

## 311 先天性三尖弁狭窄症

### ○ 概要

#### 1. 概要

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

#### 2. 原因

先天性であり、心臓発生異常の起因となる原因は不明である。

#### 3. 症状

心不全、低酸素血症、右-左短絡、フォンタン型循環破綻に由来する。

##### 1) 心不全に由来する症状

新生児・乳児期以降は、哺乳不良、体重増加不良、多呼吸、呼吸器感染症悪化など  
成人期は、易疲労、動悸、食思不振など

##### 2) 低酸素血症に由来する症状・合併症

新生児・乳児期以降は、多呼吸、チアノーゼ、バチ状指、易疲労  
成人期は、易疲労、過粘稠度症候群による頭痛、吐き気、チアノーゼ性腎症、ネフローゼ症候群、腎不全、咯血、易出血、血栓症、胆石、胆嚢炎、肥厚性関節炎

##### 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、鑄型気管支炎、肝腫大、肺高血圧など

#### 4. 治療法

一定基準(正常肺動脈圧、肺血管抵抗値 $<2.0$  Wood 単位 $\cdot m^2$ 、心室機能正常、極軽度の房室逆流という全ての条件を満たすこと)を満たせばフォンタン型手術(上下大静脈からの静脈血を心室を介さず肺動脈に直接還流するように血行動態を修正する手術)を施行する。ただ、フォンタン型手術は、順調なフォンタン循環でも中心静脈(肺動脈)平均圧が $12\sim 14$ mmHgである。正常心における中心静脈圧は $4\sim 8$ mmHgであり、 $12\sim 14$ mmHg は正常構造の心臓をもつヒトでは慢性うっ血性心不全の状態と等しく、根治的治療にはならない。

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

## 5. 予後

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

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

### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 500 人
2. 発病の機構  
不明(先天性で、発病の機構は不明)
3. 効果的な治療方法  
未確立(手術も含め対症療法のみである。)
4. 長期の療養  
必要(生涯症状は持続する。)
5. 診断基準  
あり(学会が作成、承認した診断基準)
6. 重症度分類  
New York Heart Association 分類を用いて II 度以上を対象とする。

### ○ 情報提供元

「内臓錯位症候群研究班」

研究代表者: 東京女子医科大学 循環器小児科 中西敏雄

日本小児科学会、日本小児循環器学会

当該疾病担当者: 国立成育医療研究センター 院長 賀藤均

長野県立こども病院 循環器科 部長 安河内聡

東京女子医科大学循環器小児科 中西敏雄

日本循環器学会

当該疾病担当者: 富山大学医学部小児科学教室 准教授 市田落子

## <診断基準>

Definite を対象とする。

### A. 症状

#### 1. 心不全に由来する症状

新生児・乳児期以降は、哺乳不良、体重増加不良、多呼吸、呼吸器感染重症悪化、成人期は、易疲労、動悸、食思不振を認める。

#### 2. 低酸素血症に由来する症状

新生児・乳児期以降は、多呼吸、チアノーゼ、バチ状指、易疲労性、成人期は、易疲労性、過粘稠度症候群による頭痛、吐き気、チアノーゼ性腎症、喀血、易出血、血栓症、胆石、胆嚢炎、肥厚性関節炎を認める。

#### 3. フォンタン循環破綻に由来する症状・合併症

蛋白漏出性胃腸症、鑄型気管支炎、肝腫大を認める。

#### 4. 拡張期ランブルを聴取する。

フォンタン型手術未施行例のみに適応する。

### B. 検査所見

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

### C. 後天性三尖弁狭窄は除外する。

## <診断のカテゴリー>

Definite: Aの1～3のいずれか+BとCを満たすもの

※フォンタン型手術未施行例

Definite: Aの1～3のいずれか+Aの4+BとCを満たすもの

## [診断のための参考意見]

### 1. 身体所見

聴診にて拡張期ランブルと三尖弁開放音を聴取する。吸気で増強する。フォンタン型手術後の場合は、運動能力の低下を認める。

### 2. 胸部X線

右房拡大を認める。

### 3. 心電図

右房拡大所見を認める。

### 4. 心エコー検査

三尖弁のドーム形成と弁口の狭小化を認める。弁肥厚・石灰化などを認めることもある。右室流入血流は加速し、右房は拡大する。心房中隔の欠損孔がある場合は、右-左短絡を認め、通常右心室は低形成である。

### 5. 心臓カテーテル検査

右房圧は上昇し、著明な a 波を認める。拡張期に右房-右室圧較差を認め、平均圧較差が2mmHgを超えると三尖弁狭窄症と診断される。右房造影にて右房の拡大を認める。

<重症度分類>

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

**NYHA 分類**

I 度	心疾患はあるが身体活動に制限はない。 日常的な身体活動では疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生じない。
II 度	軽度から中等度の身体活動の制限がある。安静時又は軽労作時には無症状。 日常労作のうち、比較的強い労作(例えば、階段上昇、坂道歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。
III 度	高度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。 日常労作のうち、軽労作(例えば、平地歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。
IV 度	心疾患のためいかなる身体活動も制限される。 心不全症状や狭心痛(胸痛)が安静時にも存在する。 わずかな身体活動でこれらが増悪する。

NYHA: New York Heart Association

NYHA 分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

NYHA 分類	身体活動能力 (Specific Activity Scale:SAS)	最大酸素摂取量 (peakVO <sub>2</sub> )
I	6METs 以上	基準値の 80%以上
II	3.5~5.9METs	基準値の 60~80%
III	2~3.4METs	基準値の 40~60%
IV	1~1.9METs 以下	施行不能あるいは 基準値の 40%未満

※NYHA 分類に厳密に対応する SAS はないが、「室内歩行2METs、通常歩行 3.5METs、ラジオ体操・ストレッチ体操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。

## 312 先天性僧帽弁狭窄症

### ○ 概要

#### 1. 概要

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

#### 2. 原因

原因不明。先天性に僧帽弁輪や、乳頭筋、腱索の構造異常がある。

#### 3. 症状

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

#### 4. 治療法

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

#### 5. 予後

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

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

約 100 人

#### 2. 発病の機構

不明（先天性で、発病の機構は不明）

#### 3. 効果的な治療方法

未確立

#### 4. 長期の療養

必要（生涯にわたる治療・管理が必要）

#### 5. 診断基準

あり（学会が作成、承認した診断基準）

## 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

日本小児科学会、日本小児循環器学会

当該疾病担当者: 国立成育医療研究センター 院長 賀藤均

長野県立こども病院 循環器科 部長 安河内聰

東京女子医科大学循環器小児科 中西敏雄

日本循環器学会

当該疾病担当者: 富山大学医学部小児科学教室 准教授 市田蒔子

## <診断基準>

Definite を対象とする。

### A. 症状

心不全に由来する症状

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

### B. 検査項目

心エコーまたは心臓カテーテル検査で僧帽弁輪径が正常の 50% 以下である。

### C. 鑑別診断

後天性僧帽弁狭窄(弁形成術後、弁置換術後含む。)は除外する。

## <診断のカテゴリー>

Definite: Aのいずれか+BとCを満たすもの

## [診断のための参考所見]

### 1. 身体所見

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

### 2. 胸部 X 線

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

### 3. 心電図

左房負荷所見を呈する。

肺高血圧を反映し右室、右房負荷を認めることがある。

QRS 軸は右軸を呈する。

### 4. 心エコー図

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

ドプラ断層で左室流入波形の E 波減速時間は延長する。

B モードや連続波ドプラを用いて弁口面積の算出が可能である。

### 5. 心臓カテーテル・造影所見

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

## <重症度分類>

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

### NYHA 分類

I 度	心疾患はあるが身体活動に制限はない。 日常的な身体活動では疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生じない。
II 度	軽度から中等度の身体活動の制限がある。安静時又は軽労作時には無症状。 日常労作のうち、比較的強い労作(例えば、階段上昇、坂道歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。
III 度	高度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。 日常労作のうち、軽労作(例えば、平地歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。
IV 度	心疾患のためいかなる身体活動も制限される。 心不全症状や狭心痛(胸痛)が安静時にも存在する。 わずかな身体活動でこれらが増悪する。

NYHA: New York Heart Association

NYHA 分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

NYHA 分類	身体活動能力 (Specific Activity Scale: SAS)	最大酸素摂取量 (peakVO <sub>2</sub> )
I	6METs 以上	基準値の 80%以上
II	3.5~5.9METs	基準値の 60~80%
III	2~3.4METs	基準値の 40~60%
IV	1~1.9METs 以下	施行不能あるいは 基準値の 40%未満

※NYHA 分類に厳密に対応する SAS はないが、「室内歩行 2METs、通常歩行 3.5METs、ラジオ体操・ストレッチ体操 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。



