

○ 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来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。

シェーグレン病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病は、病変が涙腺、唾液腺に局限する腺型と病変が全身諸臓器に及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(原発性胆汁性胆管炎、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、対症療法が中心となる。眼乾燥症には人工涙液、ヒアルロン酸ナトリウム、ジクアホソルナトリウム、レバミピドの点眼が行われる。強度の眼乾燥症に対しては、涙点プラグが有効である。口腔乾燥症には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。内服薬では唾液分泌促進薬であるセビメリン塩酸塩、ピロカルピン塩酸塩が用いられる。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。その他、麦門冬湯、ブロムヘキシン塩酸塩なども用いられる。また、免疫抑制薬のミゾリビ

ンの有効性が報告されている。腺外病変を伴う場合はその治療を行う。関節痛や関節炎には非ステロイド抗炎症薬が功を奏する。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。原発性胆汁性胆管炎に対しては、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、唾液分泌促進薬や新規点眼薬（ジクアホソルナトリウム、レバミピド）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悪性リンパ腫の併発、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（令和元年度医療受給者証保持者数）
16,022 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 東京医科歯科大学 生涯免疫難病学講座 教授 森 雅亮

<診断基準>

シェーグレン病(SjD)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 4mm^2 当たり1focus 以上
 - B) 涙腺組織でリンパ球浸潤が 4mm^2 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 未満の小点状陰影)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、又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) シルマー(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)でスコア 3 以上
 - B) シルマー(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(角膜に染色あり)
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

診断のカテゴリー

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病と診断する。

<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≥ 1cm 又は単径≥ 2cm 2 リンパ節腫脹:領域不問≥ 2cm 又は単径≥ 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(≤ 3cm)、あるいは限局した顎下腺又は涙腺の腫脹 2 耳下腺腫脹(>3cm)、あるいは目立った顎下腺又は涙腺の腫脹 (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$\geq 60\%$)

	3 高度の活動性肺病変で、HRCT で間質性肺病変があり、$\geq$の2項目のいずれかを満たす 安静時息切れあり(NYHA III、IV) 呼吸機能検査以上(DLCO<40%、あるいはFVC<60%) (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)
腎病変	0 現在、活動性腎病変なし(蛋白尿<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 1 以下に示すような腎不全のない軽度の活動性腎病変($GFR \geq 60$ mL/分) 尿細管アシドーシス 糸球体病変で蛋白尿(0.5~1g/日)を伴い、かつ血尿がない 2 以下に示すような中等度活動性腎病変 腎不全($GFR < 60$ mL/分)を伴う尿細管性アシドーシス 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 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 3 以下に示すような高活動性腎病変 糸球体病変で蛋白尿(>1.5g/日)を伴う、あるいは血尿、あるいは腎不全を認める 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 (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)
筋症状	0 現在、活動性の筋症状なし 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 脱力はない CK は基準値(N)の2倍以下($N < CK \leq 2N$) 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 脱力(MMT≥ 4) CK 上昇を伴う($2N < CK \leq 4N$) 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 脱力(MMT≤ 3) CK 上昇を伴う($CK > 4N$) (ステロイドによる筋脱力を除く)
末梢神経障害	0 現在、活動性の末梢神経障害なし 1 以下に示すような軽度活動性末梢神経障害

	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 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) 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$\leq 3/5$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$\leq 3/5$、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又は疾患に無関係の末梢神経障害は活動性なしとする。)
中枢神経障害	0 現在、活動性の中中枢神経障害なし 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 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又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又は疾患に無関係の中中枢神経障害は活動性なしとする。)
血液障害	0 自己免疫性血球減少なし 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($1000 < \text{好中球} < 1500/\text{mm}^3$)を伴う 貧血($10 < \text{Hb} < 12\text{g/dL}$)を伴う 血小板減少($10 \text{ 万} < \text{血小板} < 15 \text{ 万}/\mu\text{L}$)を伴う あるいはリンパ球減少($500 < \text{リンパ球} < 1000/\text{mm}^3$)を認める 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($500 \leq \text{好中球} \leq 1000/\text{mm}^3$)を伴う 貧血($8 \leq \text{Hb} \leq 10\text{g/dL}$)を伴う 血小板減少($5 \text{ 万} \leq \text{血小板} \leq 10 \text{ 万}$)を伴う あるいはリンパ球減少($\text{リンパ球} \leq 500/\text{mm}^3$)を認める 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($\text{好中球} < 500$)を伴う 貧血($\text{Hb} < 8\text{g/dL}$)を伴う

	血小板減少(血小板<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。)
生物学的所見	0 下記の生物学的所見なし 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、低 C3 又は低 CH50) 高 γ グロブリン血症、高 IgG 血症($1600 \leq \text{IgG} \leq 2000\text{mg/dL}$) 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 γ グロブリン血症、高 IgG 血症($\text{IgG} \geq 2000\text{mg/dL}$) 最近出現した低 γ グロブリン血症、低 IgG 血症($\text{IgG} < 500\text{mg/dL}$)

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

○ 概要

1. 概要

巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変)は顔面・口腔・咽喉頭・頸部に先天性に発症する巨大腫瘍性のリンパ管形成異常であり、ゴーハム病(リンパ管腫症)とは異なる。リンパ管奇形(リンパ管腫)は大小のリンパ嚢胞を中心に構成される腫瘍性病変で、多くの場合病変の範囲拡大や離れた部位の新たな出現はない。血管病変を同時に有することもあり、診断・治療に注意を要する。生物学的には良性であるが、特に病変が大きく広範囲に広がるものは難治性で、機能面のみならず整容面からも患者の QOL は著しく制限される。全身どこにでも発生しうるが、特に頭頸部や縦隔、腋窩、腹腔・後腹膜内、四肢に好発する。

なかでも頸部顔面巨大病変は、気道圧迫、摂食・嚥下困難など生命に影響を及ぼし、さらに神経や他の主要な脈管と絡み合って治療が困難となることから、他部位の病変とは別の疾患概念を有する。病変内のリンパ嚢胞の大きさや発生部位により主に外科的切除と硬化療法が選択されるが、完治はほぼ不可能で、出生直後から生涯にわたる長期療養を必要とする。

2. 原因

胎生期のリンパ管形成異常により生じた病変と考えられている。発生原因は明らかでない。

3. 症状

ほとんどの場合症状は出生時から出現する。頸部・舌・口腔病変で中下咽頭部での上気道狭窄、縦隔病変で気管の狭窄による呼吸困難の症状を呈し、多くにおいて気管切開を要する。舌・口腔・鼻腔・顔面病変では摂食・嚥下困難、上下顎骨肥大、骨格性閉口不全、閉塞性睡眠時無呼吸、構音機能障害を来す。眼窩・眼瞼病変では開瞼・閉瞼不全、眼球突出・眼位異常、視力低下を呈し、眼窩内出血・感染などにより失明に至ることもある。耳部病変では外耳道閉塞、中耳炎、内耳形成不全などにより聴力障害・平衡感覚障害などを来す。皮膚や粘膜にリンパ管病変が及ぶ場合は集簇性丘疹がカエルの卵状を呈し(いわゆる限局性リンパ管腫)、リンパ瘻・出血・感染を繰り返す。顔面巨大病変では腫瘍形成・変色・変形により高度の醜状を呈し、社会生活への適応を生涯にわたり制限される。どの部位の病変においても、経過中に内部に感染や出血を起こし、急性の腫脹・炎症を繰り返す。

4. 治療法

呼吸困難、摂食障害、感染などの各症状に対しては状態に応じて対症的に治療する。リンパ管奇形(リンパ管腫)自体の治療の柱は外科的切除と硬化療法であり、多くの場合この組み合わせで行われる。硬化療法には OK-432、ブレオマイシン、アルコール、高濃度糖水、フィブリン糊等が用いられる。一般的にリンパ嚢胞の小さいものは硬化療法が効きにくい。抗癌剤、インターフェロン療法、ステロイド療法などの報告があり、プロプラノロール、mTOR 阻害剤、サリドマイド等が国外を中心として治療薬として検討されているが効果は証明されていない。巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変)は、現時点でいずれの治療法を用いても完治は困難である。

5. 予後

頸部顔面の巨大病変で広範囲かつ浸潤性の分布を示す場合、原疾患のみで死に至ることは稀であるが、治療に抵抗性で持続的機能的障害（呼吸障害、摂食・嚥下障害、視力障害、聴覚障害、など）のみならず整容面（高度醜状）からも大きな障害を生じ、出生直後から生涯にわたり療養を要する。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
約 600 人
2. 発病の機構
不明（遺伝性はなく、リンパ管の発生異常と考えられている。）
3. 効果的な治療方法
未確立
4. 長期の療養
必要（療養は多くの場合出生直後から長期に渡る。）
5. 診断基準
あり（研究班作成、学会承認の診断基準あり）
6. 重症度分類
①～④のいずれかを満たすものを対象とする。
 - ① modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸の評価スケールを用いて、いずれかが3以上。
 - ② 聴覚障害：高度難聴以上。
 - ③ 視覚障害：良好な方の眼の矯正視力が 0.3 未満。
 - ④ 以下の出血、感染に関するそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上。

○ 情報提供元

平成 26 年度「難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究」

研究代表者 聖マリアンナ医科大学放射線医学講座 病院教授 三村秀文

平成 21-23 年度「日本におけるリンパ管腫患者（特に重症患者の長期経過）の実態調査及び治療指針の作成に関する研究」研究代表者、平成 24-25 年度「小児期からの消化器系希少難治性疾患群の包括的調査研究とシームレスなガイドライン作成」、平成 26 年度「小児期からの希少難治性消化管疾患の移行期を包含するガイドラインの確立に関する研究班」、平成 26 年度「小児呼吸器形成異常・低形成疾患に関する実態調査および診療ガイドライン作成に関する研究班」研究分担者

慶應義塾大学 小児外科 講師 藤野明浩

<診断基準>

巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変)の診断は、(I)脈管奇形診断基準に加えて、後述する(II)細分類診断基準にて巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変)と診断されたものを対象とする。鑑別疾患は除外する。

(I)脈管奇形(血管奇形及びリンパ管奇形)診断基準

軟部・体表などの血管あるいはリンパ管の異常な拡張・吻合・集簇など、構造の異常から成る病変で、理学的所見、画像診断あるいは病理組織にてこれを認めるもの。

本疾患には静脈奇形(海綿状血管腫)、動静脈奇形、リンパ管奇形(リンパ管腫)、リンパ管腫症・ゴーハム病、毛細血管奇形(単純性血管腫・ポートワイン母斑)及び混合型脈管奇形(混合型血管奇形)が含まれる。

鑑別診断

1. 血管あるいはリンパ管を構成する細胞等に腫瘍性の増殖がある疾患

例)乳児血管腫(イチゴ状血管腫)、血管肉腫など

2. 明らかな後天性病変

例)一次性静脈瘤、二次性リンパ浮腫、外傷性・医原性動静脈瘻、動脈瘤など

(II)細分類

①巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変) 診断基準

生下時から存在し、以下の1、2、3、4の全ての所見を認める。ただし、5の(a)又は(b)又は(c)の補助所見を認めることがある。巨大の定義は患者の手掌大以上の大きさとする。手掌大とは、患者本人の指先から手関節までの手掌の面積をさす。

