

## 48 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、劇症型抗リン脂質抗体症候群 (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、血栓症を来す。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  $\beta$ -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フォンウィルブランド (von Willebrand) 因子やプラスミノゲンアクティベー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来す 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、バッド・キアリ (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、エヴァンズ (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  
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

## <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、
- ②(i)子癇、重症の妊娠高血圧腎症(子癇前症)、若しくは  
(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、又は
- ③3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 週間以上の間隔をおいて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、又は>99 パーセントイル) IgG 型又は IgM 型の aCL が 12 週間以上の間隔をおいて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 型又は IgM 型の抗 $\beta$ -GPI 抗体が 12 週間以上の間隔をおいて2回以上検出される。  
(本邦では抗 $\beta$ -GPI 抗体の代わりに、抗カルジオリピン $\beta$ -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



※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。

## 49 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。この他凍瘡様皮疹、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

心外膜炎はよくみられ、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

##### 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

<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、4,000／mm<sup>3</sup>以下の白血球減少、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

[診断のカテゴリー]

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、生検又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。

※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。

## 50 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来す。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ほか、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 (polymyositis: PM)・皮膚筋炎 (dermatomyositis: DM)の推定患者数はほぼ同数で、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、更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



## <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:両側また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)筋炎を示す筋電図変化

#### (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. 診断のカテゴリー

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、無筋症性皮膚筋炎として皮膚筋炎に含む。

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

又は、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)。

### ※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。

## 51 全身性強皮症

### ○ 概要

#### 1. 概要

全身性強皮症(Systemic sclerosis:SSc)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

全身性強皮症の病因は複雑であり、その病態は十分には解明されていない。しかし、これまでの研究により①免疫異常、②線維化、③血管障害、これら3つの異常と深い関連性を有することが明らかとなった。しかし、その相互関係や病因については不明のままである。

#### 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「びまん皮膚硬化型全身性強皮症」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「限局皮膚硬化型全身性強皮症」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。

既に研究班では、内臓各臓器ごとの重症度分類を作成し、その重症度に従って最も適切と考えられる治療の選択肢を示した全身性強皮症の診療ガイドラインを策定した。

#### 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」の区別が役に立つ。「びまん皮膚硬化型全身性強皮症」では発症5～6年以内に皮膚硬化の進行及び内臓病変が出現するため、できる限り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く、あってもごく緩徐である。また、肺高血圧症以外重篤な内臓病変を合併することは少ないので、生命予後に関して過度に心配する必要はない。

#### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

最新の患者数は不明であるが、約2万人程度と推定される。

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(診断基準 2010 年から全身性強皮症の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインに改訂)

6. 重症度分類

全身性強皮症の重症度分類を用いて、皮膚、肺、心臓、腎、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・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン作成事業」

研究代表者 熊本大学大学院生命科学研究部 皮膚病態治療再建学分野教授 尹 浩信

<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 Scl-70 (トポイソメラーゼI) 抗体、抗セントロメア抗体、抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体陽性

診断のカテゴリー

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>

①皮膚、②肺、③心臓、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。

①皮膚

modified Rodnan's total skin thickness score (mRSS)

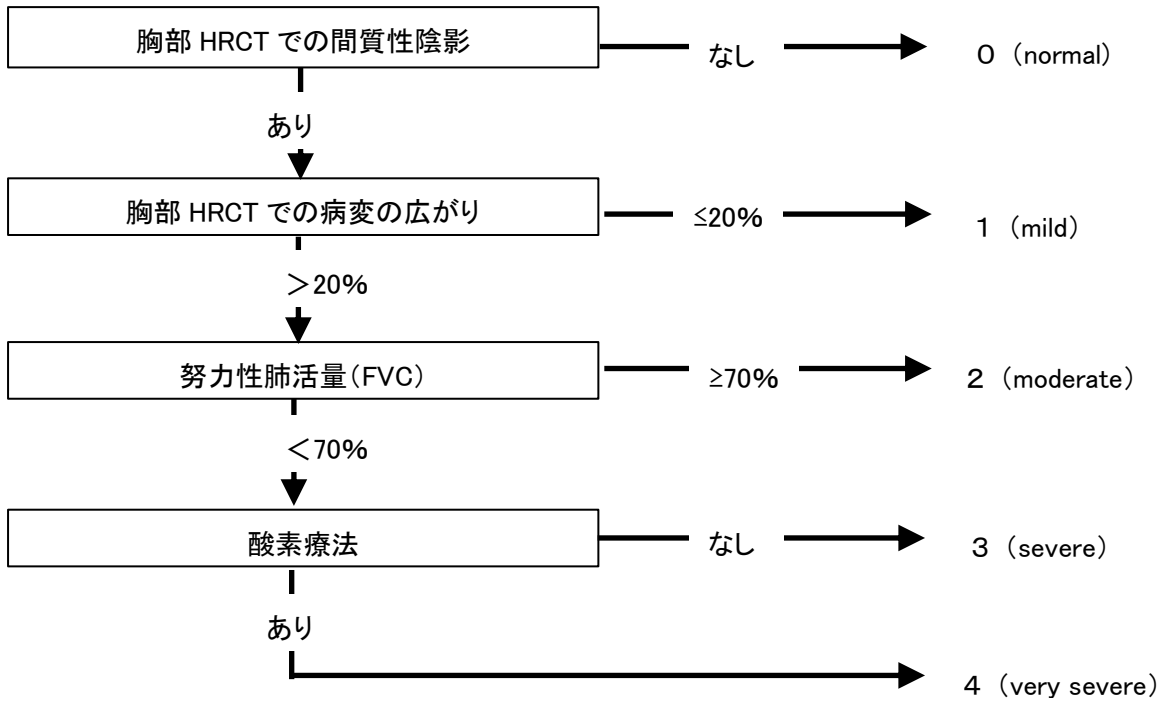
	0 (normal)	1 (mild)	2 (moderate)	3 (severe)	4 (very severe)
mRSS	0	1～9	10～19	20～29	>30

