

**指定難病の診断基準等のアップデート案について情報提供のあった疾病
(個票 (溶け込み))
(第 59 回指定難病検討委員会において検討する疾病)**

告示番号	疾病名	疾患群	ページ数
218	アルポート症候群	腎・泌尿器	3
219	ギャロウェイ・モワト症候群	腎・泌尿器	9
222	一次性ネフローゼ症候群	腎・泌尿器	14
223	一次性膜性増殖性糸球体腎炎	腎・泌尿器	19
226	間質性膀胱炎（ハンナ型）	腎・泌尿器	23
315	ネイルパテラ症候群（爪膝蓋骨症候群）／LMX1B関連腎症	腎・泌尿器	27
73	下垂体性TSH分泌亢進症	内分泌	33
77	下垂体性成長ホルモン分泌亢進症	内分泌	33
191	ウェルナー症候群	内分泌	66
193	プラダー・ウィリ症候群	内分泌	70
91	バッド・キアリ症候群	消化器	75
94	原発性硬化性胆管炎	消化器	81
96	クローン病	消化器	86
97	潰瘍性大腸炎	消化器	90
296	胆道閉鎖症	消化器	95
298	遺伝性睥炎	消化器	106
338	進行性家族性肝内胆汁うつ滞症	消化器	111
103	CFC症候群	染色体・遺伝子異常	117
104	コステロ症候群	染色体・遺伝子異常	121
105	チャージ症候群	染色体・遺伝子異常	125
178	モワット・ウィルソン症候群	染色体・遺伝子異常	129
186	ロスマンド・トムソン症候群	染色体・遺伝子異常	135
195	ヌーナン症候群	染色体・遺伝子異常	141
196	ヤング・シンプソン症候群	染色体・遺伝子異常	146
333	ハッチンソン・ギルフォード症候群	染色体・遺伝子異常	151
71	特発性大腿骨頭壊死症	骨・関節	158
172	低ホスファターゼ症	骨・関節	164
270	慢性再発性多発性骨髓炎	骨・関節	169
274	骨形成不全症	骨・関節	173
276	軟骨無形成症	骨・関節	179

218 アルポート症候群

○ 概要

1. 概要

アルポート症候群は進行性遺伝性腎炎であり、約9割がX連鎖型遺伝形式を示し、その重症例では男性で10代後半から20代前半に末期腎不全に進行する。若年透析導入の主因である。糸球体基底膜に電子顕微鏡で特徴的網目状変化を認め診断に有用である。皮膚基底膜や糸球体基底膜のIV型コラーゲン蛋白の異常の検出が確定診断に有用である。遺伝子解析も可能で、確定診断に有用である。

2. 原因

アルポート症候群では糸球体基底膜に特徴的な変化が見られ、その病因は糸球体基底膜を構成するIV型コラーゲンの遺伝子変異である。X連鎖型アルポート症候群の原因遺伝子はXq22遺伝子座に存在するIV型コラーゲン α_5 (IV)鎖遺伝子(COL4A5)、常染色体劣性アルポート症候群の原因遺伝子は第2染色体上のIV型コラーゲン α_3 (IV)鎖遺伝子(COL4A3)と α_4 (IV)鎖遺伝子(COL4A4)である。腎炎進行機序の詳細は不明で、その解明が今後の課題である。

3. 症状

病初期には血尿が唯一の所見である。蛋白尿は進行とともに増加してゆきネフローゼ症候群を呈することもある。進行性の慢性腎炎であり、小児期には通常腎機能は正常で、思春期以後、徐々に腎機能が低下はじめ、男性患者では10代後半、20代、30代で末期腎不全に至るものが多い。X連鎖型の女性患者は一般に進行が遅く、腎不全に進行することは稀でキャリアになることが多い。主な合併症として、神経性難聴、特徴的眼病変(前円錐水晶体、後囊下白内障、後部多形性角膜変性症、斑点網膜など)がある。

4. 治療法

現在疾患病態機序特異的治療法はなく今後の課題である。腎不全進行予防のためアンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)やアンジオテンシンII受容体拮抗薬ARBの投与がされ一定の効果を認める。末期腎不全に至れば透析・移植が必要となる。

5. 予後

進行性の慢性腎炎であり一般に予後不良である。小児期には通常腎機能は正常であるが、思春期以後徐々に腎機能が低下し、X連鎖型男性患者では10代後半、20代、30代で末期腎不全に至るものが多い。X連鎖型女性患者は一般に進行が遅く、腎不全に進行することは稀である。常染色体性では男女差はない、X連鎖型男性患者と同様に予後不良である。IV型コラーゲンの発現有無や遺伝子変異の種類と予後に相關が認められる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
約 1,200 人
2. 発病の機構
未解明(腎炎進行の機序が不明。)
3. 効果的な治療方法
未確立(腎保護、尿蛋白減少を期待してアンジオテンシン変換酵素阻害薬などを使用。)
4. 長期の療養
必要(進行性である。)
5. 診断基準
あり(研究班作成の診断基準。)
6. 重症度分類
腎機能、聴力、視力のいずれかの重症度をみたすものを対象とする。

○ 情報提供元

「腎・泌尿器系の希少・難治性疾患群に関する診断基準・診療ガイドラインの確立」

研究分担者 和歌山県立医科大学医学部小児科 講師 中西浩一（アルポート症候群担当）

<診断基準>

診断例のみを対象とし、疑い例、無症候性キャリアは対象としない。

アルポート症候群診断基準

- 主項目に加えて副項目の1項目以上を満たすもの。
- 主項目のみで副項目がない場合、参考項目の2つ以上を満たすもの。

※主項目のみで家族が本症候群と診断されている場合は「疑い例」とする。

※無症候性キャリアは副項目のIV型コラーゲン所見(II-1かII-2)1項目のみで診断可能である。

※いずれの徴候においても、他疾患によるものは除く。例えば、糖尿病による腎不全の家族歴や老人性難聴など。

I. 主項目:	I-1 持続的血尿 注1)
II. 副項目:	II-1 IV型コラーゲン遺伝子変異 注2) II-2 IV型コラーゲン免疫組織化学的異常 注3) II-3 糸球体基底膜特異的電顕所見 注4)
III. 参考項目:	III-1 腎炎・腎不全の家族歴 III-2 両側感音性難聴 III-3 特異的眼所見 注5) III-4 びまん性平滑筋腫症

注1)3か月は持続していることを少なくとも2回の検尿で確認する。まれな状況として、疾患晚期で腎不全が進行した時期には血尿が消失する可能性があり、その場合は腎不全などのしかるべき徴候を確認する。

注2)IV型コラーゲン遺伝子変異: COL4A3 又は COL4A4 のホモ接合体又はヘテロ接合体変異、又は COL4A5 遺伝子のヘミ接合体(男性)又はヘテロ接合体(女性)変異をさす。

注3)IV型コラーゲン免疫組織化学的異常: IV型コラーゲン α 5鎖は糸球体基底膜だけでなく皮膚基底膜にも存在する。抗 α 5鎖抗体を用いて免疫染色をすると、正常の糸球体、皮膚基底膜は線状に連続して染色される。しかし、X連鎖型アルポート症候群の男性患者の糸球体、ボーマン嚢、皮膚基底膜は全く染色されず、女性患者の糸球体、ボーマン嚢、皮膚基底膜は一部が染色される。常染色体劣性アルポート症候群では α 3, 4, 5鎖が糸球体基底膜では全く染色されず、一方、ボーマン嚢と皮膚では α 5鎖が正常に染色される。注意点は、上述は典型的パターンであり非典型的パターンも存在する。また、全く正常でも本症候群は否定できない。

注4)糸球体基底膜の特異的電顕所見: 糸球体基底膜の広範な不規則な肥厚と緻密層の網目状変化により診断可能である。良性家族性血尿においてしばしばみられる糸球体基底膜の広範な菲薄化も本症候群にお

いてみられ、糸球体基底膜の唯一の所見の場合があり注意を要する。この場合、難聴、眼所見、腎不全の家族歴があればアルポート症候群の可能性が高い。また、IV型コラーゲン所見があれば確定診断できる。

注5)特異的眼所見:前円錐水晶体(anterior lenticonus)、後嚢下白内障(posterior subcapsular cataract)、後部多形性角膜変性症(posterior polymorphous dystrophy)、斑点網膜(retinal flecks)など。

＜重症度分類＞

腎機能、聴力、視力のいずれかの重症度を満たすものを対象とする。

○腎機能

CKD 重症度分類ヒートマップで赤の部分を対象とする。

		蛋白尿区分		A1	A2	A3
GFR 区分 (mL/分 /1.73 m ²)		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	正常又は高値	≥90	緑	黄	オレンジ
	G2	正常又は軽度 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

○聴力

中等度以上を対象とする。

- 0 25dBHL 未満(正常)
- 1 25~40dBHL 未満(軽度難聴)
- 2 40~70dBHL 未満(中等度難聴)
- 3 70~90dBHL 未満(高度難聴)
- 4 90dBHL 以上未満(重度難聴)

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

○視力

視覚障害： 良好な方の眼の矯正視力が 0.3 未満

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

219 ギヤロウェイ・モワト症候群

○ 概要

1. 概要

ギヤロウェイ・モワト(Galloway-Mowat)症候群は、腎糸球体硬化症(ネフローゼ)、小頭症(てんかん、精神運動遅滞)を2主徴とし、顔面・四肢奇形を合併する症候群である。

2. 原因

腎糸球体上皮細胞と中枢神経ニューロンに共通する細胞機能障害(細胞分裂、接着、遊走、等)があり、腎糸球体と脳の器官形成プロセスに異常を来すと推測される。原因は遺伝子変異と考えられている。原因遺伝子は複数存在すると推測され、これまで報告された変異は、WDR73、WDR4、NUP107、NUP133に加えて、LAGE3、OSGEP、TP53RK、TPRKB の4つのサブユニットから構成される KEOPS complex などである。複数例の報告があるのは WDR73 変異と KEOPS complex 変異だが、遺伝子変異によって臨床像はかなり異なる。研究班では全ゲノム解析を予定しており、原因変異を明らかにしたい。

3. 症状

腎障害(蛋白尿)と中枢神経障害(てんかん・精神運動遅滞)の二つが診断に必須である。典型的な重症例では、出生早期から大量の蛋白尿(ネフローゼ症候群)を来たし、腎不全に進展する。また大脳皮質形成異常や小脳低形成を伴う小頭症があり、難治性てんかんを呈する。一方、腎障害(蛋白尿)、小頭症(てんかん・発達遅滞)の程度が軽く、比較的良好な経過で成人に達する軽症例も見られる。

さまざまな外表奇形を伴うが、障害部位や程度は症例により様々で疾患特異的なものはない。顔面形態異常(前額狭小化、大きく柔らかい後方回転の耳、耳介低位、小下顎、高口蓋、眼間開離)や四肢奇形(くも状指、屈指、母指偏位)を伴う。一般に筋緊張低下があり、斜視、食道裂孔ヘルニアの合併が見られる。

4. 治療法

対症療法を主体とする。ネフローゼ症候群に対しては、免疫抑制療法を試みるが、大部分が治療に抵抗性で末期腎不全に進行する。腎不全に対しては、腹膜透析や腎移植が行われる。てんかんについては、長期の薬物療法が必要となる。

5. 予後

3か月までに発症する早期発症の重症型では、重積てんかんによる精神遅滞や腎機能障害が進行して1～2歳までに死亡することが多い。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 200 人

2. 発病の機構

不明（劣性遺伝子の変異が疑われるが、同定されていない。）

3. 効果的な治療方法

未確立（てんかんには薬剤療法、腎不全には腎移植、腹膜透析など腎代替療法。）

4. 長期の療養

必要（進行性で、てんかん・精神運動遅滞を伴う腎不全となるため。）

5. 診断基準

あり（研究班作成の診断基準あり）

6. 重症度分類

必要となる治療に応じて、重、中、軽症の3段階に分類し、重症を対象とする。

○ 情報提供元

「小児腎領域の希少・難治性疾患群の全国診療・研究体制の構築」

研究代表者 北里大学 小児科学 教授 石倉健司

〈診断基準〉

主症状 3 症状がそろう場合を確実例(define)とする。

小頭症がなくても、中枢神経症状（難治性てんかん 知的発達症）があって、主症状 2. に加えて、副症状の外表奇形や筋症状がある場合には、疑い例(probable)とする。

鑑別疾患の除外が診断に必要である。

主症状

1. 小頭症（頭囲が性別・年齢平均値に比し、-2SD より小さい）
2. 治療抵抗性か治療抵抗性と考えられる高度蛋白尿（尿蛋白/クレアチニン比 $\geq 1.0\text{g/gCr}$ 、または一日尿蛋白量 $\geq 1\text{g}$ ）
3. 耳介など顔貌の形態異常

副症状

小頭症がなくても、中枢神経症状（難治性てんかん 知的発達症）あって、主症状 2. に加えて、以下の外表奇形や筋症状がある場合には、疑い例(probable)とする。

1. 外表奇形

顔面形成異常（前額狭小化、大きくて柔らかい耳、耳介低位、小下顎、高口蓋、眼間開離）

四肢奇形（くも状指、屈指）

2. 筋症状

筋症状（四肢緊張低下、内斜視）

食道裂孔ヘルニア

鑑別診断 先天性糖鎖異常（congenital disorders of glycosylation）、ミトコンドリア呼吸鎖異常（mitochondria cytopathy）、ペルオキシソーム（Peroxisome）脂質代謝異常、アミノ酸代謝異常、糖代謝異常（糖原病、ガラクトース血症）、感染症（TORCH）

〈重症度分類〉

重症を対象とする。

重症

下記 臓器区分 A、B-1、B-2のいずれに該当する場合(断続的な場合も含めて概ね6か月以上)。

臓器区分 A:腎:CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合。

CKD 重症度分類ヒートマップ

原疾患		蛋白尿区分		A1	A2	A3
糖尿病性腎臓病		尿アルブミン定量 (mg/日)	正常	微量アルブミン尿	顕性アルブミン尿	
		尿アルブミン/Cr比 (mg/gCr)		30未満	30~299	300以上
高血圧性腎硬化症 腎炎 多発性囊胞腎 移植腎 不明 その他		尿蛋白定量 (g/日)	正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿	
		尿蛋白/Cr比 (g/gCr)		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			
	G2	正常または軽度低下	60~89			
	G3a	軽度~中等度低下	45~59			
	G3b	中等度~高度低下	30~44			
	G4	高度低下	15~29			
	G5	高度低下~末期腎不全	<15			

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、CVD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。

(KDIGO CKD guideline 2012 を日本人用に改変)

臓器区分 B:中枢神経障害(脳皮質形成異常)

B-1	難治性てんかん 主な抗てんかん薬2~3種類以上の単剤あるいは多剤併用で、かつ十分量で、2年以上治療しても、発作が1年以上抑制されず日常生活に支障を来す状態。 (日本神経学会による定義)
B-2	精神運動発達遅滞、神経症状が下記のいずれかを満たす。 a. 軽度障害(目安として、IQ70未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害) b. 中程度障害(目安として、IQ50未満や自立歩行が不可能な程度の障害) c. 高度障害(目安として、IQ35未満やほぼ寝たきりの状態) (日本先天性代謝異常学会による定義)

中等症

上記を満たさない、あるいは、一時的に満たしても治療が継続的には必要で無い場合。

軽症

上記治療が不要な場合。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

222 一次性ネフローゼ症候群

○ 概要

1. 概要

ネフローゼ症候群は大量の糸球体性蛋白尿を来し、低アルブミン血症や浮腫が出現する腎疾患群である。成人ネフローゼ症候群の診断基準は、尿蛋白 3.5g/日以上(隨時尿において尿蛋白／尿クレアチニン比が 3.5g/gCr 以上の場合もこれに準ずる)が継続し、血清アルブミン値が 3.0g/dL 以下に低下することである。このうち、原因疾患があるものが二次性、明らかな原因疾患がないものが一次性ネフローゼ症候群である。なお、膜性増殖性糸球体腎炎(MPGN)については、一次性膜性増殖性糸球体腎炎の概要も参照すること。

2. 原因

原因は病型により異なると考えられるが、いずれの場合も明確ではない。病型の主なものは、微小変化型ネフローゼ症候群、膜性腎症、巣状分節性糸球体硬化症、膜性増殖性糸球体腎炎である。膜性腎症は、原因抗原が糸球体上皮細胞に発現する膜型ホスホリパーゼ A2 受容体(PLA2R)であることが提唱されているが、日本人における陽性率は約 50%と高くない。その他、トロンボスpongin 1 型ドメイン含有 7A(THSD7A)など新たな原因抗原が同定されている。近年、巣状分節性糸球体硬化症の原因分子として可溶性ウロキナーゼ受容体、微小変化型ネフローゼ症候群に関わる分子として CD80 が報告されているが、不明な点が多くコンセンサスは得られていない。また、遺伝性巣状分節性糸球体硬化症の原因遺伝子が複数同定されている。膜性増殖性糸球体腎炎の原因は明らかになっていない。

3. 症状

大量の尿蛋白、低アルブミン血症・低蛋白血症に起因する、浮腫、体重増加、高度の場合には胸水や腹水、腎機能低下(急性腎障害、慢性腎臓病)、脂質異常症、凝固線溶系異常とそれに伴う血栓症、免疫異常症とそれに伴う感染症などさまざま症状を伴う。また、合併症としての症状も重要である。副腎皮質ステロイドによる治療により、骨粗鬆症、胃潰瘍。免疫抑制薬併用で感染症のリスクが増加する。特に高齢者では、免疫抑制治療に伴う感染症死が少なくない。

4. 治療法

病型によって治療が異なる。浮腫を軽減するための対症療法として、塩分制限と利尿薬が使用される。また、腎臓の保護のために、ACE 阻害薬やアンジオテンシン受容体拮抗薬を使用する。高 LDL コレステロール血症に対してはスタチンを使用する。積極的治療としては、副腎皮質ステロイドや免疫抑制薬を使用した治療が行われる。高 LDL コレステロール血症を呈した巣状分節性糸球体硬化症には LDL アフェレーシスが施行されることもある。

5. 予後

2年以上免疫抑制治療を要する症例(長期治療依存型)は全体の 44%と高率である。膜性腎症 1008 例

の腎生存率(透析非導入率)は 10 年で 89%、15 年で 80%、20 年で 59%である。膜性腎症の長期予後は不良である。巣状分節性糸球体硬化症 278 例の腎生存率(透析非導入率)は 10 年で 85.3%、15 年で 60.1%、20 年で 33.5%と長期予後は膜性腎症よりも不良である。微小変化型ネフローゼ症候群は、治療反応性は良いものの、30~70%と高率に再発が見られる。また、微小変化型ネフローゼ症候群(165 名)の検討では、全体で 3.6%、65 歳以上の高齢者に限ると 12.8%と高率に感染症死が見られた。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和元年度医療受給者証保持者数)

10,109 人

2. 発病の機構

不明(いくつかの仮説は提唱されているが、依然明確ではない。)

3. 効果的な治療方法

未確立(免疫抑制治療は有効であるが、治療に伴う合併症(感染症死を含む)もあり、治療法が確立されているとは言えない。)

4. 長期の療養

必要(2年以上免疫抑制治療をする症例は成人例全体の 44%である。その内訳は2年以上3年未満が 48%、3年以上5年未満が 31%、5年以上が 21%となっている。)

5. 診断基準

あり(学会承認の診断基準あり。)

6. 重症度分類

以下の重症度判定基準を用いて、重症と判定された患者を対象とする。

○ 情報提供元

「難治性腎障害に関する調査研究」

研究代表者 大阪大学大学院医学系研究科腎臓内科学 教授 猪阪善隆

<一次性ネフローゼ症候群の診断基準>

<成人における診断基準>

1. 蛋白尿: 3.5g/日以上

(随時尿において尿蛋白/尿クレアチニン比が 3.5g/gCr 以上の場合もこれに準ずる)。

2. 低アルブミン血症: 血清アルブミン値 3.0g/dL 以下

診断のカテゴリー:

1及び2を同時に満たし、一次性ネフローゼ症候群を除外したもの。

<小児における診断基準>

1. 高度蛋白尿(夜間蓄尿で 40mg/hr/m² 以上)又は早朝尿で尿蛋白クレアチニン比 2.0g/gCr 以上

2. 低アルブミン血症(血清アルブミン 2.5g/dL 以下)

診断のカテゴリー:

1及び2を同時に満たし、一次性ネフローゼ症候群を除外したもの。

一次性ネフローゼ症候群

(下記疾患に起因するネフローゼ症候群)

・自己免疫疾患: ループス腎炎、IgA 血管炎、血管炎

・代謝性疾患: 糖尿病性腎症

・パラプロテイン血症: アミロイドーシス、クリオグロブリン、重鎖沈着症、軽鎖沈着症

・感染症: 溶連菌感染症、ブドウ球菌感染症、B 型・C 型肝炎、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)、パルボウイルス B19

梅毒、寄生虫(マラリア、シストゾミア)

・アレルギー・過敏性疾患: 花粉症、蜂毒、ブユ刺虫症、ヘビ毒、予防接種

・腫瘍: 固形癌、多発性骨髄腫、悪性リンパ腫、白血病

・薬剤: ブシラミン、D-ペニシラミン、金製剤、非ステロイド性消炎鎮痛薬

・そのほか: 妊娠高血圧腎症、放射線腎症、移植腎における拒絶反応、

アルポート症候群、ファブリー病、ネイルパテラ症候群(爪膝蓋骨症候群)

<重症度判定基準>

- (1) 重症： 一次性ネフローゼ症候群の確定診断がなされた患者において以下のいずれかを満たす場合を重症として対象にする。
- ① ネフローゼ症候群の診断後、一度も完全寛解に至らない場合(定義は表2を参照)。
 - ② ステロイド依存性あるいは頻回再発型を呈する場合(定義は表2と表3を参照)。
 - ③ CKD 重症度分類の赤色の部分の場合(表1)。
 - ④ 蛋白尿 0.5g/gCr 以上の場合。

* 18歳未満の患者については、ア～ウのいずれかに該当する場合。

ア 半年間で3回以上再発した場合又は1年間に4回以上再発した場合。

イ 治療で免疫抑制薬又は生物学的製剤を用いる場合。

ウ 腎移植を行った場合。

表1

CKD 重症度分類ヒートマップ

		蛋白尿区分		A1	A2	A3
GFR 区分 (mL/分/1.73 m ²)		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		
	G1	正常又は高値	≥90	緑	黄	オレンジ
	G2	正常又は軽度 低下	60～89	緑	黄	オレンジ
	G3a	軽度～中等度 低下	45～59	黄	オレンジ	赤
	G3b	中等度～高度 低下	30～44	オレンジ	赤	赤
	G4	高度低下	15～29	赤	赤	赤
	G5	末期腎不全 (ESKD)	<15	赤	赤	赤

表2 ネフローゼ症候群の治療効果判定基準

治療効果の判定は治療開始後 1 カ月, 6 カ月の尿蛋白量定量で行う。
・完全寛解: 尿蛋白 < 0.3 g/日
・不完全寛解 I 型: 0.3 g/日 ≤ 尿蛋白 < 1.0 g/日
・不完全寛解 II 型: 1.0 g/日 ≤ 尿蛋白 < 3.5 g/日
・無効: 尿蛋白 ≥ 3.5 g/日

- 注: 1) ネフローゼ症候群の診断・治療効果判定は 24 時間蓄尿により判断すべきであるが、蓄尿ができない場合には、随時尿の尿蛋白／尿クレアチニン比(g/gCr)を使用してもよい。
2) 6 カ月の時点で完全寛解、不完全寛解 I 型の判定には、原則として臨床症状および血清蛋白の改善を含める。
3) 再発は完全寛解から、尿蛋白 1 g/日(1 g/gCr)以上、または(2+)以上の尿蛋白が 2~3 回持続する場合とする。
4) 欧米においては、部分寛解(partial remission)として尿蛋白の 50%以上の減少と定義することもあるが、日本の判定基準には含めない

表3 ネフローゼ症候群の治療反応による分類

- | |
|--|
| ・ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群: 十分量のステロイドのみで治療して 1 カ月後の判定で完全寛解または不完全寛解 I 型に至らない場合とする。 |
| ・難治性ネフローゼ症候群: ステロイドと免疫抑制薬を含む種々の治療を 6 カ月行っても、完全寛解または不完全寛解 I 型に至らないものとする。 |
| ・ステロイド依存性ネフローゼ症候群: ステロイドを減量または中止後再発を 2 回以上繰り返すため、ステロイドを中止できない場合とする。 |
| ・頻回再発型ネフローゼ症候群: 6 カ月間に 2 回以上再発する場合とする。 |
| ・長期治療依存型ネフローゼ症候群: 2 年間以上継続してステロイド、免疫抑制薬等で治療されている場合とする。 |

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

- 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。）。
- 治療開始後における重症度分類については、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。
- なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、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。

223 一次性膜性増殖性糸球体腎炎

○ 概要

1. 概要

膜性増殖性糸球体腎炎は、光学顕微鏡所見で糸球体係蹄壁の肥厚(基底膜二重化)と分葉状の細胞増殖病変といった特徴的な組織病理像を呈する糸球体腎炎である。その形態よりI型、II型(現在のデンスデポジット病)、III型に分類される。臨床的には、無症候性から急性腎炎、慢性腎炎あるいはネフローゼ症候群で発症し、明らかな原因疾患がない一次性と種々の免疫複合体疾患や感染症に続発する二次性に分類される。一次性は、8～30歳代の若年層を中心とし、それ以降は、二次性が主である。また、遺伝的要因による補体経路の調節異常によって類似病変を生じる。

2. 原因

糸球体係蹄において、何らかの原因によって補体系が過剰に活性化された炎症性疾患である。I型及びIII型では、免疫グロブリン沈着に加えて補体活性化を示すC3の沈着が見られ免疫複合体が一要因となる。また、I型ではC3転換酵素に対する自己抗体(C3 nephritic factor:C3NeF)により、持続する補体系第2経路の活性化を伴う場合がある。C3NeFは、本疾患の原因物質として注目されたが、病態との関係については不明な点も多い。なお、60%以上にC3NeFが陽性となるII型(デンスデポジット病:DDD)は、糸球体基底膜内にリボン状の高電子密度沈着物を認める。最近、補体制御因子であるH因子やI因子等の遺伝子異常、補体成分に対する後天的な自己抗体を含めた要因により、補体経路特に第2経路の調節異常によって惹起される腎組織障害として「C3腎症」という新たな概念もある。I型・III型の中でC3沈着が優位で免疫グロブリンの沈着を伴わないものをC3腎炎(C3 glomerulonephritis)と呼称し、従来のII型(DDD)とC3腎炎を合わせC3腎症と総称され、一次性に含有される。

3. 症状

発症様式は、検尿で発見される無症候性血尿・蛋白尿(約30%)からネフローゼ症候群あるいは急性腎炎様の急性発症(20～30%)まで多彩であるが、初診時の約半数がネフローゼ症候群を呈し、残りの症例も経過中に中等度(A3)以上の蛋白尿を示す。また、10～20%に肉眼的血尿を見る。検査において、補体(CH50, C3)の低下が特徴的であり、I型の約70%に認められる。特に急性腎炎様発症例が8週以上の持続的低補体血症を呈した場合に本症を強く疑わせる。

4. 治療法

根拠となる十分な臨床試験成績はない。小児を対象とした比較的小規模の非無作為試験では、I型において経口ステロイド(プレドニン 2mg/kg/隔日から開始し、20mg/隔日を維持量)あるいは、ステロイドパルス療法と経口ステロイド2年間の治療により約半数に尿所見の正常化と腎機能維持が報告されている。

5. 予後

緩徐に進行し予後不良である。無治療の場合に10~15年で50~60%が末期腎不全に至る。25~40%は腎機能が維持されが、自然寛解は10%未満である。ネフローゼ症候群、腎機能低下、高血圧、病理組織所見で半月体の存在、病変の分布が広範な場合、尿細管間質病変の合併などが不良な腎機能と関連する。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和元年度医療受給者証保持者数)

265人

2. 発病の機構

不明(いくつかの仮説は提唱されているが、依然明確ではない。)

3. 効果的な治療方法

未確立(免疫抑制治療は約半数に有効であるが、確立されているとは言えない。補体活性化を制御する抗C5抗体が注目されている。)

4. 長期の療養

必要(2年以上の免疫抑制療法を含めた長期の治療を要する。)

5. 診断基準

あり(厚生労働省「進行性腎障害に関する調査研究班」による診療ガイドラインに記載あり。)

6. 重症度分類

以下の重症度判定基準を用いて、重症と判定された患者を対象とする。

*18歳未満の患者については、小児慢性特定疾病の状態の程度に準じる。

○ 情報提供元

日本腎臓学会

「難治性腎障害に関する調査研究」班

研究代表者 大阪大学大学院医学系研究科腎臓内科学 教授 猪阪善隆

<診断基準>

Definite を対象とする。

A. 病理診断:

メサンギウム細胞の軸部増殖、係蹄壁への伸展増殖(メサンギウム間入)、分葉構造、基底膜様物質による二重化を示す糸球体腎炎。電子顕微鏡的形態により、高電子密度沈着物が主に基底膜内皮側にみられるI型と、内皮側だけでなく上皮側にも認めるIII型、そして基底膜内にリボン状の濃い高電子密度沈着物を認めるII型に分類される。

B. 鑑別診断

二次性膜性増殖性糸球体腎炎

(下記疾患に起因する膜性増殖性糸球体腎炎)

- ・免疫複合体疾患: ループス腎炎、紫斑病性腎炎など
- ・異常蛋白(パラプロテイン)血症: クリオグロブリン、重鎖沈着症、軽鎖沈着症など
- ・感染症: B型・C型肝炎ウイルス、パルボウイルスB19、細菌性心内膜炎、シャント腎炎など
- ・腫瘍: 悪性リンパ腫、白血病など
- ・肝疾患: 肝硬変、アンチトリプシン欠損症

<診断のカテゴリー>

Definite: A の病理診断基準を満たし、B の鑑別診断を除外したもの

＜重症度分類＞

以下のいずれかを満たす場合を重症として対象にする。

(1)重症：①CKD 重症度分類の赤色の部分の患者(表1)

②蛋白尿 0.5g/gCr 以上の場合

③免疫抑制治療(ステロイド治療を含む)を行っても寛解に至らない、あるいは持続的低補体血症を伴う患者

* 18歳未満の患者については、小児慢性特定疾病の状態の程度に準じる。

表1 CKD 重症度分類ヒートマップ

		蛋白尿区分		A1	A2	A3
		尿蛋白定量 (g/日) 尿蛋白/Cr 比 (g/gCr)	正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿	
			0.15 未満	0.15～0.49	0.50 以上	
GFR 区分 (mL/分/1.73 m ²)	G1	正常又は高値	≥90	緑	黄	オレンジ
	G2	正常又は軽度 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

- 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。）。
- 治療開始後における重症度分類については、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。
- なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続するが必要なものについては、医療費助成の対象とする。

226 間質性膀胱炎(ハンナ型)

○ 概要

1. 概要

間質性膀胱炎・膀胱痛症候群とは、「膀胱に関連する慢性の骨盤部の疼痛、圧迫感または不快感があり、尿意亢進や頻尿などの下部尿路症状を伴い、混同しうる疾患がない状態」(間質性膀胱炎・膀胱痛症候群診療ガイドラインによる)の総称である。このうちハンナ病変のあるものを間質性膀胱炎(ハンナ型)、それ以外を膀胱痛症候群と呼ぶ。両者は類似した臨床症状を呈するが、間質性膀胱炎(ハンナ型)は内視鏡的にも病理学的にも特徴的な異常所見を有し、症状的にもより重症である。中高齢の女性に多いが、男性や小児にもみられる。原因は不明で、膀胱粘膜の機能障害や免疫学的機序が想定されている。頻回な排尿や膀胱の痛みによる苦痛から生活の質は大きく損なわれる。確立した治療法はなく、対症的な治療に留まる。再燃と寛解を繰り返し長期にわたる医学管理が必要となる。

2. 原因

原因は不明であるが、膀胱粘膜の機能障害、免疫学的な異常反応、尿中の毒性物質などが想定されている。

3. 症状

症状は、頻尿・夜間頻尿、尿意亢進、残尿感、膀胱不快感、膀胱痛などが主体である。その種類や程度は多岐にわたるので、症状の特定や程度の規定は困難である。膀胱の不快感や痛みは膀胱に尿がたまつた時や冷えた時のほか、刺激物の摂取や精神的なストレスでも悪化する。痛みの部位は膀胱・尿道が多いが、陰・外陰部・腰部などにも波及することもある。時に、シェーグレン症候群や関節リウマチなどの自己免疫疾患を合併する。日常生活には多大の障害が生じる。

4. 治療法

対症療法としては、病態説明や食事指導が用いられる。内服治療薬としては、鎮痛薬、抗うつ薬、抗アレルギー薬、ステロイドなどが用いられる。内視鏡的な治療としては、ハンナ病変の経尿道的手術(電気的切除・焼灼)及び膀胱水圧拡張術が広く用いられる。その際に膀胱内にハンナ病変を認めた場合は、その電気又はレーザーによる焼灼術も行われる。膀胱内への薬物注入治療として、ヘパリン、DMSO、ステロイドなどが用いられる。ボツリヌス毒素の膀胱壁内注入も行われることがある。いずれの治療にも抵抗性で症状が強い症例に対しては、膀胱全摘術と尿路変更術が行われる。