1. 理学的所見

頸部顔面に圧迫により変形するが縮小しない腫瘍性病変を認める。

2. 画像所見

超音波検査、CT、MRI等で、病変内に大小様々な1つ以上の嚢胞様成分が集簇性もしくは散在性に存在する腫瘍性病変として認められる。嚢胞内部の血流は認めず、頸部顔面の病変が患者の手掌大以上である。

3. 嚢胞内容液所見

リンパ(液)として矛盾がない。

4. 除外事項

奇形腫、静脈奇形(海綿状血管腫)、被角血管腫、他の水疱性・嚢胞性疾患(ガマ腫、正中頸嚢胞)等が否定されること。

単房性巨大嚢胞のみからなるものは対象から除外。

5. 補助所見

(a)理学的所見

・深部にあり外観上明らかでないことがある。

- ・皮膚や粘膜では丘疹・結節となり、集簇しカエルの卵状を呈することがあり、ダーモスコピーにより嚢胞性病変を認める。
- ・経過中病変の膨らみや硬度は増減することがある。
- ・感染や内出血により急激な腫脹や疼痛を来すことがある。
- ・病変内に毛細血管や静脈の異常拡張を認めることがある。

(b)病理学的所見

肉眼的には、水様ないし乳汁様内容液を有し、多嚢胞状又は海綿状断面を呈する病変。組織学的には、リンパ管内皮によって裏打ちされた大小さまざまな嚢胞状もしくは不規則に拡張したリンパ管組織よりなる。腫瘍性の増殖を示す細胞を認めない。

(c)嚢胞内容液所見

嚢胞内に血液を混じることがある。

特記事項

上記のリンパ管病変が明らかに多発もしくは浸潤拡大傾向を示す場合には、リンパ管腫症・ゴーハム病と診断する。

<重症度分類>

①～④のいずれかを満たすものを対象とする。

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

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

日本脳卒中学会版

食事・栄養 (N)

0. 症候なし。

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

2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。

3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。

4. 補助的な非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)を必要とする。

5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

呼吸 (R)

0. 症候なし。

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

②聴覚障害: 以下の3高度難聴以上

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

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

③視覚障害: 良好な方の眼の矯正視力が 0.3 未満。

④下の出血、感染に関するそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

出血

1. ときおり出血するが日常の務めや活動は行える。
2. しばしば出血するが、自分の身の周りのことは医療的処置なしに行える。
3. 出血の治療ため一年間に数回程度の医療的処置を必要とし、日常生活に制限を生じるが、治療によって出血予防・止血が得られるもの。
4. 致死的な出血のリスクをもつもの、又は、慢性出血性貧血のため月一回程度の輸血を定期的に必要とするもの。
5. 致死的な出血のリスクが非常に高いもの。

感染

1. ときおり感染を併発するが日常の務めや活動は行える。
2. しばしば感染を併発するが、自分の身の周りのことは医療的処置なしに行える。
3. 感染・蜂窩織炎の治療ため一年間に数回程度の医療的処置を必要とし、日常生活に制限を生じるが、治療によって感染症状の進行を抑制できるもの。
4. 敗血症などの致死的な感染を合併するリスクをもつもの。
5. 敗血症などの致死的な感染を合併するリスクが非常に高いもの。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

○ 概要

1. 概要

巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)は、頸部・口腔・咽頭的全領域にびまん性連続性に発症する巨大腫瘍性の静脈形成異常である。

静脈奇形は胎生期における脈管形成の異常であり、静脈類似の血管腔が増生する低流速の血液貯留性病変である。先天異常の一種と考えられるが、学童期や成人後の後天的な発症も少なくない。従来「海綿状血管腫」「筋肉内血管腫」「静脈性血管腫」等と呼ばれてきたが、血管腫・脈管奇形の国際学会である ISSVA(International Society for the Study of Vascular Anomalies)が提唱する ISSVA 分類では、「静脈奇形」に統一されている。単一組織内で辺縁明瞭に限局するものから、辺縁不明瞭で複数臓器にびまん性に分布するものまで様々な病変があるが、びまん性巨大病変は難治で多種の障害をひきおこす。病状は加齢、妊娠、外傷などの要因により進行し、巨大なものでは血液凝固異常や心不全に至る。

なかでも頸部口腔咽頭びまん性巨大静脈奇形は、気道圧迫、摂食・嚥下困難など生命に影響を及ぼし、さらに重要な神経、血管や主要臓器と絡み合って治療困難であり、進行に伴い血液凝固異常や心不全、致死性的出血などを来すことから、他の病変とは別の疾患概念を有する。

静脈奇形の治療法としては主に外科的切除と硬化療法が選択されるが、巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)では完全切除は頸部・口腔・咽頭の重要機能の喪失につながりうるため不可能で、部分切除は致死的大量出血につながり、硬化療法は治療効果が限定的かつ一時的で悪化につながる場合もある。巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)は、高度難治性に進行し、大量出血や心不全による致死的な病態もあるため、対症療法も含めて生涯にわたる長期療養を必要とする。

2. 原因

先天性病変。胎生期における脈管形成の異常とされているが、発生原因は不明である。

3. 症状

巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)は先天性病変であることから発症は出生時から認めることが多いが、乳児期では奇形血管の拡張度が少なく、小児期での症状初発も稀ではない。女性では月経や妊娠により症状増悪を見る。自然消退はなく、男女とも成長や外的刺激などに伴って症状が進行・悪化する。進行に伴い、奇形血管内結石、血液凝固障害、疼痛、感染などが増悪し、高度の感染、出血、心不全は致死的となる。気道狭窄による呼吸困難の症状を呈し気管切開を要するが、前頸部に病変がある場合には気管切開すら困難となる。摂食・嚥下困難、顎骨の変形・吸収・破壊、骨格性咬合不全、閉塞性睡眠時無呼吸、構音機能障害を来す。皮膚や粘膜に病変が及ぶ場合は軽度の刺激で出血・感染を繰り返す。顔面巨大病変を伴う場合には腫瘍形成・変色・変形が顔面の広範囲にわたることにより高度の醜状を呈し、就学・就職・結婚など社会生活への適応を生涯にわたり制限される。

4. 治療法

静脈奇形一般の保存的治療として、血栓・静脈石予防としてアスピリンなどの投与が行われることがある。血管拡張抑制のために弾性ストッキングなどを用いた圧迫療法があるが、巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭び

まん性病変)では圧迫自体が呼吸・咀嚼・嚥下などの機能を阻害しかねない。また圧迫自体で疼痛増悪を来す場合もあり、継続困難となる場合が多い。血液凝固異常に対しては抗腫瘍剤投与や放射線照射は無効とされ、低分子ヘパリンなどの投与が行われる。日常的な疼痛や感染などの症状には、鎮痛剤・抗菌薬などによる一般的な対症療法が行なわれる。

侵襲的治療の主なものは硬化療法と切除手術である。薬物療法や放射線照射に有効性は認められていない。硬化療法は多数回の治療を要し、巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)では、硬化剤が頸静脈などを介して急速に大循環に流出するため治療効果が限定的かつ一時的で、むしろ悪化や心停止などにつながる場合もある。

巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)での完全切除は頸部・口腔・咽頭の重要機能の喪失につながりうるため不可能で、部分切除は術中止血困難でかつ慢性的血液凝固障害が播種性血管内凝固症候群(DIC)に移行するため、術中術後出血ともに致死的となる。

5. 予後

巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)は成長と共に病変が増大し、時間経過に伴い成人後も進行する。呼吸・嚥下・摂食・構音・疼痛・醜状などの重大な機能障害が進行し、高度の感染、出血、心不全は致死的となることなどから、社会的自立が困難となる。硬化療法、切除術などのあらゆる治療を単独もしくは複合的に用いても完治は望めず、病状の一時的制御にとどまる。進行性かつ難治性で、生命の危険に晒されうる疾患であり、対症療法も含めて生涯にわたる長期永続的な病状コントロールを必要とする。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
約 200 人
2. 発病の機構
不明(脈管の発生異常と考えられている。)
3. 効果的な治療方法
未確立(硬化療法、切除術。効果は一時的で難治性である。)
4. 長期の療養
必要
5. 診断基準
あり(研究班作成、日本形成外科学会、日本 IVR 学会承認の診断基準あり。)
6. 重症度分類
あり(重症度分類において、①～④のいずれかを満たすものを対象とする。)

○ 情報提供元

「難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究班」
研究代表者 聖マリアンナ医科大学放射線医学講座 病院教授 三村秀文

<診断基準>

巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)の診断は、(I)脈管奇形診断基準に加えて、後述する(II)細分類診断基準にて巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)と診断されたものを対象とする。鑑別疾患は除外する。

(I)脈管奇形(血管奇形及びリンパ管奇形)診断基準

軟部・体表などの血管あるいはリンパ管の異常な拡張・吻合・集簇など、構造の異常から成る病変で、理学的所見、画像診断あるいは病理組織にてこれを認めるもの。

本疾患には静脈奇形(海綿状血管腫)、動静脈奇形、リンパ管奇形(リンパ管腫)、リンパ管腫症・ゴーハム病、毛細血管奇形(単純性血管腫・ポートワイン母斑)及び混合型脈管奇形(混合型血管奇形)が含まれる。

鑑別診断

1. 血管あるいはリンパ管を構成する細胞等に腫瘍性の増殖がある疾患

例)乳児血管腫(イチゴ状血管腫)、血管肉腫など

2. 明らかな後天性病変

例)一次性静脈瘤、二次性リンパ浮腫、外傷性・医原性動静脈瘻、動脈瘤など

(II)細分類

②巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)診断基準

画像検査上、頸部・口腔・咽頭の全ての領域にびまん性連続性に病変を確認することは必須である。1の画像検査所見のみでは質的診断が困難な場合、2あるいは3を加えて診断される。巨大の定義は患者の手掌大以上の大きさとする。手掌大とは、患者本人の指先から手関節までの手掌の面積をさす。

1. 画像検査所見

超音波検査、MRI 検査、血管造影検査(直接穿刺造影あるいは静脈造影)、造影 CT 検査のいずれかで、頸部・口腔・咽頭の全ての領域にわたってびまん性かつ連続性に、拡張又は集簇した分葉状、海綿状あるいは静脈瘤状の静脈性血管腔を有する病変を認める。内部に緩徐な血流がみられるが、血栓や石灰化を伴うことがある。

2. 理学的所見

腫瘤状あるいは静脈瘤状であり、表在性病変であれば青色の色調である。圧迫にて虚脱する。病変部の下垂にて膨満し、拳上により虚脱する。血栓形成の強い症例などでは膨満や虚脱の徴候が乏しい場合がある。

3. 病理所見

拡張した血管の集簇がみられ、血管の壁には弾性線維が認められる。平滑筋が存在するが壁の一部で確認できないことも多い。成熟した血管内皮が内側を覆う。内部に血栓や石灰化を伴うことがある。

<重症度分類>

①～④のいずれかを満たすものを対象とする。

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

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

日本脳卒中学会版

食事・栄養 (N)

0. 症候なし。

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

2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。

3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。

4. 補助的な非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)を必要とする。

5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

呼吸 (R)

