

293 総排泄腔遺残

○ 概要

1. 概要

総排泄腔遺残症は、女兒の直腸肛門奇形の特異型で、尿道、腔、直腸が総排泄腔という共通管に合流し、共通管のみが会陰部に開口する特殊稀少難治性疾患である。総排泄腔は胎生5～9週にかけて直腸と尿路に分離する組織であるが、この分離過程が障害され発生する。直腸肛門形成の他に腔形成が必要で、幼少期に手術された腔は、長期的に狭窄や閉鎖などの問題点が多く、思春期に入ってからブジーや腔口形成などの治療が必要となる。病型には、variation が多く、適切な治療には各症例の病態理解と経験が必要である。2014年の全国集計では466例が集計され、6～10万出生に1人の割合で発生していた。

2. 原因

泌尿生殖隔膜が総排泄腔を直腸と尿路に分離するが、魚類で Wtip (WT-1-interacting protein) を knock-out すると、腎嚢胞や総排泄腔遺残が発生し、マウスでは、Shh-Wif1- β -catenin 遺伝子カスケードに異常があると総排泄腔遺残が発生する。しかし、ヒトでの詳細な発生機序は不明である。

3. 症状

直腸が総排泄腔に開口するため排便ができない。そのため生下時に横行結腸を用いた人工肛門を造設する。尿道も総排泄腔に開口するが、総排泄腔を通じて排尿できる場合とできない場合があり、排尿障害が存在する場合は、間欠的導尿や膀胱皮膚瘻/膀胱瘻の造設が必要となる。また、胎生期から排尿障害が発生すると水腔症を合併し、胎便が腹腔に漏れ胎便性腹膜炎を合併し、腹腔ドレナージが生直後に必要となる。腔に関しては、放置すると思春期に月経流出路障害から、子宮・腔留血症が発生するため、早期に一次的腔形成を行うか、腔の形成が不十分な場合は、思春期に直腸、小腸を用いた代用腔形成を行う。

4. 治療法

新生児期は、人工肛門造設する。総排泄腔が3cm未満の場合、幼児期に一次的腔・肛門形成を行う。後矢状切開による肛門・腔形成の他に、腔の形成には skin flap を用いた腔形成、TUM (Total urogenital mobilization) などがある。創排泄腔が3cm以上の場合は、腔が低形成の場合が多く、空腸や直腸を用いた代用腔作成を行う。早期に腔形成を行った場合は、腔孔狭窄予防のため継続した腔ブジーが必要である。

5. 予後

2014年の全国調査では、腔形成後の長期的問題点として、月経流出路狭窄が41.4%に認められ、そのうち91.4%が急性腹症、65.8%に月経困難症を呈していた。術後排便機能は比較的良好で、約8割で禁制が保たれ、排尿機能も6割で良好な自排尿が獲得されている。

○ 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(遺伝子異常などの報告はあるが未解決。)
3. 効果的な治療方法
未確立(鎖肛の外科的治療に関しては概ね満足が行く結果が得られているが、泌尿生殖器、特に腔形成に関しては症例により重症度が異なり定型的治療は確立されていない。)
4. 長期の療養
必要(排便・排尿障害の他に、思春期における腔狭窄による月経血流出路障害や妊娠・出産など生殖器障害に関しても生涯にわたる治療が必要である。)
5. 診断基準
あり(日本小児外科学会承認の診断基準あり。)
6. 重症度分類
以下のいずれかを満たす例を重症例として対象とする。
 - 1)直近1年間で1回以上急性腹症により入院治療を要したことがある場合。
 - 2)尿路感染症(UTI)を繰り返す場合(直近6か月で3回以上 38℃以上の発熱を伴う尿路感染症を来す場合。)
 - 3)腎:CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合。
 - 4)性交困難な腔狭窄に対する腔形成が必要な場合。

○ 情報提供元

難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

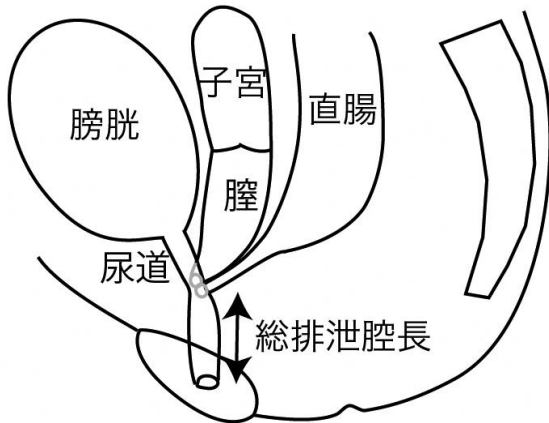
「先天性難治性稀少泌尿生殖器疾患群（総排泄腔遺残、総排泄腔外反、MRKH 症候群）におけるスムーズな成人期医療移行のための分類・診断・治療ガイドライン作成」（H26-難治等（難）-一般-068）研究班

先天性難治性稀少泌尿生殖器疾患群（総排泄腔遺残、総排泄腔外反、MRKH 症候群）におけるスムーズな成人期医療以降のための分類・診断・治療ガイドライン、メジカルビュー社、東京、2017

<診断基準>

以下の2項目のうち、いずれか1項目を満たせば Definite(確定診断)とする。

1. 手術所見により、直腸・肛門、膣、尿道が分離せず共通管を形成し会陰部に一孔のみみられる場合。
2. 会陰部瘻孔及び人工肛門からの造影、CT、MRIなどの画像診断で、直腸・肛門、膣、尿道が分離せず共通の総排泄腔を形成し会陰部に一孔のみ開口している場合。



<重症度分類>

以下のいずれかを満たす例を重症例として対象とする。

- 1) 直近1年間で1回以上急性腹症により入院治療を要したことがある場合。
- 2) 尿路感染症(UTI)を繰り返す場合(直近6か月で3回以上 38℃以上の発熱を伴う尿路感染症を来す場合。)
- 3) 腎:CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合。
- 4) 性交困難な腔狭窄に対する腔形成が必要な場合。

CKD 重症度分類ヒートマップ

		蛋白尿区分		A1	A2	A3
		尿蛋白定量 (g/日) 尿蛋白/Cr 比 (g/gCr)		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
				0.15 未満	0.15~0.49	0.50 以上
GFR 区分 (mL/分 /1.73 m ²)	G1	正常又は高値	≥90	緑	黄	オレンジ
	G2	正常又は軽度 低下	60~89	緑	黄	オレンジ
	G3a	軽度~中等度 低下	45~59	黄	オレンジ	赤
	G3b	中等度~高度 低下	30~44	オレンジ	赤	赤
	G4	高度低下	15~29	赤	赤	赤
	G5	末期腎不全 (ESKD)	<15	赤	赤	赤

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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。

295 乳幼児肝巨大血管腫

○ 概要

1. 概要

肝血管腫は小児でもっとも頻度の高い肝腫瘍で、組織学的に血管内皮が腫瘍性に増殖した病変と、血管形成異常の二種類の疾患群を包含すると考えられている。多くの肝血管腫は無症候性だが、新生児、乳幼児にみられる一部の巨大な、あるいは多発性の肝血管腫は、高拍出性心不全や凝固異常、腫瘍内出血によるショックなどの重篤な病態を呈し、致命的経過をとる。このため、これらの低年齢児の難治性肝血管腫を独立した臨床群と考える概念が海外で提唱された。平成22年度からの厚生労働省難治性疾患克服研究事業の調査では、本邦における新規発症例数は年間5～10例程度と推定され、明らかな男女差はない。多くは乳児期早期までに診断され、出生前診断例も増えている。単発性では径60mm以上、あるいは多発性の症例がしばしば症状を呈しており、呼吸循環障害、凝固障害を呈するものは重症で高リスクとされる。一般的な血管腫に対する治療として薬物療法ではステロイドやプロプラノロールなどのほか、近年ではmTOR阻害剤が有用であるとして使用されることもある。また放射線照射、血管塞栓、外科手術なども行われる。しかし低年齢児の難治性肝血管腫の病態は危急的であり、治療方法は未確立である。乳幼児期以降に、先天性・後天性の肝内門脈肝静脈シャントの流量増大から、肝硬変症、肝機能低下が進行し、肝不全に陥る症例や成人年齢になってから血管腫の増大及び重篤な循環障害、凝固障害など致命的な病態を呈する症例のあることが明らかにされており、致命的な急性期症状と慢性期の病態の双方が問題となっている。慢性期の病態に対しては肝移植以外に根治的な治療法がない。

2. 原因

本症の病因は確定されてはいない。組織学的には血管内皮細胞の腫瘍性増殖、血管奇形のほか、その双方の因子をもった症例もみられている。

3. 症状

代表的な症状は、肝腫大、腹部膨満、呼吸障害、心不全、凝固障害(カサバツハ・メリット(Kasabach-Merritt 現象))などで、30～40%の症例で見られる。血管床増大から、循環系負荷による高拍出性心不全や、微小血管内の凝固因子・血小板消費による凝固障害、血小板数減少、さらに頭蓋内出血や腹腔内出血による出血性ショックなど致命的病態を併発する。肝腫大による横隔膜の圧迫や静脈還流障害により呼吸循環障害を呈する。そのほか甲状腺機能低下症、発育障害、腎不全、貧血、肝機能障害、高ガラクトース血症や高アンモニア血症などの症状・徴候がみられることもある。皮膚血管腫を合併する症例もみられる。出生前の症例では胎児水腫から子宮内胎児死亡となることもある。治療に反応せず血小板数が $10 \text{ 万}/\text{mm}^3$ 以下に低下するか、あるいはプロトロンビン時間が20秒以上に延長している症例は高リスクとされる。

