

診療ガイドライン 案

「先天性胆汁酸代謝異常症」

Inborn Errors of Bile Acid Metabolism

久留米大学小児科

水落建輝

2016年6月21日作成

厚生労働省難治性疾患政策事業中村班

2016年7月1日確認承認

先天代謝異常学会診断基準診療ガイドライン作成委員会

2016年7月15日確認承認

## 疾患概念

先天性胆汁酸代謝異常症 (Inborn Errors of Bile Acid Metabolism: IEBAM) は、胆汁酸生合成経路の遺伝性酵素欠損により、中間代謝産物である異常胆汁酸が蓄積する。異常胆汁酸は細胞毒性が強く、肝臓を中心に様々な臓器障害を引き起こす。この異常胆汁酸の蓄積により、肝細胞が障害を受け胆汁うっ滞性肝障害を引き起こす。症状は、生下時から続く黄疸、肝腫大、灰白色便 (無胆汁便) などである。進行すれば肝硬変、肝不全へ移行する<sup>1-4)</sup>。異常胆汁酸の測定には、ガスクロマトグラフィー質量分析法 (gas chromatography-mass spectrometry: GC-MS) や liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) を用いる。GC-MS や LC-MS/MS による胆汁酸分析は、血清、尿、便、胆汁などの検体を用いるが、採取の容易さと排泄量から最も適切なのは尿検体である<sup>5)</sup>。各疾患に特異的な異常胆汁酸が検出された場合、疑われる疾患の責任遺伝子を解析し確定診断へ繋げる。現在、日本で診断された IEBAM は、 $3\beta$ -hydroxy- $\Delta^5$ -C27-steroid dehydrogenase/isomerase ( $3\beta$ -HSD) 欠損症、 $3\text{-oxo-}\Delta^4\text{-steroid } 5\beta$ -reductase ( $5\beta$ -Reductase) 欠損症、oxysterol  $7\alpha$ -hydroxylase (Oxysterol  $7\alpha$ ) 欠損症の3疾患である<sup>6-10)</sup>。遺伝形式は全て常染色体劣性遺伝である。

$3\beta$ -HSD 欠損症は世界的に最も頻度が高く、責任遺伝子は *HSD3B7* で、異常胆汁酸の  $3\beta$ -hydroxy- $\Delta^5$ -bile acids を多量に検出する。 $5\beta$ -Reductase 欠損症の責任遺伝子は *SRD5B1* (*AKR1D1*) で、異常胆汁酸の  $3\text{-oxo-}\Delta^4\text{-bile acids}$  を多量に検出する。Oxysterol  $7\alpha$  欠損症の責任遺伝子は *CYP7B1* で、異常胆汁酸の  $3\beta$ -monohydroxy- $\Delta^5$ -bile acids を多量に検出する。

## 1. 疫学

原因不明の乳幼児胆汁うっ滞症の1~2%に IEBAM が診断された<sup>4)</sup>と米国から報告があるが、詳細な疫学は不明である。米国シンシナティ小児病院から50例以上<sup>4)</sup>、フランスから10例以上<sup>11)</sup>が報告されているが、欧米に比べて本邦は少ないと考えられている。現在までに本邦で遺伝子診断された IEBAM は、 $3\beta$ -HSD 欠損症3例、 $5\beta$ -Reductase 欠損症3例、Oxysterol  $7\alpha$  欠損症1例の合計7例である。そのうち、成人例は現時点で1例のみであるが、今後増えていくことが予想される。

## 2. 臨床病型

新生児・乳児早期に胆汁うっ滞性肝障害型から診断される「新生児胆汁うっ滞型」と、進行が緩徐で幼児期以降に原因不明の慢性肝疾患・肝硬変から診断される「慢性肝疾患型」の2病型がある。本邦で遺伝子診断された7例の IEBAM は、6例が新生児胆汁うっ滞型で、 $3\beta$ -HSD 欠損症の1例<sup>8)</sup>のみ慢性肝疾患型であった。

