

### <予後>

両型のTSH受容体異常症とも予後はそれほど悪くはない。特にクレチン症で発症した例では、的確な甲状腺ホルモンの補充療法により健常人と同じ生活が可能である。

### <今後の展望>

TSH受容体遺伝子解析が容易になれば、今後軽症例が多く見出される可能性が強い。抗甲状腺自己抗体陰性の持続性高TSH血症を積極的に検索してゆく必要がある。

<疾患番号> 52  
<疾患名> 甲状腺ホルモン不応症  
resistance to thyroid hormone

<Key word>  
受容体異常症 不適切TSH分泌状態 常染色体優性遺伝 甲状腺ホルモン受容体 $\beta$

#### <概念と症状>

甲状腺ホルモン不応症 (resistance to thyroid hormone; RTH) とは、甲状腺ホルモンの作用機構上の異常のため、標的組織において甲状腺ホルモンが充分作用効果を発揮できない症候群で、血中甲状腺ホルモンの高値にもかかわらず下垂体からのTSHの分泌が抑制されない不適切TSH分泌状態 (syndrome of inappropriate secretion of TSH; SITSH) が特徴的である。血中甲状腺ホルモンレベルは高値でも、バセドウ病やTSH産生下垂体腫瘍患者と違い明らかな甲状腺中毒症状は見られない。軽度のびまん性甲状腺腫大を認めるが、バセドウ病眼症はない。重篤例では、小児科の甲状腺ホルモン作用の欠乏のため低身長、感音性難聴、骨発達不全を伴うこともあるが、知的障害は顕著でない。甲状腺ホルモンに対する不応性の強さが臓器間で異なるため、機能低下と機能亢進症状が混在して認められることがあり、頻脈はよく見られる(80~90%)。また、小児では多動、注意散漫といった精神身体活動性の亢進を見ることが多い。

#### <疫学統計>

RTHは、1967年 Refetoffらによって初めて報告され、これまでに世界中で600例以上の存在が知られている。大部分が家族性で常染色体優性遺伝形式を示すが、散発例 (de novoの異常) も10%ほど存在する。発症頻度を出生5万人に一人と推測している報告もある。発症頻度に男女差はない。150以上のRTH家系に甲状腺ホルモン受容体 (thyroid hormone receptor; TR)  $\beta$  遺伝子の点突然変異が発見されており、ホモ接合体の2例を除き他は全てヘテロ接合体である。ホモ接合体異常の1例はRefetoffらによって発見されたRTH第1号症例で、TR $\beta$ をコードする両側の対立遺伝子を欠損していた。他の1例は両側の対立遺伝子に点突然変異が見られたもので、臨床的にきわめて重篤であった。

#### <病因・病態>

ヒトの機能的TRには $\alpha 1$ と $\beta$ があり細胞レベルの比較では両者に本質的な差はないが、これまでRTH患者から発見された異常は全てTR $\beta$ 遺伝子であり、TR $\alpha 1$ 遺伝子異常は1例もない。したがってRTHの病因はTR $\beta$ の異常が主因と考えられるが、臨床的にはRTHと診断できる症例でTR遺伝子異常が見いだせない例も見つかっている。理論的には、TR異常以外でも作用機構上の障害があれば同じ臨床像を呈することになり、今後コアクチベーターなどのTR以外の転写因子の異常による症例が見つかる可能性がある。RTHからTR $\alpha 1$ 遺伝子異常が見出されない理由は未解決である。

TR $\beta$ 遺伝子欠損のヘテロ接合体は臨床的に全く正常であることから、TR量が半減するだけではRTHとならない。一方RTH患者の大部分を占めるヘテロ接合体では、異常TR $\beta$ と正常TR $\beta$ が等量ずつ発現しているにもかかわらず不応性を引き起こす。このことから、異常TRは正常TRの機能を積極的に抑制するドミナントネガティブ作用を発揮していると考えられる。RTHで発見される異常TR $\beta$ はDNA結合能やコレプレッサー結合能は保存されているが、①T3結合能の低下、②甲状腺ホルモン作用を発揮する際に重要な他の転写因子 (コアクチベーター等) との相互作用の異常、などの特徴を有している。ドミナントネガティブ作用の機序として、異常TRによるT3標的遺伝子上のT3応答領域の占拠や、T3応答領域でのコレプレッサーなどの転写補助因子との強固な結合が想定されている。

## <診断>

- ①抗T<sub>3</sub>、抗T<sub>4</sub>抗体を除外した後に、血中遊離T<sub>4</sub>、遊離T<sub>3</sub>が高値であるにもかかわらず全身の代謝状態がそれに合致しないことを確認する。
- ②抗TSH抗体を除外した後に、血中遊離甲状腺ホルモンに不相応なTSH分泌（SITSH）を確認する。同時に下垂体CT、MRIにてTSH産生腫瘍を除外する。
- ③甲状腺ホルモン（T<sub>3</sub>）投与に対する末梢組織のT<sub>3</sub>反応性を確認する。T<sub>3</sub>を段階的に漸増投与し、体重、睡眠時脈拍数、血中コレステロール、アルカリフォスファターゼ、性ホルモン結合グロブリン、フェリチン、尿中デオキシピリジノリンなど、末梢組織におけるT<sub>3</sub>作用の指標の変化が乏しいことを証明する。
- ④甲状腺ホルモンに投与するTSH分泌のT<sub>3</sub>不応性を確認する。T<sub>3</sub>投与前後でTRH負荷試験を行い、T<sub>3</sub>によるTSH分泌抑制が不完全であることを証明する。

以上の4項目を満たすものはRTHである。従来RTHは、その臨床症状から全身型と下垂体型に区分されていたが、病因的には同一であり、その鑑別にとらわれる必要はない。また、RTH全てがTR遺伝子異常によるものではないので、RTHはあくまで臨床的所見から診断しTR遺伝子異常は必ずしも診断上の必須条件ではない。