慢性期には、先天性門脈大循環シャント症例と類似の、進行性肝不全症状、門脈異常の症状を呈する。

50歳前後の成人年齢で急速に血管腫の増大やカサバツハ・メリット現象の発症を認めた症例も近年、報告されている。

4. 治療法

ステロイド療法、プロプラノロール療法、mTOR 阻害剤療法、抗がん剤投与、血管腫塞栓療法、放射線照射、外科手術、肝移植などが行われる。肝切除、肝動脈結紮などの外科手術のほか慢性期に肝移植も行われる。

ステロイド療法が第一選択とされるが、本邦の調査では約 20%の症例では明らかな効果は認められず、半数以上の症例ではステロイド療法単独で病態の制御は出来なかった。近年、 β -ブロッカーのプロプラノロールの効果は報告され、使用頻度が増している。抗がん剤ではビンクリスチンや、アクチノマイシン、サイクロフォスファミドを組み合わせ使用して有効であったとする報告がみられる。そのほか塞栓療法や外科的治療も有効と考えられる。また慢性期の肝不全に対して肝移植も行われる。mTOR 阻害剤療法については血管腫、血管奇形とも有用であるとする報告があるが、肝血管腫に関して有用であるとする強いエビデンスは得られていない。

このように様々な治療が報告されているが、治療抵抗性の症例に対する治療は確立されていない。

5. 予後

平成 22～23 年度の本邦の調査では、過去5年間に生後1歳未満で治療を要した肝血管腫 19 例のうち3例(15.7%)が死亡していた。これらには子宮内胎児死亡となった症例は含まれず、それを含めると死亡率はさらに高い可能性がある。乳幼児期を薬物療法などで乗り切ると症状が安定して投薬も不要になる症例がみられる一方、乳幼児期以降の慢性期肝不全症例1例は肝移植を要した。

○ 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(血管内皮の腫瘍性増殖、血管形成異常の関与が推定されている。)

3. 効果的な治療方法

未確立(一部の症例に対してはステロイド療法、プロプラノロール療法が有効。放射線学的手技による血管閉塞術、外科的切除なども試みられる。慢性期には肝移植が適応される。)

4. 長期の療養

必要(慢性進行性に肝機能低下が顕著となる症例があり、これらは長期の療養を要する。)

5. 診断基準

あり(日本小児外科学会承認の診断基準あり。)

6. 重症度分類

肝血管腫重症度分類を用いて、中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「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研究班」
研究代表者 九州大学 小児外科 教授 田口智章

「乳幼児難治性肝血管腫研究班」

研究代表者 慶應義塾大学 小児外科 教授 黒田達夫

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

○ 乳幼児巨大血管腫の診断基準

生後 1 歳未満より肝実質内を占拠する有症状性の血管性病変であり、以下の A～C 項に該当する。

※ 近年、成人期の発症症例あるいは増悪症例の報告が見られており、これらの内容を勘案し、以下の診断基準追記案を検討中である。

【追記】 生後 1 歳以降であっても以下の A' 項を充たし、B、C 項に該当するものを本症に含める

A. 生後 1 歳未満の画像検査所見(以下に挙げるいずれかを認める。)

1. 肝内に単発で径 60mm 以上の血管性病変。
2. 肝内右外側、右内側、左内側、左外側の 4 区域のうち 2 区域以上にまたがって連続性に及ぶびまん性、多発性の血管性病変。

A'. 1 歳以降、成人期も含めて以下に挙げる画像検査所見を呈する

1. 肝内に単発で径 10cm 以上の血管性病変。
2. 肝内右外側、右内側、左内側、左外側の 4 区域のうち 2 区域以上にまたがって連続性に及ぶびまん性、多発性の血管性病変。

B. 症状・徴候 (以下に挙げる症状、徴候のうち一つ以上を呈する。)

1. 呼吸異常
2. 循環障害
3. 凝固異常
4. 血小板減少
5. 腎不全
6. 肝腫大
7. 甲状腺機能低下症
8. 体重増加不良

C. 疑診となる症状

1. 高ガラクトース血症

注: 高ガラクトース血症とは酵素法による測定で血中ガラクトース値もしくは血中ガラクトース-1-リン酸値が 20 mg/dl を超える場合とする。(日本先天異常学会 診断基準策定委員会 ガイドラインを参照)

2. 高アンモニア血症
3. 皮膚血管腫

D. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

肝芽腫など肝原発の悪性腫瘍は除く。

上記の基準に満たない肝内の単発性、多発性の無症候性の血管性病変は含まない。

<診断のカテゴリー>

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

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

<重症度分類>

肝血管腫重症度分類を用いて、中等症以上を対象とする。

新生児・乳児難治性肝血管腫
重症度分類案

- ・重症: 生命の危険が差し迫っているもの
凝固異常(PT20秒以上)
血小板減少(血小板数<10万/mm³)
Steroid投与に対してPT活性、血小板数の低下が
改善しないもの
- ・中等症: 放置すれば生命の危険があるもの
下に上げるうち一つ以上の徴候がみられるもの
心機能低下
呼吸障害
肝不全徴候
- ・軽症: 上記以外

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

296 胆道閉鎖症

○ 概要

1. 概要

胆道閉鎖症は、新生児期から乳児期早期に発症する難治性の胆汁うっ滞疾患である。炎症性に肝外胆管組織の破壊が起こり、様々なレベルでの肝外胆管の閉塞が認められる。全体の約 85%が肝門部において胆管の閉塞が認められる。また多くの症例で炎症性の胆管障害は肝外胆管のみならず肝内の胆管までおよんでいる。わが国における発生頻度は 7,000 から 10,000 出生に1人とされている。1989 年から行われている日本胆道閉鎖症研究会による全国登録には 2019 年までに 3,591 例の登録が行われている。

2. 原因

原因としては先天的要素、免疫異常、遺伝的要素、ウイルス感染などの種々の説が挙げられているが未だ解明はされていない。病理組織学的検討などでは炎症性変化は Th1 優位の炎症反応であることが示されている。また胆管細胞におけるアポトーシスの亢進などの現象は同定されているものの、このような現象を来す原因は未だ不明である。

3. 症状

新生児期から乳児期早期に出現する便色異常、肝腫大、黄疸が主な症状である。また胆汁うっ滞に伴うビタミンKの吸収障害のために出血傾向を来す場合がある。それに付随して全体の約4%が脳出血で発症することが知られている。合併奇形としては無脾・多脾症候群、腸回転異常症、十二指腸前門脈などがある。外科的な治療が成功しなければ、全ての症例で胆汁性肝硬変の急速な進行から死に至る。

4. 治療法

胆道閉鎖症が疑われる症例に対して、採血検査や手術の画像検索を行う。しかし最終的な確定診断は直接胆道造影が必要である。胆道閉鎖症の診断が確定したら、病型に応じて肝外胆管を切除して、肝管あるいは肝門部空腸吻合術が施行される。上記手術により黄疸消失が得られるのは全体の約6割程度である。術後に黄疸が遷延または再発した場合や、上記合併症で著しくQOLが障害されている場合などには最終的に肝移植が必要となる。

5. 予後

胆道閉鎖症手術により黄疸消失が得られるのは全体の6割程度である。術後に発症する続発症としては胆管炎と門脈圧亢進症が代表的なものである。胆管炎は術後早期に発症すると予後に大きな影響を及ぼし、全体の約 40%に胆管炎の発症が認められる。門脈圧亢進症では、消化管に発生する静脈瘤と脾機能亢進症の頻度が高い。消化管の静脈瘤は破裂により大量の消化管出血を来す可能性がある。脾機能亢進症は血小板をはじめとする血球減少を来す。また、門脈圧亢進症に伴い肺血流異常(肝肺症候群や門脈肺高血圧)を生じることがあり、予後に大きな影響を与える。自己肝で成人期を迎えた例でも種々の晩期合併症を抱え、あるいは徐々に肝病態が進行することも稀でない。2019年の全国登録の集計では10年自己肝生存率が50.6%、20年自己肝生存率が42.8%である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
約 4,300 人
2. 発病の機構
不明(先天的要素、免疫異常、遺伝的要素、ウイルス感染などの種々の説が挙げられているが未解明。)
3. 効果的な治療方法
未確立(閉塞した肝外胆管を切除して、肝管あるいは肝門部空腸吻合を施行するが、肝病態を治癒させることはできず、悪化した場合には肝移植以外に救命法がない。)
4. 長期の療養
必要(遷延・進行する肝病態により生じる種々の合併症・続発症に対する治療を要するため。)
5. 診断基準
あり(研究班作成の診断基準あり。)
6. 重症度分類
班研究による重症度分類を用いて重症度2以上を対象とする。

