

取扱注意

## 84 サルコイドーシス

### ○ 概要

#### 1. 概要

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

#### 2. 原因

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

#### 3. 症状

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

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

#### 4. 治療法

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

## 5. 予後

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

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数（平成26-令和元年度医療受給者証保持者数）

~~26,763~~14,950人

#### 2. 発病の機構

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

#### 3. 効果的な治療方法

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

#### 4. 長期の療養

必要（慢性炎症性疾患であり、一部の症例で進行性、難治症例となる。）

#### 5. 診断基準

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

#### 6. 重症度分類

学会及び班会議で検討した新分類において重症度ⅢとⅣを公費助成の対象とする。

### ○ 情報提供元

「びまん性肺疾患に関する調査研究班」

研究代表者 東邦大学医学部内浜松医科大学内科学第二講座呼吸器内科学分野 教授 本間栄須田隆文

## <診断基準>

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

### A. 臨床症状

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

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

### B. 特徴的検査所見

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

2. 血清アンジオテンシン変換酵素(ACE)活性高値または血清リゾチーム値高値
3. 血清可溶性インターロイキン-2受容体(sIL-2R)高値
4. <sup>67</sup>Ga シンチグラフィ又は<sup>18</sup>F-FDG/PETにおける著明な集積所見

①心臓のみ ②「心臓のみ」ではない

5. 気管支肺胞洗浄液のリンパ球比率上昇、又はCD4/CD8 比の上昇※2

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

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

### C. 臓器病変を強く示唆する臨床所見

#### 1. 呼吸器病変を強く示唆する臨床所見

画像所見にて、①又は②を満たす場合

- ①両側肺門縦隔リンパ節腫脹(BHL)
- ②リンパ路である広義間質(気管支血管束周囲、小葉間隔壁、胸膜直下、小葉中心部)に沿った多発粒状影又は肥厚像

#### 2. 眼病変を強く示唆する臨床所見

眼所見にて、下記6項目中2項目以上を満たす場合

- ①肉芽腫性前部ぶどう膜炎(豚脂様角膜後面沈着物、虹彩結節)
- ②隅角結節またはテント状周辺虹彩前癒着
- ③塊状硝子体混濁(雪玉状、数珠状)
- ④網膜血管周囲炎(主に静脈)及び血管周囲結節
- ⑤多発するろう様網脈絡膜滲出斑又は光凝固斑様の網脈絡膜萎縮病巣
- ⑥視神経乳頭肉芽腫又は脈絡膜肉芽腫

#### 3. 心臓病変を強く示唆する臨床所見

各種検査所見にて、①又は②を満たす場合(表1参照)

- ①主徴候5項目中2項目以上が陽性的の場合
- ②主徴候5項目中1項目が陽性で、副徴候3項目中2項目以上が陽性的の場合

表1. 心臓病変の主徴候と副徴候

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

(2) 副徴候

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

---

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

D. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

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

E. 病理学的所見

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

<診断のカテゴリー>

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

Probable(臨床診断群+):

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

2) 心臓限局性(臨床診断群): Aの心臓以外の臨床症状が陰性、B—4—①が陽性、C—3の(1)主徴候 a)、b)、c)、d)、e)のうちd)を含む4項目以上が陽性、Dが除外され、Eの所見が陰性のもの※  
※「Eの所見が陰性のもの」とは、やむをえず組織生検が未施行のものも含む。

<重症度分類>

重症度 III と IV を公費助成の対象とする。

次の3項目によるスコアで判定する。

1. 臓器病変数

1又は2臓器病変	1
3臓器病変以上	2

(ただし、心臓病変があれば、2とする)

2. 治療の必要性(全身ステロイド薬、免疫抑制薬)

治療なし	0
必要性はあるが治療なし	1
治療予定又は治療あり	2

3. サルコイドーシスに関連した各種臓器の身体障害の認定の程度

身体障害なし	0
身体障害3級又は4級	1
身体障害1級又は2級	2

合計スコアによる判定

合計スコア 1	重症度 I
合計スコア 2	重症度 II
合計スコア 3又は4	重症度 III
合計スコア 5又は6	重症度 IV

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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



## 85 特発性間質性肺炎

### ○ 概要

#### 1. 概要

間質性肺炎とは、胸部 X 線写真や CT 画像にて両側びまん性の陰影を認める疾患のうち、肺の間質を炎症や線維化病変の場とする疾患の総称である。間質性肺炎の原因は多岐にわたり、職業・環境性や薬剤など原因の明らかなものや、膠原病・サルコイドーシスなどの全身性疾患に付随して発症するものとともに、原因が特定できないものが含まれる。またそのうち、特発性間質性肺炎(IIPs)は原因を特定しえない間質性肺炎の総称であり、特発性肺線維症(IPF)などの~~79~~疾患に分類される。

#### 2. 原因

原因は不明である。多様な遺伝的背景に加え、環境因子の影響を受ける慢性炎症や繰り返す肺胞上皮損傷の関与が想定されている。直接の原因ではなくても間接的な影響を与える「危険因子」として最も重要なのが喫煙であり、特に IPF には喫煙者が多い。なお、明らかな原因となるような粉じん曝露は IPF の除外疾患になる。こうした危険因子を含む環境因子に過剰に反応すると思われる遺伝子多型の報告は少なくないが、明らかな遺伝性を示す間質性肺炎は家族性肺線維症として区別される。サーファクタント蛋白やその~~放出する機序分泌機序、あるいはテロメラーゼ~~に関わる遺伝子の異常の中に、家族性肺線維症の原因となるものが知られている。

#### 3. 症状

IIPsの中で最も頻度の高い IPF の発症は通常緩徐で、検診発見例では無症状の場合もあるが、乾性咳嗽や労作時呼吸困難を主症状とする。進行すればチアノーゼ、肺性心、末梢性浮腫などがみられる。肺以外の症状はみられない場合も多いが、体重減少、倦怠、疲労が認められることがある。また、IPF の経過中、急速に呼吸不全が進行する急性増悪を来すこともある。IPF 以外の IIPs の臨床像・経過は様々で、急性・亜急性に発症するものもあるが、主症状は乾性咳嗽及び労作時呼吸困難である。なお、合併症として肺癌、肺高血圧症、~~急性増悪~~、気腫性病変(気腫合併肺線維症)、肺感染症(特にアスペルギルスなどの真菌)などがある。

#### 4. 治療法

IIPsに含まれる~~79~~疾患のうち IPF と IPF 以外の~~68~~疾患に対しての治療方針は基本的には異なるが、一般に IPF 以外ではステロイドや免疫抑制薬を中心とした治療薬を用いる。難治性で進行性の肺線維症である IPF に対しては根治療法が存在せず、従来対症療法が中心であったが、最近では新しい治療の有効性が臨床試験により示されている。特に IPF の治療薬として認可された抗線維化薬 pirfenidone、nintedanib は、世界的にもその効果が証明され注目されている。IPF 患者に対しては病態に応じての多段階治療が推奨されているが、そのエビデンスはまだ確立されていない。また、HRCT 画像で蜂巣肺所見が確認されても、自覚症状もなく安定している場合には、無治療で経過観察を行うこともある。患者の希望があれば N-acetylcysteine (NAC) の吸入療法なども試みられる。咳嗽や労作時呼吸困難などが悪化する場合には、

専門医による治療が必要となる。IPF 患者が急性増悪を起こした場合は、緊急入院のうえ急性呼吸窮迫症候群に準じた治療(ステロイドパルス療法など)を行う。IPF 以外の間質性肺炎では診断当初から病状に応じてステロイドや免疫抑制薬を用いた治療を行う場合が多いが、最近では進行性の線維化がみられる患者には nintedanib が有効との報告もある。

## 5. 予後

IPF の診断確定後の平均生存期間は3～5年間と報告されている。特に、急性増悪を来たした後の平均生存期間は、2か月以内と予後不良である。また、IPF、および気腫合併肺線維症では肺癌が高率に合併することが報告されており、長期経過観察中の患者でも注意深い観察が必要である。IPF 以外の IIPs では、急性間質性肺炎(AIP)を除き一般に治療が奏効し、予後は比較的良好であることが多い。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

約 15,000 人以上(平成26-令和元年度医療受給者証保持者数; ~~8,846~~15,301 人)

#### 2. 発病の機構

不明

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(根治的な治療法はない。)

#### 4. 長期の療養

必要(長期経過観察が必要。)

#### 5. 診断基準

あり(日本呼吸器学会関与の診断基準)

#### 6. 重症度分類

現行の特定疾患治療研究事業のものを用い、~~III度~~III度以上を対象とする。

### ○ 情報提供元

「びまん性肺疾患に関する調査研究班」

研究代表者 東邦大学医学部内浜松医科大学内科学第二講座呼吸器内科学分野 教授 本間栄須田隆文



## <診断基準>

特発性肺線維症及び特発性肺線維症以外下記の基準で特発性間質性肺炎と診断されたもの  
Definite (組織診断群)と Probable (臨床診断群)を対象とする。

### 1. 主要項目

#### (1)主要症状、理学所見及び検査所見

① 主要症状及び理学所見として、以下の1を含む2項目以上を満たす場合に陽性とする。

1. 捻髪音 (fine crackles)
2. 乾性咳嗽
3. 労作時呼吸困難
4. ばち指

② 血清学的検査としては、1～4において、以下の1項目以上を満たす場合に陽性とする。

1. KL-6上昇
2. SP-D上昇
3. SP-A上昇
4. LDH上昇

③③ 呼吸機能1～3の2項目検査において、以下の1項目以上を満たす場合に陽性とする。

1. 拘束性障害 (%VC<80%)
2. 拡散障害 (%DLCO<80%)
3. 低酸素血症 (以下のうち1項目以上)
  - ・安静時PaO<sub>2</sub>: 80Torr未満
  - ・安静時AaDO<sub>2</sub>: 20Torr以上
  - ・6分間歩行時SpO<sub>2</sub>: 90%以下未満

④ 胸部X線画像所見としては、1を含む2項目高分解能CT (HRCT) にて、以下の1項目以上を満たす両側に認める場合に、陽性とする。

1. 両側びまん性陰影網状影
2. 中下肺野、外側優位すりガラス影
3. 肺野の縮小

⑤ 病理診断を伴わないIPFの場合は、下記の胸部HRCT画像所見のうち1及び2を必須要件とする。特発性肺線維症以外の特発性間質性肺炎に関しては、その病型により様々な画像所見を呈する。

1. 胸膜直下の陰影分布
2. 蜂巣肺
3. 牽引性気管支・細気管支拡張
4. すりガラス陰影
5. 浸潤影(コンソリデーション)

(2)以下の①～④の各項は診断上の参考項目、あるいは重要性を示す。

① 気管支肺胞洗浄(BAL)液の組織所見は各疾患毎に異なるので鑑別に有用であり、参考所見として考慮する。特発性肺線維症では正常肺のBAL液細胞分画にほぼ等しいことが多く、肺胞マクロファージが主体である

が、好中球、好酸球の増加している症例では予後不良である。リンパ球が20%以上増多している場合は、特発性肺線維症以外の間質性肺炎又は他疾患による肺病変の可能性を示唆し、治療反応性が期待される。

②経気管支肺生検(TBLB)は特発性間質性肺炎を病理組織学的に確定診断する手段ではなく、参考所見ないし鑑別診断(癌、肉芽腫など)において意義がある。

③外科的肺生検(胸腔鏡下肺生検、開胸肺生検)は、特発性肺線維症以外の特発性間質性肺炎の診断にとって必須であり、臨床像、画像所見と総合的に判断することが必要である。または開胸肺生検にて、以下のいずれかの組織パターン

④これらの診断基準を満たす場合でも、例えば膠原病等、後になって原因が明らかになる場合がある。これらはその時点で特発性間質性肺炎から除外する。

ンを認める。

1. UIP パターン
2. NSIP パターン
3. OP パターン
4. DIP パターン
5. RB パターン
6. DAD パターン
7. LIP パターン
8. PPFE パターン
9. 分類不能

### (3)鑑別診断

膠原病や薬剤誘起性、環境、職業性など原因の明らかな間質性肺炎や、他のびまん性肺陰影を呈する疾患を除外する(表2)。

#### (4)特発性肺線維症(IPF)の

#### <診断のカテゴリ>

(1)の①～⑤に関して、下記以下のDefinite(組織診断群)、あるいはProbable(臨床診断群)の条件を満たす確実、及びほぼ確実な症例ものをIPF特発性間質性肺炎と診断する。

- ①Definite:(1)(組織診断群): (3)の①～⑤鑑別診断を除外した上で、「(1)の全項目④」と「(2)」を満たすもの。あるいは外科的肺生検病理組織診断がUIPであるもの。
- ②Probable:(臨床診断群): (3)の鑑別診断を除外した上で、「(1)の①」、「(1)の①～⑤のうち⑤を含む3項目以上を満たすもの。
- ③Possible:(②と③のいずれか)、「(1)の⑤を含む2項目しか満たさない④」のすべてを満たすもの。
- ④特発性肺線維症以外の特発性間質性肺炎又は他疾患: (1)の⑤を満たさないもの。

#### (5)特発性肺線維症以外の特発性間質性肺炎の診断

外科的肺生検(胸腔鏡下肺生検又は開胸肺生検)により病理組織学的に診断され、臨床所見、画像所見、BAL液所見等と矛盾しない症例。

特発性肺線維症以外の特発性間質性肺炎としては下記の疾患が含まれる。

非特異性間質性肺炎(NSIP)、急性間質性肺炎(AIP)、特発性器質化肺炎(GOP)、剥離性間質性肺炎(DIP)、呼吸細気管支炎関連間質性肺炎(RB-ILD)、リンパ球性間質性肺炎(LIP)