<新生児胆汁うっ滞型>

$5\beta$ -Reductase 欠損症と Oxysterol  $7\alpha$  欠損症は全てこの型になる。無治療であれば急速

に肝硬変へ進展し死亡する。3 $\beta$ -HSD 欠損症は前述の 2 疾患に比べ進行は比較的緩徐だが、大部分はこの型となる。乳児期に肝硬変となることは稀だが、同様に無治療であれば肝硬変へ進展し死亡する。

#### <慢性肝疾患型>

3 $\beta$ -HSD 欠損症の中には、胆汁うっ滞性肝障害の進行が緩徐で、幼児期以降に原因不明の慢性肝疾患・肝硬変から診断されるケースもある。本邦から慢性肝疾患型で報告された 3 $\beta$ -HSD 欠損症の 1 例は、5 歳時からのビタミン K 欠乏に伴う難治性鼻出血を契機に診断に至った<sup>8)</sup>。米国からの報告では、成人期に診断された 3 $\beta$ -HSD 欠損症もある<sup>12)</sup>。

### 3. 臨床所見

IEBAM の大部分を占める新生児胆汁うっ滞型の症状は、生下時から続く黄疸、肝腫大、灰白色便（無胆汁便）、（ビタミン K 欠乏性の）出血傾向などである。診断が遅れて肝障害が進行すれば、成長障害、脾腫、腹水、（肝不全に伴う）出血傾向などが出てくる。慢性肝疾患型は、肝硬変の程度によって症状は異なるが、易疲労感、黄疸、腹水、脾腫、出血傾向、胃食道静脈瘤に伴う吐血や黒色便、などである。

### 4. 参考となる検査所見

#### <血液検査>

トランスアミナーゼ(AST/ALT)の上昇、D-Bil 優位の高ビリルビン血症を認める。IEBAM に特徴的なのは、胆汁うっ滞性肝障害（ALT と D-Bil の上昇）を認めるにも関わらず、血清 $\gamma$ -GTP が正常（稀に軽度上昇）かつ血清総胆汁酸値が正常な点である<sup>1)</sup>。異常胆汁酸が増加するにも関わらず血清総胆汁酸値が正常になる理由は、通常の血液検査では異常胆汁酸は水酸基の構造変化が起こるため同定できず、3 $\alpha$ 水酸基を有する正常胆汁酸のみ検出する。その結果、正常の胆汁酸生合成ができない（少ない）IEBAM では、通常の血液検査では血清総胆汁酸値が正常となる<sup>1)</sup>。乳児早期には、他の新生児胆汁うっ滞症と同じく、ビタミン K 依存性凝固異常を起こしやすい。肝障害が進行して肝硬変となれば、凝固異常、低アルブミン血症、血球減少などを認める。

#### <画像検査>

腹部超音波、腹部 CT・MRIなどで、肝腫大や脾腫を認める。肝障害が進行して肝硬変となれば、肝辺縁の不整や肝萎縮を認める。肝胆道系の構造異常はなく、肝実質の変化も一般的な急性肝炎・慢性肝炎・肝硬変と同様で本疾患に特異的な画像所見はない<sup>1,4)</sup>。

