



福岡県医発第1492号(地)
平成21年11月16日

各 医 師 会 長 殿

福岡県医師会
会長 横倉 義武
(公 印 省 略)

特定疾患治療研究事業に係る対象疾患の追加について

貴職ますますご盛栄のこととお慶び申し上げます。平素は格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

さて、今般、特定疾患治療研究事業に係る通知「特定疾患治療研究事業について(昭和48年4月17日付け衛発第242号厚生省公衆衛生局長)」が、平成21年10月30日付けで一部改正され、同日から下記の疾患が本事業の対象として追加された旨、福岡県保健医療介護部健康増進課より通知が参りましたのでご連絡申し上げます。

また、本改正につきましては、準備期間等に一定の時間を要することから、10月30日以降、本年12月31日までに申請があったものについては、①10月1日に認定基準を満たしている者については、当該者が対象疾患として認定された場合には、10月1日以降、申請の対象となっている疾患について受けた医療について本事業の対象とする。(医療受給者証の有効期限の始期は、10月1日とする。)②①以外の者については、認定基準を満たすことが確認できる日以降の当該疾患に係る医療について本事業の対象とする。(医療受給者証の有効期限の始期は、当該認定基準を満たすことが確認できる日とする。)③年末年始の取扱いについては、今回新たに追加された11疾患に限り、12月29日から31日までの申請については、郵送にて受け付けることとし、当該日付の消印日をもって申請がなされたものとする。

①～③の取扱いに伴い、主治医には「医師の意見書」に必ず認定基準を満たした日を記載する必要があります。

つきましては、貴会におかれましても本件につきご了知頂くとともに、貴会

小郡三井医師会より

地域保健担当理事	名取一幸
地域保健副担当・医療保険担当理事	毛利康茂
学術担当理事	永田正和
医療保険副担当理事	島田昇二郎
会長	丸山 泉

会員への周知方につきご高配賜りますようお願い申し上げます。

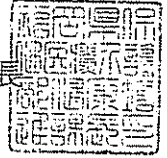
記

- ・ 家族性高コレステロール血症（ホモ接合体）
- ・ 脊髄性筋委縮症
- ・ 球脊髄性筋委縮症
- ・ 慢性炎症性脱髄性多発神経炎
- ・ 肥大型心筋症
- ・ 拘束型心筋症
- ・ ミトコンドリア病
- ・ リンパ脈管筋腫瘍（LAM）
- ・ 重症多形滲出性紅斑（急性期）
- ・ 黄色靱帯骨化症
- ・ 間脳下垂体機能障害
（PRL分泌異常症、ゴナドトロピン分泌異常症、ADH分泌異常症、下垂体性TSH分泌異常症、クッシング病、先端巨大症、下垂体機能低下症）

21 健第3211号
平成21年11月10日

社団法人福岡県医師会長 殿

福岡県保健医療介護部健康増進課長
(疾病対策係)



特定疾患治療研究事業に係る対象疾患の追加について（依頼）

本県の保健医療介護行政の推進につきましては、日頃から格別のご協力をいただき厚く御礼申し上げます。

さて、特定疾患治療研究事業につきましては、昭和48年4月17日付け衛発第242号厚生省公衆衛生局長通知「特定疾患治療研究事業について」により行われているところですが、平成21年10月30日付けで同通知が一部改正され、同日から下記の疾患が本事業の対象として追加されました。

また、改正内容の周知及び申請手続の準備等に一定の時間を要することを踏まえて、10月30日以降、本年12月31日までに申請のあった者については、別紙1のとおり取り扱うこととなります。この取り扱いに伴い、認定基準を満たすことを確認できる日が医療受給者証の有効期間の始期となるため、主治医には「医師の意見書」に必ず認定基準を満たした日を記載していただく必要があります。

つきましては、貴会傘下の郡市医師会及び会員に対しまして、周知していただくよう特段の御配慮をお願いします。

記

- ・ 家族性高コレステロール血症（ホモ接合体）
- ・ 脊髄性筋萎縮症
- ・ 球脊髄性筋萎縮症
- ・ 慢性炎症性脱髄性多発神経炎
- ・ 肥大型心筋症
- ・ 拘束型心筋症
- ・ ミトコンドリア病
- ・ リンパ脈管筋腫症（LAM）
- ・ 重症多形滲出性紅斑（急性期）
- ・ 黄色靱帯骨化症
- ・ 間脳下垂体機能障害

（PRL分泌異常症、ゴナドトロピン分泌異常症、ADH分泌異常症、下垂体性TSH分泌異常症、クッシング病、先端巨大症、下垂体機能低下症）



別紙 1

医療給付の対象となる医療の範囲について

今回新たに追加となる疾患については、交付申請書類等を準備するために一定の時間を要すること等を考慮し、10月30日以降、本年12月31日までに申請のあった者について、以下の扱いとする。

(1) 10月1日に認定基準を満たしている者

10月1日において認定基準を満たすことが確認できる者(複数日に渡る検査によって結果的に認定基準を満たすこととなる者を含む。)については、当該者が対象患者として認定された場合には、10月1日以降、申請の対象となっている疾患について受けた医療について本事業の対象とし、医療受給者証の有効期間の始期については、すべて10月1日とすること。

(2) (1) 以外の者

(1) 以外の者(10月1日以前の検査日の検査結果のみでは認定基準を満たしていることが確認できない場合を含む。)については、認定基準を満たすことが確認できる日以降の当該疾患に係る医療について本事業の対象とし、医療受給者証の有効期間の始期を当該認定基準を満たすことが確認できる日とすること。

(3) 年末の閉庁日の取扱いについて

今回新たに追加となった11疾患に限り、12月29日から31日までの申請については、郵送にて受け付けることとし、当該日付の消印日をもって申請がなされたものとする。

医師の意見書

患者氏名			
性別	男・女	生年月日	年 月 日
病名			
平成 年 月 日			
医師の氏名			
電 話			

主治医の先生へ

特定疾患治療研究事業の対象疾患に、新たに下記の11疾患が加わりました。

- ・家族性高コレステロール血症
- ・脊髄性筋萎縮症
- ・球脊髄性筋萎縮症
- ・慢性炎症性脱髄性多発神経炎
- ・肥大型心筋症
- ・拘束型心筋症
- ・ミトコンドリア病
- ・リンパ脈管筋腫症 (LAM)
- ・黄色靱帯骨化症
- ・重症多形滲出性紅斑 (急性期)
- ・間脳下垂体機能障害 (PRL 分泌異常症、
ゴナドトロピン分泌異常症、ADH 分泌異常症、下垂体性 TSH 分泌異常症、
クッシング病、先端巨大症、下垂体機能低下症)

上記11疾患についてのみ、平成21年12月31日までに申請があった場合は、下表のとおり有効期間を遡及して適用します。

認定基準を満たした日が 平成21年10月1日以前	平成21年10月1日から適用
認定基準を満たした日が 平成21年10月2日～12月31日まで	認定基準を満たした日から適用

これに伴い、申請者が認定基準を満たした日を確認する必要がありますので、臨床調査個人票の記載に加え、「医師の意見書」に必ず認定基準を満たした日を記載していただきますよう、よろしくお願い申し上げます。

46. 家族性高コレステロール血症 (ホモ接合体)

<疾患概念>

家族性高コレステロール血症(FH)ホモ接合体は、LDLの代謝に関わる遺伝子の障害によりその異化が阻害され、血中 LDL コレステロール値が著明に上昇して若年性に重度の動脈硬化症をきたす疾患であり、皮膚や腱の重篤な黄色腫をも伴う。出来るだけ早期に発見し LDL アフェレシス (血漿交換を含む) などの積極的な治療により血漿 LDL 濃度の低下を必要とする。

1. 主要項目

(1) 理学所見

皮膚黄色腫、腱黄色腫、角膜輪の存在、頸部雑音および心雑音に注意する。FH ホモ型は、幼少期よりの皮膚黄色腫が特徴的である。

(2) 血液・生化学的検査所見

小児期より高 LDL コレステロール血症を示すことが多いが、高 LDL コレステロール血症に高中性脂肪血症が加わる例もある。リンパ球や線維芽細胞の LDL 受容体活性はホモ接合体で健常人の 20%以下に著明低下を示し、診断の参考となる。LDL 受容体、ARH、PCSK9 などの LDL 代謝経路に関わる遺伝子の解析により、確定診断を下すことができる。