mRSS 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(mRSS) \_\_\_\_\_

②肺



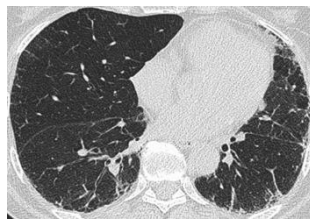
胸部 HRCT による病変の広がりの評価法

以下の5スライスでILDと関連する全ての陰影(すりガラス影、網状影、蜂窩影、嚢胞影)の占めるおよその面積比を求め(5%単位)、それらの平均を病変の広がりとする。

Goh NS et al. *J Respir Crit Care Med* 2008;177:1248-54



1) 大動脈弓上部



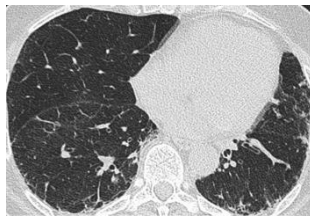
3) 肺静脈合流点



5) 右横隔膜直上



2) 気管分岐部



4) スライス3)と5)の間

### ③心臓

	自覚症状	心電図	心臓超音波	
			拡張障害	左室駆出率(EF)
0 (normal)	なし	正常範囲	なし	EF > 50%
1 (mild)	NYHA I 度	薬物治療を要しない不整脈、伝導異常	あり	
2 (moderate)	NYHA II 度	治療を要する不整脈、伝導異常		40% < EF < 50%
3 (severe)	NYHA III 度	カテーテルアブレーション又はペースメーカーの適応		EF < 40%
4 (very severe)	NYHA IV 度			

各項目の重症度のうち最も重症なものを全体の重症度とする。

拡張早期左室流入波(E波)と僧帽弁輪速度(e'波)の比  $E/e' > 15$  を拡張障害と定義する。

### ④腎

eGFR (mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ) *	
0 (normal)	90 以上
1 (mild)	60 から 89
2 (moderate)	45 から 59
3 (severe)	30 から 44
4 (very severe)	29 以下又は血液透析導入

腎障害の原因が全身性強皮症以外の疾患として診断された場合、この基準での評価から除外する。

\*全身性強皮症では、筋肉量が低下することがあり、筋肉量の影響を受けにくいシスタチン C を用いた eGFR の推算式を利用する。

男性:  $(104 \times \text{Cys-C}^{-1.019} \times 0.996^{\text{年齢}}) - 8$

女性:  $(104 \times \text{Cys-C}^{-1.019} \times 0.996^{\text{年齢}} \times 0.929) - 8$

Cys-C: 血清シスタチン C 濃度 (mg/L)

### ⑤消化管

#### (1)上部消化管病変

0 (normal)	正常
1 (mild)	食道下部蠕動運動低下(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

(2)下部消化管病変

0 (normal)	正常
1 (mild)	自覚症状を伴う腸管病変(治療を要しない。)
2 (moderate)	抗菌薬等の内服を必要とする腸管病変
3 (severe)	吸収不良症候群を伴う偽性腸管閉塞の既往
4 (very severe)	中心静脈栄養療法が必要

その他の重症度分類

<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

<関節>

各関節のポイントを合計して、重症度を決定する。

重症度	0 (normal)	1 (mild)	2 (moderate)	3 (severe)
合計ポイント	0	1~3	4~7	8以上

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

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。



### <肺高血圧症>

0 (normal)	肺高血圧症(PH)なし
1 (mild)	PH あり、かつ WHO クラス I
2 (moderate)	PH あり、かつ WHO クラス II
3 (severe)	PH あり、かつ WHO クラス III
4 (very severe)	PH あり、かつ WHO クラス IV

右心カテーテルにて安静時の平均肺動脈圧が 25mmHg 以上のものを PH と診断するが、右心カテーテルが施行できない場合には、心エコーにおける三尖弁逆流速度が 3.4m/分を超える場合(=三尖弁圧較差が 46mmHg を超える場合)に PH と診断する。

### <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

\*経過中に存在した、もっとも重症度の高い病変をもとに分類する

\*Digital pitting ulcers は、手指近位指節間関節よりも遠位の小潰瘍病変とする

### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

## 52 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、全身性強皮症を思わせる臨床所見及び多発性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

明確な原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「手指または手背の腫脹」が、いつまでも長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、全身性強皮症及び多発性筋炎の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) 多関節炎、2) 白血球減少、3) 手指に局限した皮膚硬化、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。よって MCTD と診断されたら、肺高血圧症の有無について肺拡散能や心エコーなどを行う。

その他の特徴的的症状としては、顔面の三叉神経Ⅱ枝又は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、一旦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、血小板減少症を除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、心不全など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 26 年度医療受給者証保持者数)

11,005 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

#### 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

## <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 U1-RNP 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 手指ないし手背の腫脹

### 3. 免疫学的所見

抗 U1-RNP 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/ $\mu$ L 以下)又は血小板減少(10 万/ $\mu$ 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. 診断のカテゴリー

- ・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項目を満たす場合を混合性結合組織病と診断する。

### 付記

1. 抗 U1-RNP 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 手指ないし手背の腫脹 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、手指の屈曲拘縮を来しうる 関節破壊は通常ないが時に見られる

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

## 53 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(エポザック、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、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