## 2. 参考事項

- 「Definite(組織診断群)」、「Probable(臨床診断群)」のいずれにおいても、特発性間質性肺炎(HIPs)と診断した後に、細分類を行う(図1)。
  - ① 「Definite(組織診断群)」では、びまん性組織パターンに基づいて、IPF、idiopathic NSIP、COP、DIP、RB-ILD、AIP、idiopathic LIP、idiopathic PPFE、分類不能に細分類する(表1)。
  - ② 「Probable(臨床診断群)」では、下記の IPF と iPPFE の臨床診断基準に基づいて、IPF、iPPFE、分類不能(IPF と iPPFE のいずれの臨床診断基準も満たさない)に細分類する。
- COP は経気管支肺生検(TBLB)あるいは経気管支クライオ生検(TBLC)で OP パターンを認め、臨床・画像所見が COP に合致すれば診断可能である。
- 診断時にこれらの診断基準を満たしても、例えば膠原病など、後になって原因が明らかになった場合は、その時点で特発性間質性肺炎から除外する。
- 診断には、呼吸器専門医、胸部放射線診断医、肺疾患のうち病理専門医の3者による集学的検討(MDD: multidisciplinary discussion)が推奨される。

【特発性肺線維症 (IPF) を始めとする原因不明の間質性肺炎の総称であり、本来その分類及び診断は病理組織診断に基づいている。しかし、臨床現場においては診断に十分な情報を与える外科的肺生検の施行はしばしば困難である。そのため、高齢者(主に 50 歳以上)に多い特発性肺線維症に対しては、の臨床診断基準】

### 1. 主要項目

- ① 特発間質性肺炎 (IIPs) の「Probable(臨床診断群)」の診断基準を満たす。
- ② 胸部高分解能 CT(HRCT)による明らかな所見として、以下の所見を認める。
  1. 肺底部・胸膜下優位の陰影分布
  2. 牽引性気管支・細気管支拡張を伴う網状影
  3. 蜂巣肺

### 2. 診断のカテゴリー

- 確実: 主要項目の「①」と「②の1と3」のすべてを満たすもの。
- 疑い: 主要項目の「①」と「②の1と2」のすべてを満たすもの。

【特発性胸膜肺実質線維弾性症 (idiopathic PPFE) / 特発性上葉優位型肺線維症の臨床診断基準】

### 1. 主要項目

- ① 特発間質性肺炎 (IIPs) の「Probable(臨床診断群)」の診断基準を満たす。
- ② 胸部高分解能 CT(HRCT)所見として、以下の2項目を認める。
  1. 両側上葉優位の胸膜直下の浸潤影(コンソリデーション)
  2. 両側肺門の上方偏位、あるいは上葉の体積減少
- ④③ 画像上、両側上肺病変の経時的な増悪が確認できる場合、病理組織学的検索なしに診断してよい。それ以外の特発性間質性肺炎が疑われる場合には、外科的肺生検に基づく病理組織学的診断を必要とする。

○  
表1:

## 2. 鑑別の必要な疾患診断

造血幹細胞移植、肺移植、膠原病、薬剤などによる2次性 PPFE や、画像的に類似した所見を呈する肺尖部胸膜肥厚(apical cap)、抗酸菌や真菌などの感染症。

## 3. 診断のカテゴリー

2. の鑑別診断を除外診断した上で、

- 確実: 主要項目の「①」と「②」と「③」のすべてを満たすもの。
- 疑い: 主要項目の「①」と「②」を満たすもの。

## 4. 参考事項

- 理学所見として扁平胸郭を認める。
- 呼吸機能検査上、残気率 (RV/TLC) の上昇を認める。

表1. 特発性間質性肺炎(IIPs)の分類

	疾患名	組織パターン
主要な IIPs	<u>特発性肺線維症 (IPF)</u>	<u>UIP</u>
	<u>特発性非特異性間質性肺炎 (idiopathic NSIP)</u>	<u>NSIP</u>
	<u>呼吸細気管支炎を伴う間質性肺疾患 (RB-ILD)</u>	<u>RB</u>
	<u>剥離性間質性肺炎 (DIP)</u>	<u>DIP</u>
	<u>特発性器質化肺炎 (COP)</u>	<u>OP</u>
	<u>急性間質性肺炎 (AIP)</u>	<u>DAD</u>
まれな IIPs	<u>特発性リンパ球性間質性肺炎 (idiopathic LIP)</u>	<u>LIP</u>
	<u>特発性胸膜肺実質線維弾性症 (idiopathic PPFE)</u> (別名: <u>特発性上葉優位型肺線維症</u> )	<u>PPFE</u>
分類不能	(1) <del>心不全</del> (2) <del>肺炎(特に異型肺炎)</del> (3) <u>分類不能の特発性間質性肺炎 (unclassifiable IIPs)</u> 既知の原因による急性肺傷害(ALI) (4) <del>膠原病</del> (5) <del>血管炎</del> (6) <del>サルコイドーシス</del> (7) <del>過敏性肺炎</del> (8) <del>じん肺</del> (9) <del>放射線肺炎</del>	(10) <del>薬剤性肺炎</del> (11) <u>Unclassifiable 好酸球性肺炎</u> (12) <del>びまん性汎細気管支炎</del> (13) <del>癌性リンパ管症</del> (14) <del>肺胞上皮癌</del> (15) <del>リンパ脈管筋腫症(LAM)</del> (16) <del>肺胞蛋白症</del> (17) <del>ランゲルハンス細胞組織球症</del>

表2: 略語説明

IIPs: idiopathic interstitial pneumonias

IPF: idiopathic pulmonary fibrosis

RB-ILD: respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease

DIP: desquamative interstitial pneumonia



COP: cryptogenic organizing pneumonia

AIP: acute interstitial pneumonia

LIP: lymphocytic interstitial pneumonia

UIP: usual interstitial pneumonia

NSIP: nonspecific interstitial pneumonia

RB: respiratory bronchiolitis

OP: organizing pneumonia

DAD: diffuse alveolar damage

PPFE: pleuroparenchymal fibroelastosis

---

表2. 特発性間質性肺炎 (IIPs)と鑑別すべき疾患

英語略称	英語表記	日本語表記	解説
	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. <u>特発性間質性心不全</u></li> <li>2. <u>肺炎(特に異型肺炎)</u></li> <li>3. <u>既知の原因による急性肺傷害</u></li> <li>4. <u>膠原病</u></li> <li>5. <u>血管炎</u></li> <li>6. <u>サルコイドーシス</u></li> <li>7. <u>過敏性肺炎</u></li> <li>8. <u>じん肺</u></li> <li>9. <u>放射性肺臓炎</u></li> <li>10. <u>薬剤性肺障害</u></li> <li>11. <u>好酸球性肺炎</u></li> <li>12. <u>びまん性汎細気管支炎</u></li> <li>13. <u>癌性リンパ管症</u></li> <li>14. <u>悪性リンパ腫</u></li> <li>15. <u>浸潤性粘液性肺腺癌</u></li> <li>16. <u>リンパ脈管筋腫症</u></li> <li>17. <u>肺胞蛋白症</u></li> <li>+18. <u>肺ランゲルハンス細胞組織球症</u></li> </ol>		

IPF	Idiopathic pulmonary fibrosis	特発性肺線維症	臨床診断名
UIP	Usual interstitial pneumonia	通常型間質性肺炎	IPFに見られる病理組織診断名
NSIP	Non-specific interstitial pneumonia	非特異性間質性肺炎	臨床・病理組織診断名
COP	Cryptogenic organizing pneumonia	特発性器質化肺炎	臨床診断名
OP	Organizing pneumonia	器質化肺炎	病理組織診断名
DIP	Desquamative interstitial pneumonia	剥離性間質性肺炎	臨床・病理組織診断名
RB-ILD	Respiratory bronchiolitis – associated – interstitial lung disease	呼吸細気管支炎関連性間質性肺炎	臨床・病理組織診断名
LIP	Lymphocytic interstitial pneumonia	リンパ球性間質性肺炎	臨床・病理組織診断名
AIP	Acute interstitial pneumonia	急性間質性肺炎	臨床診断名
DAD	Diffuse alveolar damage	びまん性肺胞傷害	AIPに見られる肺病理組織診断名

略語:

HRCT: high resolution-computed tomography

BAL: bronchoalveolar lavage

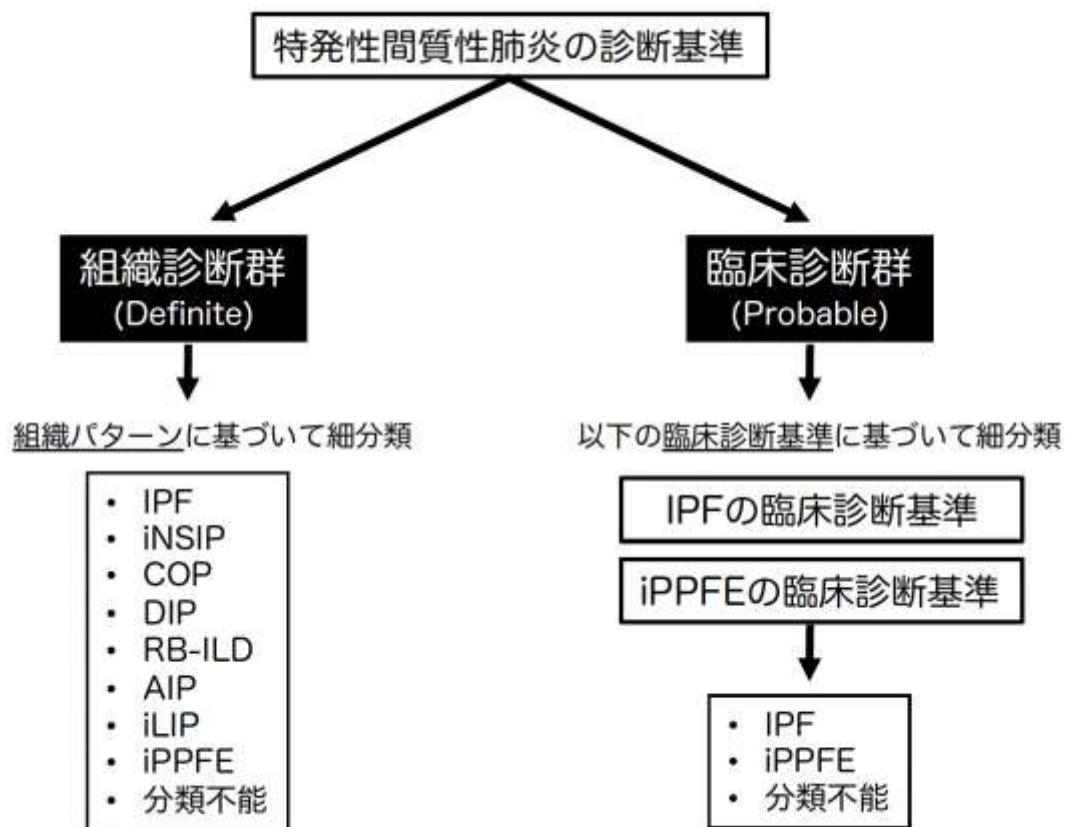
TBLB: transbronchial lung biopsy

TBLC: transbronchial lung cryobiopsy

MDD: multidisciplinary discussion

---

図1. 特発性間質性肺炎の診断フローチャート



IPF: idiopathic pulmonary fibrosis

iNSIP: idiopathic nonspecific interstitial pneumonia

COP: cryptogenic organizing pneumonia

DIP: desquamative interstitial pneumonia

RB-ILD: respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease

AIP: acute interstitial pneumonia

iLIP: idiopathic lymphocytic interstitial pneumonia

iPPFE: idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis

<重症度分類>

重症度分類Ⅲ度Ⅲ度以上を対象とする。

下記の重症度分類判定表に従い判定する。安静時動脈血酸素分圧が80Torr以上をⅠ度Ⅰ度、70Torr以上80Torr未満をⅡ度Ⅱ度、60Torr以上70Torr未満をⅢ度Ⅲ度、60Torr未満をⅣ度Ⅳ度とする。重症度Ⅱ度以上で安静時動脈血酸素分圧がⅠ又はⅡ度の場合、6分間歩行時の最低SpO<sub>2</sub>が90%未満となる場合は、重症度を1段階高くする。Ⅲ度とする。また、安静時動脈血酸素分圧がⅢ度の場合、6分間歩行時の最低SpO<sub>2</sub>が90%未満となる場合は、重症度をⅣ度とする。ただし、安静時動脈血酸素分圧が70Torr未満の時には、6分間歩行時SpO<sub>2</sub>は必ずしも測定する必要はない。

重症度分類判定表

新重症度重症度	安静時動脈血酸素分圧	6分間歩行時 最低SpO <sub>2</sub>
Ⅰ	80Torr 以上	
ⅡⅠ	70Torr 以上 80Torr 未満	90 %未満の場合はⅢⅢにする
ⅢⅢ	60Torr 以上 70Torr 未満	90 %未満の場合はⅣⅣにする (危険な場合は測定不要)
ⅣⅣ	60Torr 未満	測定不要

