

資料 1

疾患別個票

疾病名	ページ
MECP2 重複症候群	1
自己免疫介在性脳炎・脳症	7
視床下部過誤腫症候群	12
神経核内封入体病 Neuronal intranuclear Inclusion disease (NIID)	19
早産児ビリルビン脳症	25
特発性肥厚性硬膜炎	31
脳クレアチン欠乏症候群	38
反復発作性運動失調症	45
ランバート・イートン筋無力症候群	51
青色ゴムまり様母斑症候群	55
化膿性汗腺炎(hidradenitis suppurativa)	64
限局性強皮症	72
掌蹠角化症	77
穿孔性皮膚症(perforating dermatosis)	84
無汗(低汗)性外胚葉形成不全症	89
慢性活動性 EB ウイルス感染症	93
川崎病性巨大冠動脈瘤	98
原発性リンパ浮腫	104
中性脂肪蓄積心筋血管症 (TGCV)	113
不整脈源性右室心筋症	119
グルコース-6-リン酸脱水素酵素 (G6PD) 欠乏症	126
口唇赤血球症(脱水型遺伝性有口赤血球症)	130
サラセミア	134
自己免疫性後天性凝固第 X10 因子欠乏症	138
ピルビン酸キナーゼ (PK) 欠乏性貧血	145
不安定ヘモグロビン症	149
先天性低形成腎 (Congenital hypoplastic kidney)	153
ネフロン癆	158
バーター症候群/ギッテルマン症候群	165
ロウ (Lowe) 症候群	174
2 型コラーゲン異常症関連疾患	181
カムラティ・エンゲルマン症候群(骨幹異形成症 Camurati-Engelmann 病)	187
マッキューン・オルブライト症候群	192
アポリポタンパク A-1 欠損症	199
家族性低 β リポタンパク血症 (FHBL) 1(ホモ接合体)	205
ホモシスチン尿症	211
肝外門脈閉塞症	219

進行性家族性肝内胆汁うっ滞症	225
先天性胆道拡張症	232
短腸症（短腸症候群）	240
痙攣性発声障害	246
先天性咽頭狭窄症	253
ワーデンブルグ症候群	259
CASK 異常症	264
コーエン症候群	271
ハーラマン・ストライフ症候群	278
ピット・ホプキンス症候群	284
ベックウィズ・ヴィーデマン（Beckwith-Wiedemann）症候群	291

MECP2 重複症候群

○ 概要

1. 概要

MECP2 重複症候群は、2005 年に初めて報告された疾患で乳児期早期からの筋緊張低下、重度の精神遅滞、発語発達不全、進行性痙性、反復性呼吸器感染および難治性けいれんを特徴とする。

2. 原因

X 染色体上にある MECP2 遺伝子を含む領域の重複による。同じアレル上で重複することが多いが、転座も報告されている。男性で浸透率 100% である。X 染色体の MECP2 遺伝子領域の重複を含むアレルは不活化を受けるため、女性ではキャリアーとなる。女性患者では、転座や X 染色体不活化異常が報告されている。

3. 症状

乳児期早期からの筋緊張低下、重度の知的障害と運動発達遅滞、自閉的行動異常、発語発達不全、進行性痙性、反復性呼吸器感染および難治性けいれんを特徴とする。他に、繰り返す感染(IgA 欠損症、IgG2 欠乏症)、消化器症状(重度の便秘、胃食道逆流)、特徴的な顔貌(落ちくぼんだ目、眼間開離、広い鼻梁、小さな口、テント状の口、大きな耳)などを認める。年齢により下肢優位の進行性の痙性麻痺がみられる。

4. 治療法

有効な治療法はない。対症療法と療育に頼らざるを得ない。てんかんに対しては、抗てんかん薬治療が行われるが、一部は難治に経過する。繰り返す感染症に対する治療、消化器症状に対する対症療法などが行われる。

5. 予後

神経症状は進行性で、てんかんの合併が神経学的予後に影響を及ぼす。繰り返す感染症が生命予後に関連する。患者の約半数は 25 歳までに死亡するという報告がある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 50 人

2. 発病の機構

不明(分子病態として、MECP2 遺伝子の過剰発現があるが、その発生病態は不明である。)

3. 効果的な治療方法

未確立(各症状の対症療法のみである。)

4. 長期の療養

必要(重度な知的障害と運動発達障害に加えて、反復性感染症や難治性てんかんのため頻回な入退院を要する。成人では、胃瘻や気管カニューレなどの医学的処置を受けることが多く、死亡率が高い。)

5. 診断基準

あり(平成 28 年度 AMED 難治性疾患実用化研究事業「レット症候群と MECP2 重複症候群の診療支援のための臨床研究」研究班作成)

6. 重症度分類

Barthel Index を用いて 85 以下を対象とする。

○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業 「MECP2 重複症候群及び FOXG1 症候群、CDKL5 症候群の臨床調査研究」

研究代表者 国立精神・神経医療研究センター 室長 伊藤雅之

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

MECP2 重複症候群の診断基準

A 症状

(主項目)

1. 重度の知的障害
2. 乳児期からの筋緊張低下
3. 繰り返す感染(易感染性)
4. 幼児期以降の難治性てんかん
5. 消化器症状(重度の便秘、胃食道逆流)
6. 特徴的な顔貌(細長い指と細長い爪、落ちくぼんだ目、眼間開離、広い鼻梁、小さな口、テント状の口、大きな耳)

(副項目)

7. 男児(男性)
8. アデノイド肥大
9. 手・腕の常同運動
10. 進行性の痙性麻痺

B 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見: 低 IgA 血症、低 IgG2 血症。

C 鑑別診断

アンジェルマン症候群、レット症候群など他の精神運動発達遅滞を伴う疾患。

D 遺伝学的検査

1. MECP2 遺伝子の数的異常(MLPA、アレイ CGH、FISH を組み合わせた検査による)。

<診断のカテゴリー>

Definite: Aのうち(主項目)1から6のうち4項目以上あるいは(主項目)1から6のうち3項目かつ(副項目)7から10のうち3項目+Cの鑑別すべき疾患を除外し、Dを満たすもの。

Probable: Aのうち(主項目)1から6のうち4項目以上あるいは(主項目)1から6のうち3項目かつ(副項目)7から10のうち3項目+Cの鑑別すべき疾患を除外したもの。

<重症度分類>

Barthel Index を用いて 85 以下を対象とする。

	質問内容	点数
1 食事	自立、自助具などの装着可、標準的時間内に食べ終える	10
	部分介助(たとえば、おかずを切って細かくしてもらう)	5
	全介助	0
2 車椅子からベッドへの移動	自立、ブレーキ、フットレストの操作も含む(歩行自立も含む)	15
	軽度の部分介助または監視を要する	10
	座ることは可能であるがほぼ全介助	5
	全介助または不可能	0
3 整容	自立(洗面、整髪、歯磨き、ひげ剃り)	5
	部分介助または不可能	0
4 トイレ動作	自立(衣服の操作、後始末を含む、ポータブル便器などを使用している場合はその洗浄も含む)	10
	部分介助、体を支える、衣服、後始末に介助を要する	5
	全介助または不可能	0
5 入浴	自立	5
	部分介助または不可能	0
6 歩行	45m以上の歩行、補装具(車椅子、歩行器は除く)の使用の有無は問わず	15
	45m以上の介助歩行、歩行器の使用を含む	10
	歩行不能の場合、車椅子にて 45m以上の操作可能	5
	上記以外	0
7 階段昇降	自立、手すりなどの使用の有無は問わない	10
	介助または監視を要する	5
	不能	0
8 着替え	自立、靴、ファスナー、装具の着脱を含む	10
	部分介助、標準的な時間内、半分以上は自分で行える	5
	上記以外	0
9 排便コントロール	失禁なし、浣腸、坐薬の取り扱いも可能	10
	ときに失禁あり、浣腸、坐薬の取り扱いに介助を要する者も含む	5
	上記以外	0
10 排尿コントロール	失禁なし、収尿器の取り扱いも可能	10
	ときに失禁あり、収尿器の取り扱いに介助を要する者も含む	5
	上記以外	0

<対象となる者の割合>

上記<重症度分類>を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)は 100%である。

※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。

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

■ 必須項目

質問	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当, 非該当	備考
1 発病の機構が明らかでない (「指定難病の要件について」の2ページ参照)	原因が不明又は病態が未解明な疾病である(原因遺伝子などが判明している場合であっても病態の解明が不十分な場合は左記に該当するものとする)。	該当	
	『外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって疾病が発症することが明確であり、当該要因を回避・予防することにより発症させないことが可能』ではない。	該当	
	ウイルス等の感染が原因となって発症する疾病ではない。 ※ただし、ウイルス等の感染が契機となって発症するものであって、一般的に知られた感染症状と異なる発症形態を示し、症状が出現する機序が未解明なものなどについては、個別に検討を行う	該当	
	何らかの疾病(原疾患)によって引き起こされることが明らかでない二次性の疾病ではない。	該当	
2 他の施策体系が樹立されていない (「指定難病の要件について」の3～6ページ参照)	厚生労働省において難病法以外の法律等を基に調査研究等の施策が講じられている疾病(がんや精神疾患、感染症、アレルギー疾患などがこれに当たる)ではない。 ※ただし、横断的に疾病の症状や病態の一部に着目した施策が体系的に講じられていたとしても、疾病を単位とした施策が講じられていない場合は、他の施策体系が樹立しているものとして一律には取り扱わず、個別に検討する。(例えば、小児慢性特定疾病対策の対象疾病は、小児期に限って施策が行われており、疾病を単位として、その患者の一生涯について施策が行われているものではないことから、他の施策体系が樹立しているものとして一律に取り扱うことは行わず、個別に検討する。)	該当	
3 治療方法が確立していない (「指定難病の要件について」の7ページ参照)	以下のいずれかの場合に該当するものを対象とする。 ①治療方法が全くない。 ②対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあるが、根治のための治療方法はない。 ③一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、継続的な治療が必要である。 ※治療を終了することが可能となる標準的な治療方法が存在する場合には、該当しないものとするが、臓器移植を含む移植医療については、機会が限定的であることから現時点では根治のための治療方法には含まないこととする。	該当	
4 長期の療養を必要とする (「指定難病の要件について」の8～9ページ参照)	疾病に起因する症状が長期にわたって継続する場合であり、基本的には発症してから治癒することなく生涯にわたり症状が持続又は潜在する	該当	
	『ある一定の期間のみ症状が出現し、その期間が終了した後は症状が出現しないもの(急性疾患等)』ではない	該当	
	『症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない疾病』ではない	該当	
5 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない (「指定難病の要件について」の10ページ参照)	「一定の人数」として規定している「おおむね人口の千分の一(0.1%)程度に相当する数」に達しない。 ※指定難病検討委員会で議論を行う時点で入手可能な直近の情報に基づいて計算する。 本邦の人口は約1.27億人、その0.1%は約12.7万人(「人口推計」平成29年12月確定値)(総務省統計局)から 当面の間は、0.15%未満を目安とすることとし、具体的には患者数が18万人(0.142%)未満であった場合には「0.1%程度以下」に該当するものとする	該当	患者数の推計に用いた疫学調査等の方法を下記に記載 平成29年度日本医療研究開発機構難病性疾患実用化研究事業「レット症候群とMECP2 重複症候群の診療支援のための臨床研究」研究班による全国調査の結果、全数調査により54名の患者を確認した。
6 客観的な診断基準(又はそれに準ずるもの)が確立している (「指定難病の要件について」の11～12ページ参照)	①血液等の検体検査、画像検査、遺伝子解析検査、生理学的検査、病理検査等の結果とともに、視診、聴診、打診、触診等の理学的所見も、客観的な指標である。 ②「一定の基準」とは、以下に該当するものとする。 i. 関連学会等(国際的な専門家の会合を含む。)による承認を受けた基準や、すでに国際的に使用されている基準等、専門家間で一定の合意が得られているもの。 ii. i.には該当しないものの、専門家間で一定の共通認識があり、客観的な指標により診断されることが明らかかなもので、i.の合意を得ることを目指しているなど i.に相当すると認められるもの。	該当	GeneReview (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1284/)に掲載済である。また、日本医療研究開発機構難病性疾患実用化研究事業「レット症候群とMECP2 重複症候群の診療支援のための臨床研究」研究班による診断基準に基づいた研究論文を国際的な専門誌に投稿中である。
7 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている	—	非該当	学会名: 承認日:

診断基準の検討に当たっては、以下の事項に留意する		該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1	必要な検査を列挙し、満たすべき検査値などについても具体的に記載すること。	該当	
2	複数の検査や症状の組合せを必要とする場合は、一義的な解釈となるようにすること。	該当	
3	診断基準の中に不典型、疑い例等が含まれる場合については、それぞれの定義を明確にし、医学的に治療を開始することが妥当と判断されるものが認定されるようにすること。	該当	

重症度分類等の検討に当たっては、以下の事項に留意する		該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1	「日常生活又は社会生活に支障がある者」という考え方を、疾病の特性に応じて、医学的な観点から反映させて定めること。	該当	
2	治癒することが見込まれないが、継続的な治療により症状の改善が期待できる疾病については、その治療方法や治療効果を勘案して、重症度を設定すること。	該当	
3	疾病ごとに作成されている重症度分類等がある場合は、原則として当該分類等を用いること。	該当	
4 疾病ごとに作成されている重症度分類等では日常生活若しくは社会生活への支障の程度が明らかでない場合、又は、重症度分類等がない場合は、以下のような対応を検討する。	臓器領域等ごとに作成されている重症度分類等を、疾病の特性に応じて用いる。	該当	
	段階的な重症度分類等の定めはないが、診断基準自体が概ね日常生活又は社会生活への支障の程度を表しているような疾病については、当該診断基準を重症度分類等として用いる。	非該当	

■ 参考項目

質問	該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1 これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	該当	平成30年度に申請。
2 ICD10(もしくは11) またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード	/	ORPHA:85281
3 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	非該当	
4 指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか	非該当	
5 本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	非該当	
6 小児慢性特定疾病に指定されているか	該当	
7 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計	/	10名以下(令和2年度家族会調査による)
8 医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特殊な検査が含まれるか(もしあれば、検査名をご記載下さい)	該当	遺伝子検査(確定診断には不可欠であるが、通常のシーケンス解析だけでなく、MLPA法とアレイCGH、FISHを行う必要がある。)

自己免疫介在性脳炎・脳症

○ 概要

1. 概要

自己免疫学的機序が関連し発症する脳炎・脳症である。意識障害や痙攣、高次脳機能障害などが急性・亜急性に出現する病態を呈する。日本での報告が多い代表的な疾患として N-methyl-D-aspartate-type glutamate receptor (NMDAR)脳炎, voltage-gated potassium channel(VGKC)複合体抗体脳炎, 橋本脳症があげられる。

2. 原因

抗神経抗体が関与する可能性があると考えられている。現在では 8 種類以上の自己抗体が明らかとなっている。代表的な自己抗体として, NMDAR 抗体, leucine-rich glioma inactivated protein 1(LGI1)抗体, contactin-associated protein 2 (Caspr2)抗体, NH₂-terminal of alfa-enolase (NAE) 抗体, glutamic acid decarboxylase (GAD) 抗体などがあげられる。そのほかにも, 現在まで同定に至っていない未知の抗神経抗体が病態に関与していると考えられる。

3. 症状

急性発症の意識障害や痙攣, 高次脳機能障害など様々な臨床症状を呈し, 昏睡や死亡に至る場合がある。またこれらの症状に加えて, 関連する自己抗体によって特徴的な臨床所見や臨床経過を呈する。

NMDAR 脳炎は全患者の 8 割以上が女性で男性例は少ない。約 4 割に腫瘍を合併し, 腫瘍の中では卵巣奇形腫が最も多い。呼吸不全などの自律神経障害や口部の不随意運動などが長期に続くことがある。呼吸不全例では人工呼吸器管理を要し, 死亡に至ることもある。記憶の面での後遺症が約 6 割程度に残る。

VGKC 複合体抗体脳炎は, 壮年期に発病し, 亜急性の経過をたどる。臨床症状には多様性があり, 認知障害やてんかん, 自律神経障害などの症状が多い。VGKC 複合体抗体は主として LGI1 抗体と Caspr2 抗体とに分けられる。LGI1 抗体による脳炎では 60 歳前後の症例に亜急性・急性に記憶障害・てんかん発作をきたし, MRI での病変が高頻度に認められる。一方, Caspr2 抗体による脳炎では, 胸腺腫を合併することが多く, 85%が男性で, neuromyotonia や不眠, 混迷, 幻覚などの精神症状, 多汗などの自律神経障害, 神経因性疼痛などの症状を呈する。

橋本脳症では発症年齢は若年層と高齢者の二峰性に分布する。意識障害や精神症状に加え, 小脳性運動失調がみられる。

GAD 抗体は, 自己免疫性辺縁系脳炎だけでなく, stiff-person 症候群やオプソクロノス・ミオクロノス症候群, 小脳性運動失調症, てんかんなど様々な疾患・病態でも検出される。

その他にも脳炎・脳症との関連が疑われる自己抗体が複数報告されているが, それらの抗体の病原性の有無については, 今後の研究で明らかにされるべき課題である。

なお, 多くの自己免疫介在性脳炎・脳症では急性期を過ぎたのちも長期にわたって, てんかんや精神症状, 記憶障害が残存する。

4. 治療法

有効性の確立した治療法はないが、急性期の治療としてステロイドパルス療法/ステロイド投与、経静脈的免疫グロブリン療法 (IVIg)、血漿交換療法などの免疫修飾療法がおこなわれることが多い。てんかん発作を伴う場合には抗てんかん薬を使用し、精神症状については抗精神病薬を対症療法的に使用するが、いずれも難治性であることが多い。腫瘍合併例では腫瘍に対する外科的治療や化学療法を行う。意識障害や呼吸障害を呈した場合には人工呼吸器管理を行う。また、重症の自律神経障害の場合には循環動態管理など全身管理が必要である。急性期を脱したのちに維持療法として免疫修飾療法をおこなうことについては有効性の確立した報告はない。

5. 予後

急性期の免疫修飾療法に比較的反応しやすいが、後遺症が問題となる。記憶障害や精神症状の回復には数か月～数年を要する場合が多い。また、NMDAR 脳炎では急性期で10%が死亡するという報告がある。

自己免疫介在性脳炎・脳症では長期にわたりてんかんや精神症状、記憶障害から日常生活に支障をきたしている症例が多数存在すると想定される。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 900 人

2. 発病の機構

不明(自己免疫学的機序が関連し発症する脳炎・脳症である。神経細胞抗原に対する抗体が原因と考えられている)

3. 効果的な治療方法

未確立(急性期には経験的にステロイドパルス療法や IVIg などがおこなわれているが、有効性は確立していない)

4. 長期の療養

必要(根治療法がない)

5. 診断基準

あり(研究班作成の診断基準あり)

6. 重症度分類

modified Rankin Scale (mRS) を用いて、3以上を対象とする。

○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業「神経免疫疾患のエビデンスに基づく診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者 QOL の検証研究班」

研究代表者 千葉大学大学院医学研究院脳神経内科学 教授 桑原 聡

研究分担者 新潟大学大学院医歯学総合研究科総合医学教育センター・脳神経内科 准教授 河内 泉

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

自己免疫介在性脳炎・脳症の診断基準

A 症状

急性または亜急性発症の意識障害、痙攣、精神症状の出現など脳炎・脳症を疑う所見。

B

1. 確立された自己抗体(NMDAR 抗体, VGKC 複合体抗体, LGI1 抗体, Caspr2 抗体, GAD 抗体等)が血清または脳脊髄液から検出されている。
2. 上記以外の自己免疫介在性脳炎に関連性の高い自己抗体が血清または脳脊髄液から検出されている。
3. 免疫治療(ステロイド薬, IVIg, 血漿浄化療法, 免疫抑制薬)が奏功する。

C 鑑別診断

感染性脳炎・脳症(クロイツフェルト・ヤコブ病を含む)、急性散在性脳脊髄炎、ビッカースタッフ脳幹脳炎、ループス脳炎、古典的な自己抗体(抗 Hu 抗体・抗 Yo 抗体等)陽性傍腫瘍性脳炎・脳症、変性疾患による認知症、脳血管障害、多発性硬化症、視神経脊髄炎、神経ベーチェット病

<診断のカテゴリー>

Definite: AかつB-1 または 2 を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの。B-3 は問わない。

Probable: A+B-3 を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの。

※GAD 抗体以外の自己免疫介在性脳炎に関与する自己抗体はいずれも保険適応外項目であり、抗体測定可能な機関も限定されるが、疾患特異性が高く診断確定に有用であるため診断基準に組み入れた。

<重症度分類>

modified Rankin Scale (mRS)を用いて3以上を対象とする。

modified Rankin Scale		参考にするべき点
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: 日常の動機や活動は行える	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 ¹⁾ 、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 ¹⁾ 、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	

<対象となる者の割合>

上記<重症度分類>を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)は 70%である

※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。

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

■ 必須項目

質問	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当,非該当	備考
1 発病の機構が明らかでない (「指定難病の要件について」の2ページ参照)	原因が不明又は病態が未解明な疾病である(原因遺伝子などが判明している場合であっても病態の解明が不十分な場合は左記に該当するものとする)。	該当	
	『外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって疾病が発症することが明確であり、当該要因を回避・予防することにより発症させないことが可能』ではない。	該当	
	ウイルス等の感染が原因となって発症する疾病ではない。 ※ただし、ウイルス等の感染が契機となって発症するものであって、一般的に知られた感染症状と異なる発症形態を示し、症状が出現する機序が未解明なものなどについては、個別に検討を行う	該当	
	何らかの疾病(原疾患)によって引き起こされることが明らかでない二次性の疾病ではない。	該当	
2 他の施策体系が樹立されていない (「指定難病の要件について」の3~6ページ参照)	厚生労働省において難病法以外の法律等を基に調査研究等の施策が講じられている疾病(がんや精神疾患、感染症、アレルギー疾患などがこれに当たる)ではない。 ※ただし、横断的に疾病の症状や病態の一部に着目した施策が体系的に講じられていたとしても、疾病を単位とした施策が講じられていない場合は、他の施策体系が樹立しているものとして一律には取り扱わず、個別に検討する。(例えば、小児慢性特定疾病対策の対象疾病は、小児期に限って施策が行われており、疾病を単位として、その患者の一生涯について施策が行われているものではないことから、他の施策体系が樹立しているものとして一律に取り扱うことは行わず、個別に検討する。)	該当	
3 治療方法が確立していない (「指定難病の要件について」の7ページ参照)	以下のいずれかの場合に該当するものを対象とする。 ①治療方法が全くない。 ②対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあがるが、根治のための治療方法はない。 ③一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、継続的な治療が必要である。 ※治療を終了することが可能となる標準的な治療方法が存在する場合には、該当しないものとするが、臓器移植を含む移植医療については、機会が限定的であることから現時点では根治のための治療方法には含まないこととする。	該当	
4 長期の療養を必要とする (「指定難病の要件について」の8~9ページ参照)	疾病に起因する症状が長期にわたって継続する場合であり、基本的には発症してから治癒することなく生涯にわたり症状が持続又は潜在する	該当	
	『ある一定の期間のみ症状が出現し、その期間が終了した後は症状が出現しないもの(急性疾患等)』ではない	該当	
	『症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない疾病』ではない	該当	
5 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない (「指定難病の要件について」の10ページ参照)	「一定の人数」として規定している「おおむね人口の千分の一(0.1%)程度に相当する数」に達しない。 ※指定難病検討委員会で議論を行う時点で入手可能な直近の情報に基づいて計算する。 本邦の人口は約1.27億人、その0.1%は約12.7万人(「人口推計」平成29年12月確定値)(総務省統計局)から 当面の間は、0.15%未満を目安とすることとし、具体的には患者数が18万人(0.142%)未満であった場合には「0.1%程度以下」に該当するものとする	該当	患者数の推計に用いた疫学調査等の方法を下記に記載 2016年度 全国臨床疫学調査(自己免疫機序が考えられる脳炎・脳症)
6 客観的な診断基準(又はそれに準ずるもの)が確立している (「指定難病の要件について」の11~12ページ参照)	①血液等の検体検査、画像検査、遺伝子解析検査、生理学的検査、病理検査等の結果とともに、視診、聴診、打診、触診等の理学的所見も、客観的な指標である。 ②「一定の基準」とは、以下に該当するものとする。 i. 関連学会等(国際的な専門家の会合を含む。)による承認を受けた基準や、すでに国際的に使用されている基準等、専門家間で一定の合意が得られているもの。 ii. iには該当しないものの、専門家間で一定の共通認識があり、客観的な指標により診断されることが明らかかなもので、iの合意を得ることを目指しているなどに相当すると認められるもの。	該当	
7 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている	-	該当	学会名: 日本神経学会 承認日: 2019年11月23日

診断基準の検討に当たっては、以下の事項に留意する		該当,非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1	必要な検査を列挙し、満たすべき検査値などについても具体的に記載すること。	該当	
2	複数の検査や症状の組合せを必要とする場合は、一義的な解釈となるようにすること。	該当	
3	診断基準の中に不全型、疑い例等が含まれる場合については、それぞれの定義を明確にし、医学的に治療を開始することが妥当と判断されるものが認定されるようにすること。	該当	

重症度分類等の検討に当たっては、以下の事項に留意する		該当,非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1	「日常生活又は社会生活に支障がある者」という考え方を、疾病の特性に応じて、医学的な観点から反映させて定めること。	該当	
2	治癒することが見込まれないが、継続的な治療により症状の改善が期待できる疾病については、その治療方法や治療効果を勘案して、重症度を設定すること。	該当	
3	疾病ごとに作成されている重症度分類等がある場合は、原則として当該分類等を用いること。	該当	
4 疾病ごとに作成されている重症度分類等では日常生活若しくは社会生活への支障の程度が明らかでない場合、又は、重症度分類等がない場合は、以下のような対応を検討する。	臓器領域等ごとに作成されている重症度分類等を、疾病の特性に応じて用いる。	該当	
	段階的な重症度分類等の定めはないが、診断基準自体が概ね日常生活又は社会生活への支障の程度を表しているような疾病については、当該診断基準を重症度分類等として用いる。	該当	

■ 参考項目

質問	該当,非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1 これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	該当	
2 ICD10(もしくは11)またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード	/	
3 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	非該当	
4 指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか	該当	傍腫瘍性脳炎・脳症
5 本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	非該当	
6 小児慢性特定疾病に指定されているか	該当	自己免疫介在脳炎・脳症
7 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計	/	
8 医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特種な検査が含まれるか(もしあれば、検査名をご記載下さい)	該当	NMDAR抗体、VGKC抗体、Caspr2抗体、LGI1抗体

視床下部過誤腫症候群

○ 概要

1. 概要

先天性の奇形病変である視床下部過誤腫により引き起こされる病態。笑い発作という特異なてんかん発作と、思春期早発症を特徴とする。視床下部過誤腫によるてんかんでは、笑い発作の他にも様々なてんかん発作を合併し、また半数以上に知的発達障害、独特な行動異常（攻撃性、易刺激性、多動など）を併発し、特徴的な症候群を呈する。

2. 原因

視床下部過誤腫は先天性の奇形であり、胎生 35～40 週にはすでに発生し始めていると言われる。ある種の遺伝子異常（GLI3, OFD1など）が関与していると言われるが、完全には解明されていない。視床下部過誤腫内部にてんかんの発生源があり、接続する視床下部を介して脳内の笑いに関するネットワークにてんかん性放電が伝播し、笑い発作を生じる事がわかっている。その他の発作や、知的障害・行動異常などは、そこからさらに様々な部位の脳に影響が及んだ結果とされており、二次性てんかん原性・てんかん性脳症の形成がなされるとすいていされているが、完全には解明されていない。

3. 症状

てんかんと思春期早発症が特徴である。てんかんは、笑い発作という特異なてんかん発作が最も特徴的である。その他にも高率に様々な焦点起始・全般起始発作を合併する。また、約半数に知的発達障害、行動異常を伴う。行動異常は、攻撃性・暴力性、易刺激性、多動などを特徴とする。

4. 治療法

視床下部過誤腫によるてんかん、特に笑い発作は極めて薬剤抵抗性である。従って、笑い発作に対して、外科的治療が適応となる。全摘出ではなく、視床下部過誤腫を視床下部から離断するような手術が望まれる。近年では、定位的焼灼手術が主流となっている。笑い発作以外のてんかん発作も外科治療に反応することがあるが、反応しない場合には、長期的な抗てんかん薬治療の継続が必要となる。

5. 予後

笑い発作は、定位的焼灼術により7～9割は消失する。いったん笑い発作の消失が得られれば、効果はほとんどの場合で永続する。笑い発作以外の発作も5～7割ほど消失するが、残存してしまった場合には薬剤抵抗性に経過することがほとんどで、長期にわたる抗てんかん薬の服薬が必要となる。特に、罹患歴が長期化した成人例では、非笑い発作が手術に反応しない傾向が高くなる。発作残存例では、頻度は不明だが、生涯にわたり突然死のリスクを伴う。発作が消失すれば、行動異常も改善することが多い。知的発達障害は、中等度以上の障害がある場合には、改善することは困難である。特に成人例ではほとんど改善の見込みはない。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 250 人

2. 発病の機構

十分には解明されていない(視床下部過誤腫の発生には GLI3、OFD1 などの遺伝子異常の関与が疑われている。二次性てんかん原性・てんかん性脳症の発症機構は十分に解明されていない。)

3. 効果的な治療方法

一部確立(笑い発作には手術。残存した非笑い発作、知的発達障害には、効果的な治療がなく、薬物療法、対症療法の対象となる。)

4. 長期の療養

必要(長期にわたる抗てんかん薬治療、および知的発達障害に対するケアが必要。)

5. 診断基準

あり(稀少てんかんのレジストリ構築による総合的研究班作成の稀少てんかん診療指標)

6. 重症度分類

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分、および障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1 級程度	1-5 すべて
2 級程度	3-5 のみ
3 級程度	4-5 のみ

○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業 「稀少てんかんに関する包括的研究」

研究代表者 国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター臨床研究部(客員研究員) 井上有史
「日本てんかん学会」

代表者 国立病院機構西新潟中央病院 脳神経外科医長・視床下部過誤腫センター長 白水洋史

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

視床下部過誤腫症候群の診断基準

A 症状

1. 笑い発作
2. 種々の焦点起始・全般起始発作
3. 知的発達障害
4. 行動異常(攻撃性・暴力性、易刺激性、多動など)

B 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見

視床下部過誤腫に特異的な所見はない。思春期早発症がある場合には、LH や FSH の高値を認める(診断は思春期早発症に準ずる)。

2. 画像検査所見

頭部 MRI により、視床下部に付着する腫瘍性病変を確認する。付着側は、片側、両側いずれもありうる。信号強度は均一であることがほとんどで、T1 強調画像でやや低信号、T2 強調画像/FLAIR 画像で等信号からやや高信号を呈することが多い。造影効果は認めることはなく、造影検査は基本的には不要である。極めて稀ではあるが、内部に嚢胞や石灰化を伴うこともある。

3. 生理学的所見

脳波でてんかん性の異常を認める事がある。所見は、局在性、全般性など様々で、特異的な所見はない。異常が認められるのは全体の半数程度であり、脳波異常がないからと言っててんかんを否定できない。

4. 病理所見

正常に近い神経細胞、グリア細胞を認めるのみである。

5. 神経心理検査

年齢、発達の具合に応じた発達検査、知能検査を行い、発達障害・知的機能障害の程度を判定する。

C 鑑別診断

1. その他のてんかん(前頭葉てんかん、側頭葉てんかん、頭頂葉てんかんなど)

笑い発作があり、視床下部過誤腫と思われる画像所見がはっきりしない場合は、これらの焦点性てんかんも疑う必要がある。

2. その他の腫瘍性病変(神経膠腫、頭蓋咽頭腫など)

通常、その他の腫瘍性病変で笑い発作を呈することはなく、鑑別は容易である。

<診断のカテゴリー>

Definite: A-1 + B-2があり、A-1以外の A のうち1項目以上を満たすもの

Probable: A-1 + B-2があるもの

Possible: B-2があり、Aのうち1項目以上を満たすもの

<重症度分類>

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分、および障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1 級程度	1-5 すべて
2 級程度	3-5 のみ
3 級程度	4-5 のみ

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分

てんかん発作のタイプと頻度	等級
ハ、ニの発作が月に 1 回以上ある場合	1 級程度
イ、口の発作が月に 1 回以上ある場合	
ハ、ニの発作が年に 2 回以上ある場合	2 級程度
イ、口の発作が月に 1 回未満の場合	
ハ、ニの発作が年に 2 回未満の場合	3 級程度

「てんかん発作のタイプ」

- イ 意識障害はないが、随意運動が失われる発作
- ロ 意識を失い、行為が途絶するが、倒れない発作
- ハ 意識障害の有無を問わず、転倒する発作
- ニ 意識障害を呈し、状況にそぐわない行為を示す発作

精神症状・能力障害二軸評価 (2)能力障害評価

○ 判定に当たっては以下のことを考慮する。

- ① 日常生活あるいは社会生活において必要な「支援」とは助言、指導、介助などをいう。
- ② 保護的な環境(例えば入院・施設入所しているような状態)でなく、例えばアパート等で単身生活を行った場合を想定して、その場合の生活能力の障害の状態を判定する。

1	<p>精神障害や知的障害を認めないか、または、精神障害、知的障害を認めるが、日常生活および社会生活は普通に出来る。</p> <p>○ 適切な食事摂取、身の清潔保持、金銭管理や買い物、通院や服薬、適切な対人交流、身の安全保持や危機対応、社会的手続きや公共施設の利用、趣味や娯楽あるいは文化的社会的活動への参加などが自発的に出来るあるいは適切に出来る。</p> <p>○ 精神障害を持たない人と同じように日常生活及び社会生活を送ることが出来る。</p>
---	--

2	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に一定の制限を受ける。</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 「1」に記載のことが自発的あるいは概ね出来るが、一部支援を必要とする場合がある。 ○ 例えば、一人で外出できるが、過大なストレスがかかる状況が生じた場合に対処が困難である。 ○ デイケアや就労継続支援事業などに参加するもの、あるいは保護的配慮のある事業所で、雇用契約による一般就労をしている者も含まれる。日常的な家事をこなすことは出来るが、状況や手順が変化したりすると困難が生じることがある。清潔保持は困難が少ない。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。自発的な行動や、社会生活の中で発言が適切に出来ないことがある。行動のテンポはほぼ他の人に合わせることができる。普通のストレスでは症状の再燃や悪化が起きにくい。金銭管理は概ね出来る。社会生活の中で不適切な行動をとってしまうことは少ない。
3	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする。</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 「1」に記載のことが概ね出来るが、支援を必要とする場合が多い。 ○ 例えば、付き添われなくても自ら外出できるものの、ストレスがかかる状況が生じた場合に対処することが困難である。医療機関等に行くなどの習慣化された外出はできる。また、デイケアや就労継続支援事業などに参加することができる。食事をバランスよく用意するなどの家事をこなすために、助言などの支援を必要とする。清潔保持が自発的かつ適切にはできない。社会的な対人交流は乏しいが引きこもりは顕著ではない。自発的な行動に困難がある。日常生活の中での発言が適切にできないことがある。行動のテンポが他の人と隔たってしまうことがある。ストレスが大きいと症状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理ができない場合がある。社会生活の中でその場に適さない行動をとってしまうことがある。
4	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。 ○ 例えば、親しい人との交流も乏しく引きこもりがちである、自発性が著しく乏しい。自発的な発言が少なく発言内容が不適切であったり不明瞭であったりする。日常生活において行動のテンポが他の人のペースと大きく隔たってしまう。些細な出来事で、病状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理は困難である。日常生活の中でその場に適さない行動をとってしまいがちである。
5	<p>精神障害、知的障害を認め、身の回りのことはほとんど出来ない。</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。 ○ 入院・入所施設等患者においては、院内・施設内等の生活に常時支援を必要とする。在宅患者においては、医療機関等への外出も自発的にできず、付き添いが必要である。家庭生活においても、適切な食事を用意したり、後片付けなどの家事や身の周りの清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。

※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。

<対象となる者の割合>

上記<重症度分類>を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)は50~60%である。

※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。

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

■ 必須項目

質問	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当,非該当	備考
1 発病の機構が明らかでない (「指定難病の要件について」の2ページ参照)	原因が不明又は病態が未解明な疾病である(原因遺伝子などが判明している場合であっても病態の解明が不十分な場合は左記に該当するものとする)。	該当	
	『外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって疾病が発症することが明確であり、当該要因を回避・予防することにより発症させないことが可能』ではない。	該当	
	ウイルス等の感染が原因となって発症する疾病ではない。 ※ただし、ウイルス等の感染が契機となって発症するものであって、一般的に知られた感染症状と異なる発症形態を示し、症状が出現する機序が未解明なものなどについては、個別に検討を行う	該当	
	何らかの疾病(原疾患)によって引き起こされることが明らかでない二次性の疾病ではない。	該当	
2 他の施策体系が樹立されていない (「指定難病の要件について」の3～6ページ参照)	厚生労働省において難病法以外の法律等を基に調査研究等の施策が講じられている疾病(がんや精神疾患、感染症、アレルギー疾患などがこれに当たる)ではない。 ※ただし、横断的に疾病の症状や病態の一部に着目した施策が体系的に講じられていたとしても、疾病を単位とした施策が講じられていない場合は、他の施策体系が樹立しているものとして一律には取り扱わず、個別に検討する。(例えば、小児慢性特定疾病対策の対象疾病は、小児期に限って施策が行われており、疾病を単位として、その患者の一生涯について施策が行われているものではないことから、他の施策体系が樹立しているものとして一律に取り扱うことは行わず、個別に検討する。)	該当	
3 治療方法が確立していない (「指定難病の要件について」の7ページ参照)	以下のいずれかの場合に該当するものを対象とする。 ①治療方法が全くない。 ②対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあがるが、根治のための治療方法はない。 ③一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、継続的な治療が必要である。 ※治療を終了することが可能となる標準的な治療方法が存在する場合には、該当しないものとするが、臓器移植を含む移植医療については、機会が限定的であることから現時点では根治のための治療方法には含まないこととする。	該当	
4 長期の療養を必要とする (「指定難病の要件について」の8～9ページ参照)	疾病に起因する症状が長期にわたって継続する場合であり、基本的には発症してから治癒することなく生涯にわたり症状が持続又は潜在する	該当	
	『ある一定の期間のみ症状が出現し、その期間が終了した後は症状が出現しないもの(急性疾患等)』ではない	該当	
	『症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない疾病』ではない	該当	
5 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない (「指定難病の要件について」の10ページ参照)	「一定の人数」として規定している「おおむね人口の千分の一(0.1%)程度に相当する数」に達しない。 ※指定難病検討委員会で議論を行う時点で入手可能な直近の情報に基づいて計算する。 本邦の人口は約1.27億人、その0.1%は約12.7万人(「人口推計」平成29年12月確定値)(総務省統計局)から 当面の間は、0.15%未満を目安とすることとし、具体的には患者数が18万人(0.142%)未満であった場合には「0.1%程度以下」に該当するものとする	該当	患者数の推計に用いた疫学調査等の方法を下記に記載
6 客観的な診断基準(又はそれに準ずるもの)が確立している (「指定難病の要件について」の11～12ページ参照)	①血液等の検体検査、画像検査、遺伝子解析検査、生理学的検査、病理検査等の結果とともに、視診、聴診、打診、触診等の理学的所見も、客観的な指標である。 ②「一定の基準」とは、以下に該当するものとする。 i. 関連学会等(国際的な専門家の会合を含む。)による承認を受けた基準や、すでに国際的に使用されている基準等、専門家間で一定の合意が得られているもの。 ii. iには該当しないものの、専門家間で一定の共通認識があり、客観的な指標により診断されることが明らかなるもので、iの合意を得ることを目指しているなどに相当すると認められるもの。	該当	
7 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている	-	該当	学会名: 日本てんかん学会 承認日: 2017年3月

診断基準の検討に当たっては、以下の事項に留意する		該当,非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1	必要な検査を列挙し、満たすべき検査値などについても具体的に記載すること。	該当	
2	複数の検査や症状の組合せを必要とする場合は、一義的な解釈となるようにすること。	該当	
3	診断基準の中に不全型、疑い例等が含まれる場合については、それぞれの定義を明確にし、医学的に治療を開始することが妥当と判断されるものが認定されるようにすること。	該当	

重症度分類等の検討に当たっては、以下の事項に留意する		該当,非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1	「日常生活又は社会生活に支障がある者」という考え方を、疾病の特性に応じて、医学的な観点から反映させて定めること。	該当	
2	治癒することが見込まれないが、継続的な治療により症状の改善が期待できる疾病については、その治療方法や治療効果を勘案して、重症度を設定すること。	該当	
3	疾病ごとに作成されている重症度分類等がある場合は、原則として当該分類等を用いること。	非該当	
4 疾病ごとに作成されている重症度分類等では日常生活若しくは社会生活への支障の程度が明らかでない場合、又は、重症度分類等がない場合は、以下のような対応を検討する。	臓器領域等ごとに作成されている重症度分類等を、疾病の特性に応じて用いる。	非該当	
	段階的な重症度分類等の定めはないが、診断基準自体が概ね日常生活又は社会生活への支障の程度を表しているような疾病については、当該診断基準を重症度分類等として用いる。	非該当	

■ 参考項目

質問	該当,非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1 これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	非該当	
2 ICD10(もしくは11) またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード	/	
3 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	非該当	
4 指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか	該当	併発しうる思春期早発症は、小児慢性特定疾病に指定されているが、全例に併発するわけではない。
5 本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	非該当	
6 小児慢性特定疾病に指定されているか	非該当	申請中。
7 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計	/	
8 医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特殊な検査が含まれるか(もしあれば、検査名をご記載下さい)	非該当	

神経核内封入体病 Neuronal intranuclear Inclusion disease (NIID)

○ 概要

1. 概要

神経核内封入体病 (Neuronal intranuclear inclusion disease : NIID)は、1968年に1例目が文献上報告されてから、長らく共通する病理組織学的な特徴に基づいて提唱されてきた神経変性疾患である。H&E 染色標本にてエオジン好性に染色され、ユビキチンもしくは p62 により陽性に染色される核内封入体が、中枢神経系および末梢神経系の神経細胞、glia 細胞、Schwann 細胞さらに一般臓器の細胞の核内に広く認められる神経変性疾患とされてきた。当初は NIID 症例ごとに異なる臨床症候が報告され、臨床診断は困難とされてきた。2003年時点で発表された総説でも、世界で30例ほどが報告されているのみであり、多くの症例が剖検で NIID と診断される状況で、極めて稀な疾患であると認識されていた。

2011年に、家族性 NIID 家系例の検討から、皮膚生検が NIID の生前診断に有効であると報告された。その後、頭部 MRI 画像上で白質脳症を呈し、DWI (Diffusion weighted image) 画像にて、大脳の皮髄境界が高信号を呈するといった特徴的な所見を呈する高齢発症の認知症例が、次々と皮膚生検により NIID と診断されるようになり、NIID 症例数が飛躍的に増加している。2011年以前には NIID と診断されていなかった症例が多数存在していたと推察される。2019年には、NIID の原因が *NOTCH2NLC* 遺伝子の GGC リピート配列の延長であることが明らかとなり、遺伝子解析での診断が可能となっている。

2. 原因

NOTCH2NLC 遺伝子の GGC リピート配列の延長

3. 症状

臨床的には、孤発性に発症する例と、家族性に発症する例の双方が報告されている。臨床的に孤発例と認識されていても、遺伝子解析を行なった大半の症例で、*NOTCH2NLC* 遺伝子の GGC リピート配列の延長を認めている。NIID 121 例の解析では、初発症状として、筋力低下を示す群ともの忘れを示す群に大きく分けられる。孤発性 NIID では、もの忘れを主訴に受診する高齢発症例が大半を占め、発症年齢は平均で 64.1 才であった。もの忘れ以外では、縮腫が 58.5%で認められるほか、失調を約 47.8%、膀胱機能障害を 38%、遷延する意識障害を 36.5%に認める。全身性痙攣も 14.7%で認める。また、意識障害、発熱、頭痛および嘔吐を呈する亜急性の脳炎様の症状を約 24%の症例で認める。1例のみニューロパチーの経過中に物忘れ、白質脳症を発症した症例を認めた。後述する家族性 NIID 症例で、筋力低下と物忘れを発症した例に類似する臨床像であった。

家族性 NIID についても、もの忘れを初発症状とする症例と、四肢筋力低下を初発とする症例との 2 群を認める。筋力低下群では発症年齢が平均で 27.5 歳と低い傾向があり、もの忘れ群では平均 60.6 歳と、孤発例の平均発症年齢により近い。もの忘れ群では、縮腫が 71.4%、四肢筋力低下が 66.7%、失調が 63.4%、膀胱機能障害 55.6%、感覚障害 が 45.5%で認める。遷延する意識障害も 33.3%で認め、全身性痙攣、脳炎様症状もまれながら認める。白質脳症、DWI 高信号は 100%で認められた。髄液蛋白上昇は 42.9%、末梢神経伝導検査異常は 50%で認められる。一方、筋力低下群では、筋力低下を 100%、感覚障害を 81%で認めるほか、膀胱機能障害を 63.6%、縮腫を 60%で認めている。神経伝導検査での伝導速度遅延を 100%で認め、33.3%で髄液蛋白の上昇を認める。また、経過中にももの忘れと頭部 MRI にて白質脳症が出現し、その後 DWI

の異常高信号が出現した症例も認める。

4. 治療法

根本的な治療法はない。

5. 予後

神経核内封入体病は、多くの症例については緩徐に進行する。四肢筋力低下で発症する群は、発症年齢が低いものの、10年単位で徐々に全身の筋力低下、筋萎縮が進行する。20～30年の経過で臥床状態、寝たきりとなる。物忘れで発症する群については、発症後5年程度で、体幹失調から自立歩行が困難となるとともに、高次機能障害、失語等が顕著となり、最終的には臥床状態に至る。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 380 人

2. 発病の機構

不明

3. 効果的な治療方法

未確立

4. 長期の療養

必要

5. 診断基準

あり(現在、日本神経学会の学会認証を申請中)

6. 重症度分類

Modified Rankin Scale(mRS)、食事・栄養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。

○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業 神経核内封入体病(Neuronal intranuclear Inclusion disease :NIID)の

疾患概念確立および診断基準作成に関する研究班

研究代表者 国立病院機構鈴鹿病院 第二脳神経内科医長 曾根 淳

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

神経核内封入体病 Neuronal intranuclear Inclusion disease (NIID)の診断基準

A 症状

1. 四肢筋力低下
2. 認知機能障害
3. 自律神経障害(嘔吐発作、神経因性膀胱、失神発作、縮瞳($\leq 2.0\text{mm}$)のいずれか1つ以上)
4. 運動失調
5. 急性から亜急性に悪化する意識障害

B 検査所見

1. 頭部 MRI 画像で白質脳症を認め、かつ DWI にて皮髄境界に沿った異常高信号を認める
2. 末梢神経伝導検査で伝導速度の遅延
3. 髄液蛋白の上昇($>45\text{mg/dl}$)

C. 病理所見

1. 皮膚組織において、HE 染色でエオジン好性に染色され、ユビキチンもしくは p62 陽性に染色される特徴的な核内封入体を、脂肪細胞、汗腺細胞、線維芽細胞の 3 種類すべての細胞種において認める。
2. 中枢神経組織の神経細胞およびグリア細胞の 2 種類の細胞種において、HE 染色でエオジン好性に染色され、ユビキチンもしくは p62 陽性に染色される特徴的な核内封入体を認める。
3. 皮膚以外の末梢臓器の神経組織あるいは非神経組織の細胞に、HE 染色でエオジン好性に染色され、ユビキチンもしくは p62 陽性に染色される特徴的な核内封入体を認める。

D. 遺伝学的検査

NOTCH2NLC 遺伝子の変異(GGC 繰り返し配列の延長)を認める

E. 鑑別診断

脆弱 X 随伴振戦/失調症候群 (FXTAS: fragile X-associated tremor/ataxia syndrome) を *FMR1* 遺伝子検査により除外できる

<診断のカテゴリー>

Definite: Aのうち 2 項目以上+Bのうち 1 項目以上を満たし、C のうち 1 項目以上およびDを満たすもの

Probable: Aのうち 1 項目以上+Bのうち 1 項目以上+C を3項目みだし、病理所見が矛盾しないもの

Aのうち 1 項目以上+Bのうち 1 項目以上、および D を満たすもの

Aのうち 1 項目以上+Bのうち 1 項目以上+C のうち 1 項目以上および E をみだすもの

Aのうち 3 項目以上+Bのうち 2 項目以上を満たし、C のうち 1 項目以上を満たすもの

Possible: Aのうち 2 項目以上+Bのうち 1 項目以上を満たし、C のうち 1 項目以上を満たすもの

<重症度分類>

Modified Rankin Scale(mRS)、食事・栄養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	全く症候がない	自覚症状及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	自覚症状及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: 発症以前の活動が全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・栄養の評価スケール

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。

<対象となる者の割合>

上記<重症度分類>を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)は46%である。

※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。

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

■ 必須項目

質問	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当,非該当	備考
1 発病の機構が明らかでない (「指定難病の要件について」の2ページ参照)	原因が不明又は病態が未解明な疾病である(原因遺伝子などが判明している場合であっても病態の解明が不十分な場合は左記に該当するものとする)。	該当	
	『外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって疾病が発症することが明確であり、当該要因を回避・予防することにより発症させないことが可能』ではない。	該当	
	ウイルス等の感染が原因となって発症する疾病ではない。 ※ただし、ウイルス等の感染が契機となって発症するものであって、一般的に知られた感染症状と異なる発症形態を示し、症状が出現する機序が未解明なものなどについては、個別に検討を行う	該当	
	何らかの疾病(原疾患)によって引き起こされることが明らかでない二次性の疾病ではない。	該当	
2 他の施策体系が樹立されていない (「指定難病の要件について」の3～6ページ参照)	厚生労働省において難病法以外の法律等を基に調査研究等の施策が講じられている疾病(がんや精神疾患、感染症、アレルギー疾患などがこれに当たる)ではない。 ※ただし、横断的に疾病の症状や病態の一部に着目した施策が体系的に講じられていたとしても、疾病を単位とした施策が講じられていない場合は、他の施策体系が樹立しているものとして一律には取り扱わず、個別に検討する。(例えば、小児慢性特定疾病対策の対象疾病は、小児期に限って施策が行われており、疾病を単位として、その患者の一生涯について施策が行われているものではないことから、他の施策体系が樹立しているものとして一律に取り扱うことは行わず、個別に検討する。)	該当	
3 治療方法が確立していない (「指定難病の要件について」の7ページ参照)	以下のいずれかの場合に該当するものを対象とする。 ①治療方法が全くない。 ②対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあるが、根治のための治療方法はない。 ③一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、継続的な治療が必要である。 ※治療を終了することが可能となる標準的な治療方法が存在する場合には、該当しないものとするが、臓器移植を含む移植医療については、機会が限定的であることから現時点では根治のための治療方法には含まないこととする。	該当	
4 長期の療養を必要とする (「指定難病の要件について」の8～9ページ参照)	疾病に起因する症状が長期にわたって継続する場合であり、基本的には発症してから治癒することなく生涯にわたり症状が持続又は潜在する	該当	
	『ある一定の期間のみ症状が出現し、その期間が終了した後は症状が出現しないもの(急性疾患等)』ではない	該当	
	『症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない疾病』ではない	該当	
5 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない (「指定難病の要件について」の10ページ参照)	「一定の人数」として規定している「おおむね人口の千分の一(0.1%)程度に相当する数」に達しない。 ※指定難病検討委員会で議論を行う時点で入手可能な直近の情報に基づいて計算する。 本邦の人口は約1.27億人、その0.1%は約12.7万人(「人口推計」平成29年12月確定値)(総務省統計局)から 当面の間は、0.15%未満を目安とすることとし、具体的には患者数が18万人(0.142%)未満であった場合には「0.1%程度以下」に該当するものとする	該当	患者数の推計に用いた疫学調査等の方法を下記に記載 全国の神経内科専門医在籍施設にアンケート調査
6 客観的な診断基準(又はそれに準ずるもの)が確立している (「指定難病の要件について」の11～12ページ参照)	①血液等の検体検査、画像検査、遺伝子解析検査、生理学的検査、病理検査等の結果とともに、視診、聴診、打診、触診等の理学的所見も、客観的な指標である。 ②「一定の基準」とは、以下に該当するものとする。 i. 関連学会等(国際的な専門家の会合を含む。)による承認を受けた基準や、すでに国際的に使用されている基準等、専門家間で一定の合意が得られているもの。 ii. iには該当しないものの、専門家間で一定の共通認識があり、客観的な指標により診断されることが明らかかなもので、iの合意を得ることを目指しているなどに相当すると認められるもの。	該当	現在、日本神経学会において審議中である
7 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている	-	非該当	学会名: 日本神経学会 承認日: 未定

診断基準の検討に当たっては、以下の事項に留意する		該当,非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1	必要な検査を列挙し、満たすべき検査値などについても具体的に記載すること。	該当	
2	複数の検査や症状の組合せを必要とする場合は、一義的な解釈となるようにすること。	該当	
3	診断基準の中に不全型、疑い例等が含まれる場合については、それぞれの定義を明確にし、医学的に治療を開始することが妥当と判断されるものが認定されるようにすること。	該当	

重症度分類等の検討に当たっては、以下の事項に留意する		該当,非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1	「日常生活又は社会生活に支障がある者」という考え方を、疾病の特性に応じて、医学的な観点から反映させて定めること。	該当	
2	治癒することが見込まれないが、継続的な治療により症状の改善が期待できる疾病については、その治療方法や治療効果を勘案して、重症度を設定すること。	該当	
3	疾病ごとに作成されている重症度分類等がある場合は、原則として当該分類等を用いること。	該当	
4 疾病ごとに作成されている重症度分類等では日常生活若しくは社会生活への支障の程度が明らかでない場合、又は、重症度分類等がない場合は、以下のような対応を検討する。	臓器領域等ごとに作成されている重症度分類等を、疾病の特性に応じて用いる。	非該当	
	段階的な重症度分類等の定めはないが、診断基準自体が概ね日常生活又は社会生活への支障の程度を表しているような疾病については、当該診断基準を重症度分類等として用いる。	該当	

■ 参考項目

質問	該当,非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1 これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	非該当	
2 ICD10(もしくは11)またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード	/	
3 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	非該当	
4 指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか	該当	
5 本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	該当	
6 小児慢性特定疾病に指定されているか	非該当	
7 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計	/	
8 医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特種な検査が含まれるか(もしあれば、検査名をご記載下さい)	該当	NOTCH2NLC遺伝子検査

早産児ビリルビン脳症

○ 概要

1. 概要

ビリルビン脳症はビリルビン、特にアンバウンドビリルビンの神経毒性に起因する脳障害で、淡蒼球・視床下核・海馬・動眼神経核・蝸牛神経腹側核などに選択的な障害を認める。早産児では低い総ビリルビン値でもビリルビン脳症を起こすことが明らかになっており、その発症機構は十分に解明されていない。また、新生児期には明らかな神経症状を認めないことが判明しており、乳幼児期にならないと診断が困難である。早産児、特に超早産児の生存率が向上するにつれてその存在が認知されるようになり、現在では毎年 10 例程度の新規症例が発生していると推測される。患者の大半が在胎 28 週未満の超早産児であり、血液脳関門の未熟性によるビリルビン毒性の発現のし易さや、呼吸循環の不安定性や合併症によるアンバウンドビリルビンの上昇しやすさが、ビリルビン脳症の発症に関与していると推定される。神経症状に対する治療法は未解明で、重篤な神経症状が生涯にわたって認められる。年齢が長ずるにしたがって側弯・関節拘縮・呼吸障害などが進行し、侵襲的な治療が必要になることも稀でない。

2. 原因

ビリルビンが生体膜のリン脂質と何らかの相互作用を起こし、その結果として小胞体ストレス・酸化ストレス・酵素活性低下・エネルギー産生不全などが起きることが推定されているが、詳細な細胞障害の機序はいまだ不明である。病理学的には、淡蒼球・視床下核・海馬・動眼神経核・蝸牛神経腹側核・小脳プルキンエ細胞・小脳歯状核などに選択的に病変を認める。これらの中樞神経障害により、様々な神経症状を呈する。理論的には十分な新生児黄疸の管理で予防できると推定されるが、現状では適切な管理を行っても発症することが知られている。

3. 症状

主な神経症状は、アトローゼ型脳性麻痺・嚙下障害・auditory neuropathy 型聴覚障害・動眼神経麻痺による上方注視障害などである。アトローゼ型脳性麻痺は、主動作筋と拮抗筋との共収縮、筋緊張の著しい変動、姿勢や筋緊張の非対称性を特徴とする。情動や刺激による筋緊張の変化が特徴的で、安静時や睡眠時は低緊張であるが、刺激が加わったり興奮したりすると一気に著しい高緊張へと変化する。姿勢も特徴的で、ほぼ常に非対称性を呈し、捻転要素を持つことが多い。アトローゼ型脳性麻痺は一般に重篤であり、寝たきりの状態になることが多い。嚙下障害も高率であり、食事の摂取も困難なことが多い。auditory neuropathy 型聴覚障害も高率で、ABR では高度の異常を認めるが、日常的には聴覚反応は保たれることが稀でない。神経症状は改善することなく、成人期以降も生涯にわたって持続する。

4. 治療法

現在まで、根治療法は知られていない。アトローゼ型脳性麻痺については、理学療法や作業療法を含むリハビリテーションを継続的に行うことが必要で、姿勢保持や介助量軽減に有効である。筋緊張の緩和のために、筋弛緩薬や抗痙縮薬の処方が必要であるが、現在までエビデンスが確立した薬物療法は知られていない。合併症のため、気管切開・喉頭気管分離・胃瘻造設・バクロフェン持続髄注・ボツリヌス療法などの侵襲的な治療が必要になることがしばしばある。