○ 情報提供元

「小児期・移行期を含む包括的対応を要する希少難治性肝胆膵疾患の調査研究」
研究代表者 東北大学大学院医学系研究科 小児外科学分野 客員教授 仁尾正記

<診断基準>

以下のフローに従って診断を行い、胆道閉鎖症病型分類のいずれかに当てはまる肝外胆道の閉塞を認めるものを本症と診断する。

胆道閉鎖症の診断基準

A. 症状

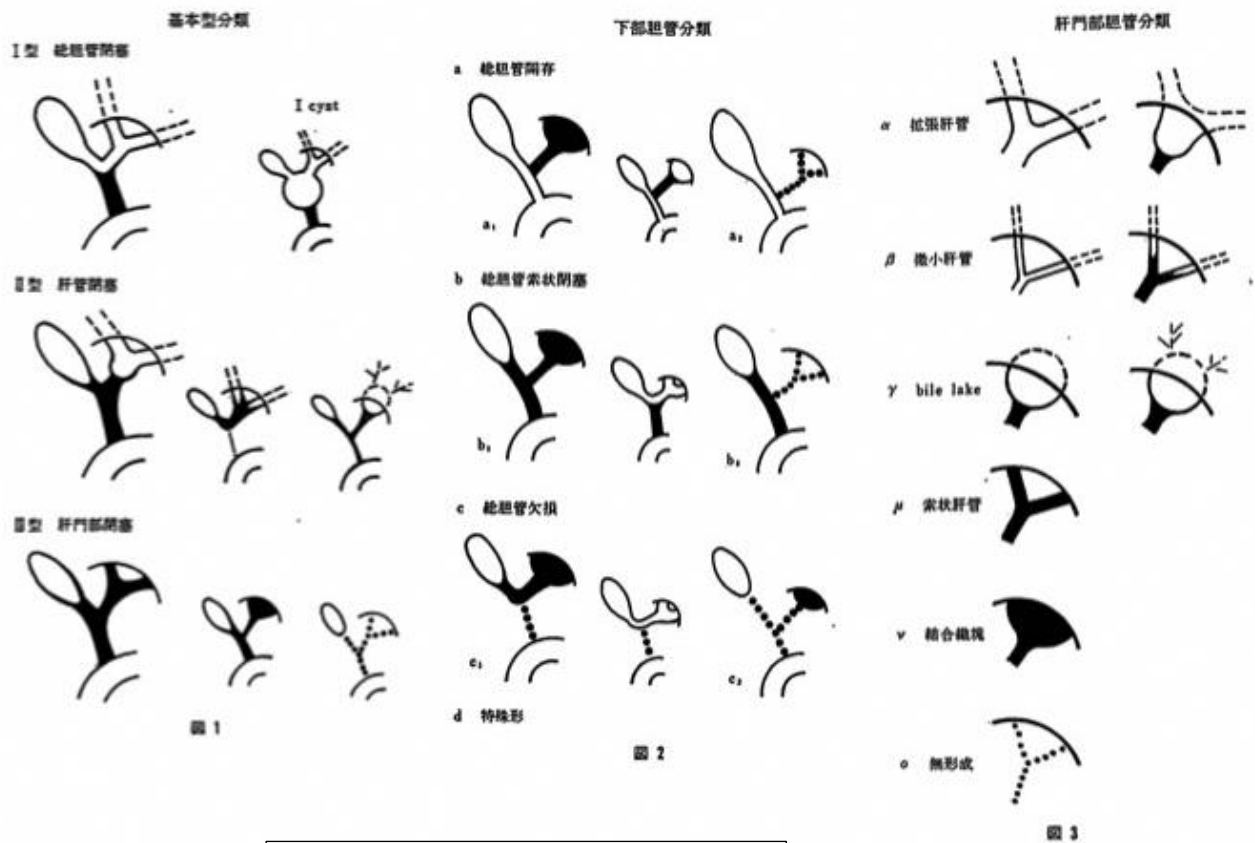
1. 黄疸、肝腫大、便色異常を呈することが多い。
2. 新生児期から乳児期早期に症状を呈する。

B. 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見：直接ビリルビン値の上昇を見ることが多い。
2. 十二指腸液採取検査で、胆汁の混入を認めない。
3. 画像検査所見
 - 1) 腹部超音波検査では以下に示す所見を呈することが多い。
 - ① triangular cord：肝門部で門脈前方の三角形あるいは帯状高エコー。縦断像あるいは横断像で評価し、厚さが4mm 以上を陽性と判定。
 - ② 胆嚢の異常：胆嚢は萎縮しているか、描出できないことが多い。また胆嚢が描出される場合でも授乳前後で胆嚢収縮が認められないことが多い。
 - 2) 肝胆道シンチグラフィでは肝臓への核種集積は正常であるが、肝外への核種排泄が認められない。

<診断のカテゴリー>上記A. の症状を呈し、B. 1から3の検査で本症を疑う。

4. 確定診断は手術時の肉眼的所見あるいは胆道造影像に基づいて行う。胆道閉鎖症病型分類(図)における基本型分類の3つの形態のいずれかに当てはまるもの。



胆道閉鎖症病型分類(図)

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

胆道閉塞を伴わない新生児・乳児期発症閉塞性黄疸疾患、先天性胆道拡張症

<重症度分類>

「小児期・移行期を含む包括的対応を要する希少難治性肝胆膵疾患の調査研究」班における胆道閉鎖症重症度分類を用いて重症度2以上を対象とする。

重症度分類

- 軽快者:胆道閉鎖症に起因する症状・所見がなく、治療を必要としない状態。
- 重症度1:胆道閉鎖症に起因する症状・所見があり治療を要するが、これによる身体活動の制限や介護を必要としない状態。
- 重症度2:胆道閉鎖症に起因する症状・所見のため、治療を要し、これによる身体活動の制限や介護を要する状態であるが、病状が可逆的又はその進行が緩やかで肝移植を急ぐ必要がない状態。
- 重症度3:胆道閉鎖症に起因する症状・所見、もしくは著しく QOL 低下を来す続発症により生命に危険が及んでいる状態、又は早期に肝移植が必要な状態。

重症度分類は、以下の重症度判定項目により判定する。

● 重症度判定項目

1. 胆汁うっ滞の状態

1+. 持続的な顕性黄疸を認めるもの。

2. 胆道感染

①胆道感染の定義(急性胆管炎・胆嚢炎診療ガイドライン 2013 に準ずる。)

急性胆管炎診断基準

A. 全身の炎症所見				
A-1. 発熱(悪寒戦慄を伴うこともある)				
A-2. 血液検査:炎症反応所見				
B. 胆汁うっ滞所見				
B-1. 黄疸の出現または増悪				
B-2. 血液検査:肝機能検査異常				
確定	A、Bすべての所見を認めるもの			
疑診	A、Bのいずれかを認めるもの			
注	A-2: 白血球数の異常、血清CRP値の上昇、他の炎症を示唆する所見			
	B-2: 血清ALP, γ -GTP (GGT), ASTとALTの上昇			
	ALP: alkaline phosphatase, γ -GTP (GGT): γ -glutamyltransferase			
	AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase			
域値	A-1:	発熱	BT>38°C	
	A-2:	炎症所見	WBC ($\times 1,000/\mu l$)	<4, or >10
			CRP (mg/dl)	≥ 1
	B-1:	黄疸	T-Bil ≥ 2 (mg/dl)	
	B-2:	肝機能検査異常	ALP (IU)	>1.5 \times STD
			γ -GTP (IU)	>1.5 \times STD
			AST (IU)	>1.5 \times STD
			ALT (IU)	>1.5 \times STD

*STD (standard): 各症例の平時のデータ

②胆道感染の重症度

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

2+. 過去1年以内に胆管炎による入院加療期間が1か月以上半年未満のもの。

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

3. 門脈圧亢進症(門脈血行異常症ガイドライン 2018年改訂版に準ずる。)

①食道・胃・異所性静脈瘤

- 1+. 静脈瘤を認めるが易出血性ではなく、身体活動の制限や介護を必要としない状態。
- 2+. 易出血性静脈瘤を認めるもので、治療を要し、身体活動の制限や介護を要する状態。易出血性静脈瘤・胃静脈瘤とは「門脈圧亢進症取り扱い規約」に基づき、Cb かつ F2 以上のもの、又は発赤所見を認めるもの。異所性静脈瘤の場合もこれに準ずる。
出血性静脈瘤を認めるが、治療によりコントロールが可能なもの。異所性静脈瘤の場合もこれに準ずる。
- 3+. コントロールできない静脈瘤出血を認める。

② 肝肺症候群

診断基準(the European Respiratory Society Pulmonary Hepatic Vascular Disorder Task Force 2004 Consensus Report)

- a. 慢性肝疾患の存在
- b. 肺泡気-動脈血酸素分圧較差(A-aDO₂) \geq 15mmHg (65歳以上では $>$ 20mmHg)
- c. 肺内シャントの存在確認(コントラスト心エコーあるいは 99mTc-MAA 肺血流シンチ)
 - 1+. PaO₂が室内気で80mmHg未満、60mmHg以上(参考所見:経皮酸素飽和度では90~95%)
で身体活動の制限や介護を必要としない状態
 - 2+. PaO₂が室内気で80mmHg未満、60mmHg以上(参考所見:経皮酸素飽和度では90~95%)
で身体活動の制限や介護を要する状態
 - 3+. PaO₂が室内気で60mmHg未満(参考所見:経皮酸素飽和度では90%以下)

