

## 16 クロウ・深瀬症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

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

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

#### 2. 原因

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

#### 3. 症状

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

#### 4. 治療法

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

(1) 孤発性の形質細胞腫が存在する場合は、腫瘍に対する外科的切除や局所的な放射線療法が選択される。しかし腫瘍が孤発性であることの証明はしばしば困難であり、形質細胞の生物学的特性から、腫瘍部以外の骨髄、リンパ節で増殖している可能性は否定できず、局所療法後には慎重に臨床症状と VEGF

のモニターが必要である。

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

## 5. 予後

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

### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
340 人(研究班による)
2. 発病の機構  
不明(VEGF の関与が示唆されている)
3. 効果的な治療方法  
未確立(根治療法は確立していない。)
4. 長期の療養  
必要(一定の頻度で再発がみられる)
5. 診断基準  
あり(学会関与の診断基準等あり)
6. 重症度分類  
Barthel Indexを用いて、85 点以下を対象とする。

### ○ 情報提供元

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

研究代表者 金沢医科大学医学部神経内科学 教授 松井 真

研究分担者 千葉大学医学部神経内科 教授 桑原 聡

### ○ 付属資料

診断基準

重症度基準

<診断基準>

Crow-Fukase (POEMS)症候群

DefiniteとProbableを対象とする。

診断基準

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

大基準： 多発ニューロパチー（必須項目）  
血清VEGF上昇（1000 pg/ml 以上）  
M蛋白（血清または尿中M蛋白陽性 [免疫固定法により確認]）

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

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

<重症度分類>

機能的評価:Barthel Index

85 点以下を対象とする。

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

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

## 17 多系統萎縮症

### ○ 概要

#### 1. 概要

線条体黒質変性症、オリブ橋小脳萎縮症、シャイ・ドレーガー症候群と併せて多系統萎縮症(multiple system atrophy: MSA)と呼ばれる様になった。

線条体黒質変性症は、最初、線条体とくに被殻の神経細胞の変性によりパーキンソニズムすなわちパーキンソン病によく似た症状を呈する疾患として1961年に記載された。その後、より広汎な神経系が変性することがわかり、多系統萎縮症の病型の1つということになる。パーキンソニズム優位の多系統萎縮症(MSA-P)とも呼ばれる。

オリブ橋小脳萎縮症は、中年以降に発病する孤発性疾患で、遺伝性はない。初発・早期症状として小脳性運動失調が前景に現れる。経過とともにパーキンソニズム、自律神経症状(排尿障害や起立性低血圧など)を呈することが多い。頭部のX線CTやMRIで、小脳、橋(特に底部)の萎縮を認める。

シャイ・ドレーガー症候群は、成人(30歳代~60歳代)で起立性低血圧を中心に排尿障害、発汗低下等の自律神経症状が潜行性に発現し、これに小脳症状、パーキンソン症状等の中樞神経症状が加わって、進行性に経過する非遺伝性非家族性の神経変性疾患である。

#### 2. 原因

MSAは線条体の他、黒質、小脳皮質、橋核、オリブ核、大脳皮質運動野などの神経細胞の変性、オリゴデンドログリア細胞質内の $\alpha$ シヌクレインからなる封入体(グリア細胞質内封入体)を特徴とするが、神経細胞質内やグリア・神経細胞核内にも封入体が見られる。ほとんどは孤発例であるが、ごく希に家族内発症がみられる。現在、発症機序について封入体や遺伝要因を手がかりに研究が進められているが、まだ十分には解明されていない。

#### 3. 症状

線条体黒質変性症は、筋固縮、無動(動作緩慢、動作の減少)、姿勢反射障害などのパーキンソニズムが中心で、安静時振戦は少ない。進行すると、歩行時のふらつき、構音障害など小脳失調症状や排尿障害、起立性低血圧症などの自律神経症状が加わってくる。注意すべきは夜間の喘鳴や睡眠時無呼吸などで、早期から認められることがあり突然死も知られている。診察ではさらに錐体路徴候がみられることも多い。

#### 4. 治療法

抗パーキンソン病薬は、とくに初期の場合ある程度は有効であることが多く、積極的に治療を試みる。また、自律神経症状や小脳失調症が加わってきたときには、それぞれの対症療法を行う。呼吸障害に対しては、非侵襲性陽圧換気法などの補助が必要となったり、嚥下障害が高度なときは胃瘻が必要となることも多い。リハビリテーションは残っている運動機能の維持に有効であり積極的に勧め、日常生活も工夫して寝たきりになることを少しでも遅らせることが大切である。

## 5. 予後

抗パーキンソン病薬はその標的である線条体の神経細胞が障害されてしまうため、パーキンソン病に比べると効きが悪い。また、小脳症状や自律神経障害も加わってくるため全体として進行性に増悪し、発症後平均約5年で車椅子使用、約10年で臥床状態になり死に至ることが多い。

### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成24年度医療受給者証保持者数)  
11,733人
2. 発病の機構  
不明
3. 効果的な治療方法  
未確立(根治的治療はない)
4. 長期の療養  
必要(進行性に増悪する)
5. 診断基準  
あり(現行の特定疾患治療研究事業の診断基準)
6. 重症度分類  
Barthel Indexを用いて85点以下を対象とする。

### ○ 情報提供元

「運動失調症の病態解明と治療法開発に関する研究班」

研究代表者 北海道大学大学院医学研究科神経内科学分野 教授 佐々木 秀直

### ○ 付属資料

診断基準

重症度基準

## <診断基準>

### 1 主要項目

#### (1) オリーブ橋小脳萎縮症

中年以降に発症し、初発・早期症状として小脳性運動失調が前景に現れる。経過とともにパーキンソニズム、自律神経症状(排尿障害や起立性低血圧など)を呈することが多い。頭部の MRI で、小脳、橋(特に底部)の萎縮を比較的早期から認める。この変化をとらえるには T1WI 矢状断が有用である。また、T2WI 水平断にて、比較的早期から橋中部に十字サインが認められる。この所見では診断的意義が高い。

#### (2) 線条体黒質変性症

中年以降に発症し、パーキンソン病様の症状で発症し、振戦よりは筋固縮、無動が目立つ。抗パーキンソン病薬に対する反応は不良であるが、数年間にわたって有効な例もある。経過と共に、自律神経症候や運動失調が加わってくる。MRI にて、橋底部、小脳の萎縮、線条体の萎縮、被殻外側のスリット状の T2 高信号域などが診断の補助となる。特に被殻外側の T2 高信号像の診断的意義は高い。パーキンソン病やびまん性レビー小病体との鑑別には 123I-MIBG 心筋シンチグラフィーが有用である。パーキンソン病やレビー小病体では、心筋への集積低下が認められるのに対して、多系統萎縮症では集積低下は認めない。

#### (3) シャイ・ドレーガー症候群

中年以降に発症し、起立性低血圧(収縮期でも 20mmHg もしくは拡張期で 10mmHg 以上)、排尿障害(100ml 以上の残尿・尿失禁)、男性での陰萎を中心とした自律神経症状が前景となる。発症後1年間にわたり上記の自律神経症状が前景であった場合に、シャイ・ドレーガー症候群ととらえる。発症後5年以上経過しても自律神経症状のみである場合は、他疾患(純粋自律神経失調症 pure autonomic failure ;PAF)や他の自律神経ニューロパチー(アミロイド・ポリニューロパチーや糖尿病性ニューロパチー)との鑑別が必要である。

### 2 参考事項

これまで、オリーブ橋小脳萎縮症、線条体黒質変性症、シャイドレーガー症候群として分類されてきた疾患が、病理学的には、特徴的なオリゴデンドロサイト内嗜銀性封入体が観察されることから、同一の疾患であって、病変分布の濃淡(オリーブ、橋、小脳、線条体、黒質、自律神経系の変性がさまざまな分布で認められる)によって臨床像が異なってくるととらえられるようになり、これらの疾患を多系統萎縮症と総称するようになった。臨床的には、小脳性運動失調症、パーキンソニズム、自律神経症状のいずれかを初発症状として発病し、経過と共にそれ以外の症状も明らかになってくる。進行例では声門開大障害に伴う特徴的ないびきや睡眠時無呼吸が観察されることが多く、突然死を起こすことがあり注意する必要がある。

<重症度分類>

機能的評価:Barthel Index

85 点以下を対象とする。

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

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



## 18 脊髄小脳変性症(多系統萎縮症を除く)

### ○ 概要

#### 1. 概要

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

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

#### 2. 原因

孤発性のものの大多数は多系統萎縮症である。一部小脳症状に限局した小脳皮質萎縮症がある。アルコール多飲や、腫瘍に伴って失調症状を示すことがある。若年者で一過性の小脳炎の存在も知られている。

遺伝性の場合、多くは優性遺伝性である。一部劣性遺伝性、母系遺伝性、希に X 染色体遺伝性のものが存在する。

優性遺伝性の SCA1、2、3、6、7、17、DRPLA では、原因遺伝子の中の CAG という3塩基の繰り返し配列が増大することによりおこる。

CAG 繰り返し配列は、アミノ酸としてはグルタミンとなるため、本症は異常に増大したグルタミン鎖が原因であると考えられる。他に同様にグルタミン鎖の増大を示す、ハンチントン舞踏病、球脊髄性筋萎縮症と併せて、ポリグルタミン病と総称する。発病や進行を阻止できる根治的な治療方法の開発につながる病態機序はまだ明らかになっていない。しかし、病態機序に基づいた疾患の根本治療を目指す研究が活発に行われている。

#### 3. 症状

症状は失調症状を認めるが、周辺症状は病型毎に異なる。優性遺伝性の脊髄小脳変性症は、症状が小脳症状に限局する型(純粋小脳型)と、その他の錐体外路症状、末梢神経障害、錐体路症状などを合併する型(非純粋小脳型)に臨床的に大別される。孤発性の物は、前述したように大多数が多系統萎縮症であるが、一部純粋小脳型の小脳皮質萎縮症がある。劣性遺伝性の多くは非純粋小脳型で有り、後索障害を伴う場合が多い。一般的に小脳症状に限局する型の方が予後は良い。また SCA6や周期性失調症などで、症状の一過性の増悪と寛解を認める場合がある。SCA7は網膜色素変性症を伴うことが多い。家族歴のない症例に対し、遺伝子診断を行う場合は、優性遺伝性疾患で有り、本人の結果が未発症の血縁者にも影響を与えることから、特に十分な説明と同意が必要である。

#### 4. 治療法

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

リテーションの効果は、終了後しばらく持続する。

薬物療法としては、失調症状全般にセレジスト®(甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン誘導体)が使われる。疾患毎の症状に対して対症的に使われる薬剤がある。有痛性筋痙攣に対する塩酸メキシレチン、周期性の失調症状、めまい症状に対するアセタゾラミド等が挙げられる。

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

## 5. 予後

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

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数(平成 24 年度医療受給者証保持者数)

25,447 人

#### 2. 発病の機構

不明(遺伝的素因が示唆される)

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(根治療法なし)

#### 4. 長期の療養

必要

#### 5. 診断基準

あり(現行の特定疾患治療研究事業の診断基準)

#### 6. 重症度分類

Clinical seriousness of spinocerebellar degeneration (1992)を用いて II 度以上を対象とする

### ○ 情報提供元

神経・筋疾患調査研究班(運動失調症)「運動失調症の病態解明と治療法開発に関する研究」

研究代表者 北海道大学大学院医学研究科神経内科学分野 教授 佐々木 秀直

### ○ 付属資料

診断基準

重症度基準

## <診断基準>

### 【主要項目】

脊髄小脳変性症は、運動失調を主要症候とする原因不明の神経変性疾患の総称であり、臨床、病理あるいは遺伝子的に異なるいくつかの病型が含まれる。

臨床的には以下の特徴を有する。

- (1) 小脳性ないしは後索性の運動失調を主要症候とする。
- (2) 徐々に発病し、経過は緩徐進行性である。
- (3) 病型によっては遺伝性を示す。その場合、常染色体優性遺伝性であることが多いが、常染色体劣性遺伝性の場合もある。
- (4) その他の症候として、錐体路徴候、錐体外路徴候、自律神経症状、末梢神経症状、高次脳機能障害などを示すものがある。
- (5) 頭部の MRI や X 線 CT にて、小脳や脳幹の萎縮を認めることが多く、大脳基底核病変を認めることもある。
- (6) 脳血管障害、炎症、腫瘍、多発性硬化症、薬物中毒、甲状腺機能低下症など二次性の運動失調症を否定できる。

<重症度分類>

Clinical seriousness of spinocerebellar degeneration (1992)を用いてII度以上を対象とする

小脳失調

Table 2 Clinical seriousness of spinocerebellar degeneration (1992).

I度 (微度)	「独立歩行」 独り歩きは可能 補助具や担任の介助を要しない。	発病前(健常時)に比べれば異常であるが、ごく軽い障害。	発病時(健常時)に比べれば異常であるが、軽い障害。
II度 (軽度)	「随時補助・介助歩行」 独り歩きはできるが、立ち上がり、方向転換、階段の昇降などの要所要所で、壁や手摺りなどの支持補助具、または他人の介助を必要とする。	細かい動作は下手であるが食事にスプーンなどの補助具は必要としない。書字も可能であるが、明らかに下手である。	軽く障害されるが、十分に聞き取れる。
III度 (中等度)	「常時補助・介助歩行ー伝い歩行」 歩行できるが、ほとんど常に杖や歩行器などの補助具、または他人の介助を必要とし、それらがないときは伝い歩きが主体をなす。	手先の動作は全般に拙劣で、スプーンなどの補助具を必要とする。書字はできるが読みにくい。	障害は軽いが少し聞き取りにくい。
IV度 (重度)	「歩行不能ー車椅子移動」 起立していただけるが、他人に介助されてもほとんど歩行できない。移動は車椅子によるが、四つ這い、またはいざりで行う。	手先の動作は拙劣で、他人の介助を必要とする。書字は不能である。	かなり傷害され聞き取りにくい。
V度 (極度)	「臥床状態」 支えられても起立不能で、臥床したままの状態であり、日常生活動作はすべて他人に依存する。	手先のみならず上肢全体の動作が拙劣で、他人の介助を必要とする。	高度に障害され、ほとんど聞き取れない。

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

## 19 ライソゾーム病

### ○ 概要

#### 1. 概要

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

#### 2. 原因

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

#### 3. 症状

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

#### 4. 治療法

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

#### 5. 予後

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

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数(平成24年度医療受給者証保持者数)

911人

#### 2. 発病の機構

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

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(造血細胞移植や酵素補充療法の継続が必要である)

#### 4. 長期の療養

必要(継続的な治療が必要である)

#### 5. 診断基準

あり(現行の特定疾患治療研究事業の診断基準を研究班にて改訂)

#### 6. 重症度分類

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

○ 情報提供元

「ライソゾーム病(ファブリ病含む)に関する調査研究班」

研究代表者 東京慈恵会医科大学・遺伝病研究講座 教授 衛藤義勝

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

## <診断基準>

### 1 主要項目

#### (1) 理学所見

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

#### (2) 血液・生化学的検査所見

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

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

#### (3) 画像所見

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

#### (4) 鑑別診断

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

#### (5) 合併症

重症例での栄養障害、肺炎などの感染症、褥創などが問題となる。

#### (6) 診断基準

- ① 酵素活性の著しい低下または病因蛋白の欠損／機能異常が、生化学的検査により、または当該遺伝子に病因となる変異が遺伝子検査により確認されること。なお、Fabry病のようなX連鎖遺伝のヘテロ接合体に関し、酵素活性低下が確認されず、遺伝子変異の同定が不明な場合は、家族歴(親、子、兄弟)から確認すること。
- ② 生検組織で蓄積物質が生化学的検査又は形態学的検査により確認されること。
- ③ 尿中で中間代謝産物の増加が生化学的検査により確認されること(ライソゾーム病の中でもGaucher病のように、尿中に中間代謝産物が排出されない疾患もある)。

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

の有無を確定診断のための参考とする。

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

## 2 指定難病の対象範囲について

ライソゾーム病のうち以下のものを対象とする。

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

## 3 参考事項

### 症状

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

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



## <重症度分類>

Stage 1以上を対象とする

### ① 乳幼児型

- Stage1 : 身体的異常※1はあるが、ほぼ月齢(年齢)相当の活動が可能である。
- Stage2 : 身体的異常※1または運動(知的)障害のため月齢(年齢)に比較し軽度の遅れを認める。
- Stage3 : 身体的異常※1または運動(知的)障害のため中等度の遅れを認める。  
(DQ=35~50)
- Stage4 : 身体的障害または運動(知的)障害のため高度の遅れを認める。(DQ<35)
- Stage5 : 寝たきりで呼吸・循環・肝・腎機能不全のため高度の医療的ケアが必要

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

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

### ② 若年・成人型

- Stage1 : 症状※2があるが、就労(就学)可能
- Stage2 : 日常生活は自立しているが、就労(就学)不能
- Stage3 : 日常生活上半介助が必要(中等度障害)
- Stage4 : 日常生活上全介助が必要(高度障害)
- Stage5 : 寝たきりで吸引等の高度の医療的ケアが必要

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

## 別表

## 44 ライソゾーム病

(新規用)

番号	疾病名	病型	酵素活性の低下	遺伝子変異	中間代謝産物の蓄積	その他(補助診断情報)
1	ゴーシェ病 (Gaucher 病)	1. 1型 2. 2型 3. 3型	glucocerebrosidase の活性低下 1. あり 活性値( ) 正常値( ~ ) 2. なし 活性値( ~ ) 3. 未実施	同左遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施	glucocerebroside の増加(血漿) 1. あり 2. なし 3. 未実施	病理検査(骨髄)異常 1. あり 2. なし 3. 未実施
2	ニーマン・ピック病 (Niemann-Pick 病)	1. A型 2. B型	acid sphingomyelinase の活性 1. あり 活性値( ) 2. なし 正常値( ~ ) 3. 未実施	同左遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施	sphingomyelin 蓄積(リンノ節) 1. あり 2. なし 3. 未実施	病理検査(骨髄)異常 1. あり 2. なし 3. 未実施
3	ニーマン・ピック病C型 (Niemann-Pick 病C型)	1. 乳児型 2. 成人型		NPC1 または NPC2 の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施	cholesterol ester の蓄積 1. あり 2. なし 3. 未実施	病理検査(骨髄)異常 1. あり 2. なし 3. 未実施
4	GM1 ガングリオシドーシス	1. 乳児型 2. 若年型 3. 成人型	$\beta$ -galactosidase の活性 1. あり 活性値( ) 2. なし 正常値( ~ ) 3. 未実施	同左遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施		病理検査(骨髄)異常 1. あり 2. なし 3. 未実施
5	GM2 ガングリオシドーシス (Tay-Sachs Sandhoff AB 型)	1. 乳児型 2. 若年型 3. 成人型	$\beta$ -hexosaminidase A の活性 1. あり 活性値( ) 2. なし 正常値( ~ ) 3. 未実施  $\beta$ -hexosaminidase B の活性 1. あり 活性値( ) 2. なし 正常値( ~ ) 3. 未実施	$\alpha$ サブユニットの遺伝子変異 1. あり 2. なし 3. 未実施  $\beta$ サブユニットの遺伝子変異 1. あり 2. なし 3. 未実施  GM2 活性化蛋白遺伝子変異 1. あり 2. なし 3. 未実施	1. oligosaccharides 尿中排泄異常 1. あり 2. なし 3. 未実施  2. GM2 ガングリオシドの蓄積 (培養皮膚繊維細胞など) 1. あり 2. なし 3. 未実施	病理検査異常 (直腸神経叢など) 1. あり 2. なし 3. 未実施
6	クラッペ病 (Krabbe 病)	1. 乳児型 2. 若年型 3. 成人型	galactocerebrosidase の活性 1. あり 活性値( ) 2. なし 正常値( ~ ) 3. 未実施	同左遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施		病理検査(末梢神経)異常 1. あり 2. なし 3. 未実施
7	異染性白質変性症	1. 乳幼児型 2. 若年型 3. 成人型	arylsulfatase A の活性 1. あり 活性値( ) 2. なし 正常値( ~ ) 3. 未実施	同左遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施	1. sulfatide の尿中排泄異常 1. あり 2. なし 3. 未実施	病理検査(末梢神経)異常 1. あり 2. なし 3. 未実施
8	マルチプレサルタファーゼ欠損症 (Multiple sulfatase 欠損症)	1. 新生児型 2. 乳幼児型	arylsulfatase A, B, C の活性 1. あり 2. なし 3. 未実施  arylsulfatase A 活性値( ) 正常値( ~ ) arylsulfatase B 活性値( ) 正常値( ~ ) arylsulfatase C 活性値( ) 正常値( ~ )	SMF1 遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施	尿中排泄異常 (1. sulfatide 2. DS 3. IS) 1. あり 2. なし 3. 未実施	病理検査(白血球他)異常 1. あり 2. なし 3. 未実施
9	ファーバー病 (Farber 病)	1. 1型 2. 2型 3. 3型 4. 4型 5. 5型 6. 6型 7. 7型	ceramidase の活性 1. あり 活性値( ) 2. なし 正常値( ~ ) 3. 未実施	同左遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施	ceramide の蓄積(皮下結節) 1. あり 2. なし 3. 未実施	病理検査(組織)異常 1. あり 2. なし 3. 未実施
10	ムコ多糖症 I 型	1. ハーラー病 2. ハーラー/シェイコ病 3. シェイコ病	$\alpha$ -iduronidase の活性 1. あり 活性値( ) 2. なし 正常値( ~ ) 3. 未実施	同左遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施	1. DS 2. IS の尿中排泄異常 1. あり 2. なし 3. 未実施	病理検査異常 1. あり 2. なし 3. 未実施
11	ムコ多糖症 II 型 (ハンター病)	1. 重症型 2. 軽症型	iduronate sulfatase の活性 1. あり 活性値( ) 2. なし 正常値( ~ ) 3. 未実施	同左遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施	1. IS 2. IS の尿中排泄異常 1. あり 2. なし 3. 未実施	病理検査異常 1. あり 2. なし 3. 未実施
12	ムコ多糖症 III 型 (サンフィリゴ病)	1. A型  2. B型  3. C型  4. D型	heparan N-sulfatase の活性 1. あり zz 活性値( ) 2. なし 正常値( ~ ) 3. 未実施  $\alpha$ -N-acetylglucosaminidase の活性 1. あり 活性値( ) 2. なし 正常値( ~ ) 3. 未実施  acetyl-CoA: $\alpha$ -glucosaminide N-acetyltransferase の活性 1. あり 活性値( ) 2. なし 正常値( ~ ) 3. 未実施  N-acetylglucosamine 6-sulfatase 1. あり 活性値( ) 2. なし 正常値( ~ ) 3. 未実施	同左遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施  同左遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施  同左遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施  同左遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施	1. IS の尿中排泄異常 1. あり 2. なし 3. 未実施	病理検査異常 1. あり 2. なし 3. 未実施
13	ムコ多糖症 IV 型	1. A型 重症型 (モルキオ病) 軽症型 2. B型	galactosamine 6-sulfatase の活性 1. あり 活性値( ) 2. なし 正常値( ~ ) 3. 未実施  $\beta$ -galactosidase 1. あり 活性値( ) 2. なし 正常値( ~ ) 3. 未実施	同左遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施  同左遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施	1. KS 2. CS-A の尿中排泄異常 1. あり 2. なし 3. 未実施	病理検査異常 1. あり 2. なし 3. 未実施
14	ムコ多糖症 V 型 (マロトー・ラミー病)	1. 重症型 2. 軽症型	arylsulfatase B の活性 1. あり 活性値( ) 2. なし 正常値( ~ ) 3. 未実施	同左遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施	1. DS 尿中排泄異常 1. あり 2. なし 3. 未実施	病理検査異常 1. あり 2. なし 3. 未実施
15	ムコ多糖症 VI 型 (スライ病)	1. 新生児型 2. 中間型 3. 軽症型	$\beta$ -glucuronidase の活性 1. あり 活性値( ) 2. なし 正常値( ~ ) 3. 未実施	同左遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施	1. DS 2. IS 3. CS 尿中排泄異常 1. あり 2. なし 3. 未実施	病理検査異常 1. あり 2. なし 3. 未実施

番号	疾病名	病型	酵素活性の低下	遺伝子変異	中間代謝産物の蓄積	その他 (補診断情報)
16	ムコ多糖症Ⅱ型 (hyaluronidase 欠損症)		hyaluronidase の活性 1. あり 活性値( ) 2. なし 正常値( ~ ) 3. 未実施	同左遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施	関節周囲の軟組織に塊の蓄積 1. あり 2. なし 3. 未実施	病理検査の異常 1. あり 2. なし 3. 未実施
17	シアリドーシス	1. I 型 2. II 型	sialidase の活性 1. あり 活性値( ) 2. なし 正常値( ~ ) 3. 未実施	同左遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施	1. sialyloligosaccharide 排泄異常 1. あり 2. なし 3. 未実施	病理検査(リンパ球)異常 1. あり 2. なし 3. 未実施
18	ガラクトシアリドーシス	1. 新生児及び早期乳児型 2. 晩期乳児型 3. 若年及び成人型	$\beta$ -galactosidase の活性 1. あり 活性値( ) 2. なし 正常値( ~ ) 3. 未実施 neuraminidase の活性 1. あり 活性値( ) 2. なし 正常値( ~ ) 3. 未実施 cathepsin A の活性 1. あり 活性値( ) 2. なし 正常値( ~ ) 3. 未実施	保護蛋白質遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施	1. sialyloligosaccharide 排泄異常 1. あり 2. なし 3. 未実施	病理検査(リンパ球)異常 1. あり 2. なし 3. 未実施
19	ムコリポドーシス	1. 重症型 (II 型 I-cell 病) 2. 軽症型 (III 型)	phosphotransferase の活性 1. あり 活性値( ) 2. なし 正常値( ~ ) 3. 未実施 $\beta$ -hexosaminidase の活性(血漿) 1. あり 活性値( ) 2. なし 正常値( ~ ) 3. 未実施 $\beta$ -galactosidase の活性(血漿) 1. あり 活性値( ) 2. なし 正常値( ~ ) 3. 未実施	phosphotransferase 遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施		病理検査の異常 (培養皮膚線維芽細胞) 1. あり 2. なし 3. 未実施
20	$\alpha$ -マンノシドーシス	1. 乳児型 2. 若年成人型	$\alpha$ -mannosidase の活性 1. あり 活性値( ) 2. なし 正常値( ~ ) 3. 未実施	同左遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施	oligosaccharide の尿中排泄異常 1. あり 2. なし 3. 未実施	病理検査(肝臓、リンパ球)異常 1. あり 2. なし 3. 未実施
21	$\beta$ -マンノシドーシス		$\beta$ -mannosidase の活性 1. あり 活性値( ) 2. なし 正常値( ~ ) 3. 未実施	同左遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施	oligosaccharide の尿中排泄異常 1. あり 2. なし 3. 未実施	病理検査(皮膚、骨髄)異常 1. あり 2. なし 3. 未実施
22	フコシドーシス	1. 乳児型 2. 軽症型	$\alpha$ -fucosidase の活性 1. あり 活性値( ) 2. なし 正常値( ~ ) 3. 未実施	同左遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施	oligosaccharide の尿中排泄異常 1. あり 2. なし 3. 未実施	病理検査(肝臓)異常 1. あり 2. なし 3. 未実施
23	アスナルテルグルコサミン尿症		aspartylglucosaminidase の活性 1. あり 活性値( ) 2. なし 正常値( ~ ) 3. 未実施	同左遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施	oligosaccharide の尿中排泄異常 (aspartylglucosamine) 1. あり 2. なし 3. 未実施	病理検査(リンパ球)異常 1. あり 2. なし 3. 未実施
24	シンドラー/神崎病 (Schindler/神崎病)	1. I 型 2. II 型 3. III 型	N-acetyl- $\alpha$ -galactosaminidase 活性 1. あり 活性値( ) 2. なし 正常値( ~ ) 3. 未実施	同左遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施	1. oligosaccharide の尿中排泄異常 2. glycopeptide の尿中の排泄異常 1. あり 2. なし 3. 未実施	病理検査異常 (皮膚、血管内皮、汗腺) 1. あり 2. なし 3. 未実施
25	ポンペ病 (Pompe 病)	1. 乳児型 2. 小児型 3. 成人型	$\alpha$ -glucosidase の活性 1. あり 活性値( ) 2. なし 正常値( ~ ) 3. 未実施	同左遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施		病理検査(筋生検)異常 1. あり 2. なし 3. 未実施
26	酸性リパーゼ欠損症	1. 乳児型 (Wolman 病) 2. 遅発型 (ホスホリノールピリン酸蓄積症 (CESD))	acid lipase の活性 1. あり 活性値( ) 2. なし 正常値( ~ ) 3. 未実施	同左遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施	1. cholesteryl ester の蓄積 2. triglyceride の蓄積 1. あり 2. なし 3. 未実施	病理検査(肝臓)異常 1. あり 2. なし 3. 未実施
27	ダノン病 (Danon 病)		lanr2 の免疫化学所見の異常 1. あり 活性値( ) 2. なし 正常値( ~ ) 3. 未実施	lanr2 の遺伝子変異 1. あり 2. なし 3. 未実施		病理検査(筋)、心電図異常 1. あり 2. なし 3. 未実施
28	遊離シアル酸蓄積症	1. 乳児型 (重症型) 2. 中間型 3. SaIIa 病 (軽症型)	lysosomal SAT の異常 1. あり 2. なし 3. 未実施	SLC17A5 (AST) 遺伝子変異 1. あり 2. なし 3. 未実施	尿中遊離シアル酸の上昇 1. あり 2. なし 3. 未実施	病理検査(皮膚、角膜)異常 1. あり 2. なし 3. 未実施
29	セロイドリポフスチノーシス	1. 先天型 2. 乳児型 3. 遅発乳児型 4. 若年型 5. 成人型 6. 非定型型	PPT の異常 1. あり 活性値( ) 2. なし 正常値( ~ ) 3. 未実施 tripeptidyl peptidase 1 の異常 1. あり 活性値( ) 2. なし 正常値( ~ ) 3. 未実施	同左遺伝子 (C1N1) の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施 同左遺伝子 (C1N2) の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施 その他の C1N 遺伝子の変異		病理検査異常 (組織名: ) 1. G10D 2. CV 3. FP 4. RL 1. あり 2. なし 3. 未実施 (臨床診断、病理検査を重視)
30	ファブリ病	1. 古典型 2. 亜型 3. 顕性ヘテロ接合体	$\alpha$ -galactosidase A の活性 1. あり 活性値( ) 2. なし 正常値( ~ ) 3. 未実施	同左遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施	GL3 の尿中排泄異常 1. あり 2. なし 3. 未実施	心電図、病理検査(心、腎組織)
31	シスチン症 (シスチノーシス)	1. 腎型 2. 中間型 3. 非腎型 (眼型)		CTNS 遺伝子の変異 1. あり 2. なし 3. 未実施	白血球中のシスチン濃度上昇 1. あり 2. なし 3. 未実施	病理検査(骨髄など) 1. あり 2. なし 3. 未実施

注) DS: dermatan sulfate HS: heparan sulfate KS: keratan sulfate CS: chondroitin sulfate  
 G10D: granular osmiophilic deposits RL: rectilinear complex CV: curvilinear profiles FP: fingerprint profiles  
 PPT: palmitoyl protein thioesterase  
 lysosomal SAT: lysosomal sialic acid transporter  
 C1N1: ceramide trihexoside

2007-01-01

## 20 副腎白質ジストロフィー

### ○ 概要

#### 1. 概要

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

#### 2. 原因

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

#### 3. 症状

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

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

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

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

小脳・脳幹型は、小脳失調、痙性不全麻痺を主症状とする。

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

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

#### 4. 治療法

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

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

## 5. 予後

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

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

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

### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成24年度医療受給者証保持者数)  
193人
2. 発病の機構  
不明(*ABCD1* 遺伝子の変異が示唆されている)
3. 効果的な治療方法  
未確立(根治療法なし)
4. 長期の療養  
必要(進行性である)
5. 診断基準  
あり(現行の特定疾患治療研究事業の診断基準)
6. 重症度分類  
臨床経過による病型分類を用いて、すべての病型を対象とする。

### ○ 情報提供元

神経・筋疾患調査研究班(ライソゾーム病)  
「ライソゾーム病(ファブリ病含む)に関する調査研究班」  
研究代表者 東京慈恵会医科大学医学部 名誉教授 衛藤 義勝

### ○ 付属資料

診断基準  
重症度基準

## <診断基準>

### 1 主要症状及び臨床所見

各病型（表）で高頻度に認められる所見は以下のとおりである。

#### ① 精神症状

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

#### ② 知能障害

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

#### ③ 視力低下

初発症状として多い。視野の狭窄、斜視、皮質性の盲などを呈する。

#### ④ 歩行障害

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

#### ⑤ 錐体路徴候

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

#### ⑥ 感覚障害

表在及び深部知覚障害。AMN では、脊髄性の感覚障害を示す例が多い。

#### ⑦ 自律神経障害

排尿障害、陰萎などを呈する。

#### ⑧ 副腎不全症状

無気力、食欲不振、体重減少、色素沈着（皮膚、歯肉）、低血圧などを呈する。

### 2 参考となる検査所見

#### (1) 極長鎖脂肪酸分析

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

参考値（血清スフィンゴミエリン C26:0/C22:0）

小児型ALD 0.0260 ± 0.0084 (n=47)

正常コントロール 0.0056 ± 0.0013 (n=710)

#### (2) 画像診断（頭部MRI, 頭部CT）

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

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

#### (3) 神経生理学的検査

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

#### (4) 副腎機能検査

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

#### (5) 遺伝子解析

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

#### (6) 病理所見

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

### 3 鑑別診断

#### (1) 小児

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

#### (2) 成人

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

### 4 診断基準

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

(2) 血漿、血清、赤血球膜のいずれかで極長鎖脂肪酸値が高値。

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

確診例としては、下記①-④のいずれかに該当する症例とする。

① 上記、診断基準(1) - (3) の項目すべてを満たすもの (発症者)。

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

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

④*ABCD1*遺伝子変異が同定された男性



<重症度分類>

下表の病型分類を参照し、すべての病型を対象とする。

表: 副腎白質ジストロフィーの病型

---

① 小児大脳型

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

② 思春期大脳型

発症年齢は、11~21 歳。臨床症状、臨床経過は小児型とほぼ同様。

③ Adrenomyeloneuropathy (AMN)

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

④ 成人大脳型

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

⑤ 小脳・脳幹型

小脳失調、下肢の痙性などを示し脊髄小脳変性症様の臨床症状を呈する。

⑥ Addison型

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

⑦ 女性発症者

女性保因者の一部は AMN に似た臨床症状を呈する場合がある。

⑧ その他

発症前男性。

---

## 21 ミトコンドリア病

### ○ 概要

#### 1. 概要

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

#### 2. 原因

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

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

#### 3. 症状

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

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

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

#### 4. 治療法

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

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

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

#### 5. 予後

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

#### ○ 要件の判定に必要な事項

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

#### ○ 情報提供元

「ミトコンドリア病の診断と治療に関する調査研究班」

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

#### ○ 付属資料

- 診断基準
- 重症度基準

## <診断基準>

確実例、疑い例を対象とする。

### 1. 主要項目

#### (1) 主症状

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

### 2. 検査・画像所見

- ① 安静臥床時の血清又は髄液の乳酸値が繰り返して高い、又は MR スペクトロスコピーで病変部に明らかな乳酸ピークを認める。
- ② 脳 CT/MRI にて、大脳基底核、脳幹に両側対称性の病変等を認める。
- ③ 骨格筋生検や培養細胞 又は 症状のある臓器の細胞や組織でミトコンドリアの病理異常を認める。  
必要に応じて、以下の検査を行い、
- ④ ミトコンドリア関連酵素の活性低下 又は コエンザイム Q10 などの中間代謝物の欠乏を認める。または、ミトコンドリア DNA の発現異常を認める。
- ⑤ ミトコンドリア DNA の質的、量的異常 又は ミトコンドリア関連分子をコードする核遺伝子変異を認める。

### 3. 参考事項

#### (ア) 病理検査

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

#### (イ) 酵素活性・生化学検査

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

#### (ウ)DNA 検査

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

#### (エ)心症状の参考所見

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

#### (オ)腎症状の参考所見

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

#### (カ)血液症状の参考所見

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

#### (キ)肝症状の参考所見

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

#### (ク)糖尿病の参考所見

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

#### (ケ)乳酸値

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

### 4. ミトコンドリア病の診断

確実例 (1)①~⑤のうち1項目以上あり、かつ(2)①~⑤のうち、2項目以上を満たすもの(計3項目必要)

疑い例 (1)①~⑤のうち1項目以上あり、かつ(2)①~⑤のうち、1項目以上を満たすもの(計2項目必要)

## <重症度分類>

中等症以上を対象とする。

## 評価法

### 1) セクション1～3について

点数の平均をとり、

軽症： 平均が 2 以下

中等症：平均 2 以上

重症： 平均 3 以上

尚、小児(6歳以上)で評価が困難な場合は、評価できた項目の平均点を用いる。

### 2) セクション4～9について

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

### 3) 総合評価

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

## セクション1：日常生活動作(ADL)

### A. 会話

- 0 正常
- 1 軽度障害 会話は理解できる
- 2 中等度障害 聴きなおされる事がある
- 3 重度障害 しばしば聴きなおされる
- 4 最重度障害 ほとんど内容が聞き取れない

### B. 嚥下

- 0 正常
- 1 まれにむせる
- 2 時にむせる
- 3 刻み食あるいはペースト食
- 4 経管栄養または胃瘻

### C. 書字

- 0 正常
- 1 軽度障害 わずかに小字あるいはゆっくり書字
- 2 中等度障害 小さいが判読可能

3 重度障害 すべてではないが大半が判読不能

4 最重度障害 ほとんど判読不能

D. 食事

0 正常

1 やや緩慢で不器用だが介助不要

2 自分で一口サイズにすることができるが、一部介助は必要

3 一口サイズにすると、自分で食べることはできる

4 全介助

E. 更衣

0 正常

1 やや緩慢で不器用だが介助不要

2 時にボタンや着衣に介助が必要

3 多くの介助を要するが自分でできることもある

4 全介助

F. 洗面・入浴

0 正常

1 やや緩慢で不器用だが介助不要

2 入浴介助が必要あるいは非常に緩慢で時間を要す

3 洗顔、歯磨き、風呂場に行くのに介助を要す

4 全介助

G. 発作症状(片頭痛、けいれんなど)

0 なし

1 1回/月未満

2 1回/月~1回/週

3 1回/週~1回/日

4 1回/日以上、痙攣重積

セクション2: 高次脳機能

A. 記銘力、見当識

0 正常

1 軽度障害 (日常的に問題にならない程度だが、一部に健忘がある)