## <治療>

多くのRTH症例は、上昇した甲状腺ホルモンによって代謝状態が正常に保たれており、特別な治療を必要としない。バセドウ病と誤診して誤った治療をしないことが大切である。様に出発育障害を認める場合や何らかの原因で甲状腺の予備能が低下しており機能低下症を示す場合には、甲状腺ホルモンの補充が必要となる。甲状腺ホルモンの投与量は、血中TSHレベルの正常化や末梢組織の代謝状態を反映する幾つかのマーカーを指標に決定する。動悸、手指振戦、精神不安などの甲状腺機能亢進症状を訴える症例には、βブロッカーや抗不安薬で症状の改善をはかる。また、末梢代謝の著しい症例では、TSH分泌を抑制し甲状腺ホルモン値を下げる必要がある。T<sub>3</sub>誘導体のtriiodothyroacetic acid (TRIAc)は、T<sub>3</sub>に比べTR $\alpha$ 1よりTR $\beta$ に対する親和性が高く、下垂体と肝臓に主として働くこと、代謝が早いことなどから、末梢組織で甲状腺ホルモン様作用の亢進を示すことなくTSH分泌を低下させたとする報告がある。

## <予後>

RTHは、最初の報告より歴史が浅く十分な長期経過観察がなされていないことと、疾患発見までに種々の治療が施されることが多いため、正確な自然経過、予後は明かでない。しかし、現在までの報告では、思春期に到達する年齢は正常人と差が無く、妊孕能の低下も生じないと言われている。また、悪性腫瘍の発生頻度が有意に高くなるという報告も今のところない。

## <今後の展望>

RTHの大部分の症例は先天性のTR $\beta$ 遺伝子異常によるが、今後、TRとヘテロダイマーを形成するレチノイドエックス受容体やTRの転写共役蛋白であるコアクチベーター、コレプレッサーの異常による症例が見つかる可能性がある。TR $\alpha$ 1異常がRTH症例で見出されない理由も明らかになる。また、治療に関して、下垂体からの不適切なTSH分泌を抑制するためのTR $\beta$ 2特異的アゴニストなどの新たな創薬が期待される。

<疾患番号> 53  
<疾患名> 再生不良性貧血  
aplastic anemia

<Key word>

骨髄不全 汎血球減少 骨髄低形成 Fanconi貧血 FANC遺伝子  
細胞障害性Tリンパ球 肝炎ウィルス 免疫抑制療法 抗胸腺細胞グロブリン  
シクロスポリン サイトカイン 造血細胞移植 再生不良性貧血-PNH症候群

<概念と症状>

骨髄低形成が原因で汎血球減少をきたす骨髄不全症の一つである。先天性にFanconi貧血があり、後天性に特発性と薬物・放射線、肝炎などに続発するものなどがある。症状は貧血、好中球減少による易感染症、血小板減少による出血症状が中心である。

<疫学統計>

1993年（平成5）年度全国調査で年間有病者数は7,600人（果）、時点推計有病者数は5,044（95%信頼区間4,358～5,731）、年間罹患数2,556人、男/女=2/3である。1981年（昭和56）年度調査での年間有病者数は4,900～6,200人とされ1972年（昭和47年）の推計年間罹患数は1,100～1,350人とされている。

年齢分布は15～19歳、70～74歳の二峰性で40歳まで性差はなく、それ以上で女性に多い成績であった。1999年（平成11年）度～2001年（平成13年）度に全国から班長宛に登録された臨床調査個人票は総数が8,286件に達した。（果）

<病因・病態>

造血幹細胞を抑制する細胞障害性Tリンパ球の出現（果）がみられる。

先天性のFanconi貧血は8群に分類され、それぞれ異なる遺伝子異常が証明（果）された。肝炎後の原因ウィルスはまだ同定されていない。

<診断>

研究班が提案する診断基準があり、定期的に点検改訂されてきた。

診断には専門医による診断が必要である。

<予後>

軽症と中等症では、蛋白同化ステロイドまたは抗胸腺細胞グロブリン（ATG）投与に60～80%（果）の患者が反応し、長期生存する。重症では同胞からの骨髄移植で約80%の長期生存が得られ（果）、免疫抑制療法では約50～70%（果）の長期生存が得られる。

非血縁者からの骨髄移植の予後は15歳以下では同胞からの骨髄移植のそれとほぼ同じであるが、それ以上では予後はそれほど改善しない。

抗胸腺細胞グロブリンとシクロスポリンによる免疫抑制療法の前方視研究（新）で12週までの有効率約80%（果）が得られたが、G-CSF製剤併用による差はなかった。

<今後の展望>

免疫抑制療法に不応または再燃例への免疫抑制療法の反復実施の評価、免疫抑制療法に不応例へのダイナゾールの有効性評価、サイトカイン療法の位置づけと評価、骨髄移植の適応拡大、障害性抑制Tリンパ球の本態の解明、免疫抑制療法の反応予測因子、PNHタイプ血球の出現意義、肝炎ウィルスの同定、Fanconi貧血の分子病態の解明と治療介入への検討など、具体的な課題が山積している。

<疾患番号> 54-1

<疾患名> 自己免疫性溶血性貧血  
autoimmune hemolytic anemia (AIHA)

<Key word>

温式AIHA 冷式AIHA Coombs試験 Coombs陰性AIHA 赤血球結合IgG  
自己抗原 Rhポリペプチド 副腎皮質ステロイド薬 摘脾術 免疫抑制薬  
長期予後 自然歴