2. 参考事項

FH は、冠動脈および大動脈弁に若年性動脈硬化をきたすことが問題となる。冠動脈硬化は、心筋梗塞や狭心症を引き起こすことから、注意が必要である。大動脈弁狭窄、大動脈弁上狭窄を合併することが多く、特にホモ接合体では弁置換術を必要とすることもあり、注意が必要である。

3. 鑑別診断

シトステロール血症、脳腱黄色腫など皮膚黄色腫を示す疾患との鑑別診断、甲状腺機能低下症やネフローゼ症候群などの高 LDL コレステロール血症を示す疾患との鑑別診断が問題となる。

4. 診断基準

確実例：

LDL 代謝経路に関わる遺伝子の遺伝子解析、あるいは LDL 受容体活性測定によって FH ホモ接合体であると診断されるもの。

ほぼ確実例：

空腹時定常状態の総コレステロール値が 450 mg/dl (LDE コレステロール値が 370mg/dl) 以上、あるいは小児期より皮膚黄色腫が存在するなど重度の高コレステロール血症の徴候が存在し、薬剤治療に抵抗するもの。

47. 脊髄性筋萎縮症

脊髄性進行性筋萎縮症 (SPMA: spinal progressive muscular atrophy) と脊髄性筋萎縮症 (SMA: spinal muscular atrophy) の名称について

従来、広義の脊髄性進行性筋萎縮症 (SPMA) として、小児期発症の脊髄性筋萎縮症 (SMA) と成人発症の脊髄性進行性筋萎縮症 (SPMA) を総称して SPMA としており、難治性疾患克服研究事業においては、SPMA と SBMA の疾患名が使用されていた。しかしながら、海外の成書や論文では、「広義の SPMA」という表現は使用されておらず、「広義の SMA」として表わされている。さらに、ICD-10 では、「G-12: 脊髄性筋萎縮症及び関連症候群」の中に、脊髄性進行性筋萎縮症、球脊髄性筋萎縮症、脊髄性筋萎縮症が含まれている。そこで国際的な表現に統一を図るために「脊髄性筋萎縮症 (SMA) の診断基準」とした。

1. 主要項目

(1) 臨床所見

- ① 下記のような下位運動ニューロン症候を認める。
 - 筋力低下
 - 筋萎縮
 - 舌、手指の線維束性収縮fasciculation
 - 腱反射は減弱から消失
- ② 下記のような上位運動ニューロン症候は認めない。
 - 痙縮
 - 腱反射亢進
 - 病的反射陽性
- ③ 経過は進行性である。

(2) 臨床検査所見

筋電図で高振幅電位や多相性電位などの神経原性所見を認める。

(3) 遺伝子診断

survival motor neuron (SMN) 遺伝子変異を認める。

2. 鑑別診断

- (1) 筋萎縮性側索硬化症
- (2) 球脊髄性筋萎縮症
- (3) 脳腫瘍・脊髄疾患
- (4) 頸椎症、椎間板ヘルニア、脳および脊髄腫瘍、脊髄空洞症など
- (5) 末梢神経疾患
- (6) 多発性神経炎 (遺伝性、非遺伝性)、多巣性運動ニューロパチーmultifocal motor neuropathy など
- (7) 筋疾患
 - 筋ジストロフィー、多発筋炎など
- (8) 感染症に関連した下位運動ニューロン障害
 - ポリオ後症候群など
- (9) 傍腫瘍症候群
- (10) 先天性多発性関節拘縮症
- (11) 神経筋接合部疾患

3. 診断の判定

上記1の(1)①②③すべてと(2)、(3)の1項目以上を満たし、かつ2のいずれでもない。

48. 球脊髄性筋萎縮症

1. 主要項目

(1) 神経所見

- ① 球症状：舌の萎縮・線維束性収縮（fasciculation）、構音障害、嚥下障害
- ② 下位運動ニューロン徴候：筋萎縮・筋力低下（顔面、四肢近位筋優位）、筋収縮時の著明な線維束性収縮
- ③ 手指振戦
- ④ 腱反射低下

(2) 臨床所見、検査所見

- ① 成人発症で緩徐に進行性である。
- ② 発症者は男性であり、同胞男性や母方家系の男性に家族歴を有する。
- ③ アンドロゲン不全症候（女性化乳房、睾丸萎縮、女性様皮膚変化など）を認める。
- ④ 針筋電図で高振幅電位などの神経原性変化を認める。

(3) 遺伝子診断

アンドロゲン受容体遺伝子における CAG リピートの異常伸長。

2. 鑑別診断

- (1) 頸椎症、椎間板ヘルニア、脊髄腫瘍、脊髄空洞症など脊髄の局所性病変によるもの。
- (2) 末梢神経疾患
- (3) 筋疾患
- (4) 筋萎縮性側索硬化症
- (5) 脊髄性筋萎縮症
- (6) 神経筋接合部疾患

3. 診断の判定

以下の A、B、C いずれかに該当するものを球脊髄性筋萎縮症と診断する。

- A. 1 (1) のうち、①または②を含む 2 項目以上を満たし、かつ 1 (2) ①から④のすべてを満たすもの。
- B. 1 (1) のうち、①または②を含む 2 項目以上を満たし、かつ 1 (3) を実施した場合には、それを満たすもの。
- C. A、B 両者を満たすもの。

参考事項

- (1) 錐体路徴候、小脳症状はなく、自律神経障害もほとんど認められない。
- (2) 手指振戦、筋痙攣、構音障害が初発症状になることがある。
- (3) 血液生化学所見で、CK 高値、脂質高値、トランスアミナーゼ軽度上昇、耐糖能異常を認めることがある。
- (4) 末梢神経伝導速度検査で運動神経伝導速度はほぼ正常または低振幅筋活動電位、感覚神経活動電位は低振幅または誘発不能であることが多い。
- (5) 一般に筋生検で神経原性変化を認める。
- (6) 振動覚低下などの感覚障害を認めることがある。
- (7) 疾患名について spinal and bulbar muscular atrophy : SBMA、bulbospinal muscular atrophy: BSMA、Kennedy 病、Kennedy-Alter-Sung 病と呼ばれることもある。

49. 慢性炎症性脱髄性多発神経炎

1. 主要項目

(1) 発症と経過

- ① 2ヶ月以上の経過の、寛解・増悪を繰り返すか、慢性進行性の経過をとる多発ニューロパチーである。
- ② 当該患者の多発ニューロパチーを説明できる明らかな基礎疾患、薬物使用、毒物への曝露がなく、類似疾患の遺伝歴がない。

(2) 検査所見

- ① 末梢神経伝導検査で、2本以上の運動神経において、脱髄を示唆する所見を示す。※注1
- ② 脳脊髄液検査で、蛋白増加をみとめ、細胞数は $10/\text{mm}^3$ 未満である。
- ③ 免疫グロブリン大量療法、副腎皮質ステロイド薬、血液浄化療法、その他の免疫療法などにより改善を示した病歴がある。
- ④ MRIで神経根あるいは馬尾の肥厚または造影所見がある。
- ⑤ 末梢神経生検で脱髄を示唆する所見がある。

2. 鑑別診断

(1) 全身性疾患等による末梢神経障害：

糖尿病、アミロイドーシス、膠原病、血管炎、悪性腫瘍、多発性骨髄腫、中枢神経系脱髄疾患、HIV感染症、サルコイドーシス

- (2) 末梢神経障害を起こす薬物への曝露
- (3) 末梢神経障害を起こす毒物への曝露
- (4) 末梢神経障害を起こす遺伝性疾患

3. 診断の判定

- (1) ①②ならびに(2)①のすべてを満たし、(2)②から⑤のうちいずれか1つを満たすもの。

注1. 2本以上の運動神経で、脱髄を示唆する所見(①伝導速度の低下、②伝導ブロックまたは時間的分散の存在、③遠位潜時の延長、④F波欠如または最短潜時の延長の少なくともひとつ)がみられることを記載した神経伝導検査レポートまたはそれと同内容の文書の写し(判読医の氏名の記入されたもの)を添付すること

50. 肥大型心筋症

【基本病態】肥大型心筋症は、不均一な心肥大に基づく左室拡張能低下を基本病態とする疾患群である。また、拡張相肥大型心筋症は、心筋収縮不全と左室内腔の拡張が肥大型心筋症から移行した事が確認されたものをいう。

- 【分類】 a) 非閉塞性肥大型心筋症
b) 閉塞性肥大型心筋症
c) 心室中部閉塞性心筋症
d) 心尖部肥大型心筋症
e) 拡張相肥大型心筋症

【肥大型心筋症の診断基準】

肥大型心筋症診断における最も有用な検査は、(1) 心臓超音波検査などの画像診断による所見である。(1)の検査結果に加えて、(2) 高血圧性心疾患などの鑑別すべき疾患との鑑別診断を行うことは必須である。また、(3) 心筋生検による所見、(4) 家族性発生の確認、(5) 遺伝子診断が確定診断に有用である。