2 中等度障害(見当識障害はあるが、簡単な対応はできる)

3 重度障害 (時間や場所の見当識障害があり、日常生活が著しく困難)

4 最重度障害(人に対する見当識はあるが、日常生活上の対応能力は皆無)

B. 動機付けと意欲

0 正常

1 何となく気力がない

2 気力がなく、限定した興味

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

### セクション3: 運動

- A. 近位筋の筋力(修正 MRC: modified Medical Research Council scale)
  - 0 正常
  - 1 軽度筋力低下(MRC4)
  - 2 中等度筋力低下、抗重力運動可能(MRC3)
  - 3 重度筋力低下、抗重力運動不能(MRC2)
  - 4 最重度筋力低下(MRC0~1)
- B. 上肢の協調運動(修正 ICARS: International Cooperative Ataxia Scale)
  - 0 正常
  - 1 軽度協調障害
  - 2 中等度協調障害、書字に影響はあるものの日常生活動作に問題なし
  - 3 重度協調障害、書字不能
  - 4 最重度協調障害、食事摂取不能
- C. 歩行
  - 0 全く問題なし
  - 1 軽度障害、1~2km 歩行で疲労
  - 2 中等度障害、健常人について歩くのが困難
  - 3 重度障害、100~400mで休息が必要
  - 4 最重度障害、10m以上歩けない
- D. 中等度の運動・活動(階段昇降、トイレに行くなど)
  - 0 制限なし
  - 1 わずかに制限あり
  - 2 中等度に制限あり
  - 3 高度に制限あり
  - 4 不可能

### セクション4: 視覚

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

### セクション5: 聴覚



- 0 <10 dB の聴力低下
- 1 10～20 dB の聴力低下(軽度難聴)
- 2 20～40 dB の聴力低下(中等度難聴、ささやき声が聞こえない)
- 3 >40 dB の聴力低下(重度難聴、しかし補聴器で改善)
- 4 >40 dB の聴力低下(最重度難聴、補聴器でも改善せず)

#### セクション6:心合併症

- 0 正常心電図、心エコー
- 1 不整脈、軽度左室機能低下(EF>60%)、無症候性心肥大所見
- 2 心エコーで心筋症所見があつて EF<60%、またはペースメーカー装着
- 3 中等度心筋症(EF<40～60%)
- 4 重度心筋症

#### セクション7:腎機能

- 0 正常
- 1 クレアチンクリアランス <50-90%
- 2 クレアチンクリアランス 30-50%
- 3 クレアチンクリアランス 10-30%
- 4 クレアチンクリアランス <10%、または透析が必要

#### セクション8:血液機能

- 0 正常
- 1 軽度の貧血
- 2 中等度の貧血
- 3 高度な貧血、または汎血球減少症
- 4 交換輸血、頻回の輸血が必要な貧血

#### セクション9:肝機能

- 0 正常
- 1 AST、ALT の軽度上昇
- 2 AST、ALT の中等度上昇
- 3 AST、ALT の高度上昇、高アンモニア血症または黄疸

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

## 22 モヤモヤ病

### ○ 概要

#### 1. 概要

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

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

#### 2. 原因

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

#### 3. 症状

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

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

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

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

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

#### 4. 治療法

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

## 5. 予後

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

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

無症候型においても脳卒中リスクは存在し、年間 2～3%と考えられる。

### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成 24 年度医療受給者証保持者数)  
15,177 人
2. 発病の機構  
不明
3. 効果的な治療方法  
未確立(重症進行例もある)
4. 長期の療養  
必要(軽症例においても長期の経過観察を要する。)
5. 診断基準  
現行基準あり(現行の特定疾患治療研究事業の診断基準あり)
6. 重症度分類  
BarthelIndexを用いて、85 点以下もしくは、外科的治療を受けた場合を対象とする。

### ○ 情報提供元

「ウイルス動脈輪閉塞症の診断・治療に関する研究」

研究代表者 北海道大学病院病院長 医学研究科脳神経外科教授 寶金清博

### ○ 付属資料

診断基準

重症度基準

## <診断基準>

### モヤモヤ病(ウィリス動脈輪閉塞症)の新診断基準

- 1 診断上、脳血管造影などの画像診断は必須であり、少なくとも次の所見がある
  - (1) 頭蓋内内頸動脈終末部を中心とした領域に狭窄又は閉塞がみられる
  - (2) モヤモヤ血管(異常血管網)が動脈相においてみられる
- 2 モヤモヤ病(ウィリス動脈輪閉塞症)は原因不明の疾患であり、下記に伴う類似の脳血管病変は除外する
  - (1) 動脈硬化が原因と考えられる内頸動脈閉塞性病変
  - (2) 自己免疫疾患
  - (3) 髄膜炎
  - (4) 脳腫瘍
  - (5) ダウン症候群
  - (6) フォンレックリングハウゼン病
  - (7) 頭部外傷
  - (8) 頭部放射線照射の既往
  - (9) その他

### 【画像診断法】

- 1 モヤモヤ病(ウィリス動脈輪閉塞症)の確定診断に脳血管造影は必須である。とくに片側性病変や動脈硬化を合併する病変の場合には脳血管造影を行うことが必須である。
- 2 ただし、MRI では、1.5T以上(3.0 テスラーではさらに有用)の静磁場強度の機種を用いた TOF(Time of Flight)法により、以下の所見を見た場合には、確定診断としてよい。
  - (1) MRA で頭蓋内内頸動脈終末部に狭窄又は閉塞がみられる。
  - (2) MRA で大脳基底核部に異常血管網がみられる。(注)MRI 上、大脳基底核部に少なくとも一側で2 つ以上の明らかな flow void を認める場合、もやもや血管(異常血管網)と判定してよい。

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

- 
- (1) 磁気共鳴画像(MRI) と磁気共鳴血管画像(MRA)により、通常の脳血管撮影における診断基準に照らして、下記のすべての項目を満たしうる場合は、通常の脳血管撮影は省いてもよい。
    - ① 頭蓋内内頸動脈終末部、前及び中大脳動脈近位部に狭窄又は閉塞がみられる。
    - ② 大脳基底核部に異常血管網がみられる。
    - ③ ①と②の所見が両側性にある。
  - (2) 撮像法及び判定
    - ① 磁場強度は1.0tesla 以上の機種を用いることが望ましい。
    - ② MRA 撮像法は特に規定しない。
    - ③ 磁場強度・撮像法・造影剤の使用の有無などの情報をモヤモヤ病臨床調査個人票に記入すること。
    - ④ MRI 上、両側大脳基底核部に少なくとも一側で2 つ以上の明らかな flow void

を認める場合、異常血管網と判定してよい。

- ⑤ 撮像条件により病変の過大・過小評価が起り疑陽性病変が得られる可能性がある  
あるので、確診例のみを提出すること。
  - (3) 成人例では他の疾患に伴う血管病変と紛らわしいことが多いので、MRI・MRA のみ  
での診断は小児例を対象とすることが望ましい。
  - (4) MRI・MRA のみで診断した場合は、キーフィルムを審査のため提出すること。
-

<重症度分類>

機能的評価:Barthel Index

85 点以下を対象とする。

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

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

## 23 プリオン病

### ○ 概要

#### 1. 概要

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

#### 2. 原因

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

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

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

#### 3. 症状

CJD の臨床病期は一般に3期に分けられる。

- (1) 第1期: 倦怠感、ふらつき、めまい、日常生活の活動性の低下、視覚異常、抑鬱傾向、もの忘れ、失調症状等の非特異的症状。
- (2) 第2期: 認知症が急速に顕著となり、言葉が出にくくなり、意思の疎通ができなくなって、ミオクローヌスが出現する。歩行は徐々に困難となり、やがて寝たきりとなる。神経学的所見では腱反射の亢進、病的反射の出現、小脳失調、ふらつき歩行、筋固縮、ジストニア、抵抗症 (gegenhalten)、驚愕反応 (startle response) 等が認められる。
- (3) 第3期: 無動無言状態からさらに除皮質硬直や屈曲拘縮に進展する。ミオクローヌスは消失。感染症で1~2年程度で死亡する。

#### 4. 治療法

治療法は未確立である。

## 5. 予後

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

### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成 24 年度医療受給者証保持者数)  
475 人
2. 発病の機構  
不明(異常なプリオン蛋白が原因と考えられる)
3. 効果的な治療方法  
未確立
4. 長期の療養  
必要(症状は進行性で1～2年から数年で死亡する)
5. 診断基準  
あり(現行の特定疾患治療研究事業の診断基準)
6. 重症度分類  
Barthel Indexを用いて、85 点以下を対象とする。

### ○ 情報提供元

「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」

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

### ○ 付属資料

診断基準

重症度基準



## <診断基準>

確実例、ほぼ確実例を対象とする。

### プリオン病の分類

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

## 1. 孤発性プリオン病

### CJDの診断基準

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

## 2. 遺伝性プリオン病

### (a) プリオン蛋白遺伝子変異V180Iによる家族性CJD

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

### (b) プリオン蛋白遺伝子変異P102LによるGSS(GSS102)

#### GSSの診断基準

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

### (c) プリオン蛋白遺伝子変異E200Kによる家族性CJD

孤発性との鑑別にはプリオン蛋白遺伝子の検索が必要である。

### (d) 致死性家族性不眠症 (FFI)

#### FFIの診断基準

1. 確実例 (definite) : 臨床的に進行性不眠、認知症、交感神経興奮状態、ミオクローヌス、小脳失調、錐体路徴候、無動無言状態などFFIとして矛盾しない症状を呈し、プリオン蛋白遺伝子のコドン178

の変異を有しコドン129がMet/Metである。

さらに脳組織においてFFIに特徴的な病理所見を証明するか、またはウェスタンブロット法か免疫組織学的検査にて異常プリオン蛋白が検出されたもの。

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

#### (e) その他の遺伝性プリオン病

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

また、GSSにもP102Lの他に痙性対麻痺を呈するP105L変異などが知られている。

### 3. 獲得性プリオン病

#### (a) ヒト由来乾燥硬膜移植によるCJD

##### 診断基準

医原性CJDの診断基準は孤発性CJDのものに準じる。

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

##### 変異型クロイツフェルト・ヤコブ病の診断基準

##### I

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

##### II

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

##### III

- A. 脳波で PSD 陰性(c) (または脳波が未施行)
- B. MRIで両側対称性の視床枕の高信号(d)

#### IV

- A. 蓋扁桃生検で異常プリオン陽性(e)

確実例: I A と神経病理で確認したもの(f)

ほぼ確実例: I + II の4/5 項目 + IIIA + IIIB  
または I + IVA

疑い例: I + II の4/5 項目 + IIIA

- a: 抑鬱、不安、無関心、 自閉、錯乱
- b: はっきりとした痛みや異常感覚
- c: 約半数で全般性三相性周期性複合波
- d: 大脳灰白質や深部灰白質と比較した場合
- e: 口蓋扁桃生検をルーチンに施行したり、孤発性CJDに典型的な脳波所見を認める例に施行することは推奨されないが、臨床症状は矛盾しないが視床枕に高信号を認めないvCJD疑い例には有用である。
- f: 大脳と小脳の全体にわたって海綿状変化と広範なプリオン蛋白陽性の花弁状クールー斑

<重症度分類>

機能的評価:Barthel Index

85 点以下を対象とする。

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

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

## 24 亜急性硬化性全脳炎

### ○ 概要

#### 1. 概要

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

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

#### 2. 原因

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

#### 3. 症状

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

##### 1 期

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

##### 2 期

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

##### 3 期

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

##### 4 期

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

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

#### 4. 治療法

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

#### 5. 予後

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

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数(平成 24 年度医療受給者証保持者数)

83人

#### 2. 発病の機構

不明(変異麻疹ウイルスが原因とされているが具体的な機序は不明である)

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(根治治療なし)

#### 4. 長期の療養

必要(進行性で慢性の経過をとる)

#### 5. 診断基準

あり(現行の特定疾患治療研究事業の診断基準)

#### 6. 重症度分類

Jabbour の臨床病期分類を用いて、I 期以上のものを対象とする。

### ○ 情報提供元

「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」

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

### ○ 付属資料

診断基準

重症度基準

## <診断基準>

「ほぼ確実」、「確実」であるものを対象とする

### 1 診断基準

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

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

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

### 2 検査所見

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

以下、特殊な場合として、

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

### 3 鑑別診断

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

### 4 合併症

病期の進行とともに、重症心身障害に一般的にみられる合併症が加わる。

- (1) 筋緊張亢進、関節拘縮
- (2) 睡眠時閉塞性無呼吸及び分泌物過多による呼吸障害
- (3) 胃食道逆流現象(嘔吐、吐血)



<重症度分類>

I期以上のものを対象とする。

Jabbour の臨床病期分類

- I 期: 性格変化(無関心、反抗的など)、行動異常、睡眠障害、記名力低下、学力低下等の、比較的軽微な精神神経症状が緩徐に進行する。
- II 期: 全身強直発作、失立発作、複雑部分発作などの痙攣発作や運動機能低下、不随意運動といった運動徴候が出現する。特徴的な不随意運動としては、ミオクローヌスが挙げられる。
- III 期: 意識障害が進行し、徐々に反応不良となり昏睡に至る。臥床状態で後弓反張、除脳硬直などの異常肢位をとるようになる。呼吸、循環、体温など自律神経機能も侵される。
- IV 期: ミオクローヌスはほとんど消失し、驚愕発作、Moro 様反射などの原始反射が出現する。最終的に無動性無言となる。

## 25 進行性多巣性白質脳症 (PML)

### ○ 概要

#### 1. 概要

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

本邦での PML の基礎疾患としては HIV 感染症や血液系悪性腫瘍が多く、膠原病/結合織病などが続く。欧米では PML の基礎疾患の多くを HIV 感染症が占めるが(約 85%)、本邦ではその基礎疾患は比較的多岐にわたる結果である。

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

#### 2. 原因

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

#### 3. 症状

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

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

#### 4. 治療法

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

#### 5. 予後

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

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
100人未満(研究班による)
2. 発病の機構  
不明(JCウイルスの再活性化が示唆されている)
3. 効果的な治療方法  
未確立(根本的治療法なし)
4. 長期の療養  
必要(進行性である)
5. 診断基準  
あり(研究班の診断基準あり)
6. 重症度分類  
Barthel Indexを用いて、85点以下を対象とする。

○ 情報提供元

「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」

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

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

## <診断基準>

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

Definite PML: 下記基準項目の 5 を満たす

Probable PML: 下記基準項目の 1, 2, 3 および 4 を満たす

Possible PML: 下記基準項目の 1, 2 および 3 を満たす

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

## 注

- (1)免疫不全(AIDS、抗癌剤・免疫抑制剤投与など)の患者や生物学的製剤(ナタリズマブ、リツキシマブ等)を使用中の患者に後発し、小児期発症もある。発熱・髄液細胞増加などの炎症反応を欠き、初発症状として片麻痺/四肢麻痺、認知機能障害、失語、視力障害、脳神経麻痺、小脳症状など多彩な中枢神経症状を呈する。無治療の場合、数ヶ月で無動性無言状態に至る。
- (2)病巣の検出には MRI が最も有用で、脳室周囲白質・半卵円中心・皮質下白質などの白質病変が主体である。病変は T1 強調画像で低信号、T2 強調画像および FLAIR 画像で高信号を呈する。拡散強調画像では新しい病変は高信号を呈し、古い病変は信号変化が乏しくなるため、リング状の高信号病変を呈することが多くなる。造影剤増強効果は陰性を原則とするが、まれに病巣辺縁に弱く認めることもある。
- (3)白質脳症としては副腎白質ジストロフィーなどの代謝疾患やヒト免疫不全ウイルス(HIV)脳症、サイトメガロウイルス(CMV)脳炎などがある。しかし AIDS など PML がよくみられる病態にはしばしば HIV 脳症や CMV 脳炎などが合併する。
- (4)病初期には陰性のことがある。経過とともに陽性率が高くなるので、PML の疑いがあれば再検査する。
- (5)脱髄巣、腫大核に封入体を有するグリア細胞の存在、アストログリアの反応、マクロファージ・ミクログリアの出現。
- (6)JCV DNA、mRNA、タンパク質の証明もしくは電子顕微鏡によるウイルス粒子の同定。

<重症度分類>

機能的評価:Barthel Index

85 点以下を対象とする。

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

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

## 26 HTLV-1 関連脊髄症

### ○ 概要

#### 1. 概要

HTLV-1 のキャリアにみられる慢性進行性の痙性脊髄麻痺を示す一群。

#### 2. 原因

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

#### 3. 症状

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

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

#### 4. 治療

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

#### 5. 予後

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

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

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

3,000 人（研究班による）

2. 発病の機構

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

3. 効果的な治療方法

未確立（対症療法のみ）

4. 長期の療養

必要（進行性である）

5. 診断基準

あり（研究班作成）

6. 重症度分類

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

○ 情報提供元

「免疫性神経疾患に関する調査研究」

研究代表者 近畿大学医学部神経内科 教授 楠 進

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

## <診断基準>

### <HTLV-1 関連脊髄症(HAM)の診断ガイドライン>

#### 主要項目(診断基準)

下記の1～3を全て満たすものをHAMと診断する。

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

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

#### 診断の参考となる事項

- ・ 通常、緩徐進行性の経過をとる。
- ・ 感覚障害は軽度で、しびれ感や痛みなど自覚的な症状が主体となる。
- ・ 膀胱直腸障害が初発症状のこともある。
- ・ 下半身の発汗障害、インポテンツなどの自律神経障害をしばしば伴う。
- ・ 神経症状・徴候は対称性で、左右差はあっても軽度にとどまる。
- ・ 上肢の障害は通常見られないが軽微にとどまるが、しばしば深部腱反射は亢進し、病的反射が陽性である。



<重症度分類>

Osame の運動機能障害重症度で Grade5 以上を対象とする。

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

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

機能的評価: Barthel Index

85 点以下を対象とする。

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

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

## 27 特発性基底核石灰化症(従来の‘ファール病’)

### ○ 概要

#### 1. 概要

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

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

#### 2. 原因

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

#### 3. 症状

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

#### 4. 治療法

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

## 5. 予後

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

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

200人(研究班による)

#### 2. 発病の機構

不明(遺伝子異常が示唆されている)

#### 3. 効果的な治療方法

未確立

#### 4. 長期の療養

必要(緩徐進行性である)

#### 5. 診断基準

あり(研究班による診断基準)

#### 6. 重症度分類

Barthel Index を用いて、85 点以下を対象とする。

### ○ 情報提供元

「特発性脳内石灰化症の遺伝子診断に基づいた分類と診療ガイドラインの確立に関する研究班」  
研究代表者 岐阜薬科大学薬物治療学 教授 保住 功

### ○ 付属資料

診断基準

重症度基準

## <診断基準>

下記1～4の全ての項目を満たすものとする。

### 1. 頭部 CT 上、両側基底核に明らかに病的な石灰化を認める。

加齢に伴う生理的石灰化と思われるものを除く(高齢者における淡蒼球の点状の石灰化など)  
小脳歯状核などの石灰化の有無は問わない。

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

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

### 2. 何らかの進行性の神経症状を呈する。

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

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

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

### 3. 下記に示すような脳内石灰化をきたす疾患が除外できる。

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

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

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

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

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

<重症度基準>

機能的評価:Barthel Index

85 点以下を医療費助成の対象とする。

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

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

## 28 全身性アミロイドーシス

### ○ 概要

#### 1. 概要

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

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

#### 2. 原因

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

#### 3. 症状

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

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

#### 4. 治療法

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

#### 5. 予後

病型により異なり、個人差もあるが、基本的に進行性の経過をたどる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成 24 年度医療受給者証保持者数)  
1,802 人
2. 発病の機構  
不明(アミロイド蛋白が原因だが, その機序は不明である)
3. 効果的な治療方法  
未確立(対症療法が主体)
4. 長期の療養  
必要(進行性である)
5. 診断基準  
あり(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  
アミロイドーシスの重症度分類を用いて 2 度以上を対象とする。

○ 情報提供元

「アミロイドーシスに関する調査研究班」

研究代表者 熊本大学大学院生命科学研究部 神経内科学分野 教授 安東 由喜雄

○ 付属資料

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  
重症度基準(アミロイドーシスの重症度分類)



## <診断基準>

指定難病の対象となる病型は、免疫グロブリン性アミロイドーシス、家族性アミロイドーシス及び老人性トランスサイレチン型（TTR）アミロイドーシスに限り、「确实」例、「疑い」例を対象とする。

### 1 免疫グロブリン性、反応性 AA 及び老人性 TTR アミロイドーシス

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

#### (1) 概念

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

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

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

#### (2) 主要事項

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

##### ① 主要症状及び所見

(a) 全身衰弱・体重減少・貧血・浮腫・呼吸困難・胸痛・紫斑

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

(c) 頑固な便秘・下痢を主徴とする胃腸障害、吸収不良症候群

(d) 蛋白尿・腎機能障害

(e) 肝腫大・脾腫・ときにリンパ節腫大

(f) 巨舌

(g) shoulder-pad sign、その他関節腫大

(h) 多発性ニューロパチー

(i) 手根管症候群

(j) 皮膚の強皮症様肥厚、結節

(k) 甲状腺、唾液腺などの硬性腫大

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

##### ② 参考事項

[皮膚症状からみた全身性アミロイドーシス診断基準]

全身性アミロイドーシスの中で、原発性アミロイドーシスと多発性骨髄腫に合併するアミロイドーシ

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

### (3) 生検

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

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

#### ① 肝生検

出血の危険がある。

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

### (5) 診断の基準

以下の①、②を対象とする。

#### ① 确实

生検で陽性。

#### ② 疑い

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

#### ③ 可能性を考慮

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

## 2 家族性アミロイドニューロパチー

### (1) 概念

初期には末梢神経と自律神経に高度のアミロイド沈着が起こり、進行期には、心臓、消化管、腎臓も障害される。主要病像は多発性ニューロパチーと自律神経機能不全である。沈着するアミロイド蛋白質は I と II 型では変異トランスサイレチン、III型は変異アポリポ蛋白 A I、IV型では変異ゲルソリンである。また新たに変異型  $\beta$  2ミクログロブリンもアミロイド原蛋白質として報告されている。

### (2) 主要事項

#### ① 主要症状

##### (a) 感覚障害

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

##### (b) 運動障害

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

##### (c) 自律神経系の障害

###### 1 陰萎(男性)

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

###### 3 起立性低血圧(立ちくらみ、失神)

###### 4 膀胱障害(排尿障害、尿失禁など)

###### 5 皮膚症状(皮膚栄養障害、発汗異常、難治性潰瘍)

###### 6 心障害(心伝導障害による不整脈、心不全)

#### ② 発病は緩徐で、経過は漸次進行性である。

#### ③ 遺伝様式

常染色体優性(問診のみでは遺伝歴が不明なことがある)

#### ④ 組織所見

末梢神経、胃・直腸、皮膚、腹壁脂肪の吸引生検でアミロイド沈着を認める。

### (3) 参考事項

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

② 初発症状は四肢末端のしびれと自律神経障害

③ 感覚障害が体幹に及ぶと、胸腹部に島状の感覚低下領域を認める。

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

⑤ 瞳孔の不整、対光反射の消失を認めることがある。

⑥ 硝子体混濁を初発症状とすることがある。

⑦ 末梢神経、皮膚、胃・直腸などの臓器生検でアミロイド沈着を認める。

#### ⑧ 検査所見

(a) 心電図:伝導障害と心筋障害

- (b) 心エコー:心筋の肥厚とエコー輝度の増強
- (c) Technetium-99m-Pyrophosphate(Tc-99m-PYP)心筋シンチグラフィ:陽性画像
- (d) 末梢神経伝導速度の低下

- ⑨ Mass spectrometry やラジオイムノアッセイ法による血清中の変異トランスサイレチンの検出
- ⑩ トランスサイレチン、ゲルソリン等の遺伝子診断

#### (4) 臨床診断の基準

以下の①、②を対象とする。

##### ① 確実

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

##### ② 疑い

家系内に確実者があり、主要事項①の中の(a)~(c)の1つ以上を認める場合

<重症度分類>

2 度以上を対象とする。

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

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

注2:アミロイドーシス原因蛋白質の同定および病型診断を行うことが望ましい。

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

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

## 29 ウルリッヒ病

### ○ 概要

#### 1. 概要

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

#### 2. 原因

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

#### 3. 症状

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

#### 4. 治療法

根本的治療法はなく、リハビリテーションなど保存的治療のみ。

#### 5. 予後

合併症として、呼吸障害。歩行障害。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

300 人(研究班による)

#### 2. 発病の機構

不明(遺伝子の変異によるが具体的な機序は不明)

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(根本的治療法なし)

4. 長期の療養

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

5. 診断基準

あり(学会関与の診断基準等あり)

6. 重症度分類

Barthel Indexを用いて、85点以下を対象とする。

情報提供元

「希少難治性筋疾患に関する調査研究」

研究代表者 東北大学大学院医学系研究科神経内科学 教授 青木 正志

付属資料

診断基準

重症度基準(Barthel Index)

## <診断基準>

確実例、疑い例を対象とする。

### ●診断に有用な特徴

#### A. 臨床的特徴(a-cは必須)

- a. 常染色体劣性遺伝または孤発性
- b. 生下時または乳児期発症
- c. 緩徐進行性の全般性筋力・筋緊張低下および筋萎縮
- d. 近位関節拘縮(脊柱側弯・後弯、股関節・肘関節屈曲拘縮)(詳細に見ないと分からない程度のこともある)
- e. 遠位関節過伸展(手関節、指節間関節、足関節、趾節間関節)

(以下は参考所見)

・しばしば認める臨床所見としては以下のようなものがある

先天性股関節脱臼

斜頸

皮膚過伸展

皮膚ケロイド形成

顔面筋罹患

踵骨突出

呼吸筋力低下

・血清 CK 値は正常から軽度高値(1,500 IU/L 以下)

・針筋電図で筋原性変化

・心筋症や不整脈などの心合併症を欠く

#### B. 筋生検所見

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

#### C. 遺伝学的検査

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

### ●除外すべき疾患

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

### ●診断カテゴリー

確実例 A+B+C を満たすもの

疑い例 A+B を満たすもの



<重症度分類>

機能的評価:Barthel Index

85 点以下を対象とする。

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

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

## 30 遠位型ミオパチー

### ○ 概要

#### 1. 概要

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

#### 2. 原因

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

#### 3. 症状

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

#### 4. 治療法

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

#### 5. 予後

歩行障害、嚥下障害、嚥下性肺炎などが生じる。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

400人(研究班による)

#### 2. 発病の機構

不明(遺伝子異常が示唆されている)

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(根本的治療法なし)

4. 長期の療養

必要(進行性である)

5. 診断基準

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

6. 重症度分類

Barthel Indexを用いて、85点以下を対象とする。

情報提供元

「希少難治性筋疾患に関する調査研究」

研究代表者 東北大学大学院医学系研究科神経内科学 教授 青木 正志

付属資料

診断基準

重症度基準

<診断基準>

**「遠位型ミオパチー」診断基準**

確実例、疑い例を対象とする。

遠位型ミオパチーとして下記の各疾患群を含める。

- A. 三好型ミオパチー
- B. 縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー (DMRV / GNE myopathy)
- C. 眼咽頭遠位型ミオパチー
- D. その他の遠位型ミオパチー

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

● 診断に有用な特徴

- A. 臨床的特徴 (a-c は必須)
  - a. 常染色体劣性遺伝または孤発性
  - b. 進行性の筋力低下および筋萎縮: 下肢後面特に腓腹筋が侵される
  - c. 歩行可能な時期に血清 CK 値が異常高値 (1,000IU/L 以上)を示す  
(以下は参考所見)
    - ・発症年齢は 30 歳までに多い
    - ・進行すれば近位筋の筋力低下が出現する
    - ・針筋電図で筋原性変化
- B. dysferlin の評価 (a または b が必須)
  - a. dysferlin 欠損 (骨格筋免疫染色またはウェスタンブロット解析)
  - b. *DYSF* (dysferlin) 遺伝子のホモ接合型または複合ヘテロ接合型変異  
(以下は参考所見)
    - ・CD14 陽性リンパ球のウェスタンブロット解析で dysferlin 欠損

● 除外すべき疾患

臨床的鑑別

- ・遠位筋を侵し得る他の筋疾患 (他の遠位型ミオパチーを含む)
- ・神経原性疾患

病理学的鑑別

- ・他の筋ジストロフィー
- ・多発筋炎

● 診断カテゴリー

確実例    A+B を満たす例

疑い例    A を満たすが、B が施行されていない例

**B. 縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー (MIM# 600737, Distal myopathy with rimmed vacuoles: DMRV, GNE myopathy\*) 診断基準**

● 診断に有用な特徴

A. 臨床的特徴

- a. 常染色体劣性遺伝または孤発性
- b. 進行性の筋力低下および筋萎縮: 前脛骨筋や大腿屈筋群、大内転筋が侵されるが大腿四頭筋は多くは保たれる

(以下は参考所見)

- ・発症年齢は 15 歳から 40 歳までが多い
- ・5~20 年の経過で歩行不能となることが多い
- ・血清 CK 値は正常から軽度高値 (1,500IU/L 以下)
- ・針筋電図で筋原性変化 (fibrillation potential や高振幅 MUP が認められることがある)

B. 筋生検所見 (a は必須)

- a. 縁取り空胞を伴う筋線維

(以下は参考所見)

- ・通常強い炎症反応を伴わない
- ・筋線維内のβ-アミロイド沈着
- ・筋線維内のユビキチン陽性封入体
- ・筋線維内の p62 陽性凝集体
- ・筋線維内のリン酸化タウ
- ・(電子顕微鏡にて) 核または細胞質内の 15-20 nm のフィラメント状封入体 (tubulofilamentous inclusions) の存在

C. 遺伝学的検査

- a. GNE 遺伝子のホモ接合型または複合ヘテロ接合型変異

● 除外すべき疾患

臨床的鑑別

- ・遠位筋を侵し得る他の筋疾患 (他の遠位型ミオパチーを含む)
- ・神経原性疾患

病理学的鑑別

- ・縁取り空胞を来す他のミオパチー

● 診断カテゴリー

確実例 A または B の少なくとも一方を満たし、かつ C を満たすもの

疑い例 A+B を満たすもの

\* DMRV もしくは Nonaka Myopathy は国際的に GNE myopathy と統一呼称する動きがある (Huizing et al.

Neuromuscul Disord 2014)が、本診断基準中には現在通用されている呼称と併記した。

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

#### ● 診断に有用な特徴

##### A. 臨床的特徴 (a, b は必須)

- a. 眼瞼下垂を呈する
- b. 前脛骨筋の筋力低下・筋萎縮を呈する  
(以下は参考所見)
  - ・緩徐進行性である
  - ・外眼筋麻痺、嚥下・構音障害を呈する
  - ・常染色体遺伝の家族歴を認めることがある

##### B. 一般的検査 (a は必須)

- a. 血清 CK 値は正常から軽度高値 (1,000 IU/L 以下)  
(以下は参考所見)
  - ・針筋電図で筋原性変化 (fibrillation potential や高振幅 MUP が認められることがある)

##### C. 筋生検所見

- a. 縁取り空胞を伴う筋線維の存在

#### ● 除外すべき疾患

##### 臨床的鑑別

- ・遠位筋を侵し得る他の筋疾患 (他の遠位型ミオパチーを含む)
- ・眼咽頭型筋ジストロフィー (OPMD)

##### 病理学的鑑別

- ・縁取り空胞を来す他のミオパチー

#### ● 診断カテゴリー

確実例 A+B+C を満たすもの

疑い例 A+B であるが、C を満たさないもの

### D. その他の遠位型ミオパチー診断基準

#### ● 疾患概念

その他の遠位型ミオパチーは原因遺伝子の同定されていないものを含めて、各種の報告がある。ここでは、その他の遠位型ミオパチー一例を以下 A+B の全てを満たすものと定義する。

##### A. 臨床的特徴

- a. 遠位筋が優位に侵される

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

## B. 筋生検所見

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

## ●原因遺伝子

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

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

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

## ●除外診断

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

<重症度分類>

機能的評価:Barthel Index

85 点以下を対象とする。

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

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



## 31 ベスレムミオパチー

### ○ 概要

#### 1. 概要

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

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

#### 2. 原因

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

#### 3. 症状

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

#### 4. 治療法

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

#### 5. 予後

歩行障害など。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

100 人未満(研究班による)

#### 2. 発病の機構

不明(遺伝子の変異が示唆されている)

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(根本的治療法なし)

#### 4. 長期の療養

必要(乳幼児に発症し、進行性である)

5. 診断基準

あり(研究班の診断基準等あり)

6. 重症度分類

Barthel Index を用いて、85 点以下を対象とする。

情報提供元

「希少難治性筋疾患に関する調査研究」

研究代表者 東北大学大学院医学系研究科神経内科学 教授 青木 正志

付属資料

診断基準

重症度基準(Barthel Index)

## <診断基準>

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

確実例、疑い例を対象とする。

### ●診断に有用な特徴

#### A. 臨床的特徴 (a-c は必須)

- a. 常染色体優性遺伝または孤発性 (希に常染色体劣性遺伝の例がある)
- b. 主に小児期発症 (通常 2 歳から 5 歳) (希に成人発症例がある)
- c. 早期からの関節屈曲拘縮 (第 II~V 指指節間関節、肘関節、足関節)
- d. 緩徐進行性の体幹・四肢近位筋優位の筋力低下および筋萎縮 (以下は参考所見)

(以下は参考所見)

- ・50 歳以降に歩行不能となる例が多い
- ・斜頸をしばしば合併する
- ・血清 CK 値は正常から軽度高値 (1,500 IU/L 以下)
- ・針筋電図で筋原性変化
- ・心筋症や不整脈などの心合併症を欠く

#### B. 筋生検所見 (参考所見)

- a. 筋内鞘間質増生を伴う慢性筋原性変化
- b. 免疫染色で Collagen VI 異常 (筋鞘膜特異的欠損や部分欠損など) を認めることがある

#### C. 遺伝学的検査

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

### ●除外すべき疾患

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

### ●診断カテゴリー

確実例 A+C を満たし、除外すべき疾患を除外したもの

疑い例 A+B を満たし、除外すべき疾患を除外したもの

<重症度分類>

機能的評価:Barthel Index

85 点以下を対象とする。

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

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

## 32 自己貪食空胞性ミオパチー

### ○ 概要

#### 1. 概要

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

#### 2. 原因

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

#### 3. 症状

- (1) 骨格筋障害による緩徐進行性の四肢筋力低下と筋萎縮や筋痛
- (2) 心筋障害による進行性の心筋症（肥大型、拡張型）、不整脈
- (3) 精神遅滞

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

#### 4. 治療法

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

#### 5. 予後

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

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

100 人未満(研究班による)

2. 発病の機構

不明(筋変性過程に自己貪食が関与することが疑われる)

3. 効果的な治療方法

未確立

4. 長期の療養

必要(進行性である)

5. 診断基準

あり(日本神経学会および小児神経学会承認の診断基準等あり)

6. 重症度分類

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

○ 情報提供元

「希少難治性筋疾患に関する調査研究」

研究代表者 東北大学大学院医学系研究科神経内科学 教授 青木 正志

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

1. 身体機能: Barthel Index

2. 心機能: NYHA分類

## <診断基準>

確実例、疑い例を対象とする。

### Danon 病診断基準

(MIM# 300257, Danon disease, LAMP-2 deficiency)

#### 確実例

##### ●診断に有用な特徴

A. 臨床的特徴 (男性は a,b 必須、女性は a 必須、c-g は参考所見)

a. 肥大型または拡張型心筋症

b. 進行性の筋力低下および筋萎縮

(以下は参考所見)

c. X連鎖性優性遺伝または孤発性

d. 発症年齢は、男性は 10 歳代から、女性は 30 歳代からが多い

e. 知的遅滞を伴うことが多い。

f. 血清 CK 値は、正常から軽度高値(1,000IU/L 以下)

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

B. 筋生検所見 (a,b は必須、c,d は参考所見)

a. 自己貪食空胞を伴う筋線維

b. 空胞膜上でのアセチルコリンエステラーゼ活性

(骨格筋での組織化学染色)

(以下は参考所見)

c. 空胞膜上での筋鞘膜蛋白(ジストロフィン、サルコグリカン、ラミニン  $\alpha$ 2、カベオリン-3 など)発現  
(骨格筋での免疫組織化学染色)

d. (電子顕微鏡にて) 自己貪食空胞周囲の基底膜の存在

C. LAMP-2 の評価 (a または b)

a. LAMP-2 欠損 (免疫組織化学染色またはウェスタンブロット解析)

b. LAMP-2 遺伝子変異

##### ●除外すべき疾患

###### 臨床的鑑別

- ・他のミオパチーや筋ジストロフィーなどの筋疾患
- ・神経原性疾患
- ・他の原因の確定している心筋症

###### 病理学的鑑別

- ・自己貪食空胞を来す他のミオパチー

●診断カテゴリー

確実例 A または B の少なくとも一方を満たし、かつ C を満たすもの  
疑い例 A+B を満たすもの

過剰自己貪食を伴うX連鎖性ミオパチー 診断基準

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

●診断に有用な特徴

A. 臨床的特徴(a は必須、b-f は参考所見)

- a. 緩徐進行性の筋力低下および筋萎縮  
(以下は参考所見)
- b. X連鎖性遺伝または孤発性
- c. 発症は幼児期
- d. 心筋障害や知能低下は伴わない
- e. 血清 CK 値は、正常から中等度高値(1,500IU/L 以下)
- f. 針筋電図で筋原性変化(fibrillation potential や高振幅 MUP)が認められることがある

