

取扱注意

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」(常染色体顕性遺伝形式不明(優性遺伝))の3疾患しか見いだされていない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」の一部の患者原因遺伝子として *LRP12*、*GIPC1*、*NOTCH2NLC* 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、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が、大半の患者では原因不明で例もある。

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、特に前脛骨筋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(歩行障害のため)、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は、対症療法を行う。

5. 予後

歩行障害、嚥下障害、嚥下性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

400 人(研究班による)

2. 発病の機構

不明(遺伝子異常が示唆されている。)

3. 効果的な治療方法

未確立(根本的治療法なし。)

4. 長期の療養

必要(進行性である。)

5. 診断基準

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

6. 重症度分類

Barthel Index を用いて、85 点以下を対象とする。

○ 情報提供元

「希少難治性筋疾患に関する調査研究」

研究代表者 東北大学大学院医学系研究科神経内科学 教授 青木正志

<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~~ ~~e~~ は必須 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 下肢後面筋群、特に腓腹筋が侵される。
- ~~e. 歩行可能な時期に血清 CK 値が異常高値 (1,000IU/L 以上) を示す。~~

(以下は参考所見)

- ・発症年齢は 30 歳までに多い。
- ・進行すれば近位筋の筋力低下が出現する。
- ・針筋電図で筋原性変化 (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 が必須を満たす)

- 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。
- ・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 は必須を満たす)

- 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

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 は必須を満たす)

- a. 眼瞼下垂を呈する。
- b. 前脛骨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。

B. 一般的検査(a は必須を満たす)

- a. 血清 CK 値は正常から軽度高値(1,000 IU/L 以下)
(以下は参考所見)
 - ・針筋電図で筋原性変化(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

D. 遺伝学的検査

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

- ・縁取り空胞を来す他のミオパチー

●診断のカテゴリ

Definite: A+B+Cを満たすもの。-D

Probable: A+Bであるが、Cを満たさないもの。+C

(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一例を以下A+Bの全てを満たすものと定義する。

A. 臨床的特徴 (a 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。

34 神経線維腫症

○ 概要

1. 概要

神経線維腫症 **#1**型 (neurofibromatosis type1: NF1、レックリングハウゼン病) は、カフェ・オ・レ斑と神経線維腫を主徴とし、**その他**骨、眼、神経系、(副腎、消化管)などに多彩な症候を呈する母斑症であり、常染色体性の**顕性遺伝(優性の遺伝性遺伝)**疾患である。

神経線維腫症 **#2**型 (neurofibromatosis type2: NF2) は、両側性に発生する聴神経鞘腫(前庭神経鞘腫)を主徴とし、その他の神経系腫瘍(脳及び脊髄神経鞘腫、髄膜腫、脊髄上衣腫)や皮膚病変(皮下や皮内の末梢神経鞘腫、色素斑)、眼病変(若年性白内障)を呈する常**染色体染色体性の顕性遺伝(優性の遺伝性遺伝)**疾患である。

2. 原因

神経線維腫症 **#1**型の原因遺伝子は 17 番染色体長腕(17q11.2)に位置し、その遺伝子産物はニューロフィブロミン(neurofibromin)と呼ばれ、Ras 蛋白の機能を制御して細胞増殖や細胞死を抑制することにより、腫瘍の発生と増殖を抑制すると考えられている。*NF1* 遺伝子に変異(**病的バリエント**)を来した神経線維腫症**#1型-1型**では、**RasRAS**の恒常的な活性化のため、**RasRAS**/MAPK 経路の活性化と PI3K/AKT 経路の活性化を生じ、神経線維腫をはじめとし、多種の病変を生じると推測されている。しかし、詳しい機構については不明な点も多い。

神経線維腫症 **#2**型の責任遺伝子は第 22 染色体長腕 22q12 に存在し、この遺伝子が作り出す蛋白質は merlin(又は schwannomin)と名付けられている。merlin は腫瘍抑制因子として働くと考えられている。神経線維腫症 **#2**型では、merlin の遺伝子に異常が生じ、正常な merlin ができないために発症する。同様に、神経線維腫症 **#2**型以外の一般の神経鞘腫・髄膜腫・脊髄上衣腫などでも merlin の遺伝子に異常が見ついている。

3. 症状

①神経線維腫症 **#1**型は、以下の症状を特徴とする。

・カフェ・オ・レ斑—扁平で盛り上がりがない斑であり、色は淡いミルクコーヒー色から濃い褐色に至るまで様々で、色素斑内に色の濃淡はみられない。形は長円形のものが多く、丸みを帯びた滑らかな輪郭を呈している。小児では径 0.5cm 以上、成人では径 1.5cm 以上を基準とする。

・神経線維腫—皮膚の神経線維腫は思春期頃より全身に多発する。この他**皮下の**末梢神経内の神経線維腫(nodular plexiform neurofibroma)、び漫性の神経線維腫(diffuse plexiform neurofibroma)がみられることもある。悪性末梢神経鞘腫瘍は末梢神経から発生する肉腫で患者の2~4%に生じる。

・その他の症候:

皮膚病変—雀卵斑様色素斑、大型の褐色斑、貧血母斑、若年性黄色肉芽腫、有毛性褐青色斑など。

骨病変—頭蓋骨・顔面骨の骨欠損、四肢骨の変形・病的骨折、脊柱・胸郭の変形など。

眼病変—虹彩小結節(Lisch nodule)、視神経膠腫など。

脳脊髄腫瘍－視神経膠腫、毛様細胞性星細胞腫、脊髄腫瘍など。

そのほかその他 unidentified bright object (UBO)、消化管間質腫瘍 (gastrointestinal stromal tumor: GIST)、褐色細胞腫、悪性末梢神経鞘腫瘍、学習障害・注意欠陥多動症限局性学習症、注意欠如・多動症、自閉スペクトラム症などがみられる。

神経線維腫症 1 型の診断のポイントとして、カフェ・オ・レ斑と神経線維腫がみられれば診断は確実である。小児例ではカフェ・オ・レ斑が6個以上あれば本症が疑われ、家族歴その他の症候を参考にして診断する。ただし、両親ともに正常のことも多い。成人例ではカフェ・オ・レ斑が分かりにくいことも多いので、神経線維腫を主体に診断する。

- ②神経線維腫症 II 型の発症年齢は様々であるが、10～20 代の発症が多い。両側聴神経鞘腫と多数の神経系腫瘍が両側の聴神経鞘腫が最も代表的であるが、この他多数の神経に神経鞘腫が生じる。また、その他の中枢神経系腫瘍として髄膜腫、上衣腫なども生じる。最も多い症状は、聴神経鞘腫による難聴・ふらつきで、脊髄神経鞘腫による手足のしびれ・知覚低下・脱力もおこる。その他に、頭痛、顔面神経麻痺、顔面のしびれ、歩行障害や小脳失調、痙攣、半身麻痺、視力障害、嚥下障害や構音障害などを伴うこともある。

検査として、造影 MRI、聴力検査、眼科的検査が必要で、特に造影 MRI と聴力検査は毎年1～2回定期的に行う必要がある。頭部造影 MRI では、前庭神経鞘腫・三叉神経鞘腫を始めとする各脳神経鞘腫、髄膜腫、脳室内髄膜腫や眼窩内腫瘍もみられる。また、脊髄造影 MRI では、多発する脊髄神経鞘腫と髄内腫瘍(多くは上衣腫)がみられる。これらの腫瘍は、成長せずに長期間同じ大きさでとどまることもあるが、増大することもあり、成長の予測は困難である。聴力検査としては、純音聴力検査、語音聴力検査、聴性脳幹反応検査を行う。聴力レベルと前庭神経鞘腫の大きさは必ずしも相関せず、聴力レベルが長期間不変のことや急に悪化することもある。眼科的には白内障検査と視力検査を行う。若年性白内障、中でも posterior capsular/subcapsular cataract は、80%と高率に見られたとする報告がある。

4. 治療法

①神経線維腫症 I 型

1) 色素斑

約半数の患者が色素斑を整容上の問題と捉えて悩んでいる。しかし、現在のところ、色素斑を完全に消失させる確実な治療法はないため、希望に応じて対症療法を行う。

2) 神経線維腫

治療を希望する患者に対して、整容的な観点ないし患者の精神的苦痛を改善させるため、外科的切除が第1選択となる。数が少なければ、局所麻酔下に切除する。数が多ければ全身麻酔下に出来る限り切除する。小型のものはトレパンによる切除、電気焼灼術、炭酸ガスレーザーによる切除も有効である。びまん性神経線維腫は内在する豊富な血管に対処しながら切除する。悪性末梢神経鞘腫瘍は早期の根治的切除術を原則とする。

3) 多臓器病変

中枢神経病変、骨病変、褐色細胞腫、消化管間質腫瘍-GIST など、種々の多臓器の病変に対する専門

的な治療を診療科横断的に行なう行う。

②神経線維腫症 H2 型

治療には手術による腫瘍の摘出と定位放射線治療が行われる。薬物療法、遺伝子治療はいまだ困難である。聴神経鞘腫については左右の腫瘍サイズと残存聴力に応じて種々の病状が想定され、各病態に応じた治療方針が要求される。一般に、腫瘍が小さいうちに手術すれば術後顔面神経麻痺の可能性は低く、聴力が温存できる可能性もある。外科手術の他に、ガンマーナイフなどの定位放射線手術も小さな腫瘍には有効である。

5. 予後

神経線維腫 H1 型の生命の予後は比較的良く、悪性末梢神経鞘腫瘍の合併率は数パーセント以下程度である。

神経線維腫症 H2 型は、腫瘍があっても何年も無症状で経過することもあるが、特に若年者では腫瘍が成長して、急速に難聴などの神経症状が進行することがある。両側聴神経鞘腫など頭蓋内腫瘍の成長を制御できない場合には、QOL が悪化し、生命の危険も高い。過去の調査では、5年・10年・20年生存率は各々85%・67%・38%であった。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数 (平成 24 令和元年度医療受給者証保持者数)

3,588,961 人

2. 発病の機構

不明(遺伝子の異常などを指摘されているが詳細は不明)

3. 効果的な治療方法

未確立(手術で取り切れないことも多い。)

4. 長期の療養

必要(聴覚障害、顔面神経麻痺など合併症もある。)

5. 診断基準

あり(現行の特定疾患治療研究事業の診断基準)

あり

6. 重症度分類

神経線維腫症 H1 型は DNB 分類を用いて、Stage3以上を対象とする。

神経線維腫症 H2 型は研究班の重症度分類を用いて、Stage1以上を対象とする。

○ 情報提供元

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

研究代表者 神戸大学大学院医学系研究科 皮膚科学分野 教授 錦織千佳子

<診断基準>

○神経線維腫症 1 型

Definite を対象とする。

A. 遺伝学的診断基準

NF1 遺伝子の病因となる変異が同定されるとき。

— ※ただし、その判定(特にミスセンス変異)においては専門科の意見を参考にする。

本邦で行われた次世代シーケンサーを用いた変異の同定率は 90%以上と報告されているが、遺伝子検査で変異が同定されなくとも神経線維腫症 1 型を否定するわけではなく、その診断に臨床的診断基準を用いることに何ら影響を及ぼさないことに留意する。

B. 臨床的診断基準

1. 主な症候

(1) 6 個以上のカフェ・オ・レ斑

— 扁平で盛り上がり 2. 2 個以上のない斑であり、色は淡いミルクコーヒー色から濃い褐色に至るまで様々で、色素斑内に色の濃淡はみられない。形は長円形のものが多く、丸みを帯びた滑らかな輪郭を呈している。

(2) 神経線維腫

— (皮膚の神経線維腫は思春期頃より全身に多発する。この他末梢神経内や神経の神経線維腫 (nodular plexiform neurofibroma)、び漫性の神経線維腫 (diffuse plexiform neurofibroma) がみられることもある。など) またはびまん性神経線維腫

2. その他 3. 腋窩あるいは鼠径部の症候

皮膚病変—雀卵斑様色素斑、大型の褐色斑、貧血母斑、若年性黄色肉芽腫、(freckling) 有毛性褐青色斑など。

② 骨病変—頭蓋骨・顔面骨の骨欠損、四肢骨の変形・骨折、脊柱・胸郭の変形など。

眼病変—4. 視神経膠腫 (optic pathway glioma)

5. 2 個以上の虹彩小結節 (Lisch nodule)、視神経膠腫など。

6. 特徴的な骨病変の存在 (脊柱・胸郭の変形、四肢骨の変形、頭蓋骨・顔面骨の骨欠損)

7. 家系内 (第一度近親者) に同症

診断のカテゴリー

Definite: A、または B の 7 項目中 2 項目以上を満たす。

<その他の参考所見>

1. 大型の褐色斑

2. 有毛性褐青色斑

3. 若年性黄色肉芽腫

4. 貧血母斑

5. 脳脊髄腫瘍~~＝神経膠腫、脳神経及び脊髄神経の神経線維腫など。~~

6. Unidentified bright object (UBO)

7. 消化管間質腫瘍 (Gastrointestinal stromal tumor: GIST)

8. 褐色細胞腫

9. 悪性末梢神経鞘腫瘍

⑨ 学習障害・注意欠陥多動症

3. 診断のカテゴリ

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

10. 限局性学習症・注意欠如多動症・自閉スペクトラム症

—

○神経線維腫症 II 型

Definite を対象とする。

1. 診断のカテゴリー

Definite 1: MRI 又は CT で両側聴神経腫瘍(前庭神経鞘腫)が見つければ神経線維腫症 II 型と診断存在する。また、

Definite 2: (親・子ども・兄弟姉妹のいずれかが神経線維腫症 II 型のときには、)本人に①、又は②が存在する。

① 片側性の聴神経腫瘍(前庭神経鞘腫)、又は②

①② 神経鞘腫・髄膜腫・神経膠腫・若年性白内障のうちいずれか2種類が存在すれば診断が確定する。

2. 検査所見

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

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

~~— 聴力検査としては、純音聴力検査、語音聴力検査、聴性脳幹反応検査を行う。聴力レベルと前庭神経鞘腫の大きさは必ずしも相関せず、聴力レベルが長期間不変のことや急に悪化することもある。眼科的には白内障検査と視力検査を行う。若年性白内障(*posterior subcapsular lenticular cataract*)は外国では 80% と高率に報告されている。~~