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

②聴覚障害: 以下の3高度難聴以上

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

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

③視覚障害: 良好な方の眼の矯正視力が 0.3 未満。

④以下の出血、感染に関するそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

出血

- 0. 症候なし。
- 1. ときおり出血するが日常の務めや活動は行える。
- 2. しばしば出血するが、自分の身の周りのことは医療的処置なしに行える。
- 3. 出血の治療ため一年間に数回程度の医療的処置を必要とし、日常生活に制限を生じるが、治療によって出血予防・止血が得られるもの。
- 4. 致死的な出血のリスクをもつもの、または、慢性出血性貧血のため月一回程度の輸血を定期的に必要とするもの。
- 5. 致死的な出血のリスクが非常に高いもの。

感染

- 0. 症候なし。
- 1. ときおり感染を併発するが日常の務めや活動は行える。
- 2. しばしば感染を併発するが、自分の身の周りのことは医療的処置なしに行える。
- 3. 感染・蜂窩織炎の治療ため一年間に数回程度の医療的処置を必要とし、日常生活に制限を生じるが、治療によって感染症状の進行を抑制できるもの。
- 4. 敗血症などの致死的な感染を合併するリスクをもつもの。
- 5. 敗血症などの致死的な感染を合併するリスクが非常に高いもの。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

○ 概要

1. 概要

巨大動静脈奇形(頸部顔面・四肢病変)は、顔面・口腔・咽喉頭・頸部又は四肢のうち一肢の広範囲に発症する巨大腫瘍性の動静脈形成異常である。

動静脈奇形(AVM)は胎生期における脈管形成の異常であり、病変内に動静脈短絡(シャント)を単一あるいは複数有し、拡張・蛇行した異常血管の増生を伴う高流速血管性病変である。先天異常の一種と考えられるが、学童期や成人後の後天的な発症も少なくない。単一組織内で辺縁明瞭に局限するものから、辺縁不明瞭で複数臓器にびまん性に分布するものまで様々な病変があるが、びまん性巨大病変は難治で多種の障害を引き起こす。病状は加齢、妊娠、外傷などの要因により進行し、巨大なものでは心不全に至る。

なかでも頸部顔面巨大動静脈奇形(頸部顔面の広範囲にわたる動静脈奇形)は、気道圧迫、摂食・嚥下困難など生命に影響を及ぼし、四肢巨大動静脈奇形(一肢のほぼ全体にわたる動静脈奇形)は、重度の持続的疼痛、患肢の虚血壊死、四肢機能不全などを来す。さらに両者ともに重要な神経、血管や主要臓器と絡み合って治療困難であり、進行に伴い心不全、致死性出血などを来すことから、他の病変とは別の疾患概念を有する。

治療法としては主に外科的切除と血管内治療(塞栓術、硬化療法)が選択されるが、巨大動静脈奇形(頸部顔面・四肢病変)では病変の再発進行が早く、治療効果は一時的となり、むしろ悪化にいたる場合もある。四肢の小病変では患肢切断により病変除去が可能となる場合もあるが、四肢巨大動静脈奇形は股関節や肩関節付近まで病変が及ぶため患肢切断術自体に致死的大量出血の危険性があり、完治は不可能である。頸部顔面巨大動静脈奇形は切断不能であることは自明であり、広範囲切除は致死性出血や顔面・鼻腔・口腔・頸部の重要機能の喪失につながりうるため、これも完治は不可能である。巨大動静脈奇形(頸部顔面・四肢病変)は、高度難治性に進行し、大量出血や心不全による致死的な病態もあるため、対症療法も含めて生涯にわたる長期療養を必要とする。

なお脳・脊髄といった中枢神経系が主体の動静脈奇形はそれ以外の部位とは診断・経過・治療法が異なり、指定難病としては頸部顔面・四肢の巨大動静脈奇形を対象とする。

2. 原因

先天性病変。胎生期における脈管形成の異常とされているが、発生原因は不明である。

3. 症状

動静脈奇形は先天性病変であることから発症は出生時から認めることが多いが、幼小児期ではシャント血流が少なく、成人期での症状初発も稀ではない。女性では月経や妊娠により症状増悪を見る。自然消退はなく、男女とも成長や外的刺激などに伴って症状が進行・悪化する。その進行度合いについては以下のSchöbinger病期分類が一般的に使用されている。初期(Stage I)では紅斑と皮膚温上昇を認め、腫脹はあっても軽度である。Stage IIでは腫脹の増大と拍動の触知、血管雑音の聴取などが認められる。Stage IIIでは、盗血現象による末梢のチアノーゼや萎縮、皮膚潰瘍、疼痛などが現れる。巨大動静脈奇形では動静脈シャ

ント血流増加にともなう右心負荷増大により心不全を呈する(StageIV)。

巨大動静脈奇形(頸部顔面・四肢病変)においては疼痛、感染、出血、皮膚・骨・軟部組織の潰瘍壊死などが難治性に進行し、高度の感染、出血、心不全は致命的となる。

頸部・舌・口腔病変では気道狭窄による呼吸困難の症状を呈し気管切開を要するが、前頸部に病変がある場合には気管切開すら困難となる。舌・口腔・鼻腔・顔面病変では、摂食・嚥下困難、顔面骨・上顎・下顎骨の変形・吸収・破壊、骨格性咬合不全、閉塞性睡眠時無呼吸、構音機能障害を来す。眼窩・眼瞼病変では開瞼・閉瞼不全、眼球突出・眼位異常、視力低下を呈し、眼窩内出血・感染などにより失明に至る。耳部病変では拍動音自覚が常時持続し、外耳道閉塞、中耳炎、内耳破壊などにより聴力障害・平衡感覚障害などを来す。皮膚や粘膜に病変が及ぶ場合は軽度の刺激で出血・感染を繰り返す。顔面巨大病変では腫瘤形成・変色・変形が顔面の広範囲にわたることにより高度の醜状を呈し、就学・就職・結婚など社会生活への適応を生涯にわたり制限される。

四肢では盗血現象などにより手指(足趾)のチアノーゼ、知覚障害、疼痛、皮膚潰瘍、出血、感染、壊死が多部位よりも難治性に進行する。患肢の変形、萎縮、骨融解などにより、運動機能障害を生じ、進行すると一肢機能全廃にいたる。骨盤部陰部にいたる場合には勃起障害などによる生殖機能不全や腸管・膀胱内浸潤による下血・血尿などを認めることがある。

4. 治療法

保存的治療として血管拡張抑制のために弾性ストッキングなどを用いた圧迫療法があるが、四肢巨大動静脈奇形では進行をわずかに遅らせる効果にとどまり、頸部顔面巨大動静脈奇形では圧迫自体が呼吸・咀嚼・開閉瞼などの機能を阻害しかねない。また圧迫自体で疼痛増悪を来す場合もあり、継続困難となる場合が多い。日常的な疼痛や感染などの症状には、鎮痛剤・抗菌薬などによる一般的な対症療法が行われる。

侵襲的治療の主なものは血管内治療(塞栓術・硬化療法)と切除手術である。薬物療法や放射線照射に有効性は認められていない。塞栓術・硬化療法は多数回の治療を要し、巨大動静脈奇形(頸部顔面・四肢病変)では残存病変の進行悪化が早いいため、効果は一時的・限定的である。

切除手術は、限局性病変で術後の整容・機能障害が問題視されない部位には良い適応となるが、頸部顔面巨大動静脈奇形での切除手術は大量出血などによる致命的危険性を伴い、顔面神経麻痺や高度醜状などの後遺症をとめない、良好な結果は得られない。四肢巨大動静脈奇形での切除手術は主要神経・血管の合併切除が不可避であり機能障害がほぼ必発である。四肢小病変では患肢切断により病変除去が可能となる場合もあるが、四肢巨大動静脈奇形は股関節や肩関節付近まで病変が及ぶため患肢切断術自体に致死的大量出血の危険があり、完治は不可能である。また病状の進行が軽度の早期症例では四肢機能が温存されているため、患肢切断術はかえって ADL(日常生活動作)を損なうため適応外となる。皮膚潰瘍に対しては有効な治療が少なく難治性・易再発性で、指(趾)壊死は壊死部直近の切断術を行ってもさらに進行し、より中枢での切断を余儀なくされる。

5. 予後

巨大動静脈奇形(頸部顔面・四肢病変)は成長と共に病変が増大し、時間経過に伴い成人後も進行す

る。視覚・呼吸・嚥下・摂食・構音・疼痛・醜状・四肢運動などの重大な機能障害が進行し、動脈性出血や心不全は致死的事となることなどから、社会的自立が困難となる。塞栓術・硬化療法、切除術などのあらゆる治療を単独もしくは複合的に用いても完治は望めず、病状の一時的制御にとどまる。進行性かつ難治性で、生命の危険に晒されうる疾患であり、対症療法も含めて生涯にわたる長期永続的な病状コントロールを必要とする。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
約 700 人
2. 発病の機構
不明(脈管の発生異常と考えられている。)
3. 効果的な治療方法
未確立(塞栓術・硬化療法、切除術。効果は一時的で難治性である。)
4. 長期の療養
必要
5. 診断基準
あり(研究班作成、日本形成外科学会、日本 IVR 学会承認の診断基準あり。)
6. 重症度分類
あり(重症度分類において、①～④のいずれかを満たすものを対象とする。)

○ 情報提供元

「難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究班」
研究代表者 聖マリアンナ医科大学放射線医学講座 病院教授 三村秀文

<診断基準>

巨大動静脈奇形(頸部顔面・四肢病変)の診断は、(I)脈管奇形診断基準に加えて、後述する(II)細分類診断基準にて巨大動静脈奇形(頸部顔面・四肢病変)と診断されたものを対象とする。鑑別疾患は除外する。

(I)脈管奇形(血管奇形及びリンパ管奇形)診断基準

軟部・体表などの血管あるいはリンパ管の異常な拡張・吻合・集簇など、構造の異常から成る病変で、理学的所見、画像診断あるいは病理組織にてこれを認めるもの。

本疾患には静脈奇形(海綿状血管腫)、動静脈奇形、リンパ管奇形(リンパ管腫)、リンパ管腫症・ゴーハム病、毛細血管奇形(単純性血管腫・ポートワイン母斑)及び混合型脈管奇形(混合型血管奇形)が含まれる。

鑑別診断

1. 血管あるいはリンパ管を構成する細胞等に腫瘍性の増殖がある疾患

例)乳児血管腫(イチゴ状血管腫)、血管肉腫など

2. 明らかな後天性病変

例)一次性静脈瘤、二次性リンパ浮腫、外傷性・医原性動静脈瘻、動脈瘤など

(II)細分類

②巨大動静脈奇形(頸部顔面・四肢病変)診断基準

頸部顔面又は四肢に画像検査上病変を確認することは必須である。2の画像検査所見のみでは質的診断が困難な場合、1あるいは3を加えて診断される。

巨大の定義は、頸部顔面においては患者の手掌大以上の大きさとする。手掌大とは、患者本人の指先から手関節までの手掌の面積をさす。四肢においては少なくとも一肢のほぼ全体にわたるものとする。