## 313 先天性肺静脈狭窄症

### ○ 概要

#### 1. 概要

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

#### 2. 原因

病因は不明である。

#### 3. 症状

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

#### 4. 治療法

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

#### 5. 予後

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

○ 要件の判定に必要な事項

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

○ 情報提供元

日本小児科学会、日本小児循環器学会

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

日本循環器学会

当該疾病担当者: 富山大学医学部小児科学教室 准教授 市田蒞子

## <診断基準>

Definite を対象とする。

### A. 身体所見

多呼吸、鼻翼呼吸、易疲労感、喀血のいずれかを有する。

### B. 検査所見

#### 大項目

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

#### 小項目

1. 肺高血圧
2. 右室肥大

### C. 鑑別診断(除外しなければならない疾患)

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

## <診断のカテゴリー>

Definite:

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

## [診断のための参考所見]

### 1. 身体所見

肺静脈狭窄が重度で4本のうち2本以上に存在する場合は、易疲労感、多呼吸となる。時に鼻翼呼吸をみる。また、肺高血圧を合併することが多い。時に、喀血をみる。

### 2. 胸部X線

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

### 3. 心電図

右房・右室負荷所見を示す。

### 4. 心エコー図

肺静脈血流速度の増大(>2.0m/s)と連続性血流波形を認める。肺静脈狭窄による肺うっ血の程度に伴い肺高血圧の所見を認める。

## 5. 心臓カテーテル・造影所見

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

## 6. MSCT

MSCT で肺静脈の狭窄ないし閉鎖を認める。

## 7. 鑑別

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

<重症度分類>

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

**NYHA 分類**

I 度	心疾患はあるが身体活動に制限はない。 日常的な身体活動では疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生じない。
II 度	軽度から中等度の身体活動の制限がある。安静時又は軽労作時には無症状。 日常労作のうち、比較的強い労作(例えば、階段上昇、坂道歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。
III 度	高度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。 日常労作のうち、軽労作(例えば、平地歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。
IV 度	心疾患のためいかなる身体活動も制限される。 心不全症状や狭心痛(胸痛)が安静時にも存在する。 わずかな身体活動でこれらが増悪する。

NYHA: New York Heart Association

NYHA 分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

NYHA 分類	身体活動能力 (Specific Activity Scale; SAS)	最大酸素摂取量 (peakVO <sub>2</sub> )
I	6METs 以上	基準値の 80%以上
II	3.5~5.9 METs	基準値の 60~80%
III	2~3.4 METs	基準値の 40~60%
IV	1~1.9 METs 以下	施行不能あるいは 基準値の 40%未満

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

## 315 ネイルパテラ症候群(爪膝蓋骨症候群)／*LMX1B* 関連腎症

### ○ 概要

#### 1. 概要

ネイルパテラ症候群(爪膝蓋骨症候群)／*LMX1B* 関連腎症は、爪形成不全、膝蓋骨の低形成あるいは無形成、腸骨の角状突起 (iliac horn)、肘関節の異形成を4主徴とする遺伝性疾患である。しばしば腎症を発症し、一部は末期腎不全に進行する。原因は *LMX1B* 遺伝子変異である。

爪、膝蓋骨、腸骨などの変化を伴わず、腎症だけを呈するネイルパテラ症候群様腎症 (nail-patella-like renal disease: NPLRD) や巣状分節性糸球体硬化症患者にも、*LMX1B* 遺伝子変異を原因とする例が存在する。これら一連の疾患群は *LMX1B* 関連腎症と呼ばれる。

#### 2. 原因

ネイルパテラ症候群の原因は *LMX1B* の遺伝子変異である。本症候群の大部分(9割近く)において *LMX1B* 遺伝子変異が同定され、これまでに 130 種類以上の変異が報告されている。

また NPLRD の一部の症例で *LMX1B* 遺伝子変異が同定されている。さらに次世代シーケンス技術の進歩により、巣状分節性糸球体硬化症患者やステロイド抵抗性ネフローゼ症候群患者においても *LMX1B* 変異が見いだされる場合がある。

腎症発症メカニズムとしてはこれらの症例はいずれも *LMX1B* 変異による腎糸球体上皮細胞機能障害が推定される。

#### 3. 症状

##### (1) ネイルパテラ症候群(爪膝蓋骨症候群)

爪形成不全、膝蓋骨の低形成あるいは無形成、腸骨の角状突起 (iliac horn)、肘関節の異形成がみられるが、このうちの1つあるいは複数の症状のみを呈する場合がある。また緑内障・眼圧亢進が一般集団より高頻度に、より若年でみられる。

約半数に腎症を合併する。症状としては無症候性の蛋白尿や血尿がみられるが、高度蛋白尿やネフローゼ症候群を呈することがある。腎予後については高齢まで比較的保たれる場合が多いとされるものの、若年から腎機能低下を来し、腎不全に至る症例が一部存在する。腎機能低下は高度な蛋白尿を呈する症例に顕著である。

組織学的には光学顕微鏡レベルでは特異的な所見はないが、特徴的な所見としては電子顕微鏡所見では糸球体基底膜が不規則に肥厚し、またその緻密層に虫食い像 (moth-eaten appearance) や III 型コラーゲンの沈着を認める。

##### (2) *LMX1B* 関連腎症

腎外合併症はなく、腎症(蛋白尿あるいは血尿)、腎機能障害を呈する。ネイルパテラ症候群の腎組織像と同様の電子顕微鏡所見を示す場合と、示さない場合がある。一部の症例では電子顕微鏡所見としてファブリー病でみられるミエリン様構造物(myelin figures)やゼブラ小体(zebra bodies)を認めることがある。小児期から中年期にかけて腎機能が低下し、一部の症例では末期腎不全に至る。

#### 4. 治療法

ネイルパテラ症候群における爪、膝、肘関節の異常に対しては効果的な治療法はない。一部の患者で関節症状や緑内障に対して手術療法が必要になる場合がある。

腎症に対しては特異的な治療法は存在しないが、腎機能に応じた慢性腎疾患の治療を行う。慢性的な糸球体(特に上皮細胞)障害に対し、アンジオテンシン変換酵素阻害薬やアンジオテンシンII受容体拮抗薬などの腎不全予防治療が一定の効果を有すると考えられている。末期腎不全に至った場合には維持透析あるいは腎移植を要する。

## 5. 予後

腎症が生命予後を規定する。3～5割に腎症を合併する。小児期に発症することも多い。そのうち1～3割で末期腎不全へと進行する。重度の蛋白尿を呈する症例は腎機能が低下しやすい。また腎機能低下症例ではLMX1BのLIMドメインのN末端あるいはホメオドメインに変異を有する症例が多い。

### ○ 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(LMX1B遺伝子異常によることが明らかになっているが、発病の機構は不明。)

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(対症療法のみである。)

#### 4. 長期の療養

必要(腎不全に対する治療や腎代替療法が必要となる場合がある。)

#### 5. 診断基準

あり(日本腎臓学会と研究班が共同で作成した診断基準)

#### 6. 重症度分類

慢性腎臓病重症度分類で重症に該当するもの(下図赤)あるいはいずれの腎機能であっても尿蛋白/クレアチニン比 0.5g/gCr 以上のものを、重症として対象とする。

### ○ 情報提供元

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業

「小児腎領域の希少・難治性疾患群の診療・研究体制の発展」研究班

研究代表者 北里大学医学部小児科学 教授 石倉健司

日本腎臓学会

当該疾病担当者 東京慈恵会医科大学 腎臓・高血圧内科 教授 横尾隆

日本小児科学会

当該疾病担当者 東京大学医学部小児科 准教授 張田豊

日本小児腎臓病学会

当該疾病担当者 北里大学医学部小児科学 教授 石倉健司

## <診断基準>

### (1) ネイルパテラ症候群の診断基準

Definite を対象とする。

#### A. 主項目

爪の低形成あるいは異形成

(手指に多く、特に母指側に強い。足趾にある場合は小指側が強い。程度は完全欠損から低形成まで様々である。三角状の爪半月のみを呈する場合や、縦走する隆起やさじ状爪、変色、割裂等がみられることもある。生下時から認められることが多いが、軽症であると気づかれにくい。)

#### B. 副項目

1. 膝蓋骨形成不全
2. 肘関節異常
3. 腸骨の角状突起

#### C. 遺伝学的検査

*LMX1B* 遺伝子のヘテロ接合体変異

#### D. 鑑別診断

1. Meier-Gorlin 症候群 (OMIM224690)
2. Genitopatellar 症候群 (OMIM606170)
3. DOOR 症候群 (OMIM220500)
4. 8トリソミーモザイク症候群
5. Coffin-Siris 症候群 (OMIM135900) / BOD 症候群 (OMIM113477)
6. RAPADILINO 症候群 (OMIM266280)

