

<疾患番号> 104

<疾患名> **原発性免疫不全症候群**  
**severely immunodeficiency syndrome**

<Key word>

易感染性 X連鎖無ガンマグロブリン血症 CVID 重症複合免疫不全症 慢性肉芽腫症  
骨髄移植 IFN- $\gamma$ 療法 PEG-ADA補充療法 遺伝子治療

<概念と症状>

生体防御機構が破綻した状態を免疫不全症と言い、種々の微生物による反復感染や感染の長期化をまねくのみならず、自己免疫疾患や悪性腫瘍の危険性も増大させる。先天的な欠陥によっておこるものを原発性免疫不全症といい、欠陥細胞や分子の種類によって①複合免疫不全症、②抗体産生不全を主とする免疫不全症、③他に大きな欠陥を付随した免疫不全症、④補体欠損症、⑤食細胞機能異常症に分類されている。

<疫学統計>

原発性免疫不全症は出生10万当たり2～3人の発生頻度である。厚生省特定疾患「原発性免疫不全症候群」調査研究班による2003年（平成15年）2月現在の登録証例数は1,200人である。我が国ではX連鎖無 $\gamma$ -グロブリン血症、分類不能型免疫不全症、慢性肉芽腫症が比較的多く見られる。

<病因・病態>

原発性免疫不全症は免疫応答に関わる分子の遺伝子異常によって生じ、機能喪失が生殖細胞段階から生じていると考えられる。X連鎖劣性または常染色体劣性遺伝形式をとるものがほとんどであるが、家族歴が明らかでない場合も多い。

原発性免疫不全症候群においては、易感染症が主たる症状であるが、感染が反復または遷延化しやすいだけでなく、重症化し致死的となる。不測の合併症または異常な表現型をとったり、健常者では問題とならないような病原性の低い菌種による感染もしばしばである。

<診断>

多くの疾患で責任遺伝子が同定されており、確定診断のためには遺伝子解明が必要であり、専門施設に依頼する。また一部では欠陥分子に対するモノクローナル抗体を利用してフローサイトメトリーやウェスタンブロット法による診断も有用である。(果)

<予後>

重症複合免疫不全症では骨髄移植などにより免疫能が回復しない限り、感染症で生後1～2年以内に死亡する。近年は原発性免疫不全症も早期診断され、積極的な治療が行われ、生命予後は改善し、成人にキャリアオーバーする例も増えてきた。遺伝子解析などの診断法の進歩により非典型的な成人発症例も散見される。(果)しかし成人例では慢性呼吸器感染症や悪性腫瘍の合併が問題となっている。

<今後の展望>

フランスからX連鎖重症複合免疫不全症の遺伝子治療の成功が報告され、遺伝子治療に対する期待が高まったが、その後一部で白血病の合併が報告され、現在は中断している。(新)今後は新たな遺伝子治療の開発が望まれる。

<疾患番号> 105  
<疾患名> 若年性肺気腫  
early-onset pulmonary emphysema

<Key word>

呼吸不全 呼吸困難 喫煙 プロテアーゼ アンチプロテアーゼ 肺胞 好中球  
肺胞マクロファージ 気管支拡張薬 在宅酸素療法 肺容量減量術

<概念と症状>

若年性肺気腫とは慢性肺気腫のうち、喫煙者では50歳以下で発症、非喫煙者では60歳以下で発症したものと定義する。これは、若年発症例では何らかの先天的・遺伝的要因が関与しているのではないかと、との仮説に基づいている。肺気腫とは「肺胞壁の破壊を伴い、呼吸細気管支より遠位の気腔の拡張を示す状態」と病理形態学的に定義される。主症状は持続的労作時呼吸困難であり、咳嗽、喀痰、発作性の喘鳴を伴うことがある。

<疫学統計>

150～230人、男：女＝8：1（果）  
40歳代に発症のピーク（以上 1997年（平成9年）度全国調査）

<病因・病態>

肺気腫の発症には外因としては喫煙が最も重要であるが真の原因は不明である。喫煙者の一部にだけ発症する理由に関して、一部遺伝的素因が推定されている。（果）また、肺内への炎症細胞（好中菌、肺胞マクロファージなど）集積とその結果生ずるプロテアーゼ・アンチプロテアーゼ不均衡、オキシダント・アンチオキシダント不均衡が重要と推定されており、その詳細が検討されている。（果）

<診断>

- ①研究班の手による診断基準がある。
- ②専門医で診断が可能である。

<治療>

完成されてしまった肺気腫は非可逆性・難治性疾患である。しかし、対症療法により症状の緩和が期待できる。

- ①薬物療法（吸入用気管支拡張薬、テオフィリン製剤など）
- ②在宅酸素療法
- ③リハビリテーション
- ④一部の症例に対して外科療法（肺容量減量術）（新）

<予後>

若年肺気腫患者に絞った正確な予後統計はない。高齢者を含めた肺気腫患者全体の予後は、在宅酸素療法を開始した時点からの5年生存率で見ると約40%である。肺気腫患者の予後を考える際には、生命予後の他に生活の質の観点から見た経過も大切であり、1秒量が1Lをきると高度の労作時呼吸困難による日常生活の制限がきわめて顕著となる。