1. 理学的所見

血管の拡張や蛇行がみられ、拍動やスリル(シャントによる振動)を触知し、血管雑音を聴取する。

2. 画像検査所見

超音波検査、MRI検査、CT検査、動脈造影検査のいずれかにて動静脈の異常な拡張や吻合を認め、病変内に動脈血流を有する。頸部顔面では少なくとも1つの病変は患者の手掌大以上である。四肢においては少なくとも一肢のほぼ全体にわたるものである。

3. 病理所見

明らかな動脈、静脈のほかに、動脈と静脈の中間的な構造を示す種々の径の血管が不規則に集簇している。中間的な構造を示す血管の壁では弾性板や平滑筋層の乱れがみられ、同一の血管のなかでも壁の厚さはしばしば不均一である。また、毛細血管の介在を伴うこともある。

<重症度分類>

①～④のいずれかを満たすものを対象とする。

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

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

日本脳卒中学会版

食事・栄養 (N)

0. 症候なし。

1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。
3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。
4. 補助的な非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)を必要とする。
5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

呼吸 (R)

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

②聴覚障害: 以下の3高度難聴以上

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

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

③視覚障害: 良好な方の眼の矯正視力が 0.3 未満。

④以下の出血、感染に関するそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

出血

- 0. 症候なし。
- 1. ときおり出血するが日常の務めや活動は行える。
- 2. しばしば出血するが、自分の身の周りのことは医療的処置なしに行える。
- 3. 出血の治療ため一年間に数回程度の医療的処置を必要とし、日常生活に制限を生じるが、治療によって出血予防・止血が得られるもの。
- 4. 致死的な出血のリスクをもつもの、または、慢性出血性貧血のため月一回程度の輸血を定期的に必要とするもの。
- 5. 致死的な出血のリスクが非常に高いもの。

感染

- 0. 症候なし。
- 1. ときおり感染を併発するが日常の務めや活動は行える。
- 2. しばしば感染を併発するが、自分の身の周りのことは医療的処置なしに行える。
- 3. 感染・蜂窩織炎の治療ため一年間に数回程度の医療的処置を必要とし、日常生活に制限を生じるが、治療によって感染症状の進行を抑制できるもの。
- 4. 敗血症などの致死的な感染を合併するリスクをもつもの。
- 5. 敗血症などの致死的な感染を合併するリスクが非常に高いもの。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

○ 概要

1. 概要

脳白質脳症及び全身症状を伴う網膜血管障害 (RVCL-S: Retinal vasculopathy with cerebral leukoencephalopathy with systemic manifestations) は、three-prime repair exonuclease 1 (*TREX1*) の遺伝子変異によって発症する脳小血管病である。2007 年に、cerebroretinal vasculopathy (CRV)、hereditary endotheliopathy retinopathy nephropathy and stroke (HERNS)、hereditary vascular retinopathy (HVR) の3疾患の原因として *TREX1* 遺伝子が同定されて、RVCL-S という疾患名に統一された。RVCL-S は常染色体顕性遺伝形式を呈する。通常、無症状期を経て、40 から 50 歳代で網膜血管障害や大脳白質病変が出現する。大脳白質病変は比較的急速に病変と強い脳浮腫が拡大して、約 10 年の経過で亡くなる。大脳白質病変以外には、腎機能障害や肝機能障害を伴うことがあり、無症状期に偶発的に蛋白尿が指摘される症例もある。2023 年1月までに本邦では2家系2例の報告にとどまっているが、世界的には 11 家系 78 例の家系など RVCL 家系の報告が相次いでいる。従って、本邦では認知度が低い故、診断数が少数にとどまっていることが想定される。

2. 原因

TREX1 遺伝子の異常によって起こる。正常な *TREX1* は、核膜周囲に存在して、細胞質に存在する DNA 断片を分解することで、異常な免疫応答を抑制している。一方、RVCL 関連変異 *TREX1* は、遺伝子内に存在する膜貫通ドメイン (TMD: transmembrane domain) を欠くため、変異 *TREX1* 蛋白は核膜周囲の局在性を失い、核内と細胞質全体に分布するという局在異常を呈する。この結果、DNA 二本鎖切断損傷に対する相同組換え修復 (HDR: homology-directed repair) が障害されて、DNA 二本鎖切断損傷が蓄積することが重要と考えられている。しかし、何故、ある年齢から急速な脳浮腫を来すのかは全く未解明である。

3. 症状

遺伝子診断によって確定された RVCL-S 78 例の解析では、網膜血管障害は 84% でみられ、発症年齢は 42.5 ± 8.1 歳であった。大脳白質病変としては、リング状造影効果を伴う病変は 71%、結節性病変 (造影効果の有無を問わない) は 92% で認めた。頭部 CT では、52% に石灰化を認めた。神経症状としては、神経局所徴候が 56%、認知機能障害が 47%、精神症状が 39%、痙攣が 14% であった。神経外症状としては、肝機能障害が 70%、腎機能障害が 49%、レイノー現象 (初発症状にもなり得る) が 42%、貧血が 74%、消化管出血が 22% であった。また、乳癌の発症率が高い可能性が示されている。

4. 治療法

確立された治療法はない。

一方、DNA 損傷修復経路の異常が本疾患の発症や進行に関与していることが示唆されている。疫学的なデータはないが、病態が十分に解明されるまでは、DNA 損傷を促進することが想定される処置 (被ばくを伴う

検査・治療やDNA損傷をきたす抗がん剤投与など)は、必要性を十分に考慮し、最低限にとどめることが望ましい。よって乳癌検診なども、被検者の年齢等に応じて可能であれば、被ばくを避けた方法を推奨する。

5. 予後

RVCL-S 症例のうち、死亡例のみの解析では、発症から死亡までの期間は 9.1 ± 6.7 年(1-26 年)である。多くの症例は、発症 10 年程度で死に至り、本疾患の進行速度の速さが示唆されている。一方、発症後の日常生活動作に対する介助必要度の推移などは十分に検討されておらず、今後のデータの蓄積が必要である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

10 人未満

2. 発病の機構

DNA 損傷の蓄積が疑われている。急速に悪化する機序は全く不明である

3. 効果的な治療方法

未確立

4. 長期の療養

発症後 10 年で程度の療養で死に至る。

5. 診断基準

あり(研究班作成の診断基準あり、日本神経学会承認済)

6. 重症度分類

研究班で作成した障害臓器別の重症度分類を用い、中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「成人発症白質脳症の実態調査とレジストリ作成の研究班」

研究代表者 新潟大学脳研究所脳神経内科 教授 小野寺理

<診断基準>

Definite と Probable を対象とする。

A. 臨床所見

20～65歳の発症

B. 検査所見

1. 頭部MRIでの、多発性白質病変(※1、2)
2. 原因の特定できない、腎機能障害、または、肝機能障害を呈する(※3)
3. 原因の特定できない、網膜血管症を示す眼底所見を有する(※4)

※1:リング状、または、結節性の造影効果を伴うこともある。

※2:CTでの多発性石灰化病巣は、特徴的であるが、放射線曝露は疾患を悪化させる懸念があるので、頭部CT検査は推奨しない。

※3:重症度分類のグレード1以上に相当する。

※4:眼科的所見は、眼底検査・眼底写真、蛍光眼底造影、OCT/OCT-A等により確認されるRVCL-Sに伴う網膜小血管障害を示す所見を指す。以下の病期別区分は眼科的所見を評価・記載する際の目安であり、個々の所見のみで病期を決定するものではない。

<初期・中期にみられる所見>

- a. 毛細血管拡張(retinal telangiectasia)
- b. 網膜微小動脈瘤(retinal microaneurysm)
- c. 綿花様白斑(cotton-wool spot)
- d. 網膜前出血(preretinal hemorrhage)
- e. 網膜血管からの蛍光色素漏出(fluorescein leakage from retinal blood vessels)

<進行期にみられる所見>

- f. 毛細血管閉塞・消失(capillary dropout/capillary obliteration)
- g. 網膜無灌流領域または無血管域(retinal nonperfusion area/avascular area)
- h. 中心窩無血管野の拡大(enlargement of the foveal avascular zone)
- i. 網膜新生血管(retinal neovascularization)
- j. 網膜出血(retinal hemorrhage)

C. 遺伝学的検査

1. *TREX1*遺伝子の病的変異(※5)
2. 常染色体顕性遺伝形式(※6)

※5:エクソヌクラーゼ活性は残存し、C末端の膜貫通ドメインの機能を欠く変異。

※6:原因不明の脳腫瘍や若年性脳梗塞の家族歴も許容する。

D. 鑑別診断

他疾患を除外できる

※多発性硬化症、脳梗塞、脳腫瘍、CADASIL、HTRA1関連脳小血管病が鑑別になることがある。以下の症例では、特に *TREX1* 遺伝子変異検索を推奨する。

- a. 巨大な白質病巣をみとめ、ステロイドパルスの効果が限定的な症例。
- b. 脳腫瘍を疑われ、脳生検病理で脳腫瘍病理分類に当てはまる所見がない症例。

<診断のカテゴリー>

Definite: Bの1～3のいずれかを満たし、C-1を満たす

Probable1: A及びC-2を満たし、Bの2項目以上を満たし、Dを除外できる

Probable2: Aを満たし、Bの全てを満たし、Dを除外できる

Possible: A及びB-1を満たし、Dを除外できる

<重症度分類>

以下の表の中で、グレード2を1項目以上満たすときを重症、グレード2は満たさないがグレード1を2項目以上満たすときを中等症、それ以外を軽症として、中等症以上を対象とする

グレード 症状	0	1	2
mRS(※1)	0	1-2	3-5
頭部 MRI	異常所見なし	複数の大脳白質病変あり	造影効果を伴う大脳白質病変あり
腎機能障害	eGFR $\geq$ 60 ml/分 1.73m ² または/かつ 尿蛋白正常(尿蛋白/Cr 比 <0.15)	eGFR 30~59 ml/分 1.73m ² または/かつ 軽度尿蛋白(尿蛋白/Cr 比 0.15~0.49)	eGFR<29 ml/分 1.73m ² または/かつ 高度尿蛋白(尿蛋白/Cr 比 $\geq$ 0.5)
肝機能障害	AST と ALT が正常範囲内	AST または ALT > 100U/l	AST または ALT > 200U/l
網膜血管症	眼底検査で異常所見なし		眼底検査で網膜血管症に 矛盾しない所見を認める

※1: modified Rankin Scale (mRS) は、以下の食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いる

日本版 modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書		
modified Rankin Scale		参考にするべき点
0	全く症候がない	自覚症状及び他覚徴候が共にない状態である
1	症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状及び他覚徴候はあるが、発症以前から 行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2	軽度の障害: 発症以前の活動が全て行えるわけではない が、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあ るが、日常生活は自立している状態である

3	中等度の障害： 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4	中等度から重度の障害： 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5	重度の障害： 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である
6	死亡	

日本脳卒中学会版

食事・栄養 (N)

0. 症候なし。
1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。
3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。
4. 補助的な非経口的栄養摂取（経管栄養、中心静脈栄養など）を必要とする。
5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

呼吸 (R)

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

○ 概要

1. 概要

1972 年にフランスの皮膚科医 Liliane Schnitzler により最初に報告された疾患であり、間欠熱、関節痛（関節炎）、骨痛などを伴う慢性蕁麻疹様皮疹と、血清中に単クローン性 IgM（まれに IgG）を認めることを特徴とする。診断には国際的にストラスブール診断基準が用いられ、疾患概念は確立している。成人発症の自己炎症性疾患と考えられ、蕁麻疹診療ガイドラインでは、クリオピリン関連周期熱症候群（CAPS）とともに蕁麻疹関連疾患の一つと位置づけられている。これまでに報告されている症例数は、世界で約 700 例、本邦で約 40 例と稀である。