5. 予後

ハンナ病変の焼灼・切除術及び膀胱水圧拡張術により、約半数の症例で症状の寛解を見る。しかし、長期的に寛解するのは一部の症例に限られ、多くの症例では、再治療や追加治療が必要となる。これらの治療にも拘らず耐えがたい症状が持続する症例は膀胱全摘術が適応となる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和元年度医療受給者証保持者数)
720 人
2. 発病の機構
不明(膀胱粘膜における免疫学的炎症反応の亢進が示唆されている。)
3. 効果的な治療方法
未確立(対症的な治療が主体となる。)
4. 長期の療養
必要(一時的に寛解することもあるが、再発の危険がある。)
5. 診断基準
あり(間質性膀胱炎・膀胱痛症候群診療ガイドラインによる。)
6. 重症度分類
日本間質性膀胱炎研究会作成の重症度基準を用いて重症を対象とする。

○ 情報提供元

「間質性膀胱炎の患者登録と診療ガイドラインに関する研究」

研究代表者 日本赤十字社医療センター 院長 本間之夫

<診断基準>

「間質性膀胱炎(ハンナ型)」の診断基準

A. 症状

頻尿、尿意亢進、尿意切迫感、膀胱不快感、膀胱痛などの症状がある。(注)

(注)症状には、頻尿、夜間頻尿、尿意亢進、残尿感、尿意切迫感、膀胱不快感、膀胱痛などがある。その種類や程度は多岐にわたるので、症状の特定や程度の規定はできない。

B. 検査所見

膀胱内にハンナ病変を認める。(注)

(注)ハンナ病変とは、正常の毛細血管構造を欠く特有の発赤粘膜である。病理学的には、上皮はしばしば剥離し(糜爛)、粘膜下組織には血管の増生と炎症細胞の集簇がみられる。ハンナ病変はハンナ潰瘍又は単に潰瘍と称されることもある。

(注)膀胱拡張術後の点状出血を認める場合も間質性膀胱炎と診断されるが、今回対象となるハンナ型とは異なり膀胱痛症候群と分類される。膀胱拡張術後の点状出血とは、膀胱を約 80cm 水柱圧で拡張し、その後に内容液を排出する際に見られる膀胱粘膜からの点状の出血である。

C. 鑑別診断

症状と所見を説明できる疾患として以下の全てを除外する。(注)

(注)類似の症状を呈する疾患や状態は多数あるので、それらを鑑別する。例えば、過活動膀胱、膀胱癌、細菌性膀胱炎、放射線性膀胱炎、結核性膀胱炎、薬剤性膀胱炎、膀胱結石、前立腺肥大症、前立腺癌、前立腺炎、尿道狭窄、尿道憩室、尿道炎、下部尿管結石、子宮内膜症、腫瘍、神経性頻尿、多尿などである。

<診断のカテゴリー>

Definite : A、B、Cの全てを満たすもの。

上記B. 検査所見で以下の2型に分類し、間質性膀胱炎(ハンナ型)を対象とする。(注)

- ①間質性膀胱炎(ハンナ型)：ハンナ病変を有するもの。
- ②膀胱痛症候群：ハンナ病変はないが膀胱拡張術時の点状出血を有するもの。

(注)①の患者の方が高齢で症状も重症で、病理学な炎症所見が強い。治療方法も異なるので、この2者の鑑別は重要である。

＜重症度分類＞

日本間質性膀胱炎研究会作成の重症度基準を用いて重症を対象とする。

重症度	基 準
重症	膀胱痛の程度 * が7点から10点 かつ 排尿記録による最大一回排尿量が 100mL 以下
中等症	重症と軽症以外
軽症	膀胱痛の程度 * が0点から3点 かつ 排尿記録による最大一回排尿量が 200mL 以上

* 膀胱痛の程度(0～10点)の質問

膀胱の痛みについて、「全くない」を0、想像できる最大の強さを10としたとき、 平均した強さに最もよくあてはまるものを1つだけ選んで、その数字に○を付けてください										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

- 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能ななものに限る。）。
- 治療開始後における重症度分類については、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。
- なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、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(ilial 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。さらに次世代シークエ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(ilial 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縁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

100 人未満

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

(1) 慢性腎臓病重症度分類で重症に該当するもの(下図赤)、(2) 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、(3) 画像所見でネイルパテラ症候群による関節の変形や変性が証明され、それにより日常生活上支障となる著しい運動機能障害をきたし手術療法の適応となるもの、のいずれかを満たす場合に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 難治性疾患等政策研究事業

「小児腎領域の希少・難治性疾患群の全国診療・研究体制の構築」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

当該疾病担当者 東京大学医学部小児科 准教授 張田豊

<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がある。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ト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 / 1.73m² 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有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、また画像所見でネイルパテラ症候群による関節の変形や変性が証明され、それにより日常生活上支障となる著しい運動機能障害を伴うもの、を重症として対象とする。

原疾患	蛋白尿区分		A1	A2	A3
糖尿病性腎臓病	尿アルブミン定量 (mg/日) 尿アルブミン/Cr比 (mg/gCr)		正常	微量アルブミン尿	顕性アルブミン尿
			30未満	30~299	300以上
高血圧性腎硬化症 腎炎 多発性囊胞腎 移植腎 不明 その他	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	■	■
	G2	正常または軽度低下	60~89	■	■
	G3a	軽度～中等度低下	45~59	■	■
	G3b	中等度～高度低下	30~44	■	■
	G4	高度低下	15~29	■	■
	G5	高度低下～末期腎不全	<15	■	■

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、CVD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。
(KDIGO CKD guideline 2012を日本人用に改変)

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

- 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。）。
- 治療開始後における重症度分類については、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。
- なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、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。

- 72 下垂体性 ADH 分泌異常症
- 73 下垂体性 TSH 分泌亢進症
- 74 下垂体性 PRL 分泌亢進症
- 75 クッシング病
- 76 下垂体性ゴナドトロピン分泌亢進症
- 77 下垂体性成長ホルモン分泌亢進症
- 78 下垂体前葉機能低下症

○ 概要

1. 概要

下垂体から分泌されるADH、ACTH、TSH、GH、LH、FSH、PRLの単独ないし複数のホルモン分泌障害あるいは分泌亢進により、主として末梢ホルモン欠乏あるいは過剰による多彩な症状を呈する疾患である。病因は、下垂体自体の障害と、下垂体ホルモンの分泌を制御する視床下部の障害及び両者を連結する下垂体茎部の障害に分類される。実際は障害部位が複数の領域にまたがっていることが多い。

全ての前葉ホルモン分泌が障害されているものを汎下垂体機能低下症、複数のホルモンが種々の程度に障害されているものを複合型下垂体機能低下症と呼ぶ。また、单一のホルモンのみが欠損するものは、単独欠損症と呼ばれる。一方、分泌亢進は通常単独のホルモンのみとなる。

2. 原因

汎ないし部分型下垂体機能低下症では、脳・下垂体領域の器質的疾患、特に腫瘍(下垂体腫瘍、頭蓋咽頭腫、胚細胞腫瘍など)、炎症性疾患(肉芽腫性疾患としてサルコイドーシス、IgG4関連疾患など、自己免疫性炎症性疾患としてリンパ球性下垂体炎など)、外傷・手術によるものが最も多い。分娩時大出血に伴う下垂体梗塞(シーハン症候群)の頻度は低下している。一方、単独欠損症はGHやACTHに多く、前者では出産時の児のトラブル(骨盤位分娩など)が、後者では自己免疫機序の関与が示唆されている。さらに抗PIT-1下垂体炎(抗PIT-1抗体症候群)など自己免疫で複合型の下垂体機能低下症をきたすこともある。まれに遺伝子異常に起因する例があり、POU1F1(PIT1; TSH、GH、PRL複合欠損)、PROP1(TSH、GH、PRL、LH、FSH複合欠損)、TPIT(ACTH)、GH1、GHRHR(GH)などが知られている。カルマン(Kallmann)症候群の原因遺伝子であるANOS1(KAL1)などの異常はLH、FSH欠損による先天性性腺機能低下症の原因となる。近年、頭部外傷、くも膜下出血後、小児がん経験者においても下垂体機能低下症を認めることが報告されている。

また、分泌亢進症に関しては、腺腫、上位の視床下部における調節機能異常などが挙げられる。

3. 症状

欠損あるいは過剰となるホルモンの種類により多彩な症状を呈する。

4. 治療法

基礎疾患に対する治療

原因となっている腫瘍性ないし炎症性疾患が存在する場合は、正確な診断のもとに、各々の疾患に対し、

手術や薬物療法、放射線療法などの適切な治療法を選択する。

ホルモン欠乏に対する治療

下垂体機能低下症に対しては、欠乏するホルモンの種類や程度に応じたホルモン補充療法が行われる。

下垂体ホルモンはペプチドないし糖蛋白ホルモンのため、経口で投与しても無効である。このため、通常、各ホルモンの制御下にある末梢ホルモンを投与する。GH や FSH のように、遺伝子組み換えホルモン等を注射で投与する場合もある。

以下に、ホルモンごとの補充療法の概略を示す。

- ADH 分泌不全(中枢性尿崩症) : デスモプレシンの点鼻薬あるいは口腔内崩壊錠での補充を行う。
- ACTH 分泌不全: 通常ヒドロコルチゾン 15~20mg/日を補充する。感染症、発熱、外傷などのストレス時は2~3倍に增量する。
- TSH 分泌不全: ACTH 分泌不全と合併する場合は、ヒドロコルチゾン補充開始後に甲状腺ホルモン製剤の投与を開始する。通常少量から開始し、2~4週間ごとに徐々に增量、末梢血甲状腺ホルモン値が FT4 基準範囲上限、FT3 基準範囲となる量を維持量とする。
- GH 分泌不全: 小児に対しては早期から GH 注射を開始し、最終身長の正常化を目標とする。成人に対しては、重症 GH 分泌不全症であることを GHRP2 試験やインスリン低血糖試験などの機能試験で確認の上、比較的少量から GH の自己注射を開始し、症状と血中 IGF-I 値を目安として維持量を決定する。
- LH、FSH 分泌不全: 男性では男性機能の維持を目的としてエナント酸テストステロンデポ剤の注射による補充(2~4週に1回)を、女性では無月経の程度によりプロゲストーベン剤(ホルムストルーム療法)やエストロゲン剤・プロゲストーベン剤併用(カウフマン療法)を行う。一方、妊娠性獲得を目的とする男性では hCG-hMG(FSH)療法を、挙児希望を目的とする女性では排卵誘発療法(第1度無月経ではクロミフェン療法、第2度無月経では hCG-hMG(FSH)療法や LHRH 間欠投与法)を行う。
- プロラクチン分泌不全: 補充療法は行われない。

分泌亢進症に対する治療

前述した基礎疾患の治療と並行して、あるいは治療後にもホルモン過剰による症状が残存した場合には、以下の治療を行う。薬物療法が不十分な場合には定位放射線療法が必要なことがある。

- ADH 分泌亢進症(SIADH) : 水制限。ADH-V2 受容体拮抗薬(トルバプタン)の使用。
- TSH 分泌亢進症: ソマトスタチンアナログ製剤(ランレオチド)の使用。
- PRL 分泌亢進症: ドパミン作動薬(カベルゴリン、プロモクリプチン又はテルグリド)の使用。
- ACTH 分泌亢進症: ステロイド合成酵素阻害薬(メチラポン、オシロドロスタット、トリロスタン)、ミトタン、パシレオチド、カベルゴリン(保険適用外)の使用。
- LH、FSH 分泌亢進症: LH-RH 誘導体の使用。またアンドロゲン拮抗薬もゴナドトロピン分泌抑制作用を有するため使用される。
- GH 分泌亢進症: ソマトスタチン誘導体(オクトレオチド、ランレオチド、パシレオチド)、GH 受容体拮抗薬(ペグビソマント)やドパミン作動薬[プロモクリプチン、カベルゴリン(保険適用外)]を使用する。

5. 予後

GH 以外のホルモン補充療法(副腎皮質ステロイド、甲状腺ホルモン)が適切に行われていても、生命予後が悪化することが疫学的調査により確認されている。一方、GH 補充療法及び性ホルモン補充療法が生命予後に及ぼす効果に関しては、未だ一定の見解は確立されていないが、QOL 及び合併症の改善効果は明らかであり、現時点では、患者の QOL 及び合併症の改善効果を期待して一部の患者に行われている。

分泌亢進症について、GH 分泌亢進症では GH、IGF-I 高値の持続が生命予後悪化と関連する。また、ACTH 分泌亢進症では、コルチゾール過剰により感染症や心血管合併症を含めた合併症の増加により生命予後不良である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和元年度医療受給者証保持者数)

28,100 人

2. 発病の機構

不明

3. 効果的な治療方法

未確立

4. 長期の療養

必要

5. 診断基準

あり

6. 重症度分類

研究班作成の重症度分類を用いる。

○ 情報提供元

「間脳下垂体機能障害における診療ガイドライン作成に関する研究班」

研究代表者 名古屋大学大学院医学系研究科 糖尿病・内分泌内科学 教授 有馬 寛

<診断基準>

72 下垂体性ADH分泌異常症

A. バソプレシン分泌低下症(中枢性尿崩症)

Definite を対象とする。

1. 主要項目

(1) 主症候

- ①口渴
- ②多飲
- ③多尿

(2) 検査所見

- ①尿量は成人においては1日3,000ml以上又は40ml/kg以上、小児においては2,000ml/m²以上。
- ②尿浸透圧は300mOsm/kg以下。
- ③高張食塩水負荷試験におけるバソプレシン分泌の低下：5%高張食塩水負荷(0.05ml/kg/minで120分間点滴投与)時に、血漿浸透圧(血清ナトリウム濃度)高値においても分泌の低下を認める(注1)。
- ④水制限試験(飲水制限後、3%の体重減少又は6.5時間で終了)においても尿浸透圧は300mOsm/kgを超えない。
- ⑤バソプレシン負荷試験[バソプレシン(ピトレシン注射液[®])5単位皮下注後30分ごとに2時間採尿]で尿量は減少し、尿浸透圧は300mOsm/kg以上に上昇する(注2)。

(3) 鑑別診断

多尿を来す中枢性尿崩症以外の疾患として次のものを除外する。

- ①心因性多飲症：高張食塩水負荷試験で血漿バソプレシン濃度の上昇を認め、水制限試験で尿浸透圧の上昇を認める。
- ②腎性尿崩症：家族性(バソプレシンV2受容体遺伝子変異又はアクアポリン2遺伝子変異)と続発性[腎疾患や電解質異常(低カリウム血症・高カルシウム血症)、薬剤(リチウム製剤など)に起因するもの]に分類される。バソプレシン負荷試験で尿量の減少と尿浸透圧の上昇を認めない。

2. 参考事項

- (1) 血清ナトリウム濃度は正常域の上限か、あるいは上限をやや上回ることが多い。
- (2) MRI T1強調画像において下垂体後葉輝度の低下を認める(注3)。

3. 診断のカテゴリー

Definite 1：1の(1)の全てを満たし、1の(2)の①から③の全てを満たし、1の(3)の鑑別疾患を除外したもの。

Definite 2：1の(1)の全てを満たし、1の(2)の①、②、④、⑤の全てを満たし、1の(3)の鑑別疾患を除外したもの。

[病型分類]

中枢性尿崩症の診断が下されたら下記の病型分類をすることが必要である。

1. 特発性中枢性尿崩症：画像上で器質的異常を視床下部一下垂体系に認めないもの。
2. 続発性中枢性尿崩症：画像上で器質的異常を視床下部一下垂体系に認めるもの。
3. 家族性中枢性尿崩症：原則として常染色体顕性遺伝（優性遺伝）形式を示し、家族内に同様の疾患患者があるもの。

(注1) 血清ナトリウム濃度と血漿バソプレシン濃度の回帰直線において傾きが 0.1 未満または血清ナトリウム濃度が 149 mEq/L の時の推定血漿バソプレシン濃度が 1.0 pg/ml 未満

(<https://kannoukasuitai.jp/academic/cdi/index.html>)

(注2) 本試験は水制限試験後に行う。

(注3) 高齢者では中枢性尿崩症でなくても低下することがある。

B. バソプレシン分泌過剰症(SIADH)

Definite を対象とする。

1. 主要項目

(1) 主症状

脱水の所見(口腔粘膜の乾燥や皮膚ツルゴールの低下など)を認めない。

(2) 検査所見

- ①血清ナトリウム濃度は 135 mEq/l を下回る。
- ②血漿浸透圧は 280 mOsm/kg を下回る。
- ③低ナトリウム血症、低浸透圧血症にもかかわらず、血漿バソプレシン濃度が抑制されていない。
- ④尿浸透圧は 100 mOsm/kg を上回る。
- ⑤尿中ナトリウム濃度は 20 mEq/l 以上である。
- ⑥腎機能正常。
- ⑦副腎皮質機能正常。

2. 参考事項

- (1)倦怠感、食欲低下、意識障害などの低ナトリウム血症の症状を呈することがある。
- (2)血漿レニン活性は 5 ng/ml/h 以下であることが多い。
- (3)血清尿酸値は 5 mg/dl 以下であることが多い。
- (4)水分摂取を制限すると脱水が進行することなく低ナトリウム血症が改善する。

3. 鑑別診断

低ナトリウム血症を来す次のものを除外する。

- (1)細胞外液量の過剰な低ナトリウム血症:心不全、肝硬変の腹水貯留時、ネフローゼ症候群
- (2)ナトリウム漏出が著明な細胞外液量の減少する低ナトリウム血症:原発性副腎皮質機能低下症、塩類喪失性腎症、中枢性塩類喪失症候群、下痢、嘔吐、利尿剤の使用
- (3)細胞外液量のほぼ正常な低ナトリウム血症:続発性副腎皮質機能低下症(下垂体前葉機能低下症)
- (4)異所性バソプレシン産生腫瘍

4. 診断のカテゴリー

Definite: 1の(1)を満たし、1の(2)の全てを満たし、3の鑑別疾患を除外したもの。

＜重症度分類＞

中等症以上を対象とする。

バソプレシン分泌低下症(中枢性尿崩症)

軽症： 中等症、重症以外

中等症： 成人においては 1 日 3,000 ml 以上又は 40 ml/kg 以上、小児においては 2,000 ml/m² 以上の尿量
を認めるもの

重症： 渴感障害を伴うもの

※血清ナトリウム濃度が施設基準値上限を超えて渴感の訴えがない場合に渴感障害ありと判断する。

バソプレシン分泌過剰症(SIADH)

軽症： 血清ナトリウム濃度 130 mEq/l 以上 135 mEq/l 未満

中等症： 血清ナトリウム濃度 125 mEq/l 以上 130 mEq/l 未満

重症： 血清ナトリウム濃度 125 mEq/l 未満

73 下垂体性TSH分泌亢進症

＜診断基準＞

Definite、Probable を対象とする。

1. 主要項目

(1) 主要症候

- ①甲状腺中毒症状(動悸、頻脈、発汗増加、体重減少)を認める(注 1)。
- ②びまん性甲状腺腫大を認める。
- ③下垂体腺腫による症状(頭痛・視野障害)を認める。

(2) 検査所見

- ①血中甲状腺ホルモン(遊離 T4)が高値にもかかわらず、血中 TSH は用いた検査キットにおける健常者の年齢・性別基準値と比して正常値～軽度高値を示す(Syndrome of Inappropriate Secretion of TSH ; SITSH)。
- ②画像診断で下垂体腺腫を認める。
- ③摘出した下垂体腺腫組織の免疫組織学的検索により TSH β ないしは TSH 染色性を認める。

2. 参考事項

- (1)TRH 試験により血中 TSH は無～低反応を示す(頂値の TSH は前値の 2 倍以下となる)例が多い(注 2)。
- (2)他の下垂体ホルモンの分泌異常を伴い、それぞれの過剰ホルモンによる症候を示すことがある。
- (3)腫瘍圧排による他の下垂体ホルモンの分泌低下症候を呈することがある。
- (4)稀であるが異所性 TSH 産生腫瘍がある。
- (5)見かけ上の SITSH として、家族性異常アルブミン性高サイロキシン血症、抗 T4 抗体や抗 T3 抗体による甲状腺ホルモンの高値、抗マウス IgG 抗体などの異種抗体による甲状腺ホルモンや TSH の高値があり、注意が必要である。また、アミオダロンなどヨウ素を含有する薬剤で甲状腺ホルモンが高値でも TSH が測定されることがある。

4. 診断のカテゴリー

Definite: 1の(1)のうち 1 項目以上を満たし、1の(2)の全てを満たしたもの

Probable: 1の(1)のうち 1 項目以上を満たし、1の(2)の①及び②を満たしたもの

(注 1)中毒症状はごく軽微なものから中等症が多い。

(注 2)少数例では反応を認める。

＜参考事項＞

鑑別診断

甲状腺ホルモン不応症(甲状腺ホルモン受容体 β の遺伝子診断が役立つ。)

＜重症度分類＞

重症を対象とする。

軽症：重症以外

重症：血中FT3又はFT4が上昇し、かつ甲状腺中毒症状を認める。

※施設基準値の基準範囲を上回る場合を上昇とする。

※※甲状腺中毒症状：

動悸、頻脈、発汗増加、体重減少

74 下垂体性 PRL 分泌亢進症

Definite を対象とする。

1. 主要項目

(1) 主症候

- ①女性：月経不順・無月經、不妊、乳汁分泌のうち 1 項目以上
- ②男性：性欲低下、インポテンス、女性化乳房、乳汁分泌のうち 1 項目以上
- ③男女共通：頭痛、視力視野障害（器質的視床下部・下垂体病変による症状）のうち 1 項目以上

(2) 検査所見

血中 PRL の上昇（注1）

2. 鑑別診断

薬剤服用による PRL 分泌過剰、原発性甲状腺機能低下症、視床下部・下垂体茎病変、先端巨大症（PRL 同時産生）、マクロプロラクチン血症、慢性腎不全、胸壁疾患、異所性 PRL 産生腫瘍

3. 診断のカテゴリー

Definite：1の(1)の①から③のうち 1 項目以上を満たし、1の(2)を満たし、2の鑑別疾患を除外したもの

（注1）血中PRLは睡眠、ストレス、性交や運動などに影響されるため、複数回測定して、いずれも施設基準値以上であることを確認する。マクロプロラクチノーマにおけるPRLの免疫測定においてフック効果（過剰量のPRLが、添加した抗体の結合能を妨げ、見かけ上PRL値が低くなること）に注意すること。

＜重症度分類＞

重症を対象とする。

軽症：重症以外

重症：血中PRL上昇かつ主症候あり

※血中PRL値は複数回測定し、施設基準値の基準範囲を上回る場合を上昇とする。

※※主症候は①から③のうちいずれかを満たす場合。

①女性：月経不順・無月経、不妊、乳汁分泌のうち1項目以上

②男性：性欲低下、インポテンス、女性化乳房、乳汁分泌のうち1項目以上

③男女共通：頭痛、視力視野障害（器質的視床下部・下垂体病変による症状）のうち1項目以上

75 クッシング病

Definite を対象とする。

1. 主要項目

(1) 主症候

① 特異的症候(注 1)

- (ア) 満月様顔貌
- (イ) 中心性肥満又は水牛様脂肪沈着
- (ウ) 皮膚の伸展性赤紫色皮膚線条(幅 1cm 以上)
- (エ) 皮膚の菲薄化及び皮下溢血
- (オ) 近位筋萎縮による筋力低下
- (カ) 小児における肥満を伴った成長遅延

② 非特異的症候

- (ア) 高血圧
- (イ) 月経異常
- (ウ) 座瘡(にきび)
- (エ) 多毛
- (オ) 浮腫
- (カ) 耐糖能異常
- (キ) 骨粗鬆症
- (ク) 色素沈着
- (ケ) 精神障害

(2) 検査所見

- ① 血中 ACTH とコルチゾール(同時測定)が高値～正常を示す(注 2)。
- ② 尿中遊離コルチゾールが高値を示す(注 3)。

上記の①、②を満たす場合、ACTH の自律性分泌を証明する目的で、(3)のスクリーニング検査を行う。

(3) スクリーニング検査

- ① 一晩少量デキサメタゾン抑制試験：前日深夜に少量(0.5 mg)のデキサメタゾンを内服した翌朝(8～10 時)の血中コルチゾール値が抑制されない(注 4)。
- ② 血中コルチゾール日内変動：深夜睡眠時の血中コルチゾール値が 5 µg/dl 以上を示す(注 5)。

①、②を満たす場合、ACTH 依存性クッシング症候群がより確からしいと考える。次に、異所性 ACTH 症候群との鑑別を目的に確定診断検査を行う。

(4) 確定診断検査

- ① CRH 試験：ヒト CRH(100 µg)静注後の血中 ACTH 頂値が前値の 1.5 倍以上に増加する(注 6)。

- ②一晩大量デキサメタゾン抑制試験：前日深夜に大量(8 mg)のデキサメタゾンを内服した翌朝(8~10時)の血中コルチゾール値が前値の半分以下に抑制される(注 7)。
- ③画像検査：MRI 検査による下垂体腫瘍の存在(注 8)。
- ④選択的下錐体静脈洞血サンプリング(注 9)：血中 ACTH 値の中権・末梢比(C/P 比)が 2 以上(CRH 刺激後は 3 以上)(注 10)。

2. 診断のカテゴリー

Definite 1：(1)の①の 1 項目以上を満たし、(1)の②の 1 項目以上を満たし、(2)の全てを満たし、(3)の全てを満たし、(4)の①、②、③の全てを満たすもの。

Definite 2：(1)の①の 1 項目以上を満たし、(1)の②の 1 項目以上を満たし、(2)の全てを満たし、(3)の全てを満たし、(4)の①、②、④の全てを満たすもの。

Possible：(1)の①、②の中から 1 項目以上を満たし、(2)の全てを満たし、(3)の全てを満たすもの。

(注 1)サブクリニカルクッシング病では、これら特徴所見を欠く。下垂体偶発腫瘍として発見されることが多い。

(注 2)採血は早朝(8~10 時)に、約 30 分間の安静の後に行う。ACTH が抑制されていないことが副腎性クッシング症候群との鑑別において重要である。コルチゾール値に関しては、約 10% の測定誤差を考慮して判断する。コルチゾール結合グロブリン(CBG)欠損(低下)症の患者では、血中コルチゾールが比較的低値になるので注意を要する。

(注 3)原則として 24 時間蓄尿した尿検体で測定する。施設基準に従うが、一般に 70 µg/日以上で高値と考えられる。ほとんどの顕性クッシング病では 100 µg/日以上となる。

(注 4)一晩少量デキサメタゾン抑制試験では従来 1~2 mg のデキサメタゾンが用いられていたが、一部のクッシング病患者においてコルチゾールの抑制(偽陰性)を認めることから、スクリーニング検査としての感度を上げる目的で、0.5 mg の少量が採用されている。血中コルチゾール 3 µg/dl 以上でサブクリニカルクッシング病を、5 µg/dl 以上でクッシング病を疑う。血中コルチゾールが充分抑制された場合は、ACTH・コルチゾール系の機能亢進はないと判断できる。服用している薬物、特に CYP3A4 を誘導するものは、デキサメタゾンの代謝を促進するため偽陽性となりやすい(例：抗菌剤リファンピシン、抗てんかん薬カルバマゼピン・フェニトイン、血糖降下薬ピオグリタゾンなど)。米国内分泌学会ガイドラインでは 1 mg デキサメタゾン法が用いられ、血中コルチゾールカットオフ値は 1.8 µg/dl となっている。

(注 5)周期性を呈する場合があり、可能な限り複数日に測定して高値を確認する。唾液コルチゾールの測定は有用であるが、本邦での標準的測定法が統一されておらず、基準値が確定していない。

(注 6)DDAVP(4 µg)静注後の血中 ACTH 値が前値の 1.5 倍以上を示すこともクッシング病の診断に有用である。ただし、DDAVP は検査薬として保険適用外である。

(注 7)著明な高コルチゾール血症の場合、大量(8 mg)デキサメタゾン抑制試験では、血中コルチゾールが 1/2 未満に抑制されないので、注意を要する。

(注 8)微小腺腫の描出には、3 テスラの MRI で診断することを推奨し、各 MRI 装置の高感度検出法を用いる。ただしその場合、まれではあるが小さな偶発腫(非責任病巣)が描出される可能性を念頭に置く

必要がある。

(注 9)下垂体 MRIにおいて下垂体腫瘍を認めない場合は必ず行う。

(注 10)血中 ACTH 値の中枢・末梢比(C/P 比)が 2 未満(CRH 刺激後は 3 未満)なら異所性 ACTH 症候群の可能性が高い。なお、本邦では海綿静脈洞血サンプリングも行われている。その場合、血中 ACTH 値の C/P 比が 3 以上(CRH 刺激後は 5 以上)ならクッシング病の可能性が高い。いずれのサンプリング方法でも定義を満たさない場合には、同時に測定した PRL 値による補正值を参考とする。

＜重症度分類＞

重症を対象とする。

軽症：重症以外

重症：血中 ACTH とコルチゾール（同時測定）のいずれかが高値で、かつ主症候の①、②の中から 1 項目以上を満たすもの

※主症候

①特異的症候

- (ア) 満月様顔貌
- (イ) 中心性肥満又は水牛様脂肪沈着
- (ウ) 皮膚の伸展性赤紫色皮膚線条（幅 1cm 以上）
- (エ) 皮膚の菲薄化及び皮下溢血
- (オ) 近位筋萎縮による筋力低下
- (カ) 小児における肥満を伴った成長遅延

②非特異的症候

- (ア) 高血圧
- (イ) 月経異常
- (ウ) 座瘡（にきび）
- (エ) 多毛
- (オ) 浮腫
- (カ) 耐糖能異常
- (キ) 骨粗鬆症
- (ク) 色素沈着
- (ケ) 精神障害

※※施設基準値の基準範囲を上回る場合を高値とする。

76 下垂体性ゴナドトロピン分泌亢進症

中枢性思春期早発症と下垂体ゴナドトロピン産生腫瘍を対象とする。

A. 中枢性思春期早発症

Definite を対象とする。

1. 主要項目

(1) 主症候

①男児の主症候

- 1) 9歳未満で精巣、陰茎、陰嚢の明らかな発育が起こる。
- 2) 10歳未満で陰毛発生を見る。
- 3) 11歳未満で腋毛、ひげの発生や声変わりを見る。

②女児の主症候

- 1) 7歳6ヶ月未満で乳房発育が起こる。
- 2) 8歳未満で陰毛発生、又は小陰唇色素沈着等の外陰部成熟、あるいは腋毛発生が起こる。
- 3) 10歳6ヶ月未満で初経を見る。

(2) 副症候 発育途上で次の所見を見る(注1)。

- ①身長促進現象：身長が標準身長の2.0SD以上。又は年間成長速度が標準値の1.5SD以上。
- ②骨成熟促進現象：骨年齢－暦年齢 \geq 2歳6ヶ月を満たす場合。
又は暦年齢5歳未満は骨年齢／暦年齢 \geq 1.6を満たす場合。
- ③骨年齢／身長年齢 \geq 1.5を満たす場合。

(3) 検査所見

下垂体性ゴナドトロピン分泌亢進と性ステロイドホルモン分泌亢進の両者が明らかに認められる(注2)。

2. 鑑別診断(注3)

副腎性アンドロゲン過剰分泌状態(未治療の先天性副腎皮質過形成(注4)、副腎腫瘍など)、性ステロイドホルモン分泌性の性腺腫瘍、McCune-Albright 症候群、テストキシコーシス、hCG産生腫瘍、性ステロイドホルモン(蛋白同化ステロイドを含む)や性腺刺激ホルモン(LHRH、hCG、hMG、rFSHを含む)の長期投与中[注射、内服、外用(注5)]、性ステロイドホルモン含有量の多い食品の大量長期摂取中の全てを否定する。

3. 参考所見

中枢性思春期早発症を来す、特定の責任遺伝子の変異(*GPR54*, *KISS-1*, *MKRN3*, *DLK1*)が報告されている。

4. 診断のカテゴリー

Definite 1: (1)の①又は②のうち2項目以上を満たし、(3)を満たし、2の鑑別疾患を除外したもの。

Definite 2: (1)の①又は②のうち1項目以上を満たし、(2)の1項目以上を満たし、(3)を満たし、2の鑑別疾患を除外したもの。

Probable: (1)において年齢基準を1歳高くした条件で、Definiteの基準に該当するもの。

[病型分類]

中枢性思春期早発症が診断されたら、脳の器質的疾患の有無を画像診断などで検査し、器質性、遺伝子異常に起因する、特発性の病型分類をする。

(注1)発病初期には、必ずしもこのような所見を認めるとは限らない。

(注2)各施設における思春期の正常値を基準として判定する。なお、基準値のない施設においては下記の別表1に示す血清ゴナドトロピン基準値を参考にする。

(注3)除外規定に示すような状態や疾患が現在は存在しないが、過去に存在した場合には中枢性思春期早発症をきたしやすいので注意する。

(注4)先天性副腎皮質過形成の未治療例でも、年齢によっては中枢性思春期早発症をすでに併発している場合もある。

(注5)湿疹用軟膏や養毛剤等の化粧品にも性ステロイドホルモン含有のものがあるので注意する。

(別表1)

男児

	前思春期		思春期	
	10歳未満	10歳以上	Tanner 2-3	Tanner 4-5
LH基礎値(mIU/ml)	0.02-0.15	0.04-0.25	0.44-1.63	1.61-3.53
LH頂値(mIU/ml)	1.70-3.77	2.03-11.8	10.9-20.6	21.7-39.5
FSH基礎値(mIU/ml)	0.38-1.11	0.95-3.57	1.73-4.27	4.21-8.22
FSH頂値(mIU/ml)	4.38-9.48	5.69-16.6	4.68-10.8	11.2-17.3
基礎値LH/FSH	0.03-0.24	0.03-0.08	0.16-0.63	0.24-0.70
頂値LH/FSH	0.28-0.55	0.26-0.99	1.4-3.4	1.3-3.3

