1 球脊髄性筋萎縮症

○ 概要

1. 概要

通常成人男性に発症する、遺伝性下位運動ニューロン疾患である。四肢の筋力低下および筋萎縮、球麻痺を主症状とし、女性化乳房など軽度のアンドロゲン不全症や耐糖能異常、脂質異常症などを合併する。筋力低下の発症は通常 30～60 歳ごろで、経過は緩徐進行性である。国際名称は Spinal and Bulbar Muscular Atrophy (SBMA)であるが、Kennedy disease とも呼ばれる。

2. 原因

X 染色体長腕近位部に位置する、アンドロゲン受容体遺伝子第 1 エクソン内にある CAG の繰り返しが、38 以上に異常延長していることが本症の原因である（正常では 36 以下）。CAG の繰り返し数と発症年齢との間に逆相関がみられる。男性ホルモンが神経障害の発症・進展に深く関与していると考えられている。

3. 症状

神経症候としては、下位運動ニューロンである顔面、舌、及び四肢近位部優位の筋萎縮及び筋力低下と筋収縮時の著明な筋線維束性収縮が主症状である。四肢腱反射は全般に低下し、上位運動ニューロン徴候はみられない。手指の振戦や筋痙攣が筋力低下の発症に先行することがある。喉頭痙攣による短時間の呼吸困難を自覚することもある。深部感覚優位の軽微な感覚障害が特に下肢遠位部でみられることもある。進行すると嚥下障害、呼吸機能低下などが見られ、呼吸器感染を繰り返すようになる。睾丸萎縮、女性化乳房、女性様皮膚変化などの軽度のアンドロゲン不全症候がみられる。血液検査では、CK が高値を示すことが多く、耐糖能異常、脂質異常症、軽度の肝機能異常、Brugada 症候群を合併することがある。

4. 治療法

根治治療は確立していない。症状の進行に応じた運動療法とともに、誤嚥予防などの生活指導を行い、耐糖能異常、脂質異常症などの合併症に対して治療を行う。男性ホルモン抑制療法について臨床試験が進められている。

5. 予後

本症の神経症候は緩徐進行性で、徐々に筋力が低下し、発症 10 年程度で嚥下障害が顕著となり、発症 15 年程度で車イス生活を余儀なくされることが多い。通常、誤嚥性肺炎などの呼吸器感染症が直接死因となることが多い。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数（平成 24 年度医療受給者証保持者数）

960 人

2. 発病の機構

不明（遺伝子異常が示唆されている）

3. 効果的な治療方法

未確立（根治治療は確立していない）

4. 長期の療養

必要（緩徐進行性である）

5. 診断基準

あり

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

「神経変性疾患領域における基盤的調査研究班」

研究代表者　鳥取大学脳神経内科　教授　中島健二

＜診断基準＞

A. 神経所見；以下の神経所見(ア)(イ)(ウ)(エ)のうち2つ以上を示す。

(ア)球症状

(イ)下位運動ニューロン徴候

(ウ)手指振戦

(エ)四肢腱反射低下

B. 臨床所見、検査所見

1. 成人発症で緩徐に進行性である。

2. 発症者は男性であり、家族歴を有する。

3. アンドロゲン不全症候（女性化乳房、睾丸萎縮、女性様皮膚変化など）

4. 針筋電図で高振幅電位などの神経原性変化を認める。

C. 鑑別診断が出来ている。

D. 遺伝子診断

アンドロゲン受容体遺伝子におけるCAGリピートの異常伸長

＜診断の判定＞

上記のA. B. C.　をすべてみたすもの、またはA. とD. の両方をみたすものを球脊髄性筋萎縮症と診断する。

＜重症度分類＞

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

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

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

日本脳卒中学会版

食事・栄養（N）

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

呼吸（R）

0. 症候なし。
1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。

3. **呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。**
4. **喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。**
5. **気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。**

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

2 筋萎縮性側索硬化症

○ 概要

1. 概要

主に中年以降に発症し、一次運動ニューロン(上位運動ニューロン)と二次運動ニューロン(下位運動ニューロン)が選択的にかつ進行性に変性・消失していく原因不明の疾患である。病勢の進展は比較的速く、人工呼吸器を用いなければ通常は2～5年で死亡することが多い。

2.原因

筋萎縮性側索硬化症(ALS)のうち約 5%は家族歴を伴い、家族性筋萎縮性側索硬化症（家族性 ALS）とよばれる。家族性 ALS の約2割では、フリーラジカルを処理する酵素の遺伝子の変異が報告されている（ALS1）。その他にも原因遺伝子などに異常が次々に報告されている。孤発性 ALS の病態としてはフリーラジカルの関与やグルタミン酸毒性により神経障害をきたすという仮説が有力である。また孤発性 ALS の多数症例を用いてゲノムワイドに疾患感受性遺伝子を探索する研究も進行中である。

3. 症状

ALS は発症様式により、(1)上肢の筋萎縮と筋力低下が主体で、下肢は痙縮を示す上肢型(普通型)、(2)言語障害、嚥下障害 など球症状が主体となる球型(進行性球麻痺)、(3)下肢から発症し、下肢の腱反射低下・消失が早期からみられ、二次運動ニューロンの障害が前面に出る下肢型(偽多発神経炎型)の3型に分けられることがある。これ以外にも呼吸筋麻痺が初期から前景となる例や、体幹筋障害が主体となる例、認知症を伴う例などもあり多様性がみられる。

4. 治療法

欧米における治験で、グルタミン酸拮抗剤リルゾール(商品名 リルテック)が生存期間を僅かであるが有意に延長させることが明らかにされ、1999 年より本邦でも認可された。リルゾールのほかにも、近年、病勢の進行を遅らせる目的で数種類の薬剤が開発され、治験進行中ないし、治験計画中である。筋力低下や痙縮に伴って様々な二次的症状が出現する。不安や抑うつには安定剤や抗うつ薬を用い、痙縮が著しい場合は、抗痙縮剤を用いる。筋力低下に伴う痛みに対しては鎮痛剤や湿布薬を使用し、関節拘縮の予防には定期的なリハビリが必要である。呼吸障害に対しては、非侵襲的な呼吸補助と気管切開による侵襲的な呼吸補助がある。嚥下障害の進行した場合、胃瘻形成術、経鼻経管栄養、経静脈栄養などを考慮する必要がある。また進行に伴いコミュニケーション手段を考慮することが重要であり、症状に応じた手段を評価し、早めに新たなコミュニケーション手段の習得を行うことが大切である。体や目の動きが一部でも残存していれば、適切なコンピューター・マルチメディア、意思伝達装置及び入力スイッチの選択により、コミュニケーションが可能となることが多い。脳波を使う方法も報告されている。いずれにせよ症状が進行する前に予め、どのような治療法を選択するかの話し合いを早めに、十分に時間をかけて行うことが大切である。

5. 予後

症状の進行は比較的急速で、発症から死亡までの平均期間は約 3.5 年といわれているが正確な調査はなく、個人差が非常に大きい。進行は球麻痺型が最も速いとされ、発症から3か月以内に死亡する例もある。

一方では、進行が遅く、呼吸補助無しで 10 数年の経過を取る例もあり、症例ごとに細やかな対応が必要となる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数（平成 24 年度医療受給者証保持者数）
   9,096 人
2. 発病の機構
   不明（遺伝子異常等との関連が考えられている）
3. 効果的な治療方法
   未確立（根治的治療法はない）
4. 長期の療養
   必要（進行性の経過をとる）
5. 診断基準
   あり
6. 重症度分類
   研究班による ALS 重症度分類を用いて、2 以上を対象とする。

○ 情報提供元

「神経変性疾患領域における基盤的調査研究班」
研究代表者　鳥取大学脳神経内科　教授　中島健二

＜診断基準＞

1 主要項目

（1）以下の①－④の全てを満たすものを、筋萎縮性側索硬化症と診断する。

① 成人発症である。

② 経過は進行性である。

③ 神経所見・検査所見で、下記の1か2のいずれかを満たす。

身体を、a.脳神経領域、b.頸部・上肢領域、c.体幹領域（胸髄領域）、d.腰部・下肢領域の4領域に分ける（領域の分け方は、2 参考事項を参照）。

下位運動ニューロン徴候は、(2)針筋電図所見（①または②）でも代用できる。

1. 1つ以上の領域に上位運動ニューロン徴候をみとめ、かつ2つ以上の領域に下位運動ニューロン症候がある。

2. SOD1遺伝子変異など既知の家族性筋萎縮性側索硬化症に関与する遺伝子異常があり、身体の1領域以上に上位及び下位運動ニューロン徴候がある。

④ 鑑別診断で挙げられた疾患のいずれでもない。

（2）針筋電図所見

① 進行性脱神経所見：線維性収縮電位、陽性鋭波など。

② 慢性脱神経所見：長持続時間、多相性電位、高振幅の大運動単位電位など。

（3）鑑別診断

① 脳幹・脊髄疾患：腫瘍、多発性硬化症、頸椎症、後縦靭帯骨化症など。

② 末梢神経疾患：多巣性運動ニューロパチー、遺伝性ニューロパチーなど。

③ 筋疾患：筋ジストロフィー、多発筋炎など。

④ 下位運動ニューロン障害のみを示す変性疾患：脊髄性進行性筋萎縮症など。

⑤ 上位運動ニューロン障害のみを示す変性疾患：原発性側索硬化症など。

2 参考事項

（1）SOD1遺伝子異常例以外にも遺伝性を示す例がある。

（2）まれに初期から認知症を伴うことがある。

（3）感覚障害、膀胱直腸障害、小脳症状を欠く。 ただし一部の例でこれらが認められることがある。

（4）下肢から発症する場合は早期から下肢の腱反射が低下、消失することがある。

（5）身体の領域の分け方と上位及び下位運動ニューロン徴候は以下のようである。

	a. 脳神経領域	b. 頸部・上肢領域	c. 体幹領域 （胸随領域）	d. 腰部・下肢領域
上位運動ニューロン徴候	下顎反射亢進 口尖らし反射亢進 偽性球麻痺 強制泣き・笑い	上肢腱反射亢進 ホフマン反射亢進 上肢痙縮 萎縮筋の腱反射残存	腹壁皮膚反射消失 体幹部腱反射亢進	下肢腱反射亢進 下肢痙縮 バビンスキー徴候 萎縮筋の腱反射残存
下位運動ニューロン徴候	顎，顔面 舌，　咽・喉頭	頸部，　上肢帯， 上腕	胸腹部，背部	腰帯，大腿， 下腿，　足

＜重症度分類＞

2以上を対象とする。

1. 家事・就労はおおむね可能。
2. 家事・就労は困難だが、日常生活(身の回りのこと)はおおむね自立。
3. 自力で食事、排泄、移動のいずれか一つ以上ができず、日常生活に介助を要する。
4. 呼吸困難・痰の喀出困難、あるいは嚥下障害がある。
5. 気管切開、非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)、人工呼吸器使用。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

3 脊髄性筋萎縮症

○ 概要

1. 概要

脊髄性筋萎縮症(SMA：spinal muscular atrophy)は、脊髄の前角細胞の変性による筋萎縮と進行性筋力低下を特徴とする下位運動ニューロン病である。上位運動ニューロン徴候は伴わない。体幹、四肢の近位部優位の筋力低下、筋萎縮を示す。発症年齢、臨床経過に基づき、Ⅰ型、Ⅱ型、Ⅲ型、Ⅳ型に分類される。Ⅰ、Ⅱ型の 95%に SMN 遺伝子欠失が認められ、Ⅲ型の約半数、Ⅳ型の１－２割において SMN 遺伝子変異を認める。

2. 原因

原因遺伝子は、1995 年、SMN 遺伝子として同定された。Ⅰ、Ⅱ型の SMA においては、SMN 遺伝子の欠失の割合は9割を超えることが明らかになっており、遺伝子診断も可能である。また, SMN 遺伝子の近傍には、NAIP 遺伝子、SERF1 遺伝子などが存在し、それらは SMA の臨床症状を修飾するといわれている。Ⅲ、Ⅳ型においては、SMN 遺伝子変異が同定されない例も多く、他の原因も考えられている。

3. 症状

Ⅰ型：重症型、急性乳児型、ウェルドニッヒ・ホフマン(Werdnig-Hoffmann)病

発症は出生直後から生後6ヶ月まで。フロッピーインファントの状態を呈する。肋間筋に対して横隔膜の筋力が維持されているため吸気時に腹部が膨らみ胸部が陥凹する奇異呼吸を示す。定頸の獲得がなく、支えなしに座ることができず、哺乳困難、嚥下困難、誤嚥、呼吸不全を伴う。舌の線維束性収縮がみられる。深部腱反射は消失、上肢の末梢神経の障害によって、手の尺側偏位と手首が柔らかく屈曲する形の wrist drop が認められる。人工呼吸管理を行わない場合、死亡年齢は平均6～9カ月である。

Ⅱ型：中間型、慢性乳児型、デュボビッツ(Dubowitz)病

発症は1歳6ヶ月まで。支えなしの起立、歩行ができず、座位保持が可能である。舌の線維束性収縮、手指の振戦がみられる。腱反射の減弱または消失。次第に側彎が著明になる。Ⅱ型のうち、より重症な症例は呼吸器感染に伴って、呼吸不全を示すことがある。

Ⅲ型：軽症型、慢性型、クーゲルベルグ．ウェランダー(Kugelberg-Welander)病

発症は1歳6ヶ月以降。自立歩行を獲得するが、次第に転びやすい、歩けない、立てないという症状がでてくる。後に、上肢の挙上も困難になる。歩行不可能になった時期が思春期前の場合には、Ⅱ型と同様に側弯などの脊柱変形が顕著となりやすい。

Ⅳ型：成人期以降の発症の SMA をⅣ型とする。

小児期発症のⅠ、Ⅱ、Ⅲ型と同様の SMN 遺伝子変異による SMA もある。一方、孤発性で成人から老年にかけて発症し、緩徐進行性で、上肢遠位に始まる筋萎縮、筋力低下、筋線維束性収縮、腱反射低下を示す場合もある。これらの症状は徐々に全身に拡がり、運動機能が低下する。また、四肢の近位筋、特に肩甲帯の筋萎縮で初発する場合もある。

SMA においては、それぞれの型の中でも臨床的重症度は多様である。

4. 治療法

根治治療はいまだ確立していない。Ⅰ型、Ⅱ型では、授乳や嚥下が困難なため経管栄養が必要な場合がある。また、呼吸器感染、無気肺を繰り返す場合は、これが予後を大きく左右する。Ⅰ型のほぼ全例で、救命のためには気管内挿管、後に気管切開と人工呼吸管理が必要となる。Ⅰ型、Ⅱ型において、非侵襲的陽圧換気療法(=鼻マスク陽圧換気療法:NIPPV)は有効と考えられるが、小児への使用には多くの困難を伴う。また、全ての型において、筋力にあわせた運動訓練、理学療法を行う。Ⅲ型、Ⅳ型では歩行可能な状態の長期の維持や関節拘縮の予防のために、理学療法や装具の使用などの検討が必要である。小児においても上肢の筋力が弱いため、手動より電動車椅子の使用によって活動の幅が広くなる。Ⅰ型やⅡ型では胃食道逆流の治療が必要な場合もある。脊柱変形に対しては脊柱固定術が行われる場合もある。

5. 予後

Ⅰ型は1歳までに呼吸筋の筋力低下による呼吸不全の症状をきたす。人工呼吸器の管理を行わない状態では、ほとんどの場合2歳までに死亡する。Ⅱ型は呼吸器感染、無気肺を繰り返す例もあり、その際の呼吸不全が予後を左右する。Ⅲ型、Ⅳ型は生命的な予後は良好である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成 24 年度医療受給者証保持者数)

712 人

2. 発病の機構

不明(遺伝子変異の機序が示唆される)

3. 効果的な治療方法

未確立(根治治療なし)

4. 長期の療養

必要(進行性である)

5. 診断基準

あり

6. 重症度分類

生活における重症度分類で2以上、もしくは、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

「神経変性疾患領域における基盤的調査研究班」

研究代表者 鳥取大学脳神経内科 教授 中島健二

＜診断基準＞

厚生労働省特定疾患調査研究班(神経変性疾患調査研究班)による診断基準

A.　臨床所見

（1）脊髄前角細胞の喪失と変性による下位運動ニューロン症候を認める。

筋力低下（対称性、近位筋＞遠位筋、下肢＞上肢、躯幹および四肢）

筋萎縮

舌、手指の筋線維束性収縮

腱反射減弱から消失

（2）上位運動ニューロン症候は認めない。

（3）経過は進行性である。

B. 臨床検査所見

血清 creatine kinase (CK)値が正常上限の 10 倍以下である。

筋電図で高振幅電位や多相性電位などの神経原性所見を認める。

運動神経伝導速度が正常下限の 70%以上である。

C.　以下を含み、鑑別診断が出来ている。

（1）筋萎縮性側索硬化症

（2）球脊髄性筋萎縮症

（3）脳腫瘍・脊髄疾患

（4）頸椎症、椎間板ヘルニア、脳および脊髄腫瘍、脊髄空洞症など

（5）末梢神経疾患

（6）多発性神経炎（遺伝性、非遺伝性）、多巣性運動ニューロパチーなど

（7）筋疾患

筋ジストロフィー、多発筋炎など

（8）感染症に関連した下位運動ニューロン障害

ポリオ後症候群など

（9）傍腫瘍症候群

（10）先天性多発性関節拘縮症

（11）神経筋接合部疾患

＜診断の判定＞

A および B を満たし、C の鑑別診断ができているものを脊髄性筋萎縮症と診断する。

B を満たし、C のいずれでもないものを脊髄性筋萎縮症と診断する。

＜重症度分類＞

生活における重症度分類で2以上または、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。

生活における重症度分類

1. 学校生活･家事･就労はおおむね可能。
2. 学校生活･家事･就労は困難だが、日常生活(身の回りのこと)はおおむね自立。
3. 自力で食事、排泄、移動のいずれか一つ以上ができず、日常生活に介助を要する。
4. 呼吸困難・痰の喀出困難、あるいは嚥下障害がある。
5. 非経口的栄養摂取(経管栄養、胃瘻など)、人工呼吸器使用、気管切開を受けている。

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

食事・栄養（N）

0. 症候なし。
1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。

3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。
4. 補助的な非経口的栄養摂取（経管栄養、中心静脈栄養など）を必要とする。
5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

呼吸（R）

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

4 原発性側索硬化症

○ 概要

1. 概要

運動ニューロン疾患のうちで一次（上位）運動ニューロンのみが選択的、進行性に障害され、二次（下位）運動ニューロンは保たれる原因不明の疾患である。若年から中年以降にわたって幅広い年齢層に発症する。原発性側索硬化症（PLS：primary lateral sclerosis）は、一次運動ニューロン障害が前面に出た筋萎縮性側索硬化症(ALS：amyotrophic lateral sclerosis)との鑑別が困難な場合があり、前頭側頭葉変性症との関連を指摘する意見もある。しかしながら、数はすくないものの PLS の剖検例は ALS や前頭側頭葉変性症とは異なる病理像を示しており、これらとは異なる疾患と考えられる。一方、臨床的には家族歴の明らかでない遺伝性痙性対麻痺との鑑別は困難であり、この点に留意する必要がある。

運動ニューロン疾患のうち約 1.6-4.4%が PLS と診断されている。わが国で 2005 年から 2006 年にかけて全国アンケート調査を実施したところ、日本での有病率は、筋萎縮性側索硬化症症例の２%という結果であった。

2. 原因

本疾患の診断基準では家族歴がないということになっており、この基準を満たすものの原因については全く不明という現状である。なお常染色体劣性遺伝を示す家族性筋萎縮性側索硬化症の原因遺伝子(ALS2)として同定された alsin が、その後若年型 PLS、家族性痙性対麻痺の原因遺伝子であるという報告もある。

3. 症状

通常 50 才以降に下肢の痙性対麻痺で発症する例が多いが、中には上肢、まれではあるが嚥下・構音障害等の仮性球麻痺症状で初発する例も報告されている。進行性だが、一般的に筋萎縮性側索硬化症に比べて進行は緩徐とされている。

筋萎縮や線維束性収縮は通常認められず、筋電図でも二次運動ニューロン障害を示す所見はないとされるが、罹病期間が長くなると軽度の二次運動ニューロン障害を示した症例も報告されている。

頭部画像では、萎縮が確認できない症例から中心前回に限局性した萎縮、前頭葉に広範な萎縮を認めた症例も報告されている。

4. 治療法

根治的な治療はないが、痙縮に対して内服治療やリハビリテーションが行われる。

5. 予後

筋萎縮性側索硬化症に比べて進行は緩徐といわれている。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

175 人（研究班による）

2．発病の機構

不明

3．効果的な治療方法

未確立（根治的な治療はない）

4．長期の療養

必要（進行性である）

5．診断基準

あり（研究班による診断基準等あり）

6．重症度分類

研究班による ALS 重症度分類で2以上を医療費助成の対象とする。

○　情報提供元

「神経変性疾患領域における基盤的調査研究班」

研究代表者　鳥取大学脳神経内科　教授　中島健二

＜診断基準＞

「確実例」及び「ほぼ確実例」を対象とする。

A：臨床像

1. 緩徐に発症する痙性対麻痺. 通常は下肢発症だが、偽性球麻痺や上肢発症もある。
2. 成人発症. 通常は40歳代以降
3. 孤発性 （注：血族婚のある症例は孤発例であっても原発性側索硬化症には含めない）
4. 緩徐進行性の経過
5. 3年以上の経過を有する。
6. 神経症候はほぼ左右対称性で、錐体路（皮質脊髄路と皮質延髄路）の障害で生じる症候（痙縮、腱反射亢進、Babinsiki 徴候、痙性構音障害＝偽性球麻痺）のみを呈する。

B：検査所見（他疾患の除外）

1. 血清生化学（含 vitamin B12）が正常
2. 血清梅毒反応と抗 HTLV-1 抗体陰性（流行地域では抗ボレリア・ブルグドルフェリ抗体（Lyme 病）も陰性であること）
3. 髄液所見が正常
4. 針筋電図で脱神経所見がないか、少数の筋で筋線維収縮や insertional activity が時に見られる程度であること。
5. MRI で頸椎と大後頭孔領域で脊髄の圧迫性病変がみられない
6. MRI で脳脊髄の高信号病変がみられない

C：原発性側索硬化症を示唆する他の所見

1. 膀胱機能が保たれている
2. 末梢神経の複合筋活動電位が正常で、かつ中枢運動伝導時間（CMCT）が測れないか高度に延長している。
3. MRI で中心前回に限局した萎縮がみられる
4. PET で中心溝近傍でのブドウ糖消費が減少している

D：次の疾患が否定できる（鑑別すべき疾患）

筋萎縮性側索硬化症

家族性痙性対麻痺

脊髄腫瘍

HAM

多発性硬化症

連合性脊髄変性症（ビタミンB12欠乏性脊髄障害）

その他（アルコール性ミエロパチー、肝性ミエロパチー、副腎白質ジストロフィー、fronto-temporal dementia with Parkinsonism linked to chromosome 17 (FTDP17)、
Gerstmann-Straussler-Scheinker 症候群、遺伝性成人発症アレキサンダー病等）

診断：

・臨床的にほぼ確実例（probable）：

A：臨床像の 1～6 と、B：検査所見の 1～6 のすべてを満たし、Dの疾患が否定できること。

・確実例（definite）：

臨床的に「ほぼ確実例」の条件を充たし、かつ脳の病理学的検査で、中心前回にほぼ限局した変性を示すこと（Betz 巨細胞などの中心前回錐体細胞の高度脱落を呈し、下位運動ニューロンに変性を認めない）。

＜重症度分類＞
以下の重症度分類において、2以上を医療費助成の対象とする。

1. 家事･就労はおおむね可能。
2. 家事･就労は困難だが、日常生活(身の回りのこと)はおおむね自立。
3. 自力で食事、排泄、移動のいずれか一つ以上ができず、日常生活に介助を要する。
4. 呼吸困難･痰の喀出困難、あるいは嚥下障害がある。
5. 気管切開、非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)、人工呼吸器使用。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

5 進行性核上性麻痺

○ 概要

1. 概要

進行性核上性麻痺（PSP：progressive supranuclea palsy）は、中年期以降に発症し、淡蒼球、視床下核、小脳歯状核、赤核、黒質、脳幹被蓋の神経細胞が脱落し、異常リン酸化タウ蛋白が神経細胞内およびグリア細胞内に蓄積する疾患である。病理学的にはアストロサイト内の tuft of abnormal fibers(tufted astrocytes)がPSPに特異的な所見とされている。神経学的には易転倒性、核上性注視麻痺、パーキンソニズム、認知症などを特徴とする。発症の原因は不明である。男性に多く発症する。

初発症状はパーキンソン病に似るが、安静時振戦はまれで、歩行時の易転倒性、すくみ足、姿勢反射障害が目立つ。進行するにつれて、頸部の後屈と反り返った姿勢、垂直性核上性眼球運動障害（初期には眼球運動の随意的上下方向運動が遅くなり、ついには下方視ができなくなる）、構音障害や嚥下障害、想起障害と思考の緩慢を特徴とする認知症や注意力低下が出現する。徐々に歩行不能、立位保持不能となって、寝たきりになる。

2. 原因

現在は不明である。パーキンソン病のような発症の危険因子に関する研究はまだ行われていない。

3. 症状

40 歳以降、平均 60 歳代で発症する。最大の特徴は、初期からよく転ぶことである。著明な姿勢の不安定さに加え、注意力や危険に対する認知力が低下するため、何度注意を促してもその場になると転倒を繰り返す。バランスを失った時に上肢で防御するという反応が起きないため、顔面直撃による外傷を負うことが多い。周囲においてあるものに手が伸びつかもうとして、車椅子あるいはベッドから転落することがあり、長期にわたり介護上の大きな問題である。

注視麻痺は本症の特徴であるが、発症初期には認められないことが多い。下方視の障害が特徴で、発症3年程度で出現し、その後水平方向も障害される。固縮は四肢よりも頚部や体幹に強い。初期には頚部、四肢ともに全く固縮を認めず、むしろ筋トーヌスが低下していることがある。初期には姿勢がよく、頚部から下はまっすぐである場合が多い。一見無動にみえる患者が突然立ち上がったり、突発的な行動を起こすことがあるので注意が必要である。進行すると頚部が後屈する。

認知症を合併するが程度は軽く、見当識障害や記銘力障害はあっても軽い。本疾患の認知症の本質は前頭葉の障害によるもので、把握反射、視覚性探索反応、模倣行動、使用行動などの前頭葉徴候が初期から出現する。動作の開始障害（無動、無言）、終了の障害（保続）などもよくみられる。

さまざまな言語障害を合併する。嚥下障害は中期以降に出現することが多いが、早期に嚥下障害ある場合は生命予後が不良である。

4. 治療法

治療としては、初期には L－dopa が効く場合があるが、効果は長続きしない場合が多い。少量の抗コリン

薬は無動に有効な場合が多いが、量が多いと突発的な行動が増えるので注意が必要である。抗うつ薬である塩酸アミトリプチリン、コハク酸タンドスピロンが奏功する場合もある。頚部・体幹のストレッチ運動、バランス訓練などのリハビリテーションを併用する。

5. 予後

ADL 低下の進行は速く、わが国の剖検例の検討では車椅子が必要となるのに 2～3 年、臥床状態になるのに 4～5 年であった。平均罹病期間は 5～9 年という報告が多い。死因は肺炎、喀痰による窒息などが多い。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数（平成 24 年度医療受給者証保持者数から推計）

約 8,100 人

2. 発病の機構

不明

3. 効果的な治療方法

未確立（根治的治療なし）

4. 長期の療養

必要（徐々に ADL 低下）

5. 診断基準

あり（現行の特定疾患治療研究事業の診断基準を研究班にて改訂）

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

「神経変性疾患領域における基盤的調査研究班」

研究代表者　鳥取大学脳神経内科　教授　中島健二

＜診断基準＞

1 主要項目

（1） 40 歳以降で発症することが多く、また、緩徐進行性である。

（2） 主要症候

① 垂直性核上性眼球運動障害（初期には垂直性衝動性眼球運動の緩徐化であるが、進行するにつれ上下方向への注視麻痺が顕著になってくる。）

② 発症早期（概ね１－２年以内）から姿勢の不安定さや易転倒性（すくみ足、立直り反射障害、突進現象）が目立つ。

③ 無動あるいは筋強剛があり、四肢末梢よりも体幹部や頸部に目立つ。

（3） 除外項目

① レボドパが著効（パーキンソン病の除外）

② 初期から高度の自律神経障害の存在（多系統萎縮症の除外）

③ 顕著な多発ニューロパチー（末梢神経障害による運動障害や眼球運動障害の除外）

④ 肢節運動失行、皮質性感覚障害、他人の手徴候、神経症状の著しい左右差の存在（大脳皮質基底核変性症の除外）

⑤ 脳血管障害、脳炎、外傷など明らかな原因による疾患

（4） 判定

次の3条件を満たすものを進行性核上性麻痺と診断する。

① (1)を満たす。

② (2)の2項目以上がある。

③ (3)を満たす（他の疾患を除外できる）。

2 参考事項

進行性核上性麻痺は、核上性注視障害、姿勢反射障害による易転側性が目立つパーキンソニズム、及び認知症を主症状とする慢性進行性の神経変性疾患である。神経病理学的には、中脳と大脳基底核に萎縮、神経細胞脱落、神経原線維変化、グリア細胞内封入体が出現する。

初発症状はパーキンソン病に似るが、安静時振戦はまれで、歩行時の易転倒性、すくみ足、姿勢反射障害が目立つ。進行するにつれて、頸部の後屈と反り返った姿勢、垂直性核上性眼球運動障害（初期には眼球運動の随意的上下方向運動が遅くなり、ついには下方視ができなくなる）、構音障害や嚥下障害、想起障害と思考の緩慢を特徴とする認知症や注意力低下が出現する。徐々に歩行不能、立位保持不能となって、寝たきりになる。

その他の症候として、進行性の構音障害や嚥下障害、前頭葉性の進行性認知障害（思考の緩慢化、想起障害、意欲低下などを特徴とする）もみられる。

画像所見(CT あるいは MRI)として、進行例では、中脳被蓋部の萎縮、脳幹部の萎縮、第三脳室の拡大を認めることが多い。

抗パーキンソン病薬への反応は不良である。一時的に抗うつ薬やドロキシドパで症状が改善することがある。

非定型例として「パーキンソン病型」、「純粋無動症」、「小脳型」と呼ばれる病型がある。「パーキンソン病型」では、パーキンソン病に似て、左右差が明らかで初期にはレボドパが中等度有効である。「純粋無動症型」は言葉あるいは歩行のすくみを主徴とし、筋強剛や振戦を欠く。眼球運動障害は末期になるまで出現しないことが多い。「小脳型」は、初期に小脳性運動失調が明らかである。

＜重症度分類＞

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

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

日本脳卒中学会版

食事･栄養（N）

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

呼吸（R）

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

5.　気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

6 パーキンソン病

○ 概要

1. 概要

黒質のドパミン神経細胞の変性を主体とする進行性変成疾患である。4大症状として(1)安静時振戦、(2)筋強剛(筋固縮)、(3)無動・寡動、(4)姿勢反射障害を特徴とする。このほか(5)同時に二つの動作をする能力の低下、(6)自由にリズムを作る能力の低下を加えると、ほとんどの運動症状を説明することができる。近年では運動症状のみならず、精神症状などの非運動症状も注目されている。発症年齢は 50～65 歳に多いが、高齢になるほど発病率が増加する。40 歳以下で発症するものは若年性パーキンソン病と呼ばれる。この中には遺伝子異常が明らかにされた症例も含まれる。

2. 原因

現段階では不明であるが、いくつかの仮説が提唱されている。また、家族性パーキンソニズムの原因となる遺伝子異常が関与することや、環境因子が影響することも明らかとなっている。

3. 症状

運動症状として、初発症状は振戦が最も多く、次に動作の拙劣さが続く。中には痛みで発症する症例もあり、五十肩だと思って治療していたが良くならず、そのうち振戦が出現して診断がつくことも稀でない。しかし、姿勢反射障害やすくみ足で発症することはない。症状の左右差があることが多い。

動作は全般的に遅く拙劣となるが、椅子からの起立時やベッド上での体位変換時に目立つことが多い。表情は変化に乏しく(仮面様顔貌)、言葉は単調で低くなり、なにげない自然な動作が減少する。歩行は前傾前屈姿勢で、前後にも横方向にも歩幅が狭く、歩行速度は遅くなる。進行例では、歩行時に足が地面に張り付いて離れなくなり、いわゆるすくみ足が見られる。方向転換するときや狭い場所を通過するときに障害が目立つ。

パーキンソン病では上記の運動症状に加えて、意欲の低下、認知機能障害、幻視、幻覚、妄想などの多彩な非運動症状が認められる。 このほか睡眠障害(昼間の過眠、REM 睡眠行動異常など)、自律神経障害(便秘、頻尿、発汗異常、起立性低血圧)、嗅覚の低下、痛みやしびれ、浮腫など様々な症状を伴うことが知られるようになり、パーキンソン病は単に錐体外路疾患ではなく、パーキンソン複合病態として認識すべきとの考えが提唱されている。

4. 治療法

病勢の進行そのものを止める治療法は現在までのところ開発されていない。全ての治療は対症療法であるので、症状の程度によって適切な薬物療法や手術療法を選択する。

(1)薬物療法

現在大きく分けて8グループの治療薬が使われている。それぞれに特徴があり、必要に応じて組み合わせて服薬する。パーキンソン病治療の基本薬は L-dopa とドパミンアゴニストである。早期にはどちらも有効であるが、L-dopa による運動合併症が起こりやすい若年者は、ドパミンアゴニストで治療開始すべきである。一方高齢者(一つの目安として 70～75 歳以上)および認知症を合併している患者は、

ドパミンアゴニストによって幻覚・妄想が誘発されやすく、運動合併症の発現は若年者ほど多くないので L-dopa で治療開始して良い。症状の出現の程度、治療効果、副作用などに応じて薬剤の選択を考慮する。

（2）手術療法

手術は定位脳手術によって行われる。定位脳手術とは頭蓋骨に固定したフレームと、脳深部の目評点の位置関係を三次元化して、外から見ることのできない脳深部の目標点に正確に到達する技術である。手術療法も症状を緩和する対症療法であって、病勢の進行そのものを止める治療法ではないが、服薬とは異なり持続的に治療効果を発現させることができる。

5. 予後

パーキンソン病自体は進行性の疾患である。患者によって進行の速さはそれぞれであるが、一般的に振戦が主症状だと進行は遅く、動作緩慢が主症状だと進行が速い。適切な治療を行えば、通常発症後 10 年程度は普通の生活が可能である。それ以後は個人差があり、介助が必要になることもある。しかし生命予後は決して悪くなく、平均余命は一般より2～3年短いだけである。高齢者では、脱水、栄養障害、悪性症候群に陥りやすいので注意する。生命予後は臥床生活となってからの合併症に左右され、誤嚥性肺炎などの感染症が直接死因になることが多い。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数（平成 24 年度医療受給者証保持者数から推計）

約 108,800 人（パーキンソン病関連疾患から推計）

2. 発病の機構

不明

3. 効果的な治療方法

未確立（根治的治療なし）

4. 長期の療養

必要（進行性に増悪する）

5. 診断基準

あり（現行の特定疾患治療研究事業の診断基準を研究班にて改訂）

6. 重症度分類

Hoehn&Yahr 重症度 3 度以上かつ生活機能障害度 2 度以上を対象とする

○ 情報提供元

「神経変性疾患領域における基盤的調査研究班」

研究代表者 鳥取大学脳神経内科 教授 中島健二

＜診断基準＞

以下の診断基準を満たすものを対象とする。（疑い症例は対象としない。）

1 パーキンソニズムがある。※1

2 脳 CT 又は MRI に特異的異常がない。※2

３　パーキンソニズムを起こす薬物・毒物への曝露がない。

４　抗パーキンソン病薬にてパーキンソニズムに改善がみられる。 ※3

以上4項目を満たした場合、パーキンソン病と診断する。

なお、1，2，3 は満たすが、薬物反応を未検討の症例は、パーキンソン病疑い症例とする。

※1　パーキンソニズムの定義は、次のいずれかに該当する場合とする。

（1）典型的な左右差のある安静時振戦（4～6Hz）がある。

（2）歯車様筋固縮、動作緩慢、姿勢反射障害のうち2つ以上が存在する。

※2　脳 CT 又は MRI における特異的異常とは、多発脳梗塞、被殻萎縮、脳幹萎縮、著明な脳室拡大、著明な大脳萎縮など他の原因によるパーキンソニズムであることを明らかに示す所見の存在をいう。

※3　薬物に対する反応はできるだけドパミン受容体刺激薬又は L-dopa 製剤により判定することが望ましい。

＜重症度分類＞

Hoehn&Yahr 重症度3度以上かつ生活機能障害度2度以上を対象とする。

Hoehn&Yahr 重症度	
0 度	パーキンソニズムなし
1 度	一側性パーキンソニズム
2 度	両側性パーキンソニズム
3 度	軽～中等度パーキンソニズム。姿勢反射障害あり。日常生活に介助不要
4 度	高度障害を示すが、歩行は介助なしにどうにか可能
5 度	介助なしにはベッド又は車椅子生活

生活機能障害度	
1 度	日常生活、通院にほとんど介助を要しない
2 度	日常生活、通院に部分的介助を要する
3 度	日常生活に全面的介助を要し、独立では歩行起立不能

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

7 大脳皮質基底核変性症

○ 概要

1. 概要

大脳皮質基底核変性症（CBD：corticobasal degeneration）は、大脳皮質と皮質下神経核（特に黒質と淡蒼球）の神経細胞が脱落し、神経細胞及びグリア細胞内に異常リン酸化タウが蓄積する疾患である。典型的には、(1)中年期以降に発症し、緩徐に進行する神経変性疾患で、(2)大脳皮質徴候として肢節運動失行、観念運動失行、皮質性感覚障害、把握反応、他人の手徴候などが現れ、及び (3)錐体外路徴候として無動・筋強剛やジストニア、ミオクローヌスが出現し、(4)これらの神経症候に顕著な左右差がみられる疾患である。しかし、剖検例の集積により、左右差のない例、認知症や失語が前景にたつ例、進行性核上性麻痺の臨床症候を呈した例など非典型例が数多く報告され、CBDの臨床像は極めて多彩であることが明らかになった。

2. 原因

現在不明である。家族性発症例の報告はあるがまれである。神経細胞及びグリア細胞内に広範に異常リン酸化タウが蓄積し、タウオパチー（4 リピートタウオパチー）に含められている。

3. 症状

神経学的には左右差のある錐体外路徴候と大脳皮質の症候を主徴とする。典型例では、一側上肢の「ぎこちなさ」で発症し、非対称性の筋強剛固縮と失行が進行する。錐体外路徴候の中では筋強剛がもっとも頻度が高い。

振戦はパーキンソン病と異なり、6－8Hz、不規則で jerky であるという特徴がある。局所のミオクローヌスもしばしば振戦とともに観察される。進行すると姿勢保持障害や転倒が出現する。左右差のあるジストニアはほとんどの患者でみられ、上肢優位である。

大脳皮質の徴候として、肢節運動失行、構成失行、失語、半側空間無視、他人の手徴候、皮質性感覚障害、把握反射、認知症、行動異常などがみられる。構音障害、嚥下障害は進行すると出現するが、四肢の障害に比べ軽度である。眼球運動障害・錐体路徴候もみられる。

画像や検査所見にも左右差がみられるのが特徴で、CT/MRI は初期には正常であるが、進行とともに非対称性の大脳萎縮（前頭葉、頭頂葉）が認められる。SPECT で大脳の集積低下、脳波では症候優位側と対側優位に徐波化がみられる。

4. 治療法

根本療法はなく、全て対症療法である。治療の目標症候は無動・筋強剛、ジストニア、ミオクローヌスである。無動・筋強剛に対してレボドパが用いられ、一部の症例に有効である。効果の程度は軽度が多いが、ときには中等度有効例もある。しかし、進行抑制の効果はなく、病態の進行とともに効果を失う。ジストニアに対して抗コリン薬、筋弛緩薬が試みられるが、有効性は 10%以下である。ボツリヌス注射は、ジストニアや開眼困難などの眼瞼の症状に有効である。ミオクローヌスに対してクロナゼパムが有効であるが、眠気、ふら

つきの副作用のために長期使用が困難なことが多い。認知症に対してはドネペジルを含めて有効とする報告がないが、背景病理にアルツハイマー病が含まれている可能性もあり試みても良い。

体系的なリハビリテーションはないが、パーキンソン病および進行性核上性麻痺に準じて運動療法を行う。関節可動域(ROM)訓練、日常生活動作訓練、歩行・移動の訓練、嚥下訓練がメニューとなる。嚥下障害が顕著になると低栄養による全身衰弱、嚥下性肺炎が起こりやすいので、経皮内視鏡胃瘻造設術(PEG)を考慮する。

5. 予後

発症年齢は 40～80 歳代、平均 60 歳代である。死因は嚥下性肺炎または寝たきり状態に伴う全身衰弱が多い。予後不良で、発症から寝たきりになるまでの期間はパーキンソン病よりも短い(5～10 年)。その後の経過は全身管理の程度によって左右される。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数（平成 24 年度医療受給者証保持者数から推計）
   3,500 人
2. 発病の機構
   不明（異常リン酸化タウの蓄積が示唆されている）
3. 効果的な治療方法
   未確立（根治的治療なし）
4. 長期の療養
   必要（進行性である）
5. 診断基準
   あり
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

「神経変性疾患領域における基盤的調査研究班」
研究代表者　鳥取大学脳神経内科　教授　中島健二

＜診断基準＞

1　主要項目

（1）中年期以降に発症し緩徐に進行し、罹病期間が1年以上である。

（2）錐体外路徴候

① 非対称性の四肢の筋強剛ないし無動

② 非対称性の四肢のジストニア

③ 非対称性の四肢のミオクローヌス

（3） 大脳皮質徴候

① 口腔ないし四肢の失行

② 皮質性感覚障害

③ 他人の手徴候（単に挙上したり、頭頂部をさまようような動きは、他人の手現象としては不十分である。）

（4） 除外すべき疾患および検査所見

① パーキンソン病、レビー小体病

② 進行性核上性麻痺

③ 多系統萎縮症（特に線条体黒質変性症）

④ アルツハイマー病

⑤ 筋萎縮性側索硬化症

⑥ 意味型失語（他の認知機能や、語の流暢性のような言語機能が保たれているにもかかわらず、意味記憶としての、単語（特に名詞）、事物、顔の認知ができない。）あるいはロゴペニック型原発性進行性失語（短期記憶障害により復唱ができない。）

⑦ 局所性の器質的病変（局所症状を説明しうる限局性病変）

⑧ グラニュリン遺伝子変異ないし血漿プログラニュリン低下

⑨ TDP−43 及び FUS 遺伝子変異

（5）判定

次の4条件を満たすものを大脳皮質基底核変性症と診断する。

① （1）を満たす。

② （2）の2項目以上がある。

③ （3）の2項目以上がある。

④ （4）を満たす。（他疾患を除外できる）

2 参考所見

大脳皮質基底核変性症（CBD：corticobasal degeneration）は、特有の大脳皮質徴候と運動障害を呈するCBSを呈するが、これ以外にも認知症、失語、進行性核上性麻痺様の症候を呈することが、病理学的検討の結果からわかっている。

（1） 臨床的には、以下の所見がみられる。

① 98%以上が 50 歳以降に発病し緩徐に進行する。

② 大脳皮質徴候として、前頭・頭頂葉の徴候が見られる。最も頻度が高く特徴的な症状は認知機能障害で、この他に四肢の失行、行動異常、失語、皮質性感覚障害、他人の手徴候などが出現する。

③ 錐体外路徴候として、パーキンソニズム（無動、筋強剛、振戦、姿勢保持障害）、ジストニア、ミオクローヌス、転倒などが出現する。

④ 上記神経所見は、病初期から顕著な一側優位性がみられることが多い。

（2） 画像所見

CT、MRI、SPECT で、一側優位性の大脳半球萎縮または血流低下を認めた場合には、重要な支持的所見である。しかし、両側性あるいはび漫性の異常を認める例もあるので、診断上必須所見とはしない。

(3) 薬物等への反応

レボドパや他の抗パーキンソン病薬への反応は不良である。抗うつ薬、ドロキシドパ、経頭蓋磁気刺激などが試みられているが、効果はあっても一時的である。

(4) 病理学的所見

前頭・頭頂葉に目立つ大脳皮質萎縮が認められ、黒質の色素は減少している。顕微鏡的には皮質、皮質下、脳幹の諸核(視床、淡蒼球、線条体、視床下核、黒質、中脳被蓋など)に神経細胞減少とグリオーシスが認められる。ピック細胞と同様の腫大した神経細胞が大脳皮質および皮質下諸核に認められる。黒質細胞には神経原線維変化がみられる。ガリアス染色やタウ染色ではグリア細胞にも広範な変性が認められ、特に astrocytic plaque は本症に特徴的である。

＜重症度分類＞

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

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

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

日本脳卒中学会版

食事・栄養（N）

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

呼吸（R）

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

8　ハンチントン病

○　概要

1．　概要

常染色体優性遺伝様式をとり、舞踏病運動を主体とする不随意運動と精神症状、認知症を主症状とする慢性進行性神経変性疾患である。ハンチントン病はポリグルタミン病の一つで、病因遺伝子は第4染色体短腕 4p16．3 の HTT である。遺伝子産物は huntingtin とよばれる。浸透の高い遺伝病とされており、環境による発症率の差異は報告されていない。ポリグルタミン病の特徴としての表現促進現象が見られる。

主として成人に発症し、好発年齢は 30 歳台であるが、小児期から老齢期まで様々な年齢での発症が見られる。男女差はない。約 10%の症例は 20 歳以下で発症し、若年型ハンチントン病と称する。

優性遺伝のため多くは両親のどちらかが本症に罹患しているが、小児期発症例（特に幼児期発症例）の場合には、表現促進現象のため小児発症者の遺伝子診断が、両親のどちらかにとっての発症前診断となってしまうこともあり留意する必要がある。罹病期間は一般に 10～20 年である。

臨床像では舞踏運動を主症状とする不随意運動と精神症状とがある。舞踏運動は早期には四肢遠位部に見られることが多いが、次第に全身性となり、ジストニアなど他の不随意運動が加わる。運動の持続障害があり、転倒、手の把持持続障害の要因となる。精神症状には人格障害と易刺激性、うつなどの感情障害と認知機能低下を認める。進行期になると立位保持が不能となり、臥床状態となる。てんかん発作を合併することもある。

2．原因

ハンチントン病はポリグルタミン病の一つである。臨床症状と huntingtin の CAG リピート数との間には、関連があり、リピート数が多いほうが若年に発症し、かつ重篤である。また、世代を経るごとにリピート数は増加する傾向があり（表現促進現象）、病因遺伝子が父親由来の際に著しい。この父親由来での繰り返し数の増大の要因として、精母細胞での繰り返し数がより不安定であることが推定されている。huntingtin は様々な組織で発現されているが、現時点では huntingtin の機能は不明である。

3．症状

多くの症例で舞踏運動を中心とする不随意運動、運動の持続障害、精神症状を様々な程度で認める。臨床像は家系内でも一定ではない。発症早期には巧緻運動障害と軽微な不随意運動、遂行運動の障害、うつ状態もしくは易刺激性などを認めるのみである。やや進行すると舞踏運動などの不随意運動が明らかとなり、随意運動も障害される。不随意運動はジストニアやアテトーゼ、ミオクローヌス、振戦であることもある。さらに進行すると構音、構語障害が目立つようになり、人格の障害や認知障害が明らかとなる。最終的には日常生活全てに要介助、次いで失外套状態となる。

4．治療法

現時点では根治治療はない。舞踏運動など不随意運動及び精神症状に対して対症療法を行う。主としてドパミン受容体遮断作用を示す抗精神病薬を使用する。その他、クレアチン、CoQ10、リルゾール、胆汁酸

誘導体、多糖体などの投与が試みられているが、現在のところ有効性は確立されていない。

5. 予後

慢性進行性に増悪し、罹病期間は 10～20 年である。死因は低位栄養、感染症、窒息、外傷が多い。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数（平成 24 年度医療受給者証保持者数）

851 人

2. 発病の機構

不明（ポリグルタミン病の一つであるが、発症機構の詳細は不明である。）

3. 効果的な治療方法

未確立（現時点では根治治療はない）

4. 長期の療養

必要（慢性進行性に増悪し、罹病期間は 10～20 年であり、身体・精神症状に対して療養が必要である。）

5. 診断基準

あり

6. 重症度分類

以下のいずれかを用いる。

Barthel Indexを用いて、85 点以下を対象とする。

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」を用いて精神症状評価2以上若しくは能力障害評価2以上を対象とする。

○ 情報提供元

「神経変性疾患領域における基盤的調査研究班」

研究代表者 鳥取大学脳神経内科 教授 中島健二

＜診断基準＞

1 遺伝性

常染色体優性遺伝の家族歴

2 神経所見

（1） 舞踏運動（chorea）を中心とした不随意運動と運動持続障害。ただし若年発症例では仮面様顔貌、筋固縮，無動などのパーキンソニズム症状を呈することがある。

（2） 易怒性、無頓着、攻撃性などの性格変化・精神症状

（3） 記銘力低下、判断力低下などの知的障害（認知症）

3 臨床検査所見

脳画像検査（CT、MRI）で尾状核萎縮を伴う両側の側脳室拡大

4 遺伝子診断

DNA 解析によりハンチントン病遺伝子に CAG リピートの伸長がある。

5 鑑別診断

（1）症候性舞踏病

小舞踏病、妊娠性舞踏病、脳血管障害

（2）薬剤性舞踏病

抗精神病薬による遅発性ジスキネジア

その他の薬剤性ジスキネジア

（3）代謝性疾患

ウイルソン病、脂質症

（4）他の神経変性疾患

歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症

有棘赤血球症を伴う舞踏病

6 診断の判定

次の①～⑤のすべてを満たすもの、あるいは③及び⑥を満たすものを、ハンチントン病と診断する。

① 経過が進行性である。

② 常染色体優性遺伝の家族歴がある。

③ 神経所見で、(1)～(3)のいずれか1つ以上がみられる。

④ 臨床検査所見で、上記の所見がみられる。

⑤ 鑑別診断で、上記のいずれでもない。

⑥ 遺伝子診断で、上記の所見がみられる。

7 参考事項

（1）遺伝子検査を行う場合の注意

① 発症者については、本人又は保護者の同意を必要とする。

② 未発症者の遺伝子診断に際しては、所属機関の倫理委員会の承認を得て行う。また以下の条件を満たすことを必要とする。

(a) 被検者の年齢が 20 歳以上である。

(b) 確実にハンチントン病の家系の一員である。

(c) 本人又は保護者が、ハンチントン病の遺伝について正確で十分な知識を有する。

(d) 本人の自発的な申し出がある。

(e) 結果の告知方法はあらかじめ取り決めておき、陽性であった場合のサポート体制の見通しを明らかにしておく。

（2）歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症は、臨床事項がハンチントン病によく似る場合があるので、両者の鑑別は慎重に行わなければならない。なお両疾患の遺伝子異常は異なり、その検査法は確立している。

＜重症度分類＞

機能的評価：Barthel Index

85 点以下を対象とする。

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

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」を用いて精神症状評価2以上若しくは能力障害評価2以上を対象とする。

1．精神症状・能力障害二軸評価

（1）精神症状評価

○　精神症状の評価は、知的障害による精神症状の評価を含み、知的障害そのものによる日常生活等の障害は、「(2)能力障害評価」で判定するものとする。

1	症状がまったくないか、あるいはいくつかの軽い症状が認められるが日常の生活の中ではほとんど目立たない程度である。
2	精神症状は認められるが、安定化している。意思の伝達や現実検討も可能であり、院内や施設等の保護的環境ではリハビリ活動等に参加し、身辺も自立している。通常の対人関係は保っている。
3	精神症状、人格水準の低下、認知症などにより意思の伝達や現実検討にいくらかの欠陥がみられるが、概ね安定しつつあるか、または固定化されている。逸脱行動は認められない。または軽度から中等度の残遺症状がある。対人関係で困難を感じることがある。
4	精神症状、人格水準の低下、認知症などにより意思の伝達か判断に欠陥がある。行動は幻覚や妄想に相当影響されているが逸脱行動は認められない。あるいは中等度から重度の残遺症状（欠陥状態、無関心、無為、自閉など）、慢性の幻覚妄想などの精神症状が遷延している。または中等度のうつ状態、そう状態を含む。
5	精神症状、人格水準の低下、認知症などにより意思の伝達に粗大な欠陥（ひどい滅裂や無言症）がある。時に逸脱行動が見られることがある。または最低限の身辺の清潔維持が時に不可能であり、常に注意や見守りを必要とする。または重度のうつ状態、そう状態を含む。
6	活発な精神症状、人格水準の著しい低下、重度の認知症などにより著しい逸脱行動（自殺企図、暴力行為など）が認められ、または最低限の身辺の清潔維持が持続的に不可能であり、常時厳重な注意や見守りを要する。または重大な自傷他害行為が予測され、厳重かつ持続的な注意を要する。しばしば隔離なども必要となる。

（2）能力障害評価

○　判定に当たっては以下のことを考慮する。

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、身辺の清潔保持、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。** ○　「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。 ○　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。 ○　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。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。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できる。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。
3	**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。** ○　「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。 ○　例えば、付き添われなくても自ら外出できるものの、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が引きこもりは顕著ではない。自発的な行動に困難がある。日常生活の中での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たしやすい。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。
4	**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。** ○　「１」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。 ○　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たしやすい。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いがちである。
5	**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。** ○　「１」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。 ○　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辺の清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。

※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ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

9 神経有棘赤血球症

○ 概要

1. 概要

神経有棘赤血球症には、数疾患が含まれている。代表は有棘赤血球舞踏病とMcLeod症候群である。その他、ハンチントン病類症型 Huntington disease-like2 や PKAN:Pahtothenate kinase associated neurodegeneration (Hallervorden Spatz syndrome)などもこの群に含まれる。いずれも末梢血に有棘赤血球を認め、神経学的には舞踏運動を中心とする不随意運動を認める。わが国での疫学調査では全国で約 100 人程度の患者が見出されているが、詳細は不明である。

2. 原因

神経有棘赤血球症のうち、代表疾患である有棘赤血球舞踏病およびMcLeod症候群に関しては、病気の原因となる遺伝子が明らかにされており、診断基準も明確なものとなっている。他方、その他様々なタイプについては、疾患概念等更なる調査を要する。

3. 症状

口の周りにみられる不随意運動が多い。舞踏運動(コレア)として、自分の意志とは無関係に生ずる顔面・四肢のすばやい動きを認め、ハンチントン病よりも口のまわり、特に舌の不随意運動が目立つ傾向があり、口の周りや舌を噛んでしまい、変形してしまうことが多い。手足の不随意運動としては、上肢では顔の周りをなでるような運動が多く、歩行の際には腰を折るような運動が加わることが多く見られる。認知障害は比較的軽く、むしろある事柄にこだわりを持つというような強迫症状や固執性を示すことが多い。

4. 治療法

原因遺伝子の機能に関しては、いまだ不明な点が多く、根治療法は開発されていない。対症療法として舞踏運動に対しては抗精神病薬が使用され、てんかんに対しては抗てんかん薬を用いる。

5. 予後

進行性疾患で予後不良である。本症の自然歴には不明な点が多い。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

100 人未満(研究班による)

2. 発病の機構

不明(遺伝子の変異が示唆されている)

3. 効果的な治療方法

未確立(根本的治療法なし)

4. 長期の療養

必要(進行性である)

5. 診断基準

あり（学会関与の診断基準あり）

6. 重症度分類

以下のいずれかを用いる。

Barthel Indexを用いて、85 点以下を対象とする。

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」を用いて精神症状評価2以上若しくは能力障害評価2以上を対象とする。

○ 情報提供元

「神経変性疾患領域における基盤的調査研究班」

研究代表者 鳥取大学脳神経内科 教授 中島健二

＜診断基準＞

「有棘赤血球舞踏病」、「Mcleod 症候群」の確定診断例を対象とする。

1） 有棘赤血球舞踏病

A：臨床所見

1） 好発年齢は若年成人(平均 30 歳代)であるが、発症年齢の分布は思春期から老年期に及び、緩徐に増悪する。

2） 常染色体劣性遺伝が基本である。優性遺伝形式に見えることもある。

3） 口周囲（口、舌、顔面、頬部など）の不随意運動が目立ち、自傷行為による唇、舌の咬傷を見ることが多い。咬唇や咬舌は初期には目立たないこともある。

4） 口舌不随意運動により、構音障害、嚥下障害を来たす。

5） 体幹四肢にみられる不随意運動は舞踏運動とジストニアを主体とする。

6） てんかんがみられることがある。

7） 脱抑制、強迫症状などの神経精神症状や認知障害がしばしば認められる。

8） 軸索障害を主体とする末梢神経障害があり、下肢遠位優位の筋萎縮、脱力、腱反射低下・消失をきたす。

B：検査所見

1） 末梢血で有棘赤血球の増加をみる。

2） βリポタンパクは正常である。

3） 血清 CK 値の上昇を認めることが多い。

4） 頭部 MRI や CT で尾状核の萎縮、大脳皮質の軽度の萎縮を認める。

C：確定診断

VPS13A 遺伝子の遺伝子変異の検出による。

2）Mcleod 症候群

A：臨床所見

1） 伴性劣性遺伝様式をとる。

2） 30−40 歳代に発症することが多い。

3） 舞踏運動を主とする不随意運動を口周囲、四肢体幹に認め、他にチック、ジストニア、パーキンソニズムを見ることもある。咬唇や咬舌はほとんど認めない。

4） 軸索型末梢神経障害を大多数の症例で認め、腱反射は消失する。

5） 筋障害（四肢筋）を認める。

6） てんかんがみられることがある。

7） 統合失調症様精神病症状などの神経精神症状や認知障害をしばしば認める。

8） 心筋症や溶血性貧血、肝脾腫をしばしば認める。

B：検査所見

1） 末梢血で有棘赤血球の増加をみる。

2） βリポタンパクの欠如がない。

3） 血清 CK 値の上昇を認める。

4） 針筋電図所見では筋原性、神経原性所見の双方を認めることがある。

5）頭部 MRI や CT 像で尾状核の萎縮、大脳皮質の軽度の萎縮を認める。

6）赤血球膜表面にある Kx 蛋白質の欠損と Kell 抗原の発現が著減している。

C：確定診断

XK 遺伝子異常の検出による。

＜重症度分類＞

機能的評価：Barthel Index

85 点以下を対象とする。

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

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」を用いて精神症状評価2以上若しくは能力障害評価2以上を対象とする。

1．精神症状・能力障害二軸評価

（1）精神症状評価

○　精神症状の評価は、知的障害による精神症状の評価を含み、知的障害そのものによる日常生活等の障害は、「（2）能力障害評価」で判定するものとする。

1	症状がまったくないか、あるいはいくつかの軽い症状が認められるが日常の生活の中ではほとんど目立たない程度である。
2	精神症状は認められるが、安定化している。意思の伝達や現実検討も可能であり、院内や施設等の保護的環境ではリハビリ活動等に参加し、身辺も自立している。通常の対人関係は保っている。
3	精神症状、人格水準の低下、認知症などにより意思の伝達や現実検討にいくらかの欠陥がみられるが、概ね安定しつつあるか、または固定化されている。逸脱行動は認められない。または軽度から中等度の残遺症状がある。対人関係で困難を感じることがある。
4	精神症状、人格水準の低下、認知症などにより意思の伝達か判断に欠陥がある。行動は幻覚や妄想に相当影響されているが逸脱行動は認められない。あるいは中等度から重度の残遺症状（欠陥状態、無関心、無為、自閉など）、慢性の幻覚妄想などの精神症状が遷延している。または中等度のうつ状態、そう状態を含む。
5	精神症状、人格水準の低下、認知症などにより意思の伝達に粗大な欠陥（ひどい滅裂や無言症）がある。時に逸脱行動が見られることがある。または最低限の身辺の清潔維持が時に不可能であり、常に注意や見守りを必要とする。または重度のうつ状態、そう状態を含む。
6	活発な精神症状、人格水準の著しい低下、重度の認知症などにより著しい逸脱行動（自殺企図、暴力行為など）が認められ、または最低限の身辺の清潔維持が持続的に不可能であり、常時厳重な注意や見守りを要する。または重大な自傷他害行為が予測され、厳重かつ持続的な注意を要する。しばしば隔離なども必要となる。

（2）能力障害評価

○　判定に当たっては以下のことを考慮する。

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、身辺の清潔保持、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。** ○　「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。 ○　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。 ○　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。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。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できる。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。
3	**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。** ○　「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。 ○　例えば、付き添われなくても自ら外出できるものの、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が引きこもりは顕著ではない。自発的な行動に困難がある。日常生活の中での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たしやすい。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。
4	**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。** ○　「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。 ○　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たしやすい。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いがちである。
5	**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。** ○　「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。 ○　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辺の清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。

※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ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

10 シャルコー・マリー・トゥース病

○ 概要

1. 概要

シャルコー・マリー・トゥース病（CMT；Charcot-Marie-Tooth disease）は、臨床症状、電気生理学的検査所見、神経病理所見に基づいて、脱髄型、軸索型、中間型に大別され、さらにいくつかのサブタイプに分けられる。脱髄型 CMT では、一般的に神経伝導速度は 38m/s 以下、活動電位はほぼ正常または軽度低下を示し、腓腹神経所見では節性脱髄、onion bulb の形成を認める。軸索型 CMT では、神経伝導速度は正常または軽度低下を示すが活動電位は明らかに低下し、腓腹神経所見では有髄線維の著明な減少を示す。いずれとも分けられない場合は中間型 CMT としている。原因遺伝子が次々と明らかになり、その病態の解明が進んでいる。

2. 原因

これまでに 40 種類の CMT 原因遺伝子が特定されている。同一の遺伝子であっても、異なる臨床型を示す場合がある。わが国では CMT の遺伝子診断に関し、DNA chip を用いたハイスループットな診断法が確立され、大きな進展が見られている。遺伝子異常を示す CMT の割合はそれほど高くなく、今後、我が国に多い遺伝子異常の検討が必要である。

3. 症状

CMT は、一般的に四肢、特に下肢遠位部の筋力低下と感覚障害を示す疾患であるが、近年の原因遺伝子の解明にともない中枢神経系の障害も含む多様な臨床症状が明らかとなってきている。まれに、四肢近位部優位の筋力低下・筋萎縮を示す例もある。自律神経障害が前面に出るタイプもある。

4. 治療法

CMT の治療には、理学療法、手術療法、薬物治療がある。治療薬の開発に関しては、（1）神経栄養因子、（2）プロゲステロン阻害薬および刺激薬、（3）クルクミンなどの研究が進められている。ロボットスーツ「HAL®」を含むロボット工学の応用も進行中である。

5. 予後

CMT 全体に共通する一般的な合併症としては、腰痛、便秘、足関節拘縮などが多く見られる。遺伝子異常のタイプによって、声帯麻痺、自律神経障害（排尿障害、空咳、瞳孔異常）、視力障害、錐体路障害、糖尿病、脂質代謝異常症などの合併が見られる。重症例では、呼吸不全を来たし、人工呼吸器を必要とする場合もある。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

6,250 人（研究班による）

2．発病の機構

不明（遺伝子異常の関与が指摘されるが発病に至る機序は不明）

3．効果的な治療方法

未確立（根本的治療法なし）

4．長期の療養

必要（重症例では、人工呼吸器を要する）

5．診断基準

あり（研究班による診断基準）

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

「シャルコー・マリー・トゥース病の診療向上に関するエビデンスを構築する研究班」

研究代表者　中川正法

「神経変性疾患領域における基盤的調査研究班」

研究代表者　中島健二

＜診断基準＞

確定例、疑い例を対象とする。

①以下の臨床症状（のうち２項目）を満たす。

（ア）筋力低下・筋萎縮

下肢優位の四肢遠位部の障害（凹足、扁平足、逆シャンペンボトル様の筋萎縮、手内筋萎縮、足趾骨間筋萎縮など）が典型的だが、まれに四肢近位部が優位に障害される場合もある。症状は基本的に左右対称性である。

（イ）感覚障害

下肢優位の手袋・靴下型の障害が典型的であるが、感覚障害が目立たない場合もある。

症状は基本的に左右対称性である。

（ウ）家族歴がある。

（エ）他の疾病によらない自律神経障害、声帯麻痺、視力障害、錐体路障害、錐体外路障害などの合併を認める場合もある。

②神経伝導検査の異常（のうち２項目）を満たす。

（ア）正中神経の運動神経伝導速度が 38m/s 以下

（イ）正中神経の運動神経複合活動電位の明かな低下

（ウ）他の末梢神経の神経伝導検査で軸索障害または脱髄性障害を認める。

なお、脱髄が高度な場合、全被検神経で活動電位が導出できない場合もある。

③シャルコー・マリー・トゥース病に特有の遺伝子異常がある。

（参考：現在判明している主な遺伝子異常は下記の異常）

peripheral myelin protein 22 (PMP22), myelin protein zero (MPZ), gap junction protein beta 1 (GJB1), early growth response 2 (EGR2), ARHGEF10, periaxin (PRX), lipopolysaccharide-induced TNF-α factor (LITAF), neurofilament light chain polypeptide (NEFL), ganglioside-induced differentiation-associated protein 1 (GDAP1), myotubularin-related protein 2 (MTMR2), SH3 domain and tetratricopeptide repeats 2 (SH3TC2), SET-binding factor 2 (SBF2), N-myc downstream regulated 1 (NDRG1), mitofusin 2 (MFN2), Ras-related GTPase 7 (RAB7), glycyl-tRNA synthetase (GARS), heat shock protein 1 (HSPB1), HSPB8, lamin A/C (LMNA), dynamin 2 (DNM2), tyrosyl-ARS (YARS), alanyl-ARS (AARS), lysyl-ARS (KARS), aprataxin (APTX), senataxin (SETX), tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1 (TDP1), desert hedgehog (DHH), gigaxonin 1 (GAN1), K-Cl cotransporter family 3 (KCC3) など。

①、②を満たすものを疑い例とする。

疑い例のうち③を満たすものを確定例とする。

＜重症度分類＞

機能的評価：Barthel Index

85 点以下を対象とする。

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

11　重症筋無力症

○　概要

1.　概要

重症筋無力症（MG）は神経筋接合部のシナプス後膜上の分子に対する臓器特異的自己免疫疾患で、筋力低下を主症状とする。その標的分子の大部分受容体であるが、筋特異的受容体型チロシンキナーゼ（MuSK）や LDL 受容体関連蛋白 4（Lrp4）を標的とする自己抗体も明らかになってきている。臨床症状は骨格筋の筋力低下で、運動の反復により筋力が低下する(易疲労性)、夕方に症状が憎悪する(日内変動)を特徴とする。主な症状は眼瞼下垂、複視などの眼症状、四肢・頸筋の筋力低下、構音障害、嚥下障害、重症例では呼吸障害である。

2. 原因

神経筋接合部のシナプス後膜に存在する分子、特にニコチン性アセチルコリン受容体に対して患者体内で自己抗体が作られ、この抗体により神経筋伝達の安全域が低下することにより、筋力低下、易疲労性があらわれる。本症患者の 85%に血清中の抗アセチルコリン受容体抗体が陽性となるが、抗アセチルコリン受容体抗体価と重症度は患者間で必ずしも相関しない。同一患者内では、抗体価と臨床症状に一定の相関が見られる。軽症例や眼筋型では抗アセチルコリン受容体抗体が陰性のこともある。本疾患と胸腺異常（過形成、胸腺腫）との関連性については、まだ十分には解明されていない。

3. 症状

眼症状として眼瞼下垂や、眼球運動障害による複視がみられる。四肢の筋力低下は近位筋に強く、整髪時あるいは歯磨きにおける腕のだるさ、あるいは階段を昇る時の下肢のだるさを認める。四肢筋の筋力低下よりも、嚥下障害や構音障害が目立つこともある。これらは軟口蓋、咽喉頭筋、舌筋の障害による。多様な症状が認められるが、一般的に眼症状（眼瞼下垂、複視）が初発症状となることが多い。重症例では呼吸筋麻痺により、低換気状態となる。

4. 治療法

(1) 胸腺腫合併例は、原則、拡大胸腺摘除術を施行する。一方、胸腺腫や癌以外の胸腺組織（過形成胸腺、退縮胸腺）の場合は、胸腺摘除術は治療の第一選択にはならない。特にMuSK抗体陽性MGや高齢者では推奨されていない。胸腺摘除術は術式に関わらず、その適応を十分考慮し、患者への説明と同意の下に行われる治療である。

(2) 眼筋（外眼筋、外輪筋、眼瞼挙筋）に筋力低下・易疲労性が限局する眼筋型はコリンエステラーゼ阻害薬で経過を見る場合もあるが、非有効例にはステロイド療法が選択される。早期にステロイド薬を投与して治療することにより、全身型への進展を阻止できるとする意見があるが、全身型への移行を阻止する目的のみで、症状の程度に関係なくステロイドを使用することは推奨されていない。

(3) 症状が眼筋のみでなく四肢筋、体幹筋など全身の骨格筋に及ぶ全身型はステロイド療法や、免疫抑制薬の併用がなされる。ステロイド薬は初期に大量に使うことが一般的であるが、むやみに大量・長期間使うことは副作用発生の面から好ましくなく、患者の症状を見ながら減薬し、必要があれば増量するようにする。投与方法は、治療施設・医師の判断で隔日投与もしくは連日投与が選択される。免疫抑制

薬はステロイド薬に併用することで早期に寛解導入が可能となり、ステロイド投与量の減少、ステロイドの副作用軽減が期待できる。高齢者では、その身体的特徴を考慮しつつ、ステロイド薬や免疫抑制薬の投与方法を選択する。

(4) 難治例や急性増悪時には、血液浄化療法や免疫グロブリン大量療法、ステロイド・パルス療法が併用される。これらの治療方法は、病期を短縮する目的で病初期から使うことも行われている。

5. 予後

全身型の患者では、ADL、QOL の観点から十分な改善が得られず、社会生活に困難をきたすことも少なくない。眼症状のみの患者でも、日常生活に支障を来すことがある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数（平成 24 年度医療受給者証保持者数）

19,670 人

2. 発病の機構

不明（自己免疫性の機序が示唆される）

3. 効果的な治療方法

未確立（薬物療法・手術療法が行われるが、根治は得られず、難治となる例も少なくない。）

4. 長期の療養

必要（慢性の経過をとる）

5. 診断基準

あり（現行の特定疾患治療研究事業の診断基準を研究班にて改訂）

6. 重症度分類

MGFA clinical classification を用いて Class Ⅰ以上を対象とする。

○ 情報提供元

神経・筋疾患調査研究班(免疫性神経疾患)「免疫性神経疾患に関する調査研究班」

研究代表者 近畿大学医学部神経内科 教授 楠進

＜診断基準＞
確実例を対象とする。

1　自覚症状
(a) 眼瞼下垂　(b) 複視　(c) 四肢筋力低下　(d) 嚥下困難　(e) 言語障害
(f) 呼吸困難　(g) 易疲労性　(h) 症状の日内変動

2　理学所見
(a) 眼瞼下垂　(b) 眼球運動障害　(c) 顔面筋筋力低下　(d) 頸筋筋力低下
(e) 四肢・体幹筋力低下　(f) 嚥下障害　(g) 構音障害　(h) 呼吸困難
(i) 反復運動による症状増悪（易疲労性）、休息で一時的に回復
(j) 症状の日内変動（朝が夕方より軽い）

3　検査所見
(a) エドロホニウム（テンシロン）試験陽性（症状軽快）
(b) Harvey-Masland試験陽性（waning現象）
(c) 血中抗アセチルコリンレセプター抗体陽性

4　鑑別診断
眼筋麻痺、四肢筋力低下、嚥下・呼吸障害をきたす疾患は全て鑑別の対象になる。
Eaton-Lambert 症候群、筋ジストロフィー（Becker型、肢帯型、顔面・肩甲・上腕型）、多発性筋炎、周期性四肢麻痺、甲状腺機能亢進症、ミトコンドリアミオパチー、進行性外眼筋麻痺、ギラン・バレー症候群、多発性神経炎、動眼神経麻痺、Tolosa-Hunt 症候群、脳幹部腫瘍・血管障害、脳幹脳炎，単純ヘルペス・その他のウイルス性脳炎、脳底部髄膜炎、側頭動脈炎、ウェルニッケ脳症、リー脳症、糖尿病性外眼筋麻痺、血管炎、神経ベーチェット病、サルコイドーシス、多発性硬化症、急性播種性脳脊髄炎、フィッシャー症候群、先天性筋無力症候群、先天性ミオパチー、ミオトニー、眼瞼痙攣、開眼失行

5　診断の判定
確実例：　1 自覚症状の1つ以上、2 理学所見(a)～(h)の1つ以上と(i)、(j)、3 検査所見(a)、(b)、(c)の1つ以上が陽性の場合
疑い例：　1 自覚症状の1つ以上、2 理学所見(a)～(h)の1つ以上と(i)、(j)、3 検査所見(a)、(b)、(c)が陰性の場合

＜重症度分類＞

Class Ⅰ以上を対象とする。

＜MGFA clinical classification＞

Class Ⅰ　眼筋型、眼輪筋の筋力低下も含む
　　他の全ての筋力は正常

Class Ⅱ　眼以外の筋の軽度の筋力低下
　　眼の症状の程度は問わない
　Ⅱa　四肢・体軸＞口腔・咽頭・呼吸筋の筋力低下
　Ⅱb　四肢・体軸≦口腔・咽頭・呼吸筋の筋力低下

Class Ⅲ　眼以外の筋の中等度の筋力低下
　　眼の症状の程度は問わない
　Ⅲa　四肢・体軸＞口腔・咽頭・呼吸筋の筋力低下
　Ⅲb　四肢・体軸≦口腔・咽頭・呼吸筋の筋力低下

Class Ⅳ　眼以外の筋の高度の筋力低下
　　眼の症状の程度は問わない
　Ⅳa　四肢・体軸＞口腔・咽頭・呼吸筋の筋力低下
　Ⅳb　四肢・体軸≦口腔・咽頭・呼吸筋の筋力低下

Class Ⅴ　気管挿管されている者、人工呼吸器装着の有無は問わない。
　　眼の症状の程度は問わない
　　（通常の術後管理として、挿管されている場合は、この分類に入れない。気管挿管はなく、経管栄養チューブを挿入している場合は、class Ⅳbに分類する。）

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

12　先天性筋無力症候群

○　概要

1．概要

神経筋接合部分子の先天的な欠損及び機能異常により、筋力低下や易疲労性を来す疾患である。アセチルコリン受容体が欠損をする「終板アセチルコリン受容体欠損症」、アセチルコリン受容体のイオンチャンネルの開口時間が異常延長する「スローチャンネル症候群」、異常短縮する「ファーストチャンネル症候群」、骨格筋ナトリウムチャンネルの開口不全を起こす「ナトリウムチャンネル筋無力症」、アセチルコリン分解酵素が欠損をする「終板アセチルコリンエステラーゼ欠損症」、神経終末のアセチルコリン再合成酵素が欠損をする「発作性無呼吸を伴う先天性筋無力症」に分類される。

2．原因

神経筋接合部で機能をする多数の分子のうちのひとつの分子をコードする遺伝子の配列が正常者と異なることによって、十分な量の分子を作ることができない、あるいはその分子が本来持つ機能を果たせなくなることが原因である。原因となる欠損分子には、19 種類(*CHRNA1, CHRNB1, CHRND, CHRNE, COLQ, AGRN, LRP4, MUSK, LABM2, RAPSN, DOK7, CHAT, SCN4A, GFPT1, DPAGT1, ALG2, ALG14, PLEC, PREPL*)が知られている。スローチャンネル症候群のみが常染色体優性遺伝形式で、他は常染色体劣性遺伝である。

3．症状

多くの例において、出生直後に泣く力が弱かったり、母乳を吸う力が弱かったりという軽度の筋力低下から、呼吸困難のために人工呼吸器が必要になるという重度の筋力低下まで認められる。出生直後のこれらの症状が一旦軽快し、幼少児期に再度、持続的な筋力低下や、運動するにつれて筋力が弱くなる筋無力症状が出る。筋無力症状による筋力低下の日内変動（午前中は筋力が強いが午後になると筋力がなくなる）が明らかではなく、むしろ日ごとに筋力が異なる日差変動が認められることも多い。

眼球運動障害は有ることも無いこともある。出生直後の一時的な筋力低下を含めて2歳以下に何らかの筋無力症状を発症することが多いが、スローチャンネル症候群においては成人発症のことも多い。また、口蓋の位置が高かったり、両耳の付け根が高かったりという顔面小奇形や、四肢の筋萎縮を認めることも多い。

4．治療法

病態に応じて有効な薬剤が存在するものがある。終板アセチルコリン受容体欠損症やファーストチャンネル症候群に対して抗コリンエステラーゼ剤や 3,4-ジアミノピリジンを使用、終板アセチルコリンエステラーゼ欠損症と Dok7 筋無力症に対してエフェドリン使用する。また、スローチャンネル症候群に対してキニジンやフルオキセチン、ナトリウムチャンネル筋無力症に対してアセタゾラミドを使用する。

5．予後

進行性はないが症状は継続する。呼吸筋の筋力低下や易疲労性に伴う呼吸困難を認めることがあり、特に「発作性無呼吸を伴う先天性筋無力症」は乳児突然死症候群の原因となるため睡眠時呼吸モニターが必須である。嚥下障害による誤嚥性肺炎に注意が必要である。脊柱筋の脱力による脊柱側湾があり、必要に応じて手術による矯正が必要である。

○　要件の判定に必要な事項

1. 患者数

100 人未満（研究班による）

2. 発病の機構

不明（遺伝子の異常が示唆されている）

3. 効果的な治療方法

未確立（根本的治療法なし）

4. 長期の療養

必要（呼吸困難、誤嚥性肺炎などを呈し長期療養を要する。）

5. 診断基準

あり（研究班の診断基準等あり）

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

「先天性筋無力症候群の診断・病態・治療法開発研究班」

研究代表者　名古屋大学大学院医学系研究科・神経遺伝情報学　教授　大野欽司

＜診断基準＞

２歳以下発症の骨格筋易疲労性・骨格筋低形成、ならびに反復神経刺激による複合筋活動電位の異常減衰により本症を疑い、遺伝子異常により診断する。

肋間筋生検の電気生理学的な解析、もしくは 19 種類の遺伝子を対象とした遺伝子診断が確定診断には必要である。肋間筋生検の電気静学的な検査は本邦では行われていない。19 種類(*CHRNA1, CHRNB1, CHRND, CHRNE, COLQ, AGRN, LRP4, MUSK, LABM2, RAPSN, DOK7, CHAT, SCN4A, GFPT1, DPAGT1, ALG2, ALG14, PLEC, PREPL*)の遺伝子を対象とした遺伝子診断はエキソームシークエンシング解析にて診断が可能である。

臨床補助診断としては、重症筋無力症において認められる抗体(抗アセチルコリン受容体抗体・抗 MuSK 抗体・抗 LRP4 抗体)が陰性であることに加えて、反復神経刺激による異常な筋複合活動電位の減衰が必要条件である。

＜重症度分類＞

機能的評価：Barthel Index

85 点以下を対象とする。

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

13　多発性硬化症／視神経脊髄炎

○　概要

1．概要

多発性硬化症 multiple sclerosis（MS）は中枢神経系の慢性炎症性脱髄疾患であり、時間的・空間的に病変が多発するのが特徴である。通常、詳細な病歴聴取や経時的な神経学的診察により時間的・空間的な病変の多発性を証明し、他の疾患を否定することで診断が確定する。

一方、主として視神経と脊髄に由来する症候を呈する患者の中には視神経脊髄炎（neuromyelitis optica：NMO）の病態を有する患者が含まれている。NMO は、元来、視神経と脊髄を比較的短期間に強く障害する炎症性の病態を背景にした、再発しない疾患として知られていたが、近年再発性の病態が一般的であることが明らかにされ、血清中に存在する抗アクアポリン4（AQP4）抗体の病態形成への関与が解明されつつある。MS と NMO は、現時点では、一つの疾患群として捉えられている。

2．原因

MS の原因はいまだ明らかではないが、病巣にリンパ球やマクロファージの浸潤があり、自己免疫機序を介した炎症により脱髄が起こると考えられる。また、人種差があることなどから遺伝要因や環境因子の関与の指摘もあるが明確になっていない。NMO については、抗 AQP4 抗体の関与が明らかになりつつある。

3．症状

MS の全経過中にみられる主たる症状は視力障害、複視、小脳失調、四肢の麻痺（単麻痺、対麻痺、片麻痺）、感覚障害、膀胱直腸障害、歩行障害、有痛性強直性痙攣等であり、病変部位によって異なる。このほか MS に特徴的な症状として Uhthoff（ウートフ）徴候がある。これは体温の上昇に伴って神経症状が悪化し、体温の低下により元に戻るものである。NMO の視神経炎は重症で、脊髄炎は横断性のことが多い。また延髄病変による難治性吃逆や嘔吐など脳病変による症状も起こることがある。

4．治療法

MS の治療は急性憎悪期の治療、再発防止及び進行防止の治療、急性期及び慢性期の対症療法、リハビリテーションからなる。

MS の急性期には、ステロイド大量点滴静注療法（パルス療法と呼ぶ）や、血液浄化療法を施行する。特に抗 AQP4 抗体陽性 NMO では血液浄化療法が有用なことが多い。

MS の再発を確実に防止する方法はまだないが、本邦で認可されている再発予防薬としてインターフェロンβ注射薬（ベタフェロンおよびアボネックス）、フィンゴリモド（イムセラまたはジレニア）、ナタリズマブ（タイサブリ）がある。MS の再発を促進する因子として知られるストレス、過労、感染症などを回避するよう患者

の指導に努めることも重要である。MS、NMO の急性期、慢性期には種々の対症療法が必要となる。リハビリテーションは多発性硬化症の回復期から慢性期にかけての極めて重要な治療法である。

5. 予後

MS は若年成人を侵し再発寛解を繰り返して経過が長期に渡る。視神経や脊髄、小脳に比較的強い障害が残り ADL が著しく低下する症例が少なからず存在する。NMO ではより重度の視神経、脊髄の障害を起こすことが多い。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数（平成 24 年度医療受給者証保持者数）

17,073 人

2. 発病の機構

不明（自己免疫機序を介した炎症により脱髄が起こると考えられている）

3. 効果的な治療方法

未確立（根治療法なし）

4. 長期の療養

必要（再発寛解を繰り返し慢性の経過をとる）

5. 診断基準

あり（現行の特定疾患治療研究事業の診断基準から 2014 年版へ変更）

6. 重症度分類

総合障害度（EDSS）に関する評価基準を用いて、EDSS4.5 以上、または、網膜色素変性症の重症度分類においてⅡ、Ⅲ、Ⅳ度の者を対象とする。

○ 情報提供元

神経・筋疾患調査研究班（免疫性神経疾患）「免疫性神経疾患に関する調査研究班」

研究代表者　近畿大学医学部神経内科　教授　楠進

「エビデンスに基づく神経免疫疾患の早期診断基準・重症度分類・治療アルゴリズムの確立研究班」

研究代表者　金沢医科大学医学部神経内科学　教授　松井真

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

＜診断基準＞

多発性硬化症／視神経脊髄炎

1. 多発性硬化症　MS (Multiple Sclerosis)

中枢神経内に時間的空間的に病変が多発する炎症性脱髄疾患である。

A)　再発寛解型 MS の診断

下記の a)あるいは b)を満たすこととする。

a)中枢神経内の炎症性脱髄に起因すると考えられる臨床的発作が 2 回以上あり、かつ客観的臨床的証拠がある2個以上の病変を有する。ただし客観的臨床的証拠とは、医師の神経学的診察による確認、過去の視力障害の訴えのある患者における視覚誘発電位（VEP）による確認、あるいは過去の神経症状を訴える患者における対応部位での MRI による脱髄所見の確認である。

b)中枢神経内の炎症性脱髄に起因すると考えられ、客観的臨床的証拠のある臨床的発作が少なくとも1回あり、さらに中枢神経病変の時間的空間的な多発が臨床症候、あるいは以下に定義される MRI 所見により証明される。

MRI による空間的多発の証明：

4つの MS に典型的な中枢神経領域（脳室周囲、皮質直下、テント下、脊髄）のうち少なくとも2つの領域に T2 病変が1個以上ある（造影病変である必要はない。脳幹あるいは脊髄症候を呈する患者では、それらの症候の責任病巣は除外する。）

MRI による時間的多発の証明：

無症候性のガドリニウム造影病変と無症候性の非造影病変が同時に存在する（いつの時点でもよい）。あるいは基準となる時点の MRI に比べてその後（いつの時点でもよい）に新たに出現した症候性または無症侯性の T2 病変及び/あるいはガドリニウム造影病変がある。

発作（再発、増悪）とは、中枢神経の急性炎症性脱髄イベントに典型的な患者の症候（現在の症候あるいは1回は病歴上の症候でもよい）であり、24 時間以上持続し、発熱や感染症がない時期にもみられることが必要である。突発性症候は、24 時間以上にわたって繰り返すものでなければならない。独立した再発と認定するには、1ヵ月以上の間隔があることが必要である。

ただし診断には、他の疾患の除外が重要である。特に小児の急性散在性脳脊髄炎（ADEM）が疑われる場合には上記 b)は適用しない。

B)　一次性進行型 MS の診断

1年間の病状の進行(過去あるいは前向きの観察で判断する)及び

以下の 3 つの基準のうち 2 つ以上を満たす。a)と b)の MRI 所見は造影病変である必要はない。脳幹あるいは脊髄症候を呈する患者では、それらの症候の責任病巣は除外する。

a)脳に空間的多発の証拠がある(MS に特徴的な脳室周囲、皮質直下、あるいはテント下に1個以上の T2 病変がある)

b)脊髄に空間的多発の証拠がある(脊髄に2個以上の T2 病変がある)

c)髄液の異常所見(等電点電気泳動法によるオリゴクローナルバンド及び/あるいは IgG インデックスの上昇)
ただし、他の疾患の厳格な鑑別が必要である。

C) 二次性進行型 MS の診断
再発寛解型としてある期間経過した後に、明らかな再発がないにもかかわらず病状が徐々に進行する。

2. 視神経脊髄炎 NMO (Neuromyelitis Optica)
Devic 病とも呼ばれ、重症の視神経炎と横断性脊髄炎を特徴とする。視神経炎は失明することもまれではなく、視交叉病変により両眼性視覚障害を起こすこともある。また脊髄炎は MRI 矢状断ではしばしば3椎体以上に及ぶ長い病変を呈し、軸位断では慢性期には脊髄の中央部に位置することが多い。アクアポリン4抗体(AQP4 抗体)は NMO に特異的な自己抗体であり、半数以上の症例で陽性である。
NMO の診断基準として 2006 年の Wingerchuk らの基準が広く用いられている。

Definite NMO の診断基準(Wingerchuk ら, 2006)

視神経炎
急性脊髄炎
3 つの支持基準のうち少なくとも 2 つ
1. 3 椎体以上に及ぶ連続的な脊髄 MRI 病変
2. MS のための脳 MRI の基準(＊)を満たさない
3. NMO-IgG(AQP4 抗体)陽性

＊脳 MRI 基準は Paty の基準(4個以上の病変、あるいは3個の病変がありそのうち1個は脳室周囲にある)とする

しかし AQP4 抗体陽性症例には、上記の Wingerchuk の基準を満たす視神経炎と横断性脊髄炎の両者を有する症例だけではなく、視神経炎あるいは脊髄炎のいずれか一方のみを呈する症例もある。また種々の症候性あるいは無症候性脳病変を呈することもまれではない。そこで AQP4 抗体陽性で急性炎症性中枢性病変をともなう場合は、他の疾患が除外されれば、NMO の範疇(NMO Spectrum Disorders, NMOSD)に加える。NMO ではオリゴクローナル IgG バンドはしばしば陰性である。
NMO の再発の定義は MS に準ずる。

3. Baló 病(バロー同心円硬化症)
病理または MRI にて同心円状病巣が確認できるものをいう。

＜重症度分類＞

＜総合障害度（EDSS）の評価基準＞EDSS4.5 以上を対象とする。

EDSS	0	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0	4.5	5.0	5.5	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	9.0	9.5	10
歩行可能（補助なし歩行）												補助具歩行		車イス生活				ベッド生活		Death（MS のため）
神経学的所見	正常	ごく軽い徴候		軽度障害			中等度障害	比較的高度障害		高度障害										
ADL：歩行可動域（約）							>500m	500m	300m	200m	100m	100m（片側）	100m（両側）	車イスへの乗降：一人で出来る（補助あっても5m以上歩けず）	車イスへの乗降：助け必要な時あり（2、3歩以上歩けず）	一日の大半：ベッド外	一日の大半：ベッド内	体の自由がきかずベッドで寝たきり		
ADL：補助なし・休まず							>500m	500m	300m	200m	100m									
ADL：補助具必要												100m（片側）	100m（両側）							
ADL：終日の十分な活動：出来る								自分で出来る	最小限の補助が必要	特別な設備が必要						身の回りのこと：多くの事が出来る	身の回りのこと：ある程度出来る	意思伝達・飲食：出来る	意思伝達・飲食：出来ない	
ADL：終日の十分な活動：出来ない											出来ない									
EDSSとFS組合わせ FS0	8コ	7コ	6コ	7コ	6コ	7コ	4～5コ	5～6コ	6コ	3コ	7コ	8コ組合わせ（3.5越↑）	7コ	8コ組合わせ（4.0越↑）	7コ	8コ組合わせ（4.0越↑）	7コ	8コ組合わせ（4.0越↑）		FS0
FS1	*	1コ*	2コ*																	FS1
FS2				1コ	2コ		3～4コ	1～2コ		5コ										FS2
FS3						1コ		1コ	2コ											FS3
FS4											1コ		1コ							FS4
FS5														1コ		1コ				FS5
FS6												↓3コ以上組合わせ	↓3コ以上組合わせ	**↓2コ以上組合わせ	↓2コ以上組合わせ	↓数コ組合わせ	↓数コ組合わせ	↓ほとんど組合わせ	↓ほとんどすべて組合わせ	FS6

*他に精神機能は 1（FS）でもよい　**非常に希であるが錐体路機能 5（FS）のみ

＜EDSS 評価上の留意点＞
○EDSS は、多発性硬化症により障害された患者個々の最大機能を、神経学的検査成績をもとに評価する。
○EDSS 評価に先立って、機能別障害度（FS）を下段の表により評価する。
○EDSS の各グレードに該当する FS グレードの一般的な組合わせは中段の表に示す。歩行障害がない（あっても＞500m 歩行可能）段階の EDSS は、FS グレードの組合わせによって規定される。
○FS および EDSS の各グレードにぴったりのカテゴリーがない場合は、一番近い適当なグレードを採用する。

＜参考，機能別障害度（FS：Functional system）の評価基準＞

FS	錐体路機能		小脳機能		脳幹機能		感覚機能			膀胱直腸機能		視覚機能		精神機能		その他	
0	◎	正常	◎	正常	◎	正常	◎	正常		◎	正常	◎	正常	◎	正常	◎	なし
1	①	異常所見あるが障害なし	①	異常所見あるが障害なし	①	異常所見のみ	①	1～2 肢	振動覚または描字覚の低下	①	軽度の遅延・切迫・尿閉	①	暗点があり、矯正視力 0.7 以上	①	情動の変化のみ	①	あり
2	②	ごく軽い障害	②	軽度の失調	②	中等度の眼振 軽度の他の脳幹機能障害	②	1～2 肢 3～4 肢	軽度の触・痛・位置覚の低下 中等度の振動覚の低下 振動覚のみ低下	②	中等度の遅延・切迫・尿閉 希な尿失禁	②	悪い方の眼に暗点あり、矯正視力 0.7～0.3	②	軽度の知能低下		
3	③	軽度～中等度の対麻痺・片麻痺 高度の単麻痺	③	中等度の躯幹または四肢の失調	③	高度の眼振 高度の外眼筋麻痺 中等度の他の脳幹機能障害	③	1～2 肢 3～4 肢	中等度の触・痛・位置覚の低下 完全な振動覚の低下 軽度の触・痛覚の低下 中等度の固有覚の低下	③	頻繁な失禁	③	悪い方の眼に大きな暗点 中等度の視野障害 矯正視力 0.3～0.2	③	中等度の知能低下		
4	④	高度の対麻痺・片麻痺 中等度の四肢麻痺 完全な単麻痺	④	高度の四肢全部の失調	④	高度の構音障害 高度の他の脳幹機能障害	④	1～2 肢 2 肢以上 3 肢以上	高度の触・痛覚の低下 固有覚の消失（単独 or 合併） 中等度の触・痛覚の低下 高度の固有覚の消失	④	ほとんど導尿を要するが、直腸機能は保たれている	④	悪い方の眼に高度視野障害 矯正視力 0.2～0.1 悪い方の眼は[grade 3]で良眼の視力 0.3 以下	④	高度の知能低下（中等度の慢性脳徴候）		
5	⑤	完全な対麻痺・片麻痺 高度の四肢麻痺	⑤	失調のため協調運動全く不能	⑤	嚥下または構音全く不能	⑤	1～2 肢 顎以下	全感覚の消失 中等度の触・痛覚の低下 ほとんどの固有覚の消失	⑤	膀胱機能消失	⑤	悪い方の眼の矯正視力 0.1 以下 悪い方の眼は[grade 4]で良眼の視力 0.3 以下	⑤	高度の痴呆 高度の慢性脳徴候		
6	⑥	完全な四肢麻痺					⑥	顎以下	全感覚消失	⑥	膀胱・直腸機能消失	⑥	悪い方の眼は[grade 5]で良眼の視力 0.3 以下				
?	?	不明	?	不明	?	不明	?	不明		?	不明	?	不明	?	不明	?	不明
X			小脳機能：脱力（錐体路機能[grade 3]以上）により判定困難な場合、grade とともにチェックする。									視覚機能：耳側蒼白がある場合、grade とともにチェックする。					

＜網膜色素変性症の重症度分類＞

重症度分類のⅡ、Ⅲ、Ⅳ度の者を対象とする。

Ⅰ度：矯正視力 0.7 以上、かつ視野狭窄なし
Ⅱ度：矯正視力 0.7 以上、視野狭窄あり
Ⅲ度：矯正視力 0.7 未満、0.2 以上
Ⅳ度：矯正視力 0.2 未満
注１：矯正視力、視野ともに、良好な方の眼の測定値を用いる。
注２：視野狭窄ありとは、中心の残存視野がゴールドマン I-4 視標で 20 度以内とする。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

14 慢性炎症性脱髄性多発神経炎/多巣性運動ニューロパチー

○ 概要

1. 概要

慢性炎症性脱髄性多発神経炎/多巣性運動ニューロパチーは2ヶ月以上にわたる慢性進行性あるいは階段性、再発性の左右対称性の四肢の遠位、近位筋の筋力低下・感覚障害を主徴した原因不明の末梢神経疾患である。病因は末梢神経ミエリンの構成成分に対する免疫異常により生ずる自己免疫性疾患と考えられているが、詳細は不明である。

2. 原因

末梢神経ミエリン構成成分に対する自己免疫によって発症すると考えられている。多発性硬化症の合併がみられ、末梢神経での類似の発症機序が想定されている。

3. 症状

臨床症候は四肢の運動障害（手足の脱力、筋力低下）、ときに感覚障害（手足のしびれ、痛み）を認め、時に脳神経障害、自律神経も障害されることもある。明確な病型分類はないが、亜急性または慢性（2ヶ月から数ヶ月以上）に進行する型（慢性進行型）、再発と寛解を繰り返す型（再発寛解型）がある。四肢の腱反射は低下あるいは消失する。脳脊髄液検査では蛋白細胞解離を認める。またステロイド療法、血液浄化療法、免疫グロブリン静注療法などの免疫療法後の臨床症状の改善は診断を支持するものである。

4. 治療法

ステロイド療法、血液浄化療法、免疫グロブリン静注療法などの免疫療法。根治治療はない。

5. 予後

慢性進行性や再発性の経過をとることが多く、筋萎縮や重度の身体障害に陥ることが多い。呼吸障害や褥瘡よりの感染により死亡する例もまれではない。自然寛解もときに見られる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数（平成 24 年度医療受給者証保持者数）

3,423 人

2. 発病の機構

不明（自己免疫性の機序が考えられる）

3. 効果的な治療方法

未確立（根治治療なし）

4. 長期の療養

必要（慢性進行性、再発性がある。）

5. 診断基準

あり

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

「免疫性神経疾患に関する調査研究班」

研究代表者 近畿大学医学部神経内科 教授 楠進

＜診断基準＞

1．主要項目

（1）発症と経過

①2ヶ月以上の経過の、寛解・増悪を繰り返すか、慢性進行性の経過をとる多発ニューロパチーである。

②当該患者の多発ニューロパチーを説明できる明らかな基礎疾患、薬物使用、毒物への暴露がなく、類似疾患の遺伝歴がない。

（2）検査所見

①末梢神経伝導検査で、2本以上の運動神経において、脱髄を示唆する所見を示す。※注

②脳脊髄液検査で、蛋白増加をみとめ、細胞数は 10/mm^3未満である。

③免疫グロブリン大量療法、副腎皮質ステロイド薬、血液浄化療法、その他の免疫療法などにより改善を示した病歴がある。

④MRI で神経根あるいは馬尾の肥厚または造影所見がある。

⑤末梢神経生検で脱髄を示唆する所見がある。

2．鑑別診断

（1）全身性疾患等による末梢神経障害

糖尿病、アミロイドーシス、膠原病、血管炎、悪性腫瘍、多発性骨髄腫、中枢神経系脱髄疾患、HIV 感染症、サルコイドーシス

（2）末梢神経障害を起こす薬物への暴露

（3）末梢神経障害を起こす毒物への暴露

（4）末梢神経障害を起こす遺伝性疾患

3．診断の判定

（1）①②並びに（2）①のすべてを満たし、（2）②から⑤のうちいずれか1つを満たすもの。

注.2本以上の運動神経で、脱髄を示唆する所見（①伝導速度の低下、②伝導ブロックまたは時間的分散の存在、③遠位潜時の延長、④F 波欠如または最短潜時の延長の少なくともひとつ）がみられることを記載した神経伝導検査レポートまたはそれと同内容の文書の写し（判読医の氏名の記載されたもの）を添付すること。

＜重症度分類＞

機能的評価：Barthel Index

85 点以下を対象とする。

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

15　封入体筋炎

○　概要

1.　概要

臨床的には中高年以降に緩徐進行性の経過で四肢、特に大腿部や手指・手首屈筋をおかし、副腎皮質ステロイドによる効果はないか、あっても一時的である。筋への炎症性細胞浸潤、特に非壊死線維への浸潤が特徴とされる。筋線維の縁取り空胞と併せて筋病理学的に診断される。

2. 原因

封入体筋炎という病名が初めて使われたのは 1971 年である。その後、筋線維内にアミロイドが存在すること、封入体にはアミロイド前駆蛋白やリン酸化タウが証明できることなど、アルツハイマー病との相同性が指摘されるようになっている。蛋白分解経路の異常の病態への関与が示唆される。

3. 症状

初発症状は下肢とくに立ち上がり動作や階段昇降困難、上肢とくに手指・手首屈筋の筋力低下、嚥下困難である。左右差が目立つ症例も多い。下肢は大腿屈筋群の障害に比して大腿四頭筋の障害が目立つ。四肢の筋力低下や嚥下障害は進行性である。

4. 治療法

現時点で有効な治療法は確立されていない。本症では、副腎皮質ステロイドによる効果はないかあっても一時的で、副作用による悪化を認める場合があるため、大量の副腎皮質ステロイドを長期に渡って使用することを避けるべきである。免疫グロブリン大量療法の報告があるが、有効性は限られる。

5. 予後

他の免疫疾患合併の報告はあるが、悪性腫瘍の合併については皮膚筋炎や多発筋炎のような関連はないと考えられている。多くの症例では四肢・体幹筋の筋力低下や嚥下障害の進行により、寝たきりとなり、最終的には肺炎などにより死亡する。

○　要件の判定に必要な事項

1. 患者数

1,000 人（研究班による）

2. 発病の機構

不明（炎症性機序に加え蛋白分解経路の異常の関与などが示唆される）

3. 効果的な治療方法

未確立（根本的治療法なし）

4. 長期の療養

必要（多くの症例では四肢・体幹筋の筋力低下や嚥下障害の進行により、寝たきりとなる。）

5. 診断基準

あり（研究班の診断基準等あり）

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

「希少難治性筋疾患に関する調査研究班」

研究代表者 東北大学大学院医学系研究科神経内科学 教授 青木正志

「エビデンスに基づく神経免疫疾患の早期診断基準・重症度分類・治療アルゴリズムの確立研究班」

研究代表者 金沢医科大学医学部神経内科学 教授 松井真

＜診断基準＞

Definite、Probableを対象とする。

●診断に有用な特徴

A. 臨床的特徴

a. 他の部位に比して大腿四頭筋または手指屈筋（特に深指屈筋）が侵される進行性の筋力低下および筋萎縮

b. 筋力低下は数ヶ月以上の経過で緩徐に進行する

＊多くは発症後5年前後で日常生活に支障をきたす。数週間で歩行不能などの急性の経過はとらない。

c. 発症年齢は40歳以上

d. 安静時の血清CK値は2,000 IU/Lを越えない

（以下は参考所見）

・嚥下障害が見られる

・針筋電図では随意収縮時の早期動員（急速動員）、線維自発電位/陽性鋭波/（複合反復放電）の存在などの筋原性変化

（注：高振幅長持続時間多相性の神経原性を思わせる運動単位電位が高頻度に見られることに注意）

B. 筋生検所見

筋内鞘への単核球浸潤を伴っており、かつ以下の所見を認める

a. 縁取り空胞を伴う筋線維

b. 非壊死線維への単核球の侵入や単核球による包囲

（以下は参考所見）

・筋線維の壊死・再生

・免疫染色が可能なら非壊死線維への単核細胞浸潤は主にCD8陽性T細胞

・形態学的に正常な筋線維におけるMHC class Ⅰ 発現

・筋線維内のユビキチン陽性封入体とアミロイド沈着

・ COX染色陰性の筋線維：年齢に比して高頻度

・(電子顕微鏡にて)核や細胞質における16-20 nmのフィラメント状封入体の存在

●合併しうる病態

HIV,HTLV-I, C型肝炎ウイルス感染症

●除外すべき疾患

・縁取り空胞を伴う筋疾患*（眼咽頭型筋ジストロフィー・縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー・多発筋炎を含む）

・他の炎症性筋疾患（多発筋炎・皮膚筋炎）

・筋萎縮性側索硬化症などの運動ニューロン病

＊ Myofibrillar myopathy(FHL1, Desmin, Filamin-C, Myotilin, BAG3, ZASP, Plectin 変異例)や Becker 型筋ジストロフィーも縁取り空胞が出現しうるので鑑別として念頭に入れる。 特に家族性の場合は検討を要する。

●診断カテゴリー：診断には筋生検の施行が必須である。

Definite：AのA-dおよびBのa,bの全てを満たすもの

Probable：AのA-dおよびBのa,bのうち、いずれか5項目を満たすもの

Possible：AのA-dのみ満たすもの（筋生検でBのa,bのいずれもみられないもの）

＜重症度分類＞

機能的評価：Barthel Index

85 点以下を対象とする。

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

16　クロウ・深瀬症候群

○　概要

1．概要

これまで Crow-Fukase 症候群、POEMS（Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, M Protein, and Skin Changes Syndrome）症候群、高月病、PEP 症候群などの名称で呼ばれているが、これらはすべて同一の疾患である。現在本邦においてはクロウ・深瀬症候群（Crow-Fukase 症候群）、欧米では POEMS 症候群と呼ばれることが多い。POEMS とは、多発性神経炎、臓器腫大、内分泌異常、M 蛋白、皮膚症状の頭文字を表している。1997 年に本症候群患者血清中の血管内皮増殖因子（VEGF）が異常高値となっていることが報告されて以来、VEGF が多彩な症状を惹起していることが推定されている。すなわち本症候群は形質細胞単クローン性増殖が基礎に存在し、多発ニューロパチーを必須として、多彩な症状を併存する症候群と定義し得る。

疫学としては、深瀬らの報告以来、我が国において多くの報告がある。発症に地域特異性はなく、全国に広く分布している。また 1995 年に高月は、発症は 20 歳代から 80 歳代と広く分布していることを報告した。平均発症年齢は男女ともに 48 歳であり、多発性骨髄腫に比較して約 10 歳若かった。2004 年の厚生労働省難治性疾患克服研究事業「免疫性神経疾患に関する調査研究班」による全国調査では、国内に約 340 名の患者がいることが推定された。欧米からの報告は少なく、日本においてより頻度の高い疾患であるとされている。

2．原因

本症候群の多彩な病像の根底にあるのが形質細胞の増殖であり、おそらく形質細胞から分泌される VEGF が多彩な臨床症状を惹起していることが実証されつつある。VEGF は強力な血管透過性亢進および血管新生作用を有するため、浮腫、胸・腹水、皮膚血管腫、臓器腫大などの臨床症状を説明しやすい。しかし全例に認められる末梢神経障害（多発ニューロパチー）の発症機序については必ずしも明らかではない。血管透過性亢進により血液神経関門が破綻し、通常神経組織が接することのない血清蛋白が神経実質に移行することや神経血管内皮の変化を介して循環障害がおこるなどの仮説があるが実証には至っていない。

3．症状

約半数の患者は、末梢神経障害による手や足先のしびれ感や脱力で発症し、この症状が進行するにつれて、皮膚の色素沈着や手足の浮腫が出現する。残りの半数では、胸水・腹水や浮腫、皮膚症状、男性では女性化乳房から発症する。これらの症状は未治療では徐々に進行して行き、次第に様々な症状が加わってくる。診断は末梢神経障害や骨病変の精査、血液検査によるM蛋白の検出や血管内皮増殖因子の高値などに基づいてなされる。

4．治療法

標準的治療法は確立されていない。現状では以下のような治療が行われており、新規治療も試みられている。少なくとも形質細胞腫が存在する症例では、病変を切除するか、あるいは化学療法にて形質細胞の増殖を阻止すると症状の改善をみること、血清 VEGF 値も減少することから、形質細胞腫とそれに伴う高 VEGF 血症が治療のターゲットとなる。

(1)孤発性の形質細胞腫が存在する場合は、腫瘍に対する外科的切除や局所的な放射線療法が選択される。しかし腫瘍が孤発性であることの証明はしばしば困難であり、形質細胞の生物学的特性から、腫瘍

部以外の骨髄、リンパ節で増殖している可能性は否定できず、局所療法後には慎重に臨床症状と VEGF のモニターが必要である。

(2)明らかな形質細胞腫の存在が不明な場合、又は多発性骨病変が存在する場合は全身投与の化学療法を行う。同じ形質細胞の増殖性疾患である多発性骨髄腫の治療が、古典的なメルファラン療法に加えて自己末梢血幹細胞移植を伴う大量化学療法、サリドマイド、あるいはボルテゾミブ(プロテアソーム阻害剤)などによる分子標的療法に移行していることに準じて、本症候群でも移植療法、サリドマイド療法が試みられている。副腎皮質ステロイド単独の治療は一時的に症状を改善させるが、減量により再発した際には効果がみられないことが多く推奨されない。

5. 予後

有効な治療法が行われない場合の生命予後は不良である。副腎皮質ステロイド主体の治療が行われていた 1980 年代までは平均生存期間は約3年であった。メルファラン療法が中心であった 1990 年代には平均生存期間は5～10年と改善が見られたが治療効果は不十分であった。全身性浮腫による心不全、心膜液貯留による心タンポナーデ、胸水による呼吸不善、感染、血管内凝固症候群、血栓塞栓症などが死因となる。2000 年頃から行われ始めた自己末梢血幹細胞移植を伴う大量化学療法の中期(治療後数年)予後は良く長期寛解が期待されているが、移植後 5 年以上経過すると一定の頻度で再発がみられ、長期予後については今後の検討が必要である。本邦から9症例におけるサリドマイド療法の有効性を示す報告がなされている、現在サリドマイド療法に関する多施設共同ランダム化群間比較の医師主導治験が進行中である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
   340 人(研究班による)
2. 発病の機構
   不明(VEGF の関与が示唆されている)
3. 効果的な治療方法
   未確立(根治療法は確立していない)
4. 長期の療養
   必要(一定の頻度で再発がみられる)
5. 診断基準
   あり(学会関与の診断基準等あり)
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

「エビデンスに基づく神経免疫疾患の早期診断基準・重症度分類・治療アルゴリズムの確立研究班」
研究代表者 金沢医科大学医学部神経内科学 教授 松井真
研究分担者 千葉大学医学部神経内科 教授 桑原聡

＜診断基準＞

Crow-Fukase （POEMS）症候群

DefiniteとProbableを対象とする。ただし、多発性骨髄腫の診断基準に合致するものは除く。

診断基準

Definite	大基準を3 項目とも満たしかつ小基準を1 項目以上満たす者
Probable	大基準のうち末梢神経障害（多発ニューロパチー）と血清 VEGF 上昇を満たし、かつ小基準を1 項目以上満たす者
Possible	大基準のうち末梢神経障害（多発ニューロパチー）を満たし、 かつ小基準を2 項目以上満たす者

大基準 ： 多発ニューロパチー（必須項目）

血清VEGF上昇（1000 pg/ml 以上）

M蛋白（血清または尿中M蛋白陽性［免疫固定法により確認］）

小基準 ：骨硬化性病変、キャッスルマン病、臓器腫大、浮腫、胸水、腹水、心嚢水、内分泌異常（副腎、甲状腺、下垂体、性腺、副甲状腺、膵臓機能）、皮膚異常（色素沈着、剛毛、血管腫、チアノーゼ、爪床蒼白）、乳頭浮腫、血小板増多

※ただし、 甲状腺機能異常、膵臓機能異常については有病率が高いため単独の異常では小基準の1 項目として採用しない。

＜重症度分類＞

機能的評価：Barthel Index

85 点以下を対象とする。

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

17　多系統萎縮症

○　概要

1．　概要

多系統萎縮症(multiple system atrophy: MSA)は成年期(30 歳以降、多くは 40 歳以降)に発症し、組織学的には神経細胞とオリゴデンドログリアに不溶化したαシヌクレインが蓄積し、進行性の細胞変性脱落をきたす疾患である。初発から病初期の症候が小脳性運動失調であるものはオリーブ橋小脳萎縮症(olivopontocerebellar atrophy: OPCA)、パーキンソニズムであるものは線条体黒質変性症、そして特に起立性低血圧など自律神経障害の顕著であるものは各々の原著に従いシャイ・ドレーカー症候群と称されてきた。いずれも進行するとこれら三大症候は重複してくること、画像診断でも脳幹と小脳の萎縮や線条体の異常等の所見が認められ、かつ組織病理も共通していることから多系統萎縮症と総称されるようになった。

2．原因

MSA は小脳皮質、橋核、オリーブ核、線条体、黒質、脳幹や脊髄の自律神経核に加えて大脳皮質運動野などの神経細胞の変性、オリゴデンドログリア細胞質内の不溶化したαシヌクレインからなる封入体(グリア細胞質内封入体:GCI)を特徴とするが、神経細胞質内やグリア・神経細胞核内にも封入体が見られる。殆どは孤発例であるが、ごく希に家族内発症がみられ、その一部では遺伝子変異が同定されている。現在、発症機序について封入体や遺伝要因を手がかりに研究が進められているが、まだ十分には解明されていない。

3．症状

わが国で最も頻度の高い病型は OPCA である。OPCA は中年以降に起立歩行時のふらつきなどの小脳性運動失調で初発し主要症候となる。初期には皮質性小脳萎縮症との区別が付きにくく二次性小脳失調症との鑑別が重要である。線条体黒質変性症は筋固縮、無動、姿勢反射障害などの症候が初発時よりみられるのでパーキンソン病との鑑別を要する。パーキンソン病と比べて、安静時振戦が少なく、進行は早く、抗パーキンソン病薬の反応に乏しい。起立性低血圧や排尿障害など自律神経症候で初発するものは、シャイ・ドレーガー症候群とよばれる。その他、頻度の高い自律神経症候としては、勃起障害(男性)、呼吸障害、発汗障害などがある。注意すべきは睡眠時の喘鳴や無呼吸などの呼吸障害であり、早期から単独で認められることがある。呼吸障害の原因として声帯外転障害が知られているが、呼吸中枢の障害によるものもあるので気管切開しても突然死があり得ることに注意して説明が必要である。何れの病型においても、経過と共に小脳症候、パーキンソニズム、自律神経障害は重複し、さらに錐体路徴候を伴うことが多い。自律神経障害で発症して数年を経過しても、小脳症候やパーキンソニズムなど他の系統障害の症候を欠く場合は、他の疾患との鑑別を要する。

多系統萎縮症は頭部のＸ線 CT や MRI で、小脳、橋(特に底部)の萎縮を比較的早期から認める。この変化をとらえるには T1 強調画像矢状断が有用である。また、T2 強調画像水平断にて，比較的早期から橋中部に十字状の高信号（十字サイン）、中小脳脚の高信号化が認められる。これらの所見は診断的価値が高い。被殻の萎縮や鉄沈着による被殻外側部の直線状の T2 高信号、被殻後部の低信号化などもよく認めら

れる。

4. 治療法

パーキンソン症候があった場合は、抗パーキンソン病薬は、初期にはある程度は有効であるので治療を試みる価値はある。また、自律神経症状や小脳失調症が加わってきたときには、それぞれの対症療法を行う。呼吸障害には非侵襲性陽圧換気法などの補助が有用で、気管切開を必要とする場合が在る。嚥下障害が高度なときは胃瘻が必要となることも多い。リハビリテーションは残っている運動機能の活用、維持に有効であり積極的に勧め、日常生活も工夫して寝たきりになることを少しでも遅らせることが大切である。

5. 予後

多系統萎縮症では線条体が変性するので、パーキンソン病に比べて抗パーキンソン病薬は効きが悪い。また、小脳症状や自律神経障害も加わってくるため全体として進行性に増悪することが多い。我が国での230 人の患者を対象とした研究結果では、それぞれ中央値として発症後平均約 5 年で車椅子使用、約 8 年で臥床状態となり、罹病期間は 9 年程度と報告されている。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数（平成 24 年度医療受給者証保持者数）

11,733 人

2. 発病の機構

不明

3. 効果的な治療方法

未確立（根治的治療はない）

4. 長期の療養

必要（進行性に増悪する）

5. 診断基準

あり（現行の特定疾患治療研究事業の診断基準を改訂）

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

神経・筋疾患調査研究班（運動失調症）「運動失調症の医療基盤に関する研究班」

研究代表者　国立精神・神経医療研究センター　病院長　水澤英洋

1.共通事項

成年期（＞30 歳以降)に発症する。主要症候は小脳性運動失調、パーキンソニズム、自律神経障害である。発病初期から前半期にはいずれかの主要症候が中心となるが、進行期には重複してくる。殆どは孤発性であるが、ごく希に家族発症がみられることがある。

2.主要症候

①自律神経障害: 排尿障害、勃起障害(男性の場合)、起立性低血圧、発汗低下など。

②小脳性運動失調: 失調性歩行と構音障害、四肢の運動失調、もしくは小脳性眼球運動障害。

③パーキンソニズム: 動作緩慢、筋固縮、姿勢保持障害が主で振戦などの不随意運動は希である。特にパーキンソニズムは本態性パーキンソン病と比較してレボドパへの反応に乏しく、進行が早いのが特徴である。例えば、パーキンソニズムで発病して3年以内に姿勢保持障害、5年以内に嚥下障害をきたす場合は MSA の可能性が高い。

④錐体路徴候:腱反射亢進とバビンスキー徴候・チャドック反射陽性。

3.画像検査所見

①MRI:小脳・橋の萎縮を認め※、橋に十字状の T2 高信号、中小脳脚の T2 高信号化を認める。被殻の萎縮と外縁の直線状の T2 高信号、鉄沈着による後部の低信号化を認めることがある。(※X 線 CT で認める小脳と脳幹萎縮も、同等の診断的意義があるが、信号変化をみられる MRI が望ましい)。

②PET/SPECT: 小脳・脳幹・基底核の脳血流・糖代謝低下を認める。黒質線条体系シナプス前ドパミン障害の所見を認めることがある。

4.病型分類

初発症状による分類(MSA の疾患概念が確立する以前の分類)

オリーブ橋小脳萎縮症: 小脳性運動失調で初発し、主要症候であるもの。

線条体黒質変性症:パーキンソニズムで初発し、主要症候であるもの。

シャイ・ドレーガー症候群:自律神経障害で初発し、主要症候であるもの。

国際的 Consensus criteria による分類

MSA-C: 診察時に小脳性運動失調が主体であるもの

MSA-P:診察時にパーキンソニズムが主体であるもの

5.診断確度の分類

①Possible MSA:パーキンソニズム、小脳症候に自律神経症候(②の基準に満たない程度の起立性低血圧や排尿障害、睡眠時喘鳴、睡眠時無呼吸、勃起不全)を伴い、かつ錐体路徴候が陽性であるか、もしくは画像検査所見(MRI、もしくは PET・SPECT)の基準を満たすもの。

②Probable MSA: レボドパに反応性の乏しいパーキンソニズム(運動緩慢と固縮)もしくは小脳症候の何れかに明瞭な自律神経障害を呈するもの(抑制困難な尿失禁、残尿などの排尿力低下、勃起障害、起立後 3 分以内において収縮期血圧が 30mmHg もしくは拡張期血圧が 15mmHg 以上の下降、のうちの 1 つを認

める)。
③Definite MSA: 剖検により病理学的に確定診断されたもの。

6.鑑別診断

皮質性小脳萎縮症、遺伝性脊髄小脳変性症、二次性小脳失調症、パーキンソン病、皮質基底核変性症、進行性核上性麻痺、レビー小体型認知症、2 次性パーキンソニズム、純粋自律神経不全症、自律神経ニューロパチーなど。

＜重症度分類＞

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

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

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

日本脳卒中学会版

食事･栄養（N）

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

呼吸（R）

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

18　脊髄小脳変性症（多系統萎縮症を除く。）

○　概要

1．概要

脊髄小脳変性症とは、運動失調を主症状とし、原因が、感染症、中毒、腫瘍、栄養素の欠乏、奇形、血管障害、自己免疫性疾患等によらない疾患の総称である。

臨床的には小脳性の運動失調症候を主体とする。遺伝性と孤発性に大別され、いづれも小脳症状のみが目立つもの（純粋小脳型）と、小脳以外の病変、症状が目立つもの（多系統障害型）に大別される。劣性遺伝性の一部で後索性の運動失調症候を示すものがある。

2．原因

平成 15 年の「運動失調に関する調査及び病態機序に関する研究班」（研究代表者、辻省次）での解析結果では、脊髄小脳変性症の 67.2%が孤発性で、27%が常染色体優性遺伝性、1.8%が常染色体劣性遺伝性、残りが「その他」と「痙性対麻痺」であった。

孤発性のものの大多数は多系統萎縮症であり、その詳細は多系統萎縮症の項目を参照されたい。残りが小脳症候のみが目立つ皮質性小脳萎縮症であり、アルコール、薬物、腫瘍、炎症、血管障害などによる 2 次性の小脳失調症との鑑別が重要である。

遺伝性の場合は、多くは優性遺伝性である。少数の常染色体劣性遺伝性、希に X 染色体遺伝性のものが存在する。このうち、我が国で頻度が高い遺伝性脊髄小脳変性症は、SCA3（マシャド・ジョセフ病）、SCA6、SCA31、DRPLA である。

優性遺伝性の SCA1、2、3、6、7、17、DRPLA では、原因遺伝子の翻訳領域における CAG という3塩基の繰り返し配列が異常に伸長することにより発症する。CAG 繰り返し配列は、アミノ酸としてはグルタミンとなるため、本症は異常に伸長したグルタミン鎖が原因であると考えられる。他に同様にグルタミン鎖の異常伸長を示す、ハンチントン病、球脊髄性筋萎縮症と併せて、ポリグルタミン病と総称される。

また、優性遺伝性の SCA8、10、31、36 は遺伝子の非翻訳領域にある 3～6 塩基繰り返し配列の異常な増大によっておこる。脆弱 X 関連振戦/運動失調症候群(FXTAS)も同様の機序でおきる疾患で、運動失調症を呈する。これらの疾患群は、「非翻訳リピート病」とも呼ばれ、繰り返し配列の部分が転写されて RNA として病態をおこすと考えられている。

一方、繰り返し配列ではなく、遺伝子の点変異や欠失などの静的変異でおきる疾患も多数解明された。優性遺伝性の SCA5、14、15、劣性遺伝性の「眼球運動失行と低アルブミン血症を伴う早発性運動失調症」などがその例である。この中に分類される疾患は多数あり、今後も増えることが予想される。

このほかに、発作性に運動失調症状を呈する疾患群がある。現在、脊髄小脳変性症の研究は進んでいるが発病や進行を阻止できる根治的治療法の開発につながる病態機序はまだ明らかになっていない。なお、ミトコンドリア病やプリオン病の患者で、脊髄小脳変性症として臨床診断されることがあるため注意を要する。

3. 症状

症候は失調症候を主体とするが、付随する周辺症候は病型ごとに異なる。優性遺伝性の脊髄小脳変性症は、症候が小脳症候に限局する型（純粋小脳型）と、パーキンソニズム、末梢神経障害、錐体路症候などを合併する型(多系統障害型)に臨床的に大別される。孤発性の大部分は、前述したように多系統萎縮症であるが、残りが純粋小脳型の皮質性小脳萎縮症がある。劣性遺伝性の多くは多系統障害型であり、後索障害を伴う場合がある。一般的に小脳症候に限局する型の方が予後は良い。また SCA6や反復発作性失調症などで、症候の一過性の増悪と寛解を認める場合がある。SCA7は網膜黄斑変性を伴うことが多い。DRPLA の若年発症例は進行性ミオクローヌスてんかんの病像を呈する。家族歴のない症例に対し、遺伝子診断を行う場合は、優性遺伝性疾患の場合は本人の結果が未発症の血縁者にも影響を与えることから、特に十分な説明と同意が必要である。

4. 治療法

純粋小脳型では、小脳性運動失調に対しても、集中的なリハビリテーションの効果があることが示唆されている。バランス、歩行など、個々人の ADL に添ったリハビリテーションメニューを組む必要がある。リハビリテーションの効果は、終了後もしばらく持続する。

薬物療法としては、失調症状全般に甲状腺刺激ホルモン放出ホルモンや甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン誘導体が使われる。

疾患ごとの症状に対して対症的に使われる薬剤がある。有痛性筋痙攣に対する塩酸メキシレチン、反復発作性の失調症状、めまい症状に対するアセタゾラミド等が挙げられる。

ポリグルタミン病に関しては、ポリグルタミン鎖、もしくはそれが影響を及ぼす蛋白質や細胞機能不全をターゲットとした治療薬の開発が試みられているが、現在の所、有効性があるものはない。

5. 予後

予後は、病型により大きく異なる。またポリグルタミン病は症例の遺伝子型の影響を受ける。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数（平成 24 年度医療受給者証保持者数）

25,447 人

2. 発病の機構

不明（遺伝的素因が示唆される）

3. 効果的な治療方法

未確立（根治療法なし）

4. 長期の療養

必要

5. 診断基準

あり

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

神経・筋疾患調査研究班（運動失調症）　「運動失調症の医療基盤に関する研究班」

研究代表者　国立精神・神経医療研究センター　病院長　水澤英洋

＜診断基準＞
Definite、Probable を対象とする。

【主要項目】
脊髄小脳変性症は、運動失調を主要症候とする神経変性疾患の総称であり、臨床、病理あるいは遺伝子的に異なるいくつかの病型が含まれる。臨床的には以下の特徴を有する。

① 小脳性ないしは後索性の運動失調を主要症候とする。
② 徐々に発病し、経過は緩徐進行性である。
③ 病型によっては遺伝性を示す。その場合、常染色体優性遺伝性であることが多いが、常染色体劣性遺伝性の場合もある。
④ その他の症候として、錐体路症候,、パーキンソニズム、自律神経症候、末梢神経症候、高次脳機能障害などを示すものがある。
⑤ 頭部の MRI や X 線 CT にて、小脳や脳幹の萎縮を認めることが多いが、病型や時期によっては大脳基底核病変や大脳皮質の萎縮などを認めることもある。
⑥ 以下の原因による 2 次性脊髄小脳失調症を鑑別する：脳血管障害、腫瘍、アルコール中毒、ビタミン B1、B12、葉酸欠乏、薬剤性（フェニトインなど）、炎症[神経梅毒、多発性硬化症、傍腫瘍性、免疫介在性小脳炎（橋本脳症、グルテン失調症、抗 GAD 抗体小脳炎）]、甲状腺機能低下症など。

診断確度の分類

- Definite：脊髄小脳変性症に合致する症候と経過があり、遺伝子診断か神経病理学的診断がなされている場合。
- Probable：
  (1)脊髄小脳変性症に合致する症候があり、診断基準の主要項目①②⑤および⑥を満たす場合。
  または
  (2)当該患者本人に脊髄小脳変性症に合致する症状があり、かつその家系内の他の発症者と同一とみなされる場合。（遺伝子診断がなされていない場合も含む）
- Possible：
  脊髄小脳変性症に合致する症候があり、診断基準の主要項目①②⑤を満たすが、⑥が除外できない場合。

＜重症度分類＞

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

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

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

日本脳卒中学会版

食事･栄養（N）

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

呼吸（R）

0. 症候なし。
1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。

3. **呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。**
4. **喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。**
5. **気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。**

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

19 ライソゾーム病

○ 概要

1. 概要

ライソゾーム病は、ライソゾーム内の酸性分解酵素の遺伝的欠損により、ライソゾーム内に大量の脂質、あるいはムコ多糖などを蓄積し、肝臓・脾臓の腫大、骨変形、中枢神経障害など、種々な症状を呈する疾患群であり、現在60種の疾患が含まれる。

2. 原因

ライソゾーム内の遺伝的水解酵素の欠損もしくはライソゾームの機能障害を来す遺伝子の異常により発症する。

3. 症状

蓄積症状として肝臓、脾臓の腫大、骨変形、神経障害（けいれん、知能障害など）、眼障害、腎障害、心不全など種々な症状を呈し、また、重症度も遺伝子異常の部位により異なる。

4. 治療法

酵素補充療法がファブリ病、ゴーシェ病、ポンペ病、ムコ多糖（Ⅰ、Ⅱ、Ⅵ型）で施行されており、いくつかの疾患については造血細胞移植が施行されているが、継続的な治療が必要である。

5. 予後

心臓、腎臓、中枢神経の合併症を伴うことが多く、これらの有無と症状が予後を左右する。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数（平成 24 年度医療受給者証保持者数）

911 人

2. 発病の機構

不明（ライソゾーム内の遺伝的水解酵素の欠損もしくはライソゾーム機能の障害と考えられている）

3. 効果的な治療方法

未確立（造血細胞移植や酵素補充療法の継続が必要である）

4. 長期の療養

必要（継続的な治療が必要である）

5. 診断基準

あり（現行の特定疾患治療研究事業の診断基準を研究班にて改訂）

6. 重症度分類

現行の特定疾患治療研究事業の重症度分類を用いて Stage 1 以上を対象とする。

○　情報提供元

「ライソゾーム病（ファブリ病含む）に関する調査研究班」

研究代表者　東京慈恵会医科大学・遺伝病研究講座　教授　衛藤義勝

＜診断基準＞

1主要項目

（1） 理学所見

身体奇形、皮膚所見、心雑音、肝脾腫、角膜混濁、 関節拘縮などに注意する。神経学的診察では知能、眼底所見、眼球運動、筋萎縮、錐体路徴候、錐体外路徴候、小脳失調などに注意する。

（2） 血液・生化学的検査所見

確定診断のためには疾患特異的な代謝異常を生化学的に証明する。蓄積物あるいは中間代謝産物の増加を尿、細胞、組織中で確認する。末梢血リンパ球の空胞化、尿沈渣の異染性物質、骨髄中の Gaucher細胞や泡沫細胞（Niemann-Pick細胞）、尿中オリゴ糖、ムコ多糖の分析などが診断の手がかりとなる。末梢血リンパ球や培養皮膚線維芽細胞を用いて酵素活性を測定し、 酵素欠損を証明する。 酵素活性の測定には人工基質や界面活性剤が使われるため、活性化蛋白質欠損の場合には酵素活性の低下を証明できない。出生前診断については、羊水細胞または繊毛細胞を用いた酵素分析と遺伝子解析により可能である。

各酵素遺伝子のクローニングがなされ、ライソゾーム病の遺伝子診断が可能である。ただし発端者の遺伝子診断にはその原因遺伝子全体を調べる必要がある。更にその遺伝子変異が未報告の場合実際に酵素機能障害を引き起こすこと、あるいは正常多型でないことを確認しなければならない。遺伝子変異が同定されれば、同じ家系の保因者診断や出生前診断などは容易である。

（3） 画像所見

頭部 MRI検査が有用である。異染性白質ジストロフィーやKrabbe病では大脳白質のT2、 Flairでの延長病変がびまん性あるいは錐体路に一致して検出される。ムコ多糖症では白質に散在性の点状T2 延長病変がみられることがある。

（4） 鑑別診断

乳幼児期発症例では他の先天代謝異常症、先天奇形症候群などとの鑑別をする。成人発症例では脊髄小脳変性症、運動ニューロン疾患、精神疾患との鑑別が問題になる。

（5） 合併症

重症例での栄養障害、 肺炎などの感染症、褥創などが問題となる。

（6） 診断基準

① 酵素活性の著しい低下または病因蛋白の欠損／機能異常が、生化学的検査により、または当該遺伝子に病因となる変異が遺伝子検査により確認されること。なお、Fabry病のようなX連鎖遺伝のヘテロ接合体に関し、酵素活性低下が確認されず、遺伝子変異の同定が不明な場合は、家族歴（親、子、兄弟）から確認すること。

② 生検組織で蓄積物質が生化学的検査又は形態学的検査により確認されること。

③ 尿中で中間代謝産物の増加が生化学的検査により確認されること（ライソゾーム病の中でもGaucher病のように、尿中に中間代謝産物が排出されない疾患もある）。

①を満たし、同疾患による症状を有する※と認められるものを指定難病の対象とする。この際、②③の所見

の有無を確定診断のための参考とする。

※ 別紙ライソゾーム病臨床調査個人票の臨床所見、検査所見、画像所見、鑑別診断を参照のこと。

2 指定難病の対象範囲について

ライソゾーム病のうち以下のものを対象とする。

(1) Gaucher病
(2) Niemann-Pick病A、 B型
(3) Niemann-Pick病 C型
(4) GM1 ガングリオシドーシス
(5) GM2 ガングリノシドーシス
Tay-Sachs病、 Sandhoff病、 AB型
(6) Krabbe病
(7) 異染性白質ジストロフィー
(8) マルチプルサルファターゼ欠損症
(9) Farber病
(10) Hurler／Schei症候群
(11) Hunter症候群
(12) Sanfilippo症候群
(13) Morquio症候群
(14) Maroteaux-Lamy症候群
(15) Sly病
(16) ヒアルロニダーゼ欠損症
(17) シアリドーシス
(18) ガラクトシアリドーシス
(19) ムコリピドーシスII型、III型
(20) α-マンノシドーシス
(21) β-マンノシドーシス
(22) フコシドーシス
(23) アスパルチルグルコサミン尿症
(24) Schindler病／神崎病
(25) Pompe病
(26) 酸性リパーゼ欠損症
(27) Danon病
(28) 遊離シアル酸蓄積症
(29) セロイドリポフスチノーシス
(30) Fabry病
(31) シスチン症

3 参考事項

症状

主なライソゾーム病には約31種類の疾患が含まれ、同一疾患でも病型によって症状は異なる。乳幼児期発症のものが典型的であるが、成人発症例は変性疾患との鑑別が問題となる。特徴的な顔貌、骨変形などはムコ多糖症によくみられるが、GM1 ガングリオシドーシスやオリゴ糖鎖の蓄積症にもみられる。皮膚症状としては被角血管腫がFabry病、ガラクトシアリドーシス、マンノシドーシス、シンドラー病/神崎病にみられる。肝脾腫はGaucher 病、Niemann-Pick病、GM1 ガングリオシドーシス、 ムコ多糖症などにみられる。

神経症状は乳幼児期発症例では精神運動発達遅滞、 退行、 痙攣、 痙性麻痺などがみられ、 成人発症例では認知症、 精神症状、 痙性麻痺、 パーキンソニズム、 不随意運動、運動失調、 神経原性筋萎縮などがみられる。

＜重症度分類＞

Stage 1以上を対象とする。

① 乳幼児型

Stage1 ： 身体的異常※1はあるが、ほぼ月齢（年齢）相当の活動が可能である。

Stage2 ： 身体的異常※1または運動（知的）障害のため月齢（年齢）に比較し軽度の遅れを認める。

Stage3 ： 身体的異常※1または運動（知的）障害のため中等度の遅れを認める。（DQ＝35～50）

Stage4 ： 身体的障害または運動（知的）障害のため高度の遅れを認める。（DQ＜35）

Stage5 ： 寝たきりで呼吸・循環・肝・腎機能不全のため高度の医療的ケアーが必要

※1 身体的異常：哺乳障害、刺激過敏、痙攣、視力障害、特徴的な顔貌、 関節拘縮、骨格変形、肝脾腫、心不全症状、腎不全症状など

（尚、両方のアリルに遺伝子変異を有するが無症状（例、患者の同胞）なものは参考基準として重症度基準には含めない。）

② 若年・成人型

Stage1 ： 症状※2があるが、就労（就学）可能

Stage2 ： 日常生活は自立しているが、就労（就学）不能

Stage3 ： 日常生活上半介助が必要（中等度障害）

Stage4 ： 日常生活上全介助が必要（高度障害）

Stage5 ： 寝たきりで吸引等の高度の医療的ケアーが必要

※2 症状：認知症・精神症状、痙性麻痺、 関節拘縮、小脳失調、不随意運動、視力障害、筋力低下、難聴、痙攣、疼痛発作、心不全症状、腎不全症状など

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

2．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

3．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

別表

19 ライソゾーム病

（新規用）

番号	疾病名	病型	酵素活性	遺伝子変異	中間代謝産物の蓄積	その他（補助診断情報）
1	ゴーシェ病 (Gaucher 病)	1.1 型（非神経型） 2.2 型（急性神経型） 3.3 型（亜急性神経型）	glucocerebrosidase の活性低下 1.あり　活性値(　　) 正常値（　～　） 2.未実施	同左遺伝子の変異 1.あり（　　） 2.なし 3.未実施	glucocerebroside の増加(血漿) 1.あり 2.なし 3.未実施	病理検査(骨髄) 異常 1.あり 2.なし 3.未実施
2	ニーマン・ピック病 (Niemann-Pick 病)	1.A 型 2.B 型	acid sphingomyelinase の活性低下 1.あり　活性値(　　) 正常値（　～　） 2.未実施	同左遺伝子の変異 1.あり 2.なし 3.未実施	sphingomyelin 蓄積(リンパ節) 1.あり 2.なし 3.未実施	病理検査(骨髄他) 異常 1.あり 2.なし 3.未実施
3	ニーマン・ピック病 C 型 (Niemann-Pick 病 C 型)	1.乳児型 2.成人型		*NPC1* または *NPC2* の変異 1.あり 2.なし 3.未実施	Filipin 染色での cholesterol ester の蓄積 1.あり 2.なし 3.未実施	病理検査(骨髄他) 異常 1.あり 2.なし 3.未実施
4	GM1 ガングリオシドーシス	1.乳児型 2.若年型 3.成人型	β-galactosidase の活性低下 1.あり　活性値(　　) 正常値（　～　） 2.未実施	同左遺伝子の変異 1.あり 2.なし 3.未実施		病理検査(骨髄他) 異常 1.あり 2.なし 3.未実施
5	GM2 ガングリオシドーシス (Tay-Sachs Sandhoff AB 型)	1.乳児型 2.若年型 3.成人型	β-hexosaminidase A の活性低下 1.あり　活性値(　　) 正常値（　～　） 2.未実施 β-hexosaminidase B の活性低下 1.あり　活性値(　　) 正常値（　～　） 2.未実施	α サブユニットの遺伝子変異 1.あり 2.なし 3.未実施 β サブユニットの遺伝子変異 1.あり 2.なし 3.未実施 GM2 活性化蛋白質遺伝子変異 1.あり 2.なし 3.未実施	1.oligosaccharides 尿中排泄異常 1.あり 2.なし 3.未実施 2.GM2 ガングリオシドの蓄積 (培養皮膚線維芽細胞など) 1.あり 2.なし 3.未実施	病理検査異常 (直腸神経叢など) 1.あり 2.なし 3.未実施
6	クラッベ病 (Krabbe 病)	1.乳児型 2.若年型 3.成人型	galactocerebrosidase の活性低下 1.あり　活性値(　　) 正常値（　～　） 2.未実施	同左遺伝子の変異 1.あり 2.なし 3.未実施		病理検査(末梢神経) 異常 1.あり 2.なし 3.未実施
7	異染性白質変性症	1.乳幼児型 2.若年型 3.成人型	arylsulfatese A の活性低下 1.あり　活性値(　　) 正常値（　～　） 2.未実施	同左遺伝子の変異 1.あり 2.なし 3.未実施	Sulfatide の尿中排泄増加 1.あり 2.なし 3.未実施	病理検査(末梢神経) 異常 1.あり 2.なし 3.未実施
8	マルチプルサルタファーゼ欠損症 (Multiple sulfatese 欠損症)	1.新生児型 2.乳幼児型	arylsulfatese A,B,C の活性低下 1.あり 2.未実施 arylsulfatese A 活性値(　　) 正常値(　～　) arylsulfatese B 活性値(　　) 正常値(　～　) arylsulfatese C 活性値(　　) 正常値(　～　) その他の sulfatase（　　） 活性値（　　） 正常値（　～　）	SUMF1 遺伝子の変異 1.あり 2.なし 3.未実施	尿中排泄異常 (1.sulfatide 2.DS 3.HS) 1.あり 2.なし 3.未実施	病理検査(白血球他) 異常 1.あり 2.なし 3.未実施
9	ファーバー病 (Farber 病)	1.1 型 2.2 型 3.3 型 4.4 型 5.5 型 6.6 型 7.7 型	ceramidase の活性低下 1.あり　活性値(　　) 正常値（　～　） 2.未実施	同左遺伝子の変異 1.あり 2.なし 3.未実施	ceramide の蓄積(皮下結節) 1.あり 2.なし 3.未実施	病理検査(組織他) 異常 1.あり 2.なし 3.未実施
10	ムコ多糖症 I 型	1.ハーラー病 2.ハーラー／シェイエ病 3.シェイエ病	α-iduronidase の活性低下 1.あり　活性値(　　) 正常値（　～　） 2.未実施	同左遺伝子の変異 1.あり 2.なし 3.未実施	DS 2.HS の尿中排泄異常 1.あり 2.未実施	病理検査異常 1.あり 2.なし 3.未実施
11	ムコ多糖症 II 型 (ハンター病)	1.重症型 2.軽症型	iduronate sulfatase の活性低下 1.あり　活性値(　　) 正常値（　～　） 2.未実施	同左遺伝子の変異 1.あり 2.なし 3.未実施	DS 2.HS の尿中排泄異常 1.あり 2.未実施	病理検査異常 1.あり 2.なし 3.未実施
12	ムコ多糖症 III 型 (サンフィリポ病)	1.A 型 2.B 型 3.C 型 4.D 型	heparan N-sulfatase の活性低下 1.あり　活性値(　　) 正常値（　～　） 2.未実施 α-N-asetylglucosaminidase の活性低下 1.あり　活性値(　　) 正常値（　～　） 2.未実施 acetyl-CoA:α glucosaminide N-acetyltransferase の活性低下 1.あり　活性値(　　) 正常値（　～　） 2.未実施 N-acetylglucosamine 6-sulfatase 1.あり　活性値(　　) 2.未実施	同左遺伝子の変異 1.あり 2.なし 3.未実施 同左遺伝子の変異 1.あり 2.なし 3.未実施 同左遺伝子の変異 1.あり 2.なし 3.未実施 同左遺伝子の変異 1.あり 2.なし 3.未実施	HS の尿中排泄異常 1.あり 2.未実施	病理検査異常 1.あり 2.なし 3.未実施
13	ムコ多糖症 IV 型	1.A 型 重症型 (モルキオ病) 2.軽症型 3.B 型	galactosamine 6-sulfatase の活性低下 1.あり　活性値(　　) 正常値（　～　） 2.未実施 β-galactosidase 1.あり　活性値(　　) 2.未実施	同左遺伝子の変異 1.あり 2.なし 3.未実施 同左遺伝子の変異 1.あり 2.なし 3.未実施	KS 2.CS-A の尿中排泄異常 1.あり 2.なし 3.未実施	病理検査異常 1.あり 2.なし 3.未実施
14	ムコ多糖症 VI 型 (マロトー・ラミー病)	1.重症型 2.軽症型	arysulfatase B の活性低下 1.あり　活性値(　　) 正常値（　～　） 2.未実施	同左遺伝子の変異 1.あり 2.なし 3.未実施	DS 尿中排泄異常 1.あり 2.未実施	病理検査異常 1.あり 2.なし 3.未実施
15	ムコ多糖症 VII 型 (スライ病)	1.新生児型 2.中間型 3.軽症型	β-glucuronidase の活性低下 1.あり　活性値(　　) 正常値（　～　） 2.未実施	同左遺伝子の変異 1.あり 2.なし 3.未実施	DS 2.HS 3.CS 尿中排泄異常 1.あり 2.なし 3.未実施	病理検査異常 1.あり 2.なし 3.未実施

番号	疾病名	病型	酵素活性の低下	遺伝子変異	中間代謝産物の蓄積	その他（補助診断情報）
16	ムコ多糖症IX型 (Hyaluronidase 欠損症)		hyaluronidase の活性低下 1.あり　活性値(　　) 正常値（　～　） 2.未実施	同左遺伝子の変異 1.あり 2.なし 3.未実施	関節周囲の軟組織性塊の蓄積 1.あり 2.なし 3.未実施	病理検査の異常 1.あり 2.なし 3.未実施
17	シアリドーシス	1.Ⅰ型 2.Ⅱ型	sialidase の活性低下 1.あり　活性値(　　) 正常値（　～　） 2.未実施	同左遺伝子の変異 1.あり 2.なし 3.未実施	尿中 sialyloligosaccharide 排泄異常 1.あり 2.なし 3.未実施	病理検査(リンパ球空胞)異常 1.あり 2.なし 3.未実施
18	ガラクトシアリドーシス	1.新生児及び早期乳児型 2.晩期乳児型 3.若年及び成人型	β-galactosidase の活性低下 1.あり　活性値(　　) 正常値（　～　） 2.未実施 sialidase の活性低下 1.あり　活性値(　　) 正常値（　～　） 2.未実施 cathepsin A の活性低下 1.あり　活性値(　　) 正常値（　～　） 2.未実施	保護蛋白質遺伝子 *CTSA* の変異 1.あり 2.なし 3.未実施	尿中 sialyloligosaccharide 排泄異常 1.あり 2.なし 3.未実施	病理検査(リンパ球空胞)異常 1.あり 2.なし 3.未実施
19	ムコリピドーシス	1.重症型（Ⅱ型，I-cell 病） 2.軽症型（Ⅲ型）	リンパ球βgalactosidase の活性低下 1.あり　活性値(　　) 正常値（　～　） 2.未実施 血漿中α-mannosidase の活性増加 1.あり　活性値(　　) 正常値（　～　） 2.未実施 血漿中β-fucosidase の活性増加 1.あり　活性値(　　) 正常値（　～　） 2.未実施	*GNPTAB* 遺伝子の変異 1.あり 2.なし 3.未実施 *GNPTG* 遺伝子の変異 1.あり 2.なし 3.未実施		病理検査の異常 (培養皮膚繊維芽細胞での空胞) 1.あり 2.なし 3.未実施
20	α-マンノシドーシス	1.乳児型 2.若年成人型	α-mannosidase の活性低下 1.あり　活性値(　　) 正常値（　～　） 2.なし　正常値(　　～　　) 3.未実施	同左遺伝子の変異 1.あり 2.なし 3.未実施	oligosaccharide の尿中排泄異常 1.あり 2.なし 3.未実施	病理検査(肝臓，リンパ球)異常 1.あり 2.なし 3.未実施
21	β-マンノシドーシス		β-mannosidase の活性低下 1.あり　活性値(　　) 正常値（　～　） 2.未実施	同左遺伝子の変異 1.あり 2.なし 3.未実施	oligosaccharide の尿中排泄異常 1.あり 2.なし 3.未実施	病理検査(皮膚，骨髄)異常 1.あり 2.なし 3.未実施
22	フコシドージス	1.乳児型 2.軽症型	α-fucosidase の活性低下 1.あり　活性値(　　) 正常値（　～　） 2.未実施	同左遺伝子の変異 1.あり 2.なし 3.未実施	oligosaccharide の尿中排泄異常 1.あり 2.なし 3.未実施	病理検査(肝臓)異常 1.あり 2.なし 3.未実施
23	アスパルチルグルコサミン尿症		aspartylglucosaminidase の活性低下 1.あり　活性値(　　) 正常値（　～　） 2.未実施	同左遺伝子の変異 1.あり 2.なし 3.未実施	oligosaccharide の尿中排泄異常 (aspartylglucosamine) 1.あり 2.なし 3.未実施	病理検査(リンパ球)異常 1.あり 2.なし 3.未実施
24	シンドラー／神崎病 (Schindler／神崎病)	1.Ⅰ型 2.Ⅱ型 3.Ⅲ型	N-acetyl-α-galactosaminidase 活性低下 1.あり　活性値(　　) 正常値（　～　） 2.未実施	同左遺伝子の変異 1.あり 2.なし 3.未実施	1.oligosaccharide の尿中排泄異常 2.glycopeptide の尿中の排泄異常 1.あり 2.なし 3.未実施	病理検査異常 (皮膚，血管内皮，汗腺) 1.あり 2.なし 3.未実施
25	ポンペ病 (Pompe 病)	1.乳児型 2.小児型 3.成人型	α-glucosidase の活性低下 1.あり　活性値(　　) 正常値（　～　） 2.未実施	同左遺伝子の変異 1.あり 2.なし 3.未実施		病理検査(筋生検)異常 1.あり 2.なし 3.未実施
26	酸性リパーゼ欠損症	1.乳児型（Wolman 病） 2.遅発型(ｺﾚｽﾃﾛｰﾙｴｽﾃﾙ蓄積症(CESD))	acid lipase の活性低下 1.あり　活性値(　　) 正常値（　～　） 2.未実施	同左遺伝子の変異 1.あり 2.なし 3.未実施	1.choresuterol ester の蓄積 2.triglyceride の蓄積 1.あり 2.なし 3.未実施	病理検査(肝臓)異常 1.あり 2.なし 3.未実施
27	ダノン病 (Danon 病)		Lamp-2 の免疫化学所見の異常 1.あり 2.なし 3.未実施	*Lamp-2* の遺伝子変異 1.あり 2.なし 3.未実施		病理検査(筋)，心電図異常 1.あり 2.なし 3.未実施
28	遊離シアル酸蓄積症	1.乳児型（重症型） 2.中間型 3.Salla 病（軽症型）	SIALIN の異常 1.あり 2.なし 3.未実施	*SLC17A5(SIALIN)* 遺伝子変異 1.あり 2.なし 3.未実施	尿中遊離シアル酸の上昇 1.あり 2.なし 3.未実施	病理検査(皮膚，角膜)異常 1.あり 2.なし 3.未実施
29	セロイドリポフスチノーシス	1.先天型 2. 乳児型 3.遅発乳児型 4.若年型 5.成人型 6.非定型型	PPT の異常 1.あり　活性値(　　) 2.未実施 tripeptidyl peptidase 1 の異常 1.あり　活性値(　　) 2.未実施	同左遺伝子（*CLN1*）の変異 1.あり 2.なし 3.未実施 同左遺伝子（*CLN2*）の変異 1.あり 2.なし 3.未実施 その他の *CLN* 遺伝子の変異		病理検査異常 (組織名：　　) 1.GROD 2.CV 3.FP 4.RL 1.あり 2.なし 3.未実施 (臨床診断，病理検査を重視)
30	ファブリ病	1.古典型 2.亜型 3.顕性ヘテロ接合体	α-galactosidase A の活性低下 1.あり　活性値(　　) 正常値（　～　） 2. なし（顕性ヘテロ接合体） 2.未実施	同左遺伝子の変異 1.あり 2.なし 3.未実施	Gb3 の尿中排泄異常 1.あり 2.なし 3.未実施	心電図，病理検査（心，腎組織）異常
31	シスチン症（シスチノーシス）	1.腎型 2.中間型 3.非腎型（眼型）		*CTNS* 遺伝子の変異 1.あり 2.なし 3.未実施	白血球中のシスチン濃度上昇 1.あり 2.なし 3.未実施	病理検査（骨髄など）異常 1.あり 2.なし 3.未実施

注）DS:dematan sulfate　HS:heparan sulfate　KS:leratan sulfate　CS:chondroitin sulfate
GROD:granular osmiophilic deposits　RL:rectilinear complex　CV:curvilinear profiles　FP:gingerprint profiles
PPT:palmitoil protein thioesterase
lysosomal SAT:lysosomal sialic acid transporter
CTH:ceramide trihexoside

20 副腎白質ジストロフィー

○ 概要

1. 概要

副腎白質ジストロフィーは、副腎不全と中枢神経系の脱髄を主体とする X 連鎖性形式の遺伝性疾患である。小児大脳型、思春期大脳型、adrenomyeloneuropathy(AMN)、成人大脳型、小脳・脳幹型、Addison 型、女性発症者などの臨床病型が存在し、各々の臨床経過、予後は異なる。生化学的特徴としては、中枢神経系だけでなく、ほとんどの組織や血漿、赤血球膜、白血球などにおいて極長鎖脂肪酸の増加が見られる。

2. 原因

病因遺伝子は *ABCD1* 遺伝子とされているが、*ABCD1* 遺伝子変異と臨床病型の間に明らかな相関関係は認められず、遺伝子型から発症年齢、あるいは AMN か大脳型かなどの臨床病型を予測することはできない。また同一遺伝子異常を有していても異なる表現型を呈する例が多く報告されており、*ABCD1* 遺伝子異常だけではなく、他に病型を規定する要因(遺伝学的もしくは環境要因)の存在が想定されている。

3. 症状

典型的な小児大脳型は5～10 歳に好発し、視力･聴力障害、学業成績低下、痙性歩行などで発症することが多い。発症後、比較的急速な進行を呈する。

思春期大脳型(11～21 歳発症)は、小児大脳型と同様の症状を呈するが、やや緩徐に進行する。

成人大脳型(22 歳以後の発症)は、認知症や精神症状で発症し、比較的急速に進行する。

AMN は、思春期以降に痙性歩行を主症状に発症し、陰萎、排尿障害等をきたし、軽度の感覚障害を伴うことがある。AMN の経過中に、半数程度は大脳型に移行するとされている。

小脳・脳幹型は、小脳失調、痙性不全麻痺を主症状とする。

Addison 型は副腎不全が高度の場合、嘔吐、筋力低下、全身倦怠感、体重減少に色素沈着を認める。発症は2歳以降、成人期まで認められる。また、経過中に神経症状が明らかになる例もあり、注意を要する。

女性保因者でも一部では加齢とともに AMN 様症状をきたすことがある(女性発症者)。

4. 治療法

近年、小児大脳型において発症後早期の造血幹細胞移植により、症状の進行の停止が報告されており、治療法として期待されている。一方、進行期での移植例では十分な効果が得られないことが多い。また、造血幹細胞移植に関連する合併症(GVHD など)による重篤例もあり、適応については十分な検討が必要である。早期の診断と早期の造血幹細胞移植が予後において極めて重要である。

Lorenzo's oil(オレイン酸:エルカ酸=4:1)は、血中の極長鎖脂肪酸(VLCFA)(特に飽和脂肪酸)は正常化するが、発症した神経症状を抑制する効果は乏しいと考えられる。その他、AMN や女性発症者の痙性対麻痺症状には対症療法として、抗痙縮薬内服や理学療法を行う。副腎不全に対してはステロイドの補充が行われる(ただしステロイドは神経症状には無効である)。

5. 予後

小児大脳型、成人大脳型は、無治療の場合、発症後、急速に進行し寛解なく、1～2年で臥床状態に至ることが多い。大脳に脱髄病変を認めない AMN 症例は緩徐進行からの経過をとり、生命予後は良好である。ただし、経過中に成人大脳型に移行し、急速な進行を認める例があり、注意が必要である。小脳･脳幹型でも成人大脳型に移行することがある。また Addison 型も AMN や大脳型に進展することがあり、注意を要する。

未発症男児に関しては、現時点では病型の予測が不可能であるため、副腎機能検査と大脳型発症が窺われた段階でスムーズな造血幹細胞移植を実施するために、発症前の段階から慎重な follow-up 体制をとることが重要である。

そのためには、本症の発端者の遺伝カウンセリングや家系内の未発症男児への積極的な対応などを、倫理面に十分な配慮をしながら進めていく必要がある。特に3歳から 12 歳の未発症男児に対しては、最低6ヶ月に 1 回の MRI、神経生理学的検査(視覚誘発電位および聴性脳幹反応)、6ヶ月から 1 年に 1 回の神経心理学検査（Wechsler 系知能検査ほか）が必要と考える。いずれかの検査で大脳型の発症が示唆された（所見の進行があった）場合には、早急に造血幹細胞移植を検討すべきであろう。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数（平成 24 年度医療受給者証保持者数）

193 人

2. 発病の機構

不明（*ABCD1* 遺伝子の変異が示唆されている）

3. 効果的な治療方法

未確立（根治療法なし）

4. 長期の療養

必要（進行性である）

5. 診断基準

あり

6. 重症度分類

臨床経過による病型分類を用いて、すべての病型を対象とする。

○ 情報提供元

神経・筋疾患調査研究班（ライソゾーム病）

「ライソゾーム病（ファブリ病含む）に関する調査研究班」

研究代表者　東京慈恵会医科大学医学部　名誉教授　衞藤義勝

＜診断基準＞

1 主要症状及び臨床所見

各病型（表）で高頻度に認められる所見は以下のとおりである。

① 精神症状

小児では注意欠陥多動障害や心身症と類似した症状を呈する。 成人では社会性の欠如や性格変化、精神病に類似した症状を呈する。

② 知能障害

小児では学習障害、視力・聴力・認知・書字・発語などの異常が現れる。成人では、認知症、高次機能障害（失語、失行、失認）などを呈する。

③ 視力低下

初発症状として多い。視野の狭窄、斜視、皮質性の盲などを呈する。

④ 歩行障害

痙性対麻痺（痙性対麻痺を呈することが多いが、ときに左右差を認めることもある）による歩行障害を呈する。

⑤ 錐体路徴候

四肢の痙性、腱反射の亢進、病的反射陽性で、どの病型においても高頻度に認められる。

⑥ 感覚障害

表在及び深部知覚障害。 AMN では、脊髄性の感覚障害を示す例が多い。

⑦ 自律神経障害

排尿障害、陰萎などを呈する。

⑧ 副腎不全症状

無気力、食欲不振、体重減少、色素沈着（皮膚、歯肉）、低血圧などを呈する。

2 参考となる検査所見

（1）極長鎖脂肪酸分析

C26:0、C25 :0、C24:0 などの極長鎖脂肪酸の増加を認める。 血清スフィンゴミエリン、血漿総脂質、赤血球膜脂質などを用いて分析する。 極長鎖脂肪酸の蓄積の程度と臨床病型の間には相関性はない。 女性保因者の約80%で極長鎖脂肪酸の増加を認める。

参考値（血清スフィンゴミエリン C26:0／C22:0）

小児型ALD	0.0260 ± 0.0084	(n=47)
正常コントロール	0.0056 ± 0.0013	(n=710)

（2）画像診断（頭部MRI、頭部CT）

小児大脳型、思春期大脳型、成人大脳型では、大脳白質の脱髄部位に一致して、CT では低吸収域、MRI T2 強調画像では高信号域を認める。 病変の分布は後頭葉白質、頭頂葉白質の側脳室周辺部、脳梁膨大部が多いが、稀に前頭葉白質から脱髄が始まる例もある。

AMN 及び小脳・脳幹型では錐体路、小脳、脊髄小脳路の脱髄を主体とする。活動性の脱髄病変のある部位では、ガドリニウムにより造影効果を認める。

（3）神経生理学的検査

聴性脳幹誘発電位（ABR）では、Ⅰ－ Ⅲ波間潜時が延長することが多い。体性感覚誘発電位（SEP）及び視覚誘発電位（VEP） も異常を認めることが多い。末梢神経伝導速度も軽度低下を認めることがある。

（4）副腎機能検査

臨床的に無症状でも、ACTH 高値や rapid ACTH 試験で低反応を認めることがある。

（5）遺伝子解析

ALD 遺伝子の変異は多彩で、病型と遺伝子変異には明らかな相関は認められていない。同一の変異を有していても異なる臨床病型を示すことはよく経験される。

（6）病理所見

病理変化は中枢神経系と副腎であるので、生前の診断には役立たない。 大脳白質の脱髄、グリオーシス、血管周囲の炎症細胞浸潤が強いことも本疾患の特徴である。副腎では皮質細胞の膨化、進行期には著明な萎縮を認める。 大脳白質マクロファージ、 副腎皮質細胞、 末梢神経シュワン細胞に松の葉様の層状構造物を認める。 この構造物は極長鎖脂肪酸を有するコレステロールエステルを含むものと推定されている。

3 鑑別診断

（1）小児

注意欠陥多動障害、学習障害、心身症、視力障害、難聴、脳腫瘍、亜急性硬化性全脳炎（SSPE）、 他の白質ジストロフィー

（2）成人

家族性痙性対麻痺、多発性硬化症、精神病、認知症、脊髄小脳変性症、 Addison病、脳腫瘍、悪性リンパ腫、 他の白質ジストロフィー

4 診断基準

（1）主要症状及び臨床所見で述べた項目（①~⑧）のうち少なくとも1つ以上該当がある。

（2）血漿、血清、赤血球膜のいずれかで極長鎖脂肪酸値が高値。

（3）頭部 MRI、 神経生理学的検査、 副腎機能検査のいずれかで異常を認める。

確診例としては、 下記①~④のいずれかに該当する症例とする。

① 上記、 診断基準(1)~(3) の項目すべてを満たすもの （発症者）。

② 家族内に発症者又は保因者がおり、 診断基準(2) を満たす男児 （発症前男性）。

③ 診断基準(1) と(3) を満たす女性で、 家族内に発症者又は保因者がいる、あるいは極長鎖脂肪酸高値や*ABCD1*遺伝子変異をヘテロ接合で有する場合 （女性保因者）。

④*ABCD1*遺伝子変異が同定された男性

＜重症度分類＞

下表の病型分類を参照し、すべての病型を対象とする。

表：副腎白質ジストロフィーの病型

① 小児大脳型

発症年齢は、3~10 歳。性格・行動変化、視力・聴力低下、知能障害、歩行障害などで発症し、数年で植物状態に至ることが多い。 最も多い臨床病型。

② 思春期大脳型

発症年齢は、 11~21 歳。臨床症状、 臨床経過は小児型とほぼ同様。

③ Adrenomyeloneuropathy（AMN）

10 代後半~成人で、 痙性対麻痺で発症し緩徐に進行する。軽度の感覚障害を伴うことが多い。軽度の末梢神経障害、膀胱直腸障害、陰萎を伴うこともある。小児型に次いで多い。

④ 成人大脳型

性格変化、認知症、精神症状で発症し、小児型と同様に急速に進行して植物状態に至る。精神病、脳腫瘍、他の白質ジストロフィー、多発性硬化症などの脱髄疾患との鑑別が必要。 AMN の臨床型で発症し、 経過中に増悪して成人大脳型となる場合もある。

⑤ 小脳・脳幹型

小脳失調、 下肢の痙性などを示し脊髄小脳変性症様の臨床症状を呈する。

⑥ Addison型

無気力、 食欲不振、 体重減少、 皮膚の色素沈着など副腎不全症状のみを呈する。 神経症状は示さない。

⑦ 女性発症者

女性保因者の一部は AMN に似た臨床症状を呈する場合がある。

⑧ その他

発症前男性。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

21　ミトコンドリア病

○　概要

1.　概要

ミトコンドリア病はミトコンドリア機能が障害され、臨床症状が出現する病態を総称している。ミトコンドリアはエネルギー産生に加えて、活性酸素産生、アポトーシス、カルシウムイオンの貯蔵、感染防御などにも関わっているため、ミトコンドリア病ではこれらの生物学的機能が変化している可能性がある。しかし、現在のところミトコンドリア病における機能異常の主体はエネルギー産生低下と考えられており、そのエネルギー代謝障害による病態が基本である。

2. 原因

ミトコンドリア病の病因は、核 DNA 上の遺伝子の変異の場合とミトコンドリア DNA（mtDNA）の異常の場合がある。核 DNA 上の遺伝子は、すでに 200 近い遺伝子の変異が同定されている。

一方、環状の mtDNA 上には、欠失／重複、点変異（質的変化）とともに、通常一細胞内に数千個存在している mtDNA の量が減少しても（量的変化）病気の原因になる。すでに mtDNA 上に 100 個を超える病的点変異が同定されている。

3. 症状

代表的なミトコンドリア病の病型は、主に特徴的な中枢神経症状を基準に診断しているが、実際はこれらを合併してもつ症例や中枢神経症状がない症例も多数存在している。

代表的な臓器症状は、以下に示すようなものになるが、これらを組み合わせて持っている患者はミトコンドリア病が疑われ診断にいたることが多いが、単一の臓器症状しかみえない患者では、なかなか疑うことすら難しく、確定診断に至るまで時間を要することがまれでない。

中枢神経	けいれん、ミオクローヌス、失調、脳卒中様症状、知能低下、偏頭痛、精神症状、ジストニア、ミエロパチー
骨格筋	筋力低下、易疲労性、高 CK 血症、ミオパチー
心臓	伝導障害、WPW 症候群、心筋症、肺高血圧症
眼	視神経萎縮、外眼筋麻痺、網膜色素変性
肝	肝機能障害、肝不全
腎	ファンコニー症候群、尿細管機能障害、糸球体病変、ミオグロビン尿
膵	糖尿病、外分泌不全
血液	鉄芽球性貧血、汎血球減少症
内耳	感音性難聴
大腸・小腸	下痢、便秘
皮膚	発汗低下、多毛
内分泌腺	低身長、低カルシウム血症

4. 治療法

対症療法は基本的に各臓器症状に応じて適切に行われる必要があり、患者の全身状態を改善させるためにきわめて重要である。糖尿病を合併した場合には、血糖降下剤やインシュリンの投与が必要になる。てんかんを合併した場合には、抗てんかん剤の投与が必要になるであろう。また、心伝導障害に対するペースメーカー移植や難聴に対する補聴器や人工内耳の使用をはじめ、極度の下痢や便秘、貧血や汎血球減少症（Pearson 症候群）なども対症療法が重要である。

各臓器症状への対症療法は、それぞれの専門医へのコンサルトが必要になるであろう。

ミトコンドリア内の代謝経路では、各種のビタミンが補酵素としてはたらいており、その補充は理にかなっている。実際は、水溶性ビタミン類（ナイアシン、B1、B2、リポ酸など）が用いられる。コエンザイムQ10 の効果は明らかではないが、使用することが多い。また MELAS の卒中様症状の軽減と予防を目的に L-アルギニンの臨床試験が行われたが、その結果は公表されていない。ミトコンドリア病患者の治療薬として薬効を科学的に証明する臨床試験に至った薬剤は我が国ではアルギニンが最初であり、今後もこのような臨床試験を進めてゆくことが肝要である。

5. 予後

ミトコンドリア病の臨床経過は症例によって差が大きい。中心的な臓器（脳、心臓、腎臓など）の症状の程度以外に、合併している他の臓器症状の多さや程度も大きく影響する。一般的な予後については、現状の様子と経過をみながら判定することになる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数（平成 24 年度医療受給者証保持者数）
   1,087 人
2. 発病の機構
   不明（遺伝子異常）
3. 効果的な治療方法
   なし（根治治療なし）
4. 長期の療養
   必要（多彩な臓器症状などあり）
5. 診断基準
   あり
6. 重症度分類
   中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「ミトコンドリア病の診断と治療に関する調査研究班」

研究代表者　国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第二部　部長　後藤雄一

＜診断基準＞
確実例、疑い例を対象とする。

1．主要項目
（1）主症状
① 進行性の筋力低下、横紋筋融解症、又は 外眼筋麻痺を認める。
② 知的退行、記銘力障害、痙攣、精神症状、一過性麻痺、半盲、皮質盲、ミオクローヌス、ジストニア、小脳失調などの中枢神経症状のうち、1つ以上を認める。又は手足のしびれなどの末梢神経障害を認める。
③ 心伝導障害、心筋症などの心症状、又は肺高血圧症などの呼吸器症状、又は糸球体硬化症、腎尿細管機能異常などの腎症状、又は強度の貧血などの血液症状、又は中等度以上の肝機能低下、凝固能低下などの肝症状を認める。
④ 低身長、甲状腺機能低下症などの内分泌症状や糖尿病を認める。
⑤ 強度視力低下、網膜色素変性などの眼症状、感音性難聴などの耳症状を認める。

（2）検査・画像所見
① 安静臥床時の血清又は髄液の乳酸値が繰り返して高い 、又は MR スペクトロスコピーで病変部に明らかな乳酸ピークを認める。
② 脳 CT/MRI にて、大脳基底核、脳幹に両側対称性の病変等を認める。
③ 眼底検査にて、急性期においては蛍光漏出を伴わない視神経乳頭の発赤・腫脹、視神経乳頭近傍毛細血管蛇行、網膜神経線維腫大、視神経乳頭近傍の出血のうち一つ以上の所見を認めるか、慢性期（視力低下の発症から通常6か月以降）における視神経萎縮所見を両眼に認める。
④ 骨格筋生検や培養細胞 又は 症状のある臓器の細胞や組織でミトコンドリアの病理異常を認める。
必要に応じて、以下の検査を行い、
⑤ ミトコンドリア関連酵素の活性低下 又は コエンザイム Q10 などの中間代謝物の欠乏を認める。または、ミトコンドリア DNA の発現異常を認める。
⑥ ミトコンドリア DNA の質的、量的異常 又は ミトコンドリア関連分子をコードする核遺伝子変異を認める。

2．参考事項
（ア）病理検査
特異度が高い。骨格筋病理における、酵素活性低下、又は 赤色ぼろ線維（ゴモリ・トリクローム変法染色における RRF: ragged-red fiber）、高 SDH 活性血管（コハク酸脱水素酵素における SSV: strongly SDH-reactive blood vessel）、シトクロームc酸化酵素欠損線維、電子顕微鏡によるミトコンドリア病理学的異常を認める。または、骨格筋以外でも症状のある臓器野細胞・組織のミトコンドリア病理異常を認める。核の遺伝子変異の場合は、培養細胞などでミトファジーの変化や融合・分裂

の異常を確認する。

（イ）酵素活性・生化学検査

特異度が高い。罹患組織や培養細胞を用いた酵素活性測定で、電子伝達系、ピルビン酸代謝関連及び TCA サイクル関連酵素、脂質代謝系関連酵素などの活性低下（組織：正常の 20%以下、培養細胞：正常の 30%以下）を認める。または、ミトコンドリア DNA の転写、翻訳の低下を認める。

（ウ）DNA 検査

特異度が高い。病因的と報告されている、もしくは証明されたミトコンドリア DNA の質的異常である欠失・重複、点変異（MITOMAP: http://www.mitomap.org/などを参照）や量的異常である欠乏状態（正常の 20%以下）があること、もしくは、ミトコンドリア関連分子をコードする核遺伝子の病的変異を認める。

（エ）心症状の参考所見

心電図で、房室ブロック、脚ブロック、WPW 症候群、心房細動、ST-T 異常、心房・心室負荷、左室側高電位、異常 Q 波、左軸偏位を認める。心エコー図で、 拡張型心筋症様を呈する場合は左心室径拡大と駆出率低下を認める。肥大型心筋症様を呈する場合は左室肥大を認める。拘束型心筋症様を呈する場合は心房の拡大と心室拡張障害を認める。心筋シンチグラムで、MIBI 早期像での取り込み低下と洗い出しの亢進、BMIPP の取り込み亢進を認める。

（オ）腎症状の参考所見

蛋白尿（試験紙法で 1＋（30 mg/dl）以上）、血尿（尿沈査で赤血球 5 /HPF 以上）、汎アミノ酸尿（正常基準値以上）を認める。血中尿素窒素の上昇（20 mg/dl 以上）、クレアチニン値の上昇（2 mg/dl 以上）

を認める。

（カ）血液症状の参考所見

強度の貧血 （Hb 6 g/dl 以下）、もしくは汎血球減少症（Hb 10 g/dl、白血球 4000/μl 以下、血小板 10 万/μl 以下）を認める。

（キ）肝症状の参考所見

中等度以上の肝機能障害（AST,ALT が 200 U/L 以上）、血中アンモニア値上昇 （正常基準値以上）を認める。

（ク）糖尿病の参考所見

血糖値（空腹時≧126mg/dl、OGTT2 時間≧200mg/dl、随時≧200mg/dl のいずれか）と HbA1c （国際標準値）≧6.5% (hA1c(JDS 値)≧6.1%)

（ケ）乳酸値

安静臥床時の血中乳酸値、もしくは髄液乳酸値が繰り返して、2 mmol/L（18 mg/dl ） 以上であること、又は MR スペクトロスコピーで病変部に明らかな乳酸ピークがある。

3. ミトコンドリア病の診断

確実例 （1）①～⑤のうち1項目あり、かつ（2）①～⑥のうち、2項目を満たすもの（全体で計3項目必要）

疑い例　（1）①～⑤のうち１項目あり、かつ（2）①～⑥のうち、１項目を満たすもの（計2項目必要）
＜重症度分類＞
中等症以上を対象とする。

評価法
1）セクション1～3について
点数の平均をとり、
軽症：　平均が 2 以下
中等症：平均 2 以上
重症：　平均 3 以上
尚、小児（6 歳以上）で評価が困難な場合は、評価できた項目の平均点を用いる。

2）セクション4～9について
点数 3 以上のセクションが2つ以上、点数 4 以上のセクションが 1 つ以上ある場合は、重症とする。また、点数 2 以上のセクションが 2 つ以上、点数 3 位以上のセクションが 1 つ以上ある場合は中等症とする。それ以外の場合で、何らかのセクションに点数がある場合を軽症とする。すべてのセクションに点数がない場合を正常とする。

3）総合評価
セクション1～3とセクション 4～9の評価のうち、重症度が高い方を総合的な重症度とする。但し、共に中等度の場合は、少なくとも二つ以上の臓器に中等度障害があると判定できるので、総合的な評価を重症とする。

セクション1：日常生活動作（ADL）
A. 会話
0　正常
1　軽度障害　　会話は理解できる
2　中等度障害　聴きなおされる事がある
3　重度障害　　しばしば聴きなおされる
4　最重度障害　ほとんど内容が聞き取れない
B. 嚥下
0　正常
1　まれにむせる
2　時にむせる
3　刻み食あるいはペースト食
4　経管栄養または胃瘻
C. 書字
0　正常
1　軽度障害　　わずかに小字あるいはゆっくり書字

2　中等度障害　小さいが判読可能
3　重度障害　　すべてではないが大半が判読不能
4　最重度障害　ほとんど判読不能

D. 食事
0　正常
1　やや緩慢で不器用だが介助不要
2　自分で一口サイズにすることができるが、一部介助は必要
3　一口サイズにすると、自分で食べることはできる
4　全介助

E. 更衣
0　正常
1　やや緩慢で不器用だが介助不要
2　時にボタンや着衣に介助が必要
3　多くの介助を要するが自分でできることもある
4　全介助

F. 洗面・入浴
0　正常
1　やや緩慢で不器用だが介助不要
2　入浴介助が必要あるいは非常に緩慢で時間を要す
3　洗顔、歯磨き、風呂場に行くのに介助を要す
4　全介助

G. 発作症状（片頭痛、けいれんなど）
0　なし
1　1 回／月未満
2　1 回／月～1 回／週
3　1 回／週～1 回／日
4　1 回／日以上、痙攣重積

セクション２：高次脳機能

A. 記銘力、見当識
0　正常
1　軽度障害　（日常的に問題にならない程度だが、一部に健忘がある）
2　中等度障害（見当識障害はあるが、簡単な対応はできる）
3　重度障害　（時間や場所の見当識障害があり、日常生活が著しく困難）
4　最重度障害（人に対する見当識はあるが、日常生活上の対応能力は皆無）

B. 動機付けと意欲
0　正常
1　何となく気力がない

2　気力がなく、限定した興味
3　気力がなく、日常生活が制限される
4　どんな作業でも遂行することができない

セクション３：運動

A. 近位筋の筋力（修正 MRC: modified Medical Research Council scale）
0　正常
1　軽度筋力低下（MRC4）
2　中等度筋力低下、抗重力運動可能（MRC3）
3　重度筋力低下、抗重力運動不能（MRC2）
4　最重度筋力低下（MRC0～1）

B. 上肢の協調運動（修正 ICARS: International Cooperative Ataxia Scale）
0　正常
1　軽度協調障害
2　中等度協調障害、書字に影響はあるものの日常生活動作に問題なし
3　重度協調障害、書字不能
4　最重度協調障害、食事摂取不能

C. 歩行
0　全く問題なし
1　軽度障害、1～2km 歩行で疲労
2　中等度障害、健常人について歩くのが困難
3　重度障害、100～400mで休息が必要
4　最重度障害、10m以上歩けない

D. 中等度の運動・活動（階段昇降、トイレに行くなど）
0　制限なし
1　わずかに制限あり
2　中等度に制限あり
3　高度に制限あり
4　不可能

セクション４：視覚

0　正常
1　普通の大きさの活字が読めない
2　標準拡大の活字が読めない（眼鏡が必要）
3　TV をみることができない
4　ADL に著しく影響し、視力がほとんどない

セクション5：聴覚

0　25dBHL　以下（正常）

1　25～40dBHL（軽度難聴）

2　40～70dBHL（中等度難聴）

3　70～90dBHL（高度難聴）

4　90dBHL 以上（重度難聴）

※500、1000、2000Hz の平均値で、聞こえが良い耳（良聴耳）の値で判断

セクション6：心合併症

0　正常心電図、心エコー

1　不整脈、軽度左室機能低下（EF＞60%）、無症候性心肥大所見

2　心エコーで心筋症所見があって EF＜60%、またはペースメーカー装着

3　中等度心筋症（EF＜40～60%）

4　重度心筋症

セクション7：腎機能

0　正常

1　クレアチニンクリアランス　＜50-90%

2　クレアチニンクリアランス　30-50%

3　クレアチニンクリアランス　10-30%

4　クレアチニンクリアランス　＜10%、または透析が必要

セクション8：血液機能

0　正常

1　軽度の貧血

2　中等度の貧血

3　高度な貧血、または汎血球減少症

4　交換輸血、頻回の輸血が必要な貧血

セクション9：肝機能

0　正常

1　AST、ALT の軽度上昇

2　AST、ALT の中等度上昇

3　AST、ALT の高度上昇、高アンモニア血症または黄疸

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

22 もやもや病

○ 概要

1. 概要

もやもや病(ウィリス動脈輪閉塞症)は日本人に多発する原因不明の進行性脳血管閉塞症であり、脳血管撮影検査で両側の内頚動脈終 末部に狭窄ないしは閉塞とその周囲に異常血管網を認める。

家族性の発症を10-20%に認め、男女比は1:2.5で有病率は最近の検討では10万人に対して3-10.5人とされる。発症年齢は二峰性分布を示し5-10歳を中心とする高い山と30～40歳を中心とする低い山を認める。

2. 原因

もやもや病は、遺伝的背景に何らかの環境要因が作用して発症する多因子疾患と考えられてきた。2011年には、RNF213 遺伝子がもやもや病の感受性遺伝子であることが確認された。RNF213 遺伝子上の一塩基多型(Single Nucleotide Polymorphism: SNP)が p.R4810K というミスセンス変異をもたらすが、現時点でRNF213 遺伝子変異単独では疾患の発症を説明できていない。一方、RNF213 は従来動脈硬化性病変とされていた頭蓋内動脈閉塞性病変にも高率に見られることが判明し、頭蓋内閉塞性変化を来す共通した素因があることが示唆される。

3. 症状

無症状(偶然発見)のものから一過性ないしは固定性の神経症状を呈するものまで症状は軽重・多岐にわたる。小児例では脳虚血症状が大半を占め、また成人例には頭蓋内出血を来たす例が 30-40%に観察される。脳虚血型(TIA 型、脳梗塞型)、脳出血型、てんかん、無症候型などに大きく分類される。

(1)小児例は大脳の虚血による神経症状を初発とするものが多く、意識障害、脱力発作(四肢麻痺、 片麻痺、単麻痺)、感覚異常、不随意運動、けいれん、頭痛などが生じる。虚血発作は過呼吸(啼泣など)で誘発され、反復発作的に出現し、時には病側の左右が交代することもある。症状はその後継続して生じる場合と、停止する場合がある。脳梗塞の部位に応じた神経脱落症状を呈するが、特に広範梗塞例、後大脳動脈閉塞を伴う例では、運動麻痺、言語障害に加えて知能低下、視野障害(皮質盲を含む)などが見られる。

(2)成人例は頭蓋内出血が(多くは脳室内出血、その他くも膜下出血、脳内出血)40-50 代を中心として観察される。脳虚血発作の形で発症する場合、小児例と同様な高度な脳循環不全を呈するものもあるが、症状が限局し脳循環不全の軽微な例も観察される。死亡例の約半数が出血例である。

(3)虚血型、出血型が大部分を占めるが最近は無症候で発見されるもやもや病が増加している。(3～16%)。無症候型においても脳卒中リスクは存在し、年間2～3%と考えられる。

(4)7%程度に頭痛型もやもや病があり、20-30%に頭痛を呈し、特に小児例では朝方に嘔気を伴う強い頭痛を呈し血行再建術後に軽快することが多いため、何らかの脳循環不全との関連が示唆される。

4. 治療法

脳虚血、出血の急性期は血圧コントロールや脳圧亢進対策などの内科的治療を行う。脳虚血発作に対しては外科的血行再建術が有効とされ慢性期に行うことが多い。外科的治療は浅側頭中大脳動脈吻合術を中心とする直接血行再建術と側頭筋接着術を主に行う間接血行再建術、及び両者を併用した複合血行再建術がある。頭蓋内出血例における直接及び複合血行再建術は脳出血再発予防効果があることが最近の研究により明らかになった。

5. 予後

小児例では、乳児期発症例の機能予後は悪く精神機能障害、知能低下をきたす。脳梗塞の部位により失語、全盲などにいたる場合もある。一方、一過性脳虚血発作で発症した例において適切な外科的治療がなされた症例の社会的予後は良好である。

成人例は頭蓋内出血による脳卒中で突然発症する例が半数近くを占め、死亡例の約半数が出血例である。

無症候型においても脳卒中リスクは存在し、年間2～3%と考えられる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数（平成 24 年度医療受給者証保持者数）

15,177 人

2. 発病の機構

不明

3. 効果的な治療方法

未確立（重症進行例もある）

4. 長期の療養

必要（軽症例においても長期の経過観察を要する。）

5. 診断基準

現行基準あり

6. 重症度分類

1、小児例（18 才以下）

小児慢性疾患制度に準ずる

＊小児慢性特定疾病の要件

運動障害、知的障害、意識障害、自閉傾向、行動障害（自傷行為、多動）、けいれん発作、皮膚所見（疾病に特徴的で、治療を要するもの）、呼吸異常、体温調節異常、温痛覚低下、骨折または脱臼のうち一つ以上の症状が続く場合

＊小児の知的障害に関しては、適切な高次脳機能検査（WISC-Ⅳなど）を行い、かつ、画像上の脳梗塞などの器質的異常があるものとする。

2、成人例

1) Barthel Index が 85 点以下

2) 成人例では、画像上、脳梗塞などの明らかな器質的な変化があり、その上で高次脳機能検査の結果を参考として、主治医（今後は、指定医となります）の総合的判断で、高次脳機能低下と判断された場合

3) 手術適応者及び術後5年間以内の手術患者は、症状の有無に関わらず重症患者と考える

4) 再発例（画像上の新たな梗塞、出血の出現）

○ 情報提供元

「ウイリス動脈輪閉塞症の診断・治療に関する研究班」

研究代表者　北海道大学病院病院長　医学研究科脳神経外科教授　寶金清博

＜診断基準＞

1　診断上、脳血管造影などの画像診断は必須であり、少なくとも次の所見がある

（1）頭蓋内内頚動脈終末部を中心とした領域に狭窄又は閉塞がみられる

（2）もやもや血管（異常血管網）が動脈相においてみられる

2　もやもや病（ウィリス動脈輪閉塞症）は原因不明の疾患であり、下記に伴う類似の脳血管病変は除外する

（1）動脈硬化が原因と考えられる内頚動脈閉塞性病変

（2）自己免疫疾患

（3）髄膜炎

（4）脳腫瘍

（5）ダウン症候群

（6）フォンレックリングハウゼン病

（7）頭部外傷

（8）頭部放射線照射の既往

（9）その他

【画像診断法】

1　もやもや病（ウィリス動脈輪閉塞症）の確定診断に脳血管造影は必須である。とくに片側性病変や動脈硬化を合併する病変の場合には脳血管造影を行うことが必須である。

2　ただし、MRI では、1.5T以上(3.0 テスラーではさらに有用)の静磁場強度の機種を用いた TOF（Time of Flight）法により、以下の所見を見た場合には、確定診断としてよい。

（1）MRA で頭蓋内内頚動脈終末部に狭窄又は閉塞がみられる。

（2）MRA で大脳基底核部に異常血管網がみられる。

（注）MRI 上、大脳基底核部に少なくとも一側で 2 つ以上の明らかな flow void を認める場合、もやもや血管（異常血管網）と判定してよい。

表：MRI ・ MRA （magnetic resonance imaging ・ angiography）による画像診断のための指針

（1）磁気共鳴画像（MRI）　と磁気共鳴血管画像（MRA）により，通常の脳血管撮影における診断基準に照らして，　下記のすべての項目を満たしうる場合は，通常の脳血管撮影は省いてもよい。

① 頭蓋内内頚動脈終末部，　前及び中大脳動脈近位部に狭窄又は閉塞がみられる。

② 大脳基底核部に異常血管網がみられる。

③ ①と②の所見が両側性にある。

（2）撮像法及び判定

① 磁場強度は1.0tesla 以上の機種を用いることが望ましい。

② MRA 撮像法は特に規定しない。

③ 磁場強度 ・ 撮像法・ 造影剤の使用の有無などの情報をもやもや病臨床調査個人票に記入すること。

④ MRI 上、両側大脳基底核部に少なくとも一側で2 つ以上の明らかな flow void を認める場合、異常血管網と判定してよい。

⑤ 撮像条件により病変の過大・過小評価が起こり疑陽性病変が得られる可能性があるので、確診例のみを提出すること。

(3) 成人例では他の疾患に伴う血管病変と紛らわしいことが多いので、 MRI ・ MRA のみでの診断は小児例を対象とすることが望ましい。

(4) MRI ・ MRA のみで診断した場合は、キーフィルムを審査のため提出すること。

＜重症度分類＞

1、小児例（18 才以下）

小児慢性疾患制度に準ずる

＊小児慢性特定疾病の要件

運動障害、知的障害、意識障害、自閉傾向、行動障害（自傷行為、多動）、けいれん発作、皮膚所見（疾病に特徴的で、治療を要するもの）、呼吸異常、体温調節異常、温痛覚低下、骨折または脱臼のうち一つ以上の症状が続く場合

＊小児の知的障害に関しては、適切な高次脳機能検査（WISC-Ⅳなど）を行い、かつ、画像上の脳梗塞などの器質的異常があるものとする。

2、成人例

1）～4）のいずれかに該当する者を対象とする。

1) Barthel Index が 85 点以下

2) 成人例では、画像上、脳梗塞などの明らかな器質的な変化があり、その上で高次脳機能検査の結果を参考として、主治医（今後は、指定医となります）の総合的判断で、高次脳機能低下と判断された場合

3) 手術適応者及び術後 5 年間以内の手術患者は、症状の有無に関わらず重症患者と考える※

4) 再発例（画像上の新たな梗塞、出血の出現）

※＜手術適応について＞

1. 虚血発症例
2. 出血発症例
3. SPECT や PET などにより術前の脳循環代謝を評価し、障害が認められる症例が手術適応となる。

機能的評価：Barthel Index

85 点以下を対象とする。

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

23 プリオン病

○ 概要

1. 概要

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

2. 原因

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

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

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

3. 症状

CJD の臨床病期は一般に3期に分けられる。

(1) 第1期：倦怠感、ふらつき、めまい、日常生活の活動性の低下、視覚異常、抑鬱傾向、もの忘れ、失調症状等の非特異的症状。

(2) 第2期：認知症が急速に顕著となり、言葉が出にくくなり、意思の疎通ができなくなって、ミオクローヌスが出現する。歩行は徐々に困難となり、やがて寝たきりとなる。神経学的所見では腱反射の亢進、病的反射の出現、小脳失調、ふらつき歩行、筋固縮、ジストニア、抵抗症（gegenhalten）、驚愕反応（startle response）等が認められる。

(3) 第3期：無動無言状態からさらに除皮質硬直や屈曲拘縮に進展する。ミオクローヌスは消失。感染症で1～2年程度で死亡する。

4. 治療法

治療法は未確立である。

5. 予後

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

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数（平成 24 年度医療受給者証保持者数）

475 人

2. 発病の機構

不明（異常なプリオン蛋白が原因と考えられる）

3. 効果的な治療方法

未確立

4. 長期の療養

必要（症状は進行性で1～2年から数年で死亡する）

5. 診断基準

あり

6. 重症度分類

Barthel Indexを用いて、85 点以下を対象とする。

○ 情報提供元

「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」

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

＜診断基準＞

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

プリオン病の分類

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

1. 孤発性プリオン病

CJDの診断基準

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

2. 遺伝性プリオン病

(a) プリオン蛋白遺伝子変異V180Iによる家族性CJD

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

(b) プリオン蛋白遺伝子変異P102LによるGSS（GSS102）

GSSの診断基準

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

(c) プリオン蛋白遺伝子変異E200Kによる家族性CJD

孤発性との鑑別にはプリオン蛋白遺伝子の検索が必要である。

(d) 致死性家族性不眠症（FFI）

FFIの診断基準

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

錐体路徴候、無動無言状態などFFIとして矛盾しない症状を呈し、プリオン蛋白遺伝子のコドン178の変異を有しコドン129がMet/Metである。
さらに脳組織においてFFIに特徴的な病理所見を証明するか、またはウェスタンブロット法か免疫組織学的検査にて異常プリオン蛋白が検出されたもの。

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

（e）その他の遺伝性プリオン病

わが国に多い病型としてはM232R変異による家族性CJDがあげられる。M232RはV180Iと類似しており、我が国でのみ報告されていて家族内発症が確認された報告はなく、診断にはプリオン病遺伝子検索が必須である。平均発症年齢が66.6歳、平均罹病期間は1.3年であり、古典型孤発性CJDと同様の臨床経過、検査所見を呈する例が大半である。その他、多数の家族性CJDを来す遺伝子変異が知られているが希である。
また、GSSにもP102Lの他に痙性対麻痺を呈するP105L変異などが知られている。

3. 獲得性プリオン病

（a） ヒト由来乾燥硬膜移植によるCJD

診断基準

医原性CJDの診断基準は孤発性CJDのものに準じる。

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

変異型クロイツフェルト・ヤコブ病の診断基準

Ⅰ

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

Ⅱ

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

Ⅲ

A. 脳波で PSD 陰性(c)（または脳波が未施行）

B. MRIで両側対称性の視床枕の高信号(d)

Ⅳ

A. 口蓋扁桃生検で異常プリオン陽性(e)

確 実 例： Ⅰ A と神経病理で確認したもの(f)

ほぼ確実例： Ⅰ＋Ⅱの4／5 項目＋ⅢA＋ⅢB

または Ⅰ＋ⅣA

疑 い 例： Ⅰ＋Ⅱの4／5 項目＋ⅢA

a： 抑鬱、不安、無関心、 自閉、錯乱

b： はっきりとした痛みや異常感覚

c： 約半数で全般性三相性周期性複合波

d： 大脳灰白質や深部灰白質と比較した場合

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

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

＜重症度分類＞

機能的評価：Barthel Index

85 点以下を対象とする。

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

24 亜急性硬化性全脳炎

○ 概要

1. 概要

亜急性硬化性全脳炎（subacute sclerosing panencephalitis; SSPE）は変異麻疹ウイルスによる中枢神経系への遅発性ウイルス感染である。

なお、遅発性ウイルス感染とは、通常のウイルス感染症の感染様式とは異なり、ウイルスに罹患後数年の長い潜伏期間をもって発症し、特定の臓器に限定し、亜急性の進行性の経過をとる特異な感染症である。ヒトでは、麻疹ウイルスによる亜急性硬化性全脳炎と JC ウイルスによる進行性多巣性白質脳症（progressive multifocal leukoencephalopathy; PML)が知られている。

2. 原因

SSPE の発症に関連する麻疹ウイルスは、ウイルスの構成蛋白のひとつであるエンベロープを内側から裏打ちする M 蛋白に構造的または機能的異常を有することが明らかにされた。これらのウイルス側の要因と宿主側の要因が関連して発症すると考えられるが、持続感染の機構については、脳では免疫応答が起こりにくいなど、いくつかの機序が考えられているが明確にされていない。

3. 症状

麻疹感染後数年の潜伏期間を経て発症する。1歳以下の麻疹罹患であることが多い。ときに麻疹罹患の既往が明らかでない例、麻疹ワクチン接種後年単位の潜伏期間を経て発症する例が知られている。SSPE は比較的定型的な臨床的経過をとる。通常4期（Jabbour の分類）に分けられている。

1期

性格変化、周囲への無関心、意欲の低下、成績の低下、軽度の知的低下などで気づかれる。ときに痙攣発作、失立発作を呈することもある。

2期

周期的な四肢のミオクローヌスが認められるのが特徴的である。知的能力、精神活動は低下し、歩行障害など運動能力も低下する。

3期

知的退行は著明となる。運動障害は進行し、座位もむずかしくなり、進行し臥位となる。経口の食事摂取も次第に困難となってくる。自律神経症状として異常な発汗、不規則な発熱、口腔内の分泌亢進が著明となる。また、ミオクローヌスの動きも激しくなる。

4期

昏睡状態で、両上肢を屈曲し両下肢を進展した除皮質肢位、両上肢も伸展回内した除脳肢位をとる。ミオクローヌスは減弱ないしは消失する。

全経過は数年であるが、数ヶ月で4期にいたる急性型（約 10%）、数年以上の経過を示す慢性型（約 10%）が見られる。最近の治療により、改善を示す例、進行が遅くなる例が見られるようになった。

4．治療法

現在、決定的な治療法は確立されていないが、イノシンプラノベクス（イソプリノシン）の経口投与、インターフェロンαあるいはインターフェロンβの髄注あるいは脳室内投与が行われている。最近ではリバビリンの髄注も試みられている。

5．予後

上記の治療を行うことにより、症状の進行が抑えられたり、改善を示す例が見られるようになり、従来に比し死亡までの期間は平均6年くらいと著しく延長した。しかし、治癒することはまれであり、一般的には予後不良である。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数（平成 24 年度医療受給者証保持者数）

83人

2．発病の機構

不明（変異麻疹ウイルスが原因とされているが具体的な機序は不明である）

3．効果的な治療方法

未確立（根治治療なし）

4．長期の療養

必要（進行性で慢性の経過をとる）

5．診断基準

あり

6．重症度分類

Jabbour の臨床病期分類を用いて、I 期以上のものを対象とする。

○　情報提供元

「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」

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

＜診断基準＞
「ほぼ確実」、「確実」であるものを対象とする。

1診断基準

（1） 性格変化、知的退行、ミオクローヌス、痙攣発作、失立発作の出現
（2） 進行性経過
（3） 血清麻疹抗体価の上昇
（4） 髄液中に麻疹抗体を検出
（5） 髄液 IgG-index の上昇
（6） 脳波に周期性群発を認める

上記(1)～(6)項目について、(1)、(2)を満たし、(3)、(4)、(5)、(6)のうち１項目を満たせばSSPEの疑いがあり、２項目を満たせばほぼ確実であり、3項目を満たせば診断は確実である。

ただし(6)項は、初期には周期が長いために、脳波判読に際して周期性が分かり難い。

2検査所見

（1） 血清麻疹抗体価の上昇（赤血球凝集抑制反応だけでなく補体結合反応によっても上昇がみられること）
（2） 髄液麻疹抗体の検出（赤血球凝集抑制反応だけでなく補体結合反応でも）
（3） 髄液 IgG-index（＝[髄液 IgG 濃度÷血清 IgG 濃度]÷[髄液アルブミン濃度÷血清アルブミン濃度]）の上昇
（4） 脳波の周期性群発（periodic burst）：数秒から十数秒の周期で出現する高振幅徐波群発で、Ⅱ期まで、病期の進行につれて周期が短縮
（5）X 線 CT、MRI で大脳白質の X 線低吸収域や MRI-T2 高信号域（Ⅱ期以後）、大脳皮質の萎縮（Ⅲ期以後）などの描出

以下、特殊な場合として、

（6） 脳生検組織で炎症所見、細胞核内封入体、電顕による SSPE ウイルスヌクレオカプシド、蛍光抗体法による SSPE ウイルス抗原の証明
（7） 脳からの SSPE ウイルスの分離
（8）ハイブリダイゼーション法による SSPE ウイルス・ゲノムの脳内における証明
（PCR 法では SSPE でない者の脳でもしばしば陽性となるので、SSPE の診断にはあまり役立たない。）

3鑑別診断

（1） 早期には、てんかん、心因反応、精神病
（2） 大脳灰白質変性症、特に広義の進行性ミオクローヌスてんかん
（3） 大脳白質変性症、特に副腎白質ジストロフィー
（4） その他の亜急性及び慢性脳炎

4合併症

病期の進行とともに、重症心身障害に一般的にみられる合併症が加わる。

（1） 筋緊張亢進、関節拘縮

（2） 睡眠時閉塞性無呼吸及び分泌物過多による呼吸障害

（3） 胃食道逆流現象（嘔吐、吐血）

＜重症度分類＞
I 期以上のものを対象とする。

Jabbour の臨床病期分類

I 期:　性格変化（無関心、反抗的など）、行動異常、睡眠障害、記名力低下、学力低下等の、比較的軽微な精神神経症状が緩徐に進行する。

II 期:　全身強直発作、失立発作、複雑部分発作などの痙攣発作や運動機能低下、不随意運動といった運動徴候が出現する。特徴的な不随意運動としては、ミオクローヌスが挙げられる。

III 期:　意識障害が進行し、徐々に反応不良となり昏睡に至る。臥床状態で後弓反張、除脳硬直などの異常肢位をとるようになる。呼吸、循環、体温など自律神経機能も侵される。

IV 期:　ミオクローヌスはほとんど消失し、驚愕発作、Moro 様反射などの原始反射が出現する。最終的に無動性無言となる。

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

25 進行性多巣性白質脳症

○ 概要

1. 概要

多くの人に潜伏感染している JC ウイルスが、免疫力が低下した状況で再活性化して脳内に多発性の脱髄病巣をきたす疾患である。

本邦での PML（Progressive Multifocal Leukoencephalopathy）の基礎疾患としては HIV 感染症や血液系悪性腫瘍が多く、膠原病/結合織病などが続く。

欧米では PML の基礎疾患の多くを HIV 感染症が占めるが（約 85%）、本邦ではその基礎疾患は比較的多岐にわたる結果である。

JC ウイルスの初感染は幼・小児期に起こり、成人の抗体保有率は全人口の 80%程度である。

2. 原因

JC ウイルスの初感染は無症候で、その後、主に腎臓の集合管上皮に持続感染していると考えられており、健常人でも尿中に JC ウイルス遺伝子 DNA を検出できる。また骨髄や末梢血 B 細胞中にもウイルス DNA が検出され、潜伏持続感染しているものと考えられている。これらの細胞に持続感染している JC ウイルスが宿主個体の免疫不全（特に細胞性免疫不全）により再活性化され、PML を発症すると考えられる。

3. 症状

PML の臨床症状は病名である「多巣性」を反映して多彩であるが、よく見られる初発症状は片麻痺・四肢麻痺・認知機能障害・失語・視覚異常などである。その後、初発症状の増悪とともに四肢麻痺・構音障害・嚥下障害・不随意運動・脳神経麻痺・失語などが加わり、失外套状態に至る。

また、治療に伴う免疫再構築により中枢神経内の JC ウイルス排除の免疫反応が起こり、治療介入後に臨床症状（および画像所見）の増悪をみることがある（免疫再構築症候群；immune reconstitution inflammatory syndrome: IRIS）。

4. 治療法

JC ウイルスに対する特異的な治療はない。そのため、PML の治療は基礎疾患に伴う免疫能低下を回復/正常化を目指すことが主体となる。つまり、HIV-PML では HAART 療法、非 HIV-PML では原因薬剤の中止や血漿交換による生物学的製剤の排除が行われる。DNA 合成阻害薬を中心とした抗ウイルス薬やインターフェロンなどは現時点で JC ウイルスに明らかに効果があるとのエビデンスレベルの高い研究報告はない。近年、マラリアの治療薬であるメフロキンが有効だった報告もあり、多数例での検討が望まれる。

5. 予後

一般に週単位から月単位で進行するが、治療効果や患者さんの免疫力の改善などにより進行が止まり、回復する場合もある。HIV を基礎疾患とした PML の中央生存期間は 1.8 年、その他の疾患を基礎疾患とした PML は中央生存期間が3ヶ月とされており、生命予後が非常に悪い疾患である。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

100 人未満（研究班による）

2．発病の機構

不明（JCウイルスの再活性化が示唆されている）

3．効果的な治療方法

未確立（根本的治療法なし）

4．長期の療養

必要（進行性である）

5．診断基準

あり（研究班の診断基準あり）

6．重症度分類

Barthel　Indexを用いて、85 点以下を対象とする。

○　情報提供元

「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」

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

＜診断基準＞

DefinitePML、Probable と診断された PML を対象とする。

Definite PML：下記基準項目の5を満たす

Probable PML：下記基準項目の1,2,3および4を満たす

Possible PML：下記基準項目の1,2および3を満たす

1. 成人発症の亜急性進行性の脳症(1)
2. 脳 MRI で、白質に脳浮腫を伴わない大小不同、融合性の病変が散在(2)
3. 白質脳症をきたす他疾患を臨床的に除外できる(3)
4. 脳脊髄液から PCR で JCV DNA が検出(4)
5. 剖検または生検で脳に特徴的病理所見(5)と JCV 感染(6)を証明

注

(1)免疫不全（AIDS、抗癌剤・免疫抑制剤投与など）の患者や生物学的製剤（ナタリズマブ、リツキシマブ等）を使用中の患者に後発し、小児期発症もある。発熱・髄液細胞増加などの炎症反応を欠き、初発症状として片麻痺/四肢麻痺、認知機能障害、失語、視力障害、脳神経麻痺、小脳症状など多彩な中枢神経症状を呈する。無治療の場合、数ヶ月で無動性無言状態に至る。

(2)病巣の検出には MRI が最も有用で、脳室周囲白質・半卵円中心・皮質下白質などの白質病変が主体である。病変は T1 強調画像で低信号、T2 強調画像および FLAIR 画像で高信号を呈する。拡散強調画像では新しい病変は高信号を呈し、古い病変は信号変化が乏しくなるため、リング状の高信号病変を呈することが多くなる。造影剤増強効果は陰性を原則とするが、まれに病巣辺縁に弱く認めることもある。

(3)白質脳症としては副腎白質ジストロフィーなどの代謝疾患やヒト免疫不全ウイルス（HIV）脳症、サイトメガロウイルス（CMV）脳炎などがある。しかし AIDS など PML がよくみられる病態にはしばしば HIV 脳症や CMV 脳炎などが合併する。

(4)病初期には陰性のことがある。経過とともに陽性率が高くなるので、PML の疑いがあれば再検査する。

(5)脱髄巣、腫大核に封入体を有するグリア細胞の存在、アストログリアの反応、マクロファージ・ミクログリアの出現。

(6)JCV DNA、mRNA、タンパク質の証明もしくは電子顕微鏡によるウイルス粒子の同定。

＜重症度分類＞

機能的評価：Barthel Index

85 点以下を対象とする。

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

26 HTLV-1 関連脊髄症

○ 概要

1. 概要

HTLV-1 のキャリアにみられる慢性進行性の痙性脊髄麻痺を示す一群。

2. 原因

HTLV-1 感染が一義的に原因であるが、感染者のごく一部にのみ発症する機序はわかっていない。

3. 症状

初診時の主訴は下肢のつっぱり感による歩行障害（両下肢痙性不全麻痺）が多い。頻尿、排尿困難、尿失禁、あるいは慢性の便秘などの排尿排便障害を伴っていることが多い。感覚障害は運動障害に比して軽度にとどまる例が多く、しびれ感や痛みなど、自覚的なものが多い。その他、進行例では下半身の発汗障害や起立性低血圧によるめまい、インポテンツなど、自律神経症状もみられる。

通常、症状は緩徐進行性で慢性に経過するが、亜急性に進行し、数週間で歩行不能になる例もみられる。高齢での発症者で進行度が早い傾向があり、重症例では両下肢の完全麻痺と体幹部の筋力低下により座位が保てなくなり寝たきりとなる例もある。一方で、運動障害が軽度のまま長期にわたり症状の進行がみられない例も多い。上肢の完全麻痺や嚥下・発声障害などの球症状を来たす例はほとんどみられない。

4. 治療

炎症の活動期と判断される例では、過剰な免疫応答を調整する免疫療法や抗ウイルス療法が必要である。一方、炎症の活動性がほとんどないと考えられる例では、痙性や排尿障害に対する対症療法や、継続的なリハビリテーションが推奨される。

5. 予後

通常は緩徐進行性で慢性に経過するが、進行が早く数週間で歩行不能になる例もみられる。高齢での発症で進行度が早い傾向があり、重症例では両下肢の完全麻痺、体躯の筋力低下による座位障害で寝たきりとなる。一方で、運動障害が軽度のまま長期にわたり症状の進行がほとんどみられない患者も多い。上肢の完全麻痺や嚥下や発声障害などの球麻痺を来す例はほとんどなく、基本的に生命予後は良好である。

ただ、転倒による大腿骨頸部骨折、尿路感染の繰り返しや褥瘡は予後不良の因子として重要である。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

3,000 人 （研究班による）

2．発病の機構

不明（HTLV-1 感染が一義的に原因であるが、感染者の一部にのみ発症する機序はわかっていない。）

3．効果的な治療方法

未確立（対症療法のみ）

4．長期の療養

必要（進行性である）

5．診断基準

あり（研究班作成）

6．重症度分類

Barthel Index を用いて、85 点以下、または Osame の運動機能障害重症度で Grade5 以上を対象とする。

○　情報提供元

「免疫性神経疾患に関する調査研究班」

研究代表者　近畿大学医学部神経内科　教授　楠進

＜診断基準＞

＜HTLV-1 関連脊髄症（HAM)の診断ガイドライン＞

主要項目(診断基準）

下記の１～3を全て満たすものを HAM と診断する。

1. 膀胱直腸障害を伴う両下肢の痙性麻痺
2. 抗 HTLV-1 抗体が血清および髄液で陽性
3. 他の脊髄疾患を除外できる

（遺伝性痙性脊髄麻痺、他の脊髄炎、圧迫性脊髄障害、脊髄腫瘍、多発性硬化症、視神経脊髄炎、亜急性連合性脊髄変性症、脊髄小脳変性症、スモンなど）

診断の参考となる事項

□通常、緩徐進行性の経過をとる。

□感覚障害は軽度で、しびれ感や痛みなど自覚的な症状が主体となる。

□膀胱直腸障害が初発症状のこともある。

□下半身の発汗障害、インポテンツなどの自律神経障害をしばしば伴う。

□神経症状・徴候は対称性で、左右差はあっても軽度にとどまる。

□上肢の障害は通常見られないか軽微にとどまるが、しばしば深部腱反射は亢進し、病的反射が陽性である。

＜重症度分類＞

Osame の運動機能障害重症度で Grade5 以上を対象とする。

運動機能障害の重症度（Osame Grade）	
Grade	Disability
0	歩行・走行ともに異常を認めない
1	走るスピードが遅い
2	歩行異常（つまずき・膝のこわばり）
3	かけ足不能
4	階段昇降に手すり必要
5	片手によるつたい歩き
6	片手によるつたい歩き不能・両手なら10m以上可
7	両手によるつたい歩き5m以上, 10m以内可
8	両手によるつたい歩き5m以内可
9	両手によるつたい歩き不能, 四つんばい移動可
10	四つんばい移動不能, いざり等移動可
11	自力では移動不能, 寝返り可
12	寝返り不能
13	足の指も動かせない

機能的評価：Barthel Index

85 点以下を対象とする。

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

27 特発性基底核石灰化症

○ 概要

1. 概要

1930 年、ドイツの病理学者 Theodor Fahr（1877-1945）が病理学的な症例報告をして、その名前が病名につけられている。しかし、ファール（Fahr）病という病名は疾患概念として曖昧なところがあり、これまでも多くの名称が用いられてきたが、最近、海外では familial idiopathic basal ganglia calcification (FIBGC)、primary familial brain calcification (PFBC)などの名称が使われている。

当初孤発例と思われた症例もその後の臨床的検索から、家族例と判明した症例も存在し、下記の遺伝子異常が高頻度に見つかっている。今後さらなる原因遺伝子が判明していくものと思われる。

2. 原因

FIBGC 症例において、リン酸トランスポーターの一つである type III sodium-dependent phosphate transporter 2 (PiT2)を code する遺伝子 *SLC20A2* の変異が報告された。日本人の症例においても、家族例で半数にこの遺伝子変異を認め、病態解明への大きな milestone となった。さらに血小板由来成長因子（platelet-derived growth factor(PDGF)）のレセプターの subunit β を code する遺伝子 *PDGFRB* の変異も報告された。続いて、PDGF 受容体の重要な ligand の一つである PDGF-B を code する遺伝子 *PDGFB* の変異についても報告された。

3. 症状

無症状からパーキンソン症状など錐体外路症状、小脳症状、精神症状（前頭葉症状等）、認知症症状をきたす症例まで極めて多様性がある。若い人で頭痛、てんかんを認めることも少なくない。本疾患は若年発症例もあり、緩徐進行性である。また偶発的に頭部 CT 所見から見つかることもある。発作性運動誘発性舞踏アテトーゼ（paroxysmal kinesigenic choreoathetosis (PKC)）を症状とする場合もある。中には、中年以降に認知症を呈する DNTC（Diffuse neurofibrillary tangles with calcification＝小阪・柴山病）と鑑別に苦慮する症例も少なくない。DNTC は剖検では側頭葉、前頭葉に高度な脳葉萎縮をきたすが、典型的な idiopathic basal ganglia calcification (IBGC)でも前頭葉の血流低下を呈する症例が散見される。DNTC では頭部 CT 画像上の石灰化は点状から斑状のものまで報告されているが、IBGC で報告されているような際立った石灰化の報告、また家族例の報告はまだない。

4. 治療法

根本的な治療法はまだ見つかっていない。遺伝子変異を認めた患者の疾患特異的 iPS 細胞や PiT2、PDGF を軸に創薬の研究がなされている。対症療法ではあるが、不随意運動や精神症状に quetiapine など抗精神病薬が用いられている。また病理学的にもパーキンソン病を合併する症例があり、抗パーキンソン病薬、PKC では carbamazepine が効果を認めている。

5. 予後

アルコールを多飲する症例では、精神症状や脳萎縮をきたしやすい。原因遺伝子などによって、脳内石灰化の進行や予後は変わってくると予測される。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

200 人（研究班による）

2. 発病の機構

不明（遺伝子異常が示唆されている）

3. 効果的な治療方法

未確立

4. 長期の療養

必要（緩徐進行性である）

5. 診断基準

あり（研究班による診断基準）

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

「特発性脳内石灰化症の遺伝子診断に基づいた分類と診療ガイドラインの確立に関する研究班」

研究代表者　岐阜薬科大学薬物治療学　教授　保住功

＜診断基準＞

下記1～4の全ての項目を満たすものとする。

1. 頭部 CT 上、両側基底核に明らかに病的な石灰化を認める。

加齢に伴う生理的石灰化と思われるものを除く（高齢者における淡蒼球の点状の石灰化など）

小脳歯状核などの石灰化の有無は問わない。

注1　原因によらず、大脳基底核、特に淡蒼球内節は最も石灰化をきたしやすい部位であり、特発性の症例で、1症例を除いてすべて両側性に基底核に石灰化を認めている。

注2　下記の文献における調査のように、頭部 CT で淡蒼球の石灰化は、約 20%に点状、2～3%に斑状に認め、頻度も加齢とともに増加する傾向があり、年齢を考慮する必要がある。

2. 何らかの進行性の神経症状を呈する。

具体的には、頭痛、精神症状（脱抑制症状、アルコール依存症など）、てんかん、精神発達遅延、認知症、パーキンソニズム、不随意運動（PKC など）、小脳症状などがある。

注1　無症状と思われる若年者でも、問診により、しばしば頭痛を認めることがある。またスキップができないなど軽度の運動障害を認めることもある。

注2　脱抑制症状があり、時にアルコール多飲となり、頭部 CT で、脳萎縮が目立つ症例がある。

3. 下記に示すような脳内石灰化をきたす疾患が除外できる。

主なものとして、副甲状腺疾患（血清 Ca、P、iPTH が異常値）、偽性副甲状腺機能低下症（血清 Ca 低値）偽性偽性副甲状腺機能低下症（Albright 骨異栄養症）、Cockayne（コケイン）症候群、ミトコンドリア脳筋症、Aicardi-Goutières（アイカルディ・ゴーティエ）症候群、Down 症候群、膠原病、血管炎、感染（HIV 脳症など、EB ウイルス感染症など）、中毒・外傷・放射線治療などを除外する。

さらに文献上、まれなものとして、炭酸脱水酵素 II 欠損症、Hallervorden-Spats 病、oculodentodigital dysplasia(ODDD)、lipoid proteinosis、Nasu-Hakola 病、Moebius 症候群、Alexander 病などの報告がある。

4. 家族歴の有無は問わない。家族歴のある症例ないし *SLC20A2* などの原因遺伝子異常が判明した症例は症状、画像所見を問わず FIBGC に分類する。

注1　上記診断基準においては、初老期に前頭・側頭型の認知症をきたす小阪・柴山病（diffuse neurofibrillary tangle with calcification (DNTC)）との鑑別が困難であるが、確定診断は病理診断に基づくものであり、その原因遺伝子やバイオマーカーが確定しない現状においては、分類が困難な症例も多く、あえて区別しない。ただし、DNTC 疑いありの注釈を添える。

注2　家族例においては、近年、約5割で、リン酸トランスポーターである PiT-2 を code する遺伝子 *SLC20A2* の遺伝子異常が判明し、また PDGF の重要な ligand の一つである PDGF-B を code する遺伝子 *PDGFB* の遺伝子変異も認められた。国際的には FIBGC は 1～5 型に分類されている。他疾患の除外診断も考え、可能なかぎり、遺伝子検査が望まれる。

＜重症度基準＞

機能的評価：Barthel Index

85 点以下を医療費助成の対象とする。

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

28　全身性アミロイドーシス

○　概要

1.　概要

全身性アミロイドーシス（amyloidosis）は線維構造をもつ蛋白質であるアミロイドが、全身臓器に沈着することによって機能障害を引き起こす一連の疾患群である。

アミロイドは、病理学的にアルカリコンゴ赤染色で橙赤色に染まり、偏光顕微鏡下で緑色の複屈折を示すものである。蛋白質が立体構造（コンフォメーション）を変化させて凝集し疾患を引き起こすことから、コンフォメーション病の 1 つとして捉えられている。

2. 原因

これまでに30種類のアミロイドーシスが報告されており、それぞれにおけるアミロイドの形成、沈着機序に違いがあるものの、すべてに共通すると考えられているアミロイド線維形成機序は、まずアミロイド原因（前駆体）蛋白質が産生され、次にそれがプロセッシングを受け、重合、凝集してアミロイド線維となる、というものである。

3. 症状

アミロイドーシスの症状は、アミロイドの沈着による臓器・組織の障害に基づくもので、病型ごとに多彩である。全身性アミロイドーシスで特に注目すべき症状は全身衰弱、貧血、心アミロイド沈着による心症状、消化器障害、腎症状（ネフローゼなど）、手足のしびれなどである。

認知症の原因の過半数はアルツハイマー病であること、また、高齢者では脳血管壁へのアミロイド沈着（アミロイドアンギオパチー）により、脳葉型の脳出血をしばしば多発・再発することも知っておくべき重要な知識である。

4. 治療法

対症療法が主体であったが、近年原因療法が可能になりつつある。原発性 AL アミロイドーシスに対して自己末梢血幹細胞移植を併用した大量化学療法、トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー（Familial Amyloid Polyneuropathy, FAP）で肝移植が行われている。透析アミロイドーシスの予防として透析膜が改良されている。更に、トランスサイレチン型 FAP では抗炎症薬ジフルニサルを用いた治療、AA アミロイドーシスは抗 IL-6 受容体抗体を用いた治療が臨床試験にて評価されつつある。また、アルツハイマー病ではコリンエステラーゼ阻害薬である塩酸ドネペジルが用いられ、症状を軽減させ、進行を遅らせる効果を有する。更に、アミロイドに対するワクチン療法等が現在開発中である。

5. 予後

病型により異なり、個人差もあるが、基本的に進行性の経過をたどる。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数（平成 24 年度医療受給者証保持者数）

1,802 人

2．発病の機構

不明（アミロイド蛋白が原因だが，その機序は不明である）

3．効果的な治療方法

未確立（対症療法が主体）

4．長期の療養

必要（進行性である）

5．診断基準

あり

6．重症度分類

アミロイドーシスの重症度分類を用いて2度以上を対象とする。

○　情報提供元

「アミロイドーシスに関する調査研究班」

研究代表者　熊本大学大学院生命科学研究部　神経内科学分野　教授　安東由喜雄

＜診断基準＞

指定難病の対象となる病型は、免疫グロブリン性アミロイドーシス、家族性アミロイドーシス及び老人性トランスサイレチン型（TTR）アミロイドーシスに限り、「確実」例、「疑い」例を対象とする。多発性骨髄腫の診断基準に合致するものは除く。

1 免疫グロブリン性、反応性 AA 及び老人性 TTR アミロイドーシス

免疫グロブリン性、反応性 AA 及び老人性 TTR アミロイドーシスは、臨床症状の類似点が多く、それのみでは鑑別することが困難であるので1つの診断基準として作成している。

(1) 概念

免疫グロブリンに由来する免疫グロブリン性アミロイドーシスは、旧分類の原発性アミロイドーシスの大部分と骨髄腫に伴うアミロイドーシスが含まれる。

反応性 AA アミロイドーシスは続発性アミロイドーシスの大部分で、関節リウマチ、炎症性腸疾患、気管支拡張症、結核に続発する。

老人性 TTR アミロイドーシスは、主として心臓、手関節を代表とする大関節に沈着し、そのアミロイド蛋白は野性型トランスサイレチンである。

(2) 主要事項

まず免疫グロブリン性、反応性 AA 及び老人性 TTR アミロイドーシスの可能性を思いつくこと、症状が多彩であるため念頭にないことが多い。生検のみが生前確診の手段であるので、本症の可能性を考えつつ生検して診断に至るべきである。骨髄腫及び類縁疾患のときはもちろん、長期にわたる難治性炎症性疾患（特に関節リウマチ）では必ず本疾患の可能性を考えてみることが必要である。

① 主要症状及び所見

(a) 全身衰弱・体重減少・貧血・浮腫・呼吸困難・胸痛・紫斑

(b) 心電図における低電位・不整脈・伝導ブロック・QS 型（V1～V3）・低血圧・起立性低血圧・心肥大

(c) 頑固な便秘・下痢を主徴とする胃腸障害、吸収不良症候群

(d) 蛋白尿・腎機能障害

(e) 肝腫大・脾腫・ときにリンパ節腫大

(f) 巨舌

(g) shoulder-pad sign、その他関節腫大

(h) 多発性ニューロパチー

(i) 手根管症候群

(j) 皮膚の強皮症様肥厚、結節

(k) 甲状腺、唾液腺などの硬性腫大

(l) 免疫グロブリン異常:血清中に M 蛋白又は尿中にベンス・ジョーンス蛋白をみることがある。

② 参考事項

［皮膚症状からみた全身性アミロイドーシス診断基準］

全身性アミロイドーシスの中で、原発性アミロイドーシスと多発性骨髄腫に合併するアミロイドーシスの半数以上に皮膚症状がみられ、診断の手がかりになる。アミロイドの沈着しやすい眼瞼、頸、頭、外陰及び肛門周囲に、沈着量に応じて米粒大位の丘疹から大きな腫瘤まで生じる。硬く、黄色調を帯び、しばしば紫斑を伴う。強皮症様に硬くなることもある。

(3) 生検

皮膚・腎などで疑わしい病変があれば生検する。そのような部位がなければ内視鏡下の胃・十二指腸生検、直腸生検が望ましい。胃生検は胃前庭部で粘膜筋板以下まで深めにとることが重要であり、十二指腸では球部後壁から採取する。また、従来より行われている直腸生検では浣腸後（通常はグリセリン浣腸液 120ml でよい）、直腸後壁から粘膜下組織を含む小片をとる。また近年、腹壁の脂肪吸引生検（abdominal fat aspiration biopsy）が広く行われている。臍周囲部の腹壁を局麻後、18 ゲージの注射針で脂肪層を強く吸引して脂肪滴を得て、スライドガラス上に脂肪滴を数個載せて 2 枚のスライドガラスで押しつぶすようにして塗抹標本を作製し、乾燥後に検討を行う。生検組織はヘマトキシリン・エオシン染色のほかにアルカリコンゴ赤染色をし、またその標本を偏光顕微鏡下で観察する。偏光観察には簡単に普通顕微鏡に装着できる偏光板が安価で市販されている。アミロイドは緑色の強く輝く複屈折を呈する。免疫組織化学的染色で AL、AA、トランスサイレチンを証明することができる（もし、不可能ならば専門家に連絡することが望ましい）。電子顕微鏡観察も有用であり、それが不可能ならば小片を 2%グルタールアルデヒドで固定し、4℃に保存して、専門家に連絡することが望ましい。

(4) 免疫グロブリン性、反応性 AA 及び老人性 TTR アミロイドーシスの疑いのある患者で避けるべき検査

① 肝生検

出血の危険がある。

② 多量のベンス・ジョーンス蛋白尿があるときは IVP（経静脈腎盂撮影）で無尿を誘発する危険がある。

(5) 診断の基準

① 確実

生検で陽性。

② 疑い

主要症状及び所見のうち(a)～(k)の 1 つ以上を認め、かつ(l)が陽性の場合は免疫グロブリン性（原発性）アミロイドーシスが疑われる。

③ 可能性を考慮

主要症状及び所見のうち(a)、(b)の 1 つ以上が存在する場合は一応免疫グロブリン性、反応性 AA あるいは老人性 TTR アミロイドーシスの可能性を考慮してみる。

2 家族性アミロイドニューロパチー

(1) 概念

初期には末梢神経と自律神経に高度のアミロイド沈着が起こり、進行期には、心臓、消化管、腎臓も障害される。主要病像は多発性ニューロパチーと自律神経機能不全である。沈着するアミロイド蛋白質はⅠとⅡ型では変異トランスサイレチン、Ⅲ型は変異アポリポ蛋白ＡⅠ、Ⅳ型では変異ゲルソリンである。また新たに変異型β2ミクログロブリンもアミロイド原蛋白質として報告されている。

(2) 主要事項

① 主要症状

(a) 感覚障害

左右対称性に、下肢又は上肢末端から始まる。温度覚、痛覚が早く、かつ強く侵され（解離性感覚障害）、振動覚、位置覚は進行期に侵される。手根管症候群で発症する場合もある。

(b) 運動障害

感覚障害より数年遅れて出現し、筋萎縮、筋力低下が下肢又は上肢末端から始まる。

(c) 自律神経系の障害

1 陰萎（男性）

2 胃腸症状（激しい嘔気・嘔吐発作、ひどい便秘と下痢の交代、不定な腹痛、腹部重圧感）

3 起立性低血圧（立ちくらみ、失神）

4 膀胱障害（排尿障害、尿失禁など）

5 皮膚症状（皮膚栄養障害、発汗異常、難治性潰瘍）

6 心障害（心伝導障害による不整脈、心不全）

② 発病は緩徐で、経過は漸次進行性である。

③ 遺伝様式

常染色体優性（問診のみでは遺伝歴が不明なことがある）

④ 組織所見

末梢神経、胃・直腸、皮膚、腹壁脂肪の吸引生検でアミロイド沈着を認める。

(3) 参考事項

① 発病年齢は通常 20～40 歳台であるが、集積地以外の家系は 50 歳以後の高齢発症である。

② 初発症状は四肢末端のしびれと自律神経障害

③ 感覚障害が体幹に及ぶと、胸腹部に島状の感覚低下領域を認める。

④ 心障害、腎障害は遅れて出現し、次第に心不全、尿路感染症、尿毒症を合併し、悪液質となる。

⑤ 瞳孔の不整、対光反射の消失を認めることがある。

⑥ 硝子体混濁を初発症状とすることがある。

⑦ 末梢神経、皮膚、胃・直腸などの臓器生検でアミロイド沈着を認める。

⑧ 検査所見

(a) 心電図：伝導障害と心筋障害

(b) 心エコー：心筋の肥厚とエコー輝度の増強

(c) Technetium-99m-Pyrophosphate(Tc-99m-PYP)心筋シンチグラフィー：陽性画像

(d) 末梢神経伝導速度の低下

⑨ Mass spectrometory やラジオイムノアッセイ法による血清中の変異トランスサイレチンの検出

⑩ トランスサイレチン、ゲルソリン等の遺伝子診断

(4) 臨床診断の基準

① 確実

主要事項①の中の(a)～(c)の 2 つ以上とアミロイド前駆蛋白の遺伝子異常を認める場合

② 疑い

家系内に確実者があり、主要事項①の中の(a)～(c)の 1 つ以上を認める場合

＜重症度分類＞

2 度以上を対象とする。

1 度	組織学的にアミロイド沈着が確認される、もしくは、アミロイド沈着を疑わせる検査所見があるが、アミロイド沈着による明らかな臓器機能障害を認めない。
2 度	組織学的にアミロイド沈着が確認される、もしくは、アミロイド沈着を疑わせる検査所見があり、かつアミロイド沈着による軽度の臓器機能障害を単一臓器に認める。
3 度	組織学的にアミロイド沈着が確認される、もしくは、アミロイド沈着を疑わせる検査所見があり、かつアミロイド沈着による複数の臓器機能障害を認める。
4 度	組織学的にアミロイド沈着が確認され、かつアミロイド沈着による中等度以上の臓器機能障害を単一もしくは複数の部位に認める。
5 度	組織学的にアミロイド沈着が確認され、かつアミロイド沈着による重度の臓器機能障害を複数の部位に認める。

注1：アミロイド沈着を確認された部位は、臓器障害を認める部位と必ずしも一致する必要はない。

注2：アミロイドーシス原因蛋白質の同定および病型診断を行うことが望ましい。

注3：臓器障害は、神経、心臓、腎臓、消化管、呼吸器、泌尿器、眼、骨・関節、内分泌など。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

29　ウルリッヒ病

○　概要

1．概要

生下時または乳児早期から、顔面筋を含む全般性の筋力低下と筋萎縮を来す。遠位関節の過伸展と近位関節の拘縮を伴うことが特徴である。大半が孤発例であるが、一部に常染色体劣性遺伝形式を取る例がある。ベスレムミオパチーと同様に Collagen VI 遺伝子変異を原因としており、Collagen VI 関連ミオパチーの重症型である。先天性筋ジストロフィーに分類されることもあるが、組織学的には筋線維壊死・再生変化が乏しく、いわゆる筋ジストロフィーとは異なる病態があるものと考えられる。ベスレムミオパチーとウルリッヒ病の中関型とも言える筋硬化性ミオパチーの存在を主張する研究者もおり、これらの疾患は、恐らく一連のスペクトラムを形成するのではないかと考えられる。

2．原因

Collagen VI をコードする遺伝子の変異により発症する。筋組織の免疫組織学的検討では、collagen VI の完全欠損を示す場合と筋鞘膜特異的欠損を示す場合がある。前者は、COL6 遺伝子の劣性変異により、後者は優性変異により発症する。

3．症状

生下時または乳児早期から、顔面筋を含む全般性の筋力低下と筋萎縮を来す。手関節・足関節などの遠位関節の過伸展がみられることと、肘関節・肩関節・膝関節・股関節などの近位関節の拘縮を来すとともに脊柱の後側弯を来すことが特徴である。筋生検痕がケロイド化しやすく皮膚にも何らかの異常があるものと考えられている。典型例では 10 歳までに歩行不能となる。全く歩行しない例もある。一方で、20 歳を過ぎても歩行可能な軽症例も存在する。呼吸筋が侵されやすく、早期に呼吸管理が必要となる例もある。

4．治療法

根本的治療法はなく、リハビリテーションなど保存的治療のみ。

5．予後

合併症として、呼吸障害。歩行障害。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

約 300 人（研究班による）

2．発病の機構

不明（遺伝子の変異によるが具体的な機序は不明）

3．効果的な治療方法

未確立（根本的治療法なし）

4. 長期の療養

必要（典型例では 10 歳までに歩行不能となる。早期に呼吸管理が必要となる例もある。）

5. 診断基準

あり（学会関与の診断基準等あり）

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

「希少難治性筋疾患に関する調査研究」

研究代表者 東北大学大学院医学系研究科神経内科学 教授 青木正志

＜診断基準＞
確実例、疑い例を対象とする。

●診断に有用な特徴
A. 臨床的特徴（a-c は必須）
a. 常染色体劣性遺伝または孤発性
b. 生下時または乳児期発症
c. 緩徐進行性の全般性筋力・筋緊張低下および筋萎縮
d. 近位関節拘縮（脊柱側弯・後弯、股関節・肘関節屈曲拘縮）（詳細に見ないと分からない程度のこともある）
e. 遠位関節過伸展（手関節、指節間関節、足関節、趾節間関節）
（以下は参考所見）
・しばしば認める臨床所見としては以下のようなものがある
先天性股関節脱臼
斜頸
皮膚過伸展
皮膚ケロイド形成
顔面筋罹患
踵骨突出
呼吸筋力低下
・血清 CK 値は正常から軽度高値（1,500 IU/L 以下）
・針筋電図で筋原性変化
・心筋症や不整脈などの心合併症を欠く

B. 筋生検所見
a. 筋内鞘間質増生を伴う慢性筋原性変化
b. 免疫染色で Collagen VI の完全欠損、筋鞘膜特異的欠損、または部分欠損

C. 遺伝学的検査
a. COL6A1, COL6A2, COL6A3 遺伝子のホモ接合型または複合ヘテロ接合型変異、またはヘテロ接合型変異

●除外すべき疾患
・早期より関節拘縮を来す筋疾患（Emery-Dreifuss 型筋ジストロフィーなど）

●診断カテゴリー
確実例　A＋B＋C を満たすもの
疑い例　A＋B を満たすもの

＜重症度分類＞

機能的評価：Barthel Index

85 点以下を対象とする。

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

30 遠位型ミオパチー

○ 概要

1. 概要

遠位筋が好んで侵される遺伝性筋疾患の総称。世界的には少なくとも9つの異なる疾患が含まれるとされているが、これまでのところ、本邦では「縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー」（常染色体劣性）、「三好型ミオパチー」（常染色体劣性）、「眼咽頭遠位型ミオパチー」（遺伝形式不明）の3疾患しか見出されていない。いずれも本邦において発見された疾患である。

2. 原因

「縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー」は、シアル酸生合成経路の律速酵素をコードする GNE 遺伝子のミスセンス変異によりシアル酸合成能が低下することで発症する。「三好型ミオパチー」は筋鞘膜修復に関係する蛋白質ジスフェルリンの欠損症である。「眼咽頭遠位型ミオパチー」の一部の患者は、実際には、臨床病理学的に類似する眼咽頭型筋ジストロフィーに罹患しているが、大半の患者では原因不明である。

3. 症状

「縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー」は、10 代後半～30 代後半にかけて発症し、前脛骨筋を特に強く侵すが、進行すると近位筋も侵される。病理学的に縁取り空胞の出現を特徴とする。「三好型ミオパチー」は 10 代後半～30 代後半に発症し、主に下腿後面筋群が侵されるが進行すると近位筋も侵される。病理学的には筋線維の壊死・再生変化が特徴であり、血清 CK 値が高度に上昇する。「眼咽頭遠位型ミオパチー」は通常成人期～老年期にかけて発症し、眼瞼下垂、眼球運動障害、嚥下障害に加えて、特に前脛骨筋を侵すミオパチーを呈する。筋病理学的には縁取り空胞を認める。

4. 治療法

転倒による外傷（歩行障害のため）「眼咽頭遠位型ミオパチー」では、嚥下障害による誤嚥性肺炎などに対しては対症療法を行う。

5. 予後

歩行障害、嚥下障害、嚥下性肺炎などが生じる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

400 人（研究班による）

2. 発病の機構

不明（遺伝子異常が示唆されている）

3. 効果的な治療方法

未確立（根本的治療法なし）

4. 長期の療養

必要（進行性である）

5. 診断基準

あり（遠位型ミオパチー（MIM# 600737, Distal myopathy with rimmed vacuoles: DMRV）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

「希少難治性筋疾患に関する調査研究」

研究代表者 東北大学大学院医学系研究科神経内科学 教授 青木正志

＜診断基準＞

「遠位型ミオパチー」診断基準

確実例、疑い例を対象とする。

遠位型ミオパチーとして下記の各疾患群を含める。

（1）三好型ミオパチー

（2）縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー（DMRV / GNE myopathy）

（3）眼咽頭遠位型ミオパチー

（4）その他の遠位型ミオパチー

（1）三好型ミオパチー（MIM# 254130, Miyoshi myopathy, Distal dysferlinopathy）診断基準

●診断に有用な特徴

A. 臨床的特徴（a–c は必須）

a. 常染色体劣性遺伝または孤発性

b. 進行性の筋力低下および筋萎縮：下肢後面特に腓腹筋が侵される

c. 歩行可能な時期に血清 CK 値が異常高値 (1,000IU/L 以上)を示す

（以下は参考所見）

・発症年齢は 30 歳までに多い

・進行すれば近位筋の筋力低下が出現する

・針筋電図で筋原性変化

B. dysferlin の評価（a または b が必須）

a. dysferlin 欠損（骨格筋免疫染色またはウェスタンブロット解析）

b. *DYSF*（dysferlin)遺伝子のホモ接合型または複合ヘテロ接合型変異

（以下は参考所見）

・CD14 陽性リンパ球のウェスタンブロット解析で dysferlin 欠損

●除外すべき疾患

臨床的鑑別

・遠位筋を侵し得る他の筋疾患（他の遠位型ミオパチーを含む）

・神経原性疾患

病理学的鑑別

・他の筋ジストロフィー

・多発筋炎

●診断カテゴリー

確実例　　A+B を満たす例

疑い例　A を満たすが、B が実施されていない例

（2）縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー（MIM# 600737, Distal myopathy with rimmed vacuoles: DMRV, GNE

myopathy*）診断基準

●診断に有用な特徴

A. 臨床的特徴

a. 常染色体劣性遺伝または孤発性

b. 進行性の筋力低下および筋萎縮：前脛骨筋や大腿屈筋群、大内転筋が侵されるが大腿四頭筋は多くは保たれる

（以下は参考所見）

・発症年齢は 15 歳から 40 歳までが多い

・5～20 年の経過で歩行不能となることが多い

・血清 CK 値は正常から軽度高値（1,500IU/L 以下）

・針筋電図で筋原性変化（fibrillation potential や高振幅 MUP が認められることがある）

B. 筋生検所見（a は必須）

a. 縁取り空胞を伴う筋線維

（以下は参考所見）

・通常強い炎症反応を伴わない

・筋線維内のβ-アミロイド沈着

・筋線維内のユビキチン陽性封入体

・筋線維内の p62 陽性凝集体

・筋線維内のリン酸化タウ

・（電子顕微鏡にて） 核または細胞質内の 15-20 nm のフィラメント状封入体(tubulofilamentous inclusions)の存在

C. 遺伝学的検査

a. *GNE* 遺伝子のホモ接合型または複合ヘテロ接合型変異

●除外すべき疾患

臨床的鑑別

・遠位筋を侵し得る他の筋疾患（他の遠位型ミオパチーを含む）

・神経原性疾患

病理学的鑑別

・縁取り空胞を来す他のミオパチー

●診断カテゴリー

確実例　A または B の少なくとも一方を満たし、かつ C を満たすもの

疑い例　A＋B を満たすもの

＊ DMRV もしくは Nonaka Myopathy は国際的に GNE myopathy と統一呼称する動きがある(Huizing et al. Neuromuscul Disord 2014)が、本診断基準中には現在通用されている呼称と併記した。

（3）眼咽頭遠位型ミオパチー（Oculopharyngodistal myopathy）診断基準

●診断に有用な特徴

A. 臨床的特徴（a, b は必須）

a. 眼瞼下垂を呈する

b. 前脛骨筋の筋力低下・筋萎縮を呈する

（以下は参考所見）

・緩徐進行性である

・外眼筋麻痺、嚥下・構音障害を呈する

・常染色体遺伝の家族歴を認めることがある

B. 一般的検査（a は必須）

a. 血清 CK 値は正常から軽度高値（1,000 IU/L 以下）

（以下は参考所見）

・針筋電図で筋原性変化（fibrillation potential や高振幅 MUP が認められることがある）

C. 筋生検所見

a. 縁取り空胞を伴う筋線維の存在

●除外すべき疾患

臨床的鑑別

・遠位筋を侵し得る他の筋疾患（他の遠位型ミオパチーを含む）

・眼咽頭型筋ジストロフィー（OPMD）

病理学的鑑別

・縁取り空胞を来す他のミオパチー

●診断カテゴリー

確実例　　A＋B+C を満たすもの

疑い例　A＋B であるが、C を満たさないもの

（4）その他の遠位型ミオパチー診断基準

●疾患概念

その他の遠位型ミオパチーは原因遺伝子の同定されていないものを含めて、各種の報告がある。ここでは、その他の遠位型ミオパチー例を以下 A+B の全てを満たすものと定義する。

A. 臨床的特徴

a. 遠位筋が優位に侵される

b. 両側性である

c. 日内変動を伴わず、固定性または進行性である
d. 2 年以上の経過である

B. 筋生検所見
a. 筋原性変化の存在
b. 神経原性変化はないか、あっても筋力低下を全て説明できるものではない

●原因遺伝子
原因遺伝子が明らかになった場合には、それを明記する（原因不明の場合は、「原因不明」と記載する）。以下は、比較的疾患概念が確立しつつ代表的遠位型ミオパチーであり、臨床的特徴、遺伝形式、原因遺伝子を列記する。今後、疾患概念や分類が変わりうる可能性があることに留意する。

- Distal anterior compartment myopathy (DACM):ジスフェルリン欠損による。臨床経過は三好型に似るが、下腿前面の筋肉が好んで侵される。 AR、*DYSF*
- Non-dysferlin distal muscular dystrophy :三好型に似た臨床・病理所見を呈する。AR、*ANO5*
- Welander distal myopathy*: 40 代以降に発症し、手指伸筋の筋力低下を示す。 AD、 *TIA1*
- Early-onset distal myopathy*: 小児発症で前脛骨筋・手指伸筋群および頚部屈筋群の筋力低下を示す。AD、*MYH7*
- Distal myopathy with *CAV3* mutation: 若年発症で手内筋の筋力低下を示し、腓腹筋肥大を呈することがある。AD、 *CAV3*
- Vocal cord and pharyngeal dysfunction with distal myopathy (VCPDM) : 声帯および咽頭筋力低下を示す。 AD、 *MATR3*
- Distal *VCP* (valosin containing protein)-mutated myopathy*:骨パジェット病と前頭側頭型認知症を伴う。しばしば神経原性変化を伴う。 AD、*VCP*
- Distal nebulin (*NEB*) myopathy*:小児から若年成人発症で前脛骨筋の筋力低下を示す。AR、*NEB*
- Tibial muscular dystrophy (TMD)*: 前脛骨筋の筋力低下を示す。 AD、*TTN*
- 筋原線維性ミオパチー（myofibrillar myopathy）:病理学的に筋線維内の様々な蛋白質蓄積を特徴とする。通常 AD、*TTID*, *LDB3*, *CRYAB*, *DES*, *FLNC*

AD: 常染色体優性遺伝、 AR: 常染色体劣性遺伝、*: 本邦で患者未同定

●除外診断
先天性ミオパチー：遠位型ミオパチーの臨床型をとることもあるが、生下時より症状がみられる場合は先天性ミオパチーとして分類する。

＜重症度分類＞

機能的評価：Barthel Index

85 点以下を対象とする。

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

31　ベスレムミオパチー

○　概要

1．概要

乳幼児期に発症し、緩徐に進行する近位筋優位の筋力低下と筋萎縮に加え、比較的早期より手指・肘関節・足関節などの屈曲拘縮を伴うミオパチーである。通常、常染色体優性であるが、最近劣性遺伝形式をとる例も報告された。ウルリッヒ病と同様に Collagen VI 遺伝子変異を原因とする。

英国の疫学調査では、ベスレムミオパチーの有病率 0.77（10 万対）である。Collagen VI 関連ミオパチーの中ではベスレムミオパチーが高頻度である。平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「ベスレムミオパチーとその類縁疾患の実態調査（西野班）」で疫学調査が行われたが、ベスレムミオパチーの患者数はウルリッヒ病の患者数の 1/10 程度であり、本邦では大部分の例が未診断のままであると考えられる。実際、本邦からは、1989 年と 1992 年に症例報告があるのみである。両例ともに遺伝学的に診断が確定していない。

2．原因

Collagen VI をコードする COL6A1、COL6A2、 COL6A3 のいずれかの遺伝子の変異により発症する。

3．症状

乳幼児期に発症し、近位筋優位の筋力低下と筋萎縮が緩徐に進行する。比較的早期より手指・肘関節の屈曲拘縮、足関節の伸展拘縮を伴う。

4．治療法

根本的治療法はなく、リハビリテーションなど保存的治療のみ。 尖足にはアキレス腱延長術が有効な場合がある。

5．予後

歩行障害など。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

100 人未満（研究班による）

2．発病の機構

不明（遺伝子の変異が示唆されている）

3．効果的な治療方法

未確立（根本的治療法なし）

4．長期の療養

必要（乳幼児に発症し、進行性である）

5. 診断基準

あり（研究班の診断基準等あり）

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

「希少難治性筋疾患に関する調査研究」

研究代表者 東北大学大学院医学系研究科神経内科学 教授 青木正志

＜診断基準＞

ベスレムミオパチー（MIM# 158810, Bethlem myopathy）診断基準

確実例、疑い例を対象とする。

●診断に有用な特徴

A. 臨床的特徴（a-c は必須）

a. 常染色体優性遺伝または孤発性（希に常染色体劣性遺伝の例がある）

b. 主に小児期発症（通常 2 歳から 5 歳）（希に成人発症例がある）

c. 早期からの関節屈曲拘縮（第 II～V 指指節間関節、肘関節、足関節）

d. 緩徐進行性の体幹・四肢近位筋優位の筋力低下および筋萎縮（以下は参考所見）

（以下は参考所見）

・50 歳以降に歩行不能となる例が多い

・斜頸をしばしば合併する

・血清 CK 値は正常から軽度高値（1,500 IU/L 以下）

・針筋電図で筋原性変化

・心筋症や不整脈などの心合併症を欠く

B. 筋生検所見（参考所見）

a. 筋内鞘間質増生を伴う慢性筋原性変化

b. 免疫染色で Collagen VI 異常（筋鞘膜特異的欠損や部分欠損など）を認めることがある

C. 遺伝学的検査

a. COL6A1、 COL6A2、 COL6A3 遺伝子のヘテロ接合型変異（まれにホモ接合型または複合ヘテロ接合型変異のことがある）

●除外すべき疾患

・早期より関節拘縮を来す筋疾患（Emery-Dreifuss 型筋ジストロフィーなど）

●診断カテゴリー

確実例 A＋C を満たし、除外すべき疾患を除外したもの

疑い例 A＋B を満たし、除外すべき疾患を除外したもの

＜重症度分類＞

機能的評価：Barthel Index

85 点以下を対象とする。

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

32　自己貪食空胞性ミオパチー

○　概要

1．　概要

骨格筋の筋線維内に特徴的な自己貪食空胞が出現する極めて稀少な遺伝性の筋疾患で、原因不明で治療法も未確立である。致死性心筋症と進行性のミオパチー（筋力低下・筋萎縮）を来す予後不良な進行性疾患である。

2．原因

自己貪食空胞性ミオパチーの代表疾患：Danon　病（ダノン病）と過剰自己貪食を伴うX連鎖性ミオパチー（X-linked myopathy with excessive autophagy; XMEA）では、原因遺伝子が発見されたが、その他の臨床病型は原因不明である。また病気の発症のメカニズムは依然未解明である。特徴的な自己貪食空胞が共通して出現することから、筋変性過程に自己貪食（オートファジー）が関与することが疑われ、何らかの共通の分子病態との関連が推測される。

3．症状

(1)骨格筋障害による緩徐進行性の四肢筋力低下と筋萎縮や筋痛

(2)心筋障害による進行性の心筋症（肥大型、拡張型）、不整脈

(3)精神遅滞

但し、臨床病型によっては、(2)、(3)を伴わないことがある。発症年齢は様々で、生下時から 50 歳台まで報告がある。 男女ともに発症するが、男性の方が早い場合が多い。

4．治療法

治療法は確立していない。心筋障害は予後決定因子で致死性であり、心臓移植のみが根治療法である。他の症状や合併症については、対症療法が主体である。

5．予後

男女ともに発症年齢を問わず、心臓移植を行わない場合、心不全症状の出現から平均2年で急速に死に至る（Sugie et al. Neurology 2002）。けいれんなどの中枢神経障害や肝障害、腎障害、肺水腫、網膜症など多臓器障害を来すことがある。また、自閉症や脳血管障害、末梢神経障害を有する症例の報告もある。筋障害が進行すると、呼吸困難や嚥下困難、筋緊張低下をきたす。生下時より発症した場合は、運動発育遅延を呈する。

○　要件の判定に必要な事項

1. 患者数

100 人未満（研究班による）

2. 発病の機構

不明（筋変性過程に自己貪食が関与することが疑われる）

3. 効果的な治療方法

未確立

4. 長期の療養

必要（進行性である）

5. 診断基準

あり（日本神経学会および小児神経学会承認の診断基準等あり）

6. 重症度分類

Barthel　Indexを用いて 85 点以下、またはNYHA分類を用いてⅡ度以上を医療費助成の対象とする。

○　情報提供元

「希少難治性筋疾患に関する調査研究」

研究代表者　東北大学大学院医学系研究科神経内科学　教授　青木正志

＜診断基準＞
確実例、疑い例を対象とする。

（1）Danon 病診断基準
（MIM# 300257, Danon disease, LAMP-2 deficiency）
確実例
●診断に有用な特徴
A. 臨床的特徴 （男性は a,b 必須、女性は a 必須、c-g は参考所見）
a. 肥大型または拡張型心筋症
b. 進行性の筋力低下および筋萎縮
（以下は参考所見）
c. X連鎖性優性遺伝または孤発性
d. 発症年齢は、男性は 10 代から、女性は 30 代からが多い。
e. 知的遅滞を伴うことが多い。
f. 血清 CK 値は、正常から軽度高値（1,000IU/L 以下）
g. 針筋電図で筋原性変化（fibrillation potential や高振幅 MUP）が認められることがある

B. 筋生検所見 （a,b は必須、c,d は参考所見）
a. 自己貪食空胞を伴う筋線維
b. 空胞膜上でのアセチルコリンエステラーゼ活性
（骨格筋での組織化学染色）
（以下は参考所見）
c. 空胞膜上での筋鞘膜蛋白（ジストロフィン、サルコグリカン、ラミニンα2、カベオリン-3 など）発現
（骨格筋での免疫組織化学染色）
d. （電子顕微鏡にて） 自己貪食空胞周囲の基底膜の存在

C. LAMP-2 の評価 （a または b）
a. LAMP-2 欠損 （免疫組織化学染色またはウェスタンブロット解析）
b. LAMP-2 遺伝子変異

●除外すべき疾患
臨床的鑑別
・他のミオパチーや筋ジストロフィーなどの筋疾患
・神経原性疾患
・他の原因の確定している心筋症
病理学的鑑別
・自己貪食空胞を来す他のミオパチー

●診断カテゴリー

確実例　A または B の少なくとも一方を満たし、かつ C を満たすもの

疑い例　A＋B を満たすもの

（2）過剰自己貪食を伴うX連鎖性ミオパチー 診断基準

（MIM# 310440, X-linked Myopathy with excessive autophagy: XMEA）

●診断に有用な特徴

A. 臨床的特徴（a は必須、b-f は参考所見）

a. 緩徐進行性の筋力低下および筋萎縮

（以下は参考所見）

b. X連鎖性遺伝または孤発性

c. 発症は幼児期

d. 心筋障害や知能低下は伴わない

e. 血清 CK 値は、正常から中等度高値（1,500IU/L 以下）

f. 針筋電図で筋原性変化（fibrillation potential や高振幅 MUP）が認められることがある

B. 筋生検所見 （a,b は必須、c-f は参考所見）

a. 自己貪食空胞を伴う筋線維

b. 空胞膜上でのアセチルコリンエステラーゼ活性の上昇 （骨格筋での組織化学染色）

（以下は参考所見）

c. 空胞膜上での筋鞘膜蛋白（ジストロフィン、サルコグリカン、ラミニンα2、カベオリン-3 など）発現（骨格筋での免疫組織化学染色）

d. 筋鞘膜への補体 C5b-9 の沈着 （骨格筋での免疫組織化学染色）

e. 筋線維の基底膜の重層化 （電子顕微鏡）

f. 自己貪食空胞膜上の基底膜 （電子顕微鏡）

C. 遺伝子解析

a. VMA21 遺伝子変異

●除外すべき疾患

臨床的鑑別

・他のミオパチーや筋ジストロフィーなどの筋疾患

・神経原性疾患

病理学的鑑別

・自己貪食空胞を来す他のミオパチー

●診断カテゴリー

確実例　A または B の少なくとも一方を満たし、かつ C を満たすもの

疑い例　A＋B を満たすもの

＜重症度分類＞

1.　身体機能的評価：Barthel　Index

85 点以下を対象とする。

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

2.　心機能評価：NYHA分類

Ⅱ度以上を対象とする。

I度	心疾患があるが、身体活動には特に制約がなく日常労作により、特に不当な呼吸困難、狭心痛、疲労、動悸などの愁訴が生じないもの。
II度	心疾患があり、身体活動が軽度に制約されるもの； 安静時または軽労作時には障害がないが、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）によって、上記の愁訴が発言するもの。
III度	心疾患があり、身体活動が著しく制約されるもの； 安静時には愁訴はないが、比較的軽い日常労作でも、上記の主訴が出現するもの。
IV度	心疾患があり、いかなる程度の身体労作の際にも上記愁訴が出現し、また、心不全症状、または、狭心症症候群が安静時においてもみられ、労作によりそれらが増強するもの。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

33 シュワルツ・ヤンペル症候群

○ 概要

1. 概要

シュワルツ・ヤンペル（Schwartz-Jampel）症候群（SJS)は、別名、軟骨異栄養性筋強直症と称され、ミオトニア症状と軟骨異常を伴う遺伝性疾患で、生命予後は良いが成長と共に日常生活動作が障害される。顔面筋の緊張のため眼裂は狭小となり、口を尖らせた特長的な顔貌を呈する。骨格異常としては、低身長、大関節の屈曲拘縮等が認められる。この疾患では、骨格異常とミオトニアという特異な臨床症状の組み合わせが知られていた。ミオトニアとは、筋の持続収縮、弛緩障害を意味し、通常筋原性の症状を指すが、本疾患におけるミオトニアは、筋緊張性ジストロフィーや、先天性ミオトニア等で観察されるミオトニアとは異なった特徴を持つため病因遺伝子の発見とその分子機構解明が待たれていた。

SJS は、1997 年に Giedion らにより臨床型から 1A、1B、2 型に分類されていた。1A と 1B は重症度によって分類されていたが、明確な区分は難しい。筋症状と骨、軟骨異常を合併し、乳児期致死を呈する 2 型は、現在では leukemia inhibitory factor receptor(LIFR)遺伝子変異に起因する Stuve-Wiedemann 症候群と同一の疾患とされている。

2. 原因

2000 年代に入り、SJS はパールカン（HSPG2）遺伝子変異疾患であることが示され、また同時に、パールカンが、アセチルコリンエステレースを神経筋接合部に局在させる必須分子であることが示されたが、発症の機序は不明である。

3. 症状

一般に出生時には明らかな症状を認めず乳児期以降、低身長や特徴的な顔貌に気付かれ、3歳位までに診断される。顔面筋の緊張のため眼裂は狭小となり、口を尖らせた仮面のような顔貌を呈する。筋の自発持続収縮によるミオトニアと骨格病変を主症状とする。本疾患で観察されるミオトニアは、持続性、全身性に出現し、筋電図上も静止時に複合反復放電（complex repetitive discharge）と称される特徴的な所見を示す。骨格異常としては、低身長、大関節の屈曲拘縮、脊椎の後湾が認められる。X 線所見にて、扁平椎体、骨端、骨幹端異形成が見られるが、骨端、骨幹端異形成は大関節に限られる。大腿骨頭の変化は比較的強く、内反股を認めることがある。

4. 治療法

効果的対症療法、根治療法が確立していない。

5. 予後

合併症としては、小眼症、白内障、斜視、眼振等の眼症状がある。高口蓋、低位耳介等の小奇形もしばしば合併する。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

100 人未満（研究班による）

2．発病の機構

不明（遺伝子変異が示唆されている）

3．効果的な治療方法

未確立（根治療法が確立していない）

4．長期の療養

必要（成長と共に日常生活動作が障害される）

5．診断基準

あり（日本神経学会および小児神経学会承認の診断基準等あり）

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

希少難治性筋疾患に関する調査研究班

研究代表者　東北大学大学院医学系研究科神経内科学　教授　青木正志

＜診断基準＞
「ほぼ確実」、「確実」を対象とする。

○ Schwartz-Jampel 病1型診断基準
・ほぼ確実
①②を認める。
・確実
①に加え、③または④を認める。

①顔面を含むミオトニーを認める。1）又は2）。
1）臨床的にミオトニー現象（筋強直現象）を認める。
眼輪筋の収縮による眼裂狭小を認める。
口輪筋の収縮による口を尖らせた表情をとる。
2）針筋電図で連続的な自発性活動電位を認める。
低振幅で漸減がなく長く持続する特異なミオトニー放電である。

②下記のいずれかの骨格異常を認める。
低身長
大関節の屈曲拘縮
小胸郭
脊椎の後わん
扁平椎、骨端、骨幹端異形成

③筋生検の免疫染色等でパールカンタンパク質の欠損を認める。
（参考：筋病理所見は筋線維の大小不同、内在核増生等非特異的なミオパチー様所見をとる。径の大小不同は主にタイプ1線維に認められる。）

④パールカン遺伝子に変異を認める。

○参考事項
・発症は幼少期。多くは3歳位までに気付かれる。
・時に下記の小奇形を合併する。
小眼球
小顎症
耳介低位
毛髪線低位

Schwartz-Jampel 症候群は、1997 年に Giedion らにより臨床型から 1A、1B、2 型に分類されていた。1A と 1B は重症度によって分類されていたが、明確な区分は難しい。筋症状と骨、軟骨異常を合併し、乳児期致死を呈

する 2 型は、現在では leukemia inhibitory factor receptor(LIFR)遺伝子変異に起因する Stuve-Wiedemann 症候群と同一の疾患とされている。

＜重症度分類＞

機能的評価：Barthel Index

85 点以下を対象とする。

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

34 神経線維腫症

○ 概要

1. 概要

神経線維腫症Ⅰ型(NF1、レックリングハウゼン病)はカフェ・オ・レ斑と神経線維腫を主徴とし、そのほか骨、眼、神経系、(副腎、消化管)などに多彩な症候を呈する母斑症であり、常染色体性優性の遺伝性疾患である。

神経線維腫症Ⅱ型(NF2、neurofibromatosis type2)は、両側性に発生する聴神経鞘腫(前庭神経鞘腫)を主徴とし、その他の神経系腫瘍(脳および脊髄神経鞘腫、髄膜腫、脊髄上衣腫)や皮膚病変(皮下や皮内の神経鞘腫、色素斑)、眼病変(若年性白内障)を呈する常染色体優性の遺伝性疾患である。

2. 原因

神経線維腫症Ⅰ型（NF1、レックリングハウゼン病）は、原因遺伝子は 17 番染色体長腕（17q11.2）に位置し、その遺伝子産物は neurofibromin（ニューロフィブロミン）と呼ばれ、Ras 蛋白の機能を制御して細胞増殖や細胞死を抑制することにより、腫瘍の発生と増殖を抑制すると考えられている。NF1 遺伝子に変異を来たした神経線維腫症 1 型では、Ras の恒常的な活性化のため、Ras/MAPK 経路の活性化と PI3K/AKT 経路の活性化を生じ、神経線維腫をはじめとし、多種の病変を生じると推測されている。しかし、詳しい機構については不明な点も多い。

神経線維腫症Ⅱ型の責任遺伝子は第 22 染色体長腕 22q12 に存在し、この遺伝子が作り出す蛋白質は merlin（または schwannomin）と名付けられている。merlin は腫瘍抑制因子として働くと考えられている。神経線維腫症 II 型では、merlin の遺伝子に異常が生じ、正常な merlin ができないために発症する。同様に、神経線維腫症 II 型以外の一般の神経鞘腫・髄膜腫・脊髄上衣腫などでも merlin の遺伝子に異常が見つかっている。

3. 症状

① 神経線維腫症Ⅰ型（NF1、レックリングハウゼン病）は、以下の症状を特徴とする。

・カフェ・オ・レ斑－扁平で盛り上がりのない斑であり、色は淡いミルクコーヒー色から濃い褐色に至るまで様々で、色素斑内に色の濃淡はみられない。形は長円形のものが多く、丸みを帯びたなめらかな輪郭を呈している。小児では径 0.5cm 以上、成人では径 1.5cm 以上を基準とする。

・神経線維腫－皮膚の神経線維腫は思春期頃より全身に多発する。このほか末梢神経内の神経線維腫（nodular plexiform neurofibroma)、びまん性の神経線維腫(diffuse plexiform neurofibroma)がみられることもある。悪性抹消神経鞘腫瘍は末梢神経から発生する肉腫で患者の２～４%に生じる。

・その他の症候:

皮膚病変－雀卵斑様色素斑、大型の褐色斑、貧血母斑、若年性黄色肉芽腫、有毛性褐青色斑など。

骨病変-頭蓋骨・顔面骨の骨欠損、四肢骨の変形・病的骨折、脊柱・胸郭の変形など。

眼病変-虹彩小結節(Lisch nodule)、視神経膠腫など。

脳脊髄腫瘍ー視神経膠腫、毛様細胞性星細胞腫、脊髄腫瘍など。
そのほか unidentified bright object (UBO)、gastrointestinal stromal tumor (GIST)、褐色細胞腫、悪性末梢神経鞘腫瘍、学習障害・注意欠陥多動症などがみられる。

② 神経線維腫症Ⅱ型(NF2, neurofibromatosis type2)は、発症年齢は様々であるが、10～20 代の発症が多い。両側聴神経鞘腫と多数の神経系腫瘍が生じるものである。最も多い症状は、聴神経鞘腫による難聴・ふらつきで、脊髄神経鞘腫による手足のしびれ・知覚低下・脱力もおこる。その他に、頭痛、痙攣、半身麻痺、視力障害などを伴うこともある。

4. 治療法

①神経線維腫症Ⅰ型(NF1、レックリングハウゼン病)

1)色素斑

約半数の患者が色素斑を整容上の問題と捉えて悩んでいる。しかしながら、現在のところ色素斑を完全に消失させうる確実な治療法はないため、希望に応じて対症療法を行う。

2)神経線維腫

治療を希望する患者に対して、整容的な観点ないし患者の精神的苦痛を改善させるため、外科的切除が第1選択となる。数が少なければ、局所麻酔下に切除する。数が多ければ全身麻酔下に出来る限り切除する。小型のものはトレパンによる切除、電気焼灼術、炭酸ガスレーザーによる切除も有効である。びまん性神経線維腫は内在する豊富な血管に対処しながら切除する。悪性末梢神経鞘腫瘍は早期の根治的切除術を原則とする。

３） 多臓器病変

中枢神経病変、骨病変、褐色細胞腫、消化管間質腫瘍など、種々の多臓器の病変に対する専門的な治療を診療科横断的に行なう。

②神経線維腫症Ⅱ型(NF2, neurofibromatosis type 2)

治療には手術による腫瘍の摘出と定位放射線治療が行われる。薬物療法、遺伝子治療は未だ困難である。聴神経鞘腫については左右の腫瘍サイズと残存聴力に応じて種々の病状が想定され、各病態に応じた治療方針が要求される。一般に、腫瘍が小さい内に手術すれば術後顔面神経麻痺の可能性は低く、聴力が温存できる可能性もある。外科手術の他に、ガンマーナイフなどの定位放射線手術も小さな腫瘍には有効である。

5. 予後

神経線維腫Ⅰ型の生命の予後は比較的良く、悪性末梢神経鞘腫瘍の合併率は数パーセント以下である。

神経線維腫症Ⅱ型(NF2, neurofibromatosis type 2)は、腫瘍があっても何年も無症状で経過することもあるが、特に若年者では腫瘍が成長して、急速に難聴などの神経症状が進行することがある。両側聴神経鞘腫など頭蓋内腫瘍の成長を制御できない場合には生命の危険が高い。過去の調査では、5年・10 年・20 年生存率は各々85%・67%・38%であった。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数（平成 24 年度医療受給者証保持者数）

3,588 人

2．発病の機構

不明（遺伝子の異常などを指摘されているが詳細は不明）

3．効果的な治療方法

未確立（手術で取り切れないことも多い）

4．長期の療養

必要（聴覚障害、顔面神経麻痺など合併症もある）

5．診断基準

あり（現行の特定疾患治療研究事業の診断基準）

6．重症度分類

神経線維腫症Ⅰ型は DNB 分類を用いて、Stage 3 以上を対象とする。

神経線維腫症Ⅱ型は研究班の重症度分類を用いて、Stage 1 以上を対象とする。

○　情報提供元

「神経皮膚症候群に関する診療科横断的検討による科学的根拠に基づいた診療指針の確立研究班」

研究代表者　神戸大学大学院医学系研究科　皮膚科学分野　教授　錦織千佳子

＜診断基準＞

○　神経線維腫症Ⅰ型

1. 主な症候

(1) カフェ・オ・レ斑

扁平で盛り上がりのない斑であり、色は淡いミルクコーヒー色から濃い褐色に至るまで様々で、色素斑内に色の濃淡はみられない。形は長円形のものが多く、丸みを帯びたなめらかな輪郭を呈している。

(2) 神経線維腫

皮膚の神経線維腫は思春期頃より全身に多発する。このほか末梢神経内の神経線維腫（nodular plexiform neurofibroma）、びまん性の神経線維腫（diffuse plexiform neurofibroma）がみられることもある。

2.その他の症候

① 皮膚病変― 雀卵斑様色素斑、大型の褐色斑、貧血母斑、若年性黄色肉芽腫、有毛性褐青色斑など。
② 骨病変―頭蓋骨・顔面骨の骨欠損、 四肢骨の変形・骨折、脊柱・胸郭の変形など。
③ 眼病変― 虹彩小結節（Lisch nodule）、視神経膠腫など。
④ 脳脊髄腫瘍―神経膠腫、脳神経ならびに脊髄神経の神経線維腫など。
⑤ Unidentified bright object (UBO)
⑥ Gastrointestinal stromal tumor (GIST)
⑦ 褐色細胞腫
⑧ 悪性末梢神経鞘腫瘍
⑨ 学習障害・注意欠陥多動症

3. 診断上のポイント

カフェ･オ･レ斑と神経線維腫がみられれば診断は確実である。小児例（pretumorous stage）ではカフェ・オ・レ斑が6個以上あれば本症が疑われ、家族歴その他の症候を参考にして診断する。ただし両親ともに正常のことも多い。成人例ではカフェ・オ・レ斑が分かりにくいことも多いので、神経線維腫を主体に診断する。

○　神経線維腫症Ⅱ型

1. 診断基準

MRI 又は CT で両側聴神経腫瘍（前庭神経鞘腫）が見つかれば神経線維腫症Ⅱ型と診断する。また、親・子ども・兄弟姉妹のいずれかが神経線維腫症Ⅱ型のときには、本人に①片側性の聴神経腫瘍（前庭神経鞘腫）、又は②神経鞘腫・髄膜腫・神経膠腫・若年性白内障のうちいずれか2種類が存在すれば診断が確定する。

2. 検査所見

造影 MRI、聴力検査、眼科的検査が必要で、特に造影 MRI と聴力検査は毎年１～２回定期的に行う必要がある。

頭部造影 MRI では、前庭神経鞘腫・三叉神経鞘腫を始めとする各脳神経鞘腫、髄膜腫のほかに、脳室内腫瘍や眼窩内腫瘍もみられる。また、脊髄造影 MRI では、多発する脊髄神経鞘腫と髄内腫瘍（多くは上衣腫）がみられる。これらの腫瘍は、成長せずに長期間同じ大きさでとどまることもあるが、増大することもあり、成長の予測は困難である。

聴力検査としては、純音聴力検査、語音聴力検査、聴性脳幹反応検査を行う。聴力レベルと前庭神経鞘腫の大きさは必ずしも相関せず、聴力レベルが長期間不変のことや急に悪化することもある。眼科的には白内障検査と視力検査を行う。若年性白内障（posterior subcapsular lenticular cataract）は外国では 80%と高率に報告されている。

＜重症度分類＞

○　神経線維腫症Ⅰ型

Stage 3以上に該当するものを対象とする。

重症度分類

DNB 分類	生活機能と社会的活動度
Stage 1：D1であって、N0かつB0であるもの	日常・社会生活活動にほとんど問題ない
Stage 2：D1又はD2であってN2及びB2を含まないもの	日常・社会生活活動に問題あるが軽度
Stage 3：D3であってN0かつB0であるもの	日常生活に軽度の問題があり、社会生活上の問題が大きい
Stage 4：D3であってN1又はB1のいずれかを含むもの	日常生活に中等度の問題があり、社会生活上の問題が大きい
Stage 5：D4、N2、B2のいずれかを含むもの	身体的異常が高度で、日常生活の支障が大きい

皮膚病変

D1　色素斑と少数の神経線維腫が存在する

D2　色素斑と比較的多数の神経線維腫が存在する

D3　顔面を含めて極めて多数の神経線維腫が存在する

（1cm 程度以上のものが概ね 1000 個以上、体の一部から全体数を推定して評価してもよい）

D4　びまん性神経線維腫などによる機能障害や著しい身体的苦痛

又は悪性末梢神経鞘腫瘍の併発あり

神経症状

N0　神経症状なし

N1　麻痺、痛み等の神経症状や神経系に異常所見がある

N2　高度あるいは進行性の神経症状や異常所見あり

骨病変

B0　骨病変なし

B1　軽度ないし中等度の骨病変（手術治療を必要としない脊柱または四肢骨変形）

B2　高度の骨病変あり［dystrophic type ないし手術治療を要する難治性の脊柱変形（側弯あるいは後弯）、四肢骨の高度の変形・偽関節・病的骨折、頭蓋骨欠損又は顔面骨欠損］

○　神経線維腫症 II 型

Stage 1 以上を対象とする。

神経症状

右聴力レベル(　　)dB

右聴力レベル	70dB 以上　100dB 未満	あり(1 点)
右聴力レベル	100dB 以上	あり(2 点)

左聴力レベル(　　)dB

右聴力レベル	70dB 以上　100dB 未満	あり(1 点)
右聴力レベル	100dB 以上	あり(2 点)

一側顔面神経麻痺	あり(1 点)
両側顔面神経麻痺	あり(2 点)
小脳失調	あり(1 点)
一側又は両側顔面知覚低下	あり(1 点)
嚥下障害または構音障害	あり(2 点)
複視	あり(1 点)
一側失明	あり(2 点)
両側失明	あり(4 点)
半身麻痺	あり(2 点)
失語	あり(2 点)
記銘力低下	あり(1 点)
痙攣発作	あり(1 点)
軽度脊髄症状	あり(2 点)
高度脊髄症状	あり(4 点)

重症度分類

	Score 合計	日常生活	社会生活
Stage 0	0	ほとんど問題ない	ほとんど問題ない
Stage 1	1	軽度の問題あり	軽度の問題あり
Stage 2	2	軽度の問題あり	問題あり
Stage 3	3	問題あり	重度の問題あり
Stage 4	4 以上	支障が大きい	重度の問題あり

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

35 天疱瘡

○ 概要

1. 概要

天疱瘡は、皮膚・粘膜に病変が認められる自己免疫性水疱性疾患であり、病理組織学的に表皮細胞間の接着が障害される結果生じる棘融解（acantholysis）による表皮内水疱形成を認め、免疫病理学的に表皮細胞膜表面に対する自己抗体が皮膚組織に沈着するあるいは循環血中に認められることを特徴とする疾患と定義される。天疱瘡抗原蛋白は、表皮細胞間接着に重要な役割をしているカドヘリン型細胞間接着因子、デスモグレインである。

天疱瘡は、尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、その他の3型に大別される。その他として、腫瘍随伴性天疱瘡、尋常性天疱瘡の亜型である増殖性天疱瘡、落葉状天疱瘡の亜型である紅斑性天疱瘡、疱疹状天疱瘡、薬剤誘発性天疱瘡などが知られる。

2. 原因

天疱瘡の水疱形成における基本的な病態生理は、IgG 自己抗体が表皮細胞間接着において重要な役割をしているカドヘリン型の細胞間接着因子デスモグレインに結合し、その接着機能を阻害するために水疱が誘導されると考えられる。

腫瘍随伴性天疱瘡は、悪性または良性の新生物（主にリンパ球系増殖性疾患）に伴い、びらん形成を主体とした重篤な粘膜病変と多彩な皮膚病変を認める自己免疫性皮膚疾患である。

3. 症状

(1)尋常性天疱瘡（pemphigus vulgaris）

天疱瘡中最も頻度が高い。特徴的な臨床的所見は、口腔粘膜に認められる疼痛を伴う難治性のびらん、潰瘍である。初発症状として口腔粘膜症状は頻度が高く、重症例では摂食不良となる。口腔粘膜以外に、口唇、咽頭、喉頭、食道、眼瞼結膜、膣などの重層扁平上皮が侵される。約半数の症例で、口腔粘膜のみならず皮膚にも、弛緩性水疱、びらんを生じる。びらんは、しばしば有痛性で、隣接したびらんが融合し大きな局面を形成することがある。皮疹の好発部位は、頭部、腋窩、鼠径部、上背部、殿部などの圧力のかかる部位で、拡大しやすい。一見正常な部位に圧力をかけると表皮が剥離し、びらんを呈する（ニコルスキー現象）。

(2)落葉状天疱瘡（pemphigus foliaceus）

臨床的特徴は、皮膚に生じる薄い鱗屑、痂皮を伴った紅斑、弛緩性水疱、びらんである。紅斑は、爪甲大までの小紅斑が多いが、まれに広範囲な局面となり、紅皮症様となることがある。好発部位は、頭部、顔面、胸、背などのいわゆる脂漏部位で、口腔など粘膜病変を見ることはほとんどない。ニコルスキー現象も認められる。

(3)腫瘍随伴性天疱瘡（paraneoplastic pemphigus）

口腔を中心に広範囲の粘膜部にびらんを生じ、赤色口唇に特徴的な血痂を伴う。皮膚症状は緊満性水疱、浮腫性紅斑、紫斑など多彩になりうる。閉塞性細気管支炎の合併に注意が必要。

4. 治療法

早期診断と、初期治療が重要である。初期治療が不十分であるとステロイド減量中に再発を認めることがある

ので、初期治療が大切である。重症例においては、治療により水疱、びらんの出現が認められなくなるばかりでなく、ステロイド漸減後、少量のステロイドによる治療のみで寛解が維持されることが必要である。

一般的には、まずプレドニゾロンを開始し、その後減量を開始する。再燃傾向を認めた場合は、その時のステロイド投与量の 1.5～2 倍に増量するとともに、免疫抑制剤の補助療法を併用する。ステロイド増量のみでは減量の際、再燃する可能性が高い。

ステロイド内服が無効な場合や減量できない場合には、免疫抑制剤の併用療法を考える。いずれの免疫抑制剤においても、肝臓、腎臓障害、骨髄抑制作用、感染症に注意する。

血漿交換療法が可能である施設では、積極的に導入を考慮すべきであり、ステロイドの減量を速やかに行うことが可能である。また重症例においても即効性のある治療法である。

ステロイド内服などの通常の治療法に反応しない場合、γグロブリン大量静注（Intravenous immunoglobulin; IVIG)療法により、ヒト免疫グロブリンを投与する。全般的な免疫抑制を伴わない唯一の治療法である。

外用療法として、水疱、びらんの湿潤面には抗生物質含有軟膏、ステロイド軟膏を塗布する。口腔内のびらん、潰瘍には口腔粘膜用ステロイド含有軟膏、噴霧剤などを使用する。

5. 予後

尋常性天疱瘡は、一般的に落葉状天疱瘡に比べ、難治性で、予後は悪く、特に口腔粘膜病変は治療抵抗性であることが多い。ただし、紅皮症化した落葉状天疱瘡はこの限りではない。ステロイド療法導入により、その予後は著しく向上したが、その副作用による合併症が問題となる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数（平成 24 年度医療受給者証保持者数）

   5,279 人

2. 発病の機構

   不明（自己免疫疾患と考えられている）

3. 効果的な治療方法

   未確立（根治的治療法なし）

4. 長期の療養

   必要（難治性で、予後は悪く、特に口腔粘膜病変は治療抵抗性であることが多い。）

5. 診断基準

   あり

6. 重症度分類

   PDAI(Pemphigus Disease Area Index, 国際的天疱瘡重症度基準)を用いて、中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班」

研究代表者　慶應義塾大学医学部皮膚科　教授　天谷雅行

＜診断基準＞

(1) 臨床診断項目

① 皮膚に多発する、破れやすい弛緩性水疱

② 水疱に続発する進行性、難治性のびらん、あるいは鱗屑痂皮性局面

③ 口腔粘膜を含む可視粘膜部の非感染性水疱、あるいはびらん

④ Nikolsky 現象陽性

(2) 病理組織学的診断項目

表皮細胞間接着障害(棘融解 acantholysis)による表皮内水疱を認める。

(3) 免疫組織学的診断項目

① 病変部ないし外見上正常な皮膚・粘膜部の細胞膜（間）部に IgG（ときに補体）の沈着を直接蛍光抗体法により認める。

② 血清中に抗表皮細胞膜(間)IgG 自己抗体(抗デスモグレイン IgG 抗体)を間接蛍光抗体法あるいは ELISA 法（または CLEIA 法）により同定する。

[判定及び診断]

① (1)項目のうち少なくとも 1 項目と(2)項目を満たし、かつ(3)項目のうち少なくとも 1 項目を満たす症例を天疱瘡と診断する。

② (1)項目のうち 2 項目以上を満たし、(3)項目の①、②を満たす症例を天疱瘡と診断する。

＜重症度分類＞

PDAI（Pemphgius Disease Area Index,国際的天疱瘡重症度基準）を用いて、以下のように重症度を定め、中等症以上を対象とする。

軽症　　8 点以下

中等症　9 点～24 点

重症　　25 点以上

1．皮膚

部位	点数
耳	0・1・2・3・5・10
鼻	0・1・2・3・5・10
顔（鼻・耳を除く）	0・1・2・3・5・10
頚部	0・1・2・3・5・10
胸部	0・1・2・3・5・10
腹部	0・1・2・3・5・10
背部・臀部	0・1・2・3・5・10
上肢	0・1・2・3・5・10
手	0・1・2・3・5・10
下肢	0・1・2・3・5・10
足	0・1・2・3・5・10
陰部	0・1・2・3・5・10
A	

点数（皮膚）：　びらん/水疱または新しい紅斑

0 点　＝ なし

1 点　＝ 1～3個　かつ　長径2cm 以上の皮疹は 1 個以下

2 点　＝ 2～3個　かつ　長径2cm 以上の皮疹が2個以上

3 点　＝ 4個以上　かつ　長径6cm 以上の皮疹はない

5 点　＝ 長径6cm 以上の皮疹が 1 個以上

10 点　＝ 長径16cm以上の皮疹が 1 個以上
　または　領域全体に認める

注＊上皮化した部分や炎症後の色素沈着は含まない

2．頭皮

部位	点数
頭皮	0・1・2・3・4・10
B	

点数（頭皮）：　びらん/水疱または新しい紅斑

0 点　＝なし

1 点　＝1/4領域に皮疹が限局

2 点　＝1/2領域に皮疹が限局

3 点　＝3/4領域に皮疹が限局

4 点　＝頭皮全体に認める

10 点　＝少なくとも長径6cm の皮疹が1個以上

3．粘膜

部位	点数
眼	0・1・2・5・10
鼻腔	0・1・2・5・10
頬粘膜	0・1・2・5・10
硬口蓋	0・1・2・5・10
軟口蓋	0・1・2・5・10
上歯肉	0・1・2・5・10
下歯肉	0・1・2・5・10
舌	0・1・2・5・10
口腔底	0・1・2・5・10
口唇	0・1・2・5・10
後咽頭	0・1・2・5・10
外陰部	0・1・2・5・10
C	

点数（粘膜）：　びらん/水疱

0 点　＝なし

1 点　＝1個

2 点　＝2～3個

5 点　＝4個以上　または　長径2cm 以上の粘膜疹が2個以上

10 点　＝領域の全体に認める

合計スコア　A+B+C=（　）点

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

36 表皮水疱症

○ 概要

1. 概要

表皮水疱症は、主として先天的素因により、日常生活で外力の加わる部位に水疱が反復して生ずることを主な臨床症状とする一群の疾患である。本症は、遺伝形式、臨床症状並びに電顕所見に基づき30以上の亜型に細分されるが、各亜型間に共通する特徴をまとめることにより、7型、4型、又は3型に大別される（表）。これらの分類法のうち、5大病型、すなわち、①単純型、②接合部型、③優性栄養障害型、及び④劣性栄養障害型、⑤キンドラー症候群に分ける方法が最新の分類である。

2. 原因

一般に、単純型と優性栄養障害型は常染色体優性遺伝、接合部型と劣性栄養障害型、キンドラー症候群は常染色体劣性遺伝形式をとる。単純型の水疱はトノフィラメントの異常に起因する基底細胞やヘミデスモゾームの脆弱化に基づく。前者はケラチン5、14 遺伝子、後者はプレクチン遺伝子異常に起因する。プレクチン遺伝子の変異で、幽門閉鎖や筋ジストロフィーを合併することがある。

接合部型は、重症なヘルリッツ型と比較的軽症な非ヘルリッツ型に大別される。ヘルリッツ型は、ラミニン332(以前はラミニン5と呼ばれる)の遺伝子の変異が原因である。

一方、非ヘルリッツ型の水疱は、その原因として 17 型コラーゲン、ラミニン 332 の遺伝子変異が同定されている。また、α6やβ4遺伝子の変異で、幽門閉鎖を合併することがある。

栄養障害型では、優性型も劣性型も、係留線維の構成成分である7型コラーゲンの変異で生ずる。

3. 症状

一般に、四肢末梢や大関節部などの外力を受けやすい部位に、軽微な外力により水疱やびらんを生ずる。水疱・びらん自体は、比較的速やかに治癒し、治癒後、瘢痕も皮膚萎縮も残さないものもあるが、難治性で治癒後に瘢痕を残すものもある。

合併症としては、皮膚悪性腫瘍、食道狭窄、幽門狭窄、栄養不良、貧血（主に鉄欠乏性）、関節拘縮、成長発育遅延などがあり、とくに重症型において問題になることが多い。

4. 治療法

現段階では根治療法は無く、対症療法のみである。その対症療法も病型により異なるので、まず正確な病型診断が必須不可欠である。最新の知見として、劣性重症汎発型の栄養障害型表皮水疱症において、骨髄移植を行い皮疹の改善を認めたという報告がなされている。

また本症は病型によっては種々の合併症を発生することにより、病状が増悪し、患者の日常生活を著しく制限することがあるので、各種合併症に対する処置も必要になる。さらに本症は難治の遺伝性疾患であるため、家系内患者の再発の予防にも配慮する必要がある。

5. 予後

生後間もなく死に至るものから普通の社会生活を送ることが可能な軽症な病型もあるため、まず正確な病型診断が必要不可欠である。

接合部型あるいは劣性栄養障害型表皮水疱症では、有棘細胞癌などの皮膚悪性腫瘍を併発することが多く、予後を左右することがある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数（平成 24 年度医療受給者証保持者数）

347 人

2. 発病の機構

不明（遺伝子異常が示唆されている）

3. 効果的な治療方法

対症療法のみ

4. 長期の療養

必要（生後間もなく死に至るものから普通の社会生活を送ることが可能な軽症な病型もある）

5. 診断基準

あり

6. 重症度分類

中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班」

研究代表者　慶應義塾大学医学部皮膚科　教授　天谷雅行

＜診断基準＞

1．概念

表皮水疱症は、主として先天的素因により、日常生活で外力の加わる部位に水疱が反復して生ずることを主な臨床症状とする一群の疾患である。本症は、遺伝形式、臨床症状ならびに電顕所見に基づき30以上の亜型に細分されるが、各亜型間に共通する特徴をまとめることにより、7型、4型、又は3型に大別される。これらの分類法のうち、5大病型、すなわち、①単純型、②接合部型、③優性栄養障害型、及び④劣性栄養障害型、⑤キンドラー症候群に分ける方法が最新の分類である。

2．病名診断（表皮水疱症であるか否かの診断）

（1）主要事項

① 臨床的事項

(a) 軽微な機械的刺激により皮膚（ときには粘膜）に容易に水疱を生ずる。

(b) 原則として乳幼児期に発症し、長年月にわたり症状が持続する。

(c) 薬剤・感染・光線過敏・自己免疫・亜鉛欠乏・重症魚鱗癬・皮膚萎縮症による水疱症を除外できる。

② 病理学的事項：光顕検査、電顕検査又は表皮基底膜部抗原局在検査により、水疱形成の初発位置は表皮・真皮境界部（表皮内、接合部又は真皮内のいずれか）に一定している。

（2）判定：①(a)(b)(c)のすべてを満たし、かつ②を満たすものを表皮水疱症と診断する。

3．病型診断（表皮水疱症のうちどの病型であるかの診断）

電顕検査又は表皮基底膜部抗原局在検査により水疱初発位置を確定したのち、次のように病型診断を行う。

（1）水疱初発位置が表皮内の場合：単純型と診断する。

（2）水疱初発位置が接合部の場合：接合部型と診断する。

（3）水疱初発位置が真皮内である場合

① 家族内に患者が2人以上発生している場合で、

(a) 患者が親子関係にあるものは優性栄養障害型と診断する。

(b) 患者が同胞関係にあるものは劣性栄養障害型またはキンドラー症候群と診断する。

② 家族内に患者が1人のみ（孤発例）の場合で、

(a) 指間癒着が著しいものは劣性栄養障害型と診断する。

(b) 指間癒着が認められない場合、もしくは乳幼児のため

これらの症状に関する判定が困難な場合は、

ｱ） 特定の施設に依頼して患者ならびに両親の血液DNAにつき、Ⅶ型コラーゲン遺伝子（COL7A1）およびKindlin遺伝子検査を実施する。 その結果、Ⅶ型コラーゲン遺伝子（COL7A1）が患児のみに認められ健常な両親に認められなかった場合は優性栄養障害型と診断する。いずれかの遺伝子の病的変異が患者のみならず健常な両親にも認められた場合は劣性栄養障害型またはKindler症候群と診断する。

ｲ） 遺伝子検査が実施できない場合は、患児の年齢が3~5歳に達し、症状が完成するのを待ってから鑑別診断を行う。

表：表皮水疱症の分類

4大分類	5大分類	8大分類	35病型
単純型	単純型	優性単純型	Köbner 型 Weber-cockayne 型 Dowling-Meara 型 色素異常型 色素異常を伴う疱疹状型 Ogna 型 表在型 棘融解型
		劣性単純型	筋ジストロフィー合併型致死型 Kallin 型 劣性疱疹状型
		伴性劣性単純型	Mendes da Costa 型
接合部型	接合部型	劣性接合部型	Herlitz 型 軽症汎発性萎縮型(非 Herl itz 型) 限局性萎縮型 反対性萎縮型 進行型 瘢痕性接合部型 PA-JEB 症候群
		優性接合部型	Traupe-Belter-Kolde-Voss 型
栄養障害型	優性栄養障害型型	優性栄養障害	Cockayne-Touraine 型 Pasini 型 前頸骨型 新生児一過性型 Bart 型 限局型 優性痒疹型
	劣性栄養障害型型	劣性栄養障害	Hallopeau-Siemens 型 非 Hallopeau-Siemens 型 限局型 求心型 強皮症型 劣性痒疹型
その他の病型			Kindler症候群

＜重症度分類＞

重症度判定スコア表

中等症以上を対象とする。

病状・状態	3 点	2 点	1 点	0 点
皮膚症状				
皮膚水疱の新生	連日	1週間に数個	1か月に数個以下	なし
粘膜水疱の新生	連日	1週間に数個	1か月に数個以下	なし
潰瘍・びらんの面積	2%以上	0.5～2%	0.5%以下	なし
哺乳障害（乳児）	常時困難	頻回困難	まれに困難	なし
爪甲変形・脱落	全指趾	10 指趾以上	10 指趾未満	なし
半年以上続く潰瘍	2つ以上あり	1つあり	過去にあり	なし
掻破による症状悪化	連日	1週間に数日	1か月に数日以下	なし
頭部脱毛	全体	広範囲	部分的	なし
掌蹠の角化	全体	広範囲	部分的	なし
瘢痕形成	関節拘縮を伴う	肥厚性瘢痕	萎縮性瘢痕	なし
手指や足趾の癒着	棍棒状	DIP＊関節まで	PIP＊＊関節まで	なし
合併症				
歩行障害	車椅子使用	歩行が困難	走行が困難	なし
開口障害（開口時の切歯間距離）	10mm 未満	10～19mm	20～30mm	なし
歯牙形成不全	すべて	半分以上	数本	なし
眼瞼癒着	開眼時疼痛あり	開眼制限あり	開眼制限なし	なし
眼瞼外反	閉眼不能	閉眼障害あり	閉眼障害なし	なし
角膜混濁・翼状片	本が読めない	視力障害あり	視力障害なし	なし
食道狭窄	水分摂取困難	固形物摂取困難	軽度嚥下障害	なし
心不全	安静時動悸 息切れ	歩行時動悸 息切れ	運動時動悸 息切れ	なし
貧血（Hb g/dl）	5.0 未満	5.0～9.9	10 以上	なし
低栄養（Alb g/dl）	2.0 未満	2.0～2.9	3.0 以上	なし
ネフローゼ症候群	尿蛋白 4+以上	尿蛋白 3+	尿蛋白 2+以下	なし

＊DIP: distal interphalangeal joint（遠位指節間関節）

＊＊PIP: proximal interphalangeal joint（近位指節間関節）

重症度判定基準：軽症：３点以下、中等症：４～７点、重症：８点以上

注）表皮水疱症の診断を得た上で、以下の事項が明らかであれば上記の点数に関係なく重症と認定する。

1） ヘルリッツ型表皮水疱症の確定診断がついている場合
（ラミニン 5 蛋白の完全欠損または同遺伝子の蛋白完全欠損型変異を証明）

2） 家族（2 親等以内）にヘルリッツ型表皮水疱症の罹患者がいる場合

3） 幽門閉鎖を合併する場合

4） 筋ジストロフィー合併型の確定診断がついている場合
（プレクチン蛋白の完全欠損または同遺伝子の蛋白完全欠損型変異を証明）

5） 家族（2 親等以内）に筋ジストロフィー合併型表皮水疱症の罹患者がいる場合

6） 重症劣性栄養障害型の確定診断がついている場合
（VII 型コラーゲン蛋白の完全欠損または同遺伝子の完全欠損型変異を証明）

7） 家族（2 親等以内）に重症劣性栄養障害型表皮水疱症の罹患者がいる場合

8） 有棘細胞癌の合併またはその既往がある場合

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

2．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

3．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

37 膿疱性乾癬（汎発型）

○ 概要

1．概要

乾癬には、最も発症頻度の高い尋常性乾癬の他に亜型として、関節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬がある。広義の膿疱性乾癬には膿疱性乾癬（汎発型）と限局性膿疱性乾癬（掌蹠膿疱症、アロポー稽留性肢端皮膚炎）があり、本稿で取り扱うのは膿疱性乾癬（汎発型）である。膿疱性乾癬（汎発型）には急性汎発性膿疱性乾癬（von Zumbusch 型）、小児汎発性膿疱性乾癬、疱疹性膿痂疹、などが含まれる。von Zumbusch 型は急激な発熱とともに全身の皮膚が潮紅し、無菌性膿疱が多発するまれな疾患である。その他の型では、全身症状はないか、あっても軽度で紅斑と膿疱を繰り返し、慢性に経過する。

経過中に、全身炎症反応に伴って臨床検査異常を示し、しばしば、粘膜症状、関節炎を合併するほか、まれに眼症状、心・循環器不全、呼吸器不全、二次性アミロイドーシスを合併することがある。膿疱性乾癬（汎発型）と鑑別を要する疾患として、膿疱型薬疹（全身性汎発性発疹性膿疱症：AGEP を含む）や角層下膿疱症がある。

2．原因

膿疱性乾癬（汎発型）は尋常性乾癬（肉眼的に膿疱を形成することが少ない炎症性角化症の代表的疾患の一つ）が先行して発症する症例がある一方で、全く尋常性乾癬と関連がない症例もある。尋常性乾癬のHLA（遺伝的背景）解析の結果、わが国および海外において HLA-Cw6 の集積性がみられるが、膿疱性乾癬（汎発型）では関連がなく、両者は異なる遺伝的素因を有することが示唆される。

近年の膿疱性乾癬（汎発型）の家族内発症例の検討によって、その原因遺伝子として好中球の遊走に重要なIL-8をはじめとする炎症性サイトカイン産生に関与するIL-36の働きを制御するIL-36受容体アンタゴニストをコードする *IL36RN* 遺伝子の変異が相次いで報告され、さらに孤発例においても尋常性乾癬が先行しない膿疱性乾癬 （汎発型）の大半は *IL36RN* 遺伝子の変異を有していることが明らかになってきた。

3．症状

急性期症状は、前駆症状なしに、あるいは尋常性乾癬皮疹が先行し、灼熱感とともに紅斑を生じる。多くは悪寒・戦慄を伴って急激に発熱し、全身皮膚の潮紅、浮腫とともに無菌性膿疱が全身に多発する。膿疱は3～5mm 大で、容易に破れたり、融合して環状・連環状配列をとり、ときに膿海を形成する。爪甲肥厚や爪甲下膿疱、爪甲剥離などの爪病変、頬粘膜病変や地図状舌などの口腔内病変がみられる。しばしば全身の浮腫、関節痛を伴い、ときに結膜炎、虹彩炎、ぶどう膜炎などの眼症状、まれに呼吸不全、循環不全や腎不全を併発することがある。

慢性期には、尋常性乾癬の皮疹や、手足の再発性膿疱の他、非特異的紅斑・丘疹など多様な症状を呈する。急性期皮膚症状が軽快しても、強直性脊椎炎を含むリウマトイド因子陰性関節炎が続くことがある。

4．治療法

エトレチナートとシクロスポリンは何れも第一選択薬である。メトトレキサートは、他の全身治療に抵抗性

の症例や、関節炎の激しい症例に推奨されるが、副作用（肝障害、骨髄抑制、間質性肺炎など）に留意し、十分なインフォームドコンセントに配慮する必要がある。

妊娠までの最低限の薬剤中止期間は、エトレチナートでは女性２年間、男性6か月、メトトレキサートでは男女とも3ヶ月とされている。

TNFα阻害薬は、膿疱性乾癬（汎発型）に対して有効であり、特に重症関節症合併例に対して推奨される。

顆粒球吸着除去療法は膿疱性乾癬（汎発型）に対して副作用の少ない安全な治療として推奨されている。

５．予後

治癒あるいは膿疱出現が減少した軽快例は、43.0%の患者で認められる。しかし、膿疱出現をくり返す例や、膿疱出現が増加した再発例も多く、これに尋常性乾癬に移行した例と死亡した例を加えると、約半数の症例は同程度の再発をくり返すため、難治といわざるを得ない。また、稀ながら不幸な転帰をとる症例が存在する。死亡統計では、4.2 例／年で、55 歳以上の男性に多い。海外の報告では、死因として心血管系異常、アミロイドーシス、メトトレキサート合併症などの報告がある。

○ 要件の判定に必要な事項

１．患者数（平成 24 年度医療受給者証保持者数）

1,843 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

膿疱性乾癬（汎発型）の重症度分類基準（2010 年）を用いて、中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

皮膚・結合組織疾患調査研究班（稀少難治性皮膚疾患）「稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班」

研究代表者　慶應義塾大学医学部皮膚科　教授　天谷雅行

＜診断基準＞

確実例と疑い例を対象とする

膿疱性乾癬（汎発型）の定義と診断に必要な主要項目（2006 年）

【定義】

膿疱性乾癬（汎発型）は、急激な発熱とともに全身の皮膚が潮紅し、無菌性膿疱が多発する稀な疾患である。病理組織学的にKogoj海綿状膿疱を特徴とする角層下膿疱を形成する。尋常性乾癬皮疹が先行する例としない例があるが、再発を繰り返すことが本症の特徴である。経過中に全身性炎症反応に伴う臨床検査異常を示し、しばしば粘膜症状、関節炎を合併するほか、まれに眼症状、二次性アミロイドーシスを合併することがある。

1主要項目

1） 発熱あるいは全身倦怠感等の全身症状を伴う。

2） 全身または広範囲の潮紅皮膚面に無菌性膿疱が多発し、ときに融合し膿海を形成する。

3） 病理組織学的に Kogoj 海綿状膿疱を特徴とする好中球性角層下膿疱を証明する。

4） 以上の臨床的、組織学的所見を繰り返し生じること。 ただし、初発の場合には臨床経過から「3. 膿疱性乾癬（汎発型）の除外項目」記載の事項を除外できること。

以上の4項目を満たす場合を膿疱性乾癬（汎発型）（確実例）と診断する。

主要項目2)と3)を満たす場合を疑い例と診断する。

2. 膿疱性乾癬（汎発型）診断の参考項目

1)重症度判定および合併症検索に必要な臨床検査所見

(1)白血球増多、核左方移動

(2)赤沈亢進、CRP 陽性

(3)IgG 又は IgA 上昇

(4)低蛋白血症、低カルシウム血症

(5)扁桃炎、ASLO 高値、その他の感染病巣の検査

(6)強直性脊椎炎を含むリウマトイド因子陰性関節炎

(7)眼病変（角結膜炎、ぶどう膜炎、虹彩炎など）

(8)肝・腎・尿所見：治療選択と二次性アミロイドーシス評価

2)膿疱性乾癬（汎発型）に包括しうる疾患

(1)急性汎発性膿疱性乾癬（von Zumbusch 型）：膿疱性乾癬（汎発型）の典型例。

(2)疱疹状膿痂疹：妊娠、ホルモンなどの異常に伴う汎発性膿疱性乾癬。

(3)稽留性肢端皮膚炎の汎発化：厳密な意味での本症は稀であり、診断は慎重に行う。

(4)小児汎発性膿疱性乾癬： circinate annular form は除外する。

3)一過性に膿疱化した症例は原則として本症に包含されないが、治療が継続されているために再発が抑えられている場合にはこの限りではない。

3. 膿疱性乾癬（汎発型）の除外項目

1）尋常性乾癬が明らかに先行し、副腎皮質ホルモン剤などの治療により一過性に膿疱化した症例は原則として除外するが、皮膚科専門医が一定期間注意深く観察した結果、繰り返し容易に膿疱化する症例で、本症に含めた方がよいと判断した症例は、本症に含む。

2）circinate annular form は、通常全身症状が軽微なので対象外とするが、明らかに汎発性膿疱性乾癬に移行した症例は、本症に含む。

3）一定期間の慎重な観察により角層下膿疱症、膿疱型薬疹（acute generalized exanthematous pustulosis を含む）と診断された症例は除く。

＜重症度分類＞

中等症以上を対象とする。

膿疱性乾癬（汎発型）の重症度分類基準（2010 年）

A 皮膚症状の評価	紅斑、膿疱、浮腫（0－9）
B 全身症状・検査所見の評価	発熱、白血球数、血清 CRP、血清アルブミン（0－8）
重症度分類（点数の合計）	軽症（0-6）
	中等症（7-10）
	重症（11-17）

A. 皮膚症状の評価（0－9）

	高度	中等度	軽度	なし
紅斑面積（全体）＊	3	2	1	0
膿疱を伴う紅斑面積＊＊	3	2	1	0
浮腫の面積＊＊	3	2	1	0

＊　体表面積に対する％（高度：75％以上、中等度：25 以上 75％未満、軽度：25％未満）

＊＊　体表面積に対する％（高度：50％以上、中等度：10 以上 50％未満、軽度：10％未満）

B. 全身症状・検査所見の評価（0－8）

スコア	2	1	0
発熱（℃）	38.5 以上	37 以上 38.5 未満	37 未満
白血球数（／μL）	15,000 以上	10,000 以上 15,000 未満	10,000 未満
CRP（mg/dl）	7.0 以上	0.3 以上-7.0 未満	0.3 未満
血清アルブミン(g/dl)	3.0 未満	3.0 以上-3.8 未満	3.8 以上

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

38　スティーヴンス・ジョンソン症候群

○　概要

1.　概要

スティーヴンス・ジョンソン症候群(SJS)は、高熱や全身倦怠感などの症状を伴って、口唇・口腔、眼、外陰部などを含む全身に紅斑、びらん、水疱が多発する疾患である。

2. 原因

スティーヴンス・ジョンソン症候群は薬剤やウイルス感染、マイコプラズマ感染などが契機となり、免疫学的な変化が生じ、主として皮膚・粘膜に重篤な病変がもたらされると推定されている。

基本的病態は、HLA などの遺伝的背景を有するヒトにおいて、活性化されたリンパ球が、表皮を傷害することにより生じる。傷害の機序に関しては、Fas−FasL 相互作用によるアポトーシス、グラニュライシンの関与、感染による制御性 T 細胞の機能低下などの関与が推測されているが解明されていない。

3. 症状

全身症状：高熱が出現し、全身倦怠感、食欲低下などが認められる。

皮膚病変：全身に大小さまざまな滲出性（浮腫性）紅斑、水疱を有する紅斑～紫紅色斑が多発散在する。非典型的ターゲット（標的状）紅斑の中心に水疱形成がみられる。水疱は破れてびらんとなる。スティーヴンス・ジョンソン症候群の水疱、びらんなどの表皮剥離体表面積は 10%未満である。

粘膜病変：口唇・口腔粘膜、鼻粘膜に発赤、水疱が出現し、水疱は容易に破れてびらんとなり、血性痂皮を付着するようになる。有痛性で摂食不良をきたす。眼では眼球結膜の充血、眼脂、偽膜形成などが認められる。外陰部、尿道、肛門周囲にはびらんが生じて出血をきたす。時に上気道粘膜や消化管粘膜を侵し、呼吸器症状や消化管症状を併発する。

4. 治療法

早期診断と早期治療が大切である。スティーヴンス・ジョンソン症候群の治療として、まず感染の有無を明らかにした上で、被疑薬の中止を行い、原則として入院の上で加療する。いずれの原因においても発疹部の局所処置に加えて厳重な眼科的管理、補液・栄養管理、感染防止が重要である。

治療指針としてはステロイド薬の全身投与を第一選択とする。重症例においては発症早期(発症７日前後まで)にステロイドパルス療法を含む高用量のステロイド薬を開始し、発疹の進展がないことを確認して減量を進める。さらにステロイド薬投与で効果がみられない場合には、免疫グロブリン製剤大量静注療法や血漿交換療法を併用する。

5. 予後

スティーヴンス・ジョンソン症候群では多臓器不全、敗血症などを合併する。死亡率は約３%である。失明に至る視力障害、瞼球癒着、ドライアイなどの眼後遺症を残すことが多い。また、閉塞性細気管支炎による呼吸器傷害や外陰部癒着、爪甲の脱落、変形を残すこともある。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数（平成 24 年度医療受給者証保持者数）

59 人（中毒性表皮壊死症との合計）

2．発病の機構

不明（免疫学的な機序が示唆されている）

3．効果的な治療方法

未確立（根治的治療なし）

4．長期の療養

必要（しばしば後遺症を残す）

5．診断基準

あり（現行の特定疾患治療研究事業の診断基準）

6．重症度分類

Stevens-Johnson 症候群/中毒性表皮壊死症(SJS/TEN)重症度スコア判定を用い、中等症以上を対象とする。

○　情報提供元

「重症多形滲出性紅斑に関する調査研究班」

研究代表者　杏林大学医学部皮膚科学　主任教授　塩原哲夫

＜診断基準＞

Stevens-Johnson Syndrome

（SJS、スティーヴンス・ジョンソン症候群、皮膚粘膜眼症候群）

(1) 概念

発熱を伴う口唇、眼結膜、外陰部などの皮膚粘膜移行部における重症の粘膜疹および皮膚の紅斑で、しばしば水疱、表皮剥離などの表皮の壊死性障害を認める。原因の多くは、医薬品である。

(2) 主要所見（必須）

① 皮膚粘膜移行部の重篤な粘膜病変（出血性あるいは充血性）がみられること。

② しばしば認められるびらんもしくは水疱は、体表面積の10%未満であること。

③ 発熱。

(3) 副所見

④ 疹は非典型的ターゲット状多形紅斑。

⑤ 眼症状は眼表面上皮欠損と偽膜形成のどちらか、あるいは両方を伴う両眼性の急性角結膜炎。

⑥ 病理組織学的に、表皮の壊死性変化を認める。

ただし、中毒性表皮壊死症（Toxic epidermal necrolysis: TEN）への移行があり得るため、初期に評価を伴った場合には、極期に再評価を行う。

主要所見の3項目すべてをみたす場合スティーヴンス・ジョンソン症候群と診断する。
ただし、医薬品副作用被害救済制度において、副作用によるものとされた場合は医療費助成の対象から除く。

＜重症度分類＞

中等症以上を対象とする。

重症度基準

Stevens-Johnson 症候群/中毒性表皮壊死症(SJS/TEN)重症度スコア判定

1 粘膜疹					
眼病変	上皮の偽膜形成		1		これらの項目は複数選択可
	上皮びらん			1	
	結膜充血			1	
	視力障害			1	
	ドライアイ			1	
口唇，口腔内	口腔内広範囲に血痂，出血を伴うびらん	1			
	口唇にのみ血痂，出血を伴うびらん		1		
	血痂，出血を伴わないびらん			1	
陰部びらん				1	
2 皮膚の水疱，びらん					
	30% 以上			3	
	10～30%		2		
	10% 未満			1	
3 38℃以上の発熱				1	
4 呼吸器障害				1	
5 表皮の全層性壊死性変化				1	
6 肝機能障害（ALT＞ 100IU/L）			1		

軽症：２点未満

中等症：２点以上～６点未満

重症：６点以上 （ただし，以下はスコアに関わらず重症と判断する）

1）角結膜上皮の偽膜形成，びらんが高度なもの

2）SJS/TEN に起因する呼吸障害のみられるもの

3）びまん性紅斑進展型 TEN

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

39　中毒性表皮壊死症

○　概要

1．概要

中毒性表皮壊死症(TEN：Toxic epidermal necrolysis)は、高熱や全身倦怠感などの症状を伴って、口唇・口腔、眼、外陰部などを含む全身に紅斑、びらんが多発する重篤な疾患である。ライエル症候群とも称されることがある。中毒性表皮壊死症は、スティーブンス・ジョンソン症候群(SJS：Stevens-Johnson syndorome)から進展する場合が多い。

2．原因

中毒性表皮壊死症は薬剤や感染症などが契機となり、免疫学的な変化が生じ、皮膚・粘膜に重篤な病変がもたらされると推定されている。消炎鎮痛薬、抗菌薬、抗けいれん薬、高尿酸血症治療薬などの薬剤が発症に関与することもある。

基本的病態は、HLA などの遺伝的背景を有するヒトにおいて、活性化されたリンパ球から産生される因子が、表皮を傷害することにより生じる。表皮の傷害に関与する因子としては、FasL、グラニュライシンなどの関与が考えられるが解明されていない。その他の機序として、併発する感染症による制御性 T 細胞の機能低下などが推測されている。

3．症状

全身症状：高熱が出現し、脱水、全身倦怠感、食欲低下などが認められ、非常に重篤感がある。

皮膚病変：大小さまざまな滲出性（浮腫性）紅斑、水疱を有する紅斑～紫紅色斑が全身に多発散在する。紅斑は急速に融合し、拡大する。水疱は容易に破れて有痛性のびらんとなる。一見正常にみえる皮膚に軽度の圧力をかけると表皮が剥離し、びらんを生じる（ニコルスキー現象と呼ばれる）。中毒性表皮壊死症の水疱、びらんなどの表皮剥離体表面積は 10%以上である。

粘膜病変：口唇・口腔粘膜、鼻粘膜に発赤、水疱が出現し、水疱は容易に破れてびらんとなり、血性痂皮を付着するようになる。口腔～咽頭痛がみられ、摂食不良をきたす。眼では眼球結膜の充血、眼脂、偽膜形成などが認められる。外陰部、尿道、肛門周囲にはびらんが生じて出血をきたす。時に上気道粘膜や消化管粘膜を侵し、呼吸器症状や消化管症状を併発する。

4．治療法

中毒性表皮壊死症の治療として、まず感染の有無を明らかにした上で被疑薬の中止を行い、入院の上で加療する。皮疹部の局所処置に加えて厳重な眼科的管理、補液･栄養管理、感染防止が重要である。

全身性ステロイド薬投与を第一選択とし、症状の進展が止まった後に減量を慎重に進める。重症例では発症早期(発症7日前後まで)にステロイドパルス療法を含む高用量のステロイド薬を投与し、その後、漸減する。初回のステロイドパルス療法で効果が十分にみられない場合、または症状の進展が治まった後に再燃した場合は、数日後に再度ステロイドパルス療法を施行するか、あるいは後述のその他の療法を併用する。

ステロイド薬で効果がみられない場合には免疫グロブリン製剤大量静注療法や血漿交換療法を併用する。

5. 予後

スティーブンス・ジョンソン症候群に比べ、中毒性表皮壊死症では多臓器不全、敗血症、肺炎などを高率に併発し、しばしば、致死的状態に陥る。死亡率は約 20%である。基礎疾患としてコントロール不良の糖尿病や腎不全がある場合には、死亡率が極めて高い。視力障害、瞼球癒着、ドライアイなどの後遺症を残すことが多い。また、閉塞性細気管支炎による呼吸器傷害や外陰部癒着、爪甲の脱落、変形を残すこともある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成 24 年度医療受給者証保持者数)
   59 人(スティーブンス・ジョンソン症候群との合計)
2. 発病の機構
   不明(免疫学的な機序が示唆されている)
3. 効果的な治療方法
   未確立(根治的治療なし)
4. 長期の療養
   必要(しばしば後遺症を残す)
5. 診断基準
   あり
6. 重症度分類
   Stevens-Johnson 症候群/中毒性表皮壊死症重症度スコア判定を用いて、中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「重症多形滲出性紅斑に関する調査研究班」
研究代表者 杏林大学医学部皮膚科学 主任教授 塩原哲夫

＜診断基準＞

Toxic epidermal necrolysis (TEN、中毒性表皮壊死症、ライエル症候群)

(1) 概念

広範囲な紅斑と、全身の10%以上の水疱、表皮剥離・びらんなどの顕著な表皮の壊死性障害を認め、高熱と粘膜疹を伴う。原因の大部分は医薬品である。

(2) 主要所見(必須)

① 表面積の10%を超える水疱、表皮剥離、びらん。

② ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群（SSSS）を除外できる。
③ 発熱。

(3) 副所見
④ 疹は広範囲のびまん性紅斑および斑状紅斑である。
⑤ 粘膜疹を伴う。眼症状は眼表面上皮欠損と偽膜形成のどちらかあるいは両方を伴う両眼性の急性角結膜炎。
⑥ 病理組織学的に、顕著な表皮の壊死を認める。

主要3項目のすべてを満たすものを中毒性表皮壊死症とする。
ただし、医薬品副作用被害救済制度において、副作用によるものとされた場合は対象から除く。

〇サブタイプの分類
1型： SJS進展型（TEN with spots）
2型： びまん性紅斑進展型（TEN without spots）
3型： 特殊型

〇参考所見
治療等の修飾により、主要項目1の体表面積 10%に達しなかったものを不全型とする。

＜重症度分類＞

中等症以上を対象とする。

重症度基準

Stevens-Johnson 症候群/中毒性表皮壊死症(SJS/TEN)重症度スコア判定

1 粘膜疹					
眼病変	上皮の偽膜形成		1		これらの項目は複数選択可
	上皮びらん			1	
	結膜充血			1	
	視力障害			1	
	ドライアイ			1	
口唇，口腔内	口腔内広範囲に血痂，出血を伴うびらん	1			
	口唇にのみ血痂，出血を伴うびらん		1		
	血痂，出血を伴わないびらん			1	
陰部びらん				1	
2 皮膚の水疱，びらん					
	30% 以上			3	
	10～30%		2		
	10% 未満			1	
3 38℃以上の発熱				1	
4 呼吸器障害				1	
5 表皮の全層性壊死性変化				1	
6 肝機能障害（ALT＞ 100IU/L）			1		

軽症：2点未満

中等症：2点以上～6点未満

重症：6点以上 （ただし，以下はスコアに関わらず重症と判断する）

1）角結膜上皮の偽膜形成，びらんが高度なもの

2）SJS/TEN に起因する呼吸障害のみられるもの

3）びまん性紅斑進展型 TEN

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

40 高安動脈炎

○ 概要

1. 概要

高安動脈炎は大動脈及びその主要分枝や肺動脈、冠動脈に閉塞性、あるいは拡張性病変をきたす原因不明の非特異的大型血管炎である。これまで高安動脈炎（大動脈炎症候群）とされていたが国際分類に沿って、高安動脈炎と統一した。また、橈骨動脈脈拍の消失がよく見られるため、脈無し病とも呼ばれている。病名は 1908 年に本疾患を発見した金沢大学眼科の高安右人博士の名に由来する。

2. 原因

高安動脈炎の発症の機序は依然として不明であるが、何らかのウイルスなどの感染が本症の引き金になっている可能性がある。それに引き続いて自己免疫的な機序により血管炎が進展すると考えられている。また、特定のHLAとの関連や疾患感受性遺伝子（SNP)も見つかっており、発症には体質的な因子が関係していると考えられる。

3. 症状

男女比は1:8と女性に多い。発症のピークは女性では 20 歳前後であるが、中高年での発症例も稀でない。本邦では大動脈弓ならびにその分枝血管に障害を引き起こすことが多い。狭窄ないし閉塞をきたした動脈の支配臓器に特有の虚血障害、あるいは逆に拡張病変による動脈瘤がその臨床病態の中心をなす。病変の生じた血管の支配領域により臨床症状が異なるため多彩な臨床症状を呈する。本症には特異的な診断マーカーがなく、病初期より微熱または高熱や全身倦怠感が数週間や数ヶ月続く。そのため不明熱の鑑別のなかで本症が診断されることが多い。臨床症状のうち、最も高頻度に認められるのは、上肢乏血症状である。とくに左上肢の脈なし、冷感、血圧低値を認めることが多い。上肢の挙上（洗髪、洗濯物干し）に困難を訴える女性が多い。頸部痛、上方視での脳虚血症状は本症に特有である。下顎痛から抜歯を受けることがある。 本症の一部に認められる大動脈弁閉鎖不全症は本症の予後に大きな影響を与える。また、頻度は少ないが、冠動脈に狭窄病変を生じることがあり、狭心症さらには急性心筋梗塞を生じる場合もある。頸動脈病変による脳梗塞も生じうる。 本邦の高安動脈炎は大動脈弓周囲に血管病変を生じることが多い。下肢血管病変は腹部大動脈や総腸骨動脈などの狭窄により生じる。腹部血管病変も稀ならず認められ、間欠性跛行などの下肢乏血症状を呈する。また 10%程度に炎症性腸疾患を合併する。下血や腹痛を主訴とする。

4. 治療法

内科療法は炎症の抑制を目的として副腎皮質ステロイドが使われる。症状や検査所見の安定が続けば漸減を開始する。漸減中に、約7割が再燃するとの報告がある。この場合は、免疫抑制薬の併用を検討する。また、血栓性合併症を生じるため、抗血小板剤、抗凝固剤が併用される。外科療法は特定の血管病変に起因する虚血症状が明らかで、内科的治療が困難と考えられる症例に適用される。炎症が沈静化してからの手術が望ましい。外科的治療の対象になる症例は全体の約 20%である。脳乏血症状に対する頸動脈

再建が行われる。急性期におけるステントを用いる血管内治療は高率に再狭窄を発症し成績は不良である。

また、大動脈縮窄症、腎血管性高血圧に対する血行再建術は、1）薬剤により有効な降圧が得られなくなった場合、2）降圧療法によって腎機能低下が生じる場合、3）うっ血性心不全をきたした場合、4）両側腎動脈狭窄の場合である。いずれも緊急の場合を除いて、充分に炎症が消失してから外科手術または血管内治療を行うことが望まれる。

5. 予後

MRIやCT、PETによる検査の普及は本症の早期発見を可能とし、治療も早期に行われるため予後が著しく改善しており、多くの症例で長期の生存が可能になり QOL も向上してきている。血管狭窄をきたす以前に診断されることも多くなった。予後を決定するもっとも重要な病変は、腎動脈狭窄や大動脈縮窄症による高血圧、大動脈弁閉鎖不全によるうっ血性心不全、心筋梗塞、解離性動脈瘤、動脈瘤破裂、脳梗塞である。従って、早期からの適切な内科治療と重症例に対する適切な外科治療、血管内治療によって長期予後の改善が期待できる。比較的短期間で炎症が沈静化して免疫抑制薬から離脱できる症例もあるが、長期に持続することが多い。高安動脈炎は若い女性に好発するため、妊娠、出産が問題となるケースが多い。炎症所見が無く、重篤な臓器障害を認めず、心機能に異常がなければ基本的には出産は可能である。しかし一部の症例では出産を契機として炎症所見が再燃し、血管炎が再燃することがある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数（平成 24 年度医療受給者証保持者数）

5,881 人（大動脈炎症候群）

2. 発病の機構

不明

3. 効果的な治療方法

未確立（根治療法なし）

4. 長期の療養

必要（重篤な合併症や再燃がある）

5. 診断基準

あり

6. 重症度分類

高安動脈炎の重症度分類を用いて、Ⅲ度以上を対象とする。

○ 情報提供元

「難治性血管炎に関する調査研究班」

研究代表者　杏林大学第一内科学教室　腎臓・リウマチ膠原病内科　教授　有村義宏

＜診断基準＞

1 疾患概念と特徴

大動脈とその主要分枝及び肺動脈に炎症性壁肥厚をきたし、またその結果として狭窄、閉塞又は拡張病変をきたす原因不明の非特異性炎症性疾患。狭窄ないし閉塞をきたした動脈の支配臓器に特有の虚血障害、あるいは逆に拡張病変による動脈瘤がその臨床病態の中心をなす。病変の生じた血管領域により臨床症状が異なるため多彩な臨床症状を呈する。全身の諸臓器に多彩な病変を合併する。若い女性に好発する。

2 症状

（1） 頭部虚血症状：めまい、頭痛、失神発作、片麻痺など
（2） 上肢虚血症状：脈拍欠損、上肢易疲労感、手指のしびれ感、冷感、上肢痛
（3） 心症状：息切れ、動悸、胸部圧迫感、狭心症状、不整脈
（4） 呼吸器症状：呼吸困難、血痰 、咳嗽
（5） 高血圧
（6） 眼症状：一過性又は持続性の視力障害、失明
（7） 耳症状：一過性または持続性の難聴、耳鳴
（8） 下肢症状：間欠性跛行、脱力、下肢易疲労感
（9） 疼痛：下顎痛、歯痛、頸部痛、背部痛、胸痛、腰痛
（10） 全身症状：発熱、全身倦怠感、易疲労感、リンパ節腫脹（頸部）
（11） 皮膚症状：結節性紅斑

3 診断上重要な身体所見

（1） 上肢の脈拍ならびに血圧異常（橈骨動脈の脈拍減弱、消失、著明な血圧左右差）
（2） 下肢の脈拍ならびに血圧異常（大動脈の拍動亢進あるいは減弱、血圧低下、上下肢血圧差）
（3） 頸部、胸部、背部、腹部での血管雑音
（4） 心雑音（大動脈弁閉鎖不全症が主）
（5） 若年者の高血圧
（6） 眼底変化（低血圧眼底、高血圧眼底、視力低下）
（7） 難聴
（8） 炎症所見：発熱、頸部圧痛、全身倦怠感

4 診断上参考となる検査所見

（1） 炎症反応：赤沈亢進、CRP 高値、白血球増加、γグロブリン増加
（2） 貧血
（3） 免疫異常：免疫グロブリン増加（IgG、IgA）、補体増加（C3、C4） 、IL-6 増加、（MMP-3 高値は本症の炎症の程度を反映しない）
（4） HLA：HLA-B52、HLA-B67

5 画像診断による特徴

（1） FDG-PET での大動脈およびその分枝への集積増加
（2） 大動脈石灰化像：胸部単純写真、CT

（3） 大動脈壁肥厚： CT、MRA

（4） 動脈閉塞、狭窄病変： CT、MRA、 DSA

限局性狭窄からびまん性狭窄、閉塞まで様々である。

（5） 拡張病変：超音波検査、CT、MRA、DSA

上行大動脈拡張は大動脈弁閉鎖不全の合併することが多い。

びまん性拡張から限局拡張、数珠状に狭窄と混在するなど様々な病変が認められる。

（6） 肺動脈病変：肺シンチ、DSA、CT、MRA

（7） 冠動脈病変：冠動脈造影、冠動脈 CT

（8） 頸動脈病変：CT、MRA、頸動脈エコー（マカロニサイン）

（9） 心エコー：大動脈弁閉鎖不全、上行大動脈拡張、心のう水貯留、左室肥大、び慢性心収縮低下

6 診断

（1） 確定診断は画像診断（CT、MRA、FDG-PET、 DSA、血管エコー）によって行う.