B. 筋生検所見 (a,b は必須、c-f は参考所見)

- a. 自己貪食空胞を伴う筋線維
- b. 空胞膜上でのアセチルコリンエステラーゼ活性の上昇 (骨格筋での組織化学染色)  
(以下は参考所見)
- c. 空胞膜上での筋鞘膜蛋白(ジストロフィン、サルコグリカン、ラミニン  $\alpha$  2、カベオリン-3 など)発現  
(骨格筋での免疫組織化学染色)
- d. 筋鞘膜への補体 C5b-9 の沈着 (骨格筋での免疫組織化学染色)
- e. 筋線維の基底膜の重層化 (電子顕微鏡)
- f. 自己貪食空胞膜上の基底膜 (電子顕微鏡)

C. 遺伝子解析

- a. VMA21 遺伝子変異

●除外すべき疾患

臨床的鑑別

- ・他のミオパチーや筋ジストロフィーなどの筋疾患
- ・神経原性疾患

病理学的鑑別

- ・自己貪食空胞を来す他のミオパチー



● 診断カテゴリー

確実例 A または B の少なくとも一方を満たし、かつ C を満たすもの

疑い例 A+B を満たすもの

<重症度分類>

1. 身体機能的評価:Barthel Index

85 点以下を対象とする。

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

## 2. 心機能評価: NYHA分類

Ⅱ度以上を対象とする。

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

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

## 33 シュワルツ・ヤンペル症候群 1型

### ○ 概要

#### 1. 概要

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

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

#### 2. 原因

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

#### 3. 症状

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

#### 4. 治療法

効果的対症療法、根治療法が確立していない。

#### 5. 予後

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

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

100 人未満(研究班による)

2. 発病の機構

不明(遺伝子変異が示唆されている)

3. 効果的な治療方法

未確立(根治療法が確立していない)

4. 長期の療養

必要(成長と共に日常生活動作が障害される)

5. 診断基準

あり(日本神経学会および小児神経学会承認の診断基準等あり)

6. 重症度分類

Barthel Indexを用いて、85 点以下を対象とする。

○ 情報提供元

希少難治性筋疾患に関する調査研究班

研究代表者 東北大学大学院医学系研究科神経内科学 教授 青木 正志

○ 付属資料

診断基準

重症度基準(Barthel Index)

## <診断基準>

「ほぼ確実」、「確実」を対象とする。

### Schwartz-Jampel 病1型診断基準

ほぼ確実

①②を認める

確実

①②に加え、③または④を認める。

①顔面を含むミオトニーを認める。1)あるいは2)。

1)臨床的にミオトニー現象(筋強直現象)を認める。

眼輪筋の収縮による眼裂狭小を認める。

口輪筋の収縮による口を尖らせた表情をとる。

2)針筋電図で連続的な自発性活動電位を認める。

低振幅で漸減がなく長く持続する特異なミオトニー放電である。

②下記の何れかの骨格異常を認める。

低身長

大関節の屈曲拘縮

小胸郭

脊椎の後わん

扁平椎、骨端、骨幹端異形成

③筋生検の免疫染色等でパールカンタンパク質の欠損を認める。

(参考:筋病理所見は筋線維の大小不同、内在核増生等非特異的なミオパチー様所見をとる。径の大小不同は主にタイプ1線維に認められる。)

④パールカン遺伝子に変異を認める。

### 参考事項

・発症は幼少期。多くは3歳位までに気付かれる。

・時に下記の小奇形を合併する。

小眼球

小顎症

耳介低位

毛髪線低位

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

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

<重症度分類>

機能的評価:Barthel Index

85 点以下を対象とする。

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

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



## 34 スモン

### ○ 概要

#### 1. 概要

1963 年頃より視神経障害を伴う脊髄炎様疾患が報告され、1964 年に臨床症状よりSMON (Subacute Myelo- Optico-Neuropathy) の病名が公的に用いられてきた。1970 年9月キノホルム説により薬剤使用禁止となって以降は新患者の発生がなくなった。

#### 2. 原因

整腸剤であるキノホルムの服用が原因と考えられ、キノホルムアメーバー赤痢に対する薬効のため、キノホルムを使用している外国においては現在でも発症の報告がある。動物実験でもビーグル犬を始めネコ、サルにおいて発症に成功している。

#### 3. 症状

キノホルム投与により激しい腹痛が起こり、両側性視力障害に伴って足先より上行する異常知覚を伴う知覚障害、運動障害を訴える。各種治療を行っても、90%以上の患者が後遺症を有している。

#### 4. 治療法

発症直後にはATP+ニコチン酸の漸増点滴療法が行われたが、効果は不十分であった。

現在はノイロトロピンの静注、内服がよく行われ、東洋医学の鍼灸療法、漢方薬の投与も行われるが、異常知覚の軽減に対応するものである。

スモンの医療はリハビリテーションを主体とするものであり、スモン体操が考案されている。

#### 5. 予後

中枢神経と末梢神経障害を共存しているため、治療困難であり、異常知覚のわずかな軽減を 30%が認めているが、後遺症の不変、悪化を訴える患者が多い。

合併症も少しずつ様変わりをしており、高齢者が多いためか各年度 120 名ほどの死亡者があり、特に骨粗鬆症とともに大腸癌の高率発症、逆に認知症の低率発症が研究対象となっている。

### ○ 要件の判定に必要な事項(参考)

**(スモンについては、難病対策委員会において、難病法の対象とはせず、特定疾患治療研究事業として引き続き医療費助成の対象とする方針となっている。)**

#### 1. 患者数(平成 24 年度医療受給者証保持者数)

1,524 人

#### 2. 発病の機構

整腸剤であるキノホルムの服用が原因

3. 効果的な治療方法

未確立(リハビリテーションが主体)

4. 長期の療養

必要(治療困難)

5. 診断基準

あり(現行の特定疾患治療研究事業の診断基準)

6. 重症度分類

なし

情報提供元

「スモンに関する調査研究班」

研究代表者 国立病院機構鈴鹿病院 院長 小長谷正明

付属資料

診断基準

## <診断基準>

### 1 必発症状

- (1) 腹部症状(腹痛, 下痢など)
- (2) おおむね, 神経症状に先立って起こる。
- (3) 神経症状
  - ① 急性又は亜急性に発現する。
  - ② 知覚障害が前景に立つ。両側性で, 下半身, ことに下肢末端に強く, 上界は不鮮明である。特に, 異常知覚(ものがついている, しめつけられる, ジンジンする, その他)を伴い, これをもって初発することが多い。

### 2 参考条項

必発症状と併せて, 診断上極めて大切である。

- (1) 下肢の深部知覚障害を呈することが多い。
- (2) 運動障害
  - ① 下肢の筋力低下がよくみられる。
  - ② 錐体路徴候(下肢腱反射の亢進, Babinski 現象など)を呈することが多い。(3)上肢に軽度の知覚・運動障害を起こすことがある。
- (4) 次の諸症状を伴うことがある。
  - ① 両側性視力障害
  - ② 脳症状, 精神症状
  - ③ 緑色舌苔, 緑便
  - ④ 膀胱, 直腸障害
- (5) 経過はおおむね遷延し, 再燃することがある。
- (6) 血液像, 髄液所見に著明な変化がない。
- (7) 小児には稀である。

## 35 神経線維腫症

### ○ 概要

#### 1. 概要

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

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

#### 2. 原因

神経線維腫症 I 型(NF1、レックリングハウゼン病)は、NF1 遺伝子に変異を来し、Ras の恒常的な活性化のため、Ras/MAPK 経路の活性化と PI3K/AKT 経路の活性化を生じ、神経線維腫をはじめとし、多種の病変を生じると推測されている。しかし、詳しい機構については不明な点も多い。

神経線維腫症 II 型では、腫瘍抑制因子である merlin の遺伝子に異常が生じ、正常な merlin ができないために発症するとされている。

#### 3. 症状

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

カフェ・オ・レ斑や神経線維腫を認め、皮膚の神経線維腫は思春期頃より全身に多発する。このほか末梢神経内の神経線維腫、びまん性の神経線維腫がみられることもある。

その他の症候として雀卵斑様色素斑などの皮膚病変。頭蓋骨・顔面骨の骨欠損、脊柱・胸郭の変形などの骨病変。虹彩小結節などの眼病変。神経膠腫などの脳脊髄腫瘍。そのほか unidentified bright object (UBO)、gastrointestinal stromal tumor (GIST)、悪性末梢神経鞘腫瘍、学習障害・注意欠陥多動症などがみられる。

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

#### 4. 治療法

神経線維腫症 I 型(NF1、レックリングハウゼン病)

##### 1) 色素斑

現在のところ色素斑を完全に消失させる確実な治療法はないため、希望に応じて対症療法を行う。

##### 2) 神経線維腫

外科的切除が第 1 選択となる。数が少なければ、局所麻酔下に切除する。数が多ければ全身麻酔下に出来る限り切除する。

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

聴神経鞘腫については左右の腫瘍サイズと残存聴力に応じて種々の病状が想定され、各病態に応じた治療方針が要求される。外科手術の他に、ガンマーナイフなどの定位放射線手術も小さな腫瘍には有効である。

### 5. 予後

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

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

#### ○ 要件の判定に必要な事項

##### 1. 患者数(平成 24 年度医療受給者証保持者数)

3,588 人

##### 2. 発病の機構

不明(遺伝子の異常などを指摘されているが詳細は不明)

##### 3. 効果的な治療方法

未確立(手術で取り切れないことも多い)

##### 4. 長期の療養

必要(聴覚障害、顔面神経麻痺など合併症もある)

##### 5. 診断基準

あり(現行の特定疾患治療研究事業の診断基準)

##### 6. 重症度分類

神経線維腫Ⅰ型は DNB 分類を用いて、Stage 2 以上を対象とする。

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

#### ○ 情報提供元

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

研究代表者 神戸大学大学院医学系研究科 皮膚科学分野 教授 錦織千佳子

#### ○ 付属資料

診断基準

重症度基準

## <診断基準>

### 神経線維腫症 I 型

#### 1. 主な症候

##### (1) カフェ・オ・レ斑

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

##### (2) 神経線維腫

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

#### 2. その他の症候

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

#### 3. 診断上のポイント

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

## 神経線維腫症Ⅱ型

### 1. 診断基準

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

### 2. 検査所見

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

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

聴力検査としては、純音聴力検査、語音明瞭度検査、聴覚誘発電位検査を行う。聴力損失と前庭神経鞘腫の大きさは必ずしも相関せず、聴力損失が長期間不変のことや急に悪化することもある。眼科的には白内障検査と視力検査を行う。若年性白内障(posterior subcapsular lenticular cataract)は外国では 80%と高率に報告されている。

<重症度分類>

神経線維腫症 I 型

Stage 2以上に該当するものを対象とする

重症度分類

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

皮膚症状

- D1 色素斑と少数の神経線維腫が存在する
- D2 色素斑と比較的多数の神経線維腫が存在する
- D3 顔面を含めて極めて多数の神経線維腫が存在する
- D4 びまん性神経線維腫などによる機能障害や著しい身体的苦痛又は悪性末梢神経鞘腫瘍の併発あり

神経症状

- N0 神経症状なし
- N1 麻痺、痛み等の神経症状や神経系に異常所見がある
- N2 高度あるいは進行性の神経症状や異常所見あり

骨症状

- B0 骨症状なし
- B1 軽度の脊柱変形ないし四肢骨変形あり
- B2 高度の骨病変あり[頭蓋骨欠損又は顔面骨欠損、四肢骨の変形・骨折・偽関節、dystrophic type の脊柱変形(側弯あるいは後弯)]



神経線維腫症 II 型 重症分類

Stage 1 以上を対象とする。

神経症状

右聴力損失( )dB

右聴力低下 70dB 以上 100dB 未満 あり(1点)

右聴力低下 100dB 以上 あり(2点)

左聴力損失( )dB

右聴力低下 70dB 以上 100dB 未満 あり(1点)

右聴力低下 100dB 以上 あり(2点)

一側顔面神経麻痺 あり(1点)

両側顔面神経麻痺 あり(2点)

小脳失調 あり(1点)

一側又は両側顔面知覚低下 あり(1点)

嚙下障害または構音障害 あり(2点)

複視 あり(1点)

一側失明 あり(2点)

両側失明 あり(4点)

半身麻痺 あり(2点)

失語 あり(2点)

記銘力低下 あり(1点)

痙攣発作 あり(1点)

軽度脊髄症状 あり(2点)

高度脊髄症状 あり(4点)

重症度分類

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

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

## 36 天疱瘡

### ○ 概要

#### 1. 概要

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

天疱瘡は、尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、その他の3型に大別される。その他として、腫瘍随伴性天疱瘡、尋常性天疱瘡の亜型である増殖性天疱瘡、落葉状天疱瘡の亜型である紅斑性天疱瘡、疱疹状天疱瘡、薬剤誘発性天疱瘡などが知られる。

#### 2. 原因

天疱瘡の水疱形成における基本的な病態生理は、IgG 自己抗体が表皮細胞間接着において重要な役割をしているカドヘリン型の細胞間接着因子デスモグレインに結合し、その接着機能を阻害するために水疱が誘導されると考えられる。

腫瘍随伴性天疱瘡は、悪性または良性の新生物(主にリンパ球系増殖性疾患)に伴い、びらん形成を主体とした重篤な粘膜病変と多彩な皮膚病変を認める自己免疫性皮膚疾患である。

#### 3. 症状

##### (1)尋常性天疱瘡(pemphigus vulgaris)

天疱瘡中最も頻度が高い。特徴的な臨床的所見は、口腔粘膜に認められる疼痛を伴う難治性のびらん、潰瘍である。初発症状として口腔粘膜症状は頻度が高く、重症例では摂食不良となる。口腔粘膜以外に、口唇、咽頭、喉頭、食道、眼瞼結膜、膺などの重層扁平上皮が侵される。約半数の症例で、口腔粘膜のみならず皮膚にも、弛緩性水疱、びらんを生じる。びらんは、しばしば有痛性で、隣接したびらんが融合し大きな局面を形成することがある。皮疹の好発部位は、頭部、腋窩、鼠径部、上背部、殿部などの圧力のかかる部位で、拡大しやすい。一見正常な部位に圧力をかけると表皮が剥離し、びらんを呈する(ニコルスキー現象)。

##### (2)落葉状天疱瘡(pemphigus foliaceus)

臨床的特徴は、皮膚に生じる薄い鱗屑、痂皮を伴った紅斑、弛緩性水疱、びらんである。紅斑は、爪甲大までの小紅斑が多いが、まれに広範囲な局面となり、紅皮症様となることがある。好発部位は、頭部、顔面、胸、背などのいわゆる脂漏部位で、口腔など粘膜病変を見ることはほとんどない。ニコルスキー現象も認められる。

##### (3)腫瘍随伴性天疱瘡(paraneoplastic pemphigus)

口腔を中心に広範囲の粘膜部にびらんを生じ、赤色口唇に特徴的な血痂を伴う。皮膚症状は緊満性水疱、浮腫性紅斑、紫斑など多彩になりうる。閉塞性細気管支炎の合併に注意が必要。

#### 4. 治療法

早期診断と、初期治療が重要である。初期治療が不十分であるとステロイド減量中に再発を認めることがある

ので、初期治療が大切である。重症例においては、治療により水疱、びらの出現が認められなくなるばかりでなく、ステロイド漸減後、少量のステロイドによる治療のみで寛解が維持されることが必要である。

一般的には、まずプレドニゾロンを開始し、その後減量を開始する。再燃傾向を認めた場合は、その時のステロイド投与量の 1.5～2 倍に増量するとともに、免疫抑制剤の補助療法を併用する。ステロイド増量のみでは減量の際、再燃する可能性が高い。

ステロイド内服が無効な場合や減量できない場合には、免疫抑制剤の併用療法を考える。いずれの免疫抑制剤においても、肝臓、腎臓障害、骨髄抑制作用、感染症に注意する。

血漿交換療法が可能である施設では、積極的に導入を考慮すべきであり、ステロイドの減量を速やかに行うことが可能である。また重症例においても即効性のある治療法である。

ステロイド内服などの通常の治療法に反応しない場合、 $\gamma$ グロブリン大量静注 (IVIG) 療法により、ヒト免疫グロブリンを投与する。全般的な免疫抑制を伴わない唯一の治療法である。

外用療法として、水疱、びらの湿潤面には抗生物質含有軟膏、ステロイド軟膏を塗布する。口腔内のびらん、潰瘍には口腔粘膜用ステロイド含有軟膏、噴霧剤などを使用する。

## 5. 予後

尋常性天疱瘡は、一般的に落葉状天疱瘡に比べ、難治性で、予後は悪く、特に口腔粘膜病変は治療抵抗性であることが多い。ただし、紅皮症化した落葉状天疱瘡はこの限りではない。ステロイド療法導入により、その予後は著しく向上したが、その副作用による合併症が問題となる。

### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成 24 年度医療受給者証保持者数)  
5,279 人
2. 発病の機構  
不明(自己免疫疾患と考えられている)
3. 効果的な治療方法  
未確立(根治療法なし)
4. 長期の療養  
必要(難治性で、予後は悪く、特に口腔粘膜病変は治療抵抗性であることが多い)
5. 診断基準  
あり(現行の特定疾患治療研究事業の診断基準)
6. 重症度分類  
PDAI(Pemphigus Disease Area Index, 国際的天疱瘡重症度基準)を用いて、中等症以上を対象とする。

### ○ 情報提供元

「稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班」  
研究代表者 慶應義塾大学医学部皮膚科 教授 天谷雅行

### ○ 付属資料

診断基準  
重症度基準

<診断基準>

(1) 臨床診断項目

- ① 皮膚に多発する, 破れやすい弛緩性水疱
- ② 水疱に続発する進行性, 難治性のびらんないし鱗屑痂皮性局面
- ③ 口腔粘膜を含む可視粘膜部の非感染性水疱・びらんないしアフタ性病変
- ④ Nikolsky 現象陽性

(2) 病理組織学的診断項目

- ① 表皮細胞間橋の離開(棘融解 acantholysis)による表皮内水疱

(3) 免疫組織学的診断項目

- ① 病変部ないしは外見上正常な皮膚・粘膜部の細胞膜(間)部に IgG(ときに補体)の沈着が認められる。
- ② 流血中より抗表皮細胞膜(間)抗体(天疱瘡抗体)(IgG クラス)を同定する。

[判定及び診断]

- ① (1)項目のうち少なくとも1項目と(2)項目を満たし, かつ(3)項目のうち少なくとも1項目を満たす症例を天疱瘡と診断する。
- ② (1)項目のうち2項目以上を満たし, (3)項目の①, ②を満たす症例を天疱瘡と診断する。

<重症度分類>

PDAI(Pemphigus Disease Area Index,国際的天疱瘡重症度基準)を用いて、以下のように重症度を定め、中等症以上を対象とする

- 軽症 8点以下
- 中等症 9点～24点
- 重症 25点以上

1. 皮膚

部位	点数
耳	0・1・2・3・5・10
鼻	0・1・2・3・5・10
顔(鼻・耳を除く)	0・1・2・3・5・10
頸部	0・1・2・3・5・10
胸部	0・1・2・3・5・10
腹部	0・1・2・3・5・10
背部・臀部	0・1・2・3・5・10
上肢	0・1・2・3・5・10
手	0・1・2・3・5・10
下肢	0・1・2・3・5・10
足	0・1・2・3・5・10
陰部	0・1・2・3・5・10
A	

- 点数(皮膚): びらん/水疱または新しい紅斑
- 0点 = なし
  - 1点 = 1～3個 かつ 長径2cm以上の皮疹は1個以下
  - 2点 = 2～3個 かつ 長径2cm以上の皮疹が2個以上
  - 3点 = 4個以上 かつ 長径6cm以上の皮疹はない
  - 5点 = 長径6cm以上の皮疹が1個以上
  - 10点 = 長径16cm以上の皮疹が1個以上  
または 領域全体に認める

注\* 上皮化した部分や炎症後の色素沈着は含まない

2. 頭皮

部位	点数
頭皮	0・1・2・3・4・10
B	

- 点数(頭皮): びらん/水疱または新しい紅斑
- 0点 = なし
  - 1点 = 1/4領域に皮疹が限局
  - 2点 = 1/2領域に皮疹が限局
  - 3点 = 3/4領域に皮疹が限局
  - 4点 = 頭皮全体に認める
  - 10点 = 少なくとも長径6cmの皮疹が1個以上

3. 粘膜

部位	点数
眼	0・1・2・5・10
鼻腔	0・1・2・5・10
頬粘膜	0・1・2・5・10
硬口蓋	0・1・2・5・10
軟口蓋	0・1・2・5・10
上歯肉	0・1・2・5・10
下歯肉	0・1・2・5・10
舌	0・1・2・5・10
口腔底	0・1・2・5・10
口唇	0・1・2・5・10
後咽頭	0・1・2・5・10
外陰部	0・1・2・5・10
C	

- 点数(粘膜): びらん/水疱
- 0点 = なし
  - 1点 = 1個
  - 2点 = 2～3個
  - 5点 = 4個以上 または 長径2cm以上の粘膜疹が2個以上
  - 10点 = 領域の全体に認める

合計スコア A+B+C= ( )点

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

## 37 表皮水疱症

### ○ 概要

#### 1. 概要

表皮水疱症は、主として先天的素因により、日常生活で外力の加わる部位に水疱が反復して生ずることを主な臨床症状とする一群の疾患である。本症は、遺伝形式、臨床症状ならびに電顕所見に基づき30以上の亜型に細分されるが、各亜型間に共通する特徴をまとめることにより、7型、4型、又は3型に大別される(表)。これらの分類法のうち、5大病型、すなわち、①単純型、②接合部型、③優性栄養障害型、及び④劣性栄養障害型、⑤キンドラー症候群に分ける方法が最新の分類である。

#### 2. 原因

一般に、単純型と優性栄養障害型は常染色体優性遺伝、接合部型と劣性栄養障害型、キンドラー症候群は常染色体劣性遺伝形式をとる。単純型の水疱はトフィラメントの異常に起因する基底細胞やヘミデスモゾームの脆弱化に基づく。前者はケラチン5、14 遺伝子、後者はプレクチン遺伝子異常に起因する。プレクチン遺伝子の変異で、幽門閉鎖や筋ジストロフィーを合併することがある。

接合部型は、重症なヘルリッツ型と比較的軽症な非ヘルリッツ型に大別される。ヘルリッツ型は、ラミニン 332(以前はラミニン5と呼ばれる)の遺伝子の変異が原因である。

一方、非ヘルリッツ型の水疱は、その原因として17型コラーゲン、ラミニン 332 の遺伝子変異が同定されている。また、 $\alpha 6$ や $\beta 4$ 遺伝子の変異で、幽門閉鎖を合併することがある。

栄養障害型では、優性型も劣性型も、係留線維の構成成分である7型コラーゲンの変異で生ずる。

#### 3. 症状

一般に、四肢末梢や大関節部などの外力を受けやすい部位に、軽微な外力により水疱やびらんを生ずる。水疱・びらん自体は、比較的速やかに治癒し、治癒後、瘢痕も皮膚萎縮も残さないものもあるが、難治性で治癒後に瘢痕を残すものもある。

合併症としては、皮膚悪性腫瘍、食道狭窄、幽門狭窄、栄養不良、貧血(主に鉄欠乏性)、関節拘縮、成長発育遅延などがあり、とくに重症型において問題になることが多い。

#### 4. 治療法

現段階では根治療法は無く、対症療法のみである。その対症療法も病型により異なるので、まず正確な病型診断が必須不可欠である。最新の知見として、劣性重症汎発型の栄養障害型表皮水疱症において、骨髄移植を行い皮疹の改善を認めたという報告がなされている。

また本症は病型によっては種々の合併症を発生することにより、病状が増悪し、患者の日常生活を著しく制限することがあるので、各種合併症に対する処置も必要になる。さらに本症は難治の遺伝性疾患であるため、家系内患者の再発の予防にも配慮する必要がある。

#### 5. 予後

生後間もなく死に至るものから普通の社会生活を送ることが可能な軽症な病型もあるため、まず

正確な病型診断が必要不可欠である。

接合部型あるいは劣性栄養障害型表皮水疱症では、有棘細胞癌などの皮膚悪性腫瘍を併発することが多く、予後を左右することがある。

#### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成 24 年度医療受給者証保持者数)  
347 人
2. 発病の機構  
不明(遺伝子異常が示唆されている)
3. 効果的な治療方法  
対症療法のみ
4. 長期の療養  
必要(生後間もなく死に至るものから普通の社会生活を送ることが可能な軽症な病型もある)
5. 診断基準  
あり(現行の特定疾患治療研究事業の診断基準あり)
6. 重症度分類  
平成 12 年度版を用いて、中等症以上を対象とする。

#### ○ 情報提供元

「稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班」

研究代表者 慶應義塾大学医学部皮膚科 教授 天谷 雅行

#### ○ 付属資料

診断基準

重症度基準

## <診断基準>

### 1. 概念

表皮水疱症は、主として先天的素因により、日常生活で外力の加わる部位に水疱が反復して生ずることを主な臨床症状とする一群の疾患である。本症は、遺伝形式、臨床症状ならびに電顕所見に基づき30以上の亜型に細分されるが、各亜型間に共通する特徴をまとめることにより、7型、4型、又は3型に大別される(表)。これらの分類法のうち、5大病型、すなわち、①単純型、②接合部型、③優性栄養障害型、及び④劣性栄養障害型、⑤キンドラー症候群に分ける方法が最新の分類である。

### 2. 病名診断(表皮水疱症であるか否かの診断)

#### (1) 主要事項

##### ① 臨床的事項

- (a) 軽微な機械的刺激により皮膚(ときには粘膜)に容易に水疱を生ずる。
- (b) 原則として乳幼児期に発症し、長年月にわたり症状が持続する。
- (c) 薬剤・感染・光線過敏・自己免疫・亜鉛欠乏・重症魚鱗癬・皮膚萎縮症による水疱症を除外できる。

② 病理学的事項: 光顕検査、電顕検査又は表皮基底膜部抗原局在検査により、水疱形成の初発位置は表皮・真皮境界部(表皮内、接合部又は真皮内のいずれか)に一定している。

(2) 判定: ①(a) (b) (c)のすべてを満たし、かつ②を満たすものを表皮水疱症と診断する。

### 3. 病型診断(表皮水疱症のうちどの病型であるかの診断)

電顕検査又は表皮基底膜部抗原局在検査により水疱初発位置を確定したのち、次のように病型診断を行う。

- (1) 水疱初発位置が表皮内の場合: 単純型と診断する。
- (2) 水疱初発位置が接合部の場合: 接合部型と診断する。
- (3) 水疱初発位置が真皮内である場合

#### ① 家族内に患者が2人以上発生している場合で、

- (a) 患者が親子関係にあるものは優性栄養障害型と診断する。
- (b) 患者が同胞関係にあるものは劣性栄養障害型またはキンドラー症候群と診断する。

#### ① 家族内に患者が1人のみ(孤発例)の場合で、

- (a) 指間癒着が著しいものは劣性栄養障害型と診断する。
- (b) 指間癒着が認められない場合、もしくは乳幼児のため

これらの症状に関する判定が困難な場合は、

ア) 特定の施設に依頼して患者ならびに両親の血液DNAにつき、Ⅶ型コラーゲン遺伝子

(COL7A1)およびKindlin遺伝子検査を実施する。その結果、Ⅶ型コラーゲン遺伝子

(COL7A1)が患児のみに認められ健常な両親に認められなかった場合は優性栄養障害型と診断する。いずれかの遺伝子の病的変異が患者のみならず健常な両親にも認められた場合は劣性栄養障害型またはKindler症候群と診断する。

イ) 遺伝子検査が実施できない場合は、患児の年齢が3-5歳に達し、症状が完成するのを待ってから鑑別診断を行う。



表:表皮水疱症の分類

4大分類	5大分類	8大分類	35病型
単純型	単純型	優性単純型	Köbner 型 Weber-cockayne 型 Dowling-Meara 型 色素異常型 色素異常を伴う疱疹状型 Ogna 型 表在型 棘融解型
		劣性単純型	筋ジストロフィー合併型致死型 Kallin 型 劣性疱疹状型
		伴性劣性単純型	Mendes da Costa 型
接合部型	接合部型	劣性接合部型	Herlitz 型 軽症汎発性萎縮型(非 Herlitz 型) 限局性萎縮型 反対性萎縮型 進行型 瘢痕性接合部型 PA-JEB 症候群
		優性接合部型	Traupe-Belter-Kolde-Voss 型
栄養障害型	優性栄養障害型	優性栄養障害	Cockayne-Touraine 型 Pasini 型 前頸骨型 新生児一過性型 Bart 型 限局型 優性痒疹型
	劣性栄養障害型	劣性栄養障害	Hallopeau-Siemens 型 非 Hallopeau-Siemens 型 限局型 求心型 強皮症型 劣性痒疹型
その他の病型			Kindler症候群

<重症度分類>

平成12年度に稀少難治性皮膚疾患調査研究班(順天堂大学小川秀興班長)で作成した重症度判定基準を参照し、中等症以上を対象とする

I. 新生児

症状・状態	3点	2点	1点	0点
水疱・びらん新生	1 W10 個以上	5～9 個	4 個以下	なし
難治性潰瘍面積	15%以上	5～15%	5%以下	なし
口腔内水疱・びらん	常にあり	1 M に数回	1 Mni 1～2 個	なし
哺乳困難	高度	中等度	軽度	なし
体重	減少	維持	軽度増加	順調増加
MRSA 感染	全身症状あり		皮膚感染あり	なし

軽症：5点以下、中等症、6～10点、重症11点以上

注)以下の事項が明らかであれば、上記の点数に関係なく重症とする。

- 1) 致死型の診断が下された場合(ラミニン5のサブユニット欠損を証明)
- 2) 同胞に致死例がある場合
- 3) 肥厚性幽門閉鎖の場合
- 4) 同胞に筋ジストロフィーの合併症がある場合
- 5) 同胞に重症劣性栄養障害型症例がある場合

II. 接合部型

症状・状態	3点	2点	1点	0点
水疱・びらん新生		1 W 4 個以上	1～3 個	なし
難治性潰瘍面積	15%以上	5～15%	5%以下	なし
口腔内水疱・びらん	常にあり	1 M に数回	1 M に 1～2 個	なし
低慎重	-20%超	-20～-10%	-10%未満	なし
低体重	-20%超	-20～-10%	-10%未満	なし
貧血	-20%超	-20～-10%	-10%未満	なし
蛋白血漿	-20%超	-20～-10%	-10%未満	なし
MRSA 感染	前新症状あり		皮膚感染あり	なし

軽症：7点以下、中等症、8～14点、重症15点以上

注)以下の事項が明らかであれば、上記の点数に関係なく重症とする。

- 1) 皮膚悪性腫瘍(特に扁平上皮癌)の発生
- 2) 反応性アミロイドーシスの発生
- 3) 致死型の診断が下された場合(ラミニン5のサブユニット欠損を証明)
- 4) 同胞に致死症例がある場合
- 5) 肥厚性幽門閉鎖の場合

### Ⅲ. 栄養障害型

症状・状態	3点	2点	1点	0点
水疱・びらん新生		1 W 4 個以上	1 ～ 3 個	なし
難治性潰瘍面積	15%以上	5 ～ 15%	5 %以下	なし
口腔内水疱・びらん	常にあり	1 M に数回	1 M に 1 ～ 2 個	なし
瘢痕形成	高度	中等度	軽度	なし
手指・足趾癒着	棍棒状	中等度	軽度	なし
食道狭窄	水分摂取不可	固形物摂取不可	軽度嚥下困難	なし
低慎重	-20%超	-20～-10%	-10%未満	なし
低体重	-20%超	-20～-10%	-10%未満	なし
貧血	-20%超	-20～-10%	-10%未満	なし
蛋白血漿	-20%超	-20～-10%	-10%未満	なし
骨塩減少	-20%超	-20～-10%	-10%未満	MRSA 感染
前新症状あり		皮膚感染あり	なし	

軽症：10点以下、中等症、11～18点、重症19点以上

注) 以下の事項が明らかであれば、上記の点数に関係なく重症とする。

- 1) 皮膚悪性腫瘍（特に扁平上皮癌）の発生
- 2) 応性アミロイドーシスの発生

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

## 38 膿疱性乾癬

### ○ 概要

#### 1. 概要

乾癬には、最も発症頻度の高い尋常性乾癬の他に亜型として、関節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬がある。広義の膿疱性乾癬には膿疱性乾癬(汎発型)と限局性膿疱性乾癬(掌跖膿疱症、アロポー稽留性肢端皮膚炎)があり、本稿で取り扱うのは膿疱性乾癬(汎発型)である。膿疱性乾癬(汎発型)には急性汎発性膿疱性乾癬(von Zumbusch 型)、小児汎発性膿疱性乾癬、疱疹性膿痂疹、などが含まれる。von Zumbusch 型は急激な発熱とともに全身の皮膚が潮紅し、無菌性膿疱が多発するまれな疾患である。その他の型では、全身症状はないか、あっても軽度で紅斑と膿疱を繰り返し、慢性に経過する。

経過中に、全身炎症反応に伴って臨床検査異常を示し、しばしば、粘膜症状、関節炎を合併するほか、まれに眼症状、心・循環器不全、呼吸器不全、二次性アミロイドーシスを合併することがある。膿疱性乾癬(汎発型)と鑑別を要する疾患として、膿疱型薬疹(全身性汎発性発疹性膿疱症:AGEP を含む)や角層下膿疱症がある。

#### 2. 原因

膿疱性乾癬(汎発型)は尋常性乾癬(肉眼的に膿疱を形成することが少ない炎症性角化症の代表的疾患の一つ)が先行して発症する症例がある一方で、全く尋常性乾癬と関連がない症例もある。尋常性乾癬のHLA(遺伝的背景)解析の結果、わが国および海外において HLA-Cw6 の集積性がみられるが、膿疱性乾癬(汎発型)では関連がなく、両者は異なる遺伝的素因を有することが示唆される。

近年の膿疱性乾癬(汎発型)の家族内発症例の検討によって、その原因遺伝子として好中球の遊走に重要なIL-8をはじめとする炎症性サイトカイン産生に関与するIL-36の働きを制御するIL-36受容体アンタゴニストをコードする*IL36RN*遺伝子の変異が相次いで報告され、さらに孤発例においても尋常性乾癬が先行しない膿疱性乾癬(汎発型)の大半は*IL36RN*遺伝子の変異を有していることが明らかになってきた。

#### 3. 症状

急性期症状は、前駆症状なしに、あるいは尋常性乾癬皮疹が先行し、灼熱感とともに紅斑を生じる。多くは悪寒・戦慄を伴って急激に発熱し、全身皮膚の潮紅、浮腫とともに無菌性膿疱が全身に多発する。膿疱は3~5mm大で、容易に破れたり、融合して環状・連環状配列をとり、ときに膿海を形成する。爪甲肥厚や爪甲下膿疱、爪甲剥離などの爪病変、頬粘膜病変や地図状舌などの口腔内病変がみられる。しばしば全身の浮腫、関節痛を伴い、ときに結膜炎、虹彩炎、ぶどう膜炎などの眼症状、まれに呼吸不全、循環不全や腎不全を併発することがある。

慢性期には、尋常性乾癬の皮疹や、手足の再発性膿疱の他、非特異的紅斑・丘疹など多様な症状を呈する。急性期皮膚症状が軽快しても、強直性脊椎炎を含むリウマトイド因子陰性関節炎が続くことがある。

#### 4. 治療法

エトレチナートとシクロスポリンは何れも第一選択薬である。メトトレキサートは、他の全身治療に抵抗性

の症例や、関節炎の激しい症例に推奨されるが、副作用(肝障害、骨髄抑制、間質性肺炎など)に留意し、十分なインフォームドコンセントに配慮する必要がある。

妊娠までの最低限の薬剤中止期間は、エトレチナートでは女性2年間、男性6か月、メトトレキサートでは男女とも3ヶ月とされている。

TNF  $\alpha$  阻害薬は、膿疱性乾癬(汎発型)に対して有効であり、特に重症関節症合併例に対して推奨される。

顆粒球吸着除去療法は膿疱性乾癬(汎発型)に対して副作用の少ない安全な治療として推奨されている。

## 5. 予後

治癒あるいは膿疱出現が減少した軽快例は、43.0%の患者で認められる。しかし、膿疱出現をくり返す例や、膿疱出現が増加した再発例も多く、これに尋常性乾癬に移行した例と死亡した例を加えると、約半数の症例は同程度の再発をくり返すため、難治といわざるを得ない。また、稀ながら不幸な転帰をとる症例が存在する。死亡統計では、4.2 例/年で、55 歳以上の男性に多い。海外の報告では、死因として心血管系異常、アミロイドーシス、メトトレキサート合併症などの報告がある。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数(平成 24 年度医療受給者証保持者数)

1,843 人

#### 2. 発病の機構

不明

#### 3. 効果的な治療方法

未確立

#### 4. 長期の療養

必要

#### 5. 診断基準

あり(特定疾患治療研究事業の診断基準)

#### 6. 重症度分類

膿疱性乾癬(汎発性)の重症度分類基準(2010年)を用いて、中等症以上を対象とする。

### ○ 情報提供元

皮膚・結合組織疾患調査研究班(稀少難治性皮膚疾患)「稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班」

研究代表者 慶應義塾大学医学部皮膚科 教授 天谷雅行

### ○ 付属資料

診断基準

重症度基準

## <診断基準>

確実例と疑い例を対象とする

膿疱性乾癬(汎発型)の定義と診断に必要な主要項目(2006年)

### 【定義】

膿疱性乾癬(汎発型)は、急激な発熱とともに全身の皮膚が潮紅し、無菌性膿疱が多発する稀な疾患である。病理組織学的にKogoj海綿状膿疱を特徴とする角層下膿疱を形成する。尋常性乾癬皮疹が先行する例としない例があるが、再発を繰り返すことが本症の特徴である。経過中に全身性炎症反応に伴う臨床検査異常を示し、しばしば粘膜症状、関節炎を合併するほか、まれに眼症状、二次性アミロイドーシスを合併することがある。