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

## 86 肺動脈性肺高血圧症

### ○ 概要

#### 1. 概要

旧来の典型的な(特発性肺動脈性肺高血圧症)IPAH/(遺伝性肺高血圧症)HPAHは、極めてまれな、特に原因と思われる基礎疾患を持たない高度の肺高血圧を主徴とする疾患である。男女比は1:1.7と女性に多く、発症年齢も若年で、妊娠可能年齢の若い女性に好発する。発症頻度は100万人に1~2人と稀な疾患で、治療介入を行わなかった場合、診断からの平均生存期間が2.8年と非常に予後不良であった。しかし、最近の検討では小児期にも好発年齢帯が存在し、この時期の発症例では性差はないことも知られてきた。本症はこれまで治療法が皆無であったが、1990年以降に次々と治療薬が開発され、現時点では作用機序の異なる3種類の治療薬が存在し、これらの単剤または組み合わせにより生命予後は改善してきた。しかし、薬剤抵抗性の例では、適切な時期に肺移植を考慮する必要がある。

#### 2. 原因

HPAHの発症原因として遺伝子異常の存在が確認されている。これまでの報告ではHPAHの約70%に、家族歴の確認されていないIPAHと診断された例でも約20%に*BMPR2*遺伝子の変異の存在が確認されている。また、他にも*ACVRL1*遺伝子等の変異が報告がされつつある。しかし、遺伝子変異のない例における発症原因は未解決である。IPAHの発症原因は、現在も不明である。

#### 3. 症状

肺高血圧症の自覚症状としては、労作時呼吸困難、息切れ、易疲労感、動悸、胸痛、失神、咳嗽、腹部膨満感などがみられる。いずれも軽度の肺高血圧では出現しにくく、症状が出現したときには、既に高度の肺高血圧が認められることが多い。また、高度肺高血圧症には労作時の突然死の危険性がある。さらに、進行例では、頸静脈怒張、肝腫大、下腿浮腫、腹水などがみられる。その他、肺高血圧症の原因となる基礎疾患に伴う様々な身体所見がみられる。

#### 4. 治療法

IPAH/HPAHに対する内科的治療法は近年飛躍的に発展した。現在我が国ではプロスタサイクリン経路に属するプロスタサイクリンとその誘導体、エンドセリン経路に属するエンドセリン受容体拮抗薬(ERA)、及び一酸化窒素(NO)経路に属するホスホジエステラーゼ5阻害薬(PDE5-I)のそれぞれ異なった3系統の特異的PAH治療薬が存在する。

#### 5. 予後

IPAH/HPAHの自然歴は極めて不良で、旧来の報告では、発症後の平均生存期間は成人例未治療の場合2.8年で、死因は突然死、右心不全、喀血が多いとされていた。小児の未治療IPAH/HPAHの予後は、成人に比較してさらに不良で、平均生存期間が10か月であると報告されている。我が国ではIPAH/HPAHの自然予後に関する全国規模でのデータは存在しない。単施設の結果ではあるが、治療薬が存在しな



った時期の自験例の調査の結果では、1年生存率、3年生存率、5年生存率が各々67.9%、40.2%、38.1%であり、海外例との間に予後に大きな差異は認められなかった。近年の欧米における大規模症例登録の解析結果では、本症の予後は改善してきている。これは、最近の特異的 PAH 治療薬の開発に負うところが大きいと考えられる。

#### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成 24 年度医療受給者証保持者数)

2,299 人

2. 発病の機構

不明(遺伝子異常が示唆されている。)

3. 効果的な治療方法

未確立

4. 長期の療養

必要(進行性)

5. 診断基準

あり(現行の特定疾患治療研究事業の診断基準を研究班にて改訂)

6. 重症度分類

NYHA 心機能分類と、WHO 肺高血圧機能分類をもとに作成した研究班の重症度分類を用いて、新規申請時は Stage 3以上を対象とする。

更新時は Stage 3以上、NYHAII 度以上又は肺血管拡張薬を使用している場合を対象とする。

#### ○ 情報提供元

呼吸器系疾患調査研究班(呼吸不全)「呼吸不全に関する調査研究」

研究代表者 千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学 教授 巽浩一郎

## <診断基準>

肺動脈性肺高血圧症の診断には、右心カテーテル検査による肺動脈性の肺高血圧の診断とともに、臨床分類における鑑別診断及び他の肺高血圧を来す疾患の除外診断が必要である。

### (1)検査所見

①右心カテーテル検査で (a) (b)を共に満たす

(a) 肺動脈圧の上昇(安静時肺動脈平均圧で 25mmHg 以上、かつ肺血管抵抗で3 Wood unit、 $240\text{dyne}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$  以上)

(b) 肺動脈楔入圧(左心房圧)は正常(15mmHg 以下)

②肺血流シンチグラムにて区域性血流欠損なし(特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症では正常又は斑状の血流欠損像を呈する。)

### (2)参考とすべき検査所見

①心エコー検査にて、三尖弁収縮期圧較差 40mmHg 以上で、推定肺動脈圧の著明な上昇を認め、右室拡大所見を認めること。

②胸部 X 線像で肺動脈本幹部の拡大、末梢肺血管陰影の狭小化

③心電図で右室肥大所見

- ④遺伝性肺動脈性肺高血圧症(HPAH)では *BMPR2* を含む発症原因遺伝子異常の検査および遺伝カウンセリングを考慮

### (3)主要症状及び臨床所見

①労作時の息切れ

②易疲労感

③失神

④肺高血圧症の存在を示唆する聴診所見(II 音の肺動脈成分の亢進など)

### (4)肺動脈性肺高血圧症の臨床分類

以下のいずれかについて鑑別すること。

①特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症

②膠原病に伴う肺動脈性肺高血圧症

③先天性シャント性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症

④門脈圧亢進症に伴う肺動脈性肺高血圧症

⑤HIV 感染に伴う肺動脈性肺高血圧症

⑥薬剤誘発性の肺動脈性肺高血圧症

⑦呼吸器疾患に合併した肺動脈性肺高血圧症

ただし、先天性シャント性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症の場合は、手術不能症例及び手術施行後も肺動脈性肺高血圧症が残存する場合を対象とする。その際は、心臓カテーテル検査所見、心エコー検査所見、胸部 X 線・胸部 CT などの画像所見、などの検査所見を添付すること。

(5)下記の肺高血圧を来す疾患を除外できること。

以下の疾患は肺動脈性肺高血圧症とは病態が異なるが、肺高血圧ひいては右室肥大を招来しうるので、これらを除外する。

- ①左心系疾患による肺高血圧症
- ②呼吸器疾患及び／又は低酸素血症による肺高血圧症
- ③慢性血栓栓性肺高血圧症
- ④肺静脈閉塞症／肺毛細血管症
- ⑤その他の肺高血圧症

サルコイドーシス、ランゲルハンス細胞組織球症、リンパ脈管筋腫症、大動脈炎症候群、肺血管の先天性異常、肺動脈原発肉腫、肺血管の外圧迫などによる二次的肺高血圧症但し、呼吸器疾患及び／又は低酸素血症による肺高血圧症では、呼吸器疾患及び／又は低酸素血症のみでは説明のできない高度の肺高血圧が存在する症例がある。この場合には肺動脈性肺高血圧症の合併と診断して良い。その際には、心臓カテーテル検査所見、胸部 X 線、胸部 CT などの画像所見、呼吸機能検査所見などの検査所見を添付すること。

(6) 認定基準

以下の項目を全て満たすこと

- 1) 診断のための検査所見の右心カテーテル検査所見及び肺血流シンチグラム所見を満たすこと。
- 2) 除外すべき疾患の全てを除外できること。
- 3) 肺動脈性肺高血圧症の臨床分類①～⑦のいずれかに該当すること。

<重症度分類>

Stage3以上を対象とする。

肺高血圧機能分類

NYHA 心機能分類

I度: 通常の身体活動では無症状

II度: 通常の身体活動で症状発現、身体活動がやや制限される。

III度: 通常以下の身体活動で症状発現、身体活動が著しく制限される。

IV度: どんな身体活動あるいは安静時でも症状発現

WHO 肺高血圧症機能分類 (WHO-PHFC)

I度: 身体活動に制限のない肺高血圧症患者

普通の身体活動では呼吸困難や疲労、胸痛や失神などを生じない。

II度: 身体活動に軽度の制限のある肺高血圧症患者

安静時には自覚症状がない。普通の身体活動で呼吸困難や疲労、胸痛や失神などが起こる。

III度: 身体活動に著しい制限のある肺高血圧症患者

安静時に自覚症状がない。普通以下の軽度の身体活動で呼吸困難や疲労、胸痛や失神などが起こる。

IV度: どんな身体活動も全て苦痛となる肺高血圧症患者

これらの患者は右心不全の症状を表している。

安静時にも呼吸困難及び／又は疲労がみられる。

どんな身体活動でも自覚症状の増悪がある。

(新規申請時)

新規申請時	自覚症状	平均肺動脈圧 (mPAP)	心係数 (CI)	肺血管拡張薬使用
Stage1	WHO-PHFC/NYHA I~II	$40 > \text{mPAP} \geq 25$ mmHg		使用なし
Stage2	WHO-PHFC/NYHA I~II	$\text{mPAP} \geq 40$ mmHg		使用なし
Stage3	<del>WHO-PHFC/NYHA I~II</del>	<del><math>\text{mPAP} \geq 25</math> mmHg</del>		<del>使用あり</del>
	WHO-PHFC/NYHA III~IV	$\text{mPAP} \geq 25$ mmHg	$\text{CI} \geq 2.5$ L/min/m <sup>2</sup>	使用の有無に係らず
Stage4	WHO-PHFC/NYHA III~IV	$\text{mPAP} \geq 25$ mmHg	$\text{CI} < 2.5$ L/min/m <sup>2</sup>	使用の有無に係らず
Stage5	WHO-PHFC/NYHA IV	$\text{mPAP} \geq 40$ mmHg		使用の有無に係らず
				PGI2 持続静注・皮下注 継続使用が必要な場合は自覚症状の程度、 mPAP の値に関係なく Stage5

自覚症状、mPAP、CI、肺血管拡張薬使用の項目全てを満たす最も高い Stage を選択

(更新時)

更新時	自覚症状	心エコー検査での三尖弁収縮期圧較差 (TRPG)	肺血管拡張薬使用
Stage1	WHO-PHFC/NYHA I, II	TRPG < 40 mmHg または、有意な TR なし	使用なし
Stage2	WHO-PHFC/NYHA I, II	TRPG ≥ 40 mmHg	使用なし
	WHO-PHFC/NYHA I	TRPG < 40 mmHg または、有意な TR なし	使用あり
Stage3	WHO-PHFC/NYHA I~II	TRPG ≥ 40 mmHg	使用あり
	WHO-PHFC/NYHA III	TRPG ≥ 40 mmHg	使用なし
	WHO-PHFC/NYHA II, III	TRPG < 40 mmHg	使用あり
Stage4	WHO-PHFC/NYHA II, III	TRPG ≥ 60 mmHg	使用の有無に係らず
	WHO-PHFC/NYHA IV	TRPG < 60mmHg	使用の有無に係らず
Stage5	WHO-PHFC/NYHA IV	TRPG ≥ 60 mmHg	使用の有無に係らず PGI2 持続静注・皮下注継続使用が必要な場合は WHO-PHFC 分類、mPAP の値に関係なく Stage 5

自覚症状、TRPG、肺血管拡張薬使用の項目全てを満たす最も高い Stage を選択。

更新時は Stage3以上又は NYHAII 度以上または肺血管拡張薬を使用している場合を対象とする。

(参考)

- ・ Stage3以上では少なくとも2年に一度の心臓カテーテルによる評価が望ましい。しかし、小児、高齢者、併存症の多い患者など、病態により心臓カテーテル施行リスクが高い場合は心エコーでの評価も可とする。
- ・ 正確ではないが、TRPG の 40mmHg は、mPAP の 25mmHg に匹敵する。TRPG の 60mmHg は、mPAP の 40mmHg に匹敵する。

※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。

## 91 バッド・キアリ症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

バッド・キアリ症候群とは、肝静脈の主幹あるいは肝部下大静脈の閉塞や狭窄により門脈圧亢進症に至る症候群をいう。本邦では両者を合併している病態が多い。重症度に応じ易出血性食道・胃静脈瘤、異所性静脈瘤、門脈圧亢進症性胃腸症、腹水、肝性脳症、出血傾向、脾腫、貧血、肝機能障害、下腿浮腫、下肢静脈瘤、胸腹壁の上行性皮下静脈怒張などの症候を示す。多くは発症時期が不明で慢性の経過（アジアに多い）をとり、うっ血性肝硬変に至ることもあるが、急性閉塞や狭窄により急性症状を呈する場合（欧米に多い）も見られる。アジアでは下大静脈の閉塞が多く、欧米では肝静脈閉塞が多い。分類として、原発性バッド・キアリ症候群と続発性バッド・キアリ症候群とがある。病状が進行すると肝細胞癌を合併することがある。肝静脈末梢枝の非血栓性閉塞により生じる静脈閉塞性疾患(veno-occlusive disease)とは区別される。

#### 2. 原因

本症の病因は明らかでない例が 66%と多く、中でも我が国では肝部下大静脈膜様閉塞例が中村らの報告では 85%と多い。肝部下大静脈の膜様閉塞や肝静脈起始部の限局した狭窄や閉塞例は、アジア、アフリカ地域で多く、欧米では少ない。原発性バッド・キアリ症候群の病因は未だ不明であるが、血栓、血管形成異常、血液凝固異常、骨髄増殖性疾患の関与が言われている。続発性バッド・キアリ症候群をきたすものとしては肝腫瘍などがある。

本症の発生は、先天的血管形成異常説が考えられてきたが、最近では、本症の発症が中高年以降で多いことや、膜様構造や肝静脈起始部の狭窄や閉塞が血栓とその器質化によってその発生が説明できることから後天的な血栓説も考えられている。