2. 原因

原因遺伝子は同定されておらず、非遺伝性疾患と考えられている。抗 IL-1 療法の有効性などからインフラマソーム活性化の関与が示唆されているが、単クローン性 IgM あるいは IgG 産生との関連は明らかではない。ミエロイド系細胞特異的に *NLRP3* 遺伝子の体細胞モザイクが見出されたとの報告があるが、その普遍性は明らかではなく、*NLRP3* 遺伝子の体細胞モザイクによる遅発性 CAPS とは区別される。また、意義不明の単クローン性免疫グロブリン血症（MGUS）やワルデンシュトレームマクログロブリン血症（WM: Waldenström's macroglobulinemia）の原因として知られる *MYD88* 遺伝子 L265P 変異について、B 細胞特異的な体細胞モザイクが同定されるとの報告もあるが、その病態における意義は明らかではない。

3. 症状

慢性蕁麻疹様皮疹、間欠熱、関節痛（関節炎）、骨痛などを認める。皮疹は通常の慢性蕁麻疹に類似するものから蕁麻疹様血管炎様の像を呈するものまで多様であり、瘙痒を伴う場合と伴わない場合がある。皮疹部の生検では、真皮の血管や付属器周囲の好中球浸潤を特徴とするが、真皮の著明な浮腫や血管壁のフィブリノイド壊死は認めない。血清免疫電気泳動にて単クローン性 IgM（まれに IgG）を認めることを特徴とする。そのほか、発作時には血液検査で好中球優位の白血球増多や CRP 高値を認める。さらに、骨型アルカリホスファターゼの上昇を認めるほか、骨シンチグラフィーや MRI にて骨リモデリング異常を認める。

4. 治療法

慢性蕁麻疹様皮疹に対して抗ヒスタミン薬は無効である。発熱や関節痛、骨痛に対しては NSAIDs が用いられる。ステロイドにより症状が緩和される例が多く報告されているが、副作用の懸念から長期間の高用量（プレドニゾン換算で 5 mg/日以上）での継続は推奨されない。海外では、炎症が軽度（CRP 3 mg/dL 以下）で QOL 障害が軽度の症例ではコルヒチン（保険適用外）が推奨され、炎症が高度（CRP 3 mg/dL 以上）で QOL 障害が高度の症例では IL-1 阻害薬が推奨されている。IL-1 阻害薬として本邦においてはカナキマブ（抗 IL-1 β 抗体）の本疾患に対する効能追加が承認されている。また、アナキンラ（IL-1 受容体拮抗蛋白、国内未承認薬）とトシリズマブ（抗 IL-6 受容体抗体、保険適用外）の有効性も報告されている。なお、MGUS は経過観察を要するものの、治療の対象とはならない。

5. 予後

予後は明らかではないが、治療に難渋する例も少なくない。炎症の遷延によりアミロイドーシスを合併するリスクがある。また、約 15～20%にリンパ形質細胞性リンパ腫、WM、あるいは IgM 骨髄腫を発症したとの報告があるが、その頻度は一般的な MGUS と同程度とされている。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
約 50 名
2. 発病の機構
不明
3. 効果的な治療方法
カナキマブ(抗 IL-1 β 抗体)が有効。ただし、生涯にわたり継続的な治療を要すると考えられ、根治的治療法は確立されていない。
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(国際的に認められた診断基準を元に研究班が作成。日本リウマチ学会、日本皮膚科学会承認済)
6. 重症度分類
あり(国際的に診断基準とともに提唱された「治療および経過観察の推奨」を基に、研究班が作成した重症度分類を用い、重症例を対象とする)

○ 情報提供元

「皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究班」

研究代表者 大阪公立大学大学院医学研究科 特任教授 橋本隆

研究分担者 兵庫医科大学 主任教授 金澤伸雄

「自己炎症性疾患および類縁疾患に対する診療体制整備、患者登録推進、移行期医療推進、診療ガイドライン確立に関する研究」班

研究代表者 京都大学大学院医学研究科 特定教授 八角高裕

研究分担者 兵庫医科大学 准教授 神戸直智

<診断基準>

Definite と Probable を対象とする。

A. 必須項目

1. 慢性蕁麻疹様皮疹
2. 単クローン性 IgM あるいは IgG

B. 追加項目

1. 反復性発熱(※1)
2. 骨リモデリング異常の客観的所見(骨痛の有無は問わない)(※2)
3. 皮膚生検での真皮内好中球浸潤(※3)
4. 白血球増多あるいは CRP 高値(※4)(両方あっても1項目)

※1 客観的に測定されたものに限る。38℃以上で他に原因がないもの。通常は皮疹と一緒にみられるが、皮疹との共存は必須ではない。

※2 骨シンチグラフィー、MRI、又は骨アルカリホスファターゼの上昇により評価される。

※3 「好中球性蕁麻疹様皮膚症」として記載される疾患に合致する。

フィブリノイド壊死や著明な真皮の浮腫は認めない。

※4 好中球 > 10,000/μL あるいは CRP > 3 mg/dL

C. 鑑別診断

皮膚病変あるいは炎症に対して

成人スチル病

クリオピリン関連周期熱症候群(特にマックル・ウェルズ症候群)

他の単一遺伝子疾患である自己炎症症候群

蕁麻疹様血管炎

クリオグロブリン血症性血管炎

全身性エリテマトーデス

慢性特発性蕁麻疹(※5)

単クローン性免疫グロブリンに対して

意義不明の単クローン性免疫グロブリン血症(MGUS)(※6)

※5、6 これらの症状はいずれも高齢者に比較的多く見られるものであり、その併発は例外的なものではないことを考慮することが重要である。

<診断のカテゴリー>

Definite: Aの全てと、Bの2項目(IgM の場合)あるいは3項目(IgG の場合)を満たし、Cを除外したもの

Probable: Aの全てと、Bの1項目(IgM の場合)あるいは2項目(IgG の場合)を満たし、Cを除外したもの

<重症度分類>

下記のいずれかを満たすものを対象とする。

1. 38 度以上の反復性発熱を認める
2. 骨シンチグラフィー、MRI での骨リモデリング異常の客観的所見、又は骨アルカリホスファターゼの上昇を認める
3. 白血球増多(好中球 $>10,000/\mu\text{L}$)あるいは CRP 高値(CRP $>3\text{ mg/dL}$)を認める
4. 本疾患を原因としてアミロイドーシスを合併した症例

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

先天性血小板機能異常症(血小板無力症及びベルナール・スーリエ症候群)

○ 概要

1. 概要

先天性血小板機能異常症は、出生時から存在する遺伝的要因により出血傾向をきたす疾患群である。血小板膜糖蛋白、血小板顆粒放出、シグナル伝達分子などの先天性な異常により、血小板の機能が低下する多くの疾患が含まれ、血小板膜糖蛋白 GPIIb/IIIa の先天性な欠損もしくは機能異常による血小板無力症(GT:Glanzmann Thrombasthenia)と、GPIb/IX/V の欠損もしくは機能異常によるベルナール・スーリエ症候群(BSS:Bernard-Soulier Syndrome)が、幼小期より強い出血症状をきたす临床上重要な疾患である。

2. 原因

血小板は、血管損傷部位に接着し、活性化した血小板が凝集することで止血が行われる。血小板表面のフォン・ウィレブラント因子の受容体 GPIb/IX/V(CD42)複合体は、血小板の接着に必須であり、フィブリノゲン受容体 GPIIb/IIIa(CD41/CD61、インテグリン α IIb β 3)は、血小板凝集塊の形成に必須である。

GT では、GPIIb/IIIa の先天性な遺伝子変異により出血傾向をきたし、GPIIb/IIIa の発現をほとんど認めない(5%未満)タイプ I、ある程度の発現(20%未満)を認めるタイプ II、及び発現低下ではなく機能異常を認める垂型(タイプ III)に分類される。GPIIb/IIIa の異常により、血小板凝集塊の形成が障害され出血症状が現れる。一般に血小板数は正常で血小板形態異常を認めないが、一部の変異においては血小板の大型化を伴う血小板減少を認める。また GPIIb/IIIa 自体には異常がないが、GPIIb/IIIa の活性化に関与する分子(Kindlin-3、CalDAG-GEFI など)の遺伝子変異により、GT 同様の出血症状をきたす場合もある。

BSS では、先天性な遺伝子変異による GPIb/IX/V の異常で血小板の接着が障害され、出血症状が現れる。巨大血小板性の血小板減少を伴う。

3. 症状

幼少期より点状出血、紫斑などの皮下出血、鼻出血、歯肉出血などの粘膜出血を認める。女性では、過多月経を認める頻度も高い。抜歯、術後、分娩時の出血の遷延、止血困難を認めることが多い。重篤な消化管出血、血尿、頭蓋内出血などをきたすこともある。

4. 治療法

出血リスクの高い行動を避ける生活指導を行い、皮膚、粘膜の軽度の出血に対しては圧迫止血を行う。口腔内出血、鼻出血、過多月経の場合には、トラネキサム酸など抗線溶療法を行う。重篤な出血、手術時の止血には血小板輸血を行うが、抗 HLA(Human Leukocyte Antigen)抗体や抗 HPA(Human Platelet Antigen)抗体産生、さらに抗 GPIIb/IIIa 抗体や抗 GPIb/IX 抗体の出現に注意が必要となる。GT においては、1)血小板輸血不応状態が過去又は現在みられる患者、又は、2)血小板輸血不応状態がみられない又は不明であるが、直ちに血小板輸血を実施することが困難又は血小板輸血の実施が不適当と判断される患者において、組換え活性型第 VII 因子製剤が適応となる。

5. 予後

出血症状は一般に小児期に強く、年齢とともに改善する傾向が見られ、GT、BSS とともに生命予後は一般健常人と比べ大きく変わらない。予後に影響する頭蓋内出血、消化管出血に加え、過多月経や産科出血への対応が重要であり、出血症状を考慮しながら他の併存疾患に対応する必要がある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数（1986 年全国調査）

GT 222 人、BSS 43 人

2. 発病の機構

不明（GPIIb/IIIa、GPIb/IX/V 異常の機序が明らかではない）

3. 効果的な治療方法

未確立（根本的治療法なし。抗線溶療法、血小板輸血、組換え活性型第 VII 因子製剤などの対症療法）

4. 長期の療養

必要（生涯にわたる出血症状、出血に伴う合併症）

5. 診断基準

あり（日本血栓止血学会承認診断基準）

6. 重症度分類

先天性血小板機能異常症（血小板無力症及びベルナール・スーリエ症候群）診断基準重症度分類の中等症以上を助成の対象とする。

○ 情報提供元

厚生労働省 難治性疾患政策研究班

「血液凝固異常症等に関する研究班」

研究代表者 金沢大学 医薬保健研究域保健学系 教授 森下英理子

<診断基準>

Definite と Probable を対象とする。

1) 血小板無力症(GT)