#### <肝組織像>

巨細胞性肝炎像、胆汁うっ滞（胆汁栓）、門脈域の線維化（進行すれば架橋形成）を認める。脂肪変性はあまり認めない。肝組織像に特異的所見はなく、他の新生児肝炎・新生児

胆汁うっ滞症と組織像のみで鑑別することは不可能である<sup>1,4)</sup>。

## 5. 診断の根拠となる特殊検査

### <胆汁酸分析 (\*\*)>

GC-MS や LC-MS/MS を用いて、血清と尿中の胆汁酸を詳細に分析する。IEBAM であれば、疾患特異的異常胆汁酸を多量に検出する。採取の容易さと異常胆汁酸の排泄量から最も適切なのは尿検体である。疾患特異的な異常胆汁酸とは、 $3\beta$ -HSD 欠損症は  $3\beta$ -hydroxy- $\Delta^5$ -bile acids、 $5\beta$ -Reductase 欠損症は 3-oxo- $\Delta^4$ -bile acids、Oxysterol  $7\alpha$  欠損症は  $3\beta$ -monohydroxy- $\Delta^5$ -bile acids を多量に検出する<sup>1-4)</sup>。注意が必要なのは、 $3\beta$ -hydroxy- $\Delta^5$ -bile acids と  $3\beta$ -monohydroxy- $\Delta^5$ -bile acids の 2 つは疾患特異性が高い異常胆汁酸であるが、3-oxo- $\Delta^4$ -bile acids は他の小児胆汁うっ滞性肝障害でも検出されるため、3-oxo- $\Delta^4$ -bile acids が多量に検出されただけでは  $5\beta$ -Reductase 欠損症と診断できない。特に新生児肝不全の原因で最も頻度の高い新生児ヘモクロマトーシスでは、 $5\beta$ -Reductase 欠損症と同様に多量の 3-oxo- $\Delta^4$ -bile acids が検出されることが多いため、胆汁酸分析のみでは鑑別が困難である<sup>6,13)</sup>。

### <遺伝子解析 (\*\*)>

本邦で診断された 3 疾患の全てにおいて疾患責任遺伝子が同定されている。各疾患責任遺伝子は、 $3\beta$ -HSD 欠損症は *HSD3B7*、 $5\beta$ -Reductase 欠損症は *SRD5B1 (AKR1D1)*、Oxysterol  $7\alpha$  欠損症は *CYP7B1* である<sup>14-16)</sup>。胆汁酸分析結果から疑われる疾患の責任遺伝子を解析し、病的変異がホモ接合体もしくは複合ヘテロ接合体で同定されたら確定診断となる。本邦で遺伝子診断された IEBAM の 7 例は全て、責任遺伝子の翻訳領域を直接シーケンス法で解析し確定診断となった<sup>6-10)</sup>。最近では、次世代シーケンサーを用いた新生児胆汁うっ滞症の網羅的遺伝子解析パネルが開発され、その中に IEBAM の 3 疾患も入っているため、今後の遺伝子診断ツールとして期待される<sup>17)</sup>。IEBAM の確定診断には原則として遺伝子解析が必要である。

## 6. 診断基準

- 1) 生下時から続く黄疸、肝腫大、灰白色便（無胆汁便）を認める。
- 2) 血液検査で、胆汁うっ滞（ALT と D-Bil の上昇）を認めるにも関わらず、 $\gamma$ -GTP と血清総胆汁酸値が正常（もしくは軽度上昇）。
- 3) 血清や尿中の胆汁酸分析で異常胆汁酸である、 $3\beta$ -hydroxy- $\Delta^5$ -bile acids、3-oxo- $\Delta^4$ -bile acids、 $3\beta$ -monohydroxy- $\Delta^5$ -bile acids、以上のうちいずれかを多量に検出する。
- 4) 遺伝子解析で、*HSD3B7*、*SRD5B1 (AKR1D1)*、*CYP7B1* のいずれかの遺伝子に、病的変異をホモ接合体もしくは複合ヘテロ接合体で認める。

< 確診例 >

- ・ 1~4)を満たすもの。
- ・ 1,2)を満たし、3)のうち  $3\beta$ -hydroxy- $\Delta^5$ -bile acids か  $3\beta$ -monohydroxy- $\Delta^5$ -bile acids を多量に検出するもの (ただし、*HSD3B7* もしくは *CYP7B1* の遺伝子解析を行うことが望ましい)。
- ・ 1)もしくは 2)を満たし、4)を満たすもの。

