

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、閉塞又は拡張閉塞性、あるいは拡張性病変を来す原因不明の非特異的大型血管炎である。狭窄ないし閉塞を来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。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。

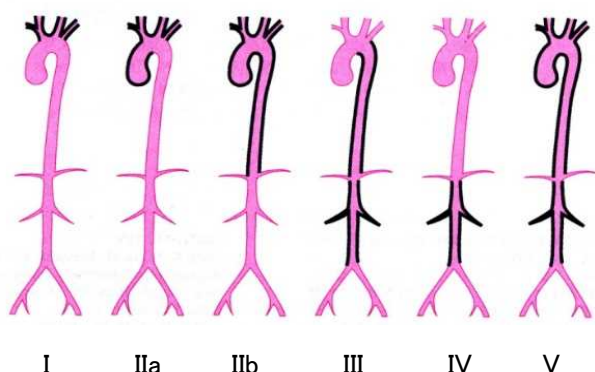
2. 原因

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、大動脈弓及びその分枝血管に障害を引き起こすことが多い。狭窄ないし閉塞を来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、病初期より微熱又は高熱や全身倦怠感が数週間や数か月続く。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。特に左上肢の脈なし、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、狭心症更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。

病型分類(沼野らによる分類)



I 型：大動脈弓分岐血管

II a 型：上行大動脈、大動脈弓及びその分岐

II b 型：II a 病変＋胸部下行大動脈

III 型：胸部下行大動脈、腹部大動脈、腎動脈

IV 型：腹部大動脈、かつ／又は、腎動脈

V 型：IIb + IV 型（上行大動脈、大動脈弓及びその分岐血管、胸部下行大動脈に加え、腹部大動脈、かつ／又は、腎動脈）

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**またはトシリズマブ皮下注**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)うっ血性心不全を来した場合、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、十分に炎症が消失してから外科手術又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。血管狭窄を来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。したがって、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。炎症所見がなく、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)

約 7,0005,881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 ~~東京女子医科杏林大学膠原病第一内科学教室~~腎臓・リウマチ痛風センター 特任膠原病内科教授 針谷正祥有村義宏

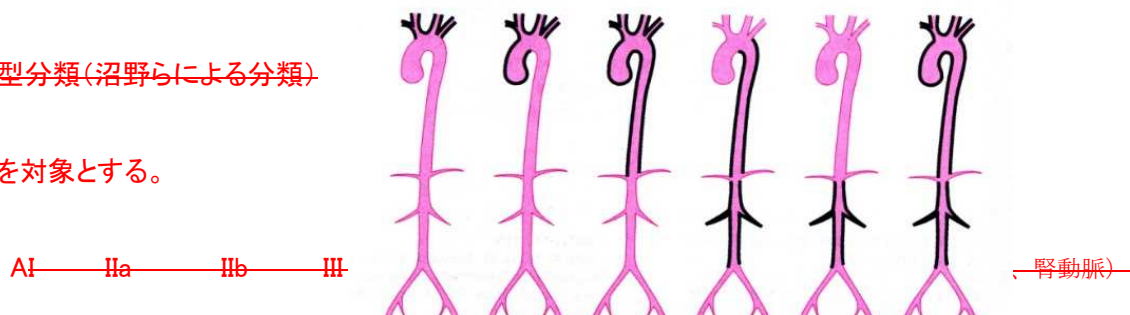
<診断基準>

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来す原因不明の非特異性炎症性疾患。狭窄ないし閉塞を来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。—

病型分類(沼野らによる分類)

Definite を対象とする。



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:一過性又は持続性の難聴、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

1. (10)全身症状:発熱、全身倦怠感、易疲労感、リンパ節腫脹(頸部)、若年者の高血圧(140/90mmHg以上)

1.2. 疼痛:頸動脈痛(carotidynia)、胸痛、背部痛、腰痛、肩痛、上肢痛、下肢痛

2.3. 眼症状:一過性又は持続性の視力障害、眼前明暗感、失明、眼底変化(低血圧眼底、高血圧眼底)

3.4. 頭頸部症状:頭痛、歯痛、顎跛行^{※a}、めまい、難聴、耳鳴、失神発作、頸部血管雑音、片麻痺

上肢症状:しびれ感、冷感、拳上困難、上肢跛行^{※b}、(11)皮膚症状:結節性紅斑

3. 診断上重要な身体所見

5. (1)上肢の脈拍及び血圧異常(橈骨動脈の脈拍減弱、消失、10mmHg以上の著明な血圧左右差)、脈圧の亢進(大動脈弁閉鎖不全症と関連する)