<概念と症状>

抗赤血球自己抗体の出現による溶血性貧血で、温式抗体によるAIHAおよび冷式抗体による寒冷凝集素症(cold agglutinin disease、CAD)と発作性寒冷ヘモグロビン尿症(paroxysmal cold hemoglobinuria、PCH)がある。温式は血管外溶血、冷式は血管内溶血が多い。他に基礎疾患を持つ続発性と原因不明の特発性があり、経過も急激で一過性から慢性遷延性まで区々である。溶血性貧血に共通する症状を示し、Coombs試験が陽性である。

<疫学統計>

推計受療患者数は1,500人(1,300~1,700人)(果)(1998年(平成10年)度全国疫学調査(大野班))

大多数は温式AIHA(果)

<病因・病態>

自己抗体の出現・産生機序は依然不明であるが多様な要因が関与する。自己抗体の対応抗原は病型ごとに特徴がある。温式AIHAではRhポリペプチドとバンド3蛋白の関与が濃厚(果)である。

<診断>

研究班の診断基準がある。

一般医でも診断可能であるが、治療を含めて専門医が行うのがよい。

<予後>

10年生存率は特発性で74%、続発性で45%(果)

長期生存の75%は軽作業~正常生活可能(果)

<今後の展望>

症例が少ないため、全国的な症例登録体制が望まれる。標準的な治療計画で管理され患者の経過はほぼ把握されたので、それに不応の患者や例外的な患者への対応や治療法の評価が必要である。病因・病態発生に関する研究の一層の推進と共に、今後は重症難治症例に対する造血細胞移植療法も考慮されるであろう。

<疾患番号>

54-2

<疾患名>

発作性夜間ヘモグロビン尿症

paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH)

<Key word>

血管内溶血 補体感受性 幹細胞異常 骨髄低形成 PIG-A遺伝子異常  
GPIアンカー 再不貧-PNH症候群 汎血球減少 骨髄移植 遺伝子治療

<概念と症状>

赤血球の補体感受性亢進による血管内溶血と汎血球減少を特徴とする幹細胞異常による後天性クローン性造血異常である。溶血は発作性または持続性におこり、深部静脈血栓症を併発しやすい。病気は緩除に経過し進行する。再生不良性貧血の経過中にも移行がみられ、再生不良性貧血-PNH症候群と呼ぶ。

<疫学統計>

1998年（平成10年）度調査（大野班）では、溶血性貧血全体の受療者数は2,600人（95%信頼区間2,300～2,900人）（果）であり、うちAIHAは1,500人（1,300～1,700人）、PNHは430人（380～490人）（果）。

<病因・病態>

幹細胞で後天性にPIG-A遺伝子異常（果）がおこり、変異を持つ異常クローンが拡大し（果）、正常なクローンが減少する。変異によってグリコシルホスファチジルイノシトール（GPI）アンカー分子の産生が障害され、そのため補体制御蛋白を欠く血球が産生される。赤血球は補体感受性が亢進し、発作性又は持続性に血管内で溶血する。骨髄は徐々に低形成となり汎血球減少が強くなる。遺伝子異常の原因と変異幹細胞クローンの拡大機序は明らかでない。

<診断>

班による診断基準1990年（平成2年）度があるが、CD55（DAF）とCD59欠損細胞の検出を組み入れた改訂が必要（果）である。班による溶血性貧血の診断基準を満たし、次いでPNHの診断基準を満たす場合に診断される。現行の基準では補体感受性赤血球の検出に、Ham試験（酸性化溶血試験）、蔗糖溶血試験、砂糖水試験などでの陽性結果が必要。新しい鋭敏な方法としてフローサイトメトリによるCD55、CD59欠損血球の証明が行われる（果）。

<予後>

2000年（平成12年）度の調査成績では、発症／診断からの平均生存期間は32年であり（果）、平成元年の成績の25年以上と著差はなく、米国白人より長かった。死因は汎血球減少の進行による出血と感染が多く、深部静脈血栓症も死因となる。ときに骨髄異型性症候群（MDS）や急性白血病への移行（果）がある。

<今後の展望>

1999年（平成11年）度からの日米共同比較研究（果）を契機として、国際協力による患者登録体制（果）の確立が企図されており、検討を進めている。これにより人種間での臨床像の比較が可能となり、また新しい治療法開発のための共同研究の場としても有用である。

<疾患番号> 55  
<疾患名> 不応性貧血 (骨髄異形成症候群)  
refractory anemia (myelodysplastic syndrome)

<Key word>

汎血球減少 造血幹細胞 骨髄異形成 白血病化 造血細胞移植  
顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) 免疫抑制療法 染色体異常 遺伝子異変  
病像移行 分化誘導療法 FAB分類 WHO分類

<概念と症状>

造血幹細胞が種々な遺伝子異常をきたし、量的及び質的異常によって骨髄不全がもたらされるクローン性疾患である。無効造血の亢進と血球の形態異常を特徴とする。急性白血病への移行傾向を示す。症状は血球減少によるもので、貧血症状、易感染症、出血症状が主体であり、しばしば免疫異常も伴う。芽球増加を伴わない病型 (RAとRARS) を低リスク群、芽球増加を認める病型 (RAEB、RAEB-T、CMML) を高リスク群として分類することもある。

<疫学統計>

1991年 (平成3年) 度全国疫学調査 (野村班) では推計有病者数は3,000人、年間調整罹患率は10万対2.69 (男3.37 女2.13) である。

病型分布は不応性貧血 (RA) は1,500人 (50%)、鉄芽球性貧血 (RARS) は250人 (8%)、RAEBは550人 (18%)、RAEB-Tは450人 (15%)、CMMLは150人 (5%)、その他100人 (3%) である。1998年 (平成10年) 度の推計受療患者数は7,100人 (95%信頼区間6,100~8,100) で (果)、男女比は1/0.66であり70代にピークがあり、また70%の患者は50歳以上である。(大野班)