—

<重症度分類>

○神経線維腫症I型

Stage3以上に該当するものを対象とする。

重症度分類

DNB分類	生活機能と社会的活動度
Stage1: D1であって、N0かつB0であるもの	日常・社会生活活動にほとんど問題ない
Stage2: D1又はD2であってN2及びB2を含まないもの	日常・社会生活活動に問題あるが軽度
Stage3: D3であってN0かつB0であるもの	日常生活に軽度の問題があり、社会生活上の問題が大きい
Stage4: D3であってN1又はB1のいずれかを含むもの	日常生活に中等度の問題があり、社会生活上の問題が大きい
Stage5: D4、N2、B2のいずれかを含むもの	身体的異常が高度で、日常生活の支障が大きい

皮膚病変

- D1 色素斑と少数の神経線維腫が存在する
- D2 色素斑と比較的多数の神経線維腫が存在する
- D3 顔面を含めて極めて多数の神経線維腫が存在する
(1cm 程度以上のものがおおむね 1000 個以上、体の一部から全体数を推定して評価してもよい)
- D4 び慢性神経線維腫などによる機能障害や著しい身体的苦痛
又は悪性末梢神経鞘腫瘍の併発あり

神経症状

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

骨病変

- B0 骨病変なし
- B1 軽度ないし中等度の骨病変(手術治療を必要としない脊柱又は四肢骨変形)
- B2 高度の骨病変あり[dystrophic type ないし手術治療を要する難治性の脊柱変形(側弯あるいは後弯)、四肢骨の高度の変形・偽関節・病的骨折、頭蓋骨欠損又は顔面骨欠損]

○神経線維腫症II型-2型

Stage1以上を対象とする。

神経症状

右聴力レベル()dB

右聴力レベル 70dB以上 100dB未満 あり(1点)

右聴力レベル 100dB以上 あり(2点)

左聴力レベル()dB

右聴力レベル 70dB以上 100dB未満 あり(1点)

右聴力レベル 100dB以上 あり(2点)

顔面神経麻痺

一側麻痺 あり(1点)

両側麻痺 あり(2点)

小脳失調————(前庭症状を含む)

あり(1点)

一側又は両側顔面知覚低下 あり(1点)

嚙下障害又は構音障害 あり(2点)

複視 あり(1点)

視力障害

一側失明 あり(2点)

両側失明 あり(4点)

半身麻痺 あり(2点)

失語 あり(2点)

記銘力低下 あり(1点)

痙攣発作 あり(1点)

脊髄症状

軽度脊髄症状 あり(2点)

高度脊髄症状 あり(4点)

重症度分類

	Score 合計	日常生活	社会生活
Stage0	0	ほとんど問題ない	ほとんど問題ない
Stage1	1	軽度の問題あり	軽度の問題あり
Stage2	2	軽度の問題あり	問題あり
Stage3	3	問題あり	重度の問題あり
Stage4	4以上	支障が大きい	重度の問題あり

※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。

315 ネイルパテラ症候群(爪膝蓋骨症候群)／*LMX1B* 関連腎症

○ 概要

1. 概要

ネイルパテラ症候群(爪膝蓋骨症候群)／*LMX1B* 関連腎症は、爪形成不全、膝蓋骨の低形成あるいは無形成、腸骨の角状突起 (iliac horn)、肘関節の異形成を4主徴とする遺伝性疾患である。しばしば腎症を発症し、一部は末期腎不全に進行する。原因は *LMX1B* 遺伝子変異である。

爪、膝蓋骨、腸骨などの変化を伴わず、腎症だけを呈するネイルパテラ症候群様腎症 (nail-patella-like renal disease: NPLRD) や巣状分節性糸球体硬化症患者にも、*LMX1B* 遺伝子変異を原因とする例が存在する。これら一連の疾患群は *LMX1B* 関連腎症と呼ばれる。

2. 原因

ネイルパテラ症候群の原因は *LMX1B* の遺伝子変異である。本症候群の大部分(9割近く)において *LMX1B* 遺伝子変異が同定され、これまでに 130 種類以上の変異が報告されている。

また NPLRD の一部の症例で *LMX1B* 遺伝子変異が同定されている。さらに次世代シーケンス技術の進歩により、巣状分節性糸球体硬化症患者やステロイド抵抗性ネフローゼ症候群患者においても *LMX1B* 変異が見いだされる場合がある。

腎症発症メカニズムとしてはこれらの症例はいずれも *LMX1B* 変異による腎糸球体上皮細胞機能障害が推定される。

3. 症状

(1) ネイルパテラ症候群(爪膝蓋骨症候群)

爪形成不全、膝蓋骨の低形成あるいは無形成、腸骨の角状突起 (iliac horn)、肘関節の異形成がみられるが、このうちの1つあるいは複数の症状のみを呈する場合がある。また緑内障・眼圧亢進が一般集団より高頻度に、より若年でみられる。

約半数に腎症を合併する。症状としては無症候性の蛋白尿や血尿がみられるが、高度蛋白尿やネフローゼ症候群を呈することがある。腎予後については高齢まで比較的保たれる場合が多いとされるものの、若年から腎機能低下を来し、腎不全に至る症例が一部存在する。腎機能低下は高度な蛋白尿を呈する症例に顕著である。

組織学的には光学顕微鏡レベルでは特異的な所見はないが、特徴的な所見としては電子顕微鏡所見では糸球体基底膜が不規則に肥厚し、またその緻密層に虫食い像 (moth-eaten appearance) や III 型コラーゲンの沈着を認める。

(2) *LMX1B* 関連腎症

腎外合併症はなく、腎症(蛋白尿あるいは血尿)、腎機能障害を呈する。ネイルパテラ症候群の腎組織像と同様の電子顕微鏡所見を示す場合と、示さない場合が報告されている。ある。一部の症例では電子顕微鏡所見としてファブリー病でみられるミエリン様構造物(myelin figures)やゼブラ小体(zebra bodies)を認めることがある。小児期から中年期にかけて腎機能が低下し、一部の症例では末期腎不全に至る。

4. 治療法

ネイルパテラ症候群における爪、膝、肘関節の異常に対しては効果的な治療法はない。一部の患者で関節症状や緑内障に対して手術療法が必要になる場合がある。

腎症に対しては特異的な治療法は存在しないが、腎機能に応じた慢性腎疾患の治療を行う。慢性的な糸球体(特に上皮細胞)障害に対し、アンジオテンシン変換酵素阻害薬やアンジオテンシンII受容体拮抗薬などの腎不全予防治療が一定の効果を有すると考えられている。末期腎不全に至った場合には維持透析あるいは腎移植を要する。

5. 予後

腎症が生命予後を規定する。3～5割に腎症を合併する。小児期に発症することも多い。そのうち1～3割で末期腎不全へと進行する。重度の蛋白尿を呈する症例は腎機能が低下しやすい。また腎機能低下症例ではLMX1BのLIMドメインのN末端あるいはホメオドメインに変異を有する症例が多い。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
約 500 人
2. 発病の機構
不明(LMX1B 遺伝子異常によることが明らかになっているが、発病の機構は不明。)
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(腎不全に対する治療や腎代替療法が必要となる場合がある。)
5. 診断基準
あり(日本腎臓学会と研究班が共同で作成した診断基準)
6. 重症度分類
慢性腎臓病重症度分類で重症に該当するもの(下図赤)あるいはいずれの腎機能であっても尿蛋白/クレアチニン比 0.5g/gCr 以上のものを、重症として対象とする。

○ 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
「小児腎領域の希少・難治性疾患群の診療・研究体制の発展」研究班
研究代表者 北里大学医学部小児科学 教授 石倉健司

日本腎臓学会

当該疾病担当者 東京慈恵会医科大学 腎臓・高血圧内科 教授 横尾隆

日本小児科学会

当該疾病担当者 東京大学医学部小児科 講師准教授 張田豊

日本腎臓学会

日本小児腎臓病学会

当該疾病担当者—名古屋大学腎臓内科—准教授—丸山彰—

厚生労働科学研究費補助金—難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)—「LMX1B 関連腎症の
実態調査および診断基準の確立」研究班

研究代表者—東京—北里大学医学部小児科—講師—張田豊

科学 教授 石倉健司

<診断基準>

(1) ネイルパテラ症候群の診断基準

Definite を対象とする。

A. 主項目

爪の低形成あるいは異形成

(手指に多く、特に母指側に強い。足趾にある場合は小指側が強い。程度は完全欠損から低形成まで様々である。三角状の爪半月のみを呈する場合や、縦走る隆起やさじ状爪、変色、割裂等がみられることもある。生下時から認められることが多いが、軽症であると気づかれにくい。)

B. 副項目

1. 膝蓋骨形成不全
2. 肘関節異常
3. 腸骨の角状突起

C. 遺伝学的検査

LMX1B 遺伝子のヘテロ接合体変異

D. 鑑別診断

1. Meier-Gorlin 症候群 (OMIM224690)
2. Genitopatellar 症候群 (OMIM606170)
3. DOOR 症候群 (OMIM220500)
4. 8トリソミーモザイク症候群
5. Coffin-Siris 症候群 (OMIM135900) / BOD 症候群 (OMIM113477)
6. RAPADILINO 症候群 (OMIM266280)

E. 参考項目

1. ネイルパテラ症候群の家族歴
2. 腎障害(血尿、蛋白尿あるいは腎機能障害)
3. 腎糸球体基底膜の特徴的電顕所見

(腎障害があった場合に腎生検を検討するが、本症の診断上は必須ではない。病理像としては腎糸球体基底膜の肥厚と虫食い像(moth-eaten appearance)が特徴的である。肥厚した糸球体基底膜中央の緻密層やメサンギウム基質内に III 型コラーゲン線維の沈着が見られる。これらの線維成分はリンタングステン酸染色あるいはタンニン酸染色で染色される。)

<診断のカテゴリー>

Definite: Aを満たし+Bの1項目以上あるいはCを満たし+Dを除外したもの

(2) *LMX1B* 関連腎症の診断基準

Definite を対象とする。

A. 主項目

1. 腎障害（血尿(定性で1+以上)、蛋白尿(尿蛋白 0.15g/gCr 以上)又は腎機能障害(eGFR<90mL/分/1.73m²以下))
2. ネイルパテラ症候群の診断基準を満たさない。

B. 副項目

腎糸球体基底膜の特徴的電顕所見

(腎生検病理において、腎糸球体基底膜の肥厚と虫食い像(moth-eaten appearance)を認め、さらにリンタングステン酸染色あるいはタンニン酸染色により基底膜内に線維成分が染色される。→糸球体上皮細胞を中心にファブリー病で見られるミエリン様構造物(myelin figures)やゼブラ小体(zebra bodies)を認める場合がある。)

C. 遺伝学的検査

LMX1B 遺伝子のヘテロ接合体変異

注. 尿所見異常あるいは腎機能障害があり、腎生検所見で腎糸球体基底膜の特徴的電顕所見があった場合あるいは常染色体優性遺伝形式を示す家族歴を有する場合に *LMX1B* 遺伝子検査を考慮する。

<診断のカテゴリー>

Definite: Aの2項目+BあるいはCの少なくとも1項目を満たすもの

ただし、腎障害を来す他の原因(腎の形態異常や *LMX1B* 以外の腎疾患の原因となる既知の遺伝子異常)を有するものは除外する。

<重症度分類>

慢性腎臓病重症度分類で重症に該当するもの(下図赤)あるいはいずれの腎機能であっても尿蛋白/クレアチニン比 0.5g/gCr 以上のものを、重症として対象とする。

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	正常または高 値	≥90	緑	黄	オレンジ
	G2	正常または軽 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

重症度は原疾患・GFR区分・蛋白尿区分を合わせたステージにより評価する。CKDの重症度は死亡、末期腎不全、心血管死亡発症のリスクを緑のステージを基準に、黄、オレンジ、赤の順にステージが上昇するほどリスクは上昇する

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	正常または高 値	≥90	緑	黄	オレンジ
	G2	正常または軽 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

重症度は原疾患・GFR区分・蛋白尿区分を合わせたステージにより評価する。CKDの重症度は死亡、末期腎不全、心血管死亡発症のリスクを緑のステージを基準に、黄、オレンジ、赤の順にステージが上昇するほどリスクは上昇する

※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。

41 巨細胞性動脈炎

○ 概要

1. 概要

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

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

2. 原因

原因は不明だが、ウイルスなど微生物感染などの環境因子の存在が疑われ、遺伝要因として HLA-DR-DRB1*04 遺伝子との相関関連が報告されている。

3. 症状

—約3分の2の症例で側頭部の頭痛を認める。下顎顎跛行は約半数-30-40%の症例で認める特徴的な自覚症状である。血管炎による血流低下・消失による虚血性視神経症のため、発症初期に視力・視野異常を呈し、約20%が視力の完全又は部分性の消失を来す。患者の40%にリウマチ性多発筋痛症を認め、リウマチ性多発筋痛症の約15%は巨細胞性動脈炎を合併する。全身症状として発熱(多くの場合は微熱、ときに弛張熱)、倦怠感を約40%の患者で認める。咳嗽、咽頭痛、嘔声などの呼吸器・耳鼻科領域の症状、末梢神経障害を認める。一過性虚血発作、脳梗塞、四肢の末梢神経障害などの神経症状は約15%に出現する。まれに舌梗塞や聴力・前庭障害など耳鼻咽喉科領域の症状も認められる。

大動脈とその分枝部の病変は20%に認められる。画像診断上、約50%に大動脈本幹の病変、あるいは鎖骨下動脈や腋窩動脈の病変を認める。25%程度に大動脈病変による症状徴候を認め、四肢・頸動脈の拍動を触診すること、血管雑音を聴取することが診断上重要である。また、下肢では、約20%に腸骨動脈から浅大腿動脈に病変を認める。大動脈瘤は胸部・腹部に起こる。発症初期に15%認めるが、ゆっくりと増大し、起こり、診断後3~5年以上経てから発見されることがある。巨細胞性動脈炎における胸部及び腹部動脈瘤は健常者のそれぞれ17倍、2.5倍多いと報告されている。