おのおのの条件を以下に記載する。

(1) 心臓超音波検査などの画像診断による下記の所見

- a) 非閉塞性肥大型心筋症
心室中隔の肥大所見、非対称性中隔肥厚（拡張期の心室中隔厚/後壁厚 ≥ 1.3 ）など心筋の限局性肥大。
- b) 閉塞性肥大型心筋症
左室流出路狭窄所見、僧帽弁エコーの収縮期前方運動
- c) 心室中部閉塞性心筋症
左室中部狭窄所見
- d) 心尖部肥大型心筋症
心尖部肥大所見
- e) 拡張相肥大型心筋症
心筋収縮不全と左室内腔の拡張を認め、肥大型心筋症からの移行が確認されたもの

(2) 鑑別診断

高血圧性心疾患、心臓弁膜疾患、先天性心奇形などの除外診断

鑑別すべき疾患として、

高血圧性心疾患、心臓弁膜疾患、先天性心疾患、虚血性心疾患、内分泌性心疾患、貧血、肺性心、

さらに、特定心筋疾患（二次性心筋疾患）：①アルコール性心疾患、産褥心、原発性心内膜線維弾性症、②心筋炎、③神経・筋疾患に伴う心筋疾患、④膠原病（関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、皮膚筋炎・多発筋炎、強皮症など）に伴う心筋疾患、⑤栄養性心疾患（脚気心など）、⑥代謝性疾患に伴う心筋疾患（Fabry病、ヘモクロマトーシス、Pompe病、Herler症候群、Hunter症候群など）、⑦その他（アミロイドーシス、サルコイドーシスなど）

(3) 心筋生検による下記の所見

肥大心筋細胞の存在、心筋細胞の錯綜配列の存在

(4) 家族歴

家族性発生を認める

(5) 遺伝子診断

心筋 β ミオシン重鎖遺伝子、心筋トロポニン遺伝子、心筋ミオシン結合蛋白C遺伝子などの遺伝子異常

【診断のための参考事項】

- (1) 自覚症状：無症状のことも多いが、動悸、呼吸困難、胸部圧迫感、胸痛、易疲労感、浮腫など。めまい・失神が出現することもある。
- (2) 心電図：ST・T波異常、左室側高電位、異常Q波、脚ブロック、不整脈（上室性、心室性頻脈性不整脈、徐脈性不整脈）など。QRS幅の延長やR波の減高等も伴うことがある。
- (3) 聴診：III音、IV音、収縮期雑音
- (4) 生化学所見：心筋逸脱酵素（CKやLDH等）や心筋利尿ペプチド（ANP, proBNP）が持続的に上昇することがある。
- (5) 心エコー図：
心室中隔の肥大、非対称性中隔肥厚（拡張期の心室中隔厚/後壁厚 ≥ 1.3 ）など心筋の限局性肥大。左室拡張能障害（左室流入血流速波形での拡張障害パターン、僧帽弁輪部拡張早期運動速度の低下）。
閉塞性肥大型心筋症では、僧帽弁エコーの収縮期前方運動、左室流出路狭窄を認める。
その他、左室中部狭窄、右室流出路狭窄などを呈する場合がある。
拡張相肥大型心筋症では、左室径・腔の拡大、左室駆出分画の低下、びまん性左室壁運動の低下を認める。
ただし、心エコー図での評価が十分に得られない場合は、左室造影やMRI、CT、心筋シンチグラフィなどで代替しても可とする。
- (6) 心臓カテーテル検査：
＜冠動脈造影＞通常冠動脈病変を認めない。
＜左室造影＞心室中隔、左室壁の肥厚、心尖部肥大など。
＜圧測定＞左室拡張末期圧上昇、左室-大動脈間圧較差（閉塞性）、Brockenbrough現象。
- (7) 心筋生検：肥大型心筋細胞、心筋細胞の錯綜配列など。
- (8) 家族歴：しばしば家族性（遺伝性）発生を示す。血液や手術材料による遺伝子診断が、有用である。
- (9) 拡張相肥大型心筋症では、拡張相肥大型心筋症の左室壁厚については、減少するもの、肥大を残すもの、非対称性中隔肥大を認めるものなど様々であるが、過去に肥大型心筋症の診断根拠（心エコー所見など）があることが必要である。

【申請のための留意事項】

- 1 新規申請時には、12誘導心電図（図中にキャリブレーションまたはスケールが表示されていること）および心エコー図（実画像またはレポートのコピー）により診断に必要な十分な所見が呈示されていることの提出が必須である。
- 2 心エコー図で画像評価が十分に得られない場合は、左室造影やMRI、CT、心筋シンチグラフィなどでの代替も可とする。
- 3 新規申請に際しては、心筋炎や特定心筋疾患（二次性心筋疾患）との鑑別のために、心内膜下心筋生検を施行することが望ましい。また、冠動脈疾患の除外が必要な場合には冠動脈造影または冠動脈CTが必須である。
- 4 新規・更新申請時は、下記の大項目を一つ以上満たすこととする。

大項目① 心不全や不整脈治療（ICD 植込みなど）による入院歴を有する

大項目② 心不全の存在

心不全症状 NYHA II 度以上かつ [(推定 Mets 6 以下) or (peak V02<20)]

大項目③ 突然死もしくは心不全のハイリスク因子を一つ以上有する

- 1) 致死性不整脈の存在
- 2) 失神・心停止の既往
- 3) 肥大型心筋症による突然死もしくは心不全の家族歴を有する
- 4) 運動負荷*に伴う血圧低下(血圧上昇 25mmHg 未満；対象は 40 歳未満)
- 5) 著明な左室肥大（最大壁厚 $\geq$ 30mm）
- 6) 左室流出路圧較差が 50mmHg を超える場合などの血行動態の高度の異常
- 7) 遺伝子診断で予後不良とされる変異を有する
- 8) 拡張相に移行した症例

*運動負荷を行う場合には危険を伴う症例もあるため注意を要する

本認定基準は、肥大型心筋症の診療に関するガイドライン（2007 年改訂版 日本循環器学会）などをもとに作成している。診断技術の進歩とともに、認定基準が変更されることがある。

51. 拘束型心筋症

【基本病態】

左室拡張障害を主体とする…①硬い左室、②左室拡大や肥大の欠如、③正常または正常に近い左室収縮能、④原因不明の4項目を特徴とする。左室収縮機能、壁厚が正常にもかかわらずうつ血性心不全がある患者では本症を疑う。小児例と成人例では予後が異なることを留意しなければならない。

【拘束型心筋症の診断基準】

拘束型心筋症の診断は、統合的に判断する必要があるが、①心拡大の欠如、②心肥大の欠如、③正常に近い心機能、④硬い左室、所見が必須であり、⑤ほかの類似疾患との鑑別診断がされていることが必要である。