女児

	前思春期		思春期
	10歳未満	10歳以上	Tanner 2-3
LH基礎値(mIU/ml)	0.01-0.09	0.02-0.11	0.05-2.44
LH頂値(mIU/ml)	1.93-4.73	2.14-7.82	5.70-18.5
FSH基礎値(mIU/ml)	0.54-2.47	1.16-3.65	1.49-5.95
FSH頂値(mIU/ml)	10.7-38.1	13.2-21.1	6.98-14.3
基礎値LH/FSH	0.01-0.08	0.02-0.03	0.03-0.42
頂値LH/FSH	0.09-0.25	0.15-0.41	0.74-1.4

B. 下垂体ゴナドトロピン産生腫瘍

Definite を対象とする。

1. 主要項目

(1) 主症候

- ①小児：性ホルモン分泌亢進症候、思春期早発症のうち 1 項目以上
- ②成人男性：女性化乳房、精巣腫大、性腺機能異常のうち 1 項目以上
- ③閉経期前の成人女性：月経異常、不妊、乳汁分泌、卵巣過剰刺激症候群（閉経後には症状は顕性化しない）のうち 1 項目以上

(2) 検査所見

- ①画像診断で視床下部や下垂体に腫瘍性病変を認める。
- ②ゴナドトロピン（LH 又は FSH）分泌過剰を認める（注1）。

(3) 病理所見

腫瘍性病変において、免疫組織化学的にゴナドトロピン陽性所見を認める（注2）。

(4) 参考所見

下垂体ゴナドトロピン産生腫瘍では、血中 FSH は高値、血中 LH は低値～正常値を示すことが多い。

(5) 鑑別診断

下記の疾患を除外する。

- 原発性性腺機能低下に基づく反応性ゴナドトロピン分泌過剰
- 多嚢胞性卵巣症候群
- 薬剤による卵巣刺激症候群

2. 診断のカテゴリー

Definite：(1)のいずれかを満たし、(2)の全てを満たし、(3)を満たし、(5)の鑑別疾患を除外したもの。

Probable：(1)のいずれかを満たし、(2)の全てを満たし、(5)の鑑別疾患を除外したもの。

（注1）施設基準値の基準範囲を上回る場合を分泌過剰とする。

（注2）転写因子 SF-1、FSH もしくは LH の β -サブユニット、又は α -サブユニット陽性所見も参考とする。

＜重症度分類＞

重症を対象とする。

軽症：重症以外

重症：以下のいずれかを満たす

視床下部腫瘍(胚細胞腫や奇形腫又は過誤腫)による GnRH 產生

ゴナドトロピン產生下垂体腺腫

77 下垂体性成長ホルモン分泌亢進症

Definiteを対象とする。

1. 主要項目

(1) 主症候(注1)

- ①手足の容積の増大
- ②先端巨大症様顔貌(眉弓部の膨隆、鼻・口唇の肥大、下顎の突出など)
- ③巨大舌

(2) 検査所見

- ①成長ホルモン(GH)分泌の過剰。
血中 GH 値がブドウ糖 75 g 経口投与で正常域まで抑制されない(注2)。
- ②血中 IGF-1(ソマトメジン C)の高値(注3)。
- ③MRI 又は CT で下垂体腺腫の所見を認める(注4)。

3. 診断のカテゴリー

Definite: 1の(1)の1項目以上を満たし、1の(2)の全てを満たすもの

<参考事項>

副症候及び検査所見

- (1)発汗過多
- (2)頭痛
- (3)視力・視野障害
- (4)月経異常
- (5)睡眠時無呼吸症候群
- (6)耐糖能異常
- (7)高血圧
- (8)不正咬合
- (9)変形性関節症、手根管症候群
- (10)頭蓋骨及び手足の単純 X 線の異常(注5)

(注1)発病初期例や非典型例では症候が顕著でない場合がある。

(注2)正常域とは血中 GH 底値 0.4 ng/mL(現在の GH 測定キットはリコンビナント GH に準拠した標準品を用いている。キットにより GH 値が異なるため、成長科学協会のキット毎の補正式で補正した GH 値で判定する)未満である。糖尿病、肝疾患、腎疾患、甲状腺機能亢進症、褐色細胞腫、低栄養状態、思春期・青春期では血中 GH 値が正常域まで抑制されないことがある。また、本症では血中 GH 値が TRH や LHRH 刺激で増加(奇異性上昇)することや、プロモクリプチンなどのドパミン作動薬で血中 GH 値が増加しないことがある。

(注3)健常者の年齢・性別基準値を参照し+2.0 SD 以上を高値とする(附表)。栄養障害、肝疾患、腎疾患、甲状腺機能低下症、コントロール不良の糖尿病などが合併すると血中 IGF-1 が高値を示さないことがある。

(注4)明らかな下垂体腺腫所見を認めないときや、ごく稀にGHRH産生腫瘍や異所性GH産生腫瘍の場合がある。

(注5)頭蓋骨単純X線でトルコ鞍の拡大及び破壊、副鼻腔の拡大、外後頭隆起の突出、下顎角の開大と下顎の突出など、手X線で手指末節骨の花キャベツ様肥大変形、足X線で足底部軟部組織厚heel padの増大(22mm以上)を認める。

(附表)

年齢・性別 IGF-1 (ng/ml) 基準値(Isojima T et al., 2012 *Endocr J* 59: 771より引用)

年齢(年)	男性			女性		
	-2SD	中央値	+2SD	-2SD	中央値	+2SD
0	11	67	149	15	69	154
1	14	69	148	23	85	186
2	18	74	154	32	99	213
3	24	82	164	40	108	227
4	32	93	176	48	116	238
5	44	108	193	56	126	252
6	55	124	215	69	147	287
7	63	142	247	89	183	357
8	72	165	292	111	224	438
9	84	195	350	133	264	517
10	99	233	423	155	302	588
11	113	272	499	175	333	638
12	125	301	557	188	348	654
13	133	315	579	193	349	643
14	138	315	570	193	344	625
15	141	310	552	192	341	614
16	142	307	543	192	340	611
17	142	306	540	191	335	599
18	142	301	526	188	326	574
19	143	292	501	182	311	539
20	142	280	470	175	293	499
21	139	265	436	168	275	459
22	135	251	405	161	259	425
23	131	237	379	155	247	397
24	128	226	356	151	237	375
25	125	216	337	147	228	358
26	119	212	329	146	223	336
27	116	208	322	141	217	328
28	114	203	315	137	212	320
29	111	199	309	133	206	312
30	109	195	303	129	201	304
31	107	191	297	126	196	297
32	105	187	292	122	192	290
33	103	184	287	119	187	283

34	102	181	283	115	183	277
35	100	178	279	112	178	271
36	99	175	275	109	174	265
37	97	173	272	106	170	260
38	96	171	269	103	166	254
39	95	168	266	100	163	250
40	94	166	263	98	159	245
41	94	165	261	95	156	240
42	93	163	259	93	153	236
43	92	161	257	90	150	233
44	92	160	255	88	147	229
45	91	159	253	87	145	226
46	90	157	250	85	142	224
47	90	156	250	83	140	221
48	89	154	248	82	138	219
49	88	153	246	81	137	218
50	87	152	245	80	135	216
51	87	151	243	79	134	215
52	86	149	242	78	133	213
53	85	148	240	77	131	212
54	84	147	239	76	130	211
55	84	146	238	75	129	210
56	83	145	237	74	128	208
57	82	144	236	73	126	207
58	81	143	235	72	125	205
59	80	142	233	71	123	203
60	79	141	232	70	121	201
61	77	140	230	69	120	198
62	76	138	228	68	118	196
63	75	137	226	66	116	194
64	73	135	224	65	114	191
65	72	134	221	64	112	188
66	70	132	219	62	110	186
67	68	130	216	61	109	183
68	66	128	213	60	107	180
69	65	126	209	59	105	177
70	63	124	206	57	103	175
71	61	122	202	56	101	172
72	58	119	198	55	100	170
73	56	117	194	54	98	167
74	54	114	190	53	96	165
75	52	112	185	52	95	163
76	50	109	181	50	93	160
77	48	106	177	49	92	158

＜重症度分類＞

重症を対象とする。

軽症：重症以外

重症：以下のいずれかを満たす

1. 血中 IGF-1 濃度 SD スコア +2.0 以上
2. 臨床的活動性を示す症候あるいは合併症を2項目以上認める

※ 臨床的活動性を示す症候及び合併症

- (1)発汗過多
- (2)頭痛
- (3)視力・視野障害
- (4)月経異常
- (5)睡眠時無呼吸症候群
- (6)耐糖能異常
- (7)高血圧
- (8)不正咬合
- (9)変形性関節症
- (10)手根管症候群
- (11)頭蓋骨及び手足の単純 X 線の異常

78 下垂体前葉機能低下症

以下の A から E に示す各ホルモンの分泌低下症のいずれかの診断基準を満たす「Definite」を対象とする。

A. ゴナドトロピン分泌低下症

1. 主要項目

(1) 主症候

- ① 二性徴の欠如(男子 15 歳以上、女子 14 歳以上)または二性徴の進行停止
- ② 月経異常(無月経、無排卵周期症、又は稀発月経)
- ③ 性欲低下、勃起障害、不妊
- ④ 陰毛・腋毛の脱落、性器萎縮、乳房萎縮

(2) 検査所見

- ① 血中ゴナドトロピン(LH, FSH)は高値ではない。
- ② ゴナドトロピン分泌刺激検査(LHRH、クロミフェン、又はエストロゲン負荷)に対して血中ゴナドトロピンは低反応ないし無反応(注 1)。
- ③ 血中、尿中性ステロイドホルモン(エストロゲン又はテストステロン)の低値。

2. 参考所見

小陰茎、停留精巣、尿道下裂、類宦官体型、無嗅症(Kallmann 症候群)、頭蓋内器質性疾患の合併なし既往歴、治療歴又は分娩時の大量出血の既往がある場合がある。また、Kallmann 症候群では MRI にて嗅球無形成又は低形成を認めることが多い。ゴナドトロピン負荷に対して性ホルモン分泌増加反応を認めることが多いが、先天性では反応が低下することもある。

3. 除外規定

ゴナドトロピン分泌を低下させる薬剤投与や、高度肥満・神経性やせ症を除く。

4. 診断のカテゴリー

Definite :

1. 1 の(1)の 1 項目以上を満たし、1 の(2)の全てを満たし、3 の除外規定を満たすもの。
2. Kallmann 症候群の基準を満たすもの(注 2)。

(注 1) 視床下部性ゴナドトロピン分泌低下症の場合は、LHRH の連続投与後に正常反応を示すことがある。

(注 2) Kallmann 症候群ではゴナドトロピン分泌低下症に加えて、2. 参考所見の身体所見、及び原因遺伝子の変異を認めることがある。

B. 副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)分泌低下症

1. 主要項目

(1) 主症候

- ①易疲労感、脱力感
- ②食欲不振、体重減少
- ③消化器症状(恶心、嘔吐、便秘、下痢、腹痛)
- ④血圧低下
- ⑤精神障害(無気力、嗜眠、不安、性格変化)
- ⑥発熱
- ⑦低血糖症状
- ⑧関節痛

(2) 検査所見

- ①血中コルチゾールの正常低値～低値(注 1)
- ②尿中遊離コルチゾール排泄量の低下
- ③血中 ACTH は高値ではない(注 2)。
- ④ACTH 分泌刺激試験[CRH 試験(100 µg 静注)(注 3)、インスリン低血糖試験(注 4)]に対して、血中 ACTH 及びコルチゾールは低反応ないし無反応を示す(注 5)。
- ⑤迅速 ACTH 試験(コートロシン® 250 mg 静注)に対して血中コルチゾールは低反応を示すことが多い。ただし、ACTH-Z 試験(コートロシン Z® 500 mg、3 日間筋注)に対しては増加反応がある。

2. 除外規定

ACTH 分泌を低下させる薬剤投与を除く。特にグルココルチコイド(注射薬、内服薬、外用薬、吸入薬、点眼薬、関節内注入薬など)については十分病歴を確認する。

3. 診断のカテゴリー

Definite: 1の(1)の1項目以上を満たし、1の(2)の①から④の全てを満たし、2の除外規定を満たすもの(注 6)。

(注 1) 血中コルチゾール値に関しては、約 10% の測定誤差を考慮して判断する。

(注 2) 血中 ACTH は 10 pg/ml 以下の低値の場合が多いが、一部の症例では血中 ACTH は正常ないし軽度高値を示す。生物活性の乏しい ACTH が分泌されている可能性がある。CRH 負荷前後の血中コルチゾールの増加率は、原発性副腎機能低下症を除外できれば、生物活性の乏しい ACTH が分泌されている可能性の鑑別に参考になる。

(注 3) 血中コルチゾール反応が 18 µg/dl 未満で、反応不良を疑う。CRH 受容体異常によって、血中 ACTH の低値と分泌刺激試験での血中 ACTH の低反応が認められることがある。

(注 4) 原則として、血糖値 45 mg/dl 以下となった場合を有効刺激とする。インスリン感受性亢進のため、インスリン投与量を場合によっては、通常(0.1 U/kg 静注)から半分(0.05 U/kg 静注)にする。低血糖ストレスによって嘔吐、腹痛、ショック症状を伴う急性副腎機能不全に陥ることがあるので、注意深く観察する。血中コルチゾール反応が 18 µg/dl 未満で、反応不良を疑う。

(注 5) 視床下部性 ACTH 分泌低下症の場合は、CRH の 1 回投与で ACTH は正常～過大反応を示すことがあるが、コルチゾールは低反応を示す。また CRH 連続投与では ACTH とコルチゾールは正常反応を回復する。

(注 6) 1 の (2) の ⑤ を満たす場合はより確実である。

(附) ACTH 分泌低下症の原因として、下垂体及び近傍の器質性疾患や炎症性疾患に加え、近年では免疫チェックポイント阻害薬による ACTH 分泌低下症が増加している。免疫チェックポイント阻害薬使用の際は ACTH 分泌低下症に伴う副腎不全に十分な注意が必要である。

C. 甲状腺刺激ホルモン(TSH) 分泌低下症

1. 主要項目

(1) 主症候(注 1)

- ①耐寒性の低下
- ②不活発
- ③皮膚乾燥
- ④徐脈
- ⑤脱毛
- ⑥発育障害

(2) 検査所見

① 血中甲状腺ホルモン(特に遊離 T4)の低値(注 2)。

② 血中 TSH は低値～軽度高値(注 3)。

③ 画像検査で間脳下垂体に器質性疾患を認める。あるいは、頭蓋内器質性疾患の合併、既往歴、治療歴、又は周産期異常の既往歴を有する。

④ TRH 試験(200～500 µg)に対する血中 TSH(注 4)

1) 低反応又は無反応

2) 遷延又は遅延反応

を示す(注 5)。

2. 除外規定

TSH 分泌を低下させる薬剤投与を除く。

非甲状腺疾患(nonthyroidal illness、low T₃ 症候群)を除外する(注 2)。

3. 診断のカテゴリー

Definite 1: 1 の (1) の 1 項目以上を満たし、1 の (2) の ①、②、③ を満たし、2 の除外規定を満たすもの。

Definite 2: 1 の (1) の 1 項目以上を満たし、1 の (2) の ①、② を満たし、1 の (2) の ④ の 1)、2) のいずれかを満たし、2 の除外規定を満たすもの。

Probable: 1 の (2) の ① 及び ② を満たすもの。

(注 1)ほとんど症状を認めない症例も多い。

(注 2)血中遊離 T3 が低値、遊離 T4 が正常の場合には、nonthyroidal illness (low T3 症候群) が疑われるが、さらに重症例では遊離 T4、TSH も低値となる。

(注 3)間脳下垂体腫瘍による中枢性甲状腺機能低下症では、血中 TSH は基準値内を示すことが多い。少数例では軽度高値を示すこともある。生物活性の乏しい TSH が分泌されている可能性がある。TRH 試験後の血中 T3 増加率(120 分後)は、原発性甲状腺機能低下症を除外できていれば、生物学的活性の乏しい TSH が分泌されている可能性の鑑別に参考となる。

(注 4)腺腫が大きい場合 下垂体卒中の危険性があることを説明する必要がある。

(注 5)視床下部性の場合は、TRH の 1 回又は連続投与で正常反応を示すことがある。また、TRH 受容体異常によって、血中 TSH の低値と TRH 試験での低反応が認められることがある。

D. 成長ホルモン(GH)分泌不全症

D-1. 小児(GH 分泌不全性低身長症)

1. 主要項目

(1) 主症候

①成長障害があること。

通常は、身体のつりあいはとれていって、身長は標準身長(注 1)の-2.0SD 以下、あるいは身長が基準範囲であっても、成長速度が 2 年以上にわたって標準値(注 2)の-1.5SD 以下であること。ただし、頭蓋内器質性疾患(注 3)や他の下垂体ホルモン分泌不全がある場合は、成長速度の観察期間は 2 年未満でもよい(注 4)。

②乳幼児で、低身長を認めない場合であっても、成長ホルモン分泌不全が原因と考えられる症候性低血糖がある場合。

③頭蓋内器質性疾患(注 3)や他の下垂体ホルモン分泌不全がある場合。

(2) 検査所見

成長ホルモン(GH)分泌刺激試験(注 5)として、インスリン負荷、アルギニン負荷、L-DOPA 負荷、クロニジン負荷、グルカゴン負荷又は GHRP-2 負荷試験を行い、下記の値が得られること(注 6、注 7)：インスリン負荷、アルギニン負荷、L-DOPA 負荷、クロニジン負荷、又はグルカゴン負荷試験において、原則として負荷前及び負荷後 120 分間(グルカゴン負荷では 180 分間)にわたり、30 分毎に測定した血清(血漿)中 GH 濃度の頂値が 6 ng/ml 以下であること。GHRP-2 負荷試験で、負荷前及び負荷後 60 分にわたり、15 分ごとに測定した血清(血漿)GH 頂値が 16 ng/ml 以下であること。

2. 参考所見

1. 明らかな周産期障害がある。

2. 24 時間あるいは夜間入眠後 3~4 時間にわたりて 20 分毎に測定した血清(血漿)GH 濃度の平均値が正常値に比べ低値である。

3. 血清(血漿)IGF-1 値が正常値に比べ低値である。
4. 骨年齢(注 8)が暦年齢の 80% 以下である。

3. 除外規定

GH 分泌を低下させる薬剤投与を除く。

4. 診断のカテゴリー

Definite:

1. 1の(1)の①を満たし、1の(2)の 2 種類以上の分泌刺激試験において検査所見を満たし、3の除外規定を満たすもの。
2. 1の(1)の②を満たし、1の(2)の 1 種類の分泌刺激試験において検査所見を満たし、3の除外規定を満たすもの。
3. 1の(1)の①及び③を満たし、1の(2)の 1 種類の分泌刺激試験において検査所見を満たし、3の除外規定を満たすもの。

Possible:

1. 1の(1)の①又は②を満たし、2の参考所見の 4 項目のうち 3 項目以上を満たし、3の除外規定を満たすもの。
2. 1の(1)の①を満たし、(2)の 1 種類の分泌刺激試験において検査所見を満たし、2の参考所見のうち 2 項目を満たし、3の除外規定を満たすもの。
3. 1の(1)の①及び③を満たし、2の参考所見のうち 2 項目以上を満たし、3の除外規定を満たすもの。

[病型分類]

成長ホルモン分泌不全性低身長症は、分泌不全の程度により次のように分類する。

重症: 主症候が(1)の①を満たし、かつ(2)の2種以上の分泌刺激試験における GH 頂値が全て 3 ng/ml 以下(GHRP-2 負荷試験では 10 ng/ml 以下)のもの。

又は、主症候が(1)の②又は、(1)の①と③を満たし、かつ(2)の1種類の分泌刺激試験における GH 頂値が 3 ng/ml 以下(GHRP-2 負荷試験では 10 ng/ml 以下)のもの。

中等症: 「重症成長ホルモン分泌不全性低身長症」を除く成長ホルモン分泌不全性低身長症のうち、全ての GH 頂値が 6 ng/ml 以下(GHRP-2 負荷試験では 16 ng/ml 以下)のもの。

軽症(注 9): 成長ホルモン分泌不全性低身長症のうち、「重症成長ホルモン分泌不全性低身長症」と「中等症成長ホルモン分泌不全性低身長症」を除いたもの。

注意事項

(注1)横断的資料に基づく日本人小児の性別・年齢別平均身長と標準偏差値を用いること。

(注2)縦断的資料に基づく日本人小児の性別・年齢別標準成長率と標準偏差値を用いること。ただし、男児 11 歳以上、女児 9 歳以上では暦年齢を骨年齢に置き換えて判読すること。

(注3)頭蓋部の照射治療歴、頭蓋内の器質的障害、あるいは画像検査の異常所見(下垂体低形成、

細いか見えない下垂体柄、偽後葉)が認められ、それらにより視床下部一下垂体機能障害が生じたと判断(診断)された場合。

(注4)6か月～1年間の成長速度が標準値(注2)の一1.5SD以下で経過していることを目安とする。

(注5)正常者でも偽性低反応を示すことがあるので、確診のためには通常2種以上の分泌刺激試験を必要とする。但し、乳幼児で頻回の症候性低血糖発作のため、早急に成長ホルモン治療が必要と判断される場合等では、この限りでない。

(注6)次のような状態においては、成長ホルモン分泌が低反応を示すことがあるので、下記の対応をおこなった上で判定する。

- ◆ 甲状腺機能低下症：甲状腺ホルモンによる適切な補充療法中に検査する。
- ◆ 中枢性尿崩症：DDAVPによる治療中に検査する。
- ◆ 成長ホルモン分泌に影響を与える薬物(副腎皮質ホルモンなど)投与中：可能な限り投薬を中止して検査する。
- ◆ 慢性的精神抑圧状態(愛情遮断症候群など)：環境改善などの原因除去後に検査する。
- ◆ 肥満：体重をコントロール後に検査する。

(注7)現在のGH測定キットはリコンビナントGHに準拠した標準品を用いている。キットによりGH値が異なるため、成長科学協会のキット毎の補正式で補正したGH値で判定する。

(注8)Tanner-Whitehouse-2(TW2)法に基づいた日本人標準骨年齢を用いることが望ましいが、Greulich & Pyle法、TW2原法又はCASMAS(Computer Aided Skeletal Maturity Assessment System)法でもよい。

(注9)諸外国では、非GH分泌不全性低身長症として扱う場合もある。

(附1)診断名は、1993年改訂前は下垂体性小人症。ICD-10では、下垂体性低身長又は成長ホルモン欠損症となっている。

(附2)遺伝性成長ホルモン分泌不全症(type IA、IB、type IIなど)は、家族歴有り、早期からの著明な低身長(-3SD以下)、GHRH負荷試験を含むGH分泌刺激試験で、GH値の著明な低反応、血中IGF-1、IGFBP-3値の著明な低値などを示す。遺伝子診断により確定診断される。

(附3)新生児・乳児早期には、分泌刺激試験の頂値が6ng/ml(GHRP-2負荷試験では16ng/ml)を超えていても、成長ホルモン分泌不全を否定できない。

(附4)成長ホルモン分泌不全性低身長症のうちで、とくに(1)主症候が③を満たす重症例を中心にして、その後に成人成長ホルモン分泌不全症と診断される場合があるので、思春期以降の適切な時期に成長ホルモン分泌能及び臨床所見を再評価することが望ましい。

D-2. 成人(成人GH分泌不全症)

1. 主要項目

I. 主症候及び既往歴

1. 小児期発症では成長障害を伴う(注1)。
2. 頭蓋内器質性疾患の合併ないし既往歴、治療歴(注2)又は周産期異常の既往がある。

II. 検査所見

1. GH 分泌刺激試験として、インスリン負荷、アルギニン負荷、グルカゴン負荷又は GHRP-2 負荷を行い(注3)、下記の値が得られること(注4、注5):
 - 1) インスリン負荷、アルギニン負荷又はグルカゴン負荷において、負荷前及び負荷後 120 分間(グルカゴン負荷では 180 分間)にわたり、30 分ごとに測定した血清 GH の頂値が 3 ng/ml 以下である(注4、注5)。
 - 2) GHRP-2 負荷において、負荷前及び負荷後 60 分にわたり、15 分ごとに測定した血清 GH 頂値が 9 ng/ml 以下である(注4、注5、注6)。
2. GH を含めて複数の下垂体ホルモンの分泌低下がある(注7)。

III. 参考所見

1. 血清(血漿)IGF-1 値が年齢及び性を考慮した基準値に比べ低値である(注8)。

2. 除外規定

GH 分泌を低下させる薬剤投与を除く。

3. 診断のカテゴリー

成人成長ホルモン分泌不全症(「Definite」)

1. 1のIのいずれかを満たし、IIの1の2種類以上の GH 分泌刺激試験において基準を満たし、2の除外規定を満たすもの。
2. 1の I の2を満たし、1の II の2を満たし、II の1の1種類の GH 分泌刺激試験において基準を満たし、2の除外規定を満たすもの。

[病型分類]

重症成人成長ホルモン分泌不全症:

成人成長ホルモン分泌不全症のうち、下記を満たすもの。

1. I の1又は2を満たし、かつ II の1で2種類以上の GH 分泌刺激試験における血清 GH の頂値が 1.8 ng/ml 以下(GHRP-2 負荷試験では 9 ng/ml 以下)のもの。
2. I の2及び II の2を満たし、かつ II の1で1種類の GH 分泌刺激試験における血清 GH の頂値が 1.8 ng/ml 以下(GHRP-2 負荷試験では 9 ng/ml 以下)のもの。

重症以外の成人成長ホルモン分泌不全症:

成人成長ホルモン分泌不全症の診断基準に適合するもので、重症成人成長ホルモン分泌不全症以外のもの。

注意事項

(附1)易疲労感、スタミナ低下、集中力低下、気力低下、うつ状態、性欲低下などの自覚症状及び生活の

質(QOL)の低下をきたし、皮膚の乾燥と菲薄化、体毛の柔軟化、ウェスト/ヒップ比の増加を認めることが多い。

(附2)検査所見として、体脂肪(内臓脂肪)の増加、除脂肪体重の減少、筋肉量減少、骨塩量減少、脂質代謝異常、耐糖能異常、脂肪肝(注9)を認める。

(附3)本診断基準は原則として18歳以上で用いるが、18歳未満であってもトランジション期には本疾患の病態はすでに始まっているため、適切な時期に評価を検討する。

(附4)小児期にGH分泌不全性低身長症と診断されてGH投与による治療歴があるものでも、成人においてGH分泌刺激試験に正常な反応を示すことがあるので再度検査が必要である。

(注1)適切なGH補充療法後や頭蓋咽頭腫の一部(growth without GHと呼ばれる)では成長障害を認めないことがある。また、性腺機能低下症の存在、それに対する治療の影響も考慮する。

(注2)頭蓋内の器質性疾患、頭部の外傷歴、手術及び放射線治療歴、あるいは画像検査において視床下部下垂体系の異常所見が認められ、それらにより視床下部下垂体機能障害の合併が強く示唆された場合。

(注3)重症成人GH分泌不全症が疑われる場合は、インスリン負荷試験又はGHRP-2負荷試験をまず試みる。インスリン負荷試験は虚血性心疾患や痙攣発作を持つ患者では禁忌である。追加検査としてアルギニン負荷あるいはグルカゴン負荷試験を行う。クロニジン負荷、L-DOPA負荷は偽性低反応を示すことがあり、GHRH負荷試験は視床下部障害や放射線療法後に偽性反応を示すことがあるため診断基準には含まれていない。

(注4)現在のGH測定キットはリコンビナントGHに準拠した標準品を用いている。キットによりGH値が異なるため、成長科学協会のキットごとの補正式で補正したGH値で判定する。

(注5)次のような状態においては、GH分泌刺激試験において低反応を示すことがあるので注意を必要とする。

1. 甲状腺機能低下症：甲状腺ホルモンによる適切な補充療法中に検査する。
2. 中枢性尿崩症：DDAVPによる治療中に検査する。
3. 成長ホルモン分泌に影響を与える下記のような薬剤投与中：可能な限り投薬中止して検査する。
薬理量の糖質コルチコイド、 α -遮断薬、 β -刺激薬、抗ドバミン作動薬、抗うつ薬、抗精神病薬、抗コリン作動薬、抗セロトニン作動薬、抗エストロゲン薬
4. 高齢者、肥満者(アルギニン負荷、グルカゴン負荷試験の場合)、中枢神経疾患やうつ病に罹患した患者

(注6)重症型以外の成人GH分泌不全症を診断できるGHRP-2負荷試験の血清(血漿)GH基準値はまだ定まっていない。

(注7)器質性疾患による複数の下垂体前葉ホルモン分泌障害を認める場合には、下垂体炎など自己免疫機序によるものを除いて、ほとんどの場合GH分泌が障害されている。

(注8)栄養障害、肝障害、コントロール不良な糖尿病、甲状腺機能低下症など他の原因による血中濃度の低下がありうる。

(注9)単純性脂肪肝だけではなく、非アルコール性脂肪肝炎、肝硬変の合併にも注意が必要である。

E. プロラクチン(PRL)分泌低下症

1. 主要項目

(1)主症候

産褥期の乳汁分泌低下

(2)検査所見

①血中 PRL 基礎値の低下(注 1)

②TRH 負荷試験

TRH 負荷(200～500μg 静注)に対する血中 PRL の反応性の低下又は欠如を認める(注 2)。

2. 除外規定

PRL 分泌を低下させる薬剤投与を除く。

3. 診断のカテゴリー

Definite: 1 の(1)を満たし、1 の(2)の全てを満たし、2 の除外規定を満たすもの。

(注 1)複数回測定し、いずれも施設基準値を下回る場合に低値とする。

(注 2)視床下部性下垂体機能低下症では、血中 PRL は正常ないし高値を示す。下垂体腫瘍患者に TRH 負荷試験を施行する場合、下垂体卒中を引き起こすことがあるので、その施行の可否に関して患者毎に判断する必要がある。

＜重症度分類＞

重症を対象とする。

軽症：重症以外

重症：以下のいずれかを満たす

間脳下垂体腫瘍などの器質的疾患に伴うもの

先天異常に伴うもの

複合型下垂体ホルモン分泌不全症又は汎下垂体機能低下症

重症の成長ホルモン分泌不全症

ACTH 単独欠損症、ゴナドトロピン単独欠損症

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

191 ウエルナー症候群

○ 概要

1. 概要

ウェルナー症候群(Werner syndrome)は、1904 年にドイツの医師オットー・ウェルナーにより初めて報告された常染色体潜性(劣性)の遺伝性疾患である。思春期以降に、白髪、脱毛、白内障など、実年齢に比べて「老化が促進された」ように見える諸症状を呈することから代表的な「早老症」の一つに数えられている。がんや動脈硬化性疾患のため 50 歳代半ばで死亡する例が多い。

日本の推定患者数は約 700~2,000 名であり、世界の報告症例の約 6 割が日本人であることから、我が国に多いとされる。原因遺伝子である WRN 遺伝子が 1994 年に同定されたが、早老機序は未解明で、根治療法も未確立であり、多くの患者が、難治性皮膚潰瘍に伴う下肢切断や糖尿病、悪性腫瘍などの合併症を有する。

2. 原因

8 番染色体短腕上に存在する WRN 遺伝子(RecQ 型 DNA ヘリカーゼの一種)の両アレルにおける変異が原因と考えられている。しかし、何故この遺伝子変異が、本疾患に特徴的な早老症状、糖尿病、悪性腫瘍などをもたらすかは未解明である。

3. 症状

20 歳代以降、白髪・脱毛などの毛髪変化、白内障(両側性の場合が多い)、高調性の嗄声、腱など軟部組織の石灰化、皮膚の萎縮や角化・潰瘍、四肢の筋・軟部組織の萎縮、高インスリン血症を伴う耐糖能障害、性腺機能低下症などが出現する。また、低身長である場合が多い。

4. 治療法

根本的治療法は未開発である。白内障は通常手術を必要とする。糖尿病に対してはチアゾリジン誘導体、DPP4 阻害剤、GLP1 作動薬などを用いる。高 LDL-C 血症に対する治療はスタチンを中心に行う。四肢の難治性皮膚潰瘍に、保存的治療が無効な場合には、他部位からの皮膚移植を検討する。

5. 予後

二大死因は動脈硬化性疾患と悪性腫瘍である。以前は平均死亡年齢が 40 歳代半ばと報告されていたが、2000 年代後半以降は平均死亡年齢が 50 歳代半ばに延長していることが明らかとなった。近年では動脈硬化性疾患が著明に減少していることを反映して、60 歳代の患者も増えており、さらなる寿命の延長が示唆される。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和3年度医療受給者証保持者数)

102人

2. 発病の機構

不明(RecQ型のDNAヘリカーゼ(WRNヘリカーゼ)が原因遺伝子として同定されたが、早老機序は未解明。)

3. 効果的な治療方法

未確立(対症療法のみ。)

4. 長期の療養

必要(発症後生涯持続する。)

5. 診断基準

あり(研究班作成の診断基準あり。)

6. 重症度分類

ウェルナー症候群の重症度分類を用いて、3度以上を対象とする。

○ 情報提供元

「早老症のエビデンス集積を通じて診療の質と患者QOLを向上する全国研究」

研究代表者 千葉大学大学院医学研究院 内分泌代謝・血液・老年内科学講座 教授 横手幸太郎

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

ウェルナー症候群の診断基準

診断のカテゴリー

Definite(確定) : 主要徵候の全て、または、3つ以上の主要徵候に加え遺伝子変異を認めるもの。

Probable(疑い) : 主要徵候の1、2に加えて主要徵候やその他の徵候から2つ以上。

A. 症状

I. 主要徵候 (10歳以後 40歳まで出現)

1. 早老性毛髪変化(白髪、禿頭等)
 2. 白内障(両側)
 3. 皮膚の萎縮・硬化(鶏眼や胼胝等)、難治性皮膚潰瘍形成
 4. 軟部組織の石灰化(アキレス腱等)
 5. 鳥様顔貌
 6. 音声の異常(かん高いしわがれ声)
-

