

## 特発性多中心性キャッスルマン病

### ○ 概要

#### 1. 概要

キャッスルマン病は、リンパ節の病理組織像によって特徴づけられる非クローン性のリンパ増殖性疾患であるが、病変が1つの領域に局限する単中心性(限局型)と、複数の領域に広がる多中心性に分けられ、これらは臨床像や治療法が大きく異なる。多中心性キャッスルマン病のうち、ヒト・ヘルペスウイルス8型感染がみられない原因不明のものが特発性多中心性キャッスルマン病として明確に区別されて定義される。特発性多中心性キャッスルマン病は高インターロイキン6血症による発熱やリンパ節腫脹、貧血などの臨床症状を呈し、多くの場合、慢性の経過をとる。

#### 2. 原因

原因は不明で、発病の機構は解明されていない。

#### 3. 症状

リンパ節腫脹、肝脾腫、発熱、倦怠感、盗汗、貧血がみられ、ときに皮疹、浮腫、胸腹水、腎障害、間質性の肺病変、肺高血圧症、関節痛、脳梗塞などの血栓症、末梢神経障害、AA アミロイドーシス、拡張型心筋症、内分泌異常(甲状腺機能低下症など)などの多彩な症状を呈する。血液検査では、正～小球性の貧血、多クローン性の高ガンマグロブリン血症、高CRP血症がみられる。多くの症例で血清アルカリホスファターゼ高値を示すが、LDHは正常～低値のことが多い。高IL-6血症がみられ、血漿中のVEGFも高値を示す。血小板は炎症を反映して増加していることが多いが、ときに免疫学的な機序による減少を認める。

臨床経過は多くの場合、倦怠感、盗汗、貧血などで緩徐に発症し、年単位でゆっくりと進行する。一部に、発熱や浮腫などで急性ないし亜急性に発症し、急速に進行して重症化する例がある。

#### 4. 治療法

臨床症状が軽微な場合には無治療で経過観察する場合もあるが、倦怠感などの症状を緩和するためには治療介入が必要となる。全身性の炎症症状が軽度の場合には、成人ではまずプレドニゾロン(臓器症状がない場合は～0.3 mg/kg、臓器症状がみられる場合は0.5～1 mg/kg程度)で症状の緩和を試み、症状が改善したら徐々に減量する。倦怠感や貧血症状が高度、また炎症症状が強い場合や、腎や肺などに重篤な臓器障害を有する場合(重症度分類で中等症以上)には、トシリズマブの併用を検討する。現時点では軽症であっても、ステロイド投与で臨床症状あるいは臓器障害の進行が十分コントロールできないと考えられる場合にも、トシリズマブの投与を考慮する。併存疾患などのためにステロイド治療が不相当と判断される場合には、初期治療としてトシリズマブを単独で用いてもよい。しかしあくまで対処療法である。

#### 5. 予後

成人では、多くの場合、慢性の経過をたどる。適切な治療を行えば症状が緩和され、生命予後は比較的良好である。しかしながら、病態を改善する対症療法であるため治癒することは見込まれず、生涯にわたる

継続的な治療を余儀なくされる。臓器障害として間質性肺病変、腎機能低下、AA アミロイドーシス等を合併すると、生命予後が悪化する。死因としては、感染症と悪性腫瘍が多い(ただし、現時点では悪性腫瘍の発症頻度が一般人口と比較して高いという証拠はない)。一部の症例では、発熱や全身性浮腫で急性ないし亜急性に発症し、次第に血小板減少や腎不全などをきたして重症化する。こういった症例では、感染症の合併や臓器障害のために致死率が高く、救命のために早期の治療介入が必要となる。

#### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 1500 人

2. 発病の機構

不明(インターロイキン6の持続産生がみられるが、その機序は不明)

3. 効果的な治療方法

対症療法として副腎皮質ステロイド、トシリズマブ(根治的治療なし。)

4. 長期の療養

必要(一般に慢性もしくは緩徐な進行性の経過である。)

5. 診断基準

あり(研究班で作成)

6. 重症度分類

研究班によるキャッスルマン病の重症度分類を一部修正した分類を用いて、中等症以上を対象とする。

#### ○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業 「非癌、慢性炎症性リンパ節・骨髄異常を示すキャッスルマン病、TAFRO 症候群  
その類縁疾患の診断基準、重症度分類の改正、診断・治療のガイドラインの策定に関する調査研究」