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

4. 治療法

—プレドニゾン治療を開始する。血管炎症候群の診療ガイドラインを参考に治療する(注1)。薬物治療

には副腎皮質ステロイド(ステロイド)を使用する。失明の恐れがある場合には、ステロイドパルス療法を含むステロイド大量療法を行う。経口ステロイドは2～4週間の初期治療の後に漸減する。副腎皮質維持量のステロイド維持量を必要とする症例が多く、維持量のステロイドの漸減は更に慎重に行う。ステロイド抵抗性の症例、ステロイドの漸減に伴い再燃する症例においては、副作用への懸念からステロイド減量が必要な症例においては、IL-6 受容体阻害薬であるトシリズマブ(TGZ)、あるいはメトトレキサート(MTX)*を中心とした免疫抑制薬の併用を検討する。動脈の狭窄病変を認める場合は、失明や脳梗塞を予防するために低用量アスピリンによる抗凝固療法を併用する必要がある。

* 2021 年現在保険適用外であることに留意する。

注1: 治療内容を検討する際には、最新の診療ガイドラインを参考にすること。

5. 予後

—最も留意すべき点は失明に対する配慮であるが、早期からのステロイド治療により防止が可能である。巨細胞性動脈炎患者では胸部大動脈瘤の頻度が高く、平均7年後に認められる高い。定期的画像診断(単純 X 線、CT angiography、MRA、超音波、FDG¹⁸FDG-PET/PET-CT、CT scan など)によって、大動脈径の変化を追跡する。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 7003200 人(研究班による平成 29 年度 高安動脈炎と巨細胞性動脈炎の全国疫学調査)

2. 発病の機構

不明(遺伝要因として HLA-DR*04 遺伝子との相関が示唆される。)

3. 効果的な治療方法

未確立(根治療法なし。)

4. 長期の療養

必要(寛解、再燃を繰り返し慢性の経過をとる。)

5. 診断基準

あり(日本循環器学会、日本リウマチ学会を含む 11 学会関与の診断基準等)

6. 重症度分類

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

○ 情報提供元

「難治性疾患政策研究事業

難治性血管炎の医療水準・患者 QOL 向上に関する調査資する研究班」(難治性血管炎班)

研究代表者 杏林大学医学部第一内科 腎臓・リウマチ針谷正祥 (東京女子医科大学医学部内科学講座 膠原病内科 科学分野 教授 有村義宏)

<診断基準>

Definite を対象とする。

巨細胞性動脈炎の分類基準(1990年、アメリカリウマチ学会による。)

1. 発症年齢が 50 歳以上	臨床症状や検査所見の発現が 50 歳以上
2. 新たに起こった頭痛	新たに出現した又は新たな様相の頭部に限局した頭痛
3. 側頭動脈の異常	側頭動脈の圧痛又は動脈硬化に起因しない側頭動脈の拍動の低下
4. 赤沈の亢進	赤沈が 50mm/時間以上(Westergren 法による。)
5. 動脈生検組織の異常	単核球細胞の浸潤又は肉芽腫を伴う炎症があり、多核巨細胞を伴う。

~~分類目的には、<診断のカテゴリー>~~

~~Definite: 5項目中少なくとも3項目を満たす必要がある。(。)~~

~~※感度 93%、特異度 91%+~~

<重症度分類>

1) Ⅲ度以上又は2)を対象認める場合を重症とする。

巨細胞性動脈炎の重症度分類

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

1) 巨細胞性動脈炎による以下のいずれかの臓器障害を有し、かつ巨細胞性動脈炎に対する副腎皮質ステロイドまたは免疫抑制薬を含む薬物治療を必要とする。

- ① 良好な方の眼の矯正視力が0.3未満
- ② 大動脈瘤または大動脈弁閉鎖不全症
- ③ 下肢又は上肢の虚血性病変
- ④ 活動性の頭蓋病変または大動脈病変

2) 巨細胞性動脈炎による以下のいずれかの臓器障害を有し、かつ巨細胞性動脈炎に対する外科的治療を必要とする。

- ① 下肢又は上肢の虚血性病変のため壊疽になり、血行再建術若しくは切断が必要なもの、又は行ったもの。
- ② 胸部・腹部大動脈瘤、大動脈閉鎖不全症が存在し、外科的手術が必要なもの又は外科治療を行ったもの。

※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。

42 結節性多発動脈炎

○ 概要

1. 概要

動脈は血管径により、大型、中型、小型、毛細血管に分類される。結節性多発動脈炎 (periarteritis polyarteritis nodosa: PAN)は、中型血管を主体として、血管壁に炎症を生じる疾患である。以前は PAN と共に一つの疾患群として捉えられていた顕微鏡的多発血管炎 (microscopic polyangiitis: MPA) は、毛細血管 および細小動・静脈を主体とする疾患であり、現在は、異なる両者は独立した疾患概念とされている。また、抗好中球細胞質抗体 (antineutrophil cytoplasmic antibody: ANCA) も PAN 患者血清中には検出されず、現時点では、この疾患に対する特異性の高い診断マーカーは存在しない。フランスなどでは、B 型肝炎ウイルス感染に伴って発症する症例が相当数報告されているが、本邦ではまれにしか認められない。

PAN は MPA に比較して若干若い年齢層に多く、の平均発症年齢は 55.53 歳で MPA よりも若年で、男女比は 3:1 でやや男性に多い傾向がある 1:1 と男女差は認めない。

2. 原因

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

3. 症状

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

A. 全身症状

全症例の中で、発熱 (38~39°C 以上) が 80.54% に、体重減少が 60 (6 か月で 6 kg 以上減少) が 28% に、高血圧が 20.23% の症例に認められる。発熱に悪寒・戦慄を伴うことはまれである。体重減少は数か月以内に 6kg 以上の減少を来すことが多い。高血圧は、糸球体虚血によるレニン・アンジオテンシン系の活性化により発症腎動脈狭窄に伴う腎血流低下によるレニン・アンジオテンシン系亢進に起因し、悪性高血圧の所見を呈する。

B. 臓器症状

筋肉・関節症状を 80% に、皮膚症状 (紫斑、潰瘍、結節性紅斑) を 60、皮下結節、網状皮斑) を 83% に、筋肉・関節症状を 75% に、腎障害 (急性腎不全、腎炎)・高血圧を 50、末梢神経炎を 49% に、末梢神経炎を 50% に中枢神経症状 (脳梗塞、脳出血) を 25.12% に、肺・胸膜症状を 24% に、それぞれ認める。また、腎障害 (急性腎障害)、消化器症状 (消化管出血、穿孔、梗塞) を 20% に、それぞれ認める。また、心症状 (心筋梗塞、心外膜炎) や肺・胸膜症状、眼症状などを呈することもあるがまれである。

C. 皮膚動脈炎 (皮膚型結節性多発動脈炎)

皮膚に症状が限局する場合、皮膚動脈炎と呼ばれる。皮膚症状以外に発熱を認めることもあり、また皮膚病変近傍の関節痛、筋痛、末梢神経障害を伴うこともある。

4. 治療法

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

腎障害、出血などの消化管病変、心筋病変、中枢神経病変をとまなう重症例に対しては、寛解導入治療としてグルココルチコイドと、静注シクロホスファミドパルス又は経ロシクロホスファミド投与を併用する。重症でない症例に対する寛解導入治療は、グルココルチコイド単独で治療するが、治療効果が不十分の場合、静注シクロホスファミドパルス又はアザチオプリンを追加併用する。

皮膚動脈炎のうち、皮膚潰瘍や壊疽など皮膚症状が難治性もしくは重症な症例に対しては、経ログルココルチコイドを使用しても良い。

注1:治療内容を検討する際には、最新の診療ガイドラインを参考にすること。

5. 予後

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

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

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成24-令和元年度医療受給者証保持者数)
9,6402,273 人(顕微鏡的多発血管炎との合計)
2. 発病の機構
不明(何らかの感染の関与が示唆されている。)
3. 効果的な治療方法
未確立(副腎皮質ステロイド治療などが必要だが、寛解、増悪を繰り返す。)
4. 長期の療養
必要(合併症を含め長期療養が必要。)
5. 診断基準
あり
6. 重症度分類
結節性多発動脈炎の重症度分類を用いて、3度以上-1)又は2)の該当例を対象とする。

○ 情報提供元

難治性疾患等政策研究事業「難治性血管炎に関する調査の医療水準・患者 QOL 向上に資する研究班」

研究代表者 ~~杏林東京女子医科大学第一内科学教室 腎臓・リウマチ医学部内科学講座 膠原病内科 有村~~
~~義宏リウマチ内科学分野 針谷 正祥~~

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

【主要項目】

(1)主要症候

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

(2)組織所見

中・小動脈のフィブリノイド壊死性血管炎の存在

(3)血管造影所見

腹部大動脈分枝(特に腎内小動脈)の多発小動脈瘤と狭窄・閉塞

(4)診断のカテゴリー

①Definite

主要症候のうち2項目以上とあり、かつ組織所見のあるを満たす例

②Probable

以下の(a)、又は(b)を満たす。

(a)主要症候のうち2項目以上とあり、かつ血管造影所見の存在するを満たす例

(b)主要症候のうち①を含む6項目以上存在するを満たす例

(5)参考となる検査所見

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

(6)鑑別診断

- ①顕微鏡的多発血管炎
- ②多発血管炎性肉芽腫症(旧称:ウエゲナー肉芽腫症)
- ③好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(旧称:アレルギー性肉芽腫性血管炎)
- ④川崎病動脈炎
- ⑤膠原病(全身性エリテマトーデス(~~SLE~~)、関節リウマチ(~~RA~~)など)
- ⑥IgA 血管炎(旧称:紫斑病性血管炎ヘノツホ・シェーライン紫斑病)
- ⑦アデノシンデアミナーゼ 2(Adenosine deaminase 2: ADA2)欠損症

【参考事項】

(1)組織学的にⅠ期変性期、Ⅱ期急性炎症期、Ⅲ期肉芽期、Ⅳ期瘢痕期の4つの病期に分類される。

(2)臨床的にⅠ、Ⅱ病期は全身の血管の高度の炎症を反映する症候、Ⅲ、Ⅳ期病変は侵された臓器の虚血を反映する症候を呈する。

(3)除外項目の諸疾患は壊死性血管炎を呈するが、特徴的な症候と検査所見から鑑別できる。

<重症度分類>

1)又は2)を認める場合を重症とする。

1)結節性多発動脈炎による以下の重症度分類において、3度以上を対象とするいずれかの臓器障害を有する。

臓器	障害の内容
腎臓	CKD重症度分類ヒートマップの赤色に該当*1、又は腎血管性高血圧*2。
1度肺	—ステロイドを含む免疫抑制薬の維持量ないしは投薬なしで1年以上病状が安定し、臓器病変及び合併症を認めず日常生活に支障なく寛解状態にある患者(血管拡張剤、降圧剤、抗凝固剤などによる治療は行ってもよい)。特発性間質性肺炎の重症度分類でⅢ度以上に該当*3、又は肺胞出血
心臓	NYHA2度以上の心不全徴候*4
眼	良好な方の眼の矯正視力が0.3未満
2度耳	—ステロイドを含む免疫抑制療法の治療と定期的外来通院を必要とするも、 臓器病変と合併症は併存しても軽微であり、介助なしで日常生活に支障のない患者。両耳の聴力レベルが70デシベル以上、又は一側耳の聴力が90デシベル以上かつ他側耳の聴力レベルが50デシベル以上の聴力障害 平衡機能の著しい障害又は極めて著しい障害*5
腸管	腸管梗塞、消化管出血
3度皮膚・軟部組織	—機能不全に至る臓器病変(腎、肺、心、精神・神経、消化管など)ないし合併症(感染症、圧迫骨折、消化管潰瘍、糖尿病など)を有し、しばしば再燃により入院又は入院に準じた免疫抑制療法ないし合併症に対する治療を必要とし、日常生活に支障を来している患者。臓器病変の程度は注1のa～hのいずれかを認める。四肢の梗塞・潰瘍・壊疽、又はそれらによる四肢の欠損・切断(部位は問わない)
神経	脳血管障害により、modified Rankin Scaleで3以上*6 末梢神経障害により、徒手筋力テストで筋力3以下*7 —臓器の機能と生命予後に深く関わる臓器病変(腎不全、呼吸不全、消化管出血、中枢神経障害、運動障害を伴う末梢神経障害、四肢壊死など)ないしは合併症(重症感染症など)が認められ、免疫抑制療法を含む厳重な治療管理ないし合併症に対する治療を必要とし、少なからず入院治療、時に一部介助を要し、日常生活に支障のある患者。臓器病変の程度は注2のa～hのいずれかを認める。末梢神経障害による2肢以上の知覚異常
5度その他の臓器	—重篤な不可逆性臓器機能不全(腎不全、心不全、呼吸不全、意識障害・認知障害、消化管手術、消化・吸収障害、肝不全など)と重篤な合併症(重症感染症、DICなど)を伴い、入院を含む厳重な治療管理と少なからず介助を必要とし、日常生活が著しく支障を来している患者。これには、

人工透析、在宅酸素療法、経管栄養などの治療を要する患者も含まれる。臓器病変の程度は注3の a~h のいずれかを認める。肝、膵臓の梗塞、胆のう炎、辜丸炎等

—注1:

2) 血管炎の治療に伴う以下のいずれかの合併症を認めること有し、かつ入院治療を必要とする。

- a. 肺線維症により軽度の呼吸不全を認め、 PaO_2 が $60\sim 70\text{Torr}$ 。
- b. NYHA2度の心不全徴候を認め、心電図上陳旧性心筋梗塞、心房細動(粗動)、期外収縮あるいはST低下(0.2mV 以上)の1つ以上認める。
- c. 血清クレアチニン値が $2.5\sim 4.9\text{mg/dL}$ の腎不全。
- d. 両眼の視力の和が $0.09\sim 0.2$ の視力障害。
- e. 拇指を含む2関節以上の指・趾切断。
- f. 末梢神経障害による1肢の機能障害(筋力3)。
- g. 脳血管障害による軽度の片麻痺(筋力4)。
- h. 血管炎による便潜血反応中等度以上陽性、コーヒー残渣物の嘔吐。

—注2: 以下のいずれかを認めること

- a. 肺線維症により中等度の呼吸不全を認め、 PaO_2 が $50\sim 59\text{Torr}$ 。
- b. NYHA 3度の心不全徴候を認め、胸部X線— $\text{CTR}60\%$ 以上、心電図上陳旧性心筋梗塞、脚ブロック、2度以上の房室ブロック、心房細動(粗動)、人口ペースメーカーの装着、のいずれかを認める。
- c. 血清クレアチニン値が $5.0\sim 7.9\text{mg/dL}$ の腎不全。
- d. 両眼の視力の和が $0.02\sim 0.08$ の視力障害。
- e. 1肢以上の手・足関節より中枢側における切断。
- f. 末梢神経障害による2肢の機能障害(筋力3)。
- g. 脳血管障害による著しい片麻痺(筋力3)。
- h. 血管炎による両眼的下血、嘔吐を認める。