これに対して欧米においては、肝静脈閉塞の多くは基礎疾患を有することが多く、Mitchel は 70%と報告している。基礎疾患としては、血液疾患(真性多血症、発作性夜間血色素尿症、骨髄線維症)、経口避妊剤の使用、妊娠出産、腹腔内感染、血管炎(ベーチェット病、全身性エリテマトーデス)、血液凝固異常([antithrombin](#)[antithrombin](#) III 欠損症、protein C 欠損症)などの血栓を生じやすい疾患に多い。

#### 3. 症状

発症形式により急性型と慢性型に分けられる。急性型は一般に予後不良であり、腹痛、嘔吐、急速な肝腫大及び腹水にて発症し、1～4週間で肝不全により死の転帰をたどる重篤な疾患であるが、本邦では極めて稀である。一方、慢性型は 80%を占め、多くの場合は無症状に発症し、次第に下腿浮腫、腹水、腹壁皮下静脈怒張、食道・胃静脈瘤を認める。

#### 4. 治療法

肝静脈閉塞や門脈圧亢進による症状を改善することが治療目標となる。肝静脈主幹あるいは肝部下大静脈の閉塞ないし狭窄に対しては臨床症状、閉塞・狭窄の病態に対応して、カテーテルによる開通術や拡

張術、ステント留置あるいは閉塞・狭窄を直接解除する手術、又は閉塞・狭窄部上下の大静脈のシャント手術などを選択する。急性症例で、肝静脈末梢まで血栓閉塞している際には、肝切離し、切離面－右心房吻合術も選択肢となる。肝不全例に対しては、肝移植術を考慮する。また、門脈圧亢進による症状が主である症例に対しては食道胃静脈瘤に対する治療を行う。

## 5. 予後

発症形式により急性型と慢性型に分けられる。急性型は一般に予後不良であり、腹痛、嘔吐、急速な肝腫大及び腹水にて発症し、1～4週で肝不全により死の転帰をとる重篤な疾患であるが、本邦では極めて稀である。一方、慢性型は約 80%を占め、多くの場合は無症状に発症し、次第に下腿浮腫、腹水、腹壁皮下静脈怒張、食道・胃静脈瘤を認める。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数(平成 28 年度医療受給者証保持者数)

293410 人

#### 2. 発病の機構

不明

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(門脈圧亢進に対する対症療法が主となる)

#### 4. 長期の療養

必要(進行性に下腿浮腫、腹水、腹壁皮下静脈怒張をきたす)

#### 5. 診断基準

あり

#### 6. 重症度分類

門脈血行異常症の診断と治療のガイドライン(20132018 年改訂版(2018 年))におけるバッド・キアリ症候群重症度分類の重症度Ⅲ度以上を対象とする。

### ○ 情報提供元

「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」

研究代表者 帝京大学医学部内科学講座 主任教授 滝川一田中 篤

同研究班 門脈血行異常症分科会・分科会長 九州久留米大学大学院医学研究院先端医療医学講座災害救急医学—癌治療研究センター 客員教授—橋爪 誠 鹿毛政義

日本肝臓学会

当該疾病担当者 帝京大学医学部内科学講座 教授 田中 篤

日本門脈圧亢進症学会

当該疾病担当者 東京医科大学消化器内科 講師准教授 古市好宏

## <診断基準>

### 1 主要項目

#### (1) 一般検査所見

- ① 血液検査:一つ以上の有形成分の減少を示す(骨髓像では幼若細胞の相対的増加を伴うことが多い)。
- ② 肝機能検査:正常から高度異常まで重症になるに従い障害度が変化する。
- ③ 内視鏡検査:しばしば上部消化管の静脈瘤を認める。門脈圧亢進症性胃腸症や十二指腸、胆管周囲、下部消化管などにいわゆる異所性静脈瘤を認めることがある。

#### (2) 画像検査所見

##### ① 超音波、CT、MRI、腹腔鏡検査

1. 肝静脈主幹あるいは肝部下大静脈の閉塞や狭窄が認められる。超音波ドプラ検査では肝静脈主幹や肝部下大静脈の逆流ないし乱流がみられることがあり、また肝静脈血流波形は平坦化あるいは欠如することがある。
2. 門脈本幹、肝内門脈枝は開存している。
3. **脾臓の腫大脾腫**を認める。
4. 肝臓のうっ血性腫大を認める。特に尾状葉の腫大が著しい。肝硬変に至れば、肝萎縮となることもある。

##### ② 下大静脈、肝静脈造影および圧測定

肝静脈主幹あるいは肝部下大静脈の閉塞や狭窄を認める。肝部下大静脈閉塞の形態は膜様閉塞から広範な閉塞まで各種存在する。また同時に上行腰静脈、奇静脈、半奇静脈などの側副血行路が造影されることが多い。著明な肝静脈枝相互間吻合を認める。肝部下大静脈圧は上昇し、肝静脈圧や閉塞肝静脈圧も上昇する。

#### (3) 病理検査所見

- ① 肝臓の肉眼所見:急性期のうっ血性肝腫大、慢性うっ血に伴う肝線維化、肝実質の脱落と再生、進行するとうっ血性肝硬変の所見を呈する。
- ② 肝臓の組織所見:急性のうっ血では、肝小葉中心帯の類洞の拡張が見られ、うっ血が高度の場合には中心帯に壊死が生じる。うっ血が持続すると、肝小葉の逆転像(門脈域が中央に位置し肝細胞集団がうっ血帯で囲まれた像)や中心帯領域に線維化が生じ、慢性うっ血性変化が見られる。さらに線維化が進行すると、主に中心帯を連結する架橋性線維化が見られ、線維性隔壁を形成し肝硬変の所見を呈する。

#### (4) 診断

主に画像検査所見を参考に確定診断を得る。二次性バッド・キアリ症候群については原因疾患を明らかにする。

### 2 指定難病の対象範囲

指定難病の対象は、主に画像検査所見において、肝静脈の主幹あるいは肝部下大静脈の閉塞や狭窄を認め、門脈圧亢進症所見を有する症例とし、二次性のものは除外する。

### 3 参考事項

肝静脈の主幹あるいは肝部下大静脈の閉塞や狭窄により門脈圧亢進症に至る症候群をいう。重症度に応じ

易出血性食道・胃静脈瘤、異所性静脈瘤、門脈圧亢進症性胃症、腹水、出血傾向、脾腫、貧血、肝機能障害、下腿浮腫、下肢静脈瘤、胸腹壁の上行性皮下静脈怒張などの症候を示す。多くは慢性の経過をとるが、急性閉塞や狭窄も起こり得る。

原因の明らかでない一次性バッド・キアリ症候群と原因の明らかな二次性バッド・キアリ症候群とがある。二次性バッド・キアリ症候群の原因として肝癌、転移性肝腫瘍、うっ血性心疾患などがある。

## <重症度分類>

門脈血行異常症の診断と治療のガイドライン(2013年)におけるバッド・キアリ症候群重症度分類  
重症度Ⅲ度以上を対象とする。

重症度Ⅰ:診断可能だが、所見は認めない。

重症度Ⅱ:所見を認めるものの、治療を要しない。

重症度Ⅲ:所見を認め、治療を要する。

重症度Ⅳ:身体活動が制限され、介護も含めた治療を要する。

重症度Ⅴ:肝不全ないしは消化管出血を認め、集中治療を要する。

(付記)

### 1. 食道・胃・異所性静脈瘤

(+):静脈瘤を認めるが、易出血性ではない。

(++):易出血性静脈瘤を認めるが、出血の既往がないもの。易出血性食道・胃静脈瘤とは「食道・胃静脈瘤内視鏡所見記載基準(日本門脈圧亢進症学会)」「門脈圧亢進症取り扱い規約(第3版、2013年)」に基づき、F2以上のもの、またはF因子に関係なく発赤所見を認めるもの。異所性静脈瘤の場合もこれに準じる。

(+++):易出血性静脈瘤を認め、出血の既往を有するもの。異所性静脈瘤の場合もこれに準じる。

### 2. 門脈圧亢進所見

(+):門脈圧亢進症性胃腸症、腹水、出血傾向、脾腫、貧血のうち一つもしくは複数認めるが、治療を必要としない。

(++):上記所見のうち、治療を必要とするものを一つもしくは複数認める。

### 3. 身体活動制限

(+):当該3疾患による身体活動制限はあるが歩行や身の回りのことはでき、日中の50%以上は起居している。

(++):当該3疾患による身体活動制限のため介助を必要とし、日中の50%以上就床している。

### 4. 消化管出血

(+):現在、活動性もしくは治療抵抗性の消化管出血を認める。

### 5. 肝不全

(+):肝不全の徴候は、血清総ビリルビン値3mg/dl以上で肝性昏睡度(日本肝臓学会昏睡度分類、第12回犬山シンポジウム、1981)Ⅱ度以上を目安とする。

6. 異所性静脈瘤とは、門脈領域の中で食道・胃静脈瘤以外の部位、主として上・下腸間膜静脈領域に生じる静脈瘤をいう。すなわち胆管・十二指腸・空腸・回腸・結腸・直腸静脈瘤、及び痔などである。

7. 門脈亢進症性胃腸症は、組織学的には、粘膜層・粘膜下層の血管の拡張・浮腫が主体であり、門脈圧亢進症性胃症と門脈圧亢進症性腸症に分類できる。門脈圧亢進症性胃症では、門脈圧亢進に伴う胃体上部を中心とした胃粘膜のモザイク様の浮腫性変化、点・斑状発赤、粘膜出血を呈する。門脈圧亢進症性腸症では、門脈圧亢進に伴う腸管粘膜に静脈瘤性病変と粘膜血管性病変を呈する。

表1

因子／重症度	I	II	III	IV	V
食道・胃・異所性静脈瘤	－	＋	＋ ＋	＋＋＋	＋＋＋
門脈圧亢進所見	－	＋	＋ ＋	＋＋	＋＋
身体活動制限	－	－	＋	＋＋	＋＋
消化管出血	－	－	－	－	＋
肝不全	－	－	－	－	＋

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

## 92 特発性門脈圧亢進症

### ○ 概要

#### 1. 概要

特発性門脈圧亢進症とは、肝内末梢門脈枝の閉塞、狭窄により門脈圧亢進症に至る症候群をいう。通常、肝硬変に至ることはなく、肝細胞癌の母地にはならない。重症度に応じ易出血性食道・胃静脈瘤、異所性静脈瘤、門脈圧亢進症性胃腸症、腹水、肝性脳症、出血傾向、脾腫、貧血、肝機能障害、門脈血栓などの症候を示す。厚生労働省特定疾患門脈血行異常症調査研究班による全国疫学調査(2015年)の結果では、男女比は約1:37.3、発症のピークは5040歳代で、平均年齢は47.0歳(男性3944.7歳、女性50.4歳)である。

#### 2. 原因

本症の原因は不明で、肝内末梢門脈血栓説、脾原説、自己免疫異常説などがある。本症と肝炎ウイルスとの関連については、最近の詳細な検討の結果、否定的である。一方、本症は、中年女性に多発し、血清学的検査で自己免疫疾患と類似した特徴が認められ、自己免疫病を合併する頻度も高いことからその病因として自己免疫異常が考えられている。特発性門脈圧亢進症においてはT細胞の自己認識機構に問題があると考えられている。

#### 3. 症状

門脈圧が上昇すると、脾臓が大きくなり、腹水がたまることがある。さらに、門脈圧の上昇により門脈血の一部が肝臓に向かわずに他の方向に逃げるようになる。このようにしてできた新しい血液の流通経路を側副血行路と総称する。この側副血行路のために腹壁の静脈が怒張したり、食道や胃に静脈瘤が生じる。脾臓が大きくなると脾機能亢進という状態になり、貧血をきたすようになる。血小板も低下し、出血した時に血液が止まりにくくなる。また、静脈瘤の圧が上昇すると、静脈の血管がその圧に耐えきれなくなり、破裂・出血し、吐血・下血等の症状が出現する。

#### 4. 治療法

特発性門脈圧亢進症に対する根治的治療はなく、門脈圧亢進症に伴う食道胃静脈瘤出血と異所性静脈瘤、脾機能亢進に伴う汎血球減少症に対するの対症療法を行う。

##### I. 食道・胃静脈瘤に対しては

1. 食道静脈瘤破裂による出血中の症例では一般的出血ショック対策、可及的速やかに内視鏡的治療や塞栓術を行い、止血困難な場合は緊急手術も考慮する。
2. 一時止血が得られた症例では状態改善後、内視鏡的治療の継続、または待期手術を行う。
3. 未出血の症例では、食道内道・胃内視鏡所見を参考にして内視鏡的治療 または は予防手術を考慮する。
4. 単独手術療法としては、下部食道を離断し、脾摘術「選択的シャント手術」または「下部食道離断、脾摘、下部食道・胃上部の血行遮断を加えた「直達血行郭清直達離断



手術」または「選択的シヤント手術」を考慮する。内視鏡的治療との併用手術療法としては、「脾摘術および脾摘、下部食道・胃上部の血行遮断術郭清 (Hassab 手術)」を考慮する。

## II. 脾腫・脾機能亢進症に対して

巨脾に合併する症状(疼痛、圧迫)が著しいとき、及び脾腫が原因と考えられる高度の血球減少で出血傾向などの合併症があり、内科的治療が難しい症例では部分的脾動脈塞栓術(partial splenic embolization: PSE)ないし脾摘術を考慮する。

## 5. 予後

特発性門脈圧亢進症患者の予後は良好であり、静脈瘤出血がコントロールされるならば肝癌の発生や肝不全による死亡率は2%弱と少なく、5年及び10年累積生存率は 8973~90%と良好である。また、長期観察例での肝実質の変化は少なく、肝機能異常も軽度である。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数(研究班による)

—約1000人

1,000人(95%信頼区間:810-1,300人)(2015年全国疫学調査より)