研究代表者 大阪大学産業科学研究所(生体分子制御科学研究分野) 特任教授 吉崎和幸

## <診断基準>

Definite を対象とする。

### A. 症状

複数の領域に腫大した(長径1cm 以上の)リンパ節を認める。

### B. 検査所見

リンパ節または臓器の病理組織所見が下記のいずれかのキャッスルマン病の組織像に合致する。

- 1 硝子血管型:リンパ濾胞の拡大と胚中心の委縮。硝子化を伴う血管の増生。形質細胞は少ない。
- 2 形質細胞型:リンパ濾胞の過形成。濾胞間の形質細胞の著増。血管新生が見られることもある。
- 3 硝子血管型と形質細胞型の混合型:1、2の混合所見。

以上は典型的所見を示しているが、変異も多いので、専門病理医による診断が望ましい。

### C. 鑑別診断

#### 1 悪性腫瘍

血管免疫芽球性 T 細胞性リンパ腫、ホジキンリンパ腫、濾胞樹状細胞肉腫、腎がん、悪性中皮腫、肺がん、子宮頸がんを除外する。

#### 2 感染症

非結核性抗酸菌症、ねこひっかき病、リケッチア感染症、トキソプラズマ感染症、真菌性リンパ節炎、伝染性単核球症、慢性活動性 EB ウイルス感染症、急性 HIV 感染症を除外する。

#### 3 自己免疫疾患

SLE、関節リウマチ、シェーグレン症候群を除外する。

#### 4 その他の類似した症候を呈する疾患

IgG4 関連疾患、組織球性壊死性リンパ節炎、POEMS 症候群、サルコイドーシス、特発性門脈圧亢進症、単中心性(限局型)キャッスルマン病(病変リンパ節が1個のみ、あるいは外科的全切除が可能な一つの領域に限局しているもの)、ヒト・ヘルペスウイルス 8 型(HHV-8)関連キャッスルマン病(免疫不全を背景とした HHV-8 感染の見られるもの)を除外する。

## <診断のカテゴリー>

Definite: Aを満たし+Bのいずれかを満たし+Cを除外したもの

<重症度分類>

下記の症候のいずれかがみられる場合を対象とする。

- 炎症性貧血: Hb 9 g/dL 未満(フェリチン値の低下の無いことを確認すること)。
- 血小板減少: 血小板数2万/ $\mu$ L 未満。
- 腎機能障害: CKD 重症度分類ヒートマップの赤に該当する場合(表1参照)。
- 肺病変: 間質性の肺陰影がみられ、日常の軽い労作で呼吸困難がみられる。
- 心不全: NYHA II 度以上の心機能低下。
- 病理診断された二次性アミロイドーシスに起因する臓器障害(神経、心臓、腎臓、消化管、呼吸器、泌尿器、眼、骨・関節、または内分泌臓器のいずれか)。

(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 m <sup>2</sup> )	G1	正常または高値	$\geq 90$	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。

# A20 ハプロ不全症

## ○ 概要

### 1. 概要

A20 ハプロ不全症は、自然免疫系に関わる遺伝子異常を原因とし、生涯にわたり持続する炎症を特徴とする遺伝性自己炎症性疾患群の一つである。タンパク質 A20 の機能異常により、炎症性サイトカインである TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$  等が過剰産生され、反復性口腔内アフタ、発熱、関節痛、消化管潰瘍等のベーチェット病類似症状を若年で発症する。

### 2. 原因

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

### 3. 症状

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

### 4. 治療法

現時点で確立された治療法はないが、副腎皮質ステロイド全身投与、コルヒチン、抗 TNF 製剤などの使用が報告されている。また治療抵抗性腸管炎症に対して腸管切除が、難治性自己免疫疾患に対しては骨髄移植がなされている。一部の症例で、抗 IL-1 製剤の有効性が報告されている。

### 5. 予後

生涯にわたる全身炎症のために患者の生活の質は阻害される。治療抵抗例では眼症状による視力障害、自己免疫疾患による多臓器障害、が進行する。また消化管出血による致死例などが報告されている。ただし、責任遺伝子の報告や疾患概念の確立から間がなく、長期的な予後には不明な部分が存在する。

## ○ 要件の判定に必要な事項

### 1. 患者数

100 人未満

### 2. 発病の機構

不明

### 3. 効果的な治療方法

未確立(いずれも対症療法のみ)

### 4. 長期の療養

必要(遺伝性疾患であり、進行性の臓器障害をきたすため)

5. 診断基準

あり(日本小児リウマチ学会によって承認された診断基準)