おのこの条件を記載する。

①心拡大の欠如：心臓超音波検査、MRIなどによる左室内腔拡大の欠如

②心肥大の欠如：心臓超音波検査、MRIなどによる心室肥大の欠如

③正常に近い心機能：心臓超音波検査、左室造影、MRIなどによる正常に近い左室駆出分画

④硬い左室：心臓超音波検査・右心カテーテル検査による左室拡張障害所見

⑤鑑別診断：肥大型心筋症・高血圧性心疾患・収縮性心膜炎などの除外診断

・鑑別診断すべき疾病は下記である。

・収縮性心膜炎 ・虚血性心疾患の一部 ・高血圧性心疾患

・肥大型心筋症 ・拡張型心筋症

・二次性心筋症

心アミロイドーシス

心サルコイドーシス

心ヘモクロマトーシス

グリコーゲン蓄積症

放射線心筋障害

家族性神経筋疾患など

・心内膜心筋線維症など

さらに、認定には心不全症状があることが必要であるものとする。

【診断のための参考事項】

(1) 自覚症状

呼吸困難、浮腫、動悸、易疲労感、胸痛など。

(2) 他覚所見

頸静脈怒張、浮腫、肝腫大、腹水など。

(3) 聴診

III音、収縮期雑音など。

(4) 心電図

心房細動、上室性期外収縮、低電位差、心房・心室肥大、非特異的ST-T異常、脚ブロックなど。

(5) 心エコー図

心拡大の欠如、正常に近い心機能、心肥大の欠如[※]。心房拡大、心腔内血栓など。

(6) 心臓カテーテル検査

冠動脈造影：有意な冠動脈狭窄を認めない。

左室造影：正常に近い左室駆出分画[※]。

右心カテーテル検査：左室拡張障害（右房圧上昇、左室拡張末期圧上昇、右室拡張末期圧上昇、肺動脈楔入圧上昇、収縮性心膜炎様血行動態除外など）。

(7) MRI

左室拡大・肥大の欠如、心膜肥厚・癒着の欠如。

(8) 運動耐容能

最大酸素摂取量および嫌気性代謝閾値の低下を認める。

(9) 心内膜下心筋生検

特異的な所見はないが、心筋間質の線維化、心筋細胞肥大、心筋線維錯綜配列、心内膜肥厚などを認める[※]。

(10) 家族歴

家族歴が認められることがある。

注釈

※1. 心エコー所見

項目	計測値
①心拡大の欠如	: 左室拡張末期径 $\leq 55\text{mm}$ 左室拡張末期径係数 $< 18\text{mm}$
②心肥大の欠如	: 心室中隔壁厚 $\leq 12\text{mm}$ 左室後壁厚 $\leq 12\text{mm}$
③ドプラ検査	TMF: 偽正常化もしくは拘束型パターン ※病初期は呈さないことあり。 経僧帽弁血流および経三尖弁血流の呼吸性変動の評価
④心腔内血栓	
⑤左房拡大	左房径 $> 50\text{mm}$ 、左房容積 $> 140\text{ml}$

※2. 心臓カテーテル検査:

項目	計測値
①正常に近い左室駆出分画	左室駆出分画 $\geq 50\%$

※3. 冠動脈造影(冠動脈 CT)・心内膜下生検は心筋炎や特定心筋疾患との鑑別のため施行されることが望ましい。

【申請のための留意事項】

- 1 新規申請時には、12誘導心電図(図中にキャリブレーションまたはスケールが表示されていること)および心エコー図(実画像またはレポートのコピー。診断に必要な所見が呈示されていること。)または心臓カテーテルの所見の提出が必須である。
- 2 心エコー図で画像評価が十分に得られない場合は、左室造影やMRI、CT、心筋シンチグラフィなどでの代替も可とする。
- 3 新規申請に際しては、心筋炎や特定心筋疾患(二次性心筋疾患)との鑑別のために、心内膜下心筋生検が施行されることが望ましい。また、冠動脈造影または冠動脈CTは、冠動脈疾患の除外が必要な場合には必須である。
- 4 新規・更新申請時は、NYHA II度以上、運動耐容能のpeak VO_2 20 ml/min/kg 未満など、心不全の存在を必要とする。

52. ミトコンドリア病

1. 主要項目

(1) 主症候

- ① 進行性の筋力低下、又は 外眼筋麻痺を認める。
- ② 知的退行、記憶力障害、痙攣、精神症状、失語・失認・失行、痙攣、強度視力低下、一過性麻痺、半盲、皮質盲、ミオクロヌス、ジストニア、小脳失調などの中枢神経症状のうち、1つ以上を認める。
- ③ 心伝導障害、心筋症などの心症状、糸球体硬化症、腎尿細管機能異常などの腎症状、強度の貧血などの血液症状、中等度以上の肝機能低下などの肝症状のうち、1つ以上を認める。

(2) 検査・画像所見

- ① 安静臥床時の血清又は髄液の乳酸値が繰り返して高い、又は MR スペクトロスコピーで病変部に明らかな乳酸ピークを認める。
- ② 脳 CT/MRI にて、梗塞様病変、大脳・小脳萎縮像、大脳基底核、脳幹に両側対称性の病変等を認める。
- ③ 筋生検 又は 症状のある臓器でミトコンドリアの形態異常を認める。
なお、必要に応じて、以下の検査を行った場合
- ④ ミトコンドリア関連酵素の欠損又はコエンザイム Q10 などの中間代謝物の欠乏を認める。
- ⑤ ミトコンドリア DNA の質的、量的異常、またはミトコンドリア関連核遺伝子変異を認める。

2. 参考事項

(1) 病理検査

特異度が高い。筋病理における、赤色ぼろ線維（ゴモリ・トリクローム変法染色における RRF: ragged-red fiber）、高 SDH 活性血管（コハク酸脱水素酵素における SSV: strongly SDH-reactive blood vessel）、シトクローム c 酸化酵素欠損線維、電子顕微鏡によるミトコンドリア形態異常、さらに骨格筋以外でも症状のある臓器・組織の病理学的検索で、明らかなミトコンドリア形態異常を認める。

(2) 酵素活性・生化学検査

特異度が高い。罹患組織や培養細胞を用いた酵素活性測定で、電子伝達系、ピルビン酸代謝関連 及び TCA サイクル関連酵素、脂質代謝系関連酵素などの活性低下（組織：正常の 20%以下、培養細胞：正常の 30%以下）やコエンザイム Q10 などの中間代謝物の欠乏を認める。

(3) DNA 検査

特異度が高い。病因的と報告されているミトコンドリア DNA の質的異常である欠失・重複、点変異（MITOMAP: <http://www.mitomap.org/>を参照）や量的異常である欠乏状態（正常の 20%以下）があること、もしくは、ミトコンドリア関連核遺伝子の変異を認める。

(4) 心症状の参考所見

心電図で、房室ブロック、脚ブロック、WPW 症候群、心房細動、ST-T 異常、心房・心室負荷、左室側高電位、異常 Q 波、左軸偏位を認める。

心エコー図で、拡張型心筋症様を呈する場合は左心室径拡大と駆出率低下を認める。肥大型心筋症様を呈する場合は左室肥大を認める。拘束型心筋症様を呈する場合は心房の拡大と心室拡張障害を認める。

心筋シンチグラムで、MIBI 早期像での取り込み低下と洗い出しの亢進、BMIPP の取り込み亢進を認める

(5) 腎症状の参考所見

蛋白尿（試験紙法で 1+ (30 mg/dl) 以上）、血尿（尿沈査で赤血球 5 /HPF 以上）、汎アミノ酸尿（正常基準値以上）を認める。

血中尿素窒素の上昇 (20 mg/dl 以上)、クレアチニン値の上昇 (2 mg/dl 以上) を認める。

腎生検で、糸球体硬化像や尿細管変性を認める。

(6) 血液症状の参考所見

強度の貧血 (Hb 6 g/dl 以下)、もしくは汎血球減少症 (Hb 10 g/dl、白血球 4000/ μ l 以下、血小板 10 万/ μ l 以下) を認める。

(7) 肝症状の参考所見

中等度以上の肝機能障害 (AST, ALT が 200 U/L 以上)、血中アンモニア値上昇 (正常基準値以上) を認める。

(8) 乳酸値

安静臥床時の血中乳酸値、もしくは髄液乳酸値が繰り返して、2 mmol/L (18 mg/dl) 以上である、又は MR スペクトロスコピーで病変部に明らかな乳酸ピークがある。

3. ミトコンドリア病の診断

確実例：(1) ①から③のうち 1 項目以上を満たし、かつ (2) ①から⑤のうち、2 項目以上を満たすもの (計 3 項目必要)

疑い例：(1) ①から③のうち 1 項目以上を満たし、かつ (2) ②から⑤のうち、1 項目以上を満たすもの (乳酸値は非特異的であるので①は除く) (計 2 項目必要)

注意 画像検査については、放射線科による読影レポートを添付すること

病理検査については、病理科による病理診断レポートを添付すること

53. リンパ脈管筋腫症 (LAM) (注1)

<疾患概念>

リンパ脈管筋腫症 (Lymphangioleiomyomatosis: LAM) は、平滑筋様細胞 (LAM 細胞) が肺、体軸リンパ節 (肺門・縦隔、後腹膜腔、骨盤腔など) で増殖して病変を形成し、病変内にリンパ管新生を伴う疾患である。通常、生殖可能年齢の女性に発症し、労作時息切れ、気胸、血痰などを契機に診断される。本症の診断には、LAM に一致する胸部 CT 所見があり、かつ他の嚢胞性肺疾患を除外することが必須であり、可能であれば病理学的診断を行うことが推奨される。

1. 主要項目

(1) 必須項目

LAM に一致する胸部 CT 所見 (注2) があり、かつ他の嚢胞性肺疾患を除外できる。

(2) 診断の種類：診断根拠により以下に分類する。

① 診断確実例：必須項目＋病理診断確実例 (注3)

② 診断ほぼ確実例

②-1 組織診断例：必須項目＋病理診断ほぼ確実例 (注3)