<今後の展望>

病因については、喫煙に対する肺障害の感受性を決定している遺伝因子のさらなる特定が望まれる。また、治療の観点からは、疾患の発症・進行・憎悪に関与する分子生物学的機序の解明とそれを抑える薬剤の開発が必要である。



<疾患番号> 106  
<疾患名> ヒスチオサイトーシスX  
histiocytosis X

<Key word>

ヒスチオサイトーシスX (HCX) Langerhans細胞組織球症 (LCH) Letterer-Siwe病  
Hand-Schuller-Christian病 好酸球肉芽腫 Langerhans細胞 S-100蛋白 CD1a  
Birbeck顆粒 骨病変 尿崩症 肺病変 (肺膿胞、気胸)

<概念と症状>

HCXは現在ではLCHと称されている。LCHは組織球の一種であるLangerhans細胞 (LC) の増生をみる稀な疾患である。病変は、骨、皮膚、軟部組織、歯肉、肺、肝臓、脾臓、リンパ節、骨髄など諸臓器に及ぶ。臨床症状も病変の部位に応じて多彩である。

骨：画像所見で、骨融解像がみられ、障害部位の骨痛と近傍の皮膚腫脹がみられる。頭蓋骨、肋骨、骨盤、肩胛骨、下顎骨などに好発する。眼窩内への腫瘤形成により眼球突出を伴う。歯肉および下顎骨への病変で歯の脱落を伴う。

尿崩症：下垂体への細胞浸潤で発症する。頭蓋骨や眼窩への病変を伴うことが多い。

皮膚：脂漏性湿疹様変化、潰瘍。

肺：びまん性の嚢胞性変化を呈し、気胸を合併することが多い。

消化器症状：肝脾腫、リンパ節腫大。

骨髄：貧血、血小板減少。

<疫学統計>

1～15歳の幼児、小児及び若年者に多いとされる。男性優位 (約3:1)。病態が複雑で正確な統計学的成績はない。

<病因・病態>

LCの増生について、形態的に異型性に乏しく進行例でも稀ながら自然寛解がみられることより反応性であるとする説と、CD1a陽性細胞のクローン性増殖があることより腫瘍性疾患であるとする説がある。進行例は予後不良で抗がん薬併用療法や造血幹細胞移植が有効であり腫瘍性疾患と考えて対応するのが妥当とされている。

臨床像に対応して、主に、

- ① Letterer-Siwe病 (皮膚、肝臓、肺、骨髄、リンパ節など全身諸臓器に浸潤するもの)
- ② Hand-Schuller-Christian病 (骨病変、尿崩症、眼球突出)
- ③ 好酸球肉芽腫 (骨や肺に局限するもの) の3つの病型に分かれる。

<診断>

病変部位の生検による。LC細胞の増生がみられ、免疫組織学的にCD-1a、S-100蛋白などが陽性になる。電顕でBirbeck顆粒がみられる。

<予後>

浸潤臓器数の多いほど、また若年者ほど、予後不良とされている。

<今後の展望>

Letterer-Siwe病、Hand-Schuller-Christian病、好酸球肉芽腫の境界があいまいであり、病態が非常に複雑である。正確な診断基準が作成しにくい。また治療方法もこれらの3つの病態で大きく異なる。内科だけでなく、小児科、整形外科、など多くの領域の連携が必要である。

<疾患番号> 107

<疾患名> 肥満低換気症候群

obesity hypoventilation syndrome (pickwickian syndrome)

<Key word>

肥満 肺胞低換気 高炭酸ガス血症 閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (OSAS)

Pickwick症候群 日中の眠気 右心不全

<概念と症状>

肥満と日中の肺胞低換気（高炭酸ガス血症、低酸素血症）を伴う重症のOSASで、著明ないびきと日中の眠気を主症状とする。

<疫学統計>

不明（重症OSASの1割前後と推定される。OSASの有病率は、全成人の3～4%とされているが、重症例がどれほどいるかの調査は未だ行われていない。）

<病因・病態>

睡眠中の上気道閉塞による閉塞型無呼吸が基本的な病態生理であり、これに、著しい肥満と日中覚醒時の高炭酸ガス血症と低酸素血症を伴った病態である。OSASの最重症型で、過去にはPickwick症候群として知られていた。血液ガス異常により右心不全を惹起し易い。

<診断>

研究班の調査で、本症は、肺胞低換気のない重症OSASに比し、予後不良であることが明らかになっている。（果）

<治療>

①nasal CPAP（新）

②nasal BIPAP（新）

③減量

<予後>

研究班による診断基準（果）があるが、診断には、睡眠検査（ポリソムノグラフィー）と血液ガス分析が必須のため、専門施設以外では確定診断が難しい。

<今後の展望>

欧米風の食生活、生活習慣の変化（睡眠時間の短縮傾向など）から、今後、本症の増加が予想される。しかし、有効な治療法が確立されており、適切な診断と治療により対処は可能である。