6. 下肢症状:しびれ感、冷感、脱力、下肢跛行、(2)下肢の脈拍及び血圧異常(下肢動脈大動脈の拍動亢進あるいは減弱、血圧低下、上下肢血圧差^{※c})

7. (3)頸部、胸部症状:息切れ、動悸、呼吸困難、血痰、胸部圧迫感、狭心症状、不整脈、心雑音、背部血管雑音

腹部症状:腹部血管雑音、潰瘍性大腸炎(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での大動脈及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~~

8. 上行大動脈拡張は大動脈弁閉鎖不全の合併

4.9. 皮膚症状:結節性紅斑

※a 咀嚼により痛みが生じるため間欠的に咀嚼することが多い。

※b 上肢労作により痛みや脱力感が生じるため間欠的に労作すること

※c「下肢が上肢より 10~30mmHg 高い」から外れる場合

B. 検査所見

画像検査所見: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、びまん性心収縮低下~~

~~6. 診断のカテゴリ~~

~~(1)確定診断は画像診断(CT、MRA、FDG-PET、DSA、血管エコー、心エコー)によって行う。~~

~~(2)若年者で大動脈とその第一次分枝^{※a}の両方あるいはどちらかに検出される、多発性^{※b}またはびまん性の肥厚性病変^{※c}、狭窄性病変(閉塞を含む)^{※d}に壁肥厚、閉塞性あるいは拡張性病変(瘤を含む)^{※d}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。~~

※a 大動脈とその一次分枝とは、大動脈(上行、弓行、胸部下行、腹部下行)、大動脈の一次分枝(冠動脈を含む)、肺動脈、心とする。

※b 多発性とは、(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2の2つ以上症状、3の動脈または部位、大動脈の2区域以上診断上重要な身体所見のいずれかである。

※c 肥厚性病変は、超音波(総頸動脈のマカロニサイン)、造影CT、造影MRI(動脈壁全周性の造影効果)、PET-CT(動脈壁全周性のFDG取り組み)で描出される。

※d 狭窄性病変、拡張性病変は、胸部X線(下行大動脈の波状化)、CT angiography、MR angiography、心臓超音波検査(大動脈弁閉鎖不全)、血管造影で描出される。上行大動脈は拡張し、大動脈弁閉鎖不全を伴いやすい。慢性期には、CTにて動脈壁の全周性石灰化、CT angiography、MR angiographyにて側副血行路の発達を描出される。

画像診断上の注意点: 造影CTは造影後期相で撮影。CT angiographyは造影早期相で撮影、三次元有し、5に示した特徴的な画像処理所見を実施。血管造影は通常、血管内治療、冠動脈・左室造影など有するもので、下記の鑑別疾患を同時目的とする際に行う否定できるもの。

C. 鑑別診断

7. 鑑別疾患

- ①動脈硬化症、先天性血管異常、
- ②炎症性腹部大動脈瘤、感染性動脈瘤、
- 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(側頭動脈炎)、血管型ベーチェット病、IgG4関連大動脈周囲炎

<診断のカテゴリー>

Definite: Aのうち1項目以上+ Bのいずれかを認め、Cを除外したもの。

(参考所見)

1. 血液・生化学所見: 赤沈亢進、CRP 高値、白血球増加、貧血
2. 遺伝学的検査: HLA-B*52 または HLA-B*67 保有

<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、嚴重な治療、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あって、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。

