

## ○ 概要

## 1. 概要

血液凝固因子が自己抗体の有害作用によって後天性に著減するために、止血栓の形成が不良となったり、物理的抵抗性、抗線溶性が減弱するために、自発性又は止血負荷に際して重度出血症状を呈する疾病である。

理論的には、すべての血液凝固因子に対して自己抗体が生じうる。ここでは、欠乏する凝固因子の種類により、1)「自己免疫性後天性凝固第 XIII/13 因子(FXIII/13)欠乏症(旧称:自己免疫性出血病 XIII)」、2)「自己免疫性後天性凝固第 VIII/8 因子(FVIII/8)欠乏症(後天性血友病 A)」、3)「自己免疫性後天性 von Willebrand factor(VWF)欠乏症(自己免疫性後天性 von Willebrand Disease(VWD))」、4)「自己免疫性後天性凝固第 V/5 因子(FV/5)欠乏症(いわゆる FV/5 インヒビター)」、5)「自己免疫性後天性凝固第 X 因子(FX)欠乏症」の 5 疾病を対象とする。

## 2. 原因

自己抗体によるそれぞれの標的凝固因子の活性阻害(いわゆるインヒビター)や、自己抗体と標的凝固因子との免疫複合体が迅速に除去されるために各凝固因子が減少すること(クリアランス亢進)が、出血の原因となる場合が多いと推測される。多彩な基礎疾患・病態(他の自己免疫性疾患、腫瘍性疾患、感染症など)、妊娠/分娩を伴っているが、症例の約半数は特発性である。後天的に自己抗体が生じる原因は不明であるが、多因子疾患で、高齢者に多いことから加齢もその一因と思われる。

## 3. 症状

- 1) 自己免疫性後天性 FXIII/13 欠乏症では、一般的な凝固時間検査(prothrombin time; PT、activated partial thromboplastin time; APTT など)の値は基準範囲にあるにもかかわらず、突然出血する。多発性の軟部組織(筋肉・皮下など)の出血が多いが、どの部位にでも出血する可能性がある。急に大量出血するので貧血を呈することが多く、出血性ショックを起こすこともある。出血部位によって様々な症状(コンパートメント症候群や気道圧迫などの合併症)が起きる可能性がある。特に頭蓋内出血、胸腔内出血、腹腔内出血、後腹膜出血などは、致命的となりうる。
- 2) 自己免疫性後天性 FVIII/8 欠乏症でも、出血症状が重篤なものが多く、突然広範な皮下出血や筋肉内出血を多発することが多いが、血友病A(遺伝性 FVIII/8 欠乏症)と異なり、関節内出血はまれである。特に、頭蓋内、胸腔内、腹腔内出血や後腹膜出血などは、致命的となり得るので注意が必要である。
- 3) 自己免疫性後天性 VWF 欠乏症の出血症状は、極めて多彩である。症例は、軽症から致死性のものまで種々の重症度の出血症状を突然発症するが、まれに検査上の異常のみを示す症例も存在する。急に大量出血して貧血、出血性ショックを起こすことがある。特に頭蓋内出血、胸腔内出血などは致命的となる。
- 4) 自己免疫性後天性 FV/5 欠乏症の出血症状も、極めて多彩であるが、尿路出血や消化管出血が多い傾向がある。症例は、軽症から致死性のものまで種々の重症度の出血症状を突然発症する。検査上の

異常のみを示す症例もしばしば存在する。急に大量に出血して貧血、出血性ショックを起こすこともある。特に、死亡例の半数は頭蓋内出血が原因であるので注意が必要である。従来、出血は軽度と考えられてきたが、重症出血も少なくない。

- 5) 自己免疫性後天性 FX 欠乏症は、粘膜・皮下出血など何らかの出血症状を呈することが多く、血尿や下血の頻度が高い。重症型出血性疾患に分類され、咽頭周囲の血腫により気道圧迫が危惧された症例の報告もあるので要注意である。他の自己免疫性後天性凝固因子欠乏症に比べると症例の平均年齢はやや低く、小児を含めた若年者にも発生することがあることに留意する必要がある。なお、男性に多い傾向がある(男女比 3:1)。

#### 4. 治療法

##### A. 止血療法

救命のためには、まずどの凝固因子が著減しているかを確認してから、可及的速やかに凝固因子補充療法を主体とする止血療法を実施する必要がある。

- 1) 自己免疫性後天性 FXIII/13 欠乏症では、止血のために FXIII/13 濃縮製剤を静注することが必要である。ただし、自己抗体によるインヒビターや免疫複合体除去亢進があるので、投与した FXIII/13 製剤が著しく短時間で効果を失うため、止血するまで投与薬の増量、追加を試みるべきである。
- 2) 自己免疫性後天性 FVIII/8 欠乏症では、活動性出血に対して速やかに止血薬を投与する必要がある。ただし、高力価のインヒビターが存在する場合は FVIII/8 補充療法には反応しないことが多いので、活性化第 VII/7 因子又は活性化プロトロンビン複合体製剤を投与する(バイパス止血療法)。
- 3) 自己免疫性後天性 VWF 欠乏症では、止血のために DDAVP(1-desamino-8-D-arginine vasopressin)又は VWF 含有凝固 FVIII/8 濃縮製剤を投与するが、症例の自己抗体の量や性質によって VWF の回収率と半減期が大きく異なるので、それぞれの症例の症状・臨床的効果に合った個別化治療が必要である。
- 4) 自己免疫性後天性 FV/5 欠乏症では、活動性出血に対して速やかに止血薬を投与する必要がある。ただし、FV/5 濃縮製剤は市販されていないので、新鮮凍結血漿又は濃厚血小板(FV/5 を顆粒中に含む)などを投与することが多い。活動性出血が無い症例でも、後日出血傾向が出現する可能性があるため長期にわたって綿密な経過観察が必要である。
- 5) 自己免疫性後天性 FX 欠乏症では、活動性出血に対して速やかに止血薬を投与する必要がある。ただし、我が国では FX 濃縮製剤は市販されていないので、出血時に PCC(プロトロンビン複合体濃縮製剤)、活性型 PCC などを投与するのが原則である。自己抗体による活性阻害やクリアランス亢進のため止血効果は限定的となることがあるので要注意である。緊急の場合は新鮮凍結血漿で代替しても良い。理論的には FX 単独製剤が望ましいが、わが国では市販されていないので、FX とその 1/10 量の活性型第 VII/7 因子(FVII/7)を含有する活性型第 FVII/7・FX 複合製剤の投与が次善の選択である。

##### B. 抗体根絶／除去療法

自己免疫性後天性凝固因子欠乏症の真の原因は不明であるが、それぞれの凝固因子に対する自己抗体が出血の原因であるので、免疫反応を抑えて自己抗体の産生を止める必要がある。症例によって免疫抑制薬の効果が異なり、画一的な治療は推奨されない。

- 1) 副腎皮質ステロイド薬やシクロフォスファミドなどの免疫抑制薬が有効であることが多い(令和3年現在後者は保険適応がない)。糖尿病、血栓症、感染症などがある場合は、副腎皮質ステロイド薬の投与を控える。
- 2) 治療抵抗性の症例にはリツキシマブ(rituximab)やシクロスポリン A、アザチオプリンなどの投与も考慮する(令和3年現在保険適応はない)。
- 3) 通常、高用量イムノグロブリン静注(intravenous immunoglobulin;IVIG)は推奨されていない。ただし、自己免疫性後天性 VWF 欠乏症では、VWF レベルを数日間回復させることがある。
- 4) 止血治療に難渋する場合は、抗体を一時的に除去するために血漿交換、免疫吸着療法も考慮する。特に、自己免疫性後天性 FV/5 欠乏症では、緊急時には FV/5 補充療法を兼ねて血漿交換を実施することが合理的である。
- 5) ヨーロッパでは、自己免疫性後天性 FVIII/8 欠乏症に FVIII/8 投与と免疫抑制薬の多剤併用による寛解導入療法も試みられている。

## 5. 予後

- 1) 自己免疫性後天性 FXIII/13 欠乏症の予後は不良である。出血による死後に結果が届いて確定診断される例が約1割、急性期に出血死する例が約1割、年余にわたり遷延して出血死する例が約1割、遷延して長期療養中の症例が約2割、発症後1年未満で治療中の症例が約2割、寛解中の症例が約3割である。
- 2) 自己免疫性後天性 FVIII/8 欠乏症では、FVIII/8 インヒビターは、免疫抑制療法によりいったんは寛解することが多いが、再燃することも少なくない。FVIII/8 自己抗体が残存していることもあり、定期的検査を含む長期の経過観察が必要である。死亡率は2~3割と高く、出血死よりも免疫抑制療法中の感染死が多いので、厳重な管理が必要である。
- 3) 自己免疫性後天性 VWF 欠乏症では、致死的な出血をする症例から自然寛解する症例まで予後が多様であるが、治療に抵抗して長年にわたって遷延する症例も少なくない。さらに、いったん寛解した後に再燃する症例もあるので、定期的検査を含む長期間の経過観察が必要である。
- 4) 自己免疫性後天性 FV/5 欠乏症でも、自然寛解する症例から致死的な出血を来す症例まで予後が多様であり、治療に抵抗して長年にわたって遷延する症例も少なくない。さらに、いったん寛解した後に再燃する症例も報告されているので、定期的検査を含む長期間の経過観察が必要である。なお、偶然発見された無症状の症例でも、将来出血症状が現われる可能性があるため、定期的な経過観察が必要である。
- 5) 自己免疫性後天性 FX 欠乏症は、確定診断された症例が極めて少ないため正確な予後は不明である。極めて少数の確定診断症例のまとめでは、免疫抑制療法で寛解することが多いが、本疾患疑い症例を含めるとその限りではない。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

約 700 人

2. 発病の機構

不明(自己免疫寛容機構の破綻が推定されるが解明されていない。)

3. 効果的な治療方法

未確立(対症療法や免疫抑制薬を用いるが十分に確立されていない。)

4. 長期の療養

必要(根治せず、寛解と再燃を繰り返す。)

5. 診断基準

あり(研究班作成と日本血栓止血学会の診断基準)

6. 重症度分類

過去1年間に重症出血を1回以上起こした例を重症例とし、対象とする。

○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業「自己免疫性出血症治療の『均てん化』のための実態調査と『総合的』診療指針の作成」研究班

研究代表者 山形大学(医学部) 名誉教授 一瀬白帝

日本血栓止血学会 後天性血友病Aガイドライン作成委員会

代表者 奈良医科大学小児科学 准教授 田中一郎

日本血栓止血学会 自己免疫性出血病 FXIII/13 診断基準作成委員会

代表者 山形大学(医学部) 名誉教授 一瀬白帝

## <診断基準>

### 1) 自己免疫性後天性凝固第 XIII/13 因子 (FXIII/13) 欠乏症 (旧称: 自己免疫性出血病 XIII: AHXIII/13) の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