<病因・病態>

造血幹細胞に生ずる遺伝子異変が原因と考えられるが、まだその本質的解明には至っていない。変異幹細胞クローンが増殖優位性を獲得して正常幹細胞を排除して骨髄が置き換えられる。高率に染色体異常が認められ、癌遺伝子の変異やがん抑制遺伝子の欠失など様々な遺伝子異常 (果) がみられる。経過と共に幼若芽球の増加する病態に移行しやすく、高率に白血病化する。血球は形態異常とともに機能異常を示すことが重要な特徴である。

<診断>

研究班の診断基準があるが、国際的にも新しい病型分類 (果) が提出されており、我が国における適切な分類に対応した診断基準が必要になると考えられ、改定のための検討を進めている。診断及び亜病型の診断には専門医による判定が必要である。予後予測のためのスコアリング法が国際的に本班研究者も参加して提唱され、治療法の選択に利用されている。

<予後>

不応性貧血 (MDS) の予後は依然として不良であり、有意の改善はない。(果)

低リスク群の平均生存期間は約4年、白血病化は20~27%である。

高リスク群の平均生存期間は10~16か月、白血病化率は76~80%である。

<今後の展望>

本疾患は白血病発生の分子機序を探るためのモデル疾患ともされており、多面的なアプローチによる検討が必須である。本班においても分子遺伝生物学的な研究が精力的に進められている。高リスク群に対するミニ移植 (新) が検討されている。薬物療法として低リスク病型に対する免疫抑制療法 (新) と、分化誘導効果を期待したビタミンK2とビタミンD3の併用療法 (新) の評価研究も行っている。

<疾患番号> 56  
<疾患名> **骨髓線維症**  
**myelofibrosis**

<Key word>

慢性骨髓増殖性疾患 肝脾腫 髓外造血 白赤芽球症 涙滴赤血球  
白血病化 巨核芽球性白血病

<概念と症状>

骨髓に広範な線維化が起こる病態が骨髓線維症である。原因不明の原発性骨髓線維症を研究対象としている。骨髓の線維化と共に肝脾に髓外造血がみられ、血液中に幼若な顆粒球と赤芽球が出現し（白赤芽球症）、涙滴赤血球を認めるのが特徴である。慢性の症状は、緩徐に進行する骨髓不全による汎血球減少と増大する肝脾腫によるほか、発熱、痛風などを見る。急性型は急性白血病の病像に近い。

<疫学統計>

1998年（平成10年）度調査で、推定受療患者数は660人（95%信頼区間570～750人）（果）であった。男女比は1：0.83。発症は10～80歳に及び60歳代にピークがあり、平均60歳である。

<病因・病態>

造血幹細胞異常によるクローン性疾患であるが、原因は不明である。骨髓の線維化は線維芽細胞の反応性増殖による。慢性骨髓線維症の30～40%に染色体異常を認める。急性型は救世巨核芽救世白血病(M7)との関連が深い。

<診断>

班による診断基準が作成されている。  
予後判定因子が分析されている。  
診断・治療は専門医によってなされるのが望ましい。

<予後>

根本療法はなく、支持療法や合併症に対する治療が中心である。班では造血の刺激による血球減少の改善を期待してダナゾールの評価を治療研究（新）として進めている。慢性骨髓線維症の平均生存期間は約10年（果）であるが、数十年の長期生存例もある。5～10%の例で白血病化がみられる。急性型は1年以内に死亡する。一部の症例で骨髓移植（新）が試みられているが長期成績は不明である。

<今後の展望>

幹細胞異常の本態はまだ不明であり、特異的な治療法も暗中模索の状態にある。他の難病と同様に分子レベルの解明が待たれる。治療法としての骨髓移植が行われ比較的予後が良好なので、適応条件によっては治療法として期待できる。



<疾患番号> 57

<疾患名> 特発性血栓症  
idiopathic thrombosis

<Key word>

thrombophilia アンチトロンピン プロテインC プロテインS  
抗リン脂質抗体

<概念と症状>

特発性血栓症は、血栓塞栓症の発症が先天性もしくは後天性の血栓塞栓形成素因に起因すると考えられ、それを特定し得ないものと定義される。血栓塞栓形成素因により血栓塞栓症を多発する病態はthrombophilia（栓友病）とも呼ばれ、これは止血機構の異常により出血症状を呈するhemophilia（血友病）の対義語と理解される。若い年齢で血栓症が起こる、何度も血栓症を繰り返す、近親者の中に血栓症が非常に多い、軽い誘因で血栓症が起こるなどの症状を呈する。

<疫学統計>

代表的な先天性血栓塞栓形成素因であるアンチトロンピン欠損症、プロテインC欠損症に関し、一般人口における発症頻度はそれぞれ1：2,000～5,000及び1：1,500（優性型）と報告される。また、若年発症の血栓症の約15%はこれらの疾患並びにプロテインS欠損症によると報告される。これらの成績は特発性血栓症の範疇に入る疾患が少なくないことを推測させ、今後の詳細な疫学調査結果が待たれる。最近の国立循環器病センターの研究から、プロテインC、S、アンチトロンピンの各欠乏症のヘテロ接合体は合わせて日本に100万人程度存在すると推定された。しかしこれらの全員が特発性血栓症を発症するものではない。特発性血栓症そのものの頻度は不詳である。