<疾患番号> 108

<疾患名> **肺胞低換気症候群**  
**primary alveolar hypoventilation syndrome**

<Key word>

肺胞低換気 高炭酸ガス血症 低酸素血症 睡眠時低呼吸 呼吸調節障害

<概念と症状>

日中覚醒時に慢性の肺胞低換気（高炭酸ガス血症、低酸素血症）による2型呼吸不全を呈するが、呼吸器系に器質的病変がなく、睡眠時には低呼吸によるガス交換障害が増悪する。

<疫学統計>

約40人（1997年（平成9年）度厚生省研究班による調査）（果）

<病因・病態>

原因は不明である。呼吸調節の障害による炭酸ガス換気応答異常と考えられている。特に睡眠時には、覚醒時に見られる行動性の呼吸調節が消失するため、化学性の呼吸調節のみで血液ガスが規定され、高炭酸ガス血症と低酸素血症が増悪する。

<診断>

研究班による診断基準が作成されている（果）が、血液ガス分析と夜間睡眠検査が診断に必要なため、一般医では診断が難しい。

<予後>

不明であるが、予後不良と考えられている。

<今後の展望>

きわめて稀な病態であるが、未だ有効な治療法は確立されていない。重症例には夜間の人工呼吸が有効と考えられるが、未だ症例数が少なく、有効な治療か否かは今後の検討が必要である。



<疾患番号> 109

<疾患名> **原発性肺高血圧症**  
**primary pulmonary hypertension (PPH)**

<Key word>

息切れ 右心不全 前毛細血管性肺高血圧症 肺高血圧症 PGI<sub>2</sub>持続静注療法  
Bone morphogenetic protein receptor type II (BMPR II) 遺伝子  
エンドセリン受容体拮抗薬 肺移植

<概念と症状>

基礎疾患となりうる心肺疾患のない原因不明の前毛細血管性肺高血圧症の総称である。初発症状として最も多く見られるのは労作時の息切れで、診断確定時にはほぼ全例に認められる。理学所見としては、肺高血圧症を示唆する所見が認められ、右心不全が合併すると下腿浮腫、肝腫大などが認められる。

<疫学統計>

230人(95%信頼区間 200~260人)、1997年(平成9年)厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班と特定疾患に関する疫学研究班の共同研究。年齢分布は、0歳から70歳代の高齢者まで広くその発症が認められているが、発症のピークは20歳から40歳までの若年者に見られる。男女比に関しては、小児では明らかな性差が認められないのに対して、成人のPPHは女性に多く見られ、その男女比は1:1.5~2とされている。(果)

<病因・病態>

その病因に関しては、未だ明らかではない。しかしながら、家族性PPHの全例、散発性の25%においてBone morphogenetic protein receptortype II (BMPR II) 遺伝子の異常があることが発見され、本邦の症例に置いてその関連についての研究が進行中である。本症の病態の中心をなすものは、何らか機序による肺血管収縮と、中膜肥厚および内膜肥厚などの増殖性変化、リモデリング、二次的な血栓形成による肺血管抵抗の著明な増加であるが(果)、PGI<sub>2</sub>治療によって、内皮機能の改善、血栓抑制、リモデリングが抑制されることが明らかになった(果)。

<診断>

- ①1997年診断基準が研究班によって作成された。
- ②専門医で診断可能である。

<予後>

PGI<sub>2</sub>持続注入療法によって、肺血行動態、QOL、予後の著明な改善が得られるようになり、1年、2年、3年生存率が、それぞれ58.9→87.8%、46.3→76.3%、35.4→62.8%と改善した。(新)  
本邦において、経口PGI<sub>2</sub>誘導体であるベラプロストの予後、QOLの改善効果が明らかにされた。(新) 肺移植レシピエントの登録開始により、内科治療に不応性の重症例に置いては、肺移植も可能となった。(新)

<今後の展望>

BMPR II 遺伝子は、その異常があっても本症を発症しない例もあることから、本性発症の誘因となる別の因子の解明が必要である。PGI<sub>2</sub>持続静脈療法は、在宅ポンプ療法を行うことから患者の負担が大きくまた高額である。近年、皮下注や吸入のPGI<sub>2</sub>誘導体や、エンドセリン受容体拮抗薬等新規治療薬の開発が進んでおり、QOLや予後の改善が得られることも明らかになってきていることから、新規薬物を含む治療法の確立が必要である。しかしながら、PGI<sub>2</sub>不応な症例も見られ、その原因の解明が必要である。また、動物では強力な肺血管拡張作用を有するAdrenomedullinを用いた遺伝子治療も進んでおり、今後の臨床応用が期待される。