II. その他の徵候と所見

1. 糖、脂質代謝異常
 2. 骨の変形などの異常(骨粗鬆症等)
 3. 非上皮性腫瘍又は甲状腺癌
 4. 血族結婚
 5. 早期に現れる動脈硬化(狭心症、心筋梗塞等)
 6. 原発性性腺機能低下
 7. 低身長及び低体重
-

III. 遺伝子変異

1. RecQ型のDNAヘリカーゼ遺伝子(*WRN*遺伝子)の変異
-

B. 検査所見

1. 画像検査所見 両側アキレス腱の石灰化(火焰様とも表現される特徴的な石灰化様式を呈する。)

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

ハッチンソン・ギルフォード症候群(Hutchinson-Gilford progeria syndrome)、

ロスマンド・トムソン症候群(Rothmund-Thomson syndrome)、ブルーム症候群(Bloom syndrome)

(上記の疾患は早老様症状が一般的にウェルナー症候群より若年から発症し、さらに我が国においては非常に稀な疾患である。)

D. 遺伝学的検査

RecQ型のDNAヘリカーゼ遺伝子(*WRN*遺伝子)の変異

＜重症度分類＞

3度以上を対象とする。

ウェルナー症候群の重症度分類

1度：皮膚の硬化や萎縮が四肢のいずれかにみられるが、日常生活への影響はまだ極めて軽微。

2度：皮膚の硬化や萎縮が四肢のいずれかにみられるが、まだ障害は軽く、日常生活は多少の不自由はあっても従来通り可能であり、歩行障害はないか、あっても軽微である。

3度：日常生活は自立しているが、皮下の石灰化、皮膚潰瘍^{注1)}等による疼痛のために日常生活の制約をうけている。

4度：下肢に強い症状があり、自立歩行は不可能。介助により歩行や外出を行う。日常生活でも部分的介助を要する。

5度：ベッド又は車椅子の生活でほとんど寝たきり。全面的介助を要する。もしくは悪性腫瘍を発症している^{注4)}。

注1)皮膚潰瘍（治療後瘢痕を含む）：ウェルナー症候群は、四肢末梢における皮膚の硬化・萎縮に伴い、下腿や足部、肘部に皮膚潰瘍を好発する。皮膚の萎縮、線維芽細胞の老化による再生能力の低下や血行障害のため、保存的にも観血的にも治癒の困難な場合が多い。疼痛や関節可動域の低下により、下肢潰瘍は歩行障害をもたらし、肘部潰瘍は食事や洗顔に支障を来すなど、日常生活動作が著しく制限される。潰瘍部への感染併発により、しばしば四肢切断に至る。

注2)難治性潰瘍のため四肢切断に至った場合は4度以上に分類される。

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

注4)ウェルナー症候群では、若年より悪性腫瘍（固形ならびに造血器腫瘍）を高率に発症し、その日常生活活動度と生命予後を左右する。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

- 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。）。
- 治療開始後における重症度分類については、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。
- なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、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。

193 プラダー・ウィリ症候群

○ 概要

1. 概要

1956 年内分泌科医のプラダーと神経科医のウィリが合同で発表した先天異常症候群である。15 番染色体長腕の異常による視床下部の機能障害のため、満腹中枢をはじめ体温、呼吸中枢などの異常が惹起される。頻度は、1万人から1万5千人に1人とされ、人種差はないとされている。

2. 原因

15 番染色体長腕上の刷り込み遺伝子の障害で、欠失型、片親性ダイソミー型、刷り込みセンターの異常など3つの病因が考えられている。現在では、メチレーション試験あるいはメチル化特異的 MLPA 法により、99%以上の確定診断が可能である。遺伝子異常は、15 番染色体 15q11-q13 領域の欠失(70%)、同領域の母性ダイソミーUPD(25~28%)、同領域のメチル化異常(2~5%)とされる。病因の違いで多少の臨床症状に差はあるが、原則同様と考えてよい。父性発現遺伝子 *SNORD116* の発現消失がプラダー・ウィリ症候群を招く最も重要な原因とされている。

3. 症状

内分泌・神経の症状を有する先天異常症候群であり、内分泌学的異常(肥満、低身長、性腺機能障害、糖尿病など)、神経学的異常(筋緊張低下、特徴的な性格障害、異常行動)がみられる。他に、小さな手足、アーモンド様の目、色素低下など身体的な特徴を示す。臨床症状の特徴は、年齢毎に症状が異なることがある。乳児期は、筋緊張低下による哺乳障害、体重増加不良、幼児期から学童期には、過食に伴う肥満、思春期には二次性徴発来不全、性格障害、異常行動、成人期には、肥満、糖尿病などが問題となる。

4. 治療法

今まで治療の根幹は、①食事療法、②運動療法、③成長ホルモン補充療法、④性ホルモン補充療法、⑤精神障害への対応の5つである、①から④までの治療は、ほぼ世界的に認容されている。⑤に関しては、今後の課題である。

5. 予後

主に肥満に関連した心血管障害・睡眠時無呼吸・糖尿病が生命予後に影響を与える。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和元年度医療受給者証保持者数)
150 人
2. 発病の機構
不明(原因不明又は病態が未解明)
3. 効果的な治療方法
未確立(本質的な治療法はない。種々の合併症に対する対症療法)
4. 長期の療養
必要(発症後生涯継続又は潜在する。)
5. 診断基準
あり(学会承認の診断基準あり)
6. 重症度分類
 1. 小児例(18歳未満)
小児慢性特定疾患の状態の程度に準ずる。
 2. 成人例
成人例は、以下の1)～2)のいずれかに該当する者を対象とする。
 - 1)コントロール不能な糖尿病もしくは高血圧。
 - 2)睡眠時無呼吸症候群の重症度分類において中等症以上の場合

○ 情報提供元

厚生労働省 難治性疾患政策研究事業

「成長障害・性分化疾患を伴う内分泌症候群(プラダーウィリ症候群・ヌーナン症候群を含む)の診療水準向上を目指す調査研究」研究班

研究代表者 大阪母子医療センター 川井正信

AMED 難治性疾患実用化研究事業研究班

「インプリンティング疾患の診療ガイドライン作成に向けたエビデンス創出研究」研究班

研究代表者 浜松医科大学 緒方勤<診断基準>

Definite を対象とする。

主要所見

ゲノム刷り込み現象プラダー・ウィリ(Prader-Willi)症候群

プラダー・ウィリ症候群に対するDNA 診断の適応基準

診断時年齢 DNA 診断の適応基準

出生～2歳 1. 哺乳障害を伴う筋緊張低下

2～6歳 1. 哺乳障害の既往と筋緊張低下

- 2. 全般的な発達遅延
- 6～12歳
- 1. 筋緊張低下と哺乳障害の既往(筋緊張低下はしばしば持続)
 - 2. 全般的な発達遅延
 - 3. 過食(食欲亢進、食べ物への異常なこだわり)と
 中心性肥満(適切な管理がなされない場合)
- 13歳～成人
- 1. 知的障害、通常は軽度精神遅滞
 - 2. 過食(食欲亢進、食べ物への異常なこだわり)と
 中心性肥満(適切な管理がなされない場合)
 - 3. 視床下部性性腺機能低下、そして／もしくは、典型的な行動の問題
(易怒性や強迫症状など)

<診断のカテゴリー>

【Definite】: 下記の①又は②に該当する場合

- ①第15染色体近位部のインプリンティング領域(PWS-IC)のメチレーション試験あるいはメチル化特異的MLPA法で異常(過剰メチル化)が同定される。
- ②プラダー・ウィリ症候群責任領域を含むプローブを用いたFISH法で欠失を認める。

<重症度分類>

1. 小児例(18歳未満)

小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。

2. 成人例

1)～2)のいずれかに該当する者を対象とする。

1)コントロール不能な糖尿病もしくは高血圧

2)睡眠時無呼吸症候群の重症度分類において中等症以上の場合

・コントロール不能な糖尿病とは、適切な治療を行ってても HbA1c(NGSP値) > 8.0、

コントロール不能な高血圧は、適切な治療を行ってても血圧 > 140/90mmHg

が3か月以上継続する状態を指す。

・睡眠時無呼吸症候群の定義:

一晩(7時間)の睡眠中に30回以上の無呼吸(10秒以上の呼吸気流の停止)があり、そのいくつかはnon-REM期にも出現するものを睡眠時無呼吸症候群と定義する。1時間あたりでは、無呼吸回数が5回以上(AI ≥ 5)で睡眠時無呼吸症候群とみなされる。

・睡眠時無呼吸症候群の重症度分類:

睡眠1時間あたりの「無呼吸」と「低呼吸」の合計回数を AHI(Apnea Hypopnea Index)=無呼吸低呼吸指数と呼び、この指數によって重症度を分類する。なお、低呼吸(Hypopnea)とは、換気の明らかな低下に加え、動脈血酸素飽和度(SpO₂)が3～4%以上低下した状態又は覚醒を伴う状態を指す。

軽症	$5 \leq AHI < 15$
中等症	$15 \leq AHI < 30$
重症	$30 \leq AHI$

(成人の睡眠時無呼吸症候群 診断と治療のためのガイドライン 2005)

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

91 バッド・キアリ症候群

○ 概要

1. 概要

バッド・キアリ症候群とは、肝静脈の主幹あるいは肝部下大静脈の閉塞や狭窄により門脈圧亢進症に至る症候群をいう。本邦では両者を合併している病態が多い。重症度に応じ易出血性食道・胃静脈瘤、異所性静脈瘤、門脈圧亢進症性胃腸症、腹水、肝性脳症、出血傾向、脾腫、貧血、肝機能障害、下腿浮腫、下肢静脈瘤、胸腹壁の上行性皮下静脈怒張などの症候を示す。多くは発症時期が不明で慢性の経過(アジアに多い)をとり、うつ血性肝硬変に至ることもあるが、急性閉塞や狭窄により急性症状を呈する場合(欧米に多い)も見られる。アジアでは下大静脈の閉塞が多く、欧米では肝静脈閉塞が多い。分類として、原発性バッド・キアリ症候群と続発性バッド・キアリ症候群がある。病状が進行すると肝細胞癌を合併することがある。肝静脈末梢枝の非血栓性閉塞により生じる静脈閉塞性疾患(veno-occlusive disease)とは区別される。

2. 原因

本症の病因は明らかでない例が 66%と多く、中でも我が国では肝部下大静脈膜様閉塞例が中村らの報告では 85%と多い。肝部下大静脈の膜様閉塞や肝静脈起始部の限局した狭窄や閉塞例は、アジア、アフリカ地域で多く、欧米では少ない。原発性バッド・キアリ症候群の病因は未だ不明であるが、血栓、血管形成異常、血液凝固異常、骨髓増殖性疾患の関与が言われている。続発性バッド・キアリ症候群をきたすものとしては肝腫瘍などがある。

本症の発生は、先天的血管形成異常説が考えられてきたが、最近では、本症の発症が中高年以降で多いことや、膜様構造や肝静脈起始部の狭窄や閉塞が血栓とその器質化によってその発生が説明できることから後天的な血栓説も考えられている。

これに対して欧米においては、肝静脈閉塞の多くは基礎疾患有することが多く、Mitchel は 70%と報告している。基礎疾患としては、血液疾患(真性多血症、発作性夜間血色素尿症、骨髓線維症)、経口避妊剤の使用、妊娠出産、腹腔内感染、血管炎(ベーチェット病、全身性エリテマトーデス)、血液凝固異常(antithrombinⅢ欠損症、protein C 欠損症)などの血栓を生じやすい疾患に多い。

3. 症状

発症形式により急性型と慢性型に分けられる。急性型は一般に予後不良であり、腹痛、嘔吐、急速な肝腫大及び腹水にて発症し、1~4週間で肝不全により死の転帰をたどる重篤な疾患であるが、本邦では極めて稀である。一方、慢性型は 80%を占め、多くの場合は無症状に発症し、次第に下腿浮腫、腹水、腹壁皮下静脈怒張、食道・胃静脈瘤を認める。

4. 治療法

肝静脈閉塞や門脈圧亢進による症状を改善することが治療目標となる。肝静脈主幹あるいは肝部下大静脈の閉塞ないし狭窄に対しては臨床症状、閉塞・狭窄の病態に対応して、カテーテルによる開通術や拡

張術、ステント留置あるいは閉塞・狭窄を直接解除する手術、又は閉塞・狭窄部上下の大静脈のシャント手術などを選択する。急性症例で、肝静脈末梢まで血栓閉塞している際には、肝切離し、切離面一右心房吻合術も選択肢となる。肝不全例に対しては、肝移植術を考慮する。また、門脈圧亢進による症状が主である症例に対しては食道胃静脈瘤に対する治療を行う。

5. 予後

発症形式により急性型と慢性型に分けられる。急性型は一般に予後不良であり、腹痛、嘔吐、急速な肝腫大及び腹水にて発症し、1～4週で肝不全により死の転帰をとる重篤な疾患であるが、本邦では極めて稀である。一方、慢性型は約 80%を占め、多くの場合は無症状に発症し、次第に下腿浮腫、腹水、腹壁皮下静脈怒張、食道・胃静脈瘤を認める。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和元年度医療受給者証保持者数)

208 人

2. 発病の機構

不明

3. 効果的な治療方法

未確立(門脈圧亢進に対する対症療法が主となる)

4. 長期の療養

必要(進行性に下腿浮腫、腹水、腹壁皮下静脈怒張をきたす)

5. 診断基準

あり

6. 重症度分類

門脈血行異常症の診断と治療のガイドライン 2018 年改訂版(2018 年)におけるバッド・キアリ症候群重症度分類の重症度Ⅲ度以上を対象とする。

○ 情報提供元

「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」

研究代表者 帝京大学医学部内科学講座 主任教授 田中 篤

同研究班 門脈血行異常症分科会・分科会長 久留米大学先端癌治療研究センター 客員教授 鹿毛政義

日本肝臓学会

当該疾病担当者 帝京大学医学部内科学講座 教授 田中 篤

日本門脈圧亢進症学会

当該疾病担当者 東京女子医科大学足立医療センター検査科光学診療部 准教授 古市好宏

<診断基準>

1 主要項目

(1) 一般検査所見

- ① 血液検査: 一つ以上の有形成分の減少を示す(骨髄像では幼若細胞の相対的増加を伴うことが多い)。
- ② 肝機能検査: 正常から高度異常まで重症になるに従い障害度が変化する。
- ③ 内視鏡検査: しばしば上部消化管の静脈瘤を認める。門脈圧亢進症性胃腸症や十二指腸、胆管周囲、下部消化管などにいわゆる異所性静脈瘤を認めることがある。

(2) 画像検査所見

① 超音波、CT、MRI、腹腔鏡検査

1. 肝静脈主幹あるいは肝部下大静脈の閉塞や狭窄が認められる。超音波ドプラ検査では肝静脈主幹や肝部下大静脈の逆流ないし乱流がみられることがあり、また肝静脈血流波形は平坦化あるいは欠如することがある。
2. 門脈本幹、肝内門脈枝は開存している。
3. 脾腫を認める。
4. 肝臓のうつ血性腫大を認める。特に尾状葉の腫大が著しい。肝硬変に至れば、肝萎縮となることもある。

② 下大静脈、肝静脈造影および圧測定

肝静脈主幹あるいは肝部下大静脈の閉塞や狭窄を認める。肝部下大静脈閉塞の形態は膜様閉塞から広範な閉塞まで各種存在する。また同時に上行腰静脈、奇静脈、半奇静脈などの側副血行路が造影されることが多い。著明な肝静脈枝相互間吻合を認める。肝部下大静脈圧は上昇し、肝静脈圧や閉塞肝静脈圧も上昇する。

(3) 病理検査所見

- ① 肝臓の肉眼所見: 急性期のうつ血性肝腫大、慢性うつ血に伴う肝線維化、肝実質の脱落と再生、進行するうつ血性肝硬変の所見を呈する。
- ② 肝臓の組織所見: 急性のうつ血では、肝小葉中心帯の類洞の拡張が見られ、うつ血が高度の場合には中心帯に壊死が生じる。うつ血が持続すると、肝小葉の逆転像(門脈域が中央に位置し肝細胞集団がうつ血帯で囲まれた像)や中心帯領域に線維化が生じ、慢性うつ血性変化が見られる。さらに線維化が進行すると、主に中心帯を連結する架橋性線維化が見られ、線維性隔壁を形成し肝硬変の所見を呈する。

(4) 診断

主に画像検査所見を参考に確定診断を得る。二次性バッド・キアリ症候群については原因疾患を明らかにする。

2 指定難病の対象範囲

指定難病の対象は、主に画像検査所見において、肝静脈の主幹あるいは肝部下大静脈の閉塞や狭窄を認め、門脈圧亢進症所見を有する症例とし、二次性のものは除外する。

3 参考事項

肝静脈の主幹あるいは肝部下大静脈の閉塞や狭窄により門脈圧亢進症に至る症候群をいう。重症度に応じ

易出血性食道・胃静脈瘤、異所性静脈瘤、門脈圧亢進症性胃症、腹水、出血傾向、脾腫、貧血、肝機能障害、下腿浮腫、下肢静脈瘤、胸腹壁の上行性皮下静脈怒張などの症候を示す。多くは慢性の経過をとるが、急性閉塞や狭窄も起こり得る。

原因の明らかな一次性バッド・キアリ症候群と原因の明らかな二次性バッド・キアリ症候群とがある。二次性バッド・キアリ症候群の原因として肝癌、転移性肝腫瘍、うつ血性心疾患などがある。

＜重症度分類＞

門脈血行異常症の診断と治療のガイドライン 2018 年改訂版(2018 年)におけるバッド・キアリ症候群重症度分類

重症度Ⅲ度以上を対象とする。

重症度Ⅰ：診断可能だが、所見は認めない。

重症度Ⅱ：所見を認めるものの、治療を要しない。

重症度Ⅲ：所見を認め、治療を要する。

重症度Ⅳ：身体活動が制限され、介護も含めた治療を要する。

重症度Ⅴ：肝不全ないしは消化管出血を認め、集中治療を要する。

(付記)

1. 食道・胃・異所性静脈瘤

(+)：静脈瘤を認めるが、易出血性ではない。

(++)：易出血性静脈瘤を認めるが、出血の既往がないもの。易出血性食道・胃静脈瘤とは「食道・胃静脈瘤内視鏡所見記載基準(日本門脈圧亢進症学会)」「門脈圧亢進症取り扱い規約(第3版、2013年)」に基づき、F2 以上のもの、または F 因子に関係なく発赤所見を認めるもの。異所性静脈瘤の場合もこれに準じる。

(+++)：易出血性静脈瘤を認め、出血の既往を有するもの。異所性静脈瘤の場合もこれに準じる。

2. 門脈圧亢進所見

(+)：門脈圧亢進症性胃腸症、腹水、出血傾向、脾腫、貧血のうち一つもしくは複数認めるが、治療を必要としない。

(++)：上記所見のうち、治療を必要とするものを一つもしくは複数認める。

3. 身体活動制限

(+)：当該3疾患による身体活動制限はあるが歩行や身の回りのことはでき、日中の 50%以上は起居している。

(++)：当該3疾患による身体活動制限のため介助を必要とし、日中の 50%以上就床している。

4. 消化管出血

(+)：現在、活動性もしくは治療抵抗性の消化管出血を認める。

5. 肝不全

(+)：肝不全の徴候は、血清総ビリルビン値 3mg/dl 以上で肝性昏睡度(日本肝臓学会昏睡度分類、第12回犬山シンポジウム、1981)Ⅱ度以上を目安とする。

6. 異所性静脈瘤

とは、門脈領域の中で食道・胃静脈瘤以外の部位、主として上・下腸間膜静脈領域に生じる静脈瘤をいう。すなわち胆管・十二指腸・空腸・回腸・結腸・直腸静脈瘤、及び痔などである。

7. 門脈圧亢進症性胃腸症

は、組織学的には、粘膜層・粘膜下層の血管の拡張・浮腫が主体であり、門脈圧亢進症性胃症と門脈圧亢進症性腸症に分類できる。門脈圧亢進症性胃症では、門脈圧亢進に伴う胃体上部を中心とした胃粘膜のモザイク様の浮腫性変化、点・斑状発赤、粘膜出血を呈する。門脈圧亢進症性腸症では、門脈圧亢進に伴う腸管粘膜に静脈瘤性病変と粘膜血管性病変を呈する。

表1

因子／重症度	I	II	III	IV	V
食道・胃・異所性静脈瘤	—	+	+	+++	+++
			+		
門脈圧亢進所見	—	+	+	++	++
			+		
身体活動制限	—	—	+	++	++
消化管出血	—	—	—	—	+
肝不全	—	—	—	—	+

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

- 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。
- 治療開始後における重症度分類については、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。
- なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、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。

94 原発性硬化性胆管炎

○ 概要

1. 概要

原発性硬化性胆管炎(PSC)は、原因不明の肝内・肝外胆管の線維性狭窄による進行性の慢性肝内胆汁うつ滯であり、肝硬変を経て肝不全にいたる炎症性疾患である。胆管炎、AIDS の胆管障害、胆管悪性腫瘍(PSC 診断後及び早期癌は例外)、胆道の手術や外傷、総胆管結石、先天性胆道異常、腐食性硬化性胆管炎、胆管の虚血性狭窄、flouxuridine 動注による胆管障害や狭窄に伴うものは、2次性硬化性胆管炎として除外される。また、自己免疫性膵炎に伴うものを含めて、IgG4 関連硬化性胆管炎も除外される。2015 年の全国調査によれば、頻度は男性にやや多く、発症年齢は 30 歳と 60 歳代の2峰性である。肝内肝外胆管両方の罹患例が多く、潰瘍性大腸炎の合併を 40% に、胆管癌の合併を 7.1% に認めた。

2. 原因

自己免疫性肝炎や原発性胆汁性胆管炎と同様に免疫学的異常によると考えられているが、詳細は不明である。炎症性腸疾患の合併が多く、病因として腸内環境との関連が示唆されている。

3. 症状

全国調査によれば、初発症状として最も多いのは黄疸であり、全体の 19% に認められた。搔痒感を呈する症例もあるが、無症状のまま診断される症例が全体の約半数に上る。閉塞性黄疸、胆管炎に対して内視鏡治療が施行されるが、難渋する症例が多い。慢性肝障害が進展していくと、肝硬変に起因する症状を呈する。

4. 治療法

ウルソデオキシコール酸やベザフィブラーは ALP や γ -GTP 値を低下させるが、予後を改善するかについては不明である。胆管狭窄に起因する症状に対して内視鏡的バルーン拡張やステント留置が行われるが、PSC そのものの進行を止めることはできない。慢性肝障害の進行例では、肝移植が唯一の救命法であり、脳死肝移植が少ない本邦では生体肝移植が主に行われているが、肝移植後の再発率が比較的高いことが問題である。

5. 予後

全国調査の結果からは、肝移植なしの5年生存率は 75% であった。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和 3 年度医療受給者証保持者数)

1022 人

2. 発病の機構

不明(免疫学的異常、腸内環境異常が示唆されている。)

3. 効果的な治療方法

未確立(根本的治療法なし、進行例では肝移植が唯一の救命法であるが再発も多い。)

4. 長期の療養

必要(肝移植なしの5年生存率は 75%)

5. 診断基準

あり(研究班が作成した診断基準)

6. 重症度分類

1)又は2)を対象とする。

1)有症状の患者(黄疸、皮膚搔痒、胆管炎、腹水、消化管出血、肝性脳症、胆管癌など)

2)ALP が施設基準値上限の2倍以上の患者

○ 情報提供元

「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」

研究代表者 帝京大学医学部内科学講座 教授 田中 篤

<診断基準>

硬化性胆管炎(PSC)

肝内胆管障害を惹起する代表的な疾患として硬化性胆管炎(SC)がある。SCには、①原発性(PSC)、②IgG4関連(IgG4SC)、③続発性があり、臨床像においては胆汁うつ滞に伴う症状は共通であるが、臨床経過や選択されるべき治療方法が異なるため、精度の高い鑑別診断と的確な対処が必要である。以下に、原発性SC(PSC)臨床的特徴を示し、IgG4SC、続発性との鑑別点を挙げる。

1. 臨床的特徴(症状、臨床経過)

- (1)胆汁うつ滞による症状(腹痛、発熱、黄疸など)
- (2)炎症性腸疾患(潰瘍性大腸炎、クローン病)の病歴
- (3)血液検査値異常(6か月以上にわたるALP値上昇(正常上限の2~3倍))
- (4)IgG4SC、続発性(2次性)の除外(下記)
 - 1)胆道感染症による胆管炎(AIDSを含む。)
 - 2)悪性腫瘍
 - 3)胆道外科手術後
 - 4)胆管結石
 - 5)腐食性硬化性胆管炎
 - 6)先天性胆道異常
 - 7)Flouxuridine動注による胆管障害
 - 8)虚血性狭窄

上記の(1)は原発性も続発性も同様である。

2. 画像診断

肝内胆管(および肝外胆管、胆嚢)に特徴的な画像所見を示す。

- (1)US
 - 1)散在する胆管内腔の狭窄と拡張
 - 2)散在する胆管壁肥厚
 - 3)胆嚢拡張
- (2)ERCP(内視鏡的逆行性胆管膵管造影法)
 - 1)狭窄像(輪状狭窄、膜状狭窄、帯状狭窄及び二次的変化として憩室様突出や数珠状を呈する。)
 - 2)胆管壁不整像(毛羽立ち、刷子縁様)
 - 3)肝内胆管分枝像の減少
 - 4)肝外胆管の狭窄に対して必ずしも肝内胆管が拡張しない。
- (3)MRCP(磁気共鳴胆管膵管撮影法)(ERCPと同様)
- (4)CT(ERCP、MRCPの胆管内腔の情報に加えて胆管壁や肝実質・周辺臓器との関係を把握する。)
 - (3~4)にて肝内胆管の狭窄と拡張の散在性の混在を確認する。

3. 病型分類

- (1)肝内型(病変が肝内胆管に限局するもの)
- (2)肝外型(病変が肝外胆管に限局するもの)
- (3)肝内外型(病変が肝内および肝外胆管に及ぶもの)

4. 鑑別診断

鑑別すべき疾患は、IgG4 関連 SC である。自己免疫性膵炎 (AIP) や IgG4 関連疾患では肝内胆管の硬化性変化を伴って肝内胆汁うつ滞を惹起し、それによる黄疸などの臨床症状を呈することがある。これらは病態や治療が PSC とは異なるため、精度の高い鑑別診断が必要である。大部分の IgG4 関連 SC は自己免疫性膵炎を合併するため、自己免疫性膵炎合併を参考に診断可能であるが、自己免疫性膵炎自体の診断が難しい症例や自己免疫性膵炎を合併しない症例の診断は難しい。以下に、IgG4 関連 SC の特徴を示す。

- (1)胆汁うつ滞による症状(腹痛、発熱、黄疸など)は同様。
- (2)炎症性腸疾患(潰瘍性大腸炎、クロhn病)の病歴は稀である。他臓器の IgG4 関連疾患を合併することがある。
- (3)血液検査値異常(6か月以上にわたるALP値上昇(正常上限の2~3倍))を呈することはあるが、AIP に伴う胆管病変は肝外が主体で閉塞性黄疸が主な症状である。
 - 1)血清 γ グロブリン2g/dL 以上、IgG1800mg/dL 以上または IgG4 上昇(135mg/dL 以上)
 - 2)自己抗体陽性率が高い(抗核抗体、リウマチ因子)
- (4)IgG4 関連 SC ではステロイドが著効する場合が多い。
- (5)画像上の鑑別点
 - 1)狭窄部の上流胆管の拡張
 - 2)比較的長い狭窄
 - 3)時に局所的な胆管狭窄
 - 4)下部胆管が狭窄の主座
 - 5)PSC に特徴的な狭窄像(輪状狭窄、膜状狭窄、帶状狭窄及び二次的変化として憩室様突出や数珠状を呈する。)を認めない。

＜重症度分類＞

1)又は2)を対象とする。

1)有症状の患者(黄疸、皮膚搔痒、胆管炎、腹水、消化管出血、肝性脳症、胆管癌など)

2)ALPが施設基準値上限の2倍以上の患者

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

96 クローン病

○ 概要

1. 概要

本疾患は原因不明で、主として若年者にみられ、潰瘍や線維化を伴う肉芽腫性炎症性病変からなり、消化管のどの部位にも起こりうる。消化管以外(特に皮膚)にも病変が起こることがある。当初の報告では回腸末端を侵す(回腸末端炎)と記載されたが、その後口腔から肛門までの消化管のあらゆる部位に起こりうることがわかった。臨床像は病変の部位や範囲によって多彩である。発熱、栄養障害、貧血などの全身症状や関節炎、虹彩炎、肝障害などの全身性合併症が起こりうる。

2. 原因

原因は不明。現在のところ遺伝的因子、環境因子(ウイルスや細菌などの微生物感染、腸内細菌叢の変化、食餌性抗原など)などが複雑に関与し、免疫系の異常反応が生じていると考えられている。

3. 症状

腹痛、下痢、体重減少、発熱、肛門病変などがよくみられる症状である。ときに虫垂炎に類似の症状、腸閉塞、腸穿孔、大出血で発症する。また、腹部症状を欠き、肛門病変や発熱で発症することもある。腸管外合併症として貧血、末梢関節痛炎、強直性脊椎炎、口腔内アフタ、皮膚症状(結節性紅斑、壞疽性膿皮症など)、虹彩炎、成長障害などがあり、長期経過例では腸管悪性腫瘍が問題となる。

4. 治療法

本症を完治させる根本的な治療法は現時点ではない。治療の目的は病気の活動性をコントロールして寛解状態を維持し、患者の QOL を高めることである。そのために薬物療法、栄養療法、外科療法を組み合わせて、栄養状態を維持し、症状を抑え、炎症の再燃・再発を予防することにある。治療にあたっては患者にクローン病がどのような病気であるかを良く説明し、患者個々の社会的背景や環境を十分に考慮し、治療法を選択する。

(1)内科的治療

寛解導入療法…栄養療法(経腸栄養療法又は完全静脈栄養)又は薬物療法を行う。薬物療法としては軽症例では 5-ASA 製剤(メサラジン)、また、中等症以上では副腎皮質ステロイド薬、免疫調節薬(アザチオプリン)が用いられる。難治例では抗 TNF α 抗体(インフリキシマブまたはアダリムマブ)、抗 IL-12/23p40 抗体(ウステキヌマブ)、抗 IL-23p19 抗体(リサンキズマブ)、抗接着分子抗体(ベドリズマブ)、経口ヤヌスキナーゼ阻害薬(ウパダシチニブ)が使用される。抗生素(メトロニダゾール、シプロフロキサン)投与や血球成分除去療法が行われることもある。

寛解維持療法…在宅経腸栄養療法や 5-ASA 製剤(メサラジン)、また、ステロイド依存例では免疫調節薬(アザチオプリン)がよく使用される。寛解導入に抗 TNF α 受容体拮抗薬(インフリキシマブまたはアダリムマブ)、抗 IL-12/23p40 抗体(ウステキヌマブ)、抗 IL-23p19 抗体(リサンキズマブ)、抗接着分子抗体(ベドリズマブ)が使用された例では、各薬剤の計画的な維持投与が行われる。

痔瘻に対する治療…腸管病変に対する治療と併行して、抗菌薬の投与や、膿瘍に対する切開排膿、シートドレナージなどの外科的処置が必要となることが多い。1つ以上の既存治療を行なっても効果不十分な場合には特殊な治療としてヒト体性幹細胞加工製品(ダルバドストロセル)が適応となる。

(2)外科的治療

外科治療の目的は、愁訴の原因となる合併症に外科的処置を加え、患者の QOL を改善することにある。

- ・絶対的適応：腸閉塞、穿孔、大量出血、中毒性巨大結腸症、癌合併
- ・相対的適応：症状を伴う狭窄（内視鏡的拡張術が有効な場合もある）、膿瘍、内瘻、外瘻のほか発育障害や内科治療無効例、肛門周囲膿瘍、排膿の多い有痛性痔瘻など

5. 予後

クローン病の手術率は発症後5年で 35.7%、10 年で 46.5%と高く、さらに手術後の再手術率も5年で 28%と高率であることから、再燃・再発予防が重要である。診断後 10 年の累積生存率は 96.9%と生命予後は良好と考えられている。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和元年度医療受給者証保持者数)

44,245 人

2. 発病の機構

不明（遺伝的疾患感受性と環境因子が関与していると考えられている）

3. 効果的な治療方法

症状を改善する治療法は確立しつつあるが根治療法はなし。

4. 長期の療養

必要（手術率は発症後5年で 35.7%、10 年で 46.5%と高く、さらに手術後の再手術率も5年で 28%と高率）

5. 診断基準

あり（現行の特定疾患治療研究事業の診断基準を研究班にて改訂）

6. 重症度分類

IOIBD スコアを用いて2点以上を医療費助成の対象とする。

○ 情報提供元

「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班」

研究代表者 杏林大学医学部消化器内科学 教授 久松理一

<診断基準>

Definite(確診例)・Probable(疑診例)を対象とする。

(1)主要所見

- A. 縱走潰瘍^{注1)}
- B. 敷石像
- C. 非乾酪性類上皮細胞肉芽腫^{注2)}

(2)副所見

- a. 消化管の広範囲に認める不整形～類円形潰瘍またはアフタ^{注3)}
- b. 特徴的な肛門病変^{注4)}
- c. 特徴的な胃・十二指腸病変^{注5)}