#### 1 主要項目

- 1) 発熱あるいは全身倦怠感等の全身症状を伴う。
- 2) 全身または広範囲の潮紅皮膚面に無菌性膿疱が多発し、ときに融合し膿海を形成する。
- 3) 病理組織学的に Kogoj 海綿状膿疱を特徴とする好中球性角層下膿疱を証明する。
- 4) 以上の臨床的、組織学的所見を繰り返し生じること。ただし、初発の場合には臨床経過から下記の疾患を除外できること。

以上の4項目を満たす場合を膿疱性乾癬(汎発型)(確実例)と診断する。主要項目2)と3)を満たす場合を疑い例と診断する。

#### 2. 膿疱性乾癬(汎発型)診断の参考項目

##### 1)重症度判定および合併症検索に必要な臨床検査所見

- (1)白血球増多、核左方移動
- (2)赤沈亢進、CRP陽性
- (3)IgG又はIgA上昇
- (4)低蛋白血症、低カルシウム血症
- (5)扁桃炎、ASLO高値、その他の感染病巣の検査
- (6)強直性脊椎炎を含むリウマトイド因子陰性関節炎
- (7)眼病変(角結膜炎、ぶどう膜炎、虹彩炎など)
- (8)肝・腎・尿所見:治療選択と二次性アミロイドーシス評価

##### 2)膿疱性乾癬(汎発型)に包括しうる疾患

- (1)急性汎発性膿疱性乾癬(von Zumbusch型):膿疱性乾癬(汎発型)の典型例。
- (2)疱疹状膿痂疹:妊娠、ホルモンなどの異常に伴う汎発性膿疱性乾癬。
- (3)稽留性肢端皮膚炎の汎発化:厳密な意味での本症は稀であり、診断は慎重に行う。
- (4)小児汎発性膿疱性乾癬: circinate annular form は除外する。

- 3)一過性に膿疱化した症例は原則として本症に含まれないが、治療が継続されているために再発が抑えられている場合にはこの限りではない。

### 3. 膿疱性乾癬(汎発型)の除外項目

- 1) 尋常性乾癬が明らかに先行し、副腎皮質ホルモン剤などの治療により一過性に膿疱化した症例は原則として除外するが、皮膚科専門医が一定期間注意深く観察した結果、繰り返し容易に膿疱化する症例で、本症に含めた方がよいと判断した症例は、本症に含む。
- 2) circinate annular form は、通常全身症状が軽微なので対象外とするが、明らかに汎発性膿疱性乾癬に移行した症例は、本症に含む。
- 3) 一定期間の慎重な観察により角層下膿疱症、膿疱型薬疹（acute generalized exanthematous pustulosis を含む）と診断された症例は除く

<重症度分類>

中等症以上を対象とする

膿疱性乾癬(汎発性)の重症度分類基準(2010年)

A 皮膚症状の評価	紅斑、膿疱、浮腫(0-9)
B 全身症状・検査所見の評価	発熱、白血球数、血清CRP、血清アルブミン(0-8)

重症度分類(点数の合計)

軽症(0-6)

中等症(7-10)

重症(11-17)

A. 皮膚症状の評価(0-9)

	高度	中等度	軽度	なし
紅斑面積(全体)*	3	2	1	0
膿疱を伴う紅斑面積**	3	2	1	0
浮腫の面積**	3	2	1	0

\* 体表面積に対する%(高度:75%以上、中等度:25以上75%未満、軽度:25%未満)

\*\* 体表面積に対する%(高度:50%以上、中等度:10以上50%未満、軽度:10%未満)

B. 全身症状・検査所見の評価(0-8)

スコア	2	1	0
発熱(°C)	38.5以上	37以上38.5未満	37未満
白血球数(/μL)	15,000以上	10,000以上15,000未満	10,000未満
CRP(mg/dl)	7.0以上	0.3以上-7.0未満	0.3未満
血清アルブミン(g/dl)	3.0未満	3.0以上-3.8未満	3.8以上

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



## 39 スティーブンス・ジョンソン症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

スティーブンス・ジョンソン症候群(SJS)は、高熱や全身倦怠感などの症状を伴って、口唇・口腔、眼、外陰部などを含む全身に紅斑、びらん、水疱が多発する疾患である。

#### 2. 原因

スティーブンス・ジョンソン症候群は薬剤やウイルス感染、マイコプラズマ感染などが契機となり、免疫学的な変化が生じ、主として皮膚・粘膜に重篤な病変がもたらされると推定されている。

基本的病態は、HLA などの遺伝的背景を有するヒトにおいて、活性化されたリンパ球が、表皮を傷害することにより生じる。傷害の機序に関しては、Fas-FasL 相互作用によるアポトーシス、グラニューライシンの関与、感染による制御性 T 細胞の機能低下などの関与が推測されているが解明されていない。

#### 3. 症状

全身症状：高熱が出現し、全身倦怠感、食欲低下などが認められる。

皮膚病変：全身に大小さまざまな滲出性(浮腫性)紅斑、水疱を有する紅斑～紫紅色斑が多発散在する。

非典型的ターゲット(標的状)紅斑の中心に水疱形成がみられる。水疱は破れてびらんとなる。スティーブンス・ジョンソン症候群の水疱、びらんなどの表皮剝離体表面積は 10%未満である。

粘膜病変：口唇・口腔粘膜、鼻粘膜に発赤、水疱が出現し、水疱は容易に破れてびらんとなり、血性痂皮を付着するようになる。有痛性で摂食不良をきたす。眼では眼球結膜の充血、眼脂、偽膜形成などが認められる。外陰部、尿道、肛門周囲にはびらんが生じて出血をきたす。時に上気道粘膜や消化管粘膜を侵し、呼吸器症状や消化管症状を併発する。

#### 4. 治療法

早期診断と早期治療が大切である。スティーブンス・ジョンソン症候群の治療として、まず感染の有無を明らかにした上で、被疑薬の中止を行い、原則として入院の上で加療する。いずれの原因においても発疹部の局所処置に加えて厳重な眼科的管理、補液・栄養管理、感染防止が重要である。

治療指針としてはステロイド薬の全身投与を第一選択とする。重症例においては発症早期(発症7日前後まで)にステロイドパルス療法を含む高用量のステロイド薬を開始し、発疹の進展がないことを確認して減量を進める。さらにステロイド薬投与で効果がみられない場合には、免疫グロブリン製剤大量静注療法や血漿交換療法を併用する。

#### 5. 予後

スティーブンス・ジョンソン症候群では多臓器不全、敗血症などを合併する。死亡率は約3%である。失明に至る視力障害、瞼球癒着、ドライアイなどの眼後遺症を残すことが多い。また、閉塞性細気管支炎による呼吸器傷害や外陰部癒着、爪甲の脱落、変形を残すこともある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成 24 年度医療受給者証保持者数)  
59 人(中毒性表皮壊死症との合計)
2. 発病の機構  
不明(免疫学的な機序が示唆されている)
3. 効果的な治療方法  
未確立(根治的治療なし)
4. 長期の療養  
必要(しばしば後遺症を残す)
5. 診断基準  
あり(現行の特定疾患治療研究事業の診断基準)
6. 重症度分類  
Stevens-Johnson 症候群/中毒性表皮壊死症(SJS/TEN)重症度スコア判定を用い、  
中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「重症多形滲出性紅斑に関する調査研究班」  
研究代表者 杏林大学医学部皮膚科学 主任教授 塩原 哲夫

○ 付属資料

診断基準  
重症度基準

## <診断基準>

Stevens-Johnson Syndrome

(SJS、スティーブンス・ジョンソン症候群、皮膚粘膜眼症候群)

### (1) 概念

発熱を伴う口唇、眼結膜、外陰部などの皮膚粘膜移行部における重症の粘膜疹および皮膚の紅斑で、しばしば水疱、表皮剥離などの表皮の壊死性障害を認める。原因の多くは、医薬品である。

### (2) 主要所見(必須)

- ① 皮膚粘膜移行部の重篤な粘膜病変(出血性あるいは充血性)がみられること。
- ② しばしば認められるびらんもしくは水疱は、体表面積の10%未満であること。
- ③ 発熱。

### (3) 副所見

- ④ 疹は非典型的ターゲット状多形紅斑。
- ⑤ 眼症状は眼表面上皮欠損と偽膜形成のどちらか、あるいは両方を伴う両眼性の急性角結膜炎。
- ⑥ 病理組織学的に、表皮の壊死性変化を認める。

ただし、中毒性表皮壊死症(Toxic epidermal necrolysis: TEN)への移行があり得るため、初期に評価を伴った場合には、極期に再評価を行う。

主要項目の3項目すべてをみたす場合スティーブンス・ジョンソン症候群と診断する。

<重症度分類>

中等症以上を対象とする。

重症度基準

Stevens-Johnson 症候群/中毒性表皮壊死症(SJS/TEN)重症度スコア判定

1 粘膜疹			
眼病変	上皮の偽膜形成	1	}
	上皮びらん	1	
	結膜充血	1	
	視力障害	1	
	ドライアイ	1	
口唇, 口腔内	口腔内広範囲に血痂, 出血を伴うびらん	1	}
	口唇にのみ血痂, 出血を伴うびらん	1	
	血痂, 出血を伴わないびらん	1	
陰部びらん		1	
2 皮膚の水疱, びらん			
	30% 以上		3
	10~30%	2	
	10% 未満		1
3 38°C以上の発熱			
4 呼吸器障害			
5 表皮の全層性壊死性変化			
6 肝機能障害(ALT> 100IU/L)			

これらの項目  
は複数選択可

軽症:2点未満

中等症:2点以上~6点未満

重症:6点以上 (ただし, 以下はスコアに関わらず重症と判断する)

- 1) 角結膜上皮の偽膜形成, びらんが高度なもの
- 2) SJS/TEN に起因する呼吸障害のみられるもの
- 3) びまん性紅斑進展型 TEN

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

## 40 中毒性表皮壊死症

### ○ 概要

#### 1. 概要

中毒性表皮壊死症(TEN)は、高熱や全身倦怠感などの症状を伴って、口唇・口腔、眼、外陰部などを含む全身に紅斑、びらんが多発する重篤な疾患である。ライエル症候群とも称されることがある。中毒性表皮壊死症は、スティーブンス・ジョンソン症候群(SJS)から進展する場合が多い。

#### 2. 原因

中毒性表皮壊死症は薬剤や感染症などが契機となり、免疫学的な変化が生じ、皮膚・粘膜に重篤な病変がもたらされると推定されている。消炎鎮痛薬、抗菌薬、抗けいれん薬、高尿酸血症治療薬などの薬剤が発症に関与することもある。

基本的病態は、HLA などの遺伝的背景を有するヒトにおいて、活性化されたリンパ球から産生される因子が、表皮を傷害することにより生じる。表皮の傷害に関与する因子としては、FasL、グラニューライシンなどの関与が考えられるが解明されていない。その他の機序として、併発する感染症による制御性 T 細胞の機能低下などが推測されている。

#### 3. 症状

全身症状: 高熱が出現し、脱水、全身倦怠感、食欲低下などが認められ、非常に重篤感がある。

皮膚病変: 大小さまざまな滲出性(浮腫性)紅斑、水疱を有する紅斑～紫紅色斑が全身に多発散在する。

紅斑は急速に融合し、拡大する。水疱は容易に破れて有痛性のびらんとなる。一見正常にみえる皮膚に軽度の圧力をかけると表皮が剝離し、びらんを生じる(ニコルスキー現象と呼ばれる)。中毒性表皮壊死症の水疱、びらんなどの表皮剝離体表面積は 10%以上である。

粘膜病変: 口唇・口腔粘膜、鼻粘膜に発赤、水疱が出現し、水疱は容易に破れてびらんとなり、血性痂皮を付着するようになる。口腔～咽頭痛がみられ、摂食不良をきたす。眼では眼球結膜の充血、眼脂、偽膜形成などが認められる。外陰部、尿道、肛門周囲にはびらんが生じて出血をきたす。時に上気道粘膜や消化管粘膜を侵し、呼吸器症状や消化管症状を併発する。

#### 4. 治療法

中毒性表皮壊死症の治療として、まず感染の有無を明らかにした上で被疑薬の中止を行い、入院の上で加療する。皮疹部の局所処置に加えて厳重な眼科的管理、補液・栄養管理、感染防止が重要である。

全身性ステロイド薬投与を第一選択とし、症状の進展が止まった後に減量を慎重に進める。重症例では発症早期(発症7日前後まで)にステロイドパルス療法を含む高用量のステロイド薬を投与し、その後、漸減する。初回のステロイドパルス療法で効果が十分にみられない場合、または症状の進展が治まった後に再燃した場合は、数日後に再度ステロイドパルス療法を施行するか、あるいは後述のその他の療法を併用する。

ステロイド薬で効果がみられない場合には免疫グロブリン製剤大量静注療法や血漿交換療法を併用す

る。

## 5. 予後

スティーブンス・ジョンソン症候群に比べ、中毒性表皮壊死症では多臓器不全、敗血症、肺炎などを高率に併発し、しばしば、致死的状态に陥る。死亡率は約 20%である。基礎疾患としてコントロール不良の糖尿病や腎不全がある場合には、死亡率が極めて高い。視力障害、瞼球癒着、ドライアイなどの後遺症を残すことが多い。また、閉塞性細気管支炎による呼吸器傷害や外陰部癒着、爪甲の脱落、変形を残すこともある。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数(平成 24 年度医療受給者証保持者数)

59 人(スティーブンス・ジョンソン症候群との合計)

#### 2. 発病の機構

不明(免疫学的な機序が示唆されている)

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(根治的治療なし)

#### 4. 長期の療養

必要(しばしば後遺症を残す)

#### 5. 診断基準

あり(現行の特定疾患治療研究事業の診断基準)

#### 6. 重症度分類

Stevens-Johnson 症候群/中毒性表皮壊死症重症度スコア判定を用いて、中等症以上を対象とする。

### ○ 情報提供元

「重症多形滲出性紅斑に関する調査研究班」

研究代表者 杏林大学医学部皮膚科学 主任教授 塩原 哲夫

### ○ 付属資料

診断基準

重症度基準

## <診断基準>

Toxic epidermal necrolysis (TEN、中毒性表皮壊死症、ライエル症候群)

### (1) 概念

広範囲な紅斑と、全身の10%以上の水疱、表皮剥離・びらんなどの顕著な表皮の壊死性障害を認め、高熱と粘膜疹を伴う。原因の大部分は医薬品である。

### (2) 主要所見(必須)

- ① 表面積の10%を超える水疱、表皮剥離、びらん。
- ② ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群(SSSS)を除外できる。
- ③ 発熱。

### (3) 副所見

- ④ 疹は広範囲のびまん性紅斑および斑状紅斑である。
- ⑤ 粘膜疹を伴う。眼症状は眼表面上皮欠損と偽膜形成のどちらかあるいは両方を伴う両眼性の急性角結膜炎。
- ⑥ 病理組織学的に、顕著な表皮の壊死を認める。

主要3項目のすべてを満たすものをTENとする。

## ○サブタイプの分類

1型: SJS進展型(TEN with spots)

2型: びまん性紅斑進展型(TEN without spots)

3型: 特殊型

## ○参考所見

治療等の修飾により、主要項目1の体表面積10%に達しなかったものを不全型とする。

<重症度分類>

中等症以上を対象とする

重症度基準

Stevens-Johnson 症候群/中毒性表皮壊死症(SJS/TEN)重症度スコア判定

1 粘膜疹			
眼病変	上皮の偽膜形成	1	これらの項目は複数選択可
	上皮びらん	1	
	結膜充血	1	
	視力障害	1	
	ドライアイ	1	
口唇, 口腔内	口腔内広範囲に血痂, 出血を伴うびらん	1	
	口唇にのみ血痂, 出血を伴うびらん	1	
	血痂, 出血を伴わないびらん	1	
	陰部びらん		1
2 皮膚の水疱, びらん			
	30% 以上		3
	10~30%	2	
	10% 未満		1
3 38℃以上の発熱			1
4 呼吸器障害			1
5 表皮の全層性壊死性変化			1
6 肝機能障害(ALT> 100IU/L)		1	

軽症:2点未満

中等症:2点以上~6点未満

重症:6点以上 (ただし, 以下はスコアに関わらず重症と判断する)

- 1) 角結膜上皮の偽膜形成, びらんが高度なもの
- 2) SJS/TEN に起因する呼吸障害のみられるもの
- 3) びまん性紅斑進展型 TEN

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



## 41 高安動脈炎

### ○ 概要

#### 1. 概要

高安動脈炎は大動脈及びその主要分枝や肺動脈、冠動脈に閉塞性、あるいは拡張性病変をきたす原因不明の非特異的大型血管炎である。これまで高安動脈炎(大動脈炎症候群)とされていたが国際分類に沿って、高安動脈炎と統一した。また、橈骨動脈脈拍の消失がよく見られるため、脈無し病とも呼ばれている。病名は1908年に本疾患を発見した金沢大学眼科の高安右人博士の名に由来する。

#### 2. 原因

高安動脈炎の発症の機序は依然として不明であるが、何らかのウイルスなどの感染が本症の引き金になっている可能性がある。それに引き続いて自己免疫的な機序により血管炎が進展すると考えられている。また、特定のHLAとの関連や疾患感受性遺伝子(SNP)も見つかっており、発症には体質的な因子が関係していると考えられる。

#### 3. 症状

男女比は1:8と女性に多い。発症のピークは女性では20歳前後であるが、中高年での発症例も稀でない。本邦では大動脈弓ならびにその分枝血管に障害を引き起こすことが多い。狭窄ないし閉塞をきたした動脈の支配臓器に特有の虚血障害、あるいは逆に拡張病変による動脈瘤がその臨床病態の中心をなす。病変の生じた血管の支配領域により臨床症状が異なるため多彩な臨床症状を呈する。本症には特異的な診断マーカーがなく、病初期より微熱または高熱や全身倦怠感が数週間や数ヶ月続く。そのため不明熱の鑑別のなかで本症が診断されることが多い。臨床症状のうち、最も高頻度に認められるのは、上肢乏血症状である。とくに左上肢の脈なし、冷感、血圧低値を認めることが多い。上肢の挙上(洗髪、洗濯物干し)に困難を訴える女性が多い。顎部痛、上方視での脳虚血症状は本症に特有である。下顎痛から抜歯を受けることがある。本症の一部に認められる大動脈弁閉鎖不全症は本症の予後に大きな影響を与える。また、頻度は少ないが、冠動脈に狭窄病変を生じることがあり、狭心症さらには急性心筋梗塞を生じる場合もある。頸動脈病変による脳梗塞も生じうる。本邦の高安動脈炎は大動脈弓周囲に血管病変を生じることが多い。下肢血管病変は腹部大動脈や総腸骨動脈などの狭窄により生じる。腹部血管病変も稀ならず認められ、間欠性跛行などの下肢乏血症状を呈する。また10%程度に炎症性腸疾患を合併する。下血や腹痛を主訴とする。

#### 4. 治療法

内科療法は炎症の抑制を目的として副腎皮質ステロイドが使われる。症状や検査所見の安定が続けば漸減を開始する。漸減中に、約7割が再燃するとの報告がある。この場合は、免疫抑制薬の併用を検討する。また血栓性合併症を生じるため、抗血小板剤、抗凝固剤が併用される。外科療法は特定の血管病変に起因する虚血症状が明らかで、内科的治療が困難と考えられる症例に適用される。炎症が沈静化してから手術が望ましい。外科的治療の対象になる症例は全体の約20%である。脳乏血症状に対する頸動脈再

建が行われる。急性期におけるステントを用いる血管内治療は高率に再狭窄を発症し成績は不良である。また、大動脈縮窄症、腎血管性高血圧に対する血行再建術は、1)薬剤により有効な降圧が得られなくなった場合、2)降圧療法によって腎機能低下が生じる場合、3)うっ血性心不全をきたした場合、4)両側腎動脈狭窄の場合である。いずれも緊急の場合を除いて、十分に炎症が消失してから外科手術または血管内治療を行うことが望まれる。

## 5. 予後

MRIやCT、PETによる検査の普及は本症の早期発見を可能とし、治療も早期に行われるため予後が著しく改善しており、多くの症例で長期の生存が可能になり QOL も向上してきている。血管狭窄をきたす以前に診断されることも多くなった。予後を決定するもっとも重要な病変は、腎動脈狭窄や大動脈縮窄症による高血圧、大動脈弁閉鎖不全によるうっ血性心不全、心筋梗塞、解離性動脈瘤、動脈瘤破裂、脳梗塞である。従って、早期からの適切な内科治療と重症例に対する適切な外科治療、血管内治療によって長期予後の改善が期待できる。比較的短期間で炎症が沈静化して免疫抑制薬から離脱できる症例もあるが、長期に持続することが多い。高安動脈炎は若い女性に好発するため、妊娠、出産が問題となるケースが多い。炎症所見が無く、重篤な臓器障害を認めず、心機能に異常がなければ基本的には出産は可能である。しかし一部の症例では出産を契機として炎症所見が再燃し、血管炎が再燃することがある。

### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成 24 年度医療受給者証保持者数 )  
5,881 人(大動脈炎症候群)
2. 発病の機構  
不明
3. 効果的な治療方法  
未確立(根治療法なし)
4. 長期の療養  
必要(重篤な合併症や再燃がある)
5. 診断基準  
あり(現行の特定疾患治療研究事業の診断基準)
6. 重症度分類  
高安動脈炎の重症度分類を用いて、Ⅱ度以上を対象とする。

### ○ 情報提供元

「難治性血管炎に関する調査研究班」

研究代表者 杏林大学第一内科学教室 腎臓・リウマチ膠原病内科 教授 有村義宏

### ○ 付属資料

診断基準

重症度基準

## <診断基準>

### 1 疾患概念と特徴

大動脈とその主要分枝及び肺動脈に炎症性壁肥厚をきたし、またその結果として狭窄、閉塞又は拡張病変をきたす原因不明の非特異性炎症性疾患。狭窄ないし閉塞をきたした動脈の支配臓器に特有の虚血障害、あるいは逆に拡張病変による動脈瘤がその臨床病態の中心をなす。病変の生じた血管領域により臨床症状が異なるため多彩な臨床症状を呈する。全身の諸臓器に多彩な病変を合併する。若い女性に好発する。

### 2 症状

- (1) 頭部虚血症状:めまい, 頭痛, 失神発作, 片麻痺など
- (2) 上肢虚血症状:脈拍欠損, 上肢易疲労感, 手指のしびれ感, 冷感, 上肢痛
- (3) 心症状:息切れ, 動悸, 胸部圧迫感, 狭心症状, 不整脈
- (4) 呼吸器症状:呼吸困難, 血痰、咳嗽
- (5) 高血圧
- (6) 眼症状:一過性又は持続性の視力障害, 失明
- (7) 耳症状:一過性または持続性の難聴、耳鳴
- (8) 下肢症状:間欠性跛行, 脱力, 下肢易疲労感
- (9) 疼痛:下顎痛、歯痛、頸部痛、背部痛、胸痛、腰痛
- (10) 全身症状:発熱, 全身倦怠感, 易疲労感, リンパ節腫脹(頸部)
- (11) 皮膚症状:結節性紅斑

### 3 診断上重要な身体所見

- (1) 上肢の脈拍ならびに血圧異常(橈骨動脈の脈拍減弱, 消失, 著明な血圧左右差)
- (2) 下肢の脈拍ならびに血圧異常(大動脈の拍動亢進あるいは減弱, 血圧低下, 上下肢血圧差)
- (3) 頸部, 胸部、背部, 腹部での血管雑音
- (4) 心雑音(大動脈弁閉鎖不全症が主)
- (5) 若年者の高血圧
- (6) 眼底変化(低血圧眼底, 高血圧眼底, 視力低下)
- (7) 難聴
- (8) 炎症所見:発熱, 頸部圧痛, 全身倦怠感

### 4 診断上参考となる検査所見

- (1) 炎症反応:赤沈亢進, CRP 高値, 白血球増加,  $\gamma$ グロブリン増加
- (2) 貧血
- (3) 免疫異常:免疫グロブリン増加(IgG, IgA), 補体増加(C3, C4)、IL-6 増加、(MMP-3 高値は本症の炎症の程度を反映しない)
- (4) HLA:HLA-B52, HLA-B67

### 5 画像診断による特徴

- (1) FDG-PET での大動脈およびその分枝への集積増加
- (2) 大動脈石灰化像: 胸部単純写真, CT
- (3) 大動脈壁肥厚: CT, MRA
- (4) 動脈閉塞, 狭窄病変: CT, MRA, DSA  
限局性狭窄からびまん性狭窄、閉塞まで 様々である。
- (5) 拡張病変: 超音波検査, CT, MRA, DSA  
上行大動脈拡張は大動脈弁閉鎖不全の合併することが多い。  
びまん性拡張から限局拡張、数珠状に狭窄と混在するなど様々な病変が認められる。
- (6) 肺動脈病変: 肺シンチ, DSA, CT, MRA
- (7) 冠動脈病変: 冠動脈造影、冠動脈 CT
- (8) 頸動脈病変: CT, MRA、頸動脈エコー(マカロニサイン)
- (9) 心エコー: 大動脈弁閉鎖不全、上行大動脈拡張、心のう水貯留、左室肥大、び慢性心収縮低下

## 6 診断

- (1) 確定診断は画像診断(CT, MRA, FDG-PET, DSA、血管エコー)によって行う。
- (2) 若年者で大動脈とその第一次分枝に壁肥厚、閉塞性あるいは拡張性病変を多発性に認めた場合は、炎症反応が陰性でも高安動脈炎を第一に疑う。
- (3) これに炎症反応が陽性ならば、高安動脈炎と診断する。ただし、活動性があっても CRP の上昇しない症例がある。
- (4) 上記の自覚症状、検査所見を有し、下記の鑑別疾患を否定できるもの。

## 7 鑑別疾患

- ① 動脈硬化症
- ② 炎症性腹部大動脈瘤
- ③ 血管ベーチェット病
- ④ 梅毒性中膜炎
- ⑤ 巨細胞性動脈炎
- ⑥ 先天性血管異常
- ⑦ 細菌性動脈瘤

<重症度分類>

高安動脈炎の重症度分類

Ⅱ度以上を対象とする。

- 
- |     |  |
|-----|--|
| I 度 | 高安動脈炎と診断しうる自覚的(脈なし、頸部痛、発熱、めまい、失神発作など)、他覚的(炎症反応陽性、γグロブリン上昇、上肢血圧左右差、血管雑音、高血圧など)所見が認められ、かつ血管造影(CT、MRI、MRA、FDG-PET を含む)にても病変の存在が認められる。<br>ただし、特に治療を加える必要もなく経過観察するかあるいはステロイド剤を除く治療を短期間加える程度 |
| Ⅱ度  | 上記症状、所見が確認され、ステロイド剤を含む内科療法にて軽快あるいは経過観察が可能  |
| Ⅲ度  | ステロイド剤を含む内科療法、あるいはインターベンション(PTA)、外科的療法にもかかわらず、しばしば再発を繰り返し、病変の進行、あるいは遷延が認められる。  |
| Ⅳ度  | 患者の予後を決定する重大な合併症(大動脈弁閉鎖不全症、動脈瘤形成、腎動脈狭窄症、虚血性心疾患、肺梗塞)が認められ、強力な内科的、外科的治療を必要とする。   |
| V 度 | 重篤な臓器機能不全(うっ血性心不全、心筋梗塞、呼吸機能不全を伴う肺梗塞、脳血管障害(脳出血、脳梗塞)、虚血性視神経症、腎不全、精神障害)を伴う合併症を有し、嚴重な治療、観察を必要とする。  |
- 

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

## 42 巨細胞性動脈炎

### ○ 概要

#### 1. 概要

大型・中型の動脈に巨細胞を伴う肉芽腫を形成する動脈炎である。大動脈とその主要分枝、特に頸動脈と椎骨動脈を高い頻度で傷害する。しばしば側頭動脈を傷害する。このため、以前は「側頭動脈炎」と呼ばれていたが、現在は「巨細胞性動脈炎」とその名称が変更された。50 歳以上の高齢者に発症し、若年者に発症する高安動脈炎と対照的である。男女比はほぼ 1:2~3 である。

しばしばリウマチ性多発筋痛症を伴い、後述するように両者は極めて近似した疾患と考えられている。地理的な偏りおよび遺伝素因が認められ、欧米白人に多く、日本を含めアジア人には少ない。

#### 2. 原因

原因は不明だが、ウイルスなど微生物感染などの環境因子の存在が疑われ、遺伝要因として *HLA-DR\*04* 遺伝子との相関が報告されている。

#### 3. 症状

約 3 分の 2 の症例で側頭部の頭痛を認める。下顎跛行は約半数の症例で認める特徴的な自覚症状である。血管炎による血流低下・消失による虚血性視神経のため、発症初期に視力・視野異常を呈し、約 20%が視力の完全または部分性の消失を来す。患者の 40%にリウマチ性多発性筋痛症を認め、リウマチ性多発性筋痛症の約 15%は巨細胞性動脈炎を合併する。全身症状として発熱(多くの場合は微熱、時に弛張熱)、倦怠感を約 40%の患者で認める。咳嗽、咽頭痛、嗝声などの呼吸器・耳鼻科領域の症状、末梢神経障害を認める。一過性虚血発作、脳梗塞などの神経症状は約 15%に出現する。舌梗塞や聴力・前庭障害など耳鼻咽喉科領域の症状も認められる。

大動脈とその分枝部の病変は 20%に認められる。大動脈瘤は胸部・腹部に起こる。発症初期に 15%認めるが、ゆっくりと増大し、3~5 年以上経てから発見される。巨細胞性動脈炎における胸部および腹部動脈瘤は健常者のそれぞれ 17 倍、2.5 倍多いと報告されている。

画像診断上、約 42%の患者に鎖骨下動脈や腋窩動脈の狭窄を認めるが多くは無症状である。また、下肢では、約 37%に浅大腿動脈、腸骨動脈、膝窩動脈に病変を認める。多く両側性であり、女性に多く(84%)、側頭動脈炎の症状は 42%と少ない。また、側頭部症状を有する症例と比べより平均 6 歳若い。巨細胞性動脈炎を疑う場合には、四肢・頸動脈の拍動を触診すること、血管雑音を聴取することが重要である。

#### 4. 治療法

プレドニゾロン治療を開始する。失明の恐れがある場合には、ステロイドパルス療法を含むステロイド大量療法を行なう。経口ステロイドは4週間の初期治療の後に漸減する。副腎皮質ステロイド維持量を必要とする症例が多く、漸減はさらに慎重に行なう。ステロイド抵抗性の症例、ステロイドの漸減に伴い再燃する症例においては、メトトレキサート(MTX)を中心とした免疫抑制薬の併用を検討する。失明や脳梗塞を予防するために低用量アスピリンによる抗凝固療法を併用する必要がある。

## 5. 予後

最も留意すべき点は失明に対する配慮であるが、早期からのステロイド治療により防止が可能である。巨細胞性動脈炎患者では胸部大動脈瘤の頻度が高く、平均7年後に認められる。定期的画像診断(単純 X 線、CT angiography、MRA、超音波、FDG-PET CT scan など)によって、大動脈径の変化を追跡する。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

約 700 人(研究班による)

#### 2. 発病の機構

不明(遺伝要因として *HLA-DR\*04* 遺伝子との相関が示唆される)

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(根治療法なし)

#### 4. 長期の療養

必要(寛解、再燃を繰り返し慢性の経過をとる)

#### 5. 診断基準

あり(日本循環器学会、日本リウマチ学会を含む 11 学会関与の診断基準等)

#### 6. 重症度分類

研究班で作成された巨細胞性動脈炎の重症度分類を用いて、Ⅲ度以上を対象とする。

### ○ 情報提供元

「難治性血管炎に関する調査研究班」

研究代表者 杏林大学医学部第一内科 腎臓・リウマチ膠原病内科 教授 有村義宏

### ○ 付属資料

診断基準

重症度基準

<診断基準>

巨細胞性動脈炎の分類基準(1990年, アメリカリウマチ学会による)

1. 発症年齢が 50 歳以上	臨床症状や検査所見の発現が 50 歳以上
2. 新たに起こった頭痛	新たに出現した, または, 新たな様相の頭部に限局した頭痛
3. 側頭動脈の異常	側頭動脈の拍動性圧痛, または, 動脈硬化に起因しない頸動脈の拍動の低下
4. 赤沈の亢進	赤沈が 50 mm/時間以上 (Westergren 法による)
5. 動脈生検組織の異常	単核球細胞の浸潤または肉芽腫を伴う炎症があり、多核巨細胞を伴う。
分類目的には, 5 項目中少なくとも 3 項目を満たす必要がある。(感度 93%, 特異度 91%)	



<重症度分類>

Ⅲ度以上を対象とする

巨細胞性動脈炎の重症度分類

。

- 
- |      |  |
|------|--|
| I 度  | ・巨細胞性動脈炎と診断されるが視力障害がなく、特に治療を加える必要もなく経過観察あるいはステロイド剤を除く治療で経過観察が可能。 |
| II 度 | ・巨細胞性動脈炎と診断されるが視力障害がなく、ステロイドを含む内科療法にて軽快あるいは経過観察が可能である。           |
- 
- |       |  |
|-------|--|
| III 度 | ・視力障害が存在する(V 度には当てはまらない)、または大動脈瘤あるいは大動脈弁閉鎖不全症が存在するがステロイドを含む内科治療で経過観察が可能である。<br>・下肢または上肢の虚血性病変が存在するが内科治療で経過観察が可能である。  |
| IV 度  | ・ステロイドを含む内科治療を行うも、視力障害(V 度には当てはまらない)、大動脈瘤、大動脈弁閉鎖不全症、下肢・上肢の虚血性病変など巨細胞性動脈炎に起因する症状の再燃を繰り返し、薬剤の増量または変更や追加が必要であるもの。   |
| V 度   | ・視野障害・失明(両眼の視力の和が 0.12 以下もしくは両眼の視野がそれぞれ 10 度以内のものという)に至ったもの。<br>・下肢または上肢の虚血性病変のため壊疽になり、血行再建術または切断が必要なもの、または行ったもの。<br>・本疾患による胸部・腹部大動脈瘤、大動脈閉鎖不全症が存在し、外科的手術が必要なもの、または、外科治療を行ったもの。 |
- 

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

## 43 結節性多発動脈炎

### ○ 概要

#### 1. 概要

動脈は血管径により、大型、中型、小型、毛細血管に分類される。結節性多発動脈炎(PAN)は、中型血管を主体として、血管壁に炎症を生じる疾患である。以前は一つの疾患群としてとらえられていた顕微鏡的多発血管炎(MPA)は、毛細血管を主体とする疾患であり、現在は、異なる疾患概念とされている。また、抗好中球細胞質抗体(antineutrophil cytoplasmic antibody: ANCA)も血清中には検出されず、現時点では、この疾患に対する特異性の高い診断マーカーは存在しない。フランスなどでは、B型肝炎ウイルス感染に伴って発症する症例が相当数報告されているが、本邦では稀にしか認められない。

PANはMPAに比較して若干若い年齢層に多く、平均発症年齢は55歳で、男女比は3:1でやや男性に多い傾向がある。

#### 2. 原因

肝炎ウイルスや他のウイルス感染を契機に発症するという報告もあるが、多くの症例では原因は不明である。

#### 3. 症状

PANは全身諸臓器に分布する中型血管の血管炎であるため、症状は多彩である。その症状は、炎症による全身症状と罹患臓器の炎症、及び虚血、梗塞による臓器障害の症状の両者からなる。

##### A. 全身症状

全症例の中で、発熱(38~39℃)が80%に、体重減少が60%に、高血圧が20%の症例に認められる。発熱に悪寒・戦慄を伴うことは稀である。体重減少は数ヶ月以内に6kg以上の減少をきたすことが多い。高血圧は、糸球体虚血によりレニン・アンギオテンシン系の活性化により発症し、悪性高血圧の所見を呈する。

##### B. 臓器症状

筋肉・関節症状を80%に、皮膚症状(紫斑、潰瘍、結節性紅斑)を60%に、腎障害(急性腎不全、腎炎)・高血圧を50%に、末梢神経炎を50%に中枢神経症状(脳梗塞、脳出血)を25%に、消化器症状(消化管出血、穿孔、梗塞)を20%に、それぞれ認める。又、心症状(心筋梗塞、心外膜症)や肺・胸膜症状、眼症状などを呈することもあるが稀である。

#### 4. 治療法

重篤な症例では、初めにステロイドパルス療法を施行し、その後は経口副腎皮質ステロイド治療となる。又、1ヵ月後にはシクロホスファミド(cyclophosphamide: CY)の投与を行い、4~6回繰り返すのが一般的である。経口副腎皮質ステロイドは病状改善と共に漸減するが、再燃防止の為に少量を継続投与することが多い。軽症例では、経口副腎皮質ステロイドのみで治療する。尚、腎不全には血液透析を、腸管穿孔では腸切除を要する。

## 5. 予後

早期に診断し、血管病変が重篤化しない時期に治療を開始することが重要である。早期に治療を行なうことで、完全寛解に至る症例もある。逆に治療開始が遅延すると、脳出血、消化管出血・穿孔、脾臓出血、心筋梗塞、腎不全で死亡する頻度が高くなる。

大半の症例は、多少の臓器障害を残し寛解に至る。特に知覚神経障害、運動神経障害、維持透析で QOL (quality of life) の低下を来す症例が多い。

### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成 24 年度医療受給者証保持者数)  
9,610 人(顕微鏡的多発血管炎との合計)
2. 発病の機構  
不明(何らかの感染の関与が示唆されている)
3. 効果的な治療方法  
未確立(副腎皮質ステロイド治療などが必要だが寛解、増悪を繰り返す)
4. 長期の療養  
必要(合併症を含め長期療養が必要)
5. 診断基準  
あり(現行の特定疾患治療研究事業の診断基準)
6. 重症度分類  
結節性多発動脈炎の重症度分類を用いて、3度以上を対象とする。