<疾患番号> 110

<疾患名> **慢性肺血栓塞栓症（肺高血圧型）**  
**chronic pulmonary thromboembolism（CPTE）**

<Key word>

息切れ 胸痛 右心不全 深部静脈血栓症 抗リン脂質抗体症候群 HLA  
肺血栓内膜摘除術

<概念と症状>

器質化した血栓により、肺動脈が慢性的に閉塞を起こした疾患である。肺高血圧症とはその中でも肺高血圧症（平均肺動脈圧25mmHg以上）を合併し、臨床症状として労作時の息切れなどを強く認めるものをいう。急性例からの血栓残存例では、自覚症状が見られないことも多い。胸痛など血栓反復による症状や下腿腫脹を呈する症例もあるが、約半数の症例では、次第に憎悪する労作時息切れのみを呈する。進行し右心不全をきたすと、体重増加、下腿浮腫などがみられる。

<疫学統計>

450人（95%信頼区間 360～530人）、1997年（平成9年）厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班と特定疾患に関する疫学研究班の共同研究。本邦症例は女性に多く（1：1.7）、年齢分布は20歳から80歳代で、平均年齢は62歳であった。（果）

<病因・病態>

本症の正確な発症機序は未だ明らかでない。欧米を中心に急性例からの移行とする説があるものの、本邦では急性例に比して慢性例の発生頻度が高いこと、女性に多いことから急性例と別の疾患である可能性も示唆されている。塞栓源としては、下肢を中心とした静脈血栓が最も疑われるが、深部静脈血栓症の合併頻度は30～50%に過ぎない。基礎疾患として、血液凝固異常をきたす抗リン脂質抗体症候群などとの関連も示唆されるが、基礎疾患を有さない症例も多い。高安動脈炎で頻度が高いとされるHLA-B52の頻度が本症においても40%と高く、女性優位で深部静脈血栓症の頻度が低いことが明らかになった。（果）

<診断>

- ①1997年診断基準が研究班によって作成された。
- ②専門医で診断可能である。

<予後>

内科治療例の長期予後を見た報告では、平均肺動脈圧30mmHg以上の症例では、その後の経過で肺高血圧症の進展が見られ、予後不良であった。近年、平均肺動脈圧30mmHg以上で、付着血栓が手術的に到達可能な症例において、肺血栓内膜摘除術を施行し、手術成功例では著明な肺血行動態、自覚症状、予後の改善（5年生存率77%）が得られるようになった。（新）

<今後の展望>

HLA関連疾患感受性遺伝子の検索等病因の解明が必要である。重症例の手術成績は不良で、末梢血栓例では有効な治療法がない。本症の病態は明らかではないが、肺高血圧症の進展に肺血管のリモデリングが関与することも推測されている。原発性肺高血圧症で有用性が明らかになったPGI2製剤の効果など薬物治療の応用、そして手術成績の改善が必要である。



<疾患番号> 111

<疾患名> **混合性結合組織病**  
**mixed connective tissue disease (MCTD)**

<Key word>

抗U1RNP抗体 全身性エリテマトーデス 強皮症 多発性筋炎・皮膚筋炎  
オーバーラップ症候群 肺高血圧症

<概念と症状>

膠原病オーバーラップ症候群の一部を占める疾患である。全身性エリテマトーデス、強皮症、多発性筋炎・皮膚筋炎の膠原病のコンポーネントを混合して有し、抗U1RNP抗体陽性を必須の条件とする疾患である。心肺病変とくに肺高血圧症を高率に合併し、主な死因となる。

<疫学統計>

患者数6,840人（1998年（平成10年）全国調査）  
男：女＝1：11.6 30歳代に発症、40歳代に患者数ピーク

<病因・病態>

本症の特徴的自已抗体、抗U1RNP抗体の発症機序に関する動物モデルにおける解明に進展が見られた。抗U1RNP抗体を検出する新しいキットが開発され、その有用性が確認された（果）。肺高血圧症の発症にプロスタサイクリンとエンドセリンIの関与が明らかになり（果）それをターゲットにした治療薬が開発されている。（新）。

<診断>

研究班の診断基準に新たに自己抗体の測定など留意事項が加えられた。一般医で本症の診断は可能である。

<予後>

ステロイド療法が障害病変の種類と程度に基づいて行われる。5年生存率は推定発症時から97%、診断確定時より93%である。主な死因は肺高血圧症で39%を占める。

<今後の展望>

主な死因となる肺高血圧症の治療法の確立、特に早期のステロイドを含む免疫療法の有用性の検証が重要である。



<疾患番号> 112

<疾患名> **神経線維腫症 I 型 (レックリングハウゼン病)**  
**neurofibromatosis type I (NF I) (von recklinghausen disease)**

<Key word>

カフェオレ斑 神経線維腫 遺伝子異常 悪性神経鞘腫 常染色体優性遺伝

<概念と症状>

常染色体優性の遺伝性疾患、患者の半数は孤発例で突然変異率が高い。神経線維腫を中心とする腫瘍性病変が、皮膚、神経系などに年齢と共に出現する、さらに腸管骨や脊椎の変形、眼病変など多臓器がおかされる。