<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4mm<sup>2</sup> 当たり1focus 以上
  - B) 涙腺組織でリンパ球浸潤が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、又はサクソンテスト2分間2g 以下)があり、かつ唾液腺シンチグラフィ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)で陽性
  - 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
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	<p>0 以下の症状がない</p> <p>1 微熱、間欠熱(37.5~38.5℃)、盗汗、あるいは5~10%の体重減少</p> <p>2 高熱(&gt;38.5℃)、盗汗、あるいは&gt;10%の体重減少 (感染症由来の発熱や自発的な減量を除く)</p>
リンパ節腫脹	<p>0 以下の症状がない</p> <p>1 リンパ節腫脹: 領域不問<math>\geq</math>1cm 又は単径<math>\geq</math>2cm</p> <p>2 リンパ節腫脹: 領域不問<math>\geq</math>2cm 又は単径<math>\geq</math>3cm、あるいは脾腫(触診、画像のいずれか)</p> <p>3 現在の悪性 B 細胞増殖性疾患</p>
腺症状	<p>0 腺腫脹なし</p> <p>1 耳下腺腫脹(<math>\leq</math>3cm)、あるいは限局した顎下腺又は涙腺の腫脹</p> <p>2 耳下腺腫脹(&gt;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)</p>
関節症状	<p>0 現在、活動性の関節症状なし</p> <p>1 朝のこわばり(&gt;30分)を伴う手指、手首、足首、足根、足趾の関節痛</p> <p>2 28 関節のうち1~5個の関節滑膜炎</p> <p>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)</p>
皮膚症状	<p>0 現在、活動性の皮膚症状なし</p> <p>1 多型紅斑</p> <p>2 蕁麻疹様血管炎、足首以遠の紫斑、あるいは SCL E を含む限局した皮膚血管炎</p> <p>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。)</p>
肺病変	<p>0 現在、活動性の肺病変なし</p> <p>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</p> <p>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%&gt;DLCO<math>\geq</math>40%、あるいは 80%&gt;FVC<math>\geq</math>60%)</p>

	<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      安静時息切れあり(NYHA III、IV)      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)      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</p> <p>2 以下に示すような中等度活動性腎病変      腎不全(GFR&lt;60mL/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</p> <p>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(&gt;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)</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      脱力はない      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      脱力(MMT<math>\geq</math>4)      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      脱力(MMT<math>\leq</math>3)      CK上昇を伴う(<math>CK &gt; 4N</math>)      (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又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。)</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}/\mu\text{L}</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(好中球<math>&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、低 C3 又は低 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>

※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。

## 54 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 歳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 歳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 歳に分布し、女性が男性の2倍である。高年齢では女性に偏り、稀に 80 歳代の発症例もある。

#### 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。普通破壊性でないが、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ともみならずには、“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、肝機能異常及び LDH 上昇、血清フェリチン上昇、血小板数の異常又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。初期量で熱性病態及び炎症反応(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



## <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及び抗核抗体陰性

### 除外項目

- 1) 感染症(特に敗血症、伝染性単核球症)
- 2) 悪性腫瘍(特に悪性リンパ腫)
- 3) 膠原病(特に結節性多発動脈炎、悪性関節リウマチ)

### 診断のカテゴリー

大項目中2項目以上に該当し、かつ、小項目の各項目を含めて5項目以上に該当する場合に成人スチル病と診断する。

ただし、大項目、小項目に該当する事項であっても除外項目に該当する場合は除外する。

<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"/>
ステロイド治療抵抗性 (プレドニゾン換算で0.4mg/kg 以上で治療抵抗性の場合)	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

※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。

## 56 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

病因はいまだ不明であるが、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、更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嚢炎様皮疹又は瘰癧様皮疹など。

##### ウ 眼症状

両眼性に侵されるぶどう膜炎が主体。症状は再発性、発作性に生じ、結膜充血、眼痛、視力低下、視野障害などを来す。

##### 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る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、進行性の小脳症状や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

齲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、水溶性ステロイド又はステロイド懸濁液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、通常はコルヒチンの内服から開始し、効果不十分であればシクロスポリンの内服への変更又はインフリキシマブの点滴静注による治療を行う。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や免疫抑制薬を主体とするが、下半身の静脈血栓症を併発した場合にはワルファリンなどの抗凝固療法を併用する。難治性の場合にはインフリキシマブを使用する。
- 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、難治性の場合にはアダリムマブやインフリキシマブなどの 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、人格変化などを主体とした慢性進行型には、副腎皮質ステロイドは無効で、メトレキサートが生命予後を改善するため、メトレキサート（関節リウマチと同様の用法用量）を速やかに開始する。難治性の場合にはインフリキシマブを使用する。

#### 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、かつては中途失明に至る主要な疾患の一つであったが、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、血管型、神経型に対しても TNF 阻害薬が保険適用となり、今後、これらの難治性病態の治療成績の向上が期待される。

#### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数（平成 26 年度医療受給者証保持者数）  
20,035 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
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

難治性疾患政策研究事業「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 水木信久

## <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)毛嚢炎様皮疹、瘡瘍様皮疹

参考所見:皮膚の被刺激性亢進(針反応)

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)病型診断のカテゴリー

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特殊型:完全型又は不全型の基準を満たし、下のいずれかの病変を伴う場合を特殊型と定義し、以下のよう分類する。

- (a)腸管(型)ベーチェット病—内視鏡で病変部位を確認する。
- (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、肺塞栓のいずれかを確認する。
- (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いずれかを確認する。

## 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(Reiter)病

- (b)ベーチェット病の主症状の1つを持つ疾患

口腔粘膜症状 : 慢性再発性アフタ症、急性外陰部潰瘍(Lipschutz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、

### スイト(Sweet)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及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、Sweet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(Buerger)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及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 慢性進行型神経ベーチェット病である