A. 症状・臨床所見

1. 幼小児期からの繰り返される出血症状(皮下出血、鼻・口腔内出血、消化管出血、血尿、外傷・抜歯後止血困難など)
2. 過多月経、不正出血
3. 術中・術後止血困難

B. 検査所見

1. 血小板GPIIb/IIIa発現の欠如又は著明低下(※1)、あるいは血小板アゴニストによるGPIIb/IIIa活性化の欠如又は著明低下を認める(※2)。
2. 血小板凝集能検査にて、リストセチン凝集を除く少なくとも2種類以上の血小板アゴニスト(ADPやコラーゲンなど)による血小板凝集の欠如又は著明低下を認める(※3)。

C. 遺伝学的検査

GPIIb (*ITGA2B*) あるいは GPIIIa (*ITGB3*) の遺伝子検査にて病的変異をホモあるいは複合ヘテロ接合性で認める。

D. 鑑別診断

後天性血小板機能異常症(薬剤性、自己免疫性など)

<診断のカテゴリー>

Definite: Aの1項目以上とB-1又はCを満たし、Dの鑑別すべき疾患を除外したもの

Probable: Aの1項目以上とB-2を満たし、Dの鑑別すべき疾患を除外したもの

<参考事項>

※1 健常人の20%未満を著明発現低下とする。通常、フローサイトメトリーにて判定する。

※2 健常人の20%未満を著明機能低下とする。通常、アゴニスト刺激後のフィブリノゲンあるいは活性化GPIIb/IIIa 認識抗体(PAC-1)の血小板への結合をフローサイトメトリーにて測定することにより判定する。アゴニストとしてはADP、トロンビン(PAR-1 ペプチド)、コラーゲン関連ペプチド(CRP)、PMA(Phorbol 12-Myristate 13-Acetate)などが用いられ、GT 血小板ではこれらアゴニスト刺激後のフィブリノゲンあるいはPAC-1 結合が著明に低下している。

※3 血小板凝集検査の解釈は慎重に行う必要があり、専門施設にて行われることが望ましい。また血小板数低値(10 万/ μ L 未満)での血小板凝集は、そのみで異常を呈する可能性があるため、フローサイトメトリーあるいは遺伝子検査を必須とする。

※4 GPIIb/IIIa 自体に異常は認めないが、GPIIb/IIIa 活性化シグナルの異常により血小板無力症様症状を呈

する疾患[白血球接着不全症 3 型(LAD-III)、CalDAG-GEFI 欠損症など]が存在する。これらの疾患は血小板無力症亜型として扱う。

2) ベルナール・スーリエ症候群 (BSS)

A. 症状・臨床所見

1. 幼小児期からの繰り返される出血症状(皮下出血、鼻・口腔内出血、消化管出血、血尿、外傷・抜歯後止血困難など)
2. 過多月経、不正出血
3. 術中・術後止血困難

B. 検査所見

1. 巨大血小板を伴う血小板減少を認める。
2. 血小板GPIb/IX発現の欠如又は著明低下を認める(※1)。
3. 血小板凝集能検査においてリストセチン凝集を欠如するが、その他の血小板アゴニスト(ADPやコラーゲンなど)による血小板凝集を認める(※2)。

C. 遺伝学的検査

GPIb (*GP1BA*, *GP1BB*) GPIX (*P9*) 遺伝子検査にて病的変異をホモあるいは複合ヘテロ接合性で認める(※3)。

D. 鑑別診断

後天性血小板機能異常症(薬剤性、自己免疫性など)

フォン・ヴィレブラント病

免疫性血小板減少症(ITP)

他の先天性巨大血小板減少症(メイ・ヘグリン異常など)

<診断のカテゴリー>

Definite: Aの1項目以上とBの1に加え、Bの2又はCを満たし、Dの鑑別すべき疾患を除外したもの

Probable: Aの1項目以上とBの1に加えBの3を満たし、Dの鑑別すべき疾患を除外したもの

<参考事項>

※1 健常人の20%未満を著明発現低下とする。通常、フローサイトメトリーにて判定する。

※2 BSS患者では適切な多血小板血漿サンプルを得ることが難しく、血小板凝集能検査は困難であることが多い。血小板凝集能異常の判定は専門施設にて行われることが望ましい。

※3 22q11.2欠失を含む。

<重症度分類>

中等症以上を助成の対象とする。

重症:直近1年以内に重症出血(*)a～cのいずれかを1回以上起こしたことがある。

中等症:重症出血には相当しないが、血小板輸血(もしくは組換え活性型第Ⅶ因子製剤などそれに相当する治療)を必要とする出血を1回以上起こしたことがある。もしくは慢性的な出血によるヘモグロビン値8g/dL以下の貧血を認めたことがある。

軽症:上記に相当しない。

* 重症出血

- a. 重要部位、重要臓器の出血(例えば、頭蓋内、腎、卵巣、胸腔内、腹腔内等)
- b. ヘモグロビン値8 g/dL以下の貧血あるいは24時間で2 g/dL以上の急速なヘモグロビン低下をもたらす出血
- c. 出血から24時間以内に2単位以上の全血あるいは赤血球輸血を必要とする出血

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

○ 概要

1. 概要

先天性胆汁酸代謝異常症とは、一次胆汁酸であるコール酸とケノデオキシコール酸の合成経路を担う各酵素の先天的な機能異常により、胆汁酸合成経路の中間代謝産物である異常胆汁酸もしくは胆汁アルコールの肝細胞内蓄積が生じた結果、胆汁うっ滞性肝障害を引き起こす疾患である。

新生児期・乳児早期に胆汁うっ滞性肝障害型から診断される「新生児胆汁うっ滞型」と、幼児期以降に原因不明の慢性肝疾患・肝硬変から診断される「慢性肝疾患型」の2病型がある。症状は、典型的には直接ビリルビン優位の黄疸、肝腫大、灰白色便(無胆汁便)などを認め、進行すれば肝硬変、肝不全へ移行する。

現在、下記表に示す8種類の酵素に起因した疾患が確認されている。このうち、国内で確認されているのは *HSD3B7* 欠損症、*SRD5B1* (*AKR1D1*) 欠損症、*CYP27A1* 欠損症、*CYP7B1* 欠損症、*BAAT* 欠損症の5疾患である。診断のための特殊検査としては、尿や血清を用いて各疾患に特徴的な異常胆汁酸もしくは胆汁アルコールを、ガスクロマトグラフィー質量分析法(GC/MS: gas chromatography-mass spectrometry)や液体クロマトグラフィー質量分析法(LC/MS: liquid chromatography-mass spectrometry)で測定する。各疾患に特異的な異常胆汁酸が検出された場合、疑われる疾患の責任遺伝子を解析し確定診断へ繋げる。

疾患名	上昇する主な胆汁酸塩、脂質	責任遺伝子
3 β -hydroxy Δ^5 -C ₂₇ -steroid dehydrogenase/isomerase 欠損症	G- Δ^5 -3 β ,7 α ,12 α -triol-3S T- Δ^5 -3 β ,7 α ,12 α -triol-3S	<i>HSD3B7</i>
Δ^4 -3-oxosteroid 5 β -reductase 欠損症	GCA- Δ^4 -3-one TCA- Δ^4 -3-one	<i>SRD5B1</i> (<i>AKR1D1</i>)
sterol 27-hydroxylase 欠損症 (脳腱黄色腫症:CTX)	C ₂₇ -THC-3G コレスタノール	<i>CYP27A1</i>
oxysterol 7 α -hydroxylase 欠損症	T- Δ^5 -3 β -ol-3S	<i>CYP7B1</i>
bile acid-CoA: aminoacid N-acyltransferase 欠損症	非抱合型胆汁酸	<i>BAAT</i>
bile acid-CoA ligase 欠損症	非抱合型胆汁酸	<i>SLC27A5</i>
α -methylacyl CoA racemase 欠損症	C ₂₇ -DHCA、C ₂₇ -THCA	<i>AMACR</i>
cholesterol 7 α -hydroxylase 欠損症	LDL コレステロール、中性脂肪	<i>CYP7A1</i>

2. 原因

現在、表に示す8種類の酵素に起因した疾患が確認されている。胆汁酸は肝臓内でコレステロールから17種類の酵素による代謝のステップを経て、生成される。この代謝経路のいずれかに障害がある場合、正常な胆汁酸は産生されず、中間代謝産物である異常胆汁酸や胆汁アルコールが蓄積することになる。胆汁アルコールは下等脊椎動物における主な胆汁成分とされているが、胆汁酸の中間代謝産物として人でも尿中や胆汁中に微量に検出されることがわかっている。正常な胆汁酸の産生がなされないと、胆汁の流量が

減少し、腸管での脂肪と脂溶性ビタミンの吸収が減少する。胆汁酸合成障害の際に生じる異常胆汁酸や胆汁アルコールの蓄積は肝細胞に対して毒性をもつため、肝障害を引き起こす。

3. 症状

CYP27A1 欠損症を除く7疾患は乳児期、小児期に発症する。胆汁酸合成障害と異常胆汁酸による肝毒性により、新生児胆汁うっ滞症、神経障害、進行性の肝障害などを呈する。*CYP27A1* 欠損症は新生児期、乳児期から黄疸をきたす例も報告されているが、その症状は一過性で、成人において高コレステロール血症を起こすことが知られている。病型として、新生児期・乳児早期に胆汁うっ滞性肝障害型から診断される「新生児胆汁うっ滞型」と、進行が緩徐で幼児期以降に原因不明の慢性肝疾患・肝硬変から診断される「慢性肝疾患型」に分けられる。

先天性胆汁酸代謝異常症の大部分を占める新生児胆汁うっ滞型の症状は、生下時から続く黄疸、肝腫大、灰白色便（無胆汁便）、ビタミン K 欠乏性の出血傾向などである。*SRD5B1* 欠損症と *CYP7B1* 欠損症がこの型となる。無治療であれば、急速に肝硬変へ進展する。*HSD3B7* 欠損症は前述の2疾患に比べ、進行は比較的緩徐だが、大部分はこの型となる。乳児期に肝硬変となることはまれだが、同様に無治療であれば、肝硬変へ進展する。

慢性肝疾患型は、肝硬変の程度によって症状は異なるが、易疲労感、黄疸、腹水、脾腫、出血傾向、胃食道静脈瘤に伴う吐血や黒色便などである。*HSD3B7* 欠損症では、胆汁うっ滞性肝障害の進行が緩徐な例もあり、幼児期以降に原因不明の慢性肝疾患・肝硬変から診断に至ることもある。

4. 治療法

一次胆汁酸製剤の内服が有効である。具体的には、コール酸（オフアコル®カプセル）単剤、ケノデオキシコール酸（チノ®カプセル）単剤、コール酸とケノデオキシコール酸の併用、以上の有効性が報告されている。長期的な有効性と安全性が証明されているのは、*HSD3B7* 欠損症と *SRD5B1* 欠損症に対するコール酸単剤の治療法である。本邦では 2023 年6月から先天性胆汁酸代謝異常症の治療薬としてコール酸が使用できるようになった。*HSD3B7* 欠損症と *SRD5B1* 欠損症は、肝硬変が進行する前にコール酸5～15 mg/kg/日 分1～3（最大 750 mg/日）やケノデオキシコール酸5～15 mg/kg/日 分2～3（最大 600 mg/日）などの一次胆汁酸製剤の単独又は併用投与を開始すれば、胆汁うっ滞性肝障害は改善し内科的治療が可能である。*CYP7B1* 欠損症は、肝硬変への進展が早い、生後早期からケノデオキシコール酸投与を行うことで胆汁うっ滞性肝障害から回復することもある。これらの疾患では、一次胆汁酸製剤で胆汁うっ滞性肝障害から回復した後も生涯に渡る内服継続が必要である。*BAAT* 欠損症では、グリココール酸 15 mg/kg/日（日本では医薬品として未承認）の使用報告がある。*SLC27A5* 欠損症では、ウルソデオキシコール酸5～15 mg/kg/日を投与する。