<疫学統計>

4万人（1994年（平成6年）全国調査）男女差はなく出生3,300人に1人

<病因・病態>

神経線維腫症I型の病因は17番染色体上の蛋白質neurofibrominをつくるNF1遺伝子の変異・欠失。変異にホットスポットはなく変異の種類、位置と臨床症状との関連は不明。

neurofibrominは細胞内で、活性型Rasを不活性型Rasに変換するRas-GAP活性を持ち、Rasの活性制御を行うと考えられている（果）。NF1遺伝子の異常が、Rasを介した細胞シグナル伝達調節に影響し細胞機能が変化し、細胞増殖、細胞生存、器官発生などに影響を及ぼして発症すると考えられている（果）。

<診断>

- ①研究班による診断基準がある。
- ②一般医で診断可能である。

<治療>

- ①機能障害の治療  
骨格・関節の変形、瀰慢性神経線維腫に対する外科手術
- ②整容的治療  
皮膚を初めとする神経線維腫、カフェオレ斑

<予後>

生命予後の観点からは悪性腫瘍の続発、中枢神経系での腫瘍増大、巨大腫瘍内での大出血が問題となる。約3%で悪性末梢神経鞘腫を生ずる。平均悪性化年齢は約33歳。

<今後の展望>

分子病態と関連した新しい治療法の開発が期待されている。

<疾患番号>

113

<疾患名>

神経線維腫症Ⅱ型  
neurofibromatosis type Ⅱ

<Key word>

常染色体優性遺伝、聴神経腫瘍、前庭神経鞘腫、三叉神経鞘腫、髄膜腫、脊髄腫瘍

<概念と症状>

常染色体優性遺伝疾患。両側聴神経腫瘍（前庭神経鞘腫）を主徴とし、中枢神経系腫瘍や皮膚病変、眼病変を呈する。中枢神経系腫瘍では前庭神経鞘腫はほぼ全例で必発。脊髄神経鞘腫も90%以上の症例に見られ多発。両側性三叉神経鞘腫も多く見られ、その他に脳神経鞘腫もみられる。髄膜腫は約半数の患者に発生し多発例が多い。脊髄上衣腫、皮下神経鞘腫、若年性白内障を伴うものもある。腫瘍は長期間ほとんど増大しない場合と急速に増大して難聴・めまい・ふらつきや手足のしびれ・脱力など神経症状を呈することがある。

<疫学統計>

発生率37,500人に1人（外国報告）、男女差無し

<病因・病態>

責任遺伝子NF2は第22染色体長腕に依存し、NF2蛋白質merlinは細胞内の情報伝達などに重要で、正常では腫瘍増殖抑制作用がある。神経線維腫症2型患者では、NF2遺伝子異常により変異型merlinが生じ、細胞内結合蛋白群を介した情報伝達、細胞内局在、細胞骨格系蛋白質との相互作用、DNA修復酵素の活性の制御などmerlinが関与する細胞内分子機構に変化が生じ腫瘍抑制機構が異常をきたす病態が考えられている（果）。

<診断>

- ①研究班による診断基準がある。
- ②一般医で診断可能である。

<治療>

- ①良性腫瘍のため、小さい腫瘍ではMRIにより定期的に腫瘍の成長を経過観察する。
- ②聴力低下などの腫瘍症状出現や増大傾向があれば手術による摘出が必要。
- ③外科的摘出術では神経後遺症の可能性がある。腫瘍が小さい場合は全摘出が可能で、手術による合併症の可能性も低い。腫瘍の存在する神経の神経症状が後遺症として残りやすい。一方、腫瘍増大後に摘出すると、術前から既に神経症状を見ることが多く、全摘出の可能性はより低くなり合併症発症の可能性も高くなる。
- ④ガンマナイフなどの放射線手術も小腫瘍には有効。多くの場合腫瘍の成長を制御できるが聴力の温存率は低く、神経後遺症も残りやすい。

<予後>

- ①腫瘍成長の予測はできず、手術などの治療期間の決定は困難。
- ②予後で最大の問題は難聴。治療後も長期的に聴力損失の可能性が高く、早めに手話や、読唇術の習得が望ましい。
- ③両側聴神経鞘腫の未治療例では、難聴の他に歩行障害や四肢麻痺が進行し、生命予後が悪化する。未治療の脊髄神経鞘腫では両下肢麻痺や四肢麻痺が進行する。

<今後の展望>

分子病態と関連した新しい治療法の開発が期待されている。



<疾患番号> 114

<疾患名> 結節性硬化症（プリングル病）  
tuberous sclerosis（TSC）

<Key word>

常染色体優性遺伝 てんかん発作 神経発達遅滞 顔面血管線維腫 神経グリア結節

<概念と症状>

常染色体優性遺伝性疾患。突然変異率が高く孤発例が多い。神経皮膚症候群、母斑症のひとつ。てんかん発作、精神発達遅滞、皮膚症状が3主徴。脳、眼、皮膚、肺、心臓、腎臓に間葉系起源の過誤腫性病変が多発。中枢神経系の症状として約90%にてんかん発作が見られ、乳児早期の點頭てんかん、乳幼児期の複雑部分発作の頻度が高い。精神発達遅滞、知能障害をきたすことが多い。大脳皮質や側脳室に硬化巣やグリア結節をCT、MRIで認め、水痘症合併の脳腫瘍、眼底検査によって過誤腫などを認めることもある。皮膚症状は学童期早期からみられる顔面血管線維腫が最も多く、隆起革様皮（shagreenpatch）は稀、爪囲線維腫も認められる。生下時よりしばしば見られる葉状白斑、白毛は診断価値が高い。小児早期に不整脈で心臓横紋筋腫が発見されることがある。学童期から中年時に腎の血管筋脂肪腫に気づかれることがある。肺病変としてリンパ管筋腫症がある。