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外す。

2 失明とは、両眼の視力の和が 0.12 以下又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。

※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。



## 57 特発性拡張型心筋症

### ○ 概要

#### 1. 概要

左室収縮低下と左室内腔の拡張を特徴とする疾患群であり、高血圧性、弁膜性、虚血性心疾患など原因の明らかな疾患を除外する必要がある。

#### 2. 原因

家族性の拡張型心筋症は、外国での報告は 20～30%にみられ、平成 11 年の厚生省の特発性心筋症調査研究班で施行した全国調査では5%である。遺伝子の異常で拡張型心筋症様病態を発症することがあると報告されている。

#### 3. 症状

左心不全による低心拍出状態と肺うっ血や不整脈による症状を特徴とし、病期が進行すると両心不全による臨床症状をきたす。

自覚症状は労作時呼吸困難、動悸や易疲労感の訴えで始まり、進行すると安静時呼吸困難、発作性夜間呼吸困難、起座呼吸を呈するようになる。また、不整脈による脈の欠滞や動悸、あるいは胸部圧迫感や胸痛などをきたすこともある。

心拡大と心不全徴候(頻脈、脈圧狭小、皮膚の蒼白、頸静脈の怒張、浮腫、肝腫大、肝拍動、腹水など)がみられる。

#### 4. 治療法

心移植以外に根治的療法はない。身体活動の調整が必要で、うっ血や低心拍出の症状があるときはできるだけ安静にさせる。食塩制限(5～8g)と水分制限が必要である。左室収縮機能障害に対しては、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬、 $\beta$ 遮断薬を早期に用いる。うっ血症状があれば利尿薬を併用する。スピロノラクトンは利尿薬としての作用だけではなく長期予後改善効果が認められている。

重症の心室性不整脈による突然死に対する対策が重要である。 $\beta$ 遮断薬は突然死を低下させることが示されている。重症心室性不整脈が出現する場合には副作用に注意しながらクラスⅢの抗不整脈薬アミオダロンの投与を行う。薬物抵抗性の場合には植込型除細動器の使用を考慮する。高度の房室ブロックや洞不全症候群などの除脈性不整脈を合併している場合には恒久的ペースメーカー植え込み術の適応を検討する。

本症では左室拡大を伴うびまん性左室壁運動低下が存在し、左室壁血栓が生じる場合がある。また、左房拡大を伴う心房細動の例で心房内血栓が生じることもある。その場合、抗凝固療法を行う。

#### 5. 予後

前述の厚生省の調査では、本症の 5 年生存率は 76%であり死因の多くは心不全または不整脈である。

男性、年齢の増加、家族歴、NYHAⅢ度の心不全、心胸比 60%以上、左室内径の拡大、左室駆出率の低下の存在は予後の悪化と関連する。

### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成 28 年度医療受給者証保持者数)  
27,968 人
2. 発病の機構  
不明(一部は遺伝子異常との関連が示唆されている。)
3. 効果的な治療方法  
未確立(根治療法はない)
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を研究班にて改訂)
6. 重症度分類  
拡張型心筋症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

「特発性心筋症に関する調査研究」

研究代表者 九州大学大学院医学研究院 循環器内科学 教授 筒井裕之

## <診断基準>

### 1 主要項目

基本病態：拡張型心筋症は特発性心筋症※1の中で、左室駆出率低下と左室内腔拡大を特徴とする疾患群であり、多くの場合進行性である。

#### (1) 自覚症状

呼吸困難、動悸、易疲労感、胸部圧迫感(胸痛)

#### (2) 他覚所見

頸静脈怒張、肝腫大、肝頸静脈逆流、下腿浮腫、腹水、脈圧狭小

#### (3) 聴診

Ⅲ音、Ⅳ音、Ⅱ音肺動脈成分の亢進

#### (4) 胸部X線

心陰影の拡大、肺うっ血

#### (5) 心電図

心室性不整脈、心房細動、QRS幅の延長、左房負荷、異常Q波、ST-T異常、左室側高電位、肢誘導低電位、

#### (6) 心エコー図

左室内腔拡大と駆出率低下(びまん性)

#### (7) 冠動脈造影※2

びまん性の左室収縮低下の原因となる冠動脈病変を認めない。

#### (8) 心筋シンチ

心筋灌流低下を高頻度に認める。

#### (9) MRI

左室内腔拡大と駆出率低下(びまん性)を認める。

#### (10) 運動耐容能

最大酸素摂取量及び嫌気性代謝閾値(AT)の低下を認める。

#### (11) 心内膜下心筋生検※2

特異的な組織所見はないが、種々の変性像や高度の線維化を認める。

#### (12) 家族歴

家族歴が認められることがある。

#### (参考)遺伝子解析・その他

ミトコンドリアDNA、心筋βミオシン重鎖遺伝子、ジストロフィン遺伝子などの異常によって、拡張型心筋症の病態を示すことがある。

※1 特発性心筋症：昭和58年「厚生省特定疾患特発性心筋症調査研究班」の定義による。

※2 新規申請にあたっては、冠動脈造影は原則として必須である。また、心内膜下心筋生検は、心筋炎や特定心筋疾患との鑑別のため施行されることが望ましい。

## 2 除外診断

特発性心筋症とは、原因不明の心筋疾患をいう。高血圧性、弁膜性、虚血性および以下の疾患は特定心筋疾患 specific heart muscle disease として別に扱う。