③ 門脈肺高血圧症(肺高血圧症治療ガイドライン 2017年改訂版に準ずる)

診断基準(the European Respiratory Society Pulmonary Hepatic Vascular Disorder Task Force 2004 Consensus Report)

- a. 慢性肝疾患の有無に関わらず門脈圧亢進症を認める
- b. 安静時平均肺動脈圧(mPAP) $>$ 25mmHg
- c. 平均肺動脈楔入圧(cPCWP) $<$ 15mmHg
- d. 肺血管抵抗 (PVR) $>$ 240dyne/sec/cm²

(上記基準は小児例など実施が困難であり測定精度が保たれる場合は心エコー検査による測定を代用とすることが可能である。)

- 2+. 門脈肺高血圧症診断基準を満たし、mPAP が 25 mmHg 以上、35 mmHg 未満で、治療を要し、身体活動の制限や介護を要する状態。
- 3+. 門脈肺高血圧症診断基準を満たし、mPAP が 35 mmHg 以上

④ 症状

- 1+. 出血傾向、脾腫、貧血のうち1つもしくは複数を認め、治療を要するが、これによる身体活動の制限や介護を必要としない状態。
- 2+. 出血傾向、脾腫、貧血のうち治療を必要とするものを1つもしくは複数を認め、治療を要し、これによる身体活動の制限や介護を要する状態。

4. 関連する病態:胆道閉鎖症を原因とする場合

①皮膚掻痒(白取の痒み重症度基準値のスコア)

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

1+. 上記の1程度の痒み

2+. 上記の2又は3程度の痒み

3+. 上記の4程度の痒み

②成長障害

1+. 身長 SD スコアが-1.5 SD 以下

2+. 身長 SD スコアが-2 SD 以下

3+. 身長 SD スコアが-2.5 SD 以下

5. 肝機能障害の評価: 採血データ及び Child-Pugh score

1. 血液データ

1+. 下記表の高度異常が2系列以上認められるもの。

2. Child-Pugh score

2+. 7~9点

3+. 10点以上

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

(難治性疾患克服研究事業における肝疾患の重症患者認定からの改変)

Child-Pughスコア

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

6. 身体活動制限: performance status

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

1+. PS 1

2+. PS 2 or 3

3+. PS 4

- 重症度判定

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

- 重症度判定項目の中で最も症状の重い項目を該当重症度とする。
- 胆汁うっ滞については、あれば重症度1以上。重症度2以上かどうかは他の5項目の状態によって決定され、必ずしも胆汁うっ滞の存在は必要とはしない。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

298 遺伝性膵炎

○ 概要

1. 概要

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

2. 原因

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

3. 症状

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

4. 治療法

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

5. 予後

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

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 300～400 人

2. 発病の機構

不明(主にトリプシンの活性化・不活性化に関する遺伝子異常によることが想定されている。)

3. 効果的な治療方法

未確立(膵外分泌及び内分泌機能不全に対する対症療法にとどまる。)

4. 長期の療養

必要

5. 診断基準

あり(研究班作成の診断基準あり。)

6. 重症度分類

○急性膵炎発作を直近1年に1回以上起こしている場合

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

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

○ 情報提供元

「小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し診療の質の向上に関する研究」

研究代表者 東北大学 教授 仁尾正紀

<診断基準>

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

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

<それぞれの定義>

急性膵炎

1. 上腹部に急性腹痛発作と圧痛がある。
2. 血中又は尿中に膵酵素の上昇がある。
3. 超音波、CT 又は MRI で膵に急性膵炎に伴う異常所見がある。

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

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

再発性急性膵炎

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

慢性膵炎

慢性膵炎の診断項目

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

慢性膵炎確診:a、bのいずれかが認められる。

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

慢性膵炎準確診:①又は②の準確診所見が認められる。

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

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

注 2. ①、②のいずれも認めず、③～⑦のいずれかのみ 3 項目以上有する症例のうち、早期慢性膵炎に合致する画像所見が確認されず、他の疾患が否定されるものを慢性膵炎疑診例とする。疑診例には EUS を含む画像診断を行うことが望ましい。

注 3. ③～⑦のいずれか 2 項目のみ有し早期慢性膵炎の画像所見を示す症例のうち、他の疾患が否定されるものは早期慢性膵炎疑診例として、注意深い経過観察が必要である。付記: 早期慢性膵炎の実態については、長期予後を追跡する必要がある。

慢性膵炎の診断項目

①特徴的な画像所見

確診所見: 以下のいずれかが認められる。

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

準確診所見: 以下のいずれかが認められる。

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

②特徴的な組織所見

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

準確診所見: 膵実質が脱落し、線維化が小葉間又は小葉間・小葉内に観察される。

④血中又は尿中膵酵素値の異常

以下のいずれかが認められる。

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

⑤膵外分泌障害

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

⑥ 1日 60g 以上(純エタノール換算)の持続する飲酒歴又は膵炎関連遺伝子異常**4

早期慢性膵炎の画像所見

a、b のいずれかが認められる。

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

3)主膵管境界高エコー(Hyperechoic MPD margin)

4)分枝膵管拡張(Dilated side branches)

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

*1 “不規則”とは、膵管径や膵管壁の平滑な連続性が失われていることをいう。

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

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

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

<重症度分類>

○急性膵炎発作を直近1年に1回以上起こしている場合

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

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

※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。

299 嚢胞性線維症

○ 概要

1. 概要

嚢胞性線維症(腓嚢胞線維症 cystic fibrosis: CF、システィック・ファイブローシス)は、cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)を原因分子とする全身性の疾患である。気道内液、腸管内液、腓液など全身の分泌液／粘液が著しく粘稠となり、管腔が閉塞し感染し易くなる。典型的な症例では、胎便性イレウスを起こし、腓臓が萎縮して腓外分泌不全による消化吸収不良を来し、呼吸器感染を繰り返して呼吸不全となる。汗中の塩化物イオン濃度の高値は特徴的な所見であり、診断に用いられる。

2. 原因

CFTR 遺伝子の変異を原因とする。CFTR タンパクは全身の管腔臓器の主要な陰イオンチャネルである。CF では、CFTR の機能低下により、気道、腸管、腓管、胆管、汗管、輸精管の上皮膜／粘膜を介するクロライド(塩化物イオン)と水の輸送が障害される。そのため、管腔内の粘液／分泌液が過度に粘稠となり、管腔が閉塞し感染し易くなり、多臓器の障害を来す。これまでに報告された遺伝子変異は 2,000 種類を超え、人種や国により多様である。同じ遺伝子変異を持つ患者でも、障害される臓器及び重症度が異なり、病態形成の機序には不明な部分が多い。

3. 症状

- 1) 典型的な症例では、生直後にしばしば胎便性イレウスを起こす。その後、腓外分泌不全による消化吸収不良を来し、気道感染症を繰り返して呼吸不全となる。汗腺の塩化物イオンの再吸収が障害されるため、汗の塩分濃度が高くなる。障害される臓器と重症度は様々であるが、単一臓器のみが障害される患者もいる。
- 2) 胎便性イレウスは、国内の CF 患者の 40～50%に見られる。粘稠度の高い粘液のために胎便の排泄が妨げられ、回腸末端部で通過障害が生じる。
- 3) 呼吸器症状は、ほぼ全例の CF 患者に見られる。出生後、細気管支に粘稠度の高い粘液が貯留し、病原細菌が定着すると細気管支炎や気管支炎を繰り返し、呼吸不全となる。膿性痰の喀出、咳嗽、呼吸困難を来す。ムコイド型緑膿菌の持続感染が特徴である。
- 4) 腓外分泌不全は、CF 患者の 80～85%に見られる。タンパク濃度の高い酸性の分泌液で小腓管が閉塞し、次第に腓実質が脱落する。変化は胎内で始まり、典型的な症例では2歳頃に腓外分泌不全の状態になり、脂肪便、栄養不良、低体重を来す。画像所見は、腓の萎縮あるいは脂肪置換を呈することが多い。
- 5) 胆汁うっ滞型肝硬変が、国内の CF 患者の 20～25%に見られる。

4. 治療法

- 1) 現在のところ根本的な治療法は無く、呼吸器感染症と栄養状態のコントロールが中心となる。生涯治療を継続する必要がある。肺移植や肝移植が必要となる場合が多い。