5. 予後

神経症状は改善することなく、成人期以降も生涯にわたって持続する。ほとんどの症例が寝たきりで、食事などの日常生活動作も自力では不可能であり、常に介助が必要である。約半数の症例で、言語によるコミュニケーションが可能である。これらの症状は成人に至っても改善することなく、さらに年齢が進むにつれて合併症が出現することが多い。合併症としての誤嚥性肺炎・ジストニア重積・急性脳症のために生命の危険に曝されたりすること、突然死のリスクがあることも知られている。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
約500人
2. 発病の機構
不明(ビリルビンの神経毒性に起因することは判明しているが、低濃度のビリルビンで神経障害を起こす機序が判明していない)
3. 効果的な治療方法
未確立(対症療法は存在するが、根治療法は未確立である)
4. 長期の療養
必要(症状は改善することなく、年齢が進むにつれて合併症が増悪する)
5. 診断基準
あり(研究班作成の診断基準)
6. 重症度分類
①modified Rankin Scale(mRS)、日本脳卒中学会による②食事・栄養、③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。

○ 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)「良質なエビデンスに基づく急性脳症の診療に向けた体制整備」班 研究代表 東京大学大学院医学系研究科発達医科学 教授 水口 雅
日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究 「早産児核黄疸の包括的診療ガイドラインの作成」班
研究代表者 愛知医科大学 教授 奥村彰久

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

早産児ビリルビン脳症の診断基準

A 症状

1. 非対称な姿勢, 情動による筋緊張の変動, 反り返りの3つを特徴とする脳性麻痺もしくは運動発達遅滞を呈する
2. 在胎週数 37 週未満で出生

B 検査所見

1. 頭部 MRI (T2 強調像) で両側淡蒼球に異常信号を認める
頭部 MRI は、異常の検出率が高い生後 6 か月から 1 歳半の撮像で確認することが望ましい
2. 聴性脳幹反応 (ABR) で無反応や波形分離不良などの異常を認める
高度の ABR 異常を呈しても聴覚反応は保たれていることが多い
ABR 異常の出現率は年齢による差は明らかでない

C 鑑別診断

低酸素性虚血性脳障害、ミトコンドリア病、遺伝性ジストニア、脳形成障害などの基底核病変を呈する疾患およびアテトーゼ型脳性麻痺を示す疾患を除外する。頭部 MRI で非特異的な軽度の脳室拡大・脳梁の軽度の菲薄化・軽度の脳室周囲白質軟化症を認めても除外しない。両側視床および被殻の両者に異常を認める例は除外する。

<診断のカテゴリー>

Definite: Aの2項目+B-1を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの

Probable: Aの2項目+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2項目のみを満たすもの

<重症度分類>

①modified Rankin Scale (mRS)、日本脳卒中学会による②食事・栄養、③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	自覚症状及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	自覚症状及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: 発症以前の活動が全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	

日本脳卒中学会版 食事・栄養の評価スケール

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。

③日本脳卒中学会版 呼吸の評価スケール

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。

<対象となる者の割合>

上記<重症度分類>を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)は 95%である。

※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。

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

■ 必須項目

質問	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当, 非該当	備考
1 発病の機構が明らかでない (「指定難病の要件について」の2ページ参照)	原因が不明又は病態が未解明な疾病である(原因遺伝子などが判明している場合であっても病態の解明が不十分な場合は左記に該当するものとする)。	該当	
	『外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって疾病が発症することが明確であり、当該要因を回避・予防することにより発症させないことが可能』ではない。	該当	
	ウイルス等の感染が原因となって発症する疾病ではない。 ※ただし、ウイルス等の感染が契機となって発症するものであって、一般的に知られた感染症状と異なる発症形態を示し、症状が出現する機序が未解明なものなどについては、個別に検討を行う	該当	
	何らかの疾病(原疾患)によって引き起こされることが明らかでない二次性の疾病ではない。	該当	
2 他の施策体系が樹立されていない (「指定難病の要件について」の3～6ページ参照)	厚生労働省において難病法以外の法律等を基に調査研究等の施策が講じられている疾病(がんや精神疾患、感染症、アレルギー疾患などがこれに当たる)ではない。 ※ただし、横断的に疾病の症状や病態の一部に着目した施策が体系的に講じられていたとしても、疾病を単位とした施策が講じられていない場合は、他の施策体系が樹立しているものとして一律には取り扱わず、個別に検討する。(例えば、小児慢性特定疾病対策の対象疾病は、小児期に限って施策が行われており、疾病を単位として、その患者の一生について施策が行われているものではないことから、他の施策体系が樹立しているものとして一律に取り扱うことは行わず、個別に検討する。)	該当	
3 治療方法が確立していない (「指定難病の要件について」の7ページ参照)	以下のいずれかの場合に該当するものを対象とする。 ①治療方法が全くない。 ②対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあるが、根治のための治療方法はない。 ③一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、継続的な治療が必要である。 ※治療を終了することが可能となる標準的な治療方法が存在する場合には、該当しないものとするが、臓器移植を含む移植医療については、機会が限定的であることから現時点では根治のための治療方法には含めないこととする。	該当	
4 長期の療養を必要とする (「指定難病の要件について」の8～9ページ参照)	疾病に起因する症状が長期にわたって継続する場合であり、基本的には発症してから治癒することなく生涯にわたり症状が持続又は潜在する	該当	成人期以降も症状の改善を認めない
	『ある一定の期間のみ症状が出現し、その期間が終了した後は症状が出現しないもの(急性疾患等)』ではない	該当	
	『症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない疾病』ではない	該当	
5 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない (「指定難病の要件について」の10ページ参照)	「一定の人数」として規定している「おおむね人口の千分の一(0.1%)程度に相当する数」に達しない。 ※指定難病検討委員会で議論を行う時点で入手可能な直近の情報に基づいて計算する。 本邦の人口は約1.27億人、その0.1%は約12.7万人(「人口推計」平成29年12月確定値)(総務省統計局)から 当面の間は、0.15%未満を目安とすることとし、具体的には患者数が18万人(0.142%)未満であった場合には「0.1%程度以下」に該当するものとする	該当	患者数の推計に用いた疫学調査等の方法を下記に記載 全国調査を行い17年間で約150例の症例を把握したことから、1年間に約10例の新規発症があると推定した。したがって、現在の症例数は500例程度と推測する
6 客観的な診断基準(又はそれに準ずるもの)が確立している (「指定難病の要件について」の11～12ページ参照)	①血液等の検体検査、画像検査、遺伝子解析検査、生理学的検査、病理検査等の結果とともに、視診、聴診、打診、触診等の理学的所見も、客観的な指標である。 ②「一定の基準」とは、以下に該当するものとする。 i. 関連学会等(国際的な専門家の会を含む。)による承認を受けた基準や、すでに国際的に使用されている基準等、専門家間で一定の合意が得られているもの。 ii. iには該当しないものの、専門家間で一定の共通認識があり、客観的な指標により診断されることが明らかなるもので、iの合意を得ることを目指しているなどに相当すると認められるもの。	該当	現行の診断基準は成人症例にも適用可能である
7 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている	—	該当	学会名: 日本小児科学会、日本小児神経学会、日本新生児成育医学会 承認日: 2020年4月15日

診断基準の検討に当たっては、以下の事項に留意する		該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1	必要な検査を列挙し、満たすべき検査値などについても具体的に記載すること。		
2	複数の検査や症状の組合せを必要とする場合は、一義的な解釈となるようにすること。		
3	診断基準の中に不全型、疑い例等が含まれる場合については、それぞれの定義を明確にし、医学的に治療を開始することが妥当と判断されるものが認定されるようにすること。		

重症度分類等の検討に当たっては、以下の事項に留意する		該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1	「日常生活又は社会生活に支障がある者」という考え方を、疾病の特性に応じて、医学的な観点から反映させて定めること。	該当	
2	治癒することが見込まれないが、継続的な治療により症状の改善が期待できる疾病については、その治療方法や治療効果を勘案して、重症度を設定すること。	該当	
3	疾病ごとに作成されている重症度分類等がある場合は、原則として当該分類等を用いること。	該当	
4	疾病ごとに作成されている重症度分類等では日常生活若しくは社会生活への支障の程度が明らかでない場合、又は、重症度分類等がない場合は、以下のような対応を検討する。	非該当	
	臓器領域等ごとに作成されている重症度分類等を、疾病の特性に応じて用いる。 段階的な重症度分類等の定めはないが、診断基準自体が概ね日常生活又は社会生活への支障の程度を表しているような疾病については、当該診断基準を重症度分類等として用いる。	非該当	

■ 参考項目

質問	該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1 これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	非該当	今回が初めての申請である
2 ICD10(もしくは11) またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード	/	P57.8
3 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	非該当	
4 指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか	非該当	
5 本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	非該当	日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究「早産児核黄疸の包括的診療ガイドラインの作成」班が存在したが、2019年度で終了し、現在は厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)「良質なエビデンスに基づく急性脳症の診療に向けた体制整備」班(研究代表: 水口雅)に引き継がれている。
6 小児慢性特定疾病に指定されているか	非該当	今回合わせて申請する予定である
7 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計	/	
8 医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特異な検査が含まれるか(もしあれば、検査名をご記載下さい)	非該当	

特発性肥厚性硬膜炎

○ 概要

1. 概要

特発性肥厚性硬膜炎は、脳、脊髄硬膜の部分的またはびまん性の肥厚により、硬膜の肥厚部位に応じて頭痛、うっ血乳頭、脳神経麻痺、小脳性運動失調、対麻痺などの神経症状を呈する。診断には MRI が非常に有用であり、肥厚硬膜を認めることで診断可能となる場合が多い。再発寛解を繰り返す場合があり、その経過を年単位で長期的に観察する必要がある。

2. 原因

顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症、IgG4 関連疾患やサルコイドーシスなどの炎症性疾患や、細菌、真菌、結核などの感染、多臓器線維症などが原因として考えられる続発性肥厚性硬膜炎を除いた原因不明のものを、特発性肥厚性硬膜炎という。

3. 症状

神経学的所見としては、初発症状として頭痛をもっとも多く認める。そのほか脳神経症状として、視力障害や複視が多くみられる。経過中には、肥厚硬膜に起因する意識障害、けいれん発作、静脈洞閉塞などによる頭蓋内圧亢進、脊髄の肥厚硬膜による神経根や脊髄の圧迫からおこる神経根症状や脊髄症状(神経根に一致したしびれ感や感覚障害、筋力低下、運動失調、膀胱直腸障害など)を認めることがある。

4. 治療法

第一選択として副腎皮質ステロイド療法が行なわれることが多い。大量静注療法を行った後に経口維持療法を行うが、不十分な改善しか認めず、減量に伴い再発を繰り返す事もある。ステロイド薬の効果が不十分な場合、免疫抑制剤の併用が有効であることもある。肥厚硬膜による脳、神経、血管への圧迫の除圧目的に肥厚硬膜の切除が有効なことがある。また二次的な頭蓋内圧亢進症に対して、髄液シャント術が施行されることがある。放射線療法も試みられる場合もあるが、その有用性は明らかではない。

5. 予後

一時的にステロイド薬などの免疫抑制剤で軽快するが、多くの場合、再燃あるいは慢性進行性の経過をとる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 500 人

2. 発病の機構

不明

3. 効果的な治療方法

未確立(ステロイド療法、メトトレキサートなどの免疫抑制剤が有効な症例もあるが、難治性、再発性、慢性進行性のことが多い)

4. 長期の療養

必要(根治療法がない)

5. 診断基準

あり

6. 重症度分類

(1) 身体障害: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

(2) 視覚障害:網膜色素変性症の重症度分類用いて、II、III、IV度の者を対象とする

(3) 聴覚障害:若年発症型両側性感音難聴の重症度分類を用いて、高度難聴以上を対象とする

(4) ステロイド治療に対し、①ステロイド依存性(十分量のステロイド治療を行い寛解導入したが、ステロイド減量や中止で主要症候および主要画像所見が再燃し、離脱できない場合)、又は②ステロイド抵抗性(十分量のステロイド治療を行っても寛解導入できず、主要症候および主要画像所見が残る場合)のものを対象とする

○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業「神経免疫疾患のエビデンスに基づく診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者QOLの検証研究班」

研究代表者 千葉大学大学院医学研究院脳神経内科学 教授 桑原 聡

研究分担者 新潟大学大学院医歯学総合研究科総合医学教育センター・脳神経内科 准教授 河内 泉

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

特発性肥厚性硬膜炎の診断基準

A 症状

1. 難治性慢性頭痛、2. 視力障害、3. 眼瞼下垂、4. 眼球運動障害、5. 顔面筋筋力低下、6. 聴力低下、7. 嚥下障害、8. 構音障害、9. 呼吸障害、10. 咀嚼障害、11. 四肢・体幹筋力低下、12. 協調運動障害、13. 感覚障害

B 検査所見

1. 画像検査所見

- ① MRI もしくは CT 検査で肥厚した硬膜を認め、症候に関連していること
- ② MRI もしくは CT 検査で硬膜の異常な造影を認め、症候に関連していること

2. 病理所見

肥厚した硬膜の生検で炎症性細胞浸潤を認め、症候に関連していること

C 鑑別診断

自己免疫疾患（多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、IgG4 関連疾患、関節リウマチ、サルコイドーシス、ベーチェット病、再発性多発軟骨炎、全身性エリテマトーデス、巨細胞性動脈炎、高安動脈炎、シェーグレン症候群、強皮症、SAPHO 症候群、クドウ・深瀬症候群、トロサ・ハント症候群など）、腫瘍性疾患（髄膜腫や悪性リンパ腫など）、感染症（細菌性髄膜炎、結核性髄膜炎、ライム病、神経梅毒、クリプトコッカス症、アスペルギルス症、カンジダ症、トキソプラズマ症など）、海綿動静脈瘻、低髄液圧症候群、ピロリン酸カルシウム沈着症

<診断のカテゴリー>

Definite: Aのうち1項目以上+Bのうち2項目(画像検査所見と病理所見)を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの

Probable: Aのうち1項目以上+Bのうち1項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの

<参考事項>

1. 発熱(38°C以上、2週間以上)、体重減少(6ヶ月以内に6kg以上)を呈する例がある
2. 慢性副鼻腔炎、慢性上気道炎を合併する例がある
3. 多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、IgG4 関連疾患をはじめとした続発性肥厚性硬膜炎を鑑別した上で、特発性肥厚性硬膜炎と診断する。特発性肥厚性硬膜炎には、抗好中球細胞質抗体(antineutrophil cytoplasmic antibody; ANCA)を含めた自己抗体を持つが、他の臓器症候がないために、続発性肥厚性硬膜炎と診断できない例が含まれる
4. 肥厚硬膜は限局する例がある
5. 脊髄型肥厚性硬膜炎を呈する例がある

6. B 検査所見のうち 1. 画像検査所見で、造影剤を使用できるものは①と②が必要である。造影剤を使用できないものは①のみでよい。

7. 腰椎穿刺後に硬膜が異常に造影されることがあるため、造影画像検査は腰椎穿刺前に評価することが望ましい

8. 参考事項 1～5 は診断に必要な主要項目ではない

<参考資料>

1. Yonekawa T, Murai H, Utsuki S et al. A nationwide survey of hypertrophic pachymeningitis in Japan. J Neurol Neurosurg Psychiatr 85:732-739, 2014
2. Kupersmith MJ, Martin V, Heller G et al. Idiopathic hypertrophic pachymeningitis. Neurology, 62: 686-694, 2004
3. Yokoseki A, Saji E, Arakawa M et al. Hypertrophic pachymeningitis: significance of myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody. Brain 137:520-536, 2014

<重症度分類>

1. 身体障害: 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
2. 視覚障害: 網膜色素変性症の重症度分類用いて、II、III、IV 度の者を対象とする
3. 聴覚障害: 若年発症型両側性感音難聴の重症度分類を用いて、高度難聴以上を対象とする
4. ステロイド治療に対し、①ステロイド依存性（十分量のステロイド治療を行い寛解導入したが、ステロイド減量や中止で主要症候および主要画像所見が再燃し、離脱できない場合）、又は②ステロイド抵抗性（十分量のステロイド治療を行っても寛解導入できず、主要症候および主要画像所見が残る場合）のものを対象とする

<日本版 modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書>

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。

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: 常に誰かの介助を必要とする状態である
寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを
必要とする

6_ 死亡

日本脳卒中学会版

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。

<網膜色素変性症の重症度分類>

重症度分類のⅡ、Ⅲ、Ⅳ度の者を対象とする。

I度: 矯正視力 0.7 以上、かつ視野狭窄なし。

Ⅱ度: 矯正視力 0.7 以上、視野狭窄あり。

Ⅲ度: 矯正視力 0.7 未満、0.2 以上。

Ⅳ度: 矯正視力 0.2 未満。

注1: 矯正視力、視野ともに、良好な方の眼の測定値を用いる。

注2: 視野狭窄ありとは、中心の残存視野がゴールドマン I-4 視標で 20 度以内とする。

<若年発症型両側性感音難聴の重症度分類>

聴覚で高度難聴以上の者を対象とする。

0. 25dBHL 未満(正常)。
1. 25dBHL 以上40dBHL 未満(軽度難聴)。
2. 40dBHL 以上70dBHL 未満(中等度難聴)。
3. 70dBHL 以上90dBHL 未満(高度難聴)。
4. 90dBHL 以上(重度難聴)

※500、1000、2000Hz の平均値で、聞こえが良い耳(良聴耳)の値で判断する。

<対象となる者の割合>

上記<重症度分類>を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)は 90%である

※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。

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

■ 必須項目

質問	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当, 非該当	備考
1 発病の機構が明らかでない (「指定難病の要件について」の2ページ参照)	原因が不明又は病態が未解明な疾病である(原因遺伝子などが判明している場合であっても病態の解明が不十分な場合は左記に該当するものとする)。	該当	
	『外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって疾病が発症することが明確であり、当該要因を回避・予防することにより発症させないことが可能』ではない。	該当	
	ウイルス等の感染が原因となって発症する疾病ではない。 ※ただし、ウイルス等の感染が契機となって発症するものであって、一般的に知られた感染症状と異なる発症形態を示し、症状が出現する機序が未解明なものなどについては、個別に検討を行う	該当	
	何らかの疾病(原疾患)によって引き起こされることが明らかでない二次性の疾病ではない。	該当	
2 他の施策体系が樹立されていない (「指定難病の要件について」の3～6ページ参照)	厚生労働省において難病法以外の法律等を基に調査研究等の施策が講じられている疾病(がんや精神疾患、感染症、アレルギー疾患などがこれに当たる)ではない。 ※ただし、横断的に疾病の症状や病態の一部に着目した施策が体系的に講じられていたとしても、疾病を単位とした施策が講じられていない場合は、他の施策体系が樹立しているものとして一律には取り扱わず、個別に検討する。(例えば、小児慢性特定疾病対策の対象疾病は、小児期に限って施策が行われており、疾病を単位として、その患者の一生涯について施策が行われているものではないことから、他の施策体系が樹立しているものとして一律に取り扱うことは行わず、個別に検討する。)	該当	
3 治療方法が確立していない (「指定難病の要件について」の7ページ参照)	以下のいずれかの場合に該当するものを対象とする。 ①治療方法が全くない。 ②対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあがるが、根治のための治療方法はない。 ③一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、継続的な治療が必要である。 ※治療を終了することが可能となる標準的な治療方法が存在する場合には、該当しないものとするが、臓器移植を含む移植医療については、機会が限定的であることから現時点では根治のための治療方法には含まないこととする。	該当	
4 長期の療養を必要とする (「指定難病の要件について」の8～9ページ参照)	疾病に起因する症状が長期にわたって継続する場合であり、基本的には発症してから治癒することなく生涯にわたり症状が持続又は潜在する	該当	
	『ある一定の期間のみ症状が出現し、その期間が終了した後は症状が出現しないもの(急性疾患等)』ではない	該当	
	『症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない疾病』ではない	該当	
5 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない (「指定難病の要件について」の10ページ参照)	「一定の人数」として規定している「おおむね人口の千分の一(0.1%)程度に相当する数」に達しない。 ※指定難病検討委員会で議論を行う時点で入手可能な直近の情報に基づいて計算する。 本邦の人口は約1.27億人、その0.1%は約12.7万人(「人口推計」平成29年12月確定値)(総務省統計局)から 当面の間は、0.15%未満を目安とすることとし、具体的には患者数が18万人(0.142%)未満であった場合には「0.1%程度以下」に該当するものとする	該当	患者数の推計に用いた疫学調査等の方法を下記に記載 2010年度 全国臨床疫学調査(脳・脊髄肥厚性硬膜炎)
6 客観的な診断基準(又はそれに準ずるもの)が確立している (「指定難病の要件について」の11～12ページ参照)	①血液等の検体検査、画像検査、遺伝子解析検査、生理学的検査、病理検査等の結果とともに、視診、聴診、打診、触診等の理学的所見も、客観的な指標である。 ②「一定の基準」とは、以下に該当するものとする。 i. 関連学会等(国際的な専門家の会合を含む。)による承認を受けた基準や、すでに国際的に使用されている基準等、専門家間で一定の合意が得られているもの。 ii. iには該当しないものの、専門家間で一定の共通認識があり、客観的な指標により診断されることが明らかかなもので、iの合意を得ることを目指しているなどに相当すると認められるもの。	該当	
7 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている	-	該当	学会名: 日本神経学会 承認日: 2018年4月25日

診断基準の検討に当たっては、以下の事項に留意する		該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1	必要な検査を列挙し、満たすべき検査値などについても具体的に記載すること。	該当	
2	複数の検査や症状の組合せを必要とする場合は、一義的な解釈となるようにすること。	該当	
3	診断基準の中に不全型、疑い例等が含まれる場合については、それぞれの定義を明確にし、医学的に治療を開始することが妥当と判断されるものが認定されるようにすること。	該当	

重症度分類等の検討に当たっては、以下の事項に留意する		該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1	「日常生活又は社会生活に支障がある者」という考え方を、疾病の特性に応じて、医学的な観点から反映させて定めること。	該当	
2	治癒することが見込まれないが、継続的な治療により症状の改善が期待できる疾病については、その治療方法や治療効果を勘案して、重症度を設定すること。	該当	
3	疾病ごとに作成されている重症度分類等がある場合は、原則として当該分類等を用いること。	該当	
4 疾病ごとに作成されている重症度分類等では日常生活若しくは社会生活への支障の程度が明らかでない場合、又は、重症度分類等がない場合は、以下のような対応を検討する。	臓器領域等ごとに作成されている重症度分類等を、疾病の特性に応じて用いる。	該当	
	段階的な重症度分類等の定めはないが、診断基準自体が概ね日常生活又は社会生活への支障の程度を表しているような疾病については、当該診断基準を重症度分類等として用いる。	該当	

■ 参考項目

質問	該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1 これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	該当	
2 ICD10(もしくは11) またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード	/	
3 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	非該当	
4 指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか	非該当	
5 本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	非該当	
6 小児慢性特定疾病に指定されているか	非該当	
7 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計	/	
8 医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特種な検査が含まれるか(もしあれば、検査名をご記載下さい)	非該当	

脳クレアチン欠乏症候群

○ 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)欠損症とアルギニン・グリシンアミジノ基転移酵素(AGAT)欠損症、クレアチン輸送障害によるクレアチン輸送体(SLC6A8)欠損症の3疾患が含まれる。GAMT欠損症やAGAT欠損症はクレアチンの経口投与が有効であり、早期診断・治療が重要である。SLC6A8欠損症は、遺伝性知的障害症候群の中でもっとも頻度が高い疾患の一つであるが、治療法がない。

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、および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(ADHD55%、ASD41%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; 重度知的障害(60%)、けいれん(78%)、運動異常(30%)、行動異常(77%)。AGAT欠損症 軽度～重度知的障害、けいれん(9%)、行動異常(27%)、筋緊張低下(67%) [Mercimek-Mahmutoglu S. *Review*, 2015]

4. 治療法

GAMT欠損症、およびAGAT欠損症は早期のクレアチンの補充療法が有効である。もっとも頻度の高い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

症例数が少ないため、生命予後に対する十分なデータはない。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

約12人(GAMT欠損症1名、SLC6A8欠損症11名;患者レジストリー、症例報告、研究班調査に基づく。)特に、SLC6A8欠損症は、欧米においては、遺伝性の知的障害症候群の中で、脆弱X症候群について頻

度が高いと考えられている。(原因不明の知的障害男性患者の1%[Clark AJ. Hum Genet, 2006])

日本での SLC6A8 欠損症候群の未診断例が多いと予想される。

2. 発病の機構

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) およ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

AGAT 欠損症および 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、有効な治療法はない

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 知的障害あるいは発達障害の表を用いて、どちらかが中等度、もしくは重度・最重度の患者
- ② modified Rankin Scale (mRS) 3(中等度の障害)以上に相当
- ③ 日本脳卒中学会による食事・栄養の評価スケール3以上
- ④ 日本脳卒中学会による呼吸の評価スケール3以上

① ~④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医療倫理学・遺伝医療学分野 准教授 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医療倫理学・遺伝医療学分野 准教授 和田敬仁

脳クレアチン欠乏症候群ハンドブック総合版 2019 (改訂第3版)

ATR-X 研究班 & 脳クレアチン欠乏症候群 研究班 (<http://atr-x.jp>)

<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. 自閉症スペクトラム
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、グアニジノ酢酸
 - (A) AGAT 欠損症 尿、血清中のグアニジノ酢酸の低下
 - (B) GAMT 欠損症 尿中グアニジノ酢酸/クレアチニン比の上昇、血清および髄液中のグアニジノ酢酸の上昇
 - (C) SLC6A8 欠損症(男性患者)尿中クレアチン(mg/dl)/クレアチニン(mg/dl)比の上昇(>2.0;3才以上では>3.0、AGAT 欠損症や GAMT 欠損症では、正常範囲)。(注意;女性患者では正常範囲の可能性がある。)
2. 画像検査所見(3疾患に共通):脳の¹H-MR スペクトスコピー(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すべきである。次に、¹H-MR スペクトスコピー(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、染色体異常症、微細欠失重複症候群などを含む、知的障害を主症状とするすべての疾患。

D 遺伝学的検査

- | | |
|------------|--------------------------|
| GAMT 欠損症 | <i>GAMT</i> 遺伝子(19p13.3) |
| AGAT 欠損症 | <i>GATM</i> 遺伝子(15q21.1) |
| SLC6A8 欠損症 | <i>SLC6A8</i> 遺伝子(Xq28) |

(現時点で保険収載されていないが、*GAMT* および *GATM* 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のうち「知的障害」+Bのうち「1. 血液・生化学的検査所見」あるいは「2. 画像検査所見」を満たし、Dを満たすもの

Probable: Aのうち「知的障害」+Bのうち「1. 血液・生化学的検査所見」および「2. 画像検査所見」を満たすもの

Possible: Aのうち一つ+Bのうち「1. 血液・生化学的検査所見」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＞

1)以下の知的障害あるいは発達障害の表を用いて、どちらかが中等度、もしくは重度・最重度の患者を対象とする。

知的障害者の障害の程度

1 知的障害者 障害の程度による療育手帳の区分表

区分	身体障害				備考
	重度 (1, 2級)	中度 (3, 4級)	軽度 (5, 6級)	なし	
知的障害 軽度 (IQ51~75)	A1				・A1・・・重度の知的障害 (IQ35以下) ・A2・・・3級以上の身体障害を併せ持っている者 ・B1・・・中度の知的障害 (IQ36~50) ・B2・・・軽度の知的障害(IQ51~75)
知的障害 中度 (IQ36~50)	A2		B1		
知的障害 重度 (IQ35以下)	A1				

2 発達障害の程度の指標 (厚生労働省の知的障害者実態調査 (1975) における知的障害の程度に関する判定資料)

階級	軽度	中度	重度	最重度
5歳以下	<ul style="list-style-type: none"> 日常生活はどうかできる 数の理解は少し遅れている 運動機能の目立った遅れは見られない 身のまわりの始末は代替できるが不完全 	<ul style="list-style-type: none"> 言語による意思表示はいくらかできる 数の理解に乏しい 運動機能の遅れが目立つ 身のまわりの始末は部分的に可能 集団遊びは困難 	<ul style="list-style-type: none"> ことばがごく少く意思の表示は身振りでなすす ある程度の感情表現はできる(笑ったり、怒ったり等) 運動機能の発達遅れが著しい 身のまわりの始末はほとんど出来ない 集団遊びは出来ない 	<ul style="list-style-type: none"> 言語不能 最小限の感情表示(快、不快等) 歩行が不能又はそれに近い 食事、衣服の着脱などはまったくできない
6歳から11歳	<ul style="list-style-type: none"> 普通の学級における学習活動についていくことは難しい 身体処理は大体できる 比較的遠距離でも一人で通学できる 	<ul style="list-style-type: none"> 日常生活はある程度可能 数の理解が身につき始める 身体処理は大体できるが不完全 ゲーム遊びなどの規則行動はある程度可能 	<ul style="list-style-type: none"> 言語による意思表示はある程度可能 読み書きの学習は困難である 数の理解に乏しい 身近なものの認知や区別はできる 身体処理は部分的に可能 身近な人と遊ぶことはできるが長続きしない ごく簡単なお手伝いはできる 	<ul style="list-style-type: none"> 言語は数字のみ 数はほとんど理解できない 食事、衣服の着脱など一人でほとんどできない 一人遊びが多い
12歳～17歳	<ul style="list-style-type: none"> 小学校3～4年生程度の学力にとどまる 抽象的思考や合理的判断に欠ける 身体処理は普通見量にできる 基本的な作業訓練は可能である 	<ul style="list-style-type: none"> 小学校2～3年生程度の学力にとどまる 身体処理は大体できる 簡単なゲームのまきを理解する 単純な作業に参加できる 	<ul style="list-style-type: none"> 日常生活はある程度できる 読み書きの学習は困難である 数の理解はほとんどできない 身体処理はほとんど不可能 作業能力はほとんどない 	<ul style="list-style-type: none"> 会話に困難 文字の読み書きはできない 数の理解はほとんどできない 身体処理はほとんど不可能 作業能力はほとんどない
18歳以上	<ul style="list-style-type: none"> 小学校5～6年生程度の学力にとどまる 抽象的思考や合理的判断に乏しい 事態の変化に適応する能力は弱い 職業生活はほぼ可能 	<ul style="list-style-type: none"> 小学校5～6年生程度の学力ならばできる 適切な指導のもとでは対人関係や集団参加がある程度可能 身体処理は大体できる 単純作業に従事できる 	<ul style="list-style-type: none"> 日常生活はある程度できる ひらがなはどうか読み書きできる 数量処理は困難 身体処理は大体できる 単純作業にある程度従事できる 	<ul style="list-style-type: none"> 会話に困難 文字の読み書きはできない 数の理解はほとんどできない 身体処理はほとんど不可能 作業能力はほとんどない
標準化されたテストによる指数 (IQ, SD, DP)	75	50	35	20

(注) 1 「5歳以下」の欄は、オオムネ4～5歳児の発達障害を示したものであり、それ以下の年齢についてはこれと年齢相応の発達の程度を参考にして判定すること。
 2 「標準化されたテストによる指数」欄の数と斜線は「おおむね」の意味をもつ。

2) 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	まったく症状がない	自覚症状および他覚徴候がともにない状態である
1	症状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。

<対象となる者の割合>

上記<重症度分類>を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)は 75%である。([van de Kamp JM, et al. Phenotype and genotype in 101 males with X-linked creatine transporter deficiency. J Med Genet, 2013]を参考)

※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。

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

■ 必須項目

質問	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当,非該当	備考
1 発病の機構が明らかでない (「指定難病の要件について」の2ページ参照)	原因が不明又は病態が未解明な疾病である(原因遺伝子などが判明している場合であっても病態の解明が不十分な場合は左記に該当するものとする)。	該当	脳の神経細胞内のクレアチン欠乏が病態であると推測されるが、脳細胞におけるクレアチンの機能は多彩であり、十分解明されていない。
	『外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって疾病が発症することが明確であり、当該要因を回避・予防することにより発症させないことが可能』ではない。	該当	脳クレアチン欠乏症候群を構成する3疾患、SLC6A8欠損症、AGAT欠損症、GAMT欠損症はそれぞれ、SLC6A8、GATM、GAMT遺伝子変異で発症する。遺伝性疾患である。
	ウイルス等の感染が原因となって発症する疾病ではない。 ※ただし、ウイルス等の感染が契機となって発症するものであって、一般的に知られた感染症状と異なる発症形態を示し、症状が出現する機序が未解明なものなどについては、個別に検討を行う	該当	脳クレアチン欠乏症候群を構成する3疾患、SLC6A8欠損症、AGAT欠損症、GAMT欠損症はそれぞれ、SLC6A8、GATM、GAMT遺伝子変異で発症する。遺伝性疾患である。
	何らかの疾病(原疾患)によって引き起こされることが明らかでない二次性の疾病ではない。	該当	生殖細胞系列の遺伝子変異による遺伝性疾患である。
2 他の施策体系が樹立されていない (「指定難病の要件について」の3~6ページ参照)	厚生労働省において難病法以外の法律等を基に調査研究等の施策が講じられている疾病(がんや精神疾患、感染症、アレルギー疾患などがこれに当たる)ではない。 ※ただし、横断的に疾病の症状や病態の一部に着目した施策が体系的に講じられていたとしても、疾病を単位とした施策が講じられていない場合は、他の施策体系が樹立しているものとして一律には取り扱わず、個別に検討する。(例えば、小児慢性特定疾病対策の対象疾病は、小児期に限って施策が行われており、疾病を単位として、その患者の一生について施策が行われているものではないことから、他の施策体系が樹立しているものとして一律に取り扱うことは行わず、個別に検討する。)	該当	
3 治療方法が確立していない (「指定難病の要件について」の7ページ参照)	以下のいずれかの場合に該当するものを対象とする。 ①治療方法が全くない。 ②対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあるが、根治のための治療方法はない。 ③一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、継続的な治療が必要である。 ※治療を終了することが可能となる標準的な治療方法が存在する場合には、該当しないものとするが、臓器移植を含む移植医療については、機会が限定的であることから現時点では根治のための治療方法には含めないこととする。	該当	脳クレアチン欠乏症候群は、クレアチントランスポーター(SLC6A8)欠損症、AGAT欠損症、GAMT欠損症の3疾患からなる。AGAT欠損症、あるいは、GAMT欠損症では、クレアチン投与が有効であるが、世界的にもまれな疾患で、日本ではGAMT症候群が1例報告されているのみである。欧米において、SLC6A8欠損症は、脆弱X症候群について頻度の高い知的障害症候群であるが、治療法はない。
4 長期の療養を必要とする (「指定難病の要件について」の8~9ページ参照)	疾病に起因する症状が長期にわたって継続する場合であり、基本的には発症してから治療することなく生涯にわたって症状が持続又は潜在する	該当	小児期より知的障害を呈する
	『ある一定の期間のみ症状が出現し、その期間が終了した後は症状が出現しないもの(急性疾患等)』ではない	該当	小児期より知的障害を呈する
	『症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない疾病』ではない	該当	18才以上の75%が重度知的障害を呈する。[van de Kamp JM, et al. Phenotype and genotype in 101 males with X-linked creatine transporter deficiency. J Med Genet, 2013]
5 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない (「指定難病の要件について」の10ページ参照)	「一定の人数」として規定している「おおむね人口の千分の一(0.1%)程度に相当する数」に達しない。 ※指定難病検討委員会で議論を行う時点で入手可能な直近の情報に基づいて計算する。 本邦の人口は約1.27億人、その0.1%は約12.7万人(「人口推計」平成29年12月確定値)(総務省統計局)から 当面の間は、0.15%未満を目安とすることとし、具体的には患者数が18万人(0.142%)未満であった場合には「0.1%程度以下」に該当するものとする	該当	患者数の推計に用いた疫学調査等の方法を下記に記載 研究班の調査により、SLC6A8症候群11例、GAMT症候群が1例が国内で診断されている。
6 客観的な診断基準(又はそれに準ずるもの)が確立している (「指定難病の要件について」の11~12ページ参照)	①血液等の検体検査、画像検査、遺伝子解析検査、生理学的検査、病理検査等の結果とともに、視診、聴診、打診、触診等の物理学的所見も、客観的な指標である。 ②「一定の基準」とは、以下に該当するものとする。 i. 関連学会等(国際的な専門家の会合を含む。)による承認を受けた基準や、すでに国際的に使用されている基準等、専門家間で一定の合意が得られているもの。 ii. iには該当しないものの、専門家間で一定の共通認識があり、客観的な指標により診断されることが明らかなるもので、iの合意を得ることを目指しているなどに相当すると認められるもの。	該当	日本小児神経学会で承認された診断基準が存在している。(「脳クレアチン欠乏症候群」診断の手引き)脳1H-MRSによるクレアチンピークの低下が3連続に共通であり、血液、尿のクレアチンやクレアチンの分析により鑑別が可能である。確定診断は遺伝学的検査になる。
7 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている	-	該当	学会名: 日本小児神経学会 承認日: 2017年10月

質問	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当,非該当	自由記載による回答(必要な場合)
診断基準の検討に当たっては、以下の事項に留意する			
1 必要な検査を列挙し、満たすべき検査値などについても具体的に記載すること。		該当	基本的に遺伝学的検査(GAMT, GATM, SLC6A8遺伝子の変異検出)により確定診断される。遺伝学的変異が検出されない場合、脳MRS、尿中クレアチン/クレアチニン比>2により、診断される。(SLC6A8の場合)
2 複数の検査や症状の組合せを必要とする場合は、一義的な解釈となるようにすること。		該当	症状は非特異的であり、遺伝学的検査が確定診断となる。
3 診断基準の中に不全型、疑い例等が含まれる場合については、それぞれの定義を明確にし、医学的に治療を開始することが妥当と判断されるものが認定されるようにすること。		該当	definite, probable, possibleの診断基準を設けている

質問	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当,非該当	自由記載による回答(必要な場合)
重症度分類等の検討に当たっては、以下の事項に留意する			
1 「日常生活又は社会生活に支障がある者」という考え方を、疾病の特性に応じて、医学的な観点から反映させて定めること。		該当	基本的に知的障害の程度により、日常生活又は社会生活に支障がある
2 治療することが見込まれないが、継続的な治療により症状の改善が期待できる疾病については、その治療方法や治療効果を勘案して、重症度を設定すること。		該当	現時点で、知的障害に対する治療法はなく、症状の改善は見込まれない。対症療法が中心となる。
3 疾病ごとに作成されている重症度分類等がある場合は、原則として当該分類等を用いること。		非該当	
4 疾病ごとに作成されている重症度分類等では日常生活若しくは社会生活への支障の程度が明らかでない場合、又は、重症度分類等がない場合は、以下のような対応を検討する。	臓器領域ごとに作成されている重症度分類等を、疾病の特性に応じて用いる。	該当	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、3以上を対象とした。
	段階的な重症度分類等の定めはないが、診断基準自体が概ね日常生活又は社会生活への支障の程度を表しているような疾病については、当該診断基準を重症度分類等として用いる。	該当	知的障害あるいは発達障害の表を用いて、3以上を対象とした。

■ 参考項目

質問	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当,非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1 これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か		該当	2017年9月25日議事録「脳クレアチン欠乏症候群」は、28年度E、「診断に関し客観的な指標による一定の基準が定まっている」との要件を満たしていないと判断されました。との記載があります。
2 ICD10(もしくは11)またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード			ICD10コード E728
3 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か		非該当	
4 指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか		非該当	
5 本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか		非該当	
6 小児慢性特定疾病に指定されているか		該当	神経・筋疾患 30.脳クレアチン欠乏症候群(平成30年4月1日)
7 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計			研究班で把握されているのは全患者12名中2例(SLC6A8欠損症2例、GAMT欠損症1例)
8 医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特種な検査が含まれるか(もしあれば、検査名をご記載下さい)		非該当	診断のために、脳MRS、尿中あるいは血清クレアチン、遺伝学的検査(GAMT, GATM, SLC6A8 遺伝子)が必要。

反復発作性運動失調症

○ 概要

1. 概要

反復発作性運動失調症 (episodic ataxia: EA) は、間欠的な運動失調を呈する希少疾患であり、根本的な治療法が存在しない。現在8つの病型が知られており、*CACNA1A* 遺伝子変異による EA2 型 (EA2) が最多、*KCNA1* 遺伝子変異による EA1 型が次に多い。失調症状は発作性のものが大部分だが、中には失調症状を持続する例もある。難治性てんかんや学習・知的障害を呈する例もあり、就学・就労が難しく、長期療養を要することもある疾患である。

2. 原因

原因は不明である。現在までに、主に8つの病型 (EA1～EA8) が知られ、原因遺伝子として、*KCNA1* 遺伝子 (EA1)、*CACNA1A* 遺伝子 (EA2)、*CACNB4* 遺伝子 (EA5)、*SLC1A2* 遺伝子 (EA6) が同定されているが、同一家系内でも表現型と重症度に多様性があり、その病態メカニズムは不明である。

3. 症状

発作性の間欠的な運動失調症状が、各病型で共通してみられる中核症状である。中には、持続的な運動失調症状を呈し、就労・就職、さらには日常生活に支障を呈する例もある。EA の中でも最も頻度の高い EA2 は、思春期に発症することが多く、主症状は数時間から数日におよぶ小脳失調発作で、ふらつき、構音障害、四肢運動失調を認めることが多い。発作間欠期にもしばしば眼振を認め、下方視時に Downbeat nystagmus が誘発されやすい。随伴症状として、頭痛、片麻痺などの報告もあり、脳波異常も報告がある。次に多い EA1 では、主症状の発作性小脳失調のほかにもオキミアを呈することが多い。そのほか、EA 全体ではてんかん発作、頭痛、学習障害の合併がみられる。難治性てんかん発作を呈する場合や学習障害を呈する場合には、長期介護を要する例もある。

4. 治療法

有効な治療法として確立したものはない。症例によって、アセタゾラミドが失調発作の回復に有効であったという報告があるが、そのメカニズムは不明である。

5. 予後

発作性の小脳失調を呈し、発作間欠期の症状が軽微である場合には、生命予後は悪くない。しかし、発作の起こる頻度や程度が予見できず、またふらつきや失調症状が強い場合には、学校や職場での理解が得られにくい場合もあり、社会的な問題は多い。また、小脳失調症状が持続的である場合や、難治性てんかんを有する場合、学習障害を合併するような場合には、就学・就労が難しく、身体的な機能障害が進み、長期介護を要することがある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
約 100～200人
2. 発病の機構
不明
3. 効果的な治療方法
未確立
4. 長期の療養
必要
5. 診断基準
あり
6. 重症度分類

非発作時の評価については Barthel Index を用いて、85 点以下を対象とする。

非発作時の評価で Barthel Index で 86 点以上の症例は、下記の発作重症度において中等症以上を満たす場合に対象とする。

○発作時重症度評価（最低6か月の診療観察期間の後に判定する。）

軽症

歩行に介助を要する状態が1時間以上続く発作のあった日が、平均で月に1日未満

中等症

歩行に介助を要する状態が1時間以上続く発作のあった日が、平均で月に1日以上

重症

歩行に介助を要する状態が1時間以上続く発作のあった日が、平均して月に4日以上

○非発作時重症度評価:Barthel Index をもちいて評価し、85 点以下を対象とする。

○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業「本邦における反復発作性運動失調症の実態把握調査研究(H29-難治等(難)一般-003)」

研究代表者

大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻 臨床神経生理学

教授 高橋 正紀

<診断基準>

反復発作性運動失調症の診断基準

A 症状

1. 次の2つの特徴を満たす小脳失調発作を過去に3回以上認める。
 - ・ ふらつき・構音障害・回転性めまいの少なくとも一つを呈する
 - ・ ほぼ無症状の発作間欠期、または「症状の重い時」と「軽い時」が明らかに存在する

B 家族歴

1. 常染色体優先遺伝を示す小脳失調発作の家族歴

C 支持する症状および検査所見

1. 発作間欠期に眼振を認める。
2. 発作性の不随意運動・上肢症状(協調運動障害、筋力低下、振戦、筋のびくつき・こわばり)を認める。または、針筋電図検査によりミオキミア放電を認める。
3. てんかん(の既往)又は全般性徐波を特徴とする脳波異常を認める
4. CT や MRI にて小脳萎縮(特に虫部)を認める。
5. 精神発達遅滞、あるいはその家族歴を認める。

D 鑑別診断

- ・ 脊髄小脳変性症(特に SCA6 など)
- ・ 脳幹性前兆を伴う頭痛
- ・ 片麻痺性片頭痛
- ・ 前庭性片頭痛
- ・ 発作性運動誘発性ジスキネジア(PKD: Paroxysmal kinesigenic dyskinesia)、発作性運動誘発性舞踏アテトーゼ(PKC: Paroxysmal kinesigenic choreoathetosis)
- ・ 発作性非運動誘発性ジスキネジア(PNKD: paroxysmal nonkinesiogenic dyskinesia)
- ・ ミトコンドリア病(ピルビン酸カルボキシラーゼ欠損症、ピルビン酸脱水素酵素複合体(PDHC)欠損症など)
- ・ 尿素サイクル異常症(ornithine transcarbamylase 欠損症、carbamoylphosphate synthetase 1 欠損症、シトルリン血症 I 型、アルギニノコハク酸尿症など)
- ・ アミノ酸代謝異常(Hartnup 病、間欠型メープルシロップ尿症、イソ吉草酸血症など)
- ・ グルコーストランスポーター1 欠損症
- ・ Issacs 症候群/Morvan 症候群
- ・ 遺伝性周期性四肢麻痺

E 遺伝学的検査

1. 原因遺伝子(下記)に疾患原因と考えられる変異を認める。

<EAの既知の原因遺伝子>

- ・ EA1: *KCNA1* 遺伝子
- ・ EA2: *CACNA1A* 遺伝子
- ・ EA5: *CACNB4* 遺伝子
- ・ EA6: *SLC1A3* 遺伝子

<診断のカテゴリー>

Definite: A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: A、Bを共に満たし、Cのうち3項目以上を満たし、Dの鑑別すべき疾患を除外したもの

Possible: Aを満たし、Cのうち3項目以上を満たし、Dの鑑別すべき疾患を除外したもの

<重症度分類>

○非発作時重症度評価: Barthel Index をもちいて評価し、85点以下を対象とする。

Definite、Probable を対象とする。

	質問内容	点数
1 食事	自立、自助具などの装着可、標準的時間内に食べ終える	10
	部分介助(例えば、おかずを切って細かくしてもらう)	5
	全介助	0
2 車椅子からベッドへの移動	自立、ブレーキ、フットレストの操作も含む(歩行自立も含む)	15
	軽度の部分介助又は監視を要する	10
	座ることは可能であるがほぼ全介助	5
3 整容	全介助又は不可能	0
	自立(洗面、整髪、歯磨き、ひげ剃り)	5
4 トイレ動作	部分介助又は不可能	0
	自立(衣服の操作、後始末を含む、ポータブル便器などを使用している場合はその洗浄も含む)	10
	部分介助、体を支える、衣服、後始末に介助を要する	5
5 入浴	全介助又は不可能	0
	自立	5
6 歩行	45m以上の歩行、補装具(車椅子、歩行器は除く)の使用の有無は問わず	15
	45m以上の介助歩行、歩行器の使用を含む	10
	歩行不能の場合、車椅子にて45m以上の操作可能	5
	上記以外	0
7 階段昇降	自立、手すりなどの使用の有無は問わない	10
	介助又は監視を要する	5
	不能	0
8 着替え	自立、靴、ファスナー、装具の着脱を含む	10
	部分介助、標準的な時間内、半分以上は自分で行える	5
	上記以外	0
9 排便コントロール	失禁なし、洗腸、坐薬の取扱いも可能	10
	ときに失禁あり、洗腸、坐薬の取扱いに介助を要する者も含む	5
	上記以外	0
10 排尿コントロール	失禁なし、収尿器の取扱いも可能	10
	ときに失禁あり、収尿器の取扱いに介助を要する者も含む	5
	上記以外	0

○発作時重症度評価:非発作時の評価で Barthel Index で 86 点以上の症例は、下記の発作重症度において中等症以上を満たす場合に対象とする。

【発作時重症度 (最低6か月の診療観察期間の後に判定する。)]

軽症

歩行に介助を要する状態が1時間以上続く発作のあった日が、平均で月に1日未満

中等症

歩行に介助を要する状態が1時間以上続く発作のあった日が、平均で月に1日以上

重症

歩行に介助を要する状態が1時間以上続く発作のあった日が、平均して月に4日以上

<対象となる者の割合>

上記<重症度分類>を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)は20%である。

※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。

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

■ 必須項目

	質問	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当,非該当	備考
1	発病の機構が明らかでない (「指定難病の要件について」の2ページ参照)	原因が不明又は病態が未解明な疾病である(原因遺伝子などが判明している場合であっても病態の解明が不十分な場合は左記に該当するものとする)。	該当	
		『外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって疾病が発症することが明確であり、当該要因を回避・予防することにより発症させないことが可能』ではない。	該当	
		ウイルス等の感染が原因となって発症する疾病ではない。 ※ただし、ウイルス等の感染が契機となって発症するものであって、一般的に知られた感染症状と異なる発症形態を示し、症状が出現する機序が未解明なものなどについては、個別に検討を行う	該当	
		何らかの疾病(原疾患)によって引き起こされることが明らかな二次性の疾病ではない。	該当	
2	他の施策体系が樹立されていない (「指定難病の要件について」の3～6ページ参照)	厚生労働省において難病法以外の法律等を基に調査研究等の施策が講じられている疾病(がんや精神疾患、感染症、アレルギー疾患などがこれに当たる)ではない。 ※ただし、横断的に疾病の症状や病態の一部に着目した施策が体系的に講じられていたとしても、疾病を単位とした施策が講じられていない場合は、他の施策体系が樹立しているものとして一律には取り扱わず、個別に検討する。(例えば、小児慢性特定疾病対策の対象疾病は、小児期に限って施策が行われており、疾病を単位として、その患者の一生について施策が行われているものではないことから、他の施策体系が樹立しているものとして一律に取り扱うことは行わず、個別に検討する。)	該当	
3	治療方法が確立していない (「指定難病の要件について」の7ページ参照)	以下のいずれかの場合に該当するものを対象とする。 ①治療方法が全くない。 ②対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあるが、根治のための治療方法はない。 ③一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、継続的な治療が必要である。 ※治療を終了することが可能となる標準的な治療方法が存在する場合には、該当しないものとするが、臓器移植を含む移植医療については、機会が限定的であることから現時点では根治のための治療方法には含めないこととする。	該当	
4	長期の療養を必要とする (「指定難病の要件について」の8～9ページ参照)	疾病に起因する症状が長期にわたって継続する場合であり、基本的には発症してから治癒することなく生涯にわたり症状が持続又は潜在する	該当	
		『ある一定の期間のみ症状が出現し、その期間が終了した後は症状が出現しないもの(急性疾患等)』ではない	該当	
		『症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない疾病』ではない	該当	
5	患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない (「指定難病の要件について」の10ページ参照)	「一定の人数」として規定している「おおむね人口の千分の一(0.1%)程度に相当する数」に達しない。 ※指定難病検討委員会で議論を行う時点で入手可能な直近の情報に基づいて計算する。 本邦の人口は約1.27億人、その0.1%は約12.7万人(「人口推計」平成29年12月確定値)(総務省統計局)から 当面の間は、0.15%未満を目安とすることとし、具体的には患者数が18万人(0.142%)未満であった場合には「0.1%程度以下」に該当するものとする	該当	患者数の推計に用いた疫学調査等の方法を下記に記載 難治性疾患政策研究事業 「本邦における反復発作性運動失調症の実態把握調査研究(H29-難治等(難)一般-003)」において施行した質問紙票による全国神経内科専門医、小児神経内科専門医に対する実態調査に基づく。
6	客観的な診断基準(又はそれに準ずるもの)が確立している (「指定難病の要件について」の11～12ページ参照)	①血液等の検体検査、画像検査、遺伝子解析検査、生理学的検査、病理検査等の結果とともに、視診、聴診、打診、触診等の理学的所見も、客観的な指標である。 ②「一定の基準」とは、以下に該当するものとする。 i. 関連学会等(国際的な専門家の会合を含む。)による承認を受けた基準や、すでに国際的に使用されている基準等、専門家間で一定の合意が得られているもの。 ii. iには該当しないものの、専門家間で一定の共通認識があり、客観的な指標により診断されることが明らかなもので、iの合意を得ることを目指しているなどiに相当すると認められるもの。	該当	
7	上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている	—	該当	学会名: 日本神経学会 承認日: 2021年4月10日

	診断基準の検討に当たっては、以下の事項に留意する	該当,非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1	必要な検査を列挙し、満たすべき検査値などについても具体的に記載すること。	該当	
2	複数の検査や症状の組合せを必要とする場合は、一義的な解釈となるようにすること。	該当	
3	診断基準の中に不全型、疑い例等が含まれる場合については、それぞれの定義を明確にし、医学的に治療を開始することが妥当と判断されるものが認定されるようにすること。	該当	

	重症度分類等の検討に当たっては、以下の事項に留意する	該当,非該当	自由記載による回答(必要な場合)	
1	「日常生活又は社会生活に支障がある者」という考え方を、疾病の特性に応じて、医学的な観点から反映させて定めること。	該当		
2	治癒することが見込まれないが、継続的な治療により症状の改善が期待できる疾病については、その治療方法や治療効果を勘案して、重症度を設定すること。	該当		
3	疾病ごとに作成されている重症度分類等がある場合は、原則として当該分類等を用いること。	該当		
4	疾病ごとに作成されている重症度分類等では日常生活若しくは社会生活への支障の程度が明らかでない場合、又は、重症度分類等がない場合は、以下のような対応を検討する。	臓器領域等ごとに作成されている重症度分類等を、疾病の特性に応じて用いる。	非該当	
		段階的な重症度分類等の定めはないが、診断基準自体が概ね日常生活又は社会生活への支障の程度を表しているような疾病については、当該診断基準を重症度分類等として用いる。	該当	疾病ごとに作成されている重症度分類と併用

■ 参考項目

	質問	該当,非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1	これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	非該当	
2	ICD10(もしくは11)またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード	/	G11.8 Hereditary episodic ataxia ORPHA:211062
3	既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	該当	脊髄小脳変性症
4	指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか	非該当	
5	本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	該当	類縁疾患対象の「厚生労働省厚生科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業))」運動失調症の医療基盤に関する調査研究」班 あり
6	小児慢性特定疾病に指定されているか	非該当	
7	患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計	/	
8	医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特殊な検査が含まれるか(もしあれば、検査名をご記載下さい)	非該当	

ランバート・イートン筋無力症候群

○ 概要

1. 概要

筋力低下と自律神経障害を主徴とする自己免疫疾患で、その標的は神経筋接合部シナプス前部の電位依存性カルシウムチャンネル(P/Q-type voltage-gated calcium channel, VGCC)に対する自己免疫疾患である。患者の約 90%から VGCC に対する自己抗体が血液中に検出され、約 60%の患者に肺小細胞癌 (small cell lung carcinoma; SCLC)を合併する。

誘発筋電図では最初の筋活動電位 (initial CMAP)の振幅が小さく(1mV に満たないことがある)、低頻度刺激(2-5Hz)で waning (>10%), 高頻度刺激(20-50Hz)で waxing (1.6 倍以上)がみられる。

2. 原因

約 60%は SCLC に伴う傍腫瘍症候群として発症するが、その他は発症の原因が不明である。

3. 症状

進行性の易疲労性と筋力低下で、反復運動により筋力の増強を認めることが特徴である。筋力低下の分布は、臀部屈筋群から始まり下肢近位筋に広がる。約 25%程度の患者では、脳神経系の症状がある(複視、眼瞼下垂、顔面筋力低下、嚥下障害、構語障害、咬筋筋力低下)。また、腱反射の低下がみられる。

4. 治療法

SCLC などの悪性腫瘍を合併する場合は、生命予後の観点からその治療が優先される。対症療法としては、3,4-diaminopyridine が有効であるが、我が国では製剤が導入されていない。コリンエステラーゼ阻害薬もある程度の効果は期待できる。自己抗体の産生を抑える免疫療法としては、ステロイド経口投与が行われる。症状の速やかな改善を期待して、血液浄化療法や大量ガンマグロブリン療法が行われる。

5. 予後

SCLC など悪性腫瘍の治療の成否が生命予後を左右する。筋無力症状、自律神経症状は対症療法、免疫療法により改善が期待できるが、継続的な治療を要する例が多い。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 350 人

2. 発病の機構

不明(肺小細胞癌などの悪性腫瘍に伴う傍腫瘍症候群と考えられるが、悪性腫瘍を合併しない患者も存在する)

3. 効果的な治療方法

悪性腫瘍を合併する場合はその治療を優先する。本疾患の主症状である筋力低下に対しては、対症療法として、3,4-diaminopyridine が有効であるが、我が国に製剤は導入されていない。免疫療法に関しては、ステロイド経口投与、血液浄化療法、大量免疫グロブリン療法が重症筋無力症に準じて行われている。))

4. 長期の療養

必要(根本治療がないため)

5. 診断基準

あり(H27 年度の「エビデンスに基づいた神経免疫疾患の早期診断・重症度分類・治療アルゴリズムの確立研究班」にて策定、日本神経学会にて認定))

Definite または Probable に該当する患者を、ランバート・イートン筋無力症候群と診断する

ランバート・イートン筋無力症候群の診断基準

A. 症状

1. 近位筋の筋力低下
2. 自律神経症状
3. 腱反射低下

B. 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見

P/Q 型電位依存性カルシウムチャンネル抗体陽性

2. 生理学的所見

反復神経刺激誘発筋電図の異常

- ① 1 発目の複合筋活動電位(CMAP)の振幅低下
- ② 低頻度刺激(2-5 Hz)における漸減現象(waning) (>10%)
- ③ 10 秒間の最大筋収縮後、もしくは高頻度刺激(50 Hz)後の CMAP 漸増現象(waxing) (1.6 倍以上)

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

重症筋無力症、筋炎、ギラン・バレー症候群、慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー、筋萎縮性側索硬化症、ポツリヌス症、有機リン中毒

<診断のカテゴリー>

Definite:

D1 Aのうち 1 を含む 2 項目以上+B1+すべての B2 の項目を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外できるもの

D2 Aのうち 1 を含む 2 項目以上+すべてのB2の項目を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外できるもの

の

Probable:

Aのうち 1 を含む 2 項目以上+B1+少なくとも一つのB2の項目を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外できるもの

6. 重症度分類

mRS を用いて 3 以上を対象とする。

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 ¹ 、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 ¹ 、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	

<対象となる者の割合>

上記<重症度分類>を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)は 57%である。

○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業 「神経免疫疾患のエビデンスに基づく診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者 QOL の検証」