<病因・病態>

結節性硬化症の原因遺伝子として第9染色体のTSC1と第16染色体のTSC2が5年前と9年前にそれぞれ発見された。二つのいずれかに異常があり蛋白質が半減することが病因と考えられている。TSC 1とTSC 2の遺伝子産物の蛋白質はそれぞれhamartin、tuberinである。両者が直接強く結合する以外には発症機序は不明であったが、最近その腫瘍抑制作用がインスリン情報伝達系に対するネガティブな作用によることが明らかにされた。インスリン成長因子による刺激はPI-3kinaseを介してAktを活性化するが、Aktの活性化によりTSC2のリン酸化による分解とTSC1-TSC2相互作用の減弱が起きることに加えて、TSC1とTSC2の複合体はmTORの抑制を介してp70 ribosomal protein S6 kinase 1を抑制すること等が明らかになり、インスリン情報伝達系でネガティブに作用して、腫瘍抑制作用、細胞増殖抑制作用を示すと考えられている。  
(果)

<診断>

- ① Gomezの診断基準と本邦研究班による診断基準がある。
- ② 診断基準を参考にして一般医で診断可能である。

<治療>

- ① 対症療法のみで根治治療は未確立
- ② 治療は発作型および重症度に応じた抗てんかん薬の予防投与、精神発達の評価に応じた適切な生活指導と支援、皮膚病変の整容的治療が中心となる。
- ③ 水痘症が増悪した場合の脳腫瘍切除、シャント術、重症てんかん患者の脳結節切除、流出路狭窄等顕著な心臓横紋筋腫摘徐などの外科的治療が行われる。
- ④ 腎の血管筋脂肪腫の血管造影による確認と塞栓術施行

<予後>

約60%が知能障害をきたし、特にてんかんの早期発症、小児のてんかんのコントロール不良例で重度の障害をきたす。新生児期の心臓横紋筋腫による心不全、知的障害やてんかんと関係する事故死、脳腫瘍などが稀に小児期の致死的要因となる。成人期では、腎臓の血管平滑筋脂肪腫の出血による生命予後不良例が一部で見られる。

<今後の展望>

腫瘍抑制作用の情報伝達の分子病態と関連した新しい治療法の開発が期待されている。



<疾患番号> 115

<疾患名> 表皮水疱症  
edidermolysis bullosa congenita

<Key word>

水疱 単純型 接合部型 優性栄養障害型 劣性栄養障害型 ケラチン異常  
VII型コラーゲンの異常 遺伝子発現異常 ビタミンE大量療法  
PUVA療法人工被覆剤 遺伝子治療 培養表皮植皮療法（新）

<概念と症状>

日常生活で外力の加わる部位の表皮に水疱形成をなす遺伝子疾患。遺伝形成、水疱形成位置、臨床症状などで、単純型、接合部型、優性栄養障害型、劣性栄養障害型に分類される。

<疫学統計>

患者数650人（1983年（昭和58年）度全国調査）（単純型47%、接合部型6.2%、優性栄養障害型19.6%、劣性栄養障害型27.5%） 男女差なし。劣性栄養障害型でやや男に多い。

<病因・病態>

単純型でケラチン、また最近プレクチン遺伝子変異（筋ジストロフィー型）、栄養障害型でVII型コラーゲンの遺伝子変異が解明されている。最近、接合部型でラミニン5とタイプXVIIコラーゲン（BP180）の遺伝子変異、 $\alpha 6 \beta 4$ インテグリン遺伝子変異（幽門閉鎖症合併型）がみつけられた。（果）

<診断>

研究班の手による診断基準がある。  
専門医のみ診断可能である。

<治療>

ビタミンE大量療法  
単純型の一部にPUVA療法（新）  
手術療法（新）  
人口被覆剤（新）

<予後>

生存率はかなり改善されたという印象を受ける。  
しかし、基本的には治療法がないので、対症療法は永続的である。（果）

<今後の展望>

根本的治療法の開発のために、接合部型での病因遺伝子の解明が次々にされている。（新）  
また、遺伝子異常と臨床型（表皮型）の相関関係が班研究による症例の蓄積と解析により明らかにされつつある。また、遺伝子治療への基礎的研究が期待されている。（果）  
遺伝子変異から水疱形成に至る機序の解明が必要。（果）

<疾患番号> 116  
<疾患名> **膿疱性乾癬**  
**pustular psoriasis**

<Key word>  
発熱 膿疱 乾癬皮疹 再発の反復 表皮cyclic AMP-adenylate cyclase  
サイトカイン 真皮線維芽細胞 ビオチン代謝異常 エトレチナート  
免疫抑制剤 PUVA療法；シクロスポリン（新）