- 2) 2011 年以降、欧米で大きな治療効果があった3剤、高力価の消化酵素薬、気道内の膿性粘液を分解するドルナーゼアルファ吸入液、トブラマイシンの吸入薬により、予後の改善が期待されている。
- 3) 胎便性イレウスに対しては、高浸透圧性造影剤の浣腸が行われるが、手術が必要となる場合も多い。
- 4) 呼吸器症状の治療は、肺理学療法(体位ドレナージ、タッピング)、去痰薬、気管支拡張薬の組み合わせにより喀痰の排出を促進させ、呼吸器感染を早期に診断し適切な抗菌薬を使うことが基本である。ドルナーゼアルファは、気道内の膿性粘液中の DNA を分解することにより喀痰を排出し易くする。高張食塩水(6~7%)の吸入も喀痰を排出し易くする。緑膿菌感染を早期に検出し、早期に治療することが大切である。
- 5) 膵外分泌不全には膵酵素補充療法を行う。気道の慢性感染症と咳そうによる消耗が加わって、栄養不良となることが多い。充分な量の消化酵素製剤を補充して、健常な子供よりも 30~50%多いカロリーを摂る必要がある。栄養状態が良好になると肺機能が改善する。
- 6) 最近、ヨーロッパ人に多い一部の遺伝子変異について、根本的な治療薬が開発され治療効果があると報告されている。しかし、日本人の遺伝子変異はヨーロッパ人とは異なるので、治療薬開発のために研究班として遺伝子解析と変異タンパクの機能解析を進めている。

5. 予後

2021 年 8 月現在までに 127 症例(男性 62 例、女性 65 例)のデータが蓄積されており、生存期間の中央値は 24.0 年である。ただし、症例数の多い欧米で開発された治療法の発達・普及により予後の改善が見込まれ、成人症例の増加が予想される。

○ 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(*CFTR* 遺伝子の変異が主な原因であるが、病態形成の機序に不明な部分が多い。)
3. 効果的な治療方法
未確立(対症療法のみである。)
4. 長期の療養
必要(進行性であり、生涯治療を継続する必要がある。)
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
重症度 Stage 分類を用いて Stage-2 以上を対象とする。

○ 情報提供元

「嚢胞性線維症」 研究代表者 近畿大学医学部 主任教授 竹山宜典

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

嚢胞性線維症の診断基準

A. 臨床症状

1. 膵外分泌不全
2. 呼吸器症状(感染を繰り返し、気管支拡張症、呼吸不全を来す。ほとんどの症例が慢性副鼻腔炎を合併する。粘稠な膿性痰を伴う慢性咳嗽を特徴とする。)
3. 胎便性イレウス
4. 家族歴

B. 検査所見

1. 汗中塩化物イオン(Cl⁻)濃度
異常高値: 60mmol/L 以上
境界領域: 40~59mmol/L (生後6か月未満では 30~59mmol/L)
正常: 39mmol/L 以下(生後6か月未満では 29mmol/L 以下)
2. 便中膵エラスターゼ: 200 µg/未満を膵外分泌不全とする。

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

びまん性汎細気管支炎、若年性膵炎、原発性線毛機能不全、シュバツハマン・ダイヤモンド症候群

D. 遺伝学的検査

CFTR 遺伝子の変異

<診断のカテゴリー>

Definite:

- 1) 汗中塩化物イオン濃度の異常高値に加え、特徴的な呼吸器症状を示すもの。
- 2) 汗中塩化物イオン濃度の異常高値に加え、膵外分泌不全、胎便性イレウス、家族歴のうち2つ以上を示すもの。
- 3) 臨床症状のうちいずれか1つを示し、2つの病的な CFTR 変異が確認されたもの。

Probable:

- 1) 汗中塩化物イオン濃度の異常高値に加え、膵外分泌不全、胎便性イレウスのいずれか1つを示すもの。
- 2) 汗中塩化物イオン濃度が境界領域であり、特徴的な呼吸器症状を示すもの。
- 3) 汗中塩化物イオン濃度が境界領域であり、膵外分泌不全、胎便性イレウス、家族歴のうち2つ以上を示すもの。
- 4) 臨床症状のうちいずれか1つを示し、1つの病的な CFTR 変異が確認されたもの。

<重症度分類>

以下の重症度 Stage 分類を用いて Stage-2以上を対象とする。

Stage-0	呼吸器異常及び栄養(膵・肝臓)障害が無い
Stage-1	呼吸器異常が軽度かつ／又は栄養(膵・肝臓)障害が軽度
Stage-2	呼吸器異常が中等度かつ／又は栄養(膵・肝臓)障害が中等度
Stage-3	呼吸器異常が重度かつ／又は栄養(膵・肝臓)障害が重度

呼吸器異常は、6歳以上の小児ないし成人では、肺機能検査での%予測1秒量(%FEV1)に基づいて判定する。6歳未満の乳幼児や6歳以上でも肺機能検査を施行できない場合は、大気下の酸素飽和度(SpO₂)、又はCTでの胸部画像所見(CTの施行が困難な場合は胸部単純X線)で判定する。呼吸器異常とは、以下の定義で、%FEV1が90%未満、SpO₂が95%未満、あるいは胸部画像所見が1つ以上有ることを指す。さらに呼吸器異常の重症度は以下のように分類する。

	%FEV1	SpO ₂ (大気下)	胸部画像所見
正常	90%以上	95%以上	所見無し
軽度	70%以上 90%未満		1~2項目有り
中等度	40%以上 70%未満	91%以上 95%未満	3~4項目有り
重度	40%未満	91%未満	5項目有り

注: 緑膿菌下気道感染症がある場合は、重症度を1段階上げる。

FEV1 予測値は 18 歳から 95 歳までは

$$FEV1(L) = 0.036 \times \text{身長(cm)} - 0.028 \times \text{年齢} - 1.178 \text{ (男性)}$$

$$FEV1(L) = 0.022 \times \text{身長(cm)} - 0.022 \times \text{年齢} - 0.005 \text{ (女性)}$$

6歳から 18 歳までの幼児・未成年者では

$$FEV1(L) = 3.347 - 0.1174 \times \text{年齢(歳)} + 0.00790 \times \{\text{年齢(歳)}\}^2 - 4.831 \times \text{身長(m)} + 2.977 \times \{\text{身長(m)}\}^2 \text{ (男児)}$$

$$FEV1(L) = 1.842 + 0.00161 \times \{\text{年齢(歳)}\}^2 - 3.354 \times \text{身長(m)} + 2.357 \times \{\text{身長(m)}\}^2 \text{ (女児)}$$

胸部画像所見は、気管支拡張、気管支壁肥厚、粘液栓、肺過膨張、肺実質陰影(嚢胞、無気肺、肺炎)の5項目とする。

栄養障害は、体格(Body Mass Index: BMI)、膵障害又は肝障害の有無で判定する。栄養障害とは、BMIが低下する、膵外分泌障害が有る、あるいは胆汁うっ滞型肝機能障害が有るものをいう。さらに栄養障害の重症度は以下のように分類する。

	体格		膵障害	肝障害
	18歳未満(パーセント イル BMI)	18歳以上(BMI)		
正常	50以上	22以上	—	—
軽度	25以上 50未満	18.5以上 22未満	膵外分泌障害	胆汁うっ滞型肝機能 障害
中等度	10以上 25未満	16以上 18.5未満	膵外分泌不全*	肝硬変
重度	10未満	16未満	膵外分泌不全*	肝硬変+食道静脈瘤 破裂**

* 便中膵エラスターゼ<200 $\mu\text{g/g}$

** 肝移植の適応がある

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

303 アッシャー症候群

○ 概要

1. 概要

アッシャー(Usher)症候群は、難聴に網膜色素変性症を伴う症候群性の疾患である。難聴の程度は中等度～重度難聴までと幅広く、先天性に発症する例がほとんどを占める。また網膜色素変性は遅発性に発症し、徐々に視野狭窄が進行して社会的失明となる例が多い。

2. 原因

アッシャー(Usher)症候群は常染色体劣性遺伝形式をとる疾患である。原因遺伝子としては現在までに9つが同定されている。タイプ1は *MYO7A*、*USH1C*、*CDH23*、*PCDH15*、*USH1G* であり、タイプ2は *USH2A*、*ADGRV1 (GPR98)*、*WHRN (DFNB31)*、タイプ3は *CLRN1* である。

病態に関しては感音難聴と網膜色素変性症を伴うことから、その障害部位は内耳(特に有毛細胞)と網膜(特に桿体細胞)の障害であると考えられており、内耳と網膜に共通する疾患発症メカニズムと内耳特有の疾患発症メカニズムの組み合わせによる発症が推定されているが、その詳細は不明である。

3. 症状

症状の程度とその発症時期によって3つのタイプに分類されている。視覚症状は夜盲にはじまり、その後視野狭窄が進行していく経過をとる例がほとんどである。

アッシャー(Usher)症候群 タイプ1

先天性の高度～重度難聴を呈する。両側前庭機能障害を伴う例が多く、視覚症状は10歳前後より生じる。

アッシャー(Usher)症候群 タイプ2

先天性の高音障害型難聴を呈する。視覚症状は思春期以降に生じることが多い。前庭機能は正常である例が多い。

アッシャー(Usher)症候群 タイプ3

進行性の難聴を呈し、前庭機能障害の有無、及び視覚症状の発症時期は様々である。

4. 治療法

難聴に対する治療法

現時点では疾患そのものを治療する有効な治療法は無い。

難聴の程度に応じて、補聴器や人工内耳によって聴力を補う治療が行われている。

特に先天性の高度難聴を呈するアッシャー(Usher)症候群タイプ1症例に対しては補聴器での聴取は困難でありその効果は限定的であると考えられるため、早期からの人工内耳装用が望ましい。また、将来的に網膜色素変性症が進行し、社会的失明となることを予測し、早期からの両側人工内耳装用により聴覚情報を担保することがQOL向上のために有用であると考えられる。