（2） 若年者で大動脈とその第一次分枝に壁肥厚、閉塞性あるいは拡張性病変を多発性に認めた場合は、炎症反応が陰性でも高安動脈炎を第一に疑う。

（3） これに炎症反応が陽性ならば、高安動脈炎と診断する。ただし、活動性があっても CRP の上昇しない症例がある。

（4） 上記の自覚症状、検査所見を有し、下記の鑑別疾患を否定できるもの。

7 鑑別疾患

① 動脈硬化症

② 炎症性腹部大動脈瘤

③ 血管ベーチェット病

④ 梅毒性中膜炎

⑤ 巨細胞性動脈炎

⑥ 先天性血管異常

⑦ 細菌性動脈瘤

＜重症度分類＞

高安動脈炎の重症度分類

Ⅲ度以上を対象とする。

Ⅰ度	高安動脈炎と診断しうる自覚的（脈なし、頸部痛、発熱、めまい、失神発作など）、他覚的（炎症反応陽性、γグロブリン上昇、上肢血圧左右差、血管雑音、高血圧など）所見が認められ、かつ血管造影（CT、MRI、MRA、FDG-PET を含む）にても病変の存在が認められる。 ただし、特に治療を加える必要もなく経過観察するかあるいはステロイド剤を除く治療を短期間加える程度
Ⅱ度	上記症状、所見が確認され、ステロイド剤を含む内科療法にて軽快あるいは経過観察が可能
Ⅲ度	ステロイド剤を含む内科療法、あるいはインターベンション（PTA）、外科的療法にもかかわらず、しばしば再発を繰り返し、病変の進行、あるいは遷延が認められる。
Ⅳ度	患者の予後を決定する重大な合併症（大動脈弁閉鎖不全症、動脈瘤形成、腎動脈狭窄症、虚血性心疾患、肺梗塞）が認められ、強力な内科的、外科的治療を必要とする。
Ⅴ度	重篤な臓器機能不全（うっ血性心不全、心筋梗塞、呼吸機能不全を伴う肺梗塞、脳血管障害（脳出血、脳梗塞）、虚血性視神経症、腎不全、精神障害）を伴う合併症を有し、厳重な治療、観察を必要とする。

※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ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

41　巨細胞性動脈炎

○　概要

1．概要

大型・中型の動脈に巨細胞を伴う肉芽腫を形成する動脈炎である。大動脈とその主要分枝、特に頚動脈と椎骨動脈を高い頻度で傷害する。しばしば側頭動脈を傷害する。このため、以前は「側頭動脈炎」と呼ばれていたが、現在は「巨細胞性動脈炎」とその名称が変更された。50 歳以上の高齢者に発症し、若年者に発症する高安動脈炎と対照的である。男女比はほぼ1：2～3である。

しばしばリウマチ性多発筋痛症を伴い、後述するように両者は極めて近似した疾患と考えられている。地理的な偏りおよび遺伝素因が認められ、欧米白人に多く、日本を含めアジア人には少ない。

2．原因

原因は不明だが、ウイルスなど微生物感染などの環境因子の存在が疑われ、遺伝要因として*HLA－DR＊04*遺伝子との相関が報告されている。

3．症状

約3分の2の症例で側頭部の頭痛を認める。下顎跛行は約半数の症例で認める特徴的な自覚症状である。血管炎による血流低下・消失による虚血性視神経のため、発症初期に視力・視野異常を呈し、約 20%が視力の完全または部分性の消失を来す。患者の 40%にリウマチ性多発性筋痛症を認め、リウマチ性多発性筋痛症の約 15%は巨細胞性動脈炎を合併する。全身症状として発熱（多くの場合は微熱、時に弛張熱）、倦怠感を約 40%の患者で認める。咳嗽、咽頭痛、嗄声などの呼吸器・耳鼻科領域の症状、末梢神経障害を認める。一過性虚血発作、脳梗塞などの神経症状は約 15%に出現する。舌梗塞や聴力・前庭障害など耳鼻咽喉科領域の症状も認められる。

大動脈とその分枝部の病変は 20%に認められる。大動脈瘤は胸部・腹部に起こる。発症初期に 15%認めるが、ゆっくりと増大し、3～5年以上経てから発見される。巨細胞性動脈炎における胸部および腹部動脈瘤は健常者のそれぞれ 17 倍、2.5 倍多いと報告されている。

画像診断上、約 42%の患者に鎖骨下動脈や腋窩動脈の狭窄を認めるが多くは無症状である。また、下肢では、約 37%に浅大腿動脈、腸骨動脈、膝窩動脈に病変を認める。多く両側性であり、女性に多く(84%)、側頭動脈炎の症状は 42%と少ない。また、側頭部症状を有する症例と比べより平均6歳若い。巨細胞性動脈炎を疑う場合には、四肢・頸動脈の拍動を触診すること、血管雑音を聴取することが重要である。

4．治療法

プレドニゾロン治療を開始する。失明の恐れがある場合には、ステロイドパルス療法を含むステロイド大量療法を行なう。経口ステロイドは4週間の初期治療の後に漸減する。副腎皮質ステロイド維持量を必要とする症例が多く、漸減はさらに慎重に行なう。ステロイド抵抗性の症例、ステロイドの漸減に伴い再燃する症例においては、メトトレキサート（MTX）を中心とした免疫抑制薬の併用を検討する。失明や脳梗塞を予防するために低用量アスピリンによる抗凝固療法を併用する必要がある。

5. 予後

最も留意すべき点は失明に対する配慮であるが、早期からのステロイド治療により防止が可能である。巨細胞性動脈炎患者では胸部大動脈瘤の頻度が高く、平均7年後に認められる。定期的画像診断（単純 X 線、CT angiography、MRA、超音波、FDG-PET CT scan など）によって、大動脈径の変化を追跡する。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 700 人（研究班による）

2. 発病の機構

不明（遺伝要因として*HLA－DR* 04* 遺伝子との相関が示唆される）

3. 効果的な治療方法

未確立（根治療法なし）

4. 長期の療養

必要（寛解、再燃を繰り返し慢性の経過をとる）

5. 診断基準

あり（日本循環器学会、日本リウマチ学会を含む 11 学会関与の診断基準等）

6. 重症度分類

研究班で作成された巨細胞性動脈炎の重症度分類を用いて、Ⅲ度以上を対象とする。

○ 情報提供元

「難治性血管炎に関する調査研究班 」

研究代表者 杏林大学医学部第一内科 腎臓・リウマチ膠原病内科 教授 有村義宏

＜診断基準＞

巨細胞性動脈炎の分類基準（1990 年，アメリカリウマチ学会による）

1. 発症年齢が 50 歳以上	臨床症状や検査所見の発現が 50 歳以上
2. 新たに起こった頭痛	新たに出現した，または，新たな様相の頭部に限局した頭痛
3. 側頭動脈の異常	側頭動脈の拍動性圧痛，または，動脈硬化に起因しない頚動脈の拍動の低下
4. 赤沈の亢進	赤沈が 50 ㎜/時間以上（Westergren 法による）
5. 動脈生検組織の異常	単核球細胞の浸潤または肉芽腫を伴う炎症があり、多核巨細胞を伴う。
分類目的には，5 項目中少なくても 3 項目を満たす必要がある。（感度 93%,特異度 91%）	

＜重症度分類＞

Ⅲ度以上を対象とする。

巨細胞性動脈炎の重症度分類

。

Ⅰ 度	・巨細胞性動脈炎と診断されるが視力障害がなく、特に治療を加える必要もなく経過観察あるいはステロイド剤を除く治療で経過観察が可能。
Ⅱ 度	・巨細胞性動脈炎と診断されるが視力障害がなく、ステロイドを含む内科療法にて軽快あるいは経過観察が可能である。
Ⅲ 度	・視力障害が存在する（Ⅴ 度には当てはまらない）、または大動脈瘤あるいは大動脈弁閉鎖不全症が存在するがステロイドを含む内科治療で経過観察が可能である。 ・下肢または上肢の虚血性病変が存在するが内科治療で経過観察が可能である。
Ⅳ 度	・ステロイドを含む内科治療を行うも、視力障害（Ⅴ 度には当てはまらない）、大動脈瘤、大動脈弁閉鎖不全症、下肢・上肢の虚血性病変など巨細胞性動脈炎に起因する症状の再燃を繰り返し、薬剤の増量または変更や追加が必要であるもの。
Ⅴ 度	・視野障害・失明（両眼の視力の和が 0.12 以下もしくは両眼の視野がそれぞれ 10 度以内のものをいう）に至ったもの。 ・下肢または上肢の虚血性病変のため壊疽になり、血行再建術または切断が必要なもの、または行ったもの。 ・本疾患による胸部・腹部大動脈瘤、大動脈閉鎖不全症が存在し、外科的手術が必要なもの、または、外科治療を行ったもの。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

42 結節性多発動脈炎

○ 概要

1. 概要

動脈は血管径により、大型、中型、小型、毛細血管に分類される。結節性多発動脈炎（PAN：periarteritis nodosa）は、中型血管を主体として、血管壁に炎症を生じる疾患である。以前は一つの疾患群としてとらえられていた顕微鏡的多発血管炎（MPA）は、毛細血管を主体とする疾患であり、現在は、異なる疾患概念とされている。また、抗好中球細胞質抗体（antineutrophil cytoplasmic antibody: ANCA）も血清中には検出されず、現時点では、この疾患に対する特異性の高い診断マーカーは存在しない。フランスなどでは、B 型肝炎ウイルス感染に伴って発症する症例が相当数報告されているが、本邦では稀にしか認められない。

PAN は MPA に比較して若干若い年齢層に多く、平均発症年齢は 55 歳で、男女比は3：1でやや男性に多い傾向がある。

2. 原因

肝炎ウイルスや他のウイルス感染を契機に発症するという報告もあるが、多くの症例では原因は不明である。

3. 症状

PAN は全身諸臓器に分布する中型血管の血管炎であるため、症状は多彩である。その症状は、炎症による全身症状と罹患臓器の炎症、及び虚血、梗塞による臓器障害の症状の両者からなる。

A. 全身症状

全症例の中で、発熱（38～39℃）が 80%に、体重減少が 60%に、高血圧が 20%の症例に認められる。発熱に悪寒・戦慄を伴うことは稀である。体重減少は数ヶ月以内に6kg 以上の減少をきたすことが多い。高血圧は、糸球体虚血によりレニン・アンギオテンシン系の活性化により発症し、悪性高血圧の所見を呈する。

B. 臓器症状

筋肉・関節症状を 80%に、皮膚症状（紫斑、潰瘍、結節性紅斑）を 60%に、腎障害（急性腎不全、腎炎）・高血圧を 50%に、末梢神経炎を 50%に中枢神経症状（脳梗塞、脳出血）を 25%に、消化器症状（消化管出血、穿孔、梗塞）を 20%に、それぞれ認める。又、心症状（心筋梗塞、心外膜症）や肺・胸膜症状、眼症状などを呈することもあるが稀である。

4. 治療法

重篤な症例では、初めにステロイドパルス療法を施行し、その後は経口副腎皮質ステロイド治療となる。又、1 ヵ月後にはシクロホスファミド（cyclophosphamide：CY）の投与を行い、4～6回繰り返すのが一般的である。経口副腎皮質ステロイドは病状改善と共に漸減するが、再燃防止の為に少量を継続投与することが多い。軽症例では、経口副腎皮質ステロイドのみで治療する。尚、腎不全には血液透析を、腸管穿孔では腸切除を要する。

5. 予後

早期に診断し、血管病変が重篤化しない時期に治療を開始することが重要である。早期に治療を行なうことで、完全寛解に至る症例もある。逆に治療開始が遅延すると、脳出血、消化管出血・穿孔、膵臓出血、心筋梗塞、腎不全で死亡する頻度が高くなる。

大半の症例は、多少の臓器障害を残し寛解に至る。特に知覚神経障害、運動神経障害、維持透析で QOL（quality of life）の低下を来す症例が多い。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数（平成 24 年度医療受給者証保持者数）

9,610 人（顕微鏡的多発血管炎との合計）

2. 発病の機構

不明（何らかの感染の関与が示唆されている）

3. 効果的な治療方法

未確立（副腎皮質ステロイド治療などが必要だが寛解、増悪を繰り返す。）

4. 長期の療養

必要（合併症を含め長期療養が必要）

5. 診断基準

あり

6. 重症度分類

結節性多発動脈炎の重症度分類を用いて、3度以上を対象とする。

○ 情報提供元

難治性疾患等政策研究事業「難治性血管炎に関する調査研究班」

研究代表者　杏林大学第一内科学教室　腎臓・リウマチ膠原病内科　有村義宏

＜診断基準＞

確実、疑い例を対象とする。

【主要項目】

（1） 主要症候

① 発熱（38℃以上、2週以上）と体重減少（6ヶ月以内に6kg 以上）

② 高血圧

③ 急速に進行する腎不全、腎梗塞

④ 脳出血、脳梗塞

⑤ 心筋梗塞、虚血性心疾患、心膜炎、心不全

⑥ 胸膜炎

⑦ 消化管出血、腸閉塞

⑧ 多発性単神経炎

⑨ 皮下結節、皮膚潰瘍、壊疽、紫斑

⑩ 多関節痛（炎）、筋痛（炎）、筋力低下

（2） 組織所見

中・小動脈のフィブリノイド壊死性血管炎の存在

（3） 血管造影所見

腹部大動脈分枝（特に腎内小動脈）の多発小動脈瘤と狭窄・閉塞

（4） 判定

① 確実（definite）

主要症候 2 項目以上と組織所見のある例

② 疑い（probable）

(a) 主要症候2項目以上と血管造影所見の存在する例

(b) 主要症候のうち①を含む 6 項目以上存在する例

（5） 参考となる検査所見

① 白血球増加（10,000/μl 以上）

② 血小板増加（400,000/μl 以上）

③ 赤沈亢進

④ CRP 強陽性

（6） 鑑別診断

① 顕微鏡的多発血管炎

② 多発血管炎性肉芽腫症 （旧称：ウェゲナー肉芽腫症）

③ 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（旧称：アレルギー性肉芽腫性血管炎 ）

④ 川崎病動脈炎

⑤ 膠原病（SLE、RA など）

⑥ IgA 血管炎（旧称：紫斑病性血管炎 ）

【参考事項】

（1）組織学的にⅠ期変性期、Ⅱ期急性炎症期、Ⅲ期肉芽期、Ⅳ期瘢痕期の4つの病期に分類される。

（2）臨床的にⅠ、Ⅱ病期は全身の血管の高度の炎症を反映する症候、Ⅲ、Ⅳ期病変は侵された臓器の虚血を反映する症候を呈する。

（3）除外項目の諸疾患は壊死性血管炎を呈するが、特徴的な症候と検査所見から鑑別できる。

＜重症度分類＞

結節性多発動脈炎の重症度分類において、3 度以上を対象とする。

1 度	ステロイドを含む免疫抑制薬の維持量ないしは投薬なしで 1 年以上病状が安定し、臓器病変および合併症を認めず日常生活に支障なく寛解状態にある患者（血管拡張剤、降圧剤、抗凝固剤などによる治療は行ってもよい）。
2 度	ステロイドを含む免疫抑制療法の治療と定期的外来通院を必要とするも。 臓器病変と合併症は併存しても軽微であり、介助なしで日常生活に支障のない患者。
3 度	機能不全に至る臓器病変（腎、肺、心、精神・神経、消化管など）ないし合併症（感染症、圧迫骨折、消化管潰瘍、糖尿病など）を有し、しばしば再燃により入院または入院に準じた免疫抑制療法ないし合併症に対する治療を必要とし、日常生活に支障をきたしている患者。臓器病変の程度は注 1 の a～h の何れかを認める。
4 度	臓器の機能と生命予後に深く関わる臓器病変（腎不全、呼吸不全、消化管出血、中枢神経障害、運動障害を伴う末梢神経障害、四肢壊死など）ないしは合併症（重症感染症など）が認められ、免疫抑制療法を含む厳重な治療管理ないし合併症に対する治療を必要とし、少なからず入院治療、時に一部介助を要し、日常生活に支障のある患者。臓器病変の程度は注 2 の a～h の何れかを認める。
5 度	重篤な不可逆性臓器機能不全（腎不全、心不全、呼吸不全、意識障害・認知障害、消化管手術、消化・吸収障害、肝不全など）と重篤な合併症（重症感染症、DIC など）を伴い、入院を含む厳重な治療管理と少なからず介助を必要とし、日常生活が著しく支障をきたしている患者。これには、人工透析、在宅酸素療法、経管栄養などの治療を要する患者も含まれる。臓器病変の程度は注 3 の a～h の何れかを認める。

注1：以下のいずれかを認めること

a. 肺線維症により軽度の呼吸不全を認め、Pa02が60～70Torr。
b. NYHA 2度の心不全徴候を認め、心電図上陳旧性心筋梗塞、心房細動（粗動）、期外収縮あるいはST低下（0.2mV以上）の1つ以上認める。
c. 血清クレアチニン値が2.5～4.9mg/dlの腎不全。
d. 両眼の視力の和が0.09～0.2の視力障害。
e. 拇指を含む2関節以上の指・趾切断。
f. 末梢神経障害による1肢の機能障害（筋力3）。
g. 脳血管障害による軽度の片麻痺（筋力4）。
h. 血管炎による便潜血反応中等度以上陽性、コーヒー残渣物の嘔吐。

注2：以下のいずれかを認めること

a. 肺線維症により中等度の呼吸不全を認め、PaO2が50～59Torr。
b. NYHA 3度の心不全徴候を認め、胸部X線上 CTR60%以上、心電図上陳旧性心筋梗塞、脚ブロック、2度以上の房室ブロック、心房細動（粗動）、人口ペースメーカーの装着、の何れかを認める。
c. 血清クレアチニン値が5.0～7.9mg/dlの腎不全。
d. 両眼の視力の和が0.02～0.08の視力障害。
e. 1肢以上の手・足関節より中枢側における切断。
f. 末梢神経障害による2肢の機能障害（筋力3）。
g. 脳血管障害による著しい片麻痺（筋力3）。
h. 血管炎による両眼的下血、嘔吐を認める。

注3：以下のいずれかを認めること

a. 肺線維症により高度の呼吸不全を認め、PaO2が50Torr 未満。
b. NYHA 4度の心不全徴候を認め、胸部X線上 CTR60%以上、心電図上陳旧性心筋梗塞、脚ブロック、2度以上の房室ブロック、心房細動（粗動）、人口ペースメーカーの装着、のいずれか2以上を認める。
c. 血清クレアチニン値が8.0mg/dlの腎不全。
d. 両眼の視力の和が0.01以下の視力障害。
e. 2肢以上の手・足関節より中枢側の切断。
f. 末梢神経障害による3肢以上の機能障害（筋力3）、もしくは1肢以上の筋力全廃（筋力2以下）。
g. 脳血管障害による完全片麻痺（筋力2以下）。
h. 血管炎による消化管切除術を施行。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

43 顕微鏡的多発血管炎

○ 概要

1. 概要

1994年にChapel Hillで開かれた国際会議において、これまで結節性多発動脈炎（PAN）と診断されていた症例のうち、中型の筋性動脈に限局した壊死性血管炎のみが結節性多発動脈炎と定義され、小血管（毛細血管、細小動・静脈）を主体とした壊死性血管炎は別の疾患群として区別された。後者は、血管壁への免疫複合体沈着がほとんどみられないことと抗好中球細胞質抗体（antineutrophil cytoplasmic antibody: ANCA）陽性率が高いことを特徴とし、ANCA 関連血管炎症候群と定義された。このうち、肉芽腫性病変のみられないものが顕微鏡的多発血管炎（microscopic polyangiitis, MPA）と定義され、多発血管炎性肉芽腫症や好酸球性多発血管炎性肉芽腫症と区別される。男女比はほぼ1：1で、好発年齢は 55～74 才と高齢者に多い。年間発症率はドイツにおける3人/百万人から英国における 8.4 人/百万人と報告されている。

2. 原因

原因はいまだに不明。しかし、好中球の細胞質に含まれる酵素タンパク質であるミエロペルオキダーゼ（MPO）に対する自己抗体（MPO-ANCA）が高率に検出されることから、他の膠原病と同様に自己免疫異常が背景に存在すると考えられており、この ANCA が小型血管の炎症に関わることが分かってきた。

3. 症状

発熱、体重減少、易疲労などの全身症状（約 70%）とともに組織の出血や虚血・梗塞による徴候が出現する。壊死性糸球体腎炎が最も高頻度であり、尿潜血、赤血球円柱と尿蛋白が出現し、血清クレアチニンが上昇する。数週間から数ヶ月で急速に腎不全に移行することが多いので、早期診断が極めて重要である。結節性多発動脈炎に比べると高血圧は少ない（約 30%）。その他高頻度にみられるのは、皮疹（約 60%：紫斑、皮膚潰瘍、網状皮斑、皮下結節）、多発性単神経炎（約 60%）、関節痛（約 50%）、筋痛（約 50%）などである。肺毛細血管炎によると考えられている間質性肺炎（約 25%）や肺胞出血（約 10%）を併発すると咳、労作時息切れ、頻呼吸、血痰、喀血、低酸素血症をきたす。心筋病変による心不全は約 18%にみられるが、消化管病変は約 20%と他の ANCA 関連血管炎に比べて少ない。

4. 治療法

1. 可能であれば組織生検により血管炎を証明し、可及的早期に確定診断し、迅速に寛解導入療法を開始することが長期的予後を改善する上で重要である。
2. 一旦寛解導入されたら（治療開始から3～6ヶ月以内が多い）、副腎皮質ステロイドを維持量まで漸減する。寛解導入療法でシクロホスファミドを使用している場合には、他の免疫抑制薬（アザチオプリン、MTX）に変更する。
3. 生命の危険を伴う最重症例には、シクロホスファミドに加えて血漿交換療法を併用する。
4. 難治例に対する治療薬として、抗 CD20 モノクローナル抗体であるリツキシマブが用いられる。
5. 再燃時には寛解導入療法に準じて治療を行う。

6. 細菌感染症・日和見感染症対策を十分に行う。

5. 予後

治療が行われないと生命に危険がおよぶ。出来るだけ早期に診断し、適切な寛解導入療法を行えば、大部分は寛解する。治療開始の遅れ、あるいは初期治療への反応性不良により、臓器の機能障害が残存する場合がある。腎不全を呈する患者では血液透析が必要となる。また、再燃することがあるので、定期的に専門医の診察を受ける必要がある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数（平成 24 年度医療受給者証保持者数）

9,610 人（結節性多発動脈炎との合計）

2. 発病の機構

不明（自己免疫異常の関与が示唆される）

3. 効果的な治療方法

未確立（根治的治療なし）

4. 長期の療養

必要（再燃、寛解を繰り返し慢性の経過となる）

5. 診断基準

あり

6. 重症度分類

結節性多発動脈炎の重症度分類を用いて、3度以上を対象とする。

○ 情報提供元

難治性疾患等政策研究事業「難治性血管炎に関する調査研究班」

研究代表者　杏林大学第一内科学教室　腎臓・リウマチ膠原病内科　有村義宏

＜診断基準＞

確実、疑い例を対象とする。

【主要項目】

（1） 主要症候

① 急速進行性糸球体腎炎

② 肺出血、もしくは間質性肺炎

③ 腎・肺以外の臓器症状：紫斑、皮下出血、消化管出血、多発性単神経炎など

（2） 主要組織所見

細動脈・毛細血管・後毛細血管細静脈の壊死、血管周囲の炎症性細胞浸潤

（3） 主要検査所見

① MPO-ANCA 陽性

② CRP 陽性

③ 蛋白尿・血尿、BUN、血清クレアチニン値の上昇

④ 胸部 X 線所見：浸潤陰影（肺胞出血）、間質性肺炎

（4） 判定

① 確実（definite）

(a) 主要症候の 2 項目以上を満たし、組織所見が陽性の例

(b) 主要症候の①及び②を含め 2 項目以上を満たし、MPO-ANCA が陽性の例

② 疑い（probable）

(a) 主要症候の 3 項目を満たす例

(b) 主要症候の 1 項目と MPO-ANCA 陽性の例

（5） 鑑別診断

① 結節性多発動脈炎

② 多発血管炎性肉芽腫症（旧称：ウェゲナー肉芽腫症 ）

③ 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（旧称:アレルギー性肉芽腫性血管炎/チャーグ・ストラウス症候群）

④ 川崎動脈炎

⑤ 膠原病（SLE、RA など）

⑥ IgA 血管炎（旧称：紫斑病血管炎 ）

【参考事項】

（1） 主要症候の出現する 1～2 週間前に先行感染（多くは上気道感染）を認める例が多い。

（2） 主要症候①、②は約半数例で同時に、その他の例ではいずれか一方が先行する。

（3） 多くの例で MPO-ANCA の力価は疾患活動性と平行して変動する。

（4） 治療を早期に中止すると、再発する例がある。

（5） 除外項目の諸疾患は壊死性血管炎を呈するが、特徴的な症候と検査所見から鑑別できる。

＜重症度分類＞

顕微鏡的多発血管炎の重症度分類を用いて、3 度以上を対象とする。

1 度	ステロイドを含む免疫抑制薬の維持量ないしは投薬なしで 1 年以上病状が安定し、臓器病変および合併症を認めず日常生活に支障なく寛解状態にある患者（血管拡張剤、降圧剤、抗凝固剤などによる治療は行ってもよい）。
2 度	ステロイドを含む免疫抑制療法の治療と定期的外来通院を必要とし、臓器病変と合併症は併存しても軽微であり、介助なしで日常生活に支障のない患者。
3 度	機能不全に至る臓器病変（腎、肺、心、精神・神経、消化管など）ないし合併症（感染症、圧迫骨折、消化管潰瘍、糖尿病など）を有し、しばしば再燃により入院または入院に準じた免疫抑制療法ないし合併症に対する治療を必要とし、日常生活に支障をきたしている患者。臓器病変の程度は注 1 の a～h の何れかを認める。
4 度	臓器の機能と生命予後に深く関わる臓器病変（腎不全、呼吸不全、消化管出血、中枢神経障害、運動障害を伴う末梢神経障害、四肢壊死など）ないしは合併症（重症感染症など）が認められ、免疫抑制療法を含む厳重な治療管理ないし合併症に対する治療を必要とし、少なからず入院治療、時に一部介助を要し、日常生活に支障のある患者。臓器病変の程度は注 2 の a～h の何れかを認める。
5 度	重篤な不可逆性臓器機能不全（腎不全、心不全、呼吸不全、意識障害・認知障害、消化管手術、消化・吸収障害、肝不全など）と重篤な合併症（重症感染症、DIC など）を伴い、入院を含む厳重な治療管理と少なからず介助を必要とし、日常生活が著しく支障をきたしている患者。これには、人工透析、在宅酸素療法、経管栄養などの治療を要する患者も含まれる。臓器病変の程度は注 3 の a～h の何れかを認める。

注1：以下のいずれかを認めること

a. 肺線維症により軽度の呼吸不全を認め、Pa02が60～70Torr。
b. NYHA 2度の心不全徴候を認め、心電図上陳旧性心筋梗塞、心房細動（粗動）、期外収縮あるいはST低下（0.2mV以上）の1つ以上認める。
c. 血清クレアチニン値が2.5～4.9mg/dlの腎不全。
d. 両眼の視力の和が0.09～0.2の視力障害。
e. 拇指を含む2関節以上の指・趾切断。
f. 末梢神経障害による1肢の機能障害（筋力3）。
g. 脳血管障害による軽度の片麻痺（筋力4）。
h. 血管炎による便潜血反応中等度以上陽性、コーヒー残渣物の嘔吐。

注2：以下のいずれかを認めること

a. 肺線維症により中等度の呼吸不全を認め、PaO2が50～59Torr。
b. NYHA 3度の心不全徴候を認め、胸部X線上 CTR60%以上、心電図上陳旧性心筋梗塞、脚ブロック、2度以上の房室ブロック、心房細動（粗動）、人口ペースメーカーの装着、の何れかを認める。
c. 血清クレアチニン値が5.0～7.9mg/dlの腎不全。
d. 両眼の視力の和が0.02～0.08の視力障害。
e. 1肢以上の手・足関節より中枢側における切断。
f. 末梢神経障害による2肢の機能障害（筋力3）。
g. 脳血管障害による著しい片麻痺（筋力3）。
h. 血管炎による両眼的下血、嘔吐を認める。

注3：以下のいずれかを認めること

a. 肺線維症により高度の呼吸不全を認め、PaO2が50Torr 未満。
b. NYHA 4度の心不全徴候を認め、胸部X線上 CTR60%以上、心電図上陳旧性心筋梗塞、脚ブロック、2度以上の房室ブロック、心房細動（粗動）、人口ペースメーカーの装着、のいずれか2以上を認める。
c. 血清クレアチニン値が8.0mg/dlの腎不全。
d. 両眼の視力の和が0.01以下の視力障害。
e. 2肢以上の手・足関節より中枢側の切断。
f. 末梢神経障害による3肢以上の機能障害（筋力3）、もしくは1肢以上の筋力全廃（筋力2以下）。
g. 脳血管障害による完全片麻痺（筋力2以下）。
h. 血管炎による消化管切除術を施行。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

44　多発血管炎性肉芽腫症

○　概要

1．概要

多発血管炎性肉芽腫症は、以前はウェゲナー肉芽腫症と称されていた疾患で、病理組織学的に(1)全身の壊死性・肉芽腫性血管炎、(2)上気道と肺を主とする壊死性肉芽腫性炎、(3)半月体形成腎炎を呈し、その発症機序に抗好中球細胞質抗体（antineutrophil cytoplasmic antibody: ANCA））が関与する血管炎症候群である。元来生命予後のきわめて悪い疾患であるが、発症早期に免疫抑制療法を開始すると、高率に寛解を導入できる。早期確定診断に ANCA の測定は極めて有用である。多発血管炎性肉芽腫症で認められる ANCA のサブタイプは、欧米では、ほとんどがプロテイネース3に対する抗体（PR3-ANCA）であるが、わが国ではミエロペルオキシダーゼに対する抗体（MPO-ANCA）が約半数を占める。

2．原因

上気道の細菌感染をきっかけに発症することや、細菌感染により再発がみられることが多いので、スーパー抗原の関与も推定されるが、真の原因は不明である。

欧米では特定の HLA 抗原をもつ人に発症しやすいとの知見もあるが、我が国では特定の HLA 抗原との関連は見出されていない。最近 PR3-ANCA が発症要因のひとつとして注目されている。PR3-ANCA と炎症性サイトカインの存在下に好中球が活性化され、血管壁に固着した好中球より活性酸素や蛋白分解酵素が放出されて血管炎や肉芽腫性炎症を起こすと考えられている。

3．症状

発熱、体重減少などの全身症状とともに、(1)上気道の症状：膿性鼻漏、鼻出血、鞍鼻、中耳炎、視力低下、咽喉頭潰瘍など、(2)肺症状：血痰、呼吸困難など、(3)急速進行性腎炎、(4)その他：紫斑、多発関節痛、多発神経炎など。

症状は通常(1)→(2)→(3)の順序で起こるとされており、(1)、(2)、(3)のすべての症状が揃っているとき全身型、いずれか二つの症状のみのとき限局型という。

4．治療法

ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン（厚生労働省難治性疾患克服研究事業、2013 年）を参考に副腎皮質ステロイドとシクロホスファミドの併用で寛解導入治療を開始する。上気道症状の強い例には、スルファメトキサゾール・トリメトプリム(ST)合剤を併用することもある。寛解達成後には寛解維持療法として、シクロホスファミドをアザチオプリンかメトトレキサートに変更し、低用量の副腎皮質ステロイドとの併用を行うことが望ましい。再燃した場合は、疾患活動性に応じた再寛解導入治療を行う。難治例に対する治療薬として、抗 CD20 モノクローナル抗体であるリツキシマブが用いられる。

また上気道、肺に二次感染症を起こしやすいので、細菌感染症・日和見感染症対策を十分に行う。

5. 予後

我が国のコホート研究に登録された新規患者33名の6か月後の寛解導入率は97%であった。一般に、副腎皮質ステロイドの副作用軽減のためには速やかな減量が必要である一方、減量速度が速すぎると再燃の頻度が高くなる。疾患活動性の指標として臨床症状、尿所見、PR3-ANCA および CRP などが参考となる。

進行例では免疫抑制療法の効果が乏しく、腎不全により血液透析導入となったり、慢性呼吸不全に陥る場合がある。死因は敗血症や肺感染症が多い。また、全身症状の寛解後に著明な鞍鼻や視力障害を後遺症として残す例もある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数（平成 24 年度医療受給者証保持者数）

1,942 人

2. 発病の機構

不明

3. 効果的な治療方法

未確立（根治療法なし）

4. 長期の療養

必要（再燃と寛解を繰り返し、慢性の経過をとる）

5. 診断基準

あり

6. 重症度分類

多発血管炎性肉芽腫の重症度分類を用いて3度以上を対象とする。

○ 情報提供元

「難治性血管炎に関する調査研究班」

研究代表者　杏林大学第一内科学教室　腎臓・リウマチ膠原病内科　有村義宏

＜診断基準＞

「確実」、「疑い」を対象とする。

1．主要症状

（1） 上気道（E）の症状

E：鼻（膿性鼻漏、出血、鞍鼻）、眼（眼痛、視力低下、眼球突出）、耳（中耳炎）、口腔・咽頭痛（潰瘍、嗄声、気道閉塞）

（2） 肺（L）の症状

L：血痰、 咳嗽、 呼吸困難

（3） 腎（K）の症状

血尿、蛋白尿、急速に進行する腎不全、浮腫、高血圧

（4） 血管炎による症状

① 全身症状：発熱（38℃以上、2週間以上）、体重減少（6カ月以内に6 kg以上）

② 臓器症状：紫斑、多関節炎（痛）、上強膜炎、多発性神経炎、虚血性心疾患（狭心症・心筋梗塞）、消化管出血（吐血・下血）、胸膜炎

2．主要組織所見

① E、L、Kの巨細胞を伴う壊死性肉芽腫性炎

② 免疫グロブリン沈着を伴わない壊死性半月体形成腎炎

③ 小細動脈の壊死性肉芽腫性血管炎

3．主要検査所見

Proteinase 3-ANCA（PR3-ANCA）（蛍光抗体法でcytoplasmic pattern, C-ANCA）が高率に陽性を示す。

4．判定

（1） 確実（definite）

(a) 上気道（E）、肺（L）、腎（K）のそれぞれ1臓器症状を含め主要症状の3項目以上を示す例

(b) 上気道（E）、肺（L）、腎（K）、血管炎による主要症状の2項目以上及び、組織所見①、②、③の1項目以上を示す例

(c) 上気道（E）、肺（L）、腎（K）、血管炎による主要症状の1項目以上と組織所見①、②、③の1項目以上及びC（PR-3） ANCA 陽性の例

（2） 疑い（probable）

(a) 上気道（E）、肺（L）、腎（K）、血管炎による主要症状のうち2項目以上の症状を示す例

(b) 上気道（E）、肺（L）、腎（K）、血管炎による主要症状のいずれか1項目及び、組織所見①、②、③の1項目を示す例

(c) 上気道（E）、肺（L）、腎（K）、血管炎による主要症状のいずれか1項目とC（PR-3）ANCA 陽性を示す例

5．参考となる検査所見

① 白血球、CRPの上昇

② BUN、 血清クレアチニンの上昇

6．識別診断

① E、Lの他の原因による肉芽腫性疾患（サルコイドーシスなど）

② 他の血管炎症候群 （顕微鏡的多発血管炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（Churg-Strauss症候群）、結節性多発動脈炎など）

7. 参考事項

① 上気道(E)、肺(L)、腎(K)のすべてがそろっている例は全身型、上気道(E)、下気道(L)、のうち単数もしくは2つの臓器にとどまる例を限局型と呼ぶ。

② 全身型はE、 L、Kの順に症状が発現することが多い。

③ 発症後しばらくすると、E、Lの病変に黄色ぶどう球菌を主とする感染症を合併しやすい。

④ E、Lの肉芽腫による占拠性病変の診断にCT、MRI、シンチ検査が有用である。

⑤ PR3- ANCAの力価は疾患活動性と平行しやすい。MPO-ANCA陽性を認める例もある。

＜重症度分類＞

○　多発血管炎性肉芽腫症の重症度分類を用いて3度以上を対象とする

1 度	上気道（鼻，耳，眼，咽喉頭など）及び下気道（肺）のいずれか 1 臓器以上の症状を示すが，免疫抑制療法（ステロイド，免疫抑制薬）の維持量あるいは投薬なしに 1 年以上活動性の血管炎症状を認めず，寛解状態にあり，血管炎症状による非可逆的な臓器障害を伴わず，日常生活（家庭生活や社会生活）に支障のない患者。
2 度	上気道（鼻，耳，眼，咽喉頭など）及び下気道（肺）のいずれか 2 臓器以上の症状を示し，免疫抑制療法を必要とし定期的外来通院を必要とするが血管炎症状による軽度の非可逆的な臓器障害（鞍鼻，副鼻腔炎など）及び合併症は軽微であり，介助なしで日常生活（家庭生活や社会生活）を過ごせる患者。
3 度	上気道（鼻，耳，眼，咽喉頭など）及び下気道（肺），腎臓障害あるいはその他の臓器の血管炎症候により，非可逆的な臓器障害※1ないし合併症を有し，しばしば再燃により入院又は入院に準じた免疫抑制療法を必要とし，日常生活（家庭生活や社会生活）に支障をきたす患者。
4 度	上気道（鼻，耳，眼，咽喉頭など）及び下気道（肺），腎臓障害あるいはその他の臓器の血管炎症候により，生命予後に深く関与する非可逆的な臓器障害※2ないし重篤な合併症（重症感染症など）を有し，強力な免疫抑制療法と臓器障害，合併症に対して，3 ヵ月以上の入院治療を必要とし，日常生活（家庭生活や社会生活）に一部介助を必要とする患者。
5 度	血管炎症状による生命維持に重要な臓器の非可逆的な臓器障害※3と重篤な合併症（重症感染症，DICなど）を伴い，原則として常時入院治療による厳重な治療管理と日常生活に絶えざる介助を必要とする患者。これには，人工透析，在宅酸素療法，経管栄養などの治療を必要とする患者も含まれる。

※1：以下のいずれかを認めること
a. 下気道の障害により軽度の呼吸不全（PaO_2　60～70Torr）を認める。
b. 血清クレアチニン値が 2.5～4.9mg/dl 程度の腎不全。
c. NYHA 2 度の心不全徴候を認める。
d. 脳血管障害による軽度の片麻痺（筋力 4）。
e. 末梢神経障害による 1 肢の機能障害（筋力 3）。
f. 両眼の視力の和が 0.09～0.2 の視力障害。

※2：以下のいずれかを認めること
a. 下気道の障害により中濃度の呼吸不全（PaO_2　50～59Torr）を認める。
b. 血清クレアチニン値が 5.0～7.9mg/dl 程度の腎不全。
c. NYHA 3 度の心不全徴候を認める。
d. 脳血管障害による著しい片麻痺（筋力 3）。
e. 末梢神経障害による 2 肢の機能障害（筋力 3）。
f. 両眼の視力の和が 0.02～0.08 の視力障害。

※3：以下のいずれかを認めること
a. 下気道の障害により高度の呼吸不全（PaO_2　50Torr未満）を認める。
b. 血清クレアチニン値が 8.0mg/dl 以上の腎不全。
c. NYHA 4 度の心不全徴候を認める。
d. 脳血管障害による完全片麻痺（筋力 2 以下）。
e. 末梢神経障害による 3 肢以上の機能障害（筋力 3），もしくは 1 肢以上の筋力全廃（筋力 2 以下）。
f. 両眼の視力の和が 0.01 以下の視力障害。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

45 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症

○ 概要

1. 概要

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（eosinophilic granulomatosis with polyangiitis、EGPA）は、従来アレルギー性肉芽腫性血管炎（allergic granulomatous angiitis: AGA）あるいはチャーグ・ストラウス症候群（Churg Strauss syndrome: CSS）と呼ばれてきた血管炎症候群で、2012 年の国際会議で名称変更がなされた。日本語名も、これに呼応して検討され、表記のように定められた。

臨床的特徴は、先行症状として気管支炎喘息やアレルギー性鼻炎がみられ、末梢血好酸球増多を伴って血管炎を生じ、末梢神経炎、紫斑、消化管潰瘍、脳梗塞・脳出血・心筋梗塞・心外膜炎などの臨床症状を呈する疾患である。30～60 歳の女性に好発し、男：女 =4：6でやや女性に多い。

我国における年間新規患者数は、約 100 例と推定されている。年間の医療施設受診者は、約 1,800 例と推定されている。

血中の好酸球増加以外に、好酸球性組織障害因子（ECP など）の上昇、IgE 高値なども認められる。抗好中球細胞質抗体（antineutrophil cytoplasmic antibody: ANCA）のサブタイプであるミエロペルオキシダーゼに対する抗体（MPO-ANCA）が約 50%の症例で血清中に検出される。

病理組織学的特徴は、真皮小血管を中心に核塵を伴い、血管周囲の好中球と著明な好酸球浸潤を認める細小血管の肉芽腫性あるいはフィブリノイド変性を伴う壊死性血管炎や白血球破砕性血管炎（leukocytoclastic vasculitis）が認められ、時に、血管外に肉芽腫形成が観察される。

診断は後述の診断基準によってなされ、(1)先行する気管支喘息あるいはアレルギー性鼻炎、(2)血中の好酸球の増加、(3)前項にある血管炎症状を認めることによる。さらに病理組織所見が存在すると確実になる。参考所見として、血沈亢進、血小板増加、IgE 高値、血清 MPO-ANCA（p-ANCA）陽性などが重要である。

2. 原因

気管支喘息、アレルギー性鼻炎が先行し、著明な好酸球増多症を呈することから、何らかのアレルギー性機序により発症すると考えられる。ロイコトリエン受容体拮抗薬を使用後に本症が発症することがあるが、明らかな因果関係は証明されていない。

3. 症状

主要臨床症状は、先行する気管支喘息あるいはアレルギー性鼻炎と、血管炎によるものである。発熱、体重減少、末梢神経炎（多発性単神経炎）、筋痛・関節痛、紫斑、胃・腸の消化管出血、肺の網状陰影や小結節状陰影、心筋梗塞や心外膜炎、脳梗塞・脳出血などである。多発性単神経炎は、急性症状が改善してからも、知覚や運動障害が遷延することがある。

4. 治療法

軽・中等度症例は、プレドニゾロンで治療する。重症例では、ステロイドパルス療法あるいは、免疫抑制薬

（シクロホスファミドパルス療法など）を併用する場合もある。副腎皮質ステロイドに治療抵抗性の神経障害に対してガンマグロブリン大量静注療法が用いられる。

5．予後

上記の治療により、約 90%の症例は6ヵ月以内に寛解に至るが、継続加療を要する。残りの約 10%は治療抵抗性であり、副腎皮質ステロイド単独による完全寛解は難しく、寛解・増悪を繰り返す。この内の 10%は重篤症例で、重症後遺症を残すか死に至る。寛解例でも、多発性単神経炎による末梢神経症状が遷延する場合や、時に血管炎が再発を来す症例があるので、注意を要する。

○ 要件の判定に必要な事項

1．患者数

約 1,800 人（研究班による）

2．発病の機構

不明（アレルギー機序が示唆される）

3．効果的な治療方法

未確立

4．長期の療養

必要（寛解、再燃を繰り返し慢性の経過をとる。）

5．診断基準

あり（日本循環器学会、日本リウマチ学会を含む 11 学会関与の診断基準）

6．重症度分類

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の重症度分類を用いて、3度以上を対象とする。

○ 情報提供元

「難治性血管炎に関する調査研究班」

研究代表者　杏林大学第一内科学教室　腎臓・リウマチ膠原病内科　教授　有村義宏

＜診断基準＞

確実、疑いを対象とする。

1. 主要臨床所見

(1) 気管支喘息あるいはアレルギー性鼻炎

(2) 好酸球増加

(3) 血管炎による症状；発熱（38℃以上、２週間以上）、体重減少（6カ月以内に6kg 以上）、多発性単神経炎、消化管出血、紫斑、多関節痛（炎）、筋肉痛（筋力低下）

2. 臨床経過の特徴

主要臨床所見(1)、(2)が先行し、(3)が発症する。

3. 主要組織所見

(1) 周囲組織に著明な好酸球浸潤を伴う細小血管の肉芽腫性またはフィブリノイド壊死性血管炎の存在

(2) 血管外肉芽腫の存在

4. 判定

(1) 確実（definite）

(a) 1.の主要臨床所見のうち、気管支喘息あるいはアレルギー性鼻炎、好酸球増加および血管炎による症状のそれぞれ1つ以上を示し、3.の主要組織所見の1項目を満たす場合

(b) 1.の主要臨床項目3項目を満たし、2.の臨床経過の特徴を示した場合

(2) 疑い（probable）

(a) 1.の主要臨床所見1項目および 3.の主要組織所見の1項目を満たす場合

(b) 1.の主要臨床所見を3項目満たすが、2.の臨床経過の特徴を示さない場合

5. 参考となる所見

(1) 白血球増加（≧1万／μl）

(2) 血小板増加（≧40 万／μl）

(3) 血清 IgE 増加（≧600 U／ml）

(4) MPO-ANCA 陽性

(5) リウマトイド因子陽性

(6) 肺浸潤陰影

＜重症度分類＞

○　好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の重症度分類を用いて３度以上を対象とする。

１度	免疫抑制療法（ステロイド，免疫抑制薬）の維持量あるいは投薬なしに１年以上血管炎症状※1を認めず，寛解状態にあり，血管炎による不可逆的な臓器障害を伴わず，日常生活（家庭生活や社会生活）に支障のない患者。
２度	免疫抑制療法を必要とし定期的外来通院を必要とするが血管炎による軽度の不可逆的な臓器障害（鞍鼻，副鼻腔炎、末梢神経障害など）及び合併症は軽微であり，介助なしで日常生活（家庭生活や社会生活）を過ごせる患者。
３度	血管炎により，不可逆的な臓器障害※2ないし合併症を有し，しばしば再燃により入院又は入院に準じた免疫抑制療法を必要とし，日常生活（家庭生活や社会生活）に支障をきたす患者。
４度	血管炎により，生命予後に深く関与する不可逆的な臓器障害※3ないし重篤な合併症（重症感染症など）を有し，強力な免疫抑制療法と臓器障害，合併症に対して，１ヵ月以上の入院治療を必要とし，日常生活（家庭生活や社会生活）に大きな支障をきたし、しばしば介助を必要とする患者。
５度	血管炎症状による生命維持に重要な臓器の非可逆的な臓器障害※3と重篤な合併症（重症感染症，DICなど）を伴い，原則として常時入院治療による厳重な治療管理と日常生活に絶えざる介助を必要とする患者。これには，人工透析，在宅酸素療法，経管栄養などの治療を必要とする患者も含まれる。

※1：血管炎症状
以下のいずれかを認めること
a. 発熱（(38℃以上、２週間以上）
b. 体重減少（６カ月以内に６kg 以上）
c. 関節痛・筋痛
d. 多発性単神経炎
e. 副鼻腔炎 f. 紫斑、手指・足趾潰瘍
f. 肺浸潤影または間質陰影を伴う喘鳴、咳嗽などの呼吸器症状
g. NYHA 2 度の心不全徴候。
g. 虚血による腹痛
h. 蛋白尿、血尿、腎機能異常

※2：不可逆的な臓器障害
以下のいずれかを認めること
a. 下気道の障害による呼吸不全（PaO_2 60Torr未満）。
b. 血清クレアチニン値が 5.0～7.9mg/dl 程度の腎不全。
c. NYHA 3 度の心不全徴候。
d. 脳血管障害
e. 末梢神経障害による知覚異常および運動障害
f. 消化管出血
g. 手指・足趾の壊疽

※3：生命予後に深く関与する不可逆的な臓器障害
以下のいずれかを認めること
a. 在宅酸素療法が必要な場合。
b. 血清クレアチニン値が 8.0mg/dl 以上の腎不全。
c. NYHA 4 度の心不全徴候。
d. 脳血管障害による完全片麻痺（筋力 2 以下）。
e. 末梢神経障害による筋力全廃（筋力 2 以下）。
f. 腸管穿孔
g. 切断が必要な手指・足趾の壊疽

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

46　悪性関節リウマチ

○　概要

1．　概要

既存の関節リウマチ(RA：rheumatic　arthritis)に、血管炎をはじめとする関節外症状を認め、難治性もしくは重症な臨床病態を伴う場合に、悪性関節リウマチという。内臓障害がなく、関節リウマチの関節病変が進行して関節の機能が高度に低下して身体障害がもたらされる場合には悪性関節リウマチとはいわない。悪性関節リウマチと診断される年齢のピークは 60 歳代で、男女比は1：2である。悪性関節リウマチの血管炎は結節性多発動脈炎と同様な全身性動脈炎型(内臓を系統的に侵し、生命予後不良)と内膜の線維性増殖を呈する末梢動脈炎型（四肢末梢及び皮膚を侵し、生命予後は良好）の2つの型に分けられる。血管炎以外の臓器症状としては、間質性肺炎を生じると生命予後不良である。

2．原因

関節リウマチと同様に病因は不明である。悪性関節リウマチ患者の関節リウマチの家族内発症は 12%にみられ、体質・遺伝性が示唆されるが、遺伝性疾患といえるほどの強い遺伝性はない。HLA抗原との関係では、関節リウマチはDR4との相関が指摘されているが、悪性関節リウマチではその相関がより強い。

悪性関節リウマチではIgGクラスのリウマトイド因子が高率に認められ、このIgGクラスのリウマトイド因子は自己凝集する。その免疫複合体は補体消費量が高く、血管炎の起因に関与しているとみなされる。

3．症状

全身血管炎型では既存の関節リウマチによる多発関節痛(炎)のあるところに、発熱(38°C以上)、体重減少を伴って皮下結節、紫斑、筋痛、筋力低下、間質性肺炎、胸膜炎、多発単神経炎、消化管出血、上強膜炎などの全身の血管炎に基づく症状がかなり急速に出現する。

末梢動脈炎型では皮膚の潰瘍、梗塞、又は四肢先端の壊死や壊疽を主症状とする。

全身血管炎型ではリウマトイド因子高値、血清補体価低値、免疫複合体高値を示す。

4．治療法

悪性関節リウマチに伴う関節外病変の制御、および関節の構造的変化と身体機能低下の進行抑制を目標に治療する。悪性関節リウマチの薬物治療には、ステロイド、メトトレキサートをはじめとする疾患修飾性抗リウマチ薬、生物学的製剤、免疫抑制薬、抗凝固剤などがあり、そのほか血漿交換療法も行われる。治療法の選択は臨床病態により異なる。

5．予後

悪性関節リウマチの転帰は、軽快 21%、不変 26%、悪化 31%、死亡 14%、不明・その他8%との最近の疫学調査成績がある。死因は呼吸不全が最も多く、次いで感染症の合併、心不全、腎不全などがあげられる。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数（平成 24 年度医療受給者証保持者数）

6255 人

2．発病の機構

不明

3．効果的な治療方法

未確立（根治療法なし）

4．長期の療養

必要（身体機能低下の進行抑制を目標に治療が必要である）

5．診断基準

あり

6．重症度分類

悪性関節リウマチの重症度分類を用いて、3度以上を医療費助成の対象とする。

○　情報提供元

「難治性血管炎に関する調査研究班」

研究代表者　杏林大学第一内科学教室　腎臓・リウマチ膠原病内科　有村義宏

＜診断基準＞

1. 臨床症状

(1) 多発性神経炎：知覚障害、運動障害いずれを伴ってもよい。

(2) 皮膚潰瘍又は梗塞又は指趾壊疽：感染や外傷によるものは含まない。

(3) 皮下結節：骨突起部、伸側表面もしくは関節近傍にみられる皮下結節。

(4) 上強膜炎又は虹彩炎：眼科的に確認され、他の原因によるものは含まない。

(5) 滲出性胸膜炎又は心嚢炎：感染症など、他の原因によるものは含まない。癒着のみの所見は陽性にとらない。

(6) 心筋炎：臨床所見、炎症反応、筋原性酵素、心電図、心エコーなどにより診断されたものを陽性とする。

(7) 間質性肺炎又は肺線維症：理学的所見、胸部X線、肺機能検査により確認されたものとし、、病変の広がりは問わない。

(8) 臓器梗塞：血管炎による虚血、壊死に起因した腸管、心筋、肺などの臓器梗塞。

(9) リウマトイド因子高値：2回以上の検査で、RAHAないしRAPAテスト2560倍以上（RF960IU/m以上）の高値を示すこと。

(10) 血清低補体価又は血中免疫複合体陽性：2回以上の検査で、C3、C4などの血清補体成分の低下又はCH50による補体活性化の低下をみること、又は2回以上の検査で血中免疫複合体陽性（C1q結合能を基準とする）をみること。

2. 組織所見

皮膚、筋、神経、その他の臓器の生検により小なし中動脈壊死性血管炎、肉芽腫性血管炎ないしは閉塞性内膜炎を認めること。

3. 判定基準

ACR/EULARによる関節リウマチの分類基準　2010年（表1）を満たし、 上記に掲げる項目の中で、

(1) 1. 臨床症状(1)～(10)のうち3項目以上満たすもの、又は

(2) 1. 臨床症状(1)～(10)の項目の1項目以上と2. 組織所見の項目があるもの、

を悪性関節リウマチ（MRA）と診断する。

4. 鑑別診断

鑑別すべき疾患、病態として、感染症、続発性アミロイドーシス、治療薬剤（薬剤誘発性間質性肺炎、薬剤誘発性血管炎など）の副作用があげられる。アミロイドーシスでは、胃、直腸、皮膚、腎、肝などの生検によりアミロイドの沈着をみる。関節リウマチ（RA）以外の膠原病（全身性エリテマトーデス、強皮症、多発性筋炎など）との重複症候群にも留意する。シェーグレン症候群は、関節リウマチに最も合併しやすく、悪性関節リウマチにおいても約10%の合併をみる。フェルティー症候群も鑑別すべき疾患であるが、この場合、白血球数減少、脾腫、易感染性をみる。

表１：ACR/EULARによる関節リウマチの分類基準(2010年)

ACR/EULAR 関節リウマチ分類基準(2010 年)

・少なくとも1つ以上の明らかな腫脹関節(滑膜炎)があり[1]、他の疾患では説明できない患者[2]がこの分類基準の使用対象となる

・明らかな関節リウマチと診断するためには下表の合計点で6点以上が必要[3]

A. 腫脹または圧痛のある関節数[4]	
大関節が1ヶ所[5]	0
大関節が2から10ヶ所	1
小関節が1から3ヶ所[6]	2
小関節が4から10ヶ所	3
1つの小関節を含む11ヶ所以上[7]	5

B. 自己抗体[8]	
RF、抗CCP抗体が共に陰性	0
RF、抗CCP抗体のいずれかが弱陽性	2
RF、抗CCP抗体のいずれかが強陽性	3

C. 炎症反応[9]	
CRP、血沈が共に正常	0
CRP、血沈のいずれかが異常高値	1

D. 罹病期間[10]	
6週未満	0
6週以上	1

1. この基準は関節炎を新たに発症した患者の分類を目的としている。関節リウマチに伴う典型的な骨びらんを有し、かつて上記分類を満たしたことがあれば関節リウマチと分類する。罹病期間が長い患者(治療の有無を問わず疾患活動性が消失している患者を含む)で、以前のデータで上記分類を満たしたことがあれば関節リウマチと分類する
2. 鑑別診断は患者の症状により多岐にわたるが、全身性エリテマトーデス、乾癬性関節炎、痛風などを含む。鑑別診断が困難な場合は専門医に意見を求めるべきである
3. 合計点が 5 点以下の場合は関節リウマチと分類できないが、将来的に分類可能となる場合もあるため、必要に応じ後日改めて評価する
4. DIP 関節、第 1CM 関節、第 1MTP 関節は評価対象外
5. 大関節：肩、肘、股、 膝、 足関節
6. 小関節：MCP、PIP (IP)、MTP (2-5)、 手関節
7. 上に挙げていない関節(顎関節、肩鎖関節、胸鎖関節など)を含んでも良い
8. RF: リウマトイド因子。陰性：正常上限値以下、弱陽性：正常上限 3 倍未満、強陽性：正常上限の 3 倍以上。リウマトイド因子の定性検査の場合、陽性は弱陽性としてスコア化する
9. 陽性、陰性の判定には各施設の基準を用いる
10. 罹病期間の判定は、評価時点で症状(疼痛、腫脹)を有している関節(治療の有無を問わない)について行い、患者申告による

＜重症度分類＞

3度以上を対象とする。

●悪性関節リウマチの重症度分類

1 度	免疫抑制療法（副腎皮質ステロイド、免疫抑制薬の投与）なしに１年以上活動性血管炎症状（皮下結節や皮下出血などは除く）を認めない寛解状態にあり、血管炎症状による非可逆的な臓器障害を伴わない患者
2 度	血管炎症状（皮膚梗塞・潰瘍、上強膜炎、胸膜炎、間質性肺炎など）に対し免疫抑制療法を必要とし、定期的な外来通院を要する患者、もしくは血管炎症状による軽度の非可逆的な臓器障害（末梢神経炎による知覚障害、症状を伴わない肺線維症など）を伴っているが、社会での日常生活に支障のない患者
3 度	活動性の血管炎症状（皮膚梗塞・潰瘍、上強膜炎、胸膜炎、心外膜炎、間質性肺炎、末梢神経炎など）が出没するために免疫抑制療法を必要とし、しばしば入院を要する患者、もしくは血管炎症状による非可逆的臓器障害（下記①～⑥のいずれか）を伴い社会での日常生活に支障のある患者 ① 下気道の障害により軽度の呼吸不全を認め、PaO2 が 60～70Torr ② NYHA 2 度の心不全徴候を認め、心電図上陳旧性心筋梗塞、心房細動（粗動）、期外収縮又はST 低下（0.2mV 以上）の 1 つ以上を認める ③ 血清クレアチニン値が 2.5～4.9mg/dl の腎不全 ④ 両眼の視力の和が 0.09～0.2 の視力障害 ⑤ 拇指を含む2関節以上の指・趾切断 ⑥ 末梢神経障害による 1 肢の機能障害（筋力3）
4 度	活動性の血管炎症状（発熱、皮膚梗塞・潰瘍、上強膜炎、胸膜炎、心外膜炎、間質性肺炎、末梢神経炎など）のために、3 ヵ月以上の入院を強いられている患者、もしくは血管炎症状によって以下に示す非可逆的関節外症状（下記①～⑥のいずれか）を伴い家庭での日常生活に支障のある患者 ① 下気道の障害により中等度の呼吸不全を認め、PaO2 が 50～59Torr ② NYHA 3 度の心不全徴候を認め、X 線上 CTR60%以上、心電図上陳旧性心筋梗塞、脚ブロック、2 度以上の房室ブロック、心房細動（粗動）、人工ペースメーカーの装着、のいずれかを認める ③ 血清クレアチニン値が 5.0～7.9mg/dl の腎不全 ④ 両眼の視力の和が 0.02～0.08 の視力障害 ⑤ 1 肢以上の手・足関節より中枢側における切断 ⑥ 末梢神経障害による 2 肢の機能障害（筋力3）
5 度	血管炎症状による重要臓器の非可逆的障害（下記①～⑥のいずれか）を伴い、家庭内の日常生活に著しい支障があり、常時入院治療、あるいは絶えざる介護を要する患者 ① 下気道の障害により高度の呼吸不全を認め、PaO2 が 50Torr 未満 ② NYHA 4 度の心不全徴候を認め、X 線上 CTR60%以上、心電図上陳旧性心筋梗塞、脚ブロック、2 度以上の房室ブロック、心房細動（粗動）、人工ペースメーカーの装着のいずれか2以上を認める ③ 血清クレアチニン値が 8.0mg/dl の腎不全 ④ 両眼の視力の和が 0.01 以下の視力障害 ⑤ 2 肢以上の手・足関節より中枢側における切断 ⑥ 末梢神経障害による 3 肢の機能障害（筋力 3）、もしくは1肢以上の筋力全廃（筋力 2 以下）

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

47　バージャー病

○　概要

1.　概要

閉塞性血栓血管炎とも呼ばれ、四肢の主幹動脈に閉塞性の血管全層炎をきたす疾患である。とくに下肢動脈に好発して、虚血症状として間欠性跛行や安静時疼痛、虚血性皮膚潰瘍、壊疽(特発性脱疽とも呼ばれる)をきたす。また、しばしば表在静脈にも炎症をきたし(遊走性静脈炎)、まれに大動脈や内臓動静脈にも病変をきたす。従前「ビュルガー病」と呼ばれていた。

2. 原因

特定のHLA(human leukocyte antigen)と本症発症の関連性が強く疑われており、ある遺伝性素因に何らかの刺激が加わると発症するとの説が有力であるが、原因はいまだ不明である。発症には喫煙が強く関与しており、喫煙による血管攣縮が誘因になると考えられている。最近の疫学調査では患者の 93%に明らかな喫煙歴を認め、受動喫煙を含めるとほぼ全例が喫煙と関係があると考えられるが、発症の機序は不明である。歯周病との関連が疑われ、検討が行われている。

3. 症状

四肢主幹動脈に多発性の分節的閉塞を来すため、動脈閉塞によって末梢の虚血の程度に応じた症状を認める。虚血が軽度の時は、冷感やしびれ感、寒冷暴露時のレイノー現象を認め、高度となるに従い間欠性跛行や安静時疼痛が出現し、虚血が最も高度となると、四肢に潰瘍や壊死を形成して特発性脱疽と呼ばれる状態となる。

また爪の発育不全や皮膚の硬化、胼胝を伴い、わずかな刺激で難治性の潰瘍を形成する。最近増加している閉塞性動脈硬化症と同様な症状であるため、鑑別診断に注意を要する。

4. 治療法

受動喫煙を含め、禁煙を厳守させることが最も大切であり、このために適切な禁煙指導を行う必要がある。また患肢の保温、保護に努めて靴ずれなどの外傷を避け、歩行訓練や運動療法を基本的な治療として行う。

薬物療法としては抗血小板製剤や抗凝固薬、プロスタグランジンE1 製剤の静注などが行われる。重症例に対しては末梢血管床が良好であれば、バイパス術などの血行再建を行う。

血行再建が適応外とされる症例では、交感神経節切除術やブロックが行われている。肝細胞増殖因子(HGF)を用いた治療の有用性が明らかになってきている。

5. 予後

生命予後に関しては閉塞性動脈硬化症と異なり、心、脳、大血管病変を合併することはないために良好であるが、四肢の切断を必要とすることもあり、就労年代の成年男性の QOL(quality of life)を著しく脅かすことも少なくない。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数（平成 24 年度医療受給者証保持者数）

7,109 人

2．発病の機構

不明

3．効果的な治療方法

未確立（根治療法なし）

4．長期の療養

必要（就労年代の成年男性の QOL(quality of life)を著しく脅かすことも少なくない）

5．診断基準

あり

6．重症度分類

バージャー病の重症度分類を用いて、3度以上を医療費助成の対象とする。

○　情報提供元

「難治性血管炎に関する調査研究班」

研究代表者　杏林大学第一内科学教室　腎臓・リウマチ膠原病内科　有村義宏

＜診断基準＞

（1）50歳未満の発症
（2）喫煙歴を有する
（3）膝窩動脈以下の閉塞がある
（4）動脈閉塞がある，叉は遊走性静脈炎の既往がある
（5）高血圧症，高脂血症，糖尿病を合併しない

以上の5項目を満たし、膠原病の検査所見が陰性の場合、バージャー病と診断できるが、女性例、非喫煙者では鑑別診断を厳密に行う。

（鑑別診断）

1．閉塞性動脈硬化症
2．外傷性動脈血栓症
3．膝窩動脈補捉症候群
4．膝窩動脈外膜嚢腫
5．全身性エリテマトーデス
6．強皮症
7．血管ベーチェット病
8．胸郭出口症候群
9．心房細動

＜重症度分類＞

バージャー病の重症度分類

3度以上を対象とする。

1 度	患肢皮膚温の低下、しびれ、冷感、皮膚色調変化（蒼白、虚血性紅潮など）を呈する患者であるが、禁煙も含む日常のケア、 又は薬物療法などで社会生活・日常生活に支障のないもの。
2 度	上記の症状と同時に間欠性跛行（主として足底筋群、足部、 下腿筋） を有する患者で、薬物療法などにより、 社会生活・ 日常生活上の障害が許容範囲内にあるもの。
3 度	指趾の色調変化（蒼白、チアノーゼ） と限局性の小潰瘍や壊死又は 3 度以上の間欠性跛行を伴う患者。 通常の保存的療法のみでは、 社会生活に許容範囲を超える支障があり、 外科療法の相対的適応となる。
4 度	指趾の潰瘍形成により疼痛（安静時疼痛）が強く、社会生活・日常生活に著しく支障をきたす。 薬物療法は相対的適応となる。 したがって入院加療を要することもある。
5 度	激しい安静時疼痛とともに、壊死、潰瘍が増悪し、入院加療にて強力な内科的、外科的治療を必要とするもの。（入院加療：点滴、鎮痛、包帯交換、外科的処置など）

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

48 原発性抗リン脂質抗体症候群

○ 概要

1. 概要

抗リン脂質抗体(aPL)には、抗カルジオリピン抗体(aCL)、ループス抗凝固因子(LAC)、ワッセルマン反応(STS)偽陽性などが含まれるが、これらの抗体を有し、臨床的に動･静脈の血栓症、血小板減少症、習慣流産･死産･子宮内胎児死亡などをみる場合に抗リン脂質抗体症候群(APS)と称せられる。全身性エリテマトーデス(SLE)を始めとする膠原病や自己免疫疾患に認められることが多いが(続発性)、原発性 APS も存在する。また、多臓器梗塞を同時にみる予後不良な病態は catastrophic APS と称せられる。原因は未だ不明である。

2. 原因

aPL は APTT の延長をもたらすが、臨床的には凝固亢進し、血栓症をきたす。その機序は不明であるがいくつかの仮説が出されている。それらは、リン脂質依存性凝固反応を抑制的に制御しているβ2-GPI を阻害する、プロテイン C の活性化を阻害する、血管内皮細胞上のトロンボモジュリンやヘパラン硫酸を阻害ないし障害する、凝固抑制に働く血管内皮細胞からのプロスタサイクリン産生を抑制する、血管内皮細胞からの von Willebrand 因子やプラスミノゲンアクティベータインヒビターの産生放出を増加させる、などである。

3. 症状

aPL は、動静脈血栓症、自然流産･習慣流産･子宮内胎児死亡、血小板減少症などと相関する。また、クームス抗体陽性をみる自己免疫性溶血性貧血や Evans 症候群をみることもある。関連する主な症状を表 1 に示す。これらは、SLE や自己免疫疾患に限らず幅広い疾患にまたがって認められる。急速に多発性の臓器梗塞をきたす catastrophic APS では、強度の腎障害、脳血管障害、ARDS 様の呼吸障害、心筋梗塞、DIC などの重篤な症状をみる。

抗リン脂質抗体症候群にみられる症状

① 血栓症

＜静脈系＞

血栓性静脈炎、網状皮斑、下腿潰瘍、網膜静脈血栓症、肺梗塞･塞栓症、血栓性肺高血圧症、Budd-Chiari 症候群、肝腫大など。

＜動脈系＞

皮膚潰瘍、四肢壊疽、網膜動脈血栓症、一過性脳虚血発作、脳梗塞、狭心症、心筋梗塞、疣贅性心内膜炎、弁膜機能不全、腎梗塞、腎微小血栓、肝梗塞、腸梗塞、無菌性骨壊死など。

② 習慣流産、自然流産、子宮内胎児死亡

③ 血小板減少症

④ その他　自己免疫性溶血性貧血、Evans 症候群、頭痛、舞踏病、血管炎様皮疹、アジソン病、虚血性視神経症など。

4. 治療法

続発性の APS では、原疾患に対する治療とともに抗凝固療法を行う。原発性の場合には抗凝固療法が主体となる。抗凝固療法は、抗血小板剤(低容量アスピリン、塩酸チクロピジン、ジピリダモール、シロスタゾール、PG 製剤など)、抗凝固剤(ヘパリン、ワルファリンなど)、線維素溶解剤(ウロキナーゼなど)などを含み、病態に応じ選択される。

副腎皮質ステロイドと免疫抑制薬は、基礎疾患に SLE などの自己免疫疾患がある場合や、catastrophic APS などに併用される。これらの免疫抑制療法は aPL の抗体価を低下させるが、副腎皮質ステロイドの高用量投与は易血栓性をみるため注意が必要である。その他、病態に応じ血漿交換療法やガンマグロブリン大量静注療法が併用される。

5. 予後

予後は、侵される臓器とその臨床病態による。多臓器梗塞をみる catastrophic APS は予後不良である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 10,000 人(研究班による)

2. 発病の機構

不明

3. 効果的な治療方法

未確立(根治療法なし)

4. 長期の療養

必要(継続した治療が必要で障害を残しうる)

5. 診断基準

あり(2006 年の国際抗リン脂質抗体会議による抗リン脂質抗体症候群の分類基準(2006 年札幌クライテリア シドニー改変) の診断基準)

6. 重症度分類

抗リン脂質抗体症候群の重症度分類を用いて3度以上を対象とする。

○ 情報提供元

「難治性血管炎に関する調査研究班」

研究代表者 杏林大学第一内科学教室 腎臓・リウマチ膠原病内科 有村義宏

＜診断基準＞

臨床基準の1項目以上が存在し、かつ検査項目のうち1項目以上が存在するとき、抗リン脂質抗体症候群とする。

臨床基準

1. 血栓症

画像診断、あるいは組織学的に証明された明らかな血管壁の炎症を伴わない動静脈あるいは小血管の血栓症

- いかなる組織、臓器でもよい
- 過去の血栓症も診断方法が適切で明らかな他の原因がない場合は臨床所見に含めてよい
- 表層性の静脈血栓は含まない

2. 妊娠合併症

① 妊娠 10 週以降で、他に原因のない正常形態胎児の死亡、または

② (i)子癇、重症の妊娠高血圧腎症(子癇前症)、または(ii)胎盤機能不全による妊娠 34 週以前の正常形態胎児の早産、または

③ 3回以上つづけての、妊娠 10 週以前の流産(ただし、母体の解剖学的異常、内分泌学的異常、父母の染色体異常を除く)

検査基準

1. International Society of Thrombosis and Hemostasis のガイドラインに基づいた測定法で、ループスアンチコアグラントが 12 週間以上の間隔をおいて 2 回以上検出される。
2. 標準化された ELISA 法において、中等度以上の力価の(>40 GPL or MPL、または>99 パーセンタイル) IgG 型または IgM 型の aCL が 12 週間以上の間隔をおいて 2 回以上検出される。
3. 標準化されたELISA法において、中等度以上の力価 (>99 パーセンタイル)のIgG型またはIgM型の抗□□GPI抗体が 12 週間以上の間隔をおいて2回以上検出される。
（本邦では抗β2－GPI 抗体の代わりに、抗カルジオリピンβ2--GPI 複合体抗体を用いる）

＜重症度分類＞

3度以上を対象とする。

1度：治療を要さない、臓器障害がなくADLの低下がない）

- 抗血小板療法や抗凝固療法は行っておらず、過去一年以内に血栓症の新たな発症がない場合。
- 妊娠合併症の既往のみで血栓症の既往がない場合。
- 血栓症の既往はあるが臓器障害は認めず、日常生活に支障がない。

2度：治療しているが安定、臓器障害がなくADL低下がない）

- 抗血小板療法や抗凝固療法を行っており、過去一年以内に血栓症の新たな発症がない場合。
- 血栓症の既往はあるが臓器障害は認めず、日常生活に支障がない。

3度：治療にもかかわらず再発性の血栓症がある、軽度の臓器障害やADLの低下がある）

- 再発性の血栓症：抗血小板療法や抗凝固療法を行っているにもかかわらず、過去一年以内に新たな血栓症を起こした場合。
- 軽度の臓器障害：APSによる永続的な臓器障害(脳梗塞、心筋梗塞、肺梗塞、腎障害、視力低下や視野異常など)があるものの ADLの低下がほとんどない場合

4度：抗リン脂質抗体関連疾患に対する治療中、妊娠管理中、中等度の臓器障害やADLの低下がある）

- 抗リン脂質抗体関連疾患：診断が確定されたAPSに加えて、抗リン脂質抗体関連の血小板減少、神経障害などに対する免疫抑制療法を継続している場合。
- 妊娠管理：過去一年以内に妊娠中の血栓症の予防や妊娠合併症の予防目的に抗血小板療法や抗凝固療法を行っている場合。
- 中等度の臓器障害：APSによる永続的な重要臓器障害(脳梗塞、心筋梗塞、肺梗塞、腎障害、視力低下や視野異常など)がありADLの低下がある場合。

5度：劇症型APS、新規ないし再燃した治療を要する抗リン脂質抗体関連疾患、治療中の妊娠合併症、高度の臓器障害やADLの低下がある）

- 劇症型APS：過去一年以内に発症し、集学的治療を必要とする場合
- 抗リン脂質抗体関連疾患：診断が確定されたAPSに加えて、過去一年以内に抗リン脂質抗体関連の血小板減少、神経障害などに対する免疫抑制療法を開始した場合あるいは再燃により治療を強化した場合
- 妊娠合併症：過去一年以内に妊娠高血圧症候群などの妊娠合併症に対して治療を必要とした場合。
- 重度の臓器障害：APSによる永続的な重要臓器障害(脳梗塞、心筋梗塞、肺梗塞、腎障害、視力低下や視野異常など)により介助が必要となるなど著しいADLの低下がある場合。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

49　全身性エリテマトーデス

○　概要

1．概要

全身性エリテマトーデスはDNA－抗DNA抗体などの免疫複合体の組織沈着により起こる全身性炎症性病変を特徴とする自己免疫疾患である。症状は治療により軽快するものの、寛解と増悪を繰り返して慢性の経過を取ることが多い。

2．原因

一卵性双生児での全身性エリテマトーデスの一致率は 25%程度であることから、何らかの遺伝的素因を背景として、感染、性ホルモン、紫外線、薬物などの環境因子が加わって発症するものと推測されている。その結果、自己抗体、特に抗DNA抗体が過剰に産生され、抗原であるDNAと結合して免疫複合体を形成される結果、組織に沈着して補体系の活性化などを介して炎症が惹起されると考えられる。

3．　症状

(1)全身症状：全身倦怠感、易疲労感、発熱などが先行することが多い。

(2)皮膚・粘膜症状

蝶形紅斑とディスコイド疹が特徴的である。日光暴露で憎悪する。ディスコイド疹は顔面、耳介、頭部、関節背面などによくみられ、当初は紅斑であるが、やがて硬結、角化、瘢痕、萎縮をきたす。このほか凍瘡様皮疹、頭髪の脱毛、日光過敏も本症に特徴的である。

(3)筋・関節症状

筋肉痛、関節痛は急性期によくみられる。関節炎もみられるが、骨破壊を伴うことはないのが特徴。

(4)腎症状：糸球体腎炎（ループス腎炎）は約半数の症例で出現し、放置すると重篤となる。

(5)神経症状

中枢神経症状を呈する場合は重症である（CNSループス）。うつ状態、失見当識、妄想などの精神症状と痙攣、脳血管障害がよくみられる。

(6)心血管症状

心外膜炎はよくみられ、タンポナーデとなることもある。心筋炎を起こすと、頻脈、不整脈が出現する。

(7)肺症状

胸膜炎は急性期によくみられる。このほか、間質性肺炎、細胞出血、肺高血圧症は予後不良の病態として注意が必要である。

(8)消化器症状：腹痛がみられる場合には、腸間膜血管炎やループス腹膜炎に注意する。

(9)血液症状：溶血性貧血、白血球減少や血小板減少も認められ、末梢での破壊によると考えられている。

(10)その他：リンパ節腫脹は急性期によくみられる。

4．治療法

(1)非ステロイド系消炎鎮痛剤（NSAIDs）

発熱、関節炎などの軽減に用いられる。

(2)ステロイド剤

全身性エリテマトーデスの免疫異常を是正するためには副腎皮質ステロイド剤の投与が必要不可欠である。一般には経口投与を行ない、疾患の重症度により初回量を決定する。ステロイド抵抗性の症例では、ステロイド・パルス療法が用いられる。

ステロイド抵抗性の症例やステロイド剤に対する重篤副作用が出現する症例においては免疫抑制剤の投与が考慮される。

(3)その他

高血圧を伴う場合には、腎機能障害の進行を防ぐためにも積極的な降圧療法が必要となる。腎機能が急速に悪化する場合には、早期より血液透析への導入を考慮する。

5. 予後

本症は寛解と増悪を繰り返し、慢性の経過を取ることが多い。本症の早期診断、早期治療が可能となった現在、本症の予後は著しく改善し、5年生存率は 95%以上となった。

予後を左右する病態としては、ループス腎炎、中枢神経ループス、抗リン脂質抗体症候群、間質性肺炎、肺胞出血、肺高血圧症などが挙げられる。死因としては、従来は腎不全であったが、近年では日和見感染症による感染死が死因の第一位を占めている。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成 24 年度医療受給者証保持者数)

60,122 人

2. 発病の機構

不明

3. 効果的な治療方法

未確立(根治療法なし)

4. 長期の療養

必要(再燃と寛解を繰り返し、慢性の経過となる。)

5. 診断基準

あり

6. 重症度分類

国際基準を基盤とし、SLEDAI スコア 4 点以上を医療費助成の対象とする。

○ 情報提供元

「自己免疫疾患に関する調査研究班」

研究代表者 筑波大学医学医療系内科(膠原病・リウマチ・アレルギー) 教授 住田孝之

＜診断基準＞

① 顔面紅斑
② 円板状皮疹
③ 光線過敏症
④ 口腔内潰瘍（無痛性で口腔あるいは鼻咽腔に出現）
⑤ 関節炎（2関節以上で非破壊性）
⑥ 漿膜炎（胸膜炎あるいは心膜炎）
⑦ 腎病変（0.5g／日以上の持続的蛋白尿か細胞性円柱の出現）
⑧ 神経学的病変（痙攣発作あるいは精神障害）
⑨ 血液学的異常（溶血性貧血又は4,000／mm^3以下の白血球減少又は1,500／mm^3以下のリンパ球減少又は10万／mm^3以下の血小板減少）
⑩ 免疫学的異常（抗2本鎖 DNA 抗体陽性、抗 Sm 抗体陽性又は抗リン脂質抗体陽性（抗カルジオリピン抗体、ループスアンチコアグラント、梅毒反応偽陽性）
⑪ 抗核抗体陽性

［診断の決定］

上記項目のうち4項目以上を満たす場合、 全身性エリテマトーデスと診断する。

＜重症度分類＞

SLEDAIスコア： 4点以上を対象とする。

下記の点数の合計を計算する。

重みづけ	項目	定義
8	痙攣	最近発症。代謝性、感染性、薬剤性は除外。
8	精神症状	現実認識の重度の障害による正常な機能の変化。幻覚、思考散乱、連合弛緩、貧困な思想内容、著明な非論理的思考、奇異な、混乱した、緊張病性の行動を含む。尿毒症、薬剤性は除外。
8	器質的脳障害	見当識、記憶、その他の知能機能障害による認知機能の変化、変動する急性発症の臨床所見を伴う。注意力の低下を伴う意識混濁、周囲の環境に対する継続した注意の欠如を含み、かつ以下のうち少なくとも 2 つを認める：知覚障害、支離滅裂な発言、不眠症あるいは日中の眠気、精神運動興奮。代謝性、感染性、薬剤性は除外。
8	視力障害	SLE による網膜の変化。細胞様小体、網膜出血、脈絡膜における漿液性の浸出あるいは出血、視神経炎を含む。高血圧性、感染性、薬剤性は除外。
8	脳神経障害	脳神経領域における感覚あるいは運動神経障害の新出。
8	ループス頭痛	高度の持続性頭痛：片頭痛様だが、麻薬性鎮痛薬に反応しない。
8	脳血管障害	脳血管障害の新出。動脈硬化性は除外。
8	血管炎	潰瘍、壊疽、手指の圧痛を伴う結節、爪周囲の梗塞、線状出血、生検もしくは血管造影による血管炎の証明。
4	関節炎	2 関節以上の関節痛あるいは炎症所見（例：圧痛、腫脹、関節液貯留）。
4	筋炎	CK・アルドラーゼの上昇を伴う近位筋の疼痛/筋力低下、あるいは筋電図変化、筋生検における筋炎所見。
4	尿円柱	顆粒円柱あるいは赤血球円柱。
4	血尿	＞5 赤血球/HPF。結石、感染性、その他の原因は除外。
4	蛋白尿	＞0.5g/24 時間。新規発症あるいは最近の 0.5g/24 時間以上の増加。
4	膿尿	＞5 白血球/HPF。感染性は除外。
2	新たな皮疹	炎症性皮疹の新規発症あるいは再発。
2	脱毛	限局性あるいはびまん性の異常な脱毛の新規発症あるいは再発。
2	粘膜潰瘍	口腔あるいは鼻腔潰瘍の新規発症あるいは再発。
2	胸膜炎	胸膜摩擦あるいは胸水、胸膜肥厚による胸部痛。
2	心膜炎	少なくとも以下の 1 つ以上を伴う心膜の疼痛：心膜摩擦、心嚢水、あるいは心電図・心エコーでの証明。
2	低補体血症	CH50、C3、C4 の正常下限以下の低下。
2	抗 DNA 抗体上昇	Farr assay で＞25%の結合、あるいは正常上限以上。
1	発熱	＞38℃、感染性は除外。
1	血小板減少	＜100,000 血小板/mm^3。
1	白血球減少	<3,000 白血球/mm^3、薬剤性は除外。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

50 皮膚筋炎／多発性筋炎

○ 概要

1． 概要

自己免疫性の炎症性筋疾患で、主に体幹や四肢近位筋、頸筋、咽頭筋などの筋力低下をきたす。典型的な皮疹を伴うものは皮膚筋炎と呼ぶ。疾患の本態は筋組織や皮膚組織に対する自己免疫であるが、全ての筋･皮膚組織が冒されるわけではなく、特に皮膚症状では、特徴的部位に皮疹が出やすい。検査所見上、筋組織崩壊を反映して、筋原性酵素高値を認める他、他の膠原病と同様に高γグロブリン血症や自己抗体を認める。2009 年の臨床調査個人票の解析結果によれば、多発性筋炎（PM：polymyositis）・皮膚筋炎（DM：dermatomyositis）の推定患者数はほぼ同数で、男女比は1：3で、発症ピークは5～9歳と 50 歳代にあった。

2．原因

本疾患の骨格筋には、単核球の未壊死筋線維周囲への浸潤と、筋線維の変性、壊死、再生が認められる。浸潤細胞は、T、B リンパ球、マクロファージなどである。かつて、多発性筋炎では浸潤細胞に CD8 陽性 T リンパ球が多く、皮膚筋炎では CD4 陽性 T リンパ球が多い上、筋血管内皮細胞に補体沈着が認められたことから、前者はキラーCD8 陽性 T リンパ球による筋組織傷害、後者は抗体による筋血管障害が原因であるとの説が唱えられた。しかし、その後の研究成果や両疾患の治療反応類似性、皮膚炎だけの無筋炎型皮膚筋炎の存在から、症例それぞれの程度で筋炎と皮膚炎を発症する炎症性筋疾患という一つのスペクトラムであるとも考えられる。

3．症状

①全身症状として、発熱、全身倦怠感、易疲労感、食欲不振、体重減少など、②筋症状として、緩徐に発症して進行する体幹、四肢近位筋群、頸筋、咽頭筋の筋力低下が多く、嚥下にかかわる筋力の低下は、誤嚥や窒息死の原因となる。進行例では筋萎縮を伴う。③DM に特徴的な顔面皮膚症状は、ヘリオトロープ疹と呼ばれる上眼瞼の浮腫性かつ紫紅色の紅斑である。手指の指節間関節や中手指節関節の背側には、ゴットロン丘疹と呼ばれる紫色の丘疹ないし紅斑を生じる。

これらの三大徴候の他に、V 徴候やショール徴候と呼ばれる紫紅色斑や、手指皮膚の角化、一カ所の皮膚病変に、多彩な皮膚病変が混在するものを多形皮膚と呼ぶ。レイノー症状も約 30%の症例に見られるが、強皮症のように皮膚潰瘍や手指壊疽に進行することは少ない。

間質性肺炎を伴うことがあり、生命予後を左右する。特に急速進行例には、そのまま進行して呼吸不全となって死に至る病型がある。また、進行例では、不整脈、心不全などがみられることがある。一般人口と比して DM では約3倍前後、PM では2倍弱悪性腫瘍を伴いやすい。

4．治療法

筋組織にリンパ球やマクロファージ浸潤を伴う自己免疫性組織障害が病態の基本であり、副腎皮質ステロイド薬投与が第一選択となる。嚥下障害、急速進行性間質性肺炎のある症例では、救命のため、強力か

つ速やかに治療を開始する必要がある。

皮膚炎主体の症例では遮光の推奨と局所ステロイド薬治療が優先される。副腎皮質ステロイド薬が、効果不十分、精神症状などの副作用により使えない、減量により再燃するなどの症例では、免疫抑制薬を併用する。即効性のある治療法として、免疫グロブリン大量静注療法があるが持続性に乏しく、寛解導入には他剤で免疫抑制を行う必要がある。

急速進行性の間質性肺炎を合併する症例では、当初から高用量副腎皮質ステロイド薬と免疫抑制薬を併用する。また悪性腫瘍検索を十分に行い、治療することが大切である。

5. 予後

急速進行性間質性肺炎や悪性腫瘍を合併する症例は予後が悪く、多発性筋炎・皮膚筋炎の初発患者のうち約 10%は死の転機を迎える。全症例の5年生存率は、約 80%前後とされるが、治療法は進歩しており、さらに改善していると思われる。しかし、筋炎はステロイド減量で再燃しやすく、また、筋力回復には長期必要する場合も多く、治療後も過半数の症例に筋力低下が残るという。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数（平成 24 年度医療受給者証保持者数から推計）

約 19,500 人

2. 発病の機構

不明

3. 効果的な治療方法

未確立（根治的療法なし）

4. 長期の療養

必要（内臓病変を合併、再燃しやすい。）

5. 診断基準

あり（現行の特定疾患治療研究事業の診断基準から改定）

6. 重症度分類

研究班による分類基準を用い、1)～4)のいずれかに該当するものを医療費助成の対象とする。

○ 情報提供元

「自己免疫疾患に関する調査研究班」

研究代表者　筑波大学医学医療系内科（膠原病・リウマチ・アレルギー）　教授　住田孝之

＜診断基準＞

1 診断基準項目

（1） 皮膚症状

(a) ヘリオトロープ疹：両側又は片側の眼瞼部の紫紅色浮腫性紅斑

(b) ゴットロン丘疹：手指関節背面の丘疹

(c) ゴットロン徴候：手指関節背面および四肢関節背面の紅斑

（2） 上肢又は下肢の近位筋の筋力低下

（3） 筋肉の自発痛又は把握痛

（4） 血清中筋原性酵素（クレアチンキナーゼ又はアルドラーゼ）の上昇

（5） 筋炎を示す筋電図変化

（6） 骨破壊を伴わない関節炎又は関節痛

（7） 全身性炎症所見（発熱、CRP 上昇、又は赤沈亢進）

（8） 抗アミノアシル tRNA 合成酵素抗体（抗 Jo-1 抗体を含む）陽性

（9） 筋生検で筋炎の病理所見：筋線維の変性及び細胞浸潤

2 診断基準

皮膚筋炎 ： (1)の皮膚症状の(a)～(c)の１項目以上を満たし、かつ経過中に(2)～(9)の項目中４項目以上を満たすもの

なお、皮膚症状のみで皮膚病理学的所見が皮膚筋炎に合致するものは無筋症性皮膚筋炎として皮膚筋炎に含む。

多発性筋炎 ： (2)～(9)の項目中４項目以上を満たすもの

3 鑑別診断を要する疾患

感染による筋炎、薬剤誘発性ミオパチー、内分泌異常に基づくミオパチー、筋ジストロフィーその他の先天性筋疾患、湿疹・皮膚炎群を含むその他の皮膚疾患

＜重症度分類＞

以下のいずれかに該当する症例を重症とし、医療費助成の対象とする。

1）原疾患に由来する筋力低下がある

体幹・四肢近位筋群（頸部屈筋、三角筋、上腕二頭筋、上腕三頭筋、腸腰筋、大腿四頭筋、大腿屈筋群）の徒手筋力テスト平均が5段階評価で 4+（10 段階評価で9）以下

もしくは、同筋群のいずれか一つの MMT が4（10 段階評価で8）以下

2）原疾患に由来する CK 値もしくはアルドラーゼ値上昇がある

3）活動性の皮疹（皮膚筋炎に特徴的な丘疹、浮腫性あるは角化性の紅斑、脂肪織炎*が複数部位に認められるもの）がある *新生または増大する石灰沈着を含む

4）活動性の間質性肺炎を合併している（その治療中を含む）

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

2．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

3．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

51　全身性強皮症

○　概要

1.　概要

全身性強皮症は皮膚や内臓が硬くなる変化（硬化という）を特徴とし、慢性に経過する疾患である。しかし、硬化の程度、進行などについては患者によって様々である点に注意が必要である。この観点から、全身性強皮症を大きく2つに分ける分類が国際的に広く用いられている。つまり、典型的な症状を示す「びまん皮膚硬化型全身性強皮症」と、比較的軽症型の「限局皮膚硬化型全身性強皮症」に分けられている。前者は発症より5～6年以内は進行することが多いが、後者の軽症型では進行はほとんどないか、あるいは緩徐である。なお、「限局性強皮症」は皮膚のみに硬化が起こる全く別の病気であり、前述の「限局皮膚硬化型全身性強皮症」とは全く異なるものである。

2. 原因

全身性強皮症では3つの異常が病因と深く関連していると考えられているが、その病態は十分には解明されていない。(1)線維芽細胞の活性化（その結果、膠原線維が多量に産生され、皮膚や内臓の硬化が生じる）、(2)血管障害（その結果、レイノー症状や指尖部の潰瘍などが生じる）、(3)免疫異常（その結果、自己抗体が産生される）。

3. 症状

レイノー症状、皮膚硬化、その他の皮膚症状、肺線維症、強皮症腎クリーゼ、逆流性食道炎などが認められ、手指の屈曲拘縮、肺高血圧症、心外膜炎、不整脈、関節痛、筋炎、偽性イレウス、吸収不良、便秘、下痢、右心不全などが起こることがある。全身性強皮症では抗セントロメア抗体、抗トポイソメラーゼI（Scl-70）抗体、抗 U1RNP 抗体、抗 RNA ポリメラーゼ抗体などが検出される。前述した「びまん型全身性強皮症」では抗トポイソメラーゼI（Scl-70）抗体や抗 RNA ポリメラーゼ抗体が検出され、一方「限局型全身性強皮症」では抗セントロメア抗体が陽性となる。

4. 治療法

現在のところ、全身性強皮症を完治させる薬剤はないが、ある程度の効果を期待できる治療法は開発されつつある。代表例として、(1)ステロイド少量内服（皮膚硬化に対して）、(2)シクロホスファミド（肺線維症に対して）、(3)プロトンポンプ阻害剤（逆流性食道炎に対して）、(4)プロスタサイクリン（血管病変に対して）、(5)ACE 阻害剤（強皮症腎クリーゼに対して）、(6)エンドセリン受容体拮抗剤（肺高血圧症に対して）などが挙げられる。

5. 予後

全身性強皮症の経過を予測するとき、典型的な症状を示す「びまん型全身性強皮症」と比較的軽症型の「限局型全身性強皮症」の区別が役に立つ。「びまん型全身性強皮症」では発症5～6年以内に皮膚硬化の進行および内臓病変が出現するため、できるだけ早期に治療を開始し、内臓病変の合併や進行をできる

だけ抑えることが極めて重要である。一方、「限局皮膚硬化型全身性強皮症」では、その皮膚硬化の進行はないか、あったとしても、ごくゆっくりである。また、例外を除いて重篤な内臓病変を合併することはない。

○　要件の判定に必要な事項

1. 患者数（平成 24 年度医療受給者証保持者数から推計）
   約 27,800 人
2. 発病の機構
   不明
3. 効果的な治療方法
   未確立（根治的療法なし）
4. 長期の療養
   必要（内臓病変を合併し、進行性である）
5. 診断基準
   あり（現行の特定疾患治療研究事業のものから診断基準 2010 年（新)に改訂）
6. 重症度分類
   強皮症の重症度分類を用いて、①皮膚、②肺、③心、④腎、⑤消化管のうち、最も重症度スコアの高いものがmoderate以上の患者を助成の対象とする。

○　情報提供元

「強皮症における病因解明と根治的治療法の開発班」
研究代表者　東京大学医学部附属病院皮膚科・皮膚光線レーザー科　教授　佐藤伸一

＜診断基準＞
全身性強皮症・診断基準 2010 年

大基準
手指あるいは足趾を越える皮膚硬化*

小基準
1）手指あるいは足趾に限局する皮膚硬化
2）手指尖端の陥凹性瘢痕、あるいは指腹の萎縮**
3）両側性肺基底部の線維症
4）抗トポイソメラーゼⅠ(Scl-70) 抗体または抗セントロメア抗体または抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体陽性

大基準、あるいは小基準1）かつ2）～4）の1項目以上を満たせば
全身性強皮症と診断

＊ 限局性強皮症（いわゆるモルフィア）を除外する
＊＊ 手指の循環障害によるもので、外傷などによるものを除く。

＜重症度分類＞
本重症度指針では、①皮膚、②肺、③心臓、④腎、⑤消化管のうち、最も重症度スコアの高いものがmoderate以上の患者を助成の対象とする。

2. 全身一般

Medsger の提唱した重症度指針においては、体重減少とヘマトクリット値が使用されているが、自験例においては、ヘマトクリット値が大きく低下した例はほとんど認められなかったため、本試案においては、体重減少のみを評価項目とし、ヘマトクリット値については、今後検討すべき項目の一つに留めたい。

0（normal）	：normal
1（mild）	：発症前に比較して 5%～10% 未満の体重減少
2（moderate）	：発症前に比較して 10%～20% 未満の体重減少
3（severe）	：発症前に比較して 20%～30% 未満の体重減少
4（very severe）	：発症前に比較して 30% 以上の体重減少

除外項目：患者自身の意図的なダイエットを除く
検討項目：①貧血（ヘマトクリット）
②血小板数 ③血沈
④ LDH ⑤ HAQ
⑥血清 IgG 値

3）皮膚病変に対する重症度分類

以上より、以下のような皮膚病変に対する重症度分類を提案する（endstage は very severe に置き換えた）。

	0（normal）	1（mild）	2（moderate）	3（severe）	4（very severe）
TSS*＝	0	1-9	10-19	20-29	30＋

*modified Rodnan total skin thickness score（TSS）

注：臨床的に浮腫（いわゆる指圧痕を残す浮腫を除く）と硬化を区別することは困難であるので、浮腫によると考えられる皮膚硬化も TSS にカウントする。この場合には「浮腫あり」と付記しておくと後で治療による反応性をみる際などの参考になる。

Modified Rodnan's total skin thickness score の計算方法

（右）					（左）				
手指	0	1	2	3	手指	0	1	2	3
手背	0	1	2	3	手背	0	1	2	3
前腕	0	1	2	3	前腕	0	1	2	3
上腕	0	1	2	3	上腕	0	1	2	3
顔	0	1	2	3					
前胸部	0	1	2	3					
腹部	0	1	2	3					
大腿	0	1	2	3	大腿	0	1	2	3
下腿	0	1	2	3	下腿	0	1	2	3
足背	0	1	2	3	足背	0	1	2	3

合計（m-Rodnan TSS）＿＿＿＿＿＿＿

4. 肺臓

SSc に伴う代表的な肺病変として間質性肺疾患（間質性肺炎、肺線維症とも呼ばれる）と肺高血圧症がある。両者は基本的に独立した病態だが、多くの患者で併存する。そのために重症度判定の際にそれら寄与度を分類し難い場合もある。その際には% VC/% DLco 比が参考となる。1.4 を越える場合は肺高血圧症優位を示唆する。

1）間質性肺疾患

0（normal）	画像上肺の間質性変化なし
1（mild）	画像上肺の間質性変化あり、かつ% VC ≧ 80%
2（moderate）	画像上肺の間質性変化あり、かつ% VC 65-79%
3（severe）	画像上肺の間質性変化あり、かつ% VC 50-64%
4（very severe）	画像上肺の間質性変化あり、かつ% VC ＜50%または酸素吸入療法

間質性変化の検出は胸部 X 線または CT によるが、胸部 X 線で有意な間質性変化を認めない場合でも CT での確認が推奨される。

5. 消化管

A. 上部消化管病変	
0.（normal）	正常
1.（mild）	食道下部蠕動低下（自覚症状なし）
2.（moderate）	胃食道逆流症（GERD）
3.（severe）	逆流性食道炎とそれに伴なう嚥下困難
4.（very severe）	食道狭窄による嚥下困難
B. 下部消化管病変	
0.（normal）	正常
1.（mild）	自覚症状を伴う腸管病変（抗菌薬服用を要しない）
2.（moderate）	抗菌薬の服用が腸内細菌過剰増殖のため必要
3.（severe）	吸収不良症候群を伴う偽性腸閉塞の既往
4.（very severe）	中心静脈栄養療法が必要

6. 腎臓

以下の SSc に合併した腎障害を治療法の違いに対応し分類する。

1）高血圧性腎障害

強皮症腎クリーゼ

2）正常血圧腎障害

抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連糸球体腎炎

溶血性尿毒素症症候群

上記の腎障害に共通した重症度分類

0（normal）	正常
1（mild）	血清クレアチニン　0.9～1.2 mg/dl　または　尿蛋白 1～2＋
2（moderate）	血清クレアチニン　1.3～2.9 mg/dl　または　尿蛋白 3～4＋
3（severe）	血清クレアチニン　3 mg/dl 以上
4（very severe）	血液透析が必要

7. 心臓

重症度	心電図	心超音波	自覚症状
0 (normal)	正常範囲	50＜EF	特になし
1 (mild)	薬物治療を要しない不整脈、伝動異常	45＜EF＜50	NYHA I 度
2 (moderate)	治療を要する不整脈、伝動異常	40＜EF＜45	NYHA II 度
3 (severe)	ペースメーカーの適応	EF＜40	NYHA III 度
4 (very severe)			NYHA IV 度

NYHA 分類：

I　安静時に症状無く、日常生活の制限もない。

II　安静時に症状無いが、易疲労感、動悸、呼吸苦、狭心痛、などのため日常生活に軽度の制限がある。

III　安静時に症状無いが、易疲労感、動悸、呼吸苦、狭心痛、などのため日常生活に高度の制限がある。

IV　苦痛無しにいかなる日常生活もできない。安静時に症状を有する場合もある。

8. 関節

1）左右の手首関節、肘関節、膝関節（合計 6 関節）の可動域を角度計により測定し、性状可動域の何％に当たるかを求めてポイントをつける。

各関節の正常可動域：手首関節　160°、肘関節　150°、膝関節　130°

ポイント	可動域（%）
0	95％以上
1	75％以上～95％未満
2	50％以上～75％未満
3	25％以上～50％未満
4	25％未満

2）次に各関節のポイントを合計して重症度を決定する。

重症度	合計ポイント
0 (normal)	0
1 (mild)	1～3
2 (moderate)	4～7
3 (severe)	8 以上

注意事項：可動域の制限は SSc による皮膚・関節軟部組織の硬化、あるいは骨の破壊・吸収に起因するものであること。

9. 血管

0 (normal)	normal
1 (mild)	Raynaud's phenomenon
2 (moderate)	digital pitting ulcers
3 (severe)	other skin ulcerations
4 (very severe)	digital gangrene

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

52 混合性結合組織病

○ 概要

1. 概要

混合性結合組織病(mixed connective tissue disease：MCTD)は膠原病重複症候群の中の一病型に分類され、以下の二つの特徴を持つ全身性疾患である。

第一は全身性エリテマトーデス（SLE）を思わせる臨床所見、全身性硬化症を思わせる臨床所見および多発性筋炎／皮膚筋炎を思わせる臨床所見が、同一患者に同時にあるいは経過とともに認められる。第二は血清中に抗U1-RNP(ribonucleoprotein)抗体が、高い抗体価で検出される。

2. 原因

明確な原因は特定されていない。MCTDは全身性自己免疫疾患の一つであり、免疫異常の原因の追求が病因解明への道と考えられている。疾患に特徴的な免疫異常は抗U1-RNP抗体であるが、同抗体産生は抗原刺激によることが明らかとされてきた。これより環境要因の関与が推測されている。

3. 症状

レイノー現象が必発である。MCTDではレイノー現象と「指または手背の腫脹」が、いつまでも永く持続することが特徴的である。このためこれらの症状は、MCTDに特徴的な共通症状として重視され、多くの例での初発症状となっている。

SLE、全身性強皮症および多発性筋炎／皮膚筋炎の3疾患にみられる臨床症状あるいは検査所見が混在して認められる。これらは一括して混合所見と呼ばれる。混合所見の中で頻度の高いものは、1）多発関節痛、2）白血球減少、3）手指に限局した皮膚硬化、4）筋力低下、5）筋電図における筋原性異常所見、6）肺機能障害、などである。

MCTDの臨床症状は、早くから3疾患の混合症状として捉えられてきた。しかし、疫学調査で症例の5％に肺高血圧症があり、10%にその疑いが持たれている事実が明らかとなっている。肺高血圧症は重篤な病態であり、早期に発見して適切な生活指導をすることが必要となる。研究班では非侵襲的な検査法を主とした「MCTD肺高血圧の診断の手引き」を設定して、早期診断につとめている。

その他の特徴的症状としては、顔面の三叉神経Ⅱ枝またはⅢ枝のしびれ感を主体とした症状で、MCTDの約 10%にみられる。また、NSAIDs 服用後に起きる無菌性髄膜炎も本症では約 10%にみられる。合併症としては、シェーグレン症候群 (25%)、慢性甲状腺炎 (10%)などである。

4. 治療法

本症は自己免疫疾患であり、抗炎症療法と免疫抑制療法が治療の中心となる。非ステロイド抗炎症薬（NSAIDs）もしばしば使用されるが、まれに無菌性髄膜炎が誘発される点に注意する。急性期には副腎皮質ステロイドが治療の中心となるが、いったん開始すると長期投与となるため、骨粗鬆症や糖尿病、感染症の誘発に注意する。中枢神経障害、急速に進行する肺症状・腎症状、血小板減少症をのぞいて大量ステロイドが必要になることは比較的少ない。

また、MCTD の生命予後を規定する肺動脈性肺高血圧症に対して、近年いくつかの薬剤が使用できるようになった。これらは肺血管拡張作用に加えて、肺動脈血管内皮細胞の増殖を抑制する作用を有する。しかし肺血管のリモデリングが進行した場合には、右心不全のコントロールがより大切になるため、循環器内科と共同して治療に当たる必要がある。労作時呼吸困難など症状が出現する前に診断・治療することが重要で、MCTD 患者では定期的な心臓超音波検査施行が推奨される。

5. 予後

発病からの5年生存率は 96.9%で、初診時からの5年生存率は 94.2%である。主死因は肺高血圧、呼吸不全、心不全、心肺系の死因が全体の 60%を占めている。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数（平成 24 年度医療受給者証保持者数）

10,146 人

2. 発病の機構

不明（自己免疫性と考えられている）

3. 効果的な治療方法

未確立（根治的治療なし）

4. 長期の療養

必要（ステロイド長期投与）

5. 診断基準

あり

6. 重症度分類

MCTD の障害臓器別の重症度分類を用いて中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「混合性結合組織病の病態解明、早期診断と治療法の確立に関する研究班」

研究代表者　藤田保健衛生大学医学部　リウマチ･感染症内科　教授　吉田俊治

＜診断基準＞

1 概念

全身性エリテマトーデス、強皮症、多発性筋炎などにみられる症状や所見が混在し、血清中に抗 U1RNP 抗体がみられる疾患である。

2 共通所見

① イノー現象 ②指ないし手背の腫脹

3 免疫学的所見

抗 U1RNP 抗体陽性

4 混合所見

(1) 全身性エリテマトーデス様所見

① 多発関節炎

② リンパ節腫脹

③ 顔面紅斑

④ 心膜炎又は胸膜炎

⑤ 白血球減少(4,000/μℓ以下)又は血小板減少(10 万/μℓ以下)

(2) 強皮症様所見

① 手指に限局した皮膚硬化

② 肺線維症、拘束性換気障害(%VC＝80%以下)又は肺拡散能低下(%DLco＝70%以下)

③ 食道蠕動低下又は拡張

(3) 多発性筋炎様所見

① 筋力低下

② 筋原性酵素(CK 等)上昇

② 筋電図における筋原性異常所見

5 診断

・ 2 の1所見以上が陽性

・ 3 の所見が陽性

・ 4 の(1)、(2)、(3)項のうち、2 項以上につき、それぞれ 1 所見以上が陽性

以上の3項目を満たす場合を混合性結合組織病と診断する。

付記

1 抗 U1RNP 抗体の検出は二重免疫拡散法あるいは酵素免疫測定法(ELISA)のいずれでもよい。ただし、二重免疫拡散法が陽性で ELISA の結果と一致しない場合には、二重免疫拡散法を優先する。

2　以下の疾患標識抗体が陽性の場合は混合性結合組織病の診断は慎重に行う。

①　抗 Sm 抗体

②　高力価の抗二本鎖 DNA 抗体

③　抗トポイソメラーゼⅠ抗体（抗 Scl-70 抗体）

④　抗 Jo-1抗体

3 肺高血圧症を伴う抗 U1RNP 抗体陽性例は、臨床所見が十分にそろわなくとも、混合性結合組織病に分類される可能性が高い。

＜重症度分類＞

MCTDの障害臓器別の重症度分類

中等症以上を対象とする。

重症度	障害臓器	臨床所見
重症:	中枢神経症状	痙攣、品質性機能障害、精神病、脳血管障害（頻度はまれ）
	無菌性髄膜炎	頭痛、嘔気、嘔吐（NSAID 誘発性に注意）
	肺高血圧症（最も重要な予後規定因子）	息切れ、動悸、胸骨後部痛
	急速進行性間質性肺炎	急速に進行する呼吸困難、咳嗽
	進行した肺線維症	動悸、息切れ、咳嗽
	重度の血小板減少	出血傾向、紫斑
	溶血性貧血	高度の貧血
	腸管機能不全	吸収不良症候群、偽性腸閉塞
中等症:	発熱	疾患活動性の高い時に見られる
	リンパ節腫脹	疾患活動性の高い時に見られる
	筋炎	筋力低下、筋痛、筋原性酵素上昇。時に重症例あり
	食道運動機能障害	逆流性食道炎、胸やけ、心袈部痛
	漿膜炎	胸水、心嚢液貯留
	腎障害	蛋白尿（ネフローゼ症候群、腎不全移行もまれではあるが見られる）
	皮膚血管炎	紫斑、爪床出血、皮膚梗塞
	皮膚潰瘍、手指末端部壊死	重度の末梢循環障害による
	肺線維症	進行は緩徐であるが、比較的早く進行する側もある
	末梢神経障害	三叉神経障害が多い
	骨破壊性関節炎	関節リウマチ株の関節破壊が時に見られる
軽症:	レイノー現象	寒冷刺激による血管攣縮により手指の色調変化。時に難治性
	指ないし手の腫脹	MCTD の診断上重要だが臨床的に問題となることはない
	紅斑	顔面、手掌などに多い
	手指に限局する皮膚硬化	軽度にとどまるが、手指の屈曲拘縮をきたしうる
	非破壊性関節炎	関節破壊は通常ないが時に見られる

※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ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

3．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

53 シェーグレン症候群

○ 概要

1. 概要

慢性唾液腺炎と乾燥性角結膜炎を主徴とし、多彩な自己抗体の出現や高ガンマグロブリン血症をきたす自己免疫疾患の一つである。乾燥症が主症状となるが、唾液腺、涙腺だけでなく、全身の外分泌腺が系統的に障害されるため、autoimmune exocrinopathy とも称される。

シェーグレン症候群は他の膠原病の合併がみられない一次性と関節リウマチや全身性エリテマトーデスなどの膠原病を合併する二次性とに大別される。さらに、一次性シェーグレン症候群は、病変が涙腺、唾液腺に限局する腺型と病変が全身諸臓器におよぶ腺外型とに分けられる。

様々な自己抗体の出現や臓器に浸潤した自己反応性リンパ球の存在により、自己免疫応答がその病因として考えられている。ポリクローナルな高ガンマグロブリン血症のほか、抗核抗体、リウマトイド因子、抗 SS-A 抗体、抗 SS-B 抗体などの自己抗体が出現する。

2. 原因

詳細は不明であるが、自己免疫疾患と考えられている。

3. 症状

（1）乾燥症状（眼、口腔、気道乾燥、皮膚乾燥、腟乾燥など）
（）唾液腺・涙腺腫脹
（3）関節症状（関節痛、関節炎）
（4）甲状腺（甲状腺腫、慢性甲状腺炎）
（5）呼吸器症状（間質性肺炎、慢性気管支炎、嗄声など）
（6）肝症状（原発性胆汁性肝硬変症、自己免疫性肝炎）
（7）消化管症状（胃炎）
（8）腎症状（遠位尿細管性アシドーシス、低カリウム血症による四肢麻痺、腎石灰化症）
（9）皮膚症状（環状紅斑、高ガンマグロブリン血症による、下肢の網状皮斑や紫斑）
(10)その他（レイノー現象、筋炎、末梢神経炎、血管炎、悪性リンパ腫など）

4. 治療法

乾燥症状に対しては、対症的に人工涙液の点眼や人工唾液の噴霧が行われる。また頻回のうがいはう歯の予防に有用である。室内の湿度を保つことも乾燥感の軽減に有効である。乾燥症状が強い場合には、塩酸ブロムヘキシン、アネトールトリチオン、麦門冬湯、塩酸セビメリンなどが用いられる。塩酸セビメリン（エポザック、サリグレン）は今までの薬剤に比べて有用性が高く、約 60%の患者で有効であるが、約 30%の患者で消化器症状や発汗などの副作用が出現する。塩酸ピロカルピン（サラジェン）も選択肢となる。最近、免疫抑制薬のミゾリビン（ブレディニン）の有効性が報告されている。これまでの対症療法と異なり、疾患の進行を遅らせる可能性もある。強度の眼乾燥症状に対しては、涙点プラグが有効である。関節痛や関

節炎には非ステロイド系消炎鎮痛剤が功を奏する。甲状腺機能低下の場合には甲状腺ホルモンの補充療法が行われる。尿細管性アシドーシスでは重曹の投与によるアシドーシスの是正とカリウムの補給が行われる。原発性胆汁性肝硬変症に対しては、ウルソデオキシコール酸の投与が第1選択である。悪性リンパ腫を合併した場合には速やかに化学療法の適応となる。他膠原病を合併した場合には、その治療を優先する。

5. 予後

一般に慢性の経過を取るが、予後は良好である。乾燥症のために患者の QOL は必ずしも良好とはいえなかったが、新薬（塩酸セビメリン、塩酸ピロカルピンなど）の登場で QOL が改善してきている。生命予後を左右するのは、活動性の高い腺外症状や合併した他の膠原病による。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 66,300 人（研究班による）

2. 発病の機構

不明（自己免疫性の機序が示唆される）

3. 効果的な治療方法

未確立（根治的治療なし）

4. 長期の療養

必要（一般に慢性の経過である）

5. 診断基準

あり（研究班の診断基準等あり）

6. 重症度分類

厚労省研究班において国際基準を基盤として作成。

重症（5点以上）を対象とする。

○ 情報提供元

「自己免疫疾患に関する調査研究班」

研究代表者　筑波大学医学医療系内科（膠原病・リウマチ・アレルギー）　教授　住田孝之

＜診断基準＞

シェーグレン症候群（SjS）改訂診断基準

（厚生労働省研究班、1999 年）

1．生検病理組織検査で次のいずれかの陽性所見を認めること

A）口唇腺組織でリンパ球浸潤が 1/4m ㎡当たり 1focus 以上

B）涙腺組織でリンパ球浸潤が 1/4m ㎡当たり 1focus 以上

2．口腔検査で次のいずれかの陽性所見を認めること

A）唾液腺造影で stage Ⅰ（直径 1mm 以下の小点状陰影）以上の異常所見

B）唾液分泌量低下（ガムテスト 10 分間で 10mL 以下，またはサクソンテスト 2 分間 2g 以下）があり、かつ唾液腺シンチグラフィーにて機能低下の所見

3．眼科検査で次のいずれかの陽性所見を認めること

A）Schirmer 試験で 5mm/5min 以下で、かつローズベンガルテスト（van Bijsterveld スコア）で陽性

B）Schirmer 試験で 5mm/5min 以下で、かつ蛍光色素（フルオレセイン）試験で陽性

4．血清検査で次のいずれかの陽性所見を認めること

A）抗 SS-A 抗体陽性

B）抗 SS-B 抗体陽性

診断

以上１、２、３、４のいずれか２項目が陽性であればシェーグレン症候群と診断する。

＜重症度分類＞

ESSDAI(EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index)による重症度分類

重症（5点以上）を対象とする。

領域	重み （係数）	活動性	点数 （係数×活動性）
健康状態	3	無 0□　低 1□　中 2□	
リンパ節腫脹	4	無 0□　低 1□　中 2□　高 3□	
腺症状	2	無 0□　低 1□　中 2□	
関節症状	2	無 0□　低 1□　中 2□　高 3□	
皮膚症状	3	無 0□　低 1□　中 2□　高 3□	
肺病変	5	無 0□　低 1□　中 2□　高 3□	
腎病変	5	無 0□　低 1□　中 2□　高 3□	
筋症状	6	無 0□　低 1□　中 2□　高 3□	
末梢神経障害	5	無 0□　低 1□　中 2□　高 3□	
中枢神経障害	5	無 0□　低 1□　　高 3□	
血液障害	2	無 0□　低 1□　中 2□　高 3□	
生物学的所見	1	無 0□　低 1□　中 2□	
ESSDAI （合計点数）		0 点～123 点 EULAR の疾患活動性基準 　中・高疾患活動性（5 点≦） 　低疾患活動性（＜5 点）	

一次性 SS、二次性 SS ともに ESSDAI により軽症、重症に分類する。

ESSDAI≧5 点→重症

ESSDAI＜5 点→軽症

付記

ESSDAI における各領域の評価基準

領域	評価基準
健康状態	0　以下の症状がない 1　微熱、間欠熱（37.5～38.5℃）、盗汗、あるいは 5～10%の体重減少 2　高熱（＞38.5℃）、盗汗、あるいは＞10%の体重減少 （感染症由来の発熱や自発的な減量を除く）
リンパ節腫脹	0　以下の症状がない 1　リンパ節腫脹：領域不問≧1cm または 鼡径≧2cm 2　リンパ節腫脹：領域不問≧2cm　または 鼡径≧3cm、あるいは脾腫（触診、画像のいずれか） 3　現在の悪性 B 細胞増殖性疾患
腺症状	0　腺腫脹なし 1　耳下腺腫脹（≦3cm）、あるいは限局した顎下腺または涙腺の腫脹 2　耳下腺腫脹（＞3cm）、あるいは目立った顎下腺または涙腺の腫脹 （結石、感染を除く）
関節症状	0　現在、活動性の関節症状なし 1　朝のこわばり（＞30 分）を伴う手指、手首、足首、足根、足趾の関節痛 2　28 関節のうち 1～5 個の関節滑膜炎 3　28 関節のうち 6 個以上の関節滑膜炎 （変形性関節症を除く）
皮膚症状	0　現在、活動性の皮膚症状なし 1　多型紅斑 2　蕁麻疹様血管炎、足首以遠の紫斑、あるいは SCLE を含む限局した皮膚血管炎 3　蕁麻疹様血管炎、広範囲の紫斑、あるいは血管炎関連潰瘍を含むびまん性皮膚血管炎 （不可逆的障害による安定した長期の症状は活動性なしとする）
肺病変	0　現在、活動性の肺病変なし 1　以下の 2 項目のいずれかを満たす 　持続する咳や気管支病変で、X 線で異常を認めない 　X 線あるいは HRCT で間質性肺病変を認め、息切れがなくて呼吸機能検査が正常 2　中等度の活動性肺病変で、HRCT で間質性肺病変があり、以下の 2 項目のいずれかを満たす 　労作時息切れあり（NYHA II） 　呼吸機能検査以上（70%＞DLCO≧40%、あるいは 80%＞FVC≧60%）

	3 高度の活動性肺病変で、HRCT で間質性肺病変があり、≧の 2 項目のいずれかを満たす 安静時息切れあり（NYHA III、 IV） 呼吸機能検査以上（DLCO＜40%、あるいは FVC＜60%） （不可逆的障害による安定した長期の症状や疾患に無関係の呼吸器障害（喫煙など）は活動性なしとする）
腎病変	0 現在、活動性腎病変なし（蛋白尿＜0.5g/dL、血尿なし、膿尿なし、かつアシドーシスなし）あるいは不可逆的な障害による安定した持続性蛋白尿 1 以下に示すような腎不全のない軽度の活動性腎病変（GFR≧60mL/分） 尿細管アシドーシス 糸球体病変で蛋白尿（0.5～1g/日）を伴い、かつ血尿がない 2 以下に示すような中等度活動性腎病変 腎不全（GFR＜60mL/分）を伴う尿細管性アシドーシス 糸球体病変で蛋白尿（1～1.5g/日）を伴い、かつ血尿や腎不全がない 組織学的に膜性腎症以外の糸球体腎炎、あるいは間質の目立ったリンパ球浸潤を認める 3 以下に示すような高活動性腎病変 糸球体病変で蛋白尿（＞1.5g/日）を伴う、あるいは血尿、あるいは腎不全を認める 組織学的に増殖性糸球体腎炎あるいは、クリオグロブリン関連腎病変を認める （不可逆的障害による安定した長期の症状または疾患に無関係の腎病変は活動性なしとする、腎生検が施行済みなら、組織学的所見を優先した活動性評価をすること）
筋症状	0 現在、活動性の筋症状なし 1 筋電図や筋生検で異常がある軽い筋炎で、以下の 2 項目の両方を満たす 脱力はない CK は基準値（N）の 2 倍以下（N＜CK≦2N） 2 筋電図や筋生検で異常がある中等度活動性筋炎で、以下の 2 項目をいずれかを満たす 脱力（MMT≧4） CK 上昇を伴う（2N＜CK≦4N） 3 筋電図や筋生検で異常を認める高度活動性筋炎で、以下の 2 項目のいずれかを満たす 脱力（MMT≦3） CK 上昇を伴う（CK＞4N） （ステロイドによる筋脱力を除く）
末梢神経障害	0 現在、活動性の末梢神経障害なし 1 以下に示すような軽度活動性末梢神経障害

	神経伝導速度検査（NCS）で証明された純粋感覚性軸索多発ニューロパチー、三叉神経痛 2 以下に示すような中等度活動性末梢神経障害 NCS で証明された運動障害を伴わない軸索性感覚運動ニューロパチー、 クリオグロブリン性血管炎を伴う純粋感覚ニューロパチー、 軽度か中等度の運動失調のみを伴う神経節炎、 軽度の機能障害（運動障害がないか軽度の運動失調がある）を伴った CIDP、 末梢神経由来の脳神経障害（三叉神経痛を除く） 3 以下に示すような高度活動性末梢神経障害 最大運動障害≦3/5 を伴う軸索性感覚運動ニューロパチー、 血管炎による末梢神経障害（多発単神経炎など）、神経節炎による重度の運動失調、 重度の機能障害（最大運動障害≦3/5、あるいは重度の運動失調）を伴った CIDP （不可逆的障害による安定した長期の症状または疾患に無関係の末梢神経障害は活動性なしとする）
中枢神経障害	0 現在、活動性の中枢神経障害なし 1 以下に示すような中等度の活動性中枢神経障害 中枢由来の脳神経障害、視神経炎、純粋感覚障害か知的障害の証明に限られた症状を伴う多発硬化症様症候群 3 以下に示すような高度活動性中枢神経障害 脳血管障害を伴う脳血管炎または一過性脳虚血発作、けいれん、横断性脊髄炎、 リンパ球性髄膜炎、運動障害を伴う多発性硬化症様症候群 （不可逆的障害による安定した長期の症状または疾患に無関係の中枢神経障害は活動性なしとする）
血液障害	0 自己免疫性血球減少なし 1 自己免疫性血球減少で以下の 3 項目のいずれかを満たす 好中球減少（1000＜好中球＜1500/mm3）を伴う 貧血（10＜Hb＜12g/dL）を伴う 血小板減少（10 万＜血小板＜15 万）を伴う あるいはリンパ球減少（500＜リンパ球＜1000/mm3）を認める 2 自己免疫性血球減少で以下の 3 項目のいずれかを満たす 好中球減少（500≦好中球≦1000/mm3）を伴う 貧血（8≦Hb≦10g/dL）を伴う 血小板減少（5 万≦血小板≦10 万）を伴う あるいはリンパ球減少（リンパ球≦500/mm3）を認める 3 自己免疫性血球減少で以下の 3 項目のいずれかを満たす 好中球減少（好中球＜500）を伴う 貧血（Hb＜8g/dL）を伴う

	血小板減少（血小板＜5 万）を伴う （貧血、好中球減少、血小板減少については自己免疫性血球減少のみ考慮すること、ビタミン欠乏、鉄欠乏、薬剤誘発性血球減少を除く）
生物学的所見	0　下記の生物学的所見なし 1　以下の 3 項目のいずれかを認める クローン成分 低補体（低 C4 または低 C3 または低い CH50） 高 γ グロブリン血症、高 IgG 血症（1600≦IgG≦2000mg/dl） 2　以下の 3 項目のいずれかを認める クリオグロブリンの存在 高 γ グロブリン血症、高 IgG 血症（IgG≧2000mg/dl） 最近出現した低 γ グロブリン血症、低 IgG 血症（IgG＜500mg/dL）

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

54 成人スチル病

○ 概要

1. 概要

若年性特発性関節炎(juvenile idiopathic arthritis)のうち全身型は、小児の熱性疾患として Still(1897)により記載されたスチル病と同じものである。スチル病には成人発症例もあることが、Bywaters(1971)の報告以来知られている。16 才以上を成人とするが、小児例と病像は同様、治療方針も同じである。小児発症で成人まで遷延した例と合わせて成人スチル病と呼ばれ、本邦集計で成人例の 88%が成人発症型であった。

成人例の発症年齢は、本邦集計で 20 才前後をピークに年令とともに集計数が減少し、6割は 16～35 才に分布し、女性が男性の2倍である。高年齢では女性に偏り、稀に 80 才代の発症例もある。

2. 原因

病因は未定であり、ウイルスを含む様々な病原体との関連を述べた症例報告が多数あるが、有力候補はない。特定の HLA アレルとの相関も報告はあるが、確定的なものがない。自己抗体は検出されないが、ステロイド治療が著効する炎症性疾患であり、自己炎症性疾患の病像と共通点が多い。血清中にインターフェロンγ、インターロイキン6(IL-6)、IL-1β、IL-18、腫瘍壊死因子(TNFα)。血清IL-18が著増し、血清フェリチン上昇と相関する。マクロファージ活性化に起因すると考えられている。

3. 症状

成人発症スチル病で関節炎は診断条件ではないが、一過性のものを含めれば集計率は 100%である。ふつう破壊性でないが、スワンネックを含む変形もみられ、一部の症例には関節リウマチと類似した骨びらんもみられる。

高い弛張熱、ないし間欠熱が必発であり、悪寒を伴うこともある。初期あるいは再燃しつつある時期には、回帰的発熱(平熱の日を含む)もみられる。サーモンピンク疹といわれる皮疹の“出没”が、スチル病の有力な証拠となる。膨疹または隆起のない径数 mm の桃色の皮疹である。掻痒は一般にない。発熱時に出現し、解熱時に消退する傾向があるが、無熱時にもみられる。熱性病態に伴う皮疹をスチル病のものとみなすには、“出没”に注目する。また、咽頭痛、リンパ節腫大がみられる。肝脾腫は高頻度にみられるが、遷延したウイルス感染症、悪性リンパ腫にもみられる非特異的な所見である。初発時、再燃時ともに血球貪食症候群またはマクロファージ活性化症候群がみられる。

その他の臨床像としては、 間質性肺炎、胸膜炎、心外膜炎が欧米症例で高頻度にみられ、本邦でも稀でない。稀に腎障害、肉芽腫性肝炎、急性肝不全、心内膜炎、麻痺性イレウス、末梢神経障害、顔面神経麻痺、頭蓋内圧亢進、無菌性髄膜炎がある。

検査所見としては、白血球の著明な上昇は特徴的である。CRP 上昇、肝機能異常および LDH 上昇、血清フェリチン上昇、血小板数の異常または播種性血管内凝固症候群(DIC)などもみられる。

4. 治療法

一般にステロイド治療に反応する良性疾患である。NSAIDs のみで寛解する例は少なく、ステロイド薬の中

等量から大量（プレドニゾロン相当　1mg/kg/日、分割内服）が用いられるが、必要用量と期間は、症例ごとに異なるので一律のプロトコールは存在しない。初期量で熱性病態および炎症反応（CRP）が消失することを目安に、減量を始め、維持量で管理する。

トシリズマブ（抗 IL-6受容体モノクローナル抗体）が小児スチル病の標準治療薬となり、成人例に使用した文献報告もみられる。

5. 予後

良性疾患であるが、マクロファージ活性化症候群、DIC、前述の稀な合併症を生じたときは、重症化することがある。いずれも活動期にみられる。ときに、炎症が持続してアミロイドーシスを生じる例、関節炎遷延例がある。

○　要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 4,800 人（研究班による）

2. 発病の機構

不明（病因は未定であり、有力候補はない）

3. 効果的な治療方法

未確立（根治療法なし）

4. 長期の療養

必要（合併症により重症化、炎症が持続する例がある）

5. 診断基準

あり（学会関与の診断基準等あり）

6. 重症度分類

研究班において作成されたものを用い、中等症以上を対象とする。

○　情報提供元

「自己免疫疾患に関する調査研究班」

研究代表者　筑波大学医学医療系内科（膠原病・リウマチ・アレルギー）　教授　住田孝之

＜診断基準＞

Yamaguchi らの分類基準（1992 年）
大項目
1）39℃以上の発熱が 1 週間以上続く
2）関節症状が 2 週間以上続く
3）定型的な皮膚発疹
4）80％以上の好中球増加を伴う白血球増多（10000/mm3 以上）
小項目
1）咽頭痛
2）リンパ節腫脹あるいは脾腫
3）肝機能障害
4）リウマトイド因子陰性および抗核抗体陰性
除外項目
1）感染症（特に敗血症、伝染性単核球症）
2）悪性腫瘍（特に悪性リンパ腫）
3）膠原病（特に結節性多発動脈炎、悪性関節リウマチ）

大項目中2項目以上に該当し、かつ、小項目の各項目を含めて5項目以上に該当する場合に成人スチル病と診断する。

ただし、大項目、小項目に該当する事項であっても除外項目に該当する場合は除外する。

＜重症度分類＞

中等症以上を対象とする。

成人スチル病重症度スコア		
漿膜炎	無 0 □	有 1 □
DIC	無 0 □	有 2 □
血球貪食症候群	無 0 □	有 2 □
好中球比率増加（85%以上）	無 0 □	有 1 □
フェリチン高値（3,000 ng/ml 以上）	無 0 □	有 1 □
著明なリンパ節腫脹	無 0 □	有 1 □
ステロイド治療抵抗性 （プレドニゾロン換算で 0.4mg/kg 以上で治療抵抗性の場合）	無 0 □	有 1 □
スコア合計点	0～9 点 成人スチル病重症度基準 重症： 3 点以上 中等症：2 点以上 軽症： 1 点以下	

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

2．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

3．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

55 再発性多発軟骨炎

○ 概要

1. 総論

再発性多発軟骨炎 relapsing polychondritis (RP)は、全身の軟骨組織特異的に慢性かつ再発性の炎症を来たす疾患である。

2. 原因

再発性多発軟骨炎は、原因不明で稀な難治性疾患で、その希少性ゆえに本邦における疫学情報や病態に関する研究は不十分である。

3. 症状

初発時および全経過で認める症状ともに、耳介軟骨炎が最多であり（全経過にて 78%）、次いで、気道軟骨（同 50%）、鼻軟骨（39%）、関節軟骨（39%）等の炎症が主体である。炎症の遷延化は軟骨の消失を招くため、高度の気道病変では呼吸不全を来たす。眼症状を約半数に認め、強膜炎、上強膜炎、結膜炎、ブドウ膜炎が中心であるが、まれに視神経炎を伴い重症化する。頻度は低いものの（10%以下）弁軟骨炎による心弁膜症も集中治療を要することがある。さらには、末梢および中枢神経症状を 10%程度に観察する。心臓血管病変、中枢神経病変の合併例での予後は依然として不良である。

4. 合併症

重篤なものとして、腎障害（6%）および再生不良性貧血（2%）がある。

5. 治療法

副腎皮質ステロイドや免疫抑制薬にて臨床経過は大きく改善したが、現在でも1割程度の死亡例が存在し、その約半数は呼吸器関連の原因による。

高度の気道病変は副腎皮質ステロイド単独では抑えられていない。呼吸器障害合併症例では早期より免疫抑制薬の使用を推奨する。

気管・気管支軟化症が進行した場合は、気道内留置ステントの適応となる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 500 人（研究班による）

2. 発病の機構

不明

3. 効果的な治療方法

未確立（根治療法はない）

4. 長期の療養

必要（慢性かつ再発性である）

5. 診断基準

あり（研究班による診断基準）

6. 重症度分類

研究班による重症度分類を用いて、中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「再発性多発軟骨炎の診断と治療体系の確立班」

研究代表者　聖マリアンナ医科大学医学部免疫学・病害動物学　教授　鈴木登

＜診断基準＞

1、診断基準項目

- 両側性の耳介軟骨炎
- 非びらん性、血清陰性、炎症性多発性関節炎
- 鼻軟骨炎
- 眼の炎症： 結膜炎、角膜炎、強膜炎、上強膜炎、ぶどう膜炎
- 気道軟骨炎： 喉頭あるいは気管・気管支の軟骨炎
- 蝸牛あるいは前庭機能障害： 神経性難聴、耳鳴、めまい

2、診断基準

1） 上記の 3 つ以上が陽性

2） 上記の 1 つ以上が陽性で、確定的な組織所見が得られる

3） 上記が解剖学的に離れた2カ所以上で陽性で、ステロイド／ダプソン治療に反応

参考：

RPの診断に特異的な検査は、現時点では存在しない。診断は、臨床所見、補助的な血液検査、画像所見、および軟骨病変の生検の総合的は判断によってなされる（診断基準参照）。病変部の生検 によって特異的な所見が得られるかは、生検のタイミングなどに依存する。

血清学的な診断マーカーが存在しない現状においては、生検（耳、鼻、気道など）による病理学的診断は、臨床的に診断が明らかであっても基本的には必要である。

＜重症度分類＞

中等症以上を対象とする

●RP 重症度分類

全身症状

2 点　発熱(38 度以上)

リウマチ様症状

1 点　関節炎

活動性の軟骨炎

4 点　胸骨柄、胸鎖、肋軟骨炎

9 点　耳介軟骨炎(片側または両側)

9 点　鼻軟骨炎

眼症状

9 点　上強膜炎、強膜炎、ぶどう膜炎

11 点　角膜潰瘍

14 点　網膜血管炎

生化学

3 点　CRP(2.0mg/dl 以上)

内耳機能障害

8 点　感音難聴

12 点　前庭機能障害

皮膚・腎症状

3 点　紫斑

6 点　血尿、蛋白尿

17 点　腎不全

以上のスコアで採点

軽症	1～8
中等症	9～13
重症	14～

スコアにかかわらず、再発性多発軟骨炎に起因する以下の症状が存在する場合はすべて重症として対応

心血管症状（心膜炎、心筋炎、弁膜症および血管炎を含む何らかの血管障害）

神経症状（末梢神経障害、中枢神経症状）

呼吸器症状（呼吸不全の有無は問わない）

（注）

中等症以上は間接的にでも専門医の管理が望ましい

重症の未受診者は直ちに専門医受診を要する

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

56　ベーチェット病

○　概要

１．概要

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

２．原因

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

３．　症状

(1)主症状

ア　口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍

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

イ　皮膚症状

下腿に好発する結節性紅斑、皮下の血栓性静脈炎、顔面、頚部、背部などにみられる毛嚢炎様皮疹又は痤瘡様皮疹など。

ウ　眼症状

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

エ　外陰部潰瘍

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

(2)副症状

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

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

４．治療法

(1)生活指導

齲歯予防などの口腔内ケア。疲労、ストレスの回避。

(2)薬物治療

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

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

5. 予後

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

○ 要件の判定に必要な事項

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

○ 情報提供元

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

＜診断基準＞
厚生労働省ベーチェット病診断基準 （2010年小改訂）
完全型、不全型及び特殊病変を対象とする。

---

1. 主要項目
(1) 主症状
① 口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍
② 皮膚症状
(a) 結節性紅斑様皮疹
(b) 皮下の血栓性静脈炎

(c) 毛嚢炎様皮疹、痤瘡様皮疹
参考所見：皮膚の被刺激性亢進

③眼症状
(a) 虹彩毛様体炎
(b) 網膜ぶどう膜炎（網脈絡膜炎）
(c) 以下の所見があれば(a)(b) に準じる
(a)(b) を経過したと思われる虹彩後癒着、 水晶体上色素沈着、 網脈絡膜萎縮、視神経萎縮、併発白内障、続発緑内障、眼球癆

④外陰部潰瘍

(2) 副症状
① 変形や硬直を伴わない関節炎
② 副睾丸炎
③ 回盲部潰瘍で代表される消化器病変
④ 血管病変
⑤ 中等度以上の中枢神経病変

(3) 病型診断の基準
① 完全型:経過中に（1）主症状のうち4項目が出現したもの
② 不全型:
(a) 経過中に（1）主症状のうち3項目、あるいは（1）主症状のうち２項目と（2）副症状のうち２項目が出現したもの
(b) 経過中に定型的眼症状とその他の（1）主症状のうち１項目、あるいは（2）副症状のうち２項目が出現したもの
③ 疑い:主症状の一部が出現するが、 不全型の条件を満たさないもの、及び定型的な副症状が反復あるいは増悪するもの
④ 特殊型：完全型又は不全型の基準を満たし、下のいずれかの病変を伴う場合を特殊型と定義し、以下のように分類する。
(a) 腸管（型）ベーチェット病―内視鏡で病変（部位を含む）を確認する。
(b) 血管（型）ベーチェット病―動脈瘤、動脈閉塞、深部静脈血栓症、肺塞栓のいずれかを確認する。
(c) 神経（型）ベーチェット病―髄膜炎、脳幹脳炎など急激な炎症性病態を呈する急性型と体幹失調、 精神症状が緩徐に進行する慢性進行型のいずれかを確認する。

2. 検査所見

参考となる検査所見（必須ではない）
(1) 皮膚の針反応の陰・陽性
20～22G の比較的太い注射針を用いること
(2) 炎症反応
赤沈値の亢進、血清CRPの陽性化、末梢血白血球数の増加、補体価の上昇
(3) HLA-B51の陽性（約60%）、A26（約30%）。
(4) 病理所見
急性期の結節性紅斑様皮疹では、中隔性脂肪組織炎で、浸潤細胞は多核白血球と単核球である。初期に多核球が多いが、単核球の浸潤が中心で、いわゆるリンパ球性血管炎の像をとる。全身的血管炎の可能性を示唆する壊死性血管炎を伴うこともあるので、その有無をみる。
(5) 神経型の診断においては、髄液検査における細胞増多、IL-6増加、MRIの画像所見（フレア画像での高信号域や脳幹の萎縮像） を参考とする。

3. 参考事項
(1) 主症状、副症状とも、非典型例は取り上げない。
(2) 皮膚症状の(a)(b)(c) はいずれでも多発すれば1項目でもよく、眼症状も(a)(b)

どちらでもよい。

(3) 眼症状について

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

(4) 副症状について

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

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

(6) 主要鑑別対象疾患

(a) 粘膜、皮膚、眼を侵す疾患

多型滲出性紅斑、急性薬物中毒、 ライター病

(b) ベーチェット病の主症状の１つをもつ疾患

口腔粘膜症状 ： 慢性再発性アフタ症、 Lipschutz陰部潰瘍

皮膚症状 ： 化膿性毛嚢炎、尋常性痤瘡、結節性紅斑、遊走性血栓性静脈炎、単発性血栓性静脈炎、スウィート病

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

(c) ベーチェット病の主症状および副症状とまぎらわしい疾患

口腔粘膜症状：ヘルペス口唇・口内炎（単純ヘルペスウイルス1型感染症）

外陰部潰瘍 ：単純ヘルペスウイルス2 型感染症

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

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

消化器症状 ：急性虫垂炎、感染性腸炎、クローン病、薬剤性腸炎、腸結核

副睾丸炎 ：結核

血管系症状 ：高安動脈炎、 バージャー病、動脈硬化性動脈瘤

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

＜重症度分類＞

Ⅱ度以上を医療費助成の対象とする。

ベーチェット病の重症度基準

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

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

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

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

2．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

3．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

57 特発性拡張型心筋症

○ 概要

1. 概要

心筋収縮と左室内腔の拡張を特徴とする疾患群であり、高血圧性、弁膜性、虚血性（冠動脈性）心疾患など原因の明らかな疾患を除外する必要がある。

2.原因

家族性の拡張型心筋症は、外国での報告は 20～30%にみられ、平成 11 年の厚生省の特発性心筋症調査研究班で施行した全国調査では5%である。遺伝子の異常で拡張型心筋症様病態を発症することがあると報告されている。

3.症状

左心不全による低心拍出状態と肺うっ血や不整脈による症状を特徴とし、病期が進行すると両心不全による臨床症状をきたす。

自覚症状は労作時呼吸困難、動悸や易疲労感の訴えで始まり、進行すると安静時呼吸困難、発作性夜間呼吸困難、起座呼吸を呈するようになる。また、不整脈による脈の欠滞や動悸、あるいは胸部圧迫感や胸痛などをきたすこともある。

心拡大と心不全徴候（頻脈、脈圧小、皮膚の蒼白、頸静脈の怒張、浮腫、肝腫大、肝拍動、腹水など）がみられる。

4.治療法

心移植以外に根治的療法はない。身体活動の調整が必要で、うっ血や低心拍出の症状があるときはできるだけ安静にさせる。食塩制限(5～8g)と水分制限が必要である。左室収縮機能障害に対しては、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬、β 遮断薬を早期に用いる。うっ血症状があれば利尿薬を併用する。スピロノラクトンは利尿薬としての作用だけではなく長期予後改善効果が認められている。

重症の心室性不整脈による突然死に対する対策が重要である。β 遮断薬は突然死を低下させることが示されている。重症心室性不整脈が出現する場合には副作用に注意しながらクラスⅢの抗不整脈薬アミオダロンの投与を行う。薬物抵抗性の場合には植込型除細動器の使用を考慮する。高度の房室ブロックや病的洞結節症候群などの除拍性不整脈を合併している場合には人工ペースメーカの適応を検討する。

本症では左室拡大を伴うびまん性左室壁運動低下が存在し、左室壁在血栓が生じる場合がある。また、左房拡大が伴う心房細動の例で心房内血栓が生じる場合もある。このため、予防的にワルファリンによる抗凝固療法を行う。

5. 予後

前述の厚生省の調査では、本症の 5 年生存率は 76%であり死因の多くは心不全または不整脈である。

男性、年齢の増加、家族歴、NYHAⅢ度の心不全、心胸比 60%以上、左室内径の拡大、左室駆出率の低下の存在は予後の悪化と関連する。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数（平成 24 年度衛生行政報告例）

25,233 人

2．発病の機構

不明（ウイルス感染による未知の機序、遺伝子異常との関連が示唆されている。）

3．効果的な治療方法

未確立（根治療法はない）

4．長期の療養

必要（安静、塩分制限、水分制限を長期にわたり継続）

5．診断基準

あり（現行の特定疾患治療研究事業の診断基準を研究班にて改訂）

6．重症度分類

拡張型心筋症の重症度分類を用いて中等症以上を対象とする。

○　情報提供元

「特発性心筋症に関する調査研究」

研究代表者　国立循環器病研究センター　臨床研究部　部長　北風政史

＜診断基準＞

1 主要項目

基本病態：拡張型心筋症は特発性心筋症※1の中で、心筋収縮不全と左室内腔の拡張を特徴とする疾患群であり、多くの場合進行性である。

(1) 自覚症状

呼吸困難、動悸、易疲労感、胸部圧迫感

(2) 他覚所見

浮腫、不整脈

(3) 聴診

Ⅲ音、Ⅳ音、奔馬調律、収縮期雑音（僧帽弁閉鎖不全による雑音）

(4) 胸部X線

心陰影の拡大

(5) 心電図

ST-T異常、心室性不整脈、 QRS幅の延長、左房負荷、左室側高電位、肢誘導低電位、異常Q波、左軸偏位、心房細動

(6) 心エコー図・左室造影

左室径・腔拡大と駆出率低下（びまん性の収縮不全）、僧帽弁B-B' step、経僧帽弁血流波形の偽正常化

(7) 冠動脈造影※2

びまん性の収縮不全の原因となる冠動脈病変を認めない。

(8) 心筋シンチ

欠損像の出現や心筋灌流低下を高頻度に認める。

(9) MRI

左室径・腔拡大と駆出率低下（びまん性の収縮不全）を認める。

(10) 運動耐容能

最大酸素摂取量及び嫌気性代謝閾値（AT）の低下を認める。

(11) 心内膜下心筋生検※2

特異的な組織所見はないが、 種々の変性像や高度の繊維化を認める。

(12) 家族歴

家族歴が認められることがある。

（参考）遺伝子解析・その他

ミトコンドリア DNA、心筋β- ミオシン重鎖遺伝子、ジストロフィン遺伝子などの異常によって、拡張型心筋症の病態を示すことがある。

※1 特発性心筋症：昭和58年「厚生省特定疾患特発性心筋症調査研究班」の定義による。

※2 新規申請にあたっては、冠動脈造影は原則として必須である。また、心内膜下心筋生検は、心筋炎や特定心筋疾患との鑑別のため施行されることが望ましい。

2 除外診断

特発性心筋症とは、原因不明の心筋疾患をいう。以下の疾患は特定心筋疾患 specific heart muscle disease（二次性心筋疾患 secondary myocardial disease として別に扱う。

①アルコール性心疾患、産褥心、原発性心内膜線維弾性症

②心筋炎（原因の明らかなもの、不明のものを含む）

③神経・筋疾患に伴う心筋疾患

④結合組織病に伴う心筋疾患

⑤栄養性心疾患（脚気心など）

⑥代謝性疾患に伴う心筋疾患（Fabry 病、ヘモクロマトーシス、Pompe 病、Hurler 症候群、Hunter 症候群など）

⑦その他（アミロイドーシス、サルコイドーシスなど）

＜重症度分類＞

中等症以上を対象とする。

拡張型心筋症　重症度分類

重症度分類	活動度制限[1]	不整脈	心不全や不整脈治療のための入院歴（過去1年間）	BNP (pg/mL) NTProBNP (pg/mL)[1]	判定基準
軽症	なし （NYHA Ⅰ）	なし　または 散発する心室または心房期外収縮	なし	<100 <400	中等症の基準をみたさない
中等症	軽度 （NYHA Ⅱ）	非持続性心室頻拍[2] または心房細動など 上室性頻脈性不整脈	1回	100-499 400-1999	NYHAⅡ度であり、かつ不整脈・入院歴・BNPの項目のいずれかをみたす
重症	中等度～重度 （NYHA Ⅲ～Ⅳ）	持続性心室頻拍 または心室細動	2回以上	≧500 ≧2000	4項目のいずれかをみたす
最重症	重度 （NYHA Ⅳ）		2回以上 または持続静注、補助人工心臓、心臓移植適応のいずれか		2項目のすべてをみたす

注釈

1）活動度制限と BNP 値の判定は患者の状態が安定しているときに行う

2）非持続性心室頻拍：3 連発以上で持続が 30 秒未満のもの

＜参考資料＞

１）活動度制限の評価に用いる指標

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	身体活動能力 （Specific Activity Scale; SAS）	最大酸素摂取量 （peakVO_2）
I	6 METs 以上	基準値の 80%以上
II	3.5～5.9 METs	基準値の 60～80%
III	2～3.4 METs	基準値の 40～60%
IV	1～1.9 METs 以下	施行不能あるいは 基準値の 40%未満

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

身体活動能力質問表

(Specific Activity Scale)

●問診では、下記について質問してください。
（少しつらい、とてもつらいはどちらも「つらい」に○をしてください。わからないものには「？」に○をしてください）

1. 夜、楽に眠れますか？(1Met　以下)	はい	つらい	？
2. 横になっていると楽ですか？(1Met　以下)	はい	つらい	？
3. 一人で食事や洗面ができますか？(1.6Mets)	はい	つらい	？
4. トイレは一人で楽にできますか？(2Mets)	はい	つらい	？
5. 着替えが一人でできますか？(2Mets)	はい	つらい	？
6. 炊事や掃除ができますか？(2～3Mets)	はい	つらい	？
7. 自分で布団を敷けますか？(2～3Mets)	はい	つらい	？
8. ぞうきんがけはできますか？(3～4Mets)	はい	つらい	？
9. シャワーを浴びても平気ですか？(3～4Mets)	はい	つらい	？
10. ラジオ体操をしても平気ですか？(3～4Mets)	はい	つらい	？
11. 健康な人と同じ速度で平地を100～200m歩いても平気ですか。(3～4Mets)	はい	つらい	？
12. 庭いじり(軽い草むしりなど)をしても平気ですか？(4Mets)	はい	つらい	？
13. 一人で風呂に入れますか？(4～5Mets)	はい	つらい	？
14. 健康な人と同じ速度で２階まで昇っても平気ですか？(5～6Mets)	はい	つらい	？
15. 軽い農作業(庭掘りなど)はできますか？(5～7Mets)	はい	つらい	？
16. 平地で急いで200m歩いても平気ですか？(6～7Mets)	はい	つらい	？
17. 雪かきはできますか？(6～7Mets)	はい	つらい	？
18. テニス(又は卓球)をしても平気ですか？ (6～7Mets)	はい	つらい	？
19. ジョギング(時速8km程度)を300～400mしても平気ですか？(7～8Mets)	はい	つらい	？
20. 水泳をしても平気ですか？(7～8Mets)	はい	つらい	？
21. なわとびをしても平気ですか？(8Mets　以上)	はい	つらい	？

症状が出現する最小運動量 ＿＿＿＿Ｍｅｔｓ

※　Met：metabolic equivalent（代謝当量）の略。安静坐位の酸素摂取量（3.5ml/kg 体重/分）を1Metとして活動時の摂取量が何倍かを示し、活動強度の指標として用いる。

身体活動能力質問表　記入上の注意及び評価方法

○担当医師が身体活動能力質問表を見ながら**必ず問診してください**。
（この質問表はアンケート用紙ではありませんから、**患者さんには渡さないでください**）

○患者さんに問診し身体活動能力を判定する際には、以下の点にご注意ください。
1)身体活動能力質問表とは、医師が患者に記載されている項目の身体活動が楽にできるかを問うことにより、心不全症状が出現する最小運動量をみつけ、Metsで表すものです。
2)これらの身体活動は必ず患者のペースではなく、**同年齢の健康な人と同じペースでできるか**を問診してください。
3)「わからない」という回答はなるべく少なくなるように問診を繰り返してください。たとえば、患者さんが最近行ったことの無い運動でも、過去に行った経験があれば、今でもできそうか類推できることがあります。
4)患者さんの答えが「はい」から「つらい」へ移行する問診項目については特に注意深く確認してください。**「つらい」という答えがはじめて現れた項目の運動量（Metsの値）が、症状が出現する最小運動量となり、その患者の身体活動能力指標（Specific Activity Scale:SAS）になります**。
5)最小運動量の決め手となる身体活動の質問項目は、その心不全患者の症状を追跡するためのkey questionとなりますので、カルテに最小運動量(Mets数)と質問項目の番号を記載してください。
※key questionとは、身体活動能力の判別に役立つ質問項目です。質問項目の4、5、11、14がよく使われるkey questionです。
6）Mets数に幅のある質問項目（質問6～11、13～20）については、**同じ質問項目で症状の強さが変化する場合には、0.5Metsの変動で対応してください**。
7)「少しつらい」場合でも「つらい」と判断してください。

（例）ぞうきんがけはできますか？
・この１週間で実際にぞうきんがけをしたことがあり、楽にできた。　→　はい
・この１週間にしたことはないが、今やっても楽にできそうだ。
・ぞうきんがけをしてみたが、少しつらかった。
・ぞうきんがけをしてみたが、つらかった。　→　つらい
・できそうになかったので、ぞうきんがけはしなかった。
・この１週間にしたことはないが、今の状態ではつらくてできそうにない。
・ぞうきんがけをしばらくやっていないので、できるかどうかわからない。　→　わからない
・ぞうきんがけをやったことがないので、できるかどうかわからない。

（初めての測定の場合）
「健康な人と同じ速度で平地を100～200m歩いても平気ですか。(3～4Mets)」という質問で初めて症状が認められた場合、質問11がkey questionとなり、**最小運動量であるSASは3.5Metsと判定します**。

（過去に測定していたことがある場合）
同じ11の質問項目で症状の強さが変化する場合、「つらいけど以前よりは楽」の場合は4Metsに、「以前よりもつらい」場合は3Metsとして下さい。以前とは、前回の測定時のことを指します。

※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で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

58 肥大型心筋症

○ 概要

1. 概要

肥大型心筋症とは、原発性の心室肥大をきたす心筋疾患である。肥大型心筋症は「心室中隔の非対称性肥大を伴う左室ないし右室、あるいは両者の肥大」と定義し、「左室流出路閉塞をきたす閉塞性ときたさない非閉塞性」に分類され、前者では収縮期に左室内圧較差を生じる。常染色体性優性の家族歴を有す例が多い。

2. 原因

心筋収縮関連蛋白（β-ミオシン重鎖、トロポニンＴまたはＩ、ミオシン結合蛋白Ｃなど約 10 種類の蛋白）の遺伝子異常が主な病因である。家族性例の半数以上はこれらの遺伝子異常に起因し、孤発例の一部も同様である。しかしながら、未だ原因不明の症例も少なくない。

3. 症状

本症では大部分の患者が、無症状か、わずかな症状を示すだけのことが多く、たまたま検診で心雑音や心電図異常をきっかけに診断にいたるケースが少なくない。症状を有する場合には、不整脈に伴う動悸やめまい、運動時の呼吸困難・胸の圧迫感などがある。また、重篤な症状である「失神」は不整脈が原因となる以外に、閉塞性肥大型心筋症の場合には、運動時など左室流出路狭窄の程度が悪化し、全身に血液が十分に送られなくなることによっても生じる。診断には、心エコー検査が極めて有用で、左室肥大の程度や分布、左室流出路狭窄の有無や程度、心機能などを知ることができる。心エコー検査による検診は、本症と診断された血縁ご家族のスクリーニングにも威力を発揮する。なお、確定診断のため、心臓カテーテル検査、組織像を調べるための心筋生検なども行われる。

4. 治療法

競技スポーツなどの過激な運動は禁止する。有症候例では、β遮断薬やベラパミル（ニフェジピンなどのジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬は一般的に使用しない）により症状の改善が期待できる。心室頻拍例は植込み型除細動器の適応を考慮すべきであり、失神例も入院精査を要す。症状がない例でも、左室内圧較差、著明な左室肥大、運動時血圧低下、濃厚な突然死の家族歴などの危険因子があれば厳密な管理が必要である。難治性の閉塞性例では、経皮的中隔心筋焼灼術や心室筋切除術が考慮され、左室収縮能低下による難治性心不全例では心移植が適応となる。

5. 予後

５年生存率 91. 5%、10 年生存率 81. 8%（厚生省特発性心筋症調査研究班昭和 57 年度報告集）。死因として若年者は突然死が多く、壮年～高齢者では心不全死や塞栓症死が主である。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数（平成 24 年度医療受給者証保持者数）

3,144 人

2．発病の機構

不明（心筋収縮蛋白の遺伝子異常が主な病因であると考えられている）

3．効果的な治療方法

未確立（根治治療なし）

4．長期の療養

必要（心不全などの治療の継続が必要である）

5．診断基準

あり

6．重症度分類

肥大型心筋症の重症度分類を用いて中等症以上を対象とする。

○　情報提供元

「特発性心筋症に関する調査研究班」

研究代表者　国立循環器病研究センター　臨床研究部　部長　北風政史

＜診断基準＞

【基本病態】肥大型心筋症は、不均一な心肥大に基づく左室拡張能低下を基本病態とする疾患群である。また、拡張相肥大型心筋症は、心筋収縮不全と左室内腔の拡張が肥大型心筋症から移行した事が確認されたものをいう。

【分類】 a）非閉塞性肥大型心筋症

b）閉塞性肥大型心筋症

c）心室中部閉塞性心筋症

d）心尖部肥大型心筋症

e）拡張相肥大型心筋症

【肥大型心筋症の診断基準】

肥大型心筋症診断における最も有用な検査は、（1）心臓超音波検査などの画像診断による所見である。（1）の検査結果に加えて、（2）高血圧性心疾患などの鑑別すべき疾患との鑑別診断を行うことは必須である。また、（3）心筋生検による所見、（4）家族性発生の確認、（5） 遺伝子診断が確定診断に有用である。

おのおのの条件を以下に記載する。

（1） 心臓超音波検査などの画像診断による下記の所見

a） 非閉塞性肥大型心筋症

心室中隔の肥大所見、 非対称性中隔肥厚（拡張期の心室中隔厚/後壁厚≧1.3）など心筋の限局性肥大

b） 閉塞性肥大型心筋症

左室流出路狭窄所見、 僧帽弁エコーの収縮期前方運動

c） 心室中部閉塞性心筋症

左室中部狭窄所見

d） 心尖部肥大型心筋症

心尖部肥大所見

e） 拡張相肥大型心筋症

心筋収縮不全と左室内腔の拡張を認め、肥大型心筋症からの移行が確認されたもの

（2） 鑑別診断

高血圧性心疾患、心臓弁膜疾患、先天性心奇形などの除外診断

鑑別すべき疾患として、

高血圧性心疾患、心臓弁膜疾患、先天性心疾患、虚血性心疾患、内分泌性心疾患、貧血、肺性心、

さらに、特定心筋疾患（二次性心筋疾患）　:①アルコール性心疾患、産褥心、原発性心内膜線維弾性症、②心筋炎、③神経・筋疾患に伴う心筋疾患、④膠原病（関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、皮膚筋炎・多発筋炎、強皮症など）に伴う心筋疾患、⑤栄養性心疾患（脚気心など）、⑥代謝性疾患に伴う心筋疾患（Fabry 病、ヘモクロマトーシス、 Pompe 病、 Herler 症候群、 Hunter 症候群など）、⑦その他（アミロイドーシス、サルコイドーシスなど）

（3） 心筋生検による下記の所見

肥大心筋細胞の存在、 心筋細胞の錯綜配列の存在

（4）家族歴

家族性発生を認める

（5） 遺伝子診断

心筋βミオシン重鎖遺伝子、心筋トロポニン遺伝子、心筋ミオシン結合蛋白C遺伝子などの遺伝子異常

【診断のための参考事項】

（1） 自覚症状：無症状のことも多いが、動悸、呼吸困難、胸部圧迫感、胸痛、易疲労感、浮腫など。めまい・失神が出現することもある。

（2） 心電図：ST・T波異常、左室側高電位、異常Q波、脚ブロック、不整脈（上室性、心室性頻脈性不整脈、徐脈性不整脈）など。 QRS 幅の延長やR 波の減高等も伴うことがある。

（3） 聴診：Ⅲ音、Ⅳ音、収縮期雑音

（4） 生化学所見：心筋逸脱酵素（CK やLDH 等）や心筋利尿ペプチド（ANP, proBNP）が持続的に上昇することがある。

（5） 心エコー図：

心室中隔の肥大、 非対称性中隔肥厚 （拡張期の心室中隔厚/後壁厚 ≧1.3） など心筋の限局性肥大。左室拡張能障害（左室流入血流速波形での拡張障害パターン、僧帽弁輪部拡張早期運動速度の低下）。

閉塞性肥大型心筋症では、僧帽弁エコーの収縮期前方運動、左室流出路狭窄を認める。

その他、左室中部狭窄、右室流出路狭窄などを呈する場合がある。

拡張相肥大型心筋症では、左室径・腔の拡大、左室駆出分画の低下、びまん性左室壁運動の低下を認める。

ただし、心エコー図での評価が十分に得られない場合は、左室造影やMRI、 CT、心筋シンチグラフィなどで代替しても可とする。

（6） 心臓カテーテル検査：

＜冠動脈造影＞通常冠動脈病変を認めない。

＜左室造影＞心室中隔、左室壁の肥厚、 心尖部肥大など。

＜圧測定＞左室拡張末期圧上昇、左室−大動脈間圧較差（閉塞性）、 Brockenbrough現象。

（7） 心筋生検：肥大心筋細胞、心筋細胞の錯綜配列など。

（8） 家族歴：しばしば家族性（遺伝性）発生を示す。血液や手術材料による遺伝子診断が、有用である。

（9） 拡張相肥大型心筋症では、拡張相肥大型心筋症の左室壁厚については、減少するもの、肥大を残すもの、非対称性中隔肥大を認めるものなど様々であるが、過去に肥大型心筋症の診断根拠（心エコー所見など） があることが必要である。

【指定難病の対象】

新規申請時は、下記の大項目を一つ以上満たすこととする。

大項目① 心不全や不整脈治療 （ICD 植込みなど） による入院歴を有する

大項目② 心不全の存在

心不全症状NYHAⅡ度以上かつ[（推定Mets6 以下） or （peak VO_2 < 20)]

大項目③ 突然死もしくは心不全のハイリスク因子を一つ以上有する

1） 致死性不整脈の存在

2） 失神・心停止の既往

3） 肥大型心筋症による突然死もしくは心不全の家族歴を有する

4） 運動負荷*に伴う血圧低下(血圧上昇25mmHg 未満；対象は40歳未満)

5） 著明な左室肥大（最大壁厚≧30mm）

6） 左室流出路圧較差が50mmHg を超える場合などの血行動態の高度の異常

7） 遺伝子診断で予後不良とされる変異を有する

8） 拡張相に移行した症例

*運動負荷を行う場合には危険を伴う症例もあるため注意を要する

【申請のための留意事項】

1 新規申請時には、12誘導心電図（図中にキャリブレーションまたはスケールが表示されていること） および心エコー図(実画像またはレポートのコピー） により診断に必要十分な所見が呈示されていること） の提出が必須である。

2 心エコー図で画像評価が十分に得られない場合は、左室造影やMRI、 CT、心筋シンチグラフィなどでの代替も可とする。

3 新規申請に際しては、心筋炎や特定心筋疾患（二次性心筋疾患）との鑑別のために、心内膜下心筋生検を施行することが望ましい。 また、冠動脈疾患の除外が必要な場合には冠動脈造影または冠動脈CTが必須である。

本認定基準は、肥大型心筋症の診療に関するガイドライン（2007年改訂版　日本循環器学会）などをもとに作成している。

＜重症度分類＞

中等症以上を対象とする。

肥大型心筋症　重症度分類

重症度分類	活動度制限[1]	不整脈	心不全や不整脈治療のための入院歴（過去1年間）	突然死リスク[3]	判定基準
軽症	なし（NYHA Ⅰ）	なし　または散発する心室または心房期外収縮	なし	なし	中等症の基準をみたさない
中等症	軽度（NYHA Ⅱ）	非持続性心室頻拍[2] または心房細動など 上室性頻脈性不整脈	1回	あり	NYHA Ⅱ度で、かつ不整脈、入院歴、突然死リスクのいずれかをみたす
重症	中等度～重度（NYHA Ⅲ～Ⅳ）	持続性心室頻拍または心室細動	2回以上		3項目いずれかをみたす
最重症	重度（NYHA Ⅳ）		2回以上 または持続静注、補助人工心臓、心臓移植適応のいずれか		2項目すべてをみたす

注釈

1）活動度制限と BNP 値の判定は患者の状態が安定しているときに行う

2）非持続性心室頻拍：3 連発以上で持続が 30 秒未満のもの

3）突然死リスク：致死性不整脈、失神・心停止の既往、突然死の家族歴、左室最大壁厚≧30mmのうち 2 項目以上

＜参考資料＞

１）活動度制限の評価に用いる指標

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	身体活動能力 （Specific Activity Scale; SAS）	最大酸素摂取量 （peakVO_2）
I	6 METs 以上	基準値の 80%以上
II	3.5～5.9 METs	基準値の 60～80%
III	2～3.4 METs	基準値の 40～60%
IV	1～1.9 METs 以下	施行不能あるいは 基準値の 40%未満

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

身体活動能力質問表

(Specific Activity Scale)

●問診では、下記について質問してください。
（少しつらい、とてもつらいはどちらも「つらい」に○をしてください。わからないものには「？」に○をしてください）

1. 夜、楽に眠れますか？(1Met　以下)	はい	つらい	？
2. 横になっていると楽ですか？(1Met　以下)	はい	つらい	？
3. 一人で食事や洗面ができますか？(1.6Mets)	はい	つらい	？
4. トイレは一人で楽にできますか？(2Mets)	はい	つらい	？
5. 着替えが一人でできますか？(2Mets)	はい	つらい	？
6. 炊事や掃除ができますか？(2～3Mets)	はい	つらい	？
7. 自分で布団を敷けますか？(2～3Mets)	はい	つらい	？
8. ぞうきんがけはできますか？(3～4Mets)	はい	つらい	？
9. シャワーを浴びても平気ですか？(3～4Mets)	はい	つらい	？
10. ラジオ体操をしても平気ですか？(3～4Mets)	はい	つらい	？
11. 健康な人と同じ速度で平地を100～200m歩いても平気ですか。(3～4Mets)	はい	つらい	？
12. 庭いじり(軽い草むしりなど)をしても平気ですか？(4Mets)	はい	つらい	？
13. 一人で風呂に入れますか？(4～5Mets)	はい	つらい	？
14. 健康な人と同じ速度で２階まで昇っても平気ですか？(5～6Mets)	はい	つらい	？
15. 軽い農作業(庭掘りなど)はできますか？(5～7Mets)	はい	つらい	？
16. 平地で急いで200m歩いても平気ですか？(6～7Mets)	はい	つらい	？
17. 雪かきはできますか？(6～7Mets)	はい	つらい	？
18. テニス(又は卓球)をしても平気ですか？ (6～7Mets)	はい	つらい	？
19. ジョギング(時速8km程度)を300～400mしても平気ですか？(7～8Mets)	はい	つらい	？
20. 水泳をしても平気ですか？(7～8Mets)	はい	つらい	？
21. なわとびをしても平気ですか？(8Mets　以上)	はい	つらい	？

症状が出現する最小運動量 ＿＿＿＿Ｍｅｔｓ

※　Met：metabolic equivalent（代謝当量）の略。安静坐位の酸素摂取量（3.5ml/kg 体重/分）を1Metとして活動時の摂取量が何倍かを示し、活動強度の指標として用いる。

身体活動能力質問表　記入上の注意及び評価方法

○担当医師が身体活動能力質問表を見ながら**必ず問診してください**。
（この質問表はアンケート用紙ではありませんから、**患者さんには渡さないでください**）

○患者さんに問診し身体活動能力を判定する際には、以下の点にご注意ください。
1)身体活動能力質問表とは、医師が患者に記載されている項目の身体活動が楽にできるかを問うことにより、心不全症状が出現する最小運動量をみつけ、Metsで表すものです。
2)これらの身体活動は必ず患者のペースではなく、**同年齢の健康な人と同じペースでできるか**を問診してください。
3)「わからない」という回答はなるべく少なくなるように問診を繰り返してください。たとえば、患者さんが最近行ったことの無い運動でも、過去に行った経験があれば、今でもできそうか類推できることがあります。
4)患者さんの答えが「はい」から「つらい」へ移行する問診項目については特に注意深く確認してください。**「つらい」という答えがはじめて現れた項目の運動量（Metsの値）が、症状が出現する最小運動量となり、その患者の身体活動能力指標（Specific Activity Scale:SAS）になります**。
5)最小運動量の決め手となる身体活動の質問項目は、その心不全患者の症状を追跡するためのkey questionとなりますので、カルテに最小運動量(Mets数)と質問項目の番号を記載してください。
※key questionとは、身体活動能力の判別に役立つ質問項目です。質問項目の4、5、11、14がよく使われるkey questionです。
6）Mets数に幅のある質問項目（質問6～11、13～20）については、**同じ質問項目で症状の強さが変化する場合には、0.5Metsの変動で対応してください**。
7)「少しつらい」場合でも「つらい」と判断してください。

（例）ぞうきんがけはできますか？
・この１週間で実際にぞうきんがけをしたことがあり、楽にできた。　→　はい
・この１週間にしたことはないが、今やっても楽にできそうだ。
・ぞうきんがけをしてみたが、少しつらかった。
・ぞうきんがけをしてみたが、つらかった。　→　つらい
・できそうになかったので、ぞうきんがけはしなかった。
・この１週間にしたことはないが、今の状態ではつらくてできそうにない。
・ぞうきんがけをしばらくやっていないので、できるかどうかわからない。　→　わからない
・ぞうきんがけをやったことがないので、できるかどうかわからない。

（初めての測定の場合）
「健康な人と同じ速度で平地を100～200m歩いても平気ですか。(3～4Mets)」という質問で初めて症状が認められた場合、質問11がkey questionとなり、**最小運動量であるSASは3.5Metsと判定します**。

（過去に測定していたことがある場合）
同じ11の質問項目で症状の強さが変化する場合、「つらいけど以前よりは楽」の場合は4Metsに、「以前よりもつらい」場合は3Metsとして下さい。以前とは、前回の測定時のことを指します。

※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で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

59 拘束型心筋症

○ 概要

1. 概要

2005 年に発表された特発性心筋症調査研究班による診断の手引きによると、拘束型心筋症の基本病態は左心室拡張障害であり、（1）硬い左心室（stiff left ventricle）の存在、（2）左室拡大や肥大の欠如、（3）正常または正常に近い左室収縮機能、（4）原因（基礎心疾患）不明の4項目が診断の必要十分条件とされている。

2. 原因

不明

3. 症状

軽症の場合は無症状のことがあるが、病気が進行すると心不全、不整脈、塞栓症などがおこる。心不全症状としては、息切れや呼吸苦、動悸、全身倦怠感、手足や顔の浮腫が現れる。さらに、重症になると、黄疸、胸水、腹水などもみられる。種々の不整脈や、頻脈による胸部不快感及び動悸を感じることがよくある。また、心臓の内腔壁に血栓が付着しそれが剥がれて末梢の塞栓症をきたすことがあり、合併症として脳梗塞、腎梗塞、肺梗塞などが起こる。

4. 治療法

拘束型心筋症は収縮性心膜炎と臨床像がまぎらわしいことがあるが治療法が異なるので専門医による鑑別診断が重要である。対症療法として、心不全、不整脈および血栓・塞栓症の治療が大切である。

a. 心不全の治療

この病気の主症状はうっ血性心不全であり、他の疾患による心不全患者の治療法と特に大きく異なることはない。ただし、本症の心不全の病態の特徴は拡張不全であり心臓の収縮能は保たれているため、治療薬の主流は利尿薬である。心不全に対してジギタリス剤を用いることもある。

b. 不整脈の治療

この病気では不整脈とくに心房細動がしばしばみられる。この心房細動の出現によって、急激に症状が悪化することがあるので、抗不整脈薬を使って治療する。薬だけでうまく治療できない場合には、心臓カテーテルによる房室結節焼灼術と永久ペースメーカー植え込み術の併用を行うことがある。

c. 血栓・塞栓症の予防

脳梗塞や心房細動があり、心臓のなかに血栓の形成が疑われる患者には、 塞栓症の予防のために長期にわたる抗血小板療法や、ワーファリンによる抗凝固療法が必要である。

5. 予後

米国における成人を対象とした予後調査報告では5年生存率は 64%、10 年生存率は 37%であった。生存率に影響する因子として、男性・NYHA 機能分類・胸部エックス線写真上の肺うっ血・肺動脈楔入圧が

18mmHg 以上・左房径 60mm 以上が負の因子として考えられている。なお、小児例では極めて予後不良である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数（平成 24 年度医療受給者証保持者数）
   24 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（現行の特定疾患治療研究事業の診断基準をもとに研究班にて改訂）
6. 重症度分類
   拘束型心筋症重症度分類を用いて中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「特発性心筋症に関する調査研究班」

研究代表者　国立循環器病研究センター　臨床研究部　部長　北風政史

＜診断基準＞

【基本病態】

左室拡張障害を主体とする①硬い左室、②左室拡大や肥大の欠如、③正常または正常に近い左室収縮能④原因不明の4項目を特徴とする。 左室収縮機能、 壁厚が正常にもかかわらずうっ血性心不全がある患者では本症を疑う。小児例と成人例では予後が異なることを留意しなければならない。

【拘束型心筋症の診断基準】

拘束型心筋症の診断は、統合的に判断する必要があるが、①心拡大の欠如、②心肥大の欠如、③正常に近い心機能、④硬い左室、所見が必須であり、⑤ほかの類似疾患との鑑別診断 がされていることが必要である。

各々の条件を記載する。

①心拡大の欠如：心臓超音波検査、MRIなどによる左室内腔拡大の欠如

②心肥大の欠如：心臓超音波検査、MRIなどによる心室肥大の欠如

③正常に近い心機能：心臓超音波検査、左室造影、MRIなどによる正常に近い左室駆出分画

④硬い左室：心臓超音波検査・右心カテーテル検査による左室拡張障害所見

⑤鑑別診断：肥大型心筋症・高血圧性心疾患・収縮性心膜炎などの除外診断

. 鑑別診断するべき疾病は下記である。

・収縮性心膜炎　・虚血性心疾患の一部　・高血圧性心疾患

・肥大型心筋症　・拡張型心筋症

・二次性心筋症

心アミロイドーシス　心サルコイドーシス　心ヘモクロマトーシス

グリコーゲン蓄積症　放射線心筋障害　家族性神経筋疾患など

・心内膜心筋線維症など

さらに、認定には心不全症状があることが必要であるものとする。

【診断のための参考事項】

（1）自覚症状

呼吸困難、浮腫、動悸、易疲労感、胸痛など。

（2）他覚所見

頚静脈怒張、浮腫、肝腫大、腹水など。

（3）聴診

Ⅳ音

（4）心電図

心房細動、上室性期外収縮、低電位差、心房・心室肥大、非特異的ST－ T異常、脚ブロックなど。

（5）心エコー図

心拡大の欠如、正常に近い心機能、拡張機能障害、心肥大の欠如※1。心房拡大、心腔内血栓など。

（6）心臓カテーテル検査

冠動脈造影：有意な冠動脈狭窄を認めない。

左室造影：正常に近い左室駆出分画※2。

右心カテーテル検査：左室拡張障害（右房圧上昇、右室拡張末期、圧上昇、肺動脈楔入圧上昇、収縮性心膜炎様血行動態除外など）。

左心カテーテル検査：左室拡張末期圧上昇。

（7） MRI

左室拡大・肥大の欠如、心膜肥厚・癒着の欠如。

（8）運動耐容能

最大酸素摂取量および嫌気性代謝閾値の低下を認める。

（9）心内膜下心筋生検

特異的な所見はないが、心筋間質の線維化、心筋細胞肥大、心筋線維錯綜配列、心内膜肥厚などを認める※3。心アミロイドーシスやヘモクロマトーシスの除外。

（10）家族歴

家族歴が認められることがある。

※1．心エコー所見

（項目）	（計測値）
①心拡大の欠如	左室拡張末期径≦55mm　左室拡張末期径係数＜18mm
②心肥大の欠如	心室中隔壁厚≦12mm 左室後壁厚≦12mm
③ドプラ検査	TMF：偽正常化もしくは拘束型パターン ※病初期は呈さないことあり。 経僧帽弁血流および経三尖弁血流の呼吸性変動の評価
④心腔内血栓	
⑤左房拡大	左房径＞50mm、左房容積＞140ml

※2. 心臓カテーテル検査:

（項目）	（計測値）
正常に近い左室駆出分画	左室駆出分画≧50%

※3. 冠動脈造影(冠動脈 CT）、心内膜下生検は心筋炎や特定心筋疾患との鑑別のため施行されることが望ましい。

【申請のための留意事項】

1 新規申請時には、12誘導心電図（図中にキャリブレーションまたはスケールが表示されていること）および心エコー図(実画像またはレポートのコピー。 診断に必要十分な所見が呈示されていること。）または心臓カテーテルの所見の提出が必須である。

2 心エコー図で画像評価が十分に得られない場合は、左室造影やMRI、 CT、心筋シンチグラフィなどでの代替も可とする。

3 新規申請に際しては、心筋炎や特定心筋疾患（二次性心筋疾患）との鑑別のために、心内膜下心筋生検が施行されることが望ましい。 また、冠動脈造影または冠動脈CTは、冠動脈疾患の除外が必要な場合には必須である。

＜重症度分類＞

拘束型心筋症　重症度分類

重症度分類	活動度制限[1)]	不整脈	心不全や不整脈治療のための入院歴（過去1年間）	BNP (pg/mL) NTProBNP (pg/mL)[1)]	判定基準
軽症	なし （NYHA Ⅰ）	なし　または 散発する心室または心房期外収縮	なし	<100 <400	中等症の基準をみたさない
中等症	軽度 （NYHA Ⅱ）	非持続性心室頻拍[2)] または心房細動など 上室性頻脈性不整脈	1回	100–499 400–1999	NYHAII度であり、かつ不整脈・入院歴・BNPの項目のいずれかをみたす
重症	中等度～重度 （NYHA Ⅲ～Ⅳ）	持続性心室頻拍 または心室細動	2回以上	≧500 ≧2000	4項目のいずれかをみたす
最重症	重度 （NYHA Ⅳ）		2回以上 または持続静注、補助人工心臓、心臓移植適応のいずれか		2項目のすべてをみたす

注釈

1）活動度制限と BNP 値の判定は患者の状態が安定しているときに行う

2）非持続性心室頻拍：3 連発以上で持続が 30 秒未満のもの

＜参考資料＞

１）活動度制限の評価に用いる指標

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	身体活動能力 （Specific Activity Scale; SAS）	最大酸素摂取量 （peakVO_2）
Ⅰ	6 METs 以上	基準値の 80%以上
Ⅱ	3.5～5.9 METs	基準値の 60～80%
Ⅲ	2～3.4 METs	基準値の 40～60%
Ⅳ	1～1.9 METs 以下	施行不能あるいは 基準値の 40%未満

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

身体活動能力質問表

(Specific Activity Scale)

●問診では、下記について質問してください。
（少しつらい、とてもつらいはどちらも「つらい」に○をしてください。わからないものには「？」に○をしてください）

1. 夜、楽に眠れますか？(1Met　以下)	はい	つらい	？
2. 横になっていると楽ですか？(1Met　以下)	はい	つらい	？
3. 一人で食事や洗面ができますか？(1.6Mets)	はい	つらい	？
4. トイレは一人で楽にできますか？(2Mets)	はい	つらい	？
5. 着替えが一人でできますか？(2Mets)	はい	つらい	？
6. 炊事や掃除ができますか？(2～3Mets)	はい	つらい	？
7. 自分で布団を敷けますか？(2～3Mets)	はい	つらい	？
8. ぞうきんがけはできますか？(3～4Mets)	はい	つらい	？
9. シャワーを浴びても平気ですか？(3～4Mets)	はい	つらい	？
10. ラジオ体操をしても平気ですか？(3～4Mets)	はい	つらい	？
11. 健康な人と同じ速度で平地を100～200m歩いても平気ですか。(3～4Mets)	はい	つらい	？
12. 庭いじり(軽い草むしりなど)をしても平気ですか？(4Mets)	はい	つらい	？
13. 一人で風呂に入れますか？(4～5Mets)	はい	つらい	？
14. 健康な人と同じ速度で２階まで昇っても平気ですか？(5～6Mets)	はい	つらい	？
15. 軽い農作業(庭掘りなど)はできますか？(5～7Mets)	はい	つらい	？
16. 平地で急いで200m歩いても平気ですか？(6～7Mets)	はい	つらい	？
17. 雪かきはできますか？(6～7Mets)	はい	つらい	？
18. テニス(又は卓球)をしても平気ですか？ (6～7Mets)	はい	つらい	？
19. ジョギング(時速8km程度)を300～400mしても平気ですか？(7～8Mets)	はい	つらい	？
20. 水泳をしても平気ですか？(7～8Mets)	はい	つらい	？
21. なわとびをしても平気ですか？(8Mets　以上)	はい	つらい	？

症状が出現する最小運動量 ＿＿＿＿Ｍｅｔｓ

※　Met：metabolic equivalent（代謝当量）の略。安静坐位の酸素摂取量（3.5ml/kg 体重/分）を1Metとして活動時の摂取量が何倍かを示し、活動強度の指標として用いる。

身体活動能力質問表　記入上の注意及び評価方法

○担当医師が身体活動能力質問表を見ながら**必ず問診してください**。
（この質問表はアンケート用紙ではありませんから、**患者さんには渡さないでください**）

○患者さんに問診し身体活動能力を判定する際には、以下の点にご注意ください。
1)身体活動能力質問表とは、医師が患者に記載されている項目の身体活動が楽にできるかを問うことにより、心不全症状が出現する最小運動量をみつけ、Metsで表すものです。
2)これらの身体活動は必ず患者のペースではなく、**同年齢の健康な人と同じペースでできるか**を問診してください。
3)「わからない」という回答はなるべく少なくなるように問診を繰り返してください。たとえば、患者さんが最近行ったことの無い運動でも、過去に行った経験があれば、今でもできそうか類推できることがあります。
4)患者さんの答えが「はい」から「つらい」へ移行する問診項目については特に注意深く確認してください。**「つらい」という答えがはじめて現れた項目の運動量（Metsの値）が、症状が出現する最小運動量となり、その患者の身体活動能力指標（Specific Activity Scale:SAS）になります**。
5)最小運動量の決め手となる身体活動の質問項目は、その心不全患者の症状を追跡するためのkey questionとなりますので、カルテに最小運動量(Mets数)と質問項目の番号を記載してください。
※key questionとは、身体活動能力の判別に役立つ質問項目です。質問項目の4、5、11、14がよく使われるkey questionです。
6）Mets数に幅のある質問項目（質問6～11、13～20）については、**同じ質問項目で症状の強さが変化する場合には、0.5Metsの変動で対応してください**。
7)「少しつらい」場合でも「つらい」と判断してください。

（例）ぞうきんがけはできますか？
・この１週間で実際にぞうきんがけをしたことがあり、楽にできた。　→　はい
・この１週間にしたことはないが、今やっても楽にできそうだ。
・ぞうきんがけをしてみたが、少しつらかった。
・ぞうきんがけをしてみたが、つらかった。　→　つらい
・できそうになかったので、ぞうきんがけはしなかった。
・この１週間にしたことはないが、今の状態ではつらくてできそうにない。
・ぞうきんがけをしばらくやっていないので、できるかどうかわからない。　→　わからない
・ぞうきんがけをやったことがないので、できるかどうかわからない。

（初めての測定の場合）
「健康な人と同じ速度で平地を100～200m歩いても平気ですか。(3～4Mets)」という質問で初めて症状が認められた場合、質問11がkey questionとなり、**最小運動量であるSASは3.5Metsと判定します**。

（過去に測定していたことがある場合）
同じ11の質問項目で症状の強さが変化する場合、「つらいけど以前よりは楽」の場合は4Metsに、「以前よりもつらい」場合は3Metsとして下さい。以前とは、前回の測定時のことを指します。

※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で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

60 再生不良性貧血

○ 概要

1. 概要

再生不良性貧血は、末梢血で汎血球減少症があり、骨髄が低形成を示す疾患である。血球減少は必ずしもすべての血球というわけではなく、軽症例では貧血と血小板減少だけで白血球数は正常ということもある。診断のためには、他の疾患による汎血球減少症を除外する必要がある。特に診断がまぎらわしい疾患は骨髄異形成症候群の不応性貧血（FAB 分類）である。

2. 原因

造血幹細胞が減少する機序として免疫学的機序による造血幹細胞の傷害と造血幹細胞自身の質的異常の二つが重要と考えられている。昨今、様々な免疫学的機序を示唆する証拠が得られつつあるが、骨髄不全の原因となる自己抗原はまだ同定されていない。

3. 症状

(1)貧血症状

顔色不良、息切れ、動悸、めまい、易疲労感、頭痛。

(2)出血傾向

血小板減少による出血症状。皮膚や粘膜の点状出血、鼻出血、歯肉出血、紫斑など。重症になると血尿、性器出血、脳出血、消化管出血もある。

(3)感染症状

顆粒球減少に伴う感染による発熱など。

4. 治療法

支持療法

患者の自覚症状に応じて、ヘモグロビンを 7g/dl 程度以上に維持するように白血球除去赤血球を輸血する。好中球数が 500/μl 未満で感染症を併発している場合には G-CSF を投与する。

造血回復を目指した治療

①免疫抑制療法、②蛋白同化ステロイド療法、③造血幹細胞移植がある。

Stage1、Stage2 に対する治療

これらの重症度の再生不良性貧血に関しては大規模な臨床試験は皆無である。ウサギ ATG（抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン）は治療期間が短いという長所があるが、治療のために入院や血小板輸血を必要とすることが問題である。

Stage 3 以上の重症例に対する治療

ウサギ ATG とシクロスポリンの併用療法か、40 歳未満で HLA 一致同胞を有する例に対しては骨髄移植を行う。シクロスポリンとの併用により、約7割が輸血不要となるまで改善する。成人再生不良性貧血に対する非血縁者間骨髄移植後の長期生存率は 70%以下であるため、適用は免疫抑制療法の無効例に限られる。

5. 予後

かつては重症例の約 50%が半年以内に死亡するとされていた。最近では、抗生物質、G-CSF、血小板輸血などの支持療法が発達し、免疫抑制療法や骨髄移植が発症後早期に行われるようになったため、約7割が輸血不要となるまで改善し、9 割の患者が長期生存するようになっている。ただし、来院時から好中球数がゼロに近く、G-CSF 投与後も好中球が増加しない例の予後は依然として不良である。また、免疫抑制療法後の改善例においても、再生不良性貧血が再発したり、MDS や PNH に移行したりする例があるため、これらの「failure」なく長期生存が得られる例の割合は 50%弱である。一部の重症例や発症後長期間を経過した例は免疫抑制療法によっても改善せず、定期的な赤血球輸血・血小板輸血が必要となる。赤血球輸血が度重なると糖尿病・心不全・肝障害などのヘモクロマトーシスの症状が現れる。また、免疫抑制療法により改善した長期生存例の約 3%が MDS、その一部が急性骨髄性白血病に移行し、約 5%が PNH に移行する。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数（平成 24 年度医療受給者証保持者数）

10,287 人

2. 発病の機構

不明（造血幹細胞の異常などによる）

3. 効果的な治療方法

未確立（支持療法、免疫抑制療法、蛋白同化ステロイド療法、造血幹細胞移植など）

4. 長期の療養

必要（重症例や発症後長期間を経過した例は免疫抑制療法によっても改善せず、定期的な赤血球輸血・血小板輸血が必要）

5. 診断基準

あり（研究班による）

6. 重症度分類

再生不良性貧血の重症度基準（平成 16 年度修正）を用いて、Stage2上を対象とする。

○ 情報提供元

「特発性造血障害に関する調査研究班」

研究代表者　東京大学医学部附属病院　血液・腫瘍内科　教授　黒川峰夫

＜診断基準＞

特発性再生不良性貧血の診断基準（平成 22 年度改訂）

1．　臨床所見として、貧血、出血傾向、ときに発熱を認める。

2．　以下の 3 項目のうち、少なくとも二つを満たす。

①ヘモグロビン濃度；10.0g/dl 未満　②好中球；1,500/μl 未満　③血小板；10 万/μl 未満

3．　汎血球減少の原因となる他の疾患を認めない。汎血球減少をきたすことの多い他の疾患には、白血病、骨髄異形成症候群、骨髄線維症、発作性夜間ヘモグロビン尿症、巨赤芽球性貧血、癌の骨髄転移、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、脾機能亢進症（肝硬変、門脈圧亢進症など）、全身性エリテマトーデス、血球貪食症候群、感染症などが含まれる。

4．　以下の検査所見が加われば診断の確実性が増す。

1）網赤血球増加がない。

2）骨髄穿刺所見（クロット標本を含む）で、有核細胞は原則として減少するが、減少がない場合も巨核球の減少とリンパ球比率の上昇がある。造血細胞の異形成は顕著でない。

3）骨髄生検所見で造血細胞の減少がある。

4）血清鉄値の上昇と不飽和鉄結合能の低下がある。

5）胸腰椎体の MRI で造血組織の減少と脂肪組織の増加を示す所見がある。

5．　診断に際しては、1、2によって再生不良性貧血を疑い、3によって他の疾患を除外し、診断する。4によって診断をさらに確実なものとする。再生不良性貧血の診断は基本的に他疾患の除外によるが、一部に骨髄異形成症候群の不応性貧血と鑑別が困難な場合がある。

＜重症度分類＞

Stage2以上を対象とする。

再生不良性貧血の重症度基準（平成 16 年度修正）

再生不良性貧血の重症度分類

Stage 1　軽症　下記以外の場合

Stage 2　中等症　下記の 2 項目以上を満たす

好中球：1,000/μl 未満、血小板：50,000/μl 未満、網赤血球：60,000/μl 未満

Stage 3　やや重症　下記の 2 項目以上を満たし、定期的な輸血を必要とする

好中球：1,000/μl 未満、血小板：50,000/μl 未満、網赤血球：60,000/μl 未満

Stage 4　重症　下記の 2 項目以上を満たす

好中球：　500/μl 未満、血小板：20,000/μl 未満、網赤血球：20,000/μl 未満

Stage 5　最重症　好中球の 200/μl 未満に加えて、下記の 1 項目以上を満たす

血小板：20,000/μl 未満、網赤血球：20,000/μl 未満

注）定期的な輸血とは、毎月 2 単位以上の赤血球輸血が必要な時をいう。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

2．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

3．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

61 自己免疫性溶血性貧血

○ 概要

1. 概要

自己免疫性溶血性貧血(AIHA)は、赤血球膜上の抗原と反応する自己抗体が産生され、抗原抗体反応の結果、赤血球が傷害を受け、赤血球の寿命が著しく短縮(溶血) し、貧血をきたす病態である。自己抗体の出現につながる病因の詳細は未だ不明の部分が多く、臨床経過・予後の面でも多様性に富む不均質な病態群と理解される。自己抗体の出現を共通点とするが、抗体の性状、臨床的表現型、好発年齢などさまざまな観点からみて異なる特徴をもつ病態を包含する。自己抗体の赤血球結合の最適温度により温式と冷式の AIHA に分類される。

2. 原因

自己免疫現象の成立には、個体の免疫応答系の失調と抗原刺激側の要因が考えられるが、それぞれの詳細はなお不明である。現状では、AIHA における自己免疫現象の成立は免疫応答系と遺伝的素因、環境要因が複雑に絡み合って生じる多因子性の過程であると理解しておくのが妥当と考えられる。その中で、感染、免疫不全、免疫系の失調、ホルモン環境、薬剤、腫瘍などが病態の成立と持続に関与すると考えられる。

3. 症状

(1) 温式 AIHA…臨床像は多様性に富む。とくに急激発症では発熱、全身衰弱、心不全、呼吸困難、意識障害を伴うことがあり、ヘモグロビン尿や乏尿も受診理由となる。症状の強さには貧血の進行速度、心肺機能、基礎疾患などが関連する。代償されて貧血が目立たないこともある。黄疸もほぼ必発だが、肉眼的には比較的目立たない。特発性でのリンパ節腫大はまれである。脾腫の触知率は 32～48%。特発性血小板減少性紫斑病(ITP)を合併する場合を Evans 症候群と呼ぶ。

(2) 寒冷凝集素症(CAD)…臨床症状は溶血と末梢循環障害によるものからなる。特発性慢性 CAD の発症は潜行性が多く慢性溶血が持続するが、寒冷暴露による溶血発作を認めることもある。循環障害の症状として、四肢末端・鼻尖・耳介のチアノーゼ、感覚異常、レイノー現象などがみられる。皮膚の網状皮斑を認めるが、下腿潰瘍はまれである。

(3) 発作性寒冷ヘモグロビン尿症 (PCH) …現在ではわずかに小児の感染後性と成人の特発性病型が残っている。以前よく見られた梅毒性の定型例では、寒冷暴露が溶血発作の誘因となり、発作性反復性の血管内溶血とヘモグロビン尿をきたす。気温の低下、冷水の飲用や洗顔・手洗いなどによっても誘発される。寒冷曝露から数分～数時間後に、背部痛、四肢痛、腹痛、頭痛、嘔吐、下痢、倦怠感についで、悪寒と発熱をみる。

4. 治療法

特発性の温式 AIHA の治療では、副腎皮質ステロイド薬、摘脾術、免疫抑制薬が三本柱であり、そのうち副腎皮質ステロイド薬が第 1 選択である。成人例の多くは慢性経過をとるので、はじめは数

カ月以上の時間枠を設定して治療を開始する。その後の経過によって年単位ないし無期限へ修正する必要も生じる。2/3 次選択の摘脾術や免疫抑制薬は、副腎皮質ステロイド薬の不利を補う目的で採用するのが原則である。おそらく特発性の 80～90%はステロイド薬単独で管理が可能と考えられる。CAD および PCH の根本治療法はなく、保温がもっとも基本的である。温式･冷式ともに抗体療法(rituximab)の有用性が報告されている。

５．予後

IHA は臨床経過から急性と慢性に分けられ、急性は６ヶ月までに消退するが、慢性は年単位または無期限の経過をとる。小児の急激発症例は急性が多い。温式 AIHA で基礎疾患のない特発例では治療により 1.5 年までに 40%の症例で Coombs 試験の陰性化がみられる。特発性 AIHA の生命予後は５年で約 80%、10 年で約 70%の生存率であるが、高齢者では予後不良である。CAD は感染後 2～3 週の経過で消退し再燃しない。リンパ増殖性疾患に続発するものは基礎疾患によって予後は異なるが、この場合でも溶血が管理の中心となることは少ない。小児の感染後性の PCH は発症から数日ないし数週で消退する。強い溶血による障害や腎不全を克服すれば一般に予後は良好であり、慢性化や再燃をみることはない。

○　要件の判定に必要な事項

１．患者数（研究班による。溶血性貧血の有病者全体の推計数）

約 2,600 人

２．発病の機構

不明（自己免疫学的な機序が示唆される）

３．効果的な治療方法

未確立（根本的治療法なし）

４．長期の療養

必要（無期限の経過をとる場合あり）

５．診断基準

あり（研究班作成の診断基準あり）

６．重症度分類

研究班作成の自己免疫性溶血性貧血（AIHA）の重症度分類において、Stage3 以上を医療費助成の対象とする。ただし、薬物療法を行っていてヘモグロビン濃度 10g/dl 以上の者は対象外とする。

○　情報提供元

「特発性造血障害に関する調査研究班」

研究代表者　東京大学医学部附属病院　血液・腫瘍内科　教授　黒川峰夫

＜診断基準＞

１．　溶血性貧血（※）の診断基準を満たす。

２．　広スペクトル抗血清による直接Coombs 試験が陽性である。

３． 同種免疫性溶血性貧血（不適合輸血、新生児溶血性疾患）および薬剤起因性免疫性溶血性貧血を除外する。

４．１．～３．によって診断するが、さらに抗赤血球自己抗体の反応至適温度によって、温式(37℃)の1)と、冷式(4℃)の2)および3)に区分する。

1) 温式自己免疫性溶血性貧血

臨床像は症例差が大きい。特異抗血清による直接Coombs 試験でIgG のみ、またはIgG と補体成分が検出されるのが原則であるが、抗補体または広スペクトル抗血清でのみ陽性のこともある。診断は2)、3)の除外によってもよい。

2) 寒冷凝集素症

血清中に寒冷凝集素価の上昇があり、寒冷曝露による溶血の悪化や慢性溶血がみられる。直接Coombs 試験では補体成分が検出される。

3) 発作性寒冷ヘモグロビン尿症

ヘモグロビン尿を特徴とし、血清中に二相性溶血素（Donath-Landsteiner 抗体）が検出される。

５．以下によって経過分類と病因分類を行う。

急性 ： 推定発病または診断から６か月までに治癒する。

慢性 ： 推定発病または診断から６か月以上遷延する。

特発性 ： 基礎疾患を認めない。

続発性 ： 先行または随伴する基礎疾患を認める。

６．参 考

1) 診断には赤血球の形態所見（球状赤血球、赤血球凝集など）も参考になる。

2) 温式AIHA では、常用法による直接Coombs 試験が陰性のことがある（Coombs 陰性AIHA）。この場合、患者赤血球結合IgGの定量が診断に有用である。

3) 特発性温式AIHA に特発性血小板減少性紫斑病（ITP）が合併することがある（Evans 症候群）。また、寒冷凝集素価の上昇を伴う混合型もみられる。

4) 寒冷凝集素症での溶血は寒冷凝集素価と平行するとは限らず、低力価でも溶血症状を示すことがある（低力価寒冷凝集素症）。

5) 自己抗体の性状の判定には抗体遊出法などを行う。

6) 基礎疾患には自己免疫疾患、リウマチ性疾患、リンパ増殖性疾患、免疫不全症、腫瘍、感染症（マイコプラズマ、ウイルス）などが含まれる。特発性で経過中にこれらの疾患が顕性化することがある。

7) 薬剤起因性免疫性溶血性貧血でも広スペクトル抗血清による直接Coombs 試験が陽性となるので留意する。診断には臨床経過、薬剤中止の影響、薬剤特異性抗体の検出などが参考になる。

（※）溶血性貧血の診断基準

１．　臨床所見として、通常、貧血と黄疸を認め、しばしば脾腫を触知する。ヘモグロビン尿や胆石を伴うことがある。

２．　以下の検査所見がみられる。

1）ヘモグロビン濃度低下

2）網赤血球増加

3）血清間接ビリルビン値上昇

4）尿中・便中ウロビリン体増加

5）血清ハプトグロビン値低下

6）骨髄赤芽球増加

３．　貧血と黄疸を伴うが、溶血を主因としない他の疾患（巨赤芽球性貧血、骨髄異形成症候群、赤白血病、congenital dyserythropoietic anemia、肝胆道疾患、体質性黄疸など）を除外する。

４．　１．２．によって溶血性貧血を疑い、３．によって他疾患を除外し、診断の確実性を増す。しかし、溶血性貧血の診断だけでは不十分であり、特異性の高い検査によって病型を確定する。

＜重症度分類＞

Stage3 以上を対象とする。ただし、薬物療法を行っていてヘモグロビン濃度 10g/dl 以上の者は対象外とする。

温式自己免疫性溶血性貧血（AIHA）の重症度基準

厚生労働省　特発性造血障害に関する調査研究班（平成 16 年度修正）

stage 1	軽　症	薬物療法を行わないでヘモグロビン濃度　10 g/dl 以上
stage 2	中等症	薬物療法を行わないでヘモグロビン濃度　7～10 g/dl
stage 3	やや重症	薬物療法を行っていてヘモグロビン濃度　7 g/dl 以上
stage 4	重　症	薬物療法を行っていてヘモグロビン濃度　7 g/dl 未満
stage 5	最重症	薬物療法および脾摘を行ってヘモグロビン濃度　7 g/dl 未満

※当該重症度基準は温式 AIHA のものであるが、冷式 AIHA については、暫定的に当該重症度基準を使用する。ただしこの場合は最重症と診断しない。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

62　発作性夜間ヘモグロビン尿症

○　概要

1．　概要

発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH：Paroximal Nocturnal Hemogrobinuria）は、*PIGA* 遺伝子に後天的変異を持った造血幹細胞がクローン性に拡大した結果、補体による血管内溶血を主徴とする造血幹細胞疾患である。再生不良性貧血を代表とする造血不全疾患としばしば合併・相互移行する。血栓症は本邦例では稀ではあるが、PNH に特徴的な合併症である。PNH は、昭和 49（1974）年に溶血性貧血が特定疾患に指定されたことに伴い研究対象疾患として取り上げられ、「溶血性貧血調査研究班」（班長　三輪史朗）によって組織的な研究が開始された。それから今日に至る 40 年にわたって歴代班長により疫学、病因、病態、診断、治療、予後など幅広い領域に関する調査研究が重ねられてきた。

診断時（初診時）年齢は、特発性造血障害に関する研究班の共同研究「PNH 患者における臨床病歴と自然歴の日米比較調査」のデータによると、45.1 歳（range：10-86）であった。診断時年齢分布は、20～60 歳代に多くまんべんなく発症する。欧米例ではヘモグロビン尿、血栓症といった PNH の古典的症状が前面に出やすいのに対し、アジア例ではむしろ造血不全症状が主体である。

2．原因

PNH 赤血球では、glycosyl phosphatidylinositol（GPI）を介して膜上に結合する数種の蛋白が欠損している。補体制御蛋白もそのような蛋白の１つであり PNH 赤血球で欠如しており、感染などにより補体が活性化されると、補体の攻撃を受けて溶血がおきる。この異常は、GPI の生合成を支配する遺伝子である *PIGA* 遺伝子の変異の結果もたらされることが明らかにされた。すなわち、PNH は造血幹細胞の遺伝子に後天性に生じた変異に起因するクローン性疾患である。

3．症状

診断には、フローサイトメトリーを用いた PNH 型血球の検出が必須である。年に１回程度のフォローアップ検査が推奨される。非常に稀な疾患であり、新規治療薬（エクリズマブ）の適応、妊娠時の管理にあたっては、高度な専門性の元に医学管理を行う必要がある。

4．治療法

骨髄移植により異常クローンを排除し、正常クローンによって置き換えることが、現在のところ唯一の根治療法であるが、明確な適応基準はない。これまでは、血栓症、反復する溶血発作、重篤な汎血球減少症を呈する重症例などに施行されてきた。したがって、血管内溶血、骨髄不全および血栓症に対する対症療法が主体となる。溶血発作に対しては、感染症等の発作の誘因を除去するとともに、必要に応じ副腎皮質ステロイドにより溶血をコントロールする。遊離血色素による腎障害を防止するため積極的に輸液による利尿をはかりつつ、ハプトグロビンを投与する。慢性溶血に対しては、補体第５成分に対する抗体薬（エクリズマブ）が開発され、溶血に対する劇的な抑制効果が示されている。骨髄不全に対しては、再生不良性貧血に準じた治療を行うが、軽度の骨髄不全を伴うことが多く、蛋白同化ホルモンが汎用される。溶血であれ骨髄

不全であれ貧血に対しては、必要があれば輸血を行うが、従来推奨されてきた洗浄赤血球輸血は必ずしも必要ではない。血栓症の予防と治療にヘパリンやワーファリン製剤による抗血栓療法を行う。エクリズマブによる血栓予防効果も示されており、今後 PNH の治療戦略は大きく変わっていくものと思われる。

5. 予後

PNH は極めて緩徐に進行し、溶血発作を反復したり、溶血が持続したりする。骨髄低形成の進行による汎血球減少と関連した出血（1/4）と感染（1/3）が主な死因となる。静脈血栓症もみられるが、欧米に比し我が国では頻度が低い（10%以下）。稀に白血病への進展も知られる（3%）。発症／診断からの長期予後は、平均生存期間が 32.1 年、50%生存が 25 年であった。PNH では自然寛解が起こり得るというのも特徴の一つであるが、その頻度は、日米比較調査によると 5%であった。エクリズマブの登場により、今後は予後が改善することが期待される。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数（研究班による）

約 400 人

2. 発病の機構

不明（造血幹細胞の *PIGA* 遺伝子変異が示唆されている）

3. 効果的な治療方法

未確立（骨髄移植以外に治療法がなく、対症療法にとどまる。）

4. 長期の療養

必要（進行性、溶血と汎血球減少に関連した症状が出現）

5. 診断基準

あり（研究班による診断基準）

6. 重症度分類

研究班による「溶血所見に基づいた重症度分類」を用い、中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「特発性造血障害に関する調査研究班」

研究代表者　東京大学医学部附属病院　血液・腫瘍内科　教授　黒川峰夫

＜診断基準＞

1.　臨床所見として、貧血、黄疸のほか肉眼的ヘモグロビン尿（淡赤色尿～暗褐色尿）を認めることが多い。ときに静脈血栓、出血傾向、易感染性を認める。先天発症はないが、青壮年を中心に広い年齢層で発症する。

2.　以下の検査所見がしばしばみられる。

1）貧血および白血球、血小板の減少
2）血清間接ビリルビン値上昇、LDH 値上昇、ハプトグロビン値低下
3）尿上清のヘモグロビン陽性、尿沈渣のヘモジデリン陽性
4）好中球アルカリホスファターゼスコア低下、 赤血球アセチルコリンエステラーゼ低下
5）骨髄赤芽球増加（骨髄は過形成が多いが低形成もある）
6）Ham(酸性化血清溶血)試験陽性または砂糖水試験陽性

3.　上記臨床所見、検査所見より PNH を疑い、以下の検査所見により診断を確定する。

1）直接クームス試験が陰性
2）グリコシルホスファチヂルイノシトール（GPI）アンカー型膜蛋白の欠損血球（PNH タイプ赤血球）の検出と定量

4.　骨髄穿刺、骨髄生検、染色体検査等によって下記病型分類を行うが、必ずしもいずれかに分類する必要はない。

1）臨床的 PNH(溶血所見がみられる）
　（1）古典的 PNH
　（2）骨髄不全型 PNH
　（3）混合型 PNH
2）溶血所見が明らかでない PNH タイプ血球陽性の骨髄不全症（臨床的 PNH とは区別し、医療費助成の対象としない。）

5.　参　考

確定診断のための溶血所見としては、血清 LDH 値上昇、網赤血球増加、間接ビリルビン値上昇、血清ハプトグロビン値低下が参考になる。PNH タイプ赤血球(III 型)が1%以上で、血清 LDH 値が正常上限の 1.5 倍以上であれば、臨床的 PNH と診断してよい。

＜重症度分類＞

中等症以上を対象とする。

溶血所見に基づいた重症度分類（平成 25 年度改訂）

軽　症	下記以外
中等症	以下の2項目を満たす • ヘモグロビン濃度：10 g/dl 未満 • 中等度溶血を認める 　または 時に溶血発作を認める
重　症	以下の2項目を満たす • ヘモグロビン濃度　7 g/dl 未満 　または 定期的な赤血球輸血を必要とする • 高度溶血を認める 　または 恒常的に肉眼的ヘモグロビン尿を認めたり 頻回に溶血発作を繰り返す

注1　中等度溶血の目安は、血清 LDH 値で正常上限の 4～5 倍（1000U/L）程度
　　高度溶血の目安は、血清 LDH 値で正常上限の 8～10 倍(2000U/L)程度

注2　定期的な赤血球輸血とは毎月２単位以上の輸血が必要なときを指す。
　　溶血発作とは、発作により輸血が必要となったり入院が必要となる状態を指す。
　　時にとは年に 1～2 回程度、頻回とはそれ以上を指す。

注3　血栓症は既往・合併があれば重症とする。

注4　重症ではエクリズマブの積極的適応、中等症では相対的適応と考えられる。

※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ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

63 特発性血小板減少性紫斑病

○ 概要

1. 概要

本疾患は血小板膜蛋白に対する自己抗体が発現し、血小板に結合する結果、主として脾臓における網内系細胞での血小板の破壊が亢進し、血小板減少をきたす自己免疫性疾患である。最近、欧米において本症は、primary immune thrombocutopenia と呼ばれることが多い。種々の出血症状を呈する。通常、赤血球、白血球系に異常を認めず、骨髄での巨核球産生能の低下もみられない。ITP の診断は今でも除外診断が主体であり、血小板減少をもたらす基礎疾患や、薬剤の関与を除外する必要がある。血小板減少とは、血小板数 10 万/μL 未満をさす。最近では、ITP においては血小板破壊亢進のみならず、血小板産生も抑制されていることが明らかにされている。血小板自己抗体が骨髄巨核球にも結合し、血小板の産生障害を引き起こしていると考えられる。

2. 原因

病因は不明であり、抗体産生機序は明らかにされていない。小児急性 ITP ではウイルス感染や予防接種を先行事象として有する場合が多い。

3. 症状

急性型は小児に多く、ウイルス感染が多くの場合先行し、急激に発症し数週から数カ月の経過にて自然治癒することが多い。慢性型は徐々に発症し、推定発病から6ヶ月以上、年余にわたって経過し、発症時期が不明なことが多い。臨床症状は出血症状であり、主として皮下出血(点状出血又は紫斑) を認める。歯肉出血、鼻出血、下血、血尿、頭蓋内出血なども起こり得る。これらの出血症状は何ら誘因がなく起こることが多く、軽微な外力によって出血し易い。一般的に出血傾向が明らかになるのは、血小板数5万/μL 以下である。血小板数が1万～2万/μL 以下に低下すると、口腔内出血、鼻出血、下血、血尿、頭蓋内出血などの重篤な出血症状が出現する。これらの症状を呈した場合は入院の上、副腎皮質ステロイドやガンマクロブリン大量療法に加え、血小板輸血も考慮する。一方、患者によっては血小板3万/μL 以下であっても、軽度の出血傾向しか呈さない症例もあり、この場合は外来での観察で充分である。

4. 治療法

ピロリ菌が陽性の場合、まず除菌療法を行なうことを推奨している。一方、除菌療法の効果のない場合やピロリ菌陰性患者では、第一選択薬は副腎皮質ステロイドとなる。副腎皮質ステロイドは網内系における血小板の貪食および血小板自己抗体の産生を抑制する。

発症後6カ月以上経過し、ステロイドの維持量にて血小板を維持できない症例、ステロイドの副作用が顕著な症例は積極的に脾摘を行う。脾摘が無効の時、ステロイド抵抗性で脾摘が医学上困難である場合にはトロンボポエチン受容体作動薬の適応となる。

その他の治療としては、ガンマグロブリン大量静注療法は一過性ではあるが高率に血小板数の増加が期待され、外科的手術時、分娩時、重篤な出血時など緊急に血小板増加が必要時には有用である。重篤

な出血が疑われる場合には血小板輸血も考慮される。

さらに ITP の治療を行なう上における治療の目標は、危険な出血を防ぐことにある。薬の副作用の観点から、血小板数を 3 万/μL 以上に維持するのに必要な最小限の薬剤量の使用に留めるべきであることを成人 ITP 治療の参照ガイドでは推奨している。

5. 予後

小児 ITP では、大部分が急性型で6ヶ月以内に自然に血小板数が正常に戻ることが多く、慢性型に移行するものは 10%程度。成人慢性型 ITP では、約 20%は副腎皮質ステロイドで治癒が期待されるが、多くは副腎皮質ステロイド依存性であり、ステロイドを減量すると血小板数が減少してしまうため長期のステロイド治療が必要となる。脾摘により、ITP の約 60%がステロイドなしでも血小板数 10 万/μL 以上を維持できるようになる。ただし、それでも残りの約 5～20%は治療に抵抗性(あるいは難治性)で、出血に対する厳重な管理が必要。血小板数が3万/μL 以上を維持できれば、致命的な出血を来して死亡する例は稀であり、重篤な出血は血小板数3万/μL 未満の症例に見られることがある(多くは 1 万/μL 未満の症例)。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成 24 年度医療受給者証保持者数)

24,100 人

2. 発病の機構

不明

3. 効果的な治療方法

未確立(多くはステロイド依存性)

4. 長期の療養

必要(多くは長期のステロイド治療が必要)

5. 診断基準

あり(現行の特定疾患治療研究事業の診断基準を研究班にて改訂)

6. 重症度分類

研究班の ITP の重症度分類を用いて StageⅡ以上を対象とする。

○ 情報提供元

「血液凝固異常症に関する調査研究」

研究代表者　慶應義塾大学医学部　教授　村田満

＜診断基準＞

1.　自覚症状・理学的所見

出血症状がある。出血症状は紫斑（点状出血及び斑状出血）が主で、歯肉出血、鼻出血、下血、血尿、月経過多などもみられる。関節出血は通常認めない。出血症状は自覚していないが血小板減少を指摘され、受診することもある。

2.　検査所見

(1) 末梢血液

① 血小板減少

血小板100,000/μl以下。自動血球計数のときは偽血小板減少に留意する。

② 赤血球及び白血球は数、形態ともに正常ときに失血性又は鉄欠乏性貧血を伴い、また軽度の白血球増減をきたすことがある。

(2) 骨髄

① 骨髄巨核球数は正常ないし増加

巨核球は血小板付着像を欠くものが多い。

② 赤芽球及び顆粒球の両系統は数、形態ともに正常。

顆粒球／赤芽球比（M/E比）は正常で、全体として正形成を呈する。

(3) 免疫学的検査

血小板結合性免疫グロブリンG（PAIgG）増量、ときに増量を認めないことがあり、他方、特発性血小板減少性紫斑病以外の血小板減少症においても増加を示しうる。

3.　血小板減少をきたしうる各種疾患を否定できる。※

4.　1及び2の特徴を備え、更に3の条件を満たせば特発性血小板減少性紫斑病の診断をくだす。除外診断に当たっては、血小板寿命の短縮が参考になることがある。

5. 病型鑑別の基準

① 急性型：推定発病又は診断から6カ月以内に治癒した場合

② 慢性型：推定発病又は診断から経過が6カ月以上遷延する場合

小児においては、ウイルス感染症が先行し発症が急激であれば急性型のことが多い。

※ 血小板減少をきたす他の疾患

薬剤又は放射線障害、再生不良性貧血、骨髄異形成症候群、発作性夜間血色素尿症、全身性エリテマトーデス、白血病、悪性リンパ腫、骨髄癌転移、播種性血管内凝固症候群、血栓性血小板減少性紫斑病、脾機能亢進症、巨赤芽球性貧血、敗血症、結核症、サルコイドーシス、血管腫などがある。感染症については、特に小児のウイルス性感染症やウイルス生ワクチン接種後に生じた血小板減少は特発性血小板減少性紫斑病に含める。

先天性血小板減少症としては、Bernard-Soulier症候群、Wiskott-Aldrich症候群、May-Hegglin症候群、Kasabach-Merritt症候群などがある。

6. 参考事項

1. 症状及び所見

A. 出血症状

「出血症状あり、なし」、及び「出血症状」は認定基準判断材料とはしない。

B. 末梢血所見

- 「白血球形態異常あり」あるいは「赤血球形態異常あり」の場合は、白血病、骨髄異形成症候群（MDS）鑑別のため骨髄検査を求める。
- 「白血球数」が 3,000/μl 未満の場合、あるいは 10,000/μl 以上の場合は、白血病や再生不良性貧血あるいは MDS 鑑別のため骨髄検査を求める。
- 「MCV（平均赤血球容積）」が、110 以上の場合は骨髄検査を求める。
- **「血小板数」は、10 万/μl 以下が ITP 認定のための絶対条件である。**
- 「白血球分画」で好中球が 30%未満、あるいはリンパ球が 50%以上の場合は、骨髄検査を求める。

C. その他、参考となる検査所見

- その他、参考となる検査は特発性血小板減少性紫斑病（ITP）認定に必須の検査ではない。検査成績が不明または未回答であっても認定可とする（抗血小板自己抗体検査、網状血小板比率、トロンボポエチン値は、いずれも保険適用外の検査であり、多くの施設で実施は困難であるため）
  - 「抗血小板自己抗体検査」が陽性の場合は、ITP の可能性が非常に高い。陰性の場合も ITP を否定できないので認定可とする。
  - 「網状血小板比率」が高値の場合は、ITP の可能性が高い。正常の場合も ITP を否定できないので認定可とする。
  - 「トロンボポエチン値」は、高値、正常どちらであっても認定可とする。
  - 「HBs 抗原」、「抗 HCV 抗体」が陽性の場合、鑑別診断の項で肝硬変を鑑別できるとしている場合は認定可とする。
  - 「ヘリコバクタ・ピロリ菌」は、陽性、陰性いずれでも認定可とする。
- 「骨髄検査」については検査手技などにより有核細胞数や巨核球数が低値となることがあるので、有核細胞数や巨核球数が低値であっても ITP 認定可とする。
- 「骨髄所見」で異型細胞が存在している場合は認定できない。
- 「骨髄染色体検査所見」において MDS でしばしば認められる染色体異常（5q−、−7、+8、20q−）な

どを認めるときは、認定できない。

2.　鑑別診断

鑑別診断の項で「鑑別できない」と記載されている時は、ITP と認定できない。

3.　現在までの治療

「治療の有無」、「実施した治療」は、ITP 認定の判断材料とはしない。

＜重症度分類＞

Stage Ⅱ 以上を対象とする。

（血小板）

特発性血小板減少性紫斑病重症度基準

血小板数（×10^4/μ㎥）	臨床症状			
	無症状	皮下出血*1	粘膜出血*2	重症出血*3
5≦ ＜10	Ⅰ	Ⅰ	Ⅱ	Ⅳ
2≦ ＜5	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ	Ⅴ
＜2	Ⅲ	Ⅳ	Ⅳ	Ⅴ

＊1 皮下出血：点状出血、紫斑、斑状出血

＊2 粘膜出血：歯肉出血、鼻出血、下血、血尿、月経過多など

＊3 重症出血：生命を脅かす危険のある脳出血や重症消化管出血など

重症度区分(注 1)

Stage Ⅰ	経過観察のみ
Stage Ⅱ	外来治療のみ(注 2)
Stage Ⅲ	外来治療(注 2)・要注意
Stage Ⅳ	入院治療
Stage Ⅴ	入院・集中管理

（注 1） 高血圧、胃潰瘍など出血リスクの高い疾病を併発する患者ならびに重労働・スポーツ等にて外傷・出血の危険がある患者あるいは観血的処置を受ける患者においては、重症度をそれぞれ 1Stage あげることが望ましい。

（注 2） ただし、ステロイド初回投与時は入院治療を原則とする。

※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ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

3．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

64 血栓性血小板減少性紫斑病

○ 概要

1. 概要

血栓性血小板減少性紫斑病(TTP : thrombotic thrombocytopenic purpura)は、1924 年米国の Eli Moschcowitz によって始めて報告された疾患で、歴史的には 1) 消耗性血小板減少、2)細血管障害性溶血性貧血、3) 腎機能障害、4)発熱、5)動揺性精神神経障害古典的5徴候で診断されていた。その後、1)2)のみの症例でも同様の病態であることが報告されてきたが、より最近では ADAMTS13 活性著減(10%未満)のみが TTP と診断されるようになった。1)2)を持つが ADAMTS13 活性が著減していない症例は、その病態が明らかではないため TTP 類縁疾患と考えられている。TTP の罹患年令は新生児から老人までと幅広く、日本国内では20－40歳と60才前後に発症ピークが認められる。男女比の罹患率は全体ではほぼ 1:1 であるが、 20～40 歳では女性に多く、高齢になれば男性の比率が高まる。

2. 原因

止血因子である von Willebrand 因子(VWF)は、血管内皮細胞で超高分子量 VWF 多重体(UL-VWFM)として産生され、内皮細胞内に蓄積される。この後、一部は血管内皮下組織に分泌されマトリックスの構成成分となるが、残りの大部分は、様々な刺激によって内皮細胞からから血中に放出される。この時、UL-VWFM はその特異的切断酵素 ADAMTS13 によって切断され小分子化し、止血に適した分子型となる。従って、ADAMTS13 活性が著減すると UL-VWFM が切断されず、血中に蓄積し、末梢細動脈等で生じる高ずり応力下に過剰な血小板凝集－血栓を生じる。ADAMTS13 活性の低下は、ADAMTS13 遺伝子異常、UL-VWFM 過剰放出に伴う ADAMTS13 の消費、ADAMTS13 自己抗体産生等で起こる。

3. 症状

先天性 TTP である USS(Upshaw-Schulman 症候群:USS)は、生後間もなく発症する重症型が多いが、学童期に発症するものや、稀に成人期以降に発症するタイプもある。この発症年齢の差が何故なのかは未だ不明である。しかし、最近になって小児期に特発性血小板減少性紫斑病(ITP)と誤って診断されている症例で、妊娠を契機に TTP を発症し、USS であると診断された例が多く報告されている。後天性 TTP では、体のだるさ、吐き気、筋肉痛などが先行し、発熱、貧血、出血(手足に紫斑)、精神神経症状、腎障害が起こる。発熱は 38℃前後で、ときに 40℃を超えることもあり、中等度ないし高度の貧血を認め、軽度の黄疸(皮膚等が黄色くなる)をともなうこともある。精神神経症状として、頭痛、意識障害、錯乱、麻痺、失語、知覚障害、視力障害、痙攣などが認められる。血尿、蛋白尿を認め、腎不全になる場合もある。

4. 治療法

先天性 TTP(USS):新鮮凍結血漿 (FFP) を輸注して ADAMTS13 酵素補充を行い、血小板数を維持する治療が行われる。将来は遺伝子発現蛋白(rADAMTS13)による酵素補充療法が可能となると思われる。

後天性 TTP:前記のように TTP 全体の約 2/3 の症例で ADAMTS13 活性は著減し、ほぼ全例 ADAMTS13

インヒビター（自己抗体）陽性である。それ故、FFP のみの投与では不十分で、治療は血漿交換(PE)療法が第一選択となる。この際ステロイドもしくはステロイドパルス療法の併用が一般的である。
TTP の血小板減少に対して、血小板輸血を積極的に行う事は「火に油をそそぐ(fuel on the fire)」に例えられ、基本的には予防的血小板輸血は禁忌となる。また、難治・反復例に対してはビンクリスチン、エンドキサンなどの免疫抑制剤の使用や脾摘なども考慮される。最近では、抗 CD20 キメラ抗体であるリツキサンが PE に治療抵抗性を示し、且つ高力価 ADAMTS13 インヒビターを認める症例に極めて有用との報告が数多くなされている。

5. 予後

無治療では 2 週間以内に約 9 割が血栓症のため死亡する。血漿交換療法を速やかに開始すれば、約 8 割は生存可能である。再発・難治例は血漿交換療法が無効なことも多い。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数（研究班による）

約 1,100 人

2. 発病の機構

不明（ADAMTS13 活性低下の機序が明らかではない。）

3. 効果的な治療方法

未確立（根本的治療法なし。血漿交換療法、副腎皮質ステロイド内服などの対症療法）

4. 長期の療養

必要（臓器機能障害を伴う）

5. 診断基準

あり（研究班が作成した診断基準）

6. 重症度分類

研究班作成の重症度分類を用い、後天性 TTP、先天性 TTP ともに中等症以上を医療費助成の対象とする。

○ 情報提供元

「血液凝固異常症に関する調査研究班」

研究代表者　慶應義塾大学医学部臨床検査医学　教授　村田満

＜診断基準＞

他に原因を認めない血小板減少を認めた場合、TTP の可能性を考え、下記に従い診断し、確定例、疑い例を対象とする。

確定例:下記の1または2を満たす場合は、TTP と診断する。

1.ADAMTS13 活性が 5%未満に著減していること

抗 ADAMTS13 活性中和抗体(インヒビター)が陽性であれば後天性 TTP と診断する。陰性であれば USS と診断する。(補足 1)

2.ADAMTS13 活性に関わらず、下記の 5 徴候すべてを認めること(補足 2)

疑い例:ADAMTS13 活性に関わらず、5 徴候のうち血小板減少と MAHA を認める場合は、下記の除外すべき疾患などを鑑別して他の疾患が否定できれば、TTP 疑い例とする。ただし、TTP 疑い例でも直ちに治療が必要な症例が存在する。

徴候の目安

① 血小板減少

血小板数が 10 万/μl 未満。1-3 万/μl の症例が多い。

② 細血管障害性溶血性貧血(microangiopathic hemolytic anemia:MAHA)

MAHA は、赤血球の機械的破壊による貧血で、ヘモグロビンが 12g/dl 未満(8-10g/dl の症例が多い)で溶血所見が明らかなこと、かつ直接クームス試験陰性で判断する。

溶血所見とは、破砕赤血球の出現、間接ビリルビン、LDH、網状赤血球の上昇、ハプトグロビンの著減などを伴う。

③ 腎機能障害

尿潜血や尿蛋白陽性のみの軽度のものから血清クレアチニンが上昇する症例もあり。ただし、血液透析を必要とする程度の急性腎不全の場合は溶血性尿毒症症候群(HUS)が疑われる。

④ 発熱

37℃ 以上の微熱から 39℃ 台の高熱まで認める。

⑤ 動揺性精神神経症状

頭痛など軽度のものから、せん妄、錯乱などの精神障害、人格の変化、意識レベルの低下、四肢麻痺や痙攣などの神経障害などを認める。

加えて、

⑥ 心トロポニン上昇

⑦ 腹部症状

なども診断の参考となる。

除外すべき疾患

① 播種性血管内凝固症候群(disseminated intravascular coagulation:DIC)

TTP 症例では、PT,APTT は正常で、フィブリノゲン、アンチトロンビンは低下しないことが多く、FDP,D-dimer

は軽度の上昇にとどまることが多い。DIC の血栓は、フィブリン/フィブリノゲン主体の凝固血栓であり、APTT と PT が延長し、フィブリノゲンが減少する。

② 溶血性尿毒症症候群(hemolytic uremic syndrome:HUS)

腸管出血性大腸菌(0157など)感染症による典型 HUS は、便培養検査・志賀毒素直接検出法(EIA)などの大腸菌の関与を確認する方法や抗 LPS(エンドトキシン)IgM 抗体などで診断する。

③ HELLP 症候群

HELLP 症候群とは、妊娠高血圧腎症や子病で、溶血(hemolysis)、肝酵素の上昇(elevated liver – enzymes)、血小板減少(low platelets)を認める多臓器障害である。

診断は、Shibai らの診断基準(Shibai BM,et al.Am J Obstet Gynrcol 1993;169:1000)によって行われるが、この基準では TTP との鑑別が困難である。この基準を満たし、かつ、妊娠高血圧症候群を合併している症例は HELLP 症候群と診断し、それ以外を TTP 疑い例とするのが無難であるが、正常血圧でも HELLP 症候群を発症することがあるので注意する。

④ Evans 症候群

Evans 症候群では直接クームス陽性である。ただし、クームス陰性 Evans 症候群と診断されることがあるが、このような症例の中から ADAMTS13 活性著減 TTP が発見されている。

補足

1.抗 ADAMTS13 インヒビターをベセスダ法で測定し、1単位/ml 以上は明らかな陽性と判断できる。しかし、陰性の判断は必ずしも容易ではなく、USS の診断は両親の ADAMTS13 活性測定などを参考に行うが、確定診断には ADAMTS13 遺伝子解析が必要である。

USS 患者の両親は、ヘテロ接合体異常であることから ADAMTS13 活性は 30 から 50%を示す場合が多い。

2.後天性 TTP には、基礎疾患が存在せず発症する特発性と、薬物投与関連、造血幹細胞や臓器移植関連、膠原病や悪性疾患に伴う症例、妊娠に伴う症例などの続発性が存在する。特発性の約7割の症例で ADAMTS13 活性が著減し、続発性では抗血小板薬チクロピジン関連や膠原病の一部を除いて ADAMTS13 活性が著減しないという特徴がある。

＜重症度分類＞

中等症以上を対象とする。

後天性TTP重症度分類

1. ADAMTS13インヒビター 2BU/ml以上
2. 腎機能障害
3. 精神神経障害
4. 心臓障害（トロポニン上昇、ECG異常等）
5. 腸管障害（腹痛等）
6. 深部出血または血栓
7. 治療不応例
8. 再発例

＜判定＞ 有1点、無0点

重症 3点以上

中等症 1点～2点

軽症 0点

先天性TTP（Upshaw-Schulman症候群：USS）重症度分類

中等症以上を対象とする。

1） 重症

維持透析患者、脳梗塞などの後遺症残存患者

2） 中等症

定期的、または不定期に新鮮凍結血漿（FFP）輸注が必要な患者

3） 軽症

無治療で経過観察が可能な患者

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

2．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

3．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

65 原発性免疫不全症候群

○ 概要

1. 概要

原発性免疫不全症候群は、先天的に免疫系のいずれかの部分に欠陥がある疾患の総称であり、後天的に免疫力が低下するエイズなどの後天性免疫不全症候群と区別される。障害される免疫担当細胞（例えば、好中球、T 細胞、B 細胞）などの種類や部位により 200 近くの疾患に分類される。

原発性免疫不全症候群で問題となるのは、感染に対する抵抗力の低下である。重症感染のため重篤な肺炎、中耳炎、膿瘍、髄膜炎などを繰り返す。時に生命の危険を生じることもあり、中耳炎の反復による難聴、肺感染の反復により気管支拡張症などの後遺症を残すこともある。

2. 原因

多くは免疫系に働く蛋白の遺伝子の異常である。この 10 年間に代表的な原発性免疫不全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。しかし、IgG サブクラス欠乏症の一部、乳児一過性低γグロブリン血症のように一時的な免疫系の未熟性、慢性良性好中球減少症のように自己抗体によると思われる疾患もある。

3. 症状

主な症状は易感染性である。つまり、風邪症状がなかなか直らなかったり、何度も発熱したりし、入院治療が必要である。重症のタイプでは感染が改善せず、致死的となることもある。好中球や抗体産生の異常による疾患では細菌感染が多く、T 細胞などの異常ではウイルスや真菌感染が多い傾向がある。

原発性免疫不全症を疑う 10 の徴候があり、以下に示す。

1. 乳児で呼吸器・消化器感染症を繰り返し、体重増加不良や発育不良がみられる。
2. 1 年に2回以上肺炎にかかる。
3. 気管支拡張症を発症する。
4. 2回以上、髄膜炎、骨髄炎、蜂窩織炎、敗血症や、皮下膿瘍、臓器内膿瘍などの深部感染症にかかる。
5. 抗菌薬を服用しても2か月以上感染症が治癒しない。
6. 重症副鼻腔炎を繰り返す。
7. 1年に4回以上、中耳炎にかかる。
8. 1歳以降に、持続性の鵞口瘡、皮膚真菌症、重度・広範な疣贅（いぼ）がみられる。
9. BCG による重症副反応（骨髄炎など）、単純ヘルペスウイルスによる脳炎、髄膜炎菌による髄膜炎、EB ウイルスによる重症血球貪食症候群に罹患したことがある。
10. 家族が乳幼児期に感染症で死亡するなど、原発性免疫不全症候群を疑う家族歴がある。

これらの所見のうち1つ以上当てはまる場合は、原発性免疫不全症の可能性がないか専門の医師に相談する。この中で、乳児期早期に発症することの多い重症複合免疫不全症は緊急に治療が必要である。

4. 治療法

疾患・重症度により治療法が選択される。

軽症例では、抗菌薬、抗ウイルス剤、抗真菌剤の予防内服が効果的である。抗体欠乏を主徴とする免疫不全症では、月１回ほどの静注用ヒト免疫グロブリン製剤の補充により感染はほぼ予防できる。好中球減少症では G-CSF の定期投与、慢性肉芽腫症では IFN-γの定期投与が効果ある。

重症複合免疫不全症などの重症なタイプでは早期に骨髄や臍帯血による造血幹細胞移植が選択される。ドナーがみつからない場合は遺伝子治療が考慮される。

5. 予後

疾患や重症度によりかなり異なる。軽症例では抗菌薬の予防内服やヒト免疫グロブリンの補充療法などにより通常の日常生活が送れる。それに対し、重症複合免疫不全症などは造血幹細胞移植をしないと多くは2歳以上まで生存できない。また、慢性肉芽腫症などは予防内服をしていても、30 歳以上になるとかなり予後不良となる。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（平成 24 年度医療受給者証保持者数）

1,383 人

2. 発病の機構

不明（遺伝子の異常）

3. 効果的な治療方法

未確立（対症療法のみで根治的療法なし）

4. 長期の療養

必要（継続的な感染症対策が必要）

5. 診断基準

あり（現行の特定疾患治療研究事業の診断基準を研究班にて改訂）

6. 重症度分類

研究班による重症度分類を用いて中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「原発性免役不全症候群に関する調査研究班」

研究代表者　九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野　教授　原寿郎

＜診断基準＞

国際免疫学会の原発性免疫不全症分類専門委員による分類に準じ、厚生労働省原発性免疫不全症候群調査研究班および日本免疫不全症研究会の作製した診断基準を用いる。

1　主要項目

（1 ）原発性免疫不全症候群に含まれる疾患（国際免疫学会の分類に準ずる）

① 複合免疫不全症

I.　X連鎖重症複合免疫不全症

II.　細網異形成症

III.　アデノシンデアミナーゼ（ADA）欠損症

IV.　オーメン（Omenn）症候群

V.　プリンヌクレオシドホスホリラーゼ欠損症

VI.　CD8欠損症

VII.　ZAP-70欠損症

VIII.　MHCクラスI欠損症

IX.　MHCクラスII欠損症

X.　IからXまでに掲げるもののほかの、複合免疫不全症

② 免疫不全を伴う特徴的な症候群

I.　ウィスコット・オルドリッチ（Wiskott-Aldrich）症候群

II.　毛細血管拡張性運動失調症

III.　ナイミーヘン染色体不安定（Nijmegen breakage）症候群

IV.　ブルーム（Bloom）症候群

V.　ICF症候群

VI.　PMS2異常症

VII.　RIDDLE症候群

VIII.　シムケ（Schimke）症候群

IX.　ネザートン（Netherton）症候群

X.　胸腺低形成（DiGeorge症候群、 22q11.2欠失症候群）

XI.　高IgE症候群

XII.　肝中心静脈閉鎖症を伴う免疫不全症

XIII.　先天性角化不全症

③　液性免疫不全を主とする疾患

I.　X連鎖無ガンマグロブリン血症

II. 分類不能型免疫不全症

III. 高IgM症候群

IV. IgGサブクラス欠損症

V. 選択的IgA欠損症

VI. 特異抗体産生不全症

VII. 乳児一過性低ガンマグロブリン血症

VIII. IかVIIまでに掲げるもののほかの、液性免疫不全を主とする疾患

④ 免疫調節障害

I. チェディアック・東（Chédiak-Higashi）症候群

II. X連鎖リンパ増殖症候群

III. 自己免疫性リンパ増殖症候群（ALPS）

IV. IからIIIに掲げるもののほかの、免疫調節障害

⑤ 原発性食細胞機能不全症および欠損症

I. 重症先天性好中球減少症

II. 周期性好中球減少症

III. I及びIIに掲げるもののほかの、慢性の経過をたどる好中球減少症

IV. 白血球接着不全症

V. シュワッハマン・ダイアモンド（Shwachman-Diamond）症候群

VI. 慢性肉芽腫症

VII. ミエロペルオキシダーゼ欠損症

VIII. メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症

IX. IVからVIIIに掲げるもののほかの、白血球機能異常

⑥ 自然免疫異常

I. 免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症

II. IRAK4欠損症

III. MyD88欠損症

IV. 慢性皮膚粘膜カンジダ症

V. IからIVに掲げるもののほかの、自然免疫異常

⑦ 先天性補体欠損症

I. 先天性補体欠損症

II. 遺伝性血管性浮腫（C1インヒビター欠損症）

III. I及びIIに掲げるもののほかの、先天性補体欠損症

(2) 除外事項

続発性免疫不全状態をきたすことの多い慢性代謝性疾患、染色体異常、HIVなどのウイルス感染、 悪性腫瘍や抗癌剤、免疫抑制剤投与、移植などによる医原性免疫不全状態が除外されていること。

2 参考事項

免疫不全症の多くに共通してみられる易感染性は、次のように要約される。

(1) 様々な部位の頻回の罹患傾向に加え、個々の感染が重症化しやすく、治癒が遷延する。

(2) 肺炎、髄膜炎、敗血症など重症感染症の反復罹患

(3) ニューモシスチス・カリニ、カンジダ、サイトメガロウイルスなどの日和見感染

この結果、免疫不全症では、下記の感染症状が様々な組合わせでみられる。

① 復性気道感染症(中耳炎、副鼻腔炎を含む)
② 症細菌感染症(肺炎、髄膜炎、敗血症など)
③ 気管支拡張症
④ 膿皮症
⑤ 化膿性リンパ節炎
⑥ 遷延性下痢
⑦ 難治性口腔カンジダ症
⑧ ニューモシスチス・カリニ肺炎
⑨ ウイルス感染の遷延・重症化(ことに水痘)

①～③ → 主に抗体産生不全

⑥～⑨ → 主に細胞性免疫不全

＜診断基準＞

(1) 原発性免疫不全症候群に含まれる疾患 (国際免疫学会の分類に準ずる)

① 複合免疫不全症

＜Ⅰ X連鎖重症複合免疫不全症＞

1. 通常生後数ヶ月以内に日和見感染を含む様々な重症感染症を発症し、根治的治療である造血幹細胞移植を行わなければ生後1年以内に死亡する。
2. 基本的には男児に発症
3. 通常末梢血T細胞とNK細胞数は欠損または著減し(<300/ul)、B細胞数は正常 (T−B+NK−)。
4. PHA幼若化反応が正常の10%未満
5. 無～低ガンマグロブリン血症:出生後数ヶ月間は母体からのIgG型移行抗体が存在するため必ずしも低値とならない。またIgG値の正常値は月齢や年齢によって大きく異なる。
6. common γ(γc) 鎖遺伝子の異常による。

γc遺伝子解析で遺伝子異常を確認し、確定診断を行う。Primary Immunodeficiency Database in Japan (PIDJ) (http://pidj.rcai.riken.jp/)の患者相談フォームで相談することが可能さらに、一部の施設ではフローサイトメトリー法でリンパ球表面γc鎖発現解析も行っている。

稀に母からのT細胞が生着したり、変異が一部のリンパ球分画で正常に戻る（reversion)現象が観察されており、T細胞が存在する例も存在するので、専門施設に早期に相談することが望ましい。

＜Ⅱ　細網異形成症＞

1. 通常生後数ヶ月以内に日和見感染を含む様々な重症感染症を発症し、根治的治療である造血幹細胞移植を行わなければ生後1年以内に死亡する。
2. 男児、女児いずれにも発症する。
3. 末梢血T細胞は欠損または著減:<300/ulし、
   好中球も欠損または著減:<200/ul
4. 典型例では感音性難聴を呈する。
5. PHA幼若化反応が正常の10%未満
6. 骨髄系細胞分化障害の骨髄所見
7. 無～低ガンマグロブリン血症：出生後数ヶ月間は母体からのIgG型移行抗体が存在するため必ずしも低値とならない。またIgG値の正常値は月齢や年齢によって大きく異なる。
8. 非典型例では再生不良性貧血、骨髄異形成症候群、骨髄不全との鑑別が困難である。
9. adenylate kinase 2 (AK2)遺伝子の異常による。

AK2遺伝子解析で遺伝子異常を確認し、確定診断を行う。

Primary Immunodeficiency Database in Japan (PIDJ)(http://pidj.rcai.riken.jp/)の患者相談フォームで相談することが可能

＜Ⅲ　アデノシンデアミナーゼ（ADA）欠損症＞

1. 通常生後数ヶ月以内に日和見感染を含む様々な重症感染症を発症し、根治的治療である造血幹細胞移植を行わなければ生後1年以内に死亡する。
2. 男児、女児いずれにも発症する。
3. 通常末梢血リンパ球が全て欠損または著減(<500/ul)し(T-B-NK-)、T細胞は欠損または著減:<300/ul
4. PHA幼若化反応が正常の10%未満
5. 無～低ガンマグロブリン血症：出生後数ヶ月間は母体からのIgG型移行抗体が存在するため必ずしも低値とならない。またIgG値の正常値は月齢や年齢によって大きく異なる。
6. 発達遅滞、痙攣、難聴の合併などがみられる。
7. 末梢血単核球、赤血球、線維芽細胞などのADA活性が低下
8. ADA遺伝子の異常による。

ADA遺伝子解析で遺伝子異常を確認し、確定診断を行う。

Primary Immunodeficiency Database in Japan (PIDJ)(http://pidj.rcai.riken.jp/)の患者相談フォームで相談

することが可能。さらに、北海道大学小児科では末梢血単核球、赤血球や線維芽細胞のADA活性測定が可能。稀に母からのT細胞が生着したり、変異が一部のリンパ球分画で正常に戻る (reversion)現象が観察されており、リンパ球が存在する例も存在するので、専門施設に早期に相談することが望ましい。

＜Ⅳ　オーメン（Omenn）症候群＞

通常生後数ヶ月以内に日和見感染を含む様々な重症感染症を発症し、根治的治療である造血幹細胞移植を行わなければ生後1年以内に死亡する。

1. 特徴的臨床症状

   生後まもなくよりの湿疹様皮膚病変、リンパ節腫大、肝脾腫、易感染性など

2. 特徴的検査所見

   末梢血T細胞は存在(>300/ul)し、好酸球増加、高IgE血症を伴う。

3. RAG1、RAG2を含む重症複合免疫不全症の責任遺伝子の異常による。

   RAG1、RAG2などの遺伝子解析で遺伝子異常を確認し、確定診断を行う。

   Primary Immunodeficiency Database in Japan (PIDJ)(http://pidj.rcai.riken.jp/)の患者相談フォームで相談することが可能

＜Ⅴ　プリンヌクレオシドホスホリラーゼ欠損症＞

1. 男児、女児いずれにも発症する。
2. 血清尿酸値の低下(<1 mg/ml)
3. 通常末梢血T細胞が進行性に減少し、B細胞数は正常B細胞が減少する場合もある。
4. 末梢血単核球、赤血球、線維芽細胞などのPNP活性が低下
5. PNP遺伝子の異常による。

   PNP遺伝子解析で遺伝子異常を確認し、確定診断を行う。Primary Immunodeficiency Database in Japan (PIDJ)(http://pidj.rcai.riken.jp/)の患者相談フォームで相談することが可能

＜Ⅵ　CD8欠損症＞

1. 男児、女児いずれにも発症する。
2. 通常末梢血リンパ球は正常だが、CD8陽性細胞が欠損CD8α遺伝子解析で遺伝子異常を確認し、確定診断を行う。

   Primary Immunodeficiency Database in Japan (PIDJ)(http://pidj.rcai.riken.jp/)の患者相談フォームで相談することが可能

＜Ⅶ　ZAP-70欠損症＞

1. 男児、女児いずれにも発症する。
2. 通常末梢血リンパ球、T細胞は正常だが、CD8陽性細胞は欠損または著減(0～5%)
3. PHA幼若化反応が正常の10%未満
4. ZAP-70遺伝子の異常による。

ZAP-70遺伝子解析で遺伝子異常を確認し、確定診断を行う。Primary Immunodeficiency Database in Japan (PIDJ)(http://pidj.rcai.riken.jp/)の患者相談フォームで相談することが可能

＜Ⅷ MHCクラスI欠損症＞

1. 男児、女児いずれにも発症するが、無症状の場合もある。
2. CD8陽性細胞が減少
3. リンパ球細胞表面MHC class Iの発現が欠損または低下
4. NK細胞活性化が低下
5. 既知の責任遺伝子はTAP1、TAP2、TAPBP

TAP1、TAP2、TAPBP遺伝子解析で遺伝子異常を確認し、確定診断を行う。

Primary Immunodeficiency Database in Japan (PIDJ)(http://pidj.rcai.riken.jp/)の患者相談フォームで相談することが可能

＜Ⅸ MHCクラスII欠損症＞

1. 男児、女児いずれにも発症する。
2. 通常末梢血リンパ球、T細胞数は正常だが、CD4陽性細胞が減少
3. B細胞表面MHC class IIの発現が欠損
4. 無～低ガンマグロブリン血症：出生後数ヶ月間は母体からのIgG型移行抗体が存在するため必ずしも低値とならない。またIgG値の正常値は月齢や年齢によって大きく異なる。
5. 既知の責任遺伝子はRFXANK、CIITA、RFX5、RFXAP

RFXANK、CIITA、RFX5、RFXAP遺伝子解析で遺伝子異常を確認し、確定診断を行う。

Primary Immunodeficiency Database in Japan (PIDJ)(http://pidj.rcai.riken.jp/)の患者相談フォームで相談することが可能

＜ⅠからⅨまでに掲げるもののほかの、複合免疫不全症＞

複合免疫不全症 (CID)はT細胞系、B細胞系両者の免疫不全を伴った疾患の総称である。2011年のIUIS分類の段階でも30以上のCID責任遺伝子が明らかになっており、今後もさらに増えることが予想される。

2013年に提唱されたCID診断criteria(JACI、 Nov27)によると重症型CID(SCID)は末梢血T細胞が欠損

または著減し(<300/ul)PHA幼若化反応が正常の10%未満のものそれよりも軽症なCID (leaky SCID)は末梢血T細胞が2～4歳<800 ul4歳～<600 ulPHA幼若化反応が正常の30%未満のものと分類されている。多くのCIDは、リンパ球やそれぞれのリンパ球分画の減少の有無などによってある程度鑑別は可能である。

多くのCIDは、リンパ球やそれぞれのリンパ球分画の減少の有無などによってある程度鑑別は可能である。しかし、最終的な確定診断のためには遺伝子診断が必要である。CIDの責任遺伝子解析についてはPrimary Immunodeficiency Database in Japan (PIDJ)(http://pidj.rcai.riken.jp/)の患者相談フォームで相談することが可能

② 免疫不全を伴う特徴的な症候群

＜Ⅰ Wiskott-Aldrich)症候群＞

診断方法:

A. 主要臨床症状

1. 易感染性
   易感染性の程度は症例により異なるのが特徴である。
2. 血小板減少
   ほぼ全例で見られ、血便、皮下出血が多い。小型血小板を伴う。
3. 湿疹
   湿疹はアトピー性湿疹様で、難治である。

B. 重要な検査所見

1. 小型血小板を伴う血小板減少を伴う。
2. T 細胞数の減少と CD3 抗体刺激に対する反応低下がみられる。
3. B 細胞では免疫グロブリンは IgM 低下、IgA 上昇、IgE 上昇を認める。抗多糖類抗体、同種血球凝集素価などの特異抗体産生は低下する。
4. NK 活性は半数で低下する。
5. 補体価は正常とされるが、好中球および単球の遊走能は低下する例が多い。

確定診断には、フローサイトメトリー法による WASP 蛋白発現低下と WASP あるいは WIP 遺伝子変異を同定する。WASP 遺伝子変異は X 連鎖性、WIP 遺伝子変異は常染色体劣性遺伝形式をとる。

＜Ⅱ 毛細血管拡張性運動失調症＞

診断方法:

A. 主要臨床症状

1. 歩行開始と共に明らかになる歩行失調（体幹失調）:必発症状
   徐々に確実に進行（2歳から5歳までの間には進行がマスクされることもある）
2. 小脳性構語障害・流涎
3. 眼球運動の失行、眼振

4. 舞踏病アテトーゼ（全例ではない）
5. 低緊張性顔貌
6. 眼球結膜・皮膚の毛細血管拡張
６歳までに 50%、８歳時で 90%があきらかになる。
7. 免疫不全症状（反復性気道感染症）
但し 30%では免疫不全症状を認めない。
8. 悪性腫瘍:特に T 細胞性腫瘍の発生頻度が高い。
9. その他：
発育不良、内分泌異常(耐糖能異常：インスリン非依存性糖尿病)、皮膚、頭髪、血管の早老性変化

B. 重要な検査所見
1.αフェトプロテインの上昇(2 歳以降:95%で)
2. CEA の増加(認めることがある)
3. IgG(IgG2)、IgA、IgE の低下
4. T 細胞数の低下、CD4 陽性 T 細胞中 CD4+CD45RA+細胞の比率の低下
5. 電離放射線高感受性
リンパ球と線維芽細胞の染色体不安定性
確定診断には、ATM 蛋白発現低下と ATM 遺伝子変異を同定する。常染色体劣性遺伝形式をとる。
類縁疾患として、Ataxia-telagiectasia like disease (ATLD)があり、MRE11 遺伝子異常を伴う。常染色体劣性遺伝形式をとる。

＜Ⅲ Nijmegen breakage）症候群＞
診断方法：
A. 主要臨床症状
1. 小頭症
2. 特徴的な鳥様顔貌
3. 低身長
4. 免疫不全による易感染性
5. 放射線感受性の亢進
リンパ系悪性腫瘍、固形腫瘍の合併が高率である。

B. 重要な検査所見
1. T 細胞数の低下
2. B 細胞数の低下、IgG サブクラスと IgA、IgE の低下、IgM の上昇
3. 放射線高感受性
リンパ球と線維芽細胞の染色体不安定性
確定診断には、NBS1(Nibrin)遺伝子変異を同定する。常染色体劣性遺伝形式をとる。

＜Ⅳ　ブルーム（Bloom）症候群＞

診断方法：

A. 主要臨床症状

1. 小柄な体型
2. 特徴的な鳥様顔貌
3. 日光過敏性紅斑
4. 造血不全
5. 放射線感受性の亢進
   造血器腫瘍（白血病、リンパ腫）の合併が高率である。
6. 糖尿病の合併
7. 不妊

B. 重要な検査所見

1. 上記の症状が認められた場合は、姉妹染色体分体の交換(sister chromatid exchange)の頻度を解析する。
   Bloom 症候群では、sister chromatid exchange の頻度の上昇が認められる。
2. T 細胞数は正常。
3. B 細胞数は正常。免疫グロブリン値の低下。
   確定診断には、DNA ヘリカーゼをコードする BLM 遺伝子変異を同定する。常染色体劣性遺伝形式をとる。

＜Ⅴ　ICF 症候群＞

診断方法：

A. 主要臨床症状

1. 特徴的顔貌
   眉間解離、低位耳介、巨舌
2. 易感染性
3. 栄養吸収不全

B. 重要な検査所見

1. T 細胞数は減少あるいは正常。
2. B 細胞数は減少あるいは正常。
3. 低ガンマグロブリン血症を呈する。
   確定診断として、DNA メチル化に重要な DNA メチルトランスフェラーゼ-3b をコードする DNMT3B 遺伝子変異を同定する。常染色体劣性遺伝形式をとる。