#### 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(門脈圧亢進、脾機能亢進につき対症療法を行う)

#### 4. 長期の療養

必要(静脈瘤のコントロールが必要)

#### 5. 診断基準

あり(門脈血行異常症の診断と治療のガイドライン(20132018年改訂版(2018年)))

#### 6. 重症度分類

門脈血行異常症の診断と治療のガイドライン(20132018年改訂版(2018年))における特発性門脈圧亢進症重症度分類を用いて重症度Ⅲ度以上を対象とする。

### ○ 情報提供元

「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」

研究代表者 帝京大学医学部内科学講座—主任\_教授—滝川—田中 篤

同研究班 門脈血行異常症分科会・分科会長 九州久留米大学大学院医学研究院先端医療医学講座災害救急医学—癌治療研究センター 客員教授—橋爪 誠 鹿毛 政義

日本肝臓学会

当該疾病担当者—帝京大学医学部内科学講座—\_教授—田中 篤

日本門脈圧亢進症学会

当該疾病担当者 東京医科大学消化器内科 講師准教授 古市好宏

## <診断基準>

本症は症候群として認識され、また病期により病態が異なることから、以下により総合的に診断する。Definite（確定診断）は肝臓の病理組織学的所見に裏付けされていること。

### 1. 一般検査所見

- 1) 血液検査: 一つ以上の血球成分の減少を示す。特に血小板の減少は顕著である。
- 2) 肝機能検査: 軽度異常にとどまることが多い。
- 3) 内視鏡検査: しばしば上部消化管の静脈瘤を認める。門脈圧亢進症性胃腸症や十二指腸、胆管周囲、下部消化管などにいわゆる異所性静脈瘤を認めることがある。

### 2. 画像検査所見

- 1) 超音波、CT、MRI、腹腔鏡検査
  - (a) **脾腫**(しばしば**巨脾**)を認める。
  - (b) 肝臓は病期の進行とともに、辺縁萎縮と代償性中心性腫大を呈する。
  - (c) 肝臓の表面は平滑なことが多いが、大きな隆起と陥凹を示し全体に波打ち状を呈する例もある。
  - (d) 肝内結節(結節性再生性過形成や限局性結節性過形成など)を認めることがある。
  - (e) 著明な脾動静脈の拡張を認める。
  - (f) 超音波ドプラ検査で著しい門脈血流量、脾静脈血流量の増加を認める。
  - (g) 二次的に肝内、肝外門脈に血栓を認めることがある。
- 2) 上腸間膜動脈造影門脈相ないし経皮経肝門脈造影  
肝内末梢門脈枝の走行異常、分岐異常を認め、その造影性は不良である。時に肝内大型門脈枝や肝外門脈に血栓形成を認めることがある。
- 3) 肝静脈造影および圧測定  
しばしば肝静脈枝相互間吻合と“しだれ柳様”所見を認める。閉塞肝静脈圧は正常または軽度上昇している。
- 4) 超音波エラストグラフィによる肝と脾の弾性測定で、肝の弾性の軽度増加と、脾の弾性の著しい増加を認めることが多い。

### 3. 病理検査所見

- 1) 肝臓の肉眼所見: 肝萎縮のあるもの、ないものがある。肝表面では平滑なもの、波打ち状や凹凸不正を示すもの、さらには肝の変形を示すものがある。肝剖面では、肝被膜下の肝実質の脱落をしばしば認める。肝内大型門脈枝あるいは門脈本幹は開存しているが、二次性の閉塞性血栓を認める例がある。また、過形成結節を呈する症例がある。肝硬変の所見はない。
- 2) 肝臓の組織所見: 肝内末梢門脈枝の潰れ・狭小化や肝内門脈枝の硬化症、および異常血行路を呈する例が多い。門脈域の緻密な線維化を認め、しばしば円形の線維性拡大を呈する。肝細胞の過形成像がみられ、時に結節状過形成を呈する。ただし、周囲に線維化はなく、肝硬変の再生結節とは異なる。
- 3) 脾臓の肉眼所見: 著しい腫大を認める。

4) 脾臓の組織所見: 赤脾髄における脾洞(静脈洞)増生、細網線維・膠原線維の増加や、脾柱における Gamna-Gandy 結節などを認める。

によって総合的に診断する。確定診断は肝臓の病理組織学的所見に裏付けされること。

#### 4. 診断に際して除外すべき疾患

- ・肝硬変症
- ・肝外門脈閉塞症
- ・バッド・キアリ症候群
- ・血液疾患
- ・寄生虫疾患
- ・肉芽腫性肝疾患
- ・先天性肝線維症
- ・慢性ウイルス性肝炎
- ・非硬変期の原発性胆汁性肝硬変胆管炎

などである。

## <重症度分類>

重症度Ⅲ度以上を対象とする

重症度Ⅰ：診断可能だが、所見は認めない。

重症度Ⅱ：所見を認めるものの、治療を要しない。

重症度Ⅲ：所見を認め、治療を要する。

重症度Ⅳ：身体活動が制限され、介護も含めた治療を要する。

重症度Ⅴ：肝不全ないしは消化管出血を認め、集中治療を要する。

(付記)

### 1. 食道・胃・異所性静脈瘤

(+)：静脈瘤を認めるが、易出血性ではない。

(++)：易出血性静脈瘤を認めるが、出血の既往がないもの。易出血性食道・胃静脈瘤とは「食道・胃静脈瘤内視鏡所見記載基準(日本門脈圧亢進症学会)」「門脈圧亢進症取り扱い規約(第3版、2013年)」に基づき、F2以上のもの、またはF因子に関係なく発赤所見を認めるもの。異所性静脈瘤の場合もこれに準じる。

(+++): 易出血性静脈瘤を認め、出血の既往を有するもの。異所性静脈瘤の場合もこれに準じる。

### 2. 門脈圧亢進所見

(+)：門脈圧亢進症性胃腸症、腹水、出血傾向、脾腫、貧血のうち一つもしくは複数認めるが、治療を必要としない。

(++)：上記所見のうち、治療を必要とするものを一つもしくは複数認める。

### 3. 身体活動制限

(+)：当該3疾患による身体活動制限はあるが歩行や身の回りのことはでき、日中の50%以上は起居している。

(++)：当該3疾患による身体活動制限のため介助を必要とし、日中の50%以上就床している。

### 4. 消化管出血

(+)：現在、活動性もしくは治療抵抗性の消化管出血を認める。

### 5. 肝不全

(+)：肝不全の徴候は、血清総ビリルビン値3mg/dl以上で肝性昏睡度(日本肝臓学会昏睡度分類、第12回犬山シンポジウム、1981)Ⅱ度以上を目安とする。

6. 異所性静脈瘤とは、門脈領域の中で食道・胃静脈瘤以外の部位、主として上・下腸間膜静脈領域に生じる静脈瘤をいう。すなわち胆管・十二指腸・空腸・回腸・結腸・直腸静脈瘤、及び痔などである。

7. 門脈亢進症性胃腸症は、組織学的には、粘膜層・粘膜下層の血管の拡張・浮腫が主体であり、門脈圧亢進症性胃症と門脈圧亢進症性腸症に分類できる。門脈圧亢進症性胃症では、門脈圧亢進に伴う胃体上部を中心とした胃粘膜のモザイク様の浮腫性変化、点・斑状発赤、粘膜出血を呈する。門脈圧亢進症性腸症では、門脈圧亢進に伴う腸管粘膜に静脈瘤性病変と粘膜血管性病変を呈する。

表

因子／重症度	I	II	III	IV	V
食道・胃・異所性静脈瘤	－	＋	＋＋	＋＋＋	＋＋＋
門脈圧亢進所見	－	＋	＋＋	＋＋	＋＋
身体活動制限	－	－	＋	＋＋	＋＋
消化管出血	－	－	－	－	＋
肝不全	－	－	－	－	＋

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

## 93 原発性胆汁性胆管炎 (旧称:原発性胆汁性肝硬変)

### ○ 概要

#### 1. 概要

原発性胆汁性胆管炎(Primary biliary cholangitis:PBC。旧称:原発性胆汁性肝硬変(primary biliary cirrhosis))は病因が未だ解明されていない慢性進行性の胆汁うっ滞性肝疾患である。胆汁うっ滞に伴い肝実質細胞の破壊と線維化を生じ、最終的には肝硬変から肝不全を呈する。臨床的には胆汁うっ滞に伴うそう痒感、及び自己抗体の1つである抗ミトコンドリア抗体(Anti-mitochondrial antibodies:AMA)の陽性化を特徴とし、中年以後の女性に多い。臨床症状も全くみられない無症候性PBCの症例も多く、このような症例は長年無症状で経過し予後もよい。

なお、本疾患は以前、原発性胆汁性肝硬変(primary biliary cirrhosis)と呼ばれていた。本疾患概念が確立された当時は、大多数の症例が肝硬変まで進行した段階で発見されていたため「肝硬変」という語句が使用されていたが、診断・治療技術の進歩した現在では、ほとんどの患者が肝硬変の状態ではないことから、2016年に日本肝臓学会及び日本消化器病学会において「原発性胆汁性胆管炎」への病名変更が決定された。

#### 2. 原因

本症発症の原因はまだ不明であるが、自己抗体の1つであるAMAが特異的かつ高率に陽性化し、また、慢性甲状腺炎、シェーグレン症候群等の自己免疫性疾患や膠原病を合併しやすいことから、病態形成には自己免疫学的機序が考えられている。免疫組織学的に、自己免疫反応を特徴づける所見が認められることより、胆管障害機序には様々な細胞による免疫学的機序が重要な役割を担っていることが想定されている。

#### 3. 症状

症状は、(1)胆汁うっ滞に基づく症状、(2)肝障害・肝硬変及び随伴する病態に伴う症状、(3)合併した他の自己免疫疾患に伴う症状の3つのカテゴリーに分けて考えることができる。病初期は長期間無症状であるが、中期・後期になると本疾患に特徴的である胆汁うっ滞に基づく皮膚そう痒感が出現してくる。無症候性PBCでは合併した自己免疫性疾患の病態・症状が表面に出ていることも多い。特徴的な身体所見として、そう痒感に伴う掻き疵や高脂血症に伴う眼瞼黄色腫がみられる症例もある。肝臓は初期に腫大していることが多く、進行すれば、萎縮し、黄疸と共に、胃食道静脈瘤、腹水、肝癌等、肝硬変に伴う身体所見が現れる。

#### 4. 治療法

確立した根治的治療法はないため対症療法にとどまるが、病期・病態に応じた対策が必要である。初期から中期では免疫反応による炎症と胆汁うっ滞に対して、胆汁うっ滞が持続すると胆汁うっ滞に基づく症状と合併症に対して、肝硬変に至ると肝硬変に伴う門脈圧亢進症、腹水、脳症等の合併症に対しての治療が必要となる。ウルソデオキシコール酸(UDCA)は現在第1選択薬とされており、初期から投与される。90%

の症例では胆道系酵素の低下がみられるが、進行した症例では効果が期待できない。高脂血症薬の1つであるベザフィブラートにも生化学的改善効果が認められており、我が国ではしばしば UDCA との効果が不十分な症例に併用されているが、最近この併用には長期予後の改善効果がないあることが報告された。PBC-AIH オーバーラップ症候群で肝炎の病態が強い場合には副腎皮質ホルモンが併用される。症候性 PBC では、胆汁うっ滞に基づく症状、特にそう痒、高脂血症とビタミン D の吸収障害による骨粗鬆症に対する治療が重要である。門脈圧亢進症を来しやすく、胃食道静脈瘤は肝硬変に至る前に出現することがあるので、定期的な観察が必要である。進行例では肝癌の併発にも留意する。肝硬変に進展した場合は、腹水、肝性脳症等の合併症に対する対応が必要となる。病期が進むと、内科的治療に限界が生じ肝移植の適応となるが、重症進行例では手術成績も低下するので、血清総ビリルビン値5mg/dL をめどに、肝臓専門医、移植専門医に相談する。移植成績は、5年で約 80%と優れている。脳死移植が少ない我が国では既に生体部分肝移植が定着しており、移植成績も欧米の脳死肝移植例と同様に良好である。

## 5. 予後

無症候性 PBC は無症候性 PBC にとどまる限り予後は大変よいが、約 10~40% (5年間で約 25%) は症候性 PBC へ移行する。黄疸期になると進行性で予後不良である。5年生存率は、血清 T.Bil 値が 2.0mg/dL では 60%、5.0mg/dL になると 55%、8.0mg/dL を超えると 35%となる。PBC の生存予測に関する独立因子としては、Mayo モデルでは年齢、ビリルビン、アルブミン、プロトロンビン時間、浮腫があげられている。一方、日本肝移植適応研究会では、ビリルビンと AST/ALT である。UDCA 内服開始後の生命予後予測に関しては、UK-PBC スコアと GLOBE スコアが優れている。死因は、症候性 PBC では肝不全と食道静脈瘤の破裂による消化管出血が大半を占めるが、無症候性 PBC では肝疾患以外の原因で死亡することが多い。

### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成 24 年度医療受給者証保持者数)  
19,701 人
2. 発病の機構  
不明(自己免疫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(無症候性 PBC の約 10~40%(5年間で約 25%)は症候性 PBC へ移行する。)
5. 診断基準  
あり
6. 重症度分類  
原発性胆汁性肝硬変(PBC)の診療ガイドライン(2012 年)「PBC の臨床病期」の症候性 PBC を対象とする。