診断のカテゴリ

Definite(確診例) :

- [1]主要所見のA又はBを有するもの。^{注6)}
- [2]主要所見のCと副所見の a 又は b を有するもの。
- [3]副所見の a、b、c 全てを有するもの。

Probable(疑診例) :

- [1]主要所見のCと副所見の c を有するもの。
- [2]主要所見A又はBを有するが潰瘍性大腸炎や腸型ベーチェット病、単純性潰瘍、虚血性腸病変と鑑別できないもの。
- [3]主要所見のCのみを有するもの。^{注7)}
- [4]副所見のいずれか2つ又は1つのみを有するもの。

<注1> 小腸の場合は、腸間膜付着側に好発する。

<注2> 連続切片作成により診断率が向上する。消化管に精通した病理医の判定が望ましい。

<注3> 典型的には縦列するが、縦列しない場合もある。

また、3か月以上恒存することが必要である。

また、腸結核、腸型ベーチェット病、単純性潰瘍、NSAIDs 潰瘍、感染性腸炎の除外が必要である。

<注4> 裂肛、cavitating ulcer、痔瘻、肛門周囲膿瘍、浮腫状皮垂など。Crohn 病肛門病変肉眼所見アトラスを参照し、クローン病に精通した肛門病専門医による診断が望ましい。

<注5> 竹の節状外観、ノッチ様陥凹など。クローン病に精通した専門医の診断が望ましい。

<注6> 縦走潰瘍のみの場合、虚血性腸病変や潰瘍性大腸炎を除外することが必要である。敷石像のみの場合、虚血性腸病変を除外することが必要である。

<注7> 腸結核などの肉芽腫を有する炎症性疾患を除外することが必要である。

＜重症度分類＞

クローン病 IOIBD スコア

1項目1点とし、2点以上を医療費助成の対象とする。

- (1)腹痛
- (2)1日6回以上の下痢あるいは粘血便
- (3)肛門部病変
- (4)瘻孔
- (5)その他の合併症(ぶどう膜炎、虹彩炎、口内炎、関節炎、皮膚症状(結節性紅斑、壊疽性膿皮症)、深部静脈血栓症等)
- (6)腹部腫瘤
- (7)体重減少
- (8)38°C以上の発熱
- (9)腹部圧痛
- (10)ヘモグロビン 10.0g/dL 以下

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

97 潰瘍性大腸炎

○ 概要

1. 概要

潰瘍性大腸炎は、主として粘膜を侵し、びらんや潰瘍を形成する原因不明の大腸のびまん性非特異性炎症である。医科学国際組織委員(CIOMS)では「主として粘膜と粘膜下層を侵す、大腸特に直腸の特発性、非特異炎症性疾患。30歳以下の成人に多いが、小児や50歳以上の年齢層にもみられる。原因は不明で、免疫病理学的機序や心理学的要因の関与を考えられている。通常血性下痢と種々の程度の全身症状を示す。長期にわたり、かつ大腸全体を侵す場合には悪性化の傾向がある。」と定義している。多くの患者は再燃と寛解を繰り返すことから長期間の医学管理が必要となる。

2. 原因

いまだ病因は不明であるが、現在では遺伝的因子と環境因子が複雑に絡み合って、なんらかの抗原が消化管の免疫担当細胞を介して腸管局所での過剰な免疫応答を引き起こし、発症と炎症の持続に関与していると考えられている。

3. 症状

主に、血便、粘血便、下痢あるいは血性下痢を呈するが、病変範囲と重症度によって左右される。軽症例では血便を伴わないが、重症化すれば、水様性下痢と出血が混じり、滲出液と粘液に血液が混じった状態となる。他の症状としては腹痛、発熱、食欲不振、体重減少、貧血などが加わることも多い。さらに関節炎、虹彩炎、睥炎、皮膚症状(結節性紅斑、壞疽性膿皮症など)などの腸管外合併症を伴うことも少なくない。

4. 治療法

治療の原則として、重症例や、ある程度の全身障害を伴う中等症例に対しては、入院の上、脱水、電解質異常(特に低カリウム血症)、貧血、栄養障害などへの対策が必要である。劇症例は極めて予後不良であるので、内科と外科の協力のもとに強力な治療を行い、短期間の間に手術の要、不要を決定する。

軽症及び中等症例では5-ASA製剤(メサラジン)を、無効例や重症例で副腎皮質ステロイド薬にて寛解導入を行う。寛解維持には5-ASA製剤(メサラジン)、また、ステロイド薬を投与した場合には免疫調節薬(アザチオプリン)の使用も考慮する。免疫調節薬はステロイド依存例で使用され、ステロイド薬無効例ではシクロスルホリン、タクロリムス、抗TNF抗体製剤(インフリキシマブ、アダリムマブ、ゴリムマブ)、抗接着分子抗体(ベドリズマブ)、抗IL-12/23p40抗体(ウステキヌマブ)、抗IL-23p19抗体(ミリキズマブ)、経口ヤヌスキナーゼ阻害薬(トファシチニブ、フィルゴチニブ、ウパダシチニブ)あるいは血球成分除去療法が行われる。経口α4インテグリン阻害薬(カロテグラストメチル)は中等症の5-ASA製剤治療抵抗例に寛解導入療法に限って使用可能である。

内科的治療に反応せず改善がみられない、あるいは症状の増悪がみられる場合には手術適応(全大腸摘出術)を検討する。また大腸癌合併患者も手術適応である。近年、手術術式の進歩により肛門機能を温存できるようになり、術後のQOLも向上している。

5. 予後

一般に発症時の重症度が重いほど、罹患範囲は広いほど手術率、死亡率が高くなるが、近年の報告では生存率は一般と比べて差がないとする報告もみられる。手術理由は発症5年以内では劇症例や重症例の内科治療無効例が多く、5年以降は慢性持続型などの難治例が対象となりやすい。

長期経過例では炎症を母地とした癌の発生を合併する例が存在する。全大腸炎型の長期経過例に対しては癌合併のサーベイランスが重要となる。近年、症例対照研究で 5-ASA 製剤(メサラジン)の継続投与が大腸癌のリスクを減少させるとともに、経過中の定期的な受診や下部内視鏡検査も大腸癌抑制の要因と報告されている。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和元年度医療受給者証保持者数)

126,603 人

2. 発病の機構

不明(腸管局所での過剰な免疫応答が示唆されている。)

3. 効果的な治療方法

症状を改善する治療法は確立しつつあるが根治療法はなし。

4. 長期の療養

必要(寛解や増悪を繰り返すため継続的な維持療法が必要)

5. 診断基準

あり(現行の特定疾患治療研究事業の診断基準を研究班にて改訂)

6. 重症度分類

潰瘍性大腸炎の臨床的重症度を用いて中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班」

研究代表者 杏林大学医学部消化器内科学 教授 久松理一

<診断基準>

「Definite」を対象とする。

次の a)の他、b)のうちの1項目及び c)を満たし、下記の疾患が除外できれば、Definite となる。

- a) 臨床症状：持続性又は反復性の粘血・血便あるいはその既往がある。
- b)
 - ①内視鏡検査：i) 粘膜はびまん性に侵され、血管透見像は消失し、粗ぞうまたは細顆粒状を呈する。さらに、もろくて易出血性(接触出血)を伴い、粘血膿性の分泌物が付着しているか、ii) 多発性のびらん、潰瘍あるいは偽ポリポーラスを認める。
 - ②注腸 X 線検査：i) 粗ぞう又は細顆粒状の粘膜表面のびまん性変化、ii) 多発性のびらん、潰瘍、iii) 偽ポリポーラスを認める。その他、ハウストラの消失(鉛管像)や腸管の狭小・短縮が認められる。
- c) 生検組織学的検査：活動期では粘膜全層にびまん性炎症性細胞浸潤、陰窩膿瘍、高度な杯細胞減少が認められる。いずれも非特異的所見であるので、総合的に判断する。寛解期では腺の配列異常(蛇行・分岐)、萎縮が残存する。上記変化は通常直腸から連続性に口側にみられる。

b) c) の検査が不十分あるいは施行できなくとも、切除手術により、肉眼的及び組織学的に本症に特徴的な所見を認める場合は、下記の疾患が除外できれば、Definite とする。

除外すべき疾患は、細菌性赤痢、アメーバ性大腸炎、サルモネラ腸炎、カンピロバクタ腸炎、大腸結核、クラミジア腸炎などの感染性腸炎が主体で、その他にクローン病、放射線照射性大腸炎、薬剤性大腸炎、リンパ濾胞増殖症、虚血性大腸炎、腸型ベーチェットなどがある。

〈注1〉 まれに血便に気付いていない場合や、血便に気付いてすぐに来院する(病歴期間が短い)場合もあるので注意を要する。

〈注2〉 所見が軽度で診断が確実でないものは「Possible (疑診)」として取り扱い、後日再燃時などに明確な所見が得られた時に本症と「Definite」する。

〈注3〉 クローン病と潰瘍性大腸炎の鑑別困難例に対しては経過観察を行う。その際、内視鏡や生検所見を含めた臨床像で確定診断がえられない症例は inflammatory bowel disease unclassified(IBDU) とする。また、切除術後標本の病理組織学的な検索を行っても確定診断がえられない症例は indeterminate colitis(IC) とする。経過観察により、いずれかの疾患のより特徴的な所見が出現する場合がある。

<重症度分類>

中等症以上を対象とする。

潰瘍性大腸炎の臨床的重症度による分類

	重 症	中等症	軽 症
①排便回数	6回/日以上	重症と 軽症の 中 間	4回/日以下
②顎血便	(+++)		(+)～(-)
③発熱	37.5°C以上		37.5°C以上の発熱がない
④頻脈	90/分以上		90/分以上の頻脈なし
⑤貧血	Hb10.0g/dL 以下		Hb10.0g/dL 以下の貧血なし
⑥赤沈 または CRP	30mm/h 以上 3.0mg/dL 以上		正常

顎血便の判定

(-) 血便なし

(+) 排便の半数以下でわずかに血液が付着

(++) ほとんどの排便時に明らかな血液の混入

(+++) 大部分が血液

重症度

軽 症： 軽症基準の6項目を全て満たすもの

中等症： 上記の軽症、重症の中間にあたるもの

なお潰瘍性大腸炎による臨床症状(排便回数、顎血便)を伴わない赤沈やCRPの高値のみで中等症とは判定しない。

重 症： 重症基準の①及び②の他に、全身症状である③又は④のいずれかを満たし、かつ6項目のうち4項目を満たすもの

劇 症： 重症の中でも特に症状が激しく重篤なものをいう。発症の経過により急性電撃型と再燃劇症型に分けられる。

劇症の診断基準は以下の5項目すべてを満たすもの

- (1)重症基準を満たしている。
- (2)15回/日以上の血性下痢が続いている。
- (3)38.5°C以上の持続する高熱である。
- (4)10,000/mm³以上の白血球增多がある。
- (5)強い腹痛がある。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

296 胆道閉鎖症

○ 概要

1. 概要

胆道閉鎖症は、新生児期から乳児期早期に発症する難治性の胆汁うつ滞疾患である。炎症性に肝外胆管組織の破壊が起こり、様々なレベルでの肝外胆管の閉塞が認められる。全体の約 86%で肝門部における胆管の閉塞が認められる。また多くの症例で炎症性の胆管障害は肝外胆管のみならず肝内の胆管までおよんでいる。わが国における発生頻度は 10,000 出生に 1.3 人とされている。1989 年から行われている日本胆道閉鎖症研究会による全国登録には 2021 年までに 3,777 例の登録が行われている。

2. 原因

病因としては環境因子、多因子遺伝または epigenetics(DNA の配列変化によらない遺伝子発現を制御・伝達するシステム)の関与が示唆され、これまでに提唱された病因論として、胆道形成異常説、ウイルス感染説、免疫異常説、毒素説(環境要因)、遺伝的素因などがあるが、未だ明らかでない。

3. 症状

新生児期から乳児期早期に発症し、便色異常、肝腫大、黄疸、濃褐色尿が主な症状であるが、初期にはこれらの症状があまり目だたず、徐々に進行することが多い。また胆汁うつ滞に伴うビタミン K の吸収障害のために出血傾向を来す場合がある。それに付随して全体の約 4.4%は脳出血で発症することが知られている。合併奇形としては無脾・多脾症候群、腸回転異常症、十二指腸前門脈などがある。外科的な治療が成功しなければ、全ての症例で胆汁性肝硬変の急速な進行から死に至る。

4. 治療法

胆道閉鎖症が疑われる症例に対して、採血検査や手術の画像検索を行う。しかし最終的な確定診断には直接胆道造影が必要である。胆道閉鎖症の診断が確定したら、病型に応じて肝外胆管を切除し、肝管あるいは肝門部空腸吻合術が施行される。上記手術により黄疸消失が得られるのは全体の約6割程度である。術後に黄疸が遷延または再発した場合や、種々の合併症で著しく QOL が障害されている場合などには最終的に肝移植が必要となる。また、診断時にすでに肝病態が高度に進行し、胆道閉鎖症手術の有効性が期待できない場合には、一次肝移植が考慮されることがある。

5. 予後

胆道閉鎖症手術により黄疸消失が得られるのは全体の6割程度である。術後に発症する続発症としては胆管炎と門脈圧亢進症が代表的なものである。胆管炎は全体の約 40%に発症し、術後早期に発症すると予後に大きな影響を及ぼす。門脈圧亢進症では、消化管に発生する静脈瘤と脾機能亢進症の頻度が高い。消化管の静脈瘤は破裂により大量の消化管出血を来す可能性がある。脾機能亢進症は血小板をはじめとする血球減少を来す。また、門脈圧亢進症に伴い肺血流異常(肝肺症候群や門脈肺高血圧症)を生じることがあり、予後に大きな影響を与える。自己肝で成人期を迎えた例でも種々の晚期合併症を抱え、ある

いは徐々に肝病態が進行することも稀ではない。2021 年の全国登録の集計では 10 年自己肝生存率が 51.2%、20 年自己肝生存率が 44.9%である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和 3 年度医療受給者証保持者数)

422 人

2. 発病の機構

不明(胆道形成異常、ウイルス感染、免疫異常、毒素(環境要因)、遺伝的素因などの種々の説が挙げられているが未解明。)

3. 効果的な治療方法

未確立(閉塞した肝外胆管を切除し、肝管あるいは肝門部空腸吻合を施行するが、肝病態を治癒させることはできず、悪化した場合には肝移植以外に救命法がない。)

4. 長期の療養

必要(遷延・進行する肝病態により生じる種々の合併症・続発症に対する治療を要するため。)

5. 診断基準

あり(研究班作成の診断基準あり。)

6. 重症度分類

重症度分類を用いて重症度2以上を対象とする。

○ 情報提供元

「小児期発症の希少難治性肝胆脾疾患における医療水準並びに患者 QOL の向上のための調査研究」

研究代表者 東北大学大学院医学系研究科 小児外科学分野 客員教授 仁尾正記

<診断基準>

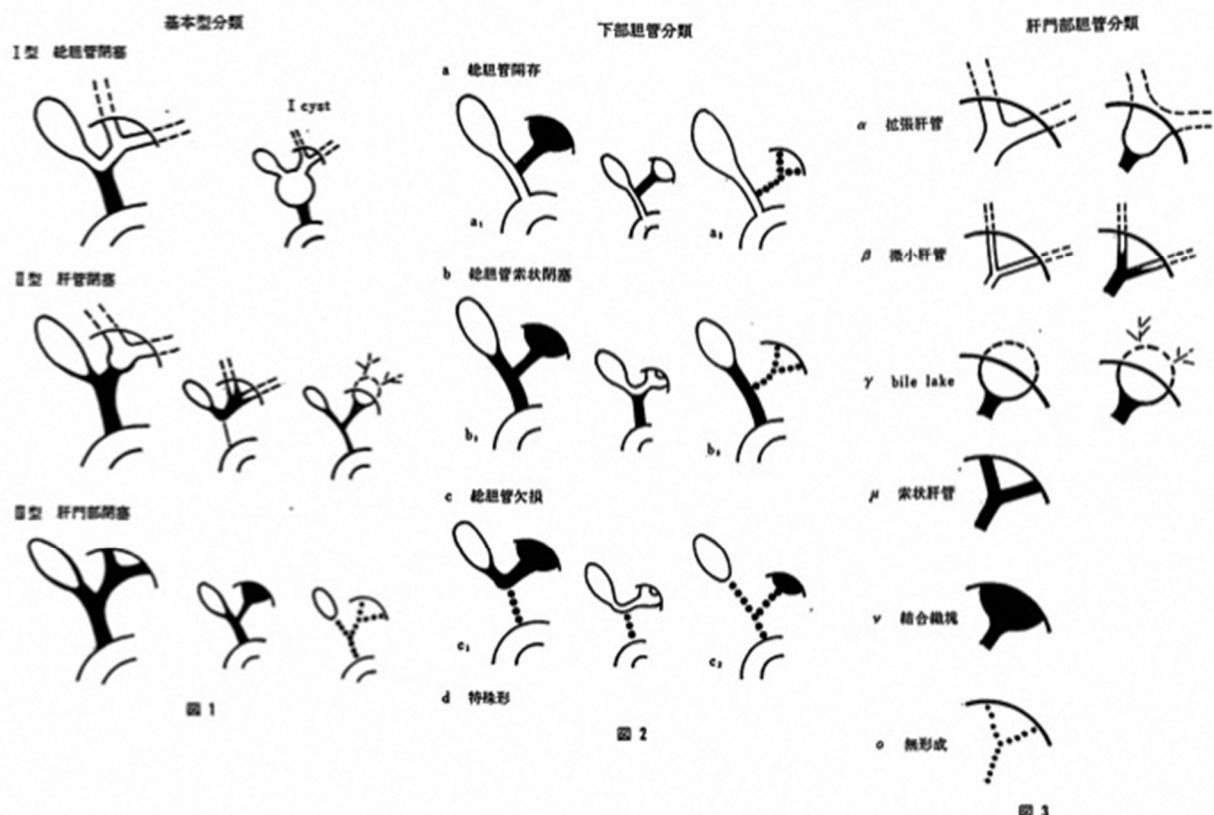
Definite(下の A の条件を満たす疾患)を対象とする。

- A. 新生児期または乳児期早期に発症し、手術時の肉眼的所見と直接胆道造影所見で、胆道閉鎖症病型分類(図)における基本型分類の3つの形態のいずれかに当てはまるもの。

B. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

胆道閉塞を伴わない新生児・乳児期発症閉塞性黄疸疾患、先天性胆道拡張症



胆道閉鎖症病型分類(図)

C. 参考事項

1. 血液・生化学的検査所見: 直接ビリルビン値の上昇を見ることが多い。
2. 十二指腸液採取検査で、胆汁の混入を認めない。
3. 画像検査所見
 - a. 腹部超音波検査では以下に示す所見のいずれかを呈することが多い。
 - (ア) triangular cord sign: 肝門部で門脈前方の三角形あるいは帯状高エコー。縦断像あるいは横断像で評価し、厚さが 4mm 以上を陽性と判定。

- (イ) 胆囊の異常:胆囊は萎縮しているか、描出できないことが多い。また胆囊が描出される場合でも授乳前後で胆囊収縮が認められないことが多い。
- b. 肝胆道シンチグラフィでは肝臓への核種集積は正常であるが、肝外への核種排泄は認められない。

<重症度分類>

重症度2以上を対象とする。

重症度分類は、以下の重症度判定項目により判定する。

● 重症度判定

因子/重症度	軽快者	重症度1	重症度2	重症度3
胆汁うつ滞	-	1+		
胆道感染	-	1+	2+	3+
門脈圧亢進症	-	1+	2+	3+
身体活動制限	-	1+	2+	3+
関連病態	-	1+	2+	3+
肝機能障害	-	1+	2+	3+

- ※ 各因子の重症度は次ページ以降の重症度判定項目を参照
- ※ 重症度判定項目の中で最も症状の重い項目を該当重症度とする。
- ※ 胆汁うつ滞については、あれば重症度1以上。重症度2以上かどうかは他の5項目の状態によって決定され、必ずしも胆汁うつ滞の存在を必要とはしない。

● 重症度判定項目

1. 胆汁うつ滯の状態

1+. 持続的な顕性黄疸を認めるもの。

2. 胆道感染

a. 胆道感染の定義

急性胆管炎診断基準

A. 全身の炎症所見			
A-1. 発熱(悪寒戦慄を伴うこともある)			
A-2. 血液検査: 炎症反応所見			
B. 胆汁うつ滯所見			
B-1. 黄疸の出現または増悪			
B-2. 血液検査: 肝機能検査異常			
確診	A、Bすべての所見を認めるもの		
疑診	A、Bのいずれかを認めるもの		
注	A-2: 白血球数の異常、血清CRP値の上昇、他の炎症を示唆する所見 B-2: 血清ALP, γ -GTP (GGT), ASTとALTの上昇 ALP: alkaline phosphatase, γ -GTP (GGT): γ -glutamyltransferase AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase		
域値	A-1:	発熱	
	A-2:	炎症所見	WBC ($\times 1,000/\mu\text{l}$)
			<4 , or >10
			≥ 1
	B-1:	黄疸	
	B-2:	肝機能検査異常	ALP (IU)
			$>1.5 \times \text{STD}$
			γ -GTP (IU)
			$>1.5 \times \text{STD}$
			AST (IU)
			$>1.5 \times \text{STD}$
			ALT (IU)
			$>1.5 \times \text{STD}$

*STD (standard): 各症例の平時のデータ

(TG18/TG13 急性胆管炎診断基準からの改変)

b. 胆道感染の重症度

1+. 過去1年以内に胆管炎を1回以上発症し、その入院加療期間が1か月未満のもの。

2+. 過去1年以内に胆管炎による入院加療期間が1か月以上半年未満のもの。

3+. 過去1年以内に胆管炎による入院加療期間が半年以上のもの、あるいは重症敗血症を合併した場合。

3. 門脈圧亢進症

- a. 食道・胃・異所性静脈瘤(門脈血行異常の診断と治療のガイドライン 2018 年改訂版からの改変)
- 1+. 静脈瘤を認めるが易出血性ではなく、身体活動の制限や介護を必要としない状態。
 - 2+. 易出血性静脈瘤を認めるもので、治療を要し、身体活動の制限や介護を要する状態。易出血性静脈瘤・胃静脈瘤とは「門脈圧亢進症取り扱い規約」に基づき、Cb かつ F2 以上のもの、又は発赤所見を認めるもの。異所性静脈瘤の場合もこれに準ずる。
出血性静脈瘤を認めるが、治療によりコントロールが可能なものの。異所性静脈瘤の場合もこれに準ずる。
 - 3+. コントロールできない静脈瘤出血を認める。
- b. 肝肺症候群
- (ア) 肺胞気-動脈血酸素分圧較差(A-aDO₂) ≥ 15mmHg (65 歳以上では >20mmHg)
 - (イ) 肺内シャントの存在確認(コントラスト心エコーあるいは ^{99m}Tc-MAA 肺血流シンチ)
 - 1+. PaO₂ が室内気で 80mmHg 未満、60mmHg 以上(参考所見: 経皮酸素飽和度では 90~95%)で身体活動の制限や介護を必要としない状態。
 - 2+. PaO₂ が室内気で 80mmHg 未満、60mmHg 以上(参考所見: 経皮酸素飽和度では 90~95%)で身体活動の制限や介護を要する状態。
 - 3+. PaO₂ が室内気で 60mmHg 未満(参考所見: 経皮酸素飽和度では 90%以下)。
- c. 門脈肺高血圧症(難病情報センター 肺動脈性肺高血圧症(指定難病86)からの改変)
- (ア) 右心カテーテル検査で
 - (1) 肺動脈圧の上昇(安静時肺動脈平均圧で 25mmHg 以上、肺血管抵抗で 3 Wood unit、 $240 \text{ dyne} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ 以上)
 - (2) 肺動脈楔入圧(左心房圧)は正常(15mmHg 以下)
 - (イ) 肺血流シンチグラムにて区域性血流欠損なし
 - (ウ) 門脈肺高血圧症の重症度判定
 - 1+. 肺動脈性肺高血圧症の重症度分類 Stage 1 または 2 の状態。
 - 2+. 肺動脈性肺高血圧症の重症度分類 Stage 3 の状態。
 - 3+. 肺動脈性肺高血圧症の重症度分類 Stage 4 または 5 の状態。

肺高血圧機能分類

NYHA 心機能分類				
I度：通常の身体活動では無症状				
II度：通常の身体活動で症状発現、身体活動がやや制限される。				
III度：通常以下の身体活動で症状発現、身体活動が著しく制限される。				
IV度：どんな身体活動あるいは安静時でも症状発現				
WHO 肺高血圧症機能分類 (WHO-PH)				
I度：身体活動に制限のない肺高血圧症患者 普通の身体活動では呼吸困難や疲労、胸痛や失神などを生じない。				
II度：身体活動に軽度の制限のある肺高血圧症患者 安静時には自覚症状がない。普通の身体活動で呼吸困難や疲労、胸痛や失神などが起こる。				
III度：身体活動に著しい制限のある肺高血圧症患者 安静時に自覚症状がない。普通以下の軽度の身体活動で呼吸困難や疲労、胸痛や失神などが起こる。				
IV度：どんな身体活動も全て苦痛となる肺高血圧症患者 これらの患者は右心不全の症状を表している。 安静時にも呼吸困難及び／又は疲労がみられる。 どんな身体活動でも自覚症状の増悪がある。				

肺動脈性肺高血圧症 重症度分類

新規申請時	自覚症状	平均肺動脈圧 (mPAP)	心係数 (CI)	肺血管拡張薬使用
Stage 1	WHO-PH/NYHA I～II	40>mPAP ≥ 25 mmHg		使用なし
Stage 2	WHO-PH/NYHA I～II	mPAP ≥ 40 mmHg		使用なし
Stage 3	WHO-PH/NYHA I～II	mPAP ≥ 25 mmHg		使用あり
	WHO-PH/NYHA III～IV	mPAP ≥ 25 mmHg	CI ≥ 2.5 L/min/m ²	使用の有無に係らず
Stage 4	WHO-PH/NYHA III～IV	mPAP ≥ 25 mmHg	CI<2.5 L/min/m ²	使用の有無に係らず
Stage 5	WHO-PH/NYHA IV	mPAP ≥ 40 mmHg		使用の有無に係らず
			PGI2持続静注・皮下注継続使用が必要な場合は自覚症状の程度、mPAPの値に関係なくStage 5	

更新時	自覚症状	心エコー検査での三尖弁収縮期圧較差 (TRPG)	肺血管拡張薬使用
Stage 1	WHO-PH/NYHA I, II	TRPG < 40 mmHg >または、有意なTRなし	使用なし
	WHO-PH/NYHA I, II	TRPG ≥ 40 mmHg	使用なし
Stage 2	WHO-PH/NYHA I	TRPG < 40 mmHg または、有意なTRなし	使用あり
	WHO-PH/NYHA I～II	TRPG ≥ 40 mmHg	使用あり
	WHO-PH/NYHA III	TRPG ≥ 40 mmHg	使用なし
Stage 3	WHO-PH/NYHA II, III	TRPG < 40 mmHg	使用あり
	WHO-PH/NYHA II, III	TRPG ≥ 60 mmHg	使用の有無に係らず
	WHO-PH/NYHA IV	TRPG < 60 mmHg	使用の有無に係らず
Stage 4			使用の有無に係らず
	WHO-PH/NYHA IV	TRPG ≥ 60 mmHg	使用の有無に係らず
Stage 5	WHO-PH/NYHA IV	TRPG ≥ 60 mmHg	使用の有無に係らず PGI2持続静注・皮下注継続使用が必要な場合はWHO-PH分類、mPAPの値に関係なくStage 5

自覚症状、mPAP、CI、肺血管拡張薬使用の項目全てを満たす最も高いStageを選択

自覚症状、TRPG、肺血管拡張薬使用の項目全てを満たす最も高いStageを選択。

更新時はStage 3以上又はNYHA II度以上または肺血管拡張薬を使用している場合を対象とする。

d. 症状

- 1+. 出血傾向、脾腫、貧血、門脈圧亢進に伴うその他の症状のうち1つもしくは複数を認め、治療を要するが、これによる身体活動の制限や介護を必要としない状態。
- 2+. 出血傾向、脾腫、貧血、門脈圧亢進に伴うその他の症状のうち治療を必要とするものを1つもしくは複数を認め、治療を要し、これによる身体活動の制限や介護を要する状態。
- 3+. 出血傾向、脾腫、貧血、門脈圧亢進に伴うその他の症状のうちいずれかの症状のコントロールが困難で著しくQOLを阻害する場合。

4. 身体活動制限: performance status

grade	performance status
0	無症状で社会活動ができ、制限をうけることなく、健常人と同等にふるまえる。
1	軽度の症状があり、肉体労働は制限を受けるが、歩行、軽労働や座業はできる、例えば軽い家事、事務など。
2	歩行や身の回りのことはできるが、時に少し介助がいることもある。軽労働はできないが、日中の50%以上は起居している。
3	身の回りにある程度のことはできるが、しばしば介助がいり、日中の50%以上は就床している。
4	身の回りのこともできず、常に介助がいり、終日就床を必要としている。

1+. PS 1

2+. PS 2 or 3

3+. PS 4

5. 関連する病態: 胆道閉鎖症を原因とする場合

a. 皮膚搔痒(白取の痒み重症度基準値のスコア)

程度	日中の症状	夜間の症状
0 なし	ほとんど、あるいは全く痒みを感じない	ほとんど、あるいは全く痒みを感じない
1 軽微	時にムズムズするが、特に搔かなくても我慢できる	就寝時わずかに痒いが、特に意識して搔くほどでもない。よく眠れる。
2 軽度	時には手がいき、軽く搔く程度。一度おさまり、あまり気にならない。	多少、痒みはあるが、搔けばおさまる。痒みのために目が覚めることはない。
3 中等度	痒くなり、人前でも搔く。痒みのためにイライラし、たえず搔いている。	痒くて目が覚める。ひと描きすると一応は眠れるが、無意識のうちに眠りながら搔く
4 高度	いてもたってもいられない痒み。搔いてもおさまらずますます痒くなり仕事も勉強も手につかない。	痒くてほとんど眠れない。しおちゅう搔いているが、搔くとますます痒みが強くなる。

1+. 上記の1程度の痒み

2+. 上記の2又は3程度の痒み

3+. 上記の4程度の痒み

b. 成長障害

1+. 身長 SD スコアが-1.5 SD 以下

2+. 身長 SD スコアが-2 SD 以下

3+. 身長 SD スコアが-2.5 SD 以下

6. 肝機能障害の評価: 採血データ及び Child-Pugh score

a. 血液データ

1+. 下記表の高度異常が2系列以上認められるもの。

b. Child-Pugh score

2+. 7~9点

3+. 10点以上

			高度異常
A系列	1	アルブミン	2.8g/dl未満
B系列	2	血清総ビリルビン	5.0mg/dl以上
C系列	3	AST	200単位以上
	4	ALT	200単位以上
D系列	5	GGTP	200単位以上

(難治性疾患克服研究事業における肝疾患の重症患者認定からの改変)

Child-Pughスコア

スコア	1点	2点	3点
脳症	なし	I-II°	III-IV°
腹水	なし	軽度	中等度
Bil (mg/dl)	<2	2-3	3<
Alb (g/dl)	3.5<	2.8-3.5	<2.8
PT (%)	70%<	40-70%	<40%

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

298 遺伝性脾炎

○ 概要

1. 概要

遺伝性脾炎とは、遺伝により慢性脾炎が多発する稀な疾病である。遺伝性脾炎の定義として Gross は、①血縁者に3人以上の脾炎症例を認め、②若年発症、③大量飲酒など慢性脾炎の成因と考えられるものが認められず、④2世代以上で患者が発生していることを挙げている。我が国では少子化に伴い明確な家族歴を得ることが困難なため、厚生労働省難治性脾疾患に関する調査研究班の策定した臨床診断基準に基づき診断される。

2. 原因

原因遺伝子変異として、カチオニックトリプシンオーゲン(*PRSS1*)遺伝子変異が約4割、脾分泌性トリプシンインヒビター(*SPINK1*)遺伝子変異が約3割、その他・不明が約3割とされる。脾炎発症の第一段階は、脾臓房細胞内でのトリプシンオーゲンの異所性活性化である。生体内には異所性のトリプシン活性化、さらに活性化したトリプシンを介する他の消化酵素の活性化による自己消化から脾臓を守るための防御機構が存在している。*PRSS1* 遺伝子異常により、トリプシンの活性化・不活性化のアンバランスが生じるとトリプシンの持続的活性化が生じ、脾炎を発症すると考えられている。しかしながら、*SPINK1* 遺伝子における最多の変異(p.N34S 変異)による脾炎発症機序は解明されておらず、また3割の家系では原因遺伝子異常を認めず、発病機構は明らかではない。

3. 症状

発症は 10 歳以下が多く、幼児期より腹痛、恶心、嘔吐、下痢などの急性脾炎様発作を反復し、多くは慢性脾炎へと進行し、脾外分泌機能不全や糖尿病を高率に合併する。頻回な脾炎発作のための入院や疼痛コントロールのために内視鏡治療や外科手術が必要となる症例も多い。