#### E. 参考項目

1. ネイルパテラ症候群の家族歴
2. 腎障害(血尿、蛋白尿あるいは腎機能障害)
3. 腎糸球体基底膜の特徴的電顕所見

(腎障害があった場合に腎生検を検討するが、本症の診断上は必須ではない。病理像としては腎糸球体基底膜の肥厚と虫食い像(moth-eaten appearance)が特徴的である。肥厚した糸球体基底膜中央の緻密層やメサンギウム基質内に III 型コラーゲン線維の沈着が見られる。これらの線維成分はリンタングステン酸染色あるいはタンニン酸染色で染色される。)

## <診断のカテゴリー>

Definite: Aを満たし+Bの1項目以上あるいはCを満たし+Dを除外したもの



## (2) *LMX1B* 関連腎症の診断基準

Definite を対象とする。

### A. 主項目

1. 腎障害（血尿(定性で1+以上)、蛋白尿(尿蛋白 0.15g/gCr 以上)又は腎機能障害(eGFR<90mL/分/1.73m<sup>2</sup>以下))
2. ネイルパテラ症候群の診断基準を満たさない。

### B. 副項目

腎糸球体基底膜の特徴的電顕所見

(腎生検病理において、腎糸球体基底膜の肥厚と虫食い像(moth-eaten appearance)を認め、さらにリンタングステン酸染色あるいはタンニン酸染色により基底膜内に線維成分が染色される。糸球体上皮細胞を中心にファブリー病で見られるミエリン様構造物(myelin figures)やゼブラ小体(zebra bodies)を認める場合がある。)

### C. 遺伝学的検査

*LMX1B* 遺伝子のヘテロ接合体変異

注. 尿所見異常あるいは腎機能障害があり、腎生検所見で腎糸球体基底膜の特徴的電顕所見があった場合あるいは常染色体優性遺伝形式を示す家族歴を有する場合に *LMX1B* 遺伝子検査を考慮する。

### <診断のカテゴリー>

Definite: Aの2項目+BあるいはCの少なくとも1項目を満たすもの

ただし、腎障害を来す他の原因(腎の形態異常や *LMX1B* 以外の腎疾患の原因となる既知の遺伝子異常)を有するものは除外する。

<重症度分類>

慢性腎臓病重症度分類で重症に該当するもの(下図赤)あるいはいずれの腎機能であっても尿蛋白/クレアチニン比 0.5g/gCr 以上のものを、重症として対象とする。

CKD 重症度分類ヒートマップ

		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

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。

## 316 カルニチン回路異常症

### ○ 概要

#### 1. 概要

カルニチンサイクルを構成する酵素である、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ1 (CPT1)、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ2 (CPT2)、カルニチン/アシルカルニチントランスロカーゼ (CACT) 及びカルニチンをミトコンドリア内に輸送するカルニチントランスポーター (OCTN2) の先天的な欠損により、長鎖脂肪酸のミトコンドリア内への転送が障害される。その結果、脂肪酸代謝が十分行われなくなり、エネルギー産生の低下を引き起こす。臨床病型として、新生児期発症型、乳幼児期発症型、遅発型に分類される。

#### 2. 原因

CPT1 欠損症は、*CPT1A* 遺伝子、CPT2 欠損症は *CPT2* 遺伝子、CACT 欠損症は *SLC25A20* 遺伝子、OCTN2 異常症は *SLC22A5* 遺伝子の変異によって生じるが、同じ遺伝子変異でも未発症例や重症例があることなど、病態が未解明である部分が多い。

#### 3. 症状

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

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

#### 4. 治療法

根治的な治療法は確立しておらず、対症的な治療にとどまる。

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

急性期の治療:ブドウ糖を中心とした輸液、L-カルニチンの投与(OCTN2 欠損症では必須であり大量投与を行い、その他は低カルニチン血症の場合に考慮)、高アンモニア血症の治療(アルギニン、フェニル酪酸ナトリウム、安息香酸ナトリウムなど)、各種ビタミン剤、ベザフィブラート(CPT2 欠損症などで報告例あり)などの投与を行う。

慢性期の治療:L-カルニチン内服(OCTN2 欠損症では必須であり大量投与を行う)、許容空腹時間の厳守、血糖モニタリング、栄養管理(高炭水化物、低脂肪食)、中鎖脂肪酸の摂取、シックデイの際の早期医療介入、運動制限など永続的な管理が必要である。

成人期の治療:成人期も基本的な病態の変化はなく、L-カルニチンの内服(OCTN2 欠損症では必須であり大量投与を行う)、定期的な通院、運動制限、シックデイの際の早期医療介入、妊娠時期の血糖や肝機能のコントロールなどを行う必要がある。

#### 5. 予後

本疾患の自然歴は明らかでない部分が多く、定見は得られていない。最重症例の予後は不良である。乳

幼児期発症例についても迅速に適切な治療が行われない場合は生命予後・神経学的予後ともに不良である。学童期以降になると急性代謝不全によって死亡することは少なくなると推測されるが、筋症状などのコントロールは容易ではない。

#### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 令和元年度の医療受給者証保持者数  
12人
2. 発病の機構  
不明(*CPT1A* 遺伝子、*CPT2* 遺伝子、*SLC25A20* 遺伝子、*SLC22A5* 遺伝子が発症に関与するが、病態は未解明である。)
3. 効果的な治療方法  
未確立(対処療法のみで根治療法は確立していない。)
4. 長期の療養  
必要(臨床的に安定していても酵素異常は継続しており、疾病が潜在しているので生涯にわたり経過観察、検査、食事療法を必要とする。また、重大な障害を残すこともある。)
5. 診断基準  
あり(研究班が作成し、学会が承認した診断基準)
6. 重症度分類  
日本先天代謝異常学会による先天性代謝異常症の重症度評価を用いて中等症以上を対象とする。

#### ○ 情報提供元

- ・ 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)「新生児スクリーニング対象疾患等の先天代謝異常症における生涯にわたる診療体制の整備に関する研究」班  
研究代表者 熊本大学大学院 教授 中村公俊
- ・ 新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン 2019

## <診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

### A. 臨床症状

#### 1. 意識障害、けいれん

新生児期発症型、乳幼児期発症型で見られる。急激な発症形態から急性脳症、ライ様症候群と診断される場合も多い。

#### 2. 骨格筋症状

主に遅発型で見られる。横紋筋融解症やミオパチー、筋痛、易疲労性を呈する。感染や飢餓、運動、飲酒などを契機に発症することが多く、症状が反復することも特徴である。また一部には妊娠中に易疲労性などがみられる症例もある。

#### 3. 心筋症状

新生児期発症型で、心不全、致命的な不整脈などがみられることがある。また一部は成人期にも発症が報告されており、肥大型、拡張型のいずれの病像も呈しうる。

#### 4. 呼吸器症状

新生児期発症型を中心として多呼吸、無呼吸、努力呼吸などの多彩な表現型を呈する。

#### 5. 消化器症状

特に乳幼児期発症型において、嘔吐を主訴に発症することがある。

#### 6. 肝腫大

新生児期発症型、乳幼児期発症型で多くみられる。病勢の増悪時には著しい腫大を認めることもあるが、間欠期には明らかでないことも多い。

#### 7. その他

新生児期発症型の一部の症例では先天奇形(小頭症、耳介変形などの外表奇形、多嚢胞腎、肝石灰化、多小脳回)などを呈する場合もある。

### B. 検査所見

#### 1. 一般血液・生化学的検査所見

低～非ケトン性低血糖、肝逸脱酵素上昇、高 CK 血症、高アンモニア血症

ただし、低ケトンとはケトン体値が正常や軽度上昇という意味ではなく、低血糖、全身状態の程度から予想される範囲を下回ると考えるべきである。強い低血糖の際に尿ケトン体定性で±～1+程度、血中ケトン体が 1,000 $\mu$ mol/L 程度であれば、低ケトン性低血糖と考える。血中ケトン体分画と同時に血中遊離脂肪酸を測定し、遊離脂肪酸/総ケトン体モル比>2.5、遊離脂肪酸/3 ヒドロキシ酪酸モル比>3.0 であれば脂肪酸 $\beta$ 酸化異常が疑われる。

#### 2. カルニチン分画(血清)

CPT1 欠損症:遊離カルニチンが高値(70 $\mu$ mol/L 以上)

CPT2 欠損症・CACT 欠損症:アシルカルニチンが高値(20 $\mu$ mol/L 以上)

OCTN2 異常症:遊離カルニチンが低値(20 $\mu$ mol/L 以下)