#### A. 症状等

- (1) 過去 1 年以内に発症した出血症状がある。
- (2) 先天性/遺伝性凝固 FXIII/13 欠乏症の家族歴がない。
- (3) 出血性疾患の既往歴がない。特に過去の止血負荷 (hemostatic challenge; 外傷、手術、抜歯、分娩など) に伴った出血もない。
- (4) 抗凝固薬や抗血小板薬などの過剰投与がない。

#### B. 検査所見

##### 1. 特異的検査で FXIII/13 に関する以下の3つの項目の内1つ以上の異常がある (通常は活性、抗原量が 50% 以下)。

- (1) FXIII/13 活性、FXIII/13 抗原量: 通常、両者とも低下。

ただし、一部の症例、例えば、抗 FXIII/13-B サブユニット自己抗体が原因の症例では、病歴全体での時期や FXIII/13 製剤による治療によって両者とも正常範囲に近くなることがある。FXIII/13 単独の高度の低下は本疾患を疑う。他の複数の凝固因子の低下を伴って軽度~中等度に低下する場合は播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation; DIC)、重度の肝疾患などによる二次性 FXIII/13 欠乏症であることが多い。

- (2) FXIII/13 比活性 (活性/抗原量): 抗 FXIII/13-A サブユニット自己抗体が原因のほとんどの症例では低下しているが、抗 FXIII/13-B サブユニット自己抗体が原因の症例では正常である。
- (3) FXIII/13-A サブユニット、FXIII/13-B サブユニット、FXIII/13-A<sub>2</sub>B<sub>2</sub> 抗原量: 抗 FXIII/13 自己抗体のタイプ/性状によって、様々な程度まで低下している。

##### 2. 確定診断用検査

- (1) FXIII/13 インヒビターが存在する\*。

標準的なアンモニア放出法やアミン取り込み法などによる正常血漿との交差混合試験 (37°C で 2 時間加温後) などの機能的検査で陽性。

- (2) 抗 FXIII/13 自己抗体が存在する\*。

イムノブロット法、ELISA、イムノクロマト法などの免疫学的検査で陽性。

\*: 非抗体、非タンパク質が原因であるとした欧米の報告が複数あるので、誤診とそれに基づく免疫抑制薬投与による有害事象に注意する。

#### C. 鑑別診断

遺伝性 (先天性) FXIII/13 欠乏症 (における同種抗体)、二次性 FXIII/13 欠乏症 [播種性血管内凝固症候群 (DIC)、手術、外傷、白血病などの血液悪性腫瘍、重症肝疾患、肝硬変、ヘノッホ・シェンライン紫斑病、慢性炎症性腸疾患 (潰瘍性大腸炎、クローン病など)]、自己免疫性後天性 FVIII/8 欠乏症 (後天性血友病 A) や後

天性 von Willebrand (VW) 症候群 (AVWS) (特に自己免疫性後天性 von Willebrand factor (VWF) 欠乏症)、自己免疫性後天性第 V/5 因子 (FV/5) 欠乏症などの他の全ての自己免疫性後天性出血病などを除外する。

#### <診断のカテゴリー>

Definite: Aの全て+B1およびB2-(2)を満たし、Cを除外したもの

Probable: Aの全て+B1およびB2-(1)を満たし、Cを除外したもの

Possible: Aの全て+B1を満たすもの

#### <参考所見>

##### 1. 一般的凝固検査

(1) 出血時間: 通常は正常

(2) PT と APTT: 通常は正常

(3) 血小板数: 通常は正常

##### 2. その他の検査

(1) 血小板内 FXIII/13-A 抗原量 (あるいは FXIII/13 活性): 洗浄血小板を調製して測定すると正常量が検出されるので、先天性/遺伝性 FXIII/13 欠乏症の可能性を除外するのに有用である。

(2) F13 製剤投与試験: 抗 FXIII/13 抗体の性状を、治療試験で明らかにできることがある。クリアランス亢進型抗体では、FXIII/13 を含有する血液製剤の FXIII/13 抗原量の回収率や半減期を計算することによって、除去の亢進が明確になる。ただし、除去亢進は本疾患に特異的な所見ではない。中和型抗体では、FXIII/13 活性の回収率や半減期を計算することによって、FXIII/13 活性阻害が確認される。FXIII/13 活性と抗原量を同時に測定すると比活性 (活性/抗原量) も計算できる。これらの検査は、次回からの FXIII/13 製剤の投与量や間隔、期間等の止血治療計画を立てる上でも有用である。

#### 2) 自己免疫性後天性凝固第 VIII/8 因子 (FVIII/8) 欠乏症 (後天性血友病 A) の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

##### A. 症状等

(1) 過去 1 年以内に発症した出血症状がある。

(2) 血友病 A (遺伝性 FVIII/8 欠乏症) の家族歴がない。

(3) 出血性疾患の既往歴がない。特に過去の止血負荷 (hemostatic challenge; 外傷、手術、抜歯、分娩など) に伴った出血もない。

(4) 抗凝固薬や抗血小板薬などの過剰投与がない。

##### B. 検査所見

1. 特異的検査で FVIII/8 関連の以下の3つの項目の内1つ以上の異常がある (通常は FVIII/8 活性、FVIII/8 抗原量が基準値の 50% 以下)。

- (1) FVIII/8 活性 (FVIII/8:C): 必ず著しく低下
- (2) FVIII/8 抗原量 (FVIII/8:Ag): 通常は著しく低下
- (3) FVIII/8 比活性 (活性/抗原量): 通常は著しく低下

## 2. 確定診断用検査

- (1) APTT 交差混合試験でインヒビター型である。

症例の血漿と健常対照の血漿を5段階に希釈混合して、37°Cで2時間加温してから APTT を測定する。下向きに凸であれば「欠乏型」でインヒビター陰性、上向きに凸であれば「インヒビター型」で陽性と判定する。なお、抗リン脂質抗体症候群のループスアンチコアグラントでは、混合直後に APTT を測定しても凝固時間の延長が認められるので(即時型阻害)、鑑別に有用である。

- (2) FVIII/8 インヒビター(凝固抑制因子)が存在する。

力価測定:一定量の健常対照血漿に様々な段階希釈した症例の血漿を混合して、2時間 37°Cで加温してから残存 FVIII/8 活性を測定する(ベセスダ法)。完全阻害型(タイプ1)と不完全阻害型(タイプ2)インヒビターがあり、後天性血友病Aでは後者が多いので、残存 FVIII/8 活性が 50%を超えた希釈倍率を用いてインヒビター力価を算出すると良い。

- (3) 抗 FVIII/8 自己抗体\*が存在する。

非阻害性抗体は、主に結合試験(イムノブロット法、ELISA 法、イムノクロマト法など)を用いて免疫学的に検出される。FVIII/8 インヒビター、すなわち中和型抗 FVIII/8 自己抗体も、免疫学的方法で検出され、微量に残存する抗 FVIII/8 自己抗体も鋭敏に検出することが可能なので、病勢、免疫抑制療法の効果、寛解の判定や経過観察に有用であると期待されている。

\*:出血症状を生じない抗 FVIII/8 自己抗体(非病原性自然自己抗体)も存在することが報告されているので、A-(1)とB-1のないものは検査対象に含めない。

## C. 鑑別診断

血友病 A(遺伝性 FVIII/8 欠乏症)、先天性第 V/5 因子(FV/5)・FVIII/8 複合欠乏症、全ての二次性 FVIII/8 欠乏症(播種性血管内凝固症候群(DIC)など)、(遺伝性) von Willebrand disease (VWD)、自己免疫性後天性 VWD (AVWD)、全ての二次性 von Willebrand (VW)症候群(VWS;心血管疾患、本態性血小板増多症、甲状腺機能低下症、リンパ又は骨髄増殖性疾患などの明確な原因疾患がある非自己免疫性後天性 VWS)、自己免疫性後天性 FXIII/13 欠乏症、自己免疫性後天性 FV/5 欠乏症、抗リン脂質抗体症候群などを除外する。

### <診断のカテゴリー>

Definite: Aの全て+B1およびB2-(3)を満たし、Cを除外したもの

Probable: Aの全て+B1+B2-(1)またはB2-(2)を満たし、Cを除外したもの

Possible: Aの全て+B1を満たすもの

### <参考所見>

#### 1. 一般的血液凝固検査

- (1) 出血時間: 通常は正常

(2)APTT:必ず延長

(3)血小板数:通常は正常

## 2. その他の検査

(1)VWF Ristocetin cofactor 活性(VWF:RCo):通常、正常あるいは増加(出血時)

(2)VWF 抗原量(VWF:Ag):通常、正常あるいは増加(出血時)

## 3)自己免疫性後天性 von Willebrand factor (VWF) 欠乏症(自己免疫性後天性 von Willebrand (VWF) 欠乏症)の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

### A. 症状等

(1)過去 1 年以内に発症した出血症状がある。

(2)VW 病(VWD:遺伝性 VWF 欠乏症)の家族歴がない。

(3)出血性疾患の既往歴がない。特に過去の止血負荷(hemostatic challenge; 外傷、手術、抜歯、分娩など)に伴った出血もない。

(4)抗凝固薬や抗血小板薬などの過剰投与がない。

### B. 検査所見

1. 特異的検査で VWF 関連の以下の3つの項目の内1つ以上の異常がある(通常は VWF Ristocetin cofactor 活性(VWF:RCo)、VWF 抗原量(VWF:Ag)が基準値の 50%以下)。

(1)FVIII/8 活性(FVIII/8:C):低下あるいは正常

(2)VWF:RCo と VWF:Ag:通常は両者とも減少

(3)VWF 比活性(VWF:RCo/VWF:Ag):通常は中等度から高度に減少

### 2. 確定診断用検査

(1)VWF インヒビターが存在する。

VWF と GP(Glycoprotein)Ib との相互作用を阻害する中和抗体(いわゆるインヒビター)が存在すれば、VWF:RCo か Ristocetin-induced platelet agglutination (RIPA)アッセイを用いた正常血漿との交差混合試験(37°Cで2時間加温後)で機能的に検出することができる。

(2)抗 VWF 自己抗体が存在する。

非中和型(非阻害性)抗体は、主に結合試験(イムノブロット法、ELISA 法、イムノクロマト法など)を用いて免疫学的に検出される。中和型抗 VWF 自己抗体(インヒビター)も、免疫学的方法で検出される。

### C. 鑑別診断

VW 病(遺伝性 VWF 欠乏症)、全ての二次性 VW 症候群(心血管疾患、本態性血小板増多症、甲状腺機能低下症、リンパ又は骨髄増殖性疾患などの明確な原因疾患がある非自己免疫性後天性 von Willebrand 症候群)、自己免疫性後天性 FXIII/13 欠乏症、自己免疫性後天性 FVIII/8 欠乏症(後天性血友病A)、自己免疫性後天性 FV/5 欠乏症などを除外する。