4. 治療法

疼痛のコントロールと、脾内外分泌障害に対する補充療法といった対症療法にとどまり、根治的治療はない。

5. 予後

一般的の慢性脾炎に比べて遺伝性脾炎の発症が幼少時と若く有病期間が長いことや、炎症が反復・持続し高度となりやすいため、脾外分泌機能不全や糖尿病を高率に合併し、QOL は著しく低下する。さらに遺伝性脾炎患者の脾癌発症率は一般人口のそれと比べて、約 50 倍から 90 倍と高率である。わが国の全国調査における脾癌累積罹患率は 50 歳で 7.1%、70 歳で 22.8% であった。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和元年度医療受給者証保持者数)
100人未満
2. 発病の機構
不明(主にトリプシンの活性化・不活性化に関する遺伝子異常によることが想定されている。)
3. 効果的な治療方法
未確立(膵外分泌及び内分泌機能不全に対する対症療法にとどまる。)
4. 長期の療養
必要
5. 診断基準
あり(研究班作成の診断基準あり。)

6. 重症度分類

○急性膵炎発作を直近1年に1回以上起こしている場合

○膵外分泌機能不全^{注1}又はインスリン投与を必要とする膵性糖尿病を認める場合
を重症とし、対象とする。

^{注1} 膵外分泌機能不全については、慢性膵炎の診断項目⑤も参考して BT-PABA(PFD)試験や血中膵酵素値の低下(膵型アミラーゼ、リパーゼ)、栄養パラメーター(総コレステロール、中性脂肪)などの検査所見と、脂肪便や体重減少などの臨床症状をもとに総合的に診断する。

○ 情報提供元

「小児期・移行期を含む包括的対応を要する希少難治性肝胆膵疾患の調査研究」

研究代表者 東北大学大学院医学系研究科 小児外科学分野 客員教授 仁尾正記

<診断基準>

再発性急性脾炎あるいは慢性脾炎(確診及び準確診)症例で、以下の①～④の4項目のうち①を満たす場合、あるいは②、③、④の全てを満たす場合、遺伝性脾炎と診断される。

- ①カチオニックトリプソーゲン(*PRSS1*)遺伝子の p.R122H ないし p.N29I 変異が認められる
- ②世代にかかわらず、脾炎患者2人以上の家族歴がある
- ③少なくとも1人の脾炎患者は、大量飲酒など慢性脾炎の成因と考えられるものが認められない
- ④単一世代の場合、少なくとも1人の患者は40歳以下で発症している

<それぞれの定義>

急性脾炎

1. 上腹部に急性腹痛発作と圧痛がある。
2. 血中又は尿中に脾酵素の上昇がある。
3. 超音波、CT 又は MRI で脾に急性脾炎に伴う異常所見がある。

上記3項目中2項目以上を満たし、他の脾疾患及び急性腹症を除外したものを急性脾炎と診断する。

注:脾酵素は脾特異性の高いもの(脾アミラーゼ、リパーゼなど)を測定することが望ましい。

再発性急性脾炎

慢性脾炎の診断基準を満たさず、急性脾炎発作を複数回反復するものである。多くは微小胆石によるものと推測されているが、遺伝性脾炎の一部も含まれると考えられる。

慢性脾炎

慢性脾炎の診断項目

- ①特徴的な画像所見
- ②特徴的な組織所見
- ③反復する上腹部痛又は背部痛
- ④血中又は尿中脾酵素値の異常
- ⑤脾外分泌障害
- ⑥1日 60 g 以上(純エタノール換算)の持続する飲酒歴又は脾炎関連遺伝子異常
- ⑦急性脾炎の既往

慢性脾炎確診:a、b のいずれかが認められる。

- a. ①又は②の確診所見。
- b. ①又は②の準確診所見と、③④⑤のうち2項目以上。

慢性脾炎準確診:①又は②の準確診所見が認められる。

早期慢性脾炎:③～⑦のいずれか3項目以上と早期慢性脾炎の画像所見が認められる。

注 1.他の膵疾患、特に膵癌、膵管内乳頭粘液性腫瘍(IPMN)との鑑別が重要である。

注 2.①、②のいずれも認めず、③～⑦のいずれかのみ 3 項目以上有する症例のうち、早期慢性膵炎に合致する画像所見が確認されず、他の疾患が否定されるものを慢性膵炎疑診例とする。疑診例には EUS を含む画像診断を行うことが望ましい。

注 3.③～⑦のいずれか 2 項目のみ有し早期慢性膵炎の画像所見を示す症例のうち、他の疾患が否定されるものは早期慢性膵炎疑診例として、注意深い経過観察が必要である。付記.早期慢性膵炎の実態については、長期予後を追跡する必要がある。

慢性膵炎の診断項目

①特徴的な画像所見

確診所見：以下のいずれかが認められる。

- a. 脇管内の結石。
- b. 脇全体に分布する複数ないしひ漫性の石灰化。
- c. MRCP 又は ERCP 像において、主膵管の不規則な^{*1} 拡張と共に膵全体に不均等に分布する分枝膵管の不規則な拡張管の拡張。
- d. ERCP 像において、主膵管が膵石や蛋白栓などで閉塞又は狭窄している場合、乳頭側の主膵管と分枝膵管の不規則な拡張。

準確診所見：以下のいずれかが認められる。

- a. MRCP 又は ERCP 像において、膵全体に不均等に分布する分枝膵管の不規則な拡張、主膵管のみの不規則な拡張、蛋白栓のいずれか。
- b. CT において、主膵管の不規則なびまん性の拡張と共に膵の変形や萎縮。
- c. US(EUS)において、膵内の結石又は蛋白栓と思われる高エコー、又は主膵管の不規則な拡張を伴う膵の変形や萎縮。

②特徴的な組織所見

確診所見：膵実質の脱落と線維化が観察される。膵線維化は主に小葉間に観察され、小葉が結節状、いわゆる硬変様をなす。

準確診所見：膵実質が脱落し、線維化が小葉間又は小葉間・小葉内に観察される。

④血中又は尿中膵酵素値の異常

以下のいずれかが認められる。

- a. 血中膵酵素が連續して複数回にわたり正常範囲を超えて上昇あるいは正常下限未満に低下。
- b. 尿中膵酵素が連續して複数回にわたり正常範囲を超えて上昇。

⑤膵外分泌障害

BT-PABA 試験(PFD 試験)で尿中 PABA 排泄率の明らかな低下^{*3}を認める。

⑥1 日 60 g 以上(純エタノール換算)の持続する飲酒歴又は膵炎関連遺伝子異常^{*4}

早期慢性膵炎の画像所見

a、b のいずれかが認められる。

a.以下に示す EUS 所見 4 項目のうち、1)又は 2)を含む 2 項目以上が認められる。1)点状又は索状高エコー(Hyperechoic foci[non-shadowing]or Strands) 2)分葉エコー(Lobularity)

3)主膵管境界高エコー(Hyperechoic MPD margin)

4)分枝膵管拡張(Dilated side branches)

b.MRCP 又は ERCP 像で、3 本以上の分枝膵管に不規則な拡張が認められる。

*1“不規則”とは、膵管径や膵管壁の平滑な連続性が失われていることをいう。

*2“血中膵酵素”の測定には膵アミラーゼ、リパーゼ、トリプシン、エラスターーゼ 1 など膵特異性の高いものを用いる。

*3“BT-PABA 試験(PFD 試験)における尿中 PABA 排泄率の低下”とは、6 時間排泄率 70%以下をいい、複数回確認することが望ましい。

*4“膵炎関連遺伝子異常”とは、カチオニックトリプシノーゲン(*PRSS1*)遺伝子の p.R122H 変異や p.N29I 変異、膵分泌性トリプシンインヒビター(*SPINK1*)遺伝子の p.N34S 変異や c.194+2T>C 変異など、膵炎との関連が確立されているものを指す。

＜重症度分類＞

1. 急性膵炎発作を直近1年に1回以上起こしている場合
2. 脇外分泌機能不全^{注1}又はインスリン投与を必要とする膵性糖尿病を認める場合

上記1、2のいずれか1つ以上を満たす場合を重症とし、対象とする。

^{注1} 脇外分泌機能不全については、慢性膵炎の診断項目⑤も参考して BT-PABA(PFD)試験や血中膵酵素値の低下(膵型アミラーゼ、リパーゼ)、栄養パラメーター(総コレステロール、中性脂肪)などの検査所見と、脂肪便や体重減少などの臨床症状をもとに総合的に診断する。

※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が必要なものについては、医療費助成の対象とする。

338 進行性家族性肝内胆汁うつ滞症

○ 概要

1. 概要

進行性家族性肝内胆汁うつ滞症(Progressive familial intrahepatice cholestasis ; PFIC)は、乳児期に発症する遺伝性の肝内胆汁うつ滞症である。常染色体劣性遺伝形式をとる疾患で原因遺伝子は現在までにPFIC1-5 の 5 病型が OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man)に登録されている。PFIC3 を除き、血清直接ビリルビン、総胆汁酸及び AST・ALT の高値、 γ -GTP 値は正常又は軽度高値であることが特徴である。その後、新たに PFIC6 から PFIC12 までが OMIM から発表された。

症状はいずれも乳児期から慢性肝内胆汁うつ滞による肝脾腫や著明な瘙痒感を呈して進行性の経過をとるが、PFIC1 では下痢、膵機能不全、難聴など肝外症状を合併するのに対し、PFIC2 及び PFIC4 は症状が肝に限局する一方で早期に肝不全が進行し、時に肝細胞癌を発症することが知られている。治療法は利胆剤、脂溶性ビタミン補充などの対症療法が主体で、保存的治療の無効例は肝移植の適応となる。移植後の経過は肝外症状の有無により異なる。PFIC3 以降は日本人では発症が極めて稀である。

2. 原因

PFIC1 の原因遺伝子は *ATP8B1* であり、typeIV P-type ATPase subfamily の FIC1(familial intrahepatice cholestasis 1)蛋白をコードする。FIC1 蛋白の異常により、肝細胞、小腸細胞において胆汁酸代謝にかかわる核内受容体 FXR (Farnesoid X receptor)の発現を低下させる。肝での FXR の低下は、胆汁酸トランスポーターである BSEP(bile salt export pump)の発現低下を引き起こし、胆汁分泌を妨げる。PFIC2 の原因遺伝子は *ABCB11* であり、BSEP(bile salt export pump)蛋白をコードする。BSEP は肝細胞の毛細胆管膜に発現し、一次胆汁酸を毛細胆管腔に分泌させる。BSEP の異常では、肝細胞から胆管内に胆汁酸を分泌できず、胆汁酸が蓄積し、巨細胞性肝炎、胆汁うつ滞をきたす。PFIC3 の原因遺伝子は *ABCB4* であり、MDR3(multi drug resistance 3 P-glycoprotein)蛋白をコードする。MDR3 蛋白の異常により、胆汁中のリン脂質が不足し、胆汁酸とのミセル形成ができなくなり、胆汁酸の界面活性作用により胆管上皮や胆管細胞の障害を来す。PFIC4 の原因遺伝子は *TJP2* 遺伝子であり、タイトジャンクション蛋白 TJP2 をコードし、TJP2 欠損により毛細胆管の構造異常から PFIC が発症する。PFIC5 の原因遺伝子は *NR1H4* 遺伝子であり、FXR をコードし、FXR 欠損により PFIC が発症する。その後新たに PFIC6 から PFIC12 までが OMIM から発表された。2023 年 8 月時点で挙げられている PFIC(原因遺伝子(イタリック)、コードされるたんぱく質)は、PFIC6 (*SLC51A*、*SLC51A* または *OST α*)、PFIC7 (*USP53*、*USP53*)、PFIC8 (*KLF12*、*KLF12*)、PFIC9 (*ZFYVE19*、*MPFYVE* または *ANCHR*)、PFIC10 (*MYO5B*、*MYO5B*)、PFIC11 (*SEMA7A*、*SEMA7A*)、PFIC12 (*VPS33B*、*VPS33B*)である。

3. 症状

PFIC1 は、乳児期から遷延性黄疸として発症し、成長障害、肝不全へと進行する。また肝脾腫、著明な瘙痒感を呈する。その他、低身長、特異的指趾(stubby fingers)を呈する。FIC1 は肝臓のほか、腎臓、小腸、膵臓、蝸牛有毛細胞、膀胱、胃でも発現しているため、胆汁うつ滞性肝障害とともに、肝外症状として下痢や膵炎、難聴をきたすこともある。血液検査では直接ビリルビン、総胆汁酸及び AST/ALT の高値を呈するが、血清コレステロール、 γ -GTP 値は上昇しない。肝組織では、胆汁うつ滞が小葉間胆管よりも毛細胆管

でみられることが特徴である。電子顕微鏡では毛細胆管内に Byler's bile と呼ばれる粗雑な胆汁の顆粒が認められる(PFIC2 では胆汁は無構造である)。間欠的に症状を呈する軽症型の存在が知られ、良性反復性肝内胆汁うつ滞症 (benign recurrent intrahepatic cholestasis; BRIC) 1 型と呼ばれているが、遺伝子変異と疾患の重症度の相関は知られていない。

PFIC2 において原因となる BSEP は肝細胞にのみ発現し肝外症状を来さないが、肝不全への進行は早く、若年の内に肝細胞癌を発症する例もある。血液検査では、直接ビリルビン、総胆汁酸及び AST・ALT の高値を呈するが、 γ -GTP 値は上昇しない。肝組織では、巨細胞性肝炎が特徴的とされるが、全例で認められるものではない。また早期より肝硬変像を呈する。PFIC1 と同様に、間欠的に症状を呈する軽症型の存在が知られ、良性反復性肝内胆汁うつ滞症 2 型(BRIC2)が存在する。

PFIC3 は乳児期に遷延性黄疸で発症するものから妊娠中に胆石症などで発症する例まで様々である。PFIC3 では γ -GTP 値も高値を示す。PFIC4 以降は非常に稀であるが国内において患者が確認されているものもある。

4. 治療法

治療としてはいずれも、ウルソデオキシコール酸、フェノバルビタールの内服と脂溶性ビタミンの補充、必須脂肪酸強化 MCT フォーミュラ (MCT ミルク)が用いられている。ウルソデオキシコール酸は、肝障害予防目的で初期の段階で全ての患儿に使用される。また、リファンピシンも一時的に有効であることが多い。瘙痒の軽減や病気の進行を遅らせる目的で外胆汁瘻造設術を施行する場合がある。最終的には肝移植の適応となるが、PFIC2 では根治的であるが、PFIC1 では肝移植施行後も小腸吸収不全は解消せず、さらに下痢の悪化やグラフト肝が脂肪肝となるなど必ずしも術後の QOL は良くない。また、肝移植後の PFIC2 において”再発”的報告があり、これはレシピエントの BSEP に対する自己抗体の出現によるものであり、本邦でも報告されている。

5. 予後

PFIC1 では、FIC1 蛋白は肝臓だけでなく腸管など多臓器に発現しているため、肝移植後に胆汁酸が排泄されるようになると、小腸において FIC1 欠損のため胆汁酸を吸収できず、大腸に多量の胆汁酸が流入することにより難治性の下痢を認め成長障害をきたす。一方、BSEP 蛋白は肝臓のみに発現しているため、PFIC2 では肝移植後の予後は再発がなければ良好である。BRIC では、無治療で自然軽快することが多いが、長期には PFIC に移行する症例の報告もあり、最近では、連続したスペクトラムと考えられている。

○ 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(遺伝子異常が見出されているが具体的な発病機構は未解明である。)

原因遺伝子は複数あり、同定が進んでいるものの、病態は未解明である(PFIC1 は FIC1 蛋白をコードする *ATP8B1* 遺伝子、PFIC2 は胆汁酸トランスポーターである BSEP 蛋白をコードする *ABCB11* 遺伝子、PFIC3 は MDR3 をコードする *ABCB4* 遺伝子、PFIC4 はタイトジャンクション蛋白 TJP2 をコードする *TJP2* 遺伝子、PFIC5 核内転写因子 FXR をコードする蛋白 *NR1H4* 遺伝子、PFIC6 は SLC51A(別名 OST α)をコードする *SLC51A* 遺伝子、PFIC7 は USP53 をコードする *USP53* 遺伝子、PFIC8 は KLF12 をコードする

KLF12 遺伝子、PFIC9 は MPFYVE(別名 ANCHR)をコードする *ZFYVE19* 遺伝子、PFIC10 は MYO5B をコードする *MYO5B* 遺伝子、PFIC11 は SEMA7A をコードする *SEMA7A* 遺伝子、PFIC12 は VPS33B をコードする *VPS33B* 遺伝子の変異によって発症する。)

3. 効果的な治療方法

未確立(対症療法のみである。重症例では肝移植が必要となる。)

4. 長期の療養

必要(進行性である。)

5. 診断基準

あり(小児慢性特定疾病情報センター 慢性消化器疾患 26. 告示番号 13. 進行性家族性肝内胆汁うつ滞症 診断の手引き 登録日:2020年8月8日 文責 日本小児栄養消化器肝臓学会)

6. 重症度分類

研究班作成の重症度分類で重症度2以上を対象とする。

○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業 「小児期・移行期を含む包括的対応を要する希少難治性肝胆膵疾患の調査研究」

研究代表者 東北大学大学院医学系研究科 小児外科科学分野 教授 仁尾正記

分担研究者 近畿大学奈良病院 小児科 准教授 近藤宏樹

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

A. 主要症状及び所見

1. 遅延する黄疸、白色便、脂肪便
2. 肝腫大

以上に加え、加齢とともに次の項目が加わる。

3. 体重増加不良、低身長
4. 著明な瘙痒感
5. 鼻出血などの出血傾向、貧血

B. 検査所見

1. 血液検査所見

直接ビリルビン値・総胆汁酸・AST・ALT が高値である。

1型(FIC1 病)及び 2型(BSEP 病)では AST・ALT の高値にもかかわらず γ -GTP が正常又は軽度高値、3型(MDR3 病)では γ -GTP 値は高値である。

2. 肝生検で下記の所見が認められる

光学顕微鏡所見: 1型では胆汁うつ滞が小葉間胆管よりも毛細胆管でみられやすい。2型では巨細胞性肝炎が特徴的であり、BSEP 蛋白が免疫染色で観察されない。早期より肝硬変像を呈する。

電子顕微鏡所見: 1型では Byler's bile が時に見られる。2型では胆汁は無構造。

C. 鑑別診断

胆道閉鎖症、アラジール症候群、シトリン欠損症、先天性胆汁酸代謝異常症、新生児ヘモクロマトーシス、ニーマンピック病 C 型、新生児硬化性胆管炎、ミトコンドリア肝症、ductal plate malformation などの発生異常、内分泌疾患又は染色体疾患。

D. 遺伝学的検査

1. *ATP8B1*(1型)、*ABCB11*(2型)、*ABCB4*(3型)、*TJP2*(4型)、*NR1H4*(5型)、*SLC51A*(6型)、*USP53*(7型)、*KLF12*(8型)、*PZFYVE19*(9型)、*MYO5B*(10型)、*SEMA7A*(11型)、*VPS33B*(12型)遺伝子に変異を認める。その他、新たに OMIM に加わった原因遺伝子も含める。

<診断のカテゴリー>

Definite:A-1及びA-2を満たし、A-3、A-4又はA-5のいずれかを満たし、D. 遺伝学的検査で異常を認めるもの

Probable:A-1及びA-2を満たし、A-3、A-4又はA-5のいずれかを満たし、B-1及びB-2を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外し、D. 遺伝学的検査で異常を認めない又は遺伝学的検査未実施のもの

Possible:A-1及びA-2を満たし、A-3、A-4又はA-5のいずれかを満たし、B-1又はB-2を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

<重症度分類>

診断基準を満たすものについて、以下のように分類し、重症度2以上を対象とする。

重症度分類は、以下の重症度判定項目により判定する。

【重症度判定項目】

1. 胆汁うっ滞の状態

- 1+. 持続的な顕性黄疸を認めるもの。

2. 易出血性

- 1+. 出血傾向、貧血のうち一つ又は複数を認めるが、治療を要しない。

- 2+. 出血傾向、貧血のうち治療を必要とするものを一つ又は複数を認める。

- 3+. 治療に抵抗し、対症療法として輸血を要する。

3. 皮膚瘙痒(白取の痒み重症度基準値のスコア)

- 1+. 下記表の 1 度の痒み

- 2+. 下記表の 2 又は 3 度の痒み

- 3+. 下記表の 4 度の痒み

皮膚瘙痒(白取の痒み重症度基準値のスコア)

程度	日中の症状	夜間の症状
----	-------	-------

0 なし	ほとんど、あるいは全く痒みを感じない。	ほとんど、あるいは全く痒みを感じない。
1 軽微	時にムズムズするが、特にかかなくても我慢できる。	就寝時わずかに痒いが、特に意識してかくほどでもない。よく眠れる。
2 軽度	時には手がいき、軽くかく程度。一度おさまり、あまり気にならない。	多少、痒みはあるが、かけばおさまる。痒みのために目が覚めることはない。
3 中等度	痒くなり、人前でもかく。痒みのためにイライラし、たえずかいている。	痒くて目が覚める。ひとかきすると一応は眠れるが、無意識のうちに眠りながらかく。
4 高度	いてもたってもいられない痒み。かいてもおさまらずますます痒くなり仕事も勉強も手につかない。	痒くてほとんど眠れない、しおちゅうかいでいるが、かくとますます痒みが強くなる。

4. 成長障害

- 1+. 身長 SD スコアが-1.5SD 以下
- 2+. 身長 SD スコアが-2SD 以下
- 3+. 身長 SD スコアが-2.5SD 以下

5. 肝機能障害の評価: 血液データ及び症状

①血液データ

- 1+. 下記表の血液検査の中等度異常が 1 系列のみ認められるもの。
- 2+. 下記表の血液検査の中等度異常が 2 系列以上認められるもの。
- 3+. 下記表の血液検査の高度異常が 1 系列以上認められるもの。

②症状

- 1+. 下記表の腹水又は脳症を認めないもの。
- 2+. 下記表の腹水又は脳症の中等度の異常を認めるもの。
- 3+. 下記表の腹水又は脳症の高度異常を認めるもの。

検査項目/臨床所見	基準値	中等度の異常	高度異常
血清総ビリルビン (mg/dL)	0.3~1.2	2.0 以上 3.0 以下	3.0 超
血清アルブミン (g/dL)(BCG 法)	4.2~5.1	3.0 以上 3.5 以下	3.0 未満
血小板数 (万/μL)	13~35	5 以上 10 未満	5 未満
プロトロンビン時間 (PT) (%)	70 超~130	40 以上 70 以下	40 未満
腹水	—	腹水あり	難治性腹水あり
脳症	—	I 度	II 度以上

6. 身体活動制限: performance status

- 1+. 下記表のイに該当するもの
- 2+. 下記表のウ又はエに該当するもの
- 3+. 下記表のオに該当するもの

区分	一般状態
ア	無症状で社会活動ができ、制限を受けることなく、発病前と同等にふるまえるもの。
イ	軽度の症状があり、肉体労働は制限を受けるが、歩行、軽労働や座業はできるもの。例えば、軽い家事、事務など。
ウ	歩行やみのまわりのことはできるが、時に少し介助が必要なころもあり、軽労働は出来ないが、日中の50%以上は起居しているもの。
エ	身のまわりのある程度のことはできるが、しばしば介助が必要で、日中の50%以上は就床しており、自力では屋外への外出等がほぼ不可能となったもの。
オ	身のまわりのこともできず、常に介助を必要とし、終日就床を強いられ、活動の範囲がおむねベッド周辺に限られるもの。

重症度判定

	軽快者	重症度1	重症度2	重症度3
胆汁うつ滞	—	1+	ND	ND
易出血性	—	1+	2+	3+
皮膚瘙痒	—	1+	2+	3+
成長障害	—	1+	2+	3+
肝機能・血液データ	—	1+	2+	3+
肝機能・症状	—	1+	2+	3+
身体活動制限	—	1+	2+	3+

重症度判定項目の中で最も症状の重い項目を該当重症度とする。

胆汁うつ滞については、あれば重症度1以上。重症度2以上かどうかは他の6項目の状態によって決定され、必ずしも胆汁うつ滞の存在は必要とはしない。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

103 CFC 症候群

○ 概要

1. 概要

CFC 症候群 (Cardio-Facio-Cutaneous 症候群 (心臓・顔・皮膚症候群)) は、細胞内 Ras/MAPK シグナル伝達経路に存在する遺伝子の先天的な異常によって、成長障害、幼少時からの知的障害、薄い眉毛や側頭部狭小などの特徴的な顔つき、脆弱でカールした毛髪、湿疹・角化異常・魚鱗癬などの皮膚症状、先天性心疾患、肥大型心筋症、てんかん、斜視、頭蓋縫合早期癒合症、下腿浮腫などがみられる遺伝性疾患。

2. 原因

約半数強の患者で、*KRAS*、*BRAF*、*MAP2K1 (MEK1)*、*MAP2K2 (MEK2)* 遺伝子のいずれかに先天的な異常が認められる。残る患者群では、病因遺伝子はまだ同定されていない。これらの遺伝子は細胞内 Ras/MAPK シグナル伝達経路に存在するが、その異常がなぜ種々の臨床症状をきたすかについては解明されていない。

3. 症状

成長障害、幼少時からの知的障害、薄い眉毛や側頭部狭小などの特徴的な顔つき、脆弱でカールした毛髪、湿疹・角化異常・魚鱗癬などの皮膚症状、先天性心疾患、肥大型心筋症、てんかん、斜視、頭蓋縫合早期癒合症、下腿浮腫などが認められる。

4. 治療法

根本的な治療法は知られていない。対症療法が行われる。心疾患や悪性腫瘍の早期発見と早期治療が、予後を大きく改善する。

5. 予後

ときに、白血病などの悪性腫瘍を合併する。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和元年度医療受給者証保持者数)

100 人未満

2. 発病の機構

不明(遺伝子異常が示唆されている。)

3. 効果的な治療方法

未確立(根本的治療なし。)

4. 長期の療養

必要(成長障害、幼少時からの知的障害などがみられる。)

5. 診断基準

あり(学会関与の診断基準等あり。)

6. 重症度分類

研究班による重症度分類を用い、基準を満たすものを対象とする。

○ 情報提供元

「先天異常症候群の登録システムと治療法開発をめざした検体共有のフレームワークの確立」

研究代表者 慶應義塾大学医学部・臨床遺伝学センター 教授 小崎健次郎

<診断基準>

CFC 症候群(Cardio-Facio-Cutaneous 症候群(心臓・顔・皮膚症候群))

- 1) 特徴的な臨床症状があり、該当する病因遺伝子(*KRAS*, *BRAF*, *MAP2K1* (*MEK1*)、*MAP2K2* (*MEK2*))のいずれかに変異が認められる。
 - 2) 下記の4項目を全て満たす。
 - ・特徴的な顔貌(>92%)
 - ・知的障害(100%)
 - ・心疾患(84%):肥大型心筋症(44%)、肺動脈狭窄症(36%)、不整脈(12%)
 - ・多彩な皮膚症状:毛孔角化症(60%)、角化症(56%)、色素沈着症(40%)
- 1)又は2)を対象とする。

<参考>臨床症状とその合併頻度

- ・特徴的な顔貌(>92%)
- ・知的障害(100%)
- ・言葉の遅れ(96%)
- ・カールした毛髪(96%)
- ・相対的大頭症(92%)
- ・短頸(88%)
- ・低身長(76%)
- ・心疾患(84%):肥大型心筋症(44%)、肺動脈狭窄症(36%)、不整脈(12%)
- ・多彩な皮膚症状:毛孔角化症(60%)、角化症(56%)、色素沈着症(40%)

＜重症度分類＞

※下記の基準(ア)、基準(イ)、基準(ウ)又は基準(エ)のいずれかを満たす場合

基準(ア)：症状として、けいれん発作、意識障害、体温調節異常、骨折又は脱臼のうちいずれか一つ以上続く場合

基準(イ)：現在の治療で、強心薬、利尿薬、抗不整脈薬、抗血小板薬、抗凝固薬、末梢血管拡張薬、 β ブロッカーのいずれかが投与されている場合

基準(ウ)：治療で、呼吸管理(人工呼吸器、気管切開術後、経鼻エアウェイ等の処置を必要とするもの)、酸素療法、胃管・胃瘻・中心静脈栄養等による栄養のうち一つ以上を行う場合

基準(エ)：腫瘍等を合併し、組織と部位が明確に診断されている場合。ただし、治療後から5年経過した場合は対象としないが、再発などが認められた場合は、再度対象とする。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

104 コステロ症候群

○ 概要

1. 概要

先天的な *HRAS* 遺伝子の異常によって、成長・発達障害、知的障害、特徴的な顔貌、緩い皮膚、巻き毛、乳頭腫、肥大型心筋症、悪性腫瘍の合併などがみられる遺伝性疾患。

2. 原因

HRAS 遺伝子の先天的な異常による。しかし、従来がん遺伝子として知られてきた *HRAS* の異常が、なぜこのような発達障害や種々の症状を来すかについては解明されていない。

3. 症状

成長・発達障害、知的障害、特徴的な顔貌（ふっくらした頬、広い鼻尖など）、緩い皮膚、巻き毛、乳頭腫、肥大型心筋症などが認められる。

4. 治療法

根本的な治療法は知られていない。悪性腫瘍の早期発見・早期治療が予後を大きく改善することから、定期検診が必要である。

5. 予後

約 10% に、膀胱がん、横紋筋肉腫、神経芽細胞腫などの悪性腫瘍を合併する。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和元年度医療受給者証保持者数)

100 人未満

2. 発病の機構

不明（遺伝子の異常が示唆されている。）

3. 効果的な治療方法

未確立（根本的治療なし。）

4. 長期の療養

必要

5. 診断基準

あり（学会関与の診断基準等あり。）

6. 重症度分類

研究班による重症度分類を用い、基準を満たすものを対象とする。

○ 情報提供元

「先天異常症候群の登録システムと治療法開発をめざした検体共有のフレームワークの確立班」

研究代表者 慶應義塾大学医学部・臨床遺伝学センター 教授 小崎健次郎

<診断基準>

1) 特徴的な症状を認め、生殖細胞系列において *HRAS* 遺伝子変異が同定される。

2) 下記の7項目を全て満たす。

- ・特徴的な顔貌(ふつらした頬、広い鼻尖など)・毛髪
- ・出生後の哺乳障害
- ・手掌・足底の深いしわ
- ・相対的大頭症
- ・心疾患:肥大型心筋症、肺動脈狭窄、不整脈など
- ・アキレス腱の硬化
- ・幼少時からの知的障害

1)又は2)を対象とする。

<参考>臨床症状とその合併頻度

- ・特徴的な顔貌(92%)
- ・出生後の哺乳障害(88%)
- ・手足の深いしわ(88%)
- ・幼少時からの知的障害(81%)
- ・相対的大頭症(85%)
- ・カールしていくて疎な毛髪(77%)
- ・柔らかく緩い皮膚(77%)・短頸(58%)
- ・指関節の可動性亢進(58%)
- ・心疾患(73%)～肥大型心筋症(58%)、不整脈(30%)
- ・患者の約 15%に悪性腫瘍(膀胱癌、神経芽細胞腫、横紋筋肉腫など)を合併

(注)本診断基準は未成年にのみ適用される(成人以降に診断される例が確認されていない。)。

＜重症度分類＞

※下記の基準(ア)、基準(イ)、基準(ウ)又は基準(エ)のいずれかを満たす場合

基準(ア)：症状として、けいれん発作、意識障害、体温調節異常、骨折又は脱臼のうちいずれか一つ以上続く場合

基準(イ)：現在の治療で、強心薬、利尿薬、抗不整脈薬、抗血小板薬、抗凝固薬、末梢血管拡張薬、βブロッカーのいずれかが投与されている場合

基準(ウ)：治療で、呼吸管理(人工呼吸器、気管切開術後、経鼻エアウェイ等の処置を必要とするもの)、酸素療法、胃管・胃瘻・中心静脈栄養等による栄養のうち一つ以上を行う場合

基準(エ)：腫瘍等を合併し、組織と部位が明確に診断されている場合。ただし、治療後から5年経過した場合は対象としないが、再発などが認められた場合は、再度対象とする。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

105 チャージ症候群

○ 概要

1. 概要

CHD7 遺伝子のヘテロ変異により発症する先天異常症候群である。発症頻度は、出生児 20,000 人に1人程度に発症する希少疾患である。C-網膜の部分欠損(コロボーマ)、H-心奇形、A-後鼻孔閉鎖、R-成長障害・幼少時からの知的障害、G-外陰部低形成、E-耳形態異常・聴覚障害を主症状とし、これらの頭文字の組み合わせにより命名されている。

2. 原因

チャージ症候群の原因遺伝子は、8番染色体 8q12.1 に存在する Chromodomain helicase DNA binding protein-7 (*CHD7*) であるが、多系統にわたり障害が発症する機序は不明である。

3. 症状

- ①成長障害や幼少時からの知的障害はほぼ必発である。成長障害は出生後に顕著となる。一部の症例に成長ホルモン分泌不全を伴う。
- ②70%程度に先天性心疾患を認める。
- ③顔面の非対称性(顔面神経麻痺症状)を認める。左右の耳介の形態も異なることが多い。眼瞼下垂、前上顎部の低形成(Premaxillary Underdevelopment)、下顎低形成(PierreRobin シークエンス)、口唇口蓋裂などの合併あり。これらの奇形に加えて、咽頭・喉頭の協調運動の低下により、哺乳障害・嚥下障害を来す。
- ④片側ないし両側性の虹彩・網膜・脈絡膜・乳頭のコロボーマ(欠損)はほぼ必発である。
- ⑤耳垂の無又は低形成などの耳形態異常に加え、感音性・伝音性又は混合性難聴を認める。
- ⑥膜性・骨性の後鼻孔閉鎖(狭窄)を認める。口蓋裂の合併例も多く、その場合には後鼻孔閉鎖を認めない。
- ⑦停留精巣・尿道下裂・陰唇の低形成・二次性徴の欠如など性器低形成(~70%)