#### 3. アシルカルニチン分析(ろ紙、血清)

CPT1 欠損症以外のカルニチンサイクル異常症を疑った場合、ろ紙血アシルカルニチン分析ではなく、

血清アシルカルニチン分析を優先して行う。CPT1 欠損症では、ろ紙血でのアシルカルニチン分析を優先する。

CPT1 欠損症:ろ紙血アシルカルニチン分析で、遊離カルニチン(C0)の上昇と長鎖アシルカルニチン(C16, C18)の低下。

CPT2 欠損症・CACT 欠損症:血清アシルカルニチン分析で長鎖アシルカルニチン(C16, C18, C18:1)の上昇と(C16+C18:1)/C2 比の高値、C14/C3 比の高値。

OCTN2 異常症:血清アシルカルニチン分析で遊離カルニチン(C0)の低値。

#### 4. 末梢血リンパ球や培養皮膚線維芽細胞などを用いた酵素活性測定や機能解析

酵素活性の低下やウェスタンブロット法での蛋白量の低下を認める。また、培養リンパ球や培養皮膚線維芽細胞を用いた in vitro probe assay では、培養上清のアシルカルニチンを分析することによって、細胞の脂肪酸代謝能を評価する。in vitro probe assay では疾患特異的なアシルカルニチンプロファイルを確認でき、診断意義は酵素活性に準じる。

#### 5. 尿中遊離カルニチン分画排泄率

OCTN2 異常症と二次性カルニチン欠乏症との鑑別には尿中遊離カルニチン排泄率が有用であり、同時期に採取した血清及び尿を用いる。本疾患では、尿中遊離カルニチン排泄率が2-10%をこえる。保因者の一部は罹患者とオーバーラップすることもある。この検査はカルニチン内服下や Fanconi 症候群に代表される尿細管障害を有する病態では評価ができないので注意が必要である。

尿中遊離カルニチン排泄率:

尿中遊離カルニチン×血清クレアチニン/血清遊離カルニチン×尿中クレアチニン

#### C. 鑑別診断

神経筋疾患:筋ジストロフィー、皮膚筋炎、ミトコンドリア病など

中枢神経疾患:急性脳炎/脳症(インフルエンザ脳症含む)など

肝疾患:急性肝炎など

内分泌疾患:高インスリン血症

#### D. 遺伝学的検査

CPT1 欠損症:CPT1A 遺伝子(11q13.3 に局在)の変異を認める。

CPT2 欠損症:CPT2 遺伝子(1p32.3 に局在)の変異を認める。

CACT 欠損症:SLC25A20 遺伝子(3p21.31 に局在)の変異を認める。

OCTN2 異常症:SLC22A5 遺伝子(5q31.1 に局在)の変異を認める。

#### <診断のカテゴリー>

Definite:

(1) 発症前型以外ではAのうち1つ以上+Bの4又はDのうち1つ以上

(2) 新生児マススクリーニング等による発症前型においては、Bの4又はDのうち1つ以上

なお、OCTN2異常症ではBの4の代わりに、Bの5で明らかな異常所見を認めた場合にも診断確定してよい。

Probable:

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

Possible:

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

<重症度分類>

先天性代謝異常症の重症度評価(日本先天代謝異常学会)を用いて中等症以上を対象とする。

		点数
I	<b>薬物などの治療状況(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
	a 治療を要しない	0
	b 対症療法のために何らかの薬物を用いた治療を継続している	1
	c 疾患特異的な薬物治療が中断できない	2
	d 急性発作時に呼吸管理、血液浄化を必要とする	4
II	<b>食事栄養治療の状況(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
	a 食事制限など特に必要がない	0
	b 軽度の食事制限あるいは一時的な食事制限が必要である	1
	c 特殊ミルクを継続して使用するなどの中程度の食事療法が必要である	2
	d 特殊ミルクを継続して使用するなどの疾患特異的な負荷の強い(厳格な)食事療法の継続が必要である	4
	e 経管栄養が必要である	4
III	<b>酵素欠損などの代謝障害に直接関連した検査(画像を含む)の所見(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
	a 特に異常を認めない	0
	b 軽度の異常値が継続している (目安として正常範囲から 1.5SD の逸脱)	1
	c 中等度以上の異常値が継続している (目安として 1.5SD から 2.0SD の逸脱)	2
	d 高度の異常値が持続している (目安として 2.0SD 以上の逸脱)	3
IV	<b>現在の精神運動発達遅滞、神経症状、筋力低下についての評価(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
	a 異常を認めない	0
	b 軽度の障害を認める (目安として、IQ70 未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害)	1
	c 中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	<b>現在の臓器障害に関する評価(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
	a 肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない	0
	b 肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの)	1
	c 肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの)	2



- d 肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である 4  
(目安として、それぞれの臓器の機能不全を認めるもの)

VI 生活の自立・介助などの状況(以下の中からいずれか1つを選択する)

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

**総合評価**

I から VI までの各評価及び総点数をもとに最終評価を決定する。

- (1)4点の項目が1つでもある場合 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。

## 317 三頭酵素欠損症

### ○ 概要

#### 1. 概要

ミトコンドリアの $\beta$ 酸化系のうち、ミトコンドリア内膜に結合した長鎖脂肪酸の $\beta$ 酸化回路を形成する2酵素の1つで、長鎖脂肪酸 $\beta$ 酸化回路の第2の酵素エノイル CoA ヒドラターゼ(enoyl-CoA hydratase:LCEH)、第3の酵素 3-ヒドロキシアシル CoA 脱水素酵素(3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase:LCHAD)、第4の酵素 3-ケトアシル CoA チオラーゼ(3-ketoacyl-CoA thiolase:LCKT)の3つの機能を持った三頭酵素の欠損症で、常染色体劣性遺伝性疾患である。欧米では、LCHAD 活性が特異的に欠損する Isolated LCHAD 欠損症も多いが、わが国では報告はない。両者は臨床的には軽微な差があるが生化学的には区別できない。発症時期より、新生児期発症型、乳幼児期発症型、幼児期以降に発症し骨格筋症状を主体とする遅発型に分類される。新生児マススクリーニングで診断された、又は家族検索で発見された無症状の症例はどの病型かに分類されるまで、発症前型と暫定的に分類する。

#### 2. 原因

三頭酵素の2つの遺伝子 *HADHA*、*HADHB* のどちらかの変異による。

#### 3. 症状

新生児期にけいれん、意識障害、呼吸障害、心不全などで急性発症し、致死率が高い新生児期発症型、乳幼児期に Reye 様症候群で発症する乳幼児期発症型、幼児期から成人期に横紋筋融解症などの筋症状を主体として発症する遅発型まで、臨床像は幅広い。本症では長期経過のなかで末梢神経障害(80%)、網膜障害(5~13%)、副甲状腺機能低下症をきたす症例がある。また、急性発作の後遺症などで発達遅滞を認める場合もある。

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

なお、胎児が本疾病に罹患していると、ヘテロ保因者である母親が妊娠中に HELLP 症候群をきたすことがある。

#### 4. 治療法

本疾患の治療原則は食事指導・生活指導により異化亢進のエピソードを回避すること、骨格筋、心筋への過度の負荷を避けることにある。食事間隔をあげないよう指導する。また、長鎖脂肪酸を制限し、MCT ミルク/オイルを使用する。発熱や嘔吐・下痢などの sick day 時は代謝不全をきたすリスクが高いため、原則入院し十分なブドウ糖輸液を行う。急性発作時は、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ことが重要である。過剰な運動は横紋筋融解を引き起こすので避けることが望ましい。

#### 5. 予後

新生児期発症型は、通常生後1週以内に発症し、致死率が高い。乳幼児期発症型では、Reye 様症候

群として発症した場合に低血糖発作の後遺症として発達障害をきたすことも多い。長期経過のなかで末梢神経障害、網膜障害、副甲状腺機能低下症などをきたす症例もあり、これらはスクリーニングや早期治療においても防げない可能性が報告されている。

#### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 令和元年度の医療受給者証保持者数  
100人未満
2. 発病の機構  
不明(*HADHA* あるいは *HADHB* 遺伝子異常が原因であるが、同じ遺伝子変異でも未発症例や重症例があることなど、発病の機構、病態が未解明である部分が多い。)
3. 効果的な治療方法  
未確立(対症療法である飢餓予防を行っても急性発症することが多く、根本治療法が確立していない。)
4. 長期の療養  
必要(心筋、骨格筋の障害は継続しており、末梢神経障害、網膜障害の合併もあり十分な経過観察を必要とする。また、臨床的に安定していても酵素異常は継続しており、疾病が潜在しているので生涯にわたり経過観察、検査、食事療法、*sick day* の対応を必要とする。また、重大な障害を残すこともある。)
5. 診断基準  
あり(研究班が作成し、学会が承認した診断基準)
6. 重症度分類  
日本先天代謝異常学会による先天性代謝異常症の重症度評価を用いて中等症以上を対象とする。