②-2 細胞診断例：必須項目＋乳糜胸腹水中に LAM 細胞クラスター (注4) を認めるもの

③ 臨床診断例

③-1：必須項目＋LAM を示唆する他の臨床所見 (注5)

③-2：必須項目のみ

2. 鑑別診断

以下のような肺に嚢胞を形成する疾患を除外する。

- ・ブラ、ブレブ
- ・COPD (慢性閉塞性肺疾患)
- ・ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH)
- ・シェーグレン症候群に伴う肺病変
- ・アミロイドーシス (嚢胞性肺病変を呈する場合)
- ・空洞形成性転移性肺腫瘍
- ・Birt-Hogg-Dubé 症候群
- ・リンパ球性間質性肺炎 lymphocytic interstitial pneumonia (LIP)
- ・Light-chain deposition disease

3. 特定疾患治療研究事業の対象範囲

上記①②③いずれであっても特定疾患治療研究事業の対象とする。

但し、③臨床診断例の申請にあたっては臨床調査個人票の主治医意見欄に病理診断できない理由、結節性硬化症の診断根拠、穿刺検査で確認した乳糜胸水や乳糜腹水の合併、などの必要と思われる意見を記載すること。胸部 CT 画像（高分解能 CT）も提出すること。さらに、（注5）の（2）または（4）にあたる場合には、腎血管筋脂肪腫の病理診断書のコピー、あるいは根拠となる適切な画像（腹部や骨盤部の CT あるいは MRI）を胸部 CT 画像に加えて提出すること。

（注1）LAM は全身性疾患であるため、肺病変と肺外病変がある。肺外病変のみの LAM 症例が診断される可能性は否定できないが、この LAM 認定基準では予後を規定する肺病変の存在を必須項目とする。

（注2）LAM に一致する胸部 CT 所見

境界明瞭な薄壁を有する嚢胞（数 mm～1cm 大が多い）が、両側性、上～下肺野に、びまん性あるいは散在性に、比較的均等に、正常肺野内に認められる。高分解能 CT 撮影（スライス厚 1～2mm）が推奨される。

（注3）病理学的診断基準

LAM の基本的病変は平滑筋様細胞（LAM 細胞）の増生である。集簇して結節性に増殖する。病理組織学的に LAM と診断するには、この LAM 細胞の存在を証明することが必要である。肺（嚢胞壁、胸膜、細気管支・血管周囲など）、体軸リンパ節（肺門・縦隔、後腹膜腔、骨盤腔など）に主に病変を形成し、リンパ管新生を伴う。

（1）LAM 細胞の所見

① HE 染色

LAM 細胞の特徴は、①細胞は紡錘形～類上皮様形態を呈し、②核は類円形～紡錘形で、核小体は 0～1 個、核クロマチンは微細、③細胞質は好酸性もしくは泡沫状の所見を示す。

②免疫組織化学的所見

LAM 細胞は、抗 α -smooth muscle actin (α -SMA) 抗体、抗 HMB45 抗体（核周囲の細胞質に顆粒状に染色）に陽性を示し、核は抗 estrogen receptor (ER) 抗体、抗 progesterone receptor (PR) 抗体に陽性を示す。LAM 細胞はこれらすべてに陽性となるわけではない。

(2) LAM 細胞の病理学的診断基準

病理診断確実:

(1)－① (HE 染色所見) + 1)－②の α -SMA (+) + HMB45 (+)

病理診断ほぼ確実:

(1)－① (HE 染色所見) + 1)－②の α -SMA (+) + HMB45 (－) かつ、ER
か PR のいずれか一つでも陽性の場合。

(注4) LAM 細胞クラスターは、表面を一層のリンパ管内皮細胞で覆われた LAM 細胞集塊である。 α -SMA、HMB45、ER、PR、D2-40 (あるいは VEGFR-3) による免疫染色で確認する。

(注5) LAM を示唆する他の臨床所見とは、以下の項目をいう。

(1) 結節性硬化症の合併

結節性硬化症 の臨床診断は、日本皮膚科学会による結節性硬化症の診断基準及び治療ガイドライン (日皮会誌: 118 (9), 1667—1676, 2008) に準じる。但し、「臨床診断例」の場合では LAM の病理診断や細胞診断が得られていない状況であるため、LAM を除外した項目で結節性硬化症の臨床診断基準を満たすことが必要である。

(2) 腎血管筋脂肪腫の合併 (画像診断可)

(3) 穿刺検査で確認した乳糜胸水や乳糜腹水の合併

(4) 後腹膜リンパ節や骨盤腔リンパ節の腫大

54. 重症多形渗出性紅斑（急性期）

A. Stevens-Johnson Syndrome

（SJS、スティーブンス・ジョンソン症候群、皮膚粘膜眼症候群）

1. 主要項目

（1）主症候

- ① 体表面積の10%未満のびらんもしくは水疱。
- ② 皮膚粘膜移行部の重篤な粘膜病変（出血性あるいは充血性）。
- ③ 38℃以上の発熱。
- ④ 皮疹は非典型的ターゲット状多形紅斑

（2）病理所見

表皮の壊死性変化を認める。

（3）眼科的所見

角結膜上皮欠損（フルオレセインで面状に染色される）と偽膜形成のどちらかあるいは両方を伴う両眼性の急性結膜炎。

2. 参考事項

TENへの移行があり得るため、初期に評価を行った場合には、極期に再評価を行う。

3. 診断基準

- ・ 1（1）①から③のすべてを満たすもの。または、1（1）①、②、④の全てを満たし、かつ（2）を満たすもの。
- ・ 眼病変が重視されるため、（3）を満たし、かつ1（1）①、②、④の1つ以上の項目を満たすもの。

B. Toxic epidermal necrolysis (TEN、中毒性表皮壊死症、ライエル症候群)

1. 主要項目

（1）主症候

- ① 体表面積の10%を越える水疱、表皮剥離、びらんなどの表皮の壊死性障害。
- ② 皮疹は広範囲のびまん性紅斑および斑状紅斑である。
- ③ 38℃以上の発熱。

（2）病理所見

顕著な表皮の壊死を認める。

（3）眼科的所見

眼症状は角結膜上皮欠損（フルオレセインで面状に染色される）と偽膜形成のどちらかあるいは両方を伴う両眼性の急性結膜炎。

2. 鑑別診断

ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群（SSSS）

3. 診断基準

- 1（1）①から③のすべてを満たすもの。SSSSが完全に除外できない場合でも、
- 1（1）①から③のすべてを満たし、かつ1（2）あるいは1（3）を満たすもの。

22. 後縦靱帯骨化症・55. 黄色靱帯骨化症

1. 主要項目

(1) 自覚症状ならびに身体所見

- ① 四肢・躯幹のしびれ, 痛み, 感覚障害
- ② 四肢・躯幹の運動障害
- ③ 膀胱直腸障害
- ④ 脊柱の可動域制限
- ⑤ 四肢の腱反射異常
- ⑥ 四肢の病的反射

(2) 血液・生化学検査所見

一般に異常を認めない。

(3) 画像所見

- ① 単純X線
側面像で、椎体後縁に接する後縦靱帯の骨化像または椎間孔後縁に嘴状・塊状に突出する黄色靱帯の骨化像がみられる。
- ② CT
脊柱管内に後縦靱帯または黄色靱帯の骨化がみられる。
- ③ MRI
靱帯骨化巣による脊髄圧迫がみられる。

2. 鑑別診断

強直性脊椎炎、変形性脊椎症、強直性脊椎骨増殖症、脊柱管狭窄症、椎間板ヘルニア、脊柱奇形、脊椎・脊髄腫瘍、運動ニューロン疾患、痙性脊髄麻痺（家族性痙性対麻痺）、多発ニューロパチー、脊髄炎、末梢神経障害、筋疾患、脊髄小脳変性症、脳血管障害、その他。

3. 診断

画像所見に加え、1 に示した自覚症状ならびに身体所見が認められ、それが靱帯骨化と因果関係があるとされる場合、本症と診断する。

4. 特定疾患治療研究事業の対象範囲

下記の(1), (2)の項目を満たすものを認定対象とする。

- (1) 画像所見で後縦靱帯骨化または黄色靱帯骨化が証明され、しかもそれが神経障害の原因となつて、日常生活上支障となる著しい運動機能障害を伴うもの。
- (2) 運動機能障害は、日本整形外科学会頸部脊椎症性脊髄症治療成績判定基準(表)の upper limb motor function I と lower limb motor function II で評価・認定する。
頸髄症：I upper limb motor function、II lower limb motor function のいずれかが2点以下
(ただし、I, II の合計点が7点でも手術治療を行う場合は認める)
胸髄症あるいは腰髄症：II lower limb motor function の評価項目が2点以下
(ただし、3点でも手術治療を行う場合は認める)