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

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

研究代表者 京都大学大学院医学研究科発達小児科学 教授 平家俊男

日本小児科学会、日本リウマチ学会、日本小児リウマチ学会

当該疾病担当者 京都大学大学院医学研究科発達小児科学 准教授 西小森隆太

## <診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

### A. 症状

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

### B. 検査所見

- ① 炎症所見陽性
- ② 便潜血陽性
- ③ 針反応試験陽性

### C. 鑑別診断

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

### D. 遺伝学的検査

*TNFAIP3* 遺伝子に疾患関連変異を認める。

## <診断のカテゴリー>

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

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



<重症度分類>

機能的評価:Barthel Index 85 点以下を対象とする。

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

# 関節型若年性特発性関節炎

## ○ 概要

### 1. 概要

16歳未満に発症した、原因不明の6週間以上持続する慢性の関節炎である。自己免疫現象を基盤とし、進行性・破壊性の関節炎を認め、ぶどう膜炎(虹彩炎)などさまざまな関節外症状を伴う。

### 2. 原因

原因は不明であるが、個体側の要因(HLA等)と環境因子の双方が関与し、自己免疫現象を惹起すると想定されている。関節局所では炎症細胞の浸潤と炎症性サイトカインの増加が見られ、滑膜増生や関節軟骨や骨組織の破壊を認める。また、機序は不明であるがぶどう膜炎を合併する例が約10%ある。抗核抗体(ANA)陽性例に認めやすいことから、眼内局所における自己免疫応答の関与が示唆されている。

### 3. 症状

関節痛、関節腫脹、関節可動域制限、朝のこわばりなど関節症状が主体であるが、時に発熱や倦怠感など全身症状を伴う。関節炎が進行すると、関節強直や関節脱臼/亜脱臼などの関節変形を伴い、関節機能障害を残す。特に成長軟骨に炎症が及ぶと、下肢長差や小顎症など、成長障害を生じる。また長期の炎症は栄養障害や低身長の原因となる。ぶどう膜炎は一般に無症状が多いが、有症者では視力低下、眼球結膜充血、羞明、霧視を訴える。関節炎の活動性とは無関係に発症し、ぶどう膜炎が先行する例もある。

成人期に至った患者の30~50%に関節変形が見られ、日常動作困難(43%が重度)や変形性関節症・咬合不全など二次障害の原因となる。関節機能障害は30~60%にみられ、うち2~20%は進行性で、約3%は車イス・寝たきり状態となる。ぶどう膜炎発症者では、約10年で60%に虹彩後癒着、緑内障、白内障、帯状角膜変性症などの眼合併症を発症する。また、成長障害による低身長、第二性徴遅延や卵巣成熟不全も一般発症率より高率とされる。

### 4. 治療法

関節痛に対して対症療法的に非ステロイド抗炎症薬(NSAIDs)が用いられる。炎症性疼痛が強い場合、少量ステロイドの短期併用が考慮される。治療の中心は関節炎病態に寛解を導入し得る免疫抑制薬(第一選択薬:メトトレキサート MTX)であるが、約半数は難治性で関節破壊の進行が懸念される。難治例に対しては、その他の免疫抑制剤(タクロリムス、サラゾスルファピリジン、シクロスポリン、イグラチモドなど)の併用や、サイトカイン遮断作用やT細胞のシグナル遮断を目的とした生物学的製剤(エタネルセプト、アダリムマブ、トシリズマブなど)の併用を行う。関節破壊が進行した例では関節形成術や人工関節術が考慮される。ぶどう膜炎に対してはステロイド点眼を中心とした局所治療が第一選択となる。しかし、約2/3が局所治療に抵抗性/再発性であり、ステロイドの全身投与や免疫抑制剤(MTXなど)の追加投与が必要となる。さらに、約1/2では生物学的製剤(アダリムマブ、インフリキシマブなど)が必要となる。

成人期に至った患者の40%で生物学的製剤が使用されており、50%は生物学的製剤以外のほかに2剤以上併用され、合計3剤以上の薬剤による疾患コントロールが必要である。成人患者においては他の生物学

的製剤(アバタセプト、インフリキシマブ、ゴリムマブ、セルトリツマブペゴル)の有用性も報告されている。妊娠・授乳を希望する症例では、胎児・乳汁に影響の少ない治療薬への変更を検討する。