研究代表者 千葉大学 教授 桑原 聡

研究分担者 金沢大学 教授 吉川弘明

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

■ 必須項目

質問	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当、非該当	備考
1 発病の機構が明らかでない （「指定難病の要件について」の2ページ参照）	原因が不明又は病態が未解明な疾病である(原因遺伝子などが判明している場合であっても病態の解明が不十分な場合は左記に該当するものとする)。	該当	
	『外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって疾病が発症することが明確であり、当該要因を回避・予防することにより発症させないことが可能』ではない。	該当	
	ウイルス等の感染が原因となつて発症する疾病ではない。 ※ただし、ウイルス等の感染が契機となつて発症するものであって、一般的に知られた感染症状と異なる発症形態を示し、症状が出現する機序が未解明なものなどについては、個別に検討を行う	該当	
	何らかの疾病（原疾患）によって引き起こされることが明らかでない二次性の疾病ではない。	該当	
2 他の施策体系が樹立されていない （「指定難病の要件について」の3～6ページ参照）	厚生労働省において難病法以外の法律等を基に調査研究等の施策が講じられている疾病（がんや精神疾患、感染症、アレルギー疾患などがこれに当たる）ではない。 ※ただし、横断的に疾病の症状や病態の一部に着目した施策が体系的に講じられていたとしても、疾病を単位とした施策が講じられていない場合は、他の施策体系が樹立しているものとして一律には取り扱わず、個別に検討する。（例えば、小児慢性特定疾病対策の対象疾病は、小児期に限って施策が行われており、疾病を単位として、その患者の一生について施策が行われているものではないことから、他の施策体系が樹立しているものとして一律に取り扱うことは行わず、個別に検討する。）	該当	
3 治療方法が確立していない （「指定難病の要件について」の7ページ参照）	以下のいずれかの場合に該当するものを対象とする。 ①治療方法が全くない。 ②対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあるが、根治のための治療方法はない。 ③一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、継続的な治療が必要である。 ※治療を終了することが可能となる標準的な治療方法が存在する場合には、該当しないものとするが、臓器移植を含む移植医療については、機会が限定的であることから現時点では根治のための治療方法には含めないこととする。	該当	
4 長期の療養を必要とする （「指定難病の要件について」の8～9ページ参照）	疾病に起因する症状が長期にわたって継続する場合であり、基本的には発症してから治癒することなく生涯にわたり症状が持続又は潜在する	該当	
	『ある一定の期間のみ症状が出現し、その期間が終了した後は症状が出現しないもの（急性疾患等）』ではない	該当	
	『症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない疾病』ではない	該当	
5 患者数が本邦において一定の人数（注）に達しない （「指定難病の要件について」の10ページ参照）	「一定の人数」として規定している「おおむね人口の千分の一（0.1%）程度に相当する数」に達しない。 ※指定難病検討委員会で議論を行う時点で入手可能な直近の情報に基づいて計算する。 本邦の人口は約1.27億人、その0.1%は約12.7万人（「人口推計」平成29年12月確定値）（総務省統計局）から 当面の間は、0.15%未満を目安とすることとし、具体的には患者数が18万人（0.142%）未満であった場合には「0.1%程度以下」に該当するものとする	該当	患者数の推計に用いた疫学調査等の方法を下記に記載 ランバート・イートン筋無力症全国疫学調査（2018年に免疫性神経疾患研究班[班長：松井真]により実施）
6 客観的な診断基準（又はそれに準ずるもの）が確立している （「指定難病の要件について」の11～12ページ参照）	①血液等の検体検査、画像検査、遺伝子解析検査、生理学的検査、病理検査等の結果とともに、視診、聴診、打診、触診等の理学的所見も、客観的な指標である。 ②「一定の基準」とは、以下に該当するものとする。 i. 関連学会等（国際的な専門家の会合を含む。）による承認を受けた基準や、すでに国際的に使用されている基準等、専門家間で一定の合意が得られているもの。 ii. iには該当しないものの、専門家間で一定の共通認識があり、客観的な指標により診断されることが明らかかなもので、iの合意を得ることを目指しているなどiに相当すると認められるもの。	該当	
7 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている	—	該当	学会名：日本神経学会 承認日：2019年11月23日

診断基準の検討に当たっては、以下の事項に留意する		該当、非該当	自由記載による回答（必要な場合）
1	必要な検査を列挙し、満たすべき検査値などについても具体的に記載すること。	該当	
2	複数の検査や症状の組合せを必要とする場合は、一義的な解釈となるようにすること。	該当	
3	診断基準の中に不全型、疑い例等が含まれる場合については、それぞれの定義を明確にし、医学的に治療を開始することが妥当と判断されるものが認定されるようにすること。	該当	

重症度分類等の検討に当たっては、以下の事項に留意する		該当、非該当	自由記載による回答（必要な場合）
1	「日常生活又は社会生活に支障がある者」という考え方を、疾病の特性に応じて、医学的な観点から反映させて定めること。	該当	
2	治癒することが見込まれないが、継続的な治療により症状の改善が期待できる疾病については、その治療方法や治療効果を勘案して、重症度を設定すること。	該当	
3	疾病ごとに作成されている重症度分類等がある場合は、原則として当該分類等を用いること。	非該当	
4 疾病ごとに作成されている重症度分類等では日常生活若しくは社会生活への支障の程度が明らかでない場合、又は、重症度分類等がない場合は、以下のような対応を検討する。	臓器領域等ごとに作成されている重症度分類等を、疾病の特性に応じて用いる。	非該当	
	段階的な重症度分類等の定めはないが、診断基準自体が概ね日常生活又は社会生活への支障の程度を表しているような疾病については、当該診断基準を重症度分類等として用いる。	非該当	

■ 参考項目

質問	該当、非該当	自由記載による回答（必要な場合）
1 これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	該当	
2 ICD10（もしくは11）またOrphanet（オーファネット）における表記名およびコード	/	
3 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	非該当	
4 指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか	非該当	
5 本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	該当	
6 小児慢性特定疾病に指定されているか	非該当	
7 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計	/	
8 医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特典な検査が含まれるか（もしあれば、検査名をご記載下さい）	非該当	

青色ゴムまり様母斑症候群

○ 概要

1. 概要

Bean 症候群とも呼ばれ、全身の静脈性血管奇形と消化管疾患を中心とした内臓疾患の合併を特徴とする。皮膚病変がゴム乳首に似ており、青色がかった病変のため、1958年にWilliam Beanにより命名された。全身の皮膚や消化管をはじめ、多臓器に病変が認められ、ときに重篤な出血性合併症を起こす¹⁾。また、奇形血管内において局所的な凝固因子消費が生じ、全身性血液凝固異常を合併することがある。多くは散発例だが遺伝性の場合には常染色体優性遺伝を示す。

2. 原因

本症候群で全身に多発する静脈奇形は、散発例が多いが、家族内発生例もみられる²⁾。家族性静脈奇形の家系では、9P21にマップされるTIE2/TEK遺伝子変異が受け継がれていることが報告されている³⁾。一方、散発性の静脈奇形の40%でTIE2/TEKの体細胞遺伝子変異が認められる⁴⁾。2017年の海外から研究報告では、青色ゴムまり様母斑症候群17人のうち15人において、TIE2をコードする遺伝子であるTEKの体細胞突然変異を認めている⁵⁾。

3. 症状

0.1～5cm程度の青色～黒色のゴム乳首様と例えられるような皮膚の静脈奇形が多発してみられる。小児期には皮膚病変が顕著でなく、成長とともに病変が目立つようになることが多い。静脈奇形内に静脈石を形成したり血栓性静脈炎を併発したりすると疼痛が出現する。

皮膚のみでなく、中枢神経、気道、口腔、咽喉頭、肝臓、脾臓、腎臓、肺、心臓、甲状腺、生殖器、筋肉など全身の臓器に病変を生じ得る。消化管に多発する静脈奇形により、様々な程度の消化管出血とそれに伴う鉄欠乏性貧血を生ずる。他に、慢性凝固障害、血胸や腫瘍発生、出産時の大出血、高カルシウム血症などを合併した報告もある。

4. 治療法

消化管粘膜の多発性静脈奇形からの慢性的な出血による貧血に対して鉄剤投与、大量出血時には輸血を要する。消化管病変に対しては内視鏡的効果術やクリップ止血、レーザー凝固術、外科切除などが試みられる。病変内血栓による疼痛に対しては弾性着衣などを用いた圧迫療法が行われる。

内科治療として、ステロイド、インターフェロン、プロプラノロールが用いられることがあるがその効果は限定的である。保険適応外であるが分子標的薬であるmTOR阻害剤(シロリムス、エベロリムス)などの投与が試みられ有効性が報告されており、今後の臨床データの集積が待たれる^{6, 7)}。

5. 予後

全身の多臓器におよぶ静脈奇形は完治することなく、生涯にわたり出血や消費性凝固障害、疼痛などの原因となる。また、病変発生の部位によっては、けいれんや発達遅滞、咀嚼・嚥下困難、呼吸障害、妊娠・出産時の重篤な出血の原因にもなり得るため、患者は、就学・就職・結婚・出産など社会生活への適応を生涯にわたり制限される。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
80人程度
2. 発病の機構
不明(TIE2 をコードする遺伝子である TEK の体細胞突然変異の関与が示唆されている)
3. 効果的な治療方法
未確立(分子標的薬による治療が注目され始めているが、現状は対症療法のみである)
4. 長期の療養
必要(繰り返される消化管出血や疼痛などにより、生涯にわたり入院や外来通院などの診療を要する)
5. 診断基準
あり(小児慢性特定疾患における診断の手引き)
6. 重症度分類
疾病による症状がある場合、または継続治療を要する場合を対象とする。

○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業

「難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究班」

研究代表者 福岡大学医学部形成外科学・創傷再生学講座 教授 秋田定伯

「血管腫血管奇形学会」

代表者(理事長) 信州大学医学部形成再建外科学教室 教授 杠 俊介

参考文献

1. 血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン 2017. 平成 26-28 年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症及び関連疾患についての調査研究」班
2. 田辺和孝, 広松直幸, 百武靖之他: 家族内発生を伴った青色ゴムまり様母斑症候群の 1 症例. 形成外科 1984; 27: 152-155.
3. Vikkula M, Boon LM, Carraway KL, et al : Vascular dysmorphogenesis caused by an activating mutation in the receptor tyrosine kinase TIE2. Cell 1996; 87: 1181-1190.
4. DompMartin A, Vikkula M, Boon LM: Venous malformation: update on aetiopathogenesis, diagnosis and management. Phlebology 2010; 25: 224-235.
5. Soblet J, Kangas J, Nätyнки M, et al.: Blue Rubber Bleb Nevus (BRBN) Syndrome Is Caused by Somatic TEK (TIE2) Mutations. J Invest Dermatol 2017; 137: 207-216.
6. Yuksekkaya H, Ozbek O, Keser M, Toy H. Blue rubber bleb nevus syndrome: successful treatment with sirolimus. Pediatrics 2012; 129: e1080-1084.
7. Yokoyama M, Ozeki M, Nozawa A, et al.: Low-dose sirolimus for a patient with blue rubber bleb nevus Syndrome. Pediatr Int 2020; 62: 112-113.

<診断基準>

疾病による症状がある場合、または継続治療を要する場合を対象とする。

青色ゴムまり様母斑症候群の診断の手引き

A 症状

0.1～5cm 程度の青色～黒色のゴム乳首様と例えられるような皮膚の静脈奇形が多発してみられることが特徴的であるが、小児期には皮膚病変が顕著でなく、成長とともに病変が目立つようになることが多い。静脈奇形内に静脈石を形成したり血栓性静脈炎を併発したりすると疼痛が出現する。

また皮膚のみでなく、中枢神経、肝臓、脾臓、腎臓、肺、心臓、甲状腺、筋肉などにも病変を伴う。臨床的に最も重要なのは、消化管に多発する静脈奇形により、様々な程度の消化管出血と鉄欠乏性貧血を生じることである。消化管病変が先行し、原因不明の消化管出血とされる症例もある。

B 検査所見

消化管病変の検索には内視鏡、とくにカプセル内視鏡が有用である。他の臓器の検査にあつては CT や MRI などの画像検査が用いられる。

血液検査では慢性的消化管出血に起因する鉄欠乏を伴う小球性貧血を認めることが多い。また、慢性的な血液貯留によって静脈奇形内での凝固因子の消費が生じ、D-Dimer の上昇、フィブリノーゲンや血小板数の低下、FDP の上昇などを示すことがあり、localized intravascular coagulopathy (LIC) と呼ばれ、カサバツハ・メリット現象とは区別される。

病変部位の病理学的所見は結合組織中に拡張した血管を認め、血管壁は薄く内腔は不規則で、平滑筋細胞を欠損していることも多い。

C 鑑別診断

皮膚病変の鑑別として Osler 病、Maffucci 症候群、多発性グロムス腫瘍などが挙げられる。

D 遺伝学的検査

血管新生に関わる TIE2 遺伝子の関与を示唆する報告もあるが、多数例においての確認は行われておらず、原因遺伝子として確定していない。

<診断のカテゴリー>

Definite: 全身の皮膚、皮下組織、筋など深部組織におよび消化管を中心とした多臓器に静脈奇形を認める。消化管病変は内視鏡による確認を行うことが望ましい。

Possible: 皮膚病変はわずか、あるいはみられないが、消化管に多発する静脈奇形がある。

<重症度分類>

①～④のいずれかを満たすものを対象とする。

①modified 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	自覚症状及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	自覚症状及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： 発症以前の活動が全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	

日本脳卒中学会版

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。

②聴覚障害：以下の3 高度難聴以上

0. 25 d BHL 未満（正常）

1. 25 d BHL 以上 40 d BHL 未満（軽度難聴）
2. 40 d BHL 以上 70 d BHL 未満（中等度難聴）
3. 70 d BHL 以上 90 d BHL 未満（高度難聴）
4. 90 d BHL 以上（重度難聴）

※500、1000、2000Hz の平均値で、聞こえが良い耳（良聴耳）の値で判断。

③視覚障害：良好な方の眼の矯正視力が0.3 未満。

④以下の出血、感染に関する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。

出血

0. 症候なし。

1. ときおり出血するが日常の務めや活動は行える。
2. しばしば出血するが、自分の身の周りのことは医療的処置なしに行える。
3. 出血の治療ため一年間に数回程度の医療的処置を必要とし、日常生活に制限を生じるが、治療によって出血予防・止血が得られるもの。
4. 致死的な出血のリスクをもつもの、または、慢性出血性貧血のため月一回程度の輸血を定期的に必要とするもの。
5. 致死的な出血のリスクが非常に高いもの。

感染

0. 症候なし。

1. ときおり感染を併発するが日常の務めや活動は行える。
2. しばしば感染を併発するが、自分の身の周りのことは医療的処置なしに行える。
3. 感染・蜂窩織炎の治療ため一年間に数回程度の医療的処置を必要とし、日常生活に制限を生じるが、治療によって感染症状の進行を抑制できるもの。
4. 敗血症などの致死的な感染を合併するリスクをもつもの。
5. 敗血症などの致死的な感染を合併するリスクが非常に高いもの。

※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。

<対象となる者らの割合>

上記<重症度分類>が設定されていない現状から対象となる症例の割合は算出できない。

※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。

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

■ 必須項目

質問	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当, 非該当	備考
1 発病の機構が明らかでない (「指定難病の要件について」の2ページ参照)	原因が不明又は病態が未解明な疾病である(原因遺伝子などが判明している場合であっても病態の解明が不十分な場合は左記に該当するものとする)。	該当	
	『外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって疾病が発症することが明確であり、当該要因を回避・予防することにより発症させないことが可能』ではない。	該当	
	ウイルス等の感染が原因となつて発症する疾病ではない。 ※ただし、ウイルス等の感染が契機となつて発症するものであって、一般的に知られた感染症状と異なる発症形態を示し、症状が出現する機序が未解明なものなどについては、個別に検討を行う	該当	
	何らかの疾病(原疾患)によって引き起こされることが明らかでない二次性の疾病ではない。	該当	
2 他の施策体系が樹立されていない (「指定難病の要件について」の3～6ページ参照)	厚生労働省において難病法以外の法律等を基に調査研究等の施策が講じられている疾病(がんや精神疾患、感染症、アレルギー疾患などがこれに当たる)ではない。 ※ただし、横断的に疾病の症状や病態の一部に着目した施策が体系的に講じられていたとしても、疾病を単位とした施策が講じられていない場合は、他の施策体系が樹立しているものとして一律には取り扱わず、個別に検討する。(例えば、小児慢性特定疾病対策の対象疾病は、小児期に限って施策が行われており、疾病を単位として、その患者の一生について施策が行われているものではないことから、他の施策体系が樹立しているものとして一律に取り扱うことは行わず、個別に検討する。)	該当	
3 治療方法が確立していない (「指定難病の要件について」の7ページ参照)	以下のいずれかの場合に該当するものを対象とする。 ①治療方法が全くない。 ②対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあるが、根治のための治療方法はない。 ③一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、継続的な治療が必要である。 ※治療を終了することが可能となる標準的な治療方法が存在する場合には、該当しないものとするが、臓器移植を含む移植医療については、機会が限定的であることから現時点では根治のための治療方法には含めないこととする。	該当	
4 長期の療養を必要とする (「指定難病の要件について」の8～9ページ参照)	疾病に起因する症状が長期にわたって継続する場合であり、基本的には発症してから治癒することなく生涯にわたり症状が持続又は潜在する	該当	
	『ある一定の期間のみ症状が出現し、その期間が終了した後は症状が出現しないもの(急性疾患等)』ではない	該当	
	『症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない疾病』ではない	該当	
5 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない (「指定難病の要件について」の10ページ参照)	「一定の人数」として規定している「おおむね人口の千分の一(0.1%)程度に相当する数」に達しない。 ※指定難病検討委員会で議論を行う時点で入手可能な直近の情報に基づいて計算する。 本邦の人口は約1.27億人、その0.1%は約12.7万人(「人口推計」平成29年12月確定値)(総務省統計局)から 当面の間は、0.15%未満を目安とすることとし、具体的には患者数が18万人(0.142%)未満であった場合には「0.1%程度以下」に該当するものとする	該当	患者数の推計に用いた疫学調査等の方法を下記に記載 過去の症例報告の合計からの推定人数
6 客観的な診断基準(又はそれに準ずるもの)が確立している (「指定難病の要件について」の11～12ページ参照)	①血液等の検体検査、画像検査、遺伝子解析検査、生理学的検査、病理検査等の結果とともに、視診、聴診、打診、触診等の理学的所見も、客観的な指標である。 ②「一定の基準」とは、以下に該当するものとする。 i. 関連学会等(国際的な専門家の会を含む。)による承認を受けた基準や、すでに国際的に使用されている基準等、専門家間で一定の合意が得られているもの。 ii. i.には該当しないものの、専門家間で一定の共通認識があり、客観的な指標により診断されることが明らかなるもので、i.の合意を得ることを目指しているなどi.に相当すると認められるもの。	該当	
7 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている	-	該当	学会名: 日本血管腫血管奇形学会 承認日: 令和3年1月18日

診断基準の検討に当たっては、以下の事項に留意する		該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1	必要な検査を列挙し、満たすべき検査値などについても具体的に記載すること。	該当	
2	複数の検査や症状の組合せを必要とする場合は、一義的な解釈となるようにすること。	該当	
3	診断基準の中に不全型、疑い例等が含まれる場合については、それぞれの定義を明確にし、医学的に治療を開始することが妥当と判断されるものが認定されるようにすること。		

重症度分類等の検討に当たっては、以下の事項に留意する		該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1	「日常生活又は社会生活に支障がある者」という考え方を、疾病の特性に応じて、医学的な観点から反映させて定めること。	該当	
2	治癒することが見込まれないが、継続的な治療により症状の改善が期待できる疾病については、その治療方法や治療効果を勘案して、重症度を設定すること。	該当	
3	疾病ごとに作成されている重症度分類等がある場合は、原則として当該分類等を用いること。	非該当	
4 疾病ごとに作成されている重症度分類等では日常生活若しくは社会生活への支障の程度が明らかでない場合、又は、重症度分類等がない場合は、以下のような対応を検討する。	臓器領域等ごとに作成されている重症度分類等を、疾病の特性に応じて用いる。	非該当	
	段階的な重症度分類等の定めはないが、診断基準自体が概ね日常生活又は社会生活への支障の程度を表しているような疾病については、当該診断基準を重症度分類等として用いる。	該当	

■ 参考項目

質問	該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1 これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	該当	
2 ICD10(もしくは11)またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード	/	
3 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	非該当	
4 指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか	非該当	
5 本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	非該当	
6 小児慢性特定疾病に指定されているか	該当	
7 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計	/	
8 医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特種な検査が含まれるか(もしあれば、検査名をご記載下さい)	非該当	

化膿性汗腺炎(hidradenitis suppurativa)

○ 概要

1. 概要

化膿性汗腺炎は慢性、炎症性、再発性、消耗性の皮膚毛包性疾患であり、思春期以降に発症する。痛みと発赤を伴う病変が腋窩や鼠径部、臀部などアポクリン汗腺の多い部位に発生する。中でも γ セクレターゼ遺伝子に変異のある家族性化膿性汗腺炎は特に重症である。確立された治療はなく、継続的に患者の生活の質を障害する。。

2. 原因

以前は細菌感染症とされていたが、近年の研究では毛包漏斗部の脆弱性と表皮嚢腫形成、自然免疫の過剰反応が原因と分かってきた。病変部では TNF- α や IL-17, IL-23 などの炎症性サイトカインの過剰発現がみられる。家族性に発症する化膿性汗腺炎患者の家系(常染色体優性遺伝形式)では毛包の分化や免疫の制御に関与する γ セクレターゼ遺伝子の変異がみられ、その下流にある Notch シグナルの異常が発症に関与していると報告されている。海外では 30-40%の患者に家族歴がみられるが、本邦では数%程度である。しかしながら γ セクレターゼ遺伝子変異のない化膿性汗腺炎患者も多く、原因は不明な点が多い。

3. 症状

化膿性汗腺炎は思春期以降に腋窩や鼠径部、臀部などアポクリン汗腺の多い部位に痛みや発赤を伴う硬結が多発し皮下膿瘍を形成する。さらに悪化すると排膿を繰り返し、瘻孔を形成し、肥厚性瘢痕になっていく。重症度は Hurley 病期分類や病巣の部位、数、広がりなどを考慮した改変 Sartorius スコアを用いる。本邦における診断基準は「化膿性汗腺炎診断の手引き 2020」を参考にする。また、重症度分類は改変 Sartorius スコアを参考に作製しており、皮膚の遺伝関連性希少難治疾患群網羅的研究班で行ったアンケート調査の結果をもとに 0 点未満を軽症、60 点以上～170 点未満を中等症、170 点以上を重症と定義した。今後の調査を通じて変更する可能性がある。。

4. 治療法

軽症から中等症ではクリンダマイシンやテトラサイクリン系抗生剤などの投与を行う。2019 年に既存の治療が無効な化膿性汗腺炎に対して抗 TNF- α 抗体であるアダリムマブが保険適用となった。そのほかレチノイドや抗炎症薬・免疫抑制剤の全身投与の報告があるが、その効果は一定しない。患者の症状に応じて外科的切除も検討する。特に皮下瘻孔や瘢痕は外科的切除が有効である。上記の治療法を組み合わせるが、基本的には対症療法であるので、生涯にわたり治療の必要がある。。

5. 予後

本邦において患者の予後を調べた統計はないが、思春期以降長期にわたり症状が持続するため、患者の生活の質は著しく障害されていることが推察される。また、臀部の症例の場合は有棘細胞癌の発症リスクがあり、海外では 3.8%の症例に有棘細胞癌の発生があったと報告されている。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 4900 人

(正確な統計はないが、レセプトベースの解析より国内の化膿性汗腺炎の有病率は0.0039%と推定されており、総人口 1.27 億人とかけて計算した。)

2. 発病の機構

不明 (γセクレターゼ遺伝子変異に伴う Notch シグナルの異常が有力であるが、異常がない症例もある)

3. 効果的な治療方法

未確立 (抗炎症効果のある抗生剤や免疫抑制剤などの内服療法、外科的切除などによる対症療法のみである)

4. 長期の療養

必要 (対象療法しかなく生涯にわたり症状を繰り返す)

5. 診断基準

あり(化膿性汗腺炎診療の手引き 2020 日本皮膚科学会承認 令和 3 年 1 月発行予定)

6. 重症度分類

皮膚の遺伝関連性希少難治疾患群網羅的研究班が Sartorius スコアを参考に作製した重症度分類を使用して 60 点以上を中等症、170 点以上を重症に分類する。

○ 情報提供元

皮膚の遺伝関連性希少難治疾患群網羅的研究班

代表者	大阪市立大学大学院医学系研究科 皮膚病態学 特任教授	橋本 隆
研究分担者	日本大学医学部皮膚科学系皮膚科学分野	助教 葉山 惟大
研究協力者	明和病院皮膚科	部長 黒川 一郎
研究協力者	筑波大学医学医療系皮膚科	教授 乃村 俊史

日本皮膚科学会

当該疾病担当者 日本大学医学部皮膚科学系皮膚科学分野 助教 葉山 惟大

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

(1)化膿性汗腺炎の診断基準

A. 症状

化膿性汗腺炎は慢性、炎症性、再発性、消耗性の皮膚毛包性疾患であり、思春期以降に発症する。痛みと発赤を伴う病変が腋窩や鼠径部、臀部などアポクリン汗腺の多い部位に発生する。家族歴のある患者や γ -secretase 遺伝子変異を有する患者で重症度が高い傾向がある。臨床診断基準としては以下の項目を満たすものとする。(備考:文献 1-4 参照)

- ① 皮膚深層に生じる有痛性結節、膿瘍、瘻孔、及び瘢痕など典型的な皮疹が認められる。
- ② 複数の解剖学的部位に 1 個以上の皮疹が認められる。好発部位は腋窩、鼠径、会陰、臀部、乳房下部と乳房間の間擦部である。
- ③ 慢性に経過し、再発をくり返す。
また、以下の 2 つは化膿性汗腺炎の診断を補助する所見である。
- ④ 化膿性汗腺炎の家族歴。
- ⑤ 微生物の培養検査で陰性、あるいは、皮膚常在菌のみを検出。

B. 検査所見

診断基準となるような検査項目はないが、下記の病理組織学的所見が参考となる。

- ① 毛包の角栓形成と毛包内への白血球の浸潤。
- ② 真皮での瘻孔あるいは類洞の存在。

C. 鑑別診断

癬、癰、毛巣洞、放線菌感染、ネコひっかき病、皮膚腺病、鼠径リンパ肉芽腫症、クローン病および潰瘍性大腸炎の肛門周囲病変、悪性腫瘍。

D. 遺伝学的検査

γ セクレターゼ遺伝子に疾患関連変異あり(備考参考文献 5,6 参照)または家族歴あり

<診断のカテゴリー>

Definite : A のうち 2 部位以上で 1 項目以上を満たし、C の鑑別すべき疾患を除外でき、かつ D の 2 つを満たす。または A のうち 1 部位で 2 項目以上を満たし、C の鑑別すべき疾患を除外でき、かつ D の 2 つを満たすもの。

Probable : A のうち 2 部位以上で 1 項目以上を満たし、C の鑑別すべき疾患を除外でき、かつ D の 1 つを満たす。または A のうち 1 部位で 2 項目以上を満たし、C の鑑別すべき疾患を除外でき、かつ D の 1 つを満たす。

Possible : A のうち 2 部位以上で 1 項目以上を満たし、C の鑑別すべき疾患を除外できるが、D を満たさないもの。または A のうち 1 部位で 2 項目以上を満たし、C の鑑別すべき疾患を除外できるが、D を満たさないもの。

<重症度分類>

皮膚の遺伝関連性希少難治疾患群網羅的研究班の重症度評価を用いて中等症以上(以下)を対象とする。

重症度は通常の化膿性汗腺炎の重症度スコアである Sartorius スコア^{5, 6)}に基づいて重症度を算定する。4つの評価項目からなる。それぞれに係数が設定され、下記の条件に従い Sartorius スコアを計算する(表1)。

- 1 病変部位の個数: 腋窩、臀部など化膿性汗腺炎の症状を有する部位を数える。腋窩、鼠径部、臀部、その他に分類する。個数の合計に係数の3を乗し合算する。
- 2 病変部位内の皮疹の個数を合算する。: 同一病変部位の結節、瘻孔の数を数える。結節は1、瘻孔は6を個数に乘し、合算する。
- 3 同一病変部位内の皮疹間の最長距離: 皮疹の端から端の長径を測定する。5 cm 未満の場合は1点、5 cm 以上 10 cm 未満は3点、10cm 以上は9点とする。
- 4 皮疹間に正常皮膚が存在しているか?: 化膿性汗腺炎は悪化すると皮疹が癒合し、正常皮膚が病巣内に存在しなくなる。存在しない場合は9点、存在する場合は0点とする。

以上の1~4を合算する。

表1 Sartorius スコアの評価

	係数	各部位の合計点				
1 病変部位の個数(腋窩、鼠径部、臀部など)	× 3					点
2 病変部位内の皮疹の数を合算する		腋窩	鼠径部	臀部	その他	
結節の数	× 1					
瘻孔の数	× 6					小計 点
3 同病変部位内の皮疹間の最長距離 <5cm: 1点 5-10 cm: 3点 >10 cm 9点	× 1					小計 点
4 皮疹間に正常皮膚が残存しているか? 存在する: 0点 存在しない: 9点	× 1					小計 点
						合計 点

* 2 から 4 は病変部位ごとに計算し、合計する。

合計点で 60 点未満を軽症、60 点以上~170 点未満を中等症、170 点以上を重症に分類する(表2)。中等症以上を対象とする。

表2 重症度判定

重症度	Sartoriusスコア
軽症	60点未満
中等症	60点以上170点未満
重症	170点以上

<対象となる者の割合>

上記<重症度分類>を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)は 16.3%である。(皮膚の遺伝関連性希少難治疾患群網羅的研究班で行った疫学調査にて中等症以上の患者は 300 名中 49 名であった。)

※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。



左腋窩



臀部

参考症例:

1: 病変部位の数 左右腋窩、臀部に存在するので
3か所×3=9点

2: それぞれの病変部位内での皮疹の数

右腋窩 結節 8個 瘻孔 3個→8×1+3×6=26点

左腋窩 結節 7個 瘻孔 2個→7×1+2×6=19点

臀部 結節 12個 瘻孔 3個→12×1+3×6=30点

小計 75点

3: 同一病変部位内の皮疹間の最長距離

右腋窩 10 cm 以上 9点

左腋窩 10 cm 以上 9点

臀部 10 cm 以上 9点

小計 27点

4: 皮疹間に正常皮膚が存在するか

右腋窩 存在する 0点

左腋窩 存在しない 9点

臀部 存在する 0点

小計 9点

合計 9+75+27+9=120点→重症と判定する。

この症例の計算表を例示する。

	係数	各部位の合計点				
1 病変部位の個数(腋窩、鼠径部、臀部など)	×3	3か所×3=9点				9点
2 病変部位内の皮疹の数を合算する(病巣)		腋窩	鼠径部	臀部	その他	
結節の数	×1	8+7	0	12	0	結節: 27×1=27
瘻孔の数	×6	3+2	0	3	0	瘻孔: 6×6=48
						小計 75点
3 同病変部位内の皮疹間の最長距離	×1	9+9	0	9	0	
<5cm: 1点 5-10 cm: 3点 >10 cm 9点						小計 27点
4 皮疹間に正常皮膚が残存している	×1	0+9	0	0	0	
存在する: 0点 存在しない: 9点						小計 9点
						合計 120点

*2から4は病変部位ごとに計算し、合計する。

備考: 従来、化膿性汗腺炎の重症度分類は Hurley 病期分類⁷⁾が使用されていた。Hurley 病期分類は3段階に重症度を分ける。(I: 孤立した膿瘍、II: 1つの病巣で瘢痕ができ、瘻孔が形成される。III: 瘢痕と瘻孔からなる病巣が複数癒合し炎症と慢性的な排膿をとまなう。) Hurley 病期分類は簡便ではあるものの、部位数や病変の大きさの記載などがなく、正確に重症度を表現しにくい。そのため本邦の重症度分類はさらに正確に分類するために、近年考案された Sartorius スコア^{5, 6)}を参考に作成した。

Sartorius スコアと Hurley 病期分類はほぼ相関しており⁵⁾、Hurley 病期分類が軽症、中等症、重症とされる。本邦では欧米と比べると患者数が少なく、班会議で行った疫学調査の結果、医師の判断する軽症と中等症では Sartorius スコアに統計学的な差異を検出できなかった。その反面、全身に分布するような最重症と重症では統計学的に差があった。これらの結果を踏まえ決定木分析を行い、本邦における重症度分類は60点未満を軽症、60点以上170点未満を中等症、170点以上を重症と設定した⁸⁾。

また、臀部慢性膿皮症は肛囲や臀部に発生したものは本症の別称であり、海外では同一の疾患とされているので診断基準を満たしていれば本症に含める。



合併症：有棘細胞癌

難治例では膿瘍と瘻孔の形成を繰り返すうちに有棘細胞癌を生ずることが報告されている⁹⁾。

化膿性汗腺炎発症後約 20 年で臀部に有棘細胞癌を発症した症例を示す。本症例は全身に瘻孔、瘢痕がみられ重症度分類では 180 点である。治療難治性であり、有棘細胞癌の全身転移により死亡した。本症例は家族性であり、 γ セクレターゼ遺伝子変異が検出されている¹⁰⁾。(日本大学症例)

また近年、本症と壊疽性膿皮症との合併例が報告されている。壊疽性膿皮症、ざ瘡、化膿性汗腺炎を3主徴とする自己炎症性疾患である PASH(Pyodema gangrenosum, Acne, Suppurative Hidradenitis) 症候群と称されている¹¹⁾。本邦でも報告例がある¹²⁾。

参考文献

- 1) Revuz J. J Eur Acad Dermatol Venereol. 23: 985–98, 2009
- 2) Zouboulis CC et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 29: 619–44, 2015
- 3) Gulliver W, Zouboulis CC et al. Rev Endocr Metab Disord. 17: 343–351, 2016
- 4) Chen W, Plewig G. Exp Dermatol. 26: 544–7, 2017
- 5) Sartorius K et al. Br J Dermatol. 161: 831–9, 2009
- 6) 葉山惟大. 臨床皮膚科. 72: 1088–93, 2019
- 7) Hurley HJ. Dermatologic Surgery, 2nd edn: 623–45, 1996
- 8) 葉山惟大、照井 正. 皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究 平成 28 年度総括・分担研究報告書. 47–53, 2017
- 9) Maclean GM, Coleman DJ. Ann R Coll Surg Engl. 289: 709–12, 2007
- 10) Nishimori N, et al. Acta Derm Venereol. 100:adv00283, 2020
- 11) Braun-Falco M, Kovnerystyy O et al. J Am Acad Dermatol. 66: 409–15, 2012
- 12) 芝田 晴子, 瀧口 徹也 他. 日皮学会誌. 125: 475, 2015

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

■ 必須項目

質問	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当, 非該当	備考
1 発病の機構が明らかでない (「指定難病の要件について」の2ページ参照)	原因が不明又は病態が未解明な疾病である(原因遺伝子などが判明している場合であっても病態の解明が不十分な場合は左記に該当するものとする)。	該当	
	『外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって疾病が発症することが明確であり、当該要因を回避・予防することにより発症させないことが可能』ではない。	該当	
	ウイルス等の感染が原因となつて発症する疾病ではない。 ※ただし、ウイルス等の感染が契機となつて発症するものであって、一般的に知られた感染症状と異なる発症形態を示し、症状が出現する機序が未解明なものなどについては、個別に検討を行う	該当	
	何らかの疾病(原疾患)によって引き起こされることが明らかでない二次性の疾病ではない。	該当	
2 他の施策体系が樹立されていない (「指定難病の要件について」の3～6ページ参照)	厚生労働省において難病法以外の法律等を基に調査研究等の施策が講じられている疾病(がんや精神疾患、感染症、アレルギー疾患などがこれに当たる)ではない。 ※ただし、横断的に疾病の症状や病態の一部に着目した施策が体系的に講じられていたとしても、疾病を単位とした施策が講じられていない場合は、他の施策体系が樹立しているものとして一律には取り扱わず、個別に検討する。(例えば、小児慢性特定疾病対策の対象疾病は、小児期に限って施策が行われており、疾病を単位として、その患者の一生について施策が行われているものではないことから、他の施策体系が樹立しているものとして一律に取り扱うことは行わず、個別に検討する。)	該当	
3 治療方法が確立していない (「指定難病の要件について」の7ページ参照)	以下のいずれかの場合に該当するものを対象とする。 ①治療方法が全くない。 ②対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあつたが、根治のための治療方法はない。 ③一部の患者で寛解状態を得られることはあつたが、継続的な治療が必要である。 ※治療を終了することが可能となる標準的な治療方法が存在する場合には、該当しないものとするが、臓器移植を含む移植医療については、機会が限定的であることから現時点では根治のための治療方法には含めないこととする。	該当	②に該当
4 長期の療養を必要とする (「指定難病の要件について」の8～9ページ参照)	疾病に起因する症状が長期にわたって継続する場合であり、基本的には発症してから治癒することなく生涯にわたり症状が持続又は潜在する	該当	
	『ある一定の期間のみ症状が出現し、その期間が終了した後は症状が出現しないもの(急性疾患等)』ではない	該当	
	『症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない疾病』ではない	該当	
5 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない (「指定難病の要件について」の10ページ参照)	「一定の人数」として規定している「おおむね人口の千分の一(0.1%)程度に相当する数」に達しない。 ※指定難病検討委員会で議論を行う時点で入手可能な直近の情報に基づいて計算する。 本邦の人口は約1.27億人、その0.1%は約12.7万人(「人口推計」平成29年12月確定値)(総務省統計局)から 当面の間は、0.15%未満を目安とすることとし、具体的には患者数が18万人(0.142%)未満であった場合には「0.1%程度以下」に該当するものとする	該当	患者数の推計に用いた疫学調査等の方法を下記に記載 正確な統計はないが、レセプトベースの解析より国内の化膿性汗腺炎の有病率は0.0039%と推定されており(照井 正他.皮膚科の臨床. 60: 353-60, 2018)、総人口1.27億人とかけると約4953名となる。そのうち中等症以上は16.3%と推定されており800名ほどである。
6 客観的な診断基準(又はそれに準ずるもの)が確立している (「指定難病の要件について」の11～12ページ参照)	①血液等の検体検査、画像検査、遺伝子解析検査、生理学的検査、病理検査等の結果とともに、視診、聴診、打診、触診等の理学的所見も、客観的な指標である。 ②「一定の基準」とは、以下に該当するものとする。 i. 関連学会等(国際的な専門家の会を含む。)による承認を受けた基準や、すでに国際的に使用されている基準等、専門家間で一定の合意が得られているもの。 ii. iには該当しないものの、専門家間で一定の共通認識があり、客観的な指標により診断されることが明らかかなもので、iの合意を得ることを目指しているなどiに相当すると認められるもの。	該当	化膿性汗腺炎診療の手引き2020
7 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている	—	該当	学会名: 日本皮膚科学会 承認日: 2020年9月11日

診断基準の検討に当たっては、以下の事項に留意する		該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1	必要な検査を列挙し、満たすべき検査値などについても具体的に記載すること。	該当	
2	複数の検査や症状の組合せを必要とする場合は、一義的な解釈となるようにすること。	該当	
3	診断基準の中に不全型、疑い例等が含まれる場合については、それぞれの定義を明確にし、医学的に治療を開始することが妥当と判断されるものが認定されるようにすること。	該当	

重症度分類等の検討に当たっては、以下の事項に留意する		該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1	「日常生活又は社会生活に支障がある者」という考え方を、疾病の特性に応じて、医学的な観点から反映させて定めること。	該当	
2	治癒することが見込まれないが、継続的な治療により症状の改善が期待できる疾病については、その治療方法や治療効果を勘案して、重症度を設定すること。	該当	
3	疾病ごとに作成されている重症度分類等がある場合は、原則として当該分類等を用いること。	該当	
4	疾病ごとに作成されている重症度分類等では日常生活若しくは社会生活への支障の程度が明らかではない場合、又は、重症度分類等がない場合は、以下のような対応を検討する。	臓器領域等ごとに作成されている重症度分類等を、疾病の特性に応じて用いる。	非該当 皮膚症状のみで判定
		段階的な重症度分類等の定めはないが、診断基準自体が概ね日常生活又は社会生活への支障の程度を表しているような疾病については、当該診断基準を重症度分類等として用いる。	非該当 皮膚症状のみで判定

■ 参考項目

質問	該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1 これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	非該当	
2 ICD10(もしくは11) またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード	/	
3 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	非該当	
4 指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか	非該当	
5 本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	非該当	
6 小児慢性特定疾病に指定されているか	非該当	
7 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計	/	
8 医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特殊な検査が含まれるか(もしあれば、検査名をご記載下さい)	非該当	

限局性強皮症

○ 概要

1. 概要

限局性強皮症は、皮膚とその深部(皮下組織、筋、骨、頭部では脳や眼)に炎症と線維化による硬化性変化を呈する疾患である。皮膚硬化を特徴とする点は「全身性強皮症」と共通しているが、皮膚硬化の分布や合併する症状の違いから、異なる疾患単位とされている。限局性強皮症では、身体の様々な部位に、大小様々で境界明瞭な皮膚硬化を呈する。深部の病変は、骨変形や関節拘縮を来たして歩行障害などの四肢機能障害や、頭部では頭蓋内病変によりてんかんや脳神経障害、眼症状などを伴うことがある。小児に好発するが、患者層は全ての年齢にわたっている。

2. 原因

自己免疫疾患と考えられており、主たる病態として、リンパ球活性化異常や異常なサイトカイン産生、線維芽細胞の異常な活性化によって線維化を来す機序が推測されているが、詳細な病因は不明である。

3. 症状

境界明瞭な皮膚硬化を呈し、形態学的特徴から 1. 斑状強皮症、2. 線状強皮症、3. 汎発性限局性強皮症の 3 つの病型に亜分類される。

1. 斑状強皮症: 大小様々で円形・楕円形ないし不整形で、境界が明瞭な皮膚硬化局面が生じる。皮膚硬化局面は、萎縮、色素脱失をともなう。背部、胸部、腹部に好発する。

2. 線状強皮症: 四肢や頭部に線状ないし帯状に皮膚硬化が見られる。四肢では板状の硬化局面を呈し、関節や筋に病変が及ぶと関節の拘縮・可動域制限による機能障害、筋の攣縮が生ずる。特に小児では、患側の四肢の成長障害や萎縮をともない、腕・脚長差や脚径差などを生じる。頭部に生じる場合は、前頭部から前額部を中心に、縦に刀の創のように皮膚の陥凹がみられることから、剣創状強皮症とも呼ばれる。このような症例の中には脳、眼、耳にまで病変が及ぶ例もあり、てんかん、脳神経障害、眼障害、聴覚障害などを伴うことがある。また、顔の片側に皮膚および皮下脂肪の著明な萎縮を伴うこともある。

3. 汎発型斑状強皮症: 斑状や線状の硬化局面が広範な部位に多発し、1 と 2 の症状を併せ持つ。全身のほぼすべての皮膚と下床に高度で進行性の硬化を来す汎硬化型強皮症も存在する。

なお、これらの症状は長期にわたって持続し、疾患活動性がいったんおさまっても再燃を繰り返すことも多い。

4. 治療法

根治的な治療法はない。表在性の病変に対しては、局所療法として副腎皮質ステロイド外用薬、タクロリムス外用薬などが用いられる。深部に及ぶ病変に対しては、副腎皮質ステロイド内服、免疫抑制薬(メトトレキサート、ミコフェノール酸モフェチル、カルシニューリン阻害薬など)の内服が行われる。抗 IL-6 受容体抗体(トシリズマブ)などの分子標的治療も行われることがある。重度の陥凹や関節拘縮に対しては、病勢が落ち着いてから形成外科的あるいは整形外科的な手術も行われる。

5. 予後

一般的に生命予後は良好であるが、予後不良例も見られる。脳神経障害、眼障害、聴覚障害、関節の拘縮、運動障害を伴う場合、成長障害(左右の脚長差など)を伴う場合、陥凹など後遺症を生じる場合はQOLを障害するとともに日常生活動作の支障となる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
約 1,800 人
2. 発病の機構
不明
3. 効果的な治療方法
未確立
4. 長期の療養
必要
5. 診断基準
あり(日本皮膚科学会にて承認)
6. 重症度分類
あり(研究班により作成されたもの)

○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業「強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインに関する研究」

研究代表者 大阪大学大学院医学系研究科皮膚科学 教授 藤本 学

<診断基準>

Definite を対象とする。

限局性強皮症の診断基準

A 症状

境界明瞭な皮膚硬化局面がある。

B 検査所見

病理所見：病理組織学的に真皮の膠原線維の膨化・増生がある。

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

全身性強皮症、びまん性筋膜炎、硬化性萎縮性苔癬、ケロイド、(肥厚性)癒痕、硬化性脂肪織炎

<診断のカテゴリー>

Definite：AかつBの項目を満たし、Cの鑑別すべき疾患のうち合併している場合を除いたもの

<重症度分類>

4項目の合計点が2点以上のものを重症とする。

限局性強皮症

	介助が必要	支障があるが独立で可能
1.食事	2点	1点
2.歩行	2点	1点
3.階段昇降	2点	1点
4.着替え	2点	1点

<対象となる者の割合>

上記<重症度分類>を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)は15%である。

※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。

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

■必須項目

質問	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当、非該当	備考
1 発病の機構が明らかでない (「指定難病の要件について」の2ページ参照)	原因が不明又は病態が未解明な疾病である(原因遺伝子などが判明している場合であっても病態の解明が不十分な場合は左記に該当するものとする)。	該当	
	『外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって疾病が発症することが明確であり、当該要因を回避・予防することにより発症させないことが可能』ではない。	該当	
	ウイルス等の感染が原因となって発症する疾病ではない。 ※ただし、ウイルス等の感染が契機となって発症するものであって、一般的に知られた感染症状と異なる発症形態を示し、症状が出現する機序が未解明なものなどについては、個別に検討を行う	該当	
	何らかの疾病(原疾患)によって引き起こされることが明らかな二次性の疾病ではない。	該当	
2 他の施策体系が樹立されていない (「指定難病の要件について」の3～6ページ参照)	厚生労働省において難病法以外の法律等を基に調査研究等の施策が講じられている疾病(がんや精神疾患、感染症、アレルギー疾患などがこれに当たる)ではない。 ※ただし、横断的に疾病の症状や病態の一部に着目した施策が体系的に講じられていたとしても、疾病を単位とした施策が講じられていない場合は、他の施策体系が樹立しているものとして一律には取り扱わず、個別に検討する。(例えば、小児慢性特定疾病対策の対象疾病は、小児期に限って施策が行われており、疾病を単位として、その患者の一生を通じて施策が行われているものではないことから、他の施策体系が樹立しているものとして一律に取り扱うことは行わず、個別に検討する。)	該当	
3 治療方法が確立していない (「指定難病の要件について」の7ページ参照)	以下のいずれかの場合に該当するものを対象とする。 ①治療方法が全くない。 ②対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあっても、根治のための治療方法はない。 ③一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、継続的な治療が必要である。 ※治療を終了することが可能となる標準的な治療方法が存在する場合には、該当しないものとするが、臓器移植を含む移植医療については、機会が限定的であることから現時点では根治のための治療方法には含まないこととする。	該当	
4 長期の療養を必要とする (「指定難病の要件について」の8～9ページ参照)	疾病に起因する症状が長期にわたって継続する場合であり、基本的には発症してから治療することなく生涯にわたり症状が持続又は潜在する	該当	
	『ある一定の期間のみ症状が出現し、その期間が終了した後は症状が出現しないもの(急性疾患等)』ではない	該当	
	『症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない疾病』ではない	該当	
5 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない (「指定難病の要件について」の10ページ参照)	「一定の人数」として規定している「おおむね人口の千分の一(0.1%)程度に相当する数」に達しない。 ※指定難病検討委員会で議論を行う時点で入手可能な直近の情報に基づいて計算する。 本邦の人口は約1.27億人、その0.1%は約12.7万人(「人口推計」平成29年12月確定値)(総務省統計局)から) 当面の間は、0.15%未満を目安とすることとし、具体的には患者数が18万人(0.142%)未満であった場合には「0.1%程度以下」に該当するものとする	該当	患者数の推計に用いた疫学調査等の方法を下記に記載 本邦における大規模な疫学調査は行われていないが、海外では10万人あたり0.34～2.7人(Pediatr Clin N Am. 2018; 65: 757-781)と推定されており、大きな人種差もないと考えられる
6 客観的な診断基準(又はそれに準ずるもの)が確立している (「指定難病の要件について」の11～12ページ参照)	①血液等の検体検査、画像検査、遺伝子解析検査、生理学的検査、病理検査等の結果とともに、視診、聴診、打診、触診等の理学的所見も、客観的な指標である。 ②「一定の基準」とは、以下に該当するものとする。 i. 関連学会等(国際的な専門家の会を含む。)による承認を受けた基準や、すでに国際的に使用されている基準等、専門家間で一定の合意が得られているもの。 ii. iには該当しないものの、専門家間で一定の共通認識があり、客観的な指標により診断されることが明らかのもので、iの合意を得ることを目指しているものに相当すると認められるもの。	該当	
7 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている	—	該当	学会名: 日本皮膚科学会 承認日: 2016年11月

診断基準の検討に当たっては、以下の事項に留意する		該当、非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1	必要な検査を列挙し、満たすべき検査値などについても具体的に記載すること。	該当	
2	複数の検査や症状の組合せを必要とする場合は、一義的な解釈となるようにすること。	該当	
3	診断基準の中に不全型、疑い例等が含まれる場合については、それぞれの定義を明確にし、医学的に治療を開始することが妥当と判断されるものが認定されるようにすること。	非該当	診断基準に不全型、疑い例は含まれない。

重症度分類等の検討に当たっては、以下の事項に留意する		該当、非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1	「日常生活又は社会生活に支障がある者」という考え方を、疾病の特性に応じて、医学的な観点から反映させて定めること。	該当	
2	治療することが見込まれないが、継続的な治療により症状の改善が期待できる疾病については、その治療方法や治療効果を勘案して、重症度を設定すること。	該当	
3	疾病ごとに作成されている重症度分類等がある場合は、原則として当該分類等を用いること。	該当	
4 疾病ごとに作成されている重症度分類等では日常生活若しくは社会生活への支障の程度が明らかでない場合、又は、重症度分類等がない場合は、以下のような対応を検討する。	臓器領域等ごとに作成されている重症度分類等を、疾病の特性に応じて用いる。	非該当	日常生活や社会生活への支障の程度を総合的に勘案できる重症度基準となっている。
	段階的な重症度分類等の定めはないが、診断基準自体が概ね日常生活又は社会生活への支障の程度を表しているような疾病については、当該診断基準を重症度分類等として用いる。	非該当	重症度分類がある。

■参考項目

質問	該当、非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1 これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	該当	
2 ICD10(もしくは11) またOrphanet(オーファネット)における表記およびコード	/	
3 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	非該当	
4 指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか	非該当	
5 本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	非該当	
6 小児慢性特定疾病に指定されているか	非該当	今回、小児慢性特定疾病も同時に申請している
7 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計	/	
8 医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特種な検査が含まれるか(もしあれば、検査名をご記載下さい)	非該当	

掌蹠角化症

○ 概要

1. 概要

掌蹠角化症とは、主として先天性素因により、手掌と足底の過角化を主な臨床症状とする一連の疾患群である。

2. 原因

大部分は遺伝性である。原因遺伝子もほぼ同定されている。

3. 症状

手掌と足底の過角化。

4. 治療法

外用療法、皮膚切削術、内服療法、合併症(皮膚がんなど)に対する治療。

5. 予後

皮膚がん、食道がん、歯周病、心筋症、真菌症、細菌感染症などの合併症が出現すると、致命的になる。疼痛を合併することがほぼ必発で、QOLの著しい低下が常に存在する。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 300 人

2. 発病の機構

不明

3. 効果的な治療方法

未確立

4. 長期の療養

必要

5. 診断基準

あり

6. 重症度分類

掌蹠角化症診療ガイドラインの重症度判定基準をもちいて 6 点以上を重症とする。

○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業 「皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究班」

研究代表者 大阪市立大学大学院医学研究科皮膚病態学(皮膚科) 教授 橋本隆

「日本皮膚科学会」

代表者 大阪大谷大学薬学部臨床薬理学講座 教授 米田耕造

<診断基準>

1. 病名診断（掌蹠角化症であるか否かの診断）

(1) 主要事項

① 臨床的事項

(a) 手掌あるいは足蹠に過角化病変が存在する。過角化病変はびまん性のこともあれば限局性のこともある。ただし、鶏眼・胼胝・ウイルス性疣贅は除外する。

(b) 原則として乳幼児期に発症し、長期間にわたり症状が持続する。

② 病理学的事項：病理組織像では通常、過角化、表皮肥厚をみとめる。不全角化や顆粒変性をともなう場合もともなわない場合もある。

(2) 判定：① (a) (b) のすべてを満たし、かつ②を満たすものを掌蹠角化症と診断する。

2. 病型診断

(1) 病型の予測

皮疹の分布パターンにより①びまん性、②限局性、③点状の3パターンに分類する（図. 掌蹠角化症の診断アルゴリズム）。

① びまん性の場合

皮疹が掌蹠に限局しているときは、Vörner 型、Unna-Thost 型あるいはデスマグレイン1遺伝子の変異による掌蹠角化症を考える。皮疹が transgrediens*を示すときは、長島型[†]、Meleda 病、Gamborg-Nielsen 型、Greither 型、Sybert 型、Bothnia 型を考える。

*transgrediens：掌蹠をこえて、指趾背側や手首、足首。アキレス腱部にまで皮疹が拡大していること

[†]わが国においては、圧倒的に長島型が多い。

② 限局性の場合

線状掌蹠角化症、先天性爪甲厚硬症、その他の限局型掌蹠角化症を考える。手指屈側に線状の過角化を認める場合、線状掌蹠角化症を考える。爪甲肥厚、足底の水疱や強い疼痛、嚢腫、口腔内の白色角化性病変を伴う場合には先天性爪甲厚硬症を考える。線状掌蹠角化症、先天性爪甲厚硬症のいずれにも該当しない場合、その他の限局型掌蹠角化症と診断する。皮疹が円型の場合もある。

③ 点状の場合

点状掌蹠角化症 1A、1B 型ならびに点状掌蹠角化症 2 型、3 型、Cole 病を考える。Cole 病では、四肢の脱色素斑をともなう。

3. 確定診断その他

① 問診

発症年齢と家族歴を診療録に正確に記載する。掌蹠角化症の多くは単一遺伝子疾患なので、疾患は家系内で特徴的な伝達様式をもつ。可能であれば家系図をえがく。

② 皮膚病理組織検査

③ 遺伝子検査

施設の倫理委員会の承認のもと、患者（未成年の場合はその保護者）から文書での同意を得たうえで施行する。

④ 遺伝カウンセリング

罹患している掌蹠角化症が遺伝性のものであることが判明した時点で、患者とその家族に遺伝カウンセリングを受けることを勧める。患者および家族が同意すれば、臨床遺伝学を専門とする医師ならびに遺伝カウンセラーを紹介する。

<重症度分類>

掌蹠角化症診療ガイドラインを用いて6点以上を対象とする。

下記のスコア計算表にもとづいて算定する。軽症、中等症、重症(の3グレード)に分類。

	過角化 病変部 の面積	手 掌 の 潮 紅・多 汗	指趾の 拘縮・ 絞扼輪	爪 変 形 (爪甲異 常)の程 度	疼痛(自 発痛・圧 痛・亀裂 など)	皮膚が ん、食 道がん	心筋症	歯周病	蜂窩織炎な どの二次性 細菌感染症	
スコア 0	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	
スコア 1	10%以 上 20% 未満	淡 い 潮紅		軽 症 (2 箇 所 以 下)			検 査 異 常のみ	治 療 を 要 さない	要治療	
スコア 2	20%以 上 30% 未満	中 等 度 の 潮紅		中 等 症 (3 箇 所 以 上 5 箇 所 以 下)			自 他 覚 症 状 あ り (要 治 療・可 逆 性)	要治療	入 院 加 療 が 必要	
スコア 3	30%以 上、ま たは過 角化に よる機 能障害 あり	顕 著 な 潮 紅、ま たは 多 汗 による 生 活 障 害 あり	あり	著 明 (6 箇 所 以 上)	あり	あり	機 能 廃 絶 (非 可 逆性)	総義歯	指・肢切断	
該当ス コア										合計 /27