網膜色素変性症に対する治療法

網膜色素変性に対する有効な治療法も確立されていない。網膜色素変性症の進行を抑えることを期待し、ビタミン A、循環改善薬などの内服薬が用いられるがその効果は証明されていない。また、遮光眼鏡の使用が暗順応障害や進行予防に有効との報告もあるがその効果も証明されていない。

5. 予後

いずれのタイプにおいても根治的治療法が確立されておらず、重複障害により QOL が著しく低下する。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(現時点での本邦報告例。)
約 8,160 人
2. 発病の機構
不明(複数の遺伝子の関連が明らかとなっている。)
3. 効果的な治療方法
未確立(対症療法のみである。)
4. 長期の療養
必要(聴力障害・視覚障害の改善は見込めない。)
5. 診断基準
あり
6. 重症度分類
高度難聴以上を対象とする。

○ 情報提供元

「難治性聴覚障害に関する調査研究班」

研究代表者 信州大学医学部人工聴覚器学講座 特任教授 宇佐美真一

<診断基準>

アッシャー症候群診断基準（アッシャー(Usher)症候群に関する調査研究班による）

1. 自覚症状

- A. 夜盲、視野狭窄、視力低下などの視覚障害（網膜色素変性症）。
- B. 両側性感音難聴、めまいなどの耳症状（蝸牛・前庭症状）。

2. 臨床検査所見

- A. 網膜色素変性症に関する所見（以下のうち、網膜電位を含めて2つ以上を満たす。）
 - (1)眼底所見：網膜血管狭小、粗造胡麻塩状網膜、骨小体様色素沈着、多発する白点など
 - (2)網膜電位の異常（振幅低下、又は消失）
 - (3)蛍光眼底造影所見で網膜色素上皮萎縮による過蛍光又は低蛍光
 - (4)光干渉断層像で中心窩におけるIS/OSの異常（不連続又は消失）
- B. 感音難聴に関する所見（以下の全てを満たす）
 - (1)純音聴力閾値検査（気導・骨導）の閾値上昇
 - (2)中枢性疾患、Auditory Neuropathy、伝音難聴が否定できる

3. 疾患のタイプ分類

- タイプ1：先天性の高度～重度難聴を呈する。両側前庭機能障害を伴う例が多く、視覚症状は10歳前後より生じる。
- タイプ2：先天性の高音障害型の難聴を呈する。視覚症状は思春期以降に生じる。前庭機能は正常である例が多い。
- タイプ3：難聴、視覚症状とも思春期以降に生じ、難聴は徐々に進行。

4. 遺伝学的検査

原因遺伝子としては現在までに10遺伝子が同定されている。タイプ1は *MYO7A*、*USH1C*、*CDH23*、*PCDH15*、*USH1G*、*CIB2* であり、タイプ2は *USH2A*、*ADGRV1 (GPR98)*、*WHRN (DFNB31)*、タイプ3は *CLRN1* である。

<診断のカテゴリー>

「1-Aと2-A」及び「1-Bと2-B」の双方を満たす場合、もしくは「1-Aと2-A」又は「1-Bと2-B」のいずれかを満たし、4. 遺伝学的検査により特異的な遺伝子変異を認める場合にアッシャー症候群と診断する。

<重症度分類>

1. 聴覚障害

聴覚障害: 以下の3高度難聴以上を対象とする。

- 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。

2. 視覚障害

診断基準により網膜色素変性症と診断された者のうち、重症度分類のⅡ、Ⅲ、Ⅳ度の者を対象とする。

厚労省調査研究班による網膜色素変性症の重症度分類

- I 度: 矯正視力 0.7 以上、かつ視野狭窄なし
- Ⅱ 度: 矯正視力 0.7 以上、視野狭窄あり
- Ⅲ 度: 矯正視力 0.7 未満、0.2 以上
- Ⅳ 度: 矯正視力 0.2 未満

注: 矯正視力、視野ともに良好な方の眼の測定値を用いる。

※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。

304 若年発症型両側性感音難聴

○ 概要

1. 概要

若年(40歳未満)で発症する両側性感音難聴をさす。従来から原因不明の感音難聴のうち、両側性に難聴が進行する疾患を「特発性両側性感音難聴」としてきたが、老人性難聴との鑑別が必ずしも容易ではなかった。そこで正確に鑑別診断が行えるよう年齢要件が加えられた。また遅発性難聴を引き起こす原因遺伝子が同定されていること、既知の外的因子、例えば騒音、外傷、薬剤、急性ウイルス感染によるものは除くという除外要件が加えられた。近年、遺伝子との関連が少しずつ明らかにされてきているが病態解明には至っていない。後天的に発症、進行し両側重度難聴・ろうとなる例など様々な経過をとる。本疾患は言語発達や教育のほか社会生活や日常生活に大きな支障を来す。また治療法が未確立であり長期的な療養を必要とするため、本疾患の病態の解明や治療法の開発は重要な課題である。診断基準にもとづいた患者数は多くない。

2. 原因

若年発症型両側性感音難聴の病態は未だ不明であるが、最近の分子遺伝学の進歩により、さまざまな遺伝子(*ACTG1*遺伝子、*CDH23*遺伝子、*COCH*遺伝子、*KCNQ4*遺伝子、*TECTA*遺伝子、*TMPRSS3*遺伝子、*WFS1*遺伝子、*EYA4*遺伝子、*MYO6*遺伝子、*MYO15A*遺伝子、*POU4F3*遺伝子など)の関与が明らかになってきた。しかしながら発症機序に関しては必ずしも明らかになっていない。

3. 症状

1) 両側性の難聴

若年発症の両側性の感音難聴。難聴の程度は軽度から高度まで様々である。軽度、中等度難聴で発症しその後進行し、両側重度難聴・ろうとなる例など様々な経過をとる。

2) 随伴症状

難聴の進行に伴い耳鳴、めまいなどの随伴症状を合併する例も多く、生活の質を低下させたり、うつ状態を招くことがある。

4. 治療法

1) 有効な治療法は確立されておらず、聴力に応じて補聴器あるいは人工内耳による補聴が対症的に行われている。

2) 急激に進行した場合には急性感音難聴と同様に副腎皮質ステロイド、血管拡張薬、代謝賦活薬、ビタミン製剤などが用いられているが、その効果に関するエビデンスはなく、現時点では有効な治療法は未確立である。

5. 予後

発症時期や程度、進行の有無は症例によって異なる。症状の改善は期待できないため長期の療養が必要

となり、患者の精神的負担が大きい。また、補聴器や人工内耳の治療を行っても正常聴力にはならないため、QOL の低下は免れない。さらに高度難聴によるコミュニケーション障害により、就学や就労が困難な例も認められる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 令和元年度の医療受給者証保持者数
24人
2. 発病の機構
不明
3. 効果的な治療方法
未確立（対症療法や人工内耳などの対症療法。）
4. 長期の療養
必要（長期にわたって障害が持続、あるいは進行する。）
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
聴力レベルに応じた重症度分類で、高度難聴以上を対象とする。

○ 情報提供元

「難治性聴覚障害に関する調査研究班」

研究代表者 信州大学医学部人工聴覚器学講座 特任教授 宇佐美真一

<診断基準>

若年発症型両側性感音難聴

<診断のカテゴリー> 次の3条件を満たす感音難聴のことである。

1. 遅発性かつ若年発症である(40歳未満の発症)。
2. 両側性である。
3. 遅発性難聴を引き起こす原因遺伝子が同定されており、既知の外的因子によるものが除かれている。

解説

1. 遅発性の若年発症について

(1) 40歳未満での発症が標準純音聴力検査で確認されたもの。

健常人を対象にした大規模調査の結果より、加齢に伴う標準純音聴力検査における聴覚閾値の平均値は125Hz、250Hz、500Hz、1000Hz、2000Hz、4000 Hz、8000Hzの全周波数にわたり55歳未満では20dB未満であることが明らかとなっており、加齢に伴う聴力の悪化は55歳以降に認められる。したがって40歳未満で難聴があるとすれば医学的には加齢以外の要因によるものであると考えることが妥当である。

(2) 遅発性の発症あるいは観察期間中の進行が確認できたもの。

- ・新生児聴覚検査、1歳半健診、3歳児健診、就学時健診のいずれかの時点において難聴がないことが証明できるもの。
- ・耳鼻咽喉科にて標準純音聴力検査を施行し、観察期間中に難聴の進行があることが証明できたもの。

2. 両側性について

両側の感音難聴があり、良聴耳が中等度以上の難聴であるもの。両側性とは常に両側が同様な病態を示すという意味ではなく、両側罹患という意味である。したがって、両側性感音難聴で一側のみが進行するという例も含まれる。

3. 原因について

(1) 既知の遅発性・進行性難聴を引き起こす原因遺伝子が同定されている

既知の遅発性・進行性難聴を引き起こす原因遺伝子としては、現在までに、*ACTG1* 遺伝子、*CDH23* 遺伝子、*COCH* 遺伝子、*KCNQ4* 遺伝子、*TECTA* 遺伝子、*TMPRSS3* 遺伝子、*WFS1* 遺伝子、*EYA4* 遺伝子、*MYO6* 遺伝子、*MYO15A* 遺伝子、*POU4F3* 遺伝子の変異が同定されている。これらの遺伝子変異が同定され、かつ上記の聴力基準を満たす症例は先天性難聴、加齢性難聴とは異なる病態であり、本疾患であると考えることが妥当である。