### ○ 情報提供元

難治性疾患等政策研究事業「難治性血管炎に関する調査研究班」

研究代表者 杏林大学第一内科学教室 腎臓・リウマチ膠原病内科 有村義宏

### ○ 付属資料

診断基準

重症度基準(結節性多発動脈炎の重症度分類)

## <診断基準>

確実、疑い例を対象とする。

### 【主要項目】

#### (1) 主要症候

- ① 発熱(38°C以上, 2週以上)と体重減少(6ヶ月以内に6kg以上)
- ② 高血圧
- ③ 急速に進行する腎不全, 腎梗塞
- ④ 脳出血, 脳梗塞
- ⑤ 心筋梗塞, 虚血性心疾患, 心膜炎, 心不全
- ⑥ 胸膜炎
- ⑦ 消化管出血, 腸閉塞
- ⑧ 多発性単神経炎
- ⑨ 皮下結節, 皮膚潰瘍, 壊疽, 紫斑
- ⑩ 多関節痛(炎), 筋痛(炎), 筋力低下

#### (2) 組織所見

中・小動脈のフィブリノイド壊死性血管炎の存在

#### (3) 血管造影所見

腹部大動脈分枝(特に腎内小動脈)の多発小動脈瘤と狭窄・閉塞

#### (4) 判定

- ① 確実(definite)  
主要症候 2 項目以上と組織所見のある例
- ② 疑い(probable)
  - (a) 主要症候2項目以上と血管造影所見の存在する例
  - (b) 主要症候のうち①を含む 6 項目以上存在する例

#### (5) 参考となる検査所見

- ① 白血球増加(10,000/ $\mu$ l以上)
- ② 血小板増加(400,000/ $\mu$ l以上)
- ③ 赤沈亢進
- ④ CRP 強陽性

#### (6) 鑑別診断

- ① 顕微鏡的多発血管炎
- ② 多発血管炎性肉芽腫症(旧称:ウェゲナー肉芽腫症)
- ③ 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(旧称:アレルギー性肉芽腫性血管炎)
- ④ 川崎病動脈炎
- ⑤ 膠原病(SLE, RA など)
- ⑥ IgA 血管炎(旧称:紫斑病性血管炎)

**【参考事項】**

- (1) 組織学的にⅠ期変性期，Ⅱ期急性炎症期，Ⅲ期肉芽期，Ⅳ期瘢痕期の4つの病期に分類される。
- (2) 臨床的にⅠ，Ⅱ病期は全身の血管の高度の炎症を反映する症候，Ⅲ，Ⅳ期病変は侵された臓器の虚血を反映する症候を呈する。
- (3) 除外項目の諸疾患は壊死性血管炎を呈するが，特徴的な症候と検査所見から鑑別できる。

## <重症度分類>

結節性多発動脈炎の重症度分類において、3度以上を対象とする。

- 
- |    |  |
|----|--|
| 1度 | ステロイドを含む免疫抑制薬の維持量ないしは投薬なしで1年以上病状が安定し、臓器病変および合併症を認めず日常生活に支障なく寛解状態にある患者(血管拡張剤、降圧剤、抗凝固剤などによる治療は行ってもよい)。   |
| 2度 | ステロイドを含む免疫抑制療法の治療と定期的外来通院を必要とするも、臓器病変と合併症は併存しても軽微であり、介助なしで日常生活に支障のない患者。  |
| 3度 | 機能不全に至る臓器病変(腎、肺、心、精神・神経、消化管など)ないし合併症(感染症、圧迫骨折、消化管潰瘍、糖尿病など)を有し、しばしば再燃により入院または入院に準じた免疫抑制療法ないし合併症に対する治療を必要とし、日常生活に支障をきたしている患者。臓器病変の程度は注1のa~hの何れかを認める。   |
| 4度 | 臓器の機能と生命予後に深く関わる臓器病変(腎不全、呼吸不全、消化管出血、中枢神経障害、運動障害を伴う末梢神経障害、四肢壊死など)ないし合併症(重症感染症など)が認められ、免疫抑制療法を含む嚴重な治療管理ないし合併症に対する治療を必要とし、少なからず入院治療、時に一部介助を要し、日常生活に支障のある患者。臓器病変の程度は注2のa~hの何れかを認める。              |
| 5度 | 重篤な不可逆性臓器機能不全(腎不全、心不全、呼吸不全、意識障害・認知障害、消化管手術、消化・吸収障害、肝不全など)と重篤な合併症(重症感染症、DICなど)を伴い、入院を含む嚴重な治療管理と少なからず介助を必要とし、日常生活が著しく支障をきたしている患者。これには、人工透析、在宅酸素療法、経管栄養などの治療を要する患者も含まれる。臓器病変の程度は注3のa~hの何れかを認める。 |
- 

注1:以下のいずれかを認めること

- 肺線維症により軽度の呼吸不全を認め、PaO<sub>2</sub>が60~70Torr。
- NYHA 2度の心不全徴候を認め、心電図上陳旧性心筋梗塞、心房細動(粗動)、期外収縮あるいはST低下(0.2mV以上)の1つ以上認める。
- 血清クレアチニン値が2.5~4.9mg/dlの腎不全。
- 両眼の視力の和が0.09~0.2の視力障害。
- 拇指を含む2関節以上の指・趾切断。
- 末梢神経障害による1肢の機能障害(筋力3)。
- 脳血管障害による軽度の片麻痺(筋力4)。
- 血管炎による便潜血反応中等度以上陽性、コーヒー残渣物の嘔吐。

注2:以下のいずれかを認めること

- 肺線維症により中等度の呼吸不全を認め、PaO<sub>2</sub>が50~59Torr。
- NYHA 3度の心不全徴候を認め、胸部X線上 CTR60%以上、心電図上陳旧性心筋梗塞、脚ブロック、2度以上の房室ブロック、心房細動(粗動)、人口ペースメーカーの装着、の何れかを認める。
- 血清クレアチニン値が5.0~7.9mg/dlの腎不全。
- 両眼の視力の和が0.02~0.08の視力障害。
- 1肢以上の手・足関節より中枢側における切断。
- 末梢神経障害による2肢の機能障害(筋力3)。
- 脳血管障害による著しい片麻痺(筋力3)。
- 血管炎による両眼的下血、嘔吐を認める。

注3:以下のいずれかを認めること

- 肺線維症により高度の呼吸不全を認め、PaO<sub>2</sub>が50Torr 未満。
- NYHA 4度の心不全徴候を認め、胸部X線上 CTR60%以上、心電図上陳旧性心筋梗塞、脚ブロック、2度以上の房室ブロック、心房細動(粗動)、人口ペースメーカーの装着、のいずれか2以上を認める。
- 血清クレアチニン値が8.0mg/dlの腎不全。
- 両眼の視力の和が0.01以下の視力障害。
- 2肢以上の手・足関節より中枢側の切断。
- 末梢神経障害による3肢以上の機能障害(筋力3)、もしくは1肢以上の筋力全廃(筋力2以下)。
- 脳血管障害による完全片麻痺(筋力2以下)。

**h. 血管炎による消化管切除術を施行。**

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

## 44 顕微鏡的多発血管炎

### ○ 概要

#### 1. 概要

1994年にChapel Hillで開かれた国際会議において、これまで結節性多発動脈炎(PAN)と診断されていた症例のうち、中型の筋性動脈に限局した壊死性血管炎のみが結節性多発動脈炎と定義され、小血管(毛細血管、細小動・静脈)を主体とした壊死性血管炎は別の疾患群として区別された。後者は、血管壁への免疫複合体沈着がほとんどみられないことと抗好中球細胞質抗体(antineutrophil cytoplasmic antibody: ANCA)陽性率が高いことを特徴とし、ANCA 関連血管炎症候群と定義された。このうち、肉芽腫性病変のみられないものが顕微鏡的多発血管炎(microscopic polyangiitis, MPA)と定義され、多発血管炎性肉芽腫症や好酸球性多発血管炎性肉芽腫症と区別される。男女比はほぼ1:1で、好発年齢は55~74才と高齢者に多い。年間発症率はドイツにおける3人/百万人から英国における8.4人/百万人と報告されている。

#### 2. 原因

原因はいまだに不明。しかし、好中球の細胞質に含まれる酵素タンパク質であるミエロペルオキシダーゼ(MPO)に対する自己抗体(MPO-ANCA)が高率に検出されることから、他の膠原病と同様に自己免疫異常が背景に存在すると考えられており、このANCAが小型血管の炎症に関わることが分かってきた。

#### 3. 症状

発熱、体重減少、易疲労などの全身症状(約70%)とともに組織の出血や虚血・梗塞による徴候が出現する。壊死性糸球体腎炎が最も高頻度であり、尿潜血、赤血球円柱と尿蛋白が出現し、血清クレアチニンが上昇する。数週間から数ヶ月で急速に腎不全に移行することが多いので、早期診断が極めて重要である。結節性多発動脈炎に比べると高血圧は少ない(約30%)。その他高頻度に見られるのは、皮疹(約60%:紫斑、皮膚潰瘍、網状皮斑、皮下結節)、多発性単神経炎(約60%)、関節痛(約50%)、筋痛(約50%)などである。肺毛細血管炎によると考えられている間質性肺炎(約25%)や肺泡出血(約10%)を併発すると咳、労作時息切れ、頻呼吸、血痰、喀血、低酸素血症をきたす。心筋病変による心不全は約18%にみられるが、消化管病変は約20%と他のANCA関連血管炎に比べて少ない。

#### 4. 治療法

1. 可能であれば組織生検により血管炎を証明し、可及的早期に確定診断し、迅速に寛解導入療法を開始することが長期的予後を改善する上で重要である。
2. 一旦寛解導入されたら(治療開始から3~6ヶ月以内が多い)、副腎皮質ステロイドを維持量まで漸減する。寛解導入療法でシクロホスファミドを使用している場合には、他の免疫抑制薬(アザチオプリン、MTX)に変更する。
3. 生命の危険を伴う最重症例には、シクロホスファミドに加えて血漿交換療法を併用する。
4. 難治例に対する治療薬として、抗CD20モノクローナル抗体であるリツキシマブが用いられる。
5. 再燃時には寛解導入療法に準じて治療を行う。



6. 細菌感染症・日和見感染症対策を十分に行う。

## 5. 予後

治療が行われないと生命に危険がおよぶ。出来るだけ早期に診断し、適切な寛解導入療法を行えば、大部分は寛解する。治療開始の遅れ、あるいは初期治療への反応性不良により、臓器の機能障害が残存する可能性がある。腎不全を呈する患者では血液透析が必要となる。また、再燃することがあるので、定期的に専門医の診察を受ける必要がある。

### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成 24 年度医療受給者証保持者数)  
9,610 人(結節性多発動脈炎との合計)
2. 発病の機構  
不明(自己免疫異常の関与が示唆される)
3. 効果的な治療方法  
未確立(根治的治療なし)
4. 長期の療養  
必要(再燃、寛解を繰り返し慢性の経過となる)
5. 診断基準  
あり(現行の特定疾患治療研究事業の診断基準)
6. 重症度分類  
結節性多発動脈炎の重症度分類を用いて、3度以上を対象とする。

### ○ 情報提供元

難治性疾患等政策研究事業「難治性血管炎に関する調査研究班」  
研究代表者 杏林大学第一内科学教室 腎臓・リウマチ膠原病内科 有村義宏

### ○ 付属資料

診断基準  
重症度基準(顕微鏡的多発血管炎の重症度分類)

## <診断基準>

確実、疑い例を対象とする

### 【主要項目】

#### (1) 主要症候

- ① 急速進行性糸球体腎炎
- ② 肺出血, もしくは間質性肺炎
- ③ 腎・肺以外の臓器症状:紫斑, 皮下出血, 消化管出血, 多発性単神経炎など

#### (2) 主要組織所見

細動脈・毛細血管・後毛細血管細静脈の壊死, 血管周囲の炎症性細胞浸潤

#### (3) 主要検査所見

- ① MPO-ANCA 陽性
- ② CRP 陽性
- ③ 蛋白尿・血尿, BUN, 血清クレアチニン値の上昇
- ④ 胸部 X 線所見:浸潤陰影(肺胞出血), 間質性肺炎

#### (4) 判定

- ① 確実(definite)
  - (a) 主要症候の 2 項目以上を満たし, 組織所見が陽性の例
  - (b) 主要症候の①及び②を含め 2 項目以上を満たし, MPO-ANCA が陽性の例
- ② 疑い(probable)
  - (a) 主要症候の 3 項目を満たす例
  - (b) 主要症候の 1 項目と MPO-ANCA 陽性の例

#### (5) 鑑別診断

- ① 結節性多発動脈炎
- ② 多発血管炎性肉芽腫症(旧称:ウエゲナー肉芽腫症 )
- ③ 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(旧称:アレルギー性肉芽腫性血管炎/チャーグ・ストラウス症候群)
- ④ 川崎動脈炎
- ⑤ 膠原病(SLE,RA など)
- ⑥ IgA 血管炎(旧称:紫斑病血管炎 )

### 【参考事項】

- (1) 主要症候の出現する 1~2 週間前に先行感染(多くは上気道感染)を認める例が多い。
- (2) 主要症候①, ②は約半数例で同時に, その他の例ではいずれか一方が先行する。
- (3) 多くの例で MPO-ANCA の力価は疾患活動性と平行して変動する。
- (4) 治療を早期に中止すると, 再発する例がある。
- (5) 除外項目の諸疾患は壊死性血管炎を呈するが, 特徴的な症候と検査所見から鑑別できる。

## <重症度分類>

顕微鏡的多発血管炎の重症度分類を用いて、3度以上を対象とする。

- 
- |    |  |
|----|--|
| 1度 | ステロイドを含む免疫抑制薬の維持量ないしは投薬なしで1年以上病状が安定し、臓器病変および合併症を認めず日常生活に支障なく寛解状態にある患者(血管拡張剤、降圧剤、抗凝固剤などによる治療は行ってもよい)。   |
| 2度 | ステロイドを含む免疫抑制療法の治療と定期的外来通院を必要とし、臓器病変と合併症は併存しても軽微であり、介助なしで日常生活に支障のない患者。  |
| 3度 | 機能不全に至る臓器病変(腎、肺、心、精神・神経、消化管など)ないし合併症(感染症、圧迫骨折、消化管潰瘍、糖尿病など)を有し、しばしば再燃により入院または入院に準じた免疫抑制療法ないし合併症に対する治療を必要とし、日常生活に支障をきたしている患者。臓器病変の程度は注1のa~hの何れかを認める。   |
| 4度 | 臓器の機能と生命予後に深く関わる臓器病変(腎不全、呼吸不全、消化管出血、中枢神経障害、運動障害を伴う末梢神経障害、四肢壊死など)ないしは合併症(重症感染症など)が認められ、免疫抑制療法を含む嚴重な治療管理ないし合併症に対する治療を必要とし、少なからず入院治療、時に一部介助を要し、日常生活に支障のある患者。臓器病変の程度は注2のa~hの何れかを認める。             |
| 5度 | 重篤な不可逆性臓器機能不全(腎不全、心不全、呼吸不全、意識障害・認知障害、消化管手術、消化・吸収障害、肝不全など)と重篤な合併症(重症感染症、DICなど)を伴い、入院を含む嚴重な治療管理と少なからず介助を必要とし、日常生活が著しく支障をきたしている患者。これには、人工透析、在宅酸素療法、経管栄養などの治療を要する患者も含まれる。臓器病変の程度は注3のa~hの何れかを認める。 |
- 

注1:以下のいずれかを認めること

- a. 肺線維症により軽度の呼吸不全を認め、PaO<sub>2</sub>が60~70Torr。
- b. NYHA 2度の心不全徴候を認め、心電図上陳旧性心筋梗塞、心房細動(粗動)、期外収縮あるいはST低下(0.2mV以上)の1つ以上認める。
- c. 血清クレアチニン値が2.5~4.9mg/dlの腎不全。
- d. 両眼の視力の和が0.09~0.2の視力障害。
- e. 拇指を含む2関節以上の指・趾切断。
- f. 末梢神経障害による1肢の機能障害(筋力3)。
- g. 脳血管障害による軽度の片麻痺(筋力4)。
- h. 血管炎による便潜血反応中等度以上陽性、コーヒー残渣物の嘔吐。

注2:以下のいずれかを認めること

- a. 肺線維症により中等度の呼吸不全を認め、PaO<sub>2</sub>が50~59Torr。
- b. NYHA 3度の心不全徴候を認め、胸部X線上 CTR60%以上、心電図上陳旧性心筋梗塞、脚ブロック、2度以上の房室ブロック、心房細動(粗動)、人口ペースメーカーの装着、の何れかを認める。
- c. 血清クレアチニン値が5.0~7.9mg/dlの腎不全。
- d. 両眼の視力の和が0.02~0.08の視力障害。
- e. 1肢以上の手・足関節より中枢側における切断。
- f. 末梢神経障害による2肢の機能障害(筋力3)。
- g. 脳血管障害による著しい片麻痺(筋力3)。
- h. 血管炎による両眼的下血、嘔吐を認める。

注3:以下のいずれかを認めること

- a. 肺線維症により高度の呼吸不全を認め、PaO<sub>2</sub>が50Torr 未満。
- b. NYHA 4度の心不全徴候を認め、胸部X線上 CTR60%以上、心電図上陳旧性心筋梗塞、脚ブロック、2度以上の房室ブロック、心房細動(粗動)、人口ペースメーカーの装着、のいずれか2以上を認める。
- c. 血清クレアチニン値が8.0mg/dlの腎不全。
- d. 両眼の視力の和が0.01以下の視力障害。
- e. 2肢以上の手・足関節より中枢側の切断。
- f. 末梢神経障害による3肢以上の機能障害(筋力3)、もしくは1肢以上の筋力全廃(筋力2以下)。
- g. 脳血管障害による完全片麻痺(筋力2以下)。

h. 血管炎による消化管切除術を施行。

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

## 45 多発血管炎性肉芽腫症(旧称:ウエゲナー肉芽腫症)

### ○ 概要

#### 1. 概要

多発血管炎性肉芽腫症は、以前はウエゲナー肉芽腫症と称されていた疾患で、病理組織学的に(1)全身の壊死性・肉芽腫性血管炎、(2)上気道と肺を主とする壊死性肉芽腫性炎、(3)半月体形成腎炎を呈し、その発症機序に抗好中球細胞質抗体(antineutrophil cytoplasmic antibody: ANCA)が関与する血管炎症候群である。元来生命予後のきわめて悪い疾患であるが、発症早期に免疫抑制療法を開始すると、高率に寛解を導入できる。早期確定診断に ANCA の測定は極めて有用である。多発血管炎性肉芽腫症で認められる ANCA のサブタイプは、欧米では、ほとんどがプロテインース3に対する抗体(PR3-ANCA)であるが、わが国ではミエロペルオキシダーゼに対する抗体(MPO-ANCA)が約半数を占める。

#### 2. 原因

上気道の細菌感染をきっかけに発症することや、細菌感染により再発がみられることが多いので、スーパー抗原の関与も推定されるが、真の原因は不明である。

欧米では特定の HLA 抗原をもつ人に発症しやすいとの知見もあるが、我が国では特定の HLA 抗原との関連は見出されていない。最近 PR3-ANCA が発症要因のひとつとして注目されている。PR3-ANCA と炎症性サイトカインの存在下に好中球が活性化され、血管壁に固着した好中球より活性酸素や蛋白分解酵素が放出されて血管炎や肉芽腫性炎症を起こすと考えられている。

#### 3. 症状

発熱、体重減少などの全身症状とともに、(1)上気道の症状:膿性鼻漏、鼻出血、鞍鼻、中耳炎、視力低下、咽喉頭潰瘍など、(2)肺症状:血痰、呼吸困難など、(3)急速進行性腎炎、(4)その他:紫斑、多発関節痛、多発神経炎など。

症状は通常(1)→(2)→(3)の順序で起こるとされており、(1)、(2)、(3)のすべての症状が揃っているとき全身型、いずれか二つの症状のみのとき限局型という。

#### 4. 治療法

ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン(厚生労働省難治性疾患克服研究事業、2013年)を参考に副腎皮質ステロイドとシクロホスファミドの併用で寛解導入治療を開始する。上気道症状の強い例には、スルファメトキサゾール・トリメプリム(ST)合剤を併用することもある。寛解達成後には寛解維持療法として、シクロホスファミドをアザチオプリンかメトトレキサートに変更し、低用量の副腎皮質ステロイドとの併用を行うことが望ましい。再燃した場合は、疾患活動性に応じた再寛解導入治療を行う。難治例に対する治療薬として、抗 CD20 モノクローナル抗体であるリツキシマブが用いられる。

また上気道、肺に二次感染症を起こしやすいので、細菌感染症・日和見感染症対策を十分に行う。

## 5. 予後

我が国のコホート研究に登録された新規患者 33 名の 6 か月後の寛解導入率は 97%であった。一般に、副腎皮質ステロイドの副作用軽減のためには速やかな減量が必要である一方、減量速度が速すぎると再燃の頻度が高くなる。疾患活動性の指標として臨床症状、尿所見、PR3-ANCA および CRP などが参考となる。

進行例では免疫抑制療法の効果乏しく、腎不全により血液透析導入となったり、慢性呼吸不全に陥る場合がある。死因は敗血症や肺感染症が多い。また、全身症状の寛解後に著明な鞍鼻や視力障害を後遺症として残す例もある。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数(平成 24 年度医療受給者証保持者数)

1,942 人

#### 2. 発病の機構

不明

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(根治療法なし)

#### 4. 長期の療養

必要(再燃と寛解を繰り返し、慢性の経過をとる)

#### 5. 診断基準

あり(現行の特定疾患治療研究事業のもの)

#### 6. 重症度分類

多発血管炎性肉芽腫の重症度分類を用いて3度以上を対象とする。

### ○ 情報提供元

「難治性血管炎に関する調査研究班」

研究代表者 杏林大学第一内科学教室 腎臓・リウマチ膠原病内科 有村義宏

### ○ 付属資料

診断基準

重症度基準

## <診断基準>

「確実」、「疑い」を対象とする

### 1. 主要症状

#### (1) 上気道(E)の症状

E: 鼻(膿性鼻漏, 出血, 鞍鼻), 眼(眼痛, 視力低下, 眼球突出), 耳(中耳炎), 口腔・咽頭痛(潰瘍, 嗄声, 気道閉塞)

#### (2) 肺(L)の症状

L: 血痰, 咳嗽, 呼吸困難

#### (3) 腎(K)の症状

血尿, 蛋白尿, 急速に進行する腎不全, 浮腫, 高血圧

#### (4) 血管炎による症状

- ① 全身症状: 発熱(38°C以上, 2週間以上), 体重減少(6カ月以内に6kg以上)
- ② 臓器症状: 紫斑, 多関節炎(痛), 上強膜炎, 多発性神経炎, 虚血性心疾患(狭心症・心筋梗塞), 消化管出血(吐血・下血), 胸膜炎

### 2. 主要組織所見

- ① E, L, Kの巨細胞を伴う壊死性肉芽腫性炎
- ② 免疫グロブリン沈着を伴わない壊死性半月体形成腎炎
- ③ 小細動脈の壊死性肉芽腫性血管炎

### 3. 主要検査所見

Proteinase 3-ANCA(PR3-ANCA)(蛍光抗体法でcytoplasmic pattern, C-ANCA)が高率に陽性を示す。

### 4. 判定

#### (1) 確実(definite)

- (a) 上気道(E), 肺(L), 腎(K)のそれぞれ1臓器症状を含め主要症状の3項目以上を示す例
- (b) 上気道(E), 肺(L), 腎(K), 血管炎による主要症状の2項目以上及び, 組織所見①, ②, ③の1項目以上を示す例
- (c) 上気道(E), 肺(L), 腎(K), 血管炎による主要症状の1項目以上と組織所見①, ②, ③の1項目以上及びC(PR-3) ANCA 陽性の例

#### (2) 疑い(probable)

- (a) 上気道(E), 肺(L), 腎(K), 血管炎による主要症状のうち2項目以上の症状を示す例
- (b) 上気道(E), 肺(L), 腎(K), 血管炎による主要症状のいずれか1項目及び, 組織所見①, ②, ③の1項目を示す例
- (c) 上気道(E), 肺(L), 腎(K), 血管炎による主要症状のいずれか1項目とC(PR-3) ANCA 陽性を示す例

### 5. 参考となる検査所見

- ① 白血球, CRPの上昇
- ② BUN, 血清クレアチニンの上昇

### 6. 識別診断

- ① E, Lの他の原因による肉芽腫性疾患(サルコイドーシスなど)
- ② 他の血管炎症候群(顕微鏡的多発血管炎, 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(Churg-Strauss症候群), 結節性多発動脈炎など)

## 7. 参考事項

- ① 上気道(E), 肺(L), 腎(K)のすべてがそろっている例は全身型, 上気道(E), 下気道(L), のうち単数もしくは2つの臓器にとどまる例を限局型と呼ぶ。
- ② 全身型はE, L, Kの順に症状が発現することが多い。
- ③ 発症後しばらくすると, E, Lの病変に黄色ぶどう球菌を主とする感染症を合併しやすい。
- ④ E, Lの肉芽腫による占拠性病変の診断にCT, MRI, シンチ検査が有用である。
- ⑤ PR3- ANCAの力価は疾患活動性と平行しやすい。MPO-ANCA陽性を認める例もある。



<重症度分類>

○ 多発血管炎性肉芽腫症の重症度分類を用いて3度以上を対象とする

1度	上気道(鼻, 耳, 眼, 咽喉頭など)及び下気道(肺)のいずれか 1 臓器以上の症状を示すが, 免疫抑制療法(ステロイド, 免疫抑制薬)の維持量あるいは投薬なしに 1 年以上活動性の血管炎症状を認めず, 寛解状態にあり, 血管炎症状による非可逆的な臓器障害を伴わず, 日常生活(家庭生活や社会生活)に支障のない患者。
2度	上気道(鼻, 耳, 眼, 咽喉頭など)及び下気道(肺)のいずれか 2 臓器以上の症状を示し, 免疫抑制療法を必要とし定期的外来通院を必要とするが血管炎症状による軽度の非可逆的な臓器障害(鞍鼻, 副鼻腔炎など)及び合併症は軽微であり, 介助なしで日常生活(家庭生活や社会生活)を過ごせる患者。
3度	上気道(鼻, 耳, 眼, 咽喉頭など)及び下気道(肺), 腎臓障害あるいはその他の臓器の血管炎症状候により, 非可逆的な臓器障害 <sup>※1</sup> ないし合併症を有し, しばしば再燃により入院又は入院に準じた免疫抑制療法を必要とし, 日常生活(家庭生活や社会生活)に支障をきたす患者。
4度	上気道(鼻, 耳, 眼, 咽喉頭など)及び下気道(肺), 腎臓障害あるいはその他の臓器の血管炎症状候により, 生命予後に深く関与する非可逆的な臓器障害 <sup>※2</sup> ないし重篤な合併症(重症感染症など)を有し, 強力な免疫抑制療法と臓器障害, 合併症に対して, 3 ヶ月以上の入院治療を必要とし, 日常生活(家庭生活や社会生活)に一部介助を必要とする患者。
5度	血管炎症状による生命維持に重要な臓器の非可逆的な臓器障害 <sup>※3</sup> と重篤な合併症(重症感染症, DIC など)を伴い, 原則として常時入院治療による厳重な治療管理と日常生活に絶えざる介助を必要とする患者。これには, 人工透析, 在宅酸素療法, 経管栄養などの治療を必要とする患者も含まれる。

※1: 以下のいずれかを認めること

- 下気道の障害により軽度の呼吸不全( $\text{PaO}_2$  60~70Torr)を認める。
- 血清クレアチニン値が 2.5~4.9mg/dl 程度の腎不全。
- NYHA 2 度の心不全徴候を認める。
- 脳血管障害による軽度の片麻痺(筋力 4)。
- 末梢神経障害による 1 肢の機能障害(筋力 3)。
- 両眼の視力の和が 0.09~0.2 の視力障害。

※2: 以下のいずれかを認めること

- 下気道の障害により中濃度の呼吸不全( $\text{PaO}_2$  50~59Torr)を認める。
- 血清クレアチニン値が 5.0~7.9mg/dl 程度の腎不全。
- NYHA 3 度の心不全徴候を認める。
- 脳血管障害による著しい片麻痺(筋力 3)。
- 末梢神経障害による 2 肢の機能障害(筋力 3)。
- 両眼の視力の和が 0.02~0.08 の視力障害。

※3: 以下のいずれかを認めること

- 下気道の障害により高度の呼吸不全( $\text{PaO}_2$  50Torr 未満)を認める。
- 血清クレアチニン値が 8.0mg/dl 以上の腎不全。
- NYHA 4 度の心不全徴候を認める。
- 脳血管障害による完全片麻痺(筋力 2 以下)。
- 末梢神経障害による 3 肢以上の機能障害(筋力 3), もしくは 1 肢以上の筋力全廃(筋力 2 以下)。
- 両眼の視力の和が 0.01 以下の視力障害。

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

## 46 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症

### ○ 概要

#### 1. 概要

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EGPA) は、従来アレルギー性肉芽腫性血管炎 (allergic granulomatous angiitis: AGA) あるいはチャージ・ストラウス症候群 (Churg Strauss syndrome: CSS) と呼ばれてきた血管炎症候群で、2012 年の国際会議で名称変更がなされた。日本語名も、これに呼応して検討され、表記のように定められた。

臨床的特徴は、先行症状として気管支炎喘息やアレルギー性鼻炎がみられ、末梢血好酸球増多を伴って血管炎を生じ、末梢神経炎、紫斑、消化管潰瘍、脳梗塞・脳出血・心筋梗塞・心外膜炎などの臨床症状を呈する疾患である。30～60 歳の女性に好発し、男:女 = 4:6 でやや女性に多い。

我国における年間新規患者数は、約 100 例と推定されている。年間の医療施設受診者は、約 1,800 例と推定されている。

血中の好酸球増加以外に、好酸球性組織障害因子 (ECP など) の上昇、IgE 高値なども認められる。抗好中球細胞質抗体 (antineutrophil cytoplasmic antibody: ANCA) のサブタイプであるミエロペルオキシダーゼに対する抗体 (MPO-ANCA) が約 50% の症例で血清中に検出される。

病理組織学的特徴は、真皮小血管を中心に核塵を伴い、血管周囲の好中球と著明な好酸球浸潤を認める細小血管の肉芽腫性あるいはフィブリノイド変性を伴う壊死性血管炎や白血球破碎性血管炎 (leukocytoclastic vasculitis) が認められ、時に、血管外に肉芽腫形成が観察される。

診断は後述の診断基準によってなされ、(1)先行する気管支喘息あるいはアレルギー性鼻炎、(2)血中の好酸球の増加、(3)前項にある血管炎症状を認めることによる。さらに病理組織所見が存在すると確実になる。参考所見として、血沈亢進、血小板増加、IgE 高値、血清 MPO-ANCA (p-ANCA) 陽性などが重要である。

#### 2. 原因

気管支喘息、アレルギー性鼻炎が先行し、著明な好酸球増多症を呈することから、何らかのアレルギー性機序により発症すると考えられる。ロイコトリエン受容体拮抗薬を使用後に本症が発症することがあるが、明らかな因果関係は証明されていない。

#### 3. 症状

主要臨床症状は、先行する気管支喘息あるいはアレルギー性鼻炎と、血管炎によるものである。発熱、体重減少、末梢神経炎 (多発性単神経炎)、筋痛・関節痛、紫斑、胃・腸の消化管出血、肺の網状陰影や小結節状陰影、心筋梗塞や心外膜炎、脳梗塞・脳出血などである。多発性単神経炎は、急性症状が改善してからも、知覚や運動障害が遷延することがある。

#### 4. 治療法

軽・中等度症例は、プレドニゾロンで治療する。重症例では、ステロイドパルス療法あるいは、免疫抑制薬

(シクロホスファミドパルス療法など)を併用する場合もある。副腎皮質ステロイドに治療抵抗性の神経障害に対してガンマグロブリン大量静注療法が用いられる。

## 5. 予後

上記の治療により、約 90%の症例は6ヵ月以内に寛解に至るが、継続加療を要する。残りの約 10%は治療抵抗性であり、副腎皮質ステロイド単独による完全寛解は難しく、寛解・増悪を繰り返す。この内の 10%は重篤症例で、重症後遺症を残すか死に至る。寛解例でも、多発性単神経炎による末梢神経症状が遷延する場合や、時に血管炎が再発を来す症例があるので、注意を要する。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

約 1,800 人(研究班による)

#### 2. 発病の機構

不明(アレルギー機序が示唆される)

#### 3. 効果的な治療方法

未確立

#### 4. 長期の療養

必要(寛解、再燃を繰り返し慢性の経過をとる)

#### 5. 診断基準

あり(日本循環器学会、日本リウマチ学会を含む 11 学会関与の診断基準)

#### 6. 重症度分類

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の重症度分類を用いて、3度以上を対象とする。

### ○ 情報提供元

「難治性血管炎に関する調査研究班」

研究代表者 杏林大学第一内科学教室 腎臓・リウマチ膠原病内科 教授 有村 義宏

### ○ 付属資料

診断基準(好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(旧称:アレルギー性肉芽腫性血管炎)の診断基準)

重症度基準

## <診断基準>

確実、疑いを対象とする。

### 1. 主要臨床所見

- (1) 気管支喘息あるいはアレルギー性鼻炎
- (2) 好酸球増加
- (3) 血管炎による症状; 発熱(38°C以上、2週間以上)、体重減少(6カ月以内に6kg 以上)、多発性単神経炎、消化管出血、紫斑、多関節痛(炎)、筋肉痛(筋力低下)

### 2. 臨床経過の特徴

主要所見(1)、(2)が先行し、(3)が発症する。

### 3. 主要組織所見

- (1) 周囲組織に著明な好酸球浸潤を伴う細小血管の肉芽腫性またはフィブリノイド壊死性血管炎の存在
- (2) 血管外肉芽腫の存在

### 4. 判定

- (1) 確実(definite)
  - (a) 1.の主要臨床所見のうち、気管支喘息あるいはアレルギー性鼻炎、好酸球増加および血管炎による症状のそれぞれ1つ以上を示し、3.の主要組織所見の1項目を満たす場合
  - (b) 1.の主要臨床項目3項目を満たし、2.の臨床経過の特徴を示した場合
- (2) 疑い(probable)
  - (a) 1.の主要臨床所見1項目および3.の主要組織所見の1項目を満たす場合
  - (b) 1.の主要臨床所見を3項目満たすが、2.の臨床経過の特徴を示さない場合

### 5. 参考となる所見

- (1) 白血球増加( $\geq 1$ 万/ $\mu$ l)
- (2) 血小板増加( $\geq 40$ 万/ $\mu$ l)
- (3) 血清IgE増加( $\geq 600$  U/ml)
- (4) MPO-ANCA陽性
- (5) リウマトイド因子陽性
- (6) 肺浸潤陰影

## <重症度分類>

### ○ 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の重症度分類を用いて3度以上を対象とする

1度	免疫抑制療法（ステロイド，免疫抑制薬）の維持量あるいは投薬なしに1年以上血管炎症状 <sup>※1</sup> を認めず，寛解状態にあり，血管炎による不可逆的な臓器障害を伴わず，日常生活（家庭生活や社会生活）に支障のない患者。
2度	免疫抑制療法を必要とし定期的外来通院を必要とするが血管炎による軽度の不可逆的な臓器障害（鞍鼻，副鼻腔炎，末梢神経障害など）及び合併症は軽微であり，介助なしで日常生活（家庭生活や社会生活）を過ごせる患者。
3度	血管炎により，不可逆的な臓器障害 <sup>※2</sup> ないし合併症を有し，しばしば再燃により入院又は入院に準じた免疫抑制療法を必要とし，日常生活（家庭生活や社会生活）に支障をきたす患者。
4度	血管炎により，生命予後に深く関与する不可逆的な臓器障害 <sup>※3</sup> ないし重篤な合併症（重症感染症など）を有し，強力な免疫抑制療法と臓器障害，合併症に対して，1ヵ月以上の入院治療を必要とし，日常生活（家庭生活や社会生活）に大きな支障をきたし，しばしば介助を必要とする患者。
5度	血管炎症状による生命維持に重要な臓器の非可逆的な臓器障害 <sup>※3</sup> と重篤な合併症（重症感染症，DICなど）を伴い，原則として常時入院治療による厳重な治療管理と日常生活に絶えざる介助を必要とする患者。これには，人工透析，在宅酸素療法，経管栄養などの治療を必要とする患者も含まれる。

#### ※1：血管炎症状

以下のいずれかを認めること

- 発熱（38℃以上、2週間以上）
- 体重減少（6ヵ月以内に6kg以上）
- 関節痛・筋痛
- 多発性単神経炎
- 副鼻腔炎
- 紫斑、手指・足趾潰瘍
- 肺浸潤影または間質陰影を伴う喘鳴、咳嗽などの呼吸器症状
- NYHA 2度の心不全徴候。
- 虚血による腹痛
- 蛋白尿、血尿、腎機能異常

#### ※2：不可逆的な臓器障害

以下のいずれかを認めること

- 下気道の障害による呼吸不全（PaO<sub>2</sub> 60Torr未満）。
- 血清クレアチニン値が5.0～7.9mg/dl程度の腎不全。
- NYHA 3度の心不全徴候。
- 脳血管障害
- 末梢神経障害による知覚異常および運動障害
- 消化管出血
- 手指・足趾の壊疽

#### ※3：生命予後に深く関与する不可逆的な臓器障害

以下のいずれかを認めること

- 在宅酸素療法が必要な場合。
- 血清クレアチニン値が8.0mg/dl以上の腎不全。
- NYHA 4度の心不全徴候。
- 脳血管障害による完全片麻痺（筋力2以下）。
- 末梢神経障害による筋力全廃（筋力2以下）。
- 腸管穿孔
- 切断が必要な手指・足趾の壊疽