9項目の合計スコアより算定

軽症:2点以下

中等症:3~5点

重症:6点以上

過角化病変部の面積:*transgrediensの面積も含めて、手掌と足底の全表面積に対する比率として計算

*transgrediens: 掌蹠をこえて、指趾背側や手首、足首。アキレス腱部にまで皮疹が拡大していること

<対象となる者の割合>

上記<重症度分類>を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)は50%である。

※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。

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

■ 必須項目

質問	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当, 非該当	備考
1 発病の機構が明らかでない (「指定難病の要件について」の2ページ参照)	原因が不明又は病態が未解明な疾病である(原因遺伝子などが判明している場合であっても病態の解明が不十分な場合は左記に該当するものとする)。	該当	
	『外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって疾病が発症することが明確であり、当該要因を回避・予防することにより発症させないことが可能』ではない。	該当	
	ウイルス等の感染が原因となって発症する疾病ではない。 ※ただし、ウイルス等の感染が契機となって発症するものであって、一般的に知られた感染症状と異なる発症形態を示し、症状が出現する機序が未解明なものなどについては、個別に検討を行う	該当	
	何らかの疾病(原疾患)によって引き起こされることが明らかでない二次性の疾病ではない。	該当	
2 他の施策体系が樹立されていない (「指定難病の要件について」の3~6ページ参照)	厚生労働省において難病法以外の法律等を基に調査研究等の施策が講じられている疾病(がんや精神疾患、感染症、アレルギー疾患などがこれに当たる)ではない。 ※ただし、横断的に疾病の症状や病態の一部に着目した施策が体系的に講じられていたとしても、疾病を単位とした施策が講じられていない場合は、他の施策体系が樹立しているものとして一律には取り扱わず、個別に検討する。(例えば、小児慢性特定疾病対策の対象疾病は、小児期に限って施策が行われており、疾病を単位として、その患者の一生涯について施策が行われているものではないことから、他の施策体系が樹立しているものとして一律に取り扱うことは行わず、個別に検討する。)	該当	
3 治療方法が確立していない (「指定難病の要件について」の7ページ参照)	以下のいずれかの場合に該当するものを対象とする。 ①治療方法が全くない。 ②対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあがるが、根治のための治療方法はない。 ③一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、継続的な治療が必要である。 ※治療を終了することが可能となる標準的な治療方法が存在する場合には、該当しないものとするが、臓器移植を含む移植医療については、機会が限定的であることから現時点では根治のための治療方法には含まないこととする。	該当	
4 長期の療養を必要とする (「指定難病の要件について」の8~9ページ参照)	疾病に起因する症状が長期にわたって継続する場合であり、基本的には発症してから治癒することなく生涯にわたり症状が持続又は潜在する	該当	
	『ある一定の期間のみ症状が出現し、その期間が終了した後は症状が出現しないもの(急性疾患等)』ではない	該当	
	『症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない疾病』ではない	該当	
5 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない (「指定難病の要件について」の10ページ参照)	「一定の人数」として規定している「おおむね人口の千分の一(0.1%)程度に相当する数」に達しない。 ※指定難病検討委員会で議論を行う時点で入手可能な直近の情報に基づいて計算する。 本邦の人口は約1.27億人、その0.1%は約12.7万人(「人口推計」平成29年12月確定値)(総務省統計局)から 当面の間は、0.15%未満を目安とすることとし、具体的には患者数が18万人(0.142%)未満であった場合には「0.1%程度以下」に該当するものとする	該当	患者数の推計に用いた疫学調査等の方法を下記に記載 掌蹠角化症診療ガイドライン中の疫学調査
6 客観的な診断基準(又はそれに準ずるもの)が確立している (「指定難病の要件について」の11~12ページ参照)	①血液等の検体検査、画像検査、遺伝子解析検査、生理学的検査、病理検査等の結果とともに、視診、聴診、打診、触診等の理学的所見も、客観的な指標である。 ②「一定の基準」とは、以下に該当するものとする。 i. 関連学会等(国際的な専門家の会合を含む。)による承認を受けた基準や、すでに国際的に使用されている基準等、専門家間で一定の合意が得られているもの。 ii. iには該当しないものの、専門家間で一定の共通認識があり、客観的な指標により診断されることが明らかかなもので、iの合意を得ることを目指しているなどに相当すると認められるもの。	該当	
7 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている	-	該当	学会名: 日本皮膚科学会 承認日: 令和2年8月20日

診断基準の検討に当たっては、以下の事項に留意する		該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1	必要な検査を列挙し、満たすべき検査値などについても具体的に記載すること。	非該当	
2	複数の検査や症状の組合せを必要とする場合は、一義的な解釈となるようにすること。	非該当	
3	診断基準の中に不全型、疑い例等が含まれる場合については、それぞれの定義を明確にし、医学的に治療を開始することが妥当と判断されるものが認定されるようにすること。	非該当	

重症度分類等の検討に当たっては、以下の事項に留意する		該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1	「日常生活又は社会生活に支障がある者」という考え方を、疾病の特性に応じて、医学的な観点から反映させて定めること。	該当	
2	治癒することが見込まれないが、継続的な治療により症状の改善が期待できる疾病については、その治療方法や治療効果を勘案して、重症度を設定すること。	非該当	
3	疾病ごとに作成されている重症度分類等がある場合は、原則として当該分類等を用いること。	非該当	
4 疾病ごとに作成されている重症度分類等では日常生活若しくは社会生活への支障の程度が明らかでない場合、又は、重症度分類等がない場合は、以下のような対応を検討する。	臓器領域等ごとに作成されている重症度分類等を、疾病の特性に応じて用いる。	非該当	
	段階的な重症度分類等の定めはないが、診断基準自体が概ね日常生活又は社会生活への支障の程度を表しているような疾病については、当該診断基準を重症度分類等として用いる。	非該当	

■ 参考項目

質問	該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1 これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	該当	
2 ICD10(もしくは11)またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード	/	
3 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	非該当	
4 指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか	非該当	
5 本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	非該当	
6 小児慢性特定疾病に指定されているか	非該当	
7 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計	/	
8 医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特種な検査が含まれるか(もしあれば、検査名をご記載下さい)	該当	

穿孔性皮膚症(perforating dermatosis)

○ 概要

1. 概要

病理組織的所見として、経表皮的に変性した真皮成分が外部に排出される現象(transsepithelial elimination)を病因の中心・特徴とする疾患群を総称する。後天性反応性穿孔性膠原線維症、蛇行性穿孔性弾性線維症、キルレ病、穿孔性毛包炎の4疾患から構成される。

2. 原因

不明である。経表皮的に変性した真皮成分が外部に排出される現象(transsepithelial elimination)が病因であるが、その機序は解明されていない。

3. 症状

後天性反応性穿孔性膠原線維症は、中央に角栓が付着した中心臍窩を有する多発性の角化性丘疹または結節で、病理組織学的に膠原線維の経表皮排泄を示す。蛇行性穿孔性弾性線維症は、角化性小丘疹が弧状ないし環状に配列して局面をなし、全体的に蛇行状の外観を呈する。頸部、体幹、四肢に好発する。病理組織学的には、変性した弾性線維の経表皮排泄像がみられる。キルレ病は、丘疹を主体とし、紅暈あるいは色素沈着をともなう。疣贅状局面もある。四肢、臀部に好発する。病理組織学的には、変性した角質(主としてケラチン蛋白)の経表皮排泄像がみられる。穿孔性毛包炎は、角栓を有する毛包一致性の丘疹が多発する。四肢、臀部に好発する。病理組織学的には、拡大した毛包漏斗部が壊死性物質と角化物、変性した炎症細胞で満たされている。毛包漏斗部が穿孔し、膠原線維や弾力線維が侵入する経表皮排泄像がみられる。

4. 治療法

有効な治療がない。掻痒に対して、抗アレルギー薬、経口そう痒症改善薬、ステロイド外用、紫外線療法などが使用されているが、十分な効果はでない。

5. 予後

後天性反応性穿孔性膠原線維症の合併疾患として糖尿病と慢性腎疾患が知られ、難治である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 10000 人

2. 発病の機構

不明

3. 効果的な治療方法

未確立

4. 長期の療養

必要

5. 診断基準

穿孔性皮膚症研究班で作成し、日本皮膚科学会にて承認済み

6. 重症度分類

穿孔性皮膚症研究班で作成し、日本皮膚科学会にて承認済み

○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業「皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究班」

研究代表者 大阪市立大学大学院医学研究科皮膚病態学(皮膚科) 教授 橋本隆

日本皮膚科学会

代表者 東北医科薬科大学医学部皮膚科学教室 主任教授 川上 民裕

<診断基準>

A 基本所見

病理組織所見にて、変性皮膚成分が皮膚外に排出される経表皮性排出像 (transepidermal elimination)

B 主に経皮排除される物質

- 1 表皮から膠原線維
- 2 弾性線維
- 3 角質
- 4 毛包から膠原線維

C 臨床皮膚所見

- 1 固着性物質を含有した中心臍窩性丘疹
- 2 18歳以上での発症

D 参考所見

ケブネル現象
癢痒

<診断のカテゴリー>

以下の場合に確定診断される。

- A、B1、C1、C2を有するもの…後天性反応性穿孔性膠原症
- A、B2を有するもの…蛇行性穿孔性弾性線維症
- A、B3を有するもの…キルレ病
- A、B4を有するもの…穿孔性毛包炎
- Dは4つのいずれの疾患でもしばしばみられる。

鑑別診断

結節性痒疹、単純性痒疹、毛包炎、虫刺過敏症、多発性ケラトアkantomaなどが挙げられる。

<重症度分類>

1 浮腫/丘疹と掻破痕をそれぞれスコアとする(0~18)

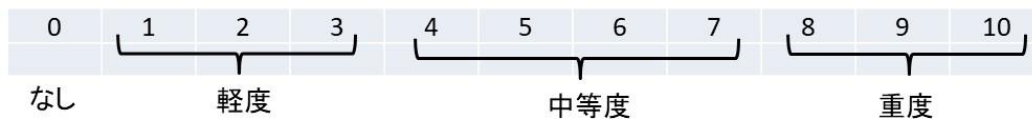
浮腫/丘疹			体表面積(病巣範囲)の割合		
なし:0、軽度:1、中等度:2、重度:3			0%:0、1~9%:1、10~29%:2、30~49%:3		
			50~69%:4、70~89%:5、90~100%:6		
頭部	0~3	×	0~6	×	0.1 =
体幹	0~3	×	0~6	×	0.3 =
上肢	0~3	×	0~6	×	0.2 =
下肢	0~3	×	0~6	×	0.4 =

} 浮腫/丘疹
合計 0~18

掻破痕			体表面積(病巣範囲)の割合		
なし:0、軽度:1、中等度:2、重度:3			0%:0、1~9%:1、10~29%:2、30~49%:3		
			50~69%:4、70~89%:5、90~100%:6		
頭部	0~3	×	0~6	×	0.1 =
体幹	0~3	×	0~6	×	0.3 =
上肢	0~3	×	0~6	×	0.2 =
下肢	0~3	×	0~6	×	0.4 =

} 掻破痕
合計 0~18

2 瘙痒感の NRS(numerical rating scale)をスコアとする(0~10)



1+2 総スコア値(小数点切り上げ)

0~1: ほぼ寛解、2~6: 軽症、7~15: 中等症、16~33: 重症、34~46: 最重症

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

■ 必須項目

質問	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当, 非該当	備考
1 発病の機構が明らかでない (「指定難病の要件について」の2ページ参照)	原因が不明又は病態が未解明な疾病である(原因遺伝子などが判明している場合であっても病態の解明が不十分な場合は左記に該当するものとする)。	該当	
	『外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって疾病が発症することが明確であり、当該要因を回避・予防することにより発症させないことが可能』ではない。	該当	
	ウイルス等の感染が原因となって発症する疾病ではない。 ※ただし、ウイルス等の感染が契機となって発症するものであって、一般的に知られた感染症状と異なる発症形態を示し、症状が出現する機序が未解明なものなどについては、個別に検討を行う	該当	
	何らかの疾病(原疾患)によって引き起こされることが明らかでない二次性の疾病ではない。	該当	
2 他の施策体系が樹立されていない (「指定難病の要件について」の3～6ページ参照)	厚生労働省において難病法以外の法律等を基に調査研究等の施策が講じられている疾病(がんや精神疾患、感染症、アレルギー疾患などがこれに当たる)ではない。 ※ただし、横断的に疾病の症状や病態の一部に着目した施策が体系的に講じられていたとしても、疾病を単位とした施策が講じられていない場合は、他の施策体系が樹立しているものとして一律には取り扱わず、個別に検討する。(例えば、小児慢性特定疾病対策の対象疾病は、小児期に限って施策が行われており、疾病を単位として、その患者の一生について施策が行われているものではないことから、他の施策体系が樹立しているものとして一律に取り扱うことは行わず、個別に検討する。)	該当	
3 治療方法が確立していない (「指定難病の要件について」の7ページ参照)	以下のいずれかの場合に該当するものを対象とする。 ①治療方法が全くない。 ②対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあるが、根治のための治療方法はない。 ③一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、継続的な治療が必要である。 ※治療を終了することが可能となる標準的な治療方法が存在する場合には、該当しないものとするが、臓器移植を含む移植医療については、機会が限定的であることから現時点では根治のための治療方法には含めないこととする。	該当	
4 長期の療養を必要とする (「指定難病の要件について」の8～9ページ参照)	疾病に起因する症状が長期にわたって継続する場合であり、基本的には発症してから治癒することなく生涯にわたり症状が持続又は潜在する	該当	
	『ある一定の期間のみ症状が出現し、その期間が終了した後は症状が出現しないもの(急性疾患等)』ではない	該当	
	『症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない疾病』ではない	該当	
5 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない (「指定難病の要件について」の10ページ参照)	「一定の人数」として規定している「おおむね人口の千分の一(0.1%)程度に相当する数」に達しない。 ※指定難病検討委員会で議論を行う時点で入手可能な直近の情報に基づいて計算する。 本邦の人口は約1.27億人、その0.1%は約12.7万人(「人口推計」平成29年12月確定値)(総務省統計局)から 当面の間は、0.15%未満を目安とすることとし、具体的には患者数が18万人(0.142%)未満であった場合には「0.1%程度以下」に該当するものとする	該当	患者数の推計に用いた疫学調査等の方法を下記に記載 穿孔性皮膚症診療ガイドライン中の疫学調査
6 客観的な診断基準(又はそれに準ずるもの)が確立している (「指定難病の要件について」の11～12ページ参照)	①血液等の検体検査、画像検査、遺伝子解析検査、生理学的検査、病理検査等の結果とともに、視診、聴診、打診、触診等の理学的所見も、客観的な指標である。 ②「一定の基準」とは、以下に該当するものとする。 i. 関連学会等(国際的な専門家の会を含む。)による承認を受けた基準や、すでに国際的に使用されている基準等、専門家間で一定の合意が得られているもの。 ii. i.には該当しないものの、専門家間で一定の共通認識があり、客観的な指標により診断されることが明らかなるもので、i.の合意を得ることを目指しているなどi.に相当すると認められるもの。	該当	
7 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている	-	該当	学会名: 日本皮膚科学会 承認日: 令和2年8月20日

診断基準の検討に当たっては、以下の事項に留意する	該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1 必要な検査を列挙し、満たすべき検査値などについても具体的に記載すること。	該当	
2 複数の検査や症状の組合せを必要とする場合は、一義的な解釈となるようにすること。	該当	
3 診断基準の中に不全型、疑い例等が含まれる場合については、それぞれの定義を明確にし、医学的に治療を開始することが妥当と判断されるものが認定されるようにすること。	該当	

重症度分類等の検討に当たっては、以下の事項に留意する	該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)	
1 「日常生活又は社会生活に支障がある者」という考え方を、疾病の特性に応じて、医学的な観点から反映させて定めること。	該当		
2 治癒することが見込まれないが、継続的な治療により症状の改善が期待できる疾病については、その治療方法や治療効果を勘案して、重症度を設定すること。	該当		
3 疾病ごとに作成されている重症度分類等がある場合は、原則として当該分類等を用いること。	該当		
4 疾病ごとに作成されている重症度分類等では日常生活若しくは社会生活への支障の程度が明らかでない場合、又は、重症度分類等がない場合は、以下のような対応を検討する。	臓器領域等ごとに作成されている重症度分類等を、疾病の特性に応じて用いる。	該当	
	段階的な重症度分類等の定めはないが、診断基準自体が概ね日常生活又は社会生活への支障の程度を表しているような疾病については、当該診断基準を重症度分類等として用いる。	該当	

■ 参考項目

質問	該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1 これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	非該当	
2 ICD10(もしくは11) またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード	/	
3 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	非該当	
4 指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか	非該当	
5 本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	非該当	
6 小児慢性特定疾病に指定されているか	非該当	
7 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計	/	
8 医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特異な検査が含まれるか(もしあれば、検査名をご記載下さい)	非該当	

無汗(低汗)性外胚葉形成不全症

○ 概要

1. 概要

無汗(低汗)性外胚葉形成不全症(anhidrotic ectodermal dysplasia)は毛髪、歯牙、爪、汗腺の形成不全を特徴とする遺伝性疾患である。主要な臨床徴候は、無汗(低汗)症など皮膚と付属器の形成不全による症状及び特徴的顔貌であり、その症状は永続的で進行はしない。

2. 原因

低(無)汗性外胚葉形成不全症は、X連鎖劣性、常染色体優性または常染色体劣性の遺伝形式を示す。

[X連鎖劣性遺伝性低汗性外胚葉形成不全症]

X連鎖劣性遺伝性の本症の責任遺伝子は、Xq12-q13.1に局在するectodysplasin A(EDA)である。現在までに、本症の原因として200種類以上のEDA遺伝子変異が報告されている。

[常染色体優性・劣性遺伝性低汗性外胚葉形成不全症]

常染色体遺伝性の本症は、2q13に局在するEDA receptor (EDAR;別名DL)遺伝子または1q42.3に局在するEDAR-associated death domain(EDARADD)遺伝子の変異によって発症する。現在までに、本症の原因として5種類のEDARADD遺伝子変異が同定されている。

3. 症状

無汗(低汗)・疎毛・歯牙の低形成の3主徴を呈し、汗に関連する症状としては汗腺の欠如ないし低形成のため発汗の欠如または著しい低下をおこす。そのため体温調節障害が起こり高熱下での**うつ熱症状、熱中症**などが繰り返し起き、**知能発達遅延**をきたす場合や、乳幼児などは死亡に至る場合もある。また唾液腺など粘膜分泌腺の低形成もあるため、**肺炎などの易感染性、萎縮性鼻炎、角膜びらん**などの症状がみられる。頭髪・腋毛・眉毛・睫毛・陰毛などの体毛は欠如または細く疎であり、歯牙は円錐状、杭状の切歯を伴う低形成や欠如などを認め、義歯の装着などが必要になることがしばしばである。広く突出した額、鼻が低く鞍鼻、耳介低位、口唇は厚く外反し下顎が突出する。患者は身体的機能の問題を持つと同時に、**外観上・整容的な問題、社会的な活動の制限をもつため、心理的ケアを含めた診療体制や社会的な環境の整備の理解が求められる。**

4. 治療法

根治的な治療法はない。長期にわたる**対症療法と生活指導**が必要である。歯牙の発達異常(欠歯、円錐歯など)があり、歯牙エナメルも不完全である。うがいや歯磨きなど口腔内の清潔を保つよう指導する。口腔内乾燥症状は口腔内細菌叢に悪影響を及ぼし、齲歯の原因ともなりうる。**口腔内保湿剤や人工唾液**の使用も有用なことがある。摂食障害を防ぐためには**早期に義歯等の対応**が必要である。義歯の定期的な交換も摂食、顎骨の発達、そして美容的な観点から極めて重要である。眼は涙液の減少に伴うドライアイは角膜障害や眼瞼炎のリスクになることから日頃の**人工涙液**による保湿を心がける。

萎縮性鼻炎に伴い鼻閉・悪臭を伴う鼻汁は生活の質に影響を及ぼすほか、摂食および肺炎などの呼吸器系の問題に発展する危険性がある。日頃から**鼻洗浄**など鼻粘膜を清潔に保つとよい。

エクリン汗腺の分布は疎か完全に欠失する。そのため発汗機能が著しく損なわれ、体温が適切に制御できな

いためうつ熱になる。うつ熱は痙攣など神経学的な異常を来すことがある。体温の上昇から多飲となり、多尿・夜尿につながることもある。そのため、夏場のうつ熱対策の工夫は重要である。何よりも周囲の病状に関する理解、そして暑い時期のクーリング対策、エアコン設置(学校・職場など)、暑熱環境(職場、屋外、入浴など)からの回避が必要である。熱中症を発症したときには入院して点滴による輸液補給が必要となる。汗の減少は皮膚の乾燥を生じ、皮膚炎の原因になりうる¹⁾。皮膚が乾燥した際は適宜保湿外用薬等を用いるなどスキンケアを心がける。アトピー性皮膚炎様の湿疹病変に対してはステロイド外用が必要となることがあり長期の療養が必要である。

5. 予後

汗に関連する症状としては汗腺の欠如ないし低形成のため発汗の欠如または著しい低下をおこす。乳幼児期には体温調節障害が起こり高熱下でのうつ熱症状、熱中症などが繰り返し起き、知能発達遅延をきたす場合や、乳幼児などは死亡に至る場合もある。しかし、成人になるとうつ熱を避ける努力をすれば予後は一般的に悪くないが、野外での生活ができないなど生活に支障をきたす。肺炎などの感染症を起こしやすく常時予防が必要である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約50-100人(全国大学病院アンケート調査では最低25家系が明らかになっている)

2. 発病の機構

不明(外胚葉の形成に重要なシグナル伝達系(EDAR シグナル)の主要構成分子の遺伝子に変異)

3. 効果的な治療方法

未確立、熱中症、アトピー性皮膚炎様の症状、肺炎などの感染症には対症療法、接触障害には義歯等の対応

4. 長期の療養

うつ熱を予防する対策、熱中症の治療、義歯装着、スキンケア、肺炎、鼻炎、乾燥性角膜炎、口腔内乾燥などに対し長期療養は必要

5. 診断基準

あり

6. 重症度分類

無汗性外胚葉形成不全症ガイドライン(日本皮膚科学会)の重症度分類を用いて対象は重症以上とする

○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業「無汗性外胚葉形成不全症の病態解析及び治療指針の確立」研究班

難治性疾患政策研究事業「発汗異常を伴う稀少難治療性疾患の治療方針作成、疫学調査の研究」研究班

研究代表者:東京医科歯科大学皮膚科 皮膚科教授 横関博雄

学会名:「日本皮膚科学会」代表者:慶応大学皮膚科教授 天谷雅行

「日本神経学会」代表者:京都大学神経内科学教授 高橋良輔

「日本発汗学会」代表者:東京医科歯科大学皮膚科教授 横関博雄

<診断基準>

主要徴候

Definite, Probable を対象とする.

A 出生時から無汗(低汗)である*.

*ヨードデンプン反応を用いたミノール法などによる温熱発汗試験で黒色に変色しない領域もしくはサーモグラフィーによる高体温領域を確認する.

B 歯牙形成異常(欠損または低形成)を伴う.

C 毛髪形成異常(頭髪の乏毛症または捻転毛)を伴う.

検査所見

D 遺伝学的検査 EDA, EDAR, EDARADD のいずれかの遺伝子変異を認める.

除外診断

E 以下の疾患を除外できる.

1. TP63 遺伝子変異による外胚葉形成不全症
2. WNT10A 遺伝子変異による外胚葉形成不全症
3. 免疫不全を伴う低汗性外胚葉形成不全症

Definite: A+B+C+D またはA+B+C+E(1 歳

児未満はA+C+D またはA+C+E)

Probable: A+B+C

参考所見: 特異な顔貌(前額突出, 下口唇外反, 耳介変形, 耳介低位, 色素沈着, 低い鼻梁, 鼻翼形成不全を伴う小鼻症)を伴うこともある. HED キャリアや非典型例の診断については, 遺伝子診断が必要になることが多

<重症度分類>

重症度判定基準(表)

	無汗・低汗病変部の面積*
スコア0	25%未満
スコア1	25%以上-50%未満
スコア2	50%以上-75%未満
スコア3	75%以上

軽度: 0-1点
中等度: 2点
重症: 3点

*: 温熱発汗試験施行時に判定する.

<対象となる者の割合>

上記<重症度分類>を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)は90%である。

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

■ 必須項目

質問	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当, 非該当	備考
1 発病の機構が明らかでない (「指定難病の要件について」の2ページ参照)	原因が不明又は病態が未解明な疾病である(原因遺伝子などが判明している場合であっても病態の解明が不十分な場合は左記に該当するものとする)。	該当	
	『外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって疾病が発症することが明確であり、当該要因を回避・予防することにより発症させないことが可能』ではない。	該当	
	ウイルス等の感染が原因となつて発症する疾病ではない。 ※ただし、ウイルス等の感染が契機となつて発症するものであって、一般的に知られた感染症状と異なる発症形態を示し、症状が出現する機序が未解明なものなどについては、個別に検討を行う	該当	
	何らかの疾病(原疾患)によって引き起こされることが明らかでない二次性の疾病ではない。	該当	
2 他の施策体系が樹立されていない (「指定難病の要件について」の3～6ページ参照)	厚生労働省において難病法以外の法律等を基に調査研究等の施策が講じられている疾病(がんや精神疾患、感染症、アレルギー疾患などがこれに当たる)ではない。 ※ただし、横断的に疾病の症状や病態の一部に着目した施策が体系的に講じられていたとしても、疾病を単位とした施策が講じられていない場合は、他の施策体系が樹立しているものとして一律には取り扱わず、個別に検討する。(例えば、小児慢性特定疾病対策の対象疾病は、小児期に限って施策が行われており、疾病を単位として、その患者の一生について施策が行われているものではないことから、他の施策体系が樹立しているものとして一律に取り扱うことは行わず、個別に検討する。)	該当	
3 治療方法が確立していない (「指定難病の要件について」の7ページ参照)	以下のいずれかの場合に該当するものを対象とする。 ①治療方法が全くない。 ②対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあるが、根治のための治療方法はない。 ③一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、継続的な治療が必要である。 ※治療を終了することが可能となる標準的な治療方法が存在する場合には、該当しないものとするが、臓器移植を含む移植医療については、機会が限定的であることから現時点では根治のための治療方法には含めないこととする。		
4 長期の療養を必要とする (「指定難病の要件について」の8～9ページ参照)	疾病に起因する症状が長期にわたって継続する場合であり、基本的には発症してから治癒することなく生涯にわたり症状が持続又は潜在する	該当	
	『ある一定の期間のみ症状が出現し、その期間が終了した後は症状が出現しないもの(急性疾患等)』ではない	該当	
	『症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない疾病』ではない	該当	
5 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない (「指定難病の要件について」の10ページ参照)	「一定の人数」として規定している「おおむね人口の千分の一(0.1%)程度に相当する数」に達しない。 ※指定難病検討委員会で議論を行う時点で入手可能な直近の情報に基づいて計算する。 本邦の人口は約1.27億人、その0.1%は約12.7万人(「人口推計」平成29年12月確定値)(総務省統計局)から 当面の間は、0.15%未満を目安とすることとし、具体的には患者数が18万人(0.142%)未満であった場合には「0.1%程度以下」に該当するものとする	該当	患者数の推計に用いた疫学調査等の方法を下記に記載
6 客観的な診断基準(又はそれに準ずるもの)が確立している (「指定難病の要件について」の11～12ページ参照)	①血液等の検体検査、画像検査、遺伝子解析検査、生理学的検査、病理検査等の結果とともに、視診、聴診、打診、触診等の理学的所見も、客観的な指標である。 ②「一定の基準」とは、以下に該当するものとする。 i. 関連学会等(国際的な専門家の会を含む。)による承認を受けた基準や、すでに国際的に使用されている基準等、専門家間で一定の合意が得られているもの。 ii. i.には該当しないものの、専門家間で一定の共通認識があり、客観的な指標により診断されることが明らかなるもので、i.の合意を得ることを目指しているなどに相当すると認められるもの。	該当	
7 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている	-	該当	学会名: 日本皮膚科学会 承認日: 2018年2月15日

診断基準の検討に当たっては、以下の事項に留意する		該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1	必要な検査を列挙し、満たすべき検査値などについても具体的に記載すること。	該当	
2	複数の検査や症状の組合せを必要とする場合は、一義的な解釈となるようにすること。	該当	
3	診断基準の中に不全型、疑い例等が含まれる場合については、それぞれの定義を明確にし、医学的に治療を開始することが妥当と判断されるものが認定されるようにすること。	該当	

重症度分類等の検討に当たっては、以下の事項に留意する		該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1	「日常生活又は社会生活に支障がある者」という考え方を、疾病の特性に応じて、医学的な観点から反映させて定めること。	該当	
2	治癒することが見込まれないが、継続的な治療により症状の改善が期待できる疾病については、その治療方法や治療効果を勘案して、重症度を設定すること。	該当	
3	疾病ごとに作成されている重症度分類等がある場合は、原則として当該分類等を用いること。	該当	
4 疾病ごとに作成されている重症度分類等では日常生活若しくは社会生活への支障の程度が明らかでない場合、又は、重症度分類等がない場合は、以下のような対応を検討する。	臓器領域等ごとに作成されている重症度分類等を、疾病の特性に応じて用いる。	該当	
	段階的な重症度分類等の定めはないが、診断基準自体が概ね日常生活又は社会生活への支障の程度を表しているような疾病については、当該診断基準を重症度分類等として用いる。	該当	

■ 参考項目

質問	該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1 これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	該当	
2 ICD10(もしくは11)またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード	/	
3 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	該当	
4 指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか	該当	
5 本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	該当	
6 小児慢性特定疾病に指定されているか	該当	
7 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計	/	
8 医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特種な検査が含まれるか(もしあれば、検査名をご記載下さい)	該当	

慢性活動性 EB ウイルス感染症

○ 概要

1. 概要

遷延あるいは再発する伝染性単核症様症状を示し、末梢血および病変組織に高レベルの Epstein-Barr virus (EBV) が検出される疾患である。EBV 感染 T 細胞あるいは NK 細胞が持続的に増え、臓器に浸潤し、高サイトカイン血症を伴い多彩な症状を呈する。

2. 原因

EBV は我が国では成人の 90% 以上が感染している普遍的なウイルスである。初感染では、軽微な上気道感染のことが多いが、一部で伝染性単核症と呼ばれる良性熱性疾患を来す。ごく稀に、通常 B 細胞を標的とする EBV が、T 細胞あるいは NK 細胞に潜伏感染し、感染細胞が増殖し活性化した結果、臓器に浸潤・高サイトカイン血症に伴う全身の炎症を生じ、慢性活動性 EB ウイルス感染症を発症すると考えられている。普遍的な EBV が、なぜ一部の個体で T 細胞・NK 細胞に感染するのか、またこれらの細胞がなぜ宿主免疫から回避するのか、未解明である。既知の先天性・後天性免疫不全症候群が否定された場合に、本疾患と診断される。本症は、日本、韓国、中国北部などの東アジアの小児・若年成人を中心に発症するが、疾患概念が認知されるに従い成人例の報告も増え、約 1/4 は成人発症である。これらの地域的局在から、遺伝的背景の存在が疑われているが、明確な知見には乏しい。以上のごとく、本疾患は、単なる感染症ではなく、免疫学的異常を背景とし発症する難治性疾患と位置付けられている。

3. 症状

EBV の感染した T もしくは NK 細胞の臓器浸潤と活性化による高サイトカイン血症による症状をきたす。発熱、リンパ節腫脹、肝脾腫、発疹、貧血、血小板減少、下痢、下血、ぶどう膜炎、冠動脈瘤などの症状がある。合併症として、多臓器不全、脾機能亢進症、血球貪食症候群、悪性リンパ腫、白血病、DIC、消化管潰瘍／穿孔、間質性肺炎、心筋炎、種痘様水疱症、蚊刺過敏症がある。成人発症例も基本的には同じ症状であるが、血小板低値を示す例、経過中リンパ腫を合併する例が、小児例より多い。

4. 治療法

免疫化学療法は一定の効果があるが、感染細胞の減少と炎症症状の軽快、すなわち寛解に至らしめるのは難しい。現時点では、免疫を再構築する造血幹細胞移植が唯一寛解の可能性がある。近年、骨髄非破壊的前処置を用いた移植により、良好な成績が得られつつある。一方、移植関連合併症や再燃など解決すべき点が多い。成人期でも基本的には同様の治療が行われるが、免疫化学療法への反応性が悪い。

5. 予後

急速に進行するものから長年変化のないものまで様々で、一部には自然寛解も見られる。概して予後は不良で、進行すると、臓器合併症・急性転化(血球貪食症候群・悪性リンパ腫・白血病)により死に至る。成人発症例は、経過が急なことが多く、予後は更に不良である。また、小児期発症で、心合併症や肝炎などの臓器障害を抱えたまま成人に至ることもしばしばある。持続する発熱・全身/皮膚症状および臓器合併症により日常生活が困難な成人症例が蓄積している。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
約 1000 人(成人 250 人)
2. 発病の機構
不明(何らかの免疫不全を持つ個体に EB ウイルスが感染し、ウイルス感染 T 細胞あるいは NK 細胞が全身に浸潤する)
3. 効果的な治療方法
未確立(造血幹細胞移植により免疫を再構築することにより寛解しうるが、移植関連合併症・再燃が多い)
4. 長期の療養
必要(発症後、多くは生涯継続または潜在し、生活面への支障あり)
5. 診断基準
あり(慢性活動性 EB ウイルス感染症とその類縁疾患の診療ガイドライン 2016 (http://www.jspid.jp/pub/sguideline/guideline_EB_virus.pdf); 日本小児感染症学会監修、日本血液学会・日本皮膚科学会・日本小児血液がん学会・EB ウイルス感染症研究会、協力)
同診断基準は小児・成人共に共通
6. 重症度分類
診療ガイドライン 2016 に掲げられた重症度分類を用いて重症以上を対象

○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業「慢性活動性 EBV 感染症と類縁疾患の疾患レジストリ情報に基づいた診療ガイドライン改定」研究班

研究代表者 名古屋大学大学院医学系研究科 ウイルス学 教授 木村 宏

日本小児科学会

当該疾病担当者 金沢大学医薬保健研究域医学系 小児科学 教授 和田泰三

日本血液学会

当該疾病担当者 聖マリアンナ医科大学血液・腫瘍内科 教授 新井文子

日本皮膚科学会

当該疾病担当者 藤田医科大学岡崎医療センター 皮膚科 客員教授 岩月啓氏

日本小児感染症学会

当該疾病担当者 名古屋大学大学院医学系研究科 ウイルス学 教授 木村 宏

日本小児血液・がん学会

当該疾病担当者 九州大学大学院医学研究院 成長発達医学 教授 大賀正一

<診断基準>

「慢性活動性EBウイルス感染症とその類縁疾患の診療ガイドライン 2016」より

http://www.jspid.jp/pub/sguideline/guideline_EB_virus.pdf

慢性活動性 EB ウイルス感染症 (CAEBV) 診断基準 (厚生労働省研究班、2015 年)

-
- 1) 伝染性単核症様症状が 3 か月以上持続(連続的または断続的)
 - 2) 末梢血または病変組織における EB ウイルスゲノム量の増加
 - 3) T 細胞あるいは NK 細胞に EB ウイルス感染を認める
 - 4) 既知の疾患とは異なること
-

以上の 4 項目をみたとすこと。

補足条項

- 1) 「伝染性単核症様症状」とは、一般に発熱・リンパ節腫脹・肝脾腫などをさす。加えて、血液、消化器、神経、呼吸器、眼、皮膚(種痘様水疱症・蚊刺過敏症)あるいは心血管合併症状・病変(含動脈瘤・弁疾患)などを呈する場合も含む。初感染に伴う EBV 関連血球貪食性リンパ組織球症、種痘様水疱症で皮膚症状のみのものは CAEBV には含めない。臓器病変・合併症を伴う種痘様水疱症・蚊刺過敏症は、CAEBV の範疇に含める。経過中しばしば EB ウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症、T 細胞・NK 細胞性リンパ腫・白血病などの発症をみるが、この場合は、基礎疾患としての CAEBV の診断は変更されない。
- 2) PCR 法を用い、末梢血単核球分画における定量を行った場合、一般に $10^{2.5}$ (=316) コピー/ μg DNA 以上がひとつの目安となる。定性の場合、健常人でも陽性となる場合があるので用いない。組織診断には in situ hybridization 法等による EBER 検出を用いる。
- 3) EB ウイルス感染標的細胞の同定は、蛍光抗体法、免疫組織染色またはマグネットビーズ法などによる各種マーカー陽性細胞解析(B 細胞、T 細胞、NK 細胞などを標識)と EBNA、EBER あるいは EB ウイルス DNA 検出などを組み合わせて行う。
- 4) 先天性・後天性免疫不全症、自己免疫・炎症性疾患、膠原病、悪性リンパ腫(ホジキンリンパ腫、節外性 NK/T 細胞リンパ腫-鼻型、血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫、末梢性 T 細胞リンパ腫-非特定型など)、白血病(アグレッシブ NK 細胞性白血病など)、医原性免疫不全などは除外する。鑑別診断、病型の把握のために以下の臨床検査の施行が望まれる。
 - a) EB ウイルス関連抗体価
蛍光抗体法による測定では、一般に VCA-IgG 抗体価 640 倍以上、EA-IgG 抗体価 160 倍以上が、抗体価高値の目安となる。加えて、VCA-IgA、VCA-IgM および EA-IgA 抗体がしばしば陽性となる。患者では抗体価が高値であることが多いが、必要条件ではなく、抗体価高値を認めない症例も存在する。
 - b) クロ-ナリティの検索
 1. EB ウイルス terminal repeat probe を用いた Southern blot 法
 2. 遺伝子再構成検査(T 細胞受容体など)

c) 病変組織の病理組織学的・分子生物学的評価

1. 一般的な病理組織所見
2. 免疫組織染色
3. 染色体分析
4. 遺伝子再構成検査(免疫グロブリン、T細胞受容体など)

d) 免疫学的検討

1. 末梢血マーカー分析(含 HLA-DR)
2. 一般的な免疫検査(細胞性免疫 [含 NK 細胞活性]・抗体・補体・食細胞機能など)
3. 各種サイトカイン検索

<診断のカテゴリー>

Definite: 1)-4)のうちすべてを満たすもの

<重症度分類>

以下の重症度分類(2015年厚労省研究班作成)を用いて重症以上を対象とする。

軽症: 慢性活動性 EB ウイルス感染症と診断後、全身症状・主要臓器の合併症がなく経過観察する症例。

重症: 全身症状・主要臓器の合併症がある症例。

<対象となる者の割合>

上記<重症度分類>を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)は 70%である。

※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。

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

■ 必須項目

質問	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当, 非該当	備考
1 発病の機構が明らかでない (「指定難病の要件について」の2ページ参照)	原因が不明又は病態が未解明な疾病である(原因遺伝子などが判明している場合であっても病態の解明が不十分な場合は左記に該当するものとする)。	該当	
	『外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって疾病が発症することが明確であり、当該要因を回避・予防することにより発症させないことが可能』ではない。	該当	
	ウイルス等の感染が原因となつて発症する疾病ではない。 ※ただし、ウイルス等の感染が契機となつて発症するものであって、一般的に知られた感染症状と異なる発症形態を示し、症状が出現する機序が未解明なものなどについては、個別に検討を行う	該当	通常、B細胞に感染するEBウイルスが、何らかの免疫異常を持つ個体のT細胞もしくはNK細胞に感染し、これらの細胞が臓器に浸潤、高サイトカイン血症を伴う全身炎症を生じる。
	何らかの疾病(原疾患)によって引き起こされることが明らかな二次性の疾病ではない。	該当	
2 他の施策体系が樹立されていない (「指定難病の要件について」の3～6ページ参照)	厚生労働省において難病法以外の法律等を基に調査研究等の施策が講じられている疾病(がんや精神疾患、感染症、アレルギー疾患などがこれに当たる)ではない。 ※ただし、横断的に疾病の症状や病態の一部に着目した施策が体系的に講じられていたとしても、疾病を単位とした施策が講じられていない場合は、他の施策体系が樹立しているものとして一律には取り扱わず、個別に検討する。(例えば、小児慢性特定疾病対策の対象疾病は、小児期に限って施策が行われており、疾病を単位として、その患者の一生理について施策が行われているものではないことから、他の施策体系が樹立しているものとして一律に取り扱うことは行わず、個別に検討する。)	該当	単なる感染症ではなく、免疫学的異常を背景とした炎症性難病疾患と位置付けられ、「感染症」「がん」のいずれの施策体系にも組まない。
3 治療方法が確立していない (「指定難病の要件について」の7ページ参照)	以下のいずれかの場合に該当するものを対象とする。 ①治療方法が全くない。 ②対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあるが、根治のための治療方法はない。 ③一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、継続的な治療が必要である。 ※治療を終了することが可能となる標準的な治療方法が存在する場合には、該当しないものとするが、臓器移植を含む移植医療については、機会が限定的であることから現時点では根治のための治療方法には含まないものとする。	該当	免疫を再構築する造血幹細胞移植により寛解しうる。一方、移植関連合併症の頻度が高く、再燃もあるなど、解決すべき点も多い。
4 長期の療養を必要とする (「指定難病の要件について」の8～9ページ参照)	疾病に起因する症状が長期にわたって継続する場合であり、基本的には発症してから治癒することなく生涯にわたり症状が持続又は潜在する	該当	無治療では寛解しないため、永続的に症状が持続。
	『ある一定の期間のみ症状が出現し、その期間が終了した後は症状が出現しないもの(急性疾患等)』ではない	該当	
	『症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない疾病』ではない	該当	発熱・全身症状により日常生活が困難なことが多い。
5 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない (「指定難病の要件について」の10ページ参照)	「一定の人数」として規定している「おおむね人口の千分の一(0.1%)程度に相当する数」に達しない。 ※指定難病検討委員会で議論を行う時点で入手可能な直近の情報に基づいて計算する。 本邦の人口は約1.27億人、その0.1%は約12.7万人(「人口推計」平成29年12月確定値)(総務省統計局)から 当面の間は、0.15%未満を目安とするものとし、具体的には患者数が18万人(0.142%)未満であった場合には「0.1%程度以下」に該当するものとする	該当	患者数の推計に用いた疫学調査等の方法を下記に記載 2002年および2018年に全国調査を実施。2019年度以降は研究班で疾患レジストリを作成・運営している。
6 客観的な診断基準(又はそれに準ずるもの)が確立している (「指定難病の要件について」の11～12ページ参照)	①血液等の検体検査、画像検査、遺伝子解析検査、生理学的検査、病理検査等の結果とともに、視診、聴診、打診、触診等の理学的所見も、客観的な指標である。 ②「一定の基準」とは、以下に該当するものとする。 i. 関連学会等(国際的な専門家の会合を含む。)による承認を受けた基準等、すでに国際的に使用されている基準等、専門家間で一定の合意が得られているもの。 ii. iには該当しないものの、専門家間で一定の共通認識があり、客観的な指標により診断されることが明らかなもので、iの合意を得ることを目指しているなどiに相当すると認められるもの。	該当	慢性活動性EBウイルス感染症とその類縁疾患の診療ガイドライン2016(日本小児感染症学会監修、日本血液学会・日本皮膚科学会・日本小児血液がん学会協力;学会HPで公開 http://www.jspid.jp/pub/sguideline/guideline_EB_virus.pdf)
7 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている	—	該当	学会名: 日本小児感染症学会・日本血液学会・日本皮膚科学会・日本小児血液がん学会 承認日: 2016年7月

診断基準の検討に当たっては、以下の事項に留意する		該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1	必要な検査を列挙し、満たすべき検査値などについても具体的に記載すること。	該当	
2	複数の検査や症状の組合せを必要とする場合は、一義的な解釈となるようにすること。	該当	
3	診断基準の中に不典型、疑い例等が含まれる場合については、それぞれの定義を明確にし、医学的に治療を開始することが妥当と判断されるものが認定されるようにすること。	非該当	不典型・疑い例は含まれていない。

重症度分類等の検討に当たっては、以下の事項に留意する		該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1	「日常生活又は社会生活に支障がある者」という考え方を、疾病の特性に応じて、医学的な観点から反映させて定めること。	非該当	
2	治癒することが見込まれないが、継続的な治療により症状の改善が期待できる疾病については、その治療方法や治療効果を勘案して、重症度を設定すること。	非該当	
3	疾病ごとに作成されている重症度分類等がある場合は、原則として当該分類等を用いること。	非該当	
4 疾病ごとに作成されている重症度分類等では日常生活若しくは社会生活への支障の程度が明らかでない場合、又は、重症度分類等がない場合は、以下のような対応を検討する。	臓器領域等ごとに作成されている重症度分類等を、疾病の特性に応じて用いる。	非該当	
	段階的な重症度分類等の定めはないが、診断基準自体が概ね日常生活又は社会生活への支障の程度を表しているような疾病については、当該診断基準を重症度分類等として用いる。	該当	

■ 参考項目

質問	該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1 これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	該当	
2 ICD10(もしくは11)またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード	/	
3 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	非該当	
4 指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか	該当	EBV関連血球貪食性リンパ組織球症、種痘様水痘症、蚊刺過敏症
5 本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	該当	AMED 希少難病疾患に対する画期的な医薬品医療機器等の実用化に関する研究班「慢性活動性EBウイルス感染症を対象としたJAK1/2阻害剤ルキソリチニブの医師主導治験」(代表:新井文子)、EBウイルス感染症研究会
6 小児慢性特定疾病に指定されているか	該当	
7 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計	/	約1/4が成人発症例。小児発症例も、慢性に経過するため、成人例が蓄積しつつある。
8 医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特典な検査が含まれるか(もしあれば、検査名をご記載下さい)	該当	EBV感染細胞同定

川崎病性巨大冠動脈瘤

○ 概要

1. 概要

乳幼児期発症の川崎病に罹患した結果生じた巨大冠動脈瘤であり、小児慢性特定疾患「川崎病性冠動脈瘤」が成人期に移行した疾患である。川崎病性巨大冠動脈瘤は、現在新規発症の川崎病中約 0.1%の頻度で発生しており、幼小児期から突然死予備軍として通院加療が続けられ、内服薬治療と定期的な画像診断、心臓カテーテル検査が必要であり、ときに外科的治療による入院生活を強いられる。自覚症状はないまま管理は継続され学校・社会生活の制約を受け、QOL が低下する。さらに、若年成人の急性冠症候群や虚血が証明されない不整脈によると推測される院外心停止が発生する場合がある。

2. 原因

川崎病によりもたらされた冠動脈炎の結果、動脈構築が全層性、全周性に傷害され動脈瘤が形成される。巨大瘤を形成した場合、遠隔期における瘤の退縮は稀で血栓性内腔閉塞や狭窄性病変へ進展する危険が高い。

3. 症状

冠動脈瘤自体は通常無症状であるが、瘤に血栓が生じ閉塞、あるいは内膜肥厚が進展し狭窄すると虚血性心疾患が惹起され、胸痛、腹痛、呼吸困難、嘔気、顔色不良、ショックとなり治療が遅れば死亡する。しかし、特に右冠動脈では冠動脈瘤内血栓形成によって完全閉塞しても小児では無症状で経過することもある。

4. 治療法

冠動脈瘤合併症例に対する血栓予防には成人期にも抗血小板薬、抗凝固薬の内服を行う。抗血小板薬は瘤の大きさに関わらず全例に使用する。抗凝固薬の適応は中等瘤から巨大冠動脈瘤形成例、急性心筋梗塞既往例、そして拡張した冠動脈内に血栓様エコーを認める場合である。抗血小板薬と抗凝固薬の併用は出血性合併症の危険性があり、併用に関するエビデンスは確立していない。心筋虚血を伴う冠動脈狭窄・閉塞例はカテーテル治療やバイパス手術の適応となるが、長期予後については明らかでない点が多い。一般に、動脈硬化危険因子を有する成人の冠動脈疾患患者に対して、アンジオテンシン受容体拮抗薬や HMG-CoA 還元酵素阻害薬などの投与が考慮されるが、川崎病性冠動脈瘤に対するこれらの薬剤の有効性については今後の検討課題である。冠動脈瘤合併アスピリン内服患者の出産は全国で数十例報告されている。妊娠前からワルファリン内服を行っていた症例では妊娠中に未分画ヘパリンへの変更も考慮されるようになったが治療指針はなく、その管理には集学的対応が求められる。

5. 予後

巨大冠動脈瘤を形成した場合、血栓による急性冠閉塞、虚血性心疾患の危険が高く生涯にわたる管理が必要となる。心筋梗塞は川崎病患者の 0.01%に合併する。最近の疫学研究は、血栓・狭窄・閉塞をきたした冠動脈イベントの出現率は小瘤、中等瘤、巨大瘤の順に、10 年で 0%、5%、30%、20 年で 0%、10%、40%と、大きな瘤ほど成人期における心合併症が多い。巨大瘤内に生じる血栓は高齢者の粥状動脈硬化症で生じるそれとは形成機序が異なる可能性があるが、詳細は明らかにされていない。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

1,000～1,500 人(現在、川崎病の年間新規発症患者数は約 15,000 人。このうち、巨大瘤発生頻度は 0.11%。一方、急性期治療法確立以前の巨大瘤発生頻度は約 1%と推定。成人期川崎病既往患者は累計約 160,000 人であることから上記患者数を推計。)

2. 発病の機構

川崎病により引き起こされた冠動脈炎のために動脈構築が破壊され瘤が生じる。巨大瘤を生じた場合、石灰化や血栓形成、狭窄性病変が生じやすく虚血性心疾患をもたらす。

3. 効果的な治療方法

冠動脈瘤を残した場合の標準的薬物治療は確立しているが、巨大瘤に対する治療は未確立である。冠動脈瘤に対するカテーテル治療やバイパス手術の時期や適応は明らかではなく、長期予後も明らかでない。

4. 長期の療養

必要 (虚血性心疾患の発症予防、治療による出血性合併症の管理が必要)

5. 診断基準

あり 日本循環器学会「川崎病心臓血管後遺症の診断と治療に関するガイドライン」の診断基準。

6. 重症度分類

日本循環器学会「川崎病心臓血管後遺症の診断と治療に関するガイドライン」に示す巨大瘤を対象とする。

○ 情報提供元

難治性疾患等政策研究事業 「難治性血管炎の医療水準・患者 QOL 向上に資する」研究班

研究代表者 東京女子医科大学膠原病リウマチ内科 教授 針谷正祥

難治性疾患実用化研究事業 診療に直結するエビデンス創出研究「川崎病に伴う冠動脈後遺症の成人期の予後と移行医行医療の実態に関する研究 課題 ID:20314313

研究代表者 三重大学医学部附属病院周産母子センター 病院教授 三谷義英

日本小児科学会

当該疾病担当者 国立循環病研究センター教育推進部 部長 白石公

日本循環器学会

当該疾病担当者 三重大学医学部附属病院周産母子センター 病院教授 三谷義英

日本小児循環器学会

当該疾病担当者 愛媛大学大学院医学系研究科地域小児・周産期学講座 教授 檜垣高史

日本心臓病学会

当該疾病担当者 東京女子医科大学心臓病センター循環器小児・成人先天性心疾患科 准教授 稲井慶

日本胸部外科学会

当該疾病担当者 埼玉医科大学国際医療センター小児心臓外科 教授 鈴木孝明

日本小児リウマチ学会

当該疾病担当者 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科生涯免疫難病学講座 教授 森雅亮

日本川崎病学会

当該疾病担当者 東邦大学医療センター大橋病院病理診断科 教授 高橋啓

<診断基準>

以下の基準を満たす者を definite とする。

- 1) 18 歳以上の川崎病既往者である。
- 2) 川崎病の急性期に巨大冠動脈瘤と診断され、その後も巨大冠動脈瘤が持続している。

<重症度分類>

川崎病冠動脈病変の重症度評価(日本循環器学会)による巨大瘤を対象とする。

急性期(川崎病発症後 1 カ月まで)の冠動脈病変の定義

Z スコアを用いた評価を原則とし、

- ・ 小瘤(sAN) + 2.5 ~ + 5 未満
- ・ 中等瘤(mAN) + 5.0 ~ + 10.0 未満
- ・ 巨大瘤(gAN) + 10.0 以上

注1) Z スコアによる評価が困難で、内径の絶対値による評価を行う場合、

5歳未満においては、

- ・ 小瘤 3 mm ≤ 内径 < 4 mm
- ・ 中等瘤 4 mm ≤ 内径 < 8 mm
- ・ 巨大瘤 8 mm ≤ 内径

5歳以上においては、Zスコアによる評価を原則として用いる(絶対値で定義すると過大評価となる)。

- ・ 巨大瘤の絶対値による定義は、5歳以上でも内径8mm以上とする。

<対象となる者の割合>

上記<重症度分類>を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)は 0.1-0.2%である。

(第 25 回川崎病全国調査成績より)

※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。

参考資料

川崎病診断の手引き 改訂第6版

日本川崎病学会、特定非営利活動法人日本川崎病研究センター
厚生労働科学研究 難治性血管炎に関する調査研究班

初版 1970年9月、改訂1版 1972年9月、改訂2版 1974年4月、改訂3版 1978年8月
改訂4版 1984年9月、改訂5版 2002年2月、改訂6版 2019年5月

本症は、主として4歳以下の乳幼児に好発する原因不明の疾患で、その症候は以下の主要症状と参考条項とに分けられる。

【主要症状】

1. 発熱
2. 両側眼球結膜の充血
3. 口唇、口腔所見:口唇の紅潮、いちご舌、口腔咽頭粘膜のびまん性発赤
4. 発疹 (BCG接種痕の発赤を含む)
5. 四肢末端の変化:
(急性期) 手足の硬性浮腫、手掌足底または指趾先端の紅斑
(回復期) 指先からの膜様落屑
6. 急性期における非化膿性頸部リンパ節腫脹
 - a. 6つの主要症状のうち、経過中に5症状以上を呈する場合は、川崎病と診断する。
 - b. 4主要症状しか認められなくても、他の疾患が否定され、経過中に断層心エコー法で冠動脈病変(内径のZスコア+2.5以上、または実測値で5歳未満 3.0mm以上、5歳以上4.0mm以上)を呈する場合は、川崎病と診断する。
 - c. 3主要症状しか認められなくても、他の疾患が否定され、冠動脈病変を呈する場合は、不全型川崎病と診断する。
 - d. 主要症状が3または4症状で冠動脈病変を呈さないが、他の疾患が否定され、参考条項から川崎病がもっとも考えられる場合は、不全型川崎病と診断する。
 - e. 2主要症状以下の場合には、特に十分な鑑別診断を行ったうえで、不全型川崎病の可能性を検討する。

【参考条項】

以下の症候および所見は、本症の臨床上、留意すべきものである。

1. 主要症状が4つ以下でも、以下の所見があるときは川崎病が疑われる。
 - 1)病初期のトランスアミナーゼ値の上昇
 - 2)乳児の尿中白血球増加
 - 3)回復期の血小板増多
 - 4)BNPまたはNT pro BNPの上昇
 - 5)心臓超音波検査での僧帽弁閉鎖不全・心膜液貯留
 - 6)胆嚢腫大
 - 7)低アルブミン血症・低ナトリウム血症
2. 以下の所見がある時は危急度が高い。
 - 1)心筋炎
 - 2)血圧低下(ショック)
 - 3)麻痺性イレウス

- 4) 意識障害
3. 下記の要因は免疫グロブリン抵抗性に強く関連するとされ、不応例予測スコアを参考にすることが望ましい。
 - 1) 核の左方移動を伴う白血球増多
 - 2) 血小板数低値
 - 3) 低アルブミン血症
 - 4) 低ナトリウム血症
 - 5) 高ビリルビン血症（黄疸）
 - 6) CRP高値
 - 7) 乳児
4. その他、特異的ではないが川崎病で見られることがある所見（川崎病を否定しない所見）
 - 1) 不機嫌
 - 2) 心血管: 心音の異常、心電図変化、腋窩などの末梢動脈瘤
 - 3) 消化器: 腹痛、嘔吐、下痢
 - 4) 血液: 赤沈値の促進、軽度の貧血
 - 5) 皮膚: 小膿疱、爪の横溝
 - 6) 呼吸器: 咳嗽、鼻汁、咽後水腫、肺野の異常陰影
 - 7) 関節: 疼痛、腫脹
 - 8) 神経: 髄液の単核球増多、けいれん、顔面神経麻痺、四肢麻痺

【備考】

1. 急性期の致命率は 0.1%未満である。
2. 再発例は3～4%に、同胞例は1～2%にみられる。
3. 非化膿性頸部リンパ節腫脹（超音波検査で多房性を呈することが多い）の頻度は、年少児では約65%と他の主要症状に比べて低いが、3歳以上では約90%に見られ、初発症状になることも多い。

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

■ 必須項目

質問	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当, 非該当	備考
1 発病の機構が明らかでない (「指定難病の要件について」の2ページ参照)	原因が不明又は病態が未解明な疾病である(原因遺伝子などが判明している場合であっても病態の解明が不十分な場合は左記に該当するものとする)。	該当	川崎病の発症原因は不明である。
	『外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって疾病が発症することが明確であり、当該要因を回避・予防することにより発症させないことが可能』ではない。	該当	川崎病の発症原因は不明である。
	ウイルス等の感染が原因となって発症する疾病ではない。 ※ただし、ウイルス等の感染が契機となって発症するものであって、一般的に知られた感染症と異なる発症形態を示し、症状が出現する機序が未解明なものなどについては、個別に検討を行う	該当	
	何らかの疾病(原疾患)によって引き起こされることが明らかな二次性の疾病ではない。	該当	川崎病の発症原因は不明である。
2 他の施策体系が樹立されていない (「指定難病の要件について」の3～6ページ参照)	厚生労働省において難病法以外の法律等を基に調査研究等の施策が講じられている疾病(がんや精神疾患、感染症、アレルギー疾患などがこれに当たる)ではない。 ※ただし、横断的に疾病の症状や病態の一部に着目した施策が体系的に講じられていたとしても、疾病を単位とした施策が講じられていない場合は、他の施策体系が樹立しているものとして一律には取り扱わず、個別に検討する。(例えば、小児慢性特定疾病対策の対象疾病は、小児期に限って施策が行われており、疾病を単位として、その患者の一生について施策が行われているものではないことから、他の施策体系が樹立しているものとして一律に取り扱うことは行わず、個別に検討する。)	該当	
3 治療方法が確立していない (「指定難病の要件について」の7ページ参照)	以下のいずれかの場合に該当するものを対象とする。 ①治療方法が全くない。 ②対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあるが、根治のための治療方法はない。 ③一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、継続的な治療が必要である。 ※治療を終了することが可能となる標準的な治療方法が存在する場合には、該当しないものとするが、臓器移植を含む移植医療については、機会が限定的であることから現時点では根治のための治療方法には含まないこととする。	該当	③に該当
4 長期の療養を必要とする (「指定難病の要件について」の8～9ページ参照)	疾病に起因する症状が長期にわたって継続する場合であり、基本的には発症してから治癒することなく生涯にわたり症状が持続又は潜在する	該当	
	『ある一定の期間のみ症状が出現し、その期間が終了した後は症状が出現しないもの(急性疾患等)』ではない	該当	
	『症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない疾病』ではない	該当	
5 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない (「指定難病の要件について」の10ページ参照)	「一定の人数」として規定している「おおむね人口の千分の一(0.1%)程度に相当する数」に達しない。 ※指定難病検討委員会での議論を行う時点で入手可能な直近の情報に基づいて計算する。 本邦の人口は約1.27億人、その0.1%は約12.7万人(「人口推計」平成29年12月確定値)(総務省統計局)から 当面の間は、0.15%未満を目安とすることとし、具体的には患者数が18万人(0.142%)未満であった場合には「0.1%程度以下」に該当するものとする	該当	患者数の推計に用いた疫学調査等の方法を下記に記載 成人期に達した川崎病既往患者は約160,000人。その多くは急性期治療の確立以前に川崎病に罹患しており、当時の巨大冠動脈瘤発生頻度は約0.5-1%と推定されることから1000-1500人と推計。
6 客観的な診断基準(又はそれに準ずるもの)が確立している (「指定難病の要件について」の11～12ページ参照)	①血液等の検体検査、画像検査、遺伝子解析検査、生理学的検査、病理検査等の結果とともに、視診、聴診、打診、触診等の理学的所見も、客観的な指標である。 ②「一定の基準」とは、以下に該当するものとする。 i. 関連学会等(国際的な専門家の会合を含む。)による承認を受けた基準や、すでに国際的に使用されている基準等、専門家間で一定の合意が得られているもの。 ii. iには該当しないものの、専門家間で一定の共通認識があり、客観的な指標により診断されることが明らかなるもので、iの合意を得ることを目指しているなど iに相当すると認められるもの。	該当	日本および北米の巨大冠動脈瘤の定義は同一である。
	上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている	—	学会名: 日本循環器学会 承認日: 2020年8月

