

指定難病の診断基準等のアップデート案について
情報提供のあった疾病
(個票 (見え消し))

(第 57 回指定難病検討委員会において検討する疾病)

番号	疾病名	疾患群	ページ数
9	神経有棘赤血球症	神経・筋	1
10	シャルコー・マリー・トゥース病	神経・筋	9
12	先天性筋無力症候群	神経・筋	14
25	進行性多巣性白質脳症	神経・筋	19
30	遠位型ミオパチー	神経・筋	26
112	マリネスコ・シェーグレン症候群	神経・筋	35
126	ペリー病	神経・筋	41
130	先天性無痛無汗症	神経・筋	47
135	アイカルディ症候群	神経・筋	51
136	片側巨脳症	神経・筋	57
137	限局性皮質異形成	神経・筋	63
140	ドラベ症候群	神経・筋	70
143	ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん	神経・筋	77
144	レノックス・ガストー症候群	神経・筋	83
145	ウエスト症候群	神経・筋	83
146	大田原症候群	神経・筋	83
147	早期ミオクロニー脳症	神経・筋	83
148	遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん	神経・筋	83
149	片側痙攣・片麻痺・てんかん症候群	神経・筋	96
154	睡眠時棘徐波活性化を伴う発達性てんかん 性脳症およびてんかん性脳症	神経・筋	102
155	ランドウ・クレフナー症候群	神経・筋	102
309	進行性ミオクローヌステんかん	神経・筋	111
166	弾性線維性仮性黄色腫	皮膚・結合組織	120
84	サルコイドーシス	呼吸器	126
277	リンパ管腫症／ゴーハム病	呼吸器	133
278	巨大リンパ管奇形（頸部顔面病変）	呼吸器	139
330	先天性気管狭窄症／先天性声門下狭窄症	呼吸器	147

9 神経有棘赤血球症

○ 概要

1. 概要

末梢血に有棘赤血球を認め何らかの神経・精神症状を示す疾患群を神経有棘赤血球症と総称する。有棘赤血球舞踏病と McLeod 症候群が大半を占めるが、ハンチントン病類似症 2 型 (Huntington disease-like2) やパントン酸キナーゼ関連神経変性症 (Pahtothenate kinase associated neurodegeneration: PKAN; NBIA1) など本症の一つである。ハンチントン病類似症 2 型は我が国では報告がなく、PKAN は (遺伝性ジストニア、指定難病 120) に含まれるため、神経有棘赤血球症の対象疾患は有棘赤血球舞踏病と McLeod 症候群である。

臨床症状としては、神経学的には随意運動障害、舞踏運動を中心とする不随意運動、様々な精神症状とを認める。我が国での疫学調査では全国で約 100 人程度の患者が見出されているが、詳細は不明である。

2. 原因

神経有棘赤血球症の多くは病因遺伝子が解明されているが、遺伝子産物の機能については不明な点が多い。有棘赤血球舞踏病の病因遺伝子は *VPS13A*、McLeod 症候群の病因遺伝子は *XK* である。

3. 症状

運動障害としては嚥下障害、構音・構語障害、歩行障害の頻度が高い。不随意運動では口の周りで見られる不随意運動が目立ち、多くは舞踏運動とジストニアである。口と舌の不随意運動により、咬唇や咬舌を来し、さらに、上肢・手で口角を拭うような不随意運動により、舌・口部の変形を来す。また、歩行時の体幹を屈曲するような舞踏運動の頻度が高い。認知障害は比較的軽度であるが、衝動性制御障害や強迫性障害、固執性などの精神症状を示すことが多い。

4. 治療法

根治療法はない。対症療法が主体で、舞踏運動や精神症状に対しては抗精神病薬などが、てんかん発作に対しては抗てんかん薬を使用する。

5. 予後

進行性疾患で予後不良である。本症の自然歴は不明な点が多い。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数 (令和元年度医療受給者証保持者数)

100 人未満

2. 発病の機構

病因遺伝子は同定されているが、発症機構については未解明

3. 効果的な治療方法

未確立 (現時点では根治治療はない。)

4. 長期の療養

必要 (慢性進行性に増悪し、罹病期間は 10~20 年であり、身体・精神症状に対して療養が必要である。)

5. 診断基準

あり

6. 重症度分類

以下のいずれかを用いる。

Barthel Index を用いて、85 点以下を対象とする。

障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて精神症状評価2以上、または能力障害評価2以上を対象とする。

情報提供元

「神経変性疾患領域の基盤的調査研究班」

研究代表者 国立病院機構松江医療センター 名誉院長 中島健二

<診断基準>

「有棘赤血球舞踏病」、「McLeod 症候群」を神経有棘赤血球症と診断する。

Definite と Probable を対象とする。

1. 有棘赤血球舞踏病

A: 臨床所見

- 1) 口周囲(口、舌、顔面、頬部など)の舞踏運動が目立ち、自傷行為による唇、舌の咬傷を見ることが多い。
咬唇や咬舌は初期には目立たないこともある。
- 2) 口・舌不随意運動により、構音障害、嚥下障害を来す。
- 3) 体幹・四肢に見られる不随意運動は舞踏運動とジストニアを主体とする。
- 4) 脱抑制、衝動性障害、強迫性障害、固執症状などの神経精神症状や認知障害がしばしば認められる。

B: 検査所見

末梢血で有棘赤血球の増加を見る。

C: 遺伝子診断

病因遺伝子 *VPS13A* に変異を認める。

※常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)が基本である。顕性遺伝(優性遺伝)形式に見えることもある。

D: 鑑別診断

- | | |
|--------------|-----------------------------------|
| (1) 症候性舞踏病 | : 小舞踏病、妊娠性舞踏病、脳血管障害 |
| (2) 薬剤性舞踏病 | : 抗精神病薬による遅発性ジスキネジア、その他の薬剤性ジスキネジア |
| (3) 代謝性疾患 | : ウィルソン病、脂質代謝異常症 |
| (4) 他の神経変性疾患 | : 歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症、ハンチントン病 |

<診断のカテゴリー>

Definite : A の1)~4)、かつ B と C を認めるもの。

Probable: A の1)~4)、かつ B を認め、D を除外したもの。

E: 参考所見

・臨床所見

- 1) 好発年齢は若年成人(20~30 歳代平均 30 歳代)であるが、発症年齢の分布は思春期から老年期に及び、緩徐に増悪する。
- 2) てんかん発作が見られることがある。
- 3) 軸索障害を主体とする末梢神経障害があり、下肢遠位優位の筋萎縮、脱力、腱反射低下・消失を来す。

・検査所見

- 1) β リポタンパクは正常である。
- 2) 血清 CK 値の上昇を認めることが多い。
- 3) 電気生理学的検査で末梢神経に軸索障害を認める。
- 4) 頭部 MRI や CT で尾状核の萎縮、大脳皮質の軽度の萎縮を認める。

2. McLeod 症候群

A: 臨床所見

- 1) **伴性 X 連鎖性** 潜性遺伝(劣性遺伝)様式をとる。

2) 3040～4050 歳代に発症することが多い。

23) 舞踏運動を主とする不随意運動を体幹・四肢に認め、他にチック、ジストニア、パーキンソニズムを見ることがある。咬唇や咬舌はほとんど認めない。

34) 軸索型末梢神経障害を大多数の症例で認め、腱反射は消失する。

45) 骨格筋障害(四肢筋)を認める。

B: 検査所見

末梢血で有棘赤血球の増加を見る。

C: 遺伝学的検査

XK 遺伝子に変異を認める。

D: 鑑別診断

- | | |
|-------------|-----------------------------------|
| 1) 症候性舞踏病 | : 小舞踏病、妊娠性舞踏病、脳血管障害 |
| 2) 薬剤性舞踏病 | : 抗精神病薬による遅発性ジスキネジア、その他の薬剤性ジスキネジア |
| 3) 代謝性疾患 | : ウィルソン病、脂質代謝異常症 |
| 4) 他の神経変性疾患 | : 歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症、ハンチントン病 |

<診断のカテゴリー>

Definite: A の 1)～54)、かつ B と C を認めるもの。

Probable: A の 1)～54)、かつ B を認め、D を除外したもの。

E: 参考所見

・臨床所見

1) 40～50 歳代に発症することが多い。

21) てんかん発作が見られることがある。

32) 統合失調症様精神症状などの精神症状や認知障害をしばしば認める。

・検査所見

- 1) β リポタンパクの欠如がない。
- 2) 血清 CK 値の上昇を認める。
- 3) 針筋電図所見では筋原性、神経原性所見の双方を認めることがある。
- 4) 頭部 MRI や CT 像で尾状核の萎縮、大脳皮質の軽度の萎縮を認める。
- 5) 赤血球膜表面にある XK 蛋白質の欠損と Kell 抗原の発現が著減している。
- 6) 心筋症や溶血性貧血、肝脾腫をしばしば認める。

<重症度分類>

以下の(1)又は、(2)を満たす場合を対象とする。

(1)機能的評価:Barthel Index

85 点以下を対象とする。

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

(2)障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて精神症状評価2以上又は能力障害評価2以上を対象とする。

1. 精神症状・能力障害二軸評価

(1) 精神症状評価

○ 精神症状の評価は、知的障害による精神症状の評価を含み、知的障害そのものによる日常生活等の障害は、「(2)能力障害評価」で判定するものとする。

1	症状がまったくないか、あるいはいくつかの軽い症状が認められるが日常の生活の中ではほとんど目立たない程度である。
2	精神症状は認められるが、安定化している。意思の伝達や現実検討も可能であり、院内や施設等の保護的環境ではリハビリ活動等に参加し、身辺も自立している。通常の対人関係は保っている。
3	精神症状、人格水準の低下、認知症などにより意思の伝達や現実検討にいくつかの欠陥がみられるが、概ね安定しつつあるか、または固定化されている。逸脱行動は認められない。または軽度から中等度の残遺症状がある。対人関係で困難を感じることもある。
4	精神症状、人格水準の低下、認知症などにより意思の伝達か判断に欠陥がある。行動は幻覚や妄想に相当影響されているが逸脱行動は認められない。あるいは中等度から重度の残遺症状（欠陥状態、無関心、無為、自閉など）、慢性の幻覚妄想などの精神症状が遷延している。または中等度のうつ状態、そう状態を含む。
5	精神症状、人格水準の低下、認知症などにより意思の伝達に粗大な欠陥（ひどい滅裂や無言症）がある。時に逸脱行動が見られることがある。または最低限の身辺の清潔維持が時に不可能であり、常に注意や見守りを必要とする。または重度のうつ状態、そう状態を含む。
6	活発な精神症状、人格水準の著しい低下、重度の認知症などにより著しい逸脱行動（自殺企図、暴力行為など）が認められ、または最低限の身辺の清潔維持が持続的に不可能であり、常時厳重な注意や見守りを要する。または重大な自傷他害行為が予測され、厳重かつ持続的な注意を要する。しばしば隔離なども必要となる。

(2) 能力障害評価

○ 判定に当たっては以下のことを考慮する。

- ① 日常生活あるいは社会生活において必要な「支援」とは助言、指導、介助などをいう。
- ② 保護的な環境（例えば入院・施設入所しているような状態）でなく、例えばアパート等で単身生活を行った場合を想定して、その場合の生活能力の障害の状態を判定する。

1	<p>精神障害や知的障害を認めないか、または、精神障害、知的障害を認めるが、日常生活および社会生活は普通に出来る。</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 適切な食事摂取、身の清潔保持、金銭管理や買い物、通院や服薬、適切な対人交流、身の安全保持や危機対応、社会的手続きや公共施設の利用、趣味や娯楽あるいは文化的社会的活動への参加などが自発的に出来るあるいは適切に出来る。 ○ 精神障害を持たない人と同じように日常生活及び社会生活を送ることが出来る。
2	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に一定の制限を受ける。</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 「1」に記載のことが自発的あるいは概ね出来るが、一部支援を必要とする場合がある。 ○ 例えば、一人で外出できるが、過大なストレスがかかる状況が生じた場合に対処が困難である。 ○ デイケアや就労継続支援事業などに参加するもの、あるいは保護的配慮のある事業所で、雇用契約による一般就労をしている者も含まれる。日常的な家事をこなすことは出来るが、状況や手順が変化したりすると困難が生じることがある。清潔保持は困難が少ない。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。自発的な行動や、社会生活の中で発言が適切に出来ないことがある。行動のテンポはほぼ他の人に合わせる事ができる。普通のストレスでは症状の再燃や悪化が起きにくい。金銭管理は概ね出来る。社会生活の中で不適切な行動をとってしまうことは少ない。
3	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする。</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 「1」に記載のことが概ね出来るが、支援を必要とする場合が多い。 ○ 例えば、付き添われなくても自ら外出できるものの、ストレスがかかる状況が生じた場合に対処することが困難である。医療機関等に行くなどの習慣化された外出はできる。また、デイケアや就労継続支援事業などに参加することができる。食事をバランスよく用意するなどの家事をこなすために、助言などの支援を必要とする。清潔保持が自発的かつ適切にはできない。社会的な対人交流は乏しいが引きこもりは顕著ではない。自発的な行動に困難がある。日常生活の中での発言が適切にできないことがある。行動のテンポが他の人と隔たってしまうことがある。ストレスが大きいと症状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理ができない場合がある。社会生活の中でその場に適さない行動をとってしまうことがある。
4	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。 ○ 例えば、親しい人との交流も乏しく引きこもりがちである、自発性が著しく乏しい。自発的な発言が少なく発言内容が不適切であったり不明瞭であったりする。日常生活において行動のテンポが他の人のペースと大きく隔たってしまう。些細な出来事で、病状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理は困難である。日常生活の中でその場に適さない行動をとってしまいがちである。
5	<p>精神障害、知的障害を認め、身の回りのことはほとんど出来ない。</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。 ○ 入院・入所施設等患者においては、院内・施設内等の生活に常時支援を必要とする。在宅患者においては、医療機関等への外出も自発的にできず、付き添いが必要である。家庭生活においても、適切な食事を用意したり、後片付けなどの家事や身の清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。

※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。

10 シャルコー・マリー・トゥース病

○ 概要

1. 概要

シャルコー・マリー・トゥース病(Charcot-Marie-Tooth disease:CMT)は、臨床症状、電気生理学的検査所見、神経病理所見に基づいて、脱髄型、軸索型、中間型に大別され、さらにいくつかのサブタイプに分けられる。脱髄型 CMT では、一般的に神経伝導速度は 38m/s 以下、活動電位はほぼ正常又は軽度低下を示し、腓腹神経所見では節性脱髄、onion bulb の形成を認める。軸索型 CMT では、神経伝導速度は正常または軽度低下を示すが、活動電位は明らかに低下し、腓腹神経所見では有髄線維の著明な減少を示す。いずれとも分けられない場合は、中間型 CMT としている。原因遺伝子が次々と明らかになり、その病態の解明が進んでいる。

2. 原因

これまでに 100 種類以上の CMT 原因遺伝子が特定されている。同一の遺伝子であっても、異なる臨床型を示す場合がある。我が国では CMT の遺伝子診断に関し、DNA-chip を用いたハイスループットな診断法が確立され、遺伝子解析技術の進歩により大きな進展が見られている。本邦では、PMP22 重複による CMT1A が最も多いサブタイプで、GJB1、MFN2、MPZ 遺伝子変異の頻度がそれに続く。遺伝子異常を示す CMT の割合はそれほど高くなく、今後、我が国に
多い遺伝子異常の検討が必要である。

3. 症状

CMT は、一般的に四肢、特に下肢遠位部の筋力低下と感覚障害を示す疾患であるが、近年の原因遺伝子の解明に伴い中枢神経系の障害も含む多様な臨床症状が明らかとなってきた。まれに、四肢近位部優位の筋力低下・筋萎縮を示す例もある。自律神経障害が前面に出るタイプもある。

4. 治療法

CMT の根本的な治療法は確立しておらず、理学療法、足関節変形などに対する手術療法など対症療法が主である。ロボットスーツ「HAL®」によるリハビリテーション療法も有効とされる。治療法の開発に関しては、薬物療法、遺伝子治療の研究が進められ、欧米ではいくつかの臨床試験が進行中である。

5. 予後

CMT 全体に共通する一般的な合併症としては、腰痛、便秘、足関節拘縮などが多く見られる。遺伝子異常のタイプによって、声帯麻痺、自律神経障害(排尿障害、空咳、瞳孔異常)、視力障害、錐体路障害、糖尿病、脂質代謝異常症などの合併が見られる。重症例では、呼吸不全を来し、人工呼吸器を必要とする場合もある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和元年度医療受給者証保持者数)
659 人
2. 発病の機構
不明(遺伝子異常の関与が指摘されるが、発病に至る機序は不明。)
3. 効果的な治療方法
未確立(根本的治療法なし。)
4. 長期の療養
必要(重症例では、人工呼吸器を要する。)
5. 診断基準
あり(研究班による診断基準)
6. 重症度分類
modified Rankin Scale_(mRS)を用いて、3点以上を対象とする。

○ 情報提供元

「シャルコー・マリー・トゥース病の診療向上に関するエビデンスを構築する研究班」

研究代表者 能登祐一

「神経変性疾患領域における基盤的調査研究班」

研究代表者 戸田-達史中島健二

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

①以下の臨床症状(のうち2項目)を満たす。

(ア)筋力低下・筋萎縮

下肢優位の四肢遠位部の障害(凹足、扁平足、逆シャンペンボトル様の筋萎縮、手内筋萎縮、足趾骨間筋萎縮など)が典型的だが、まれに四肢近位部が優位に障害される場合もある。症状は、基本的に左右対称性である。

(イ)感覚障害

下肢優位の手袋・靴下型の障害が典型的であるが、感覚障害が目立たない場合もある。症状は基本的に左右対称性である。

(ウ)家族歴がある。

(エ)他の疾病によらない自律神経障害、声帯麻痺、視力障害、錐体路障害、錐体外路障害などの合併を認める場合もある。

②神経伝導検査の異常(のうち2項目)を満たす。

(ア)正中神経の運動神経伝導速度が 38m/s 以下

(イ)正中神経の運動神経複合活動電位の明らかな低下

(ウ)他の末梢神経の神経伝導検査で軸索障害または脱髄性障害を認める。

なお、脱髄が高度な場合、全被検神経で活動電位が導出できない場合もある。

③他疾患が否定できる。

(鑑別となる疾患は、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(CIDP)、抗 MAG 抗体陽性ニューロパチー、M 蛋白結晶血症性ニューロパチー、血管炎性ニューロパチー、ATTR アミロイドーシス、糖尿病性ニューロパチー、尿毒症性ニューロパチー、アルコール性ニューロパチー、薬剤性ニューロパチー(抗癌化学療法、HIV 薬など)、係留脊髄症候群(Tethered cord syndrome)、腰部脊柱管狭窄症、上部円錐症候群、Friedreich 失調症、遠位型ミオパチー、先天性ミオパチー、脊髄空洞症、脊髄性筋萎縮症、筋萎縮性側索硬化症、白質ジストロフィー、Krabbe 病、Fabry 病)など。

③④シャルコー・マリー・トゥース病に特有の遺伝子異常がある。

(参考:現在本邦で判明している主な遺伝子異常は下記の異常)

PMP22 (重複・欠失・点変異), MFN2, GJB1, MPZ, AARS, AIFM1, ARHGEF10, BAG3, COA7, DCTN1, DHTKD1, DNM2, DNMT1, DYNC1H1, EGR2, EPRS, FBLN5, FGD4, GALC, GAN, GARS, GDAP1, GNB4, HARS, HINT1, HSPB1, HSPB8, IGHMBP2, INF2, KIF1A, LRSAM1, MARS, MME, MORC2, MTMR2, NEFH, NEFL, PLEKFG5, PMP2, POLR3B, PRPS1, PRX, RAB7A, REEP1, RFC1(5 塩基反復配列伸長), SACS, SBF1, SBF2, SETX, SH3TC2, SIGMAR1, SLC12A6, SLC5A7, SORD, SURF1, TFG, TRPV4, YARS ~~peripheral myelin protein 22(PMP22)、myelin protein zero(MPZ)、gap junction protein beta 1(GJB1)、early growth response 2(EGR2)、ARHGEF10、periakin(PRX)、lipopolysaccharide-induced TNF- α factor(LITAF)、neurofilament light chain polypeptide~~

~~(NEFL)、ganglioside-induced differentiation-associated protein 1 (GDAP1)、myotubularin-related protein 2 (MTMR2)、SH3 domain and tetratricopeptide repeats 2 (SH3TC2)、SET-binding factor 2 (SBF2)、N-myc downstream regulated 1 (NDRG1)、mitofusin 2 (MFN2)、Ras-related GTPase 7 (RAB7)、glycyl-tRNA synthetase (GARS)、heat shock protein 1 (HSPB1)、HSPB8、lamin A/C (LMNA)、dynamin 2 (DNM2)、tyrosyl-ARS (YARS)、alanyl-ARS (AARS)、lysyl-ARS (KARS)、aprataxin (APTX)、senataxin (SETX)、tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1 (TDP1)、desert hedgehog (DHH)、gigaxonin 1 (GAN1)、K-Cl cotransporter family 3 (KCC3)など。~~

診断のカテゴリ

①、②、③を満たすものを Probable とする。

Probable のうち③④を満たすものを Definite とする。

<重症度分類>

modified Rankin Scale(mRS)を用いて、3 点以上を対象とする。

日本版modified Rankin Scale (mRS)判定基準書		
modified Rankin Scale		参考にすべき点
0	全く症候がない	自覚症状及び他覚徴候が共にはない状態である
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

※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。

12 先天性筋無力症候群

○ 概要

1. 概要

先天性筋無力症候群(CMS)は、神経筋接合部分子の先天的な欠損及び機能異常により、筋力低下や易疲労性を来す疾患である。2023年9月末までに36種類の遺伝子の病的バリエーションが同定されてきた。前シナプス障害・シナプス基底膜障害・後シナプス障害に大分類されるが、大分類の障害部位が不明の病態も多い。また、病態・臨床症状・治療に応じて14種類の病態に細分類され、メジャーな病態として、アセチルコリン受容体が欠損をする「終板アセチルコリン受容体欠損症」、アセチルコリン受容体のイオンチャンネルの開口時間が異常延長する「スローチャンネル症候群」、異常短縮する「ファーストチャンネル症候群」、骨格筋ナトリウムチャンネルの開口不全を起こす「ナトリウムチャンネル筋無力症」、アセチルコリン分解酵素が欠損をする「終板アセチルコリンエステラーゼ欠損症」「神経筋接合部シグナル分子欠損」「先天性 Lambert-Eaton 筋無力症候群」「糖化酵素欠損」があげられる、神経終末のアセチルコリン再合成酵素が欠損をする「発作性無呼吸を伴う先天性筋無力症」に分類される。

2. 原因

神経筋接合部で機能をする多数の分子のうちの一つの分子をコードする遺伝子の配列が正常者と異なることによって、十分な量の分子を作ることができない、あるいはその分子が本来持つ機能を果たせなくなることが原因である。原因となる欠損分子には、4936種類(AGRN, ALG14, ALG2, CHAT, CHD8, CHRNA1, CHRNB1, CHRND, CHRNE, CHRNG, COL13A1, COLQ, DOK7, DPAGT1, GFPT1, GMPPB, LAMA5, LAMB2, LRP4, MUSK, MYO9A, PLEC, PREPL, PURA, RAPSN, RPH3A, SCN4A, SLC18A3, SLC25A1, SLC5A7, SNAP25, SYT2, TEFM, TOR1AIP1, UNC13A, VAMP1)(~~CHRNA1, CHRNB1, CHRND, CHRNE, COLQ, AGRN, LRP4, MUSK, LAMB2, RAPSN, DOK7, CHAT, SCN4A, GFPT1, DPAGT1, ALG2, ALG14, PLEC, PREPL~~)が知られている。スローチャンネル症候群、SYT2-CMSの一部、SNAP25-CMS、PURA-CMSのみが常染色体顕性(優性)遺伝形式で、他は常染色体潜性(劣性)遺伝形式である。

3. 症状

多くの例において、出生直後に泣く力が弱かったり、母乳を吸う力が弱かったりという軽度の筋力低下から、呼吸困難のために人工呼吸器が必要になるという重度の筋力低下まで認められる。出生直後のこれらの症状がいったん軽快し、幼少児期に再度、持続的な筋力低下や、運動するにつれて筋力が弱くなる筋無力症状が出る。筋無力症状による筋力低下の日内変動(午前中は筋力が強いが午後になると筋力がなくなる。)が明らかではなく、むしろ日ごとに筋力が異なる日差変動が認められることも多い。発達障害を認める病型や発作性無呼吸を認める病型もある。PLEC-CMS, GMPPB-CMS, PURA-CMS, TEFM-CMSのように神経筋接合部以外の症状が前景に立ちCMS症状の存在に気づきにくい病態もある。
—診断上、眼球運動障害の有無は問わない眼球運動障害はあることもないこともある。出生直後の一時的な筋力低下を含めて2歳以下に何らかの筋無力症状を発症することが多いが、スローチャンネル症候群においては成人発症のことも多い。また、口蓋の位置が高かったり、両耳の付け根が高かったりという顔面小

奇形や、四肢の筋萎縮を認めることも多い。

4. 治療法

CMS に対して認可された薬剤は存在しないが、病態に応じて有効な薬剤が存在するものがある。終板アセチルコリン受容体欠損症やファーストチャンネル症候群に対して抗コリンエステラーゼ剤、やアミファンプリジン(3,4-ジアミノピリジン)を使用、終板アセチルコリンエステラーゼ欠損症と Dok7 筋無力症に対して、エフェドリン、サルブタモールは多くの CMS 病態に有効である。しかし、抗コリンエステラーゼ剤は、スローチャンネル症候群と DOK7-CMS には無効であり、COLQ-CMS では重篤な副作用が報告されている。使用する。また、スローチャンネル症候群に対してキニジンやフルオキセチン、ナトリウムチャンネル筋無力症に対してアセタゾラミドを使用する。

5. 予後

進行性はないが症状は継続することが多い。呼吸筋の筋力低下や易疲労性に伴う呼吸困難を認めることがあり、特に「発作性無呼吸が複数の病態に求められを伴う先天性筋無力症」は、乳児突然死症候群の原因となるため睡眠時呼吸モニターが必須である。嚥下障害による誤嚥性肺炎に注意が必要である。脊柱筋の脱力による脊柱側湾があり、必要に応じて手術による矯正が必要である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

10011 人未満 (2021 年度衛生行政報告研究班による)

2. 発病の機構

不明(遺伝子の異常が示唆されている。)

3. 効果的な治療方法

未確立(根本的治療法なし。)

4. 長期の療養

必要(呼吸困難、誤嚥性肺炎などを呈し長期療養を要する。)

5. 診断基準

あり(研究班の診断基準等あり。)

6. 重症度分類

Barthel Index を用いて、85 点以下を対象とする。

○ 情報提供元

「希少難治性筋疾患に関する調査研究班先天性筋無力症候群の診断・病態・治療法開発研究班」

研究代表者 東北大学大学院医学系研究科・神経内科学 教授 青木正志

研究代表分担者 名古屋大学大学院医学系研究科・神経遺伝情報学 教授 大野欽司

<診断基準>

Definite と Probable を対象とする。

A. 症状・臨床所見

1. 骨格筋力低下
2. 骨格筋易疲労性
3. 骨格筋低形成

B. 検査所見

1. 抗アセチルコリン受容体抗体陰性
2. 抗 MuSK 抗体陰性

<参考事項>

・低頻度ならびに高頻度反復神経刺激による複合筋活動電位の異常減衰

・高頻度反復神経刺激による複合筋活動電位が異常増強

C. 遺伝学的検査

1. 既報告遺伝子のうち早期に同定された 19 遺伝子(CHRNA1, CHRNB1, CHRND, CHRNE, COLQ, AGRN, LRP4, MUSK, LABM2, RAPSN, DOK7, CHAT, SCN4A, GFPT1, DPAGT1, ALG2, ALG14, PLEC, PREPL)の病的バリエントの同定
2. 以下の 17 遺伝子(CHD8, CHRNG, COL13A1, GMPPB, LAMA5, MYO9A, PURA, RPH3A, SLC18A3, SLC25A1, SLC5A7, SNAP25, SYT2, TEFM, TOR1AIP1, UNC13A, VAMP1)の病的バリエントの同定
3. (2024 年以降に査読学術誌で報告された)神経筋接合部信号伝達障害を説明し得る新規遺伝子の病的バリエントの同定