5. 予後

HSD3B7 欠損症及び *SRD5B1* 欠損症では、肝障害が進行する前にコール酸やケノデオキシコール酸などの一次胆汁酸製剤で早期に治療を開始すれば、胆汁うっ滞性肝障害が改善し、内科的治療が可能となり予後も改善する。しかし、早期発見は難しく、発見が遅れると肝移植が必要となる。*CYP7B1* 欠損症については、これまで一次胆汁酸製剤による内科的治療が不可能と考えられていたが、早期にケノデオキシコ

ール酸を投与することで胆汁うっ滞性肝障害から回復した症例も報告されている。いずれの疾患においても、一次胆汁酸製剤で胆汁うっ滞性肝障害が改善した後も、生涯にわたって内服を継続する必要がある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

12 人(研究班にて把握している患者数)

2. 発病の機構

胆汁酸合成経路(neutral pathway と acidic pathway)の遺伝性酵素欠損を一次性の病因とするもので、中間代謝産物である異常胆汁酸もしくは胆汁アルコールの肝細胞内蓄積により肝機能障害を生じる疾患。原因遺伝子 *HSD3B7*、*SRD5B1*、*CYP7B1*、*BAAT*、*SRG27A5*、*AMACR*、*CYP7A1* にエンコードされる各酵素の合成障害により発症する。

3. 効果的な治療方法

生後早期からの一次胆汁酸経口投与が有効である。

4. 長期の療養

必要(進行性である)

5. 診断基準

あり(日本先天代謝異常学会、日本小児科学会承認済。)

6. 重症度分類

研究班作成の重症度分類で重症度2以上を対象とする。

○ 情報提供元

厚生労働科学研究費 難治性疾患政策研究事業

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

研究代表者 東北大学大学院医学系研究科小児外科学分野 客員教授 仁尾正記

分担研究者 順天堂大学大学院 客員教授 清水俊明

分担研究者 順天堂大学小児科 教授 鈴木光幸

厚生労働科学研究費 難治性疾患政策研究事業

「希少難治性消化器疾患の長期的 QOL 向上と小児期からのシームレスな医療体制構築」

研究代表者 福岡医療短期大学 学長 田口智章

分担研究者 久留米大学小児科 教授水落建輝

厚生労働科学研究費 難治性疾患政策研究事業

「新生児スクリーニング対象疾患等の先天代謝異常症の成人期にいたる診療体制構築と提供に関する研究」

研究代表者 熊本大学大学院生命科学研究部小児科学講座 教授 中村公俊

<診断基準>

Definite と Probable を対象とする。

A. 主要症状(以下のうち1つ以上の項目を認める)

1. 遷延する黄疸
2. 肝腫大
3. 灰白色便(無胆汁便)
4. 体重増加不良、低身長
5. 鼻出血などの出血傾向、貧血

B. 血液検査

1. 直接ビリルビン(D-Bil)、AST、ALT が上昇している
2. 血清総胆汁酸(STBA)が正常、 γ -GTP が正常か軽度上昇している
3. STBA が上昇、 γ -GTP が正常か軽度上昇している
4. STBA が上昇、 γ -GTP が上昇している
5. 血清 LDL コレステロール(LDL-C)、中性脂肪(TG)が上昇している

<HSD3B7欠損症、SRD5B1欠損症、CYP7B1欠損症>

1+2を認める

<BAAT欠損症、SLC27A5欠損症>

1+3を認める

<AMACR欠損症>

1+4を認める

<CYP7A1欠損症>

1+5を認める

1. T-Bil $>0.5\text{mg/dL}$ 、AST $>40\text{U/L}$ 、ALT $>45\text{U/L}$
2. STBA $<10\mu\text{mol/L}$ 、 γ -GTP $<70\text{U/L}$
3. STBA $>10\mu\text{mol/L}$ 、 γ -GTP $<70\text{U/L}$
4. STBA $>10\mu\text{mol/L}$ 、 γ -GTP $>70\text{U/L}$
5. LDL-C $>180\text{mg/dL}$ 、TG $>150\text{mg/dL}$

注:いずれも治療前の数値

C. 尿中(もしくは血中)胆汁酸分析

<HSD3B7欠損症、SRD5B1欠損症、CYP7B1欠損症、AMACR欠損症>

疾患特異的異常胆汁酸又は胆汁アルコール比率の上昇が認められる。

<BAAT欠損症、SLC27A5欠損症>

非抱合型胆汁酸比率の上昇が認められる。

D. 遺伝学的検査

先天性胆汁酸代謝異常症では疾患責任遺伝子が同定されており、原因遺伝子 *HSD3B7*、*SRD5B1*、*CYP7B1*、*BAAT*、*SRC27A5*、*AMACR*、*CYP7A1*にエンコードされる各酵素の合成障害により発症する。胆汁酸分析結果から疑われる疾患の責任遺伝子を解析し、ホモ接合体もしくは複合ヘテロ接合体の病的変異を検出する。

<診断のカテゴリー>

*HSD3B7*欠損症、*SRD5B1*欠損症、*CYP7B1*欠損症、*AMACR*欠損症、*BAAT*欠損症、*SLC27A5*欠損症

Definite: Aの1項目以上、かつB、Dを満たす

Probable: Aの1項目以上、かつB、Cを満たす

*CYP7A1*欠損症

Definite: Aの1項目以上、かつB、Dを満たす

<重症度分類>

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

重症度分類は、以下の重症度判定項目により判定する。

【重症度判定項目】

1. 胆汁うっ滞の状態

1+. 持続的な顕性黄疸を認めるもの

1+. 一次胆汁酸内服治療中のもの(治療で黄疸が消失しているもの)

2. 易出血性

1+. 出血傾向、貧血のうち一つ又は複数を認めるが、治療を要しない

2+. 出血傾向、貧血のうち治療を必要とするものを一つ又は複数を認める

3+. 治療に抵抗し、対症療法として輸血を要する

3. 皮膚癢痒(白取の痒み重症度基準値のスコア)

1+. 下記表の1程度の痒み

2+. 下記表の2又は3程度の痒み

3+. 下記表の4程度の痒み

皮膚癢痒(白取の痒み重症度基準値のスコア)

程度	日中の症状	夜間の症状
0	ほとんど、あるいは全く痒みを感じない	ほとんど、あるいは全く痒みを感じない。

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

4. 成長障害

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

5. 肝機能障害の評価:血液データ及び症状

①血液データ

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

②症状

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

検査項目/臨床所見	基準値	中等度の異常	高度異常
血清総ビリルビン (mg/dL)	0.3~1.2	2.0 以上 3.0 以下	3.0 超
血清アルブミン (g/dL)(BCG 法)	4.2~5.1	3.0 以上 3.5 以下	3.0 未満
血小板数 (万/ μ L)	13~35	5以上 10 未満	5未満
プロトロンビン時間 (PT)(%)	70 超~130	40 以上 70 以下	40 未満
25-ヒドロキシビタミン D (ng/mL)	20 超	12 以上 20 以下	12 未満

腹水	—	腹水あり	難治性腹水あり
脳症	—	I 度	II 度以上

6. 身体活動制限 (performance status)

1+. 下記表のイに該当するもの

2+. 下記表のウ又はエに該当するもの

3+. 下記表のオに該当するもの

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

重症度判定

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

重症度判定項目の中で最も症状の重い項目を該当重症度とする。

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

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

○ 概要**1. 概要**

特に全身疾患を伴わずに突然に角膜周辺部の潰瘍をきたす疾患で、一般的には「Mooren 潰瘍」と称される。若年から中高年の片眼又は両眼に発症し、著明な眼表面の炎症を呈するとともに、急速に進行して角膜穿孔をきたす。続発性白内障、続発性緑内障、まれに感染性眼内炎を合併する。視機能の予後は著しく不良であるが、発症頻度が稀なために診断ならびに治療法ともに確立しておらず、発症機序、病態も未解明である。

関節リウマチ、多発血管炎性肉芽腫症などの膠原病においても角膜周辺部に潰瘍を生じ、類似の経過をたどるが、これらは強膜病変や涙液分泌減少を伴い、特発性周辺部角膜潰瘍とは異なる疾患として区別される。

2. 原因

発症素因として HLA 型との関連が報告されているが、HLA 型は民族による違いが大きく、日本人の特発性周辺部角膜潰瘍に関連する HLA 型は不明である。その他、C型肝炎との関連、寄生虫感染の関与、角膜抗原性への自己免疫の関与を示唆する報告もあるが、病態は十分に明らかではない。以上のように、何らかの免疫異常によると考えられるが、発症機序、病態の詳細は不明である。

3. 症状

結膜充血、毛様充血、眼痛、流涙、視力低下などを認める。

4. 治療法

ステロイド剤の点眼、ステロイド剤と免疫抑制剤(シクロスポリン)の内服がある程度有用である。しかしこのような保存治療を行っても急速に進行して、しばしば角膜穿孔に至る。手術治療として上皮移植、ボーマン膜の移植が有用とされるが、その奏功機序は不明である。

5. 予後

高度の角膜潰瘍、角膜穿孔をきたし、また再発性が高く、視機能の予後は不良である。

○ 要件の判定に必要な事項**1. 患者数**

約 500～1,000 人(2010 年の研究班による患者調査)

2. 発病の機構

不明(何らかの免疫異常)

3. 効果的な治療方法

未確立(ステロイド点眼など)

4. 長期の療養

必要(発症すると、生涯にわたる眼科通院を要する)

5. 診断基準

あり(日本眼科学会承認済)

6. 重症度分類

研究班作成の重症度分類で、Ⅲ度以上を対象とする。

☐ 情報提供元

「前眼部難病の診断基準および診療ガイドライン策定のための研究班」

研究代表者 大阪大学 教授 西田幸二

<診断基準>

Definite を対象とする。

A. 症状・臨床所見

1. 急性に発症
2. 結膜充血
3. 毛様充血
4. 眼痛
5. 流涙
6. 視力低下

B. 検査所見

1. 輪部に沿って円弧状潰瘍が生じる(以下のa、b、cの2項目以上を満たす)
 - a. 細胞浸潤を伴う
 - b. 潰瘍は急峻な掘れ込みを伴う
 - c. 透明帯を伴わない
2. 輪部に並行して潰瘍が進展する

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

1. 膠原病
2. 兔眼、眼球突出、感染症等に起因する角膜潰瘍
3. カタル性角膜潰瘍(角膜浸潤)