診断基準の検討に当たっては、以下の事項に留意する		該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1	必要な検査を列挙し、満たすべき検査値などについても具体的に記載すること。	該当	冠動脈瘤について心エコー検査、冠動脈造影による基準が示されている
2	複数の検査や症状の組合せを必要とする場合は、一義的な解釈となるようにすること。	非該当	
3	診断基準の中に不全面型、疑い例等が含まれる場合については、それぞれの定義を明確にし、医学的に治療を開始することが妥当と判断されるものが認定されるようにすること。	該当	

重症度分類等の検討に当たっては、以下の事項に留意する		該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1	「日常生活又は社会生活に支障がある者」という考え方を、疾病の特性に応じて、医学的な観点から反映させて定めること。	該当	
2	治癒することが見込まれないが、継続的な治療により症状の改善が期待できる疾病については、その治療方法や治療効果を勘案して、重症度を設定すること。	該当	
3	疾病ごとに作成されている重症度分類等がある場合は、原則として当該分類等を用いること。	該当	
4 疾病ごとに作成されている重症度分類等では日常生活若しくは社会生活への支障の程度が明らかでない場合は、重症度分類等がない場合は、以下のような対応を検討する。	臓器領域等ごとに作成されている重症度分類等を、疾病の特性に応じて用いる。	非該当	
	段階的な重症度分類等の定めはないが、診断基準自体が概ね日常生活又は社会生活への支障の程度を表しているような疾病については、当該診断基準を重症度分類等として用いる。	非該当	

■ 参考項目

質問	該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)	
1	これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	非該当	
2	ICD10(もしくは11) またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード	/	
3	既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	非該当	
4	指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか	非該当	
5	本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	該当	
6	小児慢性特定疾病に指定されているか	該当	川崎病性冠動脈瘤
7	患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計	/	
8	医療費助成を受けるために必須だが、保険適外の特種な検査が含まれるか(もしあれば、検査名をご記載下さい)	非該当	

原発性リンパ浮腫

○ 概要

1. 概要

原発性リンパ浮腫(primary lymphedema)は、癌手術におけるリンパ節隔清等の何らかの誘因後に発症する二次性リンパ浮腫と区別され、リンパ管の先天的低形成・無形成や機能不全により、四肢、特に下肢を中心にリンパうっ滞(浮腫)を発症し慢性的に経過する疾患である¹⁾。本来の正常リンパ管構造があるがその流れの途絶により浮腫を生ずる二次性のものに比べ、生来からその正常リンパ管を構造を持たない原発性リンパ浮腫は効果的な結果をもたらす治療手段が無く根治は不可能であり、より難治であるといえる。

症状・経過は多様であるが、浮腫により肥大した四肢の整容性の問題や感染やどの患部に続発する問題によって生涯にわたり身体的・精神的苦痛となる難治性疾患である。

原発性リンパ浮腫は、発症時期により先天性(1歳未満)、早発性(1~35歳)、遅発性(36歳以上)の3型に分類される(Kinmonthの分類)²⁾。原発性リンパ浮腫は他の特徴的な症状を合併する症候群の一症状である場合もある¹⁾。リンパ浮腫の関連遺伝子が次々と発見されており、それらを含めて病態発生機序の理解が進むにつれて、分類は今後も修正を繰り返すと予想される。

2. 原因

何らかのリンパ管形成不全や機能不全による末梢リンパ液の還流障害により発症するが、発症時期や浮腫の程度は様々であり病因も一様ではないと考えられる。

原発性リンパ浮腫の原因となる遺伝子については、家族例、症候群などの研究により、FoxC2、VEGFR-3、SOX18等、発症と関連する遺伝子の異常が次々と挙げられている³⁾。原発性リンパ浮腫患者の約30%に同定可能な遺伝子変異があり、それはたいていVEGF-Cのシグナル伝達経路にみられる^{4, 5)}。

本疾患に関して、遺伝子の病態発生への影響に関する理解は進んでいるといえるが、遺伝子の異常が確定されるものは一部であり、孤発例が多く、本疾患全体の原因や病態解明が今後求められる。

3. 症状

原発性リンパ浮腫は、特に誘因なく四肢、特に下肢に発症する(88%)慢性進行性の浮腫である。程度は様々であるが、下肢では足背部や下腿を中心として皮膚皮下の浮腫状の腫脹、冷感、疼痛などを認める。そして経過とともに進行して蜂窩織炎、色素沈着、皮膚の乾燥皮膚血流障害、皮膚潰瘍、リンパ漏、白癬症等の皮膚感染症、硬化、象皮症、関節拘縮による機能障害、リンパ管肉腫などの悪性腫瘍を発症することもある。

4. 治療法

原発性リンパ浮腫に対する根本的治療法はない。

治療の目的はリンパ浮腫の進行の阻止、浮腫に伴って生じる種々の問題の予防、そして続発症に対する対症療法となる⁶⁾。

保存的治療は患肢挙上、運動制限に加えて、マッサージ(リンパドレナージ)療法と圧迫療法(弾性包帯、弾性ストッキング)治療がある。

外科的治療としては、病変組織を減量する目的で、直接的な組織の切除術や脂肪吸引が行われることも

ある。またリンパ管静脈吻合術も近年広まっているが、原発性リンパ浮腫に対する効果は現時点では不確実である 7)。血管化リンパ管及びリンパ節組織移植も一部で行われている。特に、先天性では保存的治療以外に有効な治療法はない 8, 9)。

利尿剤などによる内科的治療も補助的に行われることはあるが、効果は不定である

5. 予後

リンパ浮腫のサブタイプによって差があり、出生直後からほとんど増悪がないものから、進行性で合併症が増えていくタイプまで様々である。治癒は見込めず、基本的には対症療法を続けねばならない。

原発性リンパ浮腫の根本的治療は現時点では困難であるが、進行を抑えたり、遅らせたりすることを目的に前述の保存的療法を継続的に行うことが勧められる。

また患部の蜂窩織炎はしばしば重篤となり、浮腫の増悪因子でもあるため、ケガ、皮膚の荒れなどに注意する。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 9,410 人(厚生労働科学研究費補助金 難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究 H29-難治等(難)-一般-014 総合研究報告書 田中純子分担研究者報告)

2. 発病の機構

不明(症候群の研究により発症関連遺伝子が挙げられているが、孤発例が多く全体の病態解明は未解決)

3. 効果的な治療方法

未確立(根本的治療法はない、マッサージや弾性着衣圧迫療法などの対症療法、手術療法は不確実)

4. 長期の療養

必要(蜂窩織炎、関節運動制限や潰瘍形成などの合併症により、生涯にわたり診療を要する)

5. 診断基準

あり(小児慢性特定疾患における診断の手引き)

6. 重症度分類

疾病症状があり、リンパ管シンチグラフィなどでリンパ液停滞を認め、継続治療を要す場合を対象とする。

○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業

「難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究班」

研究代表者 福岡大学医学部形成外科学・創傷再生学講座 教授 秋田定伯

「血管腫血管奇形学会」

代表者(理事長) 信州大学医学部形成再建外科学教室 教授 杠 俊介

参考文献

1. Grada AA, Phillips TJ: Lymphedema: Pathophysiology and clinical manifestations. *J Am Acad Dermatol* 2017; 77: 1009–1020.
2. Kinmonth JB. *The lymphatics: Surgery, lymphography and diseases of the chyle and lymph systems.* London: Edward Arnold; 1982. pp83–104.
3. Connell FC, Gordon K, Brice G, et al.: The classification and diagnostic algorithm for primary lymphatic dysplasia: an update from 2010 to include molecular findings. *Clin Genet* 2013; 84: 303–314.
4. Schook CC, Mulliken JB, Fishman SJ, et al.: Primary lymphedema: clinical features and management in 138 pediatric patients. *Plast Reconstr Surg* 2011; 127: 2419–2431.
5. Brouillard P, Boon L, Vikkula M: Genetics of lymphatic anomalies. *J Clin Invest* 2014; 124: 898–904.
6. Smeltzer DM, Stickler GB, Schirger A: Primary lymphedema in children and adolescents: a follow-up study and review. *Pediatrics* 1985; 76: 206–218.
7. Mihara M, Hara H, Shibasaki J: Indocyanine green lymphography and lymphaticovenous anastomosis for generalized lymphatic dysplasia with pleural effusion and ascites in neonates. *Ann Vasc Surg* 2015; 29: 1111–1122.
8. Becker C, Arrive L, Saaristo A, et al.: Surgical treatment of congenital lymphedema. *Clin Plast Surg* 2012; 39: 377–384.
9. Allen RJ Jr, Cheng MH: Lymphedema surgery: Patient selection and an overview of surgical techniques. *J Surg Oncol* 2016; 113: 923–931.
10. 原発性リンパ浮腫全国調査を基礎とした治療指針の作成研究 平成 21_23 年度 総合研究報告書 研究代表者 笹嶋唯博 (平成 24 年 3 月)
11. 田中純子分担研究者報告 厚生労働科学研究費補助金 難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究 H29-難治等(難)-一般-014 総合研究報告書(令和 2 年 3 月)

<診断基準> (小児慢性特定疾患に準じる)

疾病による症状がある場合、または継続治療を要する場合を対象とする。

原発性リンパ浮腫の診断基準

A 症状

発症時期は様々であるが、特に誘因なく四肢、特に下肢に発症する慢性の浮腫を認める。経過とともに進行し、様々な程度に蜂窩織炎、色素沈着、皮膚の乾燥皮膚血流障害、皮膚潰瘍、リンパ漏、白癬症等の皮膚感染症、硬化、象皮症、関節拘縮による機能障害等を発症する。

B 検査所見

超音波検査や CT、MRI 等にて、四肢の皮下組織に浮腫性の水分の貯留を認める。またリンパ管シンチグラフィやリンパ管造影にて病変部の四肢末梢にリンパ液の停滞を認める。

C 鑑別診断

他に浮腫を生じる誘因のある二次性のリンパ浮腫
リンパ管腫(四肢の皮下病変の場合)

D 遺伝学的検査

原発性リンパ浮腫では、一部の症候群、家族性発症例で FoxC2、VEGFR-3、SOX18 等の遺伝子異常が検出されることもある。

検査は必須ではない。

<診断のカテゴリー>

Definite: A、B、C の全てを満たす場合、もしくは A、B を満たしかつ D による鑑別ができた場合。

Probable: A、B を満たす場合。C と D を確定するのは困難な場合もあるが、状況的に疑わしいということはある。

<重症度分類>

①～④のいずれかを満たすものを対象とする。

①modified 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	自覚症状及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	自覚症状及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： 発症以前の活動が全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	

日本脳卒中学会版

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。

②聴覚障害：以下の3 高度難聴以上

0. 25 d BHL 未満（正常）
1. 25 d BHL 以上 40 d BHL 未満（軽度難聴）
2. 40 d BHL 以上 70 d BHL 未満（中等度難聴）
3. 70 d BHL 以上 90 d BHL 未満（高度難聴）
4. 90 d BHL 以上（重度難聴）

※500、1000、2000Hz の平均値で、聞こえが良い耳（良聴耳）の値で判断。

③視覚障害：良好な方の眼の矯正視力が0.3 未満。

④以下の出血、感染に関する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。

出血

0. 症候なし。

1. ときおり出血するが日常の務めや活動は行える。
2. しばしば出血するが、自分の身の周りのことは医療的処置なしに行える。
3. 出血の治療ため一年間に数回程度の医療的処置を必要とし、日常生活に制限を生じるが、治療によって出血予防・止血が得られるもの。
4. 致死的な出血のリスクをもつもの、または、慢性出血性貧血のため月一回程度の輸血を定期的に必要とするもの。
5. 致死的な出血のリスクが非常に高いもの。

感染

0. 症候なし。

1. ときおり感染を併発するが日常の務めや活動は行える。
2. しばしば感染を併発するが、自分の身の周りのことは医療的処置なしに行える。
3. 感染・蜂窩織炎の治療ため一年間に数回程度の医療的処置を必要とし、日常生活に制限を生じるが、治療によって感染症状の進行を抑制できるもの。
4. 敗血症などの致死的な感染を合併するリスクをもつもの。
5. 敗血症などの致死的な感染を合併するリスクが非常に高いもの。

※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。

<対象となる者の割合>

上記<重症度分類>が設定されていない現状から対象となる症例の割合は算出できない。

※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。

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

■ 必須項目

質問	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当, 非該当	備考
1 発病の機構が明らかでない (「指定難病の要件について」の2ページ参照)	原因が不明又は病態が未解明な疾病である(原因遺伝子などが判明している場合であっても病態の解明が不十分な場合は左記に該当するものとする)。	該当	
	『外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって疾病が発症することが明確であり、当該要因を回避・予防することにより発症させないことが可能』ではない。	該当	
	ウイルス等の感染が原因となって発症する疾病ではない。 ※ただし、ウイルス等の感染が契機となって発症するものであって、一般的に知られた感染症状と異なる発症形態を示し、症状が出現する機序が未解明なものなどについては、個別に検討を行う	該当	
	何らかの疾病(原疾患)によって引き起こされることが明らかでない二次性の疾病ではない。	該当	
2 他の施策体系が樹立されていない (「指定難病の要件について」の3～6ページ参照)	厚生労働省において難病法以外の法律等を基に調査研究等の施策が講じられている疾病(がんや精神疾患、感染症、アレルギー疾患などがこれに当たる)ではない。 ※ただし、横断的に疾病の症状や病態の一部に着目した施策が体系的に講じられていたとしても、疾病を単位とした施策が講じられていない場合は、他の施策体系が樹立しているものとして一律には取り扱わず、個別に検討する。(例えば、小児慢性特定疾病対策の対象疾病は、小児期に限って施策が行われており、疾病を単位として、その患者の一生について施策が行われているものではないことから、他の施策体系が樹立しているものとして一律に取り扱うことは行わず、個別に検討する。)	該当	
3 治療方法が確立していない (「指定難病の要件について」の7ページ参照)	以下のいずれかの場合に該当するものを対象とする。 ①治療方法が全くない。 ②対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあるが、根治のための治療方法はない。 ③一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、継続的な治療が必要である。 ※治療を終了することが可能となる標準的な治療方法が存在する場合には、該当しないものとするが、臓器移植を含む移植医療については、機会が限定的であることから現時点では根治のための治療方法には含まないこととする。	該当	
4 長期の療養を必要とする (「指定難病の要件について」の8～9ページ参照)	疾病に起因する症状が長期にわたって継続する場合であり、基本的には発症してから治癒することなく生涯にわたり症状が持続又は潜在する	該当	
	『ある一定の期間のみ症状が出現し、その期間が終了した後は症状が出現しないもの(急性疾患等)』ではない	該当	
	『症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない疾病』ではない	該当	
5 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない (「指定難病の要件について」の10ページ参照)	「一定の人数」として規定している「おおむね人口の千分の一(0.1%)程度に相当する数」に達しない。 ※指定難病検討委員会で議論を行う時点で入手可能な直近の情報に基づいて計算する。 本邦の人口は約1.27億人、その0.1%は約12.7万人(「人口推計」平成29年12月確定値)(総務省統計局)から 当面の間は、0.15%未満を目安とすることとし、具体的には患者数が18万人(0.142%)未満であった場合には「0.1%程度以下」に該当するものとする	該当	患者数の推計に用いた疫学調査等の方法を下記に記載 厚生労働科学研究費補助金 難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究 H29-難治等(難) 一般-014 総合研究報告書 田中純子分担研究者報告
6 客観的な診断基準(又はそれに準ずるもの)が確立している (「指定難病の要件について」の11～12ページ参照)	①血液等の検体検査、画像検査、遺伝子解析検査、生理学的検査、病理検査等の結果とともに、視診、聴診、打診、触診等の理学的所見も、客観的な指標である。 ②「一定の基準」とは、以下に該当するものとする。 i. 関連学会等(国際的な専門家の会を含む。)による承認を受けた基準や、すでに国際的に使用されている基準等、専門家間で一定の合意が得られているもの。 ii. i.には該当しないものの、専門家間で一定の共通認識があり、客観的な指標により診断されることが明らかでないもので、i.の合意を得ることを目指しているなどi.に相当すると認められるもの。	該当	
7 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている	—	該当	学会名: 日本血管腫血管奇形学会 承認日: 令和3年1月18日

診断基準の検討に当たっては、以下の事項に留意する		該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1	必要な検査を列挙し、満たすべき検査値などについても具体的に記載すること。	該当	
2	複数の検査や症状の組合せを必要とする場合は、一義的な解釈となるようにすること。	該当	
3	診断基準の中に不全型、疑い例等が含まれる場合については、それぞれの定義を明確にし、医学的に治療を開始することが妥当と判断されるものが認定されるようにすること。	該当	

重症度分類等の検討に当たっては、以下の事項に留意する		該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1	「日常生活又は社会生活に支障がある者」という考え方を、疾病の特性に応じて、医学的な観点から反映させて定めること。	該当	
2	治癒することが見込まれないが、継続的な治療により症状の改善が期待できる疾病については、その治療方法や治療効果を勘案して、重症度を設定すること。	該当	
3	疾病ごとに作成されている重症度分類等がある場合は、原則として当該分類等を用いること。	非該当	
4	疾病ごとに作成されている重症度分類等では日常生活若しくは社会生活への支障の程度が明らかでない場合、又は、重症度分類等がない場合は、以下のような対応を検討する。	非該当	
	臓器領域等ごとに作成されている重症度分類等を、疾病の特性に応じて用いる。 段階的な重症度分類等の定めはないが、診断基準自体が概ね日常生活又は社会生活への支障の程度を表しているような疾病については、当該診断基準を重症度分類等として用いる。	該当	

■ 参考項目

質問	該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1	該当	
2	/	
3	非該当	
4	非該当	
5	該当	難治性疾患克服研究事業「原発性リンパ管腫全国調査を基礎とした治療指針の作成研究」
6	該当	
7	/	
8	非該当	

中性脂肪蓄積心筋血管症 (TGCV)

○ 概要

1. 概要

中性脂肪蓄積心筋血管症 (Triglyceride deposit cardiomyovasculopathy, TGCV) は、2008 年に我が国の心臓移植待機症例から見出された新規疾患概念である。2009 年から厚生労働省難治性疾患克服研究事業として研究が進められてきた。心筋細胞、血管平滑筋細胞、内皮細胞、骨格筋細胞、多型核白血球、腎尿細管上皮細胞、膵島細胞等に中性脂肪 (TG) が蓄積し、心不全、心筋症、不整脈、冠動脈疾患、骨格筋ミオパチー、慢性腎臓病、耐糖能障害などを呈する。罹患臓器・細胞の主たるエネルギー源である長鎖脂肪酸 (Long chain fatty acids, LCFA) の細胞内代謝異常の結果、蓄積する TG による脂肪毒性 (Lipotoxicity) と LCFA が供給されないためのエネルギー不全 (Energy failure) を生じると考えられている。TG が異所的に細胞内に蓄積することが特徴で、血清 TG 値や体格指数 (Body mass index)などは、診断的価値がない。本症は、2019 年に欧州最大の希少疾患ネットワーク Orphanet に独立した疾患単位として登録された (ORPHA code: 565612)。

2. 原因

2020 年 12 月までの累積診断数は、336 例である。内、10 例では細胞内 TG 分解の必須酵素である adipose triglyceride lipase (ATGL) をコードする *PNPLA2* 遺伝子のホモ型変異が報告されている。残りの 326 例では遺伝的原因は明らかでない。前者を原発性 TGCV、後者を特発性 TGCV と分類している。

原発性 TGCV、特発性 TGCV いずれにおいても発症の機構、病態進展機構は未解明である。

3. 症状

生来健康で、青年期から壮年期に心症状等が出現する。発症後、長期の療養が必要で、最近行われた TGCV 患者会のアンケート調査 (35 名の患者からの回答)によると平均療養期間は 10 年 (最短 7 か月～最長 27 年)である。進行すると動悸、息切れ、労作時呼吸困難、易疲労感、浮腫、咳、体重増加、頻尿 (特に夜間)などの心不全症状を訴える。重症例では安静時呼吸困難、起座呼吸などを呈する。本症に認められる冠動脈病変は、びまん性であることが特徴であり、狭心症は労作時のみならず安静時や夜間にも生じる。ニトログリセリン錠、亜硝酸剤が著効しない場合がある。また、不整脈による脈の欠滞、動悸、意識消失発作などを来す場合がある。心肺停止の既往を持つものが多く、突然死例の報告もある。Energy failure に関連する症状として全身倦怠感、寒冷耐性の低下、空腹時の易疲労感を訴える場合がある。その他の臓器障害として耐糖能異常、慢性腎臓病は高頻度である。原発性 TGCV では骨格筋ミオパチー (軽症～重症)を合併する。感音性難聴を持つ症例も報告されている。上述の如く TGCV は、最近、発見された病態であり、認知度が低いいため診断遅延、別診断、未診断の問題が存在する。2013 年-2018 年のレジストリ調査では、原発性、特発性 TGCV 発症から登録までの期間は、それぞれ 18 年、9 年であった。

4. 治療法

心不全、狭心症、不整脈、骨格筋ミオパチー等に対する内科的或いは外科的な標準治療を受けているが、

治療抵抗性である。大阪大学医学部附属病院でアカデミア開発された治療薬 CNT-01(トリカプリンを主成分)は、日本医療研究開発機構の難治性疾患実用化研究事業として医師主導の開発が行われてきた。TGCV モデル動物である ATGL ノックアウトマウスの心臓中性脂肪代謝改善、心機能改善、寿命延長など Preclinical proof of concept を得たあと、健康人単回投与の第 I 相試験、特発性 TGCV 患者を対象とする第 I/IIa 相試験、多施設共同のプラセボ対照二重盲検群間比較試験(第 IIa 相)の結果、並びにトリカプリンを含有する食品成分を用いた臨床研究により細胞内 TG 代謝の改善等が認められている。その結果、CNT-01 は、2020 年 6 月 19 日、厚生労働省より先駆け審査指定制度対象品目に指定された(薬生薬審発 0619 第 1 号)。現在、国内製薬企業が次相試験の準備をしている。

5. 予後

これまで診断された患者の予後は厳しい。336 例中、58 例が既に死亡している。死亡例のほとんどは心臓死或いは突然死である。透析合併 TGCV 例では、複合心血管イベントの発症が1年間で 60%に及ぶこと、また第2世代薬剤溶出性ステントを用いた冠動脈インターベンション術後のステント内再狭窄率が高いことが報告されている。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
336 名(内、死亡 58 名) 令和2年 12 月 24 日、現在
2. 発病の機構
不明
3. 効果的な治療方法
未確立
4. 長期の療養
必要
5. 診断基準
あり
6. 重症度分類
あり。添付の重症度分類を用いて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「中性脂肪蓄積心筋血管症の診療体制の構築」
研究代表者 大阪大学循環器内科(施設名) 助教(役職) 平野賢一(氏名)

上記の情報は、以下をとりまとめたものです。ご不明な点ございましたらご連絡ください。

- 1)文献、
- 2)私共、政策研究事業研究班で決定、或いは調査した内容、
- 3)TGCV 患者会からの情報

<診断基準>

中性脂肪蓄積心筋血管症の診断基準

A 症状ならびに B 検査所見

厚生労働省難治性疾患政策研究事業 中性脂肪蓄積心筋血管症研究班

中性脂肪蓄積心筋血管症 (TGCV) 診断基準 2020 年度版

2020 年 6 月 23 日

必須項目: 以下のいずれか一つを満たすこと

1. 心筋 BMIPP シンチグラフィにおける脂肪酸代謝障害(洗い出し率 10%未満)
2. 心筋生体組織診断(生検)における心筋細胞内脂肪蓄積(1)
3. 心臓 CT、MR スペクトロスコピーにおける心筋脂肪蓄積

大項目:

1. 左室駆出率 40%未満
 2. びまん性冠動脈硬化(2)
 3. 典型的 Jordans 異常(3)
-

確定診断 (definite): 必須項目と大項目それぞれを少なくとも1個満たす場合。

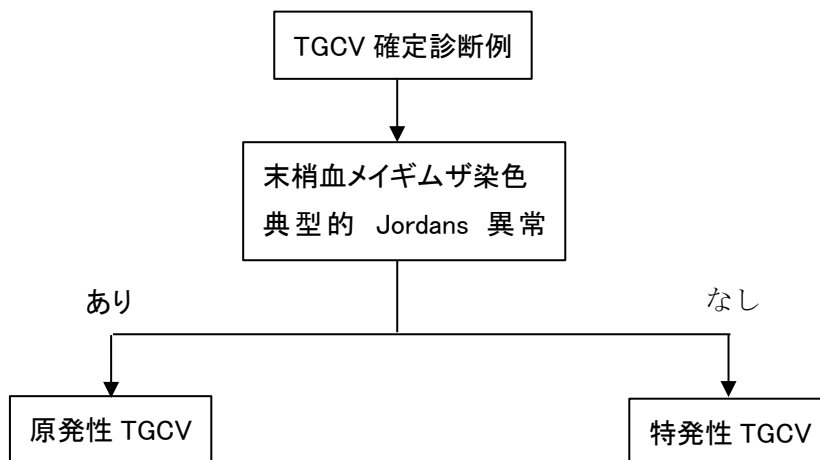
疑診 (probable): 必須項目を1つでも満たす場合

参考所見: 糖尿病、血液透析(4)

脚注

- (1) 組織内の脂肪蓄積はパラフィン切片ではなく、凍結切片やオスミウム処理で脂質の溶出を防止する必要がある。判定困難な場合は、TGCV 研究班で解析すること可能である。
- (2) 有意狭窄の有無は考慮しない。
- (3) 末梢血スメア標本のメイギムザ染色等により顆粒球のほとんどすべてに明瞭な空胞が存在する。スメア標本や写真の送付で、TGCV 研究班で判断することも可能である。
- (4) 参考所見: 研究班のこれまでの剖検心解析、小規模コホート研究から因果関係は不明だが、糖尿病例、透析例に一定の頻度で TGCV 患者が存在することが明らかになっている。
- (5) BMIPP 心筋シンチグラフィ、心臓 CT、心臓 MRS の撮像プロトコールが必要な場合は、研究班に連絡してください。
- (6) 原発性 TGCV/特発性 TGCV の分類アルゴリズムは別添をご参照ください。
- (7) 診断困難例については、研究班に連絡してください。
- (8) 研究班連絡先: 〒565-0874 吹田市古江台 6-2-3 理化学研究所大阪キャンパス内
大阪大学 CNT(平野賢一)研究室、中性脂肪研究センター
TEL/FAX: +06-6872-8215, E-mail: tgrc@cnt-osaka.com

TGCV 確定診断例 (Definite TGCV) の分類アルゴリズム



典型的 Jordans 異常:

末梢血スミア標本のメイギムザ染色等により顆粒球のほとんどすべて(90%以上)に大きさ 1 μm 以上の明瞭な空胞が複数個存在する。スミア標本や写真の送付で、TGCV 研究班で判断することも可能である。

C 鑑別診断

1. 心不全・冠動脈疾患を呈する循環器疾患

肥大型心筋症、拡張型心筋症、拡張相肥大型心筋症、不整脈源性右室心筋症。

以下の心筋疾患等、特に蓄積性代謝疾患との鑑別が必要である。

- ①アルコール性心疾患、②神経・筋疾患に伴う心筋疾患、③栄養性心疾患、④代謝性疾患に伴う心筋疾患 (Fabry 病、Pompe 病、Danon 病、ミトコンドリア病、CD36 欠損症など) ⑤カルニチン欠乏症 (薬剤性或いは透析関連) ⑥糖尿病性心筋症、⑦心外膜脂肪の蓄積

2. Jordans 異常を呈する他の疾患

Neutral lipid storage disease with ichthyosis (NLSD-I)

カルニチンパルミトイルアシルトランスフェラーゼ欠損症

Neutral lipid storage disease with myopathy (NLSD-M)

D 遺伝学的検査

上述の如く、ほとんど症例で遺伝的原因は不明である。原発性 TGCV の場合は、典型的 Jordans 異常が必発であり、遺伝子解析を必要としない。

<診断のカテゴリー>

Definite: 必須項目のうち1項目以上+大項目のうち1項目以上を満たすもの

Probable: 必須項目のうち1項目以上を満たすもの

<重症度分類>

以下の重症度分類を用いて中等症以上を対象とする。

TGCV重症度分類	
中等症以上を助成の対象とする	
軽症	TGCVが確認される、またはTGCVを疑わせる検査所見があるが、明らかな臓器機能障害を認めない。
中等症	TGCVによる症状または臓器機能障害を認める。
重症	以下のいずれかを満たすもの 1. TGCVを原因とする入院歴がある。 2. 原発性TGCVである。

臓器機能障害：心不全、心筋症、不整脈、冠動脈病変、その他の血管病変、糖尿病、慢性腎不全、骨格筋障害

<対象となる者の割合>

上記<重症度分類>を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)は90%である。

※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。

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

■ 必須項目

質問	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当, 非該当	備考
1 発病の機構が明らかでない (「指定難病の要件について」の2ページ参照)	原因が不明又は病態が未解明な疾病である(原因遺伝子などが判明している場合であっても病態の解明が不十分な場合は左記に該当するものとする)。	該当	
	『外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって疾病が発症することが明確であり、当該要因を回避・予防することにより発症させないことが可能』ではない。	該当	
	ウイルス等の感染が原因となつて発症する疾病ではない。 ※ただし、ウイルス等の感染が契機となつて発症するものであって、一般的に知られた感染症状と異なる発症形態を示し、症状が出現する機序が未解明なものなどについては、個別に検討を行う	該当	
	何らかの疾病(原疾患)によって引き起こされることが明らかでない二次性の疾病ではない。	該当	
2 他の施策体系が樹立されていない (「指定難病の要件について」の3～6ページ参照)	厚生労働省において難病法以外の法律等を基に調査研究等の施策が講じられている疾病(がんや精神疾患、感染症、アレルギー疾患などがこれに当たる)ではない。 ※ただし、横断的に疾病の症状や病態の一部に着目した施策が体系的に講じられていたとしても、疾病を単位とした施策が講じられていない場合は、他の施策体系が樹立しているものとして一律には取り扱わず、個別に検討する。(例えば、小児慢性特定疾病対策の対象疾病は、小児期に限って施策が行われており、疾病を単位として、その患者の一生について施策が行われているものではないことから、他の施策体系が樹立しているものとして一律に取り扱うことは行わず、個別に検討する。)	該当	
3 治療方法が確立していない (「指定難病の要件について」の7ページ参照)	以下のいずれかの場合に該当するものを対象とする。 ①治療方法が全くない。 ②対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあるが、根治のための治療方法はない。 ③一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、継続的な治療が必要である。 ※治療を終了することが可能となる標準的な治療方法が存在する場合には、該当しないものとするが、臓器移植を含む移植医療については、機会が限定的であることから現時点では根治のための治療方法には含まないこととする。	該当	
4 長期の療養を必要とする (「指定難病の要件について」の8～9ページ参照)	疾病に起因する症状が長期にわたって継続する場合であり、基本的には発症してから治癒することなく生涯にわたり症状が持続又は潜在する	該当	
	『ある一定の期間のみ症状が出現し、その期間が終了した後は症状が出現しないもの(急性疾患等)』ではない	該当	
	『症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない疾病』ではない	該当	
5 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない (「指定難病の要件について」の10ページ参照)	「一定の人数」として規定している「おおむね人口の千分の一(0.1%)程度に相当する数」に達しない。 ※指定難病検討委員会で議論を行う時点で入手可能な直近の情報に基づいて計算する。 本邦の人口は約1.27億人、その0.1%は約12.7万人(「人口推計」平成29年12月確定値)(総務省統計局)から 当面の間は、0.15%未満を目安とすることとし、具体的には患者数が18万人(0.142%)未満であった場合には「0.1%程度以下」に該当するものとする	該当	患者数の推計に用いた疫学調査等の方法を下記に記載 政策事業研究班による調査
6 客観的な診断基準(又はそれに準ずるもの)が確立している (「指定難病の要件について」の11～12ページ参照)	①血液等の検体検査、画像検査、遺伝子解析検査、生理学的検査、病理検査等の結果とともに、視診、聴診、打診、触診等の理学的所見も、客観的な指標である。 ②「一定の基準」とは、以下に該当するものとする。 i. 関連学会等(国際的な専門家の会を含む。)による承認を受けた基準や、すでに国際的に使用されている基準等、専門家間で一定の合意が得られているもの。 ii. i.には該当しないものの、専門家間で一定の共通認識があり、客観的な指標により診断されることが明らかなるもので、i.の合意を得ることを目指しているなどi.に相当すると認められるもの。	該当	
7 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている	-	該当	学会名: 日本心臓核医学会、British Cardiovascular Societyの公式雑誌に掲載 承認日: それぞれ2020年8月、同年10月

診断基準の検討に当たっては、以下の事項に留意する		該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1	必要な検査を列挙し、満たすべき検査値などについても具体的に記載すること。	該当	
2	複数の検査や症状の組合せを必要とする場合は、一義的な解釈となるようにすること。	該当	
3	診断基準の中に不全型、疑い例等が含まれる場合については、それぞれの定義を明確にし、医学的に治療を開始することが妥当と判断されるものが認定されるようにすること。	該当	

重症度分類等の検討に当たっては、以下の事項に留意する		該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1	「日常生活又は社会生活に支障がある者」という考え方を、疾病の特性に応じて、医学的な観点から反映させて定めること。	該当	
2	治癒することが見込まれないが、継続的な治療により症状の改善が期待できる疾病については、その治療方法や治療効果を勘案して、重症度を設定すること。	該当	
3	疾病ごとに作成されている重症度分類等がある場合は、原則として当該分類等を用いること。	該当	
4 疾病ごとに作成されている重症度分類等では日常生活若しくは社会生活への支障の程度が明らかでない場合、又は、重症度分類等がない場合は、以下のような対応を検討する。	臓器領域等ごとに作成されている重症度分類等を、疾病の特性に応じて用いる。	非該当	
	段階的な重症度分類等の定めはないが、診断基準自体が概ね日常生活又は社会生活への支障の程度を表しているような疾病については、当該診断基準を重症度分類等として用いる。	非該当	

■ 参考項目

質問	該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1 これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	該当	
2 ICD10(もしくは11)またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード	/	ORPHA code: 565612
3 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	非該当	
4 指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか	非該当	
5 本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	非該当	
6 小児慢性特定疾病に指定されているか	非該当	
7 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計	/	
8 医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特種な検査が含まれるか(もしあれば、検査名をご記載下さい)	非該当	

不整脈源性右室心筋症

○ 概要

1. 概要

不整脈源性右室心筋症(Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy)は、右室優位の心拡大と心機能低下、右室起源の重症心室性不整脈を特徴とし、病理学的には主に右室自由壁における脂肪浸潤と心筋細胞の脱落ならびに線維化を認める心筋疾患である。

2. 原因

不整脈源性右室心筋症の約 2-3 割が遺伝性であると考えられており、Desmoplakin や Plalpglobin などをコードする遺伝子異常が知られている。また、原因遺伝子座として、14q23-q24 (ARVD1)、1q42-q43 (ARVD2)、2q32 (ARVD3)などが報告されている。一方で、孤発例も少なからず認められる。

3. 症状

自覚症状としては、めまい、動悸、失神発作が多く、運動や興奮により生じやすいことが知られている。突然死で発症する症例も知られている。その他、共通、息切れ、浮腫などが認められることがある。他覚所見としては、通常目立ったものはないが、右室全体に病変が及ぶと浮腫・肝腫大・頸静脈拡張など右心不全症状が認められるが、頻度は低い。聴診では、右室由来のIV音、三尖弁逆流による収縮期雑音などが聴取されることがある。

4. 治療法

不整脈と心不全に対する治療をおこなう。持続性心室頻拍や心室細動など不整脈に対する治療は、β遮断薬やⅢ群抗不整脈薬(アミオダロン、ソタロール)などの薬物療法や植え込み型除細動器(ICD)、カテーテルアブレーションが考慮される。特に、左心機能低下例、心停止蘇生例、心室頻拍の既往、右心不全徴候のある例に対しては、ICD 植え込みが適応となる。慢性心不全症状に対しては、抗心不全薬物療法がなされるが、内科的治療に反応しない場合には、心臓移植の適応となる。

5. 予後

若年者の突然死の原因として頻度が高いことが知られている。重症例は有効な治療法がなく予後は極めて不良である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 24,000 人(人口 5000 人に 1 人という欧米のデータからの推計)

2. 発病の機構

不明(一部は遺伝子異常との関連が示唆されている。)

3. 効果的な治療方法

未確立(根治療法はなく、対症療法のみである)

4. 長期の療養
必要(進行性である)
5. 診断基準
あり(International Task Force による診断基準、2010 年)
6. 重症度分類
不整脈源性右室心筋症の重症度分類を用いて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 「特発性心筋症に関する調査研究」

研究代表者 九州大学大学院医学研究院 循環器内科学 教授 筒井裕之

<診断基準>

International Task Force による診断基準(2010年)

1. びまん性および局所性の機能異常・形態異常

大項目

2D 心エコー

- ・限局性の右室壁運動消失、奇異性壁運動、心室瘤
- ・かつ以下のいずれかを認める(拡張終末期)
 - 胸骨左縁長軸像による右室流出路径 $\geq 32\text{mm}$ (体表面積補正で $\geq 19\text{mm}/\text{m}^2$)
 - 胸骨左縁短軸像による右室流出路径 $\geq 36\text{mm}$ (体表面積補正で $\geq 21\text{mm}/\text{m}^2$)
 - 右室面積変化率 $\leq 33\%$

MRI

- ・限局性の右室壁運動消失、奇異性壁運動、非同期右室収縮
- ・かつ以下のいずれかを認める
 - 右室収縮末期容積/体表面積比 $\geq 110\text{mL}/\text{m}^2$ (男性)、 $\geq 100\text{mL}/\text{m}^2$ (女性)
 - 右室駆出率 $\leq 40\%$

右室造影

- ・限局性の右室壁運動消失、奇異性壁運動、心室瘤

小項目

2D 心エコー

- ・限局性の右室壁運動消失、奇異性壁運動
- ・かつ以下のいずれかを認める
 - 胸骨左縁長軸像による右室流出路径 $\geq 29\text{mm}$ 、 $< 32\text{mm}$ (体表面積補正で $\geq 16\text{mm}/\text{m}^2$ 、 $< 19\text{mm}/\text{m}^2$)
 - 胸骨左縁短軸像による右室流出路径 $\geq 32\text{mm}$ 、 $< 36\text{mm}$ (体表面積補正で $\geq 18\text{mm}/\text{m}^2$ 、 $< 21\text{mm}/\text{m}^2$)
 - 右室面積変化率 $> 33\%$ 、 $\leq 40\%$

MRI

- ・限局性の右室壁運動消失、奇異性壁運動、非同期右室収縮
- ・かつ以下のいずれかを認める
 - 右室収縮末期容積/体表面積比 $\geq 100\text{mL}/\text{m}^2$ 、 $< 110\text{mL}/\text{m}^2$ (男性)、 $\geq 90\text{mL}/\text{m}^2$ 、 $< 100\text{mL}/\text{m}^2$ (女性)
 - 右室駆出率 $> 40\%$ 、 $\leq 45\%$

2. 組織所見

大項目

- ・右室自由壁から採取された心筋生検標本で線維化組織への置換を伴い(脂肪置換の有無は問わず)、形態計測解析で残存心筋が 60% 未満(あるいは定性的に推定 50% 未満)

小項目

- ・右室自由壁から採取された心筋生検標本で線維化組織への置換を伴い(脂肪置換の有無は問わず)、形態計測解析で残存心筋が 60~75%(あるいは定性的に推定 50~65%)

3. 再分極異常

大項目

・右側前胸部誘導(V1、V2 および V3 誘導)もしくはそれを越える誘導での陰性 T 波(ただし 14 歳以上で、QRS120msec 以上の右脚ブロックが存在しないこと)

小項目

・右側前胸部誘導(V1 および V2 誘導)での陰性 T 波(ただし 14 歳以上で、完全右脚ブロックが存在しないこと)、もしくは V4、V5 もしくは V6 誘導での陰性 T 波

・V1、V2、V3 および V4 誘導での陰性 T 波(ただし 14 歳以上で、完全右脚ブロックが存在する場合)

4. 脱分極異常および伝導障害

大項目

右側前胸部誘導(V1-V3 誘導)のイプシロン(ϵ 波(QRS 波終末と T 波の立ち上がりまでの再現性のある低電位波形)

小項目

・体表面心電図 QRS 幅が 110 msec を超えることなく、加算平均心電図の心室遅延電位陽性基準の3つ診断基準のうち1つが陽性

・Filtered QRS duration (f-QRS) ≥ 114 ms

・Low amplitude signal under 40 $\cdot V$ (LAS40) < 38 ms

・Root-mean-square voltage of terminal 40 ms (RMS40) $\leq 20 \cdot V$

・V1、V2 もしくは V3 における S 波谷点から R' を含む QRS の終末までの終末伝播時間 ≥ 55 ms (V1、V2 もしくは V3 における S 波谷点から R' を含む QRS(ただし、完全右脚ブロックが存在しないこと)

5. 不整脈

大項目

・左脚ブロック型かつ上方軸(II、III、aVf 誘導で陰性 QRS、aVL における陽性の QRS)の非持続性もしくは持続性心室頻拍

小項目

・左脚ブロック型で下方軸の右室流出路起源タイプもしくは(II、III、aVf 誘導で陽性 QRS、aVL で陰性 QRS)ないし不定軸の非持続性もしくは持続性心室頻拍

・ホルター心電図で 24 時間の心室期外収縮 > 500

6. 家族歴

大項目

・本診断基準を満たす不整脈源性右室心筋症と診断された一等親血縁者 * 1

・剖検あるいは外科手術によって不整脈源性右室心筋症と診断された一等親血縁者

・不整脈源性右室心筋症に関連ないし関連すると思われる遺伝子変異が認められた場合

小項目

・本診断基準を満たすことのできない不整脈源性右室心筋症を疑う一等親血縁者

・35 歳未満で不整脈源性右室心筋症を疑う突然死の一等親血縁者

・病理学的ないし本診断基準により不整脈源性右室心筋症と診断された二等親血縁者 * 2

確定診断:大項目 2 つ、あるいは大項目 1 つおよび小項目 2 つ、あるいは異なるカテゴリーからの小項目 4 つ

境界型:大項目 1 つおよび小項目 1 つ、あるいは異なるカテゴリーからの小項目 3 つ

可能性あり:大項目 1 つあるいは異なるカテゴリーからの小項目 2 つ

* 1 一等親血縁者: 遺伝学的に自分と 1/2 の遺伝子を共有している関係(親、子、兄弟、姉妹)

* 2 二等親血縁者: 遺伝学的に自分と 1/4 の遺伝子を共有している関係(おば、おじ、祖父母、孫、姪、甥、片親の異なる同胞)

<重症度分類>

不整脈源性右室心筋症重症度分類を用いて中等症以上を対象とする。

重症度分類	活動度制限 ¹⁾	不整脈	心不全や不整脈治療のための入院歴(過去1年間)	BNP (pg/mL) NTProBNP (pg/mL) ¹⁾	判定基準
軽症	なし (NYHA I)	なし または 散発する心室または心房期外収縮	なし	<100 <400	中等症の基準をみたまない
中等症	軽度 (NYHA II)	非持続性心室頻拍 ²⁾ または心房細動など 上室性頻脈性不整脈	1回	100-499 400-1999	NYHA II度であり、かつ不整脈・入院歴・BNPの項目のいずれかをみたま
重症	中等度～重度 (NYHA III～IV)	持続性心室頻拍 または心室細動	2回以上	≥500 ≥2000	4項目のいずれかをみたま
最重症	重度 (NYHA IV)		2回以上 または持続静注、補助人工心臓、心臓移植適応のいずれか		2項目のすべてをみたま

注釈

1) 活動度制限と BNP 値の判定は患者の状態が安定しているときに行う

2) 非持続性心室頻拍: 3 連発以上で持続が 30 秒未満のもの

<対象となる者の割合>

上記<重症度分類>を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)は根拠となるデータがなく不明である。

※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。

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

■ 必須項目

質問	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当, 非該当	備考
1 発病の機構が明らかでない (「指定難病の要件について」の2ページ参照)	原因が不明又は病態が未解明な疾病である(原因遺伝子などが判明している場合であっても病態の解明が不十分な場合は左記に該当するものとする)。	該当	
	『外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって疾病が発症することが明確であり、当該要因を回避・予防することにより発症させないことが可能』ではない。	該当	
	ウイルス等の感染が原因となつて発症する疾病ではない。 ※ただし、ウイルス等の感染が契機となつて発症するものであって、一般的に知られた感染症状と異なる発症形態を示し、症状が出現する機序が未解明なものなどについては、個別に検討を行う	該当	
	何らかの疾病(原疾患)によって引き起こされることが明らかでない二次性の疾病ではない。	該当	
2 他の施策体系が樹立されていない (「指定難病の要件について」の3～6ページ参照)	厚生労働省において難病法以外の法律等を基に調査研究等の施策が講じられている疾病(がんや精神疾患、感染症、アレルギー疾患などがこれに当たる)ではない。 ※ただし、横断的に疾病の症状や病態の一部に着目した施策が体系的に講じられていたとしても、疾病を単位とした施策が講じられていない場合は、他の施策体系が樹立しているものとして一律には取り扱わず、個別に検討する。(例えば、小児慢性特定疾病対策の対象疾病は、小児期に限って施策が行われており、疾病を単位として、その患者の一生について施策が行われているものではないことから、他の施策体系が樹立しているものとして一律に取り扱うことは行わず、個別に検討する。)	該当	
3 治療方法が確立していない (「指定難病の要件について」の7ページ参照)	以下のいずれかの場合に該当するものを対象とする。 ①治療方法が全くない。 ②対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあるが、根治のための治療方法はない。 ③一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、継続的な治療が必要である。 ※治療を終了することが可能となる標準的な治療方法が存在する場合には、該当しないものとするが、臓器移植を含む移植医療については、機会が限定的であることから現時点では根治のための治療方法には含めないこととする。	該当	
4 長期の療養を必要とする (「指定難病の要件について」の8～9ページ参照)	疾病に起因する症状が長期にわたって継続する場合であり、基本的には発症してから治癒することなく生涯にわたり症状が持続又は潜在する	該当	
	『ある一定の期間のみ症状が出現し、その期間が終了した後は症状が出現しないもの(急性疾患等)』ではない	該当	
	『症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない疾病』ではない	該当	
5 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない (「指定難病の要件について」の10ページ参照)	「一定の人数」として規定している「おおむね人口の千分の一(0.1%)程度に相当する数」に達しない。 ※指定難病検討委員会で議論を行う時点で入手可能な直近の情報に基づいて計算する。 本邦の人口は約1.27億人、その0.1%は約12.7万人(「人口推計」平成29年12月確定値)(総務省統計局)から 当面の間は、0.15%未満を目安とすることとし、具体的には患者数が18万人(0.142%)未満であった場合には「0.1%程度以下」に該当するものとする	該当	患者数の推計に用いた疫学調査等の方法を下記に記載 人口5000人に1人という欧米のデータからの推計(Circulation 113, 1634-1637 (2006))
6 客観的な診断基準(又はそれに準ずるもの)が確立している (「指定難病の要件について」の11～12ページ参照)	①血液等の検体検査、画像検査、遺伝子解析検査、生理学的検査、病理検査等の結果とともに、視診、聴診、打診、触診等の理学的所見も、客観的な指標である。 ②「一定の基準」とは、以下に該当するものとする。 i. 関連学会等(国際的な専門家の会を含む。)による承認を受けた基準や、すでに国際的に使用されている基準等、専門家間で一定の合意が得られているもの。 ii. i.には該当しないものの、専門家間で一定の共通認識があり、客観的な指標により診断されることが明らかなるもので、i.の合意を得ることを目指しているなどi.に相当すると認められるもの。	該当	
7 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている	-		学会名: International Task Force 承認日: 2010年4月

診断基準の検討に当たっては、以下の事項に留意する		該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1	必要な検査を列挙し、満たすべき検査値などについても具体的に記載すること。	該当	
2	複数の検査や症状の組合せを必要とする場合は、一義的な解釈となるようにすること。	該当	
3	診断基準の中に不全型、疑い例等が含まれる場合については、それぞれの定義を明確にし、医学的に治療を開始することが妥当と判断されるものが認定されるようにすること。	該当	

重症度分類等の検討に当たっては、以下の事項に留意する		該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1	「日常生活又は社会生活に支障がある者」という考え方を、疾病の特性に応じて、医学的な観点から反映させて定めること。	該当	
2	治癒することが見込まれないが、継続的な治療により症状の改善が期待できる疾病については、その治療方法や治療効果を勘案して、重症度を設定すること。	該当	
3	疾病ごとに作成されている重症度分類等がある場合は、原則として当該分類等を用いること。	非該当	
4 疾病ごとに作成されている重症度分類等では日常生活若しくは社会生活への支障の程度が明らかでない場合、又は、重症度分類等がない場合は、以下のような対応を検討する。	臓器領域等ごとに作成されている重症度分類等を、疾病の特性に応じて用いる。	非該当	
	段階的な重症度分類等の定めはないが、診断基準自体が概ね日常生活又は社会生活への支障の程度を表しているような疾病については、当該診断基準を重症度分類等として用いる。	非該当	

■ 参考項目

質問	該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1 これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	該当	
2 ICD10(もしくは11)またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード	/	
3 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	非該当	
4 指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか	非該当	
5 本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	該当	
6 小児慢性特定疾病に指定されているか	該当	
7 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計	/	
8 医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特種な検査が含まれるか(もしあれば、検査名をご記載下さい)	非該当	

グルコース-6-リン酸脱水素酵素(G6PD)欠乏症

○ 概要

1. 概要

日本における赤血球酵素異常症で最も頻度が高く、先天性溶血性貧血の約7～8%を占める。保因者女性が熱帯熱マラリアに対する抵抗性を獲得するため、東南・南・西アジア、地中海沿岸、アフリカ、中南米などでは保因者の割合が高く、近年日本で診断される例の半数以上は母が上記地域出身のケースである。

2. 原因

本症はX染色体劣性遺伝性疾患であり、赤血球G6PD活性低下により赤血球内の抗酸化物質であるグルタチオンの還元反応が障害され、赤血球内蛋白質や脂質の過酸化を生じて、赤血球寿命が短縮する。X染色体ランダム不活性化により、ヘテロ接合体女性例の10%はヘミ接合体男性例と同様の臨床症状を示す。

3. 症状

慢性溶血性貧血および過労・感染・薬剤・ソラマメ摂取により急性溶血性貧血を呈する。原因薬剤として最近では、がん化学療法用尿酸分解酵素製剤であるRasburicase、進行期がん患者に対して大量投与されるビタミンCによる急性溶血発作が多い。パルボウイルスB19感染による急性赤芽球癆により、著明なHb低下を来し、発症する場合がある。

4. 治療法

慢性溶血性貧血例に対する赤血球輸血、急性溶血発作例に対する輸液・輸血療法などの対症療法が主体である。脾摘術の効果についてはエビデンスに乏しい。

5. 予後

急性溶血発作を反復する例では遊離ヘモグロビンによる腎機能障害が問題になることがある。慢性溶血性貧血を放置すると肝脾腫、発育遅滞、骨の変形など高度な慢性消耗状態となるので、適切な赤血球輸血、除鉄療法の実施が必要になる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約400人

2. 発病の機構

不明(遺伝子変異が関与している)

3. 効果的な治療方法

未確立

4. 長期の療養

必要(根治療法がないため)

5. 診断基準

あり(研究班作成の診断基準)

6. 重症度分類

治療で継続的に補充療法、除鉄剤の投与を行っている場合又は造血幹細胞移植を実施する場合を対象とする。

○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業「特発性造血障害に関する調査研究班」

研究代表者 三谷絹子(獨協医科大学・教授)

日本小児血液・がん学会

理事長 大賀正一(九州大学・教授)

難治性疾患政策研究事業「先天性骨髄不全症研究班」

研究代表者 伊藤悦朗(弘前大学・教授)

研究分担者 菅野 仁(東京女子医科大学・教授)

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

グルコース-6-リン酸脱水素酵素(G6PD)異常症の診断基準

A 症状

1. 慢性溶血性貧血の一般症状: 貧血、黄疸、脾腫、胆石症
2. 新生児黄疸の遷延・増強
3. 急性溶血発作: 薬剤、感染、ソラマメ摂取によって誘発され、貧血と黄疸が出現する

B 検査所見

1. 溶血性貧血所見(Hb 低下、網赤血球増加、間接ビリルビン増加、ハプトグロビン低下)
2. 直接抗グロブリン試験陰性
3. 赤血球 G6PD 活性の低下

C 鑑別診断

自己免疫性溶血性貧血、発作性夜間ヘモグロビン尿症、赤血球膜異常症、不安定ヘモグロビン症、他の赤血球酵素異常症、先天性赤血球形成異常性貧血(CDA)

D 遺伝学的検査

1. G6PD 遺伝子の変異を同定する

<診断のカテゴリー>

Definite: Aの3項目のうちの1項目以上+Bのうち3項目を満たしCの鑑別すべき疾患を除外し、Dを満たすもの

Probable: Aの3項目のうちの1項目以上+Bのうち3項目を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの

Possible: Bのうち2項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの

<重症度分類>

以下の条件でいずれかを満たす症例を重症とする。

1)慢性溶血性貧血の治療で継続的に、もしくは急性増悪時に補充療法を行っている場合

<対象となる者の割合>

上記<重症度分類>を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)は 50%である。

※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。

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

■ 必須項目

質問	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当, 非該当	備考
1 発病の機構が明らかでない (「指定難病の要件について」の2ページ参照)	原因が不明又は病態が未解明な疾病である(原因遺伝子などが判明している場合であっても病態の解明が不十分な場合は左記に該当するものとする)。	該当	
	『外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって疾病が発症することが明確であり、当該要因を回避・予防することにより発症させないことが可能』ではない。	該当	
	ウイルス等の感染が原因となって発症する疾病ではない。 ※ただし、ウイルス等の感染が契機となって発症するものであって、一般的に知られた感染症状と異なる発症形態を示し、症状が出現する機序が未解明なものなどについては、個別に検討を行う	該当	
	何らかの疾病(原疾患)によって引き起こされることが明らかでない二次性の疾病ではない。	該当	
2 他の施策体系が樹立されていない (「指定難病の要件について」の3～6ページ参照)	厚生労働省において難病法以外の法律等を基に調査研究等の施策が講じられている疾病(がんや精神疾患、感染症、アレルギー疾患などがこれに当たる)ではない。 ※ただし、横断的に疾病の症状や病態の一部に着目した施策が体系的に講じられていたとしても、疾病を単位とした施策が講じられていない場合は、他の施策体系が樹立しているものとして一律には取り扱わず、個別に検討する。(例えば、小児慢性特定疾病対策の対象疾病は、小児期に限って施策が行われており、疾病を単位として、その患者の一生について施策が行われているものではないことから、他の施策体系が樹立しているものとして一律に取り扱うことは行わず、個別に検討する。)	該当	
3 治療方法が確立していない (「指定難病の要件について」の7ページ参照)	以下のいずれかの場合に該当するものを対象とする。 ①治療方法が全くない。 ②対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあるが、根治のための治療方法はない。 ③一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、継続的な治療が必要である。 ※治療を終了することが可能となる標準的な治療方法が存在する場合には、該当しないものとするが、臓器移植を含む移植医療については、機会が限定的であることから現時点では根治のための治療方法には含めないこととする。	該当	
4 長期の療養を必要とする (「指定難病の要件について」の8～9ページ参照)	疾病に起因する症状が長期にわたって継続する場合であり、基本的には発症してから治癒することなく生涯にわたり症状が持続又は潜在する	該当	
	『ある一定の期間のみ症状が出現し、その期間が終了した後は症状が出現しないもの(急性疾患等)』ではない	該当	
	『症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない疾病』ではない	該当	
5 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない (「指定難病の要件について」の10ページ参照)	「一定の人数」として規定している「おおむね人口の千分の一(0.1%)程度に相当する数」に達しない。 ※指定難病検討委員会で議論を行う時点で入手可能な直近の情報に基づいて計算する。 本邦の人口は約1.27億人、その0.1%は約12.7万人(「人口推計」平成29年12月確定値)(総務省統計局)から 当面の間は、0.15%未満を目安とすることとし、具体的には患者数が18万人(0.142%)未満であった場合には「0.1%程度以下」に該当するものとする	該当	患者数の推計に用いた疫学調査等の方法を下記に記載 1) 大野良之: 特定疾患治療研究事業未対象疾患の疫学像を把握するための調査研究班、平成11年度研究業績集 最終報告書、平成12年3月発行、2) 小児慢性特定疾病情報センター、3) 先天性骨髄不全研究班研究
6 客観的な診断基準(又はそれに準ずるもの)が確立している (「指定難病の要件について」の11～12ページ参照)	①血液等の検体検査、画像検査、遺伝子解析検査、生理学的検査、病理検査等の結果とともに、視診、聴診、打診、触診等の理学的所見も、客観的な指標である。 ②「一定の基準」とは、以下に該当するものとする。 i. 関連学会等(国際的な専門家の会を含む。)による承認を受けた基準や、すでに国際的に使用されている基準等、専門家間で一定の合意が得られているもの。 ii. iには該当しないものの、専門家間で一定の共通認識があり、客観的な指標により診断されることが明らかなるもので、iの合意を得ることを目指しているなどに相当すると認められるもの。	該当	
7 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている	-	該当	先天性骨髄不全研究班(令和2年、12月)、日本小児血液がん学会、特発性造血障害調査研究班においては検討中