—注3: 以下のいずれかを認めること

- a. 肺線維症により高度の呼吸不全を認め、 PaO_2 が 50Torr 未満。
- b. NYHA4度の心不全徴候を認め、胸部X線— $\text{CTR}60\%$ 以上、心電図上陳旧性心筋梗塞、脚ブロック、2度以上の房室ブロック、心房細動(粗動)、人口ペースメーカーの装着のいずれか2以上を認める。
- c. 血清クレアチニン値が 8.0mg/dL の腎不全。
- d. 眼の視力の和が 0.01 以下の視力障害。
- e. 2肢以上の手・足関節より中枢側の切断。
- f. 末梢神経障害による3肢以上の機能障害(筋力3)、又は1肢以上の筋力全廃(筋力2以下)。
- g. 脳血管障害による完全片麻痺(筋力2以下)。
- h. 血管炎による消化管切除術を施行。

・感染症
・圧迫骨折
・骨壊死
・消化性潰瘍

- ・糖尿病
 - ・白内障
 - ・緑内障
 - ・精神症状
-

*1 CKD 重症度分類ヒートマップ

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

*2 腎血管性高血圧

片側もしくは両側の腎動脈またはその分枝の狭窄または閉塞により発症する高血圧である。腎血管性高血圧は若年発症高血圧、治療抵抗性高血圧、悪性高血圧、腹部血管雑音、腎サイズの左右差、レニン-アンジオテンシン系阻害薬での腎機能の悪化などから疑われる。腎動脈狭窄を示す画像検査(腎動脈超音波検査、MR アンギオグラフィー、CT アンギオグラフィー、血管造影検査など)所見、血液・生化学検査所見(血漿レニン活性、アルドステロン値など)から総合的に診断する。

*3 特発性間質性肺炎の重症度分類

重症度分類	安静時動脈血酸素分圧	6分間歩行時 最低SpO ₂
I	80Torr 以上	90 %未満の場合はⅢにする
II	70Torr 以上 80Torr 未満	90 %未満の場合はⅢにする
III	60Torr 以上 70Torr 未満	90 %未満の場合はⅣにする (危険な場合は測定不要)
IV	60Torr 未満	測定不要

※上記の重症度分類でⅢ度以上を重症とする。安静時動脈血酸素分圧でⅢ度以上の条件を満たせば6分間歩行は実施しなくても良い。

*4 NYHA 心機能分類

クラス	自覚症状
I	身体活動を制限する必要はない心疾患患者。通常の身体活動で、疲労、動悸、息切れ、狭心症状が起こらない。
II	身体活動を軽度ないし中等度に制限する必要のある心疾患患者。通常の身体活動で、疲労、動悸、息切れ、狭心症状が起こる。
III	身体活動を高度に制限する必要のある心疾患患者。安静時には何の愁訴もないが、普通以下の身体活動でも疲労、動悸、息切れ、狭心症状が起こる。
IV	身体活動の大部分を制限せざるを得ない心疾患患者。安静時にしていても心不全症状や狭心症状が起こり、少しでも身体活動を行うと症状が増悪する。

NYHA: New York Heart Association

上記分類でⅡ度以上を重症とする。

NYHA 分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

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

※NYHA 分類に厳密に対応する SAS はないが、「室内歩行2METs、通常歩行 3.5METs、ラジオ体操・ストレッチ体操 4METs、速歩5~6METs、階段6~7METs」をおおよその目安として分類した。

*5 身体障害認定の平衡機能障害

ア「平衡機能の極めて著しい障害」(3級)とは、四肢体幹に器質的異常がなく、他覚的に平衡機能障害を認め、閉眼にて起立不能、又は開眼で直線を歩行中 10m以内に転倒若しくは著しくよろめいて歩行を中断せざるを得ないものをいう。

イ「平衡機能の著しい障害」(5級)とは、閉眼で直線を歩行中 10m以内に転倒又は著しくよろめいて歩行を中断せざるを得ないものをいう。

ウ 平衡機能障害の具体的な例は次のとおりである。

- a 末梢迷路性平衡失調
- b 後迷路性及び小脳性平衡失調
- c 外傷又は薬物による平衡失調
- d 中枢性平衡失調

上記分類で、「平衡機能の著しい障害」、「平衡機能の極めて著しい障害」相当の障害を重症とする。

*6 modified Rankin Scale

<u>日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書</u>		
<u>modified Rankin Scale</u>		<u>参考にすべき点</u>
<u>0</u>	<u>全く症候がない</u>	<u>自覚症状及び他覚徴候が共にある状態である</u>
<u>1</u>	<u>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</u>	<u>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</u>
<u>2</u>	<u>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</u>	<u>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</u>
<u>3</u>	<u>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</u>	<u>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</u>
<u>4</u>	<u>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。</u>	<u>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</u>
<u>5</u>	<u>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</u>	<u>常に誰かの介助を必要とする状態である</u>
<u>6</u>	<u>死亡</u>	

日本脳卒中学会版

上記スケールで3以上を重症とする。

*7 徒手筋力テスト

0	筋肉の収縮が観察できない
1	筋肉の収縮は観察できるが関節運動ができない
2	運動可能であるが重力に抗した動きはできない
3	重力に抗した運動が可能だが極めて弱い
4	3と5の間。重力に抗した運動が可能で中等度の筋力低下
5	正常筋力

注: 一般に 5 段階評価と記載されるが、実際には MMT 0 (筋収縮なし) が加わるため 6 段階評価となる。

MMT 4 の範疇に入るが、やや筋力が強めと判断されるものは 4+ と表現する。

上記スケールで 3 以下を重症とする。

※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。

43 顕微鏡的多発血管炎

○ 概要

1. 概要

1994年にChapel Hillで開かれた国際会議において、これそれまで結節性多発動脈炎(periarteritis polyarteritis nodosa: PAN)と診断されていた症例のうち、中型の筋性動脈に局限した壊死性血管炎のみが結節性多発動脈炎と定義され、小血管(毛細血管、細小動・静脈)を主体とした壊死性血管炎は別の疾患群として区別された。後者は、血管壁への免疫複合体沈着がほとんどみられないことと抗好中球細胞質抗体(antineutrophil cytoplasmic antibody: ANCA)陽性率が高いことを特徴とし、ANCA関連血管炎症候群と定義された。このうち、肉芽腫性病変のみられないものが顕微鏡的多発血管炎(microscopic polyangiitis: MPA)と定義され、多発血管炎性肉芽腫症や好酸球性多発血管炎性肉芽腫症と区別される。男女比はほぼ1:1で、好発年齢は55~74歳と高齢者に多い。年間発症率は日本で18.2人/百万人、ドイツにおけるでは3人/百万人から、英国におけるでは8.4人/百万人と報告されている。

2. 原因

原因はいまだに不明である。しかし、好中球の細胞質に含まれる酵素タンパク質であるミエロペルオキシダーゼ(MPO)に対する自己抗体(MPO-ANCA)が高率に検出されることから、他の膠原病と同様に自己免疫異常が背景に存在すると考えられており、このANCAが小型血管の炎症に関わることが分かってきた。日本人集団における遺伝的素因として、HLA-DRB1*09:01はMPAと関連し、HLA-DRB1*13:02はMPAの疾患抵抗性と関連する。

3. 症状

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

4. 治療法

- (1)可能であれば組織生検により血管炎を証明し、可及的早期に確定診断し、迅速に寛解導入療法を開始することが長期的予後を改善する上で重要である。
- (2)一旦寛解導入されたら(治療開始から3~6か月以内が多い)、副腎皮質ステロイドを維持量まで漸減する。寛解導入療法でシクロホスファミドを使用している場合には、他の免疫抑制薬(アザチオプリン、MTX)に変更する。

- ~~(3)生命の危険を伴う最重症例には、シクロホスファミドに加えて血漿交換療法を併用する。~~
- ~~(4)難治例に対する治療薬として、抗 CD20 モノクローナル抗体であるリツキシマブが用いられる。~~
- ~~(5)再燃時には寛解導入療法に準じて治療を行う。~~

~~(1)(6)治療の目標は寛解の導入と維持である。診断、臓器障害・疾患活動性の評価に続いて寛解導入治療を行う。寛解達成後は、寛解維持治療を行う。(注1)~~

~~(2)寛解導入治療では、副腎皮質ステロイド+シクロホスファミドを用いる(静注シクロホスファミドパルスが経口シクロホスファミドよりも優先される)。また、本疾患の治療に対して十分な知識・経験をもつ医師のもとで、リツキシマブの使用が適切と判断される症例においては、副腎皮質ステロイド+シクロホスファミドの代替として副腎皮質ステロイド+リツキシマブを用いても良い。シクロホスファミド、リツキシマブともに使用できない場合で、重症臓器病変がなく腎機能障害が軽微な症例では副腎皮質ステロイド+メトトレキサート*、それ以外の症例では副腎皮質ステロイド+ミコフェノール酸モフェチル*を用いる。~~

~~(3)重症な腎障害を伴う症例の寛解導入治療では、副腎皮質ステロイド+シクロホスファミドに加え血漿交換を併用する。~~

~~(4)(2)において副作用リスクが高いと考えられる場合、限局型で重症臓器合併症がない場合、などでは、副腎皮質ステロイド単独で治療することがある。また、(3)において副作用リスクが高いと考えられる場合は、シクロホスファミドを併用せず副腎皮質ステロイド+血漿交換で治療することがある。~~

~~(5)寛解維持治療では、副腎皮質ステロイドに加えアザチオプリンを併用する。寛解維持治療に用いる他の薬剤として、リツキシマブ、メトトレキサート*、ミコフェノール酸モフェチル*が選択肢となりうる。~~

~~(6)再燃した場合、臓器障害・病態を評価したうえで、再度寛解導入治療を行う。~~

~~(7)細菌感染症・日和見感染症対策を十分に行う。~~

~~* 2021 年現在保険適用外であることに留意する。~~

~~注1:治療内容を検討する際には、最新の診療ガイドラインを参考にすること。~~

5. 予後

治療が行われないと生命に危険が及ぶ。できる限り早期に診断し、適切な寛解導入療法を行えば、**大部分は多くの症例で寛解するを達成できる**。治療開始の遅れ、あるいは初期治療への反応性不良により、臓器の機能障害が残存する場合がある。腎不全を呈する患者では血液透析が必要となる。また、**再燃するなどの可能性**があるので、定期的に専門医の診察と検査を受ける必要がある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成 24 令和元年度医療受給者証保持者数)
—9,610,486 人(結節性多発動脈炎との合計)
2. 発病の機構
—不明(自己免疫異常の関与が示唆される。)
3. 効果的な治療方法
未確立(根治的治療なし。)
4. 長期の療養
—必要(再燃、寛解を繰り返し慢性の経過となる。)

5. 診断基準

あり

~~6. 重症度分類~~

~~——結節性顕微鏡的多発動脈炎血管炎の重症度分類を用いて、3度以上1)又は2)の該当例を対象とする。~~

○ 情報提供元

難治性疾患等政策研究事業「難治性血管炎に関する調査の医療水準・患者 QOL 向上に資する研究班」

研究代表者 ~~杏林東京女子医科大学第一内科学教室 腎臓・リウマチ医学部内科学講座 膠原病内科 有村 義宏~~

リウマチ内科学分野 針谷 正祥

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

【主要項目】

(1)主要症候

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

(2)主要組織所見

細動脈・毛細血管・後毛細血管細静脈の壊死、血管周囲の炎症性細胞浸潤

(3)主要検査所見

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

(4)診断のカテゴリー

①Definite

- (a)主要症候の2項目以上を満たし、かつ組織所見が陽性の例
- (b)主要症候の①及び②を含め2項目以上を満たし、MPO-ANCA が陽性の例

②Probable

- (a)主要症候の3項目を満たす例
- (b)主要症候の1項目と MPO-ANCA 陽性の例

(5)鑑別診断

- ①結節性多発動脈炎
- ②多発血管炎性肉芽腫症(旧称:ウエゲナー肉芽腫症)
- ③好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(旧称:アレルギー性肉芽腫性血管炎/チャージ・ストラウス症候群)
- ④~~川崎動脈炎~~
- ⑤~~膠原病(全身性エリテマトーデス(SLE)、関節リウマチ(RA)など)~~
- ⑥⑤IgA 血管炎(旧称:ヘノツホ・シェーライン紫斑病血管炎)
- ⑥抗糸球体基底膜腎炎(旧称:グッドパスチャー症候群)

【参考事項】

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

<重症度分類>

1)又は2)を認める場合を重症とする。

1)顕微鏡的多発血管炎による以下の重症度分類を用いて、3度以上を対象とするいずれかの臓器障害を有する。

1度 —ステロイドを含む免疫抑制薬の維持量ないしは投薬なしで1年以上病状が安定し、臓器病変及び合併症を認めず日常生活に支障なく寛解状態にある患者(血管拡張剤、降圧剤、抗凝固剤などによる治療は行ってもよい)。