< 疑診例 >

- ・ 1,2)を満たすもの。
- ・ 3)を満たすもの。

## 7. 重症度分類

文末の表を参考に重症度を決定する。

## 8. 鑑別診断

新生児・乳児早期に胆汁うっ滞性肝障害をきたす全ての疾患が鑑別対象となる。具体的には、胆道閉鎖症、新生児肝炎、進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 (PFIC-1/PFIC-2)、良性反復性肝内胆汁うっ滞症 (BRIC-1/BRIC-2)、シトリン欠損症、新生児ヘモクロマトーシスなどである。臨床症状で鑑別は不可能なため、血液検査の特徴 ( $\gamma$ -GTP と血清総胆汁酸値が正常) で IEBAM を鑑別する。PFIC-1/PFIC-2 と BRIC-1/BRIC-2 は、IEBAM と同様に  $\gamma$ -GTP が正常であるが、血清総胆汁酸値が高値のため、血液検査だけでもある程度鑑別できる。血液検査で鑑別が困難な場合は胆汁酸分析と遺伝子解析が必要である。

## 9. 治療

< 薬物治療 >

### A. コール酸 (\*\*\*, VB)、ケノデオキシコール酸 (\*\*, VB)

1次胆汁酸製剤の内服が有効である。具体的には、コール酸単剤、ケノデオキシコール酸単剤、コール酸とケノデオキシコール酸の併用、以上の有効性が報告されている<sup>3,4,7-9,11)</sup>。これら3種類の治療法の長期的な有効性や安全性を比較検討した報告はないが、この中で最もエビデンスがあり、長期的な有効性と安全性が証明されているのは、コール酸単剤の治療法である<sup>4,11)</sup>。Gonzalezらは、15例のIEBAM患者 ( $3\beta$ -HSD欠損症13例、 $5\beta$ -Reductase欠損症2例) にコール酸単剤を5~15年間投与し、全例に有効で安全に使用できたと報告している。また、2人の女性IEBAM患者がコール酸単剤治療を行いながら、4度の妊娠を無事に経験できたとも述べられている<sup>11)</sup>。しかし、本邦ではコール酸が医薬品として認可されていないため、ケノデオキシコール酸 (チノカプセル®) 単剤による治療が行われている<sup>7,9)</sup>。本邦におけるケノデオキシコール酸の投与法は、チノカプセル® 5~

15 mg/kg/日（最大 600mg/日）を分 2～3 で食後投与する<sup>7,9)</sup>。ケノデオキシコール酸の効果は、コール酸と同等かそれ以上と考えられているが、高用量での肝細胞毒性や妊婦には禁忌であるため、長期的な安全性でコール酸に劣ると考えられている。3 $\beta$ -HSD欠損症と 5 $\beta$ -Reductase欠損症は、肝硬変が進行する前にコール酸やケノデオキシコール酸の治療を開始すれば、胆汁うっ滞性肝障害は改善し内科的治療が可能である。Oxysterol 7 $\alpha$ 欠損症は、1次胆汁酸製剤による内科的治療は不可能と考えられていたが、早期にケノデオキシコール酸を投与し胆汁うっ滞性肝障害から回復した症例が最近報告された<sup>18)</sup>。いずれの疾患においても、1次胆汁酸製剤で胆汁うっ滞性肝障害から回復した後も、生涯に渡る内服継続が必要であると考えられている<sup>3,4,11)</sup>。

#### B. ウルソデオキシコール酸（\*，VC）

3次胆汁酸であるウルソデオキシコール酸は、1次胆汁酸の置換作用がないため、IEBAMの根本的な治療法とはならない。しかし、肝細胞保護・抗炎症・利胆作用により、他の胆汁うっ滞性疾患と同様に肝障害を和らげる効果はあると考えられている<sup>1,3,4)</sup>。IEBAMの急性期（胆汁うっ滞性肝障害）に対してウルソデオキシコール酸を併用する場合は、5～15 mg/kg/日を分 2～3 で食後投与する<sup>7,9)</sup>。胆汁うっ滞性肝障害から回復した後の継続内服は不要である。