表：日本整形外科学会頸部脊椎症性脊椎症治療成績判定基準（抜粋）

I 上肢運動機能

0. 箸又はスプーンのいずれを用いても自力では食事をすることができない。
1. スプーンを用いて自力で食事ができるが、箸ではできない。
2. 不自由ではあるが、箸を用いて食事ができる。
3. 箸を用いて日常食事をしているが、ぎこちない。
4. 正常

注1 きき手でない側については、ひもむすび、ボタンかけなどを参考とする。

注2 スプーンは市販品を指し、固定用バンド、特殊なグリップなどを使用しない場合をいう。

II 下肢運動機能

0. 歩行できない。
1. 平地でも杖又は支持を必要とする。
2. 平地では杖又は支持を必要としないが、階段ではこれらを要する。
3. 平地・階段ともに杖又は支持を必要としないが、ぎこちない。
4. 正常

注1 平地とは、室内又はよく舗装された平坦な道路を指す。

注2 支持とは、人による介助、手すり、つかまり歩行の支えなどをいう。

56. 間脳下垂体機能障害

疾患概念

間脳下垂体機能障害とは、間脳下垂体に生じた腫瘍、炎症、又は血管障害等の原因により、下垂体ホルモンの分泌異常を来し、様々な臨床症状を来す病態のことである。

よって、異所性ホルモン産生腫瘍、間脳下垂体機能障害の無い患者に対して手術や医薬品の使用等により間脳下垂体機能障害を来した場合には、ここで言う間脳下垂体機能障害には含まれない。

56-1. PRL分泌異常症

56-2. ゴナドトロピン分泌異常症

56-3. ADH分泌異常症

56-4. 下垂体性TSH分泌異常症

56-5. クッシング病

56-6. 先端巨大症

56-7. 下垂体機能低下症

56-1. プロラクチン分泌異常症

A. プロラクチン分泌過剰症

1. 主要項目

(1) 主症候

- ① 女性：月経不順・無月経、不妊、乳汁分泌、頭痛、視力視野障害
- ② 男性：性欲低下、陰萎、頭痛、視力視野障害、女性化乳房、乳汁分泌

(2) 検査所見

血中PRL 基礎値の上昇：複数回、安静時に採血し免疫学的測定法で測定して、いずれも20ng/ml 以上を確認する。

2. 鑑別診断

薬物服用によるプロラクチン分泌過剰、原発性甲状腺機能低下症、異所性プロラクチン産生腫瘍、慢性腎不全、胸壁疾患

3. 診断基準

確実例：(1) の1項目を満たし、かつ(2) を満たすもの。

B. プロラクチン分泌低下症

プロラクチン分泌低下症については、下垂体前葉機能低下症の認定基準を用いることとする。

56-2. ギナドトロピン分泌異常症

A. ギナドトロピン分泌過剰症

1. 主要項目

(1) 主症候

- ① 女性：月経異常
- ② 男性：女性化乳房

(2) 検査所見

- ① 腫瘍によって産生されるギナドトロピン（LH、FSH、hCG）またはLHRHによって生じるギナドトロピン分泌が健常者の年齢・性別基準値に比して高値を示す。
- ② 画像診断（MRIまたはCT）で視床下部や下垂体に腫瘍性病変を認める。
なお、必要に応じて、以下の検査を行った場合
- ③ 摘出した下垂体腫瘍組織の免疫組織化学的検索によりギナドトロピン分泌を認める。

2. 診断基準

確実例：1（1）のいずれかを満たし、かつ1（2）①から③すべての項目を満たすもの。

B. ギナドトロピン分泌低下症

ギナドトロピン分泌低下症については、下垂体前葉機能低下症の認定基準を用いることとする。

56-3. ADH 分泌異常症

A. バゾプレシン分泌低下症（中枢性尿崩症）

1. 主要項目

(1) 主症候

- ① 口渇
- ② 多飲
- ③ 多尿

(2) 検査所見

- ① 尿量は1日3,000ml以上。
- ② 尿浸透圧は300mOsm/kg以下。
- ③ 水制限試験においても尿浸透圧は300mOsm/kgを越えない。
- ④ 血漿バゾプレシン濃度：血清ナトリウム濃度と比較して相対的に低下する。
5%高張食塩水負荷（0.05ml/kg/minで120分間点滴投与）時に、血清ナトリウムと血漿バゾプレシンがそれぞれ、i）144mEq/Lで1.5pg/ml以下、ii）146mEq/Lで2.5pg/ml以下、iii）148mEq/Lで4pg/ml以下、iv）150mEq/L以上で6pg/ml以下である。
- ⑤ バゾプレシン負荷試験で尿量は減少し、尿浸透圧は300mOsm/kg以上に上昇する。

(3) 鑑別診断

多尿を来す中枢性尿崩症以外の疾患として次のものを除外する。

- ① 高カルシウム血症：血清カルシウム濃度が11.0mg/dlを上回る。
- ② 心因性多飲症：高張食塩水負荷試験と水制限試験で尿量の減少と尿浸透圧の上昇および血漿バゾプレシン濃度の上昇を認める。
- ③ 腎性尿崩症：バゾプレシン負荷試験で尿量の減少と尿浸透圧の上昇を認めない。
定常状態での血漿バゾプレシン濃度の基準値は1.0pg/ml以上となっている。

2. 参考事項

- (1) 血清ナトリウム濃度は正常域の上限に近づく。
- (2) T1強調MRI画像における下垂体後葉輝度の低下。但し、高齢者では正常人でも低下することがある。

3. 診断基準

完全型中枢性尿崩症：1（1）の①から③すべての項目を満たし、かつ1（2）の①から⑤すべての項目を満たすもの。

部分型中枢性尿崩症：1（1）の①から③すべての項目を満たし、かつ1（2）の①、②、⑤を満たし、1（2）の④iからivの1項目を満たすもの。

4. 特定疾患治療研究事業の対象範囲

上記の完全型中枢性尿崩症か部分型中枢性尿崩症の診断基準いずれかを満たすもの。

B. バゾプレシン分泌過剰症 (SIADH)

1. 主要項目

(1) 主症状

脱水の所見を認めない。

(2) 検査所見

- ① 低ナトリウム血症：血清ナトリウム濃度は 135mEq/L を下回る。
- ② 血漿バゾプレシン値：血清ナトリウムが 135mEq/L 未満で、血漿バゾプレシン値が測定感度以上である。
- ③ 低浸透圧血症：血漿浸透圧は 280mOsm/kg を下回る。
- ④ 高張尿：尿浸透圧は 300mOsm/kg を上回る。
- ⑤ ナトリウム利尿の持続：尿中ナトリウム濃度は 20mEq/L 以上である。
- ⑥ 腎機能正常：血清クレアチニンは 1.2mg/dl 以下である。
- ⑦ 副腎皮質機能正常：早朝空腹時の血清コルチゾールは $6\mu\text{g/dl}$ 以上である。

2. 参考事項

- (1) 血漿レニン活性は 5ng/ml/h 以下であることが多い。
- (2) 血清尿酸値は 5mg/dl 以下であることが多い。
- (3) 水分摂取を制限すると脱水が進行することなく低ナトリウム血症が改善する。

3. 鑑別診断

- (1) 細胞外液量の過剰な低ナトリウム血症：心不全、肝硬変の腹水貯留時、ネフローゼ症候群
- (2) ナトリウム漏出が著明な低ナトリウム血症：腎性ナトリウム喪失、下痢、嘔吐
- (3) 異所性 ADH 分泌腫瘍

4. 診断基準

確実例：(1) を満たし、かつ (2) ①から⑦すべての項目を満たすもの。

56-4. 下垂体性TSH分泌異常症

A. 下垂体性 TSH 分泌亢進症

1. 主要項目

(1) 主要症候

- ① 甲状腺中毒症状（動悸、頻脈、発汗増加、体重減少）を認める。
- ② びまん性甲状腺腫大を認める。
- ③ 下垂体腫瘍の腫大による症状（頭痛、視野障害）を認める。

(2) 検査所見

- ① 血中甲状腺ホルモンが高値にもかかわらず、血中 TSH は用いた検査キットにおける健常者の年齢・性別基準値と比して正常値～高値を示す。
- ② 画像診断（MRI または CT）で下垂体腫瘍を認める。
- ③ 摘出した下垂体腫瘍組織の免疫組織学的検索により TSH β ないしは TSH 染色性を認める。