D. 鑑別診断

1. 重症筋無力症
2. 先天性ミオパチー
3. 筋ジストロフィー症

<診断のカテゴリー>

Definite: A1, A2, A3 のいずれかを認め、B1 かつ B2 かつ C1 を満たす

Probable: A1, A2, A3 のいずれかを認め、B1 かつ B2 かつ C2 または C3 を満たす

*新たな原因遺伝子が毎年同定されているという状況から、悉皆性を担保するために C3 の項目を設けている

<重症度分類>

機能的評価: Barthel Index

85 点以下を対象とする。

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

25 進行性多巣性白質脳症

○ 概要

1. 概要

多くの人に潜伏感染している JC ウイルスポリオーマウイルスが、免疫力が低下した状況で再活性化して脳内に移行して多発性の脱髄病巣を来す疾患である。

本邦での進行性多巣性白質脳症 (Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: PML) の基礎疾患としては、HIV 感染症や血液系悪性腫瘍が多く、膠原病／結合織病が多く、HIV 感染症などが続く。

欧米では PML の基礎疾患の多くを HIV 感染症が占めるが(約 85%)、本邦ではその基礎疾患は比較的多岐にわたる結果である。

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

2. 原因

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

3. 症状

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

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

4. 治療法

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

5. 予後

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

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

100 人未満(研究班による)

2. 発病の機構

不明(JC ウイルスポリオーマウイルスの再活性化が示唆されている。)

3. 効果的な治療方法

未確立(根本的治療法なし。)

4. 長期の療養

必要(進行性である。)

5. 診断基準

あり(研究班の診断基準あり。)

6. 重症度分類

Barthel Index を用いて、85 点以下を対象とする。

○ 情報提供元

「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」

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

研究代表者 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター 病院 臨床検査部 部長 高尾 昌樹
研究分担者 地方独立行政法人東京都立病院機構 東京都立駒込病院 脳神経内科 責任医長 三浦 義治

<診断基準>

Definite、Probable と診断された PML を対象とする。

診断のカテゴリー

~~Definite PML: 下記基準項目の5を満たす。~~

表1と表2で診断確度が異なる場合は、診断確度が高いものを採用する。

表2の Probable PML: 下記基準項目の1、2、3及び4を満たすで臨床および画像所見により他の疾患を除外できた場合は definite とする。

~~Possible PML: 下記基準項目の1、2及び3を満たす。~~

1. 成人発症の

A. 症状・臨床所見:

亜急性進行性の脳症(1)

2. 脳 MRI で、白質に脳浮腫を伴わない大小不同、融合性の病変が散在(2)

3. 白質脳症を来す他疾患を臨床的に除外できる(3)

4. 脳脊髄液から PCR で JCV DNA が検出(4)

5. 剖検又は生検で脳に特徴的病理所見(5)と JCV 感染(6)を証明

注

(1)ある。免疫不全(AIDS、抗癌剤・免疫抑制剤投与など)の患者や生物学的製剤(ナタリズマブ、リツキシマブ等)を使用中の患者に後発し、成人発症が多いが小児期発症もある。発熱・髄液細胞増加などの炎症反応を欠き、初発症状として片麻痺／四肢麻痺、認知機能障害、失語、視力障害、脳神経麻痺、小脳症状など多彩な中枢神経症状を呈する。無治療の場合、数か月で無動性無言状態に至る。

(2)

B.検査所見

1. 典型的な頭部 MRI/CT 所見: 白質に脳浮腫を伴わない大小不同、融合性の病変が散在

病巣の検出には MRI が最も有用で、脳室周囲白質・半卵円中心・皮質下白質などの白質病変が主体である。病変は T1 強調画像で低信号、T2 強調画像及び FLAIR 画像で高信号を呈する。拡散強調画像では新しい病変は高信号を呈し、古い病変は信号変化が乏しくなるため、リング状の高信号病変を呈することが多くなる。ガドリニウム増強効果は陰性を原則とするが、まれに病巣辺縁に弱く認めることもある。

2. 脳脊髄液から PCR で JCV DNA が検出

病初期には陰性のことがある。経過とともに陽性率が高くなるので、PML の疑いがあれば再検査する。

(

3). 病理学的検査

剖検又は生検で脳に特徴的病理所見(a)と JCV 感染(b)を証明

a. 脱髄巣、腫大核に封入体を有するグリア細胞の存在、アストログリアの反応、マクロファージ・ミクログリアの出現

b. JCV DNA、mRNA、タンパク質の証明又は電子顕微鏡によるウイルス粒子の同定

E.鑑別診断

白質脳症の鑑別診断としては副腎白質ジストロフィーなどの代謝疾患やヒト免疫不全ウイルス(HIV)脳症、サイトメガロウイルス(CMV)脳炎などがある。しかし、AIDS など PML がよく見られる病態には、しばしば HIV 脳症や CMV 脳炎などが合併する。

(4)

表 1:臨床的診断基準(臨床症状・画像・脳脊髄液および除外診断による)

1. 亜急性進行性の脳症
2. 典型的な頭部 MRI/CT 所見:白質に脳浮腫を伴わない大小不同、融合性の病変が散在
3. 脳脊髄液から PCR で JCV DNA が検出
4. 白質脳症をきたす他疾患を臨床的に除外できる。

表2:病理学的検査による診断基準

典型的な病理学的所見:病初期には陰性のことがある。経過とともに陽性率が高くなるので、PML の疑いがあれば再検査する。

1. (5)脱髄巣、腫大核に封入体大した核を有するダリア細胞オリゴデンドログリア、奇怪な形態を呈するアストロサイトの存在、アストログリアの反応、マクrophage・ミクログリアの出現
2. (6)JCV DNA、mRNA、免疫組織化学または電子顕微鏡所見:免疫染色による JCV タンパク質の証明又もしくは電子顕微鏡によるウイルス粒子の同定
3. 組織を用いた JCV PCR:組織における JCV DNA の証明

F.診断のカテゴリー

-
- Definite 1:表 1 の 4 項目を満たす、
 - Definite 2: 表2の 3 項目を満たす、
 - Definite 3: 表2の1を満たしかつ表2の 2 または3のどちらかを満たす。
 - Definite 4: 表2の1を満たしかつ表 1 の4を満たす

- Probable 1:表 1 の3かつ4を満たしかつ1あるいは2のどちらかを満たす、
- Probable 2:表2の 1 を満たしかつ2と3を満たさない

審査において、別途提出物(画像診断結果等)は「新規」の場合にのみ必要。

<重症度分類>

機能的評価: Barthel Index 85 点以下を対象とする。

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

Karnofsky score

患者の状態	スコア
1. 正常。疾患に対する患者の訴えがない。臨床症状なし。	100
2. 軽い臨床症状はあるが、正常活動可能	90
3. かなり臨床症状あるが、努力して正常活動可能	80
4. 自分自身の世話はできるが、正常の活動・労働することは不可能	70
5. 自分に必要なことはできるが、時々介護が必要	60
6. 症状を考慮した看護及び定期的な医療行為が必要	50
7. 動けず、適切な医療及び看護が必要	40
8. 全く動けず、入院が必要だが死は差し迫っていない。	30
9. 非常に重症、入院が必要で精力的な治療が必要	20
10. 死期が切迫している。	10
11. 死	0

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

30 遠位型ミオパチー

○ 概要

1. 概要

遠位筋が好んで侵される遺伝性筋疾患の総称。世界的には少なくとも9つの異なる疾患が含まれるとされているが、これまでのところ、本邦では「縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー」(常染色体潜性遺伝(劣性遺伝))、「三好型ミオパチー」(常染色体潜性遺伝(劣性遺伝))、「眼咽頭遠位型ミオパチー」(常染色体顕性遺伝(優性遺伝))の3疾患が中心として報告されている。いずれも本邦において発見された疾患である。

2. 原因

「縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー」は、シアル酸合成経路の律速酵素をコードする *GNE* 遺伝子のミスセンス変異によりシアル酸合成能が低下することで発症する。「三好型ミオパチー」は、肢帯型筋ジストロフィー2B型と同じく、*DYSF* 遺伝子の変異による筋鞘膜修復に関係する蛋白質ジスフェルリンの欠損症である。近年、「眼咽頭遠位型ミオパチー」の原因遺伝子として *LRP12*、*GIPC1*、*NOTCH2NLC*、*RILPL1* の CGG トリプレットリピート伸長が同定され、本邦における「眼咽頭遠位型ミオパチー」例の大半が、*LRP12*、*GIPC1*、*NOTCH2NLC* これら3つの遺伝子のいずれかにリピート伸長を有することが報告された。ただし、「眼咽頭遠位型ミオパチー」と診断される例の中には、実際には、臨床病理学的に類似する眼咽頭型筋ジストロフィーに罹患している例もある。

3. 症状

「縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー」は、10代後半～30代後半にかけて発症し、前脛骨筋を特に強く侵すが、進行すると近位筋も侵される。病理学的に縁取り空胞の出現を特徴とする。「三好型ミオパチー」は、10代後半～30代後半に発症し、主に下腿後面筋群が侵されるが進行すると近位筋も侵される。病理学的には筋線維の壊死・再生変化が特徴であり、血清CK値が高度に上昇する。「眼咽頭遠位型ミオパチー」は、通常成人期～老年期にかけて発症し、眼瞼下垂、眼球運動障害、嚥下障害に加えて、特に下腿三頭筋を侵すミオパチーを呈する。筋病理学的には縁取り空胞を認める。

4. 治療法

転倒による外傷、また「眼咽頭遠位型ミオパチー」では嚥下障害による誤嚥性肺炎などに対して、対症療法を行う。

5. 予後

歩行障害、嚥下障害、誤嚥性肺炎などが生じる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和 ~~3~~元年度医療受給者証保持者数)
269294 人
2. 発病の機構
不明(遺伝子異常が示唆されている。)
3. 効果的な治療方法
未確立(根本的治療法なし。)
4. 長期の療養
必要(進行性である。)
5. 診断基準
あり(遠位型ミオパチー診断基準)
6. 重症度分類
Barthel Index を用いて、85 点以下を対象とする。

○ 情報提供元

「希少難治性筋疾患に関する調査研究」

研究代表者 東北大学大学院医学系研究科神経内科学 教授 青木正志

<診断基準>

「遠位型ミオパチー」診断基準

Definite、Probable を対象とする。

遠位型ミオパチーとして下記の各疾患群を含める。

- (1)三好型ミオパチー
- (2)縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー(DMRV/GNE myopathy)
- (3)眼咽頭遠位型ミオパチー
- (4)その他の遠位型ミオパチー

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

●診断に有用な特徴

A. 臨床的特徴(a かつ b を満たす)

- a. 常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)又は孤発性
- b. 進行性の筋力低下及び筋萎縮:下肢後面筋群、特に腓腹筋が侵される。
(以下は参考所見)
 - ・発症年齢は 30 歳までに多い。
 - ・進行すれば近位筋の筋力低下が出現する。
 - ・針筋電図で筋原性変化(ただし、fibrillation potential や高振幅 MUP が認められることがある。)
 - ・歩行可能な時期に血清 CK 値が異常高値(1,000IU/L 以上)を示す。

B. dysferlin の評価(a 又は b を満たす)

- a. dysferlin 欠損(骨格筋免疫染色又はウェスタンブロット解析)
- b. *DYSF* (dysferlin) 遺伝子のホモ接合型又は複合ヘテロ接合型変異
(以下は参考所見)
 - ・CD14 陽性リンパ球のウェスタンブロット解析で dysferlin 欠損

●除外すべき疾患

臨床的鑑別

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

病理学的鑑別

- ・他の筋ジストロフィー
- ・多発性筋炎

●診断のカテゴリー

Definite: A+Bを満たす例

Probable: Aを満たすが、Bが実施されていない例

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

●診断に有用な特徴

A. 臨床的特徴(a かつ b を満たす)

- a. 常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)又は孤発性
- b. 進行性の筋力低下及び筋萎縮:前脛骨筋や大腿屈筋群、大内転筋が侵されるが、大腿四頭筋は多くは保たれる。

(以下は参考所見)

- ・発症年齢は 15 歳から 40 歳までが多い。
- ・5~20 年の経過で歩行不能となることが多い。
- ・およそ 9 割の例で血清 CK 値は正常から軽度高値(1,500IU/L 以下)である血清 CK 値は正常から軽度高値(1,500IU/L 以下)
- ・針筋電図で筋原性変化(ただし、fibrillation potential や高振幅 MUP が認められることがある。)

B. 筋生検所見(a を満たす)

- a. 縁取り空胞を伴う筋線維

(以下は参考所見)

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

C. 遺伝学的検査

GNE 遺伝子のホモ接合型又は複合ヘテロ接合型変異

●除外すべき疾患

臨床的鑑別

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

病理学的鑑別

- ・縁取り空胞を来す他のミオパチー

●診断のカテゴリー

Definite: A又はBの少なくとも一方を満たし、かつ C を満たすもの。

Probable: A+Bを満たすもの。

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

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

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

●診断に有用な特徴

A. 臨床的特徴(aかつbを満たす)

a. 眼瞼下垂または外眼筋麻痺(もしくはその両方)を呈する。眼瞼下垂を呈する。

b. 嚥下障害・構音障害を呈する。

~~cb.~~ 遠位筋下腿三頭筋の筋力低下・筋萎縮を呈する。

(以下は参考所見)

・緩徐進行性である。

・外眼筋麻痺、嚥下・構音障害を呈する。

・常染色体顕性遺伝(優性遺伝)の家族歴を認めることがある。

・血清 CK 値は正常から軽度高値(6 か月間で少なくとも1度は 1,000 IU/L 以下)

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

B. 一般的検査(aを満たす)筋生検所見

a. a. 縁取り空胞を伴う筋線維の存在または細胞質内の p62 陽性凝集体の存在

b. 複数の小角化線維の存在血清 CK 値は正常から軽度高値(1,000 IU/L 以下)

(以下は参考所見)

・針筋電図で筋原性変化(ただし、fibrillation potential や高振幅 MUP が認められることがある。)

C. 筋生検所見

縁取り空胞を伴う筋線維の存在

~~C.D.~~ 遺伝学的検査

a. LRP12、GIPC1、NOTCH2NLC、RILPL1 のいずれかで 5' 非翻訳領域に CGG リピート伸長がみられる

b. PABPN1 の GCN リピート伸長がみられない本邦例の殆どは LRP12、GIPC1、NOTCH2NLC のいずれかの遺伝子に CGG リピート伸長を有する。

●除外すべき疾患

臨床的鑑別

・遠位筋を侵し得る他の筋疾患(他の遠位型ミオパチーを含む。)

・眼瞼下垂、外眼筋麻痺、嚥下・構音障害をきたしうる他の神経筋疾患(眼咽頭型筋ジストロフィー(OPMD)、慢性進行性外眼筋麻痺症候群(CPEO)、先天性筋無力症候群、重症筋無力症など)眼咽頭型筋ジストロフィー(OPMD)

・ミトコンドリア病(慢性進行性外眼筋麻痺:CPEO)

病理学的鑑別

・縁取り空胞をきたす他の筋疾患(OPMD、GNE ミオパチー、VCP 関連ミオパチー、封入体筋炎など)縁取

リ空胞を来す他のミオパチー

●診断のカテゴリ

Definite:

Aの臨床所見のうち1つ以上とC-aを満たす

Aの臨床所見のうち2つ以上とB-a、C-bを満たす ≠B≠D

Probable: **A+B+C**

Aの臨床所見のうち2つ以上とB-aまたはB-b(もしくはその両方)を満たす

(4) その他の遠位型ミオパチー診断基準

●疾患概念

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

A. 臨床的特徴(a から d の全てを満たす)

- a. 遠位筋が優位に侵される。
- b. 両側性である。
- c. 日内変動を伴わず、固定性又は進行性である。
- d. 2年以上の経過である。

B. 筋生検所見 (a かつ b を満たす)

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

●原因遺伝子

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

- Distal anterior compartment myopathy (DACM) : dysferlin 欠損による。臨床経過は三好型に似るが、下腿前面の筋肉が好んで侵される。AR、*DYSF*
- Non-dysferlin distal muscular dystrophy : 三好型に似た臨床・病理所見を呈する。AR、*ANO5*
- Welander distal myopathy* : 40代以降に発症し、手指伸筋の筋力低下を示す。AD、*TIA1*
- Early-onset distal myopathy* : 小児発症で前脛骨筋・手指伸筋群及び頸部屈筋群の筋力低下を示す。AD、*MYH7*
- Distal myopathy with *CAV3* mutation : 若年発症で手内筋の筋力低下を示し、腓腹筋肥大を呈することがある。AD、*CAV3*
- Vocal cord and pharyngeal dysfunction with distal myopathy (VCPDM) : 声帯および咽頭筋力低下を示す。

AD、*MATR3*

- Distal *VCP*(valosin containing protein)-mutated myopathy*: 骨パジェット病と前頭側頭型認知症を伴う。しばしば神経原性変化を伴う。AD、*VCP*
- Distal nebulin (*NEB*) myopathy*: 小児から若年成人発症で前脛骨筋の筋力低下を示す。AR、*NEB*
- Tibial muscular dystrophy (TMD)*: 前脛骨筋の筋力低下を示す。AD、*TTN*
- 筋原線維性ミオパチー(myofibrillar myopathy): 病理学的に筋線維内の様々な蛋白質蓄積を特徴とする。通常 AD、*TTID*, *LDB3*, *CRYAB*, *DES*, *FLNC*

AD:常染色体顕性遺伝(優性遺伝)、AR:常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)、*:本邦で患者未同定

●除外診断

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

<重症度分類>

機能的評価: Barthel Index

85 点以下を対象とする。

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

112 マリネスコ・シェーグレン症候群

○ 概要

1. 概要

マリネスコ・シェーグレン症候群は、白内障、小脳症状失調、精神発達遅滞知的障害、先天性白内障、ミオパチー筋力低下を特徴とする乳幼児期発症の難治性疾患である。

2. 原因

SIL1 遺伝子変異によるものが多いが、変異の認められない例もある。

3. 症状

—白内障は学齢期前に発症し、かつ急激に増悪両側性、急速進行性である。斜視も半数以上に認められる。

—小脳症状は筋緊張低下の他、体幹失調を含めた運動失調、眼振、構音障害などが認められ、緩徐進行性であるが多い。

精神発達面では軽度から中等重度の精神発達遅滞知的障害が認められる。有意語は全例獲得しているが、独語を獲得する時期が1～3歳と乳児期からの発達の遅れが認められる。

筋力低下は全身性、あるいは近位筋優位あるいは全身性で緩徐進行性。—顎定は4～18 か月、座位は10～36 か月と運動発達の遅れ遅滞が認められる。独歩獲得は約 35%3分の1で獲得年齢は平均7歳である。独歩を獲得しても30歳までに車椅子となることが多いが、寝たきりになることは少ない。

低身長、骨格異常(脊柱変形、外反扁平足、短趾症など)、斜視・眼球運動異常、原発性(高ゴナドトロピン性)性腺機能低下を認めることも多い。

4. 治療法

白内障に対して早期に手術が必要となる。その他の症状に対しては、根治療法はなく対症療法はあるが、根治のための治療法はないのみとなっている。

5. 予後

成人期以降も呼吸機能、心機能、嚥下機能は保たれ、生命予後は比較的良好と考えられるが、各種合併症疾患に起因する症状が長期にわたって継続する疾患であり、に対する長期療養が必要となる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
100人未満
2. 発病の機構
不明(*SIL1* 遺伝子変異によることが多い。)
3. 効果的な治療方法
未確立(根治療法はなく、対症療法のみ。)
4. 長期の療養
必要(進行性である。)
5. 診断基準
あり(研究班作成の診断基準あり。)
6. 重症度分類
Mmodified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

○ 情報提供元

「希少難治性筋疾患に関する調査研究班」

研究代表者 東北大学大学院医学系研究科・神経内科学 教授 青木正志

研究分担者 東京医科大学病態生理学分野 主任教授 林由起子

マリネスコ・シェーグレン症候群の診断基準

Definite 及び Probable を対象とする。

常染色体~~潜劣性~~(劣性)遺伝形式あるいは孤発性
遺伝子座:5q31 原因遺伝子 *SIL1*(Gene ID:64374)

A. 臨床症状

【主要項目】

1. 乳幼児期発症
2. 白内障:幼児期学齢期前に発症、両側性、急速進行性
3. 精神運動発達遅滞知的障害
4. 筋緊張低下
- ~~5. 小脳症状:運動失調が目立つ~~
5. 全身性あるいは近位筋優位のミオパチー:運動発達遅滞、筋力低下筋力低下

【補助項目】

1. 低身長
2. 骨格異常(脊柱変形、外反扁平足、短趾症など)
3. 斜視、眼球運動障害
4. 原発性(高ゴナドトロピン性)性腺機能低下

B. 頭部画像所見:虫部に強い小脳萎縮

C. 筋生検:乳幼児期より縁取り空胞の存在の存在

D. 遺伝子検査

- SIL1* にホモ接合性又は複合ヘテロ接合性変異を有する。我が国では c.936dupG (p.L313fsc39)の頻度が高い。
——(ただし *SIL1* 変異の認められない例もある)

診断のカテゴリー

Definite: A(主要項目のうち 2を含む 3項目以上)+Dを満たすもの

~~—Probable—~~A(主要項目のうち 2を含む 2項目以上)+B+Dを満たすもの

~~——Probable——~~A(主要項目のうち 2を含む 3項目以上)+BCを満たすもの

A(主要項目のうち 2 を含む 3 項目以上)+Cを満たすもの

A(主要項目のうち 2 を含む 2 項目以上と補助項目 2 項目以上)+Bを満たすもの

A(主要項目のうち 2 を含む 2 項目以上と補助項目 2 項目以上)+Cを満たすもの

鑑別疾患

- Congenital cataracts, facial dysmorphism, and neuropathy (CCFDN; OMIM 604168)

- GBA2-related Marinesco-Sjögren-like syndrome
 - ~~Ataxia microcephaly cataract syndrome~~
 - ~~Cataract ataxia deafness retardation syndrome~~
 - ~~VLDL~~-associated ~~Cerebellar hypoplasia~~ataxia, impaired intellectual development, and disequilibrium syndrome 1 (OMIM 192977)
 -
 - ~~ITM2B~~-related cerebral amyloid angiopathy 2 (OMIM 117300)~~Familial Danish dementia~~
 - Congenital muscular dystrophy with cataracts and mild cognitive impairment (OMIM 617404)
 - Mitochondrial disease
-

<重症度分類>

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

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書		
modified Rankin Scale		参考にすべき点
0	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、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

ペリー (Perry) 病は非常にまれな常染色体顕性遺伝 (優性遺伝) 性の神経変性疾患である。本疾患は 1975 年に Perry らにより家族性のうつ症状及びパーキンソニズムを伴う常染色体顕性遺伝 (優性遺伝) 性疾患として報告され、現在まで欧米諸国や本邦から同様の家系が報告されている。臨床症状としては 40 歳代で発症と若年で発症し、比較的急速に進行するパーキンソニズムと体重減少に加えて、うつ症状、アパシー、脱抑制といった精神症状を認める。また、特徴的な症状として中枢性の低換気や無呼吸がある。治療法としてはパーキンソニズムに対して L-ドパ製剤などのパーキンソン病治療薬や抗うつ薬、低換気に対して人工呼吸器による呼吸管理など対症療法しかなく、根治療法はない。

2. 原因

原因遺伝子として、2009 年に Farrer らによって dynactin タンパクをコードする *DCTN1* の exon 2 に変異があることが突き止められており、この遺伝子変異により本疾患が発症する事が明らかになっている。また、筋萎縮性側索硬化症などと同様に TAR DNA-binding protein 43 (TDP-43) プロテインパチーに分類される。dynactin が TDP-43 に結合すること、その相互作用の制御異常が TDP-43 の誤局在化と凝集化を引き起こす可能性が明らかになっているが、本疾患の発症機序について不明な点が多い。

3. 症状

ペリー (Perry) 病は非常にまれであるが、世界的に広い地域から報告されている。なかでも本邦からの報告は比較的多く、そのうちの多くは九州地方からの報告である。九州地方の家系はいずれも創始者効果は認められておらず、独立して発症した家系である。どの家系もおおむね 40 代から 50 代前半にパーキンソニズム又はうつ症状や無気力などの精神症状で発症する。パーキンソニズムに対しては L-ドパ製剤が有効であることも多く、L-ドパ誘発性ジスキネジアやウェアリングオフの合併をみとめる症例も報告されている。孤発性パーキンソン病と区別することが時に困難なこともある。しかし、発症早期より体重減少がみられ、さらには呼吸障害が出現する。この呼吸障害は中枢性の低換気であり、頻呼吸、睡眠中の不規則呼吸、呼吸停止などが出現する。呼吸障害に対する治療薬はなく、持続陽圧呼吸療法による効果も一時的であり人工呼吸器による長期サポートが必要である。

4. 治療法

運動症状については症例によって初期は L-ドパによる対症療法が有効である。しかし、有効性を認めない症例もあり、効果があっても症状の進行が早く一時的で不十分である。呼吸障害に対しては人工呼吸器による長期サポートが必要であり気管切開が必要となる。根治療法は現在のところ報告されていない。

5. 予後

予後は 2 年から 26 年と症例によってばらつきはあるが、おおむね 3 年から 5 年で肺炎などの合併症によ

り死亡することが多い。しかし、一部の症例は精神症状による自殺や中枢性呼吸障害に伴う突然死を生じることがある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和元年度医療受給者証保持者数)
100人未満
2. 発病の機構
不明(~~DNTG~~~~DCTNI~~ 遺伝子変異によるが、この遺伝子変異がどのように発症機序に関わるかは不明。)
3. 効果的な治療方法
未確立(対症療法のみ)
4. 長期の療養
必要(呼吸不全、運動機能障害が認められるため長期の療養が必要。)
5. 診断基準
あり(研究班作成の国際診断基準あり。)
6. 重症度分類
以下のいずれかを満たす場合を対象とする。
 - ① Hoehn-Yahr 重症度分類を用いて3度以上。
 - ② modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上。

○ 情報提供元

福岡大学医学部脳神経内科 三嶋崇靖 坪井義夫

<診断基準>

ペリー(Perry) 病の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

A 症状

主要症状(家族歴を含む)

1. パーキンソニズム(運動緩慢、筋強剛、姿勢時振戦を含む振戦、姿勢保持障害のうち2つ以上の症状)
2. アパシー、又はうつ
3. 低換気や無呼吸などの呼吸障害(心疾患や呼吸器疾患に伴わない症状)
4. 原因不明の体重減少
5. パーキンソニズムの家族歴、又は中枢性の低換気や無呼吸の家族歴

支持症状

1. 5年以内の急速な神経症状の進行
2. 50歳未満の発症

B 遺伝子検査

DCTN1 遺伝子の変異

C 鑑別診断

パーキンソン病、進行性核上性麻痺、*MAPT* 変異を伴う前頭側頭葉変性症など

<診断のカテゴリー>

Definite: A 主要症状の1と5、B を認めること。

Probable: A 主要症状のすべての項目を満たし、C を除外したもの。

Possible: A 主要症状の1と5、かつ A 支持症状の1又は2を認めること。

D 参考項目

症状

1. 認知機能障害
2. 前頭葉症状
3. 眼球運動障害(垂直性の眼球運動制限など)
4. 自律神経障害
5. 睡眠障害

検査所見

1. 頭部 MRI/CT は正常もしくは前頭側頭葉の萎縮
2. ドパミントランスポーターシンチグラフィで線条体への取り込み低下
3. MIBG 心筋シンチグラフィで MIBG の心筋への取り込み低下
4. 脳血流シンチグラフィで前頭側頭葉の血流低下
5. 神経病理学的検討で黒質の神経細胞死と TDP-43 病理(主に脳幹や基底核の神経細胞質内の TDP-43 陽性の凝集体、神経細胞核やグリア細胞にも TDP-43 陽性凝集体が認められる。)