<病因・病態>

血栓塞栓形成制御には、活性化凝固因子に対する血漿阻害因子、血管内皮細胞において産出されるPGI<sub>2</sub>やトロンボモデュリン、外因系血液凝固阻害因子（TFPI）など多くの因子が関与すると考えられる。これら諸因子の先天性欠損により抗血栓性が低下し血栓塞栓症が発症すると考えられる。アンチトロンピンはトロンピン、活性化凝固第X因子などに対する生理的阻害因子である。一方プロテインC（PC）は血管内皮細胞上のトロンピン・TM複合体により活性化され、プロテインSを補酵素として活性化凝固第V及びⅧ因子を阻害する。これらの欠損、分子異常症において血栓塞栓症が発症することは、推計学的にも裏付けられ一般的に広く受け入れられている。活性化PC抵抗性は近年明らかにされた先天性素因である。一方、ヘパリン・コファクターⅡ、プラスミノゲン、ヒスチジン・リッチ・グリコプロテインは血栓形成制御機序に関与し、その欠損症によると考えられる血栓塞栓症が報告されるが、その関連は強いものではなく先天性血栓塞栓形成素因として異論がある。

<診断>

特発性血栓症は、その特徴的な臨床所見により血栓塞栓形成素因の存在が疑われるが確定し得ないものである。しかし血栓形成機序の解明に伴い、今後病因が明らかにされるものと期待される。

### <予後>

特発性血栓症の発症の背景をなす血栓塞栓形成素因は不均一なものと考えられ、素因により予後も異なるものと考えられる。アンチトロンピン、PC、PSなどの先天性欠損症の予後調査において、動脈並びに静脈系の複数の血栓症に罹患し、これらが反復することが明らかにされ、抗凝固療法の継続の必要性が認められる。ときに致死的な血栓塞栓症を発症するため、とりわけ誘因の存在するハイリスク期における有効な予防が予後を改善する上で重要である。

### <今後の展望>

特発性血栓症は単一の原因で引き起こされるものではなく、いくつかの要因が複合して発症する。このような危険因子どうしの相互作用を明らかにすることにより、特発性血栓症発症のメカニズムの理解が進み、予知や予防の基盤が形成できるものとする。

<疾患番号> 58

<疾患名> 血栓性血小板減少性紫斑病  
thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)

<Key word>

ADAMTS-13 血小板減少 溶血性貧血 腎機能障害 動揺性精神神経症状  
発熱

<概念と症状>

血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) は、血小板減少、細小血管障害性溶血性貧血、発熱、動揺性精神神経症状、腎機能障害を古典的5徴候とする疾患である。全く基礎疾患を持たない特発性が多いが、チクロピジンなどの薬物、造血幹細胞移植、膠原病、HIVなどの感染症、妊娠などに合併するものが知られている。血小板減少、溶血性貧血、急性腎不全を3徴候とする溶血性尿毒症症候群 (HUS) との鑑別が困難であることが多い。先天性と後天性のTTPが存在するが、先天性TTPはUpshaw-Schulman症候群 (USS) と呼ばれている。

<疫学統計>

発生頻度の詳細は不明であるが、0.0004%や100万人に1人程度との報告がある。しかし、我々がADAMTS-13活性をもとに集計している結果では、上記の発生頻度よりはるかに多いものと予想される。発症年齢は、新生児から高齢者まで幅広いが、10代から40代、特に30代の比較的若年者に多く認められる傾向がある。また、男女比では2:3でやや女性に多い。

<病因・病態>

TTPの病因として、ADAMTS-13活性の低下が明らかになった。ADAMTS-13は、von Willebrand因子 (VWF) を切断する酵素である。血管内皮細胞で産生されて間もないVWFは非常に大きな分子量の超高分子量VWFマルチマーとよばれ比活性が高く、細小動脈などの高いずり応力が生じる状態にさらされると活性化され血小板凝集を引き起こすと考えられている。先天性のTTPは、遺伝的にこの酵素活性が欠損しており、後天性のTTPはこの酵素に対するIgG型の自己抗体が産生されることが明かとなった。しかし、造血幹細胞移植後や悪性腫瘍に合併したTTPでは、ADAMTS-13活性が低下していないものが多く、他の機序の存在が予想されている。

<診断>

古典的5徴候がそろえば診断は容易であるが、血小板減少、溶血性貧血のみしか症状を認めない症例もあるため、ADAMTS-13活性測定とインヒビターの検索は必須の検査である。鑑別すべき疾患としてHUSが存在するが、臨床的には鑑別は困難な場合が多い。また、手術後等で血小板減少を認める場合などには、安易にDICと診断されることが多く注意を要する。

<予後>

TTPは未治療であれば、90%以上の死亡率であるが、近年血漿交換や血漿輸注が行われるようになり、死亡率は10~20%までに低下した。これらの治療で一旦寛解となっても、再発する症例が多い。

<今後の展望>

我々の検討により、USSは遺伝的なADAMTS-13欠損であること、後天性では特発性、薬剤性、妊娠合併TTPでは、造血幹細胞移植後、悪性腫瘍合併TTPにおける病因の解明が期待される。

<疾患番号>

59

<疾患名>

特発性血小板減少性紫斑病

idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP)

<Key word>

血小板減少  
網内系細胞

出血症状

血小板破壊

免疫学的機序

血小板膜蛋白抗原

抗体

<概念と症状>

明らかな基礎疾患や原因の認められない後天性の血小板破壊が亢進することによる血小板減少症で、臨床症状として紫斑を始めとする種々の出血症状を来す疾患である。経過から6か月以内に寛解となる急性型と遷延する慢性型があるが一般には慢性型を指す。また赤血球、白血球系には本質的に異常を認めない。

<疫学統計>

1996年（平成8年）度の医療費受給者数累計は26,233名である。人口10万人当たり有病者数は、15.5人となる。急性型は小児に多く慢性型は成人に多い。急性型は男女差はない。慢性型は1:3と女性に多い。慢性型の発症年齢は20～30歳代、40～50歳代の2つのピークが認められていたが最近では20～30歳代のピークが減少し40歳以降に大きなピークが認められつつある。