### <診断のカテゴリー>

Definite: Aの全て+B1およびB2-(2)を満たし、Cを除外したもの

Probable: Aの全て+B1およびB2-(1)を満たし、Cを除外したもの

Possible: Aの全て+B1を満たしたもの

### <参考所見>

#### 1. 一般的血液凝固検査

(1)出血時間: 延長または正常

(2)APTT: 延長または正常

(3)血小板数: 正常、減少または増加

#### 2. その他の検査

(1)RIPA: 正常、減少あるいは欠如

(2)VWF マルチマー: 正常あるいは異常(高分子量マルチマー欠如あるいは減少)

(3)VWF 投与試験: VWF 含有 FVIII/8 濃縮製剤を投与して、経時的に VWF 活性と抗原量を測定し、その回収率、半減期を計算することによって、血中からの除去促進(クリアランス亢進型抗体)や活性阻害(インヒビター=中和型抗体)の有無と病態を推定することができる。ただし、回収率の低下や半減期の短縮は AVWD に特異的な所見ではない。

#### 4) 自己免疫性後天性凝固第 V/5 因子(FV/5)欠乏症(いわゆる第 5 因子インヒビター)の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

#### A. 症状等

(1)過去 1 年以内に発症した出血症状がある。

(2)パラ血友病(遺伝性 FV/5 欠乏症)の家族歴がない。

(3)出血性疾患の既往歴がない。特に過去の止血負荷(hemostatic challenge; 外傷、手術、抜歯、分娩など)に伴った出血もない。

(4)抗凝固薬や抗血小板薬などの過剰投与がない。

#### B. 検査所見

1. 特異的検査で FV/5 関連の以下の3つの項目の内1つ以上の異常がある(通常は FV/5 活性、FV/5 抗原量が基準値の 50%以下)。

(1)FV/5 活性(FV/5:C): 必ず著しく低下

(2)FV/5 抗原量(FV/5:Ag): 通常は著しく低下

(3)FV/5 比活性(活性/抗原量): 通常は著しく低下

#### 2. 確定診断用検査

(1)PT および APTT 交差混合試験でインヒビター型である。

症例の血漿と健常対照の血漿を5段階に希釈混合して、37°Cで2時間加温してからPT およびAPTTを測定する。下向きに凸であれば「欠乏型」でインヒビター陰性、上向きに凸であれば「インヒビター型」で陽性と判定する。なお、抗リン脂質抗体症候群のループスアンチコアグラントでは、混合直後にPT およびAPTTを測定しても凝固時間の延長が認められるので(即時型阻害)、鑑別に有用である。

(2)FV/5 インヒビター(凝固抑制物質)が存在する。

力価測定:一定量の健常対照血漿に様々な段階希釈した症例の血漿を混合して、2時間37°Cで加温してから残存FV/5活性を測定する(ベセスダ法)。

(3)抗FV/5自己抗体\*が存在する。

非阻害性抗体は、主に結合試験(イムノブロット法、ELISA法、イムノクロマト法など)を用いて免疫学的に検出される。FV/5インヒビター、すなわち中和型抗FV/5自己抗体も、免疫学的方法で検出され、微量に残存する抗FV/5自己抗体も鋭敏に検出することが可能なので、病勢、免疫抑制療法の効果、寛解の判定や経過観察に有用であると期待される。

\*:出血症状を生じない抗FV/5自己抗体保有症例も多数も存在することが報告されているので、A-(1)とB-1のないものは検査対象に含めない。

### C. 鑑別診断

パラ血友病(遺伝性FV/5欠乏症)、先天性FV/5・FVIII/8複合欠乏症、全ての二次性FV/5欠乏症(播種性血管内凝固症候群(DIC)など)、(遺伝性)第X/10因子(F10)欠乏症、自己免疫性後天性F10欠乏症、全ての二次性F10欠乏症、(遺伝性)プロトロンビン欠乏症、自己免疫性後天性プロトロンビン欠乏症、全ての二次性プロトロンビン欠乏症、自己免疫性後天性FXIII/13欠乏症、抗リン脂質抗体症候群などを除外する。

#### <診断のカテゴリー>

Definite: Aの全て+B1およびB2-(3)を満たし、Cを除外したもの

Probable: Aの全て+B1+B2-(1)またはB2-(2)を満たし、Cを除外したもの

Possible: Aの全て+B1を満たすもの

#### <参考所見>

##### 1. 一般的血液凝固検査

(1)出血時間:通常は正常

(2)PT およびAPTT:必ず延長

(3)血小板数:通常は正常

##### 2. その他の検査

ループスアンチコアグラントが陽性あるいは測定不能の場合は、抗CL・β2GPI抗体や抗カルジオリピンIgGを測定して、FV/5インヒビターが原因の偽陽性である可能性を除外すると良い。

##### 5)自己免疫性後天性凝固第X因子(FX)欠乏症の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

## A. 症状等

- (1)最近発症した持続性又は再発性の出血症状がある。
- (2)遺伝性 FX(10) 欠乏症の家族歴がない。
- (3)出血性疾患の既往歴がない。特に過去の止血負荷(hemostatic challenge; 外傷、手術、抜歯、分娩など)に伴った出血もない。
- (4)抗凝固薬や抗血小板薬などの過剰投与がない。

## B. 検査所見

1. 凝固一般検査で PT と APTT が延長しており、特異的検査で FX 関連の以下の3つの項目の内1つ以上の異常がある(通常は FX 活性、FX 抗原量が基準値の 50%以下)。

- (1)FX 活性(FX:C):必ず著しく低下
- (2)FX 抗原量(FX:Ag):通常は著しく低下
- (3)FX 比活性(活性/抗原量):通常は著しく低下  
(令和3年現在 FX 抗原量の検査は保険収載されていない)

### 2. 確定診断用検査

(1)PT 及び APTT の 1:1 混合試験、交差混合試験でインヒビター型である\*。

症例の血漿と健常対照の血漿を5段階に希釈混合して、37° C で2時間加温してから PT および APTT を測定する。下向きに凸であれば「欠乏型」でインヒビター陰性、上向きに凸であれば「インヒビター型」で陽性と判定する。なお、抗リン脂質抗体症候群のループスアンチコアグulantでは、混合直後に PT 及び APTT を測定しても凝固時間の延長が認められるので(即時型阻害)、鑑別に有用である。

(2)FX インヒビター(凝固抑制物質)が存在する\*。

力価測定:一定量の健常対照血漿に様々な段階希釈した症例の血漿を混合して、2時間 37° C で加温してから残存 FX 活性を測定する(ベセスダ法)。

(3)抗 FX 自己抗体\*\*が存在する。

非阻害性抗体は、主に結合試験(イムノブロット法、ELISA 法、イムノクロマト法など)を用いて免疫学的に検出され、FX の血中からのクリアランスを亢進して上記の交差混合試験では「欠乏型」を示し本症の原因となりうる。FX インヒビター、すなわち中和型抗 FX 自己抗体も、免疫学的方法で検出され、微量に残存する抗 FX 自己抗体も鋭敏に検出することが可能なので、病勢、免疫抑制療法の効果、寛解の判定や経過観察に有用である(令和3年現在抗 FX 自己抗体の検査は保険収載されていない)。

\*:当初 1:1 混合試験、交差混合試験で欠乏型であっても、その後インヒビターがベセスダ法で検出されることもあるので、複数の方法を用いる、又は期間をおいて複数回検査することが望ましい。

\*\* :出血症状を生じない抗 FX 自己抗体保有症例も存在する可能性があるため、A-(1)と B-1 のないものは、原則として検査対象に含めない。ただし、検査上の異常のみでその時点では出血症状の無い症例でも、その後出血症状を呈することも予想されるので、綿密な経過観察が必須である。

## C. 鑑別診断

遺伝性 FX 欠乏症、全ての二次性 FX 欠乏症(播種性血管内凝固症候群(DIC)、AL-アミロイドーシスなど)、(遺伝性)第 FV(5)欠乏症、自己免疫性後天性 FV 欠乏症、全ての二次性 FV 欠乏症、(遺伝性)プロトロンビン欠乏症、自己免疫性後天性プロトロンビン欠乏症、全ての二次性プロトロンビン欠乏症、自己免疫性後天性 FXIII(13)欠乏症、抗リン脂質抗体症候群などを除外する。

### <診断のカテゴリー>

Definite: Aの全てを満たし、B1及びB2-(3)を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

Probable1: Aの全てを満たし、B1及びB2-(1)を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

Probable2: Aの全てを満たし、B1及びB2-(2)を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

Possible: Aの全て及びB1を満たすもの

### <参考所見>

#### 1. 一般的血液凝固検査

- (1)出血時間:通常は正常
- (2)PT 及び APTT:必ず延長
- (3)血小板数:通常は正常

#### 2. その他の検査

A. 症状等を認めた際に、ループスアンチコアグラントが陽性又は測定不能の場合は、抗カルジオリピン(CL)・ $\beta$ GPI 抗体や抗 CL IgG の測定及び交差混合試験で、FX インヒビターが原因の偽陽性である可能性を除外すると良い。

＜診断のカテゴリーの表示＞

	Possible*	Probable**	Definite***
<b>A. 症状等</b>			
(1)出血症状がある	○	○	○
(2)遺伝性 FX 欠乏症の家族歴無し	○	○	○
(3)出血症状の既往無し	○	○	○
(4)抗凝固薬や抗血小板薬の過剰投与無し	○	○	○
<b>B. 検査所見</b>			
1. PT と APTT 延長、以下の FX 関連項目の異常	○	○	○
(1)FX 活性(FX:C):著しく低下	一つ以上○	一つ以上○	一つ以上○
(2)FX 抗原量(FX:Ag):著しく低下			
(3)FX 比活性(活性/抗原量):著しく低下			
2. 確定診断用検査			
(1)PT および APTT 交差混合試験がインヒビター型		一つ以上○	
(2)FX インヒビター(凝固抑制物質)が存在			
(3)抗 FX 自己抗体が存在			○
<b>C. 鑑別診断</b>			
類似疾患を除外		○	○

\*; Possible:Aの全て及びB1 を満たすもの

Probable 1:Aの全てを満たし、B1 及びB2-(1)を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

Probable 2:Aの全てを満たし、B1 及びB2-(2)を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

\*\*\*; Definite:Aの全て+B1 及びB2-(3)を満たし、Cを除外したもの

### <重症度分類>

過去1年間に重症出血の(1)～(4)のいずれかを1回以上起こした例を重症例とし対象とする。

#### 1. 重症出血

(1)致命的な出血

(2)重要部位、重要臓器の出血(例えば、頭蓋内、脊髄内、眼球内、気管、胸腔内、腹腔内、後腹膜、関節内、心嚢内、コンパートメント症候群を伴う筋肉内出血等)