診断基準の検討に当たっては、以下の事項に留意する	該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1 必要な検査を列挙し、満たすべき検査値などについても具体的に記載すること。	該当	
2 複数の検査や症状の組合せを必要とする場合は、一義的な解釈となるようにすること。	該当	
3 診断基準の中に不全型、疑い例等が含まれる場合については、それぞれの定義を明確にし、医学的に治療を開始することが妥当と判断されるものが認定されるようにすること。	該当	

重症度分類等の検討に当たっては、以下の事項に留意する	該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)	
1 「日常生活又は社会生活に支障がある者」という考え方を、疾病の特性に応じて、医学的な観点から反映させて定めること。	該当		
2 治癒することが見込まれないが、継続的な治療により症状の改善が期待できる疾病については、その治療方法や治療効果を勘案して、重症度を設定すること。	該当		
3 疾病ごとに作成されている重症度分類等がある場合は、原則として当該分類等を用いること。	該当		
4 疾病ごとに作成されている重症度分類等では日常生活若しくは社会生活への支障の程度が明らかでない場合、又は、重症度分類等がない場合は、以下のような対応を検討する。	臓器領域等ごとに作成されている重症度分類等を、疾病の特性に応じて用いる。	該当	
	段階的な重症度分類等の定めはないが、診断基準自体が概ね日常生活又は社会生活への支障の程度を表しているような疾病については、当該診断基準を重症度分類等として用いる。	該当	

■ 参考項目

質問	該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1 これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	該当	平成29、30年度に検討された。
2 ICD10(もしくは11) またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード	/	グルコース-6-リン酸脱水素酵素欠損による貧血D55.0
3 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	該当	後天性溶血性貧血に含まれる自己免疫性溶血性貧血、発作性夜間ヘモグロビン尿症は既に指定難病となっている。
4 指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか	該当	遺伝性球状赤血球症D580、遺伝性楕円赤血球症D581、その他のグルタチオン代謝障害による貧血D55.1、ヌクレオチド代謝障害による貧血D55.3、酵素障害によるその他の貧血D55.8
5 本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	非該当	
6 小児慢性特定疾病に指定されているか	該当	
7 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計	/	
8 医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特殊な検査が含まれるか(もしあれば、検査名をご記載下さい)	該当	赤血球酵素活性測定、赤血球還元型グルタチオン濃度測定、溶血性貧血関連遺伝子パネルを用いた網羅的遺伝子検査

口唇赤血球症(脱水型遺伝性有口赤血球症)

○ 概要

1. 概要

遺伝性有口赤血球症(hereditary stomatocytosis; HS t)は、脱水型(Dehydrated hereditary stomatocytosis; DHSt)、水分過剰型(overhydrated hereditary stomatocytosis; OHSt)、クリオハイドロサイトーシス(cryohydrocytosis; CHC)の三つのサブタイプに大別されるが、最も頻度の高い DHSt は別名、遺伝性乾燥赤血球症(hereditary xerocytosis; Hx)と呼ばれ、赤血球膜陽イオンチャンネル遺伝子の活性化変異により溶血性貧血を発症する。2013 年に原因遺伝子が明らかになり、遺伝子検査による確定診断が可能になったことで、現在我が国で遺伝性球状赤血球症(HS)に次いで多く診断される先天性溶血性貧血の病型であることが判明している。

2. 原因

本症は常染色体優性遺伝性疾患である。病因が赤血球膜の機械刺激受容性カルシウムチャンネル遺伝子(*PIEZO1*)またはカルシウム濃度依存性カルシウムチャンネル(Gardos チャンネル)遺伝子(*KCNN4*)の機能獲得型変異によることが明らかになった。赤血球浸透圧抵抗の増大で疑い、*PIEZO1*あるいは*KCNN4*遺伝子変異の同定により診断する。

3. 症状

慢性溶血性貧血を呈する。貧血の重症度には幅があるが、重症例は胎児腹水、胎児水腫で発症する。*PIEZO1* 遺伝子変異による DHSt 症例では、赤血球輸血非依存性ヘモクロマトーシスが 20 歳代から発症し、肝・腎機能障害、糖尿病、不整脈、不妊症などが初発症状となることがある。病因未確定のまま脾臓摘出術を施行した場合に術後重篤な静脈血栓症が発症する。一方、*KCNN4* 変異例においては脾摘による溶血性貧血の改善を認めないため、本症には原因遺伝子変異の同定が極めて重要である。

4. 治療法

赤血球輸血、除鉄療法などの対症療法が主体である。重症例に対してはヘモクロマトーシス発症前に造血幹細胞移植の施行が望ましい。

5. 予後

重症例では早期から計画的な輸血が必要であるが、高度の貧血を放置すると肝脾腫、発育遅滞、骨の変形など高度な慢性消耗状態となる。適切な赤血球輸血、除鉄療法を実施しても QOL 低下は著しい。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 500 人

2. 発病の機構

不明(遺伝子変異が関与している)

3. 効果的な治療方法

未確立

4. 長期の療養

必要(根治療法がないため)

5. 診断基準

あり(研究班作成の診断基準)

6. 重症度分類

治療で継続的に補充療法、除鉄剤の投与を行っている場合又は造血幹細胞移植を実施する場合を対象とする。

○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業 「特発性造血障害に関する調査研究班」

研究代表者 三谷絹子(獨協医科大学・教授)

日本小児血液・がん学会

理事長 大賀正一(九州大学・教授)

難治性疾患政策研究事業 「先天性骨髄不全症研究班」

研究代表者 伊藤悦朗(弘前大学・教授)

研究分担者 菅野仁(東京女子医科大学・教授)

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

口唇赤血球症(脱水型遺伝性有口赤血球症の診断基準)

A 症状

1. 慢性溶血性貧血の一般症状: 貧血、黄疸、脾腫、胆石症
2. 胎児腹水・胎児水腫
3. ヘモクロマトーシス

B 検査所見

1. 溶血性貧血所見(Hb 低下、網赤血球増加、間接ビリルビン増加、ハプトグロビン低下)
2. 直接抗グロブリン試験陰性
3. 有口赤血球、標的赤血球の出現
4. 赤血球浸透圧抵抗性の増大

C 鑑別診断

自己免疫性溶血性貧血、発作性夜間ヘモグロビン尿症、赤血球膜異常症、不安定ヘモグロビン症、他の赤血球酵素異常症、先天性赤血球形成異常性貧血(CDA)

D 遺伝学的検査

1. *PIEZO1* または *KCNN4* 遺伝子の変異を片アレルに同定する

<診断のカテゴリー>

Definite: Aのうち2項目以上+Bのうち3項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外し、Dを満たすもの

Probable: Aのうち1項目以上+Bのうち3項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの

Possible: Aのうち1項目以上+Bのうち2項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの

<重症度分類>

以下の条件でいずれかを満たす症例を重症とする。

- 1) 治療で継続的に補充療法、もしくは除鉄剤の投与を行っている場合
- 2) 造血幹細胞移植を実施する場合

<対象となる者の割合>

上記<重症度分類>を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)は50%である。

※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。

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

■ 必須項目

質問	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当、非該当	備考
1 発病の機構が明らかでない (「指定難病の要件について」の2ページ参照)	原因が不明又は病態が未解明な疾病である(原因遺伝子などが判明している場合であっても病態の解明が不十分な場合は左記に該当するものとする)。	該当	
	『外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって疾病が発症することが明確であり、当該要因を回避・予防することにより発症させないことが可能』ではない。	該当	
	ウイルス等の感染が原因となつて発症する疾病ではない。 ※ただし、ウイルス等の感染が契機となつて発症するものであって、一般的に知られた感染症状と異なる発症形態を示し、症状が出現する機序が未解明なものなどについては、個別に検討を行う	該当	
	何らかの疾病(原疾患)によって引き起こされることが明らかでない二次性の疾病ではない。	該当	
2 他の施策体系が樹立されていない (「指定難病の要件について」の3～6ページ参照)	厚生労働省において難病法以外の法律等を基に調査研究等の施策が講じられている疾病(がんや精神疾患、感染症、アレルギー疾患などがこれに当たる)ではない。 ※ただし、横断的に疾病の症状や病態の一部に着目した施策が体系的に講じられていたとしても、疾病を単位とした施策が講じられていない場合は、他の施策体系が樹立しているものとして一律には取り扱わず、個別に検討する。(例えば、小児慢性特定疾病対策の対象疾病は、小児期に限って施策が行われており、疾病を単位として、その患者の一生について施策が行われているものではないことから、他の施策体系が樹立しているものとして一律に取り扱うことは行わず、個別に検討する。)	該当	
3 治療方法が確立していない (「指定難病の要件について」の7ページ参照)	以下のいずれかの場合に該当するものを対象とする。 ①治療方法が全くない。 ②対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあるが、根治のための治療方法はない。 ③一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、継続的な治療が必要である。 ※治療を終了することが可能となる標準的な治療方法が存在する場合には、該当しないものとするが、臓器移植を含む移植医療については、機会が限定的であることから現時点では根治のための治療方法には含まないこととする。	該当	
4 長期の療養を必要とする (「指定難病の要件について」の8～9ページ参照)	疾病に起因する症状が長期にわたって継続する場合であり、基本的には発症してから治癒することなく生涯にわたり症状が持続又は潜在する	該当	
	『ある一定の期間のみ症状が出現し、その期間が終了した後は症状が出現しないもの(急性疾患等)』ではない	該当	
	『症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない疾病』ではない	該当	
5 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない (「指定難病の要件について」の10ページ参照)	「一定の人数」として規定している「おおむね人口の千分の一(0.1%)程度に相当する数」に達しない。 ※指定難病検討委員会で議論を行う時点で入手可能な直近の情報に基づいて計算する。 本邦の人口は約1.27億人、その0.1%は約12.7万人(「人口推計」平成29年12月確定値)(総務省統計局)から 当面の間は、0.15%未満を目安とすることとし、具体的には患者数が18万人(0.142%)未満であった場合には「0.1%程度以下」に該当するものとする	該当	患者数の推計に用いた疫学調査等の方法を下記に記載 1) 大野良之: 特定疾患治療研究事業未対象疾患の疫学像を把握するための調査研究班、平成11年度研究業績集 最終報告書、平成12年3月発行、2) 小児慢性特定疾病情報センター、3) 先天性骨髄不全研究班研究
6 客観的な診断基準(又はそれに準ずるもの)が確立している (「指定難病の要件について」の11～12ページ参照)	①血液等の検体検査、画像検査、遺伝子解析検査、生理学的検査、病理検査等の結果とともに、視診、聴診、打診、触診等の理学的所見も、客観的な指標である。 ②「一定の基準」とは、以下に該当するものとする。 i. 関連学会等(国際的な専門家の会合を含む。)による承認を受けた基準や、すでに国際的に使用されている基準等、専門家間で一定の合意が得られているもの。 ii. iには該当しないものの、専門家間で一定の共通認識があり、客観的な指標により診断されることが明らかかなもので、iの合意を得ることを目指しているなどに相当すると認められるもの。	該当	
7 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている	-	該当	先天性骨髄不全研究班(令和2年、12月)、日本小児血液がん学会、特発性造血障害調査研究班においては検討中

診断基準の検討に当たっては、以下の事項に留意する		該当、非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1	必要な検査を列挙し、満たすべき検査値などについても具体的に記載すること。	該当	
2	複数の検査や症状の組合せを必要とする場合は、一義的な解釈となるようにすること。	該当	
3	診断基準の中に不全型、疑い例等が含まれる場合については、それぞれの定義を明確にし、医学的に治療を開始することが妥当と判断されるものが認定されるようにすること。	該当	

重症度分類等の検討に当たっては、以下の事項に留意する		該当、非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1	「日常生活又は社会生活に支障がある者」という考え方を、疾病の特性に応じて、医学的な観点から反映させて定めること。	該当	
2	治癒することが見込まれないが、継続的な治療により症状の改善が期待できる疾病については、その治療方法や治療効果を勘案して、重症度を設定すること。	該当	
3	疾病ごとに作成されている重症度分類等がある場合は、原則として当該分類等を用いること。	該当	
4 疾病ごとに作成されている重症度分類等では日常生活若しくは社会生活への支障の程度が明らかでない場合、又は、重症度分類等がない場合は、以下のような対応を検討する。	臓器領域等ごとに作成されている重症度分類等を、疾病の特性に応じて用いる。	該当	
	段階的な重症度分類等の定めはないが、診断基準自体が概ね日常生活又は社会生活への支障の程度を表しているような疾病については、当該診断基準を重症度分類等として用いる。	該当	

■ 参考項目

質問	該当、非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1 これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	該当	平成29、30年度に検討された。
2 ICD10(もしくは11)またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード	/	口唇赤血球症D588
3 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	該当	後天性溶血性貧血に含まれる自己免疫性溶血性貧血、発作性夜間ヘモグロビン尿症は既に指定難病となっている。
4 指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか	該当	遺伝性球状赤血球症D580、遺伝性楕円赤血球症D581、その他のグルタチオン代謝障害による貧血D55.1、ヌクレオチド代謝障害による貧血D55.3、酵素障害によるその他の貧血D55.8
5 本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	非該当	
6 小児慢性特定疾病に指定されているか	該当	
7 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計	/	
8 医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特異な検査が含まれるか(もしあれば、検査名をご記載下さい)	該当	定量的赤血球浸透圧抵抗試験、溶血性貧血関連遺伝子パネルを用いた網羅的遺伝子検査

サラセミア

○ 概要

1. 概要

サラセミア (thalassemia) はグロビン遺伝子 (*HBA1*, *HBA2* または *HBB*) またはグロビン遺伝子の発現制御領域における変異によって、 α 鎖・ β 鎖間に合成量の不均衡が生じて発症する先天性溶血性貧血である。

2. 原因

α または β グロビン遺伝子 (*HBA1*, *HBA2* または *HBB*) またはグロビン遺伝子発現制御領域の構造変異による。ヘモグロビン鎖が赤血球内で相対的に余剰となり、ヘモグロビン単量体からヘムが遊離することで酸化ストレスが増大して赤血球膜に傷害を与えることによる。 β ヘモグロビン鎖は四量体を取りうるが、 α 鎖は四量体を構成できないため、 α 鎖が余剰となる β サラセミアのほうがより重症となる。

3. 症状

中等症以上では、新生児期の早発・遷延性黄疸、慢性溶血性貧血、黄疸、胆石、脾腫などで気付かれる。軽症例では健診等でヘモグロビン濃度の軽度低下、赤血球数増加および平均赤血球容積 (MCV) の低下により気が付かれる。過労、感染症や薬剤服用を契機に貧血が顕性化することがある。 β 鎖グロビン遺伝子 (*HBB*) の両アレル変異を有する中等症サラセミアは日本人にはまれだが溶血が顕著で脾摘術が行われる。同遺伝子の片アレル変異を有する日本人軽症サラセミアの約 10% も dominant β thalassemia と呼ばれ溶血が強脾摘術が必要な例がある。脾摘術後のこれらの患者は成人期に血栓症を発症することがある。

4. 治療法

赤血球輸血、除鉄療法などの対症療法が主体であるが、上述のように脾摘術が必要な場合がある。重症例に対してはヘモクロマトーシス発症前に造血幹細胞移植の施行が望ましい。

5. 予後

重症例では早期から計画的な輸血が必要であるが、高度の貧血を放置すると肝脾腫、発育遅滞、骨の変形など高度な慢性消耗状態となる。適切な赤血球輸血、除鉄療法を実施しても QOL 低下は著しい。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 20,000 名

2. 発病の機構

不明 (遺伝子変異が関与している)

3. 効果的な治療方法

未確立

4. 長期の療養

必要 (根治療法がないため)

5. 診断基準

あり(研究班作成の診断基準)

6. 重症度分類

治療で継続的に補充療法、除鉄剤の投与を行っている場合又は造血幹細胞移植を実施する場合を対象とする。

○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業「特発性造血障害に関する調査研究班」

研究代表者 三谷絹子(獨協医科大学・教授)

日本小児血液・がん学会

理事長 大賀正一(九州大学・教授)

難治性疾患政策研究事業「先天性骨髄不全症研究班」

研究代表者 伊藤悦朗(弘前大学・教授)

研究分担者 菅野仁(東京女子医科大学・教授)

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

サラセミアの診断基準

A 症状

1. 慢性溶血性貧血の一般症状: 貧血、黄疸、脾腫、胆石症
2. 過労・感染・薬剤などで誘発される貧血の急性増悪

B 検査所見

1. 小球性低色素性貧血
2. 直接抗グロブリン試験陰性
3. ヘモグロビン F、ヘモグロビン A₂ の増加
4. ヘモグロビン H(β) の証明

C 鑑別診断

自己免疫性溶血性貧血、発作性夜間ヘモグロビン尿症、赤血球膜異常症、不安定ヘモグロビン症、他の赤血球酵素異常症、先天性赤血球形成異常性貧血(CDA)

D 遺伝学的検査

1. *HBA1*, *HBA2* または *HBB* 遺伝子の変異を同定する

<診断のカテゴリー>

Definite: Aのうち1項目+Bのうち3項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外し、Dを満たすもの

Probable: Bのうち3項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの

Possible: Bのうち2項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの

<重症度分類>

以下の条件でいずれかを満たす症例を重症とする。

- 1) 治療で継続的に補充療法、もしくは除鉄剤の投与を行っている場合
- 2) 造血幹細胞移植を実施する場合

<対象となる者の割合>

上記<重症度分類>を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)は1%以下である。

※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。

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

■ 必須項目

質問	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当, 非該当	備考
1 発病の機構が明らかでない (「指定難病の要件について」の2ページ参照)	原因が不明又は病態が未解明な疾病である(原因遺伝子などが判明している場合であっても病態の解明が不十分な場合は左記に該当するものとする)。	該当	
	『外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって疾病が発症することが明確であり、当該要因を回避・予防することにより発症させないことが可能』ではない。	該当	
	ウイルス等の感染が原因となって発症する疾病ではない。 ※ただし、ウイルス等の感染が契機となって発症するものであって、一般的に知られた感染症状と異なる発症形態を示し、症状が出現する機序が未解明なものなどについては、個別に検討を行う	該当	
	何らかの疾病(原疾患)によって引き起こされることが明らかでない二次性の疾病ではない。	該当	
2 他の施策体系が樹立されていない (「指定難病の要件について」の3～6ページ参照)	厚生労働省において難病法以外の法律等を基に調査研究等の施策が講じられている疾病(がんや精神疾患、感染症、アレルギー疾患などがこれに当たる)ではない。 ※ただし、横断的に疾病の症状や病態の一部に着目した施策が体系的に講じられていたとしても、疾病を単位とした施策が講じられていない場合は、他の施策体系が樹立しているものとして一律には取り扱わず、個別に検討する。(例えば、小児慢性特定疾病対策の対象疾病は、小児期に限って施策が行われており、疾病を単位として、その患者の一生について施策が行われているものではないことから、他の施策体系が樹立しているものとして一律に取り扱うことは行わず、個別に検討する。)	該当	
3 治療方法が確立していない (「指定難病の要件について」の7ページ参照)	以下のいずれかの場合に該当するものを対象とする。 ①治療方法が全くない。 ②対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあるが、根治のための治療方法はない。 ③一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、継続的な治療が必要である。 ※治療を終了することが可能となる標準的な治療方法が存在する場合には、該当しないものとするが、臓器移植を含む移植医療については、機会が限定的であることから現時点では根治のための治療方法には含まないこととする。	該当	
4 長期の療養を必要とする (「指定難病の要件について」の8～9ページ参照)	疾病に起因する症状が長期にわたって継続する場合であり、基本的には発症してから治癒することなく生涯にわたり症状が持続又は潜在する	該当	
	『ある一定の期間のみ症状が出現し、その期間が終了した後は症状が出現しないもの(急性疾患等)』ではない	該当	
	『症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない疾病』ではない	該当	
5 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない (「指定難病の要件について」の10ページ参照)	「一定の人数」として規定している「おおむね人口の千分の一(0.1%)程度に相当する数」に達しない。 ※指定難病検討委員会で議論を行う時点で入手可能な直近の情報に基づいて計算する。 本邦の人口は約1.27億人、その0.1%は約12.7万人(「人口推計」平成29年12月確定値)(総務省統計局)から 当面の間は、0.15%未満を目安とすることとし、具体的には患者数が18万人(0.142%)未満であった場合には「0.1%程度以下」に該当するものとする	該当	患者数の推計に用いた疫学調査等の方法を下記に記載 1) 大野良之: 特定疾患治療研究事業未対象疾患の疫学像を把握するための調査研究班、平成11年度研究業績集 最終報告書、平成12年3月発行、2) 小児慢性特定疾病情報センター、3) 先天性骨髄不全研究班研究
6 客観的な診断基準(又はそれに準ずるもの)が確立している (「指定難病の要件について」の11～12ページ参照)	①血液等の検体検査、画像検査、遺伝子解析検査、生理学的検査、病理検査等の結果とともに、視診、聴診、打診、触診等の理学的所見も、客観的な指標である。 ②「一定の基準」とは、以下に該当するものとする。 i. 関連学会等(国際的な専門家の会を含む。)による承認を受けた基準や、すでに国際的に使用されている基準等、専門家間で一定の合意が得られているもの。 ii. i.には該当しないものの、専門家間で一定の共通認識があり、客観的な指標により診断されることが明らかかなもので、i.の合意を得ることを目指しているなどに相当すると認められるもの。	該当	
	-	該当	先天性骨髄不全研究班(令和2年、12月)、日本小児血液がん学会、特発性造血障害調査研究班においては検討中

診断基準の検討に当たっては、以下の事項に留意する	該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1 必要な検査を列挙し、満たすべき検査値などについても具体的に記載すること。	該当	
2 複数の検査や症状の組合せを必要とする場合は、一義的な解釈となるようにすること。	該当	
3 診断基準の中に不全型、疑い例等が含まれる場合については、それぞれの定義を明確にし、医学的に治療を開始することが妥当と判断されるものが認定されるようにすること。	該当	

重症度分類等の検討に当たっては、以下の事項に留意する	該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)	
1 「日常生活又は社会生活に支障がある者」という考え方を、疾病の特性に応じて、医学的な観点から反映させて定めること。	該当		
2 治癒することが見込まれないが、継続的な治療により症状の改善が期待できる疾病については、その治療方法や治療効果を勘案して、重症度を設定すること。	該当		
3 疾病ごとに作成されている重症度分類等がある場合は、原則として当該分類等を用いること。	該当		
4 疾病ごとに作成されている重症度分類等では日常生活若しくは社会生活への支障の程度が明らかでない場合、又は、重症度分類等がない場合は、以下のような対応を検討する。	臓器領域等ごとに作成されている重症度分類等を、疾病の特性に応じて用いる。	該当	
	段階的な重症度分類等の定めはないが、診断基準自体が概ね日常生活又は社会生活への支障の程度を表しているような疾病については、当該診断基準を重症度分類等として用いる。	該当	

■ 参考項目

質問	該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1 これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	該当	平成29、30年度に検討された。
2 ICD10(もしくは11) またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード	/	サラセミアD56
3 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	該当	後天性溶血性貧血に含まれる自己免疫性溶血性貧血、発作性夜間ヘモグロビン尿症は既に指定難病となっている。
4 指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか	該当	遺伝性球状赤血球症D580、遺伝性楕円赤血球症D581、その他のグルタチオン代謝障害による貧血D55.1、ヌクレオチド代謝障害による貧血D55.3、酵素障害によるその他の貧血D55.8
5 本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	非該当	
6 小児慢性特定疾病に指定されているか	該当	
7 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計	/	
8 医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特典な検査が含まれるか(もしあれば、検査名をご記載下さい)	該当	ヘモグロビン分画(HbFおよびHbA2定量)、ヘモグロビン等電点電気泳動、αおよびβ-グロビン遺伝子検査

○ 概要

1. 概要

血液が凝固するために必要なタンパク質である凝固因子が、先天性や遺伝性ではない理由で著しく減少するため、止血のための止血栓ができにくくなったり、弱くなって簡単に壊れやすくなり、自然にあるいは軽い打撲などでさえ重い出血を起こす疾病である。

ここでは、欠乏する凝固因子の種類により、「自己免疫性後天性凝固第 X/10 因子(F10)欠乏症」を対象とする。

2. 原因

自己抗体による F10 の活性阻害(インヒビター)や、F10 との免疫複合体が迅速に除去されるために F10 が失われることが、出血の原因となる場合が多いと推測される。多様な基礎疾患・病態(他の自己免疫性疾患、腫瘍性疾患など)を伴っているが、症例の 1/3 超は特発性(基礎疾患が見つからない)である。後天的に自己抗体ができる根本的な理由は不明である。なお、男性に多い傾向がある。

3. 症状

自己免疫性後天性 F10 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。

4. 治療法

A. 止血療法

救命のためには、まず凝固 F10 が低下していることを確かめてから、可及的速やかに止血療法を実施する必要がある。

自己免疫性後天性 F10 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 F10 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 F10 単独製剤が望ましいが、F10 とその 1/10 量の活性型第 VII 因子を含有する活性型第 VII 因子/F10 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 F10 欠乏症の真の原因は不明であるが、F10 に対する自己抗体が出血の直接原因であるので、対症療法として免疫反応を抑えて自己抗体の産生を止める必要がある。全世界でも確定診断に至った症例が少ないので、第一選択の免疫抑制薬は定まっていない。

- a. 副腎皮質ステロイド薬やサイクロフォスファミドなどの免疫抑制薬(特にパルス療法)が有効であることが多い(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。
- b. 治療抵抗性の症例にはリツキシマブ(rituximab)やサイクロスポリン A、アザチオプリンなどの投与も考慮する(保険適応はない)。
- c. 海外では高用量イムノグロブリン静注(IVIG)を投与することが多い。国内でも投与例の報告がある。
- d. 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。緊急時には F10 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. 予後

自己免疫性後天性 F10 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。限られた症例のまとめでは、免疫抑制療法で寛解することが多い。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
推定20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(症例数が極めて少なく経過観察期間も短いので未確定であるが、自己免疫疾患という特性から根治せず、寛解しても再燃する症例や治療抵抗性となる症例があると予想される。)
5. 診断基準
あり(研究班作成の診断基準)
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」

研究代表者 山形大学 名誉教授 一瀬白帝

<診断基準(案)>

Definite、Probable を対象とする。

A. 症状等

- (1) 最近発症した持続性あるいは再発性の出血症状がある。
- (2) 遺伝性 F10 欠乏症の家族歴がない。
- (3) 出血症状の既往がない。特に過去の止血負荷(外傷、手術、抜歯、分娩など)に伴った異常出血もない。
- (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 F10 関連のパラメーターの異常がある(通常は F10 活性、F10 抗原量が基準値の 50% 以下)。

- (1) F10 活性(F10:C): 必ず著しく低下
- (2) F10 抗原量(F10:Ag): 通常は著しく低下
- (3) F10 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 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) F10 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 F10 活性を測定する(ベセスダ法)。

(3) 抗 F10 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。F10 インヒビター、すなわち中和型抗 F10 自己抗体も、免疫学的方法で検出され、微量に残存する抗 F10 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。

*: 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、複数の方法を用いたり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 F10 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 F10 欠乏症、全ての二次性 F10 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Ⅴ/5因子(F5)欠乏症、自己免疫性後天性 F5 欠乏症、全ての二次性 F5 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 F13 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

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あるいは測定不能の場合は、抗 CL・β 2GPI 抗体や抗カルジオリピン IgG の測定および交差混合試験で、F10 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***
A. 症状等			
(1) 出血症状がある	○	○	○
(2) 遺伝性 F10 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. 検査所見			
1. PT と APTT 延長、以下の F10 パラメーター異常	○	○	○
(1) F10 活性 (F10:C) : 著しく低下	一つ以上○	一つ以上○	一つ以上○
(2) F10 抗原量 (F10:Ag) : 著しく低下			
(3) F10 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) F10 インヒビター (凝固抑制物質) が存在			
(3) 抗 F10 自己抗体が存在			○

C. 鑑別診断			
類似疾患を除外		○	○

*; *Possible*: Aの全て+B1を満たすもの

**; *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

***; *Definite*: Aの全て+B1および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。

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

■ 必須項目

質問	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当、非該当	備考
1 発病の機構が明らかでない (「指定難病の要件について」の2ページ参照)	原因が不明又は病態が未解明な疾病である(原因遺伝子などが判明している場合であっても病態の解明が不十分な場合は左記に該当するものとする)。	該当	
	『外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって疾病が発症することが明確であり、当該要因を回避・予防することにより発症させないことが可能』ではない。	該当	
	ウイルス等の感染が原因となって発症する疾病ではない。 ※ただし、ウイルス等の感染が契機となって発症するものであって、一般的に知られた感染症状と異なる発症形態を示し、症状が出現する機序が未解明なものなどについては、個別に検討を行う	該当	
	何らかの疾病(原疾患)によって引き起こされることが明らかでない二次性の疾病ではない。	該当	
2 他の施策体系が樹立されていない (「指定難病の要件について」の3～6ページ参照)	厚生労働省において難病法以外の法律等を基に調査研究等の施策が講じられている疾病(がんや精神疾患、感染症、アレルギー疾患などがこれに当たる)ではない。 ※ただし、横断的に疾病の症状や病態の一部に着目した施策が体系的に講じられていたとしても、疾病を単位とした施策が講じられていない場合は、他の施策体系が樹立しているものとして一律には取り扱わず、個別に検討する。(例えば、小児慢性特定疾病対策の対象疾病は、小児期に限って施策が行われており、疾病を単位として、その患者の一生について施策が行われているものではないことから、他の施策体系が樹立しているものとして一律に取り扱うことは行わず、個別に検討する。)	該当	
3 治療方法が確立していない (「指定難病の要件について」の7ページ参照)	以下のいずれかの場合に該当するものを対象とする。 ①治療方法が全くない。 ②対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあるが、根治のための治療方法はない。 ③一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、継続的な治療が必要である。 ※治療を終了することが可能となる標準的な治療方法が存在する場合には、該当しないものとするが、臓器移植を含む移植医療については、機会が限定的であることから現時点では根治のための治療方法には含まないこととする。	該当	
4 長期的療養を必要とする (「指定難病の要件について」の8～9ページ参照)	疾病に起因する症状が長期にわたって継続する場合であり、基本的には発症してから治癒することなく生涯にわたり症状が持続又は潜在する	該当	
	『ある一定の期間のみ症状が出現し、その期間が終了した後は症状が出現しないもの(急性疾患等)』ではない	該当	
	『症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない疾病』ではない	該当	
5 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない (「指定難病の要件について」の10ページ参照)	「一定の人数」として規定している「おおむね人口の千分の一(0.1%)程度に相当する数」に達しない。 ※指定難病検討委員会で議論を行う時点で入手可能な直近の情報に基づいて計算する。 本邦の人口は約1.27億人、その0.1%は約12.7万人(「人口推計」平成29年12月確定値)(総務省統計局)から 当面の間は、0.15%未満を目安とすることとし、具体的には患者数が18万人(0.142%)未満であった場合には「0.1%程度以下」に該当するものとする	該当	患者数の推計に用いた疫学調査等の方法を下記に記載 出典:令和2年度全国調査、症例相談、論文検索結果など(別添論文等も提出)
6 客観的な診断基準(又はそれに準ずるもの)が確立している (「指定難病の要件について」の11～12ページ参照)	①血液等の検体検査、画像検査、遺伝子解析検査、生理学的検査、病理検査等の結果とともに、視診、聴診、打診、触診等の理学的所見も、客観的な指標である。 ②「一定の基準」とは、以下に該当するものとする。 i. 関連学会等(国際的な専門家の会合を含む。)による承認を受けた基準や、すでに国際的に使用されている基準等、専門家間で一定の合意が得られているもの。 ii. iには該当しないものの、専門家間で一定の共通認識があり、客観的な指標により診断されることが明らかのもので、iの合意を得ることを目指しているなど iに相当すると認められるもの。	該当	血液等の検体検査で、因子の欠乏は客観的に明白である。また、眼(結膜、眼瞼)出血、皮下出血、鼻出血、口腔出血、嘔吐、下血、血尿等々の視診、聴診、打診、触診等で明らかな他覚的な理学的所見がある。
7 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている	-	非該当	学会名: 承認日:

診断基準の検討に当たっては、以下の事項に留意する	該当、非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1 必要な検査を列挙し、満たすべき検査値などについても具体的に記載すること。	該当	他の指定済みの指定難病に準じた
2 複数の検査や症状の組合せを必要とする場合は、一義的な解釈となるようにすること。	該当	表を作成して挿入した
3 診断基準の中に不全型、疑い例等が含まれる場合については、それぞれの定義を明確にし、医学的に治療を開始することが妥当と判断されるものが認定されるようにすること。	該当	他の指定済みの指定難病に準じて、「possible, probable, definite」に明確に分別した

重症度分類等の検討に当たっては、以下の事項に留意する	該当、非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1 「日常生活又は社会生活に支障がある者」という考え方を、疾病の特性に応じて、医学的な観点から反映させて定めること。	該当	他の指定済みの指定難病(288-1, 288-2, 288-3, 288-4)と共通である
2 治癒することが見込まれないが、継続的な治療により症状の改善が期待できる疾病については、その治療方法や治療効果を勘案して、重症度を設定すること。	該当	他の指定済みの指定難病(288-1, 288-2, 288-3, 288-4)と共通である
3 疾病ごとに作成されている重症度分類等がある場合は、原則として当該分類等を用いること。	該当	他の指定済みの指定難病(288-1, 288-2, 288-3, 288-4)と共通である
4 疾病ごとに作成されている重症度分類等では日常生活若しくは社会生活への支障の程度が明らかでない場合、又は、重症度分類等がない場合は、以下のような対応を検討する。	臓器領域等ごとに作成されている重症度分類等を、疾病の特性に応じて用いる。	非該当
	段階的な重症度分類等の定めはないが、診断基準自体が概ね日常生活又は社会生活への支障の程度を表しているような疾病については、当該診断基準を重症度分類等として用いる。	非該当

■ 参考項目

質問	該当、非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1 これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	非該当	3年間にわたる研究班の調査研究の対象で、今回が初めての指定難病告示番号288への追加提案である
2 ICD10(もしくは11) またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード		
3 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	該当	他の指定済みの指定難病(288-1, 288-2, 288-3, 288-4)と共通の凝固反応系の因子(タンパク質)欠乏症である
4 指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか	該当	共通の凝固反応系の因子の欠乏症(例えば、凝固第IX/9因子、凝固第VII/7因子、凝固第II/2因子=プロトロンビン、凝固第I/1因子=フィブリノゲンなど)が残されており、「公平性」の観点から大きな問題である
5 本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	非該当	存在しない。
6 小児慢性特定疾病に指定されているか	非該当	高齢者に多い自己免疫性・後天性疾患であるから、先天性・遺伝性の凝固因子欠乏症とは本質的に異なる
7 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計		
8 医療費助成を受けるために必須だが、保険適外の特種な検査が含まれるか(もしあれば、検査名をご記載下さい)	非該当	「probable」要件であるインヒビターの存在は保険適応の一般的な活性検査(混合検査、力価測定など)実施され、公的医療費助成の認定が可能である。ただし、「definite」要件である自己抗体の存在は保険適外の研究検査(イムノブロット、ELISA、イムノクロマト法など)が必要である。

ピルビン酸キナーゼ(PK)欠乏性貧血

○ 概要

1. 概要

先天性溶血性貧血の一型で、我が国の赤血球酵素異常症でグルコース-6-リン酸脱水素酵素(G6PD)異常症に次いで頻度が高い。新生児期重症黄疸で気付かれる例が約半数で、残りは慢性溶血性貧血で発症する。稀に子宮内胎児発達遅延例も存在する。

2. 原因

本症は常染色体劣性遺伝性疾患である。赤血球 PK 活性低下で疑い、両アレルにおける *PKLR* 遺伝子変異の同定により診断する。

3. 症状

慢性溶血性貧血により、貧血、黄疸、脾腫、胆石症を呈する。貧血の重症度には幅があるが、最重症例は胎児水腫で発症し、重症例は無効造血による赤血球輸血非依存性ヘモクロマトーシスを発症する。

4. 治療法

赤血球輸血、除鉄療法などの対症療法が主体である。脾臓摘出術が奏功する症例があるが、遺伝性球状赤血球症のような臨床効果は得られない。現在、変異酵素に結合して活性を高める効果のある薬剤が開発され、国際共同の第三相試験が開始されている。重症例に対してはヘモクロマトーシス発症前に造血幹細胞移植の施行が望ましい。

5. 予後

重症例では早期から計画的な輸血が必要であるが、高度の貧血を放置すると肝脾腫、発育遅滞、骨の変形など高度な慢性消耗状態となる。適切な赤血球輸血、除鉄療法を実施しても QOL 低下は著しい。

○ 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(遺伝子変異が関与している)

3. 効果的な治療方法

未確立

4. 長期の療養

必要(根治療法がないため)

5. 診断基準

あり(研究班作成の診断基準)

6. 重症度分類

治療で継続的に補充療法、除鉄剤の投与を行っている場合又は造血幹細胞移植を実施する場合を対象

とする。

○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業「特発性造血障害に関する調査研究班」

研究代表者 三谷絹子(獨協医科大学・教授)

日本小児血液・がん学会

理事長 大賀正一(九州大学・教授)

難治性疾患政策研究事業「先天性骨髄不全症研究班」

研究代表者 伊藤悦朗(弘前大学・教授)

研究分担者 菅野 仁(東京女子医科大学・教授)

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

ピルビン酸キナーゼ(PK)欠乏性貧血の診断基準

A 症状

1. 慢性溶血性貧血の一般症状: 貧血、黄疸、脾腫、胆石症
2. 新生児黄疸の遷延・増強

B 検査所見

1. 溶血性貧血所見(Hb 低下、網赤血球増加、間接ビリルビン増加、ハプトグロビン低下)
2. 直接抗グロブリン試験陰性
3. 赤血球 PK 活性の低下

C 鑑別診断

自己免疫性溶血性貧血、発作性夜間ヘモグロビン尿症、赤血球膜異常症、不安定ヘモグロビン症、他の赤血球酵素異常症、先天性赤血球形成異常性貧血(CDA)

D 遺伝学的検査

1. *PKLR* 遺伝子の変異を両アレルに同定する

<診断のカテゴリー>

Definite: Aの2項目+Bのうち3項目を満たしCの鑑別すべき疾患を除外し、Dを満たすもの

Probable: Aのうち1項目以上+Bのうち3項目を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの

Possible: Bのうち2項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの

<重症度分類>

以下の条件でいずれかを満たす症例を重症とする。

- 1) 治療で継続的に補充療法、もしくは除鉄剤の投与を行っている場合

2) 造血幹細胞移植を実施する場合

<対象となる者の割合>

上記<重症度分類>を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)は 50%である。

※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。

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

■ 必須項目

質問	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当、非該当	備考
1 発病の機構が明らかでない (「指定難病の要件について」の2ページ参照)	原因が不明又は病態が未解明な疾病である(原因遺伝子などが判明している場合であっても病態の解明が不十分な場合は左記に該当するものとする)。	該当	
	『外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって疾病が発症することが明確であり、当該要因を回避・予防することにより発症させないことが可能』ではない。	該当	
	ウイルス等の感染が原因となって発症する疾病ではない。 ※ただし、ウイルス等の感染が契機となって発症するものであって、一般的に知られた感染症状と異なる発症形態を示し、症状が出現する機序が未解明なものなどについては、個別に検討を行う	該当	
	何らかの疾病(原疾患)によって引き起こされることが明らかでない二次性の疾病ではない。	該当	
2 他の施策体系が樹立されていない (「指定難病の要件について」の3～6ページ参照)	厚生労働省において難病法以外の法律等を基に調査研究等の施策が講じられている疾病(がんや精神疾患、感染症、アレルギー疾患などがこれに当たる)ではない。 ※ただし、横断的に疾病の症状や病態の一部に着目した施策が体系的に講じられていたとしても、疾病を単位とした施策が講じられていない場合は、他の施策体系が樹立しているものとして一律には取り扱わず、個別に検討する。(例えば、小児慢性特定疾病対策の対象疾病は、小児期に限って施策が行われており、疾病を単位として、その患者の一生について施策が行われているものではないことから、他の施策体系が樹立しているものとして一律に取り扱うことは行わず、個別に検討する。)	該当	
3 治療方法が確立していない (「指定難病の要件について」の7ページ参照)	以下のいずれかの場合に該当するものを対象とする。 ①治療方法が全くない。 ②対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあるが、根治のための治療方法はない。 ③一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、継続的な治療が必要である。 ※治療を終了することが可能となる標準的な治療方法が存在する場合には、該当しないものとするが、臓器移植を含む移植医療については、機会が限定的であることから現時点では根治のための治療方法には含まないこととする。	該当	
4 長期の療養を必要とする (「指定難病の要件について」の8～9ページ参照)	疾病に起因する症状が長期にわたって継続する場合であり、基本的には発症してから治癒することなく生涯にわたり症状が持続又は潜在する	該当	
	『ある一定の期間のみ症状が出現し、その期間が終了した後は症状が出現しないもの(急性疾患等)』ではない	該当	
	『症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない疾病』ではない	該当	
5 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない (「指定難病の要件について」の10ページ参照)	「一定の人数」として規定している「おおむね人口の千分の一(0.1%)程度に相当する数」に達しない。 ※指定難病検討委員会で議論を行う時点で入手可能な直近の情報に基づいて計算する。 本邦の人口は約1.27億人、その0.1%は約12.7万人(「人口推計」平成29年12月確定値)(総務省統計局)から 当面の間は、0.15%未満を目安とすることとし、具体的には患者数が18万人(0.142%)未満であった場合には「0.1%程度以下」に該当するものとする	該当	患者数の推計に用いた疫学調査等の方法を下記に記載 1) 大野良之: 特定疾患治療研究事業未対象疾患の疫学像を把握するための調査研究班、平成11年度研究業績集 最終報告書、平成12年3月発行、2) 小児慢性特定疾病情報センター、3) 先天性骨髄不全研究班研究
6 客観的な診断基準(又はそれに準ずるもの)が確立している (「指定難病の要件について」の11～12ページ参照)	①血液等の検体検査、画像検査、遺伝子解析検査、生理学的検査、病理検査等の結果とともに、視診、聴診、打診、触診等の理学的所見も、客観的な指標である。 ②「一定の基準」とは、以下に該当するものとする。 i. 関連学会等(国際的な専門家の会合を含む。)による承認を受けた基準等、すでに国際的に使用されている基準等、専門家間で一定の合意が得られているもの。 ii. iには該当しないものの、専門家間で一定の共通認識があり、客観的な指標により診断されることが明らかなるもので、iの合意を得ることを目指しているなどiに相当すると認められるもの。	該当	国際的診断ガイドラインが発表されている。 Bianchi P, Fermo E, Glader B, Kanno H, et al. Addressing the diagnostic gaps in pyruvate kinase deficiency: Consensus recommendations on the diagnosis of pyruvate kinase deficiency. Am J Hematol. 2019; 94: 149-161. doi: 10.1002/ajh.25325.
7 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている	-	該当	先天性骨髄不全研究班(令和2年、12月)、日本小児血液がん学会、特発性造血障害調査研究班においては検討中

診断基準の検討に当たっては、以下の事項に留意する		該当、非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1	必要な検査を列挙し、満たすべき検査値などについても具体的に記載すること。	該当	
2	複数の検査や症状の組合せを必要とする場合は、一義的な解釈となるようにすること。	該当	
3	診断基準の中に不全型、疑い例等が含まれる場合については、それぞれの定義を明確にし、医学的に治療を開始することが妥当と判断されるものが認定されるようにすること。	該当	

重症度分類等の検討に当たっては、以下の事項に留意する		該当、非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1	「日常生活又は社会生活に支障がある者」という考え方を、疾病の特性に応じて、医学的な観点から反映させて定めること。	該当	
2	治癒することが見込まれないが、継続的な治療により症状の改善が期待できる疾病については、その治療方法や治療効果を勘案して、重症度を設定すること。	該当	
3	疾病ごとに作成されている重症度分類等がある場合は、原則として当該分類等を用いること。	該当	
4	疾病ごとに作成されている重症度分類等では日常生活若しくは社会生活への支障の程度が明らかでない場合、又は、重症度分類等がない場合は、以下のような対応を検討する。	該当	
	臓器領域等ごとに作成されている重症度分類等を、疾病の特性に応じて用いる。 段階的な重症度分類等の定めはないが、診断基準自体が概ね日常生活又は社会生活への支障の程度を表しているような疾病については、当該診断基準を重症度分類等として用いる。	該当	

■ 参考項目

質問	該当、非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1 これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	該当	平成29、30年度に検討された。
2 ICD10(もしくは11) またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード	/	解糖系酵素障害による貧血D55.2
3 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	該当	後天性溶血性貧血に含まれる自己免疫性溶血性貧血、発作性夜間ヘモグロビン尿症は既に指定難病となっている。
4 指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか	該当	遺伝性球状赤血球症D580、遺伝性構内赤血球症D581、その他のグルタチオン代謝障害による貧血D55.1、ヌクレオチド代謝障害による貧血D55.3、酵素障害によるその他の貧血D55.8
5 本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	非該当	
6 小児慢性特定疾病に指定されているか	該当	
7 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計	/	
8 医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特種な検査が含まれるか(もしあれば、検査名をご記載下さい)	該当	赤血球酵素活性測定、溶血性貧血関連遺伝子パネルを用いた網羅的遺伝子検査

不安定ヘモグロビン症

○ 概要

1. 概要

先天性溶血性貧血の一病型であり、 α または β グロビン遺伝子の構造変異によって発症する単一遺伝子病である。不安定ヘモグロビンが赤血球内で変性して沈殿するとハインツ小体が赤血球内に出現し、赤血球は変形能が障害され、網内系で破壊される。酸化的薬剤や感染により急性溶血発作を発症する場合がある。

2. 原因

α または β グロビン遺伝子(*HBA1*、*HBA2*または*HBB*)の構造変異による。細胞内で不安定になる異常ヘモグロビンからヘムが遊離することで酸化ストレスが増大して赤血球膜に傷害を与えることによる。

3. 症状

新生児期の早発・重症黄疸、慢性溶血性貧血、黄疸、胆石、脾腫などで気付かれる。特に過労、感染症や薬剤服用を契機に貧血が重症化し、発見されることが多い。

4. 治療法

造血幹細胞移植以外の根治療法は無く、赤血球輸血、除鉄療法および脾臓摘出術などの対症療法が主体である。脾摘術の効果は一定では無く、術後の感染症、静脈血栓症などのリスクがある。

5. 予後

重症例では早期から計画的な輸血が必要であるが、高度の貧血を放置すると肝脾腫、発育遅滞、骨の変形など高度な慢性消耗状態となる。適切な輸血、鉄過剰を防ぐための鉄キレート剤の投与を行えば、予後は改善されるが、QOL 低下は著しい。慢性溶血性貧血が高度で脾摘術を受けた場合、術後感染症、静脈血栓症や肺高血圧症などを発症する例がある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

200 例

2. 発病の機構

不明(遺伝子変異が関与している)

3. 効果的な治療方法

未確立(赤血球輸血と除鉄療法)

4. 長期の療養

必要(根治療法がないため)

5. 診断基準

あり(研究班作成の診断基準)

6. 重症度分類

治療で継続的に補充療法、除鉄剤の投与を行っている場合又は造血幹細胞移植を実施する場合を対象とする。

○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業「特発性造血障害に関する調査研究班」

研究代表者 三谷絹子(獨協医科大学・教授)

日本小児血液・がん学会

理事長 大賀正一(九州大学・教授)

難治性疾患政策研究事業「先天性骨髄不全症研究班」

研究代表者 伊藤悦朗(弘前大学・教授)

研究分担者 菅野仁(東京女子医科大学・教授)

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

不安定ヘモグロビン症の診断基準

A 症状

1. 慢性溶血性貧血の一般症状: 貧血、黄疸、脾腫、胆石症
2. 過労・感染・薬剤などで誘発される貧血の急性増悪

B 検査所見

1. 溶血性貧血所見(Hb 低下、網赤血球増加、間接ビリルビン増加、ハプトグロビン低下)
2. 直接抗グロブリン試験陰性
3. イソプロパノール試験による不安定ヘモグロビンの検出
4. 等電点電気泳動による異常ヘモグロビンの証明

C 鑑別診断

自己免疫性溶血性貧血、発作性夜間ヘモグロビン尿症、赤血球膜異常症、不安定ヘモグロビン症、他の赤血球酵素異常症、先天性赤血球形成異常性貧血(CDA)

D 遺伝学的検査

1. *HBA1*, *HBA2* または *HBB* 遺伝子の変異を同定する

<診断のカテゴリー>

Definite: Aのうち1項目+Bのうち3項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外し、Dを満たすもの

Probable: Aのうち1項目+Bのうち3項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの

Possible: Aのうち1項目+Bのうち2項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの

<重症度分類>

以下の条件でいずれかを満たす症例を重症とする。

- 1) 治療で継続的に補充療法、もしくは除鉄剤の投与を行っている場合
- 2) 造血幹細胞移植を実施する場合

<対象となる者の割合>

上記<重症度分類>を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)は20%以下である。

※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。

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

■ 必須項目

質問	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当, 非該当	備考
1 発病の機構が明らかでない (「指定難病の要件について」の2ページ参照)	原因が不明又は病態が未解明な疾病である(原因遺伝子などが判明している場合であっても病態の解明が不十分な場合は左記に該当するものとする)。	該当	
	『外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって疾病が発症することが明確であり、当該要因を回避・予防することにより発症させないことが可能』ではない。	該当	
	ウイルス等の感染が原因となって発症する疾病ではない。 ※ただし、ウイルス等の感染が契機となって発症するものであって、一般的に知られた感染症状と異なる発症形態を示し、症状が出現する機序が未解明なものなどについては、個別に検討を行う	該当	
	何らかの疾病(原疾患)によって引き起こされることが明らかでない二次性の疾病ではない。	該当	
2 他の施策体系が樹立されていない (「指定難病の要件について」の3～6ページ参照)	厚生労働省において難病法以外の法律等を基に調査研究等の施策が講じられている疾病(がんや精神疾患、感染症、アレルギー疾患などがこれに当たる)ではない。 ※ただし、横断的に疾病の症状や病態の一部に着目した施策が体系的に講じられていたとしても、疾病を単位とした施策が講じられていない場合は、他の施策体系が樹立しているものとして一律には取り扱わず、個別に検討する。(例えば、小児慢性特定疾病対策の対象疾病は、小児期に限って施策が行われており、疾病を単位として、その患者の一生涯について施策が行われているものではないことから、他の施策体系が樹立しているものとして一律に取り扱うことは行わず、個別に検討する。)	該当	
3 治療方法が確立していない (「指定難病の要件について」の7ページ参照)	以下のいずれかの場合に該当するものを対象とする。 ①治療方法が全くない。 ②対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあるが、根治のための治療方法はない。 ③一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、継続的な治療が必要である。 ※治療を終了することが可能となる標準的な治療方法が存在する場合には、該当しないものとするが、臓器移植を含む移植医療については、機会が限定的であることから現時点では根治のための治療方法には含まないこととする。	該当	
4 長期の療養を必要とする (「指定難病の要件について」の8～9ページ参照)	疾病に起因する症状が長期にわたって継続する場合であり、基本的には発症してから治癒することなく生涯にわたり症状が持続又は潜在する	該当	
	『ある一定の期間のみ症状が出現し、その期間が終了した後は症状が出現しないもの(急性疾患等)』ではない	該当	
	『症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない疾病』ではない	該当	
5 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない (「指定難病の要件について」の10ページ参照)	「一定の人数」として規定している「おおむね人口の千分の一(0.1%)程度に相当する数」に達しない。 ※指定難病検討委員会で議論を行う時点で入手可能な直近の情報に基づいて計算する。 本邦の人口は約1.27億人、その0.1%は約12.7万人(「人口推計」平成29年12月確定値)(総務省統計局)から 当面の間は、0.15%未満を目安とすることとし、具体的には患者数が18万人(0.142%)未満であった場合には「0.1%程度以下」に該当するものとする	該当	患者数の推計に用いた疫学調査等の方法を下記に記載 1) 大野良之：特定疾患治療研究事業未対象疾患の疫学像を把握するための調査研究班、平成11年度研究業績集 最終報告書、平成12年3月発行、2) 小児慢性特定疾病情報センター、3) 先天性骨髄不全研究班研究
6 客観的な診断基準(又はそれに準ずるもの)が確立している (「指定難病の要件について」の11～12ページ参照)	①血液等の検体検査、画像検査、遺伝子解析検査、生理学的検査、病理検査等の結果とともに、視診、聴診、打診、触診等の理学的所見も、客観的な指標である。 ②「一定の基準」とは、以下に該当するものとする。 i. 関連学会等(国際的な専門家の会合を含む。)による承認を受けた基準や、すでに国際的に使用されている基準等、専門家間で一定の合意が得られているもの。 ii. iには該当しないものの、専門家間で一定の共通認識があり、客観的な指標により診断されることが明らかなので、iの合意を得ることを目指しているなど iに相当すると認められるもの。	該当	
7 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている	-	該当	先天性骨髄不全研究班(令和2年、12月)、日本小児血液・がん学会、特発性造血障害調査研究班においては検討中

診断基準の検討に当たっては、以下の事項に留意する		該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1	必要な検査を列挙し、満たすべき検査値などについても具体的に記載すること。	該当	
2	複数の検査や症状の組合せを必要とする場合は、一義的な解釈となるようにすること。	該当	
3	診断基準の中に不全型、疑い例等が含まれる場合については、それぞれの定義を明確にし、医学的に治療を開始することが妥当と判断されるものが認定されるようにすること。	該当	

重症度分類等の検討に当たっては、以下の事項に留意する		該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1	「日常生活又は社会生活に支障がある者」という考え方を、疾病の特性に応じて、医学的な観点から反映させて定めること。	該当	
2	治癒することが見込まれないが、継続的な治療により症状の改善が期待できる疾病については、その治療方法や治療効果を勘案して、重症度を設定すること。	該当	
3	疾病ごとに作成されている重症度分類等がある場合は、原則として当該分類等を用いること。	該当	
4 疾病ごとに作成されている重症度分類等では日常生活若しくは社会生活への支障の程度が明らかでない場合、又は、重症度分類等がない場合は、以下のような対応を検討する。	臓器領域等ごとに作成されている重症度分類等を、疾病の特性に応じて用いる。	該当	
	段階的な重症度分類等の定めはないが、診断基準自体が概ね日常生活又は社会生活への支障の程度を表しているような疾病については、当該診断基準を重症度分類等として用いる。	該当	

■ 参考項目

質問	該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1 これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	該当	平成29、30年度に検討された。
2 ICD10(もしくは11) またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード	/	不安定ヘモグロビン症D582
3 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	該当	後天性溶血性貧血に含まれる自己免疫性溶血性貧血、発作性夜間ヘモグロビン尿症は既に指定難病となっている。
4 指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか	該当	遺伝性球状赤血球症D580、遺伝性楕円赤血球症D581、その他のグルタチオン代謝障害による貧血D55.1、ヌクレオチド代謝障害による貧血D55.3、酵素障害によるその他の貧血D55.8
5 本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	非該当	
6 小児慢性特定疾病に指定されているか	該当	
7 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計	/	
8 医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特殊な検査が含まれるか(もしあれば、検査名をご記載下さい)	該当	ヘモグロビン分画(HbFおよびHbA2定量)、ヘモグロビン等電点電気泳動、イソプロバノール試験、αおよびβ-遺伝子検査

先天性低形成腎 (Congenital hypoplastic kidney)

○ 概要

1. 概要

腎実質の発生異常で、腎の大きさが小さくネフロン数も少ない。組織学的には腎皮質と髄質の構築は正常で異形成成分を含まない。両側性に発症した場合は腎機能障害が必発であり、低形成腎は小児慢性腎臓病の約 60%を占める。小児期発症で、のちに末期腎不全に移行して腎代替療法を要することが多く、長期の療養が必要である。

2. 原因

詳細なメカニズムは不明であるが、何らかの要因により後腎間葉細胞からのネフロンの発生が胎生期中で停止することにより生じる。

3. 症状

低形成腎による腎機能障害は、尿濃縮力障害による多飲、多尿、夜尿と低ナトリウム血症などの電解質異常が特徴である。さらに進行すれば一般的な慢性腎機能障害の症状である成長障害、高血圧、酸塩基平衡異常、心機能障害、貧血、骨代謝異常などを呈する。小児では、成長・発達障害も呈する。

腎機能障害が高度で、胎児期に羊水過小を呈する場合には肺低形成や四肢変形を生じる。

何らかの症候群の一症状として併発することも多く、尿路の閉塞や狭窄などの尿路異常が合併することも多く認められる。

4. 診断

診断は症状、検査所見(血液生化学、尿検査、画像検査、病理)に基づき、鑑別すべき疾患を除外して行う(詳細は診断基準を参照のこと)。

5. 治療法

先天的な腎の形成異常であり、根本的な治療法はない。

腎不全への進行予防のため、アンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)やアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(ARB)、球形吸着炭等の投与がなされるが、明確なエビデンスには乏しい。末期腎不全に至れば腎代替療法(透析・移植)が必要となる。

一般的な慢性腎機能障害の症状を呈している場合は、それぞれの症状に対して治療を行う。

6. 予後

重症例は乳児期～幼児期に末期腎不全へと進行し、腎代替療法が必要となる。小児期の移植例は、成人期に移植腎機能が廃絶し二次移植や再透析導入が必要となる。成長・発達の障害や泌尿器科的問題など小児特有かつ重篤な合併症がある。いずれにしても生涯にわたり、腎代替療法が必要である。重度の心機能障害や人工呼吸器管理を必要とする肺低形成を合併する症例に関しては、生命予後も不良である。

中等症例では二次性徴や体格の増大に伴い、思春期前後で腎代替療法が必要となる。

軽症例では保存期腎不全状態のまま慢性腎臓病として成人に移行する。成人期以降で腎代替療法が

必要となる例も存在し、いずれの重症度においても罹病期間は非常に長期にわたる。
中等症・軽症に関しては、罹病期間は長期間であるが生命予後は良好である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
約 8,450 人
2. 発病の機構
不明(一部遺伝子異常が報告されているのみ)
3. 効果的な治療方法
未確立(対症療法のみである)
4. 長期の療養
必要(進行性である)
5. 診断基準
あり(研究班にて作成)
6. 重症度分類
CGA 分類を用いて赤色以上、あるいは薬物療法を必要とする症例を対象とする。

○ 情報提供元

厚生労働省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(20FC1028)
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 教授 石倉健司
東京都立小児総合医療センター腎臓内科 医員 原田涼子

<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)

B 検査所見

1. 画像検査所見

超音波検査: 腎長径が以下の大きさ未満のもの

19 歳以上: 両腎ともに 8.5 cm

(澤村ら, 日泌尿会誌 1985; 76; 189-196)

19 歳未満で身長 1.3m 以上: 身長(m) × 5 + 0.7 cm

19 歳未満で身長 1.3m 未満: 身長(m) × 5 + 1cm

(19 歳未満の計算式に関しては, 日本人小児 1983 例 (3966 腎) で計測を行い, 結果を論文投稿中である)

2. 病理所見: 以下の 2 つのタイプに区分される

- a 組織学的に腎皮質と髄質の構築は正常で異形成成分を含まない
- b 腎葉の数が少なく, ネフロンが疎で肥大した糸球体・尿細管を認める寡巨大糸球体症

C 鑑別診断

以下に代表される疾患に伴う二次性の腎萎縮.