230 肺胞低換気症候群

○ 概要

1. 概要

睡眠関連低換気障害 (sleep related hypoventilation disorders) には以下の 6 病態が含まれる。1) 肥満低換気症候群、2) 先天性中枢性低換気症候群 (Congenital central hypoventilation syndrome: CCHS)、3) 視床下部機能障害を伴う遅発性中枢性低換気、4) 特発性中枢性肺胞低換気症候群、5) 薬剤や物質による睡眠関連低換気、6) 身体障害による睡眠関連低換気。これらの中で、3)、5)、6) を除外し、1) 肥満低換気症候群の一部 (覚醒時の肺胞低換気が CPAP による治療でも改善しない場合)、2) CCHS、4) 特発性中枢性肺胞低換気症候群、については、肺胞低換気の主たる病態として呼吸調節系の異常が強く疑われる場合を—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 syndrome: SAHS) の鑑別をして、肺胞低換気症候群 (alveolar hypoventilation syndrome: AHS) とする。肥満低換気症候群における覚醒時の肺胞低換気は肥満の存在とは関係しない。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の鑑別をして、AHS の診断をする。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、呼吸中枢機能異常に関係した睡眠関連低換気 (覚醒から睡眠になると呼吸障害が生じる)、呼吸調節異常 (無意識では生理学的に正常な呼吸状態を維持できない) が病態の主体である。AHS は、呼吸器・胸郭・神経・筋肉系に異常がなく、肺機能上に機能検査上明らかな異常がない、または軽度の異常があっても認められないにも AHS の主たる原因とは考えられない、すなわち呼吸調節上の異常が主たる病態で睡眠時にかかわらず、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。フェノタイプ 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

原因として、呼吸の自動調節 (化学、代謝、行動性呼吸調節) 系の異常、睡眠/覚醒機構の障害が主たるものと考えられている。先天性中枢性低換気症候群 (CCHS) では *PHOX2B* 遺伝子変異が病態に関与する。*PHOX2B* は染色体 4p12 に位置する *PHOX2B* 遺伝子異常が病因である。*PHOX2B* 変異の約 90% は exon3 にある 20 ポリアラニン鎖における 4-13 アラニンの伸長変異 (polyalanine repeat expansion mutation: PARM) であり、伸長変異数によって 24PARM (正常の 20 ポリアラニン鎖に 4 アラニンの伸長変異が加わったもの) から 33PARM に分類されている。残り約 10% はミスセンス、ナンセンス、フレームシフト変異などの非アラニン伸長変異 (Non PARM) を認める。CCHS のほとんどは de novo 変異であるが、一部はモザイクの親または軽症例の親からの遺伝例があり常染色体優性遺伝の形式をとる。

3. —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 *PHOX2B* 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

睡眠時の低換気が病態の主体であるが、覚醒時にも睡眠低換気の影響が及ぶ。日中の覚醒障害/眠気(過眠)、睡眠時低換気に伴う一症状としては、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。CCHS では自律神経機能異常による諸症状(巨大結腸症、神経堤細胞由来の神経芽細胞種、不整脈、食道蠕動異常、体温調節障害、発汗異常などの多くの自律神経異常による合併症)が出現することがある。病状が進行すればⅡ型呼吸管理が不十分であるため、もしくは神経系の合併症として、CCHSの小児では発達遅滞を呈する症例も少なくない。成長・罹病期間により日中活動性低下に伴う諸症状不全が進行し、右心不全の徴候(呼吸困難、全身の浮腫など)が出現することもある。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。CCHS の低換気は有効な治療法がなく、成長によっても改善しない永続性のものである。そのため、適切な呼吸管理により低換気の悪化をできる限り避け、全身臓器への影響を最小限にすることが、患児の quality of life や予後改善において最も重要である。新生児期、乳児期発見の CCHS では、早期から気管切開下での呼吸管理を行うことが推奨される。一部の患者では、24 時間人工呼吸から夜間睡眠時のみ、あるいは成長に伴いマスク換気に移行できる場合もある。

低酸素血症に対しては酸素投与されることがあるが、炭酸ガスナルコーシスに注意が必要である。呼吸器感染症、麻酔時、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。フェノタイプ 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、急性呼吸不全の増悪を誘導することがあり、注意が必要である。CCHS に対する治療としては、気管切開ないしはマスクによる人工呼吸管理、酸素投与、横隔膜ペーシングなどが行われるフェノタイプ B 患者も同様の傾向があり、注意が必要である。

成人の肺胞低換気症候群では、非侵襲的陽圧換気 (noninvasive positive pressure ventilation: NPPV) 療法がほとんどの例で有効であるが、根治的治療法でなく対症療法である。特発性中枢性肺胞低換気症候群、CCHS 以外の病態で、睡眠呼吸障害の主体が睡眠時無呼吸であり、且つ持続陽圧 (continuous positive airway pressure: CPAP) 療法で病態が改善される (PaCO₂ が 50 mmHg 未満になる) 場合は AHS には含めない。重症例では、気管切開による呼吸管理/人工呼吸療法が必要になる。外国では横隔膜神経ペーシングが行われることがあるが、日本ではまれである。