## 5. 予後

治療中であっても16%は活動性関節炎が残存し、日常生活・社会活動・就労は制限される。炎症鎮静後も20%に慢性疼痛が残存するため、心理社会面への影響も大きい。初期の寛解導入が困難な例では、関節破壊による関節機能障害、関節可動域低下が進行し、免疫抑制剤が使われない時代の関節手術率は罹患30年で約50%が、罹患45年で約75%が関節手術を受けており、膝・股関節の人工関節置換術が最も多い(30%)。生物学的製剤を使用して臨床的寛解を達成しても、個々の重症度に応じた運動制限が必要であり、治療を減量・中止すれば容易に再燃するため、長期的な治療を余儀なくされる。ぶどう膜炎の治療も中止できる例はなく、治療中でも半数に活動性を認める。難治性ぶどう膜炎では、失明の危険性を伴う。ぶどう膜炎発症者の半数が10年以内に眼科手術を受けており、眼内レンズ挿入術が最多である。これらの手術を受けた症例では、耐用年数の問題から20年～30年後に人工関節・人工レンズの再置換手術が必要となる。死亡率は0.3～1%とされており、アミロイドーシス、感染症によるものが報告されている。

### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約3,000人
2. 発病の機構  
不明(個人の疾患感受性、自己免疫異常、自然免疫系の異常などの関与が示唆されている)
3. 効果的な治療方法  
未確立(抗炎症作用や免疫調整機能をもつ薬剤が使用されるが、いずれも対症療法である)
4. 長期の療養  
必要(関節炎病態は進行性・破壊性で、ぶどう膜炎も寛解せず、継続治療が必要であるため)
5. 診断基準  
あり(Edmonton 改訂 ILAR 分類基準 2001、日本リウマチ学会承認の診断基準)
6. 重症度分類  
研究班による重症度分類を用いて、いずれかに該当する場合を対象とする。

### ○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業「自己免疫疾患に関する調査研究」

研究代表者 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 膠原病・リウマチ内科学 教授 上阪 等  
分担研究者 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 生涯免疫難病学講座 教授 森 雅亮

「日本小児科学会」、「日本小児リウマチ学会」

当該疾病担当者 大阪医科大学大学院医学研究科小児科 助教 岡本奈美  
鹿児島大学大学院医歯学総合研究科小児科 客員研究員 武井修治

## <診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

### A 症状

1. 16歳の誕生日以前に発症した6週間以上持続する慢性の関節炎
2. a 発症6か月以内の炎症関節が1~4か所に限局し、全経過を通して4か所以下の関節炎  
b 発症6か月以内の炎症関節が1~4か所に限局し、発症6か月以降に5か所以上に関節炎がみられる  
c 発症6か月以内の炎症関節が5か所以上に及ぶ関節炎

### B 検査所見

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

### C 鑑別診断

全身型若年性特発性関節炎、関節リウマチ、乾癬性関節炎、付着部炎関連関節炎、他のリウマチ性疾患、感染性関節炎、悪性疾患、自己炎症性疾患

## <診断のカテゴリー>

Definite: 下記のいずれかに相当するもの

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

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

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

リウマトイド因子陽性多関節炎:Aの1と2c+Bの1. 3. 4. を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

Probable: Definite の基準のうち、それぞれBの4以外を満たすもの

(参考事項)

### A. 症状

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

関節外症状: 発熱、倦怠感、ぶどう膜炎、リウマトイド結節

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

### B. 検査所見

血液検査: 炎症所見(白血球増多、CRP 上昇、血液沈降速度亢進、補体価上昇など)、自己抗体(リウマトイド因子・抗核抗体陽性)、関節炎所見(マトリックスメタロプロテイナーゼ-3 増加)を認めるが、これらを認めない症例もある。

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

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

カテゴリー	定義	除外基準
少関節炎	発症 6 か月以内の炎症関節が 1~4 か所に限局する関節炎。以下の 2 つの型を区別する。 (a)持続型:全経過を通して 4 関節以下の関節炎。 (b)進展型:発症 6 か月以降に 5 関節以上に関節炎が見られる。	a,b,c,d,e
リウマトイド因子陰性多関節炎	発症 6 か月以内に 5 か所以上に関節炎が及ぶ型で、リウマトイド因子が陰性。	a,b,c,d,e
リウマトイド因子陽性多関節炎	発症 6 か月以内に 5 か所以上に関節炎が及ぶ型で、リウマトイド因子が 3 か月以上の間隔で測定して 2 回以上陽性。	a,b,c,e
除外項目: a.患児や親・同胞での乾癬罹患や乾癬既往歴 b.6 歳以降に発症した HLA-B27 陽性の関節炎男児 c.強直性脊椎炎、付着部炎関連関節炎、炎症性腸疾患に伴う仙腸関節、Reiter 症候群または急性前部ぶどう膜炎のいずれかに罹患しているか、親・同胞に罹患歴がある d.3 か月以上の期間をおいて少なくとも 2 回以上の IgM-RF 陽性 e.全身型 JIA		