(原発性糸球体腎炎, 尿細管間質性腎炎, 薬剤性腎障害, 腎硬化症, 悪性腫瘍・前立腺肥大症などによる尿路閉塞など)

D 遺伝学的検査

1. *HNF1* 変異 (肝機能障害, 膵尾部欠損, 若年発症糖尿病などの所見がみられる際に検査を考慮)
2. *PAX2* 変異 (眼球組織ならびに視神経の形成異常がみられる際に検査を考慮)

<診断のカテゴリー>

Definite: A のうち 1 項目以上かつ B のうち 1. を満たし, C の鑑別すべき疾患を除外したもの.

Probable: A のうち 1 項目以上かつ B のうち 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 項目以上を満たし, C の鑑別すべき疾患を除外し, D を満たすもの

(B の 3. は片側の萎縮も含まれる.)

(B の 4. は参考所見であり, 診断のために腎生検を積極的に勧めるものではない.)

(D は低形成腎の 10%程度にみとめられるものであり, 診断特異性は低い.)

Definite, Probable のカテゴリーを満たす患者のうち, B のうち 1. 2. をもとに重症度を分類する(下記 CGA 分類参照)

<重症度分類>

腎機能から見た重症度分類(CGA 分類)

片側の低形成腎の場合は、対側腎が代償できていれば腎機能障害を呈しない。

両側の低形成腎、もしくは下記のCGA分類で赤色以上の重症度、あるいは薬物療法を必要とする症例を対象とする。

原疾患	蛋白尿区分		A1	A2	A3
糖尿病	尿アルブミン定量 (mg/日) 尿アルブミン/Cr比 (mg/gCr)		正常	微量アルブミン尿	顕性アルブミン尿
			30未満	30~299	300以上
高血圧 腎炎 多発性嚢胞腎 移植腎 不明 その他	尿蛋白定量 (g/日) 尿蛋白/Cr比 (g/gCr)		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
			0.15未満	0.15~0.49	0.50以上
GFR区分 (mL/分/ 1.73m ²)	G1	正常または 高値 ≥90			
	G2	正常または 軽度低下 60~89			
	G3a	軽度~ 中等度低下 45~59			
	G3b	中等度~ 高度低下 30~44			
	G4	高度低下 15~29			
	G5	末期腎不全 (ESKD) <15			

重症度は原疾患・GFR区分・蛋白尿区分を合わせたステージにより評価する。CKDの重症度は死亡、末期腎不全、心血管死亡発症のリスクを緑■のステージを基準に、黄■，オレンジ■，赤■の順にステージが上昇するほどリスクは上昇する。(KDIGO CKD guideline 2012を日本人用に改変)

eGFRの算出方法は、以下を使用

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

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

男児 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 ref Cr = $-4.536\text{Ht}^5 + 27.16\text{Ht}^4 - 63.47\text{Ht}^3 + 72.43\text{Ht}^2 - 40.06\text{Ht} + 8.778$ Ht(身長)の単位はm

2歳未満: 上記で算出したeGFRに以下の係数Rを乗じることにより算出

$R = 0.107 \times \ln(\text{age}[\text{month}]) + 0.656$

※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。

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

■ 必須項目

質問	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当, 非該当	備考
1 発病の機構が明らかでない (「指定難病の要件について」の2ページ参照)	原因が不明又は病態が未解明な疾病である(原因遺伝子などが判明している場合であっても病態の解明が不十分な場合は左記に該当するものとする)。	該当	
	『外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって疾病が発症することが明確であり、当該要因を回避・予防することにより発症させないことが可能』ではない。	該当	
	ウイルス等の感染が原因となって発症する疾病ではない。 ※ただし、ウイルス等の感染が契機となって発症するものであって、一般的に知られた感染症状と異なる発症形態を示し、症状が出現する機序が未解明なものなどについては、個別に検討を行う	該当	
	何らかの疾病(原疾患)によって引き起こされることが明らかでない二次性の疾病ではない。	該当	
2 他の施策体系が樹立されていない (「指定難病の要件について」の3~6ページ参照)	厚生労働省において難病法以外の法律等を基に調査研究等の施策が講じられている疾病(がんや精神疾患、感染症、アレルギー疾患などがこれに当たる)ではない。 ※ただし、横断的に疾病の症状や病態の一部に着目した施策が体系的に講じられていたとしても、疾病を単位とした施策が講じられていない場合は、他の施策体系が樹立しているものとして一律には取り扱わず、個別に検討する。(例えば、小児慢性特定疾病対策の対象疾病は、小児期に限って施策が行われており、疾病を単位として、その患者の一生について施策が行われているものではないことから、他の施策体系が樹立しているものとして一律に取り扱うことは行わず、個別に検討する。)	該当	
3 治療方法が確立していない (「指定難病の要件について」の7ページ参照)	以下のいずれかの場合に該当するものを対象とする。 ①治療方法が全くない。 ②対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあるが、根治のための治療方法はない。 ③一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、継続的な治療が必要である。 ※治療を終了することが可能となる標準的な治療方法が存在する場合には、該当しないものとするが、臓器移植を含む移植医療については、機会が限定的であることから現時点では根治のための治療方法には含まないこととする。	該当	
4 長期の療養を必要とする (「指定難病の要件について」の8~9ページ参照)	疾病に起因する症状が長期にわたって継続する場合であり、基本的には発症してから治癒することなく生涯にわたり症状が持続又は潜在する		
	『ある一定の期間のみ症状が出現し、その期間が終了した後は症状が出現しないもの(急性疾患等)』ではない		
5 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない (「指定難病の要件について」の10ページ参照)	『症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない疾病』ではない	該当	
	「一定の人数」として規定している「おおむね人口の千分の一(0.1%)程度に相当する数」に達しない。 ※指定難病検討委員会で議論を行う時点で入手可能な直近の情報に基づいて計算する。 本邦の人口は約1.27億人、その0.1%は約12.7万人(「人口推計」平成29年12月確定値)(総務省統計局)から 当面の間は、0.15%未満を目安とすることとし、具体的には患者数が18万人(0.142%)未満であった場合には「0.1%程度以下」に該当するものとする	該当	患者数の推計に用いた疫学調査等の方法を下記に記載 小児人口約1500万当たり975症例。平成29年度難治性疾患政策研究事業の研究課題における全国調査医療施設調査(回答率79%)に基づく推計症例数。対象施設は、小児腎臓領域の難病の主要受診施設とされる、全ての小児専門病院、大学病院、500床以上の医療機関の全てを含む全国377施設。小児人口を1500万として死亡率の差異を考慮せず最大でも、人口1億3000万当たり8450と想定され、患者数が人口の0.15%に相当する18万人を超えることはない。
6 客観的な診断基準(又はそれに準ずるもの)が確立している (「指定難病の要件について」の11~12ページ参照)	①血液等の検体検査、画像検査、遺伝子解析検査、生理学的検査、病理検査等の結果とともに、視診、聴診、打診、触診等の理学的所見も、客観的な指標である。 ②「一定の基準」とは、以下に該当するものとする。 i. 関連学会等(国際的な専門家の会合を含む。)による承認を受けた基準や、すでに国際的に使用されている基準等、専門家間で一定の合意が得られているもの。 ii. iには該当しないものの、専門家間で一定の共通認識があり、客観的な指標により診断されることが明らかかなもので、iの合意を得ることを目指しているなど iに相当すると認められるもの。	該当	
7 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている	-		学会名: 日本腎臓学会 承認日: 令和2年12月15日 学会名: 日本小児科学会 承認日: 令和2年12月20日

診断基準の検討に当たっては、以下の事項に留意する		該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1	必要な検査を列挙し、満たすべき検査値などについても具体的に記載すること。	該当	
2	複数の検査や症状の組合せを必要とする場合は、一義的な解釈となるようにすること。	該当	
3	診断基準の中に不整合、疑い例等が含まれる場合には、それぞれの定義を明確にし、医学的に治療を開始することが妥当と判断されるものが認定されるようにすること。	該当	

重症度分類等の検討に当たっては、以下の事項に留意する		該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1	「日常生活又は社会生活に支障がある者」という考え方を、疾病の特性に応じて、医学的な観点から反映させて定めること。	該当	
2	治癒することが見込まれないが、継続的な治療により症状の改善が期待できる疾病については、その治療方法や治療効果を勘案して、重症度を設定すること。	非該当	
3	疾病ごとに作成されている重症度分類等がある場合は、原則として当該分類等を用いること。	非該当	
4 疾病ごとに作成されている重症度分類等では日常生活若しくは社会生活への支障の程度が明らかでない場合、又は、重症度分類等がない場合は、以下のような対応を検討する。	臓器領域等ごとに作成されている重症度分類等を、疾病の特性に応じて用いる。	該当	
	段階的な重症度分類等の定めはないが、診断基準自体が概ね日常生活又は社会生活への支障の程度を表しているような疾病については、当該診断基準を重症度分類等として用いる。	非該当	

■ 参考項目

質問	該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1 これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	該当	
2 ICD10(もしくは11) またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード	/	
3 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	非該当	
4 指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか	非該当	
5 本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	非該当	
6 小児慢性特定疾病に指定されているか	該当	
7 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計	/	
8 医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特設検査が含まれるか(もしあれば、検査名をご記載下さい)	非該当	

ネフロン癆

○ 概要

1. 概要

ネフロン癆は主に常染色体劣性遺伝性疾患で、小児期発症の希少疾患である。その発病機構は明らかになっていない部分が多く、治療法は確立していない。基本的に 30 歳までに全例が末期腎不全に進行する予後不良の疾患である。小児期発症であり、若年で末期腎不全に移行して腎代替療法を要するため、保存期、末期を通して長期の療養を必要とする。

2. 原因

NPHP 遺伝子異常が主たる原因となる。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、尿細管の拡張あるい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 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、あるい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ほとんどである。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 遺伝子の関連が示唆されている)

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

なし

6. 重症度分類

腎不全の重症度分類には 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

厚生労働省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(20FC1028)

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, 腎外合併症

1. 必須所見
腎画像検査で嚢胞性病変
2. 参考所見
 - i. 尿検査, 血液検査
早朝尿比重 ≤ 1.010
尿中 $\beta 2$ ミクログロブリンクレアチニン比 $\geq 300 \mu\text{g/gCr}$
早朝尿糖陽性
血中ヘモグロビン値 $< 10 \text{ g/dL}$
 - ii. 画像検査
小脳虫部低形成
 - iii. 腎病理所見
 - a. 必発所見
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
 - b. 必発ではないが比較的高頻度である所見
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項目以上かつB-1かつDの鑑別すべき疾患を除外し, Eを満たすもの

Probable: Aのうち1項目以上かつB-1かつDの鑑別すべき疾患を除外し, 以下の要件を満たすもの

腎生検を行なっている場合はB-2-iii-aのいずれか1項目を満たすもの

腎生検を行っていない場合はB-2-i, iiとCを合わせた中から2項目以上を満たすもの

Possible: Aのうち1項目以上かつB-1かつDの鑑別すべき疾患を除外したもの

<重症度分類>

腎不全の重症度分類には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 (mg/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 ²)	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の算出方法は, 以下を使用

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

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

男児 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 ref Cr = $-4.536\text{Ht}^5 + 27.16\text{Ht}^4 - 63.47\text{Ht}^3 + 72.43\text{Ht}^2 - 40.06\text{Ht} + 8.778$ Ht(身長)の単位はm

2歳未満: 上記で算出したeGFRに以下の係数Rを乗じることにより算出

$R = 0.107 \times \ln(\text{age}[\text{month}]) + 0.656$

※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。

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

■ 必須項目

質問	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当, 非該当	備考
1 発病の機構が明らかでない (「指定難病の要件について」の2ページ参照)	原因が不明又は病態が未解明な疾病である(原因遺伝子などが判明している場合であっても病態の解明が不十分な場合は左記に該当するものとする)。	該当	
	『外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって疾病が発症することが明確であり、当該要因を回避・予防することにより発症させないことが可能』ではない。	該当	
	ウイルス等の感染が原因となって発症する疾病ではない。 ※ただし、ウイルス等の感染が契機となって発症するものであって、一般的に知られた感染症状と異なる発症形態を示し、症状が出現する機序が未解明なものなどについては、個別に検討を行う	該当	
	何らかの疾病(原疾患)によって引き起こされることが明らかでない二次性の疾病ではない。	該当	
2 他の施策体系が樹立されていない (「指定難病の要件について」の3～6ページ参照)	厚生労働省において難病法以外の法律等を基に調査研究等の施策が講じられている疾病(がんや精神疾患、感染症、アレルギー疾患などがこれに当たる)ではない。 ※ただし、横断的に疾病の症状や病態の一部に着目した施策が体系的に講じられていたとしても、疾病を単位とした施策が講じられていない場合は、他の施策体系が樹立しているものとして一律には取り扱わず、個別に検討する。(例えば、小児慢性特定疾病対策の対象疾病は、小児期に限って施策が行われており、疾病を単位として、その患者の一生について施策が行われているものではないことから、他の施策体系が樹立しているものとして一律に取り扱うことは行わず、個別に検討する。)	該当	
3 治療方法が確立していない (「指定難病の要件について」の7ページ参照)	以下のいずれかの場合に該当するものを対象とする。 ①治療方法が全くない。 ②対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあっても、根治のための治療方法はない。 ③一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、継続的な治療が必要である。 ※治療を終了することが可能となる標準的な治療方法が存在する場合には、該当しないものとするが、臓器移植を含む移植医療については、機会が限定的であることから現時点では根治のための治療方法には含まないものとする。	該当	
4 長期の療養を必要とする (「指定難病の要件について」の8～9ページ参照)	疾病に起因する症状が長期にわたって継続する場合であり、基本的には発症してから治癒することなく生涯にわたり症状が持続又は潜在する	該当	
	『ある一定の期間のみ症状が出現し、その期間が終了した後は症状が出現しないもの(急性疾患等)』ではない	該当	
	『症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない疾病』ではない	該当	
5 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない (「指定難病の要件について」の10ページ参照)	「一定の人数」として規定している「おおむね人口の千分の一(0.1%)程度に相当する数」に達しない。 ※指定難病検討委員会で議論を行う時点で入手可能な直近の情報に基づいて計算する。 本邦の人口は約1.27億人、その0.1%は約12.7万人(「人口推計」平成29年12月確定値)(総務省統計局)から 当面の間は、0.15%未満を目安とすることとし、具体的には患者数が18万人(0.142%)未満であった場合には「0.1%程度以下」に該当するものとする	該当	患者数の推計に用いた疫学調査等の方法を下記に記載 全国307施設を対象に行った調査の結果を中心に、他本邦で行われた複数の疫学調査結果を統合して推計した。
6 客観的な診断基準(又はそれに準ずるもの)が確立している (「指定難病の要件について」の11～12ページ参照)	①血液等の検体検査、画像検査、遺伝子解析検査、生理学的検査、病理検査等の結果とともに、視診、聴診、打診、触診等の理学的所見も、客観的な指標である。 ②「一定の基準」とは、以下に該当するものとする。 i. 関連学会等(国際的な専門家の会合を含む。)による承認を受けた基準や、すでに国際的に使用されている基準等、専門家間で一定の合意が得られているもの。 ii. iには該当しないものの、専門家間で一定の共通認識があり、客観的な指標により診断されることが明らかかなもので、iの合意を得ることを目指しているなどiに相当すると認められるもの。	該当	iには該当しないが、特に病理所見、遺伝子検査はネフロン病に特徴的なものであり、客観的な診断指標として用いられている。
7 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている	—		学会名: 日本腎臓学会 承認日: 令和2年12月15日 学会名: 日本小児科学会 承認日: 令和2年12月20日

	診断基準の検討に当たっては、以下の事項に留意する	該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1	必要な検査を列挙し、満たすべき検査値などについても具体的に記載すること。	該当	
2	複数の検査や症状の組合せを必要とする場合は、一義的な解釈となるようにすること。	該当	
3	診断基準の中に不典型、疑い例等が含まれる場合については、それぞれの定義を明確にし、医学的に治療を開始することが妥当と判断されるものが認定されるようにすること。	該当	

	重症度分類等の検討に当たっては、以下の事項に留意する	該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1	「日常生活又は社会生活に支障がある者」という考え方を、疾病の特性に応じて、医学的な観点から反映させて定めること。	該当	
2	治癒することが見込まれないが、継続的な治療により症状の改善が期待できる疾病については、その治療方法や治療効果を勘案して、重症度を設定すること。	非該当	
3	疾病ごとに作成されている重症度分類等がある場合は、原則として当該分類等を用いること。	非該当	
4	疾病ごとに作成されている重症度分類等では日常生活若しくは社会生活への支障の程度が明らかでない場合、又は、重症度分類等がない場合は、以下のような対応を検討する。	該当	腎不全性疾患であるため、CKD重症度分類を用いる。
	臓器領域等ごとに作成されている重症度分類等を、疾病の特性に応じて用いる。	非該当	

■ 参考項目

	質問	該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1	これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	該当	
2	ICD10(もしくは11) またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード	/	
3	既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	非該当	
4	指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか	非該当	
5	本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	非該当	
6	小児慢性特定疾病に指定されているか	該当	
7	患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計	/	
8	医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特設検査が含まれるか(もしあれば、検査名をご記載下さい)	非該当	

バーター症候群／ギッテルマン症候群

○ 概要

1. 概要

先天性尿細管機能障害によって生ずる症候群であり、1)低カリウム血症、2)代謝性アルカローシスを示し、利尿薬、緩下薬の常用、食思不振など二次的要因を伴わないことを診断基準とする。従来、臨床的所見から新生児型バーター、古典型バーターおよびギッテルマンに分類されてきたが、責任遺伝子と障害部位が明らかになり、現在は原因遺伝子別に病型分類がなされる。バーター症候群とギッテルマン症候群は臨床像から鑑別を行うことが難しい場合が多く、臨床現場では混在されて使われている。確定診断においては遺伝子診断が必須である。バーター症候群では成長障害、腎不全などを伴う一方、ギッテルマン症候群は軽症で身体所見の異常を認めないとされてきたが、実際には易疲労感、筋力低下、夜間頻尿などの症状を高頻度に認めるが、正確に診断されていない、または同症候群に伴う症状と認識されていないことから、本疾患による症状と認識せずに苦しんでいる患者が相当数いる。

2. 原因

腎尿細管に発現する様々な輸送体、チャネルをコードする遺伝子の異常で発症する。具体的には以下の通りである。NKCC2(1型バーター症候群)、ROMK(2型バーター症候群)、ClC-Kb(3型バーター症候群)、ClC-Ka および ClC-Kb に共通の β サブユニットである Barttin(4型バーター症候群)、ClC-Ka および ClC-Kb の両方の遺伝子異常(4b型バーター症候群)、MAGED2(5型バーター症候群)、NCCT(ギッテルマン症候群)。5型バーター症候群のみ X 染色体連鎖型であるが、その他は常染色体劣性遺伝形式で発症する(巻末付録表 1)。

3. 症状

すべての病型において、倦怠感や筋力低下を伴い QOL の低下をきたす。概して塩分の濃いものを好んで摂取する。夜間の多尿のため、睡眠に支障を来すことも多い。また低カリウム血症により QT 延長を認めることがある。その他の各病型の特徴は下記の通りである。

1) 1型バーター症候群

新生児型を呈し、羊水過多、低出生体重、成長障害を伴う。腎石灰化を認める。成人期に末期腎不全へと進展することが多い。

2) 2型バーター症候群

新生児型を呈し、羊水過多、低出生体重、腎石灰化を認める。出生後数ヶ月は高カリウム血症、代謝性アシドーシスを認めることを特徴とする。成人期に末期腎不全へと進展することが多い。

3) 3型バーター症候群

古典型に分類される。羊水過多を指摘されることもあるが、ほとんどの場合、正期産・正出生体重である。乳幼児期に体重増加不良等で発見されることが多い。腎石灰化は普通認めない。ギッテルマン症候群の特徴である、低カルシウム尿症、低マグネシウム血症を認めることもあり、臨床所見のみでは同症候群との鑑別が難しい場合がある。

4) 4型バーター症候群、4b型バーター症候群

新生児型を呈し、最も重症型である。成長障害、多飲多尿に伴う脱水症状を容易に呈する。感音性難聴

を伴う。幼少時から腎機能障害を認め、末期腎不全へと進行する。

5) 5型バーター症候群

胎生期に著明な羊水過多で発症する新生児型を呈する。胎生期の死亡率が高く、また、早産、体出生体重で出生するが、胎生 30-33 週を超えると自然寛解し、それ以降は予後良好である。X 染色体連鎖型であり、男児例がほとんどだが、女児例も報告されている。

6) ギッテルマン症候群

バーター症候群に比較し臨床症状は軽症である。学童期以降に低カリウム血症に伴う脱力感や低マグネシウム血症に伴うテタニー症状で発見される例がほとんどである。幼少期より多飲多尿を認め、夜尿を含めた夜間尿の訴えがあることが多い。無症状で偶然の血液検査で初めて低カリウム血症を発見され診断に至る例もまれではないが、その後詳細な病歴の聴取を行うと、倦怠感、筋力低下などをほとんどの患者が有している(巻末付録表 2)。

7) すべての病型に共通の症状

最も軽症と考えられているギッテルマン症候群においても、海外における大規模な QOL 調査の結果、高頻度に認める症状として、倦怠感、めまい、筋力低下、テタニー様筋痙攣、感覚異常(ヒリヒリ、チクチクなど)、動悸、夜間尿、などの症状があり、著しく日常の QOL が低下していることが示された。(Cruz DN et al. *Kidney Int* 2001, 59, 710-717)。これらの症状はバーター症候群にも共通して認める。これらの症状はカリウムの補充により軽減し、さらに、日常生活に影響をきたすほどの症状を認める場合は NSAIDs による治療が有効であることもすでに明らかとなっている。そのため、生涯にわたり、カリウム補充および重症例ではプロスタグランدين合成阻害剤による治療が必要である。

4. 治療法

低カリウム血症に伴う上記の症状の出現を認め、また、慢性の低カリウム血症により腎機能障害をきたすため、一生涯にわたり、カリウムの補充が必要である。また、低マグネシウム血症を伴う場合、マグネシウムの補充を行う。感冒に伴い容易に脱水に陥ったり、しびれ、テタニーなどの症状が出現したりすることがあり、入院加療が必要となることがしばしばある。プロスタグランدين合成阻害薬はほとんどの病型で著効するが、4 型、4b 型においては無効である場合が多い。QT 延長症候群を来すことがあり、その場合はカリウムの補充のみで改善する可能性が高く、適切な治療の継続が必要である。

5. 予後

すべての病型において将来的に腎不全へと進行する可能性がある。また全身倦怠感、筋力低下、夜間の多尿により日常生活に支障をきたす患者も多数存在する。生涯にわたるカリウムの補充が必要である。日常生活に支障をきたす患者においては NSAIDs の追加治療を必要とするが、それらの治療を行っても日常生活に支障をきたす患者もいる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

本邦の疫学研究から約 1100 人程度であるが、未診断の患者が多数あり、具体的患者数は不明である。

2. 発病の機構

不明(原因遺伝子は判明しているが、その病態の解明が不十分)

3. 効果的な治療方法

未確立(電解質補正およびプロスタグランدين合成阻害剤の投与など対症療法)

4. 長期の療養

必要(長期的な電解質の管理および腎不全に対する治療や腎代替療法が必要となる場合がある。また治療にもかかわらず倦怠感などにより日常生活に支障をきたす患者もある)

5. 診断基準

あり(1977 年厚生省基準を研究班をもとに改訂、2016 年日本小児腎臓病学会にて承認された診断基準あり)

6. 重症度分類

慢性腎臓病重症度分類で重症に該当するもの、あるいはいずれの腎機能であっても尿蛋白/クレアチニン比 0.5g/g・Cr 以上のもの、および日常生活における重症度分類の 1 以上に該当するものを重症として対象とする。

○ 情報提供元

厚生労働省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(20FC1028)

当該疾病担当 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 神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科 特命教授 野津寛大

<診断基準>

Definite を対象とする。

必須条件

1. 低カリウム血症(血清カリウム:3.5mEq/L 以下)
2. 代謝性アルカローシス(血液ガス分析[HCO₃⁻]:25mEq/l 以上)

参考条件

1. 血漿レニン活性の増加
 2. 血漿アルドステロン値の増加
 3. 正常ないし低血圧
 4. 羊水過多、早産、低出生体重、腎石灰化および高カルシウム尿症(1型、2型バーター症候群が強く疑われる)
 5. 羊水過多、早産・低出生体重および難聴(4型バーター症候群が強く疑われる)
 6. 低マグネシウム血症、低カルシウム尿症のいずれかまたは両方(3型バーター症候群またはギッテルマン症候群が強く疑われる)
- * 上記4-6に当てはまらない場合、3型バーター症候群の可能性を考える

鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

1. 二次的要因:利尿剤・緩下剤の常用、重症妊娠悪阻、神経性食思不振症、習慣性嘔吐、過度のダイエット、アルコール中毒でいわゆる偽性バーター/ギッテルマン症候群を発症する。
2. 他の遺伝性疾患:腎低形成、ネフロン癆、Dent 病、ミトコンドリア病、常染色体優性低カルシウム血症(Autosomal dominant hypocalcemia: ADH)などの先天性腎尿細管疾患やのう胞性線維症、先天性クロール下痢症。こうした疾患において、同様の病態を呈することがあり、その場合バーター症候群との鑑別は非常に困難であることがある。特に、カルシウム感受受容体(CaSR)遺伝子(*CASR*)の活性型変異により発症するADHに伴い、BSと同様の病態を発症することが報告され、5型バーター症候群と分類されることがある。しかし、*CASR*に変異を有してもほとんどの場合バーター症候群様症状を呈さないことから、本診断基準においてはバーター症候群の1亜型には含まないこととする。

遺伝学的検査

表1を参考に遺伝子診断を行う。最近では次世代シーケンサーを用い、すべての病型を網羅的に解析することが可能である(保険適応外)。

<診断>

以下の Definite を対象とする。

Definite: 必須条件2項目を満たし、鑑別疾患を除外したもので、遺伝子診断で原因遺伝子変異が同定されたもの。遺伝子診断は保険適応外であるが、これらの疾患の診断には必須である。

Probable: 必須条件2項目を満たし、遺伝子診断で原因遺伝子変異が同定されていないが(未施行または施行したが同定されなかった)、鑑別診断を除外できたもの。

<重症度分類>

以下の1) もしくは 2)の基準を満たす場合を対象とする。

1)腎機能から見た重症度分類

慢性腎臓病重症度分類で重症に該当するもの(下図赤)、あるいはいずれの腎機能であっても尿蛋白/クレアチニン比 0.5g/g・Cr 以上のものを、重症として扱い対象とするとする。

原疾患		蛋白尿区分		A1	A2	A3
糖尿病		尿アルブミン定量 (mg/日) 尿アルブミン/Cr 比 (mg/gCr)	正常	微量アルブミン尿	顕性アルブミン尿	
			30 未満	30~299	300 以上	
高血圧 腎炎 多発性嚢胞腎 移植腎 不明 その他		尿蛋白定量 (g/日) 尿蛋白/Cr 比 (g/gCr)	正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿	
			0.15 未満	0.15~0.49	0.50 以上	
GFR区分 (m L/分/ 1.73 m ²)	G1	正常または 高値	≥90			
	G2	正常または 軽度低下	60~89			
	G3a	軽度~ 中等度低下	45~59			
	G3b	中等度~ 高度低下	30~44			
	G4	高度低下	15~29			
	G5	末期腎不全 (ESKD)	<15			

重症度は原疾患・GFR区分・蛋白尿区分を合わせたステージにより評価する。CKDの重症度は死亡、末期腎不全、心血管死亡発症のリスクを緑 ■ のステージを基準に、黄 ■ , オレンジ ■ , 赤 ■ の順にステージが上昇するほどリスクは上昇する。(KDIGO CKD guideline 2012 を日本人用に改変)

2)日常生活における重症度分類

1以上を対象とする。

ECOG(米国の腫瘍学の団体の1つ)が作成した Performance Status(PS)を引用

- 0:まったく問題なく活動できる。発症前と同じ日常生活が制限なく行える。
- 1:肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。例:軽い家事、事務作業
- 2:歩行可能で、自分の身のまわりのことはすべて可能だが、作業はできない。日中の50%以上はベッド外で過ごす。
- 3:限られた自分の身のまわりのことしかできない。日中の50%以上をベッドか椅子で過ごす。
- 4:まったく動けない。自分の身のまわりのことはまったくできない。完全にベッドか椅子で過ごす。

<対象となる者の割合>

不明

※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。

<対象となる者の割合>

上記<重症度分類>を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)は〇〇%である。

※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。

<付録>

表 1 バーター症候群・ギッテルマン症候群の分類と特徴

	1型BS	2型BS	3型BS	4a型BS	4b型BS	5型BS	GS
OMIM	601678	241200	607364	602522	613090	300971	263800
病因遺伝子	<i>SLC12A1</i>	<i>KCNJ1</i>	<i>CLCNKB</i>	<i>BSND</i>	<i>CLCNKA and CLCNKB</i>	<i>MAGED2</i>	<i>SLC12A3</i>
蛋白	NKCC2	ROMK	ClC-Kb	Barttin	ClC-Ka and ClC-Kb	MAGE D2	NCCT
役割	Na-K-2Cl 共輸送体	Kチャンネル	Clチャンネル	Clチャンネル βサブユニット	Clチャンネル	NKCC2およびNCCTの 発現促進	Na-Cl共輸送体
遺伝形式	AR	AR	AR	AR	AR	XL	AR
羊水過多	あり	あり	まれ	あり	あり	あり(最も重症)	無し
成長障害	あり	あり	まれ	あり	あり	なし	無し
尿濃縮能障害	++	++	+	+++	+++	一過性	±~+
腎石灰化	あり	あり	まれ	まれ	まれ	あり	無し
末期腎不全	あり	あり	あり	あり	あり	なし?	非常にまれ
低Mg血症	無し	無し	時にあり	時にあり	時にあり	?	あり
尿中Ca	高	高	低~正常~高	低~正常~高	低~正常~高	一過性に高	低
発見時の年齢	胎児期	胎児期	新生児、乳児期	胎児期	胎児期	胎児期	学童期以降
利尿剤負荷試験	フロセミドに 無反応	両薬剤に反応	サイアザイドに 無反応	?	?	?	サイアザイドに 無反応
合併症		新生児期高K血症		難聴 最も重篤	難聴 最も重篤	胎生期の死亡率が 高い 早産で出生するが 胎生30-33週で 臨床症状は消失する	

BS:バーター症候群、GS:ギッテルマン症候群

表 2 ギッテルマン症候群の臨床症状とその発症頻度 (Cruz et al, Kidney Int 2001)

	ギッテルマン症候群 (%)	健常人 (%)	有意差 (P値)
全般症状			
疲労	82	68	0.172
めまい	80	40	0.0005
失神	34	0	0.0009
筋症状			
無力感	44.2	0	<0.00001
筋力低下	70	4	<0.00001
筋けいれん	84	40	0.0001
頭部筋れん縮	11.7	なし	-
筋硬直・筋痛	52	28	0.048
不全麻痺	6	なし	-
関節痛	54	36	0.141
腎臓			
夜間頻尿	80	24	<0.00001
多飲	64.6	36	0.066
多尿	50	16	0.004
口渴	76	12	<0.00001
夜尿症	11.9	4	0.273
塩分嗜好	90	20	<0.00001
低血圧	62	12	0.00004
胃腸症状			
嘔吐	8	なし	-
便秘	16	なし	-
腹痛	16	なし	-
感覚異常	78	20	<0.00001
動機	62	24	0.002

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

■ 必須項目

	質問	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当,非該当	備考
1	発病の機構が明らかでない (「指定難病の要件について」の2ページ参照)	原因が不明又は病態が未解明な疾病である(原因遺伝子などが判明している場合であっても病態の解明が不十分な場合は左記に該当するものとする)。	該当	
		『外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって疾病が発症することが明確であり、当該要因を回避・予防することにより発症させないことが可能』ではない。	該当	
		ウイルス等の感染が原因となって発症する疾病ではない。 ※ただし、ウイルス等の感染が契機となって発症するものであって、一般的に知られた感染症状と異なる発症形態を示し、症状が出現する機序が未解明なものなどについては、個別に検討を行う	該当	
		何らかの疾病(原疾患)によって引き起こされることが明らかな二次性の疾病ではない。	該当	
2	他の施策体系が樹立されていない (「指定難病の要件について」の3～6ページ参照)	厚生労働省において難病法以外の法律等を基に調査研究等の施策が講じられている疾病(がんや精神疾患、感染症、アレルギー疾患などがこれに当たる)ではない。 ※ただし、横断的に疾病の症状や病態の一部に着目した施策が体系的に講じられていたとしても、疾病を単位とした施策が講じられていない場合は、他の施策体系が樹立しているものとして一律には取り扱わず、個別に検討する。(例えば、小児慢性特定疾病対策の対象疾病は、小児期に限って施策が行われており、疾病を単位として、その患者の一生について施策が行われているものではないことから、他の施策体系が樹立しているものとして一律に取り扱うことは行わず、個別に検討する。)	該当	
3	治療方法が確立していない (「指定難病の要件について」の7ページ参照)	以下のいずれの場合に該当するものを対象とする。 ①治療方法が全くない。 ②対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあるが、根治のための治療方法はない。 ③一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、継続的な治療が必要である。 ※治療を終了することが可能となる標準的な治療方法が存在する場合には、該当しないものとするが、臓器移植を含む移植医療については、機会が限定的であることから現時点では根治のための治療方法には含めないこととする。	該当	
4	長期の療養を必要とする (「指定難病の要件について」の8～9ページ参照)	疾病に起因する症状が長期にわたって継続する場合であり、基本的には発症してから治癒することなく生涯にわたり症状が持続又は潜在する	該当	
		『ある一定の期間のみ症状が出現し、その期間が終了した後は症状が出現しないもの(急性疾患等)』ではない	該当	
		『症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない疾病』ではない	該当	
5	患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない (「指定難病の要件について」の10ページ参照)	「一定の人数」として規定している「おおむね人口の千分の一(0.1%)程度に相当する数」に達しない。 ※指定難病検討委員会で議論を行う時点で入手可能な直近の情報に基づいて計算する。 本邦の人口は約1.27億人、その0.1%は約12.7万人(「人口推計」平成29年12月確定値)(総務省統計局)から)当面の間は、0.15%未満を目安とすることとし、具体的には患者数が18万人(0.142%)未満であった場合には「0.1%程度以下」に該当するものとする	該当	患者数の推計に用いた疫学調査等の方法を下記に記載 小児人口約1500万当たり130症例。平成29年度難治性疾患政策研究事業の研究課題における全国調査医療施設調査(回答率79%)に基づく推計症例数。対象施設は、小児腎領域の難病の主要受診施設とされる、全ての小児専門病院、大学病院、500床以上の医療機関の全てを含む全国377施設。小児人口を1500万として死亡率の差異を考慮せず最大でも、人口1億3000万当たり1127と想定され、患者数が人口の0.15%に相当する18万人を超えることはない。
6	客観的な診断基準(又はそれに準ずるもの)が確立している (「指定難病の要件について」の11～12ページ参照)	①血液等の検体検査、画像検査、遺伝子解析検査、生理学的検査、病理検査等の結果とともに、視診、聴診、打診、触診等の理学的所見も、客観的な指標である。 ②「一定の基準」とは、以下に該当するものとする。 i. 関連学会等(国際的な専門家の会合を含む。)による承認を受けた基準や、すでに国際的に使用されている基準等、専門家間で一定の合意が得られているもの。 ii. iには該当しないものの、専門家間で一定の共通認識があり、客観的な指標により診断されることが明らかなもので、iの合意を得ることを目指しているなど iに相当すると認められるもの。	該当	
7	上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている	—	該当	学会名: 日本腎臓学会 承認日: 令和2年12月15日 学会名: 日本小児科学会 承認日: 令和2年12月20日

	診断基準の検討に当たっては、以下の事項に留意する	該当,非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1	必要な検査を列挙し、満たすべき検査値などについても具体的に記載すること。	該当	
2	複数の検査や症状の組合せを必要とする場合は、一義的な解釈となるようにすること。	該当	
3	診断基準の中に不全型、疑い例等が含まれる場合については、それぞれの定義を明確にし、医学的に治療を開始することが妥当と判断されるものが認定されるようにすること。	該当	

	重症度分類等の検討に当たっては、以下の事項に留意する	該当,非該当	自由記載による回答(必要な場合)	
1	「日常生活又は社会生活に支障がある者」という考え方を、疾病の特性に応じて、医学的な観点から反映させて定めること。	該当		
2	治癒することが見込まれないが、継続的な治療により症状の改善が期待できる疾病については、その治療方法や治療効果を勘案して、重症度を設定すること。	該当		
3	疾病ごとに作成されている重症度分類等がある場合は、原則として当該分類等を用いること。	該当		
4	疾病ごとに作成されている重症度分類等では日常生活若しくは社会生活への支障の程度が明らかではない場合、又は、重症度分類等がない場合は、以下のような対応を検討する。	臓器領域等ごとに作成されている重症度分類等を、疾病の特性に応じて用いる。	該当	
		段階的な重症度分類等の定めはないが、診断基準自体が概ね日常生活又は社会生活への支障の程度を表しているような疾病については、当該診断基準を重症度分類等として用いる。	該当	

■ 参考項目

	質問	該当,非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1	これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	該当	
2	ICD10(もしくは11) またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード	/	
3	既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	非該当	
4	指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか	非該当	
5	本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	非該当	
6	小児慢性特定疾病に指定されているか	該当	
7	患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計	/	
8	医療費助成を受けるために必須だが、保険適外の特種な検査が含まれるか(もしあれば、検査名をご記載下さい)	該当	遺伝子診断

ロウ(Lowe)症候群

○ 概要

1. 概要

先天性白内障、中枢神経症状(精神運動発達遅滞)、Fanconi 症候群(低分子蛋白尿、近位尿細管性アシドーシス、低リン血症など)を 3 主徴とする伴性劣性遺伝疾患であり、oculocerebrorenal syndrome of Lowe (OCRL)〈眼脳腎症候群〉とも呼ばれる。腎障害は進行性であり、末期腎不全に至る。

2. 原因

X 染色体に存在する *OCRL* 遺伝子異常を原因とする伴性劣性遺伝疾患である。*OCRL* 遺伝子がコードする蛋白は phosphatidylinositol (4,5) bisphosphate 5 phosphatase であり、この酵素蛋白の活性低下により、基質である phosphatidylinositol (4,5) bisphosphate が蓄積すると、細胞骨格のリモデリングや膜輸送に異常を来すと考えられている。その結果、近位尿細管における再吸収機構が障害され、Fanconi 症候群を呈すると考えられるが、眼症状や中枢神経症状等を起こす機序については不明である。

3. 症状

先天性白内障、精神運動発達遅滞、Fanconi 症候群を呈する。50%の症例に緑内障を認める。低分子蛋白尿は必発である。Fanconi 症候群によって低リン血症が続くと、くる病になる。その他、多尿、近位尿細管性アシドーシス、汎アミノ酸尿、腎性糖尿、高カルシウム尿症、腎石灰化などを呈する。強迫的な行動異常を呈することが多く、痙攣の合併も多い。また歯列の異常、歯肉増殖、下顎の発育不全、咬合異常を認める。血清 CK 値が高値となることが多い。腎障害は進行性であり、30~40 代で末期腎不全に至ることが多い。女性保因者の診断に水晶体の白濁の有無が有用である。

4. 治療法

Fanconi 症候群に対する対症療法が中心となる。すなわち、代謝性アシドーシスや低リン血症、低カリウム血症の補正を行う。末期腎不全に至った場合は、透析または腎移植が必要となる。低カルニチン血症に対して、カルニチンの補充を行う。白内障に対しては生後早期の手術が必要である。精神発達遅滞や成長障害に対しては、積極的な経管栄養や言語療法、作業療法が勧められる。歯列の異常に対しては日常的な口腔ケアが必須であり、咬合を含めた積極的な歯列矯正が考慮される。

5. 予後

腎機能による。末期腎不全に至った場合は、透析または腎移植が必要となる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 900 人

2. 発病の機構

不明(*OCRL* 遺伝子異常を原因とするが、そのコードする蛋白の異常が Fanconi 症候群を起こす機序の詳細は不明である。また、眼症状や中枢神経症状を起こす機序も不明である。)

3. 効果的な治療方法
未確立(対症療法のみである)
4. 長期の療養
必要(進行性である)
5. 診断基準
あり(研究班作成の診断基準、日本腎臓学会の承認あり)
6. 重症度分類
腎機能、視力、中枢神経障害のいずれかの重症度を満たすものを対象とする。

○ 情報提供元

厚生労働省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(20FC1028)
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 東京女子医科大学 医学部 教授 服部元史
東京女子医科大学 医学部 准教授 三浦健一郎

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

ロウ(Lowe)症候群の診断基準

A 症状

1. 先天性白内障
2. 中枢神経症状(精神運動発達遅滞)

B 検査所見

1. 尿中 $\beta 2$ ミクログロブリン 5,000 $\mu\text{g/L}$ 以上※

C 鑑別診断

Dent 病、ミトコンドリア異常症、ガラクトース血症、遺伝性果糖不耐症、Fanconi-Bickel 症候群

D 遺伝学的検査

1. *OCRL* 遺伝子の変異

※平成 27-28 年厚生労働科学研究「尿細管性蛋白尿を呈する遺伝性疾患の全国調査」(H27-難治等(難)一般-037)において、ロウ症候群の全例が尿中 $\beta 2$ ミクログロブリン 5,000 $\mu\text{g/L}$ 以上を呈した。

<診断のカテゴリー>

Definite: Aの 2 項目すべて+Bの 1 項目を満たしCの鑑別すべき疾患を除外し、Dを満たすもの

Probable: Aの 2 項目すべて+Bの 1 項目を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの

<重症度分類>

腎機能・視力・中枢神経症状のいずれかの重症度を満たすものを対象とする。

○腎機能

CKD 重症度分類ヒートマップで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) 尿蛋白/Cr 比 (g/gCr)		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
				0.15 未満	0.15~0.49	0.50 以上
GFR 区分 (mL/分 /1.73 m ²)	G1	正常又は高値	≧90	緑	黄	オレンジ
	G2	正常又は軽度 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 (ESKD)	<15	赤	赤	赤

○視力

視覚障害:良好な方の眼の矯正視力が 0.3 未満

○中枢神経障害

Modified Rankin Scale、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

日本版modified Rankin Scale(mRS)判定基準書		
modified Rankin Scale		参考にするべき点
0	全く症候がない	自覚症状及び他覚徴候が共にない状態である
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	自覚症状及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: 発症以前の活動が全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	

日本脳卒中学会版

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。

<対象となる者の割合>

上記<重症度分類>を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)は90%である。

※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。

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

■ 必須項目

質問	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当、非該当	備考
1 発病の機構が明らかでない (「指定難病の要件について」の2ページ参照)	原因が不明又は病態が未解明な疾病である(原因遺伝子などが判明している場合であっても病態の解明が不十分な場合は左記に該当するものとする)。	該当	
	『外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって疾病が発症することが明確であり、当該要因を回避・予防することにより発症させないことが可能』ではない。	該当	
	ウイルス等の感染が原因となって発症する疾病ではない。 ※ただし、ウイルス等の感染が契機となって発症するものであって、一般的に知られた感染症状と異なる発症形態を示し、症状が出現する機序が未解明なものなどについては、個別に検討を行う	該当	
	何らかの疾病(原疾患)によって引き起こされることが明らかな二次性の疾病ではない。	該当	
2 他の施策体系が樹立されていない (「指定難病の要件について」の3～6ページ参照)	厚生労働省において難病法以外の法律等を基に調査研究等の施策が講じられている疾病(がんや精神疾患、感染症、アレルギー疾患などがこれに当たる)ではない。 ※ただし、横断的に疾病の症状や病態の一部に着目した施策が体系的に講じられていたとしても、疾病を単位とした施策が講じられていない場合は、他の施策体系が樹立しているものとして一律には取り扱わず、個別に検討する。(例えば、小児慢性特定疾病対策の対象疾病は、小児期に限って施策が行われており、疾病を単位として、その患者の一生について施策が行われているものではないことから、他の施策体系が樹立しているものとして一律に取り扱うことは行わず、個別に検討する。)	該当	
3 治療方法が確立していない (「指定難病の要件について」の7ページ参照)	以下のいずれかの場合に該当するものを対象とする。 ①治療方法が全くない。 ②対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあるが、根治のための治療方法はない。 ③一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、継続的な治療が必要である。 ※治療を終了することが可能となる標準的な治療方法が存在する場合には、該当しないものとするが、臓器移植を含む移植医療については、機会が限定的であることから現時点では根治のための治療方法には含めないこととする。	該当	
4 長期的療養を必要とする (「指定難病の要件について」の8～9ページ参照)	疾病に起因する症状が長期にわたって継続する場合であり、基本的には発症してから治癒することなく生涯にわたって症状が持続又は潜在する	該当	
	『ある一定の期間のみ症状が出現し、その期間が終了した後は症状が出現しないもの(急性疾患等)』ではない	該当	
	『症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない疾病』ではない	該当	
5 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない (「指定難病の要件について」の10ページ参照)	「一定の人数」として規定している「おおむね人口の千分の一(0.1%)程度に相当する数」に達しない。 ※指定難病検討委員会で議論を行う時点で入手可能な直近の情報に基づいて計算する。 本邦の人口は約1.27億人、その0.1%は約12.7万人(「人口推計」平成29年12月確定値)(総務省統計局)から 当面の間は、0.15%未満を目安とすることとし、具体的には患者数が18万人(0.142%)未満であった場合には「0.1%程度以下」に該当するものとする	該当	患者数の推計に用いた疫学調査等の方法を下記に記載 小児人口約1500万当たり104症例、平成29年度難病治療政策研究事業の研究課題における全国調査医療施設調査(回答率79%)に基づく推計症例数。対象施設は、小児腎臓領域の難病の主要受診施設とされる、全ての小児専門病院、大学病院、500床以上の医療機関の全てを含む全国377施設。小児人口を1500万として死亡率の差異を考慮せず最大でも、人口1億3000万当たり901と想定され、患者数が人口の0.15%に相当する18万人を超えることはない。
6 客観的な診断基準(又はそれに準ずるもの)が確立している (「指定難病の要件について」の11～12ページ参照)	①血液等の検体検査、画像検査、遺伝子解析検査、生理学的検査、病理検査等の結果とともに、視診、聴診、触診等の物理的所見も、客観的な指標である。 ②「一定の基準」とは、以下に該当するものとする。 i. 関連学会等(国際的な専門家の会合を含む。)による承認を受けた基準や、すでに国際的に使用されている基準等、専門家間で一定の合意が得られているもの。 ii. iには該当しないもの、専門家間で一定の共通認識があり、客観的な指標により診断されることが明らかなるもので、iの合意を得ることを目指しているなどiに相当すると認められるもの。	該当	<診断基準> A症状 1. 先天性白内障 2. 中枢神経症状(精神運動発達遅滞) B検査所見 1. 尿中β2ミクログロブリン 5,000 µg/L以上 C鑑別診断 Dent病、ミトコンドリア異常症、ガラクトース血症、遺伝性果糖不耐症、Fanconi-Bickel症候群 D遺伝学的検査 1. OCRL遺伝子の変異 <診断のカテゴリー> Definite: Aの2項目すべて+ Bの1項目を満たしCの鑑別すべき疾患を除外し、Dを満たすもの Probable: Aの2項目すべて+ Bの1項目を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの
7 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている	-	該当	学会名: 日本腎臓学会 承認日: 令和2年12月15日 学会名: 日本小児科学会 承認日: 令和2年12月20日

診断基準の検討に当たっては、以下の事項に留意する		該当、非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1	必要な検査を列挙し、満たすべき検査値などについても具体的に記載すること。	該当	
2	複数の検査や症状の組合せを必要とする場合は、一義的な解釈となるようにすること。	該当	
3	診断基準の中に不整合、疑い例等が含まれる場合には、それぞれの定義を明確にし、医学的に治療を開始することが妥当と判断されるものが認定されるようにすること。	該当	

重症度分類等の検討に当たっては、以下の事項に留意する		該当、非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1	「日常生活又は社会生活に支障がある者」という考え方を、疾病の特性に応じて、医学的な観点から反映させて定めること。	該当	
2	治癒することが見込まれないが、継続的な治療により症状の改善が期待できる疾病については、その治療方法や治療効果を勘案して、重症度を設定すること。	該当	
3	疾病ごとに作成されている重症度分類等がある場合は、原則として当該分類等を用いること。	非該当	臓器領域ごとの重症度分類を用いる
4 疾病ごとに作成されている重症度分類等では日常生活若しくは社会生活への支障の程度が明らかでない場合、又は、重症度分類等がない場合は、以下のような対応を検討する。	臓器領域等ごとに作成されている重症度分類等を、疾病の特性に応じて用いる。	該当	・腎に関しては、CKD重症度分類ヒートマップ ・眼に関しては、眼科領域の重症度分類 ・中枢神経に関しては、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る。
	段階的な重症度分類等の定めはないが、診断基準自体が概ね日常生活又は社会生活への支障の程度を表しているような疾病については、当該診断基準を重症度分類等として用いる。	非該当	

■ 参考項目

質問	該当、非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1 これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	該当	
2 ICD 10(もしくはI1) またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード		
3 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	非該当	
4 指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか	該当	デント病
5 本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	非該当	
6 小児慢性特定疾病に指定されているか	該当	
7 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計		
8 医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特種な検査が含まれるか(もしあれば、検査名をご記載下さい)	非該当	ただし、Definiteの基準を満たすためには遺伝子解析(保険適応外)が必要

2 型コラーゲン異常症関連疾患

○ 概要

1. 概要

多くは 2 型コラーゲン遺伝子変異が認められ、X 線的に共通した所見がある多彩な臨床表現型を示す一連の疾患群である。胎児期や出生直後に周産期死亡を起こす重症例から小児期以降に診断される比較的軽症例まで幅広い症状を呈する。軟骨基質を形成する 2 型コラーゲンの異常により、軟骨内骨化が障害され四肢、体幹ともに短縮する。関節軟骨や椎間板の基質も侵されるため、早発性の変形性関節(脊椎)症を発症する。常染色体優性遺伝または突然変異で発症する。椎体や長管骨の異常や顔面正中部の低形成(平坦な顔貌)、小顎症を特徴とする骨系統疾患である。全身骨 X 線上、脊椎・骨端異形成を特徴とし、合併症としてしばしば進行性近視・難聴・U 字型の口蓋裂を伴う。本疾患群に共通する X 線所見(骨化遅延)の他、顔面中央部の低形成、種々の骨格外症状(難聴、視力障害、口蓋裂など)が診断の参考になり得る。Stickler 症候群などでは必ずしも低身長にはならず、骨格外症状が主体のこともあるので注意する。

2. 原因

多くの患者は 2 型コラーゲン遺伝子 type 2 collagen $\alpha 1$ (COL2A1)の変異が原因である。類似した臨床表現型を示す COL11A1 変異や COL9A1、COL9A2 変異が原因もある場合もある。発症機序は不明である。また重症度も周産期致死の最重症型から軽症型までスペクトラムを呈する。

3. 症状

胎児期や出生直後に周産期死亡を起こす重症例では、X 線上長管骨の短縮と骨幹端の拡大を示し、脊椎では椎体全体または頸椎、骨盤では恥骨の非骨化、胸郭低形成が特徴である。出生時に診断されているが周産期死亡にまでは至らない典型例や小児期以降に診断される比較的軽症例では、上記の症状は比較的軽度か見られないこともあり、X 線上脊椎・骨端異形成を呈し、年齢に依存して早発性の変形性関節症合併する。また X 線上骨化遅延を特徴とする。重症例では脊椎の骨化不全を、軽症例でも恥骨や足根骨の骨化不全や大腿骨頭の骨化遅延を認める。顔面正中部の低形成(平坦な顔貌)と小顎症を特徴とする。感音難聴または伝音難聴が見られる事もある。硝子体・網脈絡膜変性から網膜剥離を来す場合がある。四肢体幹ともに短縮し、低身長となる。

4. 治療法

疾患特異的な治療法は確立されていない。重症例では呼吸管理のみの対症療法のみである。軽症例では対症療法に加えて、網膜剥離の治療が必要となる事が多い。難聴に対する早期対応も求められる。小顎症による歯列不正に対して、矯正治療を要する(健康保険の適応)。関節変形や早発性の変形性関節症、脊柱変形、環軸椎亜脱臼などに対して、整形外科の手術(矯正骨切り術、人工関節置換術等、固定術など)が行われる。

5. 予後

重症型では出生後早期に死亡することが多い。典型例や軽症例では低身長や脊柱側弯、早発性変形性関節症を示し歩行障害があり、日常生活が障害される。失明や難聴のリスクが高い。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

全国で約 1,500 人 うち成人患者は 1,000 人(日本整形学会骨系統疾患全国登録と発生頻度、難治性疾患政策研究班調査からの推計)。

2. 発病の機構

不明(多くは 2 型コラーゲン遺伝子変異との関連が報告されている。)

3. 効果的な治療方法

未確立(対症療法のみである。)

4. 長期の療養

必要(発症後生涯継続し、進行性である。)

5. 診断基準

あり(小児慢性特定疾病において日本小児科学会の診断基準あり。)

6. 重症度分類

以下の1)～4)のいずれかを満たす場合を重症とし、対象とする。

1) 評価スケール

①modified Rankin Scale(mRS)、日本脳卒中学会の②食事・栄養、③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。

2)気管切開、非経口の栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)、人工呼吸器使用の場合

3)聴覚で高度難聴以上(3以上)の場合

4)良好な方の目の矯正視力が0.3未満の場合

○ 情報提供元

・難治性疾患政策研究事業「指定難病と小児慢性特定疾病に関連した先天性骨系統疾患の適切な診断の実施と医療水準およびQOLの向上をめざした研究」班

研究代表者 兵庫医科大学 教授 澤井英明

・日本小児整形外科学会

当該疾病担当者 あいち小児保健医療総合センター 副センター長 鬼頭浩史

< 診断基準 >

Definite、Probable を対象とする。

2型コラーゲン異常症関連疾患の診断基準

A 症状

I 主症状

1. 低身長

2. 関節変形または拘縮

II 副症状

1. 小顎症または顔面中部低形成
2. U字型口蓋裂
3. 進行性近視 または網膜硝子変性
4. 難聴

B 単純 X 線検査

1. 脊椎・骨端・骨幹端の全てまたはいずれかの異形成
2. 椎体または恥骨の骨化遅延

C 鑑別診断

軟骨無形成症、軟骨低形成症

D 遺伝学的検査

1. 2型コラーゲン遺伝子変異
2. 9型または11型コラーゲン遺伝子変異

<診断のカテゴリー>

Definite: A-I の主症状のうち1項目以上を認め、かつ B の単純 X 線検査のうち1項目以上を認め、かつ D の遺伝学的検査のうちいずれか1項目を満たす場合。

Probable: A-I の主症状の項目すべてを認め、かつ A-II の副症状のうち1項目以上を認め、かつ B の単純 X 線検査のうち1項目以上を満たす場合

<重症度分類>

以下の1)～4)のいずれかを満たす場合を重症とし、対象とする。

1) 評価スケール

①modified Rankin Scale (mRS)、日本脳卒中学会の②食事・栄養、③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。

①日本版 modified Rankin Scale (mRS)

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

modified Rankin Scale	参考にするべき点
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	

②日本脳卒中学会版 食事・栄養の評価スケール

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。

③日本脳卒中学会版 呼吸の評価スケール

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。

2) 気管切開、非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)、人工呼吸器使用の場合

3) 聴覚で高度難聴以上(3以上)の場合

0. 25dbHL 未満(正常)
1. 25dbHL 以上 40dbHL 未満(軽度難聴)
2. 40dbHL 以上 70dbHL 未満(中等度難聴)
3. 70dbHL 以上 90dbHL 未満(高度難聴)
4. 90dbHL 以上(重度難聴)