<病因・病態>

一般に急性、慢性を問わず免疫学的機序により血小板破壊が破壊される結果としての血小板減少症である。自己抗体として血小板膜糖蛋白であるGPⅡb/Ⅲa、GPⅠb/Ⅸ、GPⅤ、GPⅥ、GPⅠa/Ⅱa等各種血小板機能に関わり合うレセプターが同定され、これらに対する抗体が血小板減少を引き起こす。この中でGPⅡb/Ⅲa、GPⅠb/Ⅸに対する抗体が主である。これら抗体が血小板に結合し（PAIgG）、Fcレセプター、C3レセプターを介して網内系細胞（マクロファージ）に貪食破壊されたり、補体活性化を介して血管内破壊を受けたり、ADCCの系を介して血小板が破壊され血小板減少が生じる。通常血小板産生系には異常は認められず、顆粒球、赤血球系産生は正常である。

<診断>

紫斑、皮下出血、粘膜出血（鼻出血、歯肉出血、月経過多など）を始めとする各種出血症状。

血小板減少（10万/μl以下）、白血球、赤血球は数、形態とも原則として正常。

抗血小板抗原特異抗体の検出。他の血小板減少疾患の除外が可能。

骨髄巨核球数正常、増加し形態異常なし。

<予後>

急性型では予後は良好で約20%が遷延し慢性型となる。脳出血などの死亡例は1.3%。

慢性型では43%が治癒し残りは血小板減少が持続し何らかの出血症状を示し、治療ないし観察が必要である。長期観察による死亡率は6.4%であるが出血が原因の死亡は少なく多くは悪性腫瘍や感染症が主たる死因である。出血による死亡の減少は治療管理体制の進歩によるものである。

<今後の展望>

病因に基づいた、特異性の高い診断基準の確率。ピロリ除去療法を含めた治療ガイドラインの作成。難治性ITPの治療法の確立。自己抗体産生経路遮断療法によるITP根治の可能性を検討する。

<疾患番号> 60  
<疾患名> IgA腎症  
IgA nephropathy

<Key word>

尿蛋白 顕微鏡的血尿 肉眼的血尿 上気道炎 腎生検 ステロイド療法  
半月体 メサングウム増殖性腎炎

<概念と症状>

免疫染色にてメサングウム領域へのIgAの優位な沈着を認めることを特徴としている。光顕的には巣状～びまん性メサングウム増殖性腎炎を基本とし、これに種々の程度のポウマン囊との癒着、毛細管壊死、小半月体形成を伴う。60～70%の症例がチャンス蛋白尿・血尿で、約10%が上気道感染直後の肉眼的血尿や急性腎炎症候群で発見される。顕微鏡的血尿は80%以上の症例に認められ、尿蛋白は約60%の症例が1g/日以下に留まる。ネフローゼ症候群に伴う浮腫は10%程度、高血圧を合併する頻度は10～30%とされる。50%の症例で血清IgAが315mg/dl以上を呈する。(果)

<疫学統計>

一次性糸球体疾患に占めるIgA腎症の割合は、北アメリカで10%、ヨーロッパでは20%、我が国を含めてアジア・太平洋地域では30～40%とされる。IgAの糸球体への沈着は剖検例の約5%程度に見られるが、尿所見を伴った腎疾患としてのIgA腎症の発生頻度は、10万人あたり25～50人とされている。

<病因・病態>

IgA腎症ではIgA特異的ヘルパーT細胞の機能亢進、IgA産生B細胞の増加、各種自己抗体の出現が報告されている。何らかの遺伝的素因を持つ固体が種々の抗原刺激を受けることで、T細胞系、B細胞系の機能異常がもたらされ、過剰に産生されたIgA抗体(多量体IgA)やIgA型免疫複合体が糸球体に沈着しIgA腎症が発症すると考えられる。また、近年IgA1ヒンジ部O結合型糖鎖不全がIgAの糸球体沈着に深く関与している可能性も考えられている。(果)

<診断>

確定診断は、腎生検でIgAが他の免疫グロブリンよりも優位にメサングウム領域にびまん性に沈着していることを免疫組織学的に証明することによる。鑑別すべき疾患として、同様の免疫染色所見を呈する紫斑病性腎炎、アルコール性肝硬変に合併する肝性糸球体硬化症、種々の慢性呼吸器疾患およびループス腎炎がある。

<予後>

確定診断後20年以上の経過観察にて本症の30～40%が末期腎不全へと進行する。進行性腎障害調査疾患研究班では、1995年に作成した全国調査のデータベースをもとに、3,409例のIgA腎症患者を対象とした2年間の前向きな予後調査を行っている。それによると、調査開始時に血清Cr値が1.67mg/dl以上であった192例では89例(46.4%)の患者が、また血清Cr値が2.5mg/dl以上であった82例では63例(76.8%)の患者が、それぞれ維持透析にされており、IgA腎症では腎機能がある程度以下まで低下すると、高率かつ短期間に末期腎不全へ進展しうることが示された(果)

### ＜今後の展望＞

クレアチニンクリアランス（Ccr）70ml/分以上かつ尿蛋白が1～2g/日で、腎生検で糸球体の急性炎症所見が主体である症例ではステロイド療法が有効である。この点は、本研究班の前向き多施設共同試験においてもCcr70ml/分以上かつ尿蛋白0.5g/日以上を呈するIgA腎症患者で証明された（果）。今後はレニン-アンジオテンシン系阻害薬や扁桃摘出術＋ステロイドパルス療法（新）の有効性の検討、さらには進行例（予後不良群）に対する治療法の開発に向けてのさらなる研究成果が期待される。

<疾患番号> 61  
<疾患名> 急速進行性糸球体腎炎  
rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN)