5. 予後

難治性稀少疾患のため、正確な疫学調査統計は行われてとられていないが、人工呼吸療法/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
約 3000 人
2. 発病の機構

CCHS は *PHOX2B* 遺伝子変異が発病に関係する。それ以外の AHS では特定の遺伝子異常はまだ未解明である。

3. 不明(機序不明の呼吸調節異常)

効果的な治療方法

根治的治療方法はなく、人工呼吸療法／未確立(非侵襲的陽圧換気療法による対象療法が施行されている。)

4. 長期の療養

CCHS は遺伝素因に基づく疾患であり、それ以外の AHS も含めて長期管理が必要である。

5. 必要(病態を改善させる治療法なし、対症療法のみ)

診断基準

あり(難治性呼吸器疾患・肺高血圧症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

低換気に関する徴候、低換気研究班作成の程度、治療の必要性を基に重症度分類を行う用いて重症度3以上を対象とする。

○ 情報提供元

「難治性呼吸器疾患・肺高血圧症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

「先天性中枢性低換気症候群(CCHS)の診断基準・ガイドライン・重症度分類の確立」

研究代表者 東京女子医科大学東医療センター新生児科 教授 長谷川 久弥

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

1) 肥満肺胞低換気症候群の診断基準

A. 症状／徴候

- ~~1. 不眠傾向や中途覚醒などの重度の睡眠低換気障害、それに関係する症状／徴候が一つでもある(もとづく日中の過眠、覚醒維持障害、一過性でない睡眠)。~~
- ~~2. 右心不全の徴候(安静時無呼吸)。重症化すると浮腫、ないしは労作時の息切れ、全身の浮腫などの右心不全症状がでる)~~
- ~~3. 日中活動性低下に伴う諸症状。~~

B. 検査所見

肺胞低換気の定義は PaCO_2 値 > 45 mmHg であるが、測定誤差、日内変動などを考慮し、肥満低換気症候群の認定基準は以下とする。以下の 1 および 2 を共に満たすことが必要である。~~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($\text{PaCO}_2 > 45$ Torr)を認める。~~

~~2. 動脈血液ガス分析: $\text{PaO}_2 < 60$ 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. フェノタイプ A: 低換気型、フェノタイプ B: 無呼吸型とする。~~

- ~~1. 覚醒時の動脈血液ガス; PaCO_2 値 > 50 mmHg、 $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$~~
- ~~2. A の判定は終夜睡眠検査(ポリソムノグラフィー: PSG)が診断上必須であり、フェノタイプ A では睡眠中に肺胞低換気を認める。フェノタイプ B では PSG 検査上睡眠時無呼吸が主であり、治療前および CPAP 治療施行後も覚醒時動脈血液ガス PaCO_2 値 ≥ 50 mmHg であることが診断に必要なである。肥満低換気症候群の原因は呼吸中枢機能異常であり、肥満と関係なく肺胞低換気を呈する。CPAP/NPPV 治療後でも肺胞低換気を呈する。肥満症の程度が改善しても、明らかな肺胞低換気(覚醒時動脈血液ガス PaCO_2 値 ≥ 50 mmHg)を呈することが肺胞低換気症候群の診断に必要なである)にて行う。~~

~~フェノタイプ A: 夜間睡眠中に主に低換気/低酸素血症を呈する。~~

~~フェノタイプ B: 夜間睡眠中に主に無呼吸を呈する。~~

C. 鑑別診断

以下の二次性肺胞低換気症候群を呈する疾患を鑑別する。

1. COPD、胸郭拘束性肺の器質的疾患など肺の慢性閉塞性・拘束性肺疾患(COPD)(単独)、特発性間質性肺炎、気管支拡張症など

—COPD(単独)は閉塞性換気障害($\text{FEV}_1/\text{FVC} < 70\%$)で診断される疾患である。

—COPD(単独)で夜間睡眠中による無呼吸、低換気

但し、を呈することも経験される。—軽症～中等症 COPD (単独)($\% \text{FEV}_1 \geq 50\%$) で $\text{PaCO}_2 > 55 \text{ Torr} > 50 \text{ Torr}$ の場合は、肥満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。

考慮する。%VC が予測値の 60%未満の拘束性換気障害を呈する場合、肥満低換気症候群は除外される。

2. 睡眠時無呼吸症候群(SAS)(単独)

SAS で体重減少後および CPAP 治療後も覚醒時 PaCO₂ ≥ 50 mmHg の場合は、肥満低換気症候群の合併を考慮する。通常の SAS は体重減少により一時的な肺胞低換気は改善する。