(3)ヘモグロビン値8g/dL以下の貧血あるいは2g/dL以上の急速なヘモグロビン値低下をもたらす出血

(4)24時間内に2単位以上の全血あるいは赤血球輸血を必要とする出血

#### 2. 軽症出血\*

上記以外の全ての出血\*\*

\*:日本語版簡略版出血評価票(JBAT)も参考にすることを推奨

\*\* : 多発性及び有痛性の出血は、重症に準じて止血治療を考慮すべき

### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

## ○ 概要

## 1. 概要

脳クレアチン欠乏症候群(cerebral creatine deficiency syndromes: CCDSs; ICD10 コード E728)は、脳内クレアチン欠乏により、知的障害、言語発達遅滞、てんかんなどを発症する疾患群である。クレアチン生合成の異常によるグアニジノ酢酸メチル基転移酵素(GAMT)欠損症及びアルギニン・グリシンアミジノ基転移酵素(AGAT)欠損症並びにクレアチン輸送障害によるクレアチントランスポーター(SLC6A8)欠損症の3疾患が含まれ、それぞれ、*GAMT* 遺伝子(19p13.3)、*GATM* 遺伝子(15q21.1)及び *SLC6A8* 遺伝子(Xq28)の変異により発症する。*GAMT* 欠損症及び *AGAT* 欠損症は常染色体劣性遺伝型式、*SLC6A8* 欠損症はX連鎖性劣性遺伝形式である。特に、*SLC6A8* 欠損症は、遺伝性知的障害症候群の中で最も頻度が高い疾患の一つと推定されている。予後は、合併症の程度による。

## 2. 原因

*GAMT* 欠損症は *GAMT* 遺伝子(19p13.3)、*AGAT* 欠損症は *GATM* 遺伝子(15q21.1)、*SLC6A8* 欠損症は *SLC6A8* 遺伝子(Xq28)変異の遺伝子変異により発症する。*GAMT* 欠損症及び *AGAT* 欠損症は常染色体劣性疾患、*SLC6A8* 欠損症はX連鎖性疾患である。いずれも、神経細胞内のクレアチン欠乏をきたす。

## 3. 症状

*SLC6A8* 欠損症では、軽度～重度の知的障害(18才以上患者の75%は重度知的障害を呈する)、言語発達遅滞(10才以上の患者では14%が発語の獲得なし、55%が単語のみの発語)、けいれん(59%)、運動異常(失調歩行29%、ジストニア11%)、行動異常(注意欠如・多動症55%、自閉症スペクトラム症41%など)、その他の神経症状(筋緊張低下40%)を認める。療育や生涯にわたる生活支援を必要とする。[van de Kamp JM, et al. Phenotype and genotype in 101 males with X-linked creatine transporter deficiency. J Med Genet, 2013] *GAMT* 欠損症では、重度知的障害(60%)、けいれん(78%)、運動異常(30%)、行動異常(77%)を認める。*AGAT* 欠損症では、軽度～重度知的障害、けいれん(9%)、行動異常(27%)、筋緊張低下(67%)を認める。[Mercimek-Mahmutoglu S. GeneReviews, 2015]

## 4. 治療法

*GAMT* 欠損症及び *AGAT* 欠損症は早期のクレアチンの補充療法が有効である。最も頻度の高い *SLC6A8* 欠損症には、様々な治療法が試みられているが、有効な治療法がない。

## 5. 予後

生命予後は合併症の程度による。生活の質は知的障害と合併症の重症度に依存すると考えられる。

## ○ 要件の判定に必要な事項

### 1. 患者数

100 人未満

### 2. 発病の機構

不明(クレアチン/リン酸クレアチン系は、脳や筋における化学的エネルギーの細胞質貯蔵の緩衝系として働いている。クレアチン生合成や輸送の障害は脳内クレアチン欠乏をきたし、知的障害、言語発達遅滞、てんかんを引き起こすと、考えられる。クレアチンは、食品からの摂取による外因性のものと、アルギニンとグリシンを基質としてアルギニン・グリシンアミジノ基転移酵素 (AGAT) 及びグアニジノ酢酸メチル基転移酵素 (GAMT) の二つの酵素により産生される内因性のものがある。クレアチンは、脳毛細血管に存在するクレアチントランスポーターを介して、最終的に神経細胞などに輸送される。)

### 3. 効果的な治療方法

未確立 (AGAT 欠損症及び GAMT 欠損症ではクレアチン補充療法により、認知機能や筋力の改善を認める。GAMT 欠損症では、神経毒性の高いグアニジノ酢酸の産生を抑えるため、オルニチンや安息香酸ナトリウムの摂取、アルギニン摂取制限が併用される。SLC6A8 欠損症に対しては、有効な治療法がない。)

### 4. 長期の療養

必要 (知的障害の程度や合併症の有無による)

### 5. 診断基準

あり (日本小児神経学会「脳クレアチン欠乏症候群」診断の手引き)

### 6. 重症度分類

- ① modified Rankin Scale (mRS) 3 (中等度の障害) 以上に相当
- ② 日本脳卒中学会による食事・栄養の評価スケール3以上
- ③ 日本脳卒中学会による呼吸の評価スケール3以上

①～③のいずれかに当てはまるものを対象とする。

## ○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業 「遺伝性白質疾患・知的障害をきたす疾患の診断・治療・研究システム構築」研究班

研究代表者 自治医科大学 教授 小坂仁

分担研究者 京都大学大学院医学研究科ゲノム医療学講座 特定教授 和田敬仁

「日本小児神経学会 共同研究支援委員会」

脳クレアチン欠乏症候群 診断の手引き

代表者 京都大学大学院医学研究科ゲノム医療学講座 特定教授 和田敬仁



## <診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

### 脳クレアチン欠乏症候群の診断基準

#### A. 症状

1. 知的障害
2. 自閉スペクトラム症
3. てんかん
4. 言語発達遅滞
5. 筋緊張低下

(参考所見:低身長などの発育不全が診断の参考になることがある。)

#### B. 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見:尿、血清、髄液中のクレアチン、クレアチニン及びグアニジノ酢酸
  - (A) AGAT 欠損症 血清中のグアニジノ酢酸の低下、もしくは尿中グアニジノ酢酸/クレアチニン比の低下
  - (B) GAMT 欠損症 血清もしくは髄液中のグアニジノ酢酸の上昇、もしくは尿中グアニジノ酢酸/クレアチニン比の上昇
  - (C) SLC6A8 欠損症(男性患者)尿中クレアチン/クレアチニン比の上昇  
(尿中クレアチン/クレアチニン比の単位に注意する(換算方法:クレアチン 1mg/dL= 78.26  $\mu$  M、クレアチニン 1mg/dL= 88.4  $\mu$  M)。年齢によって変動することを考慮する。食事の影響を受けやすいため、複数回の測定、あるいは絶食後の検体を用いた測定が必要である。女性患者では正常範囲であり、診断に用いることは出来ない。男女共に確定診断には、脳 H1-MRS や遺伝学的検査が必要である。)

参考: 基準値 (Almeida LS. Mol Genet Metab, 214-219, 2004 による)

	単位	尿	(n=140)	血清	(n=60)	髄液	(n=25)
グアニジノ酢酸	μM	0-15 歳	9-1142	0-15 歳	0.35-1.8	全年齢	0.02-0.56
		15 歳以上	20-577	15 才以上	1.0-3.5		
グアニジノ酢酸/クレアチニン比	mmol/mol クレアチニン	0-15 歳	4-220				
		15 歳以上	3-78				
		尿	(n=140)	血清	(n=60)	髄液	(n=25)
クレアチン	μM	4 歳未満	5-6725	10 歳未満	17-109	全年齢	17-87
		4-12 歳	36-4964	10 歳以上	6-50		
		12 歳以上	31-2588				
クレアチン/クレアチニン比		4 歳未満	0.006-1.2				
		4-12 歳	0.017-0.72				
		12 歳以上	0.011-0.24				

2. 画像検査所見 (3 疾患に共通): 脳の <sup>1</sup>H-MR スペクトロスコピー (MRS) におけるクレアチンピークの低下。

(参考所見: 脳 MRI/CT の脳梁菲薄化・低形成が診断の参考になることがある。)

※疾患頻度を考慮すると、特に男性患者では SLC6A8 欠損症の鑑別が重要であり、尿中クレアチン/クレアチニン比の測定を最優先とすべきである。次に、<sup>1</sup>H-MR スペクトロスコピー (MRS) におけるクレアチンピークの低下を確認する。遺伝学的検査により診断は確定する。ただし、女性患者に対しては、遺伝学的検査のみが確定診断となる。(尿中クレアチン/クレアチニン比、MRS では、診断できない)

### C. 鑑別診断

脆弱 X 症候群や微細欠失重複症候群など、知的障害を主症状とする疾患。

### D. 遺伝学的検査

GAMT 欠損症 *GAMT* 遺伝子 (19p13.3)

AGAT 欠損症 *GATM* 遺伝子 (15q21.1)

SLC6A8 欠損症 *SLC6A8* 遺伝子 (Xq28)

(令和 3 年現在保険収載されていないが、*GAMT*、*GATM* 及び *SLC6A8* 遺伝子の検査は、かずさ DNA 研究所へ検査依頼が可能である。)

<診断のカテゴリー>

Definite: A-1 を満たし、B-1 又は B-2 を満たし、C の鑑別すべき疾患を除外し、D を満たすもの

Probable: A-1 を満たし、B-1 及び B-2 を満たし、C の鑑別すべき疾患を除外したもの

Possible: A のうち 1 項目を満たし、B-1 を満たし、C の鑑別すべき疾患を除外したもの

<重症度分類>

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

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書		
modified Rankin Scale	参考にすべき点	
0	まったく症候がない	自覚症状および他覚徴候がともにない状態である
1	症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状およ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: 発症以前の活動がすべ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	

食事・栄養 (N)

0. 症候なし。

1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。
3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。
4. 補助的な非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)を必要とする。
5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

呼吸 (R)

0. 症候なし。

1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。

2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

## ○ 概要

## 1. 概要

ネフロン癆は、一次繊毛に存在する蛋白をコードする *NPHP* 遺伝子の異常が主たる原因とされている、常染色体劣性遺伝性疾患である。腎間質障害あるいは腎不全に伴う症状が見られることがあるが、特徴的な症状が認められないことが多い。根本的な治療法はなく、基本的には 30 歳までに末期腎不全に至る。

## 2. 原因

*NPHP* 遺伝子異常が主たる原因とされている。*NPHP* 遺伝子がコードする一次繊毛に存在するネフロシスチン蛋白などの欠損により、尿細管の拡張又は萎縮を伴う腎間質の広範な線維化をきたす。その結果、腎機能障害が進行し末期腎不全に至る。しかし、臨床的にネフロン癆が疑われる症例において遺伝子変異が同定される頻度はわずかに 30%程度であり、いまだに原因が明らかになっていない部分も多い。