#### ○ 情報提供元

日本小児科学会、日本先天代謝異常学会

当該疾病担当者 岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 教授 深尾敏幸

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

研究代表者 島根大学小児科 教授 山口清次

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

研究代表者 熊本大学大学院 教授 遠藤文夫

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

研究代表者 岐阜大学大学院 教授 深尾敏幸

## <診断基準>

Definite を対象とする。

### 三頭酵素欠損症の診断基準

#### A. 臨床症状

各病型で高頻度に認められる急性期の所見は以下の症状があげられる。

##### 1. 意識障害、けいれん

急激な発症形態から急性脳症、肝機能障害を伴う場合は Reye 様症候群と診断される場合も多い。

##### 2. 骨格筋症状

主に遅発型でみられる。横紋筋融解症や筋力低下、筋痛、易疲労性、運動不耐性を呈する。感染や飢餓、運動、飲酒などを契機に発症することが多く、症状が反復することも特徴である。

##### 3. 心筋症状

新生児期発症型、乳幼児期発症型、遅発型にもみられる。心筋症や心不全、不整脈などがみられる。

##### 4. 呼吸器症状

新生児期発症型を中心として多呼吸、無呼吸、努力呼吸などの多彩な表現型を呈する。

##### 5. 消化器症状

特に乳幼児期発症型において、嘔吐を主訴に発症することがある。

##### 6. 肝腫大

急性発作時には著しい腫大を認めることもあるが、非発作時には明らかでないことも多い。

#### B. 検査所見

##### 1. 非～低ケトン性低血糖

低血糖の際に血中や尿中ケトン体が低値となる。ただし、低ケトンとはケトン体値が低値という意味ではなく、低血糖、全身状態の程度から予想される範囲を下回ると考えるべきである。強い低血糖の際に尿ケトン体定性で±～1+程度、血中ケトン体が 1,000 $\mu$ mol/L 程度であれば、低ケトン性低血糖と考える。血中ケトン体分画と同時に血中遊離脂肪酸を測定し、遊離脂肪酸／総ケトン体モル比 > 2.5、遊離脂肪酸/3 ヒロドキシ酪酸モル比 > 3.0 であれば脂肪酸 $\beta$ 酸化異常が疑われる。

##### 2. 肝逸脱酵素上昇

急性発作時に種々の程度で肝逸脱酵素の上昇を認める。非発作時には正常な場合もある。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. 高クレアチンキナーゼ(CK)血症

非発作時に軽度高値でも、急性発作時には著明高値(> 10,000 IU/L)になることが多い。

##### 4. 高アンモニア血症

急性発作時に高値となることがあるが、輸液のみで改善することが多い。

##### 5. 筋生検

脂肪酸代謝異常症で見られる筋生検の組織学的所見(赤色ぼろ線維や Oil red O 染色での強反応等)を認めることがある。

#### C. 診断の根拠となる特殊検査

#### 1. 血中アシルカルニチン分析

長鎖アシルカルニチン、C16、C16:1、C18、C18:1 とそのヒドロキシ体 C16-OH、C18:1-OH 等の上昇が特徴である。新生児マススクリーニングでの診断指標は、ろ紙血において C16-OH 上昇かつ C18:1-OH 上昇である。本疾患では血清での検査の方がろ紙での検査よりも感度が高いため、血清での精密検査を行うべきである。遅発型の一部では非発作時の血清アシルカルニチン分析においても生化学的異常が乏しいことに注意が必要である。

#### 2. 酵素学的診断

培養皮膚線維芽細胞などを用いた LCHAD 活性、チオラーゼ活性測定がなされる。

#### 3. 脂肪酸代謝能検査 (in vitro プローブアッセイ)

培養リンパ球や培養皮膚線維芽細胞を用いた in vitro プローブアッセイでは、培養上清のアシルカルニチンを分析することによって、細胞の脂肪酸代謝能を評価する。疾患特異的なアシルカルニチンプロファイルを確認できるもの。

#### 4. イムノブロットイング

酵素に対する抗体を用いたイムノブロットイングでタンパクの欠損や明らかなタンパク量の減少により診断する。

#### D. 遺伝子解析

本疾患の責任遺伝子である *HADHA*、*HADHB* 遺伝子の解析を行う。わが国では本疾病について、*HADHA* 遺伝子変異、*HADHB* 遺伝子変異ともに報告されている。いずれの遺伝子変異であっても臨床症状に明らかな違いは見られないとされる。白人の LCHAD 欠損症では *HADHA* 遺伝子の c.1528G>C の変異が多く報告されている。本疾患の遺伝子解析は保険適用となっている。

#### <診断のカテゴリー>

##### Definite

(1) 発症前型以外については、①及び②を満たすとき

① A又はBの1項目以上を認め、かつCの1を認める

② Cの2～4のうち1項目以上、又はDを認める

(2) 発症前型については、①及び②を満たすとき

① Cの1を認める

② Cの2～4のうち1項目以上、又はDを認める

##### Probable

(1) 発症前型以外については、A 又はBの1項目以上を満たし、かつCの1を満たすとき

(2) 発症前型については、Cの1を満たすとき

<重症度分類>

先天性代謝異常症の重症度評価(日本先天代謝異常学会)を用いて中等症以上を対象とする。

		点数
I	<b>薬物などの治療状況(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
	a 治療を要しない	0
	b 対症療法のために何らかの薬物を用いた治療を継続している	1
	c 疾患特異的な薬物治療が中断できない	2
	d 急性発作時に呼吸管理、血液浄化を必要とする	4
II	<b>食事栄養治療の状況(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
	a 食事制限など特に必要がない	0
	b 軽度の食事制限あるいは一時的な食事制限が必要である	1
	c 特殊ミルクを継続して使用するなどの中程度の食事療法が必要である	2
	d 特殊ミルクを継続して使用するなどの疾患特異的な負荷の強い(厳格な)食事療法の継続が必要である	4
	e 経管栄養が必要である	4
III	<b>酵素欠損などの代謝障害に直接関連した検査(画像を含む)の所見(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
	a 特に異常を認めない	0
	b 軽度の異常値が継続している (目安として正常範囲から 1.5SD の逸脱)	1
	c 中等度以上の異常値が継続している (目安として 1.5SD から 2.0SD の逸脱)	2
	d 高度の異常値が持続している (目安として 2.0SD 以上の逸脱)	3
IV	<b>現在の精神運動発達遅滞、神経症状、筋力低下についての評価(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
	a 異常を認めない	0
	b 軽度の障害を認める (目安として、IQ70 未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害)	1
	c 中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	<b>現在の臓器障害に関する評価(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
	a 肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない	0
	b 肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの)	1
	c 肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの)	2

- d 肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である (目安として、それぞれの臓器の機能不全を認めるもの) 4

VI 生活の自立・介助などの状況(以下の中からいずれか1つを選択する)

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

**総合評価**

I からVIまでの各評価及び総点数をもとに最終評価を決定する。

- (1)4点の項目が1つでもある場合 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。

## 319 セピアプテリン還元酵素(SR)欠損症

### ○ 概要

#### 1. 概要

セピアプテリン還元酵素(SR)欠損症は3種の芳香族アミノ酸水酸化酵素の補酵素テトラヒドロbiopterin(BH<sub>4</sub>)の生合成に関わるSRをコードする遺伝子の異常により、BH<sub>4</sub>の欠乏を来す遺伝性の先天代謝異常症で常染色体劣性の遺伝形式を取る。肝臓ではSR以外の還元酵素の働きでBH<sub>4</sub>が合成されるため、高フェニルアラニン血症は来さないが、脳ではSR以外の還元酵素の働きが弱く必要なBH<sub>4</sub>は合成されないため、カテコールアミン及びセロトニンの合成障害が引き起こされる。その結果、BH<sub>4</sub>欠損症と同様の中枢神経症状を発症するが、高フェニルアラニン血症を来さないため新生児マス・スクリーニングでは発見できず、診断と治療が遅れることが問題となる。

患者数は、世界でも50例程度の極めてまれな疾患であるが、本邦においても、症例が報告されつつある。

#### 2. 原因

発病の機構は、培養皮膚線維芽細胞の分析により、SR活性の低下が明らかにされ、2p14-p12に位置する*SPR*遺伝子異常が病因として解明された。

SR活性の低下は髄液中のホモバニリン酸(HVA)と5-ヒドロキシインドール酢酸(5-HIAA)を低下させる。また、プテリジン分析では、髄液中のbiopterin値は上昇しているが活性型のBH<sub>4</sub>は低下しているのが特徴的である。確定診断には*SPR*遺伝子解析で両方のアレルに変異を認め、培養皮膚線維芽細胞でSR活性の低下を明らかにする。