—睡眠検査で無呼吸低呼吸指数(AHI)≥5は睡眠呼吸障害有りと診断する。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)(単独)の診断となる。SAS(単独)で覚醒時に PaCO₂ > 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、睡眠検査及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。

る。

画像診断及び神経学的所見により、呼吸中枢の異常に関係しうる関連する中枢神経系の器質的病変を有する場合は除外する。が否定される。

4. 胸郭拘束性疾患(後側弯症、胸郭変形など)(単独)

5. 薬剤によるもの(呼吸中枢抑制、呼吸筋麻痺)、代謝性疾患に伴う二次的な肺胞低換気

D. 遺伝学的検査

PHOX2B 遺伝子の変異

—フェノタイプ A に *PHOX2B* 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。

—フェノタイプ B は不明

<診断のカテゴリ>

Definite : Aを満たし+Bの全てを満たし、Cを除外したものの可能であるが、

2) 先天性中枢性低換気症候群(CCHS)

—Bの3にてフェノタイプ A. 症状/徴候

睡眠低換気に関係する症状/徴候、Bが一つでもある(日中の過眠、覚醒維持障害、一過性でない睡眠時低換気・睡眠時無呼吸)。重症化すると浮腫、息切れなど明らかな右心不全症状がでる。

B. 検査所見

睡眠時に 1) 動脈ライン確保による動脈血液ガス PCO_2 、2) 経皮二酸化炭素分圧 ($TcPCO_2$)、3) 呼気終末二酸化炭素分圧 ($EtCO_2$) の値を測定する。診断のための検査は、1)~3)の中のどれか一つで良い。睡眠時に動脈血液ガス PCO_2 値ないしは呼気終末二酸化炭素分圧 ($EtCO_2$)、経皮二酸化炭素分圧 ($TcPCO_2$) の値が 10 分以上 50mmHg を超える(睡眠中に、動脈血液ガスは 10 分以上の間隔をあけて 2 回測定する、 $EtCO_2$ ・ $TcPCO_2$ は 10 分以上連続モニタリングを行い、50mmHg を下回らない)。

C. 鑑別診断

以下の二次性肺胞低換気症候群を呈する疾患を鑑別する。

1. 主たる病態が先天性の呼吸器・胸郭・神経・筋肉系の器質的疾患(新生児肺低形成、先天性肺疾患)
2. 肺の閉塞性・拘束性換気障害による低換気
3. 睡眠時無呼吸症候群(SAS)
4. 薬剤(呼吸中枢抑制、呼吸筋麻痺)、代謝性疾患に伴う二次的な肺胞低換気

D. 遺伝学的検査

1. *PHOX2B* 遺伝子の変異

先天性中枢性低換気症候群(CCHS)では *PHOX2B* 変異(アラニン、非アラニン伸長変異)が報告されている。海外では CCHS の診断に *PHOX2B* 変異が必須である。

<診断のカテゴリー>

Definite: Aを満たし+Bを満たし+ Dを満たし、Cを除外したもの

Probable : Aを満たしのうち1項目+Bの1を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの可能であるが、

<参考所見>

合併症

・巨大結腸症、神経堤細胞由来の神経芽細胞種、不整脈、食道蠕動異常、体温調節障害、発汗異常などの自律神経異常による合併症の存在は、CCHS の存在を疑う根拠となる。

検査所見

・終夜睡眠検査——Bの3にてフェノタイプA又は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、

——フェノタイプ A 又は B が判定困難なもの(ポリソムノグラフィー:PSG)は診断上必須でないが、施行した場合には低呼吸が主である。未施行な場合)

・炭酸ガス換気応答試験は、呼吸中枢における炭酸ガスに対する換気応答をみる検査であり、検査が可能な施設において、炭酸ガス換気応答の著明低下を認める場合には、肺胞低換気症候群を疑う強い根拠となる。

治療

・肺胞低換気の程度が軽度な場合は、睡眠時のみの治療でも対処可能である。しかし、重度の場合には、睡眠時・覚醒時共に治療が必要である。

3) 特発性中枢性肺胞低換気症候群

A. 症状／徴候

睡眠低換気に関係する症状／徴候が一つでもある(日中の過眠、覚醒維持障害、一過性でない睡眠時低換気・睡眠時無呼吸)。重症化すると浮腫、息切れなどの右心不全症状がでる。