<Key word>  
血尿 蛋白尿 抗好中球細胞質抗体 好糸球体基底膜抗体 半月体型形成腎炎

<概念と症状>

急性あるいは潜在性に発症する肉眼的血尿、蛋白尿などの腎炎性尿所見や貧血を伴い、急速に進行する腎不全症候群である。

<疫学統計>

本疾患による1998年（平成10年）度1年間の病院受診患者は1,500人（1,300～1,600人）

<病因・病態>

本症の64%以上がpauci-immune型であり、大半が抗好中球抗体陽性である。（果）  
抗好中球抗体のサブタイプでは、MPO-ANCA型が95%以上を占める。（果）  
急速進行性腎炎の半月体型形成や腎間質病変にかかわる液性因子や転写因子の関与が確認された。（果）

<診断>

早期発見のための診断基準並びに専門医による確定診断のための診断基準が研究班により作成されている。

<治療>

全国調査の検討から本症では日和見感染のための死亡例が多いことから、免疫抑制薬の使用量を減じた治療指針が本研究班より示されている。（新）

<予後>

本症の患者の約32.6%が経過中に末期腎不全となり透析導入され、約26.9%の患者が死亡している。死亡原因の約半数が感染症によるものである。（果）

<今後の展望>

早期発見と早期治療開始による予後改善が急務である。  
新たな治療指針による治療効果の検証が必要である。  
発症原因と進展機構の解明により、根本的治療の確立が求められる。

<疾患番号> 62  
<疾患名> 難治性ネフローゼ症候群  
refractory nephrotic syndrome

<Key word>  
膜性腎症 巣状糸球体硬化 副腎皮質ステロイド 免疫抑制薬

#### <概念と症状>

ネフローゼ症候群は、わが国においては、3.5g/日以上が持続し、6.0g/dl以下の低蛋白症あるいは3.0g/dl以下の低アルブミン血症を必須条件とし、高脂血症、浮腫を呈する病態とされる。一般に一次性の症例のうち微小変化群と呼ばれるものでは副腎皮質ステロイドで完全寛解になることが多いが、それ以外では、治療に反応せず腎不全に至ることも少なくなかった。このようなものは難治性ネフローゼ症候群と定義されたが、明確ではなかったため、当研究班において、種々の治療（副腎皮質ステロイドと免疫抑制薬の併用は必須）を施行しても、6か月の治療期間に完全寛解ないし不完全寛解Ⅰ型（尿蛋白1g/日以下）に至らないものを難治性ネフローゼ症候群と定義した。実際には、6か月間同じ治療で経過をみることは現実的でないので、4～8週の時点で治療の再検討が必要である。

#### <疫学統計>

人口に対する割合を正確に検討した報告はない。ただし、1990年（平成2年）と1994年（平成6年）の当研究班の報告で、ネフローゼ症候群の10～12%が難治性との結果をえている。男女比は1.3～1.5、年齢分布では、10歳未満と50歳代に頻度が高い。（果）

#### <病因・病態>

病態についてはすでに述べたとおりである。原因疾患としては、小児では巣状糸球体硬化症、微小変化群、膜性増殖性糸球体腎炎、IgA腎症の順になるが、巣状糸球体硬化症が過半数を占めている。成人では、膜性腎症、巣状糸球体硬化症、微小変化群、膜性増殖性糸球体腎炎、IgA腎症の順であるが、膜性腎症が40%、巣状糸球体硬化症が20%を占める。（果）

#### <診断>

臨床的な診断は、既に示したとおりである。原因疾患の診断については腎生検が必須であり、その分布についても上記した。

#### <予後>

当研究班において調査した成人例の膜性腎症での腎生存率は10年で89%、15年で80%、20年で59%となっている。巣状糸球体硬化症については、10年で71%、15年で61%、20年で43.5%と低い。これらのうち、治療にて完全寛解や不完全寛解Ⅰ型となる例で腎不全に至るのはまれであるが、治療効果が低い難治例ではいずれも80%程度が腎不全となる。（果）

#### <今後の展望>

治療に関して、わが国では、とくに膜性腎症でのステロイドの有効性が示された。（果）この点は欧米との結果と異なるが、さらに、シクロスポリンやミゾリピンなどの免疫抑制薬の併用（新）が今後期待されている。しかし、まだ十分な前向き研究は行われておらず、今後の課題とされる。



<疾患番号> 63

<疾患名> 多発性嚢胞腎

autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD)

<Key word>

hereditary disease kidney disease cysticrenal disease renal failure intracranial aneurysma

<概念と症状>

遺伝性疾患で、両側の腎臓全体に大小無数の嚢胞が発生することが疾患の概念。症状には嚢胞の出血による肉眼的血尿、腎臓腫大による圧迫症状（腰背部痛、腹部膨満感）、腎機能低下・腎不全の症状・徴候（易疲労性、嘔気、頭痛、高血圧、蛋白尿）、上部尿路感染症の症状（発熱、腰痛）、などがある。

<疫学統計>

ADPKDは病院内死亡者の剖検では、300～500人に一人見出される。医療機関を受療しているADPKD患者頻度は、人口2,000～4,000人に一人である。本邦において1994年（平成6年）度に医療機関を受診していた非透析のADPKD患者は4,590人であった。（果）

<病因・病態>

ADPKDの責任遺伝子にはPKD1遺伝子（第16番染色体短腕）とPKD2遺伝子（第4番染色体長腕）がある。PKD1蛋白は、細胞細胞間あるいは細胞マトリックス間の結合、腎臓・肝臓の形態形成に関与し、PKD2蛋白は刺激伝達系に関与していると推測されている。PKD1とPKD2蛋白は細胞質内で構造的にも相互関連を有し、共同して機能している。PKD1は患者の80～90%を占め、残りがPKD2である。肺細胞のPKD遺伝子異常に加え、体細胞レベルで対立遺伝子に変異が起きることが嚢胞発生に機序として考えられている。（果）進行性の腎不全が最も重要な病態で、腎以外の臓器にも嚢胞が生じ、血管の脆弱性があるなど全身性疾患である。