#### 3. 症状

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

#### 4. 治療法

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

#### 5. 予後

早期に発見し治療を行えば予後は良好と考えられるが、実際には治療の時期により予後は様々である。治療によく反応するため治療を開始すれば長期的予後は著明に改善すると考えられるが、治療を中止すると数日以内に症状が再発するため、生涯にわたって注意深い治療と経過観察が必要である。



○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
100人未満
2. 発病の機構  
不明(*SPR* 遺伝子異常が原因であるが、高フェニルアラニン血症にならない機構が不明である点など、発病の機構、病態が未解明である部分が多い。)
3. 効果的な治療方法  
未確立(対症療法のみであり、L-DOPA と 5-ヒドロキシトリプトファン(5-HTP)の2剤で治療が可能であるが、治療開始年齢により効果が異なる可能性がある。)
4. 長期の療養  
必要(治療の開始時期と症状の進行の程度により予後は様々であるが、治療の開始が遅れると予後不良で進行性である。)
5. 診断基準  
あり(研究班が作成し、学会が承認した診断基準)
6. 重症度分類  
日本先天代謝異常学会による先天性代謝異常症の重症度評価を用いて中等度以上を対象とする。

○ 情報提供元

日本小児科学会、日本先天代謝異常学会

当該疾病担当者 大阪市立大学大学院 医学研究科発達小児医学 教授 濱崎考史

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

研究代表者 熊本大学大学院生命科学研究部小児科学講座 教授 中村公俊

## <診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

### セピアテリン還元酵素(SR)欠損症の診断基準

#### A. 症状

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

#### B. 検査所見

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

#### C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

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

#### D. 遺伝学的検査

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

## <診断のカテゴリー>

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

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

<添付資料>

表1. 髄液中のプテリジン分析、5-HIAA と HVA の正常範囲

Age	N*	B*	HVA	5-HIAA	HVA	5-HIAA
	nM	nM	nmol/L	nmol/L	ng/mL	ng/mL
新生児	15~35	20~70	300~1000	144~800	57.3~191.2	26.4~146.5
1mo~1yr	12~30	15~40	295~932	114~336	56.4~178.2	20.9~61.5
2~4yr	9~20	10~30	211~871	105~299	40.3~166.5	19.2~54.8
5~10yr	9~20	10~30	144~801	88~178	27.3~153.1	16.1~32.6
11~16yr	9~20	10~30	133~551	74~163	25.4~105.3	13.6~29.9
≥17yr	9~20	10~30	115~488	66~141	22.0~93.3	12.1~25.8

\* N: ネオプテリン、B: ビオプテリン

Blau N et. al. Physician's Guide to the Diagnosis, Treatment, and Follow-Up of Inherited Metabolic Diseases; 2014. p. 3-21.

<重症度分類>

先天性代謝異常症の重症度評価(日本先天代謝異常学会)を用いて中等症以上を対象とする。

		点数
I	<b>薬物などの治療状況(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a	治療を要しない	0
b	対症療法のために何らかの薬物を用いた治療を継続している	1
c	疾患特異的な薬物治療が中断できない	2
d	急性発作時に呼吸管理、血液浄化を必要とする	4
II	<b>食事栄養治療の状況(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a	食事制限など特に必要がない	0
b	軽度の食事制限あるいは一時的な食事制限が必要である	1
c	特殊ミルクを継続して使用するなどの中程度の食事療法が必要である	2
d	特殊ミルクを継続して使用するなどの疾患特異的な負荷の強い(厳格な)食事療法の継続が必要である	4
e	経管栄養が必要である	4
III	<b>酵素欠損などの代謝障害に直接関連した検査(画像を含む)の所見(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a	特に異常を認めない	0
b	軽度の異常値が継続している (目安として正常範囲から 1.5SD の逸脱)	1
c	中等度以上の異常値が継続している (目安として 1.5SD から 2.0SD の逸脱)	2
d	高度の異常値が持続している (目安として 2.0SD 以上の逸脱)	3
IV	<b>現在の精神運動発達遅滞、神経症状、筋力低下についての評価(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a	異常を認めない	0
b	軽度の障害を認める (目安として、IQ70 未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害)	1
c	中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	<b>現在の臓器障害に関する評価(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a	肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない	0
b	肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの)	1
c	肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの)	2

- d 肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である (目安として、それぞれの臓器の機能不全を認めるもの) 4

VI 生活の自立・介助などの状況(以下の中からいずれか1つを選択する)

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

**総合評価**

I からVIまでの各評価及び総点数をもとに最終評価を決定する。

- (1)4点の項目が1つでもある場合 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。

## 320 先天性グリコシルホスファチジルイノシトール(GPI)欠損症

### ○ 概要

#### 1. 概要

糖脂質からなる GPI アンカーは、ほ乳類の細胞においては 150 種以上の蛋白質の膜結合に用いられている。GPI が欠損するとこれらの全ての蛋白質が細胞表面に発現できない。現在までに 27 個の遺伝子が GPI アンカー型蛋白質の生合成や、修飾に必要であることがわかっている。最近、これらの遺伝子の変異による先天性グリコシルホスファチジルイノシトール(GPI)欠損症(Inherited GPI deficiency:IGD)が次々と見つかり、現在までに 23 種類の遺伝子による IGD が報告されている。従来 Mabry 症候群として知られていた、高アルカリホスファターゼ(ALP)血症、精神運動発達遅滞・てんかんを呈する疾患が IGD であることが明らかになっているが、今後もオーバーラップする疾患が見つかると思われる。

#### 2. 原因

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

#### 3. 症状

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

#### 4. 治療法

IGD にみられるてんかんの原因の一つとして、神経細胞表面に発現する ALP の発現低下によりビタミン B<sub>6</sub> の脱リン酸化がおこらないため、細胞内に取り込めないことがあげられる。細胞内のビタミン B<sub>6</sub> が欠乏すると、神経細胞の興奮を押さえる GABA 合成が低下するので痙攣発作がおこる。リン酸化のないビタミン B<sub>6</sub> (ピリドキシン) の投与がてんかん発作に有効な症例がある。その他にも有効な補充療法の開発にむけて研究が行われている。

#### 5. 予後

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

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
100 人未満
2. 発病の機構  
未解明(遺伝子異常による疾患であるが病態については未解明。)
3. 効果的な治療方法  
未確立(根本的な治療法はない。種々の対症療法。ピリドキシンの補充療法が有効な症例がある。)
4. 長期の療養  
必要(発症後、生涯にわたって治療の継続を要する。)
5. 診断基準  
あり(学会承認の診断基準)
6. 重症度分類  
Barthel Index を用いて、85 点以下を対象とする。

○ 情報提供元

「先天性 GPI 欠損症の症例登録システムの構築と実態調査及び早期診断法の確立」

代表者 大阪大学微生物病研究所 教授 村上良子

「先天性 GPI 欠損症の診療ガイドラインの整備と病態解析及び治療法の開発」

代表者 大阪大学微生物病研究所 教授 村上良子

## <診断基準>

Definite、Probableを対象とする。

### A. 症状

#### 1. 主症状

周産期異常を伴わない知的障害があり、多くは運動発達の遅れ、てんかんを伴い時に家族性に見られる。

#### 2. 他に頻度の高い症状として以下の症状がある。

- ①新生児期、乳児期早期発症の難治性てんかん
- ②顔貌異常：両眼解離、幅の広い鼻梁、長い眼裂・テント状の口、口唇・口蓋裂、耳介の形態異常
- ③手指、足趾の異常：末節骨の短縮、爪の欠損・低形成
- ④その他の奇形：肛門・直腸の異常、無ガングリオン性巨大結腸、水腎症、心奇形など
- ⑤難聴、眼・視力の異常
- ⑥皮膚の異常：魚鱗癬など
- ⑦筋緊張低下、関節拘縮、四肢の短縮
- ⑧高アルカリホスファターゼ(ALP)血症

### B. 検査所見

#### 1. 多くは末梢血顆粒球のフローサイトメーター解析によりCD16の発現低下を示す。

#### 2. 以下の検査所見が見られることがある。

- ①高アルカリホスファターゼ(ALP)血症(年齢別正常値の上限を超える。)
- ②手指・足趾のX線写真で末節骨欠損
- ③聴性脳幹反応(ABR)の異常
- ④脳MRIの拡散強調画像(DWI)にて基底核に高信号、進行性の小脳萎縮、髄鞘化の遅延