B. 検査所見

睡眠時に 1) 動脈ライン確保による動脈血液ガス PCO_2 、2) 経皮二酸化炭素分圧($TcPCO_2$)、3) 呼気終末二酸化炭素分圧($EtCO_2$)の値を測定する。診断のための検査は、1)~3)の中のどれか一つで良い。睡眠時に測定した 1)~3)の中のどれか一つの値が以下の①または②を満たす。

- ①10分以上 55mmHg を超える(睡眠中に、動脈血液ガスは 10 分以上の間隔をあけて 2 回測定する、 $EtCO_2$ ・ $TcPCO_2$ は 10 分以上連続モニタリングを行い、55mmHg を下回らない)。
- ②10 分以上覚醒仰臥位における値と比較して 10mmHg 以上の上昇を認め、その値が 50mmHg を超える(睡眠中に、動脈血液ガスは 10 分以上の間隔をあけて 2 回測定、 $TcPCO_2$ 、 $EtCO_2$ は最低 10 分以上モニタリングを行い 2 回測定する)。

診断のための検査は、動脈ライン確保による採血、呼気終末二酸化炭素分圧($EtCO_2$)、経皮二酸化炭素分圧($TcPCO_2$)の中のどれか一つで良い。

C. 鑑別診断

以下の二次性肺胞低換気症候群を呈する疾患を鑑別し、特発性中枢性肺胞低換気症候群の診断とする。

1. COPD、胸郭拘束性疾患など肺の閉塞性・拘束性換気障害による低換気
2. 睡眠時無呼吸症候群(SAS)

SASでCPAP治療後も覚醒時 $PaCO_2 \geq 50$ mmHgの場合は、特発性中枢性肺胞低換気の合併を考慮する。

3. 神経筋疾患:重症筋無力症など

呼吸中枢の異常に関係しうる中枢神経系の器質的病変を有する場合は除外する。

4. 主たる病態が先天性の呼吸器・胸郭・神経・筋肉系の器質的疾患(新生児肺低形成、先天性肺疾患)
5. 薬剤(呼吸中枢抑制、呼吸筋麻痺)、代謝性疾患に伴う二次的な肺胞低換気

<診断のカテゴリー>

Probable: Aを満たし+Bを満たし、Cを除外したもの

<参考所見>

治療

・肺胞低換気の程度が軽度な場合は、睡眠時のみの治療でも対処可能である。しかし、重度の場合には、睡眠時・覚醒時共に治療が必要である。

<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。

重症度	自覚症状	動脈血液ガス分析		治療状況
	息切れの程度	PaCO ₂	PaO ₂	NPPV/HOT 治療
1	mMRC≥1	PaCO ₂ >45Torr	問わす	問わす
2	mMRC≥2	A : PaCO ₂ > 50Torr, B : > 52.5 Torr		PaO ₂ ≤70 Torr
3			CPAP/NPPV/HOT 継続治療必要	
4		A,B:PaCO ₂ >55Torr	PaO ₂ ≤60 Torr	NPPV/HOT 継続治療必要
5	A,B:PaCO ₂ >60Torr			
<p>自覚症状、動脈血液ガス分析 (PaCO₂、かつ PaO₂)、治療状況の項目全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。</p> <p>動脈血液ガス分析には、診断基準により覚醒時、睡眠時のいずれかが含まれる。診断基準により、経皮二酸化炭素分圧 (TcPCO₂)、呼気終末二酸化炭素分圧 (EtCO₂) に置き換えが可能である。</p> <p>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。</p> <p>PaCO₂の項目のA、Bは、肥満低換気症候群のフェノタイプ A: 低換気型、フェノタイプ B: 無呼吸型を示す。</p>				

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

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 factor23: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に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 D₃ 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 D₃ 製剤が使用されているものの、病因に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>

Definite、Probable を対象とする。

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、又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*

d)臨床症状

○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	4.5mg/dL
1 歳から小児期	4.0mg/dL
思春期以降	3.5mg/dL

高アルカリホスファターゼ血症

血清 ALP	1 歳未満	1200IU/L 以上
	1 歳から小児期	1000IU/L 以上
	思春期の成長加速期	1200IU/L 以上

<診断のカテゴリー>

1)くる病:Definite

大項目2つと小項目の2つを満たすもの。

2)くる病の疑い:Probable

大項目2つと小項目の2つのうち1つを満たすもの。

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、ブラウント (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
- 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、又は骨痛
(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、又は単純X線像での
Looser's zone