＜Ⅵ　PMS2 異常症　＞

診断方法：

A. 主要臨床症状

1. 易感染性による反復性感染症

2. カフェオレ班
3. 悪性腫瘍の高頻度合併
造血器腫瘍、大腸癌、脳腫瘍、その他

B. 重要な検査所見
1. T 細胞数は正常
2. B 細胞数の減少
3. IgG と IgA の低下、IgM の上昇
免疫グロブリンクラススイッチ異常による。
確定診断には、DNA ミスマッチ修復に重要な PMS2 遺伝子異常を同定する。常染色体劣性遺伝形式をとる。
類縁疾患概念としてリンチ症候群があり、DNA ミスマッチ修復遺伝子群（MLH1、MSH2、MSH6、PMS2）の生殖細胞系列の変異による遺伝性疾患である。

＜Ⅶ RIDDLE 症症候群＞
診断方法：
A. 主要臨床症状
1. 放射線高感受性
2. 免疫不全による易感染性
3. 特徴的顔貌
4. 学習障害

B. 重要な検査所見
DNA 二重鎖損傷に対する修復機構として、ATM や制御因子の凝集体形成が必要であるが、これらの DNA 損傷部位への凝集体リクルートが欠損している。
確定診断として、RING 型 E3 ユビキチンリガーゼをコードする RNF168 遺伝子異常を同定する。
常染色体劣性遺伝形式をとる。

＜Ⅷ シムケ（Schimke）症候群＞
診断方法：
A. 主要臨床症状
1. 骨格系異形成による低身長、子宮内発育不全
2. 不均衡体型
3. 顔貌異常
4. 腎障害
5. 細胞性免疫不全による易感染性
6. 造血不全

B. 重要な検査所見

1. T 細胞数の減少
2. B 細胞数および免疫グロブリン値は正常
3. 確定診断として、染色体リモデリングに重要な SMARCAL1 遺伝子変異を同定する。常染色体劣性遺伝形式をとる。

＜XⅢ　ネザートン（Netherton）症候群＞

診断方法：

A. 主要臨床症状

1. 先天性魚鱗癬

乳児期より発症する。

2. 毛髪異常

頭髪はまばらで短く、もろい。体毛も異常である。

3. アトピー体質

蕁麻疹、血管性浮腫、アトピー性皮膚炎、喘息

4. 発育不良
5. 易感染性
6. 一部で精神発達遅滞

B. 重要な検査所見

1. T 細胞数は正常
2. B 細胞数は減少、血清 IgE の上昇
3. NK 細胞機能低下
4. 確定診断として、上皮系細胞に発現するセリンプロテアーゼインヒビターをコードする LEKT1 遺伝子変異を同定する。常染色体劣性遺伝形式をとる。

＜X　胸腺低形成（DiGeorge 症候群、22q11.2 欠失症候群）＞

診断方法：

A. 主要臨床症状

1. 副甲状腺低形成による低カルシウム血症による症状
2. 胸腺低形成による易感染性
3. 心流出路奇形

ファロー四徴症、円錐動脈管心奇形、大動脈弓離断、右大動脈弓、右鎖骨下動脈起始異常等の心奇形など

4. 特異的顔貌

口蓋裂、低位耳介、小耳介、瞼裂短縮を伴う眼角隔離症、短い人中、小さな口、小顎症など

5. 精神発達遅滞、言語発達遅滞

B. 重要な検査所見

1. 低カルシウム血症、副甲状腺機能低下

2. T 細胞数は減少および機能低下
3. B 細胞数は正常、免疫グロブリン値は正常か減少
4. 画像検査や心カテーテルによる心奇形の同定
5. 確定診断として、微細染色体欠失症候群として染色体 22q11.2 の微細欠失を fluorescence in situ hybridization (FISH) や array comparative genomic hybridization (aCGH) にて同定する。特に TBX1 遺伝子のハプロ不全が身体的奇形の出現に大きな役割を演ずるとされる。常染色体優性遺伝形式か de novo 遺伝形式をとる。

＜XI 高 IgE 症候群＞

診断方法:

A. 主要臨床症状:

1. 黄色ブドウ球菌を中心とする細胞外寄生細菌による皮膚膿瘍と肺炎
2. 新生児期から発症するアトピー性皮膚炎
3. 血清 IgE の高値

を 3 主徴とする。

1 型と 2 型があり、1 型の多くの症例で特有の顔貌、脊椎の側弯、病的骨折、骨粗鬆症、関節の過伸展、乳歯の脱落遅延などの骨・軟部組織・歯牙の異常を合併する。2 型は、さらに細胞内寄生細菌とウイルス(単純ヘルペスウイルス、伝染性軟属腫)に対する易感染性、中枢神経合併症が見られる。

B. 重要な検査所見

1. T 細胞数は正常だが、Th17 細胞は減少する。
2. B 細胞数は正常だが、特異的抗体産生は低下する。
3. 血清 IgE の高値
4. 画像検査にて慢性呼吸器感染像と肺嚢胞
5. 骨密度の低下
6. 確定診断として、1 型高 IgE 症候群は片アリルの STAT3 遺伝子異常を同定するが、主に散発性であり稀に常染色体優性遺伝形式をとることがある。2 型高 IgE 症候群は TYK2 遺伝子異常を同定するが、主に常染色体劣性遺伝形式を呈する。

＜XII 肝中心静脈閉鎖症を伴う免疫不全症＞

診断方法:

A. 主要臨床症状

1. 肝中心静脈閉鎖
2. 肝脾腫
3. 反復する呼吸器感染
4. 血小板減少

B. 重要な検査所見

1. 記憶 T 細胞の低下
2. 記憶 B 細胞の低下
3. 画像検査にて肝中心静脈閉鎖の所見
4. 確定診断として、細胞核に発現する SP110 遺伝子変異を同定する。常染色体劣性遺伝形式をとる。

＜先天性角化不全症＞

診断方法：

テロメア長の維持機能の障害を背景とし、主に皮膚、爪、口腔粘膜に特徴的な所見を有する遺伝子骨髄不全症候群である。古典的な先天性角化不全症の他に最重症型である Hoyeraal-Hreidarsson 症候群、Revesz 症候群の他、不全型である再生不良性貧血や家族性肺線維症などが存在する。

A. 主要臨床症状

狭義な意味での先天性角化不全症は、骨髄不全および1つ以上の大症状と2つ以上の小症状を満たす場合に診断する。

1. 骨髄不全症
   一系統以上の血球減少と骨髄低形成を認める
2. 大症状(皮膚、粘膜所見)
   1)網状色素沈着
   2)爪の萎縮
   3)口腔粘膜白斑症
3. 小症状(その他の身体所見)
   1)頭髪の消失、白髪
   2)歯牙の異常
   3)肺病変
   4)低身長、発達遅延
   5)肝障害
   6)食道狭窄
   7)悪性腫瘍
   8)小頭症
   9)小脳失調
   10)骨粗鬆症

B. 重要な検査所見

1. T 細胞数の減少
2. B 細胞数の減少
3. NK 細胞数の減少と機能低下
4. 汎血球減少
5. 確定診断として、染色体テロメア長の制御に重要な遺伝子群の変異を同定する。X 連鎖性遺伝形式をとる

DKC1(dyskerin)、常染色体性形式をとる TERC、TERT、NHP2、NOP10、TINF2 遺伝子などの変異を同定する。

③　液性免疫不全を主とする疾患

＜Ⅰ　X 連鎖無ガンマグロブリン血症＞

診断方法

1. 男児に発症
2. 生後4～8か月頃から感染症にかかりやすくなる
3. 血清免疫グロブリン値著減（IgG <200mg/dl、 IgA および IgM は感度以下）
4. 末梢血 B 細胞欠損（<2%）
5. 扁桃、リンパ節は痕跡程度
6. 細胞性免疫能は正常
7. 家族歴（兄弟、母方従兄弟またはおじ）
8. *BTK* 遺伝子変異または BTK 蛋白欠損

・ 女児においても発症し、臨床像ならびに検査所見から区別しがたい常染色体劣性無ガンマグロブリンが存在する。その原因遺伝子として μ 重鎖、Igα、Igβ、λ5、BLNK がある。

＜Ⅱ　分類不能型免疫不全症＞

診断方法

1. 血清 IgG の著明な低下を示し、IgA および IgM の低下を伴う
2. 予防接種に対する反応の低下または欠損
3. その他の免疫不全症がないこと

・ TACI、 ICOS、 BAFF-R、 CD19、 CD81、 CD20、 CD21 変異例が報告されている

＜Ⅲ　高 IgM 症候群＞

診断方法

1. 血清 IgG、 IgA、 IgE の欠損を伴う
2. 血清 IgM は正常または高値

・ CD40 リガンド（CD154）変異による X 連鎖高 IgM 症候群が最も多いが、常染色体劣性高 IgM 症候群として CD40、 AICDA または AID、 UNG 変異によるものもある。

＜Ⅳ　IgG サブクラス欠損症＞

診断方法

1. 反復性の重症感染症を呈する
2. ひとつまたはそれ以上の IgG サブクラス欠損
3. トータルの IgG は正常か正常に近い濃度である

＜Ⅴ　選択的 IgA 欠損症＞

診断方法

1. 血清 IgA のみが低下（血清 IgG および IgM は正常）
2. 4 歳以上（4 歳以下では血清 IgA が正常化するまで経過観察が必要である）
3. 低ガンマグロブリン血症を呈する他の疾患が除外されている

＜Ⅵ　特異抗体産生不全症＞

診断方法

1. 多糖体ワクチンに対する反応が低下
2. IgG、IgG サブクラス、IgA、IgM、IgE は正常
3. その他の原発性または二次性原発性免疫不全症が除外されている

＜Ⅶ　乳児一過性低ガンマグロブリン血症＞

診断方法

1. 血清 IgG が年齢相応の正常値の−2SD 未満である
2. その他の血清免疫グロブリンの値は問わない
3. 生後 6 か月以降
4. その他の原発性免疫不全症が除外されている

＜Ⅷ　そのほかの液性免疫不全を主とする疾患＞

・ モノソミー7、トリソミー8、先天性角化不全症による低ガンマグロブリン血症を伴う骨髄異形成がある。
・ ひとつまたはそれ以上の IgG および IgA サブクラスの低値を伴う、免疫グロブリン重鎖の変異または欠失がある。

④　免疫調節障害

＜Ⅰ　チェディアック・東（Chédiak-Higashi）症候群＞

【診断方法】

A. 症状
   1. 皮膚、毛髪、眼における部分的白子症
   2. 一般化膿菌に対する易感染性
   3. 知能障害、痙攣、小脳失調、末梢神経障害等の神経系の異常（ただし幼少期には目立たず、進行性）
   4. 出血傾向
   5. 血球貪食症候群の合併

B. 検査所見
   1. 白血球内の巨大顆粒（ミエロペルオキシダーゼや酸フォスファターゼが陽性）
   2. NK 細胞活性の低下
   3. 細胞傷害性 T 細胞の機能障害
   4. *LYST* 遺伝子変異

・病的な *LYST* 遺伝子変異が認められれば、確定診断される。

・部分的白子症を伴う先天性免疫不全症で、白血球内の巨大顆粒を認める場合、本症の可能性が高い。
・類縁疾患に Gricelli 症候群、Hermansky-Pudlak 症候群が知られている。

＜Ⅱ　X連鎖リンパ増殖症候群＞

【診断方法】

A. 症状

1. EB ウイルスによる致死的伝染性単核症
2. 血球貪食症候群
3. 低ガンマグロブリン血症
4. SAP 欠損症では、悪性リンパ腫、再生不良性貧血、血管炎
5. XIAP 欠損症では、脾腫、出血性腸炎

B. 検査所見

1. リンパ球における SAP もしくは XIAP 蛋白発現の低下
2. *SH2D1A* もしくは *XIAP/BIRC4* 遺伝子の変異
3. インバリアント NKT 細胞の低下

・XLP には、タイプ 1 の SAP 欠損症とタイプ 2 の XIAP 欠損症が知られている。
・原則として男児に発症する。
・*SH2D1A* もしくは *XIAP/BIRC4* 遺伝子に病的な変異が認められれば、確定診断される。
・男児で重症の EB ウイルス感染症を発症、もしくは血球貪食症候群を繰り返す場合には、本症を疑う。

＜Ⅲ　自己免疫性リンパ増殖症候群（ALPS)＞

【診断基準】

A. 必須項目

1. 6 ヶ月を超えて慢性に経過する非腫瘍性、非感染性のリンパ節腫脹または脾腫、もしくはその両方
2. $CD3^+$ TCR $\alpha\beta^+$ $CD4^-$ $CD8^-$ T細胞（ダブルネガティブT細胞）の増加（末梢血リンパ球数が正常または増加している場合で、全リンパ球中の 1.5%以上、もしくは$CD3^+$ T細胞の 2.5%以上）

B. 付帯項目

1. 一次項目
   1) リンパ球のアポトーシスの障害（2 回の独立した検索が必要）
   2) *FAS*、*FASLG*、*CASP10* のいずれかの遺伝子における体細胞もしくは生殖細胞系列での変異
2. 二次項目
   1) 血漿 sFASL（> 200 pg/mL）、血漿 IL-10（> 20 pg/mL）、血清または血漿ビタミン B12（> 1500 ng/L）、血漿 IL-18（> 500 pg/mL）のいずれかの増加
   2) 典型的な免疫組織学的所見（経験豊富な血液病理学者による）
   3) 自己免疫性血球減少（溶血性貧血、血小板減少または好中球減少）かつ多クローン性 IgG の増加
   4) 自己免疫の有無に関わらず非腫瘍性/非感染性のリンパ球増殖症の家族歴

・必須項目2つと付帯項目の一次項目1つを満たせば、確定診断される。
・必須項目2つと付帯項目の二次項目1つを満たせば、本症の可能性が高い。
・類縁疾患にカスペース8欠損症、RAS関連自己免疫性リンパ増殖症候群様疾患（RALD）、FADD欠損症が知られている。

＜ⅠからⅢに掲げるもののほかの、免疫調節障害＞

【診断方法】
そのほかの免疫調節障害として、家族性血球貪食症候群（FHL）、カンジダ感染と外胚葉形成異常を伴う自己免疫性多腺性内分泌不全症（APECED）、IPEX 症候群、CD25 欠損症、ITCH 欠損症などが知られている。
家族性血球貪食症候群（FHL）では、症状や一般検査から他の原因による血球貪食症候群と FHL を鑑別することは困難である。FHL の病型には、FHL1（原因遺伝子不明）、FHL2（パーフォリン欠損症）、FHL3（Munc13-4 欠損症）、FHL4（Syntaxin11 欠損症）、FHL5（Munc18-2 欠損症）が知られている。FHL2～FHL5 では、それぞれの原因遺伝子の変異が認められれば、確定診断される。またそれぞれの蛋白発現解析によるスクリーニングが可能である。NK 細胞活性や細胞傷害性 T 細胞の機能は一般に低下する。
APECED は内分泌症候群、IPEX 症候群は慢性消化器症候群の項を参照。

⑤ 原発性食細胞機能不全症および欠損症

＜Ⅰ　重症先天性好中球減少症＞

1. 生後早期からの反復する重症細菌感染症
2. 慢性好中球減少（末梢血好中球絶対数が200/ml未満）
3. 骨髄像で骨髄顆粒球系細胞の正形成～低形成と前骨髄球を認める
4. 既知の遺伝子として、ELANE HAX1、 GFI1、 CSF3R、 WAS、 G6PC3が挙げられる

・好中球エラスターゼをコードするELANE遺伝子の変異が約60%

・その他に、HAX1遺伝子やGFI1遺伝子、G—CSF受容体である

CSF3R遺伝子の変異、 Wiskott-Aldrich Syndrome protein (WAS)

の恒常活性型変異、先天性心疾患、静脈拡張、泌尿生殖器異常を伴うG6PC3遺伝子異常がある

＜Ⅱ　周期性好中球減少症＞

1. 約21日周期での好中球減少
2. .周期に一致した発熱、口内炎、全身倦怠感
3. ３～５日で自然回復する。
4. 好中球減少（末梢血好中球絶対数が500/μl未満）
5. ほぼ全例で好中球エラスターゼ遺伝子（ELANE）変異が認められる。

・ 末梢血での血液検査に先行し骨髄像の変化（低形成～過形成）がみられるが、周期によって違うため骨髄像からの診断は難しい。

＜Ⅰ及びⅡに掲げるもののほかの、慢性の経過をたどる好中球減少症＞

その他に慢性的な経過をたどる好中球減少症として様々な責任遺伝子が明らかになっており、今後も増えることが予想される。代表的なものとして、Hermansky-Pudlak症候群２型（AP3B1）、Griscelli症候群２型（RAB27A）、p14欠損症（P14/MAPBPIP）、WHIM症候群（CXCR4）や糖原病Ib型（G6PT1）などが挙げられる。責任遺伝子を括弧内に示す。

＜Ⅳ　白血球接着不全症＞

LADタイプI:b2インテグリンの欠損による接着障害

1. 生後早期からの細菌感染症
2. 非化膿性の皮膚感染症、臍帯脱落遅延、歯肉炎、歯周囲炎
3. 白血球異常高値
4. 粘着能、遊走能、貪食能の低下
5. フローサイトメトリーによるCD18、CD11の欠損にて診断される。
6. 責任遺伝子はINTGB2である。

LADタイプIIはセレクチンリガンドのフコシル化炭水化物欠損による接着障害であり、LADタイプIの症状に加えて精神発達遅滞が認められる。LADタイプIIIはLADタイプIの症状に加えて出血症状があり、b2インテグリンと相互作用するKindlin-3の欠損により生ずる。責任遺伝子はそれぞれFUCT1(タイプII)とKINDLIN3(タイプIII)であるが、頻度は極めて低い。

＜Ⅴ　シュワッハマン・ダイアモンド(Shwachman-Diamond)症候群＞

1. 常染色体劣性遺伝
2. 好中球減少症による易感染性、貧血、血小板減少
3. 膵眼分泌異常
4. 骨格異常(低身長など)を伴うことが多い
5. 骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病を発症することが多い
6. 90%でSBDS遺伝子に変異が認められる

上記臨床症状のもとSBDS遺伝子解析により確定診断にいたる。

＜Ⅵ　慢性肉芽腫症＞

活性酸素産生好中球が正常コントロールの5%未満で、下記のうち一つを満たす。

1. 深部感染症(カタラーゼ陽性菌、真菌等)の罹患歴
2. 気道、消化管、尿路系のびまん性肉芽腫形成
3. 発育不全、肝脾腫またはリンパ節腫脹を認める

上記臨床症状のもと以下の遺伝子解析により確定診断にいたる。

gp91phox、p22phox、p47phox、p67phox p40phoxの異常により活性酸素産生能が低下することもある。

＜Ⅶ ミエロペルオキシダーゼ欠損症＞

1. 常染色体劣性遺伝
2. 好中球の細胞内殺菌能低下
3. カンジダ症罹患(5% 未満)

4. 好中球のMPO染色によるMPO欠損、減少

5. 偶然発見され、無症状の症例も多い

上記臨床症状のもとMPO遺伝子解析により確定診断にいたる。

＜Ⅷ メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症＞

1. BCG、非結核性抗酸菌に対する易感染性

2. サルモネラ等の細胞内寄生菌感染症による重篤化

3. 多発性骨髄炎

4. 他の感染症に対しては易感染性を示さない

上記臨床症状のもと以下の遺伝子解析により確定診断にいたる。

IL12B、IL12RB1、IFNGR1、IFNGR2、STAT1、IKBKG、CYBB、TYK2、IRF8、ISG15

＜ⅣからⅧに掲げるもののほかの、白血球機能異常＞

白血球機能異常を示す上記以外の疾患

⑥ 自然免疫異常

I. 免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症

II. IRAK4欠損症

III. MyD88欠損症

IV. 慢性皮膚粘膜カンジダ症

V. ⅠからⅣに掲げるもののほかの、自然免疫異常

診断方法

自然免疫おいて重要な役割を果たす分子の先天的な欠損あるいは機能異常があり、それによる自然免疫機構の障害によって易感染性を呈する疾患であり、多くの場合、その分子の欠損あるいは機能異常に直接的に関連する遺伝子異常が認められる。

診断は、各疾患の特徴的な臨床像に加えて、以下のいずれかがある場合を原則とする。

1. 該当する分子の欠損が証明できる場合。
2. 該当する遺伝子異常が、該当する分子の欠損や機能異常に結び付くことが直接的に証明できる場合。
3. 該当する分子や責任遺伝子の異常がない、あるいは原因が解明されていないが、該当する疾患の病態の根本的な基盤となる現象を、免疫学的あるいは分子生物学的手法を用いて証明できる場合。
4. 易感染性が、該当する疾患以外では医学的に説明できない場合。

この疾患は、以下のように細分類される。細分類ごとに、上記の方法によって診断する。

現在判明している責任遺伝子を各々括弧内に示す。

免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症（*IKBKG*、*IKBA*）

無汗性外胚葉形成異常と種々の病原体に対する易感染性を特徴とする。無汗症や外胚葉形成不全の症状、易感染性の程度は様々である。

IRAK4 欠損症（*IRAK4*）

肺炎球菌、ブドウ球菌、連鎖球菌、緑膿菌などによる侵襲性細菌感染症を特徴とする。特に肺炎球菌による化膿性髄膜炎は死亡率が高い。

MyD88 欠損症（*MYD88*）

IRAK4 欠損症と臨床像は類似している。

慢性皮膚粘膜カンジダ症（*IL17RA*、*IL17F*、*STAT1*、*ACT1*）

皮膚や粘膜、爪の慢性的なカンジダ症を呈する疾患である。抗真菌剤は一時的に有効であるが、長期的に完全に病変を治癒させることは困難である。通常深部臓器の真菌症は伴わない。

ほかの自然免疫異常

これには、WHIM（warts, hypogammaglobulinemia, infections, myelokathexis）症候群、Epidermodysplasia verruciformis、単純ヘルペス脳炎、*CARD9*欠損症、Trypanosomiasisがあり、それぞれ、*CXCR4*、*EVER1/ EVER2*、*TLR3/ UNC93B1/ TRAF3/ TRIF/ TBK1*、*CARD9*、*APOL-1*が責任遺伝子である。

⑦ 先天性補体欠損症

I. 先天性補体欠損症

II. 遺伝性血管性浮腫（C1インヒビター欠損症）

III. Ⅰ及びⅡに掲げるもののほかの、先天性補体欠損症

診断方法

補体は 30 種類以上の様々な機能をもつ分子群であり、先天的な欠損による臨床症状は様々である。大きく分類すると、

1. 前期反応経路の異常
2. 後期反応経路の異常
3. 制御因子、およびその受容体の異常

に分けられる。1 では、欠損する補体成分に関連した易感染性だけでなく、全身性エリテマトーデス類似の自己免疫疾患おこりやすい。2 では、ナイセリア属に対する易感染性が見られるが、全身性エリテマトーデスなどの自己免疫疾患の頻度は少ない。C9 欠損症は日本人で頻度が高いが、髄膜炎菌による化膿性髄膜炎の頻度が正常人よりも高いとされる。3 には、C1 インヒビター欠損による遺伝性血管浮腫、および Factor IやFactor H、MCPなどの第 2 経路の異常によるものがあり、後者では 非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）の原因となる。ここでは、aHUSや、補体系による溶血を呈する発作性夜間欠色素尿症については、他のカテゴリーに属するものとする。補体欠損症には胎生期の細胞の遊走能異常をおこすものもある。

補体欠損症は以下のように細分類される。

・先天性補体欠損症

先天性補体欠損症は、以下のようにさらに細分類される。現在判明している責任遺伝子を各々括弧内に

示す。診断は、補体成分の欠損を証明するか、対応する責任遺伝子にそれに直接関連した異常を認めることで診断する。なお、感染症や自己免疫疾患等に付随しておこる補体の消費等による二次的な補体成分の低下は、この疾患に含めてはならない。

C1q 欠損症（C1QA、C1QB、C1QC）、C1r 欠損症（C1R）、C1s 欠損症（C1S）、C4 欠損症（C4A、C4B）、C2 欠損症（C2）、C3 欠損症（C3）、C5 欠損症（C5A、C5B）、C6 欠損症（C6）、C7 欠損症（C7）、C8 欠損症（C8A、C8B）、C9 欠損症（C9）、Factor D 欠損症（CFD）、Properdin 欠損症（PFC）、Factor I 欠損症（CFI）、Factor H 欠損症（CFH）、MASP1 欠損症（MASP1）、3MC 症候群（CLK1）、MASP2 欠損症（MASP2）、Ficolin 3 関連免疫不全症（FCN3）

・遺伝性血管性浮腫

これには以下の 3 つの病型が含まれる。

1 型：C1 インヒビターの活性、蛋白量ともに低下している。

2 型：C1 インヒビターの活性は低下しているが、蛋白量は正常または上昇している。

3 型：遺伝性であるが、C1 インヒビターの活性、蛋白量ともに正常である。

診断は、遺伝性血管性浮腫の臨床像をもとに、C1 インヒビター活性を測定し、正常値の 70%以下であれば、家族歴を問わず、遺伝性血管性浮腫と診断する。なお、発作時の C4 値の低値は診断の参考となる。3 型はきわめてまれであるが、典型的な臨床像を呈し、家族性に認められれば、C1 インヒビター活性が低値でなくても、遺伝性血管性浮腫と診断して良い（これまで国内からは報告されていない）。

・ほかの先天性補体欠損症

特徴的な臨床像を呈し、補体成分の欠損とそれに直接関連した責任遺伝子の異常が確認できれば診断する。

＜重症度分類＞

原発性免疫不全症候群全体について、中等症以上を対象とする。

重症

治療で、補充療法（阻害薬等の代替治療薬の投与を含む）、G-CSF 療法、除鉄剤の投与、抗凝固療法、ステロイド薬の投与、免疫抑制薬の投与、抗腫瘍薬の投与、再発予防法、感染症予防療法、造血幹細胞移植、腹膜透析、血液透析のうち、一つ以上を継続的に実施する（断続的な場合も含めて概ね6か月以上）場合。

中等症

上記治療が継続的には必要で無い場合。

軽症

上記治療が不要な場合。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

66 IgA腎症

○ 概要

1. 概要

慢性糸球体腎炎のうち、糸球体メサンギウム細胞と基質の増殖性変化とメサンギウム領域へのIgAを主体とする沈着物とを認めるものをいう。同義語として IgA 腎炎、Berger 病、IgA-IgG腎症がある。慢性糸球体腎炎の一病型として確立しているが、日本においては 1970 年代初期から活発な研究が行われ、慢性糸球体腎炎のうち成人では30%以上、小児でも20%以上を占めていることが明らかになった。日本と同じように本症が多発する国としては、アジア太平洋地域の諸国とフランスその他の南欧諸国が知られており、北欧や北米では比較的少ない。このような著しい地域差の原因は不明であり、一部では腎生検施行の頻度と比例するともいわれるが、北米においては北米先住民族に多発し黒人では稀であることも知られているため、何らかの人種的要因の存在も想定されている。成人・小児ともに男性にやや多く、発見時の年齢は成人では 20 歳代小児では 10 歳代が多いが、患者層はすべての年齢にわたっている。

2. 原因

本症には適切な動物モデルがなく、成因の解明は臨床症例の解析に待たねばならないため種々の制約があるが、本症が流血中のIgAを主体とする免疫複合体の糸球体内沈着によって引き起こされるとする説が最も有力である。その根拠は糸球体内のIgAの多くが補体成分と共存していること、移植腎に短期間のうちに高率に再発すること、更に少数報告ではあるが本症に罹患した腎臓を他の疾患患者に移植すると糸球体内IgA沈着が消失することなどである。また最近では、遺伝的要素、IgA 分子の糖鎖異常、粘膜免疫の異常、等が本症の病態との関係で研究が進展しつつある。しかし免疫複合体を形成している抗原の同定は未だ十分には成功していない。その他、糸球体硬化に至る本症の進展については本症以外の多くの糸球体疾患と共通した機序が存在することが明らかになりつつある。

3. 症状

本症発見時の症状は、日本では偶然の機会に蛋白尿・血尿が発見されるものが大多数を占めるが、諸外国ではこの比率が低く、肉眼的血尿や浮腫などの症候性所見の比率が本邦よりも高い。この差異は腎生検施行対象症例の選択方針が内外で異なるためと考えられており、ヨーロッパ諸国の中でも腎生検を比較的活発に行っている地域では本症の発現頻度が高いこととともに、無症候性蛋白尿・血尿の比率が高くなっている。

4. 治療法

本症の治療については根本的な治療法が得られていないために、内外ともに対症療法が行われている。レニンアンギオテンシン系阻害薬、副腎皮質ステロイド薬（パルス療法を含む）、免疫抑制薬、口蓋扁桃摘出術（＋ステロイドパルス併用療法）、抗血小板薬、n-3 系脂肪酸（魚油）などで治療を行う。進行抑制を目的とした成人 IgA 腎症の治療の適応は、腎機能と尿蛋白に加えて、年齢や腎病理組織像も含めて総合的に判断される。また症例に即して血圧管理、減塩、脂質管理、血糖管理、体重管理、禁煙などを行う。

5. 予後

予後に関する様々な研究がなされているが、診断時の腎機能や症状により予後が異なる。複数の研究の解析から、成人発症の IgA 腎症では 10 年間で透析や移植が必要な末期腎不全に至る確率は 15～20%、20 年間で約 40%弱である。降圧薬（特にレニンアンギオテンシン系阻害薬）や副腎皮質ステロイド薬の積極的な使用により、1996 年以降、予後が改善しているとの報告もある。また小児では成人よりも腎予後は良好である。予後判定については腎生検光顕標本における組織障害度が重要であるということは内外で異論がなく、その他の臨床指標の中で腎生検時の高血圧、腎機能低下、高度蛋白尿、患者の高年齢などが予後判定上有用であることも内外に共通した認識である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 33,000 人（研究班による）

2. 発病の機構

不明（免疫複合体の関与が指摘されている）

3. 効果的な治療方法

未確立（対症療法が中心）

4. 長期の療養

必要（腎生検後 10 年で 15～20%、20 年間で 38%前後が末期腎不全に陥る。）

5. 診断基準

あり（日本腎臓学会承認の診断基準等）

6. 重症度分類

研究班による重症度基準に基づき、A. CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合、B. 蛋白尿0. 5 g/gCr 以上の場合、C. 腎生検施行例の組織学的重症度 III もしくは IV の場合のいずれかを満たす場合を対象とする。

○ 情報提供元

「進行性腎障害に関する調査研究班」

研究代表者　名古屋大学大学院医学系研究科病態内科学講座腎臓内科　教授　松尾清一

＜診断基準＞

IgA 腎症の診断基準

1．臨床症状

大部分の症例は無症候であるが、ときに急性腎炎様の症状（肉眼的血尿など）を呈することもある。ネフローゼ症候群の発現は比較的稀である。

一般に経過は緩慢であるが、10 年で 15～20%、20 年の経過で約 40 %の患者が末期腎不全に移行する。腎機能が低下した例では、腎不全の合併症（高血圧、電解質異常、骨ミネラル異常、貧血など）がみられる。

2．尿検査成績

尿異常の診断には 3 回以上の検尿を必要とし、そのうち 2 回以上は一般の尿定性試験に加えて尿沈渣の分析も行う。

A．必発所見：持続的顕微鏡的血尿　注 1）

B．頻発所見：間欠的または持続的蛋白尿

C．偶発所見：肉眼的血尿　注 2）

3．血液検査成績

A．必発所見：なし

B．頻発所見：成人の場合、血清 IgA 値 315 mg／dL 以上（標準血清を用いた多施設共同研究による。）注 3）

4．確定診断

腎生検による糸球体の観察が唯一の方法である。

A．光顕所見：巣状分節性からびまん性全節性（球状）までのメサンギウム増殖性変化が主体であるが、半月体、分節性硬化、全節性硬化など多彩な病変がみられる。

B．蛍光抗体法または酵素抗体法所見：びまん性にメサンギウム領域を主体とする IgA の顆粒状沈着　注 4）

C．電顕所見：メサンギウム基質内、特にパラメサンギウム領域を中心とする高電子密度物質の沈着

［付記事項］

1．上記の 2－A、2－B、および 3－B の 3 つの所見が認められれば、本症の可能性が高く、確定診断に向けた検討を行う。ただし、泌尿器科的疾患の鑑別診断を行うことが必要である。

2．本症と類似の腎生検組織所見を示しうる紫斑病性腎炎、肝硬変症、ループス腎炎などとは、各疾患に特有の全身症状の有無や検査所見によって鑑別を行う。

注 1）尿沈渣で、赤血球 5～6／HPF 以上

注 2）急性上気道炎あるいは急性消化管感染症後に併発することが多い。

注 3）全症例の半数以上に認められる。従来の基準のなかには成人の場合、半数以上の患者で血清 IgA 値は 350 mg／dL 以上を呈するとされていたが、その時点では IgA の標準化はなされていなかった。

注 4）他の免疫グロブリンと比較して、IgA が優位である。

＜重症度分類＞

<u>以下のいずれかを満たす場合を対象とする。</u>

A. CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合

B. 蛋白尿0. 5g/gCr 以上の場合

C. 腎生検施行例の組織学的重症度 III もしくは IV の場合

CKD 重症度分類ヒートマップ

		蛋白尿区分		A1	A2	A3
		尿蛋白定量 (g/日) 尿蛋白/Cr 比 (g/gCr)		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
				0.15 未満	0.15～0.49	0.50 以上
GFR 区分 (mL/分 /1.73 ㎡)	G1	正常または高値	≧90	緑	黄	オレンジ
	G2	正常または軽度低下	60～89	緑	黄	オレンジ
	G3a	軽度～中等度低下	45～59	黄	オレンジ	赤
	G3b	中等度～高度低下	30～44	オレンジ	赤	赤
	G4	高度低下	15～29	赤	赤	赤
	G5	末期腎不全 (ESKD)	＜15	赤	赤	赤

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

67　多発性嚢胞腎

○　概要

1．　概要

両側の腎臓に嚢胞が無数に生じる、遺伝性疾患。多発性嚢胞腎（Polycystic Kidney）が正しい用語であるが、嚢胞腎(cystic kidney)の用語も用いられている。多発性嚢胞腎には、常染色体優性多発性嚢胞腎(Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease, ADPKD)と常染色体劣性多発性嚢胞腎(Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease, ARPKD)とがある。

前者を成人型、後者を幼児型と呼ぶこともあるが、成人型でも胎児期に診断が可能であり、幼児型でも稀に成人にまで成長するものもあるので、この名称は不適切であり、使われなくなりつつある。

2．原因

ADPKD の病態を引き起こす遺伝子は2つあり（PKD1、PKD2）、各々蛋白として Polycystin 1 (PC1)とPolycystin 2 (PC2)をコードしている。ADPKD 患者の約 85%がPKD1 の遺伝子変異が原因で、残り約 15%ではPKD2遺伝子変異が原因である。PKD1はPKD2より一般に臨床症状が重いが、同じ家系でも個人差が大きい。

3．症状

受診の原因になった自覚症状として、肉眼的血尿（31%）、側腹部・背部痛（30%）、家族に多発性嚢胞腎患者がいるから（11%）、易疲労感（9%）、腹部腫瘤（8%）、発熱（7%）、浮腫（6%）、頭痛（5%）、嘔気（5%）、腹部膨満（4%）がある。

4．治療法

高血圧を治療することは、腎機能低下速度を緩和し頭蓋内出血の危険因子を低下させる。自宅での血圧が 130/85mmHg 未満を目標に、カルシウム・チャンネル阻害薬は使用せず、ARB または ACEI を第1選択とし、目的が達成できなければ α−、β−阻害薬を追加処方する。

透析に至った患者の腹部膨満を緩和する方法として、両側腎動脈塞栓術が行われ、良好な結果が得られている。

バゾプレッシン受容体阻害薬によって細胞内 cyclic−AMP 濃度を下げることにより、腎嚢胞増大を抑制することが実験動物モデルで示され、バゾプレッシンV2受容体の拮抗薬トルバプタンの臨床試験が世界的規模で行われた。トルバプタンは、腎嚢胞の増大と腎機能の低下をプラセボと比較し有意に抑制することが示されており、我が国では 2014 年3月から保険適用となっている。

5．予後

腎容積が増大する患者では、徐々に腎機能が低下していき、腎不全となり、透析療法が必要となる。60歳頃までに約 50%の人が腎不全になる。また頭蓋内出血の危険性が高い（患者の8%）ことも、注意点である。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

約 29,000 人（研究班による）

2．発病の機構

不明（遺伝子の異常が示唆されている）

3．効果的な治療方法

未確立（根治的治療はない）

4．長期の療養

必要（進行性であり、60 歳頃までに約 50%の人が腎不全に至る。）

5．診断基準

あり（日本腎臓学会承認の診断基準等）

6．重症度分類

研究班による重症度基準を用い、A. CKD 重症度分類ヒートマップで赤部分、B. 腎容積 750ml 以上かつ腎容積増大速度5%/年以上のうち、いずれかを満たした場合を対象とする。

○　情報提供元

「進行性腎障害に関する調査研究班」

研究代表者　名古屋大学大学院医学系研究科病態内科学講座腎臓内科　教授　松尾清一

＜診断基準＞

ADPKD の診断基準

表　＜ADPKD診断基準＞（厚生労働省進行性腎障害調査研究班「常染色体優性多発性嚢胞腎診療ガイドライン（第2版）」）

1. 家族内発生が確認されている場合
1)　超音波断層像で両腎に各々3個以上確認されているもの
2)　CT，MRIでは，両腎に嚢胞が各々5個以上確認されているもの
2. 家族内発生が確認されていない場合
1)　15歳以下では，CT，MRIまたは超音波断層像で両腎に各々3個以上嚢胞が確認され，以下の疾患が除外される場合
2)　16歳以上では，CT，MRIまたは超音波断層像で両腎に各々5個以上嚢胞が確認され，以下の疾患が除外される場合

除外すべき疾患
- 多発性単純性腎嚢胞　multiple simple renal cyst
- 尿細管性アシドーシス renal tubular acidosis
- 多嚢胞腎multicystic kidney (多嚢胞性異形成腎multicystic dysplastic kidney)
- 多房性腎嚢胞　multilocular cysts of the kidney
- 髄質嚢胞性疾患　medullary cystic disease of the kidney（若年性ネフロン癆 juvenile nephronophthisis）
- 多嚢胞化萎縮腎(後天性嚢胞性腎疾患)　acquired cystic disease of the kidney
- 常染色体劣性多発性嚢胞腎　autosomal recessive polycystic kidney disease

ARPKD の診断基準

表　ARPKD の診断基準

1 に加えて 2 の一項目以上を認める場合に ARPKD と診断する．

1．皮髄境界が不明瞭で腫大し高輝度を示す典型的超音波画像所見

2．a）両親に腎嚢胞を認めない，特に 30 歳以上の場合

b）臨床所見，生化学検査，画像検査などにより確認される肝線維症

c）ductal plate の異常を示す肝臓病理所見

d）病理学的に ARPKD と確認された同胞の存在

e）両親の近親婚

＜重症度分類＞

以下のいずれかを満たす場合を対象とする。

A. CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合
B. 腎容積 750ml 以上かつ腎容積増大速度5%/年以上

CKD 重症度分類ヒートマップ

		蛋白尿区分		A1	A2	A3
		尿蛋白定量 (g/日) 尿蛋白/Cr 比 (g/gCr)		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
				0.15 未満	0.15～0.49	0.50 以上
GFR 区分 (mL/分 /1.73 ㎡)	G1	正常または高値	≧90	緑	黄	オレンジ
	G2	正常または軽度低下	60～89	緑	黄	オレンジ
	G3a	軽度～中等度低下	45～59	黄	オレンジ	赤
	G3b	中等度～高度低下	30～44	オレンジ	赤	赤
	G4	高度低下	15～29	赤	赤	赤
	G5	末期腎不全 (ESKD)	＜15	赤	赤	赤

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

2．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

3．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

68 黄色靭帯骨化症

○ 概要

1. 概要

黄色靭帯骨化症（the ossification of the ligamentum flavum; OLF）は、黄色靭帯が骨化する疾患であり、胸腰移行部に多いが、全脊柱に発生する。診断には単純レントゲン写真、断層写真あるいはMRI、CTが有用である。多椎間罹患例は約 35%である。頸椎後縦靭帯骨化症、あるいは胸椎後縦靭帯骨化症と合併することが多いことから、脊柱管内靭帯骨化の一連の疾患と考えられている。しかし単独で発症することもある。

2. 原因

原因は不明である。脊柱管内靭帯骨化症の一部分症と捉えられている。骨化黄色靭帯の経年的生化学的分析では、若年者の黄色靭帯にはデルマタン硫酸が多いが加齢とともに、また骨化靭帯にはコンドロイチン硫酸が増加する。

HLAの関与が指摘されており、遺伝的な要因もあると考えられている。

3. 症状

胸椎黄色靭帯骨化症が多い。初発症状として下肢の脱力やこわばり、しびれまた腰背部痛や下肢痛が出現する。痛みがない場合もある。数百メートル歩くと少し休むといった間欠跛行を来すこともある。重症になると歩行困難となり、日常生活に障害を来す状態になる。

4. 治療法

神経が圧迫されて症状が出現した場合に治療の対象になる。安静臥床や消炎鎮痛剤の内服を行う。痛みが強い場合は硬膜外ブロックを行うこともある。種々の治療法を組み合わせて経過を見るが、神経症状の強い場合は手術を行う。この場合、骨化巣を切除して神経の圧迫を取る。頚椎後縦靭帯骨化症が合併している場合は症状を来している部位を検査してどちらが病気の主体をなしているか決定する。どちらかはっきりしない場合、頚椎を先に手術することもある。

OLF によって脊髄が圧迫されて症状が起これば進行性であることが多いので、観血的治療の対象となり得る。

5. 予後

徐々に下肢症状が悪化することが多い。症状がなくても脊柱靭帯骨化症の一部分の病気と考えられるので頚椎、胸椎、腰椎のレ線写真の検査がすすめられる。骨化症が存在することが判明すれば、定期的なレントゲン検査を行った方が良い。後縦靭帯骨化症同様、些細な外力、転倒等に注意する必要がある。

○　要件の判定に必要な事項

1. 患者数（平成 24 年度医療受給者証保持者数）

2, 360 人

2. 発病の機構

不明

3. 効果的な治療方法

未確立（根本的治療法なし）

4. 長期の療養

必要（進行性のことが多く、重症例では歩行困難）

5. 診断基準

あり

6. 重症度分類

現行の特定疾患治療研究事業の重症度分類を用いる。

○　情報提供元

「脊柱靭帯骨化症に関する調査研究班」

研究代表者　東京医科歯科大学　整形外科学　教授　大川淳

＜診断基準＞

1．主要項目

（1）自覚症状ならびに身体所見

①四肢・躯幹のしびれ、痛み、感覚障害

②四肢・躯幹の運動障害

③膀胱直腸障害

④ 脊柱の可動域制限

⑤四肢の腱反射異常

⑥四肢の病的反射

（2）血液・生化学検査所見

一般に異常を認めない。

（3）画像所見

① 単純X線

側面像で、椎体後縁に接する後縦靱帯の骨化像または椎間孔後縁に嘴状・塊状に突出する黄色靱帯の骨化像がみられる。

② CT

脊柱管内に後縦靱帯または黄色靱帯の骨化がみられる。

③ MRI

靱帯骨化巣による脊髄圧迫がみられる。

2．鑑別診断

強直性脊椎炎、変形性脊椎症、強直性脊椎骨増殖症、脊柱管狭窄症、椎間板ヘルニア、脊柱奇形、脊椎・脊髄腫瘍、運動ニューロン疾患、痙性脊髄麻痺（家族性痙性対麻痺）、多発ニューロパチー、脊髄炎、末梢神経障害、筋疾患、脊髄小脳変性症、脳血管障害、その他。

3．診断

画像所見に加え、1に示した自覚症状ならびに身体所見が認められ、それが靱帯骨化と因果関係があるとされる場合、本症と診断する。

＜重症度分類＞

下記の(1)、(2)の項目を満たすものを対象とする。

(1) 画像所見で後縦靱帯骨化または黄色靱帯骨化が証明され、しかもそれが神経障害の原因となって、 日常生活上支障となる著しい運動機能障害を伴うもの。

(2) 運動機能障害は、日本整形外科学会頸部脊椎症性脊髄症治療成績判定基準（表）の上肢運動機能Ⅰと下肢運動機能Ⅱで評価・認定する。

頸髄症：Ⅰ上肢運動機能、Ⅱ下肢運動機能のいずれかが2点以下

（ただし、Ⅰ、Ⅱの合計点が7点でも手術治療を行う場合は認める）

胸髄症あるいは腰髄症：Ⅱ下肢運動の評価項目が2点以下

（ただし、3点でも手術治療を行う場合は認める）

日本整形外科学会頸部脊椎症性脊椎症治療成績判定基準（抜粋）

Ⅰ　上肢運動機能

0. 箸又はスプーンのいずれを用いても自力では食事をすることができない。
1. スプーンを用いて自力で食事ができるが、箸ではできない。
2. 不自由ではあるが、箸を用いて食事ができる。
3. 箸を用いて日常食事をしているが、ぎこちない。
4. 正常

注１　きき手でない側については、ひもむすび、ボタンかけなどを参考とする。

注２　スプーンは市販品を指し、固定用バンド、特殊なグリップなどを使用しない場合をいう。

Ⅱ　下肢運動機能

0. 歩行できない。
1. 平地でも杖又は支持を必要とする。
2. 平地では杖又は支持を必要としないが、階段ではこれらを要する。
3. 平地・階段ともに杖又は支持を必要としないが、ぎこちない。
4. 正常

注１　平地とは、室内又はよく舗装された平坦な道路を指す。

注２　支持とは、人による介助、手すり、つかまり歩行の支えなどをいう。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

69 後縦靱帯骨化症

○ 概要

1. 概要

後縦靱帯骨化症は、脊椎椎体の後縁を連結し、脊柱のほぼ全長を縦走する後縦靱帯が骨化することにより、脊椎管狭窄をきたし、脊髄または神経根の圧迫障害を来す疾患である。頸椎に最も多いが、胸椎や腰椎にも生じる。

後縦靱帯骨化症患者では、前縦靱帯骨化を中心として、広汎に脊柱靱帯骨化をきたす強直性脊椎骨増殖症を約 40%に合併し、また黄色靱帯骨化や棘上靱帯骨化の合併も多く、脊椎靱帯骨化の一部分症として捉える考えもある。

2. 原因

多くの説があるが、現在のところ不明である。全身的骨化素因、局所の力学的要因、炎症、ホルモン異常、カルシウム代謝異常、糖尿病、遺伝、慢性外傷、椎間板脱出、全身的退行変性などがあげられている。

後縦靱帯骨化症患者の家系調査により、高率な多発家系の存在することが明白となり、本症の成因に遺伝的背景が大きな役割をなしていることが示唆されている。兄弟発生例での遺伝子解析などの研究が進行中であり、今後本症の疾患感受性遺伝子の特定が期待される。

3. 症状

初発症状は頸部痛、上肢のしびれ、痛みで始まることが多い。進行すると下肢のしびれ、痛み、知覚鈍麻、筋力低下、上・下肢の腱反射異常、病的反射などが出現し、痙性麻痺を呈する。麻痺が高度になれば横断性脊髄麻痺となり、膀胱直腸障害も出現する。転倒などの軽微な外傷で、急に麻痺の発生や憎悪をきたすことがあり、非骨傷性頚髄損傷例の 30%以上を占めるとする調査結果もある。

4. 治療法

保存的治療として、局所の安静保持をはかるために、頸椎装具の装着や薬物療法が行われる。保存的治療で効果が得られない場合や、脊髄症状が明らかな症例には手術療法が行われる。頸椎後縦靱帯骨化症では、後方からの椎弓形成術が選択されることが多いが、骨化が大きく椎弓形成術による脊髄後方シフトでは脊髄の圧迫が解除されない症例や脊椎のアライメントが不良な症例では前方除圧固定が選択される。胸椎後縦靱帯骨化症の外科的治療では高位や骨化の形態（嘴状または台形）に応じて、後方、前方または前方＋後方などを選択し、固定の併用を要する症例も多い。特に後弯部の嘴状の症例は脊髄麻痺のリスクが高く、脊髄モニタリングや術中エコーの併用も考慮すべきである。

5. 予後

骨化が脊柱管前後径の 60%を超えると、ほぼ全例で脊髄障害が出現するが、静的な圧迫よりも動的な圧迫要因の方が脊髄症発症に関与している事が多い。軽症の脊髄症の場合、神経症状は不変の場合が多く、

必ずしも進行性とはいえない。一方で進行性の脊髄症の場合、自然軽快は困難であるため、時期を逸せず手術を選択することが重要である。

術後長期予後は術後5年を境に、徐々に神経症状が再悪化する傾向が見られる。

頸椎の改善率は 50%程度とするものが多く、脊髄麻痺の悪化は約4%、髄節性運動麻痺は5～10%程度と報告されている。一方胸椎の改善率は頸椎と比較して術後成績が不良であり、改善率は約40%、脊髄麻痺の悪化も10%程度と報告されている。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数（平成 24 年度医療受給者証保持者数）

33,346 人

2. 発病の機構

不明

3. 効果的な治療方法

未確立（根治療法なし）

4. 長期の療養

必要（自然軽快は困難）

5. 診断基準

あり

6. 重症度分類

現行の特定疾患治療研究事業の重症度分類を用いる。

○ 情報提供元

「脊柱靭帯骨化症に関する調査研究班」

研究代表者　東京医科歯科大学　整形外科学　教授　大川淳

＜診断基準＞

1. 主要項目

（1） 自覚症状ならびに身体所見

① 四肢・躯幹のしびれ、痛み、感覚障害

② 四肢・躯幹の運動障害

③ 膀胱直腸障害

④ 脊柱の可動域制限

⑤ 四肢の腱反射異常

⑥ 四肢の病的反射

（2） 血液・生化学検査所見

一般に異常を認めない。

（3） 画像所見

① 単純X線

側面像で、椎体後縁に接する後縦靱帯の骨化像または椎間孔後縁に嘴状・塊状に突出する黄色靱帯の骨化像がみられる。

② CT

脊柱管内に後縦靱帯または黄色靱帯の骨化がみられる。

③ MRI

靱帯骨化巣による脊髄圧迫がみられる。

2. 鑑別診断

強直性脊椎炎、変形性脊椎症、強直性脊椎骨増殖症、脊柱管狭窄症、椎間板ヘルニア、脊柱奇形、脊椎・脊髄腫瘍、運動ニューロン疾患、痙性脊髄麻痺（家族性痙性対麻痺）、多発ニューロパチー、脊髄炎、末梢神経障害、筋疾患、脊髄小脳変性症、脳血管障害、その他。

3. 診断

画像所見に加え、1に示した自覚症状ならびに身体所見が認められ、それが靱帯骨化と因果関係があるとされる場合、本症と診断する。

＜重症度分類＞

下記の(1)、(2)の項目を満たすものを認定対象とする。

（1）画像所見で後縦靱帯骨化または黄色靱帯骨化が証明され、しかもそれが神経障害の原因となって、日常生活上支障となる著しい運動機能障害を伴うもの。

（2）運動機能障害は、日本整形外科学会頸部脊椎症性脊髄症治療成績判定基準（表）の上肢運動機能Ⅰと下肢運動機能Ⅱで評価・認定する。

頸髄症：Ⅰ上肢運動機能、Ⅱ下肢運動機能のいずれかが2点以下

（ただし、Ⅰ、Ⅱの合計点が7点でも手術治療を行う場合は認める。）

胸髄症あるいは腰髄症：Ⅱ下肢運動の評価項目が2点以下

（ただし、3点でも手術治療を行う場合は認める。）

日本整形外科学会頸部脊椎症性脊椎症治療成績判定基準（抜粋）

Ⅰ　上肢運動機能

0. 箸又はスプーンのいずれを用いても自力では食事をすることができない。
1. スプーンを用いて自力で食事ができるが、箸ではできない。
2. 不自由ではあるが、箸を用いて食事ができる。
3. 箸を用いて日常食事をしているが、ぎこちない。
4. 正常

注１　きき手でない側については、ひもむすび、ボタンかけなどを参考とする。

注２　スプーンは市販品を指し、固定用バンド、特殊なグリップなどを使用しない場合をいう。

Ⅱ　下肢運動機能

0. 歩行できない。
1. 平地でも杖又は支持を必要とする。
2. 平地では杖又は支持を必要としないが、階段ではこれらを要する。
3. 平地・階段ともに杖又は支持を必要としないが、ぎこちない。
4. 正常

注１　平地とは、室内又はよく舗装された平坦な道路を指す。

注２　支持とは、人による介助、手すり、つかまり歩行の支えなどをいう。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

70 広範脊柱管狭窄症

○ 概要

1. 概要

頸、胸、腰椎部の広範囲にわたる脊柱管狭小により、脊髄、馬尾神経または、神経根の障害をきたす疾患をいう。

2. 原因

現在のところ不明である。発育性の脊柱管狭窄を基盤に、局所の力学的要因、慢性外傷、全身的退行変性などが関与する。

3. 症状

四肢、躯幹の痛み、しびれ、筋力低下、四肢の運動障害、脊髄麻痺、脊椎性間欠跛行を呈する。膀胱直腸障害を伴うことがある。同時に多部位が発症する場合や、別の部位が時間を経て発症する場合も多い。

4. 治療法

保存的治療として、局所の安静保持をはかるために装具の装着や、物理療法、薬物療法等が行われる。馬尾神経や神経根の障害を示す症例では、硬膜外ブロックや神経根ブロックが有効な場合がある。保存的治療が無効な場合や、脊髄麻痺が明らかな症例では、手術療法を行う。病態に応じて、前方除圧固定術や、後方進入による椎弓形成術、脊柱管拡大術などが行われる。

5. 予後

多くは憎悪、軽快を繰り返し、次第に悪化して歩行が困難となる。転倒などの軽微な外傷により、急に症状が悪化し、重篤な脊髄麻痺をきたすことがある。手術の時期を失うと、手術を行っても十分な改善が得られなくなる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数（平成 24 年度医療受給者証保持者数）

5,147 人

2. 発病の機構

不明

3. 効果的な治療方法

未確立（局所の安静保持や手術療法を行う）

4. 長期の療養

必要（憎悪、軽快を繰り返し、次第に悪化して歩行が困難となる。）

5. 診断基準

あり

6. 重症度分類

日本整形外科学会頸部脊髄症治療成績判定基準の上肢運動機能Ⅰと下肢運動機能Ⅱを用いて、頸髄症：Ⅰ上肢運動機能、Ⅱ下肢運動機能のいずれかが2点以下（ただし、Ⅰ、Ⅱの合計点が7点でも手術治療を行う場合は認める）、胸髄症あるいは腰髄症：Ⅱ下肢運動の評価項目が2点以下（ただし、3点でも手術治療を行う場合は認める）を対象とする。

○ 情報提供元

「脊柱靭帯骨化症に関する調査研究班」

研究代表者　東京医科歯科大学　整形外科学　教授　大川淳

＜診断基準＞

1 概念

主として中年以後に発症し、四肢・躯幹の痛み、しびれ、筋力低下、運動障害を主症状とする。脊髄麻痺のために重度の歩行障害をきたすほか、いわゆる脊椎性間欠跛行のため、歩行困難となることもある。形態学的変化としては、頸・胸・腰椎部の広範囲にわたる脊柱管の狭小化が主体である。

2 症状

主として四肢・躯幹の痛み、しびれ、筋力低下、運動障害、脊椎性間欠跛行を呈する。排尿・排便障害を伴うことがある。これらの症状は増悪、軽快を繰り返し、次第に悪化して歩行が困難となる。転倒などの軽微な外傷機転によって症状が急激に悪化し、重篤な脊髄麻痺をきたすことがある。

3 診断

上記の症状（神経根、脊髄及び馬尾症状）と画像所見による脊柱管狭小化を総合的に診断する。

ただし、以下の各項に該当するものに限る。

(1) 頸椎部、胸椎部又は腰椎部のうち、いずれか 2 つ以上の部位において脊柱管狭小化を認めるもの。
ただし、頸胸椎移行部又は胸腰椎移行部のいずれか 1 つのみに狭小化を認めるものは除く。

(2) 脊柱管狭小化の程度は画像上（単純Ｘ線写真、断層写真、CT、MRI、ミエログラフィーなど）脊柱管狭小化を認め、脊髄、馬尾又は神経根を明らかに圧迫する所見があるものとする。

(3) 画像上の脊柱管狭小化と症状との間に因果関係の認められるもの。

4 鑑別診断

変形性脊椎症（神経学的障害を伴わないもの）
椎間板ヘルニア　脊椎・脊髄腫瘍
脊椎すべり症（神経学的障害を伴わないもの）
腹部大動脈瘤　閉塞性動脈硬化症
末梢神経障害　運動ニューロン疾患
脊髄小脳変性症　多発性神経炎
脳血管障害　筋疾患
後縦靭帯骨化症　、黄色靭帯骨化症

注１：後縦靭帯骨化が症状の原因であるものは、後縦靭帯骨化症として申請すること。

注２：本症の治療研究対象は頸椎部と胸椎部、又は頸椎部と腰椎部又は胸椎部と腰椎部のいずれかの組み合わせで脊柱管狭窄のあるものとする。

＜重症度分類＞

運動機能障害は、日本整形外科学会頸部脊髄症治療成績判定基準（表）の上肢運動機能Ⅰと下肢運動機能Ⅱで評価・認定する。

頸髄症：Ⅰ上肢運動機能、Ⅱ下肢運動機能のいずれかが2点以下
（ただし、Ⅰ、Ⅱの合計点が7点でも手術治療を行う場合は認める。）
胸髄症あるいは腰髄症：Ⅱ下肢運動の評価項目が2点以下
（ただし、3点でも手術治療を行う場合は認める。）

日本整形外科学会頸部脊椎症性脊椎症治療成績判定基準（抜粋）

Ⅰ　上肢運動機能

0. 箸又はスプーンのいずれを用いても自力では食事をすることができない。
1. スプーンを用いて自力で食事ができるが、箸ではできない。
2. 不自由ではあるが、箸を用いて食事ができる。
3. 箸を用いて日常食事をしているが、ぎこちない。
4. 正常

注１　きき手でない側については、ひもむすび、ボタンかけなどを参考とする。
注２　スプーンは市販品を指し、固定用バンド、特殊なグリップなどを使用しない場合をいう。

Ⅱ　下肢運動機能

0. 歩行できない。
1. 平地でも杖又は支持を必要とする。
2. 平地では杖又は支持を必要としないが、階段ではこれらを要する。
3. 平地・階段ともに杖又は支持を必要としないが、ぎこちない。
4. 正常

注１　平地とは、室内又はよく舗装された平坦な道路を指す。
注２　支持とは、人による介助、手すり、つかまり歩行の支えなどをいう。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

71　特発性大腿骨頭壊死症

○　概要

1．　概要

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

2．原因

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

3．症状

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

自覚症状としては、急に生じる股関節部痛が特徴的であるが、股関節周辺には自覚症状がなく、腰痛、膝部痛、殿部痛などで初発する場合もあるので注意が必要である。また、初期の疼痛は安静により2～3週で消退することが多いことや、再び増強したときにはすでに大腿骨頭の圧潰が進行していることも知っておくべきである。アルコール愛飲歴やステロイド大量投与歴のある患者がこれらの症状を訴えた場合は、まず本症を念頭に置いてX線で骨壊死所見が明らかでなくてもMRIを撮像することが望ましい。

4．治療法

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

（1）保存療法

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

（2）手術療法

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

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

5. 予後

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

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数（平成 24 年度医療受給者証保持者数）

15,388 人

2. 発病の機構

不明

3. 効果的な治療方法

未確立

4. 長期の療養

必要（徐々に大腿骨の圧壊が進行する）

5. 診断基準

あり

6. 重症度分類

以下のいずれかを対象とする

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

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

○ 情報提供元

骨・関節系疾患調査研究班（特発性大腿骨頭壊死症）

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

研究代表者　大阪大学医学系研究科運動器医工学治療学寄附講座　教授　菅野伸彦

＜診断基準＞

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

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

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

検査所見

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

診断：

上記項目のうち、2つ以上を満たせば確定診断とする。

除外診断：

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

＜重症度分類＞

TypeB、TypeCまたは、Stage2以上を対象とする。

特発性大腿骨頭壊死症の壊死域局在による病型分類

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

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

Type C：壊死域が臼蓋荷重面の内側 2/3 以上におよぶもの

Type C-1：壊死域の外側端が臼蓋縁内にあるもの

Type C-2：壊死域の外側端が臼蓋縁をこえるもの

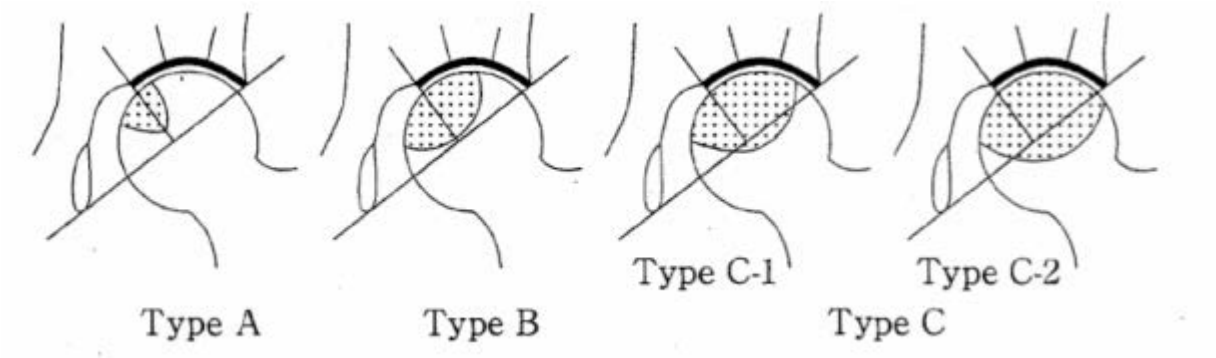
注 1) X 線/MRI の両方またはいずれかで判定する。

注 2) X 線は股関節正画像で判定する。

注 3) MRI は T1 強調像の冠状断骨頭中央撮像面で判定する。

注 4) 臼蓋荷重面の算定方法

臼蓋縁と涙痕下縁を結ぶ線の垂直2等分線が臼蓋と交差した点から外側を臼蓋荷重面とする。



特発性大腿骨頭壊死症の病期（Stage）分類

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

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

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

Stage 3A：圧潰が 3mm 未満の時期

Stage 3B：圧潰が 3mm 以上の時期

Stage 4： 明らかな関節症性変化が出現する時期

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

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

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

日本整形外科学会股関節機能判定基準（JOA Hip score）

疼痛（40点満点）

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

可動域（20点満点）

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

歩行能力（20点満点）

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

日常生活動作（20点満点）

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

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

左右各100点満点

90点以上：優

80点以上90点未満：良

70点以上80点未満：可

70点未満：不可

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

2．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

3．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

72　下垂体性 ADH 分泌異常症
73　下垂体性 TSH 分泌亢進症
74　下垂体性 PRL 分泌亢進症
75　クッシング病
76　下垂体性ゴナドトロピン分泌亢進症
77　下垂体性成長ホルモン分泌亢進症
78　下垂体前葉機能低下症

○　概要

1．　概要

下垂体から分泌される ADH、ACTH、TSH、GH、LH、FSH、PRL の単独ないし複数のホルモン分泌障害あるいは分泌亢進により、主として末梢ホルモン欠乏あるいは過剰による多彩な症状を呈する疾患である。病因は、下垂体自体の障害と、下垂体ホルモンの分泌を制御する視床下部の障害、および両者を連結する下垂体茎部の障害に分類される。実際は障害部位が複数の領域にまたがっていることも多い。

すべての前葉ホルモン分泌が障害されているものを汎下垂体機能低下症、複数のホルモンが種々の程度に障害されているものを部分型下垂体機能低下症と呼ぶ。また単一のホルモンのみが欠損するものは、単独欠損症と呼ばれる。一方、分泌亢進は通常単独のホルモンのみとなる。

2．原因

汎ないし部分型下垂体機能低下症では、脳・下垂体領域の器質的疾患、特に腫瘍（下垂体腫瘍、頭蓋咽頭腫、胚細胞腫瘍など）、炎症性疾患（肉芽腫性疾患としてサルコイドーシス、ランゲルハンス組織球症、IgG4 関連疾患など、自己免疫性炎症性疾患としてリンパ球性下垂体炎など）、外傷・手術によるものが最も多い。分娩時大出血に伴う下垂体壊死（シーハン症候群）の頻度は低下している。一方、単独欠損症は GH や ACTH に多く、前者では出産時の児のトラブル（骨盤位分娩など）が、後者では自己免疫機序の関与が示唆されている。稀に遺伝性異常に起因する例があり、PIT1（TSH、GH、PRL 複合欠損）、PROP1（TSH、GH、PRL、LH、FSH 複合欠損）、TPIT（ATCH）、GH、SHOX、GRHR(GH)などが知られている。Kallmann 症候群の原因遺伝子である KAL1 などの視床下部遺伝子異常は LH、FSH 欠損による先天性性腺機能低下症の原因となる。

また分泌亢進症に関しては、腺腫、上位の視床下部における調節機能異常等が挙げられる。

3．症状

欠損あるいは過剰となるホルモンの種類により多彩な症状を呈する。

4．治療法

基礎疾患に対する治療

原因となっている腫瘍性ないし炎症性疾患が存在する場合は、正確な診断のもとに、各々の疾患に対し、手術等の適切な治療法を選択する。

ホルモン欠乏に対する治療

下垂体機能低下症に対しては、欠乏するホルモンの種類や程度に応じたホルモン補充療法が行われる。下垂体ホルモンはペプチドないし糖蛋白ホルモンのため、経口で投与しても無効である。このため通常、各ホルモンの制御下にある末梢ホルモンを投与する。GH のみは、それ自体を注射で投与する。

以下に、ホルモン毎の補充療法の概略を示す。

- ADH 分泌不全（中枢性尿崩症）: デスモプレシンの点鼻薬あるいは口腔内崩壊錠での補充を行う。
- ACTH 分泌不全：通常ヒドロコルチゾン 15 -20 mg/日を補充する。感染症、発熱、外傷などのストレス時は 2～ 3倍に増量する。
- TSH 分泌不全：ACTH 分泌不全と合併する場合は、ヒドロコルチゾン補充開始5～7日後に開始する。通常少量から開始し、2～4週間ごとに徐々に増量、末梢血甲状腺ホルモン値が FT4 基準範囲上限、FT3 基準範囲となる量を維持量とする。
- GH 分泌不全：小児に対しては早期から GH 注射を開始し、最終身長の正常化を目標とする。成人に対しては、重症 GH 欠損であることを GHRP2 試験で確認の上、比較的少量から GH の自己注射を開始し、血中 IGF-I 値を目安として維持量を決定する。
- LH,FSH 分泌不全：男性では男性機能の維持を目的としてエナント酸テストステロンデポ剤の注射による補充 （2～4週に1回)を、女性では無月経の程度によりプロゲストーゲン剤（ホルムストルーム療法）やエストロゲン剤・プロゲストーゲン剤併用（カウフマン療法）を行なう。一方、妊孕性獲得を目的とする男性では hCG-hMG(FSH)療法を、挙児希望を目的とする女性では排卵誘発療法（第1度無月経ではクロミフェン療法、第2度無月経では hCG-hMG(FSH)療法や LHRH 間欠投与法）を行なう。
- プロラクチン分泌不全：補充療法は通常行われない。

分泌亢進症に対する治療

前述した基礎疾患の治療と平行して、あるいは治療後にもホルモン過剰による症状が残存した場合には、以下の治療を行う。

- ADH 分泌亢進症（SIADH）: 水制限。異所性 ADH 産生腫瘍については、フィズリン(ADH-V2 受容体拮抗薬)の使用。
- TSH 分泌亢進症: ソマトスタチンアナログ製剤の使用。
- PRL 分泌亢進症: ドパミン作動薬（カベルゴリン、ブロモクリプチンまたはテルグリド）の使用。
- ACTH 分泌亢進症: ステロイド合成酵素阻害薬（メトピロン）の使用。
- LH、FSH 分泌亢進症: LH-RH 誘導体の使用。またアンドロゲン拮抗薬もゴナドトロピン分泌抑制作用を有するため使用される。
- GH 分泌亢進症: ソマトスタチン誘導体（オクトレオチド、ランレオチド）、GH 受容体拮抗薬（ペグビソマント）やドパミン作動薬（ブロモクリプチン、カベルゴリン）を使用する。

5. 予後

ホルモン補充療法（副腎皮質ステロイド、甲状腺ホルモン）が適切に行われている場合、予後は一般健常者とほとんど差がないことが近年の疫学的調査により確認されている。一方、GH 補充療法ならびに性ホルモン補充療法が予後に及ぼす効果に関しては、未だ一定の見解は確立されていない。現時点では、患者

の QOL 改善効果を期待して一部の患者に行われているのが現状である。

分泌亢進症については、原因疾患がある場合はそれに予後が左右される。また、ACTH分泌亢進症では、血中コルチゾール濃度が30～50μg/dl を超えた状態が長く続くと、感染症を合併しやすく予後不良である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数（平成 24 年度医療受給者証保持者数）

17,069 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

研究班の重症度分類を用いて、軽症、中等度、重症と 3 段階に分類されている場合には中等度以上を、軽症、重症と 2 段階に分類されている場合には重症を対象とする。

○ 情報提供元

「間脳下垂体機能障害に関する調査研究班」

研究代表者　名古屋大学大学院医学系研究科糖尿病・内分泌内科学　教授　大磯ユタカ

＜診断基準＞

72　下垂体性ADH分泌異常症

A.　バゾプレシン分泌低下症（中枢性尿崩症）

完全型及び部分型を対象とする。

1．主要項目

（1）主症候

① 口渇

② 多飲

③ 多尿

（2） 検査所見

① 尿量は 1 日 3,000ml 以上。

② 尿浸透圧は 300mOsm/kg 以下。

③ 水制限試験においても尿浸透圧は 300mOsm/kg を越えない。

④ 血漿バゾプレシン濃度：血清ナトリウム濃度と比較して相対的に低下する。
5%高張食塩水負荷（0.05ml/kg/min で 120 分間点滴投与）時に、血清ナトリウムと血漿バゾプレシンがそれぞれ、 ⅰ）144mEq/L で 1.5pg/ml 以下、 ⅱ）146mEq/L で 2.5pg/ml 以下、ⅲ）148mEq/L で 4pg/ml 以下、ⅳ） 150mEq/L 以上で 6pg/ml 以下である。

⑤ バゾプレシン負荷試験で尿量は減少し、 尿浸透圧は 300mOsm/kg 以上に上昇する。

（3）鑑別診断

多尿を来す中枢性尿崩症以外の疾患として次のものを除外する。

① 高カルシウム血症：血清カルシウム濃度が 11.0mg/dl を上回る。

② 心因性多飲症：高張食塩水負荷試験と水制限試験で尿量の減少と尿浸透圧の上昇および血漿バゾプレシン濃度の上昇を認める。

③ 腎性尿崩症 ： バゾプレシン負荷試験で尿量の減少と尿浸透圧の上昇を認めない。定常状態での血漿バゾプレシン濃度の基準値は 1.0pg/ml 以上となっている。

2．参考事項

（1）血清ナトリウム濃度は正常域の上限に近づく。

（2） T1 強調 MRI 画像における下垂体後葉輝度の低下。但し、高齢者では正常人でも低下することがある。

3．診断基準

完全型中枢性尿崩症：1（1）の①から③すべての項目を満たし、かつ1（2）の①から⑤すべての項目を満たすもの。

部分型中枢性尿崩症：1 （1）の①から③すべての項目を満たし、かつ1（2）の①、②、⑤を満たし、1（2）の④ⅰからⅳの 1 項目を満たすもの。

B. バゾプレシン分泌過剰症（SIADH）

確実例を対象とする。

1. 主要項目

（1）主症状

脱水の所見を認めない。

（2） 検査所見

① 低ナトリウム血症：血清ナトリウム濃度は 135mEq/L を下回る。

② 血漿バゾプレシン値：血清ナトリウムが 135mEq/L 未満で、血漿バゾプレシン値が測定感度以上である。

③ 低浸透圧血症：血漿浸透圧は 280mOsm/kg を下回る。

④ 高張尿：尿浸透圧は 300mOsm/kg を上回る。

⑤ ナトリウム利尿の持続：尿中ナトリウム濃度は 20mEq/L 以上である。

⑥ 腎機能正常：血清クレアチニンは 1.2mg/dl 以下である。

⑦ 副腎皮質機能正常：早朝空腹時の血清コルチゾールは6μg/dl 以上である。

2. 参考事項

（1）血漿レニン活性は5ng/ml/h 以下であることが多い。

（2）血清尿酸値は5mg/dl 以下であることが多い。

（3）水分摂取を制限すると脱水が進行することなく低ナトリウム血症が改善する。

3. 鑑別診断

（1）細胞外液量の過剰な低ナトリウム血症：心不全、肝硬変の腹水貯留時、ネフローゼ症候群

（2）ナトリウム漏出が著明な低ナトリウム血症：腎性ナトリウム喪失、下痢、嘔吐

（3）異所性 ADH 分泌腫瘍

4. 診断基準

確実例：（1）を満たし、かつ（2）①から⑦すべての項目を満たすもの。

＜重症度分類＞

以下に示す項目のうち最も重症度の高い項目を疾患の重症度とし、中等症以上を対象とする。

バゾプレシン分泌低下症（中枢性尿崩症）

軽症:　尿量　3000～6000mL/日
　　尿浸透圧　251mOsm/L 以上
　　血漿 ADH 濃度　1.0pg/mL 以上（5%高張食塩水負荷試験後の最大反応値）
　　血清 Na 濃度　146mEq/L 以下
　　皮膚・粘膜乾燥　なし

中等症:　尿量　6000～9000mL/日
　　尿浸透圧　151～250mOsm/L
　　血漿 ADH 濃度　0.5～0.9pg/mL 以上
　　血清 Na 濃度　147～152mEq/L
　　皮膚・粘膜乾燥　軽度の乾燥

重症:　尿量　9000mL/日以上
　　尿浸透圧　150mOsm/L 以下
　　血漿 ADH 濃度　0.4pg/mL 以下
　　血清 Na　153mEq/L 以上
　　皮膚・粘膜乾燥　高度の乾燥（飲水が十分に出来ない場合）

バゾプレシン分泌過剰症（SIADH）

軽症:　血清 Na 濃度　125～134mEq/L
　　意識障害　なし
　　筋肉痙攣　なし
　　全身状態　異常なし～倦怠感、食欲低下

中等症:血清 Na 濃度　115～124mEq/L
　　意識障害　JCSⅠ-1～JCSⅠ－3
　　筋肉痙攣　四肢筋のこわばり～筋繊維痙攣
　　全身状態　頭痛～悪心

重症:　血清 Na 濃度　114mEq/L 以下
　　意識障害　JCSⅡ～JCSⅢ
　　筋肉痙攣　全身痙攣
　　全身状態　高度の倦怠感、頭痛、嘔吐など

73 下垂体性TSH分泌亢進症

＜診断基準＞

確実例、疑い例を対象とする。

1. 主要項目

（1）主要症候

① 甲状腺中毒症状（動悸、頻脈、発汗増加、体重減少）を認める。

② びまん性甲状腺腫大を認める。

③ 下垂体腫瘍の腫大による症状（頭痛、視野障害）を認める。

（2）検査所見

① 血中甲状腺ホルモンが高値にもかかわらず、血中 TSH は用いた検査キットにおける健常者の年齢・性別基準値と比して正常値~ 高値を示す。

② 画像診断（MRI または CT）で下垂体腫瘍を認める。

③ 摘出した下垂体腫瘍組織の免疫組織学的検索により TSH βないしは TSH 染色性を認める。

2. 参考事項

（1） αサブユニット/ TSH モル比>1.0（注1）

（2） TRH 試験により血中 TSH は無~低反応を示す（頂値の TSH は前値の 2 倍以下となる）例が多い。

（3） 他の下垂体ホルモンの分泌異常を伴い、それぞれの過剰ホルモンによる症候を示すことがある。

（注1）閉経後や妊娠中は除く （ゴナドトロピン高値のため）

3. 鑑別診断

下垂体腫瘍を認めない時は甲状腺ホルモン不応症との鑑別を必要とする。

4. 診断基準

確実例：（1）の1項目以上を満たし、かつ（2）①から③すべての項目を満たすもの。

疑い例：（1）の1項目以上を満たし、かつ（2）の①、②を満たすもの。

＜重症度分類＞

以下に示す項目のうち最も重症度の高い項目を疾患の重症度とし、重症を対象とする。

軽症:　血清遊離 T4 濃度　1.5～3.0ng/dL

血清 TSH 濃度　5.0μU/mL 以下

画像所見　下垂体微小腺腫

重症:　血清遊離 T4 濃度　3.1ng/dL 以上

血清 TSH 濃度　5.1μU/mL 以上

画像所見　下垂体腺腫

74　下垂体性 PRL 分泌亢進症

確実例を対象とする。

1．主要項目

（1）主症候

① 女性：月経不順・無月経、不妊、乳汁分泌、頭痛、視力視野障害

② 男性：性欲低下、陰萎、頭痛、視力視野障害、女性化乳房、乳汁分泌

（2） 検査所見

血中 PRL 基礎値の上昇：複数回、安静時に採血し免疫学的測定法で測定して、
いずれも 20ng/ml 以上を確認する。

2．鑑別診断

薬物服用によるプロラクチン分泌過剰、原発性甲状腺機能低下症、異所性プロラクチン産生腫瘍、慢性腎不全、胸壁疾患

3．診断基準

確実例：（1）の1項目を満たし、かつ（2）を満たすもの。

＜重症度分類＞

以下に示す項目のうち最も重症度の高い項目を疾患の重症度とし、中等症以上を対象とする。

軽症:　血清 PRL 濃度　20～50ng/mL

臨床所見　不規則な月経

画像所見他　微小下垂体腺腫　種々の原因による高 PRL 血症*

中等症:血清 PRL 濃度　51～200ng/mL

臨床所見　無月経・乳汁漏出、性機能低下

画像所見他　下垂体腺腫　種々の原因による高 PRL 血症*

重症:　血清 PRL 濃度　201ng/mL 以上

臨床所見　無月経・乳汁漏出、性機能低下、汎下垂体機能低下

画像所見他　下垂体腺腫（含む巨大腺腫）

*高 PRL 血症の原因として薬剤服用、視床下部障害、甲状腺機能低下、慢性腎不全など種々の物が含まれるため、除外診断を行うこと。

75 クッシング病

確実例、ほぼ確実例を対象とする。

1．主要項目

（1）主症候

①特異的症候

（ア）満月様顔貌

（イ）中心性肥満または水牛様脂肪沈着

（ウ）皮膚の伸展性赤紫色皮膚線条（巾 1cm 以上）

（エ）皮膚のひ薄化および皮下溢血

（オ）近位筋萎縮による筋力低下

（カ）小児における肥満を伴った発育遅延

②非特異的症候

（ア）高血圧

（イ）月経異常

（ウ）座瘡（にきび）

（エ）多毛

（オ）浮腫

（カ）耐糖能異常

（キ）骨粗鬆症

（ク）色素沈着

（ケ）精神異常

上記の①特異的症候および②非特異的症候の中から、それぞれ一つ以上を認める。

（2） 検査所見

① 血中 ACTH とコルゾール（同時測定）が高値～正常を示す。

② 尿中遊離コルチゾールが高値～正常を示す。

上記のうち、①は必須である。

上記の①、②を満たす場合、ACTH の自立性分泌を証明する目的で、（3）のスクリーニング検査を行う。

（3）スクリーニング検査

① 一晩少量デキサメサゾン抑制試験：前日深夜に少量（0.5mg） のデキサメタゾンを内服した翌朝（8−10 時）の血中コルチゾール値が 5 μg／dℓ以上を示す。

② 血中コルチゾール日内変動：複数日において深夜睡眠時の血中コルチゾール値が 5 μg／dℓ以以上を示す。

③ DDAVP 試験： DDAVP(4μg) 静注後の血中 ACTH 値が前値の 1.5 倍以上を示す。

④ 複数日において深夜唾液中コルチゾール値が、その施設における平均値の 1.5 倍以上を示す。

①は必須で、さらに②～④のいずれかを満たす場合、ACTH 依存性クッシング症候群を考え、異所性 ACTH 症候群との鑑別を目的に確定診断検査を行う。

（4）確定診断検査

① CRH 試験：ヒト CRH（100μg）静注後の血中 ACTH 頂値が前値の 1.5 倍以上に増加する。

② 一晩大量デキサメタゾン抑制試験：前日深夜に大量（8mg）のデキサメタゾンを内服した翌朝（8～10 時）の血中コルチゾール値が前値の半分以下に抑制される。

③ 画像検査： MRI 検査により下垂体腫瘍の存在を証明する。

④（選択的静脈洞血サンプリング：（海綿静脈洞または下錐体静脈洞）：本検査において血中 ACTH 値の中枢・末梢比（C/P 比）が2以上（CRH 刺激後は3以上）ならクッシング病、2未満（CRH 刺激後は3未満）なら異所性 ACTH 産生腫瘍の可能性が高い。

2. 診断基準

確実例：（1）、（2）、（3）および（4）の① ② ③ ④を満たす。

ほぼ確実例：（1）、（2）、（3）および（4）の① ② ③を満たす。

疑い例：（1）、（2）、（3）を満たす。

＜重症度分類＞

以下に示す項目のうち最も重症度の高い項目を疾患の重症度とし、中等症以上を対象とする。

軽症： 血清コルチゾール濃度 10μg/dL 以下

尿中遊離コルチゾール排泄量 100μg/日以下

中等症：血清コルチゾール濃度 10.1～20μg/dL

尿中遊離コルチゾール排泄量 101～300μg/日

重症： 血清コルチゾール濃度 20.1μg/dL 以下

尿中遊離コルチゾール排泄量 301μg/日以上

76　下垂体性ゴナドトロピン分泌亢進症

中枢性思春期早発症と下垂体ゴナドトロピン産生腫瘍を対象とする。

A.中枢性思春期早発症：小児慢性特定疾患における診断基準を適用（ここでは省略）

B.下垂体ゴナドトロピン産生腫瘍

確実例を対象とする。

1．主要項目

（1）主症候

①小児：性ホルモン分泌亢進症候

②成人男性：女性化乳房

③閉経期前の成人女性：過少月経

④その他に腫瘍に伴う中枢神経症状を認める。

（2）　検査所見

①腫瘍によって産生されるゴナドトロピン（LH、 FSH、 hCG）または GnRH(LHRH)によって生じるゴナドトロピン分泌過剰を認める。FSH 産生腫瘍が多い。

②画像診断で視床下部や下垂体に腫瘍性病変を認める。

③免疫組織化学的にゴナドトロピン産生を認める。

2．診断基準

確実例：（1）および（2）を満たす。

3．鑑別診断

原発性性腺機能低下に基づく反応性ゴナドトロピン分泌過剰。性ホルモン分泌低下の症候に加えて、ゴナドトロピン値の高値を示す。

下記の値が目安であるが、他の臨床症状をあわせて診断する。

1）　精巣機能低下症　FSH　>20mIU/mL

2）　卵巣機能低下症　FSH　>20mIU/mL

＜重症度分類＞

重症を対象とする。

軽症：下記以外

重症：次のいずれかを満たす。

視床下部腫瘍（胚細胞腫や奇形腫または過誤腫）による hCG または GnRH 産生

下垂体機能低下症を併発するゴナドトロピン産生下垂体腺腫

77 下垂体性成長ホルモン分泌亢進症

確実例を対象とする。

1. 主要項目

（1）主症候（注1）

① 手足の容積の増大

② 先端巨大症様顔貌（眉弓部の膨隆、鼻・口唇の肥大、下顎の突出など）

③ 巨大舌

（2）検査所見

① 成長ホルモン（GH）分泌の過剰

血中 GH 値がブドウ糖 75g 経口投与で正常域まで抑制されない。（注2）

② 血中 IGF-1（ ソマトメジン C）の高値（年齢・性別基準値の 2SD 以上）。（注3）

③ CT または MRI で下垂体腺腫の所見を認める。（注4）

2. 参考事項

副症候および検査所見

（1） 発汗過多

（2） 頭痛

（3） 視野障害

（4） 女性における月経異常

（5） 睡眠時無呼吸症候群

（6） 耐糖能異常

（7） 高血圧

（8） 咬合不全

（9） 頭蓋骨および手足の単純X線の異常（注 5）

3. 診断基準

確実例：1（1）①から③の1項目以上を満たし、かつ1（2）①から③すべての項目を満たすもの。

可能性を考慮：ブドウ糖負荷で GH が正常域に抑制されたり、臨床症候が軽微な場合でも、 IGF-1 が高値で、1（2）③を満たすもの。

（注1）発病初期例や非典型例では症候が顕著でない場合がある。

（注2）正常域とは血中 GH 底値 1 ng/ml（リコンビナント GH を標準品とする GH 測定法）未満である。糖尿病、肝疾患、腎疾患、青年では血中 GH 値が正常域まで抑制されないことがある。 また、本症では血中 GH 値が TRH や LH-RH 刺激で増加(奇異性上昇）することや、ブロモクリプチンなどのドパミン作動薬で血中 GH 値が増加しないことがある。 さらに、 腎機能が正常の場合に採取した尿中 GH 濃度が正常値に比べ高値である。

（注3）健常者の年齢・性別基準値を参照する。栄養障害、肝疾患、腎疾患、甲状腺機能低下症、コントロール不良の糖尿病などが合併すると血中 IGF-I が高値を示さないことがある。

IGF- Ⅰの基準値としては別添の資料を参考のこと。

（注4）明らかな下垂体腺腫所見を認めない時や、ごく稀に GHRH 産生腫瘍の場合がある。

（注5） 頭蓋骨単純 X 線でトルコ鞍の拡大および破壊、副鼻腔の拡大と突出、外後頭隆起の突出、下顎角の開大と下顎の突出など、手 X 線で手指末節骨の花キャベツ様肥大変形、足X線で足底部軟部組織厚 heel pad の増大＝22mm 以上を認める。

日本人血中IGF-I濃度基準範囲(「第一」キット)

平成19年3月改訂

男性					年齢	女性				
-2SD	-1SD	中央値	+1SD	+2SD		-2SD	-1SD	中央値	+1SD	+2SD
142	195	254	320	391	18	182	222	271	333	410
139	191	249	313	383	19	178	217	265	325	401
136	187	243	306	375	20	173	211	259	318	391
133	182	238	300	368	21	168	206	253	310	382
130	178	233	293	360	22	163	201	246	303	373
127	174	228	287	352	23	159	195	240	296	363
124	170	222	280	344	24	154	190	234	288	354
121	166	217	274	336	25	150	185	229	281	345
119	163	212	268	329	26	146	180	223	274	336
116	159	208	262	322	27	141	176	217	267	328
114	155	203	256	315	28	137	171	212	261	320
111	152	199	251	309	29	133	166	206	254	312
109	149	195	246	303	30	129	162	201	248	304
107	146	191	241	297	31	126	158	196	242	297
105	143	187	237	292	32	122	154	192	237	290
103	141	184	233	287	33	119	150	187	231	283
102	138	181	229	283	34	115	146	183	226	277
100	136	178	226	279	35	112	142	178	221	271
99	134	175	222	275	36	109	139	174	216	265
97	132	173	219	272	37	106	135	170	211	260
96	131	171	217	269	38	103	132	166	207	254
95	129	168	214	266	39	100	129	163	203	250
94	127	166	212	263	40	98	126	159	199	245
94	126	165	209	261	41	95	123	156	195	240
93	125	163	207	259	42	93	120	153	191	236
92	124	161	206	257	43	90	117	150	188	233
92	123	160	204	255	44	88	115	147	185	229
91	122	159	202	253	45	87	113	145	182	226
90	121	157	201	251	46	85	111	142	180	224
90	120	156	199	250	47	83	109	140	177	221
89	118	154	197	248	48	82	108	138	176	219
88	117	153	196	246	49	81	106	137	174	218
87	116	152	194	245	50	80	105	135	172	216
87	115	151	193	243	51	79	104	134	171	215
86	114	149	192	242	52	78	102	133	169	213
85	114	148	190	240	53	77	101	131	168	212
84	113	147	189	239	54	76	100	130	167	211
84	112	146	188	238	55	75	99	129	165	210
83	111	145	187	237	56	74	98	128	164	208
82	110	144	186	236	57	73	97	126	162	207
81	109	143	185	235	58	72	95	125	161	205
80	108	142	184	233	59	71	94	123	159	203
79	107	141	182	232	60	70	93	121	157	201
77	105	140	181	230	61	69	91	120	155	198
76	104	138	180	228	62	68	90	118	153	196
75	103	137	178	226	63	66	88	116	151	194
73	101	135	176	224	64	65	87	114	149	191
72	100	134	174	221	65	64	85	112	146	188
70	98	132	172	219	66	62	84	110	144	186
68	96	130	170	216	67	61	82	109	142	183
66	95	128	168	213	68	60	80	107	139	180
65	93	126	165	209	69	59	79	105	137	177
63	91	124	162	206	70	57	77	103	135	175
61	89	122	160	202	71	56	76	101	133	172
58	87	119	157	198	72	55	75	100	131	170
56	84	117	153	194	73	54	73	98	129	167
54	82	114	150	190	74	53	72	96	127	165
52	80	112	147	185	75	52	71	95	125	163
50	78	109	144	181	76	50	69	93	123	160
48	75	106	140	177	77	49	68	92	121	158
46	73	104	137	172	78	48	67	90	119	155
43	71	101	133	167	79					
41	69	98	130	163	80					
39	66	95	126	158	81					
37	64	93	123	154	82					
35	62	90	119	149	83					

＜重症度分類＞

以下に示す項目のうち最も重症度の高い項目を疾患の重症度とし、中等症以上を対象とする。

軽症： 血清 GH 濃度　1ng/mL 以下

血清 IGF-1 濃度 SD スコア　+2.5 以下

合併症の進行はない

中等症：血清 GH 濃度 1.1～2.5ng/mL

血清 IGF-1 濃度 SD スコア　　+2.51 以上

臨床的活動性（頭痛、発汗過多、感覚異常、関節痛のうち、2 つ以上の臨床症状）を認める

重症： 血清 GH 濃度　2.6ng/mL 以上

血清 IGF-1 濃度 SD スコア　+2.51 以上

臨床的活動性および合併症の進行を認める

78 下垂体前葉機能低下症

以下のＡからＥに示す各ホルモンの分泌低下症のいずれかの診断基準を満たす「確実例」を対象とする。

A. ゴナドトロピン分泌低下症

1．主要項目

（1）主症候

① 二次性徴の欠如(男子 15 歳以上、女子 13 歳以上)または二次性徴の進行停止

② 月経異常(無月経、無排卵周期症、稀発月経など)

③ 性欲低下、勃起障害、不妊

④ 陰毛・腋毛の脱落、性器萎縮、乳房萎縮

⑤ 小陰茎、停留精巣、尿道下裂、無嗅症（Kallmann 症候群）を伴うことがある。

（2） 検査所見

① 血中ゴナドトロピン（LH、 FSH）は高値ではない。

② ゴナドトロピン分泌刺激検査(LH-RH test, clomiphene, estrogen 投与等)に対して血中ゴナドトロピンは低ないし無反応。但し、視床下部性ゴナドトロピン分泌低下症の場合は、 GnRH（LHRH ）の１回または連続投与で正常反応を示すことがある。

③ 血中、尿中性ステロイド(estrogen, progesterone, testosterone など） の低値

④ ゴナドトロピン負荷に対して性ホルモン分泌増加反応がある。

2．除外規定

ゴナドトロピン分泌を低下させる薬剤投与や高度肥満・神経性食思不振症を除く。

3．診断基準

確実例：（1）の１項目以上と（2）の全項目を満たす。

B. 副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）分泌低下症

1．主要項目

（1）主症候

① 全身倦怠感

② 易疲労性

③ 食欲不振

④ 意識消失（低血糖や低ナトリウム血症による）

⑤ 低血圧

（2） 検査所見

① 血中コルチゾールの低値

② 尿中遊離コルチゾール排泄量の低下

③ 血中 ACTH は高値ではない。

④ ACTH 分泌刺激試験(CRH 、インスリン負荷など) に対して、血中 ACTH およびコルチゾールは低反応ないし無反応を示す。

⑤ 迅速 ACTH(コートロシン)負荷に対して血中コルチゾールは低反応を示す。但し、ACTH-Z(コートロシン Z)連続負荷に対しては増加反応がある。

2. 除外規定

ACTH 分泌を低下させる薬剤投与を除く。

3. 診断基準

確実例:(1)の1項目以上と(2)の①～③を満たし、④あるいは④および⑤を満たす。

C. 甲状腺刺激ホルモン(TSH)分泌低下症

1. 主要項目

(1)主症候

① 耐寒性の低下

② 不活発

③ 皮膚乾燥

④ 徐脈

⑤ 脱毛

⑥ 発育障害

(2) 検査所見

① 血中 TSH は高値ではない。

② TSH 分泌刺激試験(TRH 負荷など) に対して、血中 TSH は低反応ないし無反応。但し視床下部性の場合は、TRH の1回または連続投与で清浄反応を示すことがある。

③ 血中甲状腺ホルモン(freeT4、 freeT3 など)の低値。

2. 除外規定

TSH 分泌を低下させる薬剤投与を除く。

2. 診断基準

確実例:(1)の1項目以上と(2)の全項目を満たす。

D. 成長ホルモン(GH)分泌不全症

D-1. 小児 (GH 分泌不全性低身長症)

（※小児の診断は小児慢性特定疾病の基準に準ずる）

1．主要項目

（1）主症候

① 成長障害があること。（通常は、身体のつりあいはとれていて、身長は標準身長の −2.0SD 以下、あるいは身長が正常範囲であっても、成長速度が2年以上にわたって標準値の −1.5SD 以下であること。）

② 乳幼児で、低身長を認めない場合であっても、成長ホルモン分泌不全が原因と考えられる症候性低血糖がある場合。

③ 頭蓋内器質性疾患や他の下垂体ホルモン分泌不全があるとき。

（2） 検査所見

成長ホルモン(GH)分泌刺激試験として、インスリン負荷、アルギニン負荷、 L-DOPA 負荷、クロニジン負荷、グルカゴン負荷、または GHRP-2 負荷試験を行い、下記の値が得られること:インスリン負荷、アルギニン負荷、 L-DOPA 負荷、クロニジン負荷、またはグルカゴン負荷試験において、原則として負荷前および負荷後 120 分間（グルカゴン負荷では 180 分間） にわたり、30 分毎に測定した血清中 GH 濃度 の頂値が6ng/ml 以下であること。 GHRP-2 負荷試験で、負荷前および負荷後 60 分にわたり、15 分毎に測定した血清 GH 頂値が 16 ng/ml 以下であること。

2．診断基準

以下を満たすものを「確実例」とし、いずれかに分類すること。

重症:主症候が1（1）①を満たし、かつ1（2）の2種以上の分泌刺激試験における GH 頂値がすべて3 ng/ml 以下（GHRP-2 負荷試験では 10 ng/ml 以下）のもの。

または、主症候が1（1）の②または、1（1）の①と③を満たし、かつ1（2）の1種類の分泌刺激試験における GH 頂値が3ng/ml 以下（GHRP-2 負荷試験では 10 ng/ml 以下）のもの。

中等症:「重症成長ホルモン分泌不全性低身長症」を除く成長ホルモン分泌不全性低身長症のうち、全ての GH 頂値が 6ng/mL 以下（GHRP-2 負荷試験では 16 ng/ml 以下）のもの。

D-2. 成人 （成人GH分泌不全症）

1．主要項目

Ⅰ主症候および既往歴

1 小児期発症では成長障害を伴う（注1）。

2 易疲労感、スタミナ低下、集中力低下、気力低下、うつ状態、性欲低下などの自覚症状を伴うことがある。

3 身体所見として皮膚の乾燥と菲薄化、体毛の柔軟化、体脂肪 (内臓脂肪)の増加、ウェスト/ヒップ比の増加、除脂肪体重の低下、骨量の低下、筋力低下などがある。

4 頭蓋内器質性疾患（注 2）の合併ないし既往歴、治療歴または周産期異常の既往がある。

Ⅱ検査所見

1 成長ホルモン（GH）分泌刺激試験として、インスリン負荷、アルギニン負荷、グルカゴン負荷、またはGHRP-2 負荷試験を行い（注3）、下記の値が得られること（注4）：インスリン負荷、アルギニン負荷またはグルカゴン負荷試験において、負荷前および負荷後120分間（グルカゴン負荷では180分間）にわたり、30分ごとに測定した血清（血漿）GH の頂値が 3 ng/ml 以下である（注4、5）。GHRP-2負荷試験で、負荷前および負荷後60分にわたり、15分毎に測定した血清（血漿）GH 頂値が 9 ng/ml 以下であるとき、インスリン負荷におけるGH 頂値 1.8 ng/ml 以下に相当する低 GH 分泌反応であるとみなす（注5）。

2 GH を含めて複数の下垂体ホルモンの分泌低下がある。

Ⅲ 参考所見

1 血清 (漿) IGF-I 値が年齢および性を考慮した基準値に比べ低値である（注6）。

[判定基準]

成人成長ホルモン分泌不全症（「確実例」）

1. Ⅰの1あるいはⅠの2と3を満たし、かつⅡの1で2種類以上のGH分泌刺激試験において基準を満たすもの。
2. Ⅰの4とⅡの2を満たし、Ⅱの1で1種類の GH 分泌刺激試験において基準を満たすもの。
   GHRP-2 負荷試験の成績は、重症型の成人 GH 分泌不全症の判定に用いられる（注 7）。

成人成長ホルモン分泌不全症の疑い

1. Ⅰの1項目以上を満たし、かつⅢの1を満たすもの。

[病型分類]

重症成人成長ホルモン分泌不全症

1. Ⅰの1あるいはⅠの2と3を満たし、かつⅡの1で 2 種類以上の GH 分泌刺激試験における血清(血漿)GH の頂値がすべて 1.8 ng/ml 以下（GHRP-2 負荷試験では 9 ng/ml 以下）のもの。
2. Ⅰの4 とⅡの2を満たし、Ⅱの1で1種類の GH 分泌刺激試験における血清(血漿) GH の頂値が 1.8 ng/ml 以下（GHRP-2 負荷試験では 9 ng/ml 以下）のもの。

中等度成人成長ホルモン分泌不全症

成人 GH 分泌不全症の判定基準に適合するもので、重症成人 GH 分泌不全症以外のもの。

注意事項

（注1） 性腺機能低下症を合併している時や適切な GH 補充療法後では成長障害を認めないことがある。

（注2） 頭蓋内の器質的障害、頭蓋部の外傷歴、手術および照射治療歴、あるいは画像検査において視床下部-下垂体の異常所見が認められ、それらにより視床下部下垂体機能障害の合併が強く示唆された場合。

（注3） 重症成人 GH 分泌不全症が疑われる場合は、インスリン負荷試験または GHRP-2 負荷試験をま

ず試みる。インスリン負荷試験は虚血性心疾患や痙攣発作を持つ患者では禁忌である。追加の検査としてアルギニン負荷あるいはグルカゴン負荷 試験を行う。クロニジン負荷、L-DOPA 負荷と GHRH 負荷試験は偽性低反応を示すことがあるので使用しない。

（注4） 次のような状態においては、GH 分泌刺激試験において低反応を示すことがあるので注意を必要とする。

□甲状腺機能低下症：甲状腺ホルモンによる適切な補充療法中に検査する。

□中枢性尿崩症：DDAVP による治療中に検査する。

□成長ホルモン分泌に影響を与える下記のような薬剤投与中：可能な限り投薬中止して検査する。

□薬理量の糖質コルチコイド、α-遮断薬、β-刺激薬、抗ドパミン作動薬、抗うつ薬、抗精神病薬、抗コリン作動薬、抗セロトニン作動薬、抗エストロゲン薬

□高齢者、肥満者、中枢神経疾患やうつ病に罹患した患者

（注5） 現在の GH 測定キットはリコンビナント GH に準拠した標準品を用いている。しかし、キットにより GH 値が異なるため、成長科学協会のキット毎の補正式で補正した GH 値で判定する。

（注6） 栄養障害、肝障害、コントロール不良な糖尿病、甲状腺機能低下症など他の原因による血中濃度の低下がありうる。

（注7） 重症型以外の成人 GH 分泌不全症を診断できる GHRP-2 負荷試験の血清（血漿）GH 基準値はまだ定まっていない。

（附 1） 下垂体性小人症、下垂体性低身長症または GH 分泌不全性低身長症と診断されて GH 投与による治療歴が有るものでも、成人において GH 分泌刺激試験に正常な反応を示すことがあるので再度検査が必要である。

（附 2） 成人において GH 単独欠損症を診断する場合には、2 種類以上の GH 分泌刺激試験において、基準を満たす必要がある。

（附 3） 18 歳未満であっても骨成熟が完了して成人身長に到達している場合に本手引きの診断基準に適合する症例では、本疾患の病態はすでに始まっている可能性が考えられる。

E. プロラクチン（PRL）分泌低下症

1．主要項目

（1）主症候

産褥期の乳汁分泌低下

（2） 検査所見

① 血中 PRL 基礎値の低下 （複数回測定し、いずれも 1.5 ng/ml 未満であることを確認する。）。

② TRH 負荷試験。TRH 負荷（200～500μg 静注）に対する血中 PRL の反応性の低下または欠如を認める。

2．診断基準（「確実例」）

1（1）と（2）を満たす。

＜重症度分類＞

重症を対象とする。

軽症： 特発性間脳性無月経、心因性無月経など

重症： 以下のいずれかをみたすもの

間脳下垂体腫瘍などの器質的疾患に伴うもの

先天異常に伴うもの

複合型下垂体ホルモン分泌不全症または汎下垂体機能低下症

重症の成長ホルモン分泌不全症

ACTH 単独欠損症、ゴナドトロピン単独欠損症

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

79　家族性高コレステロール血症（ホモ接合体）

○　概要

1．　概要

家族性高コレステロール血症（FH：familial hypercholesterolaemia）は、LDL 受容体遺伝子変異による単一遺伝子疾患であり、常染色体優性遺伝形式をとる。ホモ接合体患者は 100 万人に1人程度の頻度で認められる。FH は高 LDL-コレステロール血症、腱黄色腫および若年性冠動脈硬化症を主徴とする。ヘテロ接合体とホモ接合体は、出現する症状や総コレステロールの値の程度、治療への反応性が全く異なり、その管理においても全く別の取り扱いをする必要がある。

2．原因

FH は、LDL 受容体の遺伝子変異により LDL 受容体蛋白が欠損し、あるいはその機能が大きく障害されて、高 LDL 血症が引き起こされると考えられている。通常血漿 LDL の約 70%が肝臓で代謝されるが、ホモ接合体患者では、肝臓での LDL の代謝が正常の約 10%に低下しており、低下の程度に反比例して血漿 LDL 濃度は上昇し、血管壁へのコレステロールの沈着のリスクが高まる。そのため、FH 患者では若年より高 LDL コレステロール血症を示し、それに起因する若年性動脈硬化症が冠動脈を中心に好発する。

3．症状

FH ホモ接合体は、出生時より著明な高 LDL コレステロール血症を呈し、皮膚黄色腫が特徴的である。アキレス腱黄色腫、角膜輪、全身性動脈硬化症は、小児期において著明に進行する。動脈硬化症は、冠動脈だけでなく大動脈弁にも進行し、特徴的な弁上狭窄、弁狭窄を形成する。黄色腫の頻度は、LDL 値の上昇の度合いと期間の長さに比例する一方、眼瞼黄色腫は FH に特異的なものではなく、正脂血症の患者にも認められる。

FH ホモ接合体では、大動脈弁上狭窄、弁狭窄、冠動脈狭窄が、乳幼児期に出現し、進行して 30 歳までに狭心症、心筋梗塞、突然死を引き起こすことが知られている。胸部大動脈、腹部大動脈や肺動脈にも強い動脈硬化を引き起こす。一方、脳血管は比較的動脈硬化の進行が遅い。冠動脈硬化のほか、若年性動脈硬化は大動脈には腹部大動脈瘤として現れることがあり、その頻度は約 26%と報告されている。

4．治療法

FH の治療の基本は、冠動脈疾患など若年齢で起きる動脈硬化症の発症および進展の予防であり、早期診断と適切な治療が最も重要である。出来るだけ早期に診断を下し、低脂肪食などの正しい食生活を子供時代から身につけると同時に、喫煙、肥満などの動脈硬化症の増悪因子をしっかりと避け、高血圧や糖尿病を厳格にコントロールする。

胆汁酸吸着レジンやスタチンなど、FH ホモ接合体に対する薬物療法は、LDL アフェレシス開始前の乳幼児に対して行い、LDL アフェレシス開始後の患者に対しては、治療施行にて低下した LDL の再上昇を抑制する補助的な目的で行う。FH ホモ接合体は LDL アフェレシスの絶対適応であり、できる限り早期に LDL アフェレシス治療を開始すべきである。現実的な治療開始の時期は、ベッド上で臥床し体外循環施行が可能

となる4～6歳ごろからとなる。

FH ホモ接合体に対する LDL アフェレシス治療の長期効果については、皮膚黄色腫の退縮、狭心症の症状の軽快、冠動脈の動脈硬化性病変の進展の抑制、退縮効果など、長期間の良好な治療効果の報告も多い。一方、FH ホモ接合体に対して、LDL アフェレシスの導入が遅れると、心筋梗塞での死亡例の報告もあり、早期の LDL アフェレシスの導入が望まれる。

生体肝移植も治療法のひとつとして選択される場合が有る。

5. 予後

FH ホモ接合体は、出生時より著明な高 LDL コレステロール血症を呈し、皮膚黄色腫が特徴的である。アキレス腱黄色腫、角膜輪、全身性動脈硬化症は、小児期において著明に進行する。動脈硬化症は、冠動脈だけでなく大動脈弁にも進行し、特徴的な弁上狭窄、弁狭窄を形成する。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数（平成 24 年度医療受給者証保持者数）

140 人

2. 発病の機構

不明（LDL受容体の遺伝子変異と考えられている）

3. 効果的な治療方法

未確立（根治療法なし）

4. 長期の療養

必要

5. 診断基準

あり（日本動脈硬化学会関与の診断基準）

6. 重症度分類

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とする。

○ 情報提供元

「原発性高脂血症に関する調査研究班」

研究代表者　自治医科大学医学部内科学講座内分泌代謝学部門　教授　石橋俊

＜診断基準＞

確実例、ほぼ確実例を対象とする。

<疾患概念>

家族性高コレステロール血症(FH) ホモ接合体は、LDLの代謝に関わる遺伝子の障害によりその異化が阻害され、血中LDLコレステロール値が著明に上昇して若年性に重度の動脈硬化症をきたす疾患であり、皮膚や腱の重篤な黄色種をも伴う。出来るだけ早期に発見しLDLアフェレシス（血漿交換を含む）などの積極的な治療により血漿LDL濃度の低下を必要とする。

1. 主要項目

（1）理学所見

皮膚黄色腫、腱黄色腫、角膜輪の存在、頚部雑音および心雑音に注意する。 FHホモ型は、幼少期からの皮膚黄色腫が特徴的である。

（2）血液・生化学的検査所見

小児期より高LDLコレステロール血症を示すことが多いが、高LDLコレステロール血症に高中性脂肪血症が加わる例もある。 リンパ球や線維芽細胞のLDL受容体活性はホモ接合体で健常人の20 %以下に著明低下を示し、診断の参考となる。

LDL 受容体、ARH、PCSK9などのLDL代謝経路に関わる遺伝子の解析により、確定診断を下すことができる。

2. 参考事項

FHは、冠動脈および大動脈弁に若年性動脈硬化をきたすことが問題となる。 冠動脈硬化は、心筋梗塞や狭心症を引き起こすことから、注意が必要である。 大動脈弁狭窄、大動脈弁上狭窄を合併することが多く特にホモ接合体では弁置換術を必要とすることもあり、注意が必要である。

3. 鑑別診断

シトステロール血症、脳腱黄色腫など皮膚黄色腫を示す疾患との鑑別診断、甲状腺機能低下症やネフローゼ症候群などの高LDLコレステロール血症を示す疾患との鑑別診断が問題となる。

4. 診断基準

確実例、ほぼ確実例を対象とする。

確実例:

LDL代謝経路に関わる遺伝子の遺伝子解析、あるいはLDL受容体活性測定によってFHホモ接合体であると診断されるもの。

ほぼ確実例:

空腹時定常状態の総コレステロール値が450 mg/dl(LDL コレステロール値が370mg/dl）以上、あるいは小児期より皮膚黄色腫が存在するなど重度の高コレステロール血症の徴候が存在し、薬剤治療に抵抗するもの。

＜重症度分類＞

診断基準自体を重症度分類等とし、診断基準を満たすものをすべて対象とする。

※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ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

80　甲状腺ホルモン不応症

○　概要

1．　概要

甲状腺ホルモン不応症(Syndrome of Resistance to Thyroid Hormone, 以下 RTH)は、甲状腺ホルモンに対する標的臓器の反応性が減弱している家族性症候群として 1967 年、Refetoff らによって初めて報告され、レフェトフ症候群とも言われる疾患である。RTH は、甲状腺ホルモンの甲状腺ホルモン受容体(TR)を介した作用の低下によるものとされている。TR をコードする遺伝子にはα型 TR(TRα)と TRβの2つがあるが、RTH 家系の約 85%に TRβ遺伝子変異が認めることから、RTH は TRβの異常症と同義と考えられるようになっている。残りの約 15%の家系における原因遺伝子は明らかでないが、TRβ遺伝子変異を伴う家系と変異が認められない家系との臨床症状は全く区別がつかないことから、何らかの原因で TRβの機能が障害され発症するものと考えられている。なお、2012 年 TRα変異を伴う症例が相次いで報告されたが、その臨床症状は TRβの機能異常症である RTH とは大きく異なるものであった。

2．原因

本症の病因の解明に近づいたのは、1988 年、Sakurai らにより RTH 患者においてβ型甲状腺ホルモン受容体(TRβ)遺伝子に変異が同定されたことによる。その後、ほかの RTH 症例においても TRβ遺伝子変異が次々と同定され、さらに、TRβ遺伝子改変マウス（ノックインマウス）においても本症の主な特徴である TSH の抑制を伴わない血中 T4,T3 の高値（SITSH）が再現された。これらの知見により、RTH が TRβの機能異常症であるという概念が確立した。また、変異 TRβは正常 TRβのみならず、正常 TRαの機能も阻害するドミナントネガティブ作用を有する。このため、本症は例外的な1家系(TRβ遺伝子の大部分を含む領域が欠失している家系)を除いてすべて常染色体性優性遺伝形式をとる。

3．症状

甲状腺腫と軽度の頻脈以外の症状を示さない症例が多いが、甲状腺中毒症症状が強く注意欠陥多動障害や著しい頻脈を示す患者も多い。逆に受容体異常の程度が強いと、TRαと TRβ双方の働きを抑えてしまうため、先天性甲状腺機能低下症の症状である知能発達遅延や低身長、難聴といった障害を伴う。

4．治療法

RTH の多くの症例では、甲状腺ホルモンに対する標的臓器の反応性の低下は甲状腺ホルモンが高値になり代償されており、治療を必要としない。しかし、一部の患者は血中甲状腺ホルモン濃度上昇による、頻脈や落ち着きのなさなど甲状腺中毒症の症状を呈する。これらの症状に対し、β遮断薬による対症療法が有効であることが多いが、この効果が充分でない場合は治療に難渋する。これまで、ドーパミン受容体作用薬の投与が試みられてきたが、副作用や効果の持続性などの問題があり、一般的治療法としては確立されていない。また、T3 誘導体であり、血中半減期が非常に短い Triac が TSH 分泌抑制のため使用されたが、その効果は限定的であり、しかも日本や米国では入手困難である。また、TSH 受容体拮抗薬による TSH 作用の抑制が可能になれば、下垂体型不応症に有効である可能性が高く、その開発が望まれる。

5. 予後

頻脈のある患者は注意が必要で、心房細動のため若年で脳梗塞を起こした病歴のある症例もある。また、ごく少数ではあるが、β型甲状腺ホルモン受容体異常の程度が強く、生後まもなく重い甲状腺機能低下症の症状を示す症例もある。このような症例では、通常の甲状腺機能低下症の患者と違い血液中の甲状腺ホルモン濃度は上昇しているが、甲状腺ホルモン剤の投与により甲状腺機能低下による症状が緩和されるため、速やかに遺伝子診断により診断を確定する必要がある。また、患者が妊娠した場合で児が変異を持たない場合、甲状腺中毒症により低出生体重児となることがある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 3,000 人（研究班による）

2. 発病の機構

不明（TRβ遺伝子の変異などが示唆されている）

3. 効果的な治療方法

未確立（根本的治療法なし）

4. 長期の療養

必要（長期に頻脈や注意欠陥多動障害を示す症例、甲状腺機能低下症の症状を示す症例がある。）

5. 診断基準

あり（研究班作成診断基準あり）

6. 重症度分類

研究班の重症度分類用いて、中等度以上を対象とする。

○ 情報提供元

「ホルモン受容機構異常に関する調査研究班」

研究代表者　和歌山県立医科大学　内科学第一講座　赤水尚史

＜診断基準＞

確実例、疑診例を対象とする。

Ⅰ 主要症候

（1)大部分の代謝状態は正常で臨床症状はない（全身型）。

しかし、甲状腺機能低下症あるいは亢進症の症状のいずれもとり得る。

さらに同一症例にこれらの症状が混在することがある。

亢進症状の強い症例を下垂型としてきた。

（2） 軽度のびまん性甲状腺腫大を認めることが多い。

（3） 血中の甲状腺ホルモン濃度と全身の代謝状態が合致しない＊１。

II 検査所見

（1） 血中甲状腺ホルモン（特に遊離 T4 値）が高値にもかかわらず血中 TSH は基準値内～軽度高値を示す(Syndrome of Inappropriate Secretion of TSH, SITSH)が持続する。＊２

(2)甲状腺ホルモン剤投与による反応が乏しい。

(3)甲状腺ホルモン受容体 β 遺伝子に変異を認める。

III 参考事項

（1） TRH 試験により血中 TSH は正常反応を示す。

甲状腺ホルモン剤を投与した際のTSHの抑制が不十分。

（2） 血中 α サブユニットあるいは α サブユニット/ TSH モル比は正常。

（3） 血縁者に発生する。

IV 除外項目

TSH産生腫瘍やアルブミン遺伝子異常による家族性異アルブミン性高サイロキシン血症との鑑別を必要とする。

[診断の基準]

確実例：I と II の(1),(3)を満たす症例。

疑診例：I と II の(1)を満たす症例。

＊１参考所見として SHBG, ALP, フェリチン、CK、尿中デオキシピリジノリンなど。

＊２ 測定系や測定時期を変更し、真の SITSH であるか確認する。

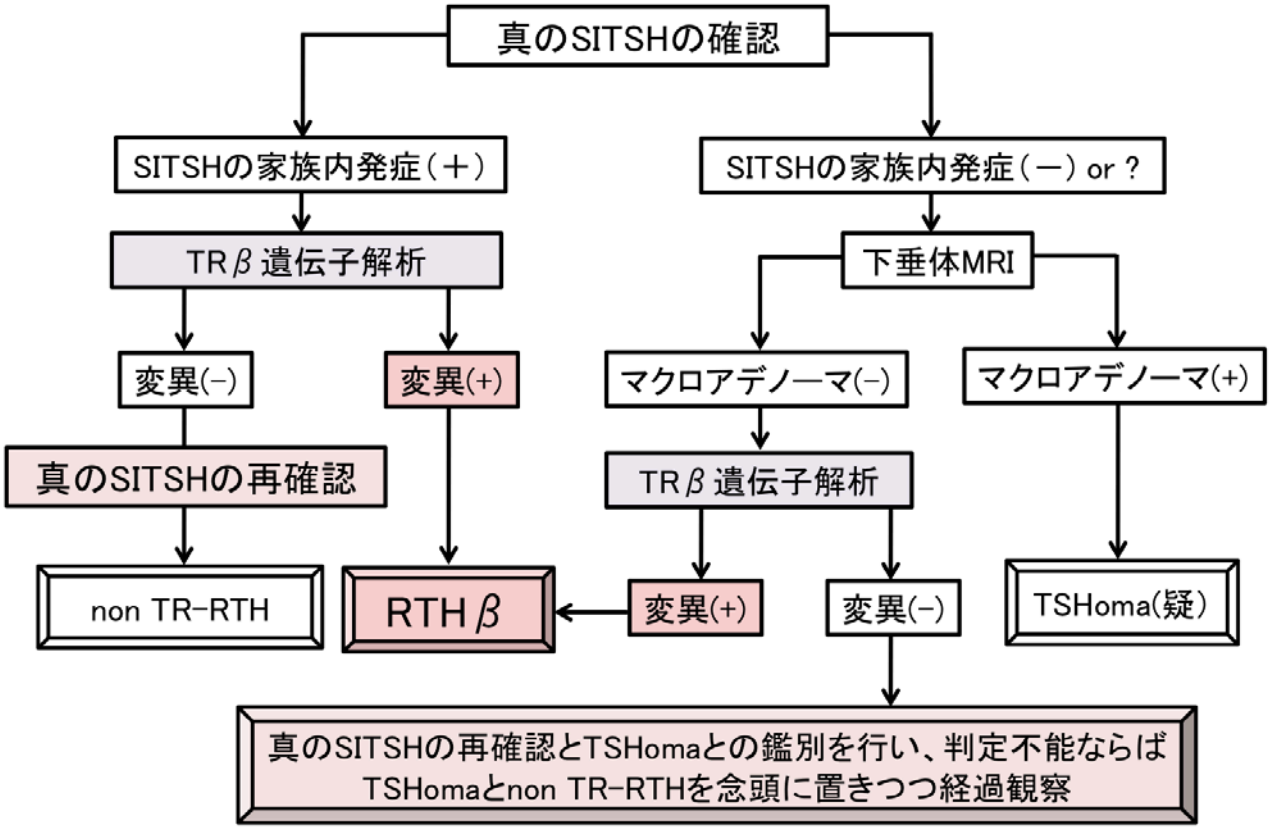
遺伝子診断について

TRβ 遺伝子解析の結果、変異があり以下の3つのいずれかの条件を満たせば RTH の診断は確定する。

1. 第1度近親者に SITSH 症例が存在する。
2. TRβ 遺伝子変異が RTH 症例において既報の変異である。
3. これまでに報告のない新規変異であるが，その変異が RTH において変異が収束する3つのクラスター上に位置する。
4. （参考）以上のいずれにも該当しないが，*in vitro* で TRβ の機能異常が確認された変異である。

診断アルゴリズム

図1 RTH診断のためのアルゴリズム（日本甲状腺学会ホームページより引用）



＜重症度基準＞

診断基準の主要症候によって重症度を分類し、中等度以上を対象とする。

軽症：SITSH・甲状腺の軽度肥大以外の症状を示さず、日常生活に支障がない。

中等度：頻脈による動悸や易被刺激性などを示し、日常生活に支障がある。

重症：著しい頻脈や心房細動、注意欠陥多動障害、精神発達遅滞・成長障害など日常生活に著しい支障がある。

（注）

重症度に関わらず、患者が出産した場合、児に遺伝する可能性が 50%であること、また、児が変異 TRβ遺伝子をもたない場合、低体重となる可能性があるなど支障があることに臨床上留意する。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

81　先天性副腎皮質酵素欠損症

○　概要

1．　概要

副腎皮質ではミネラルコルチコイド、グルココルチコイド、副腎性アンドロゲンが産生されている。副腎皮質酵素欠損症は、このステロイドホルモンを作る過程に関与する酵素が先天的に欠損することで起こる病気である。ステロイドホルモンが作られる過程には五つのチトクローム酵素（P450）と3β−ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼの六つの酵素が関与している。したがって副腎皮質酵素欠損症として六つの病気があることになる。このうち、特にコルチゾールができないことにより、下垂体から ACTH（副腎皮質刺激ホルモン）が過剰に分泌される結果副腎が過形成をきたすものを先天性副腎過形成症と呼ぶ。これにはリポイド過形成症、21 水酸化酵素欠損症、11β−水酸化酵素欠損症、17α−水酸化酵素欠損症、3β−ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ（3β−HSD）欠損症の五つの病気がある。その他、鉱質コルチコイドができないもので、過剰な ACTH 分泌過剰をきたさないものとして 18−ヒドロキシラーゼ欠損症がある。遅発型を示すものは 21 水酸化酵素欠損症、11β−水酸化酵素欠損症でみられている。さらに最近では 21 水酸化酵素，17α水酸化酵素活性がともに低下し、骨奇形を伴う酵素欠損症が報告された(P450 オキシドレダクターゼ欠損症)。

2．原因

副腎皮質酵素欠損症は、責任酵素の異常によるとされている。ただし、リポイド副腎過形成は、ミトコンドリアのコレステロール輸送蛋白の StAR の異常もしくはステロイド合成酵素のコレステロール側鎖切断酵素の異常によって起こる。

3．症状

先天性副腎過形成症では病型を問わず、コルチゾールの低下をきたすことから、未治療例では、易疲労感等の副腎不全症状を呈する場合もあるが、無症状例も存在する。21 水酸化酵素欠損症、リポイド副腎過形成などの鉱質コルチコイドが不足する疾患では塩喪失に伴う低血圧、ショックなどの症状がみられる。また ACTH 過剰による症状として皮膚に色素沈着もみられる。またリポイド副腎過形成、17α−水酸化酵素活性低下症では、性ホルモンが不足することから、男女とも性腺機能不全症を認める。すなわち、男子では外陰部の女性化等の男性仮性半陰陽が、女子では無月経、乳房発育不良等の二次性徴の欠落症状を認める。一方、21−水酸化酵素欠損症、11β−水酸化酵素欠損症、3b−HSD 欠損症女児では、アンドロゲン過剰のために男性化兆候を認める。その他、11β−水酸化酵素欠損症、17α−水酸化酵素欠損症では高血圧を呈する。P450 オキシドレダクターゼ欠損症では女児では出生時、外性器の異常が認められる。またこの病気では頭蓋骨癒合症、橈骨上腕骨癒合症、大腿骨の彎曲、関節拘縮を伴うことがある。

4．治療法

副腎皮質ステロイドの補充を行う。急性副腎不全の症状がある場合には、副腎皮質ステロイドの静脈内投与や電解質異常の正常化をはかる。

5. 予後

不足している副腎皮質ステロイドを服用していれば生命予後は良好である。

しかし、薬をきちんと決められた量で飲まないと、成長障害、二次性発達不全、生理不順などがみられる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数（研究班より）

約 1,800 人

2. 発病の機構

不明（遺伝子の異常などが示唆される）

3. 効果的な治療方法

未確立（根本的治療法なし）

4. 長期の療養

必要（生涯にわたりグルココルチコイドとミネラルコルチコイドの補充が必要となる）

5. 診断基準

あり（研究班による）

6. 重症度分類

研究班提案のものを使用し、「血中コルチゾールの低下を認める」、「負荷試験への反応性低下」、「何らかの副腎不全症状がある」、「ステロイドを定期的に補充している者」を対象とする。

○ 情報提供元

「副腎ホルモン産生異常に関する調査研究班」

研究代表者　福岡大学医学部内分泌・糖尿病内科　教授　柳瀬敏彦

＜診断基準＞

1．先天性リポイド過形成症

臨床症状

1．副腎不全症状

哺乳力低下、体重増加不良、嘔吐、脱水、意識障害、ショックなど。

2．皮膚色素沈着

全身のびまん性の色素沈着。

口腔粘膜、口唇、乳輪、臍、外陰部に強い色素沈着。

3．外性器所見（注 1）

ほぼ全例女性型外性器。

参考検査所見

1．画像検索による副腎皮質の腫大（注 2）

2．血漿 ACTH 高値

3．PRA 高値

4．尿中ステロイドプロフィルにおいて、ステロイド代謝物の全般的低下。特に新生児期の胎生皮質ステロイド異常低値（注 3）

5．低 Na 血症、高 K 血症

染色体検査

遺伝子診断

・Steroidogenic acute regulatory protein（StAR）遺伝子の異常（90%以上の症例で同定される）

・コレステロール側鎖切断酵素（P450scc）遺伝子（CYP11A）の異常

除外項目

・先天性副腎低形成症

・ACTH 不応症

・21-水酸化酵素欠損症

・3β水酸化ステロイド脱水素酵素欠損症

(注 1)本症では殆どが外性器は女性型であるが、一部外性器の軽度の男性化を示す 46, XY 女性例(StAR 異常、P450scc 異常)、外性器が完全な男性型を示す 46, XY 男子例（StAR 異常症）が存在する。

(注 2)先天性リポイド過形成症（とくに P450scc 異常）でも副腎の腫大を認めない場合があり、その場合先天性副腎低形成との鑑別は難しい。特に治療開始後に副腎の腫大を認めない際に、本症を否定することはできない。遺伝子診断を参考に診断する。

(注 3)国内ではガスクロマトグラフ質量分-選択的イオンモニタリング法による尿ステロイドプロフィルが可能であり、診断に有用である。（ただし本検査のみで先天性リポイド過形成症と先天性副腎低形成症との鑑別は不可）。

＜確定診断＞

除外項目を除外した上で、

- 3つの臨床症状、副腎の腫大を認めた場合は、「先天性リポイド過形成症」と診断する。特に副腎 CT における fat density を伴う副腎腫大は診断的価値が高い。
- 注 1、注 2 にあるように非典型例では臨床症状、各種検査所見を組み合わせて診断を行う。但し副腎不全をきたしているときは治療が優先される。ステロイド補充は各種内分泌検査、染色体検査の結果を待たずに行う。症状が落ち着いてから、各種検査結果を総合して診断を確定する。必要であれば遺伝子診断を行う。

2. 3β－水酸化ステロイド脱水素酵素（3β-HSD）欠損症

臨床症状

1. 副腎不全症状

哺乳力低下、体重増加不良、嘔吐、脱水、意識障害、ショックなど。

2. 皮膚色素沈着

全身のびまん性の色素沈着。

口腔粘膜、口唇、乳輪、臍、外陰部に強い色素沈着。

3. 外性器所見

46, XY 症例では尿道下裂、停留精巣などの不完全な男性化。

46, XX 症例では正常女性型から軽度の陰核肥大, 陰唇癒合（軽度の男性化）。

参考検査所見

1. 血漿 ACTH 高値
2. PRA の高値
3. Pregnenolone/Progesterone、17-OH pregnenolone/17-OH progesterone、DHEA/Δ4-androstenedione 比の上昇（注1）
4. 低 Na 血症、高 K 血症

染色体検査

遺伝子診断

タイプ II 3βHSD 遺伝子（HSD3B2）の異常

除外項目

・21-水酸化酵素欠損症
・11β-水酸化酵素欠損症
・17α-水酸化酵素欠損症
・POR 欠損症

（注 1） 内分泌学的にΔ5-/Δ4-ステロイド比の上昇がマーカーになるが 17-OHP、Δ4-androstenedione の上昇を認める場合もある。いくつかの検査項目は保険収載されていないが、一部の民間検査機関で測定可能である。ただし生後 6 ヶ月までは、免疫化学的測定-直接法による血中ステロイドホルモン測定は診断に必ずしも有用ではない（測定に胎生皮質ステロイドの影響を受けるからである。）。

＜確定診断＞

除外項目を除外した上で、

・3 つの臨床症状を認める場合は 3β-HSD 欠損症と診断する。
・染色体検査は時間がかかるため、副腎不全をきたしている場合は治療が優先される。この場合症状が落ちついてから、各種検査結果を総合して診断を確定する。必要があれば遺伝子診断を行う。

3. 21-水酸化酵素欠損症

臨床症状

1. 副腎不全症状

哺乳力低下、体重増加不良、嘔気・嘔吐、脱水、意識障害、ショックなど。

2. 男性化徴候

女児における陰核肥大、陰唇癒合、共通泌尿生殖洞。女性における多毛。

男子における伸展陰茎長の増大。男性における無精子症。

3. 皮膚色素沈着

全身のびまん性の色素沈着。

口腔粘膜、口唇、乳輪、臍、外陰部に強い色素沈着。

4. 低身長

男女とも副腎アンドロゲンの過剰は早期身長発育を促すが，早期骨端線閉鎖により最終的には低身長をきたす。

検査所見

血清 17-OHP の高値

参考検査所見

1. 尿中 PT 高値（注1）

2. 尿中 Pregnanetriolone (Ptl) 高値。

尿中 11-hydroxyandorosterone(11-OHAn)/Pregnanediol(PD)高値（注2）。

3. 血漿 ACTH 高値

4. PRA 高値

5. 低 Na 血症、高 K 血症

染色体検査

遺伝子診断

P450c21 遺伝子（CYP21A2）の異常

除外項目

・3β 水酸化ステロイド脱水素酵素欠損症

・P450 オキシドレダクターゼ(POR)欠損症

・11β-水酸化酵素欠損症

(注 1) 新生児期においては特異性が低い。

(注 2) 国内では尿 Ptl はガスクロマトグラフ質量分析－選択的イオンモニタリング法による尿ステロイドプロフィルで測定可能であり、診断に有用である。一方、ガスクロマトグラフ法では偽高値となる。

(注 3) 新生児において基準値はなく、特異性も低い。

＜確定診断＞

除外項目を除外した上で、

- 臨床症状を認め、新生児マススクリーニングで 17-OHP 高値が認められれば 21-水酸化酵素欠損症と診断する。
- 副腎不全、塩喪失状態を認めない男性化徴候を認める女児では血清 17-OHP 高値であれば診断する。ただし、血清 17OHP-RIA 法の在胎週数別、年齢別基準範囲は必ずしも確立しておらず、慎重に判断する。
- 副腎不全、塩喪失状態を認めない男児では血清 17-OHP 高値で色素沈着を認める場合は診断する。ただし、血清 17OHP-RIA 法の在胎週数別、年齢別基準範囲は必ずしも確立しておらず、慎重に判断する。
- 新生児期に臨床症状を認めない男児、女児において血清 17-OHP 上昇のみの場合には、偽陽性、一過性高 17-OHP 血症、あるいは非古典型の可能性がある。（とくに早期産児の場合偽陽性が多いことに注意）。ガスクロマトグラフ質量分析－選択的イオンモニタリング法による尿 Ptl により鑑別診断を行うこと。

4. 11β-水酸化酵素欠損症

臨床症状

主症状

1. 高血圧

DOC 過剰産生による若年高血圧（注 1）

2. 男性化（46, XX 女性）

生下時陰核肥大、陰唇陰嚢融合など外性器男性化。

出生後も男性型体型、乳房発育不良、多毛などの男性化症状の進行。

3. 性早熟（46, XY 男性）

男児において性器肥大、陰毛出現などの性早熟。

副症状

低身長（男女とも）。

男女とも副腎アンドロゲンの過剰は早期身長発育を促すが，早期骨端線閉鎖により最終的には低身長をきたす。

参考検査所見

1. 血漿 ACTH 高値

2. PRA 低値

3. 血清 DOC、11-deoxycortisol の基礎値、負荷後 ACTH の高値（注2）。

4. 血清テストステロン高値、DHES(DHEA-S)高値

5. 尿ステロイドプロフィルにおける DOC・11-deoxycortisol 代謝物高値（注3）。

染色体検査

遺伝子診断

P45011β遺伝子（CYP11B1）の異常

除外項目

・21-水酸化酵素欠損症

・17α-水酸化酵素欠損症

（注 1） まれに高血圧が認められない症例が存在する。

（注 2） 生後 6 ヶ月までは、免疫化学的測定-直接法による血中ステロイドホルモン測定は診断に必ずしも有用ではない。測定に胎生皮質ステロイドの影響を受けるからである。

（注 3） 国内ではガスクロマトグラフ質量分析―選択的イオンモニタリング法による尿ステロイドプロフィルが可能であり、診断に有用である。

＜確定診断＞

除外項目を除外した上で、

- 主症状のうち 1, 2 を認める場合は副症状、各種検査を参考にして 11-β水酸化酵素欠損症と診断する。
- 主症状のうち 1, 3 を認める場合は副症状、各種検査を参考にして 11-β水酸化酵素欠損症と診断する。
- 注 1 のように高血圧を認めない例では、主症状 2 または 3, 副症状、各種検査を参考にして診断するが、まれな事例であり、慎重に診断する。

５．17α－水酸化酵素欠損症

臨床症状

主症状

１．高血圧

DOC やコルチコステロンの過剰産生による若年性高血圧（注 1）

２．性腺機能低下症（注 2）

外陰部は女性型。原発性無月経，乳房発育不全などの二次性徴の欠落。

男女とも性毛（腋毛、恥毛）の欠如。

副症状

ミネラルコルチコイド過剰による低 K 血症に伴い、筋力低下を認めることがある。

参考検査所見

１．PRA 低値、血漿 ACTH 高値ではない

２．血清 DOC、コルチコステロン(B)の基礎値、ACTH 負荷後のこれらの高値

３．血清テストステロン、エストロゲンの低値

４．尿中 17-OHCS、17KS の低値

５．尿ステロイドプロフィルにおける progesterone、DOC、corticosterone 代謝物の高値（注 3）

染色体検査

遺伝子診断

P450c17 遺伝子（CYP17）の異常

除外項目

・21-水酸化酵素欠損症

・11β-水酸化酵素欠損症

・POR 欠損症

（注 1） まれに高血圧の認められない症例が存在する。

（注 2） 軽症 46, XY 症例で外性器の男性化を認める症例もある。軽症 46, XX 症例では月経を認める症例もある。

（注 3） 国内ではガスクロマトグラフ質量分析―選択的イオンモニタリング法による尿ステロイドプロフィルが可能であり、診断に有用である。

＜確定診断＞

除外項目を除外した上で、

・主症状のいずれも認める場合は各種検査を参考にして 17α－水酸化酵素欠損症と診断する。

・主症状のうち 1 つを認める場合は副症状、各種検査を参考にして 17α－水酸化酵素欠損症と診断する。

6. P450 オキシドレダクターゼ(POR)欠損症

臨床症状

主症状

1. 外性器異常

女児における陰核肥大、陰唇の癒合などの外陰部の男性化。

男児における小陰茎、尿道下裂、停留精巣などの不完全な男性化。

2. 骨症状（注 1）

頭蓋骨癒合症、顔面低形成、大腿骨の彎曲。関節拘縮、くも状指。

副症状

1. 二次性徴の欠如、原発性無月経

2. 母体の妊娠中期からの男性化と児出生後の改善

3. 副腎不全

検査所見

血清 17-OHP の高値（注2）

参考検査所見

1. ACTH 負荷試験：CYP21 と CYP17 酵素活性の複合欠損の生化学診断（注3）

ACTH 負荷試験後のプロゲステロン、17-OH pregnenolone、17-OH progesterone、deoxycorticosterone、corticosterone の上昇 。

dehydroepiandrosterone (DHEA)、androstenedione（Δ4A）の上昇は認めない。

2. 尿中ステロイドプロフィルによる CYP21 と CYP17 酵素活性の複合欠損の生化学診断（注4）。新生児期～乳児期早期：尿中 Pregnanetriolone (Ptl) 高値、および 11-hydroxyandorosterone(11-OHAn)/Pregnanediol (PD)低値。乳児期後期以降：pregnenolone・progesterone・DOC・corticosterone・17OHP・21-deoxycortisol 代謝物高値。

3. 特徴的骨レントゲン所見 (橈骨上腕骨癒合症、大腿骨彎曲など)

染色体検査

遺伝子診断

POR 遺伝子の異常

除外項目

・21-水酸化酵素欠損症

・17α-水酸化酵素欠損症

・3β 水酸化ステロイド脱水素酵素欠損症

・アロマターゼ欠損症

(注 1) まれに骨奇形が軽度、あるいは認めない症例が存在する。その場合は内分泌検査や遺伝子診断を行い診断する。

(注 2) 新生児期においては正常上限付近のことが多い。

（注 3）CYP21 と CYP17 活性の低下を証明する必要がある。いくつかの検査項目は保険収載されていないが、一部の民間検査機関で測定可能である。ただし生後 6 ヶ月までは、免疫化学的測定−直接法による血中ステロイドホルモン測定は胎生皮質ステロイドの影響を受け、生化学診断は必ずしも有用ではない。

（注 4） 国内ではガスクロマトグラフ質量分析―選択的イオンモニタリング法による尿ステロイドプロフィルが可能であり、診断に有用である。

＜確定診断＞

除外項目を除外した上で、

- 主症状をすべて認め、血清 17−OHP が上昇している場合は P450 オキシドレダクターゼ(POR)欠損症と診断する。
- 骨症状および特徴的骨レントゲン所見を認めない場合は検査所見、参考所見を検討し P450 オキシドレダクターゼ(POR)欠損症と診断する。
- なお、グルココルチコイドの補充方法、量については各症例によって異なる。突然死の報告もあるので、ストレス時のグルココルチコイドの補充について症例毎に必要性を検討すべきである。

＜重症度分類＞

以下の4項目のうち、少なくとも1項目以上を満たすものを対象とする。

1)「血中コルチゾールの低下を認める」

血中コルチゾール基礎値 4μg/dL 未満

2)「負荷試験への反応性低下」

迅速 ACTH 負荷(250μg)に対する血中コルチゾールの反応　15μg/dL 未満

3)「何らかの副腎不全症状がある」

以下に示すような何らかの副腎不全症状がある

・特徴的な色素沈着

・半年間で 5%以上の体重減少

・低血圧

・脱毛

・低血糖症状

・消化器症状（悪心、嘔吐など）

・精神症状（無気力、嗜眠、不安など）

・関節痛

・過去 1 年間に急性副腎皮質不全症状に伴う入院歴がある

4)「ステロイドを定期的に補充している者」

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

82　先天性副腎低形成症

○　概要

1.　概要

先天性副腎低形成症は、先天性の要因により、ミネラルコルチコイドであるアルドステロン、グルココルチコイドであるコルチゾール、副腎アンドロゲンであるデヒドロエピアンドロステロン（DHEA）とその硫酸塩であるデヒドロエピアンドロステロンサルフェート（DHEA-S）の分泌が生体の必要量以下に慢性的に低下した状態である。

2. 原因

副腎の発生・分化に関わる転写因子（DAX-1　あるいは　SF-1）の異常により副腎欠損を呈するものや、DAX-1　遺伝子を含む大きな遺伝子欠失のために近傍のデュシャンヌ型筋ジストロフィー遺伝子やグリセロールキナーゼの欠損を伴う隣接遺伝子症候群によるものが主な原因としてある。その他 ACTH 不応症における遺伝子異常としては ACTH 受容体の MC2R 異常、ACTH 受容体と相互作用蛋白 MRAP 異常が同定されている。さらには ALADIN 遺伝子欠損による Triple 症候群(Allgrove 症候群；ACTH 不応症、無涙症とアカラシアを合併する)による副腎皮質低形成もみられる。その他、原因不明なものとして　IMAge　症候群（子宮内発育不全、骨幹端異形成、停留精巣・小陰茎などの外陰部異常、副腎低形成）がある。続発性のものとして下垂体の発生に関与する遺伝子欠損（PROP1、 HESX1、 LHX4、 TPIT、 GLI2 など）や ACTH 合成異常によるものがある。

3. 症状

・X　連鎖性（DAX-1　異常症）：嘔吐、哺乳不良、色素沈着、低血圧、ショック症状などで発症する。発症時期は主に新生児期～乳幼児期であるが、成人になってから発症する例がある。思春期年齢になっても二次性徴の発達がみられない（低ゴナドトロピン性性腺機能低下症を合併する）。また精巣での精子形成は障害される。

・常染色体性（SF-1 異常症）副腎不全を呈する例は稀で、主に性腺形成不全による症状、XY 女性と二次性徴発達不全を呈する。

・IMAge 症候群：子宮内発育不全、骨幹端異形成症、外性器異常（小陰茎、停留精巣）と副腎低形成を合併する。

・ACTH　不応症：グルココルチコイド、副腎アンドロゲンの分泌不全による症状がみられる。多くは新生児期に発症する。嘔吐、哺乳不良、皮膚色素沈着がみられる。また新生児黄疸が重症・遷延化することもある。低血糖がみられる。なかに高身長を呈する患者もいる。

・Triple A 症候群（Allgrove 症候群）：ACTH 不応症に無涙症（alacrima）とアカラシア　(achalasia)を伴う。精神運動発達遅滞、構音障害、筋力低下、運動失調、自律神経障害などがみられる。

4. 治療法

急性副腎不全の発症時には、グルココルチコイドとミネラルコルチコイドの速やかな補充と、水分・塩分・

糖分の補給が必要であり、治療が遅れれば生命にかかわる。その後も生涯にわたりグルココルチコイドとミネラルコルチコイドの補充が必要である。新生児期・乳児期には食塩の補充も必要となる。治療が軌道に乗った後も、発熱などのストレスにさらされた際には副腎不全を起こして重篤な状態に陥ることがあるため、ストレス時にはグルココルチコイドの内服量を通常の２～３倍服用する。適切な治療が行われれば予後は比較的良好である。低ゴナドトロピン性性腺機能低下症に対しては、hCG-hFSH 療法あるいはテストステロン療法が必要となる。これらの治療により二次性徴は順調に進行するものの、精子形成能の獲得は必ずしも保証されない。

５．予後

副腎機能の回復は期待できないので、生涯にわたりグルココルチコイドとミネラルコルチコイドの補充が必要である。新生児期・乳児期には食塩の補充も必要となる。治療が軌道に乗った後も、発熱などのストレスにさらされた際には副腎不全を起こして重篤な状態に陥ることがあるため、ストレス時にはグルココルチコイドの内服量を通常の２～３倍服用する。適切な治療が行われれば予後は比較的良好である。低ゴナドトロピン性性腺機能低下症に対しては、hCG-hFSH 療法あるいはテストステロン療法が必要となる。これらの治療により二次性徴は順調に進行するものの、精子形成能の獲得は必ずしも保証されない。

○ 要件の判定に必要な事項

１．患者数（研究班による）

約 1,000 人

２．発病の機構

不明（遺伝子の異常などが示唆されている）

３．効果的な治療方法

未確立（根本的治療法なし）

４．長期の療養

必要（生涯にわたりグルココルチコイドとミネラルコルチコイドの補充が必要となる）

５．診断基準

あり（研究班による）

６．重症度分類

研究班提案のものを使用し、「血中コルチゾールの低下を認める」、「負荷試験への反応性低下」、「何らかの副腎不全症状がある」、「ステロイドを定期的に補充している者」を対象とする。

○ 情報提供元

「副腎ホルモン産生異常に関する調査研究班」

研究代表者　福岡大学医学部内分泌・糖尿病内科　教授　柳瀬敏彦

＜診断基準＞

いずれも確実、ほぼ確実例を対象とする。

DAX-1 異常症（X 連鎖性）

I. 臨床症状

1. 副腎不全症状：発症時期は新生児期から成人期まで様々である
   哺乳力低下、体重増加不良、嘔吐、脱水、意識障害、ショックなど
2. 皮膚色素沈着
   全身のび慢性の色素沈着
3. 低ゴナドトロピン性性腺機能不全
   停留精巣、ミクロペニス、二次性徴発達不全（年長児）（注1）
4. 精子形成障害

II. 検査所見

1. 全ての副腎皮質ホルモンの低下
   (1) 血中コルチゾールの低値
   (2) 血中アルドステロンの低値
   (3) 血中副腎性アンドロゲンの低値
   (4) ACTH 負荷試験で全ての副腎皮質ホルモンの分泌低下
   (5) 尿中ステロイドプロフィルにおいて、ステロイド代謝物の全般的低下、特に新生児期の胎生皮質ステロイド異常低値（注2）
2. 血中 ACTH、PRA の高値
3. 血中ゴナドトロピン低値
4. 画像診断による副腎低形成の証明

III. 遺伝子診断

DAX-1(NR0B1)遺伝子の異常

IV. 除外項目

・SF-1 異常症
・ACTH 不応症（コルチゾール低値、アルドステロン正常）
・先天性リポイド過形成症

V. 副腎病理所見

永久副腎皮質の形成障害と、空胞形成を伴う巨大細胞で形成された胎児副腎皮質の残存とを特徴とする cytomegalic form を示す。

VI. 参考所見

Duchene 型筋ジストロフィ症に先天性副腎低形成症を合併することがある。 精神発達遅滞、成長障害、glycerol kinase 欠損症を伴う DAX-1 遺伝子欠失による。

（注１）例外的にゴナドトロピン非依存性の思春期早発症を来した症例の報告がある。

（注２）国内ではガスクロマトグラフ質量分析－選択的イオンモニタリング法による尿ステロイドプロフィルが可能であり、診断に有用である（ただし本検査のみで先天性副腎低形成症と先天性リポイド過形成との鑑別は不可）。

[診断基準]

確実、ほぼ確実例を対象とする。

確実例：I、 II、 III および IV を満たすもの

ほぼ確実例：I、 II および IV を満たすもの

疑い例： IV を満たし、I および II の一部を満たすもの

SF-1/Ad4BP 異常症（常染色体性）

Ⅰ. 臨床症状

1. 副腎不全症状：伴わない場合がある

哺乳力低下、体重増加不良、嘔吐、脱水、意識障害、ショックなど

2. 46、XY 性分化異常症

様々な程度の性分化異常を呈する

Ⅱ. 検査所見

1. 副腎不全症状を有する場合：全ての副腎皮質ホルモンの低下

（1）血中コルチゾールの低値

（2）血中アルドステロンの低値

（3）血中副腎性アンドロゲンの低値

（4）ACTH負荷試験で全ての副腎皮質ホルモンの分泌低下

（5）尿中ステロイドプロフィルにおいて、ステロイド代謝物の全般的低下、特に新生児期の胎生皮質ステロイド異常低値（注1）

2. 副腎不全症状を有する場合：血中 ACTH の高値

3. 画像診断による副腎低形成の証明

Ⅲ. 遺伝子診断

SF-1/Ad4BP(NR5A1)遺伝子の異常

Ⅳ. 除外項目

・DAX-1 異常症

・ACTH 不応症（コルチゾール低値、アルドステロン正常）

・先天性リポイド過形成症

［診断基準］

確実、ほぼ確実例を対象とする。

確実例：I、 II、 III および IV を満たすもの

ほぼ確実例：I、 II および IV を満たすもの

疑い例： IV を満たし、Ⅰ および II の一部を満たすもの

IMAge 症候群（原因不明）

Ⅰ. 臨床症状

1. 子宮内発育遅延（intrauterine growth retardation: IUGR）
2. 骨幹端異形成症（metaphyseal dysplasia）
3. 先天性副腎低形成（adrenal hypoplasia congenita）
   副腎不全症状、皮膚色素沈着。
4. 外性器異常（genital anomalies）
   ミクロペニス、尿道下裂など。

Ⅱ. 検査所見

1. 全ての副腎皮質ホルモンの低下：軽症例の報告がある
   （1）血中コルチゾールの低値
   （2）血中アルドステロンの低値
   （3）血中副腎性アンドロゲンの低値
   （4）ACTH 負荷試験で全ての副腎皮質ホルモンの分泌低下
2. 血中 ACTH の高値
3. 画像診断による副腎低形成の証明
4. X線による長管骨の骨端部異形成
5. 高カルシウム尿症を認める場合がある
6. 骨年齢の遅延

Ⅲ. 除外項目

・DAX-1 異常症
・SF-1/AD4BP 異常症
・ACTH 不応症（コルチゾール低値、アルドステロン正常）
・先天性リポイド過形成症

［診断基準］

確実、ほぼ確実例を対象とする。
確実例：Ⅰのすべて、ⅡおよびⅢを満たすもの
ほぼ確実例：Ⅰの一部、ⅡおよびⅢを満たすもの
疑い例：Ⅰ、Ⅱの一部、およびⅢを満たすもの

＜重症度分類＞

以下の4項目のうち、少なくとも1項目以上を満たすものを対象とする。

1)「血中コルチゾールの低下を認める」

血中コルチゾール基礎値 4μg/dL 未満

2)「負荷試験への反応性低下」

迅速 ACTH 負荷(250μg)に対する血中コルチゾールの反応　15μg/dL 未満

3)「何らかの副腎不全症状がある」

以下に示すような何らかの副腎不全症状がある

・特徴的な色素沈着

・半年間で5%以上の体重減少

・低血圧

・脱毛

・低血糖症状

・消化器症状（悪心、嘔吐など）

・精神症状（無気力、嗜眠、不安など）

・関節痛

・過去1年間に急性副腎皮質不全症状に伴う入院歴がある

4)「ステロイドを定期的に補充している者」

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

2．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

3．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

83 アジソン病

○ 概要

1. 概要

原発性の慢性副腎不全は 1855 年英国の内科医である Thomas Addison により初めて報告された疾患であることから、Addison 病とも呼ばれている。その後、この原発性慢性副腎皮質機能低下症の病因として、副腎皮質ステロイド合成酵素欠損症による先天性副腎皮質過形成症、先天性副腎低形成（X 連鎖性、常染色体性）、ACTH 不応症などが同定され責任遺伝子も明らかにされ先天性のものはアジソン病とは独立した疾患単位として扱われるようになった。このため、アジソン病は後天性の成因による病態を総称する用語として用いられている。

2. 原因

病因として原因不明の特発性と、感染症あるいはその他原因によるものとがある。特発性アジソン病は自己免疫性副腎皮質炎による副腎皮質低下症であり、しばしば他の自己免疫性内分泌異常を合併し多腺性自己免疫症候群と呼ばれている。これには特発性副甲状腺機能低下症、皮膚カンジダ症を合併するⅠ型（HAM 症候群）と、橋本病などを合併するⅡ型（Schmidt 症候群）がある。特発性アジソン病では抗副腎抗体陽性のことが多く（60～70%）、ステロイド合成酵素の P450c21, P450c17 などが標的自己抗原とされている。感染症に続発するものでは、結核性が代表的であるが、真菌性や後天性免疫不全症候群（AIDS）に合併するものが増えている。しかし、感染の後に全員に発生するわけでは無く、発症の機序も不明である。

3. 症状

副腎皮質ホルモンの欠落により、易疲労感、全身倦怠感、脱力感、筋力低下、体重減少、低血圧などがみられる。食欲不振、悪心･嘔吐、下痢などの消化器症状、精神症状（無気力、不安、うつ）など様々な症状を訴える。いずれも非特異的な症状である。色素沈着は皮膚、肘や膝などの関節部、爪床、口腔内にみられる。

4. 治療法

急性副腎不全の発症時には、グルココルチコイドとミネラルコルチコイドの速やかな補充と、水分・塩分・糖分の補給が必要であり、 治療が遅れれば生命にかかわる。その後も生涯にわたりグルココルチコイドとミネラルコルチコイドの補充が必要である。新生児期・乳児期には食塩の補充も必要となる。
治療が軌道に乗った後も、発熱などのストレスにさらされた際には副腎不全を起こして重篤な状態に陥ることがあるため、ストレス時にはグルココルチコイドの内服量を通常の２～３倍服用する。適切な治療が行われれば予後は比較的良好である。

5. 予後

副腎機能の回復は期待できないので、グルココルチコイドによる補充療法を生涯にわたって続けることにより症状もなく良好な一生を過ごすことができる。グルココルチコイドをストレス時に増量しなかったり、服用

を忘れたりするとショックを起こし、生命の危険となる。適切な治療が行われれば予後は比較的良好である。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

約 1,000 人（研究班による）

2．発病の機構

不明（自己免疫性の機序が示唆されている）

3．効果的な治療方法

未確立（根本的治療法なし）

4．長期の療養

必要（生涯にわたりグルココルチコイドとミネラルコルチコイドの補充が必要となる）

5．診断基準

あり（研究班による診断基準等あり）

6．重症度分類

研究班による重症度分類を使用し、「血中コルチゾールの低下を認める」、「負荷試験への反応性低下」、「何らかの副腎不全症状がある」、「ステロイドを定期的に補充している者」を対象とする。

○　情報提供元

「副腎ホルモン産生異常に関する調査研究班」

研究代表者　福岡大学医学部内分泌・糖尿病内科　教授　柳瀬敏彦

＜診断基準＞

部分的アジソン病を含めて対象とする。

1．　自覚症状

①色素沈着：あるいはまれに白班、関節部、手術創、乳輪、手掌の皮溝、歯齦、口腔粘膜、舌、口唇などに特徴的

②易疲労、脱力感

③体重減少

④消化器症状：食欲不振、悪心・嘔吐、下痢、腹痛

⑤精神症状：無気力、無関心、不安感

⑥急性副腎皮質不全症状：全身倦怠感、頭痛、悪心・嘔吐、発熱などの非特異的症状に始まり、急速に進行して意識障害、呼吸困難、ショック

２．他覚症状

①低血圧：起立性低血圧症をきたしやすい。

②脱毛、性腺機能低下：女性では腋毛、恥毛の脱落、月経異常、男性では性欲低下

③低血糖症状

3．　検査所見

①内分泌学的検査成績

血漿コルチゾール低値と血漿ACTHの高値を認め、迅速ACTH負荷試験で血漿コルチゾールの増加反応を認めなければ、本症と診断できる。血漿コルチゾールは正常下限でも、ACTH負荷に対して血漿コルチゾールの反応性が欠如、あるいは低下しているものを部分的アジソン病とよぶ。

②末梢血液像：軽度の貧血や白血球数の減少および相対的リンパ球増加と好酸球増加。

③血清生化学

アルドステロン欠乏による血清Na、Clの低下とKの上昇。血清Na(mEq/l)／K(mEq/l)比が30以下（正常は32）。ときに高Ca血症、代謝性アシドーシス、水利尿の低下。

④免疫学的検査

自己免疫機序の関与する特発性アジソン病では、抗副腎抗体を検出することがある。

＜重症度分類＞

以下の4項目のうち、少なくとも1項目以上を満たすものを対象とする。

1)「血中コルチゾールの低下を認める」

血中コルチゾール基礎値4μg/dL 未満

2)「負荷試験への反応性低下」

迅速 ACTH 負荷(250μg)に対する血中コルチゾールの反応　15μg/dL 未満

3)「何らかの副腎不全症状がある」

以下に示すような何らかの副腎不全症状がある。

・特徴的な色素沈着
・半年間で 5%以上の体重減少
・低血圧
・脱毛
・低血糖症状
・消化器症状（悪心、嘔吐など）
・精神症状（無気力、嗜眠、不安など）
・関節痛
・過去1年間に急性副腎皮質不全症状に伴う入院歴がある

4)「ステロイドを定期的に補充している者」

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

2．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

3．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

84　サルコイドーシス

○　概要

1．概要

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

2．原因

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

3．症状

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

4．治療法

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

5．予後

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

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数（平成 24 年度医療受給者証保持者数）

23,088 人

2．発病の機構

不明（細菌感染の影響等が示唆されている）

3. 効果的な治療方法

未確立（根治的な治療法はなく、ステロイドなどの対症療法にとどまる。）

4. 長期の療養

必要（一部の症例で進行性、難治症例となる。）

5. 診断基準

あり（学会で認定された基準あり）組織診断群、臨床診断群ともに対象とする。

6. 重症度分類

学会および班会議で検討した新分類において重症度3以上を対象とする。

○ 情報提供元

「びまん性肺疾患に関する調査研究班」

研究代表者　東邦大学医学部内科学講座呼吸器内科学分野　教授　本間栄

＜診断基準＞

「確実」及び「ほぼ確実」を対象とする。

1．主要事項

(1) 臨床症状

呼吸器症状（咳・息切れ）、眼症状（霧視）、皮膚症状（丘疹）など。

(2) 臨床所見・検査所見

① 胸郭内病変

(a) 胸部X線・CT所見（両側性肺門縦隔リンパ節腫脹、リンパ路に沿った肺野陰影、血管・胸膜の変化など）

(b) 肺機能所見（%VC・DLco・PaO2 の低下）

(c) 気管支鏡所見（粘膜下血管のnetwork formation、結節など）

(d) 気管支肺胞洗浄液所見（リンパ球の増加、CD4／8 上昇）※1

(e) 心電図所見（房室ブロック、心室性不整脈、右脚ブロック、軸偏位、異常Q波など）※1

(f) 心エコー所見（心室中隔の菲薄化、局所的な左室壁運動異常または形態異常）※1

(g) ガドリニウム造影MRI所見（心筋の遅延造影所見）※1

② 胸郭外病変

(a) 眼病変（肉芽腫性前部ぶどう膜炎、隅角結節、網膜血管周囲炎、塊状硝子体混濁など）※2

(b) 皮膚病変（結節型、局面型、びまん浸潤型、皮下型、瘢痕浸潤、結節性紅斑）

(c) 表在リンパ節病変（無痛性腫脹）

(d) 唾液腺病変（両側性耳下腺腫脹、角結膜乾燥、涙腺病変など）

(e) 神経系病変（脳神経、中枢神経障害など）

(f) 肝病変（肝機能異常、腹腔鏡上の肝表面の小結節など）

(g) 骨病変（手足短骨の骨梁脱落、嚢胞形成など）

(h) 脾病変（脾機能亢進に伴う汎血球減少、脾腫、巨脾など）

(i) 筋病変（腫瘤、筋力低下、萎縮など）

(j) 腎病変（腎機能異常、持続性蛋白尿、高カルシウム血症、結石など）

(k) 胃病変（胃壁肥厚、ポリープなど）

③ 検査所見 ※4

(a) 両側性肺門リンパ節腫脹

(b) 血清ACE上昇または血清リゾチーム上昇

(c) 血清可溶性インターロイキン2受容体上昇

(d) 67Ga-citrate シンチグラム集積像陽性（リンパ節、肺など）またはFDG/PET集積像陽性（心など）

(e) 気管支肺胞洗浄液のリンパ球増加、CD4/8 上昇 ※3

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

※3　気管支肺胞洗浄液所見については喫煙歴を考慮する。

(3) 病理組織学的所見

類上皮細胞からなる乾酪性壊死を伴わない肉芽腫病変

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

2. 参考事項

① 自覚症状発見例が増加して、無症状の検診発見例は減少している。

② 霧視などの眼症状で発見されることが多い。

③ ときに家族発生がみられる。

④ 心病変にて突然死することがある。

⑤ ステロイド治療の適応には慎重を要する。

⑥ 抗酸菌検査も同時に行うことが肝要である。

3. 診断の基準

「確実」及び「ほぼ確実」を対象とする。

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

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

4. 除外すべき病態

① 原因既知あるいは別の病態の全身性疾患：悪性リンパ腫、他のリンパ増殖性疾患、がん（がん性リンパ管症）、結核、結核以外の肉芽腫を伴う感染症、ベーチェット病、アミロイドーシス、多発血管炎性肉芽腫症（GPA）/ウェゲナー肉芽腫症、シェグレン症候群、IgG4 関連疾患など。

② 異物、がんなどによるサルコイド反応。

③ 他の肉芽腫性肺疾患：ベリリウム肺、じん肺、過敏性肺炎など。

④ 巨細胞性心筋炎。

⑤ 原因既知のブドウ膜炎：ヘルペス性ぶどう膜炎、HTLV-1 関連ぶどう膜炎、ポスナー・シュロスマン症候群など。

⑥ 他の肉芽腫性皮膚疾患：環状肉芽腫、Annular elastolytic giant cell granuloma、リポイド類壊死、Melkerson-Rosenthal 症候群、顔面播種状粟粒性狼瘡、酒さなど。

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

表１:眼サルコイドーシス診断の手引き

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

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

参考となる眼病変:角膜乾燥症、上強膜炎・強膜炎、涙腺腫脹、顔面神経麻痺

表2：心臓サルコイドーシス診断の手引き

主徴候

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

副徴候

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

主徴候5項目の2項目以上陽性の場合，または主徴候の１項目および副徴候の２項目以上陽性の場合にサルコイドーシス心臓病変を疑い、診断基準に準じて診断する。
但し、心内膜心筋生検あるいは手術などによって心筋内に乾酪壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫が認められた場合にはサルコイドーシスの組織診断群とする。

付記

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

＜重症度分類＞
重症度3と4を対象とする。

次の3項目によるスコアで判定する。

1.　臓器病変数

1または2臓器病変　1

3臓器病変以上　2

但し、心臓病変があれば、2とする。

2.　治療の必要性の有無（全身ステロイド治療、全身免疫抑制剤治療）

治療なし　0

必要性はあるが治療なし　1

治療予定または治療あり　2

3.　サルコイドーシスに関連した各種臓器の身体障害の認定の程度

身体障害なし　0

身体障害3級または4級　1

身体障害1級または2級　2

合計スコアによる判定

重症度　1	1
重症度　2	2
重症度　3	3または4
重症度　4	5または6

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

2．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

3．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

85 特発性間質性肺炎

○ 概要

1. 概要

間質性肺炎とは、胸部放射線画像上両側びまん性の陰影を認める疾患のうち、肺の間質を炎症の場とする疾患である。その病理像は多彩で、職業性や薬剤など原因の明らかなものや膠原病随伴性に起こる場合と、原因が特定できない場合がある。また、特発性間質性肺炎（IIPs）は原因を特定しえない間質性肺炎の総称であり、特発性肺線維症（IPF）などの7疾患に分類される。

2. 原因

原因は不明である。多様な遺伝子背景に加え、環境因子の影響を受ける慢性炎症機序の関与が想定されている。直接の原因ではなくても間接的な影響を与える「危険因子」としてもっとも重要なのが喫煙であり、とくに特発性肺線維症には喫煙者が多いことが知られる。なお、特発性肺線維症については、明らかな原因となるような粉じん暴露は除外疾患になる。こうした危険因子を含む環境因子に過剰に反応すると思われる遺伝子多型の報告は少なくないが、明らかな遺伝性をしめす間質性肺炎は家族性肺線維症として区別される。サーファクタント蛋白やその放出する機序にかかわる遺伝子の異常のなかに、家族性肺線維症の原因となるものが知られている。

3. 症状

以下の症状や所見はIPFを中心に記述してある。歴史的にもIPF以外の特発性間質性肺炎（IIPs）は新たな病理像として見出されたものであり、臨床症状や検査所見は共通するところが多い。

IPF の発症は通常緩徐で、検診発見例では無症状の場合もあるが、乾性咳嗽や労作時呼吸困難を主症状とする。進行すればチアノーゼ、肺性心、末梢性浮腫などがみられる。肺以外の症状はみられない場合も多いが、体重減少、倦怠、疲労が認められることがある。

一般的にIPF では拘束性障害（肺活量［VC］と全肺気量［TLC］の減少）が認められる。

4. 治療法

特発性間質性肺炎に含まれる7疾患のうちIPFとIPF以外の6疾患に対しての治療方針は異なるが、一般に IPF 以外ではステロイドや免疫抑制薬を中心とした治療薬を用いる。難治性で進行性の肺線維症であるIPF に対しては根治療法が存在せず、従来対症療法が中心であったが、最近は様々な新しい治療の試みの有効性が示されつつある。特に初めて特発性肺線維症患者の治療薬として日本で初めて認可された抗線維化剤 pirfenidone は世界的にもその効果が認められ注目されている。IPF 患者に対しては病態に応じての多段階治療が推奨されているが、実際そのエビデンスはまだ確立されていない。HRCT 画像で蜂巣病変が確認されても自覚症状もなく安定している場合にはそのまま無治療で経過観察を行う。患者の希望があれば NAC の吸入療法なども試みられる。咳嗽や労作時呼吸困難などが強くなる傾向を認めるときは専門医による本格的な治療が必要となる。IPF 患者が急性増悪を起こした場合は緊急入院をさせて急性肺傷害に準じた治療を行う。IPF 以外の間質性肺炎では診断当初からステロイドや免疫抑制剤を用いた積極的な

治療を行う。

5. 予後

IPF の診断確定後の平均生存期間は 2.5～5 年間と報告されている。とくに急性増悪を来たした後の平均生存期間は 2 ヶ月以内と厳しい。また、間質性肺炎、とくに IPF、および肺気腫病変を合併した肺線維症（気腫合併肺線維症）では肺癌が高率に合併することが報告されており、長期経過観察中の患者でも注意深い観察が必要である。IPF 以外の IIPs では、急性間質性肺炎（AIP）を除き一般に治療が奏効し、予後は比較的良好であることが多い。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数（平成 24 年度医療受給者証保持者数）

7,367 人

2. 発病の機構

不明

3. 効果的な治療方法

未確立（根治的な治療法はない）

4. 長期の療養

必要（長期経過観察が必要）

5. 診断基準

あり（日本呼吸器学会関与の診断基準）

6. 重症度分類

現行の特定疾患治療研究事業のものを用い、Ⅲ度以上を対象とする。

○ 情報提供元

「びまん性肺疾患に関する調査研究班」

研究代表者　東邦大学医学部内科学講座呼吸器内科学分野　教授　本間栄

＜診断基準＞

特発性肺線維症および特発性肺線維症以外の特発性間質性肺炎と診断されたものを対象とする。

1. 主要項目

(1) 主要症状、理学所見及び検査所見

① 主要症状および理学所見として、 以下の1を含む2項目以上を満たす場合に陽性とする。

1. 捻髪音 (fine crackles)
2. 乾性咳嗽
3. 労作時呼吸困難
4. ばち指

② 血清学的検査としては、1～4の1項目以上を満たす場合に陽性とする。

1. KL-6 上昇
2. SP-D 上昇
3. SP-A 上昇
4. LDH 上昇

③ 呼吸機能1～3の2項目以上を満たす場合に陽性とする。

1. 拘束性障害 （%VC＜80%）
2. 拡散障害 （%DLCO＜80%）
3. 低酸素血症 （以下のうち1 項目以上）

・安静時PaO2： 80Torr未満

・安静時AaDO2： 20Torr以上

・6分間歩行時SpO2： 90%以下

④ 胸部X線画像所見としては、1を含む2項目以上を満たす場合に陽性とする。

1. 両側びまん性陰影
2. 中下肺野、外側優位
3. 肺野の縮小

⑤ 病理診断を伴わないIPFの場合は、下記の胸部HRCT画像所見のうち1および2を必須要件とする。特発性肺線維症以外の特発性間質性肺炎に関しては、その病型により様々な画像所見を呈する。

1. 胸膜直下の陰影分布
2. 蜂巣肺
3. 牽引性気管支炎・細気管支拡張
4. すりガラス陰影
5. 浸潤影（コンソリデーション）

(2) 以下の①～④の各項は診断上の参考項目、あるいは重要性を示す。

① 気管支肺胞洗浄（BAL）液の所見は各疾患毎に異なるので鑑別に有用であり、参考所見として考慮する。特発性肺線維症では正常肺のBAL液細胞分画にほぼ等しいことが多く、肺胞マクロファージが主体であるが、好中球、好酸球の増加している症例では予後不良である。リンパ球が20%以上増多している場合は、特発性肺線維症以外の間質性肺炎、 または他疾患による肺病変の可能性を示唆し、治療反応性が期待される。

② 経気管支肺生検（TBLB）は特発性間質性肺炎を病理組織学的に確定診断する手段ではなく、参考所見ないし鑑別診断（癌、肉芽腫など）において意義がある。

③ 外科的肺生検（胸腔鏡下肺生検、開胸肺生検）は、特発性肺線維症以外の特発性間質性肺炎の診断にとって必須であり臨床像、画像所見と総合的に判断することが必要である。

④ これらの診断基準を満たす場合でも、例えば膠原病等、後になって原因が明らかになる場合がある。これらはその時点で特発性間質性肺炎から除外する。

(3) 鑑別診断

膠原病や薬剤誘起性、環境、職業性など原因の明らかな間質性肺炎や、他のびまん性肺陰影を呈する疾患を除外する。

(4) 特発性肺線維症(IPF)の診断

(1) の①－⑤に関して、下記の条件を満たす確実、およびほぼ確実な症例をIPFと診断する。

① 確　　実 ：(1) の①–⑤の全項目を満たすもの。あるいは外科的肺生検病理組織診断がUIPであるもの。

② ほぼ確実 ：(1) の①–⑤のうち⑤を含む3 項目以上を満たすもの。

③ 疑　　い ：(1) の⑤を含む2項目しか満たさないもの。

④ 特発性肺線維症以外の特発性間質性肺炎、または他疾患：(1)の⑤を満たさないもの。

(5) 特発性肺線維症以外の特発性間質性肺炎の診断

外科的肺生検（胸腔鏡下肺生検または開胸肺生検）により病理組織学的に診断され、臨床所見、 画像所見、BAL液所見等と矛盾しない症例。

特発性肺線維症以外の特発性間質性肺炎と しては下記の疾患が含まれる。

NSIP（非特異性間質性肺炎）、AIP（急性間質性肺炎）、COP（特発性器質化肺炎）、DIP（剥離性間質性肺炎）、RB-ILD（呼吸細気管支炎関連間質性肺炎）、リンパ球性間質性肺炎（LIP）

2. 参考事項

特発性間質性肺炎（IIPs）は、びまん性肺疾患のうち特発性肺線維症（IPF）を始めとする原因不明の間質性肺炎の総称であり、本来その分類ならびに診断は病理組織診断に基づいている。しかし、臨床現場においては診断に十分な情報を与える外科的肺生検の施行はしばしば困難である。そのため、高齢者（おもに50 歳以上）に多い特発性肺線維症に対しては、高分解能CT（HRCT）による明らかな蜂巣肺が確認できる場合、病理組織学的検索なしに診断してよい。それ以外の特発性間質性肺炎が疑われる場合には、外科的肺生検に基づく病理組織学的診断を必要とする。

表1：鑑別の必要な疾患

鑑別除外診断

(1) 心不全	(10) 薬剤性肺炎
(2) 肺炎（特に異型肺炎）	(11) 好酸球性肺炎
(3) 既知の原因による急性肺傷害（ALI）	(12) びまん性汎細気管支炎
(4) 膠原病	(13) 癌性リンパ管症
(5) 血管炎	(14) 肺胞上皮癌
(6) サルコイドーシス	(15) 肺リンパ脈管筋腫症（LAM）
(7) 過敏性肺炎	(16) 肺胞蛋白症
(8) じん肺	(17) ランゲルハンス細胞肉芽腫症
(9) 放射線肺炎	

表2 ： 略語説明

英語略称	英語表記	日本語表記	解説
IIPS	Idiopathic interstitial pneumonias	特発性間質性肺炎	原因不明の間質性肺炎の総称
IPF	Idiopathic pulmonary fibrosis	特発性肺線維症	臨床診断名
UIP	Usual interstitial pneumonia	通常型間質性肺炎	IPFに見られる病理組織診断名
NSIP	Non-specific interstitial pneumonia	非特異性間質性肺炎	臨床・病理組織診断名
COP	Cryptogenic organizing pneumonia	特発性器質化肺炎	臨床診断名
OP	Organizing pneumonia	器質化肺炎	病理組織診断名
DIP	Desquamative interstitial pneumonia	剥離性間質性肺炎	臨床・病理組織診断名
RB-ILD	Respiratory bronchiolitis – associated interstitial lung disease	呼吸細気管支炎関連性間質性肺炎	臨床・病理組織診断名
LIP	Lymphocytic interstitial pneumonia	リンパ球性間質性肺炎	臨床・病理組織診断名
AIP	Acute interstitial pneumonia	急性間質性肺炎	臨床診断名
DAD	Diffuse alveolar damage	びまん性肺胞傷害	AIPに見られる肺病理組織診断名

＜重症度分類＞

重症度分類Ⅲ度以上を対象とする。

特発性肺線維症の場合は下記の重症度分類判定表に従い判定する。安静時動脈血酸素分圧が80Torr以上をⅠ度、70Torr以上80Torr未満をⅡ度、60Torr以上70Torr未満をⅢ度、60Torr未満をⅣ度とする。 重症度Ⅱ度以上で6分間歩行時SpO2が90%未満となる場合は、重症度を1段階高くする。ただし、安静時動脈血酸素分圧が70Torr未満の時には、6分間歩行時SpO2は必ずしも測定する必要はない。

重症度分類判定表

新重症度分類	安静時動脈血酸素分圧	6分間歩行時 SpO2
Ⅰ	80Torr 以上	
Ⅱ	70Torr 以上 80Torr 未満	90 %未満の場合はⅢにする
Ⅲ	60Torr 以上 70Torr 未満	90 %未満の場合はⅣにする （危険な場合は測定不要）
Ⅳ	60Torr 未満	測定不要

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

2．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

3．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

86 肺動脈性肺高血圧症

○ 概要

1. 概要

旧来の典型的な（特発性肺動脈性肺高血圧症）IPAH/（遺伝性肺高血圧症）HPAH は、極めて稀な、特に原因と思われる基礎疾患を持たない高度の肺高血圧を主徴とする疾患である。男女比は1：1.7 と女性に多く、発症年齢も若年で、妊娠可能年齢の若い女性に好発する。発症頻度は 100 万人に1～2人と稀な疾患で、治療介入を行わなかった場合、診断からの平均生存期間が 2.8 年と非常に予後不良であった。しかし最近の検討では小児期にも好発年齢帯が存在し、この時期の発症例では性差はないことも知られてきた。本症はこれまで治療法が皆無であったが、1990 年以降に次々と治療薬が開発され、現時点では作用機序の異なる 3 種類の治療薬が存在し、これらの単剤または組み合わせにより生命予後は改善してきた。しかし薬剤抵抗性の例では、適切な時期に肺移植を考慮する必要がある。

2. 原因

HPAH の発症原因として遺伝子異常の存在が確認されている。これまでの報告ではHPAH の約 70% に、家族歴の確認されていない IPAH と診断された例でも約 20%に BMPR2 遺伝子の変異の存在が確認されている。また、他にもACVRL1 遺伝子等の変異が報告がされつつある。しかし、遺伝子変異のない例における発症原因は未解決である。IPAH の発症原因は、現在も不明である。

3. 症状

肺高血圧症の自覚症状としては、労作時呼吸困難、息切れ、易疲労感、動悸、胸痛、失神、咳嗽、腹部膨満感などがみられる。いずれも軽度の肺高血圧では出現しにくく、症状が出現したときには、すでに高度の肺高血圧が認められることが多い。また、高度肺高血圧症には労作時の突然死の危険性がある。さらに進行例では、頸静脈怒張、肝腫大、下腿浮腫、腹水などがみられる。その他、肺高血圧症の原因となる基礎疾患に伴う様々な身体所見がみられる。

4. 治療法

IPAH/HPAH に対する内科的治療法は近年飛躍的に発展した。現在我が国ではプロスタサイクリン経路に属するプロスタサイクリンとその誘導体、エンドセリン経路に属するエンドセリン受容体拮抗薬（ERA）、および一酸化窒素（NO）経路に属するホスホジエステラーゼ 5 阻害薬（PDE5-I）のそれぞれ異なった 3 系統の特異的 PAH 治療薬が存在する。

5. 予後

IPAH/HPAH の自然歴は極めて不良で、旧来の報告では、発症後の平均生存期間は成人例未治療の場合 2.8 年で、死因は突然死、右心不全、喀血が多いとされていた。小児の未治療 IPAH/HPAH の予後は成人に比較してさらに不良で、平均生存期間が 10 か月であると報告されている。我が国では IPAH/HPAH の自然予後に関する全国規模でのデータは存在しない。単施設の結果ではあるが、治療薬が存在しなかった

時期の自験例の調査の結果では、1年生存率、3 年生存率、5年生存率が各々67.9%、40.2%、38.1%であり、海外例との間に予後に大きな差異は認めらなかった。近年の欧米における大規模症例登録の解析結果では、本症の予後は改善してきている。これは最近の特異的 PAH 治療薬の開発に負うところが大と考えられる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数（平成 24 年度医療受給者証保持者数）
   2,299 人
2. 発病の機構
   不明（遺伝子異常が示唆されている）
3. 効果的な治療方法
   未確立
4. 長期の療養
   必要（進行性）
5. 診断基準
   あり（現行の特定疾患治療研究事業の診断基準を研究班にて改訂）
6. 重症度分類
   NYHA 心機能分類と、WHO 肺高血圧機能分類をもとに作成した研究班の重症度分類を用いて、
   新規申請時は Stage 3 以上を対象とする。
   更新時は Stage 3 以上または NYHA Ⅱ度以上または肺血管拡張薬を使用している場合を対象とする。

○ 情報提供元

呼吸器系疾患調査研究班（呼吸不全）「呼吸不全に関する調査研究」
研究代表者　千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学　教授　巽浩一郎

＜診断基準＞

肺動脈性肺高血圧症の診断には、右心カテーテル検査による肺動脈性の肺高血圧の診断とともに、臨床分類における鑑別診断、および他の肺高血圧を来す疾患の除外診断が必要である。

(1) 検査所見

① 右心カテーテル検査で

(a) 肺動脈圧の上昇（安静時肺動脈平均圧で 25mmHg 以上、肺血管抵抗で 3 Wood unit、240dyne・sec・cm^{-5}以上）

(b) 肺動脈楔入圧（左心房圧）は正常（15mmHg 以下）

② 肺血流シンチグラムにて区域性血流欠損なし（特発性または遺伝性肺動脈性肺高血圧症では正常又は斑状の血流欠損像を呈する）

(2) 参考とすべき検査所見

① 心エコー検査にて、三尖弁収縮期圧較差 40mmHg 以上で、推定肺動脈圧の著明な上昇を認め、右室拡大所見を認めること。

② 胸部 X 線像で肺動脈本幹部の拡大、末梢肺血管陰影の狭小化

③ 心電図で右室肥大所見

(3) 主要症状及び臨床所見

① 労作時の息切れ

② 易疲労感

③ 失神

④ 肺高血圧症の存在を示唆する聴診所見（Ⅱ音の肺動脈成分の亢進など）

(4) 肺動脈性肺高血圧症の臨床分類

以下のいずれかについて鑑別すること

① 特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症

② 膠原病に伴う肺動脈性肺高血圧症

③ 先天性シャント性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症

④ 門脈圧亢進症に伴う肺動脈性肺高血圧症

⑤ HIV 感染に伴う肺動脈性肺高血圧症

⑥ 薬剤誘発性の肺動脈性肺高血圧症

但し、先天性シャント性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症の場合は、手術不能症例、及び手術施行後も肺動脈性肺高血圧症が残存する場合を対象とする。その際は、心臓カテーテル検査所見、心エコー検査所見、胸部 X 線・胸部 CT などの画像所見、などの検査所見を添付すること。

(5) 下記の肺高血圧をきたす疾患を除外できること

以下の疾患は肺動脈性肺高血圧症とは病態が異なるが、肺高血圧ひいては右室肥大を招来しうるので、これらを除外する。

① 左心系疾患による肺高血圧症

② 呼吸器疾患及び／又は低酸素血症による肺高血圧症

③ 慢性血栓塞栓性肺高血圧症

④ その他の肺高血圧症

サルコイドーシス、ランゲルハンス細胞組織球症、リンパ脈管筋腫症、大動脈炎症候群、肺血管の先天性異常、肺動脈原発肉腫、肺血管の外圧迫などによる二次的肺高血圧症但し、呼吸器疾患及び／又は低酸素血症による肺高血圧症では、呼吸器疾患及び／又は低酸素血症のみでは説明のできない高度の肺高血圧が存在する症例がある。 この場合には肺動脈性肺高血圧症の合併と診断して良い。 その際には、心臓カテーテル検査所見、胸部Ｘ線、胸部ＣＴなどの画像所見、呼吸機能検査所見などの検査所見を添付すること。

(6) 認定基準

以下の項目をすべて満たすこと

1) 診断のための検査所見の右心カテーテル検査所見および肺血流シンチグラム所見を満たすこと。

2) 除外すべき疾患のすべてを除外できること。

3) 肺動脈性肺高血圧症の臨床分類①～⑥のいずれかに該当すること。

＜重症度分類＞

Stage3以上を対象とする。

肺高血圧機能分類

NYHA 心機能分類

Ⅰ度：通常の身体活動では無症状

Ⅱ度：通常の身体活動で症状発現、身体活動がやや制限される。

Ⅲ度：通常以下の身体活動で症状発現、身体活動が著しく制限される。

Ⅳ度：どんな身体活動あるいは安静時でも症状発現

WHO 肺高血圧症機能分類（WHO-PH）

Ⅰ度：身体活動に制限のない肺高血圧症患者

普通の身体活動では呼吸困難や疲労、胸痛や失神などを生じない。

Ⅱ度：身体活動に軽度の制限のある肺高血圧症患者

安静時には自覚症状がない。普通の身体活動で呼吸困難や疲労、胸痛や失神などが起こる。

Ⅲ度：身体活動に著しい制限のある肺高血圧症患者

安静時に自覚症状がない。普通以下の軽度の身体活動で呼吸困難や疲労、胸痛や失神などが起こる。

Ⅳ度：どんな身体活動もすべて苦痛となる肺高血圧症患者

これらの患者は右心不全の症状を表している。

安静時にも呼吸困難および/または疲労がみられる。

どんな身体活動でも自覚症状の増悪がある。

（新規申請時）

新規申請時	自覚症状	平均肺動脈圧（mPAP）	心係数（CI）	肺血管拡張薬使用
Stage 1	WHO-PH/NYHA I～II	40 > mPAP ≧ 25 mmHg		使用なし
Stage 2	WHO-PH/NYHA I～II	mPAP ≧ 40 mmHg		使用なし
Stage 3	WHO-PH/NYHA I～II	mPAP ≧ 25 mmHg		使用あり
	WHO-PH/NYHA III～IV	mPAP ≧ 25 mmHg	CI ≧ 2.5 L/min/m^2	使用の有無に係らず
Stage 4	WHO-PH/NYHA III～IV	mPAP ≧ 25 mmHg	CI < 2.5 L/min/m^2	使用の有無に係らず
Stage 5	WHO-PH/NYHA IV	mPAP ≧ 40 mmHg		使用の有無に係らず
				PGI2 持続静注・皮下注継続使用が必要な場合は自覚症状の程度、mPAP の値に関係なく Stage 5

自覚症状、mPAP、CI、肺血管拡張薬使用の項目すべてを満たす最も高い Stage を選択

（更新時）

更新時	自覚症状	心エコー検査での三尖弁収縮期圧較差（TRPG）	肺血管拡張薬使用
Stage 1	WHO-PH/NYHA I, II	TRPG < 40 mmHg または、有意な TR なし	使用なし
Stage 2	WHO-PH/NYHA I, II	TRPG ≥ 40 mmHg	使用なし
	WHO-PH/NYHA I	TRPG < 40 mmHg または、有意な TR なし	使用あり
Stage 3	WHO-PH/NYHA I～II	TRPG ≥ 40 mmHg	使用あり
	WHO-PH/NYHA III	TRPG ≥ 40 mmHg	使用なし
	WHO-PH/NYHA II, III	TRPG < 40 mmHg	使用あり
Stage 4	WHO-PH/NYHA II, III	TRPG ≥ 60 mmHg	使用の有無に係らず
	WHO-PH/NYHA IV	TRPG < 60mmHg	使用の有無に係らず
Stage 5	WHO-PH/NYHA IV	TRPG ≥ 60 mmHg	使用の有無に係らず PGI2 持続静注・皮下注継続使用が必要な場合は WHO-PH 分類、mPAP の値に関係なく Stage 5

自覚症状、TRPG、肺血管拡張薬使用の項目すべてを満たす最も高い Stage を選択

更新時は Stage 3 以上または NYHA Ⅱ 度以上または肺血管拡張薬を使用している場合を対象とする。

（参考）

- stage3以上では少なくとも2年に一度の心カテによる評価が望ましい。しかし、小児、高齢者、併存症の多い患者など、病態により心カテ施行リスクが高い場合は心エコーでの評価も可とする。
- 正確ではないが、TRPG の 40mmHg は、mPAP の 25 mmHg に匹敵する。TRPG の 60mmHg は、mPAP の 40mmHg に匹敵する。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

87 肺静脈閉塞症／肺毛細血管腫症

○ 概要

1． 概要

肺静脈閉塞症（pulmonary veno-occlusive disease：PVOD）は極めて稀な疾患である。特発性肺動脈性肺高血圧症とは異なる疾患であり、治療に抵抗性で非常に予後不良である。病理組織学的には肺内の静脈が主な病変部位であり、肺静脈の内膜肥厚や線維化等による閉塞を認める。肺毛細管腫症（pulmonary capillary hemangiomatosis：PCH）は病理組織学的に肺胞壁の毛細管増生を特徴とするが、両疾患ともに肺内の静脈閉塞を生じ、肺静脈中枢側である肺動脈の血圧（肺動脈圧）の持続的な上昇を来たすことになる。そのため、臨床的には両者の鑑別は困難である。さらに病態的には他の肺動脈性肺高血圧症（pulmonary arterial hypertension:PAH）と類似しており、一般内科診療において臨床所見からだけでは PVOD／PCH を疑うことは困難である。典型例では胸部 CT 像において、すりガラス状陰影、小葉間隔壁の肥厚などが観察されるが、確定診断は現在でも肺組織からの病理組織診断でのみ可能である。したがって、特発性肺動脈性肺高血圧症と診断されていることが多く、正確な発症数は把握されていないのが現状である。PVOD／PCH はあらゆる年代に発症し、喫煙者が多いとされている。成人例では男性にやや多い傾向がある。15 歳未満の症例では男女差は無いといわれている。

2．原因

現時点では PVOD／PCH の原因は不明である。ほとんどの症例が孤立性であるが、家族内発症の報告例もある。最近の報告では、両者は遺伝的に類縁疾患であることが示唆されている。

3．症状

肺高血圧に伴う進行性の非特異的症状である。症状は PAH と類似するが、安静時および労作時低酸素血症が PAH よりも顕著である。労作時の息切れ、慢性の咳嗽、下肢の浮腫、胸痛、労作時の失神などである。低酸素血症に伴い、ばち状指なども時に認められる。

4．治療法

本症の原因が明らかではないため、疾患の進行を阻止できる治療はなく対症療法が主体である。安静、禁煙が必要であり、妊娠も症状を悪化させる。利尿剤に加え、選択的肺血管拡張薬（プロスタグランディン系製剤 （PGI2、エポプロステノロールなど）、ホスホジエステラーゼ5阻害剤（PDE-5 Inhibitor）、エンドセリン受容体拮抗薬（ERA））などが投与されるが、肺血管拡張薬による肺水腫惹起の危険性があるため、十分な管理下での使用が望まれる。さらに一時的な効果が認められた場合でも長期的には効果が限定され、現時点では肺移植のみが完治療法である。治験的に投与されたイマチニブの有効例も報告されているが、これについては今後の検討課題である。

5．予後

治療に抵抗性であり、非常に予後不良である。合併症として低酸素血症、右心不全がある。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数（研究班による）

約 100 人

2．発病の機構

不明

3．効果的な治療方法

未確立（根本的治療なし）

4．長期の療養

必要（治療に抵抗性で非常に予後不良）

5．診断基準

あり（学会関与の診断基準等）

6．重症度分類

NYHA 心機能分類と、WHO 肺高血圧機能分類をもとに作成した研究班による肺動脈性肺高血圧症の重症度分類を用いて、新規申請時は Stage 3 以上を対象とする。

更新時は Stage 3 以上または NYHA Ⅱ 度以上または肺血管拡張薬を使用している場合を対象とする。

○　情報提供元

「呼吸不全に関する調査研究」

研究代表者　千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学　教授　巽浩一郎

＜臨床診断基準＞

主要項目

① 右心カテーテル所見が肺動脈性肺高血圧症（PAH）の診断基準を満たす。

新規申請時の右心カテーテル検査所見

(a) 肺動脈圧の上昇（安静時肺動脈平均圧で 25mmHg 以上、肺血管抵抗で 3 Wood Unit、240dyne・sec・cm^{-5}以上）

(b) 肺動脈楔入圧（左心房圧）は正常（15mmHg 以下）

② PVOD/PCH を疑わせる胸部高解像度 CT（HRCT）所見（小葉間隔壁の肥厚、粒状影、索状影、スリガラス様影(ground glass opacity)、縦隔リンパ節腫大）があり、かつ間質性肺疾患など慢性肺疾患や膠原病疾患を除外できる。

③ 選択的肺血管拡張薬（ERA、PDE5 inhibitor、静注用 PGI2）による肺うっ血/肺水腫の誘発

副次的項目

① 安静時の動脈血酸素分圧の低下 （70mmHg 以下）

② 肺機能検査：肺拡散能の著明な低下（%DLco ＜ 55%）

③ 肺血流シンチ：亜区域性の血流欠損を認める、または正常である。

参考所見

① 気管支肺胞洗浄液中のヘモジデリン貪食マクロファージを認める

② 男性に多い

③ 喫煙歴のある人に多い

＜鑑別診断＞

以下の疾患を除外する。

特発性 PAH、遺伝性 PAH、薬物／毒物誘発性 PAH、各種疾患に伴うPAH(膠原病、門脈圧亢進症、先天性心疾患など)、呼吸器疾患に伴う PAH、慢性血栓塞栓性肺高血圧症

＜指定難病の認定基準＞

以下の「診断確実例」および「臨床診断例」を指定難病の対象とする。

なお、「PVOD/PCH 疑い例」は、基本的に PAH で申請することとする。

「診断確実例」

- 主要項目①② ＋ 病理診断例

「臨床診断例」

下記基準のいずれかを満たすものとする。

- 主要項目①② ＋ 主要項目③ ＋ 副次項目のうち二項目以上
- 主要項目①② ＋ 副次項目全て

「PVOD/PCH 疑い例」

- 主要項目①② ＋ 副次項目のうち一項目

＜病理診断所見＞

PVOD：末梢肺静脈（特に小葉間静脈）のびまん性かつ高度（静脈の 30～90%）な閉塞所見.

PCH：肺胞壁の毛細管様微小血管の多層化および増生。さらに PVOD に準じた末梢肺静脈病変を認める場合もあり

＜重症度分類＞

Stage3以上を対象とする。

肺高血圧機能分類

NYHA 心機能分類

Ⅰ度：通常の身体活動では無症状

Ⅱ度：通常の身体活動で症状発現、身体活動がやや制限される。

Ⅲ度：通常以下の身体活動で症状発現、身体活動が著しく制限される。

Ⅳ度：どんな身体活動あるいは安静時でも症状発現

WHO 肺高血圧症機能分類（WHO-PH）

Ⅰ度：身体活動に制限のない肺高血圧症患者
普通の身体活動では呼吸困難や疲労、胸痛や失神などを生じない。

Ⅱ度：身体活動に軽度の制限のある肺高血圧症患者
安静時には自覚症状がない。普通の身体活動で呼吸困難や疲労、胸痛や失神などが起こる。

Ⅲ度：身体活動に著しい制限のある肺高血圧症患者
安静時に自覚症状がない。普通以下の軽度の身体活動で呼吸困難や疲労、胸痛や失神などが起こる。

Ⅳ度：どんな身体活動もすべて苦痛となる肺高血圧症患者
これらの患者は右心不全の症状を表している。
安静時にも呼吸困難および/または疲労がみられる。
どんな身体活動でも自覚症状の増悪がある。

（新規申請時）

新規申請時	自覚症状	平均肺動脈圧（mPAP）	心係数（CI）	肺血管拡張薬使用
Stage 1	WHO-PH/NYHA I～II	40 > mPAP ≧ 25 mmHg		使用なし
Stage 2	WHO-PH/NYHA I～II	mPAP ≧ 40 mmHg		使用なし
Stage 3	WHO-PH/NYHA I～II	mPAP ≧ 25 mmHg		使用あり（過去使用も含む）
	WHO-PH/NYHA III～IV	mPAP ≧ 25 mmHg	CI ≧ 2.5 L/min/m^2	使用の有無に係らず
Stage 4	WHO-PH/NYHA III～IV	mPAP ≧ 25 mmHg	CI < 2.5 L/min/m^2	使用の有無に係らず
Stage 5	WHO-PH/NYHA IV	mPAP ≧ 40 mmHg		使用の有無に係らず
				PGI2 持続静注・皮下注継続使用が必要な場合は自覚症状の程度、mPAP の値に関係なく Stage 5

自覚症状、mPAP、CI、肺血管拡張薬使用の項目すべてを満たす最も高い Stage を選択
なお、選択的肺血管拡張薬を使用したため病態が悪化し、投薬を中止した場合には、肺血管拡張薬の使用がなくても、Stage 3 以上とする（登録時に、過去の肺血管拡張薬使用歴を記載すること）。

（更新時）

更新時	自覚症状	心エコー検査での三尖弁収縮期圧較差（TRPG）	肺血管拡張薬使用
Stage 1	WHO-PH/NYHA I, II	TRPG < 40 mmHg または、有意な TR なし	使用なし
Stage 2	WHO-PH/NYHA I, II	TRPG ≥ 40 mmHg	使用なし
	WHO-PH/NYHA I	TRPG < 40 mmHg または、有意な TR なし	使用あり
Stage 3	WHO-PH/NYHA I～II	TRPG ≥ 40 mmHg	使用あり（過去使用も含む）
	WHO-PH/NYHA III	TRPG ≥ 40 mmHg	使用なし
	WHO-PH/NYHA II, III	TRPG < 40 mmHg	使用あり
Stage 4	WHO-PH/NYHA II, III	TRPG ≥ 60 mmHg	使用の有無に係らず
	WHO-PH/NYHA IV	TRPG < 60mmHg	使用の有無に係らず
Stage 5	WHO-PH/NYHA IV	TRPG ≥ 60 mmHg	使用の有無に係らず PGI2 持続静注・皮下注継続使用が必要な場合は WHO-PH 分類、mPAP の値に関係なく Stage 5

自覚症状、TRPG、肺血管拡張薬使用の項目すべてを満たす最も高い Stage を選択
なお、選択的肺血管拡張薬を使用したため病態が悪化し、投薬を中止した場合には、肺血管拡張薬の使用がなくても、Stage 3 以上とする（登録時に、過去の肺血管拡張薬使用歴を記載すること）。

（参考）

- stage3以上では少なくとも2年に一度の心カテによる評価が望ましい。しかし、小児、高齢者、併存症の多い患者など、病態により心カテ施行リスクが高い場合は心エコーでの評価も可とする。
- 正確ではないが、TRPG の 40mmHg は、mPAP の 25 mmHg に匹敵する。TRPG の 60mmHg は、mPAP の 40mmHg に匹敵する。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

88 慢性血栓塞栓性肺高血圧症

○ 概要

1. 概要

慢性肺血栓塞栓症とは器質化した血栓により肺動脈が閉塞し、肺血流分布ならびに肺循環動態の異常が6か月以上にわたって固定している病態である。また慢性肺血栓塞栓症において平均肺動脈圧が25mmHg 以上の肺高血圧を合併している例を慢性血栓塞栓性肺高血圧症（chronic thromoboembolic pulmonary hypertension: CTEPH）という。本症は、旧来厚生労働省が指定する治療給付対象疾患として特発性慢性肺血栓塞栓症（肺高血圧型）という名称が用いられてきたが、2009 年 10 月、ダナポイント分類に合わせて名称が変更され、CTEPH に統一された。

2. 原因

CTEPH では肺動脈閉塞の程度が、肺高血圧症の要因として重要で、多くの症例では肺血管床の 40%以上の閉塞を認めるとされている。血栓塞栓の反復と肺動脈内での血栓の進展が病状の悪化に関与していることも考えられ、①PAH でみられるような亜区域レベルの弾性動脈での血栓性閉塞、②血栓を認めない部位の増加した血流に伴う筋性動脈の血管病変、③血栓によって閉塞した部位より遠位における気管支動脈系との吻合を伴う筋性動脈の血管病変など、small vessel disease の関与も病態を複雑化していると考えられる。CTEPH は海外では性差はないが、我が国では女性に多く、また深部静脈血栓症では頻度が低い HLA-B*5201 や HLA-DPB1*0202 と関連する症例がみられことが報告されている。これらの HLA は欧米では極めて頻度の少ないタイプのため、欧米例と異なった発症機序を持つ症例の存在が示唆されている。

3. 症状

肺高血圧症の自覚症状としては、労作時呼吸困難、易疲労感、動悸、胸痛、失神などがみられる。いずれも軽度の肺高血圧では出現しにくく、症状が出現したときには、すでに高度の肺高血圧が認められることが多い。また、高度肺高血圧症には労作時の突然死の危険性がある。さらに進行例では、頸静脈怒張、肝腫大、下腿浮腫、腹水などがみられる。その他、肺高血圧症の原因となる基礎疾患に伴う様々な身体所見がみられる。

4. 治療法

本症に対し有効であることがエビデンスで確立されている治療法としては、肺動脈血栓内膜摘除術がある。しかし近年我が国では手術適応とされなかった末梢側血栓が主体の CTEPH に対し、カテーテルを用いた経皮経管的肺動脈拡張術（BPA または PTPA）の有効性が発表されつつある。さらに、手術適用のない末梢型あるいは術後残存あるいは再発性肺高血圧症を有する本症に対して、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬であるリオシグアトが用いられる。CTEPH の治療方針では、まず正確な確定診断と重症度評価を行うことが必要である。次いで病状の進展防止を期待して血栓再発予防と二次血栓形成予防のための抗凝固療法を開始する。抗凝固療法が禁忌である場合や抗凝固療法中の再発などに対して、下大静脈フィルタ

一を留置する場合もある。低酸素血症対策、右心不全対策も必要ならば実施する。さらに、重要な点は、本症の治療に習熟した専門施設へ紹介し、肺動脈内膜摘除術または経皮経管的肺動脈拡張術の適応を検討する必要がある。前者が優先されるが、末梢病変例、高齢者や他臓器疾患合併などのハイリスク例、患者が手術を希望しない例などを中心に後者の選択をする。末梢病変例や術後残存肺高血圧例に対しては、リオシグアトの投与を考慮する。また、その他の肺血管拡張薬が有効な場合もある。

5. 予後

CTEPHには過去に急性肺血栓塞栓症を示唆する症状が認められる反復型と、明らかな症状のないまま病態の進行がみられる潜伏型がある。比較的軽症のCTEPHでは、抗凝固療法を主体とする内科的治療のみで病態の進行を防ぐことが可能な例も存在する。しかし平均肺動脈圧が 30mmHgを超える症例では、肺高血圧は時間経過とともに悪化する場合も多く、一般には予後不良である。一方、CTEPHに対しては手術（肺動脈血栓内膜摘除術）によりQOLや予後の改善が得られる。また、最近では非手術適応例に対してカテーテルを用いた経皮経管的肺動脈拡張術も開始され、手術に匹敵する肺血管抵抗改善が報告されている。手術適用のない例に対して、肺血管拡張薬を使用するようになった最近のCTEPH症例の5年生存率は87%と改善がみられている。一方、肺血管抵抗が 1000−1100dyn.s.cm^{-5}を超える例の予後は不良である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数（平成 24 年度医療受給者証保持者数）

1,810 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（肺高血圧の症状が残存する）

5. 診断基準

あり

6. 重症度分類

NYHA 心機能分類と、WHO 肺高血圧機能分類をもとに作成した研究班の重症度分類を用いて、Stage 2 以上を対象とする。

○ 情報提供元

「呼吸不全に関する調査研究」

研究代表者　千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学　教授　巽浩一郎

＜診断基準＞

慢性血栓塞栓性肺高血圧症は、器質化した血栓により肺動脈が慢性的に閉塞を起こし、肺高血圧症を合併し、臨床症状として労作時呼吸困難などを強く認めるものである。本症の診断には、右心カテーテル検査による肺高血圧の診断とともに、他の肺高血圧をきたす疾患の除外診断が必要である。

(1) 検査所見

① 右心カテーテル検査で

1. 肺動脈圧の上昇（安静時の肺動脈平均圧が 25mmHg 以上）
2. 肺動脈楔入圧（左心房圧）が正常（15mmHg 以下）

② 肺換気・血流シンチグラム所見

換気分布に異常のない区域性血流分布欠損 （segmental defects）が、血栓溶解療法又は抗凝固療法施行後も6カ月以上不変あるいは不変と推測できる。推測の場合には、6カ月後に不変の確認が必要である。

③ 肺動脈造影所見

慢性化した血栓による変化として、1. pouch defects、2. webs and bands、3.intimal irregularities、4. abrupt narrowing、5. complete obstruction の5つのうち少なくとも1つが証明される。

④ 胸部造影 CT 所見

造影 CT にて、慢性化した血栓による変化として、1. mural defects、2. webs and bands、3. intimal irregularities、4. abrupt narrowing、5. complete obstruction の5つのうち少なくとも1つが証明される。

(2) 参考とすべき検査所見

① 心エコー

1. 右室拡大、中隔の扁平化
2. 心ドプラ法にて肺高血圧に特徴的なパターン又は高い右室収縮期圧の所見(三尖弁収縮期圧較差 40mmHg 以上)
3. TAPSE（三尖弁輪収縮期偏位）の低下

② 動脈血液ガス所見

1. 低炭酸ガス血症を伴う低酸素血症 （$PaCO_2$ ≦ 35Torr、PaO_2 ≦ 70Torr）
2. $AaDO_2$ の開大（$AaDO_2$ ≧ 30Torr）

③ 胸部 X 線写真

1. 肺門部肺動脈陰影の拡大（左第Ⅱ弓の突出、又は右肺動脈下行枝の拡大：最大径 18 ㎜以上）
2. 心陰影の拡大（CTR≧50%）
3. 肺野血管陰影の局所的な差（左右又は上下肺野）

④ 心電図

1. 右軸偏位及び右房負荷
2. V1 での R≧5 ㎜又は R/S＞1、 V5 での S≧7 ㎜又は R/S≦1

(3) 主要症状及び臨床所見

① 労作時の息切れ。
② 急性例にみられる臨床症状（突然の呼吸困難、胸痛、失神など）が、以前に少なくとも1回以上認められている。
③ 下肢深部静脈血栓症を疑わせる臨床症状（下肢の腫脹及び疼痛）が以前に少なくとも1回以上認められている。
④ 肺野にて肺血管性雑音が聴取される。
⑤ 胸部聴診上、肺高血圧症を示唆する聴診所見の異常（Ⅱp（II）音の亢進、Ⅲ/Ⅳ音、肺動脈弁逆流音、三尖弁逆流音のうち、少なくとも１つ）がある。

(4) 除外すべき疾患

以下の肺高血圧症を呈する病態は、慢性血栓塞栓性肺高血圧症ではなく、肺高血圧ひいては右室肥大・慢性肺性心を招来しうるので、これらを除外すること。

1. 特発性または遺伝性肺動脈性肺高血圧症
2. 膠原病に伴う肺動脈性肺高血圧症
3. 先天性シャント性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症
4. 門脈圧亢進症に伴う肺動脈性肺高血圧症
5. HIV 感染に伴う肺動脈性肺高血圧症
6. 薬剤／毒物に伴う肺動脈性肺高血圧症
7. 肺静脈閉塞性疾患、肺毛細血管腫症
8. 新生児遷延性肺高血圧症
9. 左心性心疾患に伴う肺高血圧症
10. 呼吸器疾患及び／又は低酸素血症に伴う肺高血圧症
11. その他の肺高血圧症（サルコイドーシス、ランゲルハンス細胞組織球症、リンパ脈管筋腫症、大動脈炎症候群、肺血管の先天性異常、肺動脈原発肉腫、肺血管の外圧迫などによる二次的肺高血圧症）

(5) 認定基準

以下の項目をすべて満たすこと。

①新規申請時

1) 診断のための検査所見の右心カテーテル検査所見を満たすこと。
2) 診断のための検査所見の肺換気・血流シンチグラム所見を満たすこと。
3) 診断のための検査所見の肺動脈造影所見ないしは胸部造影 CT 所見を満たすこと。
4) 除外すべき疾患のすべてを除外できること。

※ 手術予定例ならびに BPA(PTPA)施行予定例については予定月を記載すること。

②更新時

手術例ならびに BPA（PTPA）施行例とそれ以外の例に大別をして更新をすること。

1) 手術例ならびに BPA（PTPA）施行例

a) 手術日あるいはBPA初回施行日の記載があること。
b) 診断のための検査所見の肺換気・血流シンチグラム所見ないしは胸部造影CT所見ないしは肺動脈造影所見のいずれか有すること(前回より重症度を上げる場合は必須とする)。
c) 右心カテーテル検査所見または参考とすべき検査所見の中の心臓エコー検査の所見を満たすこと。
d) 除外すべき疾患のすべてを除外できること。

2) 非手術例
リオシグアト等の肺血管拡張療法などの治療により、肺高血圧症の程度は新規申請時よりは軽減もしくは正常値になっていても、治療継続が必要な場合。
a) 診断のための検査所見の肺換気・血流シンチグラム所見、胸部造影CT所見ないしは肺動脈造影所見のいずれかを有すること(前回より重症度を上げる場合は必須とする)。
b) 右心カテーテル検査所見または参考とすべき検査所見の中の心臓エコー検査の所見を満たすこと。
c) 除外すべき疾患のすべてを除外できること。

＜重症度分類＞

NYHA 心機能分類と、WHO 肺高血圧機能分類をもとに作成した研究班の重症度分類を用いて、Stage 2 以上を対象とする。

肺高血圧機能分類

NYHA 心機能分類

Ⅰ度：通常の身体活動では無症状

Ⅱ度：通常の身体活動で症状発現、身体活動がやや制限される

Ⅲ度：通常以下の身体活動で症状発現、身体活動が著しく制限される

Ⅳ度：どんな身体活動あるいは安静時でも症状発現

WHO 肺高血圧症機能分類（WHO-PH）

Ⅰ度：身体活動に制限のない肺高血圧症患者

普通の身体活動では呼吸困難や疲労、胸痛や失神などを生じない。

Ⅱ度：身体活動に軽度の制限のある肺高血圧症患者

安静時には自覚症状がない。普通の身体活動で呼吸困難や疲労、胸痛や失神などが起こる。

Ⅲ度：身体活動に著しい制限のある肺高血圧症患者

安静時に自覚症状がない。普通以下の軽度の身体活動で呼吸困難や疲労、胸痛や失神などが起こる。

Ⅳ度：どんな身体活動もすべて苦痛となる肺高血圧症患者

これらの患者は右心不全の症状を表している。

安静時にも呼吸困難および/または疲労がみられる。

どんな身体活動でも自覚症状の増悪がある。

（新規申請時）

新規申請時	自覚症状	平均肺動脈圧（mPAP）	肺血管抵抗（PVR）	安静時・室内気 PaO2（Torr）	肺血管拡張薬使用
Stage 1	WHO-PH/NYHA I	mPAP ≥ 25 mmHg			使用の有無に係らず
Stage 2	WHO-PH/NYHA II	mPAP ≥ 25 mmHg		PaO2 ≧ 70torr	使用の有無に係らず
Stage 3	WHO-PH/NYHA II	mPAP ≥ 25 mmHg		PaO2 ＜ 70torr	使用の有無に係らず
	WHO-PH/NYHA II	mPAP ≥ 25 mmHg			使用あり
	WHO-PH/NYHA III～ IV	mPAP ≥ 25 mmHg			使用の有無に係らず
Stage 4	WHO-PH/NYHA III～ IV	mPAP ≥ 30 mmHg			使用の有無に係らず
Stage 5	WHO-PH/NYHA I～IV		PVR ≥ 1,000 dyn.s.cm^{-5}（12.5 Wood Unit）		使用の有無に係らず

自覚症状、mPAP、PVR、安静時・室内気 PaO2、肺血管拡張薬の項目すべてを満たす最も高い Stage を選択

（更新時）

更新時	自覚症状	心エコー検査での三尖弁収縮期圧較差（TRPG）	右心カテ施行時の平均肺動脈圧（mPAP）、肺血管抵抗（PVR）	肺血管拡張薬または HOT 使用
Stage 1	WHO-PH/NYHA I			使用の有無に係らず
Stage 2	WHO-PH/NYHA II			使用の有無に係らず
Stage 3	WHO-PH/NYHA II～IV	TRPG ＜ 40 mmHg	mPAP ＜ 25 mmHg	使用あり
	WHO-PH/NYHA II	TRPG ≧ 40 mmHg	mPAP ≧ 25 mmHg	使用の有無に係らず
Stage 4	WHO-PH/NYHA III～IV	TRPG ≧ 40 mmHg	mPAP ≧ 25 mmHg	使用の有無に係らず
Stage 5	WHO-PH/NYHA I～IV		PVR ≧ 1,000 dyn.s.cm^{-5}（12.5WU）	使用の有無に係らず
	WHO-PH/NYHA III～IV	TRPG ≧ 60 mmHg		使用の有無に係らず

自覚症状、TRPG、mPAP、PVR、肺血管拡張薬または HOT 使用、の項目すべてを満たす最も高い Stage を選択

（参考）

・ 三尖弁収縮期圧較差（TRPG）の値は、更新時に心カテを施行した場合には、可能であればその値を使用する。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

89 リンパ脈管筋腫症

○ 概要

1. 概要

リンパ脈管筋腫症（LAM：lymphangioleiomyomatosis）は、平滑筋様の腫瘍細胞（LAM 細胞）が増殖し、肺に多発性嚢胞を形成する、緩徐進行性かつ全身性の腫瘍性疾患である。結節性硬化症（TSC）に伴って発生する TSC-LAM と、単独で発生する孤発性 LAM とに分類される。主として妊娠可能年齢の女性に発症し、進行に伴って労作時呼吸困難、咳嗽、血痰、乳び胸水などの症状や所見が出現し、自然気胸を反復することが多い。腎臓などに血管筋脂肪腫を合併することがある。肺病変が進行すると呼吸機能が低下し呼吸不全を呈するが、進行の速さは症例ごとに多様である。本疾患は 1940 年前後から複数の疾患名を用いての症例報告がみられたが、現在ではリンパ脈管筋腫症（LAM：lymphangioleiomyomatosis）という疾患名でほぼ統一されている。

2. 原因

孤発性 LAM、TSC-LAM ともに TSC の原因遺伝子として同定された *TSC* 遺伝子の異常が発症に関与している。TSC は全身の臓器に種々の過誤腫を形成する遺伝性疾患であり、原因遺伝子として *TSC1* と *TSC2* が同定されている。*TSC* 遺伝子異常により形質転換した LAM 細胞は、病理形態学的には癌と言える程の悪性度は示さないがリンパ節や肺に転移し、肺にはびまん性、不連続性の病変を形成する。また、LAM 細胞はリンパ管内皮細胞増殖因子である VEGF-C および VEGF-D を強く発現し、LAM 病変内には、豊富なリンパ管新生を伴っており、LAM 病変の進展や転移にリンパ管新生が中心的役割を担っている可能性が考えられている。

3. 症状

主に妊娠可能年齢の女性に発症し、平均発症年齢は30歳台中頃であるが、閉経後に診断されることもある。男性では、孤発性 LAM は極めて稀である。肺病変の進行に伴い労作時呼吸困難が出現することにより、または自然気胸を契機として診断される場合が多いほか、無症状のまま胸部検診での異常影として発見される場合がある。その他の症状として咳嗽、血痰、喘鳴などの呼吸器症状や、乳び胸水または腹水、下肢のリンパ浮腫、腹部腫瘤（リンパ脈管筋腫）、腎血管筋脂肪腫に伴う症状（腹痛、血尿、貧血など）を認める場合がある。

4. 治療法

閉塞性換気障害を認める症例では気管支拡張薬が症状改善に有用であり、作用機序の異なる薬剤を単独あるいは併用して投与する。本症の発症と進行には女性ホルモンの関与が推測されるため、ホルモン療法が考慮されてきたが、効果に関して一定の見解は得られていない。近年、分子標的治療薬の一種であり mTOR 阻害薬であるシロリムスの有効性が報告され、本邦において 2014 年7月に薬事承認された。シロリムスは、肺機能の低下を防止する、乳び胸水や腹水を減少させる、腎血管筋脂肪腫を縮小する、等の効果が報告されている。

LAM では気胸の再発が多くみられるため、早期に胸膜癒着術や外科的治療を行い、再発防止策を講じる必要がある。

肺病変の進行により呼吸不全に至った症例では呼吸リハビリテーションと酸素療法が COPD などの他疾患と同様に検討される。末期呼吸不全に対して肺移植が適応となるが、移植肺に LAM が再発し得ることが知られている。

尚、妊娠、出産は患者にとって重要な課題であるが、病状が悪化する可能性がある。必ずしも禁忌とは言えないが、妊娠、出産が LAM の病勢へ及ぼす影響を考慮し慎重に考える必要がある。

5. 予後

臨床経過は多様であり、慢性に進行し呼吸不全に至る予後不良な症例もあれば、無治療でも進行が緩徐で長期間にわたり呼吸機能が良好に保たれる症例もある。しかし、LAM のうちどのくらいの割合が安定した経過を示すのかは明らかにはなっていない。

平成 15・18 年度に本邦で行われた全国調査の結果、10 年予測生存率は 85%であったが、横断的調査であり参考値である。米国 LAM Foundation による登録患者 410 症例からの解析の結果、10 年生存率（移植なし）は 86%と報告されている。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数（平成 24 年度医療受給者証保持者数）

526 人

2. 発病の機構

不明（有力な原因遺伝子が特定されているが、発病までの機序は明らかではない。）

3. 効果的な治療方法

未確立（根治的治療はないが、シロリムスは有効）

4. 長期の療養

必要

5. 診断基準

あり

6. 重症度分類

研究班による重症度分類とし、重症度Ⅱ以上を対象とする。

○ 情報提供元

「呼吸不全に関する調査研究」

研究代表者　千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学　教授　巽浩一郎

＜診断基準＞

診断確実例、診断ほぼ確実例、臨床診断例いずれも対象とする。

リンパ脈管筋腫症（Lymphangioleiomyomatosis:LAM）は、平滑筋様細胞（LAM 細胞）が肺、体軸リンパ節（肺門・縦隔、後腹膜腔、骨盤腔など）で増殖して病変を形成し、病変内にリンパ管新生を伴う疾患である。通常、生殖可能年齢の女性に発症し、労作時息切れ、気胸、血痰などを契機に診断される。本症の診断には、LAM に一致する胸部 CT 所見があり、かつ他の嚢胞性肺疾患を除外することが必須であり、可能であれば病理学的診断を行うことが推奨される。

1．主要項目

（1） 必須項目

LAM に一致する胸部 CT所見（注2）があり、かつ他の嚢胞性肺疾患を除外できる。

（2）診断の種類：診断根拠により以下に分類する。

① 診断確実例：必須項目＋病理診断確実例（注3）

② 診断ほぼ確実例

②-1 組織診断例：必須項目＋病理診断ほぼ確実例（注3）

②-2 細胞診断例：必須項目＋乳糜胸腹水中にLAM細胞クラスター（注4）を認めるもの

③ 臨床診断例

③-1 ：必須項目＋LAMを示唆する他の臨床所見（注5）

③-2 ：必須項目のみ

2．鑑別診断

以下のような肺に嚢胞を形成する疾患を除外する。

・ブラ、ブレブ

・COPD （慢性閉塞性肺疾患）

・ランゲルハンス細胞組織球症（LCH）

・シェーグレン症候群に伴う肺病変

・アミロイドーシス（嚢胞性肺病変を呈する場合）

・空洞形成性転移性肺腫瘍

・Birt-Hogg-Dubé 症候群

・リンパ球性間質性肺炎lymphocytic interstitial pneumonia （LIP）

・Light-chain deposition disease

3．指定難病の対象範囲

上記①②③いずれも対象とする。

但し、③臨床診断例の申請にあたっては臨床調査個人票の主治医意見欄に病理診断できない理由、結節性硬化症の診断根拠、穿刺検査で確認した乳糜胸水や乳糜腹水の合併、などの必要と思われる意見を記載すること。胸部CT画像（高分解能CT）も提出すること。 さらに、（注5）の（2）または（4）にあたる場合には、腎血管筋脂肪腫の病理診断書のコピー、 あるいは根拠となる適切な画像 （腹部や骨盤部のCTあるいはMRI）を胸部CT画像に加えて提出すること。

（注1） LAM は全身性疾患であるため、肺病変と肺外病変がある。肺外病変のみのLAM症例が診断される可能性は否定できないが、この LAM 認定基準では予後を規定する肺病変の存在を必須項目とする。

（注2） LAM に一致する胸部 CT 所見

境界明瞭な薄壁を有する嚢胞（数mm～1cm大が多い）が、両側性、上～下肺野に、びまん性あるいは散在性に、 比較的均等に、 正常肺野内に認められる。

高分解能CT 撮影（スライス厚1～2mm）が推奨される。

（注3） 病理学的診断基準

LAMの基本的病変は平滑筋様細胞（LAM細胞）の増生である。集簇して結節性に増殖する。病理組織学的にLAMと診断するには、このLAM細胞の存在を証明することが必要である。肺（嚢胞壁、胸膜、細気管支・血管周囲など）、体軸リンパ節（肺門・縦隔、後腹膜腔、骨盤腔など）に主に病変を形成し、リンパ管新生を伴う。

（1） LAM細胞の所見

① HE染色

LAM細胞の特徴は、 ①細胞は紡錘形～細類上皮様形態を呈し、②核は類円形～紡錘形で、核小体は0～1個、核クロマチンは微細、③細胞質は好酸性もしくは泡沫状の所見を示す。

②免疫組織化学的所見

LAM 細胞は、抗α-smooth muscle actin （α-SMA）抗体、抗HMB45 抗体（核周囲の細胞質に顆粒状に染色）に陽性を示し、核は抗 estrogen receptor （ER）抗体、抗progesterone receptor （PR）抗体に陽性を示す． LAM 細胞はこれらすべてに陽性となるわけではない。

（2） LAM 細胞の病理学的診断基準

病理診断確実：

（1）-①（HE染色所見）＋1）-②のα-SMA （＋）+ HMB45 （＋）

病理診断ほぼ確実：

（1）-①（HE染色所見）＋1）-②のα-SMA （＋）+HMB45 （−）かつ、ERかPRのいずれか一つでも陽性の場合。

（注4） LAM 細胞クラスターは、表面を一層のリンパ管内皮細胞で覆われた LAM 細胞集塊である．α-SMA、HMB45、 ER、 PR、 D2-40（あるいは VEGFR-3）による免疫染色で確認する。

（注5） LAM を示唆する他の臨床所見とは、以下の項目をいう。

（1）結節性硬化症の合併

結節性硬化症 の臨床診断は、 日本皮膚科学会による結節性硬化症の診断基準及び治療ガイドライン（日皮会誌：118 （9）、1667—1676, 2008）に準じる。

但し、「臨床診断例」の場合では LAM の病理診断や細胞診診断が得られていない状況であるため、LAM を除外した項目で結節性硬化症の臨床診断基準を満たすことが必要である。

なお、LAMが主となる診断の場合と、結節性硬化症が主となる診断の場合の腎血管筋脂肪腫に対する治療適用基準には一定の見解が得られていないので、注意が必要である。

（2）腎血管筋脂肪腫の合併（画像診断可）

（3）穿刺検査で確認した乳糜胸水や乳糜腹水の合併
（4）後腹膜リンパ節や骨盤腔リンパ節の腫大

＜重症度分類＞

重症度分類Ⅱ以上を対象とする。

	【重症度分類】 ★重症度Ⅰ～Ⅳとし、一つ以上の項目を満たす最も高い重症度を採用する。					
	呼吸機能障害		気胸	腎血管筋脂肪腫	乳び胸水・腹水・リンパ浮腫	リンパ脈管筋腫
Ⅰ	80Torr≦PaO_2	80%≦%FEV_1		4cm 未満、かつ症状や動脈瘤（径 5mm 以上）を認めない		症状を有さないリンパ脈管筋腫
Ⅱ	70Torr≦ PaO_2 ＜80Torr	70%≦ %FEV_1 ＜80%	1 年以内の気胸発症は左記の呼吸機能障害の段階を一つ上げる	4 cm 以上であるが、症状や動脈瘤（径 5 mm 以上）を認めない	内科的管理*によりコントロールされている（*脂肪制限食、生活指導、利尿剤など）	症状を有するリンパ脈管筋腫
Ⅲ	60Torr≦ PaO_2 ＜70Torr	40%≦ %FEV_1 ＜70%		大きさに関係なく症状*を認める（*背部痛、腹痛、血尿など）、あるいは径 5 mm 以上の動脈瘤を認める	内科的管理*によりコントロールが困難（*脂肪制限食、生活指導、利尿剤など）	
Ⅳ	PaO_2＜60Torr	%FEV_1＜40%		動脈瘤破裂により腫瘍内外に出血を認める		

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

2．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

3．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

90 網膜色素変性症

○ 概要

1. 概要

遺伝子変異が原因で網膜の視細胞及び色素上皮細胞が広範に変性する疾患である。初期には、夜盲と視野狭窄を自覚する。徐々に進行し、老年に至って社会的失明（矯正視力約 0.1 以下）となる例も多いが、生涯良好な視力を保つ例もある。進行に個人差が大きい。

視細胞のうち杆体細胞のみの変性を杆体ジストロフィ、杆体細胞と錐体細胞両者の変性を杆体錐体ジストロフィと称する。

2. 原因

遺伝子変異が原因で網膜の視細胞及び色素上皮細胞が広範に変性すると考えられている。

3. 症状

両眼性である。進行は緩徐である。

(1)夜盲

(2)視野狭窄

(3)視力低下

後期には色覚異常や光視症、羞明などを自覚する。

4. 治療法

現時点では治療法が確立されていない。遺伝子治療、人工網膜、網膜再生、視細胞保護治療などについて研究が推進されている。本症に合併する白内障や黄斑浮腫に対しては、通常の治療法が行われている。

5. 予後

病型により異なるが、全て両眼性進行性で、早いものでは 40 代に社会的失明状態になる。医学的失明（光覚なし）にいたる割合は高くない。60 代でも中心に視野が残り視力良好例もあるが、視野狭窄のため歩行など視野を要する動作が困難となり生活に支障を来す。白内障など、合併症による視力低下の一部は手術によって視機能が改善する。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数（平成 24 年度医療受給者証保持者数）

27,158 人

2. 発病の機構

不明（遺伝子変異が原因と考えられている）

3. 効果的な治療方法

未確立（根治的治療なし）

4．長期の療養

必要（徐々に進行）

5．診断基準

あり

6．重症度分類

現行の特定疾患治療研究事業の重症度分類を用いて、Ⅱ，Ⅲ，Ⅳ度の者を対象とする。

○　情報提供元

「網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する調査研究班」

研究代表者　名古屋市立大学医学部眼科　教授　小椋祐一郎

＜診断基準＞

1 自覚症状

① 夜盲

② 視野狭窄

③ 視力低下

④ 羞明（または昼盲）

2 臨床検査所見

（1）眼底所見

網膜血管狭小

粗造な網膜色調

骨小体様色素沈着

多発する白点

視神経萎縮

黄斑変性

（2）網膜電図の異常（減弱型、陰性型、消失型）

（3）眼底自発蛍光所見で網膜色素上皮萎縮による過蛍光または低蛍光

（4）光干渉断層像で中心窩における IS/OS の異常（不連続または消失）

3 診断の判定

① 進行性の病変である。

② 自覚症状で、上記のいずれか 1 つ以上がみられる。

③ 眼底所見で、上記のいずれか 2 つ以上がみられる。

④ 網膜電図で、上記の所見がみられる。

⑤ 炎症性又は続発性でない。

上記、①～⑤のすべてを満たすものを，指定難病としての網膜色素変性症と診断する。

＜重症度分類＞

重症度分類のⅡ、Ⅲ、Ⅳ度の者を対象とする。

Ⅰ度：矯正視力 0.7 以上、かつ視野狭窄なし

Ⅱ度：矯正視力 0.7 以上、視野狭窄あり

Ⅲ度：矯正視力 0.7 未満、0.2 以上

Ⅳ度：矯正視力 0.2 未満

注1：矯正視力、視野ともに、良好な方の眼の測定値を用いる。

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

91　バッド・キアリ症候群

○　概要

1.　概要

バッド・キアリ症候群とは、肝静脈の主幹あるいは肝部下大静脈の閉塞や狭窄により門脈圧亢進症に至る症候群をいう。本邦では両者を合併している病態が多い。重症度に応じ易出血性食道・胃静脈瘤、異所性静脈瘤、門脈圧亢進症性胃腸症、腹水、肝性脳症、出血傾向、脾腫、貧血、肝機能障害、下腿浮腫、下肢静脈瘤、胸腹壁の上行性皮下静脈怒張などの症候を示す。多くは発症時期が不明で慢性の経過（アジアに多い）をとり、うっ血性肝硬変に至ることもあるが、急性閉塞や狭窄により急性症状を呈する場合（欧米に多い）も見られる。アジアでは下大静脈の閉塞が多く、欧米では肝静脈閉塞が多い。分類として、原発性バッド・キアリ症候群と続発性バッド・キアリ症候群とがある。病状が進行すると肝細胞癌を合併することがある。肝静脈末梢枝の非血栓性閉塞により生じる veno-occlusive disease とは区別される。

2. 原因

本症の病因は明らかでない例が 66%と多く、中でも我が国では肝部下大静脈膜様閉塞例が中村らの報告では 85%と多い。肝部下大静脈の膜様閉塞や肝静脈起始部の限局した狭窄や閉塞例は、アジア、アフリカ地域で多く、欧米では少ない。原発性バッド・キアリ症候群の病因は未だ不明であるが、血栓、血管形成異常、血液凝固異常、骨髄増殖性疾患の関与が言われている。続発性バッド・キアリ症候群をきたすものとしては肝腫瘍などがある。

本症の発生は、先天的血管形成異常説が考えられてきたが、最近では、本症の発症が中高年以降で多いことや、膜様構造や肝静脈起始部の狭窄や閉塞が血栓とその器質化によってその発生が説明できることから後天的な血栓説も考えられている。

これに対して欧米においては、肝静脈閉塞の多くは基礎疾患を有することが多く、Mitchel は 70%と報告している。基礎疾患としては、血液疾患（真性多血症、発作性夜間血色素尿症、骨髄線維症）、経口避妊剤の使用、妊娠出産、腹腔内感染、血管炎（ベーチェット病、全身性エリテマトーデス）、血液凝固異常（andthrombinⅢ欠損症、protein C 欠損症）などの血栓を生じやすい疾患に多い。

3. 症状

発症形式により急性型と慢性型に分けられる。急性型は一般に予後不良であり、腹痛、嘔吐、急速な肝腫大及び腹水にて発症し、1～4週間で肝不全により死の転帰をたどる重篤な疾患であるが、本邦では極めて稀である。一方、慢性型は 80%を占め、多くの場合は無症状に発症し、次第に下腿浮腫、腹水、腹壁皮下静脈怒張、食道・胃静脈瘤を認める。

4. 治療法

肝静脈閉塞や門脈圧亢進による症状を改善することが治療目標となる。肝静脈主幹あるいは肝部下大静脈の閉塞ないし狭窄に対しては臨床症状、閉塞・狭窄の病態に対応して、カテーテルによる開通術や拡張術、ステント留置あるいは閉塞・狭窄を直接解除する手術、もしくは閉塞・狭窄部上下の大静脈のシャント

手術などを選択する。急性症例で、肝静脈末梢まで血栓閉塞している際には、肝切離し、切離面－右心房吻合術も選択肢となる。肝不全例に対しては、肝移植術を考慮する。また、門脈圧亢進による症状が主である症例に対しては食道胃静脈瘤に対する治療を行う。

5. 予後

発症形式により急性型と慢性型に分けられる。 急性型は一般に予後不良であり、腹痛、嘔吐、急速な肝腫大及び腹水にて発症し、1～4週で肝不全により死の転帰をとる重篤な疾患であるが、本邦では極めて稀である。一方、慢性型は約 80%を占め、多くの場合は無症状に発症し、次第に下腿浮腫、腹水、腹壁皮下静脈怒張、食道・胃静脈瘤を認める。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数（平成 24 年度医療受給者証保持者数）

252 人

2. 発病の機構

不明

3. 効果的な治療方法

未確立（門脈圧亢進に対する対症療法が主となる）

4. 長期の療養

必要（進行性に下腿浮腫、腹水、腹壁皮下静脈怒張をきたす）

5. 診断基準

あり

6. 重症度分類

門脈血行異常症の診断と治療のガイドライン（2013 年）におけるバッド・キアリ症候群重症度分類の重症度Ⅲ度以上を対象とする。

○ 情報提供元

「難治性疾患等克服研究事業　門脈血行異常症に関する調査研究班」

研究代表者　東京医科大学内科学第四講座　教授　森安史典

＜診断基準＞

1 主要項目

(1) 一般検査所見

① 血液検査：一つ以上の有形成分の減少を示す（骨髄像では幼若細胞の相対的増加を伴うことが多い）。

② 肝機能検査：正常から高度異常まで重症になるに従い障害度が変化する。

③ 内視鏡検査：しばしば上部消化管の静脈瘤を認める。門脈圧亢進症性胃腸症や十二指腸、胆管周囲、下部消化管などにいわゆる異所性静脈瘤を認めることがある。

(2) 画像検査所見

① 超音波、CT、MRI、腹腔鏡検査

1. 肝静脈主幹あるいは肝部下大静脈の閉塞や狭窄が認められる。超音波ドプラ検査では肝静脈主幹や肝部下大静脈の逆流ないし乱流がみられることがあり、また肝静脈血流波形は平坦化あるいは欠如することがある。
2. 門脈本幹、肝内門脈枝は開存している。
3. 脾臓の腫大を認める。
4. 肝臓のうっ血性腫大を認める。特に尾状葉の腫大が著しい。 肝硬変に至れば、肝萎縮となることもある。

② 下大静脈、肝静脈造影および圧測定

肝静脈主幹あるいは肝部下大静脈の閉塞や狭窄を認める。肝部下大静脈閉塞の形態は膜様閉塞から広範な閉塞まで各種存在する。また同時に上行腰静脈、奇静脈、半奇静脈などの側副血行路が造影されることが多い。著明な肝静脈枝相互間吻合を認める。肝部下大静脈圧は上昇し、肝静脈圧や閉塞肝静脈圧も上昇する。

(3) 病理検査所見

① 肝臓の肉眼所見：急性期のうっ血性肝腫大、慢性うっ血に伴う肝線維化、肝実質の脱落と再生、進行するとうっ血性肝硬変の所見を呈する。

② 肝臓の組織所見：急性のうっ血では、肝小葉中心帯の類洞の拡張が見られ、うっ血が高度の場合には中心帯に壊死が生じる。うっ血が持続すると、肝小葉の逆転像（門脈域が中央に位置し肝細胞集団がうっ血帯で囲まれた像）や中心帯領域に線維化が生じ、慢性うっ血性変化が見られる。さらに線維化が進行すると、主に中心帯を連結する架橋性線維化が見られ、線維性隔壁を形成し肝硬変の所見を呈する。

(4) 診断

主に画像検査所見を参考に確定診断を得る。二次性バッド・キアリ症候群については原因疾患を明らかにする。

2 指定難病の対象範囲

指定難病の対象は、主に画像検査所見において、肝静脈の主幹あるいは肝部下大静脈の閉塞や狭窄を認め、門脈圧亢進症所見を有する症例とし、二次性のものは除外する。

3 参考事項

肝静脈の主幹あるいは肝部下大静脈の閉塞や狭窄により門脈圧亢進症に至る症候群をいう。重症度に応じ

易出血性食道・胃静脈瘤、異所性静脈瘤、門脈圧亢進症性胃症、腹水、出血傾向、脾腫、貧血、肝機能障害、下腿浮腫、下肢静脈瘤、胸腹壁の上行性皮下静脈怒張などの症候を示す。多くは慢性の経過をとるが、急性閉塞や狭窄も起こり得る。

原因の明らかでない一次性バッド・キアリ症候群と原因の明らかな二次性バッド・キアリ症候群とがある。二次性バッド・キアリ症候群の原因として肝癌、転移性肝腫瘍、うっ血性心疾患などがある。

＜重症度分類＞

門脈血行異常症の診断と治療のガイドライン（2013 年）におけるバッド・キアリ症候群重症度分類

重症度Ⅲ度以上を対象とする。

重症度Ⅰ：診断可能だが、所見は認めない。

重症度Ⅱ：所見を認めるものの、治療を要しない。

重症度Ⅲ：所見を認め、治療を要する。

重症度Ⅳ：身体活動が制限され、介護も含めた治療を要する。

重症度Ⅴ：肝不全ないしは消化管出血を認め、集中治療を要する。

（付記）

1．食道・胃・異所性静脈瘤

（＋）：静脈瘤を認めるが、易出血性ではない。

（++）：易出血性静脈瘤を認めるが、出血の既往がないもの。易出血性食道・胃静脈瘤とは「食道・胃静脈瘤内視鏡所見記載基準（日本門脈圧亢進症学会）「門脈圧亢進症取り扱い規約（第 3 版、2013 年）」に基づき、F2 以上のもの、またはＦ因子に関係なく発赤所見を認めるもの。異所性静脈瘤の場合もこれに準じる。

（+++）：易出血性静脈瘤を認め、出血の既往を有するもの。異所性静脈瘤の場合もこれに準じる。

2．門脈圧亢進所見

（＋）：門脈圧亢進症性胃腸症、腹水、出血傾向、脾腫、貧血のうち一つもしくは複数認めるが、治療を必要としない。

（++）：上記所見のうち、治療を必要とするものを一つもしくは複数認める。

3．身体活動制限

（＋）：当該3疾患による身体活動制限はあるが歩行や身の回りのことはでき、日中の 50%以上は起居している。

（++）：当該3疾患による身体活動制限のため介助を必要とし、日中の 50%以上就床している。

4．消化管出血

（＋）：現在、活動性もしくは治療抵抗性の消化管出血を認める。

5．肝不全

（＋）：肝不全の徴候は、血清総ビリルビン値 3mg/dl 以上で肝性昏睡度（日本肝臓学会昏睡度分類、第 12 回犬山シンポジウム、1981）Ⅱ度以上を目安とする。

6．異所性静脈瘤とは、門脈領域の中で食道・胃静脈瘤以外の部位、主として上・下腸間膜静脈領域に生じる静脈瘤をいう。すなわち胆管・十二指腸・空腸・回腸・結腸・直腸静脈瘤、及び痔などである。

7．門脈亢進症性胃腸症は、組織学的には、粘膜層・粘膜下層の血管の拡張・浮腫が主体であり、門脈圧亢進症性胃症と門脈圧亢進症性腸症に分類できる。門脈圧亢進症性胃症では、門脈圧亢進に伴う胃体上部を中心とした胃粘膜のモザイク様の浮腫性変化、点・斑状発赤、粘膜出血を呈する。門脈圧亢進症性腸症では、門脈圧亢進に伴う腸管粘膜に静脈瘤性病変と粘膜血管性病変を呈する。

表1

因子／重症度	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ	Ⅴ
食道・胃・異所性静脈瘤	－	＋	＋＋	＋＋＋	＋＋＋
門脈圧亢進所見	－	＋	＋＋	＋＋	＋＋
身体活動制限	－	－	＋	＋＋	＋＋
消化管出血	－	－	－	－	＋
肝不全	－	－	－	－	＋

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

92 特発性門脈圧亢進症

○ 概要

1. 概要

特発性門脈圧亢進症とは、肝内末梢門脈枝の閉塞、狭窄により門脈圧亢進症に至る症候群をいう。通常、肝硬変に至ることはなく、肝細胞癌の母地にはならない。重症度に応じ易出血性食道・胃静脈瘤、異所性静脈瘤、門脈圧亢進症性胃腸症、腹水、肝性脳症、出血傾向、脾腫、貧血、肝機能障害、門脈血栓などの症候を示す。厚生労働省特定疾患門脈血行異常症調査研究班による全国疫学調査の結果では、都会に比し農村地帯にやや多い傾向がみられる。また、食生活では、欧米型より日本型の場合にやや多発傾向がある。男女比は約1：3、発症のピークは40～50歳代で、平均年齢は49.4歳（男性41.7歳、女性51.9歳）である。

2. 原因

本症の原因は不明で、肝内末梢門脈血栓説、脾原説、自己免疫異常説などがある。本症と肝炎ウイルスとの関連については、最近の詳細な検討の結果、否定的である。一方、本症は、中年女性に多発し、血清学的検査で自己免疫疾患と類似した特徴が認められ、自己免疫病を合併する頻度も高いことからその病因として自己免疫異常が考えられている。特発性門脈圧亢進症においてはＴ細胞の自己認識機構に問題があると考えられている。

3. 症状

門脈圧が上昇すると、脾臓が大きくなり、腹水がたまることがある。さらに、門脈圧の上昇により門脈血の一部が肝臓に向かわずに他の方向に逃げるようになる。このようにしてできた新しい血液の流通経路を側副血行路と総称する。この側副血行路のために腹壁の静脈が怒張し、食道や胃に静脈瘤が生じる。脾臓が大きくなると脾機能亢進という状態になり、貧血をきたすようになる。血小板も低下し、出血した時に血液が止まりにくくなる。また、静脈瘤の圧が上昇すると、静脈の血管がその圧に耐えきれなくなり、破裂・出血し、吐血・下血等の症状が出現する。

4. 治療法

特発性門脈圧亢進症に対する根治的治療は無く、門脈圧亢進症に伴う食道胃静脈瘤出血と異所性静脈瘤、脾機能亢進に伴う汎血球減少症に対しての対症療法を行う。

Ⅰ. 食道胃静脈瘤に対しては

1. 食道静脈瘤破裂による出血中の症例では一般的出血ショック対策、可及的すみやかに内視鏡的治療を行い、止血困難な場合は緊急手術も考慮する。
2. 一時止血が得られた症例では状態改善後、内視鏡的治療の継続、または待期手術を行う。
3. 未出血の症例では、食道内視鏡所見を参考にして内視鏡的治療、または予防手術を考慮する。
4. 単独手術療法としては、下部食道を離断し、脾摘術、下部食道・胃上部の血行遮断を加えた「直達手術」、または「選択的シャント手術」を考慮する。内視鏡的治療との併用手術療法としては、「脾

摘術および下部食道・胃上部の血行遮断術（Hassab 手術）」を考慮する。

Ⅲ．脾腫・脾機能亢進症に対して

巨脾に合併する症状（疼痛、圧迫）が著しいとき、および脾腫が原因と考えられる高度の血球減少で出血傾向などの合併症があり、内科的治療が難しい症例では部分的脾動脈塞栓術(partial splenic embolization: PSE)ないし脾摘術を考慮する。

5．予後

特発性門脈圧亢進症患者の予後は良好であり、静脈瘤出血がコントロールされるならば肝癌の発生や肝不全による死亡はほとんどなく、5年及び 10 年累積生存率は 80～90%と良好である。また、長期観察例での肝実質の変化は少なく、肝機能異常も軽度である。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数（研究班による）

約 900 人

2．発病の機構

不明（自己免疫異常の関与が示唆される）

3．効果的な治療方法

未確立（門脈圧亢進、脾機能亢進につき対症療法を行う）

4．長期の療養

必要（静脈瘤のコントロールが必要）

5．診断基準

あり（門脈血行異常症の診断と治療のガイドライン（2013 年））

6．重症度分類

門脈血行異常症の診断と治療のガイドライン（2013 年）における特発性門脈圧亢進症重症度分類を用いて重症度Ⅲ度以上を対象とする。

○　情報提供元

「難治性疾患等克服研究事業　門脈血行異常症に関する調査研究班」

研究代表者　東京医科大学内科学第四講座　教授　森安史典

＜診断基準＞

診断

本症は症候群として認識され、また病期により病態が異なることから、以下により総合的に診断する。確定診断は肝臓の病理組織学的所見に裏付けされていること。

1．一般検査所見

1）血液検査：一つ以上の血球成分の減少を示す。特に血小板の減少は顕著である。

2）肝機能検査：軽度異常にとどまることが多い。

3）内視鏡検査：しばしば上部消化管の静脈瘤を認める。門脈圧亢進症性胃腸症や十二指腸、胆管周囲、下部消化管などにいわゆる異所性静脈瘤を認めることがある。

2．画像検査所見

1）超音波、CT、MRI、腹腔鏡検査

（a）しばしば巨脾を認める。

（b）肝臓は病期の進行とともに、辺縁萎縮と代償性中心性腫大を呈する。

（c）肝臓の表面は平滑なことが多いが、大きな隆起と陥凹を示し全体に波打ち状を呈する例もある。

（d）肝内結節（結節性再生性過形成や限局性結節性過形成など）を認めることがある。

（e）著明な脾動静脈の拡張を認める。

（f）超音波ドプラ検査で著しい門脈血流量、脾静脈血流量の増加を認める。

（g）二次的に肝内、肝外門脈に血栓を認めることがある。

2）上腸間膜動脈造影門脈相ないし経皮経肝門脈造影

肝内末梢門脈枝の走行異常、分岐異常を認め、その造影性は不良である。時に肝内大型門脈枝や肝外門脈に血栓形成を認めることがある。

3）肝静脈造影および圧測定

しばしば肝静脈枝相互間吻合と“しだれ柳様”所見を認める。閉塞肝静脈圧は正常または軽度上昇している。

4）超音波エラストグラフィによる肝と脾の弾性測定で、肝の弾性の軽度増加と、脾の弾性の著しい増加を認めることが多い。

3．病理検査所見

1）肝臓の肉眼所見：肝萎縮のあるもの、ないものがある。肝表面では平滑なもの、波打ち状や凹凸不正を示すもの、さらには肝の変形を示すものがある。肝割面では、肝被膜下の肝実質の脱落をしばしば認める。肝内大型門脈枝あるいは門脈本幹は開存しているが、二次性の閉塞性血栓を認める例がある。また、過形成結節を呈する症例がある。肝硬変の所見はない。

2）肝臓の組織所見：肝内末梢門脈枝の潰れ・狭小化や肝内門脈枝の硬化症、および異常血行路を呈する例が多い。門脈域の緻密な線維化を認め、しばしば円形の線維性拡大を呈する。肝細胞の過形成像がみられ、時に結節状過形成を呈する。ただし、周囲に線維化はなく、肝硬変の再生結節とは異なる。

3）脾臓の肉眼所見：著しい腫大を認める。

4）脾臓の組織所見：赤脾髄における脾洞（静脈洞）増生、細網線維・膠原線維の増加や、脾柱における Gamna-Gandy 結節などを認める。

によって総合的に診断する。確定診断は肝臓の病理組織学的所見に裏付けされること。

4．診断に際して除外すべき疾患

・肝硬変症
・肝外門脈閉塞症
・バッド・キアリ症候群
・血液疾患
・寄生虫疾患
・肉芽腫性肝疾患
・先天性肝線維症
・慢性ウイルス性肝炎
・非硬変期の原発性胆汁性肝硬変

などである。

＜重症度分類＞
重症度Ⅲ度以上を対象とする

重症度Ⅰ：診断可能だが、所見は認めない。
重症度Ⅱ：所見を認めるものの、治療を要しない。
重症度Ⅲ：所見を認め、治療を要する。
重症度Ⅳ：身体活動が制限され、介護も含めた治療を要する。
重症度Ⅴ：肝不全ないしは消化管出血を認め、集中治療を要する。

（付記）
1．食道・胃・異所性静脈瘤
（＋）：静脈瘤を認めるが、易出血性ではない。
（++）：易出血性静脈瘤を認めるが、出血の既往がないもの。易出血性食道・胃静脈瘤とは「食道・胃静脈瘤内視鏡所見記載基準（日本門脈圧亢進症学会）「門脈圧亢進症取り扱い規約（第3版、2013 年）」に基づき、F2 以上のもの、またはＦ因子に関係なく発赤所見を認めるもの。異所性静脈瘤の場合もこれに準じる。
（+++）：易出血性静脈瘤を認め、出血の既往を有するもの。異所性静脈瘤の場合もこれに準じる。
2．門脈圧亢進所見
（＋）：門脈圧亢進症性胃腸症、腹水、出血傾向、脾腫、貧血のうち一つもしくは複数認めるが、治療を必要としない。
（++）：上記所見のうち、治療を必要とするものを一つもしくは複数認める。
3．身体活動制限
（＋）：当該3疾患による身体活動制限はあるが歩行や身の回りのことはでき、日中の 50%以上は起居している。
（++）：当該3疾患による身体活動制限のため介助を必要とし、日中の 50%以上就床している。
4．消化管出血
（＋）：現在、活動性もしくは治療抵抗性の消化管出血を認める。
5．肝不全
（＋）：肝不全の徴候は、血清総ビリルビン値 3mg/dl 以上で肝性昏睡度（日本肝臓学会昏睡度分類、第 12 回犬山シンポジウム、1981）Ⅱ度以上を目安とする。
6．異所性静脈瘤とは、門脈領域の中で食道・胃静脈瘤以外の部位、主として上・下腸間膜静脈領域に生じる静脈瘤をいう。すなわち胆管・十二指腸・空腸・回腸・結腸・直腸静脈瘤、及び痔などである。
7．門脈亢進症性胃腸症は、組織学的には、粘膜層・粘膜下層の血管の拡張・浮腫が主体であり、門脈圧亢進症性胃症と門脈圧亢進症性腸症に分類できる。門脈圧亢進症性胃症では、門脈圧亢進に伴う胃体上部を中心とした胃粘膜のモザイク様の浮腫性変化、点・斑状発赤、粘膜出血を呈する。門脈圧亢進症性腸症では、門脈圧亢進に伴う腸管粘膜に静脈瘤性病変と粘膜血管性病変を呈する。

表

因子／重症度	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ	Ⅴ
食道・胃・異所性静脈瘤	－	＋	＋＋	＋＋＋	＋＋＋
門脈圧亢進所見	－	＋	＋＋	＋＋	＋＋
身体活動制限	－	－	＋	＋＋	＋＋
消化管出血	－	－	－	－	＋
肝不全	－	－	－	－	＋

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

93 原発性胆汁性肝硬変

○ 概要

1. 概要

原発性胆汁性肝硬変（Primary biliary cirrhosis:PBC）は病因が未だ解明されていない慢性進行性の胆汁うっ滞性肝疾患である。胆汁うっ滞に伴い肝実質細胞の破壊と線維化を生じ、最終的には肝硬変から肝不全を呈する。臨床的には胆汁うっ滞に伴うそう痒感、および自己抗体の一つである抗ミトコンドリア抗体（Anti-mitochondrial antibodies: AMA）の陽性化を特徴とし、中年以後の女性に多い。臨床症状も全くみられない無症候性 PBC の症例も多く、このような症例は長年無症状で経過し予後もよい。

2. 原因

本症発症の原因はまだ不明であるが、自己抗体の一つである AMA が特異的かつ高率に陽性化し、また、慢性甲状腺炎、シェーグレン症候群等の自己免疫性疾患や膠原病を合併しやすいことから、病態形成には自己免疫学的機序が考えられている。免疫組織学的に、自己免疫反応を特徴づける所見が認められることより、胆管障害機序には様々な細胞による免疫学的機序が重要な役割を担っていることが想定されている。

3. 症状

症状は、(1)胆汁うっ滞に基づく症状、(2)肝障害・肝硬変および随伴する病態に伴う症状、(3)合併した他の自己免疫疾患に伴う症状、の3つのカテゴリーに分けて考えることができる。病初期は長期間無症状であるが、中期・後期になると本疾患に特徴的である胆汁うっ滞に基づく皮膚そう痒感が出現してくる。無症候性 PBC では合併した自己免疫性疾患の病態・症状が表面に出ていることも多い。特徴的な身体所見として、そう痒感に伴う掻き疵や高脂血症に伴う眼瞼黄色腫がみられる症例もある。肝臓は初期に腫大していることが多く、進行すれば、萎縮し、黄疸と共に、胃食道静脈瘤、腹水、肝癌等、肝硬変に伴う身体所見が現れる。

4. 治療法

確立した根治的治療法はないため対症療法にとどまるが、病期・病態に応じた対策が必要である。初期から中期では免疫反応による炎症と胆汁うっ滞に対して、胆汁うっ滞が持続すると胆汁うっ滞に基づく症状と合併症に対して、肝硬変に至ると肝硬変に伴う門脈圧亢進症、腹水、脳症等の合併症に対しての治療が必要となる。ウルソデオキシコール酸(UDCA)は現在第１選択薬とされており、初期から投与される。90%の症例では胆道系酵素の低下がみられるが、進行した症例では効果が期待できない。我が国では、最近は UDCA とともに、高脂血症薬のひとつであるベザフィブラートも有効とされている。作用機序は UDCA と異なるため UDCA との併用が勧められる。PBC-AIH オーバーラップ症候群で肝炎の病態が強い場合には副腎皮質ホルモンが併用される。症候性 PBC では、胆汁うっ滞に基づく症状、特にそう痒、高脂血症とビタミン D の吸収障害による骨粗鬆症に対する治療が重要である。門脈圧亢進症を来しやすく、胃食道静脈瘤は肝硬変に至る前に出現することがあるので、定期的な観察が必要である。進行例では肝癌の併発にも留意す

る。肝硬変に進展した場合は、腹水、肝性脳症等の合併症に対する対応が必要となる。病期が進むと、内科的治療に限界が生じ肝移植の適応となるが、重症進行例では手術成績も低下するので、血清総ビリルビン値5mg/dl をめどに、肝臓専門医、移植専門医に相談する。移植成績は、5年で約 80%と優れている。脳死移植が少ない我が国では既に生体部分肝移植が定着しており、移植成績も欧米の脳死肝移植例と同様に良好である。

5. 予後

無症候性 PBC は無症候性 PBC にとどまる限り予後は大変よいが、約 10～40%（5年間で約 25%）は症候性 PBC へ移行する。黄疸期になると進行性で予後不良である。5年生存率は、血清 T.Bil 値が 2.0mg/dl では 60%、5.0mg/dl になると 55%、8.0mg/dl を超えると 35%となる。PBC の生存予測に関する独立因子としては、Mayo モデルでは年齢、ビリルビン、アルブミン、プロトロンビン時間、浮腫があげられている。一方、日本肝移植適応研究会では、ビリルビンと AST/ALT である。死因は、症候性 PBC では肝不全と食道静脈瘤の破裂による消化管出血が大半を占めるが、無症候性PBCでは肝疾患以外の原因で死亡することが多い。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数（平成 24 年度医療受給者証保持者数）

19,701 人

2. 発病の機構

不明（自己免疫の関与が示唆される）

3. 効果的な治療方法

未確立（根治的治療なし）

4. 長期の療養

必要（無症候性 PBC の約 10～40%（5 年間で約 25%）は症候性 PBC へ移行する。）

5. 診断基準

あり

6. 重症度分類

原発性胆汁性肝硬変（PBC）の診療ガイドライン(2012 年)「PBC の臨床病期」の症候性PBCを対象とする。

○ 情報提供元

「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」

研究代表者　鹿児島大学大学院医歯学総合研究科　客員研究員　坪内博仁

＜診断基準＞

(1) 自覚症状

皮膚掻痒感で初発することが多い。黄疸は出現後、消退することなく漸増することが多く、門脈圧亢進症状が高頻度に出現する。原発性胆汁性肝硬変（primary　biliary　cirrhosis、以下 PBC）は臨床上、症候性(symptomatic) PBC と無症候性（asymptomatic）PBC に分類され、皮膚掻痒感、黄疸、食道胃静脈瘤、腹水、

肝性脳症など肝障害に基づく自他覚症状を有する場合は、症候性 PBC と呼ぶ。これらの症状を欠く場合は無症候性 PBC と呼び、無症候のまま数年以上経過する場合がある。

(2) 血液・生化学検査所見

症候性、無症候性を問わず、赤沈の亢進、血清中の胆道系酵素（アルカリホスファターゼ、γGTP など）活性、総コレステロール値、IgM 値の上昇を認め、抗ミトコンドリア抗体（antimitochondrial antibody、以下 AMA）が高頻度に陽性である。

(3) 組織学的所見

肝組織では中等大小葉間胆管ないし隔壁胆管に慢性非化膿性破壊性胆管炎（chronic non-suppurative destructive cholangitis、以下 CNSDC）あるいは胆管消失を認める。
連続切片による検索で診断率は向上する。

(4) 合併症

高脂血症が持続する場合に皮膚黄色腫を伴う。シェーグレン症候群、関節リウマチ、慢性甲状腺炎などの自己免疫性疾患を合併することがある。

(5) 鑑別診断

慢性薬物起因性肝内胆汁うっ滞、肝内型原発性硬化性胆管炎、成人性肝内胆管減少症など

(6) 診断

次のいずれか1つに該当するものを PBC と診断する。

① 組織学的に CNSDC を認め、検査所見が PBC として矛盾しないもの。
② AMA が陽性で、組織学的には CNSDC の所見を認めないが、PBC に矛盾しない（compatible）組織像を示すもの。
③ 組織学的検索の機会はないが、AMA が陽性で、しかも臨床像及び経過から PBC と考えられるもの。

＜重症度分類＞

原発性胆汁性肝硬変（PBC）の診療ガイドライン（2012 年）における臨床病期

症候性 PBC（sPBC）を対象とする。

＜臨床病期＞

無症候性 PBC（aPBC）：肝障害に伴う自他覚症状を欠く

症候性 PBC（sPBC）：肝障害に基づく自他覚症候を有し、

s1PBC　総ビリルビン値 2.0 mg/dl 未満のもの

s2PBC　総ビリルビン値 2.0 mg/dl 以上のもの

＊肝障害に伴う自他覚症状：黄疸、皮膚掻痒感、食道胃静脈瘤、腹水、肝性脳症など

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

94 原発性硬化性胆管炎

○ 概要

1. 概要

原発性硬化性胆管炎（PSC）は肝内外の胆管の線維性狭窄を生じる進行性の慢性炎症疾患である。胆管炎、AIDS の胆管障害、 胆管悪性腫瘍（PSC 診断後および早期癌は例外）、胆道の手術や外傷、総胆管結石、先天性胆道異常、腐食性硬化性胆管炎、胆管の虚血性狭窄、 floxuridine 動注による胆管障害や狭窄に伴うものは2次性硬化性胆管炎として除外される。また、自己免疫性膵炎に伴うものを含めて、IgG4 関連硬化性胆管炎も除外される。2012 年の全国アンケート調査によれば、頻度は男性にやや多く、発症年齢は 20 歳と 60 歳代の2峰性である。肝内肝外胆管両方の罹患例が多く、潰瘍性大腸炎の合併を 34%に、胆管癌の合併を 7.3%に認めた。

2. 原因

自己免疫性肝炎や原発性胆汁性肝硬変と同様に免疫学的異常よると考えられているが、詳細は不明である。炎症性腸疾患の合併が多く、病因との関連が示唆されている。

3. 症状

全国調査によれば、黄疸が 28%に、掻痒感が 16%に認められており、最終的に肝硬変へ至る。

4. 治療法

ウルソデオキシコール酸やベザフィブラートは ALP や γ-GTP 値を低下させるが、予後を改善するかについては不明である。局所的狭窄に対するバルーン拡張や一時的なドレナージなどの内視鏡的治療が有用のこともある。進行例では、肝移植が唯一の救命法であり、脳死肝移植が少ない本邦では生体肝移植が主に行われているが、生体肝移植後 PSC の再発率が高い可能性がわが国から報告されている。

5. 予後

全国調査の結果からは、肝移植なしの 5 年生存率は 75%であった。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数（難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班の疫学調査 2007 年度）

約 400 人

2. 発病の機構

不明（免疫学的異常が示唆されている）

3. 効果的な治療方法

未確立（根本的治療法なし、進行例では肝移植が唯一の救命法であるが再発も多い。）

4. 長期の療養

必要（肝移植なしの 5 年生存率は 75%）

5. 診断基準

あり（研究班が作成した診断基準）

6. 重症度分類

1）または2）を対象とする。

1）有症状の患者（黄疸、皮膚掻痒、胆管炎、腹水、消化管出血、肝性脳症、胆管癌など）

2）ALPが施設基準値上限の2倍以上の患者

○ 情報提供元

「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」

研究代表者　鹿児島大学大学院医歯学総合研究科　教授　坪内博仁

＜診断基準＞

硬化性胆管炎（PSC）

肝内胆管障害を惹起する代表的な疾患として硬化性胆管炎（SC）がある。SCには、①原発性（PSC）、②IgG4関連（IgG4SC）、③続発性があり、臨床像においては胆汁うっ滞に伴う症状は共通であるが、臨床経過や選択されるべき治療方法が異なるため精度の高い鑑別診断と的確な対処が必要である。以下に、原発性SC（PSC）臨床的特徴を示し、IgG4SC、続発性との鑑別点を挙げる。

1．臨床的特徴（症状、臨床経過）

（1）胆汁うっ滞による症状（腹痛、発熱、黄疸など）

（2）炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病）の病歴

（3）血液検査値異常（6か月以上にわたるALP値上昇（正常上限の2～3倍））

（4）IgG4SC、続発性（2次性）の除外（下記）

1）胆道感染症による胆管炎（AIDSを含む）

2）悪性腫瘍

3）胆道外科手術後

4）胆管結石

5）腐食性硬化性胆管炎

6）先天性胆道異常

7）Floxuridine動注による胆管障害

8）虚血性狭窄

上記の（1）は原発性も続発性も同様である。

2．画像診断

肝内胆管（および肝外胆管、胆嚢）に特徴的な画像所見を示す。

（1）US

1）散在する胆管内腔の狭窄と拡張

2）散在する胆管壁肥厚

3）胆嚢拡張

（2）ERC

1）狭窄像（輪状狭窄、膜状狭窄、帯状狭窄および二次的変化として憩室様突出や数珠状を呈する。）

2）胆管壁不整像（毛羽立ち、刷子縁様）

3）肝内胆管分枝像の減少

4）肝外胆管の狭窄に対して必ずしも肝内胆管が拡張しない。

（3）MRC（ERCと同様）

（4）CT（ERC、MRCの胆管内腔の情報に加えて胆管壁や肝実質・周辺臓器との関係を把握する。）

（3～4）にて肝内胆管の狭窄と拡張の散在性の混在を確認する。

3. 病型分類

（1）肝内型（病変が肝内胆管に限局するもの）

（2）肝外型（病変が肝外胆管に限局するもの）

（3）肝内外型（病変が肝内および肝外胆管におよぶもの）

4. 鑑別診断

鑑別すべき疾患は、IgG4関連SCである。自己免疫性膵炎（AIP）やIgG4関連疾患では肝内胆管の硬化性変化を伴って肝内胆汁うっ滞を惹起し、それによる黄疸などの臨床症状を呈することがある。これらは病態や治療がPSCとは異なるため、精度の高い鑑別診断が必要である。大部分のIgG4関連SCは自己免疫性膵炎を合併するため、自己免疫性膵炎合併を参考に診断可能であるが、自己免疫性膵炎自体の診断が難しい症例や自己免疫性膵炎を合併しない症例の診断は難しい。以下に、IgG4関連SCの特徴を示す。

（1）胆汁うっ滞による症状（腹痛、発熱、黄疸など）は同様。

（2）炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病）の病歴は稀である。他臓器の IgG4 関連疾患を合併することがある。

（3）血液検査値異常（6か月以上にわたるALP値上昇（正常上限の2～3倍））を呈することはあるが、AIPに伴う胆管病変は肝外が主体で閉塞性黄疸が主な症状である。

1）血清γグロブリン2g/dl以上、IgG1800mg/dl以上またはIgG4上昇（135mg/dl以上）

2）自己抗体陽性率が高い（抗核抗体、リウマチ因子）

（4）IgG4関連SCではステロイドが著効する場合が多い。

（5）画像上の鑑別点

1）狭窄部の上流胆管の拡張

2）比較的長い狭窄

3）時に局所的な胆管狭窄

4）下部胆管が狭窄の主座

5）PSCに特徴的な狭窄像（輪状狭窄、膜状狭窄、帯状狭窄および二次的変化として憩室様突出や数珠状を呈する）を認めない。

＜重症度分類＞

1）または2）を対象とする。

1）有症状の患者（黄疸、皮膚掻痒、胆管炎、腹水、消化管出血、肝性脳症、胆管癌など）

2）ALPが施設基準値上限の2倍以上の患者

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

95 自己免疫性肝炎

○ 概要

1. 概要

自己免疫性肝炎は、肝細胞障害の成立に自己免疫機序が関与していると考えられる慢性に経過する肝炎であり、中年以降の女性に好発することが特徴である。原則的には既知の肝炎ウイルス、アルコール、薬物による肝障害、及び他の自己免疫疾患に基づく肝障害は除外される。また、治療に際し免疫抑制剤、特にコルチコステロイドが著効を奏す。一方、最近の調査により、急性肝炎様に発症する症例の存在が明らかとなっている。発症年齢は 60 歳を中心とする一峰性を示し、多くは中年以降の発症であり、最近高齢化がみられる。男女比は約1：6で女性に多い。

2. 原因

自己免疫性肝炎の病因は解明されていないが、日本人では 60%の症例で HLA-DR4 陽性、欧米では HLA-DR3 と HLA-DR4 陽性例が多いことから何らかの遺伝的素因が関与していると思われる。

また、ウイルス感染（A 型肝炎ウイルス、Epstein-Barr ウイルス、サイトメガロウイルス、麻疹ウイルス）や一部の薬剤が自己免疫性肝炎発症の誘因として報告されている。

3. 症状

我が国では初発症状としては、倦怠感が 60%と最も多く、黄疸（35 %）、食思不振（27%）がこれに次ぐ。またウイルス性慢性肝炎では通常ない関節痛、発熱を初発とするものがそれぞれ約 15%にみられる。また、合併する他の自己免疫疾患による症状を初発症状とするものもある。自己免疫疾患あるいは膠原病の合併はおよそ 1/3 の症例でみられ、合併頻度の高いものとしては慢性甲状腺炎（9%程度）、シェーグレン症候群（7%程度）、関節リウマチ（3%程度）がある。身体症候としては、他のウイルス性慢性肝炎、肝硬変と異なることはない。

4. 治療法

治療目標は血清トランスアミナーゼ（AST〔GOT〕, ALT〔GPT〕）の持続正常化である。第一選択薬はプレドニゾロンである。血清トランスアミナーゼと IgG の改善を指標にする。ステロイドパルス療法による予後改善効果については、現時点では不明である。一方、急性肝不全（劇症肝炎・遅発性肝不全）例にステロイドパルス療法を行う際には、感染症（特に、真菌感染）に対する十分な注意が必要である。2年間以上血清トランスアミナーゼと IgG が正常内で推移すれば、プレドニゾロンの中止も検討可能である。しかし、血清トランスアミナーゼや IgG が持続的に正常化していない症例では、治療中止により高率に再燃がみられる。治療を中止した症例の 80%で再燃がみられ、60%の症例は1年以内に再燃するため、治療中止後も十分な経過観察が必要である。初回のプレドニゾロン治療に良好に反応した症例の多くでは、再燃時においてもプレドニゾロンの増量により血清トランスアミナーゼの正常化を得ることができる。副腎皮質ステロイド治療にもかかわらず再燃を繰り返す症例や副腎皮質ステロイドが使用できない症例では、免疫抑制剤アザチオプリンの使用が有効である。アザチオプリン投与時には、血液障害（汎血球減少、貧血、無顆粒球症、血小板

減少）、感染症、肝障害などに注意が必要である。プレドニゾロン漸減時や軽度の再燃時には、ウルソデオキシコール酸を併用することで血清トランスアミナーゼの持続正常化を得られる場合がある。自己免疫性肝炎による急性肝不全（劇症肝炎・遅発性肝不全）例の予後は不良であり、肝移植を視野に入れた治療方針の決定が必要である。

5. 予後

適切な治療が継続的に行われた自己免疫性肝炎症例の予後は、概ね良好であり、生存期間についても一般人口と差を認めない。しかし、適切な治療が行われないと、他の慢性肝疾患に比べて早期に肝硬変・肝不全へと進行する。予後を良好に保つためには血清トランスアミナーゼの持続正常化が重要であり、繰り返す再燃は予後不良（肝不全、肝癌）につながる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数（研究班による）

約 10,000 人

2. 発病の機構

不明（自己免疫的機序の関与が示唆される）

3. 効果的な治療方法

未確立（根本的治療法なし）

4. 長期の療養

必要（適切な治療が行われないと、早期に肝硬変・肝不全へと進行する。）

5. 診断基準

あり（「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班　自己免疫性肝炎分科会の診断基準等）

6. 重症度分類

自己免疫性肝炎診療ガイドライン（2013 年）重症度判定の中等症以上、
または組織学的あるいは臨床的に肝硬変と診断される症例を医療費助成の対象とする。

○ 情報提供元

「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」
研究代表者　鹿児島大学大学院医歯学総合研究科　客員研究員　坪内博仁

＜診断基準＞
典型例及び非典型例を対象とする。

1. 他の原因による肝障害が否定される
2. 抗核抗体陽性あるいは抗平滑筋抗体陽性
3. IgG 高値（＞基準上限値 1.1 倍）
4. 組織学的に interface hepatitis や形質細胞浸潤がみられる
5. 副腎皮質ステロイドが著効する

典型例
上記項目で 1 を満たし、２～５のうち3項目以上を認める。
非典型例
上記項目で 1 を満たし、２～５の所見の１～２項目を認める。

注
1. 副腎皮質ステロイド著効所見は治療的診断となるので、典型例・非典型例ともに、治療開始前に肝生検を行い、その組織所見を含めて診断することが原則である。ただし、治療前に肝生検が施行できないときは診断後速やかに副腎皮質ステロイド治療を開始する。
2. 国際診断スコアが計算できる場合にはその値を参考とし、疑診以上は自己免疫性肝炎と診断する。
3. 診断時、既に肝硬変に進展している場合があることに留意する。
4. 急性発症例では、上記項目2、3を認めない場合がある。また、組織学的に門脈域の炎症細胞を伴わず、中心静脈域の壊死、炎症反応と形質細胞を含む単核球の浸潤を認める症例が存在する。
5. 診断が確定したら、必ず重症度評価を行い、重症の場合には遅滞なく、中等症では病態に応じ専門機関へ紹介する。なお、1のみを満たす症例で、重症度より急性肝不全が疑われる場合も同様の対応をとる。
6. 簡易型スコアが疑診以上の場合は副腎皮質ステロイド治療を考慮する。
7. 抗ミトコンドリア抗体が陽性であっても、簡易型スコアが疑診以上の場合には副腎皮質ステロイド治療を考慮する. 自己免疫性肝炎での抗ミトコンドリア抗体陽性率は約 10%である。
8. 薬物性肝障害（Drug-induced liver injury：DILI）の鑑別には DDW-J 2004 薬物性肝障害診断スコアおよびマニュアルを参考にする。
9. 既知の肝障害を認め、この診断指針に該当しない自己免疫性肝炎も存在する。

（参考）

●簡易型スコア

Simplified Criteria for the Diagnosis of Autoimmune Hepatitis（2008年 ）

抗核抗体（ANA） or 抗平滑筋抗体（SMA） 抗核抗体（ANA） or 抗平滑筋抗体（SMA） 肝腎マイクロゾーム抗体（LKM） SLA 抗体（SLA）	40 倍以上 80 倍以上 40 倍以上 陽性	1 点 2 点 2 点 2 点
IgG	＞正常上限 ＞1.1 倍	1 点 2 点
肝生検	適応像 典型像	1 点 2 点
ウイルス性肝炎の否定	可能	2 点

6 点以上：疑診（probable AIH）　　7 点以上：確診（definite AIH）

●国際診断スコア

項　目		点数	註
女性		＋2	
ALP：ASTまたは ALP：ALT	＜1.5 1.5～3.0 ＞3.0	＋2 0 −2	1．ALPとALT値との比は，それぞれを正常の上限値で除した比で表される．すなわち，（ALP値÷ALP正常上限値）÷（AST値÷AST正常上限値）．ALTについても同様に計算する．
血清グロブリンまたは IgG 値・正常上限値との比	＞2.0 1.5～2.0 1.0～1.5 ＜1.0	＋3 ＋2 ＋1 0	
ANA、SMA または LKM-1 抗体	＞1：80 1：80 1:40 ＜1：40	＋3 ＋2 ＋1 0	2．ゲッ歯目組織切片を用いた間接免疫蛍光法による自己抗体力価．ANA 力値はHep-2 細胞を用いた間接免疫蛍光法による測定も可．小児は低力価でも陽性．
AMA 陽性		−4	
肝炎ウイルスマーカー	陽性 陰性	−3 ＋3	3．A型，B型，C型肝炎ウイルスマーカー．（すなわちIgM anti-HAV，HBs Ag，IgM anti-HBc，Anti-HCVおよびHCV RNA）．これらの肝炎ウイルスマーカーが陰性であっ

項　目		点数	註
			ても 肝障害 を惹起し得るウイルス（CMV, EBVなど）の関与が想定される場合には，それぞれのウイルスマーカーを測定する.
薬物服用歴	陽性 陰性	−4 ＋1	4. 肝障害 出現時までに 肝障害 を惹起し得る既知またはその可能性のある薬物服用歴.
平均アルコール摂取量	＜25g/日 ＞60g/日	＋2 −2	
肝組織像	interface hepatitis リンパ球や形質細胞優位の細胞浸潤 肝細胞のロゼット形成 上記のいずれの所見も認めない 胆管病変 他の病変	＋3 ＋1 ＋1 −5 −3 −3	 5. 胆管病変とは、PBCまたはPSCに特徴的な病変（適切な生検肝組織標本により確認された胆管消失を伴う肉芽腫性胆管炎や胆管周囲の高度の同心円状線維化）および／または 銅 ／銅 関連蛋白の沈着を伴った門脈周囲の顕著な胆管反応（いわゆる marginal bile duct proliferation with cholangiolitis）. 6. 異なる病因を示唆する明らかな病変または複数の疑わしい病変.
他の自己免疫疾患の合併		＋2	7. 患者または一親等での他の自己免疫疾患の合併.
付加項目	 他の自己抗体陽性 HLADR3 または DR4 陽性治療反応性	 ＋2 ＋1	8. 他の自己抗体や HLA DR3 または DR4 に対する加点は, ANA, SMA および LKM-1 のいずれも陰性の症例に限る. 9. 他の自己抗体とは測定方法が確立され, AIH への関連が明らかとされた自己抗体で, pANCA, anti-LC1, anti-SLA, anti-ASGP-R,LSP, anti-LP, anti-sulfatid などが含まれる（成書参照）. 10. HLA DR3 や DR4 は主として北欧コーカソイドや日本民族に関連している. 他の人

項　目		点数	註
	寛解 再燃	＋2 ＋3	種ではAIHとの関連が明らかとされたDR3, DR4以外のHLA class Ⅱ抗原が陽性の場合1点加点する. 11. 治療にたいする反応性（別表に示す）の評価時期は問わず，治療前の合計得点に加点する.
総合点数による評価 治療前	AIH 確診例（definite） AIH 疑診例（probable）	＞15 10～15	
治療後	AIH 確診例（definite） AIH 疑診例（probable）	＞17 12～17	

＜重症度分類＞

1） または2)を対象とする。

1） 自己免疫性肝炎診療ガイドライン（2013 年）重症度判定を用いて、中等症以上

2） 組織学的あるいは臨床的に肝硬変と診断される症例

自己免疫性肝炎診療ガイドライン（2013 年）重症度判定

臨床徴候	臨床検査所見	画像検査所見
①肝性脳症あり	①AST，ALT＞200IU／ℓ	①肝サイズ縮小
② 肝濁音界縮小または消失	②ビリルビン＞5mg／dℓ	②肝実質の不均質化
	③プロトロンビン時間＜60%	
重　症：次の 1，2，3 のいずれかが見られる．1．臨床徴候：①または②，2．臨床検査所見：①＋③または②＋③，3．画像検査所見：①または②		
中等症：臨床徴候：①，②，臨床検査所見：③，画像検査所見：①，②が見られず，臨床検査所見：①または②が見られる．		
軽　症：臨床徴候：①，②，臨床検査所見：①，②，③，画像検査所見：①，②のいずれも見られない．		

註

1. 重症と判断された場合、遅滞なく肝臓専門医のいる医療機関への紹介を考慮する。
2. 重症の場合、劇症肝炎分科会の予後予測モデル、MELD も参考にする。
3. 中等症の症例で、プロトロンビン時間が 60%以下、あるいは黄疸高度の場合も専門機関への紹介を考慮する。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

96　クローン病

○　概要

1.　概要

本疾患は原因不明で、主として若年者にみられ、潰瘍や線維化を伴う肉芽腫性炎症性病変からなり、消化管のどの部位にも起こりうる。消化管以外（特に皮膚）にも病変が起こることがある。原著では回腸末端を侵す（回腸末端炎）と記載されたが、その後口腔から肛門までの消化管のあらゆる部位に起こりうることがわかった。臨床像は病変の部位や範囲によって多彩である。発熱、栄養障害、貧血などの全身症状や関節炎、虹彩炎、肝障害などの全身性合併症がおこりうる。

2. 原因

原因は不明。現在のところ遺伝的因子、環境因子（ウイルスや細菌などの微生物感染、腸内細菌叢の変化、食餌性抗原など）などが複雑に関与し、免疫系の異常反応が生じていると考えられている。

3. 症状

腹痛、下痢、体重減少、発熱、肛門病変などがよくみられる症状である。ときに虫垂炎に類似の症状、腸閉塞、腸穿孔、大出血で発症する。また、腹部症状を欠き、肛門病変や発熱で発症することもある。腸管外合併症として貧血、末梢関節痛炎、強直性脊椎炎、口腔内アフタ、皮膚症状（結節性紅斑、壊疽性膿皮症など）、虹彩炎、成長障害などがあり、長期経過例では腸管悪性腫瘍が問題となる。

4. 治療法

本症を完治させる根本的な治療法は現時点ではない。治療の目的は病気の活動性をコントロールして寛解状態を維持し、患者の QOL を高めることである。そのために薬物療法、栄養療法、外科療法を組み合わせて、栄養状態を維持し、症状を抑え、炎症の再燃・再発を予防することにある。治療にあたっては患者にクローン病がどのような病気であるかを良く説明し、患者個々の社会的背景や環境を十分に考慮し、治療法を選択する。

(1)内科的治療

寛解導入療法…栄養療法（経腸栄養療法または完全静脈栄養）または薬物療法を行う。薬物療法としては軽症例では 5-ASA 製薬(メサラジン)、また、中等症以上では副腎皮質ステロイド薬が用いられる。難治例では抗 TNFα 受容体拮抗薬（レミケードまたはヒュミラ）が使用される。抗生剤（メトロニダゾール、シプロキサン）投与や血球成分除去療法が行われることもある。

寛解維持療法…在宅経腸栄養療法や 5-ASA 製薬(メサラジン)、また、ステロイド依存例では免疫調節薬がよく使用される。寛解導入に抗 TNFα 受容体拮抗薬（レミケードまたはヒュミラ）が使用された例では、計画的維持投与が行われる。

痔瘻に対する治療…腸管病変に対する治療と併行して、抗菌薬の投与や、膿瘍に対する切開排膿、シートンドレナージなどの外科的処置が必要となることも多い。

(2)外科的治療

外科治療の目的は、愁訴の原因となる合併症に外科的処置を加え、患者の QOL を改善することにある。

・絶対的適応：腸閉塞、穿孔、大量出血、中毒性巨大結腸症、癌合併

・相対的適応：症状を伴う狭窄（内視鏡的拡張術が有効な場合もある）、膿瘍、内瘻、外瘻のほか発育障害や内科治療無効例、肛門周囲膿瘍、排膿の多い有痛性痔瘻など

5. 予後

クローン病の手術率は発症後5年で 33.3%、10 年で 70.8%と高く、さらに手術後の再手術率も5年で 28%と高率であることから、再燃・再発予防が重要である。診断後 10 年の累積生存率は 96.9%と生命予後は良好と考えられている。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数（平成 24 年度医療受給者証保持者数）

36,418 人

2. 発病の機構

不明

3. 効果的な治療方法

未確立（根治療法なし）

4. 長期の療養

必要（手術率は発症後５年で33.3%、10年で70.8%と高く、さらに手術後の再手術率も５年で28%と高率）

5. 診断基準

あり（現行の特定疾患治療研究事業の診断基準を研究班にて改訂）

6. 重症度分類

IOIBD スコアを用いて 2 点以上を医療費助成の対象とする。

○ 情報提供元

「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班」

研究代表者　東邦大学医療センター佐倉病院内科　教授　鈴木康夫

＜診断基準＞
確診例・疑診例を対象とする。

(1)主要所見
A. 縦走潰瘍<注1>
B. 敷石像
C. 非乾酪性類上皮細胞肉芽腫<注2>
(2)副所見
a. 消化管の広範囲に認める不整形～類円形潰瘍またはアフタ<注3>
b. 特徴的な肛門病変<注4>
c. 特徴的な胃･十二指腸病変<注5>

確診例:
[1]主要所見の A または B を有するもの。<注6>
[2]主要所見の C と副所見の a または b を有するもの。
[3]副所見の a, b, c すべてを有するもの。

疑診例:
[1]主要所見の C と副所見の c を有するもの。
[2]主要所見 A または B を有するが潰瘍性大腸炎や腸型ベーチェット病、単純性潰瘍、虚血性腸病変

鑑別ができないもの。
[3]主要所見の C のみを有するもの。<注7>
[4]副所見のいずれか2つまたは1つのみを有するもの。

<注1> 小腸の場合は、腸間膜付着側に好発する。
<注2> 連続切片作成により診断率が向上する。消化管に精通した病理医の判定が望ましい。
<注3> 典型的には縦列するが、縦列しない場合もある。
また、3ヶ月以上恒存することが必要である。
また、腸結核、腸型ベーチェット病、単純性潰瘍、NSAIDs 潰瘍、感染性腸炎の除外が必要である。
<注4> 裂肛、cavitating ulcer、痔瘻、肛門周囲膿瘍、浮腫状皮垂など。Crohn 病肛門病変肉眼所見アトラスを参照し、クローン病に精通した肛門病専門医による診断が望ましい。
<注5> 竹の節状外観、ノッチ様陥凹など。クローン病に精通した専門医の診断が望ましい。
<注6> 縦走潰瘍のみの場合、虚血性腸病変や潰瘍性大腸炎を除外することが必要である。敷石像のみの場合、虚血性腸病変を除外することが必要である。
<注7> 腸結核などの肉芽腫を有する炎症性疾患を除外することが必要である。

＜重症度分類＞

クローン病　IOIBD スコア

１項目１点とし、２点以上を医療費助成の対象とする。

（1）腹痛

（2）１日６回以上の下痢あるいは粘血便

（3）肛門部病変

（4）瘻孔

（5）その他の合併症（ぶどう膜炎、虹彩炎、口内炎、関節炎、皮膚症状（結節性紅斑、壊疽性膿皮症）、深部静脈血栓症等）

（6）腹部腫瘤

（7）体重減少

（8）38℃以上の発熱

（9）腹部圧痛

（10）ヘモグロビン 10g／dl 以下

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

97 潰瘍性大腸炎

○ 概要

1. 概要

潰瘍性大腸炎は主として粘膜を侵し、びらんや潰瘍を形成する原因不明の大腸のびまん性非特異性炎症である。医科学国際組織委員(CIOMS)では「主として粘膜と粘膜下層を侵す、大腸特に直腸の特発性、非特異炎症性疾患。30 歳以下の成人に多いが、小児や 50 歳以上の年齢層にもみられる。原因は不明で、免疫病理学的機序や心理学的要因の関与が考えられている。通常血性下痢と種々の程度の全身症状を示す。長期にわたり、かつ大腸全体を侵す場合には悪性化の傾向がある。」と定義している。多くの患者は再燃と寛解を繰り返すことから長期間の医学管理が必要となる。

2. 原因

いまだ病因は不明であるが、現在では遺伝的因子と環境因子が複雑に絡み合って、なんらかの抗原が消化管の免疫担当細胞を介して腸管局所での過剰な免疫応答を引き起こし、発症と炎症の持続に関与していると考えられている。

3. 症状

主に、血便、粘血便、下痢、あるいは血性下痢を呈するが、病変範囲と重症度によって左右される。軽症例では血便を伴わないが、重症化すれば、水様性下痢と出血が混じり、滲出液と粘液に血液が混じった状態となる。他の症状としては腹痛、発熱、食欲不振、体重減少、貧血などが加わることも多い。さらに関節炎、虹彩炎、膵炎、皮膚症状(結節性紅斑、壊疽性膿皮症など)などの腸管外合併症を伴うことも少なくない。

4. 治療法

治療の原則として、重症例や、ある程度の全身障害を伴う中等症例に対しては、重症例では入院の上、脱水、電解質異常(特に低カリウム血症)、貧血、栄養障害などへの対策が必要である。激症例は極めて予後不良であるので、内科と外科の協力のもとに強力な治療を行い、短期間の間に手術の要、不要を決定する。

軽症および中等症例では 5-ASA 製薬(メサラジン)を、無効例や重症例で副腎皮質ステロイド薬にて寛解導入を行う。寛解維持には 5-ASA 製薬(メサラジン)、また、ステロイド薬を投与した場合には免疫調節薬の使用も考慮する。免疫調節薬はステロイド依存例で使用され、ステロイド薬無効例ではシクロスポリン、タクロリムス、インフリキシマブ(レミケード)、アダリムマブ(ヒュミラ)あるいは血球成分除去療法が行われる。

内科的治療に反応せず改善がみられない、あるいは症状の増悪がみられる場合には手術適応を検討する。

近年、手術術式の進歩により肛門機能を温存できるようになり、術後の QOL も向上している。

5. 予後

一般に発症時の重症度が重いほど、罹患範囲は広いほど手術率、死亡率が高くなるが、近年の報告では生存率は一般と比べて差がないとする報告もみられる。手術理由は発症5年以内では激症例や重症例の内科治療無効例が多く、5年以降は慢性持続型などの難治例が対象となりやすい。