なお、研究班の実施した大規模調査より、各遺伝子変異による難聴者の占める割合は、難聴者全体(加齢性難聴は除く)の0.14%~1.9%程度であることが明らかとなっている。

(2) 既知の外的因子が除外されているもの。

例えば純音聴力検査で 4000Hz の閾値上昇を認める両側性騒音性難聴、CT 検査で側頭骨骨折が認められる両側性外傷性難聴、耳毒性薬剤の使用歴が明らかな薬剤性難聴、ウイルス IgM 抗体価上昇を伴う急性ウイルス感染が認められる例など外的因子が明らかなものは除く。

<重症度分類>

以下の重症度分類において3高度難聴以上を対象とする。

聴覚障害：

- 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。

※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。

305 遅発性内リンパ水腫

○ 概要

1. 概要

遅発性内リンパ水腫とは、陳旧性高度感音難聴の遅発性続発症として内耳に内リンパ水腫が生じ、めまい発作を反復する内耳性めまい疾患である。片耳又は両耳の高度感音難聴が先行し、数年から数十年の後にめまい発作を反復するが、難聴は変動しない。

2. 原因

原因は不明である。先行した高度感音難聴の病変のため、長い年月を経て高度感音難聴耳の内耳に続発性内リンパ水腫が生じ、内リンパ水腫によりめまい発作が発症すると推定されている。

3. 症状

先行する高度感音難聴には若年性一側聾が多いが、側頭骨骨折、ウイルス性内耳炎、突発性難聴による難聴のこともある。数年から数十年の後に回転性めまい発作を反復する。めまいの発作期には強い回転性めまいに嘔吐を伴い、安静臥床を要する。めまいは、初期には軽度の平衡障害にまで回復するが、めまい発作を繰り返すと平衡障害が進行して重症化し、日常生活を障害する。難聴は、陳旧性高度感音難聴のため不可逆性である。めまい発作を繰り返すと不可逆性の高度平衡障害が残存する。これが遅発性内リンパ水腫の後遺症期であり、患者の QOL を大きく障害する。

4. 治療法

根治できる治療方法はない。遅発性内リンパ水腫のめまい発作を予防するためには、利尿薬などの薬物治療が行われる。発作の誘因となる患者の生活環境上の問題点を明らかにし、生活改善とストレス緩和策を行わせる。保存的治療でめまい発作が抑制されない難治性の遅発性内リンパ水腫患者には、次第に侵襲性の高い治療：中耳加圧療法、内リンパ嚢開放術、ゲンタマイシン鼓室内注入術などの選択的前庭機能破壊術を行う。

5. 予後

治療によってもめまい発作の反復を抑制できない難治性遅発性内リンパ水腫患者では、すでに障害されている蝸牛機能に加えて、前庭機能が次第に障害され重症化する。後遺症期になると永続的な平衡障害と高度難聴が持続し、患者の QOL も高度に障害される。後遺症期の高齢者は平衡障害のため転倒しやすく骨折により長期臥床から認知症に至るリスクが高まる。さらに高度難聴によるコミュニケーション障害も認知症を増悪させる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
約 4,000～5,000 人
2. 発病の機構
不明(長い年月を経て高度感音難聴耳の内耳に生じる内リンパ水腫によると推定されている。)
3. 効果的な治療方法
未確立(対症療法のみで、根治できる治療法はない。)
4. 長期の療養
必要(進行性で、後遺症期になると永続的な高度平衡障害と高度難聴が持続する。)
5. 診断基準
あり(日本めまい平衡医学会作成の診断基準あり。)
6. 重症度分類
重症度分類3項目の全てが4点以上を対象とする。

○ 情報提供元

「難治性聴覚障害に関する調査研究班」

研究代表者 信州大学医学部人工聴覚器学講座 特任教授 宇佐美真一

<診断基準>

Definite を対象とする。

日本めまい平衡医学会作成の診断基準

A. 症状

1. 片耳又は両耳が高度難聴ないし全聾。
2. 難聴発症より数年～数十年経過した後に、発作性の回転性めまい(時に浮動性)を反復する。めまいは誘因なく発症し、持続時間は 10 分程度から数時間程度。数秒～数十秒程度のきわめて短いめまいや頭位によって誘発されるめまいが主徴の場合は遅発性内リンパ水腫とは診断できない。嘔気・嘔吐を伴うことが多い。めまい発作の頻度は週数回の高頻度から年数回程度まで多様であるが、1日に複数回の場合は遅発性内リンパ水腫とは診断できない。
3. めまい発作に伴って聴覚症状が変動しない。
4. 第 VIII 脳神経以外の神経症状がない。

B. 検査所見

1. 純音聴力検査において片耳又は両耳が高度感音難聴ないし全聾を認める。
2. 平衡機能検査において難聴耳に半規管麻痺を認める。
3. 平衡機能検査においてめまい発作に関連して水平性又は水平回旋混合性眼振や体平衡障害などの内耳前庭障害の所見を認める。
4. 神経学的検査においてめまいに関連する第 VIII 脳神経以外の障害を認めない。
5. 耳鼻咽喉科学的検査、純音聴力検査、平衡機能検査、神経学的検査、画像検査、生化学的検査などにより、遅発性内リンパ水腫と同様の難聴を伴うめまいを呈する中耳炎性内耳炎によるめまい、外リンパ瘻、内耳梅毒、聴神経腫瘍、神経血管圧迫症候群などの内耳・後迷路性めまい疾患、小脳、脳幹を中心とした中枢性めまい疾患など、原因既知のめまい疾患を除外する。具体的には、耳鼻咽喉科学的検査で中耳炎を認め画像検査で中耳炎による内耳瘻孔を認める場合(中耳炎性内耳炎によるめまい)、中耳貯留液に外リンパ特異蛋白 CTP が陽性的の場合(外リンパ瘻)、生化学的検査で梅毒反応が陽性的の場合(内耳梅毒)、画像検査で小脳橋角部の異常を認める場合(聴神経腫瘍、神経血管圧迫症候群)、画像検査で小脳・脳幹に異常を認める場合(中枢性めまい疾患)には遅発性内リンパ水腫とは診断できない。

C. 鑑別診断

耳鼻咽喉科学的検査、純音聴力検査、平衡機能検査、神経学的検査、画像検査、生化学的検査などにより中耳炎性内耳炎によるめまい、外リンパ瘻、内耳梅毒、聴神経腫瘍、神経血管圧迫症

候群などの内耳・後迷路性めまい疾患、小脳、脳幹を中心とした中枢性めまい疾患など原因既知のめまい疾患を除外した上で、めまいを伴う突発性難聴、メニエール病、良性発作性頭位めまい症、前庭神経炎を鑑別する。めまいを伴う突発性難聴は、高度難聴の発症とともにめまいが発症するが、めまい発作を反復しない点で遅発性内リンパ水腫と鑑別される。メニエール病はめまい発作に伴って聴覚症状が変動する点から遅発性内リンパ水腫と鑑別される。良性発作性頭位めまい症は頭位によって誘発される数秒～数十秒程度のきわめて短いめまいである点、めまいに伴って聴覚症状が変動しない点から遅発性内リンパ水腫と鑑別される。前庭神経炎はめまい発作を反復しない点、めまい発作に伴って聴覚症状が変動しない点から遅発性内リンパ水腫と鑑別される。

<診断のカテゴリー>

Definite: A. 症状の4項目+B. 検査所見の1～4を満たしC. 鑑別すべき疾患を除外したもの。

Probable: A. 症状の4項目+B. 検査所見の1、4を満たすが2と3を満たさずC. 鑑別すべき疾患を除外したもの。

<重症度分類>

重症度分類3項目の全てが4点以上を対象とする。

A: 平衡障害・日常生活の障害

0点: 正常

1点: 日常活動が時に制限される(可逆性の平衡障害)。

2点: 日常活動がしばしば制限される(不可逆性の軽度平衡障害)。

3点: 日常活動が常に制限される(不可逆性の高度平衡障害)。

4点: 日常活動が常に制限され、暗所での起立や歩行が困難(不可逆性の両側性高度平衡障害)。

注: 不可逆性の両側性高度平衡障害とは、平衡機能検査で両側の半規管麻痺を認める場合。

B: 聴覚障害

0点: 正常

1点: 可逆的(低音部に限局した難聴)

2点: 不可逆的(高音部の不可逆性難聴)

3点: 高度進行(中等度以上の不可逆性難聴)

4点: 両側性高度進行(中等度以上の両側性不可逆性難聴)