<重症度分類>

寛解基準を満たさず、下記のいずれかを満たすものを対象とする。

1. 若年性関節炎の活動性評価指数を用いて中等度以上の疾患活動性(JADAS-27  $\geq 2.1$ )を認めるもの
2. 関節変形(亜脱臼/脱臼、偏位、過伸展)または関節強直があるもの
3. 活動性ぶどう膜炎を認めるもの

○寛解基準

治療中に以下のすべての状態が直近の 6 か月以上連続するものを寛解とする。

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

(参考事項)

### 若年性関節炎の活動性評価指数

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

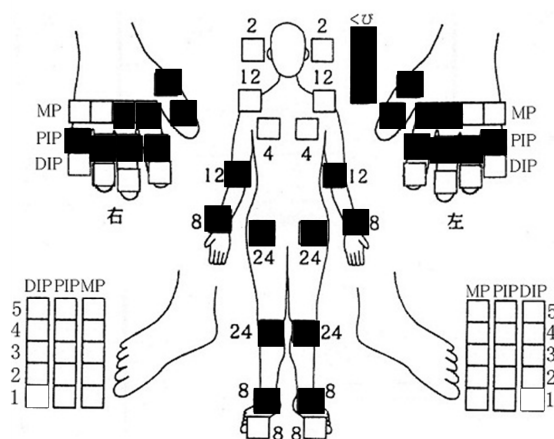
1. 評価者による全般評価 (VAS) (0-10cm)
2. 患者による全般評価(VAS) (0-10cm)
3. 活動性関節炎\* 数 (0-27)

\*圧痛または腫脹のある関節。圧痛がない場合は伸展負荷にて痛みがある(下図参照)

4. 標準化赤沈値\*\* (0-10)

\*\* $(\text{赤沈1時間値(mm)} - 20) \div 10$ で算出 (20 mm/h未満は0、120 mm/h以上は10)

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



国際小児リウマチ専門委員会による国際基準に従い、1. 1~2. 0 を低疾患活動性、2. 1~4. 2 を中疾患活動性、4. 2 以上を高疾患活動性とする。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

## 自己免疫性後天性凝固第 V/5 因子 (F5) 欠乏症

### ○ 概要

#### 1. 概要

自己免疫性後天性凝固第 V/5 因子 (F5) 欠乏症 (いわゆる第 5 因子インヒビター) は、血液が凝固するために必要なタンパク質である F5 が、先天性や遺伝性ではない理由で著しく減少するため、止血のための血栓ができにくくなったり、弱くなって簡単に壊れやすくなり、自然にあるいは軽い打撲などでさえ重い出血を起こす疾病である。中高年になって初めて、突然出血症状が現われる。

#### 2. 原因

自己抗体による F5 の活性阻害 (インヒビター) や、F5 との免疫複合体が迅速に除去されるために F5 が失われることが、出血の原因となる場合が多いと推測される。多様な基礎疾患・病態 (他の自己免疫性疾患、腫瘍性疾患、妊娠／分娩など) を伴っているが、症例の約半数は特発性 (基礎疾患が見つからない) である。後天的に自己抗体ができる理由は不明である。

#### 3. 症状

自己免疫性後天性 F5 欠乏症の出血症状は、極めて多彩であるが、尿路出血や消化管出血が多い。症例は、軽症から致死性のものまで種々の重症度の出血症状を突然発症する。検査上の異常のみを示す症例もしばしば存在する。急に大量に出血して貧血になり、ショック状態を起こすこともある。特に、死亡例の半数は脳出血を含む頭蓋内出血が原因であるので注意が必要である。

#### 4. 治療法

##### A. 止血療法

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

自己免疫性後天性 F5 欠乏症では、活動性出血に対して速やかに止血薬を投与する必要がある。ただし、F5 濃縮製剤は市販されていないので、新鮮凍結血漿あるいは濃厚血小板 (F5 を顆粒中に含む) などを投与することが多い。活動性出血が無い症例でも、長期にわたって綿密に経過観察するべきである。