2度臓器	ステロイドを含む免疫抑制療法の治療と定期的外来通院を必要とし、臓器病変と合併症は併存しても軽微であり、介助なしで日常生活に支障のない患者。 <u>障害の内容</u>
3度腎臓	—機能不全に至る臓器病変(腎、肺、心、精神・神経、消化管など)ないし合併症(感染症、圧迫骨折、消化管潰瘍、糖尿病など)を有し、しばしば再燃により入院又は入院に準じた免疫抑制療法ないし合併症に対する治療を必要とし、日常生活に支障を来している患者。臓器病変の程度は注1のa～hのいずれかを認める。 <u>①又は②を満たす場合</u> <u>①CKD重症度分類ヒートマップの赤色に該当*1</u> <u>②いずれの腎機能であっても尿蛋白 0.5g/日以上又は 0.5g/gCr 以上</u>
肺	<u>特発性間質性肺炎の重症度分類でⅢ度以上に該当*2、又は肺胞出血</u>
心臓	<u>NYHA2度以上の心不全徴候*3</u>
眼	<u>良好な方の眼の矯正視力が0.3未満</u>
4度耳	—臓器の機能と生命予後に深く関わる臓器病変(腎不全、呼吸不全、消化管出血、中枢神経障害、運動障害を伴う末梢神経障害、四肢壊死など)ないしは合併症(重症感染症など)が認められ、免疫抑制療法を含む嚴重な治療管理ないし合併症に対する治療を必要とし、少なからず入院治療、時に一部介助を要し、日常生活に支障のある患者。臓器病変の程度は注2のa～hのいずれかを認める。 <u>両耳の聴力レベルが70デシベル以上、又は一側耳の聴力が90デシベル以上かつ他側耳の聴力レベルが50デシベル以上の聴力障害</u> — <u>重篤な不可逆性臓器機能不全(腎不全、心不全、呼吸不全、意識障害・認知障害、消化管手術、消化・吸収障害、肝不全など)と重篤な合併症(重症感染症、DICなど)を伴い、入院を含む嚴重な治療管理と少なからず介助を必要とし、日常生活が著しく支障をきたしている患者。これには、人工透析、在宅酸素療法、経管栄養などの治療を要する患者も含まれる。臓器病変の程度は注3のa～hのいずれかを認める。平衡機能の著しい障害又は極めて著しい障害*4</u>
腸管	<u>腸管梗塞、消化管出血</u>
皮膚・軟部組織	<u>四肢の梗塞・潰瘍・壊疽、又はそれらによる四肢の欠損・切断(部位は問わない)</u>

神経	脳血管障害により、modified Rankin Scale で3以上*5
	末梢神経障害により、徒手筋力テストで筋力3以下*6
	末梢神経障害による2肢以上の知覚異常
	肥厚性硬膜炎

—注1:

2) 血管炎の治療に伴う以下のいずれかの合併症を認めることとし、かつ入院治療を必要とする

- a. 肺線維症により軽度の呼吸不全を認め、 PaO_2 が60～70Torr。
- b. NYHA2度の心不全徴候を認め、心電図上陳旧性心筋梗塞、心房細動(粗動)、期外収縮あるいはST低下(0.2mV以上)の1つ以上認める。
- c. 血清クレアチニン値が2.5～4.9mg/dLの腎不全。
- d. 両眼の視力の和が0.09～0.2の視力障害。
- e. 拇指を含む2関節以上の指・趾切断。
- f. 末梢神経障害による1肢の機能障害(筋力3)。
- g. 脳血管障害による軽度の片麻痺(筋力4)。
- h. 血管炎による便潜血反応中等度以上陽性、コーヒー残渣物の嘔吐。

注2: 以下のいずれかを認めること

- a. 肺線維症により中等度の呼吸不全を認め、 PaO_2 が50～59Torr。
- b. NYHA3度の心不全徴候を認め、胸部X線CTR60%以上、心電図上陳旧性心筋梗塞、脚ブロック、2度以上の房室ブロック、心房細動(粗動)、人口ペースメーカーの装着のいずれかを認める。
- c. 血清クレアチニン値が5.0～7.9mg/dLの腎不全。
- d. 両眼の視力の和が0.02～0.08の視力障害。
- e. 1肢以上の手・足関節より中枢側における切断。
- f. 末梢神経障害による2肢の機能障害(筋力3)。
- g. 脳血管障害による著しい片麻痺(筋力3)。
- h. 血管炎による両眼的下血、嘔吐を認める。

注3: 以下のいずれかを認めること

- a. 肺線維症により高度の呼吸不全を認め、 PaO_2 が50Torr未満。
- b. NYHA4度の心不全徴候を認め、胸部X線CTR60%以上、心電図上陳旧性心筋梗塞、脚ブロック、2度以上の房室ブロック、心房細動(粗動)、人口ペースメーカーの装着のいずれか2以上を認める。
- c. 血清クレアチニン値が8.0mg/dLの腎不全。
- d. 両眼の視力の和が0.01以下の視力障害。
- e. 2肢以上の手・足関節より中枢側の切断。
- f. 末梢神経障害による3肢以上の機能障害(筋力3)、もしくは1肢以上の筋力全廃(筋力2以下)。
- g. 脳血管障害による完全片麻痺(筋力2以下)。
- h. 血管炎による消化管切除術を施行。

・感染症
・圧迫骨折

・骨壊死

・消化性潰瘍

・糖尿病

・白内障

・緑内障

・精神症状

*1 CKD 重症度分類ヒートマップ

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

*2 特発性間質性肺炎の重症度分類

<u>重症度分類</u>	<u>安静時動脈血酸素分圧</u>	<u>6分間歩行時 最低SpO₂</u>
<u>I</u>	<u>80Torr 以上</u>	<u>90 %未満の場合はⅢにする</u>
<u>Ⅱ</u>	<u>70Torr 以上 80Torr 未満</u>	<u>90 %未満の場合はⅢにする</u>
<u>Ⅲ</u>	<u>60Torr 以上 70Torr 未満</u>	<u>90 %未満の場合はⅣにする (危険な場合は測定不要)</u>
<u>Ⅳ</u>	<u>60Torr 未満</u>	<u>測定不要</u>

※上記の重症度分類でⅢ度以上を重症とする。安静時動脈血酸素分圧でⅢ度以上の条件を満たせば6分間歩行は実施しなくても良い。

***3 NYHA 心機能分類**

クラス	自覚症状
I	身体活動を制限する必要はない心疾患患者。通常の身体活動で、疲労、動悸、息切れ、狭心症状が起こらない。
II	身体活動を軽度ないし中等度に制限する必要のある心疾患患者。通常の身体活動で、疲労、動悸、息切れ、狭心症状が起こる。
III	身体活動を高度に制限する必要のある心疾患患者。安静時には何の愁訴もないが、普通以下の身体活動でも疲労、動悸、息切れ、狭心症状が起こる。
IV	身体活動の大部分を制限せざるを得ない心疾患患者。安静時にしていても心不全症状や狭心症状が起こり、少しでも身体活動を行うと症状が増悪する。

NYHA: New York Heart Association

上記分類でⅡ度以上を重症とする。

NYHA 分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

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

※NYHA 分類に厳密に対応する SAS はないが、「室内歩行2METs、通常歩行 3.5METs、ラジオ体操・ストレッチ体操4 METs、速歩5~6METs、階段6~7METs」をおおよその目安として分類した。

***4 身体障害認定の平衡機能障害**

ア「平衡機能の極めて著しい障害」(3級)とは、四肢体幹に器質的異常がなく、他覚的に平衡機能障害を認め、閉眼にて起立不能、又は開眼で直線を歩行中 10m以内に転倒若しくは著しくよろめいて歩行を中断せざるを得ないものをいう。

イ「平衡機能の著しい障害」(5級)とは、閉眼で直線を歩行中 10m以内に転倒又は著しくよろめいて歩行を中断せざるを得ないものをいう。

ウ 平衡機能障害の具体的な例は次のとおりである。

- a 末梢迷路性平衡失調
- b 後迷路性及び小脳性平衡失調
- c 外傷又は薬物による平衡失調
- d 中枢性平衡失調

上記分類で、「平衡機能の著しい障害」、「平衡機能の極めて著しい障害」相当の障害を重症とする。

*5 modified Rankin Scale

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がない状態である
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

上記スケールで3以上を重症とする。

*6 徒手筋力テスト

0	筋肉の収縮が観察できない
1	筋肉の収縮は観察できるが関節運動ができない
2	運動可能であるが重力に抗した動きはできない
3	重力に抗した運動が可能だが極めて弱い
4	3と5の中間。重力に抗した運動が可能で中等度の筋力低下
5	正常筋力

注: 一般に 5 段階評価と記載されるが、実際には MMT 0 (筋収縮なし) が加わるため 6 段階評価となる。

MMT 4 の範疇に入るが、やや筋力が強めと判断されるものは 4+ と表現する。

上記スケールで 3 以下を重症とする。

※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。

44 多発血管炎性肉芽腫症

○ 概要

1. 概要

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

2. 原因

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

欧米では特定のヨーロッパ系集団において HLA 抗原をもつ人に発症しやすい-DPB1*04との知見もある関連が報告されているが、我が国では特定の HLA 抗原との関連は見出されていない。最近、PR3-ANCA が、発症要因のひとつとして注目されている。PR3-ANCAと炎症性サイトカインの存在下に好中球が活性化され、血管壁に固着した好中球より活性酸素や蛋白分解酵素が放出されて血管炎や肉芽腫性炎症を起こすと考えられている。

3. 症状

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

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

4. 治療法

- (1)——ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン(厚生労働省難治性疾患克服研究事業、2013年)を参考に治療の目標は寛解の導入と維持である。診断、臓器障害・疾患活動性の評価に続いて寛解導入治療を行う。寛解達成後は、寛解維持治療を行う。(注1)
- (2) 寛解導入治療では、副腎皮質ステロイドと+シクロホスファミドの併用で寛解導入治療を開始する。上気道症状の強い例には、スルファメトキサゾール・トリメプリム(ST)合剤を併用することもある。寛解達成後には寛解維持療法として、を用いる(静注シクロホスファミドパルスが経口シクロホスファミドをよりも優先される)。また、本疾患の治療に対して十分な知識・経験をもつ医師のもとで、リツキシマブの使用が適切と

判断される症例においては、副腎皮質ステロイド+シクロホスファミドの代替として副腎皮質ステロイド+リツキシマブを用いても良い。シクロホスファミド、リツキシマブともに使用できない場合で、重症臓器病変がなく腎機能障害が軽微な症例では副腎皮質ステロイド+メトトレキサート*、それ以外の症例では副腎皮質ステロイド+ミコフェノール酸モフェチル*を用いる。

(3) 重症な腎障害を伴う症例の寛解導入治療では、副腎皮質ステロイド+シクロホスファミドに加え血漿交換を併用する。

(4) (2)において副作用リスクが高いと考えられる場合、限局型で重症臓器合併症がない場合、などでは、副腎皮質ステロイド単独で治療することがある。また、(3)において副作用リスクが高いと考えられる場合は、シクロホスファミドを併用せず副腎皮質ステロイド+血漿交換で治療することがある。

(5) 寛解維持治療では、副腎皮質ステロイドに加えアザチオプリンかメトトレキサートに変更し、低用量の副腎皮質ステロイドとの併用を行うことが望ましい。する。寛解維持治療に用いる他の薬剤として、リツキシマブ、メトトレキサート*、ミコフェノール酸モフェチル*が選択肢となりうる。

(1)(6) 再燃した場合は、疾患活動性に応じた再寛解導入治療を行う。難治例に対する治療薬として、抗CD20モノクローナル抗体であるリツキシマブが用いられる、臓器障害・病態を評価したうえで、再度寛解導入治療を行う。

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

* 2021年現在保険適用外であることに留意する。

注1:治療内容を検討する際には、最新の診療ガイドラインを参考にすること。

5. 予後

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

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

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成24-令和元年度医療受給者証保持者数)

1,942,879 人

2. 発病の機構

不明

3. 効果的な治療方法

未確立(根治療法なし。)

4. 長期の療養

必要(再燃と寛解を繰り返し、慢性の経過をとる。)

5. 診断基準

あり

—6. 重症度分類

多発血管炎性肉芽腫の重症度分類を用いて3度以上、1)又は 2)の該当例を対象とする。

○ 情報提供元

難治性疾患等政策研究事業「難治性血管炎の医療水準・患者 QOL 向上に関する調査資する研究班」

研究代表者 東京女子医科大学附属医学部内科学講座膠原病リウマチ痛風センター—リウマチ性疾患薬剤疫学研究部門——リウマチ内科学分野 針谷 正祥

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

1. 主要症状

(1)上気道(E)の症状

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

(2)肺(L)の症状

L:血痰、咳嗽、呼吸困難

(3)腎(K)の症状

血尿、蛋白尿、急速に進行する腎不全、浮腫、高血圧

(4)血管炎による症状

①全身症状:発熱(38°C以上、2週間以上)、体重減少(6か月以内に6kg以上)

②臓器症状:紫斑、多関節炎(痛)、上強膜炎、多発性単神経炎、虚血性心疾患(狭心症・心筋梗塞)、消化管出血(吐血・下血)、胸膜炎

2. 主要組織所見

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

3. 主要検査所見

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

4. 診断のカテゴリー

(1) Definite

(a)上気道(E)、肺(L)、腎(K)のそれぞれ1臓器症状を含め主要症状の3項目以上を示す例

(b)上気道(E)、肺(L)、腎(K)、血管炎による主要症状の2項目以上及び、組織所見①、②、③の1項目以上を示す例

(c)上気道(E)、肺(L)、腎(K)、血管炎による主要症状の1項目以上と組織所見①、②、③の1項目以上及びC(PR-3) ANCA 陽性の例

(2) Probable

(a)上気道(E)、肺(L)、腎(K)、血管炎による主要症状のうち2項目以上の症状を示す例

(b)上気道(E)、肺(L)、腎(K)、血管炎による主要症状の**いずれか**1項目及び、組織所見①、②、③の**1項目以上を示す例**
項目を示す例

(c)上気道(E)、肺(L)、腎(K)、血管炎による主要症状の**いずれか**1項目とC(PR-3) ANCA 陽性を示す例

5. 参考となる検査所見

- ①白血球、CRPの上昇
- ②BUN、血清クレアチニンの上昇

6. 識別鑑別診断

- ①E、Lの他の原因による肉芽腫性疾患(サルコイドーシスなど)
- ②他の血管炎症候群(顕微鏡的多発血管炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(チャーグ・ストラウス(Churg-Strauss)症候群)、結節性多発動脈炎、抗糸球体基底膜腎炎(グッドパスチャー症候群)、結節性多発動脈炎など)

7. 参考事項

- ① 上気道(E)、肺(L)、腎(K)の全てが揃っている例は全身型、上気道(E)、下気道(L)のうち単数又は2つの臓器にとどまる例を限局型と呼ぶ。
- ② 全身型はE、L、Kの順に症状が発現することが多い。
- ③ 発症後しばらくすると、E、Lの病変に黄色ぶどう球菌を主とする感染症を合併しやすい。
- ④ E、Lの肉芽腫による占拠性病変の診断にCT、MRI、~~シンチ検査~~が有用である。
- ⑤ PR3-ANCAの力価は疾患活動性と平行しやすい。日本では多発血管炎性肉芽腫症の患者の半数はMPO-ANCA陽性を認める例もである。