#### C. その他（\*，VC）

他の新生児胆汁うっ滞性疾患と同様に、脂溶性ビタミン補充、中鎖脂肪酸主体の栄養（MCT ミルクなど）が、急性期（胆汁うっ滞性肝障害）には必要である。胆汁うっ滞性肝障害から回復した後は、これら治療は不要である。

#### <肝移植>（\*，VB）

IEBAMは、肝臓に存在する胆汁酸生合成に関わる酵素が先天的に欠損していることが疾患本態であるため、肝移植による酵素補充は根治療法となりうる。肝硬変が進行し1次胆汁酸製剤が無効な場合は、肝移植が唯一の治療法となる。肝移植を行えば、1次胆汁酸を含めた薬物治療は不要である。他の常染色体劣性遺伝病と同様に、ヘテロ接合体である患者両親をドナーとした生体肝移植も有効である。本邦で唯一のIEBAM肝移植例は、Oxysterol 7 $\alpha$ 欠損症で母親をドナーとした生体肝移植であり、移植後の経過は良好である<sup>10)</sup>。

### 10. 確定診断後のフォローアップ指針

急性期の胆汁うっ滞性肝障害から回復し、肝機能が安定したら外来フォローとする。

#### <一般評価>

初期には1か月に1～2回、状態が落ち着けば3か月に1回の外来評価を実施する。

- ・身長、体重測定。
- ・一般的な血液生化学検査 (AST/ALT, T/D-Bil,  $\gamma$ -GTP, 総胆汁酸, 凝固能, 血算は必須)。

#### <肝機能評価>

- ・年に1回は、腹部超音波検査で肝臓を評価する。
- ・状況に応じて適宜、血中・尿中の胆汁酸分析を再評価する。

### 11. 成人期の問題

1次胆汁酸製剤の内服で肝機能が回復した場合でも、生涯に渡る内服が必要な疾患であるため、怠薬による原疾患の悪化はいつでも起こりうる。両親から離れて社会生活を送るようになる思春期・成人期以降は、怠薬による肝障害の悪化に最も注意が必要である。また、飲酒や肥満に伴う肝障害は、健常人に比べ起こしやすいと考えられるため、生活習慣の指導が必要である。女性の妊娠に関しては、妊娠は可能であるが、胆汁うっ滞は通常より妊娠期の方が起こしやすいとされているため、より嚴重な1次胆汁酸製剤の内服コントロールが必要である。しかし、ケノデオキシコール酸は妊婦に禁忌となっているため、妊娠期はコール酸への変更が望まれる。肝移植を受けた場合は、他の肝移植適応疾患と同様に免疫抑制剤内服・拒絶反応・感染などの問題がある。

### 12. 予後

肝硬変が進行する前に診断し、1次胆汁酸製剤を開始すれば予後は良好と考えられる。しかし、無治療であれば肝硬変に進展し死亡する。1次胆汁酸製剤の内服で肝機能が回復した後も、生涯に渡る内服が必要なため、怠薬した場合は再び肝硬変が進行し予後不良となりうる。IEBAMは、そのほとんどが肝臓で働く酵素の欠損が疾患本態であるため、肝移植の予後は良好であると考えられている<sup>1,3,4)</sup>。

### 13. 文献

1. 水落建輝, 木村昭彦. 遺伝性胆汁うっ滞症. 日児誌 2014;118:1053-1064.
2. Clayton PT. Disorders of bile acid synthesis. J Inherit Metab Dis 2011;34:593-604.
3. Sundaram SS, Bove KE, Lovell MA, et al. Mechanisms of disease: Inborn errors of bile acid synthesis. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2008;5:456-468.
4. Heubi JE, Setchell KD, Bove KE. Inborn errors of bile acid metabolism. Semin Liver Dis 2007;27:282-294.
5. Nittono H, Takei H, Unno A, et al. Diagnostic determination system for high-risk screening for inborn errors of bile acid metabolism based on an analysis of urinary bile acids using gas chromatography-mass spectrometry: results for 10 years in Japan. Pediatr Int 2009;51:535-543.