長期経過例では炎症を母地とした癌の発生を合併する例が存在する。全大腸炎型の長期経過例に対しては癌合併のサーベイランスが重要となる。近年、症例対照研究で 5-ASA 製薬(メサラジン)の継続投与が大腸癌のリスクを減少させるとともに、経過中の定期的な受診や下部内視鏡検査も大腸癌抑制の要因と報告されている。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成 24 年度医療受給者証保持者数)
   143,733 人
2. 発病の機構
   不明(腸管局所での過剰な免疫応答が示唆されている)
3. 効果的な治療方法
   未確立(根治療法なし)
4. 長期の療養
   必要(寛解や増悪を繰り返す)
5. 診断基準
   あり(現行の特定疾患治療研究事業の診断基準を研究班にて改訂)
6. 重症度分類
   潰瘍性大腸炎の臨床的重症度を用いて中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班」
研究代表者　東邦大学医療センター佐倉病院内科　教授　鈴木康夫

＜診断基準＞
「確診」を対象とする。

次の a）のほか、b）のうちの１項目、および c）を満たし、下記の疾患が除外できれば、確診となる。

a）臨床症状：持続性または反復性の粘血・血便、あるいはその既往がある。
b）① 内視鏡検査： ⅰ）粘膜はびまん性におかされ、血管透見像は消失し、粗ぞうまたは細顆粒状を呈する。さらに、もろくて易出血性（接触出血）を伴い、粘血膿性の分泌物が付着しているか、ⅱ）多発性のびらん、潰瘍あるいは偽ポリポーシスを認める。
② 注腸Ｘ線検査： ⅰ）粗ぞうまたは細顆粒状の粘膜表面のびまん性変化、ⅱ）多発性のびらん、潰瘍、ⅲ）偽ポリポーシスを認める。その他、ハウストラの消失（鉛管像）や腸管の狭小・短縮が認められる。
c）生検組織学的検査： 活動期では粘膜全層にびまん性炎症性細胞浸潤、陰窩膿瘍、高度な杯細胞減少が認められる。いずれも非特異的所見であるので、総合的に判断する。寛解期では腺の配列異常（蛇行・分岐）、萎縮が残存する。上記変化は通常直腸から連続性に口側にみられる。

b）c）の検査が不十分、あるいは施行できなくとも切除手術または剖検により、肉眼的および組織学的に本症に特徴的な所見を認める場合は、下記の疾患が除外できれば、確診とする。
除外すべき疾患は、細菌性赤痢、アメーバ性大腸炎、サルモネラ腸炎、キャンピロバクタ腸炎、大腸結核、クラミジア腸炎などの感染性腸炎が主体で、その他にクローン病、放射線照射性大腸炎、薬剤性大腸炎、リンパ濾胞増殖症、虚血性大腸炎、腸型ベーチェットなどがある。

〈注１〉 まれに血便に気付いていない場合や、血便に気付いてすぐに来院する（病悩期間が短い）場合もあるので注意を要する。
〈注２〉 所見が軽度で診断が確実でないものは「疑診」として取り扱い、後日再燃時などに明確な所見が得られた時に本症と「確診」する。
〈注３〉 Indeterminate colitis
クローン病と潰瘍性大腸炎の両疾患の臨床的、病理学的特徴を合わせ持つ、鑑別困難例。経過観察により、いずれかの疾患のより特徴的な所見が出現する場合がある。

＜重症度分類＞

中等症以上を対象とする。

潰瘍性大腸炎の臨床的重症度による分類

	重　症	中等症	軽　症
①排便回数	6回以上	重症と軽症の中　間	4回以下
②顕血便	(+++)		(+)～(−)
③発熱	37.5℃以上		37.5℃以上の発熱がない
④頻脈	90／分以上		90／分以上の頻脈なし
⑤貧血	Hb10g/dl 以下		Hb10g/dl 以下の貧血なし
⑥赤沈	30mm/h　以上		正常

注）軽　症：　上記の6項目を全て満たすもの

中等症：上記の軽症、重症の中間にあたるもの

重　症：　①及び②の他に全身症状である③又は④のいずれかを満たし、かつ6項目のうち4項目を満たすもの

劇　症：　重症の中でも特に症状が激しく重篤なものをいう。発症の経過により急性電撃型と再燃劇症型に分けられる。

劇症の診断基準は

(1) 重症基準を満たしている。

(2) 15 回／日以上の血性下痢が続いている。

(3) 38.5℃以上の持続する高熱である。

(4) 10,000/mm^3以上の白血球増多がある。

(5) 強い腹痛がある。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

2．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

3．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

98 好酸球性消化管疾患

○ 概要

1. 概要

消化管を主座とする好酸球性炎症症候群（Eosinophilic Gastro-Intestinal Disorder: EGID）は、新生児-乳児における食物蛋白誘発胃腸炎（ここでは日本における Food-Protein Induced Enterocolitis Syndrome という意味で N-FPIES と呼ぶ）、幼児-成人における好酸球性食道炎（EoE）、好酸球性胃腸炎（EGE）の総称である。特に新生児期-乳児期の患者は、1990 年台末から急激に増加していると考えられている。また、EGE は本邦に特に患者が多い。診断法、治療法が確立していないことから、多くの患者が苦しんでいる。

新生児-乳児における食物蛋白誘発胃腸炎（N-FPIES）では 10%の患者は、生命にかかわる重大な合併症を引き起こすため、緊急の治療が必要となる。治療困難症例の場合、症状は一生続く。

幼児-成人における好酸球性食道炎（EoE）では嚥下障害のために日常生活が障害されるとともに長期経過例では食道狭窄を起こし観血的な治療が必要となる。

幼児-成人における好酸球性胃腸炎（EGE）は胃-大腸にいたる重要な臓器が障害されるが、欧米では症例数が少ないこともあり、診断治療研究が進んでいない。多くの患者を抱える我が国で研究を進歩させる必要がある。60%程度の例で再発を繰り返し、慢性化してステロイド依存性となるなどして薬剤治療にともなうさまざまな副作用が問題となる。日本では好酸球性胃腸炎（EGE）は、以前から症例報告が多いが、好酸球性食道炎（EoE)は少ない。逆に欧米では好酸球性食道炎（EoE)が多く、EGE は少ない。世界的に EGE の診断治療法に関する研究は遅れている。

2. 原因

免疫反応の異常により、消化管で炎症が起きることが原因である。この免疫学的異常についての詳細は明らかになっていないが、消化管において好酸球の著明な浸潤が見られることが特徴である。

3. 症状

新生児-乳児における食物蛋白誘発胃腸炎（N-FPIES）は、主に反復する嘔吐、下痢、血便、体重増加不良が見られ、10%の重症者は腸閉塞、腸破裂、低蛋白血症、発達遅滞、ショック（循環不全）などを合併する。

幼児-成人における好酸球性食道炎（EoE）は、食道のみに炎症が見られ、食物が飲み込みにくい、つかえ感などを生じる。

好酸球性胃腸炎（EGE）は、全消化管に炎症が及ぶ可能性があるが、食欲不振、嘔吐、腹痛、下痢、血便、体重減少、腹水などが見られる。また、重症者では、消化管閉塞、腸破裂、腹膜炎を起こすことがある。

4. 治療法

新生児-乳児における食物蛋白誘発胃腸炎（N-FPIES）は、炎症の引き金となっている食物を同定できた場合は、これを除去することで改善することが多い。しかし、この同定は困難な場合も多く、これが不可能な

場合、炎症は持続する。

好酸球性食道炎（EoE）については、食道のみに効果を与える局所ステロイド薬が効果を示すが、中止すると再発することが多い。

好酸球性胃腸炎（EGE）は、全身性のステロイド薬が使用されることが多い。しかし、根本的に炎症を寛解させることが難しいため、長期にわたって使用せざるを得ないステロイド薬の副作用、つまり糖尿病、骨粗鬆症、うつ状態などに苦しむことが多い。

5．予後

腸閉塞、腸破裂、腹膜炎、低蛋白血症、発達遅滞、ショック（循環不全）などがある。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

約 5,000 人（研究班による）

2．発病の機構

不明（好酸球の活性化に関与するサイトカインの影響が示唆されている）

3．効果的な治療方法

未確立（根本的治療法なし）

4．長期の療養

必要（食道や胃腸の正常な機能が障害、慢性炎症が持続）

5．診断基準

あり（研究班の診断基準等）

6．重症度分類

中等症以上を対象とする。

○　情報提供元

「消化管を主座とする好酸球性炎症症候群の診断治療法開発、疫学、病態解明に関する研究」

研究代表者　国立成育医療研究センター　免疫アレルギー研究部および、アレルギー科　上級研究員　野村伊知郎

＜診断基準＞
以下の3疾患と診断されたものを対象とする。

1. 新生児乳児食物蛋白誘発胃腸炎 N-FPIES 診断治療指針

Step3 で対象とする。

診断と治療の手順

以下の 5 つのステップに分かれている。

Step 1. 症状から本症を疑う

Step 2. 検査による他疾患との鑑別

Step 3. 治療乳へ変更し症状消失を確認

Step 4. 1 ヶ月ごとに体重増加の確認

Step 5. 確定診断および離乳食開始のための負荷試験

Step 1. 症状から本症を疑う;新生児期、乳児期早期に哺乳開始後、不活発、腹部膨満、嘔吐、胆汁性嘔吐、哺乳力低下、下痢、血便のいずれかの症状が見られた場合に疑う。
また、体重増加不良、活動性低下など非特異的な症状のみで、消化器症状が見られない場合も 10%以上あり、注意が必要である。血便のみが見られ、全身状態が良好な群は Food-protein induced proctocolitis という病名で呼ばれ、緊急性は低い。

Step 2. 検査による他疾患との鑑別;血液検査(血算、血液像、凝固能、血液生化学スクリーニング、血液ガス、補体、CRP、総 IgE、牛乳特異的 IgE)、便粘液細胞診、便培養、寄生虫卵検査、画像診断、場合によってはファイバースコープ、腸生検組織診を行い、以下の疾患を鑑別する。

壊死性腸炎
消化管閉鎖
細菌性腸炎
偽膜性腸炎
溶血性尿毒症症候群
寄生虫疾患
乳糖不耐症
新生児メレナ
メッケル憩室症
中腸軸捻転
腸重積
幽門狭窄症
ヒルシュスプルング病
クローン病
潰瘍性大腸炎

本症は検査に以下の特徴があるが、現時点では有症状期の確定診断が難しいため、とりあえず治療を開始（栄養の変更）して症状改善を観察すべきと思われる。

a) 質の高いリンパ球刺激試験で基準値を越える値

b) 便粘液細胞診にて、好酸球が石垣状に見られる

c) 腸粘膜組織検査で多数の好酸球を認める（ 400x で 20 個以上）

d) 末梢血好酸球増加、平均+3SD 以上の高値では診断価値が高い

e) 牛乳特異的 IgE 抗体（FPIES の初発時陽性率は 32.1%である 10）

f) （パッチテスト、プリックテストは研究段階にある。）

a-c)のいずれかが陽性の場合は単独で検査から“強い疑い症例”とする。a-c) が陰性または検査が行えない場合、d, e)がともに陽性の場合にも“強い疑い症例”とする。d, e)のいずれかひとつが陽性の場合“疑い症例”とする。a～e)すべてが陰性であっても本症を否定することはできない。このときも負荷試験で確定診断が可能である。

末梢血好酸球は平均+3SD 以上（簡単にいえば 30%以上）の高値では単独で強い疑いとするべきである（後述）。

Step 3. 治療乳への変更；以上から本症を疑い、治療乳に変更する。同症であればすみやかに症状が改善することが多い。牛由来ミルクで発症した場には母乳、母乳で発症した場合は加水分解乳、アミノ酸乳を選択する。炎症が慢性化している場合は、数週間症状が遷延する場合もある。加水分解乳においてもアレルギー症状を示す症例が少なからず存在する。重症感のある場合は、最初からアミノ酸乳とすべき場合もある。

Step 4. 体重増加の確認；治療乳にて 1 ヶ月ごとに、症状が見られず、体重増加が良好であることを確認する。同時に保護者の疑問、不安に答えて、自信を持って養育できるように導く必要がある。

Step 5. 確定診断のための負荷試験；症状寛解後 2 週間～5 か月で、確定診断のためにミルク負荷テストを行う。発症時の症状から重症であるとみなされる場合、保護者が望まない場合は負荷を延期したり、行わないこともある。事前にプリックテスト、特異的 IgE 検査により、I 型アレルギーの危険性を予測しておく。負荷試験の詳細は後述する。

また、本症は米、大豆、小麦などに対しても反応を起こすことがあるため、離乳食に備えてこれらの負荷テストを家庭などで行うとよい。

2. 好酸球性食道炎の診断指針

1. 症状（嚥下障害、つかえ感等）を有する。
2. 食道粘膜の生検で上皮内に 20／HPF 以上の好酸球が存在している。
   （生検は食道内の数ヶ所を行うことが望ましい）
3. 内視鏡検査で食道内に白斑、縦走溝、気管様狭窄を認める。
4. CT スキャンまたは超音波内視鏡検査で食道壁の肥厚を認める。

5. 末梢血中に好酸球増多を認める。
6. 男性
7. プロトンポンプ阻害薬は無効でグルココルチコイド製剤が有効である。

1と2を満たすものを対象とする。 これら以外の他の項目は参考とする。

3. 好酸球性胃腸炎の診断指針

1. 症状（腹痛、下痢、嘔吐等）を有する。
2. 胃、小腸、大腸の生検で粘膜内に好酸球主体の炎症細胞浸潤が存在している。
   （20／HPF 以上の好酸球浸潤、生検は数ヶ所以上で行い、また他の炎症性腸疾患を除外することを要する）
3. 腹水が存在し腹水中に多数の好酸球が存在している。
4. 喘息などのアレルギー疾患の病歴を有する。
5. 末梢血中に好酸球増多を認める。
6. CT スキャンで胃、腸管壁の肥厚を認める。
7. 内視鏡検査で胃、小腸、大腸に浮腫、発赤、びらんを認める。
8. グルココルチコイドが有効である。

1と2または3を満たすものを対象とする。これら以外の項目は参考とする。

＜重症度分類＞

●N-FPIES 新生児-乳児食物蛋白誘発胃腸炎の重症度分類

中等症以上を対象とする。

I. 重症；以下に挙げる重度の症状を伴う場合

- 腸穿孔
- 腸閉塞
- 外科手術が必要となった
- 重度のショック
- 成長障害
- 低蛋白血症

II. 中等症；QOL の低下があり、疾患最盛期の症状スコア（別表）が 20 点以上の場合

III. 軽症；QOL の低下を伴わない場合

少量の血便が持続しているなど

N-FPIES 症状スコア表

40 点以上重症　20-39 点中等症　19 点以下軽症

西暦　年　　月　　日

全身状態

☐ 調子良く、活動制限なし 0

☐ 月齢相応の活動が、通常より制限される 6

☐ 状態不良でしばしば活動制限あり 12

☐ 発達の明らかな遅れあり 18

体重、SD

☐ -1SD 以上 0

☐ -1SD 未満 3

☐ -2SD 未満 12

☐ -3SD 未満 18

嘔吐

☐ 嘔気なし 0

☐ 1-2回／日の嘔吐 6

☐ 3-5回／日の嘔吐 12

☐ 6回／日以上の嘔吐 16

食欲不振

☐ 食欲はある 0

☐ 食欲がないことがある 6

☐ 食欲はいつもない 12

☐ 食欲はほとんどなく、経管栄養などを必要とする 16

下痢

☐ 0-1回/日の水様便まで 0

☐ 2-5回/日の水様便。月に7日以上 6

☐ 6回以上/日の水様便。1日以上 12

☐ 脱水を起こし、点滴を必要とした 16

血便

☐ 血便なし 0

□ 少量の血が混じる程度。月に4日以上 6

□ 明らかな血便。月に4日以上 12

□ 大量の血便。月に4日以上 16

●EGE, EoE, 好酸球性胃腸炎、好酸球性食道炎（2～19 歳対象）

<u>重症度</u>

抗炎症薬の使用の程度により、ステップアップさせる。

I. 重症；以下に挙げる重度の症状を伴う場合

- 腸穿孔
- 腸閉塞
- 外科手術が必要となった
- 重度のショック
- 成長障害
- 低蛋白血症
- ステロイド長期使用による副作用

II. 中等症；QOL の低下がある場合

一年間で最も重症であった時期の症状スコア（別ページ）が 15 点以上の場合

III. 軽症；QOL の低下を伴わない場合

一年間で最も重症であった時期の症状スコア（別ページ）が 15 点以下の場合

EGE, EoE の 2-19 歳における症状スコア採点表 （N-FPIES のスコア表は、一部が異なる）

Pediatric EGID Activity Index　ver.20120922

症状の chronicity について

- ❒ Persistent type　(food suspected;　　)
- ❒ Intermittent type (Season;　　food suspected;　　)
- ❒ 分類不能、もしくは混合型

治療について

- ❒ 副作用が懸念される抗炎症薬治療あり（　　）
- ❒ 副作用の懸念低い抗炎症薬治療あり(　　)

点　/計 100 点　　直前の 1 か月間で判定　　40 点以上重症　15-39 点中等症　14 点以下軽症

全身状態（EGID による状態悪化が推定される場合）
0　調子よく、行動制限なし
3　年齢相応の行動が、通常より制限される
6　状態不良でしばしば行動制限あり
10　発達の明らかな遅れあり

体重
0　体重増加、もしくは安定
3　体重が増えない
6　体重＜-2SD
9　体重＜-3SD

身長
0　-1SD≦身長
3　-2SD≦身長＜-1SD
（両親の身長から問題なければカウントしない）
6　身長＜-2SD
9　身長＜-3SD

上部消化管を代表する症状(1)嘔吐
0　嘔気なし
3　嘔気あり（嘔吐なし）月に 4 日以上
5　1 回/日の嘔吐　月に 4 日以上
7　2-5 回/日の嘔吐　月に 4 日以上
9　6 回/日以上の嘔吐　月 1 日以上

上部消化管を代表する症状(2)嚥下障害
0　普通に食物を飲み込める
3　飲み込みにくいことがある　月に 4 日以上
6　いつも飲み込みにくく苦労する
9　食物圧入、または内視鏡による摘出を経験した

上部消化管を代表する症状(3)食欲不振
0　食欲はある
3　食欲がないことがある　月に 4 日以上
6　食欲はいつもない
9　食欲はほとんどなく、経管栄養などを必要とする

腹痛
0　腹痛なし
3　軽度、短時間で、活動を制限しない
6　中等度、連日で長く続いたり、就眠後に起こる
9　重度、鎮痛剤の使用を必要とする痛みが常にある

下部消化管を代表する症状(1)下痢、一日の回数
0　0-1 回の水様便まで
3　2-5 回の水様便　月に 4 日以上
6　６回以上の水様便。月に４日以上
9　脱水を起こした。

下部消化管を代表する症状(2)血便　一日の回数
0　血便なし
3　少量の血が混じる程度　1 回以上
6　明かな血便　1 回以上
9　連日、大量の血便

検査所見
0　アルブミン(Alb)、ヘモグロビン(Hb) とも異常なし
3　3.0≦Alb<3.5, and/or 9.0≦Hb<11.0
6　Alb<3.0 and/or Hb<9.0
9　Alb<2.0 and/or Hb<7.0

末梢血好酸球割合
0　0 から 5%未満
3　5%以上 10%未満
6　10%以上 20%未満
9　20%＜

●好酸球性食道炎、好酸球性胃腸炎の重症度分類

疾患最盛期の症状スコア（成人 EGID 重症度評価票）

計82点　　**40 点以上重症**　**15-39 点中等症**　14 点以下軽症

中等症以上を対象とする。

上部消化管を代表する症状(1) 嘔吐 3 嘔気あり（嘔吐なし） 5 1 回/日の嘔吐 月に 4 日以上 7 2-5 回/日の嘔吐 月に 4 日以上 9 6 回/日以上の嘔吐 月 1 日以上 上部消化管を代表する症状(2) 嚥下障害 6 いつも飲み込みにくく苦労する 9 食物圧入、または内視鏡による摘出を経験した 上部消化管を代表する症状(3)食欲不振 6 食欲はいつもない 9 食欲はほとんどなく、経管栄養などを必要とする 腹痛 3 軽度、短時間で、活動を制限しない 6 中等度、連日で長く続いたり、就眠後に起こる 9 重度、鎮痛剤の使用を必要とする痛みが常にある 下部消化管を代表する症状(1) 下痢 3 2-5 回の水様便 月に 4 日以上 6 6 回以上の水様便 月に4日以上 9 脱水を起こした。 下部消化管を代表する症状(2) 血便 3 少量の血が混じる程度 月に 1 回以上 6 明かな血便 月に 1 回以上 9 連日、大量の血便 検査所見 （最小値をお選びください） 3 3.0≦Alb<3.5 6 2.0≦Alb<3.0 9 Alb<2.0	末梢血好酸球割合（最大値をお選びください） 3 5%以上 10%未満 6 10%以上 20%未満 9 20%＜ これまでに以下のいずれかの重大事象があったか 0 ない 5 ある EGID の合併症（穿孔、狭窄など）を解除するために手術を行った EGID の治療目的で過去一年間にステロイド、免疫抑制薬などの副作用が懸念される薬剤を使用したか 0 使用していない 5 使用した

※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ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

99 慢性特発性偽性腸閉塞症

○ 概要

1. 概要

慢性特発性偽性腸閉塞症（Chronic Idiopathic Intestinal Pseudo-Obstruction：CIIP）は、消化管運動機能障害のために、解剖学的な腸管の閉塞がないにもかかわらず、腹部膨満、嘔気・嘔吐、腹痛、腸管拡張などの腸閉塞様症状をきたす原因不明の難治性疾患である。消化管内容物の輸送を妨げる物理的閉塞がないにも関わらず、腸閉塞様症状を呈し画像検査で腸管拡張や鏡面像を認める偽性腸閉塞症には、Hirschsprung 病（腸管無神経節症）のように消化管病変よる原発性(Primary)のものと甲状腺機能低下症、膠原病、中枢神経疾患などの全身疾患や薬剤に伴う続発性 (Secondary)のものとがある。小児期発症の慢性偽性腸閉塞症 (Chronic Intestinal Pseudo-Obstruction: CIPO)の多くは、特発性（idiopathic）である。

2. 原因

多くは散発性に発症すると考えられているためその多くはいまなお原因不明である。病理学的診断がなされたものにおいては神経節細胞に異常を認めないものが 82%、神経節細胞に異常を認めたものが 18%であった。消化管のペースメーカー細胞である Cajal 細胞の異常であるとする報告があるが一定の見解を得ていない。消化管の罹患部位も胃：20%、小腸：54%、結腸：49%、直腸：22%と広範囲である症例が多い。

3. 症状

腹部膨満、嘔吐、便秘、下痢で発症し、特徴的なものとしては激しい腹痛をきたす症例がある。慢性の経過をたどるものが多いが、消化管の安静により症状が軽快する場合もある。しかし、多くの症例は増悪を繰り返しながら病状は進行する。消化管の減圧が奏功しない場合は、穿孔をきたしたり、腸炎から敗血症へと至り死亡する症例も存在する。

4. 治療法

新生児期や乳児期に腸閉塞症状で発症し診断や治療のために緊急手術が必要なものや、年長児になって徐々に症状が進行するものもある。いずれにおいても長期に治療や経過観察が必要な疾患である。重症例では消化管減圧のためのチューブ挿入や腸瘻造設、栄養や水分の補給のために埋め込み型の中心静脈カテーテルの留置が必要となる。腸瘻造設術や蠕動不全腸管切除術を行っても残存腸管にも機能異常が存在するため、術後も腸閉塞症状の軽快や増悪を繰り返すことが多い。このため試験開腹術、腸瘻造設術、腸管切除術、腸瘻閉鎖術など多数回の手術が行われることもある。このような症例では繰り返し長期入院管理が必要になり、外来管理を行う場合でも経静脈栄養や経腸栄養、腸瘻管理などのために患者の日常生活は著しく制限される。2001-2010 年の全国調査 92 例では 52%に腸瘻造設術が、4%に小腸移植が行われていた。このように小腸移植単独あるいは多臓器移植を必要とする症例も存在する。

5. 予後

2001-2010 年の全国調査 92 例では 90%以上の症例は長期に生存しているものの病状の改善が得られたも

のは少なく、平均病悩期間は 14.6 年と長期に及んである。半数近い症例が、胃瘻・腸瘻や消化管留置カテーテル等による消化管減圧を必要としていた。また 30%以上の症例が、経静脈栄養や経腸栄養などの何らかの栄養療法を必要としていた。腸管の蠕動不全や異常拡張のため腸管内で細菌が異常増殖をきたし bacterial translocation による敗血症によるショックで突然死亡する症例や、長期にわたる静脈栄養の合併症としての敗血症や肝不全により死に至る。また常時静脈路を必要とするため静脈路が枯渇するという問題点がある。さらに長期的な栄養障害のため身体発育障害や二次性徴の発現遅延、経口摂取不能のための精神障害などをきたす場合もある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
   小児例 100 人、成人例 1,300 人
2. 発病の機構
   不明
3. 効果的な治療方法
   未確立（根本的治療法なし）
4. 長期の療養
   必要（突然死亡する症例や、長期にわたる静脈栄養が必要）
5. 診断基準
   あり（学会関与の診断基準等）
6. 重症度分類
   研究班による重症度分類を用いて、重症例を対象とする。

○ 情報提供元

「小児期からの消化器系希少難治性疾患の包括的調査研究とシームレスなガイドライン作成研究班」
研究代表者　九州大学医学研究院小児外科　教授　田口智章
「我が国における慢性特発性偽性腸閉塞の疫学、診断治療の実態調査研究班」
研究代表　横浜市立大学医学研究科肝胆膵消化器病学　主任教授　中島淳

＜診断基準＞
以下の7項目を全て満たすもの

1. 腹部膨満、嘔気・嘔吐、腹痛等の入院を要するような重篤な腸閉塞症状を長期に持続的または反復的に認める
2. 新生児期発症では2か月以上、乳児期以降の発症では6か月以上の病悩期間を有する
3. 画像診断では消化管の拡張と鏡面像を呈する注1）
4. 消化管を閉塞する器質的な病変を認めない
5. 腸管全層生検の HE 染色で神経叢に形態異常を認めない
6. Megacystis microcolon intestinal hypoperistalsis syndrome(MMIHS)と Segmental Dilatation of intestine を除外する
7. 続発性 Chronic Intestinal Pseudo-Obstruction(CIPO)を除外する注2）

注1）新生児期には、立位での腹部単純レントゲン写真による鏡面像は、必ずしも必要としない。
注2）除外すべき続発性 CIPO を別表1に示す。

別表-1　続発性 CIPO

1）消化管平滑筋関連疾患
　全身性硬化症
　皮膚筋炎
　多発筋炎
　全身性エリテマトーデス
　MCTD (mixed connective tissue disease)
　Ehlers-Danlos 症候群
　筋ジストロフィー
　アミロイド―シス
　小腸主体の Lymphoid infiltration
　Brown bowel 症候群 (Ceroidosis)
　ミトコンドリア脳筋症
2）消化管神経関連疾患
　家族性自律神経障害
　原発性自律神経障害
　糖尿病性神経症
　筋緊張性ジストロフィー
　EB ウイルス、Herpes Zoster ウイルス、Rota ウイルスなどの感染後偽性腸閉塞
3）内分泌性疾患
　甲状腺機能低下症

副甲状腺機能低下症

褐色細胞腫

4）代謝性疾患

尿毒症

ポルフィリン症

重篤な電解質異常（K+、Ca2+、Mg2+）

5）その他

セリアック病

川崎病

好酸球性腸炎

傍腫瘍症候群 (Paraneoplastic pseudo-obstruction)

腸間膜静脈血栓症

放射線治療による副反応

血管浮腫

腸結核

クローン病

Chagas 病

外傷、消化管術後、腹腔内炎症等に起因する麻痺性イレウス

Ogilvie 症候群

6）薬剤性

抗うつ薬

抗不安薬

アントラキノン系下剤

フェノチアジン系

Vinca alkaloid

抗コリン薬

オピオイド

Ca チャンネル拮抗薬

ベラパミル

＜重症度分類＞
重症例を対象とする。

腹痛、腹部膨満、嘔気・嘔吐などの腸閉塞症状により、日常生活が著しく障害されており、かつ以下の 3 項目のうち、少なくとも 1 項目以上を満たすものを、重症例とする。

1.経静脈栄養を必要とする
2.経管栄養管理を必要とする
3.継続的な消化管減圧を必要とする　註1）

注 1）消化管減圧とは、腸瘻、胃瘻、経鼻胃管、イレウス管、経肛門管などによる腸内容のドレナージをさす。

※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で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

100　巨大膀胱短小結腸腸管蠕動不全症

○　概要

１．　概要

本症は新生児期から巨大膀胱、Microcolon を呈し、重篤なイレウス症状を来す疾患群 Megacystis Microcolon Intestinal Hypoperistalsis Syndrome（以下 MMIHS）であり、予後不良の先天性消化管疾患として知られている。多くは生命維持のために中心静脈栄養が長期にわたり必要であり、小腸移植の適応にもなり得る。

２．原因

多くは散発性に発症すると考えられており、いまなお原因不明である。病変部位は胃から肛門までの消化管全体にわたって認められる症例が多く、記載のあった 16 例中全例で回腸から S 状結腸に病変を認めた。その他、空腸、14 例、直腸 15 例、その他胃・十二指腸7例、肛門4例に病変を認めた。全層標本による病理学的検索は 2001-2010 年の全国調査では全例に行われていたが 17 例で筋層、神経に異常なしとされている。

３．症状

新生児期から発症し、腹部膨満と巨大膀胱を全例に認める。2001-2010 年の全国調査の 19 症例の解析でも初発時の臨床症状としては 腹部膨満 19 例、巨大膀胱 19 例、胎便排泄遅延7例、嘔吐7例、その他に蠕動障害や水腎症を認めた。本疾患では、症候の有無が診断に直結することより、すくなくとも MMIHS の診断が疑われ、症候がそろっている段階でほぼ全例が診断可能となる。長期的に腸管蠕動不全の状態が持続する。経腸栄養が困難で完全静脈栄養になる症例がほとんどである。

４．治療法

診療方針については、中心静脈栄養、経腸栄養による栄養管理をおこないながら、うっ滞性腸炎に対する減圧手術を付加することが必要となる。減圧のための腸瘻の造設部位と時期について症例により検討を要する。腸管切除の是非についてはその効果は不明である。2001-2010 年の全国調査の分析では 16 例で減圧のための腸瘻が造設されており半数以上にわたる 11 例が最終的に高位の空腸瘻となっていた。まだ臓器移植により救命できる可能性もあり、小腸移植や多臓器移植の対象疾患となるかどうかも今後の検討課題である。

５．予後

この疾患の多くが重症の経過をたどり、死亡率も高い。2001-2010 年の全国調査 19 例では 10 例が生存、9例が死亡しており、5年生存率 62.8%、10 年生存率 56.5%であった。生存中の9例中、7例で中心静脈栄養を施行されており、軽度から中等度の肝障害を認めていた。原因として静脈栄養とうっ滞性腸炎に起因する肝障害があげられており、この静脈栄養への依存度とその成否、消化管減圧の成否が予後を左右すると考えられる。また常時静脈路を必要とするため静脈路が枯渇するという問題点もある。長期的な栄養障害のため身体発育障害や経口摂取不能のため精神障害をきたす場合もある。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数(MMIHS)

100 人未満（研究班による）

2．発病の機構

不明

3．効果的な治療方法

未確立（根本的治療法なし。腸管減圧、切除、静脈栄養などの対症療法のみ。）

4．長期の療養

必要（長期にわたる静脈栄養が必要。突然敗血症により死亡する症例もあり）

5．診断基準

あり（学会関与の診断基準等あり）

6．重症度分類

研究班による重症度分類を用いて、重症例を対象とする。

○　情報提供元

「小児期からの消化器系希少難治性疾患の包括的調査研究とシームレスなガイドライン作成研究班」

研究代表者　九州大学医学研究院小児外科　教授　田口智章

＜診断基準＞

以下の 5 項目を全て満たすもの

1.　出生直後から腹部膨満、嘔吐、腹痛等の腸閉塞症状を呈する

2.　巨大膀胱を呈する

3.　新生児期の注腸造影で Microcolon を認める

4.　消化管を閉塞する器質的な病変を認めない

5.　全層生検において病理組織学的に神経叢に形態学的異常を認めない

＜重症度分類＞
重症例を対象とする。

腹痛、腹部膨満、嘔吐などの腸閉塞症状により、日常生活が著しく障害されており、かつ以下の3項目のうち、少なくとも1項目以上を満たすものを、重症例とする。

1.経静脈栄養を必要とする
2.経管栄養を必要とする
3.継続的な消化管減圧を必要とする注1）

注1）消化管減圧とは、腸瘻、胃瘻、経鼻胃管、イレウス管、経肛門管などによる腸内容のドレナージをさす

※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で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

101 腸管神経節細胞僅少症

○ 概要

1. 概要

本症は、新生児期から消化管壁内神経節細胞の減少に起因する重篤な機能的腸閉塞症状を来す疾患であり、予後不良の先天性消化管疾患として知られている。多くは、生命維持のために、中心静脈栄養が長期にわたり必要であり、小腸移植の適応にもなり得る。

2. 原因

消化管壁内神経節細胞の減少に起因する消化管蠕動不全がその病因であり、病変部位は小腸から肛門までの広範囲にわたって認められる症例が多い。合併奇形はほとんど認めず、家族歴にも特筆すべきものはなく、現時点では遺伝的背景も乏しいと考えられる。

3. 症状

新生児期から発症し、腹部膨満、嘔吐、胎便排泄遅延が主な症状である。腸管神経節細胞の減少は広範囲に及び、また、減少の程度も症例ごとに異なることから、適切な腸瘻造設部位の推定が困難である。従って、造設部位を誤ると、腸瘻造設後にうっ滞性腸炎が改善しないことになる。さらに、中心静脈栄養も長期になるため、カテーテル感染症や静脈栄養関連肝障害などの合併症も起こしやすい。主に新生児期に急性の腸閉塞として発症する。腸管神経の低形成が高度なものが多く、全消化管の蠕動不全を伴い、消化管の通過障害のために長期の絶食、静脈栄養管理を必要とする。これらは急性腸炎による敗血症のため突然死のリスクがある。

4. 治療法

診療方針については、中心静脈栄養、経腸栄養による栄養管理を行いながら、うっ滞性腸炎に対する減圧手術を付加することが必要となる。減圧のためには腸瘻の造設が必須となる。この際に造設部位が問題となり、初期のストーマ造設部位が本症の治療成績を決定する鍵となっている。2001-2010 年の全国調査では、初回に空腸瘻造設例が、回腸瘻造設例に比較して、良好な予後を認める結果となっていた。一方で、腸瘻肛門側の機能障害腸管切除の是非については、その効果は不明であり、現在のところ一定の見解を得ていない。従って、機能障害腸管の大量切除または温存を判断する必要があるが、現時点での方向性は決まっていない。さらに、重症例は、臓器移植により救命できる可能性があり、小腸移植や多臓器移植の対象疾患としての検討が今後の課題となる。

5. 予後

この疾患の多くが、重症の経過をたどり、死亡率も高い。2001-2010 年の全国調査では死亡率は 22.22%となっており、前回の全国調査の岡本らの集計した神経細胞減少例 44 例中の死亡例 10 例の死亡率 22.73%と比較して、改善を認めていない。主な死亡原因は、静脈栄養とうっ滞性腸炎に起因する重症肝障害と敗血症であり、静脈栄養への依存度の低下と、普通食への移行の成否、有効な消化管減圧によるうっ

滞性腸炎回避の成否が、予後を左右すると考えられる。腸管の蠕動不全や異常拡張のため腸管内で細菌が異常増殖をきたし bacterial translocation による敗血症によるショックで突然死亡する症例や、長期間にわたり腸瘻の管理を必要とし、さらに長期にわたる静脈栄養の合併症としての敗血症や肝不全により死に至る症例が多い。また長期間にわたり、常時静脈路を必要とするために、静脈栄養路としての静脈が枯渇するという問題点もある。長期的な栄養障害のため身体発育障害や経口摂取不能のため精神障害をきたす場合もある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 100 人（研究班による）

2. 発病の機構

不明

3. 効果的な治療方法

未確立（小腸移植など）

4. 長期の療養

必要（経腸栄養管理や、静脈栄養管理や肝庇護療法が必要。）

5. 診断基準

日本小児外科学会関与の診断基準等あり

6. 重症度分類

研究班の重症度分類を用いて、重症例を対象とする。

○ 情報提供元

「小児期からの消化器系希少難治性疾患の包括的調査研究とシームレスなガイドライン作成研究班」

研究代表者　九州大学医学研究院小児外科　教授　田口智章

＜診断基準＞

1.新生児早期から腸閉塞症状を発症する。

2.病理組織採取からの診断基準に従う。

「神経節細胞の数が著しく減少し、壁内神経叢が低形成である。」

病変採取部位：少なくとも空腸または回腸（できれば両方）と結腸の十分量な全層生検標本で診断する。

＜重症度分類＞
重症例を対象とする。

腹痛、腹部膨満、嘔気・嘔吐などの腸閉塞症状により、日常生活が著しく障害されており、かつ以下の3項目のうち、少なくとも1項目以上を満たすものを、重症例とする。

1.経静脈栄養を必要とする。
2.経管栄養管理を必要とする。
3.継続的な消化管減圧を必要とする。 注）

注）消化管減圧とは、腸瘻、胃瘻、経鼻胃管、イレウス管、経肛門管などによる腸内容のドレナージをさす。

※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で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

102　ルビンシュタイン・テイビ症候群

○　概要

1．　概要

ルビンシュタインとテイビが、精神運動発達遅滞、特異顔貌、幅広い拇指趾をもつ7症例を報告したのが最初で、以後、同様の症例が報告され、 ルビンシュタイン・テイビ症候群と呼称される多発奇形症候群。

2．原因

16p13.3 に座位する CREB -binding protein 遺伝子（CREBBP or CBP)が責任遺伝子と判明したが、ほとんどが散発例。原因遺伝子の CREBBP はヒストンアセチルトランスフェラーゼであり、ルビンシュタイン・テイビ症候群はヒストンアセチル化異常症と考えられる。

3．症状

精神運動発達遅滞、特異顔貌、幅広い拇指趾

a.周産期

ときに羊水過多を認める。ほとんどが満期産で、出生時体格も標準のことが多い。

b.成長・発達

低身長を示す。平均最終身長は男性で約 152cm、女性で約 143cm。精神遅滞は必発である。通常 IQ は 40-50 台。

c.頭部・顔面

特異顔貌：小頭、大泉門開大、前頭部突出、太い眉毛、長い睫毛、眼険裂斜下、内眼角贅皮、両眼開離、上顎低形成、幅広い鼻稜、鼻翼より下方に伸びた鼻中隔、小さい口、小顎、耳介変形、後頭部毛髪線低位

d.眼科

斜視、屈折異常、鼻涙管閉塞、白内障、緑内障

e.四肢・体幹

幅広い母指・母趾(ときに横側に偏位)、幅広い末節骨、第 5 指内彎、指尖の皮膚隆起、手掌単一屈曲線、扁平足、関節過伸展、頚椎後弯、脊椎側弯、停留睾丸、小陰茎、尿道下裂、膀胱尿管逆流症

f 皮 膚

多毛、前頭部の火焔状母斑、ケロイド形成、ときに石灰化上皮腫

g.神経学的所見

筋緊張低下、てんかん、脳波異常

h.ときにみられる症状

5-10%に良性・悪性腫瘍(特に脳、神経堤由来組織)、思春期早発、脳梁欠損、先天性心奇形、膝蓋骨(亜)脱臼

4．治療法

現在のところ根本的治療法はない。早期の合併症に対応することで長期的予後の改善をはかる。

5. 予後

新生児･乳児期には反復性呼吸器感染、哺乳障害、嘔吐、誤嚥、便秘が問題となる。

学童期になると精神運動発達遅滞や肥満傾向がみられる。悪性腫瘍の合併以外は、一般に、生命予後は良好である。先天性であり、多臓器の障害は慢性かつ持続的であり、生活面での長期にわたる支障を来す。合併症の治療を積極的に行い、QOL の向上に努める。てんかんのコントロールも重要である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 200 人（研究班による）

2. 発病の機構

不明（遺伝子の異常などが示唆されている）

3. 効果的な治療方法

未確立（根本的治療法なし）

4. 長期の療養

必要（精神運動発達遅滞を伴う）

5. 診断基準

あり（学会関与の診断基準等あり）

6. 重症度分類

研究班による重症度分類を用い、基準を満たす場合を医療費助成の対象とする。

○ 情報提供元

「先天異常症候群の登録システムと治療法開発をめざした検体共有のフレームワークの確立」

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

＜診断基準＞

必発症状：発達遅滞

主要症状： ①幅広の拇指・幅広の母趾

②コルメラの延長

③濃い眉毛・長い睫毛

発達遅滞を伴い、①・②・③を満たす場合に Rubinstein-Taybi 症候群と診断。

＜重症度分類＞

※下記の基準（ア）、基準（イ）又は基準（ウ）を満たす場合を対象とする。

基準（ア）：症状として、けいれん発作、意識障害、体温調節異常、骨折または脱臼のうちいずれか一つ以上続く場合

基準（イ）：現在の治療で、強心薬、利尿薬、抗不整脈薬、抗血小板薬、抗凝固薬、末梢血管拡張薬、βブロッカーのいずれかが投与されている場合

基準（ウ）：治療で、呼吸管理（人工呼吸器、気管切開術後、経鼻エアウェイ等の処置を必要とするもの）、酸素療法、胃管・胃瘻・中心静脈栄養等による栄養のうち一つ以上を行う場合

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

103　CFC 症候群

○　概要

1．概要

細胞内 Ras/MAPK シグナル伝達経路に存在する遺伝子の先天的な異常によって、成長・発達障害、精神発達遅滞、薄い眉毛や側頭部狭小などの特徴的な顔つき、脆弱でカールした毛髪、湿疹・角化異常・魚鱗癬などの皮膚症状、先天性心疾患、肥大型心筋症などがみられる遺伝性疾患。

2．原因

約半数強の患者で、KRAS、BRAF、MEK1、MEK2遺伝子のいずれかに先天的な異常が認められる。残る患者群では、病因遺伝子はまだ同定されていない。これらの遺伝子は細胞内 Ras/MAPK シグナル伝達経路に存在するが、その異常がなぜ発達障害や種々の臨床症状をきたすかについては解明されていない。

3．症状

成長・発達障害、精神発達遅滞、薄い眉毛や側頭部狭小などの特徴的な顔つき、脆弱でカールした毛髪、湿疹・角化異常・魚鱗癬などの皮膚症状、先天性心疾患、肥大型心筋症などが認められる。

4．治療法

根本的な治療法は知られていない。対症療法がおこなわれる。心疾患や悪性腫瘍の早期発見と早期治療が、予後を大きく改善する。

5．予後

ときに、白血病などの悪性腫瘍を合併する。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

約 200 人（研究班による）

2．発病の機構

不明（遺伝子異常が示唆されている）

3．効果的な治療方法

未確立（根本的治療なし）

4．長期の療養

必要（成長・発達障害、精神発達遅滞などがみられる。）

5．診断基準

あり（学会関与の診断基準等あり）

6. 重症度分類

研究班による重症度分類を用い、基準をみたすものを対象とする。

○ 情報提供元

「先天異常症候群の登録システムと治療法開発をめざした検体共有のフレームワークの確立」

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

＜診断基準＞

CFC 症候群（Cardio-Facio-Cutaneous 症候群（心臓・顔・皮膚症候群））

1） 特徴的な臨床症状があり、該当する病因遺伝子（KRAS・BRAF・MEK1・MEK2）のいずれかに変異が認められる。

2） 下記の4項目をすべて満たす。

・特徴的な顔貌（>92%）

・精神遅滞(100%)・特徴的な顔貌（>92%）

・心疾患(84%)：肥大型心筋症（44%）、肺動脈狭窄症（36%）、不整脈（12%）

・多彩な皮膚症状：毛孔角化症(60%)、角化症（56%）、色素沈着症(40%)

1）もしくは2）を対象とする。

＜参考＞臨床症状とその合併頻度

・特徴的な顔貌（>92%）

・精神遅滞(100%)

・言葉の遅れ（96%）

・カールした毛髪(96%)

・相対的大頭症(92%)

・短頚（88%）

・低身長(76%)

・心疾患(84%)：肥大型心筋症（44%）、肺動脈狭窄症（36%）、不整脈（12%）

・多彩な皮膚症状：毛孔角化症(60%)、角化症（56%）、色素沈着症(40%)

（注） 本診断基準は未成年にのみ適用される。（成人以降に診断される例が確認されていない。）

＜重症度分類＞

※下記の基準（ア）、基準（イ）、基準（ウ）又は基準（エ）のいずれかを満たす場合

基準（ア）：症状として、けいれん発作、意識障害、体温調節異常、骨折または脱臼のうちいずれか一つ以上続く場合
基準（イ）：現在の治療で、強心薬、利尿薬、抗不整脈薬、抗血小板薬、抗凝固薬、末梢血管拡張薬、βブロッカーのいずれかが投与されている場合
基準（ウ）：治療で、呼吸管理（人工呼吸器、気管切開術後、経鼻エアウェイ等の処置を必要とするもの）、酸素療法、胃管・胃瘻・中心静脈栄養等による栄養のうち一つ以上を行う場合
基準（エ）：腫瘍等を合併し、組織と部位が明確に診断されている場合。ただし、治療後から5年経過した場合は対象としないが、再発などが認められた場合は、再度対象とする。

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

104 コステロ症候群

○ 概要

1. 概要

先天的なHRAS遺伝子の異常によって、成長・発達障害、精神発達遅滞、特徴的な顔つき、緩い皮膚、巻き毛、乳頭腫、肥大型心筋症、悪性腫瘍の合併などがみられる遺伝性疾患。

2. 原因

HRAS遺伝子の先天的な異常による。しかしながら、従来がん遺伝子として知られてきたHRASの異常が、なぜこのような発達障害や種々の症状をきたすかについては解明されていない。

3. 症状

成長・発達障害、精神発達遅滞、特徴的な顔つき、緩い皮膚、巻き毛、乳頭腫、肥大型心筋症などが認められる。

4. 治療法

根本的な治療法は知られていない。悪性腫瘍の早期発見・早期治療が予後を大きく改善することから、定期検診が必要である。

5. 予後

約10%に、膀胱がん、横紋筋肉腫、神経芽細胞腫などの悪性腫瘍を合併する。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約100人（研究班による）

2. 発病の機構

不明（遺伝子の異常が示唆されている）

3. 効果的な治療方法

未確立（根本的治療なし）

4. 長期の療養

必要

5. 診断基準

あり（学会関与の診断基準等あり）

6. 重症度分類

研究班による重症度分類を用い、基準をみたすものを対象とする。

○　情報提供元

「先天異常症候群の登録システムと治療法開発をめざした検体共有のフレームワークの確立班」

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

＜診断基準＞

1）特徴的な症状を認め、生殖細胞系列において HRAS 遺伝子変異が同定される。

2）下記の7項目をすべて満たす。

・特徴的な顔貌・毛髪

・出生後の哺乳障害

・手掌・足底の深いしわ

・相対的大頭症

・心疾患：肥大型心筋症、肺動脈狭窄、不整脈など

・アキレス腱の硬化

・精神遅滞

1） または2）を対象とする。

＜参考＞臨床症状とその合併頻度

・特徴的な顔貌（92%）
・出生後の哺乳障害（88%）
・手足の深いしわ（88%）
・精神遅滞（81%）
・相対的大頭症（85%）
・カールしていて疎な毛髪(77%)
・柔らかく緩い皮膚（77%） ・短頚(58%)
・指関節の可動性亢進（58%）
・心疾患（73%)～肥大型心筋症（58%）、不整脈（30%）
・患者の約 15%に悪性腫瘍（膀胱癌、神経芽細胞腫、横紋筋肉腫など）を合併

（注）本診断基準は未成年にのみ適用される（成人以降に診断される例が確認されていない。）。

＜重症度分類＞

※下記の基準（ア）、基準（イ）、基準（ウ）又は基準（エ）のいずれかを満たす場合

基準（ア）：症状として、けいれん発作、意識障害、体温調節異常、骨折または脱臼のうちいずれか一つ以上続く場合

基準（イ）：現在の治療で、強心薬、利尿薬、抗不整脈薬、抗血小板薬、抗凝固薬、末梢血管拡張薬、βブロッカーのいずれかが投与されている場合

基準（ウ）：治療で、呼吸管理（人工呼吸器、気管切開術後、経鼻エアウェイ等の処置を必要とするもの）、酸素療法、胃管・胃瘻・中心静脈栄養等による栄養のうち一つ以上を行う場合

基準（エ）：腫瘍等を合併し、組織と部位が明確に診断されている場合。ただし、治療後から 5 年経過した場合は対象としないが、再発などが認められた場合は、再度対象とする。

※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ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

105 チャージ症候群

○ 概要

1. 概要

CHD7 遺伝子のヘテロ変異により発症する多発奇形症候群である。発症頻度は、出生児 20,000 人に1人程度に発症する希少疾患である。 C-網膜の部分欠損（コロボーマ）、H-心奇形、A-後鼻孔閉鎖、R-成長障害・発達遅滞、G-外陰部低形成、E-耳奇形・難聴を主症状とし、これらの徴候の頭文字の組み合わせにより命名されている。

2. 原因

チャージ症候群の原因遺伝子は、8 番染色体 8q12.1 に存在する Chromodomain helicase DNA binding protein-7(CHD7)であるが、多系統にわたり障害が発症する機序は不明である。

3. 症状

① 成長障害や精神遅滞はほぼ必発である。成長障害は出生後に顕著となる。一部の症例に成長ホルモン分泌不全を伴う。

② 70%程度に先天性心疾患を認める。

③ 顔面の非対称性(顔面神経麻痺症状）を認める。左右の耳介の形態も異なることが多い。眼険下垂、上額低形成、下顎低形成（PierreRobin シークエンス)、口唇口蓋裂などの合併あり。これらの奇形に加えて、咽頭・喉頭の協調運動の低下により、 哺乳障害・嚥下障害をきたす。

④ 片側ないし両側性の虹彩・網膜・脈絡膜・乳頭のコロボーマ（欠損）はほぼ必発である。

⑤ 耳垂の無または低形成などの耳奇形に加え、感音性・伝音性または混合性難聴を認める。

⑥ 膜性・骨性の後鼻孔閉鎖（狭窄）を認める。口蓋裂の合併例も多く、その場合には後鼻孔閉鎖を認めない。

⑦ 停留精巣・尿道下裂,陰唇の低形成・二次性徴の欠如など性器低形成（～70%）。

4. 治療法

多臓器に合併症をきたすため、多面的な医療管理を必要とする。乳幼児期早期の生命予後を決めるのは先天性心疾患と呼吸器障害である。すみやかに気道（後鼻孔・口蓋・喉頭・気管）、心臓の評価と治療を進める。必要に応じて、後鼻孔閉鎖・狭窄に対する外科的治療をおこなう。喉頭の構造異常等により上気道閉塞を生じる場合には気管切開をおこなう場合もある。多くの患者では嚥下機能が低下しており、周術期には誤嚥に注意する。成長障害・発達遅滞を合併することから栄養・成長・療育等の問題について、早期介入・継続的なフォローを必要とする。哺乳障害・摂食障害が続く場合には経管栄養・胃瘻造設をおこなう。

5. 予後

成長障害・発達遅滞に加えて視力障害、心不全・チアノーゼ、呼吸障害、性腺機能不全、難聴などを合併する。循環器・呼吸器という生命維持に必須の臓器の障害に感覚器の二重障害（聴覚障害・視覚障害）を

伴う、慢性的かつ持続的な疾患であり、生活面での長期にわたる支障を来たす。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

約 5,000 人（研究班による）

2．発病の機構

不明（多系統にわたり障害が発症する機序は不明）

3．効果的な治療方法

なし（根治療法なし）

4．長期の療養

必要（生活面での長期にわたる支障を来たす）

5．診断基準

あり（学会関与の診断基準等あり）

6．重症度分類

研究班による重症度分類を用い、基準をみたすものを対象とする。

○　情報提供元

「先天性異常の疾患群の診療指針と治療法開発をめざした情報・検体共有のフレームワークの確立」

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

＜診断基準＞

必発症状：

①耳介奇形を伴う両側性難聴

②低身長

③発達遅滞

を有する症例のうち、

大症状：

①眼コロボーマ（種類を問わない）

②「後鼻孔閉鎖または口蓋裂」

③顔面神経麻痺または非対称な顔

小症状：

①心奇形

②食道気管奇形

③矮小陰茎または停留精巣（男児）または小陰唇低形成（女児）

→大症状2つ以上または大症状1つ＋小症状2つを有する症例を CHARGE 症候群と診断。

＜重症度分類＞

※下記の基準（ア）、基準（イ）又は基準（ウ）のいずれかを満たす場合

基準（ア）：症状として、けいれん発作、意識障害、体温調節異常、骨折または脱臼のうちいずれか一つ以上続く場合

基準（イ）：現在の治療で、強心薬、利尿薬、抗不整脈薬、抗血小板薬、抗凝固薬、末梢血管拡張薬、βブロッカーのいずれかが投与されている場合

基準（ウ）：治療で、呼吸管理（人工呼吸器、気管切開術後、経鼻エアウェイ等の処置を必要とするもの）、酸素療法、胃管・胃瘻・中心静脈栄養等による栄養のうち一つ以上を行う場合

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

106　クリオピリン関連周期熱症候群

○　概要

1．　概要

クリオピリン（Cryopyrin）の機能異常により、inflammasome を介した procaspase-1 の活性化による IL-1β の過剰産生を基本病態とする疾患である。軽症型の家族性寒冷自己炎症性症候群、中等症の Muckle-Wells 症候群、重症型の CINCA 症候群/NOMID、の3病型に分類されるが、明確に病型を区別できない場合もある。

日本における推定患者数は100人程度である。孤発例が多いが、家族例の報告も増えている。発症における男女差はない。

2．原因

常染色体優性遺伝形式をとり、炎症性サイトカイン IL-1βの活性化を制御する *NLRP3* 遺伝子の機能獲得変異により発症する。重症型の CINCA 症候群/NOMID では大部分の患者が孤発例であり、その約3分の1は体細胞モザイクで発症している。

3．症状

軽症の家族性寒冷自己炎症性症候群では、寒冷によって誘発される、発疹、関節痛を伴う間欠的な発熱を特徴とする。出生直後から10歳くらいまでに発症する。症状は24時間以内に軽快する。発疹は蕁麻疹に類似しているが、皮膚生検では好中球の浸潤が主体である。中等症の Muckle-Wells 症候群では、蕁麻疹様皮疹を伴う発熱が 24～48 時間持続し数週間周期で繰り返す。関節炎、感音性難聴、腎アミロイドーシスなどを合併する。中枢神経系の症状や骨変形はきたさない。重症の CINCA 症候群/NOMID では皮疹、中枢神経系病変、関節症状を3主徴とし、これらの症状が生後すぐに出現し、生涯にわたり持続する。発熱、感音性難聴、慢性髄膜炎、水頭症、ブドウ膜炎、全身のアミロイドーシスなど多彩な症状がみられる。

4．治療法

有効な治療として国内で使用可能なものはカナキヌマブ（イラリス®）である。基本的には、Muckle-Wells 症候群、CINCA 症候群/NOMID がカナキヌマブ（イラリス®）による治療の対象となる。家族性寒冷自己炎症性症候群は軽症例では有症状時に NSAIDS とステロイド短期投与でも治療可能であるが、発作頻度や症状の強い例、アミロイドーシスのリスクのある症例ではカナキヌマブ（イラリス®）の導入を考慮する。

5．予後

合併症として、中枢神経炎症による水頭症、知能低下、関節病変による拘縮・変形などを認め、重症例では寝たきりとなる。持続的な全身炎症に伴う続発性アミロイドーシスがしばしば合併し、予後不良因子となる。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

約 100 人（研究班による）

2．発病の機構

不明（*NLRP3* 遺伝子異常が示唆されている）

3．効果的な治療方法

未確立

4．長期の療養

必要（持続的な全身炎症に伴う続発性アミロイドーシスを合併。重症例では寝たきり。）

5．診断基準

あり（研究班作成の診断基準等あり）

6．重症度分類

重症度に応じて、軽症型の家族性寒冷自己炎症性症候群、中等症の Muckle-Wells 症候群、重症型の CINCA 症候群/NOMID、の3病型に分類され、中等症以上を対象とする。

○　情報提供元

「自己炎症疾患とその類縁疾患に対する新規診療基盤の確立」研究班

研究代表者　京都大学大学院医学研究科　発達小児科　教授　平家俊男

＜診断基準＞

以下の①ないし②を満たした患者をクリオピリン関連周期熱症候群と診断する。*NLRP3* 遺伝子検査は必須検査とする。

① *NLRP3* 遺伝子に疾患関連変異を認める。

② *NLRP3* 遺伝子に疾患関連変異が同定されないが、以下の a) b)2項目のいずれも認める。

a) 乳児期発症の持続性の炎症所見

b) 骨幹端過形成、蕁麻疹様皮疹、中枢神経症状（うっ血乳頭、髄液細胞増多、 感音性難聴のいずれか）の 3 項目のうち 2 項目を満たす。

（診断の手順についての補足）

典型的な臨床症状よりクリオピリン関連周期熱症候群を疑い、*NLRP3* 遺伝子検査にて確定診断する。ただし、一部患者に *NLRP3* 疾患関連変異が認められない事が知られており、*NLRP3* 疾患関連変異陰性例でも②を満たす場合はクリオピリン関連周期熱症候群と診断する。

なお遺伝子検査は *NLRP3* モザイク検査まで含めて行う。

＜重症度分類＞
中等症以上を対象とする。

・　軽症　家族性寒冷自己炎症症候群(Familial cold autoinflammatorysyndrome)（FCAS）
寒冷によって誘発される、発疹、関節痛を伴う間欠的な発熱を特徴とする疾患である。出生直後から10歳くらいまでに発症する。症状は 24 時間以内に軽快する。発疹は蕁麻疹に類似しているが、皮膚生検では好中球の浸潤が主体である。

・　中等症　Muckle-Wells 症候群(Mucke-Wells syndrome)（MWS）
蕁麻疹様皮疹を伴う発熱が 24～48 時間持続し数週間周期で繰り返す。関節炎、感音性難聴、腎アミロイドーシスなどを合併する。中枢神経系の症状や骨変形はきたさない。

・　重症　新生児期発症多臓器系炎症性疾患(Neonatal onset multisystem inflammatory disease)（NOMID）
慢性乳児神経皮膚関節症候群(Chronic infantile neurologic cutaneous, and articular syndrome)（CINCA 症候群）
皮疹、中枢神経系病変、関節症状を3主徴とし、これらの症状が生後すぐに出現し、生涯にわたり持続する自己炎症性疾患である。発熱、感音性難聴、慢性髄膜炎、水頭症、ブドウ膜炎、全身のアミロイドーシスなど多彩な症状がみられる。

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

107　全身型若年性特発性関節炎

○　概要

1．概要

自己免疫現象を基盤とする全身性の慢性炎症性疾患であり、関節のみならず皮膚・粘膜・血管系（血管が密に分布する腎・肺・中枢神経系を含む）を標的とし、成人スチル病と同一、或いは類似した病態と考えられている。

2．原因

原因は解明されていないが、IL-6を中心とした炎症性サイトカインの過剰産生が病態の中心と考えられている。IL-6の過剰産生はIL-6受容体（R）産生を促し、形成されたIL-6/IL-6R複合体が標的細胞表面の受容体であるgp130に結合する事により、様々な生物学的反応が惹起されると考えられている。

3．症状

発症時には強い全身性の炎症症状を呈す。数週間以上にわたり弛張熱が持続し、発熱時にリウマトイド疹を認める。全身性のリンパ節腫脹や肝脾腫を伴い、多くの症例で関節痛や関節腫脹、心膜炎などの漿膜炎を認める。

4．治療法

副腎皮質ステロイド剤への依存性が極めて高く、寛解導入には高用量の経口ステロイド剤をはじめ、メチルプレドニゾロンパルス療法や血漿交換療法が用いられる。近年、ヒト型抗 IL-6R 抗体の有効性が報告されており、近い将来に標準治療となる可能性がある。

5．予後

約 10%の症例で活動期にマクロファージ活性化症候群への移行が認められ、適切な治療がなされなければ、血管内皮や臓器細胞の障害と播種性血管内凝固症候群の進行から多臓器不全に至る。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

5,400 人

2．発病の機構

不明（炎症性サイトカインの過剰産生が病態の中心と考えられている）

3．効果的な治療方法

未確立（根本的治療法なし）

4．長期の療養

必要（副腎皮質ステロイド剤への依存性が極めて高い）

5．診断基準

あり（日本小児リウマチ学会で作成）

6. 重症度分類

研究班による重症度分類を用いて、 重症例に該当するものを対象にする。

○ 情報提供元

「自己炎症疾患とその類縁疾患に対する新規診療基盤の確立」

研究代表者　京都大学大学院医学研究科発達小児科学　教授　平家俊男

＜診断基準＞

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

[定義]

2 週間以上続く弛張熱を伴い、次の項目の1つ以上の症候を伴う関節炎。

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

なお、乾癬を認める例や乾癬の家族歴を認める例は除外する。

[診断]

I. 症候と検査所見

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

Ⅱ. 診断

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

Ⅲ. 鑑別診断

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

＜重症度分類＞
重症例を対象とする。

重症例の定義：以下のいずれかに該当する症例を重症例と定義する。

〇ステロイドの減量・中止が困難で、免疫抑制剤や生物学的製剤の使用が必要
〇マクロファージ活性化症候群を繰り返す
〇難治性・進行性の関節炎を合併する

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

108　TNF 受容体関連周期性症候群

○　概要

1.　概要

近年、国内外で注目されている自己炎症性症候群の一つであり、発熱、皮疹、筋肉痛、関節痛、漿膜炎などを繰り返し、時にアミロイドーシスを合併する事もある疾患である。TNF　受容体1型（*TNFSF1A*）を責任遺伝子とするが、詳しい病態は解明されていない。全身型若年性特発性関節炎や成人スチル病と症状が類似しており、鑑別が重要となる。

2. 原因

1999 年に責任遺伝子として TNF 受容体1型が同定された。常染色体優性遺伝形式をとるものの、本疾患の浸透率は 70～80%であり、家系内に同一変異を有しながらも無症状のものが存在し、重症度のばらつきも認められる。このため、家族歴が明らかでないということのみで本症を否定できないことを留意する必要がある。

3. 症状

典型例は幼児期に発症し、3日間から数週間と比較的長い期間にわたる発熱発作を平均5～6週間の間隔で繰り返す。随伴症状として筋肉痛、結膜炎や眼周囲の浮腫などの眼症状、腹痛などの消化器症状、皮膚症状などがみられる。皮膚症状では、圧痛、熱感を伴う体幹部や四肢の紅斑が多く、筋肉痛の部位に一致して出現し、遠心性に移動するのが典型的とされる。

4. 治療法

発作早期にプレドニゾロン（PSL）を開始し、症状をみながら減量して7～10 日間で終了する方法が推奨されている。しかし発作を繰り返すごとに PSL の効果が減弱し、増量が必要となったり、依存状態となる症例が報告されている。また非ステロイド抗炎症剤（NSAIDs）は発熱、疼痛の緩和に一定の効果が期待される。難治性症例に対し、抗 TNF 製剤（エタネルセプト）や Anakinra および Canakinumab による発作の消失例が報告されている。

5. 予後

最も重要な合併症はアミロイドーシスであり、約 15%に認められる。その他、筋膜炎、心外膜炎、血管炎、多発性硬化症などの合併が報告されている。

○　要件の判定に必要な事項

1. 患者数

100 人未満（研究班による）

2. 発病の機構

不明（*TNFSF1A* 遺伝子異常が示唆されている）

３. 効果的な治療方法

未確立（根本的治療法なし）

４. 長期の療養

必要（数週間から数年の周期で症状を繰り返す）

５. 診断基準

あり（研究班が作成する診断基準）

６. 重症度分類

研究班作成のものを用い、重症例を対象とする。

○ 情報提供元

「自己炎症疾患とその類縁疾患に対する新規診療基盤の確立」研究班

研究代表者　京都大学大学院医学研究科　発達小児科　教授　平家俊男

＜診断基準＞
TRAPS と「診断確定」、「診断」したものを対象とする。

〇TRAPS（TNF 受容体関連周期性症候群）診断基準

・必須条件
　6か月以上反復する以下のいずれかの炎症症候の存在（いくつかの症状が同時に見られることが一般的）
　　（1）発熱
　　（2）腹痛
　　（3）筋痛（移動性）
　　（4）皮疹（筋痛に伴う紅斑様皮疹）
　　（5）結膜炎・眼窩周囲浮腫
　　（6）胸痛
　　（7）関節痛、あるいは単関節滑膜炎

・補助項目
　1）家族歴あり
　2）20 歳未満の発症
　3）症状が平均5日以上持続（症状は変化する）

必須条件を満たし、補助項目の2つ以上を有する症例を TRAPS 疑い例とする。尚、全身型若年性特発性関節炎、あるいは成人スチル病として治療されているが慢性の持続する関節炎がなく、かつ再燃を繰り返す例も TRAPS 疑いに含める。

TRAPS 疑いのものについて、TNFRSF1A 遺伝子解析を行い、
　・疾患関連変異(*1)がある場合は、「診断確定」
　・疾患関連(*1)が不明な変異がある場合は、他疾患を十分に除外(*2)した上で TRAPS と「診断」する
　・変異なし、または疾患関連がない変異の場合は TRAPS とは診断できない

*1　疾患関連変異とは疾患関連性が確定された変異をさす。疾患関連性の判断に関しては専門家に相談する。
*2　除外診断が必要な疾患のリスト
　若年性特発性関節炎、成人型スチル病、クリオピリン関連周期熱症候群（Cryopyrin-associated periodic syndrome）、高 IgD 症候群（Hyper IgDsyndrome, HIDS）/メバロン酸キナーゼ欠損症（Mevalonatekinase deficiency, MKD）、家族性地中感熱、PFAPA 症候群（periodic fever, aphthousstomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome;周期性発熱, アフタ性口内炎, 咽頭炎, リンパ節症候群）

＜重症度分類＞
重症例を対象とする。

重症例の定義:
・頻回の発熱発作の為ステロイドの減量中止が困難で生物学的製剤の投与を要する症例
を満たすものとする。

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

109 非典型溶血性尿毒症症候群

○ 概要

1. 概要

溶血性尿毒症症候群(hemolytic-uremic syndrome; HUS)は、微小血管症性溶血性貧血、血小板減少、急性腎障害を3徴候とする、5歳未満の小児に多く見られる疾患である。HUS の約 90%は下痢を伴い、O157 等の病原性大腸菌に感染することで発症する。一方で、病原性大腸菌感染によらない HUS が約 10%存在し、それらは血栓性微小血管症(thrombotic microangiopathy; TMA)から病原性大腸菌感染による HUS、ADAMTS13 活性低下(<10%)による血栓性血小板減少性紫斑病(thrombotic thrombocytopenic purpura; TTP)、薬剤・移植などによる2次性 TMA を除外したものとして、非典型(atypical,a)HUS と呼ばれている。病原性大腸菌による HUS は比較的予後が良いのに対し、aHUS では致死率が約 25%と予後が非常に悪い。海外では、毎年 100 万人に2人発症、小児では 100 万人に7人発症と報告がある。日本腎臓学会／日本小児科学会合同委員会による aHUS の診断基準は、「血栓性微小血管症(TMA)から志賀毒素による HUS および ADAMTS13 活性著減による TTP を除いたもの」としているが、医療費助成の対象とすべき疾病の範囲は、補体制御異常による aHUS のみに対してであり、注意を要する。

2. 原因

aHUS は TMA を来す多彩な疾患を含み、そのうちの一部が補体活性化制御因子の遺伝子異常によることが分かってきた。これらの遺伝子異常は aHUS 患者の約 70%で見つかっており、欧米では H 因子(FH)の異常が高頻度で見られるが、本邦では C3 の異常が多い。また、最近では血管内皮細胞上で抗血栓作用を持つトロンボモジュリン(TM)の遺伝子異常も原因の 1 つとして報告されている。

3. 症状

aHUS で見られる主な症状としては、血小板数の減少による出血斑(紫斑)などの出血症状や溶血性貧血による全身倦怠感、息切れなどである。また、高度の腎不全によって浮腫、乏尿が認められることもある。時に、発熱や精神神経症状などを認める場合がある。

4. 治療法

現時点での有効な治療法としては、血漿交換や血漿輸注などの血漿療法がある。これらの血漿療法は 1970 年代後半から導入され、aHUS 患者の死亡率は 50%から 25%にまで低下した。補体活性化制御因子の異常によるものに対しては、ヒト化抗 C5 モノクローナル抗体が有効であるが、ヒト化抗 C5 モノクローナル抗体を用いるにあたっては付属の鑑別のための検査を参考に、診断基準の病因分類にある２～８を除外することが重要である。

5. 予後

aHUS では、その約半数が血液透析を必要とする高度の腎不全に至ると言われており、致死率が 25%と高い理由は腎不全によるものである。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

100 人未満（研究班による）

2．発病の機構

不明（遺伝子異常などが示唆されている）

3．効果的な治療方法

未確立（血漿交換や血漿輸注などの血漿療法があるが根本的治療法なし）

4．長期の療養

必要（約半数が透析が必要な高度の腎不全に至る）

5．診断基準

あり（日本腎臓学会および小児科学会関与の診断基準あり）

6．重症度分類

研究班作成の重症度分類を用いて中等症以上を対象とする。

○　情報提供元

「非定型溶血性尿毒症症候群の診断法と治療法の確立研究班」

研究代表者　奈良県立医科大学　輸血部　教授　藤村吉博

「日本腎臓学会／日本小児科学会合同非典型溶血性尿毒症症候群診断基準作成委員会」

委員長　徳島大学　小児科　教授　香美 祥二

＜診断基準＞

病因分類における（1）補体制御異常によるもののうち、Definite、Probable を対象とする。

Definite:

三主徴がそろい、志賀毒素に関連するものでないこと。 血栓性血小板減少性紫斑病でないこと。

微小血管症性溶血性貧血； Hb10g/dl 未満

血中 Hb 値のみで判断するのではなく、血清 LDH の上昇、血清ハプトグロビンの著減、末梢血スメアでの破砕赤血球の存在をもとに微小血管症性溶血の有無を確認する

血小板減少； PLT 15 万/μl 未満

急性腎障害(AKI) ；

小児例：年齢・性別による血清クレアチニン基準値の 1.5 倍

（血清クレアチニンは、 小児腎臓病学会の基準値を用いる。）成人例： AKI の診断基準を用いる

Probable:

急性腎障害(AKI) 、微小血管症性溶血性貧血、血小板減少の３項目のうち２項目を呈し、かつ志賀毒素に関連するものでも、血栓性血小板減少性紫斑病でもないこと。

付則事項

① 志賀毒素産生性大腸菌感染症の除外診断：

大腸菌の関与を確認する方法：培養検査・志賀毒素直接検出法（EIA）・

抗 LPS-IgM 抗体など

② 血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)の除外診断：

従来、TTP は古典的5徴候で診断されてきた。しかし ADAMTS13 の発見により、TTP 症例は人種にかかわらず、その 60～90%は ADAMTS13 活性が<5%と著減している事が判明した。従って aHUS の診断において ADAMTS13 活性著減例(<5%)は TTP と診断し、これを除外する必要がある。しかしながら、TTP の古典的5徴候は今も臨床現場で用いられており、この中には ADAMTS13 活性が正常ないし軽度低下に留まるものもある。従って、ADAMTS13 活性5％以上を示す患者についてはその他の臨床症状も加味して aHUS であるか TTP であるかを判断する。

③ 明確な他の原因による TMA の除外診断：

DIC、強皮症腎、悪性高血圧、抗リン脂質抗体症候群など、 TMA の病態を生じることが明らかな疾患を除外する。

④ Probable に該当すれば、 aHUS の可能性を念頭に置き、

各種鑑別診断に必要な検査検体の採取に努める。

aHUS の診療に精通した施設にコンサルトし治療方針を決定する。

⑤ HUS の病態を呈し、以下の状況にある場合には、下痢の有無にとらわれず aHUS を考慮する。

・生後6か月未満の症例

・発症時期が明確でない症例 （潜在性発症例）

・HUS の既往がある症例(再発症例)

・原因不明の貧血の既往

・腎移植後 HUS の再発
・HUS の家族歴（食中毒事例は除外する）
・下痢や血便を伴わない症例

aHUS （ADAMTS13 *1 欠損による TTP を除外）の病因分類

（1）補体制御異常：
　（ア） 先天性
　　補体蛋白の遺伝子変異： H 因子、I 因子、membrane cofactor protein(MCP, CD46)、 C3、 B 因子、トロンボモジュリン *2
　（イ） 後天性
　　抗 H 因子抗体などの自己抗体産生 *3
（2）コバラミン代謝異常症 *4
（3）感染症*5
　（ア） 肺炎球菌
　（イ） HIV
　（ウ） 百日咳
　（エ） インフルエンザ
　（オ） 水痘
（4）薬剤性*6
　（ア） 抗悪性腫瘍薬
　（イ） 免疫抑制薬
　（ウ） 抗血小板薬
（5）妊娠関連
　（ア） HELLP 症候群
　（イ） 子癇
（6）自己免疫疾患・膠原病 *7
　（ア） SLE
　（イ） 抗リン脂質抗体症候群
（7）骨髄移植・臓器移植関連
（8）その他

---

*1 ADAMTS13、フォンビルブランド因子(von Willebrand factor, VWF) の特異的切断酵素
*2 溶血試験、補体蛋白・制御因子の蛋白量定量、遺伝子解析。ただし、補体蛋白や補体制御因子の蛋白量が正常範囲内であっても、補体関連の aHUS を否定する根拠にはならない。
*3 ELISA、ウェスタンブロット法による抗 H 因子抗体などの検出
*4 発症年齢で考慮：生後6か月未満、血漿アミノ酸分析で高ホモシステイン血症、低メチオニン血症
*5 病原微生物の同定、血清学的検査による確定診断

*6 原因薬剤の同定
*7 自己抗体検査、抗リン脂質抗体検査、血清学的検査による確定診断

注:以下の鑑別のための検査を参考に、診断基準の病因分類にある（２）～（８）を除外すること。

＜鑑別のための検査＞
コバラミン代謝異常症：血漿ホモシスチン、血漿メチルマロン酸、尿中メチルマロン酸
感染症：培養、抗体
自己免疫疾患・膠原病：抗核抗体、抗リン脂質抗体、抗 dsDNA 抗体、抗セントロメア抗体、抗 Scl-70 抗体

＜重症度分類＞

中等症以上を対象とする。

aHUS 重症度分類

1. 溶血性貧血（Hb 10.0 g/dL未満）
2. 血小板減少（Plt 15万/μL未満）
3. 急性腎障害（成人は AKI 病期２以上、小児については添付表の年齢・性別ごとの血清クレアチニン中央値の 2 倍値以上）
4. 精神神経症状
5. 心臓障害（虚血性心疾患、心不全等）
6. 呼吸障害
7. 虚血性腸炎
8. 高血圧緊急症（多くは収縮期血圧180mmHg以上、拡張期血圧は120mmHg以上を示し、そのほかに高血圧に起因する標的臓器症状を有する）
9. 血漿治療抵抗性
10. 再発例
11. 血漿治療または抗補体抗体治療依存性

軽症　下記以外
中等症　１と２を満たす
重症　１あるいは２を満たし、３～１１のいずれかを満たす

AKI 病期（KDIGO 2013）

文献　KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury **Kidney International Supplements** (2012) 2,1-138

	血清クレアチニン	尿量
病期１	基礎値の 1.5-1.9 倍	6 から 12 時間で<0.5ml/kg/時
病期２	基礎値の 2.0-2.9 倍	12 時間以上で<0.5ml/kg/時
病期３	基礎値の3 倍 または血清クレアチニン≥ 4.0mg/dl の増加 または腎代替療法の開始 または、18 歳未満の患者では eGFR<35ml/min/1.73m^2 の低下	24 時間以上で<0.3ml/kg/時 または 12 時間以上の無尿

基礎値の実測値がない場合は予測される基礎値で判定

日本人小児の年齢・性別ごとの血清 Cr 基準

日本人小児の年齢・性別ごとの血清 Cr 基準値

年齢	50%タイル値（中央値）
3-5 か月	0.2
6-8 か月	0.22
9-11 か月	0.22
1 歳	0.23
2 歳	0.24
3 歳	0.27
4 歳	0.3
5 歳	0.34
6 歳	0.34
7 歳	0.37
8 歳	0.4
9 歳	0.41
10 歳	0.41
11 歳	0.45
12 歳　男	0.53
12 歳　女	0.52
13 歳　男	0.59
13 歳　女	0.53
14 歳　男	0.65
14 歳　女	0.58
15 歳　男	0.68
15 歳　女	0.59
16 歳　男	0.73
16 歳　女	0.59

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

110 ブラウ症候群

○ 概要

1. 概要

本症は、NOD2 遺伝子の変異により常染色体優性遺伝形式にて発症する全身性肉芽腫性疾患である。多くは NOD2 遺伝子の exon 3（NOD 領域）に変異を認め、in vitro において NF-κB の自発的な転写亢進を導く機能亢進変異である。優性遺伝であるものの家族歴のない弧発例も認められる。皮膚症状・関節症状・眼症状を３主徴とするが、 多くの場合症状はこの順に出現し、 ３主徴全てが出揃うには時間がかかる。罹患部位の組織学的検査では肉芽腫（非乾酪性、類上皮細胞性）を認める。

2. 原因

ブラウ症候群は、2001 年に細胞内で微生物特異的な配列を認識する NOD2 の機能亢進変異により発症することが明らかにされた。しかし、NOD2 の遺伝子異常によって NF-κB の転写亢進が誘導されるものの、なぜ肉芽腫に結びつくのかは依然として不明である。

3. 症状

多くは４歳以前に発症する。皮疹（紅潮を伴った充実性丘疹）、関節症状（腱鞘炎）、眼症状（病変は全眼球性におよぶ）を３主徴とするが、これら３主徴がすべて出揃うには時間がかかる。組織学的にはいずれも非乾酪性巨細胞性肉芽腫を特徴とする。成人のサルコイドーシスに特徴的とされる肺門リンパ節腫脹は認めない。

4. 治療法

確立した治療法は現時点ではなく、治療は症例ごとに対症的に行われているのが現状である。非ステロイド抗炎症剤（NSAIDs）は発熱、疼痛の緩和に一定の効果が期待されるが、病態の改善にはつながらない。ステロイド内服は弛張熱や眼病変を認める症例に用いられる。眼病変の急激な進行時においてステロイド大量投与が行われる場合もある。継続投与は副作用の観点から勧められていない。その他の治療として、メトトレキセートは炎症の軽減に一定の効果があると報告されている。また、生物学的製剤として adalimumab や infliximab において症状の寛解が得られたとの報告が認められている。サリドマイドは発熱や眼病変に対する有効性が症例報告レベルで認められている。

5. 予後

関節症状は、進行に伴い脱臼や関節拘縮をきたす。眼症状の進行に伴い、失明をきたす。これらの結果、患者の QOL は著しく障害される。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

100 人未満（研究班による）

２．発病の機構

不明（NOD2遺伝子変異が関与しているが、なぜ肉芽腫に結びつくのかは依然として不明）

３．効果的な治療方法

未確立（根本的治療法なし）

４．長期の療養

必要（進行性である）

５．診断基準

あり（研究班による診断基準）

６．重症度分類

研究班作成の重症度分類を用い、重症例を対象とする。

○　情報提供元

「自己炎症疾患とその類縁疾患に対する新規診療基盤の確立班」

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＞
「確定例」「組織学的診断例」「臨床的診断例」を対象とする。

NOD2変異に関連した全身性炎症性肉芽腫性疾患（ブラウ症候群/若年発症サルコイドーシス）の診断基準

○ 本症は、NOD2遺伝子の変異を背景として全身に肉芽種性病変を来す疾患である。

a) NOD2遺伝子に変異を認める。多くはNOD2遺伝子のexon 3（NOD領域）に変異を認め、in vitroにおいてNF−κBの自発的な転写亢進を導く機能獲得型の変異である。また、家族歴のある者は常染色体優性遺伝形式をとるが、家族歴のない弧発例も認められる（ただし、この場合、発端者となり常染色体優性遺伝形式で遺伝する。）。

b) 罹患部位の組織学的検査では、肉芽種を呈する。

→ 下記の臨床症状のいずれかに加えて、a) を認めるものを「確定例」、b) を認めるものを「組織学的診断例」とする。

○ 皮膚症状、関節症状、眼症状が3主徴である。

1) 皮膚症状

□充実性の丘疹。痒みなどの自覚症状は殆ど無い。ときに潮紅し、あるいは乾燥する。

□結節性紅斑

（ステロイド外用に対する反応性は乏しい。ときに数ヶ月の単位で自然寛解と増悪を繰り返す。）

2) 関節症状

□関節背面が無痛性に嚢腫状に腫脹する。

□手指、足趾がソーセージ様に腫脹する。

（レントゲン検査では骨破壊は認めない。腫脹による運動制限のため、痛みは伴わず、他動は制限されない。ただし、進行例では関節の変形や脱臼、拘縮を来す。）

3) 眼症状

□ブドウ膜炎

□虹彩後癒着、結膜炎、網膜炎、視神経萎縮など病変は全眼球性に及ぶ。

（進行例では、失明する。）

→ 上記の1)、2)、3) の小項目にあげた臨床症状の少なくとも1つを3項目共に認めるものの、遺伝子検査や病理組織検査で所見がないもの、あるいは未検査のものを「臨床的診断例」とする。なお、その際には診断の参考項目も参照する。

○ 診断の参考項目

□成人のサルコイドーシスに特徴的な両側肺門部リンパ節主徴は原則として認めない（ただし、肺病変の存在を否定するものではない。）。

□多くの症例では、4歳以前に何らかの臨床症状が認められる。BCG接種が臨床症状出現の契機となることがある。

□高熱や弛張熱を認めることがある。

□眼症状の出現までには時間がかかることから、3主徴が揃うまで漫然と経過をみるのではなく、視力予後の改善のためには皮膚症状・関節症状が出現した段階で、組織診断あるいは遺伝子診断を考慮することが望ましい。

＜重症度分類＞
重症例を対象とする。

重症例の定義:
・発熱等の全身性の炎症症状
・進行性の関節症状
・眼病変を認めるため副腎皮質ホルモンや免疫抑制剤、生物学的製剤の投与を要する症例
のいずれかを満たすもの

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

111　先天性ミオパチー

○　概要

1．概要

先天性ミオパチーは骨格筋の先天的な構造異常により、新生児期ないし乳児期から筋力、筋緊張低下を示し、また筋症状以外にも呼吸障害、心合併症、関節拘縮、側弯、発育・発達の遅れ等を認める疾患群である。経過は緩徐ながら進行性の経過をたどる。検査所見は血清クレアチンキナーゼ値の正常から軽度上昇を、筋電図では正常ないし筋原性変化を示し、骨格筋画像では萎縮、脂肪変性を認める。しかしこれら所見のみでは、先天性筋ジストロフィー、先天性筋強直性ジストロフィーならびに代謝性ミオパチーの一部との区別がつかない。そのため、確定診断には筋生検による筋病理検査が行われる。

骨格筋の筋病理像に基づき、特徴的な所見からネマリンミオパチー、セントラルコア病、マルチミニコア病、ミオチュブラーミオパチー、中心核病、先天性筋線維タイプ不均等症といった病型分類がなされる。しかし、なかには特徴的病理所見を示さず、非特異的筋原性変化を示すのみで分類不能な非特異的な先天性ミオパチーも存在する。各病型で複数の遺伝子の関与が認められているが、重症度と病理像、遺伝子変異とに必ずしも相関があるわけではない。

2．原因

骨格筋の筋病理に基づいた先天性ミオパチーの病型分類と現在知られている遺伝子を下記（参考）に示す。各病型で複数の遺伝子が認められているが、その多くは骨格筋蛋白の欠損や機能異常に関連している。病態の詳細については全てが明らかになっているわけではなく未解明な点も多い。

病型のなかではネマリンミオパチーとセントラルコア病の頻度が高いが、前者では *ACTA1*、 *NEB*、*KLHL40*などの複数の遺伝子が原因となるものもあれば、後者のように *RYR1*の遺伝子変異が90%を占める病型もある。病理像で典型的な病型であっても遺伝子変異が認められないこともあり、先天性ミオパチー全体では、少なくとも半数以上の例で遺伝子変異が確定できていない。

（参考）　代表的な先天性ミオパチーの病型と現在知られている遺伝子変異

ネマリンミオパチー：

ACTA1、 *NEB*、 *KLHL40*、 *KLHL41*、 *TPM3*、 *TPM2*、 *TNNT1*、 *CFL2*、 *KBTBD13*、 *LMOD3*

セントラルコア病、ミニコア病：

RYR1、 *SEPN1*

ミオチュブラーミオパチー、中心核ミオパチー：

MTM1、 *DNM2*、 *BIN1*、 *RYR1*、*CCDC78*、 *MYF6*、 *SPEDG*

先天性筋線維タイプ不均等症：

TPM3、 *RYR1*、 *ACTA1*

3．症状

①新生児期ないし乳幼児からの筋力、筋緊張低下（フロッピーインファント）、または発育、発達の最中に

認める運動発達の遅れと筋力低下、②深部腱反射の減弱または消失、といった筋症状を主とした先天性ミオパチーに共通の症状のほか、③顔面筋罹患、高口蓋、④呼吸障害、⑤心筋症、不整脈等の心合併症、⑥関節拘縮、脊椎変形（側彎等）、⑦哺乳障害、摂食障害等の症状を認める。③～⑦に関しては、各病型により認めやすいものとそうでないものがある。さらに、⑧知的障害やてんかんを合併する病型もある。

また重症度も、出生時から呼吸障害のため、気管切開、人工呼吸器管理を余儀なくされ、また哺乳障害のため経管栄養や胃瘻造設を要する重症例から、乳幼児期以降、小児から思春期頃に極端な運動能力の低下から気づかれ診断に至るような軽症例まで幅が広い。しかし、これら症状は生涯にわたり継続または緩徐ながら進行し各症状に対する対症療法を長期にわたり必要とする。

4. 治療法

特異的な根治的治療は存在しない。筋力・筋緊張低下、関節拘縮、側彎等の脊柱変形に対するリハビリテーションや手術、また呼吸障害に対しての人工呼吸器管理、心筋症や不整脈に対して内科的治療、その他には栄養管理といった全身管理が必要となる。各症状をいかに早くに見出し対症療法を導入するかが、各個人の ADL 拡充、QOL を高めるために重要である。

5. 予後

合併する症状の重症度により異なる。出生直後から呼吸不全を呈し、気管切開、人工呼吸器を常時使用する重症例では、これらの適切な治療介入が無ければ予後不良となる。一方、明らかな筋症状が乳幼児期には目立たず、運動発達の遅れ、運動能力の低下を自覚することから診断に至り、重度合併症を伴わない例では、生命的な予後のみ見れば良好である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 1,000 人

2. 発病の機構

不明 （遺伝子異常によるものが多いとされている。）

3. 効果的な治療方法

未確立（対症療法のみ）

4. 長期の療養

必要（緩徐進行性の経過をたどる）

5. 診断基準

あり（研究班作成の診断基準あり）

6. 重症度分類

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

「難治性疾患克服研究事業」

研究代表者　東北大学神経内科　教授　青木正志

＜診断基準＞

I 臨床症状

1. 筋力低下

新生児期：自発運動の低下

乳幼児：運動発達の遅れ

学童～成人：徒手筋力テストで複数筋が 4 以下

2. 筋緊張低下
3. 腱反射の低下または消失

II 検査所見

1. 筋生検で特徴的な病理所見を認める。
2. 先天性ミオパチーで既報の原因遺伝子に変異が同定されている。

（家族で同症を呈し遺伝子が確定している例も可）

（参考） 代表的な先天性ミオパチーの病型と現在知られている遺伝子変異

ネマリンミオパチー：

ACTA1、 *NEB*、 *KLHL40*、 *KLHL41*、 *TPM3*、 *TPM2*、 *TNNT1*、 *CFL2*、 *KBTBD13*、 *LMOD3*

セントラルコア病、ミニコア病：

RYR1、 *SEPN1*

ミオチュブラーミオパチー、中心核ミオパチー：

MTM1、 *DNM2*、 *BIN1*、 *RYR1*、*CCDC78*、 *MYF6*、 *SPEDG*

先天性筋線維タイプ不均等症：

TPM3、 *RYR1*、 *ACTA1*

III その他の所見

1. 骨格筋画像（CT または MRI）で萎縮・異常信号輝度を認める。
2. 呼吸機能障害があり人工呼吸器を要する。
3. 経鼻胃管または胃瘻による経管栄養を要する。
4. 側弯または関節拘縮を認める。
5. 顔面筋罹患または高口蓋、眼瞼下垂、外眼筋麻痺を認める。
6. 家族歴あり。

【診断基準】

1) I のいずれかを満たし、かつ II のいずれかの検査で所見を認める。

2) I のいずれかを満たし、II は未実施または所見なしだが、III を 3 つ以上認める。

※2)の場合は、20 歳以下で診断したもので、①中枢神経病変の否定、②骨格筋画像、針筋電図または遺伝子検査で筋炎や神経原性疾患の除外、③染色体異常の否定、④CK 値低下～軽度上昇、が必須。

＜重症度分類＞

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

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

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

日本脳卒中学会版

食事・栄養 (N)

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

呼吸（R）

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

112 マリネスコ・シェーグレン症候群

○ 概要

1. 概要

マリネスコ・シェーグレン症候群は、小脳失調、精神発達遅滞、先天性白内障、ミオパチーを特徴とする乳幼児期発症の難治性疾患である。

2. 原因

SIL1 遺伝子変異によるものが多いが、変異の認められない例もある。

3. 症状

白内障は学齢期前に発症し、かつ急激に増悪する。斜視も半数以上に認められる。

小脳症状は筋緊張低下の他、体幹失調を含めた運動失調が多い。精神発達面では軽度から重度の精神発達遅滞が認められる。有意語は全例獲得しているが、独語を獲得する時期が1～3才と乳児期からの発達の遅れが認められる。

筋力低下は近位筋優位あるいは全身性で、頸定は4～18 か月、座位は 10～36 か月と運動発達の遅れが認められる。独歩獲得は約 35%で獲得年齢は平均7才である。

4. 治療法

白内障に対して手術が必要となる。その他の症状に対して、根治療法はなく対症療法のみとなっている。

5. 予後

成人期以降も呼吸機能、心機能、嚥下機能は保たれ、生命予後は比較的良好と考えられるが各種合併症に対する長期療養が必要となる。

○　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（SIL1 遺伝子変異によることが多い。）

3．効果的な治療方法

未確立（根治療法はなく、対症療法のみ。）

4．長期の療養

必要（進行性である。）

5．診断基準

あり（研究班作成の診断基準あり）

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

「希少難治性筋疾患に関する調査研究班」

研究代表者　東北大学神経内科　教授　青木正志

マリネスコ・シェーグレン症候群の診断基準

確実例及び疑い例を対象とする。

常染色体劣性遺伝形式あるいは孤発性

遺伝子座：5q31　原因遺伝子　*SIL1*（Gene ID:64374）

A. 臨床症状

【主要項目】

1. 乳幼児期発症
2. 白内障：幼児期に発症、両側性、急速進行性
3. 精神運動発達遅滞
4. 筋緊張低下
5. 小脳症状：運動失調が目立つ
6. 全身性あるいは近位筋優位の筋力低下

【補助項目】

1. 低身長
2. 骨格異常（脊柱変形、外反扁平足、短趾症）
3. 斜視
4. 性腺機能低下

B. 頭部画像所見：小脳萎縮

C. 筋生検：乳幼児期より縁取り空胞の存在

D. 遺伝子検査

SIL1 にホモ接合性または複合ヘテロ接合性変異

（ただし *SIL1* 変異の認められない例もある）

診断カテゴリー

確実例　A（主要項目のうち1. を含む4項目以上）＋D をみたすもの

疑い例　A（主要項目のうち1. を含む4項目以上）＋B をみたすもの

A（主要項目のうち1. を含む4項目以上）＋C をみたすもの

鑑別疾患

- Congenital cataracts、 facial dysmorphism、 and neuropathy (CCFDN)
- Ataxia-microcephaly-cataract syndrome
- Cataract-ataxia-deafness-retardation syndrome
- VLDLR-associated cerebellar hypoplasia
- Familial Danish dementia

＜重症度分類＞

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

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

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

日本脳卒中学会版

食事・栄養（N）

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

呼吸（R）

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

113　筋ジストロフィー

○　概要

1.　概要

骨格筋の壊死・再生を主病変とする遺伝性筋疾患で、50 以上の原因遺伝子が解明されてきている。骨格筋障害に伴う運動機能障害を主症状とするが、関節拘縮･変形、呼吸機能障害、心筋障害、嚥下機能障害、消化管症状、骨代謝異常、内分泌代謝異常、眼症状、難聴、中枢神経障害等を合併することも多い。すなわち筋ジストロフィーは骨格筋以外にも多臓器が侵され、集学的な管理を要する全身性疾患である。代表的な病型としてはジストロフィン異常症（デュシェンヌ型/ベッカー型筋ジストロフィー）、肢帯型筋ジストロフィー、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー、エメリー・ドレイフス型筋ジストロフィー、眼咽頭筋型筋ジストロフィー、福山型先天性筋ジストロフィー、筋強直性ジストロフィーなどがある。

2. 原因

骨格筋に発現する遺伝子の変異・発現調節異常により、蛋白の喪失・機能異常が生じ、筋細胞の正常な機能が破綻して変性・壊死に至る。分子遺伝学の進歩とともに責任遺伝子・蛋白の同定が進んでいるが、発病に至る分子機構については十分に解明されていない。また、責任遺伝子が未同定なもの、詳細な発症メカニズムが不明なものも多数存在する。

3. 症状

運動機能低下を主症状とするが、病型により発症時期や臨床像、進行速度には多様性がある。ジストロフィン異常症や肢帯型は動揺性歩行などの歩容異常、階段昇降困難、易転倒性といった歩行障害で発症する。顔面肩甲上腕型では上肢挙上困難、筋強直性ジストロフィーはミオトニア現象や握力低下などで発症する。先天性筋ジストロフィーでは出生早期からフロッピーインファントや運動発達遅滞を呈するが、殊に福山型では知的発達障害、けいれん発作、網膜剥離などの眼合併症を認める。病型によっては眼筋障害による眼瞼下垂や眼球運動障害、顔面筋・咽頭筋障害による摂食・嚥下機能障害、運動後の筋痛などの症状を呈する。筋強直性ジストロフィーでは消化管症状、インスリン耐性、白内障、前頭部禿頭などの多彩な症状がみられる。

一般に病気の進行に伴い傍脊柱筋障害による脊柱変形や姿勢異常、関節拘縮や変形を伴うことが多い。歩行機能の喪失、呼吸筋障害や心筋障害による呼吸不全・心伝導障害・心不全の合併は ADL、QOL や生命予後に大きく影響する。

4. 治療法

いずれの病型においても根本的な治療法はない。デュシェンヌ型に対する副腎皮質ステロイド薬の限定的効果、リハビリテーションによる機能維持、補助呼吸管理や心臓ペースメーカーなどの対症療法にとどまる。

5. 予後

病型により予後は異なる。生命予後に強い影響を及ぼすのは呼吸不全、心不全、不整脈、嚥下障害等である。定期的な機能評価・合併症検索と適切な介入が生命予後を左右する。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数:

約 25,400 人

2. 発病の機構:

不明(骨格筋関連蛋白質の機能異常とされているが詳細は未解明)

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(対症療法のみである)

5. 診断基準

あり(研究班作成の診断基準あり)

6. 重症度分類

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

○ 情報提供元

厚生労働科学研究委託費　障害者対策総合研究事業「筋強直性ジストロフィー治験推進のための臨床基盤整備の研究」

研究代表者　国立病院機構刀根山病院　神経内科部長　松村剛

＜診断基準＞

確実例(Definite)と疑い例(Probable)を対象とする。

A. 症状

1. 慢性進行性の筋力低下

   注意：幼小児期発症の筋ジストロフィーでは一定の年齢まで運動機能発達を認めるが、健常者に比べその獲得速度が遅く獲得機能の程度も低い。

2. 当該疾患特有の症状・合併症の存在（運動機能障害が軽度な場合に診断の手がかりとなる症状・合併症）

1．臨床病型の特徴	特徴的症状･合併症
ジストロフィン異常症	偽性肥大(下腿等)、関節拘縮(足首、股関節等)、心不全、発達障害･精神発達遅延
顔面肩甲上腕型	翼状肩甲、ポパイの腕(肩甲帯筋萎縮)、顔面筋罹患、非対称性の骨格筋罹患、滲出性網膜炎(Coats’病)、難聴
筋強直性	筋強直現象、斧様顔貌、前頭部脱毛、白質脳症、日中過眠、認知機能障害、眼瞼下垂･兎眼、白内障・網膜色素変性症、難聴、心伝導障害・不整脈、低酸素血症、睡眠時無呼吸症候群、耐糖能障害・高インスリン血症、高脂血症、骨肥厚、低 IgG 血症
エメリー･ドレイフス型	心伝導障害・不整脈、心不全、関節拘縮(肘・足首・脊椎等)
眼咽頭筋型	眼瞼下垂・外眼筋麻痺、構音障害・嚥下障害
2．個別疾患(群)の特徴(肢帯型等)	
ミオチリン異常症	構音障害、顔面筋罹患
ラミン異常症	心伝導障害・不整脈、心不全、関節拘縮(肘・足首・脊椎等)、偽性肥大(下腿等)、リポジストロフィー、Charcot-Marie-Tooth 病、早老症
カベオリン異常症	rippling、QT 延長症候群
デスミン異常症	心伝導障害･不整脈、心不全、呼吸不全
サルコグリカン異常症	偽性肥大(下腿等)、心不全
α-ジストログリカン異常症	心不全

B. 家族歴(遺伝学的情報)

1. 同一家系内に遺伝学的または免疫学的検索で診断の確定した類症者が存在し、遺伝形式が当該疾患と矛盾しない。
2. 同一家系内に一般病理学的所見で診断された類症者が存在し、遺伝形式が当該疾患と矛盾しない。

C. 検査所見

1. 血清 CK 値高値(既往を含むが一過性の上昇は除く)

注意：CK 値上昇の程度は疾患によって異なる。進行例では筋萎縮に伴い血清 CK 値が低下するため、血清 CK 値が正常でも筋ジストロフィーを否定できない。

2. 電気生理学的検査(筋電図等)による筋原性変化、疾患特異的所見

例：DM におけるミオトニア放電

D. 一般病理学的所見(凍結筋病理検体による検索)

ジストロフィー変化(骨格筋の壊死・再生像等)や当該疾患に特徴的な病理所見(例：LGMD2A における筋原線維の乱れ、OPMD における縁取り空胞等)など当該疾患(病型)を示唆する所見。

E. 責任遺伝子の変異、蛋白の発現異常の確認

1. 遺伝学的検索による責任遺伝子の遺伝子変異

遺伝子座の確認(遺伝子座のみ確定している疾患)も含む。

2. 免疫学的検索による責任蛋白質の欠損・異常タンパク質発現の確認

F. 他の類縁疾患(下記鑑別疾患参照)が明らかな場合は除く

〇遺伝学的診断・免疫学的診断がつかない場合に考慮すべき疾患

代謝性筋疾患(ミトコンドリア病、糖原病、脂質代謝異常)

炎症性筋疾患(多発筋炎/皮膚筋炎、封入体筋炎、サルコイドミオパチー等)

筋チャネル病(周期性四肢麻痺、ミオトニー症候群)

筋無力症候群(重症筋無力症、先天性筋無力症候群)

内分泌性ミオパチー(甲状腺中毒ミオパチー、粘液水腫、副甲状腺機能異常、低カリウム性ミオパチー等)

薬剤性ミオパチー(悪性症候群、悪性高熱、ステロイドミオパチー等)

先天性ミオパチー(ネマリンミオパチー、中心コア病、マルチミニコア病、中心核ミオパチー、筋線維型不均等症、その他)

筋原線維ミオパチー

遠位型ミオパチー(GNE ミオパチー、三好型ミオパチー、その他)

神経原性疾患(脊髄性筋萎縮症、球脊髄性筋萎縮症、筋萎縮性側索硬化症、その他)

※責任遺伝子の変異、蛋白発現異常が確認できない時は、上記疾患の鑑別のため一般病理検査、電気生理検査、自己抗体測定、代謝スクリーニング検査、内分泌機能検査、運動負荷試験、画像検査、薬剤使用歴聴取等を適宜実施すること

＜診断レベル＞

確実例(Definite)と疑い例(Probable)を対象とする。

確実例(Definite)

1．A のどれかと、E の 1、2 どちらかと F を満たす(責任遺伝子・蛋白同定)。

常染色体劣性遺伝形式の疾患で片側アレルのみで変異が検出され、対側アレルの変異が確認できない場合は「疑い例」として扱う。

2．A のどれかと、D と F を満たす(一般病理学的診断)。

疑い例(Probable)

3．A の 1 と、B の 1、F を満たす。

4．A の 1、および B の 2 と C のいずれか、F を満たす。

可能例(Possible)

5．A の 1 と B の 2 または C のどれかを満たす。

6．A の 2 と B および C のどれかを満たす。

7．A の1と 2 をともに満たす。

8．B のどれかと E1 を満たす。

9．C の 1 と B のどれかを満たす。

10．C の 1 と D または E の 2 を満たす。

＜参考:各病型の特徴＞

病型	遺伝形式	責任遺伝子	発症時期	四肢体幹筋力低下(初発部位)	四肢以外骨格筋障害	呼吸・心筋障害	筋外症状	血清CK	特徴的筋病理所見	対立形質
ジストロフィン異常症										
DMD	X染色体連鎖	*DMD*	幼児期	近位筋優位(腰帯筋)、偽性肥大(下腿、etc.)	巨舌	呼吸不全、心不全	関節拘縮(足首、股関節、etc.)、側弯、発達障害・精神発達遅滞	高度上昇	炎症細胞浸潤、opaque線維	拡張型心筋症(CMD3B, XLCM)
BMD			幼児期～成人					正常～高度上昇		
女性ジストロフィン異常症			幼児期～成人					正常～高度上昇		
肢帯型筋ジストロフィー(LGMD)										
全般的特徴	常染色体優性/劣性		1歳以上	近位筋優位				正常～高度上昇		
疾患別特徴										
LGMD1A	常染色体優性	*MYOT*	成人	近位筋	顔面、構音障害	呼吸不全	関節拘縮(足首)	正常～軽度上昇	筋原線維間網乱れ、縁取り空胞	筋原線維ﾐｵﾊﾟﾁｰ(MFM3), spheroid body myopathy
LGMD1B	常染色体優性	*LMNA*	小児～成人	近位筋、頸筋、偽性肥大(下腿、etc.)		心伝導障害・不整脈、心不全	関節拘縮(肘・足首・脊椎, etc.)、リポジストロフィー、Charcot-Marie-Tooth病、早老症	正常～中等度上昇		エメリー・ドレイフス型(EDMD2/3), 先天性筋ジストロフィー(L-CMD), 心筋症(CMD1A), Charcot-Marie-Tooth病(CMT2B1), 早老症(HGPS), リポジストロフィー(FPLD2), 下顎末端異形成(MADA), restrictive dermopathy
LGMD1C	常染色体優性	*CAV3*	小児期	近位筋、rippling、偽性肥大(下腿、etc.)		QT延長症候群		中等～高度上昇		遠位型ミオパチー, 高CK血症, rippling muscle disease (RMD2), 心筋症(CMH), QT延長症候群(LQT9)
LGMD1D	常染色体優性	*DNAJB6*	成人	近位筋、偽性肥大(下腿)	嚥下障害			正常～軽度上昇	自己貪食空胞、蛋白凝集	
LGMD1E	常染色体優性	*DES*	思春期～成人	近位筋		心伝導症候群・不整脈、心不全、呼吸不全		中等度上昇	筋原線維網乱れ、細胞内封入体	デスミン関連ミオパチー, 筋原線維ミオパチー(ARDV7), 肢帯型(LGMD2R), 先天性筋ジストロフィー(CMD1I)
LGMD1F	常染色体優性	*TNPO3*	幼児～成人	近位筋、クモ指	嚥下障害	呼吸不全		正常～軽度上昇		
LGMD1G	常染色体優性	*HNRNPDL*	思春期～成人	近位筋、手指・足屈曲制限			関節拘縮(指)、糖尿病、白内障	正常～軽度上昇	自己貪食空胞	
LGMD1H	常染色体優性		小児～成人	近位筋				正常～軽度上昇		
LGMD2A	常染色体劣性	*CAPN3*	思春期～成人	近位筋	顔面		関節拘縮	軽度～中等度上昇	筋原線維間網乱れ	
LGMD2B	常染色体劣性	*DYSF*	思春期～成人	下肢後面筋		呼吸不全		中等度～高度上昇	炎症細胞浸潤	遠位型ミオパチー(MM, DMAT)
LGMD2C	常染色体劣性	*SGCG*	幼児期～成人	近位筋、偽性肥大(下腿、etc.)		呼吸不全、心不全		高度上昇		
LGMD2D	常染色体劣性	*SGCA*								
LGMD2E	常染色体劣性	*SGCB*								
LGMD2F	常染色体劣性	*SGCD*								心筋症(CMD1L)
LGMD2G	常染色体劣性	*TCAP*	思春期～成人	近位筋、偽性肥大(下腿、etc.)		心不全		中等度上昇		先天性筋ジストロフィー、心筋症(CMD1N)
LGMD2H	常染色体劣性	*TRIM32*	成人	近位筋	顔面			中等度上昇		sarcotubular myopathy
LGMD2I	常染色体劣性	*FKRP*	小児～成人	近位筋		心不全		高度上昇		α-ジストログリカン異常症(MEB, WWS3, MDDGA5, MDDGB5)
LGMD2J	常染色体劣性	*TTN*	思春期～成人	近位筋				高度上昇		心筋症(CMD1G, CMH9), 早期呼吸不全を伴う遺伝性ミオパチー(HMERF), tibial muscular dystrophy (TMD)
LGMD2K	常染色体劣性	*POMT1*	小児～成人	近位筋、偽性肥大(下腿, etc)		心不全	脳奇形、精神発達遅滞	高度上昇		α-ジストログリカン異常症(MDDGA1, WWS)
LGMD2L	常染色体劣性	*ANO5*	思春期～成人	大腿四頭筋、非対称性罹患				正常～中等度上昇		遠位型ミオパチー(MM3)
LGMD2M	常染色体劣性	*FKTN*	小児～成人	近位筋、偽性肥大(下腿、etc.)		心不全、呼吸不全	関節拘縮	高度上昇	炎症細胞浸潤	α-ジストログリカン異常症(FCMD, WWS, MDDGB4, MDDGA4), 心筋症(CMD1X)
LGMD2N	常染色体劣性	*POMT2*	小児～成人	近位筋、偽性肥大(下腿, etc.)		心不全	精神発達遅滞	中等度～高度上昇	炎症細胞浸潤	α-ジストログリカン異常症(MEB, WWS, MDDGA2)
LGMD2O	常染色体劣性	*POMGNT1*	小児～成人	近位筋		心不全		軽度～中等度上昇		α-ジストログリカン異常症(MEB, WWS, MDDGA3, MDDGB3)
LGMD2P	常染色体劣性	*DAG1*	幼児期	近位筋				高度上昇		α-ジストログリカン異常症(MDEBS), myasthenic syndrome with plectin defect
LGMD2Q	常染色体劣性	*PLEC1*	幼児期	近位筋				中等～高度上昇		デスミン関連ミオパチー, 筋原線維ミオパチー(ARVD7), 肢帯型(LGMD1E), 先天性筋ジストロフィー(CMD1I)
LGMD2R	常染色体劣性	*DES*	思春期～成人	近位筋、翼状肩甲	顔面	心伝導症候群・不整脈、心不全、呼吸不全	関節拘縮(足首, etc.)、精神発達遅滞	正常～軽度上昇		
LGMD2S	常染色体劣性	*TRAPPC11*	小児期	近位筋			失調、精神発達遅滞	中等度上昇		α-ジストログリカン異常症(MDDGA14, MDDGC14)
LGMD2T	常染色体劣性	*GMPPB*	幼児～成人	近位筋			脳奇形、精神発達遅滞	中等度～高度上昇		

病型	遺伝形式	責任遺伝子	発症時期	四肢体幹筋力低下(初発部位)	四肢以外骨格筋障害	呼吸・心筋障害	筋外症状	血清CK	特徴的筋病理所見	対立形質
先天性筋ジストロフィー(CMD)										
全般的特徴			1歳未満	近位筋、筋緊張低下(フロッピーインファント)						
福山型	常染色体劣性	*FKTN*	乳幼児	近位筋、偽性肥大(下腿、etc.)	巨舌、嚥下障害	呼吸不全、心不全	脳奇形、精神発達遅滞、痙攣、眼異常、関節拘縮(四肢)、側弯	高度上昇		
Walker-Warburg症候群	常染色体劣性	*FKTN, POMT1, POMT2, FKRP, POMGNT1, ISPD, GTDC2, B3GNT1*	乳幼児							
Muscle-Eye-Brain病	常染色体劣性	*POMT2, FKRP, POMGNT1, GMPPB*	乳幼児							
その他のαジストログリカン異常症	常染色体劣性	*FKRP, LARGE, DPM1, DPM2, B3GALNT2, GMPPB, TMEM5, POMK*	乳幼児							
	X染色体連鎖	*ALG13*	乳幼児							
インテグリンα欠損型	常染色体劣性	*ITGA7*	乳幼児	近位筋		呼吸不全	精神発達遅滞	軽度上昇		
メロシン欠損型	常染色体劣性	*LAMA2*	乳幼児	近位筋		呼吸不全	白質脳症、関節拘縮、側弯	中等度～高度上昇		
Ullrich型	常染色体劣性	*COL6A1-3*	乳幼児	近位筋	嚥下障害	呼吸不全	関節拘縮(近位、脊椎)、過伸展(遠位)	正常～軽度上昇		
ラミン異常症	常染色体優性	*LMNA*	乳幼児	近位筋、頸筋(頭部下垂)	嚥下障害	呼吸不全、心伝導障害・不整脈、心不全	関節拘縮(遠位、脊椎、etc.)、早老症	軽度～中等度上昇	炎症細胞浸潤	
強直性脊椎症候群	常染色体劣性	*SEPN1*	乳幼児	近位筋	嚥下障害	呼吸不全、心不全	関節拘縮(肘、足首、脊椎、etc.)、側弯	正常～軽度上昇		
	X染色体連鎖	*FHL1*	乳幼児	近位筋		呼吸不全、心不全	関節拘縮(脊椎、etc.)、側弯	軽度上昇	reducing body	
ダイナミン2欠損型	常染色体優性	*DNM2*	乳幼児	近位筋		呼吸不全	関節拘縮、脳・網膜出血			
テレソニン欠損型	常染色体劣性	*TCAP*	乳幼児	近位筋、偽性肥大(下腿)、翼状肩甲			関節拘縮(足首)、過伸展(上肢遠位)	軽度～中等度上昇		
ミトコンドリア異常を伴うCMD	常染色体劣性	*CHKB*	乳幼児	近位筋		心不全	精神発達遅滞、脳奇形、痙攣		筋線維周囲巨大ミトコンドリア、筋線維中心部ミトコンドリア欠損	
顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー(FSHD)										
FSHD1	常染色体優性	*DUX4*	乳幼児～成人	肩甲帯・上腕(翼状肩甲、ポパイの腕)、非対称性罹患	顔面(閉眼困難、横笑い、口とがらせ不良、	QT延長症候群	滲出性網膜炎(Coats'病)、難聴	正常～中等度上昇	炎症細胞浸潤	
FSHD2	常染色体優性	*SMCHD1*								
筋強直性ジストロフィー(DM)										
DM1	常染色体優性	*DMPK*	乳幼児～成人	遠位筋(DM2では近位筋発症も)、胸鎖乳突筋、体幹筋、筋強	側頭筋・咬筋(斧様顔貌)、眼瞼下垂・兎眼、	心伝導障害・不整脈、低酸素血症、睡	前頭部脱毛、白質脳症、日中過眠、認知機	正常～中等度上昇	中心核連鎖、輪状線維、sarcoplasmic	
DM2	常染色体優性	*CNBP*	幼児期～成人							
エメリー・ドレイフス型筋ジストロフィー(EDMD)										
EDMD1	X染色体連鎖	*EMD*	乳幼児～成人	近位筋		心伝導障害・不整脈	関節拘縮(肘、足首、脊椎、etc.)	正常～軽度上昇		
EDMD2	常染色体優性	*LMNA*								
EDMD3	常染色体劣性	*LMNA*								
EDMD4	常染色体優性	*SYNE1*								
EDMD5	常染色体優性	*SYNE2*								
EDMD6	X染色体連鎖	*FHL1*								
EDMD7	常染色体優性	*TMEM43*								
眼咽頭筋型筋ジストロフィー(OPMD)	常染色体優性/劣性	*PABPN1*	中年～	近位筋	眼瞼下垂，外眼筋麻痺，構音・嚥下障害			正常～軽度上昇	縁取り空胞	

＜重症度分類＞

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

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

食事・栄養（N）

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

呼吸（R）

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

循環（C）

	活動度制限	不整脈	BNP(pg/ml)	LVEF
0	症状無し	無し	<20pg/ml	
2	NYHA Ⅰ	散発する心室・上室性期外収縮、Ⅰ度房室ブロック	20-50pg/ml	>55%
3	NYHA Ⅱ	非持続性心室頻拍または心房細動など、上室性頻脈性不整脈、Ⅱ度房室ブロック、洞不全症候群	50-100pg/ml	40-55%
4	NYHA Ⅲ	持続性心室頻拍または心室細動、完全房室ブロック	>100pg/ml	20-40%
5	NYHA Ⅳ			<20%

活動制限、不整脈、BNP、LVEF のうち最大の点数を採用する。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

114　非ジストロフィー性ミオトニー症候群

○　概要

1．概要

筋線維の興奮性異常による筋強直(ミオトニー)現象を主徴とし、筋の変性(ジストロフィー変化)を伴わない遺伝性疾患である。臨床症状や原因遺伝子から先天性ミオトニー、先天性パラミオトニー、ナトリウムチャネルミオトニーなどに分類される。筋強直性ジストロフィーは同様に筋強直現象を示す関連疾患ではあるが、非ジストロフィー性ミオトニー症候群には含めない。

2．原因

先天性ミオトニーは塩化物イオンチャネル(*CLCN1*)の遺伝子変異による。優性遺伝をとるトムゼン病と劣性遺伝をとるベッカー病がある。一方、先天性パラミオトニー、ナトリウムチャネルミオトニーはともに優性遺伝性で、骨格筋型ナトリウムチャネルαサブユニット(*SCN4A*)の遺伝子異常による。

3．症状

外眼筋・顔面筋・舌筋を含む全身の骨格筋にみられる筋のこわばり（筋強直）が主症状である。手を強く握ったあと開きにくい（把握ミオトニー）、診察用ハンマーで筋肉を叩くと筋が収縮する（叩打ミオトニー）などが観察される。筋強直は痛みを伴うこともある。運動開始時に見られることが多く、先天性ミオトニーなどでは筋を繰り返し収縮させることにより筋強直が軽減するウオームアップ現象が見られることが多い。逆に悪化するパラミオトニー(paradoxical myotonia)は先天性パラミオトニーで見られる。筋強直は寒冷で増悪することが多く、先天性パラミオトニーでは一過性の麻痺をきたすこともしばしばである。筋肥大を伴いヘラクレス様体型となることもあるが、一方で進行性に筋萎縮・筋力低下をきたす例もある。また、幼少期からの筋強直により関節拘縮、脊柱側弯などの骨格変形を伴うことがある。

4．治療法

対症療法のみである。メキシレチンなど抗不整脈薬、カルバマゼピンなど抗てんかん薬などが筋強直症状を緩和する。

5．予後

非進行性と一般にされているものの、筋力低下、筋萎縮を呈する例が少なからず存在する。乳幼児期に強度の筋強直によりチアノーゼなどの呼吸不全や哺乳困難をきたすタイプもある。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

約 1,000 人

2．発病の機構

不明（骨格筋型ナトリウムチャネルあるいは塩化物イオンチャネル遺伝子の異常による事が多いが発病機構は不明。）

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（症状は生涯持続する。）

5．診断基準

あり（研究班作成の診断基準あり）

6．重症度分類

Barthel Index を用いて、85 点以下を対象とする。

○　情報提供元

「希少難治性筋疾患に関する調査研究班」

研究代表者　東北大学　教授　青木正志

＜診断基準＞
確実例を対象とする。

非ジストロフィー性ミオトニー症候群の診断基準

先天性ミオトニー、先天性パラミオトニー、カリウム惹起性ミオトニー(Na チャネルミオトニー)などが含まれる。先天性パラミオトニー、カリウム惹起性ミオトニー(Na チャネルミオトニー)などは高カリウム性周期性四肢麻痺とオーバーラップする疾患である。各病型を分けるのに有用な特徴などについては別表を参考にする。

確実
①②③に加え、④あるいは⑤を認めた上で除外診断を行い診断する。
ほぼ確実
①②③を認めた上で除外診断を行い診断する。

① ミオトニーを認める 1）あるいは2）
1）臨床的にミオトニー現象（筋強直現象）を認める
（具体例）
眼瞼の強収縮後に弛緩遅延がみられる(lid lag)。
手指を強く握った後に弛緩遅延が認められる（把握ミオトニー）。
診察用ハンマーで母指球や舌などを叩くと筋収縮が見られる（叩打ミオトニー）。
なお、ミオトニーの程度は、痛みや呼吸障害をきたすような重篤なものから、軽い筋のこわばり程度で気づきにくいものまでさまざまである。
繰り返しでの増悪（パラミオトニー）、寒冷での悪化を認めることがある（特に先天性パラミオトニー）。
繰り返しで改善することがある(warm up 現象)。
2）針筋電図でミオトニー放電を認める
② 発症は 10 歳以下。
③ 病初期には筋力低下・筋萎縮を認めない。
④ 常染色体優性あるいは劣性遺伝の家族歴がある。
⑤ 骨格筋型 Na チャネルのαサブユニットあるいは Cl チャネル遺伝子に本疾患特異的な変異を認める（注1）。

除外診断
筋強直性ジストロフィー
シュワルツ・ヤンペル 症候群
アイザックス症候群(neuromyotonia)
糖原病2型（Pompe 病）

参考事項

□ 特に、先天性パラミオトニーは高カリウム性周期性四肢麻痺とオーバーラップする疾患であり、一過性の麻痺発作を呈することがある。

□ 筋肥大（ヘラクレス様体型）を認めることがある。

□ カリウム惹起性ミオトニー(Na チャネルミオトニー)は、非常に強いミオトニーを呈する myotonia permanens、症状の変動する myotonia fluctans などに細分されることがある。

□ 一部に進行性に軽度の筋力低下を示すことがある。

□ Short exercise test は原因遺伝子が Na か Cl チャネルかの推定に有用とされる（注2）。

注1　本疾患特異的な変異

骨格筋型 Na チャネルαサブユニットの遺伝子（SCN4A）の変異によっては、高カリウム性周期性四肢麻痺、低カリウム性周期性四肢麻痺、先天性筋無力症候群などの原因ともなる。非ジストロフィー性ミオトニー症候群の原因となる SCN4A 遺伝子の代表的変異として、先天性パラミオトニーを示す p.Thr1313Met や p.Arg1448His/Cys/Pro/Ser、Na チャネルミオトニーを示す p.Val445Met、p.Val1293Ile、 p.Gly1306Ala/Val/Glu などがある。

注2　short exercise test

short exercise test は短時間運動負荷（5－12 秒）後に1分間にわたって 10 秒ごとに複合筋活動電位（CMAP）を記録する. これを続けて3回施行するのが通常である（repeated short exercise test）。さらに cooling 下での short exercise test や臨床症状を加えることで原因遺伝子の候補推定がある程度可能と報告されている（臨床神経生理学 2001; 29: 221-7、Ann Neurol 2006; 60: 356-365, Ann Neurol 2011; 69: 328-40 など参照）。

骨格筋チャネル病の各病型比較

		先天性ミオトニー		カリウム惹起性ミオトニー（Na チャネルミオトニー）PAM	先天性パラミオトニー PMC	高カリウム性周期性四肢麻痺 HyperPP	低カリウム性周期性四肢麻痺 HypoPP
		Thomsen	Becker				
原因遺伝子		*CLCN1*		*SCN4A*			*CACNA1S* *SCN4A*
遺伝様式		AD	AR	AD			AD
発症年齢		数～10 歳	数～20 歳	0～10 歳	数～10 歳	数～10 歳	5～20 歳
麻痺発作	有無	なし	±	なし	あり	あり	あり
	発作時間		一過性		数十分～数時間	数十分～数時間	数時間～数日
臨床的ミオトニー	程度	軽度～中等度	中等度～重度	動揺性～重度までさまざま	軽度～中等度	中等度	なし
	眼瞼	あり		あり	あり	あり～ ±	なし
麻痺またはミオトニーの誘因		安静		運動、カリウム摂取	運動、寒冷	運動、寒冷、カリウム摂取	炭水化物、運動後の安静、ストレス
ミオトニーに対する影響	くりかえし運動	改善（warm-up 現象）		なし	悪化（paramyotonia）	?	
	寒冷	なし		はっきりしない	増悪	増悪	
筋肥大		軽度	中等度	軽度～中等度	±	±	なし

＜重症度分類＞
Barthel Index を用いて、85 点以下を対象とする。

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

115 遺伝性周期性四肢麻痺

○ 概要

1. 概要

発作性の骨格筋の脱力・麻痺をきたす遺伝性疾患で、血清カリウム値の異常を伴うことが多い。発作時の血清カリウム値により低カリウム性周期性四肢麻痺と高カリウム性周期性四肢麻痺に分類される。

2. 原因

骨格筋型カルシウムチャネルαサブユニット(*CACNA1S*)や骨格筋型ナトリウムチャネルαサブユニット(*SCN4A*)の遺伝子異常が原因となる。周期性四肢麻痺に不整脈(QT(QU)延長)と骨格奇形を伴うAndersen-Tawil 症候群では、カリウムチャネル(*KCNJ2, KCNJ5*)の遺伝子異常が原因となる。変異が見出せない例もあることから他にも原因遺伝子が存在すると考えられる。

3. 症状

脱力発作の持続は1時間から数日まで、程度も下肢のみといった限局性筋力低下から完全四肢麻痺まである。発作頻度も毎日から生涯に数回までとかなり幅がある。顔面・嚥下・呼吸筋の麻痺はあまり見られず、感覚や膀胱直腸障害はない。高カリウム性は低カリウム性より程度も軽く持続も短い。一方、初回発作は低カリウム性が思春期ごろであるのに対し、高カリウム性は小児期と早い。発作の誘発因子として、低カリウム性では高炭水化物食、運動後の安静など、高カリウム性であれば寒冷、運動後の安静などがある。特殊なタイプとして周期性四肢麻痺に不整脈(QT(U)延長)と骨格奇形を合併する Andersen-Tawil 症候群がある。

高カリウム性では筋強直現象を臨床的にあるいは電気生理学的にしばしば認める。発作間欠期には筋力低下を認めないことが多いが、とくに低カリウム性において進行性・持続性の筋力低下を示す例が存在する。

4. 治療法

根本治療は無く、麻痺発作急性期の対症療法、間欠期の麻痺予防治療に分けられるが、十分な効果が得られないこともしばしばである。

麻痺発作時の急性期治療としては、低カリウム性ではカリウムの経口あるいは経静脈投与が中心となる。重度の麻痺発作では投与にも関わらず、カリウム値の上昇が投与開始直後はなかなか見られないことが多い。高カリウム性では麻痺は軽度で持続も短いことが多いが、高カリウムによる不整脈、心停止に注意する必要がある。

麻痺の予防として低カリウム性および高カリウム性の両方にアセタゾラミドが有効な例があるが、逆に無効や増悪例もある。その他に、低カリウム性では徐放性のカリウム製剤、カリウム保持性利尿薬、高カリウム性ではカリウム喪失性利尿薬なども用いられる。

5. 予後

小児期から中年期まで麻痺発作を繰り返すが、初老期以降回数が減ることが多い。進行性・持続性の筋力低下を示す症例が少なからずあり、低カリウム性の約 1/4 に認められるとされる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 1,000 人

2. 発病の機構

不明（骨格筋型カルシウムあるいはナトリウムチャネル遺伝子異常による事が多いが発病機構は不明。）

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（幼少期から長期にわたり発作を繰り返し、一部は進行性の筋力低下を示す。）

5. 診断基準

あり（研究班作成の診断基準あり）

6. 重症度分類

持続性筋力低下については Barthel Index を用いて、85 点以下を対象とする。持続性筋力低下を示さない症例は研究班作成の麻痺発作重症度において中等症以上を満たす場合に対象とする。

○ 情報提供元

「希少難治性筋疾患に関する調査研究班」

研究代表者　東北大学　教授　青木正志

＜診断基準＞

1）または2）の確実例、ほぼ確実例を対象とする。

1）遺伝性低カリウム性周期性四肢麻痺

確実例
①②③に加え⑥あるいは⑦を認め、除外診断を除外できること（①の項目を一部しか満たさない場合、④⑤を認めること。）。

ほぼ確実例
①②③④を認め、除外診断を除外できること（①の項目を一部しか満たさない場合、⑤を認めること。）。

① 以下のすべての特徴を持つ麻痺（筋力低下）発作を呈する。
意識は清明。
発作時血清カリウム濃度が著明な低値を示す。
呼吸筋・嚥下筋は侵されない。
発作持続は数時間から 1 日程度。
発作は夜間から早朝に出現することが多い。
激しい運動後の休息、高炭水化物食あるいはストレスが誘因となった発作がある。
② 発症は5歳から 20 歳。
③ 発作間欠期には、筋力低下や CK 上昇を認めない。
④ 針筋電図でミオトニー放電を認めない。
⑤ 発作間欠期に Prolonged exercise test（運動試験）で振幅の漸減現象を認める。（注1）
（麻痺発作時の臨床的観察ができていない場合には有用。）
⑥ 常染色体性優性遺伝の家族歴がある。
⑦ 骨格筋型 Ca あるいは Na チャネル α サブユニットの遺伝子に本疾患特異的な変異を認める。（注2）

除外診断　二次性低カリウム性周期性四肢麻痺の原因となる下記疾患の鑑別が必須。
甲状腺機能亢進症
アルコール多飲
K 排泄性の利尿剤　カンゾウ（甘草）の服用
原発性アルドステロン症、Bartter 症候群、腎細尿管性アシドーシス
慢性下痢・嘔吐

参考事項
- 女性は男性に比べ症状が軽いことが多く、遺伝歴が見逃されることがある。
- 発作からの回復期にはむしろ血清カリウム値が一時的に高値を示すことがある。
- 高カリウム性周期性四肢麻痺に比べ麻痺発作の程度は重く、持続も長い。
- 発作間欠期には筋力低下を認めないが一部に進行性に軽度の筋力低下を示すことがある。
- 筋生検は診断のために必要ではないが、空胞、tubular aggregate を認めることがある。
- 特殊なタイプとして低カリウム性周期性四肢麻痺に不整脈、骨格変形を合併するAndersen-Tawil症候群がある。（原因遺伝子は、内向き整流カリウムチャンネル）

注1　Prolonged exercise test について
典型的な麻痺発作が確認出来ない症例では、Prolonged exercise test による麻痺の再現が有用である。長時間運動負荷（15－45 秒ごとに3－4秒の短い休息を入れながら、2－5分間の負荷）後に最初は1－2分毎、その後は 5 分毎に、30－45 分にわたって CMAP を記録する。一般に 40%以上の CMAP 振幅・面積の低下がある場合異常と判定されるが、人種差が指摘されており注意を要する、（臨床神経生理学 2001; 29: 221-7、Ann

Neurol 2004; 56: 650-661 など参照）

注2　本疾患特異的な変異
骨格筋型 Na チャネル α サブユニットの遺伝子(SCN4A)の変異によっては、低カリウム性周期性四肢麻痺のみならず高カリウム性周期性四肢麻痺、先天性筋無力症候群などの原因ともなる。低カリウム性周期性四肢麻痺を呈する SCN4A 遺伝子の代表的変異として、p.Arg669His や p.Arg672Cys/Gly/His/Ser などがある。

2）遺伝性高カリウム（正カリウム）性周期性四肢麻痺

確実
①②③に加え⑥あるいは⑦を認め、除外診断を除外できること（①の項目を一部しか満たさない場合、⑤を認めること。）。

ほぼ確実
①②③④を認め、除外診断を除外できる（①の項目を一部しか満たさない場合、⑤を認めること。）。

① 以下のすべての特徴を持つ麻痺（筋力低下）発作を呈する。
　意識は清明
　発作時血清カリウム濃度が高値あるいは正常を示す。
　呼吸筋・嚥下筋は侵されない。
　発作持続は数 10 分から数時間程度
　寒冷、果物など高カリウム食の摂取、空腹あるいは安静（不動）が誘因となった発作がある。
② 発症は 15 歳まで。
③ 発作間欠期には通常筋力低下を認めない。
④ ミオトニーを認める　1）あるいは2）
　1）臨床的にミオトニー現象（筋強直現象）を認める。
　　（具体例）
　　眼瞼の強収縮後に弛緩遅延がみられる(lid lag)。
　　手指を強く握った後に弛緩遅延が認められる（把握ミオトニー）。
　　診察用ハンマーで母指球や舌などを叩くと筋収縮が見られる（叩打ミオトニー）。
　　なお、ミオトニーの程度は、軽い筋のこわばり程度で気づきにくいものもある。
　　繰り返しでの増悪（パラミオトニー）、寒冷での悪化を認めることがある。
　2）針筋電図でミオトニー放電を認める
⑤ 発作間欠期に Prolonged exercise test（運動試験）で振幅の漸減現象を認める（注1）。
　　（麻痺発作時の臨床的観察ができていない場合には有用。）
⑥ 常染色体性優性遺伝の家族歴がある。
⑦ 骨格筋型 Na チャネルの α サブユニットの遺伝子に本疾患特異的な変異を認める（注2）。

除外診断　二次性高カリウム性周期性四肢麻痺の原因（K保持性の利尿薬、アジソン病、腎不全など）および他のミオトニーを呈する疾患（筋強直性ジストロフィーや先天性ミオトニーなど）。

参考事項
- 先天性パラミオトニー、カリウム惹起性ミオトニー(Na チャネルミオトニー)と症状がオーバーラップする疾患である。それぞれの特徴・鑑別などについては非ジストロフィー性ミオトニー症候群の診断基準を参照。
- 発作時に筋痛を伴うことがある。
- 発作からの回復期にはむしろ血清カリウム値が一時的に低値を示すことがある。
- 低カリウム性周期性四肢麻痺に比べ麻痺発作の程度は軽く、持続も短い。
- 発作間欠期には筋力低下を認めないが CK 上昇は認めることがある。一部に進行性に軽度の筋力低下を示すことがある。
- 筋生検は診断のために必要ではないが、空胞、tubular aggregate を認めることがある。

注１　Prolonged exercise test について

典型的な麻痺発作が確認出来ない症例では、Prolonged exercise test による麻痺の再現が有用である。長時間運動負荷（15－45 秒ごとに３－４秒の短い休息を入れながら、2－5 分間の負荷）後に最初は１－２分毎、その後は5分毎に、30－45 分にわたって CMAP を記録する。一般に 40%以上の CMAP 振幅・面積の低下がある場合異常と判定されるが、人種差が指摘されており注意を要する（臨床神経生理学 2001; 29: 221-7、Ann Neurol 2004; 56: 650-661 など参照）。

注２　本疾患特異的な変異

骨格筋型 Na チャネルαサブユニットの遺伝子(SCN4A)の変異によっては、高カリウム性周期性四肢麻痺のみならず低カリウム性周期性四肢麻痺、先天性筋無力症候群などの原因ともなる。高カリウム性周期性四肢麻痺を呈する SCN4A 遺伝子の代表的変異として、p.Thr704Met や p.Met1592Val などがある。

＜重症度分類＞

非発作時における持続性筋力低下については Barthel Index を用いて、85 点以下を対象とする。持続性筋力低下を示さない症例や Barthel Index で 85 点以上の症例は研究班作成の麻痺発作重症度において中等症以上を満たす場合に対象とする。

〇麻痺発作重症度　（最低6カ月の診療観察期間の後に判定する。）

軽症

歩行に介助を要する状態が 1 時間以上続く麻痺発作のあった日が、平均で月に 1 日未満

中等症

歩行に介助を要する状態が 1 時間以上続く麻痺発作のあった日が、平均で月に 1 日以上

重症

歩行に介助を要する状態が 1 時間以上続く麻痺発作のあった日が、平均して月に4日以上

〇機能的評価：Barthel Index

85 点以下を対象とする。

	質問内容	点数
1　食事	自立、自助具などの装着可、標準的時間内に食べ終える	10
	部分介助（たとえば、おかずを切って細かくしてもらう）	5
	全介助	0
2　車椅子からベッドへの移動	自立、ブレーキ、フットレストの操作も含む（非行自立も含む）	15
	軽度の部分介助または監視を要する	10
	座ることは可能であるがほぼ全介助	5
	全介助または不可能	0
3　整容	自立（洗面、整髪、歯磨き、ひげ剃り）	5
	部分介助または不可能	0
4　トイレ動作	自立（衣服の操作、後始末を含む、ポータブル便器などを使用している場合はその洗浄も含む）	10
	部分介助、体を支える、衣服、後始末に介助を要する	5
	全介助または不可能	0
5　入浴	自立	5
	部分介助または不可能	0
6　歩行	45m以上の歩行、補装具（車椅子、歩行器は除く）の使用の有無は問わず	15
	45m以上の介助歩行、歩行器の使用を含む	10
	歩行不能の場合、車椅子にて 45m以上の操作可能	5
	上記以外	0

7	階段昇降	自立、手すりなどの使用の有無は問わない	10
		介助または監視を要する	5
		不能	0
8	着替え	自立、靴、ファスナー、装具の着脱を含む	10
		部分介助、標準的な時間内、半分以上は自分で行える	5
		上記以外	0
9	排便コントロール	失禁なし、浣腸、坐薬の取り扱いも可能	10
		ときに失禁あり、浣腸、坐薬の取り扱いに介助を要する者も含む	5
		上記以外	0
10	排尿コントロール	失禁なし、収尿器の取り扱いも可能	10
		ときに失禁あり、収尿器の取り扱いに介助を要する者も含む	5
		上記以外	0

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

116 アトピー性脊髄炎

○ 概要

1. 概要

アトピー性脊髄炎とは、アトピー性皮膚炎、気管支喘息、アレルギー性鼻炎・結膜炎などのアトピー素因を有する患者で見られる脊髄炎である。1997 年に吉良らが4例の高 IgE 血症とアトピー性皮膚炎を伴った、四肢の異常感覚(じんじん感)を呈し頚髄後索を主病変とする脊髄炎を報告し、アトピー性脊髄炎と命名した。

2. 原因

本疾患の発症メカニズムは不明である。疾患の定義であるアトピー素因の存在や高 IgE 血症から考えると、ヘルパーT 細胞の Th バランスは末梢において主に Th2 に偏っていると思われる。すなわち、Th2 細胞のシグナルは形質細胞からの IgE 産生を促進し、これにより肥満細胞からヒスタミンなどが遊離し、血管透過性の亢進をきたす。また、Th2 は末梢血好酸球も活性化・増殖させる。末梢組織で増殖した Th2 細胞は脳脊髄液腔へ侵入し、準備状態となる。実際の患者髄液中では IL-9 と CCL11(eotaxin)の増加が見られる。CCL11 は好酸球上の CCR3 および CCR5 と結合し細胞遊走因子として働き、IL-9 は Th2 から Th9 への分化を誘導すると考えられている。

3. 症状

アトピー性脊髄炎は、基礎となるアトピー性疾患の増悪後に発症する傾向がある。発症様式は急性、亜急性、慢性それぞれ3割で、単相性経過は3割、あとの7割は動揺性に慢性の経過をたどる。初発症状は7割で四肢遠位部の異常感覚(じんじん感)や感覚鈍麻で、運動障害も6割に見られるが軽症である事が多い。深部反射は8割で亢進し、排尿障害を伴う事もある。

4. 治療法

村井らによるアトピー脊髄炎患者 26 例の治療効果の検討では、ステロイド(CS)治療のみ、もしくは免疫グロブリン静注療法(IVIg)のみではそれぞれ 72%、60%の患者で臨床症状の改善が見られた。一方血漿交換(PE)は単独でも9割の患者で臨床症状の改善が見られ、他の治療と比較し有意に効果的であった。第2回全国調査では6割で CS 治療が行なわれており、PE は 25%で施行されたに過ぎなかったが、そのうち8割で有効であった。PE は本疾患の治療としてまだ一般的ではないが、CS 治療に反応しない症例には PE を積極的に施行すべきである。

5. 予後

本疾患の障害度は罹病期間と正の相関を示し、罹病期間が長くなるほど総合障害度評価尺度(EDSS)スコア(10 段階評価で 10 点が最重症)が高くなり、中でも感覚機能障害度は強い正の相関を示す。このように本症患者は進行性の異常感覚や神経障害性疼痛に長期間苦しめられる。本疾患の予後は、全体としてみると発症から 6.6 年後の EDSS スコアで平均 2.3 点程度の障害であるが、7 年以上長期に経過観察した患者の約 4 割が EDSS スコアで重症度基準の 4.5 以上であったとする報告がある。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

約 1,000 人

2．発病の機構

不明（アレルギー性疾患と同様の機序による可能性があるが詳細は不明）

3．効果的な治療方法

未確立（ステロイド治療、免疫グロブリン療法、血漿交換などが試みられている。）

4．長期の療養

必要（再発を繰り返す症例が多い。）

5．診断基準

あり（研究班作成の診断基準あり）

6．重症度分類

多発性硬化症で広く一般的に用いられる Kurtzke の総合障害度（EDSS）スケールを重症度分類に用いて、4.5 以上を対象とする。（Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS)）

○　情報提供元

「臨床疫学調査結果・新規免疫検査結果に基づくアトピー性脊髄炎の新規診断基準作成とその国内外での臨床応用」

研究代表者　九州大学　教授　吉良潤一

＜診断基準＞

Definite、Probable を対象とする。

絶対基準: 以下をすべて満たす

（1） 原因不明の脊髄炎（下記の除外すべき疾患が除外されていること）

（2） 抗原特異的 IgE 陽性

（3） Barkhof の MS の脳 MRI 基準を満たさない

病理基準：

脊髄生検組織で、血管周囲リンパ球浸潤や好酸球の浸潤をみとめ、肉芽腫を伴う事もある。

相対基準：

（1） 現在または過去のアトピー性疾患歴

（2） 高 IgE 血症(>240 U/ml)

（3） 髄液中 IL9 (>14.0 pg/ml) もしくは CCL11 (>2.2 pg/ml)

（4） オリゴクローナルバンドなし

除外すべき疾患：寄生虫性脊髄炎、多発性硬化症、膠原病・血管炎、HTLV-1 関連脊髄症、サルコイドーシス、視神経脊髄炎、神経梅毒、頸椎症性脊髄症、脊髄腫瘍、脊髄血管奇形・動静脈瘻

＜診断のカテゴリー＞

Definite： A: 絶対基準+病理基準

B:絶対基準+相対基準(1-3)のうち 2 個以上+相対基準(4)

Probable：A:絶対基準+相対基準(1-3)のうち 1 個+相対基準(4)

B:絶対基準+相対基準(1-3)のうち 1 個以上

＜重症度分類＞

総合障害度（EDSS）スケールを用いて 4.5 以上を対象とする。

＜参考；総合障害度（EDSS）の評価基準＞

EDSS	0	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0	4.5	5.0	5.5	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	9.0	9.5	10
	歩行可能（補助なし歩行）											補助具歩行		車イス生活		ベッド生活				Death (MS のため)
	神経学的所見																			
	正常	ごく軽い徴候		軽度障害		中等度障害		比較的高度障害		高度障害										
ADL	歩行可動域（約）													車イスへの乗降		一日の大半		体の自由がきかずベッドで寝たきり		
	補助なし・休まず											補助具必要		一人で出来る	助け必要な時あり	ベッド外	ベッド内			
	>500m							500m	300m	200m	100m	100m (片側)	100m (両側)							
	終日の十分な活動													補助あっても5m以上歩けず	2、3歩以上歩けず	身の回りのこと		意思伝達・飲食		
	出来る										出来ない									
	自分で出来る							最小限の補助が必要		特別な設備が必要						多くの事が出来る	ある程度出来る	出来る	出来ない	
EDSSとFS組合わせ FS0	8コ	7コ	6コ	7コ	6コ	7コ	4～5コ	5～6コ	6コ	3コ	7コ	8コ組合わせ 3.5越	7コ	8コ組合わせ 4.0越	7コ	8コ組合わせ 4.0越	7コ	8コ組合わせ 4.0越		FS0
FS1	*	1コ*	2コ*																	FS1
FS2				1コ	2コ		3～4コ	1～2コ		5コ										FS2
FS3						1コ		1コ	2コ											FS3
FS4										1コ		1コ								FS4
FS5											1コ		1コ							FS5
FS6																				FS6
												↓3コ以上組合わせ	↓3コ以上組合わせ	**↓2コ以上組合わせ	↓2コ以上組合わせ	↓数コ組合わせ	↓数コ組合わせ	↓ほとんど組合わせ	↓ほとんどすべて組合わせ	

*他に精神機能は 1（FS）でもよい　**非常に希であるが錐体路機能 5（FS）のみ

＜EDSS 評価上の留意点＞

○EDSS は、多発性硬化症により障害された患者個々の最大機能を、神経学的検査成績をもとに評価する。

○EDSS 評価に先立って、機能別障害度（FS）を下段の表により評価する。

○EDSS の各グレードに該当する FS グレードの一般的な組合わせは中段の表に示す。歩行障害がない（あっても＞500m 歩行可能）段階の EDSS（≦3.5）は、FS グレードの組合わせによって規定される。また EDSS≧4.0 では、ADL のみによって規定される。しかし前者の EDSS（≦3.5）評価上、とくに視覚機能（FS）のグレードのみは、次のように実際のグレードを 1/2 にして算定する。

実際に 7 段階に判定された視覚機能（FS）グレード	0	1 2	3 4	5 6
EDSS 評価上算定する視覚機能（FS）グレード	0	1 1	2 2	3 3

○FS および EDSS の各グレードにぴったりのカテゴリーがない場合は、一番近い適当なグレードを採用する。

＜参考，機能別障害度（FS：Functional system）の評価基準＞

FS	錐体路機能		小脳機能		脳幹機能		感覚機能			勝胱直腸機能		視覚機能		精神機能		その他	
0	◎	正常	◎	正常	◎	正常	◎	正常		◎	正常	◎	正常	◎	正常	◎	なし
1	①	異常所見あるが障害なし	①	異常所見あるが障害なし	①	異常所見のみ	①	1～2 肢	振動覚または描字覚の低下	①	軽度の遅延・切迫・尿閉	①	暗点があり、矯正視力 0.7 以上	①	情動の変化のみ	①	あり
2	②	ごく軽い障害	②	軽度の失調	②	中等度の眼振 軽度の他の脳幹機能障害	②	1～2 肢 3～4 肢	軽度の触・痛・位置覚の低下 中等度の振動覚の低下 振動覚のみ低下	②	中等度の遅延・切迫・尿閉 希な尿失禁	②	悪い方の眼に暗点あり、矯正視力 0.7～0.3	②	軽度の知能低下		
3	③	軽度～中等度の対麻痺・片麻痺 高度の単麻痺	③	中等度の軀幹または四肢の失調	③	高度の眼振 高度の外眼筋麻痺 中等度の他の脳幹機能障害	③	1～2 肢 3～4 肢	中等度の触・痛・位置覚の低下 完全な振動覚の低下 軽度の触・痛覚の低下 中等度の固有覚の低下	③	頻繁な失禁	③	悪い方の眼に大きな暗点 中等度の視野障害 矯正視力 0.3～0.2	③	中等度の知能低下		
4	④	高度の対麻痺・片麻痺 中等度の四肢麻痺 完全な単麻痺	④	高度の四肢全部の失調	④	高度の構音障害 高度の他の脳幹機能障害	④	1～2 肢 2 肢以上 3 肢以上	高度の触・痛覚の低下 固有覚の消失（単独 or 合併） 中等度の触・痛覚の低下 高度の固有覚の消失	④	ほとんど導尿を要するが、直腸機能は保たれている	④	悪い方の眼に高度視野障害 矯正視力 0.2～0.1 悪い方の眼は[grade 3]で良眼の視力 0.3 以下	④	高度の知能低下(中等度の慢性脳微候)		
5	⑤	完全な対麻痺・片麻痺 高度の四肢麻痺	⑤	失調のため協調運動全く不能	⑤	嚥下または構音全く不能	⑤	1～2 肢 顎以下	全感覚の消失 中等度の触・痛覚の低下 ほとんどの固有覚の消失	⑤	勝胱機能消失	⑤	悪い方の眼の矯正視力 0.1 以下 悪い方の眼は[grade 4]で良眼の視力 0.3 以下	⑤	高度の痴呆 高度の慢性脳微候		
6	⑥	完全な四肢麻痺					⑥	顎以下	全感覚消失	⑥	勝胱・直腸機能消失	⑥	悪い方の眼は[grade 5]で良眼の視力 0.3 以下				
?	?	不明	?	不明	?	不明	?	不明		?	不明	?	不明	?	不明	?	不明
X			小脳機能：脱力（錐体路機能[grade 3]以上）により判定困難な場合、grade とともにチェックする。									視覚機能：耳側蒼白がある場合、grade とともにチェックする。					

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

117　脊髄空洞症

○　概要

1．　概要

脊髄内に空洞（syrinx）が形成され、小脳症状、下位脳神経症状、上下肢の筋力低下、温痛覚障害、自律神経障害、側弯症など多彩な神経症状、全身症状を呈する疾患であり、種々の原因で発症する。

2．原因

Chiari Ⅰ 型奇形、種々の dysraphism（脊椎ひれつ）を伴うもの、繋留脊髄、頭蓋頸椎移行部の骨奇形など、外傷後の脊髄空洞症、癒着性脊髄くも膜炎に続発するものなどがある。なお髄内腫瘍に伴うものは、腫瘍組織に伴う嚢胞として、脳脊髄液の循環動態の異常を基盤とする空洞症と区別されている。

3．症状

空洞のある脊髄領域の温痛覚を含めた表在感覚障害がある一方、振動覚や関節位置覚が保持され（解離性感覚障害）、左右差があるのが特徴である。その他に自律神経症状、空洞が拡大すると錐体路徴候、後索の障害もみられるようになる。

4．治療法

内科的薬物療法、理学療法、外科的に大孔部減圧術、空洞−くも膜下腔短絡術などの手術が行われる。対症的治療としての手術療法は一定程度確立しており、手術療法により臨床症状が寛解する症例もある。しかし、根治療法ではないので、脊髄内の空洞は完全には消失せず残存する例がある。手術療法後も後遺症により継続的な治療を必要とする症例も存在する。

5．予後

治療により寛解が得られる場合もあるが、継続的な治療が必要な場合もある。

○　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

3．　効果的な治療方法

未確立（対症的治療は確立しているが、根治療法はない。）

4．　長期の療養

必要（治療により寛解が得られた場合には不要であるが、継続的な療養な場合もある。）

5．　診断基準

あり（神経変性疾患に関する調査研究班）

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

「神経変性疾患領域における基盤的調査研究班」

研究代表者　鳥取大学脳神経内科教授　中島健二

＜診断基準＞

脊髄空洞症の診断基準において、症候性脊髄空洞症と診断された場合を対象とする。ただし、無症候性脊髄空洞症及び続発性脊髄空洞症を除く。

Ⅰ. 診察所見

緩徐に発病し、以下の症候から少なくとも1項目を認める。

1) 片側または両側上肢もしくは頸部や体幹の感覚障害

2) 片側または両側上肢の筋力低下および萎縮

3) 足底反射異常を伴う痙性または弛緩性対麻痺

4) Horner 症候、瞳孔不同、発汗障害、爪の発育障害、起立性低血圧、神経原性関節症、患側の手足の肥大などの自律神経障害

5) Horner 症候、瞳孔不同、眼振、顔面感覚の低下、舌の萎縮および線維束性収縮、嚥下困難、嗄声、胸鎖乳突筋萎縮などの脳神経症候

6) 側弯症

Ⅱ. 神経放射線所見

空洞の証明は必須事項とする。

1) MRI で脊髄内に偏在性あるいは中心性の空洞を認める（隔壁様構造物はあってもよい）。体内金属等によって MRI 検査が施行できない場合には、水溶性造影剤による CT ミエログラフィーにより空洞を確認できる。

2) Chiari 奇形、頭蓋頸椎移行部の骨奇形、脊柱側弯などを伴うことが多い。

注 1) 空洞症の MRI 所見

T_1強調画像で辺縁が明瞭な髄液と同じ信号強度を示す髄内占拠病変が上下数節にわたり存在することをもって、脊髄空洞症と診断する。この際、胎生期中心管遺残は除外する。

注 2) Chiari 奇形の定義

1 型: 小脳扁桃が大後頭孔より 3mm 以上下垂し、原則として小脳扁桃の変形を生じているもの。延髄の下垂を伴ってもよい。

2 型: 小脳下部（主に虫部）と延髄が大後頭孔より下垂し、第 4 脳室も下垂する。原則として腰仙部に脊髄瘤または脊髄髄膜瘤を伴う。

Ⅲ. 鑑別診断

以下の疾患が除外されていること

1) 脳幹部・高位脊髄腫瘍

2) 環軸椎脱臼

3) 頸椎椎間板ヘルニア

4) 加齢に伴う変形性脊椎症や靱帯骨化症による脊髄症及び脊髄根症

5) 運動ニューロン疾患

6）若年性一側性上肢筋萎縮症(平山病)

7）特発性側弯症

Ⅳ. 参考所見

1）空洞形成の急激な進行に先立って、脊髄の腫大と浮腫を伴う presyrinx state と称される状態がある。

2）既往に難産あるいは分娩時外傷がみられることがある。

3）一部に家族歴をみることがある。

4）時に進行停止例や自然緩解例がある。

5）外傷や癒着性くも膜炎などに続発する場合がある。

6）髄内腫瘍に伴うものは腫瘍嚢胞(Tumor cyst)とし、空洞とはしない。

Ⅴ. 診断と分類

A) 症候による分類

1）症候性脊髄空洞症

上記Ⅰ、Ⅱ-1)、Ⅲの全てを満たす脊髄空洞症

2）無症候性脊髄空洞症

検査で偶然に見つかった脊髄空洞症で、Ⅱ-1)とⅢを満たすもの

B)成因による分類

1）Chiari 奇形 1 型を伴う脊髄空洞症

2）Chiari 奇形 2 型に伴う脊髄空洞症

a)開放性二分脊椎（脊髄髄膜瘤または脊髄破裂）

b)潜在性二分脊椎（脊髄脂肪腫、緊張性終糸、割髄症、皮膚洞、髄膜瘤、脊髄嚢胞瘤などを含む）

c)上記二分脊椎を伴わないもの

3）頭蓋頸椎移行部病変や脊椎において骨・脊髄の奇形を伴い、Chiari 奇形を欠く脊髄空洞症

4）癒着性くも膜炎に続発した脊髄空洞症

5）外傷に続発した脊髄空洞症

6）そのほかの続発性脊髄空洞症

7）上記のいずれにも該当しない特発性脊髄空洞症

4) 5) 6)を続発性脊髄空洞症とする。

＜重症度分類＞

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

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

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

日本脳卒中学会版

食事・栄養（N）

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

呼吸（R）

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

118 脊髄髄膜瘤

○ 概要

1. 概要

神経管の閉鎖障害により発症する疾病（神経管閉鎖障害）は、脊髄髄膜瘤、無脳症、脳留などから構成される。無脳症と脳留は過半数が自然流産するか、妊娠中絶をうけるか、出生しても 24 時間以内に死亡する。広義の二分脊椎は顕在性二分脊椎（spina bifida aperta）と潜在性二分脊椎(spina bifida occulta)の２つの病態を包括する。脊髄髄膜瘤は前者に分類されるが、この２つの病態は、発生学的に相違するので、原因、臨床症状、治療法などを画一的に議論することは適切でない。神経管閉鎖障害は、妊娠６週（受精４週後）頃に発症する。妊娠前から葉酸を摂取すると神経管閉鎖障害の 50-70%を防止できることが判明している。病態は水頭症、脊椎側弯、歩行障害、膀胱機能障害、排便障害などが主要な臨床症状であり、脳神経外科、整形外科、泌尿器科、小児科、リハビリテーション科などの包括的な治療を必要とする。

2. 原因

栄養因子、環境因子、遺伝因子が3つのリスク因子とされている。約半数の症例では血清中の葉酸（ビタミン B9）が不足して、ホモシステイン濃度が上昇し、DNA の合成が障害されて、上記の奇形が発症する。

3. 症状

水頭症、Chiari II 奇形、歩行障害、褥瘡、尿失禁、膀胱機能障害、排便機能障害、知能障害などが発症する。

4. 治療法

脊髄髄膜瘤の予防法は、妊娠前から葉酸を摂取することであり、発生率は 50-70%減少する。しかしながら、全例を予防することは困難である。発症後は先天性奇形に基づく病態に対する対症療法が必要である。例えば、生後 24 時間以内に背部に露出した脊髄病変部の閉鎖術が必要となる。その他には、脳室腹腔シャント術、下肢の腱切り術、下肢のリハビリテーション、清潔間欠導尿法、膀胱砕石術、膀胱拡大術、膀胱尿管逆流根治術、尿道スリング手術、人工尿道括約筋埋め込み術、順行性浣腸法などを含めた治療が必要である。

5. 予後

近年の医学水準の向上により、平均寿命は延長し、患者の QOL は大きく改善している。されど生涯にわたり、水頭症の管理、排尿・排便の管理、身体機能のリハビリテーションなどが必要となる。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

分娩 10,000 件あたり 5.0-6.0 件の発生率。年間 500-600 名の患児が出生している。

2．発病の機構

不明（発生時の異常と考えられている。葉酸摂取不足の関与する症例が多い。）

3．効果的な治療方法

未確立（対症療法のみ。）

4．長期の療養

必要（継続した治療、リハビリテーションが必要。）

5．診断基準

あり（研究班による診断基準）

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

「二分脊椎の予防指針作成：二分脊椎の病因探索と葉酸情報の伝達システムの研究班」

研究代表者　津島リハビリテーション病院院長　近藤厚生

＜診断基準＞

脊髄髄膜瘤（脊髄披裂、脊髄瘤、脊髄嚢瘤を含む。）の診断基準

A 外表所見

生下時に胸腰椎、仙骨部の異常な嚢胞性腫瘤（以下のいずれか）を認める。

1. 脊髄髄膜瘤(myelomeningocele)：嚢胞内に神経線維を含む腫瘤で、外表所見は腫瘤中心の皮膚が欠損し、脊髄組織が露出している。
2. 脊髄披裂(myeloschisis):開放された脊髄が露出した状態になっており、脊髄中心管その正中部に認められる。
3. 脊髄瘤(myelocele) ：内容物は脳脊髄液と硬膜で形成されていて、嚢胞状になっている。
4. 脊髄嚢瘤（myelocystocele）：脊髄中心管が嚢胞状になっている。別名、脊髄瘤空洞症(syringomyelocele)と呼ぶ。

B 神経症状（病変部位以下で1～3の神経脱落症状をすべて認める）

1. 運動障害
2. 知覚障害
3. 膀胱直腸障害
4. てんかん、水頭症

C 画像検査所見

1. 水頭症：CT や超音波検査で脳室の著明な拡大
2. Chiari II 型奇形：MRI にて延髄・第 4 脳室・小脳が大後頭蓋窩へ陥没している。
3. 膀胱尿道造影：膀胱頸部の弛緩像、膀胱尿管逆流、膀胱壁の肉柱変形、膀胱容量の減少などを認める。
4. 四肢の単純 XP： 股関節の脱臼、足関節の変形、脊椎の側弯、脊椎の後弯などを認める。
5. 腹部の単純 XP： 宿便、結腸ガス、巨大結腸などを認める。

D 鑑別診断

以下の疾患を除外する。

1. 潜在性二分脊椎

神経管閉鎖障害により発生するが、外表に神経組織の露出がなく、ほぼ正常な皮膚に覆われている。多くは腰仙部に位置し、皮下腫瘤(subcutaneous tumor)、小陥凹(dimple)、血管腫(hemangioma)、多毛症（hypertrichosis）、母斑(nevus)などの表皮の異常所見を併発する。典型的な病態は脂肪脊髄髄膜瘤（lipomyelomeningocele）、先天性皮膚洞(congenital dermal sinus)、割髄症(diastematomyelia)、仙骨欠損症（sacral agenesis）などである。

＜診断のカテゴリー＞

A＋Bを満たし D の鑑別すべき疾患を除外したものを、脊髄髄膜瘤と診断する。

〈重症度分類〉

機能的評価 Barthel Index: 85 点以下を対象とする。

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

119 アイザックス症候群

○ 概要

1. 概要

アイザックス症候群は持続性の四肢・躯幹の筋けいれん、ミオキミア、ニューロミオトニアを主徴とする疾患である。電位依存性カリウムチャネルに対する自己抗体（抗VGKC 複合体抗体）が関連する。より重症型のモルバン症候群は、上記に加え、不整脈、尿失禁などの多彩な自律神経系の症状と重度の不眠、夜間行動異常、幻覚、記銘力障害などの中枢神経症状を呈する。また健忘、失見当識障害、てんかん発作など中枢神経症状のみを呈する抗ＶＧＫＣ複合体抗体関連脳炎という疾患単位もある。

2. 原因

発症機構については不明である。一部の症例に胸腺腫が関連している。免疫介在性に末梢神経終末部の電位依存性カリウムチャネル（VGKC）の機能障害が起こるとされている。抗 VGKC 複合体抗体の陽性率は、約3割程度である。

3. 症状

アイザックス症候群の中心となる症候は末梢運動神経の過剰興奮性によるものであり、四肢、躯幹に見られる筋けいれん、筋硬直、ニューロミオトニア（叩打性ミオトニアを認めない神経由来の筋弛緩遅延）と、ミオキミア、線維束れん縮などの不随意運動を特徴とする。持続性の筋けいれん・筋硬直は筋肥大を起こすこともあり、さらに強くなると筋力低下が見られることもある。運動症状のみならず、疼痛、しびれ感などの感覚異常もしばしば見られる。時に複合性局所疼痛症候群様の激しい痛みで日常生活動作が制限される。その他に自律神経の興奮性異常によると思われる発汗過多、皮膚色調の変化、高体温を示す場合もある。筋けいれん・筋硬直が高度となり、疼痛とともに、歩行や体動が困難となり日常生活に重大な支障を生じる。一方、モルバン症候群は、アイザックス症候群の典型的な症状に、大脳辺縁系の異常を示唆する空間的・時間的記銘力障害、幻覚、近時記憶障害、不眠、複雑な夜間行動障害や、不整脈、便秘、尿失禁などの多彩な自律神経症状を伴う。

4. 治療法

根治療法は確立していない。アイザックス症候群関連疾患はいずれも希な疾患で、RCT 等のエビデンスはない。もし胸腺腫や肺癌を合併している場合は、その切除により臨床症状の改善が見られる。しかし切除後もある程度症状が持続することがあり、その際には後療法として免疫療法や対症療法が必要なことがある。

基本的な治療方針は、日常生活にさほど影響がなければ、まずは、末梢神経のNaチャネルを抑制することで過剰興奮性を抑える抗てんかん薬などによる対症療法を行う。

抗VGKC複合体抗体陽性で、自己免疫関連と考えられる症例、難治症例や、日常生活に著しい支障を来す場合は、血漿交換による抗VGKC複合体抗体の除去が有効である。重症筋無力症合併例では、血漿

交換後のステロイドとアザチオプリンの併用での後療法が推奨されている。また一部の症例でリツキシマブ投与が有効である。

5. 予後

発症要因は不明で、発症すると症状は持続し自然寛解は稀である。症状は寒冷などの自然環境や運動、日常生活の負荷により変動する。治療によって症状の改善を見るが、完治までは至らないことが多く、長期にわたる治療を要する。

○ 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（自己抗体などによる末梢神経終末部での電位依存性カリウムチャネルの機能異常と関連）

3. 効果的な治療方法

未確立（抗てんかん薬による対症療法、ステロイド、血漿交換療法）

4. 長期の療養

必要（再発性の疾患である）

5. 診断基準

あり（免疫性神経疾患に関する調査研究班作成の診断基準あり）

6. 重症度分類

機能的評価：Barthel Index 85 点以下を対象とする。

○ 情報提供元

「Isaacs 症候群の診断、疫学および病態解明に関する研究」

研究代表者 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科神経内科・老年病学 講師 渡邊修

＜診断基準＞
Definite、Probable を対象とする。

アイザックス症候群の診断基準

A 主要症状・所見
1．睡眠時も持続する四肢・躯幹の持続性筋けいれんまたは筋硬直（必須）
2．Myokymic discharges、neuromyotonic discharges など筋電図で末梢神経の過剰興奮を示す所見
3．抗VGKC複合体抗体が陽性（72pM 以上）
4．ステロイド療法やその他の免疫療法、血漿交換などで症状の軽減が認められる

B 支持症状・所見
1．発汗過多
2．四肢の痛み・異常感覚
3．胸腺腫の存在
4．皮膚色調の変化
5．その他の自己抗体の存在（抗アセチルコリン受容体抗体、抗核抗体、抗甲状腺抗体）

C 鑑別診断
以下の疾患を鑑別する。
Stiff-man 症候群や筋原性のミオトニア症候群、McArdle 病などを筋電図で除外する。

＜診断のカテゴリー＞
Definite：Aのうちすべてを満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの
Probable：Aのうち1に加えてその他2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を満たし、Bのうち1項目以上

＜診断のポイント＞
自己免疫的機序で、末梢神経の過剰興奮による運動単位電位（MUP）の自動反復発火がおこり、持続性筋収縮に起因する筋けいれんや筋硬直が起こる。末梢神経起源なので叩打ミオトニアは生じないが、把握ミオトニア様に見える手指の開排制限は起こりうる。

＜重症度分類＞

機能的評価：Barthel Index 85 点以下を対象とする。

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

120　遺伝性ジストニア

○　概要

1．　概要

ジストニアとは持続性の筋収縮により生じる症状で、一部の患者では筋収縮の持続が短く不規則であったり、間歇的・律動的に観察されることもある。持続性の異常な筋収縮により姿位の異常を来す事が多い。

遺伝性ジストニアは遺伝子の異常によりジストニア症状を含む様々な症状を来す疾患で、DYT シリーズに属する群と金属代謝に関連する NBIA シリーズに属する疾患が多くを占める。

幼児から青年期（遅くても 30 歳代）に、いずれかの四肢、体幹、頭頸部のジストニアにより発症することが多い。ジストニアは進行性に症状の増悪や姿位の異常を来し、歩行障害、起立障害、座位障害を来す。疾患によっては精神発達遅滞や知的機能減退を示す例もある。

2．原因

DYT シリーズでは約半数で病因遺伝子が同定され、NBIA シリーズも多くは病因遺伝子が同定されている。

3．症状

持続性または反復性の筋緊張のために、顔面・頭頸部、四肢・体幹筋の定型的な肢位・姿勢の異常や不随意運動を生じる。症状の分布により、局所性・分節性・全身性に分けられる。また、発作性ミオクローヌスを伴うものやパーキンソニズムを伴うものもある。特定の動作に随伴してジストニアが出現することや、特定の感覚的な刺激によって症状が軽減する感覚トリックが認められることが多い。また、音楽家や理容師、タイピスト、スポーツ選手など、特定の職業動作に伴って出現することがある。

4．検査所見：

NBIA シリーズでは MRI で基底核への鉄沈着像を認める。DYT シリーズでは DYT3 以外では画像検査での異常所見は明らかでない。

aceruloplasminemia ではセルロプラスミン欠損、糖尿病などを認め、neuroferritinopathy ではフェリチン値低値を認める。

5．治療

薬物治療（抗コリン剤、抗てんかん薬、L-dopa 製剤など）やボツリヌス毒素の局部注射療法、定位脳手術（後腹側淡蒼球凝固術、視床凝固術、脳深部刺激療法）がある。

全身性や分節性ジストニアで症状が広範囲の場合、薬物療法は無効で、脳深部刺激療法（淡蒼球内節）が著効することが多い。

6．予後

通常、治療により症状は一定程度改善しても根治せず持続する。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

約 500 人

2．発病の機構

未解明

3．効果的な治療方法

未確立（対症治療は存在するが、根治療法は未確立）

4．長期の療養

必要（症状が継続し、進行性の経過をたどる）

5．診断基準

あり（研究班作成の診断基準あり）

6．重症度分類

Barthel-Index を用いて 85 点以下を対象とする。

○　情報提供元

「神経変性疾患領域における基盤的調査研究班」

研究代表者　鳥取大学脳神経内科　教授　中島健二

「ジストニアの成因と治療に関する研究班」

「ジストニアの疫学、病態、治療に関する研究班」

研究代表者　国立病院機構相模原病院神経内科学　医長　長谷川一子

＜診断基準＞

いずれかの病型で確定診断されたものを対象とする。

遺伝性ジストニアの診断基準

A　症状

ジストニアは持続性の筋収縮により生じ、一部の患者では筋収縮の持続が短く不規則であったり、間歇的で律動的に観察されることもある。動作異常あるいは異常姿勢を示す。

B　特徴とされる所見

1．本来、意識せずに遂行できる書字などの動作、姿勢の維持で症状が出現する。

2．特定の動作や環境によって症状が出現する（動作特異性）。

3．異常動作や異常姿勢には一定のパターンがある（定型性）。

4．特定の感覚刺激により症状が軽快することがある（感覚トリック）。

C　検査所見

1．表面筋電図で拮抗関係にある筋が同時に収縮する（共収縮）。

2．多くの例で病因遺伝子が確認される（下記図、表参照）。

D　診断、鑑別診断

（1）以下の疾患を鑑別する。

Wilson 病、遺伝性神経変性疾患：SCA1、2、3、17、PARK2、6、15、家族性痙性対麻痺、ハンチントン病、神経有棘赤血球症、GM2 ガングリオシドーシス、GM1 ガングリオシドーシス、Niemann-Pick 病、レット症候群、パーキンソン病、パーキンソン症候群、脳血管障害、抗精神薬投与に伴う遅発性ジストニアなど。抗精神薬投与に伴う遅発性ジストニアでは、薬歴聴取が重要である。

ジストニアと他の不随意運動との鑑別として、振戦、ミオクローヌス、チック、アテトーゼ、舞踏病、バリスム、筋痙攣、スパスム、ジスキネジアが挙げられる。

（2）ジストニアを示す遺伝性疾患であることを確認し、下記のフローチャートを参考に診断を進める。

（3）DYT シリーズ各病型と NBIA シリーズの各病型相互の鑑別も必要で、表1及び表2及び各病型の診断指針に基づき、いずれの病型かが確定されたものを対象とする。

図. 長谷川班による遺伝性ジストニアの診断フローチャート

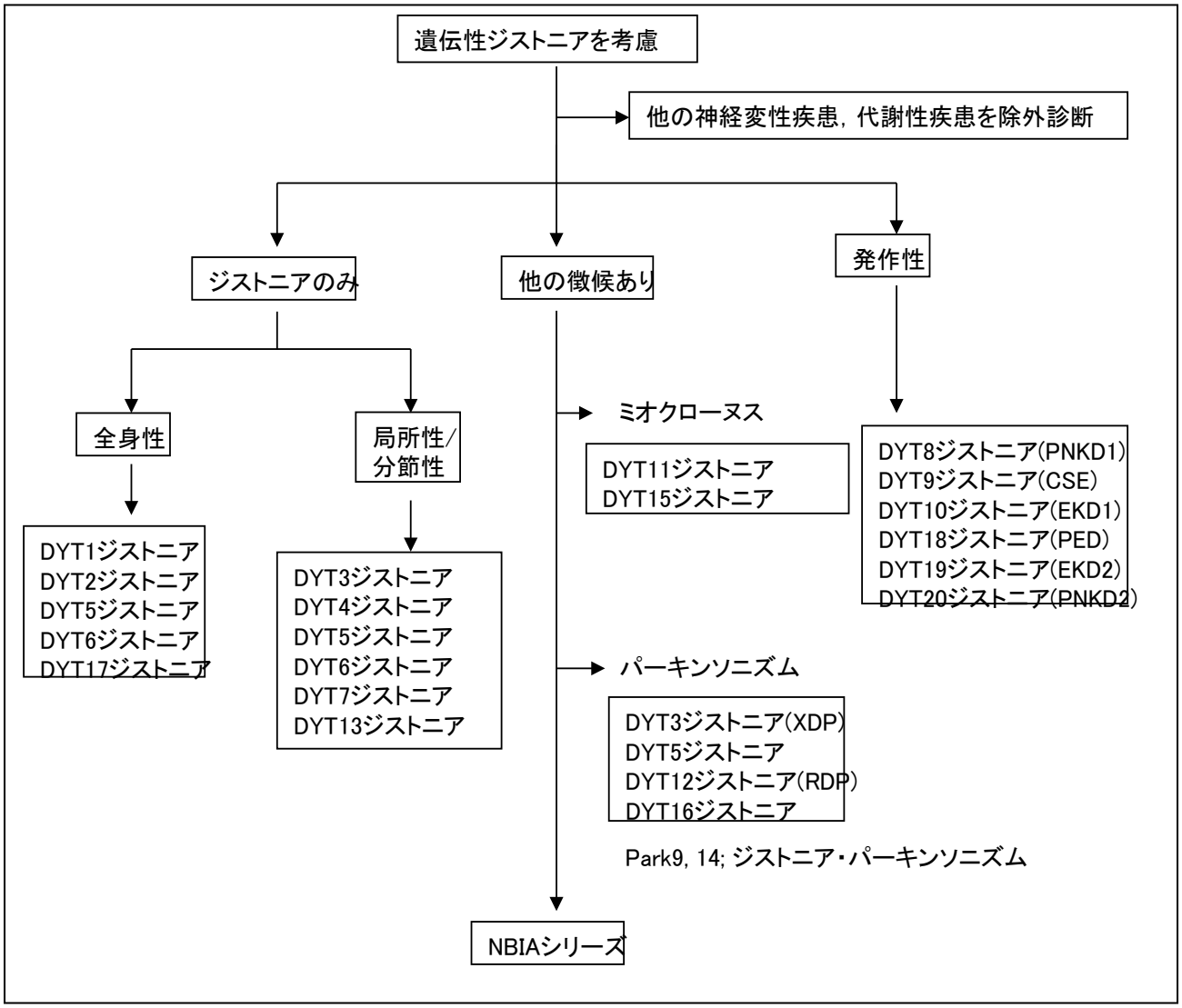


表１　遺伝性ジストニア（DYT シリーズ）

名称・別称	遺伝形式	遺伝子	遺伝子座	遺伝子産物	発症年齢	症状	分布
DYT1 ジストニア	AD	*DYT1・TOR1A*	9q34	torsinA	小児	全身性ジストニア．部分症状にとどまるのもある	多地域
DYT2 ジストニア	AR	－	－	－	小児	全身性ジストニア	スペインのロマ
DYT3 ジストニア XDP, lubag	XR	*TAF1*	Xq13.1	TAF1	成人 平均 35 歳	全身性ジストニア、ジストニア運動が著明、しだいにパーキンソニズムに	フィリピンに多発
DYT4 ジストニア	AD	*DYT4*	－	－	13-37 歳	喉頭ジストニア、やがて全身性	オーストラリアの１家系
DYT5 ジストニア 瀬川病	AD	*GCH1*	14q22.1-22.2	GCH1	小児	歩行障害、日内変動、睡眠による改善、レボドパ反応性	日本・多地域
DYT6 ジストニア	AD	*DYT6 THAP1*	8q21-22	THAP1	5-35 歳 平均 19 歳	頭頸部ジストニア、上肢ジストニア．一部は全身性に．	米国メノナイト・欧米
DYT7 ジストニア	AD	*DYT7*	18p	－	28-70 歳 平均 43 歳	局所性ジストニア；頸部、喉頭、上肢	北西部ドイツ・中欧
DYT8 ジストニア PNKD1	AD	*PNKD1 MR-1*	2q33-35	MR1	小児	非運動誘発性発作性ジストニア、舞踏運動、アテトーシス	多地域
DYT9 ジストニア CSE	AD	*CSE*	1p	－	2-15 歳	非運動誘発性発作性ジストニア、非発作時の対麻痺	ドイツの１家系
DYT10 ジストニア EKD 1	AD	*EKD 1*	16p11.2-q12.1	－	小児/成人	運動誘発性発作性ジストニア	日本・多地域
DYT11 ジストニア MDS	AD	*SGCE*	7q21	SGCE	小児/青年	全身性/局所性ジストニア、ミオクローヌス．アルコール反応性	欧米
DYT12 ジストニア RDP	AD	*ATP1A3*	19q13	ATP 1A3	14-45 歳	急性発症完成の顔面口部ジストニアとパーキンソニズム	北米
DYT13 ジストニア	AD	*DYT13*	1p36.13-36.32	－	5-40 歳代 平均 16 歳	頭部/頸部/上肢の分節性ジストニア	イタリアの１家系
DYT14 ジストニア(DYT5 に同じなので削除)							スイスの１家系
DYT15 ジストニア	AD	*DYT15*	18p11	－	小児/青年	ジストニアとミオクローヌス	カナダの１家系
DYT16 ジストニア	AR	*DYT1 6 PRKRA*	2q31.3	PRKRA	2-18 歳 12 歳頃が多	ジストニア・パーキンソニズム	ブラジル
DYT17 ジストニア	AR	*DYT17*	20p11.2 2-q13.12	－	14 歳から 19 歳	頸部捻転から分節性、全身性に進展	レバノンの１家系
DYT18 ジストニア PED	AD	*SLC2A1*	1p35-p31.3	GLUT1	小児期	長時間運動で誘発される発作性ジストニア、舞踏アテトーシス	欧米
DYT19 ジストニア EKD 2	AD	*EKD 2*	16p13-q22.1	－	7-13 歳	運動誘発性発作性でジストニアか舞踏運動	インドの１家系
DYT20 ジストニア PNKD2	AD	*PNKD2*	2q31	－	小児期-50 歳代	非運動誘発性発作性ジストニアが手足に	カナダの１家系

ATP1A3：　Na+/K+-transporting ATPase alpha-3 chain
CSE：Paroxysmal choreoathetosis and episodic ataxia and spasticity
EKD：Episodic kinesigenic dyskinesia
GCH1：GTP cyclohydrolase 1
GLUT1：Glucose transporter 1
MR-1: Myofibrilogenesis regulator 1
PED：Paroxysmal execise-induced dyskinesia
PNKD：Paroxysmal nonkinesigenic dyskinesia
PRKRA：Protein kinase, interferon-inducible double-stranded RNA-dependent activator
RDP：Rapid-onset dystonia parkinsonism
SGCE：ε-sarcoglycan
TAF1: TAF1 (TATA box-binding protein –associated factor 1) RNA polymerase II
THAP1：thanatos-associated protein　(THAP) domain containing , apoptosis associated protein 1
XDP：X-linked dystonia-parkinsonism

表2　NBIA の特徴

	疾患	遺伝様式	遺伝子	発症年齢	臨床症状	MRI 所見
NBIA1	Classical PKAN	AR	*PANK2*	<6 歳	歩行障害、ジストニア、痙直、網膜色素変性症	● Eye-of-the tiger" sign ● 淡蒼球と黒質への鉄枕着
	Atypical PKAN	AR	*PANK2*	平均 14 歳 （1~28 歳）	言語障害（錯語、講語障害）、ジストニア、痙直、認知障害、精神症状	● Eye-of-the tiger sign ● 淡蒼球と黒質への鉄沈着
NBIA2a	Classical INAD	AR	*PLA2G6*	平均 1 歳 （0.5～2.5 歳）	精神・運動発達遅滞、体幹低緊張、ジストニア、痙直、小脳失調、てんかん	● 淡蒼球と黒質に限局した鉄沈着 ● 小脳萎縮
NBIA2b	Atypical INAD	AR	*PLA2G6*	平均 4.4 歳 （1.5～6.5 歳）	社会的退行、失調、言語発達遅滞	● 淡蒼球と黒質に限局した鉄沈着 ● 小脳萎縮
NBIA3	Neuroferritinopathy	AR	*FTL*	平均 39 歳 （13～63 歳）	認知障害なし、舞踏運動、ジストニア	● 基底核、小脳、大脳皮質への鉄枕着 ● 被殻と尾状核の空胞化
NBIA4	aceruloplasminemia	AR	*CP*	平均 51 歳 （16～72 歳）	認知症、網膜病変、小脳失調	● 基底核、小脳、大脳皮質への鉄枕着
	FAHN	AR	*FA2H*	3~11 歳	精神発達遅滞、ジストニア、錐体路障害、失調、眼症状（視神経萎縮、眼球運動障害）、てんかん	● 淡蒼球への鉄枕着 ● 大脳萎縮、小脳、脳幹萎縮

NBAIA: Neurodegeneration brain iron accumulation, PKAN: pantothenate kinase associated neurodegeneration,

PANK2: pantothenate kinase 2, PLA2G6: Phosphlipase A2 group 6, INAD: infantile neuroaxonal dystrophy, FTL: ferritine light chain

CP: ceruloplasmin, FAHN: fatty asid hydroxylase associated neurodegeneration

DYT1 ジストニア

診断指針

i) 遺伝様式：常染色体優性 （遺伝子座 9q34、 遺伝子 *DYT1=Tor1A*、 遺伝子産物 torsinA）

ii) 発症年齢：小児期。２０歳以上はまれである。

iii) 神経所見：全身性ジストニアが多い。

上肢あるいは下肢に始まり、下肢発症型の方が全身性に進行しやすい。

局所性ジストニアにとどまり、全身性とならないこともある。

iv) 臨床検査所見：画像検査では異常を認めない。

v) 鑑別診断：ジストニアを示す他の一次性、二次性ジストニア

VI)確定診断： *DYT1* 遺伝子での GAG 欠失を検出する。浸透率が低いので、他の疾患を除外できることが必要である。

VII)参考事項：一次性全身性ジストニア（捻転ジストニア）の代表的疾患である。若年発症のジストニアでは瀬川病とともに第一に疑う。局所性ジストニア、成人発症などの報告もある。*DYT1* 遺伝子の浸透率は 30%とされる。*DYT1* 遺伝子での GAG 欠失の検出は比較的容易である。

【疾患概念】第 9 染色体 9q34 にある *DYT1* 遺伝子変異による常染色体優性遺伝性、若年発症の一次性全身性ジストニアである。*DYT1* 遺伝子産物は torsinA タンパクで、DYT1 ジストニアでは野生型 torsinA の 302、303 番の２個の連続するグルタミン酸が１個になっている。

【疫学】我が国の疫学調査の結果から全国で 100 人未満と推定できる。

症状；平均発症年齢は約１２歳である。29 歳以後の発症は稀である。90-95%の症例でジストニアが下肢か腕に始まり、ついで他の身体部分に広がる。下肢に始まる症例の方が上肢で始まるものより若年発症の傾向があり、全身型に移行する可能性が高く、進行も早い。一般に５～10 年間進行する。進行により罹患部位の変形をきたす。頸部ジストニアでは屈曲、捻転がみられる。瞬間的な頭部の動きを伴うこともある。上半身では捻転運動、異常姿勢により著明な屈曲をきたす。脊椎側弯症、後弯症、骨盤捻転が生じる。歩行困難から歩行不能になる例もある。知能は正常である。高齢発症、局所性ジストニアにとどまるもの、外傷など誘因があるもの、球症状で始まるものなど変異が大きい。最近もさまざまな非典型例が注目されている。

【病型】

上肢型：書痙などで始まり、周辺に広がる。反対側にも生じ、やがて上半身、頸部にひろがる。

下肢型：歩行異常で始まり、内反尖足など異常肢位をとる。体幹にひろがって屈曲、捻転を生じる。

３-26 歳に症状発現の”window“があり、上肢か下肢のジストニアを生じる。65%はその後５-10 年で進行して全身性か多巣性になる。残り 10%は分節性で、25%が局所性にとどまる。部位から言うと上肢が最多で 95%以上である。ジストニア運動も突発的であったり振戦であったり、ミオクローヌス・ジストニア様であったりする。体幹・頸部は 25－35%、頭部は 15－20%で少ないのが特徴である[18]。

【検査所見】形態的な画像所見は正常である。FDG-PETでは、前補足運動野（６野）、頭頂皮質（40／７野）、被殻、帯状回（24／32 野）、小脳皮質で代謝の亢進がみられた[7]。

【診断】26 歳までに発症の全身性ジストニアでは *DYT1* 遺伝子変異を調べるべきである。非典型例も多い。

【遺伝子変異】*DYT1* 遺伝子変異は第５エクソンの GAG３塩基の欠失である。浸透率が 30%であることに対して、対立アリルに保護的な変異が想定されている。216 番のアミノ酸はアスパラギン酸であるが、これが対立アリルでヒスチジンに変わっていると非発症保因者になることがわかった。また、同一アリルに、そして、同一ペプチド鎖上にグルタミン酸欠失と 216 番アスパラギン酸の両者があることによっ

て *DYT1* が浸透し病変を生じることも示唆された。これらのことで、浸透率が 60%程度までの減少が説明される。

DYT 5 ジストニア／瀬川病／ドパ反応性ジストニア

診断指針
i)　遺伝様式：常染色体優性　（遺伝子座 14q22.1-22.2、遺伝子 *GCH1* 遺伝子産物 GCH1）
ii)　発症年齢：10 歳以下に多い。
iii)　神経所見：下肢ジストニアにより歩行障害をきたす。尖足、内反尖足が多い。日内変動があり、昼から夕方にかけて症状が悪化し、睡眠によって改善する。固縮、姿勢時振戦がある。レボドパにより著明に改善する。
iv)　臨床検査所見：画像所見に異常はない。
髄液中ホモバニリン酸の低下。
v)　鑑別診断：他のレボドパ反応性ジストニア
常染色体劣性若年発症パーキンソニズムなど
Vi)　確定診断：日内変動を伴う下肢ジストニアでレボドパによく反応し、GTP cyclohydrolase l (GCH1) 活性の低下か GCH1 の変異がみられることによる。
　参考事項：不完全浸透で、女性優位（４：１またはそれ以上）に発症する。成人発症例もある。年齢とともに日内変動の程度は減少する。髄液中ビオプテリン、ネオプテリンの低下は DYT5 を強く示唆する。GCH-1 の変異の検出はやや困難である。

【疾患の概念】GCH１の活性低下に基づき、レボドパによく反応する日内変動を伴う下肢ジストニアである。1971 年に瀬川らが“著明な日内変動を呈する遺伝性進行性脳基底核疾患”として報告した。
【疫学】我が国の疫学調査では 100～200 人の症例が推定されている。
【臨床症状・検査所見】下肢優位の姿勢ジストニア（下肢の尖足あるいは内反尖足）が主症状で、立位時に腰椎前弯や頸部後屈位、後膝反張を認め、体幹の捻転ジストニアはない。著明な日内変動を呈し、昼から夕方にかけて症状が悪化し、睡眠によって改善する。年齢とともに日内変動の程度は減少する。10 才以降になると姿勢時振戦（８-10Hz が多い）が出現する。軽度の筋強剛を認める。深部腱反射は亢進し、時に足クローヌスが出現する。知能は正常である。検査所見に異常は認めない。手の動作性ジストニアなど部分症状を来す例がある。
【治療・予後】L-ドーパによく反応し、L-ドーパ反応性ジストニア　(Dopa responsive dystonia；　DRD) の一つである。比較的少量で反応し、効果減弱は少ない。日内変動が著明のときドーパアゴニストを用いる。剖検で黒質のメラニン色素の減少をみとめるが、細胞死はないと考えられている。
【遺伝子変異】L-erythrotetrahydrobiopterin (BH4)　はチロシン水酸化酵素の補酵素で、この合成酵素が GCH１である。14ｑ22.1-q22.2.にある。一瀬らによって瀬川病における活性低下と、遺伝子変異が見いだされた。変異は GCH１の全長にわたって見られる。変異と症状の関連は見いだされない。
【類似疾患（他のドパ反応性ジストニア）】GCH1 以外のビオプテリン代謝酵素、チロシン水酸化酵素（TH）の変異も明らかになった。TH変異は常染色体劣性の瀬川病でQ381K[12]ついでL205P[13]のホモ変異として見いだされた。乳児期発症で不随意運動と筋強剛が少量レボドパによく反応した。ヘテロ複合変異もみられる。ビオプテリン代謝酵素の 6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase (6-PTS)、sepiapterin reductase、carbinolamine-4a-dehydratase[1]、dihydropteridine reductaseの変異も報

告されている。乳児発症で高フェニルアラニン血症を伴い重症形である。

DYT 6 ジストニア

診断指針

i) 遺伝様式：常染色体優性 （遺伝子座 8q21-22、遺伝子 *THAP1*、遺伝子産物 THAP1）

ii) 発症年齢： 5 -38 歳、平均 16 歳

iii) 神経所見：上肢発症と頭頸部発症が半数ずつである。
30%は全身性に進展する。
ADL を阻害するのは頭頸部のジストニアと発声困難である。

iv) 鑑別診断：他の優性遺伝を示すジストニア。特に DYT1 を否定する必要がある。

V) 確定診断：常染色体優性遺伝で四肢のジストニアで発症し、*THAP1* に変異が見られる。

参考事項：限局性で発症しても次第に四肢に広がることが多い。成人発症では限局性のまま経過することもある。米国のメノナイト(Amish-Mennonite)の 2 家系（M、C）で報告され、その後 1 家系（R）が追加された。浸透率は 35 歳までに 60%。

疾患の概要；青年期発症の特発性捻転ジストニアで、優性遺伝様式をとる。2009 年に *THAP1* 遺伝子変異が見出された。浸透率は 35 歳までに 60%である。

発症部位は、半数は上肢で、残りの半数は頭部（喉頭、舌、顔面）や頸部である。下肢発症は 1 例のみ。 2 例では局所性ジストニアにとどまり、8 例が分節性、12 例が全身性あるいは多巣性で下肢にも及ぶ。下肢に及ぶものは半数であるが移動補助具の必要なものは 2 例である。上肢障害 19 例、発声障害は半数である。ADL を阻害するのは頭頸部のジストニアとそれに伴う発声困難である。

DYT 1 との鑑別はDYT 1 が下肢から発症することが多いのに比較して、頭頸部から発症することが多いこと、構語障害が多いことである。DYT13 は 1 p に連鎖するが、発症年齢、症状の分布ともによく似ている[2]。

DYT8 ジストニア、発作性非運動誘発性ジスキネジア 1：PNKD1

診断指針

i) 遺伝形式：常染色体優性遺伝 （遺伝子座 2q33-35、遺伝子 *MR-1*、遺伝子産物ＭＲ-1）

ii) 発症年齢：小児期

iii) 神経所見：非運動誘発性の発作性のジストニア、舞踏アテトーシスを示す。一側の上下肢に生じることが多いが、両側のことも体幹や顔面を含むこともある。数分～数時間の発作を 1 日数回～数ヶ月に 1 回程度生じる。
アルコール・カフェイン摂取、緊張感、疲労などが誘因になる。

iv) 臨床検査所見：脳画像（CT、MRI）や脳波を含めて特記すべきことはない。

v) 鑑別診断：他の発作性ジストニア・ジスキネジア（表２）

vi) 確定診断：非運動誘発性の発作性のジストニア、舞踏運動、アテトーシスが見られ、*MR-1* 遺伝子に変異が認められる。

参考事項；発作時にけいれんや意識障害を伴わない。発作間歇期には神経学的異常を認めない。

疾患の概要；乳児期に始まる発作で、大きな発作と小さな発作があり、疲労感と胸部、咽喉部の締め

付け感の後、両手の持ち上がる発作が起こる。足にも広がり歩行障害が起こり、複視と霧視をきたす。数分続いておさまるのが小さい発作で、これより長いものが大きい発作であるが、後者では眼球上転発作を伴う。昼食時、夕食時に多く、意識消失は伴わない。アルコールの摂取、コーヒー・お茶・コカコーラ摂取、疲労、（過度の）集中が誘引となる。１日に２回の小さな発作と１回の大きな発作をきたすことが多い。睡眠による軽快が指摘された。発作は生命予後には影響しない。

遺伝子異常； *MR-1*（myofibrillogenesis regulator 1）の変異

表３　発作性ジスキネジアの分類

	持続時間	遺伝性	孤発性	二次性	治療薬
PKD 発作性運動誘発性ジスキネジア	５分以内 多くは 30 秒以内	EKD1=DYT10 EKD2=DYT19	75%	多発性硬化症 副甲状腺機能低下症など	カルバマゼピン
PNKD 発作性非運動誘発性ジスキネジア	５分以上 多くは 30 分－３時間	PNKD1=DYT8 PNKD2=DYT20 CSE=DYT9	？	多発性硬化症 低血糖/高血糖など	クロナゼパム？
PED 発作性労作誘発性ジスキネジア	中間 多くは５－30 分	PED=DYT18	？	頭部外傷など	ケトン食

EKD：　Episodic kinesigenic dyskinesia
CSE：Paroxysmal choreoathetosis and episodic ataxia and spasticity

DYT9 ジストニア、発作性舞踏アテトーシス・痙性対麻痺：CSE

診断指針

i)　遺伝様式：常染色体優性　（遺伝子座 1p）

ii)　発症年齢：２-15 歳

iii)　神経所見：非運動誘発性の発作性のジストニアを四肢に生ずる。発作時に複視や構音障害、口唇や下肢の錯感覚を伴う。頭痛を伴うこともある。発作は約 20 分間で２/日～２/年程度生じる。間歇期に痙性対麻痺を合併する。

iv)　その他の症状：知能低下を合併する場合もある。

v)　臨床検査所見：脳波上は全般的な徐波化が報告されている。過呼吸負荷で増強される。
脳画像（CT、MRI）に特記すべきことはない。

vi)　鑑別診断：他の発作性ジストニア（表参照）

vii）確定診断：非運動誘発性の発作性のジストニアがみられ、間歇期に痙性対麻痺を伴う。
参考事項；運動、アルコール摂取、緊張感、疲労などが誘因になる。

DYT10 ジストニア、反復発作性運動誘発性ジスキネジア１：EKD1

診断指針

i)　遺伝様式：常染色体優性（遺伝子座 16p11-q21）

ii)　発症年齢：小児-成人

iii）神経所見：急激な随意運動に伴って発作性のジストニアを生じ、転倒する。10-30 秒で５分を越えな

い発作を１日に数十回～数日に１回繰り返す。予期しない随意運動で誘発されやすく、時に驚愕も誘因になる。日本では運動静止・脱力発作で転倒しないことも多い。

iv) その他の症状：他の特徴的な症候は知られていない。

v) 臨床検査所見：脳画像（CT、MRI）や脳波を含めて異常がない。

vi) 鑑別診断：他の発作性ジストニア。

vii) 確定診断；急激な随意運動に伴って発作性のジストニアを生じ、転倒する。

参考事項；発作は一側の上下肢に生じることが多いが、両側のことも体幹や顔面を含むこともある。発作時にけいれんや意識障害を伴わない。発作間歇期には原則として神経学的異常を認めない。

疾患の概要；発作性運動誘発性コレオアテトーシス（Paroxysmal kinesigenic choreoathetosis： PKC）は繰り返し起こる短時間の不随意運動である。類似病態がいくつかの名称で呼ばれる。反復発作性運動誘発性ジスキネジア（Episodic kinesigenic dyskinesia： EKD）、良性家族性乳児痙攣（benign familial infantile convulsion ：BFIC）、乳児痙攣・発作性コレオアテトーシス（infantile convulsion and paroxysmal choreoathetosis：ICCA）があり、EKD1、BFIC2、ICCA の遺伝子座は 16 番染色体のセントロメア付近にあり対立遺伝子疾患の可能性がある。

急激な随意運動の開始の際のみに生じる不随意運動で発作は 10 秒程度と短い。準備運動によって頓挫が可能で、意識障害はない。下肢に始まり上行し体幹、上肢に及ぶ。感覚性の前兆があって、発作はほぼ毎日おこり数回で、知能は全く正常、発作間歇期には全く正常と記載された。日本の症例は不完全脱力発作が多い。

DYT11 ジストニア、ミオクローヌス・ジストニア症候群：MDS

診断指針

i) 遺伝様式：常染色体優性 （遺伝子座 7q21、遺伝子 *SGCE*、 遺伝子産物 SGCE）

ii) 発症年齢：小児期から青年期

iii) 神経所見：ミオクローヌスとジストニアを主体とする。軽症では本態性ミオクローヌスとなる。ミオクローヌスは頸部、上肢に多い。ジストニアは、捻転ジストニア、頸部ジストニア、書痙などである。アルコールで改善する。

iv) その他の症状：精神科的異常を伴うことが多い。

v) 臨床検査所見画像所見：異常がない。

vi) 鑑別診断：他の優性遺伝を示すジストニア。

vii) 確定診断：ミオクローヌス・ジストニアあるいは本態性ミオクローヌスの症例で、イプシロン・サルコグリカン(*SGCE*)遺伝子の変異を見出すことによる。

参考事項：アルコール反応性ミオクローヌスは本症を示唆する。不完全浸透性で男性に発症が多い。イプシロン・サルコグリカンの変異部位、変異形式は多様で、検出はやや困難である。

疾患の概要；ミオクローヌス・ジストニアが優性遺伝性疾患として確立したのは 1988 年の Quinn NP らによる。

臨床症状はミオクローヌスとジストニアが主要症状である。軽症では本態性ミオクローヌスとなる。ミオクローヌスが主症状で動作を阻害する。上肢と体幹筋に多く、大半はアルコールで改善する。静止時に生じ動作で増強する[2]。ジストニアは通常軽度にとどまり頸部ジストニア（痙性斜頸）、上肢ジストニア（書痙）となる。典型的には 20 歳までに発症する。ときにジストニア単独、一過性ジストニアとなるこ

ともある。精神障害多発(OCD、パニック発作など)、アルコール依存となる家系もある。てんかんと脳波異常（発作性、非発作性）の報告もあり、てんかんはDYT11 を否定する根拠にはならないとされた。

治療ではレボドパは無効、クロナゼパム、バルプロ酸はやや有効、アルコールは著効であった。アルコール反応性にはリバウンドもあり飲酒後悪化することもある。

遺伝様式は常染色体優性遺伝。不完全浸透。父-息子での遺伝子の伝達で発症頻度が高い。maternal imprinting とされる。SGCE 遺伝子が父親由来のみのものが発現することは、はじめマウスの SGCE 遺伝子でみいだされた。

遺伝子変異はイプシロン・サルコグリカン(SGCE)のノンセンス変異、小欠失によるフレームシフト、ミスセンス変異により機能喪失型の変異がもたらされるが、これが、ヘテロにみられる。染色体異常による SGCE 全欠失（ヘテロ）も報告された。また、最近エクソン欠失も明らかになり、定量的 PCR が必要とされている。典型的なミオクローヌス・ジストニアで SGCE 変異の見出される割合は 20%にすぎない。

DYT12 ジストニア、急性発症ジストニア・パーキンソニズム：RDP

診断指針

i) 遺伝様式：常染色体優性（遺伝子座 19q13、遺伝子 *ATP1A3*、遺伝子産物 ATP1A3）

ii) 発症年齢：14-45 歳

iii) 神経所見：急性に発症する。2-3 分から１ヶ月で症状は完成し以後ほとんど進行しない。ジストニアとパーキンソン症状を示す。ジストニアは顔面口部に強い。パーキンソン症状は無動、姿勢反応障害を示す。

iv) その他の症状：精神科的異常を伴うことが多い。

v) 臨床検査所見：特に異常ない

vi) 鑑別診断：急性発症ジストニア・パーキンソニズムとして鑑別する。

vii) 確定診断：急性発症でほぼ停止性のジストニア・パーキンソニズムを示し、*ATP1A3* に変異を認める。

参考事項；ジストニアは顔面口部に強く DYT１、DYT５と反対の勾配を示す。パーキンソン症状として振戦は報告されていない。常染色体優性遺伝であるが不完全浸透である。家族発症は必ずしも示さない。

疾患の概要；優性遺伝のジストニア・パーキンソン症候群を示し、特徴的な急性発症経過をとる。Brashearらは 36 例の*ATP1A3* 変異の見られる症例を解析した[2]。９家系で７種の変異があり４家系は同一変異である。５家系では発症者は１名で、T613Mではde novo変異も見られ、ハプロタイプ解析からは互いに関連がないとされた。発症年齢は８歳から 55 歳で 10 代 20 代に多い。平均２２歳。急激な発症前には手と腕の軽いジストニアを見ることもある。発症は常に急激で、２－３分から 30 日で完成し、肉体的なあるいは心理的なストレスの後におこることが多い。多くは進行も回復もしないが、２回目の増悪を経験することもある。球症状は特徴的で構語障害と小声になり、嚥下障害を伴う。ジストニアは全身性、分節性で顔面＞上肢＞下肢の勾配がある。パーキンソン症状は無動と姿勢保持障害である。抗パーキンソン病薬には反応しない。うつ状態、統合失調症的性格、てんかん発作もみられる。

DYT1８ジストニア、発作性労作誘発性ジスキネジア：PED

診断指針
i)　遺伝様式：常染色体優性（遺伝子座 1p35-p31.3、遺伝子 *SLC2A1*、遺伝子産物 GLUT1）
ii)　発症年齢：小児期
iii)　神経所見：運動練習、持続的な運動、特に歩行の後で不随意運動がおこる。ジストニア、コレオアテトーシス、バリズムなどを生じる。５分から 30 分の発作を１日に１回～１月に１回繰り返す。
iv)　その他の症状：てんかん発作を伴うものが多い。
v)　臨床検査所見：ＭＲＩで多系統萎縮症様の被殻尾側の異常所見。ＦＤＧ-ＰＥＴで異常側視床の取り込み低下。
vi)　鑑別診断：発作性ジスキネジアとして鑑別する。DYT8-10、 18-20 の遺伝子座が確定している。
vii）確定診断：運動練習誘発性のジスキネジアで SLC2A1 にヘテロの変異が見られる。
　参考事項；誘発要因としては運動練習のほか、長い書字、空腹、ストレスなどがある。GLUT1 欠乏症候群は対立遺伝子疾患で PED と同じく *SLC2A1* のヘテロ変異があり、乳児発症の痙攣発作と精神運動発達遅滞をきたす重症型である。

　疾患の概要；運動練習で誘発されるジスキネジアで、ジスキネジア発作の長さなどがＰＫＤとＰＮＫＤの中間であることが特徴とされた。
　遺伝子異常は 2008 年 Weber らが溶血性貧血を伴う PED で GLUT1(glucose transporter 1)の欠失ヘテロ変異（Q282-S285del）を見出した。３代４例（男性３例女性１例）発症の家系で、てんかん、軽度の発達遅滞、髄液グルコース値低下、有棘赤血球を伴う溶血性貧血、赤血球内鉄含有量低下を伴っていた。 PED の病因遺伝子は *SLC2A1*、変異タンパクは GLUT1 であることが結論された。

DYT19 ジストニア、反復発作性運動誘発性ジスキネジア２：ＥＫＤ２

診断指針
i)　遺伝様式：常染色体優性（遺伝子座 16p13-q22.1）
ii)　発症年齢： 7 -13 歳
iii)　神経所見：急激な随意運動に伴って発作性のジストニアと舞踏運動を生じる。２分以内の発作を１日に１-20 回繰り返す。自然軽快が多い。
iv)　その他の症状：てんかんをきたすものがある。
v)　臨床検査所見：脳画像（CT、MRI）は異常がない。
vi)　鑑別診断他の発作性ジストニア。とくに EKD1（DYT10）。
vii）確定診断：急激な随意運動に伴って発作性のジストニアを生じる。:
　参考事項；症状は EKD1（DYT10）と大差がない。確実なのはインドの１家系のみ。

　疾患の概要；インドの報告では初発年齢は７-13 歳、平均 9.6 歳で、ジストニア（８人）か舞踏運動（９人）の発作がある。四肢に多く顔面にも見られ、軽度の構音障害もきたす。意識は保たれるが、前兆として皮膚の蟻走感が生じる（６人）。５秒から２分の発作で１日に１-20 回見られる。強いと立っていられなくなるが、わずかに気付かれるほどの軽いものもある。片側、両側ともにある。突然の運動により引き起こされることが多いが、過呼吸でも寒冷、緊張感でも生じうる。自然寛解が９人に見られ再発はしなかった。てんかん２人であるが、抗てんかん薬は著効した。
　遺伝子座；16p13-q22.1 とされ、EKD1（日本）に隣接する。アフリカ系米国人のＰＫＣはこの両者にまたがる。ＩＣＣＡとも近く EKD1 とは対立遺伝子であるかもしれないが、EKD2 はこれらとは異なるとされる。ＰＫＣには EKD1、EKD2 に連鎖しないのもある。

Pantothenate kinase-associated neurodegeneration：NBIA 1
（旧名　**Hallervorden-Spatz syndrome**）

遺伝様式　常染色体劣性
遺伝子座　22q13.1
遺伝子　*PKAN2*
遺伝子産物 PKAN　（Pantothenate kinase 2）
MIM ID *606157
Gene map locus: 22q13.1
発症年齢：classical type：６歳以下（６ヶ月～12 歳）、atypical type：14 歳（１-28 歳）
頻度：1-3/1,000,000

臨床症状
10 歳以下で発症する進行性のジストニア、構音障害、固縮、網膜色素変性を示す。
75%の症例は classical type とされ、歩行障害、姿勢障害で発症し、錐体外路症状が加わってくる。錐体外路症状の多くはジストニアで、筋固縮や舞踏運動がそれに続く。ジストニアは脳神経領域、四肢に見られる。口部ジストニアにより咬舌を来すこともある。錐体路症状も通常見られる。発症早期に色素性網膜変性症は明らかで、２／３の症例で合併する。症状は進行性で発症から 10-15 年で歩行不能となる。てんかんはまれである。
25%を占める atypical type の症例では、10 歳以上で発症し、発話障害や精神症状が目立ち、より緩徐に進行する。発話障害としては 40%の症例で反復言語か構語障害が多い。その後ジストニアをみるが、classical type よりも程度は軽症で、15-40 年程度で歩行不能となる。すくみ足の頻度も高い。約１／３の症例で精神症状（行動障害あり）か前頭側頭葉型認知症が見られる。症例によっては運動症状が明らかでなく、精神症状で推移する場合もある。網膜色素変性症は通常合併しない。
中間表現型と呼ばれる 10 歳代以前に発症するが進行が遅い型、10 歳代に発症し進行が速く 20 歳代に歩行不能となる例などがある。その他 Tourette 症候群、純粋アキネジア、運動ニューロン疾患類似の病態を呈する症例、早期発症パーキンソニズムを示す症例などが報告されている。HARP 症候群（hypoprebetalipoproteinemia、 acanthocytosis、 retinitis pigmentosa、 pallidal degeneration、OMIM 607236）も遺伝子変異が PANK2 に見られたことから PKAN に包含された。

検査所見
MRI で eye-of-the tiger sign を認める。これは 1.5 テスラ以上の MRI の T2 強調画像で、強い低輝度を示す淡蒼球内の内側領域に高輝度を認めることを指す。PANK2 変異のみられる PKAN では全例陽性であるため、MRI 所見から PKAN の診断に至る例が少なくない。NBIA の中でも PKAN にのみみられる所見で特異性が高い。ただし逆は成立せず、Hartig のシリーズでは eye-of-the tiger sign が見られる症例のうち 15%で PANK2 変異が見出されなかった。

網膜電図で網膜障害パターンを示す。
８％の症例で有棘赤血球症を示す。

診断

Pantothenate kinase 2 遺伝子に変異を認める。

遺伝歴、臨床像で PKAN を疑い MRI で eye-of-the tiger sign を認めた場合には PKAN を強く疑う。遺伝子診断については日本神経学会「神経疾患の遺伝子診断に関するガイドライン」を参照されたい。

鑑別診断

1. セルロプラスミン値、血清銅（R/O Wilson 病）
2. Neuronal ceroid lipofuscinosis
3. β-hexosaminidase A 欠損症、GM1-galactosidase 欠損症
4. infantile neuroaxonal dystrophy および他の NBIA の疾患群
5. α fucosidosis
6. childhood-onset ataxia (esp. SCA3、 SCA7)

遺伝子変異と病態生理

PKAN に見られる *PANK2* 遺伝子変異は極めて多様である。Hartig の 72 症例のシリーズでは 48 例の 96 のアレルで変異が見出され、33 種の変異が検出された。ミスセンス変異、exon 欠失、小欠失による frame shift、aberrant splicing があり保存部位の全長にわたり見られた。ホモ接合もあるが複合ヘテロ接合も多い。Alternative splicing で多種の翻訳産物を生じるため変異部位の呼称も安定しない。このシリーズで最も多いのは c.1583C>T（p.Thr528Met）で、C.573delC（p.S191RfsX13）変異はポーランド人でのみ見られた。

これまでの報告を集積すると最も多い変異は c. 1561G>A 変異で p.Gly521Arg とミスセンス変異を示し 25%を占める。このほか c.1583C>T（p.Thr528Met）、c.1351C>T（p.Arg451X）、c.1413-1G>T（IVS）が多い。c.1561G>A 変異はハプロタイプ解析から共通の創始者が推定された。

神経病理学的検討からは鉄はミクログリアに主として集積し、神経細胞の一部にも見られる。細胞外鉄枕着は血管周囲で顕著である。PKAN では鉄濃度上昇は淡蒼球と黒質で見られるが、他の部位ではあきらかではない。神経細胞脱落、グリオーシス、二次性脱随は淡蒼球と黒質で著明である。軸索のスフェロイドも顕著である。セロイドリポフスチンとニューロメラニンも細胞内に集積する。

治療

１．有効な治療はない。
２．ジストニアに対してボツリヌス（筋注）、バクロフェン（経口および髄注）やトリヘキシフェニジール（経口）が有用である。
３．パーキンソニズムは一般に L-DOPA は無効である。
４．GPi-DBS が有用との報告もある。
５．ジストニアによる二次性の障害である口頬舌ジストニアによる咬舌予防の装具や、栄養管理が

必要である。

Infantile neuroaxonal dystrophy：INAD、 NBIA 2

遺伝様式　常染色体劣性
遺伝子座　22q13.1
原因遺伝子　PLA2G6（phospholipase A2、 group VI）
INAD の 79%の症例で同定された
MIM ID #256600
発症年齢：classical type：1 歳（5 ヶ月～2.5 歳）、atypical type：4.4 歳（1.5-6.5 歳）
頻度　1/1,000,000

臨床症状

進行性の精神症状、低緊張、深部反射亢進、四肢麻痺を示す。

Classical type では精神運動退行と体幹の低緊張、進行性の四肢麻痺を生後６ヶ月から３年の間に示す。多くの症例では次第に痙性四肢麻痺となるが、１／３の症例では反射消失性の脱力のままである。全例でジストニア、痙縮、球症状、小脳症状を認める。発症後５年くらいまで歩行可能であることが多い。約半数で失調性のあるいは他の要因による歩行障害を示し、視神経症状（視神経萎縮、斜視、眼振など）を認める。１／３の症例ではてんかん発作を認める。平均死亡年齢は 9.4 歳である。

Atypical type の発症時期は classical type よりおそく 10 代が多い。主症状は不安定さ、失調性歩行障害である。言語発達は遅れ、社会的な意思疎通はできない。視神経萎縮、眼振、痙攣発作は classical type と同様であるが、体幹の低緊張は見られない。

Karak 症候群は、臨床像として早期発症小脳失調、ジストニア、痙縮、知能低下があり、 MRI で小脳萎縮、淡蒼球と黒質に鉄枕着を認めるヨルダンの家系として報告されたが、*PLA2G6* 遺伝子変異が同定されたため、INAD に含まれることになった。

検査所見

筋電図検査で脱神経所見､脳波検査で速波を認めるが､神経伝導速度低下は1／3に認めるのみである。

MRI 画像では 95%の症例で小脳萎縮、50%の症例で淡蒼球、黒質に鉄の沈着を認める。小脳のグリオーシスに対応して T2 強調画像で小脳の高輝度を認める。また、脳梁、大脳白質で異常を認める頻度が高い。Atypical type の MRI 像では小脳萎縮は 83%の症例に留まり、淡蒼球や黒質の鉄沈着が目立つ。

PLA2G 6 遺伝子変異陽性症例の 87%で末梢神経生検で軸索スフェロイドを認める。

遺伝子変異と病態生理

PLA2G6 遺伝子では 44 遺伝子変異が同定され､32 がミスセンス変異､5 が小欠失による flameshift、２ノンセンス、１スプライス部位変異、１大欠失の報告がある。

Classic type では null alleles で atypical type は複合ヘテロ接合を示す。共通の遺伝子変異は現時点ではない。

神経病理学的検討は少ないが、全般的な大脳皮質、小脳の萎縮と淡蒼球と黒質の茶褐色色素沈着を認める。組織学的には神経細胞脱落とグリオーシスを全般に認め、小脳では Purkinje cell と granule cell との双方の細胞脱落をみる。軸索腫大とスフェロイド大脳皮質、基底核、小脳、脳幹、脊髄全般にみられる。スフェロイドはエオジン好性の円形の腫大で直径 30-100μm であり、ニューロフィラメントを含んでいる。淡蒼球と黒質では血管周囲に褐色顆粒状の鉄の沈着を認める。Alzheimer 病変および PD 病変もみられ、黒質では典型的な Lewy 小体を、大脳皮質や基底核ではαシヌクレイン陽性の Lewy 小体をみ、また、リン酸化τ陽性の神経原性線維を前頭葉や側頭葉に認める。

スフェロイドや Lewy 小体、神経原線維変化をもたらす機序は不明であるが、細胞骨格の酸化的ストレスが鉄によってもたらされる可能性がある。*PLA2G6* 遺伝子は細胞膜維持やアポトーシスについて極めて重要な酵素をコードしているが、鉄枕着との関連は不明である。

治療

１．有効な治療はない。

２．ジストニアはバクロフェンやトリヘキシフェニジールで軽快できる。

３．てんかん発作については抗痙攣薬におり治療を行う。

Neuroferritinopathy：NBIA 3

遺伝様式 常染色体優性

遺伝子座 19q13.3-q13.4

原因遺伝子　*FTL* gene の第 4 exon の 460insA 変異、まれに 458dupA、

遺伝子産物　FTL：ferritin light chain

MIM ID #606159

発症年齢　平均 39 歳（13-63 歳）

頻度 世界で 100 例以下

臨床症状

成人発症の舞踏運動もしくはジストニアを１･２肢に認め、軽度の認知機能障害を伴う。錐体外路症は舞踏運動が 50%、局所性ジストニア 43%、パーキンソニズム 7.5%で急性バリスムや顔面痙攣、書痙はまれである。口下顎ジストニアや発生困難はみられる。顔面のジストニアは動作特異的で会話の際に広頸筋や前頭筋が収縮する、他の脳神経には問題ない。進行すると舞踏運動とジストニア双方が見られるようになる。５~10 年で他肢に広がり、発症後 20 年くらいで全身性となるが、非対称性である。小脳失調、動作性振戦、認知症は目立たない事が多い。

458dupA は進行が速く、パーキンソニズムが目立ち、認知障害、小脳失調が見られる（460insA との差異）。日本人家系(c.469_484dup16nt)も報告され 10 歳代に手指の振戦が見られ、低緊張性で、発生困難、小字症、歩行障害を示す。振戦は姿勢時が主体で、 neuroferritinopathy でみられる典型的な錐体外路症状を示さない。

フランス系カナダ人家系は 498-499insTC 変異で、20 歳代に手指の位置性振戦で発症し、症状の増悪

により 40 歳代には上肢運動障害が著明となり、小脳症状、錐体外路障害、顔面の不随意運動、認知障害を認める。460insA 遺伝子変異とは小脳症状、認知障害を認める点で異なる。646insC 変異もフランス系カナダ人／オランダ人家系でみられ、60 歳代で小脳症状、仮性球麻痺、舞踏運動、加速歩行、感情失禁、口下顎-頸部ジストニア、軽度であるが下肢の筋力低下を示す。パーキンソニズム、認知障害はない。474G>A 変異がスペイン-ポルトガル家系で見られ、10 代に失調性歩行で発症、次いで精神症状を示す。パーキンソニズムもみられる。

検査所見

血清フェリチン濃度はほとんどの男性、更年期以降の女性で低下する。更年期以前の女性では血清フェリチン濃度の低下は１／４に留まる。

MRI で発症早期には赤核、尾状核、淡蒼球、被殻、視床、黒質、大脳皮質が T2 強調画像で低輝度となる。進行期となり組織障害が増悪すると、淡蒼球、尾状核が高輝度となる。これはおそらく変性による浮腫、嚢胞と思われる。C468_484dup 16int 症例では小脳萎縮を認める。T2*による撮像の報告もあり、最早期や発症前症例で淡蒼球や黒質が低輝度となる。

遺伝子変異と病態生理

フェリチンは分子量 21kのフェリチン重鎖FTH1 ferritin heavy chain 1 と分子量 19kのフェリチン軽鎖FTL ferritin light chainからなり、合計 24 個集まって中空の殻状構造になり内部に最大 4500 個の鉄原子を取り込む。フェリチン重鎖はFe^{2+}をFe^{3+}に速やかに酸化する。フェリチンは細胞質にありFe^{2+}鉄イオンの解毒作用と貯蔵機能を有している。同時にフェリチンは軸索にも存在し、シナプスまでの鉄の輸送に関連している。

ミトコンドリアはヘムの生合成に鉄を必要とし、鉄／硫酸クラスターは多くの不可欠な酵素中に存在している。鉄はミトコンドリア内で mitoferrin となりミトコンドリアの内膜に存在する。Frataxin はミトコンドリア鉄シャペロンで、鉄／硫酸クラスタータンパク生合成における品質管理を行っている。

Neuroferritinopathy における遺伝子変異部位はいずれも *FTL*　C 末端側にあり、フェリチン 12 面体の形態を変化させ、鉄輸送能に影響を及ぼす。鉄輸送障害により、神経系のレドックス鉄が神経系に沈着する。

現時点で exon4 に６、exon3 に１つ遺伝子変異が報告されている。

頻度の高い変異：

DNA ヌクレオチド変異（同義）	タンパク質アミノ酸変異
c.474G>A	p.Ala96Thr
c.442dupC　(c.646_647insC)	p.His148ProfsX33
c.497_498dupTC　(498insTC)	p.Phe167SerfsX26
c.460dupA　(c.460_461insA)	p.Arg154LysfsX27

神経病理学的には大脳皮質、視床、黒質、尾状核、被殻、淡蒼球、Purkinje 細胞の脱落とグリオーシスを認める。組織学的には核内および細胞質内の封入体を神経細胞、グリア血管内皮細胞に認め、これらは Perl 染色､および抗フェリチン抗体で陽性である｡フェリチン陽性封入体は被殻で最も濃度が高い。細胞外のヒアリン様構造物もフェリチンや鉄が陽性とされる。

Neuroferritinopathy では鉄の沈着が酸化的ストレスを生じ、heme-oxygenase-1（酸化的ストレスで誘導される）を発現し、脂質酸化物(4-hydroxy-nonenal)の集積をもたらす。組織学的に被殻ではcaspase-3と p53 の発現増強がみられ、アポトーシスによる神経細胞死が誘導されていることが示されている。同時にミトコンドリアの枯渇も見られるため、ミトコンドリアでの酸化的ストレスによる鉄沈着、次いでミトコンドリア障害、これによりアポトーシスが生じると考えられる。

治療

１．　有効な治療はない。
２．　鉄キレート剤は無効
３．　ジストニアに対してベンゾジアゼピンやボツリヌム注射は有用。
４．　舞踏運動は抗精神病薬や抗コリン薬が有効。
５．　脳深部刺激 DBS は 1 例報告があり無効
６．　パーキンソニズムに対して L-DOPA は無効

鑑別診断

1. Huntington disease、 SCA17
2. DYT1 dystonia
3. Choreoacanthocytosis、 McLeod syndrome
4. SCA2、3
5. 若年性パーキンソニズム

Aceruloplaminemia (Hereditary ceruloplasmin deficiency)：NBIA 4

遺伝様式　常染色体劣性
遺伝子座 3q23-q24
原因遺伝子　CP
遺伝子産物　セルロプラスミン ceruloplasmin
　　変異はホモ接合体とヘテロ接合体があり、ほとんどが複合ヘテロ接合体
MIM ID　＃604290）
発症年齢成人発症　平均 51 歳（16-72 歳）
頻度　5000 人、1／2,000,000 人（日本）

臨床症状

Aceruloplasminemia は鉄が脳と内臓に蓄積する疾患である。3 主徴として糖尿病（神経所見に 10 年以上先行することがある）、網膜症、神経症状が挙げられる。神経症状としては認知障害、頭部顔面ジスキネジア、顔面頸部のジストニア、小脳失調が多くの症例で見られる。舞踏運動、パーキンソニズムも頻度が高い。糖尿病発症前に貧血が先行することもある。精神症状としてはうつ、認知障害があり、50 歳以上で見られる。網膜変性症は宮島らによれば 93%の症例でみられるが、視力は保たれる。

ヘテロ接合体の報告例は５症例あり、糖尿病はない。神経所見は様々で小脳失調、姿勢時振戦、舞踏運動-アテトーシスの報告がある。創始者とも思われる家族には神経症状ありとの報告はない。

検査所見

ホモ接合体では血清セルロプラスミンはなく、フェリチン濃度が上昇（正常の 12 倍程度）をみる。血清セルロプラスミン、フェロキシダーゼ活性は無く、小球性貧血を認める。

血清銅（10μg/dl 以下）、鉄濃度（45μg/dl 以下）は低下する。フェリチン濃度（850ng/ml）は増加。肝臓の鉄濃度は増大する。

ヘテロ接合体では血清セルロプラスミンレベルは正常の約 1／2

である。

MRI では T2 強調画像で大脳および小脳、淡蒼球、尾状核、被殻、視床、赤核、黒質で低輝度を認め、FDG-PET で発症早期には尾状核の低代謝、進行期には基底核、大脳皮質にまで低代謝領域が広がる。ヘテロ接合体の MRI では小脳萎縮のみが報告されている。鉄濃度の増大は内臓でもみられ、肝臓で著しい。

遺伝子変異と病態生理

Aceruloplasminemia ではセルロプラスミン遺伝子の変異が見られる。40 程度の変異が知られているが、いわゆる hot spot はない。

セルロプラスミンは血漿銅の 95%の担体であり、フェロキシダーゼとしての作用があり、組織から鉄を移動する。さらに free radical scavenger としても作用する。セルロプラスミン遺伝子異常が生じると組織からの鉄移動がうまくいかなくなり、その結果組織内に鉄が蓄積し、組織内で酸化的ストレスが増大する。脳内での酸化的ストレスが増大していることは 4-水酸化ノネナールやマロン酸-2-アルデヒド濃度が上昇していることで証明された。ミトコンドリアの complex I と IV 機能に関する検討から、ミトコンドリア機能障害も明らかとされている。

組織学的には脳内鉄量が正常の２-５倍となり、尾状核、被殻で著しい。鉄は神経細胞よりもアストロサイトで著明に蓄積する。肝臓には鉄枕着は見られるが、肝硬変像はない。膵臓β細胞に鉄枕着を認め、糖尿病の原因と推定される。

鑑別診断

1. NBIA の他疾患
2. Wilson 病
3. Menkes 病
4. HFA associated hereditary hemochromatosis

治療

１． 大規模な鉄キレート薬や鉄欠乏治療はないが、症例報告では有用とされた。改善は神経系-不随意運動や失調症状に有効とされた。

Fatty Acid Hydroxylase-associated neurodegeneration（FAHN）:dysmyelinating leukodystrophy and spastic paraparasis with or without dystonia, spastic paraplegia 35

遺伝様式　常染色体性劣性
遺伝子座 16q21-q23.1
原因遺伝子　*FA2H*
遺伝子産物　FAHN
MIM ID #612319
発症年齢：　3-11 歳
頻度　1/1,000,000 以下

臨床症状

３-11 歳で発症する錐体路障害、失調/ジストニア、眼症状（視神経萎縮、眼球運動障害）を早期に呈する疾患で、進行性に知的機能障害、てんかんを生じる。NBIA に属する疾患の一つで、７家系の報告がある。対麻痺から痙性四肢麻痺を呈する。講語障害、嚥下障害も示す。眼症状としては視力低下、視野狭窄、色覚障害を認め、眼球運動系では斜視、側方視眼振、核上性眼球運動障害を認める。

検査所見

MRI で淡蒼球の鉄枕着を認める。進行性に小脳半球、虫部、橋、延髄、脊髄の萎縮を認める。脳梁も萎縮する。

骨髄で granular histiocyte を認める

図 FAHN (A) と PKAN (B)
大脳萎縮は FAHN に強い。

治療

1. ジストニア/痙縮に対してバクロフェン、抗コリン薬、チザニジン、ダントロレンが用いられる。効果は症例による。時にボツリヌム毒が使用される。DBS、淡蒼球破壊術、視床破壊術なども施行されている。
2. 二次的な合併症の予防

＜重症度分類＞

Barthel Index85 点以下を対象とする。

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

121　神経フェリチン症

○　概要

1．　概要

神経フェリチン症は、フェリチン軽鎖遺伝子変異に関連する多彩な神経症候を数十年にわたり認める疾患である。頭部 MRI では基底核病変を反映して T2延長と短縮が混在する所見を呈するとされ、病理学的には変異フェリチン軽鎖、正常フェリチン軽鎖および重鎖が、神経細胞体および核内、グリア細胞核内に蓄積する。

2．原因

フェリチン軽鎖遺伝子変異により発症する遺伝性疾患とされている。脳内神経細胞、グリア細胞に変異したフェリチンだけでなく、変異フェリチン軽鎖、正常フェリチン軽鎖および重鎖が蓄積する。

フェリチン蓄積に伴う神経細胞死やあるいは神経症候との関わり、なぜ極めて長期間にわたり緩徐に進行するのかなど、不明な点が多い。

3．症状

振戦、小脳失調、錐体路徴候、錐体外路徴候、認知障害などが、極めて長期間にわたり様々な程度で出現することが特徴

4．治療法

現在のところ、特異的な治療法がない。

5．予後

緩徐進行性であり、長期的には日常生活動作が高度に障害される。

○　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）

3．　効果的な治療方法

未確立（対症療法のみである）

4．　長期の療養

必要（進行性である）

5．　診断基準

あり（研究班作成の診断基準）

6. 重症度分類

Barthel index 85 点以下を対象とする。

○ 情報提供元

「神経フェリチン症の診断基準の構築と調査に関する研究班」

研究代表者 地方独立行政法人 東京都健康長寿医療センター 研究部長 高尾昌樹

＜診断基準＞

確定診断例を対象とする。

概念

神経フェリチン症は、フェリチン軽鎖遺伝子変異により、変異フェリチンと正常フェリチンからなる封入体が、神経細胞やグリア細胞を中心に蓄積し、不随意運動などの錐体外路症候、小脳失調、錐体路徴候、認知機能障害を長期にわたり認める疾患である。頭部 MRI で両側大脳基底核の変性所見（特に嚢胞性変化）が特徴的である。

臨床症候

1. ジストニアおよび不随意運動（コレア、振戦、アテトーゼ）などの錐体外路症候を主体とする。
2. 小脳失調、錐体路徴候、認知機能障害、精神症状や、時に自律神経症候を認めることがある。
3. １０歳代から６０歳代で発症する（１０歳未満で発症の報告はない。）。
4. 症状は数十年にわたり緩徐に進行し、様々な程度で出現する。
5. 一般に常染色体優性遺伝形式をとるが、家族歴が明らかでない場合がある。

（参考）血清フェリチン値の低下を指摘する報告もある。

画像診断

1. 頭部 MRI の T2 強調画像や T2*強調画像において鉄沈着を反映する低信号が淡蒼球、被殻、視床、歯状核、黒質、赤核、大脳皮質などに広範に認められる。
2. 両側大脳基底核に認められる脳脊髄液にほぼ等しい信号強度を示す空洞形成（嚢胞性変化）は、本症にかなり特徴的である。
3. T2 強調画像や T2*強調画像において、淡蒼球の低信号の内部に高信号をみるいわゆる eye-of-the-tiger 徴候を認めることもあるが、パントテン酸キナーゼ関連神経変性症など他の鉄沈着を伴う神経変性疾患にも認められ、また正常加齢においても類似の所見が見られることがあるので慎重な評価が必要である。
4. 鉄沈着による低信号は、T2 強調画像よりも T2*強調画像、磁化率強調画像の方が明瞭となることが多く、本症を疑う場合は積極的に撮影することが推奨される。

病理診断

基底核において神経細胞、グリア細胞の細胞質や核内にフェリチンの沈着による封入体を認める。それ以外に、大脳や小脳の皮質、白質にも同様の所見を認める。

遺伝子診断

フェリチン軽鎖遺伝子変異を確認することで確定診断とする。

＜重症度分類＞

Barthel index　85 点以下を対象とする。

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

122　脳表ヘモジデリン沈着症

○　概要

1.　概要

脳表ヘモジデリン沈着症は、鉄（ヘモジデリン）が脳表、脳実質に沈着し、神経障害を来す疾患である。小脳、脳幹など後頭蓋窩や脊髄を中心に中枢神経系にびまん性・対称性に病変が生じるタイプ（古典型）と、限局性（例；一側の前頭葉など）に生じるタイプ（限局型）の２種類があり、通常は前者をさす。古典型の臨床症候として感音性難聴、小脳失調を高度に認める。一部には、脳動脈瘤、脳動静脈瘻、アミロイド血管症、腫瘍、外傷、脳脊髄液減少症、脊柱管内の嚢胞性疾患・硬膜異常症などの合併を認め、原因疾患と考えられることもあるが、明らかな関連疾患を見いだせない場合が多い。

2. 原因

脳動脈瘤、脳動静脈瘻、アミロイド血管症、腫瘍、外傷、脳脊髄液減少症、脊柱管内の嚢胞性疾患・硬膜異常症などの合併を認め、原因疾患と考えられることもあるが、明らかな関連疾患を見いだせない場合が多い。鉄沈着、ヘモジデリン沈着、フェリチン沈着と神経変性へ繋がる機序の解明が必要で、タウやシヌクレインの異常凝集を惹起する可能性もある。

3. 症状

古典型臨床症候（古典型）

1. 感音性難聴、2. 小脳失調、3. 脊髄症（歩行障害、排尿障害、しびれなど様々）

4. 認知機能障害

注：1 か 2 が初発症状（あるいは 1 か 2 で気付かれる）であることが圧倒的に多い。

MRI を満たすが神経症候がない場合あるいは 1 から 4 以外の症候だけの場合は非典型例として別に記載する。限局型に特徴的な症候は明らかでない。

4. 治療法

現在のところ、特異的な治療法がないが、上記の原因と考えられる疾患が存在するときは、それに対する治療を考慮する。ただし、神経症候が改善するかどうか不明。キレート剤、ステロイド剤の効果があるとする報告もあるが確立されていない。難聴に対して人工内耳埋め込み術の可能性も検討される。

5. 予後

緩徐進行性で、日常生活動作の障害は著しく障害される。

○　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（持続性出血と神経変性）

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（緩徐進行性である。）

5．診断基準

あり（研究班作成の診断基準）

6．重症度分類

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

「脳表ヘモシデリン沈着症の診断基準の構築と調査に関する研究班」

研究代表者　地方独立行政法人　東京都健康長寿医療センター　　研究部長　高尾昌樹

＜診断基準＞

古典型を対象とする（非典型例及び限局型は対象外とする。）。

古典型の診断には臨床症候の 1 から4のいずれかを認め、画像診断の 1 を満たすことが必須条件である。

臨床症候（古典型）

1. 感音性難聴
2. 小脳失調
3. 脊髄症（歩行障害、排尿障害、しびれなど様々）
4. 認知機能障害

注：1 か 2 が初発症状（あるいは 1 か 2 で気付かれる）であることが圧倒的に多い。画像診断の1を満たすが神経症候がない場合あるいは 1 から 4 以外の症候だけの場合は非典型例とする。

限局型に特徴的な症候は明らかでない。

画像診断

現在臨床的に診断を行うためには、MRIによる診断に依拠する以外なくMRIで発見されることも多い。

1. MRI の T2 強調画像、T2*強調画像において脳や脊髄の表面を縁取る明瞭な低信号をびまん性、対称性に認める。特に小脳、脳幹など後頭蓋窩に優位に分布する。脳神経や脊髄にも認められ、脳、脊髄には限局性萎縮を伴うことが多い。
2. 原因疾患として脳動脈瘤、脳動静脈瘻、アミロイド血管症、脳及び脊髄腫瘍、外傷、脳脊髄液減少症、脊柱管内の嚢胞性疾患、硬膜異常症などの合併が報告されていることから、それらを検索する撮像方法を適宜考慮する。
3. ただし、2 にあげた疾患を原因とする限局性のヘモジデリン沈着症（例えば一側前頭葉のみなど）がみられることがあるが、1 でいうところの対称性、びまん性のヘモジデリン沈着症とは区別する。

注：MRI の撮像方法

1. ヘモジデリン沈着症を描出するため頭部、脊髄の T2 強調画像、T2*強調画像あるいは可能であればSWI が必要。
2. 随伴病変（原因疾患）の検索のため、頭部の造影 T1 強調画像、MRA、脊髄の(脂肪抑制)T2 強調画像、造影 T1 強調画像、MR もしくは CT ミエログラフィー、脊髄血管造影：脊髄血管病変、硬膜異常の評価なども重要（脊柱管内およびその周辺に、硬膜の先天性、後天性病変を検索する。病態は様々であるが、脊髄クモ膜下腔あるいはこれに連続する硬膜外腔の異常な限局性拡張が特徴である）。

脳脊髄液検査

赤血球数の上昇、総蛋白上昇、鉄上昇、フェリチン上昇が報告されているので検討を要する。

＜重症度分類＞

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

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

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

日本脳卒中学会版

食事・栄養（N）

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

呼吸（R）

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

123　禿頭と変形性脊椎症を伴う常染色体劣性白質脳症

○　概要

１．　概要

禿頭と変形性脊椎症を伴う常染色体劣性白質脳症（CARASIL）は、青年期から若年成人期に、進行性の大脳白質病変、多発性ラクナ梗塞、禿頭、変形性脊椎症を発症する常染色体劣性遺伝形式の疾患である。これまでに本邦で7家系8例、本邦以外で5例5家系の遺伝子診断確定例が報告されている。

２．原因

HTRA1 遺伝子の異常によっておこる。遺伝子異常によって産生される HTRA1 蛋白はプロテアーゼ活性を喪失する。しかし、プロテアーゼ活性の喪失がなぜ CARASIL でみられる病変を引き起こすかはわかっていない。HTRA1 蛋白は血管恒常性、毛周期、骨代謝に重要な役割を持つ TGF-beta superfamily signal を調節している。そのため、TGF-beta superfamily signal の調整障害が CARASIL の病態に関与している可能性が想定されている。

３．症状

遺伝子診断によって確定された 13 例の解析では、禿頭は平均 16.7 歳（0-27 歳）、変形性脊椎症は平均 30.4 歳（21-39 歳）、歩行障害は平均 30.7 歳（23-39 歳）、初発の脳卒中は平均 31.0 歳（24-38 歳）、認知症は 35.1 歳（24-50 歳）で発症する。禿頭を伴わない症例も報告されており、禿頭の合併頻度は 69.2%である。歩行障害と認知症は脳卒中によって悪化するが、明確な脳卒中がみられなくても緩徐進行性の経過をたどる。進行すると構音障害や嚥下障害を呈する。

４．治療法

確立された治療法はない。

５．予後

認知症と運動障害が生涯にわたって進行し、平均 40 歳で車椅子を使用するようになる。症状は非可逆的であり、進行期には全ての日常生活動作に介助が必要になる。生命予後についてはデータが少なく不明である。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

100 人未満

2．発病の機構

不明（TGF-beta superfamily signal の調節障害が病態に関与している可能性がある。）

3．効果的な治療方法

未確立（高血圧・糖尿病の管理が必要となるが、根治的治療はない。）

4．長期の療養

必要（進行性である。）

5．診断基準

あり（研究班作成の診断基準あり）

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

「遺伝性脳小血管病の病態機序の解明と治療法の開発班」

研究代表者　新潟大学脳研究所生命科学リソース研究センター分子神経疾患解析学分野

教授　小野寺理

＜診断基準＞

Definite、Probable を対象とする。

禿頭と変形性脊椎症を伴う常染色体劣性白質脳症（CARASIL）の診断基準

1. 55 歳以下の発症（大脳白質病変もしくは中枢神経病変に由呈する臨床症候）
2. 下記のうち、二つ以上の臨床症候ないし検査所見
   a. 皮質下性認知症、錐体路障害、偽性球麻痺の 1 つ以上
   b. 禿頭（アジア系人種 40 歳以下）
   c. 変形性脊椎症もしくは急性腰痛
3. 常染色体劣性遺伝形式もしくは孤発例
4. MRI/CT で、広汎な大脳白質病変（側頭極を含むことがある。）
5. 白質ジストロフィーを除外できる（副腎白質ジストロフィー、異染性白質ジストロフィー等）

＜診断のカテゴリー＞

Definite：３、4を満たし、HTRA1 遺伝子変異を認める。

Probable：５項目を全て満たすが、HTRA1 遺伝子の変異検索が行われていない。

Possible：３、4を満たし、1もしくは2-b、2-c のいずれかを伴うもの。

除外項目

優性遺伝形式

10 歳未満での神経症状の発症

＜重症度分類＞

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

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

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

日本脳卒中学会版

食事・栄養（N）

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

呼吸（R）

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

124 皮質下梗塞と白質脳症を伴う常染色体優性脳動脈症

○ 概要

1. 概要

皮質下梗塞と白質脳症を伴う常染色体優性脳動脈症（CADASIL：Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarct and Leukoencephalopathy）は、常染色体優性遺伝形式を示し、若年期から前兆を伴う片頭痛が先行、CT・MRI で同定される大脳白質病変が徐々に進行、中年期から脳卒中危険因子がなくても皮質下白質にラクナ梗塞を繰り返し発症し、うつ症状、脳血管性認知症に至る。*NOTCH3* 遺伝子変異を認め、病理学的に脳小血管の平滑筋の変性と、電顕でオスミウムに濃染する顆粒（GOM）の蓄積を特徴とし、遺伝子診断または病理診断で確定診断する。

2. 原因

Notch3 遺伝子に、主としてシステイン残基に関連する 180 種類近くの点変異、欠失を認める。

3. 症状

初発症状は前兆を伴う片頭痛発作で 20 から 30 歳頃に発症することが多い。脳卒中発作は純粋運動型、運動失調片麻痺型、純粋感覚型または感覚運動型の典型的なラクナ症候群の頻度が高く、一過性脳虚血発作の場合もある。反復する脳卒中発作により、錐体路徴候、仮性球麻痺、歩行障害、尿失禁など血管性パーキンソン症候群を示す。それと共に鬱状態や，無気力などの精神症状が進行し、階段状に皮質下性認知症が悪化する。10%では認知症は単独で進行すること、双極性気分障害と診断されることもある。局所性または全身性痙攣発作、末梢神経障害、難聴、めまい発作を生じることもある。

4. 治療法

従来の脳卒中の再発予防として用いられる抗血小板剤の効果はなく、抗認知症効果を認める薬剤もないため、治療法が確立していない

5. 予後

脳梗塞を繰り返すと 60 歳前後で寝たきりとなり、男性は 65 歳前後、女性 70 歳前後で死亡する。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

約 200 人

2．発病の機構

不明（繰り返し発症する脳梗塞の発症機序は不明。）

3．効果的な治療方法

未確立（通常の脳梗塞に対する治療では再発予防は難しく、根本的な治療法は未確立である。）

4．長期の療養

必要（麻痺症状および認知症のため。）

5．診断基準

あり（研究班作成の診断基準あり。）

6．重症度分類

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

「遺伝性脳小血管病の病態機序の解明と治療法の開発班」

研究分担者　京都府立医科大学　教授　水野敏樹

＜皮質下梗塞と白質脳症を伴う常染色体優性脳動脈症（CADASIL）診断基準＞
Definite、Probable を対象とする。

１　55 歳以下の発症（大脳白質病変もしくは２の臨床症状）
２　下記のうち、二つ以上の臨床症状
　a.　皮質下性認知症、錐体路徴候もしくは偽性球麻痺
　b.　神経症状を伴う脳卒中様発作
　c.　うつ症状
　d.　片頭痛
３　常染色体優性遺伝形式
４　MRI/CT で、側頭極を含む大脳白質病変
５　白質ジストロフィーを除外できる（ALD、MLD 等）

Definite
３、４を満たし、*NOTCH3* 遺伝子の変異、または皮膚等の組織における電子顕微鏡所見で GOM（オスミウムに濃染する顆粒）を認める。
注：
１）*NOTCH3* 遺伝子の変異は EGF 様リピートの Cysteine のアミノ酸置換を伴う変異。その他の変異に関しては、原因とするためには、家系内での解析をふまえ判断する。
２）凍結切片を用いた、抗 Notch3 抗体による免疫染色法では、血管壁内に陽性の凝集体を認める。本方法は、熟練した施設では有用な方法であり、今後 GOM に代わる可能性もある。

Probable
上記の５項目をすべて満たすが、*NOTCH3* 遺伝子の変異の解析、または電子顕微鏡で GOM の検索が行われていない。

Possible
４を満たし（側頭極病変の有無は問わない）、１もしくは２の臨床症状の最低１つを満たし、３が否定できないもの（両親の病歴が不明等）。

＜重症度分類＞

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

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

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

日本脳卒中学会版

食事・栄養（N）

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

呼吸（R）

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

125　神経軸索スフェロイド形成を伴う遺伝性びまん性白質脳症

○　概要

1. 概要

神経軸索スフェロイド形成を伴う遺伝性びまん性白質脳症（HDLS：hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroid）は大脳白質を病変の主座とする神経変性疾患である。常染色体優性遺伝形式をとるが、孤発例が数多く存在する。1984 年にスウェーデン家系で最初に報告されたが、世界各地に発症を認める。HDLS は、脳生検もしくは剖検による神経病理学的検査により従来診断されていたが、2012 年に HDLS の原因遺伝子が同定されて以降は、遺伝子検査により確定診断が可能になっている。

2. 原因

HDLS の原因遺伝子として colony stimulating factor-1 receptor (CSF-1R)が同定されている。HDLS 患者に同定された既報の遺伝子変異は、すべてチロシンキナーゼ領域に位置している。変異の種類はミスセンス変異、スプライスサイト変異、微小欠失、ナンセンス変異、フレームシフト変異がある。ナンセンス変異、フレームシフト変異例では片側のアレルの CSF-1R が発現しないことから、HDLS の原因のひとつは CSF-1R のハプロ不全と考えられる。CSF-1R は中枢神経ではミクログリアに強く発現しており、HDLS の病態にミクログリアの機能不全が関与していることが想定されている。しかしながら、CSF-1R 変異がミクログリアの機能異常を介して HDLS を引き起こす詳細な機序は不明である。

3. 症状

発症年齢は平均 45 歳（18～78 歳に分布）であり、40 歳～50 歳台の発症が多い。発症前の社会生活は正常であることが多い。初発症状は認知機能障害が最も多いが、うつ、性格変化や歩行障害、失語と思われる言語障害で発症する例もある。主症状である認知機能障害は、前頭葉機能を反映した意思発動性の低下、注意障害、無関心、遂行機能障害などの性格変化や行動異常を特徴とする。動作緩慢や姿勢反射障害を主体とするパーキンソン症状、錐体路徴候などの運動徴候も頻度が高い。けいれん発作も約半数の症例で認める。

4. 治療法

発症の機序や病態が不明であり、根本的な治療法はない。症状に応じた対症療法が行われる。

5. 予後

進行性の経過であり、発症後の進行は速い。通常5年以内に臥床状態となる。発症から死亡までの年数は平均6年（2～29 年に分布）、死亡時年齢は平均 52 歳（36 から 84 歳に分布）である。

○　要件の判定に必要な事項

1. 患者数

100 人未満

2. 発症の機構

不明（CSF-1R 遺伝子変異による機序が想定される。）

3. 効果的な治療方法

未確立（対症療法のみである。）

4. 長期の療養

必要（進行性であり、通常5年以内に臥床状態となる。）

5. 診断基準

あり（研究班作成の診断基準あり。）

6. 重症度分類

Barthel Index を用いて 85 点以下を対象とする。

○　情報提供元

「遺伝性脳小血管病の病態機序の解明と治療法の開発班」

研究代表者　新潟大学　脳研究所　教授　小野寺理

〈診断基準〉

Definite、Probable 基準を満たす患者を対象とする。

神経軸索スフェロイド形成を伴う遺伝性びまん性白質脳症（HDLS）の診断基準

主要項目

1. 60 歳以下の発症（大脳白質病変もしくは 2.の臨床症状）[注1]

2.下記のうち二つ以上の臨床症状[注2]

a. 進行性認知機能障害、または性格変化・行動異常

b. 錐体路徴候

c. パーキンソン症状

d. けいれん発作

3.常染色体優性遺伝形式もしくは孤発例[注3]

4.頭部CT/MRIで下記の所見を認める[注4]

a. 両側性の大脳白質病変

b. 脳梁の菲薄化

5.血管性認知症、多発性硬化症、白質ジストロフィー（ALD、MLD 等）など他疾患を除外できる

支持項目

1.臨床徴候や Frontal Assessment Battery (FAB) 検査等で前頭葉機能障害を示唆する所見を認める。

2.進行が早く、発症後5年以内に臥床状態となることが多い。

3.頭部CTで大脳白質に点状の石灰化病変を認める。[注4]

除外項目

1.10 歳未満の発症

2.高度な末梢神経障害の合併

3. 2回以上の stroke-like episodes（脳血管障害様エピソード）。ただし、けいれん発作は除く。

判定

【definite】主要項目 2、3、4aを満たし、CSF-1R遺伝子の変異またはHDLSに特徴的な神経病理学的所見を認める。[注5]

【probable】主要項目5項目全てを満たすが、CSF-1R 遺伝子変異の検索及び神経病理学的検索が行われていない。

【possible】主要項目 2-a、3 および 4a を満たすが、CSF-1R 遺伝変異の検索及び神経病理学的検索が行われていない。

補足事項

注1. 発症年齢に関連して

30 歳代から 50 歳代の発症が多い。ただし、遺伝子変異が確認された例では 18～78 歳と幅が広い。発症前は通常の社会生活が可能であることが多い。

注2. 臨床症状に関連して

a（進行性認知症、または病初期における性格変化・行動異常）は中核症状であり、ほぼ必発である。認知症は皮質性が目立つ場合も少なくない。前頭葉機能障害を反映して、意思発動性低下、注意障害、無関心・無頓着、遂行機能障害などの性格変化や行動異常が前景に立つ。パーキンソン症状は発語・思考・動作の緩慢さが目立つ。

注3. 家族歴に関連して

de novo 変異による孤発例が存在する。また、家系内でも症状が多彩で家族歴を見落とす可能性がある。

注4. 頭部画像に関連して

(a)白質病変は初期には散在性のことがあるが、やがて融合性、びまん性となる. 前頭葉・頭頂葉優位で、かつ脳室周囲の深部白質に目立つ。(b)MRI では、病初期から脳梁の菲薄化と信号異常を認めることが多く、検出には矢状断像を推奨する。内包などの投射線維に信号異常を認めることがある。MRI 拡散強調画像で白質病変の一部に、持続する高信号病変を呈する例が存在する。ガドリニウム増強効果は通常認めない。脳小血管病で認められる側頭極病変や穿通枝領域の多発性ラクナ梗塞、多発性の微小出血は認めない。石灰化病変は、側脳室前角近傍や頭頂葉皮質下白質に両側性に認めることが多い。微小なものも少なくないため、検出には thin-slice CT を推奨する。

注5. 神経病理所見に関連して

広範な白質変性（髄鞘・軸索の崩壊）、軸索腫大（スフェロイド）、マクロファージの浸潤を特徴とする。

＜重症度分類＞

Barthel Index を用いて、85 点以下を対象とする。

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

126 ペリー症候群

○ 概要

1. 概要

ペリー（Perry）症候群は非常に希な常染色体優性遺伝性の神経変性疾患である。本疾患は 1975 年に Perry らにより家族性のうつ症状およびパーキンソニズムを伴う常染色体優性遺伝性疾患として報告され、現在まで欧米諸国や本邦から同様の家系が報告されている。臨床症状としては平均 48 歳発症と若年で発症し、比較的急速に進行するパーキンソニズムと体重減少に加えて、うつ症状、アパシー、脱抑制、引きこもりといった精神症状を認める。また、特徴的な症状として中枢性の低換気がある。治療法としてはパーキンソニズムに対して L-ドパ製剤などのパーキンソン病治療薬や抗うつ薬、低換気に対して人工呼吸器による呼吸管理など対症療法しかなく、根治療法はない。

2. 原因

原因遺伝子として、2009 年に Farrer らによって dynactin タンパクをコードする DCTN1 の exon 2 に変異があることが突き止められており、この遺伝子異常により本疾患が発症する事が明らかになっている。しかし、何故 dynactin の異常で本疾患が発症するかは不明な点が多い。

3. 症状

Perry 症候群は非常にまれであるが、世界的に広い地域から報告されている。なかでも本邦からは6家系と比較的多い。また、そのうち5家系は九州地方からの報告である。九州地方の家系はいずれも創始者効果は認められておらず、独立して発症した家系である。どの家系も概ね 40 代から 50 代前半にパーキンソニズムもしくはうつ症状や無気力などの精神症状で発症する。パーキンソニズムに対しては L-ドパ製剤が有効であることも多く、L-ドパ誘発性ジスキネジアやウェアリングオフの合併をみとめる症例も報告されている。抗精神病薬に対する副作用も強く、孤発性パーキンソン病と区別することが時に困難なこともある。しかし、発症早期より体重減少がみられ、さらには呼吸障害が出現する。この呼吸障害は中枢性の低換気であり、頻呼吸、睡眠中の不規則呼吸、呼吸停止などが出現する。呼吸障害に対する治療薬はなく、持続陽圧呼吸療法による効果も一時的であり人工呼吸器による長期サポートが必要である。

4. 治療法

運動症状については症例によって初期は L-ドパによる対症療法が有効である。しかし、有効性を認めない症例もあり、効果があっても症状の進行が早く一時的で不十分である。呼吸障害に対しては人工呼吸器による長期サポートが必要であり気管切開が必要となる。根治療法は現在のところ報告されていない。

5. 予後

予後は2年から 14 年と症例によってばらつきはあるが、概ね3年から5年で肺炎などの合併症により死亡することが多い。しかし、一部の症例は精神症状による自殺や中枢性呼吸障害に伴う突然死を生じる事がある。

○　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（DNTC1 遺伝子異常によるが、この遺伝子異常がどのように発症機序に関わるかは不明。）

3．効果的な治療方法

未確立（対症療法のみ）

4．長期の療養

必要（呼吸不全、運動機能障害が認められるため長期の療養が必要。）

5．診断基準

あり（研究班作成の診断基準あり。）

6．重症度分類

以下のいずれかを満たす場合を対象とする。

① Hoehn-Yahr 重症度分類を用いて3度以上。

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。

○　情報提供元

研究代表者　順天堂大学神経学講座　教授　服部信孝

＜診断基準＞

ペリー（Perry）症候群の診断基準

確実例を対象とする。

A 症状

主要症状

1. 進行性のパーキンソニズム（左右対称性の事が多く、動作緩慢及び固縮に対してL-ドパに反応。初発症状は精神症状かパーキンソニズムでしばしば体重減少を伴う。L-ドパの反応性は一時的が多い。無反応もあり。）
2. アパシーやうつ病などの精神症状（自殺で死亡例もあり、パーキンソン病と比較するとうつは重症）
3. 中枢性呼吸障害あるいは低換気障害（比較的進行期に出現することが多く、無呼吸に至り、この低換気が死に至らせしめる。睡眠時無呼吸の原因になる。）
4. 体重減少（3年で 10-20kg の減量、1例を除き3年で 20kg の体重減少を認める。あるいは早いケースでは2ヶ月で 10kg の体重減少を認める。）

支持症状

1. パーキンソン症候群、うつ病などの精神症状、あるいは原因不明の突然死の家族歴がある。
2. 急速な症状の進行を認める。（月から年単位の進行性）
3. 発症が 50 歳以前（発症年齢に関しては発症年齢平均 46±6.6 歳。）
4. 夜間呼吸障害に伴う睡眠障害(夜間に限った呼吸障害でそのため睡眠障害を来す。)
5. 日中の過睡眠（過度な日中の過睡眠。Epworth Sleepiness Scale (ESS)で score が 10 ポイント以上）
6. 自殺念慮、自殺企図
7. 自律神経障害（起立性低血圧）

B 検査項目（遺伝子変異及び病理所見）

1. *DCTN1* 遺伝子の変異陽性
2. 神経病理学的検討で黒質の神経細胞死、TDP-43 陽性の細胞質封入体（黒質、線条体、青斑核、縫線などの広範囲な神経細胞の脱落。抗ユビキチン抗体および抗 TDP-43 抗体で染色される神経細胞質内に凝集体が認められ、時に神経細胞核にも抗 TDP-43 抗体で染色される凝集体が認められる）

C 検査所見

1. 頭部 MRI/CT は正常
2. ポリソムノグラフィーで中枢性低換気の証明および睡眠 stage 3/4、REM 睡眠の減少
3. MIBG 心筋シンチグラフィーで MIBG の心筋への取り込み低下
4. 脳血流シンチグラフィーで前頭側頭葉の血流低下

D 診断

確実:主要症状の1）進行性のパーキンソニズムを認め、主要症状の2）−4）のうち2項目を伴い、支持症状のうち 2 項目以上伴い遺伝子変異を認めるか、神経病理で特異的な所見を認めること。

ほぼ確実: 主要症状の1）進行性のパーキンソニズムを認め、主要症状の2）−4）のうち2項目を伴い、支持症状のうち2項目以上伴うこと。

可能性がある: 主要症状の1）進行性のパーキンソニズムを認め、主要症状の2）−4）のうち1項目を伴い、支持症状か検査項目のうち3項目以上伴うこと。

＜重症度分類＞

以下のいずれかを満たす場合を対象とする。

① Hoehn-Yahr 重症度分類を用いて3度以上。

②modified 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。

①Hoehn-Yahr 重症度分類

1 度　一側性障害のみ. 通常、機能障害は軽微またはなし.

2 度　両側性の障害があるが、姿勢保持の障害はない. 日常生活、就業は多少の障害はあるが行いうる.

3 度　立ち直り反射に障害が見られる. 活動はある程度は制限されるが職種によっては仕事が可能であり、機能障害は、軽ないし中程度だがまだ誰にも頼らず一人で生活できる.

4 度　重篤な機能障害を有し、自力のみによる生活は困難となるが、まだ支えなしに立つこと、歩くことはどうにか可能である.

5 度　立つことも不可能で、介助なしにはベッドまたは車椅子につききりの生活を強いられる.

②modified Rankin Scale（mRS）、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

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

日本脳卒中学会版

食事・栄養（N）

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

呼吸（R）

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

127 前頭側頭葉変性症

○ 概要

1. 概要

前頭側頭葉変性症は主として初老期に発症し、大脳の前頭葉や側頭葉を中心に神経変性を来たすため、人格変化や行動障害、失語症、認知機能障害、運動障害などが緩徐に進行する神経変性疾患である。

2. 原因

前頭葉や側頭葉に限局した神経細胞の脱落がみられ、残存神経細胞にはタウ蛋白や TDP-43、FUS などの異常蛋白が蓄積していることが知られているが、なぜこのような変化が起こるかは解っていない。家族性の場合には、タウ遺伝子、TDP-43 遺伝子、プログラニュリン遺伝子などに変異が見つかっている。

3. 症状

行動障害

・常同行動：毎日決まったコースを散歩する常同的周遊（周徊）や同じ時間に同じ行為を毎日行う時刻表的生活が認められる。

・脱抑制・反社会的行動：礼節や社会通念が欠如し、他の人からどう思われるかを気にしなくなり、自己本位的な行動（我が道を行く行動）や万引きや盗食などの反社会的行動を呈する。

・注意の転導性の亢進：一つの行為を持続して続けることができない注意障害がみられる。

・被影響性の亢進：外的刺激に対して反射的に反応し、模倣行動や強迫的言語応答がみられる。

・食行動変化：過食となり、濃厚な味付けや甘い物を好むような嗜好の変化がみられる。

・自発性の低下：自己や周囲に対しても無関心になり、自発性が低下する。

・共感や感情移入が困難となる。

言語障害、意味記憶障害

・意味記憶障害：相貌や物品などの同定障害がみられる。

・意味性失語：言葉の意味の理解や物の名前などの知識が選択的に失われる語義失語が出現する。語義失語では、単語レベルでは復唱も良好であるが、物の名前が言えない語想起障害や複数の物品から指示された物を指すことができない再認障害がみられる。

・発語量が減少し、失文法や失構音、失名辞などの運動性失語が潜行性に出現し、発話が努力様で発話開始が困難となり、会話のリズムとアクセントが障害される言語障害は進行性非流暢性失語にて見られる症状であるが、（行動異常型）前頭側頭型認知症においても認められることがある。

その他

・筋萎縮や筋力低下を呈する運動ニューロン疾患を示すことがある。

・認知機能障害、運動障害なども認めることがある。

・進行性核上性麻痺や大脳皮質基底核症候群の臨床症状を示すことがある。

4. 合併症

嚥下性肺炎、喀痰や食物誤嚥による窒息、転倒による外傷など。

5. 治療法

選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）などの抗うつ薬が行動異常の緩和に有効であるという報告があるが、根本的治療薬はいまだ確立していない。

6. 予後

根治療法は確立されておらず、緩徐進行性の経過をたどる。発症からの平均寿命は、行動障害型では平均約 6～9 年、意味性失語型では約 12 年と報告されている。

○ 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（タウ、TDP-43、プログラニュリンなどの遺伝子変異の関連が示唆されている。）

3. 効果的な治療方法

未確立（対症的治療は存在するが、根治療法は未確立。）

4. 長期の療養

必要（進行性である。）

5. 診断基準

あり（研究班作成の診断基準あり。）

6. 重症度分類

重症度分類を用いて“3”以上を対象とする。

○ 情報提供元

「神経変性疾患領域における基盤的調査研究班」
研究代表者　鳥取大学医学部脳神経内科教授　中島健二

《 前頭側頭葉変性症の診断基準 》

（行動異常型）前頭側頭型認知症及び意味性認知症と臨床診断された例を対象とする。

1．（行動異常型）前頭側頭型認知症

（1） 必須項目：進行性の異常行動や認知機能障害を認め、それらにより日常生活が阻害されている。

（2） 次の A–F の症状のうちの3項目以上を満たす。これらの症状は発症初期からみられることが多い。

A. 脱抑制行動[a)]：以下の3つの症状のうちのいずれか1つ以上を満たす。
1） 社会的に不適切な行動
2） 礼儀やマナーの欠如
3） 衝動的で無分別や無頓着な行動

B. 無関心または無気力[b)]

C. 共感や感情移入の欠如[c)]：以下の2つの症状のうちのいずれか1つ以上を満たす。
1） 他者の要求や感情に対する反応欠如
2） 社会的な興味や他者との交流、または人間的な温かさの低下や喪失

D. 固執・常同性[d)]：以下の3つの症状のうちのいずれか1つ以上を満たす。
1） 単純動作の反復
2） 強迫的または儀式的な行動
3） 常同言語

E. 口唇傾向と食習慣の変化[e)]：以下の3つの症状のうちのいずれか1つ以上を満たす。
1） 食事嗜好の変化
2） 過食、飲酒、喫煙行動の増加
3） 口唇的探求または異食症

F. 神経心理学的検査において、記憶や視空間認知能力は比較的保持されているにも関わらず、遂行機能障害がみられる。

（3）高齢で発症する例も存在するが、70 歳以上で発症する例は稀である[注 1)]。

（4）画像検査所見：

前頭葉や側頭葉前部にMRI/CTでの萎縮かPET/SPECTでの代謝や血流の低下がみられる[注 2)]。

（5） 除外診断：以下の疾患を全て鑑別できる。

1） アルツハイマー病
2） レヴィ小体型認知症
3） 血管性認知症
4） 進行性核上性麻痺
5） 大脳皮質基底核変性症

6）統合失調症、うつ病などの精神疾患

7）発達障害

（6）臨床診断：（1）（2）（3）（4）（5）の全てを満たすもの。

注1）高齢での発症が少ないところから、発症年齢 65 歳以下を対象とする。

注2）画像読影レポートまたはそれと同内容の文書の写し（判読医の氏名の記載されたもの）を添付すること。
なお、画像検査所見及び除外診断については、別表を参考に鑑別を行う。

＜参考＞

注3）行動障害は目立っても、幻覚や妄想を呈する例は稀であることに留意する。

注4）神経心理学的検査の評価に当たっては、真面目に取り組んでいるかなど受検態度も考慮する。また、心理検査中に答えがわからなくても、取り繕ったり言い訳をしたりしないことにも留意する。

a）例：万引きや交通違反を繰り返し、指摘されても悪びれることなくあっけらかんとしている。
例：葬儀の場で食事を先に食べ始めたり、通夜で先に寝てしまうなど、周囲への配慮がみられず、場にそぐわない失礼な行動が見られる。
なお、アルツハイマー病等でみられる易怒性を脱抑制と混同しないように注意する。

b）発症初期には、A、D、E などの他の行動障害と併存している。

c）例：風邪で寝込んでいる妻に対して、いつも通りに平然と食事を要求する。

d）例：同じコースを散歩する、同じ食事のメニューに固執する、時刻表的な生活パターンを過ごすなど

e）例：アイスクリームや饅頭を何個も食べる、ご飯に醤油や塩をかける、珈琲に何杯も砂糖を入れるなど

2．意味性認知症

（1）必須項目[a)]：次の2つの中核症状の両者を満たし、それらにより日常生活が阻害されている。

A. 物品呼称の障害

B. 単語理解の障害

（2）以下の4つのうち少なくとも3つを認める。

A. 対象物に対する知識の障害[b)]（特に低頻度/低親密性のもので顕著）

B. 表層性失読・失書[c)]

C. 復唱は保たれる。流暢性の発語を呈する。

D. 発話（文法や自発語）は保たれる

（3）高齢で発症する例も存在するが、70 歳以上で発症する例は稀である[注 1)]。

（4） 画像検査：前方優位の側頭葉にMRI/CTでの萎縮がみられる[注2)]。

（5） 除外診断：以下の疾患を鑑別できる。

1） アルツハイマー病
2） レヴィ小体型認知症
3） 血管性認知症
4） 進行性核上性麻痺
5） 大脳皮質基底核変性症
6） うつ病などの精神疾患

（6） 臨床診断：（1）（2）（3）（4）（5）の総てを満たすもの。

注1） 高齢での発症が少ないところから、発症年齢 65 歳以下を対象とする。
注2） 画像読影レポートまたはそれと同内容の文書の写し（判読医の氏名の記載されたもの）を添付すること。
なお、画像検査所見及び除外診断については、別表を参考に鑑別を行う。

＜参考＞
注3） 特徴的な言語の障害に対して、本人や介護者はしばしば“物忘れ”として訴えることに留意する。
注4） （行動異常型）前頭側頭型認知症と同様の行動障害がしばしばみられることに留意する。

a）例：これらの障害に一貫性がみられる、つまり、異なる検査場面や日常生活でも同じ物品、単語に障害を示す。
b）例：富士山や金閣寺の写真を見せても、山や寺ということは理解できても特定の山や寺と認識できない。信号機を提示しても「信号機」と呼称ができず、「見たことない」、「青い電気がついとるな」などと答えたりする。
有名人や友人、たまにしか会わない親戚の顔が認識できない。それらを見ても、「何も思い出せない」、「知らない」と言ったりする。
c）例：団子→“だんし”、三日月→“さんかづき”

別表　各疾患における画像の特徴

疾患	形態画像（CT/MRI）	機能画像（SPECT/PET）	その他
（行動異常型）前頭側頭型認知症	両側性の前頭葉、側頭葉前部の境界明瞭な萎縮を認め、前頭葉の白質病変を伴うこともある（脳血管障害が原因と考えられるものは除く。）。	両側性の前頭葉、側頭葉前部の血流（代謝）低下	
意味性認知症	非対称性の側頭葉前部の萎縮	片側優位の両側側頭葉前部の血流（代謝）低下	
アルツハイマー病	嗅内野・海馬の萎縮 側頭頭頂葉外側部の萎縮	後部帯状回、楔前部、側頭頭頂葉外側の血流（代謝）低下	
レヴィ小体型認知症	特異的な所見なし	後頭葉の血流（代謝）低下	線条体ドパミントランポーターの取り込み低下 MIBG 心筋シンチの取り込み低下
血管性認知症	○主幹動脈領域梗塞 ・前大脳動脈領域 ・後大脳動脈領域 （傍正中視床、側頭葉内側下面梗塞を含む） ・連合野病変 （頭頂側頭葉、角回を含む側頭葉－後頭葉連合野梗塞） ・境界域梗塞（前頭葉前部、頭頂葉） ○小血管病変 ・基底核・前頭葉白質の多発ラクナ梗塞 ・脳室周囲の広範な白質病変 ・両側性視床梗塞	梗塞部の血流（代謝）低下 前頭葉の血流（代謝）低下	
進行性核上性麻痺	中脳被蓋の萎縮	中脳、前帯状回、前頭弁蓋部の血流（代謝）低下	線条体ドパミントランポーターの取り込み低下
大脳皮質基底核変性症	中心前回、前頭葉または頭頂葉の非対称性萎縮、大脳白質病変、 中脳被蓋の萎縮	中心前回、前頭葉または頭頂葉の非対称性血流（代謝）低下と同側の視床・線条体の非対称性血流（代謝）低下	

＜重症度分類＞

下記の重症度分類を用いて“3”以上を対象とする。

（行動異常型）前頭側頭型認知症

0：社会的に適切な行動を行える。

1：態度、共感、行為の適切さに最低限だが明らかな変化。

2：行動、態度、共感、行為の適切さにおいて、軽度ではあるが明らかな変化。

3：対人関係や相互のやり取りに相当な影響を及ぼす中等度の行動変化。

4：対人相互関係が総て一方向性である高度の障害。

意味性認知症

0：正常発語、正常理解。

1：最低限だが明らかな喚語障害。通常会話では、理解は正常。

2：しばしば生じる発語を大きく阻害するほどではない程度の軽度の喚語障害、軽度の理解障害。

3：コミュニケーションを阻害する中等度の喚語障害、通常会話における中等度の理解障害。

4：高度の喚語障害、言語表出障害、理解障害により実質的にコミュニケーションが不能。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

128 ビッカースタッフ脳幹脳炎

○ 概要

1. 概要

眼球運動や運動失調、意識障害を三主徴とし、脳幹を病変の首座とする自己免疫疾患である。症状は4週以内にピークとなり、その後は徐々に回復に向かうのが原則であるが、約半数の症例で四肢筋力低下をきたし、主として四肢筋力低下による後遺症がみられることが多い。すべての年齢層で発症がみられるが、30 歳代を中心として若年者の発症が多いことが特徴である。

2. 原因

様々な感染症を契機に誘導される自己免疫による機序が推測されている。約8割の症例で先行感染症状（上気道炎症状や胃腸炎症状）がみられ、約 7 割の症例では血中に自己抗体（IgG 型 GQ1b 抗体）が検出される。

3. 症状

眼球運動障害と運動失調に加え、意識障害などの中枢神経障害症状がみられる。約半数の症例では経過中に四肢筋力低下をきたし、約6割の症例では口咽頭筋麻痺が、約3割の症例で不整脈などの自律神経症状がみられる。約2割の症例で人工呼吸器管理を要し、約6割の症例では介助下での歩行が不可能となるなど、重篤な経過をとることが多い。

4. 治療法

有効性の確立した治療法はないが、経験的に免疫グロブリン大量静注療法（IVIg）や血液浄化療法、副腎皮質ホルモン投与が行われることが多い。意識障害や口咽頭筋麻痺、四肢筋力低下、自律神経症状など重篤な経過をとることが多いことから、人工呼吸器装着や循環動態管理、各種感染症治療などの全身管理が必要である。

5. 予後

急性期に積極的な免疫治療を実施されても、約 1 割の症例で発症 1 年後の時点で自力歩行ができないことが明らかにされている。転帰について詳細に検討された報告はないが、このようなデータから、長期にわたって運動障害やしびれ感、易疲労性など日常生活に支障をきたしている症例がかなり存在しているものと想定される。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

発症者は約 100 人/年

2．発病の機構

不明（先行感染が刺激となった自己免疫。液性免疫では糖脂質抗体の関与が示唆されている。）

3．効果的な治療方法

未確立（経験的に免疫グロブリン大量静注療法や血漿交換療法、ステロイド投与などが行われているものの、その有効性は確立していない。）

4．長期の療養

必要（根治療法がない。）

5．診断基準

あり（研究班作成の診断基準あり。）

6．重症度分類

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

「エビデンスに基づいた神経免疫疾患の早期診断基準・重症度分類・治療アルゴリズムの確立」班

研究代表者　金沢医科大学　教授　松井真

＜診断基準＞
Definite、Probable を対象とする。

ビッカースタッフ脳幹脳炎の診断基準

（1）以下の三徴候の全てが急性進行性にみられ、発症後 4 週以内にピークとなり、三カ月以内に軽快傾向を示す。

（三徴候）

・両側外眼筋麻痺（左右対称性であることを原則とするが、軽度の左右差はあってもよい。）

・運動失調

・意識水準の低下

（2）血中 IgG 型 GQ1b 抗体陽性

（3）（1）の臨床的特徴のうち、一部が一致しない（複数の項目でも可）。

・筋力低下・意識水準低下などのため運動失調の評価が困難である。

・軽快傾向を確認できない。

・外眼筋麻痺に高度の左右差がある場合（片側性など）。

・意識水準の低下はないが、長径路徴候を示唆する所見（片側性感覚障害や錐体路徴候、痙性麻痺など）がある場合。

（4）以下の疾患（順不同）が各種検査（脳脊髄液、画像検査など）から除外できる。

Wernicke 脳症、脳血管障害、多発性硬化症、視神経脊髄炎、急性散在性脳脊髄炎、神経ベーチェット病、神経 Sweet 病、下垂体卒中、ウイルス性脳幹脳炎、重症筋無力症、脳幹部腫瘍性病変、血管炎、ボツリヌス中毒、橋本脳症

＜診断のカテゴリー＞
Definite：（1）（2）（4）をいずれも満たす場合

Probable：（1）（4）の双方を満たす場合、あるいは（2）（3）（4）のいずれも満たす場合

＜重症度分類＞

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

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

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

日本脳卒中学会版

食事・栄養（N）

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

呼吸（R）

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

129　痙攣重積型（二相性）急性脳症

○　概要

1．　概要

小児に多く、突発性発疹やインフルエンザなどの感染症を契機に急激に発症し、典型例では二相性の痙攣とそれに続く意識障害を呈する。意識障害からの回復後に、大脳皮質の機能低下とてんかんがしばしば出現する。罹病率は1年に 100～200 人である。

2．原因

病態の詳細は不明であるが、感染症を契機として生ずる有熱時痙攣や痙攣重積状態が中心的役割を果たす。特定の遺伝子多型や遺伝子変異、薬物（テオフィリン）が危険因子として指摘されている。

3．症状

感染症の有熱期に痙攣や痙攣重積状態で発症し、痙攣後に意識障害をきたす。典型的にはいったん意識が回復するが、数日後にふたたび部分発作が群発し、意識も悪化する。意識の回復後に知能障害、運動障害など大脳皮質の機能低下が顕在化し、てんかん発作もしばしば出現する。

4．治療法

急性期には支持療法が重要である。脳低体温療法なども試みられるが、有効性のエビデンスは乏しい。回復期以降はてんかんの発作抑制と知的障害・運動障害に対するリハビリテーションを行う。

5．予後

患者の 66%に神経学的後遺症（知能障害、運動障害）が残る。てんかんもしばしば生じ、重症かつ難治性である。急性期の致死率は1%と低い。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

約 2,000～7,800 人（罹病率：1年あたり 100～200 人）

2．発病の機構

不明（感染症、遺伝子多型・変異など複数の要因が関与する複雑疾患である。）

3．効果的な治療方法

未確立（脳低体温療法などが試みられるが、エビデンスは乏しい。）

4．長期の療養

必要（患者の過半数は、生涯にわたる本症独特の神経学的後遺症を残す。）

5．診断基準

あり（研究班作成の診断基準あり。）

6．重症度分類

Pediatric Cerebral Performance Category Scale (PCPC)を用いて3点以上を対象とする。

○　情報提供元

「重症・難治性急性脳症研究班」

研究代表者　東京大学　教授　水口雅

＜診断基準＞

①②双方を満たし、さらに③④⑤のいずれかを満たす場合を対象とする。

痙攣重積型（二相性）急性脳症の診断基準

[臨床像]

① 小児で、感染症の有熱期に発症する。頭部外傷など他の誘因にもとづくものおよび脳炎は除外する。

② 発熱当日または翌日に痙攣（early seizure、多くは痙攣重積）で発症。

③ 3-7病日に痙攣（late seizure、多くは部分発作の群発）の再発、乃至意識障害の増悪。

④ 3-14病日に拡散強調画像で皮質下白質(bright tree appearance）乃至皮質に拡散強調画像で高信号を認める。

⑤ ２週以降、前頭部、前頭・頭頂部（中心溝周囲はしばしばスペアされる）にCT, MRIで残存病変乃至萎縮を、またはSPECTで血流低下を認める。

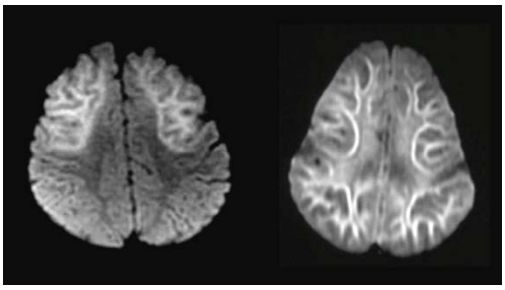
［参考所見］

（ア）原因病原体としてHHV-6、インフルエンザウイルスの頻度が高い。

（イ）Early seizure後、意識障害はいったん改善傾向を示す例が多い。

（ウ）1, 2病日に施行された MRI は正常な例が多い。

（エ）軽度精神発達遅滞から重度の精神運動障害まで予後は様々。



MRI拡散強調画像

＜重症度分類＞

Pediatric Cerebral Performance Category Scale (PCPC)を用いて 3 点以上を対象とする。

表 1　Pediatric Cerebral Performance Category Scale

臨床所見	分類	スコア
年齢相応で正常 就学児では通常学級レベル	正常	1
意識清明，年齢相当のやり取りが可能 就学児では通常学級レベルも，年齢相当ではない学年であるかもしれない 軽度の神経学的障害	軽度障害	2
意識あり 年齢相当の自立した日常生活が十分可能な脳機能 就学児では特別支援学級レベル 学習の問題があるかもしれない	中等度障害	3
意識あり 脳機能障害のため日常生活における支援が必要	重度障害	4
脳死基準を満たさないあらゆるレベルの意識障害 見た目に覚醒していても，環境への反応がなく意識障害がある 脳の無反応 脳機能の証拠がなく，言語刺激に反応しない 反射，自発的な開眼，睡眠・覚醒リズムがある場合がある	昏睡，植物状態	5
無呼吸または 反射消失または 平坦脳波	脳死	6

文献 7) Fiser DH. Assessing the outcome of pediatric intensive care. *J Pediatr* 1992;**121**:68-74. を訳した.