- ①アルコール性心疾患、産褥心、原発性心内膜線維弾性症
- ②心筋炎（原因の明らかなもの、不明のものを含む）
- ③神経・筋疾患に伴う心筋疾患
- ④結合組織病に伴う心筋疾患
- ⑤栄養性心疾患（脚気心など）
- ⑥代謝性疾患に伴う心筋疾患（Fabry 病、ヘモクロマトーシス、Pompe 病、Hurler 症候群、Hunter 症候群など）
- ⑦その他（アミロイドーシス、サルコイドーシス、薬剤性など）

## 3. 診断基準

特発性心筋症において、左室収縮低下および左室内腔拡大を認め、除外すべき疾患を全て除外したもの

<重症度分類>

中等症以上を対象とする。

**拡張型心筋症 重症度分類**

重症度分類	活動度制限 <sup>1)</sup>	不整脈	心不全や不整脈治療のための入院歴(過去1年間)	BNP (pg/mL) NTProBNP (pg/mL) <sup>1)</sup>	判定基準
軽症	なし (NYHA I)	なし または 散発する心室または心房期外収縮	なし	<100 <400	中等症の基準をみたさない
中等症	軽度 (NYHA II)	非持続性心室頻拍 <sup>2)</sup> または心房細動など 上室性頻脈性不整脈	1回	100-499 400-1999	NYHA II度であり、かつ不整脈・入院歴・BNPの項目のいずれかをみたす
重症	中等度～重度 (NYHA III～IV)	持続性心室頻拍 または心室細動	2回以上	>500 >2000	4項目のいずれかをみたす
最重症	重度 (NYHA IV)		2回以上 または持続静注、補助人工心臓、心臓移植適応のいずれか		2項目のすべてをみたす

**注釈**

- 1) 活動度制限とBNP値の判定は患者の状態が安定しているときに行う
- 2) 非持続性心室頻拍: 3連発以上で持続が30秒未満のもの

<参考資料>

**1) 活動度制限の評価に用いる指標**

**NYHA 分類**

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

NYHA: New York Heart Association

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

NYHA 分類に厳密に対応する SAS はないが、

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



## 身体活動能力質問表 記入上の注意及び評価方法

○担当医師が身体活動能力質問表を見ながら**必ず問診してください。**

(この質問表はアンケート用紙ではありませんから、**患者さんには渡さないでください**)

○患者さんに問診し身体活動能力を判定する際には、以下の点にご注意ください。

- 1) 身体活動能力質問表とは、医師が患者に記載されている項目の身体活動が楽にできるかを問うことにより、心不全症状が出現する最小運動量をみつけ、Mets で表すものです。
- 2) これらの身体活動は必ず患者のペースではなく、**同年齢の健康な人と同じペースでできるか**を問診してください。
- 3) 「わからない」という回答はなるべく少なくなるように問診を繰り返してください。たとえば、患者さんが最近行ったことの無い運動でも、過去に行った経験があれば、今でもできそうか類推できることがあります。
- 4) 患者さんの答えが「はい」から「つらい」へ移行する問診項目については特に注意深く確認してください。**「つらい」という答えがはじめて現れた項目の運動量 (Mets の値) が、症状が出現する最小運動量となり、その患者の身体活動能力指標 (Specific Activity Scale:SAS) になります。**
- 5) 最小運動量の決め手となる身体活動の質問項目は、その心不全患者の症状を追跡するための key question となりますので、カルテに最小運動量(Mets 数)と質問項目の番号を記載してください。  
※key question とは、身体活動能力の判別に役立つ質問項目です。質問項目の 4、5、11、14 がよく使われる key question です。
- 6) Mets 数に幅のある質問項目 (質問 6~11、13~20) については、**同じ質問項目で症状の強さが変化する場合には、0.5Mets の変動で対応してください。**
- 7) 「少しつらい」場合でも「つらい」と判断してください。

(例) ぞうきんがけはできますか？

- ・この1週間で実際にぞうきんがけをしたことがあり、楽にできた。
  - ・この1週間にしたことはないが、今やっても楽にできそうだ。
  - ・ぞうきんがけを試みたが、少しつらかった。
  - ・ぞうきんがけを試みたが、つらかった。
  - ・できそうになかったので、ぞうきんがけはしなかった。
  - ・この1週間にしたことはないが、今の状態ではつらくてできそうにない。
  - ・ぞうきんがけをしばらくやっていないので、できるかどうかわからない。
  - ・ぞうきんがけをやったことがないので、できるかどうかわからない。
- はい
- つらい
- わからない

(初めての測定の場合)

「健康な人と同じ速度で平地を 100~200m 歩いても平気ですか。(3~4Mets)」という質問で初めて症状が認められた場合、質問 11 が key question となり、**最小運動量である SAS は 3.5Mets と判定します。**

(過去に測定していたことがある場合)

同じ 11 の質問項目で症状の強さが変化する場合、「つらいけど以前よりは楽」の場合は 4Mets に、「以前よりもつらい」場合は 3Mets として下さい。以前とは、前回の測定時のことを指します。



※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

## 58 肥大型心筋症

### ○ 概要

#### 1. 概要

肥大型心筋症とは、原発性の心室肥大をきたす心筋疾患である。肥大型心筋症は「心室中隔の非対称性肥大を伴う左室ないし右室、あるいは両者の肥大」と定義され、左室拡張機能低下を呈する。「左室流出路閉塞をきたす閉塞性ときたさない非閉塞性」に分類され、前者では収縮期に左室内圧較差が生じる。常染色体性優性の家族歴を有す例が多い。

#### 2. 原因

心筋収縮関連蛋白( $\beta$ -ミオシン重鎖、トロポニン T または I、ミオシン結合蛋白 C など約 10 種類の蛋白)の遺伝子異常が主な病因である。家族性例の半数以上はこれらの遺伝子異常に起因し、孤発例の一部も同様である。しかしながら、未だ原因不明の症例も少なくない。