### ○ 情報提供元

「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」

研究代表者 帝京大学医学部内科学講座 主任教授 滝川—田中 篤

## <診断基準>

### (1)自覚症状

皮膚掻痒感で初発することが多い。黄疸は出現後、消退することなく漸増することが多く、門脈圧亢進症状が高頻度に出現する。原発性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis:PBC)(原発性胆汁性肝硬変)は臨床  
上、症候性(symptomatic)PBCと無症候性(asymptomatic)PBCに分類され、皮膚掻痒感、黄疸、食道胃静脈瘤、腹水、肝性脳症など肝障害に基づく自覚症状を有する場合は、症候性PBCと呼ぶ。これらの症状を欠く場合は無症候性PBCと呼び、無症候のまま数年以上経過する場合がある。

### (2)血液・生化学検査所見

症候性、無症候性を問わず、~~赤沈の亢進~~、血清中の胆道系酵素(アルカリホスファターゼ、 $\gamma$ GTPなど)活性、~~総コレステロール値、IgM値~~の上昇を認め、抗ミトコンドリア抗体(antimitochondrial antibody:AMA)が高頻度に陽性である。IgM値、総コレステロール値の上昇も伴うことが多い。

### (3)組織学的所見

肝組織では中等大小葉間胆管ないし隔壁胆管に慢性非化膿性破壊性胆管炎(chronic non-suppurative destructive cholangitis:CNSDC)あるいは胆管消失を認める。  
連続切片による検索で診断率は向上する。

### (4)合併症

高脂血症が持続する場合に皮膚黄色腫を伴う。シェーグレン症候群、関節リウマチ、慢性甲状腺炎などの自己免疫性疾患を合併することがある。

### (5)鑑別診断

慢性薬物起因性肝内胆汁うっ滞、肝内型原発性硬化性胆管炎、成人性肝内胆管減少症など

### (6)診断

次のいずれか1つに該当するものをPBCと診断する。

- ①組織学的にCNSDCを認め、検査所見がPBCとして矛盾しないもの※
- ②AMAが陽性で、組織学的にはCNSDCの所見を認めないが、PBCに矛盾しない(compatible)組織像を示すもの※
- ③組織学的検索の機会はないが、AMAが陽性で、しかも臨床像(自覚症状、血液・生化学検査所見、合併症を総合したもの)及び経過からPBCと考えられるもの  
※検査所見がPBCとして矛盾しない:血液所見で慢性の胆汁うっ滞所見(ALP、 $\gamma$ GTP)  
※PBCに矛盾しない組織像:胆管消失、肉芽腫など



<重症度分類>

原発性胆汁性肝硬変(PBC)の診療ガイドライン(2012年)における臨床病期症候性 PBC(sPBC)を対象とする。

<臨床病期>

無症候性 PBC(aPBC):肝障害に伴う自他覚症状を欠く。

症候性 PBC(sPBC):肝障害に基づく自他覚症候を有し、

s1PBC 総ビリルビン値 2.0mg/dL 未満のもの

s2PBC 総ビリルビン値 2.0mg/dL 以上のもの

\* 肝障害に伴う自他覚症状:黄疸、皮膚掻痒感、食道胃静脈瘤、腹水、肝性脳症など

※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。

## 94 原発性硬化性胆管炎

### ○ 概要

#### 1. 概要

原発性硬化性胆管炎(PSC)は、肝内外の胆管の線維性狭窄を生じる進行性の慢性炎症疾患である。胆管炎、AIDS の胆管障害、胆管悪性腫瘍(PSC 診断後及び早期癌は例外)、胆道の手術や外傷、総胆管結石、先天性胆道異常、腐食性硬化性胆管炎、胆管の虚血性狭窄、floxuridine 動注による胆管障害や狭窄に伴うものは、2次性硬化性胆管炎として除外される。また、自己免疫性膵炎に伴うものを含めて、IgG4 関連硬化性胆管炎も除外される。2012-2015年の全国アンケート調査によれば、頻度は男性にやや多く、発症年齢は 29-30歳と 60 歳代の2峰性である。肝内肝外胆管両方の罹患例が多く、潰瘍性大腸炎の合併を 34.4%に、胆管癌の合併を 7.31%に認めた。

#### 2. 原因

自己免疫性肝炎や原発性胆汁性胆管炎と同様に免疫学的異常によると考えられているが、詳細は不明である。炎症性腸疾患の合併が多く、病因との関連が示唆されている。

#### 3. 症状

全国調査によれば、黄疸が28%に、掻痒感が16%に認められており、初発症状として最も多いのは黄疸であり、全体の19%に認められた。しかし無症状のまま診断される症例が全体の約半数に上る。治療効果が不良の場合最終的に肝硬変へ至る。

#### 4. 治療法

ウルソデオキシコール酸やベザフィブラートは ALP や  $\gamma$ -GTP 値を低下させるが、予後を改善するかについては不明である。局所的狭窄に対するバルーン拡張や一時的なドレナージなどの内視鏡的治療が有用のこともある。進行例では、肝移植が唯一の救命法であり、脳死肝移植が少ない本邦では生体肝移植が主に行われているが、生体肝移植後 PSC の再発率が比較的高い可能性がわが国から報告されている。

#### 5. 予後

全国調査の結果からは、肝移植なしの5年生存率は 75%であった。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数(難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班の疫学調査 2007 年度)

約 4002,300 人

#### 2. 発病の機構

不明(免疫学的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、進行例では肝移植が唯一の救命法であるが再発も多い。)

4. 長期の療養

必要(肝移植なしの5年生存率は75%)

5. 診断基準

あり(研究班が作成した診断基準)

6. 重症度分類

1)又は2)を対象とする。

1)有症状の患者(黄疸、皮膚掻痒、胆管炎、腹水、消化管出血、肝性脳症、胆管癌など)

2)ALP が施設基準値上限の2倍以上の患者

○ 情報提供元

「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」

研究代表者 帝京大学医学部内科学講座 主任教授 滝川一田中 篤

## <診断基準>

### 硬化性胆管炎(PSC)

肝内胆管障害を惹起する代表的な疾患として硬化性胆管炎(SC)がある。SCには、①原発性(PSC)、②IgG4関連(IgG4SC)、③続発性があり、臨床像においては胆汁うっ滞に伴う症状は共通であるが、臨床経過や選択されるべき治療方法が異なるため、精度の高い鑑別診断と的確な対処が必要である。以下に、原発性 SC(PSC)臨床的特徴を示し、IgG4SC、続発性との鑑別点を挙げる。

#### 1. 臨床的特徴(症状、臨床経過)

- (1)胆汁うっ滞による症状(腹痛、発熱、黄疸など)
- (2)炎症性腸疾患(潰瘍性大腸炎、クローン病)の病歴
- (3)血液検査値異常(6か月以上にわたるALP値上昇(正常上限の2~3倍))
- (4)IgG4SC、続発性(2次性)の除外(下記)
  - 1)胆道感染症による胆管炎(AIDSを含む。)
  - 2)悪性腫瘍
  - 3)胆道外科手術後
  - 4)胆管結石
  - 5)腐食性硬化性胆管炎
  - 6)先天性胆道異常
  - 7)Floxadine 動注による胆管障害
  - 8)虚血性狭窄上記の(1)は原発性も続発性も同様である。

#### 2. 画像診断

肝内胆管(および肝外胆管、胆嚢)に特徴的な画像所見を示す。

- (1)US
  - 1)散在する胆管内腔の狭窄と拡張
  - 2)散在する胆管壁肥厚
  - 3)胆嚢拡張
- (2)ERCP(内視鏡的逆行性胆管膵管造影法)
  - 1)狭窄像(輪状狭窄、膜状狭窄、帯状狭窄及び二次的変化として憩室様突出や数珠状を呈する。)
  - 2)胆管壁不整像(毛羽立ち、刷子縁様)
  - 3)肝内胆管分枝像の減少
  - 4)肝外胆管の狭窄に対して必ずしも肝内胆管が拡張しない。
- (3)MRCP(磁気共鳴胆管膵管撮影法)(ERCPと同様)
- (4)CT(ERCP、MRCPの胆管内腔の情報に加えて胆管壁や肝実質・周辺臓器との関係を把握する。)
  - (3~4)にて肝内胆管の狭窄と拡張の散在性の混在を確認する。

### 3. 病型分類

- (1) 肝内型(病変が肝内胆管に限局するもの)
- (2) 肝外型(病変が肝外胆管に限局するもの)
- (3) 肝内外型(病変が肝内および肝外胆管に及ぶもの)

### 4. 鑑別診断

鑑別すべき疾患は、IgG4 関連 SC である。自己免疫性膵炎(AIP)や IgG4 関連疾患では肝内胆管の硬化性変化を伴って肝内胆汁うっ滞を惹起し、それによる黄疸などの臨床症状を呈することがある。これらは病態や治療が PSC とは異なるため、精度の高い鑑別診断が必要である。大部分の IgG4 関連 SC は自己免疫性膵炎を合併するため、自己免疫性膵炎合併を参考に診断可能であるが、自己免疫性膵炎自体の診断が難しい症例や自己免疫性膵炎を合併しない症例の診断は難しい。以下に、IgG4 関連 SC の特徴を示す。

- (1) 胆汁うっ滞による症状(腹痛、発熱、黄疸など)は同様。
- (2) 炎症性腸疾患(潰瘍性大腸炎、クローン病)の病歴は稀である。他臓器の IgG4 関連疾患を合併することがある。
- (3) 血液検査値異常(6か月以上にわたるALP値上昇(正常上限の2~3倍))を呈することはあるが、AIP に伴う胆管病変は肝外が主体で閉塞性黄疸が主な症状である。
  - 1) 血清  $\gamma$ グロブリン2g/dL 以上、IgG1800mg/dL 以上または IgG4 上昇(135mg/dL 以上)
  - 2) 自己抗体陽性率が高い(抗核抗体、リウマチ因子)
- (4) IgG4 関連 SC ではステロイドが著効する場合が多い。
- (5) 画像上の鑑別点
  - 1) 狭窄部の上流胆管の拡張
  - 2) 比較的長い狭窄
  - 3) 時に局所的な胆管狭窄
  - 4) 下部胆管が狭窄の主座
  - 5) PSC に特徴的な狭窄像(輪状狭窄、膜状狭窄、帯状狭窄及び二次的変化として憩室様突出や数珠状を呈する。)を認めない。

### <重症度分類>

1)又は2)を対象とする。

1)有症状の患者(黄疸、皮膚搔痒、胆管炎、腹水、消化管出血、肝性脳症、胆管癌など)

2)ALPが施設基準値上限の2倍以上の患者

### ※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。

## 95 自己免疫性肝炎

### ○ 概要

#### 1. 概要

自己免疫性肝炎は、肝細胞障害の成立に自己免疫機序が関与していると考えられる慢性に経過する肝炎であり、中年以降の女性に好発することが特徴である。原則的には既知の肝炎ウイルス、アルコール、薬物による肝障害、及び他の自己免疫疾患に基づく肝障害は除外される。また、治療に際し免疫抑制剤、特に**コルチコステロイド副腎皮質ステロイド**が著効を奏す。一方、最近の調査により、急性肝炎様に発症する症例の存在が明らかとなっている。発症年齢は60歳を中心とする一峰性を示し、多くは中年以降の発症であり、最近高齢化がみられる。男女比は約**4:61:4.3**で女性に多い。

#### 2. 原因

自己免疫性肝炎の病因は解明されていないが、日本人では60%の症例でHLA-DR4陽性、欧米ではHLA-DR3とHLA-DR4陽性例が多いことから何らかの遺伝的素因が関与していると思われる。

また、ウイルス感染(A型肝炎ウイルス、Epstein-Barrウイルス、サイトメガロウイルス、麻疹ウイルス)や一部の薬剤が自己免疫性肝炎発症の誘因として報告されている。

#### 3. 症状

我が国では初発症状としては、倦怠感が60%と最も多く、黄疸(35%)、食思不振(27%)がこれに次ぐ。またウイルス性慢性肝炎では通常ない関節痛、発熱を初発とするものがそれぞれ約15%にみられる。また、合併する他の自己免疫疾患による症状を初発症状とするものもある。自己免疫疾患あるいは膠原病の合併はおよそ1/3の症例でみられ、合併頻度の高いものとしては慢性甲状腺炎(9%程度)、シェーグレン症候群(7%程度)、関節リウマチ(3%程度)がある。身体症候としては、他のウイルス性慢性肝炎、肝硬変と異なることはない。

#### 4. 治療法

治療目標は血清トランスアミナーゼ(AST[GOT]、ALT[GPT])の持続正常化である。第一選択薬は**副腎皮質ステロイドである**プレドニゾロンである。血清トランスアミナーゼとIgGの改善を指標にする。ステロイドパルス療法による予後改善効果については、現時点では不明である。一方、急性肝不全(劇症肝炎・遅発性肝不全)例にステロイドパルス療法を行う際には、感染症(特に真菌感染)に対する十分な注意が必要である。2年間以上血清トランスアミナーゼとIgGが正常内で推移すれば、プレドニゾロンの中止も検討可能である。しかし、血清トランスアミナーゼやIgGが持続的に正常化していない症例では、治療中止により高率に再燃がみられる。治療を中止した症例の80%で再燃がみられ、60%の症例は1年以内に再燃するため、治療中止後も十分な経過観察が必要である。初回のプレドニゾロン治療に良好に反応した症例の多くでは、再燃時においてもプレドニゾロンの増量により血清トランスアミナーゼの正常化を得ることができる。副腎皮質ステロイド治療にもかかわらず再燃を繰り返す症例や副腎皮質ステロイドが使用できない症例では、免