<診断のカテゴリー>

1)骨軟化症:Definite

大項目2つと小項目の3つを満たすもの

2) 骨軟化症の疑い:Probable

大項目2つと小項目の2つを満たすもの

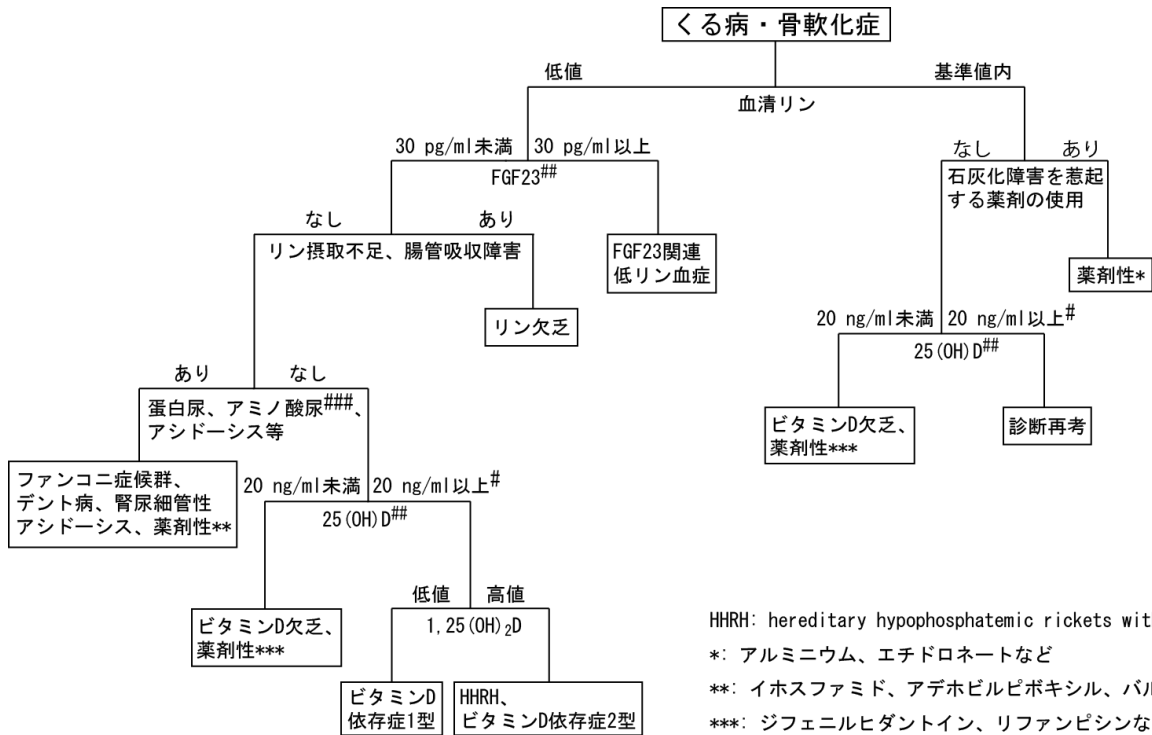
除外すべき疾患

骨粗鬆症、癌の多発骨転移、多発性骨髄腫、腎性骨異常栄養症、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。

<参考所見>

上記の疑いを含め、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。



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。

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あって、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。

329 無虹彩症

○ 概要

1. 概要

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

2. 原因

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

3. 症状

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

4. 治療法

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

5. 予後

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

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
約 ~~12,000~~ 1,200 人
2. 発病の機構
不明(責任遺伝子については解明済みであるが、PAX6 遺伝子のハプロ不全がどのようなメカニズムで疾病発症に至るかについては不明である。)
3. 効果的な治療方法
未確立(無虹彩や黄斑低形成については治療法が存在しない。角膜パンプスによる視力低下については輪部移植術や表層角膜移植術を状況に応じて行うが、拒絶された場合には輪部疲弊症となり再度輪部移植術が必要となる。)
4. 長期の療養
必要(角膜輪部機能不全や緑内障については進行性であり、適切な治療がなされない場合には失明の転帰をたどることもある。適切な時期に角膜移植を行い、適宜拒絶反応に対する治療や緑内障治療を行う必要がある。生涯にわたる管理と治療が必要となる。)
5. 診断基準
あり(希少難治性角膜疾患の疫学調査研究班で作成の診断基準、日本眼科学会にて承認)
6. 重症度分類
~~7. 無虹彩症の重症度評価(日本眼科学会)を用いていずれかに該当する場合を対象とするあり(希少難治性角膜疾患の疫学調査研究班作成の重症度分類)~~