### C. 遺伝学的検査

GPIアンカー型タンパク質の生合成及び発現・修飾・輸送に関与する遺伝子(*PIGA*、*PIGY*、*PIGQ*、*PIGH*、*PIGC*、*PIGP*、*PIGL*、*PIGW*、*PIGM*、*PIGX*、*PIGV*、*PIGN*、*PIGB*、*PIGO*、*PIGF*、*PIGG*、*PIGZ*、*PIGK*、*PIGT*、*PIGS*、*GPAA1*、*PIGU*、*PGAP1*、*PGAP2*、*PGAP3*、*PGAP5*、*PGAP6* 等のいずれかに変異を認める。)

### D. 鑑別診断

先天性GPI欠損症が原因でない大田原症候群、ウエスト症候群、ヒルシュスプルング病

## <診断のカテゴリー>

Definite:

(1) Aの1+Bの1+Cを満たすもの

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

Probable: Aの1+Bの1を満たすもの

\*備考: 病型によっては(PGAP1、PGAP3、PIGG欠損症など)Bの1を満たさないものがあるので、

Aの1に加え、Aの2のうち1項目以上を満たしていれば遺伝子診断を行う。

確定診断のためには遺伝子解析が必須である。



<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(例えば、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
	軽度の部分介助又は監視を要する	10
	座ることは可能であるがほぼ全介助	5
	全介助又は不可能	0
3 整容	自立(洗面、整髪、歯磨き、ひげ剃り)	5
	部分介助又は不可能	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
	全介助又は不可能	0
5 入浴	自立	5
	部分介助又は不可能	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
	介助又は監視を要する	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、坐薬の取扱いも可能	10
	ときに失禁あり、浣腸、坐薬の取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、収尿器の取扱いも可能	10
	ときに失禁あり、収尿器の取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。

## 325 遺伝性自己炎症疾患

### ○ 概要

#### 1. 概要

遺伝性自己炎症疾患は、自然免疫系に関わる遺伝子異常を原因とし、生涯にわたり持続する炎症を特徴とする疾患群である。ここでは、成人患者が確認されている疾病のうち、既に指定難病に指定されている、クリオピリン関連周期熱症候群、TNF 受容体関連周期性症候群、ブラウ症候群、家族性地中海熱、高 IgD 症候群、中條・西村症候群、化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ症候群を除いた、NLRC4異常症、ADA2 (Adenosine deaminase 2) 欠損症、エカルディ・グティエール症候群 (Aicardi-Goutières Syndrome: AGS)、A20 ハプロ不全症を対象とする。

NLRC4異常症では IL-1 $\beta$  と IL-18 が過剰産生され、発熱、寒冷蕁麻疹、関節痛、乳児期発症腸炎、マクロファージ活性化症候群様症状など幅広い症状を呈する。ADA2欠損症では、主に中動脈に炎症が起こり、結節性多発動脈炎に類似した多彩な症状を呈する。エカルディ・グティエール症候群は重度心身障害をきたす早期発症型の脳症であり、頭蓋内石灰化病変と慢性的な髄液細胞数・髄液インターフェロン- $\alpha$  髄液ネオプテリンの増加を特徴とする。A20 ハプロ不全症はタンパク質 A20 の機能異常により、炎症性サイトカインである TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$ 等が過剰産生され、反復性口腔内アフタ、発熱、関節痛、消化管潰瘍等のベーチェット病類似症状を若年で発症する。

#### 2. 原因

NLRC4異常症は NLRC4分子の機能獲得変異により発症する。NLRC4は自然免疫に関わるインフラソームの構成分子であるが、その機能獲得型変異によりカスパーゼ-1の恒常活性化が起こり、IL-1 $\beta$  と IL-18 が過剰産生され炎症が惹起される。ADA2欠損症は ADA2分子をコードする *CECR1* 遺伝子変異により発症する常染色体劣性遺伝疾患である。患者では血漿中 ADA2の濃度が低く、細胞外アデノシン濃度の慢性的な上昇が血管炎症を促進する可能性が推測されている。一方、ADA2には成長因子としての作用もあり、出血性脳梗塞の発症には成長因子作用の障害による血管内皮の統合性の低下も影響していると推測されている。エカルディ・グティエール症候群の責任遺伝子としては *TREX1*、*RNASEH2A*、*RNASEH2B*、*RNASEH2C*、*SAMHD1*、*ADAR*、*IFIH1* の7つが報告されている。いずれも核酸の代謝や細胞質内の核酸認識に関与する遺伝子であり、I 型インターフェロンの過剰産生により炎症が持続する。A20 ハプロ不全症は *TNFAIP3* 遺伝子がコードする A20の機能低下変異(ハプロ不全)により常染色体優性遺伝形式で発症する。A20 は TNF- $\alpha$ の細胞内シグナル伝達経路上に存在し、このシグナル伝達を抑制的に制御している分子である。A20 ハプロ不全症においては *TNFAIP3* 遺伝子のヘテロ接合性変異により A20 の半量不全が生じ、TNF- $\alpha$ シグナル伝達の異常が起こり、種々の炎症性サイトカインが過剰産生され炎症が惹起される。

#### 3. 症状

NLRC4異常症では、長期にわたって継続する周期熱、寒冷蕁麻疹、関節痛、乳児期発症腸炎、脾腫・血球減少・凝固障害といったマクロファージ活性化症候群様兆候など、多彩な症状を呈する。ADA2欠損症では、繰り返す発熱、蔓状皮斑やレイノー症状等の皮膚症状、血管炎による麻痺や痺れなどの神経症状、眼症状(中心静脈閉塞や視神経萎縮、第3脳神経麻痺など)、胃腸炎症状、筋肉痛や関節痛、高血圧、腎障害等が認められ、長期にわたって継続する。エカルディ・グティエール症候群では、神経学的異常、肝脾腫、

肝逸脱酵素の上昇、血小板減少といった先天感染症(TORCH 症候群)類似の症状の他、易刺激性、間欠的な無菌性発熱、てんかんや発達退行を中心とした進行性重症脳症の臨床像を呈する。血小板減少、肝脾腫、肝逸脱酵素上昇、間欠的発熱などから不明熱として精査を受けることも多く、手指・足趾・耳などの凍瘡様皮膚病変や全身性エリテマトーデスに類似した自己免疫疾患の合併も認められる。いずれの疾患も生涯にわたり炎症が持続するため、高齢になるほど臓器障害が進行して重症となる。A20 ハプロ不全症は、新生児期から 20 歳頃までの若年期に発症する。重症度は症例ごとに異なるが、周期性発熱あるいは遷延性の発熱、反復性口腔内アフタ、皮疹、関節痛に加え、外陰部潰瘍、消化管潰瘍、ぶどう膜炎といったベーチェット病様の症状を呈する。生涯にわたり炎症が持続し、臓器障害が進行する。また、橋本病や全身性エリテマトーデス、自己免疫性肝炎等の自己免疫疾患の併発もみられる。

#### 4. 治療法

いずれの疾患に対しても現時点で確立された治療法はないが、IL-1 $\beta$ や IL-18 の過剰産生が推定されている NLRC4異常症では抗 IL-1 製剤の有効性が報告されている。ADA2欠損症に対しては、抗 TNF 療法の有効性を示す報告が増えている。また、骨髄移植による根治が期待され、実際に有効であった症例も報告されている。エカルディ・グティエール症候群に対しては JAK 阻害薬であるバリシチニブによる症状と検査値の改善、逆転写酵素阻害薬による血液・髄液検査所見の改善が報告されている。A20 ハプロ不全症は副腎皮質ステロイド全身投与、コルヒチン、抗 TNF 製剤などの使用が報告されているが、有効性は確立していない。一部の症例で、抗 IL-1 製剤、抗 IL-6 製剤、JAK 阻害薬、治療抵抗性腸管炎症に対する外科的切除術、難治性自己免疫疾患に対する造血細胞移植の有効性が報告されている。

#### 5. 予後

NLRC4異常症では、関節炎や炎症性腸炎に加え、繰り返すマクロファージ活性化症候群を合併し生命の危険を伴う。ADA2欠損症では、血管炎症による脳梗塞や神経障害、視力障害、臓器梗塞による腎症などの病変を合併し予後不良である。エカルディ・グティエール症候群では、早発性脳症、てんかん、重症凍瘡様皮疹のため予後不良である。いずれの疾患も慢性の炎症が持続し、進行性の臓器障害を併発するため高齢になるほど症状が悪化する。A20 ハプロ不全症は生涯にわたる全身炎症のために患者の生活の質は阻害される。治療抵抗例では眼症状による視力障害、自己免疫疾患による多臓器障害、が進行する。また、消化管出血による致死例などが報告されている。ただし、いずれの疾患も責任遺伝子の報告や疾患概念の確立から間がなく、長期的な予後には不明な部分が存在する。

#### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
100 人未満(すべて成人症例が存在する。)
2. 発病の機構  
不明
3. 効果的な治療方法  
未確立(いずれも対症療法のみ)
4. 長期の療養  
必要(遺伝性疾患であり、進行性の臓器障害を来すため。)
5. 診断基準

あり(学会によって承認された診断基準あり。)

6. 重症度分類(重症例を助成対象とする。)

Barthel Index を用いて、85 点以下を対象とする。

○ 情報提供元

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

研究代表者 久留米大学小児科 教授 西小森隆太

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 久留米大学小児科 教授 西小森隆太

## <診断基準>

### 1) NLRC4 異常症の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

#### A. 症状

- ①紅斑、蕁麻疹様発疹
- ②発熱
- ③持続する下痢等の腸炎症状

#### B. 検査所見

- ①炎症所見陽性
- ②血清 IL-18 高値
- ③マクロファージ活性化症候群

#### C. 遺伝学的検査

NLRC4 遺伝子に疾患関連変異を認める。

## <診断のカテゴリー>

Definite: Aの2項目 + Bの2項目 + Cを満たすもの

Probable:

- (1) Aの2項目 + Bの1項目 + Cを満たすもの
- (2) Aの1項目 + Bの2項目 + Cを満たすもの
- (3) Aの1項目 + Bの1項目 + Cを満たすもの

## <参考所見>

### 鑑別診断

他の自己炎症性疾患、全身型若年性特発性関節炎、慢性感染症、炎症性腸疾患、リウマチ・膠原病疾患、家族性血球貪食性リンパ組織球症、X連鎖性リンパ増殖症を除外する。

## 2) ADA2欠損症の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

### A. 症状

- ①繰り返す発熱
- ②蔓状皮斑やレイノー症状などの皮膚症状
- ③麻痺や痺れなどの神経症状

### B. 検査所見

- ①画像検査: 虚血性(時に出血性)梗塞や動脈瘤の存在
- ②組織検査: 血管炎の存在
- ③ADA2 活性検査: 血漿中 ADA2 酵素活性の明らかな低下

### C. 遺伝学的検査

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

#### <診断のカテゴリー>

Definite: Aの1項目+B①またはB②+B③またはCのいずれか を満たすもの

Probable: Aの1項目+B③またはCのいずれか を満たすもの

#### <参考所見>

##### 鑑別診断

他の自己炎症性疾患、全身型若年性特発性関節炎、慢性感染症及びベーチェット病・高安動脈炎などの非遺伝性血管炎症候群を除外する。

### 3) エカルディ・グティエール症候群の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

#### A. 症状

- ①神経症状(早発性脳症、発達遅滞、進行性の小頭症、痙攣)
- ②神経外症状(不明熱、肝脾腫、凍瘡様皮疹)

#### B. 検査所見

- ①髄液検査異常(ア～ウの1項目以上)
  - ア)髄液細胞数増多(WBC $\geq$ 5/mm<sup>3</sup>、通常はリンパ球優位)
  - イ)髄液中インターフェロン $\alpha$ 上昇(>6IU/mL)
  - ウ)髄液中ネオプテリン増加(年齢によりカットオフ値は異なる)
- ②画像検査所見:頭蓋内石灰化(加齢による生理的変化を除く)

#### C. 遺伝学的検査

*TREX1*、*RNASEH2B*、*RNASEH2C*、*RNASEH2A*、*SAMHD1*、*ADAR*、*IFIH1*等の疾患原因遺伝子のいずれかに疾患関連変異を認める。

#### <診断のカテゴリー>

Definite: Aの①+B①およびB②+Cのいずれか を満たすもの

Probable:

- (1)Aの1項目+B②+Cのいずれか を満たすもの
- (2)Aの①+B①および B② を満たすもの

#### <参考所見>

##### 鑑別診断

他の自己炎症性疾患、全身型若年性特発性関節炎、慢性感染症、リウマチ・膠原病疾患、CMV・風疹・トキソプラズマ・単純ヘルペス・HIVを含む出生前／周産期感染症、既知の先天代謝性疾患・脳内石灰化症・神経変性疾患を除外する。



#### 4) A20 ハプロ不全症の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

##### A. 症状

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

##### B. 検査所見

- ①炎症所見陽性
- ②便潜血陽性
- ③針反応試験陽性

##### C. 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+Cを満たすもの

Probable: Aの1項目+Cを満たすもの

##### <参考所見>

###### 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、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

<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。

## ○ 概要

## 1. 概要

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

## 2. 原因

破骨細胞の形成や機能に関連する複数の遺伝子異常（*TCIRG1*、*CLCN7*、*OSTM1*、*TNFSF11* (*RANKL*)、*TNFRSF11A* (*RANK*)、*PLEKHM1*、*CA2*、*LRP5*、*IKBKG* (*NEMO*)、*FERMT3* (*KIND3*)、*RASGRP2* (*CaIDAG-GEF1*)、*SNX10*) が報告されている。新生児型／乳児型及び中間型は常染色体劣性遺伝、遅発型は常染色体優性遺伝である。

## 3. 症状

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

## 4. 治療法

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

## 5. 予後

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

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
10万出生に約0.6人
2. 発病の機構  
不明(破骨細胞の機能不全が関与しており、複数の責任遺伝子が同定されている。)
3. 効果的な治療方法  
未確立(骨髄移植、造血幹細胞移植、インターフェロンやプレドニンによる薬物療法などが試みられている。)
4. 長期の療養  
必要(新生児/乳児型は生命維持のための治療が必要である。軽症型でも骨折、骨髄炎、視力、聴力障害の危険性が生涯にわたり潜在する。)
5. 診断基準  
あり(日本整形外科学会作成)
6. 重症度分類  
新生児/乳児型では生命維持が問題となる。中間型及び遅発型では骨折、視力・聴力障害、骨髄炎などにより重症度が変化するため modified Rankin Scale(mRS)を用いて3以上を対象とする。

○ 情報提供元

日本整形外科学会(小児整形外科委員会)

当該疾病担当者 名古屋大学整形外科 准教授 鬼頭浩史

日本小児科学会

当該疾病担当者 東京大学医学部附属病院リハビリテーション科 教授 芳賀信彦

## <診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

### 大理石骨病の診断基準

#### A. 症状

1. 病的骨折
2. 肝脾腫
3. 脳神経症状(視力・聴力障害、顔面神経麻痺など)
4. 骨髄炎
5. 歯牙形成不全

#### B. 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見
  - ①貧血(11.0g/dL 以下)
  - ②白血球減少(3,000/ $\mu$ L 以下)
  - ③血小板減少(10 万/ $\mu$ L 以下)
  - ④低カルシウム血症(総血漿カルシウム濃度 8.0mg/dL 以下)
2. 画像検査所見
  - ①びまん性骨硬化像
  - ②頭蓋底や眼窩縁の骨硬化像
  - ③長管骨骨幹端の Erlenmeyer フラスコ状変形
  - ④サンドイッチ椎体・ラガージャージ椎体

#### C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

濃化異骨症、骨斑紋症、流蠟骨症、骨線状症、カムラティ・エンゲルマン症候群(骨幹異形成症)、異骨性骨硬化症

#### D. 遺伝学的検査

*TCIRG1*、*CLCN7*、*OSTM1*、*TNFSF11 (RANKL)*、*TNFRSF11A (RANK)*、*PLEKHM1*、*CA2*、*LRP5*、*IKBK*  
*(NEMO)*、*FERMT3 (KIND3)*、*RASGRP2 (Ca/DAG-GEF1)*、*SNX10*いずれかの遺伝子変異を認める。

## <診断のカテゴリー>

Definite:

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

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

<重症度分類>

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

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。）。
2. 治療開始後における重症度分類については、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病で、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。本疾病の発症頻度は 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こしうる。

#### 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 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。角膜パンヌスによる視力低下については輪部移植術や表層角膜移植術を状況に応じて行うが、拒絶された場合には輪部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、日本眼科学会にて承認)
6. 重症度分類  
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

## ○ 情報提供元

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」

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か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

## <診断基準>

Definite、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. リーガー異常
5. 虹彩角膜内皮(iris 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。(注9)

## <診断のカテゴリー>

Definite:

Aのいずれか+B1+Eを満たし、Cを除外したもの

Probable:

(1)Aのいずれか+B1+Fを満たし、Cを除外したもの

(2)Aのいずれか+B1およびB2を満たし、Cを除外したもの

(3) Aのいずれか+B1およびB3を満たし、Cを除外したもの

Possible: Aのいずれか+B1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 <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

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。