#### 3. 症状

本症では大部分の患者が、無症状か、わずかな症状を示すだけのことが多く、たまたま検診で心雑音や心電図異常をきっかけに診断にいたるケースが少なくない。症状を有する場合には、不整脈に伴う動悸やめまい、運動時の呼吸困難・胸の圧迫感などがある。また、重篤な症状である「失神」は不整脈が原因となる以外に、閉塞性肥大型心筋症の場合には、運動時など左室流出路狭窄の程度の悪化に伴う脳虚血によっても生じる。診断には、心エコー検査が極めて有用で、左室肥大の程度や分布、左室流出路狭窄の有無や程度、心機能などを知ることができる。心エコー検査による検診は、本症と診断された血縁家族のスクリーニングにも威力を発揮する。なお、確定診断のため、心臓カテーテル検査、組織像を調べるための心筋生検なども行われる。

#### 4. 治療法

競技スポーツなどの過激な運動は禁止する。有症候例では、 $\beta$ 遮断薬やベラパミル(ニフェジピンなどのジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬は一般的に使用しない)により症状の改善が期待できる。心室頻拍例は植込み型除細動器の適応を考慮すべきであり、失神例も入院精査を要す。症状がない例でも、左室内圧較差、著明な左室肥大、運動時血圧低下、濃厚な突然死の家族歴などの危険因子があれば厳密な管理が必要である。難治性の閉塞性例では、経皮的中隔心筋焼灼術や心室筋切除術が考慮され、左室収縮能低下(拡張相肥大型心筋症)による難治性心不全例では心移植の適応となる。

#### 5. 予後

5年生存率 91.5%、10年生存率 81.8%(厚生省特発性心筋症調査研究班昭和 57 年度報告集)。死因として若年者は突然死が多く、壮年～高齢者では心不全死や塞栓症死が主である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成 28 年度医療受給者証保持者数)  
4,667 人
2. 発病の機構  
不明(心筋収縮蛋白の遺伝子異常が主な病因であると考えられている)
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(心不全などの治療の継続が必要である)
5. 診断基準  
あり
6. 重症度分類  
肥大型心筋症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

「特発性心筋症に関する調査研究班」

研究代表者 九州大学大学院医学研究院 循環器内科学 教授 筒井裕之

## <診断基準>

【基本病態】肥大型心筋症は、不均一な心肥大に基づく左室拡張能低下を基本病態とする疾患群である。また、拡張相肥大型心筋症は、左室駆出率低下と左室内腔の拡張が肥大型心筋症から移行した事が確認されたものをいう。

- 【分類】 a) 非閉塞性肥大型心筋症  
b) 閉塞性肥大型心筋症  
c) 心室中部閉塞性心筋症  
d) 心尖部肥大型心筋症  
e) 拡張相肥大型心筋症

## 【肥大型心筋症の診断基準】

肥大型心筋症診断における最も有用な検査は、(1)心エコーなどの画像診断による所見である。(1)の検査結果に加えて、(2)高血圧性心疾患などの鑑別すべき疾患との鑑別診断を行うことは必須である。また、(3)心筋生検による所見、(4)家族性発生の確認、(5)遺伝子診断が確定診断に有用である。

おのおのの条件を以下に記載する。

### (1) 心エコーなどの画像診断による下記の所見

#### a) 非閉塞性肥大型心筋症

心室中隔の肥大所見、非対称性中隔肥厚（拡張期の心室中隔厚/後壁厚 $\geq 1.3$ ）など心筋の限局性肥大やびまん性肥大

#### b) 閉塞性肥大型心筋症

左室流出路狭窄所見、僧帽弁エコーの収縮期前方運動

#### c) 心室中部閉塞性心筋症

左室中部狭窄所見

#### d) 心尖部肥大型心筋症

心尖部肥大所見

#### e) 拡張相肥大型心筋症

左室駆出率低下と左室内腔の拡張を認め、肥大型心筋症からの移行が確認されたもの

### (2) 鑑別診断

心筋肥大を来しうる以下の疾患の鑑別が必要である。高血圧性心疾患、心臓弁膜疾患、先天性心疾患、虚血性心疾患、内分泌性心疾患、貧血、肺性心、特定心筋疾患：①アルコール性心疾患、産褥心、

原発性心内膜線維弾性症、②心筋炎、③神経・筋疾患に伴う心筋疾患、④膠原病(関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、皮膚筋炎・多発筋炎、強皮症など)に伴う心筋疾患、⑤栄養性心疾患(脚気心など)、⑥代謝性疾患に伴う心筋疾患(Fabry 病、ヘモクロマトーシス、Pompe 病、Herler 症候群、Hunter 症候群など)、⑦その他(アミロイドーシス、サルコイドーシスなど)