○ 情報提供元

~~厚生労働科学研究費補助金—難治性疾患政策研究事業「角膜難病の標準的診断法および治療法の確立を目指した調査研究班希少難治性角膜疾患の疫学調査」~~

研究代表者 大阪大学 眼科 教授 西田幸二

難治性疾患政策研究事業「マイクロアレイ染色体検査でみつける染色体微細構造異常症候群の診療ガイドラインの確立」研究班

研究代表者 藤田保健衛生大学 教授 倉橋 浩樹

「日本眼科学会」

理事長 筑波大学 教授 大鹿 哲郎

「日本角膜学会」

理事長 筑波大学 教授 大鹿 哲郎

「日本小児眼科学会」

理事長 国立成育医療研究センター 医長 東 範行

~~分担研究者—東京女子医科大学統合医科学研究所—准教授—山本俊至~~

<診断基準>

Definite、とProbable を対象とする。

A. 症状

1. 両眼性の視力障害(注1)
2. 羞明(注2)

B. 検査所見

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

C. 鑑別診断

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

D. 眼外合併症

PAX6 遺伝子変異に伴う異常(注8)

E. 遺伝学的検査

PAX6 遺伝子の明らかな病的遺伝子変異もしくは 11p13 領域の欠失を認める。

F. その他の所見

家族内発症が認められる。家系内において常染色体優性遺伝形式の遺伝を認める。(注9)

<診断のカテゴリー>

Definite:

~~(1)~~ Aのいずれか+Bの1+Eを満たし+Cを除外したもの

Probable:

(1) Aのいずれか+Bの1+F を満たし+Cを除外したものAのいずれか+Bの1および2を満たし+Cを除外したもの

(2) Aのいずれか+Bの1および2を満たし+Cを除外したものとAのいずれか+Bの1および3を満たし+Cを除外したもの

(3) Aのいずれか+Bの1および3を満たし+Cを除外したもの

Possible: Aのいずれか+Bの1を満たし+Cを完全には除外できない

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

注2. 虹彩欠損の程度により羞明を訴える。

注3. 60~90%が両眼性。

注4. 黄斑部の黄斑色素、中心窩陥凹、中心窩無血管領域が不明瞭となる。

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

注6. 約 80%に合併する。

注7. 隅角の形成不全により 50~75%に合併する。

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

注9. 家族性(常染色体優性遺伝)が 2/3 で残りは孤発例である。

<重症度分類>

1)～3)のいずれかに該当するものを対象とする。

1)以下でⅢ度以上の者を対象とする。

I度：罹患眼が片眼で、僚眼(もう片方の眼)が健常なもの

II度：罹患眼が両眼で、良好な方の眼の矯正視力 0.3 以上

III度：罹患眼が両眼で、良好な方の眼の矯正視力 0.1 以上、0.3 未満

IV度：罹患眼が両眼で、良好な方の眼の矯正視力 0.1 未満

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

注2：I～III度の例で続発性の緑内障等で良好な方の眼の視野狭窄を伴った場合には、1段階上の重症度分類に移行する。

注3：視野狭窄ありとは、中心の残存視野がゴールドマン I/4 視標で 20 度以内とする。

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

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書		
modified Rankin Scale		参考にすべき点
0	まったく症候がない	自覚症状および他覚徴候がとみにない状態である
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)CKD重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合を対象とする。

CKD 重症度分類ヒートマップ

		蛋白尿区分		A1	A2	A3
		尿蛋白定量 (g/日) 尿蛋白/Cr 比 (g/gCr)		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
				0.15 未満	0.15~0.49	0.50 以上
GFR 区分 (mL/分 /1.73 m ²)	G1	正常または高 値	≥90	緑	黄	オレンジ
	G2	正常または軽 度低下	60~89	緑	黄	オレンジ
	G3a	軽度~中等度 低下	45~59	黄	オレンジ	赤
	G3b	中等度~高度 低下	30~44	オレンジ	赤	赤
	G4	高度低下	15~29	赤	赤	赤
	G5	末期腎不全 (ESKD)	<15	赤	赤	赤

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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