<重症度分類>

以下の①、②のいずれかを満たす場合を対象とする。

①Hoehn-Yahr 重症度分類を用いて3度以上。

②modified 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。

① Hoehn-Yahr 重症度分類

- 1度 一側性障害のみ。通常、機能障害は軽微又はなし。
- 2度 両側性の障害があるが、姿勢保持の障害はない。日常生活、就業は多少の障害はあるが行いうる。
- 3度 立ち直り反射に障害が見られる。活動はある程度は制限されるが、職種によっては仕事が可能であり、機能障害は、軽ないし中程度だがまだ誰にも頼らず一人で生活できる。
- 4度 重篤な機能障害を有し、自力のみによる生活は困難となるが、まだ支えなしに立つこと、歩くことはどうにか可能である。
- 5度 立つことも不可能で、介助なしではベッド上または車椅子が必要な生活を強いられる。

②modified 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	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、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。

130 先天性無痛無汗症

○ 概要

1. 概要

—先天性無痛無汗症は、全身の無痛を主症状とする疾患で、運動麻痺を伴わない。温痛覚障害に自律神経障害を合併する遺伝性疾患群を、遺伝性感覚自律神経ニューロパチーと呼ぶが、このうち4型と5型が先天性無痛無汗症に相当する(4型と5型は明確な区別が困難で臨床症状がオーバーラップすることも多いため、両者を含める)。4型は全身の温痛覚消失に、全身の発汗低下又は消失、様々な程度の精神発達遅滞を示す疾患であり、5型は全身の温痛覚消失を示すが発汗低下や精神発達遅滞を伴わない疾患である。しかし、4型と診断されても精神発達遅滞がごく軽度の患者、5型と診断されても軽度の発汗低下を示す患者もあり、近年これらはオーバーラップする疾患と考えられている。

2. 原因

—遺伝性疾患であり、常染色体**潜性遺伝(劣性遺伝)**を示す。4型は *NTRK1*(Neuropathic Tyrosine Kinase Receptor Type 1)の遺伝子変異が証明されているが、この変異が症状に結びつく詳細なメカニズムは判明していない。5型は *NGFB*(Nerve Growth Factor Beta)の遺伝子変異があり、軽症の症状を示すヘテロ結合の患者も報告されている。いずれも末梢神経の小径有髄線維(A δ 線維)および無髄線維(C線維)の減少が報告されているが、中枢神経系の症状の機序は不明である。前述のごとく、近年4型と5型はオーバーラップする疾患と考えられており、4型と考えられる患者で *NGFB* の遺伝子変異が証明されることがある。また5型とほぼ同一の表現型を示し、*SCN9A*(Sodium Channel, Voltage-gated, Alfa Subunit)の遺伝子変異を示す患者も報告されている。

3. 症状

—全身の温痛覚が消失することにより、様々な症状を引き起こす。温痛覚による防御反応が欠如するため、皮膚、軟部組織、骨関節に様々な外傷を受けやすく、また受傷に気付かずに重症化することもある。皮膚、軟部組織の外傷には、口腔粘膜や舌の損傷(咀嚼力の低下、齲歯、味覚障害等につながる。)、眼の角膜損傷(角膜潰瘍点状表層角膜症などから視力低下につながる。)、全身の熱傷や凍傷を含む。骨関節では、下肢を中心に骨折、脱臼、骨壊死、関節破壊(Charcot 関節)などが多発し、下肢機能が廃絶し、移動機能が著しく低下する。特に4型で発汗低下がある場合は、体温コントロールがつかずに脳症を引き起こし、時に小児期に死に至る。発汗低下は、皮膚の潰瘍形成にもつながる。また、精神発達遅滞には適応障害、広汎性発達障害を合併することもあり、痛覚低下と相まって自傷行為が問題になることもある。また自分のみならず相手の痛みへの共感も欠如するために、社会性に問題を生じる。**睡眠障害、および自律神経系の症状として、睡眠障害や周期性嘔吐症を示す患者もいる。**また機序は不明であるが、易感染性が存在すると考えられ、化膿性骨髄炎や関節炎、外科手術に伴う感染、蜂窩織炎などの合併が多い。

4. 治療法

根本的な治療法はない。患者・家族の教育を通じて骨折・脱臼や熱傷などを予防し、またこれらの早期発

見、早期治療を心掛ける。クッション性の高い足底装具などの装具で外傷を予防したり、繰り返す脱臼や既に発症した関節破壊に対して装具治療を行うことがある。舌や口腔粘膜の外傷等を予防するために、歯に保護プレートを着用することがある。発汗低下がある場合には体温コントロールが重要であり、室温のコントロール、クールベストと呼ばれる着衣を必要とする。これらの患者ケアに関係する資料として、研究班が患者会に協力して作成したケアガイドやガイドラインがある（「[先天性無痛症および無痛無汗症に対する総合的な診療・ケアのための指針\(第2版\)](#)」、小児神経学会 HP、および島田療育センターHP 掲載）。

5. 予後

—生命予後に関する詳細は不明であるが、予後に関係するのは、四肢の皮膚潰瘍などからの感染症と、不十分な体温コントロールであると考えられる。小児期に脳症で死亡する患者、成人期に蜂窩織炎から敗血症性で死亡する患者を経験している。50歳を超える患者は極めて少ない。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数([令和元年度医療受給者証保持者数](#))
約200～300100人未満
2. 発病の機構
不明(遺伝子異常が関与しているが詳細は不明。)
3. 効果的な治療方法
未確立(根本的治療法はなく、合併症を防ぐための教育やケアにとどまっている。)
4. 長期の療養
必要(症状は一生継続し、骨関節の障害などは徐々に進行する。脳症や感染症リスクも生涯継続する。)
5. 診断基準
あり(研究班作成の診断基準あり。)
6. 重症度分類
診断基準自体が概ね日常生活又は社会生活への支障の程度を表しているとする。

○ 情報提供元

「先天性無痛無汗症」

研究代表者 [長崎大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚病態学分野 教授 室田浩之](#)
[東京大学大学院医学系研究科リハビリテーション医学 教授 芳賀信彦](#)

研究分担者 [島田療育センター 院長 久保田雅也](#)

<診断基準>

先天性無痛無汗症は遺伝性感覚・自律神経ニューロパチーに属する疾患で、このうち4型と5型が相当する。

A. 主要徴候

1. 先天性に全身の温痛覚消失又は低下
2. 先天性に全身の発汗消失又は低下
3. 精神発達遅滞

B. その他の徴候と所見

1. 乳児期からの不明熱(体温調節障害)
2. 乳児期からの咬傷
3. 幼児期以降の関節障害と骨折、骨の変形などの異常

C. 重要な検査所見

1. 遺伝子解析(*NTRK1* 遺伝子の変異)
2. 遺伝子解析(*NGF* 遺伝子の変異*)
3. 遺伝子解析(*SCN9A* 遺伝子の変異)

<診断のカテゴリー>

以下のいずれかの場合、遺伝性感覚・自律神経ニューロパチー4型と診断する。

○Aの全てとBの1つ以上を満たす場合。

○Aの1、2とBの1つ以上を満たす場合。

○Aの1、2とCの1又は2を満たす場合。

以下のいずれかの場合、遺伝性感覚・自律神経ニューロパチー5型と診断する。

○Aの1を満たすがAの2を満たさず、かつBの2又は3を満たす場合。

○Aの1を満たすがAの2を満たさず、かつCの2又は3を満たす場合。

* *NGF* 遺伝子変異の種類により、4型又は5型となる。

<重症度分類>

診断基準自体を重症度分類等とし、診断基準を満たすものを全て対象とする。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

135 アイカルディ症候群

○ 概要

1. 概要

1965年に Aicardi らにより初めて報告された。脳梁欠損、點頭てんかん、網脈絡膜症を三主徴として Aicardi らにより初めて報告された先天性奇形症候群である。様々な種類の脳形成障害奇形、難治性てんかん発作痙攣、重度の精神発達遅滞を呈し、本疾患の本態は神経発生異常と考えられている。まれな疾患であり、原因も不明であるため治療法も確立されていない。

2. 原因

現時点では不明。患者の大部分が女兒であることから、X 染色体顕性遺伝(優性遺伝)(男児では致死性)又は常染色体上の限性発現遺伝子の異常により女兒にのみ発症するとも考えられている。de novo の均衡型転座(X;3)を伴う症例から遺伝子座は Xp22 にマッピングされているが、原因遺伝子の同定疾患責任遺伝子単離には至っていない。

3. 症状

脳梁欠損、てんかん性スパズム、網脈絡膜症(Lacunae)を三主徴とするが、てんかん性スパズムは他の発作型(多くは焦点運動起始発作)でも代替可能である。痙攣発作は生直後から3か月頃までに発症することが多く、全例に出現し、難治性である。脳波ではヒプスアリスミアの頻度は低く、左右独立した解離性サブプレッション・バーストが特徴的である。完全脳梁欠損は70%前後に認められ、部分欠損は前方欠損が多い。多小脳回と脳室周囲の異所性灰白質がほぼ全例に認められる。大脳半球の非対称性も特徴的である。約半数で半球間裂や脈絡叢に嚢胞が認められる。網脈絡膜裂孔は、通常両側性で、大きさの異なる複数の病変が視神経乳頭や黄斑部の周辺に存在する。

4. 治療法

痙攣に対しては抗けいれん薬(ACTH、バルビツレート等)を用いるが、難治性である。摂食障害や肺炎などが主な死因であることから、それらに対する予防や対症療法などの全身管理となる。根本治療はない。

5. 予後

中枢神経系の異常(脳回・脳室の構造異常、異所性灰白質、多小脳回、小脳低形成、全前脳胞症、孔脳症、クモ膜嚢胞、脳萎縮など)、重度の精神運動発達遅滞、筋緊張低下、眼症状(視神経・脈絡膜欠損)、骨格異常(椎体奇形、側弯、肋骨欠損、癒合、二分肋骨)、口唇口蓋裂、摂食障害、肺炎、腫瘍性病変を併発し、不良である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和元年度医療受給者証保持者数)
100人未満
2. 発病の機構
不明(遺伝子変異が推定。)
3. 効果的な治療方法
未確立(対症療法のみ。)
4. 長期の療養
必要(先天異常で生涯持続。)
5. 診断基準
あり(研究班作成の診断基準あり)
6. 重症度分類
精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分及び障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1級程度の場合	1～5全て
2級程度の場合	3～5のみ
3級程度の場合	4～5のみ

○ 情報提供元

「~~稀少 Aicardi-症候群の疾患病態解明と診断・治療法の開発研究班~~

~~研究代表者 横浜市立大学 准教授 三宅紀子(現 国立国際医療研究センター研究所 疾患ゲノム研究部 部長)~~

「~~希少てんかんの診療指針と包括医療に関する包括的研究~~」

~~研究代表者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 病院長 今井克美センター 客員研究員 井上有史~~

研究分担者 昭和大学医学部 小児科学講座 教授 加藤光広

<診断基準>

アイカルディ症候群の診断基準

A. 症状

主要徴候

1. てんかん性スパズムスパズム発作^a
2. 網脈絡膜ラクナ(lacunae)^b
3. 視神経乳頭(と視神経)のcoloboma、しばしば一側性
4. 脳梁欠損(完全／部分)
5. 皮質形成異常(大部分は多小脳回)^b
6. 脳室周囲(と皮質下)異所性灰白質^b
7. 頭蓋内嚢胞(たぶん上衣性)半球間又は第三脳室周囲
8. 脈絡叢乳頭腫

支持徴候

9. 椎骨と肋骨の異常
10. 小眼球又は他の眼異常
11. 左右非同期性'split brain'脳波(解離性サブプレッション・バースト波形)
12. 全体的に形態が非対称な大脳半球

a. 他の発作型(通常は焦点性)でも代替可能

b. 全例に存在(又はおそらく存在)

B. 検査所見

1. 画像検査所見:脳梁欠損をはじめとする中枢神経系の異常(脳回・脳室の構造異常、異所性灰白質、多小脳回、小脳低形成、全前脳胞症、孔脳症、クモ膜嚢胞、脳萎縮など)がみられる。
2. 生理学的所見:脳波では左右の非対称又は非同期性の所見がみられる。ヒプスアリスミア、非対称性のサブプレッション・バースト又は類似波形がみられる。
3. 眼所見:網脈絡膜ラクナが特徴的な所見。そのほか、視神経乳頭の部分的欠損による拡大、小眼球などがみられる。
4. 骨格の検査:肋骨の欠損や分岐肋骨、半椎、蝶形椎、脊柱側弯などがみられる。

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する:

線状皮膚欠損を伴う小眼球症(MLS)。先天性ウイルス感染。

<診断のカテゴリー>

A-1、2、4を必須とし、さらにA-5、6、7、8のいずれかの所見を認めた場合に診断できる。

<重症度分類>

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分及び障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級(※1)	能力障害評価(※2)
1級程度の場合	1～5全て
2級程度の場合	3～5のみ
3級程度の場合	4～5のみ

「G40 てんかん」の障害等級(※1)の等級を確認し、能力障害評価(※2)の該当性を確認する。

※1 精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分

てんかん発作のタイプと頻度	等級
ハ、ニの発作が月に1回以上ある場合	1級程度
イ、口の発作が月に1回以上ある場合	
ハ、ニの発作が年に2回以上ある場合	3級程度
イ、口の発作が月に1回未満の場合	
ハ、ニの発作が年に2回未満の場合	

「てんかん発作のタイプ」

- イ 意識障害はないが、随意運動が失われる発作
- ロ 意識を失い、行為が途絶するが、倒れない発作
- ハ 意識障害の有無を問わず、転倒する発作
- ニ 意識障害を呈し、状況にそぐわない行為を示す発作

※2 精神症状・能力障害二軸評価 (2)能力障害評価

○判定に当たっては以下のことを考慮する。

- ①日常生活あるいは社会生活において必要な「支援」とは助言、指導、介助などをいう。
- ②保護的な環境(例えば入院・施設入所しているような状態)でなく、例えばアパート等で単身生活を行った場合を想定して、その場合の生活能力の障害の状態を判定する。

1	<p>精神障害や知的障害を認めないか、又は、精神障害、知的障害を認めるが、日常生活及び社会生活は普通に出来る。</p> <p>○適切な食事摂取、身の清潔保持、金銭管理や買い物、通院や服薬、適切な対人交流、身の安全保持や危機対応、社会的手続きや公共施設の利用、趣味や娯楽あるいは文化的社会的活動への参加などが自発的に出来るあるいは適切に出来る。</p> <p>○精神障害を持たない人と同じように日常生活及び社会生活を送ることが出来る。</p>
2	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に一定の制限を受ける。</p>

	<p>○「1」に記載のことが自発的あるいはおおむね出来るが、一部支援を必要とする場合がある。</p> <p>○例えば、一人で外出できるが、過大なストレスがかかる状況が生じた場合に対処が困難である。</p> <p>○デイケアや就労継続支援事業などに参加するもの、あるいは保護的配慮のある事業所で、雇用契約による一般就労をしている者も含まれる。日常的な家事をこなすことは出来るが、状況や手順が変化したりすると困難が生じることがある。清潔保持は困難が少ない。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。自発的な行動や、社会生活の中で発言が適切に出来ないことがある。行動のテンポはほぼ他の人に合わせることができる。普通のストレスでは症状の再燃や悪化が起きにくい。金銭管理はおおむね出来る。社会生活の中で不適切な行動をとってしまうことは少ない。</p>
3	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする。</p> <p>○「1」に記載のことがおおむね出来るが、支援を必要とする場合が多い。</p> <p>○例えば、付き添われなくても自ら外出できるものの、ストレスがかかる状況が生じた場合に対処することが困難である。医療機関等に行くなどの習慣化された外出はできる。また、デイケアや就労継続支援事業などに参加することができる。食事をバランスよく用意するなどの家事をこなすために、助言などの支援を必要とする。清潔保持が自発的かつ適切にはできない。社会的な対人交流は乏しいが引きこもりは顕著ではない。自発的な行動に困難がある。日常生活の中での発言が適切にできないことがある。行動のテンポが他の人と隔たってしまうことがある。ストレスが大きいと症状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理ができない場合がある。社会生活の中でその場に適さない行動をとってしまうことがある。</p>
4	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する。</p> <p>○「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。</p> <p>○例えば、親しい人との交流も乏しく引きこもりがちである、自発性が著しく乏しい。自発的な発言が少なく発言内容が不適切であったり不明瞭であったりする。日常生活において行動のテンポが他の人のペースと大きく隔たってしまう。些細な出来事で、病状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理は困難である。日常生活の中でその場に適さない行動をとってしまいがちである。</p>
5	<p>精神障害、知的障害を認め、身の回りのことはほとんど出来ない。</p> <p>○「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。</p> <p>○入院・入所施設等患者においては、院内・施設内等の生活に常時支援を必要とする。在宅患者においては、医療機関等への外出も自発的にできず、付き添いが必要である。家庭生活においても、適切な食事を用意したり、後片付けなどの家事や身の周りの清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。</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。

136 片側巨脳症

○ 概要

1. 概要

片側巨脳症は、一側大脳半球が2脳葉以上にわたって対側よりも大きい状態のことであり、てんかん、不全片麻痺、知的発達及び運動発達の遅れの三主徴を呈する。片側巨脳症だけの孤発性、神経皮膚症候群などの基礎疾患を伴う症候性、患側の脳幹と小脳の肥大も伴う全片側巨脳症の3型がある。

2. 原因

脳の発生過程における神経細胞の増殖、遊走、分化の障害による大脳半球の過誤腫性過成長であり、幹細胞の異常な増殖の結果である。症候性では神経皮膚症候群に高率に合併し、表皮母斑症候群、伊藤白斑に高率で、色素失調症、Klippel-Trénaunay-Weber 症候群、Proteus 症候群、結節性硬化症、神経線維腫症 I 型に合併することがある。一部の患者の脳の病変切除組織から、mTOR シグナル経路の遺伝子、*PIK3CA*、*MTOR*、*AKT3*などの体細胞モザイク変異が見ついている。

3. 症状

胎児期に片側の巨脳を指摘されていることもある。典型的には、てんかん、不全片麻痺、知的発達・運動発達の遅れがみられる。てんかんは難治なことが多く、大部分は新生児期～乳幼児期に部分発作で発症する。発作型は、てんかん性スパズム、焦点起始運動発作、焦点起始両側強直間代発作が多い。大田原症候群、~~West~~乳児てんかん性スパズム症候群を示すことが少なくなく、発達の遅滞や停滞をきたす。脳波では患側半球の異常が見られる。不全片麻痺は乳児期後半に顕在化する。

4. 治療法

てんかん発作は、種々の抗てんかん薬で抑制が試みられるが、治療抵抗性の場合が多い。てんかん発作が抑制されない場合は、早期に外科治療(半球離断術)を行うことで、約6割の症例で発作消失が期待できる。不全麻痺にはリハビリテーションが必要である。

5. 予後

病変の範囲や基礎疾患により、知的発達、運動発達の遅れは重度から軽度まで様々な程度で見られる。一般的に、孤発性に比べ、症候性では予後が不良であるとされている。てんかん発作の抑制は、本性の治療の主要な治療目標であり、抗てんかん薬で抑制されない場合は、半球離断術により、発作の消失と発達の改善が見込める。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和元年度医療受給者証保持者数)
100人未満
2. 発病の機構
不明(一部の患者では遺伝子異常の関与が示唆される)
3. 効果的な治療方法
未確立(てんかん外科手術が効果的な例がある。)
4. 長期の療養
必要(慢性的なてんかん重積状態と重度の発達遅滞の進行。)
5. 診断基準
あり(研究班作成)
6. 重症度分類
精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分及び障害者総合支援法における障害支援区分、「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1級程度の場合	1～5全て
2級程度の場合	3～5のみ
3級程度の場合	4～5のみ

○ 情報提供元

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「稀少てんかんに関する包括的の診療指針と包括医療の研究」

研究代表者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 客員研究員—井上有史院長 今井克美
研究分担者 国立精神・神経医療研究センター 小児神経科 齋藤貴志

<診断基準>

片側巨脳症の診断基準

A. 症状

1. 難治のてんかん発作(新生児期から乳幼児期に発症)
2. 不全片麻痺
3. 精神知的発達遅滞の遅れ

B. 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見:特異的所見なし。
2. 画像検査所見:早くは新生児期又はその後の頭部 CT/MRI にて患側大脳半球が全体的あるいは部分的(二葉以上)に巨大化している。
3. 生理学的所見:脳波では、患側に焦点性突発性異常波をみることが多い。一見左右差に乏しく、全般性にみえる場合もある。
4. 病理所見:大脳皮質構造の乱れ、異型で未熟な神経細胞の多数出現、異所性神経細胞、グリオーシスなどがみられ、神経細胞系及びグリア細胞系両方の分化・遊走・成熟障害と考えられる所見。

C. 鑑別診断

巨大化しない片側性大脳皮質形成障害、限局性皮質異形成、左右差のある多小脳回、腫瘍性病変(グリア系腫瘍)など。

<診断のカテゴリー>

A症状のいずれか及び脳波所見(B3)にて片側巨脳症を疑うが、診断には頭部画像所見(B2)が必須で、診断の原則は患側大脳半球の二葉以上が対側より大きいことである。

<重症度分類>

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分及び障害者総合支援法における障害支援区分、「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級(※1)	能力障害評価(※2)
1級程度の場合	1～5全て
2級程度の場合	3～5のみ
3級程度の場合	4～5のみ

「G40 てんかん」の障害等級(※1)の等級を確認し、能力障害評価(※2)の該当性を確認する。

※1 精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分

てんかん発作のタイプと頻度	等級
ハ、ニの発作が月に1回以上ある場合	1級程度
イ、ロの発作が月に1回以上ある場合	
ハ、ニの発作が年に2回以上ある場合	3級程度
イ、ロの発作が月に1回未満の場合	
ハ、ニの発作が年に2回未満の場合	

「てんかん発作のタイプ」

- イ 意識障害はないが、随意運動が失われる発作
- ロ 意識を失い、行為が途絶するが、倒れない発作
- ハ 意識障害の有無を問わず、転倒する発作
- ニ 意識障害を呈し、状況にそぐわない行為を示す発作

精神症状・能力障害二軸評価

(1)精神症状評価

○精神症状の評価は、知的障害による精神症状の評価を含み、知的障害そのものによる日常生活等の障害は、「(2)能力障害評価」で判定するものとする。

1	症状がまったくないか、あるいはいくつかの軽い症状が認められるが日常生活の中ではほとんど自立できない程度である。
2	精神症状は認められるが、安定化している。意思の伝達や現実検討も可能であり、院内や施設等の保護的環境ではリハビリ活動等に参加し、身辺も自立している。通常の対人関係は保っている。

3	精神症状、人格水準の低下、認知症などにより意思の伝達や現実検討にいくらかの欠陥がみられるが、概ね安定しつつあるか、または固定化されている。逸脱行動は認められない。または軽度から中等度の残遺症状がある。対人関係で困難を感じることもある。
4	精神症状、人格水準の低下、認知症などにより意思の伝達か判断に欠陥がある。行動は幻覚や妄想に相当影響されているが逸脱行動は認められない。あるいは中等度から重度の残遺症状(欠陥状態、無関心、無為、自閉など)、慢性の幻覚妄想などの精神症状が遷延している。または中等度のうつ状態、そう状態を含む。
5	精神症状、人格水準の低下、認知症などにより意思の伝達に粗大な欠陥(ひどい滅裂や無言症)がある。時に逸脱行動が見られることがある。または最低限の身の清潔維持が時に不可能であり、常に注意や見守りを必要とする。または重度のうつ状態、そう状態を含む。
6	活発な精神症状、人格水準の著しい低下、重度の認知症などにより著しい逸脱行動(自殺企図、暴力行為など)が認められ、または最低限の身の清潔維持が持続的に不可能であり、常時嚴重な注意や見守りを要する。または重大な自傷他害行為が予測され、嚴重かつ持続的な注意を要する。しばしば隔離なども必要となる。

※2 (2)能力障害評価

○判定に当たっては以下のことを考慮する。

- ①日常生活あるいは社会生活において必要な「支援」とは助言、指導、介助などをいう。
- ②保護的な環境(例えば入院・施設入所しているような状態)でなく、例えばアパート等で单身生活を行った場合を想定して、その場合の生活能力の障害の状態を判定する。

1	精神障害や知的障害を認めないか、又は、精神障害、知的障害を認めるが、日常生活及び社会生活は普通に出来る。 ○適切な食事摂取、身の清潔保持、金銭管理や買い物、通院や服薬、適切な対人交流、身の安全保持や危機対応、社会的手続きや公共施設の利用、趣味や娯楽あるいは文化的社会的活動への参加などが自発的に出来るあるいは適切に出来る。 ○精神障害を持たない人と同じように日常生活及び社会生活を送ることが出来る。
2	精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に一定の制限を受ける。 ○「1」に記載のことが自発的あるいはおおむね出来るが、一部支援を必要とする場合がある。 ○例えば、一人で外出できるが、過大なストレスがかかる状況が生じた場合に対処が困難である。 ○デイケアや就労継続支援事業などに参加するもの、あるいは保護的配慮のある事業所で、雇用契約による一般就労をしている者も含まれる。日常的な家事をこなすことは出来るが、状況や手順が変化したりすると困難が生じることがある。清潔保持は困難が少ない。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。自発的な行動や、社会生活の中で発言が適切に出来ないことがある。行動のテンポはほぼ他の人に合わせることができる。普通のストレスでは症状の再燃や悪化が起きにくい。金銭管理はおおむね出来る。社会生活の中で不適切な行動をとってしまうことは少ない。
3	精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする。

	<p>○「1」に記載のことがおおむね出来るが、支援を必要とする場合が多い。</p> <p>○例えば、付き添われなくても自ら外出できるものの、ストレスがかかる状況が生じた場合に対処することが困難である。医療機関等に行くなどの習慣化された外出はできる。また、デイケアや就労継続支援事業などに参加することができる。食事をバランスよく用意するなどの家事をこなすために、助言などの支援を必要とする。清潔保持が自発的かつ適切にはできない。社会的な対人交流は乏しいが引きこもりは顕著ではない。自発的な行動に困難がある。日常生活の中での発言が適切にできないことがある。行動のテンポが他の人と隔たってしまうことがある。ストレスが大きいと症状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理ができない場合がある。社会生活の中でその場に適さない行動をとってしまうことがある。</p>
4	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する。</p> <p>○「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。</p> <p>○例えば、親しい人との交流も乏しく引きこもりがちである、自発性が著しく乏しい。自発的な発言が少なく発言内容が不適切であったり不明瞭であったりする。日常生活において行動のテンポが他の人のペースと大きく隔たってしまう。些細な出来事で、病状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理は困難である。日常生活の中でその場に適さない行動をとってしまいがちである。</p>
5	<p>精神障害、知的障害を認め、身の回りのことはほとんど出来ない。</p> <p>○「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。</p> <p>○入院・入所施設等患者においては、院内・施設内等の生活に常時支援を必要とする。在宅患者においては、医療機関等への外出も自発的にできず、付き添いが必要である。家庭生活においても、適切な食事を用意したり、後片付けなどの家事や身の周りの清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。</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。