(3) 心筋生検による下記の所見

肥大心筋細胞の存在、心筋細胞の錯綜配列の存在

(4) 家族歴

家族性発生を認める

(5) 遺伝子診断

心筋 Ⅱオシン重鎖遺伝子、心筋トロポニン遺伝子、心筋ミオシン結合蛋白C遺伝子などの  
遺伝子異常

【診断のための参考事項】

- (1) 自覚症状:無症状のことも多いが、動悸(不整脈)、呼吸困難、胸部圧迫感、胸痛、易疲労感、浮腫など。めまい・失神が出現することもある。
- (2) 心電図:ST-T波異常、左室側高電位、異常Q波、脚ブロック、不整脈(上室性、心室性頻脈性不整脈、徐脈性不整脈)など。QRS 幅の延長やR波の減高等も伴うことがある。
- (3) 聴診:Ⅲ音、Ⅳ音、収縮期雑音
- (4) 生化学所見:心筋逸脱酵素(CKやトロポニンT or I 等)や心筋利尿ペプチド(BNP, NT-proBNP)が上昇することがある。
- (5) 心エコー図:心室中隔の肥大、非対称性中隔肥厚(拡張期の心室中隔厚/後壁厚  $\geq 1.3$ )など心筋の限局性肥大。左室拡張能障害(左室流入血流速波形での拡張障害パターン、僧帽弁輪部拡張早期運動速度の低下)。閉塞性肥大型心筋症では、僧帽弁エコーの収縮期前方運動、左室流出路狭窄を認める。その他、左室中部狭窄、右室流出路狭窄などを呈する場合がある。拡張相肥大型心筋症では、左室径・腔の拡大、左室駆出分画の低下、びまん性左室壁運動の低下を認める。ただし、心エコー図での評価が十分に得られない場合は、左室造影やMRI、CT、心筋シンチグラフィなどで代替しても可とする。
- (6) 心臓MRI:心エコーによる観察が困難な患者においても、心筋肥大の評価に有用である。シネモードを用いることにより左室のみならず右室の形態および機能の評価を行うことが可能である。ガドリニウム造影剤を用いた心臓MRIにおいて、遅延相でのガドリニウム増強効果は心筋線維化(線維癒痕)の存在を反映する。
- (7) 心臓カテーテル検査:  
<冠動脈造影>通常冠動脈病変を認めない。

<左室造影>心室中隔、左室壁の肥厚、心尖部肥大、心尖部瘤など。

<圧測定>左室拡張末期圧上昇、左室-大動脈間圧較差(閉塞性)、Brockenbrough現象。

(8) 心内膜下心筋生検:他の原因による心筋肥大を鑑別する上で有用である。肥大心筋細胞、心筋線維化(線維犯行および間質線維化)、心筋細胞の錯綜配列など。

(9) 家族歴:しばしば家族性(遺伝性)発生を示す。血液や手術材料による遺伝子診断が、有用である。

(10) 拡張相肥大型心筋症では、拡張相肥大型心筋症の左室壁厚については、減少するもの、肥大を残すもの、非対称性中隔肥大を認めるものなど様々であるが、過去に肥大型心筋症の診断根拠(心エコー所見など)があることが必要である。

#### 【指定難病の対象】

新規申請時は、下記の大項目を一つ以上満たすこととする。

大項目① 心不全や不整脈治療 (ICD 植込みなど) による入院歴を有する

大項目② 心不全の存在

心不全症状NYHA II 度以上かつ[(推定METs 6以下) or (peak VO<sub>2</sub> < 20)]

大項目③ 突然死もしくは心不全のハイリスク因子を一つ以上有する

- 1) 致死性不整脈の存在
- 2) 失神・心停止の既往
- 3) 肥大型心筋症による突然死もしくは心不全の家族歴を有する
- 4) 運動負荷\*に伴う血圧低下(血圧上昇25mmHg 未満; 対象は40歳未満)
- 5) 著明な左室肥大(最大壁厚 $\geq$ 30mm)
- 6) 左室流出路圧較差が50mmHg を超える場合などの血行動態の高度の異常
- 7) 遺伝子診断で予後不良とされる変異を有する
- 8) 拡張相に移行した症例

\*運動負荷を行う場合には危険を伴う症例もあるため注意を要する

【申請のための留意事項】

- 1 新規申請時には、12誘導心電図(図中にキャリブレーションまたはスケールが表示されていること) および心エコー図(実画像またはレポートのコピー) により診断に必要十分な所見が呈示されていること) の提出が必須である。
- 2 心エコー図で画像評価が十分に得られない場合は、左室造影やMRI、CT、心筋シンチグラフィなどでの代替も可とする。
- 3 新規申請に際しては、心筋炎や特定心筋疾患(二次性心筋疾患)との鑑別のために、心内膜下心筋生検を施行することが望ましい。また、冠動脈疾患の除外が必要な場合には冠動脈造影または冠動脈CTが必須である。

本認定基準は、肥大型心筋症の診療に関するガイドライン(2007年改訂版 日本循環器学会)などをもとに作成している。

<重症度分類>

中等症以上を対象とする。

肥大型心筋症 重症度分類

重症度分類	活動度制限 <sup>1)</sup>	不整脈	心不全や不整脈治療のための入院歴(過去1年間)	突然死リスク <sup>3)</sup>	判定基準
軽症	なし (NYHA I)	なし または 散発する心室または心房期外収縮	なし	なし	中等症の基準をみたまない
中等症	軽度 (NYHA II)	非持続性心室頻拍 <sup>2)</sup> または心房細動など 上室性頻脈性不整脈	1回	あり	NYHA II 度で、かつ不整脈、入院歴、突然死リスクのいずれかをみたます
重症	中等度～重度 (NYHA III～IV)	持続性心室頻拍 または心室細動	2回以上		3項目いずれかをみたます
最重症	重度 (NYHA IV)		2回以上 または持続静注、補助人工心臓、心臓移植適応のいずれか		2項目すべてをみたます

注釈

- 1) 活動度制限とBNP値の判定は患者の状態が安定しているときに行う
- 2) 非持続性心室頻拍: 3連発以上で持続が30秒未満のもの
- 3) 突然死リスク: 致死性不整脈、失神・心停止の既往、突然死の家族歴、左室最大壁厚 $\geq 30\text{mm}$ のうち2項目以上

<参考資料>

1) 活動度制限の評価に用いる指標

NYHA 分類

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

NYHA: New York Heart Association



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

NYHA 分類に厳密に対応する SAS はないが、

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

## 身体活動能力質問表

(Specific Activity Scale)