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

## 47 悪性関節リウマチ(リウマトイド血管炎)

### ○ 概要

#### 1. 概要

既存の関節リウマチ(RA)に、血管炎をはじめとする関節外症状を認め、難治性もしくは重症な臨床病態を伴う場合に、悪性関節リウマチ(MRA)という。内臓障害がなく、関節リウマチの関節病変が進行して関節の機能が高度に低下して身体障害がもたらされる場合には悪性関節リウマチとはいわない。悪性関節リウマチと診断される年齢のピークは60歳代で、男女比は1:2である。悪性関節リウマチの血管炎は結節性多発動脈炎と同様な全身性動脈炎型(内臓を系統的に侵し、生命予後不良)と内膜の線維性増殖を呈する末梢動脈炎型(四肢末梢及び皮膚を侵し、生命予後は良好)の2つの型に分けられる。血管炎以外の臓器症状としては、間質性肺炎を生じると生命予後不良である。

#### 2. 原因

関節リウマチと同様に病因は不明である。悪性関節リウマチ患者の関節リウマチの家族内発症は12%にみられ、体質・遺伝性が示唆されるが、遺伝性疾患といえるほどの強い遺伝性はない。HLA抗原との関係では、関節リウマチはDR4との相関が指摘されているが、悪性関節リウマチではその相関がより強い。

悪性関節リウマチではIgGクラスのリウマトイド因子が高率に認められ、このIgGクラスのリウマトイド因子は自己凝集する。その免疫複合体は補体消費量が高く、血管炎の起因に関与しているとみなされる。

#### 3. 症状

全身血管炎型では既存の関節リウマチによる多発関節痛(炎)のあるところに、発熱(38°C以上)、体重減少を伴って皮下結節、紫斑、筋痛、筋力低下、間質性肺炎、胸膜炎、多発単神経炎、消化管出血、上強膜炎などの全身の血管炎に基づく症状がかなり急速に出現する。

末梢動脈炎型では皮膚の潰瘍、梗塞、又は四肢先端の壊死や壊疽を主症状とする。

全身血管炎型ではリウマトイド因子高値、血清補体価低値、免疫複合体高値を示す。

#### 4. 治療法

悪性関節リウマチに伴う関節外病変の制御、および関節の構造的変化と身体機能低下の進行抑制を目標に治療する。悪性関節リウマチの薬物治療には、ステロイド、メトトレキサートをはじめとする疾患修飾性抗リウマチ薬、生物学的製剤、免疫抑制薬、抗凝固剤などがあり、そのほか血漿交換療法も行われる。治療法の選択は臨床病態により異なる。

#### 5. 予後

悪性関節リウマチの転帰は、軽快21%、不変26%、悪化31%、死亡14%、不明・その他8%との最近の疫学調査成績がある。死因は呼吸不全が最も多く、次いで感染症の合併、心不全、腎不全などがあげられる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成 24 年度医療受給者証保持者数)

6,255 人

2. 発病の機構

不明

3. 効果的な治療方法

未確立(根治療法なし)

4. 長期の療養

必要(身体機能低下の進行抑制を目標に治療が必要である)

5. 診断基準

あり(現行の特定疾患治療研究事業の診断基準)

6. 重症度分類

悪性関節リウマチの重症度分類を用いて、3度以上を医療費助成の対象とする。

○ 情報提供元

「難治性血管炎に関する調査研究班」

研究代表者 杏林大学第一内科学教室 腎臓・リウマチ膠原病内科 有村義宏

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

## <診断基準>

### 1. 臨床症状

- (1) 多発性神経炎：知覚障害，運動障害いずれを伴ってもよい。
- (2) 皮膚潰瘍又は梗塞又は指趾壊疽：感染や外傷によるものは含まない。
- (3) 皮下結節：骨突起部，伸側表面もしくは関節近傍にみられる皮下結節。
- (4) 上強膜炎又は虹彩炎：眼科的に確認され，他の原因によるものは含まない。
- (5) 滲出性胸膜炎又は心嚢炎：感染症など，他の原因によるものは含まない。癒着のみの所見は陽性にとらない。
- (6) 心筋炎：臨床所見，炎症反応，筋原性酵素，心電図，心エコーなどにより診断されたものを陽性とする。
- (7) 間質性肺炎又は肺線維症：理学的所見，胸部X線，肺機能検査により確認されたものとし，病変の広がり問わない。
- (8) 臓器梗塞：血管炎による虚血，壊死に起因した腸管，心筋，肺などの臓器梗塞。
- (9) リウマトイド因子高値：2回以上の検査で，RAHAないしRAPAテスト2,560倍以上
- (9) (RF960IU/m以上)の高値を示すこと。
- (10) 血清低補体価又は血中免疫複合体陽性：2回以上の検査で，C3，C4などの血清補体成分の低下又はCH50による補体活性化の低下をみること，又は2回以上の検査で血中免疫複合体陽性(C1q結合能を基準とする)をみること。

### 2. 組織所見

皮膚，筋，神経，その他の臓器の生検により小なし中動脈壊死性血管炎，肉芽腫性血管炎ないしは閉塞性内膜炎を認めること。

### 3. 判定基準

ACR/EULARによる関節リウマチの分類基準 2010年(表1)を満たし，上記に掲げる項目の中で，

- (1) 1. 臨床症状(1)～(10)のうち3項目以上満たすもの，又は
- (2) 1. 臨床症状(1)～(10)の項目の1項目以上と2. 組織所見の項目があるもの，を悪性関節リウマチ(MRA)と診断する。

### 4. 鑑別診断

鑑別すべき疾患，病態として，感染症，続発性アミロイドーシス，治療薬剤(薬剤誘発性間質性肺炎，薬剤誘発性血管炎など)の副作用があげられる。アミロイドーシスでは，胃，直腸，皮膚，腎，肝などの生検によりアミロイドの沈着をみる。関節リウマチ(RA)以外の膠原病(全身性エリテマトーデス，強皮症，多発性筋炎など)との重複症候群にも留意する。シェーグレン症候群は，関節リウマチに最も合併しやすく，悪性関節リウマチにおいても約10%の合併をみる。フェルティール症候群も鑑別すべき疾患であるが，この場合，白血球数減少，脾腫，易感染性をみる。



表1: ACR/EULARによる関節リウマチの分類基準(2010年)

ACR/EULAR 関節リウマチ分類基準(2010年)

・少なくとも1つ以上の明らかな腫脹関節(滑膜炎)があり、他の疾患では説明できない患者が  
この分類基準の使用対象となる

・明らかな関節リウマチと診断するためには下表の合計点で6点以上が必要<sup>3</sup>

A. 腫脹または圧痛のある関節数 <sup>4</sup>	
大関節が1ヶ所 <sup>5</sup>	0
大関節が2から10ヶ所	1
小関節が1から3ヶ所 <sup>6</sup>	2
小関節が4から10ヶ所	3
1つの小関節を含む11ヶ所以上 <sup>7</sup>	5

B. 自己抗体 <sup>8</sup>	
RF、抗CCP抗体が共に陰性	0
RF、抗CCP抗体のいずれかが弱陽性	2
RF、抗CCP抗体のいずれかが強陽性	3

C. 炎症反応 <sup>9</sup>	
CRP、血沈が共に正常	0
CRP、血沈のいずれかが異常高値	1

D. 罹病期間 <sup>10</sup>	
6週未満	0
6週以上	1

- この基準は関節炎を新たに発症した患者の分類を目的としている。関節リウマチに伴う典型的な骨びらんを有し、かつて上記分類を満たしたことがあれば関節リウマチと分類する。罹病期間が長い患者(治療の有無を問わず疾患活動性が消失している患者を含む)で、以前のデータで上記分類を満たしたことがあれば関節リウマチと分類する
- 鑑別診断は患者の症状により多岐にわたるが、全身性エリテマトーデス、乾癬性関節炎、痛風などを含む。鑑別診断が困難な場合は専門医に意見を求めるべきである
- 合計点が5点以下の場合は関節リウマチと分類できないが、将来的に分類可能となる場合もあるため、必要に応じ後日改めて評価する
- DIP 関節、第1CM 関節、第1MTP 関節は評価対象外
- 大関節: 肩、肘、股、膝、足関節
- 小関節: MCP、PIP (IP)、MTP (2-5)、手関節
- 上に挙げていない関節(顎関節、肩鎖関節、胸鎖関節など)を含んでも良い
- RF: リウマトイド因子。陰性: 正常上限値以下、弱陽性: 正常上限3倍未満、強陽性: 正常上限の3倍以上。リウマトイド因子の定性検査の場合、陽性は弱陽性としてスコア化する
- 陽性、陰性の判定には各施設の基準を用いる
- 罹病期間の判定は、評価時点で症状(疼痛、腫脹)を有している関節(治療の有無を問わない)について行い、患者申告による

## <重症度分類>

3度以上を対象とする。

### ●悪性関節リウマチの重症度分類

1度	免疫抑制療法(副腎皮質ステロイド、免疫抑制薬の投与)なしに1年以上活動性血管炎症状(皮下結節や皮下出血などは除く)を認めない寛解状態にあり、血管炎症状による非可逆的な臓器障害を伴わない患者
2度	血管炎症状(皮膚梗塞・潰瘍、上強膜炎、胸膜炎、間質性肺炎など)に対し免疫抑制療法を必要とし、定期的な外来通院を要する患者、もしくは血管炎症状による軽度の非可逆的な臓器障害(末梢神経炎による知覚障害、症状を伴わない肺線維症など)を伴っているが、社会での日常生活に支障のない患者
3度	活動性の血管炎症状(皮膚梗塞・潰瘍、上強膜炎、胸膜炎、心外膜炎、間質性肺炎、末梢神経炎など)が出没するために免疫抑制療法を必要とし、しばしば入院を要する患者、もしくは血管炎症状による非可逆的な臓器障害(下記①～⑥のいずれか)を伴い社会での日常生活に支障のある患者 ① 下気道の障害により軽度の呼吸不全を認め、PaO <sub>2</sub> が 60～70Torr ② NYHA 2度の心不全徴候を認め、心電図上陳旧性心筋梗塞、心房細動(粗動)、期外収縮又はST低下(0.2mV以上)の1つ以上を認める ③ 血清クレアチニン値が 2.5～4.9mg/dl の腎不全 ④ 両眼の視力の和が 0.09～0.2 の視力障害 ⑤ 拇指を含む2関節以上の指・趾切断 ⑥ 末梢神経障害による1肢の機能障害(筋力3)
4度	活動性の血管炎症状(発熱、皮膚梗塞・潰瘍、上強膜炎、胸膜炎、心外膜炎、間質性肺炎、末梢神経炎など)のために、3ヵ月以上の入院を強いられている患者、もしくは血管炎症状によって以下に示す非可逆的な関節外症状(下記①～⑥のいずれか)を伴い家庭での日常生活に支障のある患者 ① 下気道の障害により中等度の呼吸不全を認め、PaO <sub>2</sub> が 50～59Torr ② NYHA 3度の心不全徴候を認め、X線 上 CTR60%以上、心電図上陳旧性心筋梗塞、脚ブロック、2度以上の房室ブロック、心房細動(粗動)、人工ペースメーカーの装着、のいずれかを認める ③ 血清クレアチニン値が 5.0～7.9mg/dl の腎不全 ④ 両眼の視力の和が 0.02～0.08 の視力障害 ⑤ 1肢以上の手・足関節より中枢側における切断 ⑥ 末梢神経障害による2肢の機能障害(筋力3)
5度	血管炎症状による重要臓器の非可逆的な障害(下記①～⑥のいずれか)を伴い、家庭内の日常生活に著しい支障があり、常時入院治療、あるいは絶えざる介護を要する患者 ① 下気道の障害により高度の呼吸不全を認め、PaO <sub>2</sub> が 50Torr 未満 ② NYHA 4度の心不全徴候を認め、X線 上 CTR60%以上、心電図上陳旧性心筋梗塞、脚ブロック、2度以上の房室ブロック、心房細動(粗動)、人工ペースメーカーの装着のいずれか2以上を認める ③ 血清クレアチニン値が 8.0mg/dl の腎不全 ④ 両眼の視力の和が 0.01 以下の視力障害 ⑤ 2肢以上の手・足関節より中枢側における切断 ⑥ 末梢神経障害による3肢の機能障害(筋力3)、もしくは1肢以上の筋力全廃(筋力2以下)

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

## 48 バージャー病

### ○ 概要

#### 1. 概要

閉塞性血栓血管炎とも呼ばれ、四肢の主幹動脈に閉塞性の血管全層炎をきたす疾患である。とくに下肢動脈に好発して、虚血症状として間欠性跛行や安静時疼痛、虚血性皮膚潰瘍、壊疽(特発性脱疽とも呼ばれる)をきたす。また、しばしば表在静脈にも炎症をきたし(遊走性静脈炎)、まれに大動脈や内臓動静脈にも病変をきたす。従前「ビュルガー病」と呼ばれていた。

#### 2. 原因

特定のHLA(human leukocyte antigen)と本症発症の関連性が強く疑われており、ある遺伝性素因に何らかの刺激が加わると発症するとの説が有力であるが、原因はいまだ不明である。発症には喫煙が強く関与しており、喫煙による血管攣縮が誘因になると考えられている。最近の疫学調査では患者の93%に明らかな喫煙歴を認め、受動喫煙を含めるとほぼ全例が喫煙と関係があると考えられるが、発症の機序は不明である。歯周病との関連が疑われ、検討が行われている。

#### 3. 症状

四肢主幹動脈に多発性の分節的閉塞を来すため、動脈閉塞によって末梢の虚血の程度に応じた症状を認める。虚血が軽度の時は、冷感やしびれ感、寒冷暴露時のレイノー現象を認め、高度となるに従い間欠性跛行や安静時疼痛が出現し、虚血が最も高度となると、四肢に潰瘍や壊死を形成して特発性脱疽と呼ばれる状態となる。

また爪の発育不全や皮膚の硬化、胼胝を伴い、わずかな刺激で難治性の潰瘍を形成する。最近増加している閉塞性動脈硬化症と同様な症状であるため、鑑別診断に注意を要する。

#### 4. 治療法

受動喫煙を含め、禁煙を厳守させることが最も大切であり、このために適切な禁煙指導を行う必要がある。また患肢の保温、保護に努めて靴ずれなどの外傷を避け、歩行訓練や運動療法を基本的な治療として行う。

薬物療法としては抗血小板製剤や抗凝固薬、プロスタグランジンE1製剤の静注などが行われる。重症例に対しては末梢血管床が良好であれば、バイパス術などの血行再建を行う。

血行再建が適応外とされる症例では、交感神経節切除術やブロックが行われている。肝細胞増殖因子(HGF)を用いた治療の有用性が明らかになってきている。

#### 5. 予後

生命予後に関しては閉塞性動脈硬化症と異なり、心、脳、大血管病変を合併することはないために良好であるが、四肢の切断を必要とすることもあり、就労年代の成年男性のQOL(quality of life)を著しく脅かすことも少なくない。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成 24 年度医療受給者証保持者数)

7,109 人

2. 発病の機構

不明

3. 効果的な治療方法

未確立(根治療法なし)

4. 長期の療養

必要(就労年代の成年男性の QOL(quality of life)を著しく脅かすことも少なくない)

5. 診断基準

あり(現行の特定疾患治療研究事業の診断基準)

6. 重症度分類

バージャー病の重症度分類を用いて、3度以上を医療費助成の対象とする。

○ 情報提供元

「難治性血管炎に関する調査研究班」

研究代表者 杏林大学第一内科学教室 腎臓・リウマチ膠原病内科 有村義宏

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

## <診断基準>

- (1) 50歳未満の発症
- (2) 喫煙歴を有する
- (3) 膝窩動脈以下の閉塞がある
- (4) 動脈閉塞がある, 又は遊走性静脈炎の既往がある
- (5) 高血圧症, 高脂血症, 糖尿病を合併しない

以上の5項目を満たし、膠原病の検査所見が陰性の場合、バージャー病と診断できるが、女性例、非喫煙者では鑑別診断を厳密に行う。

## (鑑別診断)

1. 閉塞性動脈硬化症
2. 外傷性動脈血栓症
3. 膝窩動脈補捉症候群
4. 膝窩動脈外膜嚢腫
5. 全身性エリテマトーデス
6. 強皮症
7. 血管ベーチェット病
8. 胸郭出口症候群
9. 心房細動

## <重症度分類>

### バージャー病の重症度分類

#### 3度以上を対象とする。

---

- 1 度 患肢皮膚温の低下、しびれ、冷感、皮膚色調変化(蒼白、虚血性紅潮など)を呈する患者であるが、禁煙も含む日常のケア、又は薬物療法などで社会生活・日常生活に支障のないもの。
  - 2 度 上記の症状と同時に間欠性跛行(主として足底筋群、足部、下腿筋)を有する患者で、薬物療法などにより、社会生活・日常生活上の障害が許容範囲内にあるもの。

---

  - 3 度 指趾の色調変化(蒼白、チアノーゼ)と限局性の小潰瘍や壊死又は3度以上の間欠性跛行を伴う患者。通常の保存的療法のみでは、社会生活に許容範囲を超える支障があり、外科療法の相対的適応となる。
  - 4 度 指趾の潰瘍形成により疼痛(安静時疼痛)が強く、社会生活・日常生活に著しく支障をきたす。薬物療法は相対的適応となる。したがって入院加療を要することもある。
  - 5 度 激しい安静時疼痛とともに、壊死、潰瘍が増悪し、入院加療にて強力な内科的、外科的治療を必要とするもの。(入院加療:点滴、鎮痛、包帯交換、外科的処置など)
- 

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

## 49 原発性抗リン脂質抗体症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

抗リン脂質抗体(aPL)には、抗カルジオリピン抗体(aCL)、ループス抗凝固因子(LAC)、ワッセルマン反応(STS)偽陽性などが含まれるが、これらの抗体を有し、臨床的に動・静脈の血栓症、血小板減少症、習慣流産・死産・子宮内胎児死亡などをみる場合に抗リン脂質抗体症候群(APS)と称せられる。全身性エリテマトーデス(SLE)を始めとする膠原病や自己免疫疾患に認められることが多いが(続発性)、原発性 APS も存在する。また、多臓器梗塞を同時にみる予後不良な病態は catastrophic APS と称せられる。原因は未だ不明である。

#### 2. 原因

aPLはAPTTの延長をもたらすが、臨床的には凝固亢進し、血栓症をきたす。その機序は不明であるがいくつかの仮説が出されている。それらは、リン脂質依存性凝固反応を抑制的に制御している $\beta$ 2-GPIを阻害する、プロテインCの活性化を阻害する、血管内皮細胞上のトロンボモジュリンやヘパラン硫酸を阻害ないし障害する、凝固抑制に働く血管内皮細胞からのプロスタサイクリン産生を抑制する、血管内皮細胞からの von Willebrand 因子やプラスミノゲンアクティベーターインヒビターの産生放出を増加させる、などである。

#### 3. 症状

aPLは、動静脈血栓症、自然流産・習慣流産・子宮内胎児死亡、血小板減少症などと相関する。また、クームス抗体陽性をみる自己免疫性溶血性貧血や Evans 症候群をみることもある。関連する主な症状を表1に示す。これらは、SLE や自己免疫疾患に限らず幅広い疾患にまたがって認められる。急速に多発性の臓器梗塞をきたす catastrophic APS では、強度の腎障害、脳血管障害、ARDS 様の呼吸障害、心筋梗塞、DIC などの重篤な症状をみる。

抗リン脂質抗体症候群にみられる症状

##### ① 血栓症

<静脈系>

血栓性静脈炎、網状皮斑、下腿潰瘍、網膜静脈血栓症、肺梗塞・塞栓症、血栓性肺高血圧症、Budd-Chiari 症候群、肝腫大など。

<動脈系>

皮膚潰瘍、四肢壊疽、網膜動脈血栓症、一過性脳虚血発作、脳梗塞、狭心症、心筋梗塞、疣贅性心内膜炎、弁膜機能不全、腎梗塞、腎微小血栓、肝梗塞、腸梗塞、無菌性骨壊死など。

##### ② 習慣流産、自然流産、子宮内胎児死亡

##### ③ 血小板減少症

##### ④ その他 自己免疫性溶血性貧血、Evans 症候群、頭痛、舞蹈病、血管炎様皮疹、アジソン病、虚血性視神経症など。

#### 4. 治療法

続発性の APS では、原疾患に対する治療とともに抗凝固療法を行う。原発性の場合には抗凝固療法が主体となる。抗凝固療法は、抗血小板剤(低容量アスピリン、塩酸チクロピジン、ジピリダモール、シロスタゾール、PG 製剤など)、抗凝固剤(ヘパリン、ワルファリンなど)、線維素溶解剤(ウロキナーゼなど)などを含み、病態に応じ選択される。

副腎皮質ステロイドと免疫抑制薬は、基礎疾患に SLE などの自己免疫疾患がある場合や、catastrophic APS などに併用される。これらの免疫抑制療法は aPL の抗体価を低下させるが、副腎皮質ステロイドの高用量投与は易血栓性をみるため注意が必要である。その他、病態に応じ血漿交換療法やガンマグロブリン大量静注療法が併用される。

#### 5. 予後

予後は、侵される臓器とその臨床病態による。多臓器梗塞をみる catastrophic APS は予後不良である。

#### ○ 要件の判定に必要な事項

##### 1. 患者数

約 10,000 人(研究班による)

##### 2. 発病の機構

不明

##### 3. 効果的な治療方法

未確立(根治療法なし)

##### 4. 長期の療養

必要(継続した治療が必要で障害を残しうる)

##### 5. 診断基準

あり(2006年の国際抗リン脂質抗体会議による抗リン脂質抗体症候群の分類基準(2006年札幌クライテリアシドニー改変)の診断基準)

##### 6. 重症度分類

抗リン脂質抗体症候群の重症度分類を用いて3度以上を対象とする。

#### ○ 情報提供元

「難治性血管炎に関する調査研究班」

研究代表者 杏林大学第一内科学教室 腎臓・リウマチ膠原病内科 有村義宏

#### ○ 付属資料

診断基準

重症度基準



## <診断基準>

臨床基準の1項目以上が存在し、かつ検査項目のうち1項目以上が存在するとき、抗リン脂質抗体症候群とする

## 臨床基準

### 1. 血栓症

画像診断、あるいは組織学的に証明された明らかな血管壁の炎症を伴わない動静脈あるいは小血管の血栓症

- いかなる組織、臓器でもよい
- 過去の血栓症も診断方法が適切で明らかな他の原因がない場合は臨床所見に含めてよい
- 表層性の静脈血栓は含まない

### 2. 妊娠合併症

- ① 妊娠 10 週以降で、他に原因のない正常形態胎児の死亡、または
- ② (i)子癇,重症の妊娠高血圧腎症(子癇前症)、または(ii)胎盤機能不全による妊娠 34 週以前の正常形態胎児の早産、または
- ③ 3 回以上つづけての,妊娠 10 週以前の流産(ただし、母体の解剖学的異常、内分泌学的異常、父母の染色体異常を除く)

## 検査基準

1. International Society of Thrombosis and Hemostasis のガイドラインに基づいた測定法で、ループスアンチコアグラントが 12 週間以上の間隔において 2 回以上検出される。
2. 標準化された ELISA 法において、中等度以上の力価の(>40 GPL or MPL、または>99 パーセントイル) IgG 型または IgM 型の aCL が 12 週間以上の間隔において 2 回以上検出される。
3. 標準化された ELISA 法において、中等度以上の力価 (>99 パーセントイル)の IgG 型または IgM 型の抗  $\beta_2$ -GPI 抗体が 12 週間以上の間隔において 2 回以上検出される。  
(本邦では抗  $\beta_2$ -GPI 抗体の代わりに、抗カルジオリピン  $\beta_2$ -GPI 複合体抗体を用いる)

## <重症度分類>

3度以上を対象とする。

1度：治療を要さない、臓器障害がなくADLの低下がない)

- 抗血小板療法や抗凝固療法は行っておらず、過去一年以内に血栓症の新たな発症がない場合。
- 妊娠合併症の既往のみで血栓症の既往がない場合。
- 血栓症の既往はあるが臓器障害は認めず、日常生活に支障がない。

2度：治療しているが安定、臓器障害がなくADL低下がない)

- 抗血小板療法や抗凝固療法を行っており、過去一年以内に血栓症の新たな発症がない場合。
- 血栓症の既往はあるが臓器障害は認めず、日常生活に支障がない。

---

3度：治療にもかかわらず再発性の血栓症がある、軽度の臓器障害やADLの低下がある)

- 再発性の血栓症：抗血小板療法や抗凝固療法を行っているにもかかわらず、過去一年以内に新たな血栓症を起こした場合。
- 軽度の臓器障害：APSによる永続的な臓器障害(脳梗塞、心筋梗塞、肺梗塞、腎障害、視力低下や視野異常など)があるもののADLの低下がほとんどない場合

4度：抗リン脂質抗体関連疾患に対する治療中、妊娠管理中、中等度の臓器障害やADLの低下がある)

- 抗リン脂質抗体関連疾患：診断が確定されたAPSに加えて、抗リン脂質抗体関連の血小板減少、神経障害などに対する免疫抑制療法を継続している場合。
- 妊娠管理：過去一年以内に妊娠中の血栓症の予防や妊娠合併症の予防目的に抗血小板療法や抗凝固療法を行っている場合。
- 中等度の臓器障害：APSによる永続的な重要臓器障害(脳梗塞、心筋梗塞、肺梗塞、腎障害、視力低下や視野異常など)がありADLの低下がある場合。

5度：劇症型APS、新規ないし再燃した治療を要する抗リン脂質抗体関連疾患、治療中の妊娠合併症、高度の臓器障害やADLの低下がある)

- 劇症型APS：過去一年以内に発症し、集学的治療を必要とする場合
- 抗リン脂質抗体関連疾患：診断が確定されたAPSに加えて、過去一年以内に抗リン脂質抗体関連の血小板減少、神経障害などに対する免疫抑制療法を開始した場合あるいは再燃により治療を強化した場合
- 妊娠合併症：過去一年以内に妊娠高血圧症候群などの妊娠合併症に対して治療を必要とした場合。
- 重度の臓器障害：APSによる永続的な重要臓器障害(脳梗塞、心筋梗塞、肺梗塞、腎障害、視力低下や視野異常など)により介助が必要となるなど著しいADLの低下がある場合。

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

## 50 全身性エリテマトーデス

### ○ 概要

#### 1. 概要

全身性エリテマトーデスはDNA-抗DNA抗体などの免疫複合体の組織沈着により起こる全身性炎症性病変を特徴とする自己免疫疾患である。症状は治療により軽快するものの、寛解と増悪を繰り返して慢性の経過を取ることが多い。

#### 2. 原因

一卵性双生児での全身性エリテマトーデスの一致率は25%程度であることから、何らかの遺伝的素因を背景として、感染、性ホルモン、紫外線、薬物などの環境因子が加わって発症するものと推測されている。その結果、自己抗体、特に抗DNA抗体が過剰に産生され、抗原であるDNAと結合して免疫複合体を形成される結果、組織に沈着して補体系の活性化などを介して炎症が惹起されると考えられる。

#### 3. 症状

(1)全身症状:全身倦怠感、易疲労感、発熱などが先行することが多い。

(2)皮膚・粘膜症状

蝶形紅斑とディスクロイド疹が特徴的である。日光暴露で増悪する。ディスクロイド疹は顔面、耳介、頭部、関節背面などによくみられ、当初は紅斑であるが、やがて硬結、角化、瘢痕、萎縮をきたす。このほか凍瘡様皮疹、頭髪の脱毛、日光過敏も本症に特徴的である。

(3)筋・関節症状

筋肉痛、関節痛は急性期によくみられる。関節炎もみられるが、骨破壊を伴うことはないのが特徴。

(4)腎症状:糸球体腎炎(ループス腎炎)は約半数の症例で出現し、放置すると重篤となる。

(5)神経症状

中枢神経症状を呈する場合は重症である(CNSループス)。うつ状態、失見当識、妄想などの精神症状と痙攣、脳血管障害がよくみられる。

(6)心血管症状

心外膜炎がよくみられ、タンポナーデとなることもある。心筋炎を起こすと、頻脈、不整脈が出現する。

(7)肺症状

胸膜炎は急性期によくみられる。このほか、間質性肺炎、細胞出血、肺高血圧症は予後不良の病態として注意が必要である。

(8)消化器症状:腹痛がみられる場合には、腸間膜血管炎やループス腹膜炎に注意する。

(9)血液症状:溶血性貧血、白血球減少や血小板減少も認められ、末梢での破壊によると考えられている。

(10)その他:リンパ節腫脹は急性期によくみられる。

#### 4. 治療法

(1)非ステロイド系消炎鎮痛剤(NSAIDs)

発熱、関節炎などの軽減に用いられる。

## (2)ステロイド剤

全身性エリテマトーデスの免疫異常を是正するためには副腎皮質ステロイド剤の投与が必要不可欠である。一般には経口投与を行ない、疾患の重症度により初回量を決定する。ステロイド抵抗性の症例では、ステロイド・パルス療法が用いられる。

ステロイド抵抗性の症例やステロイド剤に対する重篤副作用が出現する症例においては免疫抑制剤の投与が考慮される。

## (3)その他

高血圧を伴う場合には、腎機能障害の進行を防ぐためにも積極的な降圧療法が必要となる。腎機能が急速に悪化する場合には、早期より血液透析への導入を考慮する。

## 5. 予後

本症は寛解と増悪を繰り返し、慢性の経過を取ることが多い。本症の早期診断、早期治療が可能となった現在、本症の予後は著しく改善し、5年生存率は95%以上となった。

予後を左右する病態としては、ループス腎炎、中枢神経ループス、抗リン脂質抗体症候群、間質性肺炎、肺胞出血、肺高血圧症などが挙げられる。死因としては、従来は腎不全であったが、近年では日和見感染症による感染死が死因の第一位を占めている。

### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成24年度医療受給者証保持者数)  
60,122人
2. 発病の機構  
不明
3. 効果的な治療方法  
未確立(根治療法なし)
4. 長期の療養  
必要(再燃と寛解を繰り返し、慢性の経過となる)
5. 診断基準  
あり(現行の特定疾患治療研究事業の診断基準)
6. 重症度分類  
国際基準を基盤とし、SLEDAIスコア4点以上を医療費助成の対象とする。

### ○ 情報提供元

「自己免疫疾患に関する調査研究班」

研究代表者 筑波大学医学医療系内科(膠原病・リウマチ・アレルギー) 教授 住田 孝之

### ○ 付属資料

診断基準

重症度基準

<診断基準>

- ① 顔面紅斑
- ② 円板状皮疹
- ③ 光線過敏症
- ④ 口腔内潰瘍（無痛性で口腔あるいは鼻咽腔に出現）
- ⑤ 関節炎（2関節以上で非破壊性）
- ⑥ 漿膜炎（胸膜炎あるいは心膜炎）
- ⑦ 腎病変（0.5g／日以上持続的蛋白尿か細胞性円柱の出現）
- ⑧ 神経学的病変（痙攣発作あるいは精神障害）
- ⑨ 血液学的異常（溶血性貧血又は4,000／mm<sup>3</sup>以下の白血球減少又は1,500／mm<sup>3</sup>以下のリンパ球減少又は10万／mm<sup>3</sup>以下の血小板減少）
- ⑩ 免疫学的異常（抗2本鎖 DNA 抗体陽性, 抗 Sm 抗体陽性又は抗リン脂質抗体陽性（抗カルジオリピン抗体、ループスアンチコアグラント、梅毒反応偽陽性）
- ⑪ 抗核抗体陽性

[診断の決定]

上記項目のうち4項目以上を満たす場合、全身性エリテマトーデスと診断する。

<重症度分類>

SLEDAIスコア： 4点以上を対象とする。

下記の点数の合計を計算する

重みづけ	項目	定義
8	痙攣	最近発症。代謝性、感染性、薬剤性は除外。
8	精神症状	現実認識の重度の障害による正常な機能の変化。幻覚、思考散乱、連合弛緩、貧困な思想内容、著明な非論理的思考、奇異な、混乱した、緊張病性の行動を含む。尿毒症、薬剤性は除外。
8	器質的脳障害	見当識、記憶、その他の知能機能障害による認知機能の変化、変動する急性発症の臨床所見を伴う。注意力の低下を伴う意識混濁、周囲の環境に対する継続した注意の欠如を含み、かつ以下のうち少なくとも 2 つを認める：知覚障害、支離滅裂な発言、不眠症あるいは日中の眠気、精神運動興奮。代謝性、感染性、薬剤性は除外。
8	視力障害	SLE による網膜の変化。細胞様小体、網膜出血、脈絡膜における漿液性の浸出あるいは出血、視神経炎を含む。高血圧性、感染性、薬剤性は除外。
8	脳神経障害	脳神経領域における感覚あるいは運動神経障害の新出。
8	ループス頭痛	高度の持続性頭痛：片頭痛様だが、麻薬性鎮痛薬に反応しない。
8	脳血管障害	脳血管障害の新出。動脈硬化性は除外。
8	血管炎	潰瘍、壊疽、手指の圧痛を伴う結節、爪周囲の梗塞、線状出血、生検もしくは血管造影による血管炎の証明。
4	関節炎	2 関節以上の関節痛あるいは炎症所見（例：圧痛、腫脹、関節液貯留）。
4	筋炎	CK・アルドラーゼの上昇を伴う近位筋の疼痛/筋力低下、あるいは筋電図変化、筋生検における筋炎所見。
4	尿円柱	顆粒円柱あるいは赤血球円柱。
4	血尿	>5 赤血球/HPF。結石、感染性、その他の原因は除外。
4	蛋白尿	>0.5g/24 時間。新規発症あるいは最近の 0.5g/24 時間以上の増加。
4	膿尿	>5 白血球/HPF。感染性は除外。
2	新たな皮疹	炎症性皮疹の新規発症あるいは再発。
2	脱毛	限局性あるいはびまん性の異常な脱毛の新規発症あるいは再発。
2	粘膜潰瘍	口腔あるいは鼻腔潰瘍の新規発症あるいは再発。
2	胸膜炎	胸膜摩擦あるいは胸水、胸膜肥厚による胸部痛。
2	心膜炎	少なくとも以下の 1 つ以上を伴う心膜の疼痛：心膜摩擦、心嚢水、あるいは心電図・心エコーでの証明。
2	低補体血症	CH50、C3、C4 の正常下限以下の低下。
2	抗 DNA 抗体上昇	Farr assay で >25% の結合、あるいは正常上限以上。
1	発熱	>38°C、感染性は除外。
1	血小板減少	<100,000 血小板/mm <sup>3</sup> 。
1	白血球減少	<3,000 白血球/mm <sup>3</sup> 、薬剤性は除外。

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

## 51 皮膚筋炎／多発性筋炎

### ○ 概要

#### 1. 概要

自己免疫性の炎症性筋疾患で、主に体幹や四肢近位筋、頸筋、咽頭筋などの筋力低下をきたす。典型的な皮疹を伴うものは皮膚筋炎と呼ぶ。疾患の本態は筋組織や皮膚組織に対する自己免疫であるが、全ての筋・皮膚組織が冒されるわけではなく、特に皮膚症状では、特徴的部位に皮疹が出やすい。検査所見上、筋組織崩壊を反映して、筋原性酵素高値を認める他、他の膠原病と同様に高γグロブリン血症や自己抗体を認める。2009年の臨床調査個人票の解析結果によれば、多発性筋炎(PM)・皮膚筋炎(DM)推定患者数はほぼ同数、男女比は1:3で、発症ピークは5~9歳と50歳代にあった。

#### 2. 原因

本疾患の骨格筋には、単核球の未壊死筋線維周囲への浸潤と、筋線維の変性、壊死、再生が認められる。浸潤細胞は、T、Bリンパ球、マクロファージなどである。かつて、多発性筋炎では浸潤細胞にCD8陽性Tリンパ球が多く、皮膚筋炎ではCD4陽性Tリンパ球が多い上、筋血管内皮細胞に補体沈着が認められたことから、前者はキラーCD8陽性Tリンパ球による筋組織傷害、後者は抗体による筋血管障害が原因であるとの説が唱えられた。しかし、その後の研究成果や両疾患の治療反応類似性、皮膚炎だけの無筋炎型皮膚筋炎の存在から、症例それぞれの程度で筋炎と皮膚炎を発症する炎症性筋疾患という一つのスペクトラムであるとも考えられる。

#### 3. 症状

①全身症状として、発熱、全身倦怠感、易疲労感、食欲不振、体重減少など、②筋症状として、緩徐に発症して進行する体幹、四肢近位筋群、頸筋、咽頭筋の筋力低下が多く、嚥下にかかわる筋力の低下は、誤嚥や窒息死の原因となる。進行例では筋萎縮を伴う。③DMに特徴的な顔面皮膚症状は、ヘリオトロープ疹と呼ばれる上眼瞼の浮腫性かつ紫紅色の紅斑である。手指の指節間関節や中手指節関節の背側には、ゴットロン丘疹と呼ばれる紫色の丘疹ないし紅斑を生じる。

これらの三大徴候の他に、V徴候やショール徴候と呼ばれる紫紅色斑や、手指皮膚の角化、一カ所の皮膚病変に、多彩な皮膚病変が混在するものを多形皮膚と呼ぶ。レイノー症状も約30%の症例に見られるが、強皮症のように皮膚潰瘍や手指壊疽に進行することは少ない。

間質性肺炎を伴うことがあり、生命予後を左右する。特に急速進行例には、そのまま進行して呼吸不全となって死に至る病型がある。また、進行例では、不整脈、心不全などがみられることがある。一般人口と比してDMでは約3倍前後、PMでは2倍弱悪性腫瘍を伴いやすい。

#### 4. 治療法

筋組織にリンパ球やマクロファージ浸潤を伴う自己免疫性組織障害が病態の基本であり、副腎皮質ステロイド薬投与が第一選択となる。嚥下障害、急速進行性間質性肺炎のある症例では、救命のため、強力かつ速やかに治療を開始する必要がある。

皮膚炎主体の症例では遮光の推奨と局所ステロイド薬治療が優先される。副腎皮質ステロイド薬が、効果不十分、精神症状などの副作用により使えない、減量により再燃するなどの症例では、免疫抑制薬を併用する。即効性のある治療法として、免疫グロブリン大量静注療法があるが持続性に乏しく、寛解導入には他剤で免疫抑制を行う必要がある。