137 限局性皮質異形成

○ 概要

1. 概要

大脳皮質における局所的な発生異常(神経細胞の発生、増殖及び遊走の障害)に関連した病巣により、主としててんかん発作を呈する。主に乳幼児～学童期に発症するが、中学生以降あるいは成人でも発症する。MRIにより限局性の皮質を主体とする特徴的な異常所見で検出される一方、MRI異常を欠き病理診断で明らかになる場合もある。大脳皮質神経細胞の配列が様々な程度に乱れる。病理組織学的所見の特徴からタイプ分類がなされる。大脳皮質のどこにでも生じうる。

2. 原因

原因は不明で遺伝的素因は知られていないが、FCDタイプ2の発生には発達中の脳における体細胞体性遺伝子の突然変異が関与している。特に細胞の分化・増殖に関連するPI3K-AKT3-mTORシグナル伝達経路の遺伝子(*AKT3*, *DEPDC5*, *NPRL2*, *NPRL3*, *PIK3CA*, *RHEB*, *MTOR*, *TSC1*, *TSC2*)の突然変異が高率に報告されている。原因は不明であり、ゲノム遺伝子の異常も明らかでない。FCDタイプ2bの症例の一部に、細胞内情報伝達系分子mTORの体細胞変異が知られている。

3. 症状

限局性皮質異形成の存在部位に応じててんかん発作症状は多彩である。乳幼児ではてんかん性脳症(てんかんが認知機能を進行性に障害する。)を呈することもある。長じては、主として部分てんかんを呈し、異形成を中心としたてんかん焦点の発作症状を示す。てんかん重積状態を来すこともある。

4. 治療法

抗てんかん発作薬が積極的に用いられるが、難治である。異形成が画像診断で同定でき、臨床所見や脳波所見と一致する場合には外科治療切除手術や凝固手術が行われる。しかし、しばしば異形成の広がりや推定することが困難であり、十分な切除や凝固が行われないとてんかん発作が消失しない。また、異形成が機能的に重要な脳部位(運動皮質や言語領域など)を巻き込んでいる場合や、異形成が多発性の場合には、切除手術は困難である。

5. 予後

てんかんが進行性に増悪することは少ないが、年齢とともに発作が軽減することもなく、てんかんは難治なままである。頻発する発作による社会的な支障は極めて大きい。けいれん重積状態になり重篤な後遺症を残すこともある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和元年度医療受給者証保持者数)
100人未満
2. 発病の機構
不明(原因解明の手がかりは得られていない。)
3. 効果的な治療方法
未確立(対症療法として抗てんかん薬治療が行われるが、難治である。)
4. 長期の療養
必要(生涯持続する。外科治療後も薬物の継続が必要なことが多い。)
5. 診断基準
あり(研究班作成の診断基準あり)
6. 重症度分類
精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分及び障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1級程度の場合	1～5全て
2級程度の場合	3～5のみ
3級程度の場合	4～5のみ

○ 情報提供元

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「稀少てんかんの診療指針と包括医療の研究」
「稀少てんかんに関する包括的研究」

研究代表者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 客員研究員 井上有史院長 今井克美

研究分担者 新潟大学脳研究所 病理学教授 柿田明美

研究分担者 自治医科大学 附属病院 副院長・脳神経外科教授 川合謙介

<診断基準>

限局性皮質異形成(FCD)の診断基準

【FCD の分類】

FCD タイプ 1^a 1a 微小柱状構造の増生 1b 層構造の異常 1c 垂直および水平方向の異常

FCD タイプ 2^a 2a 異型ニューロン 2b 異型ニューロンとバルーン細胞

FCD タイプ 3^a 3a 海馬硬化症に関連する皮質層形成異常

3b 脳腫瘍に近接する皮質層形成異常

3c 脳血管奇形に近接する皮質層形成異常

3d 脳卒中など周産期病変に近接する皮質層形成異常

白質^a 異所性ニューロン過多を伴う mMCD^a 乏突起細胞の増生を伴う mMCD(MOGHE)^{a,c}

組織病理学的に明かな FCD なし 皮質構造異常を確定できず組織病理学的に FCD タイプ 1~3 に
当てはまらない

- a. 大脳皮質構築異常の検出と分類に免疫組織化学染色を行うことが推奨される。用いる抗体は NeuN, neurofilaments, vimentin, MAP2, CD34, OLIG2, GFAP, または α B-crystallin である。適切な免疫組織化学染色が行われていない場合には“未特定 not otherwise specified (NOS)”の用語を用いる(例えば“FCD type I (NOS)”など)。
- b. 軽微大脳皮質形成異常 mild malformation of cortical development (mMCD)。海馬硬化症、脳腫瘍、血管奇形などの原発病変と関連しない。
- c. MOGHE は基本的に白質の異常だが、MRI で異常な脳溝や脳回を認めることもあり、これらの合併により FCD と診断されることが多い。
- d. 臨床的に FCD が疑われる症例でこの分類を行う場合は、解剖学的に確定できない点を説明する報告書が推奨される。

FCD タイプ1:皮質神経細胞の配列の乱れ(皮質構築異常)。異型細胞を認めない。

—— FCD タイプ1a:皮質神経細胞の縦方向(radial)の配列異常

—— FCD タイプ1b:皮質神経細胞の横方向(tangential)の配列異常

—— FCD タイプ1c:皮質神経細胞の縦横方向の配列異常

FCD タイプ2:皮質構築異常に加え、異型細胞(dysmorphic neuron や balloon cell)を認める。

—— FCD タイプ2a:皮質構築異常+ dysmorphic neuron のみ

—— FCD タイプ2b:皮質構築異常+ dysmorphic neuron 及び balloon cell

FCD タイプ3:皮質構築異常に加え、病因論的におそらく異なる他の病変を伴う。

—— FCD タイプ3a:皮質構築異常+海馬硬化症

—— FCD タイプ3b:皮質構築異常+腫瘍性病変

—— FCD タイプ3c:皮質構築異常+血管奇形

—— FCD タイプ3d:皮質構築異常+その他の病変

A. 症状

1. 種々のてんかん発作がみられる。
2. 乳幼児～学童期に多いが、中学生以降あるいは成人でも発症する。
3. 精神発達遅滞などの他の障害を伴うこともある。

B. 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見：特異的所見なし。
2. 画像検査所見：MRI で病変が捉えられるのは、FCD タイプ2b はほぼ全例、FCD タイプ2a は3割程度、FCD タイプ1は通常捉えられない。SPECT による局所脳血流変化や FDG-PET による糖代謝低下 は診断の参考になる。
3. 生理学的所見：脳波では局在性異常波が記録される。特に反復性棘波が記録されると FCD の可能性が高い。脳磁図による双極子の集積も参考になる。
4. 病理所見：FCD タイプ2は、皮質神経細胞の配列が激しく乱れ、異型細胞の出現を伴う。一方、FCD タイプ1は、皮質神経細胞の配列に乱れを認めるものの、異型細胞を伴わない。そこでは、皮質分子層における神経細胞数の増加、皮質第2層における神経細胞数の増加、神経細胞の集簇像、皮質下白質における異所性神経細胞数の増加、白質内異所性灰白質結節、あるいは多小脳回にみられる脳回パターンの異常が様々な程度と組み合わせで観察される。

C. 鑑別診断：種々の腫瘍、血管病変、結節性硬化症などを鑑別する。

<診断のカテゴリー>

症状A1と検査B3から限局性皮質異形成を疑い、検査B2にて確定する。ただし、FCD タイプ2a の一部及び FCD タイプ1は検査B4にて確定する。

<重症度分類>

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分及び障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級(※1)	能力障害評価(※2)
1級程度の場合	1～5全て
2級程度の場合	3～5のみ
3級程度の場合	4～5のみ

「G40 てんかん」の障害等級(※1)の等級を確認し、能力障害評価(※2)の該当性を確認する。

※1 精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分

てんかん発作のタイプと頻度	等級
ハ、ニの発作が月に1回以上ある場合	1級程度
イ、口の発作が月に1回以上ある場合	
ハ、ニの発作が年に2回以上ある場合	2級程度
イ、口の発作が月に1回未満の場合	
ハ、ニの発作が年に2回未満の場合	3級程度

「てんかん発作のタイプ」

- イ 意識障害はないが、随意運動が失われる発作
- ロ 意識を失い、行為が途絶するが、倒れない発作
- ハ 意識障害の有無を問わず、転倒する発作
- ニ 意識障害を呈し、状況にそぐわない行為を示す発作

※2 精神症状・能力障害二軸評価 (2)能力障害評価

○判定に当たっては以下のことを考慮する。

- ①日常生活あるいは社会生活において必要な「支援」とは助言、指導、介助などをいう。
- ②保護的な環境(例えば入院・施設入所しているような状態)でなく、例えばアパート等で単身生活を行った場合を想定して、その場合の生活能力の障害の状態を判定する。

1	<p>精神障害や知的障害を認めないか、又は、精神障害、知的障害を認めるが、日常生活及び社会生活は普通に出来る。</p> <p>○適切な食事摂取、身の清潔保持、金銭管理や買い物、通院や服薬、適切な対人交流、身の安全保持や危機対応、社会的手続きや公共施設の利用、趣味や娯楽あるいは文化的社会的活動への参加などが自発的に出来るあるいは適切に出来る。</p> <p>○精神障害を持たない人と同じように日常生活及び社会生活を送ることが出来る。</p>
---	--

2	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に一定の制限を受ける。</p> <p>○「1」に記載のことが自発的あるいはおおむね出来るが、一部支援を必要とする場合がある。</p> <p>○例えば、一人で外出できるが、過大なストレスがかかる状況が生じた場合に対処が困難である。</p> <p>○デイケアや就労継続支援事業などに参加するもの、あるいは保護的配慮のある事業所で、雇用契約による一般就労をしている者も含まれる。日常的な家事をこなすことは出来るが、状況や手順が変化したりすると困難が生じることがある。清潔保持は困難が少ない。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。自発的な行動や、社会生活の中で発言が適切に出来ないことがある。行動のテンポはほぼ他の人に合わせることができる。普通のストレスでは症状の再燃や悪化が起きにくい。金銭管理はおおむね出来る。社会生活の中で不適切な行動をとってしまうことは少ない。</p>
3	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする。</p> <p>○「1」に記載のことがおおむね出来るが、支援を必要とする場合が多い。</p> <p>○例えば、付き添われなくても自ら外出できるものの、ストレスがかかる状況が生じた場合に対処することが困難である。医療機関等に行くなどの習慣化された外出はできる。また、デイケアや就労継続支援事業などに参加することができる。食事をバランスよく用意するなどの家事をこなすために、助言などの支援を必要とする。清潔保持が自発的かつ適切にはできない。社会的な対人交流は乏しいが引きこもりは顕著ではない。自発的な行動に困難がある。日常生活の中で発言が適切にできないことがある。行動のテンポが他の人と隔たってしまうことがある。ストレスが大きいと症状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理ができない場合がある。社会生活の中でその場に適さない行動をとってしまうことがある。</p>
4	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する。</p> <p>○「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。</p> <p>○例えば、親しい人との交流も乏しく引きこもりがちである、自発性が著しく乏しい。自発的な発言が少なく発言内容が不適切であったり不明瞭であったりする。日常生活において行動のテンポが他の人のペースと大きく隔たってしまう。些細な出来事で、病状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理は困難である。日常生活の中でその場に適さない行動をとってしまいがちである。</p>
5	<p>精神障害、知的障害を認め、身の回りのことはほとんど出来ない。</p> <p>○「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。</p> <p>○入院・入所施設等患者においては、院内・施設内等の生活に常時支援を必要とする。在宅患者においては、医療機関等への外出も自発的にできず、付き添いが必要である。家庭生活においても、適切な食事を用意したり、後片付けなどの家事や身の周りの清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。</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。

140 ドラベ症候群

○ 概要

1. 概要

生後 1-20 か月(多くの場合 2-15 か月)の健常児1歳未満に発症し、全身もしくは片側性のけいれん性全身強直間代発作や半身性間代発作を繰り返し、発熱誘発けいれん、けいれん重積を伴いやすい、薬物治療に抵抗性、という特徴をもつ。発作は発熱、入浴、ワクチン接種により誘発されやすく、遷延するてんかん重積や発作群発となりやすい。1歳以降にを過ぎると発達遅滞や運動失調が出現することが多く、ミオクロニー発作や欠神発作、焦点発作を伴うこともある。原因として SCN1A 遺伝子の異常を高率に認める。

てんかん性脳症の1つ。

2. 原因

SCN1A 遺伝子の病的ヘテロ変異を 75%に、微小欠失を数%に認める。SCN1B、SCN2A、GABRG2 などの遺伝子変異の報告も希にある。約 20%では病的遺伝子異常は明らかではない。

3. 症状

全身又は片側性の半身けいれん性発作を反復し、焦点性発作、ミオクロニー発作、非定型欠神発作などがみられることもある。発作は発熱や入浴、ワクチン接種によって誘発されやすい。間欠光刺激や模様注視によって発作や脳波異常が誘発されることがある。光や図形に対する過敏性がみられる。けいれん性のてんかん重積ないしは群発を起こしやすい。1歳以降に発達遅滞や運動失調が出現することが多い。脳波では背景活動の徐波化、広汎性多棘徐波、多焦点性棘波が年齢に伴って消長する。

4. 治療法

バルプロ酸、クロバザム、スチリペントール、臭化剤、トピラマート、フェンフルラミンなどに効果を期待できる。などが用いられる。薬剤によっては悪化することがある。けいれん重積にはベンゾジアゼピン系薬剤などを使用する。ケトン食療法などのてんかん食が有効な場合があるが、外科治療は一般に有効ではない。カルバマゼピン、ラモトリギン、フェニトインによって発作が悪化することがある。けいれん性のてんかん重積に対しては病院外使用が可能なミダゾラム口腔用液の早期投与に効果を期待でき、病院内ではベンゾジアゼピン系もしくはバルビツール系薬剤などの静脈内投与を行う。治療も行われる。

5. 予後

上記治療により、けいれん性てんかん重積の減少や、各種てんかん発作の減少・軽減を期待できるが、完全に治癒することはない。経過とともに極めて高率に知的発達症、神経発達症、知的障がい、運動失調など、発達障がいを伴い、成人期に自立した生活を送ることは稀である。思春期までの死亡率が約 10%との報告があり、突然死や急性脳症による死亡率が高いとされる。

○ 要件の判定に必要な事項

~~1. 患者数 推定 4000 人とされるが未診断例も少なくない。(令和元年度医療受給者証保持者数)~~

~~1. 100 人未満)~~

2. 発病の機構

不明(約 80%75%に *SCN1A*, *SCN1B*, *SCN2A*, *GABRG2*などの病的遺伝子変異遺伝子異常を認めるが、難治性てんかんや各種神経合併症を生じるメカニズムは十分には解明されていない。)

3. 効果的な治療方法

未確立(てんかん発作を軽減させることはできるが、消失に至ることは極めて稀である。は至らない。)

4. 長期の療養

必要(成人に至ってもてんかん発作を繰り返すことが多く、自立した生活を送ることは稀まれである。)

5. 診断基準

あり(研究班作成の診断基準あり。)

6. 重症度分類

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分及び障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1級程度の場合	1～5全て
2級程度の場合	3～5のみ
3級程度の場合	4～5のみ

○ 情報提供元

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「稀少てんかんの診療指針と包括医療の研究」

「稀少てんかんに関する包括的研究」

研究代表者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター ~~院長客員研究員~~ 井上有史

研究分担者 ~~国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター~~ 副院長 今井克美

<診断基準>

Definite および Probable(確定診断例)を対象とする。

ドラベ症候群の診断基準

A. 症状

1. 全身又は片側の半身けいれん性発作を反復する。
2. 発熱、入浴、もしくはワクチン接種による発作誘発がある
 2. 焦点性発作、ミオクロニー発作、非定型欠神発作、意識混濁発作。
3. けいれん性のでんかん重積ないし発作群発がある
 3. 発熱や入浴による誘発。
 4. 焦点発作、ミオクロニー発作、非定型欠神発作、意識混濁発作も出現することがある光や図形に対する過敏性の存在。
- 4.
5. けいれん重積ないしけいれん発作の群発を起こしやすい。

B. 検査所見

1. 血液・生化学的検査:特異的所見なし。
2. 病理検査:特異的な所見なし。
3. 画像検査:てんかんの原因と考えられる異常を認めないが、幼児期以後は非特異的大脳萎縮や海馬萎縮を認めることがある。乳児期は正常だが、幼児期以後は非特異的大脳萎縮がみられる。海馬萎縮を伴うこともある。
4. 生理学的検査:脳波では背景活動の徐波化、広汎性多棘徐波、多焦点性棘波が年齢に伴って消長する。
5. 運動・高次脳機能検査:幼児期以後に中等度以上の知的発達症、神経発達症、運動失調知的障害を伴うことが多い、神経学的にも失調や下肢の痙性を伴う。広汎性発達障害がみられることもある。

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

複雑型熱性けいれん、素因性全般てんかん熱性けいれん発作プラススペクトラム、焦点性てんかん、乳児良性ミオクロニーてんかん、レノックス・ガストー症候群、ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん、PCDH19 関連症候群、早期乳児発達性てんかん性脳症。

D. 遺伝学的検査

推奨される。SCN1A 遺伝子の病的変異検索をすすめる(ヘテロ変異を 75%に、微小欠失を数%に認める。SCN1B、SCN2A、GABRG2 などの遺伝子変異を稀に認める。)。約 20%ではこれらの遺伝子変異を認めない。ドラベ症候群を呈さない片親に同遺伝子変異の性腺モザイクを認めること稀があり、遺伝相談では注意を要する。陰性の場合、さらにSCN1B、SCN2A、GABRG2 遺伝子も検索する。

<診断のカテゴリー>

神経学的異常の明らかでない児が生後 1-20 か月でA1を発症し、A2、B3を満たし、A3、4のいずれかを有し、Cの各疾患について臨床脳波学的に除外されるもののうち、

Definite: 遺伝子検査において本症候群責任遺伝子の病的変異あるいは微小欠失を有するもの

Probable: 遺伝子検査において本症候群責任遺伝子の病的変異あるいは微小欠失を有さないか未検査のもの

1歳未満でA1を発症し、A2~5の特徴を1つ以上有する場合は本症候群を疑い、遺伝子検査をもって

Definite(確定診断)とする。ただし、1歳未満でA1を発症し、A2~5の特徴を2つ以上有し、かつB3~5

のうち1つ以上を有する場合は、遺伝子検査が陰性でもDefinite(確定診断)とする。

<重症度分類>

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分及び障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級(※1)	能力障害評価(※2)
1級程度の場合	1～5全て
2級程度の場合	3～5のみ
3級程度の場合	4～5のみ

「G40 てんかん」の障害等級(※1)の等級を確認し、能力障害評価(※2)の該当性を確認する。

※1 精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分

てんかん発作のタイプと頻度	等級
ハ、ニの発作が月に1回以上ある場合	1級程度
イ、口の発作が月に1回以上ある場合	
ハ、ニの発作が年に2回以上ある場合	3級程度
イ、口の発作が月に1回未満の場合	
ハ、ニの発作が年に2回未満の場合	

「てんかん発作のタイプ」

- イ 意識障害はないが、随意運動が失われる発作
- ロ 意識を失い、行為が途絶するが、倒れない発作
- ハ 意識障害の有無を問わず、転倒する発作
- ニ 意識障害を呈し、状況にそぐわない行為を示す発作

※2 精神症状・能力障害二軸評価 (2)能力障害評価

○判定に当たっては以下のことを考慮する。

- ①日常生活あるいは社会生活において必要な「支援」とは助言、指導、介助などをいう。
- ②保護的な環境(例えば入院・施設入所しているような状態)でなく、例えばアパート等で単身生活を行った場合を想定して、その場合の生活能力の障害の状態を判定する。

1	<p>精神障害や知的障害を認めないか、又は、精神障害、知的障害を認めるが、日常生活及び社会生活は普通に出来る。</p> <p>○適切な食事摂取、身の清潔保持、金銭管理や買い物、通院や服薬、適切な対人交流、身の安全保持や危機対応、社会的手続きや公共施設の利用、趣味や娯楽あるいは文化的社会的活動への参加などが自発的に出来るあるいは適切に出来る。</p> <p>○精神障害を持たない人と同じように日常生活及び社会生活を送ることが出来る。</p>
---	--

2	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に一定の制限を受ける。</p> <p>○「1」に記載のことが自発的あるいはおおむね出来るが、一部支援を必要とする場合がある。</p> <p>○例えば、一人で外出できるが、過大なストレスがかかる状況が生じた場合に対処が困難である。</p> <p>○デイケアや就労継続支援事業などに参加するもの、あるいは保護的配慮のある事業所で、雇用契約による一般就労をしている者も含まれる。日常的な家事をこなすことは出来るが、状況や手順が変化したりすると困難が生じることがある。清潔保持は困難が少ない。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。自発的な行動や、社会生活の中で発言が適切に出来ないことがある。行動のテンポはほぼ他の人に合わせることが出来る。普通のストレスでは症状の再燃や悪化が起きにくい。金銭管理はおおむね出来る。社会生活の中で不適切な行動をとってしまうことは少ない。</p>
3	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする。</p> <p>○「1」に記載のことがおおむね出来るが、支援を必要とする場合が多い。</p> <p>○例えば、付き添われなくても自ら外出できるものの、ストレスがかかる状況が生じた場合に対処することが困難である。医療機関等に行くなどの習慣化された外出はできる。また、デイケアや就労継続支援事業などに参加することができる。食事をバランスよく用意するなどの家事をこなすために、助言などの支援を必要とする。清潔保持が自発的かつ適切にはできない。社会的な対人交流は乏しいが引きこもりは顕著ではない。自発的な行動に困難がある。日常生活の中で発言が適切にできないことがある。行動のテンポが他の人と隔たってしまうことがある。ストレスが大きいと症状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理ができない場合がある。社会生活の中でその場に適さない行動をとってしまうことがある。</p>
4	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する。</p> <p>○「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。</p> <p>○例えば、親しい人との交流も乏しく引きこもりがちである、自発性が著しく乏しい。自発的な発言が少なく発言内容が不適切であったり不明瞭であったりする。日常生活において行動のテンポが他の人のペースと大きく隔たってしまう。些細な出来事で、病状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理は困難である。日常生活の中でその場に適さない行動をとってしまいがちである。</p>
5	<p>精神障害、知的障害を認め、身の回りのことはほとんど出来ない。</p> <p>○「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。</p> <p>○入院・入所施設等患者においては、院内・施設内等の生活に常時支援を必要とする。在宅患者においては、医療機関等への外出も自発的にできず、付き添いが必要である。家庭生活においても、適切な食事を用意したり、後片付けなどの家事や身の周りの清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。</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。

143 ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん

○ 概要

1. 概要

乳幼児期に発症する小型運動発作(ミオクロニー発作、失立発作、脱力発作など)を伴うてんかん群は、その特異な発作型や治療抵抗性で世界的に早くから注目されてきた。中でも1歳以上になってから発症するものとしてレノックス・ガストー症候群(Lennox-Gastaut 症候群:LGS)が、全般性遅棘徐波と強直発作、非定型欠神発作などの多彩な発作型を持つ独立したてんかん症候群として確立されたが、その後、Dooseらは正常発達幼児で、遺伝性素因を背景としミオクロニー脱力発作を主徴とする「ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん」を提唱した。潜因性LGS、乳児重症ミオクロニーてんかんや乳児良性ミオクロニーてんかんとの違いが問題となった時期もあるが、1989年国際てんかん症候群分類より独立したてんかん症候群として認知された。

2. 原因

痙攣性疾患の家族歴が高頻度であり、遺伝性疾患が想定されているが、まだ不明である。

3. 症状

てんかん発症前の発達は通常は正常～軽度遅滞、5歳未満生後6か月～8歳の発症(2～6歳が最も多い。)で、てんかん発作型は主発作型として①ミオクロニー屈曲発作、②ミオクロニー脱力発作/脱力発作によるてんかん性転倒発作が最も重要で必須である。①ミオクロニー屈曲発作では、一瞬の躯幹の前方屈曲、特に腰のところで屈曲し、勢いよく前方に放り投げられるように転倒し、②ミオクロニー脱力あるいは脱力発作では、文字通り、全身あるいは立位を維持する姿勢制御筋の突然の脱力により、患者が転倒する。しかし、意識障害はなく、すぐに回復し立ち上る。その他に③非定型欠神発作(重積)、全般性強直間代発作を合併する。睡眠時の全般性強直発作は、一部の予後不良例に合併することが多い。発作間欠期脳波所見では焦点性脳波発射は希で、全般性2～36Hz棘徐波あるいは多棘徐波異常を認め、背景脳波に単形性の両側頭頂部優位単律動6～7Hzθ波律動の存在が特徴とされるが、すべての患者で認められるわけではない。持続性の焦点性異常は認めない。

4. 治療法

抗てんかん発作薬治療に抵抗性とされるが、バルプロ酸、エトスクシミド、レベチラセタム、クロナゼパム、クロバザムラモトリギンなどで効果が期待される。これらが無効の場合 ACTH治療、ケトン食治療の有効性が高い。

5. 予後

予後:50～80%の症例で発作は軽快する。知的予後は中等度遅滞から正常まで様々であるが、臨床経過が短時間であるほど良好である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和元年度医療受給者証保持者数)
100人未満
2. 発病の機構
不明
3. 効果的な治療方法
未確立(抗てんかん薬が有効な場合がある。)
4. 長期の療養
必要
5. 診断基準
あり(研究班作成の診断基準あり。)
6. 重症度分類

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分及び障害者の日常生活及び社会生活を総合的に支援するための法律(以下「障害者総合支援法」という。)における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1級程度の場合	1～5全て
2級程度の場合	3～5のみ
3級程度の場合	4～5のみ

○ 情報提供元

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「稀少てんかんの診療指針と包括医療の研究」

「稀少てんかんに関する包括的研究稀少てんかんの診療指針と包括医療の研究」

研究代表者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター ~~客員研究員臨床研究部 院長 井上有史~~
井克美

研究分担者 東京女子医科大学 小児科 准講師 伊藤 進

<診断基準>

ミオクロニー脱力発作を伴うてんかんの診断基準

A. 症状

1. 発症までの発達が通常は正常～軽度遅滞
2. 2～5歳発症生後6か月～8歳発症のミオクロニー脱力発作
3. 全般性強直間代発作、非定型欠神発作、ミオクロニー発作の合併
4. 20～50%で経過中に強直発作を合併

B. 検査所見

1. 画像検査所見: 正常
2. 生理学的所見: 発作間欠期脳波所見で、焦点性脳波発射は希で、全般性2～36Hz棘徐波あるいは多棘徐波異常を認め、と背景脳波に単形性の両側頭頂部優位単律動6～7Hzθ律動波の存在が特徴。を認めることもある。持続性の焦点性異常は認めない。

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

乳児てんかん性スパズム症候群、乳児ミオクロニーてんかん、睡眠時棘徐波活性化を示す(発達性)てんかん性脳症、非定型良性小児部分てんかん、~~潜因性レノックス・ガストー症候群、~~亜急性硬化性全脳炎、神経セロイドリポフスチン症2型

<診断のカテゴリー>

症状A1、2及びB2を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの

<重症度分類>

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分及び障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級(※1)	能力障害評価(※2)
1級程度の場合	1～5全て
2級程度の場合	3～5のみ
3級程度の場合	4～5のみ

「G40 てんかん」の障害等級(※1)の等級を確認し、能力障害評価(※2)の該当性を確認する。

※1 精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分

てんかん発作のタイプと頻度	等級
ハ、ニの発作が月に1回以上ある場合	1級程度
イ、ロの発作が月に1回以上ある場合	
ハ、ニの発作が年に2回以上ある場合	3級程度
イ、ロの発作が月に1回未満の場合	
ハ、ニの発作が年に2回未満の場合	

「てんかん発作のタイプ」

- イ 意識障害はないが、随意運動が失われる発作
- ロ 意識を失い、行為が途絶するが、倒れない発作
- ハ 意識障害の有無を問わず、転倒する発作
- ニ 意識障害を呈し、状況にそぐわない行為を示す発作