●問診では、下記について質問してください。

(少しつらい、とてもつらいはどちらも「つらい」に○をしてください。わからないものには「？」に○をしてください)

- |   |    |     |   |
|---|----|-----|---|
| 1. 夜、楽に眠れますか？(1Met 以下)                            | はい | つらい | ？ |
| 2. 横になっていると楽ですか？(1Met 以下)                         | はい | つらい | ？ |
| 3. 一人で食事や洗面ができますか？(1.6Mets)                       | はい | つらい | ？ |
| 4. トイレは一人で楽にできますか？(2Mets)                         | はい | つらい | ？ |
| 5. 着替えが一人でできますか？(2Mets)                           | はい | つらい | ？ |
| 6. 炊事や掃除ができますか？(2～3Mets)                          | はい | つらい | ？ |
| 7. 自分で布団を敷けますか？(2～3Mets)                          | はい | つらい | ？ |
| 8. ぞうきんがけはできますか？(3～4Mets)                         | はい | つらい | ？ |
| 9. シャワーを浴びても平気ですか？(3～4Mets)                       | はい | つらい | ？ |
| 10. ラジオ体操をしても平気ですか？(3～4Mets)                      | はい | つらい | ？ |
| 11. 健康な人と同じ速度で平地を 100～200m 歩いても平気ですか。(3～4Mets)    | はい | つらい | ？ |
| 12. 庭いじり(軽い草むしりなど)をしても平気ですか？(4Mets)               | はい | つらい | ？ |
| 13. 一人で風呂に入れますか？(4～5Mets)                         | はい | つらい | ？ |
| 14. 健康な人と同じ速度で2階まで昇っても平気ですか？(5～6Mets)             | はい | つらい | ？ |
| 15. 軽い農作業(庭掘りなど)はできますか？(5～7Mets)                  | はい | つらい | ？ |
| 16. 平地で急いで 200m 歩いても平気ですか？(6～7Mets)               | はい | つらい | ？ |
| 17. 雪かきはできますか？(6～7Mets)                           | はい | つらい | ？ |
| 18. テニス(又は卓球)をしても平気ですか？(6～7Mets)                  | はい | つらい | ？ |
| 19. ジョギング(時速 8km 程度)を 300～400m しても平気ですか？(7～8Mets) | はい | つらい | ？ |
| 20. 水泳をしても平気ですか？(7～8Mets)                         | はい | つらい | ？ |
| 21. なわとびをしても平気ですか？(8Mets 以上)                      | はい | つらい | ？ |

症状が出現する最小運動量                      M e t s

※ Met: metabolic equivalent (代謝当量) の略。安静坐位の酸素摂取量 (3.5ml/kg 体重/分) を 1Met として活動時の摂取量が何倍かを示し、活動強度の指標として用いる。

## 身体活動能力質問表 記入上の注意及び評価方法

○担当医師が身体活動能力質問表を見ながら**必ず問診してください。**

(この質問表はアンケート用紙ではありませんから、**患者さんには渡さないでください**)

○患者さんに問診し身体活動能力を判定する際には、以下の点にご注意ください。

- 1) 身体活動能力質問表とは、医師が患者に記載されている項目の身体活動が楽にできるかを問うことにより、心不全症状が出現する最小運動量をみつけ、Mets で表すものです。
- 2) これらの身体活動は必ず患者のペースではなく、**同年齢の健康な人と同じペースでできるか**を問診してください。
- 3) 「わからない」という回答はなるべく少なくなるように問診を繰り返してください。たとえば、患者さんが最近行ったことの無い運動でも、過去に行った経験があれば、今でもできそうか類推できることがあります。
- 4) 患者さんの答えが「はい」から「つらい」へ移行する問診項目については特に注意深く確認してください。**「つらい」という答えがはじめて現れた項目の運動量 (Mets の値) が、症状が出現する最小運動量となり、その患者の身体活動能力指標 (Specific Activity Scale:SAS) になります。**
- 5) 最小運動量の決め手となる身体活動の質問項目は、その心不全患者の症状を追跡するための key question となりますので、カルテに最小運動量(Mets 数)と質問項目の番号を記載してください。  
※key question とは、身体活動能力の判別に役立つ質問項目です。質問項目の 4、5、11、14 がよく使われる key question です。
- 6) Mets 数に幅のある質問項目 (質問 6~11、13~20) については、**同じ質問項目で症状の強さが変化する場合には、0.5Mets の変動に対応してください。**
- 7) 「少しつらい」場合でも「つらい」と判断してください。

(例) ぞうきんがけはできますか？

- ・この1週間で実際にぞうきんがけをしたことがあり、楽にできた。 } → はい
- ・この1週間にしたことはないが、今やっても楽にできそうだ。 }
- ・ぞうきんがけをしてみたが、少しつらかった。 } → つらい
- ・ぞうきんがけをしてみたが、つらかった。 }
- ・できそうになかったので、ぞうきんがけはしなかった。 }
- ・この1週間にしたことはないが、今の状態ではつらくてできそうにない。 } → わからない
- ・ぞうきんがけをしばらくやっていないので、できるかどうかわからない。 }
- ・ぞうきんがけをやったことがないので、できるかどうかわからない。 }

(初めての測定の場合)

「健康な人と同じ速度で平地を 100~200m 歩いても平気ですか。(3~4Mets)」という質問で初めて症状が認められた場合、質問 11 が key question となり、**最小運動量である SAS は 3.5Mets と判定します。**

(過去に測定していたことがある場合)

同じ 11 の質問項目で症状の強さが変化する場合、「つらいけど以前よりは楽」の場合は 4Mets に、「以前よりもつらい」場合は 3Mets として下さい。以前とは、前回の測定時のことを指しません。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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