急速進行性の間質性肺炎を合併する症例では、当初から高用量副腎皮質ステロイド薬と免疫抑制薬を併用する。また悪性腫瘍検索を十分に行い、治療することが大切である。

## 5. 予後

急速進行性間質性肺炎や悪性腫瘍を合併する症例は予後が悪く、多発性筋炎・皮膚筋炎の初発患者のうち約 10%は死の転機を迎える。全症例の5年生存率は、約 80%前後とされるが、治療法は進歩しており、さらに改善していると思われる。しかし、筋炎はステロイド減量で再燃しやすく、また、筋力回復には長期必要する場合も多く、治療後も過半数の症例に筋力低下が残るといふ。

### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成 24 年度医療受給者証保持者数から推計)  
約 19,500 人
2. 発病の機構  
不明
3. 効果的な治療方法  
未確立(根治的療法なし)
4. 長期の療養  
必要(内臓病変を合併、再燃しやすい)
5. 診断基準  
あり(現行の特定疾患治療研究事業の診断基準から改定)
6. 重症度分類  
研究班による分類基準を用い、1)~4)のいずれかに該当するものを医療費助成の対象とする。

### ○ 情報提供元

「自己免疫疾患に関する調査研究班」

研究代表者 筑波大学医学医療系内科(膠原病・リウマチ・アレルギー) 教授 住田 孝之

### ○ 付属資料

診断基準

重症度基準



## <診断基準>

### 1 診断基準項目

#### (1) 皮膚症状

- (a) ヘリオトロープ疹: 両側又は片側の眼瞼部の紫紅色浮腫性紅斑
- (b) ゴットロン丘疹: 手指関節背面の丘疹
- (c) ゴットロン徴候: 手指関節背面および四肢関節背面の紅斑

#### (2) 上肢又は下肢の近位筋の筋力低下

#### (3) 筋肉の自発痛又は把握痛

#### (4) 血清中筋原性酵素(クレアチンキナーゼ又はアルドラーゼ)の上昇

#### (5) 筋電図の筋原性変化

#### (6) 骨破壊を伴わない関節炎又は関節痛

#### (7) 全身性炎症所見(発熱, CRP 上昇, 又は赤沈亢進)

#### (8) 抗アミノアシル tRNA 合成酵素抗体(抗 Jo-1 抗体を含む)陽性

#### (9) 筋生検で筋炎の病理所見: 筋線維の変性及び細胞浸潤

### 2 診断基準

皮膚筋炎 : (1)の皮膚症状の(a)~(c)の 1 項目以上を満たし, かつ経過中に(2)~(9)の項目中 4 項目以上を満たすもの

なお、皮膚症状のみで皮膚病理学的所見が皮膚筋炎に合致するものは無筋症型皮膚筋炎とする

多発性筋炎 : (2)~(9)の項目中 4 項目以上を満たすもの

### 3 鑑別診断を要する疾患

感染による筋炎, 薬剤誘発性ミオパチー, 内分泌異常に基づくミオパチー, 筋ジストロフィーその他の先天性筋疾患、湿疹・皮膚炎群を含むその他の皮膚疾患

### <重症度分類>

以下のいずれかに該当する症例を重症とし、医療費助成の対象とする

1) 原疾患に由来する筋力低下がある

体幹・四肢近位筋群(頸部屈筋、三角筋、上腕二頭筋、上腕三頭筋、腸腰筋、大腿四頭筋、大腿屈筋群)

の徒手筋力テスト平均が 5 段階評価で 4+ (10 段階評価で 9) 以下

もしくは、同筋群のいずれか一つの MMT が 4 (10 段階評価で 8) 以下

2) 原疾患に由来する CK 値もしくはアルドラーゼ値上昇がある

3) 活動性の皮疹(皮膚筋炎に特徴的な丘疹、浮腫性あるいは角化性の紅斑、脂肪織炎\*が複数部位に認められるもの)がある \*新生または増大する石灰沈着を含む

4) 活動性の間質性肺炎を合併している(その治療中を含む)

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

## 52 全身性強皮症

### ○ 概要

#### 1. 概要

全身性強皮症は皮膚や内臓が硬くなる変化(硬化という)を特徴とし、慢性に経過する疾患である。しかし、硬化の程度、進行などについては患者によって様々である点に注意が必要である。この観点から、全身性強皮症を大きく2つに分ける分類が国際的に広く用いられている。つまり、典型的な症状を示す「びまん皮膚硬化型全身性強皮症」と、比較的軽症型の「限局皮膚硬化型全身性強皮症」に分けられている。前者は発症より5~6年以内は進行することが多いが、後者の軽症型では進行はほとんどないか、あるいは緩徐である。なお、「限局性強皮症」は皮膚のみに硬化が起こる全く別の病気であり、前述の「限局皮膚硬化型全身性強皮症」とは全く異なるものである。

#### 2. 原因

全身性強皮症では3つの異常が病因と深く関連していると考えられているが、その病態は十分には解明されていない。(1)線維芽細胞の活性化(その結果、膠原線維が多量に産生され、皮膚や内臓の硬化が生じる)、(2)血管障害(その結果、レイノー症状や指尖部の潰瘍などが生じる)、(3)免疫異常(その結果、自己抗体が産生される)。

#### 3. 症状

レイノー症状、皮膚硬化、その他の皮膚症状、肺線維症、強皮症腎クリーゼ、逆流性食道炎などが認められ、手指の屈曲拘縮、肺高血圧症、心外膜炎、不整脈、関節痛、筋炎、偽性イレウス、吸収不良、便秘、下痢、右心不全などが起こることがある。全身性強皮症では抗セントロメア抗体、抗トポイソメラーゼI(ScI-70)抗体、抗U1RNP抗体、抗RNAポリメラーゼ抗体などが検出される。前述した「びまん型全身性強皮症」では抗トポイソメラーゼI(ScI-70)抗体や抗RNAポリメラーゼ抗体が検出され、一方「限局型全身性強皮症」では抗セントロメア抗体が陽性となる。

#### 4. 治療法

現在のところ、全身性強皮症を完治させる薬剤はないが、ある程度の効果を期待できる治療法は開発されつつある。代表例として、(1)ステロイド少量内服(皮膚硬化に対して)、(2)シクロホスファミド(肺線維症に対して)、(3)プロトンポンプ阻害剤(逆流性食道炎に対して)、(4)プロスタサイクリン(血管病変に対して)、(5)ACE阻害剤(強皮症腎クリーゼに対して)、(6)エンドセリン受容体拮抗剤(肺高血圧症に対して)などが挙げられる。

#### 5. 予後

全身性強皮症の経過を予測するとき、典型的な症状を示す「びまん型全身性強皮症」と比較的軽症型の「限局型全身性強皮症」の区別が役に立つ。「びまん型全身性強皮症」では発症5~6年以内に皮膚硬化の進行および内臓病変が出現するため、できるだけ早期に治療を開始し、内臓病変の合併や進行をできる

だけ抑えることが極めて重要である。一方、「限局皮膚硬化型全身性強皮症」では、その皮膚硬化の進行はないか、あってもごくゆっくりである。また、例外を除いて重篤な内臓病変を合併することはない。

#### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成 24 年度医療受給者証保持者数から推計)  
約 27,800 人
2. 発病の機構  
不明
3. 効果的な治療方法  
未確立(根治的療法なし)
4. 長期の療養  
必要(内臓病変を合併し、進行性である)
5. 診断基準  
あり(現行の特定疾患治療研究事業のものから診断基準 2010 年(新)に改訂)
6. 重症度分類  
強皮症の重症度分類を用いて、①皮膚、②肺、③心、④腎、⑤消化管のうち、最も重症度スコアの高いものが moderate 以上の患者を助成の対象とする。

#### ○ 情報提供元

「強皮症における病因解明と根治的治療法の開発班」

研究代表者 東京大学医学部附属病院皮膚科・皮膚光線レーザー科 教授 佐藤 伸一

#### ○ 付属資料

診断基準

重症度基準

## <診断基準>

### 全身性強皮症・診断基準 2010 年

#### 大基準

手指あるいは足趾を越える皮膚硬化\*

#### 小基準

- 1) 手指あるいは足趾に限局する皮膚硬化
- 2) 手指尖端の陥凹性瘢痕、あるいは指腹の萎縮\*\*
- 3) 両側性肺基底部の線維症
- 4) 抗トポイソメラーゼI(Scl-70) 抗体または抗セントロメア抗体または抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体陽性

大基準、あるいは小基準 1)かつ 2)～4)の 1 項目以上を満たせば  
全身性強皮症と診断

- \* 限局性強皮症(いわゆるモルフィア)を除外する
- \*\* 手指の循環障害によるもので、外傷などによるものを除く

## <重症度分類>

本重症度指針では、①皮膚、②肺、③心、④腎、⑤消化管のうち、最も重症度スコアの高いものが moderate 以上の患者を助成の対象とする。

## 2. 全身一般

Medsgger の提唱した重症度指針においては、体重減少とヘマトクリット値が使用されているが、自験例においては、ヘマトクリット値が大きく低下した例はほとんど認められなかったため、本試案においては、体重減少のみを評価項目とし、ヘマトクリット値については、今後検討すべき項目の一つに留めたい。

---

0 (normal)	: normal
1 (mild)	: 発症前に比較して 5%～10% 未満の体重減少
2 (moderate)	: 発症前に比較して 10%～20% 未満の体重減少
3 (severe)	: 発症前に比較して 20%～30% 未満の体重減少
4 (very severe)	: 発症前に比較して 30% 以上の体重減少

---

除外項目：患者自身の意図的なダイエットを除く

検討項目：①貧血（ヘマトクリット）  
②血小板数 ③血沈  
④LDH ⑤HAQ  
⑥血清 IgG 値

### 3) 皮膚病変に対する重症度分類

以上より、以下のような皮膚病変に対する重症度分類を提案する (endstage は very severe に置き換えた)。

	0 (normal)	1 (mild)	2 (moderate)	3 (severe)	4 (very severe)
TSS* =	0	1-9	10-19	20-29	30+

\*modified Rodnan total skin thickness score (TSS)

注：臨床的に浮腫（いわゆる指圧痕を残す浮腫を除く）と硬化を区別することは困難であるので、浮腫によると考えられる皮膚硬化も TSS にカウントする。この場合には「浮腫あり」と付記しておくことで後で治療による反応性をみる際などの参考になる。

### Modified Rodnan's total skin thickness score の計算方法

(右)				(左)					
手指	0	1	2	3	手指	0	1	2	3
手背	0	1	2	3	手背	0	1	2	3
前腕	0	1	2	3	前腕	0	1	2	3
上腕	0	1	2	3	上腕	0	1	2	3
			顔	0	1	2	3		
			前胸部	0	1	2	3		
			腹部	0	1	2	3		
大腿	0	1	2	3	大腿	0	1	2	3
下腿	0	1	2	3	下腿	0	1	2	3
足背	0	1	2	3	足背	0	1	2	3

合計 (m-Rodnan TSS) \_\_\_\_\_

## 4. 肺臓

SSc に伴う代表的な肺病変として間質性肺疾患（間質性肺炎、肺線維症とも呼ばれる）と肺高血圧症がある。両者は基本的に独立した病態だが、多くの患者で併存する。そのために重症度判定の際にそれら寄与度を分類し難い場合もある。その際には % VC / % DLco 比が参考となる。1.4 を越える場合は肺高血圧症優位を示唆する。

### 1) 間質性肺疾患

0 (normal)	画像上肺の間質性変化なし
1 (mild)	画像上肺の間質性変化あり、かつ % VC $\geq$ 80%
2 (moderate)	画像上肺の間質性変化あり、かつ % VC 65-79%
3 (severe)	画像上肺の間質性変化あり、かつ % VC 50-64%
4 (very severe)	画像上肺の間質性変化あり、かつ % VC < 50% または酸素吸入療法

間質性変化の検出は胸部 X 線または CT によるが、胸部 X 線で有意な間質性変化を認めない場合でも CT での確認が推奨される。

## 5. 消化管

### A. 上部消化管病変

0. (normal)	正常
1. (mild)	食道下部蠕動低下 (自覚症状なし)
2. (moderate)	胃食道逆流症 (GERD)
3. (severe)	逆流性食道炎とそれに伴う嚥下困難
4. (very severe)	食道狭窄による嚥下困難

### B. 下部消化管病変

0. (normal)	正常
1. (mild)	自覚症状を伴う腸管病変 (抗菌薬服用を要しない)
2. (moderate)	抗菌薬の服用が腸内細菌過剰増殖のため必要
3. (severe)	吸収不良症候群を伴う偽性腸閉塞の既往
4. (very severe)	中心静脈栄養療法が必要

## 6. 腎臓

以下の SSc に合併した腎障害を治療法の違いに対応し分類する。

### 1) 高血圧性腎障害

強皮症腎クリーゼ

### 2) 正常血圧腎障害

抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連糸球体腎炎

溶血性尿毒症症候群

上記の腎障害に共通した重症度分類

0 (normal)	正常
1 (mild)	血清クレアチニン 0.9~1.2 mg/dl または 尿蛋白 1~2+
2 (moderate)	血清クレアチニン 1.3~2.9 mg/dl または 尿蛋白 3~4+
3 (severe)	血清クレアチニン 3 mg/dl 以上
4 (very severe)	血液透析が必要

## 7. 心臓

重症度	心電図	心超音波	自覚症状
0 (normal)	正常範囲	50<EF	特になし
1 (mild)	薬物治療を要しない不整脈、伝動異常	45<EF<50	NYHA I 度
2 (moderate)	治療を要する不整脈、伝動異常	40<EF<45	NYHA II 度
3 (severe)	ペースメーカーの適応	EF<40	NYHA III 度
4 (very severe)			NYHA IV 度

NYHA 分類：

- I 安静時に症状無く、日常生活の制限もない。
- II 安静時に症状無いが、易疲労感、動悸、呼吸苦、狭心痛、などのため日常生活に軽度の制限がある。
- III 安静時に症状無いが、易疲労感、動悸、呼吸苦、狭心痛、などのため日常生活に高度の制限がある。
- IV 苦痛無しにいかなる日常生活もできない。安静時に症状を有する場合もある。

## 8. 関節

- 1) 左右の手首関節、肘関節、膝関節（合計 6 関節）の可動域を角度計により測定し、性状可動域の何%に当たるかを求めてポイントをつける。

各関節の正常可動域：手首関節 160°、肘関節 150°、膝関節 130°

ポイント	可動域 (%)
0	95% 以上
1	75% 以上～95% 未満
2	50% 以上～75% 未満
3	25% 以上～50% 未満
4	25% 未満



2) 次に各関節のポイントを合計して重症度を決定する。

重症度	合計ポイント
0 (normal)	0
1 (mild)	1~3
2 (moderate)	4~7
3 (severe)	8 以上

注意事項：可動域の制限は SSc による皮膚・関節軟部組織の硬化、あるいは骨の破壊・吸収に起因するものであること。

## 9. 血管

0 (normal)	normal
1 (mild)	Raynaud's phenomenon
2 (moderate)	digital pitting ulcers
3 (severe)	other skin ulcerations
4 (very severe)	digital gangrene

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

## 53 混合性結合組織病

### ○ 概要

#### 1. 概要

混合性結合組織病(mixed connective tissue disease:MCTD)は膠原病重複症候群の中の一病型に分類され、以下の二つの特徴を持つ全身性疾患である。

第一は全身性エリテマトーデス(SLE)を思わせる臨床所見、全身性硬化症を思わせる臨床所見および多発性筋炎／皮膚筋炎を思わせる臨床所見が、同一患者に同時にあるいは経過とともに認められる。第二は血清中に抗U1-RNP(ribonucleoprotein)抗体が、高い抗体価で検出される。

#### 2. 原因

明確な病因は特定されていない。MCTDは全身性自己免疫疾患の一つであり、免疫異常の原因の追求が病因解明への道と考えられている。疾患に特徴的な免疫異常は抗U1-RNP抗体であるが、同抗体産生は抗原刺激によることが明らかとされてきた。これより環境要因の関与が推測されている。

#### 3. 症状

レイノー現象が必発である。MCTDではレイノー現象と「指または手背の腫脹」が、いつ迄も永く持続することが特徴的である。このためこれらの症状は、MCTDに特徴的な共通症状として重視され、多くの例での初発症状となっている。

SLE、全身性強皮症および多発性筋炎／皮膚筋炎の3疾患にみられる臨床症状あるいは検査所見が混在して認められる。これらは一括して混合所見と呼ばれる。混合所見の中で頻度の高いものは、1) 多発関節痛、2) 白血球減少、3) 手指に限局した皮膚硬化、4) 筋力低下、5) 筋電図における筋原性異常所見、6) 肺機能障害、などである。

MCTDの臨床症状は、早くから3疾患の混合症状として捉えられてきた。しかし、疫学調査で症例の5%に肺高血圧症があり、10%にその疑いが持たれている事実が明らかとなっている。肺高血圧症は重篤な病態であり、早期に発見して適切な生活指導をすることが必要となる。研究班では非侵襲的な検査法を主とした「MCTD肺高血圧の診断の手引き」を設定して、早期診断につとめている。

その他の特徴的な症状としては、顔面の三叉神経Ⅱ枝またはⅢ枝のしびれ感を主体とした症状で、MCTDの約10%にみられる。また、NSAIDs服用後に起きる無菌性髄膜炎も本症では約10%にみられる。合併症としては、シェーグレン症候群(25%)、慢性甲状腺炎(10%)などである。

#### 4. 治療法

本症は自己免疫疾患であり、抗炎症療法と免疫抑制療法が治療の中心となる。非ステロイド抗炎症薬(NSAIDs)もしばしば使用されるが、まれに無菌性髄膜炎が誘発される点に注意する。急性期には副腎皮質ステロイドが治療の中心となるが、いったん開始すると長期投与となるため、骨粗鬆症や糖尿病、感染症の誘発に注意する。中枢神経障害、急速に進行する肺症状・腎症状、血小板減少症をのぞいて大量ステロイドが必要になることは比較的少ない。

また、MCTD の生命予後を規定する肺動脈性肺高血圧症に対して、近年いくつかの薬剤が使用できるようになった。これらは肺血管拡張作用に加えて、肺動脈血管内皮細胞の増殖を抑制する作用を有する。しかし肺血管のリモデリングが進行した場合には、右心不全のコントロールがより大切になるため、循環器内科と共同して治療に当たる必要がある。労作時呼吸困難など症状が出現する前に診断・治療することが重要で、MCTD 患者では定期的な心臓超音波検査施行が推奨される。

## 5. 予後

発病からの5年生存率は 96.9%で、初診時からの5年生存率は 94.2%である。主死因は肺高血圧、呼吸不全、心不全、心肺系の死因が全体の 60%を占めている。

### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成 24 年度医療受給者証保持者数)  
10,146 人
2. 発病の機構  
不明(自己免疫性と考えられている)
3. 効果的な治療方法  
未確立(根治的治療なし)
4. 長期の療養  
必要(ステロイド長期投与)
5. 診断基準  
あり(現行の特定疾患治療研究事業の診断基準)
6. 重症度分類  
MCTD の障害臓器別の重症度分類を用いて中等症以上を対象とする。

### ○ 情報提供元

「混合性結合組織病の病態解明、早期診断と治療法の確立に関する研究班」  
研究代表者 藤田保健衛生大学医学部 リウマチ・感染症内科 教授 吉田 俊治

### ○ 付属資料

- 診断基準
- 重症度基準

## <診断基準>

### 1 概念

全身性エリテマトーデス, 強皮症, 多発性筋炎などにみられる症状や所見が混在し, 血清中に抗 U1RNP 抗体がみられる疾患である。

### 2 共通所見

①レイノー現象 ②指ないし手背の腫脹

### 3 免疫学的所見

抗 U1RNP 抗体陽性

### 4 混合所見

#### (1) 全身性エリテマトーデス様所見

- ① 多発関節炎
- ② リンパ節腫脹
- ③ 顔面紅斑
- ④ 心膜炎又は胸膜炎
- ⑤ 白血球減少(4,000/ $\mu\text{l}$ 以下)又は血小板減少(10 万/ $\mu\text{l}$ 以下)

#### (2) 強皮症様所見

- ① 手指に限局した皮膚硬化
- ② 肺線維症, 拘束性換気障害(%VC=80%以下)又は肺拡散能低下(%DLco=70%以下)
- ③ 食道蠕動低下又は拡張

#### (3) 多発性筋炎様所見

- ① 筋力低下
- ② 筋原性酵素(CK 等)上昇
- ③ 筋電図における筋原性異常所見

### 5 診断

- ・ 2 の 1 所見以上が陽性
- ・ 3 の所見が陽性
- ・ 4 の(1), (2), (3)項のうち, 2 項以上につき, それぞれ 1 所見以上が陽性

以上の 3 項を満たす場合を混合性結合組織病と診断する。

### 付記

1 抗 U1RNP 抗体の検出は二重免疫拡散法あるいは酵素免疫測定法(ELISA)のいずれでもよい。ただし, 二重免疫拡散法が陽性で ELISA の結果と一致しない場合には, 二重免疫拡散法を優先する。

2 以下の疾患標識抗体が陽性の場合には混合性結合組織病の診断は慎重に行う。

- ① 抗 Sm 抗体
- ② 高力価の抗二本鎖 DNA 抗体
- ③ 抗トポイソメラーゼ I 抗体(抗 Scl-70 抗体)
- ④ 抗 Jo-1抗体

3 肺高血圧症を伴う抗 U1RNP 抗体陽性例は、臨床所見が十分にそろわなくとも、混合性結合組織病に分類される可能性が高い。

<重症度分類>

MCTDの障害臓器別の重症度分類

中等症以上を対象とする。

重症度	障害臓器	臨床所見
重症:	中枢神経症状 無菌性髄膜炎 肺高血圧症(最も重要な予後規定因子) 急速進行性間質性肺炎 進行した肺線維症 重度の血小板減少 溶血性貧血 腸管機能不全	痙攣、品質性機能障害、精神病、脳血管障害(頻度はまれ) 頭痛、嘔気、嘔吐(NSAID 誘発性に注意) 息切れ、動悸、胸骨後部痛 急速に進行する呼吸困難、咳嗽 動悸、息切れ、咳嗽 出血傾向、紫斑 高度の貧血 吸収不良症候群、偽性腸閉塞
中等症:	発熱 リンパ節腫脹 筋炎 食道運動機能障害 漿膜炎 腎障害 皮膚血管炎 皮膚潰瘍、手指末端部壊死 肺線維症 末梢神経障害 骨破壊性関節炎	疾患活動性の高い時に見られる 疾患活動性の高い時に見られる 筋力低下、筋痛、筋原性酵素上昇。時に重症例あり 逆流性食道炎、胸やけ、心裂部痛 胸水、心嚢液貯留 蛋白尿(ネフローゼ症候群、腎不全移行もまれではあるが見られる) 紫斑、爪床出血、皮膚梗塞 重度の末梢循環障害による 進行は緩徐であるが、比較的早く進行する側もある 三叉神経障害が多い 関節リウマチ株の関節破壊が時に見られる
軽症:	レイノー現象 指ないし手の腫脹 紅斑 手指に限局する皮膚硬化 非破壊性関節炎	寒冷刺激による血管攣縮により手指の色調変化。時に難治性 MCTDの診断上重要だが臨床的に問題となることはない 顔面、手掌などに多い 軽度にとどまるが、手指の屈曲拘縮をきたしうる 関節破壊は通常ないが時に見られる

※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者については、医療費助成の対象とする。

## 54 シェーグレン症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

慢性唾液腺炎と乾燥性角結膜炎を主徴とし、多彩な自己抗体の出現や高ガンマグロブリン血症をきたす自己免疫疾患の一つである。乾燥症が主症状となるが、唾液腺、涙腺だけでなく、全身の外分泌腺が系統的に障害されるため、autoimmune exocrinopathyとも称される。

シェーグレン症候群は他の膠原病の合併がみられない一次性と関節リウマチや全身性エリテマトーデスなどの膠原病を合併する二次性とに大別される。さらに、一次性シェーグレン症候群は、病変が涙腺、唾液腺に限局する腺型と病変が全身諸臓器におよぶ腺外型とに分けられる。

様々な自己抗体の出現や臓器に浸潤した自己反応性リンパ球の存在により、自己免疫応答がその病因として考えられている。ポリクローナルな高ガンマグロブリン血症のほか、抗核抗体、リウマトイド因子、抗SS-A抗体、抗SS-B抗体などの自己抗体が出現する。

#### 2. 原因

詳細は不明であるが、自己免疫疾患と考えられている。

#### 3. 症状

- (1) 乾燥症状(眼、口腔、気道乾燥、皮膚乾燥、腔乾燥など)
- (2) 唾液腺・涙腺腫脹
- (3) 関節症状(関節痛、関節炎)
- (4) 甲状腺(甲状腺腫、慢性甲状腺炎)
- (5) 呼吸器症状(間質性肺炎、慢性気管支炎、嚔声など)
- (6) 肝症状(原発性胆汁性肝硬変症、自己免疫性肝炎)
- (7) 消化管症状(胃炎)
- (8) 腎症状(遠位尿細管性アシドーシス、低カリウム血症による四肢麻痺、腎石灰化症)
- (9) 皮膚症状(環状紅斑、高ガンマグロブリン血症による、下肢の網状皮斑や紫斑)
- (10) その他(レイノー現象、筋炎、末梢神経炎、血管炎、悪性リンパ腫など)

#### 4. 治療法

乾燥症状に対しては、対症的に人工涙液の点眼や人工唾液の噴霧が行われる。また頻回のうがいや歯の予防に有用である。室内の湿度を保つことも乾燥感の軽減に有効である。乾燥症状が強い場合には、塩酸ブロムヘキシン、アネトールトリチオン、麦門冬湯、塩酸セビメリンなどが用いられる。塩酸セビメリン(エボザック、サリグレン)は今までの薬剤に比べて有用性が高く、約60%の患者で有効であるが、約30%の患者で消化器症状や発汗などの副作用が出現する。塩酸ピロカルピン(サラジェン)も選択肢となる。最近、免疫抑制薬のミゾリビン(ブレディニン)の有効性が報告されている。これまでの対症療法と異なり、疾患の進行を遅らせる可能性もある。強度の眼乾燥症状に対しては、涙点プラグが有効である。関節痛や関

節炎には非ステロイド系消炎鎮痛剤が功を奏する。甲状腺機能低下の場合には甲状腺ホルモンの補充療法が行われる。尿細管性アシドーシスでは重曹の投与によるアシドーシスの是正とカリウムの補給が行われる。原発性胆汁性肝硬変症に対しては、ウルソデオキシコール酸の投与が第1選択である。悪性リンパ腫を合併した場合には速やかに化学療法の適応となる。他膠原病を合併した場合には、その治療を優先する。

## 5. 予後

一般に慢性の経過を取るが、予後は良好である。乾燥症のために患者の QOL は必ずしも良好とはいえなかったが、新薬(塩酸セビメリン、塩酸ピロカルピンなど)の登場で QOL が改善してきている。生命予後を左右するのは、活動性の高い腺外症状や合併した他の膠原病による。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

約 66,300 人(研究班による)

#### 2. 発病の機構

不明(自己免疫性の機序が示唆される)

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(根治的治療なし)

#### 4. 長期の療養

必要(一般に慢性の経過である)

#### 5. 診断基準

あり(研究班の診断基準等あり)

#### 6. 重症度分類

厚労省研究班において国際基準を基盤として作成。

重症(5点以上)を対象とする。

### ○ 情報提供元

「自己免疫疾患に関する調査研究班」

研究代表者 筑波大学医学医療系内科(膠原病・リウマチ・アレルギー) 教授 住田 孝之

### ○ 付属資料

診断基準

重症度基準



## <診断基準>

### シェーグレン症候群(SjS)改訂診断基準

(厚生労働省研究班, 1999 年)

1. 生検病理組織検査で次のいずれかの陽性所見を認めること
  - A) 口唇腺組織でリンパ球浸潤が 1/4mm<sup>2</sup> 当たり 1focus 以上
  - B) 涙腺組織でリンパ球浸潤が 1/4mm<sup>2</sup> 当たり 1focus 以上
2. 口腔検査で次のいずれかの陽性所見を認めること
  - A) 唾液腺造影で stage I(直径 1mm 以下の小点状陰影)以上の異常所見
  - B) 唾液分泌量低下(ガムテスト 10 分間で 10mL 以下, またはサクソントテスト 2 分間 2g 以下)があり, かつ唾液腺シンチグラフィーにて機能低下の所見
3. 眼科検査で次のいずれかの陽性所見を認めること
  - A) Schirmer 試験で 5mm/5min 以下で, かつローズベンガルテスト(van Bijsterveld スコア)で陽性
  - B) Schirmer 試験で 5mm/5min 以下で, かつ蛍光色素(フルオレセイン)試験で陽性
4. 血清検査で次のいずれかの陽性所見を認めること
  - A) 抗 SS-A 抗体陽性
  - B) 抗 SS-B 抗体陽性

### 診断基準

以上 1, 2, 3, 4 のいずれか 2 項目が陽性であればシェーグレン症候群と診断する。

<重症度分類>

ESSDAI(EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index)による重症度分類

重症(5点以上)を対象とする。

領域	重み (係数)	活動性	点数 (係数×活動性)
健康状態	3	無 0□ 低 1□ 中 2□	
リンパ節腫脹	4	無 0□ 低 1□ 中 2□ 高 3□	
腺症状	2	無 0□ 低 1□ 中 2□	
関節症状	2	無 0□ 低 1□ 中 2□ 高 3□	
皮膚症状	3	無 0□ 低 1□ 中 2□ 高 3□	
肺病変	5	無 0□ 低 1□ 中 2□ 高 3□	
腎病変	5	無 0□ 低 1□ 中 2□ 高 3□	
筋症状	6	無 0□ 低 1□ 中 2□ 高 3□	
末梢神経障害	5	無 0□ 低 1□ 中 2□ 高 3□	
中枢神経障害	5	無 0□ 低 1□ 高 3□	
血液障害	2	無 0□ 低 1□ 中 2□ 高 3□	
生物学的所見	1	無 0□ 低 1□ 中 2□	
ESSDAI (合計点数)		0点~123点 EULARの疾患活動性基準 中・高疾患活動性(5点≤) 低疾患活動性(<5点)	

一次性SS、二次性SSともにESSDAIにより軽症、重症に分類する

ESSDAI≥5点→重症

ESSDAI<5点→軽症

付記

ESSDAIにおける各領域 の評価基準

領域	評価基準
健康状態	0 以下の症状がない 1 微熱、間欠熱(37.5~38.5℃)、盗汗、あるいは5~10%の体重減少 2 高熱(>38.5℃)、盗汗、あるいは>10%の体重減少 (感染症由来の発熱や自発的な減量を除く)
リンパ節腫脹	0 以下の症状がない 1 リンパ節腫脹:領域不問 $\geq$ 1cm または単径 $\geq$ 2cm 2 リンパ節腫脹:領域不問 $\geq$ 2cm または単径 $\geq$ 3cm、あるいは脾腫(触診、画像のいずれか) 3 現在の悪性B細胞増殖性疾患
腺症状	0 腺腫脹なし 1 耳下腺腫脹( $\leq$ 3cm)、あるいは限局した顎下腺または涙腺の腫脹 2 耳下腺腫脹(>3cm)、あるいは目立った顎下腺または涙腺の腫脹 (結石、感染を除く)
関節症状	0 現在、活動性の関節症状なし 1 朝のこわばり(>30分)を伴う手指、手首、足首、足根、足趾の関節痛 2 28関節のうち1~5個の関節滑膜炎 3 28関節のうち6個以上の関節滑膜炎 (変形性関節症を除く)
皮膚症状	0 現在、活動性の皮膚症状なし 1 多型紅斑 2 蕁麻疹様血管炎、足首以遠の紫斑、あるいはSCLEを含む限局した皮膚血管炎 3 蕁麻疹様血管炎、広範囲の紫斑、あるいは血管炎関連潰瘍を含むびまん性皮膚血管炎 (不可逆的障害による安定した長期の症状は活動性なしとする)
肺病変	0 現在、活動性の肺病変なし 1 以下の2項目のいずれかを満たす 持続する咳や気管支病変で、X線で異常を認めない X線あるいはHRCTで間質性肺病変を認め、息切れがなくて呼吸機能検査が正常 2 中等度の活動性肺病変で、HRCTで間質性肺病変があり、以下の2項目のいずれかを満たす 労作時息切れあり(NYHA II) 呼吸機能検査以上(70%>DLCO $\geq$ 40%、あるいは80%>FVC $\geq$ 60%)

	<p>3 高度の活動性肺病変で、HRCT で間質性肺病変があり、<math>\geq</math>の 2 項目のいずれかを満たす</p> <p>安静時息切れあり (NYHA III, IV)</p> <p>呼吸機能検査以上 (DLCO &lt; 40%、あるいは FVC &lt; 60%)</p> <p>(不可逆的障害による安定した長期の症状や疾患に無関係の呼吸器障害 (喫煙など) は活動性なしとする)</p>
腎病変	<p>0 現在、活動性腎病変なし (蛋白尿 &lt; 0.5g/dL、血尿なし、膿尿なし、かつアシドーシスなし) あるいは不可逆的な障害による安定した持続性蛋白尿</p> <p>1 以下に示すような腎不全のない軽度の活動性腎病変 (GFR <math>\geq</math> 60mL/分)</p> <p>尿細管アシドーシス</p> <p>糸球体病変で蛋白尿 (0.5~1g/日) を伴い、かつ血尿がない</p> <p>2 以下に示すような中等度活動性腎病変</p> <p>腎不全 (GFR &lt; 60mL/分) を伴う尿細管性アシドーシス</p> <p>糸球体病変で蛋白尿 (1~1.5g/日) を伴い、かつ血尿や腎不全がない</p> <p>組織学的に膜性腎症以外の糸球体腎炎、あるいは間質の目立ったリンパ球浸潤を認める</p> <p>3 以下に示すような高活動性腎病変</p> <p>糸球体病変で蛋白尿 (&gt; 1.5g/日) を伴う、あるいは血尿、あるいは腎不全を認める</p> <p>組織学的に増殖性糸球体腎炎あるいは、クリオグロブリン関連腎病変を認める</p> <p>(不可逆的障害による安定した長期の症状または疾患に無関係の腎病変は活動性なしとする、腎生検が施行済みなら、組織学的所見を優先した活動性評価をすること)</p>
筋症状	<p>0 現在、活動性の筋症状なし</p> <p>1 筋電図や筋生検で異常がある軽い筋炎で、以下の 2 項目の両方を満たす</p> <p>脱力はない</p> <p>CK は基準値 (N) の 2 倍以下 (<math>N &lt; CK \leq 2N</math>)</p> <p>2 筋電図や筋生検で異常がある中等度活動性筋炎で、以下の 2 項目をいずれかを満たす</p> <p>脱力 (MMT <math>\geq</math> 4)</p> <p>CK 上昇を伴う (<math>2N &lt; CK \leq 4N</math>)</p> <p>3 筋電図や筋生検で異常を認める高度活動性筋炎で、以下の 2 項目のいずれかを満たす</p> <p>脱力 (MMT <math>\leq</math> 3)</p> <p>CK 上昇を伴う (<math>CK &gt; 4N</math>)</p> <p>(ステロイドによる筋脱力を除く)</p>
末梢神経障害	<p>0 現在、活動性の末梢神経障害なし</p> <p>1 以下に示すような軽度活動性末梢神経障害</p>

	<p>神経伝導速度検査(NCS)で証明された純粋感覚性軸索多発ニューロパチー、三叉神経痛</p> <p>2 以下に示すような中等度活動性末梢神経障害 NCSで証明された運動障害を伴わない軸索性感覚運動ニューロパチー、 クリオグロブリン性血管炎を伴う純粋感覚ニューロパチー、 軽度か中等度の運動失調のみを伴う神経節炎、 軽度の機能障害(運動障害がないか軽度の運動失調がある)を伴った CIDP、 末梢神経由来の脳神経障害(三叉神経痛を除く)</p> <p>3 以下に示すような高度活動性末梢神経障害 最大運動障害<math>\leq 3/5</math>を伴う軸索性感覚運動ニューロパチー、 血管炎による末梢神経障害(多発単神経炎など)、神経節炎による重度の運動失調、 重度の機能障害(最大運動障害<math>\leq 3/5</math>、あるいは重度の運動失調)を伴った CIDP (不可逆的障害による安定した長期の症状または疾患に無関係の末梢神経障害は活動性なしとする)</p>
中枢神経障害	<p>0 現在、活動性の中枢神経障害なし</p> <p>1 以下に示すような中等度の活動性中枢神経障害 中枢由来の脳神経障害、視神経炎、純粋感覚障害か知的障害の証明に限られた症状を伴う多発硬化症様症候群</p> <p>3 以下に示すような高度活動性中枢神経障害 脳血管障害を伴う脳血管炎または一過性脳虚血発作、けいれん、横断性脊髄炎、 リンパ球性髄膜炎、運動障害を伴う多発性硬化症様症候群 (不可逆的障害による安定した長期の症状または疾患に無関係の中枢神経障害は活動性なしとする)</p>
血液障害	<p>0 自己免疫性血球減少なし</p> <p>1 自己免疫性血球減少で以下の3項目のいずれかを満たす 好中球減少(<math>1000 &lt; \text{好中球} &lt; 1500/\text{mm}^3</math>)を伴う 貧血(<math>10 &lt; \text{Hb} &lt; 12\text{g/dL}</math>)を伴う 血小板減少(<math>10 \text{万} &lt; \text{血小板} &lt; 15 \text{万}</math>)を伴う あるいはリンパ球減少(<math>500 &lt; \text{リンパ球} &lt; 1000/\text{mm}^3</math>)を認める</p> <p>2 自己免疫性血球減少で以下の3項目のいずれかを満たす 好中球減少(<math>500 \leq \text{好中球} \leq 1000/\text{mm}^3</math>)を伴う 貧血(<math>8 \leq \text{Hb} \leq 10\text{g/dL}</math>)を伴う 血小板減少(<math>5 \text{万} \leq \text{血小板} \leq 10 \text{万}</math>)を伴う あるいはリンパ球減少(<math>\text{リンパ球} \leq 500/\text{mm}^3</math>)を認める</p> <p>3 自己免疫性血球減少で以下の3項目のいずれかを満たす 好中球減少(<math>\text{好中球} &lt; 500</math>)を伴う 貧血(<math>\text{Hb} &lt; 8\text{g/dL}</math>)を伴う</p>