※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ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

3．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

130 先天性無痛無汗症

○ 概要

1. 概要

先天性無痛無汗症は、全身の無痛を主症状とする疾患で、運動麻痺を伴わない。温痛覚障害に自律神経障害を合併する遺伝性疾患群を、遺伝性感覚自律神経ニューロパチーと呼ぶが、このうち4型と5型が先天性無痛無汗症に相当する。4型は全身の温痛覚消失に、全身の発汗低下または消失、様々な程度の精神発達遅滞を示す疾患であり、5型は全身の温痛覚消失を示すが発汗低下や精神発達遅滞を伴わない疾患である。しかし、4型と診断されても精神発達遅滞がごく軽度の患者、5型と診断されても軽度の発汗低下を示す患者もおり、近年これらはオーバーラップする疾患と考えられている。

2. 原因

遺伝性疾患であり、常染色体劣性を示す。4型は NTRK1（Neuropathic Tyrosine Kinase Receptor Type 1）の遺伝子変異が証明されているが、この変異が症状に結びつく詳細なメカニズムは判明していない。5型は NGFB（Nerve Growth Factor Beta）の遺伝子変異があり、軽症の症状を示すヘテロ結合の患者も報告されている。いずれも末梢神経の小径有髄線維（Aδ線維）および無髄線維（C 線維）の減少が報告されているが、中枢神経系の症状の機序は不明である。前述のごとく、近年4型と5型はオーバーラップする疾患と考えられており、4型と考えられる患者で NGFB の遺伝子変異が証明されることがある。また5型とほぼ同一の表現型を示し、SCN9A（Sodium Channel, Voltage-gated, Alfa Subunit）の遺伝子変異を示す患者も報告されている。

3. 症状

全身の温痛覚が消失することにより、様々な症状を引き起こす。温痛覚による防御反応が欠如するため、皮膚、軟部組織、骨関節に様々な外傷を受けやすく、また受傷に気付かずに重症化することもある。皮膚、軟部組織の外傷には、口腔粘膜や舌の損傷（咀嚼力の低下、齲歯、味覚障害等につながる）、眼の角膜損傷（角膜潰瘍点状表層角膜症などから視力低下につながる）、全身の熱傷や凍傷を含む。骨関節では、下肢を中心に骨折、脱臼、骨壊死、関節破壊（Charcot 関節）などが多発し、下肢機能が廃絶し、移動機能が著しく低下する。特に4型で発汗低下がある場合は、体温コントロールがつかずに脳症を引き起こし、時に小児期に死に至る。発汗低下は、皮膚の潰瘍形成にもつながる。また、精神発達遅滞には適応障害、広汎性発達障害を合併することもあり、痛覚低下と相まって自傷行為が問題になることもある。また自分のみならず相手の痛みへの共感も欠如するために、社会性に問題を生じる。自律神経系の症状として、睡眠障害や周期性嘔吐症を示す患者もいる。また機序は不明であるが、易感染性が存在すると考えられ、化膿性骨髄炎や関節炎、外科手術に伴う感染、蜂窩織炎などの合併が多い。

4. 治療法

根本的な治療法はない。患者・家族の教育を通じて骨折・脱臼や熱傷などを予防し、またこれらの早期発見、早期治療を心掛ける。クッション性の高い足底装具などの装具で外傷を予防したり、繰り返す脱臼やす

でに発症した関節破壊に対して装具治療を行うことがある。舌や口腔粘膜の外傷等を予防するために、歯に保護プレートを装着することがある。発汗低下がある場合にはでは体温コントロールが重要であり、室温のコントロール、クールベストと呼ばれる着衣を必要とする。これらの患者ケアに関係する資料として、研究班が患者会に協力して作成したケアガイドやガイドラインがある。

5. 予後

生命予後に関する詳細は不明であるが、予後に関係するのは、四肢の皮膚潰瘍などからの感染症と、不十分な体温コントロールであると考えられる。小児期に脳症で死亡する患者、成人期に蜂窩織炎から敗血症性で死亡する患者を経験している。50 歳を超える患者は極めて少ない。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 200～300 人

2. 発病の機構

不明（遺伝子異常が関与しているが詳細は不明。）

3. 効果的な治療方法

未確立（根本的治療法はなく、合併症を防ぐための教育やケアにとどまっている。）

4. 長期の療養

必要（症状は一生涯続き、骨関節の障害などは徐々に進行する。脳症や感染症リスクも生涯継続する。）

5. 診断基準

あり（研究班作成の診断基準あり。）

6. 重症度分類

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とする。

○ 情報提供元

「先天性無痛無汗症」

研究代表者　東京大学大学院医学系研究科リハビリテーション医学　教授　芳賀信彦

＜診断基準＞

先天性無痛無汗症は遺伝性感覚・自律神経ニューロパチーに属する疾患で、このうち4型と5型が相当する。

I. 主要徴候

１．　先天性に全身の温痛覚消失または低下

２．　先天性に全身の発汗消失または低下

３．　精神発達遅滞

II. その他の徴候と所見

１．乳児期からの不明熱(体温調節障害)

２．乳児期からの咬傷

３．幼児期以降の関節障害と骨折、骨の変形などの異常

III. 重要な検査所見

１．遺伝子解析（*NTRK1* 遺伝子の変異）

２．遺伝子解析（*NGF* 遺伝子の変異＊）

３．遺伝子解析（*SCN9A* 遺伝子の変異）

以下のいずれかの場合、遺伝性感覚・自律神経ニューロパチー4 型と診断する。

○ I の全てと II の1つ以上を満たす場合。

○ I の1、2と II の1つ以上を満たす場合。

○ I の1、2と III の1または2を満たす場合。

以下のいずれかの場合、遺伝性感覚・自律神経ニューロパチー5 型と診断する。

○ I の1を満たすが I の2を満たさず、かつ II の2または3を満たす場合。

○ I の1を満たすが I の2を満たさず、かつ III の2または3を満たす場合。

＊*NGF* 遺伝子変異の種類により、4 型または 5 型となる。

＜重症度分類＞

診断基準自体を重症度分類等とし、診断基準を満たすものをすべて対象とする。

※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）。

131　アレキサンダー病

○　概要

1．　概要

病理学的にグリア線維性酸性蛋白(GFAP)、αB−クリスタリン、熱ショック蛋白などから構成されるローゼンタル線維をアストロサイトに認めることを特徴とする稀な遺伝性神経変性疾患である。臨床的には臨床症状および MRI 画像所見より大脳優位型(1型)、延髄・脊髄優位型(2型)、中間型(3型)に分類される。アレキサンダー病の 97%において GFAP 遺伝子のミスセンス変異あるいは数塩基欠失や挿入が認められ、近年では遺伝子検査が確定診断法として用いられている。病態については研究が進みつつあるが十分解明されておらず、治療は対症療法にとどまる。

2．原因

変異 GFAP あるいは過剰発現した GFAP からなる異常凝集体が病態に関与していると考えられている。97%の症例で GFAP 遺伝子の変異が証明されている。変異 GFAP がαB クリスタリンや熱ショック蛋白 27 などのシャペロン系を抑制したり、プロテアソームの機能を低下させることでアストロサイトの機能異常をひきおこすとする研究があるが、十分な解明は行われていない。

3．症状

①1型：主に乳幼児期発症で、神経学的所見としてけいれん、大頭症、精神運動発達遅滞、頭部 MRI 所見として前頭部優位の広範な大脳白質異常を認めることを特徴とする。機能予後不良の重症例が多い。また、新生児期発症で水頭症や頭蓋内圧亢進症状がみられる症例もある。

②2型：学童期あるいは成人期以降の発症で、神経学的所見として筋力低下、痙性麻痺、球症状、MRI 所見として延髄・頚髄の信号異常あるいは萎縮を特徴とする。1型に比べると進行は緩徐である場合が多い。家族内発症が多く、無症候の症例も存在する。

③3型：1型および2型の両者の特徴を有する型。発症時期は幼児期から青年期まで幅広い。また、1型の長期生存例において2型の特徴がのちに現れることがあるが、これも本型に含める。

4．治療法

現時点では根本治療はなく、対症療法にとどまる。1型でみら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の投与、リハビリテーションが行われる。栄養管理、感染症対策も重要。

5．予後

1型罹患児の生存期間は数週から数年である。新生児期発症例は難治性けいれんおよび水頭症のため生存期間は数日から数か月と非常に予後不良である。その他の1型症例の生存期間は数年とされるが、ケアの向上により近年では 10 代後半まで生存する症例もある。機能予後は不良で、経管栄養、人工呼吸管理が必要となることが多い。2型の進行は緩徐な症例が多いが、外傷などを契機に急激に悪化する症例

も散見される。生存期間も数年から 30 年以上とさまざまである。3型の機能予後・生命予後も様々であるが、一般的に1型よりも良好、2型よりも不良である。生存期間は数年から 30 年以上とさまざまである。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
   100 人未満
2. 発病の機構
   不明（GFAP 遺伝子異常と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(徐々に ADL が低下する。)
5. 診断基準
   あり（研究班による診断基準）
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

「アレキサンダー病の診断基準および治療・ケア指針の作成、病態解明・治療法開発のための研究」
研究代表者　京都府立医科大学神経内科　講師　吉田誠克

＜診断基準＞

確定診断例を対象とする。

大脳優位型(1 型)アレキサンダー病

I. 主要徴候

1. けいれん
2. 大頭症
3. 精神運動発達遅滞

II. 頭部 MRI 所見

1. 前頭部優位の白質信号異常
2. 脳室周囲の縁取り;T2 強調画像で低信号、T1 強調画像で高信号を示す
3. 基底核と視床の異常;T2 強調画像で高信号を伴う腫脹または高・低信号を伴う萎縮
4. 脳幹の異常・萎縮;延髄あるいは中脳にみられることが多い、腫瘤効果を伴う結節病変を呈することがある
5. 造影効果を認める;脳室周囲、前頭葉白質、視交叉、脳弓、基底核、視床、小脳歯状核、脳幹など

III. 遺伝子検査および病理学的検査

1. 遺伝子検査:*GFAP* 異常
2. 病理学的検査:アストロサイト細胞質内のローゼンタル線維

I の一つ以上、および II において 1.を含む二つ以上を認める場合、本症を疑い、遺伝子検査あるいは病理学的検査を考慮する。III. のいずれかを認めた場合、本症と確定診断する。

延髄・脊髄優位型(2 型)アレキサンダー病

I. 主要徴候

1. 筋力低下
2. 腱反射異常
3. バビンスキー徴候陽性
4. 構音障害
5. 嚥下障害
6. 発声障害
7. 口蓋ミオクローヌス

II. 頭部 MRI 所見

下記のいずれかの像を呈する延髄・上位頚髄の信号異常または萎縮を認める。

1. 橋底部が保たれ、延髄および上位頚髄が高度に萎縮する象

2. T2 強調画像における信号異常や造影効果を伴う像
3. 萎縮を伴わない結節性腫瘤像

III. 遺伝子検査および病理学的検査
1. 遺伝子検査：GFAP 遺伝子異常
2. 病理学的検査：アストロサイト細胞質内のローゼンタル線維

I の一つ以上および II の所見を認める場合、本症を疑い、遺伝子検査あるいは病理学的検査を考慮する。III. のいずれかを認めた場合、本症と確定診断する。

<u>中間型(3 型)アレキサンダー病</u>

1 型および 2 型の両者の特徴を有する型。確定診断法は1型、2型に準じる。

＜重症度分類＞

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

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

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

日本脳卒中学会版

食事・栄養（N）

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

呼吸（R）

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

132　先天性核上性球麻痺

○　概要

1．概要

先天性核上性球麻痺(ウースター・ドロート症候群）は、胎児から新生児期の非進行性脳障害により咽頭喉頭部（球筋）の運動障害をきたし、嚥下、摂食、会話、唾液コントールの機能が低下する。症状は成長に伴って変化するが、消失することはない。経過は脳性麻痺に似るが、上下肢の運動障害はないか、あっても軽度である。先天性傍シルビウス裂症候群とは異なり、画像上病変を伴わない。

2．原因

原因は解明されていない。家族例が 6%程度に認められ、染色体異常（mosaic trisomy 9 など）のほか、胎生期の環境因子や周産期脳障害が背景として報告されている。

3．症状

嚥下障害（重度の場合、経管栄養が必要）、唾液コントロールの障害（年齢不相応の流涎）、構音障害（重度の場合、発語不可）。

合併症として、胃食道逆流症、誤嚥・誤嚥性肺炎、小奇形（高口蓋、顎関節拘縮、内反足など）、四肢の拘縮、運動発達遅滞、軽度四肢麻痺、錐体路症状、上肢の巧緻性低下、精神発達遅滞、知能障害、学習障害、模倣能力の低下、注意欠陥・多動性障害（AD/HD）、広汎性発達障害（PDD）、眼球運動障害、てんかん発作・脳波異常を併発することがある。

4．治療法

乳児期には嚥下障害に対して経管栄養が行われる。成長に伴って言語療法、摂食訓練、運動療法などの機能訓練を要する。発達障害に対して認知行動療法などが行われる。てんかん発作に対しては主として薬剤治療が行われる。

5．予後

症状は年齢によって変化し、軽減する場合もあるが、重症のまま経過することもある。予後は様々であり、合併症による影響を受ける。

○　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（胎内感染、遺伝子変異、血管障害が想定。）

3．効果的な治療方法

4．未確立（対症療法のみ。）長期の療養

必要（言語や摂食、発達障害が持続。）

5．診断基準

あり（研究班作成の診断基準あり。）

6．重症度分類

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

「傍シルビウス裂症候群の実態調査と診断基準の作成に関する研究」

「傍シルビウス裂症候群の病態に基づく疾患概念の確立と新しい治療法の開発に関する研究」

研究代表者　山形大学医学部小児科学講座　講師　加藤光広

＜診断基準＞

疾患概念

画像上シルビウス裂周辺の構造異常を伴わず、先天性に構音障害や嚥下障害など偽性球麻痺を示す。症状の経過は脳性麻痺に似るが、上下肢の運動障害はないか、あっても軽度である。

（元来、先天性核上性（偽性）球麻痺全体を指す症候群名であったが、その中で画像所見から先天性傍シルビウス裂症候群が明確に区別されるため、それ以外を指す症候群名と規定した。初期脳発達の非進行性障害による嚥下、摂食、会話、唾液コントールの持続的な困難をきたす球筋の運動障害である。）

診断必須所見

先天性に嚥下障害と構音障害の偽性球麻痺症状を呈する。嚥下障害は、年齢不相応の流涎、食事時間の延長から経管栄養まで程度に幅がある。構音障害も、声が鼻に抜ける開鼻声からタ行（歯茎音）やパ行（唇音）が発音しづらいもの、発語が認められないものまで程度に幅がある。頭部 MRI または CT にてシルビウス裂周辺に異常を認めない。

診断参考所見

偽性球麻痺以外に、胃食道逆流症、誤嚥、小奇形（高口蓋，顎関節拘縮，内反足など）、四肢の拘縮、運動発達遅滞、錐体路症状、上肢の巧緻性低下、精神発達遅滞，知能障害，学習障害，模倣能力の低下、注意欠陥・多動性障害，自閉症、眼球運動障害、てんかん発作・脳波異常など、様々な症状を伴うことがある。四肢麻痺はあっても軽度で、3歳以上では歩ける程度である。

除外基準

下位ニューロンもしくは筋疾患による球麻痺（舌の弱力・線維束攣縮・萎縮の存在，下顎反射の消失）。口腔・舌・咽頭の構造異常のみによる口腔機能異常（舌小帯短縮，粘膜下口蓋裂など）。

診断基準

診断必須所見（偽性球麻痺と画像所見の両者）を認め、除外基準を満たす症例。

＜重症度分類＞

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

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

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

日本脳卒中学会版

注）構音障害によるコミュニケーション障害については mRS を用いて評価し、介助を必要とする場合については、構音障害によるコミュニケーション障害に対して何らかの介助が必要な場合を含む。

食事・栄養（N）

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

呼吸（R）

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

133　メビウス症候群

○　概要

1．　概要

メビウス(1888)が疾患単位として確立した疾患で、先天性顔面神経麻痺と先天性外転神経麻痺を特徴とするが、他の脳神経麻痺や四肢形態異常を伴うこともある。先天性顔面神経麻痺と先天性外転神経麻痺（片側性も含む）を伴い、他の神経筋疾患を原因としないものとする。多くは孤発例であるが、30 家系ほどの家族例の報告がある。日本での発生頻度は、少なくとも生産児８万人に１人と推定される。全国の患者数は 1,000 人前後と推定される。

2．原因

原因は不明である。脳幹（菱脳）の発生障害の原因として、遺伝要因や胎生期の虚血（流域梗塞）が考えられている。病理学的には脳神経核の低形成あるいは欠損、脳神経核の虚血性病変などが報告されている。CT・MRI では、脳幹の対称性点状石灰化、脳幹低形成を含む形態異常、第６・第７脳神経の欠損または低形成を認めることがある。多くは孤発例である。家族例では四肢形態異常を伴うことはまれであり、常染色体優性遺伝、常染色体劣性遺伝、X連鎖劣性遺伝が推定されている。遺伝子座は、染色体相互転座例から 13q12.2-q13、1p22 が推定されている。

3．症状

1）先天性顔面神経麻痺（第７脳神経；通常両側性）：仮面様顔貌、閉眼障害、流涎。

2）先天性外転神経麻痺（第６脳神経；通常両側性）：共同水平注視麻痺、Duane 眼球後退症候群、内斜視。

3）他の脳神経麻痺（第３・４・５・９・10・12 脳神経）：

開口障害、小顎、口蓋裂、呼吸障害（喘鳴、低換気、多呼吸、高炭酸ガス血症など）、

哺乳・嚥下障害、舌低形成・線維束性攣縮。

4）四肢形態異常：内反尖足、外反扁平足、減数異常、指低形成、合指趾、Poland 症候群。

5）その他：筋緊張低下、言語発達遅滞、開鼻声、協調運動障害、知的障害、自閉症、てんかん、難聴、

Klippel-Feil 症候群、側彎。

4．治療法

根本的治療法はいまだ確立していない。新生児・乳児期の哺乳障害、呼吸障害に適切に対応する。哺乳・嚥下障害では、経管栄養・胃瘻造設を考慮する。呼吸障害には吸引器、気管切開を考慮する。全身管理と共に眼科・耳鼻咽喉科・整形外科・形成外科・歯科等の専門科へのコンサルテーションをする。表情に乏しく、コミュニケーション障害に対する心理社会的対応も必要となる。チーム医療による包括的な健康管理を行い、家族支援を行う。

5．予後

生後間もなくから呼吸障害を生じる例では、人工呼吸器管理が必要となる。呼吸障害や誤嚥（気道感染

や窒息）による死亡があり、脳幹機能不全による突然死もある。乳児期においても重症例では呼吸障害、哺乳・嚥下障害が継続し、死亡リスクも残る。咽頭反射が消失している例では窒息のリスクがある。

重症例も徐々に医療的ケアから離脱できることがあり、発達も緩徐ではあるが確実に伸びていく。そのためには早期診断が必要で、神経学的所見と画像検査が重要である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
   約 1,000 人
2. 発病の機構
   不明（遺伝子変異の機序が示唆される。）
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（呼吸障害、嚥下障害は長期にわたる。）
5. 診断基準
   あり（研究班作成の診断基準を日本小児遺伝学会により承認。）
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

「メビウス症候群の自然歴に基づく健康管理指針作成と病態解明」

研究代表者　川崎医療福祉大学　医療福祉学部　教授　升野光雄

＜診断基準＞

メビウス症候群の診断基準

「メビウス症候群の自然歴に基づく健康管理指針作成と病態解明」研究班作成（平成25年度 改訂版）

【診断基準】

1）先天性・非進行性顔面神経麻痺および先天性・非進行性外転神経麻痺（片側性も含む）。

2）除外項目：他の神経筋疾患を原因としない。

≪診断のポイント≫

表情に乏しく、眉間をタップしても閉眼せず、目で物を追うときに眼球を動かさず、首を回旋させる。眼球運動失行（水平衝動性眼球運動の開始障害）は、無意識の状態では眼は全く制限なく正常に動くが、物を見ようとすると眼を動かすことが出来ないことで鑑別する。

≪補助項目≫

呼吸障害、哺乳障害、嚥下障害、舌低形成、舌線維束性攣縮、難聴、内反尖足、中枢神経系画像診断（脳幹の低形成/萎縮を含む形態異常、脳幹石灰化、小脳低形成、第6・第7脳神経の欠損または低形成）。

≪鑑別診断≫

遺伝性先天性顔面神経麻痺、先天型筋強直性ジストロフィー、Leigh脳症、代謝性疾患、橋小脳低形成、pontine tegmental cap dysplasia、周産期脳障害（メビウス症候群でも合併する可能性はあり、新生児期早期のMRIによる鑑別診断が必要）など。

＜重症度分類＞

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

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

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

日本脳卒中学会版

食事・栄養（N）

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

呼吸（R）

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

134　中隔視神経形成異常症/ドモルシア症候群

○　概要

1.　概要

中隔視神経形成異常症/ドモルシア（De Morsier）症候群は、透明中隔欠損と視神経低形成に、下垂体機能低下症を伴う先天異常である。脳と眼と下垂体の3症状をきたす典型例は 30%のみで、視覚障害、てんかん発作や脳性麻痺などを併発する難治性疾患である。

2. 原因

一部の症例で *HESX1,*、*SOX2* などの遺伝子変異が報告されているが多くは原因不明の孤発例で、若年出産や母胎の薬物、アルコール曝露による環境因子の影響が推測されている。多発奇形症候群の部分症状としてもみられるため、全前脳胞症や閉塞性水頭症、水無脳症、裂脳症、孔脳症の鑑別が必要である。

3. 症状

視力障害や眼振で発症し、あとから成長障害などの下垂体症状を認めることが多い。視神経低形成は片側性もしくは両側性で、75%-80%の症例に認められる。下垂体機能低下は 44%-81%に認められ、視床下部性と考えられている。成長ホルモン(GH)分泌不全による低身長がもっとも多く認められ、次いで甲状腺刺激ホルモン(TSH)分泌不全、副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)分泌不全が認められる。ACTH 分泌不全症併発例では発熱時に突然死の危険性がある。透明中隔欠損は 28%-60%の症例に認められ、他に脳梁欠損、視交叉低形成など正中脳構造の異常が全例に認められる。知能は正常から重度低下まで差がみられる。

4. 治療法

小児眼科、小児内分泌科、小児神経科など複数の専門家による包括的な医療が必要である。視覚障害や知能障害に対する発達指導と援助が必要である。下垂体機能低下症にはホルモン補充療法が行われる。一部の症例では常染色体劣性もしくは優性遺伝形式で家族性に発症するため、遺伝相談も必要である。

5. 予後

病変は非進行性である。

○　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（遺伝子変異、染色体異常、先天奇形症候群など。）

3．効果的な治療方法

未確立（対症療法のみ。）

4．長期の療養

必要（先天異常で生涯持続。）

5．診断基準

あり（研究班作成の診断基準あり。）

6．重症度分類

以下の①～③のいずれかを満たす場合を対象とする。

①視覚障害：良好な方の眼の矯正視力が 0.3 未満

②下垂体機能低下症を認め、ホルモン補充療法が必要な場合。ただし、成長ホルモンの補充については、小児慢性特定疾病の基準に準ずる。

③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

日本小児神経学会

山形大学医学部小児科学講座　講師　加藤光広

＜診断基準＞

I. 主要臨床症状

1 眼症状（眼振・視力障害・半盲・斜視・小眼球）

2 下垂体機能低下症（成長ホルモン分泌不全性低身長、中枢性甲状腺機能低下症、二次性副腎皮質機能低下症、低ゴナドトロピン性性腺機能低下症、中枢性尿崩症）。ただし、ゴナドトロピン分泌亢進による思春期早発症状を認めることもある。

II. 重要な検査所見

1 眼底検査で視神経低形成を認める。

2 頭部MRIで、正中脳構造の異常（透明中隔欠損、脳梁欠損、視交叉低形成）を認める。

III. その他の所見

1 発達遅滞／知的障害

診断のカテゴリー

＜診断のカテゴリー＞

Ⅰ１かつⅡ２、または、Ⅱ１かつⅡ２、または、Ⅰ２かつⅡ２を満たす時、本症と診断する。

Ⅰ２の下垂体症状は初期には認められないことが多い。

Ⅲ１は正常から重度まで幅広い。

＜重症度分類＞

以下の①～③のいずれかを満たす場合を対象とする。

①視覚障害：良好な方の眼の矯正視力が 0.3 未満

②下垂体機能低下症を認め、ホルモン補充療法が必要な場合。ただし、成長ホルモンの補充については、小児慢性特定疾病の基準に準ずる。

③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、ニの発作が月に 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 ハ、ニの発作が年に 2 回以上ある場合	2 級程度
イ、ロの発作が月に 1 回未満の場合 ハ、ニの発作が年に 2 回未満の場合	3 級程度

「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を考慮する。

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、身辺の清潔保持、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。 ○「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。 ○ 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。 ○ 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。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。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できる。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。
3	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。 ○「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。 ○ 例えば、付き添われなくても自ら外出できるものの、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が引きこもりは顕著ではない。自発的な行動に困難がある。日常生活の中での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たしやすい。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。
4	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。 ○「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。 ○ 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たしやすい。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いがちである。
5	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。 ○「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。 ○ 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辺の清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。

※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ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

135 アイカルディ症候群

○ 概要

1. 概要

1965 年に Aicardi らにより初めて報告された。脳梁欠損、点頭てんかん、網脈絡膜症を三主徴とする先天性奇形症候群。様々な種類の脳奇形、難知性痙攣、重度の精神発達遅滞を呈し、本疾患の本態は神経発生異常と考えられている。稀な疾患であり、原因も不明であるため治療法も確立されていない。

2. 原因

現時点では不明。患者の大部分が女児であることから、X 染色体優性遺伝（男児では致死性）、もしくは常染色体上の限性発現遺伝子の異常により女児にのみ発症するとも考えられている。de novo の均衡型転座（X;3）を伴う症例から遺伝子座は Xp22 にマッピングされているが、疾患責任遺伝子単離には至っていない。

3. 症状

脳梁欠損、点頭てんかん、網脈絡膜症（Lacunae）を三主徴とする。痙攣発作は生直後から3カ月頃までに発症することが多く、全例に出現し、難治性である。

4. 治療法

痙攣に対しては抗けいれん薬（ACTH、バルビツレート等）を用いるが、難治性である。摂食障害や肺炎などが主な死因であることから、それらに対する予防や対症療法などの全身管理となる。根本治療はない。

5. 予後

中枢神経系の異常（脳回・脳室の構造異常、異所性灰白質、多小脳回、小脳低形成、全前脳胞症、孔脳症、クモ膜嚢胞、脳委縮など）、重度の精神運動発達遅滞、筋緊張低下、眼症状（視神経・脈絡膜欠損）、骨格異常（椎体奇形、側弯、肋骨欠損、癒合、二分肋骨）、口唇口蓋裂、摂食障害、肺炎、腫瘍性病変を併発し、不良である。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

100 人未満

2．発病の機構

不明（遺伝子変異が推定。）

3．効果的な治療方法

未確立（対症療法のみ。）

4．長期の療養

必要（先天異常で生涯持続。）

5．診断基準

あり

6．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

○　情報提供元

「Aicardi 症候群の疾患病態解明と診断・治療法の開発研究班」

研究代表者　横浜市立大学　准教授　三宅紀子

＜診断基準＞

アイカルディ症候群の診断基準

A 症状

主要徴候

1.スパズム発作 [a]

2.網脈絡膜裂孔(lacunae)[b]

3.視神経乳頭（と視神経）のcoloboma、しばしば一側性

4.脳梁欠損（完全／部分）

5.皮質形成異常（大部分は多小脳回）[b]

6.脳室周囲（と皮質下）異所性灰白質[b]

7.頭蓋内嚢胞（たぶん上衣性）半球間もしくは第三脳室周囲

8.脈絡叢乳頭腫

支持徴候

9.椎骨と肋骨の異常

10.小眼球または他の眼異常

11.左右非同期性'split brain'脳波（解離性サプレッション・バースト波形）

12.全体的に形態が非対称な大脳半球

---

a 他の発作型（通常は焦点性）でも代替可能

b 全例に存在（もしくはおそらく存在）

B 検査所見

1. 画像検査所見：脳梁欠損をはじめとする中枢神経系の異常（脳回・脳室の構造異常、異所性灰白質、多小脳回、小脳低形成、全前脳胞症、孔脳症、クモ膜嚢胞、脳萎縮など）がみられる。
2. 生理学的所見：脳波では左右の非対称もしくは非同期性の所見がみられる。ヒプスアリスミア、非対称性のサプレッション・バーストもしくは類似波形がみられる。
3. 眼所見：網脈絡膜裂孔が特徴的な所見。そのほか、視神経乳頭の部分的欠損、による拡大、小眼球などがみられる。
4. 骨格の検査：肋骨の欠損や分岐肋骨、半椎、蝶形椎、脊柱側弯などがみられる。

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する：

線状皮膚欠損を伴う小眼球症（MLS）。先天性ウイルス感染。

＜診断のカテゴリー＞

A−1,2,4 を必須とし、さらに A−5.6.7.8 のいずれかの所見を認めた場合に診断できる。

＜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、ニの発作が月に 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 ハ、ニの発作が年に 2 回以上ある場合	2 級程度
イ、ロの発作が月に 1 回未満の場合 ハ、ニの発作が年に 2 回未満の場合	3 級程度

「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を考慮する。

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、身辺の清潔保持、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。 ○「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。 ○ 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。 ○ 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。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。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できる。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。
3	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。 ○「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。 ○ 例えば、付き添われなくても自ら外出できるものの、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が引きこもりは顕著ではない。自発的な行動に困難がある。日常生活の中での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たしやすい。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。
4	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。 ○「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。 ○ 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たしやすい。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いがちである。
5	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。 ○「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。 ○ 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辺の清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。

※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ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

136　片側巨脳症

○　概要

1．概要

片側巨脳症は、先天的に一側の大脳半球が形成異常により巨大化した状態で、難治てんかん、不全片麻痺、精神運動発達遅滞の三主徴を呈する。基礎疾患のない孤発性（isolated form）と神経皮膚症候群を基礎疾患とする症候性（syndromic form）に分類される。

2．原因

症候性では、結節性硬化症、伊藤白斑、線状皮脂腺母斑症、Proteus 症候群などの神経皮膚症候群が基礎疾患として知られている。しかし家族発生例は一卵性双生児を除きほとんど知られていない。孤発例では基本的に遺伝的素因はないとされている。

3．症状

難治てんかん、不全片麻痺、精神運動発達遅滞の三主徴を呈する。胎児期から出生時までに大頭を指摘されていることもある。てんかんの発症時期は、新生児期から乳幼児期が大半で、強直発作やシリーズ形成性スパズムを呈し、脳波上の特徴から大田原症候群やウエスト症候群と診断される事が多い。乳幼児期後半以降になると不全片麻痺や精神運動発達遅滞が指摘されるようになる。多くの場合てんかん発作の頻発によりてんかん性脳症を呈し、発達の停滞と退行を来たし、重度の発達障害に至る。

4．治療法

種々の抗てんかん薬でてんかん発作の抑制を試みるが治療抵抗性の場合が多い。てんかん発作が抑制されない場合は、早期に外科治療（半球離断術）を行うことで、約6割の症例で発作消失が期待できる。

5．予後

発作が抑制されない場合は重度の精神運動発達障害に至る。一方、乳児期早期の半球離断術により、発作の消失と発達の改善が見込める。

○　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(遺伝子異常の確定には至っていない。)

3．効果的な治療方法

未確立(対症療法のみ。)

4．長期の療養

必要　(慢性的なてんかん重積状態と重度の発達遅滞の進行。)

5．診断基準

あり(研究班作成)

6．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、「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」

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

研究分担者　国立精神・神経医療研究センター　脳外科部長　大槻泰介

＜診断基準＞

片側巨脳症の診断基準

A 症状

1. 難治のてんかん発作（新生児期から乳幼児期に発症）
2. 不全片麻痺
3. 精神発達遅滞

B 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見：特異的所見なし。
2. 画像検査所見：早くは新生児期またはその後の頭部 CT/MRI にて患側大脳半球が全体的あるいは部分的（二葉以上）に巨大化している。
3. 生理学的所見：脳波では、患側に焦点性突発性異常波をみることが多い。一見左右差に乏しく、全般性にみえる場合もある。
4. 病理所見：大脳皮質構造の乱れ、異型で未熟な神経細胞の多数出現、異所性神経細胞、グリオーシスなどがみられ、神経細胞系およびグリア細胞系両方の分化・遊走・成熟障害と考えられる所見。

C 鑑別診断

巨大化しない片側性大脳皮質形成障害、限局性皮質異形成、左右差のある多小脳回、腫瘍性病変（グリア系腫瘍）など。

＜診断のカテゴリー＞

A 症状のいずれかおよび脳波所見（B3）にて片側巨脳症を疑うが、診断には頭部画像所見（B2）が必須で、診断の原則は患側大脳半球の二葉以上が対側より大きいことである。

＜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、「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、ニの発作が月に 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 ハ、ニの発作が年に 2 回以上ある場合	2 級程度
イ、ロの発作が月に 1 回未満の場合 ハ、ニの発作が年に 2 回未満の場合	3 級程度

「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

（1）精神症状評価

○ 精神症状の評価は、知的障害による精神症状の評価を含み、知的障害そのものによる日常生活等の 障害は、「(2)能力障害評価」で判定するものとする。

1	症状がまったくないか、あるいはいくつかの軽い症状が認められるが日常の生活の中ではほとんど目立たない程度である。
2	精神症状は認められるが、安定化している。意思の伝達や現実検討も可能であり、院内や施設等の保護的環境ではリハビリ活動等に参加し、身辺も自立している。通常の対人関係は保っている。
3	精神症状、人格水準の低下、認知症などにより意思の伝達や現実検討にいくらかの欠陥がみられるが、概ね安定しつつあるか、または固定化されている。逸脱行動は認められない。または軽度から

	中等度の残遺症状がある。対人関係で困難を感じることがある。
4	精神症状、人格水準の低下、認知症などにより意思の伝達か判断に欠陥がある。行動は幻覚や妄想に相当影響されているが逸脱行動は認められない。あるいは中等度から重度の残遺症状(欠陥状態、無関心、無為、自閉など)、慢性の幻覚妄想などの精神症状が遷延している。または中等度のうつ状態、そう状態を含む。
5	精神症状、人格水準の低下、認知症などにより意思の伝達に粗大な欠陥(ひどい滅裂や無言症) がある。時に逸脱行動が見られることがある。または最低限の身辺の清潔維持が時に不可能であり、常に注意や見守りを必要とする。または重度のうつ状態、そう状態を含む。
6	活発な精神症状、人格水準の著しい低下、重度の認知症などにより著しい逸脱行動(自殺企図、暴力行為など)が認められ、または最低限の身辺の清潔維持が持続的に不可能であり、常時厳重な注意や見守りを要する。または重大な自傷他害行為が予測され、厳重かつ持続的な注意を要する。しばしば隔離なども必要となる。

(2)能力障害評価

○ 判定に当たっては以下のことを考慮する。

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、身辺の清潔保持、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。 ○ 「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。 ○ 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。 ○ 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。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。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できる。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。
3	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。 ○ 「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。 ○ 例えば、付き添われなくても自ら外出できるものの、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が引きこもりは顕著ではない。自発的な行動に困難がある。日常生活の中での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たしやすい。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。
4	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。 ○「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。 ○ 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たしやすい。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いがちである。
5	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。 ○「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。 ○ 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辺の清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。

※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ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

3．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

137 限局性皮質異形成

○ 概要

1. 概要

大脳皮質における局所的な発生異常（神経細胞の発生、増殖および遊走の障害）に関連した病巣により、主としてててんかん発作を呈する。MRI により限局性の皮質を主体とする特徴的な異常所見で検出される一方、MRI 異常を欠き病理診断で明らかになる場合もある。病理組織学的所見の特徴からタイプ分類がなされ、てんかんの発症年齢もタイプによって異なる（乳幼児～中高年）。大脳皮質のどこにでも生じうる。皮質神経細胞の配列がさまざまな程度に乱れ、それが難治なてんかん原性となっている。

2. 原因

原因は不明であり、遺伝子異常も明らかでない。

3. 症状

限局性皮質異形成の存在部位に応じててんかん発作症状は多彩である。乳幼児ではてんかん性脳症（てんかんが認知機能を進行性に障害する）を呈することもある。長じては、主として部分てんかんを呈し、異形成を中心としたてんかん原性ネットワークの症状を示す。てんかん重積状態をきたすこともある。

4. 治療法

抗てんかん薬が積極的に用いられるが、難治である。異形成が画像診断で同定でき、臨床所見や脳波所見と一致する場合には外科治療が行われる。しかし、しばしば異形成の広がりを推定することが困難であり、十分な切除が行われないと再発する。また、異形成が機能的に重要な脳部位（運動皮質や言語領域など）を巻き込んでいる場合や、異形成が多発性の場合には、手術は困難である。

5. 予後

てんかんは進行性に増悪することは少ないが、年齢とともに発作が軽減することもなく、てんかんは難治なままである。頻発する発作による社会的な支障はきわめて大きい。けいれん重積状態になり重篤な後遺症を残すこともある。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

数千人程度

2．発病の機構

不明（原因解明の手がかりは得られていない）

3．効果的な治療方法

未確立（対症療法として抗てんかん薬治療が行われるが、難治である。）

4．長期の療養

必要（生涯持続する。外科治療後も薬物の継続が必要。）

5．診断基準

あり（研究班作成の診断基準あり）

6．重症度分類

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」

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

研究分担者　新潟大学脳研究所　病理学教授　柿田明美

＜診断基準＞

限局性皮質異形成(FCD)の診断基準

【FCD の分類】

FCD タイプ1：皮質神経細胞の配列の乱れ（皮質構築異常）。異型細胞を認めない。

FCD タイプ 1a：皮質神経細胞の縦方向(radial)の配列異常

FCD タイプ 1b：皮質神経細胞の横方向(tangential)の配列異常

FCD タイプ 1c：皮質神経細胞の縦横方向の配列異常

FCD タイプ 2：皮質構築異常に加え、異型細胞（dysmorphic neuron や balloon cell）を認める。

FCD タイプ 2a：皮質構築異常+ dysmorphic neuron のみ

FCD タイプ 2b：皮質構築異常+ dysmorphic neuron および balloon cell

FCD タイプ 3：皮質構築異常に加え、病因論的におそらく異なる他の病変を伴う。

FCD タイプ 3a：皮質構築異常+海馬硬化症

FCD タイプ 3b：皮質構築異常+腫瘍性病変

FCD タイプ 3c：皮質構築異常+血管奇形

FCD タイプ 3d：皮質構築異常+その他の病変

A 症状

1. 種々のてんかん発作がみられる。
2. FCD タイプ 2 は乳幼児～学童期、FCD タイプ1は中高年以降にてんかん発作の発症が多い。
3. 精神発達遅滞などの他の障害を伴うこともある。

B 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見：特異的所見なし。
2. 画像検査所見：MRI で病変が捉えられるのは、FCD タイプ 2b はほぼ全例、FCD タイプ 2a は3割程度、FCD タイプ 1 は通常捉えられない。SPECT による灌流変化は診断の参考になる。
3. 生理学的所見：脳波では局在性異常波が記録される。特に反復性棘波が記録されると FCD の可能性が高い。脳磁図による双極子の集積も参考になる。
4. 病理所見：FCD タイプ 2 は、皮質神経細胞の配列が激しく乱れ、異型細胞の出現を伴う。一方、FCD タイプ 1 は、皮質神経細胞の配列に乱れを認めるものの、異型細胞を伴わない。そこでは、皮質分子層における神経細胞数の増加、皮質第２層における神経細胞数の増加、神経細胞の集簇像、皮質下白質における異所性神経細胞数の増加、白質内異所性灰白質結節、あるいは多小脳回にみられる脳回パターンの異常が様々な程度と組み合わせで観察される。

C 鑑別診断：種々の腫瘍、血管病変、結節性硬化症などを鑑別する。

＜診断のカテゴリー＞

症状 A1 と検査 B3 から限局性皮質異形成を疑い、検査 B2 にて確定する。ただし FCD タイプ 2a の一部および FCD タイプ1は検査 B4 にて確定する。

＜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、ニの発作が月に 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 ハ、ニの発作が年に 2 回以上ある場合	2 級程度
イ、ロの発作が月に 1 回未満の場合 ハ、ニの発作が年に 2 回未満の場合	3 級程度

「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を考慮する。

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、身辺の清潔保持、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。 ○「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。 ○ 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。 ○ 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。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。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できる。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。
3	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。 ○「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。 ○ 例えば、付き添われなくても自ら外出できるものの、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が引きこもりは顕著ではない。自発的な行動に困難がある。日常生活の中での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たしやすい。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。
4	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。 ○「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。 ○ 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たしやすい。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いがちである。
5	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。 ○「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。 ○ 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辺の清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。

※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ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

138　神経細胞移動異常症

○　概要

1．概要

大脳皮質の形成過程における神経細胞移動（後）の障害によって生じた皮質形成異常である。狭義には無脳回と厚脳回の古典型滑脳症を指すが、広義には異所性灰白質（皮質下帯状異所性灰白質と脳室周囲結節状異所性灰白質）、多小脳回、敷石様皮質異形成、裂脳症、孔脳症を含む。

2．原因

古典型滑脳症は *LIS1*、*DCX*、*TUBA1A* などの遺伝子変異が原因である。Miller-Dieker 症候群は *LIS1* から *YWHAE* までを含む染色体領域の微細欠失による隣接遺伝子症候群である。多小脳回は *GPR56* などの遺伝子変異の他に、先天性サイトメガロウイルス感染症、染色体微細欠失などが原因となる。敷石様異形成は先天性筋ジストロフィー、国内では特に福山型先天性筋ジストロフィーに伴ってみられる。裂脳症や孔脳症では炎症性疾患、脳循環障害が想定されており、*COL4A1* 遺伝子異常も報告されている。

3．症状

脳形成異常の程度により重症度が異なる。古典型滑脳症ではてんかん発作、特に点頭てんかんと低緊張性の脳性麻痺、知的障害を併発することが多い。Miller-Dieker 症候群では、顔貌異常（小頭だが広い額、側頭部の陥凹、四角い顔、短く小さい鼻、上向きの鼻孔、薄い上口唇、小顎、耳介低位）を認め、他の内臓奇形を伴うこともある。皮質下帯状異所性灰白質ではてんかん発作と知的障害が主体で、運動障害は少ない。脳室周囲異所性灰白質ではてんかん発作が主体であり、無症状の症例もみられる。多小脳回は、シルビウス裂を主体とする病変が半数以上の症例に認められ、構語障害、嚥下障害などの偽性球麻痺症状の併発および知能や他の運動機能に比べて偽性球麻痺症状が強い（傍シルビウス裂症候群）。裂脳症や孔脳症は、さまざまな程度の運動機能障害、精神発達遅延、てんかんを主症状とする。

4．治療法

てんかんに対する薬物治療、発達障害に対するリハビリテーション、呼吸・栄養などの全身管理、遺伝相談が基本となる。てんかん発作は難治であることが多く、薬剤が多剤多量になりやすいので、日常生活に影響を与えず、生活の質を下げないことを目標とする。

5．予後

病変は非進行性である。外性器異常を伴うＸ連鎖性滑脳症とMiller-Dieker 症候群の神経症状は特に重度で全身状態も悪化しやすく、生命予後は不良である。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

約 1,000 人

2．発病の機構

多様（遺伝子変異、胎内感染、など。）

3．効果的な治療方法

未確立（対症療法のみ。）

4．長期の療養

必要（先天異常で生涯持続。）

5．診断基準

あり

6．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

○　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 」

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

研究分担者　山形大学医学部小児科学講座　講師　加藤光広

＜診断基準＞

神経細胞移動異常症は、大脳皮質の形成過程における神経細胞移動（後）の障害によって生じた皮質形成異常である。無脳回と厚脳回の古典型滑脳症、異所性灰白質（皮質下帯状異所性灰白質と脳室周囲結節状異所性灰白質）、多小脳回、敷石様皮質異形成、裂脳症、孔脳症を含む。

A 症状

てんかん発作、知的障害、顔貌異常、内臓奇形、外性器異常、構語障害や嚥下障害などの偽性球麻痺症状、筋症状など種々である。

B 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見：特異的所見なし。
2. 画像検査所見：必須の所見で、各病型別に注）に示した特徴的な脳構造異常を認める。
3. 生理学的所見：脳波はてんかん性異常所見を呈することが多い。

C 鑑別診断

画像所見上、無脳回は水頭症に伴う脳室拡大による脳溝の消失との鑑別、厚脳回は皮質の肥厚を伴う皮質異形成との鑑別、異所性灰白質は白質病変を主体とする変性疾患や結節性硬化症の脳室壁在結節との鑑別、多小脳回・裂脳症は出産時や以後の循環障害による萎縮性脳回の集合との鑑別、孔脳症は後天的な脳出血や外傷後の脳欠損などとの鑑別が必要である。

D 遺伝学的検査

LIS1、*DCX*、*TUBA1A*、*LIS1* から *YWHAE* までを含む染色体領域の微細欠失、*GPR56*、*COL4A1* などの遺伝子変異を検索する。

注）画像所見のポイント

CT/MRI による検査を行い下記の病型別の特徴をとらえて診断する。微細な形態および信号異常の検出には MRI 検査が推奨される。

①無脳回：前頭葉・後頭葉などほぼ脳葉全体にわたって脳溝が認められず、表面からみた脳回の幅が広い場合で、皮質層の厚さは1cm 以上である

②厚脳回：無脳回と正常の中間であり、皮質層の厚さは4−9mm である。

③異所性灰白質（ヘテロトピア）：灰白質すなわち神経細胞（核と胞体・樹状突起）の集まりが、本来神経細胞の存在しない白質または脳表・脳室に本来の灰白質と離れて存在する状態である。異所性灰白質の存在部位により、主に皮質下帯状異所性灰白質と脳室周囲結節状異所性灰白質に分けられる。

④多小脳回：浅い脳溝で小さな脳回が入り組んで多数集簇する外観を示し、特に乳児早期の T2 強調画像で検出しやすい。その後、成長に伴い MRI 上は一塊の肥厚した皮質として厚脳回様の外観を呈するが、脳回の幅や皮質の厚さが不規則で脳表は細かく隆起していることが多く、古典型滑脳症の厚脳回との鑑別点となる。多小脳回の約 60%はシルビウス裂を中心に病変が広がり傍シルビウス裂多小

脳回とよばれる。組織学的には大脳皮質表層の分子層が2層以下に細かく陥入した状態であり、特に浅い層の陥入は MRI で検出できない場合もある。

⑤敷石様皮質異形成：神経細胞およびグリア細胞が過剰な移動（遊走）を生じてグリア境界膜を突き破り、くも膜下腔に突出した脳回を生じ、脳表が丸石をしきつめたような結節性の外観を示す。

⑥裂脳症：脳軟膜から側脳室上衣細胞層にまで達する cleft(裂溝)の形成。

⑦孔脳症：脳室との交通を有する嚢胞または空洞がみられる。

＜診断のカテゴリー＞

てんかん発作や知的障害などの症状から脳構造異常を疑い、画像検査でそれぞれの病型のいずれかを確定することで診断する。

＜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、ニの発作が月に 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 ハ、ニの発作が年に 2 回以上ある場合	2 級程度
イ、ロの発作が月に 1 回未満の場合 ハ、ニの発作が年に 2 回未満の場合	3 級程度

「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を考慮する。

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、身辺の清潔保持、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。 ○「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。 ○ 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。 ○ 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。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。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できる。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。
3	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。 ○「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。 ○ 例えば、付き添われなくても自ら外出できるものの、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が引きこもりは顕著ではない。自発的な行動に困難がある。日常生活の中での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たしやすい。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。
4	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。 ○「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。 ○ 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たしやすい。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いがちである。
5	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。 ○「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。 ○ 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辺の清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。

※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ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

139　先天性大脳白質形成不全症

○　概要

1．　概要

中枢神経系の髄鞘の形成不全により大脳白質が十分に構築されないことによっておこる症候群である。生直後からの眼振と発達遅滞、痙性四肢麻痺、小脳失調やジストニアなどの症状を呈する。代表的なものはペリツェウス・メルツバッハ病（PMD）である。PMD を含め、下記のこれまでに 11 疾患が同定されている。

(1) ペリツェウス・メルツバッハ病
(2) ペリツェウス・メルツバッハ様病1
(3) 基底核および小脳萎縮を伴う髄鞘形成不全症
(4) 18q 欠失症候群
(5) アラン・ハーンドン・ダドリー症候群
(6) Hsp60 シャペロン病
(7) サラ病
(8) 小脳萎縮と脳梁低形成を伴うび漫性大脳白質形成不全症
(9) 先天性白内障を伴う髄鞘形成不全症
(10) 失調、歯牙低形成を伴う髄鞘形成不全症
(11) 脱髄型末梢神経炎、中枢性髄鞘形成不全症、ワーデンバーグ症候群、ヒルシュスプルング病

2．原因

ほとんどが遺伝性である。11 疾患すべてにおいて原因遺伝子が同定されている。最も頻度が高い PMD は PLP１遺伝子の変異でおこる。それ以外に、GJC2、TUBB4A、MBP、SLC16A2、HSPD1、SLC17A5、POLR3B、FAM126A、POLR3A、SOX10 などの遺伝子の異常でおこる事が知られている。一方で、臨床的に先天性大脳白質形成不全症と診断された患者の3分の2程度でしか原因遺伝子変異が見いだされておらず、上記以外にも未同定の疾患原因遺伝子が存在すると思われる。

3．症状

末梢神経障害の合併の有無により2群に分類される。PMD では、生直後から遅くも1ヶ月程度までに眼振に気づかれる。著明な発達遅滞を主徴とし、生後から半年程度までは筋緊張低下、錐体路障害による痙性四肢麻痺。1歳過ぎに小脳症状としての企図振戦、2歳頃にはアテトーゼ様の異常肢位が発現してくる。それ以外の疾患では、これらの症状以外に他の随伴症状を呈する事がある。

4．治療法

痙攣・痙性に関して各種抗痙攣薬・筋弛緩薬が対症療法として用いられるが、現在のところ、根本的な治療法はない。

5．予後

重度の精神運動発達遅滞のため、多くの患者は生涯にわたって生活全般にわたる介助を要する。発達は一定年数後に停止し、10 歳代から緩徐に退行する事が多い。重症患者は、10 歳前後で死亡する事がある。多くは 20～30 歳代まで生存すると思われる。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

約 200 人

2．発病の機構

不明（疾患原因遺伝子は同定されているが、発病に関する病態は不明）

3．効果的な治療方法

未確立（抗痙攣薬・筋弛緩薬などによる対症療法のみ。）

4．長期の療養

必要（重度の精神運動発達遅滞を呈するため、多くは自宅療養。）

5．診断基準

あり（研究班作成の診断基準あり。）

6．重症度分類

最大発達到達度に基づく Cailloux らの分類（form 0 から form 4）を用いて、0～2または 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

「先天性大脳白質形成不全症の診断と治療に向けた研究」

「先天性大脳白質形成不全症の診断と治療を目指した研究」

「遺伝性髄鞘形成不全の病態に基づく革新的な治療法の開発のための研究」

研究代表者　国立精神・神経医療研究センター神経研究所　室長　井上健

＜診断基準＞

（1）ペリツェウス・メルツバッハ病

I. 主要臨床症状

1. 痙性四肢麻痺あるいは下肢麻痺
2. 眼振
3. 精神運動発達遅滞
4. 小脳障害：体幹・四肢の失調症状、企図振戦、小児期には測定障害、変換障害、緩弱言語など
5. 基底核障害：固縮、ジストニア

II. 重要な検査所見

1. MRI 画像所見：T2強調画像で、白質にび漫性の高信号領域
   （脱随性疾患の所見のあるものは除外する。）
2. 遺伝子解析；*PLP1* 異常（保険診療として収載）
3. 聴性脳幹反応での II ないし III 波以降の消失

I.のうち１．を含む二つ以上と II. １．および、2.または 3.を満たす男性を本症と診断する。

（2）ペリツェウス・メルツバッハ様病1

I. 主要臨床症状

1. 痙性四肢麻痺あるいは下肢麻痺
2. 眼振
3. 精神運動発達遅滞
4. 小脳障害：体幹・四肢の失調症状、企図振戦、小児期には測定障害、変換障害、緩弱言語など
5. 基底核障害：固縮、ジストニア

II. 重要な検査所見

1. MRI 画像所見：T2強調画像で、白質にび漫性の高信号領域
   （脱随性疾患の所見のあるものは除外する。）
2. 遺伝子解析；*GJC2* 異常

I.のうち１．を含む二つ以上と II. １．に加え、２．を満たす男性および女性を本症と診断する。

（3）基底核および小脳萎縮を伴う髄鞘形成不全症

I. 主要臨床症状

1. 痙性四肢麻痺あるいは下肢麻痺

2. 眼振の頻度は少ない
3. 精神運動発達遅滞
4. 小脳障害：体幹・四肢の失調症状、企図振戦、小児期には測定障害、変換障害、緩弱言語など
5. 基底核障害：固縮、ジストニア、アテトーゼ

II. 重要な検査所見
1. MRI 画像所見：T2強調画像で、白質にび漫性の高信号領域。加えて大脳基底核の進行性萎縮。
（脱随性疾患の所見のあるものは除外する。）
2. 遺伝子解析；*TUBB4* 異常

I.のうち１．を含む二つ以上と II.1.または 2.を満たすものを本症と診断する。

（4）18q 欠失症候群

I. 主要臨床症状
成長障害（特に低身長）、発達遅滞、筋緊張低下、協調運動障害、眼振、伝音性難聴、けいれん、小頭症、顔面正中部低形成、くぼんだ眼球、眼裂狭小、鯉様の口などの多様な臨床症状を呈する。

II. 重要な検査所見
1. MRI 画像所見：T2強調画像で、白質にび漫性の高信号領域。症例により程度が様々。
（脱随性疾患の所見のあるものは除外する。）
2. 遺伝子解析；G 分染法染色体検査および FISH 法にて 18q21→qter の長腕端部の欠失を認める。

I.のうち１．2.を含む２項目以上と、II.1.および 2.を満たすものを本症と診断する。

（5）アラン・ハーンドン・ダドリー症候群

I. 主要臨床症状
1. 痙性四肢麻痺あるいは下肢麻痺
2. 眼振
3. 精神運動発達遅滞
4. 小脳障害：体幹・四肢の失調症状、企図振戦、小児期には測定障害、変換障害、緩弱言語など
5. 基底核障害：固縮、ジストニア

II. 重要な検査所見
1. MRI 画像所見：T2強調画像で、白質にび漫性の高信号領域。
（脱随性疾患の所見のあるものは除外する。）
2. 甲状腺ホルモン検査にて、T4 低値、T3 高値。TSH は正常値上限。

3.　遺伝子解析；*SLC16A2* 異常

I.のうち１．を含む二つ以上と II.1.および 2.または 3.を満たすものを本症と診断する。

（6）HSP60 chaperon 病

I. 主要臨床症状
1.　痙性四肢麻痺あるいは下肢麻痺
2.　眼振
3.　精神運動発達遅滞
4.　小脳障害：体幹・四肢の失調症状、企図振戦、小児期には測定障害、変換障害、緩弱言語など
5.　基底核障害：固縮、ジストニア
6.　てんかん、成長障害

II. 重要な検査所見
1.　MRI 画像所見：T2強調画像で、白質にび漫性の高信号領域。
　（脱随性疾患の所見のあるものは除外する。）
2.　遺伝子解析；*HSPD1* 異常

I.のうち１．を含む二つ以上と II. の 1.または 2.を満たすものを本症と診断する。

（7）サラ病

I. 主要臨床症状
1.　痙性四肢麻痺あるいは下肢麻痺
2.　眼振
3.　精神運動発達遅滞
4.　小脳障害：体幹・四肢の失調症状、企図振戦、小児期には測定障害、変換障害、緩弱言語など
5.　基底核障害：固縮、ジストニア

II. 重要な検査所見
1.　MRI 画像所見：T2強調画像で、白質にび漫性の高信号領域
　（脱随性疾患の所見のあるものは除外する。）
2.　尿中遊離シアル酸の増加
3.　遺伝子解析；*SLC17A5* 異常

I.のうち１．を含む二つ以上と II.の 1.および 2.または 3.を満たすものを本症と診断する。

（8）小脳萎縮と脳梁低形成を伴うび漫性大脳白質形成不全症

I. 主要臨床症状

1. 痙性四肢麻痺あるいは下肢麻痺
2. 眼振
3. 精神運動発達遅滞
4. 小脳障害：体幹・四肢の失調症状、企図振戦、小児期には測定障害、変換障害、緩弱言語など
5. 基底核障害：固縮、ジストニア

II. 重要な検査所見

1. MRI 画像所見：T2強調画像で、白質にび漫性の高信号領域。加えて脳梁低形成と小脳（ことに皮質）萎縮。
   （脱随性疾患の所見のあるものは除外する。）
2. 遺伝子解析；*POLR3A あるいは POLR3B* 異常

I.のうち1．を含む二つ以上と II. の 1. または 2.を満たすものを本症と診断する。

（9）先天性白内障を伴う髄鞘形成不全症

I. 主要臨床症状

1. 痙性四肢麻痺あるいは下肢麻痺
2. 白内障
3. 精神運動発達遅滞
4. 小脳障害：体幹・四肢の失調症状、企図振戦、小児期には測定障害、変換障害、緩弱言語など
5. 末梢神経障害：筋力低下と下肢遠位筋の萎縮

II. 重要な検査所見

1. MRI 画像所見：T2強調画像で、白質にび漫性の高信号領域
   （脱随性疾患の所見のあるものは除外する）
2. 末梢神経伝導速度の低下
3. 遺伝子解析；*FAM126A* 異常

I.のうち1．2.を含む二つ以上と II. の 1.および 2.または 3.を満たすものを本症と診断する。

（10）失調、歯牙低形成を伴う髄鞘形成不全症

I. 主要臨床症状

1. 痙性四肢麻痺あるいは下肢麻痺
2. 歯牙低形成

3. 精神運動発達遅滞
4. 小脳障害：体幹・四肢の失調症状、企図振戦、小児期には測定障害、変換障害、緩弱言語など
5. 下垂体低ゴナドトロピン性性腺機能低下

II. 重要な検査所見
1. MRI 画像所見：T2強調画像で、白質にび漫性の高信号領域。加えて小脳の萎縮。
（脱随性疾患の所見のあるものは除外する。）
2. パノラマ撮影で切歯の欠損
3. 遺伝子解析；*POLR3A（10q22.3）あるいは POLR3B* 異常

I.のうち１. を含む二つ以上と II.の 1.および 2.または 3.を満たすものを本症と診断する。

（11）脱髄型末梢神経炎、中枢性髄鞘形成不全症、ワーデンバーグ症候群、ヒルシュスプルング病

I. 主要臨床症状
1. 痙性四肢麻痺あるいは下肢麻痺
2. 眼振
3. 精神運動発達遅滞
4. 小脳障害：体幹・四肢の失調症状、企図振戦、小児期には測定障害、変換障害、緩弱言語など
5. 脱髄性末梢神経障害
6. ワーデンバーグ症候群；感音性難聴および虹彩、毛髪、皮膚等の低色素性皮膚症状
7. ヒルシュスプルング病

II. 重要な検査所見
1. MRI 画像所見：T2強調画像で、白質にび漫性の高信号領域。
（脱随性疾患の所見のあるものは除外する。）
2. 末梢神経伝導速度の低下
3. 遺伝子解析；*SOX10* 異常

I.の 1.5.6.7.からの 3 項目を含む４項目以上の症状を呈し、II.の 1.および 2.または 3.を満たすものを本症と診断する。

＜重症度分類＞

Cailloux らの分類（Cailloux et al. EurJHumGenet 2000;8:837-845）を用いて、0～2または 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。

Form 0 運動発達なし
Form 1 定頚まで獲得（2−4歳の間に）
Form 2 座位まで獲得（2−5歳の間に）
Form 3 座位を獲得（1−2歳の間に）後、補助歩行まで可能
Form 4 自立歩行が可能

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

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

日本脳卒中学会版

食事・栄養（N）

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

呼吸（R）

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

140 ドラベ症候群

○ 概要

1. 概要

1歳未満に発症し、全身強直間代発作や半身性間代発作を繰り返し、発熱誘発けいれん、けいれん重積を伴いやすい、薬物治療に抵抗性、という特徴をもつ。1歳を過ぎると発達遅滞や運動失調が出現する。ミオクロニー発作や欠神発作を伴うこともある。原因として *SCN1A* 遺伝子の異常を高率に認める。
てんかん性脳症の1つ。

2. 原因

SCN1A 遺伝子のヘテロ変異を 75%に、微小欠失を数%に認める。*SCN1B*、*SCN2A*、*GABRG2* 遺伝子変異の報告も希にある。

3. 症状

全身もしくは半身けいれん発作、焦点性発作、ミオクロニー発作、非定型欠神発作などがみられ、発熱や入浴による誘発、光や図形に対する過敏性がみられる。けいれん重積ないしは群発を起こしやすい。脳波では背景活動の徐波化、広汎性多棘徐波、多焦点性棘波が年齢に伴って消長する。

4. 治療法

バルプロ酸、クロバザム、スチリペントール、臭化剤、トピラマートなどが用いられる。薬剤によっては悪化することがある。けいれん重積にはベンゾジアゼピン系薬剤などを使用する。ケトン食治療も行われる。

5. 予後

上記治療により、けいれん重積の減少、各種てんかん発作の減少を期待できるが、完全に治癒することはない。極めて高率に知的障がい、運動失調、発達障がいを伴い、成人期に自立した生活を送ることは稀である。思春期までの死亡率が約 10%との報告があり、突然死や急性脳症による死亡率が高いとされる。

○ 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（75%に *SCN1A* 遺伝子異常を認めるが、難治性てんかんや各種神経合併症を生じるメカニズムは十分には解明されていない。）

3. 効果的な治療方法

未確立（てんかん発作を軽減させることはできるが、消失には至らない。）

4. 長期の療養

必要（成人に至ってもてんかん発作を繰り返すことが多く、自立した生活を送ることは稀である。）

5．診断基準

あり（研究班作成の診断基準あり。）

6．重症度分類

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」

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

研究分担者　静岡てんかん神経医療センター　臨床研究部長　今井克美

＜診断基準＞
確定診断例を対象とする。
ドラベ症候群の診断基準

A 症状
1．全身もしくは半身けいれん発作。
2．焦点性発作、ミオクロニー発作、非定型欠神発作、意識混濁発作。
3．発熱や入浴による誘発。
4．光や図形に対する過敏性の存在。
5．けいれん重積ないしはけいれん発作の群発を起こしやすい。

B 検査所見
1．血液・生化学的検査：特異的所見なし。
2．病理検査：特異的な所見なし。
3．画像検査：乳児期は正常だが、幼児期以後は非特異的大脳萎縮がみられる。海馬萎縮を伴うこともある。
4．生理学的検査：脳波では背景活動の徐波化、広汎性多棘徐波、多焦点性棘波が年齢に伴って消長する。
5．運動・高次脳機能検査：幼児期以後に中等度以上の知的障害を伴うことが多く、神経学的にも失調や下肢の痙性を伴う。広汎性発達障害がみられることもある。

C 鑑別診断
以下の疾患を鑑別する。
複雑型熱性けいれん、全般てんかん熱性発作プラス、焦点性てんかん、乳児良性ミオクロニーてんかん、レノック・ガストー症候群、ミオクロニー失立てんかん、PCDH19 関連症候群。

D 遺伝学的検査
SCN1A 遺伝子の検索をすすめる（ヘテロ変異を 75%に，微小欠失を数%に認める）。陰性の場合は、さらに *SCN1B*、*SCN2A*、*GABRG2* 遺伝子も検索する。

＜診断のカテゴリー＞
1歳未満で A1 を発症し、A2-5 の特徴を1つ以上有する場合は本症候群を疑い、遺伝子検査をもって確定診断とする。ただし、1歳未満で A1 を発症し、A2-5 の特徴を2つ以上有し、かつ B3-5 のうち1つ以上を有する場合は、遺伝子検査が陰性でも確定診断とする。

＜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、ニの発作が月に 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 ハ、ニの発作が年に 2 回以上ある場合	2 級程度
イ、ロの発作が月に 1 回未満の場合 ハ、ニの発作が年に 2 回未満の場合	3 級程度

「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を考慮する。

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、身辺の清潔保持、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。 ○「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。 ○ 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。 ○ 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。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。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できる。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。
3	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。 ○「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。 ○ 例えば、付き添われなくても自ら外出できるものの、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が引きこもりは顕著ではない。自発的な行動に困難がある。日常生活の中での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たしやすい。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。
4	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。 ○「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。 ○ 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たしやすい。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いがちである。
5	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。 ○「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。 ○ 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辺の清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。

※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ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

141　海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかん

○　概要

1.　概要

てんかん原性焦点を側頭葉の内側に有する部分てんかんで、かつ病理学的に海馬硬化を呈するもの。推定病因、臨床経過、発作症状、脳波所見、画像所見などが概ね共通している。上腹部不快感などの前兆、強直や自動症を伴う複雑部分発作を認める。薬物治療にきわめて抵抗するが、一側の海馬硬化症の場合は外科的治療の成績はよい。

2. 原因

不明。4-5 歳以下の乳幼児期に先行損傷の既往（熱性けいれん、熱性けいれん重積、外傷、低酸素性脳症、中枢神経感染症など）をもつ症例が多いが、全例ではない。MRI で海馬硬化を示唆する海馬萎縮と FLAIR 法での海馬の高信号を認める。海馬硬化、およびてんかん原性が獲得される過程には、先行損傷、年齢、遺伝負因、形成障害など、多くの要因が複雑に関与していると考えられる。

3. 症状

上腹部不快感などの前兆の後に（前兆がない場合もある）意識減損し、強直あるいは口や手などを動かす自動症を呈するてんかん発作を示す。発作自体の持続は数分程度であるが、発作後にもうろう状態となり、意識が清明となるまでにさらに数分経過することが多い。ときに二次性全般化発作もみられる。記憶障害などの認知機能障害、抑うつ、精神病などの精神医学的障害を伴うこともある。

4. 治療法

抗てんかん薬による初期の薬物治療で発作がいったん寛解することもあるが、再発したあとは難治に経過する。一側性の海馬硬化症の場合は、扁桃体、海馬および海馬傍回を含む側頭葉内側構造を外科的に切除することにより約 80%の症例で発作は消失するが、両側性での外科的治療は難しく、また、術後に発作が残存する場合には発作抑制は非常に困難である。

5. 予後

外科的治療により発作が抑制された場合でも薬物治療の継続を必要とする症例は多く、長期経過で10-20%は再発する。なんらかの理由（両側海馬硬化など）で外科的治療を受けられない場合、もしくは外科的治療にても発作が抑制されなかった場合には予後は非常に不良である。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

約 5,000 人

2．発病の機構

不明

3．効果的な治療方法

未確立（両側海馬硬化症の場合には手術適応はなく、発作抑制は極めて困難である。）

4．長期の療養

必要（発作が抑制されない場合には生涯療養を必要とする。）

5．診断基準

あり（研究班作成の診断基準あり。）

6．重症度分類

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」

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

＜診断基準＞

両側海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかんの診断基準

A 症状

1. 複雑型熱性けいれんなどの海馬硬化をまねく先行損傷が存在する。
2. てんかん発作の発症は 6-14 歳が多い。
3. 発作が上腹部不快感などの前兆で開始し（前兆がないこともある）、意識減損した後に強直あるいは口や手などの自動症を生じ、発作後にもうろう状態を呈する。二次性全般化発作がみられることもある。
4. 各種抗てんかん薬に抵抗性である。

B 検査所見

1. MRI で両側性に海馬の萎縮と信号強度の変化を認める。
2. 脳波で両側前側頭部に棘波もしくは鋭波を認める。
3. PET で側頭葉の低代謝を認める。
4. SPECT で側頭葉の低灌流を認める。

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

他のてんかん、心疾患や代謝性疾患などで意識減損を伴う疾患、心因性非てんかん発作。

＜診断のカテゴリー＞

A の3と4、かつ B の1と2が揃えば診断される。

なお、B1 で両側性の海馬硬化が明瞭でないが、一側内側側頭葉の外科治療後に、対側に由来する発作が残存する症例も「両側海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかん」に含まれるが、その際には A の3と4を満たし、非切除側に発作時脳波を認める場合とする。

＜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、ニの発作が月に 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 ハ、ニの発作が年に 2 回以上ある場合	2 級程度
イ、ロの発作が月に 1 回未満の場合 ハ、ニの発作が年に 2 回未満の場合	3 級程度

「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

〇 判定に当たっては以下のことを考慮する。

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。 〇 適切な食事摂取、身辺の清潔保持、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。 〇 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。 ○「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。 ○ 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。 ○ 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。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。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できる。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。
3	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。 ○「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。 ○ 例えば、付き添われなくても自ら外出できるものの、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が引きこもりは顕著ではない。自発的な行動に困難がある。日常生活の中での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たしやすい。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。
4	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。 ○「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。 ○ 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たしやすい。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いがちである。
5	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。 ○「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。 ○ 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辺の清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。

※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ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

142 ミオクロニー欠神てんかん

○ 概要

1. 概要

主症状はミオクロニー欠神発作（意識は曇り、両上肢を中心とする四肢の律動的なミオクロニー性攣縮と強直性収縮を特徴とする特異な発作型）であり、強直間代発作も認める場合がある。てんかんの平均発症年齢は7歳（11ヵ月～12歳6ヵ月）で、特徴的な脳波異常を伴う。さまざまな程度の知的障害や行動障害を伴うことがある。

2. 原因

原因は不明であり、遺伝子異常も明らかでない。

3. 症状

① ミオクロニー欠神発作：発作開始と終了は突然で、持続時間は 10～60 秒程度とされる。頻度は日に数回からしばしば何十回となる。程度が様々の意識のくもりと律動性の強いミオクロニーが明らかな強直性収縮を伴うことが特徴で、ミオクロニーは主に肩、上肢に強く、時に下肢にもみられることもある。付随する強直性収縮のために、腕のミオクロニーでは段付きに上肢が挙上する。立位の場合、姿勢により転倒することもある。呼吸の変化や尿失禁などの自律神経症状もある。

② 希に全般性強直間代発作を伴う。

③ さまざまな程度の知的障害（70%）や発達障害、行動障害を伴うことがある。

4. 治療法

バルプロ酸、エトスクシミド、ラモトリギンをはじめ種々の抗てんかん薬が用いられる。発作は、抑制される場合もあるが、おおむね難治であり、知的障害・行動障害については効果が無く、外科治療は無効である。

5. 予後

治療抵抗性であるが、長期的には寛解する症例もある。しかし、発作が抑制されても、発達正常域の症例はいない。

○　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（現在のところ共通した遺伝子異常等は知られていない。）

3．効果的な治療方法

未確立（対症療法として抗てんかん薬治療が行われるが、奏功しない場合も多く、知的・行動障害には無効。）

4．長期の療養

必要（生涯持続する。）

5．診断基準

あり（研究班作成の診断基準あり。）

6．重症度分類

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」

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

＜診断基準＞

ミオクロニー欠神てんかんの診断基準

A 症状

両側同期性、左右対称性の律動的な3Hz 棘徐波複合の脳波に伴い、近位筋優位に上肢を中心とする四肢の律動的なミオクロニー性攣縮と強直性収縮を特徴とする特異なミオクロニー欠神発作をもつ。知的障害を伴う。

B 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見：特異的所見なし。
2. 画像検査所見：特異的所見なし。
3. 生理学的所見：脳波とポリグラフ

   発作間欠期脳波：背景活動は正常だが、まれに徐波化傾向を認める。全般性棘徐波がみられることもあるが、焦点性・多焦点性棘波もあり。

   発作時脳波：3Hz の両側同期対称性の棘・徐波律動が典型的。ポリグラフではミオクロニーと棘波成分は時間的に一致しており、ミオクロニーは強直性筋収縮を伴う。
4. 病理所見：異常が指摘されたことはない。

C 鑑別診断

小児欠神てんかん、若年ミオクロニーてんかん、レノックス・ガストー症候群、環状 20 番染色体症候群などを鑑別する。

D 遺伝学的検査

背景疾患を評価するためにも、染色体検査を実施する。

＜診断のカテゴリー＞

A 症状から本疾病を疑い、B3 発作時の脳波所見、及びCの鑑別を行い確定する。

＜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、ニの発作が月に 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 ハ、ニの発作が年に 2 回以上ある場合	2 級程度
イ、ロの発作が月に 1 回未満の場合 ハ、ニの発作が年に 2 回未満の場合	3 級程度

「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

〇 判定に当たっては以下のことを考慮する。

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。 〇 適切な食事摂取、身辺の清潔保持、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。 〇 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。

	○「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。 ○ 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。 ○ 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。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。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できる。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。
3	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。 ○「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。 ○ 例えば、付き添われなくても自ら外出できるものの、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が引きこもりは顕著ではない。自発的な行動に困難がある。日常生活の中での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たしやすい。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。
4	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。 ○「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。 ○ 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たしやすい。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いがちである。
5	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。 ○「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。 ○ 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辺の清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。

※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ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

143 ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん

○ 概要

1. 概要

乳幼児期に発症する小型運動発作（ミオクロニー発作、失立発作、脱力発作など）を伴うてんかん群は、その特異な発作型や治療抵抗性で世界的に早くから注目されてきた。中でも1歳以上になってから発症するものとしてLennox-Gastaut症候群(LGS)が、全般性遅棘徐波と強直発作、非定型欠神発作などの多彩な発作型を持つ独立したてんかん症候群として確立されたが、その後、Doose らは正常発達幼児で、遺伝性素因を背景としミオクロニー脱力発作を主徴とするミオクロニー脱力発作を伴うてんかんを提唱した。潜因性 LGS、乳児重症ミオクロニーてんかんや乳児良性ミオクロニーてんかんとの異同が問題となった時期もあるが、1989 年国際てんかん症候群分類より独立したてんかん症候群として認知された。

2. 原因

痙攣性疾患の家族歴が高頻度であり、遺伝性疾患が想定されているが、まだ不明である。

3. 症状

てんかん発症前の発達は正常、5歳未満の発症（2-5歳が最も多い）で、てんかん発作型は主発作型として①ミオクロニー屈曲発作、②ミオクロニー脱力発作/脱力発作によるてんかん性転倒発作が最も重要で必須である。①ミオクロニー屈曲発作では、一瞬の躯幹の前方屈曲、特に腰のところで屈曲し、勢いよく前方に放り投げられるように転倒し、②ミオクロニー脱力あるいは脱力発作では、文字通り、全身あるいは立位を維持する姿勢制御筋の突然の脱力により、患者が転倒する。しかし、意識障害はなく、すぐに回復し立ち上る。その他に③非定型欠神発作（重積）、全般性強直間代発作を合併する。睡眠時の全般性強直発作は、一部の予後不良例に合併することが多い。脳波所見では焦点性脳波発射は希で、全般性2-3Hz 棘徐波と背景脳波に頭頂部優位単律動6-7Hzθ波の存在が特徴とされる。

4. 治療法

抗てんかん薬治療に抵抗性とされるが、バルプロ酸、エトスクシミド、ラモトリギンなどで効果が期待される。これらが無効の場合 ACTH 治療、ケトン食治療の有効性が高い。

5. 予後

予後：50-80%の症例で発作は軽快する。知的予後は中等度遅滞から正常まで様々であるが、臨床経過が短時間であるほど良好である。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

100 人未満

2．発病の機構

不明

3．効果的な治療方法

未確立（抗てんかん薬が有効な場合がある。）

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あり。）

6．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、および障害者の日常生活及び社会生活を総合的に支援するための法律（以下「障害者総合支援法」という。）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」

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

研究分担者　東京女子医大小児科　教授　小国弘量

＜診断基準＞

ミオクロニー脱力発作を伴うてんかんの診断基準

A 症状

1．発症までの発達が正常

2．2-5 歳発症のミオクロニー脱力発作

3．全般性強直間代発作、非定型欠神発作の合併

4．20-50%で経過中に強直発作を合併

B 検査所見

1．画像検査所見：正常

2．生理学的所見：発作間欠期脳波所見

焦点性脳波発射は希で、全般性 2-3Hz 棘徐波と背景脳波に頭頂部優位単律動 6-7Hz θ 波の存在が特徴。

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

乳児ミオクロニーてんかん、非典型良性小児部分てんかん、潜因性レノックス・ガストー症候群

＜診断のカテゴリー＞

症状A1、2および B2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＞

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、ニの発作が月に 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 ハ、ニの発作が年に 2 回以上ある場合	2 級程度
イ、ロの発作が月に 1 回未満の場合 ハ、ニの発作が年に 2 回未満の場合	3 級程度

「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を考慮する。

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、身辺の清潔保持、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。 ○「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。 ○ 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。 ○ 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。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。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できる。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。
3	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。 ○「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。 ○ 例えば、付き添われなくても自ら外出できるものの、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が引きこもりは顕著ではない。自発的な行動に困難がある。日常生活の中での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たしやすい。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。
4	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。 ○「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。 ○ 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たしやすい。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いがちである。
5	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。 ○「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。 ○ 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辺の清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。

※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ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

144 レノックス・ガストー症候群
145 ウエスト症候群
146 大田原症候群
147 早期ミオクロニー脳症
148 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん

○ 概要

1. 概要

レノックス・ガストー症候群（Lennox-Gastaut 症候群）は、小児期に発症する難治性てんかんを主症状とするてんかん症候群で、①強直発作や非定型欠神発作、脱力発作を中心とした多彩なてんかん発作が出現、②睡眠時の速律動、全般性遅棘徐波複合といった特徴的な脳波所見がある、③知的障害や失調症状、睡眠障害などを合併する。関連する脳症には、ウエスト症候群、大田原症候群、早期ミオクロニー脳症、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかんなどがあり、これらは新生児期～幼児期の年齢依存性で、のちにレノックス・ガストー症候群に移行することもあるが、他の全般・部分てんかんを呈することもある。いずれも極めて難治である。

2. 原因

基礎疾患として脳形成異常や、低酸素性虚血性脳症、外傷後脳損傷、脳腫瘍、代謝異常、染色体異常、先天奇形症候群、遺伝子異常などがあるが、共通する病態は見出されていない。

3. 症状

レノックス・ガストー症候群の中心的な発作は、強直発作、非定型欠神発作、脱力発作で、それぞれ特有の発作症状と脳波所見を有する。精神発達遅滞は、90%以上に合併する。失調や睡眠障害を呈することも多い。

強直発作は睡眠時に比較的多く認められ、体幹筋を中心に左右対称性に筋収縮を認める数秒から 1 分程度の発作で、脳波には 10-20Hz の両側全般性の速波（速律動）が出現する。経過の最後まで残る中核的な発作で、頻度は多い。非定型欠神発作は意識が軽く減損する発作で、ミオクローヌスが不規則に出現したり、ごく短い強直を伴ったりすることもある。持続時間は5-30 秒程度が多く、2-2.5Hz 前後の全般性遅棘徐波を呈する。ほぼ連続的に数時間から数ヵ月出現して非けいれん性てんかん重積状態になることもある。脱力発作は、重力に抗して頭部や身体を支えている筋群の緊張が一瞬失われる発作で、頭部の屈曲や突然の転倒を引き起こし、頭部や顔面に受傷することも多い危険な発作である。

関連する脳症がレノックス・ガストー症候群に移行しない場合には、てんかん性スパスムの残存、難治な部分発作や全般発作がみられる。てんかん重積をおこすこともある。脳波所見も多様である。

4. 治療法

バルプロ酸、ベンゾジアゼピン系薬剤、ラモトリギン、トピラマート、ルフィナミドなどが使用されるが、極めて難治である。特殊な治療法として、ケトン食療法やてんかん外科手術も有効なことがある。関連する脳症の治療も同様である。

5. 予後

完全に発作が消失する例は少なく、慢性に経過する。長期経過中にレノックス・ガストー症候群の特徴が消え、症候性全般てんかんや部分てんかんに変容することがある。発作は減少しても、知的障害や運動症状、行動障害などが残存する。死亡率は不明だが、発作そのものよりも合併症や事故により死亡する症例が多い。関連する脳症も同様で、スパスム、部分発作、全般発作が残存し、重度の精神運動機能の障害、発達障害を伴うこともある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 4,300 人

2. 発病の機構

不明（脳内ネットワークの異常。）

3. 効果的な治療方法

未確立（抗てんかん薬の調整、てんかん外科手術、食事療法等で一部改善する場合もあるが、寛解しない。）

4. 長期の療養

必要（精神運動発達遅滞を呈することが多く、ほぼ全例で自立困難。）

5. 診断基準

あり（研究班作成の診断基準あり。）

6. 重症度分類

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、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」

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

＜レノックス・ガストー症候群および関連脳症の診断基準＞

レノックス・ガストー症候群で発症したもの、および既往にウエスト症候群、大田原症候群、早期ミオクロニー脳症、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん等のてんかん性脳症があり、てんかん病態がレノックス・ガストー症候群あるいはレノックス・ガストー症候群以外の診断（全般てんかんもしくは部分てんかん）で残遺しているものである。

1）　レノックス・ガストー症候群の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

A. 症状

1. 発症時期は小児期（主に8歳未満で、3-5歳が最多）
2. 複数のてんかん発作型を有すること。
3. 精神発達遅滞を合併する。

B. 発作症状 （全般発作であり、部分発作と混同しない）

1. 強直発作を有すること。
2. 非定型欠神発作を有すること、または有していたこと。
3. 脱力発作を有すること、または有していたこと。

C. 検査所見

1. 脳波　睡眠中の速律動（全般性・両側対称性の 10-20Hz の速波律動）と、全般性遅棘徐波（2-2.5Hz の棘徐波・鋭徐波）を認める。
2. 血液・生化学的検査所見・画像検査所見・病理所見は、特異的なものはない。

D. 鑑別診断

ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん、非定型良性部分てんかん、徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症、ドラベ症候群を鑑別する。

E. 遺伝学的検査

遺伝学的検査に特異的なものはない。

F. 診断のカテゴリー

Definite： A の3項目＋Bの3項目＋C. の1を満たすもの。

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

Possible： Aの3項目＋Bのうち1項目以上＋C. の1項目を満たし、Dの鑑別すべき疾患を除外したもの。

2） ウエスト症候群の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

A. 症状

1. 発症年齢は生後2歳未満（多くは3～11 ヶ月）。
2. シリーズ形成しやすい、覚醒直後に好発するてんかん性スパスムス（ES）：約5～40 秒周期（約 10 秒程度が多い）で出現する極短時間の四肢の筋攣縮（座位では一瞬の頭部前屈を伴う）がある。
3. 精神運動発達の停滞ないし退行：ES の発症と前後してみられる。

B. 検査所見

1. 生理学的検査：発作間欠期脳波所見でヒプスアリスミアがみられる。

C. 鑑別診断

乳児ミオクロニーてんかん、身震い発作、習慣性行動を鑑別する。

D. 診断のカテゴリー

Definite：Aの3項目＋Bを満たすもの

Probable：Aの3項目のうち2項目＋Bを満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの

Possible：Aの1、2のみ満たすもの

3） 大田原症候群の診断基準

Definite を対象とする。

A. 症状

生後 3カ月以内、とくに新生児期に発症するてんかん性スパズム。部分発作を合併することもある。

B. 検査所見

脳波所見：発作間欠時に覚醒時と睡眠時で持続するサプレッション・バーストパターン

C. 鑑別診断

早期ミオクロニー脳症、ウエスト症候群を鑑別する。

D. 遺伝学的検査

*STXBP1, ARX*などの遺伝子の変異 （ただし遺伝子変異を認めない症例は多い）

E. 診断のカテゴリー

Definite：A＋Bを満たしCの鑑別すべき疾患を除外するもの

Possible：AあるいはB

4） 早期ミオクロニー脳症の診断基準
確定診断例を対象とする。

A. 症状
1. 不規則で部分的なミオクローヌス（erratic myoclonus）が睡眠時・覚醒時ともに見られる。
2. 微細な発作、自動症、無呼吸、顔面紅潮などを伴う多彩な部分発作がみられる。
3. 最重度の精神運動発達遅滞を残す。

B. 検査所見
1. 血液・生化学・尿検査：特異的所見はないが、血液・尿のアミノ酸、尿有機酸、血液および髄液の乳酸・ピルビン酸の検査を行う。
2. 画像検査：初期には異常なく、進行すると脳萎縮を示す。脳形成異常がみられることもある。
3. 生理学的検査：脳波では正常な背景活動や睡眠活動はなく、覚醒、睡眠ともにサプレッション・バーストパターンを示す。

C. 鑑別診断
新生児期の種々の脳症、大田原症候群を鑑別する。

D. 遺伝学的検査
一定した遺伝子変異は知られていない。

E. 診断のカテゴリー
生後1ヶ月未満（まれに3ヶ月以内）の児にA1、2がみられ、B3が確認されれば診断は確定する。

5） 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかんの診断基準
確定診断例を対象とする。

A. 症状
1. 発作中に発作焦点部位が移動する部分発作（多くは運動発作）。
2. しばしば無呼吸、顔面紅潮、流涎などの自律神経症状を伴う。
3. 発作は群発ないしシリーズをなして頻発する。
4. 発症前の発達は正常であるが、重度の精神運動発達遅滞を残す。

B. 検査所見
1. 血液・生化学的検査：特異的所見なし。
2. 画像検査：初期には異常なく、病変はない。進行すると脳萎縮を示す。

3. 生理学的検査：初期にはてんかん性波はまれで、背景波が徐波化を示す。その後、多焦点性棘波が出現する。発作中には脳波焦点が対側または同側の離れた部分に移動し、一つの発作時発射が終わる前に次の発作時発射がはじまる。

C. 鑑別診断

鑑別する疾患は、新生児期のけいれん、急性脳炎・脳症、ピリドキシン依存症、ピリドキシンリン酸依存症、Alpers病、乳児の良性部分てんかん、家族性または非家族性良性新生児けいれん、家族性良性乳児けいれん、早期ミオクロニー脳症。

D. 遺伝学的検査

KCNT1、*SCN1A*、*PLCB1*、*SCN8A*、*TBC1D24*、*SLC25A22* の変異。

E. 診断のカテゴリー

発達が正常な生後6ヶ月未満の児にA1がみられ、B3が確認されれば診断は確定する。

＜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、ニの発作が月に 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 ハ、ニの発作が年に 2 回以上ある場合	2 級程度
イ、ロの発作が月に 1 回未満の場合 ハ、ニの発作が年に 2 回未満の場合	3 級程度

「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を考慮する。

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、身辺の清潔保持、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。 ○「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。 ○ 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。 ○ 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。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。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できる。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。
3	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。 ○「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。 ○ 例えば、付き添われなくても自ら外出できるものの、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が引きこもりは顕著ではない。自発的な行動に困難がある。日常生活の中での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たしやすい。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。
4	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。 ○「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。 ○ 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たしやすい。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いがちである。
5	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。 ○「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。 ○ 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辺の清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。

※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ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

149 片側痙攣・片麻痺・てんかん症候群

○ 概要

1. 概要

痙攣痙攣性てんかん重積状態（多くは片側性）に引き続き、一過性または恒久的な片麻痺を残す片側痙攣痙攣・片麻痺症候群を呈した症例において、後にてんかんを発症する症候群である。一般には4歳未満の小児における非特異的熱性疾患に伴うことが多い。てんかんの発症は、片側痙攣・片麻痺症候群発症からおよそ4年以内が多いとされる。合併症として、片麻痺の他に知的障害、精神行動障害を伴うことがある。

2. 原因

非特異的感染症（多くはウイルス感染症）による発熱が契機となる片側大脳半球が優位に傷害される急性脳症として発症することが多く、痙攣重積型脳症、または遅発性拡散低下を呈する急性脳症（AESD）の臨床病型を呈する。その他に、動脈炎、頭部外傷、脳梗塞、プロテイン S 欠損症などの静脈性血栓塞栓症を原因とすることや、代謝異常、脳血管異常などの既往を有する患者において、発熱を主症状とする非特異的熱性疾患を契機に発症する。最近では、SCN1A や CACNA1A などの遺伝子異常も原因として報告されている。

3. 症状

発熱を契機に、痙攣性てんかん重積状態で発症する。痙攣は片側性、もしくは片側優位であることが多く、その後同側に弛緩性麻痺を呈し、この時点で片側痙攣・片麻痺症候群と診断される。麻痺は 1 週間以上持続し、一部は一過性で改善するが、多くは恒久的に痙性片麻痺が残存する。特発性においては、頭部 CT・MRI で急性期には責任病変側の大脳半球に浮腫を認め、慢性期には同側大脳半球が萎縮を呈する。

てんかんの発症は片側痙攣・片麻痺症候群の発症から4年以内が多く、発作型はほとんど焦点性発作である。合併障害は、運動障害としての片麻痺の他に、知的障害、精神行動障害を伴うことがある。

4. 治療法

根本的な治療はなく、対症療法が主体となる。急性期の痙攣性てんかん重積状態に対して、ベンゾジアゼピン系薬剤を中心とする静注用抗痙攣薬の投与、脳圧降下剤投与などの対症療法を行う。

慢性期のてんかんに対しては、抗てんかん薬による内服治療が行われる。薬剤抵抗性で難治の場合は、機能的半球離断、迷走神経刺激を含むてんかん外科的治療、ケトン食を代表とする食事療法などが行われる。運動障害の片麻痺に対しては、リハビリテーション、装具、ボトックスを含めた内科的治療、整形外科的治療を行う。知的障害、精神行動障害に対しては、その重症度に合わせて必要な支援を行う。

5. 予後

症例により様々で一定の見解はない。てんかんは各種治療に抵抗性で、難治性に経過することがあり、長期の抗てんかん薬内服が必要となることが多い。片麻痺や知的障害に関しては、徐々に軽快し日常生

活に支障がない場合もあるがまれで、多くは適切な支援を必要とする。

○　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（ウイルス感染症などによる何らかの免疫的関与が推定されている。）

3．効果的な治療方法

未確立（抗てんかん薬治療、てんかん外科治療などの対症療法のみである。）

4．長期の療養

必要（てんかん、片麻痺が持続、他に知的障害と精神行動障害を伴うことがあり、生活の支障は大きい。）

5．診断基準

あり（研究班作成の診断基準あり。）

6．重症度分類

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、「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」

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

分担研究者　埼玉県立小児医療センター　神経科部長　浜野晋一郎

＜診断基準＞

片側痙攣・片麻痺・てんかん症候群痙攣の診断基準

A 症状

① 周産期歴と発達歴に異常なく、発症前に神経学的異常を認めない。

② 急性期症状として痙攣発作（多くは片側性痙攣だが全般性痙攣であっても除外されない）で発症、その後1 週間以上持続する片麻痺を呈する。痙攣発作は長時間遷延することが多いが、その間に意識障害が持続するとは限らない。

③ ②の発作後、1か月以降に焦点性発作、二次性全般化発作を発症する。多くは急性期症状後、1から4年で発症する。

B 検査所見

① 血液・生化学的検査所見：特異的所見はない。

② 脳波所見：急性期には、片麻痺の責任病変側に優位な鋭波を混じる律動的な 1.5−3Hz 高振幅徐波が持続する。周波数は多様で、波形も多形性に富み、間代性の筋収縮と突発性異常波は同期しない。慢性期には、局在に応じた棘波、鋭波などのてんかん性異常所見がみられる。

③ 頭部画像所見：急性期 CT は責任病変側大脳半球の皮髄境界が不鮮明となり、低吸収を呈し、半球全体が腫大を示すこともある。MRI では T2、拡散強調画像で病変側大脳半球の高信号を認め、同部の皮質下白質優位に ADC が低下し細胞性浮腫が示唆される。脳血流 SPECT、MR angiography では、急性期に病変側大脳半球の灌流増加を認める。慢性期には病変は萎縮し、一部に層状壊死を示唆する所見が認められる。

C 鑑別診断：以下の疾患を鑑別する。

皮質異形成、片側巨脳症などの片側脳形成異常を伴う難治てんかん、ラスムッセン症候群を鑑別する。

D 遺伝学的検査：

SCN1A 遺伝子、*CACNA1A* 遺伝子変異の検索

＜診断のカテゴリー＞

A 症状を全て満たし、かつ B 検査所見の②または③のいずれかを認めた場合に診断される。急性期症状は生後6か月から4歳の発熱時に出現することが多い。

＜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、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、ニの発作が月に 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 ハ、ニの発作が年に 2 回以上ある場合	2 級程度
イ、ロの発作が月に 1 回未満の場合 ハ、ニの発作が年に 2 回未満の場合	3 級程度

「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を考慮する。

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、身辺の清潔保持、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。 ○「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。 ○ 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。 ○ 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。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。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できる。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。
3	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。 ○「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。 ○ 例えば、付き添われなくても自ら外出できるものの、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が引きこもりは顕著ではない。自発的な行動に困難がある。日常生活の中での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たしやすい。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。
4	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。 ○「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。 ○ 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たしやすい。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いがちである。
5	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。 ○「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。 ○ 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辺の清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。

※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ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

150　環状 20 番染色体症候群

○　概要

1．概要

主症状は難治な非痙攣性てんかん重積状態（意識が曇り、適切な行動ができない）であり、ミオクローヌス、小型または大型の運動発作、複雑部分発作、非対称性の強直発作、過運動発作を伴うこともある。てんかんの平均発症年齢は6歳（0～24 歳）。特徴的な脳波異常を伴う。さまざまな程度の知的障害や行動障害を伴うことがある。

2．原因

20 番染色体が 0.5-100%の率で環状になっている。原因は不明であり、遺伝子異常も明らかでない。

3．症状

数十分間意識が曇る非痙攣性てんかん重積状態が日単位あるいは週単位で頻発する。ミオクローヌスを伴うこともある。小型または大型の運動発作、複雑部分発作、非対称性の強直発作、過運動発作がみられることが、特に小児では多い。脳波では、高振幅徐波や鋭波が単発あるいは短い連続で頻回に出現し、容易に両側化する。発作時には、長時間持続する両側性の高振幅徐波がみられ、周波数が変動し、小棘波や棘徐波が混在する。

外表奇形はまれである。さまざまな程度の知的障害や行動障害を伴うことがある。全ての細胞で環状染色体がみられる例は稀であるが、その場合、奇形や重症の精神発達遅滞がみられる。

4．治療法

抗てんかん薬（バルプロ酸、ラモトリギンなど）をはじめ種々の薬物が用いられるが、きわめて薬剤抵抗性であり、発作寛解は得られない。外科治療は無効である。

5．予後

10 歳頃には脳波および発作症状はほぼ固定し、その後進行性に増悪することは少ないが、年齢とともに発作が軽減することもなく、てんかんは難治なままである。頻発する非痙攣性てんかん重積状態では、動作緩慢、発語減少、保続、注意散漫、反応の遅延、あるいは不機嫌を示したり、不適切な応答や行動をすることが少なくないため、社会的な支障がきわめて大きい。痙攣重積状態になり重篤な後遺症を残したり、死に至る転帰をとることもある。

○　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（20 番染色体の環状構造による。）

3．効果的な治療方法

未確立（対症療法として抗てんかん薬治療が行われるが、奏功しない。）

4．長期の療養

必要（生涯持続する。）

5．診断基準

あり（研究班作成の診断基準あり。）

6．重症度分類

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」

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

＜診断基準＞
確定診断例を対象とする。

環状 20 番染色体症候群の診断基準

A 症状
1. 非痙攣性てんかん重積状態：動揺性の意識障害や認知障害を示し、口周囲などのミオクローヌスを伴うことがある。1回の持続は数分から数十分で、1時間以上続くことは少ない。発作は頻回でしばしば日に何回もみられる。
2. 小型または大型の運動発作：小児期には自動症や運動現象を伴う短い複雑部分発作や幻視や恐怖感などがみられることがある。夜間睡眠時に多い。全身痙攣発作が見られることもある。
3. 精神遅滞や衝動性・攻撃性などの行動障害を呈することもある。特徴的な奇形はなく、あっても軽微である。

B 検査所見
1. 血液・生化学的検査所見：特異的所見なし。
2. 画像検査所見：特異的所見なし。
3. 生理学的所見：脳波では高振幅徐波や鋭波が単発あるいは短い連続で頻回に出現し、前頭・側頭部に優位性を示したり、側方性を示すこともあるが、容易に両側化する。小児では比較的脳波異常が乏しいこともあるが、長じるにつれ顕著となる。発作時の脳波は長時間持続する両側性の高振幅徐波であり、その周波数はしばしば変動し、小棘波や棘徐波複合が混在する。
4. 病理所見：外科的切除標本で異常が指摘されたことはない。

C 鑑別診断
レノックス・ガストー症候群、前頭葉てんかん、非痙攣性てんかん重積状態を示す他のてんかん、非てんかん性心因性発作などを鑑別する。

D 染色体検査
20 番染色体の精査を行う。環状染色体は 0.5-100%のモザイクのため、多くの細胞を調べないとわからないことがある。

＜診断のカテゴリー＞
A-1、2 および B3 から本症候群を疑い、染色体検査で確定する。

＜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、ニの発作が月に 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 ハ、ニの発作が年に 2 回以上ある場合	2 級程度
イ、ロの発作が月に 1 回未満の場合 ハ、ニの発作が年に 2 回未満の場合	3 級程度

「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を考慮する。

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、身辺の清潔保持、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。 ○「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。 ○ 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。 ○ 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。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。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できる。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。
3	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。 ○「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。 ○ 例えば、付き添われなくても自ら外出できるものの、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が引きこもりは顕著ではない。自発的な行動に困難がある。日常生活の中での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たしやすい。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。
4	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。 ○「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。 ○ 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たしやすい。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いがちである。
5	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。 ○「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。 ○ 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辺の清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。

※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ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

151　ラスムッセン脳炎

○　概要

1．概要

慢性進行性の疾患である。健常者に何らかの先行感染症やワクチン接種があった後に、あるいは先行感染なく限局性に細胞傷害性 T 細胞を主役とした自己免疫性炎症がおこり、通常はてんかん発作で発病する。てんかん発作が難治に経過し、次第に片麻痺・知的障害などが出現し、半球性の萎縮が MRI で明らかとなる。発病年齢は平均 7.2（±6.4）歳だが、成人でも発病しうる。

2．原因

細胞傷害性 T 細胞を主役とした自己免疫性炎症が推測されている。皮質形成異常を合併する症例もある。

3．症状

てんかん発作は焦点性発作であり、約半数の症例にみられる持続性部分てんかん（EPC）が特徴で、I 指や II 指に持続性のミオクローヌスとしてみられることが多いが、顔面や舌にみられることもある。てんかん発作頻度は徐々に増加し、群発するようになるが、数年の経過で後遺症期になると、減少する。

脳波では、初期に限局性の徐波が出現、徐々に一側広汎性に広がる。

MRI では初期には FLAIR などで高信号病変が見られることがあり、その後葉脈状の皮質の萎縮が出現してくることがある。さらに経過すると半球性の萎縮となる。

髄液検査では、初期には細胞増多がみられることがあるがすぐに消退する。髄液中の細胞傷害性 T 細胞の分泌する granzyme B の定量が診断に重要で、GluN2B に対する抗体も参考となる。これらの免疫因子の測定は静岡てんかん・神経医療センターで行っている。

4．治療法

抗てんかん薬、免疫修飾療法（ステロイドパルス、ガンマグロブリン、タクロリムス、血漿交換など）、てんかん外科治療（半球離断術）、リハビリテーションなどが集学的に行われる。言語優位半球障害例では機能的半球切除術（半球離断術）は幼児例を除いて行えない場合が多く、免疫調節治療と抗てんかん薬治療が主体となる。言語非優位側障害例では、運動麻痺が出現するまではやはり機能的半球切除術は行えない場合が多く、免疫調節治療と抗てんかん薬治療が主体となる。

5．予後

免役修飾治療には、定期的に行うメチルプレドニゾロンパルス治療、IVIg治療、タクロリムス治療などがある。定期的パルス治療の、発作が抑制される症例の割合（seizure free rate(SFR)）は 5%、IQ が 80 以上に保たれた症例の割合（R80）は 50%、運動機能が悪化する症例の割合（rate of motor function aggravation, AR）は 10%である。定期 IVIg治療の SFR は 0%、R80 は 43%、AR は 62%である。タクロリムス治療の SFR は 8%、R80 は 29%、AR は 0%である。言語非優位側障害例の機能的半球切除術の SFR は 71%で、R80 は 0%である。このように多くの症例で発作が持続し、認知機能の低下、運動障害の出現を回避できていない。

○　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（細胞傷害性 T 細胞を主役とした自己免疫性炎症が推測されている。）

3．効果的な治療方法

未確立（免役修飾治療としてメチルプレドニゾロンパルス、IVIg、タクロリムスなど、機能的半球切除術。）

4．長期の療養

必要（進行性である。）

5．診断基準

あり（研究班作成）

6．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

○　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」

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

＜診断基準＞

表.　ラスムッセン脳炎の診断基準

	Part A	Part B
臨床症状	• 焦点性発作(EPC の有無を問わない) and • 一側半球機能障害	• EPC or • 進行性一側半球機能障害
脳波	• 一側半球の徐波化（発作間欠期発射の有無は問わない） and • 一側半球のみから起始する発作	
MRI	• 一側半球局所性皮質萎縮 and • 皮質または白質：T2/FLAIR 高信号 or • 同側尾状核頭：高信号または萎縮	• 進行性一側半球局所性皮質萎縮
組織		• 活性化ミクログリア（結節を形成することが多い）と反応性アストロサイトグリオーシスを示す T 細胞優位の脳の炎症 and • 多数のマクロファージ、形質細胞、または B 細胞が脳実質内に浸潤していない and • ウイルス封入体がない
診断	A の3項目すべて	B の3項目のうち2つ

※EPC＝Epilepsia partialis continua

鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

一側性のてんかん症候群では皮質異形成、片側巨脳症、片側けいれん片麻痺てんかん症候群、腫瘍などを鑑別する。代謝性疾患では糖尿病やミトコンドリア脳筋症、炎症性疾患では血管炎や傍腫瘍性脳炎などを検討する。

＜診断のカテゴリー＞

表の Part A のうちの 3 項目すべてを満たすか、Part B の 3 項目のうちの 2 項目を満たし、鑑別診断を除外して診断する。Part B の場合で組織所見がない場合は造影 MRI と CT で一側性血管炎を除外する。

＜参考所見＞

A 症状

1. 焦点性の発作（部分発作）：比較的頻回にあり、発作の増加とともに一側半球機能障害の症状が顕在化してくることが特徴。
2. Epilepsia partialis continua (EPC)：Ⅰ指やⅡ指に持続性のミオクローヌスとして見られることが多いが、顔面や舌に見られることもある。
3. 一側半球障害：片麻痺、視野狭窄、失語などが観察される。

B 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見：特異的的所見なし。
2. 画像検査所見：発病から1年以内のMRIでは、FLAIR高信号病変（6/9例）を認めることが多いが、明らかなMRI病変を認めない症例（2/9例）もある13）。全経過で見ると萎縮性病変は80%以上に、T2強調画像やFLAIR画像での高信号病変も80%以上に出現する。高信号病変は、皮質単独＞（皮質＋皮質下白質）＞白質単独＞（皮質＋白質）の順に高頻度である。島回は高信号病変が出現しやすい部位である。高信号病変は病状の悪化・改善に伴って出現・消褪という機能的な変化を示すことがあり、本症候群を疑うきっかけとなる。ラスムッセン脳炎は一側性変化が有名であるが、長期に経過すると両側性の高信号病変も20%程度に認められる。
3. 生理学的所見：脳波所見では発作間歇時脳波で、初期は局在性、続いて一側半球性の徐波が見られる。
4. 病理所見：脳生検はあまり行われないが、手術時の組織検索で活性化ミクログリアと反応性グリオーシスを示すT細胞優位の脳の炎症所見があり、多数の脳実質内マクロファージ、B細胞の浸潤がないことを特徴とする。
5. 髄液検査：一般検査では細胞数は初期に増加するが、その後は正常範囲のことが多い。髄液蛋白濃度は初期には正常範囲でその後上昇する、アルブミン濃度で見るとよりその傾向が顕著となる。髄液中のGranzyme B は有意に高く、発病初期に高値で初期診断に役立つ。そのほかには髄液IFN γ、IL-12も初期に高値となる。髄液TNF αは発病初期から慢性期まで高値の症例が多い。髄液GluR3抗体、GluN2B（ε2、NR2B）抗体などの自己抗体の証明が参考となるが、必ずしも全例に認められるわけではなく、他の自己免疫関与の神経疾患症例でも認められることがあるので注意を要する。GluRN2B抗体は発病からしばらくして陽性化することが多い。

C 遺伝学的検査

1. CTLA4遺伝子、PDCD1遺伝子のSNPの検索

＜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、ニの発作が月に 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 ハ、ニの発作が年に 2 回以上ある場合	2 級程度
イ、ロの発作が月に 1 回未満の場合 ハ、ニの発作が年に 2 回未満の場合	3 級程度

「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を考慮する。

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、身辺の清潔保持、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。 ○「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。 ○ 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。 ○ 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。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。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できる。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。
3	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。 ○「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。 ○ 例えば、付き添われなくても自ら外出できるものの、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が引きこもりは顕著ではない。自発的な行動に困難がある。日常生活の中での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たしやすい。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。
4	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。 ○「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。 ○ 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たしやすい。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いがちである。
5	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。 ○「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。 ○ 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辺の清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。

※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ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

152 PCDH19 関連症候群

○ 概要

1. 概要

正常または軽度の運動発達の遅れを有する乳幼児期の女児に、発熱・感染症等を契機にてんかんを発症する。てんかん発作は一度出現すると高率に群発し（日に何度も繰り返す）、以降もしばしば発熱などに伴い頑固な発作群発を繰り返す疾患である。発症後は、しばしば知的障害が進行し、自閉、多動、種々の精神症状を伴うことも多い。

2. 原因

X 染色体長腕 Xq22.1 に存在する PCDH19 遺伝子の異常。これまでに点変異（部位はエクソン 1 に集中）、遺伝子欠失が同定されている。なお、変異保因男性は基本的に健常となる。

3. 症状

てんかん発作は乳児期から幼児期早期に発症する。1回の発作持続時間は短いが日に何度も繰り返し（発作群発）、各群発は日～週単位持続する。発作型は焦点性発作や全身けいれん（強直、強直間代）が主体で、ミオクロニー・欠神・脱力発作や 15 分以上遷延する発作は稀である。発作頻度は患者により多様であるが、多くは幼児期までが月～数か月単位と多く、その後徐々に減少し、思春期以後には寛解する例が多い。発作間欠期脳波ではしばしば焦点性棘波や鋭波、基礎波や背景活動の徐波化がみられる。

4. 治療法

有効な治療法は確立していない。てんかん発作に対しては発作型に対応した種々の抗てんかん薬が用いられるが効果は乏しい。発作群発の抑制には、しばしばベンゾジアゼピン系薬剤が有効である。

5. 予後

てんかん発作は思春期以降に寛解することが多いが、一部の患者では成人期にも継続して出現する。また、しばしば種々の程度の知的障害（軽度～重度）や、自閉、多動、様々な精神症状を合併し、発作寛解後も社会生活上で大きな問題となる。運動発達は初期に遅れることもあるが、長期的には良好である。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

100 人未満

2．発病の機構

不明（PCDH19 遺伝子異常によるが、PCDH19 の正確な機能や、疾患発症の機構は不明。）

3．効果的な治療方法

未確立（てんかん発作に対する対象療法のみである。）

4．長期の療養

必要（てんかん発作はしばしば 10 歳台まで出現し、その後も知的障害・行動異常などが残存する。）

5．診断基準

あり（研究班作成の診断基準あり。）

6．重症度分類

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」

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

研究分担者　福岡大学小児科　主任教授　廣瀬伸一

＜診断基準＞
確定診断された例を対象とする。

PCDH19 関連症候群の診断基準

A 症状（下記の特徴、特に 1～5 を満たす場合、本症を疑う）
1．女児
2．乳児期から幼児期前半にてんかん発作を発症。
3．繰り返す発作群発
4．しばしば発熱や感染症が発作再発の契機となる。
5．発作型は焦点性発作、全身けいれんが主体。
6．家族例では女性にのみ発症する特異な分布がみられ、健常男性を介した女性間の遺伝は特徴的。
7．知的障害、種々の精神神経症状（自閉、多動など）

B 検査所見
1．血液・生化学的検査所見に特異的なものはない。
2．頭部 CT/MRI は基本的に正常（軽微な萎縮、形成異常など非特異的な変化を伴うこともある。）
3．生理学的所見：発作間欠期脳波ではしばしば焦点性棘・鋭波や基礎波・背景活動の徐波化を認める。

C 鑑別診断
PCDH19 遺伝子に病的異常が同定されれば診断は確実であるが、臨床的には SCN1A 遺伝子異常に伴う Dravet 症候群、脳炎・脳症、良性乳児部分てんかん、軽症胃腸炎関連けいれん、など発作群発を呈する疾患が鑑別となる。

D 遺伝学的検査
PCDH19 遺伝子解析で変異を同定

＜診断のカテゴリー＞
Definite：Aの症状および B の 3 から本症を疑い、D の遺伝子異常を認めれば診断確定となる。

＜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、ニの発作が月に 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 ハ、ニの発作が年に 2 回以上ある場合	2 級程度
イ、ロの発作が月に 1 回未満の場合 ハ、ニの発作が年に 2 回未満の場合	3 級程度

「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を考慮する。

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、身辺の清潔保持、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。 ○「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。 ○ 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。 ○ 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。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。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できる。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。
3	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。 ○「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。 ○ 例えば、付き添われなくても自ら外出できるものの、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が引きこもりは顕著ではない。自発的な行動に困難がある。日常生活の中での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たしやすい。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。
4	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。 ○「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。 ○ 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たしやすい。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いがちである。
5	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。 ○「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。 ○ 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辺の清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。

※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ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

153 難治頻回部分発作重積型急性脳炎

○ 概要

1. 概要

難治頻回部分発作重積型急性脳炎（acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures (AERRPS)）は極めて難治かつ頻回の焦点発作を特徴とする原因不明の疾患である。我が国で最初に確立された疾患概念であり、従来は「特異な脳炎・脳症後てんかんの一群（粟屋、福山型）」の名称が用いられてきた。Febrile infection related epilepsy syndrome (FIRES)、New onset refractory status epilepsy (NORSE) 症候群とほぼ同義である。長期間にわたり痙攣が持続して重篤な状態が持続するため人工呼吸管理を含めた集中治療が長期に及び、また、神経学的予後も不良である。

2. 原因

詳細は不明であるが、中枢神経系の炎症が発症に関与する特殊なてんかんと推定されている。

3. 症状

発熱に伴い痙攣で発症する。痙攣の頻度は徐々に増加して１～２週間でピークに達し、群発型痙攣重積の状態に至る。痙攣の発作型は眼球偏位や顔面間代が多く、個々の痙攣の持続は短いが、急性期には５～15 分間隔で規則的に反復する。他に意識障害、精神症状、不随意運動などを伴うことがある。このため ICU で長期間にわたる集中管理を必要とする。ピークを過ぎると痙攣の頻度は徐々に低下するが、消失することなく難治てんかんに移行する。高い確率で知的障害を、重症例では痙性四肢麻痺など最重度の運動障害を伴う。

4. 治療法

痙攣抑制のため抗てんかん薬が用いられるが、痙攣は極めて難治で通常の抗てんかん薬に不応性である。ピーク時にはバルビタール製剤の大量持続静注により脳波をバーストサプレッションの状態に保つ必要があり、人工呼吸管理や昇圧剤の投与を要する場合が多い。急性期以降はフェノバルビタール、ゾニサミド、レベチラセタム、臭化カリウム等の薬剤により発作が減少する例がある。免疫調整療法の効果は不明である。

5. 予後

難治てんかんのため終生にわたり痙攣が持続し、知的障害、運動障害を伴う。突然死をきたす例があり生命予後も不良である。

○　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（中枢神経系の炎症が発症に関与する特殊なてんかんである可能性。）

3．効果的な治療方法

未確立（抗てんかん薬による対症療法のみ。）

4．長期の療養

必要（長期にわたり難治てんかんが持続し，知的障害を伴う。）

5．診断基準

あり（研究班作成の診断基準あり。）

6．重症度分類

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

「難治頻回部分発作重積型急性脳炎の診断基準作成のための疫学研究」

研究代表者　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　主席研究員　佐久間啓

＜診断基準＞

Definite、Probable を対象とする。

難治頻回部分発作重積型急性脳炎の診断基準

A 症状

1) 発症時（痙攣増悪時）の発熱
2) 顔面を中心とする焦点発作（眼球偏位・顔面間代・無呼吸など）
3) 群発型痙攣重積（15 分に1回以上）
4) 痙攣の著しい難治性（バルビタール酸またはベンゾジアゼピン系薬剤の大量投与を必要とする。）
5) 慢性期のてんかん（発症後6ヶ月以降も継続するくりかえす発作）

B 検査所見

1) 髄液細胞数上昇
2) 髄液中ネオプテリン・インターロイキン6などの炎症マーカーの高値
3) 発作間歇時脳波で周期性の放電
4) 発作時脳波（長時間記録）で周期的な発作の出現パターン
5) 脳 MRI で海馬・島周囲皮質・視床・前障・大脳基底核などに信号異常
6) 慢性期の大脳皮質の萎縮

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

ウイルス性脳炎，その他のウイルス関連急性脳症（痙攣重積型脳症など），自己免疫性脳炎（急性辺縁系脳炎，抗 NMDA 受容体脳炎），代謝性疾患，脳血管炎，その他のてんかん（Dravet 症候群，PCDH19 関連てんかんなど）

＜診断のカテゴリー＞

Definite：Aのうち5項目全て＋Bのうち2項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの

Probable：Aのうち4項目以上＋Bのうち2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4項目以上＋Bのうち1項目以上を満たすもの

＜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、ニの発作が月に 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 ハ、ニの発作が年に 2 回以上ある場合	2 級程度
イ、ロの発作が月に 1 回未満の場合 ハ、ニの発作が年に 2 回未満の場合	3 級程度

「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を考慮する。

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、身辺の清潔保持、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。 ○「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。 ○ 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。 ○ 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。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。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できる。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。
3	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。 ○「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。 ○ 例えば、付き添われなくても自ら外出できるものの、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が引きこもりは顕著ではない。自発的な行動に困難がある。日常生活の中での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たしやすい。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。
4	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。 ○「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。 ○ 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たしやすい。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いがちである。
5	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。 ○「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。 ○ 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辺の清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。

※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ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

154　徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症
155　ランドウ・クレフナ−症候群

○　概要

1．概要

徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症は、焦点性発作ならびに一見全般性の発作（片側あるいは両側性の間代発作、強直間代発作、欠神発作）を生じ、徐波睡眠時に広汎性棘徐波が持続性に出現し、知的・認知機能の退行の形をとる神経心理学的障害を伴うことが特徴である。関連症候群に、広汎性棘徐波が優勢に出現する部位に対応して、聴覚性言語障害を主徴とするランドウ・クレフナー症候群がある。

2．原因

本疾患の 30−60%に神経放射線学的異常があり、多種の病変を認めるが、発病にかかわる機序は不明。遺伝子については、現時点において、直接に本疾患との関連が明らかになった遺伝子はない。

3．症状

下記の発作と、運動・高次機能障害を認める。

1）臨床発作型

発作は、焦点性運動発作と、転倒につながることもある頻回の脱力あるいは強直性の要素をもつ非定型欠神発作、陰性ミオクローヌスである。

2）運動障害・高次脳機能障害

発症前の神経心理学的機能と運動機能は、基礎疾患のない患者では正常が多い。しかし、徐波睡眠時に広汎性棘徐波が持続性に出現後からは、IQ の著しい低下、言語障害、時間・空間の見当識障害、行動変化（多動、攻撃性、衝動性）、注意力低下、意志疎通困難、学習障害、運動失調を含む運動障害、構音障害、嚥下障害などがみられる。広汎性棘徐波が優勢に出現する部位に対応して、聴覚失認に基づく聴覚性言語障害を主徴とするもの（ランドウ・クレフナー症候群）がある。

4．治療法

発作に対し、抗てんかん薬（バルプロ酸、ベンゾジアゼピン、エトスクシミンド）やホルモン剤をはじめ種々の薬物が用いられる。各種治療に関わらず、脳波の徐波睡眠時の広汎性棘徐波が持続性の発現・持続に伴って神経心理学的退行あるいは停滞がみられる。病変がある場合は外科的治療も考慮する。

5．予後

一部では、脳波改善後も、発作が稀発だが残存する。ただし、発作消失と脳波の改善がみられた患者においても、運動・高次脳機能障害の予後は良くない。行動障害や知的レベルの低下、言語聴覚障害、運動障害が残存することが多い。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

約 400 人（徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症及びランドウ・クレフナ−症候群の総数）

2．発病の機構

不明 （先天性あるいは早期の後天性脳病変がみられることはあるが発病にかかわる機序は不明。遺伝子異常が関係するという報告もあり。）

3．効果的な治療方法

未確立（対症療法のみ。）

4．長期の療養

必要（運動・高次機能・行動障害が残ることが多い。）

5．診断基準

あり（研究班作成の診断基準あり。）

6．重症度分類

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」

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

＜診断基準＞

徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症及びランドウ・クレフナ−症候群の診断基準

1）徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症

A 症状

1. 焦点性発作
2. 片側または両側性の間代発作、強直間代発作
3. 非定型欠神発作
4. 脱力発作
5. 陰性ミオクローヌス
6. 種々の程度の運動障害（失行、運動失調、構音障害など）、高次脳機能障害（知的障害、言語障害、時間・空間の見当識障害、注意障害、学習障害など）、行動障害（多動、攻撃性、衝動性など）がみられる。

B 検査所見

1. 血液・生化学的検査：特異的な所見なし
2. 画像検査：MRI にて多種な病変がみられることあり
3. 生理学的検査：脳波で、徐波睡眠（non−REM）期に持続性に出現する両側広汎性の棘徐波の割合（棘徐波の出現持続時間 ／ non−REM 睡眠時間）が高い（50%以上）。
4. 病理検査：特異的な所見なし
5. 運動・高次脳機能検査：運動検査、聴覚言語機能を含む高次脳機能検査および行動評価により種々の程度の障害を認める。

C 鑑別診断

中心−側頭部棘波を伴う良性小児てんかん（BCECT）、 レノックス・ガストー症候群を鑑別する。

D 遺伝学的検査

直接に本症候群との関連を明らかにした報告は現時点ではない。*SRPX2*、 *ELP4*、 *GRIN2A* が関連するとの報告がある 。

E 診断のカテゴリー

小児期の患者で A 症状のうち 1 項目以上あれば診断を疑い、B 検査３、５双方を満たす場合に確定する。

2）ランドウ・クレフナー症候群

A 症状

1. 発症前の発達は正常。
2. 聴覚失認、語聾などの聴覚言語障害が思春期まで（概ね２～10 歳）に発症。
3. 言語能力の退行（感覚失語、時に全失語にいたる）。一部の症例では一過性の改善を示すこともある。
4. てんかん発作の合併は 70-80%で、発作頻度は少ない。多くは焦点性発作を呈する。
5. 認知障害、行動障害を伴うこともある。

B 検査所見

1. 脳波検査では棘波、棘徐波を、両側性、全般性に認める。焦点性異常の側性は一定せず、多焦点を呈することが多く、局在は側頭葉が高頻度である。徐波睡眠期はてんかん性発射の頻度が増し、両側性棘徐波が持続して、徐波睡眠期の 85%以上を占めることもある。
2. 頭部画像検査では視察的評価における形態的な異常を認めないが、機能検査により非対称性、側頭葉の異常が認められることがある。
3. 神経心理検査で聴覚失認、言語障害を認める。

C 鑑別診断

中心-側頭部棘波を伴う良性小児てんかん、レノックス・ガスト一症候群、側頭葉てんかんを鑑別する。非てんかん性疾患としては、末梢性難聴、心理的要因、脳血管障害後遺症などによる失語症、自閉症などと鑑別する必要がある。

D 診断のカテゴリー

発達が正常な児童に A 症状 2、3 を認め、B 検査1で確定する。

＜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、ニの発作が月に 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 ハ、ニの発作が年に 2 回以上ある場合	2 級程度
イ、ロの発作が月に 1 回未満の場合 ハ、ニの発作が年に 2 回未満の場合	3 級程度

「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

〇 判定に当たっては以下のことを考慮する。

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。 〇 適切な食事摂取、身辺の清潔保持、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。 〇 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。 ○「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。 ○ 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。 ○ 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。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。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できる。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。
3	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。 ○「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。 ○ 例えば、付き添われなくても自ら外出できるものの、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が引きこもりは顕著ではない。自発的な行動に困難がある。日常生活の中での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たしやすい。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。
4	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。 ○「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。 ○ 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たしやすい。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いがちである。
5	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。 ○「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。 ○ 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辺の清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。

※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ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

156 レット症候群

○ 概要

1. 概要

1966 年 Andreas Rett（ウィーンの小児神経科医）により初めて報告された疾患である。本症は神経系を主体とした特異な発達障害である。初発症状は乳児期早期に外界への反応の欠如、筋緊張低下であるが、それらの症状が軽微なため異常に気付かないことが多い。乳児期後半以後、手の常同運動を主体とする特徴的な症状が年齢依存性に出現する。治療法は現時点では対症療法のみである。原因遺伝子は Methyl-CpG-binding protein2 遺伝子 (MECP2)である。MECP2 の基礎的研究が進められているが、レット症候群の病態解明までには至っていない。

2. 原因

本症の原因遺伝子として Xq28 に連鎖する Methyl-CpG-binding protein2 遺伝子 (MECP2)がみつかった。その後、臨床的典型例において、レット症候群の 80-90%に MECP2 の変異がみられることが分かった。一方、レット症候群の数%を占める非典型例では CDKL5、FOXG1 の変異がみつかっている。

3. 症状

本症の発症は乳児期早期にあり、睡眠、筋緊張の異常、姿勢運動の異常、ジストニア、側弯、情動異常、知的障害、てんかんなどの症状が年齢依存性に出現することを特徴とする。乳児期から、日中の睡眠時間が長く、外界からの刺激に対する反応に欠けることがある。運動発達は寝返りの獲得から遅れることが多く、独歩も遅れることが多く、生涯不能の例もある。乳児期後半にそれまで獲得した手の機能の消失と特異的な手の常同運動が出現する。発症早期の情動異常は自閉症との類似性があり、乳児期後半から知的障害が前面に出現し、最重度の知的障害を呈することが多い。また。頭囲の拡大は乳児期後半より停滞し、幼児期には小頭を呈することが多い。てんかん発作、特異な呼吸を呈してくることもある。小児期から思春期にかけて、突然死の発生も知られている。

4. 治療法

根本的治療法がないため、治療は対症療法である。本症の重要な病態である移動運動や姿勢の異常に対する理学療法、手の常同運動に対して病態に沿った適切な上肢機能の指導なども必要である。情緒面の問題、知的障害に対す種々の工夫、療育等も重要である。常同運動、異常呼吸に対して薬剤療法も試みられてきているが、有効なものは無い。側弯が進行した場合、側弯矯正の手術が行われることがある。

5. 予後

精神・神経系を中心とした全身性の進行性疾患である。生命予後は、感染症や誤嚥性肺炎などの合併症による。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

約 1,000 人

2．発病の機構

未解明（遺伝子異常によるとされるが詳細な病態は未解明。）

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（進行性である。）

5．診断基準

あり（研究班作成の診断基準あり。）

6．重症度分類

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

「レット症候群の診断と予防・治療法確立のための臨床および生物科学の集学的研究」

研究代表者　国立精神・神経医療研究センター　室長　伊藤雅之

＜診断基準＞

Definite を対象とする。

レット症候群の診断基準

A 主要症状

乳幼児期～小児期早期に以下の症状が出現する。

1. 目的のある手の運動機能を習得した後に、その機能を部分的、あるいは完全に喪失すること。
2. 音声言語を習得後に、その機能を部分的、あるいは完全に喪失すること。
3. 歩行異常：歩行障害、歩行失行。
4. 手の常同運動：手をねじる・絞る、手を叩く・鳴らす、口に入れる、手を洗ったりこすったりするような自動運動。

B 典型的レット症候群診断のための除外基準

1. 明らかな原因のある脳障害（周産期・周生期・後天性の脳障害、神経代謝疾患、重度感染症などによる脳損傷。
2. 生後 6 ヵ月までに出現した精神運動発達の明らかな異常。

C 非典型的レット症候群診断のための支持的症状

1. 覚醒時の呼吸異常
2. 覚醒時の歯ぎしり
3. 睡眠リズム障害
4. 筋緊張異常
5. 末梢血管運動反射異常
6. 側弯・前弯
7. 成長障害
8. 小さく冷たい手足
9. 不適切な笑い・叫び
10. 痛覚への反応の鈍麻
11. 目によるコミュニケーション、じっと見つめるしぐさ

D 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

アンジェルマン症候群、広汎性発達障害などの自閉症スペクトラム障害

E 遺伝学的検査

1. MECP2 遺伝子変異
2. CDKL5遺伝子検査
3. FOXG1 遺伝子検査

Definite:以下のいずれかを満たす場合。

典型的レット症候群の診断要件：A のすべての項目＋B のすべての項目を満たすこと＋D の鑑別ができること＋回復期や安定期が後続する退行期があること。

非典型的レット症候群の診断要件：A のうち 2 項目以上＋B のすべての項目を満たすこと＋C のうち 5 項目以上を満たすこと＋D の鑑別ができること＋回復期や安定期が後続する退行期があること。

Probable：A のうち 2 項目以上。

＜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、ニの発作が月に 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 ハ、ニの発作が年に 2 回以上ある場合	2 級程度
イ、ロの発作が月に 1 回未満の場合 ハ、ニの発作が年に 2 回未満の場合	3 級程度

「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を考慮する。

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、身辺の清潔保持、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。 ○「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。 ○ 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。 ○ 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。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。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できる。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。
3	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。 ○「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。 ○ 例えば、付き添われなくても自ら外出できるものの、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が引きこもりは顕著ではない。自発的な行動に困難がある。日常生活の中での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たしやすい。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。
4	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。 ○「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。 ○ 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たしやすい。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いがちである。
5	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。 ○「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。 ○ 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辺の清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。

※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ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

157 スタージ・ウェーバー症候群

○ 概要

1. 概要

スタージ・ウェーバー症候群は、脳内の軟膜血管腫と、顔面のポートワイン母斑、眼の緑内障を有する神経皮膚症候群の一つであり、難治性てんかん、精神発達遅滞、運動麻痺などが問題となる。

2. 原因

胎生初期の原始静脈叢の退縮不全と考えられているが、その原因が不明。

近年、*GNAQ* 遺伝子の変異が報告されたために、何らかの遺伝子異常が推定されている。しかしながら、*GNAQ* 遺伝子の変異は軟膜血管腫の発生に関連するものと考えられ、スタージ・ウェーバー症候群の特徴である皮質静脈の形成不全を説明し得るものではない。

3. 症状

脳軟膜血管腫、顔面血管腫、緑内障の三所見が重要。臨床的には難治性てんかん、精神運動発達遅滞、片麻痺の出現および緑内障が問題になる。難治性てんかんは約 50%が抗てんかん薬ではコントロール不良であり、てんかん外科治療が考慮される。10～20%は内科的治療と外科治療を行っても極めて難治に経過する。精神発達遅滞は約 50～80%に見られ、てんかん発作の重症度および血管腫の範囲に比例する。血管腫下の脳皮質が虚血に陥るため運動麻痺などの局所症状を呈することもある。緑内障は静脈血のうっ滞のために眼圧が上昇すると考えられ、血管腫が前方に位置する例では失明などが問題となる。

4. 治療法

難治性てんかんに対しては、抗てんかん薬による治療が行われ、約 50～60%の症例で効果が認められる。抗てんかん薬の効果が認められない患者に対しては焦点切除が行われる。広範に血管腫の存在する場合には手術治療も困難である。広範囲の血管腫による難治性てんかんに対しては多脳葉切除（離断）術や半球離断術が行われるが、その後に運動麻痺を後遺することがある。

顔面の血管腫に対してはレーザー治療が行われており、一定の効果を認める。

緑内障には内科的および外科的治療があるが、進行性であるため、効果に乏しい。

5. 予後

てんかん発作は抗てんかん薬治療と手術治療によりコントロールされる例もあるが、広範な血管腫をもつ例では、発作を完全に抑制する有効な方法がない。精神運動発達遅滞は軽度のものから重度のものまで様々であるが、てんかん発作の抑制が予後良好因子になる。緑内障は漸次進行性であり、時に失明を来す。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

約 1,000 人

2．発病の機構

不明（遺伝子異常が推定されている。）

3．効果的な治療方法

未確立（根治治療はない。対症的にてんかんに対する内科的治療および外科治療が行われている。）

4．長期の療養

必要（てんかん治療の継続、軽度のものまでを含めると知能障害が約 80%の例でみられる。）

5．診断基準

あり （研究班作成の診断基準あり。）

6．重症度分類

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、「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」

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

研究分担者　順天堂大学　脳神経外科　准教授　菅野秀宣

＜診断基準＞
確定診断例を対象とする。

スタージ・ウェーバー症候群の診断基準

A 症状
1．てんかん
2．精神運動発達遅滞
3．片頭痛
4．顔面血管腫
5．緑内障

B 検査所見
1．画像検査所見
MRI:ガドリニウム増強において明瞭となる軟膜血管腫、罹患部位の脳萎縮、患側脈絡叢の腫大、白質内横断静脈の拡張
CT:脳内石灰化
SPECT: 軟膜血管腫部位の低血流域
FDG-PET: 軟膜血管腫部位の糖低代謝
2．生理学的所見
脳波：患側の低電位徐波、発作時の律動性棘波または鋭波

C 鑑別診断
その他の神経皮膚症候群

D 遺伝学的検査
GNAQ 遺伝子の変異

＜診断のカテゴリー＞
以下のいずれかの場合に確定診断される：
1）出生時より A4、2 歳までに A5 を認め、さらに B1 を認める場合
2）A4、A5、B1 のいずれかを満たし、遺伝子変異を有する場合

＜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、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、ニの発作が月に 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 ハ、ニの発作が年に 2 回以上ある場合	2 級程度
イ、ロの発作が月に 1 回未満の場合 ハ、ニの発作が年に 2 回未満の場合	3 級程度

「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を考慮する。

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、身辺の清潔保持、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。 ○「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。 ○ 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。 ○ 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。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。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できる。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。
3	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。 ○「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。 ○ 例えば、付き添われなくても自ら外出できるものの、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が引きこもりは顕著ではない。自発的な行動に困難がある。日常生活の中での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たしやすい。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。
4	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。 ○「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。 ○ 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たしやすい。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いがちである。
5	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。 ○「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。 ○ 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辺の清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。

※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ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

158 結節性硬化症

○ 概要

1. 概要

結節性硬化症(tuberous sclerosis complex :TSC)は、原因遺伝子 TSC1、TSC2 の産生蛋白であるハマルチン、チュベリンの複合体の機能不全により、下流のマンマリアンターゲットオブラパマイシン（mTOR）の抑制がとれるために、てんかんや精神発達遅滞、自閉症などの行動異常や、上衣下巨細胞性星細胞腫(SEGA)、腎血管筋脂肪腫、LAM、顔面の血管線維腫などの過誤腫を全身に生じる疾患である。

2. 原因

結節性硬化症は9番の染色体上にあるTSC1遺伝子か 16 番の染色体状にあるTSC2 遺伝子の異常によっておこる遺伝病で、常染色体優性遺伝と呼ばれる遺伝形式をとる。

TSC1遺伝子、TSC2 遺伝子はそれぞれハマルチン、チュベリンと呼ばれる蛋白質をつくる。ハマルチン、チュベリンはそれぞれの作用と同時に共同でその下流にある mTORC1 を抑制している。従って TSC1遺伝子、TSC2 遺伝子の異常によりそれぞれがつくるタンパク質が異常になると mTORC1 の抑制がうまくいかずに、mTORC1 が活性化される結果次に示すような種々の症状が出現すると考えられている。

3. 症状

結節性硬化症の症状はほぼ全身にわたり、各症状の発症時期、程度も種々である。胎生期から乳児期に出現する心臓の横紋筋腫、出生時より認められる皮膚の白斑、乳幼児期から出現するてんかん、自閉症、精神発達遅滞、顔面の血管線維腫、乳児期から幼児期にかけて問題になることの多い脳腫瘍、眼底の過誤腫、小児期から思春期に著明になる腎の血管筋脂肪腫や嚢腫。20 歳以上の特に女性に問題となる肺 LAM や肺の MMPH、さらに 40 代以降に増加する消化管の腫瘍や子宮の病変などがある。その他爪囲線維腫やシャグリンパッチ、歯のエナメルピッティングや骨硬化像、肝の腫瘍や卵巣膿腫などもしばしば認められる。合併症として、脳の腫瘍、特にモンロー孔付近の腫瘍が急速に増大し（SEGA）モンロー孔をふさいで水頭症を呈することがある。血管成分の多い腎の血管筋脂肪腫が増大すると、時に破裂を引き起こすことがある。また、腫瘍が増大してくると、時に悪性化が生ずることもある。肺 LAM の為に気胸を繰り返すことがある。

4. 治療法

現在確立されている治療法は殆どが対症療法である。てんかんに対しては抗てんかん薬や時に病巣の外科的切除が行われる。腎の血管筋脂肪腫に対しては TAE(経動脈塞栓術)、や外科手術による切除、皮膚の腫瘍に対してはレーザー、液体窒素を用いた冷凍凝固術や外科手術を行う。脳腫瘍に対しては手術または薬物療法(mTOR 阻害剤)、腎腫瘍に対しては薬物療法（mTOR 阻害剤）、カテーテル治療（動脈塞栓術）または手術が行われる。肺 LAM に対してはホルモン療法などが試みられるが確立された方法はない。

5. 予後

神経症状は社会生活を送るのに大きな問題となる。腎腫瘍や肺 LAM は重度になると生命予後に関与することが多い。何れの症状に対する治療法も対症療法であり現時点では根本的な治療がないため、生涯にわたる加療が必要となる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 4,000～12,000 人

2. 発病の機構

不明 （遺伝子異常によるが、各症状の発症のメカニズムは不明である。）

3. 効果的な治療方法

未確立 （腫瘍の外科的切除や薬物による対症療法はあるが、根本的な治療方法は未確立である。）

4. 長期の療養

必要 （遺伝子異常で発症し、治療法が無いため、生涯疾患が持続する。）

5. 診断基準

あり （学会承認の診断基準あり。）

6. 重症度分類

研究班で作成した重症度分類を用いていずれかの1項目についてグレード3、または2項目についてグレード2以上を対象とする。

○ 情報提供元

「神経皮膚症候群に関する診療科横断的検討による科学的根拠に基づいた診療指針の確立」

研究代表者　神戸大学大学院医学研究科内科系講座皮膚科学分野　教授　錦織千佳子

＜診断基準＞

Definite を対象とする。

結節性硬化症の診断基準

TSC Clinical Consensus Guideline for Diagnosis (2012)

（1） 遺伝学的診断基準

TSC1 または *TSC2* 遺伝子の病因となる変異が正常組織からの DNA で同定されれば、結節性硬化症の確定診断に十分である。病因となる変異は、TSC1 または TSC2 タンパクの機能を不活化したり（例えば out-of-frame 挿入・欠失変異やナンセンス変異）、タンパク産生を妨げる（例えば大きなゲノム欠失）ことが明らかな変異、あるいはタンパク機能に及ぼす影響が機能解析により確立しているミスセンス変異と定義される。それ以外の *TSC1* または *TSC2*遺伝子の変化で機能への影響がさほど確実でないものは、上記の基準を満たさず、結節性硬化症と確定診断するには不十分である。結節性硬化症患者の 10～25％では一般的な遺伝子検査で変異が同定されず、正常な検査結果が結節性硬化症を否定する訳ではなく、結節性硬化症の診断に臨床的診断基準を用いることに何ら影響を及ぼさない事に留意すべきである。

遺伝子診断を受けていないものもしくは検査を受けたが変異が見つからなかった場合

（2） 臨床的診断基準

A. 大症状

1. 脱色素斑（長径 5mm 以上の白班3つ以上）
2. 顔面血管線維腫（3つ以上）または前額線維性局面
3. 爪線維腫（2つ以上）
4. シャグリンパッチ（粒起革様皮）
5. 多発性網膜過誤腫
6. 皮質結節または放射状大脳白質神経細胞移動線[*1]
7. 上衣下結節
8. 上衣下巨細胞性星細胞腫
9. 心横紋筋腫
10. 肺リンパ管平滑筋腫症[*2]
11. 腎血管筋脂肪腫（2つ以上）[*2]

B. 小症状

1. 金平糖様白斑
2. 歯エナメル小窩（3つ以上）
3. 口腔内線維腫（2つ以上）
4. 網膜無色素斑
5. 多発性腎嚢胞
6. 腎以外の過誤腫

C. 注釈

*1 皮質結節と放射状大脳白質神経細胞移動線の両症状を同時に認めるときは1つと考える。

*2 肺リンパ管平滑筋腫症と腎血管筋脂肪腫の両症状がある場合は確定診断するには他の症状を認める必要がある。

＜診断のカテゴリー＞

Definite：臨床的診断基準のうち大症状2つ、または大症状1つと2つ以上の小症状のいずれかを満たす。

Probable：大症状1つ、または小症状2つ以上のいずれかが認められる。

小症状1つだけの場合は、遺伝学的診断基準を満たすこと。

＜重症度分類＞

重症度分類を用いていずれかの1項目についてグレード3、または2項目ついてグレード2以上を対象とする。

症状＼グレード		0	1	2	3
神経症状	SEN/SEGA	なし	SEN あり	SEGA あり（単発かつ径1cm 未満）	SEGA あり（多発または径1cm 以上）
	てんかん	なし	あり（経過観察）	あり（抗てんかん薬内服治療）	あり（注射、食事、手術療法）
	知的障害	なし	境界知能	軽度～中等度	重度～最重度
	自閉症・発達障害	なし	ボーダー	軽度～中等度	重度～最重度
皮膚症状	顔面血管線維腫	なし	皮膚症状はあるが社会生活が可能	社会生活に支障をきたす（治療が必要）	社会生活に著しい支障をきたす（治療が必要）
	爪囲線維腫				
	シャーグリン				
	白班				
心症状	心横紋筋種	なし	あり（経過観察）	あり（心臓脈管薬内服治療）	あり（注射、カテーテル、手術療法）
腎	腎血管筋脂肪腫	なし	あり（単発かつ径3cm 未満）	あり（多発または径3cm 以上）	あり（多発または径3cm 以上で、過去1年以内に破裂や出血の既往がある。）
	腎嚢胞		あり（治療の必要なし）	あり（多発または治療の必要あり）	
	腎悪性腫瘍	なし			あり
肺	LAM	なし	検査で病変は認めるが、自覚症状がなく、進行がないもしくはきわめてゆっくりである。（経過観察）	自覚症状が有り治療が必要（酸素療法、ホルモン薬・抗腫瘍薬内服療法）	自覚症状があり、肺移植などの外科的治療が必要
	MMPH	なし	あり		
その他	肺外 LAM	なし	あり（経過観察）	あり（治療が必要）	あり（治療に抵抗性）

	肝臓、卵巣などの腎以外の臓器の嚢腫。PEComa	なし	あり（経過観察）	あり（治療が必要）	悪性化
	眼底の過誤腫	なし	あり（経過観察）	あり（治療が必要）	機能障害を残す
	歯のエナメルピッテイング	なし	あり（経過観察）		あり（治療が必要）。機能障害を残す

※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で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

159 色素性乾皮症

○ 概要

1. 概要

色素性乾皮症は、日光過敏症状を呈し、露出部皮膚の乾燥、色素沈着を呈し、皮膚癌を高率に発生する遺伝疾患である。A～G 群、V(バリアント)型の8つのサブグループに分けられ、タイプにより様々な神経症状を来すこともある全身疾患である。

2. 原因

現在 A～G 群、V 型の全ての原因遺伝子が判明している。A～G 群の遺伝子は、紫外線によって生じた DNA 損傷を修復する過程に必要な蛋白を作り、V 型の遺伝子は損傷乗り越え複製に必要な蛋白を作る。色素性乾皮症では、これらの遺伝子の欠損により、傷をもった遺伝子が増えてしまうことにより、発癌に至ると考えられている。しかし、強い日焼け症状の出現、多形皮膚萎縮についての発症機序は不明である。また合併する神経症状の出現の理由も不明である。

表 1 色素性乾皮症の原因遺伝子とその臨床ならびに細胞学的特性

相補性群	原因遺伝子	臨床症状			細胞学的特性	
		皮膚症状		神経症状	UDS (%)	紫外線致死感受性(D_0) (J/m^2)
		光線過敏	皮膚癌 (BCC 初発平均年齢)			
A	*XPA* 9q34.1 (31kD)	+++	9.7	++	< 5	0.4
B	*XPB/ERCC3* 2q21 (89kD)	++	+	− ～ ++	3～7	
C	*XPC* 3q25 (106kD)	++	14.0	−	10～20	1.0
D	*XPD/ERCC2* 19q13.2 (87kD)	++	38.0	− ～ ++	20～50	0.77
E	*DDB2* 11q12-p11.2 (48kD)	+	38.3	−	40～60	2.2～2.4
F	*XPF* 16p13.13 (126kD)	+	43.7	−～＋	10～20	1.7～2.2
G	*ERCC5* 13q33 (133kD)	+	32	+	< 5	0.6
V	*POLH* 6p21.1-6p12 (83kD)	+	41.5	−	75～100	2.4～4.5

UDS: unscheduled DNA Synthesis 不定期 DNA 合成能

3. 症状

各群によって症状は異なる。本邦で最も多い A 群では、乳児期より高度の日光過敏性があり、成長に伴い露光部皮膚の乾燥、雀卵斑様色素斑が目立ち、早い例では10歳頃から皮膚癌の発生がみられる。神経症状は、3歳頃から出現し、20 歳ごろには高度の歩行障害、誤嚥等が頻発する。聴力障害も5-6歳ころから現れる。いずれのタイプも放置すると小児期から青年期に皮膚がんを発症する。

4. 治療法

根本的治療法はいまだ確立されておらず、皮膚科、小児科・神経内科、眼科、耳鼻科、整形外科、歯科、泌尿器科など多診療科の医師がチームを組んで、遮光指導、皮膚がんチェック、補聴器装用、リハビリ指導などの患者ケアにあたる。家庭、学校を含め日常生活空間で窓ガラスに紫外線カットフィルムを貼る。外出時には、帽子、衣類、サンスクリーン剤による厳重な遮光を行なう。個々の皮膚がんはステージ、発症部位、個数等に応じて外科的切除、抗がん剤の外用などを選択する。

5. 予後

生命予後を決めるのは神経症状であるが、遮光が適切に行なわれなければ全患者が若年で皮膚がんを発症するため、生涯にわたる遮光を余儀なくされ、QOL は著しく低下する。診断が遅かった症例では、顔面の皮膚がんの断続的な外科的切除を強いられ、整容面でも QOL は著しく低下する。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 300～600 人

2. 発病の機構

不明（遺伝子異常による。）

3. 効果的な治療方法

未確立（対症療法のみで、根本的な治療法は未確立である。）4. 長期の療養

必要（症状は進行性で、生涯治療継続が必要。）

5. 診断基準

あり（研究班作成/日本皮膚科学会に承認を申請中。）

6. 重症度分類

研究班作成の重症度分類でステージ2以上を対象とする。

○ 情報提供元

「神経皮膚症候群に関する診療科横断的検討による科学的根拠に基づいた診療指針の確立」

研究代表者　神戸大学大学院医学研究科内科系講座皮膚科学分野　教授　錦織千佳子

＜診断基準＞

Definite、Probable を対象とする。

色素性乾皮症の診断基準

A 症状

1. 臨床的光線過敏の慢性期の症状（年齢に比して著明な露光部に限局した特徴的な色素斑：皮膚萎縮、毛細血管拡張などをともなう事もある）小児期から露光部（顔面・手背・頸部・耳介）に限局して広範囲に 30 個以上の色調が不均一で大小不同の茶褐色か黒褐色の色素斑が生じる）。
2. 臨床的光線過敏の急性期症状（注）→サンバーン様皮疹（健常人が日焼けしない量の紫外線により水疱形成を伴う高度の浮腫性紅斑を生じ、炎症のピークが3−4日後となる。）
3. 50 歳以前に露光部の皮膚がん（基底細胞癌、有棘細胞癌、悪性黒色腫など）が多発する。
4. 原因不明の進行性脳・神経障害（難聴・歩行障害など）

注）日光曝露後の高度の日焼けで、以下の様な特徴を持つ

健常人が日焼けを起こすより遥かに少量の紫外線線量で日焼けを起こし、健常人では見られない様な、高度の炎症性浮腫、水疱形成を来す事、日焼けの発現のピークが遅れ、日光曝露後4日目くらいがピークとなり、消退するのに 10 日くらいかかるなど。

B 検査所見

1. 末梢神経障害（深部腱反射の低下、末梢神経伝導検査での異常）
2. 患者細胞での DNA 修復試験での異常所見（紫外線致死感受性試験で高感受性、紫外線照射後の不定期 DNA 合成能の低下）
3. 患者細胞での紫外線感致死高感受性、または、カフェイン存在下での感受性増強
4. 聴力障害（聴性脳幹反応での I・II 波の異常、オーディオグラムでの聴力レベルの低下）

C 鑑別診断

ポルフィリン症、遺伝性対側性色素異常症など、ゴルリン症候群などを鑑別する。

D 遺伝学的検査

1. XPA, XPB, XPC, XPD, XPE, XPF, XPG, XPV 遺伝子の変異

＜診断のカテゴリー＞

definite XP：

（1）A の症状を認める、または家族内発症から疑い、遺伝子検査で XP 関連遺伝子に病的変異が同定された場合

（2）A 症状の1、2、3、のいずれかがあり、B−2を満たし、遺伝的相補性試験により既知の XP 遺伝子導入により修復能が回復するが、遺伝子検査で XP 関連遺伝子の病的変異が未確定あるいは遺伝子解析未実施の場合

probable XP

（1）A 症状の4のみがあり、B−2を満たし、遺伝的相補性試験により既知の XP 遺伝子導入により修復能が回復するが、遺伝子検査で XP 関連遺伝子の病的変異が未確定あるいは遺伝子解析未実施の場合

（2）A 症状の1、2、3、の全てを満たす場合

possible XP

（1）A 症状の4のみがあり、B−2を満たし、遺伝的相補性試験により既知の XP 遺伝子導入により修復能が回復しない、もしくは遺伝的相補性試験未実施の場合

（2）A 症状の1、2の全てを満たす場合

（3）A 症状の1、2のいずれかのみを満たすが、同様症状を呈する疾患が否定される場合

（4）A 症状の1、2、3、4のいずれかを満たし、同朋が XP と診断されている場合

＜重症度分類＞

ステージ2以上を対象とする。

<u>XP重症度評価のための指標</u>

皮膚症状（D）スコア

異常なサンバーン：0. なし、3. あり

雀卵斑様皮疹：0. なし、1. 軽度（鼻梁部から頬部のみ）、2、中等度(顔面の広い範囲に拡大)、

3. 重度（顔面の広い範囲に加えて頚、肩にも拡大）

皮膚癌：0. なし、2. あり（単発）、3. あり（多発）

皮膚外症状（N）スコア

聴力：0. 正常、1. 低下（補聴器なし）、3. 低下（補聴器必要）

移動：0. 障害なし、2. 歩行障害、3. 車いす、4. ねたきり

知的機能：0. 正常、1. 障害あり、3. 日常生活困難

嚥下・呼吸機能：0. 正常、2. 時にむせる、3. 嚥下困難・呼吸困難、4. 気管切開・胃瘻

<u>皮膚症状重症度スコア</u>

D1　D スコア0～2：early cutaneous XP

D2　D スコア3～5：pre-severe　cutaneous XP

D3　D スコア6～：severe　cutaneous　XP

<u>皮膚外症状重症度</u>

N(O)：　no neurological symptoms

N1　N スコア 0：early neurological XP

N2　N スコア 1～4：　progressing neurological XP

N3　N スコア 5～：　advanced neurological XP

<u>XP重症度分類</u>

ステージ1：D1+N(O)

ステージ2：D2+N(O)　D1+N1

ステージ3：D3+N(O)　D1+N2　D2+N1

ステージ4：any D+N3、D3+any N

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

2．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

3．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

160 先天性魚鱗癬

○ 概要

1. 概要

先天性魚鱗癬は、先天的異常により胎児の時から皮膚の表面の角層が非常に厚くなり、皮膚のバリア機能が障害される疾患。出生時、あるいは、新生児期に、全身または広範囲の皮膚が厚い角質に覆われている。

先天性魚鱗癬は、以下の４細分類を含む概念である。

細分類 1: ケラチン症性魚鱗癬（表皮融解性魚鱗癬（優性・劣性）、表在性表皮融解性魚鱗癬を含む。）

細分類 2: 道化師様魚鱗癬

細分類 3: 道化師様魚鱗癬以外の常染色体劣性遺伝性魚鱗癬（先天性魚鱗癬様紅皮症、葉状魚鱗癬を含む）

細分類 4: 魚鱗癬症候群（ネザートン症候群、シェーグレン・ラルソン症候群、KID (keratitis-ichtyosis-deafness)症候群、ドルフマン・シャナリン症候群、中性脂肪蓄積症、多発性スルファターゼ欠損症、X 連鎖性劣性魚鱗癬症候群、IBID (ichthyosis, brittle hair, impaired intelligence, decreased fertility and short stature) 、Trichothiodystrophy、毛包性魚鱗癬、CHILD (congenital hemidysplasia, ichthyosiform erythroderma or nevus, and limb defects)症候群、Conradi-Hünermann-Happle 症候群を含む）

2. 原因

皮膚最表面の表皮を作っている細胞（表皮細胞）の分化異常、脂質の産生、代謝、輸送の異常、皮膚バリアの形成障害により、皮膚表面の角層が著明に厚くなることによる。

3. 症状

胎児期から皮膚表面の角層が厚くなり、出生時から新生児期に、全身、または、広い範囲で皮膚表面が非常に厚い角質物質に覆われる。重症例では、眼瞼、口唇がめくれ返り、耳介の変形も認められる。皮膚に水疱形成がある例、新生児期に死亡する例、皮膚以外の臓器に異常を認める例もある。

4. 治療法

根治療法はない。皮膚には、保湿剤やワセリン等の外用による対症療法を行う。重症例では、新生児期は、輸液・呼吸管理、正常体温の維持、皮膚の感染のコントロール等の保存的治療を行う。新生児期からのレチノイド全身投与療を行うこともある。

5. 予後

ごく一部の重症例で新生児期、乳幼児期の死亡例があるものの、基本的には生命予後は良好である。学童期に至るまでに症状が軽快する例もあるが、多くの症例で生涯にわたり症状は持続する。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

約 200 人

2．発病の機構

不明（遺伝子異常等による。）

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（ほとんどの症例で終生症状は持続する。）

5．診断基準

研究班作成の診断基準あり

6．重症度分類

魚鱗癬重症度スコアシステム等を用いて、重症例を対象とする。

○　情報提供元

「稀少難治性皮膚疾患調査研究班」

研究代表者　慶應義塾大学医学部　教授　天谷雅行

＜診断基準＞
Definite、Probable を対象とする。

先天性魚鱗癬は、以下の４細分類を含みそれぞれ後述の疾患を包含する。

細分類 1: ケラチン症性魚鱗癬（表皮融解性魚鱗癬（優性・劣性）、表在性表皮融解性魚鱗癬を含む。）

細分類 2: 道化師様魚鱗癬

細分類 3: 道化師様魚鱗癬以外の常染色体劣性遺伝性魚鱗癬（先天性魚鱗癬様紅皮症、葉状魚鱗癬を含む。）

細分類 4: 魚鱗癬症候群（ネザートン症候群、シェーグレン・ラルソン症候群、KID (keratitis-ichtyosis-deafness)症候群、ドルフマン・シャナリン症候群、中性脂肪蓄積症、多発性スルファターゼ欠損症、X 連鎖性劣性魚鱗癬症候群、IBID (ichthyosis, brittle hair, impaired intelligence, decreased fertility and short stature) 、Trichothiodystrophy、毛包性魚鱗癬、CHILD (congenital hemidysplasia, ichthyosiform erythroderma or nevus, and limb defects)症候群、Conradi-Hünermann-Happle 症候群を含む）

先天性魚鱗癬の診断基準

先天性魚鱗癬は、皮膚最表面の表皮を作っている細胞（表皮細胞）の分化異常、脂質の産生、代謝、輸送の異常、皮膚のバリア機能が障害されることにより、胎児の時から皮膚の表面の角層が非常に厚くなり、出生時、あるいは、新生児期に、全身または広範囲の皮膚が厚い角質に覆われる疾患である。重症例では、眼瞼、口唇がめくれ返り、耳介の変形も認められる。皮膚に水疱形成がある例、新生児期に死亡する例、皮膚以外の臓器に異常を認める例もある。

診断に際して重要な臨床所見と検査所見、鑑別すべき疾患を以下に示す。

＜主症状、および、主要検査所見＞

A. 臨床的に、出生時から新生児期に、全身、または、広い範囲の皮膚が厚い角質物質で覆われている。

B. 皮膚病理検査にて表皮角層の肥厚を認める。

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

後天性魚鱗癬、皮膚リンパ腫、尋常性魚鱗癬等の出生時・新生児期に症状を認めない遺伝性魚鱗癬、魚鱗癬以外の疾患に続発する紅皮症

D. 遺伝学的検査所見

病因として、ABCA12、TGM1、ALOX12B、ALOXE3、CYP4F22、NIPAL4, PNPLA1, CERS3, KRT1, KRT10, KRT2, ALDH3A2 (FALDH)、ABHD5 (CGI-58), SUMF1, SPINK5, ERCC2, ERCC3, GJB2, STS, MBTPS2, EBP, NSDHL のいずれかの遺伝子の変異を有する。

＜参考症状＞

1．眼瞼外反
2．口唇の突出開口
3．耳介の変形
4．皮膚の亀裂
5．手指の拘縮
6．難聴（KID (keratitis-ichtyosis-deafness)症候群でみられる。）
7．痙性四肢麻痺（シェーグレン・ラルソン症候群でみられる。）
8．精神発達遅滞（シェーグレン・ラルソン症候群、ドルフマン・シャナリン症候群、中性脂肪蓄積症、多発性スルファターゼ欠損症、IBID (ichthyosis, brittle hair, impaired intelligence, decreased fertility and short stature)、毛包性魚鱗癬でみられる。）
9．アトピー性皮膚炎様症状（ネザートン症候群でみられる。）
10．脱毛、乏毛、毛髪異常（KID (keratitis-ichtyosis-deafness)症候群、IBID (ichthyosis, brittle hair, impaired intelligence, decreased fertility and short stature)、Trichothiodystrophy、毛包性魚鱗癬、CHILD (congenital hemidysplasia, ichthyosiform erythroderma or nevus, and limb defects)症候群でみられる。）
11．角膜炎（KID (keratitis-ichtyosis-deafness)症候群でみられる。）
12．羞明（毛包性魚鱗癬でみられる。）
13．骨格異常（CHILD (congenital hemidysplasia, ichthyosiform erythroderma or nevus, and limb defects)症候群、Conradi-Hünermann-Happle 症候群でみられる。）
14．歯牙の異常

＜参考検査所見＞

1．血液・生化学的検査所見
   1）肝機能障害（ドルフマン・シャナリン症候群、中性脂肪蓄積症でみられる。）
   2）高 IgE 血症（ネザートン症候群でみられる。）
   3）末梢血顆粒球系の細胞内の脂質滴（Jordan’s anomaly）（ドルフマン・シャナリン症候群、中性脂肪蓄積症でみられる。）
2．皮膚病理所見
   1）表皮細胞の錯角化
   2）表皮有棘層上層の顆粒変性（ケラチン症性魚鱗癬でみられる。）
   3）真皮浅層の炎症性細胞浸潤

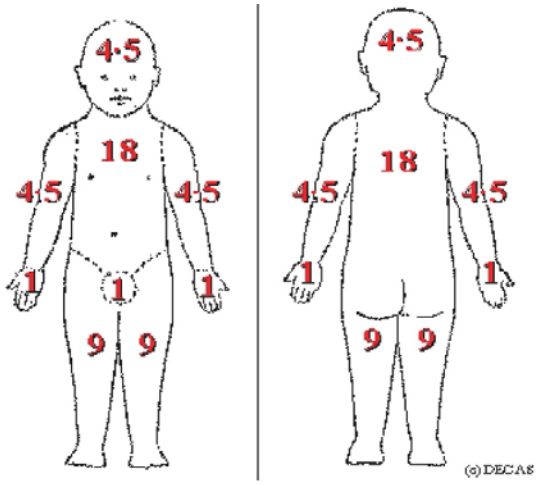
＜診断のカテゴリー＞

Definite（確定診断例）：A および B 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（臨床的にほぼ確定症例）：A および B を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの
Possible（疑診例）：A および B を満たすもの

＜重症度分類＞
以下に示す重症例を対象とする（詳細はさらに後述）。

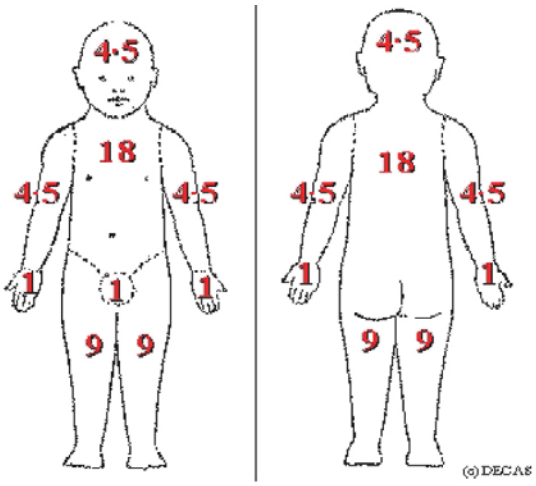
1. 魚鱗癬重症度スコアシステムを用いて最終スコアで判定した重症例。
　1）軽症：　25 点未満
　2）中等症：　25 点以上 36 点未満
　3）重症：　36 点以上
2. 細分類 1 のケラチン症性魚鱗癬で、水疱形成が著しく、水疱、びらんが体表面積の5%以上を占める症例、および、細分類 2 の道化師様魚鱗癬の症例（出生時からほぼ全身に板状の厚い鱗屑を認め、重篤な眼瞼の外反、口唇の突出開口が見られる）の場合は、重症例とする。
3. 他臓器病変併存例
　皮膚以外の臓器に日常生活に支障をきたすレベルの異常がある場合（感音性難聴、視覚障害、痙性四肢麻痺、四肢の短縮、骨格異常、精神発達遅滞、重症肝障害、肝硬変）も、重症例とする。

1. 魚鱗癬重症度スコアシステム
(a) 鱗屑を認める範囲



範囲：A=　　%（0～100%）

(b) 紅班を認める範囲



範囲: B= % (0～100%)

(c) そう痒 VAS スコア(最近3日間の平均) C= (0～10)

0(かゆみなし)_____10(想像できる最高のかゆみ)

(d) 皮膚の痛み VAS スコア(最近3日間の平均) D= (0～10)

0(痛みなし)_____10(想像できる最高の痛み)

(e) 以下の10種の症状の重症度スコアの合計 E= (以下の10項目のスコアの合計点; 0～60)

(1) 鱗屑:体

0: なし

1: 軽度(薄い鱗屑)

3: 中等度(肉眼で見える鱗屑)

6: 重度(厚い鱗屑)

(2) 鱗屑:頭

0: なし

1: 軽度(薄い鱗屑)

3: 中等度(肉眼で見える鱗屑)

6: 重度(厚い鱗屑)

（3）掌蹠の角化

0: なし

1: 軽度（あまりはっきりしない程度）

3: 中等度（はっきりと分かる程度）

6: 重度（亀裂を伴う）

（4）紅班（最も代表的な部位）

0: なし

1: 軽度

3: 中等度

6: 重度

（5）皮膚の亀裂（掌蹠は除く）

0: なし

1: 亀裂はあるが、痛みはない（1カ所のみ）。

3: 亀裂はあるが、痛みはない（数カ所）。

6: 痛みを伴う亀裂がある（1カ所、あるいは、数カ所）。

（6）硬直：手

0: なし

1: 片手の2本の指には硬直あり。

3: 片手の全ての指に硬直あり。

6: 両手に硬直あり。

（7）硬直：足

0: なし

1: 片足の2本の趾には硬直あり。

3: 片足の全ての趾に硬直あり。

6: 両足に硬直あり。

（8）機能障害

0: なし

1: 頚部の回旋、前屈の障害

3: 内側へ湾曲した肩

6: 上肢、あるいは、下肢の機能障害（部位はどこでも良い。）

（9） 眼瞼

0: 眼瞼外反を認めない。

1: 上眼瞼、あるいは、下眼瞼のみの眼瞼外反がみられる。

3: 眼瞼閉鎖不全あり（瞼が閉じることができない）：細い隙間が常に開いている。

6: 眼瞼閉鎖不全あり（瞼が閉じることができない）：広い隙間が常に開いている。

（10） 口（口角の亀裂は除く。）

0: 魚鱗癬の影響はない。

1: 軽度の口唇の突出開口（口唇の外反）を認める。

3: 特徴的な口唇の突出開口（口唇の外反）を認める。

6: 開口制限がある（口を十分に開くことが出来ない。）。

魚鱗癬重症度スコアシステム： 最終スコア＝A/10 + B/10 + C + D + E = （0～100点）

2. 水疱形成が著しい場合、および、道化師様魚鱗癬の場合は、重症例とする。

（1）水疱形成が著しい場合とはケラチン症性魚鱗癬において、体表面積のおよそ5%以上に水疱形成を認める場合である。

（2）道化師様魚鱗癬は、出生時よりほぼ全身に板状の厚い鱗屑を認め、重篤な眼瞼の外反、口唇の突出開口が見られるという特徴を持つ。

3. 他臓器病変併存例

以下（1）～（5）のいずれかを満たす場合を対象とする。

（1）聴覚障害:　70dB以上の感音性難聴（良聴耳で判断）

（2）視覚障害:　良好な方の眼の矯正視力が 0.3 未満

（3）精神発達遅滞:　IQ70 未満

（4）肝障害:　Child-Pugh分類で、クラスBに該当する場合

＜Child-Pugh 分類＞

	1 点	2 点	3 点
肝性脳症	なし	軽度（Ⅰ・Ⅱ）	昏睡（Ⅲ以上）
腹水	なし	軽度	中程度以上
血清アルブミン値	3.5g/dℓ超	2.8～3.5 g/dℓ	2.8g/dℓ未満
プロトロンビン時間	70%超	40～70%	40%未満
血清総ビリルビン値	2.0 mg/dℓ未満	2.0～3.0 mg/dℓ	3.0 mg/dℓ超

Child-Pugh 分類クラス	Child-Pugh 合計スコア
クラス A（軽度）	5～6点
クラス B（中等度）	7～9点
クラス C（重度）	10～15点

（5）四肢麻痺などの運動障害:　Barthel　Indexで 85 点以下

〇機能的評価:Barthel　Index

85 点以下を対象とする。

	質問内容	点数
1　食事	自立、自助具などの装着可、標準的時間内に食べ終える	10
	部分介助（たとえば、おかずを切って細かくしてもらう）	5
	全介助	0
2　車椅子からベッドへの移動	自立、ブレーキ、フットレストの操作も含む（非行自立も含む）	15
	軽度の部分介助または監視を要する	10
	座ることは可能であるがほぼ全介助	5
	全介助または不可能	0
3　整容	自立（洗面、整髪、歯磨き、ひげ剃り）	5
	部分介助または不可能	0

4	トイレ動作	自立（衣服の操作、後始末を含む、ポータブル便器などを使用している場合はその洗浄も含む）	10
		部分介助、体を支える、衣服、後始末に介助を要する	5
		全介助または不可能	0
5	入浴	自立	5
		部分介助または不可能	0
6	歩行	45m以上の歩行、補装具（車椅子、歩行器は除く）の使用の有無は問わず	15
		45m以上の介助歩行、歩行器の使用を含む	10
		歩行不能の場合、車椅子にて 45m以上の操作可能	5
		上記以外	0
7	階段昇降	自立、手すりなどの使用の有無は問わない	10
		介助または監視を要する	5
		不能	0
8	着替え	自立、靴、ファスナー、装具の着脱を含む	10
		部分介助、標準的な時間内、半分以上は自分で行える	5
		上記以外	0
9	排便コントロール	失禁なし、浣腸、坐薬の取り扱いも可能	10
		ときに失禁あり、浣腸、坐薬の取り扱いに介助を要する者も含む	5
		上記以外	0
10	排尿コントロール	失禁なし、収尿器の取り扱いも可能	10
		ときに失禁あり、収尿器の取り扱いに介助を要する者も含む	5
		上記以外	0

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

161 家族性良性慢性天疱瘡

○ 概要

1. 概要

家族性良性慢性天疱瘡（ヘイリー・ヘイリー病）は、常染色体優性遺伝を示す先天性皮膚疾患で、生下時には皮膚病変はなく青壮年期に発症することが多い。腋窩・陰股部・頸部・肛囲などの間擦部に小水疱やびらん、痂皮を形成するが、より広範囲に皮膚病変を形成することもある。通常、予後良好な疾患であるが、夏季に悪化し、紫外線曝露や機械的刺激、二次感染が増悪因子になることがある。病理組織学的には、表皮基底層直上から上層の棘融解が特徴的である。責任遺伝子は ATP2C1 である。

2. 原因

本症の責任遺伝子である ATP2C1 遺伝子は、ゴルジ体膜上の secretory pathway calcium -ATPase 1（SPCA1）というカルシウムポンプをコードする。SPCA1 は Ca や Mg をゴルジ体へ輸送する機能を持ち、細胞質およびゴルジ体のホメオスタシス維持に関与している。ダリエ病と同様に常染色体優性遺伝する機序として、カルシウムポンプ蛋白の遺伝子異常によってハプロ不全が起こり、正常アレル由来遺伝子産物の発現が更に低下し生じるとされるが、細胞内カルシウムの上昇と皮膚病変の関係は明らかではなく、表皮細胞内に水疱を形成する機序も明らかにされていない。

3. 症状

生下時には皮膚病変はなく、青壮年期になると腋窩・鼠径・頸部・肛門周囲などの間擦部を中心に、小水疱やびらんを生じ、症状は慢性に経過する。温熱・紫外線・機械的刺激・感染などが増悪因子となる。ときに、より広範囲に皮膚病変が拡がることがあり、胸部・腹部・背部などに拡大する。また、夏季に増悪し、冬季に軽快する傾向がある。発汗時に増悪する。しばしば、皮膚病変部に、ヘルペスウィルスや細菌感染を合併する。広範囲・重篤になったときは著明な疼痛を示し QOL が低下する。合併症として、皮膚症状に細菌・真菌・ウイルスなどの感染症を併発することがある。皮膚病変の癌化は認められない。しかしながら、皮膚病変が広範囲・重篤になったときは著明な疼痛を示し QOL が低下する。高度の湿潤状態の皮膚病変では、ときに、悪臭を呈することがある。全身の細胞の細胞内カルシウムの上昇が存在する可能性があるが、他臓器病変は一般的に認められない。

4. 治療法

局所のステロイド軟膏や活性型ビタミン D3 軟膏外用やレチノイド、免疫抑制剤などの全身療法が文献的に使用されているが、効果に一定の知見はない。対症療法が主体であり、根治療法は見出されていない。二次的な感染症を生じたときには、抗真菌薬、抗菌薬、抗ウイルス薬を使用する。最近、異常な変異部を取り除くように mutation read through を起こさせる治療として、suppressor tRNA による遺伝子治療やゲンタマイシンなどの薬剤投与が試みられている。

5. 予後

長期にわたり皮膚症状の寛解・再燃を繰り返す事が多い。比較的長期間の寛解状態を示すことや、加齢に伴い軽快傾向がみられるものもある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 300 人

2. 発病の機構

不明（ATP2C1 遺伝子が責任遺伝子として同定されている。）

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（寛解・再燃を繰り返す。）

5. 診断基準

あり（研究班作成の診断基準あり。）

6. 重症度分類

研究班作成の重症度分類を用いて、「重症」を対象とする。

○ 情報提供元

「皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究班」

研究代表者　久留米大学皮膚細胞生物学研究所　教授　橋本隆

＜診断基準＞

確診例を対象とする。

家族性良性慢性天疱瘡（ヘイリー・ヘイリー）診断基準

I. 診断基準項目

A. 臨床的診断項目

1. 主要項目

a. 頸部や腋窩、鼠径部、肛囲などの間擦部位に、小水疱と痂皮を付着したびらん性ないし浸軟性紅斑局面を形成する。

皮疹部のそう痒や肥厚した局面に生じた亀裂部の痛みを伴うこともある。

b. 青壮年期に発症後、症状を反復し慢性に経過する。

20～50 歳代の発症がほとんどである。

皮疹は数ヵ月～数年の周期で増悪、寛解を繰り返す。

c. 常染色体優性遺伝を示す（注：本邦の約 3 割は孤発例）。

2. 参考項目

a. 増悪因子と合併症の存在

高温・多湿・多汗（夏季）、機械的刺激、細菌・真菌・ウイルスによる二次感染。

b. その他の稀な症状の存在

爪甲の白色縦線条、掌蹠の点状小陥凹や角化性小結節、口腔内～食道病変。

B. 病理診断項目

1. 光顕上、表皮マルピギー層の基底層直上を中心に棘融解による表皮内裂隙を形成する。裂隙中の棘融解した角化細胞は少数のデスモソームで緩やかに結合しており、崩れかけたレンガ壁 dilapidated brick wall と表現される。

ダリエ病でみられる異常角化細胞〔顆粒体（grains）〕がまれに出現する。

棘融解はダリエ病に比べて表皮中上層まで広く認められることが多い。

2. 直接蛍光抗体法で自己抗体が検出されない。

II. 遺伝子診断

病因となる遺伝子変異が、*ATP2C1* の遺伝子検査により確認される。

変異には多様性があり、遺伝子変異の部位・種類と臨床的重症度との相関は明らかにされていない。

２．診断

確診：以下の１）または２）のいずれかを満たしたものを確診とする。

１）臨床的診断項目Ａの主要項目１のａ～ｃを全て満たし、かつ病理診断項目Ｂの１、２の両方を満たすもの。

２）臨床的診断項目Ａの主要項目１のａを満たすもののうち、病理診断項目Ｂの１、２の両方を満たし、かつ遺伝子変異陽性のもの。

但し、発症初期で臨床症状の軽微なものは疑診とし、後日、増悪・再燃時に明確な所見が得られた時に確診とする。

注）　間擦部に皮疹を生じる脂漏性皮膚炎や乾癬、白癬・皮膚カンジダ症・伝染性膿痂疹・ヘルペスなどの感染性皮膚疾患、乳房外パジェット病、尋常性天疱瘡、増殖性天疱瘡、ダリエ病などが除外できるものとする。

＜重症度分類＞

研究班作成の重症度分類を用いて、「重症」を対象とする。

スコア	皮疹面積[注1]	皮疹部の症状[注2]および悪臭	治療[注3]による改善効果と経過
０	１%未満	なし	軽快（再燃なし）
１	１%以上５%未満	軽度（一時的）	改善効果あり（増悪期間：罹患期間の50%未満）
２	５%以上 10%未満	中等度（頻繁）	改善効果あり（増悪期間：罹患期間の50%以上）
３	10%以上	重度（常時） 日常・社会生活の障害[注4]	改善効果なし
	（　　点）	（　　点）	（　　点）

注

１）増悪時の皮疹が体表面積に占める割合（%）。

２）皮疹部の疼痛やそう痒、二次感染によるものを含む。

３）ステロイドやダプソン、レチノイドなどによる内服治療および外科的切除など現時点でのあらゆる手段を用いたものを含む。

４）整容上の問題で身体的、精神的な著しい制約を受ける場合を含む。

上記３項目のスコアの合計点数により判定する。

８点以上：重症

３～７点：中等症

２点以下：軽症

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

162　類天疱瘡（後天性表皮水疱症を含む。）

○　概要

1．概要

表皮基底膜構成タンパクに対する自己抗体（IgG）によって、表皮下水疱をきたす自己免疫性水疱症。全身の皮膚および粘膜に、水疱やびらんを生じる。類天疱瘡には、水疱性類天疱瘡（主に皮膚に症状）と粘膜類天疱瘡（主に粘膜に症状）の亜型が存在する。後天性表皮水疱症は、水疱性類天疱瘡と臨床症状が類似しており、病理学的所見、蛍光抗体法所見から両疾患を鑑別することは困難であり、現時点では同一の疾病として取り扱う。

2．原因

表皮−真皮間はヘミデスモゾーム構成タンパクと関連分子によって強固に結合しており、その接合を担うタンパクに対し自己免疫反応が生じることで、発症する。水疱性類天疱瘡では BP180 や BP230、粘膜類天疱瘡では BP180 やラミニン 332、後天性表皮水疱症では VII型コラーゲンを標的とする自己抗体が検出され、水疱形成に関与すると考えられている。これら自己抗体が産生される機序は未だ不明である。

3．症状

水疱性類天疱瘡は高齢者に発症することが多く、体幹四肢などに瘙痒を伴う浮腫性紅斑や緊満性水疱、びらんが多発する。粘膜疹の頻度は高くないが、約 20%の患者は口腔等に水疱やびらんを生じる。粘膜類天疱瘡では主に眼粘膜や口腔粘膜に水疱やびらんが生じるが、咽頭や喉頭、食道、鼻腔内、外陰部、肛囲の粘膜が侵されることもある。びらんが上皮化した後に瘢痕を残すことがある。後天性表皮水疱症は、四肢の外力のかかる部位を中心に水疱、びらんを生じることが多いが、水疱性類天疱瘡と鑑別することは困難である。水疱、びらんが上皮化した後に、瘢痕形成や稗粒腫の形成をきたし、爪の脱落が見られることもある。

4．治療法

重症度により治療方針を決定する。中等症以上では副腎皮質ステロイドの全身投与を要する。症状がコントロールされた後、投与量を緩徐に減量する。難治例では、免疫抑制薬の併用や、血漿交換、ステロイドパルス療法などを要する。

5．予後

副腎皮質ステロイド全身投与に対する反応は比較的良好であるが、治療抵抗性で難治の場合もある。副腎皮質ステロイドの減量に伴う再燃もしばしばみられ、長期間にわたる治療が必要となる。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

約 7,100 人（類天疱瘡：約 6,850 人、後天性表皮水疱症：約 250 人）

2．発病の機構

不明（表皮基底膜部タンパクに対する自己抗体が検出されるが、その産生が誘発される機構は不明。）

3．効果的な治療方法

未確立（根治療法は確立されていない。）

4．長期の療養

必要（再燃を繰り返すことが多い。）

5．診断基準

あり（研究班作成の診断基準あり。）

6．重症度分類

BPDAI（Bullous pemphigoid disease area index）を用いて中等症以上を対象とする。

○　情報提供元

「稀少難治性皮膚疾患調査研究班」

研究代表者　慶應義塾大学医学部　教授　天谷雅行

「皮膚の遺伝関連性稀少難治性疾患群の網羅的研究」

研究代表者　久留米大学皮膚細胞生物学研究所　教授　橋本隆

＜診断基準＞
Definite を対象とする。

類天疱瘡（後天性表皮水疱症を含む）の診断基準

A 臨床的診断項目
1．皮膚に多発する、瘙痒性紅斑
2．皮膚に多発する、緊満性水疱およびびらん
3．口腔粘膜を含む粘膜部の非感染性水疱およびびらん

B検査所見
1．病理組織学的診断項目
1）表皮下水疱を認める。
2．免疫学的診断項目
1）蛍光抗体直接法により、皮膚の表皮基底膜部に IgG、あるいは補体の沈着を認める。
2）蛍光抗体間接法により、血中の抗表皮基底膜部抗体（IgG）を検出する。あるいは ELISA（CLEIA）法により、血中の抗 BP180 抗体（IgG）、抗 BP230 抗体（IgG）あるいは抗 VII 型コラーゲン抗体（IgG）を検出する。

C 鑑別診断
以下の疾患を鑑別する。
表皮水疱症、虫刺症、蕁麻疹様血管炎、ポルフィリン症、多形紅斑、薬疹、アミロイド―シス、水疱型エリテマトーデス

＜診断のカテゴリー＞
Definite：以下の①又は②を満たすもの
①：Aのうち 1 項目以上かつB－1かつB－2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。
②：Aのうち1項目以上かつB－2の2項目を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの。

＜重症度分類＞

BPDAI を用いて中等症以上を対象とする。

皮膚　　びらん／水疱　　膨疹／紅斑

部位	点数	点数
頭部・顔面	0・1・2・3・5・10	0・1・2・3・5・10
頚部	0・1・2・3・5・10	0・1・2・3・5・10
胸部	0・1・2・3・5・10	0・1・2・3・5・10
左上肢	0・1・2・3・5・10	0・1・2・3・5・10
右上肢	0・1・2・3・5・10	0・1・2・3・5・10
手	0・1・2・3・5・10	0・1・2・3・5・10
腹部	0・1・2・3・5・10	0・1・2・3・5・10
陰部	0・1・2・3・5・10	0・1・2・3・5・10
背部・臀部	0・1・2・3・5・10	0・1・2・3・5・10
左下肢	0・1・2・3・5・10	0・1・2・3・5・10
右下肢	0・1・2・3・5・10	0・1・2・3・5・10
足	0・1・2・3・5・10	0・1・2・3・5・10
合計	／120	／120

粘膜　　びらん／水疱

部位	点数
眼	0・1・2・5・10
鼻腔	0・1・2・5・10
頬粘膜	0・1・2・5・10
硬口蓋	0・1・2・5・10
軟口蓋	0・1・2・5・10
上歯肉	0・1・2・5・10
下歯肉	0・1・2・5・10
舌	0・1・2・5・10
口腔底	0・1・2・5・10
口唇	0・1・2・5・10
後咽頭	0・1・2・5・10
外陰部	0・1・2・5・10
合計	／120

皮膚: びらん／水疱
0点　　＝ なし
1点　　＝ 1～3個 かつ 長径1cm以上の皮疹はない
2点　　＝ 1～3個 かつ 長径1cm以上の皮疹が1個以上
3点　　＝ 4個以上 かつ 長径2cm以上の皮疹はない
5点　　＝ 4個以上 かつ 長径2cm以上の皮疹が1個以上
10点　＝ 4個以上 かつ 長径5cm以上の皮疹が1個以上または領域の全体に認める
注:上皮化した部分は含まない

皮膚: 膨疹／紅斑
0点　　＝ なし
1点　　＝ 1～3個 かつ 長径6cm以上の皮疹はない
2点　　＝ 1～3個 かつ 長径6cm以上の皮疹が1個以上
3点　　＝ 4個以上 あるいは 長径10cm以上の皮疹が1個以上
5点　　＝ 4個以上 かつ 長径25cm以上の皮疹が1個以上
10点　＝ 4個以上 かつ 長径50cm以上の皮疹が1個以上または領域の全体に認める
注:炎症後の色素沈着は含まない

粘膜: びらん／水疱
0点　　＝ なし
1点　　＝ 1個
2点　　＝ 2～3個
5点　　＝ 4個以上 または 長径2cm以上の粘膜疹が2個以上
10点　＝ 領域の全体に認める

下記①～③でそれぞれ判定を行い、最も高い重症度を採用する。
① 皮膚:びらん／水疱の合計スコア
1. 軽 症 ≦14点
2. 中等症 15～34点
3. 重 症 ≧35点
② 皮膚:膨疹／紅斑の合計スコア
1. 軽 症 ≦19点
2. 中等症 20～34点
3. 重 症 ≧35点
③ 粘膜:びらん／水疱の合計スコア
1. 軽 症 ≦9点
2. 中等症 10～24点
3. 重 症 ≧25点

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

163 特発性後天性全身性無汗症

○ 概要

1. 概要

発汗を促す環境下(高温、多湿)においても、発汗がみられない疾患を無汗症という。まれな疾患で発症率は明らかでない。無汗のため、皮膚は乾燥し、時にはコリン性蕁麻疹を合併することもある。また、高温の環境下において体温調節ができず熱中症を容易に発症し発熱、脱力感、疲労感、めまい、動悸さらには意識障害など重篤な症状が出現することもある。このため、夏には外出できなくなるなどの生活の制限がありQOLが著しく損なわれる疾患である。無汗症は先天性と後天性に分類され先天性無汗症は先天性無痛無汗症、ファブリー病などがある。一方、後天性全身性無汗症の原因はエクリン汗腺の異常、交感神経の異常、自己免疫性疾患、薬剤などによる続発性の発汗障害と原因不明の特発性後天性全身性無汗症に分類されている。特に、特発性後天性全身性無汗症は治療法も確立されてなく治療に苦慮する疾患であった。特発性後天性全身性無汗症は、特発性分節型無汗症と idiopathic pure sudomtor fairlure(IPSF)などに分類されているが、その病態は明らかにされていない。

2. 原因

特発性後天性全身性無汗症(AIGA)は血中の IgE が高値で全身性ステロイド投与により軽快することが知られているため、エクリン汗腺のアセチルコリン受容体に対する自己免疫疾患である可能性が推測されている。現在、特発性後天性全身性無汗症の病態を解明するためエクリン汗腺における水チャネルのアクアポリン5(AP5)の動態、発現を分子生物学的に解析することや、AP5の発現レベルの解析、自己抗体を免疫ブロット法で解析するなど電気生理学的手法も用いられた研究が進められている。

3. 症状

発汗の欠如のため、皮膚は常時乾燥し、時には痛みを伴いコリン性蕁麻疹を発症することもある。無汗症の最も大きな問題点は無汗のため、高温の環境下において容易に熱中症を発症し発熱、脱力感、疲労感、めまい、動悸さらには意識障害など重篤な症状が出現することもあるため、夏には外出できなくなるなどの生活の制限がありQOLが著しく損なわれる疾患である。

4. 治療法

ステロイドパルス療法、ステロイド内服療法、免疫抑制剤などを行っているが十分に確立されているとは言えず、長期にわたり熱中症を繰り返すことがある。

5. 予後

初期にはステロイドパルス療法で軽快することも多いが、発症後期間が経過している症例では無効のこともある。ステロイドパルス療法で寛解した後も再発の可能性がある。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

約 100 人～200 人

2．発病の機構

不明

3．効果的な治療方法

未確立（ステロイドパルス療法）

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あり。）

6．重症度分類

温熱発汗試験で重症以上を対象とする。

○　情報提供元

「特発性後天性全身性無汗症の病態解析及び治療指針の確立」

班研究代表者　防衛医大　皮膚科教授　佐藤貴浩

＜診断基準＞
特発性後天性全身性無汗症（AIGA）の診断基準

A：明らかな原因なく後天性に非髄節性の広範な無汗/減汗（発汗低下）を呈するが、発汗以外の自律神経症候および神経学的症候を認めない。

B：ヨードデンプン反応を用いたミノール法などによる温熱発汗試験で黒色に変色しない領域もしくはサーモグラフィーによる高体温領域が全身の 25%以上の範囲に無汗/減汗（発汗低下）がみられる。
参考項目

1. 発汗誘発時に皮膚のピリピリする痛み・発疹（コリン性蕁麻疹）がしばしばみられる。
2. 発汗低下に左右差なく、腋窩の発汗ならびに手掌・足底の精神性発汗は保たれていることが多い。
3. アトピー性皮膚炎は AIGA に合併することがあるので除外項目には含めない。
4. 病理組織学的所見：汗腺周囲のリンパ球浸潤、汗腺の委縮、汗孔に角栓なども認めることもある。
5. アセチルコリン皮内テストもしくは QSART で反応低下を認める。
6. 抗 SS-A 抗体陰性、抗 SS-B 抗体陰性、外分泌腺機能異常がないなどシェーグレン症候群は否定する。

A＋Bをもって AIGA と診断する。

AIGA の鑑別・検査

温熱発汗試験：
人工気象室や、簡易サウナ、電気毛布などを用いて加温により患者の体温を上昇させ発汗を促し、無汗部位を観察する. ミノール法)、ラップフィルム法、アリザリン法などを用いると無汗部をより明瞭に評価できる。正常人では 15 分程度の加温により全身に発汗を認める。一方、AIGAでは、非髄節性かつ広範に無汗を認めるが、顔面、頚部、腋窩、手掌、足底などはしばしば発汗が残存する。

薬物性発汗試験：
AIGA の病巣診断に用いられる。
・局所投与：5%塩化アセチルコリン(オビソート®：0.05～0.1ml)を皮内注射する。正常人では数秒後より立毛と発汗がみられ、5～15 分後までに注射部位を中心に発汗を認める。汗腺障害による AIGA では発汗を認めない。

定量的軸索反射性発汗試験(QSART: quantitative sudomotor axon reflex tests)：
アセチルコリンをイオントフォレーシスにより皮膚に導入し、軸索反射による発汗のみを定量する試験。AIGA では、発汗が誘発されない。

皮膚生検（光顕・電顕）:

AIGA のうち、特発性純粋発汗不全(IPSF)では光顕上、汗腺に顕著な形態異常を認めないが、汗腺周囲にリンパ球浸潤を認めるときがある。また特発性汗腺不全では汗腺分泌細胞の膨化、角層の過角化などがみられる場合がある。

血清総IgE値測定:

IPSF では血清総 IgE 値が高値の場合がある。

サーモグラフィー:

温熱発汗試験と併せて、サーモグラフィーを施行すると、発汗のない部位に一致して体温の上昇が認められる。

＜重症度分類＞

更新時には温熱発汗試験を施行して無・低汗病変部の面積を評価して重症度を評価し、重症以上を対象とする。

項目 スコア	無汗・低汗病変部の面積*
スコア0	25%未満
スコア1	25%以上－50%未満
スコア2	50%以上－75%未満
スコア3	75%以上

軽　度：0－1点
中等度：2点
重　症：3点

表：AIGAの重症度判定基準

*：温熱発汗試験施行時に判定する。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

2．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

3．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

164 眼皮膚白皮症

○ 概要

1. 概要

出生時より皮膚、毛髪、眼のメラニン合成が低下ないし消失することにより、全身の皮膚が白色調、青から灰色調の虹彩、視力障害、白から茶褐色あるいは銀色の頭髪を呈する。

2. 原因

メラニン合成に関わる遺伝子変異によって発症する常染色体劣性遺伝性疾患である。非症候型の眼皮膚白皮症は7型、症候型の Hermansky-Pudlak 症候群は9型、Chediak-Higashi 症候群、Griscelli 症候群は3型まで原因遺伝子が同定されている。今後さらなる新規遺伝子の同定がなされると予想される。

3. 症状

非症候型・症候型とも全身の皮膚が白色調、青から灰色調の虹彩、矯正不能な視力障害や眼振等の眼症状、そして白から茶褐色あるいは銀色の頭髪を呈する。さらに症候型はそれぞれの疾患に随伴する全身症状（出血傾向、免疫不全、神経症状など）があり、さらに中高年に高率に間質性肺炎や肉芽腫性大腸炎を合併する。

4. 治療法

紫外線を遮光したり、サングラスを使用などの生活指導により症状の悪化を予防したり遅らせたりということは行うものの、確立された治療法は全くない。また、症候型ではそれぞれの随伴する症状に対する対症療法を行う。

5. 予後

白色調の皮膚は光発がんを誘発しやすい。また、いくつかの遺伝子多型は悪性黒色腫（非露光部を含む。）の疾患関連遺伝子である。眼症状は網膜の障害により弱視に至りうる。症候型はそれぞれの疾患に随伴する全身症状（出血傾向、免疫不全、神経症状など）があり、それらにより予後が規定される。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

約 5,000 人 （2,800−11,200 人）

2．発病の機構

不明（遺伝子異常によるものとされている。）

3．効果的な治療方法

未確立（確立された治療法は全くない。）

4．長期の療養

必要（発症後、生涯にわたって持続する。）

5．診断基準

あり（研究班作成の診断基準あり）

6．重症度分類

研究班作成の重症度分類を用いて、A. あるいは B. を満たす場合を重症とし、対象とする。

○　情報提供元

「稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班」

研究代表者　慶應義塾大学医学部皮膚科　教授　天谷雅行

＜診断基準＞

Definite、Probable を対象とする。

Ⅰ. 眼皮膚白皮症の診断基準

A 症状

（皮膚症状）

1. 皮膚が色白であり、日焼け（tanning）をしない。
2. 生下時より毛髪の色調が白色、淡黄色、黄色、淡い茶色、銀灰色のいずれかである。

（眼症状）

3. 虹彩低色素が観察される。
4. 眼振が観察される。

B 検査所見

1. 眼底検査にて、眼底低色素や黄斑低形成が観察される。
2. 視力検査にて、矯正不可能な低視力がある。

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

まだら症、脱色素性母斑、尋常性白斑、炎症後脱色素斑

D 遺伝学的検査

1. *TYR*, *P*, *TYRP1*, *SLC45A2*, *SLC24A5*, *C10orf11*, *HPS1*, *AP3B1*, *HPS3*, *HPS4*, *HPS5*, *HPS6*, *DTNBP1*, *BLOC1S3*, *PLDN*, *LYST*, *MYO5A*, *RAB27A*, *MLPH*遺伝子の変異

＜診断のカテゴリー＞

Definite：A-1、 -2 と B-1 をすべて満たし、さらに A-3、 -4、 B-2 のいずれか 1 つ以上を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外し、Dを満たすもの。

Probable：A-1、 -2 と B-1 をすべて満たし、さらに A-3、 -4、 B-2 のいずれか 1 つ以上を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの。

Possible：A-1、 -2 と B-1 を満たすもの。

Ⅱ． 病型診断（眼皮膚白皮症のうちどの病型であるか）の診断基準

A. 眼皮膚白皮症の診断基準で、Definiteか、Probableであること

B. 出血傾向がある場合

1．血液検査により血小板機能異常を認める。

C. 毛髪の色が銀灰色(silver-gray)の特異な光沢をしめす場合

1. 白血球内部の巨大顆粒を認める。

2. 皮膚病理組織で色素細胞に巨大メラノソームを認める。

D. 遺伝子診断により以下のいずれかの遺伝子に病的変異が明らかであること

非症候型：*TYR*, *P*, *TYRP1*, *SLC45A2*, *SLC24A5*, *C10orf11*,,
症候型

ヘルマンスキー・パドラック症候群： *HPS1*, *AP3B1*, *HPS3*, *HPS4*, *HPS5*, *HPS6*, *DTNBP1*, *BLOC1S3*, *PLDN*,

チェディアック・東症候群： *LYST*,

グリセリ症候群： *MYO5A*, *RAB27A*, *MLPH*

診断： Aを満たし、さらに下記を満たす場合、病型を診断できる。

1．Ｂ－1を認める場合、あるいはDを満たす場合、ヘルマンスキー・パドラック症候群と診断する。

2．毛髪の色が銀灰色(silver-gray)の特異な光沢をしめし、 C-1,、-2 をともに認める場合、あるいはDを満たす場合、チェディアック・東症候群と診断する。

3．毛髪の色が銀灰色(silver-gray)の特異な光沢をしめし、 C-1、 -2 をいずれも認めない場合、あるいはDを満たす場合、グリセリ症候群と診断する。

4． BとCを共に認めない場合、あるいはDを満たす場合、非症候型の眼皮膚白皮症と診断する。

<u>なお、眼皮膚白皮症は以下のように分類される。</u>

非症候型（メラニン減少に伴う症状のみを呈するタイプ）： 眼皮膚白皮症（狭義）

症候型（全身症状を合併するタイプ）： ヘルマンスキー・パドラック症候群、チェディアック・東症候群、グリセリ症候群

＜重症度分類＞

A. 症候型の眼皮膚白皮症（ヘルマンスキー・パドラック症候群、チェディアック・東症候群、グリセリ症候群）と診断され、以下の症状のうち少なくとも一つを満たす場合。

1. ヘルマンスキー・パドラック症候群

矯正不能な視力障害（良好な方の眼の矯正視力が 0.3 未満）、血小板機能障害による出血、汎血球減少、炎症性腸疾患、肺線維症

2. チェディアック・東症候群

急性増悪状態（発熱と黄疸をともない、肝脾腫、全身のリンパ節腫脹、汎血球減少、出血傾向をきたした病態）、繰り返す全身感染症、神経症状（歩行困難、振戦、末梢神経障害）

3. グリセリ症候群

てんかん、筋緊張低下、末梢神経障害、精神発達遅滞、汎血球減少、繰り返す全身感染症

B. 非症候型の眼皮膚白皮症と診断され、さらに良好な方の眼の矯正視力が 0.3 未満である。

判定:

A. あるいは B. を満たす場合、重症とし、対象とする。

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

165 肥厚性皮膚骨膜症

○ 概要

1. 概要

ばち指、長管骨を主とする骨膜性骨肥厚、皮膚肥厚性変化（頭部脳回転状皮膚を含む）を3主徴とする遺伝性疾患である。1868 年、Friedreich が3徴を有する症例を最初に記載した。その後、種々の名称で報告されてきた当該疾患は 1935 年 Touraine らによって臨床亜型を用いた本症の概念が確立した。

2. 原因

Uppal ら(2008)が、HPGD（PGE2 分解酵素）遺伝子、Zhang ら(2011)が SLCO2A1（プロスタグランジン輸送蛋白）遺伝子の遺伝子異常を見出し、PGE2 過剰症であることがあきらかになった。海外例では、HPGD 遺伝子変異例は、先天性ばち指家系が報告されている、SLCO2A1 に比べ乳幼児期から動脈管開存や、頭蓋骨癒合遅延といった特徴的な症状を示す。

3. 症状

男性症例では思春期に発症し、3主徴がおよそ 20 歳までにそろう。

多岐にわたる合併症があり、皮膚では脂漏・油性光沢（69%）、ざ瘡(65.5%)、多汗症（34,5%）、眼瞼下垂、リンパ浮腫。関節症状としては関節痛（51.7%、関節腫脹(42.4%)、関節水腫(24.2%)など。その他、胃・十二指腸潰瘍(9.4%)、非特異性多発性小腸潰瘍症、低カリウム血症(9.1%)、貧血(18.2%)、発熱(15.6%)などがある。

4. 治療法

対症療法が試みられている。一時期関節症にコルヒチンが用いられたが、効果は十分ではなかった。最近では 1 例報告でビスフォスフォネートと関節滑膜除去術などが試みられている。顔面皮膚皺壁や脳回転様頭皮には形成外科的なアプローチが試みられている。今のところ発症を遅らせるような治療法はない。

5. 予後

10 数年進行した後に症状がいったん安定する症例もあるが 50 代も未だ進行する症例もある。女性例は 40 代に 3 主徴がすべてそろわずに発症する症例がある。この間に続発する合併症としてリンパ浮腫は長期臥床を引き起こし、非特異性多発性小腸潰瘍症は大量出血による手術例もある。皮膚肥厚が進行すると眼瞼下垂を併発し、手術療法の適応となる。

○　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（HPGD、SLCO2A1 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（進行性である。）

5．診断基準

あり（研究班作成の診断基準あり。）

6．重症度分類

以下の認定基準のいずれかを満たす場合を対象とする。

認定基準1　「皮膚肥厚」で重症度4かつ「関節症状」で重症度3を認める場合。

認定基準2　「リンパ浮腫」で3または4、「低カリウム血症」、
「非特異性多発性小腸潰瘍症」のいずれかを満たす場合。

○　情報提供元

「稀少難治性皮膚疾患調査研究班」

研究代表者　慶應義塾大学医学部　教授　天谷雅行

＜診断基準＞

Definite、Probable を対象とする。

肥厚性皮膚骨膜症の診断基準

A 症状

1．太鼓ばち状指（ばち指）

2．長管骨を主とする骨膜性骨肥厚

3．皮膚肥厚性変化

4．頭部脳回転状皮膚

B 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

①二次性肥大性骨関節症（secondary hypertrophic osteoarthropathy）：基礎疾患は表1を参照

②成長ホルモン過剰症および先端肥大症

③骨系統疾患

③－１高アルカリフォスファターゼ血症

③－２骨幹異形成症（Camurati-Engelmann 病）

C 遺伝学的検査

1．HPGD, SLCO2A1 遺伝子の変異

D 合併症（括弧内は 2011 年全国調査結果より）

＜皮膚症状＞脂漏・油性光沢（69%）、ざ瘡(65.5%)、多汗症（34,5%）、脂漏性湿疹(16.7%)

＜関節症状＞関節痛（51.7%）[運動時関節痛(30.3%)、安静時関節痛（9.1%）]、関節腫脹(42.4%)、関節水腫(24.2%)、関節の熱感(9.1%)、骨折歴(6.3%)

＜その他＞貧血(18.2%)、発熱(15.6%)、胃・十二指腸潰瘍(9.4%)、低カリウム血症(9.1%)、自律神経症状(9.1%)、易疲労性(6.1%)、思考力減退(3%)

＜診断のカテゴリー＞

Definite

完全型：Aのうち4項目すべてを満たすもの。

不全型：A1～3 すべてがみられ、B①に該当する基礎疾患を除外したもの。

Probable

初期型：A1、3 を満たし B の鑑別すべき疾患を除外し、C を満たすもの。

Possible

Aのうち 2 項目以上を満たし B の鑑別すべき疾患を除外したもの。

診断に際しての諸注意

- 「不全型」「初期型」は年余にわたり進行し、「完全型」に移行することがあるため遺伝子診断が有用であるが、症状がそろうまで「完全型」とは呼ばない。
- D 合併症は診断の参考になるが確定診断に用いてはならない。

表1. 二次性肥大性骨関節症の原因疾患

1. 呼吸器疾患
    - 原発性肺癌
    - 胸膜腫瘍
    - 縦隔腫瘍
    - 転移性胸腔内腫瘍
    - 肺膿瘍
    - 気管支拡張症
    - 慢性気管支炎
    - ニューモシスチス肺炎
    - 間質性肺炎・肺線維症
    - 塵肺症
    - 肺結核症
    - 縦隔内ホジキン病
    - サルコイドーシス
    - 嚢胞性線維症
2. 心血管疾患
    - チアノーゼを伴う先天性心疾患
    - 動脈管開存症
    - 感染性心内膜炎
    - 心横紋筋肉腫
    - 大動脈瘤
3. 消化器疾患
    - 潰瘍性大腸炎
    - クローン病
    - アメーバ性腸炎
    - 横隔膜下膿瘍
    - 特発性脂肪便
    - スプルー
    - 小腸腫瘍
    - 多発性大腸ポリープ
    - 大腸腫瘍
    - 肝硬変
    - 肝腫瘍
    - 原発性細胆管性肝硬変
    - 二次性肝アミロイドーシス
    - 胆道閉塞症
4. 内分泌疾患
    - 甲状腺切除術後
    - 甲状腺機能亢進症
    - 副甲状腺機能亢進症
5. その他
    - 下剤常用者
    - 妊娠

＜重症度分類＞

認定基準を用いて以下を対象とする。

認定基準1	「皮膚肥厚」で重症度4かつ「関節症状」で重症度3を認める場合。
認定基準2	「リンパ浮腫」で3または4、「低カリウム血症」、「非特異性多発性小腸潰瘍症」のいずれかを満たす場合。

症状	重症度の段階	重症度	状態	認定基準
皮膚肥厚	5	0	皮膚肥厚がない	1
		1	前額に皮膚肥厚がある	
		2	前額に皮膚肥厚があり、しわが深い	
		3	前額に皮膚肥厚があり、かつ頭部脳回転状皮膚がある	
		4	重症度3を満たし、頭部脳回転状皮膚病変部に脱毛斑がある または、中程度以上の眼瞼下垂がある*	
関節症状	4	0	関節水腫なし、可動域制限なし	1
		1	関節水腫：あり、可動域制限なし	
		2	関節水腫：あり、可動域制限あり	
		3	罹患関節の運動時痛あり	
リンパ浮腫	5	0	下腿の腫脹、浮腫はない	2
		1	下腿の腫脹、浮腫があるが、正座はできる	
		2	下腿の腫脹、浮腫があり、正座ができない	
		3	皮膚潰瘍を生じたことがある、または蜂窩織炎の既往がある（1年以内）。	
		4	難治性（保存的治療に抵抗性）の皮膚潰瘍、あるいは反復する蜂窩織炎（1年以内に複数回）がある。	
低カリウム血症			代謝性アルカローシスを伴う低カリウム血症（3 mEq/L 未満）と診断される	2
非特異性多発性小腸潰瘍症			非特異性多発性小腸潰瘍症と診断される**	2

＊ 角膜反射と上眼瞼縁の距離（Margin reflex distance ; M R D）により眼瞼下垂の程度を評価し、軽度を 1.5mm 前後、中等度を 0.5mm 前後、重度をマイナスの値とする。

**診断は、指定難病の「非特異性多発性小腸潰瘍症」の診断基準による。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

166 弾性線維性仮性黄色腫

○ 概要

1. 概要

弾性線維性仮性黄色腫(PXE)は、弾性線維に変性・石灰化が生じ組織障害を引き起こす。そのため皮膚、眼、心・血管、消化管に多彩な症候を呈する常染色体劣性の遺伝性疾患である。

2. 原因

弾性線維性仮性黄色腫(PXE)の原因遺伝子 *ABCC6* は 16 番染色体に位置し、その遺伝子産物は MRP6 とよばれる。本分子は輸送膜タンパク質 ABC 群に属し、この群の分子異常は代謝性疾患をはじめとした種々の疾患の原因となっている。しかしながら MRP6 は現在のところ生理的に輸送される基質が判明しておらず、MRP6 分子異常が弾性線維に変性・石灰化をもたらす詳しい機構は不明な点が多い。

3. 症状

弾性線維性仮性黄色腫(PXE)は、以下の症状を呈する。

皮膚：仮性黄色腫：多発性扁平黄白色丘疹・局面が、頚部、大関節屈側部位に 10 代より生じ、徐々に増悪する。ときに皮膚の弾性が失われ太い皺、弛緩した皮膚となる。その他の症状：変性した弾性線維の経表皮排出により、ざ瘡様丘疹、蛇行性穿孔性弾性線維症などがみられる。

眼：網膜に亀裂が入り、オレンジ皮様変化（梨子地眼底）、血管様線条（色素線条）を呈する。引き続き同部位に出血・血管新生が発生し、視野欠損、視力障害を生じる。

心・血管：血管壁の中膜弾性板に変性・石灰化を生じ、血管内腔の狭小化による虚血障害を呈する。間歇跛行、狭心症、心筋梗塞、脳梗塞、消化管出血などを発症する。

4. 治療法

1）皮膚：皮膚病変を整容的また精神的問題と捉え悩んでいる患者が多い。しかしながら皮膚病変を完全に消失させる確実な方法は無いため、希望に応じて、形成的手術を含めた対症療法を行う。

2）眼：出血・血管新生に対しレーザー治療を試みるも、効果は一定しない。薬物療法は未だ困難である。

3）心、血管：動脈硬化が多発性、また広い範囲に起こるなどの問題に対して、動脈硬化症に準じた薬物治療、ステント留置、血管置換術など対症療法を行う。

4）消化管出血：動脈性出血に対し、内視鏡による止血術など対症療法を行う。

5. 予後

皮膚症状は緩やかではあるが進行性であるため、黄白色斑、大きな皺が機能不全と共に精神的負担をもたらす。視力障害は一旦発症すると進行性で、回復は困難であり、日常生活に支障をきたす。心・血管虚血性障害では、多発性に血管狭窄が生じ、そのため経時的な治療が必要となる。消化管は、出血への迅速な対応が必要となる。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

約 300 人

2．発病の機構

不明 （遺伝子異常が指摘されているが詳細は不明。）

3．効果的な治療方法

未確立 （進行をとめることは困難であり、対症療法のみである。）

4．長期の療養

必要 （進行性である。皮膚、眼、心・血管疾患などがある。）

5．診断基準

あり （日本皮膚科学会承認の診断基準あり。）

6．重症度分類

研究班作成の重症度分類を用いて、皮膚、眼、心・血管、消化管のうち、いずれかの病変で重症を有する症例を対象とする。

○　情報提供元

「稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班」

研究代表者　慶應義塾大学医学部皮膚科　教授　天谷雅行

＜診断基準＞
確実例であり除外すべき疾患を除外したものを対象とする。

弾性線維性仮性黄色腫
2014 年改訂版基準
［診断基準］

A.診断項目
① 皮膚病変がある
② 皮膚病理検査で弾性線維石灰化をともなう変性がある
③ 網膜血管線条（色素線条）がある
④ *ABCC6* 遺伝子変異がある
B.診断
I. 確実：（①または②）かつ ③
II. 疑い：（①または②）のみ、または③のみ

注意； 1） II「疑い」に④遺伝子変異を証明出来た場合は確実とする。
2） 以下の疾患を完全に除外できること。
類似皮膚症状を呈するもの： PXE-like papillary dermal elastolysis、D-penicillamine 内服
網膜色素線条を呈するもの： 骨 Paget 病、鎌状赤血球症、Ehelers-Danlos 症候群、鉛中毒、外傷
脈絡膜新生血管を生じるもの： 加齢黄斑変性、変性近視
消化管粘膜病変を呈するもの： 胃・十二指腸潰瘍

［解説］
① 皮膚病変
10～20 代で頚部、腋窩、鼠径部、肘窩、膝窩、臍周囲に好発する集簇性または線条に分布する黄白色丘疹で、癒合して局面となる場合もある。口唇粘膜に黄白色斑が認められる。皮疹を見慣れていない場合、また非典型皮疹（ざ瘡様丘疹、暗赤色班、弛緩した皮膚など）の場合は、正確な診断のためには必ず組織検査を併用しなければならない。

② 病理像
皮疹のある部位から組織検査を行う。HE 染色で、真皮中層～下層に好塩基性に染色される石灰沈着を伴う変性弾性線維を認める。Von Kossa 染色等で石灰沈着を証明することは早期病変の診断ならびに鑑別診断にきわめて有用である。皮疹が無い場合は、ブラインドで頚部、腋窩など好発部位より組織検査を行い、石灰沈着を Von Kossa 染色等で証明する。

③ 網脈絡膜病変
Bruch 膜の断裂に伴い網膜血管線条（色素線条）を呈し、それに続発して網膜下出血や脈絡膜新生血管を生じ

ることがある。その結果、重篤な視野欠損や視力障害をはじめとした種々の視機能障害をきたしうる。眼底にはオレンジ皮様変化（梨子地眼底）を認める症例もある。

④ 遺伝子診断

常染色体劣性遺伝形式をとる。長崎大学では代表的原因遺伝子である *ABCC6* 変異部位同定を行っている。長崎大学皮膚科のホームページにリンクを設けて医師からの依頼を随時受け付けている。

http://www.med.nagasaki-u.ac.jp/dermtlgy/

⑤ 循環器病変

中血管の中膜弾性線維の変性・石灰沈着を生じ、虚血性障害を引き起こす。間欠性跛行、冠動脈疾患、脳梗塞、高血圧などが起こる。一般的な動脈硬化症と比べて特異的症状はないもののPXEではその頻度は高く、特に若年時から発症することがあるので注意を要する。

⑥ 消化管病変

消化管出血、なかでも動脈性出血が特徴的である。胃粘膜下に異常動脈網、異常走行、動脈瘤が内視鏡ならびに造影CT検査で認められる。

＜重症度分類＞

重症度分類を用いて、皮膚、眼、心・血管、消化管のうち、いずれかの病変で重症を有する症例を対象とする。

重症度分類

軽　症	S0-1,	E0-1,	CV（Co0, Pe0-1, He0, Br0-1）,	GI0
中等症	S2,	E2,	CV（Co1, Pe2, He1, Br2）,	GI1
重　症	S3,	E3,	CV（Co2-3, Pe3, He2-3, Br3）,	GI2

皮膚病変　S

S0　なし

S1　黄白色丘疹

S2　黄白色丘疹の癒合した局面

S3　弛緩し垂れ下がった皮膚

眼病変　E

E0　矯正視力 0.7 以上，かつ異常視野欠損なし

E1　矯正視力 0.7 以上，かつ異常視野欠損あり

E2　矯正視力 0.7 未満，0.3 以上 、かつ異常視野欠損あり

E3　矯正視力 0.3 未満、 かつ異常視野欠損あり

注：矯正視力，視野ともに，良好な方の眼の測定値を用いる。

心・血管病変　CV

Co）冠動脈疾患

Co0　狭心痛の出現なし

Co1　激しい労作にて、狭心痛あり（負荷心電図にて異常あり。）

Co2　軽労作にて、狭心痛あり

Co3　心筋梗塞の発症/既往

Pe）末梢動脈

Pe0　症状なし

Pe1　冷感やしびれ感あり 脈の触知が弱い

Pe2　間欠性跛行あり

Pe3　安静時疼痛や皮膚潰瘍/壊死あり

He)　心不全

He0　症状なし

He1　激しい労作にて、呼吸困難や動悸が出現する

He2　軽労作にて、呼吸困難や動悸が出現する

He3　安静時にも、呼吸困難や動悸が出現する

Br)　脳卒中

Br0　明らかな障害が無い（介護区分：自立）

Br1　日常の身体活動は介助なしに行える（介護区分：要支援1-2）

Br2　日常の身体活動に部分的な介助を要する（介護区分：要介護1-2）

Br3　日常の身体活動の全てに介助が必要である　（介護区分：要介護3以上）

消化管病変　GI

GI0　異常なし

GI1　内視鏡検査を施行し粘膜下の血管異常
　　または造影ＣＴでの異常動脈網や動脈瘤などの形成あり

GI2　上部消化管からの動脈性出血またはその既往あり

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

167　マルファン症候群

○　概要

1．概要

大動脈、骨格、眼、肺、皮膚、硬膜などの全身の結合組織が脆弱になる遺伝性疾患。結合組織が脆弱になることにより、大動脈瘤や大動脈解離、高身長、側弯等の骨格変異、水晶体亜脱臼、自然気胸などを来す。

2．原因

常染色体優性遺伝病であり、約 75%は両親のいずれかが罹患し、約 25%は突然変異で起こる。原因遺伝子は、フィブリリン１、TGFβ受容体１、２が判明しているが、それら以外の未解明の原因遺伝子の存在も疑われている。細胞骨格の構成物質であるフィブリリン１の異常により、全身の結合組織が脆弱になるとともに、TGFβシグナル伝達の過剰活性化が脆弱化に関与していることも指摘されている。

3．症状

大動脈瘤破裂や大動脈解離により突然死を来すことがある。突然死を来さなくても、大動脈弁閉鎖不全により心不全や呼吸困難を呈したり、大動脈解離ではショックに陥ることがある。骨格病変としては高身長、長指、側弯、漏斗胸などの胸郭形成不全等を呈する。その他、水晶体亜脱臼により視力の低下、自然気胸により呼吸困難などを呈する。

4．治療法

大動脈瘤、大動脈解離に対しては、人工血管置換術を行う。水晶体亜脱臼、重度の側弯、漏斗胸などに対しても手術が行われる。大動脈瘤、解離に対しては、降圧ならびに心拍数減少の目的にて、βブロッカーによる薬物療法が行われてきたが、最近のTGFβの過剰活性化の知見から、TGFβを抑制する作用を有するアンジオテンシン受容体拮抗薬の投与が行われることもある。

5．予後

主に心血管系の合併症により生命予後が左右される。

・解離性大動脈瘤は致死的となりうる。

・マルファン症候群における動脈の拡張は年齢とともに進行する。

・動脈瘤が拡大するにつれて、二次的な大動脈弁閉鎖不全を引き起こす場合がある。

・二次的に左心室の拡張や心不全を招く。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

約 15,000～20,000 人

2．発病の機構

不明（原因不明または病態が未解明。）

3．効果的な治療方法

未確立（本質的な治療法はない。種々の合併症に対する対症療法。）

4．長期の療養

必要（発症後生涯継続または潜在する。）

5．診断基準

あり（学会承認の診断基準有り。）

6．重症度分類

1．小児例（18 才未満）

小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。

2．成人例

1）～2）のいずれかに該当する者を対象とする。

1）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。

2）大動脈基部病変（Z≧2）が認められる場合。

○　情報提供元

「マルファン症候群の診断基準に関する調査研究班」研究班

研究代表者　東京大学医学部附属病院・循環器内科　特任准教授　平田恭信

「先天異常症候群の登録システムと治療法開発をめざした検体共有のフレームワークの確立」

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

「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

「小児慢性特定疾患の登録・管理・解析・情報提供に関する研究」

研究代表者　国立成育医療研究センター　病院長　松井陽

＜診断基準＞

確定診断例、臨床診断例を対象とする。

下記の主要臨床症状のうちいずれか1つを認め、原因遺伝子（*FBN1*, *TGFBR1*, *TGFBR2*, *SMAD3*, *TGFB2* 遺伝子等）に変異を認めればマルファン症候群と診断が確定する。遺伝子診断が未実施ないし遺伝子変異を認めない場合もあり、下記の主要臨床症状のうち2項目を満たすか、マルファン症候群の家族歴を有して主要臨床症状 1 つを満たせば臨床診断される。

主要臨床症状

1. 過伸展を伴う長い指、側弯、胸部変形等を含む身体所見
2. 水晶体亜脱臼・水晶体偏位等を含む特徴的眼科所見
3. 大動脈基部病変（20 歳以上では大動脈基部径（バルサルバ洞径）の拡大が Z スコア≧2.0、20 歳未満では Z スコア≧3.0）

＜重症度分類＞

1．小児例（18 才未満）

小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。

2．成人例

1）～2）のいずれかに該当する者を対象とする。

1） 先天性心疾患があり、薬物治療・手術によってもNYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。

NYHA 分類

Ⅰ度	心疾患はあるが身体活動に制限はない。 日常的な身体活動では疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは 狭心痛（胸痛）を生じない。
Ⅱ度	軽度から中等度の身体活動の制限がある。安静時または軽労作時には無症状。 日常労作のうち、比較的強い労作（例えば、階段上昇、坂道歩行など）で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛（胸痛）を生ずる 。
Ⅲ度	高度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。 日常労作のうち、軽労作（例えば、平地歩行など）で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛（胸痛）を生ずる 。
Ⅳ度	心疾患のためいかなる身体活動も制限される。 心不全症状や狭心痛（胸痛）が安静時にも存在する。 わずかな身体活動でこれらが増悪する。

NYHA: New York Heart Association

NYHA 分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

NYHA 分類	身体活動能力 （Specific Activity Scale; SAS）	最大酸素摂取量 （peakVO_2）
I	6 METs 以上	基準値の 80%以上
II	3.5～5.9 METs	基準値の 60～80%
III	2～3.4 METs	基準値の 40～60%
IV	1～1.9 METs 以下	施行不能あるいは 基準値の 40%未満

※NYHA 分類に厳密に対応する SAS はないが、

「室内歩行 2METs、通常歩行 3.5METs、ラジオ体操・ストレッチ体操 4METs、速歩 5-6METs、階段 6-7METs」をおおよその目安として分類した。

2） 大動脈基部病変（Z≧2）が認められる場合*）。

注釈*） 大動脈基部病変：大動脈基部径（バルサルバ洞径）の拡大（Z スコアで判定）、または大動脈基部解離

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

168　エーラス・ダンロス症候群

○　概要

1．概要

エーラス・ダンロス症候群（EDS：Ehlers-Danlos syndrome）は、皮膚、関節、血管など全身的な結合組織の脆弱性に基づく遺伝性疾患である。その原因と症状から、6つの主病型（古典型、関節型、血管型、後側彎型、多発関節弛緩型、皮膚脆弱型）に分類されており、全病型を合わせた推定頻度は約1/5,000 人とされている。さらに、最近、難治性疾患克服研究事業研究班において見出し、疾患概念を確立した「D4ST1 欠損に基づくEDS（DDEDS）」を含め、新たな病型が発見されている。

2．原因

コラーゲン分子またはコラーゲン成熟過程に関与する酵素の遺伝子変異に基づく。古典型はⅤ型コラーゲン（*COL5A1*、*COL5A2*）遺伝子変異により、血管型 EDS はⅢ型コラーゲン（*COL3A1*）遺伝子変異より、後側彎型 EDS はコラーゲン修飾酵素リジルヒドロキシラーゼ（*PLOD*）遺伝子変異により、多発関節弛緩型 EDS はⅠ型コラーゲン（*COL1A1*、*COL1A2*）遺伝子変異により、皮膚脆弱型はプロコラーゲンⅠN-プロテイナーゼ（*ADAMTS2*）遺伝子変異により、DDEDS は *CHST14* 遺伝子変異により発症する。しかし、それぞれの遺伝子変異がどのような機序で多系統の合併症を引き起こすのか、治療につながる詳細な病態は不明である。

3．症状

古典型においては、皮膚の脆弱性（容易に裂ける、萎縮性瘢痕をきたす）、関節の脆弱性（柔軟、脱臼しやすい）、血管の脆弱性（内出血しやすい）、心臓弁の逸脱・逆流、上行大動脈拡張を呈する。関節型 EDS においては、関節の脆弱性が中心（脱臼・亜脱臼、慢性疼痛）である。血管型 EDS においては、動脈解離・瘤・破裂、腸管破裂、子宮破裂といった重篤な合併症を呈するとともに、小関節の弛緩、特徴的顔貌、皮下静脈の透見などの身体的特徴がある。DDEDS では、進行性結合組織脆弱性（皮膚過伸展・脆弱性、全身関節弛緩・慢性脱臼・変形、巨大皮下血腫、心臓弁の逸脱・逆流、難治性便秘、膀胱拡張、眼合併症など）および発生異常（顔貌の特徴、先天性多発関節拘縮など）を伴う特徴的な症状を呈する。

4．治療法

古典型 EDS における皮膚、関節のトラブルに対しては、激しい運動を控えることやサポーターを装着するなどの予防が有用である。皮膚裂傷に対しては、慎重な縫合を要する。関節型 EDS においては、関節を保護するリハビリテーションや補装具の使用、また疼痛緩和のための鎮痛薬の投与を行う。血管型 EDS の動脈病変については、定期的な画像検査・発症時の慎重な評価と治療を行う（できる限り保存的に、進行性の場合には血管内治療を考慮。）。最近、β遮断薬セリプロロールの動脈病変予防効果が期待されている。腸管破裂の発症時には、迅速な手術が必要である。DDEDS においては、定期的な骨格系（側彎、脱臼）の評価、心臓血管の評価、泌尿器系、眼科の評価、必要に応じた整腸剤・緩下剤内服などが考慮される。

5. 予後

患者は、小児期・若年成人期から生涯にわたり、進行性の結合組織脆弱性関連症状（皮膚・関節・血管・内臓の脆弱性、疼痛など）を有し、QOL の低下を伴う。古典型 EDS では、反復性皮膚裂傷、全身関節脱臼、疼痛によりQOL が低下する。関節型 EDS では、時に進行性の全身関節弛緩による運動機能障害、反復性脱臼、難治性疼痛、自律神経失調症、過敏性腸炎症状、慢性呼吸不全により、著しい QOL の低下を伴う（車椅子、寝たきり）。血管型EDSでは、動脈解離・瘤・破裂を中心に、腸破裂、妊娠中の子宮破裂など臓器破裂による若年成人死亡の危険性が高い。欧米の大規模調査では、20 歳までに 25%が、40 歳までに 80%が生命に関わる重大な合併症を生じ、死亡年齢の中央値は 48 歳である。DDEDS では、進行性全身骨格変形による運動機能障害・反復性巨大皮下血腫により著しい QOL の低下を伴う。（車椅子、寝たきり）

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 20,000 人

2. 発病の機構

不明（コラーゲン分子・修飾酵素の遺伝子変異によるが全貌は不明、関節型では原因遺伝子も不明。）

3. 効果的な治療方法

未確立（対症療法が中心である。）

4. 長期の療養

必要（全病型において進行性である。）

5. 診断基準

あり（国際専門者会議による診断基準及び研究班作成の診断基準あり。）

6. 重症度分類

1. 小児例（18 才未満）

小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。

2. 成人例

1）～3）のいずれかに該当する者を対象とする。

1）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。

2）（当該疾病が原因となる解離や梗塞などの）動脈合併症や消化管を含む臓器破裂を1回以上発症した場合。

3）患者の手掌大以上の皮下血腫が年間5回以上出現した場合。

○ 情報提供元

「エーラス・ダンロス症候群（主に血管型および新型）の実態把握および診療指針の確立」（EDS 班）

研究代表者　信州大学医学部附属病院遺伝子診療部　准教授　古庄知己

「デルマタン 4-*O*-硫酸基転移酵素-1 欠損に基づくエーラス・ダンロス症候群の病態解明と治療法の開発」

研究代表者　信州大学医学部附属病院遺伝子診療部　准教授　古庄知己

「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

＜診断基準＞
以下のいずれかの病型として確定診断された場合と古典型エーラス・ダンロス症候群については臨床診断された場合を対象とする。

1. 古典型エーラス・ダンロス症候群の診断基準
A. 症状の大基準を全て認める場合、古典型エーラス・ダンロス症候群と臨床診断する。A. 症状の大基準のうち2項目を有することより古典型エーラス・ダンロス症候群を疑い、B に該当する場合も、古典型エーラス・ダンロス症候群と診断が確定する。

A. 症状
＜大基準＞皮膚過伸展性（※別表1参照）、萎縮性瘢痕（※別表1参照）、関節過動性（※別表 2 参照）
＜参考所見：小基準＞スムーズでベルベット様の皮膚、軟属腫様偽腫瘍、皮下球状物、関節過動性による合併症（捻挫、脱臼、亜脱臼、扁平足）、筋緊張低下・運動発達遅滞、内出血しやすい、組織過伸展・脆弱性による合併症（裂孔ヘルニア、脱肛、頸椎不安定性）、外科的合併症（術後ヘルニア）、家族歴

B遺伝学的検査
COL5A1、*COL5A2* 遺伝子等の変異（古典型 EDS）

2. 関節型エーラス・ダンロス症候群の診断基準
A. 症状を複数認めることにより関節型エーラス・ダンロス症候群を疑い、Bに該当する場合、関節型エーラス・ダンロス症候群と確定診断される。

A. 症状
＜大基準＞全身性関節過動性、柔らかい皮膚、皮膚・関節・血管・内臓脆弱性なし
＜小基準＞家族歴、反復性関節（亜）脱臼、慢性疼痛（関節、四肢、背部）、内出血しやすい、機能性腸疾患（機能性胃炎、過敏性腸炎）、神経因性低血圧・起立性頻脈、高く狭い口蓋、歯芽密生

B遺伝学的検査
TNXB 遺伝子等の変異（関節型 EDS の少数例）

3. 血管型エーラス・ダンロス症候群の診断基準
A. 症状を複数認めることにより血管型エーラス・ダンロス症候群を疑い、BもしくはCに該当する場合、血管型エーラス・ダンロス症候群と確定診断される。
A. 症状
＜大基準＞動脈破裂、腸管破裂、妊娠中の子宮破裂、家族歴
＜小基準＞薄く透けた皮膚、内出血しやすい、顔貌上の特徴、小関節過動性、腱・筋肉破裂、若年発症静脈瘤、内頚動脈海綿静脈洞ろう、（血）気胸、慢性関節（亜）脱臼、先天性内反足、歯肉後退

B. 検査所見
生化学所見：培養皮膚線維芽細胞中のⅢ型プロコラーゲン産生異常

C遺伝学的検査
COL3A1 遺伝子等の変異

4. 後側彎型エーラス・ダンロス症候群の診断基準
A. 症状を複数認めることにより後側弯型エーラス・ダンロス症候群を疑い、BもしくはCに該当する場合、後側弯型エーラス・ダンロス症候群と確定診断される。

A. 症状
後側彎型 EDS：
＜大基準＞皮膚脆弱性・皮膚過伸展性（※別表1参照）、全身関節弛緩、筋緊張低下、進行性側彎、眼球破裂（強膜脆弱性）
＜小基準＞萎縮性瘢痕（※別表1参照）、マルファン症候群様の体型、中等度サイズ動脈の破裂、運動発達遅滞

B. 検査所見
生化学所見：①尿中リジルピリジノリン/ヒドロキシリジルピリジノリン比上昇

C. 遺伝学的検査
PLOD 遺伝子等の変異

5. 多発関節弛緩型エーラス・ダンロス症候群の診断基準
A. 症状を複数認めることにより多発関節弛緩型エーラス・ダンロス症候群を疑い、BもしくはCに該当する場合、多発関節弛緩型エーラス・ダンロス症候群と確定診断される。

A. 症状
＜大基準＞反復性亜脱臼を伴う重度全身性関節過動性（※別表 2 参照）、先天性両側股関節脱臼
＜小基準＞皮膚過伸展性（※別表1参照）、組織脆弱性（萎縮性瘢痕（※別表1参照）を含む）、内出血しやすい、筋緊張低下、後側彎、骨密度低下

B. 検査所見
生化学所見：Ⅰ型プロコラーゲンプロセッシングの異常

C. 遺伝学的検査
COL1A1、*COL1A2* 遺伝子等の変異

6. 皮膚脆弱型エーラス・ダンロス症候群の診断基準

A. 症状を複数認めることにより皮膚脆弱型エーラス・ダンロス症候群を疑い、BもしくはCに該当する場合、皮膚脆弱型エーラス・ダンロス症候群と確定診断される。

A. 症状

＜大基準＞重度の皮膚脆弱性、垂れ下がりゆるんだ皮膚

＜小基準＞内出血しやすい、前期破水、大きいヘルニア（臍、そけい）

B. 検査所見

生化学所見：Ⅰ型プロコラーゲンプロセッシングの異常

C. 遺伝学的検査

ADAMTS2 遺伝子等の変異

7. デルマタン 4-O-硫酸基転移酵素-1 欠損型エーラス・ダンロス症候群の診断基準

A. 症状を複数認めることによりデルマタン 4-O-硫酸基転移酵素-1 欠損型エーラス・ダンロス症候群を疑い、BもしくはCに該当する場合、デルマタン 4-O-硫酸基転移酵素-1 欠損型エーラス・ダンロス症候群と確定診断される。

A. 症状

D4ST1 欠損に基づくEDS：

＜大基準＞顔貌上の特徴（大きい大泉門、眼間開離、眼瞼裂斜下、青色強膜、短い鼻、低形成の鼻柱、低位かつ後傾した耳介、高口蓋、長い人柱、薄い上口唇、小さい口、小さく後退した下顎）、骨格症状（内転母指、内反足を含む多発関節拘縮）

B. 検査所見

生化学所見：尿中デルマタン硫酸欠乏

病理所見：電顕にてコラーゲン細線維のパッキング不全

C. 遺伝学的検査

CHST14 遺伝子等の変異

別表１:皮膚過伸展評価

１） 皮膚過伸展Ｌ(cm)

0点　3.0cm未満
1点　3.0以上-4.0cm未満
2点　4.0以上-5.0cm未満
3点　5.0cm以上

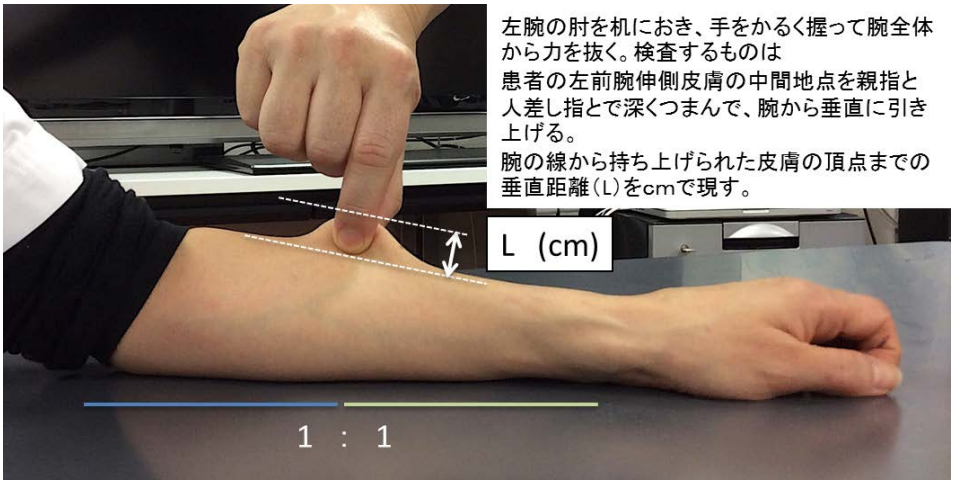
2)萎縮性瘢痕
(外傷を受けやすい四肢、顔面前額の隆起しない
長径1cm以上の白色萎縮性瘢痕)

0点　なし
1点　1-2個
2点　3-5個
3点　6個以上

診断基準:

皮膚過伸展 と萎縮性瘢痕を合計して4点以上を陽性とする。

なお、前腕皮膚過伸展テストを行う際は、下記の通り実施する。



別表 2:関節過動性(Beighton による関節可動性亢進　判定基準)

関節/所見	陰性	片側	両側
手関節の過伸展により手指と前腕が平行になる	0	1	2
拇指の過屈曲による前腕との接触	0	1	2
肘関節の 10 度以上の過伸展	0	1	2
膝関節の 10 度以上の過伸展	0	1	2
膝伸展位で脊柱を前屈させ手掌が床につく	0	1	

5 点以上で関節可動性亢進とみなされる。

＜重症度分類＞

1．小児例（18 才未満）

小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。

2．成人例

1）～3）のいずれかに該当する者を対象とする。

1）先天性心疾患があり、薬物治療・手術によっても NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。

NYHA 分類

Ⅰ度	心疾患はあるが身体活動に制限はない。 日常的な身体活動では疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは 狭心痛（胸痛）を生じない。
Ⅱ度	軽度から中等度の身体活動の制限がある。安静時または軽労作時には無症状。 日常労作のうち、比較的強い労作（例えば、階段上昇、坂道歩行など）で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛（胸痛）を生ずる 。
Ⅲ度	高度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。 日常労作のうち、軽労作（例えば、平地歩行など）で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛（胸痛）を生ずる 。
Ⅳ度	心疾患のためいかなる身体活動も制限される。 心不全症状や狭心痛（胸痛）が安静時にも存在する。 わずかな身体活動でこれらが増悪する。

NYHA: New York Heart Association

NYHA 分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

NYHA 分類	身体活動能力 （Specific Activity Scale; SAS）	最大酸素摂取量 （peakVO_2）
I	6 METs 以上	基準値の 80%以上
II	3.5～5.9 METs	基準値の 60～80%
III	2～3.4 METs	基準値の 40～60%
IV	1～1.9 METs 以下	施行不能あるいは 基準値の 40%未満

※NYHA 分類に厳密に対応する SAS はないが、

「室内歩行 2METs、通常歩行 3.5METs、ラジオ体操・ストレッチ体操 4METs、速歩 5-6METs、階段 6-7METs」をおおよその目安として分類した。

2）（当該疾病が原因となる解離や梗塞などの）動脈合併症や消化管を含む臓器破裂を1回以上発症した場合。

3）患者の手掌大以上の皮下血腫が年間5回以上出現した場合（ただし、同じ場所に出現した皮下血腫は一旦消失しないものについては 1 回と数えることとする。また、異所性に出現した場合に同時発症の際は2回まではカウント可とする。）。

※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ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

169　メンケス病

○　概要

1．概要

メンケス（Menkes）病は、銅輸送 ATPase の1つである ATP7A 遺伝子異常で、X 染色体劣性遺伝性疾患であるので、患者は原則男児である。腸管での銅輸送障害のため、摂取した銅は腸粘膜に蓄積し、体内に輸送されない。その結果、重篤な銅欠乏により、銅酵素活性が低下し、重度の中枢神経障害、血管異常・膀胱憩室・骨粗鬆症等の結合織異常、特徴的頭髪異常などが出現する。神経症状は母体由来の銅が消失する生後2～3か月からは発症する。治療としてヒスチジン銅の皮下注射が行われているが、治療開始が神経症状出現後では神経障害に対して全く効果がない。

2．原因

ATP7A 遺伝子異常によるものとされているが病態が不明な点もある。

3．症状

重度の中枢神経障害、血管異常・膀胱憩室・骨粗鬆症・骨折等の結合織異常、血管異常による硬膜下出血、特徴的頭髪異常、繰り返す尿路感染症などを認める。

中枢神経障害は、母体由来の銅が消失する生後2～3か月頃から発症する。

4．治療法

現在、ヒスチジン銅の皮下注射が行われている。神経症状が出現する前の新生児期に治療を開始すれば、神経障害は予防ないしは軽減できる。しかし、治療開始が、神経症状発症後の場合は、神経障害は全く改善しない。

5．予後

神経症状が出現する前の新生児期に治療を開始すれば、神経障害は予防ないしは軽減できる。しかし、治療開始が神経症状発症後の場合は、神経障害は全く改善せず、難治性痙攣があり寝たきりで発語も見られない。結合織異常はヒスチジン銅の皮下注射では改善しない。血管異常による出血、呼吸器感染による呼吸障害、膀胱憩室破裂などが致命的になる。多くは幼児期に死亡する。

○　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（遺伝子異常が関与。）

3．効果的な治療方法

未確立（ヒスチジン銅の投与でも神経症状が残存することが多い。）

4．長期の療養

必要（進行性である。）

5．診断基準

あり（研究班作成の診断基準あり。）

6．重症度分類

Barthel　Indexで 85 点以下を対象とする。

○　情報提供元

「Menkes 病・occipital horn 症候群の実態調査、早期診断基準確立、治療法開発班研究班」

研究代表者　帝京大学病院小児科　客員教授　児玉浩子

＜診断基準＞

Definite、Probable を対象とする。

メンケス（Menkes）病の診断基準

A 症状

いずれも乳幼児期から発生する症状であるとする。

1．重度の中枢神経障害（著明な発達遅延）
2．難治性痙攣
3．頭髪異常（少ない毛、縮れ毛、色素減弱）
4．硬膜下出血
5．骨粗鬆症・骨折
6．繰り返す尿路感染症
7．筋力低下

B 検査所見

1．血液・生化学的検査所見
　①血清銅値：30μg/dL 以下、セルロプラスミン値：15mg/dL 以下
　②血清乳酸・ピルビン酸の上昇
2．画像検査所見
　①MRA で血管蛇行、MRI で脳萎縮、硬膜下出血のいずれか
　②骨粗鬆症、骨折のいずれか
　③膀胱憩室

C 特殊検査

培養皮膚繊維芽細胞の銅濃度の高値

D 鑑別診断：以下の疾患を鑑別する。

ミトコンドリア遺伝子異常症

E 遺伝学的検査

ATP7A 遺伝子の変異

＜診断のカテゴリー＞

Definite：Aのうち3．を含む2項目以上＋Bのうち 1.①を含む 2 項目以上を満たし D の鑑別すべき疾患を除外し、C または E を満たすもの。

Probable：Aのうち3．を含む2項目以上＋Bのうち 1 の双方または、1 の①及び 2 の 3 項目のうち 2 項目以上を満たし D の鑑別すべき疾患を除外したもの。

Possible：Aのうち3．を含む2項目以上＋Bのうち 1①を含む2項目以上

＜重症度分類＞

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（非行自立も含む）	15
	軽度の部分介助または監視を要する	10
	座ることは可能であるがほぼ全介助	5
	全介助または不可能	0
3 整容	自立（洗面、整髪、歯磨き、ひげ剃り）	5
	部分介助または不可能	0
4 トイレ動作	自立（衣服の操作、後始末を含む、ポータブル便器などを使用している場合はその洗浄も含む）	10
	部分介助、体を支える、衣服、後始末に介助を要する	5
	全介助または不可能	0
5 入浴	自立	5
	部分介助または不可能	0
6 歩行	45m以上の歩行、補装具（車椅子、歩行器は除く）の使用の有無は問わず	15
	45m以上の介助歩行、歩行器の使用を含む	10
	歩行不能の場合、車椅子にて 45m以上の操作可能	5
	上記以外	0
7 階段昇降	自立、手すりなどの使用の有無は問わない	10
	介助または監視を要する	5
	不能	0
8 着替え	自立、靴、ファスナー、装具の着脱を含む	10
	部分介助、標準的な時間内、半分以上は自分で行える	5
	上記以外	0
9 排便コントロール	失禁なし、浣腸、坐薬の取り扱いも可能	10
	ときに失禁あり、浣腸、坐薬の取り扱いに介助を要する者も含む	5
	上記以外	0
10 排尿コントロール	失禁なし、収尿器の取り扱いも可能	10
	ときに失禁あり、収尿器の取り扱いに介助を要する者も含む	5
	上記以外	0

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

170 オクシピタール・ホーン症候群

○ 概要

1. 概要

本症は *ATP7A* 遺伝子異常症で、同じ遺伝子異常疾患である Menkes 病の極軽症型である。後頭骨に角様変化が認められるのが特徴で、本症の名前の由来になっている。銅欠乏による結合織異常が主症状で、皮膚過伸展、血管異常、筋力低下、膀胱憩室などが見られる。発症時期は多くは学童期以降、知能障害は軽度～正常でけいれんはない、頭髪異常は見られないなどの点が Menkes 病と異なり、現時点では両者を統一的に取り扱う疾患概念は確立されていない。現在治療法はない。X 染色体劣性遺伝性疾患で、発症は原則男性である。

2. 原因

銅輸送 ATPase の1つである *ATP7A* 遺伝子異常である。スプライトサイト異状やミスセンス異状で、ATP7A の活性がある程度残存していると考えられる。

3. 症状

皮膚過伸展、関節過伸展、血管蛇行などの血管異常、結合織異常による骨粗鬆症や膀胱憩室、筋力低下、歩行障害などを認める。

4. 治療法

有効な治療法はない。

5. 予後

多くは成人まで生存する。膀胱憩室による頻回の尿路感染症、関節過伸展・筋力低下などが徐々に進行し、歩行障害が見られ、日常生活は介護を必要となる場合が多い。

○　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（遺伝子異常による。）

3．効果的な治療方法

未確立（対症療法のみ。）

4．長期の療養

必要（進行性である。）

5．診断基準

あり（研究班作成の診断基準あり。）

6．重症度分類

Barthel Indexで 85 点以下を対象とする。

○　情報提供元

「Menkes 病・occipital horn 症候群の実態調査、早期診断基準確立、治療法開発班研究班」

研究代表者　帝京大学病院小児科　客員教授　児玉浩子

＜診断基準＞
Definite、Probable を対象とする。

オクシピタール・ホーン症候群の診断基準

A 症状
主症状
1．筋力低下
2．歩行障害

随伴症状
3．繰り返す尿路感染症
4．骨粗鬆症による骨折
5．関節変形

B 検査所見
1．血液・生化学的検査所見
　血清銅低値、血清セルロプラスミン低値（施設基準で低値）
2．画像検査所見（以下の 3 項目のうち 2 項目以上）
　頭部側面単純レントゲン撮影で、occipital horn 所見（後頭骨に角様の突起が見られる。）
　腹部超音波または CT で、膀胱憩室
　MRA で、血管蛇行所見
3．生理学的所見
　骨密度低下
4．病理所見
　皮膚組織所見：結合織異常

C 鑑別診断
以下の疾患を鑑別する。
エーラスダンロス症候群、ミトコンドリア遺伝子異常症

D 遺伝学的検査
1．ATP7A 遺伝子の変異

＜診断のカテゴリー＞
Definite：Aの1，2のうち1項目以上＋Bのうち2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1，2のうち1項目以上＋Bのうち2項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの。

＜重症度分類＞

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（非行自立も含む）	15
	軽度の部分介助または監視を要する	10
	座ることは可能であるがほぼ全介助	5
	全介助または不可能	0
3 整容	自立（洗面、整髪、歯磨き、ひげ剃り）	5
	部分介助または不可能	0
4 トイレ動作	自立（衣服の操作、後始末を含む、ポータブル便器などを使用している場合はその洗浄も含む）	10
	部分介助、体を支える、衣服、後始末に介助を要する	5
	全介助または不可能	0
5 入浴	自立	5
	部分介助または不可能	0
6 歩行	45m以上の歩行、補装具（車椅子、歩行器は除く）の使用の有無は問わず	15
	45m以上の介助歩行、歩行器の使用を含む	10
	歩行不能の場合、車椅子にて 45m以上の操作可能	5
	上記以外	0
7 階段昇降	自立、手すりなどの使用の有無は問わない	10
	介助または監視を要する	5
	不能	0
8 着替え	自立、靴、ファスナー、装具の着脱を含む	10
	部分介助、標準的な時間内、半分以上は自分で行える	5
	上記以外	0
9 排便コントロール	失禁なし、浣腸、坐薬の取り扱いも可能	10
	ときに失禁あり、浣腸、坐薬の取り扱いに介助を要する者も含む	5
	上記以外	0
10 排尿コントロール	失禁なし、収尿器の取り扱いも可能	10
	ときに失禁あり、収尿器の取り扱いに介助を要する者も含む	5
	上記以外	0

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

171　ウィルソン病

○　概要

1.　概要

ウィルソン病は常染色体劣性遺伝で遺伝する胆汁中への銅排泄障害による先天性銅過剰症である。

2. 原因

*ATP7B*遺伝子の変異により銅の胆汁中への排泄が阻害され全身臓器に銅が沈着して組織障害を引き起こす。

3. 症状

銅の組織沈着により肝機能障害、様々な神経症状、精神症状、腎障害等全身の臓器障害をきたしうる。

4. 治療法

D-ペニシラミン、トリエンチンや酢酸亜鉛の内服を生涯続ける必要がある。肝不全となった場合は肝移植の対象となる。

5. 予後

早期に診断され、適切な治療を続けた場合は予後良好なことが多い。治療の中断は致死的である。

○　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

未解明（*ATP7B* の遺伝子変異）

3．効果的な治療方法

未確立（生涯の治療が必要である。）

4．長期の療養

必要（生涯にわたる治療が必要である。）

5．診断基準

あり（欧州肝臓病学会承認の診断基準あり。）

6．重症度分類

1）～3）のいずれかを満たす場合を対象とする。

1）肝障害を認める場合

2）神経障害等を認める場合

3）腎機能障害を認める場合

○　情報提供元

「日本肝臓学会」

研究代表者　産業医科大学（教授）原田大

＜診断基準＞
Definite を対象とする。

ウィルソン病の診断基準

A 症状
1．Kayser-Fleisher 角膜輪　2 点
2．精神神経症状　軽症　1 点、重症　2 点
（参考）軽症：軽度の手指の振戦やうつ症状等
重症：日常生活に支障をきたすような歩行障害、構音障害、流涎や統合失調症様の精神症状等。

B 検査所見
1．血清セルロプラスミン　0.1 g/L 未満　2 点、0.1 以上 0.2 g/L 未満　1 点
2．クームス陰性溶血性貧血　1 点
3．尿中銅排泄量　40 以上 80 μg/日未満　1点、80　μg/日以上　2 点
4．肝銅含量　50 μg/g乾肝重量以上 250 μg/g乾肝重量未満　1 点、250 μg/g乾肝重量以上　2 点
5．精神神経症状がない場合に頭部 MRI で銅沈着の所見　1 点

C 鑑別診断
以下の疾患を鑑別する。
肝疾患としては慢性ウイルス性肝炎、非アルコール性脂肪性肝疾患、アルコール性肝疾患、薬物性肝疾患、自己免疫性肝疾患、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、ヘモクロマトーシス、α1-アンチトリプシン欠乏症等を鑑別する。
神経疾患としては不随意運動、姿勢異常やけいれんを呈する疾患を鑑別する。
精神疾患としてはうつ症状、不安神経症、双極性障害、妄想性障害、統合失調症、ヒステリーの症状を呈する疾患を鑑別する。

D 遺伝学的検査
1．*ATP7B* 遺伝子の変異　ひとつの染色体　1 点、両方の染色体　4 点

＜診断のカテゴリー＞
Definite：上記の点数の合計が 4 以上
Possible：上記の点数の合計が 3 以上

＜重症度分類＞
以下1)～3)のいずれかを満たす場合を対象とする。

１）肝障害を認める場合

〇Child-Pugh分類を用いて、B、Cを対象とする。

Child-Pugh分類

ポイント 項目	１点	２点	３点
脳症	ない	軽度	ときどき昏睡
腹水	ない	少量	中等量
血清ビリルビン値(mg/dl)	2.0 未満	2.0～3.0	3.0 超
血清アルブミン値(g/dl)	3.5 超	2.8～3.5	2.8 未満
プロトロンビン活性値(%)	70 超	40～70	40 未満

分類	点数
A	5～6点
B	7～9点
C	10～15点

2)神経障害等を認める場合

〇modified Rankin Scale(mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

	modified Rankin Scale	参考にすべき点
0_	まったく症候がない	自覚症状および他覚徴候がともにない状態である
1_	症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2_	軽度の障害: 発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である

3_	中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4_	中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5_	重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である
6_	死亡	

日本脳卒中学会版

食事・栄養（N）

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

呼吸（R）

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

3）腎機能障害を認める場合

腎：CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合。

CKD 重症度分類ヒートマップ

		蛋白尿区分		A1	A2	A3
		尿蛋白定量 （g/日） 尿蛋白/Cr 比 （g/gCr）		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
				0.15 未満	0.15～0.49	0.50 以上
GFR 区分 （mL/分 /1.73 ㎡）	G1	正常または高値	≧90	緑	黄	オレンジ
	G2	正常または軽度低下	60～89	緑	黄	オレンジ
	G3a	軽度～中等度低下	45～59	黄	オレンジ	赤
	G3b	中等度～高度低下	30～44	オレンジ	赤	赤
	G4	高度低下	15～29	赤	赤	赤
	G5	末期腎不全（ESKD）	＜15	赤	赤	赤

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

2．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

3．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

172　低ホスファターゼ症

○　概要

１．概要

低ホスファターゼ症は、骨レントゲン検査で骨の低石灰化、くる病様変化がみられ、血液検査で血清アルカリフォスファターゼ(ALP)値が低下するのが特徴である。ALP の活性低下にともない蓄積するピロリン酸が石灰化を障害することや、局所のリン濃度の低下することにより、骨の低石灰化、くる病様変化が引き起こされる。ALP の基質である phosphoethanolamine, inorganic pyrophosphate（ピロリン酸）, pyridoxal 5'-phosphate の上昇がみられる。通常、常染色体劣性遺伝性であるが、稀に常染色体優性遺伝性もある。

２．原因

組織非特異的アルカリホスファターゼ(ALP)の欠損によるとされている。

３．症状

骨のくる病様変化、低石灰化、骨変形、四肢短縮、頭囲の相対的拡大、狭胸郭、けいれん、高カルシウム血症、多尿、腎尿路結石、体重増加不良、頭蓋縫合の早期癒合、乳歯の早期喪失、病的骨折、骨痛等を認める。

４．治療法

確立された根本的な治療法はなかったが、ALP 酵素補充療法が開発されつつある。重症型における痙攣はビタミン B6 依存性である可能性が高いので、まず B6 の投与を試みる。乳児型ではしばしば高カルシウム血症がみられ、これに対し、低カルシウムミルクを使用する。

５．予後

予後は病型により異なる。周産期ないし乳児期に発症して 50%以下の生存率である重症の病型から、成人において骨折リスクが高まる、生命予後良好な軽症な病型まで幅がある。

○　要件の判定に必要な事項

１. 患者数

約 100-200 人

２. 発病の機構

不明（原因は ALP 遺伝子の異常だが、重症度の違いは完全な理解はできていない。）

３. 効果的な治療方法

未確立（対症療法のみ。）

４. 長期の療養

必要

５. 診断基準

あり（研究班作成の診断基準あり。）

６. 重症度分類

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

「低フォスファターゼ症の個別最適化治療に向けた基礎的･臨床的検討」

研究代表者　大阪大学大学院医学研究科小児科学　教授　大薗恵一

＜診断基準＞
低ホスファターゼ症と確定診断されたものを対象とする。

低ホスファターゼ症の診断基準
主症状
1. 骨石灰化障害
　骨単純 X 線所見として骨の低石灰化、長管骨の変形、くる病様の骨幹端不整像
2. 乳歯の早期脱落（４歳未満の脱落）
主検査所見
1. 血清アルカリホスファターゼ(ALP)値が低い（年齢別の正常値に注意：各施設の年齢別正常値で判定するが、成長期の小児の血清 ALP 値が 300IU/L 未満である場合は、本症を疑う必要がある）

参考症状
1. ビタミンＢ６依存性けいれん
2. 四肢短縮、変形
参考検査所見
1. 尿中ホスフォエタノールアミンの上昇（尿中アミノ酸分析の項目にあり）
2. 血清ピロリン酸値の上昇
3. 乳児における高カルシウム血症
遺伝子検査
1. 確定診断、病型診断のために組織非特異的 ALP（*TNSALP*）遺伝子検査を行う

参考所見
1. 家族歴
2. 両親の血清 ALP 値の低下

診断基準
主症状一つ以上と血清 ALP 値低値があれば本症を疑い遺伝子検査を行い確定診断する。

＜重症度分類＞

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

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

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

日本脳卒中学会版

食事・栄養（N）

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

呼吸（R）

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

173　VATER症候群

○　概要

1．概要

VATER 症候群は、V＝椎体異常、A＝肛門奇形、TE＝気管食道瘻、R＝橈骨奇形および腎奇形という 5 徴候の頭文字の組み合わせで命名されている。VATER 症候群において、多系統にわたる先天異常が発症する機序は不明である。異常を持つ臓器の発生時期の多くが、原腸形成期であることから、この時期に胚の広い範囲に障害が起きていると推測されている。先天異常に対して外科的治療を進めるとともに、成長発達のフォローが必須である。

2．原因

VATER 症候群において、多系統にわたる先天異常が発症する機序は不明である。異常を持つ臓器の発生時期の多くが、原腸形成期であることから、この時期に胚の広い範囲に障害が起きていると推測されている。母体糖尿病やトリソミー18 の部分症状として VATER 症候群の症状を呈する場合がある事から、催奇形因子や遺伝子異常など、複数の異なる原因により類似する病態を呈すると考えられている。このため、「症候群」という用語の代わりに「連合」という用語で呼ばれる場合がある。ここで連合とは、高頻度に併存する奇形の組み合わせを指す。

3．症状

VATER 症候群は、V＝椎体異常、A＝肛門奇形、TE＝気管食道瘻、R＝橈骨奇形および腎奇形という 5 徴候の頭文字の組み合わせで命名され「VATER 5 徴候の 3 徴候以上」として診断されることが多い。

4．治療法

多臓器にわたり障害が発症する機序は全く不明である。発症機序が未解明であることから、効果的な治療法は未確立である。多臓器に合併症をきたすため、生直後から多面的な医療管理を必要とする。乳幼児期早期の生命予後を決めるのは先天性心疾患と呼吸器障害・消化管奇形である。すみやかに食道・気管の異常（食道気管瘻・食道閉鎖）、鎖肛・先天性心疾患の評価と治療を進める。必要に応じて、外科的治療をおこなう。併せて腎機能の評価、橈骨奇形の手術を進める。成長障害を合併することが多く、栄養・成長・リハビリ等の問題について、早期介入・継続的なフォローを必要とする。

5．予後

生涯にわたり、合併症ごとの継続的な治療とリハビリが必要である。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

約 500 名

2．発病の機構

不明（催奇形因子や遺伝子異常など、複数の異なる原因により類似する病態を呈する。）

3．効果的な治療方法

未確立（外科的治療、リハビリなど対症療法のみである。）

4．長期の療養

必要（多臓器にわたる対症療法が必要な為。）

5．診断基準

あり（研究班の作成の診断基準あり。）

6．重症度分類

以下の1）～3）のいずれかを満たす場合を対象とする。

1）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。

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。

3）腎：CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合。

○　情報提供元

「VATER 症候群の臨床診断基準の確立と新基準にもとづく有病率調査および DNA バンク・iPS 細胞の確立班」

研究代表者　慶應大学医学部臨床遺伝学センター　教授　小崎健次郎

「VATER 症候群の臨床診断基準の確立と新基準にもとづく有病率調査および DNA バンク・iPS 細胞の確立」

研究代表者　慶應大学医学部臨床遺伝学センター　教授　小崎健次郎

＜診断基準＞

VATER の5徴（V＝椎体異常、A＝肛門奇形・鎖肛・肛門狭窄、TE＝気管食道瘻・食道閉鎖、R＝橈骨奇形・橈骨欠損、母指低形成、重複母指および腎奇形・腎無形成・腎低形成）のうち、主要な症状を3徴以上呈し、染色体異常症や他の疾患（ファンコニ貧血等）を除外したものをVATER症候群とする。

5徴はそれぞれ以下のように診断する。

①V＝椎体異常

単純レントゲン撮像で椎体・形態異常の所見がある。

特に椎体の所見（椎体癒合不全（半椎体・蝶形椎等））が見られることが多い。

②A＝肛門奇形

鎖肛　視診にて確認。

肛門狭窄　排便障害あり、単純レントゲン撮像で腸管拡張像あり。

③TE＝気管食道瘻・食道閉鎖

食道造影にて盲端や気管支像を確認。

④R＝橈骨奇形

橈骨欠損を単純レントゲン撮像で確認、もしくは母指低形成・重複母指を認める。

⑤R＝腎奇形

腎無形成・腎低形成を腹部超音波検査にて確認。

染色体検査により染色体異常症・ファンコニ貧血を除外した上で VATER 症候群と診断する。

＜重症度分類＞
以下の1）～3）のいずれかを満たす場合を対象とする。

1）先天性心疾患があり、薬物治療・手術によってもNYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。

NYHA 分類

Ⅰ度	心疾患はあるが身体活動に制限はない。 日常的な身体活動では疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは 狭心痛（胸痛）を生じない。
Ⅱ度	軽度から中等度の身体活動の制限がある。安静時または軽労作時には無症状。 日常労作のうち、比較的強い労作（例えば、階段上昇、坂道歩行など）で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛（胸痛）を生ずる。
Ⅲ度	高度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。 日常労作のうち、軽労作（例えば、平地歩行など）で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛（胸痛）を生ずる。
Ⅳ度	心疾患のためいかなる身体活動も制限される。 心不全症状や狭心痛（胸痛）が安静時にも存在する。 わずかな身体活動でこれらが増悪する。

NYHA: New York Heart Association

NYHA 分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

NYHA 分類	身体活動能力 （Specific Activity Scale; SAS）	最大酸素摂取量 （peakVO_2）
I	6 METs 以上	基準値の 80%以上
II	3.5～5.9 METs	基準値の 60～80%
III	2～3.4 METs	基準値の 40～60%
IV	1～1.9 METs 以下	施行不能あるいは 基準値の 40%未満

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

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

日本脳卒中学会版

食事・栄養（N）

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

呼吸（R）

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

3）腎：CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合

CKD 重症度分類ヒートマップ

		蛋白尿区分		A1	A2	A3
		尿蛋白定量 （g/日） 尿蛋白/Cr 比 （g/gCr）		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
				0.15 未満	0.15～0.49	0.50 以上
GFR 区分 （mL/分 /1.73 ㎡）	G1	正常または高値	≧90	緑	黄	オレンジ
	G2	正常または軽度低下	60～89	緑	黄	オレンジ
	G3a	軽度～中等度低下	45～59	黄	オレンジ	赤
	G3b	中等度～高度低下	30～44	オレンジ	赤	赤
	G4	高度低下	15～29	赤	赤	赤
	G5	末期腎不全（ESKD）	＜15	赤	赤	赤

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

174　那須・ハコラ病

○　概要

1．概要

那須・ハコラ病(Nasu-Hakola disease)は、多発性骨嚢胞による病的骨折と白質脳症による若年性認知症を主徴とし、DAP12(TYROBP)遺伝子又はTREM2遺伝子の変異を認める常染色体性劣性遺伝性疾患である。1970 年代に、那須毅博士と Hakola 博士により疾患概念が確立され、polycystic lipomembranous osteodysplasia with sclerosing leukoencephalopathy (PLOSL:)とも呼ばれている。患者は本邦と北欧(フィンランド)に集積している。本邦における患者数は約 200 人と推定される。

2．原因

脳のミクログリアや骨の破骨細胞で発現している DAP12(TYROBP)遺伝子または TREM2 遺伝子の機能喪失変異により発症するが、詳細な分子メカニズムは解明されていない。

3．症状

①無症候期(20 歳代まで)、②骨症状期(20 歳代以降)：長幹骨の骨端部に好発する多発性骨嚢胞と病的骨折、③早期精神神経症状期(30 歳代以降)：脱抑制・多幸症・人格障害・言語障害などの前頭葉症候・精神症状・てんかん発作、④晩期精神神経症状期(40 歳代以降)：進行性認知症を呈する。

4．治療法

現在、原疾患に対しては有効な治療法がなく、対症療法が主体である。骨折に対する整形外科的治療、精神症状に対する抗精神病薬の投与やてんかん発作に対する抗てんかん薬の投与が行われている。

5．予後

20 歳代頃から骨折を繰り返す。30 歳代頃から精神神経症状を呈して緩徐に進行し、40-50 歳代に寝たきり状態となり、誤嚥性肺炎を来して死亡する。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

約 200 人

2．発病の機構

不明 （DAP12 遺伝子または TREM2 遺伝子のいずれかの機能喪失変異により発症する。）

3．効果的な治療方法

未確立 （対症療法のみである。）

4．長期の療養

必要 （進行性である。）

5．診断基準

あり （研究班作成の診断基準）

6．重症度分類

Bianchin らの stage(I-IV)分類で、stage II 以上を対象とする。

○　情報提供元

「那須ハコラ病の臨床病理遺伝学的研究」

研究代表者　明治薬科大学　教授　佐藤準一

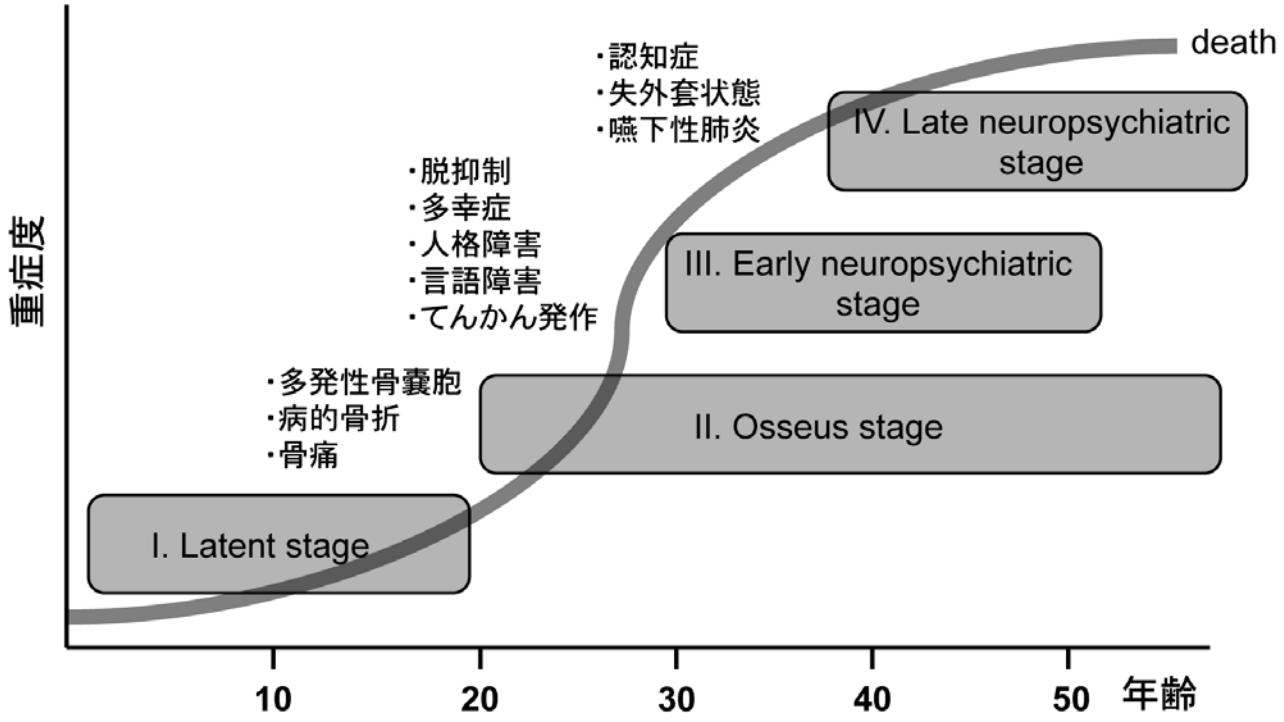
＜診断基準＞

那須・ハコラ病の診断基準

主要項目	細目
1. 骨症状・所見： 骨嚢胞 (bone cysts) 細目(a-e)3 項目以上を満たすことが必要	a 長管骨の骨端部に多発し、頭蓋骨や脊椎骨には見られない。 b 骨痛を伴い、病的骨折を反復する。 c 骨 X 線で多胞性透亮像と骨梁非薄化を認める。 d 骨生検で膜嚢胞性変化(lipomembranous osteodysplasia)を認める。 e 通常は 20 歳代以降に骨症状を呈する。
2. 精神神経症状・所見： 前頭葉症状を主徴とする進行性認知機能障害 (frontal lobe syndrome and progressive dementia) 細目(f-k)3 項目以上を満たすことが必要	f 脱抑制、多幸、人格変化、行動異常が、認知機能障害に先行する。 g 歩行障害、錐体路徴候(痙性、病的反射など)、不随意運動(舞踏病、ミオクローヌスなど)、てんかん発作を呈することが多い。 h 進行期に失外套状態となる。 i CT, MRI で前頭葉優位の脳萎縮、脳室拡大、基底核石灰化、び漫性白質病変を認める。 j てんかん様異常脳波を認めることがある。 k 通常は 30 歳代以降に精神神経症状を呈する。
3. 遺伝子変異： DAP12(TYROBP)遺伝子または TREM2 遺伝子の機能喪失型変異 (loss of function mutation of DAP12 gene or TREM2 gene)	l 通常は欠失または点変異のホモ接合体(homozygote)であるが、複合ヘテロ接合体(compound heterozygote)の場合もある。 m 常染色体劣性遺伝の家族歴が明確でないこともある。
上記主要 3 項目のうち、(A)1 と 2 を満たす(臨床 2 項目)または(B)1 と 3 を満たす(臨床 1 項目と遺伝子変異)または(C)2 と 3 を満たす(臨床 1 項目と遺伝子変異)場合は、那須ハコラ病と診断出来る。	

＜重症度分類＞

Bianchin らの stage(I-IV)分類で、stage Ⅱ以上を対象とする。



Bianchin らの stage(I-IV)分類

Ⅰ 無症候期(20 歳代まで)

II. 骨症状期(20 歳代以降):長幹骨の骨端部に好発する多発性骨嚢胞と病的骨折

Ⅲ. 早期精神神経症状期(30 歳代以降):脱抑制・多幸症・人格障害・言語障害などの前頭葉症候・精神症状・てんかん発作

IV. 晩期精神神経症状期(40 歳代以降):進行性認知症

を呈する。

参考事項:各ステージは症状により規定されているが、概ね各年代に該当する。通常は骨症状の出現が精神神経症状の出現に先行する。無症状期がⅠ期で、骨症状の出現を認めた時点でⅡ期とする。精神神経症状の出現を認めた時点で III 期とする。日常生活動作(ADL)が全介助となった時点で IV 期とする。

※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ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

175 ウィーバー症候群

○ 概要

1. 概要

ウィーバー(Weaver)症候群は、出生前からの過成長、特徴的な顔貌、骨年齢促進、軽度～中等度の発達の遅れを呈する症候群である。ほかに、大頭症、低い泣き声、小顎症、臍帯ヘルニア、指・四肢関節伸展・拘縮，余剰皮膚、細く粗な毛髪などの多彩な症状を呈する。

2. 原因

常染色体優性遺伝様式であるが、ほとんどが孤発例である。ヒストンメチル基転移酵素 histone methyltranseferase をコードする *EZH2* 遺伝子の異常により発症する。

3. 症状

出生前からの過成長、眼間開離を伴う特徴的な顔貌、骨年齢促進、軽度～中等度の発達の遅れを呈する症候群である。ほかに、短頭を伴う大頭症、低い泣き声、小顎症、顎と下唇の間に水平な皺、臍帯ヘルニア、四肢関節伸展・拘縮・弯曲，余剰皮膚、細く粗な毛髪などの症状を呈する。

4. 治療法

対症療法が主となり、屈指、関節拘縮、側弯については整形外科学的治療を行う。発達の遅れについては理学・作業・言語療法を行う。てんかんに対しては必要に応じて薬物療法を行い、心疾患に対しては必要に応じて手術や薬物療法を行う。

5. 予後

主に難治性てんかんの併存・合併する心疾患により生命予後が左右される。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

100 名未満

2．発病の機構

不明

3．効果的な治療方法

未確立（本質的な治療法はない。種々の合併症に対する対症療法。）

4．長期の療養

必要（発症後生涯継続または潜在する。）

5．診断基準

あり（学会により承認された診断基準有り。）

6．重症度分類

1．小児例（18 才未満）

小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。

2．成人例

1）～3）のいずれかに該当する者を対象とする。

1）　難治性てんかんの場合。

2）　先天性心疾患があり、中等症以上に該当する場合。

3）　気管切開、非経口的栄養摂取（経管栄養、中心静脈栄養など）、人工呼吸器使用の場合。

○　情報提供元

「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

「小児慢性特定疾患の登録・管理・解析・情報提供に関する研究」

研究代表者　国立成育医療研究センター　病院長　松井陽

＜診断基準＞
確定診断例と臨床診断例を対象とする。

原因遺伝子（*EZH2*遺伝子等）に変異を認めればウィーバー症候群と診断が確定する。変異を認めない場合もあり、乳・幼児期より下記の１～４全ての症状があれば臨床診断される。

Ⅰ．主要臨床症状
１．過成長
２．骨年齢の進行
３．平坦な後頭、眼裂斜下、大きな耳、長い鼻中を含む特徴的な顔貌（ソトス症候群とは異なり、長頭ではなく短頭である。）
４．精神発達遅滞

＜重症度分類＞

1．小児例（18 才未満）

小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。

2．成人例

1）～3）のいずれかに該当する者を対象とする。

1） 難治性てんかんの場合：主な抗てんかん薬2～3種類以上の単剤あるいは多剤併用で、かつ十分量で、2年以上治療しても、発作が1年以上抑制されず日常生活に支障をきたす状態（日本神経学会による定義）。

2） 先天性心疾患があり、薬物治療・手術によってもNYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。

NYHA 分類

Ⅰ度	心疾患はあるが身体活動に制限はない。 日常的な身体活動では疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは 狭心痛（胸痛）を生じない。
Ⅱ度	軽度から中等度の身体活動の制限がある。安静時または軽労作時には無症状。 日常労作のうち、比較的強い労作（例えば、階段上昇、坂道歩行など）で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛（胸痛）を生ずる 。
Ⅲ度	高度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。 日常労作のうち、軽労作（例えば、平地歩行など）で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛（胸痛）を生ずる。
Ⅳ度	心疾患のためいかなる身体活動も制限される。 心不全症状や狭心痛（胸痛）が安静時にも存在する。 わずかな身体活動でこれらが増悪する。

NYHA: New York Heart Association

NYHA 分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

NYHA 分類	身体活動能力 （Specific Activity Scale; SAS）	最大酸素摂取量 （peakVO_2）
I	6 METs 以上	基準値の 80%以上
II	3.5～5.9 METs	基準値の 60～80%
III	2～3.4 METs	基準値の 40～60%
IV	1～1.9 METs 以下	施行不能あるいは 基準値の 40%未満

※NYHA 分類に厳密に対応する SAS はないが、

「室内歩行 2METs、通常歩行 3.5METs、ラジオ体操・ストレッチ体操 4METs、速歩 5-6METs、階段 6-7METs」をおおよその目安として分類した。

3） 気管切開、非経口的栄養摂取（経管栄養、中心静脈栄養など）、人工呼吸器使用の場合。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

176 コフィン・ローリー症候群

○ 概要

1. 概要

精神発達の遅れ、特徴的顔貌、小頭症、先細りの指など骨格系の特徴を有し、音や触覚などの急な刺激で意識消失を伴わない脱力発作を伴う疾患である。特徴的顔貌や身体所見が診断に有用である。

2. 原因

RPS6KA3 遺伝子が責任遺伝子である。X 連鎖性であり、母親が保因者の場合は、同胞の罹患の可能性がある。遺伝子診断で確定できる。

3. 症状

中等度から重度の知的障害を認める。特徴的な顔貌、小頭症、先細りの指など骨格系の特徴を有する。音や触覚などの急な刺激で意識消失を伴わない脱力発作を呈することがある。これは刺激誘発転倒発作（SIDAs）とよばれ、発症は4から 17 歳の間で、平均発症年齢は 8.6 歳である。SIDA では、予期せぬ触覚や聴覚の刺激あるいは興奮が、意識消失がないにも関わらず短時間の虚脱を招く。てんかんとは異なる。また、罹患男性のおよそ 14%と罹患女性の 5%が、心血管疾患を有している。僧帽弁・三尖弁・大動脈弁の異常、短い腱索、心筋症（心内膜線維弾性症を伴う例もある。）を含む心疾患は、寿命を短縮する要因となりうる。半数程度の患者で進行性の脊柱後側弯症が認められ、治療が困難となる場合がある。

4. 治療法

対症療法が行われる。脱力発作には抗てんかん薬などが用いられる。心疾患に対しては必要に応じて手術や薬物療法を行う。

5. 予後

主に心疾患・進行性脊柱後側弯症による呼吸障害・難治性てんかんなどの合併症が生命予後に影響する。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

数万人に１人

2．発病の機構

不明

3．効果的な治療方法

未確立（本質的な治療法はない。種々の合併症に対する対症療法。）

4．長期の療養

必要（発症後生涯継続または潜在する。）

5．診断基準

あり（学会により承認された診断基準有り。）

6．重症度分類

1．小児例（18 才未満）

小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。

2．成人例

1）～2）のいずれかに該当する者を対象とする。

1）難治性てんかんの場合。

2）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。

○　情報提供元

「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

「小児慢性特定疾患の登録・管理・解析・情報提供に関する研究」

研究代表者　国立成育医療研究センター　病院長　松井陽

＜診断基準＞
確定診断例、臨床診断例を対象とする。

原因遺伝子（*RPS6KA3* 遺伝子等）に変異を認めればコフィン－ローリー症候群と診断が確定する。変異を認めない場合もあり、乳・幼児期より下記の症状を全て認めれば臨床診断する。

Ⅰ．主要臨床症状
1．　眼瞼斜下、丸い鼻先を含む特徴的な顔貌
2．　比較的幅広い近位から遠位にかけて狭くなる際立った先細りの指
3．　精神発達遅滞

＜重症度分類＞

1．小児例（18 才未満）

小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。

2．成人例

1）～3）のいずれかに該当する者を対象とする。

1）難治性てんかんの場合：主な抗てんかん薬2～3種類以上の単剤あるいは多剤併用で、かつ十分量で、2年以上治療しても、発作が1年以上抑制されず日常生活に支障をきたす状態（日本神経学会による定義）。

2）先天性心疾患があり、薬物治療・手術によってもNYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。

NYHA 分類

Ⅰ度	心疾患はあるが身体活動に制限はない。 日常的な身体活動では疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは 狭心痛（胸痛）を生じない。
Ⅱ度	軽度から中等度の身体活動の制限がある。安静時または軽労作時には無症状。 日常労作のうち、比較的強い労作（例えば、階段上昇、坂道歩行など）で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛（胸痛）を生ずる。
Ⅲ度	高度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。 日常労作のうち、軽労作（例えば、平地歩行など）で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛（胸痛）を生ずる。
Ⅳ度	心疾患のためいかなる身体活動も制限される。 心不全症状や狭心痛（胸痛）が安静時にも存在する。 わずかな身体活動でこれらが増悪する。

NYHA: New York Heart Association

NYHA 分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

NYHA 分類	身体活動能力 （Specific Activity Scale; SAS）	最大酸素摂取量 （peakVO_2）
I	6 METs 以上	基準値の 80%以上
II	3.5～5.9 METs	基準値の 60～80%
III	2～3.4 METs	基準値の 40～60%
IV	1～1.9 METs 以下	施行不能あるいは 基準値の 40%未満

※NYHA 分類に厳密に対応する SAS はないが、

「室内歩行 2METs、通常歩行 3.5METs、ラジオ体操・ストレッチ体操 4METs、速歩 5-6METs、階段 6-7METs」をおおよその目安として分類した。

3） 気管切開、非経口的栄養摂取（経管栄養、中心静脈栄養など）、人工呼吸器使用の場合。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

177 有馬症候群

○ 概要

1. 概要

有馬症候群は、1971 年に有馬正高により報告された疾患で、乳児期早期より重度精神運動発達遅滞、先天性視覚障害、嚢胞腎（ネフロン癆）、眼瞼下垂、小脳虫部欠損、下部脳幹形成異常を呈し、腎透析などを行なわないと小児期までに死亡する常染色体劣性遺伝性疾患である。

2. 原因

CEP290 遺伝子の特定の変異が原因であるが、その発症病態は不明である。

3. 症状

乳児期早期より精神運動発達遅滞、網膜欠損、嚢胞腎（ネフロン癆）、眼瞼下垂、小脳虫部欠損、下部脳幹形成異常を呈し、未治療の際には腎障害のため小児期までに死亡する。また合併症として、感染症、誤嚥性肺炎などがあり、日常的に注意が必要である。

4. 治療法

現在のところ根本的治療法はない。従って、治療は対症療法のみであり、理学療法を中心とした療育が重要である。

5. 予後

未治療の場合には、腎不全のため小児期までに死亡する。腎透析や腎移植により、成人中年期の報告がある。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

100 人未満

2．発病の機構

不明（遺伝子異常による。）

3．効果的な治療方法

未確立（対症療法のみである。）

4．長期の療養

必要（進行性である。）

5．診断基準

あり（研究班作成の診断基準あり。）

6．重症度分類

①～③のいずれかに該当する者を対象とする。

①modified Rankin Scale（mRS）、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上。

②腎障害：CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合。

③視覚障害：良好な方の眼の矯正視力が0.3未満の場合。

○　情報提供元

「有馬症候群の疫学調査および診断基準の作成と病態解明に関する研究」

研究代表者　国立精神・神経医療研究センター　室長　伊藤雅之

＜診断基準＞

Definite、Probable を対象とする。

有馬症候群の診断基準

A 主要症状

① 重度の精神運動発達遅滞

② 小脳虫部欠損・低形成（脳幹部の形態異常を伴うことがある。）

③ 乳幼児期から思春期に生ずる進行性腎機能障害

④ 病初期からみられる視覚障害（網膜部分欠損などを伴うことあり。）

⑤ 片側あるいは両側性の眼瞼下垂様顔貌（症状の変動があることがある。）

B 参考所見

1 臨床所見

① 顔貌の特徴：眼瞼下垂、眼窩間解離、鼻根扁平、大きな口。

② 病初期から脱水、成長障害、不明熱をみることがある。

2 検査所見

① 血液検査：貧血、高 BUN、高クレアチニン血症

② 尿検査：低浸透圧尿、高 β2ﾏｲｸﾛｸﾞﾛﾌﾞﾘﾝ尿、NAG 尿

③ 網膜電位（ERG）検査：反応消失または著減

④ 頭部 CT、MRI 検査：小脳虫部欠損・低形成、脳幹低形成

⑤ 腎 CT、MRI、超音波検査：多発性腎嚢胞

⑥ 腎生検：ネフロン癆

⑦ 腹部エコー検査：脂肪肝、肝腫大、肝硬変などの肝障害

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

ジュベール症候群、セニオール・ローケン症候群、COACH 症候群。

D 遺伝学的検査

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

＜診断のカテゴリー＞

Definite：Aのうち 5 項目すべてを満たし、C を除外したもの。

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

＜重症度分類＞

以下①～③のいずれかに該当する者を対象とする。

①modified Rankin Scale（mRS）、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上。

②腎障害：CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合。

③視覚障害：良好な方の眼の矯正視力が 0.3 未満の場合。

①modified Rankin Scale（mRS）、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

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

日本脳卒中学会版

食事・栄養（N）

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

呼吸（R）

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

②腎障害：CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合。

CKD 重症度分類ヒートマップ

		蛋白尿区分		A1	A2	A3
		尿蛋白定量 (g/日) 尿蛋白/Cr 比 (g/gCr)		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
				0.15 未満	0.15～0.49	0.50 以上
GFR 区分 (mL/分 /1.73 ㎡)	G1	正常または高値	≧90	緑	黄	オレンジ
	G2	正常または軽度低下	60～89	緑	黄	オレンジ
	G3a	軽度～中等度低下	45～59	黄	オレンジ	赤
	G3b	中等度～高度低下	30～44	オレンジ	赤	赤
	G4	高度低下	15～29	赤	赤	赤
	G5	末期腎不全 （ESKD）	＜15	赤	赤	赤

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

178　モワット・ウィルソン症候群

○　概要

1．概要

モワット・ウイルソン症候群は、特徴的顔貌、重度から中等度の知的障害と小頭症を3主徴とする奇形症候群である。転写因子であるZEB2遺伝子の片側のアリルの機能喪失型変異で発症する。通常、発語は見られず、歩行開始も3歳以降である。てんかん、巨大結腸症、先天性心疾患などの合併が見られる。食事、排せつなど日常生活の介護が終身必要である。

2．原因

両親から受け継いだ2個の ZEB2 遺伝子の中の1個の機能が喪失して（機能喪失型変異）で発症する。しかし、ZEB2 遺伝子によって引き起こされる病態は不明である。

3．症状

特徴的顔貌（内側部が濃い眉毛、吊り上った耳たぶ、尖った顎）は 100%、重度から中等度の知的障害は100%、小頭症が約 80%の患者に見られる。さらに、てんかんは約 70%、先天性心疾患、巨大結腸症（ヒルシュスプルング病）、停留精巣や尿道下裂などの腎・泌尿生殖器の奇形と脳梁の形成異常が約半数の患者に見られる。

4．治療法

先天性心疾患、巨大結腸症、尿道下裂などの先天奇形は外科的に治療を行う。バルプロ酸ナトリウムは約半数てんかんに有効である。幼少期からの積極的な療育や訓練で身振りや指さしでのコミュニケーションが向上する場合もある。

5．予後

出生時の先天奇形の手術を行うと生命予後は比較的良好であり、40 歳代の患者もいる。平均寿命は不明である。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

約 1,000 人

2．発病の機構

不明（ZEB2 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（重度知的障害と発達遅滞があり、改善しない。）

5．診断基準

あり（研究班作成の診断基準あり。）

6．重症度分類

1）～3）のいずれかに該当する者を対象とする。

1）　難治性てんかんの場合。

2）　先天性心疾患があり、中等症以上に該当する場合。

3）　気管切開、非経口的栄養摂取（経管栄養、中心静脈栄養など）、人工呼吸器使用の場合。

○　情報提供元

「Mowat-Wilson 症候群の臨床診断の確立と疾患発症頻度の調査」

「Mowat-Wilson 症候群の診断法の確立と成長発達に伴う問題点とその対策に関する研究」

研究代表者　愛知県心身障害者ころに一発達障害研究所　副所長兼遺伝学部長　若松延昭

＜診断基準＞

モワット・ウイルソン症候群の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

A 症状

Major Criteria

1. 重度（中等度）精神運動発達遅滞（必須）
2. 特徴的な顔貌（必須）：下記の 3 項目の内の 2 項目以上
   ア）特徴的耳介形態（前向きに持ち上がった耳たぶ。中央が陥凹した耳たぶ）
   イ）特徴的眼周囲所見（眼間開離、中央部が濃い眉毛）
   ウ）特徴的頭部形態（細長い顔、尖ったあご、目立つ鼻柱）
3. 小頭症

Minor Criteria

1. 巨大結腸症（ヒルシュスプルング病）、難治性便秘
2. 細長い手指と四肢
3. 成長障害
4. 脳梁形成異常
5. 先天性心疾患
6. てんかん
7. 腎泌尿器奇形

参考所見

1. 中耳炎
2. 側弯症

B 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見：異常なし。
2. 画像検査所見：脳 MRI で約半数の患者に脳梁の形成異常が見られる。
3. 生理学的所見：報告なし。
4. 病理所見：報告なし。
5. 知能検査（IQ、DQ）：重度あるいは中等度知的障害。

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

１）Goldberg-Shprintzen megacolon 症候群：常染色体劣性の疾患であり、病因遺伝子は 10q22.1 に局在する KIAA1279 遺伝子である。

２）Angelman 症候群、1p36 欠失症候群、Rubinstein-Taybi 症候群：これらの疾患は、精神遅滞が重度で言葉がなく、下顎が目立ち、歩容(不安定な歩き方）の点でMowat-Wilson症候群に類似している。しかし、Mowat-Wilson 症候群とは特徴的顔貌の有無で容易に鑑別できる。

D 遺伝学的検査

1. 片方の ZEB2（別名、ZFHX1B、SIP1）遺伝子に機能消失性変異（欠失、ナンセンス変異、フレームシフト変異）が同定されれば、確定診断とする。

＜診断のカテゴリー＞（Major Criteria の１と2の 2 項目は、全症例に認められる。）

Definite：Major Criteria のうち３項目、あるいは、Major Criteria のうち 2 項目と Minor Criteria　3 項目以上を満たし、C を除外し、D を満たすもの。

Probable：Major Criteria のうち３項目、あるいは、Major Criteria のうち 2 項目と Minor Criteria　3 項目以上を満たし、C を除外したもの。

Possible：Major Criteria のうち 2 項目と Minor Criteria　２項目以下を満たすもの。

＜重症度分類＞
1）～3）のいずれかに該当する者を対象とする。

1） 難治性てんかんの場合：主な抗てんかん薬2～3種類以上の単剤あるいは多剤併用で、かつ十分量で、2年以上治療しても、発作が1年以上抑制されず日常生活に支障をきたす状態（日本神経学会による定義）。

2） 先天性心疾患があり、NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。

NYHA 分類

Ⅰ度	心疾患はあるが身体活動に制限はない。 日常的な身体活動では疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは 狭心痛（胸痛）を生じない。
Ⅱ度	軽度から中等度の身体活動の制限がある。安静時または軽労作時には無症状。 日常労作のうち、比較的強い労作（例えば、階段上昇、坂道歩行など）で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛（胸痛）を生ずる。
Ⅲ度	高度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。 日常労作のうち、軽労作（例えば、平地歩行など）で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛（胸痛）を生ずる。
Ⅳ度	心疾患のためいかなる身体活動も制限される。 心不全症状や狭心痛（胸痛）が安静時にも存在する。 わずかな身体活動でこれらが増悪する。

NYHA: New York Heart Association

NYHA 分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

NYHA 分類	身体活動能力 （Specific Activity Scale; SAS）	最大酸素摂取量 （peakVO_2）
I	6 METs 以上	基準値の 80%以上
II	3.5～5.9 METs	基準値の 60～80%
III	2～3.4 METs	基準値の 40～60%
IV	1～1.9 METs 以下	施行不能あるいは 基準値の 40%未満

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

3） 気管切開、非経口的栄養摂取（経管栄養、中心静脈栄養など）、人工呼吸器使用の場合。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

179　ウィリアムズ症候群

○　概要

1．概要

ウィリアムズ（Williams）症候群は、特徴的な妖精様顔貌、精神発達の遅れ、大動脈弁上狭窄および末梢性肺動脈狭窄を主徴とする心血管病変、乳児期の高カルシウム血症などを有する隣接遺伝子症候群。症状の進行を認める疾患であり、加齢によりとくに精神神経面の問題、高血圧が顕著になる。これらの症状に対し、生涯的に医療的、社会的介入が必要である。

2．原因

染色体 7q11.23 微細欠失が病因である。エラスチン（ELN）など以下に挙げる遺伝子を含めて、7q11.23 領域（20 余の遺伝子が座位する）の複数の遺伝子の欠失（ヘテロ接合）により発症する隣接遺伝子症候群と考えられる。微細欠失は、FISH 法により ELN 遺伝子を含むプローブで検出できる。

3．症状

子宮内発育遅延を伴う成長障害、精神発達の遅れ（表出能より認知能の問題が目立つ、特に視覚性認知障害あり、多動・行動異常あり。）、妖精様顔貌：elfin face（太い内側眉毛、眼間狭小、内眼角贅皮、腫れぼったい眼瞼、星状虹彩、鞍鼻、上向き鼻孔、長い人中、下口唇が垂れ下がった厚い口唇、開いた口など）、社交的で、多弁な性格、外反母趾、爪低形成、歯牙低形成・欠損、低い声を認める。先天性心疾患（大動脈弁上狭窄、末梢性肺動脈狭窄など）、高カルシウム血症、腎動脈狭窄、冠動脈狭窄、泌尿器疾患（石灰化腎、尿路結石、低形成腎、膀胱憩室、膀胱尿管逆流など）を合併する。成人期は、高血圧、関節可動制限、尿路感染症、消化器疾患（肥満、便秘、憩室症、胆石など）が問題となる。突然死や麻酔関連死が報告されている。

4．治療法

乳児期には、嘔吐、便秘、哺乳不良、コリックによる体重増加不良を認め、筋緊張低下、雷などの音に過敏な場合（聴覚過敏）が多い。中耳炎を繰り返す。約 50 % に鼠径ヘルニアを認め、手術を必要とする。

独歩は平均で 21 ヵ月、発語が 21.6 ヵ月と遅れを認める。SVAS：大動脈弁上部狭窄症（64 %）、PPS：末梢性肺動脈狭窄（24 %）、VSD：心室中隔欠損（12 %）などの心疾患のを認め、18 % で手術が必要である。SVAS は進行性であるが、PPS は改善することが多い。

IQ は平均 56 である。視空間認知障害、特異的認識パターンを認める。注意欠陥障害を 84 % で認める。微細運動を必要とする活動が苦手。共動性斜視や遠視等視覚障害および音への過敏性なども目立つ。不正咬合。エナメル形成不全等がみられる。夜尿、便秘が多い。頻尿もすべての年齢層で認められる。関節可動制限が進行し、つま先歩行、脊椎前弯がみられる。

成人期には、先天性心疾患に加え高血圧（22 歳以上の 60 %）が認められる。脳血管障害発作にも注意が必要である。慢性便秘、胆石、結腸憩室などの消化器症状や肥満がみられ、尿路感染症を繰り返す。進行性関節可動制限（90 %）、脊椎前弯、側弯が認められる。

全年齢を通じてビタミンＤを含む総合ビタミン剤の投与には注意が必要である。また、麻酔中の突然死の報告があり、心臓カテーテル検査や外科手術に際しては、注意を要する。乳児期から聴覚、視覚の試験を随時行い、言語療法等のサポートを行う。不明熱の際には尿路感染症の可能性が常にある。

5. 予後

大動脈弁上狭窄・末梢性肺動脈狭窄など、さまざまな部位の血管狭窄を呈するため、心血管と高血圧に対する定期的なフォローアップが必要である。重症の大動脈弁上狭窄には手術が考慮される。心筋梗塞による突然死のリスクがあるため、特に流出路の狭窄と心筋肥大がある症例には注意する。麻酔時に起きることもある。また、大動脈弁閉鎖不全が 20%程度に、僧帽弁逸脱が 15%程度の患者に起きる。

50%程度の患者に高血圧が発症するが、そのリスクは加齢とともに上昇する。腎血管性高血圧により発症しているときには、腎動脈形成術を行う。

○　要件の判定に必要な事項

1. 患者数

発生頻度は2万人に　1人

2. 発病の機構

不明

3. 効果的な治療方法

未確立（本質的な治療法はない。種々の合併症に対する対症療法。）

4. 長期の療養

必要（発症後生涯継続または潜在する。）

5. 診断基準

あり（学会承認の診断基準あり。）

6. 重症度分類

1. 小児例（18 才未満）

小児慢性疾病の状態の程度に準ずる。

2. 成人例

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。

○　情報提供元

「染色体微細構造異常による発達障害の実態把握と疾患特異的 iPS 細胞による病態解析・治療法開発」
研究代表者　東京女子医科大学統合医科学研究所　准教授　山本俊至
「小児慢性特定疾患の登録・管理・解析・情報提供に関する研究」
研究代表者　国立成育医療研究センター　病院長　松井陽
「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

＜診断基準＞

乳幼児期からの成長障害・低身長、精神発達遅滞、妖精様顔貌：elfin face（太い内側眉毛、眼間狭小、内眼角贅皮、腫れぼったい眼瞼、星状虹彩、鞍鼻、上向き鼻孔、長い人中、下口唇が垂れ下がった厚い口唇、開いた口など）によりウィリアムズ症候群を疑い、以下を実施。

FISH 法により ELN 遺伝子を含むプローブで、7q11.23 微細欠失を認める場合、ウィリアムズ症候群と確定診断する。

＜重症度分類＞

1．小児例（18 才未満）

小児慢性疾病の状態の程度に準ずる。

2．成人例

下記に該当する者を対象とする。

・先天性心疾患があり、薬物治療・手術によっても NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。

NYHA 分類

Ⅰ度	心疾患はあるが身体活動に制限はない。 日常的な身体活動では疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは 狭心痛（胸痛）を生じない。
Ⅱ度	軽度から中等度の身体活動の制限がある。安静時または軽労作時には無症状。 日常労作のうち、比較的強い労作（例えば、階段上昇、坂道歩行など）で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛（胸痛）を生ずる。
Ⅲ度	高度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。 日常労作のうち、軽労作（例えば、平地歩行など）で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛（胸痛）を生ずる。
Ⅳ度	心疾患のためいかなる身体活動も制限される。 心不全症状や狭心痛（胸痛）が安静時にも存在する。 わずかな身体活動でこれらが増悪する。