※2 精神症状・能力障害二軸評価 (2)能力障害評価

○判定に当たっては以下のことを考慮する。

- ①日常生活あるいは社会生活において必要な「支援」とは助言、指導、介助などをいう。
- ②保護的な環境(例えば入院・施設入所しているような状態)でなく、例えばアパート等で单身生活を行った場合を想定して、その場合の生活能力の障害の状態を判定する。

1	<p>精神障害や知的障害を認めないか、又は、精神障害、知的障害を認めるが、日常生活及び社会生活は普通に出来る。</p> <p>○適切な食事摂取、身の清潔保持、金銭管理や買い物、通院や服薬、適切な対人交流、身の安全保持や危機対応、社会的手続きや公共施設の利用、趣味や娯楽あるいは文化的社会的活動への参加などが自発的に出来るあるいは適切に出来る。</p> <p>○精神障害を持たない人と同じように日常生活及び社会生活を送ることが出来る。</p>
---	--

2	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に一定の制限を受ける。</p> <p>○「1」に記載のことが自発的あるいはおおむね出来るが、一部支援を必要とする場合がある。</p> <p>○例えば、一人で外出できるが、過大なストレスがかかる状況が生じた場合に対処が困難である。</p> <p>○デイケアや就労継続支援事業などに参加するもの、あるいは保護的配慮のある事業所で、雇用契約による一般就労をしている者も含まれる。日常的な家事をこなすことは出来るが、状況や手順が変化したりすると困難が生じることがある。清潔保持は困難が少ない。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。自発的な行動や、社会生活の中で発言が適切に出来ないことがある。行動のテンポはほぼ他の人に合わせることが出来る。普通のストレスでは症状の再燃や悪化が起きにくい。金銭管理はおおむね出来る。社会生活の中で不適切な行動をとってしまうことは少ない。</p>
3	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする。</p> <p>○「1」に記載のことがおおむね出来るが、支援を必要とする場合が多い。</p> <p>○例えば、付き添われなくても自ら外出できるものの、ストレスがかかる状況が生じた場合に対処することが困難である。医療機関等に行くなどの習慣化された外出はできる。また、デイケアや就労継続支援事業などに参加することができる。食事をバランスよく用意するなどの家事をこなすために、助言などの支援を必要とする。清潔保持が自発的かつ適切にはできない。社会的な対人交流は乏しいが引きこもりは顕著ではない。自発的な行動に困難がある。日常生活の中で発言が適切にできないことがある。行動のテンポが他の人と隔たってしまうことがある。ストレスが大きいと症状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理ができない場合がある。社会生活の中でその場に適さない行動をとってしまうことがある。</p>
4	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する。</p> <p>○「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。</p> <p>○例えば、親しい人との交流も乏しく引きこもりがちである、自発性が著しく乏しい。自発的な発言が少なく発言内容が不適切であったり不明瞭であったりする。日常生活において行動のテンポが他の人のペースと大きく隔たってしまう。些細な出来事で、病状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理は困難である。日常生活の中でその場に適さない行動をとってしまいがちである。</p>
5	<p>精神障害、知的障害を認め、身の回りのことはほとんど出来ない。</p> <p>○「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。</p> <p>○入院・入所施設等患者においては、院内・施設内等の生活に常時支援を必要とする。在宅患者においては、医療機関等への外出も自発的にできず、付き添いが必要である。家庭生活においても、適切な食事を用意したり、後片付けなどの家事や身の周りの清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。</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。

- 144 レノックス・ガストー症候群
- 145 ウエスト症候群
- 146 大田原症候群
- 147 早期ミオクロニー脳症
- 148 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん

○ 概要

1. 概要

一乳幼児期に発症するてんかんの中には、年齢依存性に発症し、発作コントロールが難しく、知的予後が不良なてんかん症候群が複数ある。近年、発達性てんかん性脳症と呼ばれ、原因は一部共通することはあるが、多くは異なり、発作症状や脳波の特徴、治療方法も異なるため、異なる疾患の集合体である。ここでは、こうした症候群のうち、レノックス・ガストー症候群、ウエスト症候群、大田原症候群、早期ミオクロニー脳症、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかんを取り上げた。

1) レノックス・ガストー症候群(Lennox-Gastaut 症候群)は、小児期に発症する難治性てんかんを主症状とするてんかん症候群で、①強直発作や非定型欠伸発作、脱力発作を中心とした多彩なてんかん発作が出現、②睡眠時の速律動、全般性遅棘徐波複合といった特徴的な脳波所見がある、③知的障害や失調症状、睡眠障害などを合併する。関連する脳症には、ウエスト症候群、大田原症候群、早期ミオクロニー脳症、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかんなどがあり、これらは新生児期～幼児期の年齢依存性で、のちにレノックス・ガストー症候群に移行することもあるが、他の全般・部分てんかんを呈することもある。いずれも極めて難治である。

2) ウエスト症候群(West syndrome): 欧米では乳児攣縮とも呼ばれることもある。その成因は多彩であり、出生前由来の結節性硬化症から後天的な急性脳炎後遺症まで様々である。発症前の発達は、重度の遅れがある場合から正常発達までである。好発年齢は1歳以下で、2歳以上は稀である。その発作は特異であり、座位や立位では頭部を一瞬垂れることから、日本では點頭発作と呼ばれている。以前はミオクロニー発作に分類されたり、強直発作に近いということで強直スパズムと呼ばれたりした時期もあったが、最近では独立した発作型概念として「てんかん性スパズム(Epileptic spasms: ES)」として分類されるようになった。発作は単独でも出現するが、多くは「シリーズ形成」と称される様に周期性(5~40秒毎)に出現するのが特徴である。脳波所見も特徴的で、Gibbsらにより「ヒプスアリスミア」と命名された無秩序な高振幅徐波と棘波から構成される特異な発作間欠期脳波を呈する。覚醒時、睡眠時を問わずほぼ連続して高度の全般性異常波が出現し、ウエスト症候群が属する「てんかん性脳症」の概念の中核を成す所見である。発作予後、知的予後は不良とされ、急速な精神運動発達の停止や退行は不可逆性の場合が多い。治療法には限界があるが、ACTH療法やビガバリンが本症候群治療の主流を成している。てんかん発作の予後として30~40%の症例は、その後レノックス・ガストー症候群に移行する。

3) 大田原症候群: 重症の発達性てんかん性脳症。早期乳児てんかん性脳症(EIEE)とも言う。新生児～乳児期早期に発症し、てんかん性スパズム ESを主要発作型とする。焦点発作を伴うこともある。脳波ではサブレッション・バーストパターンが覚醒時・睡眠時を問わず出現する。脳形成異常や遺伝子変異など原因は多様。発達に伴い、ウエスト症候群やレノックス・ガストー症候群へと年齢的変容を示す。

4) 早期ミオクローニー脳症: 生後1か月以内(まれに3か月以内)に発症する重篤なてんかん性脳症で、眼瞼、顔面、四肢などの不規則で部分的な、ばらばらで同期しないミオクローヌス(erratic myoclonus)ではじまり、次いで微細な発作、自動症、無呼吸、顔面紅潮などを伴う多彩な焦点運動発作が現れる。時に全身性ミオクローヌス、まれには後に強直発作、てんかん性スパズム ESを示す。脳波はサプレッション・バーストパターンを示し、睡眠時により明瞭になる(睡眠時のみのこともある)。発作は極めて難治で、発作予後、発達予後ともに極めて不良であり、半数は1歳以内に死亡し、生存例も全て寝たきりになる。基礎疾患として代謝異常症が多いとされるが、わが国では脳形成異常が少なくない。家族発症もあり、常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)が疑われている。

5) 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん: けいれん発症までの発達が正常な生後6か月未満の児におこるてんかん性脳症で、発作中に脳波焦点が対側または同側の離れた部分に移動してそれに相応する多様な焦点性運動発作を示し、後に多焦点性の発作がほぼ連続するようになる。発作焦点部位の移動に伴い、眼球・頭部の偏位、瞬目、上下肢や顔面・口唇・口角・眼球の間代や部分強直、咀嚼、無呼吸、顔面紅潮、流涎、あるいは焦点起始両側強直間代発作など多様に変化する。初期には無呼吸、チアノーゼ、顔面紅潮などの自律神経症状が目立つことがあるが、てんかん性スパズム ESやミオクローヌスを示すことはほぼない。既存の抗てんかん薬やステロイド、ビタミン剤、ケトン食などは無効で、臭化カリウムが最も有効であるが、発作予後、発達予後ともに極めて不良であり、重度の精神運動発達遅滞となる。発症時の頭部 MRI には異常はない。発症の原因となる遺伝子異常が判明しつつある。

2. 原因

1) レノックス・ガストー症候群: 基礎疾患として脳形成異常や、低酸素性虚血性脳症、外傷後脳損傷、脳腫瘍、代謝異常、染色体異常、先天奇形症候群、遺伝子異常などがあるが、共通する病態は見出されていない。近年、レノックス・ガストー症候群の中に、*GABRB3*、*ALG13*、*SCN8A*、*STXBP1*、*DNM1*、*FOXG1*、*CHD2*の遺伝子変異を有する症例が報告されている。

2) ウエスト症候群: これまで、発症までの発達が正常であり脳画像所見を含む各種検査で異常がない①潜因性と、異常の存在する②症候性に分類されてきた。症候性の中には新生児低酸素性虚血性脳症、染色体異常症、先天奇形症候群、脳血管障害、結節性硬化症、未熟児傍側脳室白質軟化症、出血などが主な原因として含まれる。しかし、近年の遺伝子検査技術の進歩に伴い *ARX*、*STK9/CDKL5*、*SPTAN1*、*STXBP1*などの遺伝子変異が発見される症例も報告されている。潜因性とされてきた患者の病態は多様である可能性があり、今後の解明が必要である。

3) 大田原症候群: 脳形成異常をはじめとする多様な脳障害を基礎疾患とするが、原因不明の例もあり、また遺伝子異常(*ARX*、*STXBP1*、*CASK*、*KCNQ2*、*SCN2A*など)を背景としていることもある。

4) 早期ミオクローニー脳症: 種々の代謝異常症(非ケトン性高グリシン血症、D-グリセリン酸血症、メチルマロン酸血症、カルバミルリン酸合成酵素による高アンモニア血症、プロピオン酸血症など)が多いとされているが、わが国では脳形成異常が少なくない。非定型的であるがピリドキシン依存性もある。一部の症例からは、*SLC25A22*、*SIK1*、*ERBB4*、*AMT*、*PIGA*などの遺伝子異常が見つかった。

5) 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん: かつては原因不明とされたが、現在では、患者の一部は遺伝子異常が原因で発症することがわかってきており、*KCNT1*、*SCN2A*、*SCN1A*の異常の頻度が高い。

3. 症状

-1) レノックス・ガストー症候群の: 中心的な発作は、強直発作、非定型欠神発作、脱力発作で、それぞれ特有の発作症状と脳波所見を有する。精神発達遅滞は、90%以上に合併する。失調や睡眠障害を呈することも多い。

-強直発作は睡眠時に比較的多く認められ、体幹筋を中心に左右対称性に筋収縮を認める数秒から1分程度の発作で、脳波には 10~20Hz の両側全般性の速波(速律動)が出現する。経過の最後まで残る中核的な発作で、頻度は多い。非定型欠神発作は意識が軽く減損する発作で、ミオクローヌスが不規則に出現したり、ごく短い強直を伴ったりすることもある。持続時間は5~30秒程度が多く、2~2.5Hz前後の全般性遅棘徐波を呈する。ほぼ連続的ときに、数時間から数か月出現して数か月間という長期にわたり持続して、非けいれん性てんかん重積状態になることもある。脱力発作は、重力に抗して頭部や身体を支えている筋群の緊張が一瞬失われる発作で、頭部の屈曲や突然の転倒を引き起こし、頭部や顔面に受傷することも多い危険な発作である。

発作以外の症状では、知的障害をほぼ全例に認め、多くは中等度以上の知的障害で、自立は困難である。運動失調や痙性麻痺などによる歩行障害、てんかん発作による転倒の危険もあり、歩行も介助や見守りが必要なことが多い。

2) ウエスト症候群:i) 発症年齢:好発年齢は生後3~11か月で2歳以上の発症は稀である。

ii) てんかん発作型:覚醒直後に好発するてんかん性スパズム ESで、約5~40秒周期(約10秒程度が多い)で出現する極短時間の四肢の筋攣縮(座位では一瞬の頭部前屈を伴う)が特徴である。てんかん性スパズム ESはその体幹の動きの方より①屈曲型(34%)、②伸展型(25%)、③混合型(42%)、④非対称型(<1%)に分類される。また四肢の動きに注目して①対称型、②非対称型/非同期型、③焦点型、④焦点発作と併存型、⑤微細型、⑥短時間の脱力先行型、⑦非臨床型などに分類される場合もある。シリーズ形成中、てんかん性スパズム ES開始当初より時間と共に徐々にてんかん性スパズム ESの動きの程度が弱くなる。治療の過程や年齢で単発のてんかん性スパズム ESが混在してくることがある。

iii) 脳波所見:ヒプスアリスミアと呼ばれる無秩序な高振幅徐波と棘波から構成される異常脳波である。

iv) 精神運動発達:てんかん性スパズム ESの発症と前後して精神運動発達の停止とその後に退行がみられる。

3) 大田原症候群: 生後3か月以内、特に新生児期にてんかん性スパズム ESで発症する。シリーズ形成性あるいは単発で出現、覚醒時、睡眠時のいずれでも起こり、発作頻度は高い。焦点発作を伴うこともある。脳波ではサプレッション・バーストパターンが覚醒時・睡眠時間問わず出現する。

4) 早期ミオクローニー脳症: ほとんどが生後1か月以内(特に1週間以内)にはじまり、睡眠時・覚醒時ともに見られる不規則で部分的なミオクローヌス(erratic myoclonus:眼瞼、顔面、四肢の小さなぴくつきで始まり、ある部位から他の部位に移動し、ばらばらで同期しない、一見、焦点間代発作にも見える)で発症し、次いで微細な発作、自動症、無呼吸、顔面紅潮などを伴う多彩な焦点発作を示す。Erratic myoclonusは通常は2~3週~2~3か月で消失する。時に全身性ミオクローヌス、後に強直発作や反復するてんかん性スパズム ESを示すこともあるが、まれである。脳波ではサプレッション・バーストパターン(SBP)が見られるが、睡眠時に顕著になり、睡眠時のみのこともあり、数ヶ月~数年間持続する。非典型的なヒプスアリスミアに変容することがあるがSBPに戻る。稀に初発時にSBPがなく、後に出現することがある。血液・生化学・尿検査では特異的所見はない。画像検査では、初期には異常なく、進行すると脳萎縮を示す。脳形成異常がみられること

もある。

—関連する脳症がレノックス・ガストー症候群に移行しない場合には、てんかん性スパズムの残存、難治な部分発作や全般発作がみられる。てんかん重積を起こすこともある。脳波所見も多様である。

5) 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん：一側の焦点運動発作で初発し、半数の例で焦点起始両側強直間代発作をきたす。発作焦点部位の移動に伴い、眼球・頭部の偏位、眼瞼のぴくつきや眼球の間代、上下肢や顔面・口角の間代や強直、咀嚼、強直間代発作など多様に変化し、無呼吸、顔面紅潮、流涎などの自律神経症状を高頻度に伴い、特に無呼吸発作は初期には半数で認められ、経過中には4分の3の症例で認められる。発作の部位と症状は、移動する脳波焦点に相応する。発作は次第に頻度を増し、2-5日間群発して頻発する。ほぼ持続的に頻発する発作は1か月から1歳くらいまで続き、発達の遅れが顕在化する。その後は、発作は頻発しなくなる。わが国の例では群発型けいれん重積がほとんどの例で認められる。脳波では、初期には背景波の徐波化のみだが、やがて多焦点性棘波が現れ、発作中に脳波焦点が対側または同側の離れた部分に移動する。脳波上、連続する発作は一部重なり、一つの発作が終わる前に次の発作が始まる。血液・生化学的検査には特異的所見はない。画像検査では初期には異常なく、進行すると脳萎縮を示す。

4. 治療法

1) レノックス・ガストー症候群：バルプロ酸、ベンゾジアゼピン系薬剤、ラモトリギン、トピラマート、ルフィナミドなどが使用されるが、極めて難治である。特殊な治療法として、ケトン食療法やてんかん外科手術も有効なことがある。関連する脳症の治療も同様である

2) ウエスト症候群：有効率の観点より第1選択薬はACTH治療であるが、特に結節性硬化症においてはビガバトリンも第1選択薬となる。ACTH治療は副作用も多いため、まず有効性は劣るがより副作用の少ないゾニサミド、バルプロ酸、クロナゼパムやビタミンB6大量療法が試みられている。また、ケトン食療法も選択肢となる。頭部画像診断で限局性皮質脳異形成や片側巨脳症が存在し、切除可能な場合にはてんかん外科治療も行われる。

3) 大田原症候群：根治的な治療法はない。フェノバルビタール、ビタミンB6、バルプロ酸、ゾニサミド、ACTHなどが試みられる。片側巨脳症などの脳形成異常を基盤とする手術可能な症例は早期にこれを考慮する。

4) 早期ミオクロニー脳症：通常の抗てんかん薬やホルモン治療(ACTHなど)、ケトン食療法などが行われるが、極めて難治である。代謝異常症が基礎にある場合はその治療で改善する場合もある。Erratic myoclonusは数週間あるいは数か月後に消失するが、焦点発作は持続し、治療抵抗性である。

5) 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん：極めて難治で、通常の抗てんかん薬、ステロイド、ケトン食、ビタミン剤(ビタミンB6など)は無効なことが多く、ビガバトリン、カルバマゼピンはけいれんを悪化させることがある。有効の報告例が多いのは臭化カリウムである。KCNT1遺伝子の異常に対し、KCNT1の部分的な拮抗薬である抗不整脈薬キニジンの有効例が報告されている。

5. 予後

1) レノックス・ガストー症候群：完全に発作が消失する例は少なく、慢性に経過する。長期経過中にレノックス・ガストー症候群の特徴が消え、症候性全般てんかんや部分焦点てんかんに変容することがある。発作は減少しても、知的障害や運動症状、行動障害などが残存する。し、ほぼ全例が自立不可能である。抗てんかん薬は、生涯にわたって必要である。死亡率は不明だが、発作そのものよりも合併症や事故により死

亡する症例が多い。関連

2) ウエスト症候群: 発作の短期予後では ACTH 療法などにより 50~80%の症例が軽快する脳症が、長期予後では約 50%の症例でてんかんが持続する。また 80~90%の症例で精神遅滞を呈し、自閉症の合併も同様で、てんかん性スパズム、部分発作、全般高率である。

3) 大田原症候群: てんかん発作が残存しは難治であり、重度の精神運動機能の知的障害、発達や運動障害を伴う。

4) 早期ミオクロニー脳症: Erratic myoclonus は 2-3 週~2-3 か月で消失するが、焦点起始発作は難治で、最重度の知的障害、運動障害が認められる。

5) 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん: 発症前は正常発達だが、てんかん発作は難治で、発作予後、発達予後ともに不良なこともあるが多い。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

—約 4,300 人

1. 患者数(令和元年度医療受給者証保持者数 404 人(指定難病 144—148 を合わせて))

1) レノックス・ガストー症候群:218 人

2) ウエスト症候群:141 人

3) 大田原症候群:100 人未満

4) 早期ミオクロニー脳症:100 人未満

5) 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん:100 人未満

2. 発病の機構

1) レノックス・ガストー症候群: 不明(脳内ネットワークの異常)

2) ウエスト症候群:不明(脳内ネットワークの異常と考えられるが、基礎疾患は多様であり、脳形成異常や遺伝子変異を背景とする例がある一方で原因不明の例もある。)

3) 大田原症候群:不明(脳内ネットワークの異常と考えられるが、基礎疾患は多様であり、脳形成異常や *STXBPI* などの遺伝子変異を背景とする例がある一方で原因不明の例もある。)

4) 早期ミオクロニー脳症:不明(基礎疾患はあっても多様、遺伝子異常も希である。)

5) 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん:不明(*KCNT1* などの遺伝子異常が見つかる例がある一方で原因不明の例もある。)

3. 効果的な治療方法

1) レノックス・ガストー症候群: 未確立(抗てんかん薬の調整、てんかん外科手術、食事療法等で一部改善する場合もあるが、寛解しない。)

2) ウエスト症候群:ある程度確立(ACTH 治療、ピガバトリン)

3) 大田原症候群:未確立(抗てんかん薬の調整、てんかん外科手術、食事療法等で一部改善する場合もあるが、必ずしも寛解しない。発作抑制ができた場合でも障害は残る。)

4) 早期ミオクロニー脳症:未確立(難治で、通常の抗てんかん薬は無効。)

5) 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん:未確立(難治で、通常の抗てんかん薬で寛解することは難しい。)

4. 長期の療養

- 1) レノックス・遅滞を呈する
 2) ウエスト症活を送ることが
 3) 大田原症

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1級程度の場合	1～5全て
2級程度の場合	3～5のみ
3級程度の場合	4～5のみ

ガストー症候群：必要（精神運動発達
 ことが多く、ほぼ全例で自立困難。）
候群：必要（成人に至っても自立した生
 困難な場合が多い。）
候群：必要（てんかん発作は難治であ

り、重度の知的障害や運動障害を伴う。ほぼ全例で自立困難である。）

4) 早期ミオクロニー脳症：必要（発作予後、発達予後ともに不良で、最重度の知的障害、運動障害を伴う。）

5) 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん：必要（発作予後、発達予後ともに不良なことが多い）

5. 診断基準

あり（研究班作成の診断基準あり。）

6. 重症度分類

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分、障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

~~精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分、障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。~~

○ 情報提供元

「希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的関する包括的研究」

研究代表者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 院長客員研究員 井上有史

分担研究者 大阪大学大学院医学系研究科小児科学科小児科学講師 青天目 信

分担研究者 東京女子医科大学 小児科 准講師 伊藤進

分担研究者 岡山大学学術研究院医歯薬学域発達神経病態学 教授 小林勝弘

分担研究者 国立精神・神経医療研究センター小児神経科医長 齋藤貴志

<レノックス・ガストー症候群および関連脳症の診断基準>

~~レノックス・ガストー症候群で発症したもの及び既往に、ウエスト症候群、大田原症候群、早期ミオクロニー脳症、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん等のてんかん性脳症があり、てんかん病態がレノックス・ガストー症候群あるいはレノックス・ガストー症候群以外の診断(全般てんかんもしくは部分てんかん)で残遺しているものである。の診断基準~~

発達性てんかん性脳症は、それぞれ異なる疾患であり、個別の診断基準がある。

1)レノックス・ガストー症候群の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

A. 症状

1. 発症時期は小児期(主に8歳未満で、3～5歳が最多)
2. 複数のてんかん発作型を有すること。
3. 精神発達遅滞を合併する。

B. 発作症状 ~~(全般発作であり、部分発作と混同しない)~~

1. 強直発作を有すること。
2. 非定型欠神発作を有すること、又は有していたこと。
3. 脱力発作を有すること、又は有していたこと。

C. 検査所見

1. 脳波 睡眠中の速律動(全般性・両側対称性の10～20Hzの速波律動)と、全般性遅棘徐波(2～2.5Hzの棘徐波・鋭徐波)を認める。
2. 血液・生化学的検査所見・画像検査所見・病理所見は、特異的なものはない。

D. 鑑別診断

ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん、非定型良性~~部分焦点~~てんかん、睡眠時棘徐波活性化を示す発達性てんかん性脳症あるいは睡眠時棘徐波活性化を示すてんかん性脳症~~徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症~~、ドラベ症候群を鑑別する。

~~E. 遺伝学的検査~~

~~遺伝学的検査に特異的なものはない。~~

F. <診断のカテゴリー>

Definite: Aの3項目+Bの3項目+Cの1を満たすもの

Probable: Aの3項目+Bのうち2項目以上+Cの1を満たし、Dの鑑別すべき疾患を除外したもの

Possible: Aの3項目+Bのうち1項目以上+Cの1を満たし、Dの鑑別すべき疾患を除外したもの

※遺伝学的検査に特異的なものはない。

2)ウエスト症候群の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

A. 症状

1. 発症年齢は生後2歳未満(多くは3～11 か月)。
2. シリーズ形成しやすい、覚醒直後に好発するてんかん性スパズム ES : 約5～40 秒周期(約10 秒程度が多い)で出現する極短時間の四肢の筋攣縮(座位では一瞬の頭部前屈を伴う。)がある。
3. 精神運動発達の停滞ないし退行:てんかん性スパズム ESの発症と前後してみられる。

B. 検査所見

1. 生理学的検査:発作間欠期脳波所見でヒプスアリスミアがみられる。

C. 鑑別診断

乳児ミオクロニーてんかん、身震い発作、習慣性行動を鑑別する。

D. <診断のカテゴリー>

Definite: Aの3項目 +とBを満たすもの

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

Possible: Aの1、2のみ満たすもの

3)大田原症候群の診断基準

Definite を対象とする。

A. 症状

生後3か月以内、特に新生児期に発症するてんかん性スパズム。部分てんかん性スパズム ES。焦点発作を合併することもある。

B. 検査所見

脳波所見:発作間欠時に覚醒時と睡眠時で持続するサプレッション・バーストパターン(ただし脳波が睡眠時しか記録できず、覚醒時にもサプレッション・バーストパターンが持続すると推測される症例は含まれうる)。

C. 鑑別診断

早期ミオクロニー脳症、ウエスト症候群を鑑別する。

D. <診断のカテゴリー>

Definite: AとBを満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

※遺伝学的検査

—として、*STXBPI*、*ARX*、*KCNQ2*、*SCN2A*などの遺伝子の変異が報告されている（ただし、遺伝子変異を認めない症例は多い。）。

E. 診断のカテゴリ

—Definite: A+Bを満たしCの鑑別すべき疾患を除外するもの

—Possible: AあるいはB

4) 早期ミオクロニー脳症の診断基準

Definite を対象とする。

A. 症状

1. 不規則で部分的なミオクローヌス (erratic myoclonus) が睡眠時・覚醒時ともに見られる。
2. 微細な発作、自動症、無呼吸、顔面紅潮などを伴う多彩な **部分焦点** 発作がみられる。
3. 最重度の精神運動発達遅滞を残す。

B. 検査所見

1. 血液・生化学・尿検査: 特異的所見はないが、血液・尿のアミノ酸、尿有機酸、血液および髄液の乳酸・ピルビン酸の検査を行う。
2. 画像検査: 1 初期には異常なく、進行すると脳萎縮を示す。脳形成異常がみられることもある。
3. 生理学的検査: 脳波では正常な背景活動や睡眠活動はなく、覚醒、睡眠ともにサプレッション・バーストパターンを示す。覚醒時には明瞭でなく、睡眠時にのみ見られることもある。

C. 鑑別診断

— 新生児期の種々の脳症、大田原症候群を鑑別する。

D. 遺伝学的検査

— 一定した遺伝子変異は知られていない。

E. <診断のカテゴリ>

Definite: 生後1か月未満(まれに3か月以内)の児にA1、2がみられ、B3が確認されれば診断は確定する。の1と2およびB1を認め、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

※遺伝学的検査では、一定した遺伝子変異は知られていない。

5) 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかんの診断基準

Definite を対象とする。

A. 症状

1. 発作中に発作焦点部位が移動する **部分発作焦点起始発作** (多くは運動発作)。
2. しばしば無呼吸、顔面紅潮、流涎などの自律神経症状を伴う。
3. 発作は群発ないしシリーズをなして頻発する。
4. 発症前の発達 は正常であるが、重度の精神運動発達遅滞を残す。