<概念と症状>

発熱と共に全身の皮膚が潮紅し、無菌性膿疱が多発する。再発を繰り返すことが多い。乾癬皮疹が先行することもある。（乾癬からの移行は除く）

<疫学統計>

患者数750人（1989年（平成元年）全国調査）  
男：女=1：1 40～80歳までの広範囲に分布する。

<病因・病態>

病因として、好中球やリンパ球の異常、表皮のcyclic AMP-adenylate cyclase系の異常、サイトカインの異常、真皮線維芽細胞の機能異常、HLAとの相関が解明されつつある。表皮内への好中球の浸潤とコゴイ海綿状膿疱形成、真皮上層へのリンパ球浸潤を引き起こす。表皮内で活性化されたCD8T細胞やマクロファージがインターフェロン $\gamma$ 、TNF $\alpha$ を分泌し表皮ケラチノサイトに作用し、IL8を分泌させ、及びC3の分泌を誘導し、これが角質細胞（ケラチン？）によって活性化され、多核白血球が遊走してくる。その結果、角層下に膿疱を形成する（果）。

<診断>

研究班の手による診断基準が必要である。専門医のみ診断可能である。

<治療>

ステロイド療法 エトレチナート、ビタミンD3、PUVA療法（局所療法）  
シクロスポリン、FK506の内服（新）

<予後>

乾癬に続発するもの、小児の膿疱性乾癬は予後良好。再発、軽快を繰り返す。

<今後の展望>

- ①炎症細胞、表皮細胞、線維芽細胞の病像形成に対する役割をさらに詳しく研究し、それらを統合的に解析することが期待される。
- ②発症に至る炎症・免疫のパスウェイを構築するサイトカインネットワークを治療の標的として、サイトカインを失活させるヒューマナイズド抗体、あるいはリコンビナートサイトカインを用いた治療が開発されつつある（新）。

<疾患番号> 117

<疾患名> **天疱瘡**  
**pemphigus**

<Key word>

自己免疫疾患 水疱 ニコルスキー反応 表皮細胞間抗体（天疱瘡抗体） 棘融解  
プロテアーゼ サイトカイン 血漿交換療法 リンコンビナント抗原ELISA（果）  
デスマグレイン1（果） デスマグレイン3（果）

<概念と症状>

表皮（皮膚や可視粘膜）に水疱が多発して、全身に拡大する。ニコルスキー反応陽性

<疫学統計>

患者数2,900人（1990年（平成2年）度全国調査）

男：女＝1：1.3 発症平均年齢59.3歳

<病因・病態>

大部分の症例の表皮細胞間抗体（天疱瘡抗体）の抗原はデスマグレイン1から3でありこれらの抗原との反応により棘融解を生ずるために起こる。落葉状天疱瘡はデスマグレイン1のみに対する自己抗体、尋常性天疱瘡はデスマグレイン1とデスマグレイン3に対する自己抗体か、デスマグレイン3のみに対する自己抗体によって起こることが証明された。（果）

<診断>

研究班の手による診断基準がある。  
一般医で診断可能である。

<治療>

ステロイド療法  
免疫抑制剤  
血漿交換療法（新）  
免疫グロブリン大量療法の可能性が期待されている。（新）

<予後>

生存率はかなり改善されたという印象を受ける。しかし、きわめて難治性の症例もある。（果）

<今後の展望>

天疱瘡抗体の出現に関する研究、抗原蛋白のドメインやサブドメインの機能や発現機構の解明等が期待される。OOLを含めた自然経過の実態調査が必要。

① Dsg1、Dsg3ELIAに基づいた治療方針が必要。

② 抗体産生機序（なぜデスマグレイン自己抗体が生じるのか）の解明が必要。

③ 抗体結合後の水疱形成機序（なぜ抗体が結合すると棘融解を生じるのか）の解明が必要。

以上が効果的治療法の開発、改良のために必要である（新）。



<疾患番号> 118

<疾患名> スモン

subacutemyelo-optico-neuropathy (SMON)

<Key word>

薬物中毒 キノホルム 脊髄障害 末梢神経障害 視神経障害 腹部症状 合併症  
高齢化

<概念と症状>

昭和30年代後半から、特に我が国に置いて患者が多発し、社会問題ともなった疾患である。1万人以上が発病したと推定されている。下痢、腹痛などの腹部症状に引き続いて、下肢から上行するしびれ感、感覚障害を主症状とする。重症例では、運動麻痺、視力障害も伴う。研究班の成果により、キノホルム中毒であることが明らかとなった。近年、新たな患者の発生はない。

<疫学統計>

厚生労働省が把握している健康管理手当受給者数から見ると、2002年（平成14年）4月現在で2,943名。 男性：女性=1：2.8 平均年齢は73.5歳

<病因・病態>

原因はキノホルム中毒であるが、キノホルムがどのような機序により神経系に障害を及ぼしたかについては、十分解明されていない。病理学的には、脊髄特に後索、側索の系統変性、末梢神経の変性、視神経の変性がみられる。