## 3. 症状

腎間質障害、又は腎不全に伴う症状として、多飲/多尿、昼間尿失禁/夜尿、成長発達障害、貧血、高血圧が見られることがあるが、他に特徴的な症状は認められないことが多い。一次繊毛は全身に存在するため腎外病変も見られるが、その頻度は 10-20%程度である。代表的なものとして、網膜色素変性症、骨格異常、肝線維症、発達遅滞などがある。

## 4. 治療法

根本的な治療法はない。腎不全進行を抑制するための保存期治療が行われ、貧血や高血圧などの合併症に対して対症療法が行われる。

## 5. 予後

基本的に 30 歳までに全例が末期腎不全に至り、腎代替療法(透析、腎移植)を要する。

## ○ 要件の判定に必要な事項

## 1. 患者数

130 人～220 人程度

## 2. 発病の機構

不明(*NPHP* 遺伝子の関与が示唆されている)

## 3. 効果的な治療方法

未確立(末期腎不全期には腎代替療法)

## 4. 長期の療養

必要(小児期発症で進行性である)

## 5. 診断基準

あり

## 6. 重症度分類

重症度分類には CKD 重症度分類を用い、ヒートマップの赤の部分を対象とする。

○ 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 北里大学医学部小児科学 教授 石倉健司

日本小児腎臓病学会

当該疾病担当者 北里大学医学部小児科学 診療講師 奥田雄介

東邦大学医学部腎臓学講座 准教授 濱崎祐子

近畿大学医学部小児科学教室 教授 杉本圭相

## <診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

### A. 症状

1. 多尿
2. 夜尿または昼間尿失禁
3. 低身長 (<-2SD)
4. 高血圧

### B. 検査所見

1. 必須所見  
腎画像検査で嚢胞性病変
2. 尿検査  
早朝尿比重 $\leq$ 1.010  
尿中 $\beta$ 2 ミクログロブリン/尿クレアチニン $\geq$ 300  $\mu$ g/gCr  
早朝尿糖陽性
3. 血液検査  
血中ヘモグロビン値 $<$ 10 g/dL
4. 画像検査  
小脳虫部低形成
5. 腎病理所見  
腎髄質を中心とする尿細管の嚢胞様拡張  
尿細管基底膜の不規則性変化

(比較的高頻度に認められる腎病理の参考所見)

硬化糸球体、尿細管・間質への細胞浸潤、尿細管・間質線維化

### C. 腎外合併症

網膜色素変性症  
眼球運動失調  
発達遅滞  
骨格異常  
肝線維症

### D. 鑑別診断

低形成異形成腎、常染色体優性多発性嚢胞腎、常染色体劣性多発性嚢胞腎、常染色体優性尿細管間質性腎疾患

### E. 遺伝学的検査

ネフロン癆に関連する遺伝子の変異 (NPHP1, INVS, NPHP3, NPHP4, IQCB1, CEP290, GLIS2, RPGRIP1L, NEK8, SDCCAG8, TMEM67, TTC21B, WDR19, ZNF423, CEP164, ANKS6, IFT172, CEP83, DCDC2, MAPKBP1, XPNPEP3, SLC41A1, TRAF3IP1, AH11, CC2D2A)

<診断のカテゴリー>

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

Probable 1: Aのうち1項目以上を満たし、B-1を満たし、Dの鑑別すべき疾患を除外し、B-5のいずれか1項目 (参考所見は除く。)を満たすもの。

Probable 2: Aのうち1項目以上を満たし、B-1を満たし、Dの鑑別すべき疾患を除外し、B-2、B-3、B-4及びCの中から2項目以上を満たすもの。ただし、B-2は記載の所見3つのうち1つ以上を満たせば1項目と数え、Cはそれぞれを独立した1項目と数える。

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

<重症度分類>

重症度分類には CKD 重症度分類を用い、下記ヒートマップの赤の部分を対象とする。

		蛋白尿区分		A1	A2	A3
		尿蛋白定量 (g/日)		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
		尿蛋白/Cr 比 (g/gCr)		0.15 未満	0.15~0.49	0.50 以上
GFR 区分 (mL/min/ 1.73 m <sup>2</sup> )	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	≤15	赤	赤	赤

GFR の推算方法は、以下を使用

19 歳以上:  $194 \times s-Cr^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287}$  (女性の場合は 0.739 を乗じる)

2 歳以上 19 歳未満:  $110.2 \times (\text{ref Cr}/s-Cr) + 2.93$

男児  $\text{ref Cr} = -1.259\text{Ht}^5 + 7.815\text{Ht}^4 - 18.57\text{Ht}^3 + 21.39\text{Ht}^2 - 11.71\text{Ht} + 2.628$

女児  $\text{ref Cr} = -4.536\text{Ht}^5 + 27.16\text{Ht}^4 - 63.47\text{Ht}^3 + 72.43\text{Ht}^2 - 40.06\text{Ht} + 8.778$

2 歳未満: 上記で算出した GFR に以下の係数 R を乗じることにより算出

$R = 0.107 \times \ln(\text{月齢}) + 0.656$

単位については以下の通り

年齢: 年

月齢: 月

s-Cr (血清クレアチニン値): mg/dL

Ht (身長): m



※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

## ○ 概要

## 1. 概要

家族性低 $\beta$ リポタンパク血症(familial hypobetalipoproteinemia: FHBL)1は常染色体共優性遺伝形式をとる遺伝性疾患である。1987年に本疾患において、アポリポタンパクB(以下「アポB」という。)の異常(*APOB*遺伝子変異)が同定された。ヘテロ接合体は比較的高頻度だが、ホモ接合体は稀である。ヘテロ接合体とホモ接合体は、出現する症状や総コレステロールの値の程度、治療への反応性が全く異なり、その管理においても全く別の取扱いをする必要がある。アポBはコレステロールやトリグリセライド(triglycerides: TG)を末梢組織へ運ぶ超低比重リポタンパク質(very low-density lipoprotein: VLDL)、腸管から脂溶性ビタミンやエネルギー源としての脂質を吸収・運搬するカイロミクロンを構成する重要なタンパク質である。アポBの重度な機能障害をもたらす*APOB*変異のホモ接合体の場合には、無 $\beta$ リポタンパク血症と同様に脂肪吸収障害とそれによる脂溶性ビタミン欠乏症、著しい低コレステロール血症、末梢血に有棘赤血球を認める。脂溶性ビタミンの補充療法などの治療を行うが、未治療では30歳前後までに歩行障害など著しいADL障害を呈する神経障害、眼症状を来し、これが生命予後を左右する。

## 2. 原因

アポBは、小腸から栄養源となるTGや脂溶性ビタミンを体内に取り入れるためのカイロミクロンを運ぶタンパク質である。また、肝臓から生命の維持や種の保存に必要なコレステロールやTGを運ぶVLDLを構成するタンパク質でもある。*APOB*遺伝子機能喪失型変異のホモ接合体である本疾患では、カイロミクロンやVLDLなどが合成・分泌できず、脂質や脂溶性ビタミンの吸収や輸送が著明に障害されるため、無 $\beta$ リポタンパク血症と同様の著しい低コレステロール血症を示し、重度の機能障害を来す。

## 3. 症状

脂肪吸収障害と、それに伴う脂溶性ビタミンの吸収障害(特にビタミンE欠乏)を認める。脂肪吸収の障害により、重度な場合には授乳開始とともに始まる脂肪便、慢性下痢、嘔吐と発育障害を呈する。また、脂溶性ビタミンの吸収障害により、網膜色素変性などの眼症状、多彩な神経症状(脊髄小脳変性による運動失調や痙性麻痺、末梢神経障害による知覚低下や腱反射消失など)を呈する。そのほか、ビタミンK欠乏による出血傾向や心筋症による不整脈死を合併し得る。

## 4. 治療法

根治療法はなく対症療法のみである。脂溶性ビタミンの補充療法を行うが、特にビタミンEが重要である。幼児には1日1,000~2,000 mg、成人には5,000~10,000 mgの長期大量投与によって神経症状の発症及び進展を遅延させる可能性がある。消化器症状に対しては脂肪制限、特に長鎖脂肪酸を制限する。栄養障害に対してはカイロミクロンを経ずに吸収される中鎖脂肪(medium-chain triglyceride: MCT)を投与することもある(ただし、MCTによる肝硬変の誘発の可能性には留意する必要がある)。

## 5. 予後

未治療では 30 歳前後までに歩行障害など著しい ADL 障害を呈する神経障害、眼症状を来し、これが生命予後を左右する。

#### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
100 万人あたり 1 人以下(わが国では、数家系のみ)
2. 発病の機構  
不明(*APOB* 遺伝子異常が関与している)
3. 効果的な治療方法  
未確立(ビタミン E の長期大量補充療法、脂溶性ビタミン補充、中鎖脂肪投与などの対症療法)
4. 長期の療養  
必要(遺伝子異常を背景とし、代謝異常が生涯持続するため)
5. 診断基準  
あり(研究班で作成、日本動脈硬化学会にて承認済み)
6. 重症度分類  
先天性代謝異常症の重症度評価で、中等症以上を対象とする

#### ○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業「原発性高脂血症に関する調査研究班」  
研究代表者 国立循環器病研究センター研究所 非常勤研究員 斯波真理子

日本動脈硬化学会  
当該疾病担当者 自治医科大学 講師 高橋学  
東京大学 助教 岡崎啓明

## <診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

### A 症状

1. 消化器症状(脂肪吸収障害による脂肪便、慢性下痢、嘔吐、成長障害など)
2. 神経症状(運動失調、痙性麻痺、末梢神経障害による知覚低下や腱反射消失など)
3. 眼症状(網膜色素変性症、夜盲、色覚異常、視野狭窄、視力低下など)

### B 検査所見

1. 血中 LDL-コレステロール 15 mg/dL 未満(Friedewald 式による)又は血中アポリポタンパク B 15 mg/dL 未満
2. 末梢血血液像で有棘赤血球の存在

### C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

- ・無 $\beta$ リポタンパク血症
- ・カイロミクロン停滞病(アンダーソン(Anderson)病)
- ・甲状腺機能亢進症

※無 $\beta$ リポタンパク血症との確実な鑑別は、本人のデータのみでは困難であり遺伝子変異の同定を要するが、以下の所見を参考に鑑別可能である。

- ・ホモ接合体発端者の第1度近親者のコレステロール低値

家族性低 $\beta$ リポタンパク血症(FHBL)1は常染色体共優性遺伝であるため、第1度近親者のヘテロ接合体に低脂血症を認めるが、無 $\beta$ リポタンパク血症は常染色体劣性遺伝であり、第1度近親者に低脂血症を認めない。両親・兄弟の血清脂質・血中アポB濃度、脂溶性ビタミン濃度の測定も参考になる。