2. 参考事項

- (1) α サブユニット/ TSH モル比 >1.0 （注1）
- (2) TRH 試験により血中 TSH は無～低反応を示す（頂値の TSH は前値の 2 倍以下となる）例が多い。
- (3) 他の下垂体ホルモンの分泌異常を伴い、それぞれの過剰ホルモンによる症候を示すことがある。
（注1）閉経後や妊娠中は除く（ゴナドトロピン高値のため）

3. 鑑別診断

下垂体腫瘍を認めない時は甲状腺ホルモン不応症との鑑別を必要とする。

4. 診断基準

確実例：(1) の 1 項目以上を満たし、かつ (2) ①から③すべての項目を満たすもの。

疑い例：(1) の 1 項目以上を満たし、かつ (2) の①、②を満たすもの。

B. 下垂体性 TSH 分泌低下症

下垂体性 TSH 分泌低下症については、下垂体前葉機能低下症の認定基準を用いることとする。

56-5. クッシング病

1. 主要項目

(1) 主症候

①特異的症候

- (ア) 満月様顔貌
- (イ) 中心性肥満または水牛様脂肪沈着
- (ウ) 皮膚の伸展性赤紫色皮膚線条 (巾 1cm 以上)
- (エ) 皮膚のひ薄化および皮下溢血
- (オ) 近位筋萎縮による筋力低下
- (カ) 小児における肥満を伴った発育遅延

②非特異的症候

- (ア) 高血圧
- (イ) 月経異常
- (ウ) 座瘡 (にきび)
- (エ) 多毛
- (オ) 浮腫
- (カ) 耐糖能異常
- (キ) 骨粗鬆症
- (ク) 色素沈着
- (ケ) 精神異常

(2) 検査所見

- ① 血中 ACTH とコルチゾール (同時測定) が健常者の年齢・性別基準値に比して高値を示す。
- ② 尿中遊離コルチゾールが健常者の年齢・性別基準値に比して高値を示す。
- ③ 一晚少量デキサメサゾン抑制試験：前日深夜に少量 (0.5mg) のデキサメサゾンを内服した翌朝 (8-10 時) の血中コルチゾール値が $5 \mu\text{g/dl}$ 以上を示す。
- ④ 血中コルチゾール日内変動：深夜睡眠時の血中コルチゾール値が $5 \mu\text{g/dl}$ 以上を示す。
- ⑤ DDAVP 試験：DDAVP ($4 \mu\text{g}$) 静注後の血中 ACTH 値が前値の 1.5 倍以上を示す。

2. 鑑別診断

異所性 ACTH 症候群、異所性 CRF 産生腫瘍

上記疾患との鑑別を目的に以下の検査を行う。

- (1) CRH 試験：ヒト CRH ($100\mu\text{g}$) 静注後の血中 ACTH 頂値が前値の 1.5 倍以上に増加する。
- (2) 一晚大量デキサメサゾン抑制試験：前日深夜に大量 (8mg) のデキサメサゾンを内服した翌朝 (8-10 時) の血中コルチゾール値が前値の半以下に抑制される。
- (3) 画像検査：MRI 検査により下垂体腫瘍の存在を証明する。

なお、必要に応じて、以下の検査を行った場合

- (4) 選択的静脈洞血サンプリング：(海綿静脈洞または下錐体静脈洞) は異所性 ACTH 症候群の鑑別に有用であるため、検査を施行していれば個人票に血中 ACTH 値の中枢・末梢比 (c/p 比) を記載することが望ましい。2 以上 (CRH 刺激後は 3 以上) はクッシング病、2 未満は異所性 ACTH 産生腫瘍の可能性が高い。

3. 診断基準

ほぼ確実例：1 (1) ①および②のそれぞれ 1 項目以上を満たし、1 (2) ①②③すべてを満たし、④、⑤のいずれかを満たし、かつ 2 (1) から (3) を満たすもの、または 2 の (3) が不明でも選択的静脈サンプリングで中枢が疑われるもの。

56-6. 先端巨大症

1. 主要項目

(1) 主症候 (注 1)

- ① 手足の容積の増大
- ② 先端巨大症様顔貌 (眉弓部の膨隆, 鼻・口唇の肥大, 下顎の突出など)
- ③ 巨大舌

(2) 検査所見

- ① 成長ホルモン (GH) 分泌の過剰。
血中 GH 値がブドウ糖 75g 経口投与で正常域まで抑制されない。(注 2)
- ② 血中 IGF-1 (ソマトメジン C) の高値 (年齢・性別基準値の 2SD 以上)。(注 3)
- ③ CT または MRI で下垂体腺腫の所見を認める。(注 4)

2. 参考事項

副症候および検査所見

- (1) 発汗過多
- (2) 頭痛
- (3) 視野障害
- (4) 女性における月経異常
- (5) 睡眠時無呼吸症候群
- (6) 耐糖能異常
- (7) 高血圧
- (8) 咬合不全
- (9) 頭蓋骨および手足の単純 X 線の異常 (注 5)

3. 診断基準

確実例 : 1 (1) ①から③の 1 項目以上を満たし、かつ 1 (2) ①から③すべての項目を満たすもの。

可能性を考慮 : ブドウ糖負荷で GH が正常域に抑制されたり、臨床症候が軽微な場合でも、IGF-1 が高値で、1 (2) ③を満たすもの。

(注 1) 発病初期例や非典型例では症候が顕著でない場合がある。

(注 2) 正常域とは血中 GH 底値 1 ng/ml (リコンビナント GH を標準品とする GH 測定法) 未満である。糖尿病、肝疾患、腎疾患、青年では血中 GH 値が正常域まで抑制されないことがある。また、本症では血中 GH 値が TRH や LH-RH 刺激で増

加(奇異性上昇)することや、プロモクリプチンなどのドパミン作動薬で血中 GH 値が増加しないことがある。さらに、腎機能が正常の場合に採取した尿中 GH 濃度が正常値に比べ高値である。

(注 3) 健常者の年齢・性別基準値を参照する。栄養障害、肝疾患、腎疾患、甲状腺機能低下症、コントロール不良の糖尿病などが合併すると血中 IGF-I が高値を示さないことがある。

IGF-I の基準値としては別添の資料を参考のこと。

(注 4) 明らかな下垂体腺腫所見を認めない時や、ごく稀に GHRH 産生腫瘍の場合がある。

(注 5) 頭蓋骨単純 X 線でトルコ鞍の拡大および破壊、副鼻腔の拡大と突出、外後頭隆起の突出、下顎角の開大と下顎の突出など、手 X 線で手指末節骨の花キャベツ様肥大変形、足 X 線で足底部軟部組織厚 heel pad の増大=22mm 以上を認める。

日本人血中IGF-I濃度基準範囲(「第一」キット)