<重症度分類>

○1)又は2)を認める場合を重症とする。

1)多発血管炎性肉芽腫症による以下の重症度分類を用いて3度以上を対象とするいずれかの臓器障害を有する。

臓器	障害の内容
1度腎臓	—上気道(鼻、耳、眼、咽喉頭など)および下気道(肺)のいずれか1臓器以上の症状を示すが、免疫抑制療法(ステロイド、免疫抑制薬)の維持量あるいは投薬なしに1年以上活動性の血管炎症状を認めず、寛解状態にあり、血管炎症状による非可逆的な臓器障害を伴わず、日常生活(家庭生活や社会生活)に支障のない患者。 <u>①又は②を満たす場合</u> ①CKD重症度分類ヒートマップの赤色に該当*1 ②いずれの腎機能であっても尿蛋白 0.5g/日以上又は 0.5g/gCr 以上
肺	特発性間質性肺炎の重症度分類で III 度以上に該当*2、又は肺泡出血、又は気道狭窄
心臓	NYHA2 度以上の心不全徴候*3
眼	良好な方の眼の矯正視力が 0.3 未満
2度耳	—上気道(鼻、耳、眼、咽喉頭など)及び下気道(肺)のいずれか2臓器以上の症状を示し、免疫抑制療法を必要とし定期的外来通院を必要とするが血管炎症状による軽度の非可逆的な臓器障害(鞍鼻、副鼻腔炎など)及び合併症は軽微であり、介助なしで日常生活(家庭生活や社会生活)を過ごせる患者。 <u>両耳の聴力レベルが 70 デシベル以上か、又は一側耳の聴力が 90 デシベル以上かつ他側耳の聴力レベルが 50 デシベル以上の聴力障害</u>
3度耳	—上気道(鼻、耳、眼、咽喉頭など)及び下気道(肺)、腎臓障害あるいはその他の臓器の血管炎症候により、非可逆的な臓器障害 ^{*1} ないし合併症を有し、しばしば再燃により入院又は入院に準じた免疫抑制療法を必要とし、日常生活(家庭生活や社会生活)に支障を来す患者。 <u>平衡機能の著しい障害、又は極めて著しい障害*4</u>
腸管	腸管梗塞、消化管出血
皮膚・軟部組織	四肢の梗塞・潰瘍・壊疽、又はそれらによる四肢の欠損・切断(部位は問わない)
4度神経	—上気道(鼻、耳、眼、咽喉頭など)及び下気道(肺)、腎臓障害あるいはその他の臓器の血管炎症候により、生命予後に深く関与する非可逆的な臓器障害 ^{*2} ないし重篤な合併症(重症感染症など)を有し、強力な免疫抑制療法と臓器障害、合併症に対して、3か月以上の入院治療を必要とし、日常生活(家庭生活や社会生活)に一部介助を必要とする患者。 <u>脳血管障害により、modified Rankin Scale で3以上*5</u> <u>末梢神経障害により、徒手筋力テストで筋力3以下*6</u>

	<p>—血管炎症状による生命維持に重要な臓器の非可逆的な臓器障害^{※3}と重篤な合併症(重症感染症、DIC など)を伴い、原則として常時入院治療による嚴重な治療管理と日常生活に絶えざる介助を必要とする患者。これには、人工透析、在宅酸素療法、経管栄養などの治療を必要とする患者も含まれる。末梢神経障害による2肢以上の知覚異常</p>
	<p>肥厚性硬膜炎</p>

2) 血管炎の治療に伴う以下のいずれかの合併症を有し、かつ入院治療を必要とする。

<p>※1: 以下のいずれかを認めること</p> <p>a. 下気道の障害により軽度の呼吸不全(PaO_2 60~70Torr)を認める。</p> <p>b. 血清クレアチニン値が 2.5~4.9mg/dL 程度の腎不全。</p> <p>c. NYHA2度の心不全徴候を認める。</p> <p>d. 脳血管障害による軽度の片麻痺(筋力4)。</p> <p>e. 末梢神経障害による1肢の機能障害(筋力3)。</p> <p>f. 両眼の視力の和が 0.09~0.2 の視力障害。・感染症</p> <p>・<u>圧迫骨折</u></p> <p>・<u>骨壊死</u></p> <p>・<u>消化性潰瘍</u></p> <p>・<u>糖尿病</u></p> <p>・<u>白内障</u></p> <p>・<u>緑内障</u></p> <p>・<u>精神症状</u></p>
--

*1 CKD 重症度分類ヒートマップ

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

*2 特発性間質性肺炎の重症度分類

<u>重症度分類</u>	<u>安静時動脈血酸素分圧</u>	<u>6分間歩行時 最低SpO₂</u>
<u>I</u>	<u>80Torr 以上</u>	<u>90 %未満の場合はⅢにする</u>
<u>Ⅱ</u>	<u>70Torr 以上 80Torr 未満</u>	<u>90 %未満の場合はⅢにする</u>
<u>Ⅲ</u>	<u>60Torr 以上 70Torr 未満</u>	<u>90 %未満の場合はⅣにする</u> <u>(危険な場合は測定不要)</u>
<u>Ⅳ</u>	<u>60Torr 未満</u>	<u>測定不要</u>

※上記の重症度分類でⅢ度以上を重症とする。安静時動脈血酸素分圧でⅢ度以上の条件を満たせば6分間歩行は実施しなくても良い。

***3 NYHA 心機能分類**

クラス	自覚症状
I	身体活動を制限する必要はない心疾患患者。通常の身体活動で、疲労、動悸、息切れ、狭心症状が起こらない。
II	身体活動を軽度ないし中等度に制限する必要のある心疾患患者。通常の身体活動で、疲労、動悸、息切れ、狭心症状が起こる。
III	身体活動を高度に制限する必要のある心疾患患者。安静時には何の愁訴もないが、普通以下の身体活動でも疲労、動悸、息切れ、狭心症状が起こる。
IV	身体活動の大部分を制限せざるを得ない心疾患患者。安静時にしていても心不全症状や狭心症状が起こり、少しでも身体活動を行うと症状が増悪する。

NYHA: New York Heart Association

上記分類でⅡ度以上を重症とする。

NYHA 分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

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

※NYHA 分類に厳密に対応する SAS はないが、「室内歩行2METs、通常歩行 3.5METs、ラジオ体操・ストレッチ体操4 METs、速歩5~6METs、階段6~7METs」をおおよその目安として分類した。

***4 身体障害認定の平衡機能障害**

ア「平衡機能の極めて著しい障害」(3級)とは、四肢体幹に器質的異常がなく、他覚的に平衡機能障害を認め、閉眼にて起立不能、又は開眼で直線を歩行中 10m以内に転倒若しくは著しくよろめいて歩行を中断せざるを得ないものをいう。

イ「平衡機能の著しい障害」(5級)とは、閉眼で直線を歩行中 10m以内に転倒又は著しくよろめいて歩行を中断せざるを得ないものをいう。

ウ 平衡機能障害の具体的な例は次のとおりである。

- a 末梢迷路性平衡失調
- b 後迷路性及び小脳性平衡失調
- c 外傷又は薬物による平衡失調
- d 中枢性平衡失調

上記分類で、「平衡機能の著しい障害」、「平衡機能の極めて著しい障害」相当の障害を重症とする。

*5 modified Rankin Scale

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でない状態である
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

上記スケールで3以上を重症とする。

*6 徒手筋力テスト

0	筋肉の収縮が観察できない
1	筋肉の収縮は観察できるが関節運動ができない
2	運動可能であるが重力に抗した動きはできない
3	重力に抗した運動が可能だが極めて弱い
4	3と5の中間。重力に抗した運動が可能で中等度の筋力低下
5	正常筋力

注: 一般に 5 段階評価と記載されるが、実際には MMT 0 (筋収縮なし) が加わるため 6 段階評価となる。

MMT 4 の範疇に入るが、やや筋力が強めと判断されるものは 4+ と表現する。

上記スケールで 3 以下を重症とする。

※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。

45 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症

○ 概要

1. 概要

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

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

— 2008 年の全国調査では、我が国における年間新規患者数は、約 100 例と推定されている。で、年間の医療施設受診者は、約 1,800 例と推定されている。しかし近年の指定難病受給者証所持者数で見ると患者数はこれよりも多いと推察される。

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

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

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

2. 原因

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

3. 症状

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

4. 治療法

— 初回および再燃例の寛解導入療法として、軽・中等度症例は、プレドニゾロンで治療する。原則プレドニゾロン単独で治療する。プレドニゾロン単独での治療が効果不十分な場合、免疫抑制薬（静注シクロホスファミドパルス療法など）の併用を行う。これらの既存治療に抵抗性の場合、メポリズマブ（抗 IL-5 抗体）の併用を推奨する。重症例では、ステロイドパルス療法あるいは、免疫抑制薬（静注シクロホスファミドパルス療法など）を併用する。

寛解維持療法においては、免疫抑制薬を併用する場合はメトレキサート（2021 年現在保険適用外）やアザチプリンなどの併用を検討する。メポリズマブで寛解導入した場合、メポリズマブ継続で寛解維持してもある。副腎皮質ステロイドに良い。

治療抵抗性の末梢神経障害に対してガンマグロブリン大量静注療法が用いられる。

注1: 治療内容を検討する際には、最新の診療ガイドライン等を参考にすること。

5. 予後

上記の治療により、約 90% の症例は 6 か月以内に寛解に至るが、継続加療を要する。残りの約 10% は治療抵抗性であり、副腎皮質ステロイド単独による完全寛解は難しく、寛解・増悪軽快と再燃を繰り返す。この内の 40% 一部は重篤症例で、重症生命予後にも関わる重篤な合併症を併発するか、重大な後遺症を残すか死に至ることがある。寛解例でも、多発性単神経炎による末梢神経症状が遷延残存する場合や、時に血管炎が再発を来す症例があるので、また、長期の副腎皮質ステロイド治療による合併症には注意を要する。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

— 約 1,800 人（研究班による）

令和元年度の指定難病受給者証所持者数は 4,207 名

2. 発病の機構

不明（アレルギー機序が示唆される。）

3. 効果的な治療方法

未確立

4. 長期の療養

必要（寛解、再燃を繰り返し慢性の経過をとる。）

5. 診断基準

あり（日本循環器学会、日本リウマチ学会を含む 11 学会関与の診断基準）

—6. 重症度分類

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の重症度分類を用いて、3度以上-1)又は 2)の該当例を対象とする。

○ 情報提供元

難治性疾患等政策研究事業「難治性血管炎の医療水準・患者 QOL 向上に関する調査資する研究班」

研究代表者 ~~杏林東京女子医科大学第一内科学教室 腎臓・リウマチ医学部内科学講座膠原病内科 教授~~
~~有村義宏リウマチ内科学分野 針谷 正祥~~

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

1. 主要臨床所見

- (1)気管支喘息あるいはアレルギー性鼻炎
- (2)好酸球増加(末梢血白血球の10%以上、又は1500/ μ L以上)
- (3)血管炎による症状:発熱(38°C 以上、2週間以上)、体重減少(6か月以内に6kg以上)、多発性単神経炎、消化管出血、多関節痛(炎)、筋肉痛(筋力低下)、紫斑のいずれか1つ以上

2. 臨床経過の特徴

主要臨床所見(1)、(2)が先行し、(3)が発症する。

3. 主要組織所見

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

4. 診断のカテゴリー

(1)Definite

- (a) 1. 主要臨床所見3項目を満たし、かつ3. 主要組織所見の1項目を満たす場合
- (b) 1. 主要臨床所見3項目を満たし、かつ2. 臨床経過の特徴を示した場合

(2)Probable

- (a) 1. 主要臨床所見1項目 及びを満たし、かつ3. 主要組織所見の1項目を満たす場合
- (b) 1. 主要臨床所見を3項目満たすが、2. 臨床経過の特徴を示さない場合

5. 参考となる所見

- (1)白血球増加(≥ 1 万/ μL)
- (2)血小板増加(≥ 40 万/ μL)
- (3)血清IgE増加(≥ 600 U/mL)
- (4)MPO-ANCA陽性
- (5)リウマトイド因子陽性
- (6)(画像所見上の)肺浸潤陰影

<重症度分類>

①)又は2)を認める場合を重症とする。

1)好酸球性多発血管炎性肉芽腫症による以下の重症度分類を用いて3度以上を対象とするいずれかの臓器障害を有する。

臓器	障害の内容
1度腎臓	—免疫抑制療法(ステロイド、免疫抑制薬)の維持量あるいは投薬なしに1年以上血管炎症状 ^{*1} を認めず、寛解状態にあり、血管炎による不可逆的な臓器障害を伴わず、日常生活(家庭生活や社会生活)に支障のない患者。①又は②を満たす場合 ①CKD重症度分類ヒートマップの赤色に該当*1 ②いずれの腎機能であっても尿蛋白 0.5g/日以上又は 0.5g/gCr 以上
肺	特発性間質性肺炎の重症度分類でⅢ度以上に該当*2 又は肺胞出血
心臓	NYHA2 度以上の心不全徴候*3
眼	良好な方の眼の矯正視力が 0.3 未満
2度耳	免疫抑制療法を必要とし定期的外来通院を必要とするが血管炎による軽度の不可逆的な臓器障害(鞍鼻、副鼻腔炎、末梢神経障害など)及び合併症は軽微であり、介助なしで日常生活(家庭生活や社会生活)を過ごせる患者。両耳の聴力レベルが 70 デシベル以上、又は一側耳の聴力が 90 デシベル以上かつ他側耳の聴力レベルが 50 デシベル以上の聴力障害
耳	平衡機能の著しい障害、又は極めて著しい障害*4
腸管	腸管梗塞、消化管出血
皮膚・軟部組織	四肢の梗塞・潰瘍・壊疽、又はそれらによる四肢の欠損・切断(部位は問わない)
3度神経	—血管炎により、不可逆的な臓器障害 ^{*2} ないし合併症を有し、しばしば再燃により入院又は入院に準じた免疫抑制療法を必要とし、日常生活(家庭生活や社会生活)に支障を来す患者。脳血管障害により、modified Rankin Scale で3以上*5 —血管炎により、生命予後に深く関与する不可逆的な臓器障害 ^{*3} ないし重篤な合併症(重症感染症など)を有し、強力な免疫抑制療法と臓器障害、合併症に対して、1か月以上の入院治療を必要とし、日常生活(家庭生活や社会生活)に大きな支障を来し、しばしば介助を必要とする患者。末梢神経障害により、徒手筋力テストで筋力3以下*6 —血管炎症状による生命維持に重要な臓器の非可逆的な臓器障害 ^{*3} と重篤な合併症(重症感染症、DIC など)を伴い、原則として常時入院治療による厳重な治療管理と日常生活に絶えざる介助を必要とする患者。これには、人工透析、在宅酸素療法、経管栄養などの治療を必要とする患者も含まれる。末梢神経障害による2肢以上の知覚異常
肺(喘息)	重症持続型以上の気管支喘息*7