<診断のカテゴリー>

Definite: A-1を満たし、かつA-2～A-6のうち1項目以上を満たし、かつB-1及びB-2のいずれも満たし、Cを除外できるもの

<重症度分類>

Ⅲ度以上を対象とする。

- I度 : 罹患眼が片眼のもの
- Ⅱ度 : 罹患眼が両眼で、良好な方の眼の矯正視力が0.3以上のもの
- Ⅲ度 : 罹患眼が両眼で、良好な方の眼の矯正視力が0.1以上、0.3未満のもの
- Ⅳ度 : 罹患眼が両眼で、良好な方の眼の矯正視力が0.1未満のもの

※Ⅱ～Ⅲ度の例で、良好な方の眼の視野狭窄を伴った場合には、1段階上の重症度分類に移行する。視野狭窄とは、中心の残存視野がゴールドマンⅠ/4視標で20度以内とする。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

○ 概要

1. 概要

VEXAS 症候群 (vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic syndrome) は成人後期に発症する治療抵抗性の自己炎症症候群である。高熱、皮疹、軟骨炎、肺病変、関節炎などの多彩な全身性炎症症状を呈し、しばしば血球減少や骨髓異形成などの造血障害を伴う。本症は 2020 年に初めて報告されたが、その後の研究により原因遺伝子、特徴的な臨床像及び病理学的所見が明らかとなり、独立した疾患概念として国際的に確立されている。

2. 原因

骨髓の造血系前駆細胞における *UBA1* の後天性体細胞変異 (モザイクで存在する) が関連している。*UBA1* はタンパク質のユビキチン化を開始させる E1 酵素をコードしている。現在明らかにされている症例の多くでは、*UBA1* exon3 の選択的転写開始点であるメチオニン (Met) 41 番あるいはその上流のスプライスサイトに変異が生じており、これにより機能低下型の新規アイソフォームが出現する。病的変異を有する末梢血細胞では、ユビキチン化の低下と自然免疫経路の活性化が認められる。

UBA1 は X 染色体上に位置するため、発症するのはほとんどが男性である。女性では野生型アレルが保護的に働くと推測されており、後天性モノソミー X を保有する患者に報告されている。

なお、*UBA1* の生殖細胞系列の変異は脊髄性筋萎縮症と関連することが報告されているが、VEXAS 症候群の変異とは異なる。

3. 症状

多彩な全身性炎症症状を認めるが、初発時から複数の症状を認めることも、経時的に症状が追加されることもある。皮膚や肺の好中球性炎症、耳介あるいは鼻軟骨炎、眼炎症、血管炎などが多い。

また、様々な血液異常も知られており、大球性貧血、血小板減少、骨髓異形成症候群、多発性骨髓腫や意義不明の単クローン性免疫グロブリン血症などの合併が見られる。骨髓塗抹標本では、骨髓系前駆細胞と赤芽球系前駆細胞の細胞質に特徴的な多発空胞像 (vacuoles) を認めるが、VEXAS 症候群診断において特異度が高い所見ではない。銅欠乏、亜鉛中毒、アルコール乱用、薬剤性などでも出現しうる。

4. 治療法

現時点で、VEXAS 症候群に対する治療法は確立されていない。グルココルチコイドは、治療初期には自己炎症症状に対して有効性を示すが、漸減中の再燃はほぼ不可避で、長期にわたって中等量以上の内服継続を要することが多い。多くは経過とともにグルココルチコイドへの治療反応性は低下し、JAK 阻害剤や抗 IL-6 受容体抗体などの生物学的製剤、メチル化阻害剤を併用するなどの治療強化が試みられている。また、造血幹細胞移植の有効性も示唆されている。骨髓異形成症候群や炎症性消耗などによる血球減少が顕著な場合は、適宜輸血療法を行う。

5. 予後

予後は不明だが、しばしば再燃や合併症を繰り返し、入院あるいは入院に準じた治療強化が必要となる。

UBA1 p.Met41Val 遺伝子型、輸血依存性貧血、中等度以上の血小板減少、典型的なクローン性造血などが、予後不良因子として知られている。骨髓異形成症候群の合併例については、これまでの報告では、改訂国際予後判定システム (IPSS-R: Revised International Prognostic Scoring System) において「低リスク」と分類される症例が多く、急性骨髄性白血病など血液悪性腫瘍への進行リスクは比較的低いとされている。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

1,000 人未満 (2026 年 7 月時点、研究班調査による)

2. 発病の機構

不明 (*UBA1* の体細胞遺伝子異常が関与しているが、発症機序は依然として不明)

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 (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 (研究班作成の診断基準、日本リウマチ学会・日本小児リウマチ学会承認済)

6. 重症度分類

研究班作成の重症度分類を用いる

○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業「自己炎症性疾患及び類縁疾患に対する診療体制整備、患者登録推進、移行期医療推進、診療ガイドライン確立に関する研究」

研究代表者 京都大学 八角高裕

研究分担者 横浜市立大学 桐野洋平

<診断基準>

Definite を対象とする。

A. 症状・臨床所見

1. 主要項目(*1)

- a. 38℃以上の発熱
- b. 病理学的あるいは画像的に証明された軟骨炎
- c. 病理学的に証明された好中球性皮膚症
- d. 病理学的に証明された白血球破碎性血管炎(*3)
- e. MRI T1 強調画像あるいは CT 画像にて確認された非感染性の眼窩周囲腫脹
- f. 再発性で非感染性の強膜炎、上強膜炎、ぶどう膜炎
- g. グルココルチコイド治療に反応性を示す非感染性の胸部すりガラス影、結節影、又は浸潤影
- h. 誘因のない、もしくは再発性の深部又は表在性静脈血栓症
- i. 4週間以上継続して、少量のグルココルチコイドでは炎症をコントロールできず、グルココルチコイドによる治療継続を必要とする状態(*2)

2. 副項目

- a. 病理学的に証明された結節性紅斑
- b. 再発性蕁麻疹、または蕁麻疹様皮疹
- c. IL-1 阻害剤に対する注射部位反応
- d. 関節炎
- e. 血管炎(血管サイズは問わない)(*3)
- f. 心膜炎もしくは心筋炎
- g. 滲出性胸水
- h. 精巣炎
- i. 感音性難聴
- j. 非結核性抗酸菌感染症などの非定型もしくは日和見感染症
- k. 病理学的に証明された腎アミロイドーシスを伴うネフローゼ症候群
- l. 病理学的に証明された間質性腎炎

B. 検査所見

- 1. 大球性貧血あるいは赤血球大球化を認める(*4)
- 2. 骨髓異形成症候群あるいは骨髓異形成
- 3. 血小板減少(10 万/μL 未満)

C. 遺伝学的検査

UBA1 遺伝子の解析を行い、疾患関連性が知られている体細胞変異(*5、6)を同定する

D. 鑑別診断

VEXAS 症候群においては、以下の疾患と類似した臨床像を呈することがあるので、鑑別の際に留意する。

- ・成人スチル病
- ・再発性多発軟骨炎
- ・ベーチェット病
- ・ANCA 関連血管炎
- ・結節性紅斑
- ・器質化肺炎
- ・スウィート症候群
- ・血球貪食症候群
- ・エルドハイム・チェスター病
- ・大動脈炎症候群(巨細胞性動脈炎など)
- ・周期性発熱性疾患(家族性地中海熱、TNF 受容体関連周期性症候群など)
- ・膠原病(全身性エリテマトーデス、関節リウマチなど)
- ・造血器腫瘍(急性骨髄性白血病、悪性リンパ腫など)
- ・感染症

<診断のカテゴリー>

Definite: 以下の1～6のいずれかを満たし、かつCを満たし、Dを十分に除外できるもの
診断にあたっては参考事項に留意すること

1. A-1を3項目以上満たす
2. A-1を2項目以上満たし、かつA-2を2項目以上満たす
3. A-1を2項目以上満たし、かつBを1項目以上満たす
4. A-1を1項目以上満たし、かつA-2の2項目以上とBの1項目を満たす
5. A-1を1項目以上満たし、かつBを2項目以上満たす
6. A-1を認めないが、A-2を2項目以上満たし、かつBを2項目以上満たす

<参考事項>

- * 1. VEXAS 症候群では発症年齢が 40 歳以上で、CRP 等の急性期炎症反応上昇が1ヶ月以上遷延する症例が多いことに留意すべきである。希少な小児例も報告されている。
- * 2. 本項における少量のグルコルチコイドとは、プレドニゾン換算で 10 mg/日以下を指す。
- * 3. 病理学的に証明された白血球破碎性血管炎を主要項目として利用する患者の場合、この副項目を追加するためには、異なるサイズの血管炎が存在しなければならない。
- * 4. 葉酸又はビタミン B12 欠乏を伴わず、MCV $\geq$ 98 fL を2回以上認める。
- * 5. 疾患関連性が確定された *UBA1* 遺伝子の病的変異(p.Met41Val、p.Met41Leu、p.Met41Thr、c.118-1G>C、c.118-2A>G、c.118-9_118-2del、p.Tyr55His、p.Ser56Phe、p.Gly477Ala、p.Ala478Ser、p.Asp506Asn、p.Asp506Gly、p.Ser621Cys)をさす。疾患と関連する *UBA1* 遺伝子の病的変異が検出さ

れない場合は VEXAS 症候群とは診断できない。

- * 6. 女性症例の場合は、必要に応じて X モノソミーであることを確認する。X モノソミーでない患者で上記 UBA1 遺伝子の病的変異を保有していても VEXAS 症候群を発症しないことが報告されているため、VEXAS 症候群の診断には慎重を期す必要がある。

<重症度分類>

1～3のうちのいずれかを満たす場合を対象とする

1. 適切な医学的管理を行っても、以下の表に示す本症に起因する炎症症状または臓器障害が1項目以上持続し、プレドニゾロン換算で 10 mg/日以下に減量できず、なおかつ CRP1 mg/dL 以上が持続する状態

38℃以上の発熱
耳介もしくは鼻軟骨炎
非感染性の胸部すりガラス影、結節影、または浸潤影
関節炎
誘因のない、もしくは再発性の血栓症（表在性血栓性静脈炎、深部静脈血栓症、または動脈血栓症）
結節性紅斑様皮疹、再発性蕁麻疹様皮疹、または好中球性皮膚症
再発性で非感染性の眼病変（強膜炎、上強膜炎、またはぶどう膜炎）
血管サイズは問わない血管炎
非感染性眼窩周囲瞼腫脹

2. 本症に伴う造血障害により、高度の貧血（Hb 8.0 g/dL 未満）、又は高度の血小板減少（血小板数 2 万/ μ L 未満）を認める（赤血球製剤2単位/月以上又は血小板製剤 10 単位/月以上の輸血継続、あるいはこれに相当する高度な血球減少が4ヶ月以上持続する状態）
3. 本症に伴う炎症症状、造血障害、又は臓器障害により、modified Rankin Scale (mRS) が3以上。ただし、VEXAS 症候群と直接関係しない併存疾患等による ADL 低下は除く

日本版 modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書		
modified Rankin Scale		参考にすべき点
0	全く症候がない	自覚症状及び他覚徴候が共にない状態である
1	症候はあっても明らかな障害はない： 日常の勤めや活動は行える	自覚症状及び他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2	軽度の障害： 発症以前の活動が全て行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である

3	中等度の障害： 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4	中等度から重度の障害： 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5	重度の障害： 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である
6	死亡	

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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