4. 治療法

多臓器に合併症を来すため、多面的な医療管理を必要とする。乳幼児期早期の生命予後を決めるのは先天性心疾患と呼吸器障害である。速やかに、気道(後鼻孔・口蓋・喉頭・気管)、心臓の評価と治療を進める。必要に応じて、後鼻孔閉鎖・狭窄に対する外科的治療を行う。喉頭の構造異常等により上気道閉塞を生じる場合には気管切開を行う場合もある。多くの患者では嚥下機能が低下しており、周術期には誤嚥に注意する。成長障害・幼少時からの知的障害を合併することから栄養・成長・療育等の問題について、早期介入・継続的なフォローを必要とする。哺乳障害・摂食障害が続く場合には経管栄養・胃瘻造設をおこなう。

5. 予後

成長障害・幼少時からの知的障害に加えて視力障害、心不全・チアノーゼ、呼吸障害、性腺機能不全、聴覚障害などを合併する。循環器・呼吸器という生命維持に必須の臓器の障害に感覚器の二重障害(聴覚障害・視覚障害)を伴う、慢性的かつ持続的な疾患であり、生活面での長期にわたる支障を来す。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和元年度医療受給者証保持者数)

100人未満

2. 発病の機構

不明(多系統にわたり障害が発症する機序は不明。)

3. 効果的な治療方法

なし(根治療法なし。)

4. 長期の療養

必要(生活面での長期にわたる支障を来す。)

5. 診断基準

あり(学会関与の診断基準等あり。)

6. 重症度分類

研究班による重症度分類を用い、基準を満たすものを対象とする。

○ 情報提供元

「CHARGE 症候群の成人期の病像の解明と遺伝子診断の臨床応用・iPS 細胞の確立」

研究代表者 慶應義塾大学医学部・小児科学教室 准教授 小崎健次郎

「先天性異常の疾患群の診療指針と治療法開発をめざした情報・検体共有のフレームワークの確立」

研究代表者 慶應義塾大学医学部・臨床遺伝学センター 教授 小崎健次郎

「国際標準に立脚した奇形症候群領域の診療指針に関する学際的・網羅的検討」

研究代表者 慶應義塾大学医学部・臨床遺伝学センター 教授 小崎健次郎

「小児慢性特定疾患の登録・管理・解析・情報提供に関する研究」

研究代表者 国立成育医療研究センター 病院長 松井陽

<診断基準>

Definite と Probable を対象とする。

診断のカテゴリー

(1) Definite

症状のいずれかから本症を疑い、原因遺伝子(*CHD7* 遺伝子)に変異を認める。

(2) Probable

必発症状を有し、大症状2つ以上有する。

又は、必発症状を有し、大症状1つと小症状2つを有する。

必発症状：

- ① 耳介形態異常を伴う両側性難聴
- ② 低身長
- ③ 幼少時からの知的障害

大症状：

- ① 眼コロボーマ(種類を問わない。)
- ② 後鼻孔閉鎖又は口蓋裂
- ③ 顔面神経麻痺又は非対称な顔

小症状：

- ① 先天性心疾患
- ② 食道気管形態異常
- ③ 矮小陰茎若しくは停留精巣(男児)又は小陰唇低形成(女児)

＜重症度分類＞

※下記の基準(ア)、基準(イ)又は基準(ウ)のいずれかを満たす場合

基準(ア)：症状として、けいれん発作、意識障害、体温調節異常、骨折又は脱臼のうちいずれか一つ以上続く場合

基準(イ)：現在の治療で、強心薬、利尿薬、抗不整脈薬、抗血小板薬、抗凝固薬、末梢血管拡張薬、 β ブロッカーのいずれかが投与されている場合

基準(ウ)：治療で、呼吸管理(人工呼吸器、気管切開術後、経鼻エアウェイ等の処置を必要とするもの)、酸素療法、胃管・胃瘻・中心静脈栄養等による栄養のうち一つ以上を行う場合

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

178 モワット・ウィルソン症候群

○ 概要

1. 概要

モワット・ウィルソン(Mowat-Wilson)症候群は、特徴的顔貌、重度から中等度の知的障害と小頭症を3主徴とする先天異常症候群である。転写因子である *ZEB2*(別名、*ZFHX1B*、*SIP1*)遺伝子の片側のアリルの機能喪失型変異で発症する。通常、発語は見られず、歩行開始も3歳以降である。てんかん、巨大結腸症、先天性心疾患などの合併が見られる。食事、排せつなど日常生活の介護が終身必要である。

2. 原因

両親から受け継いだ2個の *ZEB2* 遺伝子の中の1個の機能が喪失して(機能喪失型変異)発症する。*ZEB2* 遺伝子変異によって脳神経細胞と神経堤細胞の機能に異常をきたすが、その詳細な病態は不明である。

3. 症状

特徴的顔貌(内側部が濃い眉毛、目立つ鼻柱、吊り上った耳たぶ、尖った顎)は 100%、重度から中等度の知的障害は 100%、小頭症が約 80% の患者に見られる。さらに、てんかんは約 70%、先天性心疾患、巨大結腸症(ヒルシュスブルング病)、停留精巣や尿道下裂などの腎・泌尿生殖器の先天異常と脳梁の形成異常が約半数の患者に見られる。学童期以後に低身長と痩せ型の体型が目立つようになる。

4. 治療法

現時点では根本的な治療法はない。先天性心疾患、巨大結腸症、尿道下裂などの先天異常は外科的に治療を行う。バルプロ酸ナトリウムは約半数のてんかんに有効である。幼少期からの積極的な療育や訓練で身振りや指さしでのコミュニケーションが向上する場合もある。

5. 予後

先天性心疾患などの内部奇形に対する根治的な治療がなされれば生命予後は比較的良好であると考えられる。平均寿命は不明である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和元年度医療受給者証保持者数)
100人未満
2. 発病の機構
未解明(遺伝子異常によるとされるが詳細な病態は未解明。)
3. 効果的な治療方法
未確立(対症療法のみである。)
4. 長期の療養
必要(多くの症状が継続する。)
5. 診断基準
あり(研究班作成の診断基準あり。)
6. 重症度分類
1)～4)のいずれかに該当する者を対象とする。
 - 1)難治性てんかんの場合。
 - 2)先天性心疾患があり、中等症以上に該当する場合。
 - 3)気管切開、非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)、人工呼吸器使用の場合。
 - 4)ストーマ・人工肛門を造設している場合

○ 情報提供元

「Mowat-Wilson 症候群の臨床診断の確立と疾患発症頻度の調査」

「Mowat-Wilson 症候群の診断法の確立と成長発達に伴う問題点とその対策に関する研究」

研究代表者 愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所 副所長兼遺伝学部長 若松延昭

<診断基準>

モワット・ウィルソン症候群の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

A. 症状

Major Criteria

1. 重度(中等度)精神運動発達遅滞(必須)
2. 特徴的な顔貌(必須): 下記の3項目の内の2項目以上
 - ア)特徴的耳介形態(前向きに持ち上がった耳たぶ。中央が陥凹した耳たぶ)
 - イ)特徴的眼周囲所見(眼間開離、内側が濃い眉毛)
 - ウ)特徴的頭部形態(細長い顔、尖ったあご、目立つ鼻柱)
3. 小頭症

Minor Criteria

1. 大巨結腸症(ヒルシュスブルング病)、難治性便秘
2. 細長い手指と四肢
3. 成長障害
4. 脳梁形成異常
5. 先天性心疾患
6. てんかん
7. 腎泌尿器形態異常

参考所見

1. 中耳炎
2. 側弯症

B. 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見: 異常なし。
2. 画像検査所見: 脳 MRI で約半数の患者に脳梁の形成異常が見られる。
3. 生理学的所見: 報告なし。
4. 病理所見: 報告なし。
5. 知能検査(IQ、DQ): 重度あるいは中等度知的障害。

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

- 1) ゴールドバーグ・シュプリンツエン巨大結腸(Goldberg-Shprintzen megacolon) 症候群: 常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)の疾患であり、病因遺伝子は 10q22.1 に局在する *KIAA1279* 遺伝子である。
- 2) アンジェルマン(Angelman) 症候群、1p36 欠失症候群、ルビンスタイン・ティビ(Rubinstein-Taybi) 症候群: これらの疾患は、幼少時からの知的障害が重度で言葉がなく、下顎が目立ち、歩容(不安定な歩き方)の点でモワット・ウィルソン症候群に類似している。しかし、モワット・ウィルソン症候群とは特徴的顔貌の有無で容易に鑑別できる。

D. 遺伝学的検査

1. 片方の *ZEB2*(別名、*ZFHX1B*、*SIP1*) 遺伝子に機能消失性変異(欠失、ナンセンス変異、フレームシフト変異)が同定されれば、確定診断とする。

<診断のカテゴリー> (Major Criteria の1と2の2項目は、全症例に認められる。)

Definite: Major Criteria のうち3項目、あるいは、Major Criteria のうち2項目と Minor Criteria 3項目以上を満たし、C を除外し、D を満たすもの。

Probable: Major Criteria のうち3項目、あるいは、Major Criteria のうち2項目と Minor Criteria 3項目以上を満たし、C を除外したもの。

Possible: Major Criteria のうち2項目と Minor Criteria 2項目以下を満たすもの。

＜重症度分類＞

1)～4)のいずれかに該当する者を対象とする。

1)難治性てんかんの場合：主な抗てんかん薬2～3種類以上の単剤あるいは多剤併用で、かつ十分量で、2年以上治療しても、発作が1年以上抑制されず日常生活に支障をきたす状態(日本神経学会による定義)。

2)先天性心疾患があり、NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。

NYHA 分類

I 度	心疾患はあるが身体活動に制限はない。 日常的な身体活動では疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生じない。
II 度	軽度から中等度の身体活動の制限がある。安静時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 ₂)
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。

3)気管切開、非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)、人工呼吸器使用の場合。

4)ストーマ・人工肛門を造設している場合。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

186 ロスムンド・トムソン症候群

○ 概要

1. 概要

ロスムンド・トムソン症候群は、小柄な体型、日光過敏性紅斑、多形皮膚萎縮症、骨格異常、若年性白内障を特徴とする常染色体潜性の遺伝病である。類縁疾患としてラパデリノ症候群、バレー・ジェロルド症候群があるが、同じ遺伝子座に異常を認めることから現時点では当該疾患に含めて取り扱う。

2. 原因

DNA の複製・修復に関するヘリカーゼタンパク RECQL4 または遺伝子の複製に関する ANAPC1 タンパクの異常により、発症する。病因遺伝子は明らかになっているが、その機能については、不明な点が残されている。

3. 症状

特徴的な皮膚所見が乳児期から認められる。浮腫性紅斑から毛細血管拡張、皮膚萎縮、色素沈着を来す。特に、日光に暴露される箇所に強い。水疱を形成することもある。疎な毛髪、眉毛が認められる。前頭部の突出、鞍鼻などの顔面や拇指、橈骨の欠損など骨格の異常を示す。爪の形成不全がある。歯の異常も伴う。両側性の若年性白内障、生下時からの低身長、性腺機能低下も伴う。知的には正常なことが多い。さらに、癌腫(特に、骨肉腫、皮膚扁平上皮癌)を合併することが多い。皮膚症状を認めない場合をラパデリノ症候群、頭蓋骨早期癒合、狭頭、短頭などを来す場合をバレー・ジェロルド症候群としている。

4. 治療法

皮膚科、眼科、整形外科、小児科などが連携して治療にあたる必要がある。皮膚病変に関しては日光暴露をさける。皮膚委縮症部位のレーザー治療により、毛細血管の拡張は改善する。白内障に対しては外科的治療が行われる。齶歯が起きやすいため、口腔内病変を定期的にチェックする。骨格の異常に対しては、対症療法が主体となる。また、骨肉腫の発症を含めた注意深い観察が必要である。定期的な検診により癌腫の発生を早期に発見し、外科的切除、抗がん剤による治療を行う。

5. 予後

多形皮膚委縮症があり、日光暴露により悪化するため避ける必要がある。若年性の白内障により繰り返す治療が必要となり、骨欠損等の骨格異常に対しては、リハビリテーションなどが必要となる。その他骨肉腫や癌腫の早期発見や治療を行う必要があり、生命予後はこれらによる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和3年度受給者証保持者数)
3人
2. 発病の機構
不明(遺伝子異常が関与しているも詳細は不明)
3. 効果的な治療方法
未確立(対症療法のみ。)
4. 長期の療養
必要(様々な病変に対する治療が継続する。)
5. 診断基準
あり(研究班作成の診断基準あり)
6. 重症度分類
modified Rankin Scale(mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

○ 情報提供元

「早老症のエビデンス集積を通じて診療の質と患者 QOL を向上する全国研究」

研究代表者 千葉大学大学院医学研究院 教授 横手幸太郎

研究分担者 岐阜県総合医療センター 小児療育内科部長 金子英雄

<診断基準>

確定診断された例を対象とする。

A. 症状

1. 多形皮膚委縮症
2. 低身長
3. 骨格異常
4. 日光過敏症
5. 毛髪異常
6. 若年性白内障
7. 乳児期の難治性下痢
8. 爪異常
9. その他:毛細血管拡張症、色素沈着、成長遅延、性腺機能低下、角化異常

B. 検査所見(参考)

皮膚生検:組織を免疫染色し RECQL4、ANAPC1 タンパク欠損を検出

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

ブルーム症候群、コケイン症候群、ウェルナー症候群、ファンコニ貧血、毛細血管拡張性運動失調症、色素性乾皮症、先天性角化不全症、アクロゲリア、好中球減少を伴う多形皮膚委縮症

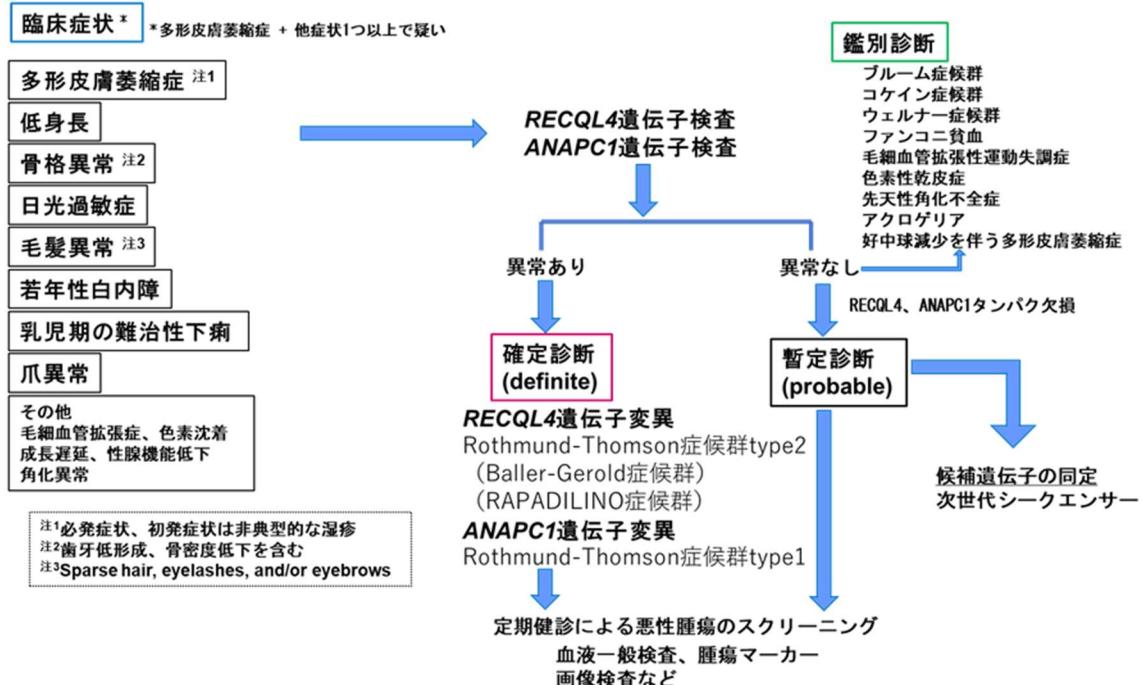
D. 遺伝学的検査

1. *RECQL4* または *ANAPC1* 遺伝子の病原性変異

E. 診断のカテゴリー

Aの症状のうち多形皮膚萎縮症とそれ以外の症状を1つ以上認め、Cを鑑別し、Dの遺伝子異常を認めた場合に確定診断(definite)する。Dの遺伝子異常を認めない場合を暫定診断(probable)とする。

Rothmund-Thomson症候群診断指針



＜重症度分類＞

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

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書		
modified Rankin Scale		参考にすべき点
0	まったく症候がない	自覚症状及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: 歩行や身体的の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. 咳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。

195 ヌーナン症候群

○ 概要

1. 概要

ヌーナン(Noonan)症候群は、細胞内の Ras/MAPK シグナル伝達系にかかわる遺伝子の先天的な異常によって、特徴的な顔貌、先天性心疾患、心筋症、低身長、胸郭異常、停留精巣、知的障害などを示す常染色体顯性遺伝(優性遺伝)性疾患である。

2. 原因

ヌーナン症候群類縁疾患の原因遺伝子として、これまでに RAS/MAPK シグナル伝達経路に関する分子である *PTPN11*、*SOS1*、*RAF1*、*RIT1*、*KRAS*、*BRAF*、*NRAS*、*SHOC2*、*CBL*、*SOS2*、*MRAS*、*RRAS*、*RRAS2*、*LZTR1* 遺伝子等の先天的な異常が報告されている。しかしながら、約 20% の患者ではこれらの遺伝子に変異を認めず、新規病因遺伝子が存在すると考えられている。

3. 症状

眼間開離・眼瞼裂斜下・眼瞼下垂等を含む特徴的な顔貌、先天性心疾患、心筋症、低身長、胸郭異常、停留精巣、知的障害などが認められる。ときに白血病や固形腫瘍を合併する。

4. 治療法

ヌーナン症候群における心血管系異常の治療は特別なものではなく、ヌーナン症候群でない先天性心疾患と同様である。出血傾向を呈する患者では凝固因子欠乏症・血小板凝集異常のいずれも起こることがあり、原因に応じた治療が必要である。

5. 予後

主に合併する心疾患が生命予後に影響を与える。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和元年度医療受給者証保持者数)
100人未満
2. 発病の機構
不明(遺伝子異常の関与が示唆されているが詳細は不明)
3. 効果的な治療方法
未確立(本質的な治療法はない。種々の合併症に対する対症療法)
4. 長期の療養
必要(発症後生涯継続又は潜在する。)
5. 診断基準
あり(学会承認の診断基準あり)
6. 重症度分類
 1. 小児例(18歳未満)
小児慢性特定疾患の状態の程度に準ずる。
 2. 成人例
先天性心疾患があり、薬物治療・手術によっても NYHA 分類で II 度以上に該当する場合。

○ 情報提供元

「ヌーナン症候群類縁疾患の診断・診療ガイドライン作成に向けたエビデンス創出研究」

研究代表者 東北大学大学院医学系研究科・遺伝医療学分野 教授 青木洋子

厚生労働省 難治性疾患政策研究事業

「成長障害・性分化疾患を伴う内分泌症候群(プラダーウィリ症候群・ヌーナン症候群を含む)の診療水準向上を目指す調査研究」研究班

研究代表者 大阪母子医療センター 川井正信

<診断基準>

確実なヌーナン症候群及び確定診断されたヌーナン症候群を対象とする。

ヌーナン症候群診断基準

主要所見

症状	A=主症状	B=副次的症状
1. 顔貌	典型的な顔貌	本症候群を示唆する顔貌
2. 心臓	肺動脈弁狭窄、閉塞性肥大型心筋症および／またはヌーナン症候群に特徴的な心電図所見	左記以外の心疾患
3. 身長	3パーセンタイル(-1.88SD)以下	10 パーセンタイル(-1.33SD)以下
4. 胸郭	鳩胸／漏斗胸	広い胸郭
5. 家族歴	第1度親近者に確実なヌーナン症候群の患者あり	第1度親近者にヌーナン症候群が疑われる患者あり
6. その他	次の全てを満たす(男性):精神遅滞、停留精巣、リンパ管形成異常	精神遅滞、停留精巣、リンパ管形成異常のうち1つ

<診断のカテゴリー>

確実なヌーナン症候群:

- a. 1A と、2A～6A のうち1項目以上を満たす場合
- b. 1A と2B～6B のうち2項目以上を満たす場合
- c. 1B と、2A～6A のうち2項目以上を満たす場合
- d. 1B と、2B～6B のうち3項目以上を満たす場合

確定診断されたヌーナン症候群

上記確実なヌーナン症候群の要件を満たし、PTPN11などのRAS/MAPKシグナル伝達経路のヌーナン症候群責任遺伝子群に変異が同定された場合

参考)上記の診断クライテリアは主観的判断の要素が大きく、臨床遺伝専門医による診断が推奨される。

遺伝子変異の検出率は、既知遺伝子全てを調べても約80%にとどまる。

＜重症度分類＞

1. 小児例(18歳未満)

小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。

2. 成人例

先天性心疾患があり、薬物治療・手術によっても NYHA 分類で II 度以上に該当する場合

NYHA 分類

I 度	心疾患はあるが身体活動に制限はない。 日常的な身体活動では疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生じない。
II 度	軽度から中等度の身体活動の制限がある。安静時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 ₂)
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。

196 ヤング・シンプソン症候群

○ 概要

1. 概要

ヤング・シンプソン (Young-Simpson) 症候群は、1)特徴的な顔貌、2)幼少時からの知的障害:中等度から重度、3)眼症状:眼瞼裂狭小を必須として付随する弱視・鼻涙管閉塞など、4)骨格異常:内反足など、5)内分泌学的異常:甲状腺機能低下症、6)外性器異常、などを特徴とする先天異常症候群でヒストンアセチル化酵素 KAT6B の異常を原因とするとされている。外性器・膝蓋骨 (genitopatellar) 症候群も KAT6B の異常を原因とし、関連疾患としてまとめられる。現在まで 100 例近くの報告が確認されている。羊水過多、新生児期の哺乳不良など、早期から生涯にわたっての医療管理を必要とする。国内でも、遺伝学的検査が可能となり、変異陽性例が報告されている。

2. 原因

2011 年にヒストンアセチル化酵素 KAT6B の異常が原因であることが判明した (Clayton-Smith, 2011; Simpson, 2012; Campeau, 2012)。現在まで 30 例近くの報告が確認されている。しかし、多臓器にわたる病態のメカニズムは、ほとんど解明されておらず、今後の課題でもある。

3. 症状

診断基準は、以下の主要6症状からなる。1)特徴的な顔貌、2)幼少時からの知的障害:中等度から重度、3)眼症状:眼瞼裂狭小を必須として付随する弱視・鼻涙管閉塞など、4)骨格異常:内反足、膝蓋骨低形成など、5)内分泌学的異常:甲状腺機能低下症、6)外性器異常:主に男性で停留精巣および矮小陰茎。補助項目として、羊水過多、新生児期の哺乳不良、難聴、行動特性、泌尿器系異常、遺伝子診断により KAT6B 遺伝子に疾患特異的変異を検出することがあげられる。

主な合併症として、約7割で羊水過多を認める。新生児期の特徴は、出生後の軽度呼吸障害があり、哺乳障害はほぼ必発である。哺乳力が弱く、鼻からよくミルクが出てくるなどといった症状に加えて、体幹の反り返りが強くて直接授乳(母乳)が困難なことが多い。筋緊張の低下や後弓反張も認める。眼瞼裂は狭小でほとんど目は開けない。哺乳不良を多く認めるが、経管栄養が行われた場合には体重増加不良は目立たなくなる。身長は正常かやや低い傾向にある。

感覚器としては、強度の弱視、聴覚障害は多く、医療管理が必要な程度のものが多く、成人期の QOL に影響しうる合併症である。機能的な問題点としててんかんの合併がある。幼少時からの知的障害は中等度から重度で、表出言語は極めて乏しく、理解言語と表出言語の差が大きい。

4. 治療法

対症療法が中心となっている。内反足では固定の他に手術治療を選択することも少なくない。先天性心疾患についても同様である。眼科的評価は不可欠で、鼻涙管閉塞に対した処置や屈折異常に対しての眼鏡処方なども必要である。早期の療育参加やリハビリテーションは重要である。甲状腺機能低下症に対しては甲状腺ホルモン投与などが必要。聴覚評価に基づき、補聴器も検討する。生涯にわたる医療管理はよ

りよい生活のために必要とされている。

5. 予後

先天性心疾患やてんかん、新生児・乳児期の気道感染などの合併症管理による。また、感覚器合併症（眼科的合併症・難聴）も根治は不可能である。幼少時からの知的障害については、療育・リハビリテーション等の早期からの介入が予後に影響を与える。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和元年度医療受給者証保持者数)

100人未満

2. 発病の機構

不明(*KAT6B* 遺伝子の関連が示唆されている。)

3. 効果的な治療方法

未確立(対症療法のみである。)

4. 長期の療養

必要(多くの症状が継続する。)

5. 診断基準

あり(学会承認の診断基準あり。)

6. 重症度分類

以下の1)～3)のいずれかに該当する者を対象とする。

1)難治性てんかんの場合。

2)先天性心疾患があり、薬物治療・手術によっても NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。

3)気管切開、非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)、人工呼吸器使用の場合。

○ 情報提供元

「ヤング・シンプソン症候群の診断基準作成と実態把握に関する研究」

研究代表者 地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立こども医療センター遺伝科 部長 黒澤健司

「先天異常症候群の登録システムと治療法開発をめざした検体共有のフレームワークの確立」

研究代表者 慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター 教授 小崎健次郎

「国際標準に立脚した奇形症候群領域の診療指針に関する学際的・網羅的検討」

研究代表者 慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター 教授 小崎健次郎

<診断基準>

確定診断例及び臨床診断例を対象とする。

原因遺伝子(*KAT6B*等)に変異を認めればヤング・シンプソン症候群(外性器・膝蓋骨症候群も含む)と診断が確定する。変異を認めない場合もあり、下記の症状の組み合わせがあれば臨床診断される。

A. 主要臨床症状

1. 眼瞼裂狭小と膨らんだ頬からなる特徴的な顔貌
2. 幼少時からの知的障害:中等度から重度
3. 眼症状:眼瞼裂狭小を必須として付随する弱視・鼻涙管閉塞など
4. 骨格異常:内反足、膝蓋骨低形成など
5. 内分泌学的異常:甲状腺機能低下症
6. 外性器異常:主に男性で停留精巣及び矮小陰茎

<診断のカテゴリー>

主要臨床症状のうち1～3を必須とし、4項目以上を満たす場合にヤング・シンプソン症候群と臨床診断。

＜重症度分類＞

1)～3)のいずれかに該当する者を対象とする。

1)難治性てんかんの場合：主な抗てんかん薬2～3種類以上の単剤あるいは多剤併用で、かつ十分量で、2年以上治療しても、発作が1年以上抑制されず日常生活に支障を来す状態(日本神経学会による定義)。

2)先天性心疾患があり、薬物治療・手術によっても NYHA 分類で II 度以上に該当する場合。

NYHA 分類

I 度	心疾患はあるが身体活動に制限はない。 日常的な身体活動では疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生じない。
II 度	軽度から中等度の身体活動の制限がある。安静時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 ₂)
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6～7 METs」をおおよその目安として分類した。

3)気管切開、非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)、人工呼吸器使用の場合。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

333 ハッチンソン・ギルフォード症候群

○ 概要

1. 概要

遺伝性早老症の中で最も症状が重篤な疾患。生後半年から2年で水頭症様顔貌、禿頭、脱毛、小顎及び強皮症を呈するが、精神運動機能や知能は正常である。脳梗塞、冠動脈疾患、心臓弁膜症、高血圧、耐糖能障害及び性腺機能障害を合併し平均寿命は14.6歳と報告されている。

難病研究班の全国調査で約10人の患者が確認されており、成人例も含まれる。国内で20歳を超えた生存例が報告されている。成人期の合併症で頻度が高いものとしては、脳血管障害、虚血性心疾患及び多重がんがあり、特に脳血管障害については繰り返し発症するという特徴を持つ。

2. 原因

約9割のところ *LMNA* 遺伝子のエクソン11内の典型的病的バリアント(c.1824C>T)による。また非典型的病的バリアントは *LMNA* 遺伝子のエクソン11またはイントロン11に位置し、スプライシング異常を生じた結果として產生される変異プレラミンAはZMPSTE24エンドペプチダーゼが作用しないためファルネシル化が持続する。この変異プレラミンAはプロジェリンと呼称され、核膜や核内マトリックスに異常を起こす。また *ZMPSTE24* 遺伝子異常により発症する下顎末端異形成症もプレラミンAが過剰となり同様の早老症様の表現型を呈する。

3. 症状

乳児期から全身の老化現象、成長障害及び特徴的顔貌を呈する。年齢を重ねるとともに、老化に伴う多彩な臨床徵候を呈する。

乳幼児期から脱毛、前額突出、小顎等の早老様顔貌並びに皮膚の萎縮、硬化及び関節拘縮がほぼ全例に観察される。動脈硬化性疾患による重篤な脳血管障害及び心血管疾患は加齢とともに顕在化し、生命予後を規定する重要な合併症である。

10歳以上、特に成人期に至る長期生存例に認められる合併症として悪性腫瘍がある。

4. 治療法

現時点では確立した治療法はない。老化に伴う症状に対する対症療法のみである。

ファルネシル転移酵素阻害剤による治療効果が海外から報告されている。

5. 予後

10歳代で患者の多くが死亡する。生命予後は極めて不良であるが、20歳以上の生存例が報告されている。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
100人未満
2. 発病の機構
不明(*LMNA* 遺伝子等の関連が示唆されている。)
3. 効果的な治療方法
未確立
4. 長期の療養
必要(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) 心症状があり、薬物治療・手術によっても NYHA 分類でII度以上に該当する場合
 - 2) ①modified Rankin Scale(mRS)、②日本脳卒中学会による食事・栄養、③日本脳卒中学会による呼吸、のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

○ 情報提供元

日本小児科学会、日本先天異常学会、日本小児遺伝学会

当該疾病担当者 慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター教授 小崎健次郎

平成 26 年度 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)「国際標準に立脚した奇形症候群領域の診療指針に関する学際的・網羅的検討」研究班

研究代表者 慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター 教授 小崎健次郎

平成 27, 28 年度 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業)「早老症の実態把握と予後改善を目指す集学的研究」班

研究代表者 千葉大学 大学院 医学研究院 細胞治療内科学 教授 横手 幸太郎

当該疾病担当者 大分大学医学部小児科学講座 教授 井原 健二

平成 29 年度 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)「早老症の医療水準や QOL 向上を目指す集学的研究」

研究代表者 千葉大学 大学院 医学研究院 内分泌代謝・血液・老年内科学 教授 横手 幸太郎

当該疾病担当者 大分大学医学部小児科学講座 教授 井原 健二

令和 3-5 年度:厚生労働科学研究費補助金 疾病・障害対策研究分野 難治性疾患政策研究「早老症のエビデンス集積を通じて診療の質と患者 QOL を向上する全国研究

研究代表者 千葉大学 大学院 医学研究院 内分泌代謝・血液・老年内科学 教授 横手 幸太郎

当該疾病担当者 大分大学医学部小児科学講座 教授 井原 健二

<診断基準>

Definite 及び Probable を対象とする。

A. 大症状

1. 出生後の重度の成長障害(生後6か月以降の身長と体重が-3SD 以下)
2. 白髪または脱毛、小顎、老化顔貌、突出した眼、の4症候中3症候以上
3. 頭皮静脈の怒張、皮下脂肪の減少、強皮症様変化 の3症候中2症候以上
4. 四肢関節拘縮と可動域制限

B. 小症状

1. 胎児期には成長障害を認めない。
2. 精神発達遅滞を認めない。

C. 遺伝学的検査

1. *LMNA* 遺伝子にプロジェリンを産生する典型的病的バリアント*をヘテロ接合性に認める
2. *LMNA* 遺伝子にプロジェリンを産生する非典型的病的バリアント**をヘテロ接合性に認める
3. *ZMPSTE24* 遺伝子に機能喪失型の病的バリアントをホモ接合性もしくは複合ヘテロ接合性に認める

<診断のカテゴリー>

Definite:Aのうち1つ以上+Cのうち1つを認めるもの

Probable:Aの4項目かつBの2項目を認めるもの

* エクソン 11 の c.1824C>T (p.Gly608=:コドン 608[GGC] > [GGT])を意味する。

**エクソン 11 またはイントロン 11 のエキソンイントロン接合部周辺の点変異であり、c.1822G>A (p.Gly608Ser), c.1968+1G>A, c.1968+2T>A, c.1968+5G>C などが報告されている。

＜重症度分類＞

以下の1)または2)のいずれかを満たすものを対象とする。

1) 心症状があり、薬物治療・手術によっても NYHA 分類で II 度以上に該当する場合

NYHA 分類

I 度	心疾患はあるが身体活動に制限はない。 日常的な身体活動では疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生じない。
II 度	軽度から中等度の身体活動の制限がある。安静時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 ₂)
I	6 METs 以上	基準値の 80%以上
II	3.5～5.9 METs	基準値の 60～80%
III	2～3.4 METs	基準値の 40～60%
IV	1～1.9 METs 以下	施行不能あるいは 基準値の 40%未満

※NYHA 分類に厳密に対応する SAS はないが、

「室内歩行2METs、通常歩行 3.5METs、ラジオ体操・ストレッチ体操4METs、速歩5～6METs、階段6～7METs」
をおおよその目安として分類した。

2) ①modified Rankin Scale(mRS)、日本脳卒中学会による②食事・栄養、③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。

①日本版 modified 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	全く症候がない	自覚症状及び他覚徵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	自覚症状及び他覚徵候はあるが、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: 歩行や身体的の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	