B. 検査所見

- ~~1. 血液・生化学的検査: 特異的所見なし。~~
- ~~2. 画像検査: 初期には異常なく、病変はない。進行すると脳萎縮を示す。~~
- 3. 生理学的検査: 初期にはてんかん性波はまれで、背景波が徐波化を示す。その後、多焦点性棘波が出現する。発作中には脳波焦点が対側又は同側の離れた部分に移動し、一つの発作時発射が終わる前に次の発作時発射がはじまる。**

C. 鑑別診断

—鑑別する疾患は、新生児期のけいれん、急性脳炎・脳症、ピリドキシン依存症、ピリドキシンリン酸依存症、アルパーズ (Alpers) 病、乳児の自然終息性てんかん 乳児の良性部分焦点てんかん、自然終息性 (家族性) 新生児てんかん 家族性又は非家族性良性新生児けいれん、自然終息性 (家族性) 乳児てんかん 家族性良性乳児けいれん、早期ミオクロニー脳症。

D. 遺伝学的検査

—~~KCNT1、SCN1A、PLCB1、SCN8A、TBC1D24、SLG25A22 の変異。~~

E. <診断のカテゴリー>

Definite: 発達が正常な生後6か月未満の児にA1がみられ、B3が確認されれば診断とB1を認め、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

※遺伝学的検査では確定する、KCNT1、SCN1A、SCN2A などの変異が報告されている (ただし、認めない症例も多い)。

<重症度分類>

—精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分及び障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級(※1)	能力障害評価(※2)
1級程度の場合	1～5全て
2級程度の場合	3～5のみ
3級程度の場合	4～5のみ

「G40 てんかん」の障害等級(※1)の等級を確認し、能力障害評価(※2)の該当性を確認する。

※1 精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分

てんかん発作のタイプと頻度	等級
ハ、ニの発作が月に1回以上ある場合	1級程度
イ、ロの発作が月に1回以上ある場合	
ハ、ニの発作が年に2回以上ある場合	2級程度
イ、ロの発作が月に1回未満の場合	
ハ、ニの発作が年に2回未満の場合	3級程度

「てんかん発作のタイプ」

- イ 意識障害はないが、随意運動が失われる発作
- ロ 意識を失い、行為が途絶するが、倒れない発作
- ハ 意識障害の有無を問わず、転倒する発作
- ニ 意識障害を呈し、状況にそぐわない行為を示す発作

※2 精神症状・能力障害二軸評価 (2)能力障害評価

○判定に当たっては以下のことを考慮する。

- ①日常生活あるいは社会生活において必要な「支援」とは助言、指導、介助などをいう。
- ②保護的な環境(例えば入院・施設入所しているような状態)でなく、例えばアパート等で単身生活を行った場合を想定して、その場合の生活能力の障害の状態を判定する。

1	精神障害や知的障害を認めないか、又は、精神障害、知的障害を認めるが、日常生活及び社会生活は普通に出来る。
---	--

	<p>○適切な食事摂取、身の清潔保持、金銭管理や買い物、通院や服薬、適切な対人交流、身の安全保持や危機対応、社会的手続きや公共施設の利用、趣味や娯楽あるいは文化的社会的活動への参加などが自発的に出来る、あるいは適切に出来る。</p> <p>○精神障害を持たない人と同じように日常生活及び社会生活を送ることが出来る。</p>
2	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に一定の制限を受ける。</p> <p>○「1」に記載のことが自発的あるいはおおむね出来るが、一部支援を必要とする場合がある。</p> <p>○例えば、一人で外出できるが、過大なストレスがかかる状況が生じた場合に対処が困難である。</p> <p>○デイケアや就労継続支援事業などに参加するもの、あるいは保護的配慮のある事業所で、雇用契約による一般就労をしている者も含まれる。日常的な家事をこなすことは出来るが、状況や手順が変化したりすると困難が生じることがある。清潔保持は困難が少ない。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。自発的な行動や、社会生活の中で発言が適切に出来ないことがある。行動のテンポはほぼ他の人に合わせる事ができる。普通のストレスでは症状の再燃や悪化が起きにくい。金銭管理はおおむね出来る。社会生活の中で不適切な行動をとってしまうことは少ない。</p>
3	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする。</p> <p>○「1」に記載のことがおおむね出来るが、支援を必要とする場合が多い。</p> <p>○例えば、付き添われなくても自ら外出できるものの、ストレスがかかる状況が生じた場合に対処することが困難である。医療機関等に行くなどの習慣化された外出はできる。また、デイケアや就労継続支援事業などに参加することができる。食事をバランスよく用意するなどの家事をこなすために、助言などの支援を必要とする。清潔保持が自発的かつ適切にはできない。社会的な対人交流は乏しいが引きこもりは顕著ではない。自発的な行動に困難がある。日常生活の中で発言が適切にできないことがある。行動のテンポが他の人と隔たってしまうことがある。ストレスが大きいと症状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理ができない場合がある。社会生活の中でその場に適さない行動をとってしまうことがある。</p>
4	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する。</p> <p>○「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。</p> <p>○例えば、親しい人との交流も乏しく引きこもりがちである、自発性が著しく乏しい。自発的な発言が少なく発言内容が不適切であったり不明瞭であったりする。日常生活において行動のテンポが他の人のペースと大きく隔たってしまう。些細な出来事で、病状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理は困難である。日常生活の中でその場に適さない行動をとってしまいがちである。</p>
5	<p>精神障害、知的障害を認め、身の回りのことはほとんど出来ない。</p> <p>○「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。</p> <p>○入院・入所施設等患者においては、院内・施設内等の生活に常時支援を必要とする。在宅患者においては、医療機関等への外出も自発的にできず、付き添いが必要である。家庭生活においても、適切な食事を用意したり、後片付けなどの家事や身の清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。</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。

149 片側痙攣・片麻痺・てんかん症候群

○ 概要

1. 概要

痙攣性てんかん重積状態(多くは片側性)に引き続き、一過性または恒久的な片麻痺を残す片側痙攣・片麻痺症候群を呈した症例において、後にてんかんを発症する症候群である。一般には4歳未満の小児における非特異的熱性疾患に伴うことが多い。てんかんの発症は、片側痙攣・片麻痺症候群発症からおおよそ4年以内が多いとされる。合併症として、片麻痺の他に知的障害、精神行動障害を伴うことがある。

2. 原因

非特異的感染症(多くはウイルス感染症)による発熱が契機となる片側大脳半球が優位に傷害される急性脳症として発症することが多く、痙攣重積型脳症又は遅発性拡散低下を呈する急性脳症(AESD)の臨床病型を呈する。その他に、動脈炎、頭部外傷、脳梗塞、プロテイン S 欠損症などの静脈性血栓塞栓症を原因とすることや、代謝異常、脳血管異常などの既往を有する患者において、発熱を主症状とする非特異的熱性疾患を契機に発症する。最近では、*SCN1A* や *CACNA1A* などの遺伝子異常も原因として報告されている。

3. 症状

発熱を契機に、痙攣性てんかん重積状態で発症する。痙攣は片側性又は片側優位であることが多く、その後同側に弛緩性麻痺を呈し、この時点で片側痙攣・片麻痺症候群と診断される。麻痺は1週間以上持続し、一部は一過性で改善するが、多くは恒久的に痙性片麻痺が残存する。特発性においては、頭部 CT・MRI で急性期には責任病変側の大脳半球に浮腫を認め、慢性期には同側大脳半球が萎縮を呈する。

てんかんの発症は片側痙攣・片麻痺症候群の発症から4年以内が多く、発作型はほとんど焦点性発作である。合併障害は、運動障害としての片麻痺の他に、知的障害、精神行動障害を伴うことがある。

4. 治療法

根本的な治療はなく、対症療法が主体となる。急性期の痙攣性てんかん重積状態に対して、ベンゾジアゼピン系薬剤を中心とする静注用抗痙攣薬の投与、脳圧降下剤投与などの対症療法を行う。

慢性期のてんかんに対しては、抗てんかん薬による内服治療が行われる。薬剤抵抗性で難治の場合は、機能的半球離断、迷走神経刺激を含むてんかん外科的治療、ケトン食を代表とする食事療法などが行われる。運動障害の片麻痺に対しては、リハビリテーション、装具、ボトックスを含めた内科的治療、整形外科的治療を行う。知的障害、精神行動障害に対しては、その重症度に合わせて必要な支援を行う。

5. 予後

症例により様々で一定の見解はない。てんかんは各種治療に抵抗性で、難治性に経過することがあり、長期の抗てんかん薬内服が必要となることが多い。片麻痺や知的障害に関しては、徐々に軽快し日常生活に支障がない場合もあるがまれで、多くは適切な支援を必要とする。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和元年度医療受給者証保持者数)
100人未満
2. 発病の機構
不明(ウイルス感染症などによる何らかの免疫的関与が推定されている。)
3. 効果的な治療方法
未確立(抗てんかん薬治療、てんかん外科治療などの対症療法のみである。)
4. 長期の療養
必要(てんかん、片麻痺が持続、他に知的障害と精神行動障害を伴うことがあり、生活の支障は大きい。)
5. 診断基準
あり(研究班作成の診断基準あり。)
6. 重症度分類
精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分及び障害者総合支援法における障害支援区分、「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1級程度の場合	1～5全て
2級程度の場合	3～5のみ
3級程度の場合	4～5のみ

○ 情報提供元

「希少てんかんに関する包括的研究」

研究代表者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター ~~院長 今井克美~~客員研究員 ~~井上有史~~
分担研究者 埼玉県立小児医療センター 神経科科長 菊池健二郎

<診断基準>

片側痙攣・片麻痺・てんかん症候群痙攣の診断基準

A. 症状

- ① 1. 周産期歴と発達歴に異常なく、発症前に神経学的異常を認めない。
- ② 2. 急性期症状として痙攣発作（多くは片側性痙攣だが全般性痙攣であっても除外されない。）で発症、その後1週間以上持続する片麻痺を呈する。痙攣発作は長時間遷延することが多いが、その間に意識障害が持続するとは限らない。
- ③ 3. ②の発作後、1か月以降に焦点性発作、二次性全般化発作を発症する。多くは急性期症状後、1から4年で発症する。

B. 検査所見

- ① 1. 血液・生化学的検査所見：特異的所見はない。
- ② 2. 脳波所見：急性期には、片麻痺の責任病変側に優位な鋭波を混じる律動的な 1.5～3Hz 高振幅徐波が持続する。周波数は多様で、波形も多形性に富み、間代性の筋収縮と突発性異常波は同期しない。慢性期には、局在に応じた棘波、鋭波などのてんかん性異常所見がみられる。
- ③ 3. 頭部画像所見：急性期 CT は責任病変側大脳半球の皮髄境界が不鮮明となり、低吸収を呈し、半球全体が腫大を示すこともある。MRI では T2、拡散強調画像で病変側大脳半球の高信号を認め、同部の皮質下白質優位に ADC が低下し細胞性浮腫が示唆される。脳血流 SPECT、MR angiography では、急性期に病変側大脳半球の灌流増加を認める。慢性期には病変は萎縮し、一部に層状壊死を示唆する所見が認められる。

C. 遺伝学的検査

SCN1A 遺伝子、CACNA1A 遺伝子変異の検索

~~D. C-~~鑑別診断：以下の疾患を鑑別する。

皮質異形成、片側巨脳症などの片側脳形成異常を伴う難治てんかん、ラスムッセン症候群を鑑別する。

~~D-~~ 遺伝学的検査：

~~—SCN1A 遺伝子、CACNA1A 遺伝子変異の検索~~

<診断のカテゴリー>

A-症状を全て満たし、かつB-検査所見の②又は③のいずれかを認めた場合に診断される。急性期症状は生後6か月から4歳の発熱時に出現することが多い。

Definite: Aの3項目を全て、かつBの項目で1かつ2を満たす

Definite: Aの3項目を全て、かつBの項目で1かつ3を満たす

なお、急性期症状は生後6か月から4歳の発熱時に出現することが多い。

<重症度分類>

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分及び障害者総合支援法における障害支援区分、精神症状・能力障害二軸評価を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級(※1)	能力障害評価(※2)
1級程度の場合	1～5全て
2級程度の場合	3～5のみ
3級程度の場合	4～5のみ

「G40 てんかん」の障害等級(※1)の等級を確認し、能力障害評価(※2)の該当性を確認する。

※1 精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分

てんかん発作のタイプと頻度	等級
ハ、ニの発作が月に1回以上ある場合	1級程度
イ、口の発作が月に1回以上ある場合	
ハ、ニの発作が年に2回以上ある場合	3級程度
イ、口の発作が月に1回未満の場合	
ハ、ニの発作が年に2回未満の場合	

- 「てんかん発作のタイプ」
- イ 意識障害はないが、随意運動が失われる発作
 - 口 意識を失い、行為が途絶するが、倒れない発作
 - ハ 意識障害の有無を問わず、転倒する発作
 - ニ 意識障害を呈し、状況にそぐわない行為を示す発作

※2 精神症状・能力障害二軸評価

(2)能力障害評価

○判定に当たっては以下のことを考慮する。

- ①日常生活あるいは社会生活において必要な「支援」とは助言、指導、介助などをいう。
- ②保護的な環境(例えば入院・施設入所しているような状態)でなく、例えばアパート等で単身生活を行った場合を想定して、その場合の生活能力の障害の状態を判定する。

1	<p>精神障害や知的障害を認めないか、又は、精神障害、知的障害を認めるが、日常生活及び社会生活は普通に出来る。</p> <p>○適切な食事摂取、身の清潔保持、金銭管理や買い物、通院や服薬、適切な対人交流、身の安全保持や危機対応、社会的手続きや公共施設の利用、趣味や娯楽あるいは文化的社会的活動への参加などが自発的に出来るあるいは適切に出来る。</p>
---	---

	○精神障害を持たない人と同じように日常生活及び社会生活を送ることが出来る。
2	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に一定の制限を受ける。</p> <p>○「1」に記載のことが自発的あるいはおおむね出来るが、一部支援を必要とする場合がある。</p> <p>○例えば、一人で外出できるが、過大なストレスがかかる状況が生じた場合に対処が困難である。</p> <p>○デイケアや就労継続支援事業などに参加するもの、あるいは保護的配慮のある事業所で、雇用契約による一般就労をしている者も含まれる。日常的な家事をこなすことは出来るが、状況や手順が変化したりすると困難が生じることがある。清潔保持は困難が少ない。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。自発的な行動や、社会生活の中で発言が適切に出来ないことがある。行動のテンポはほぼ他の人に合わせることができる。普通のストレスでは症状の再燃や悪化が起きにくい。金銭管理はおおむね出来る。社会生活の中で不適切な行動をとってしまうことは少ない。</p>
3	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする。</p> <p>○「1」に記載のことがおおむね出来るが、支援を必要とする場合が多い。</p> <p>○例えば、付き添われなくても自ら外出できるものの、ストレスがかかる状況が生じた場合に対処することが困難である。医療機関等に行くなどの習慣化された外出はできる。また、デイケアや就労継続支援事業などに参加することができる。食事をバランスよく用意するなどの家事をこなすために、助言などの支援を必要とする。清潔保持が自発的かつ適切にはできない。社会的な対人交流は乏しいが引きこもりは顕著ではない。自発的な行動に困難がある。日常生活の中での発言が適切にできないことがある。行動のテンポが他の人と隔たってしまうことがある。ストレスが大きいと症状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理ができない場合がある。社会生活の中でその場に適さない行動をとってしまうことがある。</p>
4	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する。</p> <p>○「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。</p> <p>○例えば、親しい人との交流も乏しく引きこもりがちである、自発性が著しく乏しい。自発的な発言が少なく発言内容が不適切であったり不明瞭であったりする。日常生活において行動のテンポが他の人のペースと大きく隔たってしまう。些細な出来事で、病状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理は困難である。日常生活の中でその場に適さない行動をとってしまいがちである。</p>
5	<p>精神障害、知的障害を認め、身の回りのことはほとんど出来ない。</p> <p>○「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。</p> <p>○入院・入所施設等患者においては、院内・施設内等の生活に常時支援を必要とする。在宅患者においては、医療機関等への外出も自発的にできず、付き添いが必要である。家庭生活においても、適切な食事を用意したり、後片付けなどの家事や身の周りの清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。</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。

154 睡眠時徐波睡眠期持続性棘徐波活性化を示す発達性てんかん性脳症およびてんかん性脳症

155 ランドウ・クレフナー症候群

○ 概要

1. 概要

睡眠時徐波睡眠期持続性棘徐波活性化を示す発達性てんかん性脳症およびてんかん性脳症は、意識減損を伴うまたは伴わない焦点焦点性発作ならびに＝見全般性の発作(片側あるいは両側性の間代発作、強直間代発作、非定型欠欠神発作など)を生じ、ノンレム徐波睡眠時に広汎性棘徐波が通常びまん性持続性に活性化出現し、知的・認知機能の退行の形をとる神経心理学的障害を伴うことが特徴である。関連症候群に睡眠時、広汎性棘徐波活性化を示すてんかん性脳症の亜型とが優勢に出現する部位に対応して、聴覚性言語障害を主徴とするランドウ・クレフナー症候群がある。

2. 原因

本疾患の 30～60%に神経放射線学的異常があり、多種の病変を認めるが、発病にかかわる機序は不明。遺伝子については GRIN2A、現時点において、直接に本疾患との病的バリエーション関連が、単一遺伝子性の原因として関与する症例がある明らかになった遺伝子はない。

3. 症状

下記の発作と、運動・高次機能障害を認める。

1) 臨床発作型

発作は、焦点焦点性運動発作と、転倒につながることもある脱力発作、定型およびあるいは非定型欠神発作、陰性ミオクローヌス、焦点焦点性非運動発作である。

2) 運動障害・高次脳機能障害

発症前の神経心理学的機能と運動機能は、基礎疾患のない患者では正常が多い。しかし、睡眠中の顕著な徐波睡眠時に広汎性棘徐波活性化が持続性に伴い出現後からは、IQ の著しい低下、言語障害、時間・空間の見当識障害、行動変化(多動、攻撃性、衝動性)、注意力低下、意志疎通困難、限局性学習症学習障害、運動失調を含む運動障害、構音障害、嚥下障害などがみられる。広汎性棘徐波が優勢に出現する部位に対応して、聴覚失認に基づく聴覚性言語障害を主徴とするもの(ランドウ・クレフナー症候群)がある。

4. 治療法

発作に対し、抗てんかん薬(バルプロ酸、ベンゾジアゼピン、エトスクシミンド、スルチアム)やホルモン剤をはじめ種々の薬物が用いられる。各種治療に関わらず、脳波の徐波睡眠時の広汎性棘徐波が持続性の発現・持続に伴って神経心理学的退行あるいは停滞がみられる。病変がある場合は外科的治療も考慮する。

5. 予後

一部では、脳波改善後も、発作が稀発だが残存する。ただし、発作消失と脳波の改善がみられた患者においても、運動・高次脳機能障害の予後は良くない。行動障害や知的レベルの低下、言語聴覚障害、運動障害が残存することが多い。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

100人未満(睡眠時徐波睡眠期持続性棘徐波活性化を示す~~発達性てんかん性脳症およびてんかん性脳症~~)

100人未満(ランドウ・クレフナー症候群の総数)

2. 発病の機構

不明(先天性あるいは早期の後天性脳病変がみられることはあるが発病にかかわる機序は不明。遺伝子異常が関係するという報告もあり。)

3. 効果的な治療方法

未確立(対症療法のみ。)

4. 長期の療養

必要(運動・高次機能・行動障害が残ることが多い。)

5. 診断基準

あり(研究班作成の診断基準あり。)

6. 重症度分類

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分、及び障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1級程度の場合	1～5全て
2級程度の場合	3～5のみ
3級程度の場合	4～5のみ

○ 情報提供元

「希少てんかんに関する包括的研究」

研究代表者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター ~~院長 今井克美~~客員研究員 ~~井上有史~~

~~分担研究者 埼玉県立小児医療センター 神経科科長 菊池健二郎~~

研究協力者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 小児科医長 ~~大谷英之~~池田浩子

<診断基準>

睡眠時徐波睡眠期持続性棘徐波活性化を示す発達性てんかん性脳症およびてんかん性脳症及びランドウ・クレフナー症候群の診断基準

1) 睡眠時徐波睡眠期持続性棘徐波活性化を示す発達性てんかん性脳症およびてんかん性脳症

A. 症状

1. 意識減損を伴うまたは伴わない焦点焦点性発作
2. 片側または両側性の間代発作、強直間代発作
3. 定型および非定型欠伸発作
4. 脱力発作
5. 陰性ミオクローヌス
6. 種々の程度の運動障害(失行、運動失調、構音障害など)、高次脳機能障害(知的障害、言語障害、時間・空間の見当識障害、注意障害、学習障害など)、知的発達症、注意欠如・多動症、限局性学習症行動障害(多動、攻撃性、衝動性など)がみられる。

B. 検査所見

1. 血液・生化学的検査:特異的な所見なし。
2. 画像検査:MRIにて傍シルビウス裂多小脳回などの多様な病変がみられることがある。あり
3. 生理学的検査:脳波でノンレム睡眠期に緩徐(1.5-2.5Hz)棘、徐波異常を認め、異常波は睡眠時に顕著に活性化される。具体的にはノンレム睡眠期(non-REM)期に持続性に出現する両側広汎性の棘徐波の割合(ノンレム睡眠中の棘徐波の出現持続時間/ノンレムnon-REM睡眠時間)が概ね高い(50%以上を目安とする)。
4. 病理検査:特異的な所見なし。
5. 運動・高次脳機能検査:運動検査、聴覚言語機能を含む高次脳機能検査および行動評価により種々の程度の障害を認める。

C. 鑑別診断

中心側中心-側頭部棘波を示す自己終息性伴う良性小児てんかん(SeLECTSBCECT)、レノックス・ガスト一症候群を鑑別する。なお使用薬剤によって本症候群に類似した睡眠時脳波の増悪を来し臨床症状を伴う症例もあり、脳波所見のみで明確かつ持続的な退行や機能障害が認められない場合と合わせ、これらを本症候群と過剰診断しないよう注意が必要である。

D. 遺伝学的検査

一部直接に本症候群との症例関連を明らかにした報告は現時点ではない。SRPX2、ELP4、GRIN2Aが単一遺伝性関連するとの原因として報告されているがある。

E. 診断のカテゴリー

小児期の患者でA. 症状のうち1項目以上あれば診断を疑い、B. 検査所見3、5の双方を満たす場合に確定する。

2) ランドウ・クレフナー症候群

A. 症状

1. 発症前の発達 は正常。
2. 聴覚失認、語聾などの聴覚言語障害が思春期まで(概ね2~10歳)に発症。
3. 言語能力の退行(感覚失語、時に全失語にいたる)。一部の症例では一過性の改善を示すこともある。
4. てんかん発作の合併は70~80%で、発作頻度は少ない。多くは焦点性発作を呈する。
5. 認知障害、行動障害を伴うこともある。

B. 検査所見

1. 脳波検査では棘波、棘徐波を、両側性、全般性に認める。焦点性異常の側性は一定せず、多焦点を呈することが多い。ノンレム睡眠中に緩徐(1.5-2.5Hz)棘徐波異常を認め、異常波は睡眠時に顕著に活性化される。具体的にはノンレム睡眠中に持続性に出現する両側広汎性棘徐波の割合(ノンレム睡眠中の棘徐波の出現持続時間/ノンレム睡眠時間)が概ね50%以上を目安とする多く、局在は側頭葉が高頻度である。徐波睡眠期はてんかん性発射の頻度が増し、両側性棘徐波が持続して、徐波睡眠期の85%以上を占めることもある。
2. 頭部画像検査では視察的評価における形態的な異常を認めないが、機能検査により非対称性、側頭葉の異常が認められることがある。
3. 神経心理検査で聴覚失認、言語障害を認める。

C. 鑑別診断

中心側中心一側頭部棘波を示す自己終息性伴う良性小児てんかん(SeLECTS)、レノックス・ガストー症候群、側頭葉てんかんを鑑別する。非てんかん性疾患としては、末梢性難聴、心理的要因、脳血管障害後遺症などによる失語症、自閉スペクトラム症自閉症などと鑑別する必要がある。

D. 診断のカテゴリー

生来発達が正常であったな児童にA. 症状2、3の双方を認め、B. 検査所見1を満たす場合に確定する。

<重症度分類>

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分、および障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級(※1)	能力障害評価(※2)
1級程度の場合	1～5全て
2級程度の場合	3～5のみ
3級程度の場合	4～5のみ

「G40 てんかん」の障害等級(※1)の等級を確認し、能力障害評価(※2)の該当性を確認する。

※1 精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分

てんかん発作のタイプと頻度	等級
ハ、ニの発作が月に1回以上ある場合	1級程度
イ、ロの発作が月に1回以上ある場合	
ハ、ニの発作が年に2回以上ある場合	2級程度
イ、ロの発作が月に1回未満の場合	
ハ、ニの発作が年に2回未満の場合	3級程度

「てんかん発作のタイプ」

- イ 意識障害はないが、随意運動が失われる発作
- ロ 意識を失い、行為が途絶するが、倒れない発作
- ハ 意識障害の有無を問わず、転倒する発作
- ニ 意識障害を呈し、状況にそぐわない行為を示す発作

※2 精神症状・能力障害二軸評価 (2)能力障害評価

○判定に当たっては以下のことを考慮する。

- ①日常生活あるいは社会生活において必要な「支援」とは助言、指導、介助などをいう。
- ②保護的な環境(例えば入院・施設入所しているような状態)でなく、例えばアパート等で単身生活を行った場合を想定して、その場合の生活能力の障害の状態を判定する。

1	<p>精神障害や知的障害を認めないか、または、精神障害、知的障害を認めるが、日常生活および社会生活は普通にできる。</p> <p>○適切な食事摂取、身の清潔保持、金銭管理や買い物、通院やでき、服薬、適切な対人交流、身の安全保持や危機対応、社会的手続きや公共施設の利用、趣味や娯楽あるいは文化的社会的活動への参加などが自発的にできるあるいは適切にできる。</p> <p>○精神障害を持たない人と同じように日常生活及び社会生活を送ることができる。</p>
2	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に一定の制限を受ける。</p> <p>○「1」に記載のことが自発的あるいは概ねできるが、一部支援を必要とする場合がある。</p> <p>○例えば、一人で外出できるが、過大なストレスがかかる状況が生じた場合に対処が困難である。</p> <p>○デイケアや就労継続支援事業などに参加する者、あるいは保護的配慮のある事業所で、雇用契約による一般就労をしている者も含まれる。日常的な家事をこなすことはできるが、状況や手順が変化したりすると困難が生じることがある。清潔保持は困難が少ない。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。自発的な行動や、社会生活の中で発言が適切にできないことがある。行動のテンポはほぼ他の人に合わせることができる。普通のストレスでは症状の再燃や悪化が起きにくい。金銭管理は概ねできる。社会生活の中で不適切な行動をとってしまうことは少ない。</p>
3	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする。</p> <p>○「1」に記載のことが概ねできるが、支援を必要とする場合が多い。</p> <p>○例えば、付き添われなくても自ら外出できるものの、ストレスがかかる状況が生じた場合に対処することが困難である。医療機関等に行くなどの習慣化された外出はできる。また、デイケアや就労継続支援事業などに参加することができる。食事をバランスよく用意するなどの家事をこなすために、助言などの支援を必要とする。清潔保持が自発的かつ適切にはできない。社会的な対人交流は乏しいが引きこもりは顕著ではない。自発的な行動に困難がある。日常生活の中での発言が適切にできないことがある。行動のテンポが他の人と隔たってしまうことがある。ストレスが大きいと症状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理ができない場合がある。社会生活の中でその場に適さない行動をとってしまうことがある。</p>
4	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する。</p> <p>○「1」に記載のことは常時支援がなければできない。</p> <p>○例えば、親しい人との交流も乏しく引きこもりがちである、自発性が著しく乏しい。自発的な発言が少なく発言内容が不適切であったり不明瞭であったりする。日常生活において行動のテンポが他の人のペースと大きく隔たってしまう。些細な出来事で、病状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理は困難である。日常生活の中でその場に適さない行動をとってしまいがちである。</p>
5	<p>精神障害、知的障害を認め、身の回りのことはほとんど出来ない。</p> <p>○「1」に記載のことは支援があってもほとんどできない。</p> <p>○入院・入所施設等患者においては、院内・施設内等の生活に常時支援を必要とする。在宅患</p>