疫抑制剤アザチオプリンの使用が有効である。アザチオプリン投与時には、[NUDT15 遺伝子多型検査を実施し](#)、血液障害（汎血球減少、貧血、無顆粒球症、血小板減少）、感染症、肝障害などに注意が必要である。プレドニゾロン漸減時や軽度の再燃時には、ウルソデオキシコール酸を併用することで血清トランスアミナーゼの持続正常化を得られる場合がある。自己免疫性肝炎による急性肝不全（劇症肝炎・遅発性肝不全）例の予後は不良であり、肝移植を視野に入れた治療方針の決定が必要である。

## 5. 予後

適切な治療が継続的に行われた自己免疫性肝炎症例の予後は、概ね良好であり、生存期間についても一般人口と差を認めない。しかし、適切な治療が行われないと、他の慢性肝疾患に比べて早期に肝硬変・肝不全へと進行する。予後を良好に保つためには血清トランスアミナーゼの持続正常化が重要であり、繰り返す再燃は予後不良（肝不全、肝癌）につながる。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数（研究班による）

約 ~~40~~30,000 人

#### 2. 発病の機構

不明（自己免疫的機序の関与が示唆される。）

#### 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（適切な治療が行われないと、早期に肝硬変・肝不全へと進行する。）

#### 5. 診断基準

あり（「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班 自己免疫性肝炎分科会の診断基準等）

#### 6. 重症度分類

自己免疫性肝炎診療ガイドライン（[2013](#)~~20~~[2021](#) 年）重症度判定の中等症以上、または組織学的あるいは臨床的に肝硬変と診断される症例を医療費助成の対象とする。

### ○ 情報提供元

「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」

研究代表者 帝京大学医学部内科学講座 [主任教授 滝川一田中 篤](#)



## <診断基準>

典型例及び非典型例を対象とする。

1. 他の原因による肝障害が否定される
- ~~2. 抗核抗体陽性あるいは抗平滑筋抗体陽性~~
- ~~3. IgG 高値 (>基準上限値 1.1 倍)~~
- ~~4. 組織学的に interface hepatitis や形質細胞浸潤がみられる~~
- ~~5. 副腎皮質ステロイドが著効する~~
  
5. 他の原因(※)による肝障害が否定される

※ 肝炎ウイルス、アルコール、薬物による肝障害、及び他の自己免疫疾患に基づく肝障害など

## <診断のカテゴリー>

典型例

： 上記項目で、1を満たし、2～5～4のうち3項目以上を認める認め、5を満たすもの。

非典型例

： 上記項目で、1を満たし、2～5～4の所見の1～2項目うち1項目以上を認め、5を認める満たすもの。

## 注

1. 副腎皮質ステロイド著効所見は治療的診断となるので、典型例・非典型例ともに、治療開始前に肝生検を行い、その組織所見を含めて診断することが原則である。ただし、治療前に肝生検が施行できないときは診断後速やかに副腎皮質ステロイド治療を開始する。
2. 国際診断スコアが計算できる場合にはその値を参考とし、疑診以上は自己免疫性肝炎と診断する。
3. 診断時、既に肝硬変に進展している場合があることに留意する。
4. 急性発症例では、上記項目2、3を認めない場合がある。また、組織学的に門脈域の炎症細胞を伴わず、中心静脈域の壊死、炎症反応と形質細胞を含む単核球の浸潤を認める症例が存在する。
5. 診断が確定したら、必ず重症度評価を行い、重症の場合には遅滞なく、中等症では病態に応じ専門機関へ紹介する。なお、1のみを満たす症例で、重症度より急性肝不全が疑われる場合も同様の対応をとる。
6. 簡易型スコアが疑診以上の場合は副腎皮質ステロイド治療を考慮する。
7. 抗ミトコンドリア抗体が陽性であっても、簡易型スコアが疑診以上の場合には副腎皮質ステロイド治療を考慮する。自己免疫性肝炎での抗ミトコンドリア抗体陽性率は約 10%である。
8. 薬物性肝障害 (Drug-induced liver injury: DILI) の鑑別には DDW-J 2004 薬物性肝障害診断スコア及びマニュアルを参考にする。
9. 既知の肝障害を認め、この診断指針に該当しない自己免疫性肝炎も存在する。

(参考)

●簡易型スコア

Simplified Criteria for the Diagnosis of Autoimmune Hepatitis (2008年)

抗核抗体(ANA) or 抗平滑筋抗体(SMA)	40倍以上	1点
抗核抗体(ANA) or 抗平滑筋抗体(SMA)	80倍以上	2点
肝腎マイクログロブリン抗体(LKM)	40倍以上	2点
SLA 抗体(SLA)	陽性	2点
IgG	>正常上限	1点
	>1.1倍	2点
肝生検	適応像	1点
	典型像	2点
ウイルス性肝炎の否定	可能	2点

6点以上:疑診(probable AIH) ——— 7点以上:確診(definite AIH)

●国際診断スコア

項目	点数	註	
女性	+2		
ALP:AST 又は ALP:ALT	<1.5 1.5~3.0 >3.0	+2 0 -2	1. ALP と ALT 値との比は、それぞれを正常の上限値で除した比で表される。すなわち、(ALP 値÷ALP 正常上限値) ÷ (AST 値÷AST 正常上限値)。ALT についても同様に計算する。
血清グロブリン又は IgG 値・正常上限値との比	>2.0 1.5~2.0 1.0~1.5 <1.0	+3 +2 +1 -0	
ANA、SMA 又は LKM-1 抗体	>1:80 1:80 1:40 <1:40	+3 +2 +1 -0	2. ゲツ歯目組織切片を用いた間接免疫蛍光法による自己抗体力価。ANA 力価は Hep-2 細胞を用いた間接免疫蛍光法による測定も可。小児は低力価でも陽性。
AMA 陽性		-4	
肝炎ウイルスマーカー	陽性 陰性	-3 +3	3. A型、B型、C型肝炎ウイルスマーカー。(すなわち IgM anti-HAV, HBs Ag, IgM

項目		点数	註
			anti-HBe, Anti-HCV 及び HCV-RNA)。これらの肝炎ウイルスマーカーが陰性であっても肝障害を惹起し得るウイルス (CMV, EBV など) の関与が想定される場合には、それぞれのウイルスマーカーを測定する。
薬物服用歴	陽性 陰性	-4 +1	4. 肝障害出現時までに肝障害を惹起し得る既知又はその可能性のある薬物服用歴。
平均アルコール摂取量	<25g/日 >60g/日	+2 -2	
肝組織像	interface hepatitis リンパ球や形質細胞優位の細胞浸潤 肝細胞のロゼット形成 上記のいずれの所見も認めない 胆管病変  他の病変	+3 +1 +1 -5 -3  -3	5. 胆管病変とは、PBC 又は PSC に特徴的な病変 (適切な生検肝組織標本により確認された胆管消失を伴う肉芽腫性胆管炎や胆管周囲の高度の同心円状線維化) 及び / 又は銅 / 銅関連蛋白の沈着を伴った門脈周囲の顕著な胆管反応 (いわゆる marginal bile duct proliferation with cholangiolitis)。 6. 異なる病因を示唆する明らかな病変又は複数の疑わしい病変。
他の自己免疫疾患の合併		+2	7. 患者又は一親等での他の自己免疫疾患の合併。
付加項目	他の自己抗体陽性  HLADR3 又は DR4 陽性治療反応性  寛解	+2  +1  +2	8. 他の自己抗体や HLA-DR3 又は DR4 に対する加点は、ANA, SMA 及び LKM-1 のいずれも陰性の症例に限る。 9. 他の自己抗体とは測定方法が確立され、AIH への関連が明らかとされた自己抗体で、pANCA, anti-LC1, anti-SLA, anti-ASGP-R, LSP, anti-LP, anti-sulfatid などが含まれる (成書参照)。 10. HLA-DR3 や DR4 は主として北欧コソイドや日本民族に関連している。他の人種では AIH との関連が明らかとされた DR3, DR4 以外の HLA class II 抗原が陽性的の場合 1 点加点する。 11. 治療に対する反応性 (別表に示す) の評価時期は問わず、治療前の合計得点

項目		点数	註
	再燃	+3	に加点する。
総合点数による評価 治療前	AIH 確診例(definite) AIH 疑診例(probable)	>15 10~15	
治療後	AIH 確診例(definite) AIH 疑診例(probable)	>17 12~17	

<重症度分類>

1) 又は2)を対象とする。

- 1) 自己免疫性肝炎診療ガイドライン(20132021年)重症度判定を用いて、中等症以上
- 2) 組織学的あるいは臨床的に肝硬変と診断される症例

自己免疫性肝炎診療ガイドライン(20132021年)重症度判定

臨床徴候所見		臨床検査所見	
① 肝性脳症あり ② 肝萎縮あり		① AST <u>または</u> ALT > 200IU/L > 200 U/l ② 総ビリルビン > 5mg/dl ③ プロトロンビン時間 (PT-INR) ≥ 1.3	
② 肝濁音界縮小又は消失	② ビリルビン > 5mg/dL	② 肝実質の不均質化	
	③ プロトロンビン時間 < 60%	-	
<p><del>重症: 次の1、2、3のいずれかが見られる。</del></p> <p>1. 臨床徴候: ①又は②</p> <p>2. 臨床検査所見: ①+③又は②+③</p> <p>3. 画像検査所見: ①又は②</p>			
<p><del>中等症: 臨床徴候: ①、②、臨床検査所見: ③、画像検査所見: ①、②が見られず、臨床検査所見: ①又は②が見られる。</del></p>			
<p><del>軽症: 臨床徴候: ①、②、臨床検査所見: ①、②、③、画像検査所見: ①、②のいずれも見られない。</del></p>			

<p><u>重症</u></p> <p>次のいずれかが見られる</p> <p>1. 臨床所見: ①または②</p> <p>2. 臨床検査所見: ③</p>
<p><u>中等症</u></p> <p>臨床所見: ①、②、臨床検査所見: ③が見られず、臨床検査所見: ①または②が見られる</p>
<p><u>軽症</u></p> <p>臨床所見: ①、②、臨床検査所見: ①、②、③のいずれも見られない</p>

註

1. 重症と判断された場合、遅滞なく肝臓専門医のいる医療機関への紹介を考慮する。
2. 重症の場合、劇症肝炎分科会の予後予測モデル、MELDも参考にする。
3. 中等症の症例で、プロトロンビン時間が60%以下、あるいは黄疸高度、60歳以上の高齢者の場合も専門機関への紹介を考慮する。

4. 肝萎縮は CT volumetry が測定可能な場合は、肝容積対標準肝容積比を参考にする。

5. 急性肝不全の診断は、厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する研究」班の診断基準(2011年版)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。

## 96 クローン病

### ○ 概要

#### 1. 概要

本疾患は原因不明で、主として若年者にみられ、潰瘍や線維化を伴う肉芽腫性炎症性病変からなり、消化管のどの部位にも起こりうる。消化管以外(特に皮膚)にも病変が起こることがある。当初の報告では回腸末端を侵す(回腸末端炎)と記載されたが、その後口腔から肛門までの消化管のあらゆる部位に起こりうることがわかった。臨床像は病変の部位や範囲によって多彩である。発熱、栄養障害、貧血などの全身症状や関節炎、虹彩炎、肝障害などの全身性合併症が起こりうる。

#### 2. 原因

原因は不明。現在のところ遺伝的因子、環境因子(ウイルスや細菌などの微生物感染、腸内細菌叢の変化、食餌性抗原など)などが複雑に関与し、免疫系の異常反応が生じていると考えられている。

#### 3. 症状

腹痛、下痢、体重減少、発熱、肛門病変などがよくみられる症状である。ときに虫垂炎に類似の症状、腸閉塞、腸穿孔、大出血で発症する。また、腹部症状を欠き、肛門病変や発熱で発症することもある。腸管外合併症として貧血、末梢関節痛炎、強直性脊椎炎、口腔内アフタ、皮膚症状(結節性紅斑、壊疽性膿皮症など)、虹彩炎、成長障害などがあり、長期経過例では腸管悪性腫瘍が問題となる。

#### 4. 治療法

本症を完治させる根本的な治療法は現時点ではない。治療の目的は病気の活動性をコントロールして寛解状態を維持し、患者の QOL を高めることである。そのために薬物療法、栄養療法、外科療法を組み合わせ、栄養状態を維持し、症状を抑え、炎症の再燃・再発を予防することにある。治療にあたっては患者にクローン病がどのような病気であるかを良く説明し、患者個々の社会的背景や環境を十分に考慮し、治療法を選択する。

##### (1)内科的治療

寛解導入療法…栄養療法(経腸栄養療法又は完全静脈栄養)又は薬物療法を行う。薬物療法としては軽症例では 5-ASA 製薬(製剤)(メサラジン)、また、中等症以上では副腎皮質ステロイド薬、免疫調節薬(アザチオプリン)が用いられる。難治例では抗 TNF  $\alpha$  受容体拮抗薬(レミケード抗体(インフリキシマブ)またはヒュミラアダリムマブ)、抗 IL-12/23p40 抗体(ウステキヌマブ)、抗接着分子抗体(ベドリズマブ)が使用される。抗生剤(メロニダゾール、シプロキサシンシプロフロキサシン)投与や血球成分除去療法が行われることもある。

寛解維持療法…在宅経腸栄養療法や 5-ASA 製薬製剤(メサラジン)、また、ステロイド依存例では免疫調節薬(アザチオプリン)がよく使用される。寛解導入に抗 TNF  $\alpha$  受容体拮抗薬(レミケードまたはヒュミラインフリキシマブまたはアダリムマブ)、抗 IL-12/23p40 抗体(ウステキヌマブ)、抗接着分子抗体(ベドリズマブ)が使用された例では、