NYHA: New York Heart Association

NYHA 分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

NYHA 分類	身体活動能力 （Specific Activity Scale; SAS）	最大酸素摂取量 （peakVO_2）
I	6 METs 以上	基準値の 80%以上
II	3.5～5.9 METs	基準値の 60～80%
III	2～3.4 METs	基準値の 40～60%
IV	1～1.9 METs 以下	施行不能あるいは 基準値の 40%未満

※NYHA 分類に厳密に対応する SAS はないが、

「室内歩行 2METs、通常歩行 3.5METs、ラジオ体操・ストレッチ体操 4METs、速歩 5-6METs、階段 6-7METs」をおおよその目安として分類した。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

180　ATR-X症候群

○　概要

1．概要

ATR-X（X 連鎖αサラセミア・精神遅滞）症候群は、X 染色体に局在する *ATRX* 遺伝子を責任遺伝子とする、X 染色体連鎖性精神遅滞症候群の一つ。男性で発症し、重度の精神運動発達遅滞、αサラセミア(HbH 病)、特徴的な顔貌、外性器異常、骨格異常、独特の行動・姿勢異常を特徴とする。

2．原因

ATRX 遺伝子がコードしている ATRX タンパクは、クロマチンリモデリングタンパクと考えられている。ATR-X 症候群においては、エピジェネティクス制御機構の破綻による、αグロビン遺伝子を含む複数の遺伝子発現異常が多彩な症状を呈する原因と想定されているが、そのメカニズムは不明である。

3．症状

（1）精神運動発達の遅れ、（2）特徴的顔貌、（3）外性器異常、（4）骨格異常、（5）特徴的な行動・姿勢の異常：自分の口に手を入れて嘔吐を誘発、斜め上を見上げ、手のひらを上に向け、顎を突き上げる、あるいは首をしめる仕草を好む、（6）自閉症的な症状：視線を合わせにくい、常同運動、（7）消化器系の異常：胃食道逆流、空気嚥下症、イレウス、便秘、（8）検査所見：αサラセミア(末梢血液の Brilliant Cresyl Blue 染色によるゴルフボール様に染色される封入体を含む赤血球の存在)などを認める。

4．治療法

対症療法が主体となる。

てんかんに対しては抗けいれん薬の投与を行う。嚥下障害に対しては理学療法、経管栄養、胃瘻造設などの対応が必要となる。胃食道逆流に対しては手術を要する。停留精巣に対しては手術を要する。精神運動発達に対しては理学療法や作業療法、言語療法を要する。生活全般において、生涯、支援を必要とする。先天性心疾患に対しては手術あるいは内科的治療、呼吸障害に対しては酸素投与、気管切開、人工呼吸などを考慮する。

5．予後

合併症の有無による。先天性心疾患による心不全の有無、呼吸障害や栄養状態の程度が予後を左右する。一般人口にくらべて、平均寿命は短いことが予想されるが、データは無い。

○　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

未解明（遺伝子異常が関与。）

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（生涯にわたり、療育や生活全般にわたる介助を必要とする。）

5．診断基準

あり（研究班作成の診断基準。）

6．重症度分類

1．小児例（18 才未満）

小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。

2．成人例

1）～3）のいずれかに該当する者を対象とする。

1）難治性てんかんの場合。

2）先天性心疾患があり、NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。

3）modified Rankin Scale（mRS）、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上の場合。

○　情報提供元

「ATR-X 症候群ネットワークジャパン」

研究代表者　京都大学大学院医学研究科医療倫理学・遺伝医療学分野　准教授　和田敬仁

＜診断基準＞

ATR-X 症候群の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

A. 必発症状・所見（＞90%）

1. 男性
2. 重度精神運動発達遅滞
3. 特徴的顔貌

顔面中心部の低形成（鼻孔が上向き、厚い下口唇、鼻根部が平低、三角口、すき間の空いた門歯）、小頭、耳介低位

B. 高頻度に認める症状・所見(50%以上)

新生児期

哺乳障害(経管栄養を必要とする)、筋緊張低下

外性器の異常

小精巣、停留精巣、小陰茎、女性外性器様

消化器系の異常

空気嚥下症、嘔吐、胃食道逆流、便秘、イレウス, 流涎過多

骨格の異常

先細りの指、第 5 指短指症、指関節の屈曲拘縮

発育　低身長

姿勢・運動の異常

手を口に突っ込み嘔吐を誘発

突然の笑い発作、感情の高ぶり

自閉症様：視線を合わそうとしない

常同運動：指をこする(pill-rolling),

姿勢：斜め上を見上げる、顎を手のひらを返して突き上げる、あるいは首をしめるような仕草

自傷行為

C. しばしば認める症状・所見(50%以下)

中枢神経　てんかん

心臓　心奇形

腎臓　奇形

眼科　白内障、斜視

その他　原因不明の脳症、

全く食事を受け付けなくなる発作を周期的に繰り返す

無呼吸、チアノーゼ発作

膝をまげた小刻み歩行、脊柱を前彎した独特の歩き方（歩行獲得例）

D. その他の参考所見

家族歴　X 連鎖性遺伝を疑わせる家族歴

（男性同胞、あるいは母方を介した家系に罹患した患者が存在）

（約 1/3 は患者の新規突然変異；2/3 は母親が変異の保因者）

E. 検査所見

1. Brilliant Cresyl Blue 染色による HbH の封入体をもつ赤血球の存在（陽性率は約 80%）
2. 頭 MRI；脳の構造異常(脳萎縮、脳梁欠損症)、白質の信号異常、髄鞘化遅延、白質脳症、進行性の脳萎縮
3. *ATRX*遺伝子変異の存在

（現時点で、*ATRX* 遺伝子変異が確定された場合のみ確定診断される）

F. 鑑別すべき疾患

1. 染色体異常症(微細構造異常を含む。)
2. 先天性代謝疾患（アミノ酸、有機酸、乳酸・ピルビン酸、血液ガス、生化学検査などの検査を行い著しい異常所見を認めないことを確認。）
3. 重度運動精神遅滞や自閉症を呈する全ての疾患

脆弱 X 症候群

アンジェルマン症候群

コフィン・ローリー症候群

Smith-Lemli-Opitz 症候群

FG 症候群

ATR-16 症候群

【注意点】

症状は年齢、成長、発達とともに変化するので経時的な観察が必要。

＜診断のカテゴリー＞

Definite：A の3つを認め、E の3を満たす場合。

Probable：A の3つを全て満たし、E の1を満たし、F の鑑別すべき疾患を除外した場合。

Possible: A の3つを全て満たすが、F の鑑別すべき疾患を除外した場合。

Questionable: A のいずれかをみたし、E の3を満たす(遺伝子変異の意義について検討が必要な非典型例)。

＜重症度分類＞

1．小児例（18 才未満）

小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。

2．成人例

1）～3）のいずれかに該当する者を対象とする。

1） 難治性てんかんの場合：主な抗てんかん薬2～3種類以上の単剤あるいは多剤併用で、かつ十分量で、2年以上治療しても、発作が1年以上抑制されず日常生活に支障をきたす状態（日本神経学会による定義）。

2） 先天性心疾患があり、NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。

NYHA 分類

Ⅰ度	心疾患はあるが身体活動に制限はない。 日常的な身体活動では疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは 狭心痛（胸痛）を生じない。
Ⅱ度	軽度から中等度の身体活動の制限がある。安静時または軽労作時には無症状。 日常労作のうち、比較的強い労作（例えば、階段上昇、坂道歩行など）で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛（胸痛）を生ずる。
Ⅲ度	高度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。 日常労作のうち、軽労作（例えば、平地歩行など）で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛（胸痛）を生ずる。
Ⅳ度	心疾患のためいかなる身体活動も制限される。 心不全症状や狭心痛（胸痛）が安静時にも存在する。 わずかな身体活動でこれらが増悪する。

NYHA: New York Heart Association

NYHA 分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

NYHA 分類	身体活動能力 （Specific Activity Scale; SAS）	最大酸素摂取量 （peakVO_2）
I	6 METs 以上	基準値の 80%以上
II	3.5～5.9 METs	基準値の 60～80%
III	2～3.4 METs	基準値の 40～60%
IV	1～1.9 METs 以下	施行不能あるいは 基準値の 40%未満

※NYHA 分類に厳密に対応する SAS はないが、

「室内歩行 2METs、通常歩行 3.5METs、ラジオ体操・ストレッチ体操 4METs、速歩 5-6METs、階段 6-7METs」をおおよその目安として分類した。

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

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

食事・栄養（N）

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

呼吸（R）

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

181 クルーゾン症候群
182 アペール症候群
183 ファイファー症候群
184 アントレ−・ビクスラー症候群

○ 概要

1. 概要

頭蓋・顔面骨縫合早期癒合をきたす疾患群であり、頭蓋・顔面の異常、頸部・気管の異常および四肢の異常を認め、疾患ごとに症状が異なる。代表的な疾患を挙げるとクルーゾン症候群、アペール症候群、ファイファー症候群、アントレー・ビクスラー症候群などがある。

2. 原因

クルーゾン症候群は主に fibroblast growth factor receptor2 (FGFR2)の遺伝子異常が原因であり、主に FGFR2 の IgⅢa/cドメインに集中している。アペール症候群は約5つの FGFR2 変異が報告されており、主に IgⅡドメインの変異 Ser252Try が 2/3、IgⅢドメインの変異 Pro253Arg が約 1/3 に認められる。ファイファー症候群は主に FGFR2 の IgⅢドメインに集中しており、FGFR 1 の変異 Pro252Arg も認められる。アントレービクスラー症候群は主に POR(Cytochrome P450 oxidoreductase)の変異である。しかし、いずれも詳細な発症の機序は不明である。

3. 症状

(1) 共通する症状

1.頭蓋　頭蓋縫合早期癒合、水頭症、キアリ奇形

2.顔面　眼球突出、上顎骨低形成、上気道閉塞、後鼻孔狭窄/閉塞、巨舌、外耳道狭窄/閉鎖、伝音性難聴

3.頸部　脊髄空洞症、軸椎脱臼、頚椎癒合、喉頭気管奇形

4.精神運動発達遅滞

(2) 疾患ごとの症状

アペール症候群は全例に骨性合指/趾症を認め、心疾患と肩/肘関節形成不全を認めることがある。ファイファー症候群は臨床症状から3つの病型に分類され、1型の症状は軽度で、2および3型では、水頭症、眼球突出が著しく肘関節拘縮も合併し、2型は、クローバーリーフ頭蓋が認められる。アントレー・ビクスラー症候群は四肢と外性器に異常を認める。

4. 治療法

対症療法である外科的治療が主体である。乳幼児期から成人期まで複数回の手術を要し、10 回以上の手術を行うこともある。主な手術は、頭蓋形成術、V-P シャント術、後頭下減圧術、気管切開術、顔面形成術、後鼻孔狭窄/閉塞解放術、環軸椎固定術、合指症分離術、口蓋形成術などである。

5. 予後

予後を左右する因子として水頭症、キアリ奇形、脊髄空洞症、上気道閉塞、環軸椎脱臼、喉頭気管奇形などが挙げられ、重症度と外科的治療に依存する。持続的な疾患であり、重症例では生活面で長期にわたり支障を来す。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 900 名（クルーゾン症候群、アペール症候群、ファイファー症候群、アントレー・ビクスラー症候群の合計）

2. 発病の機構

不明（遺伝子異常を原因とするが、発症機構の詳細は不明である。）

3. 効果的な治療方法

未確立（対症療法のみであり、早期かつ包括的な治療を要する。）

4. 長期の療養

必要（長期かつ複数回にわたる外科治療のための療養を要する。）

5. 診断基準

あり（研究班作成の診断基準あり。）

6. 重症度分類

以下のいずれかを満たす場合を対象とする。

①modified Rankin Scale（mRS）、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上。

②視覚障害： 視覚障害： 良好な方の眼の矯正視力が 0.3 未満

③聴覚障害： 高度難聴以上

○ 情報提供元

「症候性頭蓋縫合早期癒合症（クルーゾン/アペール/ファイファー/アントレー・ビクスラー症候群）に対する治療指針の作成および新規治療法の開発に関する研究」

研究代表者 神奈川県立こども医療センター形成外科 部長 小林眞司

＜診断基準＞

それぞれの症候群において確定診断例を対象とする。

症候群性頭蓋縫合早期癒合症の診断基準

本症は症候群ごとに、さらに同じ症候群でも症状が異なることから、以下により総合的に診断する。確定診断は遺伝学的検査による。

クルーゾン症候群

(1) 症状

1. 頭蓋　頭蓋縫合早期癒合、水頭症、キアリ奇形
2. 顔面　眼球突出、斜視、上顎骨低形成、上気道閉塞、後鼻孔狭窄/閉塞、外耳道狭窄/閉鎖、伝音性難聴
3. 頸部　脊髄空洞症、環軸椎脱臼、頚椎癒合、喉頭気管奇形
4. 四肢　臨床上の表現型において指趾の異常はないことが原則であるが、橈尺骨癒合や表現型の異なる亜型が存在する。
5. 精神運動発達遅滞を認めることがある。

(2) 検査所見

1. 画像検査所見

   単純頭部 X 線写真、 CT、MRI、脳血流シンチグラフィー、頭部 X 線規格写真、オルソパントモ写真などで頭蓋内圧亢進、頭蓋縫合早期癒合、顔面骨の低形成を認める。
2. 眼科的所見

   視力、眼球突出度、両眼視機能、眼底検査などで頭蓋内圧亢進、斜視、眼球突出を認める。
3. 耳鼻科的所見

   単純頭部 X 線写真、 CT、ポリソムノグラフィーなどで上気道閉塞を認める。聴力検査、CT、鼓膜所見などで滲出性中耳炎、外耳道狭窄/閉鎖を認める。

(3) 遺伝学的検査

ほとんどが FGFR2 の IgⅢa/c ドメイン（エクソン 7-9）に集中している。また、皮膚に黒色表皮症（acanthosis nigricans）を伴うクルーゾン症候群では、FGFR3 遺伝子の transmembrane domain に異常（FGFR3：Ala391Glu）が認められる。

アペール症候群

(1) 症状

1. 頭蓋　頭蓋縫合早期癒合、水頭症、キアリ奇形
2. 顔面　眼球突出、斜視、高口蓋、口蓋裂、上顎骨低形成、上気道閉塞、後鼻孔狭窄/閉塞、外耳道狭窄/閉鎖、伝音性難聴
3. 頸部　脊髄空洞症、環軸椎脱臼、頚椎癒合、喉頭気管奇形
4. 四肢　骨性合指/趾症、肩関節形成不全、肘関節形成不全
5. 心・血管　ファロー四徴症など先天性心疾患
6. 精神運動発達遅滞を認めることがある。

(2) 検査所見

クルーゾン症候群に準ずる。

(3) 遺伝学的検査

約５つの FGFR2 変異が報告されているが、IgⅡドメインの変異 Ser252Try が 2/3、IgⅢドメインの変異 Pro253Arg が約 1/3 に認められ、他の変異はまれである。

ファイファー症候群

(1) 症状

1. 頭蓋　頭蓋縫合早期癒合、水頭症、キアリ奇形、クローバーリーフ頭蓋
2. 顔面　眼球突出、斜視、幅広く平坦な鼻根、小さな鼻、耳介低位、上顎骨低形成、上気道閉塞、後鼻孔狭窄/閉塞、外耳道狭窄/閉鎖、伝音性難聴
3. 頸部　脊髄空洞症、環軸椎脱臼、頚椎癒合、喉頭気管奇形
4. 四肢　幅広で短く外反した母指/趾、皮膚性合指、肘関節拘縮
5. 重症例では精神運動発達遅滞を認める。

(2) 検査所見

クルーゾン症候群に準ずる。

(3) 遺伝学的検査

FGFR 1 の変異 Pro252Arg、FGFR2 では IgⅢドメインに集中している。FGFR2 遺伝子内の変異の一部はクルーゾン症候群と同一の異常である。

アントレー・ビクスラー症候群

(1) 症状

1. 頭蓋　頭蓋縫合早期癒合を認める。
2. 顔面　西洋梨様と表現される鼻、耳介奇形、外耳道閉鎖、上顎低形成、後鼻孔狭窄を認める。
3. 四肢　クモ状指、上腕骨・橈骨の骨性癒合、多発関節拘縮
4. 腎・泌尿器生殖器　先天性副腎皮質過形成を認めることがある。女児では外性器の男性化、男児では外性器の発育不全を来たす。
5. 精神運動発達遅滞を認めることがある。

(2) 検査所見

1. 画像検査所見　クルーゾン症候群に準ずる。
2. 血液検査所見　17α水酸化酵素/17,20-lyase および 21 水酸化酵素の複合的機能低下を認める。
3 尿検査所見　尿中ステロイドホルモンの異常を認める。

(3) 遺伝学的検査

POR(Cytochrome P450 oxidoreductase)異常あるいは稀に FGFR2 異常を認める。

＜重症度分類＞
以下のいずれかを満たす場合を対象とする。

①modified Rankin Scale（mRS）、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上。
②視覚障害:　良好な方の眼の矯正視力が 0.3 未満
③聴覚障害:　高度難聴以上

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。

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

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

日本脳卒中学会版

食事・栄養（N）

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

呼吸（R）

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

③聴覚障害：以下の 3　高度難聴以上

0　25dBHL 未満（正常）
1　25dBHL 以上40dBHL 未満（軽度難聴）
2　40dBHL 以上70dBHL 未満（中等度難聴）
3　70dBHL 以上90dBHL 未満（高度難聴）
4　90dBHL 以上（重度難聴）

※500、1000、2000Hz の平均値で、聞こえが良い耳（良聴耳）の値で判断

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

185 コフィン・シリス症候群

○ 概要

1. 概要

コフィン・シリス症候群（Coffin-Siris 症候群）は、1970 年に Coffin と Siris により初めて報告された先天異常症候群であり、重度の知的障害、成長障害、特徴的な顔貌（疎な頭髪、濃い眉と睫毛、厚い口唇など）、手足の第5指の爪および末節骨の無～低形成を主徴とする疾患である。

2. 原因

ほとんどが孤発例であるが、家族例や同胞例の報告も散見されるため、常染色体優性遺伝、常染色体劣性遺伝の両方の遺伝形式が想定されている。常染色体優性遺伝形式をとる原因遺伝子として、*SMARCB1*、*SMARCA4*、*SMARCE1*、*ARID1A*、*ARID1B*, *PHF6*, *SOX11* が同定されている。そのうち *SMARCB1*、*SMARCA4*、*SMARCE1*、*ARID1A*、*ARID1B* はクロマチン再構成因子として知られる SWI/SNF 複合体のサブユニットをコードし、本症候群の病態に SWI/SNF 複合体異常が深く関与すると考えられている。

3. 症状

重度の精神発達の遅れ、成長障害、特徴的な顔貌（疎な頭髪、濃い眉と睫毛、厚い口唇など）、手足の第5指の爪および末節骨の無～低形成を主徴とし、心疾患を合併する。

4. 治療法

てんかんに対しては必要に応じて薬物療法、心疾患に対しては必要に応じて手術や薬物療法を行う。

5. 予後

主に難治性てんかんの併存および合併する心疾患により生命予後が左右される。

○　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 （ただし、疾患責任遺伝子として *SMARCB1*、*SMARCA4*、*SMARCE1*、*ARID1A*、*ARID1B*, *PHF6*, *SOX11* の 7 遺伝子が報告されている。）

3．効果的な治療方法

未確立（対症療法のみ。）

4．長期の療養

必要 （症状が不可逆的変化もしくは進行性である。）

5．診断基準

あり（研究班作成の診断基準あり。）

6．重症度分類

以下の1）～3）のいずれかを満たす場合を対象とする。

1）難治性てんかんの場合

2）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。

3）気管切開、非経口的栄養摂取（経管栄養、中心静脈栄養など）、人工呼吸器使用の場合

○　情報提供元

「コフィン・サイリス症候群の分子遺伝学的解析と診断・治療法の開発研究班」

研究代表者　横浜市立大学　准教授　三宅紀子

「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」

研究代表者　慶應義塾大学　小崎健次郎

＜診断基準＞

確定診断例、臨床診断例を対象とする。

原因遺伝子（*ARID1A* 遺伝子、*ARID1B* 遺伝子、*SMARCB1* 遺伝子、*SMATCA4* 遺伝子、*SMARCE1* 遺伝子、*PHF6* 遺伝子, *SOX11* 遺伝子等）のいずれかに変異を認めればコフィンーシリス症候群と診断が確定する。変異を認めない場合もあり、乳・幼児期よりAの大基準を全て認めれば臨床診断する。

A. 臨床症状

大基準:

1. 第5指爪と末節骨の低～無形成
2. 発達遅滞、知的障害
3. 顔貌上の特徴

特徴の強い（coarseness）顔貌を呈する場合もあれば（古典型/A 型）、それほど特徴の強くない場合もある（バリアント型/B 型）が以下を参照。

・濃い眉毛と長い睫毛～薄く細く弓状の眉毛

・幅広い鼻梁・鼻先

・厚い上下口唇を伴った幅広い口～薄い上口唇

小基準:

4. 外胚葉系の異常（多毛、濃い眉毛、長い睫毛、頭髪は薄い）
5. 成長障害（小頭症、子宮内発育遅延、低身長、体重増加不良、反復性感染症）
6. 臓器異常（先天性心疾患、摂食障害、胃腸の異常、泌尿器の異常、脳奇形とけいれん、視覚異常、難聴）

B 遺伝学的検査

ARID1A 遺伝子、ARID1B 遺伝子、SMARCB1 遺伝子、SMATCA4 遺伝子、SMARCE1 遺伝子、PHF6 遺伝子, SOX11 遺伝子に変異を認める。

＜重症度分類＞

1）～3）のいずれかに該当する者を対象とする。

1） 難治性てんかんの場合：主な抗てんかん薬2～3種類以上の単剤あるいは多剤併用で、かつ十分量で、2年以上治療しても、発作が1年以上抑制されず日常生活に支障をきたす状態。（日本神経学会による定義）

2） 先天性心疾患があり、薬物治療・手術によってもNYHA分類でⅡ度以上に該当する場合。

NYHA分類

Ⅰ度	心疾患はあるが身体活動に制限はない。 日常的な身体活動では疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛（胸痛）を生じない。
Ⅱ度	軽度から中等度の身体活動の制限がある。安静時または軽労作時には無症状。 日常労作のうち、比較的強い労作（例えば、階段上昇、坂道歩行など）で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛（胸痛）を生ずる。
Ⅲ度	高度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。 日常労作のうち、軽労作（例えば、平地歩行など）で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛（胸痛）を生ずる。
Ⅳ度	心疾患のためいかなる身体活動も制限される。 心不全症状や狭心痛（胸痛）が安静時にも存在する。 わずかな身体活動でこれらが増悪する。

NYHA: New York Heart Association

NYHA分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

NYHA分類	身体活動能力 （Specific Activity Scale; SAS）	最大酸素摂取量 （peakVO_2）
I	6 METs 以上	基準値の80%以上
II	3.5～5.9 METs	基準値の60～80%
III	2～3.4 METs	基準値の40～60%
IV	1～1.9 METs 以下	施行不能あるいは 基準値の40%未満

※NYHA分類に厳密に対応するSASはないが、

「室内歩行2METs、通常歩行3.5METs、ラジオ体操・ストレッチ体操4METs、速歩5-6METs、階段6-7METs」をおおよその目安として分類した。

3） 気管切開、非経口的栄養摂取（経管栄養、中心静脈栄養など）、人工呼吸器使用の場合。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

186　ロスムンド・トムソン症候群

○　概要

1．概要

ロスムンド・トムソン症候群は、小柄な体型、日光過敏性紅斑、多形皮膚萎縮症、骨格異常、若年性白内障を特徴とする常染色体劣性の遺伝病である。類縁疾患としてRAPADILINO症候群、バレー・ジェロルド症候群があるが、同じ遺伝子座に異常を認めることから現時点では当該疾患に含めて取り扱う。

2．原因

DNAの複製・修復に関与するヘリカーゼタンパク RecQL4 の異常により、発症する。病因遺伝子は明らかになっているが、その機能については、不明な点が残されている。

3．症状

特徴的な皮膚所見が乳児期から認められる。浮腫性紅斑から毛細血管拡張、皮膚萎縮、色素沈着をきたす。特に、日光に暴露される箇所に強い。水疱を形成することもある。疎な毛髪、眉毛が認められる。前頭部の突出、鞍鼻などの顔面や拇指、橈骨の欠損など骨格の異常を示す。爪の形成不全がある。歯の異常も伴う。両側性の若年性白内障、生下時からの低身長、性腺機能低下も伴う。知的には正常なことが多い。さらに、癌腫(特に、骨肉腫、皮膚扁平上皮癌)を合併することが多い。皮膚症状を認めない場合をRAPADILINO症候群、頭蓋骨早期癒合、狭頭、短頭などを来す場合をバレー・ジェロルド症候群としている。

4．治療法

皮膚科、眼科、整形外科、小児科などが連携して治療にあたる必要がある。皮膚病変に関しては日光暴露をさける。皮膚委縮症部位のレーザー治療により、毛細血管の拡張は改善する。白内障に対しては外科的治療が行われる。齲歯が起きやすいため、口腔内病変を定期的にチェックする。骨格の異常に対しては、対症療法が主体となる。また、骨肉腫の発症を含めた注意深い観察が必要である。定期的な検診により癌腫の発生を早期に発見し、外科的切除、抗がん剤による治療を行う。

5．予後

多形皮膚委縮症があり、日光暴露により悪化するため避ける必要がある。若年性の白内障により繰り返す治療が必要となり、骨欠損等の骨格異常に対しては、リハビリテーションなどが必要となる。その他骨肉腫や癌腫の早期発見や治療を行う必要があり、生命予後はこれらによる。

○　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（遺伝子異常が関与しているも詳細は不明。）

3．効果的な治療方法

未確立（対症療法のみ。）

4．長期の療養

必要（様々な病変に対する治療が継続する。）

5．診断基準

あり（研究班作成の診断基準あり。）

6．重症度分類

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

「遺伝子修復異常症(Bloom 症候群、Rothmund-Thomson 症候群、RAPADILINO 症候群、Baller-Gerold 症候群)の実態調査、早期診断法の確立に関する研究」

研究代表者　　国立病院機構長良医療センター　臨床研究部長　金子英雄

＜診断基準＞
確定診断された例を対象とする。

研究班作成の診断基準

A 症状
1．多形皮膚委縮症
2．低身長
3．骨格異常
4．日光過敏症
5．毛髪異常
6．若年性白内障
7．乳児期の難治性下痢
8．爪異常
9．その他：毛細血管拡張症、色素沈着、成長遅延、性腺機能低下、角化異常

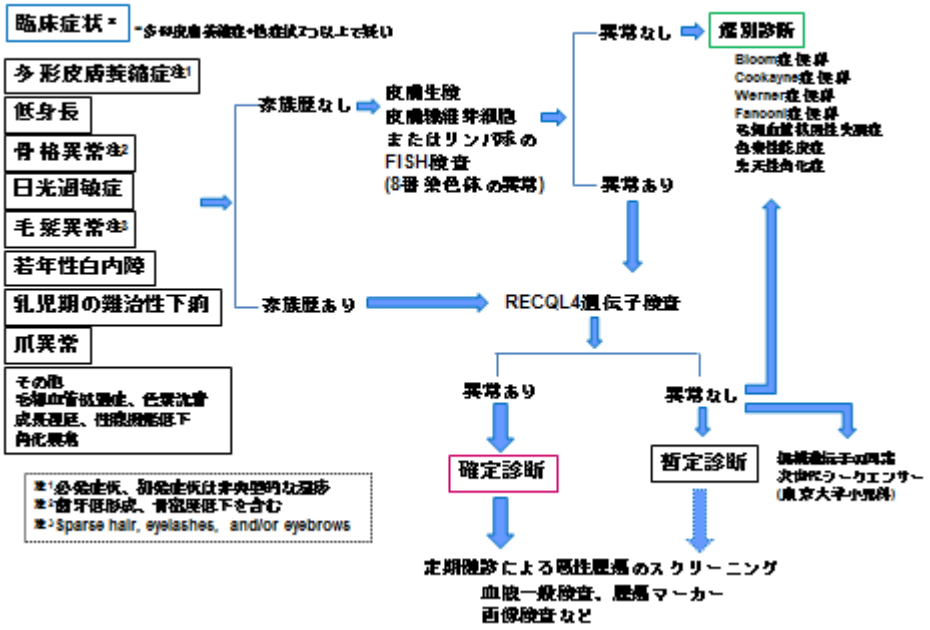
B 検査所見
1．FISH検査 （8番染色体の異常）
2．皮膚生検　 組織を免疫染色しRecQL4タンパク欠損を検出

C 鑑別診断
以下の疾患を鑑別する。
ブルーム症候群、コケイン症候群、ウェルナー症候群、ファンコニー症候群、毛細血管拡張性運動失調症、色素性乾皮症、先天性角化症、アクロゲリア

D 遺伝学的検査
1．RecQL4遺伝子の変異

A の症状を複数認め、C を鑑別し、D の遺伝子異常を認めた場合に確定診断する。

Rothmund-Thomson症候群診断指針



＜重症度分類＞

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

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

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

日本脳卒中学会版

食事・栄養（N）

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

呼吸（R）

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

187 歌舞伎症候群

○ 概要

1．概要

1981 年に我が国で見いだされた先天異常症候群である。患者の切れ長の目をもつ顔貌が歌舞伎役者の隈取に似ることから歌舞伎症候群と命名された。国内外から約 400 例の報告があり、推定罹病率は 1/32,000 程度とされている。ほとんどが孤発例で家族例は極めて少数である。

2．原因

臨床的に歌舞伎症候群と診断された患者の約 70%に *KMT2D* 遺伝子（*MLL2* 遺伝子）の変異が認められる。*KMT2D* 遺伝子（*MLL2* 遺伝子）はヒストンメチル化酵素（H3K4）であり、歌舞伎症候群はヒストンメチル化異常症と考えられる。*KDM6A* 遺伝子の変異を有する患者も報告されている。

3．症状

主な症状として以下の様なものが挙げられる。

(1) 特徴的な顔貌（100%）

下眼瞼外側1／3の外反・切れ長の眼瞼裂（ほぼ 100%），外側1／2が疎な弓状の眉，先端がつぶれた鼻，短い鼻中隔，突出した大きな耳介変形

(2) 骨格系の異常（92%）

指短縮（特に V 指、中節骨短縮），脊柱側弯，椎体矢状裂、肋骨異常など

(3) 軽度～中等度の精神発達の遅れ（92%）

(4) 生後始まる成長障害（低伸長）（88%）

(5) 皮膚紋理異常（90%）

指尖部の隆起（finger pad）

4．治療法

てんかんに対しては必要に応じて薬物療法、心疾患に対しては必要に応じて手術や薬物療法を行う。

5．予後

主に難治性けいれんの併存および合併する心疾患により生命予後が左右される。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

約 3,000～4,000 人

2．発病の機構

不明（遺伝子異常が関与している。）

3．効果的な治療方法

未確立（本質的な治療法はない。種々の合併症に対する対症療法。）

4．長期の療養

必要（発症後生涯継続または潜在する。）

5．診断基準

あり（学会承認の診断基準あり。）

6．重症度分類

1．小児例（18 才未満）

小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。

2．成人例

成人例は、1）～3）のいずれかに該当する者を対象とする。

1）　難治性てんかんの場合。

2）　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。

3）　気管切開、非経口的栄養摂取（経管栄養、中心静脈栄養など）、人工呼吸器使用の場合。

○　情報提供元

「ゲノム異常症としての歌舞伎症候群原因遺伝子同定と遺伝子情報に基づく成長障害治療可能性の研究開発班」

研究代表者　長崎大学大学院医歯薬学総合研究科　教授　吉浦孝一郎

「先天異常症候群の登録システムと治療法開発をめざした検体共有のフレームワークの確立」

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

「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

「小児慢性特定疾患の登録・管理・解析・情報提供に関する研究」

研究代表者　国立成育医療研究センター　病院長　松井陽

＜診断基準＞
確定診断例及び臨床診断例を対象とする。

主要臨床症状 1 より歌舞伎症候群が疑われ、原因遺伝子（*KMT2D* 遺伝子（別名：*MLL2* 遺伝子）・*KDM6A* 遺伝子等）に変異を認めれば歌舞伎症候群と診断が確定する。変異を認めない場合もあり、乳・幼児期から下記の症状を全て満たせば臨床診断される。

Ⅰ. 主要臨床症状
1. 下眼瞼外側 1/3 の外反・切れ長の眼瞼裂を含む特徴的な顔貌
2. 指尖部の隆起
3. 精神発達遅滞

＜重症度分類＞

1．小児例（18 才未満）

小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。

2．成人例

1）～3）のいずれかに該当する者を対象とする。

1） 難治性てんかんの場合：主な抗てんかん薬2～3種類以上の単剤あるいは多剤併用で、かつ十分量で、2年以上治療しても、発作が1年以上抑制されず日常生活に支障をきたす状態（日本神経学会による定義）。

2） 先天性心疾患があり、薬物治療・手術によってもNYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。

NYHA 分類

Ⅰ度	心疾患はあるが身体活動に制限はない。 日常的な身体活動では疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは 狭心痛（胸痛）を生じない。
Ⅱ度	軽度から中等度の身体活動の制限がある。安静時または軽労作時には無症状。 日常労作のうち、比較的強い労作（例えば、階段上昇、坂道歩行など）で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛（胸痛）を生ずる 。
Ⅲ度	高度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。 日常労作のうち、軽労作（例えば、平地歩行など）で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛（胸痛）を生ずる 。
Ⅳ度	心疾患のためいかなる身体活動も制限される。 心不全症状や狭心痛（胸痛）が安静時にも存在する。 わずかな身体活動でこれらが増悪する。

NYHA: New York Heart Association

NYHA 分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

NYHA 分類	身体活動能力 （Specific Activity Scale; SAS）	最大酸素摂取量 （peakVO_2）
I	6 METs 以上	基準値の 80%以上
II	3.5～5.9 METs	基準値の 60～80%
III	2～3.4 METs	基準値の 40～60%
IV	1～1.9 METs 以下	施行不能あるいは 基準値の 40%未満

※NYHA 分類に厳密に対応する SAS はないが、

「室内歩行 2METs、通常歩行 3.5METs、ラジオ体操・ストレッチ体操 4METs、速歩 5-6METs、階段 6-7METs」をおおよその目安として分類した。

3） 気管切開、非経口的栄養摂取（経管栄養、中心静脈栄養など）、人工呼吸器使用の場合。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

188　多脾症候群
189　無脾症候群

○　概要

1．概要

内臓が左右対称性に形成される臓器錯位症候群のうち右側相同または左側相同を呈する症候群。それぞれを無脾症候群または多脾症候群という。ここでは、内臓が左右反転する内臓逆位は含まないものとする。無脾症候群では、通常脾臓は欠損している。50-90%に先天性心疾患を合併する。合併心奇形は、単心房、共通房室弁、単心室、総肺静脈還流異常、肺動脈閉鎖（狭窄）などが多い。多脾症候群では通常脾臓は分葉して複数認め、50-90%に先天性心疾患を合併する。合併心奇形は、奇静脈結合、下大静脈欠損、心房中隔欠損、両大血管右室起始症などが多い。

重症細菌性感染症（特に肺炎双球菌）に罹患しやすく、感染症での突然死もある。合併する心奇形によるが、単心房、単心室、肺動脈狭窄の組み合わせが多く高度のチアノーゼを呈し、生涯、心不全が持続し、予後が悪い。

2．原因

多くは原因不明。*connexin* 遺伝子、ホメオボックス遺伝子などの関与が考えられている。

3．症状

無脾症候群では心内合併奇形として、両側上大静脈、単心房、共通房室弁、単心室、心房中隔欠損、心内膜床欠損、肺動脈狭窄、両大血管右室起始症、総肺静脈還流異常、動脈管開存、など多彩なものを認める。多脾症候群では、両側上大静脈、下大静脈欠損、単心房、単心室、心房中隔欠損、心内膜床欠損、肺動脈狭窄、両大血管右室起始症、肺高血圧、など多彩なものを認める。

症状は、主として合併する心奇形によるが、当初は肺血流の状況に大きく影響される。肺血流減少型が多く、その場合チアノーゼが高度。共通房室弁逆流で、高度心不全をきたすことがある。肺血流増加型は、肺高血圧となる。

無脾症候群では、肺炎球菌、インフルエンザ桿菌による髄膜炎、敗血症に罹患しやすく、ときに致命的で、突然死となる。感染性心内膜炎のリスクも高い。腸回転異常、総腸間膜症などによる腸閉塞、胆道閉鎖などを合併することもある。

多脾症候群では、合併する心奇形によるが、当初は肺血流の状況に大きく影響される。すなわち肺血流増加型では多呼吸・ほ乳不良などを認め、早期に肺高血圧をきたす。肺血流減少型ではチアノーゼを呈する。心内奇形なしの場合や心房中隔欠損のみの場合があるが、その場合には無症状である。洞徐脈、房室解離、発作性上室性頻脈などの不整脈を呈することも多い。腸回転異常、総腸間膜症などによる腸閉塞、胆道閉鎖などを合併することもある。

4．治療法

根治療法はない。合併心奇形に対する治療を行う。最終的には2心室修復は困難で、Fontan 手術となることが多い。細菌感染症に対するワクチン接種をおこなう。

多脾症候群では、洞機能不全などの不整脈に対する治療も必要となる。

5. 予後

生命予後は合併心奇形による影響が大きい。重症感染症も大きな予後規定因子である。予後不良の疾患である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 2,000 人（無脾症候群及び多脾症候群の合計。）

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（ずっと症状は持続する。）

5. 診断基準

あり

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　教授　中西敏雄

＜診断基準＞
それぞれ Definite を対象とする。

無脾症候群の診断基準
A
1，両側上大静脈、単心房、共通房室弁、単心室、心房中隔欠損、心内膜床欠損、肺動脈狭窄、両大血管右室起始症、総肺静脈還流異常、動脈管開存、などの先天性心疾患を有する。

B
1．　胸部エックス線：対称肝を呈する。気管支は両側 eparterial bronchus（肺動脈が気管支と並走する）となる。
2．　血液像：末梢赤血球に Howell-Jolly 小体を認める。
3．　心臓カテーテル検査：心房造影による心耳形態(両側右心耳構造)、肺動脈造影により肺動脈と気管支の位置関係(両側 eparterial bronchus)を確認できる。
4．　造影 CT：肺動脈と気管支の位置関係(両側 eparterial bronchus)を確認できる。
5．　画像診断：脾臓を認めない。

＜診断のカテゴリー＞
Definite：Aの1を満たし、Bのうち1項目以上を満たすもの。

多脾症候群の診断基準

A
1．両側上大静脈、下大静脈欠損、単心房、単心室、心房中隔欠損、心内膜床欠損、肺動脈狭窄、両大血管右室起始症、肺高血圧などの先天性心疾患を有する。

B
1．　胸部エックス線：気管支は両側 hyparterial bronchus（肺動脈が気管支を乗り越える）となる。
2．　心臓超音波検査：下大静脈欠損兼奇静脈結合を認める。
3．　心臓カテーテル検査：心房造影による心耳形態(両側左心耳構造)、肺動脈造影により肺動脈と気管支の位置関係(両側 hyparterial bronchus)を確認できる。
4．造影 CT：肺動脈と気管支の位置関係(両側 hyparterial bronchus)を確認できる。
5．画像診断で、複数の脾臓を認める。

＜診断のカテゴリー＞
Definite：Aの1を満たし、Bのうち1項目以上を満たすもの。

＜重症度分類＞

New York Heart Association（MYHA）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_2）
I	6 METs 以上	基準値の 80%以上
II	3.5～5.9 METs	基準値の 60～80%
III	2～3.4 METs	基準値の 40～60%
IV	1～1.9 METs 以下	施行不能あるいは 基準値の 40%未満

※NYHA 分類に厳密に対応する SAS はないが、

「室内歩行 2METs、通常歩行 3.5METs、ラジオ体操・ストレッチ体操 4METs、速歩 5-6METs、階段 6-7METs」をおおよその目安として分類した。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

190 鰓耳腎症候群

○ 概要

1. 概要

鰓耳腎（Branchio-oto-renal (BOR)）症候群は、頸瘻・耳瘻孔・外耳奇形などの鰓原性奇形、様々なタイプの難聴、腎尿路奇形を3主徴とする症候群である。時に顔面神経麻痺を認めることがあるが、一般に知的発達は正常である。本症候群では難聴への早期介入が患者の言語発達を改善し、また腎症状の重症度が生命予後を左右する。

2. 原因

常染色体優性遺伝形式をとる遺伝性疾患である。腎臓、第2鰓弓に発現する EYA1 遺伝子の変異が約40%の頻度で認められる。SIX1、SALL1、SIX5 遺伝子変異も原因であるが、極めて頻度は低い。約半数で原因遺伝子が不明である。

3. 症状

頸瘻・耳瘻孔・外耳奇形などの鰓原性奇形、難聴、腎尿路奇形を3主徴とする。一般に知的発達は正常である。本症候群は先天性の高度難聴や小児期腎不全の重要な原因であり、小児高度難聴の約 2%を占めるとされている。鰓原性奇形、難聴のみを呈することもあり、同一家系内で同じ遺伝子変異を持つ場合でも、その表現型はさまざまであることが多い。難聴は伝音性、感音性、混合性いずれのタイプもとり、治療可能なことも少なくない。そのため早期診断が重要である。腎症状はみられないこともあるが、重症な腎低形成のために生後早期に死亡した例もある。

4. 治療法

特異的な治療法はない。先天性難聴に対しては、補聴器装着や人工内耳造設を行うことで聴力が改善することがある。腎不全に進行した場合には、透析や腎移植が必要である。頸瘻孔・耳瘻孔などに感染を繰り返す場合には、瘻孔切除術を行う。

5. 予後

予後はさまざまであるが、腎障害が最も重要である。聴力異常への早期介入により、言語発達の改善も期待できる。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

約 300 人

2．発病の機構

不明（遺伝子の異常等が示唆されている。）

3．効果的な治療方法

未確立（対症療法のみ。）

4．長期の療養

必要（難聴と腎障害が長期間持続する。）

5．診断基準

あり（研究班作成の診断基準あり。）

6．重症度分類

①聴覚で高度難聴以上または②CKD 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。

○　情報提供元

「腎・泌尿器系の希少難治性疾患群に関する調査研究班」

研究代表者　神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学分野　教授　飯島一誠

＜診断基準＞

鰓耳腎（BOR）症候群の診断基準

主症状

1. 第2鰓弓奇形（鰓溝性瘻孔あるいは鰓溝性嚢胞がある。鰓溝性瘻孔は胸鎖乳突筋の前方で、通常は頚部の下方1/3の部位の微小な開口。鰓溝性嚢胞は胸鎖乳突筋の奥で、通常は舌骨の上方に触知する腫瘤。）
2. 難聴（程度は軽度から高度まで様々であり、種類も伝音難聴、感音難聴、混合性難聴のいずれもありうる。
3. 耳小窩（耳輪の前方、耳珠の上方の陥凹）、耳介奇形（耳介上部の欠損）、外耳、中耳、内耳の奇形（※参考所見）、副耳のうち1つ以上。
4. 腎奇形（腎無形成、腎低形成、腎異形成、腎盂尿管移行部狭窄、水腎症、膀胱尿管逆流症、多嚢胞性異形成腎など）

遺伝子診断

1. EYA1もしくはSIX1に病原性のある変異を認める。

※参考所見

1. 外耳道奇形（外耳道閉鎖、狭窄）
2. 中耳奇形（耳小骨の奇形、変位、脱臼、固着。中耳腔の狭小化、奇形）
3. 内耳奇形（蝸牛低形成、蝸牛小管拡大、前庭水管拡大、外側半規管低形成）

＜診断のカテゴリー＞

以下の①または②を鰓耳腎（BOR）症候群と診断する。

①家族歴のない患者では、主症状を3つ以上、もしくは2つ以上でかつ遺伝子診断されたもの。

②一親等に家族歴のある患者では、主症状を1つ以上でかつ遺伝子診断されたもの。

いずれの場合であっても、BOR症候群と同様の徴候を示す他の多発奇形症候群は除外する（Townes-Brocks症候群、チャージ症候群、22q11.2欠失症候群など）。

＜重症度分類＞

以下のいずれかを満たす場合を対象とする。

①聴覚で高度難聴以上

0　25dBHL 未満（正常）

1　25dBHL 以上40dBHL 未満（軽度難聴）

2　40dBHL 以上70dBHL 未満（中等度難聴）

3　70dBHL 以上90dBHL 未満（高度難聴）

4　90dBHL 以上（重度難聴）

※500、1000、2000Hz の平均値で、聞こえが良い耳（良聴耳）の値で判断。

②腎：CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合。

CKD 重症度分類ヒートマップ

		蛋白尿区分		A1	A2	A3
		尿蛋白定量 (g/日) 尿蛋白/Cr 比 (g/gCr)		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
				0.15 未満	0.15～0.49	0.50 以上
GFR 区分 (mL/分 /1.73 ㎡)	G1	正常または高値	≧90	緑	黄	オレンジ
	G2	正常または軽度低下	60～89	緑	黄	オレンジ
	G3a	軽度～中等度低下	45～59	黄	オレンジ	赤
	G3b	中等度～高度低下	30～44	オレンジ	赤	赤
	G4	高度低下	15～29	赤	赤	赤
	G5	末期腎不全（ESKD）	＜15	赤	赤	赤

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

191　ウェルナー症候群

○　概要

1．概要

1904 年にドイツの医師オットー・ウェルナーにより初めて報告された常染色体劣性の遺伝性疾患。思春期以降に、白髪、白内障などさまざまな老化徴候が出現することから、代表的な「早老症候群」の一つに数えられている。ウェルナー症候群（Werner syndrome）は白内障や白毛、脱毛など、実年齢に比べて「老化が促進された」ように見える諸症状を呈することから“早老症”と呼ばれる。

思春期以降に発症し、がんや動脈硬化のため 40 歳半ばで死亡する常染色体劣性疾患で、日本の推定患者数は約 2,000 名であり、世界の報告の6割が日本人であり我が国に多いとされる。原因遺伝子が 1994 年に同定されたが、早老機序は未解明、根治療法も未確立であり、多くの患者が、難治性皮膚潰瘍に伴う下肢切断や悪性腫瘍、糖尿病のため、生命の危機または死を免れても重篤な後遺症に苦しんでいる。

2．原因

第8染色体短腕上に存在する RecQ 型の DNA ヘリカーゼ（WRN ヘリカーゼ）のホモ接合体変異が原因と考えられている。しかし、何故この遺伝子変異が、本疾患に特徴的な早老症状、糖尿病、悪性腫瘍などをもたらすかは未解明である。

3．症状

20 歳代以降、白髪・脱毛などの毛髪変化、白内障（両側性の場合が多い）、高調性の嗄声、腱など軟部組織の石灰化、皮膚の萎縮や角化・潰瘍、四肢の筋・軟部組織の萎縮、高インスリン血症を伴う耐糖能障害、性腺機能低下症などが出現する。また低身長である場合が多い。

4．治療法

根本的治療法は未開発である。白内障は通常手術を必要とする。糖尿病に対しては一般にチアゾリジン誘導体が著効を示す。高 LDLC 血症にはスタチンが有効である。四肢の難治性皮膚潰瘍に、保存的治療が無効な場合には、他部位からの皮膚移植を検討する。

5．予後

死亡の二大原因は動脈硬化性疾患と悪性腫瘍であり、平均死亡年齢が40歳代半ばと言われてきたが、最近の研究により平均寿命が 10 年以上延長していることが示された。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

約 2,000 人

2．発病の機構

不明（RecQ 型の DNA ヘリカーゼ（WRN ヘリカーゼ）が原因遺伝子として同定されたが、早老機序は未解明。）

3．効果的な治療方法

未確立（対症療法のみ。）

4．長期の療養

必要（発症後生涯持続する。）

5．診断基準

あり（研究班作成の診断基準あり。）

6．重症度分類

ウェルナー症候群の重症度分類を用いて、3度以上を対象とする。

○　情報提供元

「早老症の実態把握と予後改善を目指す集学的研究」

研究代表者　千葉大学大学院医学研究院　細胞治療内科学講座　教授　横手幸太郎

＜診断基準＞

Definite、Probable を対象とする。

ウェルナー症候群の診断基準

診断方法

Definite（確定）: 主要徴候の全てもしくは 3 つ以上の主要徴候に加え、遺伝子変異を認めるもの。

Probable（疑い）: 主要徴候の 1、2 に加えて主要徴候やその他の徴候から 2 つ以上。

A 症状

I	**主要徴候** （10 才以後 40 才まで出現）
1.	早老性毛髪変化（白髪、禿頭など）
2.	白内障（両側）
3.	皮膚の萎縮・硬化（鶏眼や胼胝等）、難治性潰瘍形成
4.	軟部組織の石灰化（アキレス腱等）
5.	鳥様顔貌
II	**その他の徴候と所見**
1.	音声の異常（かん高いしわがれ声）
2.	糖、脂質代謝異常
3.	骨の変形などの異常 （骨粗鬆症等）
4.	非上皮生腫瘍または甲状腺癌
5.	血族結婚
6.	早期に現れる動脈硬化 （狭心症、心筋梗塞等）
7.	原発性性腺機能低下
8.	低身長及び低体重
III	**遺伝子変異**
1.	RecQ 型の DNA ヘリカーゼ遺伝子（WRN 遺伝子） の変異

B 検査所見

1． 画像検査所見 両側アキレス腱部の石灰化 （火焔様とも表現される特徴的な石灰化様式を呈する。）

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

Hutchinson-Gilford progeria syndrome、Rothmund-Thomson syndrome、Bloom syndrome

（上記の疾患は早老様症状が一般的にウェルナー症候群より若年から発症し、さらに我が国においては非常に稀な疾患である。）

D 遺伝学的検査

1．RecQ 型の DNA ヘリカーゼ遺伝子（WRN 遺伝子） の変異

＜重症度分類＞
3度以上を対象とする。
ウェルナー症候群の重症度分類

1 度: 皮膚の硬化や萎縮が四肢のいずれかにみられるが、日常生活への影響はまだ極めて軽微。
2 度: 皮膚の硬化や萎縮が四肢のいずれかにみられるが、まだ障害は軽く、日常生活は多少の不自由はあっても従来通り可能であり、歩行障害はないか、あっても軽微である。
3度: 日常生活は自立しているが、皮下の石灰化、皮膚潰瘍[注1)]等による疼痛のために日常生活の制約をうけている。
4 度: 下肢に強い症状があり、自立歩行は不可能。介助により歩行や外出を行う。日常生活でも部分的介助を要する。
5 度: ベッド又は車椅子の生活でほとんど寝たきり。全面的介助を要する。もしくは悪性腫瘍を発症している[注4)]。

注1) 皮膚潰瘍（治療後瘢痕を含む): ウェルナー症候群は、四肢末梢における皮膚の硬化・萎縮に伴い、下腿や足部、肘部に皮膚潰瘍を好発する。皮膚の萎縮、線維芽細胞の老化による再生能力の低下や血行障害のため、保存的にも観血的にも治癒の困難な場合が多い。疼痛や関節可動域の低下により、下肢潰瘍は歩行障害をもたらし、肘部潰瘍は食事や洗顔に支障をきたすなど、日常生活動作が著しく制限される。潰瘍部への感染併発により、しばしば四肢切断に至る。
注2)難治性潰瘍のため四肢切断に至った場合は 4 度以上に分類される。
注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。
注4)ウェルナー症候群では、若年より悪性腫瘍（固形ならびに造血器腫瘍）を高率に発症し、その日常生活活動度と生命予後を左右する。

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

192 コケイン症候群

○ 概要

1. 概要

コケイン症候群（Cockayne syndrome ; CS）は紫外線性 DNA 損傷の修復システム、特にヌクレオチド除去修復における転写共益修復（転写領域の DNA 損傷の優先的な修復）ができないことにより発症する常染色体劣性遺伝性の早老症である。1936 年にイギリスの小児科医 Cockayne により「視神経の萎縮と難聴を伴い発育が著明に低下した症例」として最初に報告された。日光過敏症、特異な老人様顔貌、皮下脂肪の萎縮、低身長、著明な栄養障害、視力障害、難聴なども伴う稀な疾患で、常染色体劣性形式で遺伝する。CS の本邦での発症頻度は 2.7/100 万人である。

2. 原因

CS の責任遺伝子はヌクレオチド除去修復系に関わる *CSA*（5q12.1）、*CSB*（10q11.23）、色素性乾皮症（xeroderma pigmentosum ; XP）B・D・G 群の原因である *XPB*（2q14.3）、*XPD*（19q13.32）、*XPG*（13q33.1）の５つである。CS 患者の責任遺伝子は 25%が CSA、75%が CSB であり、XP 遺伝子関連は非常に稀である。これらの遺伝子異常により何故 CS に老人様顔貌、発育不全、栄養障害、眼症状などの多彩な臨床症状が起きるのかは未だに不明である。

3. 症状

光線過敏症、特有の早老様顔貌（小頭、目のくぼみ、皮下脂肪萎縮）、著明な発育・発達遅延 網膜色素変性、感音性難聴など多彩な症状を呈する。各種症状は乳児期に出現し年齢とともに進行する。CT では脳幹（特に基底核）の石灰化、MRI では脱髄性変化がみられる。CS は臨床的にⅠ型（古典型）、Ⅱ型（先天性、生下時から著明な発育障害あり）、Ⅲ型（遅発型、成人発症）の3型に分類される。その他、色素性乾皮症（xeroderma pigmentosum ; XP）との合併型（XP/CS）もある。本邦でみられるCSはほとんどがⅠ型症例である。典型例（古典型）では著明な発育不全、重篤な栄養障害がみられ、思春期までに完全に失明し聴力を失う。関節の拘縮、筋緊張は年齢とともに徐々に進行する。患児は 10 歳を超えれば歩行困難で車椅子生活となり、思春期には経口摂取が困難となり経鼻栄養が必要になる。う歯も好発する。転倒による外傷に加え 15 歳前後からは腎障害、肝機能障害、心血管イベント、高血糖、呼吸器系・尿路系感染症の合併に留意する。

4. 治療法

CS は単一遺伝子疾患であるため根治的治療法はない。CS は紫外線からの遮光、補聴器や眼鏡の使用に加え、栄養障害、感染、腎障害、肝障害、糖尿病などに対する対症療法が行われている。関節の拘縮、筋緊張に対してはリハビリが有用である。

5. 予後

CS 患者は経過中重篤な栄養障害、感染症や腎障害を合併しやすく、予後はⅢ型を除いてきわめて不良

である。Ⅰ型 CS は 15～20 歳、Ⅱ型 CS、XP 合併型は5歳までに死亡することが多い。極めて稀なⅢ型 CS では 60 歳生存例もある。患者予後は腎障害、心血管イベント、呼吸器系・尿路系感染の進行度、重度による。

○ 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（遺伝子異常によるとされている）
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（10 歳を超えれば歩行困難で車椅子生活となり、徐々に聴力、視力を失い、経口摂取も困難となる。）
5. 診断基準
   あり（研究班作成の診断基準あり。）
6. 重症度分類
   CS 重症度分類を用いて Grade 2 以上を対象とする。

○ 情報提供元

「皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究」
研究代表者 久留米大学皮膚細胞生物学研究所教授 橋本隆

＜診断基準＞
確定診断例を対象とする。

コケイン症候群の診断基準

①CSの各種症状

主徴候
（1）著明な成長障害
・2 歳で身長、体重、頭囲が 5 パーセンタイル以下。
・2 歳以降はさらに パーセンタイル値が減少する。Ⅰ型、XP 合併型では生後1歳前後から、Ⅱ型では出生時から確認できるが、Ⅲ型では成人期以降に出現あるいはみられないこともある。
（2）精神運動発達遅滞
・言葉や歩行の発達が極めて遅いなどで気づかれる。
（3）早老様の特徴的な顔貌＊1
・2 歳前後で傾向が始まる、Ⅲ型ではみられない場合あり。
（4）日光過敏症状
・臨床像はサンバーン様の紅斑、浮腫、水疱形成。
・既往歴含む、思春期以降は軽減傾向あり。

副徴候＊2 （乳児期には稀で幼児期以降に始まることが多い。）
（5）大脳基底核石灰化、（6）感音性難聴、（7）網膜色素変性症

その他の徴候（年齢とともに出現、進行するが、CSに対する特異性は低い。）
（8）白内障（Ⅱ型では生下時から）、（9）足関節拘縮（Ⅱ型では生下時から）
（10）視神経萎縮（Ⅱ型では生下時から） 、（11）脊椎後弯、（12）齲歯、（13）手足の冷感
（14）性腺機能低下、（15）睡眠障害、（16）肝機能障害、（17）耐糖能異常

予後に影響する合併症
（18）腎機能障害、（19）呼吸器感染、（20）外傷、（21）心血管障害

CSの診断基準 （確定診断のためのガイドライン）

前述の症状の中で（1）～（4）のうち2項目以上の主徴候があれば CS を鑑別疾患として検討する。

A. 遺伝子検査で CS 関連遺伝子に病的変異＊3 が同定される：CS と確定診断

B. 遺伝子検査で CS 関連遺伝子の病的変異＊3 が未確定あるいは遺伝子解析未実施の場合

a. 症状（1）～（4）のうち2項目以上あり、DNA 修復試験＊4 での異常所見（修復能の低下があり、その低下は既知の CS 関連遺伝子＊3 導入で相補あり）を認めれば CS と確定診断する。

b. 主徴候（1）～（4）をすべてみたし、DNA 修復試験での異常所見（修復能の低下があり、その低下は既知の CS 関連遺伝子導入で相補せず、あるいは相補性試験未実施）を認めれば CS と確定診断する。

c. DNA 修復試験未実施の場合

1)主徴候（1）～（4）すべて、副徴候（5）～（7）のうち2項目以上。

2)その他の臨床所見、血液・画像など各種データで他疾患(色素性乾皮症、ポルフィリン症など)が否定される。

3)同胞が同様の症状から CS と確定診断されている

1)に加え 2)もしくは 3)があれば DNA 修復試験が未実施であっても CS と確定診断できる。

＊1 くぼんだ眼と頬、鳥の嘴様の鼻など一見老人様に見える顔貌

＊2 副徴候に関して、（5）～（6）は典型例では2歳前後までにはで確認できるが、（7）は年長になって出現することが多い。

＊3 CS 関連遺伝子とは *CSA*（5q12.1）、*CSB*（10q11.23）、*XPB*（2q14.3）、*XPD*（19q13.32）、XPG（13q33.1）

＊4 DNA 修復試験：紫外線感受性試験、宿主細胞回復を指標にした DNA 修復能測定、相補性試験、紫外線照射後 RNA 合成試験など

＜重症度分類＞

CS 重症度分類を用いて Grade 2 以上を対象とする。

CS の進行の速さは前述の疾患概要に示した臨床型分類に一致する。すなわち、Ⅲ型は思春期以降発症で進行も緩徐であり、Ⅰ型は CS の典型型で2歳頃から CS 症状を示し始め、学童期以降は重症化する。Ⅱ型は出生時から様々な症状を呈し、XP 合併型も出生後の症状の進行が速く合併症も早期に出現するため、予後はきわめて不良である。以下の重症度分類はすべての CS 病型に適応できる。

CS 重症度評価のためのスコアシート

各種所見						点数
日光過敏	正常:0	あり:1				
視力	正常:0	低下(眼鏡不要):1	低下(眼鏡必要):2		失明:6	
聴力	正常:0	低下(補聴器不要):1	低下(補聴器必要):2		聴力なし:6	
知的機能	正常:0		障害あり(日常生活可能):2		日常生活困難:6	
移動	障害なし:0		歩行障害(車椅子不要):2	車椅子:3		
食事	経口摂取可能:0				経口摂取不可能:6	
腎障害	なし:0				あり:6	
総計						

CS 重症度分類

CS 重症度	CS 重症度スコアの総計	stage of CS
grade 1(pre-severe)	0～2	early CS
grade 2(severe)	3～5	progressing CS
grade 3(very severe)	6 以上	advanced CS

Grade 2 以上を重症とする。

※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ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

3．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

193 プラダー･ウィリ症候群

○ 概要

1. 概要

1956 年内分泌科医のプラダーと神経科医のウィリが合同で発表した先天異常症候群である。15 番染色体長腕の異常による視床下部の機能障害のため、満腹中枢をはじめ体温、呼吸中枢などの異常が惹起される。頻度は、1万人から1万5千人に1人とされ、人種差はないとされている。

2. 原因

15 番染色体長腕上の刷り込み遺伝子の障害で、欠失型、片親性ダイソミー型、刷り込みセンターの異常など3つの病因が考えられている。現在では、メチレーション試験により、99%以上の確定診断が可能である。遺伝子異常は、15 番染色体 15q11-q13 領域の欠失(70%)、同領域の母性ダイソミーUPD(25-28%)、同領域のメチル化異常(2-5%)とされる。病因の違いで多少の臨床症状に差は出るが、原則同様と考えてよい。

3. 症状

内分泌・神経の症状を有する先天異常症候群であり、内分泌学的異常（肥満、低身長、性腺機能障害、糖尿病など）、神経学的異常（筋緊張低下、特徴的な性格障害、異常行動）がみられる。他に、小さな手足、アーモンド様の目、色素低下など身体的な特徴を示す。臨床症状の特徴は、年齢毎に症状が異なることである。乳児期は、筋緊張低下による哺乳障害、体重増加不良、幼児期から学童期には、過食に伴う肥満、思春期には二次性徴発来不全、性格障害、異常行動、成人期には、肥満、糖尿病などが問題となる。

4. 治療法

現在まで治療の根幹は、①食事療法、②運動療法、③成長ホルモン補充療法、④性ホルモン補充療法、⑤精神障害への対応、の5つである、①から④までの治療は、ほぼ世界的に認容されている。⑤に関しては、今後の課題である。

5. 予後

主に肥満に関連した心血管障害・睡眠時無呼吸・糖尿病が生命予後に影響を与える。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

約 1,000 人

2．発病の機構

不明（原因不明または病態が未解明。）

3．効果的な治療方法

未確立（本質的な治療法はない。種々の合併症に対する対症療法。）

4．長期の療養

必要（発症後生涯継続または潜在する。）

5．診断基準

あり（学会承認の診断基準有り。）

6．重症度分類

1．小児例（18 才未満）

小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。

2．成人例

成人例は、以下の1）～2）のいずれかに該当する者を対象とする。

1）コントロール不能な糖尿病もしくは高血圧。

2）睡眠時無呼吸症候群の重症度分類において中等症以上の場合。

○　情報提供元

「Prader-Willi 症候群の診断・治療指針の作成研究班」

研究代表者　獨協医科大学越谷病院　教授　永井敏郎

「ゲノムインプリンティング異常症5疾患の実態把握に関する全国多施設共同研究」研究班

研究代表者　東北大学大学院医学系研究科　教授　有馬隆博

「先天異常症候群の登録システムと治療法開発をめざした検体共有のフレームワークの確立」

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

「小児慢性特定疾患の登録・管理・解析・情報提供に関する研究」

研究代表者　国立成育医療研究センター　病院長　松井陽

＜診断基準＞
確定診断例を対象とする。

主要所見
ゲノム刷り込み現象 Prader-Willi 症候群
Prader-Willi 症候群に対する DNA 診断の適応基準

診断時年齢	DNA 診断の適応基準
出生～2 歳	1. 哺乳障害を伴う筋緊張低下
2～6 歳	1. 哺乳障害の既往と筋緊張低下
	2. 全般的な発達遅延
6～12 歳	1. 筋緊張低下と哺乳障害の既往（筋緊張低下はしばしば持続）
	2. 全般的な発達遅延
	3. 過食（食欲亢進、食べ物への異常なこだわり）と中心性肥満（適切な管理がなされない場合）
13 歳～成人	1. 知的障害、通常は軽度精神遅滞
	2. 過食（食欲亢進、食べ物への異常なこだわり）と中心性肥満（適切な管理がなされない場合）
	3. 視床下部性性腺機能低下、そして／もしくは、典型的な行動の問題（易怒性や強迫症状など）

【確定診断】：下記の①または②に該当する場合
①プラダ―・ウィリ症候群責任領域を含むプローブを用いた FISH 法で欠失を認める。
②第 15 染色体近位部のインプリンティング領域（PWS-IC）のメチレーション試験で異常（過剰メチル化）が同定されること。

＜重症度分類＞

1．小児例（18 才未満）

小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。

2．成人例

1）～2）のいずれかに該当する者を対象とする。

1）コントロール不能な糖尿病もしくは高血圧。

2）睡眠時無呼吸症候群の重症度分類において中等症以上の場合。

・コントロール不能な糖尿病とは、適切な治療を行っていてもHbA1c（NGSP値）＞8.0、
コントロール不能な高血圧は、適切な治療を行っていても血圧>140/90mmHg
が3ヶ月以上継続する状態を指す。

・睡眠時無呼吸症候群の定義：

一晩（7 時間）の睡眠中に 30 回以上の無呼吸（10 秒以上の呼吸気流の停止）があり、そのいくつかは non-REM 期にも出現するものを睡眠時無呼吸症候群と定義する。1 時間あたりでは、無呼吸回数が 5 回以上（AI≧5）で睡眠時無呼吸症候群とみなされる。

・睡眠時無呼吸症候群の重症度分類：

睡眠 1 時間あたりの「無呼吸」と「低呼吸」の合計回数を AHI（Apnea Hypopnea Index）＝無呼吸低呼吸指数と呼び、この指数によって重症度を分類する。なお、低呼吸（Hypopnea）とは、換気の明らかな低下に加え、動脈血酸素飽和度（SpO2）が 3～4%以上低下した状態、もしくは覚醒を伴う状態を指す。

軽症	5 ≦ AHI ＜15
中等症	15 ≦ AHI ＜ 30
重症	30 ≦ AHI

（成人の睡眠時無呼吸症候群　診断と治療のためのガイドライン　2005）

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

194 ソトス症候群

○ 概要

1. 概要

ソトス（Sotos）症候群は、NSD1 遺伝子の機能異常による大頭、過成長、骨年齢促進、発達の遅れ、痙攣、心疾患、尿路異常、側彎などを呈する先天異常症候群。

2. 原因

NSD1 遺伝子（5 番染色体長腕 5q35 領域に座位）のハプロ不全による。NSD1 遺伝子を含む染色体微細欠失型(Low copy repeat によるゲノム病)と NSD1 遺伝子内変異型とに分けられる。欠失型と変異型とでは一部症状の差異が指摘されている。

3. 症状

大頭、過成長、骨年齢促進、発達の遅れなどを認める。

ソトス症候群は、典型的な顔貌、乳幼児期の過成長（身長ないし頭囲≧+2SD）、精神発達の遅れを特徴とする。その他に、行動障害、高頻度に先天性心疾患、先天性腎・尿路異常、脊柱側彎、てんかん発作なども認める。

4. 治療法

根治療法はなく、対症療法として、てんかん、腎疾患に対しては必要に応じて薬物療法、心疾患に対しては必要に応じて手術や薬物療法を行う。

5. 予後

主に、心疾患、腎疾患、難治性てんかんが生命予後に影響を与える。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

約 2,500 人

2．発病の機構

不明（遺伝子異常による。）

3．効果的な治療方法

未確立（本質的な治療法はない。種々の合併症に対する対症療法。）

4．長期の療養

必要（発症後生涯継続または潜在する。）

5．診断基準

あり（学会承認の診断基準あり。）

6．重症度分類

1．小児例（18 才未満）

小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。

2．成人例

成人例は、1）～4）のいずれかに該当する者を対象とする。

1）　難治性てんかんの場合。

2）　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。

3）　気管切開、非経口的栄養摂取（経管栄養、中心静脈栄養など）、人工呼吸器使用の場合。

4）　腎不全を伴う場合。CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合。

○　情報提供元

「ソトス症候群のスクリーニング・診断システム確立班」

研究代表者　東北大学大学院　医学系研究科　精神･神経生物学分野　准教授　富田博秋

「ソトス症候群のスクリーニング・診断システムの開発と実用化研究班」

研究代表者　東北大学大学院　医学系研究科　精神･神経生物学分野　准教授　富田博秋

「先天異常症候群の登録システムと治療法開発をめざした検体共有のフレームワークの確立」

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

「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

「小児慢性特定疾患の登録・管理・解析・情報提供に関する研究」

研究代表者　国立成育医療研究センター　病院長　松井陽

＜診断基準＞
臨床診断例、確定診断例を対象とする。

ソトス症候群の診断基準

主要臨床症状１～3を認め、原因遺伝子（*NSD1* 遺伝子等）に点変異を認めるか、*NSD1* を含む 5 番染色体長腕に欠失を認める場合に、ソトス症候群と診断が確定する。変異や欠失を認めない場合もあり、下記の症状のうち１～4を全て満たす場合に本症候群と臨床診断される。

Ｉ．主要臨床症状
１．乳・幼児期の大頭症（≧2SD）
２．乳・幼児期の過成長（≧2SD）
３．頭が大きく長頭、大きい手足、前額・下顎の突出、高口蓋、眼瞼裂斜下、両眼隔離を含む特徴的な外見
４．精神発達遅滞

＜重症度分類＞

1．小児例（18 才未満）

小児慢性特定疾病における状態の程度に準ずる。

2．成人例

以下の1）～4）のいずれかに該当する者を対象とする。

1） 難治性てんかんの場合：主な抗てんかん薬2～3種類以上の単剤あるいは多剤併用で、かつ十分量で、2年以上治療しても、発作が1年以上抑制されず日常生活に支障をきたす状態（日本神経学会による定義）。

2） 先天性心疾患があり、薬物治療・手術によってもNYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。

NYHA 分類

Ⅰ度	心疾患はあるが身体活動に制限はない。 日常的な身体活動では疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛（胸痛）を生じない。
Ⅱ度	軽度から中等度の身体活動の制限がある。安静時または軽労作時には無症状。 日常労作のうち、比較的強い労作（例えば、階段上昇、坂道歩行など）で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛（胸痛）を生ずる 。
Ⅲ度	高度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。 日常労作のうち、軽労作（例えば、平地歩行など）で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛（胸痛）を生ずる 。
Ⅳ度	心疾患のためいかなる身体活動も制限される。 心不全症状や狭心痛（胸痛）が安静時にも存在する。 わずかな身体活動でこれらが増悪する。

NYHA: New York Heart Association

NYHA 分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

NYHA 分類	身体活動能力 （Specific Activity Scale; SAS）	最大酸素摂取量 （peakVO_2）
I	6 METs 以上	基準値の 80%以上
II	3.5～5.9 METs	基準値の 60～80%
III	2～3.4 METs	基準値の 40～60%
IV	1～1.9 METs 以下	施行不能あるいは 基準値の 40%未満

※NYHA 分類に厳密に対応する SAS はないが、

「室内歩行 2METs、通常歩行 3.5METs、ラジオ体操・ストレッチ体操 4METs、速歩 5-6METs、階段 6-7METs」をおおよその目安として分類した。

3） 気管切開、非経口的栄養摂取（経管栄養、中心静脈栄養など）、人工呼吸器使用の場合。

4）腎不全を伴う場合。
腎：CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合

CKD 重症度分類ヒートマップ

		蛋白尿区分		A1	A2	A3
		尿蛋白定量 （g/日） 尿蛋白/Cr 比 （g/gCr）		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
				0.15 未満	0.15～0.49	0.50 以上
GFR 区分 （mL/分 /1.73 ㎡）	G1	正常または高値	≧90	緑	黄	オレンジ
	G2	正常または軽度低下	60～89	緑	黄	オレンジ
	G3a	軽度～中等度低下	45～59	黄	オレンジ	赤
	G3b	中等度～高度低下	30～44	オレンジ	赤	赤
	G4	高度低下	15～29	赤	赤	赤
	G5	末期腎不全（ESKD）	＜15	赤	赤	赤

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

2．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

3．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

195 ヌーナン症候群

○ 概要

1. 概要

ヌーナン（Noonan）症候群は、細胞内の Ras/MAPK シグナル伝達系にかかわる遺伝子の先天的な異常によって、特徴的な顔貌、先天性心疾患、心筋症、低身長、胸郭異常、停留精巣、知的障害などを示す常染色体優性遺伝性疾患である。

2. 原因

ヌーナン症候群類縁疾患の原因遺伝子として、これまでに RAS/MAPK シグナル伝達経路に関与する分子である PTPN11、SOS1、RAF1、RIT1、KRAS、BRAF、 NRAS、SHOC2、CBL 遺伝子等の先天的な異常が報告されている。しかしながら、約 40%の患者ではこれらの遺伝子に変異を認めず、新規病因遺伝子が存在すると考えられている。

3. 症状

眼間開離・眼瞼裂斜下・眼瞼下垂等を含む特徴的な顔貌、先天性心疾患、心筋症、低身長、胸郭異常、停留精巣、知的障害などが認められる。ときに白血病や固形腫瘍を合併する。

4. 治療法

ヌーナン症候群における心血管系異常の治療は特別なものではなく、ヌーナン症候群でない先天性心疾患と同様である。出血傾向を呈する患者では凝固因子欠乏症・血小板凝集異常のいずれも起こることがあり、原因に応じた治療が必要である。

5. 予後

主に合併する心疾患が生命予後に影響を与える。

○　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（遺伝子異常の関与が示唆されているが詳細は不明。）

3．効果的な治療方法

未確立（本質的な治療法はない。種々の合併症に対する対症療法。）

4．長期の療養

必要（発症後生涯継続または潜在する。）

5．診断基準

あり（学会承認の診断基準あり。）

6．重症度分類

1．小児例（18 才未満）

小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。

2．成人例

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。

○　情報提供元

「分子診断に基づくヌーナン症候群の診断基準の作成と新規病因遺伝子の探索」

研究代表者　東北大学大学院医学系研究科・遺伝病学分野　准教授　青木洋子

「分子診断に基づくヌーナン症候群の診断・治療ガイドライン作成と新規病因遺伝子探索」

研究代表者　東北大学大学院医学系研究科・遺伝病学分野　教授　松原洋一

「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

「小児慢性特定疾患の登録・管理・解析・情報提供に関する研究」

研究代表者　国立成育医療研究センター　病院長　松井陽

＜診断基準＞
確実なヌーナン症候群及び確定診断されたヌーナン症候群を対象とする。

ヌーナン症候群診断基準

主要所見

症状	A=主症状	B=副次的症状
1 顔貌	典型的な顔貌	本症候群を示唆する顔貌
2 心臓	肺動脈弁狭窄、閉塞性肥大型心筋症および／またはヌーナン症候群に特徴的な心電図所見	左記以外の心疾患
3 身長	3 パーセンタイル未満	10 パーセンタイル未満
4 胸郭	鳩胸／漏斗胸	広い胸郭
5 家族歴	第 1 度親近者に確実なヌーナン症候群の患者あり	第 1 度親近者にヌーナン症候群が疑われる患者あり
6 その他	次の全てを満たす(男性):精神遅滞、停留精巣、リンパ管形成異常	精神遅滞、停留精巣、リンパ管形成異常のうち 1 つ

＜診断のカテゴリー＞
確実なヌーナン症候群:
a.1A と、2A～6A のうち 1 項目以上を満たす場合。
b.1A と 2B～6B のうち 2 項目以上を満たす場合。
c.1B と、2A～6A のうち 2 項目以上を満たす場合。
d.1B と、2B～6B のうち 3 項目以上を満たす場合。

確定診断されたヌーナン症候群
上記確実なヌーナン症候群の要件を満たし、PTPN11 などの RAS/MAPK シグナル伝達経路のヌーナン症候群責任遺伝子群に変異が同定された場合。

参考）上記の診断クライテリアは主観的判断の要素が大きく、臨床遺伝専門医による診断が推奨される
遺伝子変異の検出率は、既知遺伝子すべてを調べても約60%にとどまる。

＜重症度分類＞

1．小児例（18 才未満）

小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。

2．成人例

先天性心疾患があり、薬物治療・手術によっても NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。

NYHA 分類

Ⅰ度	心疾患はあるが身体活動に制限はない。 日常的な身体活動では疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは 狭心痛（胸痛）を生じない。
Ⅱ度	軽度から中等度の身体活動の制限がある。安静時または軽労作時には無症状。 日常労作のうち、比較的強い労作（例えば、階段上昇、坂道歩行など）で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛（胸痛）を生ずる 。
Ⅲ度	高度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。 日常労作のうち、軽労作（例えば、平地歩行など）で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛（胸痛）を生ずる 。
Ⅳ度	心疾患のためいかなる身体活動も制限される。 心不全症状や狭心痛（胸痛）が安静時にも存在する。 わずかな身体活動でこれらが増悪する。

NYHA: New York Heart Association

NYHA 分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

NYHA 分類	身体活動能力 （Specific Activity Scale; SAS）	最大酸素摂取量 （peakVO_2）
I	6 METs 以上	基準値の 80%以上
II	3.5～5.9 METs	基準値の 60～80%
III	2～3.4 METs	基準値の 40～60%
IV	1～1.9 METs 以下	施行不能あるいは 基準値の 40%未満

※NYHA 分類に厳密に対応する SAS はないが、

「室内歩行 2METs、通常歩行 3.5METs、ラジオ体操・ストレッチ体操 4METs、速歩 5-6METs、階段 6-7METs」をおおよその目安として分類した。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

196　ヤング・シンプソン症候群

○　概要

1．概要

ヤング・シンプソン（Young-Simpson）症候群は、1）特徴的な顔貌、2）精神発達の遅れ：中等度から重度、3）眼症状：眼瞼裂狭小を必須として付随する弱視・鼻涙管閉塞など、4）骨格異常：内反足など、5）内分泌学的異常：甲状腺機能低下症、6）外性器異常、などを特徴とする先天異常症候群でヒストンアセチル化酵素 KAT6B の異常を原因とするとされている。現在まで 30 例近くの報告が確認されている。羊水過多、新生児期の哺乳不良など、早期から生涯にわたっての医療管理を必要とする。国内でも、遺伝学的検査が可能となり、変異陽性例が報告されている。

2．原因

2011 年にヒストンアセチル化酵素 KAT6B の異常が原因であることが判明した（Clayton-Smith, 2011; Simpson, 2012; Campeau, 2012）。現在まで 30 例近くの報告が確認されている。しかし、多臓器にわたる病態のメカニズムは、ほとんど解明されておらず、今後の課題でもある。

3．症状

診断基準は、以下の主要6症状からなる。1）特徴的な顔貌、2）精神発達の遅れ：中等度から重度、3）眼症状：眼瞼裂狭小を必須として付随する弱視・鼻涙管閉塞など、4）骨格異常：内反足など、5）内分泌学的異常：甲状腺機能低下症、6）外性器異常：主に男性で停留精巣および矮小陰茎。補助項目として、 羊水過多、新生児期の哺乳不良、難聴、行動特性、泌尿器系異常、遺伝子診断により KAT6B 遺伝子に疾患特異的変異を検出することがあげられる。

主な合併症として、約7割で羊水過多を認める。新生児期の特徴は、出生後の軽度呼吸障害があり、哺乳障害はほぼ必発である。哺乳力が弱く、鼻からよくミルクが出てくるなどといった症状に加えて、体幹の反り返りが強くて直接授乳(母乳)が困難なことが多い。筋緊張の低下や後弓反張も認める。眼瞼裂は狭小でほとんど目は開けない。哺乳不良を多く認めるが、経管栄養が行われた場合には体重増加不良は目立たなくなる。身長は正常かやや低い傾向にある。

感覚器としては、強度の弱視、難聴は多く、医療管理が必要な程度のものが多く、成人期の QOL に影響しうる合併症である。機能的な問題点としてててんかんの合併がある。精神発達の遅れは中等度から重度で、表出言語は極めて乏しく、理解言語と表出言語の差が大きい。

4．治療法

対症療法が中心となっている。内反足では固定の他に手術治療を選択することも少なくない。先天性心疾患についても同様である。眼科的評価は不可欠で、鼻涙管閉塞に対した処置や屈折異常に対しての眼鏡処方なども必要である。早期の療育参加やリハビリテーションは重要である。甲状腺機能低下症に対しては甲状腺ホルモン投与などが必要。聴覚評価に基づき、補聴器も検討する。生涯にわたる医療管理はよりよい生活のために必要とされている。

5. 予後

先天性心疾患やてんかん、新生児・乳児期の気道感染などの合併症管理による。また、感覚器合併症（眼科的合併症・難聴）も根治は不可能である。精神発達の遅れについては、療育・リハビリテーション等の早期からの介入が予後に影響を与える。

○ 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（*KAT6B* 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（多くの症状が継続する。）

5. 診断基準

あり（学会承認の診断基準あり。）

6. 重症度分類

以下の1）～3）のいずれかに該当する者を対象とする。

1） 難治性てんかんの場合。

2） 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。

3） 気管切開、非経口的栄養摂取（経管栄養、中心静脈栄養など）、人工呼吸器使用の場合。

○ 情報提供元

「ヤング・シンプソン症候群の診断基準作成と実態把握に関する研究」

研究代表者　地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立こども医療センター遺伝科　部長　黒澤健司

「ヤング・シンプソン症候群の病態解明と医療管理指針作成に関する研究」

研究代表者　地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立こども医療センター遺伝科　部長　黒澤健司

「ヤング・シンプソン症候群の病因・病態解明と治療法開発のための基盤整備に関する研究」

研究代表者　地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立こども医療センター遺伝科　部長　黒澤健司

「先天異常症候群の登録システムと治療法開発をめざした検体共有のフレームワークの確立」

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

「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

＜診断基準＞
確定診断例及び臨床診断例を対象とする。

原因遺伝子（*KAT6B* 等）に変異を認めればヤング・シンプソン症候群と診断が確定する。変異を認めない場合もあり、下記の症状の組み合わせがあれば臨床診断される。

A 主要臨床症状
1. 眼瞼裂狭小と膨らんだ頬からなる特徴的な顔貌
2. 精神遅滞：中等度から重度
3. 眼症状：眼瞼裂狭小を必須として付随する弱視・鼻涙管閉塞など
4. 骨格異常：内反足など
5. 内分泌学的異常：甲状腺機能低下症
6. 外性器異常：主に男性で停留精巣および矮小陰茎

主要臨床症状のうち１－3を必須とし、4 項目以上を満たす場合にヤング・シンプソン症候群と臨床診断。

＜重症度分類＞
1）～3）のいずれかに該当する者を対象とする。

1） 難治性てんかんの場合：主な抗てんかん薬2～3種類以上の単剤あるいは多剤併用で、かつ十分量で、2年以上治療しても、発作が1年以上抑制されず日常生活に支障をきたす状態（日本神経学会による定義）。

2） 先天性心疾患があり、薬物治療・手術によってもNYHA分類でⅡ度以上に該当する場合。

NYHA 分類

Ⅰ度	心疾患はあるが身体活動に制限はない。 日常的な身体活動では疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛（胸痛）を生じない。
Ⅱ度	軽度から中等度の身体活動の制限がある。安静時または軽労作時には無症状。 日常労作のうち、比較的強い労作（例えば、階段上昇、坂道歩行など）で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛（胸痛）を生ずる。
Ⅲ度	高度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。 日常労作のうち、軽労作（例えば、平地歩行など）で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛（胸痛）を生ずる。
Ⅳ度	心疾患のためいかなる身体活動も制限される。 心不全症状や狭心痛（胸痛）が安静時にも存在する。 わずかな身体活動でこれらが増悪する。

NYHA: New York Heart Association

NYHA 分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

NYHA 分類	身体活動能力 （Specific Activity Scale; SAS）	最大酸素摂取量 （peakVO_2）
I	6 METs 以上	基準値の 80%以上
II	3.5～5.9 METs	基準値の 60～80%
III	2～3.4 METs	基準値の 40～60%
IV	1～1.9 METs 以下	施行不能あるいは 基準値の 40%未満

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

3） 気管切開、非経口的栄養摂取（経管栄養、中心静脈栄養など）、人工呼吸器使用の場合。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

197　1p36 欠失症候群

○　概要

1．概要

１番染色体短腕末端 1p36 領域の欠失によっておこる染色体異常症候群である。成長障害、重度精神発達遅滞、難治性てんかんなどの症状を来たす。

2．原因

先天的な要因による1番染色体短腕末端の欠失が原因である。1番染色体短腕末端の欠失が単独で突然起こる場合と、両親のうちの一方の均衡転座が原因となる不均衡転座による場合がある。

3．症状

成長障害、重度精神発達遅滞、難治性てんかんなどが主な症状である。落ちくぼんだ眼、尖った顎などの特徴的な顔貌もほぼ全例に認められる。乳児期には筋緊張低下、哺乳不良が認められることがある。合併症として先天性心疾患、難聴、斜視、白内障、肥満、稀に神経芽細胞腫を生じることがある。

4．治療法

根本的な治療法はない。ただし、発達の遅れや筋緊張低下に対して、乳幼児期早期からの療育訓練により症状の緩和が得られる可能性がある。けいれん発作に対しては、抗けいれん剤による加療によって寛解が得られる可能性があり、発達予後の改善にも有効である。また、患者家族にとっては、遺伝学的診断に基づく遺伝カウンセリングが欠かせない。

5．予後

精神発達遅滞は治癒することなく生涯にわたって持続する。てんかん発作の予後にはばらつきがあり、寛解が得られる場合もあれば、生涯にわたって持続する場合もある。先天性心疾患を合併している場合には、その治療の成否が生命予後に影響する。100 人中2人程度で原因不明の突然死の報告があり、注意を要する。

○　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（1番染色体短腕末端から2Mb 前後の領域を欠失すると主な症状を引き起こすと考えられているが、原因遺伝子は特定されていない。）

3．効果的な治療方法

未確立（根本的な治療法はない。）

4．長期の療養

必要（生涯にわたり症状が持続。）

5．診断基準

あり（研究班が作成した診断基準あり）

6．重症度分類

以下の1）～3）のいずれかに該当する者を対象とする。

1）　難治性てんかんの場合。

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以上の場合。

3）先天性心疾患があり、NYHA分類でⅡ度以上に該当する場合。

○　情報提供元

「1p36 欠失症候群の実態調査と合併症診療ガイドライン作成」

研究代表者　東京女子医科大学　准教授　山本俊至

＜診断基準＞
Definiteを対象とする。
1p36 欠失症候群の診断基準

A 症状
【大症状】
I.　精神発達遅滞(IQ 70 未満)
II.　特徴的顔貌（まっすぐな眉毛、落ち窪んだ眼、眼間狭小、尖った顎）
III.　てんかん発作（てんかん発作のタイプは様々であり、点頭てんかんを生じる場合もある。）
＊I、II は必須項目。III は必須ではない。
【小症状】（合併しうる症状）
I.　先天性心奇形や心筋症などの心疾患
II.　大脳皮質の形成障害
III.　口唇・口蓋裂、軟口蓋裂とそれによる鼻咽腔閉鎖不全
IV.　大泉門の閉鎖遅延
V.　指趾の変形
VI.　甲状腺機能低下
VII.　視力調節障害
VIII.　難聴
IX.　尿道下裂
X.　肥満
XI.　その他

B 検査所見
　上記症状より 1p36 症候群と考えられた患者において、何らかの遺伝学的検査により 1 番染色体短腕サブテロメアの欠失を確認することにより確定される。ただし、テロメアから 1.8～2.2Mb の領域の欠失を含んでいること。これよりテロメア側だけの欠失や、これよりセントロメア側の欠失は除外される。2.2Mb よりセントロメア側だけの欠失は、proximal 1p36 欠失症候群に分類される。

C 鑑別診断
以下の疾患を鑑別する。
Prader-Willi 症候群

D 遺伝学的検査
1．染色体 1p36 領域の欠失
＜診断のカテゴリー＞
Definite：Aのうち大症状の I、II を認め、染色体 1p36 領域の欠失を認めたもの。
Possible：Aのうち大症状の I、II を認めたもの。

＜重症度分類＞
1）～3）のいずれかに該当する者を対象とする。

1） 難治性てんかんの場合：主な抗てんかん薬2～3種類以上の単剤あるいは多剤併用で、かつ十分量で、2年以上治療しても、発作が1年以上抑制されず日常生活に支障をきたす状態（日本神経学会による定義）。

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

日本脳卒中学会版

食事・栄養（N）

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

呼吸（R）

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

3）先天性心疾患があり、NYHA分類でⅡ度以上に該当する場合。

NYHA 分類

Ⅰ度	心疾患はあるが身体活動に制限はない。 日常的な身体活動では疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは 狭心痛（胸痛）を生じない。
Ⅱ度	軽度から中等度の身体活動の制限がある。安静時または軽労作時には無症状。 日常労作のうち、比較的強い労作（例えば、階段上昇、坂道歩行など）で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛（胸痛）を生ずる。
Ⅲ度	高度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。 日常労作のうち、軽労作（例えば、平地歩行など）で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛（胸痛）を生ずる。
Ⅳ度	心疾患のためいかなる身体活動も制限される。 心不全症状や狭心痛（胸痛）が安静時にも存在する。 わずかな身体活動でこれらが増悪する。

NYHA: New York Heart Association

NYHA 分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

NYHA 分類	身体活動能力 （Specific Activity Scale; SAS）	最大酸素摂取量 （peakVO_2）
I	6 METs 以上	基準値の 80%以上
II	3.5～5.9 METs	基準値の 60～80%
III	2～3.4 METs	基準値の 40～60%
IV	1～1.9 METs 以下	施行不能あるいは 基準値の 40%未満

※NYHA 分類に厳密に対応する SAS はないが、

「室内歩行 2METs、通常歩行 3.5METs、ラジオ体操・ストレッチ体操 4METs、速歩 5-6METs、階段 6-7METs」をおおよその目安として分類した。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

198　4p 欠失症候群

○　概要

1．概要

４番染色体短腕に位置する遺伝子群の欠失により引き起こされる疾患であり、重度の精神発達の遅れ、成長障害、難治性てんかん、多発形態異常を主徴とする。

2．原因

染色体検査により4番染色体短腕（4p16.3　領域）に欠失があることが証明されるため、4番染色体短腕に位置する遺伝子群の半数不全（haplo-insufficiency）が原因である。

3．症状

特徴的顔貌、成長障害、重度の精神発達の遅れ、筋緊張低下、難治性てんかん、摂食障害など。

4．治療法

精神発達の遅れにたいしては、運動発達、認知、言語、社会性の能力を伸ばすための訓練などを行う。けいれんに対しては、抗けいれん薬（バルプロ酸、Ethosuximide、 Diazepam　等）の投与を行う。摂食障害に対しては、摂食訓練を行う。また、胃食道逆流症がある場合は胃瘻造設、噴門部縮小術などの外科的治療を行う。心疾患に対しては必要に応じて手術や薬物療法を行う。

5．予後

主に難治性てんかんの併存および合併する心疾患により生命予後が左右される。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

約 1,000 人以下

2．発病の機構

不明

3．効果的な治療方法

未確立（本質的な治療法はない。種々の合併症に対する対症療法。）

4．長期の療養

必要（発症後生涯継続または潜在する。）

5．診断基準

あり（学会承認の診断基準あり。）

6．重症度分類

1．小児例（18 才未満）

小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。

2．成人例

成人例は、1）～3）のいずれかに該当する者を対象とする。

1）　難治性てんかんの場合。

2）　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。

3）　気管切開、非経口的栄養摂取（経管栄養、中心静脈栄養など）、人工呼吸器使用の場合。

○　情報提供元

「ゲノムコピー数異常を伴う先天奇形症候群（ウォルフヒルシュホーン症候群を含む）の診断法の確立と患者数の把握に関する研究班」

研究代表者　信州大学医学部遺伝医学・予防医学講座　教授　福嶋義光

「先天異常症候群の登録システムと治療法開発をめざした検体共有のフレームワークの確立」

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

「小児慢性特定疾患の登録・管理・解析・情報提供に関する研究」

研究代表者　国立成育医療研究センター　病院長　松井陽

＜診断基準＞
乳・幼児期から下記の主要臨床症状を全て認め、染色体検査により第 4 番染色体の 4p16.3 領域が欠失している場合、4p 欠失症候群と診断する。

主要臨床症状
1. 精神発達遅滞
2. けいれん発作
3. “ギリシャ兵士のヘルメット様”と称される鼻

染色体検査には、ギムザ染色（G-banding）法・4p 欠失症候群責任領域を含むプローブを用いた FISH 法もしくはマイクロアレイ染色体検査が用いられる。

＜重症度分類＞

1．小児例（18 才未満）

小児慢性疾病の状態の程度に準ずる。

2．成人例

1）～3）のいずれかに該当する者を対象とする。

1） 難治性てんかんの場合：主な抗てんかん薬2～3種類以上の単剤あるいは多剤併用で、かつ十分量で、2年以上治療しても、発作が1年以上抑制されず日常生活に支障をきたす状態（日本神経学会による定義）。

2） 先天性心疾患があり、薬物治療・手術によってもNYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。

NYHA 分類

Ⅰ度	心疾患はあるが身体活動に制限はない。 日常的な身体活動では疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは 狭心痛（胸痛）を生じない。
Ⅱ度	軽度から中等度の身体活動の制限がある。安静時または軽労作時には無症状。 日常労作のうち、比較的強い労作（例えば、階段上昇、坂道歩行など）で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛（胸痛）を生ずる。
Ⅲ度	高度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。 日常労作のうち、軽労作（例えば、平地歩行など）で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛（胸痛）を生ずる。
Ⅳ度	心疾患のためいかなる身体活動も制限される。 心不全症状や狭心痛（胸痛）が安静時にも存在する。 わずかな身体活動でこれらが増悪する。

NYHA: New York Heart Association

NYHA 分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

NYHA 分類	身体活動能力 （Specific Activity Scale; SAS）	最大酸素摂取量 （peakVO_2）
I	6 METs 以上	基準値の 80%以上
II	3.5～5.9 METs	基準値の 60～80%
III	2～3.4 METs	基準値の 40～60%
IV	1～1.9 METs 以下	施行不能あるいは 基準値の 40%未満

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

3） 気管切開、非経口的栄養摂取（経管栄養、中心静脈栄養など）、人工呼吸器使用の場合。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

199　5p 欠失症候群

○　概要

1．概要

5p 欠失症候群は 5 番染色体短腕の部分欠失に基づく染色体異常症候群の一つである。本症候群の頻度は 15,000～50,000 出生に1人とされ、また精神発達の遅れを示す患者 350 人に1人の割合を占めるとされる。小頭症、小顎症、発達の遅れ、筋緊張低下を主徴とする。

2．原因

本症候群の原因となる染色体構造変化として、85%が 5p 欠失症候群責任領域を含む 5 番染色体短腕の欠失、12%が不均衡型相互転座、5%が二系統の構造異常による染色体モザイク、約1%が両親いずれかの持つ染色体逆位に由来した構造異常による発症とされる。

3．症状

低出生体重（2,500 g 未満）、成長障害、新生児期から乳児期に認める甲高い猫のなき声のような啼泣は高頻度に認められる特徴的所見である。この他に小頭、丸顔、眼間開離、小顎、内眼角贅皮、耳介低位などの顔貌所見や筋緊張低下、精神運動発達の遅れの所見を伴う。思春期から成人期以降では小頭が顕著になり、面長の顔や大きな口などが目立つようになり、筋緊張亢進へと変化するなど、年齢とともに臨床所見の変化を認める。

4．治療法

年代ごとに注意すべき合併症が異なるため、それに応じた治療、対応が必要となる。新生児期は主に呼吸症状や哺乳障害の治療、成長障害の管理が中心となる。てんかんに対しては必要に応じて薬物療法、心疾患に対しては必要に応じて手術や薬物療法を行う。

5．予後

主に難治性てんかんの併存および合併する心疾患により予後が左右される。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

約 1,000 人以下 （5 万出生に1人，おそらく1,000 人以下と推定される。）

2．発病の機構

不明

3．効果的な治療方法

未確立（本質的な治療法はない。種々の合併症に対する対症療法。）

4．長期の療養

必要（発症後生涯継続または潜在する。）

5．診断基準

あり（学会承認の診断基準有り。）

6．重症度分類

1．小児例（18 才未満）

小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。

2．成人例

成人例は、以下の1）～3）のいずれかに該当する者を対象とする。

1） 難治性てんかんの場合。

2） 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。

3） 気管切開、非経口的栄養摂取（経管栄養、中心静脈栄養など）、人工呼吸器使用の場合。

○　情報提供元

「染色体微細構造異常による発達障害の実態把握と疾患特異的 iPS 細胞による病態解析・治療法開発」

研究代表者　東京女子医科大学統合医科学研究所　准教授　山本俊至

「小児慢性特定疾患の登録・管理・解析・情報提供に関する研究」

研究代表者　国立成育医療研究センター　病院長　松井陽

＜診断基準＞
乳・幼児期から下記の主要臨床症状を全て認め、染色体検査により第 5 番染色体の 5p15 領域が欠失している場合、5p 欠失症候群と診断する。

主要臨床症状
1. 新生児期から乳児期に認める甲高い啼泣
2. 小頭症
3. 成長障害

染色体検査には、ギムザ染色（G-banding）法・5p 欠失症候群責任領域を含むプローブを用いた FISH 法もしくはマイクロアレイ染色体検査が用いられる。

＜重症度分類＞

1．小児例（18 才未満）

小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。

2．成人例

1）～3）のいずれかに該当する者を対象とする。

1） 難治性てんかんの場合：主な抗てんかん薬2～3種類以上の単剤あるいは多剤併用で、かつ十分量で、2年以上治療しても、発作が1年以上抑制されず日常生活に支障をきたす状態（日本神経学会による定義）。

2） 先天性心疾患があり、薬物治療・手術によってもNYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。

NYHA 分類

Ⅰ度	心疾患はあるが身体活動に制限はない。 日常的な身体活動では疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは 狭心痛（胸痛）を生じない。
Ⅱ度	軽度から中等度の身体活動の制限がある。安静時または軽労作時には無症状。 日常労作のうち、比較的強い労作（例えば、階段上昇、坂道歩行など）で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛（胸痛）を生ずる 。
Ⅲ度	高度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。 日常労作のうち、軽労作（例えば、平地歩行など）で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛（胸痛）を生ずる 。
Ⅳ度	心疾患のためいかなる身体活動も制限される。 心不全症状や狭心痛（胸痛）が安静時にも存在する。 わずかな身体活動でこれらが増悪する。

NYHA: New York Heart Association

NYHA 分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

NYHA 分類	身体活動能力 （Specific Activity Scale; SAS）	最大酸素摂取量 （peakVO_2）
I	6 METs 以上	基準値の 80%以上
II	3.5～5.9 METs	基準値の 60～80%
III	2～3.4 METs	基準値の 40～60%
IV	1～1.9 METs 以下	施行不能あるいは 基準値の 40%未満

※NYHA 分類に厳密に対応する SAS はないが、

「室内歩行 2METs、通常歩行 3.5METs、ラジオ体操・ストレッチ体操 4METs、速歩 5-6METs、階段 6-7METs」をおおよその目安として分類した。

3） 気管切開、非経口的栄養摂取（経管栄養、中心静脈栄養など）、人工呼吸器使用の場合。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

200　第 14 番染色体父親性ダイソミー症候群

○　概要

1．概要

第 14 番染色体父親性ダイソミー症候群は、14 番染色体長腕の 32.2 領域（14q32.2）に存在するインプリンティング遺伝子の発現異常により生じる。羊水過多、小胸郭による呼吸障害、腹壁異常、特徴的な顔貌を示す。治療法は未確立で、対症療法が中心となる。

2．原因

患者の 14 番染色体がともに父親由来であるために正常では父親由来アレルからのみ発現する父性発現遺伝子が過剰発現となり、母性発現遺伝子の発現が消失することにより疾患が生じる。父性発現遺伝子の過剰発現および母性発現遺伝子の消失を引き起こす遺伝学的原因としては母親由来アレル上の 14q32.2 インプリンティング領域を含む微小欠失、14 番染色体がともに父親に由来する第 14 番染色体父親性ダイソミー（UPD(14)pat)、UPD(14)pat も微小欠失も認めずメチル化可変領域の過剰メチル化を示すエピ変異がある。微小欠失、ダイソミーは染色体構造異常であるが、エピ変異のメカニズムは不明である。

3．症状

胎児期は、羊水過多を認める。羊水過多は、妊娠中期から始まり複数回の羊水穿刺を必要とする場合が多い。胎盤の過形成も認められる。出生後はベル型と形容される小胸郭による呼吸障害が認められ、ほとんどの症例で数ヶ月にわたる人工呼吸管理を必要とするが経過とともに胸郭異常は改善する。また、臍帯ヘルニアや腹直筋の離開といった腹壁の異常を認める。前額部突出、眼瞼裂の縮小、平坦な鼻梁、小顎といった特徴的な顔貌を示す。多くの症例で哺乳不良が認められる。長期生存例では精神発達の遅れを認めている。

4．治療法

対症療法が中心となる。94%で出生直後より人工呼吸管理を必要とする。その後も呼吸障害があれば、人工呼吸管理を必要とする。摂食障害をみとめる場合、経管栄養を行う。経管栄養は、平均7か月程度で経口摂取が可能となるが、年余にわたり継続を要する場合もある。巨大な臍帯ヘルニアに対しては外科的治療が選択される。

5．予後

摂食障害と呼吸障害が生命予後に影響を与える。

○　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（遺伝子異常による。）

3．効果的な治療方法

未確立（本質的な治療法はない。種々の合併症に対する対症療法。）

4．長期の療養

必要（発症後生涯継続または潜在する。）

5．診断基準

あり（学会および研究班による診断基準あり。）

6．重症度分類

1）～3）のいずれかに該当する者を対象とする。

1）　難治性てんかんの場合。

2）　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。

3）　気管切開、非経口的栄養摂取（経管栄養、中心静脈栄養など）、人工呼吸器使用の場合。

○　情報提供元

「14 番染色体父性片親性ダイソミー関連疾患」

研究代表者　国立成育医療センター研究所小児思春期発育研究部　研究員　鏡雅代

「14 番染色体父親性・母親性ダイソミーおよび類縁疾患の診断・治療指針作成」

研究代表者　国立成育医療研究センター研究所分子内分泌研究部　室長　鏡雅代

「先天異常症候群の登録システムと治療法開発をめざした検体共有のフレームワークの確立」

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

「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

＜診断基準＞

第 14 番染色体父親性ダイソミー症候群の診断基準

乳・幼児期からの特徴的な小胸郭を認め、下記の症状より第 14 番染色体父親性ダイソミー症候群が疑われる場合、14 番染色体インプリンティング領域内のメチル化可変領域である IG-DMR、MEG3-DMR の高メチル化を認めれば、第 14 番染色体父親性ダイソミー症候群と診断する。

I 主症状

. 乳・幼児期からの特徴的な小胸郭（コートハンガー型、ベル型）と呼吸障害
. 腹壁の異常（臍帯ヘルニア、腹直筋離開）
. 前額部突出、眼瞼裂狭小、平坦な鼻梁、小顎、前向き鼻孔、突出した人中を含む特徴的顔貌
. 妊娠中羊水過多および胎盤過形成

II 副症状

. 発達遅延
. 摂食障害
. 翼状頚・短頚
. 喉頭軟化症
. 関節拘縮
. 側弯症
. 鼠径ヘルニア

＜重症度分類＞

1）～3）のいずれかに該当する者を対象とする。

1） 難治性てんかんの場合：主な抗てんかん薬2～3種類以上の単剤あるいは多剤併用で、かつ十分量で、2年以上治療しても、発作が1年以上抑制されず日常生活に支障をきたす状態（日本神経学会による定義）。

2）先天性心疾患があり、薬物治療・手術によってもNYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。

NYHA 分類

Ⅰ度	心疾患はあるが身体活動に制限はない。 日常的な身体活動では疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは 狭心痛（胸痛）を生じない。
Ⅱ度	軽度から中等度の身体活動の制限がある。安静時または軽労作時には無症状。 日常労作のうち、比較的強い労作（例えば、階段上昇、坂道歩行など）で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛（胸痛）を生ずる 。
Ⅲ度	高度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。 日常労作のうち、軽労作（例えば、平地歩行など）で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛（胸痛）を生ずる 。
Ⅳ度	心疾患のためいかなる身体活動も制限される。 心不全症状や狭心痛（胸痛）が安静時にも存在する。 わずかな身体活動でこれらが増悪する。

NYHA: New York Heart Association

NYHA 分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

NYHA 分類	身体活動能力 （Specific Activity Scale; SAS）	最大酸素摂取量 （peakVO_2）
I	6 METs 以上	基準値の 80%以上
II	3.5～5.9 METs	基準値の 60～80%
III	2～3.4 METs	基準値の 40～60%
IV	1～1.9 METs 以下	施行不能あるいは 基準値の 40%未満

※NYHA 分類に厳密に対応する SAS はないが、

「室内歩行 2METs、通常歩行 3.5METs、ラジオ体操・ストレッチ体操 4METs、速歩 5-6METs、階段 6-7METs」をおおよその目安として分類した。

3） 気管切開、非経口的栄養摂取（経管栄養、中心静脈栄養など）、人工呼吸器使用の場合。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

201　アンジェルマン症候群

○　概要

１．概要

重度の精神発達の遅れ、てんかん、失調性運動障害、容易に引き起こされる笑いなどの行動を特徴とする疾患である。15,000 出生に一人くらいの頻度で、日本では 500～1,000 人程度が確認されている。

２．原因

15 番染色体 q11−q13 に位置する刷り込み遺伝子 UBE3A の機能喪失により発症する。UBE3A は神経細胞では母由来アレルのみが発現しており、ゲノム刷り込み現象により発現が制御されている。UBE3A 機能喪失の機序として、母由来染色体 15q11−q13 の欠失、15 番染色体の父性片親性ダイソミー、刷り込み変異、UBE3A の変異が知られている。UBE3A は経験依存的シナプス可塑性に必須の蛋白と考えられており、経験依存的シナプス可塑性の障害が脳障害の主要な原因と考えられている。

３．症状

重度の精神発達の遅れ、てんかん、失調性運動障害、容易に引き起こされる笑いなどの行動異常、睡眠障害、低色素症、特徴的な顔貌（尖った下顎、大きな口）などを認める。

４．治療法

てんかん発作に対しては抗てんかん薬、睡眠障害に対しては睡眠薬などの対症療法が中心となる。包括的な療育が望まれる。

５．予後

主に難治性てんかんの併存が生命予後を左右する。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

500～1,000 人程度

2．発病の機構

不明（原因不明または病態が未解明。）

3．効果的な治療方法

未確立（本質的な治療法はない。種々の合併症に対する対症療法。）

4．長期の療養

必要（発症後生涯継続または潜在する。）

5．診断基準

あり（学会承認の診断基準あり。）

6．重症度分類

1．小児例（18 才未満）

小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。

2．成人例

成人例は、1）～2）のいずれかに該当する者を対象とする。

1）　難治性てんかんの場合。

2）　気管切開、非経口的栄養摂取（経管栄養、中心静脈栄養など）、人工呼吸器使用の場合。

○　情報提供元

「アンジェルマン症候群の病態と教育的対応の連携に関する研究班」

研究代表者　埼玉県立小児医療センター遺伝科　科長　大橋博文

「ゲノムインプリンティング異常症5疾患の実態把握に関する全国多施設共同研究」

研究代表者　東北大学大学院医学系研究科環境遺伝医学総合研究センター　教授　有馬隆博

「先天異常症候群の登録システムと治療法開発をめざした検体共有のフレームワークの確立」

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

「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

「小児慢性特定疾患の登録・管理・解析・情報提供に関する研究」

研究代表者　国立成育医療研究センター　病院長　松井陽

＜診断基準＞
確定診断例を対象とする。

15 番染色体の 15q11.2−15q11.3 領域に欠失・片親性ダイソミー・インプリンティング異常のいずれかを認める、ないし原因遺伝子（*UBE3A* 遺伝子等）に変異を認め、下記の症状3および4を伴う場合、アンジェルマン症候群と診断が確定する。

Ⅰ. 主要臨床症状
1. 容易に引き起こされる笑い
2. 失調性歩行
3. 下顎突出を含む特徴的な顔貌
4. 精神発達遅滞
5. てんかん発作

＜重症度分類＞

1．小児例（18 才未満）

小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。

2．成人例

1）～2）のいずれかに該当する者を対象とする。

1） 難治性てんかんの場合：主な抗てんかん薬2～3種類以上の単剤あるいは多剤併用で、かつ十分量で、2年以上治療しても、発作が1年以上抑制されず日常生活に支障をきたす状態（日本神経学会による定義）。

2） 気管切開、非経口的栄養摂取（経管栄養、中心静脈栄養など）、人工呼吸器使用の場合。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

202　スミス・マギニス症候群

○　概要

1．概要

17 番染色体短腕の中間部欠失による先天異常症候群である。特徴的な顔貌、精神発達の遅れ、先天性心疾患、難治性てんかん、自傷行為、行動異常を呈する。レム睡眠の減少や欠如による睡眠障害を認める患者もいる。

2．原因

2本の 17 番染色体の一方で、17p11.2 領域の欠失が原因である。欠失領域内の RAI1 遺伝子が発症に関与していると考えられているが詳細は不明である。

3．症状

特徴的な顔貌、精神発達の遅れ、自傷行為、行動異常を呈する。レム睡眠の減少や欠如による睡眠障害を認める患者もいる。約半数の患者で心疾患を認める。

4．治療法

てんかんに対しては必要に応じて薬物療法、心疾患に対しては必要に応じて手術や薬物療法を行う。

5．予後

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。

○　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（染色体異常による。）

3．効果的な治療方法

未確立（本質的な治療法はない。種々の合併症に対する対症療法。）

4．長期の療養

必要（発症後生涯継続または潜在する。）

5．診断基準

あり（学会作成の診断基準有り。）

6．重症度分類

1．小児例（18 才未満）

小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。

2．成人例

以下の1）～3）のいずれかを満たす場合を対象とする。

1）難治性てんかんの場合。

2）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。

3）気管切開、非経口的栄養摂取（経管栄養、中心静脈栄養など）、人工呼吸器使用の場合。

○　情報提供元

「顔面形態異常を伴う先天性奇形症候群（スミスーマゲニス症候群を含む）の 3 次元デジタル画像解析の復元データに基づく診断基準の作成と患者数の把握に関する研究班」

研究代表者　国立成育医療センター 臨床検査部　部長　奥山虎之

「小児慢性特定疾患の登録・管理・解析・情報提供に関する研究」

研究代表者　国立成育医療研究センター　病院長　松井陽

＜診断基準＞
確定診断例を対象とする。

下記の臨床症状により、スミス・マギニス症候群を疑い、*RAI1* 遺伝子を含む 17 番染色体短腕に欠失を認める場合か、原因遺伝子（*RAI1* 遺伝子等）に点変異を認めるときに、スミス・マギニス症候群と診断が確定する。欠失や変異を認めない場合には診断不能である。

I. 主要臨床症状

1. 睡眠障害
2. 短頭を伴う平坦な顔を含む特徴的な顔貌
3. 短指
4. 精神発達遅滞

＜重症度分類＞

1．小児例（18 才未満）

小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。

2．成人例

1）～3）のいずれかに該当する者を対象とする。

1） 難治性てんかんの場合：主な抗てんかん薬2～3種類以上の単剤あるいは多剤併用で、かつ十分量で、2年以上治療しても、発作が1年以上抑制されず日常生活に支障をきたす状態（日本神経学会による定義）。

2）先天性心疾患があり、薬物治療・手術によってもNYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。

NYHA 分類

Ⅰ度	心疾患はあるが身体活動に制限はない。 日常的な身体活動では疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは 狭心痛（胸痛）を生じない。
Ⅱ度	軽度から中等度の身体活動の制限がある。安静時または軽労作時には無症状。 日常労作のうち、比較的強い労作（例えば、階段上昇、坂道歩行など）で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛（胸痛）を生ずる。
Ⅲ度	高度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。 日常労作のうち、軽労作（例えば、平地歩行など）で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛（胸痛）を生ずる。
Ⅳ度	心疾患のためいかなる身体活動も制限される。 心不全症状や狭心痛（胸痛）が安静時にも存在する。 わずかな身体活動でこれらが増悪する。

NYHA: New York Heart Association

NYHA 分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

NYHA 分類	身体活動能力 （Specific Activity Scale; SAS）	最大酸素摂取量 （peakVO_2）
I	6 METs 以上	基準値の 80%以上
II	3.5～5.9 METs	基準値の 60～80%
III	2～3.4 METs	基準値の 40～60%
IV	1～1.9 METs 以下	施行不能あるいは 基準値の 40%未満

※NYHA 分類に厳密に対応する SAS はないが、

「室内歩行 2METs、通常歩行 3.5METs、ラジオ体操・ストレッチ体操 4METs、速歩 5-6METs、階段 6-7METs」をおおよその目安として分類した。

3） 気管切開、非経口的栄養摂取（経管栄養、中心静脈栄養など）、人工呼吸器使用の場合。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

203　22q11.2 欠失症候群

○ 概要

1. 概要

22q11.2 欠失症候群は、患者の 80%は先天性心疾患を合併し、胸腺発達遅延・無形成による免疫低下、特徴的顔貌、口蓋裂・軟口蓋閉鎖不全、低カルシウム血症などを主徴とする。4,000～5,000 人に１人の頻度で発生する希な疾患である。染色体 22q11.2 の微細欠失が認められ約 30 個以上の遺伝子が欠失しているが、未だ原因不明の疾患である。心疾患は、ファロー四徴症、肺動脈弁欠損、肺動脈閉鎖、主要体肺側副動脈の合併などがあり、手術がしばしば困難で、手術後遠隔期に心不全などによる死亡例もある。さらに、合併する免疫低下、血小板減少、肺高血圧などにより手術死亡の報告もあり、未だ効果的な治療方法は未確立、予後不良の疾患である。患者はたとえ生存しても、発達遅延や精神疾患、統合失調症などによる生活面の長期にわたる支障を来す。

2. 原因

染色体 22q11.2 の微細欠失が認められ約 30 個以上の遺伝子が欠失しているが、未だ原因不明の疾患である。

3. 症状

22q11.2 欠失症候群は、発達遅延、特徴的顔貌、先天性心血管疾患、口蓋裂、胸腺低形成、低カルシウム血症など多様な臨床症状を伴う。

22q11.2 欠失症候群の生命予後に深く関わるのが心血管疾患の重症度であり、ファロー四徴症や大動脈弓離断の合併が多く認められる。チアノーゼ、心不全症状を呈する。重症な心奇形に加え、低身長、血小板減少、汎血球減少、痙攣、斜視、気管支軟化症、脳萎縮、白内障、尖足、側弯症、腎奇形、尿道下裂、鎖肛、鼠径ヘルニアなど 180 以上の臨床症状が報告されている。

4. 治療法

新生児期から個々の症例に適した手術計画を立て、生涯にわたって、臨床症状に基づいた生活指導や治療を続ける必要があるが、病態、最適な手術の組み合わせ、手術時期、手術のリスク、術後の予後については、いまだ不明である。

5. 予後

未だ効果的な治療方法は未確立で、予後不良の疾患である。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

約 4,500 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（一般に広く用いられている定義としての基準あり。）

6．重症度分類

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

○　情報提供元

「22q11.2 欠失症候群の原因解明、管理、治療に関する研究」

研究代表者　東京女子医科大学　教授　　中西敏雄

＜診断基準＞
Definite を対象とする。

22q11.2 欠失症候群の診断基準

A　症状
　先天性心疾患、胸腺発達遅延・無形成による免疫低下、特徴的顔貌、口蓋裂・軟口蓋閉鎖不全、低カルシウム血症など

B 遺伝学的検査
　染色体検査で FISH 法にて 22q11.2 欠失を認める。

＜診断のカテゴリー＞
Definite：Aの症状を複数認めるなどより当該疾患を疑い、B を満たすもの。

＜重症度分類＞

New York Heart Association　機能分類を用いて 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_2）
I	6 METs 以上	基準値の 80%以上
II	3.5～5.9 METs	基準値の 60～80%
III	2～3.4 METs	基準値の 40～60%
IV	1～1.9 METs 以下	施行不能あるいは 基準値の 40%未満

※NYHA 分類に厳密に対応する SAS はないが、

「室内歩行 2METs、通常歩行 3.5METs、ラジオ体操・ストレッチ体操 4METs、速歩 5-6METs、階段 6-7METs」をおおよその目安として分類した。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

204 エマヌエル症候群

○ 概要

1. 概要

エマヌエル症候群は特異顔貌、口蓋裂、小顎症、先天性心疾患、精神運動発達遅滞を呈する先天性奇形症候群である。22 番過剰派生染色体症候群、11/22 混合トリソミーなどとも呼ばれており、染色体転座 t(11;22)に由来する 22 番派生染色体を 47 本目の染色体として過剰に持つことが本疾患の原因である。近年の分子遺伝学研究の進歩により、本疾患の発生頻度が予想外に高いことがわかってきた。

2. 原因

患者の染色体核型は、47, XX or XY, +der(22)t(11;22)(q23;q11)で、11q23 より遠位側と 22q11 より近位側の混合トリソミーである。その染色体領域にあるどの遺伝子が発病に関わっているのか不明である。

両親のどちらかが均衡型染色体転座 t(11;22)(q23;q11)の無症状保因者であり、患者の過剰 22 番派生染色体 der(22)は、親の配偶子形成時の第１減数分裂における３：１分離により過剰となる。染色体転座 t(11;22)(q23;q11)自体は、11q23 と 22q11 にある palindromic AT-rich repeats が精子形成時に十字架型の２次構造をとることで、染色体 DNA が切断され、誤ってつなぎかわることにより発生する。

3. 症状

染色体異常による先天性奇形症候群である。特異顔貌（小頭症、耳前の小孔や小突起、眼裂斜上など）、口蓋裂、小下顎（ピエールロバン連鎖）、先天性心疾患（心室中隔欠損、心房中隔欠損、動脈間開存など）、精神運動発達遅延である。子宮内発育不全があり、出生体重はやや小さい。新生児期の呼吸障害、筋緊張低下、哺乳困難の頻度が高く、その後も体重増加不良を呈する。精神運動発達遅延が必発で、多くのマイルストーンは遅れる。先天性股関節脱臼の頻度が高いこともあり、処女歩行も遅れるが、多くは最終的には補助にて歩行が可能である。ある程度の言語は理解可能だが、発語は非常に少ない。合併症として、繰り返す感染症、とくに中耳炎、それに伴う聴力障害、視力障害、難治性けいれんなどがある。

4. 治療法

現時点では対症療法のみである。

5. 予後

予後不良であるが、稀少疾患であるため、成人例のまとまった報告がなく、詳細は不明である。ただ、ダウン症候群よりも先天性心疾患の程度が重く、精神運動発達遅滞の程度も強く、身体障害や知的障害が生涯継続することから、ダウン症候群より平均寿命がはるかに低いと推測される。

○　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（染色体異常によるが、その染色体領域にあるどの遺伝子が原因か不明。）

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（染色体疾患であり、生下時より発症、生涯継続する。）

5.　診断基準

あり（広く一般的に用いられている診断基準あり。）

6.　重症度分類

1）～3）のいずれかに該当する者を対象とする。

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以上を満たす場合。

2）　難治性てんかんの場合。

3）先天性心疾患があり、NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。

○　情報提供元

「エマヌエル症候群の疾患頻度とその自然歴の実態調査班」

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

＜診断基準＞

子宮内発育不全があり、特異顔貌（小頭症、耳前の小孔や小突起など）、口蓋裂、小下顎（ピエールロバン連鎖）、先天性心疾患（心室中隔欠損、心房中隔欠損、動脈間開存など）などから疑い、染色体検査で以下の異常があった場合に診断する。

染色体検査（G分染法）
47,XX or XY,+der(22)t(11;22)(q23;q11.2)

＜重症度分類＞

1）～3）のいずれかに該当する者を対象とする。

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

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

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

日本脳卒中学会版

食事・栄養（N）

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

呼吸（R）

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

2） 難治性てんかんの場合：主な抗てんかん薬２～３種類以上の単剤あるいは多剤併用で、かつ十分量で、２年以上治療しても、発作が１年以上抑制されず日常生活に支障をきたす状態。（日本神経学会による定義）

3）先天性心疾患があり、NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。

NYHA 分類

Ⅰ度	心疾患はあるが身体活動に制限はない。 日常的な身体活動では疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは 狭心痛（胸痛）を生じない。
Ⅱ度	軽度から中等度の身体活動の制限がある。安静時または軽労作時には無症状。 日常労作のうち、比較的強い労作（例えば、階段上昇、坂道歩行など）で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛（胸痛）を生ずる。
Ⅲ度	高度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。 日常労作のうち、軽労作（例えば、平地歩行など）で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛（胸痛）を生ずる。
Ⅳ度	心疾患のためいかなる身体活動も制限される。 心不全症状や狭心痛（胸痛）が安静時にも存在する。 わずかな身体活動でこれらが増悪する。

NYHA: New York Heart Association

NYHA 分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

NYHA 分類	身体活動能力 （Specific Activity Scale; SAS）	最大酸素摂取量 （peakVO_2）
I	6 METs 以上	基準値の 80%以上
II	3.5～5.9 METs	基準値の 60～80%
III	2～3.4 METs	基準値の 40～60%
IV	1～1.9 METs 以下	施行不能あるいは 基準値の 40%未満

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

205　脆弱X症候群関連疾患
206　脆弱 X 症候群

○　概要

1．概要

X 染色体長腕末端部の *FMR1* 遺伝子に存在する 3 塩基（CGG）繰り返し配列が、代を経るごとに延長するために発症するトリプレットリピート病の一つである。50 から 200 の CGG 繰り返し配列をもつヒトのなかで、脆弱 X 随伴振戦／失調症候群といった脆弱 X 症候群関連疾患を発症することがある。この CGG 繰り返し配列が 200 を超えると小児期から知的障害や発達障害を伴う、脆弱 X 症候群となる。

2．原因

染色体 Xq27.3 に存在する *FMR1* 遺伝子の異常により発症する。患者では、遺伝子内の 3 塩基（CGG）繰り返し配列が延長している。正常では 50 以下の繰り返し配列数であるが、脆弱 X 症候群関連疾患では 50～200 繰り返し配列、脆弱 X 症候群では 200 を超える繰り返し配列が認められる。遺伝子異常により神経細胞の核内に凝集体が形成され、神経細胞の機能障害になることが推測されている。

3．症状

脆弱 X 症候群関連疾患では、50 歳を過ぎてから、進行性の小脳失調、パーキンソン様症状、認知障害、精神症状などが発症し、その症状は進行する。

脆弱 X 症候群では、男性患者は発達障害や重度の知的障害を伴う。身体的には細長い顔、大耳介、巨大睾丸が特徴とされている。思春期以降、様々な精神症状を呈することも多く、15%から 20%程度の男性患者はてんかんを伴う。関節の過伸展、扁平足、僧帽弁逸脱症、斜視、中耳炎、胃食道逆流症による摂食障害なども合併することがある。

4．治療法

現在、本質的な治療法は研究段階であり、特別な治療法はまだない。そのため対症療法が中心となり、精神症状に対する向精神薬投与を行ったり、僧帽弁逸脱症、斜視、中耳炎、胃食道逆流症による摂食障害などの症状に応じて個々に対応する必要がある。

5．予後

発症すると症状は進行し、一生涯生活の障害が続く。

○　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（*FMR1* 遺伝子の異常が示唆される。）

3．効果的な治療方法

未確立（対症療法のみである。）

4．長期の療養

必要（進行性である。）

5．診断基準

あり（日本小児神経学会及び研究班作成の診断基準あり。）

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

「日本人脆弱 X 症候群および関連疾患の診断・治療推進の研究班」

研究代表者　鳥取大学　教授　難波　栄二

＜診断基準＞

Definite を対象とする。

【脆弱 X 症候群関連疾患（脆弱 X 随伴振戦／失調症候群）の診断基準】

A 症状

１．小脳失調

２．運動時振戦

３．パーキンソンニズム

４．認知症

５．知的障害

B 検査所見

１．MRI 検査にて MCP（middle cerebellar peduncles）兆候

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

1. パーキンソン病
2. 脊髄小脳変性症
3. ハンチントン病
4. 大脳皮質基底核変性症
5. 進行性核上性麻痺
6. 歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症

D 遺伝学的検査

FMR1 遺伝子の変異（CGG 繰り返し配列の延長（50～200 繰り返し））を証明することが確定診断となる。

＜診断のカテゴリー＞

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

Definite を対象とする。

【脆弱 X 症候群の診断基準】

A 症状

1. 知的障害（男性では重度、女性は軽度から重度まで幅がある）は必須症状。
2. 顔貌の特徴（大耳介、細長い顔）、巨大睾丸、行動異常（自閉的症状、他動、注意欠陥）、学習障害、関節の過伸展、扁平足などは参考症状。

B 検査所見

遺伝学的検査以外に特徴的な検査所見はない。

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

広汎性発達障害、注意欠陥多動障害、Prader-Willi 症候群、他の知的障害

D 遺伝学的検査

1. *FMR1* 遺伝子の変異（CGG 繰り返し配列の延長（通常 200 繰り返し以上））を証明することが確定診断となる。
2. 染色体検査での Xq27.3 の脆弱部位の検出は参考とする（すべての患者で陽性にはならない）。

＜診断のカテゴリー＞

Definite：A-1 を満たし、D-1 を満たすもの。

＜重症度分類＞

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

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

日本脳卒中学会版

食事・栄養 (N)

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

呼吸（R）

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

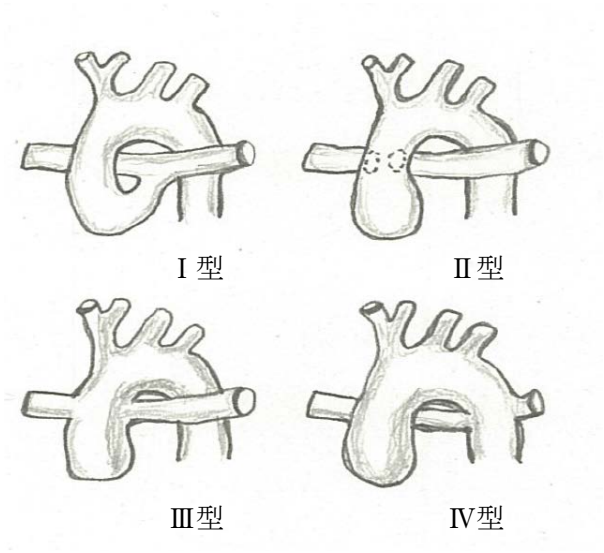
207　総動脈幹遺残症

○　概要

1．概要

一般的に大きな心室中隔欠損を有し、左右両心室から単一の動脈に血液を駆出することで、大動脈、肺動脈、および冠動脈に血液を供給する先天性心疾患である。肺血圧を伴う肺血流増多と、総動脈幹弁形成不全による弁逆流により、出生後ただちに心不全症状を呈することが多い。

Collett and Edwards の分類



2．原因

正常両大血管の発生過程においては、右心室原基と大動脈嚢の間に発生した円錐動脈幹の左右両側から隆起が出現し、癒合することで円錐動脈幹中隔が形成され、最終的に大動脈と肺動脈に分離する。本症は隆起が形成されないか、または発達が不十分で癒合できず、動脈幹中隔が形成されなかったためである。心臓発生異常の起因となる原因は不明である。

3．症状

新生児期または乳児期早期に重篤な心不全症状で発症することが多い。症状の重さは肺血流量と総動脈幹弁逆流の程度に依存する。チアノーゼには気づかれない症例もある。総動脈幹弁逆流が多い症例では、bounding pulse を認める。

4．治療法

【内科的治療】

薬物による心不全治療を行うが、出生後肺血管抵抗が低下すると肺血流量は増加し、心不全コントロー

ルは困難となる。

【外科的治療】

肺血流増多による肺高血圧および心不全症例には、姑息手術として肺動脈絞扼術を施行する。最終的な根治手術として Rastelli 手術を施行する。総動脈幹弁の形態異常が強い症例では弁形成、弁置換手術や homograft による大血管再建術も施行される。心臓移植が必要となる症例もある。

5. 予後

手術を施行しない自然歴は極めて不良のため、新生児期または乳児期早期の手術が必要である。新生児期の死亡例は多く、姑息手術後の死亡例も少なくない。

○ 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

3. 効果的な治療方法

未確立（手術療法も含め根治療法は確立されていない。）

4. 長期の療養

必要

5. 診断基準

あり（日本小児循環器学会作成の診断基準あり。）

6. 重症度分類

NYHA 心機能分類Ⅱ度以上を対象とする。

○ 情報提供元

日本循環器学会、日本小児循環器学会、日本成人先天性心疾患学会

＜診断基準＞

総動脈管幹遺残症の診断基準

臨床所見

　臨床像は肺血流量と総動脈幹弁の逆流の程度による。肺血流量は程度の差こそあれ多くなるため、肺高血圧を伴う心不全症状が主体である。総動脈幹弁逆流により心不全症状は悪化する。チアノーゼは必発であるが、肺血流量の多さで程度は軽くなる。

　理学所見としてⅡ音は単一で亢進する。総動脈幹弁逆流のために相対的狭窄ともなり、to and fro murmur が聴取される。

【胸部 X 線所見】

心拡大は必発であるが、肺血流量と総動脈幹弁逆流の程度による。

心基部は総動脈幹のため狭小化する。

【心電図】

電気軸は正常軸から右軸を呈し、左房負荷所見と右室肥大所見を呈する。

【心エコー図】

①総動脈幹は大きな心室中隔欠損の上で、両心室に騎乗する。

②肺動脈は総動脈幹から主肺動脈または左右肺動脈が別々に分枝する。

③総動脈幹弁は症例により2弁～6弁とさまざまであるが、程度の差こそあれ弁逆流を認める。

【心臓カテーテル・造影所見】

①総動脈幹から上行大動脈および肺動脈にカテーテルの挿入が可能である。

②肺高血圧を呈する。

③両心室いずれの造影においても総動脈幹を介して、大動脈と左右の肺動脈が造影される。総動脈幹造影により弁逆流を認める。

【診断】

心エコーまたは心臓カテーテル検査のいずれかにおいて、①～③の全てを満たす場合を総動脈幹遺残症と診断する。

＜重症度分類＞

NYHA 心機能分類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_2）
I	6 METs 以上	基準値の 80%以上
II	3.5～5.9 METs	基準値の 60～80%
III	2～3.4 METs	基準値の 40～60%
IV	1～1.9 METs 以下	施行不能あるいは 基準値の 40%未満

※NYHA 分類に厳密に対応する SAS はないが、

「室内歩行 2METs、通常歩行 3.5METs、ラジオ体操・ストレッチ体操 4METs、速歩 5-6METs、階段 6-7METs」をおおよその目安として分類した。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

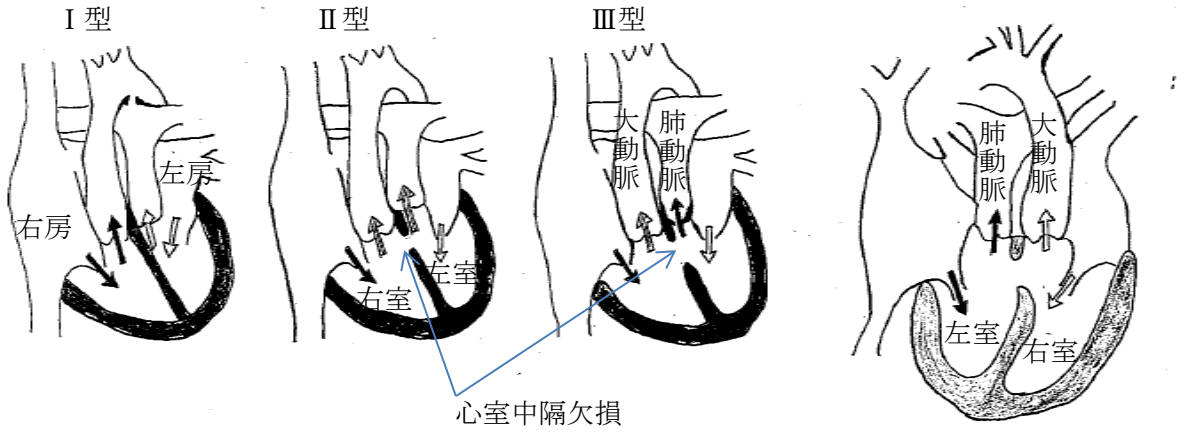
208　修正大血管転位症
209　完全大血管転位症

○　概要

１．概要

大血管転位症には、完全大血管転位症と修正大血管転位症が含まれる。完全大血管転位症とは、右房と右室、左房と左室が正常につながり、右室から大動脈が、左室から肺動脈が起始している先天性心疾患である。心室中隔欠損のないⅠ型、心室中隔欠損を合併するⅡ型、心室中隔欠損＋肺動脈狭窄合併のⅢ型（および心室中隔欠損のない肺動脈弁ないし弁下狭窄合併のⅣ型）に分類する。

完全大血管転位　　**修正大血管転位**



修正大血管転換症とは、左右の心室が入れ替わり、右房→解剖学的左室(右側)→肺動脈へ繋がり、左房→解剖学的右室(左側)→大動脈が起始する。血液の流れは、正常と同様に、静脈血 は肺動脈へ、動脈血は大動脈へ流れる。しかし、心室中隔欠損や心室中隔欠損＋ 肺動脈狭窄の合併が多く、それぞれの血行動態と臨床症状を呈する。心房心室の特異なつながりのため、房室プロックや頻拍発作などの不整脈が多い。または、解剖学的右室は解剖学的左室と異なり、一生涯 120mmHg 以上の血圧を維持することは不可能であり、成人期に解剖学的右室の心不全が発症する。

2. 原因

完全大血管転位症では、正常では螺旋状に発生する円錐動脈幹中隔が直線的に発生したと考えられる。修正大血管転換症では、発生初期に原始心筒が正常の右への屈曲ではなく、左に屈曲するために発生すると考えられるが、その原因は不明である。

3.　症状

完全大血管転位症のⅠ型は生直後からチアノーゼが強い。Ⅱ型ではチアノーゼは軽いものの多呼吸、哺乳困難、乏尿などの心不全症状が強い。Ⅲ型は肺動脈狭窄が適度であればチアノーゼも心不全症状も軽い。心房位転換術後は成人期になって、三尖弁閉鎖不全、右室不全、不整脈による動悸が出てくる。

修正大血管転位症では、心室中隔欠損と肺動脈狭窄・閉鎖合併例ではチアノーゼを示す。大きい心室

中隔欠損では乳児期から心不全をみる。房室ブロック、頻拍発作も多い。心内合併奇形を伴わない例は当初無症状であるが、成人期になって房室ブロック、三尖弁閉鎖不全、右室（解剖学的）不全が出てくる。

4. 治療法

外科治療としては、完全大血管転位症のⅠ型、II 型では大血管スイッチ術を実施する。Ⅲ型では幼児期に Rastelli 手術が選択される。これらができない場合には、心房位転換術を施行する。修正大血管転位症では、心室中隔欠損パッチ閉鎖や心外導管を用いて解剖学的左室と肺動脈を結ぶ Rastelli 手術が行われる。解剖学的右室機能の長期予後を考慮して、心房位転換術と Rastelli 手術や大血管スイッチ術を組み合わせて、左室を動脈側心室とする解剖学的修復術が試みられている。難治性心不全の状態では、外科的修復が不可能で、内科的対症療法に限られ、心臓移植以外に救命の方法がない。

5. 予後

完全大血管転位症では、治療介入なしでは1ヶ月で 50%が、6ヶ月で 85%が死亡する予後不良の疾患である。近年、Ⅰ型、Ⅱ型での大血管スイッチ手術遠隔期の予後は比較的良好になってきているが、心房位転換術後は右室が体心室であるため、成人期になって、右心機能の破綻、難治性不整脈や三尖弁閉鎖不全による難治性心不全を来す。

修正大血管転換症では、合併奇形の重症度や右室機能不全などによる死亡があり、10 年生存が 64%との報告もある。また、房室プロックは加齢とともに増え、かつ重症化する。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 900 人（修正大血管転位症及び完全大血管転位症の合計。）

2. 発病の機構

不明（解剖学的右心室を体心室としているため、長期の圧負荷のため心機能が破綻する。）

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

NYHA を用いて II 度以上を対象とする。

○ 情報提供元

日本循環器学会、日本小児循環器学会、日本成人先天性心疾患学会

＜診断基準＞

修正大血管転位症、完全大血管転位症は、心臓超音波検査や心臓カテーテル検査でいずれかに診断されたものを対象とする。

1. 修正大血管転位症

【心エコー図】左右の心房位が正常で、解剖学的左室と解剖学的右室が左右逆転している。それにより大動脈は解剖学的右室から、肺動脈の左前方から起始する。大血管の短軸断面では、大動脈－肺動脈の位置関係は左前－右後になる。また大動脈と肺動脈は並行している。心室中隔欠損、肺動脈狭窄や肺動脈閉鎖合併の症例がある。

【心臓カテーテル・造影所見】右心房から挿入した心室造影では、解剖学的左室構造を認め、この心室から肺動脈が後上方へ起始する。一方、前方に位置する大動脈から挿入した心室造影では、解剖学的右室構造を認める。

2. 完全大血管転位症

【心エコー図】大動脈は右前、肺動脈は左後の関係で、後方の血管が左右に分枝し肺動脈であることを示す。I 型では心室中隔欠損がなく、生後数日で左室圧は低下し心室中隔が左室側に凸になる。II 型では心室中隔欠損を認め、肺動脈は太い。円錐部中隔の前方偏位があれば大動脈縮窄・離断の合併を疑う。III 型では、弁性狭窄または円錐中隔が後方偏位して肺動脈弁下狭窄がある。

【心臓カテーテル・造影所見】

右心房と右室、左心房と左室が正常につながり、右室から大動脈が、左室から肺動脈が起始している所見。冠動脈の走行は重要で、大血管転換術の際には必要な情報となる。

＜重症度分類＞

NYHA 分類 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_2）
I	6 METs 以上	基準値の 80%以上
II	3.5～5.9 METs	基準値の 60～80%
III	2～3.4 METs	基準値の 40～60%
IV	1～1.9 METs 以下	施行不能あるいは 基準値の 40%未満

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

210　単心室症
211　左心低形成症候群
212　三尖弁閉鎖症
213　心室中隔欠損を伴わない肺動脈閉鎖症

○　概要

1．　概要

単心室症、左心低形成症候群、三尖弁閉鎖症、心室中隔欠損を伴わない肺動脈弁閉鎖症の総称を単心室循環症候群という。単心室循環症候群とは、体循環と肺循環の双方を、機能的に一つの心室のみに依存する血行動態を有する疾患群の総称である。全て、先天性であり、後天性の疾患は存在しない。なお、単心室症とは、形態的に心室が一つのみ存在することを意味するものではない。

単心室循環症候群では、重度の慢性低酸素血症、多呼吸、易疲労感などの心不全症状を呈する。肺血流は増加、減少の双方が存在し、心室レベルで血液が右−左短絡するため、酸素投与に反応しない低酸素血症を生じる。肺高血圧、肺血管低形成を合併することも多い。

手術を含め、根治的治療法はない。労作時の易疲労のため、就業な困難な場合が多い。重度の慢性低酸素血症やフォンタン型手術後の循環破綻によって死亡することが多い。

2．原因

先天性である。原始心筒の心ループ成熟において、房室弁と洞部中隔が心房中隔と整列する過程の異常等、幾つかの心ループ成熟過程異常が考えられている、しかし、その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、血液右−左短絡自体、フォンタン型循環（後述）破綻に由来する。

1）　心不全に由来する症状

乳児期の哺乳不良、体重増加不良等、成人期の易疲労、動悸、食思不振等

2）　低酸素血症に由来する症状・合併症

乳児期の多呼吸、チアノーゼ、バチ状指等、成人期の易疲労、過粘稠度症候群、チアノーゼ性腎症等

3）　右左短絡による合併症

脳梗塞、脳膿瘍

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、plastic bronchitis、肝腫大、肺高血圧など

4．治療法

厳密な適応基準を満たせばフォンタン型手術（図1：上下大静脈からの静脈血が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、順調なフォンタン循環であっても通常の慢性うっ血性心不全状態であるため、いつかは破綻していくこととなる。フォンタン型手術は根治的手術ではない。また、フォンタン型手術適応外となった群には、効果的な薬物治療はなく、ACE 阻害薬、利尿薬の効果は限定的であり、対症療法のみとなる。

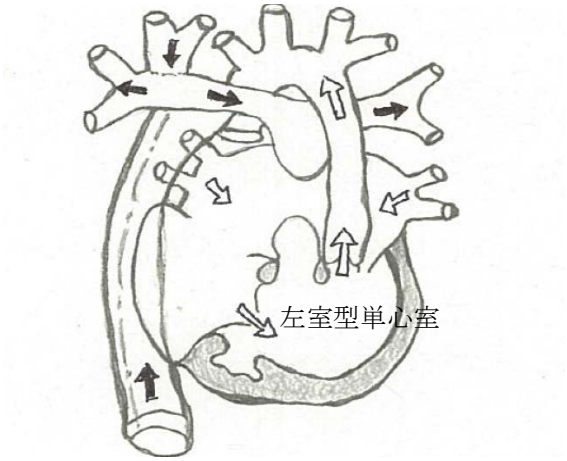


図1：左室型単心室症に対するフォンタン型手術

5. 予後

フォンタン型手術を行った患者の 20 年生存率は手術成績の良好な施設で 69%との報告がある。

単心室症全体で手術未実施なら、10 年生存率は約 40%である。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。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 3,500 人（単心室循環症候群の総数。）

2. 発病の機構

不明

3. 効果的な治療方法

未確立（手術療法を含め根治療法は確立していない。）

4. 長期の療養

必要（フォンタン術後も心不全状態が継続する。）

5. 診断基準

あり（日本小児循環器学会作成の診断基準あり。）

6. 重症度分類

NYHA 心機能分類Ⅱ度以上の場合を対象とする。

○ 情報提供元

日本循環器学会、日本小児循環器学会、日本成人先天性心疾患学会

＜診断基準＞

単心室循環症候群は、単心室症、左心低形成症候群、三尖弁閉鎖症、心室中隔欠損を伴わない肺動脈弁閉鎖症の総称である。各疾患と診断された場合を対象とする。

1.単心室症

単心室症では、大循環と肺循環を維持する心室を主心室、小さく残存して、ほとんど機能していない心室を痕跡的心室と呼称する。

〈診断〉

心臓超音波検査または MRI で、一つの心室（主心室）に両房室弁もしくは共通房室弁が挿入している場合（房室弁の全てが一つの心室に挿入している）、房室弁が2つある場合は、1つの房室弁は全て主心室に挿入し、他方の房室弁が痕跡的心室に騎乗していても、その程度が 50%未満のみ挿入していることが判明すれば、単心室症と診断する。主心室の構造と瘢痕的心室の位置関係をみることにより、左室性か右室性かを診断する。

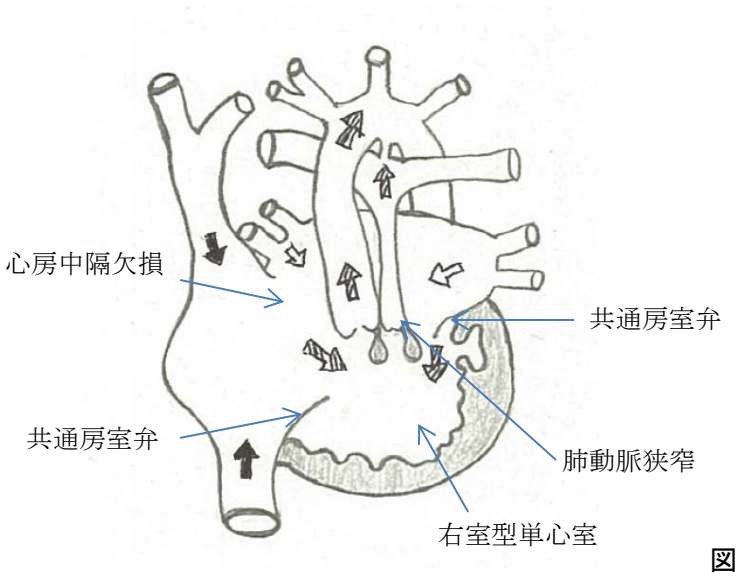


図2右室型の単心室症

2.左心低形成症候群

心臓超音波検査にて、下記の2つの特徴を有する場合に診断する。

① 非常に小さい左室（重度低形成例では左室はスリット状または確認不能）を認める。大動脈弁及び僧帽弁は閉鎖または狭窄している。 左室は左後方に存在するが低形成で心尖部に到達しない。

② 一方、肺動脈は太く、動脈管が閉鎖しない状態では、血液は肺動脈から大動脈へ右−左短絡している。卵円孔または心房中隔欠損があることが必須で、左房から右房への短絡が確認される。

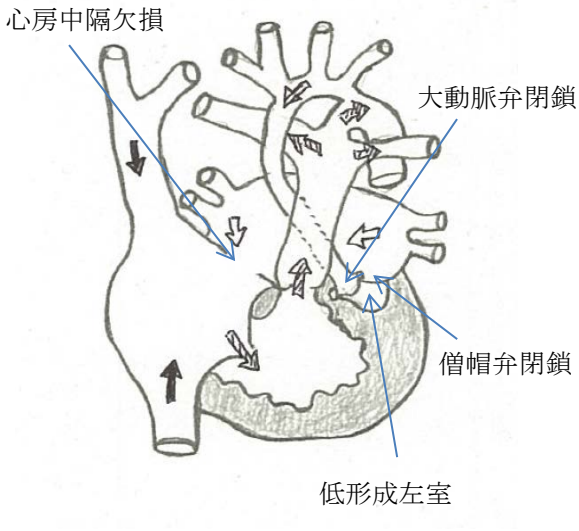


図3　左心低形成症候群

3.三尖弁閉鎖症

①四腔断面で右房から右室へのつながりの閉鎖（多くは筋性閉鎖）、②心房中隔と心室中隔の不整合(malalignment)が診断の基本となる。また、③生存中なら心房間交通（右房から左房への短絡）が必須であり、④心室中隔欠損も伴い左室から右室への短絡を認めることもある。大血管は正常連結のものと大血管転位のものに分けられる。基本は心臓超音波検査で診断されるが、心臓カテーテル検査、心臓 MRI または CT でも可能である。

〈診断〉

心臓超音波検査、心臓カテーテル検査、心臓 MRI または CT のいずれかにおいて、①を認めた場合、三尖弁閉鎖症と診断する。②、③、④は診断に必須ではない。

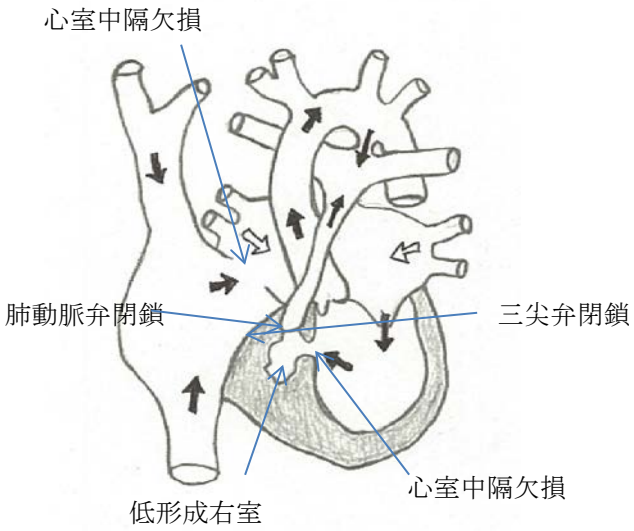


図4三尖弁閉鎖

4.心室中隔欠損を伴わない肺動脈弁閉鎖

①肺動脈弁が漏斗部閉鎖か弁性閉鎖となる。②肺動脈は細く、③肺血流は大動脈から動脈管を通して供給されるか、④大動脈からの体肺側副血管によって供給される。⑤心室中隔欠損は存在しない。多くは、右室は低形成であり、肺循環を維持することが不可能である。

〈診断〉

心臓超音波検査、心臓カテーテル検査、心臓 MRI または CT のいずれかにおいて、①、②、⑤の全てと③かつ／または④を認める場合、心室中隔欠損を合併しない肺動脈弁閉鎖と診断する。

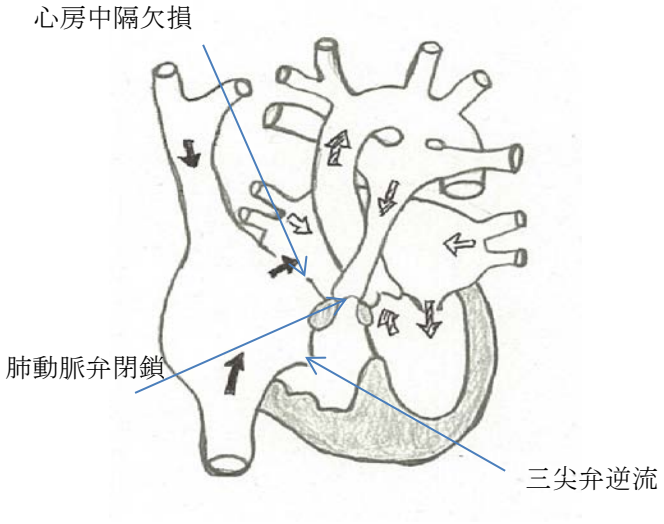


図5心室中隔欠損を伴わない肺動脈弁閉鎖

＜重症度基準＞

NYHA 心機能分類Ⅱ度以上

NYHA 分類

Ⅰ度	心疾患はあるが身体活動に制限はない。 日常的な身体活動では疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは 狭心痛（胸痛）を生じない。
Ⅱ度	軽度から中等度の身体活動の制限がある。安静時または軽労作時には無症状。 日常労作のうち、比較的強い労作（例えば、階段上昇、坂道歩行など）で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛（胸痛）を生ずる。
Ⅲ度	高度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。 日常労作のうち、軽労作（例えば、平地歩行など）で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛（胸痛）を生ずる。
Ⅳ度	心疾患のためいかなる身体活動も制限される。 心不全症状や狭心痛（胸痛）が安静時にも存在する。 わずかな身体活動でこれらが増悪する。

NYHA: New York Heart Association

NYHA 分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

NYHA 分類	身体活動能力 （Specific Activity Scale; SAS）	最大酸素摂取量 （peakVO_2）
I	6 METs 以上	基準値の 80%以上
II	3.5～5.9 METs	基準値の 60～80%
III	2～3.4 METs	基準値の 40～60%
IV	1～1.9 METs 以下	施行不能あるいは 基準値の 40%未満

※NYHA 分類に厳密に対応する SAS はないが、

「室内歩行 2METs、通常歩行 3.5METs、ラジオ体操・ストレッチ体操 4METs、速歩 5-6METs、階段 6-7METs」をおおよその目安として分類した。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

214 心室中隔欠損を伴う肺動脈閉鎖症
215 ファロー四徴症
216 両大血管右室起始症

○ 概要

1. 概要

ファロー四徴症類縁疾患とは、ファロー四徴症に類似の血行動態をとる疾患群であり、ファロー四徴症、心室中隔欠損を伴う肺動脈閉鎖、両大血管右室起始症が含まれる。心室中隔欠損を伴う肺動脈閉鎖は、ファロー四徴症における肺動脈狭窄が重症化して肺動脈閉鎖となった型であり、別名、極型ファロー四徴症とも呼称される。両大血管右室起始症は、大動脈と肺動脈の2つの大血管のうち、どちらか一方の大血管が完全に、他方の大血管が 50%以上、右心室から起始する疾患である。共通する特徴として、①心室中隔欠損、②肺動脈狭窄ないし閉鎖、③大血管と心室の解剖学的連続性の異常、④右室肥大が存在する。肺動脈弁が閉鎖していたり、肺動脈が低形成であったりする場合には、肺血流は動脈管に依存することが多い。原因は不明である。

ファロー四徴症類縁疾患には、1）高度肺動脈低形成のため心内手術ができない場合、2）心内修復術後だが、成人期以降に、右室不全、左室不全が存在する場合がある。

外科治療をしなければ、1年生存率は 75%、3年生存率は 60%、10 年生存率は 30%といわれる。肺動脈低形成で心内修復術ができない例では、成人期の死亡原因は低酸素血症、脳梗塞、脳膿瘍、心不全、腎不全などである。ラステリ手術など心内修復術が施行された例では、成人期以降に、右室不全、左室不全が進行する例があり、肺動脈弁閉鎖不全や右心機能不全となる。

2. 原因

心臓発生異常の起因となる原因は不明である。

3. 症状

低酸素血症と心不全に由来する。低酸素血症によりチアノーゼ、成長障害、ばち状指、易疲労、運動能低下がおこる。心室から肺動脈への通路が狭いほど、肺動脈閉鎖の場合では大動脈から肺動脈への血流が少ないほどチアノーゼは強い。心臓手術後でも、思春期・成人期になると右心不全や左心不全が起こることが多く、易疲労、乏尿、運動能低下などをきたす。

4. 治療法

肺動脈が低形成で外科的治療ができない場合には姑息的な内科的治療（鉄剤投与、酸素投与など）のみとなる。新生児期、乳児期にチアノーゼが重度の状態や、肺動脈血流が動脈管に依存しているプロスタグランジン E1 使用例ではブラロック-タウジッヒ（BT）短絡術をおこなう。また、低酸素血症の改善目的で、右室流出路形成術と心室中隔閉鎖術を行う。右室流出路形成術やラステリ手術を行うこともある。ラステリ

手術など心内修復術が施行された例では、成人期以降になると、右室不全、左室不全が進行することが多い。

5. 予後

外科治療未施行の場合は、1年生存率が 75%、3年生存率が 60%、10 年生存率が 30%と言われる。成人期以降も死亡が増加し、死亡原因としては低酸素血症、脳梗塞、脳膿瘍、心不全、腎不全などである。ラステリ手術の成人期以降には、肺動脈弁閉鎖不全や右心機能不全で、再手術が必要になったり、心不全になったりする可能性がある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 5,500 人（ファロー四徴症類縁疾患の総数。）

2. 発病の機構

不明

3. 効果的な治療方法

未確立（手術療法も含め根治療法はない。）

4. 長期の療養

必要

5. 診断基準

あり（学会作成の診断基準あり。）

6. 重症度分類

NYHA 心機能分類Ⅱ度以上を対象とする。

○ 情報提供元

日本循環器学会、日本小児循環器学会、日本成人先天性心疾患学会

＜診断基準＞

ファロー四徴症類縁疾患は、心室中隔欠損を伴う肺動脈閉鎖、ファロー四徴症、両大血管右室起始症の総称である。以下のいずれかに診断された場合を対象とする。

1．心室中隔欠損を伴う肺動脈閉鎖症

ファロー四徴症の肺動脈狭窄の最重症型で、肺動脈弁閉鎖となった場合をいう。極型ファロー四徴症とも呼称することがある。

診断基準は、ファロー四徴症にほぼ準じるが、右室から肺動脈への血流を認めず、動脈管ないし大動脈から起始する主要大動脈肺動脈側副動脈（MAPCA）から肺動脈への血流を認める。MAPCA 合併例では、肺動脈全体が低形成であることが多く、最終手術までたどり着かない例も多い。

［診断］

心エコーまたは、心臓カテーテル検査で、心室中隔欠損、大動脈騎乗、肺動脈閉鎖の全てを認める場合に、心室中隔欠損を伴う肺動脈閉鎖と診断する。

2．ファロー四徴症

心室中隔欠損、右室流出路狭窄、大動脈騎乗、右室肥大をともなう先天性心疾患。僧帽弁と大動脈弁は線維性に連続している。肺動脈狭窄の程度により幅広い臨床像を示すが、不安定かつ進行性低酸素血症を特徴とする。

【心エコー図】

心エコー図にて心室中隔欠損とともに大動脈騎乗を認め、大動脈は右室に騎乗している。さらに大動脈後壁と僧帽弁前尖の線維性連続は保たれている。漏斗部・肺動脈弁・肺動脈主幹部の狭窄を認める。基本病態である右室流出路狭窄には種々の程度があり、これにより重症度も異なる。すなわち、狭窄が軽度の場合には心室中隔欠損レベルでの右左短絡（右室の静脈血が左室の動脈血に混じる状態）は少なくチアノーゼも目立たない（いわゆるピンクファロー）。しかし、狭窄が強度だと右左短絡が顕著であるばかりか肺血流そのものが少ないためにチアノーゼは強くなる。

【心臓カテーテル・造影所見】

収縮期右室圧は、左室・大動脈圧と等しい。肺動脈圧は正常ないしより低圧である。

［診断］

心エコーまたは、心臓カテーテル検査で、心室中隔欠損、大動脈騎乗、右室流出路狭窄の全てを認める場合をファロー四徴症と診断する。

3、両大血管右室起始症

肺動脈と大動脈の両大血管のうち、ひとつは右室から完全に起始しており、他のひとつが 50%以上右室から起始している先天性心疾患。大動脈弁は僧帽弁と線維性結合がないのが普通である。心室中隔欠損が存在する。

肺動脈狭窄を合併すると肺血流が減少しチアノーゼを呈する。

【心エコー図】

心エコー図にて心室中隔欠損とともに、肺動脈と大動脈の両大血管のうち、どちらか一方の大血管が右室から完全に起始しており、他方の大血管が 50%以上右室から起始している所見を認める。心室中隔欠損が存在する。僧帽弁と半月弁は線維性結合がないのが普通である。肺動脈狭窄がある。

【心臓カテーテル・造影所見】

造影所見で、心室中隔欠損とともに、肺動脈と大動脈の両大血管のうち、ひとつは右室から完全に起始しており、他のひとつが 50%以上右室から起始している所見を認める。心室中隔欠損が存在する。僧帽弁と半月弁は線維性結合がないのが普通である。

肺動脈狭窄を伴う場合には右室と肺動脈間に圧較差を認める。

[診断]

心エコーまたは、心臓カテーテル検査で、両大血管のうち、どちらか一方の大血管が右室から完全に起始しており、他方の大血管が 50%以上右室から起始している所見を認める場合を両大血管右室起始症と診断する。

＜重症度分類＞

NYHA 心機能分類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_2）
I	6 METs 以上	基準値の 80%以上
II	3.5～5.9 METs	基準値の 60～80%
III	2～3.4 METs	基準値の 40～60%
IV	1～1.9 METs 以下	施行不能あるいは 基準値の 40%未満

※NYHA 分類に厳密に対応する SAS はないが、

「室内歩行 2METs、通常歩行 3.5METs、ラジオ体操・ストレッチ体操 4METs、速歩 5-6METs、階段 6-7METs」をおおよその目安として分類した。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

217 エプスタイン病

○ 概要

1. 概要

三尖弁の１枚または２枚の弁尖付着位置が右心室内にずれ落ちるために、三尖弁の閉鎖に支障が生じ高度の逆流を呈する。また右心房化した右心室の心筋は菲薄化する。三尖弁逆流と右房化右室のために右心房は著明に拡大し、機能的右心室は狭小化し、機能的肺動脈閉鎖の血行動態を呈する。

房室接合部における線維輪の形成も障害されることがあり、房室副伝導路の残存による WPW 症候群の合併例が約 20～30%存在する。

2. 原因

三尖弁中隔尖と後尖の発生における心内膜床の浸食(undermining)過程の異常で、弁尖と腱索は心室中隔または右心室自由壁に貼り付けられたように癒着(plastering)し、弁尖の付着位置が右心室内にずれ落ちた様相となる。心臓発生異常の起因となる原因は不明である。

3. 症状

三尖弁の plastering と異形成の程度により、臨床像は極めて多彩である。成人まで無症状に経過し心雑音や WPW 症候群による上室性頻拍発作で発見される軽症例から、重症例では生直後より重篤な右心不全、心房間右左短絡によるチアノーゼと肺低形成による呼吸不全により、新生児期に死亡する。

4. 治療法

【内科的治療】

新生児期のチアノーゼ症例では機能的肺動脈閉鎖の血行動態であるため、プロスタグランジン E1 を使用し、動脈管開存を維持することで肺血流を維持する。右心不全に対しては、薬物療法による心不全治療を行う。

WPW 症候群による上室性頻拍発作に対しては、高周波カテーテルアブレーションが有効である。

【外科的治療】

軽症例では三尖弁輪形成術(Carpentier 法や Danielson 手術)や弁置換手術を行う。機能的右心室の狭小化が顕著な症例では、姑息手術として Blalock-Tausig シャント手術により肺血流を維持し、最終的に Glenn または Fontan 手術などの一心室修復手術を施行する。心臓移植が必要となる症例もある。

5. 予後

胎児期に診断され肺低形成を合併する症例は重篤であり、胎児・新生児死亡が多い。新生児期を過ぎると、肺血管抵抗の低下により全身状態は改善する。小児期を過ぎ加齢とともに右室機能は悪化する。BT シャント手術後に Fontan 手術が施行された症例では、10 年生存率は 84%と報告されている。成人まで無症状に経過した症例の予後は良好である。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

約 300 人

2．発病の機構

不明

3．効果的な治療方法

未確立（手術療法も含め根治療法は確立されていない。）

4．長期の療養

必要

5．診断基準

あり（日本小児循環器学会作成の診断基準あり。）

6．重症度分類

NYHA 心機能分類Ⅱ度以上を対象とする。

○　情報提供元

日本循環器学会、日本小児循環器学会、日本成人先天性心疾患学会

＜診断基準＞

エプスタイン病の診断基準

臨床所見
臨床像は極めて多彩であり、重症例では胎児・新生児期にチアノーゼと心不全のために死亡する。この時期を過ぎれば、肺血管抵抗の低下により、全身状態は改善する。小児期を過ぎ加齢とともに右室機能が悪化する。軽症例では成人期に発見される場合もある。
WPW 症候群の合併により、発作性上室性頻拍を認める。
理学所見としては、三尖弁逆流による胸骨左縁第4肋間に汎収縮期雑音を聴取する。

【胸部 X 線所見】
心陰影は、右房拡大により右第2弓は突出し、バルーン型の心拡大を認める。
肺血流減少による肺血管陰影の減少を認める。

【心電図】
右房負荷、一度房室ブロック（PQ 延長）、右脚プロックの所見を示す。WPW 症候群の合併例では、上室性頻拍や偽性心室細動（1:1 の心房粗動）を認める。

【心エコー図】
①断層心エコー図の心尖部四腔断面により、三尖弁中隔炎の心尖方向への附着偏位(僧房弁附着部から8 mm/m^2（体表面積）以上偏位）と巨大で動きの大きい前尖を認める。
②右房拡大、右房化右室と機能的右室を認める。
③三尖弁の逆流を認める。

【心臓カテーテル・造影所見】
①心内心電図と心内圧の同時記録により、右房化右室の証明が可能である（右室内心電図を示す部分で心房波形を認める。）。
②造影で、機能的右室と右房化右室を認める。
③三尖弁の狭窄と閉鎖不全を認める。

【診断】
心エコーにて①～③の全てを満たす場合をエプスタイン病と診断する。

＜重症度基準＞

NYHA 心機能分類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_2）
I	6 METs 以上	基準値の 80%以上
II	3.5～5.9 METs	基準値の 60～80%
III	2～3.4 METs	基準値の 40～60%
IV	1～1.9 METs 以下	施行不能あるいは 基準値の 40%未満

※NYHA 分類に厳密に対応する SAS はないが、

「室内歩行 2METs、通常歩行 3.5METs、ラジオ体操・ストレッチ体操 4METs、速歩 5-6METs、階段 6-7METs」をおおよその目安として分類した。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

218 アルポート症候群

○ 概要

1. 概要

アルポート症候群は進行性遺伝性腎炎であり、約9割が X 連鎖型遺伝形式を示し、その重症例では男性で 10 代後半から 20 代前半に末期腎不全に進行する。若年透析導入の主因である。糸球体基底膜に電子顕微鏡で特徴的網目状変化を認め診断に有用である。皮膚基底膜や糸球体基底膜の IV 型コラーゲン蛋白の異常の検出が確定診断に有用である。遺伝子解析も可能で、確定診断に有用である。

2. 原因

アルポート症候群では糸球体基底膜に特徴的な変化が見られ、その病因は糸球体基底膜を構成する IV 型コラーゲンの遺伝子変異である。X 連鎖型アルポート症候群の原因遺伝子は Xq22 遺伝子座に存在する IV 型コラーゲンα5(IV)鎖遺伝子(COL4A5)、常染色体劣性アルポート症候群の原因遺伝子は第2染色体上の IV 型コラーゲンα3(IV)鎖遺伝子(COL4A3)とα4(IV)鎖遺伝子(COL4A4)である。腎炎進行機序の詳細は不明で、その解明が今後の課題である。

3. 症状

病初期には血尿が唯一の所見である。蛋白尿は進行とともに増加してゆきネフローゼ症候群を呈することもよくある。進行性の慢性腎炎であり、小児期には通常腎機能は正常で、思春期以後、徐々に腎機能が低下しはじめ、男性患者では 10 代後半、20 代、30 代で末期腎不全に至るものが多い。X 連鎖型の女性患者は一般に進行が遅く、腎不全に進行することは稀でキャリアーになることが多い。主な合併症として、神経性難聴、特徴的眼病変（前円錐水晶体、後嚢下白内障、後部多形性角膜変性症、斑点網膜など）がある。

4. 治療法

現在疾患病態機序特異的治療法はなく今後の課題である。腎不全進行予防のためアンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)やアンジオテンシン II 受容体拮抗薬(ARB)の投与がされ一定の効果を認める。一部にシクロスポリンが有効との報告があるが、議論のあるところである。末期腎不全に至れば透析・移植が必要となる。

5. 予後

進行性の慢性腎炎であり一般に予後不良である。小児期には通常腎機能は正常であるが、思春期以後徐々に腎機能が低下し、X 連鎖型男性患者では 10 代後半、20 代、30 代で末期腎不全に至るものが多い。X 連鎖型女性患者は一般に進行が遅く、腎不全に進行することは稀である。常染色体性では男女差はなく、X 連鎖型男性患者と同様に予後不良である。IV 型コラーゲンの発現有無や遺伝子変異の種類と予後に相関が認められる。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

約 1,200 人

2．発病の機構

未解明（腎炎進行の機序が不明。）

3．効果的な治療方法

未確立（腎保護、尿蛋白減少を期待してアンジオテンシン変換酵素阻害薬などを使用。）

4．長期の療養

必要（進行性である。）

5．診断基準

あり（研究班作成の診断基準。）

6．重症度分類

腎機能、聴力、視力のいずれかの重症度をみたすものを対象とする。

○　情報提供元

「腎・泌尿器系の希少・難治性疾患群に関する診断基準・診療ガイドラインの確立」

研究分担者　和歌山県立医科大学医学部小児科　講師　中西浩一　（アルポート症候群担当）

＜診断基準＞
診断例のみを対象とし、疑い例、無症候性キャリアは対象としない。

アルポート症候群診断基準

●主項目に加えて副項目の 1 項目以上を満たすもの。
●主項目のみで副項目がない場合、参考項目の 2 つ以上を満たすもの。

※主項目のみで家族が本症候群と診断されている場合は「疑い例」とする。
※無症候性キャリアは副項目の IV 型コラーゲン所見（II-1 か II-2）1 項目のみで診断可能である。
※いずれの徴候においても、他疾患によるものは除く。例えば、糖尿病による腎不全の家族歴や老人性難聴など。

I 主項目：	I-1 持続的血尿 注 1）
II 副項目：	II-1 IV 型コラーゲン遺伝子変異 注 2）
	II-2 IV 型コラーゲン免疫組織化学的異常 注 3）
	II-3 糸球体基底膜特異的電顕所見 注 4）
III 参考項目：	III-1 腎炎・腎不全の家族歴
	III-2 両側感音性難聴
	III-3 特異的眼所見 注 5）
	III-4 びまん性平滑筋腫症

注 1） 3 か月は持続していることを少なくとも 2 回の検尿で確認する。まれな状況として、疾患晩期で腎不全が進行した時期には血尿が消失する可能性があり、その場合は腎不全などのしかるべき徴候を確認する。

注 2） IV 型コラーゲン遺伝子変異：COL4A3 または COL4A4 のホモ接合体またはヘテロ接合体変異、または COL4A5 遺伝子のヘミ接合体（男性）またはヘテロ接合体（女性）変異をさす。

注 3）IV 型コラーゲン免疫組織化学的異常：IV 型コラーゲンα5 鎖は糸球体基底膜だけでなく皮膚基底膜にも存在する。抗α5 鎖抗体を用いて免疫染色をすると、正常の糸球体、皮膚基底膜は線状に連続して染色される。しかし、X連鎖型アルポート症候群の男性患者の糸球体、ボーマン嚢、皮膚基底膜は全く染色されず、女性患者の糸球体、ボーマン嚢、皮膚基底膜は一部が染色される。常染色体劣性アルポート症候群ではα3, 4, 5 鎖が糸球体基底膜では全く染色されず、一方、ボーマン嚢と皮膚ではα5 鎖が正常に染色される。注意点は、上述は典型的パターンであり非典型的パターンも存在する。また、全く正常でも本症候群は否定できない。

注 4） 糸球体基底膜の特異的電顕所見：糸球体基底膜の広範な不規則な肥厚と緻密層の網目状変化により診断可能である。良性家族性血尿においてしばしばみられる糸球体基底膜の広範な菲薄化も本症候群においてみられ、糸球体基底膜の唯一の所見の場合があり注意を要する。この場合、難聴、眼所見、腎不全の家族歴が

あればアルポート症候群の可能性が高い。また、IV 型コラーゲン所見があれば確定診断できる。

注 5) 特異的眼所見：前円錐水晶体（anterior lenticonus）、後嚢下白内障（posterior subcapsular cataract）、後部多形性角膜変性症（posterior polymorphous dystrophy）、斑点網膜（retinal flecks）など。

＜重症度分類＞

腎機能、聴力、視力のいずれかの重症度をみたすものを対象とする。

〇腎機能

CKD 重症度分類ヒートマップで赤の部分を対象とする。

		蛋白尿区分		A1	A2	A3
		尿蛋白定量 (g/日) 尿蛋白/Cr 比 (g/gCr)		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
				0.15 未満	0.15～0.49	0.50 以上
GFR 区分 (mL/分 /1.73 ㎡)	G1	正常または高値	≧90	緑	黄	オレンジ
	G2	正常または軽度低下	60～89	緑	黄	オレンジ
	G3a	軽度～中等度低下	45～59	黄	オレンジ	赤
	G3b	中等度～高度低下	30～44	オレンジ	赤	赤
	G4	高度低下	15～29	赤	赤	赤
	G5	末期腎不全 (ESKD)	＜15	赤	赤	赤

〇聴力

中等度以上を対象とする。

0　25dBHL 未満(正常)

1　25～40dBHL 未満(軽度難聴)

2　40～70dBHL 未満(中等度難聴)

3　70～90dBHL 未満(高度難聴)

4　90dBHL 以上未満(重度難聴)

※500、1000、2000Hz の平均値で、聞こえが良い耳(良聴耳)の値で判断。

〇視力

視覚障害: 良好な方の眼の矯正視力が 0.3 未満

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

219 ギャロウェイ・モワト症候群

○ 概要

1. 概要

ギャロウェイ・モワト（Galloway-Mowat）症候群は、腎糸球体硬化症(ネフローゼ）、小頭症(てんかん、精神運動遅滞)を 2 主徴とし、顔面・四肢奇形を合併する症候群である。

2. 原因

腎糸球体上皮細胞と中枢神経ニューロンに共通する細胞機能障害（細胞分裂、接着、遊走、等）があり、腎糸球体と脳の器官形成プロセスに異常を来すと推測される。原因となる染色体異常や遺伝子変異は、見つかっていない。研究班では収集した 20 家系についてエクソーム解析を行い、原因変異を探索中である。

3. 症状

腎障害（蛋白尿）と中枢神経障害（てんかん・精神運動遅滞）の二つが診断に必須である。典型的な重症例では、出生早期から大量の蛋白尿（ネフローゼ症候群）を来たし、腎不全に進展する。また大脳皮質形成異常や小脳低形成を伴う小頭症があり、難治性てんかんを呈する。一方、腎障害（蛋白尿）、小頭症（てんかん・発達遅滞）の程度が軽く、比較的良好な経過で成人に達する軽症例も見られる。

さまざまな外表奇形を伴うが、障害部位や程度は症例により様々で疾患特異的なものはない。顔面形態異常（前額狭小化、大きく柔らかい後方回転の耳、耳介低位、小下顎、高口蓋、眼間開離）や四肢奇形（くも状指、屈指、母指偏位）を伴う。一般に筋緊張低下があり、斜視、食道裂孔ヘルニアの合併が見られる。

4. 治療法

対症療法を主体とする。ネフローゼ症候群に対しては、免疫抑制療法を試みるが、大部分が治療に抵抗性で末期腎不全に進行する。腎不全に対しては、腹膜透析や腎移植が行われる。てんかんについては、長期の薬物療法が必要となる。

5. 予後

3ヶ月までに発症する早期発症の重症型では、重積てんかんによる精神遅滞や腎機能障害が進行して1-2歳までに死亡することが多い。

○　要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 200 人

2. 発病の機構

不明 （劣性遺伝子の変異が疑われるが、同定されていない。）

3. 効果的な治療方法

未確立（てんかんには薬剤療法、腎不全には腎移植、腹膜透析など腎代替療法。）

4. 長期の療養

必要（進行性で、てんかん・精神運動遅滞を伴う腎不全となるため。）

5. 診断基準

あり （研究班作成の診断基準あり）

6. 重症度分類

必要となる治療に応じて、重、中、軽症の 3 段階に分類し、重症を対象とする。

○ 情報提供元

「腎・泌尿器系の希少難治性疾患群に関する調査研究」

研究代表者　神戸大学 小児科学 教授　飯島一誠

〈診断基準〉

主症状2項目を両方満たし、かつ副症状1項目以上を有し、さらに鑑別疾患を除外したものを、ギャロウェイ・モワト症候群と診断する。

主症状

1. 中枢神経症状（難治性てんかん　精神運動遅滞）
   典型例では小頭症（頭囲が性別・年齢平均値に比し、－2 SD より小さい）を伴う。理学的に小頭症がなくても CT・MRI で、脳皮質形成異常（脳回異常、白質髄鞘形成不全）や小脳低形成を認める。
2. 腎障害（糸球体硬化症）
   典型例では出生3ヶ月までに、ネフローゼ症候群（高度蛋白尿（夜間蓄尿で 40mg/hr/m2 以上）または早朝尿で尿蛋白クレアチニン比 2.0g/gCr 以上，かつ低アルブミン血症（血清アルブミン 2.5 g/dL 以下））を呈する。1-3 歳頃からネフローゼが顕性化する軽症例では、まずてんかん症状が先行している場合がある。腎障害は進行して腎不全に至ることが多いが、末期に至る年齢は3-10 歳あるいはそれ以降までと幅が広い。腎機能が成人期まで保たれ、尿蛋白が中等度（試験紙法>2+，一日蛋白尿 0.5g/日）にとどまることもある。腎生検では巣状分節性糸球体硬化症を示すことが多い。

副症状　下記の幾つかを、主症状と合併する。

1. 外表奇形
   顔面形成異常（前額狭小化、大きくて柔らかい耳、耳介低位、小下顎、高口蓋、眼間開離）
   四肢奇形（くも状指、屈指）
2. 筋症状
   筋症状（四肢緊張低下、内斜視）
   食道裂孔ヘルニア

鑑別診断　先天性糖鎖異常（congenital disorders of glycosylation），ミトコンドリア呼吸鎖異常（mitochondria cytopathy），Peroxisome 脂質代謝異常、アミノ酸代謝異常、糖代謝異常（糖原病、ガラクトース血症）、感染症(TORCH)

〈重症度分類〉

重症を対象とする。

重症

下記　臓器区分 A、B-1, B-2 のいずれに該当する場合（断続的な場合も含めて概ね 6 か月以上）。

臓器区分 A：腎：CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合。

CKD 重症度分類ヒートマップ

		蛋白尿区分		A1	A2	A3
		尿蛋白定量 (g/日) 尿蛋白/Cr 比 (g/gCr)		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
				0.15 未満	0.15～0.49	0.50 以上
GFR 区分 (mL/分 /1.73 ㎡)	G1	正常または高値	≧90	緑	黄	オレンジ
	G2	正常または軽度低下	60～89	緑	黄	オレンジ
	G3a	軽度～中等度低下	45～59	黄	オレンジ	赤
	G3b	中等度～高度低下	30～44	オレンジ	赤	赤
	G4	高度低下	15～29	赤	赤	赤
	G5	末期腎不全（ESKD）	＜15	赤	赤	赤

臓器区分 B：中枢神経障害（脳皮質形成異常）	
B-1	難治性てんかん 主な抗てんかん薬2～3種類以上の単剤あるいは多剤併用で、かつ十分量で、2年以上治療しても、発作が1年以上抑制されず日常生活に支障をきたす状態。 （日本神経学会による定義）
B-2	精神運動発達遅滞、神経症状が下記のいずれかを満たす。 a 軽度障害（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） b 中程度障害（目安として、IQ50 未満や自立歩行が不可能な程度の障害） c 高度障害（目安として、IQ35 未満やほぼ寝たきりの状態） （日本先天性代謝異常学会による定義）

中等症

上記を満たさない、あるいは、一時的に満たしても治療が継続的には必要で無い場合。

軽症

上記治療が不要な場合。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

220 急速進行性糸球体腎炎

○ 概要

1. 概要

腎糸球体に急速かつ激烈な炎症がおこり、数週から数ヶ月間の経過で腎機能が急速に低下して腎不全に至る。最も重篤な糸球体腎炎症候群であり、生命予後も不良、腎予後も不良で維持透析へ移行しない場合も慢性腎不全としての管理加療を要することが大半である。腎疾患の中でも最も予後が悪く、治療にも難渋することが多い。

2. 原因

腎糸球体の特徴的な病理像は、ボウマン腔に形成される半月体（クレッセント）と呼ばれる構造の出現である。これにより本来の糸球体の血流が妨げられ糸球体における血液ろ過が急速に低下し腎機能が悪化する。半月体の形成機序は不明である。自己抗体（ANCA＝抗好中球細胞質抗体、抗糸球体基底膜抗体、抗核抗体）が陽性な症例や免疫複合体が沈着する病型が多く、免疫学的機序を介しておこるものと考えられている。

3. 症状

自覚症状としては、全身倦怠感、微熱などの不特定な症状。検査所見としては、血尿＋たんぱく尿、腎機能の急速な低下(血清クレアチニンの急速な上昇）、貧血、などである。全身性血管炎の部分症状である場合には、腎臓以外の全身症状として、上気道を含む呼吸器や四肢の神経・血管症状がみられることがある。

4. 治療法

ステロイド(経口、点滴パルス）、免疫抑制薬（シクロホスファミド、アザチオプリン、ミゾリビンなど）、抗体除去のための血漿交換ないし血液吸着療法など。完全な原因除去でなく、免疫抑制療法による、長期的な疾患コントロールが行われる経過中の免疫抑制薬等による維持治療が必須で、長期の療養が必要である。腎不全が進行した場合には透析療法が必要になる。治療を開始した場合には、重篤な感染症が合併する危険性も高く、それが原因で死亡することもある。

5. 予後

２年間での死亡率 22.3%、腎不全による維持透析への移行率（腎死率）23.3%である。維持透析に至らなくとも、大半の患者で慢性腎不全としての管理加療を要する。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

総患者数約 3,800～5,800 人と推計されている。

2．発病の機構

不明（自己抗体の関与が指摘されている。）

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（長期の免疫療法や腎不全の進行による透析療法を行う必要がある。）

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基準有り。）

6．重症度分類

初期治療時および再発時用と維持治療時用を用いて、重症を対象とする。

ア）初期・再発時は急速進行性糸球体腎炎の診断基準を満たす全例が重症である。

イ）維持治療期では上記の慢性腎臓病重症度分類で重症（赤）に該当するものとする。

ウ）いずれの腎機能であっても蛋白尿>0.5g/日のものは、重症として扱う。

○情報提供元

「難治性腎疾患に関する調査研究」

研究代表者　名古屋大学　医学部腎臓内科学　教授　松尾清一

＜診断基準＞

確定診断例を対象とする。

1　急速進行性糸球体腎炎の疑い

1)尿所見異常(主として血尿や蛋白尿, 円柱尿)を認める。

2)eGFR＜60 mL／min／1.73 m2

3)CRP 高値や赤沈促進

上記の 1～3)を認める場合、「急速進行性糸球体腎炎の疑い」と診断する。

ただし、腎臓超音波検査を実施可能な施設では、腎皮質の萎縮がないことを確認する。

なお、急性感染症の合併、慢性腎炎に伴う緩徐な腎機能障害が疑われる場合には、1～2 週間以内に血清クレアチニンを再検し、eGFR を再計算する。

2　急速進行性糸球体腎炎の確定診断

1） 数週から数カ月の経過で急速に腎不全が進行する(病歴の聴取、過去の検診、その他の腎機能データを確認する。)。3 ヶ月以内に 30%以上の eGFR の低下を目安とする。

2） 血尿(多くは顕微鏡的血尿、稀に肉眼的血尿)、蛋白尿、円柱尿などの腎炎性尿所見を認める。

3） 腎生検で壊死性半月体形成性糸球体腎炎を認める。

上記の1)と2)を認める場合には「急速進行性糸球体腎炎」と確定診断する。可能な限り腎生検を実施し3)を確認することが望ましい。

ただし、過去の検査歴等がない場合や来院時無尿状態で尿所見が得られない場合は、腎臓超音波検査、CT 等により両側腎臓の高度な萎縮がみられないことを確認し慢性腎不全との鑑別を行う。脱水の把握・補液による是正に努め高度脱水による腎前性急性腎不全を除外する。また、腎臓超音波検査、CT 等で尿路閉塞による腎後性急性腎不全を除外する。

＜重症度分類＞

重症度分類は、初期治療時および再発時用と維持治療時用を用いて、重症を対象とする。

ア）初期・再発時は急速進行性糸球体腎炎の診断基準を満たす全例が重症である。

イ）維持治療期では上記の慢性腎臓病重症度分類で重症（赤）に該当するものとする。

ウ）いずれの腎機能であっても蛋白尿>0.5g/日のものは、重症として扱う。

臨床所見のスコア化による重症度分類（初期治療時および再発時用）

スコア	血清クレアチニン (mg/dL)*	年齢 (歳)	肺病変の有無	血清 CRP (mg/dL)*
0	[]＜3	＜60	無	＜2.6
1	3≦[]＜6	60～69		2.6～10
2	6≦[]	≧70	有	＞10
3	透析療法			

*初期治療時の測定値

臨床重症度	総スコア
Grade Ⅰ	0～2
Grade Ⅱ	3～5
Grade Ⅲ	6～7
Grade Ⅳ	8～9

※肺病変には、肺胞出血、間質性肺炎、肺結節影、肺浸潤影を含む。

急速進行性糸球体腎炎の診断が加わる時には、すべての患者が入院加療の上、腎生検・免疫抑制療法を中心とした高度医療の対象となるため、初期治療時に診断基準を満たした Grade Ⅰ 以上を重症とする。

寛解とは、腎不全の進行が停止し、腎炎性尿所見が消失した状態である。再発とは、一度寛解した状態から、腎炎性尿所見を伴い腎不全が再度進行し、治療法の強化が必要な状態をさす。再発時にも Grade Ⅰ 以上を重症とする。

臨床所見のスコア化による重症度分類（維持治療用）

CKD 重症度分類ヒートマップで赤の部分を対象とする。

		蛋白尿区分		A1	A2	A3
		尿蛋白定量 (g/日) 尿蛋白/Cr 比 (g/gCr)		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
				0.15 未満	0.15～0.49	0.50 以上
GFR 区分 (mL/分 /1.73 ㎡)	G1	正常または高値	≧90	緑	黄	オレンジ
	G2	正常または軽度低下	60～89	緑	黄	オレンジ
	G3a	軽度～中等度低下	45～59	黄	オレンジ	赤
	G3b	中等度～高度低下	30～44	オレンジ	赤	赤
	G4	高度低下	15～29	赤	赤	赤
	G5	末期腎不全 (ESKD)	＜15	赤	赤	赤

※維持治療時とは、初期治療あるいは再発時治療を行い、おおむね 0.5 年経過した時点とする。

※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ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

3．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

221　抗糸球体基底膜腎炎

○　概要

1.　概要

血清中または腎糸球体に抗糸球体基底膜抗体を認め、典型例では腎糸球体に急速かつ激烈な炎症がおこり、数週から数ヶ月間の経過で腎機能が急速に低下する急速進行性糸球体腎炎症候群を呈する。肺出血を合併する場合もあり、腎予後、生命予後とも不良で維持透析へ移行しない場合も慢性腎不全としての管理加療を要することが大半である。腎疾患の中でも最も予後が悪く、治療にも難渋することが多い。

2. 原因

何らかの機序で、糸球体基底膜の 4 型コラーゲンに対する自己抗体（抗糸球体基底膜抗体）が産生され、糸球体基底膜に沈着することで、免疫学的機序を介しておこるものと考えられている。腎糸球体の特徴的な病理像は、ボウマン腔に形成される半月体（クレッセント）と呼ばれる構造の出現である。これにより本来の糸球体の血流が妨げられ糸球体における血液ろ過が急速に低下し腎機能が悪化する。半月体の形成機序は不明である。

3. 症状

自覚症状としては、全身倦怠感、微熱などの不特定な症状。検査所見としては、血尿＋たんぱく尿、腎機能の急速な低下(血清クレアチニンの急速な上昇）、貧血、などである。腎臓以外の全身症状として、肺胞出血がみられることがある。

4. 治療法

ステロイド(経口、点滴パルス）、免疫抑制薬（シクロホスファミド、アザチオプリン、ミゾリビンなど）、抗体除去のための血漿交換ないし血液吸着療法など。完全な原因除去でなく、免疫抑制療法による、長期的な疾患コントロールが行われる経過中の免疫抑制薬等による維持治療が必須で、長期の療養が必要である。腎不全が進行した場合には透析療法が必要になる。治療を開始した場合には、重篤な感染症が合併する危険性も高く、それが原因で死亡することもある。

5. 予後

２年間での死亡率 15%、腎不全による維持透析への移行率（腎死率）80%である。維持透析に至らなくとも、大半の患者で慢性腎不全としての管理加療を要する。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

約 200～400 人

2．発病の機構

不明（自己抗体の関与が指摘されている。）

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（長期の免疫療法や腎不全の進行による透析療法を行う必要がある。）

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基準有り。）

6．重症度分類

時期に応じて、初期治療時および再発時用と維持治療時用を用い、いずれも重症を対象とする。

○情報提供元

日本腎臓学会

＜診断基準＞
確定診断例を対象とする。

1　抗糸球体基底膜腎炎の確定診断

1）血尿（多くは顕微鏡的血尿、稀に肉眼的血尿）、蛋白尿、円柱尿などの腎炎性尿所見を認める。

2）血清抗糸球体基底膜抗体が陽性である。

3）腎生検で糸球体係蹄壁に沿った線状の免疫グロブリンの沈着と壊死性半月体形成性糸球体腎炎を認める。

上記の1）および2）または1）および3）を認める場合には「抗糸球体基底膜腎炎」と診断する。

＜重症度分類＞

以下のいずれかを満たす場合を対象とする。

ア）CKD 重症度分類ヒートマップで赤に該当するものとする。

イ）いずれの腎機能であっても蛋白尿>0.5g/日のものは、重症として扱う。

ウ）当該疾患が原因である肺出血を呈する場合。

CKD 重症度分類ヒートマップで赤の部分を対象とする。

		蛋白尿区分		A1	A2	A3
		尿蛋白定量 (g/日) 尿蛋白/Cr 比 (g/gCr)		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
				0.15 未満	0.15～0.49	0.50 以上
GFR 区分 (mL/分 /1.73 ㎡)	G1	正常または高値	≧90	緑	黄	オレンジ
	G2	正常または軽度低下	60～89	緑	黄	オレンジ
	G3a	軽度～中等度低下	45～59	黄	オレンジ	赤
	G3b	中等度～高度低下	30～44	オレンジ	赤	赤
	G4	高度低下	15～29	赤	赤	赤
	G5	末期腎不全 (ESKD)	＜15	赤	赤	赤

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

2．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

3．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

222　一次性ネフローゼ症候群

○　概要

1．　概要

ネフローゼ症候群は大量の糸球体性蛋白尿を来し、低アルブミン血症や浮腫が出現する腎疾患群である。成人ネフローゼ症候群の診断基準は、尿蛋白 3.5g/日以上（随時尿において尿蛋白／尿クレアチニン比が 3.5 g／gCr 以上の場合もこれに準ずる）が継続し、血清アルブミン値が 3.0g/dL 未満に低下することである。このうち、原因疾患があるものが二次性、明らかな原因疾患がないものが一次性ネフローゼ症候群である。

2．原因

原因は病型により異なると考えられるが、いずれの場合も明確ではない。病型の主なものは、微小糸球体変化変化型ネフローゼ症候群、膜性腎症、巣状分節性糸球体硬化症、膜性増殖性糸球体腎炎である。膜性腎症は、原因抗原が糸球体上皮細胞に発現する M 型ホスホリパーゼ A2 受容体（PLA2R）であることが提唱されているが、日本人における陽性率は約 50%と高くない。近年、巣状分節性糸球体硬化症の原因分子として可溶性ウロキナーゼ受容体、微小変化型ネフローゼ症候群に関わる分子として CD80 が報告されているが、不明な点が多くコンセンサスは得られていない。膜性増殖性糸球体腎炎の原因は明らかになっていない。

3．症状

大量の尿蛋白、低アルブミン血症・低蛋白血症に起因する、浮腫、体重増加、高度の場合には胸水や腹水、腎機能低下（急性腎障害、慢性腎障害）、脂質異常症、凝固線溶系異常とそれに伴う血栓症、免疫異常症とそれに伴う感染症などさまざま症状を伴う。また、合併症としての症状も重要である。副腎皮質ステロイドによる治療により、骨粗鬆症、胃潰瘍。免疫抑制薬併用で感染症のリスクが増加する。特に高齢者では、免疫抑制治療に伴う感染症死が少なくない。

4．治療法

病型によって治療が異なる。浮腫を軽減するための対症療法として、塩分制限と利尿薬が使用される。また、腎臓の保護のために、ACE 阻害薬やアンジオテンシン受容体拮抗薬を使用する。高 LDL コレステロール血症に対してはスタチンを使用する。積極的治療としては、副腎皮質ステロイドや免疫抑制薬を使用した治療が行われる。高 LDL コレステロール血症を呈した難治症例には LDL アフェレーシスが施行されることもある。

5．予後

2年以上免疫抑制治療を要する症例（長期治療依存型）は全体の 44%と高率である。膜性腎症 1008 例の腎生存率（透析非導入率）は 10 年で 89%、15 年で 80%、20 年で 59 %である。膜性腎症の長期予後は不良である。巣状分節性糸球体硬化症 278 例の腎生存率（透析非導入率）は 10 年で 85.3%、15 年で 60.1%、20 年

で 33.5%と長期予後は膜性腎症よりも不良である。微小変化型ネフローゼ症候群は、治療反応性は良いものの、30-70%と高率に再発が見られる。また、微小糸球体変化ネフローゼ症候群（165 名）の検討では、全体で 3.6%、65 歳以上の高齢者に限ると 12.8%と高率に感染症死が見られた。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
   約 16,000 人
2. 発病の機構
   不明（いくつかの仮説は提唱されているが、依然明確ではない。）
3. 効果的な治療方法
   未確立（免疫抑制治療は有効であるが、治療に伴う合併症（感染症死を含む）もあり、治療法が確立されているとは言えない。）
4. 長期の療養
   必要（2年以上免疫抑制治療を要する症例は成人例全体の 44%である。その内訳は2年以上3年未満が 48%、3年以上5年未満が 31%、5年以上が 21%となっている。）
5. 診断基準
   あり（学会承認の診断基準あり。）
6. 重症度分類
   以下の重症度判定基準を用いて、重症と判定された患者を対象とする。
   ＊18 歳未満の患者については、小児慢性特定疾患の重症度の基準を用いる。

○ 情報提供元

「難治性腎障害に関する調査研究」
研究代表者　名古屋大学大学院医学系研究科病態内科学講座腎臓内科　教授　松尾清一

＜一次性ネフローゼ症候群の診断基準＞

＜成人における診断基準＞

1 ．蛋白尿：3.5 g／日以上

（随時尿において尿蛋白／尿クレアチニン比が 3.5 g／gCr 以上の場合もこれに準ずる）。

2 ．低アルブミン血症：血清アルブミン値 3.0 g／dL 以下

1と2を同時に満たし、明らかな原因疾患がないものを一次性ネフローゼ症候群と診断する。

＜小児における診断基準＞

1． 高度蛋白尿（夜間蓄尿で 40mg/hr/m^2 以上）または早朝尿で尿蛋白クレアチニン比 2.0g/gCr 以上

2． 低アルブミン血症（血清アルブミン 2.5 g/dL 以下）

1と2を同時に満たし、明らかな原因疾患がないものを一次性ネフローゼ症候群と診断する。

＊明らかな原因疾患をもつものを二次性に分類する。

二次性ネフローゼ症候群の原因疾患

・自己免疫疾患：ループス腎炎、IgA 血管炎、血管炎

・代謝性疾患：糖尿病性腎症

・パラプロテイン血症：アミロイドーシス、クリオグロブリン、重鎖沈着症、軽鎖沈着症

・感染症：溶連菌感染症、ブドウ球菌感染症、B 型・C 型肝炎、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)、パルボウイルス B19
梅毒、寄生虫（マラリア、シストゾミア）

・アレルギー・過敏性疾患：花粉症，蜂毒，ブユ刺虫症，ヘビ毒，予防接種

・腫瘍：固形癌，多発性骨髄腫，悪性リンパ腫，白血病

・薬剤：ブシラミン，D―ペニシラミン，金製剤，非ステロイド性消炎鎮痛薬

・遺伝性疾患：Alport 症候群，Fabry 病，nail―patella 症候群

・そのほか：妊娠高血圧腎症、放射線腎症、移植腎における拒絶反応

＜重症度判定基準＞

（1）重症：　一次性ネフローゼ症候群の確定診断がなされた患者において以下のいずれかを満たす場合を重症として対象にする。

① ネフローゼ症候群の診断後、一度も完全寛解に至らない場合(定義は表2を参照)。

② ステロイド依存性あるいは頻回再発型を呈する場合（定義は表2と表3を参照）。

③ CKD 重症度分類の赤色の部分の場合（表1）。

④ 蛋白尿 0.5g/gCr 以上の場合。

＊18 歳未満の患者については、ア～ウのいずれかに該当する場合。

ア 半年間で3回以上再発した場合又は1年間に4回以上再発した場合。

イ 治療で免疫抑制薬又は生物学的製剤を用いる場合。

ウ 腎移植を行った場合。

表1

CKD 重症度分類ヒートマップ

		蛋白尿区分		A1	A2	A3
		尿蛋白定量（g/日） 尿蛋白/Cr 比（g/gCr）		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
				0.15 未満	0.15～0.49	0.50 以上
GFR 区分（mL/分/1.73 ㎡）	G1	正常または高値	≧90	緑	黄	オレンジ
	G2	正常または軽度低下	60～89	緑	黄	オレンジ
	G3a	軽度～中等度低下	45～59	黄	オレンジ	赤
	G3b	中等度～高度低下	30～44	オレンジ	赤	赤
	G4	高度低下	15～29	赤	赤	赤
	G5	末期腎不全（ESKD）	＜15	赤	赤	赤

表 2　ネフローゼ症候群の治療効果判定基準

治療効果の判定は治療開始後 1 カ月，6 カ月の尿蛋白量定量で行う．

・完全寛解：尿蛋白＜0.3 g/日
・不完全寛解Ⅰ型：0.3 g/日≦尿蛋白＜1.0 g/日
・不完全寛解Ⅱ型：1.0 g/日≦尿蛋白＜3.5 g/日
・無効：尿蛋白≧3.5 g/日

注：1）ネフローゼ症候群の診断・治療効果判定は 24 時間蓄尿により判断すべきであるが，蓄尿ができない場合には，随時尿の尿蛋白/尿クレアチニン比(g/gCr)を使用してもよい．

2）6 カ月の時点で完全寛解，不完全寛解Ⅰ型の判定には，原則として臨床症状および血清蛋白の改善を含める．

3）再発は完全寛解から，尿蛋白 1 g/日(1 g/gCr)以上，または(2+)以上の尿蛋白が 2～3 回持続する場合とする．

4）欧米においては，部分寛解(partial remission)として尿蛋白の 50%以上の減少と定義することもあるが，日本の判定基準には含めない．

表 3　ネフローゼ症候群の治療反応による分類

・ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群：十分量のステロイドのみで治療して 1 カ月後の判定で完全寛解または不完全寛解Ⅰ型に至らない場合とする．
・難治性ネフローゼ症候群：ステロイドと免疫抑制薬を含む種々の治療を 6 カ月行っても，完全寛解または不完全寛解Ⅰ型に至らないものとする．
・ステロイド依存性ネフローゼ症候群：ステロイドを減量または中止後再発を 2 回以上繰り返すため，ステロイドを中止できない場合とする．
・頻回再発型ネフローゼ症候群：6 カ月間に 2 回以上再発する場合とする．
・長期治療依存型ネフローゼ症候群：2 年間以上継続してステロイド，免疫抑制薬等で治療されている場合とする．

※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ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

223 一次性膜性増殖性糸球体腎炎

○ 概要

1. 概要

膜性増殖性糸球体腎炎は、光学顕微鏡所見で糸球体係蹄壁の肥厚（基底膜二重化）と分葉状の細胞増殖病変といった特徴的な組織病理像を呈する糸球体腎炎である。その形態よりⅠ型、Ⅱ型（現在のデンスデポジット病)、Ⅲ型に分類される。臨床的には、無症候性から急性腎炎、慢性腎炎あるいはネフローゼ症候群で発症し、明らかな原因疾患がない一次性と種々の免疫複合体疾患や感染症に続発する二次性に分類される。一次性は、８～30 歳代の若年層を主とし、それ以降は、二次性が主である。また、遺伝的要因による補体経路の調節異常によって類似病変を生じる。

2. 原因

糸球体係蹄において、何らかの原因によって補体系が過剰に活性化された炎症性疾患である。Ⅰ型およびⅢ型では､免疫グロブリン沈着に加えて補体活性化を示す C3 の沈着がみられ免疫複合体が主要因である。また、Ⅰ型では C3 転換酵素に対する自己抗体（C3 nephritic factor, C3NeF）により、持続する補体系第２経路の活性化を伴う場合がある｡C3NeF は､本疾患の原因物質として注目されたが､病態との関係については不明な点も多い。なお､60%以上に C3NeF が陽性となるⅡ型（デンスデポジット病）は、糸球体基底膜内にリボン状の高電子密度沈着物を認め、病理組織学的な類似点から本症に含まれたが、病因論的には他のタイプとは異なっており、WHO 分類（1995 年）において独立した疾患として記載され､一次性からは除外された｡最近､補体制御因子であるＨ因子やＩ因子の遺伝的欠損、その他因子の異常により、補体経路特に第 2 経路の調節異常により類似の病理学的変化を生じることが判明した。また、補体 C3 沈着様式から補体成分に対する後天的な自己抗体を含めた要因、遺伝的要因による補体経路の異常によって惹起された腎組織障害として「C3 腎症」という新たな概念もある。

3. 症状

発症様式は、検尿で発見される無症候性血尿・蛋白尿（約 30%）からネフローゼ症候群あるいは急性腎炎様の急性発症（20～30%）まで多彩であるが、初診時の約半数がネフローゼ症候群を呈し、残りの症例も経過中に中等度（A3）以上の蛋白尿を示す。また、10～20%に肉眼的血尿をみる。検査において、補体（CH50, C3）の低下が特徴的であり、Ⅰ型の約 70%に認められる。とくに急性腎炎様発症例が８週以上の持続的低補体血症を呈した場合に本症を強く疑わせる。

4. 治療法

根拠となる十分な臨床試験成績はない。小児を対象とした比較的小規模の非無作為試験では、Ⅰ型において経口ステロイド（プレドニン ２ mg/kg/隔日から開始し、20 mg/隔日を維持量）あるいは、ステロイドパルス療法と経口ステロイド２年間の治療により約半数に尿所見の正常化と腎機能維持が報告されている。

5. 予後

緩徐に進行し予後不良である。無治療の場合に 10～15 年で 50～60%が末期腎不全に至る。25～40%は腎機能が維持されが、自然寛解は 10%未満である。ネフローゼ症候群、腎機能低下、高血圧、病理組織所見で半月体の存在、病変の分布が広範な場合、尿細管間質病変の合併などが不良な腎機能と関連する。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 1,000 人

2. 発病の機構

不明（いくつかの仮説は提唱されているが、依然明確ではない。）

3. 効果的な治療方法

未確立（免疫抑制治療は約半数に有効であるが、確立されているとは言えない。補体活性化を制御する抗 C5 抗体が注目されている。）

4. 長期の療養

必要（2年以上の免疫抑制療法を含めた長期の治療を要する。）

5. 診断基準

あり（厚生労働省「進行性腎障害に関する調査研究班」による診療ガイドラインに記載あり。）

6. 重症度分類

以下の重症度判定基準を用いて、重症と判定された患者を対象とする。

＊18 歳未満の患者については、小児慢性特定疾患の状態の程度に準じる。

○ 情報提供元

日本腎臓学会

＜診断基準＞
明らかな原因をもつ二次性を除外し、一次性を対象とする。Aの病理所見で1～6に分類され、臨床所見としてネフローゼ症候群の診断基準を満たすものを確定診断とする。

＜一次性膜性増殖性糸球体腎炎の診断基準＞
A.病理診断：
メサンギウム細胞の軸部増殖、係蹄壁への伸展増殖（メサンギウム間入）、分葉構造、基底膜様物質による二重化を示す糸球体腎炎
I.　膜性増殖性糸球体腎炎Ⅰ型・坂口分類
１．メサンギウム増殖性腎炎型（後期ないし前期）
1a.　メサンギウム細胞増殖軽度のもので、後期に多い。
1b.　中等度メサンギウム細胞増殖
＃１：分節性にC3優位のびまん性顆粒状、また連続して帯状・房飾り状の沈着を示す。
２．慢性・巣状型
巣状分節性に、あるいは巣状全節性にメサンギウム細胞増殖、係蹄壁の2重化を見る。
３．急性・巣状型
巣状分節性、巣状全節性に内皮細胞の腫大、メサンギウム細胞の腫大と増殖により血管腔が殆ど閉塞している。係蹄壁の二重化は殆どみられない。どの糸球体にも好中球が見られる。
４．慢性・びまん型
4a 軽度：分節性に係蹄壁の二重化が見られる。
4b 非分葉型：係蹄壁の二重化がびまん性・全節性に見られ、メサンギウム間入があるが、軸部のメサンギウム増殖は軽度である。
4c 中等度：係蹄壁の二重化がどの糸球体にも認められる。4aに比べて二重化の部分が多い。
５．急性・びまん型
糸球体内の細胞増殖が著しく、毛細血管腔が殆どみられず、係蹄壁の二重化は一部にしか見られない。
5a. 管内増殖型：管内増殖性腎炎と鑑別がむつかしいほど類似している。
5b. 中等度：管内増殖が強く糸球体が中等度に腫大したものである。光顕的にも沈着物を見ることができる。
5c. 高度：細胞増殖の程度は５bとほぼ同程度だが糸球体の腫大がより著明に見える。
６．分葉型
糸球体は中等度腫大し、係蹄壁には二重化がある。メサンギウム基質の増加（硬化）を主体とした結節性病変が見られる。
７．終末期型
硬化糸球体となっており、証拠は見つけがたい。

II.　付加的所見の記載

１．糸球体

A.　全節性、分節性硬化巣の割合（%）

B.　半月体の出現頻度（%）

C.　白血球の浸潤程度（－ ～ ＋＋）

D.　泡沫細胞集積の程度（－　～　＋＋）

E.　沈着物の量（－　～　＋＋）

２．尿細管・間質

A.　皮質の尿細管・間質変化の程度（%）

B.　尿細管上皮の泡沫細胞化の程度（－～＋＋）

３．血管

細動脈硬化の程度　（－～＋＋）

B. 臨床所見:

＜成人におけるネフローゼ症候群診断基準＞

1 . 蛋白尿:3.5 g／日以上

（ 随時尿において尿蛋白／尿クレアチニン比が 3.5 g／gCr 以上の場合もこれに準ずる。）

2 . 低アルブミン血症:血清アルブミン値 3.0 g／dL 以下

＜小児におけるネフローゼ症候群診断基準＞

1. 高度蛋白尿（夜間蓄尿で 40mg/hr/m2 以上）または早朝尿で尿蛋白クレアチニン比 2.0g/gCr 以上

2. 低アルブミン血症（血清アルブミン 2.5 g/dL 以下）

＊それぞれ1と2を同時に満たすものをネフローゼ症候群と診断する。

＊明らかな原因疾患をもつものを二次性に分類する。

二次性膜性増殖性糸球体腎炎の原因疾患

・免疫複合体疾患:ループス腎炎、紫斑病性腎炎など

・代謝性疾患:デンスデポジット病（以前のⅡ型）

・異常蛋白（パラプロテイン）血症:クリオグロブリン、重鎖沈着症、軽鎖沈着症など

・感染症:B 型・C 型肝炎ウイルス、パルボウイルス B19、細菌性心内膜炎、シャント腎炎など

・腫瘍:悪性リンパ腫、白血病など

・遺伝性疾患:補体異常症

・肝疾患:肝硬変、アンチトリプシン欠損症

＜重症度分類＞

（1）重症：　①CKD 重症度分類の赤色の部分の患者（表1）

②ネフローゼ症候群の基準を満たしている患者

③免疫抑制治療（ステロイド治療を含む）を行っても寛解に至らないあるいは持続的低補体血症を伴う患者

＊18 歳未満の患者については、小児慢性特定疾患の重症度の基準を用いる。

表1

CKD 重症度分類ヒートマップ

		蛋白尿区分		A1	A2	A3
		尿蛋白定量（g/日） 尿蛋白/Cr 比（g/gCr）		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
				0.15 未満	0.15～0.49	0.50 以上
GFR 区分（mL/分/1.73 ㎡）	G1	正常または高値	≧90	緑	黄	オレンジ
	G2	正常または軽度低下	60～89	緑	黄	オレンジ
	G3a	軽度～中等度低下	45～59	黄	オレンジ	赤
	G3b	中等度～高度低下	30～44	オレンジ	赤	赤
	G4	高度低下	15～29	赤	赤	赤
	G5	末期腎不全（ESKD）	＜15	赤	赤	赤

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

2．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

3．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

224 紫斑病性腎炎

○ 概要

1. 概要

血管性紫斑病の一症状としてみられる腎炎で、紫斑病に伴い、糸球体にIgAが沈着することを特徴とする糸球体腎炎である。血管性紫斑病は、免疫学的反応に起因する全身性の小血管炎で、紫斑をはじめとした皮膚症状、腹部症状、関節症状を来す疾患である。およそ半数の例が腎炎を発症する。

2. 原因

紫斑病性腎炎の病因は未だ明らかではないが、IgA を含む免疫複合体の関与する全身疾患である。IgA腎症と同様に、IgA1 の糖鎖異常が指摘されている。

3. 症状

血管性紫斑病の症状としては、紫斑 100%、関節炎 80%、腹痛 60%、腎炎 50%程度に認められる。腎炎は全身症状発現後の数日から1か月以内に尿所見異常が発現する。15%が血尿のみで、38%が血尿+蛋白尿、15%が急性腎炎症候群、23%が腎炎+ネフローゼ症候群、8%がネフローゼ症候群で発症している。腎炎の自覚症状としては、全身倦怠感、微熱などの不特定な症状を認める。ネフローゼ症候群や急性腎炎症候群を呈する例では、浮腫や高血圧に伴う頭痛がみられる。 検査所見としては、血尿＋たんぱく尿、腎機能の低下(血清クレアチニンの急速な上昇)などである。

4. 治療法

血尿のみか、蛋白尿が 0.5g/gCre 未満であれば、経過観察あるいはレニン・アンジオテンシン系阻害薬、抗血小板薬を使用する。ただし軽度蛋白尿が1年以上続く場合には腎生検を行って治療方針を決める。

血尿と中等度蛋白尿(0.5～1.0g/gCre)を認める場合も、腎生検は行わずにレニン・アンジオテンシン系阻害薬、抗血小板薬の投与を行う。ただし蛋白尿が6か月以上続く場合には腎生検を行って治療方針を決める。

ネフローゼ症候群、高血圧、腎機能低下を認める症例や持続的蛋白尿（①高度蛋白尿(1.0g/gCr 以上)が3か月以上、中等度蛋白尿(前述)が6か月以上、軽度蛋白尿(前述)が 12 か月以上）を認める場合、腎生検を施行し，組織学的重症度に応じて治療方針を決める。

ISKDC 分類でⅠ～ⅢaⅠの場合には前述のような抗血小板剤の投与を行い、ⅢbⅠ～Ⅴの場合には多剤併用療法(カクテル療法)、ステロイドパルス療法、ステロイド・ウロキナーゼパルス療法、血漿交換療法、およびシクロスポリン療法などを行う。

5. 予後

比較的良好と考えられていたが、早期に経過が良好と判断されていても、観察を中断すると数年後には、血尿、蛋白尿が再燃したり或いは組織学的に腎炎が存続している症例が高率(66.7%)に存在することが明らかにされた。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

400 例～640 例/年

2．発病の機構

不明（IgA 免疫複合体の関与が指摘されている。）

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（長期の免疫療法や腎不全の進行による透析療法を行う必要がある。）

5．診断基準

あり（アメリカリウマチ学会）

6．重症度分類

国際小児腎臓病研究班（ISKDC）による紫斑病性腎炎の組織分類を用い、GradeIIIb 以上の場合を対象とする。

○情報提供元

日本腎臓学会

＜診断基準＞
紫斑病性腎炎と確定診断された例を対象とする。

米国リウマチ学会の血管性紫斑病診断基準
①隆起性の紫斑、②急性の腹部疝痛、③生検組織での小動静脈壁の顆粒球の存在、④年齢が 20 歳以下、のうち二つ以上を満たせば血管性紫斑病と診断する。

血管性紫斑病発症後に顕微鏡的血尿や蛋白尿など尿検査異常を認めれば紫斑病性腎炎の臨床診断は可能である。血管性紫斑病の症状と腎炎の所見から判断するが、確定診断は腎生検病理組織診断（注）で行う。腎病変だけでは IgA 腎症と鑑別困難であるが、腎外病変が認められる点で臨床症状から鑑別することが出来る。
＊診断の為に病理所見のレポートを添付する必要がある。

（注）
A. 光顕所見：巣状文節性からびまん性全節性（球状）までのメサンギウム増殖性変化が主体であるが、半月体、分節性硬化、全節性硬化など多彩な病変がみられる。
B. 蛍光抗体法または酵素抗体法所見：びまん性にメサンギウム領域を主体とするIgAの顆粒状沈着。（他の免疫グロブリンと比較してIgAが優位である。）
C. 電顕所見：メサンギウム基質内、特にパラメサンギウム領域を中心とする高電子密度物質の沈着。

＜重症度分類＞
以下のいずれかを満たす場合を対象とする。
ア）国際小児腎臓病研究班（ISKDC）による紫斑病性腎炎の組織分類で GradeIIIb 以上の場合。
イ）維持治療期では上記の慢性腎臓病重症度分類で重症（赤）に該当する場合。
ウ）いずれの腎機能であっても蛋白尿>0.5g/日の場合。

国際小児腎臓病研究班（ISKDC）による紫斑病性腎炎の組織分類と予後

Grade I 微小変化
Grade II メサンギウム増殖のみ
Grade III a) 巣状, b) びまん性メサンギウム増殖, 半月体形成＜50%
Grade IV a) 巣状, b) びまん性メサンギウム増殖, 半月体形成 50～75%
Grade V a) 巣状, b) びまん性メサンギウム増殖, 半月体形成＞75%
Grade VI 膜性増殖性腎炎様病変

腎不全移行率について、血尿単独あるいは血尿と軽度蛋白尿のみで臨床症状を認めない場合は 5%未満であるが、血尿と高度蛋白尿が持続する場合や急性腎炎症候群を呈する場合には 15%、ネフローゼ症候群を呈する場合には 40%とされ、さらに急性腎炎症候群症状でなおかつネフローゼ症候群を呈したものでは尿異常が持続し、50%以上が腎不全に進展する。組織学的には ISKDC の重症度分類で GradeIII 以上の場合には約 20%が末期腎不全に進行している。したがって臨床的にはネフローゼ症候群、高血圧、腎機能低下を認める症例や腎組織所見が ISKDC の重症度分類で GradeIIIb 以上の場合には重症紫斑病性腎炎と考えて積極的治療が行必要である。

臨床所見のスコア化による重症度分類（維持治療用）

CKD 重症度分類ヒートマップ

		蛋白尿区分		A1	A2	A3
		尿蛋白定量 (g/日) 尿蛋白/Cr 比 (g/gCr)		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
				0.15 未満	0.15～0.49	0.50 以上
GFR 区分 (mL/分 /1.73 ㎡)	G1	正常または高値	≧90	緑	黄	オレンジ
	G2	正常または軽度低下	60～89	緑	黄	オレンジ
	G3a	軽度～中等度低下	45～59	黄	オレンジ	赤
	G3b	中等度～高度低下	30～44	オレンジ	赤	赤
	G4	高度低下	15～29	赤	赤	赤
	G5	末期腎不全 （ESKD）	＜15	赤	赤	赤

※維持治療時とは、初期治療あるいは再発時治療を行い、おおむね 0.5 年経過した時点とする。

※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ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

3．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

225　先天性腎性尿崩症

○　概要

1．概要

腎臓の腎尿細管細胞の抗利尿ホルモンに対する感受性が低下して、尿の水分の再吸収が障害される。その結果、尿濃縮障害が惹起され、多尿を呈する疾患。

2．原因

先天性（遺伝性）腎性尿崩症は、腎臓の尿細管細胞の抗利尿ホルモンの２型受容体の遺伝子異常が大半を占め、X連鎖性劣性遺伝を呈する。まれなものとして、尿細管の抗利尿ホルモン感受性アクアポリン水チャネル遺伝子異常も報告されており、これは常染色体劣性遺伝を呈する。

3．症状

患者の年齢により症状が異なる。代表的には以下のような症状がある。

（1）胎児期：母体の羊水過多。

（2）新生児期：生後数日頃から、原因不明の発熱及びけいれんをきたす。血中 Na が高値を示す。

（3）幼児期～成人：多飲・多尿。

4．治療法

現時点では根治治療は困難である。経験的にサイアザイド系利尿薬や、それに加えてインドメタシンなどの非ステロイド系抗炎症薬が併用されているが十分な効果は得られていない。軽症の腎性尿崩症では、抗利尿ホルモンによってある程度尿量を減少させることが可能と考えられている。

5．予後

以下にあげる合併症をきたす。最も重要な合併症は、新生児期・乳児期の高度な高 Na 血症と脱水による中枢神経障害である。適切な治療を早期に行わなかった場合、知能障害を残す。また、多尿に伴い、水腎症・水尿管や巨大膀胱など尿路系の拡張が発生し、その結果、逆流性腎症さらに腎不全にいたる例もある。手術時に血中 Na の調節が困難となり、死亡した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

約 200 人

2．発病の機構

未解明（遺伝子異常が関与。）

3．効果的な治療方法

未確立（治癒させる治療法はない。サイアザイド系利尿薬などが使用されるが対症療法である。）

4．長期の療養

必要（中枢神経、腎臓合併症をきたす。）

5．診断基準

あり（研究班作成の診断基準あり。）

6．重症度分類

軽症（部分型）腎性尿崩症の診断基準を用いてバソプレシン投与後尿浸透圧 600 mOsm/kg 以下を対象とする。

○　情報提供元

「腎性尿崩症の実態把握と診断・治療指針作成」研究班

研究代表者　鳥取大学医学部周産期・小児医学分野　教授　神崎晋

＜診断基準＞

Definite、Probable を対象とする。ただし、薬剤性を含む二次性のものを除外する。

先天性腎性尿崩症の診断基準

A 症状

1．口渇

2．多飲

3．多尿

B 検査所見

1．尿量は 1 日 3,000ml以上（乳幼児では体表面積あたりの尿量が 2,500ml/m^2以上）

2．尿浸透圧は 300 mOsm/kg 以下

3．水制限試験においても尿浸透圧は 300mOsm/kg を超えない。

4．血漿バソプレシン濃度は定常状態で 1.0 pg/ml 以上である。

5．バソプレシン負荷試験で尿量の減少と尿浸透圧の上昇を認めない（完全型）。
部分型（軽症型）では軽度の尿量の減少と尿浸透圧の上昇を認める。

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

中枢性尿崩症、心因性多飲、高カルシウム血症、間質性腎炎、慢性腎盂腎炎

D 遺伝学的検査

1．抗利尿ホルモン V2 受容体遺伝子，アクアポリン2遺伝子の変異

＜診断のカテゴリー＞

Definite：Aのいずれかを満たし、Bの5項目すべてを満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外し、Dを満たすもの。

Probable：乳幼児期までに発症した例で、Aのいずれかを満たし、Bの5項目すべてを満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの。

＜重症度分類＞

軽症（部分型）腎性尿崩症の診断基準を用いてバソプレシン投与後尿浸透圧 600 mOsm/kg 以下を対象とする。

	バソプレシン投与前 尿浸透圧 （mOsm/kg）	バソプレシン投与後 尿浸透圧 （mOsm/kg）	バソプレシン投与前 血漿 AVP （pg/ml）
正常	（500）～800 以上*1	800 以上*2 反応（－）	血清浸透圧による が、<12
完全型 腎性尿崩症	300 未満	300 未満 反応（－）	正常～高値
部分型 腎性尿崩症	100～800	300～600 反応（－）～（＋）	正常～高値

注1．3歳未満では,健常人においても尿濃縮力が弱いため,3歳未満での判定には注意を要する。

注2．上記の表において軽症腎性尿崩症が疑われる場合には,可能な限り抗利尿ホルモン V2 受容体およびアクアポリン-2 の遺伝子解析を行い、診断確定することが望ましい。

*1　小児疾患の診断治療規準には 500～800 以上、別の文献では 600～800 台。

*2　Gene review には 807 以上。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

226 間質性膀胱炎（ハンナ型）

○ 概要

1． 概要

間質性膀胱炎とは、「膀胱の非特異的な慢性炎症を伴い、頻尿・尿意亢進・尿意切迫感・膀胱痛などの症状を呈する疾患」（間質性膀胱炎診療ガイドラインによる）である。その病型はハンナ型（ハンナ病変を有するもの）と非ハンナ型（有しないもの）に大別され、ハンナ型は内視鏡的にも病理学的にも明確な異常所見を有し、症状的にもより重症である。中高齢の女性に多いが、男性や小児にもみられる。原因は不明で、膀胱粘膜の機能障害や免疫学的機序が想定されている。頻回な排尿や膀胱の痛みによる苦痛から生活の質は大きく損なわれる。確立した治療法はなく、対症的な治療に留まる。再燃と寛解を繰り返し長期にわたる医学管理が必要となる。

2．原因

原因は不明であるが、膀胱粘膜の機能障害、免疫学的な異常反応、尿中の毒性物質などが想定されている。

3．症状

症状は、頻尿・夜間頻尿、尿意亢進、残尿感、膀胱不快感、膀胱痛などが主体である。その種類や程度は多岐にわたるので、症状の特定や程度の規定は困難である。膀胱の不快感や痛みは膀胱に尿がたまった時や冷えた時のほか、刺激物の摂取や精神的なストレスでも悪化する。痛みの部位は膀胱・尿道が多いが、膣・外陰部・腰部などにも波及することもある。時に、線維筋痛症、シェーグレン症候群、過敏性腸症候群などを合併する。日常生活には多大の障害が生じる。

4．治療法

対症療法としては、病態説明や食事指導が用いられる。内服治療薬としては、鎮痛薬、抗うつ薬、抗アレルギー薬、ステロイドなどが用いられる。内視鏡的な治療としては、膀胱水圧拡張術が広く用いられる。その際に膀胱内にハンナ病変を認めた場合は、その電気またはレーザーによる焼灼術も行なわれる。膀胱内への薬物注入治療として、ヘパリン、DMSO、ステロイドなどが用いられる。ボツリヌス毒素の膀胱壁内注入も行なわれることがある。いずれの治療にも抵抗性で症状が強い症例に対しては、膀胱全摘術と尿路変更術が行なわれる。

5．予後

膀胱水圧拡張術またはハンナ病変の焼灼術により、約半数の症例で症状の寛解をみる。しかし、長期的に寛解するのは一部の症例に限られ、多くの症例では、再治療や追加治療が必要となる。これらの治療にも拘らず耐えがたい症状が持続する症例は膀胱全摘術が適応となる。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

約 2,000 人

2．発病の機構

不明（膀胱粘膜の透過性の亢進が示唆されている。）

3．効果的な治療方法

未確立（対症的な治療が主体となる。）

4．長期の療養

必要（一時的に寛解することもあるが、再発の危険がある。）

5．診断基準

あり（間質性膀胱炎診療ガイドラインによる。）

6．重症度分類

日本間質性膀胱炎研究会作成の重症度基準を用いて重症を対象とする。

○　情報提供元

「間質性膀胱炎に関する調査研究」

研究代表者　東京大学大学院医学研究科　泌尿器外科学　教授　本間之夫

＜診断基準＞

「間質性膀胱炎（ハンナ型）」の診断基準

A 症状

頻尿、尿意亢進、尿意切迫感、膀胱不快感、膀胱痛などの症状がある。（注）

注）症状には、頻尿、夜間頻尿、尿意亢進、残尿感、尿意切迫感、膀胱不快感、膀胱痛などがある。その種類や程度は多岐にわたるので、症状の特定や程度の規定はできない。

B 検査所見

膀胱内にハンナ病変を認める。（注）

注）ハンナ病変とは、正常の毛細血管構造を欠く特有の発赤粘膜である。病理学的には、上皮はしばしば剥離し（糜爛）、粘膜下組織には血管の増生と炎症細胞の集簇がみられる。ハンナ病変はハンナ潰瘍または単に潰瘍と称されることもある。

注）膀胱拡張術後の点状出血を認める場合も間質性膀胱炎と診断されるが、今回対象となるハンナ型とは異なり間質性膀胱炎（非ハンナ型）と分類される。膀胱拡張術後の点状出血とは、膀胱を約 80cm 水柱圧で拡張し、その後に内容液を排出する際に見られる膀胱粘膜からの点状の出血である。

C 鑑別診断

上記の症状や所見を説明できる他の疾患や状態がない。（注）

注）類似の症状を呈する疾患や状態は多数あるので、それらを鑑別する。例えば、過活動膀胱、膀胱癌、細菌性膀胱炎、放射線性膀胱炎、結核性膀胱炎、薬剤性膀胱炎、膀胱結石、前立腺肥大症、前立腺癌、前立腺炎、尿道狭窄、尿道憩室、尿道炎、下部尿管結石、子宮内膜症、膣炎、神経性頻尿、多尿などである。

＜診断のカテゴリー＞

Definite：A、B、C の全てを満たすもの。

上記 B 検査所見で以下の 2 型に分類し、間質性膀胱炎（ハンナ型）を対象とする。（注）

① 間質性膀胱炎（ハンナ型）：ハンナ病変を有するもの。

② 間質性膀胱炎（非ハンナ型）：ハンナ病変はないが膀胱拡張術時の点状出血を有するもの。

注）①の患者の方が高齢で症状も重症で、病理学な炎症所見が強い。治療方法も異なるので、この 2 者の鑑別は重要である。

＜重症度分類＞

日本間質性膀胱炎研究会作成の重症度基準を用いて重症を対象とする。

重症度	基　準
重症	膀胱痛の程度＊が 7 点から 10 点　かつ 排尿記録による最大一回排尿量が 100ml 以下
中等症	重症と軽症以外
軽症	膀胱痛の程度＊が 0 点から 3 点　かつ 排尿記録による最大一回排尿量が 200ml 以上

＊膀胱痛の程度（0-10 点）の質問

膀胱の痛みについて、「全くない」を0、想像できる最大の強さを 10 としたとき、 平均した強さに最もよくあてはまるものを 1 つだけ選んで、その数字に〇を付けてください
０　１　２　３　４　５　６　７　８　９　10

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

227 オスラー病

○ 概要

1. 概要

オスラー病（遺伝性出血性末梢血管拡張症）は、1.鼻出血、2.舌・口腔粘膜・指・鼻の末梢血管拡張、3.内臓病変（胃腸末梢血管拡張、肺、肝、脳、脊髄動静脈奇形）、 4.家族歴（遺伝性）を特徴とする疾患である。

2. 原因

常染色体優性遺伝により発症する。現在まで、責任遺伝子としては、ENG(Endoglin)、ACVRL1(ALK1)、SMAD4 の3つが確認されている。最近、この3つ以外の責任遺伝子の存在がいくつか推定されているが、確定はされていない。臨床病型として、ENG 異常によるものは HHT1、ACVRL1 異常によるものは HHT2 と分類され、HHT1 では肺および脳動静脈奇形が、HHT2 では肝動静脈奇形が多く併発することが知られている。

3. 症状

鼻出血、消化管出血、腹痛、口腔内出血、発熱、全身倦怠感、痙攣、頭痛など極めて多彩である。

4. 治療法

肝臓以外の臓器に出現した血管奇形に対しては、カテーテルを用いた血管塞栓術が第一選択の治療法として行なわれる、その次に実施される治療法としては、脳血管奇形に対しては外科的摘出、定位放射線療法などがある。鼻出血に対しては、圧迫法、レーザー焼灼療法、鼻粘膜皮膚置換術などが行なわれる。消化管に生じた出血に対して内視鏡的治療が行なわれ、最近ではアルゴンプラズマ凝固が多く行なわれている。

5. 予後

オスラー病による死亡率は2～4%と報告されている。本邦でも4例の死亡報告例があり、 死因はそれぞれ脳膿瘍2例、敗血症1例、門脈−肝動静脈吻合による肝性脳症1例である。近年、血管塞栓術、レーザー治療などによりその殆どの血管病変が治療可能になってきており、致死的な血管病変、重篤な脳膿瘍、敗血症などの合併症が併発しなければ、予後は比較的良好と考えられている。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

約 10,000 人

2．発病の機構

不明（責任遺伝子として ENG（Endoglin）、ACVRL1（ALK1）、SMAD4 の関与が確認されている。）

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（病態を改善させる治療法なし、対症療法のみ。）

5．診断基準

あり（研究班作成の診断基準あり。）

6．重症度分類

自覚症状（mMRC　分類）、動脈血酸素分圧（酸素飽和度）、肺内シャント率、脳脊髄動静脈奇形の程度、肝臓動静脈奇形の程度、消化管出血の程度、鼻出血の程度を用いて、重症度3以上を対象とする。

○　情報提供元

「呼吸不全に関する調査研究」

研究代表者　千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学　教授　巽浩一郎

＜診断基準＞

Definite のみを対象とする。Probable 及び Possible の場合は、さらにオスラー病か否かの診断を経過観察も含めて進める。

オスラー病（遺伝性出血性末梢血管拡張症）の診断基準

A 症状

1．鼻出血：自然かつ反復性に出現。

2．末梢血管拡張症：鼻腔、眼瞼、口唇、口腔、手指などに出現する拡張性小血管病変（圧迫により退色）。

B 検査所見

1．内臓病変：胃腸末梢血管拡張、肺、脳、肝、脊髄の動静脈奇形

2．家族歴（遺伝性）：HHT と診断されている 1 親等の血縁者（兄弟、姉妹は 1 親等の血縁者に含まれる。）。

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

単純性肺動静脈奇形など、遺伝性でない各臓器における単純性動静脈奇形。

D 遺伝学的検査

1．ENG（Endoglin）、ACVRL1（ALK1）、SMAD4 遺伝子の変異

＜診断のカテゴリー＞

Definite：A−1, 2＋B−1, 2 の中の 3 項目を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの、あるいは D を満たすもの。

Probable：A−1, 2＋B−1, 2 の中の 2 項目を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの。

Possible：A−1, 2＋B−1, 2 の中の 1 項目を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの。

＜重症度分類＞

自覚症状（mMRC 分類）、動脈血酸素分圧（酸素飽和度）、肺内シャント率、脳脊髄動静脈奇形の程度、肝臓動静脈奇形の程度、消化管出血の程度、鼻出血の程度を用いて、重症度3以上を対象とする。

息切れを評価する修正 MRC 分類グレード

0：激しい運動をした時だけ息切れがある。

1：平坦な道を早足で歩く、あるいは緩やかな上り坂を歩く時に息切れがある。

2：息切れがあるので、同年代の人よりも平坦な道を歩くのが遅い、あるいは平坦な道を自分のペースで歩いている時、息切れのために立ち止まることがある。

3：平坦な道を約 100m、あるいは数分歩くと息切れのために立ち止まる。

4：息切れがひどく家から出られない、あるいは衣服の着替えをする時にも息切れがある。

重症度	自覚症状	動脈血液ガス分析	肺内シャント率	肝動静脈奇形、消化管出血	脳・脊髄動静脈奇形に関する重症度	鼻出血（別に定める）
	息切れの程度	PaO_2	血流シンチ法／100%酸素吸入法による			
1	mMRC ≥ 1	PaO_2 ≥ 80 Torr（SpO_2 ≥ 95%）	肺内シャント率 ＜ 5%	血管病変を認めるものの治療を要しない	血管病変を認めるものの治療を要しない	なし
2	mMRC ≥ 2	PaO_2 ≥ 70 Torr （SpO_2 ≥ 93%）	肺内シャント率 ＜ 10%	血管病変を認め、治療を要するが、身体活動は制限されない	重症度 3 に至らない場合	軽度
3	mMRC ≥ 3	PaO_2 ＞ 60 Torr（SpO_2 ≥ 90%）	肺内シャント率 ＜ 15%	血管病変を認め、治療を要し、身体活動が中等度に制限される	欄外（下記）に示す	中等度
4	mMRC ≥ 4	PaO_2 ≤ 60 Torr （SpO_2 ＜ 90%）	肺内シャント率 ≥ 15%	肝動静脈奇形の場合は肝不全を認め，消化管出血の場合は、輸血、内視鏡治療などの治療を要し、身体活動が高度に制限される。		重度

鼻出血の重症度（申請前 3 ヶ月間の平均）			
	頻度	持続時間	程度
軽症	週 1 回未満	＜5 分	軽症（にじみ出る）
中等症	週 1 回以上	＜15 分	中等症（あふれ出る）
重症	週 2 回以上	≥ 15 分	重症（貧血あり、輸血歴あり）
頻度、持続時間、程度の中で、最も重い重症度基準を満たすグレードを選択して、鼻出血全体の重症度とする。			

脳・脊髄動静脈奇形に関する重症度 3			
1）脳出血、脳梗塞、脳膿瘍などの器質的変化があり、それによる高次脳機能障害あり、2）外科的治療・脳血管内治療・定位放射線治療の適応あり、これらの治術後 5 年以内、3）再発例（新たな脳出血、脳梗塞、脳膿瘍、脊髄出血の出現）			

自覚症状、動脈血液ガス分析、肺内シャント率、肝動静脈奇形、消化管出血、脳・脊髄動静脈奇形、鼻出血の項目の中で、最も重い重症度基準を満たすグレードを選択して、全体の重症度とする。治療を必要とする肺動静脈奇形が存在する場合、奇異性塞栓症の既往がある場合には重症度 3 とする。動脈血ガス分析ができない場合にはパルスオキシメータによる酸素飽和度で代用できる。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

2．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

228 閉塞性細気管支炎

○ 概要

1. 概要

閉塞性細気管支炎は、特発性もしくは様々な原因により末梢気道である細気管支の不可逆的閉塞をきたすことにより呼吸不全を呈する疾患である。

2. 原因

病因は不明であるが、免疫学的異常を背景に発症することから、難病としてその機序の解明が求められている。マイコプラズマやウイルス感染、自己免疫疾患、移植医療などの誘因により発症することがあるとされているが、原因が全く推測の出来ない特発性症例もあり、原因や病態は明らかとなっていない。

3. 症状

臨床症状は、乾性咳嗽や労作時呼吸困難である。肺機能検査では、閉塞性換気障害を示す。X線写真は、正常か、わずかに過膨張を示すにすぎず、CTにおいても病勢が進行しなければ、異常ととらえられる所見は乏しい。閉塞性細気管支炎の診断には、組織診断が重要である。しかし、病変が斑紋状分布であること、病変部位を的確に画像的にとらえる手段がないことから、外科的肺生検でも時に組織診断ができないことがある。経過は様々であり、1）急激に発症し、急速に進行するもの、2）急激に発症し病初期は急速に進行するが、その後安定した状態で慢性の経過をたどるもの、3）ゆっくりと発症し、慢性の経過で進行して行くものがある。

4. 治療法

確立された治療法がないことから、治療の目標は、細気管支での炎症を抑制し安定した状態に保つことである。呼吸不全に対しては、慢性閉塞性肺疾患（COPD）に準じた治療が選択される。

5. 予後

病変が不可逆的であることから、予後不良である。最終的に、繰り返す気胸、気道感染、高炭酸ガス血症などで死亡する症例が多い。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

約 300～500 人

2．発病の機構

不明（病因は不明であるが、免疫学的異常を背景に発症することが予想される。）

3．効果的な治療方法

未確立（確立された治療法がないことから、対症療法が実施される。）

4．長期の療養

必要（治癒することはなく、慢性、時に急性に進行する。）

5．診断基準

あり（研究班作成の診断基準あり。）

6．重症度分類

BOS病期分類を用いて BOS1 以上を対象とする。

○　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　びまん性肺疾患に関する調査研究班」

「厚生労働科学研究委託業務難治性疾患実用化研究事業　びまん性肺疾患に対するエビデンスを構築する新規戦略的研究班」

研究代表者　東邦大学医学部内科学講座呼吸器内科学分野（大森）　教授　本間栄

＜診断基準＞
Definite を対象とする。

A 症状
1．労作時呼吸困難
2．咳嗽
3．喀痰

B 検査所見
1．画像検査所見：胸部X線写真は、ほぼ正常かわずかな過膨張。高分解能CTの吸気相・呼気相での撮影における空気捕らえ込み現象。
2．生理学的所見：肺機能検査により、閉塞性換気障害。
3．病理所見：肺生検組織により細気管支領域における粘膜下や細気管支周辺の線維化・瘢痕化が斑紋状に分布する。

C 鑑別診断
以下の疾患を鑑別する。
びまん性汎細気管支炎、COPD、気管支喘息、間質性肺疾患の鑑別に加え、肺移植や骨髄移植などの移植後発症及び薬剤性や揮発性物質の吸入による閉塞性細気管支炎を除く。

＜診断のカテゴリー＞
Definite：Aのうち1を満たすこと＋Bのうち3を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの。
Probable：Aのうち1を満たすこと＋Bのうち1と2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＞

閉塞性細気管支炎症候群（BOS）の病期分類を用いてBOS１以上を対象とする。

表１BOS の病期分類

BOS　0	%FEV1≧80%
BOS　1	%FEV1　66-80%
BOS　2	%FEV1　51-65%
BOS　3	%FEV1≦50%

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

229 肺胞蛋白症（自己免疫性又は先天性）

○ 概要

1. 概要

肺胞蛋白症(PAP)は 1958 年 Rosen らにより記載され、我が国では 1960 年岡らによって紹介された稀少肺疾患である。肺胞蛋白症はサーファクタントの生成または分解過程に障害により肺胞腔内を主として末梢気腔内にサーファクタント由来物質である好酸性の顆粒状の蛋白様物質の異常貯留を来す疾患の総称である。このうち、指定難病は、自己免疫性 PAP と先天性 PAP である。

2. 原因

自己免疫性 PAP では、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)に対する中和自己抗体が存在し、肺胞マクロファージ、好中球の機能障害が病態に関与する。先天性 PAP としては surfactant protein (SP)-B、SP-C、ATP-binding cassette A3 (ABCA3)遺伝子の異常や GM-CSF レセプターの遺伝子変異が報告されているが（遺伝性 PAP）、遺伝子異常の証明されていないものも少なくない。続発性 PAP は骨髄異形成症候群などの血液疾患、粉塵やガスの吸入、感染症、リジン尿性蛋白不耐症、ベーチェット病等で認められる。

3. 症状

自己免疫性 PAP の男女比は 2:1、診断時年齢の中央値は男女ともに 51 歳であった。症状は労作時呼吸困難(40%)、咳(10%)、喀痰、体重減少、発熱など。約 30%の患者は無症状である。画像所見の割に症状が比較的軽微であることが本疾患の特徴である。先天性は重篤な場合が多い。続発性では PAP の呼吸器症状に加えて原疾患の症状が加わる。

4. 治療法

自己免疫性 PAP には、洗浄療法（全肺洗浄あるいは区域洗浄）が行われる。試験的治療法として GM-CSF の吸入療法が試みられる。先天性 PAP は、対症療法等行うも予後は不良である。続発性 PAP では基礎疾患の治療、洗浄療法が行われるが効果は現時点では未確定である。肺移植が実施され移植肺に PAP が再発した報告がある。ステロイドの効果は一般に期待されない。

5. 予後

自己免疫性肺胞蛋白症の5年生存率は96%、10年生存率は88%であるが、患者はこの間繰り返し全肺洗浄等の治療を要する場合が多い。先天性肺胞蛋白症の予後は極めて悪い。また続発性肺胞蛋白症は自己免疫性肺胞蛋白症に比べて予後は悪い。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 800 人

2．発病の機構

不明（自己抗体が関与しているとされるが、発病機構の詳細は不明の点が多い。）

3．効果的な治療方法

未確立（根治させる治療は未確立である。）

4．長期の療養

必要（大多数の患者は繰り返し治療が必要である。）

5．診断基準

あり（研究班作成の診断基準あり）

6．重症度分類

重症度表を用いて管理区分重症度Ⅲ以上を対象とする。

○　情報提供元

「肺胞蛋白症、遺伝性間質性肺疾患に関する研究：重症難治化要因とその克服」

研究代表者　国立病院機構近畿中央胸部疾患センター、臨床研究センター長　井上義一

＜診断基準＞

肺胞蛋白症（PAP）（自己免疫性、先天性）の診断基準

A 症状

症状は労作時呼吸困難(40%)、咳(10%)、喀痰、体重減少、発熱など。約 30%の患者は無症状である。画像所見の割に症状が比較的軽微であることが本疾患の特徴である。続発性ではPAP の呼吸器症状に加えて原疾患の症状が加わる。先天性は重篤な場合が多い。

B 検査所見（以下の所見は診断の参考になる）

1. 血液・生化学的検査所見

血清 KL-6、サーファクタントプロテイン（SP）-A、SP-D、LDH 高値

2. 画像検査所見

高分解能 CT（HRCT）にて、以下の所見を認める。

主要所見

1. すりガラス様陰影、通常両側性
2. 小葉内間質肥厚像および小葉間隔壁肥厚像
3. Crazy-paving pattern： 所見1と2の重なり合い
4. Consolidation
5. 地図状分布 geographic distribution
6. Subpleural sparing

その他の所見

1. 牽引性気管支拡張像
2. 嚢胞
3. 蜂窩肺

(PAP ほぼ確実) Crazy-paving pattern（3.）が主体でこれに地図状分布(5.)、subpleural sparing(6.)が認められれば HRCT 診断で PAP がほぼ確実。

(PAP 疑い) Crazy-paving pattern のみを認めれば PAP 疑い。

（PAP を支持する所見） PAP ほぼ確実と PAP 疑いを「PAP を支持する所見」とする。

（鑑別を要する HRCT で Crazy-paving pattern を呈する疾患）

ニューモシスチス肺炎、リポイド肺炎、ARDS、急性間質性肺炎、薬剤性肺炎、肺胞出血、細気管支肺胞上皮癌、非特異的間質性肺炎、器質化肺炎、サルコイドーシス、放射線肺炎、過敏性肺炎、肺静脈閉塞症、肺水腫、ウイルス性肺炎、レプトスピラ症、吸引性肺炎、肺胞微石症、菌状息肉症、カポシ肉腫など。

３．生理学的所見

自己免疫性 PAP 患者は必ずしも呼吸機能上、換気障害を呈するわけではなく、画像的範囲、低酸素血症を加味した重症度を反映して、拘束性障害を呈してくる。肺活量の低下に比べ、低酸素血症や拡散能の低下をより生じやすい。

４．病理組織学的所見

PAP の基本的な所見：左右肺に肺病変を来たした症例で

---

(1) 末梢気腔内に 0.2 microns 大の弱好酸性細顆粒状物質が充満する。細顆粒状物質に数十 microns 大の好酸性顆粒状物質が混在する。数 microns 大の lipid clefts が混在する

(2) 末梢気腔内の細顆粒状物質は PAS 染色で陽性所見を示す。

(3) 末梢気腔内の細顆粒状物質は免疫染色で Surfactant apoprotein A (SpA)に陽性所見を示す。PAP に伴うことがある所見。

(4) 末梢気腔内に大型泡沫細胞が集積する。細胞質の崩壊過程を示す泡沫細胞を含む。

(5) 肺胞領域の間質にリンパ球系細胞浸潤を見る。多くは軽度まで。

(6) 間質性線維化病変が存在することがある。稀に線維化病変が著明な症例がある。

PAP の肺病変自体では陰性の所見（他疾患を鑑別すべき所見）：

(1) 腫瘍性病変

(2) 肉芽腫性病変

(3) 好中球あるいは好酸球の浸潤

(4) 壊死病変

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。まれに合併する事もある。

ニューモシスチス肺炎、リポイド肺炎、ARDS、急性間質性肺炎、薬剤性肺炎、肺胞出血、細気管支肺胞上皮癌、非特異的間質性肺炎、器質化肺炎、サルコイドーシス、放射線肺炎、過敏性肺炎、肺水腫、吸引性肺炎

骨髄異形成症候群などの血液疾患、粉塵やガスの吸入、感染症、リジン尿性蛋白不耐症、ベーチェット病等では続発性 PAP を認める事がある。自己免疫性と続発性との鑑別のために必ず抗 GM-CSF 自己抗体の測定をすべきである。

＜診断の流れ＞

以下の表の基準で PAP の診断をまず行い、次に図に示すアルゴリズムに従い PAP の分類診断を行う。

表　PAP の診断基準

原則、以下の 2 項目を満たすこと

1. 画像所見：胸部 CT（原則、高分解能 CT）撮影で，肺胞蛋白症を支持する所見を有する。
2. 病理・細胞学的所見：下の a 項または b 項を満たす。
   a. 気管支肺胞洗浄（BAL）液で白濁の外観を呈し、放置すると沈殿する。光顕で，パパニコロー染色でライトグリーンに染まる顆粒状の無構造物質の沈着と，泡沫状マクロファージ（foamy macrophage）がみられる。
   b. 病理組織（経気管支肺生検、外科的肺生検、剖検）で肺胞蛋白症を支持する所見がみられる。

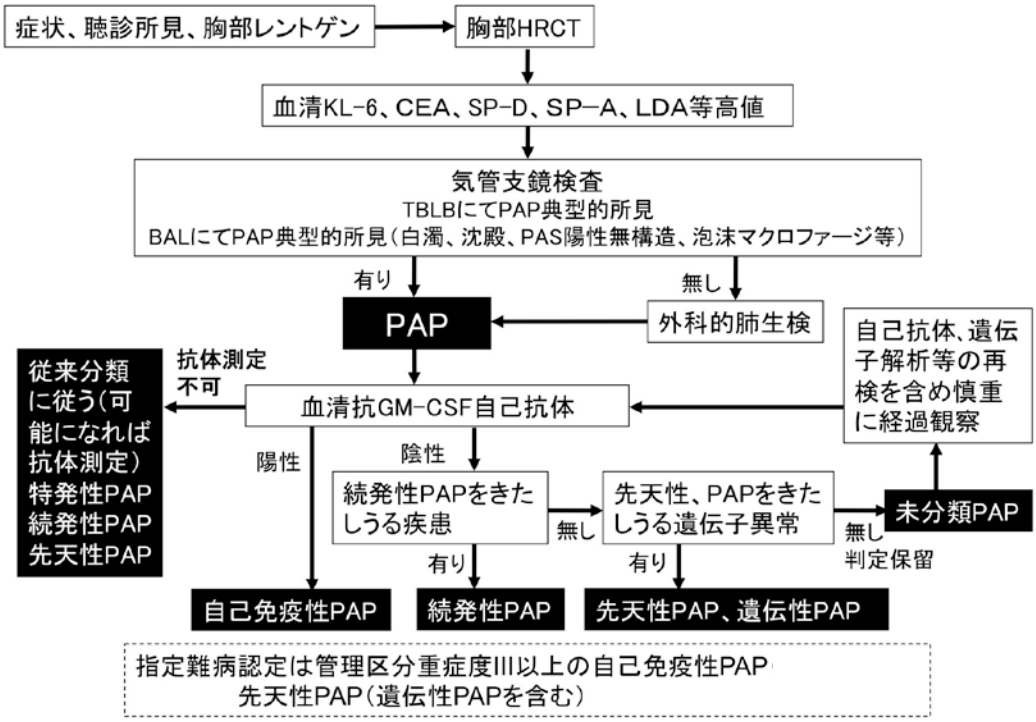
注 1）胸部高分解能 CT にて、びまん性すりガラス様陰影(GGO）が見られる。GGO の分布は、自己免疫性肺胞蛋白症では地図状（辺縁が鮮明）であり、続発性肺胞蛋白症では均一（辺縁が不鮮明）であることが多い。上記画像所見参照。

注 2）自己免疫性肺胞蛋白症の診断には血清中の抗 GM-CSF 自己抗体が陽性であることを必要とする。
抗 GM-CSF 自己抗体の測定がなされていない場合はこれまでの分類に従い特発性肺胞蛋白症と呼ぶに留める。

肺胞蛋白症の分類診断のアルゴリズム

以下のアルゴリズムに従って自己免疫性 PAP、続発性 PAP、先天性 PAP(遺伝子解析がなされた場合遺伝性 PAP と呼び先天性 PAP に含める)、未分類 PAP を診断し、自己免疫性 PAP 及び先天性 PAP（遺伝性 PAP）を指定難病の対象とする。

図　肺胞蛋白症診断のアルゴリズム



注: 続発性 PAP をきたしうる疾患の一覧。尚、じん肺等に伴う PAP は歴史的に続発性と呼ばれていたが、多くは抗 GM-CSF 抗体陽性である。抗 GM-CSF 抗体による診断が推奨される。

疾患名		研究班成績（n=56）	過去の文献から（n=57）
Hematological disorders		49 (88%)	43 (76%)
	Myelodysplastic syndrome	49 (88%)	43 (76%)
	Chronic myeloid leukemia	37 (66%)	6 (14%)
	Myelofibrosis	3 (5%)	16 (37%)
	Acute myeloid leukemia	2 (4%)	1
	Acute lymphoid leukemia	2 (4%)	8 (14%)
	Adult T cell leukemia	2 (4%)	3 (5%)
	Aplastic anemia	1	0
	Lymphoma	1	1
	Multiple myeloma	1	3 (5%)
	Plasmacytoma	0	1
	Alymphoplasia	0	1
	Essential thrombocytosis	0	1
Infectious diseases		2 (3%)	3 (5%)
Autoimmune diseases		5 (9%)	4 (7%)
Post organ transplantation		0	4 (7%)
Non hematological malignancy		0	3 (5%)

＜重症度分類＞

【肺胞蛋白症の重症度と管理区分重症度】

PAP 重症度に難治例を考慮し管理区分重症度を計算する。管理区分重症度Ⅲ以上を対象とする。

【PAP 重症度】

重症度(DSS)	症状	PaO_2
1	無し	PaO_2≧70 Torr
2	有り	PaO_2≧70 Torr
3	不問	70 Torr＞PaO_2≧60 Torr
4	不問	60 Torr＞PaO_2≧50 Torr
5	不問	50 Torr＞PaO_2

【管理区分重症度】

以下の場合、難治例として、重症度を１度加えて管理区分重症度とする（Ⅰ～Ⅵで表記）。その場合、管理区分重症度の後に（　　）を附記し詳細を記入。　例　管理区分重症度:　Ⅲ（肺線維症合併）

(1)明らかな肺線維症の合併

(2)反復、継続する感染症合併

(3)CPAP の場合

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

230 肺胞低換気症候群

○ 概要

1. 概要

肺胞低換気は様々な病態で起こり得るので、二次性肺胞低換気症候群（secondary alveolar hypoventilation syndromes: SAHS）の鑑別をして、肺胞低換気症候群（alveolar hypoventilation syndrome: AHS）を診断することは重要である。難治性稀少性疾患であり、発症機序は不明であるが、Phenotype AとBでは、睡眠時の呼吸動態に違いがあることが判明している。

AHS は、呼吸器・胸郭・神経・筋肉系に異常がなく、肺機能検査上明らかな異常が認められないにもかかわらず、日中に肺胞低換気（高度の高二酸化炭素血症と低酸素血症）を呈する病態である。肺胞低換気は覚醒中よりも睡眠中に悪化する。原因としては呼吸の化学（代謝）調節系を構成する化学受容体の異常（不全）が一部関与していると推定されている。Phenotype A は従来、原発性肺胞低換気症候群（primary alveolar hypoventilation syndrome: PAH）と考えられていた病型である。

2. 原因

呼吸の自動調節（化学、代謝呼吸調節）系の異常（不全）と考えられている。一部の症例でPHOX2遺伝子の変異が報告されているが、病態との関係は不明である。

3. 症状

症状としては、不眠傾向や中途覚醒などの重度の睡眠障害、それにもとづく日中の眠気（過眠）などが現れることがある。病状が進行すれば II 型呼吸不全が進行し、右心不全の徴候（呼吸困難、全身の浮腫など）が出現してくる。それ以外に日中活動性低下に伴う諸症状を伴う。

4. 治療法

難治性稀少性疾患であり、根治的治療法は確立されていない。特に非侵襲的陽圧換気療法がほとんどの例で有効であるが、対症療法である。外国では横隔膜神経刺激も行われることがあるが、日本ではまれである。酸素投与、プロゲステロンやアセタゾラマイドなどの呼吸刺激剤も軽症例には使用されることがあるが、有効性は確立されていない。phenotype A 患者は鎮静剤投与により、肺胞低換気が急激に進行して、急性呼吸不全を誘導することがあり、注意が必要である。Phenotype B 患者も同様の傾向があり、注意が必要である。

5. 予後

難治性稀少疾患のため、正確な統計はとられていないが、非侵襲的換気療法の継続治療が施行されていない場合、夜間の突然死が多いことが報告されている。 長期予後は不良と推定される。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

3,000 人程度と推定される（呼吸不全に関する調査研究班による推定。）

2．発病の機構

不明（機序不明の呼吸調節異常。）

3．効果的な治療方法

未確立（非侵襲的陽圧換気療法。）

4．長期の療養

必要（病態を改善させる治療法なし、対症療法のみ。）

5．診断基準

あり（呼吸不全に関する調査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て重症度3以上を対象とする。

○　情報提供元

「呼吸不全に関する調査研究」

研究代表者　千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学　教授　巽浩一郎

＜診断基準＞

Definite、Probable を対象とする。

肺胞低換気症候群の診断基準

A. 症状

1. 不眠傾向や中途覚醒などの重度の睡眠障害、それにもとづく日中の過眠。
2. 右心不全の徴候（安静時ないしは労作時の息切れ、全身の浮腫など。）
3. 日中活動性低下に伴う諸症状。

B. 検査所見

1. 動脈血液ガス分析にて、慢性の高度の高二酸化炭素血症（$PaCO_2$ >45Torr）を認める。

   Phenotype A：夜間睡眠中に主に低換気/低酸素血症を呈する。

   Phenotype B：夜間睡眠中に主に無呼吸を呈する。

2. 動脈血液ガス分析：PaO_2 60 Torr以下の慢性呼吸不全を呈する場合はHOTの併用を考慮。

3. Phenotype A, B の判定は終夜睡眠検査（ポリソムノグラフィー）にて行う。

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

1. 肺の器質的疾患：COPD, 特発性間質性肺炎、気管支拡張症など

   COPDは閉塞性換気障害（FEV_1/FVC < 70%）で診断される疾患である。

   COPDで夜間睡眠中に無呼吸、低換気を呈することも経験される。 軽症～中等症COPD（%FEV_1 ≥ 50%）で$PaCO_2$ > 50Torrの場合は、肺胞低換気症候群の合併を考慮する。 診断には、呼吸機能検査が必須である。

2. 睡眠時無呼吸症候群（SAS）

   睡眠検査で無呼吸低呼吸指数（AHI） ≥ 5 は睡眠呼吸障害と診断する。 AHI ≥ 5 で覚醒時の自他覚所見を伴う場合、あるいは症状の有無に係らずAHI ≥ 15 の場合、睡眠時無呼吸症候群（SAS）の診断となる。 SASで覚醒時に$PaCO_2$ >52.5 Torr（重症度 2 以上）を呈する場合は、肺胞低換気症候群の合併を考慮する。 診断には、睡眠検査および覚醒時の動脈血液ガス分析が必須である。

3. 神経筋疾患：重症筋無力症など

   薬剤などによる呼吸中枢抑制や呼吸筋麻痺が否定され、かつ神経筋疾患などの病態が否定される。

   画像診断および神経学的所見により、呼吸中枢の異常に関連する中枢神経系の器質的病変が否定される。

D. 遺伝学的検査

1. *PHOX－2*遺伝子の変異

Phenotype A に*PHOX－2*の変異が報告されているが、特に成人例では検査の意義は未確定。
Phenotype B は不明

＜診断のカテゴリー＞

Definite：Aのうち2項目以上＋Bの1を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外可能であるが、
Bの3にてphenotype A, Bが明らかのもの。

Probable：Aのうち1項目＋Bの１を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外可能であるが、
Bの3にてPhenotype AまたはBが判定困難なもの。

Possible：Bの１を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外可能であるが、
Phenotype AまたはBが判定困難なもの（ポリソムノグラフィー未施行な場合。）。

＜重症度分類＞

以下の重症度分類を用いて重症度3以上を対象とする。

息切れを評価する修正 MRC（mMRC）分類グレード
0：激しい運動をした時だけ息切れがある。
1：平坦な道を早足で歩く、あるいは緩やかな上り坂を歩く時に息切れがある。
2：息切れがあるので、同年代の人よりも平坦な道を歩くのが遅い、あるいは平坦な道を自分のペースで歩いている時、息切れのために立ち止まることがある。
3：平坦な道を約 100m、あるいは数分歩くと息切れのために立ち止まる。
4：息切れがひどく家から出られない、あるいは衣服の着替えをする時にも息切れがある。

<table>
<tr><td>重症度</td><td>自覚症状</td><td colspan="2">動脈血液ガス分析</td><td>治療状況</td></tr>
<tr><td></td><td>息切れの程度</td><td>$PaCO_2$</td><td>PaO_2</td><td>NPPV/HOT 治療</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>1</td><td>mMRC ≧ 1</td><td>$PaCO_2$ ＞ 45 Torr</td><td rowspan="2">問わず</td><td>問わず</td></tr>
<tr><td>2</td><td rowspan="3">mMRC ≧ 2</td><td rowspan="2">A: $PaCO_2$ ＞ 50 Torr,
B: ＞ 52.5 Torr</td><td>CPAP/NPPV 継続治療必要</td></tr>
<tr><td>3</td><td>PaO_2 ≦ 70 Torr</td><td>CPAP/NPPV/HOT 継続治療必要</td></tr>
<tr><td>4</td><td>A, B: $PaCO_2$ ＞ 55 Torr</td><td rowspan="2">PaO_2 ≦ 60 Torr</td><td rowspan="2">NPPV/HOT 継続治療必要</td></tr>
<tr><td>5</td><td>mMRC ≧ 3</td><td>A, B: $PaCO_2$ ＞ 60 Torr</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td colspan="4">自覚症状、動脈血液ガス分析、治療状況の項目すべてを満たす最も高い重症度を選択、複数の重症度にまたがる項目については他の項目で判定する。
HOT に関しては治療後、夜間を含めて改善すれば中止は可能。
$PaCO_2$の項目のA, BはPhenotype A, Bを示す。</td></tr>
</table>

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

231　α_1-アンチトリプシン欠乏症

○ 概要

1．概要

α_1-アンチトリプシン（AAT）欠乏症（α1-antitrypsin deficiency：AATD）は、AATの欠乏により、若年性に慢性閉塞性肺疾患COPD（Chronic Obstructive Pulmonary Disease）を発症する疾患である。従来は、AAT欠損症と呼称されたが、COPD発症仮説から考慮すると、肺の防御因子であるAATの減少はCOPD発症素因になりうるため、AAT欠乏症とする。

AATD は、血清 AAT 濃度 ＜ 90 mg/dl（ネフェロメトリー法）と定義され、軽症（血清 AAT 50 － 90 mg/dl）、重症（血清 AAT ＜ 50 mg/dl）、の2つに分類される。なお、AATD 類縁肺疾患として、血清 AAT が正常範囲でも、AATD と類似した病態（55 歳未満で発症する閉塞性換気障害）を示す症例があり、AAT 以外の未知の発症素因による疾患が含まれると考えられる。これらは今後の研究課題である。

AATD 類縁肺疾患を含む若年発症重症 COPD は、重度の呼吸機能障害があり、薬物治療にも係らず45％の患者で在宅酸素療法を要し、増悪の頻度が多いという重症・難治性の病像となっている。

AATD は通常の COPD とは異なる疾病であり、喫煙の影響をその発症要因としては、ほぼ考慮から外せる疾病である。

2．原因

閉塞性換気障害発症の原因としては、AATを含む遺伝的素因、気道や肺の炎症反応の増強、プロテアーゼ・アンチプロテアーゼ不均衡、オキシダント・アンチオキシダント不均衡などが関係している。

AATD類縁肺疾患を含めて若年発症重症COPDは、多様な個体側要因の寄与度の大きい不均一な疾患である。その中で、唯一明らかになっている病因は、α_1-Pi （SERPINA1）遺伝子変異により血清中のAATが欠乏する状態であるが、それにより何故こういった病態を示すのかについて、明らかとなっていない点も多い。

3．症状

労作時呼吸困難、慢性の咳嗽・喀痰が主な症状である。進行すると、労作時呼吸困難の程度が悪化し、酸素吸入、人工呼吸管理が必要になる。

4．治療法

AATD では、安定期では禁煙、インフルエンザワクチン、全身併存症の管理を行いつつ、重症度を総合的に判断し、呼吸リハビリテーション、薬物療法、酸素療法、補助換気療法、外科療法などを選択する。適応基準を満たせば、肺移植は重要な治療選択肢の一つである。

海外ではAATDに対してAAT補充療法が行われ、CT画像上の気腫病変進行抑制効果が報告されている。

5．予後

診断から5年くらいの経過で、呼吸不全が死因になる可能性が高い。

○ 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

未解明（α_1-Pi （SERPINA1）遺伝子の変異が関与。）

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（病態を改善させる治療法なし、対症療法のみ。）

5. 診断基準

あり（研究班作成の診断基準あり。）

6. 重症度分類

α_1-アンチトリプシン欠乏の程度、労作時呼吸困難の程度、閉塞性換気障害の程度を総合的に評価して、重症度を分類する。

○ 情報提供元

「呼吸不全に関する調査研究」

研究代表者　千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学　教授　巽浩一郎

＜認定基準＞

Definite、Probable を対象とする。

α_1-アンチトリプシン欠乏症の診断基準

A. 症状（発症年齢、発症要因）

1． 労作時息切れ。

2. 喫煙の影響を、その発症要因からはほぼ外すことが可能であり、55 歳未満で発症・診断。

B. 検査所見

1． 呼吸機能所見：

気管支拡張薬吸入後でもFEV_1/FVC（一秒率）＜ 70%

2. 胸部画像所見

閉塞性換気障害の発症に関与すると推定される気腫病変、気道病変

3. 血清α_1-アンチトリプシン濃度

α_1-アンチトリプシン欠乏症は血清α_1-アンチトリプシン濃度 ＜ 90 mg/dl（ネフェロメトリー法）と定義され、軽症（血清AAT 50 – 90 mg/dl）、重症（血清AAT ＜ 50 mg/dl）、の2つに分類される。

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

通常の COPD、気管支喘息、びまん性汎細気管支炎、閉塞性細気管支炎、気管支拡張症、肺結核後遺症、塵肺症、リンパ脈管筋腫症、ランゲルハンス細胞組織球症

D 遺伝学的検査

1． α_1-Pi （SERPINA1）遺伝子

2. 閉塞性換気障害の発症に関与していると推定される遺伝子変異。

＜認定のカテゴリー＞

Definite：A-1, 2＋B-1, 2, 3 を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外しえたものであり、

B-3 の血清α_1-アンチトリプシン ＜ 50 mg/dl。

Probable：A-1, 2＋B-1, 2, 3 を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外しえたものであり、

B-3 の血清α_1-アンチトリプシン 50 – 90 mg/dl。

Possible：A-1, 2＋B-1, 2, 3 を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外しえたもの。

AATD類縁肺疾患では、血清α_1-アンチトリプシンの値は基準を満たさないが、D-2 の未知の遺伝的素因により閉塞性換気障害を起こすと想定される。しかし現時点ではAATDの認定はできない。

＜重症度分類＞

重症度 2 以上を認定の対象とする。

息切れを評価する修正 MRC 分類グレード
O：激しい運動をした時だけ息切れがある。
1：平坦な道を早足で歩く、あるいは緩やかな上り坂を歩く時に息切れがある。
2：息切れがあるので、同年代の人よりも平坦な道を歩くのが遅い、あるいは平坦な道を自分のペースで歩いている時、息切れのために立ち止まることがある。
3：平坦な道を約 100m、あるいは数分歩くと息切れのために立ち止まる。
4：息切れがひどく家から出られない、あるいは衣服の着替えをする時にも息切れがある。

<table>
<tr><th>重症度</th><th>自覚症状</th><th>動脈血液ガス分析</th><th>呼吸機能検査</th><th>（血液検査）</th></tr>
<tr><td></td><td>息切れの程度</td><td>PaO_2</td><td>$\%FEV_1$</td><td>血清α_1-AT濃度</td></tr>
<tr><td>1</td><td>mMRC ≧ 1</td><td>PaO_2 ≧ 80 Torr</td><td>$\%FEV_1$ ≧ 80%</td><td></td></tr>
<tr><td>2</td><td rowspan="2">mMRC ≧ 2</td><td>PaO_2 ≧ 70 Torr</td><td>50% ≦$\%FEV_1$ <80%</td><td rowspan="2">50～90 mg/dL（ネフェロメトリー法）</td></tr>
<tr><td>3</td><td>PaO_2 > 60 Torr</td><td>30% ≦$\%FEV_1$ <50%</td></tr>
<tr><td>4</td><td>mMRC ≧ 3</td><td>PaO_2 ≦ 60 Torr</td><td>$\%FEV_1$ < 30%</td><td><50 mg/dL（ネフェロメトリー法）</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="4">自覚症状、動脈血液ガス分析、呼吸機能検査の項目の中で、最も重い重症度基準を満たすグレードを選択して、全体の重症度とする。血清α_1-AT濃度が表の基準を満たす場合は、他の項目の値に係らず、重症度を決める。自覚症状、血液検査が2又は3の場合は他の項目で判断する。</td></tr>
</table>

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

232 カーニー複合

○ 概要

1. 概要

カーニー複合（Carney 複合）は、粘液腫、皮膚の色素斑、内分泌機能亢進状態を合併した症例をまとめ、1985 年に名付けられた疾患概念であり、このうち2つ以上の症候があれば臨床的に診断されてきた。クッシング症候群、先端肥大症、女性化乳房、思春期早発症、内分泌腺腫瘍など内分泌疾患の合併が多く、それらを契機として診断に結びつくことが多いのも特徴とされる、多発性腫瘍症候群である。

2. 原因

報告症例の約半数が常染色体優性遺伝形式で、残りは散発例である。原因遺伝子座位として 2p16 (CNC type2)あるいは 17q2 (CNC type1)との連鎖が示唆されており、本疾患には異質性がある。さらに、CNC type1 の原因遺伝子として PRKAR1A (protein kinase A regulatory subunit 1-α)が 2000 年に同定されているが、CNC type2 の原因遺伝子は未だ同定されていない。

3. 症状

症状、徴候は生下時に出現していることもあるが、診断時の平均年齢は 20 歳過ぎとされる。

1） 皮膚病変

a.点状皮膚色素沈着

b.皮膚粘膜粘液腫

c.青色母斑、類上皮性青色母斑（多発性）

2） 心病変

心粘液腫

3） 内分泌病変

a.原発性色素性結節状副腎皮質病変（primary pigmented nodular adrenocortical disease；PPNAD）

b.成長ホルモン（GH）産生腺腫による先端肥大症

c.甲状腺腺腫・癌

4） 乳房病変

a.乳房粘液腫症

b.乳管腺腫

5） 男性性器病変

大細胞石灰型セルトリ細胞腫（large-cell calcifying Sertoli cell tumor；LCCSCT）

6） 末梢神経病変

砂腫状黒色神経鞘腫（psammomatous melanotic schwannoma; PMS）

7） 骨病変

骨軟骨粘液腫

4. 治療法

多様な腫瘍の発生に注意し、早期発見に努めることが重要である。通常、心粘液腫に対しては外科的切除、PPNAD によるクッシング症候群に対しては両側副腎摘除、皮膚および乳房粘液腫に対しては外科的切除、GH 産生下垂体腺腫に対しては外科的切除もしくはソマトスタチンアナログの併用が行われる。

5. 予後

診断時の平均年齢は 20 歳とされ、多発性腫瘍の治療に奏効すれば通常の寿命を全うできるものと思われるが、一部は若年死する。また、罹患男性では妊孕性が低下している可能性があるが、明らかではない。

○ 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

3. 効果的な治療方法

未確立（外科治療などの対症療法のみ。）

4. 長期の療養

必要（進行性で、年齢が進むにつれて合併症が増えていく可能性がある。）

5. 診断基準

あり（研究班作成の診断基準。）

6. 重症度分類

1)または2）に該当するものを対象とする。

1）手術適応者及び術後1年間以内の患者。

2）下記の中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「Carney 複合の全国調査ならびに診断指針等の作成に関する調査研究」

研究代表者　旭川厚生病院　小児科部長　向井徳男

＜診断基準＞

カーニー（Carney）複合の診断基準

A 主要徴候

1. 点状皮膚色素沈着（口唇、結膜、眼角、外陰部）＊
2. 粘液腫（皮膚、粘膜）＊＊
3. 心粘液腫＊＊
4. 乳房粘液腫症＊＊、または脂肪抑制 MRI で乳房粘液腫症を疑わせる所見。
5. 原発性色素性結節状副腎皮質病変（PPNAD）＊＊、またはデキサメサゾン負荷試験（Liddle 法）における尿中グルココルチコイドの奇異性陽性反応。
6. 成長ホルモン産生腺腫＊＊による先端肥大症。
7. 大細胞石灰型セルトリ細胞腫＊＊、または精巣超音波検査での石灰化像。
8. 甲状腺癌＊＊、または若年者における甲状腺超音波検査での低エコー多発結節。
9. 砂腫状黒色神経鞘腫＊＊
10. 青色母斑、類上皮性青色母斑（多発性）＊＊
11. 乳管腺腫（多発性）＊＊
12. 骨軟骨粘液腫＊＊

（＊　点状皮膚色素沈着については、診断に際し、当該疾病に関する十分な経験が必要であるため、皮膚科専門医による診察が望ましい。）
（＊＊病理診断で確定したもの）

B 補足診断項目

1. 一親等以内に Carney 複合罹患者の存在
2. *PRKAR1A* 遺伝子の不活化変異

＜診断のカテゴリー＞

（1）または（2）を満たすこと。

（1） A 項目のうち2つ以上。

（2） A 項目の1つと、B 項目の 1 つ以上。

＜重症度分類＞

1） または2)に該当するものを対象とする。

1)手術適応者及び術後1年間以内の患者。

2)下記の中等症以上を対象とする。
軽症: 血清 GH 濃度 1ng/mL 以下
血清 IGF-1 濃度 SD スコア +2.5 以下
合併症の進行はない。

中等症:血清 GH 濃度 1.1～2.5ng/mL
血清 IGF-1 濃度 SD スコア +2.51 以上
臨床的活動性(頭痛、発汗過多、感覚異常、関節痛のうち、2 つ以上の臨床症状)を認める。

重症: 血清 GH 濃度 2.6ng/mL 以上
血清 IGF-1 濃度 SD スコア +2.51 以上
臨床的活動性および合併症の進行を認める。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

233 ウォルフラム症候群

○ 概要

1. 概要

若年発症の糖尿病が初発症状となり、次いで視神経萎縮により視力障害を来す。この2つの特徴的な症候の合併により診断される。常染色体劣性遺伝性疾患。

糖尿病と視神経萎縮に加えて内分泌代謝系、精神神経系を広範に障害し、尿崩症、難聴、尿路異常、多彩な神経・精神症状などを合併する。主要徴候を英語で現したときの頭文字を取ってDIDMOAD症候群と呼ばれることもある。

2. 原因

原因遺伝子 *WFS1* が 1998 年に同定され、遺伝子診断が可能になった。日本人の患者では約60%にこの遺伝子に変異が同定されている。*WFS1* 遺伝子にコードされる蛋白、WFS1 蛋白 (wolframin)は主に細胞内小器官である小胞体に存在し、この蛋白を欠損する細胞は小胞体ストレスに脆弱であることが示されている。また、インスリンを分泌する膵臓の β 細胞では小胞体に加えてインスリン分泌顆粒にも存在していることが最近明らかになっている。しかしながらこの蛋白の機能や、症候の発症メカニズムについては依然不明な点が多い。

WFS1 遺伝子に変異が同定できない Wolfram 症候群患者も存在し、多様性がある。最近、WFS2 として *CISD2* 遺伝子が同定されたがヨルダン以外の患者での報告はない。

3. 症状

典型例では 10 歳前後に発症するインスリン依存性の糖尿病が初発症状となる。やや遅れて視神経萎縮による視力障害が発症し、失明に至りうる。この 2 つの徴候の合併によりウォルフラム症候群の診断がなされている。その他、中枢性尿崩症、聴力障害（感音性難聴）や尿路異常（水腎症、尿管の拡大）、神経症状（脳幹・小脳失調、けいれん）、精神症状（抑鬱、双極性障害など）を種々の組み合わせで合併し、これらの症候に伴う多彩な症状を呈する。

症候は一般に進行性であるが、症例あるいは病期により、一部の症候のみを呈する場合がある。

尿路異常に伴う腎不全や、加えての神経症状を誘因とする種々の感染症などが生命予後を決定しうる。

4. 治療法

糖尿病に対してはインスリン療法、尿崩症に対してはデスモプレッシンの投与が行われる。その他、必要な対症療法、支持療法が行われる。根本的な治療は確立されていない。

5. 予後

症状は進行性である。糖尿病、尿崩症に対しては、障害インスリンや抗利尿ホルモンの投与が必要である。失明に至視力低下、難聴、神経症状が患者の生活の質を低下させる。尿路異常に伴う腎不全や、加えての神経症状を誘因とする種々の感染症（誤嚥性肺炎など）などが生命予後を決定しうる。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

約 200 人

2．発病の機構

不明（常染色体劣性遺伝。*WFS1* 遺伝子変異によるものが 60−70%。）

3．効果的な治療方法

未確立（対症療法のみである。）

4．長期の療養

必要（進行性である。）

5．診断基準

あり（研究班作成の診断基準。）

6．重症度分類

視覚障害：　良好な方の眼の矯正視力が 0.3 未満、

または、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

「Wolfram 症候群の実態調査に基づく早期診断法の確立と診療指針作成のための研究」班

研究代表者　山口大学大学院医学系研究科病態制御内科学　教授　谷澤幸生

＜診断基準＞

診断例を対象とする。

主要項目

1. 糖尿病(通常、30 歳未満で発症し、インスリン依存状態に至る。)
2. 視神経萎縮
3. 遺伝子診断により、WFS1 遺伝子に変異が証明される。

参考項目

1. 感音性難聴
2. 中枢性尿崩症
3. 尿路異常(水腎症、尿管の拡大、無力性膀胱など)
4. 神経症状(脳幹・小脳失調、ミオクローヌスなど)
5. 精神症状(うつ、情動障害など)

診断

- 主要項目1から3のうち2つ以上を満たすことにより診断する。
- 視神経萎縮は、徐々に進行する両眼の視力障害と、眼底検査での視神経乳頭蒼白所見をもって診断する。中心フリッカー検査での閾値低下・視野検査での暗点や視野欠損を参考とする。
- 参考項目にあげた徴候を種々の組み合わせで合併する。主要項目の1または2に加えて参考項目のいずれか 1 つ以上の合併が見られた場合は疑い例としてその他の症状の発現を注意深く観察するとともに、同意取得を得て WFS1 遺伝子検査を行うことが望ましい。

注)

- 抗GAD抗体は陰性
- 糖尿病は通常インスリン依存状態に至るが、インスリン分泌は完全には廃絶しないことがある。
- 糖尿病網膜症や緑内障などに続発する2次性の視神経萎縮は主要項目から除外する。
- 参考項目を含む主要徴候(Diabetes Insipidus(尿崩症), Diabetes Mellitus(糖尿病), Optic Atrophy(視神経萎縮), Deafness(難聴))の頭文字を取って、DIDMOAD 症候群とも呼ばれる。

＜重症度分類＞

視覚障害： 良好な方の眼の矯正視力が 0.3 未満。

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

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

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

日本脳卒中学会版

食事・栄養（N）

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

呼吸（R）

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

234　ペルオキシソーム病（副腎白質ジストロフィーを除く。）

○　概要

1．　概要

ペルオキシソーム病は細胞内ペルオキシソームに局在する酵素・タンパクの単独欠損症と、それらのタンパクをペルオキシソームに局在させるために必要な PEX タンパクの遺伝子異常症（ペルオキシソーム形成異常症）の2つに分けられる。これらの遺伝子異常により様々なペルオキシソーム代謝系が障害され、中枢神経系を中心に対象となる臓器に障害をきたして多岐にわたる臨床像を呈する。これまでに最も頻度の高い副腎白質ジストロフィーや、最も重篤かつペルオキシソーム病の極型であるツェルベーガー症候群など 15 の疾患に分類されている。ここではすでに指定難病の対象となっている副腎白質ジストロフィーを除いたペルオキシソーム病を対象とする。

＜疾患分類＞

1.ペルオキシソーム形成異常症（*PEX* 遺伝子異常症）

(1) ツェルベーガー症候群

(2) 新生児型副腎白質ジストロフィー

(3) 乳児レフサム病

(4) 根性点状軟骨異形成症1型　Rhizomelic chondrodysplasia punctata (RCDP) type 1

2.単独欠損症

(1) 副腎白質ジストロフィー

(2) β-酸化系酵素欠損症

アシル-CoA オキシダーゼ（AOX）欠損症

D-二頭酵素（DBP）欠損症

Sterol carrier protein X (SCPx)欠損症

2-Methylacyl-CoA racemase (AMACR) 欠損症

(3) レフサム病

(4) プラスマローゲン合成系酵素欠損症

根性点状軟骨異形成症2型，3型 Rhizomelic chondrodysplasia punctata (RCDP) type 2, type 3

(5) 原発性高シュウ酸尿症Ⅰ型

(6) アカタラセミア（無カタラーゼ血症）

3.その他

Contiguous *ABCD1 DXS1357E* deletion syndrome (CADDS)

2．原因

ペルオキシソームには極長鎖脂肪酸の β 酸化やフィタン酸 α 酸化、プラスマローゲン合成系、過酸化水素分解系、グリオキシル酸解毒系など生体に必要な多くの代謝系の酵素・タンパクが存在している。それら酵素・タンパクの単独遺伝子異常症では、これまで 10 個の疾患と原因遺伝子が解明されており、それぞれの遺伝子異常に起因する様々な代謝障害と多岐にわたる臨床像を呈している。一方、それらのタンパクのペルオ

キシソームへの輸送に関わる *PEX* 遺伝子異常によるペルオキシソーム形成異常症では、これまで 13 個の原因となる *PEX* 遺伝子が知られており、臨床的にはペルオキシソーム代謝機能全般の障害により重篤な症状をきたす最重症のツェルベーガー症候群から、より軽症の臨床型まで存在している。

3. 症状

ペルオキシソーム病の極型であるツェルベーガー症候群では、出生直後からの筋緊張低下や異常顔貌を呈し、脳肝腎など全身に重篤な障害をきたす。ペルオキシソーム病に共通する症状は認めないが、疾患ごとに発達障害から神経障害（けいれん、知能障害など）、視覚、聴覚の異常から肝臓、腎臓、骨など全身に様々な症状がみられる。発症時期や臨床経過も疾患ごとに異なり、同じ疾患でも症状や重症度には幅がある。

4. 治療法

多くのペルオキシソーム病では根治療法としての治療法は確立しておらず、対症療法が中心となっている。その中でもレフサム病でのフィタン酸制限食や、原発性高シュウ酸尿症での肝移植や腎移植、無カタラーゼ血症での口腔内衛生管理が治療法として挙げられている。いずれにしても稀少疾患であるペルオキシソーム病の治療の第一歩は、できるだけ早期に正確に診断することにある。

5. 予後

ペルオキシソーム病の極型であるツェルベーガー症候群では乳児期早期に死亡するが、他のペルオキシソーム病は疾患により予後は様々である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
   100 人未満
2. 発病の機構
   不明（病因遺伝子は解明も病態は不明な疾患が多い。）
3. 効果的な治療方法
   未確立（対症療法が中心で、一部に移植や食事療法がある。）
4. 長期の療養
   必要
5. 診断基準
   あり（疾患ごとに研究班で作成。）
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

「ライソゾーム病＆ペルオキシソーム病に関する調査研究班」
研究代表者　東京慈恵会医科大学　名誉教授　衛藤義勝

＜診断基準＞
ペルオキシソーム形成異常症の診断基準

A 症状
各臨床病型の所見は以下の通りである。
1～3は12個の *PEX* 遺伝子のどれかに異常をもつツェルベーガースペクトラムとして、臨床的重症度の違いにより、分類されている。4の根性点状軟骨異形成症1型は *PEX7* 遺伝子異常による。

1. ツェルベーガー症候群
出生直後よりの筋緊張低下、前額突出・大泉門開大・鼻根部扁平・内眼角贅皮・眼間開離・小顎などの顔貌異常、白内障や緑内障、角膜混濁、網膜色素変性などの眼科的異常、月齢とともに著明になる肝腫大、腎皮質小嚢胞、関節の異常石灰化に哺乳障害、重度の精神運動発達遅滞、けいれんを呈する。また肝機能障害も伴い、トランスアミナーゼの高値、直接・間接ビリルビンの高値、凝固因子の低下などが経過とともに進行し、多くは乳児期前半に死亡する。

2. 新生児型副腎白質ジストロフィー
ツェルベーガー症候群より臨床的に軽症で、顔貌異常も軽微で、出生時の筋緊張低下や眼科的異常、難聴、肝腫大の頻度やその程度も若干軽い。精神運動発達も数ヶ月レベルまでは認めて、その後退行する。また腎嚢胞、関節の石灰化は認めない。ただ新生児けいれんに関してはツェルベーガー症候群より重症で、脳波でヒプスアリスミアを認める症例もあり、抗けいれん剤にても極めて難治である。幼児期前半まで生存する。

3. 乳児レフサム病
ツェルベーガースペクトラムの中で臨床的に最も軽症型にあたり、症状の発症や程度も軽い。生後半年以降に気づかれる軽度の顔貌異常や肝腫大以外には、発達も1歳頃までは比較的順調で、伝い歩きから独歩、言語も有意語から会話可能な例もみられる。その後、筋緊張低下や失調歩行から退行を来たし、視覚・聴覚異常も明らかになる。網膜色素変性症や感音性難聴は最終的にはほぼ全例に認める。成人生存例も存在する。

4. 根性点状軟骨異形成症1型（RCDP type1）
近位優位な対称性の四肢短縮症と関節の点状石灰化、小頭症、前額突出や鼻根部扁平などの異常顔貌、白内障、重度の精神運動発達遅滞、成長障害を呈し、多くはけいれんや呼吸器感染を繰り返して1、2歳までに死亡する。また皮膚所見として 1/3 程度に魚鱗癬を認める。

B 検査所見
1. 血中ペルオキシソーム代謝産物の測定（診断マーカー）
① 極長鎖脂肪酸
ツェルベーガースペクトラムでは C26:0,　C25 :0,　C24:0 などの血中極長鎖脂肪酸の増加を認める。軽症型では、増加の程度も軽度になるが、診断マーカーとしては最も有用である。一方、RCDP type1 では増加を認めない。

② フィタン酸、プリスタン酸

ツェルベーガースペクトラムではフィタン酸、プリスタン酸とも増加する傾向にある。但し、食事に依存しており、出生時からの哺乳障害を認める重症型では増加しないことがある。一方、RCDP type1 ではフィタン酸の増加は認めるが、プリスタン酸の増加は認めない。