者においては、医療機関等への外出も自発的にできず、付き添いが必要である。家庭生活においても、適切な食事を用意したり、後片付けなどの家事や身の清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。

※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。

309 進行性ミオクローヌステんかん

○ 概要

1. 概要

ウンフェルリヒト・ルンドボルグ病(Unverricht-Lundborg 病:ULD)、ラフォラ病(Lafora 病)及び良性成人型家族性ミオクローヌステんかん(benign adult familial myoclonus epilepsy:BAFME)は、進行性ミオクローヌステんかん(progressive myoclonus epilepsy:PME)を呈し、難治に経過する。PME は、①不随意運動としてのミオクローヌス、②てんかん発作としてのミオクローニー発作及び全般強直間代発作、③小脳症状、④認知機能障害を4徴として進行性の経過を呈する遺伝性疾患群の総称であり、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症などの脊髄小脳変性症、MELAS や MERRF などのミトコンドリア病、神経セロイドリポフスチン症などのライソゾーム病なども含む。しかし、ここでは、小児期から思春期に発症して成人以降も罹病期間が長い PME の中核疾患であるウンフェルリヒト・ルンドボルグ病、ラフォラ病、さらに、良性成人型家族性ミオクローヌステんかんを扱う。

良性成人型家族性ミオクローヌステんかんは、日本で多い進行性ミオクローヌステんかんで、成人以降に発症して、当初症状は軽度でかつ緩徐に進行するが、高齢となり特に症状が悪化する。前者の特徴から「良性」の名称が使用されていたが、最近の研究からは進行性で、高齢となり特に症状が悪化し日常生活動作(Activities of Daily Living:ADL)が低下することが明らかになっている。尚、診断基準のうち Definite および Probable の項目を満たし、かつ全般強直間代発作がない場合は、「皮質振戦(cortical tremor)」という病名呼称が可能である。

2. 原因

ウンフェルリヒト・ルンドボルグ病、ラフォラ病は常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)を呈し、良性成人型家族性ミオクローヌステんかんは浸透率の高い常染色体顕性遺伝(優性遺伝)を呈する。後者は次世代の発症年齢の若年化も近年報告されている。ウンフェルリヒト・ルンドボルグ病は 21q に存在するシスタチン B (CSTB) の遺伝子変異(*EPM1*)によるものが大多数である。ラフォラ病は、約 90%の患者で *EPM2A*(タンパク質は laforin)と *EPM2B*(タンパク質は malin)の変異が見出されるが、第3の原因遺伝子の存在も推定されている。良性成人型家族性ミオクローヌステんかんでは、世界の地域と各病型により病因遺伝子は異なり、*SAMD12*、*STARD7*、*MARCH6*、*YEAST2*、*TNRC6A*、*RAPGEF2* が報告されている。すべて共通してイントロンにおける TTTCA ならびに TTTTA からなる 5 塩基リピート伸長変異を認める。各病型により病因遺伝子は異なり、日本では *SAMD12* が最も多く、次いで *TNRC6A*、*RAPGEF2* が多い。

3. 症状

発症は、ウンフェルリヒト・ルンドボルグ病は6~16 歳、ラフォラ病は7~18 歳頃、そして良性成人型家族性ミオクローヌステんかんは、成人以降に発症する。ウンフェルリヒト・ルンドボルグ病とラフォラ病は前述の4徴に加え、進行性かつ難治に経過すれば診断にそれほど難渋しない。しかし、時に若年ミオクローニーてんかん(juvenile myoclonic epilepsy:JME)などとの鑑別が困難な場合がある。ミオクローヌスが悪化すると、摂食や飲水、日常動作が困難になる。一方、良性成人型家族性ミオクローヌステんかんは①不随意運動と

しての振戦様ミオクローヌス、②てんかん発作としてのミオクローニー発作及び全般強直間代発作の2徴が主体で、当初症状は軽度でかつ緩徐に進行するが、高齢となり特に症状が悪化する。

4. 治療法

原因に対する根治療法は無く、てんかん発作やミオクローヌスに対する各種抗てんかん薬（バルプロ酸、クロナゼパム、フェノバルビタール、ゾニサミドなど）、抗ミオクローヌス薬（ピラセタム）による対症療法が主となる。ウンフェルリヒト・ルンドボルグ病とラフォラ病ではフェニトインは小脳症状を悪化させ、特にウンフェルリヒト・ルンドボルグ病では統計的には生命予後を悪化させるという北欧の報告があるものの、痙攣発作の重積時には急性期のみ一時的に使用する場合もある。しかしフェニトインの長期的な使用は推奨されない。また3疾患ともに、カルバマゼピンは時にミオクローニー発作を悪化させるという報告もある。最近、ピラセタムと同じアニラセタム系に属するレベチラセタム、さらに選択的 AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid) 型グルタミン酸受容体 (AMPA 受容体) 拮抗剤であるペランパネルが皮質ミオクローヌスの抑制効果が高いことが示されている。

5. 予後

進行の程度は様々であるが、最近、ウンフェルリヒト・ルンドボルグ病の一部は進行が比較的遅く、近年の治療法の改善により、発病後数十年生存することが指摘された。ラフォラ病は、数年で寝たきりとなる。良性成人型家族性ミオクローヌスてんかんでは、振戦様ミオクローヌスもある程度薬剤でコントロールが可能だが一般に薬剤抵抗性で、特に高齢になると症状が悪化する。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数（令和元年度医療受給者証保持者数）
100 人未満
2. 発病の機構
不明（ウンフェルリヒト・ルンドボルグ病の遺伝子変異はライソゾーム関連機能の変化を生じると推測されている。ラフォラ病では、グリコーゲン合成の調節機構が破綻し、異常なグリコーゲンやポリグルコサンが蓄積し、細胞内に封入体を形成するのではないかと推測されている。）
3. 効果的な治療方法
未確立（てんかん発作やミオクローヌスに対する対症療法が主となる。）
4. 長期の療養
必要（進行性である。）
5. 診断基準
あり（研究班で作成し学会で承認された診断基準）
6. 重症度分類
研究班で作成し学会で承認された重症度分類に基づき、精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分及び障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1級程度の場合	1～5全て
2級程度の場合	3～5のみ
3級程度の場合	4～5のみ

○ 情報提供元

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「稀少てんかんの診療指針と包括医療の研究」

「稀少てんかんに関する包括的研究」班

当該疾病担当 分担研究者 京都大学医学研究科てんかん・運動異常生理学講座 教授 池田昭夫

研究代表者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 院長 今井克美~~客員研究員 井上有史~~

日本小児科学会、日本小児神経学会

当該疾病担当者 公益財団法人東京都医学総合研究所 脳・神経科学研究分野 プロジェクトリーダー
佐久間啓

<進行性ミオクローヌステんかんの診断基準>

1) ウンフェルリヒト・ルンドボルグ病の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

A. 症状

1. ミオクローヌス、てんかん発作で発症する。多くは6～16歳
2. 常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)形式を呈する。
3. 発症数年後に小脳失調症状、認知機能障害が出現する。
4. 認知機能障害は軽度であることも多いが、経年的に悪化あるいは非進行性で経過する。

B. 発作症状

1. ミオクローヌスは、舌・顔面及び四肢に比較的対称性に、同期性及び非同期性に起こる。
2. 自発性ミオクローヌス以外に、刺激誘発性もある(感覚刺激やストレス負荷)。疲労時に増強しやすい。
3. ミオクローヌスの群発が高じて時に全般強直間代発作に移行することがある。

C. 検査所見

1. 脳波:基礎律動の軽度徐波化、全般性突発波、多棘波、光過敏性を認める。
2. 皮質反射性ミオクローヌスの所見:体性感覚誘発電位(somatosensory evoked potential:SEP)の早期皮質成分の巨大化(巨大SEP)、C反射、ジャークロックアベレージング(jerk-locked averaging:JLA)法で先行棘波を認める。
3. 頭部MRI:橋、中脳、小脳の萎縮と軽度大脳萎縮を認める。

D. 鑑別診断

その他の進行性ミオクローヌステんかんを呈する疾患、レノックス・ガストー症候群

E. 遺伝学的検査

*EPM1(CSTB)*の異常

<診断のカテゴリー>

Definite:Aの4項目+Bの1項目以上+Cの3+Cの1、2のいずれかを満たし、Eを満たすもの

Probable:Aの4項目+Bの1項目以上+Cの3+Cの1、2のいずれかを満たし、Dの鑑別すべき疾患を除外したもの

2)ラフォラ病の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

A. 症状

1. ミオクローヌス、てんかん発作で発症する。多くは7～18歳
2. 常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)形式を呈する。
3. 発症数年後に小脳失調症状、認知機能障害が出現する。
4. 通常は数年で寝たきりとなる。

B. 発作症状

1. 幻視からなる視覚発作。次いで動作性及び静止時ミオクローヌスが続発する。
2. ミオクローヌスは、刺激誘発性もある(光・音刺激やストレス負荷)。疲労時に増強しやすい。
3. ミオクローヌスの群発が高じて、時に全般強直間代発作に移行することがある。

C. 検査所見

1. 脳波:基礎律動の徐波化、全般性突発波、多棘波、光過敏性を認める。
2. 皮質反射性ミオクローヌスの所見:体性感覚誘発電位(somatosensory evoked potential:SEP)の早期皮質成分の巨大化(巨大SEP)、C反射、ジャークロックアベレーシング(jerk-locked averaging:JLA)法で先行棘波を認める。
3. 皮膚・神経生検材料:ラフォラ小体の同定(ポリグルコサンを主とする過ヨウ素酸シッフ(periodic acid-Schiff)染色陽性・アミラーゼ非消化の凝集体)
4. アリルスルファターゼAの低下:特に緩徐進行性の経過をとる患者に認めることがある。

D. 鑑別診断

その他の進行性ミオクローヌステんかんを呈する疾患、レノックス・ガストー症候群

E. 遺伝学的検査

EPMA2A、EPMA2Bに病的変異を認める。

<診断のカテゴリー>

Definite: Aの4項目+Bの1項目以上+Cの1、2のいずれかを満たし、Cの3若しくは4又はEを満たすもの

Probable: Aの4項目+Bの1項目以上+Cの1、2のいずれかを満たし、Dの鑑別すべき疾患を除外したもの

3) 良性成人型家族性ミオクローヌスてんかんの診断基準

Definite、Probable を対象とする。

A. 症状

1. 成人以降から中年期に発症、時に臨床的表現促進現象で 10 歳以降に発症する。
2. 浸透率の高い常染色体顕性遺伝(優性遺伝)を呈する。
3. 認知機能低下や小脳失調は認めない。

B. 発作症状

1. 振戦様ミオクローヌス(皮質振戦):本態性振戦に類似したミオクローヌスを両上肢中心に認める。緩徐進行性で特に 60 歳前後の老年期に悪化する。ミオクローニー発作も認める。
2. 稀発全般強直間代発作:通常年 1 回未満の頻度。光過敏性を有することもある。

C. 検査所見

1. 脳波:全般性突発波、多棘波、光過敏性を特徴とする。基礎律動の軽度徐波化
2. 皮質反射性ミオクローヌスの所見(以下のいずれかを示す):体性感覚誘発電位(somatosensory evoked potential: SEP)の早期皮質成分の巨大化(巨大 SEP)、C反射、ジャークロックアベレージング(jerk-locked averaging: JLA)法で先行棘波を認める。
3. 形態画像、機能画像共に明らかな異常を認めないが、中高年以降に軽度の脳萎縮を示す。

D. 鑑別診断

その他の進行性ミオクローヌスてんかんを呈する疾患、レノックス・ガストー症候群

E. 遺伝学的検査

SAMD12、*TNRC6A*、*RAPGEF2*に病的変異を認める。

<診断のカテゴリー>

Definite: Aの3項目+Bの1項目以上+Cの2項目以上+ Eを満たしたもの

Probable: Aの3項目+Bの1項目以上+Cの2項目以上を満たし、Dの鑑別すべき疾患を除外したもの

皮質振戦 Definite: Aの3項目+Bの項目1+Cの2項目以上+ Eを満たしたもの

皮質振戦 Probable: Aの3項目+Bの項目1+Cの2項目以上を満たし、Dの鑑別すべき疾患を除外したもの

(脚注: 診断基準のうち Definite および Probable の項目を満たし、かつBの項目2がない場合は、Definite および Probable の「皮質振戦(cortical tremor)」という病名呼称が可能である。)

<重症度分類>

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分及び障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級(※1)	能力障害評価(※2)
1級程度の場合	1～5全て
2級程度の場合	3～5のみ
3級程度の場合	4～5のみ

「G40 てんかん」の障害等級(※1)の等級を確認し、能力障害評価(※2)の該当性を確認する。

※1 精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分

てんかん発作のタイプと頻度	等級
ハ、ニの発作が月に1回以上ある場合	1級程度
イ、ロの発作が月に1回以上ある場合 ハ、ニの発作が年に2回以上ある場合	2級程度
イ、ロの発作が月に1回未満の場合 ハ、ニの発作が年に2回未満の場合	3級程度

「てんかん発作のタイプ」

- イ 意識障害はないが、随意運動が失われる発作
- ロ 意識を失い、行為が途絶するが、倒れない発作
- ハ 意識障害の有無を問わず、転倒する発作
- ニ 意識障害を呈し、状況にそぐわない行為を示す発作

※2 精神症状・能力障害二軸評価 (2)能力障害評価

○判定に当たっては以下のことを考慮する。

- ①日常生活あるいは社会生活において必要な「支援」とは助言、指導、介助などをいう。
- ②保護的な環境(例えば入院・施設入所しているような状態)でなく、例えばアパート等で単身生活を行った場合を想定して、その場合の生活能力の障害の状態を判定する。

1	<p>精神障害や知的障害を認めないか、又は精神障害、知的障害を認めるが、日常生活及び社会生活は普通出来る。</p> <p>○適切な食事摂取、身の清潔保持、金銭管理や買い物、通院や服薬、適切な対人交流、身の安全保持や危機対応、社会的手続きや公共施設の利用、趣味や娯楽あるいは文化的社会的活動への参加などが自発的に出来る。あるいは適切に出来る。</p> <p>○精神障害を持たない人と同じように日常生活及び社会生活を送ることが出来る。</p>
2	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に一定の制限を受ける。</p> <p>○「1」に記載のことが自発的あるいはおおむね出来るが、一部支援を必要とする場合がある。</p> <p>○例えば、一人で外出できるが、過大なストレスがかかる状況が生じた場合に対処が困難である。</p> <p>○デイケアや就労継続支援事業などに参加するもの、あるいは保護的配慮のある事業所で、雇</p>

	<p>用契約による一般就労をしている者も含まれる。日常的な家事をこなすことは出来るが、状況や手順が変化したりすると困難が生じることがある。清潔保持は困難が少ない。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。自発的な行動や、社会生活の中で発言が適切に出来ないことがある。行動のテンポはほぼ他の人に合わせる事ができる。普通のストレスでは症状の再燃や悪化が起きにくい。金銭管理はおおむね出来る。社会生活の中で不適切な行動をとってしまうことは少ない。</p>
3	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする。</p> <p>○「1」に記載のことがおおむね出来るが、支援を必要とする場合が多い。</p> <p>○例えば、付き添われなくても自ら外出できるものの、ストレスがかかる状況が生じた場合に対処することが困難である。医療機関等に行くなどの習慣化された外出はできる。また、デイケアや就労継続支援事業などに参加することができる。食事をバランスよく用意するなどの家事をこなすために、助言などの支援を必要とする。清潔保持が自発的かつ適切にはできない。社会的な対人交流は乏しいが引きこもりは顕著ではない。自発的な行動に困難がある。日常生活の中での発言が適切にできないことがある。行動のテンポが他の人と隔たってしまうことがある。ストレスが大きいと症状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理ができない場合がある。社会生活の中でその場に適さない行動をとってしまうことがある。</p>
4	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する。</p> <p>○「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。</p> <p>○例えば、親しい人との交流も乏しく引きこもりがちである、自発性が著しく乏しい。自発的な発言が少なく発言内容が不適切であったり不明瞭であったりする。日常生活において行動のテンポが他の人のペースと大きく隔たってしまう。些細な出来事で、病状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理は困難である。日常生活の中でその場に適さない行動をとってしまいがちである。</p>
5	<p>精神障害、知的障害を認め、身の回りのことはほとんど出来ない。</p> <p>○「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。</p> <p>○入院・入所施設等患者においては、院内・施設内等の生活に常時支援を必要とする。在宅患者においては、医療機関等への外出も自発的にできず、付き添いが必要である。家庭生活においても、適切な食事を用意したり、後片付けなどの家事や身の周りの清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。</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。

166 弾性線維性仮性黄色腫

○ 概要

1. 概要

弾性線維性仮性黄色腫(PXE)は、弾性線維に変性・石灰化が生じ組織障害を引き起こす。そのため皮膚、眼、心・血管、消化管に多彩な症候を呈する常染色体劣性の遺伝性疾患である。

2. 原因

弾性線維性仮性黄色腫(PXE)の原因遺伝子 *ABCC6* は 16 番染色体に位置し、その遺伝子産物は MRP6 とよばれる。本分子は輸送膜タンパク質 ABC 群に属し、この群の分子異常は代謝性疾患をはじめとした種々の疾患の原因となっている。しかしながら MRP6 は現在のところ生理的に輸送される基質が判明しておらず、MRP6 分子異常が弾性線維に変性・石灰化をもたらす詳しい機構は不明な点が多い。

3. 症状

弾性線維性仮性黄色腫(PXE)は、以下の症状を呈する。

皮膚: 仮性黄色腫: 多発性扁平黄白色丘疹・局面が、頸部、大関節屈側部位に 10 代より生じ、徐々に増悪する。ときに皮膚の弾性が失われ太い皺、弛緩した皮膚となる。その他の症状: 変性した弾性線維の経表皮排出により、ざ瘡様丘疹、蛇行性穿孔性弾性線維症などがみられる。

眼眼: 網膜基底膜ブルッフ膜の破綻により血管線条やオレンジ皮様外観がみられ、網膜下出血や新生血管を生じ、重篤な視力障害や視野欠損につながる。網膜に亀裂が入り、オレンジ皮様変化(梨子地眼底)、血管様線条(色素線条)を呈する。引き続き同部位に出血・血管新生が発生し、視野欠損、視力障害を生じる。

心・血管: 血管壁の中膜弾性板に変性・石灰化を生じ、血管内腔の狭小化による虚血障害を呈する。間歇跛行、狭心症、心筋梗塞、脳梗塞、消化管出血などを発症する。

4. 治療法

1) 皮膚: 皮膚病変を整容的また精神的問題と捉え悩んでいる患者が多い。しかしながら皮膚病変を完全に消失させる確実な方法は無いため、希望に応じて、形成的手術を含めた対症療法を行う。

2) 眼: **出血・血管新生に対しレーザー治療を試みるも、効果は一定しない。薬物療法は未だ困難である。特異的な治療はないが、ベバシズマブなど抗 VEGF 薬の局所投与など新生血管に対する薬物治療や光線力学療法などが候補となる。**

3) 心、血管: 動脈硬化が多発性、また広い範囲に起こるなどの問題に対して、動脈硬化症に準じた薬物治療、ステント留置、血管置換術など対症療法を行う。

4) 消化管出血: 動脈性出血に対し、内視鏡による止血術など対症療法を行う。

5. 予後

皮膚症状は緩やかではあるが進行性であるため、黄白色斑、大きな皺が機能不全と共に精神的負担を

もたらず。視力障害は一旦発症すると進行性で、回復は困難であり、日常生活に支障をきたす。心・血管虚血性障害では、多発性に血管狭窄が生じ、そのため経時的な治療が必要となる。消化管は、出血への迅速な対応が必要となる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
約 300 人
2. 発病の機構
不明（遺伝子異常が指摘されているが詳細は不明。）
3. 効果的な治療方法
未確立（進行をとめることは困難であり、対症療法のみである。）
4. 長期の療養
必要（進行性である。皮膚、眼、心・血管疾患などがある。）
5. 診断基準
あり（日本皮膚科学会承認の診断基準あり。）
6. 重症度分類
研究班作成の重症度分類を用いて、皮膚、眼、心・血管、消化管のうち、いずれかの病変で重症を有する症例を対象とする。

○ 情報提供元

「稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班」

研究代表者 慶應義塾大学医学部皮膚科 教授 天谷雅行

<診断基準>

Definite であり除外すべき疾患を除外したものを対象とする。

弾性線維性仮性黄色腫

2014 年改訂版基準

[診断基準]

A. 診断項目

- ① 皮膚病変がある
- ② 皮膚病理検査で弾性線維石灰化をともなう変性がある
- ③ 網膜血管線条(色素線条)がある
- ④ *ABCC6* 遺伝子変異がある

B. 診断のカテゴリー

I. Definite: (①又は②)かつ③

II. Possible: (①又は②)のみ、または③のみ

又は又は

注意: 1) II 「Possible」に④遺伝子変異を証明できた場合は Definite とする。

2) 以下の疾患を完全に除外できること。

類似皮膚症状を呈するもの: PXE-like papillary dermal elastolysis、D-penicillamine 内服

網膜色素線条を呈するもの: 骨パジェット(Paget)病、鎌状赤血球症、

エーラス・ダンロス(Ehlers-Danlos)症候群、鉛中毒、外傷

脈絡膜新生血管を生じるもの: 加齢黄斑変性、変性近視

消化管粘膜病変を呈するもの: 胃・十二指腸潰瘍

[解説]

① 皮膚病変

10～20 代で頸部、腋窩、鼠径部、肘窩、膝窩、臍周囲に好発する集簇性又は線条に分布する黄白色丘疹で、癒合して局面となる場合もある。口唇粘膜に黄白色斑が認められる。皮疹を見慣れていない場合、また非典型皮疹(ざ瘡様丘疹、暗赤色斑、弛緩した皮膚など)の場合は、正確な診断のためには必ず組織検査を併用しなければならない。

② 病理像

皮疹のある部位から組織検査を行う。HE 染色で、真皮中層～下層に好塩基性に染色される石灰沈着を伴う変性弾性線維を認める。Von Kossa 染色等で石灰沈着を証明することは早期病変の診断ならびに鑑別診断にきわめて有用である。皮疹が無い場合は、ブラインドで頸部、腋窩など好発部位より組織検査を行い、石灰沈着を Von Kossa 染色等で証明する。

③ 網脈絡膜病変

Bruch 膜の**断裂破綻**に伴い網膜血管線条(色素線条)を呈し、それに続発して網膜下出血や脈絡膜新生血管を生じることがある。その結果、重篤な視野欠損や視力障害をはじめとした種々の視機能障害をきたしうる。眼底にはオレンジ皮様変化(梨子地眼底)を認める症例もある。

④ 遺伝子診断

常染色体劣性遺伝形式をとる。長崎大学では代表的原因遺伝子である *ABCC6* 変異部位同定を行っている。長崎大学皮膚科のホームページにリンクを設けて医師からの依頼を随時受け付けている。

<http://www.med.nagasaki-u.ac.jp/dermtlgy/>

⑤ 循環器病変

中血管の中膜弾性線維の変性・石灰沈着を生じ、虚血性障害を引き起こす。間欠性跛行、冠動脈疾患、脳梗塞、高血圧などが起こる。一般的な動脈硬化症と比べて特異的症状はないものの PXE ではその頻度は高く、特に若年時から発症することがあるので注意を要する。

⑥ 消化管病変

消化管出血、なかでも動脈性出血が特徴的である。胃粘膜下に異常動脈網、異常走行、動脈瘤が内視鏡ならびに造影 CT 検査で認められる。

<重症度分類>

重症度分類を用いて、皮膚、眼、心・血管、消化管のうち、いずれかの病変で重症を有する症例を対象とする。

重症度分類

軽症	S0-1、	E0-1、	CV(Co0、 Pe0~1、 He0、 Br0~1)、	GI0
中等症	S2、	E2、	CV(Co1、 Pe2、 He1、 Br2)、	GI1
重症	S3、	E3、	CV(Co2~3、 Pe3、 He2~3、 Br3)、	GI2

皮膚病変 S

- S0 なし
- S1 黄白色丘疹
- S2 黄白色丘疹の癒合した局面
- S3 弛緩し垂れ下がった皮膚

眼病変 E

- E0 矯正視力 0.7以上、かつ異常視野欠損なし
- E1 矯正視力 0.7以上、かつ異常視野欠損あり
または矯正視力 0.7未満、かつ異常視野欠損なし
- E2 矯正視力 0.7未満、0.3以上、かつ異常視野欠損あり
- E3 矯正視力 0.3未満、かつ異常視野欠損あり

注: 矯正視力、視野ともに、良好な方の眼の測定値を用いる。

心・血管病変 CV

Co) 冠動脈疾患

- Co0 狭心痛の出現なし
- Co1 激しい労作にて、狭心痛あり(負荷心電図にて異常あり。)
- Co2 軽労作にて、狭心痛あり
- Co3 心筋梗塞の発症／既往

Pe) 末梢動脈

- Pe0 症状なし
- Pe1 冷感やしびれ感あり 脈の触知が弱い
- Pe2 間欠性跛行あり
- Pe3 安静時疼痛や皮膚潰瘍／壊死あり

He) 心不全

He0 症状なし

He1 激しい労作にて、呼吸困難や動悸が出現する

He2 軽労作にて、呼吸困難や動悸が出現する

He3 安静時にも、呼吸困難や動悸が出現する

Br) 脳卒中

Br0 明らかな障害が無い(介護区分:自立)

Br1 日常の身体活動は介助なしに行える(介護区分:要支援1~2)

Br2 日常の身体活動に部分的な介助を要する(介護区分:要介護1~2)

Br3 日常の身体活動の全てに介助が必要である(介護区分:要介護3以上)

消化管病変 GI

GI0 異常なし

GI1 内視鏡検査を施行し粘膜下の血管異常

または造影CTでの異常動脈網や動脈瘤などの形成あり

GI2 上部消化管からの動脈性出血又はその既往あり

※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。

84 サルコイドーシス

○ 概要

1. 概要

サルコイドーシスは原因不明の多臓器疾患であり、若年者から高齢者まで発症する。発病時の臨床症状が多彩で、その後の臨床経過が多様であることが特徴の1つである。肺門縦隔リンパ節、肺、眼、皮膚の罹患頻度が高いが、神経、筋、心臓、腎臓、骨、消化器など全身のほとんどの臓器で罹患する。以前は検診で発見される無症状のものが多く自然改善例も多かったが、近年は自覚症状で発見されるものが増加して経過も長引く例が増えている。乾酪壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫の証明があれば組織診断群となるが、組織生検による診断が得られない場合には臨床診断群又は疑診群となる。肺、心臓、眼、神経、腎臓など生命予後・機能予後を左右する臓器・組織では、十分な治療と管理が必要である。

2. 原因

原因は不明とされているが、疾患感受性のある個体において、病因となる抗原により Th1 型細胞免疫反応(IV 型アレルギー反応)が起こり、全身諸臓器に肉芽腫が形成されると考えられている。原因抗原としてプロピオニバクテリア(アクネ菌)、結核菌などの微生物が候補として挙げられており、遺伝要因としてヒト白血球抗原(HLA)遺伝子のほか、複数の疾患感受性遺伝子の関与が推定されている。

3. 症状

発病時の症状は極めて多彩である。検診発見の肺サルコイドーシスなど無症状のものもあるが、近年は有症状のものが増えている。

サルコイドーシスの症状には、「臓器特異的症状」と「(臓器非特異的)全身症状」とがある。臓器特異的症状は、侵された各臓器によって引き起こされる咳・痰、ぶどう膜炎、皮疹、不整脈、息切れ、神経麻痺、筋肉腫瘍、骨痛などの様々な臓器別の症状であり、急性発症型のもの慢性発症型のものがある。全身症状は、臓器病変とは無関係に起こる発熱、体重減少、疲れ、痛み、息切れなどである。これら全身症状は、特異的な検査所見に反映されないために見過ごされがちであるが、症状が強いと患者の quality of life (QOL) が著しく損なわれることになる。