注: 中等度以上の両側性不可逆性難聴とは、純音聴力検査で平均聴力が両側 40dB 以上で 40dB 未満に改善しない場合。

C: 病態の進行度

0点: 生活指導のみで経過観察を行う。

1点: 可逆性病変に対して保存的治療を必要とする。

2点: 保存的治療によっても不可逆性病変が進行する。

3点: 保存的治療に抵抗して不可逆性病変が高度に進行し、侵襲性のある治療を検討する。

4点: 不可逆性病変が高度に進行して後遺症を認める。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

306 好酸球性副鼻腔炎

○ 概要

1. 概要

両側の多発性鼻茸と粘調な鼻汁により、高度の鼻閉と嗅覚障害を示す、成人発症の難治性副鼻腔炎である。抗菌薬は無効であり、ステロイドの内服にのみ反応する。鼻腔内に鼻茸が充満しているため、鼻副鼻腔手術で鼻茸の摘出を行うが、すぐに再発する。鼻閉と嗅上皮の障害により嗅覚は消失する。嗅覚障害のため風味障害を含めた味覚障害を来す。気管支喘息、NSAID-exacerbated respiratory disease (N-ERD: アスピリン不耐症、NSAID 不耐症)を伴うことが多い。鼻閉のための口呼吸が喘息発作を誘発し、著しい呼吸障害を起こす。また中耳炎を伴うこともあり、好酸球性中耳炎と命名されている。この中耳炎は、難治性で聴力障害は進行し、時に聾に至る。鼻粘膜には多数の好酸球浸潤を認めるが、中耳炎を伴うと耳漏にも多数の好酸球浸潤が認められる。経口ステロイドは、本疾患が良性疾患のため、主治医は継続使用にためらいを感じ、数か月で投与を中止すると増悪をする。上気道感染によっても症状が増悪するため再度経口ステロイドを投与せざるを得ない状況となる。

2. 原因

原因は不明。鼻茸は Type 2 炎症が主体であるとともに、凝固系が亢進し線溶系が抑制されており、フィブリン沈着が認められる。

3. 症状

多発性鼻茸と粘調な鼻汁による高度の鼻閉と口呼吸。鼻閉と嗅上皮の障害による進行する嗅覚障害が生じ、最終的には嗅覚は消失する。味覚障害も起こす。成人発症であり、病側は両側である。気管支喘息を合併することが多く、口呼吸により誘発される喘息発作を起こすと、ひどい呼吸困難に陥る。粘調な耳漏や難聴を呈する難治性中耳炎を伴うこともあり、進行すると聾に至る。

4. 治療法

経口ステロイドが唯一有効。手術により鼻腔に充満した鼻茸を摘出すると、鼻閉は一時的に改善するが、すぐに再発し、鼻腔を充満する。鼻茸スコア 5 以上の場合には、ヒト型抗ヒト IL-4/13 受容体モノクローナル抗体が有効であり、保険適応がある。

5. 予後

軽症から重症を含めて、内視鏡下鼻内副鼻腔手術を行った場合、術後6年間で 50%の症例が再発する。特にアスピリン喘息に伴う好酸球性副鼻腔炎では術後4年以内に、全例再発する。経口ステロイドの内服で軽快をみても、感染、体調変化などにより増悪し、これを生涯繰り返す。ヒト型抗ヒト IL-4/13 受容体モノクローナル抗体も投与を止めると鼻茸は再度増大する。好酸球性副鼻腔炎には、重症度が存在する。軽症では、手術で改善することもあるが、重症では、極めて難治性である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
約 20,000 人
2. 発病の機構
不明
3. 効果的な治療方法
未確立(経口ステロイドにて軽快。中止すると増悪)
鼻茸スコア 5 以上の場合には、ヒト型抗ヒト IL-4/13 受容体モノクローナル抗体の保険適応がある。中止すると増悪する。
内視鏡下鼻副鼻腔手術(一時的に鼻閉が改善する。)
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
 - 1)又は2)の場合を対象とする。
 - 1)重症度分類で中等症以上を対象とする。
 - 2)好酸球性中耳炎を合併している場合

○ 情報提供元

「好酸球性副鼻腔炎の診断基準」班

研究代表者 福井大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科 教授 藤枝重治

<診断基準>

好酸球性副鼻腔炎の診断基準

<診断基準: JESREC スコア>

- | | | |
|------------------|----------|-----|
| ① 病側:両側 | | 3点 |
| ② 鼻茸あり | | 2点 |
| ③ CTにて篩骨洞優位の陰影あり | | 2点 |
| ④ 末梢血好酸球(%) | 2 < ≤ 5 | 4点 |
| | 5 < ≤ 10 | 8点 |
| | 10 < | 10点 |

JESREC スコア合計:11 点以上を示し、鼻茸組織中好酸球数(400 倍視野:視野数 22)が 70 個以上存在した場合を Definite(確定診断)とする。

<重症度分類>

- 1)又は2)の場合を対象とする。
- 1)重症度分類で中等症以上を対象とする。
 - 2)好酸球性中耳炎を合併している場合

1)重症度分類

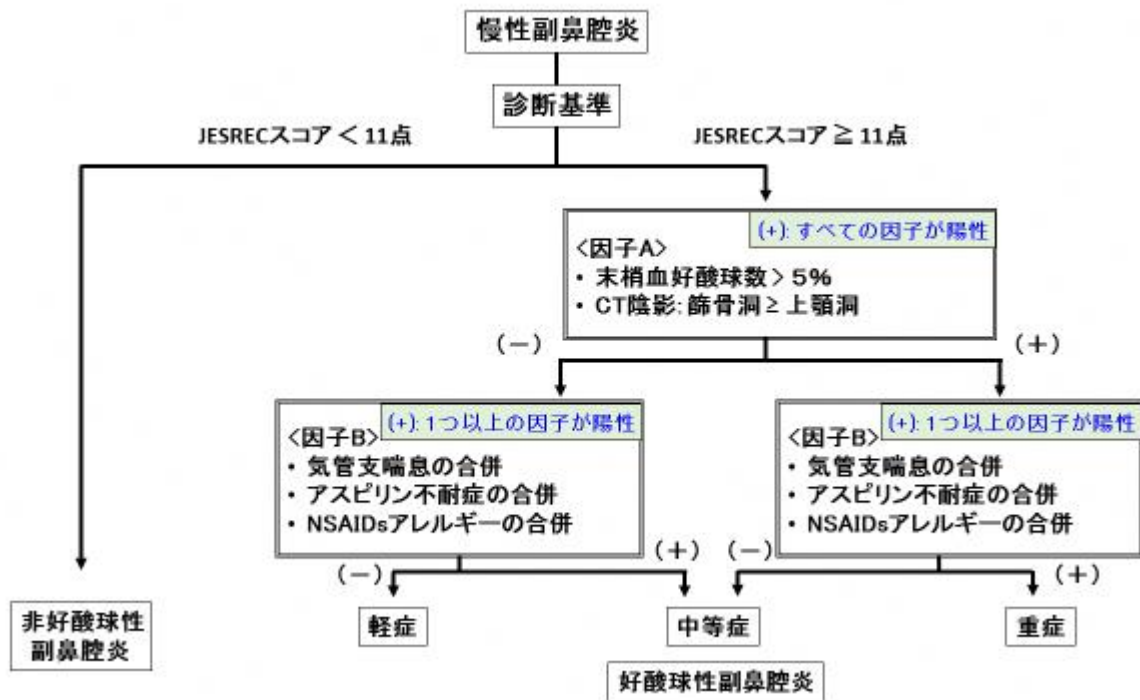
CT 所見、末梢血好酸球率及び合併症の有無による指標で分類する。

- A項目: ①末梢血好酸球が5%以上
 ②CTにて篩骨洞優位の陰影が存在する。

- B項目: ①気管支喘息
 ②アスピリン不耐症
 ③NSAID アレルギー

診断基準 JESREC スコア 11 点以上であり、かつ

1. A項目陽性1項目以下+B項目合併なし: 軽症
2. A項目ともに陽性+B項目合併なし or
 A項目陽性1項目以下+B項目いずれかの合併あり: 中等症
3. A項目ともに陽性+B項目いずれかの合併あり: 重症



2)好酸球性中耳炎を合併している場合を重症とする。

好酸球性中耳炎の診断基準

大項目:

中耳貯留液中に好酸球が存在する滲出性中耳炎又は慢性中耳炎

小項目:

(1)にかわ状の中耳貯留液

(2)抗菌薬や鼓膜切開など、ステロイド投与以外の治療に抵抗性

(3)気管支喘息の合併

(4)鼻茸の合併—の4つの項目のうち、

大項目と小項目の2項目以上を満たす場合を確実例とする。

ただし好酸球性肉芽腫性多発血管炎、好酸球増多症候群を除外する。

※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。

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*が報告されているが、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。

3. 症状

発症は、ウンフェルリヒト・ルンドボルグ病は6～15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ヌス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テんかんでは、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

約 3,000 人

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	1～5全て

2級程度	3～5のみ
3級程度	4～5のみ

○ 情報提供元

「希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。次いで動作性及びに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

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。

<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テんかんの診断基準

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

各病型により病因遺伝子は異なり、日本で最も多い *SAMD12*、次いで *TNRC6A*、*RAPGEF2* は、いずれも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。

<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 + Eを満たしたもの

Probable: Aの3項目 + Bの1項目以上 + Cの2項目を満たし、Dの鑑別すべき疾患を除外したもの
いずれも、B1を満たすがB2を満たさない場合には「皮質振戦」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	能力障害評価
1級程度	1～5全て
2級程度	3～5のみ
3級程度	4～5のみ

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 (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。