### D 遺伝学的検査

*APOB* 遺伝子機能喪失型変異

## <診断のカテゴリー>

Definite: Aの全て及びB-2の計4項目のうち1項目以上を満たし、B-1を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外し、Dを満たすもの。

Probable: Aの全て及びB-2の計4項目のうち2項目以上を満たし、B-1を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したものの。

## <重症度分類>

先天性代謝異常症の重症度評価で、中等症以上を対象とする。

点数

I	薬物などの治療状況(以下の中からいずれか1つを選択する)	
a	治療を要しない	0
b	対症療法のために何らかの薬物を用いた治療を継続している	1
c	疾患特異的な薬物治療が中断できない	2
d	急性発作時に呼吸管理、血液浄化を必要とする	4
II	食事栄養治療の状況(a、bいずれか1つを選択する)	
a	食事制限など特に必要がない	0
b	軽度の食事制限あるいは一時的な食事制限が必要である	1
	* 当該疾患についての食事栄養治療の状況は a 又は b とする。	
III	酵素欠損などの代謝障害に直接関連した検査(画像を含む)の所見(以下の中からいずれか1つを選択する)	
a	特に異常を認めない	0
b	軽度の異常値が継続している (目安として正常範囲から 1.5SD の逸脱)	1
c	中等度以上の異常値が継続している (目安として 1.5SD から 2.0SD の逸脱)	2
d	高度の異常値が持続している (目安として 2.0SD 以上の逸脱)	3
IV	現在の精神運動発達遅滞、神経症状、筋力低下についての評価(以下の中からいずれか1つを選択する)	
a	異常を認めない	0
b	軽度の障害を認める (目安として、IQ70 未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害)	1
c	中程度の障害を認める (目安として、IQ50 未満や自立歩行が不可能な程度の障害)	2
d	高度の障害を認める (目安として、IQ35 未満やほぼ寝たきりの状態)	4
V	現在の臓器障害に関する評価(以下の中からいずれか1つを選択する)	
a	肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない	0
b	肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの)	1
c	肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの)	2
d	肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である (目安として、それぞれの臓器の機能不全を認めるもの)	4
VI	生活の自立・介助などの状況(以下の中からいずれか1つを選択する)	
a	自立した生活が可能	0

b	何らかの介助が必要	1
c	日常生活の多くで介助が必要	2
d	生命維持医療が必要	4

#### 総合評価

I から VI までの各評価及び総点数をもとに最終評価を決定する。

(1) 4点の項目が1つでもある場合	重症
(2) 2点以上の項目があり、かつ加点した総点数が6点以上の場合	重症
(3) 加点した総点数が3－6点の場合	中等症
(4) 加点した総点数が0－2点の場合	軽症

#### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

## ○ 概要

## 1. 概要

ホモシスチン尿症は先天性アミノ酸代謝異常症の一種であり、メチオニンの代謝産物であるホモシステインが血中に蓄積することにより発症する。欠損酵素の種類により3病型があり、いずれも常染色体劣性遺伝疾患である。

ホモシスチン尿症Ⅰ型はシスタチオニンβ合成酵素(CBS)欠損症を指し、血中メチオニンを指標とする新生児マススクリーニングの対象疾患とされている。Ⅱ型はコバラミン代謝系コバラミンC(cblC)、Ⅲ型は葉酸代謝系メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素(MTHFR)の異常に起因するが、新生児マススクリーニングの対象疾患ではない。全身性に神経障害や血栓症による症状が出現し、病型により骨格異常、眼症状、血液異常が加わる。食事療法やビタミン補充などが対症療法として行われる。特に血栓症による合併症が生命及び長期的予後を不良とする。

## 2. 原因

CBSはホモシステインからシスチンを合成する硫黄転移経路の律速酵素で、その活性低下によりホモシステインが蓄積する。ホモシステインはスーパーオキシドによる血管内皮細胞障害を発生させ血栓症の成因となる。病名にあるホモシスチンは、ホモシステインの重合体であり、尿中に排泄される。蓄積したホモシステインは再メチル化経路によりメチオニンへ合成され、Ⅰ型(CBS欠損症)ではメチオニンが高値となる。また、これを指標として新生児マススクリーニングを実施している。CBS欠損症には補酵素であるビタミンB6の大量投与に反応する比較的予後の良いタイプ(ビタミンB6反応型)があるが、日本人では稀である。

再メチル化経路にはコバラミンと葉酸の代謝が関与しており、それぞれの酵素異常(cblC等、MTHFR)ではホモシステインからメチオニン合成が障害される。ⅡとⅢ型でもホモシステインが蓄積するが、新生児マススクリーニング受検時にはメチオニンが低値を示すため有効な検出方法がない。

## 3. 症状

ホモシスチン尿症Ⅰ型では以下の①～④を主要症状とする。

- ①中枢神経系異常：知的障害、てんかん、精神症状(パーソナリティ障害、不安、抑うつなど)
- ②骨格異常：高身長・クモ状指・側弯症・鳩胸などマルファン症候群様体型、骨粗鬆症
- ③眼症状：水晶体脱臼(無治療では10歳までに80%以上で水晶体脱臼を呈する)、緑内障
- ④血管系障害：冠動脈血栓症、肺塞栓症、脳血栓塞栓症

無治療の場合、小児期から上記①、②、③の症状を認め、思春期から成人期に④を発症する。無治療発症例に該当するのは新生児マススクリーニング導入前(1977年以前)の40歳代以上の症例や新生児マススクリーニングをすりぬけた症例である。

症状発現前に治療開始されても、成人期に至る過程で血中ホモシステインのコントロールに難渋する症例が多く、精神症状、骨粗鬆症(骨折)、血栓症等の発症に生涯を通じて注意を払う必要がある。

ホモシスチン尿症Ⅱ型では血中ホモシスチンに加え、血中メチルマロン酸の上昇による哺乳不良、嘔気、意識障害など有機酸代謝異常の症状出現と貧血など血液異常を伴うことが特徴である。以下の①～④を主要症状とする。

- ① 神経障害：乳幼児期の精神運動発達遅滞、体重増加不良、小頭症、水頭症、けいれん。学童期以降の遅発型では退行、学業成績悪化、性格や行動の異常などの精神症状
- ② 眼症状：網膜症や視神経萎縮による視力障害
- ③ 血液異常：巨赤芽球性貧血、好中球減少、汎血球減少
- ④ 血栓症：溶血性尿毒症症候群、肺塞栓症、脳血栓塞栓症など

ホモシスチン尿症Ⅲ型では葉酸欠乏による中枢神経障害が加わり重篤な後遺症を残す。以下の(1)(2)を主要症状とする。

(1)神経障害：乳幼児期の精神運動発達遅滞、体重増加不良、小頭症、けいれん。学童期以降の遅発型では水頭症、歩行障害、けいれん、末梢神経障害、白質脳症、統合失調症。)

(2)血栓症：青年期以降の心血管血栓症、若年性脳梗塞

#### 4. 治療法

小児期・成人期を問わず、血中ホモシステイン値を  $50 \mu\text{mol/L}$  以下で管理する。新生児マススクリーニングでの発見例は、無症状のうちに診断して治療することが原則である。Ⅰ型では食事療法(メチオニン摂取制限)により、血中メチオニン濃度を  $1\text{mg/dL}$  以下に保つ。ビタミン B6 反応型においてはピリドキシンの大量投与を行う。Ⅱ・Ⅲ型では逆にメチオニン補充が必要となり、Ⅱ型ではヒドロキシコバラミン、Ⅲ型ではベタインやフォリン酸などが有効である。

どの病型も年長児や成人においてはベタイン(希少疾患用医薬品、2014年本邦承認)を併用することが多い。ベタインによるホモシステインの再メチル化作用により、血中ホモシステイン値が低下する。2014年~2018年の市販後調査では48症例が登録され、投与開始時の年齢の中央値は20.5(0~46)才、成人症例が過半数を占めた。

ベタイン投与のみで至適なコントロールは難しく、生涯に渡りメチオニン除去ミルク(特殊ミルク)やメチオニン除去アミノ酸粉末(海外製品)を用いた食事療法が必須である。成人期には脳血栓や心血管障害の発症、妊娠・出産による血栓症合併のリスクが高く、抗血栓療法を必要とする。

#### 5. 予後

Ⅰ型は新生児マススクリーニングの導入により発症前治療がなされた場合には知的予後、生命予後は導入前に比して改善したが、成人期にコントロール不良となる症例が多い。血栓症は思春期から成人期に起こり、重篤な合併症と生命予後を規定する因子となるため、生涯を通じて治療を継続する必要がある。Ⅱ型は早期発症例の1/3は生命予後不良であり、遅発例も含めて治療導入後も神経学的ならびに眼科的後遺症を残す。Ⅲ型は新生児期に死亡する症例から成人発症まで幅広い臨床像を認めるが、中枢及び末梢神経障害が顕著になると予後不良である。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

- ・Ⅰ型、CBS欠損症:約200人
- ・Ⅱ型:100人未満
- ・Ⅲ型:100人未満

#### 2. 発病の機構

不明(各病型の責任遺伝子機能喪失変異が原因であるが、同じ遺伝子変異でも未発症例や重症例があることなど、発病の機構、病態が未解明である部分が多い)

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(食事療法、ビタミン補充療法などの対症療法のみである)

#### 4. 長期の療養

必要(神経学的な合併症を有することが多く長期の療養を要する)

#### 5. 診断基準

あり(中村班作成の診断基準)

#### 6. 重症度分類

日本先天代謝異常学会による先天性代謝異常症の重症度評価を用いて中等度以上を対象とする。



## ○ 情報提供元

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)「新生児スクリーニング対象疾患等の先天代謝異常症における生涯にわたる診療体制の整備に関する研究」班

研究代表者 熊本大学大学院 教授 中村公俊

研究協力者 国立病院機構北海道医療センター 院長 長尾雅悦

日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業「難プラ標準レジストリーを使用し、新生児マススクリーニング対象疾患等の遺伝子変異を考慮したガイドライン改定に向けたエビデンス創出研究」

研究代表者 岐阜大学大学院 助教 笹井英雄

### <診断基準>

Definite を対象とする。

#### I 型(CBS 欠損症)

##### A 症状

1. 知的障害、てんかん、精神症状（パーソナリティ障害、不安、抑うつなど）
2. マルファン症候群様体型（高身長、クモ状指、側弯症、鳩胸、凹足、外反膝など）
3. 水晶体脱臼
4. 血栓症（冠動脈血栓症、肺塞栓症、脳血栓塞栓症など）

##### B 検査所見

1. 血中メチオニン高値：1.2 mg/dL (80  $\mu$ mol/L) 以上
2. 高ホモシステイン血症：60  $\mu$ mol/L 以上
3. 尿中ホモシスチン排泄（通常は検出されない）