<診断>

超音波・CTにより両側腎臓に無数の嚢胞を認め、家族歴があればほぼ確定診断となる。家族歴を持たない新規発症者も稀ではない。小児では、嚢胞の数が少なく正常者との区別が困難な場合もある。

<予後>

腎機能の予後：65～69歳で約50%の患者が終末期腎不全になる。（果）終末期腎不全に早い場合には10歳前後でなるが、透析導入時の平均年齢は50歳代である。腎不全に次ぐ問題は頭蓋内出血で、頻度は正常者より2～3倍高い。

<今後の展望>

遺伝子と蛋白の解明が進んでいるので、新しい治療法の開発が期待される。高血圧治療薬として、Ca拮抗薬よりARBに腎保護作用があることが判明（果）し、この知見が普及するようになりたい。2002年（平成14年）度より多発性嚢胞腎に対するイコサペント酸の効果を検討するプログラムが開始され、結果が期待される。

<疾患番号>

64

<疾患名>

肥大型心筋症

hypertrophic cardiomyopathy (HCM)

<Key word>

肥大型心筋症 突然死 左室流出路狭窄 遺伝子異変 拡張不全

<概念と症状>

原因の不明な左室（あるいは右室）肥大を呈する疾患で、典型例では非対称性中隔肥大などの不均一な肥大を示す。左室内で収縮期圧較差を生じる例や、拡張型心筋症様の病態を呈する（拡張相肥大型心筋症）も知られる。

<疫学統計>

全国推計患者数21,900人（2000年（平成12年）度厚生省特発性心筋症調査研究班、特定疾患の疫学に関する研究班合同調査）（果）

<病因・病態>

約半数に常染色体優性遺伝の家族内発症、心筋サルコメア関連蛋白をコードする遺伝子など多数の遺伝子異変。基本病態は高度の左室肥大とそれに伴う左室拡張機能障害。

<診断>

左室肥大は、心電図異常により疑診され、心エコー図法など画像診断により診断できる。鑑別診断として、高血圧性心疾患の他、心ファブリー病、アミロイドーシスなどの代謝性疾患がある。

<予後>

比較的良好。高度肥大例、若年発症例、突然死の家族歴を有する例、失神の既往例などはハイリスク群として知られ、突然死の危険性が高い。拡張相肥大型心筋症の予後は、拡張型心筋症以上に予後は不良である。

<今後の展望>

予後とQOLの改善のために、 $\beta$ 遮断薬や抗不整脈薬などの薬物療法以外にも様々な治療が行われている。左室流出路狭窄に対して心室中隔切除術、僧帽弁置換術などの外科手術に加え、経皮的な中隔心筋焼灼術や不整脈に対する高周波カテーテルアブレーション、植え込み型除細動器などがある。（新）

<疾患番号> 65  
<疾患名> 拡張型心筋症  
dilated cardiomyopathy (DCM)

<Key word>  
拡張型心筋症 ACE阻害薬  $\beta$ 遮断薬 心移植

<概念と症状>  
拡張型心筋症は特発性心筋症の中で、心筋収縮不全と左室内腔の拡張を特徴とする疾患群であり、多くの場合進行性である。

<疫学統計>  
全国推計患者数17,700人 男女比2.6、家族内発症5.2%、発症のピークは60歳代（2000年（平成12年）度厚生省特発性心筋症調査研究班、特定疾患の疫学に関する研究班合同調査）（果）

<病因・病態>  
原因不明であるが、家族歴が認められることがある。ミトコンドリアDNA、心筋 $\beta$ -ミオシン重鎖遺伝子、ジストロフィン遺伝子などの異常によって、拡張型心筋症の病態を示すことがある。

<診断>  
厚生省特発性心筋症調査研究班による診断基準がある。（1985年（昭和60年））

<予後>  
生命予後は不良だが、ACE阻害薬、 $\beta$ 遮断薬の有用性（果）が指摘されている。  
生命予後不良の拡張型心筋症に対して心移植が再開（果）された。

<今後の展望>  
現在、診断・治療について検討が進んでいる。

<疾患番号> 66  
<疾患名> 拘束型心筋症  
restrictive cardiomyopathy (RCM)

<Key word>  
拡張障害

<概念と症状>

左室拡大や肥大がなく、左室収縮機能が正常または正常に近く、コンプライアンスの低い硬い心室 (stiffventricle) の存在が特徴。症状には、呼吸困難、浮腫、動悸、塞栓症がある。

<疫学統計>

拡張型心筋症や肥大型心筋症に比較して稀な疾患である。全国推計患者数300人  
(2000年(平成12年)年度厚生省特発性心筋症調査研究班、特定疾患の疫学に関する研究班  
合同調査)(果)

<病因・病態>

原因(基礎心疾患)は不明。

<診断>

心エコー検査で、左室拡大及び肥大を認めず、左室収縮機能が正常または正常に近い。心臓カテーテル検査では、左室圧のa波の増高、左室拡張終期圧の上昇、左室最大陰性dp/dtの低下、左室圧下降時定数( $\tau$ :タウ)の延長。左室圧曲線のdip and plateauが認められることがある。左房および右房拡大。

<予後>

不良。

<今後の展望>

収縮性心膜炎、心アミロイドーシスや心膜心筋線維症との鑑別が重要。また、明らかな肥大を伴わない肥大型心筋症および老人心との鑑別困難なことがある。