##### B. 抗体根絶／除去療法

自己免疫性後天性凝固因子欠乏症の真の原因は不明であるが、それぞれの凝固因子に対する自己抗体が出血の原因であるので、対症療法として免疫反応を抑えて自己抗体の産生を止める必要がある。症例によって免疫抑制薬の効果が異なり、画一的な治療は推奨されない。

- a. 副腎皮質ステロイド薬やサイクロフォスファミドなどの免疫抑制薬が有効であることが多い (後者は保険適応がない)。糖尿病、血栓症、感染症などがある場合は、副腎皮質ステロイド薬の投与を控える。
- b. 治療抵抗性の症例にはリツキシマブ (rituximab) やサイクロスポリン A、アザチオプリンなどの投与も考慮する (保険適応はない)。



- c. 通常、高用量イムノグロブリン静注 (IVIG) は推奨されていない。
- d. 止血治療に難渋する場合は、抗体を一時的に除去するために血漿交換、免疫吸着療法も考慮する。  
特に、自己免疫性後天性 F5 欠乏症では、緊急時には F5 補充療法を兼ねて血漿交換を実施することが合理的である。

## 5. 予後

自己免疫性後天性 F5 欠乏症では、自然に寛解に達する症例から致死的な出血をする症例まで多彩であるが、治療に抵抗して長年にわたって遷延する症例も少なくない。さらに、いったん寛解した後に再燃する症例も報告されているので、定期的検査を含む長期間の経過観察が必要である。なお、偶然発見された無症状の症例でも、将来出血症状が現われる可能性があるため、定期的な経過観察が必要である。

### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 200 人
2. 発病の機構  
不明 (自己免疫寛容機構の破綻が推定されるが解明されていない。)
3. 効果的な治療方法  
未確立 (対症療法や免疫抑制薬を用いるが十分に確立されていない。)
4. 長期の療養  
必要 (根治せず、寛解と再燃を繰り返す。)
5. 診断基準  
あり (研究班作成と日本血栓止血学会の診断基準)
6. 重症度分類  
過去1年間に重症出血を1回以上起こした例を重症例とし、対象とする。

### ○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業「自己免疫性出血症治療の『均てん化』のための実態調査と『総合的』診療指針の作成」

研究代表者 山形大学医学部分子病態学 名誉教授 一瀬白帝

## <診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

### A. 症状等

- (1) 過去 1 年以内に発症した出血症状がある。
- (2) パラ血友病(遺伝性 F5 欠乏症)の家族歴がない。
- (3) 出血症状の既往がない。特に過去の止血負荷(外傷、手術、抜歯、分娩など)に伴った出血もない。
- (4) 抗凝固薬や抗血小板薬などの過剰投与がない。
- (5) 特異的検査(B-2)で F5 関連のパラメーターの異常がある(通常 F5 活性、F5 抗原量が基準値の 50% 以下)。

### B. 検査所見

#### 1. 一般的血液凝固検査

- (1) 出血時間: 通常は正常
- (2) PT および APTT: 必ず延長
- (3) 血小板数: 通常は正常

#### 2. 特異的検査

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

#### 3. 確定診断用検査

- (7) PT および APTT 交差混合試験でインヒビター型である。

症例の血漿と健常対照の血漿を5段階に希釈混合して、37°Cで2時間加温してから PT および APTT を測定する。下向きに凸であれば「欠乏型」でインヒビター陰性、上向きに凸であれば「インヒビター型」で陽性と判定する。なお、抗リン脂質抗体症候群のループスアンチコアグラントでは、混合直後に PT および APTT を測定しても凝固時間の延長が認められるので(即時型阻害)、鑑別に有用である。

- (8) F5 インヒビター(凝固抑制物質)が存在する。

力価測定: 一定量の健常対照血漿に様々な段階希釈した症例の血漿を混合して、2時間 37°Cで加温してから残存 F5 活性を測定する(ベセスダ法)。

- (9) 抗 F5 自己抗体\*が存在する。

非阻害性抗体は、主に結合試験(イムノブロット法、ELISA 法、イムノクロマト法など)を用いて免疫学的に検出される。F5 インヒビター、すなわち中和型抗 F5 自己抗体も、免疫学的方法で検出され、微量に残存する抗 F5 自己抗体も鋭敏に検出することが可能なので、病勢、免疫抑制療法の効果、寛解の判定や経過観察に有用であると期待される。