②日本脳卒中学会版 食事・栄養の評価スケール

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。

③日本脳卒中学会版 呼吸の評価スケール

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. 咳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。

71 特発性大腿骨頭壞死症

○ 概要

1. 概要

大腿骨頭壞死症は、大腿骨頭が阻血性壊死に陥って圧潰し、股関節機能が失われる難治性疾患である。大腿骨頭壞死症のうち、脱臼や骨折などの阻血原因が明らかである場合以外が特発性大腿骨頭壞死症とされている。特発性大腿骨頭壞死症の治療は長期間に及ぶこともあり、医療経済学的に問題が大きい。また、青・壮年期に好発して労働能力を著しく低下させることから、労働経済学的にも大きな損失を生じる。患者の QOL に大きな影響を与えるため、早期に適切な診断を行い、適切な治療へと結びつけていく必要がある。

2. 原因

病因として、酸化ストレスや血管内皮機能障害、血液凝固能亢進、脂質代謝異常、脂肪塞栓、骨細胞のアポトーシスなどの関与が指摘されている。これらのなかで、最新の研究成果として血管内皮細胞の機能障害が注目されている。しかし、本疾患発生に至る一義的原因としての十分な科学的根拠までは得られていないのが現状であり、動物モデルを用いた基礎的研究や臓器移植症例を対象とした臨床的病態解析が続けられている。

3. 症状

骨壊死が発生しただけの時点では自覚症状はない。自覚症状は大腿骨頭に圧潰が生じたときに出現し、この時点が大腿骨頭壞死症の発症である。大腿骨頭壞死症の発生と発症の間には数か月から数年の時間差があることを十分に認識すべきである。

自覚症状としては、急に生じる股関節部痛が特徴的であるが、股関節周辺には自覚症状がなく、腰痛、膝部痛、殿部痛などで初発する場合もあるので注意が必要である。また、初期の疼痛は安静により2~3週で消退することが多いことや、再び増強したときには既に大腿骨頭の圧潰が進行していることも知っておくべきである。アルコール愛飲歴やステロイド大量投与歴のある患者がこれらの症状を訴えた場合は、まず本症を念頭に置いて、X 線で骨壊死所見が明らかでなくても MRI を撮像することが望ましい。

4. 治療法

治療法の選択には、患者背景(年齢、内科的合併症、職業、活動性、片側性か両側性か)、病型分類や病期分類を考慮する。

(1) 保存療法

病型分類で予後が良いと判断できる症例や症状が発症していない症例は保存療法の適応である。杖などによる免荷が基本となり、生活指導を行う。疼痛に対しては 鎮痛消炎剤の投与で対処する。しかし、これらの方では進行防止は大きく期待できないため、圧潰進行が危惧される病型では骨頭温存のための手術療法の時機を逸しないことが重要である。

(2) 手術療法

症状があり圧潰の進行が予想されるときは、速やかに手術適応を決定する。若年者においては関節温存手術が第一選択となるが、壊死範囲の大きい場合や骨頭圧潰が進んだ症例では、人工関節置換術が必要となることもある。

5. 予後

壊死領域の大きさと位置により、大腿骨頭の圧潰が将来発生するかどうかはほぼ予測できる。ごく小範囲の壊死であれば自然修復する場合があることが報告されている。壊死領域が小さく、非荷重部に存在する場合は、無症状で経過できる可能性が高い。壊死領域が比較的大きくても、関節温存手術のよい適応となる範囲であれば、術後は良好な予後も期待できるが、変形性関節症への進展の有無につき継続的な診療が必要となる。関節温存手術を行う際には、手術時機を逸しないことが重要である。荷重部に広範な壊死が存在している場合には、骨頭温存手術は困難であるが、骨頭圧潰が著明で疼痛のため QOL が低下した場合は人工関節置換術を行うことによって良好な予後も期待できるが、術後の脱臼やゆるみの有無のチェックが継続的に必要であり、10～20 年程度の経過で、人工関節再置換術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(令和 3 年度特定医療費(指定難病)受給者証所持者数)

18,817 人

2. 発病の機構

不明

3. 効果的な治療方法

未確立

4. 長期の療養

必要(徐々に大腿骨の圧壊が進行する。)

5. 診断基準

あり

6. 重症度分類

以下のいずれかを対象とする

病型分類 Type B、Type C 又は病期分類 Stage 2 以上を対象とする。

日本整形外科学会股関節機能判定基準を用いて、患側について「70 点以上 80 点未満：可」、

「70 点未満：不可」を対象とする。

○ 情報提供元

骨・関節系疾患調査研究班(特発性大腿骨頭壊死症)

「特発性大腿骨頭壊死症の確定診断と重症度判定の向上に資する大規模多施設研究」

研究代表者 山口大学大学院医学系研究科整形外科学講座 教授 坂井孝司

<診断基準>

Definite されたものを対象とする。

X線所見(股関節単純X線の正面像及び側面像で判断する。関節裂隙の狭小化がないこと、臼蓋には異常所見がないことを要する。)

1. 骨頭圧潰あるいはcrescent sign (骨頭軟骨下骨折線像)
2. 骨頭内の帯状硬化像の形成

検査所見

3. 骨シンチグラム:骨頭の cold in hot 像
4. MRI:骨頭内帯状低信号域(T1強調画像でのいずれかの断面で、骨髓組織の正常信号域を関節面から関節面に連続して分界する像)
5. 骨生検標本での骨壊死像:(連続した切片標本内に骨及び骨髓組織の壊死が存在し、健常域との界面に線維性組織や添加骨形成などの修復反応を認める像)

診断のカテゴリー:

上記項目のうち、一側のみで2つ以上を満たせば当該側についてDefiniteとする。ただし、反対側が確定診断されている場合や自己免疫疾患、臓器移植の治療歴があり、かつMRI診断項目を満たすStage1に限り、1項目のみでも確定診断とする。

除外診断:

腫瘍及び腫瘍類似疾患、骨端異形成症は診断基準を満たすことがあるが、除外を要する。なお、外傷(大腿骨頸部骨折、外傷性股関節脱臼)、大腿骨頭すべり症、骨盤部放射線照射、減圧症などに合併する大腿骨頭壊死、及び小児に発生するペルテス病は除外する。

＜重症度分類＞

病型分類 Type B、Type C又は病期分類 Stage 2以上を対象とする。

日本整形外科学会股関節機能判定基準を用いて、患側について「可」、「不可」を対象とする。

特発性大腿骨頭壊死症の壊死域局在による病型分類

Type A: 壊死域が臼蓋荷重面の内側 1/3 未満にとどまるもの又は壊死域が非荷重部のみに存在するもの

Type B: 壊死域が臼蓋荷重面の内側 1/3 以上 2/3 未満の範囲に存在するもの

Type B-1: 壊死域が臼蓋荷重面の内側 1/3 以上 1/2 未満の範囲に存在するもの

Type B-2: 壊死域が臼蓋荷重面の内側 1/2 以上 2/3 未満の範囲に存在するもの

Type C: 壊死域が臼蓋荷重面の内側 2/3 以上に及ぶもの

Type C-1: 壊死域の外側端が臼蓋縁内にあるもの

Type C-2: 壊死域の外側端が臼蓋縁をこえるもの

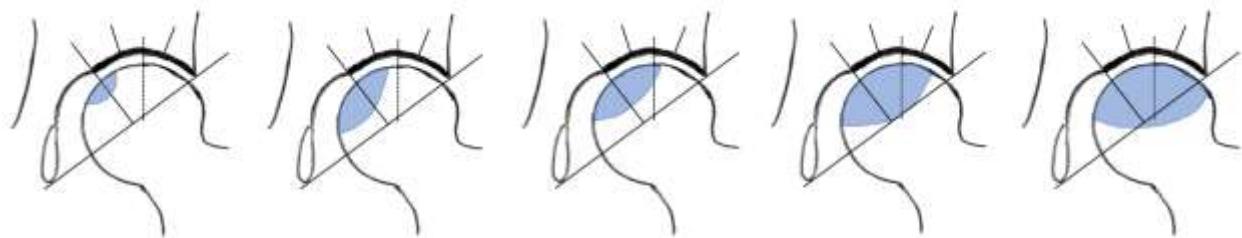
注1) X 線/MRI の両方又はいずれかで判定する。

注2) X 線は股関節正画像で判定する。

注3) MRI は T1 強調像の冠状断骨頭中央撮像面で判定する。

注4) 臼蓋荷重面の算定方法

臼蓋縁と涙痕下縁を結ぶ線の垂直2等分線が臼蓋と交差した点から外側を臼蓋荷重面とする。



Type A

Type B-1

Type B-2

Type C-1

Type C-2

特発性大腿骨頭壊死症の病期(Stage)分類

Stage 1: X線像の特異的異常所見はないが、MRI、骨シンチグラム又は病理組織像で特異的異常所見がある時期

Stage 2: X線像で帯状硬化像があるが、骨頭の圧潰(collapse)がない時期

Stage 3: 骨頭の圧潰があるが、関節裂隙は保たれている時期(骨頭及び臼蓋の軽度な骨棘形成はあってもよい。)

Stage 3A: 圧潰が3mm未満の時期

Stage 3B: 圧潰が3mm以上の時期

Stage 4: 明らかな関節症性変化が出現する時期

注: 1 骨頭の正面と側面の2方向X線像で評価する(正面像では骨頭圧潰が明らかでなくても側面像で圧潰が明らかであれば側面像所見を採用して病期を判定すること)。

2 側面像は股関節屈曲90度・外転45度・内外旋中間位で正面から撮影する(杉岡法)。

日本整形外科学会股関節機能判定基準(JOA Hip score)

疼痛(40点満点)

評価	右	左
股関節に関する愁訴が全く無い。	40	40
不定愁訴(違和感、疲労感)があるが痛みが無い。	35	35
歩行時痛みがない。ただし、歩行開始時、長距離歩行後、疼痛を伴うことがある。	30	30
自発痛は無い。歩行時疼痛はあるが、短時間の休息で消退する。	20	20
自発痛が時々ある。歩行時疼痛はあるが、休息により軽快する。	10	10
持続する自発痛又は夜間痛がある。	0	0

可動域(20点満点)

評価	右	左
屈曲 ・関節角度を10度刻みとし、10度毎に1点。ただし120度以上は全て12点とする。 (屈曲拘縮のある場合にはこれを引き、可動域で評価する)。	()度 ()点	()度 ()点
外転 ・関節角度を10度刻みとし、0度以下を0点、1度以上10度未満を2点、10度以上20度未満を4点、20度以上30度未満を6点、30度以上は8点とする。	()度 ()点	()度 ()点

歩行能力(20点満点)

評価	右	左
長距離歩行、速足が可能、歩容は正常。	20	20
長距離歩行、速足が可能だが、軽度の跛行を伴うことがある。	18	18

杖なしで 30 分又は2km の歩行が可能。跛行があるが、日常生活にはほとんど支障がない。	15	15
杖なしで 10~15 分又は 500m の歩行が可能。跛行がある。それ以上の場合は1本杖が必要。	10	10
屋内活動はできるが屋外活動は困難。2本杖を必要とする。	5	5
ほとんど歩行不能。	0	0

日常生活動作(20 点満点)

評価	容易	困難	不可
腰掛け	4	2	0
立ち仕事(家事を含む。) (持続時間約 30 分。休憩を要する場合は困難とする。5分くらいしかできない場合は不可とする。)	4	2	0
しゃがみ込み・立ち上がり(支持が必要な場合は困難とする。)	4	2	0
階段の昇り降り(手すりを要する場合は困難とする。)	4	2	0
車、バスなどの乗り降り	4	2	0

左右各 100 点満点

90 点以上:優

80 点以上 90 点未満:良

70 点以上 80 点未満:可

70 点未満:不可

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

- 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。）。
- 治療開始後における重症度分類については、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。
- なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、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。

172 低ホスファターゼ症

○ 概要

1. 概要

低ホスファターゼ症は、骨の低石灰化、くる病様変化、骨変形などを認め、血清アルカリホスファターゼ(ALP)値の低下を特徴とする骨系統疾患である。乳歯早期脱落などの歯科症状やけいれん、筋力低下などを認める場合もある。ALPの活性低下にともない石灰化阻害物質であるピロリン酸が蓄積し、局所のリン濃度が低下することにより、骨石灰化障害が引き起こされる。ALPの基質であるホスホエタノールアミン、ピロリン酸、ピリドキサール5'-リン酸の上昇がみられる。常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)性を示す場合が多いが、軽症例の中には常染色体顕性遺伝(優性遺伝)性を示す家系も存在する。

2. 原因

組織非特異型アルカリホスファターゼ(TNSALP)をコードする *ALPL* 遺伝子の機能喪失によるとされている。

3. 症状

骨のくる病様変化、低石灰化、骨変形、四肢短縮、頭団の相対的拡大、狭胸郭、けいれん、高カルシウム血症、多尿、腎尿路結石、体重増加不良、頭蓋縫合の早期癒合、乳歯の早期喪失、病的骨折、骨痛等を認める。

4. 治療法

生命予後不良な重症例に対してアルカリホスファターゼ酵素補充薬の投与が行われる。軽症例に対する酵素補充療法の有効性は確立していないが、骨症状や筋力低下など本疾患に基づく症状が存在する場合には改善が期待できる。歯科的管理や合併症に対する外科的治療が必要になる場合もある。重症例におけるけいれんはビタミンB₆依存性である可能性が高いので、まずB₆の投与を試みる。乳児型ではしばしば高カルシウム血症を認め、これに対し低カルシウムミルクの使用などのカルシウム摂取制限が行われるが、骨症状を悪化させる可能性があるため、酵素補充療法を併用する。

5. 予後

予後は病型により異なる。酵素補充療法が行われなければ周産期重症型はほぼ全例、乳児型は約半数が早期に死亡する。成人型などの軽症型の生命予後は良好であるが、身体機能や生活の質に影響する合併症は起こりえる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和元年度医療受給者証保持者数)
100人未満
2. 発病の機構
不明(原因は *ALPL* 遺伝子の異常だが、重症度の違いは完全な理解はできていない。)
3. 効果的な治療方法
未確立
4. 長期の療養
必要
5. 診断基準
あり(研究班作成の診断基準あり。)
6. 重症度分類
modified Rankin Scale(mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

○ 情報提供元

「低フォスファターゼ症の個別最適化治療に向けた基礎的・臨床的検討」

研究代表者 大阪大学 名誉教授 大薗恵一

「先天性骨系統疾患の医療水準と患者 QOL の向上を目的とした研究班」

研究代表者 大阪大学大学院医学系研究科小児科学 准教授 堺田拓生

研究分担者 大阪母子医療センター研究所骨発育疾患研究部門 部長 道上敏美

<診断基準>

低ホスファターゼ症と確定診断されたもの(Definite)を対象とする。

低ホスファターゼ症の診断基準

主症状

1. 骨石灰化障害

骨単純X線所見として骨の低石灰化、長管骨の変形、くる病様の骨幹端不整像

2. 乳歯の早期脱落(4歳未満の脱落)

主検査所見

1. 血清アルカリホスファターゼ(ALP)値が低い(年齢別の正常値に注意)

参考症状

1. ビタミンB₆依存性けいれん

2. 四肢短縮、変形

参考検査所見

1. 尿中ホスホエタノールアミンの上昇(尿中アミノ酸分析の項目にあり)

2. 血清ピロリン酸値の上昇

3. 乳児における高カルシウム血症

遺伝学的検査

確定診断、病型診断のために組織非特異型ALP(TNSALP)遺伝子(ALPL)の病原性変異を確認する

参考所見

1. 家族歴

2. 両親の血清ALP値の低下

診断のカテゴリ

主症状1つ以上と血清ALP値低値があれば本症を疑い、遺伝子検査により病原性変異を確認し確定診断する(Definite)。

＜重症度分類＞

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

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書		
modified Rankin Scale		参考にすべき点
0	まったく症候がない	自覚症状及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: 歩行や身体的の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. 咳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。

270 慢性再発性多発性骨髄炎

○ 概要

1. 概要

原因不明な、無菌性・非腫瘍性の骨・骨髄の炎症性疾患である。病変は単発性あるいは多発性に発症し、急性・慢性・再発性いずれの経過もとり得るが、このうち多発性に発症し慢性・再発性の経過をとる病態を慢性再発性多発性骨髄炎と呼ぶ。症状として骨痛及びその部位に一致した皮膚の熱感と発赤を認める。

2. 原因

未解明

3. 症状

高熱を呈することは稀であり、倦怠感や局所の疼痛・腫脹などで緩徐に発症することが多い。疼痛は夜間に強く、運動や寒冷暴露により悪化する傾向がある。

4. 治療法

非ステロイド抗炎症薬(NSAIDS)に対して 50~80%の患者が反応すると報告されている。NSAIDS による反応が不十分である場合にビスフォスホネートの追加治療が行われる。上記治療無効例に対しては抗TNF 製剤、抗 IL-1 製剤の有効例が報告されている。

5. 予後

長期的には炎症部の骨の成長障害、変形を来す。また関節炎、掌蹠膿胞症や尋常性乾癬、炎症性腸疾患等の合併が比較的多く報告されている。その他、スイート(Sweet)症候群、壊死性膿皮症、仙腸関節炎、硬化性胆管炎などの合併も報告されている。成人からの報告例が多い SAPHO(synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis and osteitis)症候群の一症状として慢性再発性多発性骨髄炎と同様の病変を認める場合があり、両疾患は炎症病態の一部を共有する類縁疾患と考えられている。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
1000 人未満
2. 発病の機構
不明
3. 効果的な治療方法
未確立(対症療法として非ステロイド抗炎症薬、ビスフォスホネート、抗 TNF 療法、抗 IL-1 療法の有効性が報告されているが根治療法はない。)
4. 長期の療養
必要
5. 診断基準
あり(研究班作成の診断基準あり)
6. 重症度分類
下記の(1)、また(2)を満たした場合は重症例とし助成対象とする。
(1)骨髄炎持続例
(2)合併症併発例

○ 情報提供元

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における、移行期医療を含めた診療体制整備、患者登録推進、全国疫学調査に基づく診療ガイドライン構築に関する研究」

研究代表者 久留米大学 西小森隆太

研究分担者 京都大学 八角高裕

<診断基準>

慢性再発性多発性骨髓炎診断基準

- 1)画像検査所見:単純レントゲン検査で骨融解と骨硬化の混在像を呈し、かつMRI検査で骨・骨髓浮腫の所見を認める(T_1 強調画像で低信号、 T_2 強調及びSTIR画像で高信号)。FDG-PET や骨・ガリウムシンチで多発性病変を確認してもよい。
- 2)組織検査所見:病変部位の骨・骨髓生検で非特異的炎症像があり、生検組織の培養検査もしくはPCR法により細菌・真菌などの感染症が否定される。
- 3)他の自己免疫疾患・自己炎症性疾患、悪性腫瘍などの関節炎・骨髓炎の原因となる他疾患を除外する。但し、SAPHO(synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis and osteitis)症候群に於いて1)2)の基準を満たす病変を認める場合は除外対象としない。

<診断のカテゴリー>

上記の1)~3)の全ての項目を満たす場合、慢性再発性多発性骨髓炎と診断する。

＜重症度分類＞

下記の(1)又は(2)を満たした場合は重症例とし助成対象とする。

(1)骨髓炎持続例

骨髓炎による疼痛が持続する。なお、骨髓炎の診断は単純レントゲン検査又はMRI検査により確認する。

(2)合併症併発例

当該疾病とともに、慢性関節炎、掌蹠膿胞症、尋常性乾癬、炎症性腸疾患、スイート(Sweet)症候群、壊死性膿皮症、仙腸関節炎、硬化性胆管炎のいずれかを認める。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

274 骨形成不全症

○ 概要

1. 概要

骨形成不全症(Osteogenesis imperfecta)は、全身の骨脆弱性による易骨折性や進行性の骨変形に加え、様々な程度の結合組織症状を示す先天性疾患である。発生頻度は約2～3万人に1人とされている。2023年版の骨系統疾患国際分類では、Sillenceによる1型(非変形型)、2型(周産期致死型)、3型(変形進行型)、4型(中等症型)に加えて、骨間膜石灰化・過形成仮骨を伴う型(5型)、に分類されている。

2. 原因

骨形成不全症の90%以上の症例では、結合組織の主要な成分であるI型コラーゲンの遺伝子変異(*COL1A1, COL1A2*)により、質的あるいは量的異常が原因で発症するとされているが、I型コラーゲン遺伝子に異常を認めない症例も存在する。近年それらの遺伝子異常が続々見つかっており、*FKBP10, LEPRE1, CRTAP, PPIB, SERPINH1, SERPINF1, BMP1, IFITM5, SP7, TMEM38B, WNT1*などの異常が報告されている。遺伝形式は、常染色体顕性遺伝(優性遺伝)のものと常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)のものがある。

3. 症状

骨形成不全症の臨床像は非常に多彩であり、生まれてすぐに死亡する周産期致死型から、生涯にわたり明らかな症状がなく偶然発見されるものまである。

臨床症状は易骨折性、骨変形などの長管骨の骨脆弱性と脊椎骨の変形に加え、成長障害、青色強膜、歯牙(象牙質)形成不全、難聴、関節皮膚の過伸展、心臓弁の異常などである。中でも骨変形による骨痛、脊柱変形による呼吸機能障害、難聴、心臓弁(大動脈弁、僧帽弁が多い)の異常による心不全が年長期以降に生じることが多い。

骨脆弱性のために運動発達が遅延する。また骨脆弱性は成人後も継続し、妊娠・出産や加齢に関係した悪化が知られるため、生涯に渡る管理・治療が必要である。

4. 治療法

内科的治療と外科的治療に大きく分けられる。

(1) 内科的治療

骨折頻度の減少を目的としてビスホスホネート製剤投与が行われる。骨折頻度の減少のみならず骨密度の増加、骨痛の改善、脊体の圧迫骨折の改善などの効果も得られている。小児ではビスホスホネート製剤としてパミドロネートの周期的静脈内投与が行われ、2014年から日本において保険適用となった。年長児や成人では、経口のビスホスホネート製剤が有効であり、近年海外より、テリパラチドの有効性も示されている。

(2) 外科的治療

骨折した際に観血的骨整復術、四肢変形に対して骨切り術、長管骨の骨折変形予防を目的とした髓内

釘插入、脊柱変形に対する矯正固定手術などが行われる。

これら以外に、歯牙(象牙質)形成不全及びこれに伴う咬合異常に対する歯科的管理、難聴に対する内科的・外科的治療、心臓弁の異常による心機能低下に対する内科的・外科的治療、などが行われる。

5. 予後

前述のとおり臨床像が多彩なため予後も症例によってさまざまである。Shapiroによる報告では、出生前・出生時に多発骨折があり、四肢に変形・短縮があるとほぼ全例死亡、出生前・時の骨折があり、四肢に短縮・変形がないと約6割が車いす生活、出生時までに骨折がなく歩行開始前に初回骨折があると、3分の1が車いす生活、歩行開始後に初回骨折では全例歩行可とされている。しかし、この報告以降治療法の進歩がある一方、個々の患者の機能は徐々に低下するため、画一的な予後予測は困難である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和元年度医療受給者証保持者数)

100人未満

2. 発病の機構

不明

3. 効果的な治療方法

未確立(根本的治療はなし。)

4. 長期の療養

必要(中等症から重症患者では、運動制限が一生続き、長期の療養が必要である。)

5. 診断基準

あり

6. 重症度分類

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

○ 情報提供元

「重症骨系統疾患の予後改善に向けての集学的研究」

研究代表者 大阪大学大学院医学系研究科 教授 大蔵惠一

日本内分泌学会、日本整形外科学会

<診断基準>

Definite を対象とする。

骨形成不全症の診断基準

A. 症状

1. 骨脆弱性症状(易骨折性や進行性の骨変形など)
2. 成長障害
3. 青色強膜
4. 歯牙(象牙質)形成不全
5. 難聴
6. 家族歴あり
7. 小児期に骨折歴あり

B. 検査所見(骨レントゲン)

1. 長管骨の変形を伴う骨折
2. 変形を伴う細い長管骨
3. 頭蓋骨のウォルム骨(Wormian bone)(頭蓋骨縫合線に沿ってみられる小さなモザイク状の骨)
4. 椎骨圧迫骨折
5. 骨密度低下

診断のための参考基準

脆弱性骨折、易骨折性：軽微な外力での骨折、2回以上の骨折歴

成長障害：-2SD 以下の低身長

歯牙形成不全：色調異常(光沢のない灰色の歯)、象牙質の損傷

難聴：30 デシベル以上の低下(小さな声の会話が聞きとりにくい程度より重度)

骨密度低下：YAM 値又は小児期の場合には同年齢の基準値の 80%未満

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

- ・虐待児症候群
- ・原発性骨粗鬆症
- ・低ホスファターゼ症
- ・多骨性線維性骨異形成症
- ・エーラス・ダンロス(Ehlers Danlos)症候群

D. 遺伝学的検査

1. *COL1A1*, *COL1A2*, *IFITM5*, *SERPINF1*, *CRTAP*, *LEPRE1*, *PPIB*, *SERPINH1*, *FKBP10*, *SP7*, *BMP1*,
TMEM38B, *WNT1*, *CREB3L1*, *SPARC*, *TENT5A* (*FAM46A*), *MBTPS2*, *MESD* 遺伝子の変異

<診断のカテゴリー>

Definite: Aのうち3項目以上+Bのうち3項目以上を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外し、Dを満たすもの。

または、

Aのうち4項目以上+B のうち4項目以上を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの。

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

Possible: Aのうち3項目以上+Bのうち2項目以上を満たしたもの。

＜重症度分類＞

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

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書		
modified Rankin Scale		参考にすべき点
0	まったく症候がない	自覚症状及び他覚徵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	自覚症状及び他覚徵候はあるが、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: 歩行や身体的の要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5	重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である
6	死亡	

日本脳卒中学会版

呼吸 (R)

0. 症候なし。
1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
4. 咳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。

276 軟骨無形成症

○ 概要

1. 概要

軟骨無形成症は四肢短縮型低身長症を呈する骨系統疾患の代表で、およそ2万出生に1人の割合で発生する。特徴的な身体所見とX線像から診断は容易であるが有効な治療法はない。成人身長は男性で約130cm、女性で約124cmと低く著明な四肢短縮のため、患者は日常生活で様々な制約をうける。脊柱管狭窄のため中高年になると両下肢麻痺を呈したり、下肢アライメントの異常による変形性関節症を発症し歩行障害を生じたりすることが少なくない。

2. 原因

原因遺伝子は染色体領域4p16.3に存在する $FGFR3$ (線維芽細胞増殖因子受容体3)である。遺伝様式は常染色体顕性遺伝(優性遺伝)であるが、約90%以上は新規突然変異によるものとされ、健康な両親から生まれる。患者の95%に $FGFR3$ のG380R点変異(380番目のグリシンがアルギニンに置換される変異)をみとめる。 $FGFR3$ の構造は、細胞外領域、膜貫通領域、細胞内領域(チロシンキナーゼドメインを含む)の3つの部分に分けられるが、本症の点変異は膜貫通領域に存在する。一方、同じ $FGFR3$ のチロシンキナーゼドメインに存在する点変異(N540K点変異が代表的)では軟骨低形成症となる。 $FGFR3$ のシグナルは軟骨細胞の増殖に対し抑制的に作用するが、本症の原因となる変異型 $FGFR3$ は受容体シグナルが恒常に活性化される機能獲得型変異であり、軟骨細胞の分化が促進され軟骨内骨化の異常を来し長管骨の成長障害、頭蓋底の低形成などを生じると考えられている。

3. 症状

出生時から四肢短縮を認めるが、出生身長は、さほど小さくはない。成長とともに低身長が目立つようになり、成長期の身長増加は小さい。成人身長は男性で約130cm、女性で約125cmである。顔貌の特徴は出生時からみられる。乳幼児期(3歳頃まで)に問題になるのは、大後頭孔狭窄及び頭蓋底の低形成による症状である。大後頭孔狭窄では延髄や上位頸髄の圧迫により、頸部の屈曲制限、後弓反張、四肢麻痺、深部腱反射の亢進、下肢のクローヌス、中枢性無呼吸がみられる。水頭症も2歳までに生じる可能性がもっとも高い。無呼吸、呼吸障害は中枢性と鼻咽頭狭窄による閉塞性の要因から生じる。胸郭の低形成が高度な場合、拘束性肺疾患や呼吸器感染症の反復、重症化も問題になる。中耳炎の罹患も多く、本症の約90%で2歳までに発症する。多くは慢性中耳炎に移行し、30~40%で伝音性難聴を伴う。脊柱管狭窄は必発であり、小児期に症状が発現することはまれであるが、成長とともに狭窄が増強し、しびれ、脱力、間欠性跛行、下肢麻痺、神経因性膀胱による排尿障害などを呈することが多い。側弯や亀背などの脊柱障害や、腰痛、下肢痛もしばしばみられる。乳児期に運動発達の遅延はあるが知能は正常である。このほか、咬合不整、歯列不整がみられる。

4. 治療法

本質的な治療はない。大後頭孔狭窄による神経症状を呈したものでは減圧手術をおこなう。水頭症で明らかな頭蓋内圧亢進症状や進行性の脳室拡大をいたしたものではシャント手術をおこなう。低身長に対しても成長ホルモン投与や創外固定を用いた四肢延長術などが行われる。過剰なFGFR3シグナルを抑制するC型ナトリウム利尿ペプチドアナログ製剤(ボソリチド)が2022年に発売され、投与可能となつた。脊柱管狭窄症に対しては外科的除圧術(椎弓形成術や固定術)が行われる。

5. 予後

積極的な医学的評価を行わない場合は乳幼児期に約2~5%の突然死が生じる。突然死の原因はおもに無呼吸であると考えられている。大半が知能面では正常であり、平均余命も正常であるとされる。脊柱管狭窄に伴う両下肢麻痺や下肢のアライメント異常による下肢変形が経年的に増加する。厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)軟骨無形成症の病態解明と治療法の開発における芳賀の報告によると、歩行障害が6歳で2%、12歳で5%、20歳から60歳までの成人で17%と明らかに増加しており成長終了後早期からの下肢・脊椎病変による歩行障害が発生する頻度が高い。

○要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和元年度医療受給者証保持者数)

100人未満

2. 発病の機構

不明(患者の90%以上は正常の両親から生まれた突然変異である。)

3. 効果的な治療方法

未確立(現在のところ有効な治療法はない。)

4. 長期の療養

必要(脊柱管狭窄症、変形性関節症に対する予防や治療が必要である。)

5. 診断基準

あり(日本小児内分泌学会作成の診断基準あり。)

6. 重症度分類

脊柱管狭窄症を認め、modified Rankin Scale(mRS)の評価スケールを用いて、3以上を対象とする。もしくは、呼吸評価スケールを用いて、3以上を対象とする。

○情報提供元

「重症骨系統疾患の予後改善に向けての集学的研究」

研究代表者 大阪大学大学院医学系研究科 教授 大薗恵一

日本内分泌学会、日本整形外科学会

<診断基準>

Definite を対象とする。

軟骨無形成症の診断基準

A. 症状

1. 近位肢節により強い四肢短縮型の著しい低身長
(-3SD 以下の低身長、指極/身長<0.96 の四肢短縮)
2. 特徴的な顔貌(頭蓋が相対的に大きい、前額部の突出、鼻根部の陥凹、顔面正中部の低形成、下顎が相対的に突出) : 頭囲>+1SD
3. 三尖手(または三叉手)(手指を広げた時に典型的には中指と環指の間が広がる指、既往でもよい)

B. 検査所見

単純 X 線検査

1. 四肢(正面) 管状骨は太く短い、長管骨の骨幹端は幅が広く不整で盃状変形(カッピング)、大腿骨頸部の短縮、大腿骨近位部の帯状透亮像、大腿骨遠位骨端は特徴的な逆 V 字型、腓骨が脛骨より長い(腓骨長／脛骨長>1.1、骨化が進行していないため乳幼児期には判定困難。)。
2. 脊椎(正面、側面) 腰椎椎弓根間距離の狭小化(椎弓根間距離 L4/L1<1.0)(乳児期には目立たない)、腰椎椎体後方の陥凹。
3. 骨盤(正面) 坐骨切痕の狭小化、腸骨翼は低形成で方形あるいは円形、臼蓋は水平、小骨盤腔はシャンパングラス様。
4. 頭部(正面、側面) 頭蓋底の短縮、顔面骨低形成。
5. 手(正面) 三尖手(または三叉手)、管状骨は太く短い。

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

骨系統疾患(軟骨低形成症、変容性骨異形成症、偽性軟骨無形成症など。臨床症状、X 線所見で鑑別し、鑑別困難な場合、遺伝子診断を行う。)

D. 遺伝学的検査

線維芽細胞増殖因子受容体3型(*FGFR3*)遺伝子の *G380R* 変異を認める。

<診断のカテゴリー>

Definite:Aのうち3項目(18歳以上では1. と 2. の2項目)を満たし、かつBのうち5項目全て(18歳以上では1~4. の4項目)を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの。

または、Probable、Possible のうち D を満たしたもの。

Probable:Aのうち2項目以上を満たし、かつBのうち3項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外した

もの。

Possible:Aのうち2項目以上を満たし、かつBのうち2項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの。

<重症度分類>

脊柱管狭窄症を認め、modified Rankin Scale(mRS)の評価スケールを用いて、3以上を対象とする。もしくは、呼吸評価スケールを用いて、3以上を対象とする。

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書		
modified Rankin Scale		参考にすべき点
0	まったく症候がない	自覚症状及び他覚徵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	自覚症状及び他覚徵候はあるが、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: 歩行や身体的の要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5	重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である
6	死亡	

日本脳卒中学会版

呼吸 (R)

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

3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
4. 咳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。