	<p>血小板減少(血小板&lt;5万)を伴う  (貧血、好中球減少、血小板減少については自己免疫性血球減少のみ考慮すること、ビタミン欠乏、鉄欠乏、薬剤誘発性血球減少を除く)</p>
生物学的所見	<p>0 下記の生物学的所見なし</p> <p>1 以下の3項目のいずれかを認める  クローン成分  低補体(低 C4 または低 C3 または低い CH50)  高 <math>\gamma</math> グロブリン血症、高 IgG 血症(<math>1600 \leq \text{IgG} \leq 2000 \text{mg/dl}</math>)</p> <p>2 以下の3項目のいずれかを認める  クリオグロブリンの存在  高 <math>\gamma</math> グロブリン血症、高 IgG 血症(<math>\text{IgG} \geq 2000 \text{mg/dl}</math>)  最近出現した低 <math>\gamma</math> グロブリン血症、低 IgG 血症(<math>\text{IgG} &lt; 500 \text{mg/dL}</math>)</p>

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

## 55 成人スチル病

### ○ 概要

#### 1. 概要

若年性特発性関節炎(juvenile idiopathic arthritis)のうち全身型は、小児の熱性疾患として Still(1897)により記載されたスチル病と同じものである。スチル病には成人発症例もあることが、Bywaters(1971)の報告以来知られている。16才以上を成人とするが、小児例と病像は同様、治療方針も同じである。小児発症で成人まで遷延した例と合わせて成人スチル病と呼ばれ、本邦集計で成人例の88%が成人発症型であった。

成人例の発症年齢は、本邦集計で20才前後をピークに年齢とともに集計数が減少し、6割は16~35才に分布し、女性が男性の2倍である。高年齢では女性に偏り、稀に80才代の発症例もある。

#### 2. 原因

病因は未定であり、ウイルスを含む様々な病原体との関連を述べた症例報告が多数あるが、有力候補はない。特定のHLAアレルとの相関も報告はあるが、確定的なものがない。自己抗体は検出されないが、ステロイド治療が著効する炎症性疾患であり、自己炎症性疾患の病像と共通点が多い。血清中にインターフェロン $\gamma$ 、インターロイキン6(IL-6)、IL-1 $\beta$ 、IL-18、腫瘍壊死因子(TNF $\alpha$ )。血清IL-18が著増し、血清フェリチン上昇と相関する。マクロファージ活性化に起因すると考えられている。

#### 3. 症状

成人発症スチル病で関節炎は診断条件ではないが、一過性のものを含めれば集計率は100%である。ふつう破壊性でないが、スワンネックを含む変形もみられ、一部の症例には関節リウマチと類似した骨びらんもみられる。

高い弛張熱、ないし間欠熱が必発であり、悪寒を伴うこともある。初期あるいは再燃しつつある時期には、回帰的発熱(平熱の日を含む)もみられる。サーモンピンク疹といわれる皮疹の“出没”が、スチル病の有力な証拠となる。膨疹または隆起のない径数mmの桃色の皮疹である。掻痒は一般にない。発熱時に出現し、解熱時に消退する傾向があるが、無熱時にもみられる。熱性病態に伴う皮疹をスチル病のもののみならずには、“出没”に注目する。また、咽頭痛、リンパ節腫大がみられる。肝脾腫は高頻度にみられるが、遷延したウイルス感染症、悪性リンパ腫にもみられる非特異的な所見である。初発時、再燃時ともに血球貪食症候群またはマクロファージ活性化症候群がみられる。

その他の臨床像としては、間質性肺炎、胸膜炎、心外膜炎が欧米症例で高頻度にみられ、本邦でも稀でない。稀に腎障害、肉芽腫性肝炎、急性肝不全、心内膜炎、麻痺性イレウス、末梢神経障害、顔面神経麻痺、頭蓋内圧亢進、無菌性髄膜炎がある。

検査所見としては、白血球の著明な上昇は特徴的である。CRP上昇、肝機能異常およびLDH上昇、血清フェリチン上昇、血小板数の異常または播種性血管内凝固症候群(DIC)などもみられる。

#### 4. 治療法

一般にステロイド治療に反応する良性疾患である。NSAIDsのみで寛解する例は少なく、ステロイド薬の中

等量から大量(プレドニゾン相当 1mg/kg/日、分割内服)が用いられるが、必要用量と期間は、症例ごとに異なるので一律のプロトコールは存在しない。初期量で熱性病態および炎症反応(CRP)が消失することを目安に、減量を始め、維持量で管理する。

トシリズマブ(抗 IL-6受容体モノクローナル抗体)が小児スチル病の標準治療薬となり、成人例に使用した文献報告もみられる。

## 5. 予後

良性疾患であるが、マクロファージ活性化症候群、DIC、前述の稀な合併症を生じたときは、重症化することがある。いずれも活動期にみられる。ときに、炎症が持続してアミロイドーシスを生じる例、関節炎遷延例がある。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

約 4,800 人(研究班による)

#### 2. 発病の機構

不明(病因は未定であり、有力候補はない)

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(根治療法なし)

#### 4. 長期の療養

必要(合併症により重症化、炎症が持続する例がある)

#### 5. 診断基準

あり(学会関与の診断基準等あり)

#### 6. 重症度分類

研究班において作成されたものを用い、中等症以上を対象とする。

### ○ 情報提供元

「自己免疫疾患に関する調査研究班」

研究代表者 筑波大学医学医療系内科(膠原病・リウマチ・アレルギー) 教授 住田 孝之

### ○ 付属資料

診断基準

重症度基準



<診断基準>

Yamaguchi らの分類基準(1992 年)

大項目

- 1) 39°C以上の発熱が1週間以上続く
- 2) 関節症状が2週間以上続く
- 3) 定型的な皮膚発疹
- 4) 80%以上の好中球増加を伴う白血球増多(10000/mm<sup>3</sup>以上)

小項目

- 1) 咽頭痛
- 2) リンパ節腫脹あるいは脾腫
- 3) 肝機能障害
- 4) リウマトイド因子陰性および抗核抗体陰性

除外項目

- I. 感染症(特に敗血症、伝染性単核球症)
  - II. 悪性腫瘍(特に悪性リンパ腫)
  - III. 膠原病(特に結節性多発動脈炎、悪性関節リウマチ)
- 2項目以上の大項目を含む総項目数5項目以上で成人スチル病と診断する。  
ただし、除外項目は除く。

<重症度分類>

中等症以上を対象とする。

成人スチル病重症度スコア	
漿膜炎	無 0 <input type="checkbox"/> 有 1 <input type="checkbox"/>
DIC	無 0 <input type="checkbox"/> 有 2 <input type="checkbox"/>
血球貪食症候群	無 0 <input type="checkbox"/> 有 2 <input type="checkbox"/>
好中球比率増加(85%以上)	無 0 <input type="checkbox"/> 有 1 <input type="checkbox"/>
フェリチン高値(3,000 ng/ml 以上)	無 0 <input type="checkbox"/> 有 1 <input type="checkbox"/>
著明なリンパ節腫脹	無 0 <input type="checkbox"/> 有 1 <input type="checkbox"/>
副腎皮質ホルモン不応性	無 0 <input type="checkbox"/> 有 1 <input type="checkbox"/>
スコア合計点	0~9 点 成人スチル病重症度基準 重症: 3 点以上 <u>中等症: 2 点以上</u> 軽症: 1 点以下

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

## 56 再発性多発軟骨炎

### ○ 概要

#### 1. 総論

再発性多発軟骨炎 relapsing polychondritis (RP)は、全身の軟骨組織特異的に慢性かつ再発性の炎症を来たす疾患である。

#### 2. 原因

再発性多発軟骨炎は、原因不明で稀な難治性疾患で、その希少性ゆえに本邦における疫学情報や病態に関する研究は不十分である。

#### 3. 症状

初発時および全経過で認める症状ともに、耳介軟骨炎が最多であり(全経過にて 78%)、次いで、気道軟骨(同 50%)、鼻軟骨(39%)、関節軟骨(39%)等の炎症が主体である。炎症の遷延化は軟骨の消失を招くため、高度の気道病変では呼吸不全を来たす。眼症状を約半数に認め、強膜炎、上強膜炎、結膜炎、ブドウ膜炎が中心であるが、まれに視神経炎を伴い重症化する。頻度は低いものの(10%以下)弁軟骨炎による心弁膜症も集中治療を要することがある。さらには、末梢および中枢神経症状を 10%程度に観察する。心臓血管病変、中枢神経病変の合併例での予後は依然として不良である。

#### 4. 合併症

重篤なものとして、腎障害(6%)および再生不良性貧血(2%)がある。

#### 5. 治療法

副腎皮質ステロイドや免疫抑制薬にて臨床経過は大きく改善したが、現在でも 1 割程度の死亡例が存在し、その約半数は呼吸器関連の原因による。

高度の気道病変は副腎皮質ステロイド単独では抑えられていない。呼吸器障害合併症例では早期より免疫抑制薬の使用を推奨する。

気管・気管支軟化症が進行した場合は、気道内留置ステントの適応となる。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

約 500 人(研究班による)

#### 2. 発病の機構

不明

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(根治療法はない)

#### 4. 長期の療養

必要(慢性かつ再発性である)

5. 診断基準

あり(研究班による診断基準)

6. 重症度分類

研究班による重症度分類を用いて、中等症以上を対象とする。

情報提供元

「再発性多発軟骨炎の診断と治療体系の確立班」

研究代表者 聖マリアンナ医科大学医学部免疫学・病害動物学 教授 鈴木 登

付属資料

診断基準

重症度分類

## <診断基準>

### 1、診断基準項目

- ・ 両側性の耳介軟骨炎
- ・ 非びらん性、血清陰性、炎症性多発性関節炎
- ・ 鼻軟骨炎
- ・ 眼の炎症：結膜炎、角膜炎、強膜炎、上強膜炎、ぶどう膜炎
- ・ 気道軟骨炎：喉頭あるいは気管・気管支の軟骨炎
- ・ 蝸牛あるいは前庭機能障害：神経性難聴、耳鳴、めまい

### 2、診断基準

- 1) 上記の3つ以上が陽性
- 2) 上記の1つ以上が陽性で、確定的な組織所見が得られる
- 3) 上記が解剖学的に離れた2カ所以上で陽性で、ステロイド／ダブソン治療に反応

### 参考：

RPの診断に特異的な検査は、現時点では存在しない。診断は、臨床所見、補助的な血液検査、画像所見、および軟骨病変の生検の総合的な判断によってなされる(診断基準参照)。病変部の生検 によって特異的な所見が得られるかは、生検のタイミングなどに依存する。

血清学的な診断マーカーが存在しない現状においては、生検（耳、鼻、気道など）による病理学的診断は、臨床的に診断が明らかであっても基本的には必要である。

<重症度分類>

中等症以上を対象とする

●RP 重症度分類

全身症状

2点 発熱(38度以上)

リウマチ様症状

1点 関節炎

活動性の軟骨炎

4点 胸骨柄、胸鎖、肋軟骨炎

9点 耳介軟骨炎(片側または両側)

9点 鼻軟骨炎

眼症状

9点 上強膜炎、強膜炎、ぶどう膜炎

11点 角膜潰瘍

14点 網膜血管炎

生化学

3点 CRP(2.0mg/dl 以上)

内耳機能障害

8点 感音難聴

12点 前庭機能障害

皮膚・腎症状

3点 紫斑

6点 血尿、蛋白尿

17点 腎不全

以上のスコアで採点

軽症 1~8

中等症 9~13

重症 14~

スコアにかかわらず、再発性多発軟骨炎に起因する以下の症状が存在する場合はすべて重症として対応

心血管症状(心膜炎、心筋炎、弁膜症および血管炎を含む何らかの血管障害)

神経症状(末梢神経障害、中枢神経症状)

呼吸器症状(呼吸不全の有無は問わない)

(注)

中等症以上は間接的にでも専門医の管理が望ましい

重症の未受診者は直ちに専門医受診を要する

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

## 57 ベーチェット病

### ○ 概要

#### 1. 概要

口腔粘膜のアフタ性潰瘍、皮膚症状、眼のぶどう膜炎、外陰部潰瘍を主症状とし、急性炎症性発作を繰り返すことを特徴とする。

#### 2. 原因

病因は未だ不明であるが、本病は特定の内的遺伝要因のもとに何らかの外的環境要因が作用して発症する多因子疾患と考えられている。本病は人種を超えて HLA-B51 抗原と顕著に相関することが知られており、本病の疾患感受性を規定している遺伝要因の少なくとも一つは、HLA-B51 対立遺伝子であると考えられる。

#### 3. 症状

##### (1)主症状

##### ア 口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍

境界鮮明な浅い有痛性潰瘍で、口唇粘膜、頬粘膜、舌、さらに歯肉などの口腔粘膜に出現する。初発症状のことが多く、再発を繰り返し、ほぼ必発である。

##### イ 皮膚症状

下腿に好発する結節性紅斑、皮下の血栓性静脈炎、顔面、頸部、背部などにみられる毛囊炎様皮疹又は瘡瘍様皮疹など。

##### ウ 眼症状

両眼性に侵されるぶどう膜炎が主体。症状は発作性に生じ、結膜充血、眼痛、視力低下、視野障害などをきたす。

##### エ 外陰部潰瘍

有痛性の境界鮮明なアフタ性潰瘍で、男性では陰囊、陰茎、女性では大小陰唇に好発する。

##### (2)副症状

関節炎以外の副症状の出現頻度は多くないものの、特に腸管型、血管型、神経型ベーチェット病は生命に脅威をもたらさう警戒すべきものであり、特殊病型に分類されている。関節炎、副睾丸炎、消化器病変、血管病変及び中枢神経病変がある。

消化器病変は典型的には回盲部潰瘍で、炎症性腸疾患との鑑別がしばしば問題になる。血管病変は動静脈系、肺血管系に分布し、動脈瘤や静脈血栓を来す。中枢神経病変は、髄膜炎、脳幹脳炎を発症する急性型と、片麻痺、小脳症状、錐体路症状など神経症状に認知症などの精神症状をきたす慢性進行型に大別される。

#### 4. 治療法

##### (1)生活指導

齧歯予防などの口腔内ケア。疲労、ストレスの回避。

##### (2)薬物治療

①眼症状：軽度の前眼部発作時は副腎皮質ステロイドと散瞳薬の点眼を用いる。重度の前眼部発作時には点眼治療に加え、副腎皮質ステロイドの結膜下注射を行う。網膜ぶどう膜炎型には水溶性ステロイドの後部テノン嚢下注射を行う。またステロイドの全身投与を行う場合もある。眼発作が頻発する症例では、通常はコルヒチンから開始し、効果不十分であればシクロスポリンへの変更、またはインフリキシマブの導入を行う。副作用などのためシクロスポリンの導入が難しい症例や、視機能障害が懸念される重症例には、インフリキシマブの早期導入を行う。

- ②皮膚粘膜症状:口腔内アフタ性潰瘍、陰部潰瘍には副腎ステロイド局所軟膏、コルヒチンなどの内服。
- ③関節炎:コルヒチン、非ステロイド性消炎薬による対症療法。効果がない場合には、副腎皮質ステロイド投与。
- ④血管病変:副腎皮質ステロイドと免疫抑制薬の併用を主体とする。
- ⑤腸管病変:副腎皮質ステロイドとメサラジンなどを使用し、難治性の場合はアダリムマブなどの TNF 阻害薬を使用する。腸管穿孔、出血は手術適応。
- ⑥中枢神経病変:脳幹脳炎、髄膜炎などの急性期の炎症は副腎皮質ステロイド治療に反応し、改善することが多い。一方、精神症状、人格変化などが主体とした慢性進行型にはメトトレキサート週一回投与の有効性が報告されている。

## 5. 予後

眼症状や特殊病型がない場合は、一般に予後は悪くない。眼病変は、かつて糖尿病眼症に次ぐ成人失明の原因であったが、インフリキシマブが使用されるようにより、大きく改善している。腸管型に対しても TNF 阻害薬が使用されるほか、血管型、神経型においても TNF 阻害薬の治験が進行しており、有効性が期待されている。

### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成 24 年度医療受給者証保持者数)  
18,636 人
2. 発病の機構  
不明(遺伝素因と環境因子(外因)の関連が示唆されている)
3. 効果的な治療方法  
未確立
4. 長期の療養  
必要(各種臓器合併症を有する)
5. 診断基準  
あり(現行の特定疾患治療研究事業の診断基準)
6. 重症度分類  
ベーチェット病の重症度基準を用いて、Ⅱ度以上を対象とする。

### ○ 情報提供元

臨床調査研究分野「ベーチェット病に関する調査研究」  
研究代表者 横浜市立大学 教授 石ヶ坪良明

### ○ 付属資料

診断基準(厚生労働省ベーチェット病診断基準(2010年小改訂))  
重症度基準



## <診断基準>

厚生労働省ベーチェット病診断基準（2010年小改訂）  
完全型、不全型及び特殊病変を対象とする

---

### 1. 主要項目

#### (1) 主症状

- ① 口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍
- ② 皮膚症状
  - (a) 結節性紅斑様皮疹
  - (b) 皮下の血栓性静脈炎
  - (c) 毛囊炎様皮疹、瘡瘍様皮疹  
参考所見：皮膚の被刺激性亢進
- ③ 眼症状
  - (a) 虹彩毛様体炎
  - (b) 網膜ぶどう膜炎（網脈絡膜炎）
  - (c) 以下の所見があれば(a) (b) に準じる  
(a) (b) を経過したと思われる虹彩後癒着、水晶体上色素沈着、網脈絡膜萎縮、視神経萎縮、併発白内障、続発緑内障、眼球癆
- ④ 外陰部潰瘍

#### (2) 副症状

- ① 変形や硬直を伴わない関節炎
- ② 副睾丸炎
- ③ 回盲部潰瘍で代表される消化器病変
- ④ 血管病変
- ⑤ 中等度以上の中樞神経病変

#### (3) 病型診断の基準

- ① 完全型：経過中に(1)主症状のうち4項目が出現したもの
- ② 不全型：
  - (a) 経過中に(1)主症状のうち3項目、あるいは(1)主症状のうち2項目と(2)副症状のうち2項目が出現したもの
  - (b) 経過中に定型的眼症状とその他の(1)主症状のうち1項目、あるいは(2)副症状のうち2項目が出現したもの
- ③ 疑い：主症状の一部が出現するが、不全型の条件を満たさないもの、及び定型的な副症状が反復あるいは増悪するもの
- ④ 特殊病変
  - (a) 腸管(型)ベーチェット病—内視鏡で病変(部位を含む)を確認する。
  - (b) 血管(型)ベーチェット病—動脈瘤、動脈閉塞、深部静脈血栓症、肺塞栓の別を確認する。
  - (c) 神経(型)ベーチェット病—髄膜炎、脳幹脳炎など急激な炎症性病態を呈する急性型と体幹失調、精神症状が緩徐に進行する慢性進行型の別を確認する。

### 2. 検査所見

参考となる検査所見（必須ではない）

- (1) 皮膚の針反応の陰・陽性  
20～22G の比較的太い注射針を用いること
- (2) 炎症反応  
赤沈値の亢進、血清CRP の陽性化、末梢血白血球数の増加、補体価の上昇
- (3) HLA-B51の陽性(約60%)、A26(約30%)。
- (4) 病理所見

急性期の結節性紅斑様皮疹では、中隔性脂肪組織炎で、浸潤細胞は多核白血球と単核球である。初期に多核球が多いが、単核球の浸潤が中心で、いわゆるリンパ球性血管炎の像をとる。全身的血管炎の可能性を示唆する壊死性血管炎を伴うこともあるので、その有無をみる。

- (5) 神経型の診断においては、髄液検査における細胞増多、IL-6増加、MRIの画像所見（フレア画像での高信号域や脳幹の萎縮像）を参考とする。

### 3. 参考事項

- (1) 主症状、副症状とも、非典型例は取り上げない。
- (2) 皮膚症状の(a) (b) (c) はいずれでも多発すれば1項目でもよく、眼症状も(a) (b) どちらでもよい。
- (3) 眼症状について  
虹彩毛様体炎、網膜ぶどう膜炎を経過したことが確実である虹彩後癒着、水晶体上色素沈着、網脈絡膜萎縮、視神経萎縮、併発白内障、続発緑内障、眼球癆は主症状として取り上げてよいが、病変の由来が不確実であれば参考所見とする。
- (4) 副症状について  
副症状には鑑別すべき対象疾患が非常に多いことに留意せねばならない（鑑別診断の項参照）。鑑別診断が不十分な場合は参考所見とする。
- (5) 炎症反応の全くないものは、ベーチェット病として疑わしい。また、ベーチェット病では補体価の高値を伴うことが多いが、 $\gamma$ グロブリンの著しい増量や、自己抗体陽性は、むしろ膠原病などを疑う。
- (6) 主要鑑別対象疾患
- (a) 粘膜、皮膚、眼を侵す疾患  
多型滲出性紅斑、急性薬物中毒、ライター病
- (b) ベーチェット病の主症状の1つをもつ疾患  
口腔粘膜症状：慢性再発性アフタ症、Lipschutz陰部潰瘍  
皮膚症状：化膿性毛囊炎、尋常性瘡瘡、結節性紅斑、遊走性血栓性静脈炎、単発性血栓性静脈炎、スウィート病  
眼症状：サルコイドーシス、細菌性および真菌性眼内炎、急性網膜壊死、サイトメガロウイルス網膜炎、HTLV-1関連ぶどう膜炎、トキソプラズマ網膜炎、結核性ぶどう膜炎、梅毒性ぶどう膜炎、ヘルペス性虹彩炎、糖尿病虹彩炎、HLA-B27関連ぶどう膜炎、仮面症候群
- (c) ベーチェット病の主症状および副症状とまぎらわしい疾患  
口腔粘膜症状：ヘルペス口唇・口内炎（単純ヘルペスウイルス1型感染症）  
外陰部潰瘍：単純ヘルペスウイルス2型感染症  
結節性紅斑様皮疹：結節性紅斑、バザン硬結性紅斑、サルコイドーシス、スウィート病  
関節炎症状：関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、強皮症などの膠原病、痛風、乾癬性関節症  
消化器症状：急性虫垂炎、感染性腸炎、クローン病、薬剤性腸炎、腸結核  
副睾丸炎：結核  
血管系症状：高安動脈炎、バージャー病、動脈硬化性動脈瘤  
中枢神経症状：感染症・アレルギー性の髄膜・脳・脊髄炎、全身性エリテマトーデス、脳・脊髄の腫瘍、血管障害、梅毒、多発性硬化症、精神疾患、サルコイドーシス

<重症度分類>

Ⅱ 度以上を医療費助成の対象とする

ベーチェット病の重症度基準

Stage	内容
I	眼症状以外の主症状(口腔粘膜のアフタ性潰瘍、皮膚症状、外陰部潰瘍)のみられるもの
II	Stage I の症状に眼症状として虹彩毛様体炎が加わったもの Stage I の症状に関節炎や副睾丸炎が加わったもの
III	網脈絡膜炎がみられるもの
IV	失明の可能性があるか、失明に至った網脈絡膜炎およびその他の眼合併症を有するもの 活動性、ないし重度の後遺症を残す特殊病型(腸管ベーチェット病、血管ベーチェット病、神経ベーチェット病)である
V	生命予後に危険のある特殊病型ベーチェット病である 中等度以上の知能低下を有す進行性神経ベーチェット病である
VI	死亡(a. ベーチェット病の症状に基づく原因 b.合併症によるものなど、原因を記載すること)

注 1 Stage I・IIについては活動期(下記参照)病変が1年間以上みられなければ、固定期(寛解)と判定するが、判定基準に合わなくなった場合には固定期からはずす。

2 失明とは、両眼の視力の和が 0.12 以下もしくは両眼の視野がそれぞれ 10 度以内のものをいう。

3 ぶどう膜炎、皮下血栓性静脈炎、結節性紅斑様皮疹、外陰部潰瘍(女性の性周期に連動したものは除く)、関節炎症状、腸管潰瘍、進行性の中樞神経病変、進行性の血管病変、副睾丸炎のいずれかがみられ、理学所見(眼科的診察所見を含む)あるいは検査所見(血清 CRP、血清補体価、髄液所見、腸管内視鏡所見など)から炎症兆候が明らかなもの。

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

# 指定難病の要件について

平成26年7月28日

## 難病の定義

### 難病

- 発病の機構が明らかでなく
- 治療方法が確立していない
- 希少な疾病であって
- 長期の療養を必要とするもの

患者数等による限定は行わず、他の施策体系が樹立されていない疾病を幅広く対象とし、調査研究・患者支援を推進

例:悪性腫瘍は、がん対策基本法において体系的な施策の対象となっている

### 指定難病

難病のうち、以下の要件の全てを満たすものを、患者の置かれている状況からみて良質かつ適切な医療の確保を図る必要性が高いものとして、厚生科学審議会の意見を聴いて厚生労働大臣が指定

- 患者数が本邦において一定の人数<sup>(注)</sup>に達しないこと
- 客観的な診断基準(又はそれに準ずるもの)が確立していること

(注)人口の0.1%程度以下であることを厚生労働省令において規定する予定。

医療費助成の対象

## 指定難病の要件について<1>

### (1) 「発病の機構が明らかでない」ことについて

- 以下のように整理してはどうか。
  - ① 原因が不明、かつ／あるいは、病態が未解明な疾患が該当するものとする。
  - ② 原因遺伝子などが判明している場合であっても病態の解明が不十分な場合は、①に該当するものとする。
  - ③ 外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって疾病が発症することが明確であり、当該要因を回避・予防することにより発症させないことが可能な場合は①に該当しないものとする。
  - ④ ウイルス等の感染が原因となって発症する疾病については、原則として①に該当しないものとする。ただし、ウイルス等の感染が契機となって発症するものであって、一般的に知られた感染症状と異なる発症形態を示し、症状が出現する機序が未解明なものなどについては、個別に検討を行うものとする。
  - ⑤ 二次性のものは、原則として①に該当しないものとして、原疾患によってそれぞれ判断を行うものとする。

## 指定難病の要件について<2>

### (2) 「治療方法が確立していない」ことについて

- 以下のいずれかの場合に該当するものとしてはどうか。
  - ① 治療方法が全くない。
  - ② 対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあるが、根治のための治療方法はない。
  - ③ 一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、継続的な治療が必要。
  
- 治療を終了することが可能となる標準的な治療方法が存在する場合には、該当しないものとするが、臓器移植を含む移植医療については、機会が限定的であることから現時点では完治することが可能な治療方法には含めないこととしてはどうか。

## 指定難病の要件について<3>

### (3) 「長期の療養を必要とする」ことについて

- 以下のように整理してはどうか。
  - ① 疾病に起因する症状が長期にわたって継続する場合であり、基本的には発症してから治癒することなく生涯にわたり症状が持続もしくは潜在する場合を該当するものとする。
  - ② ある一定の期間のみ症状が出現し、その期間が終了した後は症状が出現しないようなもの(急性疾患等)は該当しないものとする。
  - ③ 症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない疾患については、該当しないものとする。



## 指定難病の要件について<4>

### (4) 「患者数が本邦において一定の人数に達しないこと」について

- 「一定の人数」として示されている「人口の0.1%程度以下」について、以下のように整理してはどうか。
  - ① 本検討会で議論を行う時点で入手可能な直近の情報に基づいて、計算する。  
※本邦の人口は約1.27億人、その0.1%は約12.7万人(「人口推計」(平成26年1月確定値)(総務省統計局)より)
  - ② 当面の間は、0.15%未満を目安とすることとし、具体的には患者数が18万人(0.142%)未満であった場合には「0.1%程度以下」に該当するものとする。
  - ③ この基準の適用に当たっては、上記を参考にしつつ、個別具体的に判断を行うものとする。
  
- 患者数の取扱いについては、以下のようにしてはどうか。
  - ① 希少疾患の患者数をより正確に把握するためには、(a)一定の診断基準に基づいて診断された当該疾患の(b)全国規模の(c)全数調査という3つの要件を満たす調査が望ましいものとする。
  - ② 医療費助成の対象疾患については、上記3つの要件を最も満たし得る調査として、難病患者データベース(仮称)に登録された患者数(※)をもって判断するものとする。  
※ 医療受給者証保持者数と、医療費助成の対象外だが登録されている者の数の合計
  - ③ 医療費助成の対象疾患ではない場合などは、研究班や学会が収集した各種データを用いて総合的に判断する。当該疾患が指定難病として指定された場合などには、その後、難病患者データベースの登録状況を踏まえ、本要件を満たすかどうか、改めて判断するものとする。

## 指定難病の要件について<5>

### (5) 「診断に関し客観的な指標による一定の基準が定まっていること」 について

○ 以下のように整理してはどうか。

- ① 客観的な指標については、画像検査や遺伝子解析の結果、生理学的検査、病理所見のみではなく、視診、聴診、打診、触診等によって医学的に他覚的所見として判断されるものを含めるものとする。
- ② 「一定の基準」とは、以下に該当するものとする。
  - i. 関連学会等(国際的な専門家の会合を含む)による承認を受けた基準や、すでに国際的に使用されている基準等、専門家間で一定の合意が得られているもの
  - ii. iには該当しないものの、客観的な指標により診断されることが明らかであり、iの合意を得ることを目指しているなどiに相当すると認めたもの。この場合、関連学会等のとりまとめ状況を適宜把握する。

## 認定基準についての考え方<1>

- 医療費助成の対象患者の認定基準については、確立された対象疾患の診断基準とそれぞれの疾患の特性に応じた重症度分類等を組み込んで作成し、個々の疾患ごとに設定することとしてはどうか。
- 診断基準の検討に当たっては、以下の事項に留意することとしてはどうか。
  - ① 必要な検査を列挙し、満たすべき検査値などについても具体的に記載すること
  - ② 複数の検査や症状の組み合わせを必要とする場合は、一義的な解釈となるようにすること
  - ③ 診断基準の中に不全型、疑い例等が含まれる場合については、それぞれの定義を明確にし、医学的に治療を開始することが妥当と判断されるものが認定されるようにすること

## 認定基準についての考え方<2>

- 重症度分類等の検討に当たっては、以下の事項に留意することとしてはどうか。
  - 「日常生活又は社会生活に支障がある者」という考え方を医学的な観点から反映させて定める。
  - 疾患ごとに作成されている重症度分類等がある場合は、原則として当該分類等を用いる。
  - 疾患ごとに作成されている重症度分類等では日常生活又は社会生活への支障の程度が明らかではない場合、または、重症度分類等がない場合は、以下のような対応を検討する。
    - ① 疾患領域等ごとに作成されている重症度分類等を、疾患の特性に応じて用いる。  
※例：心、肺、肝、腎、視力、聴力、ADL等
    - ② 段階的な重症度分類等の定めはないが、診断基準自体が概ね日常生活又は社会生活への支障の程度を表しているような疾患については、当該診断基準を重症度分類等として用いる。

(参考)

現行の医療費助成の対象疾患のうち重症度分類等を勘案して認定している12疾患

【疾患名】

【認定対象の考え方】

劇症肝炎

昏睡Ⅱ度以上の肝性脳症等

パーキンソン病

Yahr分類3度以上、かつ生活機能障害度が2度以上

後縦靭帯骨化症

日常生活への支障及び上肢、下肢運動機能が低下したもの

表皮水疱症

接合部型及び栄養障害型のみ

広範脊柱管狭窄症

生活機能障害度が2度以上

原発性胆汁性肝硬変

無症候性以外のもの

重症急性膵炎

軽症ならびに中等症は対象外

特発性間質性肺炎

重症度分類にてⅢ度以上

網膜色素変性症

重症度分類にてⅡ度以上

神経線維腫症Ⅰ型

重症度分類にてStage 4以上

バッド・キアリ症候群

門脈圧亢進所見のある症例に限定

黄色靭帯骨化症

日常生活への支障及び上肢、下肢運動機能が低下したもの

# 現行の医療費助成の対象疾患の重症度分類①

## ●パーキンソン病で用いている重症度分類

Yahr分類3度以上、かつ生活機能障害度が2度以上

Hoehn&Yahr重症度

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



生活機能障害度

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



① 部分的介助を要する

## ●特発性間質性肺炎で用いている重症度分類

新重症度分類	安静時動脈血酸素分圧	6分間歩行時 SpO <sub>2</sub>
I	80Torr 以上	
II	70Torr 以上 80Torr 未満	90%未満の場合はIIIにする
III	60Torr 以上 70Torr 未満	90%未満の場合はIVにする (危険な場合は測定不要)
IV	60Torr 未満	測定不要



注釈
健康な人とはほぼ同等
通常の日常動作は可能
軽度の運動でも症状が出現する
運動が難しい

② 軽度の運動が制約される

## 現行の医療費助成の対象疾患の重症度分類②

### ●後縦靭帯骨化症、黄色靭帯骨化症で用いている重症度分類

(※画像所見で骨化が証明され、しかもそれが神経障害の原因となって、日常生活上支障となる著しい運動機能障害を伴うもの。運動機能障害は下表で評価・認定する。)

表：日本整形外科学会頸部脊椎症性脊髄症治療成績判定基準(抜粋)

#### I 上肢運動機能

0. 箸又はスプーンのいずれを用いても自力では食事をすることができない。
1. スプーンを用いて自力で食事ができるが、箸ではできない。
2. 不自由ではあるが、箸を用いて食事ができる。
3. 箸を用いて日常食事をしているが、ぎこちない。
4. 正常

注1 きき手ではない側については、ひもむすび、ボタンかけなどを参考とする。

注2 スプーンは市販品を指し、固定用バンド、特殊なグリップなどを使用しない場合をいう。

#### II 下肢運動機能

0. 歩行できない。
1. 平地でも杖又は支持を必要とする。
2. 平地では杖又は支持を必要としないが、階段ではこれらを要する。
3. 平地・階段ともに杖又は支持を必要としないが、ぎこちない。
4. 正常

注1 平地とは、室内又はよく舗装された平坦な道路を指す。

注2 支持とは、人による介助、手すり、つかまり歩行の支えなどをいう。

(※頸髄症：I、IIいずれかが2点以下。ただし、I、IIの合計点が7点でも手術治療を行う場合は認める。  
胸髄症あるいは腰髄症：IIが2点以下。ただし、3点でも手術治療を行う場合は認める。)

## 現行の医療費助成の対象疾患の重症度分類③

### ● 網膜色素変性症で用いている重症度分類

I 度: 矯正視力0.7 以上, かつ視野狭窄なし

II 度: 矯正視力0.7 以上, 視野狭窄あり

III 度: 矯正視力0.7 未満, 0.2 以上

IV 度: 矯正視力0.2 未満

注: 矯正視力・視野ともに, 良好な方の眼の測定値を用いる。

### 特定疾患治療研究事業の対象範囲

診断基準により網膜色素変性症と診断された者のうち, 重症度分類の II, III, IV 度の者を対象とする。



## 疾患領域毎の重症度分類等の例

### ●循環器領域で用いられるNYHA分類

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

### ●肝臓領域で用いられるChild-Pugh分類

項目 \ ポイント	1点	2点	3点
脳症	ない	軽度	時々昏睡
腹水	ない	少量	中等量
血清ビリルビン値 (mg/dl)	2.0未満	2.0～3.0	3.0超
血清アルブミン値 (g/dl)	3.5超	2.8～3.5	2.8未満
プロトロンビン活性値 (%)	70超	40～70	40未満

各項目の点数の合計で分類する。

分類	点数
A	5～6点
B	7～9点
C	10～15点

## 「指定難病の要件について」に係る主な意見について

(第1回委員会での指摘事項の概要)

### 1. 指定難病の要件について

(全般)

- これまでに医療費助成の対象となっている特定疾患と指定難病とでは、要件の基本的な考え方に大きな変更はないが、特定疾患であっても改めて指定難病としての要件を満たしているか、検討を行うべき。
- 小児慢性特定疾病と指定難病は別の制度であり、小児慢性特定疾病であるか否かに関わらず、指定難病の要件に基づき個別に検討を行うべき。

(1)「発病の機構が明らかでない」ことについて

- 病態の解明が十分、不十分のいずれにあたるかについては、根治的な治療方法の有無も含めて総合的に検討を行うべきではないか。
- 特定の外的要因と疾病との関係が明らかとされている場合であっても、日常生活を送る上で避けることが事実上困難な要因の場合には、「発病の機構が明らか」と機械的に判断することは避けるべきではないか。
- ウイルス等の感染が原因となって発症するとされる疾病の中にも、その因果関係が十分に解明されていないものもあり、個々の病態に基づき判断することとしてはどうか。
- がん等の明らかな先行疾病があり、その疾病に連続してみられる症状は、二次性としてよいのではないか。一方で、合併することは多いが、因果関係が明らかでないものについては、個々の病態に基づき判断することとしてはどうか。

(2)「治療方法が確立していない」ことについて

- 継続的な治療により症状の改善が期待できるが、治癒することが見込まれない疾病については、重症度を設定する際にその治療方法や治療効果を検討することとしてはどうか。

(3)「長期の療養を必要とする」ことについて

- 「症状が総じて療養を必要としない程度」については、将来的な重症化リスクに係る医学的知見を加味して判断してはどうか。

(4)「患者数が本邦において一定の人数に達しないこと」について

- 資料にある考え方で、進めてはどうか。

(5)「診断に関し客観的な指標による一定の基準が定まっていること」について

<「客観的な指標」について>

- 生化学的検査(血清学的検査)についても記載するとともに、視診、聴診、打診、触診等については、理学的所見として他の検査と同等な「客観的な指標」であることが明確にわかる記載とすべき。

<「一定の基準」について>

- 学会や国際的専門家会合等において完全に承認されている基準は限られており、医療者間でコンセンサスのある基準は議論の対象としてはどうか。

## 2. 認定基準についての考え方

- 重症度分類についても医師の専門性による判断のみに頼ることなく、客観的なデータに基づき判断できるものとすべきではないか。
- 重症度分類を検討するにあたっては、症状の程度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ことが前提である。