6. Ueki I, Kimura A, Chen HL, et al. SRD5B1 gene analysis needed for the accurate diagnosis of primary 3-oxo- $\Delta^4$ -steroid 5 $\beta$ -reductase deficiency. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:776-785.
7. Mizuochi T, Kimura A, Ueki I, et al. Molecular genetic and bile acid profiles in two Japanese patients with 3 $\beta$ -hydroxy- $\Delta^5$ -C27-steroid dehydrogenase/isomerase deficiency. *Pediatr Res* 2010;68:258-263.
8. Nittono H, Takei H, Unno A, et al. 3 $\beta$ -hydroxy- $\Delta^5$ -C27-steroid dehydrogenase/isomerase deficiency in a patient who underwent oral bile acid therapy for 10 years and delivered two healthy infants. *Pediatr Int* 2010;52:e192-195.
9. Seki Y, Mizuochi T, Kimura A, et al. Two neonatal cholestasis patients with mutations in the SRD5B1 (AKR1D1) gene: diagnosis and bile acid profiles during chenodeoxycholic acid treatment. *J Inherit Metab Dis* 2013;36:565-573.
10. Mizuochi T, Kimura A, Suzuki M, et al. Successful heterozygous living donor liver transplantation for an oxysterol 7 $\alpha$ -hydroxylase deficiency in a Japanese patient. *Liver Transpl* 2011;17:1059-1065.
11. Gonzales E, Gerhardt MF, Fabre M, et al. Oral cholic acid for hereditary defects of primary bile acid synthesis: a safe and effective long-term therapy. *Gastroenterology* 2009;137:1310-1320.
12. Molho-Pessach V, Rios JJ, Xing C, et al. Homozygosity mapping identifies a bile acid biosynthetic defect in an adult with cirrhosis of unknown etiology. *Hepatology* 2012;55:1139-1145.
13. Yanagi T, Mizuochi T, Homma K, et al. Distinguishing primary from secondary  $\Delta^4$ -3-oxosteroid 5 $\beta$ -reductase (SRD5B1, AKR1D1) deficiency by urinary steroid analysis. *Clin Endocrinol* 2015;82:346-351.
14. Schwarz M, Wright AC, Davis DL, et al. The bile acid synthetic gene 3 $\beta$ -hydroxy- $\Delta^5$ -C27-steroid oxidoreductase is mutated in progressive intrahepatic cholestasis. *J Clin Invest* 2000;106:1175-1184.
15. Lemonde HA, Custard EJ, Bouquet J, et al. Mutations in SRD5B1 (AKR1D1), the gene encoding  $\Delta^4$ -3-oxosteroid 5 $\beta$ -reductase, in hepatitis and liver failure in infancy. *Gut* 2003;52:1494-1499.
16. Setchell KD, Schwarz M, O'Connell NC, et al. Identification of a new inborn error in bile acid synthesis: mutation of the oxysterol 7 $\alpha$ -hydroxylase gene causes severe neonatal liver disease. *J Clin Invest* 1998;102:1690-1703.
17. Togawa T, Sugiura T, Ito K, et al. Molecular genetic dissection and neonatal/infantile intrahepatic cholestasis using targeted next-generation



sequencing. J Pediatr 2016;171:171-177.

18. Dai D, Mills PB, Footitt E, et al. Liver disease in infancy caused by oxysterol 7 $\alpha$ -hydroxylase deficiency: successful treatment with chenodeoxycholic acid. J Inherit Metab Dis 2014;37:851-861.

### <重症度分類>

中等症以上を対象とする。

#### 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
<b>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)</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
<b>II 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
<b>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)</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 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 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

**注意**

- 1 診断と治療についてはガイドラインを参考とすること
- 2 疾患特異的な薬物治療はガイドラインに準拠したものとする
- 3 疾患特異的な食事栄養治療はガイドラインに準拠したものとする

## ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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