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

#### 4. その他の検査

- (10) ループスアンチコアグラントが陽性あるいは測定不能の場合は、抗 CL・ $\beta_2$ GPI 抗体や抗カルジオリピン

IgG を測定して、F5 インヒビターが原因の偽陽性である可能性を除外する。

### C. 鑑別診断

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

#### <診断のカテゴリー>

Definite: Aの全て+Bの(9)を満たし、Cを除外したもの

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

Possible: Aの全てを満たすもの

## <重症度分類>

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

### 1. 重症出血

#### (1) 致命的な出血

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

(3) ヘモグロビン値8g/dL以下の貧血あるいは2g/dL以上の急速なヘモグロビン値低下をもたらす出血

(4) 24時間内に2単位以上の全血あるいは赤血球輸血を必要とする出血

### 2. 軽症出血\*

上記以外の全ての出血\*\*

\*: 日本語版簡略版出血評価票(JBAT)も参考にすることを推奨

\*\* : 多発性及び有痛性の出血は、重症に準じて止血治療を考慮すべき

## ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

# ジュベール症候群関連疾患

## ○ 概要

### 1. 概要

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

### 2. 原因

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

### 3. 症状

いずれの疾患も、乳児期に筋緊張低下、呼吸障害がみられることが多く、早期より精神運動発達遅滞がみられる。頭部MRIでは、小脳虫部欠損と下部脳幹形成異常(MTS)を呈する。また、網膜欠損・変性、腎嚢胞などがみられることがあり、腎障害は進行性で未治療の際には小児期までに死亡することもある。また、肝障害、口腔内の異常や指の奇形、眼瞼下垂などを合併することがある。

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

### 4. 治療法

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

## 5. 予後

生命予後は、腎機能と肝機能障害による。成人期では、肝不全と静脈瘤、腎不全とその合併症による死亡がある。

### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
100人未満
2. 発病の機構  
不明(原因遺伝子が特定されているが、病態は不明である)
3. 効果的な治療方法  
未確立(対症療法のみである)
4. 長期の療養  
必要(進行性である)
5. 診断基準  
あり(研究班作成の診断基準)
6. 重症度分類
  - ①～③のいずれかに該当する者を対象とする。
  - ①modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上。
  - ②腎障害: CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合。
  - ③視覚障害: 良好な方の眼の矯正視力が0.3未満の場合。

### ○ 情報提供元

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

研究代表者 国立精神・神経医療研究センター 室長 伊藤雅之

## <診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

### A. 症状

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

### B. 検査所見

頭部 MRI 所見での神経放射線学的異常

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

### C. 鑑別診断

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

### D. 参考所見

#### 1. 臨床所見

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

#### 2. 検査所見

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

#### 3. 遺伝学的検査

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

<診断のカテゴリ>

Definite: Aの1および2+B1を満たし、Cを除外したもの。

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

<重症度分類>

①～③のいずれかに該当する者を対象とする。

①modified Rankin Scale(mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上。

②腎障害:CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合。

③視覚障害:良好な方の眼の矯正視力が0.3未満の場合。

①modified Rankin Scale(mRS)

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

日本脳卒中学会版

食事・栄養 (N) の評価スケール

0. 症候なし。

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

2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。



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

呼吸(R)の評価スケール

0. 症候なし。

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

②腎障害:CKD 重症度分類ヒートマップ

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

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

# 先天性声門下狭窄症

## ○ 概要

### 1. 概要

気道は上気道(鼻咽頭腔から声門)と狭義の気道(声門下腔、気管、気管支)に大別される。呼吸障害を来し外科的治療の対象となるものは主に狭窄や閉塞症状を来す疾患で、その中でも声門下狭窄症は代表的であり、多くが緊急の診断、処置、治療を要する。声門下腔は生理的に喉頭・気管の中で最も狭い部分を形成するため、狭窄症を来しやすい。一旦狭窄症状を呈すると極めて難治性である。外傷や長期挿管後の二次性のものは除く。

### 2. 病因

原因は不明で、発病の機構は解明されていない。輪状軟骨の形成異常(主に過形成)により先天性声門下狭窄症が発生すると推測されている。

### 3. 症状

先天性声門下狭窄症では出生直後から呼吸困難や呼吸障害(喘鳴、陥没呼吸)をきたすことがほとんどである。吸気性の呼吸障害が主体で、胸骨上部の陥凹を認める。しばしば救命のため緊急的な気管内挿管や気管切開が必要となる。救命のために気管内挿管が行われたのち、気管チューブの抜去困難のために窒息に陥る例も多い。成人期には、声門下狭窄により呼吸困難を認め、声門に病変がおよぶ場合などその部位や程度により、発声困難になる。狭窄が中等度から高度の場合は気管切開孔をあけておく必要があり、気管孔や気管切開チューブに関わる症状が生じる危険性が常に継続的に存在する。