4. 治療法

現状では原因不明であり根治療法といえるものはなく、肉芽腫性炎症を抑える治療が行われる。症状軽微で自然改善が期待される場合には、無治療で経過観察とされる。積極的な治療対象となるのは、臓器障害のために日常生活が障害されている場合や、現在の症状が乏しくても将来の生命予後・機能予後の悪化のおそれがある場合である。全身的治療薬は、副腎皮質ステロイド薬が第一選択となる。しかし、再発症例、難治症例も多く、二次治療薬としてメトトレキサートやアザチオプリンなどの免疫抑制薬も使用されている。局所的治療は、眼病変、皮膚病変ときに呼吸器病変に対して行われる。

5. 予後

予後は一般に自覚症状の強さと病変の拡がり関与する。臨床経過は極めて多様であり、短期改善型（ほぼ2年以内に改善）、遷延型（2年から5年の経過）、慢性型（5年以上の経過）、難治化型に分けられる。無症状の検診発見例などでは自然改善も期待されて短期に改善することが多いが、自覚症状があり病変が多臓器にわたる場合には、慢性型になり数十年の経過になることもまれではない。肺線維化進行例や拡張型心筋症類似例など、著しい QOL の低下を伴う難治化型に移行するものもある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数（令和元年度医療受給者証保持者数）

14,950 人

2. 発病の機構

原因となる抗原物質に対する Th1 型遅延アレルギー反応の結果として肉芽腫が形成される。

3. 効果的な治療方法

未確立（根治的な治療法はなく、副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬などの対症療法にとどまる。）

4. 長期の療養

必要（慢性炎症性疾患であり、一部の症例で進行性、難治症例となる。）

5. 診断基準

あり（学会で認定された基準あり）。Definite（組織診断群）、Probable（臨床診断群）ともに指定難病の対象とする。

6. 重症度分類

学会及び班会議で検討した新分類において重症度 III と IV を公費助成の対象とする。

○ 情報提供元

「びまん性肺疾患に関する調査研究班」

研究代表者 浜松医科大学内科学第二講座 教授 須田隆文

<診断基準>

Definite(組織診断群)と Probable(臨床診断群)を指定難病の対象とする。

A. 臨床症状

呼吸器、眼、皮膚、心臓、神経を主とする全身のいずれかの臓器の臨床症状あるいは臓器非特異的全身症状

- 臓器非特異的全身症状:慢性疲労、慢性疼痛、息切れ、発熱、寝汗、体重減少
- 呼吸器:胸部異常陰影、咳、痰、息切れ
- 眼:霧視、飛蚊症、視力低下
- 神経:脳神経麻痺、頭痛、意識障害、運動麻痺、失調、感覚障害、排尿障害、尿崩症
- 心臓:不整脈、心電図異常、動悸、息切れ、意識消失、突然死
- 皮膚:皮疹(結節型、局面型、皮下型、びまん浸潤型、苔癬様型、結節性紅斑様型、魚鱗癬型、瘢痕浸潤、結節性紅斑)
- 胸郭外リンパ節:リンパ節腫大
- 筋肉:筋力低下、筋痛、筋肉腫瘍
- 骨:骨痛、骨折
- 上気道:鼻閉、扁桃腫大、咽頭腫瘤、嚙声、上気道狭窄、副鼻腔炎
- 外分泌腺:涙腺腫大、唾液腺腫大、ドライアイ、口腔内乾燥
- 関節:関節痛、関節変形、関節腫大
- 代謝:高カルシウム血症、尿路結石
- 腎臓:腎機能障害、腎臓腫瘍
- 消化管:食欲不振、腹部膨満、消化管ポリープ
- 肝臓:肝機能障害、肝腫大
- 脾臓:脾機能亢進症状(血球減少症)、脾腫
- 膵臓:膵腫瘍
- 胆道病変:胆道内腫瘍
- 骨髄:血球減少症
- 乳房:腫瘤形成
- 甲状腺:甲状腺機能亢進、甲状腺機能低下、甲状腺腫
- 生殖器:不妊症、生殖器腫瘍

B. 特徴的検査所見

1. 両側肺門縦隔リンパ節腫脹(Bilateral hilar–mediastinal lymphadenopathy:BHL)※1

2. 血清アンジオテンシン変換酵素(ACE)活性高値または血清リゾチーム値高値

3. 血清可溶性インターロイキン-2受容体(sIL-2R)高値

4. ⁶⁷Ga シンチグラフィ又は¹⁸F-FDG/PETにおける著明な集積所見

①心臓のみ ②「心臓のみ」ではない

5. 気管支肺胞洗浄液のリンパ球比率上昇、又はCD4/CD8 比の上昇※2

※1. 両側肺門縦隔リンパ節腫脹とは両側肺門リンパ節腫脹又は多発縦隔リンパ節腫脹である。

※2. リンパ球比率は非喫煙者で20%、喫煙者で10%、CD4/CD8は3.5を判断の目安とする。

C. 臓器病変を強く示唆する臨床所見

1. 呼吸器病変を強く示唆する臨床所見

画像所見にて、①又は②を満たす場合

①両側肺門縦隔リンパ節腫脹(BHL)

②リンパ路である広義間質(気管支血管束周囲、小葉間隔壁、胸膜直下、小葉中心部)に沿った多発粒状影又は肥厚像

2. 眼病変を強く示唆する臨床所見

眼所見にて、下記6項目中2項目以上を満たす場合

①肉芽腫性前部ぶどう膜炎(豚脂様角膜後面沈着物、虹彩結節)

②隅角結節またはテント状周辺虹彩前癒着

③塊状硝子体混濁(雪玉状、数珠状)

④網膜血管周囲炎(主に静脈)及び血管周囲結節

⑤多発するろう様網脈絡膜滲出斑又は光凝固斑様の網脈絡膜萎縮病巣

⑥視神経乳頭肉芽腫又は脈絡膜肉芽腫

3. 心臓病変を強く示唆する臨床所見

各種検査所見にて、①又は②を満たす場合(表1参照)

①主徴候5項目中2項目以上が陽性の場合

②主徴候5項目中1項目が陽性で、副徴候3項目中2項目以上が陽性の場合

表1. 心臓病変の主徴候と副徴候

(1) 主徴候

- a) 高度房室ブロック(完全房室ブロックを含む。)又は致死性心室性不整脈(持続性心室頻拍、心室細動など)
- b) 心室中隔基部の菲薄化又は心室壁の形態異常(心室瘤、心室中隔基部以外の菲薄化、心室壁の局所的肥厚)
- c) 左室収縮不全(左室駆出率50%未満)又は局所的心室壁運動異常
- d) ^{67}Ga シンチグラフィ又は ^{18}F -FDG/PETでの心臓への異常集積
- e) ガドリニウム造影MRIにおける心筋の遅延造影所見

(2) 副徴候

- a) 心電図で心室性不整脈(非持続性心室頻拍、多源性あるいは頻発する心室期外収縮)、脚ブロック、軸偏位、異常Q波のいずれかの所見
- b) 心筋血流シンチグラフィ(SPECT)における局所欠損
- c) 心内膜心筋生検: 単核細胞浸潤及び中等度以上の心筋間質の線維化

付記. ^{18}F -FDG/PETは、非特異的に心筋に集積することがあるので、長時間絶食や食事内容等の撮像条件の遵守が必要である。

D. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

- ①原因既知あるいは別の病態の全身性疾患: 悪性リンパ腫、他のリンパ増殖性疾患、がん、ベーチェット病、アミロイドーシス、多発血管炎性肉芽腫症(GPA)／ウェゲナー肉芽腫症、IgG4関連疾患、ブラウ症候群、結核、肉芽腫を伴う感染症(非結核性抗酸菌感染症、真菌症)
- ②異物、がんなどによるサルコイド反応
- ③他の肉芽腫性肺疾患: ベリリウム肺、じん肺、過敏性肺炎
- ④巨細胞性心筋炎
- ⑤原因既知のブドウ膜炎: ヘルペス性ぶどう膜炎、HTLV-1関連ぶどう膜炎、ポスナー・シュロスマン症候群
- ⑥他の皮膚肉芽腫: 環状肉芽腫、環状弾性線維融解性巨細胞肉芽腫、リポイド類壊死、メルカーソン・ローゼンタール症候群、顔面播種状粟粒性狼瘡、酒さ
- ⑦他の肝肉芽腫: 原発性胆汁性胆管炎

E. 病理学的所見

いずれかの臓器の組織生検にて、乾酪壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫が認められる。

<診断のカテゴリー>

Definite(組織診断群): A、B、Cのいずれかで1項目以上を満たし、Dが除外され、Eの所見が陽性のもの

Probable(臨床診断群):

1) Aの1項目以上があり、Bの5項目中2項目以上であり、Cの呼吸器、眼、心臓病変3項目中2項目を満たし、Dが除外され、Eの所見が陰性のもの※

2) 心臓限局性(臨床診断群): Aの心臓以外の臨床症状が陰性、B—4—①が陽性、C—3の(1)主徴候 a)、b)、c)、d)、e)のうちd)を含む4項目以上が陽性、Dが除外され、Eの所見が陰性のもの※

※「Eの所見が陰性のもの」とは、やむをえず組織生検が未施行のものも含む。

<重症度分類>

重症度ⅢとⅣを公費助成の対象とする。

次の3項目によるスコアで判定する。

1. 臓器病変数

1又は2臓器病変 1

3臓器病変以上 2

(ただし、心臓病変があれば、2とする)

2. 治療の必要性(全身ステロイド薬、免疫抑制薬、生物学的製剤、抗線維化薬)

治療なし 0

必要性はあるが治療なし 1

治療予定又は治療あり 2

必要性はあるが治療なし、治療予定又は治療あり の場合、その対象臓器

□肺 □眼 □心臓 □神経系 □皮膚 □腎臓 □筋肉 □骨 □その他

3. サルコイドーシスに関連した各種臓器の身体障害の認定の程度

身体障害なし 0

身体障害3級又は4級 1

身体障害1級又は2級 2

合計スコアによる判定

合計スコア 1 重症度Ⅰ

合計スコア 2 重症度Ⅱ

合計スコア 3又は4 重症度Ⅲ

合計スコア 5又は6 重症度Ⅳ

※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。

277 リンパ管腫症／ゴーハム病

○ 概要

1. 概要

中枢神経系を除く、骨や胸部(肺、縦隔、心臓)、腹部(腹腔内、脾臓)、皮膚、皮下組織など全身臓器にびまん性に異常に拡張したリンパ管組織が浸潤する原因不明の希少性難治性疾患である。小児、若年者に多く発症するが先天性と考えられている。症状や予後は浸潤臓器によるため、様々であるが、胸部に浸潤した病変を認める場合は予後不良である。骨溶解を起こすゴーハム病も、骨病変だけでなく同様の内臓病変を持つ場合があるため、類縁疾患と考えられ、現時点では鑑別は困難である。一つの疾患としてとらえられている。病理学的には不規則に拡張したリンパ管が同定されるが、内皮細胞はCD31は陰性で腫瘍性の増殖は無い。また鑑別上問題となるリンパ管奇形(リンパ管腫)はリンパ管腫症と区別が困難なことがあるが、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く、一方でリンパ管腫症は多発性・びまん性(多臓器に及ぶ、リンパ液貯留や周囲の組織に浸潤傾向があるなど)である場合に限る。なおリンパ管腫症、~~／~~ゴーハム病は、びまん性リンパ管腫症、ゴーハム・スタウト症候群、大量骨溶解症と呼ばれることもある。

2. 原因

~~原因は不明である。~~遺伝性は認められていない。近年、病変部位より *PIK3CA*、*NRAS*、*KRAS* の体細胞遺伝子変異が検出され、病態との関連性が示唆されているが、未だ原因は不明である。

3. 症状

症状は病変の浸潤部位による。

- 胸水(胸腔内に液体が貯留)、乳び胸、心嚢水、縦隔浸潤、肺浸潤により、息切れ、咳、喘鳴、呼吸苦、慢性呼吸不全、心タンポナーデ、心不全を起こす。胸部単純エックス線写真、CT で(両側肺に)びまん性に広がる肥厚した間質陰影や縦隔影拡大、胸水貯留、胸膜肥厚、心嚢水を認める。多くは致命的で、特に小児例は予後不良である。
- 骨溶解、骨欠損による疼痛や病的骨折、四肢短縮、病変周囲の浮腫、脊椎神経の障害などを起こす。頭蓋骨が溶解し、髄液漏や髄膜炎、脳神経麻痺などを起こす場合もある。単純 X 線写真にて骨皮質の菲薄化や欠損、骨内の多発性骨溶解病変などを認める。
- 腹水(腹腔内に液体が貯留)や脾臓内及び他の腹腔内臓器に多発性の嚢胞性リンパ管腫(リンパ管奇形)病変を認める。また皮膚、軟部組織のリンパ浮腫、リンパ漏や、血小板減少、血液凝固異常(フィブリノーゲン低下、FDP、D-dimer 上昇)なども起こす。

4. 治療法

局所病変のコントロール目的に外科的切除が行われるが、全身性、びまん性であるため、根治は困難である。胸部病変に対して胸腔穿刺、胸膜癒着術、胸管結紮術、腹部病変に対しては腹腔穿刺、脾臓摘出などの外科的治療を行う。病変部位によっては放射線治療を行うこともあるが、小児例が多く推奨されない。手術困難な病

変に対しては、ステロイド、インターフェロン α 、プロプラノロール、化学療法(ビンクリスチン)などが試されるが治療効果は限られる。2021年9月に本疾患に対するシロリムスの治療効果が認められ、本邦で保険承認された。

5. 予後

乳び胸などの胸部病変を持つと生命予後は不良である。また病変が多臓器に渡り、様々な症状を引き起こし、慢性呼吸不全や運動機能障害などの永続的な障害を残す場合が多い。多くの症例が長期間に渡って診療が必要であり、治癒率は極めて低い。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
約 100 人(研究班全国調査より推定)
2. 発病の機構
不明(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(根本的治療はなく、対症療法が主である)。
4. 長期の療養
必要(治癒しないため、永続的な診療が必要である)。
5. 診断基準
あり(研究班作成、以下の関係学会で承認のされた診断基準あり)。
6. 重症度分類
あり(研究班作成、以下の関係学会承認の重症度分類あり。リンパ管腫症・ゴーハム病の重症度分類 modified Rankin Scale(mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

診断基準及び重症度分類についての承認を得る学会(五十音順、No は日本医学会分科会における分科会番号)

日本医学放射線学会(No.32)

日本形成外科学会(No.63)

日本血管腫血管奇形学会

日本呼吸器学会(No.57)

日本小児科学会(No.18)

日本小児外科学会(No.65)

日本整形外科学会(No.25)

日本脈管学会(No.66)

○ 情報提供元

平成 24-25 年度「難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症及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~~

「リンパ管腫症の全国症例数把握及び診断・治療法の開発に関する研究班」

研究代表者 岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 臨床准教授助教 小関道夫

平成 26-28 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 29-令和元年度「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 福岡大学医学部 形成外科学・創傷再生学講座 教授 秋田定伯

令和 2-4 年度「難治性血管腫・脈管奇形・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 医療法人城内会 理事長・病院長／福島県立医科大学 特任教授 秋田定伯

<診断基準>

リンパ管腫症・ゴーム病診断基準

Definite、Probable いずれも対象とする。

Definite: (1) a)～c)のうち一つ以上の主要所見を満たし、鑑別すべき疾患を除外し、(2)の病理所見を認めたもの

Probable: (1) a)～c)のうち一つ以上の主要所見を満たし、鑑別すべき疾患を除外したもの

リンパ管腫症・ゴーム病の診断は、(I)脈管奇形診断基準に加えて、後述する(II)細分類診断基準を追加して行う。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) 静脈瘤、リンパ浮腫、外傷性・医原性動静脈瘻、動脈瘤など

(II)細分類—リンパ管腫症／ゴーム病診断基準

下記(1)の a)～e)のうち一つ以上の主要所見を満たし、(2)の病理所見を認めた場合に診断とする。病理検査が困難な症例は、a)～e)のうち一つ以上の主要所見を満たし、臨床的に除外疾患を全て否定できる場合に限り、診断可能とする。

(1)主要所見

- a) 骨皮質もしくは髄質が局在性もしくは散在性に溶解(全身骨に起こりうる)。
- b) 肺、縦隔、心臓など胸腔内臓器にびまん性にリンパ管腫様病変、又はリンパ液貯留。
- c) 肝臓、脾臓など腹腔内臓器にびまん性にリンパ管腫様病変、又は腹腔内にリンパ液貯留。

(2)病理所見

—組織学的には、リンパ管内皮によって裏打ちされた不規則に拡張したリンパ管組織よりなり、一部に紡錘形細胞の集簇を認めることがある。腫瘍性の増殖は認めない。

特記事項

・除外疾患: リンパ脈管筋腫症などの他のリンパ管疾患や悪性新生物による溶骨性疾患、遺伝性先端骨溶解

症、特発性多中心性溶骨性腎症、遺伝性溶骨症候群などの先天性骨溶解疾患（皮膚、皮下軟部組織、脾臓単独のリンパ管腫症は、医療費助成の対象としない。）。

・リンパ管奇形（リンパ管腫）が明らかに多発もしくは浸潤拡大傾向を示す場合には、リンパ管腫症と診断する。

リンパ管奇形（リンパ管腫）診断基準参照。

<重症度分類>

リンパ管腫症・ゴーハム病の重症度分類

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

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

278 巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変)

○ 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ただけで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

リンパ管奇形は先天性であり、胎生期における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が、その一部として病変内に遺伝子変異(PIK3CA)が発見され関連が示唆されている。PIK3CA の遺伝子変異により PI3K-AKT-mTOR シグナル経路の活性化が認められるため、活性化した細胞内シグナル伝達経路をターゲットとした分子標的薬による薬物療法の可能性が模索されている。

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、フィブリン糊など等が用いられる。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~~、サリドマイドなど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。難治例に対する mTOR 阻害剤(シロリムス)内服療法による病変縮小効果は限定的であることが多く、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)や疼痛を伴う感染・炎症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、以下の関係学会承認の診断基準あり)

6. 重症度分類

あり(研究班作成、以下の関係学会承認の重症度分類あり)

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。

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 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。

診断基準及び重症度分類についての承認を得る学会 (No は日本医学会分科会における分科会番号)

日本血管腫血管奇形学会

日本小児科学会 (No.18)

日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会 (No.28)

日本皮膚科学会 (No.29)

日本口腔科学会 (No.31)

日本医学放射線学会 (No.32)

日本形成外科学会 (No.63)

日本小児外科学会(No.65)

日本脈管学会(No.66)

日本血管外科学会(No.105)

日本ペインクリニック学会(No.122)

日本インターベンショナルラジオロジー学会(No.135)

○ 情報提供元

平成 26-28 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 29-令和元年度「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 福岡大学医学部 形成外科学・創傷再生学講座 教授 秋田定伯

令和 2-4 年度「難治性血管腫・脈管奇形・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 医療法人城内会 理事長・病院長／福島県立医科大学 特任教授 秋田定伯

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)、房状血管腫、カポジ肉腫様血管内皮細胞腫、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拳掌大以上の大きさとする。手拳掌大とは、患者本人の中手指節関節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以下下線の出血、感染、疼痛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. 致命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. 致命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. 敗血症などの致命的な感染を合併するリスクをもつもの。
5. 敗血症などの致命的な感染を合併するリスクが非常に高いもの。

疼痛

0. 症候なし。

1. ときおり疼痛を併発するが、日常的な動作は行えるもの。

2. しばしば疼痛を併発し、日常的な動作がある程度に制限されるもの。

3. 著しい疼痛のため、鎮痛薬の常用または侵襲的治療によっても日常的な動作が相当な程度に制限されるもの。

4. 著しい疼痛のため、鎮痛薬の常用または侵襲的治療によっても軽微な動作以外は制限されるもの。

5. 激しい疼痛のため、いかなる鎮痛薬や侵襲的治療によっても軽微な動作さえ制限されるもの。

※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。

330 先天性気管狭窄症／先天性声門下狭窄症

○ 概要

1. 概要

1. 概要

1) 気道は上気道(鼻咽頭腔から喉頭)と下気道(気管、気管支)に大別される。指定難病の対象となるものは声門下腔や気管に先天的な狭窄や閉塞症状を来す疾患で、その中でも先天性気管狭窄症や先天性声門下狭窄症が代表的な疾病である。先天性気管狭窄症

多くが救命のため緊急の診断、処置、治療を要する。完全気管輪によって気管径の50%以上が狭窄していることを特徴とする先天気管奇形。

2) 先天性声門下狭窄症

声門下腔の狭窄や閉塞症状による呼吸困難をきたし、長期的な処置や治療を要する。

外傷や長期挿管後の二次性のものは除く。

2. 原因

いずれも原因は不明で、発病の機構は解明されていない。

1) 先天性気管狭窄症

胎生3週以降に前腸から気管が分化する過程で起こる発生学的異常。原因は不明で、発病の機構は解明されていない。先天性気管狭窄症は気管軟骨の形成異常のために生じる疾患と考えられ、狭窄部の気管には膜様部が存在せず、気管壁の全周を軟骨がドーナツ様に取り囲んでいる(Complete tracheal ring)。気管支の分岐異常を合併したり、先天性心疾患や肺動脈による血管輪症を高頻度に合併する。

2) 先天性声門下狭窄症は

輪状軟骨の形成異常(主に過形成)により胎生10週までに軟骨がリング状に発達する過程が不十分なことで生じる。食道の形成異常を合併しやすい。発生すると推測されている。

3. 症状

1) 先天性気管狭窄症

喘鳴、チアノーゼ発作、窒息、経口摂取不良や体重増加不良が主な症状である。では生後1～2か月頃
から喘鳴、チアノーゼ発作などの呼吸症状が認められる。上気道感染を契機にして呼吸困難が強くなり、窒息に至ることもある。先天性声門下狭窄症では出生直後から呼吸困難や呼吸障害(喘鳴、陥没呼吸)を来す。また、他の合併奇形が多いため、他疾患の治療に際して全身麻酔のために気管内挿管が試みられ、気管内チューブが挿入できずに気づかれることも多い。

2) 先天性声門下狭窄症

吸気時の喘鳴、陥没呼吸、チアノーゼが生じ、狭窄の程度により嘔声や無声が見られる。先天性声門下狭窄症の成人期には、も狭窄により呼吸困難を認め、その部位や程度により、嘔声発声により会話困難になることが多い。狭窄が中等度から高度の場合は気管切開孔をあけておく必要があり、気管孔や気管切開チューブに関わる症状が生じる危険性が常に継続的に存在する。

4. 治療

4.4. 治療

1) 先天性気管狭窄症

狭窄の程度が強い場合、窒息につながるため、気道確保の目的で一旦気管切開がおかれた上で保存的に治療される。外科的手法として、内視鏡的治療ではレーザーによる切開と拡張、気管ステント留置術が行われる。また、根治術として気管切除術、心膜移植や再生医療による気管形成術、気管スライド術など開胸による手術が行われる。外科的管理のために ECMO や一時的な心臓バイパスを必要とする場合もある。気管狭窄に対しては種々の気管形成術が行われる。最近では内視鏡下に狭窄部をバルーン拡張したり、その後にステントを留置して拡大を図る方法も試みられている。

2) 声門下狭窄症

の治療には喉頭気管形成術として輪状軟骨前方切開術を行って長期的に T チューブを留置する方法や自家肋軟骨移植による形成術、狭窄部位を切除して正常気管を端端吻合する手術が試みられる。

両疾患とも成人期においては、狭窄の原因となっている病変を切除し、気道内腔を十分確保した上で、気道を再建する手術が行われる。数年にわたる複数回の入院と手術が必要であり、その間はずっと気管に穴が開いた状態である。気管切開孔を閉鎖できたとしても、瘢痕や肉芽などにより狭窄は再発しやすく、極めて難治である。また、気道再建は非常に難しい。

5. 予後

気道病変の急性期では、呼吸障害が問題となるため、酸素療法やステロイドなどが必要となる。呼吸困難例では気管挿管や人工呼吸管理を行うが、管理困難な症例では上記の外科治療を行うが予後不良である。両疾患とも成人期以降も手術が複数回行われることがあり、数年にわたる複数回の入院と手術が必要となる。その間はずっと気管に穴が開いた状態である。気管切開孔を閉鎖できたとしても、瘢痕や肉芽などにより狭窄は再発しやすく、極めて難治である。また、数年後に再狭窄する場合もあり、長期的に急性期の治療後も約半数は外科治療が奏功せず、気管切開管理や人工呼吸管理が必要となる症例もある。

成人期以降、外科治療の奏功例でも喀痰の排出不良などから気道感染を繰り返し、頻回の入院加療を要する例が多い。また、形成部の肉芽形成や瘢痕形成により狭窄症状の進行を認める症例も少なくない。気管切開管理中に大血管の圧迫による気管腕頭動脈瘻や気管肺動脈瘻などを形成し大出血に至る例が存在する。近年増加している重症の救命例の 15～30%程度に、反復する呼吸器感染、慢性肺障害、気管支喘息、逆流性食道炎、栄養障害に伴う精神運動発達遅延、聴力障害など後遺症や障害を伴うことが報告されている。生命予後の改善による重症救命例の増加に伴い、後遺症や障害を有する症例が今後増加することが予想される。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
約 1000 人
2. 発病の機構
不明(先天性であり、発病の機構は不明)

3. 効果的な治療方法

未確立(対症療法である気管切開と気道の形成術)

4. 長期の療養

必要(外科治療で狭窄の解除ができなかった場合は永久気管切開になる。外科治療の奏功例でも喀痰の排出不良などから気道感染を繰り返し、頻回の入院加療を要する。また、形成部の肉芽形成や瘢痕形成が進行する症例も少なくない。)

5. 診断基準

あり(研究班が作成し、学会が承認した診断基準)

6. 重症度分類

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

○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業「先天性呼吸器・胸郭形成異常疾患に関する診療ガイドライン作成ならびに診療体制の構築・普及に関する研究」

研究代表者 大阪母子医療センター 千葉大学 小児外科主任部長准教授 臼井規朗 照井慶太

日本小児外科学会、日本外科学会

当該疾病担当者 兵庫県立こども病院 副院長兼小児外科部長 前田貢作 森田圭一

日本耳鼻咽喉科学会、日本小児耳鼻咽喉科学会

当該疾病担当者 国立成育医療研究センター耳鼻咽喉科 診療部長 守本倫子

日本小児科学会

当該疾病担当者 国立成育医療研究センター呼吸器科診療部長 慶応義塾大学 小児科助教 肥沼悟郎

<診断基準>

1) 先天性気管狭窄症の診断基準

Definite を対象とする。

1. 気道狭窄による長期の呼吸困難の症状がある。
2. 気管の単純 X 線撮影(気道条件)、内視鏡検査または3D-CT により、気管及び気管支に狭窄を認める。
3. 内視鏡検査で狭窄部に一致して完全気管軟骨輪を認める。
4. 二次性のものを除く。

<診断のカテゴリー>

Definite: 1～4を満たすもの

2) 先天性声門下狭窄症の診断基準

Definite を対象とする。

1. 気道狭窄による長期の呼吸困難の症状がある。
2. 頸部の単純 X 線撮影(気道条件)、内視鏡検査または3D-CT により、輪状軟骨に一致した声門下に狭窄を認める。
3. 内視鏡検査で声門下に狭窄を認める。
34. 二次性のものを除く。

<診断のカテゴリー>

Definite: 1～34を満たすもの

<重症度分類>

modified Rankin Scale (mRS)、呼吸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	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

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、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。