③ プラスマローゲン

ツェルベーガースペクトラムでも RCDP type1 でも低下し、その程度は重症度に相関する傾向にある。

2. 画像診断（頭部 MRI, 頭部 CT）

ツェルベーガー症候群の頭部 CT では側脳室拡大（胎児エコーで見つかることもある）、MRI 画像では髄鞘化障害と脳回形成異常が特徴的で側脳室拡大や脳梁低形成も認める。一方、新生児型副腎白質ジストロフィーの脳画像所見では、形成異常は乏しく、進行性の脳萎縮と白質変性がみられる。また乳児レフサム病の脳 MRI 所見では錐体路、小脳歯状核、脳梁に異常信号が認められ、その後、小脳から大脳白質に広がる症例もみられる。RCDP type1 では軽度の大脳、小脳の萎縮や MRI にて髄鞘化遅延や白質の異常信号、頸椎狭窄などを認める症例も散見される。

3. 患者細胞を用いた免疫染色

皮膚生検により培養線維芽細胞等を樹立して、ペルオキシソームタンパクの細胞内局在を免疫染色で観察する。主にカタラーゼ抗体が用いられており、ツェルベーガースペクトラムでは通常、細胞内に点状に染まるカタラーゼ顆粒（ペルオキシソーム）はみられない。ただし、軽症型では対照に比べて少数、またはモザイク様に顆粒がみられることがある。一方、RCDP type1 では対照とほぼ同様に観察される。

4. 相補性解析

ツェルベーガースペクトラムでは、既知の相補性群の患者細胞と細胞融合して、カタラーゼ顆粒の出現を認めれば異なる相補性群、出現しなければ同じ相補性群に属するとして、12 個ある相補性群のどれに属するかを決定する。

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

1. ツェルベーガー スペクトラム

＜新生児期＞

ダウン症候群、プラダウィリー症候群、脊髄性筋萎縮症、他の先天性筋疾患、染色体異常症、原因不明の奇形症候群など。

＜乳幼児期以降＞

アッシャー症候群、レーベル病、コケイン症候群、先天感染症、白質変性をきたすライソゾーム病やミトコンドリア病、他の網膜色素変性症、白質変性症、脊髄小脳変性症など。

全経過でペルオキシソームβ酸化酵素欠損症、CADDS、副腎白質ジストロフィー、レフサム病、原発性高シュウ酸尿症1型などのペルオキシソーム病の鑑別は必要である。

2. 根性点状軟骨異形成症1型（RCDP type1）

点状軟骨異形成症をはじめとする骨系統疾患（放射線科専門医による骨レ線像の診断が重要）、プラスマローゲン合成酵素欠損症のRCDP type2および3、ツェルベーガースペクトラム、レフサム病などのペルオキシソーム病など。

D 遺伝学的検査

1. ツェルベーガースペクトラム

12個の *PEX* 遺伝子(*PEX1, PEX2, PEX3, PEX5, PEX6, PEX10, PEX12, PEX13, PEX14, PEX16, PEX19, PEX26*)の変異

2. RCDP type1

PEX7 遺伝子の変異

＜診断のカテゴリー＞

1. ツェルベーガースペクトラム

(1) 症状で述べた項目。

(2) 血中ペルオキシソーム代謝産物の異常。

(3) 患者細胞を用いた免疫染色にてペルオキシソームタンパクの局在化異常を認める。

確診例としては、下記①または②のいずれかに該当する症例とする。

① 上記、診断基準(1)~(3)の項目をすべて満たすもの。

② PEX 遺伝子変異が同定されたもの。

2. 根性点状軟骨異形成症1型（RCDP type1）

(1) 症状で述べた項目。

(2) 血中ペルオキシソーム代謝産物の測定で、フィタン酸の増加およびプラスマローゲンの減少。極長鎖脂肪酸は正常。

(3) PEX7 遺伝子変異が同定されたもの。

確診例としては、(1)～(3) の項目をすべて満たすもの。

＜診断基準＞
ペルオキシソームβ酸化系酵素欠損症の診断基準

A 症状
各臨床病型の所見は以下の通りである。
1. アシル CoA オキシダーゼ(AOX)欠損症
　新生児期からの筋緊張低下と乳児期以降のけいれん、発達の遅れと2歳前後からの退行が認められる。顔貌異常は軽度、もしくは明らかでない症例も多く、その他の症状としては眼振や視覚・聴覚障害、発育障害などに加えて、約半数に肝種大を認める。平均生存年齢は5歳（4～10 歳）とされているが、成人生存例も見つかっている。

2. D-二頭酵素(DBP)欠損症
　ほとんどが新生児期からの筋緊張低下と1ヶ月以内のけいれんを認める。その多くは脳波異常が認められ、一部には点頭てんかんを認める。さらに哺乳不良や成長障害、眼振、視覚・聴覚障害に、ツェルベーガー症候群類似の前額突出、大泉門開大、眼間開離、鼻根部扁平、高口蓋、小顎症、耳介低位などの顔貌異常に、肝腫大を認める。多くは 2 歳までに肺炎にて死亡するが、まれに、幼小児期の発症で緩徐な経過を示す成人例も知られており、その臨床像は、難聴、小脳性運動失調、錐体路徴候、末梢神経障害などで、言語発達の障害を防ぐために、難聴の早期診断と介入が重要である。

3. ステロールキャリアプロテイン X(SCPx)欠損症
　17 歳より強直性斜頸、不随意運動、小脳症状を呈し、頭部 MRI で視床、橋に T2 高信号域を認めた 45 歳男性患者が報告されている。

4. 2-メチルアシル CoA ラセマーゼ(AMACR)欠損症
　乳児期に肝障害、脂溶性ビタミンの欠乏をきたすタイプと、成人発症の感覚運動ニューロパチーに網膜色素変性、性腺機能低下、てんかん、発達遅滞、再発性の脳症などを伴うタイプが存在する。

B 検査所見
1. 血中ペルオキシソーム代謝産物の測定（診断マーカー）
① 極長鎖脂肪酸
　C26:0,　C25 :0,　C24:0 などの直鎖脂肪酸を基質とする AOX と DBP 欠損症では極長鎖脂肪酸の蓄積を認める。特に AOX ではその基質特異性より、直鎖の極長鎖脂肪酸の蓄積が唯一の生化学的特徴である。一方、SCPx と AMACR 欠損症では、主に分枝鎖脂肪酸を基質とするため、極長鎖脂肪酸の蓄積は認めない。
② フィタン酸、プリスタン酸、胆汁酸中間代謝産物
　ペルオキシソームβ酸化系ではプリスタン酸や胆汁酸の中間代謝産物 DHCA/THCA の分枝鎖脂肪酸の短縮も行っているため、DBP や SCPx 欠損症では蓄積する傾向にある。また両者の R 体は AMACR により S 体に変換されてからβ酸化を受けるため、AMACR 欠損症でも蓄積を認める。さらにプリスタン酸の前駆体であるフィタ

ン酸も蓄積する。但し、フィタン酸は食事に由来するため、フィタン酸とプリスタン酸値の評価は検査時の摂食状況に注意を要する。

2. 画像診断（頭部 MRI、頭部 CT）

AOX 欠損症ではほとんどの症例で大脳、小脳に白質異常を認める。また DBP 欠損症患者の脳 MRI や CT では脳室拡大や皮質異形成、髄鞘化遅延、脱髄、脳萎縮、germinolytic cyst などを認める。SCPx 欠損症患者では頭部 MRI にて視床、橋、後頭葉に、AMACR 欠損症では脳幹や視床、小脳に T2 高信号域を呈した症例が報告されている。

3. 患者細胞を用いた解析

イムノブロットや免疫染色法により、当該タンパクの欠損を認めることもある。またAOXとDBP欠損症患者細胞の抗カタラーゼ抗体を用いた免疫染色では、カタラーゼ含有顆粒（ペルオキシソーム）が、通常より大型の形態を呈している。

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

1. AOX および DBP 欠損症

白質変性症や脊髄小脳変性症に、ペルオキシソーム形成異常症や副腎白質ジストロフィーなどのペルオキシソーム病。

2. SCPx欠損症

白質変性症。

3. AMACR 欠損症

先天性胆汁酸合成異常症、感覚運動ニューロパチーや網膜色素変性症、てんかん、発達遅滞、再発性の脳症、adrenomyeloneuropathy やレフサム病などのペルオキシソーム病。

D 遺伝学的検査

1. *AOX, DBP, SCPx, AMACR* 遺伝子の変異

＜診断のカテゴリー＞

⑴ 症状で述べた項目。

⑵ 各疾患に特徴的なペルオキシソーム代謝産物の異常を認める。

⑶ イムノブロットまたは細胞染色による病因タンパクの欠損を認める。

確診例としては、下記①または②のいずれかに該当する症例とする。

① 上記、診断基準⑴~⑶の項目をすべて満たすもの。

② 各疾患の⑴~⑶の項目１つ以上に病因遺伝子変異が同定されたもの。

＜診断基準＞

プラスマローゲン合成系酵素欠損症　根性点状軟骨異形成症2型3型 Rhizomelic chondrodysplasia punctata (RCDP) type 2, type 3 の診断基準

A 症状

RCDP type 2,3 とも type 1 に共通する根性点状軟骨異形成症の臨床像を認める。すなわち近位優位の四肢短縮症と関節の点状石灰化、異常顔貌、白内障、重度の精神運動発達遅滞を呈する。また四肢短縮が近位優位でない例や、異常顔貌や発達遅滞などが軽度の variant type の報告もみられる。

B 検査所見

1. 血中・組織のプラスマローゲン含量の低下

生化学的には type2,3 ともに血漿・血清、赤血球や線維芽細胞等におけるプラスマローゲン含量の減少をみとめる。一方、type1 ではプラスマローゲン含量の減少以外に、血漿・血清でのフィタン酸の増加も認める。

2. 線維芽細胞を用いたプラスマローゲン合成系酵素活性の低下

RCDP type2 では DHAP acyltransferase 活性、type3 では alkyl-DHAP synthase 活性の低下を認める。ただし、DHAP acyltransferase は alkyl-DHAP synthase とのヘテロトリマーを形成して機能しているため、alkyl-DHAP synthase 欠損症の type3 においても type2 の欠損酵素である DHAP acyltransferase 活性が 15%程度減少することが報告されている。また type1 も病因である PEX7 が alkyl-DHAP synthase の受容体であるため、両酵素活性の低下を認める。

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

臨床像からの鑑別としては骨系統疾患、特に根性以外の chondrodysplasia punctata が挙げられ、放射線科専門医による臨床、X 線所見の診断が重要である。RCDP type1 との鑑別はフィタン酸の蓄積や thiolase のプロセッシングに異常を認めないことより、ツェルベーガー症候群との鑑別は極長鎖脂肪酸の蓄積を認めないことや免疫染色で形態的に細胞内ペルオキシソームが存在していることより可能である。

D 遺伝学的検査

1. RCDP type 2 は *dihydroxyacetonephosphate (DHAP) acyltransferase*、*type 3 は alkyl-DHAP synthase* 遺伝子の変異

＜診断のカテゴリー＞

(1) 症状で述べた項目。

(2) 血中や組織のプラスマローゲン含量の低下。フィタン酸、極長鎖脂肪酸は正常。

(3) DHAP acyltransferase または alkyl-DHAP synthase の活性低下。

確診例としては、下記①または②のいずれかに該当する症例とする。
① 上記、診断基準(1)~(3)の項目をすべて満たすもの。
② (1)~(3)の項目1つ以上に DHAP acyltransferase または alkyl-DHAP synthase の遺伝子変異を認めるもの。

＜診断基準＞
レフサム病の診断基準

A 症状
発症年齢は7ヶ月から 50 歳で、発症時期と重症度は必ずしも相関しない。多くの症例は必発である網膜色素変性症による夜盲で発症するが、小児期には気づかれないこともある。さらに視野狭窄も来す。その他の症状は頻度順に嗅覚障害、多発ニューロパチー、聴力障害、小脳失調、魚鱗癬を呈する。さらに不整脈や心筋症、突然死を来す症例も存在する。未治療症例の予後は不良で、約半数は 30 歳前に死亡しており、死因として心筋症による突然死が最も多い。経過は慢性進行性であるが、体重減少やストレス、外傷、感染を契機に多発ニューロパチーや筋力低下、失調などを急激に来す“急性レフサム病”の報告もある。

B 検査所見
1. 血中フィタン酸の測定
血漿フィタン酸は食事の影響が大きいが、多くの症例で 200μM 以上を示す。またプリスタン酸の増加は認めないため、同時に測定してフィタン酸／プリスタン酸比の増加を確認することも診断に有用である。

2. 髄液タンパク
細胞数の増多を伴わない髄液タンパクの増加を認める。

C 鑑別診断
以下の疾患を鑑別する。
網膜色素変性症、難聴、成人発症の末梢神経障害や小脳失調、魚鱗癬や、フィタン酸の蓄積を認めるペルオキシソーム病。

D 遺伝学的検査
1. *PHYH* 遺伝子の変異

＜診断のカテゴリー＞
(1) 症状で述べた項目。
(2) 血中フィタン酸の増加。

確診例としては、下記①または②のいずれかに該当する症例とする。
① 上記、診断基準(1)、(2)の項目を満たすもの。
② *PHYH* 遺伝子変異が同定されたもの。

＜診断基準＞
原発性高シュウ酸尿症Ⅰ型の診断基準

A 症状
　発症は乳児期より 50 歳までみられるが、半数以上の症例は5歳以前に、90%以上は 25 歳までに尿路結石の典型的症状である腎仙痛や無症候性血尿で発症する。その後、尿路結石を繰り返し、腎石灰化症、腎不全が進行して、ほとんどの症例で末期の腎不全状態に陥る。診断時までの臨床経過としては、①乳児期に腎結石から腎不全で、②小児から思春期に反復性尿路結石から腎不全で、③成人期に結石で、④腎移植後の再発で、⑤家族歴より発症前に、など多岐に渡る。
　腎以外の症状では、致命的な症状として心筋内へのシュウ酸カルシウム沈着による不整脈が挙げられ、本症の透析患者の死因の半数を占めている。さらに痛風に類似した骨痛や網膜症、歯の異常、末梢神経障害、腎不全による成長障害などがみられる。

B 検査所見
1. 生化学的検査
　尿中シュウ酸、グリコール酸排泄量、血中シュウ酸値の増加を認める。原発性高シュウ酸尿症Ⅱ型ではグリコール酸の尿中排泄増加は認めず、L-グリセリン酸の尿中排泄増加を認める。
2. 腎エコー
3. 肝生検による AGT 酵素活性の測定

C 鑑別診断
以下の疾患を鑑別する。
　繰り返す尿路結石症、腎石灰化症。

D 遺伝学的検査
1.　*AGXT 遺伝子*の変異

＜診断のカテゴリー＞
⑴症状で述べた項目。
⑵ 尿中シュウ酸、グリコール酸排泄量、血中シュウ酸値の上昇。
⑶ 肝生検による AGT 酵素活性の低下。
⑷ *AGXT* 遺伝子変異を認める。

確診例としては、下記①または②のいずれかに該当する症例とする。
① 上記、診断基準⑶または⑷の項目を満たすもの。
② ⑶及び⑷が未実施でも⑴および⑵の項目を満たすもの。

＜診断基準＞
アカタラセミア（無カタラーゼ血症）の診断基準

A 症状
　多くは幼少期に歯肉部に発症する口腔壊疽を特徴とする。進行性で歯肉辺縁の潰瘍から歯周組織全般の壊疽、骨壊死にまで進行する重症例から、歯槽膿漏程度の軽症例まである。前述した様に、近年では口腔環境の改善や抗生物質の普及により、発症は減少傾向にあると考えられている。また皮膚においては過酸化水素の塗布、付着による黒化で気づく場合もある。

B 検査所見
1.　血中カタラーゼ活性の測定
　血液が過酸化水素で黒褐色に変わることよりも可能だが、血液中のカタラーゼ活性を測定することによる。ほとんど認めなければアカタラセミア、50%程度、残存していればヒポカタラセミアと診断される。

C 鑑別診断
以下の疾患を鑑別する。
　進行性壊疽性口内炎、歯槽膿漏

D 遺伝学的検査
1. *catalase 遺伝子*の変異

＜診断のカテゴリー＞
⑴ 主要症状及び臨床所見で述べた項目。
⑵ 血中カタラーゼ活性の低下。

確診例としては、下記①または②のいずれかに該当する症例とする。
① 上記、診断基準⑴、⑵の項目をすべて満たすもの。
② *catalase* 遺伝子変異が同定されたもの。

＜重症度分類＞

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

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

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

日本脳卒中学会版

食事・栄養（N）

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

呼吸（R）

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

235 副甲状腺機能低下症

○ 概要

1. 概要

副甲状腺機能低下症は、副甲状腺ホルモン(parathyroid hormone: PTH)分泌低下による PTH 作用障害から低カルシウム(Ca)血症や高リン血症が惹起され、主に低 Ca 血症による症状が問題となる疾患である。

2. 原因

副甲状腺機能低下症の原因は、遺伝子異常、頸部手術後、肉芽腫性疾患、免疫異常など、多岐に渡る。

3. 症状

低 Ca 血症による口周囲や手足などのしびれ感・錯感覚、テタニー、喉頭痙攣、全身痙攣が問題となる場合が多い。これに加え、白内障や大脳基底核の石灰化、抑うつ、不整脈、皮膚や毛髪の異常など、多彩な症候を呈しうる。

4. 治療法

テタニーや全身痙攣などに対しては、グルコン酸Caの静脈投与が行われる。慢性期の治療には、血中Ca濃度を上昇させるために活性型ビタミンD_3製剤が主として使用される。これに加え、Ca製剤が併用される場合がある。ただしこれらの治療は、病因に基づく治療法ではなく、高Ca血症や高Ca尿症、腎石灰化や尿路結石、腎機能障害などの有害事象を惹起する場合がある。

5. 予後

現状の治療により、血中 Ca 濃度を上昇させ、テタニーや全身痙攣を予防することはある程度可能である。ただし、不規則な服薬や食事量低下による Ca 摂取量の減少などにより、症状が出現する場合がある。さらに上述のように、治療薬による有害事象が問題となる場合もある。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

約 900 人

2．発病の機構

不明（遺伝子異常の場合でも、該当遺伝子変異が PTH 分泌障害を惹起する機序は不明な場合が多い。また、特発性副甲状腺機能低下症と呼ばれる疾患の病因は明らかではない。）

3．効果的な治療方法

未確立（活性型ビタミンD_3製剤が、治療に用いられている。しかし本治療は、病因に基づく治療ではなく、しばしば高Ca血症や腎機能障害などの有害事象が問題となる。）

4．長期の療養

必要(発症すると生涯持続し、治療を中断することができない。）

5．診断基準

あり

6．重症度分類

重症度分類を用いて中等症以上を対象とする。

○　情報提供元

日本内分泌学会

＜診断基準＞
副甲状腺機能低下症の診断基準でDefinite、Probableとされたものを対象とする。ただし、二次性副甲状腺機能低下症、マグネシウム補充により治癒する場合を除く。

副甲状腺機能低下症の診断基準

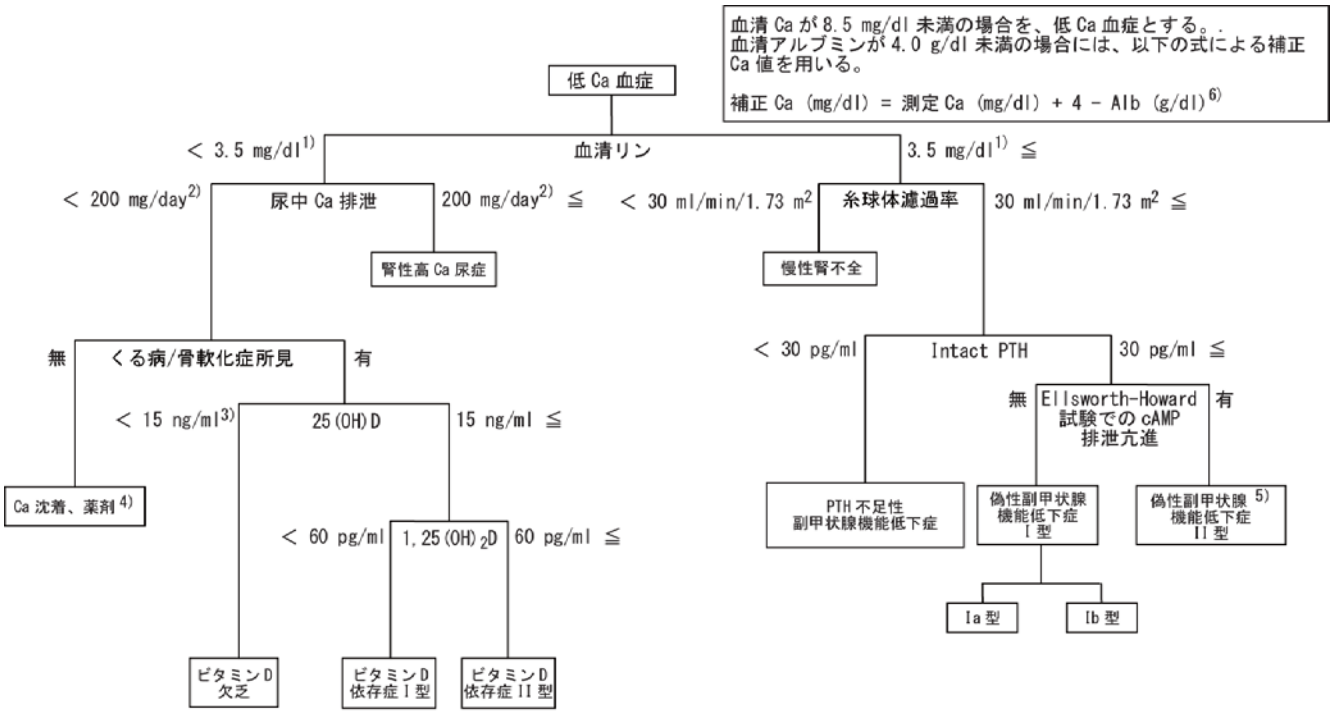
A 症状
1．口周囲や手足などのしびれ、錯感覚
2．テタニー
3．全身痙攣

B 検査所見
1．低 Ca 血症、かつ正または高リン血症
2．eGFR 30 ml/min/1.73 m^2以上
3．Intact PTH 30 pg/ml 未満

＜診断のカテゴリー＞
Definite：Aのうち1項目以上＋Bのうち3項目を満たすもの。
Probable：Bのうち3項目を満たすもの。
Possible：Bのうち1と3を満たすもの。

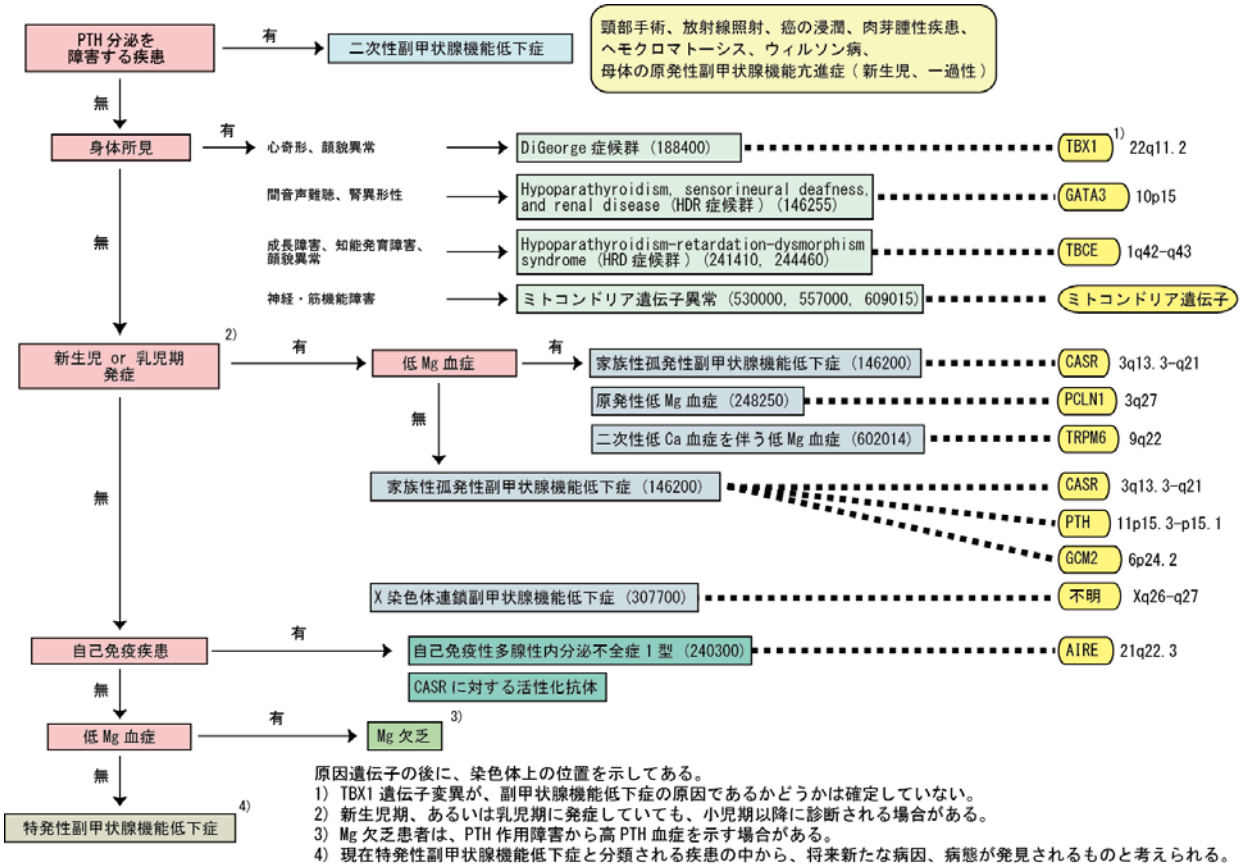
＜除外項目＞
1．二次性副甲状腺機能低下症
二次性に副甲状腺機能低下を来す疾患は以下のとおり。
・頚部手術後
・放射線照射後
・悪性腫瘍の浸潤
・肉芽腫性疾患
・ヘモクロマトーシス
・ウィルソン病
・母体の原発性副甲状腺機能亢進症（新生児・一過性）

2．マグネシウム補充により治癒する場合
低マグネシウム血症を認める場合には硫酸マグネシウム等による補充を行い、低マグネシウム血症の改善に伴い低 Ca 血症が消失する場合には、低マグネシウム血症に対する治療を継続する。



1) 乳児では5.5 mg/dl、小児では4.5 mg/dlを用いる。
2) 小児では4 mg/kg/dayを用いる。
3) 特に小児では、血清25(OH)Dが15 ng/mlを超えていても、ビタミンD欠乏が否定できない場合がある。このような場合には、まずビタミンDの補充が薦められる。
4) 副甲状腺手術後の飢餓骨症候群、骨形成性骨転移、急性膵炎、ビスフォスフォネートなどの薬剤が含まれる。
5) 報告されている偽性副甲状腺機能低下症II型患者には、尿細管障害を伴う例や抗痙攣薬による治療中の例が含まれている。これらのCa代謝に影響する原因を有さない偽性副甲状腺機能低下症II型患者が存在するかどうかは、明らかではない。
6) クエン酸などのキレート剤は、総Ca濃度を変化させずにイオン化Ca濃度を低下させる。

図 1. 低 Ca 血症の鑑別フローチャート



原因遺伝子の後に、染色体上の位置を示してある。
1) TBX1 遺伝子変異が、副甲状腺機能低下症の原因であるかどうかは確定していない。
2) 新生児期、あるいは乳児期に発症していても、小児期以降に診断される場合がある。
3) Mg 欠乏患者は、PTH 作用障害から高 PTH 血症を示す場合がある。
4) 現在特発性副甲状腺機能低下症と分類される疾患の中から、将来新たな病因、病態が発見されるものと考えられる。

図 2. PTH 不足性副甲状腺機能低下症の鑑別フローチャート

＜重症度分類＞
下記を用いて中等症以上を対象とする。

主要徴候により、分類される。 軽症:　生化学異常を認めるものの、感覚異常やテタニーなどの症候を認めず、日常生活に支障がない。 中等症:　低 Ca 血症を認め、しびれなどの感覚異常を認め、日常生活に支障がある。 重症:　低 Ca 血症を認め、テタニーや痙攣などにより、日常生活に著しい支障がある。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

236 偽性副甲状腺機能低下症

○ 概要

1. 概要

副甲状腺ホルモン（PTH）が正常に分泌されているにもかかわらず、PTH に対して標的組織が抵抗性を示し、低カルシウム血症、高リン血症など、副甲状腺機能低下症と同じような症状を呈する病態である。偽性副甲状腺機能低下症にオルブライト遺伝性骨ジストロフィー（Albright hereditary osteodystrophy: AHO）の症候を合併する病型を Ia 型、合併しないものを Ib 型と呼ぶ。その他に Ic 型、Ⅱ型の病型が提唱されているが、Ic 型の区分は意義が確立されておらず、II 型は独立した疾患として存在するのか疑問視されている。

2. 原因

PTH の受容体である PTH/PTHrP 受容体（PTHR1）と、細胞内シグナル伝達系のサイクリック AMP（cAMP）を生成する adenylyl cyclase（AC）との間に介在する Gsαタンパクの活性低下が原因である。Gsαタンパクをコードする *GNAS* 遺伝子領域は複雑なインプリンティング調節を受けている。母由来アリルの Gsαタンパク発現と父由来アリルの Gsαタンパク発現抑制には組織特異性があり、多くのホルモン標的組織では母由来アリルの発現が優位であるために異常 Gsαタンパクをコードする遺伝子が母から由来したときにはホルモン抵抗性をきたし偽性副甲状腺機能低下症 Ia 型となる。一方、異常 Gsαタンパクをコードする遺伝子が父から由来したときには子はホルモン抵抗性を伴わない偽性偽性副甲状腺機能低下症となる。

Ib 型では *GNAS* 遺伝子近傍の DNA メチル化パターン異常がみられ Gsαタンパク発現量の低下が原因であると推測されるが、その機序は不明である。

3. 症状

低カルシウム血症による症状は、口周囲や手足などのしびれ感・錯感覚、テタニー、喉頭痙攣、全身痙攣が問題である。これに加え、白内障や大脳基底核の石灰化、抑うつ、不整脈、皮膚や毛髪の異常など、多彩な症候を呈しうる。PTH 以外のホルモンに対する抵抗性をしめす症例があり、甲状腺機能低下症、性腺機能低下症を合併することがある。オルブライト遺伝性骨ジストロフィー（Albright hereditary osteodystrophy: AHO）の症候を合併する。AHO の症候とは、異所性皮下骨化、短指趾症、円形顔貌、肥満、低身長、知能障害である。

4. 治療法

低カルシウム血症に対して活性型ビタミン D 投与により治療する。TSH 抵抗性による甲状腺機能低下症を合併する場合には甲状腺ホルモン薬の補充療法、GHRH 抵抗性による成長ホルモン分泌不全を合併する場合には成長ホルモン投与を行う。

5. 予後

活性型ビタミン D 投与を継続することで低カルシウム血症は是正されこれによる症状はほぼなくなるが、過剰なビタミン D 投与による尿路結石、腎機能低下が治療にともなう合併症となることがある。オルブライト

遺伝性骨ジストロフィーはすべての症例にみられる訳ではなく、症状の程度も多様であるが、異所性皮下骨化は発生した部位、大きさによっては運動制限、生活制限の原因となる。外科的切除以外対処方法がないが、同一部位に再発することもある。知能障害の程度も多様であるが、ホルモン補充療法によっては改善しないものと考えられている。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

約 400 人

2．発病の機構

不明（*GNAS* 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

5．診断基準

あり（ホルモン受容機構異常に関する調査研究班。）

6．重症度分類

重症度分類を用いて重症を対象とする。

○　情報提供元

「ホルモン受容機構異常に関する調査研究班」

千葉県こども病院　診療部長　皆川真規

＜診断基準＞

Definite、Probable を対象とする。

ホルモン受容機構異常に関する調査研究班の診断基準

A 症状

1．口周囲や手足などのしびれ、錯感覚

2．テタニー

3．全身痙攣

B 検査所見

1. 低カルシウム血症、正または高リン血症

2. eGFR 30 ml/min/1.73 m^2以上

3. Intact PTH 30 pg/ml 以上

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

ビタミン D 欠乏症

＊血清 25 水酸化ビタミン D (25(OH)D) が 15ng/ml 以上であっても B の検査所見であること。25(OH)D が 15ng/ml 未満の場合にはビタミン D の補充等によりビタミン D を充足させたのちに再検査をおこなう。

D 遺伝学的検査

1．*GNAS* 遺伝子の変異

2．*GNAS* 遺伝子の転写調節領域の DNA メチル化異常

＜診断のカテゴリー＞

Definite：Aのうち１項目以上＋Bのすべてを満たしCの鑑別すべき疾患を除外し、Dのいずれかを満たすもの。

Probable：Aのうち１項目以上＋Bのすべてを満たし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のすべてを満たすもの。

＜重症度分類＞
下記を用いて重症を対象とする。

重症：PTH 抵抗性による低カルシウム血症に対して薬物療法を必要とすることに加え、異所性皮下骨化、短指趾症、知能障害により日常生活に制約があるもの。 中等症：PTH 抵抗性による低カルシウム血症に対して薬物療法を必要とするもの。 軽症：特に治療を必要としないもの。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

237 副腎皮質刺激ホルモン不応症

○ 概要

1. 概要

ACTH 不応症は、家族性アジソン病から独立した疾患単位であり、先天性の要因により、グルココルチコイドであるコルチゾール、および副腎アンドロゲンであるデヒドロエピアンドロステロン（DHEA）とその硫酸塩であるデヒドロエピアンドロステロンサルフェート（DHEA-S）の分泌が生体の必要量以下に慢性的に低下するが、ミネラルコルチコイドであるアルドステロンの分泌は保たれている状態である。ACTH 不応症は、無涙症（alacrima）、アカラシア(achalasia)を合併することがあり、Triple A 症候群(Allgrove 症候群)と呼ばれる。

2. 原因

ACTH 不応症における遺伝子異常としては、ACTH 受容体の MC2R 異常、ACTH 受容体の膜表面移送に必要な MRAP 異常、ミトコンドリアの nicotinamide nucleotide transhydrogenase(NNT) や TXNRD2 (thiredoxin reductase の異常が、一部で同定されている。Triple A 症候群(Allgrove 症候群)における遺伝子異常としては、ALADIN(AAAS)異常が同定されている。

3. 症状

嘔吐、哺乳不良、色素沈着、低 血糖などで発症する。発症時期は主に新生児期～乳幼児期であるが、学童になってから発症する例がある。新生児黄疸が重症・遷延化することもある。なかに高身長を呈する患者もいる。

Triple A 症候群（Allgrove 症候群）では、ACTH 不応症に無涙症（alacrima）とアカラシア (achalasia)を伴う。精神運動発達遅滞、構音障害、筋力低下、運動失調、自律神経障害などがみられる。

4. 治療法

急性副腎不全の発症時には、グルココルチコイドの速やかな補充と、水分・糖分の補給が必要であり、治療が遅れれば生命にかかわる。その後も生涯にわたりグルココルチコイドの補充が必要である。治療が軌道に乗った後も、発熱などのストレスにさらされた際には副腎不全を起こして重篤な状態に陥ることがあるため、ストレス時にはグルココルチコイドの内服量を通常の２～３倍服用する。

5. 予後

副腎機能の回復は期待できないので、生涯にわたりグルココルチコイドの補充が必要である。適切な治療が行われれば予後は比較的良好である。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

100 人未満

2．発病の機構

不明（遺伝子の異常などが示唆されている。）

3．効果的な治療方法

未確立（根本的治療法なし。）

4．長期の療養

必要（生涯にわたりグルココルチコイドの補充が必要となる。）

5．診断基準

あり（研究班作成）

6．重症度分類

1）～4）のいずれかを満たすものを対象とする。

1）「血中コルチゾールの低下を認める」

2）「負荷試験への反応性低下」

3）「何らかの副腎不全症状がある」

4）「ステイロイドを定期的に補充している者」

○　情報提供元

「副腎ホルモン産生異常に関する調査研究班」

研究分担者　国立成育医療研究センター研究所分子内分泌研究部　基礎内分泌研究室長　勝又規行

研究代表者　福岡大学医学部内分泌・糖尿病内科　教授　柳瀬敏彦

＜診断基準＞
確実例を対象とする。
副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)不応症
I. 臨床症状
１. 副腎不全症状：発症時期は新生児期から成人期までさまざまである。
哺乳力低下、体重増加不良、嘔吐、脱水、意識障害、ショックなど。
２. 全身の色素沈着
３. トリプル A 症候群の場合には ACTH 不応に加え無涙症、アカラシア、精神運動発達の遅れを程度の差はあるが伴う。

II. 検査所見
１. コルチゾール、副腎アンドロゲンの産生低下
(1)血中コルチゾールの低値
(2)血中副腎性アンドロゲンの低値
(3)尿中遊離コルチゾールの低値
(4)ACTH 負荷試験における血中コルチゾールの反応性の低下または消失
２. 血中 ACTH の高値
３. 血漿アルドステロンは正常、血漿レニン活性または濃度正常

III. 遺伝子診断
MC2R 遺伝子, MRAP 遺伝子、NNT 遺伝子、TXNRD2 遺伝子等の異常
トリプル A 症候群は ALADIN 遺伝子異常。

IV. 除外項目
・副腎低形成症
・21-水酸化酵素欠損症
・先天性リポイド過形成症

（注１）MC2R（ACTH 受容体）、 MRAP(MC2R-accessory protein)は ACTH 受容体と相互作用する蛋白 、NNT（nicotinamide nucleotide transhydrogenase）、 TXNRD2 (thiredoxin reductase はミトコンドリア蛋白

[診断基準]
確実例：I のいずれかひとつ, II のすべておよび III のいずれかの１つの遺伝子異常を満たすもの。
ほぼ確実例：I のいずれかひとつおよび II のすべてを満たすもの。

＜重症度分類＞

日常生活が障害されており、かつ以下の4項目のうち、少なくとも1項目以上を満たすものを対象とする。

1)「血中コルチゾールの低下を認める」

血中コルチゾール基礎値 4μg/dL 未満

2)「負荷試験への反応性低下」

迅速 ACTH 負荷(250μg)に対する血中コルチゾールの反応　15μg/dL 未満

3)「何らかの副腎不全症状がある」

以下に示すような何らかの副腎不全症状がある。

・特徴的な色素沈着
・半年間で 5%以上の体重減少
・低血圧
・脱毛
・低血糖症状
・消化器症状（悪心、嘔吐など）
・精神症状（無気力、嗜眠、不安など）
・関節痛
・過去 1 年間に急性副腎皮質不全症状に伴う入院歴がある。

4)「ステロイドを定期的に補充している者」

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

2．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

3．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

238 ビタミン D 抵抗性くる病/骨軟化症

○ 概要

1. 概要

別名、低リン血症性くる病・骨軟化症と呼ばれる疾患である。このうち、成長軟骨帯閉鎖以前に発症するものを、くる病と呼んでいる。くる病・骨軟化症は、骨石灰化障害を特徴とする疾患で、下記の症状により、罹患患者の QOL を重度に障害しうる。ビタミン D 欠乏性くる病・骨軟化症とは異なり、天然型ビタミン D により完治しない。

2. 原因

近年の研究により、ビタミン D 抵抗性くる病・骨軟化症の多くは、繊維芽細胞増殖因子 23(fibroblast growth factor 23: FGF23)の過剰産生によるものであることが明らかにされてきた。FGF23 は、腎尿細管リン再吸収と、血中 1,25-水酸化ビタミン D 濃度の低下を介する腸管リン吸収の抑制により、血中リン濃度を低下させるホルモンである。FGF23 は、生理的には骨で産生されるものと考えられている。遺伝性のビタミン D 抵抗性くる病では、いくつかの遺伝子異常により骨での FGF23 産生が亢進するものと考えられている。ただし、これらの原因遺伝子変異がどのような機序により FGF23 を促進しているかは不明である。また、後天性ビタミン D 抵抗性骨軟化症の代表的疾患である腫瘍性骨軟化症では、PMTMCT(Phosphaturic mesenchymal tumor, mixed connective tissue variant)などの良性の腫瘍より FGF23 が過剰産生される。この場合にも、腫瘍による FGF23 過剰産生の機序は不明である。

3. 症状

ビタミンD抵抗性くる病では、O脚やX脚などの骨変形、成長障害、脊柱の湾曲、頭蓋癆、大泉門の開離、肋骨念珠、関節腫脹が生じうる。ビタミンD抵抗性骨軟化症では、筋力低下や骨痛が主徴となる。適切な治療が行われないと、著明な筋力低下から、ビタミンD抵抗性骨軟化症患者は完全に寝たきりとなってしまう場合もある。

4. 治療法

リン製剤と活性型ビタミンD_3製剤が、使用されている。ただし、これらは病因に基づく治療ではなく、また下痢や高カルシウム血症などによる腎機能障害、二次性副甲状腺機能亢進症などの有害事象が問題となる場合がある。

5. 予後

現在の治療により、ビタミン D 抵抗性くる病患者の成長障害はある程度改善するものの、成人後も平均身長を下回る場合が多い、また、特に下肢の骨変形の完全な防止は困難である。ビタミン D 抵抗性骨軟化症患者は、治療により筋力低下や骨痛が改善する場合が多いものの、服薬を中止できない場合が殆どである。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

厚生労働省ホルモン受容機構異常に関する研究班の全国調査から、本邦での年間発症症例数 117 例(95% CI 75-160)と推定されている。

2．発病の機構

不明（上述のように、FGF23 過剰産生の機序は不明である。）

3．効果的な治療方法

未確立（リン製剤と活性型ビタミンD_3製剤が使用されているものの、病因基づく治療法ではない。）

4．長期の療養

必要（遺伝性のくる病では、低リン血症は生涯継続する。ビタミンＤ抵抗性骨軟化症でも、服薬を中止できない場合が多い。）

5．診断基準

あり（厚生労働省ホルモン受容機構異常に関する研究班、日本内分泌学会、日本骨代謝学会の合同で作成。）

6．重症度分類

重症度分類を用いて中等症以上を対象とする。

○　情報提供元

「ホルモン受容機構異常に関する調査研究」

研究代表者　和歌山県立医科大学　教授　赤水尚史

＜診断基準＞

下記の疑いを含め、①血清リン低値、②FGF23 高値を満たす、図では別名の FGF23 関連低リン血症と記載されているビタミン D 抵抗性くる病･骨軟化症を対象とする。

【診断指針】

●くる病

大項目

a) 単純X線像での くる病変化(骨幹端の杯状陥凹、または骨端線の拡大や毛ばだち)

b) 高アルカリホスファターゼ血症*

小項目

c) 低リン血症*、または低カルシウム血症

d) 臨床症状

O脚・X脚などの骨変形、脊柱の 弯曲、頭蓋癆、大泉門の開離、肋骨念珠、関節腫脹のいずれか。

*年齢に応じた基準値を用いて判断する。

低カルシウム血症　血清カルシウム補正値　8.4 mg/dl　以下

イオン化カルシウム　2.1 mmol/l　以下

低リン血症と判定するための年齢別の基準値を示す（施設間での差を考慮していないので、参考値である）。

血清リン値（示した値以下を低リン血症と判定する。）

1 歳未満	4.5 mg/dl
1 歳から小児期	4.0 mg/dl
思春期以降成人まで	3.5 mg/dl

高アルカリホスファターゼ血症

血清 ALP	1 歳未満	1200 IU/L 以上
	1 歳から小児期	1000 IU/L 以上
	思春期の成長加速期	1200 IU/L 以上

1) くる病

大項目 2 つと小項目の 2 つをみたすもの。

2) くる病の疑い

大項目 2 つと小項目の 2 つのうち 1 つをみたすもの。

ただし、下記の除外診断を考慮すること。

ビタミン D 欠乏症、ビタミン D 依存症1型、2 型、低ホスファターゼ症、骨幹端骨異形成症、Blount 病、副甲状腺機能低下症、偽性副甲状腺機能低下症

●骨軟化症**

大項目

a)　低リン血症、または低カルシウム血症

b)　高骨型アルカリホスファターゼ血症

小項目

c) 臨床症状

筋力低下、または骨痛

（筋力低下の程度:しゃがんだ位置から立ち上がれない、階段昇降不可など）

d) 骨密度

若年成人平均値(YAM)の 80%未満

e) 画像所見

骨シンチグラフィーでの肋軟骨などへの多発取り込み、または単純 X 線像での

Looser's zone

1) 骨軟化症

大項目 2 つと小項目の 3 つをみたすもの。

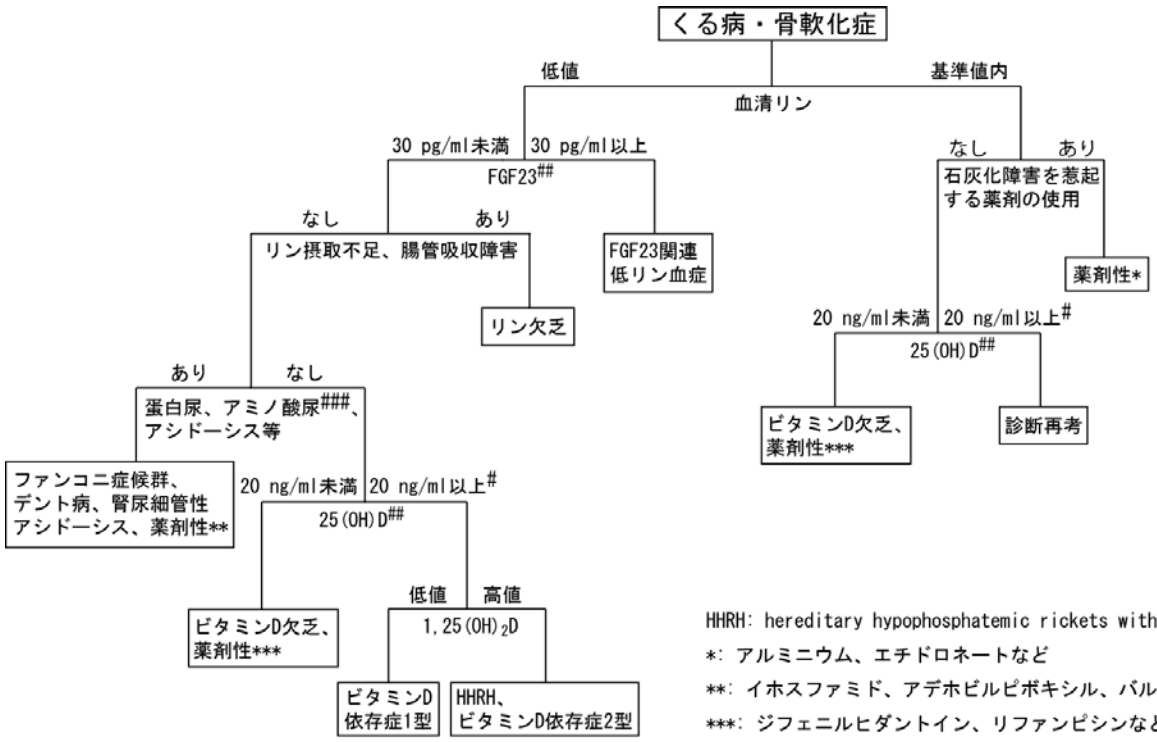
2) 骨軟化症の疑い

大項目 2 つと小項目の 2 つをみたすもの。

除外すべき疾患

骨粗鬆症、癌の多発骨転移、多発性骨髄腫、腎性骨異栄養症、原発性副甲状腺機能亢進症、ビタミンD欠乏症

**くる病として発症した症例は、くる病の診断指針に準じる。



HHRH: hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria

*: アルミニウム、エチドロネートなど

**: イホスファミド、アデホビルピボキシル、バルプロ酸など

***: ジフェニルヒダントイン、リファンピシンなど

小児では、より高値であってもくる病の原因となることがある。

保険適用外検査。

ビタミンD代謝物作用障害でも認められる場合がある。

＜重症度分類＞
下記を用いて中等症以上を対象とする。

主要徴候により、分類される。 軽症:　生化学異常を認めるものの、骨変形や成長障害、筋力低下などを認めず、日常生活に支障がない。 中等症:　骨変形や成長障害(−2.5SD から−2SD の間)、筋力低下（歩行困難）、骨痛（鎮痛剤の使用）などにより、日常生活に支障がある。低カルシウム血症による筋肉攣縮や全身けいれん、骨 X 線による骨折像、2 次性の副甲状腺機能亢進症 重症:　骨変形（四肢の機能障害を伴う）や成長障害(−2.5SD 以下)、筋力低下（立ち上がれない）、骨痛（運動制限）などにより、日常生活に著しい支障がある。3次性の副甲状腺機能亢進症

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

239 ビタミン D 依存性くる病/骨軟化症

○ 概要

1. 概要

ビタミン D 依存性くる病/骨軟化症は、ビタミンD依存症ともいい、遺伝性に天然型ビタミン D に対する抵抗性を示すくる病（骨軟化症）をきたす疾患で、生理量のビタミン D ではその作用が不足する病態である。通常生後数カ月以内に、くる病所見や、低カルシウム血症によるテタニーやけいれんで発症する。腎臓の 25 位水酸化ビタミン D 1α位水酸化酵素遺伝子(*CYP27B1*)の不活性型変異によりビタミン D 活性化が障害されるビタミン D 依存症１型（Vitamin D-dependent rickets, type 1：VDDR 1）と、ビタミン D 受容体遺伝子(*VDR*)の不活性型変異によりビタミン D の作用が障害されるビタミン D 依存症２型（（Vitamin D-dependent rickets, type 2：VDDR 2）に分類される。

2. 原因

ビタミン D 依存症１型：25 位水酸化ビタミン D 1α位水酸化酵素遺伝子の異常、ビタミン D 依存症２型：ビタミン D 受容体遺伝子の異常の２つに分けられる。しかし、活性型ビタミン D の治療量に症例により差があること、自然軽快する例があること、２型の症状の一つの禿頭は病態が不明で治療法がないことなど、機序が不明な点が残されている。

3. 症状

通常生後数カ月以内に、くる病所見や、低カルシウム血症によるテタニーやけいれんで発症する。その他、低リン血症、高 ALP 血症、高 PTH 血症を呈する。血中 1,25(OH)2D の濃度は、１型では低値で、２型では高値となる。２型では禿頭を伴う事が多い。

4. 治療法

ビタミン D 依存症１型

生理量のビタミン D 投与に抵抗する（3,000～4,000 単位ビタミン D の 4 週間の治療に反応しない）のに対し、活性型ビタミン D を治療に用いれば通常量で治癒させうる。アルファカルシドールで初期量約 0.1μg/kg/日、維持量 0.05 μg/kg/日程度投与すると、早期に血清カルシウム値は増加し、2-3 か月でくる病の骨所見の改善がみられる。

ビタミン D 依存症２型

治療の基本は活性型ビタミン D の大量投与であるが、VDR の活性低下の程度には症例毎に差があるため、その必要量はさまざまである。持続する低カルシウム血症に対しては、カルシウムを点滴で十分に投与する必要がある。経過中に自然寛解がみられる場合がある。

5. 予後

適切な治療の継続は必要で、骨変形、低身長、禿頭などが持続する場合がある。治療により筋力低下や骨痛が改善する場合が多いものの、服薬を中止できない場合が殆どである。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

100 人未満

2．発病の機構

不明（ビタミン D の活性化の異常と感受性の異常（受容体異常）であるが、腸管でのカルシウム吸収および骨形成･吸収に、ビタミン D 依存性の部分と非依存性の部分があり、その詳細な機構は解明されていない。）

3．効果的な治療方法

未確立（活性型ビタミンD_3製剤とカルシウム剤が使用されている。一部の症例では、症状の改善に乏しいので、より良い治療法が必要。）

4．長期の療養

必要（服薬を中止できない場合が多い。）

5．診断基準

あり

6．重症度分類

重症度分類を用いて中等症以上を対象とする。

○　情報提供元

「ホルモン受容機構異常に関する調査研究」

研究代表者　和歌山県立医科大学　教授　赤水尚史

＜診断基準＞
確実例を対象とする。

ビタミンD依存性くる病/骨軟化症１型（ビタミンD依存症１型）
1. 低カルシウム血症
2. 低リン血症
3. 血中PTH高値
4. 血中ALP高値
5. 血中1,25$(OH)_2$D低値
6. 血中25OHD値正常
7. 骨X線像でくる病/骨軟化症の存在

診断基準　確実例：1-7のすべての項目を満たす。
　　疑い例：1-7のうち6つの項目を満たす。
25水酸化ビタミンD１α水酸化酵素遺伝子異常が証明されれば、1-7のうち２つの項目を満たすと本症の確実例と診断できる。

ビタミンD依存性くる病/骨軟化症２型（ビタミンD依存症２型）
1. 低カルシウム血症
2. 低リン血症
3. 血中PTH高値
4. 血中ALP高値
5. 血中1,25$(OH)_2$D高値
6. 血中25OHD値正常
7. 骨X線像でくる病/骨軟化症の存在

参考所見：ビタミンD受容体遺伝子異常、禿頭の存在

診断基準　確実例：1-7のすべての項目を満たす。
　　疑い例：1-7のうち6つの項目を満たす。
ビタミンD受容体遺伝子異常が証明されれば、1-7のうち２つの項目を満たすと本症の確実例と診断できる。

参考：高カルシウム尿を伴う遺伝性低リン血症性くる病(HHRH)とは、ビタミン D 依存性くる病では、低カルシウム血症となること、高カルシウム尿を呈さないことで鑑別可能である。

判定のための参考値

1. 低カルシウム血症

血清カルシウム補正値	8.4 mg/dl 以下
イオン化カルシウム	2.1 mmol/l 以下

2. 低リン血症

1 歳未満	4.5 mg/dl 以下
1 歳から小児期	4.0 mg/dl 以下
思春期以降成人まで	3.5 mg/dl 以下

3. 血中 PTH 高値：施設基準を用いて判定する。
4. 高アルカリホスファターゼ血症

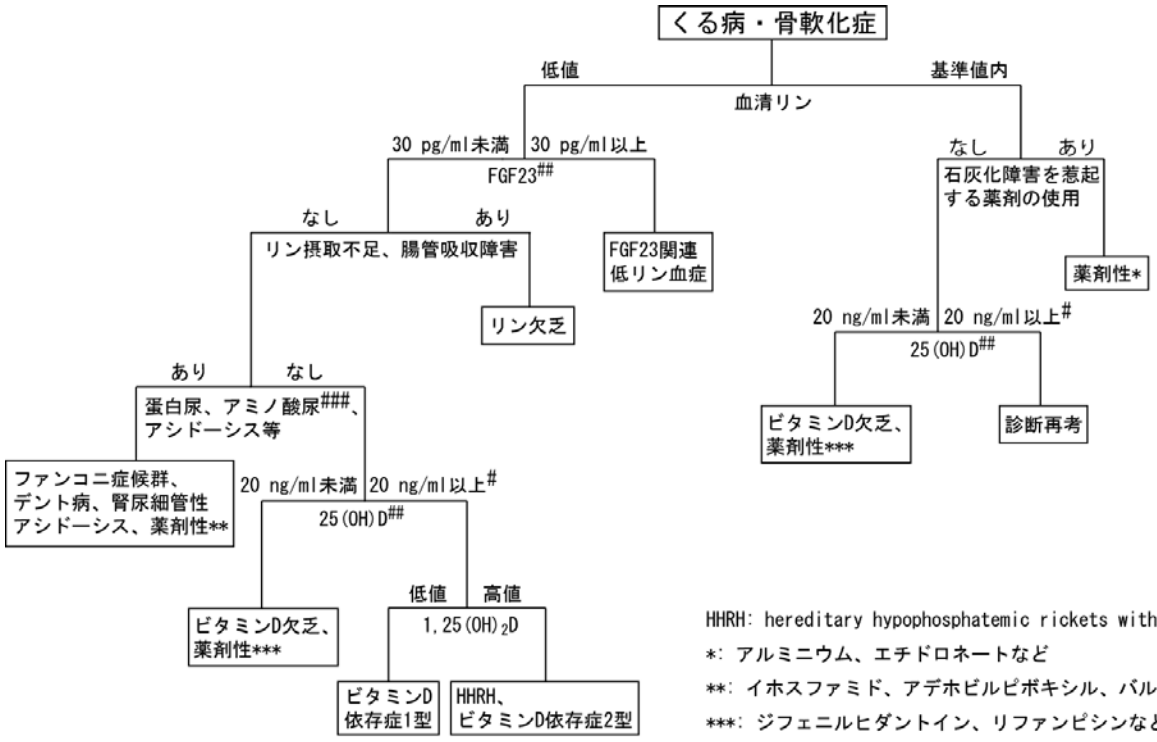
血清 ALP	1 歳未満	1200 IU/L 以上
	1 歳から小児期	1000 IU/L 以上
	思春期の成長加速期	1200 IU/L 以上

5. 血中 1,25(OH)2D 低値、高値：施設基準を用いて判定する。
6. 血中 25OHD: およそ 20—80 ng/ml は欠乏症、過剰症として扱わない。

除外すべき疾患

ビタミン D 欠乏症、ビタミン D 抵抗性くる病（低リン血症性くる病）、低ホスファターゼ症、骨幹端骨異形成症、Blount 病、副甲状腺機能低下症、偽性副甲状腺機能低下症

くる病･骨軟化症の画像診断から、ビタミン D 依存症１型、 2 型の診断に至る経路を下図で示す。



HHRH: hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria

*: アルミニウム、エチドロネートなど

**: イホスファミド、アデホビルピボキシル、バルプロ酸など

***: ジフェニルヒダントイン、リファンピシンなど

小児では、より高値であってもくる病の原因となることがある。

保険適用外検査。

ビタミンD代謝物作用障害でも認められる場合がある。

＜重症度分類＞

重症度分類を用いて中等症以上を対象とする。

主要徴候により、分類される。 軽症:　生化学異常を認めるものの、骨変形や成長障害、筋力低下などを認めず、日常生活に支障がない。 中等症:　骨変形や成長障害(−2.5SD から−2SD の間)、筋力低下（歩行困難）、骨痛（鎮痛剤の使用）などにより、日常生活に支障がある。低カルシウム血症による筋肉攣縮や全身けいれん、骨 X 線による骨折像、2 次性の副甲状腺機能亢進症 重症:　骨変形（四肢の機能障害を伴う）や成長障害(−2.5SD 以下)、筋力低下（立ち上がれない）、骨痛（運動制限）などにより、日常生活に著しい支障がある。3次性の副甲状腺機能亢進症

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

240 フェニルケトン尿症

○ 概要

1. 概要

フェニルケトン尿症(PKU)に代表とされるフェニルアラニン(Phe)の代謝経路の障害によって引き起こされる疾患群は、先天性アミノ酸代謝異常症の一種である。Phe は必須アミノ酸のひとつで、正常な蛋白合成を営むためには体外から摂取する必要がある。この食事中の Phe は蛋白合成に用いられる以外は、主に Phe 水酸化酵素(PAH)によりチロシン(Tyr)に変換され Tyr 代謝経路で分解される。Phe 水酸化反応が障害された場合、Phe が蓄積し血中 Phe 値が上昇し、尿中には Phe のほかその代謝産物のフェニルピルビン酸が大量に排泄されることから PKU と呼ばれている。過剰の Phe とともにこれらの代謝産物は正常の代謝を阻害し、新生児・乳児期では脳構築障害による精神発達遅滞を代表とする臨床症状を引き起こすが、成人においてもさまざまな精神症状を引き起こしたり、酸化ストレスの成因となることが示唆されている。

2. 原因

PAH は PAH 遺伝子によりコードされ、PAH 遺伝子の異常により酵素活性の低下を引き起こす。さらに、PAH は補酵素としてテトラハイドロビオプテリン(BH4)を利用するため、BH4 の合成系あるいは再生系の代謝経路の異常によっても PAH 酵素活性が低下する。BH4 は PAH の補酵素として利用される以外に、脳内のチロシン水酸化酵素にも利用されるため、BH4 の低下は、ドーパの産生低下を生じ、ドーパミン、ノルエピネフリン、エピネフリンの低下を引き起こす。またトリプトファン水酸化酵素の異常によるセロトニンの低下が起こるため、高 Phe 血症による中枢神経障害だけでなく、神経伝達物質の低下による重篤な中枢神経症状が出現する。わが国で新生児マス・スクリーニングが開始されてから 2011 年度までの約 30 年間に累積で約 500 人以上の高 Phe 血症(PKU、BH4 反応性高 Phe 血症、BH4 欠損症を含む)が発見さた。発生頻度は約7万人に1例で全国で年間 20 人前後発見される。

3. 症状

通常生後数ヶ月から2歳頃までに脳の発達障害をきたす。小頭症、てんかん、重度の精神発達遅滞、行動上の問題などの徴候と症状を示す。特有の尿臭(ネズミ尿臭、カビ臭)、赤毛、色白、湿疹がみられることがある。画像所見として脳萎縮、MRI にて白質病変を認めることがある。

4. 治療法

新生児では早期に Phe 投与量を適切に制限して、数日のうちに血中 Phe 値が 10mg/dl 以下になるよう治療する。そして血中 Phe 値が 2～4mg/dl まで低下するように Phe の摂取量を調節する。Phe 忍容能は症例により異なるので血中 Phe 値を連日測定しながら Phe の摂取量を決定する(具体的には下記の PAH 欠損症の治療指針を参照)。このような初期治療は原則として入院して行う。PAH 欠損症であることが確定できれば、以下 PAH 欠損症の治療指針に従って治療をすすめる。BH4 欠損症と診断された場合には、神経伝達物質の補充療法が必要となるので注意を要する。

5. 予後

フェニルアラニン値が上昇すると精神症状が不可逆的に進行するため、定期的に知能発達検査(3歳までは津守・稲毛式などの発達指数の検査、3歳以後は知能指数の検査)を行う。また適宜脳波検査と脳の画像検査を行うことが望ましい。食事療法は少なくとも成人になるまで継続すべきであり、一生続けていく必要が

ある。中学生以降でも可能な限り血中Phe値を10以下に維持することが望ましい。患者が女性の場合、妊娠中の高 Phe 血症は、胎児に、小頭症や心奇形など重篤な影響を与える。これを予防するには、PKU 患者が妊娠を希望する場合、受胎前より Phe 制限食を開始し、全妊娠期間を通じて血中 Phe 値を厳格にコントロールすることが必要である。患者が BH4 反応性である場合には、BH4 療法が母性 PKU に対しても有効と考えられるが、安全性については確立されていない。

○ 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
3. 効果的な治療方法
   未確立（食事療法によって Phe の摂取を制限し体内の Phe とその代謝産物の蓄積を改善させる。）
4. 長期の療養
   必要（生涯にわたる食事療法が必要である。）
5. 診断基準
   あり（研究班作成の診断基準。）
6. 重症度分類
   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

「新しい新生児代謝スクリーニング時代に適応した先天代謝異常症の診断基準作成と治療ガイドラインの作成および新たな薬剤開発に向けた調査研究」
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

＜診断基準＞
確定例を対象とする。
① アミノ酸分析（HPLC 法）
血中フェニルアラニン値：2mg/dl(120μmol/L)以上（基準値 0.7−1.8mg/dl）
② プテリジン分析:BH4 欠損症で異常パターンが見られる。
③ DHPR 酵素解析:DHPR 欠損症では DHPR 活性の著しい活性低下を認める。
④ BH4・1 回負荷試験：通常、血中 Phe 値が 6 mg/dl(360μmol/L)以上の場合に行われる。
BH4 10mg/kg を経口 1 回投与。負荷前および負荷後 4、8、24 時間の血中 Phe 値を測定。古典型 PKU もしくは DHPR 欠損症では変化なし。BH4 欠損症（DHPR 欠損症を除く）で血中 Phe 正常化. BH4 反応性高 Phe 血症で前値より 20%以上低下。
⑤遺伝子解析: PAH 遺伝子などの責任遺伝子において 2 アレルに病因となる変異が同定されること。

診断の根拠となる①を認めるものを生化学診断例とし、②③を実施し（必要に応じて④⑤を実施）、PAH 欠損症、BH4 欠損症、BH4 反応性高 Phe 血症のいずれかに病型分類できたものを確定例とする。 BH4 反応性高 Phe 血症の診断の確認のために、特殊検査④に加えて、4歳以降（家族の希望があれば乳児期後半から）にBH4・1 週間投与試験にて血中 Phe30%以上の低下を確認することが望ましい。

＜重症度分類＞
中等症以上を対象とする。

先天性代謝異常症の重症度評価（日本先天代謝異常学会）

			点数
Ⅰ		**薬物などの治療状況（以下の中からいずれか1つを選択する ）**	
	a	治療を要しない	0
	b	対症療法のために何らかの薬物を用いた治療を継続している	1
	c	疾患特異的な薬物治療が中断できない	2
	d	急性発作時に呼吸管理、血液浄化を必要とする	4
Ⅱ		**食事栄養治療の状況（以下の中からいずれか1つを選択する ）**	
	a	食事制限など特に必要がない	0
	b	軽度の食事制限あるいは一時的な食事制限が必要である	1
	c	特殊ミルクを継続して使用するなどの中程度の食事療法が必要である	2
	d	特殊ミルクを継続して使用するなどの疾患特異的な負荷の強い（厳格な）食事療法の継続が必要である	4
	e	経管栄養が必要である	4
Ⅲ		**酵素欠損などの代謝障害に直接関連した検査（画像を含む）の所見（以下の中からいずれか1つを選択する）**	
	a	特に異常を認めない	0
	b	軽度の異常値が継続している　（目安として正常範囲から 1.5SD の逸脱）	1
	c	中等度以上の異常値が継続している （目安として 1.5SD から 2.0SD の逸脱）	2
	d	高度の異常値が持続している　（目安として 2.0SD 以上の逸脱）	3
Ⅳ		**現在の精神運動発達遅滞、神経症状、筋力低下についての評価（以下の中からいずれか1つを選択する）**	
	a	異常を認めない	0
	b	軽度の障害を認める　（目安として、IQ70 未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害）	1
	c	中程度の障害を認める （目安として、IQ50 未満や自立歩行が不可能な程度の障害）	2
	d	高度の障害を認める　（目安として、IQ35 未満やほぼ寝たきりの状態）	4
Ⅴ		**現在の臓器障害に関する評価（以下の中からいずれか1つを選択する）**	
	a	肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない	0
	b	肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある （目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの）	1
	c	肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある （目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの）	2

d	肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である （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Ⅵまでの各評価及び総合点をもとに最終評価を決定する。

（1）4点の項目が1つでもある場合	重症
（2）2点以上の項目があり、かつ加点した総点数が 6 点以上の場合	重症
（3）加点した総点数が 3-6 点の場合	中等症
（4）加点した総点数が 0-2 点の場合	軽症

注意

1　診断と治療についてはガイドラインを参考とすること

2　疾患特異的な薬物治療はガイドラインに準拠したものとする

3　疾患特異的な食事栄養治療はガイドラインに準拠したものとする

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

241　高チロシン血症１型
242　高チロシン血症２型
243　高チロシン血症３型

○　概要

1.　概要

チロシンはチロシンアミノ基転移酵素によって 4-ヒドロキシフェニルピルビン酸、続いて 4-ヒドロキシフェニルピルビン酸酸化酵素によってホモゲンチジン酸、ホモゲンチジン酸酸化酵素によってマレイルアセト酢酸、マレイルアセト酢酸イソメラーゼによってフマリルアセト酢酸、フマリルアセト酢酸分解酵素によってフマル酸とアセト酢酸に分解される。高チロシン血症には種々の原因があり、I 型、II 型、III 型の３つの病型に分類されている。これらの疾患は、遺伝的・酵素学的に別の疾患であり、臨床症状出現の機序も異なる。遺伝形式はいずれも常染色体劣性である。高チロシン血症 I 型はフマリルアセト酢酸ヒドラーゼ（FAH）が欠損することで発症する。低血糖、アミノ酸やその他の代謝障害、凝固因子の低下、若年性肝臓癌、肝不全が進行する。近位尿細管においても細胞障害が出現し、アミノ酸尿、糖尿、代謝性アシドーシスなどの Fanconi 症候群が発症する。

高チロシン血症 II 型は細胞質チロシンアミノ基転移酵素（TAT）の欠損症、高チロシン血症 III 型は 4-ヒドロキシフェニルピルビン酸酸化酵素（HPD）が欠損している。世界における頻度はI型で 10 万～12 万人に１人と推定されている。わが国における I 型の頻度はさらに低いと考えられている。II 型もまれな疾患であり、わが国で確定診断された症例として４例が報告されている。また、III 型もまれな疾患であるが、無症状で経過することもあるため、診断されていない症例が存在すると考えられる。

2.　原因

常染色体劣性の遺伝形式をとり、15 番染色体長腕（15q23-q25）上に原因遺伝子である FAH が存在する。世界における頻度は 10 万～12 万人に１人と推定されている。わが国における頻度はさらに低いと考えられている。フマリルアセト酢酸ヒドラーゼが欠損することによって細胞内に蓄積するフマリルアセト酢酸の毒性のために種々の病態が生じる。肝細胞では遺伝子発現の異常、酵素活性の阻害、アポトーシス、染色体の不安定および癌化が生じている。

3.　症状

肝実質細胞と近位尿細管細胞の障害を認める。臨床的には、進行する肝障害と腎尿細管障害が特徴である。急性型、亜急性型、慢性型の３つの病型があり、急性型では生後数週から始まる肝腫大、発育不良、下痢、嘔吐、黄疸などが見られる。重症例では肝不全へ進行し、無治療であれば生後２―３ヶ月で死亡する。亜急性型では、生後数ヶ月から１年程度で肝障害を発症する。肝硬変、肝不全に至る。肝臓癌を発生する症例も多く、多発性腫瘍も報告されている。腎臓では尿細管機能障害が出現し、低リン血性くる病、ビタミン D 抵抗性くる病などが認められる。また、腹痛発作、ポリニューロパチーなどの急性間欠性ポルフィリン症に類似した症状が出現する。

4.　治療法

ニチシノンを使用し、食事療法（低フェニルアラニン・低チロシン食）を併用する。早期に治療を開始すると約 90％がニチシノンに反応するといわれている。治療の効果判定には肝機能検査と血清αフェトタンパク値の測定が有用である。

5.　予後

血清αフェトタンパクを正常範囲に保つことができれば予後が期待できる。ニチシノンを使用しない例では肝不全に至ることが多く、肝移植が行われる。

○　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　（フマリルアセト酢酸ヒドラーゼ(FAH: EC 3.7.1.2)の欠損による。）

3. 効果的な治療方法

未確立（ニチシノンを使用し、食事療法を併用するが根治療法ではない。）

4. 長期の療養

必要（生涯にわたる薬物と食事療法が必要である。）

5. 診断基準

あり（研究班作成の診断基準あり。）

6. 重症度分類

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

「高チロシン血症を示す新生児における最終診断への診断プロトコールと治療指針の作成に関する研究」

研究代表者　熊本大学生命科学研究部小児科学分野　准教授　中村公俊

＜診断基準＞
確定診断例を対象とする。

＜高チロシン血症1型＞
①タンデムマス検査
　高チロシン血症 1 型　Tyr >200 nmol/mL もしくは血中 SA >10 nmol/L
②中アミノ酸分析　診断に必須である
　Tyr >200 nmol /mL (3.6mg/dl)であれば可能性があるが、それ以外の原因による高チロシン血症が多く存在する。
③尿有機酸分析
　高チロシン血症 1 型：診断に必須である。サクシニルアセトン上昇を認める。

確定診断：①～③の全てを満たすものを高チロシン血症 1 型と確定診断する。

＜高チロシン血症2型＞
①タンデムマス検査
　高チロシン血症2型　Tyr >600 nmol /mL (10mg/dl)
②血中アミノ酸分析　診断に必須である
　Tyr > 600nmol /mL (10mg/dl)であれば可能性がある。
③酵素活性測定、または遺伝子解析
　国内では困難である。
④臨床症状　特徴的な角膜または手掌・足底の症状

確定診断：④臨床症状を呈し、アミノ酸分析で特異的所見を認めるものを確定診断とする。

＜高チロシン血症3型＞
①タンデムマス検査
　高チロシン血症3型　Tyr >400 nmol /mL (7mg/dl)
②血中アミノ酸分析　診断に必須である
　Tyr >400 nmol /mL (7mg/dl)であれば可能性がある。
③酵素活性測定、または遺伝子解析
　国内では困難である。
④臨床症状　肝障害と腎障害を伴わない精神発達遅延

確定診断：④臨床症状を呈し、アミノ酸分析で特異的所見を認めるものを確定診断とする。

＜重症度分類＞
中等症以上を対象とする。

先天性代謝異常症の重症度評価（日本先天代謝異常学会）

			点数
Ⅰ		**薬物などの治療状況（以下の中からいずれか1つを選択する ）**	
	a	治療を要しない	0
	b	対症療法のために何らかの薬物を用いた治療を継続している	1
	c	疾患特異的な薬物治療が中断できない	2
	d	急性発作時に呼吸管理、血液浄化を必要とする	4
Ⅱ		**食事栄養治療の状況（以下の中からいずれか1つを選択する ）**	
	a	食事制限など特に必要がない	0
	b	軽度の食事制限あるいは一時的な食事制限が必要である	1
	c	特殊ミルクを継続して使用するなどの中程度の食事療法が必要である	2
	d	特殊ミルクを継続して使用するなどの疾患特異的な負荷の強い（厳格な）食事療法の継続が必要である	4
	e	経管栄養が必要である	4
Ⅲ		**酵素欠損などの代謝障害に直接関連した検査（画像を含む）の所見（以下の中からいずれか1つを選択する）**	
	a	特に異常を認めない	0
	b	軽度の異常値が継続している　（目安として正常範囲から 1.5SD の逸脱）	1
	c	中等度以上の異常値が継続している （目安として 1.5SD から 2.0SD の逸脱）	2
	d	高度の異常値が持続している　（目安として 2.0SD 以上の逸脱）	3
Ⅳ		**現在の精神運動発達遅滞、神経症状、筋力低下についての評価（以下の中からいずれか1つを選択する）**	
	a	異常を認めない	0
	b	軽度の障害を認める　（目安として、IQ70 未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害）	1
	c	中程度の障害を認める （目安として、IQ50 未満や自立歩行が不可能な程度の障害）	2
	d	高度の障害を認める　（目安として、IQ35 未満やほぼ寝たきりの状態）	4
Ⅴ		**現在の臓器障害に関する評価（以下の中からいずれか1つを選択する）**	
	a	肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない	0
	b	肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある （目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの）	1
	c	肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある （目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの）	2

d	肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である （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Ⅵまでの各評価及び総合点をもとに最終評価を決定する。

（1）4点の項目が1つでもある場合	重症
（2）2点以上の項目があり、かつ加点した総点数が 6 点以上の場合	重症
（3）加点した総点数が 3-6 点の場合	中等症
（4）加点した総点数が 0-2 点の場合	軽症

注意

1　診断と治療についてはガイドラインを参考とすること

2　疾患特異的な薬物治療はガイドラインに準拠したものとする

3　疾患特異的な食事栄養治療はガイドラインに準拠したものとする

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

244 メープルシロップ尿症

○ 概要

1. 概要

メープルシロップ尿症（MSUD）は分枝鎖アミノ酸（BCAA：バリン、ロイシン、イソロイシン）由来の分枝鎖ケト酸（BCKA）の酸化的脱炭酸反応を触媒する分枝鎖ケト酸脱水素酵素（BCKDH）の障害に基づく先天代謝異常症である。遺伝子異常が明らかにされており、常染色体劣性遺伝形式を示す。新生児期発症の急性期では元気がない、哺乳力低下、不機嫌、嘔吐などで発症する。進行すると意識障害、けいれん、呼吸困難、筋緊張低下、後弓反張などが出現し、治療が遅れると死亡するか重篤な神経後遺症をのこす。慢性症状としては発達障害、精神運動発達遅滞、失調症、けいれんなどがみられる。新生児マススクリーニングの対象疾患であり、ほとんどすべての患者はこのスクリーニングによって発見される。わが国での頻度は出生約 50 万人に1人と考えられている。

2. 原因

血中に増加した BCAA および BCKA の中枢神経障害と二次的な代謝性アシドーシス、低血糖症による臓器障害が出現する。MSUD の中枢神経障害はロイシンの濃度に相関することが知られており、ロイシンおよびそのアミノ基転移産物であるαケトイソカプロン酸が直接、脳神経細胞の発達抑制、ミエリン合成障害をきたすことが知られている。さらに高濃度のロイシンは他の中性アミノ酸の脳内転送を抑制し、アミノ酸やその由来の神経伝達物質の欠乏をきたすものと考えられている。

3. 症状

新生児期発症の急性期では元気がない、哺乳力低下、不機嫌、嘔吐などで発症する。進行すると意識障害、けいれん、呼吸困難、筋緊張低下、後弓反張などが出現し、治療が遅れると死亡するか重篤な神経後遺症をのこす。慢性症状としては発達障害、精神運動発達遅滞、失調症、けいれんなどがみられる。

4. 治療法

急性期は適切なカロリー（80kcal/kg 以上）と電解質輸液、ビタミン投与（B1 反応型もある）、蛋白制限を行う。アシドーシスが強く、アルカリ療法の効果がなければ、血液ろ過透析を行う。慢性期は分枝鎖アミノ酸の制限食が中心となり、特殊ミルクを使用する。

5. 予後

わが国の MSUD は新生児マススクリーニングで発見治療されているが、マススクリーニングの対象疾患の中で最も死亡率が高く、神経学的予後も良好とは言えない。欧米の報告でも同じような予後成績であったが、早期に診断、治療する事により、新生児期の初回急性増悪を抑えることができれば良好な経過が期待される。さらに肝臓移植により良好の経過が得られることが判明している。早期発見、早期治療、肝臓移植により予後は良好になることと考えられる。今後我が国においても脳死肝移植が普及することによって、本疾患の予後は改善するものと期待される。

○　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（病態推定はできている。）

3．効果的な治療方法

未確立（進行性である。）

4．長期の療養

必要（進行性のものがある。）

5．診断基準

あり（研究班作成）

6．重症度分類

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

研究代表者　熊本大学大学院生命科学研究部小児科学　教授　遠藤文夫

＜診断基準＞
確定例を対象とする。

診断基準
血中ロイシン値が 4 ㎎/dl(300μmol/L)以上であれば本症の診断を進める。
診断の根拠となる検査の①かつ②、もしくは①かつ③を認めるものを確定例とする。

鑑別診断
ケトーシスやチアミン欠乏で分枝鎖ケト酸の上昇を認める。
低血糖に伴って分枝鎖アミノ酸の上昇を認める。
いずれも、血中・尿中アミノ酸分析と尿有機酸分析によって鑑別が可能である。

診断の根拠となる検査
① 血中・尿中アミノ酸分析
診断に必須の検査である。ロイシン、イソロイシン、バリンの増加、アラニンの低下を認める。

② 有機酸分析
分枝鎖αケト酸、分枝鎖αヒドロキシ酸の増加を認める。

③酵素活性
酵素診断においてはリンパ球、皮膚線維芽細胞、羊水細胞、絨毛細胞などを用いた分枝鎖ケト酸脱水素酵素の酵素活性の測定をおこなう。
患者では酵素活性は正常対照の 20%以下である。
病型分類においては5%未満の場合は古典型、5－20%の場合は中間型あるいは間欠型である。

④遺伝子解析
複合体を形成するそれぞれの酵素について解析が必要であり、日本人に特異的な変異も認められていないため、診断には用いられていない。
⑤（参考）アロイソロイシンの出現も特徴的である（質量分析計によるアミノ酸分析では測定できない）。

＜重症度分類＞

中等症以上を対象とする。

先天性代謝異常症の重症度評価（日本先天代謝異常学会）

			点数
Ⅰ		**薬物などの治療状況（以下の中からいずれか1つを選択する ）**	
	a	治療を要しない	0
	b	対症療法のために何らかの薬物を用いた治療を継続している	1
	c	疾患特異的な薬物治療が中断できない	2
	d	急性発作時に呼吸管理、血液浄化を必要とする	4
Ⅱ		**食事栄養治療の状況（以下の中からいずれか1つを選択する ）**	
	a	食事制限など特に必要がない	0
	b	軽度の食事制限あるいは一時的な食事制限が必要である	1
	c	特殊ミルクを継続して使用するなどの中程度の食事療法が必要である	2
	d	特殊ミルクを継続して使用するなどの疾患特異的な負荷の強い（厳格な）食事療法の継続が必要である	4
	e	経管栄養が必要である	4
Ⅲ		**酵素欠損などの代謝障害に直接関連した検査（画像を含む）の所見（以下の中からいずれか1つを選択する）**	
	a	特に異常を認めない	0
	b	軽度の異常値が継続している　（目安として正常範囲から 1.5SD の逸脱）	1
	c	中等度以上の異常値が継続している （目安として 1.5SD から 2.0SD の逸脱）	2
	d	高度の異常値が持続している　（目安として 2.0SD 以上の逸脱）	3
Ⅳ		**現在の精神運動発達遅滞、神経症状、筋力低下についての評価（以下の中からいずれか1つを選択する）**	
	a	異常を認めない	0
	b	軽度の障害を認める　（目安として、IQ70 未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害）	1
	c	中程度の障害を認める （目安として、IQ50 未満や自立歩行が不可能な程度の障害）	2
	d	高度の障害を認める　（目安として、IQ35 未満やほぼ寝たきりの状態）	4
Ⅴ		**現在の臓器障害に関する評価（以下の中からいずれか1つを選択する）**	
	a	肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない	0
	b	肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある （目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの）	1
	c	肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある （目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの）	2

d	肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である （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Ⅵまでの各評価及び総合点をもとに最終評価を決定する。

（1）4点の項目が1つでもある場合	重症
（2）2点以上の項目があり、かつ加点した総点数が 6 点以上の場合	重症
（3）加点した総点数が 3-6 点の場合	中等症
（4）加点した総点数が 0-2 点の場合	軽症

注意

1　診断と治療についてはガイドラインを参考とすること

2　疾患特異的な薬物治療はガイドラインに準拠したものとする

3　疾患特異的な食事栄養治療はガイドラインに準拠したものとする

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

245 プロピオン酸血症

○ 概要

1. 概要

プロピオン酸血症（PA）は、プロピオニオニル CoA カルボキシラーゼの活性低下によって、プロピオン酸をはじめとする有機酸が蓄積し、代謝性アシドーシスに伴う各種の症状を呈する常染色体劣性遺伝形式の先天代謝異常症である。

2. 原因

プロピオニル CoA の代謝に障害をきたす原因としては、(1)プロピオニオニル CoA カルボキシラーゼ欠損症(2)プロピオニオニル CoA カルボキシラーゼの補酵素であるビオチンの代謝障害、(3)ビオチンとPCC のアポ蛋白の共有結合を触媒する酵素であるホロカルボキシラーゼ合成酵素（HCS）欠損症がある。ビオチン代謝障害、HCS 欠損症はマルチプルカルボキシラーゼ欠損症として発症する。わが国のタンデムマスによる新生児マススクリーニングの成績では発症頻度は約5万人１人と高頻度に発見され、有機酸代謝異常では最も発症率が高いとされている。

この中には軽症プロピオン酸血症と呼ばれる病型が多く含まれることが知られている。酵素活性が正常の 6.9～7.5%程度の Y435C のホモ接合体であり、重篤なケトアシドーシス発作を発症しないと考えられている。生涯ケトアシドーシス発作を起こさないかは不明である。厳しいタンパク制限は不要であるものの、感染症罹患時は早期のブドウ糖輸液などの特別な管理が必要であると考えられる。

3. 症状

新生児期から乳児期にかけて、重度の代謝性アシドーシス、ケトーシス、高アンモニア血症などが出現し、哺乳不良・嘔吐・呼吸障害・筋緊張低下などから嗜眠～昏睡など急性脳症の症状へ進展する。初発時以降も同様の急性増悪を繰り返しやすく、特に感染症罹患などが契機となることが多い。コントロール困難例では経口摂取不良が続き、身体発育が遅延する。呼吸障害、中枢神経障害、意識障害、けいれん、嘔吐発作、心障害、骨髄抑制、視神経萎縮などを主な症状として認める。

4. 治療法

診断確定までは、新生児マス・スクリーニング陽性例では、診断確定までの一般的注意として、感染症などによる体調不良・食欲低下時には早めに医療機関を受診するよう指示した上で、必要によりブドウ糖輸液を実施する。診断確定後の治療としては、食事療法として、母乳や一般育児用粉乳にバリン・イソロイシン・メチオニン・スレオニン・グリシン除去ミルク（雪印 S-22）を併用して、タンパク摂取制限（1.5～2.0g/kg/日）を開始する。急性期、急性増悪時には、気管内挿管と人工換気、ブドウ糖を含む輸液、代謝性アシドーシスの補正、水溶性ビタミン投与、高アンモニア血症の薬物療法、血液浄化療法などが必要となる。

5. 予後

早期発症の重症例の予後は不良である。これらの症例を中心として、生体肝移植が試みられている。治療効果に乏しく、高アンモニア血症、代謝性アシドーシス発作を繰り返す症例が適応となる。食欲改善、食事療法緩和、救急受診・入院の大幅な減少など QOL が向上し、基底核梗塞様病変、精神発達遅滞については進行が抑制できるとされている。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

約 300 人

2．発病の機構

不明（プロピオニオニル　CoA　カルボキシラーゼの活性低下によって、プロピオン酸をはじめとする有機酸が蓄積し、代謝性アシドーシスに伴う各種の症状を呈する。）

3．効果的な治療方法

未確立（薬物治療によるアシドーシスの改善を図り、食事療法を併用する。）

4．長期の療養

必要（生涯にわたる薬物と食事療法が必要である。）

5．診断基準

あり（研究班作成の診断基準）

6．重症度分類

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

「新しい新生児代謝スクリーニング時代に適応した先天代謝異常症の診断基準作成と治療ガイドラインの作成および新たな薬剤開発に向けた調査研究」

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

＜診断基準＞
確定診断例を対象とする。
①血中アシルカルニチン分析
　プロピオニルカルニチン（C3）の増加
②尿中有機酸分析
　メチルクエン酸、3-ヒドロキシプロピオン酸、3-ヒドロキシグリシンなどの排泄増加がみられる。これらの有機酸は、メチルマロン酸血症と共通の所見であるが、プロピオン酸血症ではメチルマロン酸の排泄増加は認められない。
③酵素活性測定
末梢血リンパ球や培養皮膚線維芽細胞の破砕液による PCC 酵素活性測定において、活性が正常の5%未満である。
④遺伝子解析
PCCA 遺伝子（MIM 232000）と PCCB 遺伝子（MIM 232050）のいずれかに、原因となる遺伝子変異を有する。

①②で特異的所見が得られたものを確定診断とする。尿中有機酸分析で特異的所見が不十分な場合には、③④酵素活性測定や遺伝子解析による確定診断が必要な場合もある。メチルマロン酸血症との鑑別が重要である。

＜重症度分類＞

中等症以上を対象とする。

先天性代謝異常症の重症度評価（日本先天代謝異常学会）

			点数
Ⅰ		**薬物などの治療状況（以下の中からいずれか1つを選択する ）**	
	a	治療を要しない	0
	b	対症療法のために何らかの薬物を用いた治療を継続している	1
	c	疾患特異的な薬物治療が中断できない	2
	d	急性発作時に呼吸管理、血液浄化を必要とする	4
Ⅱ		**食事栄養治療の状況（以下の中からいずれか1つを選択する ）**	
	a	食事制限など特に必要がない	0
	b	軽度の食事制限あるいは一時的な食事制限が必要である	1
	c	特殊ミルクを継続して使用するなどの中程度の食事療法が必要である	2
	d	特殊ミルクを継続して使用するなどの疾患特異的な負荷の強い（厳格な）食事療法の継続が必要である	4
	e	経管栄養が必要である	4
Ⅲ		**酵素欠損などの代謝障害に直接関連した検査（画像を含む）の所見（以下の中からいずれか1つを選択する）**	
	a	特に異常を認めない	0
	b	軽度の異常値が継続している　（目安として正常範囲から 1.5SD の逸脱）	1
	c	中等度以上の異常値が継続している （目安として 1.5SD から 2.0SD の逸脱）	2
	d	高度の異常値が持続している　（目安として 2.0SD 以上の逸脱）	3
Ⅳ		**現在の精神運動発達遅滞、神経症状、筋力低下についての評価（以下の中からいずれか1つを選択する）**	
	a	異常を認めない	0
	b	軽度の障害を認める　（目安として、IQ70 未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害）	1
	c	中程度の障害を認める （目安として、IQ50 未満や自立歩行が不可能な程度の障害）	2
	d	高度の障害を認める　（目安として、IQ35 未満やほぼ寝たきりの状態）	4
Ⅴ		**現在の臓器障害に関する評価（以下の中からいずれか1つを選択する）**	
	a	肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない	0
	b	肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある （目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの）	1
	c	肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある （目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの）	2

	d	肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である （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Ⅵまでの各評価及び総合点をもとに最終評価を決定する。

（1）4点の項目が1つでもある場合	重症
（2）2点以上の項目があり、かつ加点した総点数が 6 点以上の場合	重症
（3）加点した総点数が 3-6 点の場合	中等症
（4）加点した総点数が 0-2 点の場合	軽症

注意

1　診断と治療についてはガイドラインを参考とすること

2　疾患特異的な薬物治療はガイドラインに準拠したものとする

3　疾患特異的な食事栄養治療はガイドラインに準拠したものとする

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

246 メチルマロン酸血症

○ 概要

1. 概要

メチルマロン酸血症は、メチルマロニル CoA (MM-CoA) ムターゼ (EC 5.4.99.2; MCM) の活性低下によって、メチルマロン酸をはじめとする有機酸が蓄積し、代謝性アシドーシスに伴う各種の症状を呈する疾患である。メチルマロニルCoA の代謝に障害を来す原因としては、(1) MCM 欠損症 (MIM #251000) と、(2) ビタミンB_{12} の摂取・腸管での吸収・輸送から、MCM の活性型補酵素アデノシルコバラミン (コバマミド) 合成までの諸段階における障害が知られている。コバラミン代謝異常は相補性解析から cblA～cblG に分類され、cblA, cblB は アデノシルコバラミン合成だけに障害を来して MCM 欠損症と同様の症状を呈するのに対し、メチオニン合成酵素に必要なメチルコバラミンの合成に共通する経路の障害である cblC, cblE, cblF, cblG はホモシステイン増加を伴い、臨床像を異にする。CblDは、責任分子 MMADHC が cblC の責任分子 MMACHC による修飾を受けたコバラミン代謝中間体の細胞内局在(ミトコンドリアまたは細胞質)の振り分けを担っており、遺伝子変異の位置によって、メチルマロン酸血症単独型／ホモシスチン尿症単独型／混合型に分かれる。本診断基準では、MCM 欠損症, cblA, cblB, および cblD のうちホモシステイン増加を伴わない病型を対象として取り扱う。いずれも常染色体劣性遺伝性疾患である。

2. 原因

メチルマロニルCoA の代謝に障害を来す原因としては、(1) MCM 欠損症 (MIM #251000) と、(2) ビタミンB_{12} の摂取・腸管での吸収・輸送から、MCM の活性型補酵素アデノシルコバラミン (コバマミド) 合成までの諸段階における障害が知られている。タンデムマス新生児スクリーニング試験研究(1997 年～2011 年, 被検者数 157 万人)による国内での頻度は 1/12 万人で、これはプロピオン酸血症の 1/5 万人に次ぐ数字である。発症後診断例の全国調査では、メチルマロン酸血症が国内最多の有機酸代謝異常症と報告されている。

3. 症状

典型的には新生児期から乳児期にかけて、ケトアシドーシス・高アンモニア血症などが出現し、哺乳不良・嘔吐・呼吸障害・筋緊張低下などから嗜眠～昏睡など急性脳症の症状へ進展する。初発時以降も同様の急性増悪を繰り返しやすく、特に感染症罹患などが契機となることが多い。コントロール困難例では経口摂取不良が続き、身体発育が遅延する。呼吸障害、意識障害・けいれん、食思不振・嘔吐、中枢神経障害、腎障害などが主な症状として認められる。

4. 治療法

診断確定までは、新生児マス・スクリーニング陽性例では、診断確定までの一般的注意として、感染症などによる体調不良・食欲低下時には早めに医療機関を受診するよう指示した上で、必要によりブドウ糖輸液を実施する。診断確定後の治療としては、(1)ビタミン B12 反応性メチルマロン酸血症の可能性を考慮して、ヒドロキソコバラミンまたはシアノコバラミン 10mg/日 の内服を開始する。投与前後の血中アシルカルニチン分析・尿中有機酸分析とで効果の有無を判定する。 (2)食事療法として、母乳や一般育児用粉乳にバリン・イソロイシン・メチオニン・スレオニン・グリシン除去ミルクを併用して、軽度のタンパク摂取制限(1.5～2.0g/kg/日)を開始する。急性期、急性増悪時には、気管内挿管と人工換気、ブドウ糖を含む輸液、代謝性アシドーシスの補正、水溶性ビタミン投与、高アンモニア血症の薬物療法、血液浄化療法などが必要となる。

5. 予後

早期発症の重症例の予後は不良である。これらの症例を中心として、生体肝移植が試みられている。食欲改善、食事療法緩和、救急受診・入院の大幅な減少など QOL が向上する症例もあるが、移植後にもかかわらず急性代謝不全や中枢神経病変進行などが発症することもある。 腎機能低下は長期生存例における最も重大な問題のひとつで、肝移植によって全般的な代謝コントロールが改善しても腎組織障害は進行し、末期腎不全に至りうる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 300 人

2. 発病の機構

不明

3. 効果的な治療方法

未確立（薬物治療によるアシドーシスの改善を図り、食事療法を併用する。）

4. 長期の療養

必要（生涯にわたる薬物と食事療法が必要である。）

5. 診断基準

あり（研究班作成の診断基準。）

6. 重症度分類

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

「新しい新生児代謝スクリーニング時代に適応した先天代謝異常症の診断基準作成と治療ガイドラインの作成および新たな薬剤開発に向けた調査研究」

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

＜診断基準＞
確定例を対象とする。
①血中アシルカルニチン分析
　プロピオニルカルニチン（C3）の増加
②尿中有機酸分析
　メチルクエン酸、3-ヒドロキシプロピオン酸、3-ヒドロキシグリシンなどの排泄増加がみられる。これらの有機酸は、プロピオン酸血症と共通の所見であるが、メチルマロン酸血症ではメチルマロン酸の排泄増加を認める。
③ビタミン B12 欠乏症とホモシスチン尿症の除外
　血漿総ホモシステイン濃度　正常　（＜15μmol/L）
　血清ビタミン B12　　正常　（＞200pmol/L）
　によってビタミン B12 欠乏症やホモシスチン尿症ではないことを確認する。

① 加えて、②にて特異的所見があり、③においてビタミン B12 欠乏症とホモシスチン尿症を除外することができれば、メチルマロン酸血症の確定例とする。

原因となっている代謝障害（MCM 欠損症, cblA, cblB, cblD）の確定には、酵素活性測定や遺伝子解析が必要である。

＜重症度分類＞
中等症以上を対象とする。

先天性代謝異常症の重症度評価（日本先天代謝異常学会）

			点数
Ⅰ		**薬物などの治療状況（以下の中からいずれか1つを選択する ）**	
	a	治療を要しない	0
	b	対症療法のために何らかの薬物を用いた治療を継続している	1
	c	疾患特異的な薬物治療が中断できない	2
	d	急性発作時に呼吸管理、血液浄化を必要とする	4
Ⅱ		**食事栄養治療の状況（以下の中からいずれか1つを選択する ）**	
	a	食事制限など特に必要がない	0
	b	軽度の食事制限あるいは一時的な食事制限が必要である	1
	c	特殊ミルクを継続して使用するなどの中程度の食事療法が必要である	2
	d	特殊ミルクを継続して使用するなどの疾患特異的な負荷の強い（厳格な）食事療法の継続が必要である	4
	e	経管栄養が必要である	4
Ⅲ		**酵素欠損などの代謝障害に直接関連した検査（画像を含む）の所見（以下の中からいずれか1つを選択する）**	
	a	特に異常を認めない	0
	b	軽度の異常値が継続している　（目安として正常範囲から 1.5SD の逸脱）	1
	c	中等度以上の異常値が継続している （目安として 1.5SD から 2.0SD の逸脱）	2
	d	高度の異常値が持続している　（目安として 2.0SD 以上の逸脱）	3
Ⅳ		**現在の精神運動発達遅滞、神経症状、筋力低下についての評価（以下の中からいずれか1つを選択する）**	
	a	異常を認めない	0
	b	軽度の障害を認める　（目安として、IQ70 未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害）	1
	c	中程度の障害を認める （目安として、IQ50 未満や自立歩行が不可能な程度の障害）	2
	d	高度の障害を認める　（目安として、IQ35 未満やほぼ寝たきりの状態）	4
Ⅴ		**現在の臓器障害に関する評価（以下の中からいずれか1つを選択する）**	
	a	肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない	0
	b	肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある （目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの）	1
	c	肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある （目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの）	2

d	肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である （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Ⅵまでの各評価及び総合点をもとに最終評価を決定する。

（1）4点の項目が1つでもある場合	重症
（2）2点以上の項目があり、かつ加点した総点数が 6 点以上の場合	重症
（3）加点した総点数が 3-6 点の場合	中等症
（4）加点した総点数が 0-2 点の場合	軽症

注意

1　診断と治療についてはガイドラインを参考とすること

2　疾患特異的な薬物治療はガイドラインに準拠したものとする

3　疾患特異的な食事栄養治療はガイドラインに準拠したものとする

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

247　イソ吉草酸血症

○ 概要

1．概要

イソ吉草酸血症はロイシンの中間代謝過程で働くイソバレリル CoA 脱水素酵素の障害によって生じる、常染色体劣性遺伝の疾患である。本疾患は「足の蒸れたような」とか「汗臭い」と形容される特徴的な体臭を呈し、多くは新生児期に哺乳不良や嘔吐、意識障害で発症する。強い代謝性アシドーシスや高アンモニア血症、低血糖などがしばしば認められる。日本での罹患頻度は約 50 万出生に1人と推定されている。食事療法や薬物療法で症状をコントロールできれば予後良好だが、急性期の治療が遅れると神経学的後遺症を残すことがある。また治療は一生継続する必要がある。

本疾患は早期診断・治療により健常な発達が見込まれることから、新生児マススクリーニングの一次対象疾患となっている。

2．原因

イソバレリル CoA 脱水素酵素をコードする IVD 遺伝子の異常による。

3．症状

1）特有の臭気

急性期に「足の蒸れた」とか「汗臭い」と形容される特異な体臭がある。

2）神経症状

哺乳不良や嘔吐、意識障害、無呼吸、筋緊張低下、けいれんなどで発症する。発達遅滞もみられる。

3）体重増加不良・食癖

しばしば高タンパク食品を嫌う食癖がみられる。

4）その他

急性膵炎や不整脈の報告がある。

4．治療法

1) 食事療法

代謝経路上流のロイシンを制限することでイソバレリル CoA の蓄積を防ぐことを目的とする。自然タンパクの制限のために、母乳や一般粉乳にロイシン除去フォーミュラ（明治 8003）を併用する。

2) 薬物療法

L-カルニチンやグリシンの投与を行う。いずれも体内に蓄積した異常代謝産物の排泄を促進する。ただし、グリシンは新生児期から乳児期では髄液中グリシン濃度が上昇する可能性があり、使用しない方が良いとされている。

3) 急性期の対処

異化亢進を防ぐための 10%濃度以上のブドウ糖を含む電解質輸液や代謝性アシドーシスの補正、高アンモニア血症に対する対症療法を行う。高アンモニア血症が内科的にコントロール出来ない場合には、速

やかに血液透析による血液浄化療法を行う。

5. 予後

特に初発時の対応が遅れると、死亡したり重度の発達遅滞などの後遺症を残すことがある。急性期後の、薬物療法や食事療法によるコントロールが良好であれば、正常な発達も見込まれる。新生児マススクリーニングによって発症前に診断され、治療介入できれば、発症予防も可能と思われる。

○ 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

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あり）

6. 重症度分類

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

日本先天代謝異常学会

＜診断基準＞
確定診断例を対象とする。

A 症状
1）特有の臭気
　急性期に「足の蒸れた」とか「汗臭い」と形容される特異な体臭がある。
2）神経症状
　哺乳不良や嘔吐、意識障害、無呼吸、筋緊張低下、痙攣などで発症する。発達遅滞もみられる。
3）体重増加不良・食癖
　しばしば高タンパク食品を嫌う食癖がみられる。
4）その他
　急性膵炎や不整脈の報告がある。

B 検査所見
1.　血中アシルカルニチン分析
　C5（イソバレリルカルニチン）の上昇が特徴的である。
　cut off 値は>0.7μmol/L とされるが、各スクリーニング施設で若干異なることに注意する。
2. 尿中有機酸分析
　イソバレリルグリシン、3-ヒドロキシイソ吉草酸の著明な排泄増加がみられ、化学診断が可能である。特にイソバレリルグリシンは急性期にも安定期にも認められる。イソバレリルグリシンの定量値については分析方法により異なるが、本症患者では健常者対照値上限（約 10nmol/mol･Cr）をはるかに超える排泄量となる。3-メチルクロトニルグリシンやメチルクエン酸などの他の代謝産物はない。
3. 酵素活性
　リンパ球や皮膚線維芽細胞などを用いたイソバレリル CoA 脱水素酵素活性測定により活性値が低下していれば本症の診断が可能である。

C 鑑別診断
　ピボキシル基を含む抗菌薬を中心とした薬剤投与時には、アシルカルニチン分析で抗菌薬の代謝産物であるピバロイルカルニチンが C5として検出されるため、鑑別が必要な場合がある。
　また、グルタル酸尿症 2 型では尿中イソバレリルグリシンの軽度増加を認めることがあるが、それ以外に疾患特異的な有機酸（エチルマロン酸など）が排泄されているので、鑑別は容易である。

D 遺伝学的検査
1. IVD 遺伝子の変異

＜診断のカテゴリー＞

1）疑診：A のうち少なくとも1つ以上があり、診断の根拠となる検査のうちタンデムマス法による血中アシルカルニチン分析が陽性のみの場合は疑診とする。

2）確定診断：B1 に加えて、B2、B3、D のいずれかを満たす場合に確定診断とする。

＜重症度分類＞

中等症以上を対象とする。

先天性代謝異常症の重症度評価（日本先天代謝異常学会）

			点数
Ⅰ		**薬物などの治療状況（以下の中からいずれか1つを選択する ）**	
	a	治療を要しない	0
	b	対症療法のために何らかの薬物を用いた治療を継続している	1
	c	疾患特異的な薬物治療が中断できない	2
	d	急性発作時に呼吸管理、血液浄化を必要とする	4
Ⅱ		**食事栄養治療の状況（以下の中からいずれか1つを選択する ）**	
	a	食事制限など特に必要がない	0
	b	軽度の食事制限あるいは一時的な食事制限が必要である	1
	c	特殊ミルクを継続して使用するなどの中程度の食事療法が必要である	2
	d	特殊ミルクを継続して使用するなどの疾患特異的な負荷の強い（厳格な）食事療法の継続が必要である	4
	e	経管栄養が必要である	4
Ⅲ		**酵素欠損などの代謝障害に直接関連した検査（画像を含む）の所見（以下の中からいずれか1つを選択する）**	
	a	特に異常を認めない	0
	b	軽度の異常値が継続している　（目安として正常範囲から 1.5SD の逸脱）	1
	c	中等度以上の異常値が継続している （目安として 1.5SD から 2.0SD の逸脱）	2
	d	高度の異常値が持続している　（目安として 2.0SD 以上の逸脱）	3
Ⅳ		**現在の精神運動発達遅滞、神経症状、筋力低下についての評価（以下の中からいずれか1つを選択する）**	
	a	異常を認めない	0
	b	軽度の障害を認める　（目安として、IQ70 未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害）	1
	c	中程度の障害を認める （目安として、IQ50 未満や自立歩行が不可能な程度の障害）	2
	d	高度の障害を認める　（目安として、IQ35 未満やほぼ寝たきりの状態）	4
Ⅴ		**現在の臓器障害に関する評価（以下の中からいずれか1つを選択する）**	
	a	肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない	0
	b	肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある （目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの）	1
	c	肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある （目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの）	2

d	肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である （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Ⅵまでの各評価及び総合点をもとに最終評価を決定する。

（1）4点の項目が1つでもある場合	重症
（2）2点以上の項目があり、かつ加点した総点数が 6 点以上の場合	重症
（3）加点した総点数が 3-6 点の場合	中等症
（4）加点した総点数が 0-2 点の場合	軽症

注意

1　診断と治療についてはガイドラインを参考とすること

2　疾患特異的な薬物治療はガイドラインに準拠したものとする

3　疾患特異的な食事栄養治療はガイドラインに準拠したものとする

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

248 グルコーストランスポーター1欠損症

○ 概要

1. 概要

グルコーストランスポーター1欠損症症候群(glucose transporter type 1 deficiency syndrome; GLUT-1 DS) は、脳のエネルギー代謝基質であるグルコースが中枢神経系に取り込まれないことにより生じる代謝性脳症で、1991 年に De Vivo らにより初めて報告された。血糖は正常値であるが髄液糖が低値となることより中枢神経系内の低血糖状態を生じ、様々な中枢神経系機能不全を起こす。中でも難治性てんかんや発達遅滞、痙性麻痺、運動失調等の原因となる。GLUT-1DS はケトン食による治療が有効な疾患であり、早期発見・治療により予後を改善する可能性がある。

2. 原因

大多数に *SLC2A1* 遺伝子(1p34.2)におけるヘテロ接合性の *de novo* 変異を認め、ハプロ不全が発症に関与する。孤発症例が多いが、家族例の報告も散見される。常染色体優性遺伝が多数である。現在までに欧米を中心に 200 例以上の報告がある。2011 年度のわが国における全国調査では 57 例確認されている。

3. 症状

生下時には異常を認めない。てんかん発作は乳児期早期に発症し、オプソクローヌスに疑似した異常眼球運動発作や無呼吸発作が先行することがある。発作型は全般性強直間代、ミオクロニー、非定型欠神、定型欠神、脱力、部分発作とさまざまであるが、てんかん発作のない症例も報告されている。また、てんかん症候群として早期発症欠神発作てんかん(4歳以下発症)や家族性の欠神発作てんかん、Doose 症候群の一部においても GLUT-1DS が存在する可能性が指摘されている。神経学的所見として筋緊張低下を認める。小脳失調、痙性麻痺、ジストニアなどの複合的な運動障害が遅発性に出現する。構語障害は全例に認め、失調性である。認知障害は、学習障害の程度から重度精神遅滞までさまざまである。社会性があり、親しみやすい。重症例で後天性小頭症が合併する。運動失調、精神錯乱、嗜眠・傾眠、不全片麻痺、全身麻痺、睡眠障害、頭痛、嘔吐を発作性に認めることがある。最近、発作性労作誘発性ジスキネジアにおいて *SLC2A1* 遺伝子のヘテロ接合性変異が同定されたが、てんかん発症は遅く、髄液糖低値も有意でなく、GLUT-1DS の典型例とは異なっている。

GLUT-1DS に認める症状は、空腹、運動により増悪し、特に早朝空腹時に強く、食後に改善する。年齢とともに改善し、思春期を経て安定してくる。血液検査では、低血糖の不在下に髄液糖は 40 mg/dL 以下、髄液糖/血糖比は 0.45 以下(平均 0.35)、髄液乳酸値は正常～低下を呈する。頭部CT・MRI では大脳萎縮、髄鞘化遅延など非特異的所見を呈する。発作間欠期脳波では背景脳波の徐波化を認める。てんかん波はないことが多いが、初期に焦点性棘波を、成長とともに 2.5-4 Hz の全般性棘徐波を認める。脳波異常は食事やグルコース静注で改善する。遺伝子検査にて確定診断されるが、遺伝子変異がない場合には赤血球 3-O- methyl-D-glucose 取り込み試験で低下していれば GLUT-1DS と診断できる。

4. 治療法

抗てんかん薬に対しては治療抵抗性である。グルコースに代わりケトンをエネルギー源として供給するケトン食療法(3:1～4:1)は、診断がつき次第早期に開始されるべきである。修正アトキンス食は、従来のケトン食に比べ調理が容易で、カロリー、蛋白制限がないため空腹感がなく、長期継続しやすい利点がある。GLUT-1DS では、尿のケトスティックス検査で2～3+程度維持できれば有効である。成人例では、修正アトキンス食あるいは低グリセミック指数食が実際的である。GLUT1 を抑制する薬剤(フェノバルビタール、抱水クロラール、テオフィリン)や飲食物(アルコール、カフェイン)は避けるべきである。

5.　予後

本疾患自体生命予後は悪くないため未診断の成人例も多く存在することが予想される。症状の項で既述したように神経学的症状は慢性で、かつ緩徐進行性であり、小脳性失調、精神遅滞、痙性麻痺などの固定した症状に加え、これも既述の発作性症状が出現、特に空腹・運動によって増悪する。

○　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（遺伝子異常が関与）

3.　効果的な治療方法

未確立

4.　長期の療養

必要（生涯にわたる薬物療法と食事療法が必要である。）

5.　診断基準

あり（研究班作成の診断基準。）

6.　重症度分類

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

新しい新生児代謝スクリーニング時代に適応した先天代謝異常症の診断基準作成と治療ガイドラインの作成および新たな薬剤開発に向けた調査研究班

＜診断基準＞

（1）空腹、運動により増悪し、特に早期空腹時に強く、食後に改善する下記の症状・臨床検査からGLUT1欠損症を疑う。

症状：
乳児期早期発症の難治性てんかん（発作型は全般性強直間代、ミオクロニー、非定型欠神、定型欠神、脱力、部分発作とさまざまである。）発作性異常眼球運動発作、乳児期の筋緊張低下、発達遅滞、痙性麻痺、ジストニア
注：非定型例ではてんかん発作を呈さない軽症例もある。

臨床検査：
① 糖値：正常
② 髄液検査：髄液糖 40mg/dl以下、髄液糖／血糖比 0.45 以下、髄液乳酸値は正常～低下。
③ 脳波：背景脳波の徐波化（発作間歇期）。食後またはグルコース静注により脳波異常が改善する。
④ 画像検査：頭部CT.・MRIで大脳萎縮、髄鞘化遅延など非特異的所見を認める。

（2）確定診断の検査
①*SLC2A 1*遺伝子検査にて病因となる遺伝子変異を確定する。
②赤血球 3-O-methyl-D-glucose 取り込み試験：低下（正常の 60%以下）を認める。

診断基準：
症状から疑い、
①*SLC2A 1*遺伝子検査にて病因となる遺伝子変異を確定する。
または、
②赤血球 3-O-methyl-D-glucose 取り込み試験：低下（正常の 60%以下）を認める。
または、
③①、②を満足しない例でも臨床検査の②髄液検査、③脳波の項を満足し、ケトン食治療の導入から1ヵ月以内にすべての症状に著明改善を認める。
を認めたものを診断確定例とする。

＜重症度分類＞

中等症を対象とする。

先天性代謝異常症の重症度評価（日本先天代謝異常学会）

			点数
Ⅰ		**薬物などの治療状況（以下の中からいずれか1つを選択する ）**	
	a	治療を要しない	0
	b	対症療法のために何らかの薬物を用いた治療を継続している	1
	c	疾患特異的な薬物治療が中断できない	2
	d	急性発作時に呼吸管理、血液浄化を必要とする	4
Ⅱ		**食事栄養治療の状況（以下の中からいずれか1つを選択する ）**	
	a	食事制限など特に必要がない	0
	b	軽度の食事制限あるいは一時的な食事制限が必要である	1
	c	特殊ミルクを継続して使用するなどの中程度の食事療法が必要である	2
	d	特殊ミルクを継続して使用するなどの疾患特異的な負荷の強い（厳格な）食事療法の継続が必要である	4
	e	経管栄養が必要である	4
Ⅲ		**酵素欠損などの代謝障害に直接関連した検査（画像を含む）の所見（以下の中からいずれか1つを選択する）**	
	a	特に異常を認めない	0
	b	軽度の異常値が継続している　（目安として正常範囲から 1.5SD の逸脱）	1
	c	中等度以上の異常値が継続している （目安として 1.5SD から 2.0SD の逸脱）	2
	d	高度の異常値が持続している　（目安として 2.0SD 以上の逸脱）	3
Ⅳ		**現在の精神運動発達遅滞、神経症状、筋力低下についての評価（以下の中からいずれか1つを選択する）**	
	a	異常を認めない	0
	b	軽度の障害を認める　（目安として、IQ70 未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害）	1
	c	中程度の障害を認める （目安として、IQ50 未満や自立歩行が不可能な程度の障害）	2
	d	高度の障害を認める　（目安として、IQ35 未満やほぼ寝たきりの状態）	4
Ⅴ		**現在の臓器障害に関する評価（以下の中からいずれか1つを選択する）**	
	a	肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない	0

b	肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある （目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの）	1
c	肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある （目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの）	2
d	肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である （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Ⅵまでの各評価及び総合点をもとに最終評価を決定する。

（1）4点の項目が1つでもある場合	重症
（2）2点以上の項目があり、かつ加点した総点数が 6 点以上の場合	重症
（3）加点した総点数が 3-6 点の場合	中等症
（4）加点した総点数が 0-2 点の場合	軽症

注意

1　診断と治療についてはガイドラインを参考とすること

2　疾患特異的な薬物治療はガイドラインに準拠したものとする

3　疾患特異的な食事栄養治療はガイドラインに準拠したものとする

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

249　グルタル酸血症１型

○ 概要

１. 概要

グルタル酸血症１型はリジン、ヒドロキシリジン、トリプトファンの中間代謝過程で働くグルタリル CoA 脱水素酵素の障害によって生じる、常染色体劣性遺伝の疾患である。中間代謝産物であるグルタル酸、3-ヒドロキシグルタル酸などの蓄積が中枢神経、特に線条体の尾状核や被殻の障害をきたす。多くは生後３－36 か月の間に、胃腸炎や発熱を伴う感染などを契機に急性脳症様発作で発症する。頭囲拡大や退行で発症し、錐体外路症状が徐々に進行する症例もある。日本での罹患頻度は約 21 万出生に1人と推定されている。一旦発症するとほとんどが神経学的後遺症を残し、治療は一生継続する必要がある。

本疾患は早期診断・治療により健常な発達が見込まれることから、新生児マススクリーニングの一次対象疾患となっている。

２. 原因

グルタリル CoA 脱水素酵素をコードする GCDH 遺伝子の異常による。

３. 症状

１）頭囲拡大

出生後より頭囲拡大を認める、あるいは乳児期以降に頭囲拡大を示す。

２）神経症状

急性発症型の場合、典型的には発熱後１-３日後より嘔吐が出現し、急激な筋緊張低下がみられ、頚定の消失や、けいれん、硬直、ジストニアなどの錐体路症状が認められる。その後、いったんは緩やかな改善を認めるが、感染時などに同様の発作を反復しながら症状は進行し、不可逆的な変化を示すことが多い。

慢性進行型では退行や運動発達遅延、筋緊張低下、ジストニア・ジスキネジアなどの不随意運動（錐体外路症状）が緩徐に出現、進行する。

４. 治療法

1) 食事療法

前駆アミノ酸の負荷を軽減し、異常代謝産物の蓄積を防ぐことを目的とする。自然タンパクの制限のために、母乳や一般粉乳にリジン・トリプトファン除去ミルクを併用する。

2) 薬物療法

L-カルニチンの投与を行う。体内に蓄積した異常代謝産物の排泄を促進する。

3) 急性期の対処

異化亢進を防ぐための 10%濃度以上のブドウ糖を含む電解質輸液を行う。代謝性アシドーシスや、高アンモニア血症が認められた場合には対症療法を行う。

4）発熱時の対策

38.5℃以上の場合には、積極的にイブプロフェン使用し、体温の上昇を抑える。

5. 予後

一旦発症すると、重度の発達遅滞などの後遺症を残すことが多く、予後不良である。早期に発見・診断され薬物療法や食事療法によるコントロールが良好であれば、正常発達も見込まれる。新生児マススクリーニングによって発症前に診断され、治療介入できれば、発症予防も可能と考えられている。

○ 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

3. 効果的な治療方法

未確立

4. 長期の療養

必要（進行性のものがある。）

5. 診断基準

あり（研究班作成の診断基準あり）

6. 重症度分類

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

島根大学医学部小児科　助教　長谷川有紀

＜診断基準＞
確定診断例を対象とする。

先天代謝異常学会の診断基準

A 症状
1）頭囲拡大
出生後より頭囲拡大を認める、あるいは乳児期以降に頭囲拡大を示してくる。
2）神経症状
急性発症型の場合、典型的には、発熱後 1-3 日後より嘔吐が出現し、急激な筋緊張低下がみられ、頚定の消失や、けいれん、硬直、ジストニアなどの錐体路症状が認められる。その後、いったんは緩やかな改善を認めるが、感染時などに同様の発作を反復しながら症状は進行し、不可逆的な変化を示すことが多い。
慢性進行型では退行や運動発達遅延、筋緊張低下、ジストニア・ジスキネジアなどの不随意運動（錐体外路症状）が緩徐に出現、進行する。

B 検査所見
1.　血中アシルカルニチン分析
C5-DC（グルタリルカルニチン）の上昇が特徴的である。また C0（遊離カルニチン）の低下もしばしば認められる。
cut off 値は＞0.25μmol/L とされるが、各スクリーニング施設で若干異なることに注意する。

2. 尿中有機酸分析
グルタル酸、３－ヒドロキシグルタル酸の排泄増加がみられ、化学診断が可能である。特に３－ヒドロキシグルタル酸の排泄は本疾患に特徴的である。

3. 中枢神経系の画像診断（CT, MRI）
　Sylvius 裂や側脳室の拡大を伴う前頭葉と側頭葉の脳萎縮様変化を示すのが特徴である。これは子宮内の脳発達障害を反映しており、委縮というよりむしろ低形成といえる。
　急性期には基底核、特に線条体（被殻、尾状核）の障害を反映し、萎縮性変化とMRI での異常信号（T1 強調で低信号、T2 強調や DW で高信号）を示す。時間が経過すると同部位の神経脱落により、T2 強調で永続的な高信号を示す。

4. 酵素活性
リンパ球や皮膚線維芽細胞などを用いてグルタリル CoA 脱水素酵素活性の著しい低下もしくは欠損によって診断が可能である。

C 鑑別診断

アシルカルニチン分析、尿中有機酸分析で特徴的な所見を示し、確定診断に至る。

D 遺伝学的検査

1. CGDH 遺伝子の変異

＜診断のカテゴリー＞

1）疑診：臨床症状のうち少なくとも1つ以上があり、診断の根拠となる検査のうちタンデムマスによる血中アシルカルニチン分析が陽性のみの場合は疑診。

2）確定診断：上記に加えて、尿中有機酸分析にて特に 3-ヒドロキシグルタル酸とグルタル酸の排泄増加を認めたものを確定診断とする。もしくは酵素診断、遺伝子診断されたものを確定診断とする。

＜重症度分類＞

中等症以上を対象とする。

先天性代謝異常症の重症度評価（日本先天代謝異常学会）

			点数
Ⅰ		**薬物などの治療状況（以下の中からいずれか1つを選択する ）**	
	a	治療を要しない	0
	b	対症療法のために何らかの薬物を用いた治療を継続している	1
	c	疾患特異的な薬物治療が中断できない	2
	d	急性発作時に呼吸管理、血液浄化を必要とする	4
Ⅱ		**食事栄養治療の状況（以下の中からいずれか1つを選択する ）**	
	a	食事制限など特に必要がない	0
	b	軽度の食事制限あるいは一時的な食事制限が必要である	1
	c	特殊ミルクを継続して使用するなどの中程度の食事療法が必要である	2
	d	特殊ミルクを継続して使用するなどの疾患特異的な負荷の強い（厳格な）食事療法の継続が必要である	4
	e	経管栄養が必要である	4
Ⅲ		**酵素欠損などの代謝障害に直接関連した検査（画像を含む）の所見（以下の中からいずれか1つを選択する）**	
	a	特に異常を認めない	0
	b	軽度の異常値が継続している　（目安として正常範囲から 1.5SD の逸脱）	1
	c	中等度以上の異常値が継続している （目安として 1.5SD から 2.0SD の逸脱）	2
	d	高度の異常値が持続している　（目安として 2.0SD 以上の逸脱）	3
Ⅳ		**現在の精神運動発達遅滞、神経症状、筋力低下についての評価（以下の中からいずれか1つを選択する）**	
	a	異常を認めない	0
	b	軽度の障害を認める　（目安として、IQ70 未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害）	1
	c	中程度の障害を認める （目安として、IQ50 未満や自立歩行が不可能な程度の障害）	2
	d	高度の障害を認める　（目安として、IQ35 未満やほぼ寝たきりの状態）	4
Ⅴ		**現在の臓器障害に関する評価（以下の中からいずれか1つを選択する）**	
	a	肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない	0
	b	肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある （目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの）	1
	c	肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある （目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの）	2

d	肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である （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Ⅵまでの各評価及び総合点をもとに最終評価を決定する。

（1）4点の項目が1つでもある場合	重症
（2）2点以上の項目があり、かつ加点した総点数が 6 点以上の場合	重症
（3）加点した総点数が 3-6 点の場合	中等症
（4）加点した総点数が 0-2 点の場合	軽症

注意

1　診断と治療についてはガイドラインを参考とすること

2　疾患特異的な薬物治療はガイドラインに準拠したものとする

3　疾患特異的な食事栄養治療はガイドラインに準拠したものとする

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

250　グルタル酸血症２型

○ 概要

1．概要

ミトコンドリア内の電子伝達フラビン蛋白(electron transfer flavoprotein: ETF)および ETF 脱水素酵素(ETF dehydrogenase: ETFDH)の先天的欠損により生じる疾患である。ETF および ETFDH はミトコンドリア内におけるβ酸化経路を含む複数の脱水素酵素反応によって生じる電子を電子伝達系に供給する。このため、マルチプルアシル CoA 脱水素酵素欠損症などと記載される事もある。臨床像は幅広い。新生児期に種々の奇形や多嚢胞性嚢胞腎を合併し、極めて重篤な代謝性アシドーシス等で発症し早期に死亡する例から、乳幼児期に代謝性アシドーシスや低血糖、筋力低下として発症する症例、成人期に発症し筋痛、筋力低下を契機に診断される症例もある。遺伝形式は常染色体劣性である。我が国における新生児マススクリーニングのパイロット研究の結果によると約 31 万人に1人の発見頻度である。

2．原因

ミトコンドリア内の電子伝達フラビン蛋白(electron transfer flavoprotein: ETF)および ETF 脱水素酵素(ETF dehydrogenase: ETFDH)の先天的欠損が原因となる。原因遺伝子に *ETFA, ETFB* および *ETFDH* があり、それぞれは ETFα、ETFβ および ETFDH に対応する。本疾患では遺伝子型と表現型の明らかな対応はないが、ETFDH の変異症例には乳幼児期以降に発症する例が多い傾向はある。

3．症状

本症は重症度や発症年齢から1）新生児期発症型、2）乳幼児・学童期発症型、および3）成人発症型、の三病型に分ける事ができる。新生児発症型は、生後早期からの重篤な心筋症、心不全、非ケトン性低血糖を有する症例が多い。出生時から Potter 様顔貌や多嚢胞性嚢胞腎などの奇形を伴う場合、これらの異常は伴わない場合がある。いずれもきわめて予後不良であり、治療に反応せず出生後早期に死亡する事が多い。乳幼児・学童期発症型は、発症形態を2つに大別できる。すなわち A)主に乳幼児期に低血糖や Reye 様症候群として発症する場合、B) 主に学童期以降に横紋筋融解症やミオパチーなどの骨格筋症状として発症する場合である。前者は他の脂肪酸代謝異常症と同様、感染や飢餓が契機となる事が多い。後者は飢餓に加えて運動などの骨格筋への負荷が誘因となる場合も少なくない。成人発症型は青年期以降に筋力低下や筋痛などを主要な症状として発症する。小児期には低血糖、筋力低下などの症状は原則として認めない。

4．治療法

急性期は対症的な治療に加え、十分量のブドウ糖を供給し、早期に異化亢進の状態を脱する事が重要である。本疾患では分子鎖アミノ酸やリジン・トリプトファンの代謝過程の脱水素酵素も阻害されるので、有機酸代謝異常症に準じた治療も必要である。

安定期の治療は異化亢進の予防が非常に重要となる。特に乳幼児においては飢餓状態を防ぐことが重要である。食事間隔を脂肪の異化が起こらない程度にとどめる事が重要となる。また、飢餓時の早期ブドウ

糖投与は重篤な発作を防ぐためにも重要である。過度の運動は避けるべきである。年長例ではミオパチーや筋痛が中心となる事が多いが、軽度～中等度の運動によっても症状の増悪がみられる事がある。その他にも、食事療法として、低タンパク・低脂肪、高炭水化物食が行われることもある。

薬物療法として、リボフラビン（フラビタン®）大量療法が行われることがある。乳幼児以降に発症するなかの一部の症例ではリボフラビンの大量療法（100-300 mg/日）が有効である場合があり、使用される場合がある。レボカルニチン（エルカルチン®）投与も行われる事がある。しかし、本症に対するカルニチン補充の是非については結論が得られていない。

5. 予後

新生児発症型については致死的である。乳幼児発症例についても重篤な低血糖発作として発症する場合は初回発作で死亡する場合も少なくない。筋症状を主症状として発症する場合も、姓名を脅かす治療により筋症状の著明な改善を見ない場合も少なくない。本症では乳幼児・学童発症型、成人発症型についての予後は患者数が少なく、不明な点が多い。

○ 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

3. 効果的な治療方法

未確立

4. 長期の療養

必要（治癒が困難であり、筋症状などは進行することが報告されている。）

5. 診断基準

あり（学会認定の診断基準あり。）

6. 重症度分類

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

島根大学医学部小児科　助教　小林弘典

＜診断基準＞

確定診断例を対象とする。

1.　臨床所見

①　意識障害、けいれん

低血糖によって起こる。急激な発症形態から急性脳症、肝機能障害を伴う場合はライ様症候群と臨床診断される場合も多い。

②　心筋症状

心筋症は新生児期発症例で見られることがあり、治療に難渋する。

③　不整脈

心筋症に伴うことが多い。

④　肝腫大

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。

⑤　骨格筋症状

ミオパチー、筋痛、易疲労性を呈する事が多い。本疾患ではしばしば横紋筋融解症を来す。幼少時には肝型の臨床像であっても、年長になるに従い、骨格筋症状が中心となる症例がある。

⑥　消化器症状

乳幼児期発症型において、低血糖時に嘔吐が主訴になることがある。

⑦　発達遅滞

診断に至らなかった急性発作からの回復後や繰り返す低血糖発作によると考えられる。

2.　参考となる検査所見

① 低～非ケトン性低血糖

低血糖の際に血中および尿中ケトン体が低値となる。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 ＞2.5, もしくは 遊離脂肪酸/3―ヒドロキシ酪酸 ＞3.0 であれば本症を含む脂肪酸β酸化異常が疑われる。

② 肝逸脱酵素上昇

肝逸脱酵素の上昇を認め、急性期には脂肪肝を合併していることが多く、画像診断も参考になる。

③ 高 CK 血症

非発作時に軽度高値でも、急性期には著明高値となることもある。

④ 高アンモニア血症

急性発作時に高値となる。

⑤ 筋生検

診断に筋生検が必須ではないが、筋生検の所見では赤筋を中心に所見がみられ、赤色ぼろ繊維や Oil red O 染色での強反応は脂肪酸代謝異常症を強く疑う所見になる。

3.　診断の根拠となる特殊検査

①タンデムマス検査所見

新生児マススクリーニングでは C10:1 の上昇によってスクリーニングされるが、実際には短鎖～長鎖アシルカ

ルニチンが広範に上昇するプロフィールが特徴である。再検査、精密検査時はこれらの所見にも十分に留意してアシルカルニチン全体のプロフィールを俯瞰する必要がある。重症例はマススクリーニング以前に発症する。この場合、一見長鎖脂肪酸代謝異常症の様なアシルカルニチンプロフィールとなる事がある。

タンデムマス検査のみでは生化学診断は困難であるので、軽度であっても異常が続く場合は、漫然と再検を繰り返すのではなく、確定診断のための検査が推奨される。

②尿中有機酸分析所見

複数の脱水素酵素反応が障害されることによって非ケトン性ジカルボン酸尿、エチルマロン酸尿、ヘキサノイルグリシン、スベリルグリシン、イソバレリルグリシン、メチルブチリルグリシン、グルタル酸、2-ヒドロキシグルタル酸などの排泄増加がみられる。

③遺伝子解析

GA2 の原因となる遺伝子に ETFA, ETFB および ETFDH があり、それぞれは ETFα、ETFβ および ETFDH に対応する。本疾患では遺伝子型と表現型の明らかな対応はないが、ETFDH の変異症例には乳幼児期以降に発症する例が多い傾向はある。

④酵素診断

イムノブロッティング：培養皮膚線維芽細胞を用いて、ETFα および ETFβ、ETFDH の蛋白発現を評価することで確定診断ができる。

⑤脂肪酸代謝能検査(in vitro probe assay による)

タンデムマスを用いて、培養皮膚線維芽細胞の培養液中のアシルカルニチン分析を行う方法である。間接的に酵素活性を反映した結果を得ることができる。臨床病型の予測などが可能とされる。ただし、皮膚生検を行い結果まで2-3ヶ月を要する事もあり、確定診断には補助的な役割と位置づけ出来る。

4.　診断基準

疑診：①のタンデムマス・スクリーニングのプロフィールで本疾患が疑われれば疑診とする。タンデムマス検査のみでは生化学診断は困難である。上記に加え、②で明らかな異常所見を認めた場合は、治療を開始する。

診断の根拠となる検査のうち②において本症と診断可能な典型的異常所見を示すか③～⑤の少なくとも一つで疾患特異的異常を認めるとき、確定診断とする。

＜重症度分類＞

中等症以上を対象とする。

先天性代謝異常症の重症度評価（日本先天代謝異常学会）

			点数
Ⅰ		**薬物などの治療状況（以下の中からいずれか1つを選択する ）**	
	a	治療を要しない	0
	b	対症療法のために何らかの薬物を用いた治療を継続している	1
	c	疾患特異的な薬物治療が中断できない	2
	d	急性発作時に呼吸管理、血液浄化を必要とする	4
Ⅱ		**食事栄養治療の状況（以下の中からいずれか1つを選択する ）**	
	a	食事制限など特に必要がない	0
	b	軽度の食事制限あるいは一時的な食事制限が必要である	1
	c	特殊ミルクを継続して使用するなどの中程度の食事療法が必要である	2
	d	特殊ミルクを継続して使用するなどの疾患特異的な負荷の強い（厳格な）食事療法の継続が必要である	4
	e	経管栄養が必要である	4
Ⅲ		**酵素欠損などの代謝障害に直接関連した検査（画像を含む）の所見（以下の中からいずれか1つを選択する）**	
	a	特に異常を認めない	0
	b	軽度の異常値が継続している　（目安として正常範囲から 1.5SD の逸脱）	1
	c	中等度以上の異常値が継続している （目安として 1.5SD から 2.0SD の逸脱）	2
	d	高度の異常値が持続している　（目安として 2.0SD 以上の逸脱）	3
Ⅳ		**現在の精神運動発達遅滞、神経症状、筋力低下についての評価（以下の中からいずれか1つを選択する）**	
	a	異常を認めない	0
	b	軽度の障害を認める　（目安として、IQ70 未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害）	1
	c	中程度の障害を認める （目安として、IQ50 未満や自立歩行が不可能な程度の障害）	2
	d	高度の障害を認める　（目安として、IQ35 未満やほぼ寝たきりの状態）	4
Ⅴ		**現在の臓器障害に関する評価（以下の中からいずれか1つを選択する）**	
	a	肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない	0
	b	肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある （目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの）	1
	c	肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある （目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの）	2

d	肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である （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Ⅵまでの各評価及び総合点をもとに最終評価を決定する。

（1）4点の項目が1つでもある場合	重症
（2）2点以上の項目があり、かつ加点した総点数が 6 点以上の場合	重症
（3）加点した総点数が 3-6 点の場合	中等症
（4）加点した総点数が 0-2 点の場合	軽症

注意

1　診断と治療についてはガイドラインを参考とすること

2　疾患特異的な薬物治療はガイドラインに準拠したものとする

3　疾患特異的な食事栄養治療はガイドラインに準拠したものとする

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

251　尿素サイクル異常症

○　概要

1.　概要

尿素サイクルは主に肝臓においてアンモニアから尿素を産生する経路であり、オルニチン、シトルリン、アルギニノコハク酸、アルギニンの4つのアミノ酸から構成されている。尿素サイクル異常症は尿素合成経路の代謝系に先天的な異常があり、高アンモニア血症の症状などで発症する一群の疾患をさす。N アセチルグルタミン酸合成酵素欠損症、カルバミルリン酸合成酵素欠損症、オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症、古典型シトルリン血症、アルギニノコハク酸尿症、アルギニン血症が含まれる。

2.　原因

それぞれの代謝の段階における遺伝的異常が原因である。小児期に発症する高アンモニア血症の原因は、尿素サイクル異常症をはじめとする先天代謝異常症のほか、先天的脈管形成異常、重症感染症や薬物など多岐にわたる。尿素サイクル異常症の診療では、これらの疾患の鑑別を進める必要がある。先天代謝異常症では、「血中アンモニアが上昇」し「アニオンギャップが正常」で「低血糖がない」場合には尿素サイクル異常症の存在が強く疑われる。

3.　症状

尿素サイクル異常症の高アンモニア血症は、異化の亢進（発熱、絶食など）、タンパクの過剰摂取、薬物などによって生じる。臨床症状は非特異的な神経学的異常であることが多く、嘔吐、哺乳力低下、多呼吸、痙攣、意識障害、行動異常、発達障害などがみられる。同じ遺伝子変異を持つ同胞でも発症時期や重症度が異なることもある。女性患者では出産後に発症、または症状の悪化がみられることがある。OTC 欠損症の女性では、X 染色体不活化の偏りの程度によって、無症状から新生児期発症まで様々な病態が存在する。また、髪の毛のねじれはアルギニノコハク酸尿症に、小児期から進行する両側麻痺はアルギニン血症によくみられる症状であり、これらは高アンモニア血症がほとんど見られなくても進行する。

4.　治療法

薬物治療によるアンモニアの低下を図る。蛋白異化を抑制するため、ブドウ糖電解質液の十分な輸液（60－100kcal/kg/d）を行う。高血糖の際はインスリンを併用する。薬物治療として、アルギニンやシトルリンが使用される。さらに、安息香酸ナトリウムやフェニル酪酸ナトリウムの投与、高アンモニア血症の改善が困難であれば血液透析を行う。また、慢性期の治療では食事療法と薬物・アミノ酸療法が基本になる。急性憎悪時には、ブドウ糖電解質液輸液（60－100kcal/kg/d）を開始し、アンモニアの上昇の程度によって、急性期に準じた薬物治療を行う。蛋白制限を行うときには、必須アミノ酸の投与を合わせて行う。

5.　予後

新生児期発症の OTC 欠損症、CPSI 欠損症では死亡例が少なくない。OTC 欠損症のヘテロ女性においては、長期的には急性増悪を発症し、生命に関わることがある。生命予後や重篤な後遺症は発症時の最高血中アンモニア値やその持続時間と関連している。一時的に著明な高アンモニア血症を呈しても、治療によって速やかに正常化させることができれば、予後が良好な症例もある。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

OTC 欠損症　約 500 人

CPSI 欠損症　約 100 人

アルギニノコハク酸尿症　約 100 人

その他の尿素サイクル異常症　それぞれ 100 人未満

2．発病の機構

不明(それぞれの代謝の段階における遺伝的異常が原因。)

3．効果的な治療方法

未確立（薬物治療によるアンモニアの低下を図り、食事療法を併用する。）

4．長期の療養

必要（生涯にわたる薬物と食事療法が必要である。）

5．診断基準

あり（研究班作成の診断基準あり。）

6．重症度分類

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

「新しい新生児代謝スクリーニング時代に適応した先天代謝異常症の診断基準作成と治療ガイドラインの作成および新たな薬剤開発に向けた調査研究」

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

＜診断基準＞
確定診断例を対象とする。

⑴臨床症状・家族歴
①嘔気、嘔吐、意識障害、痙攣など非特異的な臨床症状。
②3 親等内の尿素サイクル異常症の存在（OTC 欠損症の場合）。
③新生児期における同胞の突然死。

⑵検査データ
①血中アンモニア高値　新生児 >120μmol/L(200μg/dL)、 乳児期以降 >60μmol/L(100μg/dL)以上が持続してみられる。
②アニオンギャップ正常（<20)である。
③血糖が正常範囲である（新生児期>40mg/dL)。

⑶特異的検査
①血中・尿中アミノ酸分析、尿有機酸分析（オロト酸）の特徴的高値あるは低値（表１）。
②酵素活性あるいは遺伝子解析における異常。

⑴のうち 1 項目かつ⑵の①を含めた 2 項目以上を満たす場合、尿素サイクル異常症が疑われ、確定診断のための検査を行う。

確定診断：診断の根拠となる⑶①もしくは②で疾患特異的所見を認めるとき確定診断とする。

疾患名	主な症状	血中アミノ酸の特徴的な異常	尿中に増加する特徴的なアミノ酸	診断における尿中オ	遺伝形式	変異を生じる遺伝子名	活性が低下している酵素名	患者における	酵素活性の測定
		（血中で上昇するアミン酸）		ロット酸異常の有無				酵素活性の低下	（対象臓器細胞）
CPSI欠損症	高アンモニア血症	グルタミン		低下	AR	CPS1	カルバミルリン酸合成酵素Ｉ	正常の10％以下	肝臓
		グルタミン酸							
OTC欠損症	高アンモニア血症	グルタミン		上昇	XLR	OTC	オルニチントランスカルバミラーゼ	正常の20％以下	肝臓
		グルタミン酸							
シトルリン血症（古典型、I型）	高アンモニア血症	シトルリン		上昇	AR	ASS	アルギニノコハク酸合成酵素	正常の5％以下	リンパ球、培養皮膚繊維芽細胞、肝臓
アルギニノコハク酸尿症	高アンモニア血症	アルギニノコハク酸、	アルギニノコハク酸	上昇	AR	ASL	アルギニノコハク酸分解酵素	正常の5％以下	リンパ球、培養皮膚繊維芽細胞、肝臓
	肝腫大、毛髪異常	シトルリン							
アルギニン血症	高アンモニア血症	アルギニン	アルギニン	上昇	AR	ARG1	アルギナーゼ	正常の5％以下	赤血球、リンパ
	痙性対麻痺		リジン						球、培養皮膚繊
			シスチン						維芽細胞、肝臓
NAGS欠損症	高アンモニア血症	グルタミン		低下	AR	NAGS	Ｎ－アセチルグルタミン酸合成酵素	正常の5％以下	肝臓
		グルタミン酸							

＜重症度分類＞

中等症以上を対象とする。

先天性代謝異常症の重症度評価（日本先天代謝異常学会）

			点数
Ⅰ		**薬物などの治療状況（以下の中からいずれか1つを選択する ）**	
	a	治療を要しない	0
	b	対症療法のために何らかの薬物を用いた治療を継続している	1
	c	疾患特異的な薬物治療が中断できない	2
	d	急性発作時に呼吸管理、血液浄化を必要とする	4
Ⅱ		**食事栄養治療の状況（以下の中からいずれか1つを選択する ）**	
	a	食事制限など特に必要がない	0
	b	軽度の食事制限あるいは一時的な食事制限が必要である	1
	c	特殊ミルクを継続して使用するなどの中程度の食事療法が必要である	2
	d	特殊ミルクを継続して使用するなどの疾患特異的な負荷の強い（厳格な）食事療法の継続が必要である	4
	e	経管栄養が必要である	4
Ⅲ		**酵素欠損などの代謝障害に直接関連した検査（画像を含む）の所見（以下の中からいずれか1つを選択する）**	
	a	特に異常を認めない	0
	b	軽度の異常値が継続している　（目安として正常範囲から 1.5SD の逸脱）	1
	c	中等度以上の異常値が継続している （目安として 1.5SD から 2.0SD の逸脱）	2
	d	高度の異常値が持続している　（目安として 2.0SD 以上の逸脱）	3
Ⅳ		**現在の精神運動発達遅滞、神経症状、筋力低下についての評価（以下の中からいずれか1つを選択する）**	
	a	異常を認めない	0
	b	軽度の障害を認める　（目安として、IQ70 未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害）	1
	c	中程度の障害を認める （目安として、IQ50 未満や自立歩行が不可能な程度の障害）	2
	d	高度の障害を認める　（目安として、IQ35 未満やほぼ寝たきりの状態）	4
Ⅴ		**現在の臓器障害に関する評価（以下の中からいずれか1つを選択する）**	
	a	肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない	0
	b	肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある （目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの）	1
	c	肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある （目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの）	2

	d	肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である （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Ⅵまでの各評価及び総合点をもとに最終評価を決定する。

（1）4点の項目が1つでもある場合	重症
（2）2点以上の項目があり、かつ加点した総点数が 6 点以上の場合	重症
（3）加点した総点数が 3-6 点の場合	中等症
（4）加点した総点数が 0-2 点の場合	軽症

注意

1　診断と治療についてはガイドラインを参考とすること

2　疾患特異的な薬物治療はガイドラインに準拠したものとする

3　疾患特異的な食事栄養治療はガイドラインに準拠したものとする

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

252 リジン尿性蛋白不耐症

○ 概要

1. 概要

二塩基性アミノ酸の輸送蛋白の一つである y+LAT-1(y+L amino acid transporter-1)の機能異常によって、二塩基性アミノ酸(リジン、アルギニン、オルニチン)の輸送異常(小腸での吸収障害、腎での再吸収障害)を生じるために、アミノ酸バランスの破綻、蛋白合成の低下などを招き、諸症状を来す。

初発時の主な臨床所見は高アンモニア血症、蛋白嫌い、成長障害、嘔吐、肝腫大などであるが個人差が大きい。本症は常染色体劣性遺伝を呈し、近年の本邦患者数は 30-40 人と推定される。LPI の責任遺伝子 SLC7A7 (Solute carrier family7, member7)は y+LAT-1 をコードしている。

2. 原因

y+LAT-1 の責任遺伝子である SLC7A7 の異常が報告されている。ただしその詳細な病態は未解明である。

3. 症状

出生時には異常を認めず、離乳期以後に嘔吐、下痢、体重増加不良、筋緊張低下などで気づかれることが多い。肝脾腫は新生児期から認める場合もある。蛋白過剰摂取後に嘔気/嘔吐、高 NH3 血症による意識障害を呈するため、1歳前後で多くは牛乳、肉、魚、卵を嫌うようになる(蛋白嫌い)。

離乳期以後、低身長(四肢・体幹均衡型)、低体重、疎な毛髪、皮膚や関節の過伸展を呈する。骨粗鬆症・頻回骨折を呈する割合は半数近くあり、なかには骨成熟の遅延、骨変形も認められる。また約 1/3 の症例に血液免疫学的異常所見を有する。ウイルス感染の重症化や感染防御能の低下、さらに血球貪食症候群、自己免疫疾患合併の報告がある。肺合併症(間質性肺炎、肺胞蛋白症)、腎病変(腎炎、尿細管障害)、血管内皮機能障害に基づくと思われる脳梗塞も報告されている。妊娠時には貧血、出血傾向、妊娠中毒症が生じやすい。

本疾患の臨床症状と重症度は非常に多彩であり、症例によっては診断が学童、成人期まで遅れる。

4. 治療法

高アンモニア血症の急性期は蛋白を除去し、静脈栄養によるカロリー調整を行う。またアンモニア代謝改善のため、L-アルギニン、安息香酸ナトリウム、フェニル酪酸ナトリウム、必要に応じ L-シトルリンを投与する。無効な場合は、持続血液透析の導入を図る。

維持療法としては、充分なカロリー摂取と蛋白制限、アミノ酸補充が主体となる。Ca、Fe、Zn や VitD 等は欠乏しやすく、蛋白除去乳の併用も考慮する。

L-アルギニンも有効だが、吸収障害のため効果が限られ、また浸透圧性下痢を来しうる。二次的な低カルニチン血症には、L-カルニチンが有効である。その他、免疫能改善のためのγグロブリン投与、肺、腎合併症に対するステロイド投与などが試みられている。

5. 予後

合併症の重症度によるが、寝たきりの例から一応日常生活が可能な例までが存在し、また高アンモニア血症の程度により知能障害を残す。就業できた例においても体力的に継続できない場合も多い。肺、腎、骨症状は進行を阻止しきれず、これらの晩期合併症への対応が課題となっている。死亡原因としては肺病変の進行や重症感染症などがある。

○ 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（責任遺伝子は判明しているが、病態は未解明な点が多い。）

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（根治療法がなく、諸臓器症状は緩徐進行性。）

5. 診断基準

あり（研究班作成の診断基準あり。）

6. 重症度分類

先天性代謝異常症の重症度評価で、中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「厚生労働科学研究難治性疾患克服研究事業　リジン尿性蛋白不耐症における最終診断への診断プロトコールと治療指針の作成に関する研究」

研究代表者　秋田大学小児科　教授　髙橋勉

＜診断基準＞

以下の臨床所見(A)のいずれかを満たし、かつ主要な検査所見(B)のうち３項目以上を満たすもの。

A 臨床所見

- 低身長、体重増加不良、肝腫大、脾腫大のいずれかを呈する。
- 蛋白摂取後の嘔吐・腹痛がある。もしくは高蛋白食品（肉、魚、卵・乳製品）を嫌う。

（参考所見）

✧ ウイルス感染の重症化、免疫異常、自己免疫疾患

✧ 骨粗鬆症

✧ 筋力低下、易疲労

B 検査所見

- 尿中アミノ酸分析でリジン（症例によりアルギニン、オルニチンも）の排泄亢進（必須項目）
- 高アンモニア血症の既往
- 血清 LDH、フェリチン値の上昇
- SLC7A7 遺伝子変異の確定

（参考所見）

✧ 血中アミノ酸分析で、リジン、アルギニン、オルニチンのいずれかまたは３者の低値

✧ 末梢白血球・血小板減少、貧血

＜重症度分類＞

先天性代謝異常症の重症度評価で、中等症以上を対象とする。

先天性代謝異常症の重症度評価（日本先天代謝異常学会）

			点数
Ⅰ		**薬物などの治療状況（以下の中からいずれか1つを選択する ）**	
	a	治療を要しない	0
	b	対症療法のために何らかの薬物を用いた治療を継続している	1
	c	疾患特異的な薬物治療が中断できない	2
	d	急性発作時に呼吸管理、血液浄化を必要とする	4
Ⅱ		**食事栄養治療の状況（以下の中からいずれか1つを選択する ）**	
	a	食事制限など特に必要がない	0
	b	軽度の食事制限あるいは一時的な食事制限が必要である	1
	c	特殊ミルクを継続して使用するなどの中程度の食事療法が必要である	2
	d	特殊ミルクを継続して使用するなどの疾患特異的な負荷の強い（厳格な）食事療法の継続が必要である	4
	e	経管栄養が必要である	4
Ⅲ		**酵素欠損などの代謝障害に直接関連した検査（画像を含む）の所見（以下の中からいずれか1つを選択する）**	
	a	特に異常を認めない	0
	b	軽度の異常値が継続している　（目安として正常範囲から 1.5SD の逸脱）	1
	c	中等度以上の異常値が継続している （目安として 1.5SD から 2.0SD の逸脱）	2
	d	高度の異常値が持続している　（目安として 2.0SD 以上の逸脱）	3
Ⅳ		**現在の精神運動発達遅滞、神経症状、筋力低下についての評価（以下の中からいずれか1つを選択する）**	
	a	異常を認めない	0
	b	軽度の障害を認める　（目安として、IQ70 未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害）	1
	c	中程度の障害を認める （目安として、IQ50 未満や自立歩行が不可能な程度の障害）	2
	d	高度の障害を認める　（目安として、IQ35 未満やほぼ寝たきりの状態）	4
Ⅴ		**現在の臓器障害に関する評価（以下の中からいずれか1つを選択する）**	
	a	肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない	0
	b	肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある （目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの）	1
	c	肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある	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 （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Ⅵまでの各評価及び総合点をもとに最終評価を決定する。

（1）4点の項目が1つでもある場合	重症
（2）2点以上の項目があり、かつ加点した総点数が 6 点以上の場合	重症
（3）加点した総点数が 3-6 点の場合	中等症
（4）加点した総点数が 0-2 点の場合	軽症

注意

1　診断と治療についてはガイドラインを参考とすること

2　疾患特異的な薬物治療はガイドラインに準拠したものとする

3　疾患特異的な食事栄養治療はガイドラインに準拠したものとする

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

253　先天性葉酸吸収不全

○ 概要

1．概要

先天性葉酸吸収不全症は葉酸の輸送体である proton-coupled folate transporter (PCFT)の機能喪失を原因とする常染色体劣性遺伝性疾患である。腸管からの葉酸吸収不全と脈絡膜における取り込み障害により、乳児期早期から巨赤芽球性貧血、免疫不全、遷延性下痢、精神発達遅滞、痙攣などをきたす。大脳基底核に石灰化病変を認めることがある。

2．原因

PCFT 遺伝子の両アレルに機能喪失性が存在することにより、腸管からの葉酸吸収不全と脈絡膜における取り込み障害がおこる。

3．症状

乳児期早期から巨赤芽球性貧血、免疫不全、遷延性下痢、精神発達遅滞、ケイレンなどをきたす。大脳基底核に石灰化病変を認めることがある。

4．治療法

葉酸非経口投与を主軸とし、随伴する症状に対して対症療法を実施。

5．予後

早期診断・治療例は比較的良好。診断前に中枢障害が進行・固定した場合には、それらによる二次的な障害（誤嚥性肺炎など）のため不良となりうる。

○　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：対症療法が中心。

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あり。）

6．重症度分類

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

「先天性葉酸吸収不全症」

研究代表者　東北大学医学系研究科小児病態学分野　准教授　坂本修

＜診断基準＞
先天性葉酸吸収不全症と診断された例を対象とする。

乳児期早期から巨赤芽球性貧血や汎血球減少症に、免疫不全様徴候（カリニ肺炎、低ガンマグロブリン血症）、遷延性下痢、体重増加不良、口腔粘膜病変、精神発達遅滞、痙攣などの組み合わせがある場合に以下を検討する。
1. 血清葉酸値の測定：低値
ビタミン B12 欠乏症の鑑別のため、血清ビタミン B12 値の測定もあわせて実施する。
2. 経口葉酸負荷試験：負荷後も血清葉酸値の有意な上昇が認められない。
3. 髄液葉酸値：低値

1 および 2 が証明されれば先天性葉酸吸収不全症と診断する。

腸疾患による葉酸吸収量低下などのため、経口葉酸負荷試験の判定があいまいな場合には *SLC46A1*（PCFT をコードする遺伝子）の変異解析を実施し、両アレルに機能喪失を認める場合に診断する。

＜重症度分類＞

中等症以上を対象とする。

先天性代謝異常症の重症度評価（日本先天代謝異常学会）

			点数
Ⅰ		**薬物などの治療状況（以下の中からいずれか1つを選択する ）**	
	a	治療を要しない	0
	b	対症療法のために何らかの薬物を用いた治療を継続している	1
	c	疾患特異的な薬物治療が中断できない	2
	d	急性発作時に呼吸管理、血液浄化を必要とする	4
Ⅱ		**食事栄養治療の状況（以下の中からいずれか1つを選択する ）**	
	a	食事制限など特に必要がない	0
	b	軽度の食事制限あるいは一時的な食事制限が必要である	1
	c	特殊ミルクを継続して使用するなどの中程度の食事療法が必要である	2
	d	特殊ミルクを継続して使用するなどの疾患特異的な負荷の強い（厳格な）食事療法の継続が必要である	4
	e	経管栄養が必要である	4
Ⅲ		**酵素欠損などの代謝障害に直接関連した検査（画像を含む）の所見（以下の中からいずれか1つを選択する）**	
	a	特に異常を認めない	0
	b	軽度の異常値が継続している　（目安として正常範囲から 1.5SD の逸脱）	1
	c	中等度以上の異常値が継続している （目安として 1.5SD から 2.0SD の逸脱）	2
	d	高度の異常値が持続している　（目安として 2.0SD 以上の逸脱）	3
Ⅳ		**現在の精神運動発達遅滞、神経症状、筋力低下についての評価（以下の中からいずれか1つを選択する）**	
	a	異常を認めない	0
	b	軽度の障害を認める　（目安として、IQ70 未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害）	1
	c	中程度の障害を認める （目安として、IQ50 未満や自立歩行が不可能な程度の障害）	2
	d	高度の障害を認める　（目安として、IQ35 未満やほぼ寝たきりの状態）	4
Ⅴ		**現在の臓器障害に関する評価（以下の中からいずれか1つを選択する）**	
	a	肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない	0
	b	肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある （目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの）	1
	c	肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある （目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの）	2

	d	肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である （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Ⅵまでの各評価及び総合点をもとに最終評価を決定する。

（1）4点の項目が1つでもある場合	重症
（2）2点以上の項目があり、かつ加点した総点数が 6 点以上の場合	重症
（3）加点した総点数が 3-6 点の場合	中等症
（4）加点した総点数が 0-2 点の場合	軽症

注意

1　診断と治療についてはガイドラインを参考とすること

2　疾患特異的な薬物治療はガイドラインに準拠したものとする

3　疾患特異的な食事栄養治療はガイドラインに準拠したものとする

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

254　ポルフィリン症

○　概要

1．概要

ヘム代謝系に関わる8つの酵素のいずれかの活性低下により、ポルフィリン体あるいはその前駆体が蓄積することによって発症する、まれな遺伝性疾患である。現在、9つの病型に分けられる。病態の大部分が不明であり、根治療法がない。各病型間で症状にオーバーラップがあり、診断が非常に難しく、確定診断には遺伝子診断が必要である。

2．原因

遺伝子変異の関与は確実であるが、病態についてはかなりの部分が未解明である。

3．症状

光線過敏（日焼け、熱傷様症状）、消化器症状（激烈な腹痛、下痢、便秘、嘔吐、肝不全）、神経症状（痙攣、麻痺、意識障害）が主である。一度発症すれば、これらの症状は生涯続く。

4．治療法

光線防御、ヘミン投与など対症療法のみである。

5．予後

全身熱傷様症状、消化器症状、神経症状を起こすと予後不良である。肝不全例では肝移植が必要になる。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

約 200 人

2．発病の機構

不明（遺伝子変異の関与が示唆される。）

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（研究班作成の診断基準あり。）

6．重症度分類

臨床症状のいずれか 1 項目以上を有するものを重症とし対象とする。

①患者の手掌大以上の大きさの水疱・びらんを伴う日光皮膚炎がある場合。

②手指の機能全廃またはそれに準じる障害。

③直近 1 年間で 2 回以上入院加療を要する程度の腹部疝痛発作がある場合。

④直近 1 年間で 2 回以上入院加療を要する程度の脱水症状を伴う下痢を認める場合。

⑤直近 1 年間で 2 回以上入院加療を要する程度の腸閉塞症状を呈する便秘を認める場合。

⑥CHILD 分類で ClassB 以上の肝機能障害を認める場合。

⑦血中ヘモグロビン濃度が 10.0g/dL 未満となる溶血性貧血。

○　情報提供元

「平成 26 年度遺伝性ポルフィリン症：新しいガイドラインの確立の研究班」

研究代表者　弘前大学皮膚科　准教授　中野創

＜診断基準＞

以下の急性間欠性ポルフィリン症、遺伝性コプロポルフィリン症、異型ポルフィリン症、赤芽球性（骨髄性）プロトポルフィリン症、先天性骨髄性ポルフィリン症、晩発性皮膚ポルフィリン症、X 連鎖優性プロトポルフィリン症、肝性骨髄性ポルフィリン症と診断されたものを対象とする。

Ⅰ．急性ポルフィリン症の診断基準

1．急性間欠性ポルフィリン症 （ Acute Intermittent Porphyria: AIP ）

1）臨床所見

①思春期以降に発症する。発症は急性のことが多い。

②種々の程度の腹痛、嘔吐、便秘（消化器症状）

③四肢脱力、けいれん、精神異常（精神神経症状）

④高血圧、頻脈、発熱など（自律神経症状）

⑤他のポルフィリン症とは異なり皮膚症状（光線過敏症）はみられない。

2）検査所見（発作時）

①尿中δ−アミノレブリン酸（ALA）の著明な増加：正常値平均値の 3 倍以上（平均約 20 倍）

②尿中ポルホビリノゲン（PBG）の著明な増加：正常値平均値の 10 倍以上（平均約 90 倍）

（緩解期には ALA、PBG が高値（正常上限の 2 倍以上）を示す。）

3）遺伝子検査

ポルフォビリノーゲン脱アミノ酵素遺伝子の異常を認める。

4）除外診断

①器質的病変を基盤とする急性腹症、②イレウス、③虫垂炎、④ヒステリー、⑤鉛中毒症、⑥他のポルフィリン症

5）参考事項

①家族歴がある.

②上記症状の既往がある。

③発作の誘因（ある種の薬物★、生理前や妊娠、出産など性ホルモンのアンバランス、タバコ、アルコール、感染症、カロリー摂取不足、各種ストレス）がある。

★代表的な発作誘発薬剤としてバルビツール系薬剤、サルファ剤、抗けいれん薬、経口避妊薬、エストロゲン製剤などが知られている。

〈診断の判定〉

以下のいずれかを満たすもの急性間欠性ポルフィリン症とする。

A. 1）の臨床所見のいずれか、および2）の①、②双方を満たし、4）の除外診断を否定できるもの。

B. 1）の臨床所見のいずれか、および3）を満たし、4）の除外診断を否定できるもの。

2．遺伝性コプロポルフィリン症 （ Hereditary Coproporphyria: HCP ）

1）臨床所見

①思春期以降に発症する. 発症は急性のことが多い。
②種々の程度の腹痛、嘔吐、便秘（消化器症状）
③四肢脱力、けいれん、精神異常（精神神経症状）
④高血圧、頻脈、発熱など（自律神経症状）
⑤皮膚症状（光線過敏症）がみられることがある。

2）検査所見（発作時）
①尿中δ-アミノレブリン酸（ALA）の著明な増加：正常値平均値の 1.5 倍以上（平均約 8 倍）
ポルホビリノゲン（PBG）の著明な増加：正常値平均値の 2 倍以上（平均約 25 倍）
②尿中ウロポルフィリンの著明な増加：正常値平均値の 2 倍以上（平均約 40 倍）
コプロポルフィリンの著明な増加：正常値平均値の 3 倍以上（平均約 160 倍）
③赤血球中プロトポルフィリンは正常
（ただし、緩解期には尿中 ALA、PBG は正常範囲内を示す）

3）遺伝子検査
コプロポルフィリノーゲン酸化酵素遺伝子の異常を認める

4）除外診断
①器質的病変を基盤とする急性腹症（胆石発作、尿路結石など）、②イレウス、③虫垂炎
④ヒステリー、⑤鉛中毒症、⑥他のポルフィリン症

5）参考事項
①家族歴がある。
②上記症状の既往がある。
③発作の誘因（ある種の薬物、生理前や妊娠、出産など性ホルモンのアンバランス、タバコ、アルコール、感染症、カロリー摂取不足、各種ストレス）がある。
④糞便中コプロポルフィリンの増加：正常値平均値の約 360 倍

〈診断の判定〉
以下のいずれかを満たすもの遺伝性コプロポルフィリン症とする。
A. 1）の臨床所見のいずれか、および2）の①から③を全て満たし、4）の除外診断を否定できるもの。
B. 1）の臨床所見のいずれか、および3）を満たし、4）の除外診断を否定できるもの。

3. 異型ポルフィリン症 (Variegate Porphyria: VP)
1）臨床所見
①思春期以降に発症する。発症は急性のことが多い。
②種々の程度の腹痛、嘔吐、便秘（消化器症状）
③四肢脱力、けいれん、精神異常（精神神経症状）
④高血圧、頻脈、発熱など（自律神経症状）
⑤皮膚症状（光線過敏症）

2）検査所見（発作時）

①尿中δ-アミノレブリン酸（ALA）の著明な増加：正常値平均値の 1.5 倍以上（平均約 5 倍）
ポルホビリノゲン（PBG）の著明な増加：正常値平均値の 1.5 倍以上（平均約 10 倍）
②尿中ウロポルフィリンの著明な増加：正常値平均値の 2 倍以上（平均約 80 倍）
コプロポルフィリンの著明な増加：正常値平均値の 4 倍以上（平均約 25 倍）
③赤血球中プロトポルフィリンは正常
（ただし、緩解期には尿中 ALA、PBG は正常範囲内を示す）

3）遺伝子検査
プロトポルフィリノーゲン酸化酵素遺伝子の異常を認める。

4）除外診断
①器質的病変を基盤とする急性腹症（胆石発作、尿路結石など）、②イレウス、③虫垂炎、④ヒステリー、⑤鉛中毒症、⑥他のポルフィリン症

5）参考事項
①家族歴がある。
②上記症状の既往がある。
③発作の誘因（ある種の薬物、生理前や妊娠、出産など性ホルモンのアンバランス、タバコ、アルコール、感染症、カロリー摂取不足、各種ストレス）がある。
④糞便中コプロポルフィリンの著明な増加：正常値平均値の約 80 倍

〈診断の判定〉
以下のいずれかを満たすもの異型ポルフィリン症とする。
A. 1）の臨床所見のいずれか、および2）の①から③を全て満たし、4）の除外診断を否定できるもの。
B. 1）の臨床所見のいずれか、および3）を満たし、4）の除外診断を否定できるもの。

表１　急性ポルフィリン症３型の生化学異常

	尿						糞便			
	PBG、ALA		UP		CPⅢ		CPⅢ		PP	
	急性期	寛解期	急性期	寛解期	急性期	寛解期	急性期	寛解期	急性期	寛解期
AIP	著増	軽度～中程度増	軽度～中程度増加	正常	軽度～中程度増加	正常	正常	正常	正常	正常
VP	著増	正常	軽度～中程度増加	正常	著増	軽度～中程度増加	著増	軽度～中程度増加	著増	軽度～中程度増加
HCP	著増	正常	著増	正常	著増	軽度～中程度増加	著増	軽度～中程度増加	正常	正常

PBG：ポルフォビリノーゲン、ALA：δ-アミノレブリン酸、UP：ウロポルフィリン CPⅢ：コプロポルフィリンⅢ、PP：プロトポルフィリン

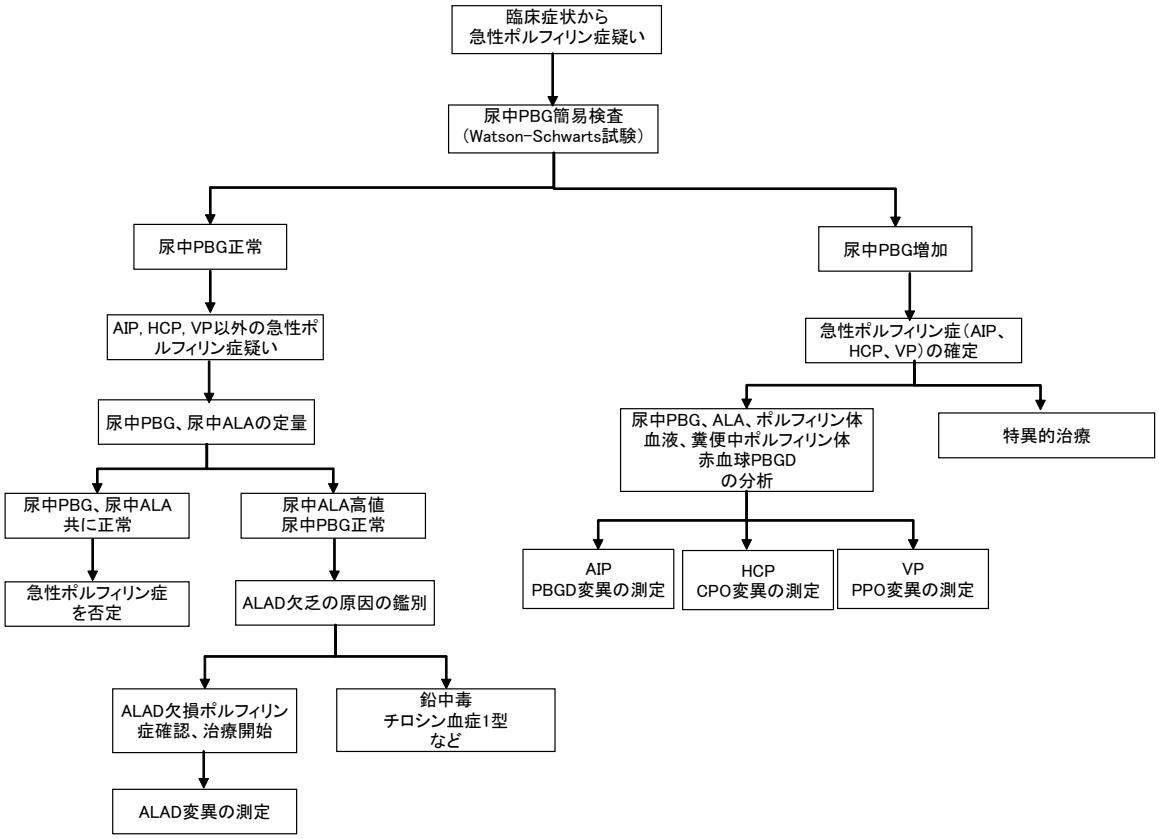


図１　急性ポルフィリン症診断フロー

Ⅱ. 皮膚型ポルフィリン症の診断基準

1. 赤芽球性（骨髄性）プロトポルフィリン症（Erythropoietic Protoporphyria, EPP）

1）臨床症状

光線過敏症状：日光曝露後に露光部に疼痛を伴った発赤、腫脹を示す。症状が強い場合は水疱・びらんを呈する。

2）臨床所見

①皮膚症状：露光部の発赤、腫脹、顔面の虫食い状小瘢痕、色素沈着、手指関節背の苔癬化、多毛

②肝機能障害

3）検査所見

①赤血球中プロトポルフィリンの著明な増加：正常値平均値の 15 倍以上（平均約 370 倍）

②尿中ポルフィリン前駆体及びポルフィリン体は正常範囲

③赤血球蛍光が陽性

④光溶血現象が陽性

⑤露光部皮膚の血管周囲における PAS 陽性物質の沈着

4）遺伝子検査

フェロケラターゼ遺伝子の異常を認める。

5）除外診断

①鉄芽球性貧血症、②鉄欠乏性貧血、③溶血性貧血、④他のポルフィリン症、⑤他の光線過敏性疾患（種痘様水疱症、多形日光疹、慢性光線過敏性皮膚炎など。）

（診断の判定）

以下のいずれかを満たすもの赤芽球性（骨髄性）プロトポルフィリン症とする。

A. 1）の臨床症状、および3）の①、④の双方を満たし、5）の除外診断を否定できるもの。

B. 2）の臨床所見のいずれか、および4）を満たし、5）の除外診断を否定できるもの。

2. 晩発性皮膚ポルフィリン症（Porphyria Cutanea Tarda, PCT）

1）臨床症状

光線過敏症状：日光曝露後に露光部に痒みを伴った発赤、腫脹を示す。

2）臨床所見

①皮膚症状：露光部の発赤、水疱、びらん、露光部の瘢痕、色素沈着、多毛

②肝機能障害

3）検査所見

①尿中ウロポルフィリンの著明な増加：正常値平均値の 6 倍以上（平均約 180 倍）

ヘプタカルボキシルポルフィリンの著明な増加：正常値平均値の 10 倍以上（平均約 300 倍）

②尿中ポルホビリノゲン・δ-アミノレブリン酸は正常範囲

③赤血球中プロトポルフィリン・コプロポルフィリンは正常範囲

④露光部皮膚の血管周囲における PAS 陽性物質の沈着

4）遺伝子検査

ウロポルフィリノーゲン脱炭酸酵素遺伝子の異常を認める。

5）除外診断

①他の光線過敏性疾患（多形日光疹、慢性光線過敏性皮膚炎、光線過敏型薬疹など）

②他のポルフィリン症

③偽ポルフィリン症（臨床症状、病理所見は晩発性皮膚ポルフィリン症と類似するが、ポルフィリンの代謝異常を伴わない。）

④多ハロゲン芳香族化合物（ダイオキシン、PCB、ヘキサクロルベンゼンなど）によるもの

6）参考事項

① 誘発の原因（飲酒、鉄剤、エストロゲン製剤、経口避妊薬など）

（診断の判定）

以下のいずれかを満たすもの晩発性皮膚ポルフィリン症とする。

A. 1）の臨床症状、および3）の①から③の全てを満たし、5）の除外診断を否定できるもの。

B. 2）の臨床所見のいずれか、および4）を満たし、5）の除外診断を否定できるもの。

3. 先天性骨髄性ポルフィリン症（Congenital Erythropoietic Porphyria, CEP）

1）臨床症状

光線過敏症状：出生後まもなくからみられ、短時間の日光曝露により、露光部に紅斑、水疱、びらん、潰瘍などを生じる。

2）臨床所見

①皮膚症状：露光部の紅斑、水疱、びらん、露光部の色素沈着、色素脱失、鼻、耳朶、手指の脱落、多毛

②赤色歯牙

③脾腫

3）検査所見

①尿中のウロポルフィリンの著明な増加：正常値平均値の 35 倍以上（平均約 4200 倍）
コプロポルフィリンの著明な増加：正常値平均値の 60 倍以上（平均約 700 倍）

②血液中のコプロポルフィリンの著明な増加：正常値平均値の約 30 倍

③溶血性貧血

④赤血球蛍光が陽性

4）遺伝子検査

ウロポルフィリノーゲン脱炭酸酵素遺伝子の異常を認める。

5）除外診断

①光線過敏性皮膚疾患：色素性乾皮症、種痘様水疱症など

②他のポルフィリン症

（診断の判定）

以下のいずれかを満たすものを先天性骨髄性ポルフィリン症とする。

A. 1）の臨床症状、および3）の①、③の双方を満たし、5）の除外診断を否定できるもの。

B. 2）の臨床所見のいずれか、および4）を満たし、5）の除外診断を否定できるもの。

4. X 連鎖優性プロトポルフィリン症（X-linked dominant protoporphyria, XLDP）

1）臨床症状

光線過敏症状：日光曝露後に露光部に疼痛を伴った発赤、腫脹を示す。症状が強い場合は水疱・びらんを呈する。

2）臨床所見

①皮膚症状：露光部の発赤、腫脹、顔面の虫食い状小瘢痕、色素沈着、手指関節背の苔癬化、多毛

②肝機能障害

3）検査所見

①赤血球中プロトポルフィリンの著明な増加：正常値平均値の 15 倍以上

②尿中ポルフィリン前駆体及びポルフィリン体は正常範囲

③赤血球蛍光が陽性

④光溶血現象が陽性

⑤露光部皮膚の血管周囲における PAS 陽性物質の沈着

4）遺伝子検査

デルタアミノレブリン酸合成酵素2型遺伝子の異常を認める。

5）除外診断

①鉄芽球性貧血症、②鉄欠乏性貧血、③溶血性貧血、④他のポルフィリン症、⑤他の光線過敏性疾患（種痘様水疱症、多形日光疹、慢性光線過敏性皮膚炎など）

（診断の判定）

以下のいずれかを満たすものを X 連鎖優性プロトポルフィリン症とする。

A. 1）の臨床症状、および3）の①、④の双方を満たし、5）の除外診断を否定できるもの。

B. 2）の臨床所見のいずれか、および4）を満たし、5）の除外診断を否定できるもの。

5. 肝性骨髄性ポルフィリン症（hepatoerythropoietic porphyria, HEP）

1）臨床症状

光線過敏症状：日光曝露後に露光部に痒みを伴った発赤、腫脹を示す。

2）臨床所見

①皮膚症状：露光部の発赤、水疱、びらん、露光部の瘢痕、色素沈着、多毛

②肝機能障害

3）検査所見

①尿中ウロポルフィリンの著明な増加：正常値平均値の6倍以上

ヘプタカルボキシルポルフィリンの著明な増加：正常値平均値の 10 倍以上
②尿中ポルフォビリノーゲン・δ-アミノレブリン酸は正常範囲
③赤血球中プロトポルフィリン・コプロポルフィリンは正常範囲
④露光部皮膚の血管周囲における PAS 陽性物質の沈着

4）遺伝子検査
ウロポルフィリノーゲン脱炭酸酵素遺伝子の病的変異をホモ接合性に認める。

5）除外診断
①他の光線過敏性疾患（多形日光疹、慢性光線過敏性皮膚炎、光線過敏型薬疹など）
②他のポルフィリン症
③偽ポルフィリン症
④多ハロゲン芳香族化合物（ダイオキシン、PCB、ヘキサクロルベンゼンなど）

6）参考事項
① 誘発の原因（飲酒、鉄剤、エストロゲン製剤、経口避妊薬など）

（診断の判定）
以下のいずれかを満たすものを肝性骨髄性ポルフィリン症とする。
A．1）の臨床症状、および3）の①から③の全てを満たし、5）の除外診断を否定できるもの。
B．2）の臨床所見のいずれか、および4）を満たし、5）の除外診断を否定できるもの。

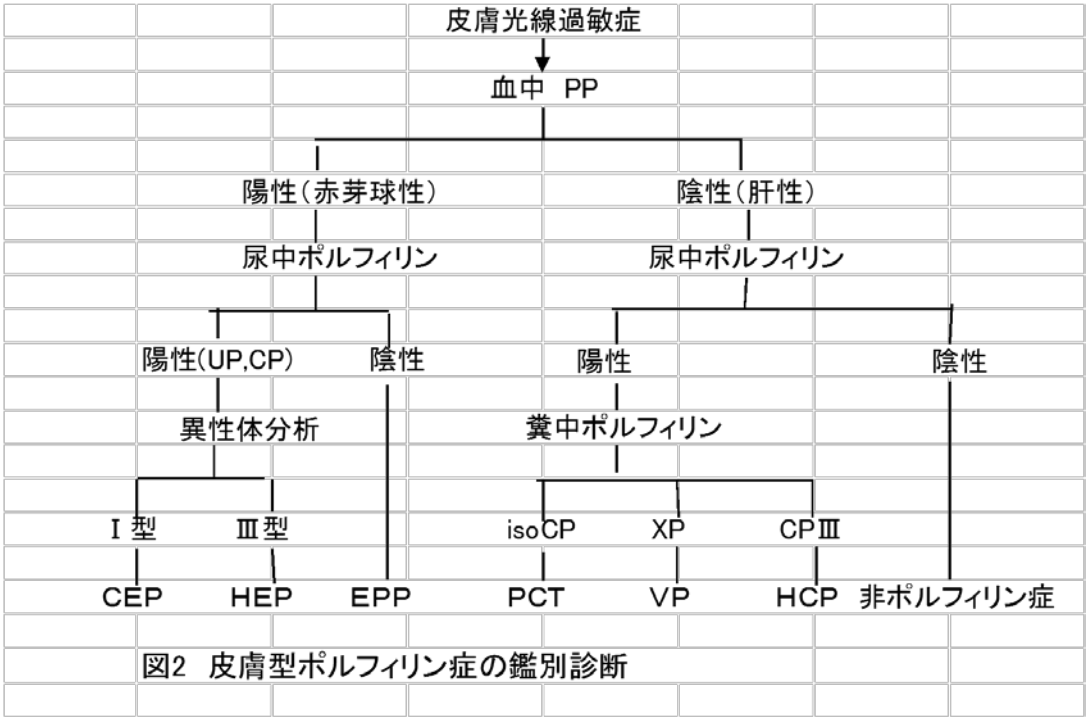


図2 皮膚型ポルフィリン症の鑑別診断

表 2. ポルフィリン症の分類と特徴的な生化学的所見

XP:X-porphyrin peptide, FP:free protoporphyrin, ZP:zinc-protoporphyrin

分類		ﾎﾟﾙﾌｨﾘﾝ症病型	障害酵素	尿中ポルフィリンおよびその前駆体	赤血球中ポルフィリン	糞便中ポルフィリン	血漿中ポルフィリン
急性	肝臓型	AIP	PBDD	ALA,PBG	正常範囲内	正常範囲内	ALA、PBG
		ADH	ALAD	ALA,UP,CP Ⅲ	PP	CP,PP	ALA,CPⅢ,PP
		VP	PPO	CPⅢ,UPⅢ,ALA,PBG	正常範囲内	PP>CP, XP	CPⅢ,PP
		HCP	CPO	CPⅢ,ALA,PBG	正常範囲内	CPⅢ	CPⅢ
皮膚型	肝臓型	PCT	UROD	UP,7P	正常範囲内	CP>PP,isoCP	UP,7P
		HEP	UROD	UP,7P	PP(FP,ZP)	isoCP	UP,PP(FP)
	骨髄型	CEP	UROS	UPⅠ>CPⅠ	CP,PP(ZP)	CPⅠ	UPⅠ,CPⅠ
		EPP	FeC	肝障害によりCPⅠ	PP(FP)	PP	PP(FP)

＜重症度分類＞

以下の臨床症状のいずれか1項目以上を有するものを重症とする。

① 患者の手掌大以上の大きさの水疱・びらんを伴う日光皮膚炎がある場合。

② 手指の機能全廃またはそれに準じる障害。

③ 近1年間で2回以上入院加療を要する程度の腹部疝痛発作がある場合。

④ 近1年間で2回以上入院加療を要する程度の脱水症状を伴う下痢を認める場合。

⑤ 近1年間で2回以上入院加療を要する程度の腸閉塞症状を呈する便秘を認める場合。

⑥ CHILD 分類で ClassB 以上の肝機能障害を認める場合。

⑦ 血中ヘモグロビン濃度が 10.0g/dL 未満となる溶血性貧血。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

255　複合カルボキシラーゼ欠損症

○ 概要

1. 概要

ビオチンを補酵素とする4種類のカルボキシラーゼとして、プロピオニル CoA カルボキシラーゼ(PCC)、メチルクロトニル CoA カルボキシラーゼ(MCC)、ピルビン酸カルボキシラーゼ(PC)アセチル CoA カルボキシラーゼ(ACC)がある。先天性ビオチン代謝異常ではこれらの活性が同時に低下する複合カルボキシラーゼ欠損症となる。先天性ビオチン代謝異常症はホロカルボキシラーゼ合成酵素欠損症とビオチニダーゼ欠損症の 2 種類に大別される。臨床像はホロカルボキシラーゼ合成酵素欠損症では一般に新生児期～乳児期早期に嘔吐、筋緊張低下で発症し、やがて難治性湿疹、痙攣をきたす。ビオチニダーゼ欠損症では乳児期以降に、筋緊張低下、難治性湿疹様皮膚病変をきたす。ともに薬理量のビオチン（10-100 mg/ 日）の経口投与により臨床的、生化学的にも軽快する。

2. 原因

複合カルボキシラーゼ欠損症はホロカルボキシラーゼ合成酵素（HCS）欠損症とビオチニダーゼ欠損症の 2 種類の原因に大別される。

3. 症状

臨床像はホロカルボキシラーゼ合成酵素欠損症では一般に新生児期～乳児期早期に嘔吐、筋緊張低下で発症し、やがて難治性湿疹、痙攣をきたす。ビオチニダーゼ欠損症では乳児期以降に、筋緊張低下、難治性湿疹様皮膚病変をきたす。

4. 治療法

HCS 欠損症、ビオチニダーゼ欠損症とも薬理量のビオチン（10-100mg/日）の経口投与により臨床的、生化学的にも軽快する。本邦の HCS 欠損症では重症型が多く、コントロールのため 100mg に及ぶ超大量のビオチンを要する場合がある。L-カルニチンカルニチン内服を血中遊離カルニチン濃度 50μmol/L 以上に保つように実施する。

5. 予後

治療は生涯継続する必要があり、ビオチン内服を怠ると成人でもアシドーシス発作（急性増悪）をきたす可能性がある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

本邦での HCS 欠損症の発症頻度は 1/100 万である。ビオチニダーゼ欠損症は数例の報告である。

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（治療は生涯継続する必要があり。）

5. 診断基準

あり（研究班作成の診断基準あり。）

6. 重症度分類

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

日本先天代謝異常学会

＜診断基準＞
確定診断例を対象とする。

1) タンデムマス検査：3-ヒドロキシイソバレリルカルニチン（C5-OH）の高値
2) 尿中有機酸分析：複合カルボキシラーゼ欠損症に特徴的なパターン(3-ヒドロキシプロピオン酸、メチルクエン酸、3-ヒドロキシイソ吉草酸、3-メチルクロトニルグリシンの排出)。
3)遺伝子検査：本邦の HCS 欠損症においては高頻度変異(p.L237P、 c. 780delG)が存在するため、この検出が診断に有用である。
4)酵素活性測定: ビオチニダーゼ活性測定を実施

複合カルボキシラーゼ欠損症は 2)および栄養性ビオチン欠乏症を否定することで確定診断される。
さらに HCS 欠損症、ビオチニダーゼ欠損症の確定診断にはそれぞれ 3)、4)を要す。

＜重症度分類＞

中等症以上を対象とする。

先天性代謝異常症の重症度評価（日本先天代謝異常学会）

			点数
Ⅰ		**薬物などの治療状況（以下の中からいずれか1つを選択する ）**	
	a	治療を要しない	0
	b	対症療法のために何らかの薬物を用いた治療を継続している	1
	c	疾患特異的な薬物治療が中断できない	2
	d	急性発作時に呼吸管理、血液浄化を必要とする	4
Ⅱ		**食事栄養治療の状況（以下の中からいずれか1つを選択する ）**	
	a	食事制限など特に必要がない	0
	b	軽度の食事制限あるいは一時的な食事制限が必要である	1
	c	特殊ミルクを継続して使用するなどの中程度の食事療法が必要である	2
	d	特殊ミルクを継続して使用するなどの疾患特異的な負荷の強い（厳格な）食事療法の継続が必要である	4
	e	経管栄養が必要である	4
Ⅲ		**酵素欠損などの代謝障害に直接関連した検査（画像を含む）の所見（以下の中からいずれか1つを選択する）**	
	a	特に異常を認めない	0
	b	軽度の異常値が継続している　（目安として正常範囲から 1.5SD の逸脱）	1
	c	中等度以上の異常値が継続している （目安として 1.5SD から 2.0SD の逸脱）	2
	d	高度の異常値が持続している　（目安として 2.0SD 以上の逸脱）	3
Ⅳ		**現在の精神運動発達遅滞、神経症状、筋力低下についての評価（以下の中からいずれか1つを選択する）**	
	a	異常を認めない	0
	b	軽度の障害を認める　（目安として、IQ70 未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害）	1
	c	中程度の障害を認める （目安として、IQ50 未満や自立歩行が不可能な程度の障害）	2
	d	高度の障害を認める　（目安として、IQ35 未満やほぼ寝たきりの状態）	4
Ⅴ		**現在の臓器障害に関する評価（以下の中からいずれか1つを選択する）**	
	a	肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない	0
	b	肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある （目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの）	1
	c	肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある （目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの）	2

d	肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である （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Ⅵまでの各評価及び総合点をもとに最終評価を決定する。

（1）4点の項目が1つでもある場合	重症
（2）2点以上の項目があり、かつ加点した総点数が 6 点以上の場合	重症
（3）加点した総点数が 3-6 点の場合	中等症
（4）加点した総点数が 0-2 点の場合	軽症

注意

1　診断と治療についてはガイドラインを参考とすること

2　疾患特異的な薬物治療はガイドラインに準拠したものとする

3　疾患特異的な食事栄養治療はガイドラインに準拠したものとする

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

256 筋型糖原病

○ 概要

1. 概要

糖原病は、先天的なグリコーゲンの代謝異常症で、大きく肝型、筋型の病型に大別できる。しかし酵素発現の臓器特異性から、肝臓、筋肉以外の他臓器の障害が臨床症状として並存していることもある。

肝型では低血糖、肝機能障害、成人期に肝硬変、肝腫瘍を呈するものもある。筋型では急性症状として横紋筋融解症、ミオグロビン尿症などをきたし、腎不全に陥る症例もある。また老年期では筋力低下（進行性）を示すものもある。

筋型糖原病の好発病型はII、III、V、VII型で、全体の90%を占めている。その他の希な筋型病型として0型、IV型、IX型、ホスホグリセリン酸キナーゼ（PGK）欠損症、X型、XI型、XII型、XIII型、XIV型、XV型がある（筋型糖原病対応表参照）。

2. 原因

先天性のグリコーゲン代謝に関わる酵素異常症で、それぞれの酵素蛋白をコードする遺伝子異常が示同定されている。

3. 症状

筋症状：運動時筋痛、筋硬直、横紋筋融解症、ミオグロビン尿症、筋力低下、筋萎縮、心筋障害など

合併症状（一部の病型において）：知的障害、てんかん、小奇形、黄疸、肝腫大、不整脈、突然死など

4. 治療法

現在では根本的な治療法はない。病態に応じた対症療法として、II型（Pompe病）では酵素補充療法が可能となり、生命予後が飛躍的に改善した。V型（McArdle病）でビタミンB6療法が日本人で2例有効な報告がある。その他経験的にアラニン、カルニチン、ATP、ショ糖、コーンスターチなどの投与がされているがエビデンスはない。

5. 予後

好発病型：

II型（Pompe病）では生命予後は改善したが、症例によっては筋力低下が著明で、呼吸器装着の症例も多い。III型（Cori病）では心筋障害を伴う例では予後が不良で死にいたる。V型は一部進行性の筋力低下、あるいは乳児期に死亡する致死型もある。

稀な病型：

0型では突然死、IV型では致死型が、PGK欠損症では知的障害、てんかん、進行性筋力低下、報告されている。X～XV型は筋症状が主体であり、比較的予後は良好である。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

推定約 3,000～6,000 人

2．発病の機構

不明(遺伝子異常による。)

3．効果的な治療方法

未確立（対症療法が主体で根本的な治療法の開発ができていない。）

4．長期の療養

必要（進行性、致死的、重大な合併症をもつものがある。）

5．診断基準

あり（日本先天代謝異常学会作成の診断基準あり）

6．重症度分類

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

研究代表者　常葉大学保健医療学部　教授　杉江秀夫

＜診断基準＞
確定診断例を対象とする。

1．臨床病型（対応表参照）
①発作性に筋症状を示す型
（V型，VII型，IXd型，PGK欠損症、XIV型、XI型）
②固定性筋症状を示す型（0型、II型，III型，IV型、XII型）

2．主要症状
①発作性に筋症状を示す型では運動不耐、運動時有痛性筋けいれん、ミオグロビン尿症。強い短時間の等尺性運動で運動不耐、筋痛、有痛性筋けいれんが生じる。
②固定性筋症状を示す型では持続するあるいは進行する筋力低下を認める。

3．その他の特徴的症状または随伴症状
①V型では運動を続けるうちに、突然筋痛や有痛性筋けいれんが軽快し再び運動の持続が可能となる“セカンドウィンド現象”を高率に認める。
②VII型では溶血を認めることがある。
③PGK欠損症では溶血を認める。精神遅滞を伴う場合がある。
④XII型では溶血、精神遅滞を伴う場合がある。

4．参考となる検査所見
血清CK値高値。発作性筋症状出現時には血清CK値は著明に上昇する。ミオグロビン、血清尿酸、BUN，クレアチニンの上昇。
溶血所見、高ビリルビン血症、網状赤血球の増加（VII型、PGK欠損症、XII型）

5．診断の根拠となる特殊検査
阻血下前腕運動負荷試験または非阻血下前腕運動負荷試験で、乳酸・ピルビン酸が上昇しない。（前値の1.5倍未満の乳酸上昇を異常とするが、アンモニアを同時に測定し、アンモニアが上昇しない場合には、負荷が十分にかかっていないと判断する必要がある。）
組織化学検査：生検筋組織化学では筋漿膜下にグリコーゲンの蓄積を認める。V型ではホスホリラーゼ染色が陰性である。
参考
前腕運動負荷試験で、II型とIXd型では乳酸の反応は正常である。XI型ではピルビン酸の著明な上昇に関わらず、乳酸の上昇がない。

6．確定診断のための検査
①遺伝子検査：V型の日本人好発変異708/709 del TTC)を同定した場合にはV型と診断する。
②酵素活性測定：生検筋の解糖系酵素測定で低下を証明する。PGK欠損症では赤血球でも測定可能である。

③日本人好発変異以外の遺伝子検査

7. 鑑別診断

脂肪酸代謝異常症、ミトコンドリア異常症

8. 診断基準

疑診　主要症状及び臨床所見の項目のうち、運動不耐、運動時有痛性筋痙攣が存在し、阻血下（非阻血下）前腕運動負荷試験で乳酸が上昇しない例を筋型糖原病疑診とする。

確定診断

酵素診断または遺伝子診断をしたものを確定診断とする。

筋型糖原病対応表

病型	Synonym	症状	低下酵素活性	原因遺伝子
0型		運動時失神、 運動不耐	グリコーゲン合成酵素	*GYS1*
II 型	Pompe 病	筋力低下、心筋障害、肝腫大	酸αグルコシダーゼ	*GAA*
III 型	Cori 病	筋力低下、運動不耐、肝腫大。低血糖、心筋障害、心不全	脱分枝酵素	*AGL*
IV 型	Andersen 病	新生児死亡、呼吸障害、筋力低下、	分枝酵素	*GBE1*
V 型	McArdle 病	運動不耐、筋痛・筋硬直、横紋筋融解症筋力低下	筋ホスホリラーゼ	*PYGM*
VII 型	Tarui 病	運動不耐、筋痛・筋硬直、横紋筋融解症	ホスホフルクトキナーゼ	*PFKM*
IXd型		運動不耐、筋痛・筋硬直、横紋筋融解症	ホスホリラーゼキナーゼ	*PHKB*
PGK 欠損症		運動不耐、筋痛・筋硬直、横紋筋融解症、知的障害、てんかん、進行性筋力低下	ホスホグリセリン酸キナーゼ	*PGK1*
X 型		運動不耐、筋痛・筋硬直、横紋筋融解症	ホスホグリセリン酸ムターゼ	*PGAM2*
XI 型	Kanno 病	運動不耐、筋痛・筋硬直、横紋筋融解症	乳酸脱水素酵素	*LDHA*
XII 型		運動不耐、筋痛・筋硬直、横紋筋融解症、黄疸、発達遅滞	アルドラーゼ	*ALDOA*
XIII 型		運動不耐、筋痛・筋硬直、横紋筋融解症	エノラーゼ	*ENO3*
XIV 型		運動不耐、筋痛・筋硬直、横紋筋融解症、糖鎖修飾異常	ホスホグルコムターゼ	*PGM1*
XV 型		筋力低下、不整脈	グリコゲニン1	*GYG1*

＜重症度分類＞

中等症以上を対象とする。

先天性代謝異常症の重症度評価（日本先天代謝異常学会）

			点数
Ⅰ		**薬物などの治療状況（以下の中からいずれか1つを選択する ）**	
	a	治療を要しない	0
	b	対症療法のために何らかの薬物を用いた治療を継続している	1
	c	疾患特異的な薬物治療が中断できない	2
	d	急性発作時に呼吸管理、血液浄化を必要とする	4
Ⅱ		**食事栄養治療の状況（以下の中からいずれか1つを選択する ）**	
	a	食事制限など特に必要がない	0
	b	軽度の食事制限あるいは一時的な食事制限が必要である	1
	c	特殊ミルクを継続して使用するなどの中程度の食事療法が必要である	2
	d	特殊ミルクを継続して使用するなどの疾患特異的な負荷の強い（厳格な）食事療法の継続が必要である	4
	e	経管栄養が必要である	4
Ⅲ		**酵素欠損などの代謝障害に直接関連した検査（画像を含む）の所見（以下の中からいずれか1つを選択する）**	
	a	特に異常を認めない	0
	b	軽度の異常値が継続している　（目安として正常範囲から 1.5SD の逸脱）	1
	c	中等度以上の異常値が継続している （目安として 1.5SD から 2.0SD の逸脱）	2
	d	高度の異常値が持続している　（目安として 2.0SD 以上の逸脱）	3
Ⅳ		**現在の精神運動発達遅滞、神経症状、筋力低下についての評価（以下の中からいずれか1つを選択する）**	
	a	異常を認めない	0
	b	軽度の障害を認める　（目安として、IQ70 未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害）	1
	c	中程度の障害を認める （目安として、IQ50 未満や自立歩行が不可能な程度の障害）	2
	d	高度の障害を認める　（目安として、IQ35 未満やほぼ寝たきりの状態）	4
Ⅴ		**現在の臓器障害に関する評価（以下の中からいずれか1つを選択する）**	
	a	肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない	0
	b	肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある （目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの）	1
	c	肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある （目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの）	2

	d	肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である （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Ⅵまでの各評価及び総合点をもとに最終評価を決定する。

（1）4点の項目が1つでもある場合	重症
（2）2点以上の項目があり、かつ加点した総点数が 6 点以上の場合	重症
（3）加点した総点数が 3-6 点の場合	中等症
（4）加点した総点数が 0-2 点の場合	軽症

注意

1　診断と治療についてはガイドラインを参考とすること

2　疾患特異的な薬物治療はガイドラインに準拠したものとする

3　疾患特異的な食事栄養治療はガイドラインに準拠したものとする

附則

「発作性ミオグロビン尿症／横紋筋融解症」発症例の扱い：

過去1年間における頻度および症状により下記のように分類し、ⅠからⅥまでに加え、当該附則の各評価及び当該附則の点数も加えた総合点をもとに最終評価を決定する。

a	発症はない	0
b	発症は 1 回	2
c	2 回以上再発、又は腎透析を要する発作を 1 回以上	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で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

257 肝型糖原病

○ 概要

1. 概要

糖原病は糖代謝の経路に関与する酵素の異常によって発症する疾患群。糖をエネルギーとして蓄積するためにグリコーゲンへと変換する系、及び蓄積したグリコーゲンを代謝する系に関わる酵素の先天的異常により糖代謝が障害され、組織にグリコーゲンが蓄積する。障害を受けた酵素の発現部位により肝型・筋型に大別できる。しかし酵素発現の臓器特異性から、肝臓、筋肉以外の他臓器の障害が臨床症状として並存していることもある。肝型糖原病には I,III,IV,VI,IX 型があり、低血糖、肝機能障害、成人期に肝硬変、肝腫瘍を呈するものもある。

2. 原因

以下の酵素をコードする遺伝子の異常により起こる。

I 型: Ia 型 グルコース-6-ホスファターゼ欠損症,
Ib 型 グルコース-6-ホスファターゼトランスポーター異常症
III 型 IIIa IIIb グリコーゲン脱分枝酵素欠損症
IIIc グルコシダーゼ欠損症
IIId トランスフェラーゼ欠損症
IV 型 アミロ 1, 4→1, 6 トランスグルコシラーゼ欠損症
VI 型 肝グリコーゲンホスホリラーゼ欠損症
IX 型 ホスホリラーゼキナーゼ欠損症
IXa α サブユニット異常症 (肝型)
IXb β サブユニット異常症 (肝筋型)
IXc γ サブユニット異常症(肝型)

3. 症状

I 型は、糖新生で最も重要な酵素の欠損であるため、低血糖・肝腫大・乳酸アシドーシスをきたす。低血糖は重篤で頻回のことも多い。人形様顔貌、成長障害、高脂血症、高尿酸血症を認める。Ib 型では好中球減少を認める。III 型は進行性の(心)筋症がみられる。IV型は筋症状を伴う。

4. 治療法

血糖値の維持が目標。食事療法(乳糖、ショ糖除去、果糖の制限)、特殊ミルク、コーンスターチの摂取、特に夜間頻回または持続補給を行う。好中球減少には G-CSF 定期投与、高尿酸血症には尿酸降下剤を用いる。急性期はグルコース静注による低血糖の改善、アシドーシスの補正を行う。一部の症例で肝移植が行われている。

5. 予後

低血糖発作反復による発達遅滞、てんかん。I 型では肝腺腫など肝腫瘍、腎不全、出血傾向、骨粗鬆症。IV 型は肝硬変、肝不全、脾腫。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 1,200 人

2. 発病の機構

不明（遺伝子異常による。）

3. 効果的な治療方法

未確立（食事療法など。）

4. 長期の療養

必要

5. 診断基準

あり （日本先天代謝異常学会作成の診断基準あり。）

6. 重症度分類

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

「日本先天代謝異常学会」

「小児希少難病(先天性アミノ酸代謝異常症等)の新規治療導入状況と実態の把握及び長期フォローアップ体制の確立」

研究代表者　熊本大学大学院生命科学研究部小児科学　教授　遠藤文夫

「厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業　有機酸代謝異常症(メチルマロン酸血症・プロピオン酸血症)、尿素サイクル異常症（CPS1 欠損症,OTC 欠損症）、肝型糖原病の新規治療法の確立と標準化に関する研究」

研究代表者　国立成育医療研究センター内分泌代謝科　医長　堀川玲子

＜診断基準＞
日本先天代謝異常学会の診断基準を用いて、それぞれの病型に確定診断された例を対象とする。

【糖原病I, III, VI, IX型】

A 症状
主要症状には繰り返す低血糖、人形様顔貌、低身長、発育障害、発達障害、肝腫大（腹部膨満）がある。
1 I型
繰り返す低血糖（アシドーシスあり。）、人形様顔貌、発育障害、発達障害、肝腫大、筋萎縮、出血傾向（鼻出血）。
Ib型では易感染性を認めることがある。
2 III型
IIIa型低血糖、肝腫大、低身長を呈するが、I型に比し症状が軽度である。経過中筋力低下、心筋症をきたす。
IIIb型低血糖、肝腫大、低身長を呈するが、筋症状を呈さない。
IIId型IIIa型と同様の症状を示す。
3 VI型
低血糖、肝腫大、低身長を呈するが、I型に比し症状が軽度であり、無症状例もある。
4 IX型
低血糖、肝腫大、低身長を呈するが、I型に比し症状が軽度であり、無症状例もある。IXb 型では筋症状は軽いことが多い。

B 検査所見
1. 参考となる検査所見
① 低血糖の証明
② 血糖日内変動にて糖尿病パターンを示す。
③ 乳酸の上昇
④ 肝機能障害
⑤ 高尿酸血症
⑥ 画像検査
肝臓超音波検査で輝度上昇。肝臓CTでは信号強度の上昇。ただし、高脂血症の程度により脂肪沈着のためCT値低下を示す場合もある。
⑦ Ib型では好中球減少
⑧ IIIa 型では高 CK 血症

2. 診断の根拠となる特殊検査
①食後の乳酸変化あるいは糖負荷試験
空腹時高乳酸血症を呈する場合I型の疑いが強く、I型では食後もしくは糖負荷で乳酸値は低下する。
②グルカゴン負荷試験

III型では空腹時の試験では血糖が上昇しない。食後2時間の試験では血糖が上昇する。
VI型では空腹時および食後2時間の血糖が上昇しない。
IX型では空腹時および食後2時間の血糖が上昇する。

③肝生検

肝組織にグリコーゲンの著明な沈着および脂肪肝を認める。

④筋生検

肝筋型では筋組織に著明なグリコーゲンの蓄積を認める。特にIII型ではvacuolar myopathyの像を呈する。

⑤酵素診断

末梢血白血球もしくは生検肝組織、生検筋組織(IIIa)を用いた酵素診断が可能である。ただし、IX型のうち、XLG type2では、赤血球では酵素活性が低下しない。肝組織では酵素診断の信頼性が上昇するが、酵素活性低下がなくてもXLG type2は否定できない。

⑥遺伝子診断

末梢血リンパ球を用いた遺伝子診断が可能である。I型では日本人好発変異がある。

参考:補助検査について

糖負荷試験、グルカゴン負荷試験、ガラクトース負荷試験を糖原病診断のための Fernandes 負荷試験という。典型的なパターンを示さない場合がある。特にI型ではグルカゴン負荷試験で急激な代謝性アシドーシスをきたした事例があるため、通常 I 型が疑われる場合にはグルカゴン負荷試験は行わない。遺伝子検査などその他の検査を優先して行う方が安全である。

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

糖原病I型:フルクトース-1,6-ビスホスファターゼ欠損症

その他の肝腫大、低血糖を示す疾患、肝炎

D 遺伝学的検査

以下の酵素をコードする遺伝子の異常によりおこる。

I 型: Ia 型 グルコース-6-ホスファターゼ欠損症,
Ib 型 グルコース-6-ホスファターゼトランスポーター異常症

III 型 IIIa IIIb グリコーゲン脱分枝酵素欠損症
IIIc グルコシダーゼ欠損症
IIId トランスフェラーゼ欠損症

VI 型 肝グリコーゲンホスホリラーゼ欠損症

IX 型 ホスホリラーゼキナーゼ欠損症
IXa α サブユニット異常症 (肝型)
IXb β サブユニット異常症 (肝筋型)
IXc γ サブユニット異常症(肝型)

E 酵素活性

以下の酵素活性低下を認める

I 型: Ia 型 グルコース-6-ホスファターゼ

Ib 型 グルコース-6-ホスファターゼトランスポーター

III 型 IIIa IIIb グリコーゲン脱分枝酵素

IIIc グルコシダーゼ

IIId トランスフェラーゼ

VI 型 肝グリコーゲンホスホリラーゼ

IX 型 ホスホリラーゼキナーゼ

＜診断のカテゴリー＞

疑診

①主要症状及び臨床所見の項目のうち、肝機能障害、低血糖もしくは肝腫大のいずれか1つが存在し、参考となる検査のうち糖負荷試験で乳酸低下を認めた場合は、糖原病I型の疑診例とする。

②主要症状および臨床所見の項目のうち、肝機能障害、低血糖もしくは肝腫大のいずれか一つが存在し、参考となる検査のうち糖負荷試験で糖原病I型の疑診例とならなかった症例は、I型以外の肝型糖原病の疑診例とする。

確定診断

酵素活性または、遺伝子解析で診断されたものを確定診断例とする。

【IV 型糖原病】

A 症状

1. 臨床病型

①肝型（重症肝硬変型）

②非進行性肝型

③致死新生児神経・筋型

④幼児筋・肝型

⑤成人型（ポリグルコサン小胞体病）

2. 主要症状

①肝型（重症肝硬変型）では、低血糖は認めず、乳児期に進行する肝不全、肝硬変、脾腫、筋緊張低下を示す。徐々に肝硬変、門脈圧が亢進する。

②非進行性肝型では、肝機能異常のみで肝硬変を示さない。

③致死新生児神経・筋型では、重度の神経症状を示す。

④幼児筋・肝型筋力低下、肝機能異常を示す。

⑤成人型では、40歳以降に認知症、神経症状を呈する。

B 検査所見

1. 参考となる検査所見

①肝機能障害（AST, ALT の上昇）。

②肝組織所見

光顕では、間質の線維化、肝細胞の腫大、細胞質内に好塩基性のジアスターゼ耐性のPAS陽性封入体を認める。

電顕ではアミロペクチン様グリコーゲンが凝集蓄積する。

2. 診断の根拠となる特殊検査

グリコーゲン分枝鎖酵素活性の低下を証明する（赤血球または肝臓）または、遺伝子検査。

C 鑑別診断

他の肝硬変を呈する疾患

致死新生児神経・筋型では他のfloppy infantを示す疾患

D 遺伝学的検査

アミロ1, 4→1, 6トランスグルコシラーゼ遺伝子異常

E 酵素活性

アミロ1, 4→1, 6トランスグルコシラーゼ活性低下

＜診断のカテゴリー＞

肝組織にアミロペクチン様グリコーゲンが蓄積する場合または酵素診断あるいは遺伝子診断されたものを確定診断とする。

＜重症度分類＞

中等症以上を対象とする。

先天性代謝異常症の重症度評価（日本先天代謝異常学会）

			点数
Ⅰ		**薬物などの治療状況（以下の中からいずれか1つを選択する ）**	
	a	治療を要しない	0
	b	対症療法のために何らかの薬物を用いた治療を継続している	1
	c	疾患特異的な薬物治療が中断できない	2
	d	急性発作時に呼吸管理、血液浄化を必要とする	4
Ⅱ		**食事栄養治療の状況（以下の中からいずれか1つを選択する ）**	
	a	食事制限など特に必要がない	0
	b	軽度の食事制限あるいは一時的な食事制限が必要である	1
	c	特殊ミルクを継続して使用するなどの中程度の食事療法が必要である	2
	d	特殊ミルクを継続して使用するなどの疾患特異的な負荷の強い（厳格な）食事療法の継続が必要である	4
	e	経管栄養が必要である	4
Ⅲ		**酵素欠損などの代謝障害に直接関連した検査（画像を含む）の所見（以下の中からいずれか1つを選択する）**	
	a	特に異常を認めない	0
	b	軽度の異常値が継続している　（目安として正常範囲から 1.5SD の逸脱）	1
	c	中等度以上の異常値が継続している （目安として 1.5SD から 2.0SD の逸脱）	2
	d	高度の異常値が持続している　（目安として 2.0SD 以上の逸脱）	3
Ⅳ		**現在の精神運動発達遅滞、神経症状、筋力低下についての評価（以下の中からいずれか1つを選択する）**	
	a	異常を認めない	0
	b	軽度の障害を認める　（目安として、IQ70 未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害）	1
	c	中程度の障害を認める （目安として、IQ50 未満や自立歩行が不可能な程度の障害）	2
	d	高度の障害を認める　（目安として、IQ35 未満やほぼ寝たきりの状態）	4
Ⅴ		**現在の臓器障害に関する評価（以下の中からいずれか1つを選択する）**	
	a	肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない	0
	b	肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある （目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの）	1
	c	肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある （目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの）	2

d	肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である （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Ⅵまでの各評価及び総合点をもとに最終評価を決定する。

（1）4点の項目が1つでもある場合	重症
（2）2点以上の項目があり、かつ加点した総点数が 6 点以上の場合	重症
（3）加点した総点数が 3-6 点の場合	中等症
（4）加点した総点数が 0-2 点の場合	軽症

注意

1　診断と治療についてはガイドラインを参考とすること

2　疾患特異的な薬物治療はガイドラインに準拠したものとする

3　疾患特異的な食事栄養治療はガイドラインに準拠したものとする

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

258　ガラクトース－1－リン酸ウリジルトランスフェラーゼ欠損症

○　概要

1．概要

ガラクトース−1−リン酸ウリジルトランスフェラーゼの先天的な欠損または活性低下により、ガラクトース、ガラクトース-1-リン酸の蓄積が生じる疾患である。

2．原因

常染色体性劣性遺伝形式をとる遺伝性疾患。

3．症状

新生児早期から、哺乳開始後、不機嫌、食欲不振、下痢、嘔吐などの消化器症状、体重増加不良、採血後の止血困難などがみられる。低血糖、尿細管障害、白内障、肝障害（黄疸、肝脾腫、肝逸脱酵素上昇など）をきたし、凝固系異常、溶血性貧血の所見を示すこともある。ガラクトース高値が大腸菌発育を促進するため敗血症、髄膜炎などの感染症を併発することが多い。乳糖除去を行わなければ致死的疾患である。また早期に診断され治療開始されても、慢性期に神経精神症状、卵巣機能不全などの合併症を来すことがあり注意が必要である。

4．治療法

食事療法によるガラクトース制限を行う。

5．予後

適切な治療が行われなければ致死的であり、早期診断され治療開始されても慢性期に合併症を認めることがあり注意を要する。

○　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

不明

3．効果的な治療方法

未確立（進行性である。）

4．長期の療養

必要（食事療法の継続と合併症発生の観察が必要。）

5．診断基準

あり（日本先天代謝異常学会作成の診断基準あり。）

6．重症度分類

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

小児科学会、日本先天代謝異常学会

＜診断基準＞確定診断例を対象とする。

（1）臨床症状

①ガラクトース血症Ⅰ型：ガラクトース−1−リン酸ウリジルトランスフェラーゼ（GALT）欠損症

常染色体性劣性遺伝疾患で、日本での発生頻度は約 1/90 万。新生児早期から、哺乳開始後、不機嫌、食欲不振、下痢、嘔吐などの消化器症状、体重増加不良がみられる。低血糖、尿細管障害、白内障、肝障害（黄疸、肝脾腫、肝逸脱酵素上昇など）をきたし、敗血症、髄膜炎などの感染症を併発する。乳糖除去を行わなければ致死的疾患である。

（2）一般検査所見

病状に応じて肝逸脱酵素の上昇、ビリルビン値の上昇、腎機能異常、易感染性を認める。

（3）診断の根拠となる特殊検査

ガラクトース血症は新生児マススクリーニングの対象疾患であり、ボイトラー法によりGALT活性が、、酵素法によりガラクトース、ガラクトース-1-リン酸の定量が行われる。

ガラクトース血症Ⅰ型：GALT欠損症

ボイトラー法、ペイゲン法ともに異常となる。酵素法によるガラクトース、ガラクトース-1-リン酸値の測定ではともに 40～50mg/dl以上となることが多い。

① ボイトラー法で、正常でみられる蛍光反応が減弱あるいは消失している。

② 酵素法によるガラクトース、ガラクトース−1−リン酸の測定で異常高値を示す（ガラクトース−1−リン酸;15mg/dl 以上）もの。

遺伝子解析は一般的には行われていない。

（4）鑑別診断

① ガラクトース血症 II 型：ガラクトキナーゼ欠損症
ボイトラー法正常。ガラクトース高値を認めるが、ガラクトース - 1 - リン酸を検出しないもの。

② ガラクトース血症 III 型：ＵＤＰガラクトース−4−エピメラーゼ欠損症
ボイトラー法正常で、酵素活性測定によってＵＤＰガラクトース−4−エピメラーゼ活性低下を認めるもの。

③ 胆汁うっ滞を来す疾患
ガラクトース、ガラクトース−1−リン酸の上昇のほか、胆汁うっ滞、肝機能障害など病状に合わせた種々の症状を認める。

④ 門脈体循環シャント

総胆汁酸高値を認めるが、ビリルビン、肝機能障害は原則として認めない。アンモニア値の高値も認めることがある。シャント血管の自然閉鎖は生後 1 年ころまで期待できるが、それ以降はコイル塞栓術や外科手術が必要となることが多い。胆汁酸高値が持続する場合は腹部エコー、造影CTなどで異常血管を検索する。

⑤ シトリン欠損症

胆汁うっ滞性肝障害に加え、血中アミノ酸分析においてスレオニン/セリン比の上昇、シトルリン、チロシン、フェニルアラニン、メチオニンの高値などが認められる。

⑥ Fanconi-Bickel 症候群

汎アミノ酸尿、尿糖、ガラクトース尿などを認める。

⑦ G6PD欠損症

ボイトラー法では異常を認めるが、ガラクトース、ガラクトース-1-リン酸の上昇は認めない。乾燥が不十分など、濾紙血の検体不良でも同様の所見となるので注意が必要である。

診断のカテゴリー

診断の根拠となる特殊検査の①かつ②を満たし、鑑別疾患を除外できるものを確定診断とする。

＜重症度分類＞

中等症以上を対象とする。

先天性代謝異常症の重症度評価（日本先天代謝異常学会）

			点数
Ⅰ		**薬物などの治療状況（以下の中からいずれか1つを選択する ）**	
	a	治療を要しない	0
	b	対症療法のために何らかの薬物を用いた治療を継続している	1
	c	疾患特異的な薬物治療が中断できない	2
	d	急性発作時に呼吸管理、血液浄化を必要とする	4
Ⅱ		**食事栄養治療の状況（以下の中からいずれか1つを選択する ）**	
	a	食事制限など特に必要がない	0
	b	軽度の食事制限あるいは一時的な食事制限が必要である	1
	c	特殊ミルクを継続して使用するなどの中程度の食事療法が必要である	2
	d	特殊ミルクを継続して使用するなどの疾患特異的な負荷の強い（厳格な）食事療法の継続が必要である	4
	e	経管栄養が必要である	4
Ⅲ		**酵素欠損などの代謝障害に直接関連した検査（画像を含む）の所見（以下の中からいずれか1つを選択する）**	
	a	特に異常を認めない	0
	b	軽度の異常値が継続している　（目安として正常範囲から 1.5SD の逸脱）	1
	c	中等度以上の異常値が継続している （目安として 1.5SD から 2.0SD の逸脱）	2
	d	高度の異常値が持続している　（目安として 2.0SD 以上の逸脱）	3
Ⅳ		**現在の精神運動発達遅滞、神経症状、筋力低下についての評価（以下の中からいずれか1つを選択する）**	
	a	異常を認めない	0
	b	軽度の障害を認める　（目安として、IQ70 未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害）	1
	c	中程度の障害を認める （目安として、IQ50 未満や自立歩行が不可能な程度の障害）	2
	d	高度の障害を認める　（目安として、IQ35 未満やほぼ寝たきりの状態）	4
Ⅴ		**現在の臓器障害に関する評価（以下の中からいずれか1つを選択する）**	
	a	肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない	0
	b	肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある （目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの）	1
	c	肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある （目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの）	2

d	肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である （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Ⅵまでの各評価及び総合点をもとに最終評価を決定する。

（1）4点の項目が1つでもある場合	重症
（2）2点以上の項目があり、かつ加点した総点数が 6 点以上の場合	重症
（3）加点した総点数が 3-6 点の場合	中等症
（4）加点した総点数が 0-2 点の場合	軽症

注意

1　診断と治療についてはガイドラインを参考とすること

2　疾患特異的な薬物治療はガイドラインに準拠したものとする

3　疾患特異的な食事栄養治療はガイドラインに準拠したものとする

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

259 レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ欠損症

○ 概要

1. 概要

家族性レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ(LCAT：lecithin cholesterol acyl transferase)欠損症はまれな常染色体劣性疾患であり、現在のところ世界で 80 症例ほど報告されている。とりわけ、北欧や我が国での報告が多い。コレステロールのエステル化に重要な酵素 LCAT の酵素欠損や活性低下により、遊離コレステロールやレシチン（フォスファチジルコリン）が増加し、その結果 HDL コレステロールの著名な低下および血清コレステロールエステル比の低下を認める。組成の変化したリポタンパクが組織に沈着することで、角膜混濁、溶血性貧血、腎障害などの症状を生じる。

2. 原因

第 16 番染色体短腕に存在する LCAT 遺伝子の異常が関与する。LCAT 蛋白欠損により、高比重リポ蛋白（HDL）コレステロールの極端な低下を来す。組成の変化した異常リポタンパクが角膜・骨髄・肝・脾・腎糸球体基底膜などの組織に沈着し、泡沫細胞、組織球がみられる。大動脈や腎動脈では動脈硬化巣や内膜などへの遊離コレステロールの沈着が認められる。

3. 症状

遊離コレステロールの角膜への沈着により、全例にびまん性の角膜混濁が認められる。
赤血球膜では遊離コレステロールとレシチンの増加のため膜の脆弱性が高まり、溶血による正色素性貧血を起こす。

LCAT 欠損症には古典型（LCAT 活性 10%未満）と部分欠損型（LCAT 活性 15～40%）がある。古典型ではアルブミンを中心としたタンパク尿は大部分の症例で認められ、進行性の腎障害を呈し末期腎不全に至るが、部分欠損型では腎機能障害を認めない。また腎障害をきたさず角膜混濁のみを呈する「魚眼病」という LCAT 欠損症の一亜型も存在する。

4. 治療法

現時点で確立された根治療法はなく、古典型 LCAT 欠損症に対して、LCAT 遺伝子導入前脂肪細胞移植による遺伝子治療が研究されている。

5. 予後

進行性の腎障害が予後を規定する。タンパク尿から始まり、40～50 歳で末期腎不全に至る。角膜混濁では角膜移植が必要となる例もあり、QOL の低下が問題となる。

○　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 （LCAT 遺伝子異常が関与している。）

3．効果的な治療方法

未確立 （LCAT 遺伝子導入前脂肪細胞移植による遺伝子治療臨床研究が厚労省に認定された。）

4．長期の療養

必要 （遺伝子異常を背景とし、代謝異常が生涯持続するため。）

5．診断基準

あり

6．重症度分類

良好な方の眼の矯正視力が 0.3 未満または、腎：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。

○　情報提供元

「原発性高脂血症に関する調査研究班」

研究代表者　自治医科大学医学部内科学講座内分泌代謝学部門　教授　石橋俊

＜診断基準＞

Definite、Probable を対象とする。

LCAT 欠損症の診断基準

必須項目

血中 HDL コレステロール値　10mg/dl　未満

A 症状

１．蛋白尿、腎機能障害

２．角膜混濁

B 検査所見

１．血液・生化学的検査所見（Cut Off 値を設定）

（1）貧血　（ヘモグロビン値<11g/dl）

（2）赤血球形態の異常　（いわゆる「標的赤血球」「大小不同症」「奇形赤血球症」「口状赤血球」）

（3）コレステロールエステル比の低下　（正常　70%）

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

遺伝性低 HDL コレステロール血症（タンジール病、アポリポタンパク A-Ⅰ異常症）

肝疾患（肝硬変・劇症肝炎）、胆道閉塞、低栄養、悪液質など蛋白合成低下を呈する病態

D 遺伝学的検査

１. LCAT 遺伝子の変異、LCAT 活性・LCAT 蛋白の欠如

＜診断のカテゴリー＞

必須項目を満たした例において、以下のように判定する。

Definite：A・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・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。

＜重症度分類＞

良好な方の眼の矯正視力が0.3未満または、腎：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。

腎：CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合。

CKD 重症度分類ヒートマップ

		蛋白尿区分		A1	A2	A3
		尿蛋白定量 (g/日) 尿蛋白/Cr 比 (g/gCr)		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
				0.15 未満	0.15～0.49	0.50 以上
GFR 区分 (mL/分 /1.73 ㎡)	G1	正常または高値	≧90	緑	黄	オレンジ
	G2	正常または軽度低下	60～89	緑	黄	オレンジ
	G3a	軽度～中等度低下	45～59	黄	オレンジ	赤
	G3b	中等度～高度低下	30～44	オレンジ	赤	赤
	G4	高度低下	15～29	赤	赤	赤
	G5	末期腎不全 (ESKD)	＜15	赤	赤	赤

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

2．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

3．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

260 シトステロール血症

○ 概要

1. 概要

シトステロール血症は、常染色体劣性遺伝をとる遺伝性脂質代謝異常であり、果物や野菜に含まれる植物ステロールの一種であるシトステロールの排泄低下により血中または組織にシトステロールが蓄積し、黄色腫や早発性冠動脈疾患といった臨床症状を呈する疾患である。

2. 原因

シトステロール血症は、ATP 結合カセットトランスポーター（ABC）G5/8 の遺伝子変異が病態形成に関与する。食物中に含まれるステロール類は、小腸のステロール輸送蛋白 NPC1L1 により吸収される。小腸上皮内でコレステロールはエステル化されカイロミクロン形成の材料となるが、利用されない植物ステロールはABCG5/8を介して腸管内へと排泄される。本症ではABCG5/8遺伝子変異に伴う機能異常によって植物ステロールの排泄が障害され、体内に蓄積する。蓄積した植物ステロール（多くはシトステロール）は皮膚や腱などの組織に沈着し黄色腫を形成、また血管壁に蓄積して動脈硬化プラークを形成する。

3. 症状

皮膚・腱黄色腫、早発性冠動脈疾患を呈する。本症での動脈硬化プラークには植物ステロールの蓄積が確認されている。異常赤血球、溶血発作、血小板減少、関節炎などがみられることもある。

4. 治療法

根治療法はなく、対症療法のみである。

・食事療法として、植物ステロールを多く含む食品（植物性オイル、マーガリン、ナッツ、アボカド、チョコレートなど）や貝類を極力避ける。それ以外の野菜・果物は摂取可能である。しかし食事療法による効果が得られない例も散見される。

・薬物療法としてエゼチミブ（小腸からのステロール吸収蛋白 NPC1L1 受容体の阻害薬）、コレスチミド（陰イオン交換樹脂でステロール吸収を抑制する）などがある。

・外科的治療法として、小腸におけるステロール吸収面積を低下させる部分的回腸バイパス手術がある。

・プラズマフェレシスが一部有効との報告もある。

5. 予後

早発性冠動脈疾患により生命予後が規定され、不良となることが多い。

○　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 （ABCG5/8 遺伝子異常の関与が示唆されている。）

3．効果的な治療方法

未確立 （食事療法（植物ステロール制限）、薬物療法（エゼチミブ、コレスチミド）、部分的回腸バイパス術、プラズマフェレシスなど。）

4．長期の療養

必要 （遺伝子異常を背景とし、代謝異常が生涯持続するため。）

5．診断基準

あり （研究班作成の診断基準あり。）

6．重症度分類

先天性代謝異常症の重症度評価で、中等症以上を対象とする。

○　情報提供元

「原発性高脂血症に関する調査研究班」

研究代表者　自治医科大学医学部内科学講座内分泌代謝学部門　教授　石橋俊

＜診断基準＞
シトステロール血症の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

A 症状
1．皮膚黄色腫または腱黄色腫の存在
2．早発性冠動脈疾患（男性 45 歳未満、女性 55 歳未満）

B 検査所見
1．血液・生化学的検査所見
　血清シトステロール濃度　1mg/dL　以上　（本症患者では通常　10～65mg/dL）

C 鑑別診断
以下の疾患を鑑別する。
家族性高コレステロール血症、脳腱黄色腫症

D 遺伝学的検査
1．ABCG5/8 遺伝子の変異

＜診断のカテゴリー＞
Definite：A-1 およびB-1 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-1 およびB-1 を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの。
Possible：A-1、2 および B-1 を満たすもの。

＜重症度分類＞

先天性代謝異常症の重症度評価で、中等症以上を対象とする。

先天性代謝異常症の重症度評価（日本先天代謝異常学会）（一部改変）

			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（a、b 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
		＊当該疾患についての食事栄養治療の状況は a または b 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	高度の異常値が持続している　（目安として 2.0SD 以上の逸脱）	3
Ⅳ		**現在の精神運動発達遅滞、神経症状、筋力低下についての評価（以下の中からいずれか1つを選択する）**	
	a	異常を認めない	0
	b	軽度の障害を認める　（目安として、IQ70 未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害）	1
	c	中程度の障害を認める （目安として、IQ50 未満や自立歩行が不可能な程度の障害）	2
	d	高度の障害を認める　（目安として、IQ35 未満やほぼ寝たきりの状態）	4
Ⅴ		**現在の臓器障害に関する評価（以下の中からいずれか1つを選択する）**	
	a	肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない	0
	b	肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある （目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの）	1
	c	肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある （目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの）	2
	d	肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である （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Ⅵまでの各評価及び総合点をもとに最終評価を決定する。

（1）4点の項目が1つでもある場合	重症
（2）2点以上の項目があり、かつ加点した総点数が 6 点以上の場合	重症
（3）加点した総点数が 3-6 点の場合	中等症
（4）加点した総点数が 0-2 点の場合	軽症

注意

1　診断と治療についてはガイドラインを参考とすること

2　疾患特異的な薬物治療はガイドラインに準拠したものとする

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

261 タンジール病

○ 概要

1. 概要

タンジール病は、血清 HDL コレステロール・アポリポタンパク A-Ⅰ濃度が著しい低値を示す常染色体劣性遺伝疾患であり、HDL コレステロール欠損症のほかオレンジ色の咽頭扁桃腫大、肝脾腫、角膜混濁、末梢神経障害が特徴である。アポ A-Ⅰによる細胞からのコレステロール引き抜きにおいて重要な ATP binding cassette transporter A1(ABCA1)の遺伝子異常が関与していることが明らかになっている。世界的にもまれで我が国では 10 家系程度の報告しかない。若年性冠動脈疾患をきたすため、早期の診断が重要である。

2. 原因

血中の遊離アポ A-Ⅰが ABCA1 に結合することで HDL コレステロールの形成の第一段階である。ABCA1 は細胞内からコレステロール搬出する機能を持ち、アポ A-Ⅰと結合することでコレステロールを付加して preβ-HDL とする。本症では ABCA1 の機能喪失により HDL コレステロールが産生されない。また細胞内からのコレステロール搬出が障害された結果、コレステロールエステルが細網内皮系、皮膚、粘膜、末梢神経のシュワン細胞などに蓄積し、骨髄、肝、脾、リンパ節、皮膚、大腸粘膜、平滑筋などに泡沫細胞が認められ、その結果種々の症状をきたす。

3. 症状

臓器腫大

オレンジ扁桃：扁桃は分葉・腫大し、明らかなオレンジまたは黄～灰色の表面を持つ。再発性扁桃炎や扁桃摘出の病歴がしばしば認められる。

脾腫：軽度の血小板低下症と網状赤血球増加を伴う。

肝腫大：約 3 分の 1 に認めるが、肝機能障害は通常認めない。

その他臓器へのこれステロール蓄積：リンパ節、胸腺、腸管粘膜、皮膚、角膜（角膜混濁をきたす）

末梢神経障害：軽度から重症まで様々な末梢神経障害が報告されている。

知覚障害、運動障害または混合障害が、一過性にあるいは持続性に出現する。深部知覚や腱反射の低下はまれで、脳神経を含む末梢神経の再発性非対称性障害や下肢に強い対称性の末梢神経障害や脊髄空洞症様の末梢神経障害として出現する。

心血管病変

タンジール病（変異 ABCA1 遺伝子ホモ接合体）中の 20%で動脈硬化性心血管病変の症状が認められる。さらに 35～65 歳のタンジール病患者では 44%と対照群（男性 6.5%、女性 3.2%）と比較すると高頻度であるとされる。ただ、ABCA1 のミスセンス変異の機能障害の違いにより動脈硬化の程度は個々の症例により異なる。

血清脂質検査

タンジール病（変異 ABCA1 遺伝子ホモ接合体）の患者では、血中 HDL コレステロールは 3±3mg/dl と正

常の約6%に低下しており、アポ A-Ⅰ値も 10mg/dl 以下に低下する。LDL コレステロールも約 37%に低下している。軽度のトリグリセリド血症を認めることが多い。一方変異 ABCA1 遺伝子ヘテロ接合体では血中 HDL コレステロールおよびアポ A-Ⅰ値は正常者の約 50%である。

4. 治療法

遺伝子治療などの根本的な治療はなく、合併する動脈硬化性疾患の予防・治療が中心となる。糖尿病（耐糖能異常）を合併することが多くその治療が重要であり、また高血圧、喫煙などの危険因子の管理も重要である。

5. 予後

冠動脈疾患などの動脈硬化性疾患により大きく異なる。狭心症、心筋梗塞などの発症に留意し、定期的な動脈硬化性疾患のチェックが重要である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 100 人未満

2. 発病の機構

不明 （ABCA1 遺伝子変異が関与する。）

3. 効果的な治療方法

未確立 （併存する動脈硬化性疾患危険因子の予防・治療が重要である。）

4. 長期の療養

必要 （遺伝子異常を背景とし、代謝異常が生涯持続するため。）

5. 診断基準

あり

6. 重症度分類

先天性代謝異常症の重症度評価で、中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「原発性高脂血症に関する調査研究班」

研究代表者　自治医科大学医学部内科学講座内分泌代謝学部門　教授　石橋俊

＜診断基準＞

タンジール病の診断基準

A 必須項目

1） 血清 HDL コレステロールが 10mg/dl 未満

2） 血中アポ A-Ⅰ濃度 10mg/dl 未満

3） 以下の疾患を除外できる。:LCAT 欠損症、二次性低 HDL コレステロール血症

B 症状

1. オレンジ色の特徴的な扁桃腫大

2. 肝腫大または脾腫

3. 角膜混濁

4. 末梢神経障害

C 遺伝子検査

ABCA1 遺伝子変異の同定

上記 A をすべて満たす例のうち、B の 2 項目以上をみたし、C を認める例をタンジール病と診断する。

＜重症度分類＞

先天性代謝異常症の重症度評価で、中等症以上を対象とする。

先天性代謝異常症の重症度評価（日本先天代謝異常学会）（一部改変）

			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（a、b 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
		＊当該疾患についての食事栄養治療の状況は a または b 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	高度の異常値が持続している （目安として 2.0SD 以上の逸脱）	3
Ⅳ		**現在の精神運動発達遅滞、神経症状、筋力低下についての評価（以下の中からいずれか1つを選択する）**	
	a	異常を認めない	0
	b	軽度の障害を認める （目安として、IQ70 未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害）	1
	c	中程度の障害を認める （目安として、IQ50 未満や自立歩行が不可能な程度の障害）	2
	d	高度の障害を認める （目安として、IQ35 未満やほぼ寝たきりの状態）	4
Ⅴ		**現在の臓器障害に関する評価（以下の中からいずれか1つを選択する）**	
	a	肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない	0
	b	肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある （目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの）	1
	c	肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある （目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの）	2
	d	肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である （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Ⅵまでの各評価及び総合点をもとに最終評価を決定する。

（1）4点の項目が1つでもある場合	重症
（2）2点以上の項目があり、かつ加点した総点数が 6 点以上の場合	重症
（3）加点した総点数が 3-6 点の場合	中等症
（4）加点した総点数が 0-2 点の場合	軽症

注意

1　診断と治療についてはガイドラインを参考とすること

2　疾患特異的な薬物治療はガイドラインに準拠したものとする

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

262 原発性高カイロミクロン血症

○ 概要

1. 概要

カイロミクロン代謝に必要な酵素の欠損や、輸送蛋白の欠損などにより、血中に異常にカイロミクロンが蓄積し、黄色腫（発疹性黄色腫）や、時に急性膵炎を発症させる疾患である。脂質異常症の WHO 分類ではⅠ型（カイロミクロンの増加）およびⅤ型（カイロミクロンと VLDL の増加）を呈し、高トリグリセリド血症を示す。

原発性高カイロミクロン血症の原因となる疾患として、リポ蛋白リパーゼ（LPL）欠損症、アポリポタンパクC−Ⅱ欠損症、アポリポタンパクA−Ⅴ欠損症、GPIHBP1 欠損症、LMF1 欠損症、原発性Ⅴ型高脂血症が知られている。いずれの疾患も血清トリグリセリド上昇により急性膵炎の発症・重症化リスクが高くなる。

2. 原因

原発性高カイロミクロン（食物由来の、中性脂肪に富む軽くて大きなリポ蛋白）血症の遺伝的原因として、カイロミクロン中の中性脂肪を分解する酵素であるリポ蛋白リパーゼ（LPL）、あるいはこの分解反応に必要なアポリポ蛋白ＣⅡ、GPIHBP1、LMF1 の先天的欠損症がある。アポリポタンパクA−Ⅴの遺伝子変異では、トリグリセリド低下作用が障害され高カイロミクロン血症となる。原発性Ⅴ型高脂血症は原因不明である。

LPL 欠損症は常染色体劣性遺伝を示し、患者となるホモ接合体は約 50～100 万人に1人とされる。アポリポタンパク C−Ⅱ、GPIHBP1、LMF1 および A−Ⅴ欠損症はさらに頻度が低いとされている。

3. 症状

血清トリグリセリド値の上昇が主要な臨床所見である。血清トリグリセリド値が 1,000mg/dl を超えると急性膵炎の発症リスクが高まり、発症例ではほとんどが 2,000mg/dl を超えているとされる。そのため、食後でも 1,500mg/dl を超えない程度にまで食事での脂肪摂取を制限する。

小児期から脂肪摂取後時の膵炎による上腹部痛を繰り返す。また、肝臓や脾臓の腫大がおきる。皮膚には発疹性黄色腫という小さなピンクがかった黄色い皮疹ができる。

血清トリグリセリド値が 4,000mg/dl をこえると、網膜脂血症（眼底検査で網膜血管が白色ピンク状に見える。）を呈する。

4. 治療法

高カイロミクロン血症に対しては、食事療法が中心となる。1 日の脂肪を 15～20g 以下、または総カロリーの 15%以下にする脂質制限を行う。中鎖脂肪酸は小腸におけるカイロミクロン形成に関与しないため、高カイロミクロン血症の予防および治療に有効である。

LPL 欠損症、アポリポタンパク C−Ⅱ欠損症に対しては薬物療法の効果は限定的である。VLDL も上昇を示す成人例に対してはフィブラートを用いることがある。原発性Ⅴ型高脂血症では発症要因とされる環境因子（糖尿病、飲酒、エストロゲンやステロイド補充、妊娠、利尿剤やβ遮断薬、他疾患の合併）の是正を行い、フィブラートおよびω−3 系多価不飽和脂肪酸製剤を用いる。

海外では家族性 LPL 欠損症に対する遺伝子治療薬が近年認可されており、膵炎発作の減少効果が期待されている。

5. 予後

急性膵炎の発症、重症度により生命予後が左右される。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 300 人

2. 発病の機構

不明 （リポ蛋白リパーゼやアポタンパク C−Ⅱ、GPIHBP1、LMF1 およびアポリポタンパク A−Ⅴの関与が考えられている。）

3. 効果的な治療方法

未確立 （根本的な治療法はない。食事療法（脂肪制限、中鎖脂肪酸）の他、薬物療法（フィブラート、ω3 系不飽和脂肪酸製剤）が有効である場合がある。）

4. 長期の療養

必要 （遺伝子異常を背景とし、代謝異常が生涯持続、治療に抵抗性で致死的合併症を伴うため。）

5. 診断基準

あり （原発性高脂血症研究班による。）

6. 重症度分類

先天性代謝異常症の重症度評価で、中等症以上を対象とする。または、急性膵炎発作を直近１年に１回以上起こしている場合を重症とし、対象とする。

○ 情報提供元

「原発性高脂血症に関する調査研究班」

研究代表者　自治医科大学医学部内科学講座内分泌代謝学部門　教授　石橋俊

＜診断基準＞
Definite、Probable を対象とする。

原発性高カイロミクロン血症　の診断基準

必須条件：(1)および(2)を認め、鑑別診断（下記 D）が除外される。
（1）血清トリグリセリド値　　1,000 mg/dl 以上（空腹時採血（食後 12 時間以上））
（2） カイロミクロンの証明（血清静置試験*1、超遠心法、電気泳動法、HPLC法による。）
（*1: 血清を 4℃で 24～48 時間静置した後に、血清の上清にクリーム層を認める。）

確定診断(Definite): 必須条件に、B あるいは C のいずれかの異常（疾患関連あり）が確認された場合。
臨床的診断（Probable）: 必須条件に、A の主症状のいずれかを認める場合。
疑い例（Possible）：必須条件のみ、あるいは、必須条件に A の副症状を認める場合。

A. 症状
<主症状>
１． 繰り返す腹痛 AND/OR 急性膵炎
２． 発疹性黄色腫
３． 網膜脂血症の存在
４． 肝腫大 AND/OR 脾腫大
<副症状>
５． 呼吸困難感
６． 神経精神症状（認知症、うつ病、記憶障害）

B. 検査所見
1. LPL 活性の欠損あるいは著明な低下（正常の 10%以下）。
（ヘパリン静脈注射後血漿、脂肪組織生検検体、単球由来マクロファージ。）
2. アポリポ蛋白 C-II の欠損あるいは著明な低下（正常の 10%以下）。
3. アポリポ蛋白 A5 の欠損あるいは著明な低下（正常の 10%以下）。
4. LPL、ヘパリン、アポリポ蛋白 C-II に対する自己抗体の証明。

C. 遺伝学的検査
1. リポ蛋白リパーゼ遺伝子の変異
2. アポリポタンパク C-Ⅱ遺伝子の変異
3. GPIHBP1 遺伝子の変異
4. LMF1 遺伝子の変異
5. アポリポタンパク A-Ⅴ遺伝子の変異

D. 鑑別診断

1. III 型高脂血症

2. 家族性複合型高脂血症（FCHL）

3. 二次性高脂血症（アルコール多飲、ネフローゼ症候群、神経性食思不振症、妊娠、糖尿病、リポジストロフィー、Weber-Christian 病、甲状腺機能低下症、先端巨大症、クッシング症候群、ネルソン症候群、薬剤（エストロゲン、ステロイド、利尿薬、β ブロッカー、SSRI など抗精神病薬、痙攣治療薬、HIV 治療薬、免疫抑制剤など）、その他高 TG 血症を来す疾患（多発性骨髄腫、SLE、悪性リンパ腫、サルコイドーシスなど））

＜重症度分類＞

先天性代謝異常症の重症度評価で、中等症以上を対象とする。

または、急性膵炎発作を直近 1 年に 1 回以上起こしている場合を重症とし、対象とする。

先天性代謝異常症の重症度評価（日本先天代謝異常学会）（一部改変）

			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（a、b 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
		＊当該疾患についての食事栄養治療の状況は a または b 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	高度の異常値が持続している （目安として 2.0SD 以上の逸脱）	3
Ⅳ		**現在の精神運動発達遅滞、神経症状、筋力低下についての評価（以下の中からいずれか1つを選択する）**	
	a	異常を認めない	0
	b	軽度の障害を認める （目安として、IQ70 未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害）	1
	c	中程度の障害を認める （目安として、IQ50 未満や自立歩行が不可能な程度の障害）	2
	d	高度の障害を認める （目安として、IQ35 未満やほぼ寝たきりの状態）	4
Ⅴ		**現在の臓器障害に関する評価（以下の中からいずれか1つを選択する）**	
	a	肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない	0
	b	肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある （目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの）	1
	c	肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある （目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの）	2
	d	肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である （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Ⅵまでの各評価及び総合点をもとに最終評価を決定する。

（1）4点の項目が1つでもある場合	重症
（2）2点以上の項目があり、かつ加点した総点数が 6 点以上の場合	重症
（3）加点した総点数が 3-6 点の場合	中等症
（4）加点した総点数が 0-2 点の場合	軽症

注意

1　診断と治療についてはガイドラインを参考とすること

2　疾患特異的な薬物治療はガイドラインに準拠したものとする

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

263 脳腱黄色腫症

○ 概要

1. 概要

脳腱黄色腫症（27-ヒドロキシラーゼ欠損症）は、シトクロム P-450（CYP）遺伝子異常により CYP 蛋白である27-ヒドロキシラーゼ（CYP27）活性が低下する常染色体劣性遺伝性疾患である。神経組織や腱組織に蓄積した脂質成分が、コレステロールおよびコレスタノール（コレステロールに類似した構造を示す物質）であったことから、先天性ステロール蓄積症であることが同定された。我が国では 60 例ほどの報告がみられ、20 歳以前に多くが発症し、平均年齢が男性 40.4 歳、女性 36.8 歳となっている。本症は知能低下・錐体路症状・小脳症状などの進行性神経障害、アキレス腱黄色腫および若年性白内障、早発性心血管疾患などにより特徴づけられる疾患である。

2. 原因

CYP27 遺伝子異常による欠損から C27-ステロール側鎖の酸化障害がおきると、コレステロールから胆汁酸が合成される経路が障害される。コール酸と CDCA の合成経路に入るが、CYP27 欠損のために CDCA 合成が行われず、コレスタノールや胆汁アルコールの過剰産生が起こる。CDCA によるコレステロール分解へのネガティブフィードバックが消失するため、コレスタノール・胆汁アルコールの産生が助長される。

また、27-水酸化コレステロールが、コレステロール逆転送系で重要な機能をもつ LXR の内因性リガンドであることから、LXR 機能低下によるマクロファージからのコレステロール排出障害の結果、黄色腫や若年性動脈硬化症の一因となっている可能性がある。

3. 症状

進行性の神経障害（知能低下・錐体路症状・小脳症状など）
皮膚・腱黄色腫
若年性白内障
早発性心血管疾患

4. 治療法

胆汁酸プール補充目的に CDCA を投与することで、コレステロール・コレスタノールの産生を抑制しうる。海外の報告では、CDCA 長期投与 1 年後から知能低下、錐体路症状、小脳症状、末梢神経症状などの臨床症状および脳波異常、CT スキャンでの異常所見の改善を認めたという報告がある。

5. 予後

進行性の神経障害により若年時より著しく ADL が低下する。早発性心血管疾患による心血管死が生命予後を規定する。

○　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 （CYP27 遺伝子異常が関与している。）

3．効果的な治療方法

未確立 （CDCA 長期投与が有効である可能性が示されている。）

4．長期の療養

必要 （遺伝子異常を背景とし、代謝異常が生涯持続するため。）

5．診断基準

あり （研究班作成の診断基準。）

6．重症度分類

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

「原発性高脂血症に関する調査研究班」

研究代表者　自治医科大学医学部内科学講座内分泌代謝学部門　教授　石橋俊

＜診断基準＞

Definite、Probable を対象とする。

脳腱黄色腫症の診断基準

A 症状

1．若年発症の白内障

2．思春期以降発症のアキレス腱黄色腫

3．成人期発症の進行性の神経症状

（認知症，精神症状，錐体路症状，小脳症状，痙攣など）

B 検査所見

1．血液・生化学的検査所見（Cut Off 値を設定）

(1)血清コレスタノール濃度 5μg/ml 以上、または血清コレスタノール：コレステロール比　0.3%　以上

参考…　血清コレスタノール濃度正常値　　2.35±0.73μg/ml

(2)正常～低コレステロール血症

(3)ケノデオキシコール酸低値

(4)胆汁アルコール濃度高値

2．画像所見

頭部 MRI　T2 強調画像での歯状核の高信号

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

家族性高コレステロール血症、シトステロール血症、閉塞性胆道疾患、甲状腺機能低下症

D 遺伝学的検査

1．CYP27 遺伝子の変異

＜診断のカテゴリー＞

Definite：Aの 2 項目以上＋Bのうち 1-(1)を含む 2 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 2 項目以上＋Bのうち 1-(1)を含む 2 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 2 項目以上＋Bのうち 1 項目以上。

＜重症度分類＞

〇modified Rankin Scale（mRS）、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

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

日本脳卒中学会版

食事・栄養（N）

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

呼吸（R）

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

264　無βリポタンパク血症

○　概要

1.　概要

無βリポタンパク血症は著しい低コレステロール血症および低トリグリセリド血症を来す、まれな常染色体劣性遺伝疾患である。アポ B 含有リポタンパクであるカイロミクロン、VLDL、LDL が欠如しており、患者血中にアポ B はアポ B-48、アポ B-100 ともに認めない。脂肪吸収障害とそれによる脂溶性ビタミン欠乏症が授乳開始時より持続するため、適切な治療を長期に継続しないと不可逆的な眼症状、神経障害をきたしうる。1993 年に本疾患において MTP の遺伝子異常が同定され、MTP 欠損症とも呼ばれる。

2. 原因

MTP 遺伝子異常が病態形成に大きく関与する。MTP は肝・小腸で合成されたアポ B 蛋白にトリグリセリドが付加され VLDL およびカイロミクロン粒子が形成される過程に不可欠である。肝での VLDL 産生により末梢組織に必要なコレステロールの輸送がなされ、小腸でのカイロミクロン形成により脂肪が吸収される。MTP の欠損によりトリグリセリドと結合しないアポ B は速やかに分解されて血中に分泌されない。

3. 症状

脂肪吸収障害と、それに伴う脂溶性ビタミンの吸収障害（特にビタミン E 欠乏）を認める。脂肪吸収の障害により、授乳開始とともに始まる脂肪便、慢性下痢、嘔吐と発育障害を呈する。

また、脂溶性ビタミンの吸収障害により、思春期までに網膜色素変性などの眼症状、多彩な神経症状（脊髄小脳変性による運動失調や痙性麻痺、末梢神経障害による知覚低下や腱反射消失など）を呈する。ほかにビタミン K 欠乏による出血傾向や心筋症による不整脈死の報告もある。

4. 治療法

根治療法はなく対症療法のみである。脂溶性ビタミンの補充療法を行うが、とくにビタミン E が重要である。幼児には 1 日 1,000～2,000mg、成人には 5,000～10,000mg の長期大量投与によって神経症状の発症及び進展を遅延させる可能性がある。消化器症状に対しては脂肪制限、特に長鎖脂肪酸を制限する。栄養障害に対してはカイロミクロンを経ずに吸収される中鎖脂肪（medium-chain triglyceride：MCT）を投与することもある。

5. 予後

未治療では 30 歳前後までに歩行障害など著しい ADL 障害をきたすこともある。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

100 人未満（わが国では 1983 年に第 1 例が報告されて以降数家系のみ。）

2．発病の機構

不明 （MTP 遺伝子異常が関与している。）

3．効果的な治療方法

未確立 （ビタミン E の長期大量補充療法、脂溶性ビタミン補充、中鎖脂肪投与などの対症療法。）

4．長期の療養

必要 （遺伝子異常を背景とし、代謝異常が生涯持続するため。）

5．診断基準

あり （研究班作成の診断基準あり。）

6．重症度分類

先天性代謝異常症の重症度評価で、中等症以上を対象とする。

○　情報提供元

「原発性高脂血症に関する調査研究班」

研究代表者　自治医科大学医学部内科学講座内分泌代謝学部門　教授　石橋俊

＜診断基準＞

Definite、Probable を対象とする。

無βリポタンパク血症の診断基準

必須項目

血中総コレステロール　50mg/dl 未満

血中トリグリセリド値　15mg/dl 未満

A 症状

1．脂肪便または慢性下痢

2．神経症状 （運動失調、痙性麻痺、末梢神経障害による知覚低下や腱反射消失など。）

3．網膜色素変性症（夜盲、視野狭窄、視力低下など）

B 検査所見

1．血液・生化学的検査所見

血中アポ B 濃度　5mg/dl 未満

有棘赤血球の存在

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

家族性低βリポタンパク血症、カイロミクロン停滞病（Anderson 病）、甲状腺機能亢進症

※家族性低βリポタンパク血症ホモ接合体との確実な鑑別は、本人のデータのみでは困難であり遺伝子変異の同定を要するが、以下の所見を参考に鑑別可能である。

・1～2 親等親族のコレステロール低値

本症は常染色体劣性遺伝であり 1 親等家族に軽度低脂血症を認めないが、家族性低βリポタンパク血症は常染色体共優性遺伝であるため、ホモ接合体の 1 親等親族（ヘテロ接合体）に正常の 1/2 程度の低脂血症を認める。両親・兄弟の血清脂質・血中アポ B 濃度、脂溶性ビタミン濃度の測定も参考になる。

D 遺伝学的検査

1．MTP 遺伝子の変異

＜診断のカテゴリー＞

Definite：必須項目を満たす例で、A・B の各 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：必須項目を満たす例で、A・B の3項目以上（B の1項目を含む）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＞

先天性代謝異常症の重症度評価で、中等症以上を対象とする。

先天性代謝異常症の重症度評価（日本先天代謝異常学会）（一部改変）

			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（a、b 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
		＊当該疾患についての食事栄養治療の状況は a または b 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	高度の異常値が持続している （目安として 2.0SD 以上の逸脱）	3
Ⅳ		**現在の精神運動発達遅滞、神経症状、筋力低下についての評価（以下の中からいずれか1つを選択する）**	
	A	異常を認めない	0
	B	軽度の障害を認める （目安として、IQ70 未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害）	1
	C	中程度の障害を認める （目安として、IQ50 未満や自立歩行が不可能な程度の障害）	2
	D	高度の障害を認める （目安として、IQ35 未満やほぼ寝たきりの状態）	4
Ⅴ		**現在の臓器障害に関する評価（以下の中からいずれか1つを選択する）**	
	A	肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない	0
	B	肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある （目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの）	1
	C	肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある （目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの）	2
	D	肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である （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Ⅵまでの各評価及び総合点をもとに最終評価を決定する。

（1）4点の項目が1つでもある場合	重症
（2）2点以上の項目があり、かつ加点した総点数が 6 点以上の場合	重症
（3）加点した総点数が 3-6 点の場合	中等症
（4）加点した総点数が 0-2 点の場合	軽症

注意

1　診断と治療についてはガイドラインを参考とすること

2　疾患特異的な薬物治療はガイドラインに準拠したものとする

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

265 脂肪萎縮症

○ 概要

1. 概要

脂肪萎縮症は全身性あるいは部分性に脂肪組織が消失する疾患で、脂肪組織の消失とともに重度のインスリン抵抗性糖尿病や高中性脂肪血症、非アルコール性脂肪肝炎など様々な代謝異常を発症する予後不良な難治性疾患である。脂肪萎縮そのものに対する根治療法は開発されていないが、脂肪萎縮に伴うインスリン抵抗性を中心とする代謝異常に対しては、レプチンの有効性が証明され、レプチン製剤の市販が最近開始された。

2. 原因

脂肪萎縮症には遺伝子異常による先天性のものと、自己免疫などによる後天性のものが存在し、そのそれぞれに全身の脂肪組織が欠如する全身性脂肪萎縮症と、下肢などの特定の領域に限局して脂肪組織が消失する部分性脂肪萎縮症が存在する。先天性脂肪萎縮症の原因遺伝子は近年相次いで報告されているが、脂肪萎縮のメカニズムについては不明なものが多い。後天性の多くは自己免疫異常によるものと考えられているが、こちらもその詳細は明らかでない。

3. 症状

脂肪萎縮症では脂肪組織の減少に伴いインスリン抵抗性を特徴とする糖尿病を発症する。強いインスリン抵抗性のため従来の糖尿病治療薬ではコントロールが困難で、糖尿病性網膜症や腎症、神経障害を高頻度に合併する。また著明な高中性脂肪血症や非アルコール性脂肪肝も認められる。血中中性脂肪濃度の著しい上昇はしばしば急性膵炎をひき起す。非アルコール性脂肪肝も重度であることが多く、肝硬変への進展もしばしば認められる。インスリン抵抗性は高インスリン血症をもたらし、さらに骨格筋肥大や心筋肥大をはじめとする臓器腫大や黒色表皮腫をもたらす。これはインスリンが有している細胞増殖作用や成長促進作用に加えて、インスリンとインスリン様成長因子受容体とのクロストークによる機序が考えられている。これに関連して先天性脂肪萎縮症では小児期の発育速度は早いが骨端閉鎖の時期も早く、成人症例では先端巨大症様の外観を呈する。さらに女性症例では多嚢胞性卵巣症候群や高アンドロゲン血症を呈し、月経異常や多毛症、外性器肥大が高頻度に認められる。

4. 治療法

現在のところ脂肪萎縮そのものに対する治療法は無い。このため脂肪萎縮症に対する治療は美容上の問題に対する形成外科的手術や代謝合併症に対する対症治療に限られている。最近、脂肪萎縮症に伴う高血糖、高中性脂肪血症に対してレプチン製剤の市販が開始された。レプチンは脂肪組織から分泌されるホルモンであり、脂肪組織の減少に伴う血中レプチン濃度の低下が脂肪萎縮症でみられる糖脂質代謝異常の主因であると考えられている。実際、レプチン治療により脂肪萎縮症の糖尿病や高中性脂肪血症、脂肪肝が劇的に改善することが報告されている。

5. 予後

脂肪萎縮症患者は糖尿病合併症以外にも、高中性脂肪血症からくる急性膵炎や肝硬変、肥大型心筋症が死因となることが多く、平均寿命は 30～40 歳と言われ、極めて予後不良である。

○ 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（先天性では遺伝子異常、後天性では自己免疫異常が主に関与すると考えられている。）

3. 効果的な治療方法

未確立（代謝合併症に対してはレプチン製剤が有効。）

4. 長期の療養

必要（現在のところ脂肪萎縮そのものに対する根治療法が無いため。）

5. 診断基準

あり（研究班作成の診断基準あり。）

6. 重症度分類

インスリン抵抗性を認め、糖尿病、高インスリン血症又は高中性脂肪血症を有する脂肪萎縮症を対象とする。

○ 情報提供元

「難治疾患等克服研究事業「脂肪萎縮症に関する調査研究」

研究代表者　自治医科大学　准教授　海老原健

＜診断基準＞
確定例のみ対象とする。ただし、D. 後天性部分性脂肪萎縮症のうち抗 HIV 治療薬によるものおよび骨髄移植後のものは薬剤性や二次性であることから対象除外とする。

脂肪萎縮症の診断基準

A. 先天性全身性脂肪萎縮症

出生直後より全身の脂肪組織の消失が認められ、下記の1および2を満たす場合を確定とする。

1. MRI T1 強調画像にて全身の皮下脂肪組織、腹腔内脂肪組織の消失を認めること。
2. 神経性食思不振症等の拒食症、悪性疾患や慢性疾患に伴う悪液質が除外されること。

なお、原因遺伝子変異としては AGPAT2、BSCL2、CAV1、PTRF 各遺伝子のホモ接合体変異または複合ヘテロ接合体変異が知られている。

B. 後天性全身性脂肪萎縮症

出生時には脂肪組織の異常が認められないが、その後、全身の脂肪組織の消失が認められ、下記の1および2を満たす場合を確定とする。

1. MRI T1 強調画像にて全身の皮下脂肪組織、腹腔内脂肪組織の消失を認めること。
2. 神経性食思不振症等の拒食症、悪性疾患や慢性疾患に伴う悪液質が除外されること。

なお、脂肪組織の減少・消失が出現する以前にしばしば皮下脂肪織炎や若年性皮膚筋炎、若年性関節リウマチなどの膠原病の合併が認められる。

C. 家族性部分性脂肪萎縮症

思春期前後に四肢の皮下脂肪組織の消失が認められ、下記の1、2、3の全てを満たす場合を確定、1、2のみを満たす場合を疑い例とする。

1. MRI T1 強調画像にて四肢の皮下脂肪組織の消失を認めること。
2. 神経性食思不振症等の拒食症、悪性疾患や慢性疾患に伴う悪液質が除外されること。
3. LMNA、PPARG、AKT2、ZMPSTE24、CIDEC、PLIN1 のいずれかの遺伝子にヘテロ接合体変異または PSMB8 遺伝子にホモ接合体変異あるいは複合ヘテロ接合体変異をみとめること。

なお、LMNA、PPARG、AKT2、ZMPSTE24、CIDEC、PLIN1 の変異による場合には常染色体優性の遺伝形式をとることからしばしば家族内発症が認められる。

D. 後天性部分性脂肪萎縮症

出生時には脂肪組織の異常を認められないが、その後、四肢の皮下脂肪組織や上半身の脂肪組織の消失が認められ、下記の1、2、3の全てを満たす場合を確定、1、2のみを満たす場合を疑い例とする。

1. MRI T1 強調画像にて四肢の皮下脂肪組織あるいは頭頸部を含む上半身の脂肪組織の消失を認めること。
2. 神経性食思不振症等の拒食症、悪性疾患や慢性疾患に伴う悪液質が除外されること。
3. 抗 HIV 治療薬の使用、骨髄移植後あるいは C3 補体価の低下を認めること。

なお、抗 HIV 治療薬の使用や骨髄移植後では皮下脂肪組織の消失が認められ、C3 補体価の低下には上半身の脂肪組織の消失を合併する。

＜重症度分類＞
インスリン抵抗性を認め、糖尿病、高インスリン血症又は高中性脂肪血症を有する脂肪萎縮症を重症例とし、対象とする。

インスリン抵抗性は、以下を満たす場合とする。
HOMA-IR（空腹時血糖値 mg/dl x 空腹時インスリン値 microU/ml / 405）≧ 2.6

糖尿病
日本糖尿病学会の糖尿病診断基準
1．早朝空腹時血糖値 126mg/dl 以上
2．75gOGTT で 2 時間値 200mg/dl 以上
3．随時血糖値 200mg/dl 以上
4．HbA1c 6.5%以上
のいずれかが確認された場合。

高インスリン血症は、以下を満たす場合とする。
空腹時インスリン値 30μU/ml 以上

高中性脂肪血症
日本動脈硬化学会およびメタボリックシンドロームの診断基準
血中中性脂肪値 150mg/dl 以上

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

266 家族性地中海熱

○ 概要

1. 概要

家族性地中海熱（Familial Mediterranean fever）は、炎症経路のひとつであるインフラマソームの働きを抑えるパイリンの異常で発症する自己炎症性疾患である。発作性の発熱や随伴症状として漿膜炎による激しい疼痛を特徴とする。

2. 原因

MEFV 遺伝子が疾患関連遺伝子として知られているが、その発症メカニズムは明らかになっていない。また、浸透率が高くないことや典型的な家族性地中海熱の症状を呈しながらも *MEFV* 遺伝子に疾患関連変異を認めない症例が少なくないことから、発症には他の因子も関与していると考えられている。

3. 症状

典型例では突然高熱を認め、半日から3日間持続する。発熱間隔は、4週間毎が多い。随伴症状として漿膜炎による激しい腹痛や胸背部痛を訴える。胸痛によって呼吸が浅くなる。また、関節炎や丹毒様皮疹を伴うことがある。非典型例は、発熱期間が1−2週間のことが多く、上肢の関節症状などを伴いやすい。検査所見は、発作時に CRP, 血清アミロイド A の著明高値を認め、間歇期にこれらは劇的に陰性化する。

4. 治療法

根治療法はなく、副腎皮質ステロイド薬は無効であり、発作の抑制にはコルヒチンが約 90%以上の症例で奏効する。コルヒチンの無効例では高 IL−1 療法（カナキヌマブ）や TNFα阻害剤（インフリキシマブ、エタネルセプト）、サリドマイドなどが有効であると報告されている。

5. 予後

無治療で炎症が反復するとアミロイドーシスを合併することがある。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

約 300 人

2．発病の機構

不明（疾患関連遺伝子：*MEFV* 遺伝子）

3．効果的な治療方法

未確立（コルヒチンの投与で寛解状態が得られるが、継続的な治療が必要。コルヒチン無効例もある。）

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あり。）

6．重症度分類

下記の（1）、（2）のいずれかを満たした場合は重症例とし助成対象とする。

（1）コルヒチンが無効または不耐であり、かつ発熱発作頻回例

（2）アミロイドーシス合併例

○　情報提供元

「自己炎症疾患とその類縁疾患に対する新規診療基盤の確立」

研究代表者　京都大学大学院医学研究科発達小児科　教授　平家俊男

＜診断基準＞

臨床的家族性地中海（FMF）典型例、または遺伝子解析による FMF 診断例を対象とし、FMF 非典型例は対象としない。

診断方法

以下にて FMF の診断を行う

1．臨床所見

① 必須項目：12 時間から 72 時間続く 38 度以上の発熱を 3 回以上繰り返す。発熱時には、CRP や血清アミロイド A(SAA)などの炎症検査所見の著明な上昇を認める。発作間歇期にはこれらが消失する。

② 補助項目

ⅰ）発熱時の随伴症状として、以下のいずれかを認める。

a 非限局性の腹膜炎による腹痛

b 胸膜炎による胸背部痛

c 関節炎

d 心膜炎

e 精巣漿膜炎

f 髄膜炎による頭痛

ⅱ）コルヒチンの予防内服によって発作が消失あるいは軽減する。

2．*MEFV* 遺伝子解析

1） 臨床所見で必須項目と、補助項目のいずれか 1 項目以上を認める場合に、臨床的に FMF 典型例と診断する。

2） 繰り返す発熱のみ、あるいは補助項目のどれか 1 項目以上を有するなど、非典型的症状を示す症例については、*MEFV* 遺伝子の解析を行い、以下の場合に FMF あるいは FMF 非典型例と診断する。

a） Exon 10 の変異(M694I, M680I, M694V, V726A)（ヘテロの変異を含む）を認めた場合には、FMF と診断する。

b） Exon 10 以外の変異(E84K, E148Q, L110P-E148Q, P369S-R408Q, R202Q, G304R, S503C)（ヘテロの変異を含む）を認め、コルヒチンの診断的投与で反応があった場合には、FMF 非典型例とする。

c） 変異がないが、コルヒチンの診断的投与で反応があった場合には、FMF 非典型例とする。

＜重症度分類＞

下記の（1）、（2）のいずれかを満たした場合は重症例とし助成対象とする。

（1）コルヒチンが無効または不耐であり、かつ発熱発作頻回例

（発熱発作頻回例の定義）
当該疾病が原因となる CRP 上昇を伴う 38.0℃以上の発熱を発熱発作とする。
その際には感染症やその他の原因による発熱を除外すること。
発作と発作の間には少なくとも 24 時間以上の無発熱期間があるものとし、それを満たさない場合は 1 連の発作と考える。
上記の定義による発熱発作を年 4 回以上認める場合を発熱発作頻回例とする。
（コルヒチンが無効の定義）
コルヒチンを最大容量（0.04mg/kg/day、上限 2.0mg/day）まで増量しても
発熱発作が年 4 回以上認める場合をコルヒチン無効とする。
（コルヒチンの不耐の定義）
コルヒチンの副作用によるアレルギー反応または消化器症状（腹痛、嘔気、下痢）のために
コルヒチンが増量できず、発熱発作が年 4 回以上認める場合をコルヒチン不耐とする。（1）発作頻回例

（2）アミロイドーシス合併例
当該疾病が原因となり、アミロイドーシスを合併した例。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

267 高 IgD 症候群

○ 概要

1. 概要

高 IgD 症候群（HIDS：Hyper IgD Syndrome）は、別名メバロン酸キナーゼ欠損症（MKD:Mevalonate Kinase Deficiency）とも言い、コレステロール生合成経路に関わるメバロン酸キナーゼ(MVK)の活性低下により発症する周期性発熱症候群である。血清 IgD が高値である症例が多いことで命名がなされているが、本邦での初診時に IgD の上昇を認めないことが多く、診断には注意を要する。

2. 原因

MVK 遺伝子の機能低下変異により常染色体劣性遺伝形式にて発症する。本遺伝子変異が炎症を惹起する機序はまだ明らかになっていない。

3. 症状

典型例は乳児期早期より発症し、CRP 上昇を伴う、反復性あるいは遷延性の発熱発作を認める。発作時にはしばしば皮疹、腹部症状、関節症状を認める。重症例では先天奇形や精神発達遅滞などの中枢神経症状を伴う。

4. 治療法

非ステロイド抗炎症剤（NSAIDs）が発熱、疼痛の緩和に一定の効果が期待されるが、発作の予防、病態の改善にはつながらない。発作期間中のステロイド内服により発作時症状が抑えられるが、重症例では効果不十分である。生物学的製剤の開発が進められているが、未だ確立されたものとはなっていない。

5. 予後

慢性の発熱発作や関節症状によるQOLが著しく低下し、またステロイド長期投与による合併症を伴うことが問題となる。最重症型とされるメバロン酸尿症においては早期の治療がなされない場合、重篤な発達発育遅滞を来たす。

○　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（*MVK* 遺伝子）

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（研究班作成の診断基準あり。）

6．重症度分類

下記の（1）、（2）、（3）のいずれかを満たした場合は重症例とし助成対象とする。

（1）発熱発作頻回例

（2）炎症持続例

（3）合併症併発例

○　情報提供元

「自己炎症疾患とその類縁疾患に対する新規診療基盤の確立」

研究代表者　京都大学大学院医学研究科発達小児科　教授　平家俊男

＜診断基準＞
確定診断例を対象とする。
必須条件：CRP の上昇を伴う、6か月以上続く反復性発熱発作
補助項目：
1　6歳未満の発症
2　有痛性リンパ節腫脹・嘔吐・下痢の1つ以上を認める

必須条件を満たし、かつ補助項目を1つ以上有する症例を HIDS〈MKD〉疑い例とする。疑い例では遺伝子検査を行い、HIDS〈MKD〉の確定診断を行う。診断基準として以下の3項目のうち、どれかに該当すること。

1）MVK 遺伝子検査にて両アリルに疾患関連変異を認める。
2）MVK 遺伝子検査にて片方のアリルのみに疾患関連変異をみとめ、発熱時尿中メバロン酸高値を示す。
3）MVK 遺伝子検査にて疾患関連変異を認めないが、発熱時尿中メバロン酸高値且つ MK 活性が 10%未満である。

＜重症度分類＞
下記の（1）、（2）、（3）のいずれかを満たした場合は重症例とし対象とする。

（1）発熱発作頻回例
当該疾病が原因となる CRP 上昇を伴う 38.0℃以上の発熱を発熱発作とする。
その際には感染症やその他の原因による発熱を除外すること。
発作と発作の間には少なくとも 24 時間以上の無発熱期間があるものとし、それを満たさない場合は1連の発作と考える。
上記の定義による発熱発作を年4回以上認める場合を発熱発作頻回例とする。

（2）炎症持続例
当該疾病が原因となり、少なくとも 2 ヶ月に 1 回施行した血液検査において CRP 1mg/dl 以上、または血清アミロイドが 10 μg/ml 以上の炎症反応陽性を常に認める。その際には感染症やその他の原因による発熱を除外すること。

(3)合併症併発例
以下の合併症を併発した症例については重症とし、助成対象とする。
①活動性関節炎合併例
当該疾病が原因となり、1カ所以上の関節の腫脹、圧痛を認め、関節エコーまたは MRI において関節滑膜の炎症所見を認める例。
②関節拘縮合併例
当該疾病が原因となり、1カ所以上の関節の拘縮を認め、身の回り以外の日常生活動作の制限を認める例。
③アミロイドーシス合併例
当該疾病が原因となり、アミロイドーシスを合併した例。

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

268　中條・西村症候群

○　概要

1．概要

慢性反復性の炎症と進行性のやせ・消耗を特徴とする、特異な遺伝性自己炎症疾患であり、常染色体劣性遺伝性である。1939 年の中條、1950 年の西村らの報告以来、「凍瘡を合併する骨骨膜症」などの病名で、和歌山・泉南を中心とした関西と関東・東北から、これまでに 30 例ほどの報告がある。

幼小児期に凍瘡様皮疹にて発症し、結節性紅斑様皮疹や周期性発熱を繰り返しながら、次第に長く節くれ立った指、顔面と上肢を主体とする部分的脂肪筋肉萎縮が進行する。

本邦特有とされたが、2010 年に本疾患と臨床的に酷似する症例が JMP 症候群・CANDLE 症候群という病名で欧米・中東から報告された。3疾患とも、プロテアソーム複合体の誘導型サブユニットをコードする *PSMB8* 遺伝子に変異のあることが報告され、これを原因とする同一疾患と考えられている。

2．原因

PSMB8 遺伝子の変異により、細胞内で蛋白質分解を行うプロテアソーム複合体の機能が低下することによって発症すると考えられるが、詳しいメカニズムは不明である。

3．症状

幼小児期に手足の凍瘡様皮疹にて発症し、その後結節性紅斑様皮疹が全身に出没したり、発熱や筋炎症状を繰り返すようになる。低身長など発育障害を呈する症例もある。早期より大脳基底核の石灰化を伴うが、精神発達障害ははっきりしない。次第に特徴的な長く節くれ立った指と、顔面と上肢を主体とする部分的脂肪筋肉萎縮、やせが進行し、手指や肘関節の屈曲拘縮を来す場合がある。血清 LDH、CPK、CRP や AA アミロイド値が高く、抗核抗体が陽性になることがある。一方、ステロイド内服により逆に腹部や下半身の肥満を来す場合もある。脂質代謝異常ははっきりしないが、恐らく呼吸障害や心機能低下のために早世する症例がある。

4．治療法

標準的治療法はない。ステロイド内服が行われ、発熱、皮疹などの炎症の軽減には有効だが、萎縮ややせには無効である。むしろ長期内服による成長障害、代償性肥満、緑内障、骨粗鬆症など弊害も多い。

5．予後

一部の軽症例を除くと、繰り返す発熱・筋炎、発育障害、進行性の脂肪筋肉萎縮・関節拘縮などにより QOL が著しく低下する。重症例では若年での突然死もありうる。

疾患の典型例においては、以下の様な進行パターンに分類できる。

軽症パターン：発達発育障害を認めず、萎縮・拘縮も軽度。発作時も全身状態が良好で、発疹も非露出部のみ。

重症パターン：低身長などの発育障害を認め、萎縮・拘縮も高度。発作時に倦怠感や筋炎、肝障害などを伴う。顔面など露出部の発疹が目立つ。

最重症パターン：早期より萎縮・拘縮が進行する。心肺機能が低下し酸素吸入を要する。突然死するリスクがある。

○　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（遺伝子変異により、細胞内で蛋白質分解を行うプロテアソーム複合体の機能が低下することが関与する。）

3．効果的な治療方法

未確立（対症療法のみである。）

4．長期の療養

必要（進行性である。）

5．診断基準

あり（研究班作成）

6．重症度分類

重症度分類にて中等症以上の症例を助成対象とする。

○　情報提供元

「自己炎症疾患とその類縁疾患に対する新規診療基盤の確立」

研究代表者　京都大学大学院医学研究科発達小児科　教授　平家俊男

＜診断基準＞

Definite、Probable を対象とする。

中條・西村症候群診断基準

以下にて中條―西村症候群の診断を行う

1．臨床症状

1. 常染色体劣性遺伝（血族婚や家族内発症）
2. 手足の凍瘡様紫紅色斑（乳幼児期から冬季に出現）
3. 繰り返す弛張熱（周期熱）（必発ではない）
4. 強い浸潤・硬結を伴う紅斑が出没（環状のこともある）
5. 進行性の限局性脂肪筋肉萎縮・やせ（顔面・上肢に著明）
6. 手足の長く節くれだった指、関節拘縮
7. 肝脾腫
8. 大脳基底核石灰化

2．*PSMB8* 遺伝子解析

＜診断のフローチャート＞

1） 臨床症状の 5 項目以上陽性で他の疾患を除外できる場合に中條―西村症候群と臨床診断し、またこの基準を満たさない場合は臨床的疑いとし、*PSMB8* 遺伝子解析を行う。

2） *PSMB8* 遺伝子の双遺伝子座に疾患関連変異があれば、上記５項目以上陽性でなくても診断確定（Definite）。

3） *PSMB8* 遺伝子の双遺伝子座に疾患関連変異がない場合でも、上記5項目以上を認めれば臨床的診断とする（Probable）。

＜重症度分類＞
重症度分類にて中等症以上の症例を助成対象とする。

重症度分類
以下の表を参照し、
軽症：スコアがすべて0か1。
中等症：1つでもスコア2がある。
重症：1つでもスコア3がある。

（注1）発熱発作の定義は当該疾病が原因となる 38.0℃以上の発熱を発熱発作とする。その際には感染症やその他の原因による発熱を除外すること。発作と発作の間には少なくとも 24 時間以上の無発熱期間があるものとし、それを

スコア	発熱発作（注１）	皮疹	脂肪筋肉萎縮・関節拘縮	内臓（心・肺・肝臓）病変
0	なし	なし	なし	なし
1	38度以上の発作が年3回以内	非露出部のみ	日常生活動作には制限なし	検査異常のみ・自他覚症状なし（治療を要さない）
2	38度以上の発作が年4回以上	露出部に出没	身の回り以外の日常生活動作の制限	自他覚症状あり（要治療・可逆性）
3			身の回りの日常生活動作の制限	機能廃絶（非可逆性）

満たさない場合は 1 連の発作と考える。

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

269　化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ症候群

○　概要

1．概要

PSTPIP1(CD2BP1)の機能獲得型変異により発症する自己炎症性疾患である。若年で発症し、進行性のびらん性関節炎および、難治性の皮膚症状（壊疽性膿皮症様病変、嚢胞性座瘡）を伴う。

2．原因

PSTPIP1(CD2BP1)の機能獲得型変異により常染色体優性遺伝形式にて発症するが、その詳しいメカニズムは明らかになっていない。

3．症状

３歳以下に進行性の化膿性無菌性関節炎として発症し、思春期以降に壊疽性膿皮症様病変、嚢腫性ざ瘡（膿疱が目立ちしこりを形成するざ瘡）を呈する。関節炎は再発性、無菌性で、関節腔内には好中球が優位に存在する。壊疽性膿皮症様病変は、炎症性の紅色丘疹、膿疱、結節ではじまり、その後潰瘍化して急速に拡大し、潰瘍底は壊死を起こす。潰瘍が融合し、しばしば蜂巣状または篩状の瘢痕を生じる。

4．治療法

根治的治療が存在しないが、対症療法として非ステロイド性抗炎症薬、ステロイド、免疫抑制剤や生物学的製剤などが使用されている。

5．予後

生命予後は比較的良好であるが、脾腫、溶血性貧血、血小板減少などの血液疾患、炎症性腸疾患、ブドウ膜炎などの炎症疾患、糸球体腎炎、糖尿病など、様々な慢性疾患の合併が報告されている。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

約 100 人未満

2．発病の機構

不明（PSTPIP1(CD2BP1)の機能獲得型変異）

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（研究班作成の診断基準あり。）

6．重症度分類

下記の（1）、（2）、（3）のいずれかを満たした場合を対象とする。

（1）活動性関節炎発症例

（2）壊疽性膿皮症様病変・嚢腫性ざ瘡発症例

（3）合併症併発例

○　情報提供元

「自己炎症疾患とその類縁疾患に対する新規診療基盤の確立」

研究代表者　京都大学大学院医学研究科発達小児科　教授　平家俊男

＜診断基準＞

診断方法

化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ症候群（PAPA 症候群）の診断基準：

下記①、②の症状は PAPA 症候群に特徴的である。

① 幼児期に発症する反復性の化膿性無菌性関節炎*

② 思春期前後より認められる壊疽性膿皮症や重症嚢腫性ざ瘡**

*関節炎は外傷により惹起される事がある。

**初期には、ワクチン接種等の際に注射部位に膿疱が出来る過敏反応（pathergy）も参考になる。

上記①ないし②を認めた場合、*PSTPIP1* 遺伝子解析を施行し、疾患関連変異を有する症例を化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ症候群と診断する。

＜重症度分類＞

下記の（1）、（2）、（3）のいずれかを満たした場合を対象とする。

（1）活動性関節炎発症例

関節炎による疼痛の持続、または関節破壊・拘縮が進行がみられる。なお、関節炎の診断は単純レントゲン検査、関節エコーまたは MRI 検査により確認する。

（2）壊疽性膿皮症様病変・嚢腫性ざ瘡発症例

（3）合併症併発例

当該疾患が原因となり、血液疾患（脾腫、溶血性貧血、血小板減少）、炎症性疾患（炎症性腸疾患、ブドウ膜炎）、糸球体腎炎、糖尿病を合併した例

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

270 慢性再発性多発性骨髄炎

○ 概要

1. 概要

原因不明な、無菌性・非腫瘍性の骨・骨髄の炎症性疾患である。病変は単発性あるいは多発性に発症し、急性・慢性・再発性いずれの経過もとり得るが、このうち多発性に発症し慢性・再発性の経過をとる病態を慢性再発性多発性骨髄炎とよぶ。症状として骨痛および、その部位に一致した皮膚の熱感と発赤を認める。

2. 原因

未解明

3. 症状

高熱を呈する事は稀であり、倦怠感や局所の疼痛・腫脹などで緩徐に発症する事が多い。疼痛は夜間に強く、運動や寒冷暴露により悪化する傾向がある。

4. 治療法

非ステロイド抗炎症薬(NSAIDS)に対して 50－80%の患者が反応すると報告されている。NSAIDS による反応が不十分である場合にビスフォスホネートの追加治療が行われる。上記治療無効例に対しては抗 TNF 製剤、抗 IL-1 製剤の有効例が報告されている。

5. 予後

長期的には炎症部の骨の成長障害、変形を来す。また関節炎、掌蹠膿胞症や尋常性乾癬、炎症性腸疾患等の合併が比較的多く報告されている。その他、Sweet 症候群、壊死性膿皮症、仙腸関節炎、硬化性胆管炎などの合併も報告されている。

○　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

3．効果的な治療方法

未確立（対症療法として非ステロイド抗炎症薬、ビスフォスホネート、抗 TNF 療法、抗 IL-1 療法の有効性が報告されているが根治療法はない。）

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あり）

6．重症度分類

下記の（1）、また（2）を満たした場合は重症例とし助成対象とする。

（1）骨髄炎持続例

（2）合併症併発例

○　情報提供元

「自己炎症疾患とその類縁疾患に対する新規診療基盤の確立」

研究代表者　京都大学大学院医学研究科発達小児科　教授　平家俊男

＜診断基準＞

慢性再発性多発性骨髄炎診断基準

1) 画像検査所見：単純レントゲン検査で骨融解と骨硬化の混在像を呈し、かつMRI検査で骨・骨髄浮腫の所見を認める（T_1 強調画像で低信号、T_2強調およびSTIR画像で高信号）。FDG-PETや骨・ガリウムシンチで多発性病変を確認してもよい。

2) 組織検査所見：病変部位の骨・骨髄生検で非特異的炎症像があり、生検組織の培養検査もしくは PCR 法により細菌・真菌などの感染症が否定される。

3)他の自己免疫疾患・自己炎症性疾患、悪性腫瘍などの関節炎・骨髄炎の原因となる他疾患を除外する。

上記の 1)～3)のすべての項目を満たす場合、慢性再発性多発性骨髄炎と診断する。

＜重症度分類＞

下記の（1）、または（2）を満たした場合は重症例とし助成対象とする。

（1）骨髄炎持続例

骨髄炎による疼痛が持続する。なお、骨髄炎の診断は単純レントゲン検査または MRI 検査により確認する。

（2）合併症併発例

当該疾病とともに、慢性関節炎、掌蹠膿胞症、尋常性乾癬、炎症性腸疾患、Sweet 症候群、壊死性膿皮症、仙腸関節炎、硬化性胆管炎のいずれかを認める。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

271 強直性脊椎炎

○ 概要

1. 概要

主に脊椎・骨盤（仙腸関節）および四肢の大関節を侵す慢性進行性の自己免疫性疾患である。多くが 30 歳前の若年者に発症し、頸～背～腰殿部、胸部、さらには股、膝、肩関節など全身広範囲に炎症性疼痛が拡がり、次第に各部位の拘縮（運動制限）や強直（運動性消失）を生じる。このため、身体的のみならず心理的・社会的にもQOLの著しい低下を招き、特に若年者では就学・就労の大きな障壁となる。重症例では、頸椎から腰椎（骨盤）まで全脊椎が後弯（前屈）位で骨性に強直して運動性が消失し、前方を注視できない、上方を見上げられない、後ろを振り向けない、周囲を見回せない、長時間同じ姿勢（立位・座位・臥位）を維持するのが困難になるなど、多彩かつ独特の体幹機能障害が生じる。さらには、このような日常生活上の不便にとどまらず、脊椎骨折やこれに伴う脊髄損傷（麻痺）など外傷発生の危険性も高まる。

遺伝的背景により、我が国の患者数は欧米に比べ極めて少なく、医師の間でも十分に周知されていないため診断が遅れがちとなり、初発から診断までに平均 9.3 年を要している。

2. 原因

原因は不明であるが、HLA-B27 遺伝子との強い関連性がみられ、そのような遺伝的要因を背景に細菌感染などの後天的要因による免疫異常が生じた結果、発症すると推測されているが、未だ研究段階である。

3. 症状

仙腸関節炎や脊椎炎による腰背部痛や殿部痛が初発症状となることが多い。疼痛が運動により軽快し、安静や就寝により増悪するのが特徴である。アキレス腱の付着部である踵部を初め身体各所の靭帯付着部（関節周辺の骨性突出部など）の炎症徴候（疼痛、腫脹）がしばしば見られ、時に股、膝、肩など四肢の大関節の疼痛や運動制限も生じる。進行に伴い脊椎や関節の可動域が減少し、重症例では運動性が完全に消失する。一方、胸郭の拡張制限も徐々に進み、拘束性換気障害を生じて肺合併症の危険性も高まる。さらに、視力低下、稀に失明を招くぶどう膜炎（虹彩炎）が約 1/3 に併発し、その他、消化器（炎症性腸疾患）、循環器（弁閉鎖不全症、伝導障害）、呼吸器（肺線維症）などの病変を合併することがある。

4. 治療法

根治療法はなく、治療は、薬物療法および各種物理療法・運動療法などの対症療法に終始する。症状軽減には非ステロイド性抗炎症薬が有効であるが、関節リウマチに汎用される抗リウマチ薬（メトトレキサート、サラゾスルファピリジンなど）の本疾患の主たる病態である脊椎炎・仙腸関節炎に対する有効性は証明されていない。このように治療薬の選択肢は少ないが、近年、生物学的製剤（TNFα阻害剤）の適応が承認され、約 60%の患者でその有効性が証明されている。高度の脊柱後弯変形に対しては広範囲の脊椎矯正固定術、また関節の破壊・強直に対しては人工関節置換術が施行される。

5. 予後

病状は数十年にわたり徐々に進行し、広範囲の激しい疼痛に加え、脊椎や四肢関節の運動制限により日常生活動作は著しく制限されるようになる。約 1/3 の患者が全脊椎の強直（竹様脊椎.bamboo spine.1本の棒のようになる）に進展する。併発する臓器病変や長期の薬物治療の影響も加わって、一般人より平均余命は短い。強直した脊椎では炎症性骨粗鬆症とあいまって軽微な外力により容易に骨折を起こし、その際には一般人に比べて脊髄麻痺の発生が数倍であることも余命短縮の一因となっている。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 4,500 人