##### C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

メチオニンアデノシルトランスフェラーゼ欠損症、肝障害、メチオニン合成酵素欠損症、ホモシスチン尿症Ⅱ型およびⅢ型

##### D 遺伝学的検査

1. CBS 遺伝子の両アレルに機能喪失型変異を認める
2. シスタチオニン $\beta$ 合成酵素(CBS)活性低下：皮膚生検による培養皮膚線維芽細胞、末梢血から採取した培養リンパ芽球を用いて酵素活性を測定する

### <診断のカテゴリー>

小児期及び成人期発症例の場合：Cの鑑別すべき疾患を除外し、下記のいずれかを満たしたものを Definite とする。

Definite:

- ・Aのうち1項目以上並びにB-1及びB-2

- ・Aのうち1項目以上並びにB-1及びB-3
- ・Aのうち1項目以上及びD-1
- ・Aのうち1項目以上及びD-2

新生児マススクリーニング又は家族検索などで無症状時に発見された場合:Cの鑑別すべき疾患を除外し、下記のいずれかを満たしたものを Definite とする。

Definite:

- ・B-1及びB-2
- ・B-1及びB-3
- ・D-1
- ・D-2

## II型(コバラミン代謝異常症 cblC)

### A 症状

1. 神経障害(乳幼児期の精神運動発達遅滞、体重増加不良、小頭症、水頭症、けいれん。学童期以降の遅発型では退行、学業成績悪化、性格や行動の異常などの精神症状)
2. 眼症状(網膜症や視神経萎縮による視力障害)
3. 血液異常(巨赤芽球性貧血、好中球減少、汎血球減少)
4. 血栓症(溶血性尿毒症症候群、肺塞栓症、脳血栓塞栓症など)

### B 検査所見

1. 血中メチオニンは正常または低値: 正常範囲: 0.3-0.6 mg/dL (20-40  $\mu$ mol/L)
2. 高ホモシステイン血症: 60  $\mu$ mol/L 以上
3. 尿中ホモシステインおよびメチルマロン酸の排泄増多 (通常は検出されない)
4. 血中プロピオニルカルニチン(C3)の上昇かつ、C3/C2(プロピオニルカルニチン/アセチルカルニチン)の上昇

### C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

ホモシステイン尿症 I 型および III 型、ビタミン B12 欠乏症並びに葉酸欠乏症

### D 遺伝学的検査

1. *MMACHC* 遺伝子の両アレルに機能喪失型変異を認める

### <診断のカテゴリー>

乳幼児期および学童期以降遅発型の症例の場合:Cの鑑別すべき疾患を除外し、下記のいずれかを満たしたものを Definite とする。

Definite:

- ・Aのうち1項目以上並びにB-1、B-2及びB-3

- ・Aのうち1項目以上並びにB-1、B-2及びB-4
- ・Aのうち1項目以上及びD-1

新生児マススクリーニング（他疾患の精査過程）又は家族検索などで無症状時に発見された場合：Cの鑑別すべき疾患を除外し、下記のいずれかを満たしたものを Definite とする

Definite:

- ・ B-1、B-2 及び B-3
- ・ B-1、B-2 及び B-4
- ・ D-1

### Ⅲ型 (MTHFR 欠損症)

#### A 症状

1. 神経障害（乳幼児期の精神運動発達遅滞、体重増加不良、小頭症、けいれん。学童期以降の遅発型では水頭症、歩行障害、けいれん、末梢神経障害、白質脳症、統合失調症。）
2. 血栓症（青年期以降の心血管血栓症、若年性脳梗塞）

#### B 検査所見

1. 血中メチオニン正常または低値：正常範囲：0.3-0.6 mg/dL (20-40  $\mu\text{mol/L}$ )
2. 高ホモシステイン血症：60  $\mu\text{mol/L}$  以上
3. 尿中ホモシチン排泄：通常は検出されない
4. メチルマロン酸排泄は認めない：通常は検出されない

#### C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

ホモシチン尿症 I 型および II 型、ビタミン B12 欠乏症、葉酸欠乏症

#### D 遺伝学的検査

1. *MTHFR* 遺伝子の両アレルに機能喪失型変異を認める

#### <診断のカテゴリー>

乳幼児期および学童期以降遅発型の症例の場合：Cの鑑別すべき疾患を除外し、下記のいずれかを満たしたものを Definite とする。

Definite:

- ・Aのうち1項目以上及びB-1～4の全て
- ・Aのうち1項目以上及びD-1

新生児マススクリーニング（他疾患の精査過程）又は家族検索などで無症状時に発見された場合：Cの除外すべき疾患を除外し下記のいずれかを満たしたものを Definite とする。

Definite:

- ・B-1～4の全て
- ・D-1

<重症度分類>

先天性代謝異常症の重症度評価(日本先天代謝異常学会)を用いて中等度以上を対象とする。

先天性代謝異常症の重症度評価(日本先天代謝異常学会)

		点数
I	<b>薬物などの治療状況(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a	治療を要しない	0
b	対症療法のために何らかの薬物を用いた治療を継続している	1
c	疾患特異的な薬物治療が中断できない	2
d	急性発作時に呼吸管理、血液浄化を必要とする	4
II	<b>食事栄養治療の状況(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a	食事制限など特に必要がない	0
b	軽度の食事制限あるいは一時的な食事制限が必要である	1
c	特殊ミルクを継続して使用するなどの中程度の食事療法が必要である	2
d	特殊ミルクを継続して使用するなどの疾患特異的な負荷の強い(厳格な)食事療法の継続が必要である	4
e	経管栄養が必要である	4
III	<b>酵素欠損などの代謝障害に直接関連した検査(画像を含む)の所見(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a	特に異常を認めない	0
b	軽度の異常値が継続している (目安として正常範囲から 1.5SD の逸脱)	1
c	中等度以上の異常値が継続している (目安として 1.5SD から 2.0SD の逸脱)	2
d	高度の異常値が持続している (目安として 2.0SD 以上の逸脱)	3
IV	<b>現在の精神運動発達遅滞、神経症状、筋力低下についての評価(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a	異常を認めない	0
b	軽度の障害を認める (目安として、IQ70 未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害)	1
c	中程度の障害を認める (目安として、IQ50 未満や自立歩行が不可能な程度の障害)	2
d	高度の障害を認める (目安として、IQ35 未満やほぼ寝たきりの状態)	4
V	<b>現在の臓器障害に関する評価(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>	
a	肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない	0

b	肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの)	1
c	肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの)	2
d	肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である (目安として、それぞれの臓器の機能不全を認めるもの)	4
<b>VI 生活の自立・介助などの状況(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>		
a	自立した生活が可能	0
b	何らかの介助が必要	1
c	日常生活の多くで介助が必要	2
d	生命維持医療が必要	4

### 総合評価

I か VI までの各評価及び総合点をもとに最終評価を決定する。

(1) 4点の項目が1つでもある場合	重症
(2) 2点以上の項目があり、かつ加点した総点数が 6 点以上の場合	重症
(3) 加点した総点数が 3-6 点の場合	中等症
(4) 加点した総点数が 0-2 点の場合	軽症

### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

## ○ 概要

## 1. 概要

進行性家族性肝内胆汁うっ滞症(Progressive familial intrahepatic cholestasis ; PFIC)は、乳児期に発症する遺伝性の肝内胆汁うっ滞症である。常染色体劣性遺伝形式をとる疾患で原因遺伝子は現在までに PFIC1-5 の 5 病型が OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man)に登録されている。PFIC3 を除き、血清直接ビリルビン、総胆汁酸及び AST・ALT の高値、 $\gamma$ -GTP 値は正常又は軽度高値であることが特徴である。

症状はいずれも乳児期から慢性肝内胆汁うっ滞による肝脾腫や著明な癢痒感を呈して進行性の経過をとるが、PFIC1 では下痢、膵機能不全、難聴など肝外症状を合併するのに対し、PFIC2 及び PFIC4 は症状が肝に限局する一方で早期に肝不全が進行し、時に肝細胞癌を発症することが知られている。治療法は利胆剤、脂溶性ビタミン補充などの対症療法が主体で、保存的治療の無効例は肝移植の適応となる。移植後の経過は肝外症状の有無により異なる。PFIC3-5 は日本人では発症が極めて稀である。

## 2. 原因

PFIC1 の原因遺伝子は *ATP8B1* であり、type IV P-type ATPase subfamily の FIC1 (familial intrahepatic cholestasis 1) 蛋白をコードする。FIC1 蛋白の異常により、肝細胞、小腸細胞において胆汁酸代謝にかかわる核内受容体 FXR (Farnesoid X receptor) の発現を低下させる。肝での FXR の低下は、胆汁酸トランスポーターである BSEP (bile salt export pump) の発現低下を引き起こし、胆汁分泌を妨げる。PFIC2 の原因遺伝子は *ABCB11* であり、BSEP (bile salt export pump) 蛋白をコードする。BSEP は肝細胞の毛細胆管膜に発現し、一次胆汁酸を毛細胆管腔に分泌させる。BSEP の異常では、肝細胞から胆管内に胆汁酸を分泌できず、胆汁酸が蓄積し、巨細胞性肝炎、胆汁うっ滞をきたす。PFIC3 の原因遺伝子は *ABCB4* であり、MDR3 (multi drug resistance 3 P-glycoprotein) 蛋白をコードする。MDR3 蛋白の異常により、胆汁中のリン脂質が不足し、胆汁酸とのミセル形成ができなくなり、胆汁酸の界面活性作用により胆管上皮や胆管細胞の障害を来す。PFIC4 の原因遺伝子は *TJP2* 遺伝子であり、タイトジャンクション蛋白 TJP2 をコードし、TJP2 欠損により毛細胆管の構造異常から PFIC が発症する。PFIC5 の原因遺伝子は *NR1H4* 遺伝子であり、FXR をコードし、FXR 欠損により PFIC が発症する。

## 3. 症状

PFIC1 は、乳児期から遷延性黄疸として発症し、成長障害、肝不全へと進行する。また肝脾腫、著明な癢痒感を呈する。その他、低身長、特異的指趾(stubby fingers)を呈する。FIC1 は肝臓のほか、腎臓、小腸、膵臓、蝸牛有毛細胞、膀胱、胃でも発現しているため、胆汁うっ滞性肝障害とともに、肝外症状として下痢や膵炎、難聴をきたすこともある。血液検査では直接ビリルビン、総胆汁酸及び AST/ALT の高値を呈するが、血清コレステロール、 $\gamma$ -GTP 値は上昇しない。肝組織では、胆汁うっ滞が小葉間胆管よりも毛細胆管で見られることが特徴である。電子顕微鏡では毛細胆管内に Byler's bile と呼ばれる粗雑な胆汁の顆粒が認められる(PFIC2 では胆汁は無構造である)。間欠的に症状を呈する軽症型の存在が知られ、良性反復性肝内胆汁うっ滞症 (benign recurrent intrahepatic cholestasis; BRIC) 1 型と呼ばれているが、遺伝子変異と疾患の重症度の相関は知られていない。