### 4. 治療法

狭窄の程度が強い場合、窒息につながるため、気道確保の目的で一旦気管切開がおかれた上で保存的に治療される。声門下狭窄症の治療には喉頭気管形成術として輪状軟骨前方切開術や自家肋軟骨移植による形成術が試みられている。また、難治例に対して輪状軟骨気管部分切除術も試みられている。いずれにせよ、一旦気管切開を置いて適切な手術時期が待たれるが、外科治療の成績は不良である。

成人期において、声門下狭窄症を治療するには、狭窄の原因となっている病変を切除し、気道内腔を十分確保した上で、気道壁を再建する手術が行われる。数年にわたる複数回の入院と手術が必要であり、その間はずっと気管に穴が開いた状態である。気管切開孔を閉鎖できたとしても、瘢痕や肉芽などにより声門下狭窄は再発しやすく、極めて難治である。声門に病変がおよぶ場合は、甲状軟骨正中からアプローチし、声帯に関わる病変を切除するので、呼吸、発声、誤嚥防止の重要な喉頭機能を残して気道再建は非常に難しい。

### 5. 予後

気道病変の急性期では、呼吸障害が問題となるため、酸素療法やステロイドなどが必要となる。呼吸困難例では気管挿管や人工呼吸管理を行うが、管理困難な症例では上記の外科治療を行うが予後不良である。喉頭気管形成術を受けた症例のうち約半数は気管切開から離脱できているが、残りの症例では永久的な気管切開状態で在宅医療に移行している。声門周囲の狭窄を合併する症例では形成術そのものが不能

で、永久的な気管切開状態となる。

成人期以降、外科治療の奏功例でも喀痰の排出不良などから気道感染を繰り返し、頻回の入院加療を要する例が多い。また、形成部の肉芽形成や癒痕形成により狭窄症状の進行を認める症例も少なくない。気管切開管理中に大血管の圧迫による気管腕頭動脈瘻や気管肺動脈瘻などを形成し大出血に至る例が存在する。近年増加している重症の救命例の15～30%程度に、反復する呼吸器感染、慢性肺障害、気管支喘息、逆流性食道炎、栄養障害に伴う精神運動発達遅延、聴力障害など後遺症や障害を伴うことが報告されている。生命予後の改善による重症救命例の増加に伴い、後遺症や障害を有する症例が今後も増加することが予想される。

成人期において、声門下狭窄症を治療するには、数年にわたる複数回の入院と手術が必要であり、その間はずっと気管に穴が開いた状態である。気管切開孔を閉鎖できたとしても、癒痕や肉芽などにより声門下狭窄は再発しやすく、再度気管切開孔をあける必要があり、頸部に穴があいたままの生活を余儀なくされる。声門に病変がおよぶ場合はさらに発声障害を生じ、治療も極めて難しい。

#### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 1000 人
2. 発病の機構  
不明(先天性であり、発病の機構は不明)
3. 効果的な治療方法  
未確立(対症療法である気管切開と喉頭気管形成術)
4. 長期の療養  
必要(難治性で長期の気管切開による気道確保が必要。)
5. 診断基準  
あり(研究班が作成し、学会が承認した診断基準)
6. 重症度分類  
modified Rankin Scale (mRS)、呼吸の評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

#### ○ 情報提供元

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

研究代表者 大阪母子医療センター 小児外科主任部長 臼井規朗

日本小児外科学会、日本外科学会

当該疾病担当者 兵庫県立こども病院 副院長兼小児外科部長 前田貢作

日本小児科学会

当該疾病担当者 慶応義塾大学 小児科助教 肥沼悟郎

日本耳鼻咽喉科学会

当該疾病担当者 国立成育医療研究センター 耳鼻咽喉科医長 守本倫子

### <診断基準>

Definite を対象とする。

1. 気道狭窄による呼吸困難の症状が必ずある。
2. 頸部の単純エックス線撮影(気道条件)、喉頭鏡検査(ファイバースコープ)、気管支鏡検査、3-DCT により診断される。
3. 輪状軟骨に一致した声門下に狭窄を認める。
4. 二次性のものを除く。

### <診断のカテゴリー>

Definite: 1～4を満たすもの

### <重症度分類>

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

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

日本脳卒中学会版

## 呼吸(R)の評価スケール

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

### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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