平成19年3月改訂

男性					年齢	女性				
-2SD	-1SD	中央値	+1SD	+2SD		-2SD	-1SD	中央値	+1SD	+2SD
142	195	254	320	391	18	182	222	271	333	410
139	191	249	313	383	19	178	217	265	325	401
136	187	243	306	375	20	173	211	259	318	391
133	182	238	300	368	21	168	206	253	310	382
130	178	233	293	360	22	163	201	246	303	373
127	174	228	287	352	23	159	195	240	296	363
124	170	222	280	344	24	154	190	234	288	354
121	166	217	274	336	25	150	185	229	281	345
119	163	212	268	329	26	146	180	223	274	336
116	159	208	262	322	27	141	176	217	267	328
114	155	203	256	315	28	137	171	212	261	320
111	152	199	251	309	29	133	166	206	254	312
109	149	195	246	303	30	129	162	201	248	304
107	146	191	241	297	31	126	158	196	242	297
105	143	187	237	292	32	122	154	192	237	290
103	141	184	233	287	33	119	150	187	231	283
102	138	181	229	283	34	115	146	183	226	277
100	136	178	226	279	35	112	142	178	221	271
99	134	175	222	275	36	109	139	174	216	265
97	132	173	219	272	37	106	135	170	211	260
96	131	171	217	269	38	103	132	166	207	254
95	129	168	214	266	39	100	129	163	203	250
94	127	166	212	263	40	98	126	159	199	245
94	126	165	209	261	41	95	123	156	195	240
93	125	163	207	259	42	93	120	153	191	236
92	124	161	206	257	43	90	117	150	188	233
92	123	160	204	255	44	88	115	147	185	229
91	122	159	202	253	45	87	113	145	182	226
90	121	157	201	251	46	85	111	142	180	224
90	120	156	199	250	47	83	109	140	177	221
89	118	154	197	248	48	82	108	138	176	219
88	117	153	196	246	49	81	106	137	174	218
87	116	152	194	245	50	80	105	135	172	216
87	115	151	193	243	51	79	104	134	171	215
86	114	149	192	242	52	78	102	133	169	213
85	114	148	190	240	53	77	101	131	168	212
84	113	147	189	239	54	76	100	130	167	211
84	112	146	188	238	55	75	99	129	165	210
83	111	145	187	237	56	74	98	128	164	208
82	110	144	186	236	57	73	97	126	162	207
81	109	143	185	235	58	72	95	125	161	205
80	108	142	184	233	59	71	94	123	159	203
79	107	141	182	232	60	70	93	121	157	201
77	105	140	181	230	61	69	91	120	155	198
76	104	138	180	228	62	68	90	118	153	196
75	103	137	178	226	63	66	88	116	151	194
73	101	135	176	224	64	65	87	114	149	191
72	100	134	174	221	65	64	85	112	146	188
70	98	132	172	219	66	62	84	110	144	186
68	96	130	170	216	67	61	82	109	142	183
66	95	128	168	213	68	60	80	107	139	180
65	93	126	165	209	69	59	79	105	137	177
63	91	124	162	206	70	57	77	103	135	175
61	89	122	160	202	71	56	76	101	133	172
58	87	119	157	198	72	55	75	100	131	170
56	84	117	153	194	73	54	73	98	129	167
54	82	114	150	190	74	53	72	96	127	165
52	80	112	147	185	75	52	71	95	125	163
50	78	109	144	181	76	50	69	93	123	160
48	75	106	140	177	77	49	68	92	121	158
46	73	104	137	172	78	48	67	90	119	155
43	71	101	133	167	79					
41	69	98	130	163	80					
39	66	95	126	158	81					
37	64	93	123	154	82					
35	62	90	119	149	83					

56-7. 下垂体機能低下症

56-7-1. 下垂体後葉機能低下症

下垂体後葉機能低下症については、ADH 分泌異常症の認定基準を用いること。

56-7-2. 下垂体前葉機能低下症

以下の A から E に示す各ホルモンの分泌低下症のいずれかの診断基準を満たすこと。

A. ギナドトロピン分泌低下症

1. 主要項目

(1) 症状

- ① 二次性徴の欠如(男子 15 歳以上、女子 13 歳以上)、遅延、進行停止
- ② 月経異常(無月経、無排卵周期症、稀発月経など)
- ③ 性欲低下、インポテンス、不妊
- ④ 陰毛・腋毛の脱落、性器萎縮、乳房萎縮

(2) 検査所見

- ① 血中ギナドトロピン (LH、FSH) は健常者の基準値と比して高値ではない。
- ② ギナドトロピン分泌刺激検査 (LH-RH test, clomiphene, estrogen 投与等) で低ないし無反応。
(但し、視床下部性の時は、LH-RH (初回又は脈波的連続) 投与で正常反応を示すことがある)
- ③ 血中性ステロイド (estrogen, progesterone, testosterone 等) は健常者の基準値と比して低値である。

2. 鑑別疾患

高度肥満、神経性食思不振症

3. 診断基準

確実例：1 (1) の 1 項目以上を満たし、1 (2) ①から③すべての項目を満たすもの。

B. 副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) 分泌低下症

1. 主要項目

(1) 症状

- ① 全身倦怠感
- ② 易疲労性
- ③ 食欲不振
- ④ 意識消失 (低血糖や低ナトリウム血症による)
- ⑤ 低血圧

(2) 検査所見

- ① 血中コルチゾールは健常者の基準値と比して低値である。
- ② 尿中フリーコルチゾールは健常者の基準値と比して低値である。

- ③ 血中 ACTH は健常者の基準値と比して高値ではない。
- ④ ACTH 分泌刺激試験 (CRH あるいは insulin 投与) で低ないし無反応。

2. 診断基準

確実例：1 (1) の1項目以上を満たし、かつ1 (2) ①から④すべての項目を満たすもの。

C. 甲状腺刺激ホルモン (TSH) 分泌低下症

1. 主要項目

(1) 症状

- ① 耐寒性低下
- ② 不活発
- ③ 皮膚乾燥
- ④ 脱毛
- ⑤ 発育障害

(2) 検査所見

- ① 血中 TSH は健常者の基準値と比して低値である。
(但し視床下部性ではイムノアッセイで正常ないしやや高値のことがある。)
- ② TSH 分泌刺激試験 (TRH test) で低ないし無反応。(但し視床下部性では遅延反応などがある。)
- ③ 甲状腺ホルモン検査 (freeT₄、freeT₃ または T₃ など) は健常者の基準値と比して低値である。

2. 診断基準

確実例：1 (1) の1項目以上を満たし、かつ1 (2) ①から③のすべての項目を満たすもの。

D. 成長ホルモン (GH) 分泌不全症

D-1. 小児 (GH 分泌不全性低身長症)

1. 主要項目

(1) 主症候

- ① 成長障害があること。(通常は、身体のみならず骨格もとれていて、身長は標準身長の -2.0SD 以下、あるいは身長が正常範囲であっても、成長速度が2年以上にわたって標準値の -1.5SD 以下であること。)
- ② 乳幼児で、低身長を認めない場合であっても、成長ホルモン分泌不全が原因と考えられる症候性低血糖がある場合。
- ③ 頭蓋内器質性疾患や他の下垂体ホルモン分泌不全があるとき。

(2) 検査所見

インスリン負荷、アルギニン負荷、L-DOPA 負荷、クロニジン負荷、またはグルカゴン負荷試験において、原則として負荷前および負荷後 120 分間 (グルカゴン負荷では 180 分間) にわたり、30 分毎に測定した血中 GH の頂値が 6ng/ml 以下であること。GHRP-2 負荷試験で、負荷前および負荷後 60 分にわたり、15 分毎に測定した血中 GH 頂値が 16 ng/ml 以下であること。

2. 診断基準

重症例：主症候が1 (1) ①を満たし、かつ1 (2) の2種類以上の分泌刺激試験におけるリコンビナント GH を標準品とする GH 測定法 GH 頂値がすべて 3 ng/ml 以下 (GHRP-2 負荷試験では 10 ng/ml 以下) のもの。
または、主症候が1 (1) の②または、1 (1) の①と③を満たし、かつ1 (2) の1種類の分泌刺激試験におけるリコンビナント GH を標準品とする GH 頂値が 3 ng/ml 以下 (GHRP-2 負荷試験では 10 ng/ml 以下) のもの。

D-2. 成人 (成人 GH 分泌不全症)

1. 主要項目

(1) 主症候および既往歴

- ① 小児期発症の場合には成長障害を伴う。
- ② 頭蓋内器質性疾患の合併ないし既往歴、治療歴または周産期異常の既往がある。

(2) 検査所見

- ① インスリン負荷、アルギニン負荷、またはグルカゴン負荷試験において、負荷前および負荷後 120 分間 (グルカゴン負荷では 180 分間) にわたり、30 分ごとに測定した血中 GH の頂値が 3 ng/ml 以下である。GHRP-2 負荷試験で、負荷前および負荷後 60 分にわたり、15 分毎に測定した血中 GH 頂値が 9 ng/ml 以下であるとき、インスリン負荷における GH 頂値 1.8 ng/ml 以下に相当する低 GH 分泌反応であるとみなす。
- ② GH を含めて複数の下垂体ホルモンの分泌低下がある。

2. 診断基準

重症例：(1) の①あるいは (1) の②を満たし、かつ (2) の①で2種類以上の GH 分泌刺激試験におけるリコンビナント GH を標準品とする血中 GH の頂値がすべて 1.8 ng/ml 以下 (GHRP-2 負荷試験では 9 ng/ml 以下) のもの。または、(1) の②と (2) の②を満たし、(2) の①で1種類の GH 分泌刺激試験におけるリコンビナント GH を標準品とする血中 GH の頂値が 1.8 ng/ml 以下 (GHRP-2 負荷試験では 9 ng/ml 以下) のもの。

E. プロラクチン (PRL) 分泌低下症

1. 主要項目

(1) 症状

産褥期の乳汁分泌低下

(2) 検査所見

- ① 血中 PRL 低値。(複数回測定し、いずれも 1.5 ng/ml 未満であることを確認する。)
- ② PRL 分泌刺激試験 (TRH test) で、低いし無反応。

2. 診断基準

1 (1) を満たし、(2) ①②のすべての項目を満たすもの。