2. 発病の機構

不明（HLA-B27 遺伝子との関連性が高く、これが遺伝的要因として関与していると推測される。）

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（慢性進行性で完治は不可能である。）

5. 診断基準

あり（世界中の主要学会で汎用されているニューヨーク改訂基準。）

6. 重症度分類

下記のいずれかを満たす場合を対象とする。

・BASDAI スコアが4以上　かつ CRP が 1.5 mg/dl 以上。

・BASMI スコアが5以上。

・脊椎 X-P 上、2椎間以上に強直（竹様脊椎）が認められる。

・内科的治療が無効の高度な破壊や変形を伴う末梢関節炎がある。

・治療抵抗性・反復性の前部ぶどう膜炎がある。

○ 情報提供元

「HLA 多型が寄与する自己免疫疾患の発症機序の解明」班

研究代表者 （国立国際医療研究センター（研究所） 分子炎症制御プロジェクト 反町典子

＜診断基準＞

鑑別診断を除外した確実例を対象とする。

1. 臨床症状

a)腰背部の疼痛、こわばり(3ヶ月以上持続. 運動により改善し、安静により改善しない。)

b)腰椎可動域制限(Schober 試験で5㎝以下)

c)胸郭拡張制限(第4肋骨レベルで最大呼気時と最大吸気時の胸囲の差が 2.5 ㎝以下。)

2. X 線所見(仙腸関節)

両側の 2度以上の仙腸関節炎、あるいは一側の3度以上の仙腸関節炎所見。

0度:正常

1度:疑い(骨縁の不鮮明化。)

2度:軽度(小さな限局性の骨のびらん、硬化、関節裂隙は正常。)

3度:明らかな変化(骨びらん・硬化の進展と関節裂隙の拡大、狭小化または部分的な強直。)

4度:関節裂隙全体の強直

確実例

臨床症状の a)、b)、c)のうちの1項目以上 + X 線所見

疑い例

a)臨床症状 3 項目

b)臨床症状なし + X 線所見

〈鑑別診断〉

・強直性脊椎炎以外の脊椎関節炎(乾癬性関節炎、反応性関節炎、炎症性腸疾患に伴う脊椎関節炎など)

・SAPHO 症候群・掌蹠膿疱症性骨関節炎

・線維筋痛症・慢性疼痛

・関節リウマチ

・ﾘｳﾏﾁ性多発筋痛症

・強直性脊椎骨増殖症

・硬化性腸骨骨炎

・変形性脊椎症・変形性仙腸関節症

＜重症度基準＞

（重症例判断基準）

下記のいずれかを満たす場合を重症例として対象とする。

・BASDAI スコアが4以上　かつ CRP　が1.5　mg/dl 以上。

・BASMI スコアが5以上。

・脊椎 X-P 上、連続する2椎間以上に強直（bamboo spine）が認められる。

・薬物治療が無効の高度な破壊や変形を伴う末梢関節炎がある。

・局所治療抵抗性・反復性もしくは視力障害を伴う急性前部ぶどう膜炎がある。

［参考］

1）　BASDAI（Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index）スコア

以下の A）～F）について VAS（10cm スケール）により評価し、以下の計算式で算出した値（0～10）とする。

BASDAI＝0.2（A+B+C+D+0.5（E+F））

A）疲労感の程度

B）頚部や背部～腰部または臀部の疼痛の程度

C）上記 B 以外の関節の疼痛・腫脹の程度

D）触れたり押したりした時に感じる疼痛の程度

E）朝のこわばりの程度

F）朝のこわばりの継続時間（0～120 分）

2）BASMI　（Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index）

下記5つの計測指標を実測値により点数化し、その合計点数にて脊椎・股関節の可動性と肢位を評価する。

	0点	1点	2点
A、耳珠―壁距離	<15cm	15～30cm	>30cm
B、腰椎前屈	>4cm	2～4cm	<2cm
C、頚椎旋回	>70°	20～70°	<20°
D、腰椎側屈	>10cm	5～10cm	<5cm
E、内顆間距離	>120cm	70～100cm	<70cm

A、耳珠―壁距離

踵部（かかと）と背中を壁に付け、顎を引いてできるだけ後頭部を壁に近づける。壁と耳珠部（耳の前のでっぱり）との間の距離を測定する（2回測定し、少ない方の距離で、左右の平均を cm で記録する）。

B、腰椎前屈

患者は直立し上部腸骨棘の高さとその 10cm上の部分に印をつける。前屈後 2 つの印の間の距離を測定し 10cm からの増加分を cm で記録する（Schober 試験）。

C、頚椎旋回

患者は椅子に座り、検者は角度計を鼻のラインに合わせる。首を左に回し、初めのラインと新しいラインの角度を測定する。右も同様に行い左右の回旋角度の平均値を° で記録する。

D、腰椎側屈

踵部（かかと）と背中を壁に付けて立ち、直立の状態での床から指先までの距離と左に体を曲げた時の床から指先までの距離の差を測定する。その際に膝を曲げたり踵を浮かせたり、肩や殿部を動かしたりしないこと。右でも同様に測定し、左右の平均値を cm で記録する。

E、内顆間距離

患者は横になり（A）、または立った状態で（B）、膝を伸ばしたまま足をできるだけ広げ、左右の内果（内くるぶし）の間の距離を測定し cm で記録する。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

272 進行性骨化性線維異形成症

○ 概要

1. 概要

進行性骨化性線維異形成症（Fibrodysplasia ossificans progressiva: FOP）は、小児期から全身の骨格筋や筋膜、腱、靭帯などの線維性組織が進行性に骨化し、このために四肢関節の可動域低下や強直、体幹の可動性低下や変形を生じる疾患である。先天性の母趾形態異常を伴うという特徴がある。有病率は 200 万人に1人とされている。

2. 原因

家系例の検索から本疾患は常染色体優性遺伝形式を取るとされている。BMP type Ⅰ の受容体である ACVR1 の遺伝子変異（617G>A; R206H）が原因であり、日本人の罹患者でもこの変異が確認されている。近年、common mutation である R206H 以外の ACVR1 遺伝子変異を示す非典型例も報告されている。ACVR1 の遺伝子変異が本疾患における進行性異所性骨化をはじめとした症状にどうつながるかは十分に解明されていない。

3. 症状

本疾患の主症状である異所性骨化は、乳児期から学童期にかけて初発することが多く、皮下軟部組織に腫脹や腫瘤を生じ、時に熱感や疼痛を伴うことがある（フレアアップと呼ぶ）。これが消退を繰り返しながら骨化が進行し、四肢では関節の拘縮、強直、体幹では可動性低下や変形につながる。骨化は体幹（傍脊柱や項頚部）や肩甲帯、股関節周囲から始まり、徐々に末梢へ進行する傾向があり、移動能力は進行性に低下する。胸郭の軟部組織や咀嚼に関係する組織にも可動性の低下や骨化を生じ、呼吸障害、開口制限につながる。外傷や医療的介入（筋肉注射や手術など）が誘因となることもある。平滑筋と心筋には骨化を生じないとされている。

異所性骨化以外の症状として、母趾の形態異常（外反を伴う短趾が多い）、母指の短縮、小指の弯曲、長管骨骨幹端部の外骨腫、禿頭、聴力障害を伴うことがある。

4. 治療法

現時点で本疾患に対して有効性が証明された治療法はない。フレアアップを生じた際に骨化への進行を防ぐために、ステロイド、非ステロイド性消炎鎮痛剤、ビスフォスフォネートなど様々な薬剤が試みられているが、明らかな有効性が確認されたものはない。

一方、フレアアップを予防するためには、外傷を避ける必要がある。特に転倒、転落はフレアアップだけでなく、受身の姿勢を取れずに頭部外傷などにつながるので特に注意する。筋肉内注射は避けるべきであるが、皮下注射や静脈注射は問題がないといわれている。インフルエンザやインフルエンザ様のウイルス感染もフレアアップの危険因子とされている。

5．予後

機能予後は、加齢とともに徐々に悪化する。研究班が行ったHealth Assessment Questionnaire 日本語版(JHAQ)を用いた機能障害評価では、10 歳台から着衣、身繕い、衛生、リーチ動作等で障害が強く、20～39歳ではほぼ全項目で機能障害が進み、40 歳以上ではほぼ全介助となることが判明している。

生命予後に関しては、胸郭の可動性低下による呼吸障害と、開口障害等による栄養障害が関与するとされているが、50 歳代以降の生存者も少数確認されている。

○ 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（ACVR1 遺伝子の変異が判明しているが、この変異が異所性骨化を引き起こすメカニズムは完全には解明されていない。）

3．効果的な治療方法

未確立（フレアアップから骨化を予防する薬剤は提唱されているがエビデンスが無く、根本的治療法は未確立である。）

4．長期の療養

必要（進行性であり、機能障害が年齢とともに進行する。）

5．診断基準

あり（研究班作成の診断基準あり。）

6．重症度分類

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

「脊柱靭帯骨化症に関する調査研究」

研究代表者　東京医科歯科大学　整形外科学　教授　大川淳

＜診断基準＞
Definite、Probable を対象とする。

進行性骨化性線維異形成症の診断基準

A 症状
1）進行性の異所性骨化（以下の特徴を満たす。）
・ 乳児期から学童期に初回のフレアアップ（皮下軟部組織の炎症性腫脹）を生じ、その後引き続いて筋肉、腱、筋膜、靭帯などの軟部組織が骨化する。フレアアップは外傷（手術などの医療行為を含む）に引き続いて生じることが多いが、先行する外傷がはっきりしないこともある。フレアアップは移動性のこともある。
□ 骨化を生じる順序は、背側から腹側、体幹から四肢、頭側から尾側が典型的で、多くは頭部か背部に初発する。
□ 横隔膜、舌、外眼筋、心筋、平滑筋に骨化は生じない。

2）母趾の変形・短縮（以下の特徴を満たす。）
□ 変形・短縮は生下時から認める。
□ 変形としては、外反母趾が多く、第一中足骨遠位関節面が傾いていることが多い。
□ 短縮は、基節骨、第一中手骨に認める。
□ 年齢とともに基節骨と末節骨が癒合することがある。

3）その他の身体的特徴
□ 生下時から認める頸部可動域制限の頻度は高い。X 線では棘突起の肥大、高い椎体高、椎間関節の癒合を認める。
□ 頻度は高くないが、母指の短縮、斜指、太い大腿骨頚部、脛骨近位内側の骨突出を認めることがある。

B 鑑別診断
以下の疾患を鑑別する。
外傷性骨化性筋炎、進行性骨性異形成症、Albright 遺伝性骨異栄養症

C遺伝学的検査
1．ACVR1 遺伝子の変異

＜診断のカテゴリー＞
Definite：Aのうち１項目以上を満たしBの鑑別すべき疾患を除外し、Cを満たすもの。
Probable：Aのうち１）及び２）を満たしB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。

＜重症度分類＞

〇modified Rankin Scale（mRS）、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

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

日本脳卒中学会版

食事・栄養（N）

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

呼吸（R）

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

273 肋骨異常を伴う先天性側弯症

○ 概要

1. 概要

小児に発症する脊柱側弯症はその原因も様々で、その態様も個々の患者ごとで大変大きな差がある。成長期、特に思春期に悪化しやすいが、脊柱変形の悪化が少ないものは予後も良くQOL(生活の質)の観点からも大きな問題にはならないことが多い。一方、新生児、乳幼児期に発症する脊柱変形の中にはその変形悪化が著しい症例が少なからずあり、それに伴い胸郭変形も高度になり、胸郭容量の減少により肺成長が阻害され呼吸機能低下を来す。患者によっては成長に伴いさらに悪化して、最終的には拘束性換気障害、閉塞性換気障害などの病態を引き起こし、慢性呼吸不全の状態となる症例も存在する。このように脊柱変形など種々の原因で小児成長期に高度胸郭変形が発症する症例では、結果として正常な肺の成長やその呼吸機能をサポートできない病態を呈する。その治療としてVEPTRと呼ばれる人工肋骨が開発されている。本症候群の中で、特に一次性としてまとめられているものは、椎骨と肋骨の両方の発生学的異常により形態的変化をきたし脊柱変形のみならず胸郭変形とそれらの成長障害を引き起こし、最終的には呼吸器系の障害から生命にも重大な影響を与える。本疾患の自然経過や病態には未だ未解明なものが多々あるが、VEPTRを代表とした成長温存手術治療は、本疾患に罹患した小児患者の成長後の生活を改善させるのみならず、生命予後も改善させることが期待されている。

2. 原因

重症タイプの患者が多い国もあると言われているが、いまだ、その原因は明確にされておらず、その原因因子は不明であるが、突然変異で生じると考えられている。

3. 症状

症状は無症状から高度呼吸器障害により死に至るものまで様々な病態と症状を呈する。先天性脊椎奇形や肋骨異常は成長により悪化し脊柱側弯症や後弯症、胸郭変形を引き起こすため、初期は軽度な側弯や胸郭変形であることも少なくない。奇形椎のタイプや肋骨異常の範囲などによりその変形には大きな差があり、また、差が生じてくる。初期は風邪を引きやすい、身体が傾く、外見が非対称などであるが、高度になると呼吸障害として肺活量の減少が生じ、肺炎を頻回に引き起こし、努力性呼吸、呼吸数の増加、夜間無呼吸発作などが認められるようになる。一方、体幹の変形と短縮、一側胸郭の虚脱、立位や座位バランス不良、などが生じる。

4. 治療法

根治的治療は未だない。以前は、脊柱変形の悪化に対する脊柱矯正固定術が早期より行われてきたが、成長をも止めてしまうため、高度悪化症例においては最終的には胸郭の発育不全から呼吸機能障害を予防することはできなかった。そのため、治療は対症療法としての呼吸管理であり、在宅酸素療法、BIPAP 療法などが小児科医師により行われてきた。現在は胸郭と脊柱変形の悪化予防と変形矯正をVEPTR(Vertical Expandable Prosthetic Titanium Rib)などのインプラントを用いる成長温存手術が行なわれてきている。しかし、この方法は半年に一度の追加手術が必要であり、長期にわたって患者は入退院を繰

り返す必要がある。最終的には成長がほぼ終了した、あるいは思春期になったところで脊柱固定術をおこなっているが、高度に変形した胸郭や脊柱の矯正には限界がある。一方、あまりに早期に高度な悪化を示す症例には時間稼ぎのために矯正ギプスや矯正装具を手術可能になるまで繰り返し行う保存的治療も行われている。

5. 予後

症例により差が大きい。軽度な症例では体幹の変形が主症状であり、悪化症例では成人後に背部の疼痛や手術における脊柱固定状態により運動制限や就業制限などが必要になるものもある。高度な胸郭変形が生じた症例では、肺活量が減少し、拘束性喚起障害により慢性呼吸不全状態に陥り、体重減少、などから体力低下の状態から死亡する場合もある。生命予後は呼吸機能がどれだけ維持できるかで決まることが多く、たとえ重症な状態にはならなかったとしても、生活における行動制限や就業不可などの状態になりQOL の観点からみれば決して満足のいく状態にはならない症例も少なくない。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

10 歳以下の小児において、およそ 2,000 人以下。

2. 発病の機構

不明(遺伝子的要素も報告されているが、原因や発病のメカニズムは明らかでない。)

3. 効果的な治療方法

未確立(VEPTRE などの成長温存手術があるが、十分に確立されていない。)

4. 長期の療養

必要(未治療では胸郭変形と脊柱変形が悪化し、呼吸不全に陥り、最終的には人工呼吸管理を必要とする。 手術治療では半年に一度の追加手術が必要であり、成長終了まで長期の加療、療養を要する病態となる。)

5. 診断基準

あり(学会承認の診断基準あり。)

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

「平成 23 年度厚生労働省科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)事業実績報告書」

研究代表者 国家公務員共済組合連合会名城病院 院長補佐、脊椎脊髄センター長 川上紀明

＜診断基準＞

年齢と変形の程度からみた基準―肋骨異常を伴う先天性（後）側弯症。

画像診断にて先天性脊椎奇形と肋骨異常を合併し、下記のいずれかの項目にあてはまるもの。

ここで言う肋骨異常とは、胸郭不全に関与すると判断される肋骨の形態、あるいは数的、または量的な異常として定義する。

1．0-2歳未満

- 立位（座位）X 線写真で側弯が 85 度以上ある症例：（経過観察なしで唯一診断可能）。
- 側弯が 45 度～85 度の症例: 年間 10 度以上の進行が認められた症例（原則として比較は立位か座位で測定）。
- 側弯が 45 度以下の症例（下記の条件が必要、但しすべてを含む必要はない）
  - ① NPPV（Noninvasive Positive Pressure Ventilation : 非侵襲的陽圧換気）が必要で、下記のうち少なくとも二項目の特徴を有する胸郭形態異常がある。
    - ✓ 胸郭形態異常で両側 rib-vertebral angle が 90 度以上。
    - ✓ 第5胸椎での横径が第 12 胸椎での胸郭横径の 50%以下の胸郭形態異常。
    - ✓ 胸郭変形の中で Jeune 症候群と呼ばれるもの、または SAL が 70%以下の胸郭形態異常。
  - ② 年間 20 度以上の悪化が認められた症例。

2．2歳以上～6歳未満

- 少なくとも立位（または座位）X 線写真で側弯が 85 度以上ある症例
  - ✓ 年間 10 度以上の側弯悪化が認められる症例。
- 側弯が 45 度～85 度の症例；
  - ✓ 立位（または座位）X 線写真で年間 10 度以上の進行が認められ、かつ SAL が 70%以下の症例。
  - ✓ 上記以下の側弯でも NPPV が必要な症例。

3．6歳以上（10 歳以下）

- 少なくとも立位（座位）X 線写真で側弯が 85 度以上ある症例
  - ✓ 年間 10 度以上の側弯悪化が認められる。
- 立位（座位）X 線写真で側弯が 45～85 度の症例
  - ✓ 少なくとも6ヶ月以上の保存的治療（ギプスや装具治療）でも 5 度以上の悪化が認められる。

＜重症度分類＞

〇modified Rankin Scale（mRS）、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

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

日本脳卒中学会版

食事・栄養（N）

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

呼吸（R）

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

274 骨形成不全症

○ 概要

1. 概要

骨形成不全症（Osteogenesis imperfecta）は、全身の骨脆弱性による易骨折性や進行性の骨変形に加え、様々な程度の結合組織症状を示す先天性疾患である。発生頻度は約2～3万人に1人とされている。2010年版の骨系統疾患国際分類では、Sillence による1型（非変形型）、2型（周産期致死型）、3型（変形進行型）、4型（中等症型）に加えて、骨間膜石灰化・過形成仮骨を伴う型（5 型）、その他の型、に分類されている。

2. 原因

骨形成不全症の 90%以上の症例では、結合組織の主要な成分であるⅠ型コラーゲンの遺伝子変異（*COL1A1,COL1A2*）により、質的あるいは量的異常が原因で発症するとされているが、Ⅰ型コラーゲン遺伝子に異常を認めない症例も存在する。近年それらの遺伝子異常が続々見つかっており、*FKBP10, LEPRE1, CRTAP,PPIB, SERPINH1,SERPINF1,BMP1* などの異常が報告されている。遺伝形式は、常染色体優性遺伝のものと常染色体劣性遺伝のものがある。

3. 症状

骨形成不全症の臨床像は非常に多彩であり、生まれてすぐに死亡する周産期致死型から、生涯にわたり明らかな症状がなく偶然発見されるものまである。

臨床症状は易骨折性、骨変形などの長管骨の骨脆弱性と脊椎骨の変形に加え、成長障害、青色強膜、歯牙（象牙質）形成不全、難聴、関節皮膚の過伸展、心臓弁の異常などである。中でも骨変形による骨痛、脊柱変形による呼吸機能障害、難聴、心臓弁（大動脈弁、僧帽弁に多い）の異常による心不全が年長期以降に生じることが多い。

骨脆弱性のために運動発達が遅延する。また骨脆弱性は成人後も継続し、妊娠・出産や加齢に関係した悪化が知られるため、生涯に渡る管理・治療が必要である。

4. 治療法

内科的治療と外科的治療に大きく分けられる。

（1）内科的治療

骨折頻度の減少を目的としてビスフォスフォネート製剤投与が行われる。骨折頻度の減少のみならず骨密度の増加、骨痛の改善、脊体の圧迫骨折の改善などの効果も得られている。小児ではビスフォスフォネート製剤としてパミドロネートの周期的静脈内投与が行われ、2014 年から日本において保険適用となった。年長児や成人では、経口のビスフォスフォネート製剤が有効であり、近年海外より、テリパラチドの有効性も示されている。

（2）外科的治療

骨折した際に観血的骨整復術、四肢変形に対して骨切り術、長管骨の骨折変形予防を目的とした髄内

釘挿入、脊柱変形に対する矯正固定手術などが行われる。

これら以外に、歯牙（象牙質）形成不全およびこれに伴う咬合異常に対する歯科的管理、難聴に対する内科的・外科的治療、心臓弁の異常による心機能低下に対する内科的・外科的治療、などが行われる。

5．予後

前述のとおり臨床像が多彩なため予後も症例によってさまざまである。Shapiro による報告では、出生前・出生時に多発骨折があり、四肢に変形・短縮があるとほぼ全例死亡、出生前・時の骨折があり、四肢に短縮・変形がないと約6割が車いす生活、出生時までに骨折がなく歩行開始前に初回骨折があると、3分の1が車いす生活、歩行開始後に初回骨折では全例歩行可とされている。しかし、この報告以降治療法の進歩がある一方、個々の患者の機能は徐々に低下するため、画一的な予後予測は困難である。

○　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

3．効果的な治療方法

未確立（根本的治療はなし。）

4．長期の療養

必要（中等症から重症患者では、運動制限が一生続き、長期の療養が必要である。）

5．診断基準

あり

6．重症度分類

modified Rankin Scale（mRS）、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

「重症骨系統疾患の予後改善に向けての集学的研究」

研究代表者　大阪大学大学院医学系研究科　教授　大薗恵一

日本内分泌学会、日本整形外科学会

＜診断基準＞
Definite を対象とする。

骨形成不全症の診断基準

A 症状
1．骨脆弱性症状（易骨折性や進行性の骨変形など）
2．成長障害
3．青色強膜
4．歯牙（象牙質）形成不全
5．難聴
6．家族歴あり
7．小児期に骨折歴あり

B 検査所見（骨レントゲン）
1．長管骨の変形を伴う骨折および変形
2．変形を伴う細い長管骨および変形
3．頭蓋骨の Wormian bone（頭蓋骨縫合線に沿ってみられる小さなモザイク状の骨）
4．椎骨圧迫骨折
5．骨密度低下

診断のための参考基準
脆弱性骨折、易骨折性：軽微な外力での骨折、2回以上の骨折歴
成長障害：－2SD 以下の低身長
歯牙形成不全：色調異常（光沢のない灰色の歯）、象牙質の損傷
難聴：30デシベル以上の低下（小さな声の会話が聞きとりにくい程度より重度）
骨密度低下：YAM 値または小児期の場合には同年齢の基準値の 80%未満

C 鑑別診断
以下の疾患を鑑別する。
・虐待児症候群
・原発性骨粗鬆症
・低フォスファターゼ症
・多骨性線維性骨異形成症
・Ehlers Danlos 症候群

D 遺伝学的検査

1. *COL1A1*、 *COL1A2*、*IFITM5*、*SERPINF1*、*CRTAP*、*LEPRE1*、*PPIB*、*SERPINH1*、*FKBP10*、*SP7*、*BMP1*、*TMEN38B*、 *WNT1* 遺伝子の変異

＜診断のカテゴリー＞

Definite：Aのうち３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。
または、
Aのうち４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。

Probable：Aのうち３項目以上＋Bのうち２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３項目以上＋Bのうち２項目以上を満たしたもの。

＜重症度分類＞

〇modified Rankin Scale（mRS）、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

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

日本脳卒中学会版

呼吸（R）

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

275 タナトフォリック骨異形成症

○ 概要

1. 概要

タナトフォリック骨異形成症 thanatophoric dysplasia は 1967 年に Maroteaux らが独立した疾患として報告した。”thanatophoric”とは death bearing （致死性）を意味するギリシャ語である。主な特徴は長管骨（特に上腕骨と大腿骨）の著明な短縮である。線維芽細胞増殖因子受容体3遺伝子の点突然変異が原因で発症することが判明している。そのX線所見から大腿骨が彎曲（受話器用変形）し、頭蓋骨の変形のない1型と、大腿骨の彎曲は少なく、頭蓋骨がクローバー葉様に変形した2型に分類される。いずれにおいても肋骨の短縮による胸郭低形成で、ベル状胸郭となり、重度の呼吸障害を来す。また巨大頭蓋と前頭部突出を示し、顔面は比較的低形成である。

2. 原因

疾患の原因は線維芽細胞増殖因子受容体3遺伝子の点突然変異による。1型では 複数の遺伝子変異の集中部位が報告され、アミノ酸の置換（Arg248Cys、Ser249Cys、Gly370Cys、Ser371Cys、 Tyr373Cys）や、終止コドンのアミノ酸への置換（stop807Gly、stop807Arg、stop807Cys）などを引き起こす。日本人では Arg248Cys が1型の約 60～70%にみられ最も多く、次いで Try373Cys が 20～30%に見られる。それ以外の変異や既知の変異が検出 されないものが、～10%程度存在する。2型については全例で Lys650Glu 変異が検出されている。

3. 症状

児は著明な四肢長管骨の短縮を認め、これは特に近位肢節に著しい。頭蓋骨は巨頭を示し、前頭部突出と鼻根部の陥凹が顕著である。胸郭は低形成でこれによる呼吸不全症状を示す。また腹部膨満と相対的な皮膚過剰による四肢皮膚の皺壁などが特徴である。

本疾患は妊娠期間中にその可能性を疑われることも多く、胎児の段階では妊娠 16～18 週といった妊娠中期から著明な四肢短縮を示す。妊娠 20 週の後半から はほとんど大腿骨の伸長はみられず、妊娠 30 週頃からは羊水過多を伴うことが多い。これらの所見があれば本疾患が疑われ、先端的な医療としては羊水細胞を 用いた FGFR3 遺伝子の変異を検出することで確定診断が可能である。ただし、遺伝子診断では本疾患であれば診断は確定するが、他の骨系統疾患の場合には 診断は不明のままである。そこで近年は胎児の 3 次元ヘリカル CT の実施により確定診断にかなり迫ることができるようになり、他の骨系統疾患も含めて診断に迫ることが可能であることから、実施される頻度が増えてきている。ただしレントゲン被曝の問題があることから適応には慎重である必要がある。胎児は児頭が大きいことから、分娩予定日前後になると児頭骨盤不適合から経腟分娩が困難になりやすい。

出生後は呼吸不全のため、呼吸管理を行わない限り、早期に死亡することが多い。呼吸管理を行った場合には、長期生存した例が報告されているが、こうした周産期の積極的な治療に関しては、生命倫理の点からは議論のあるところであるが、現実の対応としては個別の状況での判断が一般的ではないかと思われる。胸郭低形成に伴う重症の呼吸障害がみられ、死亡の原因となる。

出生後のレントゲン診断では顔面と頭蓋底の低形成、大きな頭蓋冠と側頭部の膨隆、前頭部突出が特徴である。肋骨の短縮により胸郭は著しく低形成で、ベル型 となる。肋骨も含め長管骨は著しく弯曲しており、特に大腿骨は、正面像で電話の受話器様の変形を示す特徴的な所見である。また長管骨の骨幹端は拡大し、い わゆる杯状変形や棘状変形という所見をみる。脊椎は扁平化し、正面像では逆U字型やH字型を呈するが、椎間腔は保たれる。鎖骨は高位で、肩甲骨は低形成である。骨盤は腸骨翼の垂直方向の低形成により方形化を示し、臼蓋は水平化、坐骨切痕の短縮がみられる。

なお、2型では頭蓋の変形がより著明でいわゆるクローバー葉様頭蓋を示す。これは1型よりも側頭部がより顕著に膨隆していることによる所見である。また大 腿骨の短縮の程度は1型よりは軽度で、弯曲は認めないか軽度である。ただし1型でもクローバー葉様変形を認めることもあり、明確に区別できないケースもある。

4. 治療法

根治的な治療はなく、対症療法を行う。

5. 予後

出生後すぐに死亡する（周産期死亡）ことが多いが、呼吸管理を行えば、長期生存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

100 人未満

2. 発病の機構

不明（FGFR3 遺伝子変異により発症することは判明している。）

3. 効果的な治療方法

未確立（人工呼吸）

4. 長期の療養

必要（寝たきりで会話等もまったくできない。）

5. 診断基準

あり

6. 重症度分類

診断基準自体を重症度分類等とし、診断基準を満たすものをすべて対象とする。

○ 情報提供元

「致死性骨異形成症の診断と予後に関する研究班」

研究代表者　兵庫医科大学　教授　澤井英明

「胎児・新生児骨系統疾患の診断と予後に関する研究班」

研究代表者　兵庫医科大学　教授　澤井英明

＜診断基準＞

本診断基準によりタナトフォリック骨異形成症 1 型または 2 型の診断を確定する。それぞれの項目については下の解説を参照すること。

A. 症状
1）著明な四肢の短縮
2）著明な胸郭低形成による呼吸障害
3）巨大頭蓋（または相対的巨大頭蓋）

B. 出生時の単純エックス線画像所見（正面・側面）
1）四肢（特に大腿骨と上腕骨）長管骨の著明な短縮と特有の骨幹端変形
2）肋骨の短縮による胸郭低形成
3）巨大頭蓋（または相対的巨大頭蓋）と頭蓋底短縮
4）著明な椎体の扁平化
5）方形骨盤（腸骨の低形成）

C. 遺伝子検査
線維芽細胞増殖因子受容体 3（fibroblast growth factor receptor 3 : FGFR3)遺伝子のアミノ酸変異を生じる点突然変異

D. 診断の確定
次の1）と2）の両方を満たせば診断が確定する。また1）は満たすが、2）は満たさないまたは明確ではない場合は、1）と3）の両方を満たせば診断が確定する。
1）「A. 症状」の項目1）～3）のすべてを満たすこと。
2）「B. 出生時の単純エックス線画像所見」の項目1）～5）のすべてを満たすこと。
3）「C. 遺伝子検査」でいずれかの変異が同定されること。

＜解説＞
A. 症状
1）著明な四肢の短縮は、特に近位肢節（大腿骨や上腕骨）にみられ、低身長となるが、体幹の短縮は軽度またはほぼ正常である。骨の短縮に対して、軟部組織は正常に発育するため、四肢で長軸と直角方向に皮膚の皺襞が生じる。
2）著明な胸郭低形成により呼吸障害や腹部膨隆を示す。胎児期には嚥下困難による羊水過多がほぼ必発で、しばしば胎児水腫を呈する。多くは出生直後から呼吸管理が必要で、呼吸管理を行わない場合は、呼吸不全により新生児死亡に至ることが多い。

3）巨大頭蓋は頭蓋冠の巨大化によるもので、顔面中央部は比較的低形成となり、前頭部突出や鼻根部陥凹（鞍鼻）と中央部の平坦な顔貌を示す。なお、相対的巨大頭蓋(relative macrocephaly)とは実際には頭蓋の大きさは標準値と変わらないか軽度の拡大であるが、胸郭低形成、四肢の長管骨の著明な短縮と椎体の扁平化により生じた低身長など、四肢体幹が小さくなるため、頭蓋が相対的に大きく見えることを意味する。

4）その他の症状としては筋緊張の低下、大泉門開大、眼球突出などがある。短管骨も短縮するので短指趾症となり、三尖手(trident hand)を示すこともある。また、加齢により皮膚の黒色表皮腫が出現することが多い。

B. 出生時の単純エックス線画像所見（正面・側面）

エックス線画像では骨格異常の全体パターンの認識が重要であり、上記の個々の所見の同定にあたっては、診断経験の豊富な医師の読影意見や成書の図譜等を参照し、異常所見を診断することが必須である。なお、これらのエックス線画像所見の診断は出生時（出生後満 28 日未満の新生児期）に撮影された画像を対象とする。

1）四肢（特に大腿骨と上腕骨）長管骨は著明な短縮を示す。しかし四肢長管骨の短縮の程度を客観的に評価するための出生後の身体計測やエックス線的計測値は報告されていない。ひとつの指標としては出生前の超音波検査の胎児大腿骨長(femur length: FL)計測値で、少なくとも妊娠 22 週以降 28 週未満では 4SD 以上、妊娠 28 週以降は 6SD 以上の短縮がみられる。出生後の身体計測やエックス線的計測においてもこれらの値を指標としうる。

また、特有の骨幹端変形があり、長管骨の骨幹端は軽度不整と骨幹方向への杯状陥凹(cupping)、軽度拡大（flaring または splaying）を示し、骨幹端縁は角状突起様(spur)となる。これらの所見により近位端骨幹端には骨透亮像を認める。1 型では大腿骨の彎曲が著明で電話受話器様変形(French telephone receiver femur)を示す。2 型では大腿骨は直状で短縮の程度は 1 型よりやや軽度のことが多く、彎曲は認めないかきわめて軽度である。

2）肋骨の短縮により胸郭は低形成となりベル状胸郭となる。

3）巨大頭蓋と頭蓋底短縮のために、前頭部が突出し、顔面中央部は比較的低形成である。2 型では側頭部の膨隆により頭蓋骨のクローバー葉様変形(cloverleaf skull)を認めることが多いが、これは 1 型でも認めることがあり、また 2 型でも認めないことがあるので、1 型と 2 型の確定には大腿骨の所見が優先される。また、大後頭孔の狭窄による脳幹圧迫症状を呈することが多い。

4）著明な椎体の扁平化により椎間腔は拡大し、椎体は正面像ではH字またはU字型を示し、側面像では前縁がやや丸みを帯びる。正面像での腰椎椎弓根間距離の狭小化は診断のための客観的な指標であるが、在胎週の早い例では目立たないこともある。

5）方形骨盤（腸骨の低形成）は骨盤骨の所見として重要である。腸骨は低形成で垂直方向に短縮し、横径は相対的に拡大する。腸骨翼は正常の扇型を示さず方型である。坐骨切痕は狭く短縮し、臼蓋は水平化している。Y 軟骨部分の陥凹骨突起と組み合わせは三尖臼蓋として観察される。

C. 遺伝子検査

遺伝子検査は確定診断としての意義が大きい。

1）1 型：線維芽細胞増殖因子受容体 3（fibroblast growth factor receptor 3 : FGFR3)遺伝子の点突然変異によりアミノ酸の置換や終止コドンへの置換が生じることが原因である。アミノ酸の置換（c.742C>T ⇒ Arg248Cys、c746C>G ⇒ Ser249Cys、c1108G>T⇒ Gly370Cys、c1111A>T ⇒ Ser371Cys、c1118A>G ⇒ Tyr373Cys、c1949A>T ⇒ Lys650Met）や、終止コドンのアミノ酸への置換（c.2419T>G ⇒ stop807Gly、c2419T>C または c.2419T>A ⇒ stop807Arg、c.2421A>T または c.2421A>C ⇒stop807Cys、c2420G>T ⇒ stop807Leu、c.2421A>G ⇒ stop807Trp）などが報告されている。日本人では Arg248Cys が 1 型の約 60～70%にみられ最も多く、次いで Try373Cys が 20～30%に見られる。それ以外の変異や既知の変異が検出されないものが、～10%程度存在する。

2）2 型：全例で FGFR3 遺伝子の c.1948A>G ⇒ Lys650Glu 変異が報告されている。

3）遺伝子変異については新たな変異が報告される可能性があるので、必ずしも前項の変異に限定されるものではないが、アミノ酸変異を伴わない遺伝子変異では疾患原因とはならない。こうした遺伝子変異の情報についてはウェブ上の GeneReviews®（米国 NCBI のサイト http://www.ncbi.nlm.nih.gov/の中のデータベース)などの記載を参考にする。

4）理論上は常染色体優性遺伝形式をとるが、出生後の新生児期から乳幼児期に死亡することが多く、ほとんどは妊孕性のある年齢に至らないことや、その年齢に至ったとしても妊孕性は期待できないことから、実際の発症は全例が新生突然変異である。従って発症頻度は出生児（死産を含む）の 1/20,000～1/50,000 程度と稀である。

＜重症度分類＞

診断基準自体を重症度分類等とし、診断基準を満たすものをすべて対象とする。

※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ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

276 軟骨無形成症

○ 概要

1. 概要

軟骨無形成症は四肢短縮型低身長症を呈する骨系統疾患の代表で、およそ2万出生に1人の割合で発生する。特徴的な身体所見とX線像から診断は容易であるが有効な治療法はない。成人身長は男性で約130 cm、女性で約125 ㎝と低く著明な四肢短縮のため、患者は日常生活で様々な制約をうける。脊柱管狭窄のため中高年になると両下肢麻痺を呈したり、下肢アライメントの異常による変形性関節症を発症し歩行障害を生じたりすることが少なくない。

2. 原因

原因遺伝子は染色体領域4p16.3に存在するFGFR3(線維芽細胞増殖因子受容体3)である。遺伝様式は常染色体優性遺伝であるが、約 90%以上は新規突然変異によるものとされ、健康な両親から生まれる。患者の 95%に FGFR3 の G380R 点変異(380 番目のグリシンがアルギニンに置換される変異)をみとめる。FGFR3 の構造は、細胞外領域、膜貫通領域、細胞内領域(チロシンキナーゼドメインを含む)の3つの部分に分けられるが、本症の点変異は膜貫通領域に存在する。一方、同じ FGFR3 のチロシンキナーゼドメインに存在する点変異(N540K 点変異が代表的)では軟骨低形成症となる。FGFR3 のシグナルは軟骨細胞の増殖に対し抑制的に作用するが、本症の原因となる変異型 FGFR3 は受容体シグナルが恒常的に活性化される機能獲得型変異であり、軟骨細胞の分化が促進され内軟骨性骨化の異常をきたし長管骨の成長障害、頭蓋底の低形成などを生じると考えられている。

3. 症状

出生時から四肢短縮を認めるが、出生身長は、さほど小さくはない。成長とともに低身長が目立つようになり、成長期の身長増加は小さい。成人身長は男性で約 130cm、女性で約 125cm である。顔貌の特徴は出生時からみられる。乳幼児期(3歳頃まで)に問題になるのは、大孔狭窄および頭蓋底の低形成による症状である。大孔狭窄では延髄や上位頸髄の圧迫により、頚部の屈曲制限、後弓反張、四肢麻痺、深部腱反射の亢進、下肢のクローヌス、中枢性無呼吸がみられる。水頭症も2歳までに生じる可能性がもっとも高い。無呼吸、呼吸障害は中枢性と鼻咽頭狭窄による閉塞性の要因から生じる。胸郭の低形成が高度な場合、拘束性肺疾患や呼吸器感染症の反復、重症化も問題になる。中耳炎の罹患も多く、本症の約 90%で2歳までに発症する。多くは慢性中耳炎に移行し、30～40%で伝音性難聴を伴う。脊柱管狭窄は必発であり、小児期に症状が発現することはまれであるが、成長とともに狭窄が増強し、しびれ、脱力、間欠性跛行、下肢麻痺、神経因性膀胱による排尿障害などを呈することが多い。側彎や亀背などの脊柱障害や、腰痛、下肢痛もしばしばみられる。乳児期に運動発達の遅延はあるが知能は正常である。このほか、咬合不整、歯列不整がみられる。

4. 治療法

本質的な治療はない。大孔狭窄による神経症状を呈したものでは減圧手術をおこなう。水頭症で明らかな頭蓋内圧亢進症状や進行性の脳室拡大をていしたものではシャント手術をおこなう。低身長に対しては成長ホルモン投与や創外固定を用いた四肢延長術などがおこなわれる。脊柱管狭窄症に対しては外科的除圧術（椎弓形成術や固定術）がおこなわれる。

5.予後

積極的な医学的評価をおこなわない場合は乳幼児期に約2～5%の突然死が生じる。突然死の原因はおもに無呼吸であると考えられている。大半が知能面では正常であり、平均余命も正常であるとされる。脊柱管狭窄に伴う両下肢麻痺や下肢のアライメント異常による下肢変形が経年的に増加する。厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）軟骨無形成症の病態解明と治療法の開発における芳賀の報告によると、歩行障害が6歳で2%、12 歳で5%、20 歳から 60 歳までの成人で 17%と明らかに増加しており成長終了後早期からの下肢・脊椎病変による歩行障害が発生する頻度が高い。

○要件の判定に必要な事項

1. 患者数

全国で 6,000 人（発生頻度から推定。）

2. 発病の機構

不明（患者の 90%以上は正常の両親から生まれた突然変異である。）

3. 効果的な治療方法

未確立（現在のところ有効な治療法はない。）

4. 長期の療養

必要（脊柱管狭窄症、変形性関節症に対する予防や治療が必要である。）

5.診断基準

あり（日本小児内分泌学会作成の診断基準あり。）

6. 重症度分類

脊柱管狭窄症を認め、modified Rankin Scale(mRS)の評価スケールを用いて、3以上を対象とする。

○情報提供元

「重症骨系統疾患の予後改善に向けての集学的研究」

研究代表者　大阪大学大学院医学系研究科　教授　大薗恵一

日本内分泌学会、日本整形外科学会

＜診断基準＞
Definite を対象とする。
軟骨無形成症の診断基準

A 症状
1．近位肢節により強い四肢短縮型の著しい低身長
（−3SD 以下の低身長、指極/身長<0.96 の四肢短縮）
2．特徴的な顔貌（頭蓋が相対的に大きい、前額部の突出、鼻根部の陥凹、顔面正中部の低形成、下顎が相対的に突出）：頭囲>+1SD
3．三尖手（手指を広げた時に中指と環指の間が広がる指）

B 検査所見
単純 X 線検査
1．四肢（正面） 管状骨は太く短い、長管骨の骨幹端は幅が広く不整で盃状変形（カッピング）、大腿骨頸部の短縮、大腿骨近位部の帯状透亮像、大腿骨遠位骨端は特徴的な逆 V 字型、腓骨が脛骨より長い（腓骨長/脛骨長>1.1、骨化が進行していないため乳幼児期には判定困難。）。
2．脊椎（正面、側面） 腰椎椎弓根間距離の狭小化（椎弓根間距離 L4/L1<1.0）（乳児期には目立たない）、腰椎椎体後方の陥凹。
3．骨盤（正面） 坐骨切痕の狭小化、腸骨翼は低形成で方形あるいは円形、臼蓋は水平、小骨盤腔はシャンパングラス様。
4．頭部（正面、側面） 頭蓋底の短縮、顔面骨低形成。
5．手（正面） 三尖手、管状骨は太く短い。

C 鑑別診断
以下の疾患を鑑別する。
骨系統疾患（軟骨低形成症、変容性骨異形成症、偽性軟骨無形成症など。臨床症状、X 線所見で鑑別し、鑑別困難な場合、遺伝子診断を行う。）

D 遺伝学的検査
線維芽細胞増殖因子受容体 3 型(FGFR3)遺伝子の G380R 変異を認める。

＜診断のカテゴリー＞
Definite：Aのうち 3 項目＋、Bのうち 5 項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの。または、Probable、Possible のうち D を満たしたもの。
Probable：Aのうち 2 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たもの。
Possible：Aのうち 2 項目以上＋Bのうち 2 項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの。

＜重症度分類＞

脊柱管狭窄症を認め、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

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

日本脳卒中学会版

呼吸（R）

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

277 リンパ管腫症/ゴーハム病

○ 概要

1. 概要

中枢神経系を除く、骨や胸部（肺、縦隔、心臓）、腹部（腹腔内、脾臓）、皮膚、皮下組織など全身臓器にびまん性に異常に拡張したリンパ管組織が浸潤する原因不明の希少性難治性疾患である。小児、若年者に多く発症するが先天性と考えられている。症状や予後は様々であるが、胸部に病変を認める場合は予後不良である。骨溶解を起こすゴーハム病も、骨病変だけでなく同様の内臓病変を持つ場合があるため、類縁疾患と考えられ、現時点では1つの疾患としてとらえられている。病理学的には不規則に拡張したリンパ管が同定されるが、内皮細胞の MIB-1 は陰性で腫瘍性の増殖は無い。また鑑別上問題となるリンパ管奇形（リンパ管腫）は多くの場合病変の範囲拡大や離れた部位の新たな出現はなく、一方でリンパ管腫症は多発性・びまん性（多臓器に及ぶ、リンパ液貯留や周囲の組織に浸潤傾向があるなど）である。なおリンパ管腫症/ゴーハム病は、びまん性リンパ管腫症、ゴーハム・スタウト症候群、大量骨溶解症と呼ばれることもある。

2. 原因

原因は不明である。遺伝性は認められていない。

3. 症状

症状は病変の浸潤部位による。

a） 胸水（胸腔内に液体が貯留）、乳び胸、心嚢水、縦隔浸潤、肺浸潤により、息切れ、咳、喘鳴、呼吸苦、慢性呼吸不全、心タンポナーデ、心不全を起こす。胸部単純エックス線写真、CT で（両側肺に）びまん性に広がる肥厚した間質陰影や縦隔影拡大、胸水貯留、胸膜肥厚、心嚢水を認める。多くは致命的で、特に小児例は予後不良である。

b） 骨溶解、骨欠損による疼痛や病的骨折、四肢短縮、病変周囲の浮腫、脊椎神経の障害などを起こす。頭蓋骨が溶解し、髄液漏や髄膜炎、脳神経麻痺などを起こす場合もある。単純 X 線写真にて骨皮質の菲薄化や欠損、骨内の多発性骨溶解病変などを認める。

c） 腹水（腹腔内に液体が貯留）や脾臓内および他の腹腔内臓器に多発性の嚢胞性リンパ管腫（リンパ管奇形）病変を認める。また皮膚、軟部組織のリンパ浮腫、リンパ漏や、血小板減少、血液凝固異常（フィブリノーゲン低下、FDP、D-dimer 上昇）なども起こす。

4. 治療法

局所病変のコントロール目的に外科的切除が行われるが、全身性、びまん性であるため、根治は困難である。胸部病変に対して胸腔穿刺、胸膜癒着術、胸管結紮術、腹部病変に対しては腹腔穿刺、脾臓摘出などの外科的治療を行う。病変部位によっては放射線治療を行うこともあるが、小児例が多く推奨されない。手術困難な病変に対しては、ステロイド、インターフェロンα、プロプラノロール、化学療法（ビンクリスチン）などが試されるが治療効果は限られる。

5．予後

乳び胸などの胸部病変を持つと生命予後は不良である。また病変が多臓器に渡り、様々な症状を引き起こし、慢性呼吸不全や運動機能障害などの永続的な障害を残す場合が多い。多くの症例が長期間に渡って診療が必要であり、治癒率は極めて低い。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

約 100 人（研究班全国調査より推定）

2．発病の機構

不明（リンパ管の発生異常と考えられている。

3．効果的な治療方法

未確立（根本的治療はなく、対症療法が主である。）

4．長期の療養

必要（治癒しないため、永続的な診療が必要である。）

5．診断基準

あり（学会で承認された診断基準あり。）

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

「難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究班」

研究代表者　聖マリアンナ医科大学放射線医学講座　病院教授　三村秀文

「リンパ管腫症の全国症例数把握及び診断・治療法の開発に関する研究班」

研究代表者　岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学　助教　小関道夫

＜リンパ管腫症・ゴーハム病診断基準＞

リンパ管腫症・ゴーハム病の診断は、(I)脈管奇形診断基準に加えて、後述する(II)細分類診断基準を追加して行なう。鑑別疾患は除外する。

(I)脈管奇形(血管奇形およびリンパ管奇形)診断基準

軟部・体表などの血管あるいはリンパ管の異常な拡張・吻合・集簇など、構造の異常から成る病変で、理学的所見、画像診断あるいは病理組織にてこれを認めるもの。

本疾患には静脈奇形(海綿状血管腫)、動静脈奇形、リンパ管奇形(リンパ管腫)、リンパ管腫症・ゴーハム病、毛細血管奇形(単純性血管腫・ポートワイン母斑)および混合型脈管奇形(混合型血管奇形)が含まれる。

鑑別診断

1. 血管あるいはリンパ管を構成する細胞等に腫瘍性の増殖がある疾患
   例)乳児血管腫(イチゴ状血管腫)、血管肉腫など
2. 明らかな後天性病変
   例)静脈瘤、リンパ浮腫、外傷性・医原性動静脈瘻、動脈瘤など

(II)細分類　リンパ管腫症/ゴーハム病診断基準

下記(1)のa)～c)のうち一つ以上の主要所見を満たし、(2)の病理所見を認めた場合に診断とする。病理検査が困難な症例は、a)～c)のうち一つ以上の主要所見を満たし、臨床的に除外疾患を全て否定できる場合に限り、診断可能とする。

(1)主要所見

a) 骨皮質もしくは髄質が局在性もしくは散在性に溶解(全身骨に起こりうる)。

b) 肺、縦隔、心臓など胸腔内臓器にびまん性にリンパ管腫様病変、またはリンパ液貯留。

c)肝臓、脾臓など腹腔内臓器にびまん性にリンパ管腫様病変、または腹腔内にリンパ液貯留。

(2)病理学的所見

組織学的には、リンパ管内皮によって裏打ちされた不規則に拡張したリンパ管組織よりなり、一部に紡錘形細胞の集簇を認めることがある。腫瘍性の増殖は認めない。

特記事項

・除外疾患:リンパ脈管筋腫症などの他のリンパ管疾患や悪性新生物による溶骨性疾患、遺伝性先端骨溶解症、特発性多中心性溶骨性腎症、遺伝性溶骨症候群などの先天性骨溶解疾患(皮膚、皮下軟部組織、脾臓単独のリンパ管腫症は、医療費助成の対象としない。)。

・リンパ管奇形(リンパ管腫)が明らかに多発もしくは浸潤拡大傾向を示す場合には、リンパ管腫症と診断する。

＜重症度分類＞

リンパ管腫症・ゴーハム病の重症度分類

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

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

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

日本脳卒中学会版

食事・栄養（N）

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

呼吸（R）

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

278　巨大リンパ管奇形（頚部顔面病変）

○　概要

1．　概要

巨大リンパ管奇形（頚部顔面病変）は顔面・口腔・咽喉頭・頚部に先天性に発症する巨大腫瘤性のリンパ管形成異常であり、ゴーハム病（リンパ管腫症）とは異なる。リンパ管奇形（リンパ管腫）は大小のリンパ嚢胞を中心に構成される腫瘤性病変で、多くの場合病変の範囲拡大や離れた部位の新たな出現はない。血管病変を同時に有することもあり、診断・治療に注意を要する。生物学的には良性であるが、特に病変が大きく広範囲に広がるものは難治性で、機能面のみならず整容面からも患者の QOL は著しく制限される。全身どこにでも発生しうるが、特に頭頚部や縦隔、腋窩、腹腔・後腹膜内、四肢に好発する。

なかでも頚部顔面巨大病変は、気道圧迫、摂食・嚥下困難など生命に影響を及ぼし、さらに神経や他の主要な脈管と絡み合って治療が困難となることから、他部位の病変とは別の疾患概念を有する。病変内のリンパ嚢胞の大きさや発生部位により主に外科的切除と硬化療法が選択されるが、完治はほぼ不可能で、出生直後から生涯にわたる長期療養を必要とする。

2．原因

胎生期のリンパ管形成異常により生じた病変と考えられている。発生原因は明らかでない。

3．症状

ほとんどの場合症状は出生時から出現する。頚部・舌・口腔病変で中下咽頭部での上気道狭窄、縦隔病変で気管の狭窄による呼吸困難の症状を呈し、多くにおいて気管切開を要する。舌・口腔・鼻腔・顔面病変では摂食・嚥下困難、上下顎骨肥大、骨格性閉口不全、閉塞性睡眠時無呼吸、構音機能障害をきたす。眼窩・眼瞼病変では開瞼・閉瞼不全、眼球突出・眼位異常、視力低下を呈し、眼窩内出血・感染などにより失明に至ることもある。耳部病変では外耳道閉塞、中耳炎、内耳形成不全などにより聴力障害・平衡感覚障害などをきたす。皮膚や粘膜にリンパ管病変が及ぶ場合は集簇性丘疹がカエルの卵状を呈し（いわゆる限局性リンパ管腫）、リンパ瘻・出血・感染を繰り返す。顔面巨大病変では腫瘤形成・変色・変形により高度の醜状を呈し、社会生活への適応を生涯にわたり制限される。どの部位の病変においても、経過中に内部に感染や出血を起こし、急性の腫脹・炎症を繰り返す。

4．治療法

呼吸困難、摂食障害、感染などの各症状に対しては状態に応じて対症的に治療する。リンパ管奇形(リンパ管腫)自体の治療の柱は外科的切除と硬化療法であり、多くの場合この組み合わせで行われる。硬化療法には OK-432、ブレオマイシン、アルコール、高濃度糖水、フィブリン糊等が用いられる。一般的にリンパ嚢胞の小さいものは硬化療法が効きにくい。抗癌剤、インターフェロン療法、ステロイド療法などの報告があり、プロプラノロール、mTOR 阻害剤、サリドマイド等が国外を中心として治療薬として検討されているが効果は証明されていない。巨大リンパ管奇形（頚部顔面病変）は、現時点でいずれの治療法を用いても完治は困難である。

5. 予後

頚部顔面の巨大病変で広範囲かつ浸潤性の分布を示す場合、原疾患のみで死に至ることは稀であるが、治療に抵抗性で持続的機能的障害（呼吸障害、摂食・嚥下障害、視力障害、聴覚障害、など）のみならず整容面（高度醜状）からも大きな障害を生じ、出生直後から生涯にわたり療養を要する。

○ 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 （遺伝性はなく、リンパ管の発生異常と考えられている。）

3. 効果的な治療方法

未確立

4. 長期の療養

必要 （療養は多くの場合出生直後から長期に渡る。）

5. 診断基準

あり （研究班作成、学会承認の診断基準あり）

6. 重症度分類

① ～④ のいずれかを満たすものを対象とする。

① modified Rankin Scale（mRS）、食事・栄養、呼吸の評価スケールを用いて、いずれかが3以上。

② 聴覚障害：高度難聴以上。

③ 視覚障害：良好な方の眼の矯正視力が 0.3 未満。

④以下の出血、感染に関するそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上。

○ 情報提供元

平成 26 年度「難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究」
研究代表者 聖マリアンナ医科大学放射線医学講座 病院教授 三村秀文
平成 21-23 年度「日本におけるリンパ管腫患者（特に重症患者の長期経過）の実態調査及び治療指針の作成に関する研究」研究代表者、平成 24-25 年度「小児期からの消化器系希少難治性疾患群の包括的調査研究とシームレスなガイドライン作成」、平成 26 年度「小児期からの希少難治性消化管疾患の移行期を包含するガイドラインの確立に関する研究班」、平成 26 年度「小児呼吸器形成異常・低形成疾患に関する実態調査および診療ガイドライン作成に関する研究班」研究分担者
慶應義塾大学 小児外科 講師 藤野明浩

＜診断基準＞

巨大リンパ管奇形（頚部顔面病変）の診断は、(I)脈管奇形診断基準に加えて、後述する(II)細分類診断基準にて巨大リンパ管奇形（頚部顔面病変）と診断されたものを対象とする。鑑別疾患は除外する。

(I)脈管奇形（血管奇形およびリンパ管奇形）診断基準

軟部・体表などの血管あるいはリンパ管の異常な拡張・吻合・集簇など、構造の異常から成る病変で、理学的所見、画像診断あるいは病理組織にてこれを認めるもの。

本疾患には静脈奇形（海綿状血管腫）、動静脈奇形、リンパ管奇形（リンパ管腫）、リンパ管腫症・ゴーハム病、毛細血管奇形（単純性血管腫・ポートワイン母斑）および混合型脈管奇形（混合型血管奇形）が含まれる。

鑑別診断

1．血管あるいはリンパ管を構成する細胞等に腫瘍性の増殖がある疾患

例）乳児血管腫（イチゴ状血管腫）、血管肉腫など

2．明らかな後天性病変

例）一次性静脈瘤、二次性リンパ浮腫、外傷性・医原性動静脈瘻、動脈瘤など

(II)細分類

①巨大リンパ管奇形（頚部顔面病変） 診断基準

生下時から存在し、以下の1、2、3、4のすべての所見を認める。ただし、5の（a）または（b）または(c)の補助所見を認めることがある。巨大の定義は患者の手掌大以上の大きさとする。手掌大とは、患者本人の指先から手関節までの手掌の面積をさす。

.

1．理学的所見

頚部顔面に圧迫により変形するが縮小しない腫瘤性病変を認める。

2．画像所見

超音波検査、CT、MRI 等で、病変内に大小様々な1つ以上の嚢胞様成分が集簇性もしくは散在性に存在する腫瘤性病変として認められる。嚢胞内部の血流は認めず、頚部顔面の病変が患者の手掌大以上である。

3．嚢胞内容液所見

リンパ（液）として矛盾がない。

4．除外事項

奇形腫、静脈奇形（海綿状血管腫）、被角血管腫、他の水疱性・嚢胞性疾患（ガマ腫、正中頚嚢胞）等が否定されること。

単房性巨大嚢胞のみからなるものは対象から除外。

5，補助所見

（a） 理学的所見

・深部にあり外観上明らかでないことがある。

・皮膚や粘膜では丘疹・結節となり、集簇しカエルの卵状を呈することがあり、ダーモスコピーにより嚢胞性病変を認める。

・経過中病変の膨らみや硬度は増減することがある。

・感染や内出血により急激な腫脹や疼痛をきたすことがある。

・病変内に毛細血管や静脈の異常拡張を認めることがある。

(b) 病理学的所見

肉眼的には、水様ないし乳汁様内容液を有し、多嚢胞状または海綿状割面を呈する病変。組織学的には、リンパ管内皮によって裏打ちされた大小さまざまな嚢胞状もしくは不規則に拡張したリンパ管組織よりなる。腫瘍性の増殖を示す細胞を認めない。

(c) 嚢胞内容液所見

嚢胞内に血液を混じることがある。

特記事項

上記のリンパ管病変が明らかに多発もしくは浸潤拡大傾向を示す場合には、リンパ管腫症・ゴーハム病と診断する。

＜重症度分類＞

①～④のいずれかを満たすものを対象とする。

①modified Rankin Scale（mRS）、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

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

食事・栄養（N）

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

呼吸（R）

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

②聴覚障害：以下の 3　高度難聴以上

0　25dBHL 未満（正常）
1　25dBHL 以上40dBHL 未満（軽度難聴）
2　40dBHL 以上70dBHL 未満（中等度難聴）
3　70dBHL 以上90dBHL 未満（高度難聴）
4　90dBHL 以上（重度難聴）

※500、1000、2000Hz の平均値で、聞こえが良い耳（良聴耳）の値で判断。

③視覚障害：　良好な方の眼の矯正視力が 0.3 未満。

④ 下の出血、感染に関する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。

出血

1. ときおり出血するが日常の務めや活動は行える。
2. しばしば出血するが、自分の身の周りのことは医療的処置なしに行える。
3. 出血の治療ため一年間に数回程度の医療的処置を必要とし、日常生活に制限を生じるが、治療によって出血予防・止血が得られるもの。
4. 致死的な出血のリスクをもつもの、または、慢性出血性貧血のため月一回程度の輸血を定期的に必要とするもの。
5. 致死的な出血のリスクが非常に高いもの。

感染

1. ときおり感染を併発するが日常の務めや活動は行える。
2. しばしば感染を併発するが、自分の身の周りのことは医療的処置なしに行える。
3. 感染・蜂窩織炎の治療ため一年間に数回程度の医療的処置を必要とし、日常生活に制限を生じるが、治療によって感染症状の進行を抑制できるもの。
4. 敗血症などの致死的な感染を合併するリスクをもつもの。
5. 敗血症などの致死的な感染を合併するリスクが非常に高いもの。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

279　巨大静脈奇形（頚部口腔咽頭びまん性病変）

○　概要

1．　概要

巨大静脈奇形（頚部口腔咽頭びまん性病変）巨大静脈奇形（頚部口腔咽頭びまん性病変）は、頚部・口腔・咽頭の全領域にびまん性連続性に発症する巨大腫瘤性の静脈形成異常である。

静脈奇形は胎生期における脈管形成の異常であり、静脈類似の血管腔が増生する低流速の血液貯留性病変である。先天異常の一種と考えられるが、学童期や成人後の後天的な発症も少なくない。従来「海綿状血管腫」「筋肉内血管腫」「静脈性血管腫」等と呼ばれてきたが、血管腫・脈管奇形の国際学会であるISSVA(International Society for the Study of Vascular Anomalies)が提唱するISSVA分類では、「静脈奇形」に統一されている。単一組織内で辺縁明瞭に限局するものから、辺縁不明瞭で複数臓器にびまん性に分布するものまで様々な病変があるが、びまん性巨大病変は難治で多種の障害をひきおこす。病状は加齢、妊娠、外傷などの要因により進行し、巨大なものでは血液凝固異常や心不全に至る。

なかでも頚部口腔咽頭びまん性巨大静脈奇形は、気道圧迫、摂食・嚥下困難など生命に影響を及ぼし、さらに重要な神経、血管や主要臓器と絡み合って治療困難であり、進行に伴い血液凝固異常や心不全、致死的出血などをきたすことから、他の病変とは別の疾患概念を有する。

静脈奇形の治療法としては主に外科的切除と硬化療法が選択されるが、巨大静脈奇形（頚部口腔咽頭びまん性病変）では完全切除は頚部・口腔・咽頭の重要機能の喪失につながりうるため不可能で、部分切除は致死的大量出血につながり、硬化療法は治療効果が限定的かつ一時的で悪化につながる場合もある。巨大静脈奇形（頚部口腔咽頭びまん性病変）は、高度難治性に進行し、大量出血や心不全による致死的な病態もあるため、対症療法も含めて生涯にわたる長期療養を必要とする。

2．原因

先天性病変。胎生期における脈管形成の異常とされているが、発生原因は不明である。

3．症状

巨大静脈奇形（頚部口腔咽頭びまん性病変）は先天性病変であることから発症は出生時から認めることが多いが、乳児期では奇形血管の拡張度が少なく、小児期での症状初発も稀ではない。女性では月経や妊娠により症状増悪を見る。自然消退はなく、男女とも成長や外的刺激などに伴って症状が進行・悪化する。進行に伴い、奇形血管内結石、血液凝固障害、疼痛、感染などが増悪し、高度の感染、出血、心不全は致死的となる。気道狭窄による呼吸困難の症状を呈し気管切開を要するが、前頚部に病変がある場合には気管切開すら困難となる。摂食・嚥下困難、顎骨の変形・吸収・破壊、骨格性咬合不全、閉塞性睡眠時無呼吸、構音機能障害をきたす。皮膚や粘膜に病変が及ぶ場合は軽度の刺激で出血・感染を繰り返す。顔面巨大病変を伴う場合には腫瘤形成・変色・変形が顔面の広範囲にわたることにより高度の醜状を呈し、就学・就職・結婚など社会生活への適応を生涯にわたり制限される。

4．治療法

静脈奇形一般の保存的治療として、血栓・静脈石予防としてアスピリンなどの投与が行われることがある。血管拡張抑制のために弾性ストッキングなどを用いた圧迫療法があるが、巨大静脈奇形（頚部口腔咽頭びまん性病変）では圧迫自体が呼吸・咀嚼・嚥下などの機能を阻害しかねない。また圧迫自体で疼痛増悪をきたす場合もあり、継続困難となる場合が多い。血液凝固異常に対しては抗腫瘍剤投与や放射線照射は無効とされ、低分子ヘパリンなどの投与が行われる。日常的な疼痛や感染などの症状には、鎮痛剤・抗菌薬などによる一般的な対症療法が行なわれる。

侵襲的治療の主なものは硬化療法と切除手術である。薬物療法や放射線照射に有効性は認められていない。硬化療法は多数回の治療を要し、巨大静脈奇形（頚部口腔咽頭びまん性病変）では、硬化剤が頚静脈などを介して急速に大循環に流出するため治療効果が限定的かつ一時的で、むしろ悪化や心停止などにつながる場合もある。

巨大静脈奇形（頚部口腔咽頭びまん性病変）での完全切除は頚部・口腔・咽頭の重要機能の喪失につながりうるため不可能で、部分切除は術中止血困難でかつ慢性的血液凝固障害が播種性血管内凝固症候群（DIC）に移行するため、術中術後出血ともに致死的となる。

5．予後

巨大静脈奇形（頚部口腔咽頭びまん性病変）は成長と共に病変が増大し、時間経過に伴い成人後も進行する。呼吸・嚥下・摂食・構音・疼痛・醜状などの重大な機能障害が進行し、高度の感染、出血、心不全は致死的となることなどから、社会的自立が困難となる。硬化療法、切除術などのあらゆる治療を単独もしくは複合的に用いても完治は望めず、病状の一時的制御にとどまる。進行性かつ難治性で、生命の危険に晒されうる疾患であり、対症療法も含めて生涯にわたる長期永続的な病状コントロールを必要とする。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

約 200 人

2．発病の機構

不明（脈管の発生異常と考えられている。）

3．効果的な治療方法

未確立（硬化療法、切除術。効果は一時的で難治性である。）

4．長期の療養

必要

5．診断基準

あり（研究班作成、日本形成外科学会、日本 IVR 学会承認の診断基準あり。）

6．重症度分類

あり（重症度分類において、①～④のいずれかを満たすものを対象とする。）

○　情報提供元

「難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究班」

研究代表者　聖マリアンナ医科大学放射線医学講座　病院教授　三村秀文

＜診断基準＞

巨大静脈奇形（頚部口腔咽頭びまん性病変）の診断は、(I)脈管奇形診断基準に加えて、後述する(II)細分類診断基準にて巨大静脈奇形（頚部口腔咽頭びまん性病変）と診断されたものを対象とする。鑑別疾患は除外する。

(I)脈管奇形（血管奇形およびリンパ管奇形）診断基準

軟部・体表などの血管あるいはリンパ管の異常な拡張・吻合・集簇など、構造の異常から成る病変で、理学的所見、画像診断あるいは病理組織にてこれを認めるもの。

本疾患には静脈奇形（海綿状血管腫）、動静脈奇形、リンパ管奇形（リンパ管腫）、リンパ管腫症・ゴーハム病、毛細血管奇形（単純性血管腫・ポートワイン母斑）および混合型脈管奇形（混合型血管奇形）が含まれる。

鑑別診断

1. 血管あるいはリンパ管を構成する細胞等に腫瘍性の増殖がある疾患
   例）乳児血管腫（イチゴ状血管腫）、血管肉腫など
2. 明らかな後天性病変
   例）一次性静脈瘤、二次性リンパ浮腫、外傷性・医原性動静脈瘻、動脈瘤など

(II)細分類

②巨大静脈奇形（頚部口腔咽頭びまん性病変）診断基準

画像検査上、頚部・口腔・咽頭のすべての領域にびまん性連続性に病変を確認することは必須である。1の画像検査所見のみでは質的診断が困難な場合、2あるいは3を加えて診断される。巨大の定義は患者の手掌大以上の大きさとする。手掌大とは、患者本人の指先から手関節までの手掌の面積をさす。

1. 画像検査所見
   超音波検査、MRI 検査、血管造影検査（直接穿刺造影あるいは静脈造影）、造影 CT 検査のいずれかで、頚部・口腔・咽頭のすべての領域にわたってびまん性かつ連続性に、拡張または集簇した分葉状、海綿状あるいは静脈瘤状の静脈性血管腔を有する病変を認める。内部に緩徐な血流がみられるが、血栓や石灰化を伴うことがある。
2. 理学的所見
   腫瘤状あるいは静脈瘤状であり、表在性病変であれば青色の色調である。圧迫にて虚脱する。病変部の下垂にて膨満し、拳上により虚脱する。血栓形成の強い症例などでは膨満や虚脱の徴候が乏しい場合がある。
3. 病理所見
   拡張した血管の集簇がみられ、血管の壁には弾性線維が認められる。平滑筋が存在するが壁の一部で確認できないことも多い。成熟した血管内皮が内側を覆う。内部に血栓や石灰化を伴うことがある。

＜重症度分類＞

①～④のいずれかを満たすものを対象とする。

①modified Rankin Scale（mRS）、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

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

食事・栄養（N）

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

呼吸（R）

0. 症候なし。
1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。

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

②聴覚障害：以下の 3　高度難聴以上

0　25dBHL 未満（正常）
1　25dBHL 以上40dBHL 未満（軽度難聴）
2　40dBHL 以上70dBHL 未満（中等度難聴）
3　70dBHL 以上90dBHL 未満（高度難聴）
4　90dBHL 以上（重度難聴）

※500、1000、2000Hz の平均値で、聞こえが良い耳（良聴耳）の値で判断。

③視覚障害：　良好な方の眼の矯正視力が 0.3 未満。

④以下の出血、感染に関する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。

出血

1. ときおり出血するが日常の務めや活動は行える。
2. しばしば出血するが、自分の身の周りのことは医療的処置なしに行える。
3. 出血の治療ため一年間に数回程度の医療的処置を必要とし、日常生活に制限を生じるが、治療によって出血予防・止血が得られるもの。
4. 致死的な出血のリスクをもつもの、または、慢性出血性貧血のため月一回程度の輸血を定期的に必要とするもの。
5. 致死的な出血のリスクが非常に高いもの。

感染

1. ときおり感染を併発するが日常の務めや活動は行える。
2. しばしば感染を併発するが、自分の身の周りのことは医療的処置なしに行える。
3. 感染・蜂窩織炎の治療ため一年間に数回程度の医療的処置を必要とし、日常生活に制限を生じるが、治療によって感染症状の進行を抑制できるもの。
4. 敗血症などの致死的な感染を合併するリスクをもつもの。
5. 敗血症などの致死的な感染を合併するリスクが非常に高いもの。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

280　巨大動静脈奇形（頚部顔面又は四肢病変）

○　概要

1．　概要

巨大動静脈奇形（頚部顔面・四肢病変）は、顔面・口腔・咽喉頭・頚部または四肢のうち一肢の広範囲に発症する巨大腫瘤性の動静脈形成異常である。

動静脈奇形（AVM）は胎生期における脈管形成の異常であり、病変内に動静脈短絡（シャント）を単一あるいは複数有し、拡張・蛇行した異常血管の増生を伴う高流速血管性病変である。先天異常の一種と考えられるが、学童期や成人後の後天的な発症も少なくない。単一組織内で辺縁明瞭に限局するものから、辺縁不明瞭で複数臓器にびまん性に分布するものまで様々な病変があるが、びまん性巨大病変は難治で多種の障害を引き起こす。病状は加齢、妊娠、外傷などの要因により進行し、巨大なものでは心不全に至る。

なかでも頚部顔面巨大動静脈奇形（頚部顔面の広範囲にわたる動静脈奇形）は、気道圧迫、摂食・嚥下困難など生命に影響を及ぼし、四肢巨大動静脈奇形（一肢のほぼ全体にわたる動静脈奇形）は、重度の持続的疼痛、患肢の虚血壊死、四肢機能不全などをきたす。さらに両者ともに重要な神経、血管や主要臓器と絡み合って治療困難であり、進行に伴い心不全、致死的出血などをきたすことから、他の病変とは別の疾患概念を有する。

治療法としては主に外科的切除と血管内治療（塞栓術、硬化療法）が選択されるが、巨大動静脈奇形（頚部顔面・四肢病変）では病変の再発進行が早く、治療効果は一時的となり、むしろ悪化にいたる場合もある。四肢の小病変では患肢切断により病変除去が可能となる場合もあるが、四肢巨大動静脈奇形は股関節や肩関節付近まで病変が及ぶため患肢切断術自体に致死的大量出血の危険性があり、完治は不可能である。頚部顔面巨大動静脈奇形は切断不能であることは自明であり、広範囲切除は致死的出血や顔面・鼻腔・口腔・頚部の重要機能の喪失につながりうるため、これも完治は不可能である。巨大動静脈奇形（頚部顔面・四肢病変）は、高度難治性に進行し、大量出血や心不全による致死的な病態もあるため、対症療法も含めて生涯にわたる長期療養を必要とする。

なお脳･脊髄といった中枢神経系が主体の動静脈奇形はそれ以外の部位とは診断･経過・治療法が異なっており、指定難病としては頚部顔面・四肢の巨大動静脈奇形を対象とする。

2．原因

先天性病変。胎生期における脈管形成の異常とされているが、発生原因は不明である。

3．症状

動静脈奇形は先天性病変であることから発症は出生時から認めることが多いが、幼小児期ではシャント血流が少なく、成人期での症状初発も稀ではない。女性では月経や妊娠により症状増悪を見る。自然消退はなく、男女とも成長や外的刺激などに伴って症状が進行・悪化する。その進行度合いについては以下のSchöbinger 病期分類が一般的に使用されている。初期（Stage Ⅰ）では紅斑と皮膚温上昇を認め、腫脹はあっても軽度である。Stage Ⅱ では腫脹の増大と拍動の触知、血管雑音の聴取などが認められる。Stage Ⅲ では、盗血現象による末梢のチアノーゼや萎縮、皮膚潰瘍、疼痛などが現れる。巨大動静脈奇形では動静脈

シャント血流増加にともなう右心負荷増大により心不全を呈する（Stage IV）。

巨大動静脈奇形（頚部顔面・四肢病変）においては疼痛、感染、出血、皮膚・骨・軟部組織の潰瘍壊死などが難治性に進行し、高度の感染、出血、心不全は致死的となる。

頚部・舌・口腔病変では気道狭窄による呼吸困難の症状を呈し気管切開を要するが、前頚部に病変がある場合には気管切開すら困難となる。舌・口腔・鼻腔・顔面病変では、摂食・嚥下困難、顔面骨・上顎・下顎骨の変形・吸収・破壊、骨格性咬合不全、閉塞性睡眠時無呼吸、構音機能障害をきたす。眼窩・眼瞼病変では開瞼・閉瞼不全、眼球突出・眼位異常、視力低下を呈し、眼窩内出血・感染などにより失明に至る。耳部病変では拍動音自覚が常時持続し、外耳道閉塞、中耳炎、内耳破壊などにより聴力障害・平衡感覚障害などをきたす。皮膚や粘膜に病変が及ぶ場合は軽度の刺激で出血・感染を繰り返す。顔面巨大病変では腫瘤形成・変色・変形が顔面の広範囲にわたることにより高度の醜状を呈し、就学・就職・結婚など社会生活への適応を生涯にわたり制限される。

四肢では盗血現象などにより手指（足趾）のチアノーゼ、知覚障害、疼痛、皮膚潰瘍、出血、感染、壊死が多部位よりも難治性に進行する。患肢の変形、萎縮、骨融解などにより、運動機能障害を生じ、進行すると一肢機能全廃にいたる。骨盤部陰部にいたる場合には勃起障害などによる生殖機能不全や腸管・膀胱内浸潤による下血・血尿などを認めることがある。

4. 治療法

保存的治療として血管拡張抑制のために弾性ストッキングなどを用いた圧迫療法があるが、四肢巨大動静脈奇形では進行をわずかに遅らせる効果にとどまり、頚部顔面巨大動静脈奇形では圧迫自体が呼吸・咀嚼・開閉瞼などの機能を阻害しかねない。また圧迫自体で疼痛増悪をきたす場合もあり、継続困難となる場合が多い。日常的な疼痛や感染などの症状には、鎮痛剤・抗菌薬などによる一般的な対症療法が行なわれる。

侵襲的治療の主なものは血管内治療（塞栓術・硬化療法）と切除手術である。薬物療法や放射線照射に有効性は認められていない。塞栓術・硬化療法は多数回の治療を要し、巨大動静脈奇形（頚部顔面・四肢病変）では残存病変の進行悪化が早いため、効果は一時的・限定的である。

切除手術は、限局性病変で術後の整容・機能障害が問題視されない部位には良い適応となるが、頚部顔面巨大動静脈奇形での切除手術は大量出血などによる致死的危険性を伴い、顔面神経麻痺や高度醜状などの後遺症をともない、良好な結果は得られない。四肢巨大動静脈奇形での切除手術は主要神経・血管の合併切除が不可避であり機能障害がほぼ必発である。四肢小病変では患肢切断により病変除去が可能となる場合もあるが、四肢巨大動静脈奇形は股関節や肩関節付近まで病変が及ぶため患肢切断術自体に致死的大量出血の危険があり、完治は不可能である。また病状の進行が軽度の早期症例では四肢機能が温存されているため、患肢切断術はかえって ADL（日常生活動作）を損なうため適応外となる。皮膚潰瘍に対しては有効な治療が少なく難治性・易再発性で、指（趾）壊死は壊死部直近の切断術を行ってもさらに進行し、より中枢での切断を余儀なくされる。

5. 予後

巨大動静脈奇形（頚部顔面・四肢病変）は成長と共に病変が増大し、時間経過に伴い成人後も進行す

る。視覚・呼吸・嚥下・摂食・構音・疼痛・醜状・四肢運動などの重大な機能障害が進行し、動脈性出血や心不全は致死的となることなどから、社会的自立が困難となる。塞栓術・硬化療法、切除術などのあらゆる治療を単独もしくは複合的に用いても完治は望めず、病状の一時的制御にとどまる。進行性かつ難治性で、生命の危険に晒されうる疾患であり、対症療法も含めて生涯にわたる長期永続的な病状コントロールを必要とする。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

約 700 人

2．発病の機構

不明（脈管の発生異常と考えられている。）

3．効果的な治療方法

未確立（塞栓術・硬化療法、切除術。効果は一時的で難治性である。）

4．長期の療養

必要

5．診断基準

あり（研究班作成、日本形成外科学会、日本 IVR 学会承認の診断基準あり。）

6．重症度分類

あり （重症度分類において、①～④のいずれかを満たすものを対象とする。）

○　情報提供元

「難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究班」

研究代表者　聖マリアンナ医科大学放射線医学講座　病院教授　三村秀文

＜診断基準＞

巨大動静脈奇形（頚部顔面・四肢病変）の診断は、(I)脈管奇形診断基準に加えて、後述する(II)細分類診断基準にて巨大動静脈奇形（頚部顔面・四肢病変）と診断されたものを対象とする。鑑別疾患は除外する。

(I)脈管奇形（血管奇形およびリンパ管奇形）診断基準

軟部・体表などの血管あるいはリンパ管の異常な拡張・吻合・集簇など、構造の異常から成る病変で、理学的所見、画像診断あるいは病理組織にてこれを認めるもの。

本疾患には静脈奇形（海綿状血管腫）、動静脈奇形、リンパ管奇形（リンパ管腫）、リンパ管腫症・ゴーハム病、毛細血管奇形（単純性血管腫・ポートワイン母斑）および混合型脈管奇形（混合型血管奇形）が含まれる。

鑑別診断

1．血管あるいはリンパ管を構成する細胞等に腫瘍性の増殖がある疾患

例）乳児血管腫（イチゴ状血管腫）、血管肉腫など

2．明らかな後天性病変

例）一次性静脈瘤、二次性リンパ浮腫、外傷性・医原性動静脈瘻、動脈瘤など

(II)細分類

②巨大動静脈奇形（頚部顔面・四肢病変）診断基準

頚部顔面または四肢に画像検査上病変を確認することは必須である。2の画像検査所見のみでは質的診断が困難な場合、1あるいは3を加えて診断される。

巨大の定義は、頚部顔面においては患者の手掌大以上の大きさとする。手掌大とは、患者本人の指先から手関節までの手掌の面積をさす。四肢においては少なくとも一肢のほぼ全体にわたるものとする。

1．理学的所見

血管の拡張や蛇行がみられ、拍動やスリル（シャントによる振動）を触知し、血管雑音を聴取する。

2．画像検査所見

超音波検査、MRI 検査、CT 検査、動脈造影検査のいずれかにて動静脈の異常な拡張や吻合を認め、病変内に動脈血流を有する。頚部顔面では少なくとも1つの病変は患者の手掌大以上である。四肢においては少なくとも一肢のほぼ全体にわたるものである。

3．病理所見

明らかな動脈、静脈のほかに、動脈と静脈の中間的な構造を示す種々の径の血管が不規則に集簇している。中間的な構造を示す血管の壁では弾性板や平滑筋層の乱れがみられ、同一の血管のなかでも壁の厚さはしばしば不均一である。また、毛細血管の介在を伴うこともある。

＜重症度分類＞

①～④のいずれかを満たすものを対象とする。

①modified Rankin Scale（mRS）、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

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

食事・栄養（N）

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

呼吸（R）

0. 症候なし。
1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。

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

②聴覚障害：以下の 3　高度難聴以上

0　25dBHL 未満（正常）
1　25dBHL 以上40dBHL 未満（軽度難聴）
2　40dBHL 以上70dBHL 未満（中等度難聴）
3　70dBHL 以上90dBHL 未満（高度難聴）
4　90dBHL 以上（重度難聴）

※500、1000、2000Hz の平均値で、聞こえが良い耳（良聴耳）の値で判断。

③視覚障害：　良好な方の眼の矯正視力が 0.3 未満。

④以下の出血、感染に関する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。

出血

1. ときおり出血するが日常の務めや活動は行える。
2. しばしば出血するが、自分の身の周りのことは医療的処置なしに行える。
3. 出血の治療ため一年間に数回程度の医療的処置を必要とし、日常生活に制限を生じるが、治療によって出血予防・止血が得られるもの。
4. 致死的な出血のリスクをもつもの、または、慢性出血性貧血のため月一回程度の輸血を定期的に必要とするもの。
5. 致死的な出血のリスクが非常に高いもの。

感染

1. ときおり感染を併発するが日常の務めや活動は行える。
2. しばしば感染を併発するが、自分の身の周りのことは医療的処置なしに行える。
3. 感染・蜂窩織炎の治療ため一年間に数回程度の医療的処置を必要とし、日常生活に制限を生じるが、治療によって感染症状の進行を抑制できるもの。
4. 敗血症などの致死的な感染を合併するリスクをもつもの。
5. 敗血症などの致死的な感染を合併するリスクが非常に高いもの。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

281　クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群

○　概要

1．概要

クリッペル･トレノネー・ウェーバー症候群は四肢のうち一肢またはそれ以上のほぼ全体にわたる混合型脈管奇形に、片側肥大症を伴った疾患である。

脈管奇形は胎生期における脈管形成の異常であり、病変内に単一あるいは複数の脈管成分を有し、拡張・蛇行または集簇した異常脈管の増生を伴う疾患である。血管腫・脈管奇形の国際学会であるISSVA(International Society for the Study of Vascular Anomalies)が提唱するISSVA分類では、軟部・体表の脈管奇形の単純型の中には静脈奇形、動静脈奇形（瘻）、リンパ管奇形、毛細血管奇形が含まれ、混合型脈管奇形（混合型血管奇形）はこれらの組み合わせである。脈管奇形は自然退縮することなく進行し、疼痛や潰瘍、患肢の成長異常、機能障害、整容上の問題等により長期にわたり患者の QOL を損なうことがある。脈管奇形には、単一組織内で辺縁明瞭に限局する病変や、多臓器にまたがり辺縁不明瞭でびまん性に分布する病変など様々な病変があるが、前者と後者では病態や治療法が異なる。

クリッペル･トレノネー・ウェーバー症候群は、古典的には、四肢の片側肥大、皮膚毛細血管奇形、二次性静脈瘤、を三徴とするが、近年は低流速型脈管奇形（静脈奇形、毛細血管奇形、リンパ管奇形）を主とするものをクリッペル･トレノネー症候群、高流速病変（動静脈奇形）を主とするものをパークスウェーバー症候群と分ける場合がある。しかし、クリッペル･トレノネー症候群とパークスウェーバー症候群を厳密に区分することは特に小児例では困難であり、本対象疾病としてはクリッペル･トレノネー・ウェーバー症候群とする。

本症候群の脈管奇形病変と片側肥大は生下時から幼児期に気づかれ、加齢・成長に伴って増悪する。片側肥大はほとんどが脈管奇形と同側に生じるが、まれに対側に生じる。合指（趾）症や巨指（趾）症などの指趾形成異常を合併することもある。脚長差が高度になると跛行や代償性脊椎側彎症をきたす。本症候群の脈管奇形は、多臓器にまたがり辺縁不明瞭でびまん性に分布し難治性の傾向にあり、凝固系や血行動態にも影響を及ぼし、感染、出血や心不全などにより致死的な病態に至ることもある。

病的過成長に対する根治的治療法は無く、骨軟部組織の肥大・過剰発育に対しては、下肢補高装具や外科的矯正手術（骨端線成長抑制術、骨延長術）や、病変切除などの減量手術などが行なわれる。脈管奇形に対してはその構成脈管により治療は異なる。弾性ストッキングによる圧迫、切除手術、硬化療法・塞栓術などが用いられるが、本症候群の巨大脈管奇形病変はこれらの治療に抵抗性であることが多く、生涯にわたる継続的管理を要する。

2．原因

脈管奇形は先天性であり、胎生期における脈管形成異常により生じた病変と考えられている。原因は明らかでないが、その一部として遺伝子変異が発見され、遺伝子治療や分子標的創薬の可能性が模索されている。病的過成長の原因も不明で、骨軟部組織の内在的（先天的）要因によるのか、脈管奇形による二次的変化なのかも不明である。

３. 症状

四肢のうち一肢またはそれ以上のほぼ全体にわたる混合型脈管奇形と片側肥大が生下時ないしは幼児期に気づかれ、加齢・成長に伴って増悪する。片側肥大はほとんどが脈管奇形と同側に生じるが、まれに対側に生じる。合指（趾）症や巨指（趾）症などの指趾形成異常を合併することもある。脚長差が高度になると跛行や代償性脊椎側彎症をきたす。疼痛、腫脹、潰瘍、発熱、感染、出血、変色など、各脈管奇形の症状を呈する。本症候群の脈管奇形は、多臓器にまたがり辺縁不明瞭でびまん性に分布し難治性であり、感染や出血を頻繁にきたす。低流速型では多くの場合で血液凝固能低下をきたし、高流速型では血行動態にも影響を及ぼして心不全などによる致死的な病態に至りやすい。

４. 治療法

病的過成長に対する根治的治療法は無く、骨軟部組織の過剰発育に対しては、下肢補高装具や外科的矯正手術（骨端線成長抑制術、骨延長術）が行なわれるが、治療の適応や時期などについては一定の見解がない。軟部組織の肥大については病変切除などの減量手術などが行なわれるが、病変はび慢性であり、完全切除は不可能である。脈管奇形に対してはその構成脈管により治療は異なる。弾性ストッキングによる圧迫、切除手術、硬化療法・塞栓術、レーザー照射などが用いられるが、本症候群の巨大脈管奇形病変はこれらの治療に抵抗性であることが多く、感染・出血などに対する対症療法を含めて生涯にわたる継続的管理を要する。

５. 予後

一般に成長と共に病変は増大する傾向にあり、時間経過に伴い成人後も進行する。塞栓術・硬化療法、切除術により、症状が改善することもあるが、治癒することは稀である。本疾患では病変が一肢全体に及ぶため、治療が困難で四肢などの機能・形態異常が進行し、社会的自立が困難となる。皮膚潰瘍は難治性であり、感染を繰り返す場合、動脈性出血を認める場合は致死的となる。

○　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（脈管の発生異常と考えられている。）

3．効果的な治療方法

未確立（硬化療法、塞栓術、切除術、骨端線成長抑制術、骨延長術などが行われることがあるが、多くの症例で根本的治療はなく、対症療法が主である。）

4．長期の療養

必要（完治しないため、永続的な診療が必要である。）

5．診断基準

あり（研究班作成。日本形成外科学会、日本 IVR 学会承認。）

6．重症度分類

①、②のいずれかを満たすものを対象とする。

①　modified Rankin Scale（mRS）を用いて、3以上。

②　出血、感染に関するそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上。

○　情報提供元

「難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究班」

研究代表者　聖マリアンナ医科大学放射線医学講座　病院教授　三村秀文

＜診断基準＞

クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群の診断は、(I)脈管奇形診断基準に加えて、後述する(II)細分類診断基準にてクリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群と診断されたものを対象とする。鑑別疾患は除外する。

(I)脈管奇形(血管奇形およびリンパ管奇形)診断基準

軟部・体表などの血管あるいはリンパ管の異常な拡張・吻合・集簇など、構造の異常から成る病変で、理学的所見、画像診断あるいは病理組織にてこれを認めるもの。

本疾患には静脈奇形(海綿状血管腫)、動静脈奇形、リンパ管奇形(リンパ管腫)、リンパ管腫症・ゴーハム病、毛細血管奇形(単純性血管腫・ポートワイン母斑)および混合型脈管奇形(混合型血管奇形)が含まれる。

鑑別診断

1. 血管あるいはリンパ管を構成する細胞等に腫瘍性の増殖がある疾患
   例)乳児血管腫(イチゴ状血管腫)、血管肉腫など
2. 明らかな後天性病変
   例)一次性静脈瘤、二次性リンパ浮腫、外傷性・医原性動静脈瘻、動脈瘤など

(II)細分類

③クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群診断基準

四肢のうち少なくとも一肢のほぼ全域にわたる混合型脈管奇形と片側肥大症を合併するもの。

必須所見

1. 四肢のうち少なくとも一肢のほぼ全域にわたる混合型脈管奇形。
2. 混合型脈管奇形の同肢または対側肢の骨軟部組織の片側肥大症。
3. 皮膚の毛細血管奇形のみが明瞭で、深部の脈管奇形が検査(画像または病理)上不明であるものは除外。
4. 深部の脈管奇形により四肢が単純に太くなっているものは対象から除外。
5. 明らかな後天性病変(一次性静脈瘤、二次性リンパ浮腫)は対象から除外。

参考事項

1. 毛細血管奇形、静脈の異常(二次性静脈瘤を含む)、一肢の骨・軟部組織の片側肥大が古典的三徴であるが、静脈異常は小児期には明らかでないことが多い。
2. 片側肥大はほとんどが脈管奇形と同側に生じるが、まれに対側に生じる。
3. 合指(趾)症や巨指(趾)症などの指趾形成異常を合併することがある。
4. 混合型脈管奇形とは、静脈奇形、動静脈奇形、リンパ管奇形、毛細血管奇形の2つ以上の脈管奇形が同一部位に混在合併するもの。
5. 動静脈奇形の診断は四肢巨大動静脈奇形診断基準参照。
6. 静脈奇形の診断は以下により得られる。

画像検査上病変を確認することは必須である。1の画像検査所見のみでは質的診断が困難な場合、2あるいは3を加えて診断される。

1. 画像検査所見

超音波検査、MRI 検査、血管造影検査(直接穿刺造影あるいは静脈造影)、造影 CT のいずれかで、拡張または集簇した分葉状、海綿状あるいは静脈瘤状の静脈性血管腔を有する病変を認める。内部に

緩徐な血流がみられる。内部に血栓や石灰化を伴うことがある。

2. 理学的所見

腫瘤状あるいは静脈瘤状であり、表在性病変であれば青色の色調である。圧迫にて虚脱する。四肢病変は下垂あるいは駆血にて膨満し、挙上あるいは駆血解除により虚脱する。血栓形成の強い症例などでは膨満や虚脱の徴候が乏しい場合がある。

3. 病理所見

拡張した血管の集簇がみられ、血管の壁には弾性線維が認められる。平滑筋が存在するが壁の一部で確認できないことも多い。成熟した血管内皮が内側を覆う。内部に血栓や石灰化を伴うことがある。

7. リンパ管奇形の診断は以下により得られる。

生下時から存在し、以下の1、2、3、4のすべての所見を認め、かつ5の(a)または(b)または(c)を満たす病変。

1. 理学的所見

圧迫により変形するが縮小しない腫瘤性病変を認める。

2. 画像所見

超音波検査、CT、MRI 等で、病変内に大小様々な1つ以上の嚢胞様成分が集簇性もしくは散在性に存在する腫瘤性病変として認められる。嚢胞内部の血流は認めない。

3. 嚢胞内容液所見

リンパ(液)として矛盾がない。

4. 除外事項

奇形腫、静脈奇形(海綿状血管腫)、被角血管腫、他の水疱性・嚢胞性疾患等が否定されること。

5. 補助所見

(a) 理学的所見

・深部にあり外観上明らかでないことがある。

・皮膚や粘膜では丘疹・結節となり、集簇しカエルの卵状を呈することがあり、ダーモスコピーにより嚢胞性病変を認める。

・経過中病変の膨らみや硬度は増減することがある。

・感染や内出血により急激な腫脹や疼痛をきたすことがある。

・病変内に毛細血管や静脈の異常拡張を認めることがある。

(b) 病理学的所見

肉眼的には、水様ないし乳汁様内容液を有し、多嚢胞状または海綿状割面を呈する病変。組織学的には、リンパ管内皮によって裏打ちされた大小さまざまな嚢胞状もしくは不規則に拡張したリンパ管組織よりなる。腫瘍性の増殖を示す細胞を認めない。

(c) 嚢胞内容液所見

嚢胞内に血液を混じることがある。

8. 毛細血管奇形とは、いわゆる赤あざであり、従来単純性血管腫、ポートワイン母斑などと呼称されている病変。皮膚表在における毛細血管の先天性の増加、拡張を認め、自然消褪を認めないもの。

＜重症度分類＞

①、②のいずれかを満たすものを対象とする。

① 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

	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

② 以下の出血、感染に関する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。

出血

1. ときおり出血するが日常の務めや活動は行える。
2. しばしば出血するが、自分の身の周りのことは医療的処置なしに行える。
3. 出血の治療ため一年間に数回程度の医療的処置を必要とし、日常生活に制限を生じるが、治療によって出血予防・止血が得られるもの。
4. 致死的な出血のリスクをもつもの、または、慢性出血性貧血のため月一回程度の輸血を定期的に必要とするもの。
5. 致死的な出血のリスクが非常に高いもの。

感染

1. ときおり感染を併発するが日常の務めや活動は行える。
2. しばしば感染を併発するが、自分の身の周りのことは医療的処置なしに行える。

3. 感染・蜂窩織炎の治療ため一年間に数回程度の医療的処置を必要とし、日常生活に制限を生じるが、治療によって感染症状の進行を抑制できるもの。
4. 敗血症などの致死的な感染を合併するリスクをもつもの。
5. 敗血症などの致死的な感染を合併するリスクが非常に高いもの。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

282 先天性赤血球形成異常性貧血

○ 概要

1. 概要

先天性赤血球形成異常性貧血(Congenital dyserythropoietic anemia CDA)は先天的に赤血球系細胞に形成異常があり、慢性の不応性貧血、無効造血および続発性ヘモクロマトーシスを伴う稀な疾患群である。

2. 原因

Ⅰ型からⅢ型の3病型に分類される。いずれの型においても家族性と孤発性の両者が報告されている。Ⅰ型は西欧から中近東に多くみられ、2002 年に責任遺伝子 CDAN1 が同定された。Ⅱ型は CDA の中で最も頻度が高く、2009 年に責任遺伝子 SEC23B が同定された。Ⅲ型は稀な病型で、2013 年に責任遺伝子 KIF23 が同定された。そのほかに亜型とされるものがあり、KLF1 異常と GATA1 異常を有する例が報告されている。

3. 症状

(1)慢性の貧血症状:蒼白、哺乳力の低下など(1)黄疸(3)体重増加不良

4. 治療法

従来、赤血球輸血療法、脾摘などが行われてきたが、未だに一定の治療方針は示されていない。造血幹細胞移植が行われることもある。

5. 予後

2006年に多賀らが行った全国調査で確認されたCDAの12例のうち5例が死亡しており(死亡時年令 8ヶ月-15歳)、1例は肝硬変であったが、他はCDAと直接関連しない死因だった。

○ 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(遺伝子異常が関与している。)

3. 効果的な治療方法

   未確立(対症療法が中心である。)

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あり。)

6. 重症度分類

   Stage3 以上を対象とする。ただし、薬物療法を行っていてヘモグロビン濃度 10g/dl 以上の者は対象外とする。

○ 情報提供元

「先天性骨髄不全症の登録システムの構築と診療ガイドラインの作成に関する研究班」
研究代表者 弘前大学 教授 伊藤悦朗

＜診断基準＞

先天性赤血球産生異常性貧血（CDA）の診断基準

下記 a-i にあるような家族歴、既往歴、身体所見、検査所見が見られた場合は CDA を疑い、骨髄穿刺と除外診断、遺伝子検査などを行い、診断確定する。表1に各病型の診断基準を、表2に鑑別すべき疾患を示す。

a 黄疸がある、あるいは黄疸の既往がある。
b 重度あるいは遷延性新生児黄疸
c 輸血歴、輸血依存性
d 大球性貧血
e 脾腫
f 原因不明の慢性貧血の家族歴
g 四肢、骨格奇形
h 赤血球形態異常
i 上記には該当しないが原因不明の貧血がある。

表1 CDA各病型の診断基準

	Type I	Type II	Type III
遺伝形式	常染色体劣性	常染色体劣性	常染色体優性
責任遺伝子	15q15.1-3 CDAN1	20q11.2 SEC23B	15q21-25 KIF23
貧血の程度	軽度－中等度	軽度－重度	軽度－中等度
赤血球サイズ	大球性	正球性から大球性	大球性
骨髄の赤芽球像			
光顕	巨赤芽球様変化 2核赤芽球(2-5%), クロマチン橋	2核－多核の赤芽球(10-40%) 異型核赤芽球	多核赤芽球 巨大赤芽球(10-40%)
電顕	核膜の部分欠損 核質内への細胞質や小器官の流入	細胞膜内周の二重膜構造	核膜のスポンジ様構造 核膜の亀裂や凹凸
Ham 試験	陰性	陽性	陰性
抗 i 抗原凝集反応	陰性	強陽性	陰性または弱陽性

表2　CDA と鑑別を要する疾患

先天性疾患

サラセミア
不安定ヘモグロビン症
遺伝性球状赤血球症
ピルビン酸キナーゼ欠損症
先天性骨髄異形成症候群

後天性疾患

ビタミン B12 欠乏症
葉酸欠乏症
鉄欠乏性貧血
骨髄異形成症候群
飲酒過剰
急性骨髄性白血病
再生不良性貧血
パルボ B19 ウイルス感染
AIDS
マラリア
肝疾患
抗腫瘍剤投与後
骨髄移植後

注）CDA の診断は高度な判断を伴うため、一施設で決定せず、学会の中央診断委員会などで討議した後に決定されるべきである。例えば日本小児血液・がん学会では先天性骨髄不全症例の病理中央診断（セントラルレビュー）を実施しているので活用可能である。

参考URL　http://www.jspho.jp/disease_committee/aa_mds.html

＜重症度分類＞

Stage3 以上を対象とする。ただし、薬物療法を行っていてヘモグロビン濃度 10g/dl 以上の者は対象外とする。

stage 1	軽　症	薬物療法を行わないでヘモグロビン濃度　10 g/dl 以上
stage 2	中等症	薬物療法を行わないでヘモグロビン濃度　7～10 g/dl
stage 3	やや重症	薬物療法を行っていてヘモグロビン濃度　7 g/dl 以上
stage 4	重　症	薬物療法を行っていてヘモグロビン濃度　7 g/dl 未満
stage 5	最重症	薬物療法および脾摘を行ってヘモグロビン濃度　7 g/dl 未満

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

283 後天性赤芽球癆

○ 概要

1. 概要

赤芽球癆は正球性正色素性貧血と網赤血球の著減および骨髄赤芽球の著減を特徴とする症候群であり、病因は多様である。赤芽球癆の病型分類として大きく、先天性と後天性に分けられ、後天性は臨床経過から急性と慢性に区分される。

2. 原因

後天性慢性赤芽球癆は病因を特定できない特発性と、基礎疾患を有する続発性に分類される。続発性には胸腺腫、大顆粒リンパ球性白血病や悪性リンパ腫などのリンパ系腫瘍、自己免疫疾患、薬剤性、固形腫瘍、ウイルス感染症、ABO 不適合同種造血幹細胞移植などがある。

3. 症状

成人の場合、赤芽球癆と診断された時点で既に重症の貧血であることが多い。自覚症状は貧血に伴う全身倦怠感、動悸、めまいなどである。

4. 治療法

末梢血液学的検査および骨髄検査により赤芽球癆と診断されたら、被疑薬は中止ないし他の薬剤に変更する。貧血が高度で日常生活に支障を来たしているときには赤血球輸血を考慮する。赤芽球癆と診断してから約1ヶ月間の経過観察を行い、その期間に病因診断を行う。赤芽球癆と診断してから1カ月が経過しても貧血が自然軽快せず、かつ基礎疾患の治療を行っても貧血が改善しない場合には、免疫抑制薬の使用を考慮する。使用される免疫抑制薬は副腎皮質ステロイド、シクロスポリン、シクロホスファミドなどである。免疫抑制療法の目標は赤血球輸血依存の回避である。

5. 予後

特発性造血障害調査研究班による疫学調査によれば、特発性赤芽球癆の予測 10 年生存率は 95%、胸腺腫関連赤芽球癆の予測生存期間中央値は約 12 年、大顆粒リンパ球白血病に伴う赤芽球癆の予測 10 年生存率は 86%である。主な死因は感染症と臓器不全である。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

年間新規患者発生率:0.3 人/100 万人

2．発病の機構

不明（発症メカニズムとして、遺伝子異常、ウイルス、自己傷害性リンパ球あるいは特異的抗体による自己免疫機序などが推定されている。）

3．効果的な治療方法

未確立（根治可能な治療法は確立されていない。）

4．長期の療養

必要（治療奏効例においては寛解維持療法の継続が、治療不応例においては赤血球輸血が必要。）

5．診断基準

あり（研究班作成の診断基準あり。）

6．重症度分類

自己免疫性溶血性貧血の重症度分類を用いて Stage3 以上を対象とする。ただし、薬物療法を行っていてヘモグロビン濃度 10g/dl 以上の者は対象外とする。

○　情報提供元

日本血液学会

＜診断基準＞
特発性後天性赤芽球癆の診断基準

１）臨床所見として、貧血とその症状を認める。易感染性や出血傾向を認めない。先天発症として Diamond-Blackfan 貧血があり、しばしば家族内発症と先天奇形を認める。後天性病型はすべての年齢に発症する。

２）以下の検査所見を全て認める。
（１）血中ヘモグロビン濃度が 10.0g/dL 未満の貧血
（２）網赤血球が１％未満
（３）骨髄赤芽球が５％未満

３）基礎疾患による場合を除き、以下の検査所見は原則として正常である。
（１）白血球数
（２）血小板数

４）１）～３）によって赤芽球癆と診断し、病歴と身体所見・検査所見によって先天性赤芽球癆および続発性赤芽球癆を除外する。
（１）先天性赤芽球癆（Diamond-Blackfan 貧血など）を除外できる。
　　（少なくとも乳幼児期には貧血の所見を認めない）
（２）薬剤性を除外できる（エリスロポエチン製剤、フェニトイン、アザチオプリン、イソニアジドなど）。
（３）ウイルス感染症（ヒトパルボウイルス B19、HIV などなど）を除外できる。
（４）胸腺腫を除外できる。
（５）骨髄異形成症候群・造血器腫瘍を除外できる。
（６）リンパ系腫瘍（慢性リンパ性白血病、悪性リンパ腫など）を除外できる。
（７）他の悪性腫瘍を除外できる。
（８）膠原病・リウマチ性疾患を除外できる。
（９）妊娠を除外できる。

＜重症度分類＞

Stage3 以上を対象とする。ただし、薬物療法を行っていてヘモグロビン濃度 10g/dl 以上の者は対象外とする。

stage 1	軽　症	薬物療法を行わないでヘモグロビン濃度　10 g/dl 以上
stage 2	中等症	薬物療法を行わないでヘモグロビン濃度　7～10 g/dl
stage 3	やや重症	薬物療法を行っていてヘモグロビン濃度　7 g/dl 以上
stage 4	重　症	薬物療法を行っていてヘモグロビン濃度　7 g/dl 未満
stage 5	最重症	薬物療法および脾摘を行ってヘモグロビン濃度　7 g/dl 未満

stage5 最重症「薬物療法を行っていてヘモグロビン濃度 7 g/dl 未満かつ鉄過剰による臓器障害あり」

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

2．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

3．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

284 ダイアモンド・ブラックファン貧血

○ 概要

1. 概要

赤血球造血のみが障害される先天性の造血不全症である。骨髄は赤血球系細胞のみが著減し、末梢血では網赤血球が減少し、大球性正色素性貧血を呈する。ほとんどが乳児期に発症し、約半数に種々の奇形や発育障害がみられる。悪性腫瘍の合併もみられる。

2. 原因

リボソームの機能障害が、貧血を引き起こす中心的なメカニズムであると考えられている。GATA1 転写因子の遺伝子変異以外は、これまで見つかっているダイアモンド・ブラックファン貧血の原因となる遺伝子変異はすべてリボソームタンパク遺伝子の変異である。本邦では約半数にリボソームタンパク遺伝子の変異が同定されている。

3. 症状

新生児期から顔色不良で発見されることが多く、1歳までに 90%が発症する。貧血の症状としては、息切れ、動悸、めまい、易疲労感、頭痛がある。約 50%は種々の奇形や低身長を合併する。

4. 治療法

輸血とステロイド療法が基本である。治療抵抗例では、同種骨髄移植の適応がある。

5. 予後

生命予後は一般的に良好であるが、ステロイド療法および輸血依存症例が約 40%ずつ存在しており、その副作用および合併症のために、長期にわたり悩まされ、生活の質として高いと言えない。また、ファンコニ貧血より頻度は低いが、悪性疾患を合併しやすい。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

約 200 人

2．発病の機構

不明（原因遺伝子の同定にいたらない症例が存在する。）

3．効果的な治療方法

未確立（ステロイド不応性あるいは依存性症例に対する薬物療法は未確立。）

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あり。）

6．重症度分類

Stage 2 以上を対象とする。

○　情報提供元

「遺伝性貧血の病態解明と診断法の確立に関する研究班」

研究代表者　弘前大学大学院医学研究科　教授　伊藤悦朗

＜診断基準＞
Definite、Probable を対象とする。

遺伝性貧血の病態解明と診断法の確立に関する研究班作成の診断基準

A 診断基準
1．1才未満発症である。
2．大球性貧血（あるいは正球性貧血）で他の２系の血球減少を認めない。
3．網状赤血球減少を認める。
4．赤芽球前駆細胞の消失を伴う正形成骨髄所見を有する。

B 診断を支持する基準
大支持基準
1．古典的ダイアモンド・ブラックファン貧血に見られた遺伝子変異を有する。
2．家族歴を有する。
小支持基準
1．赤血球アデノシンデアミナーゼ活性（eADA）と還元型グルタチオン（eGSH）の高値。
2．古典的ダイアモンド・ブラックファン貧血にみられる先天奇形を有する。（表1）
3．HbF の上昇。
4．他の先天性骨髄不全症候群の証拠がない。

C 鑑別診断
以下の疾患を鑑別する。
Transient erythroblastopenia of childhood（TEC）、先天性角化不全症、シュワッハマン・ダイアモンド症候群、 先天性無巨核球性血小板減少症、ピアソン症候群

D 遺伝学的検査
1．遺伝子の変異
RPS7, *RPS10*, *RPS17*, *RPS19*, *RPS24*, *RPS26*, RPS27, *RPS29, RPL5*, *RPL11*, *RPL26, RPL27*, *RPL35A*, *GATA1*

＜診断のカテゴリー＞
Definite：Aの4項目をすべて満たす。
Probable：①から③のいずれかを満たす。
① Aのうち3項目＋Bのうち1つの大あるいは2つ小支持基準。
② Aのうち2項目＋Bのうち2つの大あるいは3つの小支持基準。
③ 2つの大支持基準。

表1. Diamond-Blackfan 貧血にみられる合併奇形

頭部、顔面、口蓋	両眼隔離症、口蓋裂、高口蓋、小頭症、小顎症、小耳症、耳低位、内眼角ぜい皮、眼瞼下垂など
上肢	拇指骨数過多症、重複拇指、拇指低形成、平坦拇指球、合指症、撓骨動脈欠損
腎、泌尿器	腎臓欠損、馬蹄腎、腎低形成
心・肺	心室中隔欠損、心房中隔欠損、大動脈縮窄、複雑心奇形
その他	
頚部	短頚、翼状頚
眼	先天性緑内障、斜視、先天性白内障
神経系	学習障害
低身長	

＜重症度分類＞

Stage2 以上を対象とする。

表 2.　重症度分類(平成 26 年度作成)

stage 1	軽　症	輸血非依存性で薬物療法を必要としない
stage 2	やや軽症	輸血非依存性だが、ステロイド以外の薬物療法を必要とする
stage 3	中等症	ステロイド依存性
stage 4	重　症	定期的な赤血球輸血を必要とする

注1　薬物療法とは、ステロイドの他サイクロスポリンなどを指す。

注2　ステロイド依存性とは、ヘモグロビン濃度 8.0 ～10.0 g/dL を維持するのにステロイドの連日あるいは隔日投与が必要なときを指す。

注3　定期的な赤血球輸血とは、ヘモグロビン濃度 8.0 g/dL を維持するのに２～８週毎の輸血が必要なときを指す。

※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で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

285 ファンコニ貧血

○ 概要

1. 概要

染色体の脆弱性を背景に、1) 進行性汎血球減少、2)骨髄異形成症候群や白血病への移行、3)身体奇形、4)固形がんの合併を来すことのある血液疾患である。

2. 原因

DNA の修復に働く 16 のファンコニ貧血責任遺伝子がこれまでに同定されている。1つを除いて常染色体劣性の遺伝形式をとるが、発病の機構は明らかではない。本邦では約 70%に遺伝子の変異が同定されている。

3. 症状

皮膚の色素沈着、身体奇形、低身長、性腺機能不全を伴うが、その表現型は多様である。小児期に進行性の汎血球減少症を発症し、思春期から成人期にかけて骨髄異形成症候群や急性骨髄性白血病への移行がみられることが多く、成人期に頭頸部などの発癌リスクが増加する。

4. 治療法

造血不全、造血器腫瘍に対しては造血細胞移植が唯一治癒を期待できる治療である。固形がんの化学療法は困難であり、手術療法が主体となる。身体奇形は外科的手術を施行する。

5. 予後

10 歳までに 80%以上、40 歳までに 90%以上の患者は、再生不良性貧血を発症する。思春期から成人期にかけて骨髄異形成症候群や急性骨髄性白血病への移行がみられることが多く、20 歳を超えると頭頸部などの発癌リスクが増加し予後不良である。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

約 200 人

2．発病の機構

不明（定まった見解がなく検討中。）

3．効果的な治療方法

未確立（造血不全、造血器腫瘍に対しては造血細胞移植。）

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あり。）

6．重症度分類

再生不良性貧血に関しては後天性再生不良性貧血の重症度分類を用いて、Stage2以上を対象とする。

○　情報提供元

「ファンコニ貧血」

研究代表者　東海大学医学部基盤診療学系細胞移植再生医療科　准教授　矢部普正

＜診断基準＞

Fanconi 貧血の診断基準

A 症状

1．汎血球減少

国際ファンコニ貧血登録の血球減少基準に準じ、以下の基準のいずれかを認める。

貧血：ヘモグロビン　10g/dl 未満

好中球数：1,000/μl 未満

血小板：100,000/μl 未満

2．皮膚の色素沈着

3．身体奇形：　何らかの身体奇形は約 80%にみられるが、多様である。

上肢：　親指の欠損・低形成、多指症、橈骨・尺骨の欠損

下肢：　つま先合指、かかとの異常、股関節脱臼

骨格系：　小頭症、小額症、二分脊椎、側湾症、肋骨の変形・欠損

性腺：　男性：性器形成不全症、停留睾丸、尿道下裂、小陰茎

女性：性器形成不全症、双角子宮、月経異常

眼：　小眼球、斜視、乱視、白内障

耳：　難聴、外耳道閉鎖、形態異常、中耳の異常

腎：　低形成、欠損、馬蹄腎、水腎症

消化管：　食道閉鎖、十二指腸閉鎖、鎖肛、気管食道瘻

心：　動脈管開存、心室中隔欠損等種々の先天性心奇形

4．低身長：　半数以上は年齢相応身長の−2SD 以下である。

5．性腺機能不全

B 検査所見

1．染色体不安定性（染色体脆弱）を示し、マイトマイシン C などの DNA 鎖間架橋薬剤で処理をすると、染色体の断裂の増強やラジアル構造を持つ特徴的な染色体が観察される。

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

先天性角化不全症、Schwachman-Diamond 症候群、ピアソン症候群、色素性乾皮症、毛細血管拡張性運動失調症、ブルーム症候群、ナイミーヘン症候群

D 遺伝学的検査

1．ファンコニ貧血遺伝子の変異（現時点で DNA の修復に働く以下の 16 のファンコニ貧血責任遺伝子が報告されている）

FANCA, FANCB, FANCC, FANCD1 (BRCA2), FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANCJ (BRIP1), FANCL, FANCM, FANCN (PALB2), FANCO (RAD51C), FANCP (SLX4), FANCQ (ERCC4)

＜診断のカテゴリー＞

確定例：以下のいずれかを満たす場合を確定例とする。

（1）B と C を満たし、A の1項目以上を満たす場合。

（2）A の1項目以上を満たし、*FANCB* を除く D のいずれかをホモ接合体で証明、あるいは男性で *FANCB* の変異を証明された場合。

＜重症度分類＞

後天性再生不良性貧血の重症度分類を用いて評価し、Stage2以上を対象とする。

stage 1　　軽　症　　下記以外

stage 2　　中等症　　以下の2項目以上を満たす。

網赤血球　60,000/μl未満

好中球　　1,000/μl未満

血小板　　50,000/μl未満

stage 3　　やや重症　以下の2項目以上を満たし、定期的な赤血球輸血を必要とする。

網赤血球　60,000/μl未満

好中球　　1,000/μl未満

血小板　　50,000/μl未満

stage 4　　重　症　　以下の2項目以上を満たす。

網赤血球　20,000/μl未満

好中球　　500/μl未満

血小板　　20,000/μl未満

stage 5　　最重症　　好中球　200/μl未満に加えて、以下の1項目以上を満たす。

網赤血球　20,000/μl未満

血小板　　20,000/μl未満

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

286 遺伝性鉄芽球性貧血

○ 概要

1. 概要

骨髄において、核の周囲に環状に鉄が沈着した赤芽球（環状鉄芽球）の出現を認める遺伝性貧血である。骨髄異形成症候群に代表される後天性鉄芽球性貧血との鑑別を必要とする。本邦においては赤血球におけるヘム合成の初発酵素である赤血球型アミノレブリン酸合成酵素の変異により発症する例がほとんどである。この場合はX染色体連鎖性の遺伝形式をとり、男児にのみに発症する。

2. 原因

赤血球における鉄代謝・ヘム合成にかかわる遺伝子の異常により鉄の利用が障害され、ミトコンドリアに鉄が沈着し発症する。これまでに複数の種類の遺伝子変異が報告されている。

3. 症状

主たる症状は、顔色不良、息切れ、動悸、めまい、易疲労感、頭痛などの貧血症状である。原因遺伝子が赤血球以外の細胞の機能障害をもたらす場合は、神経症状、筋症状、肝障害、膵臓機能障害などの全身症状を伴うことがある。鉄利用障害・輸血などにより鉄過剰症を合併しやすく、その場合、心臓・肝臓・内分泌器官の機能障害が認められる。

4. 治療法

赤血球型アミノレブリン酸合成酵素の変異による X 連鎖性鉄芽球性貧血の場合は、本酵素の補酵素であるビタミンB6の投与により、半数以上の症例で貧血の改善が認められるが、それ外の患者に対する治療法はない。世界的には数例で造血幹細胞移植が行われている。

5. 予後

ビタミンB6が有効でない重症患者は、長期にわたり輸血が必要となるため、予後は不良である。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

100 人未満

2．発病の機構

不明（原因遺伝子が同定されているものもある。）

3．効果的な治療方法

未確立（長期にわたり輸血が必要となる。）

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あり。）

6．重症度分類

Stage3 以上を対象とする。ただし、薬物療法を行っていてヘモグロビン濃度 10g/dl 以上の者は対象外とする。

○　情報提供元

「遺伝性貧血の病態解明と診断法の確立に関する研究班」

研究分担者　東北大学医学系研究科　教授　張替秀郎

＜診断基準＞

Definite、Probable を対象とする。

遺伝性鉄芽球性貧血診断基準

A 症状

1. 貧血（男性 Hb<13g/dl、女性 Hb<12g/dl）
2. 神経・筋症状（一部の患者）
3. 膵外分泌障害（一部の患者）
4. 肝障害（一部の患者）
5. 心機能障害（一部の患者）

B 検査所見

1. 貧血（男性 Hb<13g/dl、女性 Hb<12g/dl）
2. 骨髄にて環状鉄芽球の出現（15%以上）
3. 血清鉄の上昇、UIBC の低下、血清フェリチンの上昇

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

骨髄異形成症候群、二次性鉄芽球性貧血（薬剤性、アルコール性など）、他の先天性貧血（サラセミアなど）

D 遺伝学的検査

1. 遺伝子の変異

ALAS2、*SLC25A38*、*PUS1*、*ABCB7*、*GLRX5*、*SLC19A2*、*PUS1,* ミトコンドリア DNA

Definite: B の3項目を全て満たし、D のいずれかの異常を認める場合

Probable: 小児期に発症し、B の3項目を全て満たし、C の鑑別する疾患を除外し、家族歴を有する場合

＜重症度分類＞

Stage3 以上を対象とする。ただし、薬物療法を行っていてヘモグロビン濃度 10g/dl 以上の者は対象外とする。

stage 1	軽　症	薬物療法を行わないでヘモグロビン濃度　10 g/dl 以上
stage 2	中等症	薬物療法を行わないでヘモグロビン濃度　7～10 g/dl
stage 3	やや重症	薬物療法を行っていてヘモグロビン濃度　7 g/dl 以上
stage 4	重　症	薬物療法を行っていてヘモグロビン濃度　7 g/dl 未満

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

287 エプスタイン症候群

○ 概要

1. 概要

エプスタイン症候群は、MYH9 遺伝子の異常による先天異常症候群のひとつで、巨大血小板性血小板減少症、顆粒球封入体、進行性腎炎（巣状糸球体硬化症）、感音性難聴、白内障をともなう常染色体優性遺伝疾患である。

2. 原因

MYH9 遺伝子（22q13.1）のヘテロ接合性変異により発症する。

3. 症状

軽度の出血症状。進行性の糸球体腎炎と高音域の感音性難聴。白内障はまれにみられる。

4. 治療法

対症療法である。重篤な出血や手術には血小板輸血を考慮する。腎炎にはアンギオテンシン阻害が有効であるが、その発症をどこまで阻止できるかは以前不明である。腎炎についてはより有効な薬物適応、開発が望まれる。難聴に対しては人工内耳の適応がある。

5. 予後

血小板減少は生涯不変であるが、腎機能障害（巣状糸球体硬化症）は進行性であり、学童期以降に出現することがあるため定期的経過観察が必要である。MYH9 遺伝子異常部位と腎機能障害の進展速度には明らかなには相関がある。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

約 200 名

2．発病の機構

不明（MYH9 遺伝子の異常による。）

3．効果的な治療方法

未確立（対症療法のみ：アンギオテンシン受容体拮抗薬。）

4．長期の療養

必要（対象療法のみであるため。）

5．診断基準

あり

6．重症度分類

血小板減少は ITP の重症度分類で StageⅡ以上、聴覚は高度難聴以上、腎は CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分のいずれかを満たす場合を対象とする。

○　情報提供元

「腎・泌尿器系の希少・難治性疾患群に関する調査」研究班（H24-難治等-一般-041）

研究代表者　神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学分野　教授　飯島一誠

＜診断基準＞

A 症状

1. 巨大血小板性血小板減少症
2. 進行性腎障害（FSGS）
3. 感音性難聴
4. 白内障

注： 巨大血小板性血小板減少症は生下から認められるが、2, 3 に関しては 5 歳以降に発症する。

B 検査所見

1. 末梢血塗抹標本染色（myosin IIA 蛋白）
2. 遺伝子解析(MYH9 遺伝子)

最重症型 Epstein 症候群	MYH9遺伝子	R702 変異、S96 変異
中等症 Epstein 症候群	MYH9遺伝子	R1165 変異、D1424 変異、E1841K 変異、エクソン 24 変異

＜診断のカテゴリー＞

Definite：Aの 1. 及びBの 2 項目を全て満たすもの

＜重症度分類＞

血小板減少は ITP の重症度分類で Stage Ⅱ 以上、聴覚は高度難聴以上、腎は CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分のいずれかを満たす場合を対象とする。

（血小板）

特発性血小板減少性紫斑病重症度基準

	臨　床　症　状			
血小板数 （×10^4/μ□）	無　症　状	皮下出血*1	粘膜出血*2	重症出血*3
5≦　＜10	Ⅰ	Ⅰ	Ⅱ	Ⅳ
2≦　＜5	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ	Ⅴ
＜2	Ⅲ	Ⅳ	Ⅳ	Ⅴ

＊1　皮下出血：点状出血、紫斑、斑状出血

＊2　粘膜出血：歯肉出血、鼻出血、下血、血尿、月経過多など

＊3　重症出血：生命を脅かす危険のある脳出血や重症消化管出血など

聴覚

0　正常　　25dB 未満

1　軽度難聴　25dB 以上40dB 未満

2　中等度難聴　40dB 以上70dB 未満

3　高度難聴　70dB 以上90dB 未満

4　重度難聴　90dB 以上

※500 Hz、1000 Hz、2000Hz の平均値で、聞こえが良い耳（良聴耳）の値で判断。

CKD 重症度分類ヒートマップ

		蛋白尿区分		A1	A2	A3
		尿蛋白定量 (g/日) 尿蛋白/Cr 比 (g/gCr)		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
				0.15 未満	0.15～0.49	0.50 以上
GFR 区分 (mL/分 /1.73 ㎡)	G1	正常または高値	≧90	緑	黄	オレンジ
	G2	正常または軽度低下	60～89	緑	黄	オレンジ
	G3a	軽度～中等度低下	45～59	黄	オレンジ	赤
	G3b	中等度～高度低下	30～44	オレンジ	赤	赤
	G4	高度低下	15～29	赤	赤	赤
	G5	末期腎不全 (ESKD)	＜15	赤	赤	赤

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

2．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

3．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

288　自己免疫性出血病 XIII

○　概要

1．概要

自己免疫性出血病 XIII/13 は、血が固まる(凝固)ために必要なタンパク質の一つである凝固第 XIII/13 因子が、生まれつきではない(遺伝ではない)理由で著しく少なくなるため、血を止める(止血)ための血の固まり(止血栓)が弱くなって簡単に壊れやすくなり、自然にあるいは軽い打撲などでさえ重い出血をする病気である。

2．原因

自分の凝固第 XIII/13 因子に結び付く抗体(自己抗体)が作られて第 XIII/13 因子が働かなくなること(インヒビター)や、第 XIII/13 因子とその自己抗体が合体したもの（免疫複合体）が迅速に除去されるために第 XIII/13 因子が失われることが、出血の原因となる場合が多いと推測される。何故、自己抗体ができるかは不明である。

3．症状

血の固まる速さを調べる一般的な検査(PT、aPTT などの凝固時間)の値はあまり異常ではないのにも拘らず、突然出血する。体の軟らかい部分である筋肉・皮膚の出血が多いが、身体のどの部位にでも出血する可能性がある。急に大量に出血するので貧血になり、ショック状態を起こすこともある。

出血する部位によって様々な症状が合わさって起こる(合併症)可能性がある。特に脳を含む頭蓋内の出血では脳神経系に、心臓や肺がある胸腔内の出血では循環系に重い障害を起こし、致命的となる場合もある。

4．治療法

出血を止めるために濃縮第 XIII/13 因子製剤を注射することが必要である。ただし、「2。原因」に書いた自己抗体によるインヒビターや免疫複合体除去亢進があるので、注射した第 XIII/13 因子が著しく早く効かなくなるため、それだけで出血を止めることは難しい。したがって、さらに免疫を弱める薬(免疫抑制薬)を注射して自己抗体を作らせないようにする必要がある。

5．予後

出血死後に検体が届いて確定診断される例が約1割、急性期に出血死する例が約1割、年余にわたり遷延して出血死する例が約1割、遷延して長期療養中の症例が約2割、発症後1年未満で治療中の症例が約2割、寛解中の症例が約3割である。

○　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（自己免疫寛容機構の破綻が推定されるが解明されていない。）

3．効果的な治療方法

未確立（対症療法や免疫抑制薬を用いるが十分に確立されていない。）

4．長期の療養

必要（根治せず、寛解と再燃を繰り返す。）

5．診断基準

あり（研究班作成の診断基準あり。）

6．重症度分類

過去1年間に重症出血を1回以上起こした例を重症例とし、対象とする。

○　情報提供元

「診断困難な（原因不明の）出血性後天性凝固異常症の総合的診療指針の作成」

研究代表者　山形大学医学部　教授　一瀬白帝

＜診断基準＞
暫定診断、確定診断例を対象とする。

自己免疫性出血病 XIII/13 の診断基準
＜疑い（疑診）＞
以下の項目全てを満たす症例では、AHFXIII/13 を考慮すべきである。
(1)過去 1 年以内に発症した出血症状がある。
(2)先天性/遺伝性凝固第 XIII/13 因子（FXIII/13）欠乏症の家族歴が無い。
(3)とくに過去の止血負荷（手術や外傷、分娩等）に関係した出血症状の既往歴が無い。
(4)抗凝固薬や抗血小板薬などの過剰投与が無い。
(5)検査上、FXIII/13 に関するパラメーター（通常活性、抗原量が 50%以下）の異常がある。

＜暫定診断＞
(6)上記の(1)～(5)に加え、FXIII/13 インヒビターが存在する＊[標準的なアンモニア放出法やアミン取り込み法などによる正常血漿との交差混合試験(37℃で 2 時間加温後)などの機能的検査で陽性]。

＜確定診断＞
(7)上記の(1)～(5)に加え、抗 FXIII/13 自己抗体が存在する＊（イムノブロット法、ELISA、イムノクロマト法などの免疫学的検査で陽性）。
＊；非抗体、非タンパク質が原因であるとした欧米の報告が複数あるので注意する。
注 1；第 XIII/13 因子を「FXIII/13」と略称する。
注 2；抗 FXIII/13 抗体による後天性自己免疫性出血病を「自己免疫性出血病 FXIII/13 (Autoimmune Hemorrhaphilia FXIII/13; AHFXIII/13）」と略称する。

＜参考＞
A 症状
AHXIII/13 の臨床症状は、多発性の皮膚・粘膜出血から致死性の体腔内出血に至るまで多彩である。症例は、多様な合併する病態や病因機構（例えば、活性型第 XIII/13 因子[FXIII/13]に対する中和性自己抗体、活性化の阻害、FXIII/13-A サブユニット、FXIII/13-B サブユニットに結合性の自己抗体による除去亢進等）を反映して、様々な重症度の出血症状を突然発症する。
簡略版国際血栓止血学会/科学および標準化委員会の出血評価票 2010 年版（Bleeding Assessment Tool ver。2010）のような標準化出血質問票は、AHXIII/13 症例における上述したような多様な出血症状の正確且つ客観的な評価に有用であろう。また、重症度分類も同時に判定して、重症例を見逃さないように努めるべきである。
症例の半数は特発／本態性と報告されているが、全例で基礎疾患の検索を実施するべきである。

B 検査所見
(1)一般凝固検査

出血時間 － 殆どの症例では正常だが、基礎疾患によっては延長していることがある。

PT と aPTT － 殆どの症例では正常だが、先行する出血による失血量や基礎疾患によっては延長していることがある。

血小板数 － 殆どの症例では正常だが、先行する出血による失血量や基礎疾患によっては減少していることがある。

(2)特異的凝固検査

FXIII/13 活性、FXIII/13 抗原量 － 通常、両者とも低下している。ただし、一部の症例、例えば、抗 FXIII/13-B サブユニット自己抗体が原因の症例では、病歴全体での時期や FXIII/13 製剤による治療によって両者とも正常範囲に近くなることがある。FXIII/13 単独の高度の低下は AHXIII/13 を疑い、他の複数の凝固因子の低下を伴って軽度～中等度に低下する場合は DIC、重度の肝障害などによる二次性 FXIII/13 欠乏症であることが多い。

FXIII/13 比活性 － 抗 FXIII/13-A サブユニット自己抗体が原因の殆どの症例では低下しているが、抗 FXIII/13-B サブユニット自己抗体が原因の症例では正常である。

FXIII/13-Aサブユニット、FXIII/13-Bサブユニット、FXIII/13-A_2B_2 抗原量 － 抗FXIII/13 自己抗体のタイプ/性状によって、様々な程度まで低下している。

(3)確定診断的検査

FXIII/13 インヒビターの機能的検査 － これはアミン取込み法やアンモニア放出法などを用いた混合検査法で実施されるが、両者とも FXIII/13 活性化や活性型 FXIII/13(FXIII/13a)の酵素活性を阻害する抗体のみを検出するので、注意が必要である。FXIII/13 インヒビターを検出するスクリーニング法としては、症例の血漿と健常対照の血漿を用いた 1:1 交差混合試験が一般的である。5 段階希釈混合試験も、FXIII/13 低下が「インヒビター型」であるか「因子欠乏型」であるかを区別するのに有用である。FVIII/8 インヒビターの Bethesda 単位のように、症例の検体を段階的希釈して健常対照の検体と混合し、残存活性を測定することにより、FXIII/13 インヒビターの力価を決定することも可能である。

抗 FXIII/13 自己抗体の免疫学的検査 － 必ずしも全ての AHXIII/13 症例の原因が中和型/阻害型抗 FXIII/13 自己抗体の産生ではないので、抗体の検出検査の実施は必須である。非中和型/非阻害型抗 FXIII/13 自己抗体は、ELISA が原理の方法や、イムノ/ドットブロットアッセイ、イムノクロマトグラフィ法等を用いた抗原抗体結合検査法で検出されている。理論的には、二次性 FXIII/13 欠乏症に偶然合併した、無害な FXIII/13 結合抗体もあり得るが、その場合は基礎疾患の治療により、出血症状も消失する。

附. 治療試験/追加検査

(1)FXIII/13 製剤投与試験;AHXIII/13 の診断を、治療試験である程度明らかにできることがある;AHXIII/13 の病因や抗体の性状によっては、(回収率や半減期を測定することによって)FXIII/13 を含有する濃縮血液製剤の投与の後除去の亢進が確認される。これは、次回からの FXIII/13 製剤の投与量や投与間隔等の止血治療計画を立てる上でも有用である。

(2)フィブリンγ 鎖、α 鎖の架橋結合反応;即ち、γ 鎖二量体化、α 鎖多量体化は、それぞれ通常著しく遅延しているか欠如している。

(3)架橋α_2-plasmin inhibitor(α_2-PI)(血漿α_2-PI から血清α_2-PI を減じる);FXIII/13 活性が正常の 50%以下に低下すると、架橋α_2-PI 量と比率も低下する。ただし、AHXIII/13 に特異的な検査所見ではない。

(4)血小板内 FXIII/13 量;正常量が検出されるので、先天性／遺伝性 FXIII/13 欠乏症の可能性を除外するのに有用である。

AHXIII/13 を伴う基礎疾患の検索を実施することは不可欠である。

C 遺伝学的検査(ただし、疾患との相関は不明)

1.第 XIII/13 因子 A サブユニット遺伝子の変異／多型性

2.第 XIII/13 因子 B サブユニット遺伝子の変異／多型性

3.免疫関連遺伝子の変異／多型性

＜重症度分類＞

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

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

*：日本語版簡略版出血評価票(JBAT)も参考にすることを推奨

**；多発性および有痛性の出血は，重症に準じて止血治療を考慮すべき

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

289　クロンカイト・カナダ症候群

○　概要

1．概要

クロンカイト・カナダ（Cronkhite-canada）症候群は、消化管(特に胃・大腸)に多数の非腫瘍性ポリープが発生する非遺伝性疾患である。皮膚症状(脱毛・爪甲萎縮・皮膚色素沈着)を伴う特徴がある。消化吸収不良や蛋白漏出性胃腸症を高率に伴う。中高年の男性に多い。世界的に希少な疾患であるが、本邦での報告は比較的多い。

2．原因

原因は不明であるが、強いストレスの後に発症することがある。

3．症状

腹痛・下痢・食欲低下などの消化器症状を呈する。爪の萎縮、全身の脱毛、皮膚色素沈着、味覚異常も認めることがある。また、蛋白漏出性胃腸症を合併し、栄養不良を呈する。まれに消化管癌の合併も報告されている。

4．治療法

副腎皮質ステロイド薬が有効である。蛋白漏出のため低栄養を伴うことが多く、中心静脈栄養を併用する。

5．予後

治療が奏効するとポリープは消退することもあるが長期間を要し、まれに癌化例が報告されている。

○　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（強いストレスが発症のきっかけになることがある。）

3．効果的な治療方法

未確立（副腎皮質ステロイド薬が主に用いられる。）

4．長期の療養

必要(ポリポーシスの改善には長期間を要する。）

5．診断基準

あり（研究班作成の診断基準あり。）

6．重症度分類

重症例を対象とする。

アルブミン値　3.0g/dl　以下の低アルブミン血症を重症とする。

○　情報提供元

「腸管希少難病群の疫学、病態、診断、治療の相同性と相違性から見た包括的研究班」

研究代表者　北里大学北里研究所病院炎症性腸疾患先進治療センター　教授　日比紀文

＜診断基準＞
確定診断例を対象とする。

Cronkhite-Canada 症候群の診断基準

主要所見
1．胃腸管の多発性非腫瘍性ポリポーシスがみられる。とくに胃・大腸のポリポーシスがみられ、非遺伝性である。
2．慢性下痢を主徴とする消化器症状がみられる。
3．特徴的皮膚症状（Triad）がみられる。
脱毛、爪甲萎縮、皮膚色素沈着
参考所見
4．蛋白漏出をともなう低蛋白血症（低 alb 血症）が見られる。
5．味覚障害あるいは体重減少・栄養障害がみられる。
6．内視鏡的特徴： 消化管の無茎性びまん性のポリポーシスを特徴とする。
胃では粘膜浮腫をともなう境界不鮮明な隆起
大腸ではイチゴ状の境界鮮明なポリープ様隆起
7. 組織学的特徴：hamartomatous polyps (juvenile-like polyps)： 粘膜固有層を主座に、腺の嚢状拡張、粘膜の浮腫と炎症細胞浸潤をともなう炎症像。介在粘膜にも炎症/浮腫を認める。

○ 主要所見のうち1は診断に必須である。
○ 主要所見の3つが揃えば確定診断とする（1＋2＋3）。
○ 1を含む主要所見が2つあり、4あるいは6＋7があれば確定診断とする。（1＋2＋4）（1＋3＋4）（1＋2＋6＋7）（1＋3＋4＋6＋7）。
○ 1があり、上記以外の組み合わせで主要所見や参考所見のうちいくつかの項目が見られた場合は疑診とする。

＜重症度分類＞
重症例を対象とする。

アルブミン値　3.0g/dl　以下の低アルブミン血症を重症とする。

※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ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

290　非特異性多発性小腸潰瘍症

○　概要

1．概要

非特異性多発性小腸潰瘍症は、若年時に発症する原因不明の小腸潰瘍症である。本症では、非特異的な組織像を呈する浅い潰瘍が終末回腸以外の回腸に多発する。小腸病変の肉眼所見は極めて特徴的であり、輪走ないし斜走する帯状の潰瘍が枝分かれ、あるいは融合しながら多発する。臨床像としては、慢性の鉄欠乏性貧血と低蛋白血症を主徴とし、炎症所見はないか軽微にとどまる。これらの症状は中心静脈栄養量法以外のあらゆる治療法に抵抗性に経過する。常染色体劣性遺伝の形式で発症する症例が存在することから、遺伝性疾患である可能性が示唆される。

2．原因

原因は不明であったが、血族結婚例と家族性発症例があり遺伝子疾患が疑われていた。近年の Whole exome analysis によって、プロスタグランジン輸送タンパクのひとつである SLCO2A1 遺伝子の変異による機能喪失による常染色体劣性遺伝病であることが示唆されている。

3．症状

若年から鉄欠乏性貧血、低蛋白血症を呈し、十二指腸・小腸の難治性潰瘍を形成する。

4．治療法

治療法は、鉄剤投与などの対処療法と栄養状態改善のための経腸栄養療法のみである。腸管狭窄による症状がある場合は、外科手術も行われる。根治療法はない。

5．予後

慢性に続く貧血・低蛋白血症のため著しい QOL の低下、低栄養に伴う易感染性のリスクがある。また、腸管切除例では小腸機能不全症に至るリスクがある。生命予後に関するデータはない。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

約 200 人

2．発病の機構

不明（SLCO2A 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（対処療法のみである。）

4．長期の療養

必要（慢性持続性に経過する。）

5．診断基準

あり（研究班作成の診断基準。）

6．重症度分類

重症例を対象とする。

・ヘモグロビン　10.0g/dl以下の貧血、あるいはアルブミン値　3.0g/dl　以下の低アルブミン血症を重症とする。

・合併症として、腸管狭窄による腸閉塞症状を呈する場合を重症とする。

○　情報提供元

「腸管希少難病群の疫学、病態、診断、治療の相同性と相違性から見た包括的研究班」

研究代表者　北里大学北里研究所病院炎症性腸疾患先進治療センター　　教授　日比紀文

＜診断基準＞

確診例を対象とする。

非特異性多発性小腸潰瘍症の診断基準

主要所見
A. 臨床的事項
1）複数回の便潜血陽性
2）長期にわたる小球性低色素性貧血と低蛋白血症
B. X 線・内視鏡所見
1）近接、多発する非対称性狭窄、変形（X 線所見）
2）近接多発し、境界鮮鋭で浅く斜走、横走する地図状、テープ状潰瘍（内視鏡所見）
C. 切除標本上の特徴的所見
1）回腸に近接多発する境界鮮鋭で平坦な潰瘍またはその瘢痕。
2）潰瘍は地図状ないしテープ状で、横走、斜走する。
3）すべて UL−Ⅱまでにとどまる非特異性潰瘍。

鑑別疾患
1）腸結核（疑診例を含む）
2）クローン病
3）腸管ベーチェット病／単純性潰瘍
4）薬剤性腸炎

確診例：
1．主要所見の A2項目に加え、B の1）あるいは2）または C が認められるもの。
2．十分に検索された標本上 C を満足するもの。

疑診例：主要所見 A が認められるが、B または C の所見が明確でないもの。

注）確診例、疑診例いずれも鑑別疾患の除外が必須である。

＜重症度分類＞
重症例を対象とする。

・ヘモグロビン 10.0g/dl以下の貧血、あるいはアルブミン値　3.0g/dl　以下の低アルブミン血症を重症とする。
・合併症として、腸管狭窄による腸閉塞症状を呈する場合を重症とする。

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

291 ヒルシュスプルング病（全結腸型又は小腸型）

○ 概要

1．概要

肛門から連続する無神経節腸管のため生後数日の間に機能性の腸閉塞症状で発見される。その後ヒルシュスプルング病と診断される。無神経節腸管の短い短域型では多くが乳児期に根治術が可能であるが、長域型以上その中でも全結腸型以上の症例は重症であり長域腸管蠕動不全のため人工肛門造設が必要であり、は死亡症例も多い。特に全結腸以上の症例数は全体の 10%程度と稀であるために調査も不十分なまま課題として残され、治療法の開発も遅れている。全結腸型以上については症例の蓄積を行い検討する必要がある。

2．原因

ヒルシュスプルング病の原因遺伝子として既に 10 種類以上が同定されており、遺伝子異常で発症するタイプもあきらかになっている。全結腸以上の症例に関しては家族発生例を認め、遺伝子異常によるものが多いという報告があるが、多くは散発性に発症すると考えられているためその多くはいまなお原因不明である。

3．症状

胎便排泄遅延、腹部膨満で発症し、短域型の症例は慢性的な便秘症状で経過する場合もあるが、無神経節腸管の長さが長くなる症例では放置すると腸炎から敗血症へと至り死亡する症例も存在する。

4．治療法

無神経節腸管の切除と肛門への吻合が根治術となる。結腸を残した吻合の場合は術後に排便回数の増加を認める。全結腸以上にわたる症例では無神経節腸管切除による根治術後も、栄養吸収障害や水分管理目的で埋め込み型の中心静脈カテーテルの留置が必要な場合が多い。小腸型を含む無神経節腸管が広範囲に及ぶ症例には小腸移植あるいは多臓器移植を必要とする症例も存在する。

5．予後

1998-2002 年の全国統計調査では、全症例 1103 例の死亡率が 3.0%であるのに対し全結腸以上の死亡率は 15.8%、小腸型では 35.5%と高くなっていた。特に無神経節腸管の範囲がトライツ靭帯から 75cm以内の口側に及ぶ症例に関しては 83.3%であり、現状の外科的治療と栄養管理だけでは救命できない症例がほとんどである。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

約 10,000 人（そのうち全結腸型、小腸型は約 1,000 人）

2．発病の機構

不明

3．効果的な治療方法

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。

4．長期の療養

必要（改善が見込まれないため。）

5．診断基準

あり（研究班作成の診断基準あり。）

6．重症度分類

経静脈栄養や経管栄養管理を必要とする症例を重症例として対象とする。

○　情報提供元

「小児期からの希少難治性消化管疾患の移行期を包含するガイドラインの確立に関する研究」

研究代表者　九州大学大学院医学研究院　小児外科学分野　教授　田口智章

＜診断基準＞
確定診断されたもののうち全結腸型または、小腸型を対象とする。

診断方法
以下の項目を満たすもの。

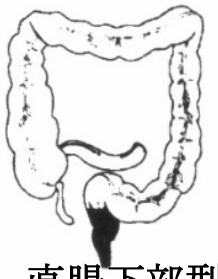
臨床症状と病理所見の双方を満たせば確定診断とする。
ただし病理所見は1または2のいずれかを満たせばよい。

臨床症状
消化管に器質的閉塞がないにもかかわらず嘔吐、腹部膨満などの腸閉塞症状や排便障害、頑固な便秘、腸炎を呈する。

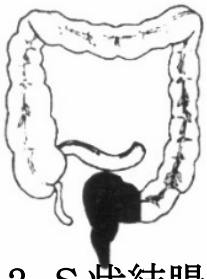
病理所見
1. 直腸粘膜生検のアセチルコリンエステラーゼ染色により神経線維の増生および神経節細胞の欠如を認める。
2. 手術により得られた消化管の全層標本で肛門から連続して腸管壁内神経節細胞の欠如を認める。

無神経節腸管の長さにより以下の様に分類する。

直腸下部型（肛門から直腸下部まで）
Ｓ状結腸型（直腸下部からＳ状結腸まで）
左右結腸型（下行結腸から盲腸まで）
全結腸型（回盲部から口側 30cm の回腸まで）
小腸型（回盲部から口側 30cm の回腸を超える範囲）



1. 直腸下部型



2. S状結腸型

3. 左右結腸型

4. 全結腸型

5. 小腸型

＜重症度分類＞

経静脈栄養や経管栄養管理を必要とする症例を重症例として対象とする。

※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ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

292 総排泄腔外反症

○ 概要

1. 概要

総排泄腔外反症は、稀少難治性の先天性下腹壁形成異常で、臍帯ヘルニアの下方中心に外反した回盲部が存在し、その両側に二分した膀胱が外反して存在する。鎖肛を合併し大腸は低形成で短く、内・外性器異常、恥骨離開を有し、多くは腎奇形、仙骨奇形、下肢奇形、染色体異常、脊髄髄膜瘤なども合併する。生後から何回もの外科治療と長期入院が必要であるが、適切な治療方針には不明な部分が多い。女性の場合、内性器は双角に分離し子宮膣形成が必要で、男児では、陰核形成不全のため女児として育てられている例もある。成長しても、外陰形成、膣形成、膀胱拡大術、腎不全による腎移植の必要な例も多く、一生涯にわたるケアが必要である。

発生頻度は、出生 15-20 万人に1人とされ、性別では、若干女児に多い。過去 20 年間(1976-1995)の日本直腸肛門奇形研究会登録症例 1992 例の解析では、0.7%(14 例)であった。

2. 原因

胎生4週に4つの皺襞が合わさって体壁が形成されるが、この時期に腹部から骨盤にかけての下腹壁が形成されないために発生すると考えられ、腹壁が形成されないため回盲部の管腔形成が傷害され、腸管と膀胱が外反した状態になると考えられている。発生には、多因子が関与すると考えられ、ヒトにおける遺伝子異常は明らかにされていない。疫学調査では、体外受精、喫煙、向精神薬服薬などが報告されているが、明確な因果関係は不明である。

3. 症状

臍帯ヘルニアを合併し、その下方に外反した膀胱と回盲部が存在する。鎖肛を合併し、外陰は形成不全のため肉眼的に男女の区別が困難である。男児の場合は性腺を鼠径部に触知することが多い。恥骨離開を伴っているため、下肢がやや外反した位置に存在する。外反している膀胱は機能が低下し、9割は排尿のためにカテーテル管理が必要となる。排便機能に関しては、大腸人工肛門管理となるが、大腸が短く仙骨神経機能不全を合併している約半数の症例では、肛門形成が不可能で永久人工肛門となる。肛門形成がなされた場合でも、排便は浣腸管理となる。髄膜瘤のため、歩行障害も出現する。腎奇形や膀胱尿管逆流により腎不全も長期的合併症として重要である。染色体男性で外陰形成不全のために女性として育児された場合、精巣からの男性ホルモンで脳に男性として刷り込みがなされるため、精神的な葛藤の原因となる。男児として育てられた 2/3 は、男性としての性決定に満足している。

4. 治療法

新生児期は、外反回盲部閉鎖、大腸人工肛門造設、外反膀胱閉鎖、恥骨閉鎖を行い、生後3ヶ月から1歳半で、外陰形成、肛門形成、膀胱形成などの手術が施行されることもある。外陰部に痕跡でも外陰を有する場合は、男性として外陰形成を行う。現在の医療では機能的な男性外陰を作成することは不可能なため、外陰形成が困難と考えられる場合は、女性としての外陰形成を行う。性の決定は、将来の生殖器形成

の必要性など両親を含めたチーム医療によるカウンセリングが前提となる。女児の場合、二次性徴初来前に、腟形成、子宮流出路形成を行う必要がある。

5. 予後

1960 年に最初の手術生存例が発生するまでは死亡率が 100%であったが、1980 年代には生存率が 90%にまで到達した。しかし、直腸肛門機能、排尿機能、生殖機能において大きな障害を有するため、生涯にわたる継続的治療や精神的カウンセリングが必要である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

100 人未満

2. 発病の機構

不明（疫学的因果関係の報告はあるが、詳細は不明である。）

3. 効果的な治療方法

未確立（対症療法が中心。）

4. 長期の療養

必要（排便・排尿障害の他に、思春期における腟狭窄による流血路障害や妊娠・出産など生殖器障害に関しても生涯にわたる治療が必要である。腎不全に伴う透析治療や腎移植、さらに脊髄機能障害例では下肢運動障害への治療が必要である。）

5. 診断基準

あり（日本小児外科学会承認の診断基準あり。）

6. 重症度分類

以下のいずれかを満たす例を重症例として対象とする。

1）直近1年間で1回以上急性腹症により入院治療を要したことがある場合。

2）尿路感染症（UTI）を繰り返す場合（直近6ヵ月で3回以上 38℃以上の発熱を伴う尿路感染症を来す場合。）

3）腎：CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合。

4）性交困難な腟狭窄に対する腟形成が必要な場合。

○ 情報提供元

日本直腸肛門奇形研究会全国鎖肛登録事業集計

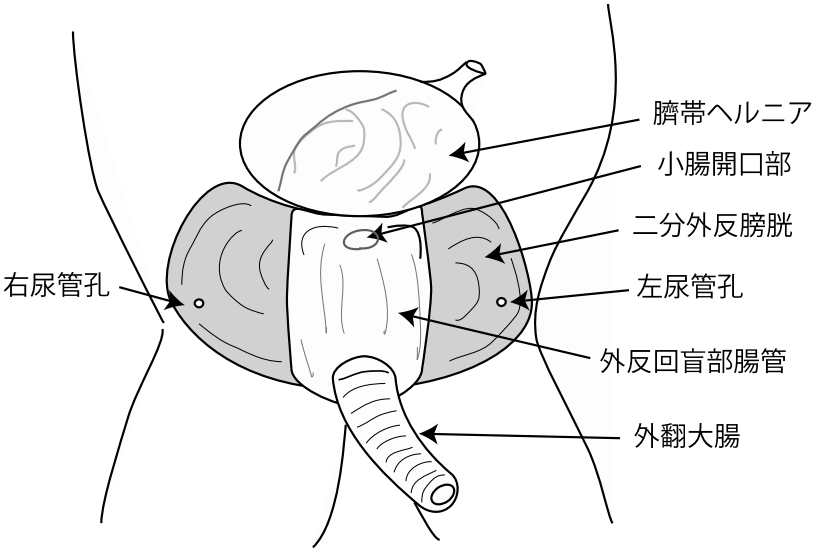
研究会代表者　東海大学医学部小児外科　教授　上野滋

日本小児外科学会全国新生児外科全国集計

日本小児外科学会学術委員会　担当理事　久留米大学小児外科　教授　八木實

＜診断基準＞
先天性下腹壁・外陰形成不全症で、生下時の特徴的身体所見で診断は確定する。

臍帯ヘルニアの下方に接して膀胱が二つに外反分裂して存在し、その間に回盲部腸管が外反して介在する。大腸は短小で、外反した回盲部から翻転脱出している。外陰部は、低形成で二つに分裂し、外観からは男女の区別がつかない。恥骨は離開している。女性の場合、重複膣・子宮のように二分している。男性の場合、外性器は二分し低形成である。その他、泌尿器奇形、脊髄髄膜瘤の合併も多い。
＜身体的所見シェーマ＞



＜重症度分類＞

以下のいずれかを満たす例を重症例として対象とする。

1）直近1年間で1回以上急性腹症により入院治療を要したことがある場合。

2）尿路感染症（UTI）を繰り返す場合（直近6ヵ月で3回以上 38℃以上の発熱を伴う尿路感染症を来す場合。）

3）腎：CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合。

4）性交困難な腟狭窄に対する腟形成が必要な場合。

CKD 重症度分類ヒートマップ

		蛋白尿区分		A1	A2	A3
		尿蛋白定量 （g/日） 尿蛋白/Cr 比 （g/gCr）		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
				0.15 未満	0.15～0.49	0.50 以上
GFR 区分 （mL/分 /1.73 ㎡）	G1	正常または高値	≧90	緑	黄	オレンジ
	G2	正常または軽度低下	60～89	緑	黄	オレンジ
	G3a	軽度～中等度低下	45～59	黄	オレンジ	赤
	G3b	中等度～高度低下	30～44	オレンジ	赤	赤
	G4	高度低下	15～29	赤	赤	赤
	G5	末期腎不全（ESKD）	＜15	赤	赤	赤

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

2．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

3．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

293 総排泄腔遺残

○ 概要

1. 概要

総排泄腔遺残症は、女児の直腸肛門奇形の特殊型で、尿道、膣、直腸が総排泄腔という共通管に合流し、共通管のみが会陰部に開口する特殊稀少難治性疾患である。総排泄腔は胎生 6 週に直腸と尿路に分離する組織であるが、この分離過程が障害され発生する。直腸肛門形成の他に膣形成が必要で、幼少期に手術された膣は、長期的に狭窄や閉鎖などの問題点が多く、思春期に入ってのブジーや膣口形成などの治療が必要となる。病型には、variation が多く、適切な治療には各症例の病態理解と経験が必要である。

2. 原因

泌尿生殖隔膜が総排泄腔を直腸と尿路に分離するが、魚類で Wtip (WT-1-interacting protein)を knock-out すると、腎嚢胞や総排泄腔遺残が発生し、マウスでは、Shh-Wif1-β-catenin 遺伝子カスケードに異常があると総排泄腔遺残が発生する。しかし、ヒトでの詳細な発生機序は不明である。

3. 症状

直腸が総排泄腔に開口するため排便ができない。そのため生下時に横行結腸を用いた人工肛門造設する。尿道も総排泄腔に開口するが、総排泄腔を通じで排尿できる場合とできない場合があり、排尿障害が存在する場合は、膀胱瘻の造設が必要となる。また、胎生期から排尿障害が発生すると水膣症を合併し、胎便が腹腔に漏れ胎便性腹膜炎を合併し、腹腔ドレナージが生直後に必要となる。膣に関しては、放置すると思春期に月経流出路障害から、子宮・膣留血腫が発生するため、早期に一期的膣形成を行うか、膣の形成が不十分な場合は、思春期に直腸、小腸を用いた代用膣形成を行う。

4. 治療法

新生児期は、人工肛門造設する。総排泄腔が 3cm 未満の場合、幼児期に一期的膣・肛門形成を行う。後矢状切開による肛門・膣形成の他に、膣の形成には skin flap を用いた膣形成、TUM（Total urogenital mobilization）などがある。創排泄腔が 3cm 以上の場合は、膣が低形成の場合が多く、空腸や直腸を用いた代用膣作成を行う。早期に膣形成を行った場合は、膣孔狭窄予防のため継続した膣ブジーが必要である。

5. 予後

本邦の全国統計調査では、膣形成後の長期的問題点として、月経流出路狭窄が 41.4%に認められ、そのうち 91.4%が急性腹症、65.8%に月経困難症を呈していた。術後排便機能は比較的良好で、約 8 割で禁制が保たれ、排尿機能も 6 割で良好な自排尿が獲得されている。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

約 800 人

2．発病の機構

不明（遺伝子異常などの報告はあるが未解決。）

3．効果的な治療方法

未確立（鎖肛の外科的治療に関しては概ね満足の行く結果が得られているが、泌尿生殖器、特に腟形成に関しては症例により重症度が異なり定型的治療は確立されていない。）

4．長期の療養

必要（排便・排尿障害の他に、思春期における腟狭窄による流血路障害や妊娠・出産など生殖器障害に関しても生涯にわたる治療が必要である。）

5．診断基準

あり（日本小児外科学会承認の診断基準あり。）

6．重症度分類

以下のいずれかを満たす例を重症例として対象とする。

1）直近1年間で1回以上急性腹症により入院治療を要したことがある場合。

2）尿路感染症（UTI）を繰り返す場合（直近6ヵ月で3回以上38℃以上の発熱を伴う尿路感染症を来す場合。）。

3）腎：CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合。

4）性交困難な腟狭窄に対する腟形成が必要な場合。

○　情報提供元

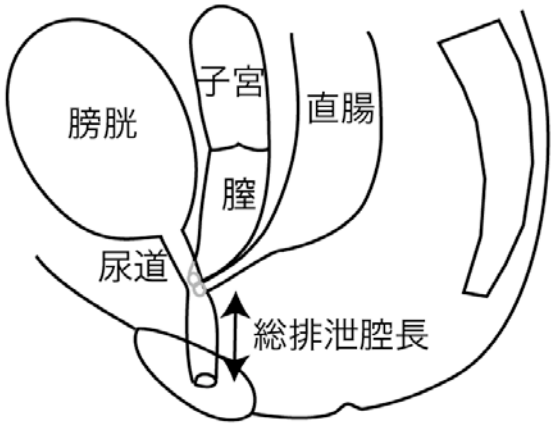
「総排泄管残存症における生殖機能の実態調査：生殖機能保持・向上のための治療指針の作成に向けて」

研究代表者　東京大学医学部附属病院　講師　大須賀穣

＜診断基準＞

以下の2項目のうち、いずれか 1 項目を満たせば確定診断とする。

1. 手術所見により、直腸・肛門、膣、尿道が分離せず共通管を形成し会陰部に一孔のみみられる場合。
2. 会陰部瘻孔および人工肛門からの造影、CT、MRIなどの画像診断で、直腸・肛門、膣、尿道が分離せず共通の総排泄腔を形成し会陰部に一孔のみ開口している場合。



＜重症度分類＞

以下のいずれかを満たす例を重症例として対象とする。

1）直近1年間で1回以上急性腹症により入院治療を要したことがある場合。

2）尿路感染症（UTI）を繰り返す場合（直近6ヵ月で3回以上38℃以上の発熱を伴う尿路感染症を来す場合。）。

3）腎：CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合。

4）性交困難な腟狭窄に対する腟形成が必要な場合。

CKD 重症度分類ヒートマップ

		蛋白尿区分		A1	A2	A3
		尿蛋白定量 （g/日） 尿蛋白/Cr 比 （g/gCr）		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
				0.15 未満	0.15～0.49	0.50 以上
GFR 区分 （mL/分 /1.73 ㎡）	G1	正常または高値	≧90	緑	黄	オレンジ
	G2	正常または軽度低下	60～89	緑	黄	オレンジ
	G3a	軽度～中等度低下	45～59	黄	オレンジ	赤
	G3b	中等度～高度低下	30～44	オレンジ	赤	赤
	G4	高度低下	15～29	赤	赤	赤
	G5	末期腎不全（ESKD）	＜15	赤	赤	赤

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

2．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

3．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

294　先天性横隔膜ヘルニア

○　概要

1.　概要

先天性横隔膜ヘルニアとは、発生異常によって先天的に生じた横隔膜の欠損孔を通じて、腹腔内臓器が胸腔内へ脱出する疾患をいう。胸腔内に脱出する腹腔内臓器には、小腸、結腸、肝臓、胃、十二指腸、脾臓、膵臓、腎臓などがある。

2. 原因

胎生初期に連続していた胸腔と腹腔は、胎生 8 週にはいくつかの襞の融合した膜により分離されるが、後外側から延びる胸腹裂孔膜が形成不全を起こすと裂孔を生じる。その原因として、レチノイン酸経路の障害や病因遺伝子の関与が示唆されているもののいまだ明らかな病因は解明されていない。臓器による肺の圧迫によって肺低形成が生じる。このような肺では、出生後に新生児遷延性肺高血圧を来しやすい。

3. 症状

出生直後に死亡する重症例から、新生児期を無症状で過ごす軽症例まで非常に幅広い。重症例の病態と症状は、腹腔内臓器の圧迫により生じる肺低形成と、その低形成肺に続発する新生児遷延性肺高血圧の程度に依存している。すなわち、最も重症な例では生直後からの著明な呼吸不全・循環不全により、チアノーゼ、徐脈、無呼吸などを呈し、しばしば蘇生処置を要する。出生直後に蘇生を要さない場合でも、大多数（約 90%）の症例では生後 24 時間以内に呼吸困難症状で発症する。

4. 治療法

本症は手術によって横隔膜を修復することで治療が行われる。手術は、一般に呼吸循環状態の安定化を確認してから行う。脱出臓器を胸腔から脱転させたあと、横隔膜の修復を行う。横隔膜の欠損孔が小さければ直接縫合閉鎖、大きければ人工布を用いてパッチ閉鎖を行う。本症の呼吸管理に”gentle ventilation”の概念が導入され、最小限の条件で肺の気圧外傷を回避する呼吸管理が一般的となった。呼吸条件の設定を抑制し、高二酸化炭素血症や低酸素血症を容認して呼吸管理を行う。また一酸化窒素（NO）吸入療法によって肺血管抵抗をできるだけ低下させて、右室の後負荷を軽減させるとともに、肺動脈圧が体血圧を上回る場合には、動脈管の開存を維持して、右心不全を回避しながら心拍出量の維持に努める。

5. 予後

2011 年に行われた全国調査では、新生児例全体の 75%が生存退院し、重篤な合併奇形や染色体異常を伴わない本症単独例では、84%が生存退院している。しかし、近年増加している重症の救命例では、反復する呼吸器感染、気管支喘息、慢性肺機能障害、慢性肺高血圧症、胃食道逆流症、逆流性食道炎、栄養障害に伴う成長障害、精神運動発達遅延、聴力障害、漏斗胸、脊椎側弯などを発症しやすい。生存例の15～30%程度にこれらの後遺症や障害を伴うことが報告されている。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

約 5,000 人

2．発病の機構

不明（一部の症例では、染色体異常やレチノール代謝に関連した遺伝子の異常が関与すると言われている。）

3．効果的な治療方法

未確立（ヘルニア自体は手術的に治療されるが、本症に起因した肺低形成そのものは手術で治療することができないため、術後長期間に渡る合併症や後遺症に対する治療を継続する必要がある。）

4．長期の療養

必要（本症に起因した肺低形成そのものの治療法はなく対症療法に終始するため、術後長期間に渡る合併症や後遺症に対する治療や療養が必要である。）

5．診断基準

あり（研究班作成の診断基準あり。）

6．重症度分類

重症例を対象とする。

○　情報提供元

「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　主任部長　臼井規朗

＜診断基準＞
先天性横隔膜ヘルニアの診断基準

新生児期に以下の 2 項目のうち、いずれか 1 項目を満たせば確定診断とする。

1. CT、MRI、超音波検査などの画像診断（出生前検査を含む）で、腹腔内臓器が横隔膜を越えて胸腔内に脱出していることが確認できた場合。

2. 胸部単純レントゲン写真で本症が疑われ、手術所見により腹腔内臓器が横隔膜を越えて胸腔内に脱出していることが確認できた場合。

ただし、膜状構造物（ヘルニア嚢）を有した状態で腹腔内臓器が横隔膜を越えて胸腔内に脱出している場合（有嚢性横隔膜ヘルニア）は、横隔膜弛緩症との鑑別を要する。また、外傷などの後天性の原因が疑われる場合は、本疾患から除外する。

＜重症度分類＞

重症例を対象とする。

重症例

上記の診断方法により本症の確定診断が得られたうち、以下の９項目のうち、少なくとも１項目以上に該当する症例。

a) −2SD を越える低身長または低体重を示す。

b) 精神発育遅滞・運動発達遅滞・その他中枢神経障害を有する。

c) 難聴のために治療を要する。

d) 人工呼吸管理・酸素投与・気管切開管理を要する。

e) 経静脈栄養・経管栄養（胃瘻を含む）を要する。

f) 胃食道逆流症のために外科的または内科的治療を要する。

g) 肺高血圧治療薬の投与を要する。

h) 反復する呼吸器感染のために１年間に2回以上の入院加療を要する。

i) 経過観察または治療が必要な漏斗胸・側弯などの胸郭変形を有する。

軽症例

上記の診断方法により本症の確定診断が得られたうち、（2）の a)～i)のいずれの項目にも該当しない症例。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない。（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

295 乳幼児肝巨大血管腫

○ 概要

1. 概要

肝血管腫は小児でもっとも頻度の高い肝腫瘍で、組織学的に血管内皮が腫瘍性に増殖した病変と、血管形成異常の二種類の疾患群を包含すると考えられている。多くの肝血管腫は無症候性だが、新生児、乳幼児にみられる一部の巨大な、あるいは多発性の肝血管腫は、高拍出性心不全や凝固異常、腫瘍内出血によるショックなどの重篤な病態を呈し、致死的経過をとる。このため近年、これらの低年齢児の難治性肝血管腫を独立した臨床群と考える概念が海外で提唱された。平成22年度からの厚生労働省難治性疾患克服研究事業の調査では、本邦における新規発症例数は年間5～10 例程度と推定され、明らかな男女差はない。多くは乳児期早期までに診断され、出生前診断例も増えている。単発性では径 60mm 以上、あるいは多発性の症例がしばしば症状を呈しており、呼吸循環障害、凝固障害を呈するものは重症で高リスクとされる。一般的な血管腫に対する治療としてステロイドなどの薬物療法、放射線照射、血管塞栓、外科手術などが行われるが、低年齢児の難治性肝血管腫の病態は危急的であり、治療は未確立である。乳幼児期以降に、先天性・後天性の肝内門脈肝静脈シャントの流量増大から、肝硬変症、肝機能低下が進行し、肝不全に陥る症例のあることが明らかにされており、致死的な急性期症状と慢性期の病態の双方が問題となっている。慢性期の病態に対しては肝移植以外に根治的な治療法がない。

2. 原因

本症の病因は確定されてはいない。組織学的には血管内皮細胞の腫瘍性増殖、血管奇形のほか、その双方の因子をもった症例もみられている。

3. 症状

代表的な症状は、肝腫大、腹部膨満、呼吸障害、心不全、凝固障害（Kasabach-Merritt 症候群）などで、30-40%の症例で見られる。血管床増大から、循環系負荷による高拍出性心不全や、微小血管内の凝固因子・血小板消費による凝固障害、血小板数減少、さらに頭蓋内出血や腹腔内出血による出血性ショックなど致死的病態を併発する。肝腫大による横隔膜の圧迫や静脈還流阻害により呼吸循環障害を呈する。そのほか甲状腺機能低下症、発育障害、腎不全、貧血、肝機能障害、高ガラクトース血症や高アンモニア血症などの症状・徴候がみられることもある。皮膚血管腫を合併する症例もみられる。出生前の症例では胎児水腫から子宮内胎児死亡となることもある。治療に反応せずに血小板数が 10 万/mm3 以下に低下するか、あるいはプロトロンビン時間が 20 秒以上に延長している症例は高リスクとされる。

慢性期には、先天性門脈大循環シャント症例と類似の、進行性肝不全症状、門脈異常の症状を呈する。

4. 治療法

ステロイド療法、プロプラノロール療法、抗がん剤投与、血管腫塞栓療法、放射線照射、外科手術、肝移植などが行われる。肝切除、肝動脈結紮などの外科手術のほか慢性期に肝移植も行われる。

ステロイド療法が第一選択とされるが、本邦の調査では約 20%の症例では明らかな効果は認められず、

半数以上の症例ではステロイド療法単独で病態の制御は出来なかった。近年、β－ブロッカーのプロプラノロールの効果が報告され、使用頻度が増している。抗がん剤ではビンクリスチンや、アクチノマイシン、サイクロフォスファミドを組み合わせて使用して有効であったとする報告がみられる。そのほか塞栓療法や外科的治療も有効と考えられる。また慢性期の肝不全に対して肝移植も行われる。

このように様々な治療が報告されているが、治療抵抗性の症例に対する治療は確立されていない。

5. 予後

平成 22-23 年度の本邦の調査では、過去5年間に生後1歳未満で治療を要した肝血管腫 19 例のうち3例（15.7%）が死亡していた。これらには子宮内胎児死亡となった症例は含まれず、それを含めると死亡率はさらに高い可能性がある。乳幼児期を薬物療法などで乗り切ると症状が安定して投薬も不要になる症例がみられる一方、乳幼児期以降の慢性期肝不全症例1例は肝移植を要した。

○ 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（血管内皮の腫瘍性増殖、血管形成異常の関与が推定されている。）

3. 効果的な治療方法

未確立（一部の症例に対してはステロイド療法、プロプラノロール療法が有効。放射線学的手技による血管閉塞術、外科的切除なども試みられる。慢性期には肝移植が適応される。）

4. 長期の療養

必要（慢性進行性に肝機能低下が顕著となる症例があり、これらは長期の療養を要する。）

5. 診断基準

あり（日本小児外科学会承認の診断基準あり。）

6. 重症度分類

肝血管腫重症度分類を用いて、中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「小児期からの消化器系希少難治性疾患群の包括的調査研究とシームレスなガイドライン作成研究班」

研究代表者　九州大学　小児外科　教授　田口智章

「乳幼児難治性肝血管腫研究班」

研究代表者　慶應義塾大学　小児外科　教授　黒田達夫

＜診断基準＞
Definite、Probable を対象とする。

○　乳幼児巨大血管腫の診断基準

生後１歳未満より肝実質内を占拠する有症状性の血管性病変であり、以下の A～C 項に該当する。

A 生後1歳未満の画像検査所見(以下に挙げるいずれかを認める。)
１．肝内に単発で径 60mm 以上の血管性病変。
２．肝内右外側、右内側、左内側、左外側の４区域のうち２区域以上にまたがって連続性に及ぶびまん性、多発性の血管性病変。

B 症状・徴候（以下に挙げる症状、徴候のうち一つ以上を呈する。）
１．呼吸異常
２．循環障害
３．凝固異常
４．血小板減少
５．腎不全
６．肝腫大
７．甲状腺機能低下症
８．体重増加不良

C 疑診となる症状
1.　高ガラクトース血症
2.　高アンモニア血症
3.　皮膚血管腫

D 鑑別診断
以下の疾患を鑑別する。
肝芽腫など肝原発の悪性腫瘍は除く。
上記の基準に満たない肝内の単発性、多発性の無症候性の血管性病変は含まない。

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

＜重症度分類＞

肝血管腫重症度分類を用いて、中等症以上を対象とする。

新生児・乳児難治性肝血管腫
重症度分類案

・ 重症：生命の危険が差し迫っているもの
　凝固異常（PT20秒以上）
　血小板減少（血小板数<10万/mm3）
　Steroid投与に対してPT活性、血小板数の低下が
　　改善しないもの

・中等症：放置すれば生命の危険があるもの
　下に上げるうち一つ以上の徴候がみられるもの
　　心機能低下
　　呼吸障害
　　肝不全徴候

・軽症：上記以外

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

296 胆道閉鎖症

○ 概要

1. 概要

胆道閉鎖症は、新生児期から乳児期早期に発症する難治性の胆汁うっ滞疾患である。炎症性に肝外胆管組織の破壊が起こり、様々なレベルでの肝外胆管の閉塞が認められる。全体の約 85%が肝門部において胆管の閉塞が認められる。また多くの症例で炎症性の胆管障害は肝外胆管のみならず肝内の小葉間胆管までおよんでいる。発生頻度は 10,000 から 15,000 出生に1人とされている。1989 年から行われている日本胆道閉鎖症研究会による全国登録には 2010 年までに 2516 例の登録が行われている。

2. 原因

原因としては先天的要素、遺伝的要素、感染などの種々の説が挙げられているが未だ解明はされていない。海外からは新生児マウスへのロタウイルス腹腔内投与による胆道閉鎖症類似動物モデルの報告がなされている。しかし国内での追試は成功例の報告がない。病理組織学的検討などでは炎症性変化は Th1 優位の炎症反応であることが示されている。また胆管細胞におけるアポトーシスの亢進などの現象は同定されているものの、このような現象を来す原因は未だ不明である。

3. 症状

新生児期から乳児期早期に出現する便色異常、肝腫大、黄疸が主な症状である。また胆汁うっ滞に伴うビタミン K の吸収障害のために出血傾向を来す場合がある。それに付随して全体の約 4%が脳出血で発症することが知られている。合併奇形としては無脾・多脾症候群、腸回転異常症、十二指腸前門脈などがある。外科的な治療が成功しなければ、全ての症例で胆汁性肝硬変の急速な進行から死に至る。

4. 治療法

胆道閉鎖症が疑われる症例に対して、採血検査や手術の画像検索を行う。しかし最終的な確定診断は直接胆道造影が必要である。胆道閉鎖症の診断が確定したら、病型に応じて肝外胆管を切除して、肝管あるいは肝門部空腸吻合術が施行される。上記手術により黄疸消失が得られるのは全体の約 6 割程度である。術後に黄疸が再発した場合や、上記合併症で著しく QOL が障害されている場合などには最終的に肝移植が必要となる。

5. 予後

胆道閉鎖症手術により黄疸消失が得られるのは全体の約6割程度である。術後に発症する続発症としては胆管炎と門脈圧亢進症が代表的なものである。胆管炎は術後早期に発症すると予後に大きな影響を及ぼし、全体の約 40%に胆管炎の発症が認められる。門脈圧亢進症は、それに付随するものとして消化管に発生する静脈瘤と脾機能亢進症が代表的なものである。消化管の静脈瘤は破裂により大量の消化管出血を来す可能性がある。脾機能亢進症は血小板をはじめとする血球減少を来す。また門脈圧亢進症に伴い肺血流異常（肝肺症候群や門脈肺高血圧）が起こりうる可能性がある。全国登録の集計では 10 年自己肝

生存率が 53.1%、20 年自己肝生存率が 48.5%である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 3,500 人

2. 発病の機構

不明（先天的要素、遺伝的要素、感染などの種々の説が挙げられているが未解明。）

3. 効果的な治療方法

未確立（閉塞した肝外胆管を切除して、肝管あるいは肝門部空腸吻合を施行するが、肝病態を治癒させることはできず、悪化した場合には肝移植以外に救命法がない。）

4. 長期の療養

必要（遷延・進行する肝病態により生じる種々の合併症・続発症に対する治療を要するため。）

5. 診断基準

あり（研究班作成の診断基準あり。）

6. 重症度分類

班研究による重症度分類を用いて重症度2以上を対象とする。

○ 情報提供元

「小児期からの消化器系希少難治性疾患群の包括的調査研究とシームレスなガイドライン作成」

研究代表者　九州大学大学院医学研究院小児外科学分野　教授　田口智章

＜診断基準＞
以下のフローに従って診断を行い、胆道閉鎖症病型分類のいずれかに当てはまる肝外胆道の閉塞を認めるものを本症と診断する。

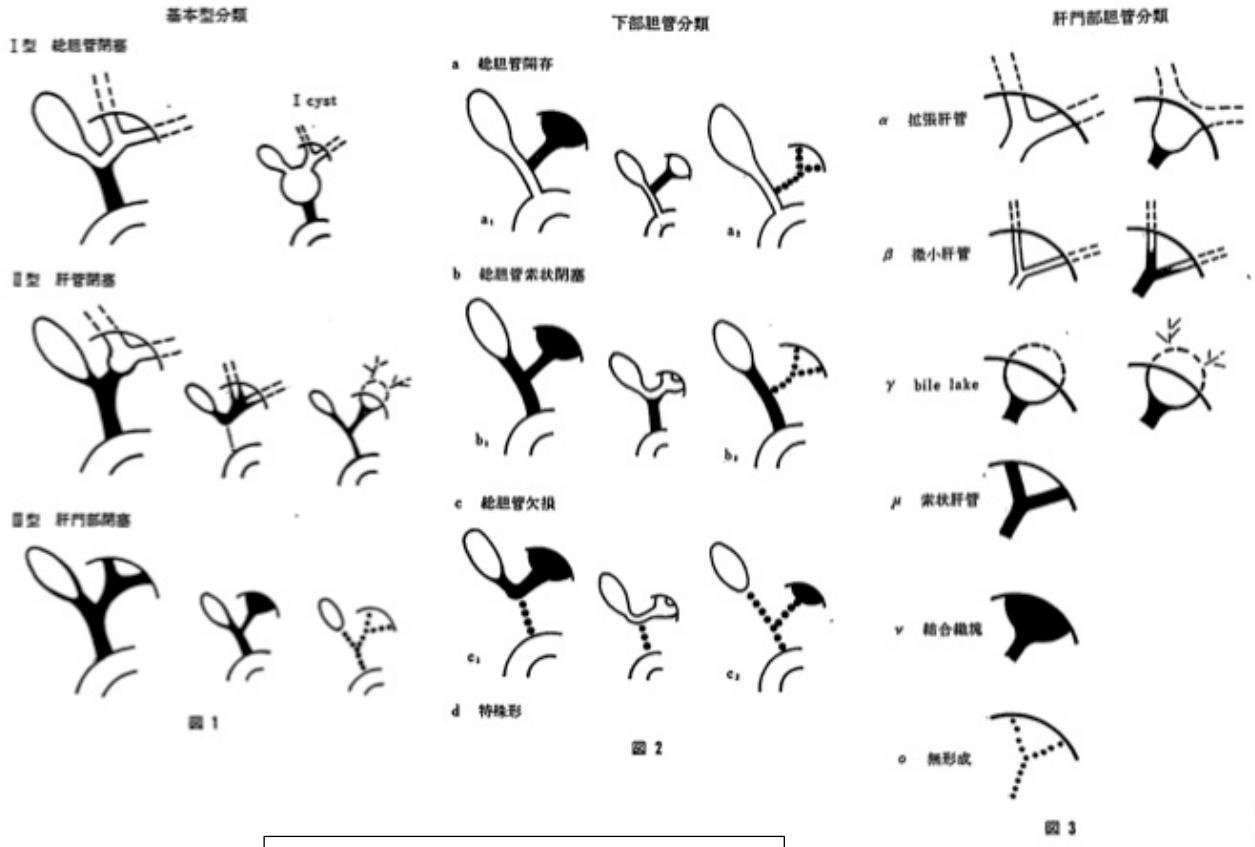
胆道閉鎖症の診断基準

A 症状
1．黄疸、肝腫大、便色異常を呈することが多い。
2．新生児期から乳児期早期に症状を呈する。

B 検査所見
1．血液・生化学的検査所見：直接ビリルビン値の上昇を見ることが多い。
2．十二指腸液採取検査で、胆汁の混入を認めない。
3．画像検査所見
　1）　腹部超音波検査では以下に示す所見を呈することが多い。
　　①　triangular cord：肝門部で門脈前方の三角形あるいは帯状高エコー。縦断像あるいは横断像で評価し、厚さが 4 mm 以上を陽性と判定。
　　②　胆嚢の異常：胆嚢は萎縮しているか、描出できないことが多い。また胆嚢が描出される場合でも授乳前後で胆嚢収縮が認められない事が多い。
　2）　肝胆道シンチグラフィでは肝臓への核種集積は正常であるが、肝外への核種排泄が認められない。

上記Aの症状を呈し、B1から3の検査で本症を疑う。

4．確定診断は手術時の肉眼的所見あるいは胆道造影像に基づいて行う。胆道閉鎖症病型分類（図）における基本型分類の3つの形態のいずれかに当てはまるもの。



胆道閉鎖症病型分類（図）

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

胆道閉塞を伴わない新生児・乳児期発症閉塞性黄疸疾患、先天性胆道拡張症

＜重症度分類＞

「小児期からの消化器系希少難治性疾患群の包括的調査研究とシームレスなガイドライン作成」班における胆道閉鎖症重症度分類を用いて重症度２以上を対象とする。

重症度分類

- 軽快者：胆道閉鎖症に起因する症状・所見がなく、治療を必要としない状態。
- 重症度１：胆道閉鎖症に起因する症状・所見があり治療を要するが、これによる身体活動の制限や介護を必要としない状態。
- 重症度２：胆道閉鎖症に起因する症状・所見のため、治療を要し、これによる身体活動の制限や介護を要する状態であるが、病状が可逆的またはその進行が緩やかで肝移植を急ぐ必要がない状態。
- 重症度３：胆道閉鎖症に起因する症状・所見、もしくは著しくQOL 低下を来す続発症により生命に危険が及んでいる状態、または早期に肝移植が必要な状態。

重症度分類は、以下の重症度判定項目により判定する。

- 重症度判定項目

1. 胆汁うっ滞の状態

1+. 持続的な顕性黄疸を認めるもの。

2. 胆道感染

① 胆道感染の定義（急性胆管炎・胆嚢炎診療ガイドライン 2013 に準ずる。）

急性胆管炎診断基準

A. 全身の炎症所見

A-2. 血液検査：炎症反応所見

確診

疑診　　の

注　A-2: 白血球数の異常、血清CRP値の上昇、他の炎症を示唆する所見

B-2: 血清ALP, γ-GTP (GGT), ASTとALTの上昇

ALP: alkaline phosphatase, γ-GTP (GGT): γ-glutamyltransferase

AST: asparate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase

A-1:		BT>38℃
	WBC (×1,000/μl)	<4, or >10
	CRP (mg/dl)	≧1
B-1:		T-Bil≧2 (mg/dl)
	ALP (IU)	>1.5×STD
	γ-GTP (IU)	>1.5×STD
	AST (IU)	>1.5×STD
	ALT (IU)	>1.5×STD

*STD (standard): 各症例の平時のデータ

② 胆道感染の重症度

1+. 過去 1 年以内に胆管炎を一回以上発症し、その入院加療期間が一か月未満のもの。

2+. 過去 1 年以内に胆管炎による入院加療期間が一か月以上半年未満のもの。

3+. 過去 1 年以内に胆管炎による入院加療期間が半年以上のもの、あるいは重症敗血症を合併した場合。

3. 門脈圧亢進症（門脈血行異常の診断と治療のガイドライン 2007 に準ずる。）

① 食道・胃・異所性静脈瘤

1+. 静脈瘤を認めるが易出血性ではない。

2+. 易出血性静脈瘤を認めるが、出血の既往がないもの。易出血性静脈瘤・胃静脈瘤とは「門脈圧亢進症取り扱い規約」に基づき、Cb かつ F2 以上のもの、または発赤所見を認めるもの。異所性静脈瘤の場合もこれに準ずる。

出血性静脈瘤を認めるが、治療によりコントロールが可能なもの。異所性静脈瘤の場合もこれに準ずる。

3+. コントロールできない静脈瘤出血を認める。

② 肝肺症候群

1+. PaO_2が室内気で 80 mmHg未満、70 mmHg以上（参考所見：経皮酸素飽和度では 93-95%）

2+. PaO_2が室内気で 70 mmHg未満、50 mmHg以上（参考所見：経皮酸素飽和度では 85-92%）

3+. PaO_2が室内気で 50 mmHg未満（参考所見：経皮酸素飽和度では 84%以下）

③ 門脈肺高血圧症（肺高血圧症治療ガイドライン 2012 年改訂版に準ずる）

診断基準（the European Respiratory Society Pulmonary Hepatic Vascular Disorder Task Force 2004 Consensusu Report）

a. 慢性肝疾患の有無に関わらず門脈圧亢進症を認める

b. 安静時平均肺動脈圧(mPAP) >25mmHg

c. 平均肺動脈楔入圧(cPCWP) <15mmHg

d. 肺血管抵抗 （PVR） > 240dyne/sec/cm^2

2+. 門脈肺高血圧症診断基準を満たし、mPAP が 25 mmHg 以上、35 mmHg 未満

3+. 門脈肺高血圧症診断基準を満たし、mPAP が 35 mmHg 以上

④ 症状

1+. 出血傾向、脾腫、貧血のうち一つもしくは複数を認めるが、治療を要しない。

2+. 出血傾向、脾腫、貧血のうち治療を必要とするものを一つもしくは複数を認める。

4.　関連する病態：胆道閉鎖症を原因とする場合

①　皮膚掻痒（白取の痒み重症度基準値のスコア）

程度	日中の症状	夜間の症状
0 なし	ほとんど、あるいは全く痒みを感じない	
1 軽微		
2 軽度		
3 中等度		うちに眠りながら掻く
4 高度		痒くてほとんど眠れない。しょっちゅう掻いているが、掻くとますます痒みが強くなる。

1+.　上記の1程度の痒み

2+.　上記の 2 または 3 程度の痒み

3+.　上記の4程度の痒み

②　成長障害

1+.　身長 SD スコアが−1.5 SD 以下

2+.　身長 SD スコアが−2 SD 以下

3+.　身長 SD スコアが−2.5 SD 以下

5.　肝機能障害の評価: 採血データおよび Child-Pugh score

1. 血液データ

1+.　下記表の高度異常が 2 系列以上認められるもの。

2. Child-Pugh score

2+.　7～9 点

3+.　10 点以上

		高度異常
A系列	1 アルブミン	2.8g/dl未満
B系列	2 血清総ビリルビン	5.0mg/dl以上
C系列	3 AST	200単位以上
	4 ALT	200単位以上
D系列	5 GGTP	200単位以上

（難治性疾患克服研究事業における肝疾患の重症患者認定からの改変）

Child-Pughスコア

スコア	1点	2点	3点
脳症	なし	I-II°	III-IV°
腹水	なし	軽度	中等度
Bil (mg/dl)	<2	2-3	3<
Alb (g/dl)	3.5<	2.8-3.5	<2.8
PT (%)	70%<	40-70%	<40%

6. 身体活動制限: performance status

grade	performance status
0	無症状で社会活動ができ,制限をうけることなく,健常人と同等にふるまえる.
1	軽度の症状があり,肉体労働は制限を受けるが,歩行,軽労働や座業はできる,例えば軽い家事,事務など.
2	歩行や身の回りのことはできるが,時に少し介助がいることもある.軽労働はできないが,日中の50%以上は起居している.
3	身の回りにある程度のことはできるが,しばしば介助がいり,日中の50%以上は就床している.
4	身の回りのこともできず,常に介助がいり,終日就床を必要としている.

1+. PS 1

2+. PS 2 or 3

3+. PS 4

- 重症度判定

因子/重症度	軽快者	重症度1	重症度2	重症度3
胆汁うっ滞	−	1+		
胆道感染	−	1+	2+	3+
門脈圧亢進症	−	1+	2+	3+
身体活動制限	−	1+	2+	3+
関連病態	−	1+	2+	3+
肝機能障害	−	1+	2+	3+

- 重症度判定項目の中で最も症状の重い項目を該当重症度とする。
- 胆汁うっ滞については、あれば重症度１以上。重症度２以上かどうかは他の 5 項目の状態によって決定され、必ずしも胆汁うっ滞の存在は必要とはしない。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

297 アラジール症候群

○ 概要

1. 概要

アラジール症候群は、小葉間胆管減少症による慢性胆汁うっ滞に特徴的な肝外症状を伴う、遺伝性肝内胆汁うっ滞症である。従来の臨床症状による診断では、「肝臓、顔貌、心血管、眼球、椎体の全てに異常が見られる場合を完全型アラジール症候群、肝臓を含めて上記の3症状を伴う場合を不完全型アラジール症候群」という。近年は、これらの臨床症状を全ては満たさないが、特有の遺伝子異常を伴う場合も本症として報告されている。日本の全国調査では、患者数は 200～300 人程度と推測された。

2. 原因

原因遺伝子として JAG1 が 1997 年に、Notch2 が 2006 年に、それぞれ発見され、現在では JAG1 の異常によるアラジール症候群 1 型と Notch2 によるアラジール症候群 2 型が区別されるようになった。JAG1 と Notch2 はともに、Notch シグナル伝達系を構成し、この遺伝子異常が胎生期の発生過程で何らかの影響をきたすことが原因と考えられているが、病態の詳細は不明である。

3. 症状

乳児期から始まる黄疸が主要症状であり、しばしば胆道閉鎖症や新生児肝炎と鑑別を要する。非典型例では、黄疸がなく、先天性心疾患や腎障害が前景に立つ場合がある。特に、本症 2 型では重症腎障害が特徴的とされる。心血管系の異常としては末梢性肺動脈狭窄が、椎体異常では前方弓癒合不全が、眼球では後部胎生環が特徴的な異常である。さらに、発育・発達障害、性腺機能不全、消化管の異常などを伴う場合がある。

黄疸を伴う本症患者の約 3 分の 1 が幼児期以降に胆汁うっ滞性肝硬変に進行する。近年、このような場合も肝移植によって長期生存が可能になってきた。一方、肝移植後も成長障害や頭蓋内出血をきたす可能性が報告されている。特に、肝移植が可能になってからは、胆汁うっ滞性肝硬変よりも血管奇形による頭蓋内出血が重要な合併症になっている。

4. 治療法

慢性の胆汁うっ滞や成長障害に対して、脂溶性ビタミンや中鎖脂肪酸（MCT）の補充など栄養療法を長期に継続する。痒みや高脂血症に対して陰イオン交換樹脂や脂質降下薬が使われる場合がある。胆汁うっ滞性肝硬変に進行したり、痒みなどにより著しく QOL が低下した場合には肝移植が行われる。重篤な心疾患については外科手術が、腎不全については透析や腎移植が必要なことがある。

5. 予後

症例ごとに罹患臓器の病変や重症度が大きく異なり、それぞれ予後も異なる。日本の全国調査では 24%の症例で肝移植、4%の症例で開心術、9%の症例で心臓カテーテル治療が実施されていた。また、成長障害が 49%、発達遅延が 26%に認められ、長期にわたる包括的な診療を求められる例が多い。

○　要件の判定に必要な事項

１．　患者数

約 200～300 人

２．　発病の機構

不明（遺伝子異常が見出されているが具体的な発病機構は未解明である。）

３．　効果的な治療方法

未確立（肝臓、心臓、腎臓が主要な罹患臓器であるが、それぞれの重症度に応じて肝移植、心臓手術やカテーテル治療、血液浄化や腎移植を含む腎代替療法が実施される。）

４．　長期の療養

必要（遷延・進行する肝病態、循環不全、腎機能障害により生じる種々の合併症・続発症に対する治療を要するため。）

５．　診断基準

あり（研究班および日本小児栄養消化器肝臓学会作成の診断基準。）

６．　重症度分類

肝疾患、心・血管病変、腎疾患、頭蓋内血管病変などアラジール症候群に起因する症候により重症度を判定し、いずれかを満たす場合を対象とする。

○　情報提供元

「Alagille 症候群など遺伝性胆汁うっ滞性疾患の診断ガイドライン作成、実態調査並びに生体資料のバンク化に関する研究班」

研究代表者　筑波大学大学院人間総合科学研究科疾患制御医学専攻小児内科学分野　教授　須磨崎亮

「小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における包括的な診断・治療ガイドライン作成に関する研究班」

研究代表者　東北大学大学院医学系研究科小児外科学分野　教授　仁尾正記

＜診断基準＞

1. 主要な症候

（１）肝病理所見による小葉間胆管の減少

（２）臨床所見

① 胆汁うっ滞

② 心臓血管奇形（末梢性肺動脈狭窄が最も特徴的所見である。）

③ 骨格の奇形（蝶形椎体が特徴的所見である。）

④ 眼球の異常（後部胎生環が特徴的所見である。）

⑤ 特徴的な顔貌

2. その他の症候

①腎病変： 腎異形成、腎動脈狭窄、多発嚢胞腎、尿細管性アシドーシス、膀胱尿管逆流症、尿路閉塞、慢性腎不全など

②神経血管： もやもや病、脳動脈瘤、内頚動脈瘤、大動脈瘤、大動脈縮窄など

③膵： 膵機能不全

3. 参考事項

（１）常染色体優性遺伝形式の家族歴

血族内にアラジール症候群と診断された者がおり、その遺伝形式が常染色体優性遺伝に矛盾しない。

（２）遺伝子診断

JAG1 遺伝子、または NOTCH2 遺伝子に変異を認める。

4. 診断の判定基準

以下に挙げた２つの場合のいずれかを満たす場合を、アラジール症候群と診断する。

〇典型例：

１の（１）を満たし、かつ、（２）の①から⑤のうち、３項目以上を満たすもの。

〇非典型例、または変異アリルを有するが症状の乏しい不完全浸透例：

- １または２に挙げたアラジール症候群に合致する症候が、１項目以上見られる。
- 常染色体優性遺伝に矛盾しない家族歴がある。
- 遺伝子診断で上記の所見が認められる。

上記の３項目のうち、２項目以上を満たすもの。

＜重症度分類＞
肝疾患、心・血管病変、腎疾患、頭蓋内血管病変などアラジール症候群に起因する症候により重症度を判定し、いずれかを満たす場合を対象とする。

＜肝疾患＞
重症度２以上を対象とする。

重症度分類

- 軽症者：アラジール症候群に起因する臨床症状はあるが、治療を必要としない状態。
- 重症度１：アラジール症候群に起因する臨床症状があり治療を要するが、これによる日常生活の制限や介護を必要としない状態。
- 重症度２：アラジール症候群に起因する臨床症状のため、治療を要し、これによる日常生活の制限や介護を要する状態であるが、病状が可逆的またはその進行が緩やかで肝移植を急ぐ必要がない状態。
- 重症度３：アラジール症候群に起因する臨床症状、もしくは著しく QOL 低下を来す続発症により生命に危険が及んでいる状態、または早期に肝移植が必要な状態。

以下の重症度判定項目により肝疾患の重症度を判定する。

１．胆汁うっ滞の状態

1+　持続的な顕性黄疸を認めるもの

２．門脈圧亢進症（門脈血行異常の診断と治療のガイドライン 2013 に準ずる）

① 食道・胃・異所性静脈瘤

1+　静脈瘤を認めるが易出血性ではない。

2+　易出血性静脈瘤を認めるが、出血の既往がないもの。易出血性食道・胃静脈瘤とは「食道・胃静脈瘤内視鏡所見記載基準」に基づき、F2 以上のもの、または F 因子に関係なく発赤所見を認めるもの。異所性静脈瘤の場合もこれに準ずる。

3+　易出血性静脈瘤を認め、出血の既往を有するもの。異所性静脈瘤の場合もこれに準じる。異所性静脈瘤とは、門脈領域の中で食道・胃静脈瘤以外の部位、主として上・下腸管膜静脈領域に生じる静脈瘤をいう。すなわち胆管・十二指腸・空腸・回腸・結腸・直腸静脈瘤、及び痔などである。

② 肝肺症候群

1+　PaO_2が室内気で 80 mmHg未満、70 mmHg以上（参考所見：経皮酸素飽和度では 93-95%）

2+　PaO_2が室内気で 70 mmHg未満、50 mmHg以上（参考所見：経皮酸素飽和度では 85-92%）

3+　PaO_2が室内気で 50 mmHg未満（参考所見：経皮酸素飽和度では 84%以下）

③ 門脈肺高血圧症（肺高血圧症治療ガイドライン 2012 年改訂版に準ずる）

診断基準（the European Respiratory Society Pulmonary Hepatic Vascular Disorder Task Force 2004 Consensus Report）

a. 慢性肝疾患の有無に関わらず門脈圧亢進症を認める。

b. 安静時平均肺動脈圧（mPAP）＞25mmHg

c. 平均肺動脈楔入圧（mPCWP）＜15mmHg

d. 肺血管抵抗（PVR）＞240dyne/sec/cm^2

2+ mPAP が 25 mmHg 以上、35 mmHg 未満

3+ mPAP が 35 mmHg 以上

④ 症状

1+ 出血傾向、脾腫、貧血のうち一つもしくは複数を認めるが、治療を要しない。

2+ 出血傾向、脾腫、貧血のうち治療を必要とするものを一つもしくは複数を認める。

３．関連する病態：アラジール症候群を原因とする場合。

① 皮膚掻痒（白取の「痒みの重症度基準」）

程度	日中の症状	夜間の症状
0 なし	ほとんど、あるいは全く痒みを感じない	
1 軽微		
2 軽度		
3 中等度		うちに眠りながら掻く
4 高度		痒くてほとんど眠れない。しょっちゅう掻いているが、掻くとますます痒みが強くなる。

1+ 上記の１程度の痒み

2+ 上記の 2 または 3 程度の痒み

3+ 上記の４程度の痒み

② 脂溶性ビタミン欠乏症や高コレステロール血症

1+ これらの病態のために薬物治療を要する場合

４．肝機能障害の評価：採血データおよび Child-Pugh score

1. 血液データ

1+ 下記表の高度異常が 2 系列以上認められるもの。

2. Child-Pugh score

2+ 7～9 点（Child-Pugh score Grade B）

3+ 10 点以上（Child-Pugh score Grade C）

		高度異常
A系列	1 アルブミン	2.8g/dl未満
B系列	2 血清総ビリルビン	5.0mg/dl以上
C系列	3 AST	200単位以上
	4 ALT	200単位以上
D系列	5 GGTP	200単位以上

（難治性疾患克服研究事業における肝疾患の重症患者認定からの改変）

Child-Pughスコア

スコア	1点	2点	3点
脳症	なし	I-II°	III-IV°
腹水	なし	軽度	中等度
Bil (mg/dl)	<2	2-3	3<
Alb (g/dl)	3.5<	2.8-3.5	<2.8
PT (%)	70%<	40-70%	<40%

５．身体活動制限：Performance Status（PS）

grade	performance status
0	無症状で社会活動ができ,制限をうけることなく,健常人と同等にふるまえる.
1	軽度の症状があり,肉体労働は制限を受けるが,歩行,軽労働や座業はできる,例えば軽い家事,事務など.
2	歩行や身の回りのことはできるが,時に少し介助がいることもある.軽労働はできないが,日中の50%以上は起居している.
3	身の回りにある程度のことはできるが,しばしば介助がいり,日中の50%以上は就床している.
4	身の回りのこともできず,常に介助がいり,終日就床を必要としている.

1+　PS grade1

2+　PS grade2 または 3

3+　PS grade4

- 重症度判定

因子／重症度	軽症者	重症度１	重症度２	重症度３
胆汁うっ滞	－	1+		
門脈圧亢進症	－	1+	2+	3+
関連病態	－	1+	2+	3+
肝機能障害	－	1+	2+	3+
身体活動制限	－	1+	2+	3+

- 重症度判定項目の中で最も症状の重い項目を該当重症度とする。
- 胆汁うっ滞については、あれば重症度１以上。重症度２以上かどうかは他の 4 項目の状態によって決定され、必ずしも胆汁うっ滞の存在は必要とはしない。

＜心・血管病変＞

重症度２以上を対象とする。

重症度分類

- 軽症者：アラジール症候群に起因する心・血管病変を認めない場合、またはこれを認めるが治療を要さない場合（外科手術後を含む）。
- 重症度１：心電図・心エコー・心臓カテーテル検査などでアラジール症候群に起因する異常所見を

認め、治療を要する場合。

- 重症度２：アラジール症候群に起因する心・血管病変のため、呼吸管理または酸素療法を行う場合。もしくはNYHA心機能分類でⅡまたはⅢ度の身体活動制限を認める場合。
- 重症度３：アラジール症候群に起因する心・血管病変のため、NYHA心機能分類でⅣ度の身体活動制限を認める場合。

NYHA心機能分類

Ⅰ度：通常の身体活動では無症状。

Ⅱ度：通常の身体活動で症状発現、身体活動がやや制限される。

Ⅲ度：通常以下の身体活動で症状発現、身体活動が著しく制限される。

Ⅳ度：どんな身体活動あるいは安静時でも症状発現。

＜腎疾患＞

重症度１以上を対象とする。

重症度分類

- 軽症者：アラジール症候群に起因する腎疾患を認めない場合、または腎疾患を認めるが治療を要さない場合。
- 重症度１：アラジール症候群に起因する腎疾患を認め、CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合。またはアラジール症候群に起因する腎性高血圧や尿細管アシドーシスのために治療を要する場合。
- 重症度２：アラジール症候群に起因する腎疾患を認め、腎代替療法を要する場合。

CKD 重症度分類ヒートマップ

		蛋白尿区分		A1	A2	A3
		尿蛋白定量 (g/日) 尿蛋白/Cr 比 (g/gCr)		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
				0.15 未満	0.15～0.49	0.50 以上
GFR 区分 (mL/分 /1.73 ㎡)	G1	正常または高値	≧90	緑	黄	オレンジ
	G2	正常または軽度低下	60～89	緑	黄	オレンジ
	G3a	軽度～中等度低下	45～59	黄	オレンジ	赤
	G3b	中等度～高度低下	30～44	オレンジ	赤	赤
	G4	高度低下	15～29	赤	赤	赤
	G5	末期腎不全 (ESKD)	＜15	赤	赤	赤

＜頭蓋内血管病変＞

重症度２以上を対象とする。

重症度分類

- 軽症者：アラジール症候群に起因する頭蓋内血管病変を認めない場合、またはこれを認めるが治療を要さない場合（外科手術後を含む）。
- 重症度１：アラジール症候群に起因する頭蓋内血管病変を認め、治療を要する場合。もしくは Performance Status が grade 1 である場合。
- 重症度２：アラジール症候群に起因する頭蓋内血管病変のため、呼吸管理、酸素療法、胃管・胃瘻による経腸栄養のうち一つ以上を行う場合。もしくは Performance Status grade２または３の身体活動制限を認める場合。
- 重症度３：アラジール症候群に起因する頭蓋内血管病変のため、Performance Status grade４の身体活動制限を認める場合。

grade	performance status
0	無症状で社会活動ができ,制限をうけることなく,健常人と同等にふるまえる.
1	軽度の症状があり,肉体労働は制限を受けるが,歩行,軽労働や座業はできる,例えば軽い家事,事務など.
2	歩行や身の回りのことはできるが,時に少し介助がいることもある.軽労働はできないが,日中の50%以上は起居している.
3	身の回りにある程度のことはできるが,しばしば介助がいり,日中の50%以上は就床している.
4	身の回りのこともできず,常に介助がいり,終日就床を必要としている.

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

298 遺伝性膵炎

○ 概要

1. 概要

遺伝性膵炎とは、遺伝により慢性膵炎が多発する稀な疾病である。遺伝性膵炎の定義として Gross は、①血縁者に3人以上の膵炎症例を認め、②若年発症、③大量飲酒など慢性膵炎の成因と考えられるものが認められず、④ 2世代以上で患者が発生していることを挙げている。我が国では少子化に伴い明確な家族歴を得ることが困難なため、厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班の策定した臨床診断基準に基づき診断される。

2. 原因

原因遺伝子変異として、カチオニックトリプシノーゲン（PRSS1）遺伝子変異が約4割、膵分泌性トリプシンインヒビター（SPINK1）遺伝子変異が約3割、その他・不明が約3割とされる(文献 2)。膵炎発症の第一段階は、膵腺房細胞内でのトリプシノーゲンの異所性活性化である。生体内には異所性のトリプシノーゲン活性化、さらに活性化したトリプシンを介する他の消化酵素の活性化による自己消化から膵臓を守るための防御機構が存在している。PRSS1 遺伝子異常により、トリプシンの活性化・不活性化のアンバランスが生じるとトリプシンの持続的活性化が生じ、膵炎を発症すると考えられている。しかしながら、SPINK遺伝子における最多の変異(p.N34S 変異)による膵炎発症機序は解明されておらず、また3割の家系では原因遺伝子異常を認めず、発病機構は明らかではない。

3. 症状

発症は 10 歳以下が多く、幼児期より腹痛、悪心、嘔吐、下痢などの急性膵炎様発作を反復し、多くは慢性膵炎へと進行し、膵外分泌機能不全や糖尿病を高率に合併する。頻回な膵炎発作のための入院や疼痛コントロールのために膵臓手術が必要となる症例も多い。

4. 治療法

疼痛のコントロールと、膵内外分泌障害に対する補充療法といった対症療法にとどまり、根治的治療はない。

5. 予後

一般の慢性膵炎に比べて遺伝性膵炎の発症が幼少時と若く有病期間が長いことや、炎症が反復・持続し高度となりやすいため、膵外分泌機能不全や糖尿病を高率に合併し、QOL は著しく低下する。さらに遺伝性膵炎患者の膵癌発症率は一般人口のそれと比べて、約 50 倍から 90 倍と高率である。我が国における全国調査においても、遺伝性膵炎 82 家系中 14 家系(17%)に膵癌を認めている。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

約 300-400 人

2．発病の機構

不明（主にトリプシンの活性化・不活性化に関する遺伝子異常によることが想定されている。）

3．効果的な治療方法

未確立（膵外分泌ならびに内分泌機能不全に対する対症療法にとどまる。）

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あり。）

6．重症度分類

急性膵炎発作を直近 1 年に 1 回以上起こしている場合を重症とし、対象とする。

○　情報提供元

「難治性膵疾患に関する調査研究」

研究代表者　近畿大学　教授　竹山宜典

＜診断基準＞

再発性急性膵炎あるいは慢性膵炎（確診及び準確診）症例で、①カチオニックトリプシノーゲン(PRSS1)遺伝子の p.R122H ないし p.N29I 変異が認められる、②世代にかかわらず、膵炎患者 2 人以上の家族歴がある、③少なくとも 1 人の膵炎患者は、大量飲酒など慢性膵炎の成因と考えられるものが認められない、④ 単一世代の場合、少なくとも 1 人の患者は 40 歳以下で発症している、の 4 項目のうち①を満たす、あるいは②、③、④の全てを満たす場合、遺伝性膵炎と診断される。

＜それぞれの定義＞

急性膵炎

1. 上腹部に急性腹痛発作と圧痛がある。
2. 血中または尿中に水酵素の上昇がある。
3. 超音波、CTまたはMRIで膵に急性膵炎に伴う異常所見がある。

上記3項目中2項目以上を満たし、他の膵疾患および急性腹症を除外したものを急性膵炎と診断する。
注：膵酵素は膵特異性の高いもの（膵アミラーゼ、リパーゼなど）を測定することが望ましい。

再発性急性膵炎

慢性膵炎の診断基準を満たさず、急性膵炎発作を複数回反復するものである。多くは微小胆石によるものと推測されているが、遺伝性膵炎の一部も含まれると考えられる。

慢性膵炎

慢性膵炎の診断項目
① 特徴的な画像所見
② 特徴的な組織所見
③ 反復する上腹部痛発作
④ 血中または尿中膵酵素値の異常
⑤ 膵外分泌障害
⑥ 1 日 80g以上（純エタノール換算）の持続する飲酒歴
慢性膵炎確診： a、b のいずれかが認められる。 a. ①または②の確診所見。 b. ①または②の準確診所見と, ③④⑤のうち 2 項目以上。 慢性膵炎準確診：①または②の準確診所見が認められる。 早期慢性膵炎：③～⑥のいずれか 2 項目以上と早期慢性膵炎の画像所見が認められる。

注 1. ①、② のいずれも認めず、③～⑥のいずれかのみ2項目以上有する症例のうち、他の疾患が否定されるものを慢性膵炎疑診例とする。 疑診例には3か月以内に EUS を含む画像診断を行うことが望ましい。

注 2. ③または④の 1 項目のみ有し早期慢性膵炎の画像所見を示す症例のうち、他の疾患が否定されるものは早期慢性膵炎の疑いがあり、注意深い経過観察が必要である。

慢性膵炎の診断項目

① 特徴的な画像所見

確診所見：以下のいずれかが認められる。
a. 膵管内の結石。
b. 膵全体に分布する複数ないしび漫性の石灰化。
c. ERCP 像、膵全体に見られる主膵管の不整な拡張と不均等に分布する不均一かつ不規則な分枝膵管の拡張。
d. ERCP 像で、主膵管が膵石、蛋白栓などで閉塞または狭窄している時は、 乳頭側の主膵管と分枝膵管の不規則な拡張。

準確診所見：以下のいずれかが認められる。
a. MRCP において、主膵管の不整な拡張と共に膵全体に不均一に分布する分枝膵管の不規則な拡張。
b. ERCP 像において、膵全体に分布するび漫性の分枝膵管の不規則な拡張、主膵管のみの不整な拡張、蛋白栓のいずれか。
c. CT において、主膵管の不規則なび漫性の拡張と共に膵辺縁が不規則な凹凸を示す膵の明らかな変形。
d. US(EUS)において、膵内の結石または蛋白栓と思われる高エコーまたは膵管の不整な拡張を伴う辺縁が不規則な凹凸を示す膵の明らかな変形。

② 特徴的な組織所見
確診所見：膵実質の脱落と線維化が観察される。膵線維化は主に小葉間に観察され、小葉が結節状、いわゆる硬変様をなす。
準確診所見：膵実質が脱落し、線維化が小葉間または小葉間・小葉内に観察される。

④ 血中または尿中膵酵素値の異常
以下のいずれかが認められる。
a. 血中膵酵素が連続して複数回にわたり正常範囲を超えて上昇あるいは正　常下限未満に低下。
b. 尿中膵酵素が連続して複数回にわたり正常範囲を超えて上昇。

⑤ 膵外分泌障害
BT-PABA 試験で明らかな低下を複数回認める。

＜重症度分類＞

急性膵炎発作を直近1年に1回以上起こしている場合を重症とし、対象とする。

※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ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

299 嚢胞性線維症

○ 概要

1. 概要

嚢胞性線維症（膵嚢胞線維症 cystic fibrosis：CF、システィック・ファイブローシス）は、cystic fibrosis transmembrane conductance regulator（CFTR）を原因分子とする全身性の疾患である。気道内液、腸管内液、膵液など全身の分泌液／粘液が著しく粘稠となり、管腔が閉塞し感染し易くなる。典型的な症例では、胎便性イレウスを起こし、膵臓が萎縮して膵外分泌不全による消化吸収不良を来たし、呼吸器感染を繰り返して呼吸不全となる。汗中の塩化物イオン濃度の高値は特徴的な所見であり、診断に用いられる。

2. 原因

CFTR 遺伝子の変異を原因とする。CFTR タンパクは全身の管腔臓器の主要な陰イオンチャネルである。CF では、CFTR の機能低下により、気道、腸管、膵管、胆管、汗管、輸精管の上皮膜／粘膜を介するクロライド（塩化物イオン）と水の輸送が障害される。そのため、管腔内の粘液／分泌液が過度に粘稠となり、管腔が閉塞し感染し易くなり、多臓器の障害を来す。これまでに報告された遺伝子変異は 1,900 種類を超え、人種や国により多様である。同じ遺伝子変異を持つ患者でも、障害される臓器および重症度が異なり、病態形成の機序には不明な部分が多い。

3. 症状

1）典型的な症例では、生直後にしばしば胎便性イレウスを起こす。その後、膵外分泌不全による消化吸収不良を来たし、気道感染症を繰り返して呼吸不全となる。汗腺の塩化物イオンの再吸収が障害されるため、汗の塩分濃度が高くなる。障害される臓器と重症度は様々であるが、単一臓器のみが障害される患者もいる。

2）胎便性イレウスは、国内の CF 患者の 40～50%に見られる。粘稠度の高い粘液のために胎便の排泄が妨げられ、回腸末端部で通過障害が生じる。

3）呼吸器症状は、ほぼ全例の CF 患者に見られる。出生後、細気管支に粘稠度の高い粘液が貯留し、病原細菌が定着すると細気管支炎や気管支炎を繰り返し、呼吸不全となる。膿性痰の喀出、咳嗽、呼吸困難を来す。ムコイド型緑膿菌の持続感染が特徴である。

4）膵外分泌不全は、CF 患者の 80～85%に見られる。タンパク濃度の高い酸性の分泌液で小膵管が閉塞し、次第に膵実質が脱落する。変化は胎内で始まり、典型的な症例では2歳頃に膵外分泌不全の状態になり、脂肪便、栄養不良、低体重を来す。画像所見は、膵の萎縮あるいは脂肪置換を呈することが多い。

5）胆汁うっ滞型肝硬変が、国内の CF 患者の 20～25%に見られる。

4. 治療法

1）現在のところ根本的な治療法は無く、呼吸器感染症と栄養状態のコントロールが中心となる。生涯治療を継続する必要がある。肺移植や肝移植が必要となる場合が多い。

2）2011 年以降、欧米で大きな治療効果があった3剤、高力価の消化酵素薬、気道内の膿性粘液を分解す

るドルナーゼアルファ吸入液、トブラマイシンの吸入薬により、予後の改善が期待されている。
3）胎便性イレウスに対しては、高浸透圧性造影剤の浣腸が行われるが、手術が必要となる場合も多い。
4）呼吸器症状の治療は、肺理学療法（体位ドレナージ、タッピング）、去痰薬、気管支拡張薬の組み合わせにより喀痰の排出を促進させ、呼吸器感染を早期に診断し適切な抗菌薬を使うことが基本である。ドルナーゼアルファは、気道内の膿性粘液中の DNA を分解することにより喀痰を排出し易くする。高張食塩水（6～7%）の吸入も喀痰を排出し易くする。緑膿菌感染を早期に検出し、早期に治療することが大切である。
5）膵外分泌不全には膵酵素補充療法を行う。気道の慢性感染症と咳そうによる消耗が加わって、栄養不良となることが多い。充分な量の消化酵素製剤を補充して、健常な子供よりも 30～50%多いカロリーを摂る必要がある。栄養状態が良好になると肺機能が改善する。
6）最近、ヨーロッパ人に多い一部の遺伝子変異について、根本的な治療薬が開発され治療効果があると報告されている。しかし、日本人の遺伝子変異はヨーロッパ人とは異なるので、治療薬開発のために研究班として遺伝子解析と変異タンパクの機能解析を進めている。

5．予後

2014 年 10 月現在までに 95 症例（男性 46 例、女性 49 例）のデータが蓄積されており、平均生存期間は約 20 年である。ただし、症例数の多い欧米で開発された治療法の発達・普及により予後の改善が見込まれ、成人症例の増加が予想される。

○ 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（CFTR 遺伝子の変異が主な原因であるが、病態形成の機序に不明な部分が多い。）
3．効果的な治療方法
未確立（対症療法のみである。）
4．長期の療養
必要（進行性であり、生涯治療を継続する必要がある。）
5．診断基準
あり（研究班作成の診断基準あり。）
6．重症度分類
重症度 Stage 分類を用いて Stage-3以上を対象とする。

○ 情報提供元

「嚢胞性線維症」　研究代表者　近畿大学医学部　主任教授　竹山宜典

＜診断基準＞

Definite,Probable を対象とする。

嚢胞性線維症の診断基準

A 臨床症状

1．膵外分泌不全

2．呼吸器症状（感染を繰り返し、気管支拡張症、呼吸不全をきたす。ほとんどの症例が慢性副鼻腔炎を合併する。粘稠な膿性痰を伴う慢性咳嗽を特徴とする。）

3．胎便性イレウス

4．家族歴

B 検査所見

1．汗中塩化物イオン（Cl^-）濃度

異常高値：60 mmol/L 以上

境界領域：40～59mmol/L （生後 6 ヶ月未満では 30～59mmol/L）

正常：39mmol/L 以下（生後 6 ヶ月未満では 29mmol/L 以下）

2．BT-PABA 試験 70%以下、または便中エラスターゼ：200 μg/g 以下を膵外分泌不全とする。

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

びまん性汎細気管支炎、若年性膵炎、原発性線毛機能不全、シュバッハマン・ダイアモンド症候群

D 遺伝学的検査

1．CFTR 遺伝子の変異

＜診断のカテゴリー＞

Definite：

1）汗中Cl^-濃度の異常高値に加え、特徴的な呼吸器症状を示すもの。

2）汗中Cl^-濃度の異常高値に加え、膵外分泌不全、胎便性イレウス、家族歴のうち2つ以上を示すもの。

3）臨床症状のうちいずれか1つを示し、2つの病的な CFTR 変異が確認されたもの。

Probable：

1）汗中Cl^-濃度の異常高値に加え、膵外分泌不全、胎便性イレウスのいずれか1つを示すもの。

2）汗中Cl^-濃度が境界領域であり、特徴的な呼吸器症状を示すもの。

3）汗中Cl^-濃度が境界領域であり、膵外分泌不全、胎便性イレウス、家族歴のうち2つ以上を示すもの。

4）臨床症状のうちいずれか1つを示し、1つの病的な CFTR 変異が確認されたもの。

＜重症度分類＞

以下の重症度 Stage 分類を用いて Stage-3 以上を対象とする。

Stage-0　呼吸器異常および栄養障害が無い
Stage-1　呼吸器異常が無く栄養障害が軽度
Stage-2　呼吸器異常が軽度または栄養障害が中等度
Stage-3　呼吸器異常が中等度または栄養障害が重度
Stage-4　呼吸器異常が重度

呼吸器異常とは、以下の定義で%FEV1が 90%未満の症例を指す。

さらに呼吸器異常の重症度は以下のように分類する。

%FEV1 が、正常: > 90%，軽症: 70-89%，中等症: 40-69%，重症: < 40%

FEV1 予測値は 18 歳から 95 歳までは

FEV1(L)=0.036 × 身長(cm) - 0.028 × 年齢 - 1.178 (男性)

FEV1(L)=0.022 × 身長(cm) - 0.022 × 年齢 - 0.005 (女性)

6 歳から 18 歳までの幼児・未成年者では

FEV1(L)=3.347 – 0.1174 × 年齢(歳) + 0.00790 × {年齢(歳)}^{2} – 4.831 × 身長(m) + 2.977 × {身長(m)}^{2} (男児)

FEV1(L)=1.842 + 0.00161 × {年齢(歳)}^{2} – 3.354 × 身長(m) + 2.357 × {身長(m)}^{2} (女児)

６歳未満の症例に関しては、胸部単純レントゲンや胸部 CT などの画像所見による判定が試みられているが現時点では確定的なものはない。

栄養障害とは、BMI（Body mass index）が低下するものをいう。

さらに栄養障害の重症度は以下のように分類する。

	18 歳未満（%BMI）	18 歳以上（BMI）
正常	50%以上	22 以上
軽度	25%以上 49%未満	18.5 以上 21.9 未満
中等度	10%以上 25%未満	16 以上 18.5 未満
重度	10%未満	16 未満

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

300 IgG4 関連疾患

○ 概要

1. 概要

本邦より発信された新しい概念として注目されている。免疫異常や血中 IgG4 高値に加え、リンパ球と IgG4 陽性形質細胞の著しい浸潤と線維化により、同時性あるいは異時性に全身諸臓器の腫大や結節・肥厚性病変などを認める原因不明の疾患である。罹患臓器としては膵臓、胆管、涙腺・唾液腺、中枢神経系、甲状腺、肺、肝臓、消化管、腎臓、前立腺、後腹膜、動脈、リンパ節、皮膚、乳腺などが知られている。病変が複数臓器におよび全身疾患としての特徴を有することが多いが、単一臓器病変の場合もある。自己免疫性膵炎や涙腺唾液腺炎（ミクリッツ病）などが典型的疾患である。特に、自己免疫性膵炎は膵癌や胆管癌と誤診され、外科的手術を受ける場合がある。臨床的には各臓器病変により異なった症状を呈し、臓器腫大、肥厚による閉塞、圧迫症状や細胞浸潤、線維化に伴う臓器機能不全など時に重篤な合併症を伴うことがある。自己免疫機序の関与が考えられており、ステロイド治療が第一選択となるが、減量、中断によって多くの例で再発が見られる難治性の疾患である。

い。

2. 原因

原因は不明であるが、各種自己抗体の存在、血中 IgG4 高値、IgG4 陽性形質細胞浸潤、ステロイドが有効などより、自己免疫性疾患と考えられている。

3. 症状

障害される臓器によって、症状は異なるが、頻度の多いものとして下記のものがある。

a) 閉塞性黄疸
b) 上腹部不快感
c) 食欲不振
d) 涙腺腫脹
e) 唾液腺腫脹
f) 水腎症
g) 喘息様症状（咳そう、喘鳴など）
h) 糖尿病に伴う口乾など

4. 治療法

ステロイド投与が第一選択薬であり、比較的高容量で導入し、その後維持療法を行う。維持療法は1―3年とし、寛解が維持されている場合は中止してもよい。しばしば再発を認めるが、再発時の治療法は確立されていない。

5. 予後

多くの例でステロイド治療が奏功する。ただ減量、中断によって多くの例（約半数）で再発が見られる。完全治癒は期待しがたい。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

約 8,000 人

2．発病の機構

不明（自己免疫機序が考えられている。）

3．効果的な治療方法

未確立（ステロイドが第一選択薬。中止についての統一見解は得られていない。再発時の治療は未確立。）

4．長期の療養

必要（中止によって多くは再発する。）

5．診断基準

あり（研究班作成の診断基準あり。）

6．重症度分類

下記の重症度分類で重症例を対象とする。

軽症：治療介入不要例

中等症以上：要治療例

重症：ステロイド治療依存性あるいは抵抗例で、治療しても臓器障害が残る。

○　情報提供元

厚生労働省難治性疾患等克服研究事業「IgG4 関連疾」に関する調査研究班

研究代表者　京都大学消化器内科　教授　千葉勉

＜診断基準＞
IgG4 関連疾患の診断は基本的には、包括診断基準によるものとするが、以下の②～のそれぞれの臓器別診断基準により診断されたものも含めることとする。

①＜ＩｇG4関連疾患包括診断基準＞
以下の確定診断群、準確診群を対象とする。

1. 臨床的に単一または複数臓器に特徴的なびまん性あるいは限局性腫大、腫瘤、結節、肥厚性病変を認める。
2. 血液学的に高IgG4血症（135 mg/dl以上）を認める。
3. 病理組織学的に以下の2つを認める。
   ①組織所見：著明なリンパ球、形質細胞の浸潤と線維化を認める。
   ②IgG4陽性形質細胞浸潤：IgG4/IgG陽性細胞比40%以上、かつIgG4陽性形質細胞が10/HPFを超える。

上記のうち、1）、2）、3）を満たすものを確定診断群（definite）、1）、3）を満たすものを準確診群（probable）、1）、2）のみをみたすものを疑診群（possible）とする.

ただし、できる限り組織診断を加えて、各臓器の悪性腫瘍（癌、悪性リンパ腫など）や類似疾患（シェーグレン症候群、原発性/二次性硬化性胆管炎、キャッスルマン病、二次性後腹膜線維症、多発血管炎性肉芽腫症、サルコイドーシス、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症など）と鑑別することが重要である。

また、比較的生検困難な臓器病変（膵、胆道系、中枢神経、後腹膜、血管病変など）で、充分な組織が採取できず、本基準を用いて臨床的に診断困難であっても各臓器病変の診断基準を満たす場合には診断する。

②＜自己免疫性膵炎の診断基準＞
以下の確診、準確診、疑診例を対象とする。
【診断基準】
A. 診断項目
I. 膵腫大:
   a. びまん性腫大（diffuse）
   b. 限局性腫大（segmental/focal）
II. 主膵管の不整狭細像:ERP
III. 血清学的所見
   高 IgG4 血症（135mg/dl 以上）
IV. 病理所見:以下の①～④の所見のうち、、
   a. 3 つ以上を認める。
   b. 2 つを認める。

①高度のリンパ球、形質細胞の浸潤と、線維化

②強拡1視野当たり 10 個を超える IgG4 陽性形質細胞浸潤

③花筵状線維化（storiform fibrosis）

④閉塞性静脈炎（obliterative phlebitis）

V. 膵外病変：硬化性胆管炎、、硬化性涙腺炎・唾液腺炎、、後腹膜線維症

a. 臨床的病変

臨床所見および画像所見において、、膵外胆管の硬化性胆管炎、、硬化性涙腺炎・唾液腺炎（Mikulicz 病）あるいは

後腹膜線維症と診断できる。

b. 病理学的病変

硬化性胆管炎、、硬化性涙腺炎・唾液腺炎、、後腹膜線維症の特徴的な病理所見を認める。

＜オプション＞ステロイド治療の効果

専門施設においては、膵癌や胆管癌を除外後に、ステロイドによる治療効果を診断項目に含むこともできる. 悪性疾患の鑑別が難しい場合は超音波内視鏡下穿刺吸引（EUS—FNA）細胞診まで行っておくことが望ましいが、病理学的な悪性腫瘍の除外診断なく、ステロイド投与による安易な治療的診断は避けるべきである.

B. 診　断（「＋」は「かつ」、「/」は「または」の意味）

I. 確診

①びまん型

Ia＋＜III/IVb/V（a/b）＞

②限局型

Ib＋II＋＜III/IVb/V（a/b）＞の 2 つ以上

または

Ib＋II＋＜III/IVb/V（a/b）＞＋オプション

③病理組織学的確診

IVa

自己免疫性膵炎を示唆する限局性膵腫大を呈する例で ERP 像が得られなかった場合、EUS—FNA で膵癌が除外され、III/IVb/V（a/b）の 1 つ以上を満たせば、疑診とする. さらに、オプション所見が追加されれば準確診とする.

疑診＊：わが国では極めてまれな 2 型の可能性もある.

③＜IgG4 関連硬化性胆管炎の診断基準＞
確診、準確診例を対象とする。

【臨床診断基準】
A. 診断項目
1. 胆道画像検査にて肝内・肝外胆管にびまん性、あるいは限局性の特徴的な狭窄像と壁肥厚を伴う硬化性病変を認める.
2. 血液学的に高 IgG4 血症（135mg/dl 以上）を認める.
3. 自己免疫性膵炎、IgG4 関連涙腺・唾液腺炎、IgG4 関連後腹膜線維症のいずれかの合併を認める.
4. 胆管壁に以下の病理組織学的所見を認める.
①高度なリンパ球、形質細胞の浸潤と線維化
②強拡 1 視野あたり 10 個を超える IgG4 陽性形質細胞浸潤
③花筵状線維化（storiform fibrosis）
④閉塞性静脈炎（obliterative phlebitis）

オプション：ステロイド治療の効果
胆管生検や超音波内視鏡下穿刺吸引法（Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration、EUS-FNA）を含む精密検査のできる専門施設においては、胆管癌や膵癌などの悪性腫瘍を除外後に、ステロイドによる治療効果を診断項目に含むことができる.

B. 診断
Ⅰ. 確診：1＋3、1＋2＋4①②、4①②③、4①②④
Ⅱ. 準確診：1＋2＋オプション
Ⅲ. 疑診：1＋2

ただし、胆管癌や膵癌などの悪性疾患、原発性硬化性胆管炎や原因が明らかな二次性硬化性胆管炎を除外することが必要である. 診断基準を満たさないが、臨床的に IgG4 関連硬化性胆管炎が否定できない場合、安易にステロイド治療を行わずに専門施設に紹介することが重要である。

④＜IgG4 関連涙腺・眼窩および唾液腺病変の診断基準＞
A. 診断項目
1. 涙腺・耳下腺・顎下腺の持続性（3ヵ月以上）、対称性に2ペア以上の腫脹を認める。
2. 血液学的に高 IgG4 血症（135mg/dl 以上）を認める。
3. 涙腺・唾液腺組織に著明なIgG4陽性形質細胞浸潤（強拡大５視野でIgG4+/IgG+が50%以上）を認める。

B. 鑑別疾患
シェーグレン症候群、サルコイドーシス、キャッスルマン病、多発血管炎性肉芽腫症、悪性リンパ腫、癌などを除外する。

C. 診断

A の 1 と 2 または 1 と 3 を認め、B の鑑別疾患を除外したものを IgG4 関連涙腺・眼窩および唾液腺病変と診断する。

⑤＜IgG4 関連腎臓病の診断基準＞

Definite、Probable を対象とする。

1. 尿所見、腎機能検査に何らかの異常を認め、血液検査にて高 IgG 血症、低補体血症、高 IgE 血症のいずれかを認める。
2. 画像上特徴的な異常所見（びまん性腎腫大、腎実質の多発性造影不良域、単発性腎腫瘤（hypovascular）、腎盂壁肥厚病変）を認める。
3. 血液学的に高 IgG4 血症（135mg/dL 以上）を認める。
4. 腎臓の病理組織学的に以下の 2 つの所見を認める。
   a. 著明なリンパ球、形質細胞の浸潤を認める。ただし、IgG4/IgG陽性細胞比40%以上、またはIgG4陽性形質細胞が10/HPFを超える。
   b. 浸潤細胞を取り囲む特徴的な線維化を認める。
5. 腎臓以外の臓器の病理組織学的に著明なリンパ球、形質細胞の浸潤を認める。ただし、IgG4/IgG陽性細胞比40%以上、またはIgG4陽性形質細胞が10/HPFを超える。

＜診断のカテゴリー＞（ただし下の鑑別疾患を鑑別する）

Definite：	1）+3)+4） a、b
	2）+3)+4） a、b
	2）+3)+5）
Probable	1）+4） a、b
	2）+4） a、b
	2）+5）
Possible	1）+3）
	2）+3）
	1）+4） a
	2）+4） a

＜鑑別疾患＞

1.臨床的な鑑別疾患：多発血管炎性肉芽腫症、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、形質細胞腫など

2.画像診断上の鑑別疾患：悪性リンパ腫、腎癌（尿路上皮癌など）、腎梗塞、腎盂腎炎、多発血管炎性肉芽腫症、サルコイドーシス、癌の転移など

＜重症度分類＞

重症度は基本的に治療開始後に判定し、重症以上を対象とする。

治療開始後6ヶ月で判断する。

重症：ステロイド治療依存性、あるいは抵抗例で6ヶ月間治療後も臓器障害が残る。

〇ステロイド抵抗性

十分量のステロイド治療(初回投与量（0.5-0.6mg/kg))を行っても寛解導入できない場合。

〇ステロイド依存性

十分量のステロイド治療を行い、寛解導入したが、ステロイド減量や中止で再燃し、離脱できない場合。

〇臓器障害

当該疾患に罹患している各臓器固有の機能障害が残るもの。

腎臓：CKD 重症度分類で G3b あるいは A3 以上。

胆道：閉塞性黄疸が解除できずステント挿入などが必要、

または重度の肝硬変 Child Pugh B 以上。

膵臓：閉塞性黄疸が解除できずステント挿入などが必要。

または膵石などを伴う重度の膵外分泌機能不全。

呼吸器：PaO2 が 60Torr 以下の低酸素血症が持続する。

後腹膜・血管：尿路の閉塞が持続する、血管破裂。

あるいはその予防のためのステンテイング。

下垂体　ホルモンの補償療法が必要。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

301　黄斑ジストロフィー

○ 概要

１．概要

黄斑ジストロフィー（macular dystrophy）は眼底の黄斑部に両眼性、進行性の病変を呈する遺伝性疾患の総称である。一般にジストロフィー（dystrophy）とは、非炎症性、進行性の栄養上あるいは代謝上の異常を意味する。すなわち、黄斑ジストロフィーとは、何らかの遺伝子異常によって黄斑部の機能障害を来す一群の疾患であると考えられている。黄斑ジストロフィーの診断には、（１）基本的に両眼性である。（２）家族性、遺伝性の疾患である。（３）なんら外因が加わることなしに発生する。（４）他覚的検査所見、自覚的機能検査所見、いずれからみても徐々に進行する。これらの４つの項目を満たす（厚生省特性疾患網膜脈絡膜萎縮症調査研究班　黄斑ジストロフィー診断の手引きを参照）。なお黄斑ジストロフィーとは狭義には病変が黄斑部に限局した状態を指すが、多くの病型において病変は黄斑部から後極部に広がり、ときに周辺部網膜まで及ぶことがある。

２．原因

黄斑ジストロフィーのいくつかの病型については原因遺伝子が報告されているが、原因遺伝子が不明のものもある（表１）。各黄斑ジストロフィーの詳細な発症原因は不明のものも多い。

３．症状

徐々に進行する両眼の視力低下、色覚異常、中心視野異常、羞明。自覚症状の出現時期は、幼児期から中高年期までと幅広い。

４．治療法

治療法はない。

５．予後

次第に視力低下が進行し、矯正視力が 0.1 以下となることも多い。このため、特に書字・識字において著しい困難を生じるが、周辺視野は保たれるため完全な失明には至らない*。

＊錐体-杆体ジストロフィーでは進行期には著明な周辺視野狭窄がみられることがある。

○　要件の判定に必要な事項

１．　患者数

1,000 名

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（進行性に視力低下を認める。）

５．　診断基準

あり（日本眼科学会で承認予定の診断基準あり。）

６．　重症度分類

良好な方の眼の矯正視力が 0.3 未満の者を対象とする。

○　情報提供元

日本眼科学会

＜診断基準＞

Definite を対象とする。

A 症状

両眼視力低下（急性の視力低下は除外する。）

B 検査所見

① 眼底写真：両眼黄斑部の対称性の萎縮性病変、黄斑分離、あるいは沈着物。

② 蛍光眼底造影（FA）または眼底自発蛍光：病巣に一致した異常蛍光。

③ 電気生理学的検討：

・全視野 ERG（とくに錐体系）の反応減弱

・多局所および黄斑局所 ERG の反応減弱

・EOG の L/D 比の低下

④光干渉断層計（OCT）：病巣部における網膜の形態異常

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

- 薬物による視力低下
  クロロキン、ハイドロオキシクロロキン、ティオリダジン、タモキシフェン等
- 外傷性（あるいは近視性）網脈絡膜萎縮
- 後天性網脈絡膜疾患 （CSC、AZOOR、MEWDS 等）
- 先天性コロボーマ、先天性黄斑低形成
- 加齢黄斑変性萎縮型：年齢 50 歳以上の症例において黄斑に地図状萎縮がみられる。地図状萎縮は、1）直径 250μm 以上、2）円形、卵円形、房状または地図状の形態、3）境界鮮明、4）網膜色素上皮の低色素または脱色素変化、5）脈絡膜中大血管が明瞭に透見可能の全てを満たし、軟性ドルーゼン、reticular pseudodrusen、色素沈着を伴うことがある。
- 続発性黄斑変性：黄斑疾患の既往がある。萎縮病変は両眼非対称性。

D 家族歴

＜診断のカテゴリー＞

Definite：

- A項目＋B項目のうち3項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外する。
- 検査所見の特徴からそれぞれの病型の診断の要件を満たせば Definite とする。
- Probable の項目を満たし、明らかな家族歴を満たせば Definite とする。

Probable：

- B項目のうち2項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの。
- A 項目あるいは B 項目の1項目以上があり、C 項目の鑑別すべきものを除外したもの。

＜特異的な所見から診断が可能なもの＞

（検査所見の特徴からそれぞれ以下の要件を満たした場合に Definite とする）

1.　卵黄様黄斑ジストロフィー（ベスト病）

B-①　眼底写真（必須）：卵黄様病巣（図 1A）、偽蓄膿様病巣（図 2A）、いり卵様病巣（図 3A）を認める。
それぞれ図を参照。卵黄様物質が吸収すると非典型的な萎縮病巣になる（図 4）。

B-②　眼底自発蛍光：卵黄様物質は過蛍光（図 1B、図 2B、図 3B）を示す。
蛍光眼底造影（FA）：卵黄様物質はブロックによる低蛍光（図 1C）を示す。

B-③　電気生理学的検討（必須）：EOG は L/D 比が低下する。

B-④　OCT：卵黄様黄斑物質は網膜下に貯留している（図 1D、図 2C、図 3C）。

●診断の要件

診断は B-①眼底写真と B-②眼底自発蛍光あるいは FA と B-③電気生理学的検査で双方ともに上記の特徴を満たす場合に診断する。

図1A　卵黄様黄斑ジストロフィ：卵黄期
黄斑部に目玉焼の卵黄様の円形病巣がみられる。

図1B　図1Aの眼底自発蛍光
卵黄様病巣は過蛍光を示す

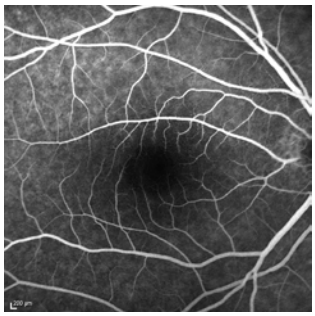


図1C　図1AのFA
卵黄様病巣は背景蛍光をブロックして低蛍光を示す。

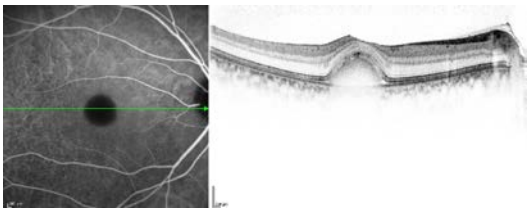


図1D　図1AのOCT
卵黄様病変は網膜下に高反射として認められる。

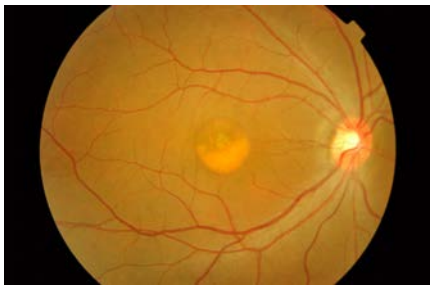


図2A　卵黄様黄斑ジストロフィ：偽蓄膿期
卵黄様病巣がくずれて、偽蓄膿様に下方に黄色物質が蓄積している。

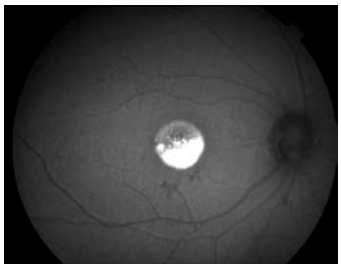


図2B　図2Aの眼底自発蛍光
下方の黄色物質が蓄積している部は過蛍光を示す。

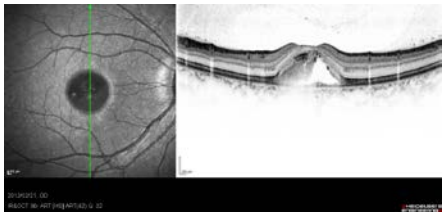


図2C　図2AのOCT
卵黄様物質は下方に蓄積しているようにみえる。
上方は漿液となり低反射を示すが、網膜下面には高反射物質が付着している。

図3A　卵黄様黄斑ジストロフィ；炒り卵期
まだらに蓄積した卵黄様物質がみられる。

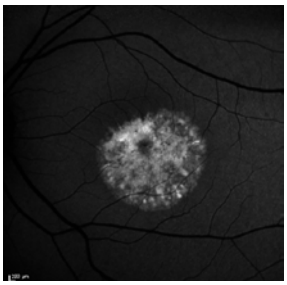


図3B　図3Aの眼底自発蛍光
卵黄様物質は過蛍光を示すが、卵黄様物質が消失した部は網膜色素上皮の萎縮のため低蛍光を示す。

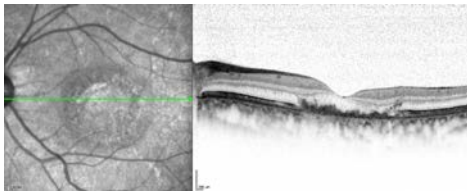


図3C　図3AのOCT
ドーム状隆起は平坦化し、卵黄様物質の沈着がみられる。
一部外顆粒層に迷入している。

図4　卵黄様黄斑ジストロフィ；萎縮期（図3の1年後）
網膜色素上皮の萎縮が進行してきている。

2.　Stargardt 病

B-①　眼底写真（必須）：黄斑の萎縮病巣（典型的萎縮病巣は正常の中心窩領域を取り囲んで輪状の脱色素帯、いわゆる標的黄斑病巣を示すもの（図 5）、金属様反射を有する萎縮病巣（beaten-metal atrophy））。典型的な症例では、黄斑周囲あるいは後極部に黄色斑を伴う（図 6A）。

B-②　眼底自発蛍光：背景蛍光全体が増強する。黄斑の萎縮病巣は低蛍光、黄色斑は過蛍光を示す（図 6B）。また、perpapillary sparing（視神経乳頭周囲の網膜および色素上皮が温存される所見）も診断に有用である。

蛍光眼底造影（FA　必須）：dark choroid（背景蛍光が暗くみえる）がみられる（図 6C）。

B-③　電気生理学的検討：全視野 ERG、EOG はさまざまである。黄斑部のERGでは反応減弱が見られる。

B-④　OCT：黄斑部は視細胞内節外節接合部（IS/OS）の消失と網膜の菲薄化がみられる。黄色斑は網膜色素上皮の瘤状隆起を示す（図 6D）。

●診断の要件

診断は B-①眼底写真と B-②蛍光眼底造影、眼底自発蛍光で双方ともに上記の特徴を満たす場合に診断する。

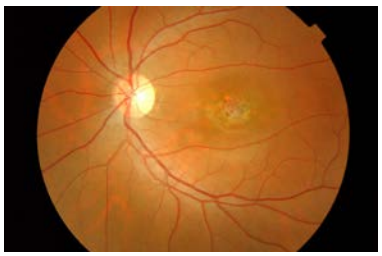


図5　Stargardt病
黄色斑を伴わず、黄斑変性のみがみられる。

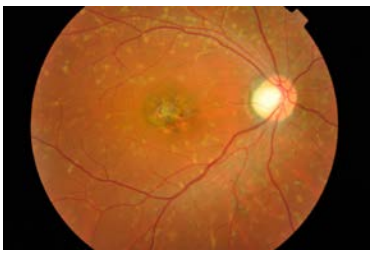


図6A Stargardt 病
黄斑萎縮病巣と多数の黄色斑を認める。

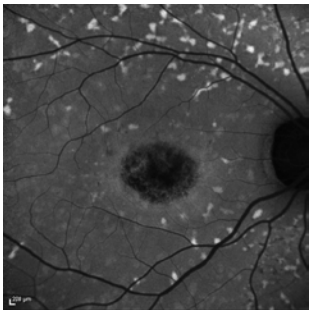


図6B　図6Aの眼底自発蛍光
黄斑萎縮部は低蛍光、その周囲は淡い過蛍光を示す。
黄色斑を過蛍光を示す。

図6C　図6AのFA
背景蛍光は暗く、dark choroid を示している。
黄色斑は淡い過蛍光を示している。

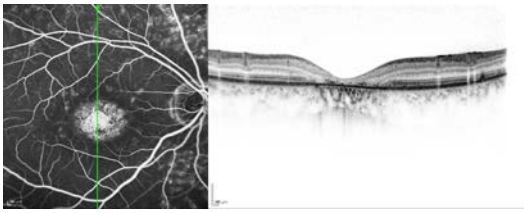


図6D　図6AのOCT
IS/OSの消失と網膜の菲薄化がみられる。

3.　オカルト黄斑ジストロフィー

B-①　眼底写真（必須）：黄斑部に視力低下を説明できる検眼鏡的な異常がない。

B-②　蛍光眼底造影（FA）：黄斑部に視力低下を説明できる異常がない*1。

B-③　電気生理学的検討（必須）：錐体と杆体を分離した全視野網膜電図は正常＊2。黄斑局所的ERGの反応が減弱、または多局所ERGで中心部の反応が減弱。

B-④　OCT：錐体外節先端（COST）の消失、IS/OS の不明瞭化がみられる。進行するとIS/OS ラインの分断がみられるようになり、外顆粒層も菲薄化する。

●診断の要件

診断は B-①眼底写真、B－②の蛍光眼底造影、および B-③電気生理学的検討のうち全ての特徴を満たす場合に診断する。

＊1　蛍光眼底造影がアレルギーなどで施行困難な場合、眼底自発蛍光で代用することも可能である。眼底自発蛍光は、正常か、もしくは中心窩にわずかな過蛍光が見られる程度の、ごく軽度の異常である。

＊2　錐体応答や 30-Hz フリッカ ERG は軽度低下することもある。

4.　錐体ジストロフィー、および錐体杆体ジストロフィー

B-①　眼底写真（必須）：ほとんど異常がないもの、黄斑部に萎縮病巣（典型病巣は標的黄斑病巣、網膜色素上皮のびまん性萎縮（色素沈着を伴うことあり）（図 7A））などさまざまである。

B-②　蛍光眼底造影（FA）、眼底自発蛍光（AF）：FAでは萎縮に一致して window defect による過蛍光、脈絡毛細血管板萎縮による低蛍光など。AFでは萎縮部位に一致して低蛍光が見られる。病変の境界部に輪状過蛍光が見られることがある。

B-③　電気生理学的検討（必須）：ERG で錐体系 ERG の反応減弱（図 7B）。杆体系 ERG の振幅低下がみられることがある（錐体-杆体ジストロフィー）が、錐体系 ERG の異常のほうが高度である。

B-④　OCT： COST は消失する。IS/OS の反射は減弱する。網膜外層の菲薄化がみられる（図 7C）。

●診断の要件

診断はB－①眼底あるいは B-④OCT と B-③電気生理学的検討のうち ERG で双方ともに上記の特徴を満たす場合に診断する。

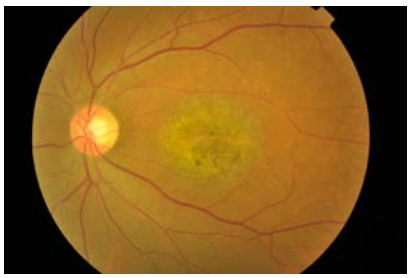


図7A　錐体ジストロフィ
黄斑部に萎縮病巣と色素斑が認められる。

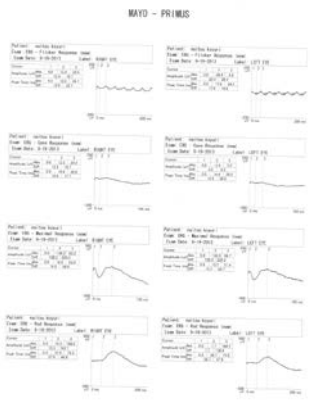


図7B　図7A症例のERG
Flicker　ERG、photopicERG　の振り幅の低下を認め

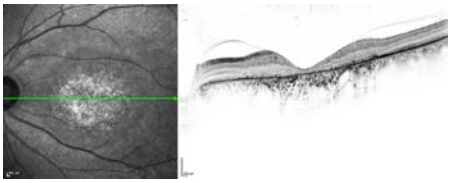


図7C　図7AのOCT
黄斑部の IS/OS ラインの消失があり、その周囲では IS/OS ラインは保たれている。
また、網膜外層の菲薄化と網膜色素上皮の萎縮による脈絡膜の反射亢進がみられる。

5.　X 連鎖性（X 染色体）若年網膜分離症

（視力：屈折値は遠視であることが多く、眼底変化が目立たない症例では屈折性弱視と誤診されることもある。）

B-①　眼底写真（必須）：黄斑に中心窩分離を呈する。進行例では網膜色素上皮の萎縮を伴う非定型的な変性病巣になる（図8）。約半数では周辺部網膜に網膜分離症や網膜反射の異常などを伴う。

B-②　眼底自発蛍光：中心窩の嚢胞に一致し、過蛍光がみられる。
蛍光眼底造影（FA）：黄斑分離は蛍光漏出を示さない。

B-③　電気生理学的検討（必須）：フラッシュ ERG ではb波は著しく減弱し、一般に negative type を示す（図9）が、若年例では正常型を示すこともある。

B-④　OCT（必須）：中心窩周囲の網膜内層、多くは内顆粒層と外網状層に網膜分離所見が認められる（図10）。

●診断の要件

診断は B-①眼底写真あるいは B-④OCT と B-③電気生理学的検討の ERG でいずれも上記の特徴を満たす場合に診断する。男性のみに発症することも診断の一助になる。

図8　X連鎖性（X染色体）若年網膜分離症の進行例
黄斑部に網膜色素上皮の萎縮を認める。

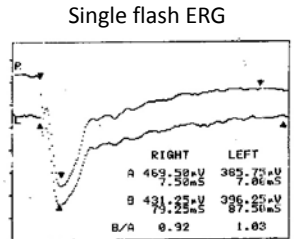


図9　X連鎖性（X染色体）若年網膜分離症　フラッシュERG
b波は著しく減弱し、陰性波の波形を示す。

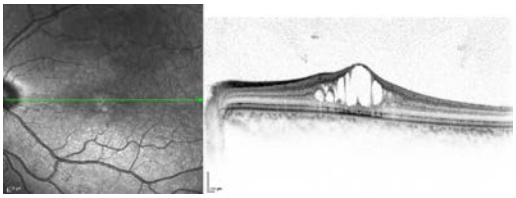


図10　X連鎖性（X染色体）若年網膜分離症のOCT
中心窩に大きな嚢胞様網膜分離があり、その周囲の網膜には内顆粒層と外網状層に小さい嚢胞様網膜分離がみられる。

6.　中心性輪紋状脈絡膜ジストロフィー

B-①　眼底写真（必須）：地図状萎縮病巣内には脈絡膜中大血管が透見される典型病巣を認める。

初期には黄斑あるいは傍黄斑に顆粒状に網膜色素上皮の萎縮病巣が出現する。進行すると網膜色素上皮萎縮病巣内に地図状萎縮病巣が出現し、拡大し、やがて地図状萎縮病巣内には脈絡膜中大血管が透見される典型病巣になる（図 11A、図 11B）。

B-②　眼底自発蛍光（必須）：黄斑部は脈絡膜萎縮により境界鮮明な低蛍光、その辺縁にはリング状の過蛍光がみられる（図 11C）。

蛍光眼底造影（FA）：初期には病変に一致して window defect、進行期には境界鮮明な低蛍光の中に脈絡膜中大血管像がみられる。

B-③　電気生理学的検討：ERG、EOG は多くの場合正常である。

B-④　OCT：網膜外層、網膜色素上皮の菲薄化がみられる（図 11D）。

●診断の要件

診断は B-①眼底写真と B-②蛍光眼底造影で双方ともに上記の特徴を満たす場合に診断する。

図11A　中心性輪紋状脈絡膜ジストロフィ
黄斑部に萎縮病巣がみられ、脈絡膜中大血管が透見される。

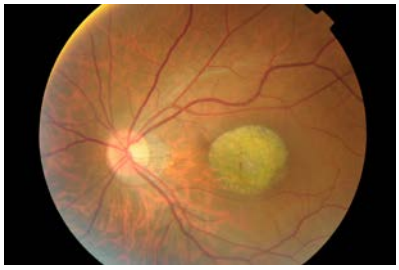


図11B　中心性輪紋状脈絡膜ジストロフィ（図 11Aの左眼）
右眼と同様に萎縮病巣がみられる。

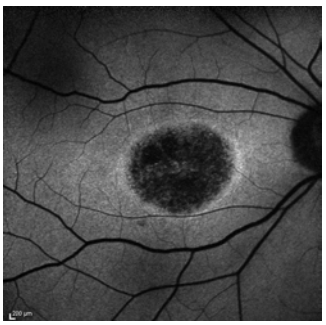


図11C　図11Aの眼底自発蛍光
黄斑部は脈絡膜萎縮により低蛍光、その周囲はリング状の過蛍光がみられる。

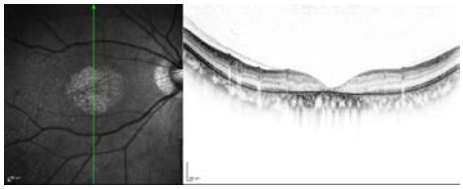


図11D　図11AのOCT
萎縮病巣では網膜外層、網膜色素上皮の菲薄化がみられる。
また、萎縮病巣では脈絡膜が高反射に観察される。

＜重症度分類＞

良好な方の眼の矯正視力が 0.3 未満の者を対象とする。

※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ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

302 レーベル遺伝性視神経症

○ 概要

１．概要

ミトコンドリア遺伝子変異が母系遺伝形式を規定し、他の遺伝因子、エピジェネテイック修飾、環境因子が発症を制御する視神経変性疾患である。若年男性に好発するが、母系遺伝のため、罹患男性の子孫には患者は現れず、無兆候女性保因者の子孫に患者が現れる。一眼の視力低下、中心暗点で始まり、不定期間をおいて反対眼も同様の症状を示す。網膜神経節細胞が変性脱落し、数ヶ月のうちに、両眼の高度視神経萎縮にいたる（矯正視力 0.1 以下）。

２．原因

ミトコンドリア遺伝子変異（3460, 11778, 14484 塩基対変異が 90%）が母系遺伝を規定している。しかし、男性好発性、視神経限局性、遅発性発症等の原因は不明である。

３．症状

両眼性である。進行は亜急性（数週から数ヶ月）である。

(1)視力低下

(2)中心暗点

光視症、羞明を自覚することがある。

４．治療法

現時点では治療法が確立されていない。

コエンザイム Q 誘導体のイデベノンや EPI-743 が一定の患者に有効であったという報告がある。その他、シクロスポリンなどの免疫抑制、遺伝子治療、幹細胞治療、胚細胞治療などについて研究が推進されている。

５．予後

ほとんど全ての症例で両眼性であり、10 歳代～30 歳代と 45～50 歳代の二峰性の発症ピークをもって、視力は 0.1 以下となる。医学的失明（光覚なし）にいたる割合は高くない。青年期・壮年期に中途社会的失明にいたり、読書・書字・運転・色識別・顔認識障害等のため、日常生活や就学・就労に多大な支障を来たす。

○　要件の判定に必要な事項

１．患者数

一年間の新規発症推定患者数 161 人

２．発病の機構

不明（遺伝子）

３．効果的な治療方法

未確立（根治的治療なし。）

４．長期の療養

必要（ほとんどが恒久的中心視機能障害。）

５．診断基準

あり（網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する調査研究班と日本神経眼科学会合同設置基準あり。）

６．重症度分類

良好な方の眼の矯正視力が 0.3 未満を対象とする。

○　情報提供元

視覚系疾患調査研究班（網膜脈絡膜・視神経萎縮症）「網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する調査研究班」

研究代表者　岡山大学医学部眼科　教授　白神史雄

日本神経眼科学会

＜診断基準・重症度分類＞
Definite, Probable, Possible を対象とする。

レーベル遺伝性視神経症診断基準

（1）　症状
① 急性～亜急性、両眼性、無痛性の視力低下と中心暗点を認める。両眼同時発症の場合もあるが、通常は片眼に発症し、数週から数ヶ月を経て、対側眼も発症する。
② 急性期に視神経乳頭の発赤・腫脹、視神経乳頭近傍毛細血管拡張蛇行、網膜神経線維腫大、視神経乳頭近傍出血などの検眼鏡的異常所見のうち一つ以上を認める。
③ 慢性期に乳頭黄斑線維束を中心とした、様々な程度の視神経萎縮を呈する。

（2）　検査所見
① 特定の塩基対におけるミトコンドリア遺伝子ミスセンス変異を認める。塩基対番号 3460, 11778, 14484 の塩基置換が大半を占め、中でも我が国では 11778 番のグアニンからアデニンへの置換を示すものが同定された患者の 90%の例に見られる。これら三大変異は委託検査が可能であるが、その他の変異については遺伝子解析を行っている専門施設に検査を依頼する必要がある。
② 急性期には眼窩部 CT/MRI で球後視神経に異常を認めない。
③ 急性期のフルオレセイン蛍光眼底造影検査で、拡張蛇行した視神経乳頭近傍毛細血管からの蛍光色素漏出がない。視神経乳頭腫脹を呈する他の疾患では同検査で蛍光色素漏出を示すため、極めて特異度の高い検査所見である。

（3）　鑑別診断
以下の疾患を鑑別する。
特発性視神経炎、脱髄性視神経症（多発性硬化症を含む）、視神経脊髄炎（抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経炎を含む）、虚血性視神経症、圧迫性視神経症、中毒性・栄養障害性視神経症、外傷性視神経症、
他の遺伝性視神経症、黄斑ジストロフィー

＜診断のカテゴリー＞
確定例（definite LHON）：1．症状（1）の①と②もしくは①と③を満たし、かつ（2）の①～③の全てを満たす。
確実例（probable LHON）：1．症状（1）の①もしくは③を満たし、かつ（2）の①と②を満たす。
疑い例（possible LHON）：1．症状（1）の①もしくは③と（2）の②③を満たし、詳細な家族歴で母系遺伝が明らかであるが、ミトコンドリア遺伝子変異を検出できないもの。
保因者（LHON carrier）：確定例、確実例、または疑い例の患者を母系血縁として有し、1．主要項目（2）の①に該当する視機能無徴候者。または、視神経炎や圧迫性視神経症など視機能障害を呈する他疾患で発症する患者のうち（2）の①を満たすもの。この場合、（2）の②に反してもよい。

<重症度分類>

良好な方の眼の矯正視力が 0.3 未満を対象とする。

※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ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

303 アッシャー症候群

○ 概要

1. 概要

アッシャー（Usher）症候群は、難聴に網膜色素変性症を伴う症候群性の疾患である。難聴の程度は中等度～重度難聴までと幅広く、先天性に発症する例がほとんどを占める。また網膜色素変性は遅発性に発症し、徐々に視野狭窄が進行して社会的失明となる例が多い。

2. 原因

Usher 症候群は常染色体劣性遺伝形式をとる疾患である。原因遺伝子としては現在までに 9 つが同定されている。タイプ 1 は *MYO7A, USH1C, CDH23, PCDH15, USH1G* であり、タイプ 2 は *USH2A, GPR98, DFNB31*、タイプ 3 は *CLRN1* である。

病態に関しては感音難聴と網膜色素変性症を伴うことから、その障害部位は内耳（特に有毛細胞）と網膜（特に桿体細胞）の障害であると考えられており、内耳と網膜に共通する疾患発症メカニズムと内耳特有の疾患発症メカニズムの組み合わせによる発症が推定されているが、その詳細は不明である。

3. 症状

症状の程度とその発症時期によって３つのタイプに分類されている。視覚症状は夜盲にはじまり、その後視野狭窄が進行していく経過をとる例がほとんどである。

Usher 症候群 タイプ 1

先天性の高度～重度難聴を呈する。両側前庭機能障害を伴う例が多く、視覚症状は 10 歳前後より生じる。

Usher 症候群 タイプ 2

先天性の高音障害型難聴を呈する。視覚症状は思春期以降に生じることが多い。前庭機能は正常である例が多い。

Usher 症候群 タイプ 3

進行性の難聴を呈し、前庭機能障害の有無、および視覚症状の発症時期は様々である。

4. 治療法

<u>難聴に対する治療法</u>

現時点では疾患そのものを治療する有効な治療法は無い。

難聴の程度に応じて、補聴器や人工内耳によって聴力を補う治療が行われている。

特に先天性の高度難聴を呈する Usher 症候群タイプ 1 症例に対しては補聴器での聴取は困難でありその効果は限定的であると考えられるため、早期からの人工内耳装用が望ましい。また、将来的に網膜色素変性症が進行し、社会的失明となることを予測し、早期からの両側人工内耳装用により聴覚

情報を担保することがQOL向上のために有用であると考えられる。

網膜色素変性症に対する治療法

網膜色素変性に対する有効な治療法も確立されていない。網膜色素変性症の進行を抑える事を期待し、ビタミン A、循環改善薬などの内服薬が用いられるがその効果は証明されていない。また、遮光眼鏡の使用が暗順応障害や進行予防に有効との報告もあるがその効果も証明されていない。

5. 予後

いずれのタイプにおいても根治的治療法が確立されておらず、重複障害によりQOLが著しく低下する。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数（現時点での本邦報告例。）

約 8,160 人

2. 発病の機構

不明（複数の遺伝子の関連が明らかとなっている。）

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（聴力障害・視覚障害の改善は見込めない。）

5. 診断基準

あり

6. 重症度分類

高度難聴以上を対象とする。

○ 情報提供元

「Usher 症候群に関する調査研究班」

研究代表者 信州大学医学部耳鼻咽喉科 教授 宇佐美真一

＜診断基準＞

アッシャー症候群診断基準　（Usher 症候群に関する調査研究班による）

1、自覚症状

A.夜盲、視野狭窄、視力低下などの視覚障害（網膜色素変性症）。

B.両側性感音難聴、めまいなどの耳症状（蝸牛・前庭症状）。

2、臨床検査所見

A.網膜色素変性症に関する所見（以下のうち、網膜電位を含めて 2 つ以上を満たす。）

(1)　眼底所見：網膜血管狭小、粗造胡麻塩状網膜、骨小体様色素沈着、多発する白点など

(2)　網膜電位の異常（振幅低下、又は消失）

(3)　蛍光眼底造影所見で網膜色素上皮萎縮による過蛍光または低蛍光

(4)　光干渉断層像で中心窩における IS/OS の異常（不連続または消失）

B.感音難聴に関する所見（以下の全てを満たす）

(1)　純音聴力閾値検査（気導・骨導）の閾値上昇

(2)　中枢性疾患、Auditory Neuropathy、伝音難聴が否定できる

3、疾患のタイプ分類

タイプ 1：先天性の高度～重度難聴を呈する。両側前庭機能障害を伴う例が多く、視覚症状は 10 歳前後より生じる。

タイプ 2：先天性の高音障害型の難聴を呈する。視覚症状は思春期以降に生じる。前庭機能は正常である例が多い。

タイプ 3：難聴、視覚症状とも思春期以降に生じ、難聴は徐々に進行。

4、遺伝学的検査

原因遺伝子としては現在までに 10 遺伝子が同定されている。タイプ 1 は *MYO7A*, *USH1C*, *CDH23*, *PCDH15*, *USH1G*, *CIB2* であり、タイプ 2 は *USH2A*, *GPR98*, *DFNB31*、タイプ 3 は *CLRN1* である。

＜診断のカテゴリ＞

「1-A と2－A」及び「１－B と2－B」の双方を満たす場合、若しくは「1-A と2－A」または「１－B と2－B」のいずれかを満たし、4遺伝学的検査により特異的な遺伝子変異を認める場合にアッシャー症候群と診断する。

＜重症度分類＞

１．聴覚障害

聴覚障害:以下の 3　高度難聴以上を対象とする。

0　25dBHL 未満(正常)

1　25dBHL 以上40dBHL 未満(軽度難聴)

2　40dBHL 以上70dBHL 未満(中等度難聴)

3　70dBHL 以上90dBHL 未満(高度難聴)

4　90dBHL 以上(重度難聴)

※500、1000、2000Hz の平均値で、聞こえが良い耳(良聴耳)の値で判断。

２．視覚障害

診断基準により網膜色素変性症と診断された者のうち、重症度分類のⅡ、Ⅲ、Ⅳ度の者を対象とする。

厚労省調査研究班による網膜色素変性症の重症度分類

Ⅰ度：矯正視力 0.7 以上、かつ視野狭窄なし

Ⅱ度：矯正視力 0.7 以上、視野狭窄あり

Ⅲ度：矯正視力 0.7 未満、0.2 以上

Ⅳ度：矯正視力 0.2 未満

注：矯正視力、視野ともに良好な方の眼の測定値を用いる。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

304 若年発症型両側性感音難聴

○ 概要

1. 概要

若年（40 歳未満）で発症する両側性感音難聴をさす。従来から原因不明の感音難聴のうち、両側性に難聴が進行する疾患を「特発性両側性感音難聴」としてきたが、老人性難聴との鑑別が必ずしも容易ではなかった。そこで正確に鑑別診断が行えるよう年齢要件が加えられた。また遅発性難聴を引き起こす原因遺伝子が同定されていること、既知の外的因子、例えば騒音、外傷、薬剤、急性ウイルス感染によるものは除くという除外要件が加えられた。近年、遺伝子との関連が少しずつ明らかにされてきているが病態解明には至っていない。後天的に発症、進行し両側重度難聴・ろうとなる例など様々な経過をとる。本疾患は言語発達や教育のほか社会生活や日常生活に大きな支障をきたす。また治療法が未確立であり長期的な療養を必要とするため、本疾患の病態の解明や治療法の開発は重要な課題である。診断基準にもとづいた患者数は多くない。

2. 原因

若年発症型両側性感音難聴の病態は未だ不明であるが、最近の分子遺伝学の進歩により、さまざまな遺伝子（*ACTG1*遺伝子、*CDH23*遺伝子、*COCH*遺伝子、*KCNQ4*遺伝子、*TECTA*遺伝子、*TMPRSS3*遺伝子、*WFS1*遺伝子など）の関与が明らかになってきた。しかしながら発症機序に関しては必ずしも明らかになっていない。

3. 症状

1）両側性の難聴

若年発症の両側性の感音難聴。難聴の程度は軽度から高度まで様々である。軽度、中等度難聴で発症しその後進行し両側重度難聴・ろうとなる例など様々な経過をとる。

2）随伴症状

難聴の進行に伴い耳鳴、めまいなどの随伴症状を合併する例も多く、生活の質を低下させたり、うつ状態を招くことがある。

4. 治療法

1）有効な治療法は確立されておらず、聴力に応じて補聴器あるいは人工内耳による補聴が対症的に行われている。

2）急激に進行した場合には急性感音難聴と同様に副腎皮質ステロイド、血管拡張薬、代謝賦活薬、ビタミン製剤などが用いられているが、その効果に関するエビデンスはなく、現時点では有効な治療法は未確立である。

5. 予後

発症時期や程度、進行の有無は症例によって異なる。症状の改善は期待できないため長期の療養が必要

となり、患者の精神的負担が大きい。また、補聴器や人工内耳の治療を行っても正常聴力にはならないため、QOL の低下は免れない。さらに高度難聴によるコミュニケーション障害により、就学や就労が困難な例も認められる。

○ 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

3. 効果的な治療方法

未確立 （対症療法や人工内耳などの対症療法。）

4. 長期の療養

必要（長期にわたって障害が持続、あるいは進行する。）

5. 診断基準

あり（研究班作成の診断基準あり。）

6. 重症度分類

聴力レベルに応じた重症度分類で、高度難聴以上を対象とする。

○ 情報提供元

「難治性聴覚障害に関する調査研究班」

研究代表者 信州大学医学部耳鼻咽喉科学講座 教授 宇佐美真一

＜診断基準＞

若年発症型両側性感音難聴

次の3条件を満たす感音難聴のことである。

1. 遅発性かつ若年発症である（40歳未満の発症）。
2. 両側性である。
3. 遅発性難聴を引き起こす原因遺伝子が同定されており、既知の外的因子によるものが除かれてる。

解説

1. 遅発性の若年発症について

（1）40 歳未満での発症が標準純音聴力検査で確認されたもの。

健常人を対象にした大規模調査の結果より、加齢に伴う標準純音聴力検査における聴覚閾値の平均値は 125Hz, 250Hz, 500Hz, 1000Hz, 2000Hz, 4000 Hz, 8000Hz の全周波数にわたり 55 歳未満では 20dB 未満であることが明らかとなっており、加齢に伴う聴力の悪化は55歳以降に認められる。したがって 40 歳未満で難聴があるとすれば医学的には加齢以外の要因によるものであると考える事が妥当である。

（2）遅発性の発症あるいは観察期間中の進行が確認できたもの。

・新生児聴覚検査、1歳半健診、3歳児健診、就学時健診のいずれかの時点において難聴がないことが証明できるもの。

・耳鼻咽喉科にて標準純音聴力検査を施行し、観察期間中に難聴の進行があることが証明できたもの。

2. 両側性について

両側の感音難聴があり、良聴耳が中等度以上の難聴であるもの。両側性とは常に両側が同様な病態を示すという意味ではなく、両側罹患という意味である。したがって、両側性感音難聴で一側のみが進行するという例も含まれる。

3. 原因について

（1）既知の遅発性・進行性難聴を引き起こす原因遺伝子が同定されている

既知の遅発性・進行性難聴を引き起こす原因遺伝子としては、現在までに、*ACTG1*遺伝子、*CDH23*遺伝子、*COCH*遺伝子、*KCNQ4*遺伝子、*TECTA*遺伝子、*TMPRSS3*遺伝子、*WFS1*遺伝子の変異が同定されている。これらの遺伝子変異が同定され、かつ上記の聴力基準を満たす症例は先天性難聴、加齢性難聴とは異なる病態であり、本疾患であると考えることが妥当である。

なお、研究班の実施した大規模調査より、各遺伝子変異による難聴者の占める割合は、難聴者全体（加齢性難聴は除く）の 0.14%～1.9%程度であることが明らかとなっている。

（2）既知の外的因子が除外されているもの。

例えば純音聴力検査で 4000Hz の閾値上昇を認める両側性騒音性難聴、CT 検査で側頭骨骨折が認められる両側性外傷性難聴、耳毒性薬剤の使用歴が明らかな薬剤性難聴、ウイルス IgM 抗体価上昇を伴う急性ウイルス感染が認められる例など外的因子が明らかなものは除く。

＜重症度分類＞

以下の重症度分類において3高度難聴以上を対象とする。

聴覚障害:

0　25dBHL 未満（正常）

1　25dBHL 以上40dBHL 未満（軽度難聴）

2　40dBHL 以上70dBHL 未満（中等度難聴）

3　70dBHL 以上90dBHL 未満（高度難聴）

4　90dBHL 以上（重度難聴）

※500、1000、2000Hz の平均値で、聞こえが良い耳（良聴耳）の値で判断。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

305　遅発性内リンパ水腫

○　概要

1.　概要

遅発性内リンパ水腫とは、陳旧性高度感音難聴の遅発性続発症として内耳に内リンパ水腫が生じ、めまい発作を反復する内耳性めまい疾患である。片耳または両耳の高度感音難聴が先行し、数年から数十年の後にめまい発作を反復するが、難聴は変動しない。

2. 原因

原因は不明である。先行した高度感音難聴の病変のため、長い年月を経て高度感音難聴耳の内耳に続発性内リンパ水腫が生じ、内リンパ水腫によりめまい発作が発症すると推定されている。

3. 症状

先行する高度感音難聴には若年性一側聾が多いが、側頭骨骨折、ウイルス性内耳炎、突発性難聴による難聴のこともある。数年から数十年の後に回転性めまい発作を反復する。めまいの発作期には強い回転性めまいに嘔吐を伴い、安静臥床を要する。めまいは、初期には軽度の平衡障害にまで回復するが、めまい発作を繰り返すと平衡障害が進行して重症化し、日常生活を障害する。難聴は、陳旧性高度感音難聴のため不可逆性である。めまい発作を繰り返すと不可逆性の高度平衡障害が残存する。これが遅発性内リンパ水腫の後遺症期であり、患者の QOL を大きく障害する。

4. 治療法

根治できる治療方法はない。遅発性内リンパ水腫のめまい発作を予防するためには、利尿薬などの薬物治療が行われる。発作の誘因となる患者の生活環境上の問題点を明らかにし、生活改善とストレス緩和策を行わせる。保存的治療でめまい発作が抑制されない難治性の遅発性内リンパ水腫患者には、次第に侵襲性の高い治療：中耳加圧療法、内リンパ嚢開放術、ゲンタマイシン鼓室内注入術などの選択的前庭機能破壊術を行う。

5. 予後

治療によってもめまい発作の反復を抑制できない難治性遅発性内リンパ水腫患者では、すでに障害されている蝸牛機能に加えて、前庭機能が次第に障害され重症化する。後遺症期になると永続的な平衡障害と高度難聴が持続し、患者の QOL も高度に障害される。後遺症期の高齢者は平衡障害のため転倒しやすく骨折により長期臥床から認知症に至るリスクが高まる。さらに高度難聴によるコミュニケーション障害も認知症を増悪させる。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

約 4,000～5,000 人

2．発病の機構

不明（長い年月を経て高度感音難聴耳の内耳に生じる内リンパ水腫によると推定されている。）

3．効果的な治療方法

未確立（対症療法のみで、根治できる治療法はない。）

4．長期の療養

必要（進行性で、後遺症期になると永続的な高度平衡障害と高度難聴が持続する。）

5．診断基準

あり（日本めまい平衡医学会作成の診断基準あり。）

6．重症度分類

重症度分類3項目の全てが4点以上を対象とする。

○　情報提供元

「難治性平衡機能障害に関する調査研究班」

研究代表者　徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部　教授　武田憲昭

＜診断基準＞
Definite を対象とする。

日本めまい平衡医学会作成の診断基準

A. 症状
1. 片耳または両耳が高度難聴ないし全聾。

2. 難聴発症より数年～数 10 年経過した後に、発作性の回転性めまい（時に浮動性）を反復する。めまいは誘因なく発症し、持続時間は 10 分程度から数時間程度。数秒～数十秒程度のきわめて短いめまいや頭位によって誘発されるめまいが主徴の場合は遅発性内リンパ水腫とは診断できない。嘔気・嘔吐を伴うことが多い。めまい発作の頻度は週数回の高頻度から年数回程度まで多様であるが、1 日に複数回の場合は遅発性内リンパ水腫とは診断できない。

3. めまい発作に伴って聴覚症状が変動しない。

4. 第Ⅷ脳神経以外の神経症状がない。

B. 検査所見
1. 純音聴力検査において片耳または両耳が高度感音難聴ないし全聾を認める。

2. 平衡機能検査において難聴耳に半規管麻痺を認める。

3. 平衡機能検査においてめまい発作に関連して水平性または水平回旋混合性眼振や体平衡障害などの内耳前庭障害の所見を認める。

4. 神経学的検査においてめまいに関連する第Ⅷ脳神経以外の障害を認めない。

5. 耳鼻咽喉科学的検査、純音聴力検査、平衡機能検査、神経学的検査、画像検査、生化学的検査などにより、遅発性内リンパ水腫と同様の難聴を伴うめまいを呈する中耳炎性内耳炎によるめまい、外リンパ瘻、内耳梅毒、聴神経腫瘍、神経血管圧迫症候群などの内耳・後迷路性めまい疾患、小脳、脳幹を中心とした中枢性めまい疾患など、原因既知のめまい疾患を除外する。具体的には、耳鼻咽喉科学的検査で中耳炎を認め画像検査で中耳炎による内耳瘻孔を認める場合（中耳炎性内耳炎によるめまい）、中耳貯留液に外リンパ特異蛋白 CTP が陽性の場合（外リンパ瘻）、生化学的検査で梅毒反応が陽性の場合（内耳梅毒）、画像検査で小脳橋角部の異常を認める場合（聴神経腫瘍、神経血管圧迫症候群）、画像検査で小脳・脳幹に異常を認める場合（中枢性めまい疾患）には遅発性内リンパ水腫とは診断できない。

C. 鑑別診断

耳鼻咽喉科学的検査、純音聴力検査、平衡機能検査、神経学的検査、画像検査、生化学的検査などにより中耳炎性内耳炎によるめまい、外リンパ瘻、内耳梅毒、聴神経腫瘍、神経血管圧迫症候群などの内耳・後迷路性めまい疾患、小脳、脳幹を中心とした中枢性めまい疾患など原因既知のめまい疾患を除外した上で、めまいを伴う突発性難聴、メニエール病、良性発作性頭位めまい症、前庭神経炎を鑑別する。めまいを伴う突発性難聴は、高度難聴の発症とともにめまいが発症するが、めまい発作を反復しない点で遅発性内リンパ水腫と鑑別される。メニエール病はめまい発作に伴って聴覚症状が変動する点から遅発性内リンパ水腫と鑑別される。良性発作性頭位めまい症は頭位によって誘発される数秒～数十秒程度のきわめて短いめまいである点、めまいに伴って聴覚症状が変動しない点から遅発性内リンパ水腫と鑑別される。前庭神経炎はめまい発作を反復しない点、めまい発作に伴って聴覚症状が変動しない点から遅発性内リンパ水腫と鑑別される。

＜診断のカテゴリー＞

Definite：A.症状の 4 項目＋B.検査所見の 5 項目を満たし C.鑑別すべき疾患を除外したもの。

Probable：A.症状の 4 項目＋B.検査所見の 1、4 と 5 を満たすが 2 と 3 を満たさず C.鑑別すべき疾患を除外したもの。

＜重症度分類＞
重症度分類3項目の全てが4点以上を対象とする。

A:平衡障害・日常生活の障害
0 点:正常
1 点:日常活動が時に制限される(可逆性の平衡障害)。
2 点:日常活動がしばしば制限される(不可逆性の軽度平衡障害)。
3 点:日常活動が常に制限される(不可逆性の高度平衡障害)。
4 点:日常活動が常に制限され、暗所での起立や歩行が困難(不可逆性の両側性高度平衡障害)。
注:不可逆性の両側性高度平衡障害とは、平衡機能検査で両側の半規管麻痺を認める場合。

B:聴覚障害
0 点:正常
1 点:可逆的(低音部に限局した難聴)
2 点:不可逆的(高音部の不可逆性難聴)
3 点:高度進行(中等度以上の不可逆性難聴)
4 点:両側性高度進行(中等度以上の両側性不可逆性難聴)
注:中等度以上の両側性不可逆性難聴とは、純音聴力検査で平均聴力が両側40dB 以上で 40dB 未満に改善しない場合。

C:病態の進行度
0 点:生活指導のみで経過観察を行う。
1 点:可逆性病変に対して保存的治療を必要とする。
2 点:保存的治療によっても不可逆性病変が進行する。
3 点:保存的治療に抵抗して不可逆性病変が高度に進行し、侵襲性のある治療を検討する。
4 点:不可逆性病変が高度に進行して後遺症を認める。

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

306　好酸球性副鼻腔炎

○　概要

1．概要

両側の多発性鼻茸と粘調な鼻汁により、高度の鼻閉と嗅覚障害示す、成人発症の難治性副鼻腔炎である。抗菌薬は無効であり、ステロイドの内服にのみ反応する。鼻腔内に鼻茸が充満しているため、鼻副鼻腔手術で鼻茸の摘出を行うが、すぐに再発する。鼻閉と嗅上皮の障害により嗅覚は消失する。嗅覚障害のため風味障害を含めた味覚障害をきたす。気管支喘息、アスピリン喘息（アスピリン不耐症）を伴うことが多い。鼻閉のための口呼吸が喘息発作を誘発し、著しい呼吸障害を起こす。また中耳炎を伴うこともあり、好酸球性中耳炎と命名されている。この中耳炎は、難治性で聴力障害は進行し、聾に至る。鼻粘膜には多数の好酸球浸潤を認めるが、中耳炎を伴うと耳漏にも多数の好酸球浸潤が認められる。経口ステロイドは、本疾患が良性疾患のため、主治医は継続使用にためらいを感じ、数か月で投与を中止すると増悪をする。上気道感染によっても症状が増悪するため再度経口ステロイドを投与せざるを得ない状況となる。

2．原因

原因は不明。

3．症状

多発性鼻茸と粘調な鼻汁による高度の鼻閉と口呼吸。鼻閉と嗅上皮の障害による進行する嗅覚障害が生じ、最終的には嗅覚は消失する。味覚障害も起こす。成人発症であり、病側は両側である。気管支喘息を合併することが多く、口呼吸により誘発される喘息発作を起こすと、ひどい呼吸困難に陥る。粘調な耳漏や難聴を呈する難治性中耳炎を伴うこともあり、進行すると聾に至る。

4．治療法

経口ステロイドが唯一有効。手術により鼻腔に充満した鼻茸を摘出すると、鼻閉は一時的に改善するが、すぐに再発し、鼻腔を充満する。

5．予後

軽症から重症を含めて、内視鏡下鼻内副鼻腔手術を行った場合、術後6年間で 50%の症例が再発する。特にアスピリン喘息に伴う好酸球性副鼻腔炎では術後4年以内に、全例再発する。

経口ステロイドの内服で軽快をみても、感染、体調変化などにより増悪し、これを生涯繰り返す。

好酸球性副鼻腔炎には、重症度が存在する。軽症では、手術で改善することもあるが、重症では、極めて難治性である。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

約 20,000 人

2．発病の機構

不明

3．効果的な治療方法

未確立（経口ステロイドにて軽快。中止すると増悪。）

内視鏡下鼻副鼻腔手術（一時的に鼻閉が改善する。）

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あり。）

6．　重症度分類

1）または2）の場合を対象とする。

1）重症度分類で中等症以上を対象とする。

2）好酸球性中耳炎を合併している場合

○　情報提供元

「好酸球性副鼻腔炎の診断基準」班

研究代表者　福井大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科　教授　藤枝重治

＜診断基準＞

好酸球性副鼻腔炎の診断基準

＜診断基準：JESREC スコア＞

①	病側：両側		3 点
②	鼻茸あり		2 点
③	CTにて篩骨洞優位の陰影あり		2 点
④	末梢血好酸球（%）	2＜　≦5	4 点
		5＜　≦10	8 点
		10＜	10 点

JESREC スコア合計：11 点以上を示し、鼻茸組織中好酸球数（400 倍視野） 70 個以上存在した場合を確定診断とする。

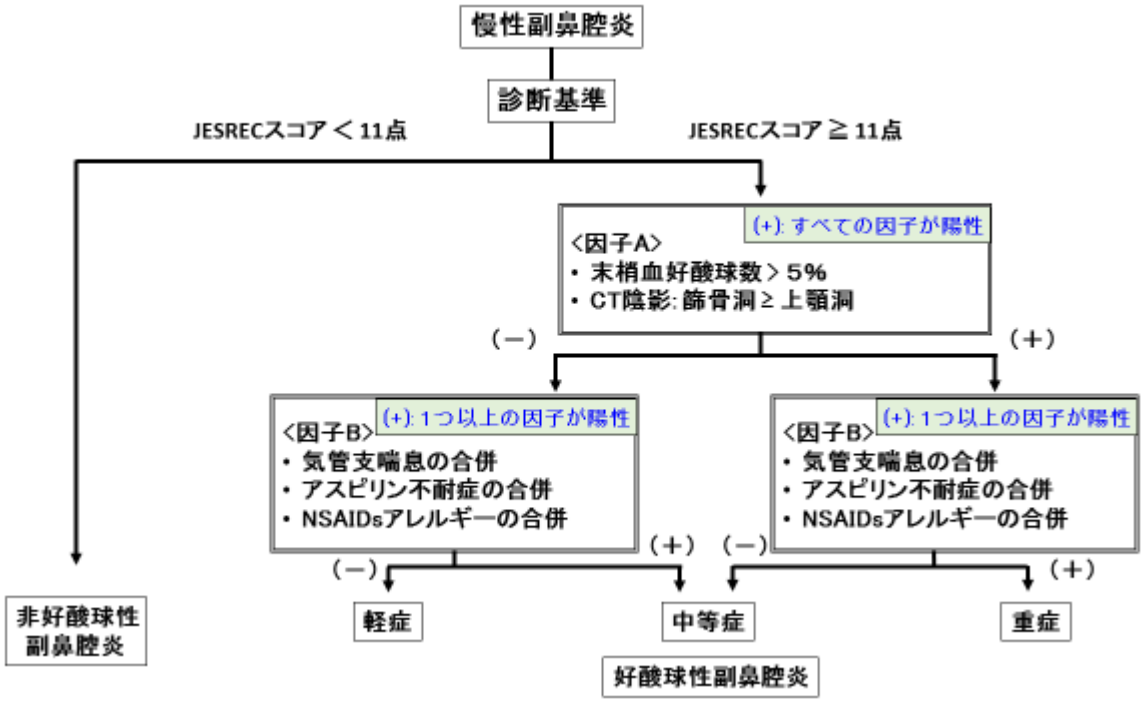
＜重症度分類＞

1)または2)の場合を対象とする。
1)重症度分類で中等症以上を対象とする。
2)好酸球性中耳炎を合併している場合

1） 重症度分類
CT 所見、末梢血好酸球率及び合併症の有無による指標で分類する。

A 項目： ①末梢血好酸球が 5%以上。
②CT にて篩骨洞優位の陰影が存在する。
B 項目： ①気管支喘息
②アスピリン不耐症
③NSAID アレルギー

診断基準 JESREC スコア 11 点以上であり、かつ
1. A 項目陽性 1 項目以下＋B 項目合併なし：軽症
2. A 項目ともに陽性＋B 項目合併なし or
A 項目陽性 1 項目以下＋B 項目いずれかの合併あり：中等症
3. A 項目ともに陽性＋B 項目いずれかの合併あり：重症



2） 好酸球性中耳炎を合併している場合を重症とする。

好酸球性中耳炎の診断基準
大項目：
中耳貯留液中に好酸球が存在する滲出性中耳炎または慢性中耳炎。

小項目：
⑴ にかわ状の中耳貯留液
⑵ 抗菌薬や鼓膜切開など、ステロイド投与以外の治療に抵抗性
⑶ 気管支喘息の合併
⑷ 鼻茸の合併―の 4 つの項目のうち、

大項目と小項目の 2 項目以上を満たす場合を確実例とする。
ただし好酸球性肉芽腫性多発血管炎、好酸球増多症候群を除外する。

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