各薬剤の計画的な維持投与が行われる。

痔瘻に対する治療…腸管病変に対する治療と併行して、抗菌薬の投与や、膿瘍に対する切開排膿、シートドレナージなどの外科的処置が必要となることも多い。

## (2)外科的治療

外科治療の目的は、愁訴の原因となる合併症に外科的処置を加え、患者の QOL を改善することにある。

- ・絶対的適応：腸閉塞、穿孔、大量出血、中毒性巨大結腸症、癌合併
- ・相対的適応：症状を伴う狭窄（内視鏡的拡張術が有効な場合もある）、膿瘍、内瘻、外瘻のほか発育障害や内科治療無効例、肛門周囲膿瘍、排膿の多い有痛性痔瘻など

## 5. 予後

クローン病の手術率は発症後5年で33.3%、10年で70.8%と高く、さらに手術後の再手術率も5年で28%と高率であることから、再燃・再発予防が重要である。診断後10年の累積生存率は96.9%と生命予後は良好と考えられている。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数(平成24年度医療受給者証保持者数)

36,418

令和元年度医療受給者証保持者数: 44,245 人

#### 2. 発病の機構

—不明

不明(遺伝的疾患感受性と環境因子が関与していると考えられている)

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(症状を改善する治療法は確立しつつあるが根治療法なし。)はなし。

#### 4. 長期の療養

必要(手術率は発症後5年で33.3%、10年で70.8%と高く、さらに手術後の再手術率も5年で28%と高率)

#### 5. 診断基準

あり(現行の特定疾患治療研究事業の診断基準を研究班にて改訂)

#### 6. 重症度分類

IOIBD スコアを用いて2点以上を医療費助成の対象とする。

### ○ 情報提供元

「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班」

研究代表者 東邦大学医療センター佐倉病院内科杏林大学医学部消化器内科学 教授 鈴木康夫久松理

二



## <診断基準>

Definite(確診例)・Probable(疑診例)を対象とする。

### (1)主要所見

- A. 縦走潰瘍<sup><注1></sup>
- B. 敷石像
- C. 非乾酪性類上皮細胞肉芽腫<sup><注2></sup>

### (2)副所見

- a. 消化管の広範囲に認める不整形～類円形潰瘍またはアフタ<sup><注3></sup>
- b. 特徴的な肛門病変<sup><注4></sup>
- c. 特徴的な胃・十二指腸病変<sup><注5></sup>

## 診断のカテゴリー

Definite(確診例):

- [1]主要所見のA又はBを有するもの。<sup><注6></sup>
- [2]主要所見のCと副所見の a 又は b を有するもの。
- [3]副所見の a、b、c 全てを有するもの。

Probable(疑診例):

- [1]主要所見のCと副所見の c を有するもの。
- [2]主要所見A又はBを有するが潰瘍性大腸炎や腸型ベーチェット病、単純性潰瘍、虚血性腸病変と鑑別できないもの。
- [3]主要所見のCのみを有するもの。<sup><注7></sup>
- [4]副所見のいずれか2つ又は1つのみを有するもの。

<注1> 小腸の場合は、腸間膜付着側に好発する。

<注2> 連続切片作成により診断率が向上する。消化管に精通した病理医の判定が望ましい。

<注3> 典型的には縦列するが、縦列しない場合もある。

また、3か月以上恒存することが必要である。

また、腸結核、腸型ベーチェット病、単純性潰瘍、NSAIDs 潰瘍、感染性腸炎の除外が必要である。

<注4> 裂肛、cavitating ulcer、痔瘻、肛門周囲膿瘍、浮腫状皮垂など。Crohn 病肛門病変肉眼所見アトラスを参照し、クローン病に精通した肛門病専門医による診断が望ましい。

<注5> 竹の節状外観、ノッチ様陥凹など。クローン病に精通した専門医の診断が望ましい。

<注6> 縦走潰瘍のみの場合、虚血性腸病変や潰瘍性大腸炎を除外することが必要である。敷石像のみの場合、虚血性腸病変を除外することが必要である。

<注7> 腸結核などの肉芽腫を有する炎症性疾患を除外することが必要である。

<重症度分類>

クローン病 IOIBD スコア

1項目1点とし、2点以上を医療費助成の対象とする。

(1)腹痛

(2)1日6回以上の下痢あるいは粘血便

(3)肛門部病変

(4)瘻孔

(5)その他の合併症(ぶどう膜炎、虹彩炎、口内炎、関節炎、皮膚症状(結節性紅斑、壊疽性膿皮症)、深部静脈血栓症等)

(6)腹部腫瘍

(7)体重減少

(8)38℃以上の発熱

(9)腹部圧痛

(10)ヘモグロビン ~~+0g~~10.0g/dL 以下

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

## 97 潰瘍性大腸炎

### ○ 概要

#### 1. 概要

潰瘍性大腸炎は、主として粘膜を侵し、びらんや潰瘍を形成する原因不明の大腸のびまん性非特異性炎症である。医科学国際組織委員 (CIOMS) では「主として粘膜と粘膜下層を侵す、大腸特に直腸の特発性、非特異炎症性疾患。30 歳以下の成人に多いが、小児や 50 歳以上の年齢層にもみられる。原因は不明で、免疫病理学的機序や心理学的要因の関与が考えられている。通常血性下痢と種々の程度の全身症状を示す。長期にわたり、かつ大腸全体を侵す場合には悪性化の傾向がある。」と定義している。多くの患者は再燃と寛解を繰り返すことから長期間の医学管理が必要となる。

#### 2. 原因

いまだ病因は不明であるが、現在では遺伝的因子と環境因子が複雑に絡み合っ、なんらかの抗原が消化管の免疫担当細胞を介して腸管局所での過剰な免疫応答を引き起こし、発症と炎症の持続に関与していると考えられている。

#### 3. 症状

主に、血便、粘血便、下痢あるいは血性下痢を呈するが、病変範囲と重症度によって左右される。軽症例では血便を伴わないが、重症化すれば、水様性下痢と出血が混じり、滲出液と粘液に血液が混じった状態となる。他の症状としては腹痛、発熱、食欲不振、体重減少、貧血などが加わることも多い。さらに関節炎、虹彩炎、睇炎、皮膚症状(結節性紅斑、壊疽性膿皮症など)などの腸管外合併症を伴うことも少なくない。

#### 4. 治療法

治療の原則として、重症例や、ある程度の全身障害を伴う中等症例に対しては、**重症例では**入院の上、脱水、電解質異常(特に低カリウム血症)、貧血、栄養障害などへの対策が必要である。**激劇**症例は極めて予後不良であるので、内科と外科の協力のもとに強力な治療を行い、短期間の間に手術の要、不要を決定する。

軽症及び中等症例では 5-ASA **製薬製剤**(メサラジン)を、無効例や重症例で副腎皮質ステロイド薬にて寛解導入を行う。寛解維持には 5-ASA **製薬製剤**(メサラジン)、また、ステロイド薬を投与した場合には免疫調節薬(**アザチオプリン**)の使用も考慮する。免疫調節薬はステロイド依存例で使用され、ステロイド薬無効例ではシクロスポリン、タクロリムス、**抗 TNF 抗体製剤**(インフリキシマブ(**レミケード**)、アダリムマブ(**ヒュミラ**)、**ゴリムマブ**)、**抗接着分子抗体**(ベドリズマブ)、**抗 IL-12/23p40 抗体**(ウステキヌマブ)、**経口ヤヌスキナーゼ阻害薬**(**トファシチニブ**)あるいは血球成分除去療法が行われる。

内科的治療に反応せず改善がみられない、あるいは症状の増悪がみられる場合には手術適応(**全大腸摘出術**)を検討する。**また大腸癌合併患者も手術適応である**。近年、手術術式の進歩により肛門機能を温存できるようになり、術後の QOL も向上している。

## 5. 予後

一般に発症時の重症度が重いほど、罹患範囲は広いほど手術率、死亡率が高くなるが、近年の報告では生存率は一般と比べて差がないとする報告もみられる。手術理由は発症5年以内では~~激劇~~症例や重症例の内科治療無効例が多く、5年以降は慢性持続型などの難治例が対象となりやすい。

長期経過例では炎症を母地とした癌の発生を合併する例が存在する。全大腸炎型の長期経過例に対しては癌合併のサーベイランスが重要となる。近年、症例対照研究で 5-ASA ~~製薬製剤~~(メサラジン)の継続投与が大腸癌のリスクを減少させるとともに、経過中の定期的な受診や下部内視鏡検査も大腸癌抑制の要因と報告されている。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数(平成 24 年度医療受給者証保持者数)

—143,733 人

令和元年度医療受給者証保持者数: 126,603 人

#### 2. 発病の機構

不明(腸管局所での過剰な免疫応答が示唆されている。)

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(症状を改善する治療法は確立しつつあるが根治療法なし。)はなし。

#### 4. 長期の療養

必要(寛解や増悪を繰り返す。ため継続的な維持療法が必要)

#### 5. 診断基準

あり(現行の特定疾患治療研究事業の診断基準を研究班にて改訂)

#### 6. 重症度分類

潰瘍性大腸炎の臨床的重症度を用いて中等症以上を対象とする。

### ○ 情報提供元

「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班」

研究代表者 ~~東邦大学医療センター佐倉病院内科杏林大学医学部消化器内科学~~ 教授 鈴木康夫久松理

二

## <診断基準>

「Definite」を対象とする。

次の a) の他、b) のうちの 1 項目及び c) を満たし、下記の疾患が除外できれば、Definite となる。

a) 臨床症状：持続性又は反復性の粘血・血便あるいはその既往がある。

b) ①内視鏡検査：i) 粘膜はびまん性に侵され、血管透見像は消失し、粗ぞうまたは細顆粒状を呈する。さらに、もろくて易出血性（接触出血）を伴い、粘血膿性の分泌物が付着しているか、ii) 多発性のびらん、潰瘍あるいは偽ポリポースを認める。

②注腸 X 線検査：i) 粗ぞう又は細顆粒状の粘膜表面のびまん性変化、ii) 多発性のびらん、潰瘍、iii) 偽ポリポースを認める。その他、ハウストラの消失（鉛管像）や腸管の狭小・短縮が認められる。

c) 生検組織学的検査：活動期では粘膜全層にびまん性炎症性細胞浸潤、陰窩膿瘍、高度な杯細胞減少が認められる。いずれも非特異的所見であるので、総合的に判断する。寛解期では腺の配列異常（蛇行・分岐）、萎縮が残存する。上記変化は通常直腸から連続性に口側にみられる。

b) c) の検査が不十分あるいは施行できなくとも、切除手術 **または剖検** により、肉眼的及び組織学的に本症に特徴的な所見を認める場合は、下記の疾患が除外できれば、Definite とする。

除外すべき疾患は、細菌性赤痢、アメーバ性大腸炎、サルモネラ腸炎、カンピロバクタ腸炎、大腸結核、クラミジア腸炎などの感染性腸炎が主体で、その他にクローン病、放射線照射性大腸炎、薬剤性大腸炎、リンパ濾胞増殖症、虚血性大腸炎、腸型ベーチェットなどがある。

<注1> まれに血便に気付いていない場合や、血便に気付いてすぐに来院する（病悩期間が短い）場合もあるので注意を要する。

<注2> 所見が軽度で診断が確実でないものは「Possible（疑診）」として取り扱い、後日再燃時などに明確な所見が得られた時に本症と「Definite」する。

<注3> ~~Indeterminate colitis~~

クローン病と潰瘍性大腸炎の両疾患の臨床的、病理学的特徴を合わせ持つ、鑑別困難例。鑑別困難例に対しては経過観察を行う。その際、内視鏡や生検所見を含めた臨床像で確定診断がえられない症例は inflammatory bowel disease unclassified (IBDU) とする。また、切除術後標本の病理組織学的な検索を行っても確定診断がえられない症例は indeterminate colitis (IC) とする。経過観察により、いずれかの疾患のより特徴的な所見が出現する場合がある。

<重症度分類>

中等症以上を対象とする。

潰瘍性大腸炎の臨床的重症度による分類

	重症	中等症	軽症
①排便回数	6回/日以上	重症と	4回/日以下
②顕血便	(+++)	軽症の	(+)～(-)
③発熱	37.5℃以上	中間	37.5℃以上の発熱がない
④頻脈	90/分以上		90/分以上の頻脈なし
⑤貧血	Hb10g/dL以下		Hb10g/dL以下の貧血なし
⑥赤沈 または CRP	30mm/h 以上 3.0mg/dL 以上		正常

顕血便の判定

(-) 血便なし

(+) 排便の半数以下でわずかに血液が付着

(++) ほとんどの排便時に明らかな血液の混入

(+++) 大部分が血液

重症度

軽症： 上記の6項目を全て満たすもの

中等症： 上記の軽症、重症の中間にあたるもの (以下の①～⑥のいずれかを満たし、重症の基準を満たさないもの)

排便回数5回/日以上、②顕血便(++)～(+++)、③発熱 37.5℃以上、④頻脈 90/分以上、⑤貧血 Hb10.0g/dL 以下、⑥赤沈 30mm/h 以上または CRP3.0mg/dL 以上

重症： ①及び②の他に、全身症状である③又は④のいずれかを満たし、かつ6項目のうち4項目を満たすもの

劇症： 重症の中でも特に症状が激しく重篤なものをいう。発症の経過により急性電撃型と再燃劇症型に分けられる。

劇症の診断基準は 以下の5項目すべてを満たすもの

- (1) 重症基準を満たしている。
- (2) 15回/日以上血性下痢が続いている。
- (3) 38.5℃以上の持続する高熱である。
- (4) 10,000/mm<sup>3</sup>以上の白血球増多がある。
- (5) 強い腹痛がある。

※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。