2) 血管炎の治療に伴う以下のいずれかの合併症を有し、かつ入院治療を必要とする

※1: 血管炎症状

以下のいずれかを認めること。

- a. 発熱(38°C以上、2週間以上)
- b. 体重減少(6か月以内に6kg以上)
- c. 関節痛・筋痛
- d. 多発性単神経炎
- e. 副鼻腔炎
- f. 紫斑、手指・足趾・感染症

・圧迫骨折

・骨壊死

・消化性潰瘍

g. 肺浸潤影または間質陰影を伴う喘鳴、咳嗽などの呼吸器症状

h. NYHA2度の心不全徴候。

i. 虚血による腹痛

j. 蛋白尿、血尿、腎機能異常

・糖尿病

・白内障

・緑内障

・精神症状

*1 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

*2 特発性間質性肺炎の重症度分類

重症度分類	安静時動脈血酸素分圧	6分間歩行時 最低SpO ₂
I	80Torr 以上	90 %未満の場合はⅢにする
II	70Torr 以上 80Torr 未満	90 %未満の場合はⅢにする
III	60Torr 以上 70Torr 未満	90 %未満の場合はⅣにする (危険な場合は測定不要)
IV	60Torr 未満	測定不要

※上記の重症度分類でⅢ度以上を重症とする。安静時動脈血酸素分圧でⅢ度以上の条件を満たせば6分間歩行は実施しなくても良い。

***3 NYHA 心機能分類**

クラス	自覚症状
I	身体活動を制限する必要はない心疾患患者。通常の身体活動で、疲労、動悸、息切れ、狭心症状が起こらない。
II	身体活動を軽度ないし中等度に制限する必要のある心疾患患者。通常の身体活動で、疲労、動悸、息切れ、狭心症状が起こる。
III	身体活動を高度に制限する必要のある心疾患患者。安静時には何の愁訴もないが、普通以下の身体活動でも疲労、動悸、息切れ、狭心症状が起こる。
IV	身体活動の大部分を制限せざるを得ない心疾患患者。安静時にしていても心不全症状や狭心症状が起こり、少しでも身体活動を行うと症状が増悪する。

NYHA: New York Heart Association

上記分類でⅡ度以上を重症とする。

NYHA 分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

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

※NYHA 分類に厳密に対応する SAS はないが、「室内歩行2METs、通常歩行 3.5METs、ラジオ体操・ストレッチ体操4 METs、速歩5~6METs、階段6~7METs」をおおよその目安として分類した。

***4 身体障害認定の平衡機能障害**

ア「平衡機能の極めて著しい障害」(3級)とは、四肢体幹に器質的異常がなく、他覚的に平衡機能障害を認め、閉眼にて起立不能、又は開眼で直線を歩行中 10m以内に転倒若しくは著しくよろめいて歩行を中断せざるを得ないものをいう。

イ「平衡機能の著しい障害」(5級)とは、閉眼で直線を歩行中 10m以内に転倒又は著しくよろめいて歩行を中断せざるを得ないものをいう。

ウ 平衡機能障害の具体的な例は次のとおりである。

- a 末梢迷路性平衡失調
- b 後迷路性及び小脳性平衡失調
- c 外傷又は薬物による平衡失調
- d 中枢性平衡失調

上記分類で、「平衡機能の著しい障害」、「平衡機能の極めて著しい障害」相当の障害を重症とする。

*5 modified Rankin Scale

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がない状態である
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

上記スケールで3以上を重症とする。

*6 徒手筋力テスト

0	筋肉の収縮が観察できない
1	筋肉の収縮は観察できるが関節運動ができない
2	運動可能であるが重力に抗した動きはできない
3	重力に抗した運動が可能だが極めて弱い
4	3と5の間。重力に抗した運動が可能で中等度の筋力低下
5	正常筋力

注: 一般に 5 段階評価と記載されるが、実際には MMT 0 (筋収縮なし) が加わるため 6 段階評価となる。

MMT 4 の範疇に入るが、やや筋力が強めと判断されるものは 4+ と表現する。

上記スケールで 3 以下を重症とする。

***7 喘息予防・管理ガイドラインによる気管支喘息の重症度分類**

現在の治療における 患者の症状	現在の治療ステップ			
	治療ステップ1	治療ステップ2	治療ステップ3	治療ステップ4
<u>コントロールされた状態*1</u> ・ <u>症状を認めない</u> ・ <u>夜間症状を認めない</u>	軽症間欠型	軽症持続型	中等症持続型	重症持続型
<u>軽症間欠型相当*2</u> ・ <u>症状が週1回未満である</u> ・ <u>症状は軽度で短い</u> ・ <u>夜間症状は月に2回未満である</u>	軽症間欠型	軽症持続型	中等症持続型	重症持続型
<u>軽症持続型相当*3</u> ・ <u>症状が週1回以上、しかし毎日ではない</u> ・ <u>症状が月1回以上で日常生活や睡眠が妨げられる</u> ・ <u>夜間症状が月2回以上ある</u>	軽症持続型	中等症持続型	重症持続型	重症持続型
<u>中等症持続型相当*3</u> ・ <u>症状が毎日ある</u> ・ <u>短時間作用性吸入β_2刺激薬がほとんど毎日必要である</u> ・ <u>週1回以上、日常生活や睡眠が妨げられる</u> ・ <u>夜間症状が週1回以上ある</u>	中等症持続型	重症持続型	重症持続型	最重症持続型
<u>重症持続型相当*3</u> ・ <u>治療下でもしばしば増悪する</u> ・ <u>症状が毎日ある</u> ・ <u>日常生活が制限される</u> ・ <u>夜間症状がしばしばある</u>	重症持続型	重症持続型	重症持続型	最重症持続型

*1:コントロールされた状態が3～6ヵ月以上維持されていれば、治療のステップダウンを考慮する。

*2:各治療ステップにおける治療内容を強化する。

*3:治療のアドヒアランスを確認し、必要に応じ是正して治療をステップアップする。

上記分類で重症持続型以上を重症とする。

※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。

46 悪性関節リウマチ

○ 概要

1. 概要

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

2. 原因

関節リウマチと同様に病因は不明である。悪性関節リウマチ患者の関節リウマチの家族内発症は 12% にみられ、体質・遺伝性が示唆されるが、遺伝性疾患といえるほどの強い遺伝性はない。HLA 抗原との関係では、みられる。関節リウマチは HLA-DR4 との相関 (HLA-DRB1*0401) との関連 が指摘されているが、悪性関節リウマチではその相関関連がより強い。

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

3. 症状

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

末梢動脈炎型では皮膚の潰瘍、梗塞、又は四肢先端の壊死や壊疽を主症状とする。

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

4. 治療法

悪性関節リウマチに伴う関節外病変の制御、及び関節の構造的変化と身体機能低下の進行抑制を目標に治療する。悪性関節リウマチの薬物治療には、ステロイドグルココルチコイド、メトトレキサートをはじめとする疾患修飾性抗従来型抗リウマチ薬、生物学的製剤、学的抗リウマチ薬、分子標的型合成抗リウマチ薬、シクロフォスファミドやアザチオプリンなどの免疫抑制薬、抗凝固剤などがあり、その他血漿交換療法も行われる。治療法の選択は臨床病態により異なる。

(1) 全身症状 (血管炎による臓器病変があり漿膜炎や上強膜炎などの関節外病変や発熱、体重減少を伴う) を伴うリウマトイド血管炎の寛解導入治療では、抗リウマチ薬あるいはグルココルチコイド単独よりも、グ

ルコルチコイド＋静注シクロホスファミドパルスを用いる。

(2)皮膚に限局したリウマトイド血管炎の寛解導入治療では、抗リウマチ薬単独よりもグルコルチコイド＋アザチオプリンを用いる。

(3)治療抵抗性あるいは再発性のリウマトイド血管炎では、TNF 阻害薬あるいはリツキシマブ*の使用を考慮する。

* 2021 年現在保険適用外であることに留意する。

注1:治療内容を検討する際には、最新の診療ガイドライン等を参考にすること。

5. 予後

悪性関節リウマチの転帰は、軽快 21%、不変 26%、悪化 31%、死亡 14%、不明・その他8%との最近 2002 年の本邦の疫学調査成績がある。死因は呼吸不全が最も多く、次いで感染症の合併、心不全、腎不全などが挙げられるあげられる。2017 年の Kishore らの報告によれば、積極的な治療アプローチにもかかわらず、リウマトイド血管炎の死亡率は以前と同様である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成 24 令和元年度医療受給者証保持者数)

62555,246 人

2. 発病の機構

不明

3. 効果的な治療方法

未確立(根治療法なし。)

4. 長期の療養

必要(身体機能低下の進行抑制を目標に治療が必要である。)

5. 診断基準

あり

—6. 重症度分類

悪性関節リウマチの重症度分類を用いて、3度以上-1)又は 2)の該当例を医療費助成の対象とする。

○ 情報提供元

難治性疾患等政策研究事業「難治性血管炎の医療水準・患者 QOL 向上に関する調査資する研究班」

研究代表者 杏林東京女子医科大学第一内科学教室—腎臓・リウマチ医学部内科学講座膠原病内科—有村義宏リウマチ内科学分野 針谷 正祥

<診断基準>

Definite を対象とする。

1. 臨床症状

- (1) 多発神経炎または多発性単神経炎: 知覚障害、運動障害いずれを伴ってもよい。
- (2) 皮膚潰瘍又は梗塞又は指趾壊疽: 感染や外傷によるものは含まない。
- (3) 皮下結節: 骨突起部、伸側表面又は関節近傍にみられる皮下結節。
- (4) 上強膜炎又は虹彩炎: 眼科的に確認され、他の原因によるものは含まない。
- (5) 滲出性胸膜炎又は 心嚢炎心外膜炎: 感染症など、他の原因によるものは含まない。癒着のみの所見は陽性にとらない。
- (6) 心筋炎: 臨床所見、炎症反応、筋原性心筋逸脱酵素及び心筋特異的蛋白、心電図、心エコーなどにより診断されたものを陽性とする。
- (7) 間質性肺炎又は肺線維症: 理学的所見、胸部X線、肺機能検査により確認されたものとし、病変の広がりはない。
- (8) 臓器梗塞: 血管炎による虚血、壊死に起因した腸管、心筋、肺などの臓器梗塞。
- (9) リウマトイド因子高値: 2回以上の検査で、RAHAないしRAPAテスト2560倍以上(RF960IU/m以上)の高値RF 960 IU/mL以上の値を示すこと。
- (10) 血清低補体価又は血中免疫複合体陽性: 2回以上の検査で、C3、C4などの血清補体成分の低下若しくはCH50による補体活性化血清補体価の低下をみることに、又は2回以上の検査で血中免疫複合体陽性(C1q結合能免疫複合体を基準標準とする。)をみることに。

2. 組織所見

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

3. 診断のカテゴリー

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

(1)Definite1 1. 臨床症状(1)~(10)のうち3項目以上満たすもの、又は。

(Definite2) 1. 臨床症状(1)~(10)の項目の1項目以上と2. 組織所見の項目があるを満たすもの。

を悪性関節リウマチ(MRA)と診断する。

4. 鑑別診断

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

べき疾患であるが、この場合、白血球数顆粒球減少、脾腫、易感染性をみる。

表1: ACR/EULARによる関節リウマチの分類基準(2010年)

ACR/EULAR 関節リウマチ分類基準(2010年)