PFIC2 において原因となる BSEP は肝細胞にのみ発現し肝外症状を来さないが、肝不全への進行は早く、若年の内に肝細胞癌を発症する例もある。血液検査では、直接ビリルビン、総胆汁酸及び AST・ALT の高値を呈するが、 $\gamma$ -GTP 値は上昇しない。肝組織では、巨細胞性肝炎が特徴的とされるが、全例で認められるものではない。また早期より肝硬変像を呈する。PFIC1 と同様に、間欠的に症状を呈する軽症型の存在が知られ、良性反復性肝内胆汁うっ滞症 2 型 (BRIC2) が存在する。

PFIC3 は乳児期に遷延性黄疸で発症するものから妊娠中に胆石症などで発症する例まで様々である。PFIC3 では  $\gamma$ -GTP 値も高値を示す。PFIC4、PFIC5 とも非常に稀であるが国内において患者が確認されている。

#### 4. 治療法

治療としてはいずれも、ウルソデオキシコール酸、フェノバルビタールの内服と脂溶性ビタミンの補充、必須脂肪酸強化 MCT フォーミュラ (MCT ミルク) が用いられている。ウルソデオキシコール酸は、肝障害予防目的で初期の段階で全ての患児に使用される。また、リファンピシンも一時的に有効であることが多い。瘻瘻の軽減や病気の進行を遅らせる目的で外胆汁瘻造設術を施行する場合がある。最終的には肝移植の適応となるが、PFIC2 では根治的であるが、PFIC1 では肝移植施行後も小腸吸収不全は解消せず、さらに下痢の悪化やグラフト肝が脂肪肝となるなど必ずしも術後の QOL は良くない。また、肝移植後の PFIC2 において“再発”の報告があり、これはレシipientの BSEP に対する自己抗体の出現によるものであり、本邦でも報告されている。

#### 5. 予後

PFIC1 では、FIC1 蛋白は肝臓だけでなく腸管など多臓器に発現しているため、肝移植後に胆汁酸が排泄されるようになると、小腸において FIC1 欠損のため胆汁酸を吸収できず、大腸に多量の胆汁酸が流入することにより難治性の下痢を認め成長障害をきたす。一方、BSEP 蛋白は肝臓のみに発現しているため、PFIC2 では肝移植後の予後は再発がなければ良好である。BRIC では、無治療で自然軽快することが多いが、長期には PFIC に移行する症例の報告もあり、最近では、連続したスペクトラムと考えられている。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

約 100 人

#### 2. 発病の機構

不明(遺伝子異常が見出されているが具体的な発病機構は未解明である。)

原因遺伝子は複数あり、同定が進んでいるものの、病態は未解明である(PFIC1 は FIC1 蛋白をコードする *ATP8B1* 遺伝子、PFIC2 は胆汁酸トランスポーターである BSEP 蛋白をコードする *ABCB11* 遺伝子、PFIC3 は MDR3 をコードする *ABCB4* 遺伝子、PFIC4 はタイトジャンクション蛋白 TJP2 をコードする *TJP2* 遺伝子、PFIC5: 核内転写因子 FXR をコードする蛋白 *NR1H4* 遺伝子の変異によって発症する。)

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(対症療法のみである。重症例では肝移植が必要となる。)

#### 4. 長期の療養

必要(進行性である。)

#### 5. 診断基準

あり(小児慢性特定疾病情報センター 慢性消化器疾患 26. 告示番号 13. 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 診断の手引き 登録日:2020年8月8日 文責 日本小児栄養消化器肝臓学会)

## 6. 重症度分類

研究班作成の重症度分類で重症度2以上を対象とする。

### ○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業「小児期・移行期を含む包括的対応を要する希少難治性肝胆膵疾患の調査研究」

研究代表者 東北大学大学院医学系研究科 小児外科科学分野 教授 仁尾正記

分担研究者 近畿大学奈良病院 小児科 准教授 近藤宏樹

### <診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

#### A. 主要症状及び所見

1. 遷延する黄疸、白色便、脂肪便
2. 肝腫大

以上に加え、加齢とともに次の項目が加わる。

3. 体重増加不良、低身長
4. 著明な癢痒感
5. 鼻出血などの出血傾向、貧血

#### B. 検査所見

##### 1. 血液検査所見

直接ビリルビン値・総胆汁酸・AST・ALT が高値である。

1型(FIC1病)及び2型(BSEP病)ではAST・ALTの高値にもかかわらず $\gamma$ -GTPが正常又は軽度高値、3型(MDR3病)では $\gamma$ -GTP値は高値である。

##### 2. 肝生検で下記の所見が認められる

光学顕微鏡所見:1型では胆汁うっ滞が小葉間胆管よりも毛細胆管でみられやすい。2型では巨細胞性肝炎が特徴的であり、BSEP蛋白が免疫染色で観察されない。早期より肝硬変像を呈する。

電子顕微鏡所見:1型では Byler's bile が時に見られる。2型では胆汁は無構造。

#### C. 鑑別診断

胆道閉鎖症、アラジール症候群、シトリン欠損症、先天性胆汁酸代謝異常症、新生児ヘモクロマトーシス、ニーマンピック病C型、新生児硬化性胆管炎、ミトコンドリア肝症、ductal plate malformation などの発生異常、内分泌疾患又は染色体疾患。

#### D. 遺伝学的検査

1. *ATP8B1*(1型)、*ABCB11*(2型)、*ABCB4*(3型)、*TJP2*(4型)、*NR1H4*(5型)遺伝子に変異を認める。これらのほか、*MYO5B* 遺伝子の変異(その他の型)も原因遺伝子に含める。



### <診断のカテゴリー>

Definite:A-1及びA-2を満たし、A-3、A-4又はA-5のいずれかを満たし、D. 遺伝学的検査で異常を認めるもの

Probable:A-1及びA-2を満たし、A-3、A-4又はA-5のいずれかを満たし、B-1及びB-2を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外し、D. 遺伝学的検査で異常を認めない又は遺伝学的検査未実施のもの

Possible:A-1及びA-2を満たし、A-3、A-4又はA-5のいずれかを満たし、B-1又はB-2を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

### <重症度分類>

診断基準を満たすものについて、以下のように分類し、重症度2以上を対象とする。

重症度分類は、以下の重症度判定項目により判定する。

#### 【重症度判定項目】

##### 1. 胆汁うっ滞の状態

1+. 持続的な顕性黄疸を認めるもの。

##### 2. 易出血性

1+. 出血傾向、貧血のうち一つ又は複数を認めるが、治療を要しない。

2+. 出血傾向、貧血のうち治療を必要とするものを一つ又は複数を認める。

3+. 治療に抵抗し、対症療法として輸血を要する。

##### 3. 皮膚癢痒(白取の痒み重症度基準値のスコア)

1+. 下記表の1程度の痒み

2+. 下記表の2又は3程度の痒み

3+. 下記表の4程度の痒み

#### 皮膚癢痒(白取の痒み重症度基準値のスコア)

程度	日中の症状	夜間の症状
0 なし	ほとんど、あるいは全く痒みを感じない。	ほとんど、あるいは全く痒みを感じない。
1 軽微	時にムズムズするが、特にかかなくても我慢できる。	就寝時わずかに痒いが、特に意識してかくほどでもない。よく眠れる。
2 軽度	時には手がいき、軽くかく程度。一度おさまり、あまり気にならない。	多少、痒みはあるが、かけばおさまる。痒みのために目が覚めることはない。
3 中等度	痒くなり、人前でもかく。痒みのためにイライラし、たえずかいている。	痒くて目が覚める。ひとかきすると一応は眠れるが、無意識のうちに眠りながらかく。
4	いてもたってもいられない痒み。かいて	痒くてほとんど眠れない、しょっちゅうかいて

高度	もおさまらずますます痒くなり仕事も勉強も手につかない。	いるが、かくとますます痒みが強くなる。
----	-----------------------------	---------------------

#### 4. 成長障害

- 1+. 身長 SD スコアが-1.5SD 以下
- 2+. 身長 SD スコアが-2SD 以下
- 3+. 身長 SD スコアが-2.5SD 以下

#### 5. 肝機能障害の評価:血液データ及び症状

##### ①血液データ

- 1+. 下記表の血液検査の中等度異常が1系列のみ認められるもの。
- 2+. 下記表の血液検査の中等度異常が2系列以上認められるもの。
- 3+. 下記表の血液検査の高度異常が1系列以上認められるもの。

##### ②症状

- 1+. 下記表の腹水又は脳症を認めないもの。
- 2+. 下記表の腹水又は脳症の中等度の異常を認めるもの。
- 3+. 下記表の腹水又は脳症の高度異常を認めるもの。

検査項目/臨床所見	基準値	中等度の異常	高度異常
血清総ビリルビン (mg/dL)	0.3~1.2	2.0 以上 3.0 以下	3.0 超
血清アルブミン (g/dL)(BCG 法)	4.2~5.1	3.0 以上 3.5 以下	3.0 未満
血小板数 (万/ $\mu$ L)	13~35	5 以上 10 未満	5 未満
プロトロンビン時間 (PT)(%)	70 超~130	40 以上 70 以下	40 未満
腹水	—	腹水あり	難治性腹水あり
脳症	—	I 度	II 度以上

#### 6. 身体活動制限: performance status

- 1+. 下記表のイに該当するもの
- 2+. 下記表のウ又はエに該当するもの
- 3+. 下記表のオに該当するもの

区分	一般状態
ア	無症状で社会活動ができ、制限を受けることなく、発病前と同等にふるまえるもの。
イ	軽度の症状があり、肉体労働は制限を受けるが、歩行、軽労働や座業はできるもの。例えば、軽い家事、事務など。
ウ	歩行やみのまわりのことはできるが、時に少し介助が必要なころもあり、軽労働は出来な

	いが、日中の50%以上は起居しているもの。
エ	身のまわりのある程度のことではできるが、しばしば介助が必要で、日中の50%以上は就床しており、自力では屋外への外出等がほぼ不可能となったもの。
オ	身のまわりのこともできず、常に介助を必要とし、終日就床を強いられ、活動の範囲がおむねベッド周辺に限られるもの。

#### 重症度判定

	軽快者	重症度1	重症度2	重症度3
胆汁うっ滞	－	1+	ND	ND
易出血性	－	1+	2+	3+
皮膚癢痒	－	1+	2+	3+
成長障害	－	1+	2+	3+
肝機能・血液データ	－	1+	2+	3+
肝機能・症状	－	1+	2+	3+
身体活動制限	－	1+	2+	3+

重症度判定項目の中で最も症状の重い項目を該当重症度とする。

胆汁うっ滞については、あれば重症度1以上。重症度2以上かどうかは他の6項目の状態によって決定され、必ずしも胆汁うっ滞の存在は必要とはしない。

#### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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