<診断>

研究班による診断基準がある。  
一般開業医による診断が可能である。

<治療>

根治療法は確立していない。 リハビリテーション ノイロトロピン  
高齢化に伴い合併症の治療が、重要になってきている。

<予後>

寿命は一般国民と大差はないと考えられる。

<今後の展望>

高齢化に伴い、合併症への対策が重要である。しびれ感に対する対症療法の開発が望まれる。風化防止のための啓蒙活動が重要である。

# 資 料

## I. 疾患別研究成果に関する資料

- I-1. 特発性大腿骨頭壊死症診断基準・病型分類・病期分類
- I-2. 間脳下垂体機能異常症の診断と治療の手引き
- I-3. 原発性アルドステロン症診断基準
- I-4. 特発性アルドステロン症診断基準
- I-5. 家族性グルココルチコイド抵抗症診断基準
- I-6. 副腎酵素欠損症添付資料

## II. 「難病の研究成果に関する調査」資料

- II-1. 厚生労働省健康局疾病対策課協力依頼状
- II-2. 研究班協力依頼状
- II-3. 調査票記入要領
- II-4. 調査票（様式1）
- II-5. 調査票（様式2）



# 特発性大腿骨頭壊死症

## 診断基準・病型分類・病期分類

(平成13年6月改定案)

厚生労働省特定疾患対策研究事業骨関節系調査研究班  
特発性大腿骨頭壊死症調査研究分科会  
分科会長 高岡邦夫

## 特発性大腿骨頭壊死症の定義\*

厚生労働省特定疾患対策研究事業骨関節系調査研究班

特発性大腿骨頭壊死症調査研究分科会

診断基準・治療指針策定ワーキンググループ

非外傷性に大腿骨頭の無菌性、阻血性の壊死をきたし、大腿骨頭の圧潰変形が生じると、二次性の股関節症にいたる疾患を特発性大腿骨頭壊死症 (idiopathic osteonecrosis of the femoral head) と呼ぶ。

瀧美敬 昭和大学藤が丘病院整形外科  
大園健二 国立大阪病院整形外科  
久保俊一 京都府立医科大学整形外科  
菅野伸彦 大阪大学大学院医学研究科器管制御外科学  
高岡邦夫 信州大学医学部整形外科  
佛淵孝夫 佐賀医科大学整形外科

(50音順)

\*副腎皮質ホルモン剤投与とアルコール愛飲に関連した症例は、特発性大腿骨頭壊死症として扱う。

Perthes病及び二次性的大腿骨頭壊死症(大腿骨頭部骨折、股関節脱臼、放射線照射および潜函病などによる)は除外する。

## 特発性大腿骨頭壊死症の診断基準

### X線所見

1. 骨頭圧潰または crescent sign (骨頭軟骨下骨折線)
2. 骨頭内の帯状硬化像の形成
  1. 2. については
    - ① 関節裂隙が狭小化していないこと
    - ② 臼蓋には異常所見がないこと

を要する

### 検査所見

3. 骨シンチグラム：骨頭の cold in hot 像
4. 骨生検標本での修復反応層を伴う骨壊死層像
5. MRI：骨頭内帯状低信号域 (T1強調像)

### 判定

確定診断：上記5項目のうち2つ以上を有するもの

除外項目：腫瘍、腫瘍性疾患および骨端異形成症は除く

### 文献

- 1) 高岡邦夫, 菅野伸彦, 増原建作, 中田浩也, 山崎聡, 佐藤宗彦, 大園健二: 特発性大腿骨頭壊死の診断基準(最終報告). 厚生省特定疾患特発性大腿骨頭壊死調査研究班平成7年度研究報告書; 35-37, 1996
- 2) Sugano N, Kubo T, Takaoka K, Ohzono K, Hotokebuchi T, Matsumoto T, Igarashi H, Ninomiya S: Diagnostic criteria for non-traumatic osteonecrosis of the femoral head. A multicentre study. J Bone Joint Surg., 81-B:590-595, 1999

## 特発性大腿骨頭壊死症の壊死域局在による病型(Type)分類

- Type A 壊死域が臼蓋荷重面の内側1/3未満にとどまるもの、または壊死域が非荷重部のみに存在するもの
- Type B 壊死域が臼蓋荷重面の内側1/3以上2/3未満の範囲に存在するもの
- Type C 壊死域が臼蓋荷重面の内側2/3以上におよぶもの
- Type C-1: 壊死域の外側端が臼蓋縁内にあるもの
- Type C-2: 壊死域の外側端が臼蓋縁をこえるもの

注1) X線/MRIの両方またはいずれかで判定する

注2) X線は股関節正面像で判定する

注3) MRIはT1強調像の冠状断骨頭中央撮像面で判定する

注4) 臼蓋荷重面の算定方法  
 臼蓋縁と涙痕下縁を結ぶ線の垂直二等分線が臼蓋と交差した点から外側を臼蓋荷重面とする。