・少なくとも1つ以上の明らかな腫脹関節(滑膜炎)があり、他の疾患では説明できない患者²がこの分類基準の使用対象となる

・明らかな関節リウマチと診断するためには下表の合計点で6点以上が必要³

A. 腫脹または圧痛のある関節数⁴

大関節が1ヶ所 ⁵	0
大関節が2から10ヶ所	1
小関節が1から3ヶ所 ⁶	2
小関節が4から10ヶ所	3
1つの小関節を含む11ヶ所以上 ⁷	5

B. 自己抗体⁸

RF、抗CCP抗体が共に陰性	0
RF、抗CCP抗体のいずれかが弱陽性	2
RF、抗CCP抗体のいずれかが強陽性	3

C. 炎症反応⁹

CRP、血沈が共に正常	0
CRP、血沈のいずれかが異常高値	1

D. 罹病期間¹⁰

6週未満	0
6週以上	1

・少なくとも1

つ以上の明らかな腫脹関節(滑膜炎)があり¹、他の疾患では説明できない患者²がこの分類基準の使用対象となる

・明らかな関節リウマチと診断するためには下表の合計点で6点以上が必要³

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

10. 罹病期間の判定は、評価時点で症状(疼痛、腫脹)を有している関節(治療の有無を問わない)について行い、患者申告による。

A. 腫脹または圧痛のある関節数⁴

大関節が1ヶ所 ⁵	0
大関節が2から10ヶ所	1
小関節が1から3ヶ所 ⁶	2
小関節が4から10ヶ所	3
1つの小関節を含む11ヶ所以上 ⁷	5

B. 自己抗体⁸

RF、抗CCP抗体が共に陰性	0
RF、抗CCP抗体のいずれかが弱陽性	2
RF、抗CCP抗体のいずれかが強陽性	3

C. 炎症反応⁹

CRP、血沈が共に正常	0
CRP、血沈のいずれかが異常高値	1

D. 罹病期間¹⁰

6週未満	0
6週以上	1

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

<重症度分類>

3度以上1)又は2)を対象認める場合を重症とする。

●1)悪性関節リウマチによる以下の重症度分類いずれかの臓器障害を有する。

1度臓器	—免疫抑制療法(副腎皮質ステロイド、免疫抑制薬の投与)なしに1年以上活動性血管炎症状(皮下結節や皮下出血などは除く。)を認めない寛解状態にあり、血管炎症状による非可逆的な臓器障害を伴わない患者 障害の内容
腎臓	CKD重症度分類ヒートマップの赤色に該当*1、又は腎血管性高血圧*2。
2度肺	—血管炎症状(皮膚梗塞・潰瘍、上強膜炎、胸膜炎、間質性肺炎など)に対し免疫抑制療法を必要とし、定期的な外来通院を要する患者、又は血管炎症状による軽度の非可逆的な臓器障害(末梢神経炎による知覚障害、症状を伴わない肺線維症など)を伴っているが、社会での日常生活に支障のない患者特発性間質性肺炎の重症度分類でⅢ度以上に該当*3、又は肺胞出血、又は滲出性胸膜炎
心臓	NYHA 2度以上の心不全徴候*4、又は心外膜炎。
眼	良好な方の眼の矯正視力が 0.3 未満
3度耳	—活動性の血管炎症状(皮膚梗塞・潰瘍、上強膜炎、胸膜炎、心外膜炎、間質性肺炎、末梢神経炎など)が出没するために免疫抑制療法を必要とし、しばしば入院を要する患者、又は血管炎症状による非可逆的臓器障害(下記①～⑥のいずれか)を伴い社会での日常生活に支障のある患者 ①下気道の障害により軽度の呼吸不全を認め、PaO ₂ が60～70Torr ②NYHA2度の心不全徴候を認め、心電図上陳旧性心筋梗塞、心房細動(粗動)、期外収縮又はST低下(0.2mV以上)の1つ以上を認める。 ③血清クレアチニン値が2.5～4.9mg/dLの腎不全 ④両眼の視力の和が0.09～0.2の視力障害 ⑤拇指を含む2関節以上の指・趾切断 ⑥末梢神経障害による1肢の機能障害(筋力3)両耳の聴力レベルが70デシベル以上か、一側耳の聴力が90デシベル以上かつ他側耳の聴力レベルが50デシベル以上の聴力障害 平衡機能の著しい障害又は極めて著しい障害*5
腸管	腸管梗塞、消化管出血
皮膚・軟部組織	四肢の梗塞・潰瘍・壊疽、又はそれらによる四肢の欠損・切断(部位は問わない)
神経	脳血管障害により、modified Rankin Scale で3以上*6
4度	—活動性の血管炎症状(発熱、皮膚梗塞・潰瘍、上強膜炎、胸膜炎、心外膜炎、間質性肺炎、末梢神経炎など)のために、3か月以上の入院を強いられている患者、又は血管炎症状によって以下に示す非可逆的関節外症状(下記①～⑥のいずれか)を伴い家庭での日常生活に支障のある患者

	<p>①下気道の障害により中等度の呼吸不全を認め、PaO₂が50～59Torr</p> <p>②NYHA3度の心不全徴候を認め、X線上一CTR60%以上、心電図上陳旧性心筋梗塞、脚ブロック、2度以上の房室ブロック、心房細動(粗動)、人工ペースメーカーの装着のいずれかを認める。</p> <p>③血清クレアチニン値が5.0～7.9mg/dLの腎不全</p> <p>④両眼の視力の和が0.02～0.08の視力障害</p> <p>⑤1肢以上の手・足関節より中枢側における切断</p> <p>⑥末梢神経障害による2肢の機能障害(より、徒手筋力テストで筋力3)以下*7</p> <p>—血管炎症状による重要臓器の非可逆的障害(下記①～⑥のいずれか)を伴い、家庭内の日常生活に著しい支障があり、常時入院治療、あるいは絶えざる介護を要する患者</p> <p>①下気道の障害により高度の呼吸不全を認め、PaO₂が50Torr未満</p> <p>②NYHA4度の心不全徴候を認め、X線上一CTR60%以上、心電図上陳旧性心筋梗塞、脚ブロック、2度以上の房室ブロック、心房細動(粗動)、人工ペースメーカーの装着のいずれか2以上を認める。</p> <p>③血清クレアチニン値が8.0mg/dLの腎不全</p> <p>④両眼の視力の和が0.01以下の視力障害</p> <p>⑤2肢以上の手・足関節より中枢側における切断</p> <p>⑥末梢神経障害による3肢の機能障害(筋力3)、又は1-2肢以上の筋力全廃(筋力2以下)知覚異常</p>
その他の臓器	肝、膵臓の梗塞、胆のう炎、睾丸炎等

2) 血管炎の治療に伴う以下のいずれかの合併症を有し、かつ入院治療を必要とする。

<ul style="list-style-type: none"> ・感染症 ・圧迫骨折 ・骨壊死 ・消化性潰瘍 ・糖尿病 ・白内障 ・緑内障 ・精神症状
--

*1 CKD 重症度分類ヒートマップ

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

*2 腎血管性高血圧

片側もしくは両側の腎動脈またはその分枝の狭窄または閉塞により発症する高血圧である。腎血管性高血圧は若年発症高血圧、治療抵抗性高血圧、悪性高血圧、腹部血管雑音、腎サイズの左右差、レニン-アンジオテンシン系阻害薬での腎機能の悪化などから疑われる。腎動脈狭窄を示す画像検査(腎動脈超音波検査、MR アンギオグラフィー、CT アンギオグラフィー、血管造影検査など)所見、血液・生化学検査所見(血漿レニン活性、アルドステロン値など)から総合的に診断する。

*3 特発性間質性肺炎の重症度分類

重症度分類	安静時動脈血酸素分圧	6分間歩行時 最低SpO ₂
I	80Torr 以上	90 %未満の場合はⅢにする
II	70Torr 以上 80Torr 未満	90 %未満の場合はⅢにする
III	60Torr 以上 70Torr 未満	90 %未満の場合はⅣにする (危険な場合は測定不要)
IV	60Torr 未満	測定不要

※上記の重症度分類でⅢ度以上を重症とする。安静時動脈血酸素分圧でⅢ度以上の条件を満たせば6分間歩行は実施しなくても良い。

*4 NYHA 心機能分類

クラス	自覚症状
I	身体活動を制限する必要はない心疾患患者。通常の身体活動で、疲労、動悸、息切れ、狭心症状が起こらない。
II	身体活動を軽度ないし中等度に制限する必要のある心疾患患者。通常の身体活動で、疲労、動悸、息切れ、狭心症状が起こる。
III	身体活動を高度に制限する必要のある心疾患患者。安静時には何の愁訴もないが、普通以下の身体活動でも疲労、動悸、息切れ、狭心症状が起こる。
IV	身体活動の大部分を制限せざるを得ない心疾患患者。安静時にしていても心不全症状や狭心症状が起こり、少しでも身体活動を行うと症状が増悪する。

NYHA: New York Heart Association

上記分類でⅡ度以上を重症とする。

NYHA 分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

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

※NYHA 分類に厳密に対応する SAS はないが、「室内歩行2METs、通常歩行 3.5METs、ラジオ体操・ストレッチ体操4 METs、速歩5~6METs、階段6~7METs」をおおよその目安として分類した。

*5 身体障害認定の平衡機能障害

ア「平衡機能の極めて著しい障害」(3級)とは、四肢体幹に器質的異常がなく、他覚的に平衡機能障害を認め、閉眼にて起立不能、又は開眼で直線を歩行中 10m以内に転倒若しくは著しくよろめいて歩行を中断せざるを得ないものをいう。

イ「平衡機能の著しい障害」(5級)とは、閉眼で直線を歩行中 10m以内に転倒又は著しくよろめいて歩行を中断せざるを得ないものをいう。

ウ 平衡機能障害の具体的な例は次のとおりである。

- a 末梢迷路性平衡失調
- b 後迷路性及び小脳性平衡失調
- c 外傷又は薬物による平衡失調
- d 中枢性平衡失調

上記分類で、「平衡機能の著しい障害」、「平衡機能の極めて著しい障害」相当の障害を重症とする。

*6 modified Rankin Scale

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

上記スケールで3以上を重症とする。

*7 徒手筋力テスト

<u>0</u>	<u>筋肉の収縮が観察できない</u>
<u>1</u>	<u>筋肉の収縮は観察できるが関節運動ができない</u>
<u>2</u>	<u>運動可能であるが重力に抗した動きはできない</u>
<u>3</u>	<u>重力に抗した運動が可能だが極めて弱い</u>
<u>4</u>	<u>3と5の間。重力に抗した運動が可能で中等度の筋力低下</u>
<u>5</u>	<u>正常筋力</u>

注: 一般に 5 段階評価と記載されるが、実際には MMT 0 (筋収縮なし) が加わるため 6 段階評価となる。

MMT 4 の範疇に入るが、やや筋力が強めと判断されるものは 4+と表現する。

上記スケールで 3 以下を重症とする。

※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。

47 バージャー病

○ 概要

1. 概要

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

2. 原因

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

3. 症状

四肢主幹動脈に多発性の分節的閉塞を来すため、動脈閉塞によって末梢の虚血の程度に応じた症状を認める。虚血が軽度の時は、冷感やしびれ感、寒冷**暴露曝露**時のレイノー現象を認め、高度となるに**従いしたが**い間欠性跛行や安静時疼痛が出現し、虚血が最も高度となると、四肢に潰瘍や壊死を形成して特発性脱疽と呼ばれる状態となる。**遊走性静脈炎(皮下静脈の発赤、硬結、疼痛など)およびその既往も主要な症状の1つである。**

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

4. 治療法

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

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

血行**再建再建術**が適応外とされる症例では、交感神経節切除術や**交感神経節**ブロックが行われている。**標準的な薬物治療の効果が不十分で血行再建術の施行が困難な場合には、肝細胞増殖因子(hepatocyte growth factor-, HGF)を用いた治療について検討が進んでいる適用される。**

5. 予後

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

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成 24 令和元年度医療受給者証保持者数)
7,1092,259 人
2. 発病の機構
不明
3. 効果的な治療方法
未確立(根治療法なし。)
4. 長期の療養
必要(就労年代の成年男性の QOL (quality of life) を著しく脅かすことも少なくない。)
5. 診断基準
あり
6. 重症度分類
バージャー病の重症度分類を用いて、3度以上を医療費助成の対象とする。

○ 情報提供元

「難治性疾患政策研究事業

難治性血管炎の医療水準・患者 QOL 向上に関する調査する研究班+(難治性血管炎班)

研究代表者 杏林針谷正祥 (東京女子医科大学第一内科学教室腎臓・リウマチ医学部内科学講座膠原病
内科有村義宏リウマチ内科学分野・教授)

<診断基準>

Definite 1: 本症発症時、以下の(1)～(5)を満たし、鑑別診断で他疾患が全て除外できるを対象とする。

Definite 2: 本症発症時、以下の(1)・(5)と、(3)と(4)のいずれかの計3項目以上を満たし、鑑別診断で他疾患が全て除外できる。

(1) 50歳未満

A. 症状

診断に必要な症状

- ① 四肢の冷感、しびれ感、色調変化、チアノーゼ、レイノー現象
- ② 間欠性跛行
- ③ 指趾の安静時疼痛
- ④ 指趾の潰瘍、壊死

B. 検査所見

血管画像診断所見^a: 四肢末梢の発症

(2) 喫煙歴を有する(間接喫煙動脈^bを含む)。

(3) 膝窩四肢動脈に検出される閉塞性病変。以下の所見がみられる。

- ① 四肢末梢動脈病変に、動脈硬化性の壁不整がない(虫食い像、石灰化沈着など)
- ①② 多発的分節的閉塞がある。
- ③ (4) 上肢の動脈二次血栓の延長による慢性閉塞の像
- ④ 閉塞がある、又途絶状・先細り状
- ⑤ コイル状、樹根状、ブリッジ状の側副血行路

^a: デジタルサブトラクション(DSA)血管造影法、CT angiography、MR angiographyなど

^b: 下肢では遊走性静脈炎の既往がある。膝関節より末梢、上肢では肘関節より末梢の動脈

(5) 高血圧症、高脂血症、糖尿病を合併しない

C. 注釈

注釈: 女性及び喫煙歴が明らかでない患者では、他疾患との鑑別をより厳密に行う

(鑑別診断)

1. 閉塞性動脈硬化症
2. 外傷性動脈血栓症

3. 膝窩動脈捕捉症候群
4. 膝窩動脈外膜嚢腫
5. 膠原病-および類縁疾患
6. 血管ベーチェット病
7. 胸郭出口症候群
8. 塞栓症(心原性など)

<診断のカテゴリー>

Definite:

本症発症時、Aのうち1項目以上及びBのうち①を含む2項目以上を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの。

注釈:女性心房細動

、喫煙歴が明らかでない患者、50歳以上の発症者、動脈硬化の危険因子(糖尿病、高血圧、脂質異常症など)を有する患者では、他疾患との鑑別をより厳密に行う。新規の認定審査には、血管画像検査の電子ファイルまたは報告書のコピーの提出を要する。

<重症度分類>

バージャー病の重症度分類

3度以上を対象とする。

-
- 1度 患肢皮膚温の低下、しびれ、冷感、皮膚色調変化(蒼白、虚血性紅潮など)を呈する患者であるが、禁煙も含む日常のケア、又は薬物療法などで社会生活・日常生活に支障のないもの。
- 2度 上記の症状と同時に間欠性跛行(主として足底筋群、足部、下腿筋)を有する患者で、薬物療法などにより、社会生活・日常生活上の障害が許容範囲内にあるもの。
-
- 3度 指趾の色調変化(蒼白、チアノーゼ)と限局性の小潰瘍や壊死又は重度の間欠性跛行を伴う患者。通常の保存的療法のみでは、社会生活に許容範囲を超える支障があり、外科療法の相対的適応となる。あるいは1肢以上の手・足関節より末梢側における欠損で日常生活に支障がある患者。
- 4度 指趾の潰瘍形成により疼痛(安静時疼痛)が強く、社会生活・日常生活に著しく支障を来す。薬物療法は相対的適応となる。したがって、入院加療を要することもある。あるいは、1肢以上の手・足関節より中枢側における切断で日常生活に支障がある患者。
- 5度 激しい安静時疼痛とともに、壊死、潰瘍が増悪し、入院加療にて強力な内科的、外科的治療を必要とするもの。(入院加療:点滴、鎮痛、包帯交換、外科的処置など)。あるいは、2肢以上の手・足関節より中枢側における切断で日常生活に著しい支障がある患者。
-

※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。