※500、1000、2000Hz の平均値で、聞こえが良い耳(良聴耳)の値で判断

4) 良好な方の目の矯正視力が 0.3 未満の場合

<対象となる者の割合>

上記<重症度分類>を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)は 16%である。

※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。

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

■ 必須項目

質問	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当,非該当	備考
1 発病の機構が明らかでない (「指定難病の要件について」の2ページ参照)	原因が不明又は病態が未解明な疾病である(原因遺伝子などが判明している場合であっても病態の解明が不十分な場合は左記に該当するものとする)。	該当	
	『外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって疾病が発症することが明確であり、当該要因を回避・予防することにより発症させないことが可能』ではない。	該当	
	ウイルス等の感染が原因となって発症する疾病ではない。 ※ただし、ウイルス等の感染が契機となって発症するものであって、一般的に知られた感染症状と異なる発症形態を示し、症状が出現する機序が未解明なものなどについては、個別に検討を行う	該当	
	何らかの疾病(原疾患)によって引き起こされることが明らかな二次性の疾病ではない。	該当	
2 他の施策体系が樹立されていない (「指定難病の要件について」の3～6ページ参照)	厚生労働省において難病法以外の法律等を基に調査研究等の施策が講じられている疾病(がんや精神疾患、感染症、アレルギー疾患などがこれに当たる)ではない。 ※ただし、横断的に疾病の症状や病態の一部に着目した施策が体系的に講じられていたとしても、疾病を単位とした施策が講じられていない場合は、他の施策体系が樹立しているものとして一律には取り扱わず、個別に検討する。(例えば、小児慢性特定疾病対策の対象疾病は、小児期に限って施策が行われており、疾病を単位として、その患者の一生について施策が行われているものではないことから、他の施策体系が樹立しているものとして一律に取り扱うことは行わず、個別に検討する。)	該当	
3 治療方法が確立していない (「指定難病の要件について」の7ページ参照)	以下のいずれかの場合に該当するものを対象とする。 ①治療方法が全くない。 ②対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあるが、根治のための治療方法はない。 ③一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、継続的な治療が必要である。 ※治療を終了することが可能となる標準的な治療方法が存在する場合には、該当しないものとするが、臓器移植を含む移植医療については、機会が限定的であることから現時点では根治のための治療方法には含まないこととする。	該当	
4 長期の療養を必要とする (「指定難病の要件について」の8～9ページ参照)	疾病に起因する症状が長期にわたって継続する場合であり、基本的には発症してから治癒することなく生涯にわたり症状が持続又は潜在する	該当	
	『ある一定の期間のみ症状が出現し、その期間が終了した後は症状が出現しないもの(急性疾患等)』ではない	該当	
	『症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない疾病』ではない	該当	
5 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない (「指定難病の要件について」の10ページ参照)	「一定の人数」として規定している「おおむね人口の千分の一(0.1%)程度に相当する数」に達しない。 ※指定難病検討委員会で議論を行う時点で入手可能な直近の情報に基づいて計算する。 本邦の人口は約1.27億人、その0.1%は約12.7万人(「人口推計」平成29年12月確定値)(総務省統計局)から 当面の間は、0.15%未満を目安とすることとし、具体的には患者数が18万人(0.142%)未満であった場合には「0.1%程度以下」に該当するものとする	該当	患者数の推計に用いた疫学調査等の方法を下記に記載 厚生労働科学研究班「指定難病と小児慢性特定疾病に関連した先天性骨系統疾患の適切な診断の実施と医療水準およびQOLの向上をめざした研究」
6 客観的な診断基準(又はそれに準ずるもの)が確立している (「指定難病の要件について」の11～12ページ参照)	①血液等の検体検査、画像検査、遺伝子解析検査、生理学的検査、病理検査等の結果とともに、視診、聴診、打診、触診等の理学的所見も、客観的な指標である。 ②「一定の基準」とは、以下に該当するものとする。 i. 関連学会等(国際的な専門家の会合を含む。)による承認を受けた基準や、すでに国際的に使用されている基準等、専門家間で一定の合意が得られているもの。 ii. iには該当しないものの、専門家間で一定の共通認識があり、客観的な指標により診断されることが明らかのもので、iの合意を得ることを目指しているなどiに相当すると認められるもの。	該当	
7 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている	—	該当	学会名: 日本小児科学会 承認日: 2017年3月17日 小児慢性特定疾病における診断基準として承認。本指定難病申請資料の診断基準と同じ

診断基準の検討に当たっては、以下の事項に留意する		該当,非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1	必要な検査を列挙し、満たすべき検査値などについても具体的に記載すること。	該当	
2	複数の検査や症状の組合せを必要とする場合は、一義的な解釈となるようにすること。	該当	
3	診断基準の中に不典型、疑い例等が含まれる場合には、それぞれの定義を明確にし、医学的に治療を開始することが妥当と判断されるものが認定されるようにすること。	該当	

重症度分類等の検討に当たっては、以下の事項に留意する		該当,非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1	「日常生活又は社会生活に支障がある者」という考え方を、疾病の特性に応じて、医学的な観点から反映させて定めること。	該当	
2	治癒することが見込まれないが、継続的な治療により症状の改善が期待できる疾病については、その治療方法や治療効果を勘案して、重症度を設定すること。	該当	
3	疾病ごとに作成されている重症度分類等がある場合は、原則として当該分類等を用いること。	非該当	
4 疾病ごとに作成されている重症度分類等では日常生活若しくは社会生活への支障の程度が明らかでない場合、又は、重症度分類等がない場合は、以下のような対応を検討する。	臓器領域等ごとに作成されている重症度分類等を、疾病の特性に応じて用いる。	非該当	
	段階的な重症度分類等の定めはないが、診断基準自体が概ね日常生活又は社会生活への支障の程度を表しているような疾病については、当該診断基準を重症度分類等として用いる。	非該当	

■ 参考項目

質問	該当,非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1 これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	該当	
2 ICD10(もしくは11)またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード	/	Q77.7
3 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	非該当	指定難病に類縁疾病はない
4 指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか	非該当	指定難病以外においても類縁疾病はない
5 本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	非該当	過去に存在したが、現在は存在しない
6 小児慢性特定疾病に指定されているか	該当	小児慢性特定疾病に指定されている
7 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計	/	患者数は100人未満ではない
8 医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特種検査が含まれるか(もしあれば、検査名をご記載下さい)	該当	2型、9型、11型コラーゲン遺伝子検査

カムラティ・エンゲルマン症候群(骨幹異形成症 Camurati-Engelmann 病)

○ 概要

1. 概要

カムラティ・エンゲルマン症候群(骨幹異形成症 Camurati-Engelmann 病)(以下:カムラティ・エンゲルマン症候群)頭蓋骨・上腕骨・大腿骨・脛骨・腓骨等の過剰な膜内骨化による骨皮質の肥厚と長管骨骨幹部の紡錘形肥大、近位筋の筋力低下、四肢痛を特徴とする骨系統疾患である。進行性骨幹異形成症(Progressive Diaphyseal Dysplasia)とも呼ばれる。その症状は幼児期と青年成人期で異なる。幼児期は、筋力低下、易疲労性を主徴とし、青年成人期は、骨幹の疼痛、めまい、難聴を主徴とする。本邦における推定患者数は約 30~60 人。現在までに世界中で 200 名以上が論文で報告されている。

2. 原因

TGFB1 遺伝子(transforming growth factor $\beta 1$)の変異により発症する常染色体優性疾患である。*TGFB1* 遺伝子がコードするタンパクは分泌シグナル、TGF- $\beta 1$ タンパク、TGF- $\beta 1$ タンパクの活性を抑制・潜在化させる潜在型結合ペプチド(latency-associated peptide:LAP)の 3ドメインからなる。カムラティ・エンゲルマン症候群の患者でみられる遺伝子変異のほとんどは、3つのドメインのうち LAP をコードする第 4 エクソン上に存在する。変異によって常に TGF- $\beta 1$ が活性化した状態となる事が疾患発症の原因と考えられている。変異のほとんどはエクソン 4 の C225R、R218H、R218C、C223R 変異である。

3. 症状

カムラティ・エンゲルマン症候群の四主徴は筋力低下、易疲労感、四肢の疼痛、Marfan 様体型である。これらの症状は思春期頃までに顕在化してくる事が多い。筋力低下は多くの場合、下肢の近位筋にみられ、この結果、座位からの立位困難、幅広の歩行、動揺性歩行等が半数以上の患者に認められる。四肢の疼痛はほとんどの患者で認められる。疼痛は持続性の鈍痛(aching)で、動作やストレス・低温などで増悪する。症状は年齢と共に変化し、成人以降になると顔面神経麻痺・頭痛・難聴(感音性難聴)・うっ血乳頭・めまい・耳鳴り等の症状が加わる。これらの症状は神経孔の狭窄による神経麻痺や、頭蓋底の骨肥厚や骨硬化の進行により生じると考えられている。

頭蓋骨・上腕骨・大腿骨・脛骨・腓骨等の過剰な膜内骨化による骨皮質の肥厚と長管骨骨幹部の紡錘形肥大。*TGFB1* 遺伝子変異。聴力検査、視力検査。末梢血検査。定期的な聴力検査および眼科学的検査を含む神経学的所見の評価や造血能のチェックが重要である。

4. 治療法

成人期の骨痛の抑制に対してはステロイドが有効であるが、一過性であるので繰り返し投与が必要となる。その他確立した治療法はない。ステロイドの開始後、高血圧に注意する。神経麻痺に対して外科的治療が行われる場合もあるが、通常骨病変は進行性であるため無効であったり、治療後に症状が再燃する事がある。頭蓋底などの骨硬化の進展を抑える治療法は確立されていない。

5. 予後

思春期発症の進行性の疾患である。骨痛は 90%に認められ、思春期の完成とともに改善する症例と進行していく症例が知られているが、成人期にいたっても骨痛は持続する場合が少なくない。確立した治療法がないため、予後は不良である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
約 30～60 人（うち成人例は 88%と推定される）
2. 発病の機構
不明（*TGFB1* 遺伝子（transforming growth factor β 1）の変異により発症するとされている。）
3. 効果的な治療方法
未確立（対症療法のみである。）
4. 長期の療養
必要
5. 診断基準
あり（小児慢性特定疾病における日本小児遺伝学会の診断基準あり）
6. 重症度分類
以下の 1)2)にいずれかを満たす場合を重症とし、対象とする。
1) 症状として、けいれん発作、意識障害、体温調節異常、骨折又は脱臼のうち一つ以上続く場合であること。
2) 治療で呼吸管理（人工呼吸器、気管切開術後、経鼻エアウェイ等の処置を必要とするものをいう。）、酸素療法又は胃管、胃瘻、中心静脈栄養等による栄養のうち一つ以上を行う場合であること。

○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業「指定難病と小児慢性特定疾病に関連した先天性骨系統疾患の適切な診断の実施と医療水準およびQOLの向上をめざした研究」班
研究代表者 兵庫医科大学 教授 澤井英明
日本小児遺伝学会
当該疾病担当者 慶應義塾大学 教授 小崎健次郎

<診断基準>

Definite を対象とする。

カムラティ・エンゲルマン症候群(骨幹異形成症 Camurati-Engelmann 病)の診断基準

A 症状

1. 主症状

体幹に比して長い四肢

四肢の疼痛

骨幹の紡錘性肥厚

2. 副症状

頭蓋骨肥厚

脳神経麻痺

B 遺伝学的検査

1. *TGFB1* 遺伝子に変異を認める

<診断のカテゴリー>

Definite: A-1 の 3 主症状を認め、原因遺伝子 (*TGFB1*) に変異を認める場合に、カムラティ・エンゲルマン症候群と診断が確定する。

変異を認めない場合もあり、A-1 の 3 主症状を全て認め、副症状のいずれかを認めれば、カムラティ・エンゲルマン症候群と診断する。

<重症度分類>

以下の 1) 2) にいずれかを満たす場合を重症とし、対象とする。

1) 症状として、けいれん発作、意識障害、体温調節異常、骨折又は脱臼のうち一つ以上続く場合であること。

2) 治療で呼吸管理(人工呼吸器、気管切開術後、経鼻エアウェイ等の処置を必要とするものをいう)、酸素療法又は胃管、胃瘻、中心静脈栄養等による栄養のうち一つ以上を行う場合であること。

<対象となる者の割合>

上記<重症度分類>を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)は 1.7%である。

※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。

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

■必須項目

質問	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当、非該当	備考
1 発病の機構が明らかでない （「指定難病の要件について」の2ページ参照）	原因が不明又は病態が未解明な疾病である(原因遺伝子などが判明している場合であっても病態の解明が不十分な場合は左記に該当するものとする)。	該当	
	『外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって疾病が発症することが明確であり、当該要因を回避・予防することにより発症させないことが可能』ではない。	該当	
	ウイルス等の感染が原因となって発症する疾病ではない。 ※ただし、ウイルス等の感染が契機となって発症するものであって、一般的に知られた感染症状と異なる発症形態を示し、症状が出現する機序が未解明なものなどについては、個別に検討を行う	該当	
	何らかの疾病（原疾患）によって引き起こされることが明らかでない二次性の疾病ではない。	該当	
2 他の施策体系が構築されていない （「指定難病の要件について」の3～6ページ参照）	厚生労働省において難病法以外の法律等を基に調査研究等の施策が講じられている疾病（がんや精神疾患、感染症、アレルギー疾患などがこれに当たる）ではない。 ※ただし、横断的に疾病の症状や病態の一部に着目した施策が体系的に講じられていたとしても、疾病を単位とした施策が講じられていない場合は、他の施策体系が構築しているものとして一律に取り扱わず、個別に検討する。（例えば、小児慢性特定疾病対策の対象疾病は、小児期に限って施策が行われており、疾病を単位として、その患者の一生について施策が行われているものではないことから、他の施策体系が構築しているものとして一律に取り扱うことは行わず、個別に検討する。）	該当	
3 治療方法が確立していない （「指定難病の要件について」の7ページ参照）	以下のいずれかの場合に該当するものを対象とする。 ①治療方法が全くない。 ②対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあるが、根治のための治療方法はない。 ③一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、継続的な治療が必要である。 ※治療を終了することが可能となる標準的な治療方法が存在する場合には、該当しないものとするが、臓器移植を含む移植医療については、機会が限定的であることから現時点では根治のための治療方法には含めないこととする。	該当	
4 長期の療養を必要とする （「指定難病の要件について」の8～9ページ参照）	疾病に起因する症状が長期にわたって継続する場合であり、基本的には発症してから治療することなく生涯にわたる症状が持続又は潜在する 『ある一定の期間のみ症状が出現し、その期間が終了した後は症状が出現しないもの（急性疾患等）』ではない 『症状が繰り返して療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない疾病』ではない	該当	
5 患者数が本邦において一定の人数（注）に達しない （「指定難病の要件について」の10ページ参照）	「一定の人数」として規定している「おおむね人口の千分の一（0.1%）程度に相当する数」に達しない。 ※指定難病検討委員会で議論を行う時点で入手可能な適正の情報に基づいて計算する。 本邦の人口は約1.27億人、その0.1%は約12.7万人（「人口推計」平成29年12月確定値）（総務省統計局）から 当面の間は、0.15%未満を目安とすることとし、具体的には患者数が18万人（0.142%）未満であった場合には「0.1%程度以下」に該当するものとする	該当	患者数の推計に用いた疫学調査等の方法を下記に記載 平成25年度厚生労働科学研究費補助金難病治療性疾患克服研究事業 カムラチー・エンジェルマン病の治療法の確立：新規遺伝子探索、モデル構築、分子標的治療薬の探索
6 客観的な診断基準（又はそれに準ずるもの）が確立している （「指定難病の要件について」の11～12ページ参照）	①血液等の検体検査、画像検査、遺伝子解析検査、生理学的検査、病理検査等の結果とともに、視診、聴診、打診、触診等の理学的所見も、客観的な指標である。 ②「一定の基準」とは、以下に該当するものとする。 i. 関連学会等（国際的な専門家の会合を含む。）による承認を受けた基準や、すでに国際的に使用されている基準等、専門家間で一定の合意が得られているもの。 ii. iには該当しないものの、専門家間で一定の共通認識があり、客観的な指標により診断されることが明らかのもので、iの合意を得ることを目指しているなどに相当すると認められるもの。	該当	
7 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている	-	該当	学会名：日本小児遺伝学会（小児慢性特定疾病の診断基準として） 承認日：2020年8月8日 本指定難病申請資料の診断基準と同じ

診断基準の検討に当たっては、以下の事項に留意する		該当、非該当	自由記載による回答（必要な場合）
1	必要な検査を列挙し、満たすべき検査値などについても具体的に記載すること。	該当	
2	複数の検査や症状の組合せを必要とする場合は、一義的な解釈となるようにすること。	該当	
3	診断基準の中に不整合、疑い例等が含まれる場合については、それぞれ定義を明確にし、医学的に治療を開始することが妥当と判断されるものが認定されるようにすること。	該当	

重症度分類等の検討に当たっては、以下の事項に留意する		該当、非該当	自由記載による回答（必要な場合）
1	「日常生活又は社会生活に支障がある者」という考え方を、疾病の特性に応じて、医学的な観点から反映させて定めること。	該当	
2	治療することが見込まれないが、継続的な治療により症状の改善が期待できる疾病については、その治療方法や治療効果を勘案して、重症度を設定すること。	該当	
3	疾病ごとに作成されている重症度分類等がある場合は、原則として当該分類等を用いること。	該当	
4	疾病ごとに作成されている重症度分類等では日常生活若しくは社会生活への支障の程度が明らかでない場合は、又は、重症度分類等がない場合は、以下のような対応を検討する。	該当	
	臓器領域等ごとに作成されている重症度分類等を、疾病の特性に応じて用いる。 段階的な重症度分類等の定めはないが、診断基準自体が概ね日常生活又は社会生活への支障の程度を表しているような疾病については、当該診断基準を重症度分類等として用いる。	非該当	

■参考項目

質問	該当、非該当	自由記載による回答（必要な場合）	
1	これまで指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	非該当	これまでに検討されておらず類縁疾患もない
2	ICD 10（もしくは11）またOrphanet（オーファネット）における表記名およびコード	非該当	Q78.3
3	既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	非該当	指定難病に類縁疾患はない
4	指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか	非該当	指定難病以外においても類縁疾患はない
5	本症および類縁疾病を対象とする研究現や研究グループは他に存在するか	非該当	過去に存在したが、現在は存在しない
6	小児慢性特定疾病に指定されているか	該当	小児慢性特定疾病に指定されている
7	患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計	非該当	約30～60人（うち成人例は88%と推定される）
8	医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特殊な検査が含まれるか（もしあれば、検査名をご記載下さい）	該当	TGFβ1遺伝子

マッキーオン・オルブライト症候群

○ 概要

1. 概要

皮膚カフェオレ斑、線維性骨異形成症、ゴナドトロピン非依存性思春期早発症を三主徴とする疾患群である。三主徴以外にも様々な徴候を生じる。出生時より徴候が明らかな場合から、成人期に診断される症例まで、発症時期も多様である。

2. 原因

多くのホルモン受容体である G タンパク質共役受容体の細胞内情報伝達を担う Gs α タンパクの活性型変異により生じると考えられている。変異は胎生期の体細胞変異であるため、変異を有した細胞の分布により、様々な徴候を起こしうる。Gs α タンパクの活性型変異がどのようにして細胞機能異常につながるのか、また体細胞変異がどうして一部の組織に集積するのかについては、不明の点が多い。

3. 症状

皮膚カフェオレ斑は出生時より認められることが多い。ゴナドトロピン非依存性思春期早発症は低年齢より間欠的に出現し、性器出血を起こす。線維性骨異形成症は多骨性のことが多く、4歳までに頭蓋底、14歳までに四肢長管骨に生じ、顔面や四肢の左右差や変形、病的骨折を呈する。顔面骨の変形により視神経や聴神経の圧迫、上気道の狭窄、側弯により拘束性換気障害、四肢の変形により歩行困難を発症しうる。

内分泌腺の機能亢進は種々の組織に認められ、甲状腺機能亢進症、成長ホルモン分泌亢進症、PRL 分泌亢進症、低リン血症性くる病、クッシング症候群、副甲状腺機能亢進症などを伴うことがある。非内分泌腺の徴候については、非アルコール性肝炎、膵炎、消化管ポリープ、胃食道逆流、頻脈性不整脈、大動脈拡張、血小板機能異常などを伴うことがある。線維性骨異形成症、内分泌腺の機能亢進、非内分泌腺の徴候は進行性のことが多く、成人期にも発症する。

4. 治療法

Gs α タンパクの活性を抑制する根本的な治療はなく、対症療法を行う。皮膚カフェオレ斑へのレーザー治療の有効性は確立していない。線維性骨異形成症は顔面骨の変形や聴神経の圧迫による難聴を呈する場合に外科的切除を必要とする。ビスフォスフォネートが骨痛を軽減できるという報告はあるが、有効性は確立しておらず、骨変形を予防できるかどうか不明である。ゴナドトロピン非依存性思春期早発症へのアロマターゼ阻害薬の有効性は確立していない。ゴナドトロピン依存性思春期早発症を併発した場合には性腺抑制療法の対象となる。性腺以外の内分泌腺の機能亢進症に対しては、内科的な機能抑制療法を行う。内科的な機能抑制療法が不十分な場合には外科的切除を併用するが、術後に補充療法を要する場合が多い。非内分泌腺の徴候は対症療法にとどまる。線維性骨異形成症、性腺以外の内分泌腺の機能亢進症、非内分泌腺の徴候は成人期の治療対象となりうる。

5. 予後

内分泌腺の機能亢進や非内分泌腺の徴候の多くが進行性かつ難治である。内科的治療は継続せざるを得ないことが多い。線維性骨異形成症は病的骨折を多発し、独歩困難、視聴覚障害など生涯にわたり生活の質を低下させる。乳児期発症例では、予後不良例が多く、原因不明の突然死も報告されている。成人期も新たな症状が生じうるため、生涯にわたるモニタリングが必要である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

279人(2016年の全国調査の結果から算出した)

2. 発病の機構

不明(遺伝子異常が同定される場合も、発病の機構は不明である)

3. 効果的な治療方法

未確立(対症療法のみである)

4. 長期の療養

必要(線維性骨異形成症、内分泌腺の機能亢進、非内分泌腺の徴候はいずれも進行性の病態である)

5. 診断基準

あり(研究班作成の診断基準)

6. 重症度分類

継続的な薬物療法、骨病変による運動機能障害・視聴覚障害・呼吸障害を対象とする。

○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業「性分化・性成熟異常を伴う内分泌症候群(プラダーウィリー症候群・ヌーナン症候群を含む)の診療水準向上を目指す調査研究」

研究代表者 浜松医科大学小児科教授 緒方勤

研究分担者(当該疾病担当) 慶應義塾大学医学部小児科准教授 石井智弘

一般社団法人 日本小児内分泌学会

理事長 大阪大学医学部小児科教授 大藺恵一

一般社団法人 日本内分泌学会

代表理事 和歌山医科大学教授内科学第一講座教授 赤水尚史

<診断基準>

Definiteのみを対象とする。

A. 症状

1. 以下の三主徴を有する

- 皮膚カフェオレ斑（注1）
- 線維性骨異形成症（注2）
- ゴナドトロピン非依存性思春期早発症（注3）

2. 他の内分泌腺でホルモン産生過剰症を認める（注4）

甲状腺機能亢進症、成長ホルモン分泌亢進症、PRL 分泌亢進症、低リン血症性くる病、クッシング症候群、副甲状腺機能亢進症など

3. 非内分泌腺の徴候を認める

非アルコール性肝炎、膵炎、消化管ポリープ、胃食道逆流、頻脈性不整脈、大動脈拡張、血小板機能異常など

B. 遺伝学的検査

皮膚・骨・性腺の組織、ホルモン過剰産生を認める内分泌組織や徴候を認める非内分泌腺組織において、Gs α をコードする遺伝子(GNAS 遺伝子)に活性型変異を認める（注5）

C. 鑑別診断

皮膚骨低リン血症症候群(Cutaneous-skeletal hypophosphatemia syndrome, CSHS) (注6)

<診断のカテゴリー>

Definite: A-1のうち2項目以上を満たし、Cの鑑別疾患を除外したもの

Definite: A-1のうち1項目+Bを満たすもの

Definite: A-2+Bを満たすもの

Definite: A-3+Bを満たすもの

Probable: A-1のうち1項目のみを満たし、Cの鑑別疾患を除外したもの

Probable: A-2+A-3を満たし、Cの鑑別疾患を除外したもの

注1) 辺縁不整なミルクコーヒー色の色素沈着を複数個認めることで診断する。体の左右どちらかに偏在し正中線を越えないことが多く、体幹や大腿部に好発するが、顔面等他の部位にも見られる。神経線維腫症に伴う辺縁整なカフェオレ斑と鑑別する。

注2) 骨 X 線単純写真ないし放射性テクネシウムによる骨シンチグラムで診断する。骨 X 線単純写真では、長管骨、骨盤、手指骨にスリガラス状、嚢胞状、蜂巣状の陰影、頭蓋底に骨陰影の増強が認められる。骨シンチグラムでは、病変部に集積が認められる。

注3) 以下の主症状のいずれか、または副症状の2項目以上をみとめ、ゴナドトロピン分泌亢進を伴わない血中の性ホルモン高値で診断する。

1. 男児の主症候

- 9歳未満で精巣、陰茎、陰嚢等の明らかな発育が起こる
- 10歳未満で陰毛発生をみる
- 11歳未満で腋毛、ひげの発生や声変わりをみる

2. 女児の主症候

- 7歳6か月未満で乳房発育がおこる
- 8歳未満で陰毛発生、または小隠唇色素沈着等の外陰部成熟、あるいは腋毛発生がおこる
- 10歳6か月未満で初経をみる

3. 副徴候

- 身長促進現象:身長が標準身長の 2.0 SD 以上の場合、または年間成長速度が標準値の 1.5 SD 以上の場合
- 骨成熟促進現象:骨年齢-暦年齢 \geq 2歳6か月を満たす場合、または暦年齢5歳未満は骨年齢/暦年齢 \geq 1.6 を満たす場合
- 骨年齢/身長年齢 \geq 1.5 を満たす場合

注4) 血中の該当ホルモンの高値に加えて、上流の刺激ホルモン低値、下流の作用ホルモン高値のときに診断する(各疾患の診断基準を参照)。

注5) 末梢血白血球における *GNAS* 遺伝子変異を参考所見とする。通常の DNA 直接シーケンス法のみでは検出できず、DNA 直接シーケンス法とペプチド核酸法の併用、あるいは次世代シーケンス法とペプチド核酸法の併用で検出可能になる場合がある。

注6) *HRAS*、*NRAS*、*KRAS*などの Ras/MAPK 経路の体細胞性の活性型変異により、カフェオレ斑、メラノサイト母斑、表皮母斑、phakomatosis pigmentokeratotic (PPK)などの多彩な皮膚症状、骨異形成、FGF23 過剰による低リン血症を来す症候群である。

<重症度分類>

※下記の基準(ア)又は基準(イ)のいずれかを満たす場合を重症と判定し、助成の対象とする。

基準(ア):継続的な補充療法、機能抑制療法、その他の薬物療法のいずれか1つ以上を要する。

基準(イ):骨病変に伴う運動機能障害、視聴覚障害、呼吸障害を有する。日本版 modified Rankin Scale (mRS)、視覚、聴覚、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。

1) 日本版 modified Rankin Scale (mRS)

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	自覚症状及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	自覚症状及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: 発症以前の活動が全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	

日本脳卒中学会版

2) 視覚

- 0. 視力低下なし、視野狭窄なし
- 1. 矯正視力 0.7 以上、かつ視野狭窄なし
- 2. 矯正視力 0.7 以上、視野狭窄あり
- 3. 矯正視力 0.7 未満、0.2 以上

4. 矯正視力 0.2 未満

注1: 矯正視力、視野ともに、良好な方の眼の測定値を用いる。

注2: 視野狭窄ありとは、中心の残存視野がゴールドマン I-4 視標で 20 度以内とする。

3) 聴覚

0. 25 dBHL 以下 (正常)

1. 25~40 dBHL (軽度難聴)

2. 40~70 dBHL (中等度難聴)

3. 70~90 dBHL (高度難聴)

4. 90 dBHL 以上 (重度難聴)

※500、1000、2000 Hz の平均値で、聞こえが良い耳 (良聴耳) の値で判断

4) 呼吸

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

<対象となる者の割合>

上記<重症度分類>を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)は80%である。

※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。

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

■ 必須項目

質問	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当, 非該当	備考
1 発病の機構が明らかでない (「指定難病の要件について」の2ページ参照)	原因が不明又は病態が未解明な疾病である(原因遺伝子などが判明している場合であっても病態の解明が不十分な場合は左記に該当するものとする)。	該当	遺伝子異常が同定される場合も、発病の機構は不明
	『外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって疾病が発症することが明確であり、当該要因を回避・予防することにより発症させないことが可能』ではない。	該当	
	ウイルス等の感染が原因となつて発症する疾病ではない。 ※ただし、ウイルス等の感染が契機となつて発症するものであって、一般的に知られた感染症状と異なる発症形態を示し、症状が出現する機序が未解明なものなどについては、個別に検討を行う	該当	
	何らかの疾病(原疾患)によって引き起こされることが明らかでない二次性の疾病ではない。	該当	
2 他の施策体系が樹立されていない (「指定難病の要件について」の3～6ページ参照)	厚生労働省において難病法以外の法律等を基に調査研究等の施策が講じられている疾病(がんや精神疾患、感染症、アレルギー疾患などがこれに当たる)ではない。 ※ただし、横断的に疾病の症状や病態の一部に着目した施策が体系的に講じられていたとしても、疾病を単位とした施策が講じられていない場合は、他の施策体系が樹立しているものとして一律には取り扱わず、個別に検討する。(例えば、小児慢性特定疾病対策の対象疾病は、小児期に限って施策が行われており、疾病を単位として、その患者の一生理について施策が行われているものではないことから、他の施策体系が樹立しているものとして一律に取り扱うことは行わず、個別に検討する。)	該当	
3 治療方法が確立していない (「指定難病の要件について」の7ページ参照)	以下のいずれかの場合に該当するものを対象とする。 ①治療方法が全くない。 ②対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあるが、根治のための治療方法はない。 ③一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、継続的な治療が必要である。 ※治療を終了することが可能となる標準的な治療方法が存在する場合には、該当しないものとするが、臓器移植を含む移植医療については、機会が限定的であることから現時点では根治のための治療方法には含まないこととする。	該当	根治のための治療方法はなく、対症療法のみである。
4 長期の療養を必要とする (「指定難病の要件について」の8～9ページ参照)	疾病に起因する症状が長期にわたって継続する場合であり、基本的には発症してから治癒することなく生涯にわたり症状が持続又は潜在する	該当	
	『ある一定の期間のみ症状が出現し、その期間が終了した後は症状が出現しないもの(急性疾患等)』ではない	該当	
	『症状が総じて療養を必要とする程度にとどまり、生活面への支障が生じない疾病』ではない	該当	
5 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない (「指定難病の要件について」の10ページ参照)	「一定の人数」として規定している「おおむね人口の千分の一(0.1%)程度に相当する数」に達しない。 ※指定難病検討委員会で議論を行う時点で入手可能な直近の情報に基づいて計算する。 本邦の人口は約1.27億人、その0.1%は約12.7万人(「人口推計」平成29年12月確定値)(総務省統計局)から 当面の間は、0.15%未満を目安とすることとし、具体的には患者数が18万人(0.142%)未満であった場合には「0.1%程度以下」に該当するものとする	該当	患者数の推計に用いた疫学調査等の方法を下記に記載 2016年の本邦の疫学調査で279人と算出
6 客観的な診断基準(又はそれに準ずるもの)が確立している (「指定難病の要件について」の11～12ページ参照)	①血液等の検体検査、画像検査、遺伝子解析検査、生理学的検査、病理検査等の結果とともに、視診、聴診、打診、触診等の理学的所見も、客観的な指標である。 ②「一定の基準」とは、以下に該当するものとする。 i. 関連学会等(国際的な専門家の会を含む。)による承認を受けた基準や、すでに国際的に使用されている基準等、専門家間で一定の合意が得られているもの。 ii. i.には該当しないものの、専門家間で一定の共通認識があり、客観的な指標により診断されることが明らかなるもので、i.の合意を得ることを目指しているなどi.に相当すると認められるもの。	該当	厚生労働省研究班作成の診断基準あり
7 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている	-	該当	学会名: 日本小児内分泌学会、日本内分泌学会 承認日: 2020/12/5

診断基準の検討に当たっては、以下の事項に留意する	該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1 必要な検査を列挙し、満たすべき検査値などについても具体的に記載すること。	該当	
2 複数の検査や症状の組合せを必要とする場合は、一義的な解釈となるようにすること。	該当	
3 診断基準の中に不全型、疑い例等が含まれる場合については、それぞれの定義を明確にし、医学的に治療を開始することが妥当と判断されるものが認定されるようにすること。	該当	

重症度分類等の検討に当たっては、以下の事項に留意する	該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)	
1 「日常生活又は社会生活に支障がある者」という考え方を、疾病の特性に応じて、医学的な観点から反映させて定めること。	該当		
2 治癒することが見込まれないが、継続的な治療により症状の改善が期待できる疾病については、その治療方法や治療効果を勘案して、重症度を設定すること。	該当		
3 疾病ごとに作成されている重症度分類等がある場合は、原則として当該分類等を用いること。	該当		
4 疾病ごとに作成されている重症度分類等では日常生活若しくは社会生活への支障の程度が明らかでない場合、又は、重症度分類等がない場合は、以下のような対応を検討する。	臓器領域等ごとに作成されている重症度分類等を、疾病の特性に応じて用いる。	該当	
	段階的な重症度分類等の定めはないが、診断基準自体が概ね日常生活又は社会生活への支障の程度を表しているような疾病については、当該診断基準を重症度分類等として用いる。	非該当	

■ 参考項目

質問	該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1 これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	該当	
2 ICD10(もしくは11) またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード	/	
3 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	非該当	
4 指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか	非該当	
5 本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	非該当	
6 小児慢性特定疾病に指定されているか	該当	
7 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計	/	
8 医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特異な検査が含まれるか(もしあれば、検査名をご記載下さい)	該当	GNAS遺伝子の遺伝学的検査

アポリポタンパク A-1 欠損症 -診断基準-

○ 概要

1. 概要

高比重リポタンパク (high density lipoprotein: HDL) の主要構成アポリポタンパクである、アポリポタンパク A-1 (アポ A-1) の欠損、異常により生ずる病態である。アポ A-1 とともにアポ C-III、アポ A-V を欠損する場合もある。血清 HDL-コレステロール (HDL-C)、アポ A-1 濃度が著しい低値を示す。タンジール病で認められるオレンジ色の扁桃肥大や、LCAT 欠損症で認められるコレステリルエステル比の低下や腎障害は、認められない。早期に冠動脈疾患を合併する危険性があり、動脈硬化性疾患の早期診断と危険因子の管理が重要である。アポ A-1 の変異の一部にアミロイドーシスの合併が報告されているが、アミロイドーシスが主要な病態であり HDL 低値を伴わない場合は、全身性アミロイドーシス (指定難病 28) にて取り扱う。

2. 原因

血中の遊離アポ A-1 が ABCA1 に結合することが、HDL 形成の第一段階である。ABCA1 は細胞内からコレステロール搬出する機能を持ち、アポ A-1 と結合することでコレステロールを付加して pre β -HDL となる。本症ではアポ A-1 の欠損または機能喪失により HDL が産生されないため、血清 HDL-C、アポ A-1 濃度が著しい低値となる。

3. 症状

角膜混濁

角膜混濁がしばしば認められる

皮膚病変

黄色腫がしばしば認められる

心血管病変

冠動脈疾患の合併が多く認められる

血清脂質検査

著明な低 HDL-C 血症 (HDL-C < 25mg/dL) で、血清アポ A-1 は 20 mg/dl 未満

アポ A-1 含有血清 HDL の欠損、正常～低下したトリグリセライド、正常レベルの LDL-コレステロールを認める

4. 治療法

遺伝子治療などの根本的な治療はなく、合併する動脈硬化性疾患の予防・治療が中心となる。糖尿病 (耐糖能異常) を合併することが多くその治療が重要であり、また高血圧、喫煙などの危険因子の管理も重要である。

5. 予後

冠動脈疾患などの動脈硬化性疾患により大きく異なる。狭心症、心筋梗塞などの発症に留意し、定期的な動脈硬化性疾患のチェックが重要である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
100人未満(わが国では9例が報告されている)
2. 発病の機構
不明(アポA-1遺伝子変異が関与する。)
3. 効果的な治療方法
未確立(併存する動脈硬化性疾患危険因子の治療が重要である。)
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(研究班作成の診断基準)
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 大阪大学 助教 小関正博

りんくう総合医療センター 理事長 山下静也

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

アポリポタンパク A-I 欠損症の診断基準

A. 必須項目

1. 血清 HDL-コレステロールが[§] 25 mg/dL 未満
2. 血中アポ A I が[§] 20 mg/dL 未満

B. 症状

1. 角膜混濁
2. 黄色腫
3. 早発性冠動脈疾患(男性 55 歳未満、女性 65 歳未満)

C. 鑑別診断

以下の疾患を除外できる。

タンジール病、LCAT 欠損症、二次性低 HDL-コレステロール血症*1

(*1:外科手術後、肝障害(特に肝硬変や重症肝炎、回復期を含む)、全身性炎症疾患の急性期、がん等の消耗性疾患など、過去 6 か月以内のプロブコールの内服歴、プロブコールとフィブラートの併用(プロブコール服用中止後の処方も含む))

D. 遺伝学的検査

APOA1 遺伝子変異の同定

<診断のカテゴリー>

Definite: Aの必須項目を満たす例で、Bの1項目以上を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外し、Dを満たすもの。

Probable: Aの必須項目を満たす例で、Bの1項目以上を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの。

<重症度分類>

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

- 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

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

<対象となる者の割合>

上記<重症度分類>を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)は 100%である。

※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。

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

■ 必須項目

質問	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当, 非該当	備考
1 発病の機構が明らかでない (「指定難病の要件について」の2ページ参照)	原因が不明又は病態が未解明な疾病である(原因遺伝子などが判明している場合であっても病態の解明が不十分な場合は左記に該当するものとする)。	該当	
	『外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって疾病が発症することが明確であり、当該要因を回避・予防することにより発症させないことが可能』ではない。	該当	
	ウイルス等の感染が原因となつて発症する疾病ではない。 ※ただし、ウイルス等の感染が契機となつて発症するものであって、一般的に知られた感染症状と異なる発症形態を示し、症状が出現する機序が未解明なものなどについては、個別に検討を行う	該当	
	何らかの疾病(原疾患)によって引き起こされることが明らかでない二次性の疾病ではない。	該当	
2 他の施策体系が樹立されていない (「指定難病の要件について」の3～6ページ参照)	厚生労働省において難病法以外の法律等を基に調査研究等の施策が講じられている疾病(がんや精神疾患、感染症、アレルギー疾患などがこれに当たる)ではない。 ※ただし、横断的に疾病の症状や病態の一部に着目した施策が体系的に講じられていたとしても、疾病を単位とした施策が講じられていない場合は、他の施策体系が樹立しているものとして一律には取り扱わず、個別に検討する。(例えば、小児慢性特定疾病対策の対象疾病は、小児期に限って施策が行われており、疾病を単位として、その患者の一生について施策が行われているものではないことから、他の施策体系が樹立しているものとして一律に取り扱うことは行わず、個別に検討する。)	該当	
3 治療方法が確立していない (「指定難病の要件について」の7ページ参照)	以下のいずれかの場合に該当するものを対象とする。 ①治療方法が全くない。 ②対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあるが、根治のための治療方法はない。 ③一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、継続的な治療が必要である。 ※治療を終了することが可能となる標準的な治療方法が存在する場合には、該当しないものとするが、臓器移植を含む移植医療については、機会が限定的であることから現時点では根治のための治療方法には含まないこととする。	該当	
4 長期の療養を必要とする (「指定難病の要件について」の8～9ページ参照)	疾病に起因する症状が長期にわたって継続する場合であり、基本的には発症してから治癒することなく生涯にわたり症状が持続又は潜在する	該当	
	『ある一定の期間のみ症状が出現し、その期間が終了した後は症状が出現しないもの(急性疾患等)』ではない	該当	
	『症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない疾病』ではない	該当	
5 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない (「指定難病の要件について」の10ページ参照)	「一定の人数」として規定している「おおむね人口の千分の一(0.1%)程度に相当する数」に達しない。 ※指定難病検討委員会で議論を行う時点で入手可能な直近の情報に基づいて計算する。 本邦の人口は約1.27億人、その0.1%は約12.7万人(「人口推計」平成29年12月確定値)(総務省統計局)から 当面の間は、0.15%未満を目安とすることとし、具体的には患者数が18万人(0.142%)未満であった場合には「0.1%程度以下」に該当するものとする	該当	患者数の推計に用いた疫学調査等の方法を下記に記載 100人未満。海外の報告で100万人に1人以下(Orphanet)とされているが、本邦での報告例は数家系のみである。
6 客観的な診断基準(又はそれに準ずるもの)が確立している (「指定難病の要件について」の11～12ページ参照)	①血液等の検体検査、画像検査、遺伝子解析検査、生理学的検査、病理検査等の結果とともに、視診、聴診、打診、触診等の理学的所見も、客観的な指標である。 ②「一定の基準」とは、以下に該当するものとする。 i. 関連学会等(国際的な専門家の会合を含む。)による承認を受けた基準や、すでに国際的に使用されている基準等、専門家間で一定の合意が得られているもの。 ii. iには該当しないものの、専門家間で一定の共通認識があり、客観的な指標により診断されることが明らかかなもので、iの合意を得ることを目指しているなどiに相当すると認められるもの。	該当	
7 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている	-	該当	学会名: 日本動脈硬化学会 承認日: 令和2年2月1日

診断基準の検討に当たっては、以下の事項に留意する		該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1	必要な検査を列挙し、満たすべき検査値などについても具体的に記載すること。	該当	
2	複数の検査や症状の組合せを必要とする場合は、一義的な解釈となるようにすること。	該当	
3	診断基準の中に不全型、疑い例等が含まれる場合については、それぞれの定義を明確にし、医学的に治療を開始することが妥当と判断されるものが認定されるようにすること。	該当	

重症度分類等の検討に当たっては、以下の事項に留意する		該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1	「日常生活又は社会生活に支障がある者」という考え方を、疾病の特性に応じて、医学的な観点から反映させて定めること。	該当	
2	治癒することが見込まれないが、継続的な治療により症状の改善が期待できる疾病については、その治療方法や治療効果を勘案して、重症度を設定すること。	該当	
3	疾病ごとに作成されている重症度分類等がある場合は、原則として当該分類等を用いること。	該当	
4	疾病ごとに作成されている重症度分類等では日常生活若しくは社会生活への支障の程度が明らかでない場合、又は、重症度分類等がない場合は、以下のような対応を検討する。	該当	
	臓器領域等ごとに作成されている重症度分類等を、疾病の特性に応じて用いる。 段階的な重症度分類等の定めはないが、診断基準自体が概ね日常生活又は社会生活への支障の程度を表しているような疾病については、当該診断基準を重症度分類等として用いる。	該当	

■ 参考項目

質問	該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1 これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	該当	HDL-C値とアポAI値が極端に低値という点で261.タンジール病と類縁であるが原因遺伝子が異なる
2 ICD10(もしくは11) またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード	/	ICD10: E78.6, ORPHA: 425
3 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	該当	HDL-C値とアポAI値が極端に低値という点で261.タンジール病と類縁であるが原因遺伝子が異なる
4 指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか	非該当	
5 本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	非該当	
6 小児慢性特定疾病に指定されているか	該当	小児慢性133. HDL欠乏症に含まれるが、移行期に指定難病で行き場がなくなるため今回申請を行うこととなった。
7 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計	/	不明。海外の報告で100万人に1人以下(Orphanet)とされているが、本邦での報告例は数家系のみである。
8 医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特異な検査が含まれるか(もしあれば、検査名をご記載下さい)	非該当	遺伝学的検査による診断を満たすことを確定診断としているが、遺伝学的検査が受けられなくても医療費助成が受けられるように、検査所見、症状から疑い例が定義できるように、基準を作成している。

家族性低βリポタンパク血症(FHBL)1(ホモ接合体)

○ 概要

1. 概要

家族性低βリポタンパク血症(FHBL)1は家族性に低コレステロール血症を来す、常染色体優性遺伝の疾患である。1987年に本疾患において、アポリポタンパクB(アポB)の異常(*APOB* 遺伝子変異)が同定された。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βリポタンパク血症と同様に著しい低コレステロール血症を来す。患者血中のアポB含有リポタンパクやアポBは著しく低値となる。脂肪吸収障害とそれによる脂溶性ビタミン欠乏症が授乳開始時より持続するため、適切な治療を長期に継続しないと不可逆的な眼症状、神経障害を来しうる。

2. 原因

*APOB*異常が病態形成に大きく関与する。*APOB*遺伝子からは、小腸ではアポB-48が、肝臓ではアポB-100が合成される。アポB-48はカイロミクロン(脂肪や脂溶性ビタミンの吸収を担う)の産生に必須であり、アポB-100はVLDL(末梢組織へのコレステロールなどの脂質の運搬を担う)の産生に必須である。アポB変異の大部分は短縮アポBを生成し、これらアポB含有リポタンパクの分泌障害と異化促進を来す結果、血中のコレステロールが低下し、アポB濃度が低下する。アポBの重度な機能障害をもたらす*APOB*変異のホモ接合体では、無βリポタンパク血症と同様の著しい低脂血症を呈する。

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。ほかにビタミン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うる。

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1,000~2,000mg、成人には5,000~10,000mg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障害を来すこともある。

○ 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。

家族性低βリポタンパク血症 (FHBL) 1 (ホモ接合体) の診断基準

必須項目

血中 LDL-コレステロール 15 mg/dL 未満 (Friedewald 式による) または血中アポリポタンパク B 15 mg/dL 未満

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. 網膜色素変性症 (夜盲、視野狭窄、視力低下など)

B 検査所見

1. 有棘赤血球の存在

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

無β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β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βリポタンパク血症 (FHBL) 1 は常染色体共顕性遺伝 (共優性遺伝) であるため、ホモ接合体発端者の第1度近親者のヘテロ接合体に低脂血症を認めるが、無βリポタンパク血症は常染色体潜性遺伝 (劣性遺伝) であり、ホモ接合体発端者の第1度近親者のヘテロ接合体に軽度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 遺伝子の変異

<診断のカテゴリー>

Definite: 必須項目を満たす例で、A・B の計4項目のうちいずれか1項目以上を満たし、C の鑑別すべき疾患を除外し、D を満たすもの。

Probable: 必須項目を満たす例で、A・B の計4項目のうちいずれか2項目以上を満たし、C の鑑別すべき疾患を除外したもの。

Definite、Probable を対象とする。

<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

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

<対象となる者の割合>

上記<重症度分類>を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)は100%である。

※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。

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

■ 必須項目

質問	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当、非該当	備考
1 発病の機構が明らかでない (「指定難病の要件について」の2ページ参照)	原因が不明又は病態が未解明な疾病である(原因遺伝子などが判明している場合であっても病態の解明が不十分な場合は左記に該当するものとする)。	該当	
	『外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって疾病が発症することが明確であり、当該要因を回避・予防することにより発症させないことが可能』ではない。	該当	
	ウイルス等の感染が原因となって発症する疾病ではない。 ※ただし、ウイルス等の感染が契機となって発症するものであって、一般的に知られた感染症状と異なる発症形態を示し、症状が出現する機序が未解明なものなどについては、個別に検討を行う	該当	
	何らかの疾病(原疾患)によって引き起こされることが明らかでない二次性の疾病ではない。	該当	
2 他の施策体系が樹立されていない (「指定難病の要件について」の3～6ページ参照)	厚生労働省において難病法以外の法律等を基に調査研究等の施策が講じられている疾病(がんや精神疾患、感染症、アレルギー疾患などがこれに当たる)ではない。 ※ただし、横断的に疾病の症状や病態の一部に着目した施策が体系的に講じられていたとしても、疾病を単位とした施策が講じられていない場合は、他の施策体系が樹立しているものとして一律には取り扱わず、個別に検討する。(例えば、小児慢性特定疾病対策の対象疾病は、小児期に限って施策が行われており、疾病を単位として、その患者の一生涯について施策が行われているものではないことから、他の施策体系が樹立しているものとして一律に取り扱うことは行わず、個別に検討する。)	該当	
3 治療方法が確立していない (「指定難病の要件について」の7ページ参照)	以下のいずれかの場合に該当するものを対象とする。 ①治療方法が全くない。 ②対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあっても、根治のための治療方法はない。 ③一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、継続的な治療が必要である。 ※治療を終了することが可能となる標準的な治療方法が存在する場合には、該当しないものとするが、臓器移植を含む移植医療については、機会が限定的であることから現時点では根治のための治療方法には含まないこととする。	該当	②に該当
4 長期の療養を必要とする (「指定難病の要件について」の8～9ページ参照)	疾病に起因する症状が長期にわたって継続する場合であり、基本的には発症してから治癒することなく生涯にわたり症状が持続又は潜在する	該当	
	『ある一定の期間のみ症状が出現し、その期間が終了した後は症状が出現しないもの(急性疾患等)』ではない	該当	
	『症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない疾病』ではない	該当	
5 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない (「指定難病の要件について」の10ページ参照)	「一定の人数」として規定している「おおむね人口の千分の一(0.1%)程度に相当する数」に達しない。 ※指定難病検討委員会で議論を行う時点で入手可能な直近の情報に基づいて計算する。 本邦の人口は約1.27億人、その0.1%は約12.7万人(「人口推計」平成29年12月確定値)(総務省統計局)から 当面の間は、0.15%未満を目安とすることとし、具体的には患者数が18万人(0.142%)未満であった場合には「0.1%程度以下」に該当するものとする	該当	患者数の推計に用いた疫学調査等の方法を下記に記載 海外の報告で100万人に1人以下とされている(J Inherit Metab Dis(2014) 37:333-339)。
6 客観的な診断基準(又はそれに準ずるもの)が確立している (「指定難病の要件について」の11～12ページ参照)	①血液等の検体検査、画像検査、遺伝子解析検査、生理学的検査、病理検査等の結果とともに、視診、聴診、打診、触診等の理学的所見も、客観的な指標である。 ②「一定の基準」とは、以下に該当するものとする。 i. 関連学会等(国際的な専門家の会合を含む。)による承認を受けた基準や、すでに国際的に使用されている基準等、専門家間で一定の合意が得られているもの。 ii. iには該当しないものの、専門家間で一定の共通認識があり、客観的な指標により診断されることが明らかなるもので、iの合意を得ることを目指しているなどiに相当すると認められるもの。	該当	
7 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている	-	該当	学会名: 日本動脈硬化学会 承認日: 2020年2月1日

診断基準の検討に当たっては、以下の事項に留意する		該当、非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1	必要な検査を列挙し、満たすべき検査値などについても具体的に記載すること。	該当	
2	複数の検査や症状の組合せを必要とする場合は、一義的な解釈となるようにすること。	該当	
3	診断基準の中に不典型、疑い例等が含まれる場合については、それぞれの定義を明確にし、医学的に治療を開始することが妥当と判断されるものが認定されるようにすること。	該当	

重症度分類等の検討に当たっては、以下の事項に留意する		該当、非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1	「日常生活又は社会生活に支障がある者」という考え方を、疾病の特性に応じて、医学的な観点から反映させて定めること。	該当	
2	治癒することが見込まれないが、継続的な治療により症状の改善が期待できる疾病については、その治療方法や治療効果を勘案して、重症度を設定すること。	該当	
3	疾病ごとに作成されている重症度分類等がある場合は、原則として当該分類等を用いること。	該当	
4	疾病ごとに作成されている重症度分類等では日常生活若しくは社会生活への支障の程度が明らかでない場合、又は、重症度分類等がない場合は、以下のような対応を検討する。	該当	
	臓器領域等ごとに作成されている重症度分類等を、疾病の特性に応じて用いる。 段階的な重症度分類等の定めはないが、診断基準自体が概ね日常生活又は社会生活への支障の程度を表しているような疾病については、当該診断基準を重症度分類等として用いる。	該当	

■ 参考項目

質問	該当、非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1 これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	非該当	
2 ICD10(もしくは11) またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード	/	ICD-11: 5C81.1
3 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	該当	無βリポ蛋白血症
4 指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか	該当	カイロミクロン停滞病
5 本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	非該当	
6 小児慢性特定疾病に指定されているか	非該当	
7 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計	/	不明。海外の報告で100万人に1人以下とされているが、本邦での報告例は数家系のみである。
8 医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特殊な検査が含まれるか(もしあれば、検査名をご記載下さい)	非該当	遺伝学的検査による診断を満たすことを確定診断としているが、遺伝学的検査が受けられなくても医療費助成が受けられるように、検査所見、症状から疑い例が定義できるように、基準を作成している。

ホモシスチン尿症

○ 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。全身性に神経系、骨格系、血管系が障害される。

ホモシスチン尿症Ⅰ型はシスタチオン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、cb1C等)、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く各種臓器の障害が明らかになってから発見される。

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(cb1C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型ではホモシスチンに加え、メチルマロン酸の上昇による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。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。Ⅱ・Ⅲ型とも生涯にわたる療養が必要となっている。

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 1mg/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($30\sim 40\text{mg/kg/day}$)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folinic acid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（11才以上1回3g、11才未満には1回50mg/kgを1日2回）。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）を用いた食事療法の必須である。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。成人でベタインを1日3g1日2回投与すると、現在の薬価で1ヶ月8万円以上の負担となる。食事療法や抗血栓療法、定期検査費用も勘案すると経済的負担は相当になり、早急に公的援助が必要である。

5. 予後

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。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

I型、CBS欠損症：約200人（新生児マススクリーニングでの発見率が1/80万人。これを新生児マススクリーニング開始前の成人年齢人口構成にも適用して総数を推計した）

II・III型は新生児マススクリーニングの対象ではなく、症例報告レベルであり、患者数や発見率は不明であるが、I型との鑑別で重要である。

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、ビタミン補充療法やベタイン内服による発症の予防は可能ながら、根本治療ではない）

4. 長期の療養

必要（血栓症発症のリスクが常にあり、コントロール不良で顕在化するため生涯にわたる治療を要する）

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、かつ機能的評価：Barthel Index 85点以下を対象とする。

○ 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」

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 副院長 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>

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）
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 μ mol/L) 以上[基準値：0.3-0.6 mg/dL (20-40 μ mol/L)]
2. 高ホモシステイン血症：60 μ mol/L 以上（基準値：15 μ mol/L 以下）
3. 尿中ホモシステン排泄（基準値：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、ホモシステン尿症 II 型および III 型

* II・III 型の診断基準は確立していないが、血中メチオニンが基準値以下を示すことから、I 型との鑑別が可能である。

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 β 合成酵素 (CBS) 活性低下：線維芽細胞、リンパ芽球

<診断のカテゴリー>

小児期および成人期発症例の場合：C のすべての疾患を除外でき、下記のいずれかを満たしたものを確定診断例とする。

- ・A のいずれか 1 つ以上および B-1 および B-2 または B-3
- ・A のいずれか 1 つ以上および D-1
- ・A のいずれか 1 つ以上および D-2

新生児マススクリーニングもしくは家族検索などで無症状時に発見された場合：C のすべての疾患を除外でき、下記のいずれかを満たしたものを確定診断例とする。

- ・B-1 および B-2 または B-3
- ・D-1
- ・D-2

確定診断例 (Definite) のみを対象とする。

<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で、かつ機能的評価: Barthel Index 85 点以下を対象とする。

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 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(以下の中からいずれか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
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 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		

機能的評価: Barthel Index

		質問内容	点数
1	食事	自立、自助具などの装着可、標準的時間内に食べ終える	10
		部分介助（例えば、おかずを切って細かくしてもらう）	5
		全介助	0
2	車椅子からベッドへの移動	自立、ブレーキ、フットレストの操作も含む（歩行自立も含む）	15
		軽度の部分介助又は監視を要する	10
		座ることは可能であるがほぼ全介助	5
		全介助又は不可能	0
3	整容	自立（洗面、整髪、歯磨き、ひげ剃り）	5
		部分介助又は不可能	0
4	トイレ動作	自立（衣服の操作、後始末を含む、ポータブル便器などを使用している場合はその洗浄も含む）	10
		部分介助、体を支える、衣服、後始末に介助を要する	5
		全介助又は不可能	0
5	入浴	自立	5
		部分介助又は不可能	0

6	歩行	45m以上の歩行、補装具（車椅子、歩行器は除く）の使用の有無は問わず	15
		45m以上の介助歩行、歩行器の使用を含む	10
		歩行不能の場合、車椅子にて45m以上の操作可能	5
		上記以外	0
7	階段昇降	自立、手すりなどの使用の有無は問わない	10
		介助又は監視を要する	5
		不能	0
8	着替え	自立、靴、ファスナー、装具の着脱を含む	10
		部分介助、標準的な時間内、半分以上は自分で行える	5
		上記以外	0
9	排便コントロール	失禁なし、浣腸、坐薬の取扱いも可能	10
		ときに失禁あり、浣腸、坐薬の取扱いに介助を要する者も含む	5
		上記以外	0
10	排尿コントロール	失禁なし、収尿器の取扱いも可能	10
		ときに失禁あり、収尿器の取扱いに介助を要する者も含む	5
		上記以外	0

※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。

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

■ 必須項目

質問	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当, 非該当	備考
1 発病の機構が明らかでない (「指定難病の要件について」の2ページ参照)	原因が不明又は病態が未解明な疾病である(原因遺伝子などが判明している場合であっても病態の解明が不十分な場合は左記に該当するものとする)。	該当	
	『外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって疾病が発症することが明確であり、当該要因を回避・予防することにより発症させないことが可能』ではない。	該当	
	ウイルス等の感染が原因となって発症する疾病ではない。 ※ただし、ウイルス等の感染が契機となって発症するものであって、一般的に知られた感染症状と異なる発症形態を示し、症状が出現する機序が未解明なものなどについては、個別に検討を行う	該当	
	何らかの疾病(原疾患)によって引き起こされることが明らかでない二次性の疾病ではない。	該当	
2 他の施策体系が樹立されていない (「指定難病の要件について」の3～6ページ参照)	厚生労働省において難病法以外の法律等を基に調査研究等の施策が講じられている疾病(がんや精神疾患、感染症、アレルギー疾患などがこれに当たる)ではない。 ※ただし、横断的に疾病の症状や病態の一部に着目した施策が体系的に講じられていたとしても、疾病を単位とした施策が講じられていない場合は、他の施策体系が樹立しているものとして一律には取り扱わず、個別に検討する。(例えば、小児慢性特定疾病対策の対象疾病は、小児期に限って施策が行われており、疾病を単位として、その患者の一生について施策が行われているものではないことから、他の施策体系が樹立しているものとして一律に取り扱うことは行わず、個別に検討する。)	該当	
3 治療方法が確立していない (「指定難病の要件について」の7ページ参照)	以下のいずれかの場合に該当するものを対象とする。 ①治療方法が全くない。 ②対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあるが、根治のための治療方法はない。 ③一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、継続的な治療が必要である。 ※治療を終了することが可能となる標準的な治療方法が存在する場合には、該当しないものとするが、臓器移植を含む移植医療については、機会が限定的であることから現時点では根治のための治療方法には含まないこととする。	該当	
4 長期の療養を必要とする (「指定難病の要件について」の8～9ページ参照)	疾病に起因する症状が長期にわたって継続する場合であり、基本的には発症してから治癒することなく生涯にわたり症状が持続又は潜在する	該当	
	『ある一定の期間のみ症状が出現し、その期間が終了した後は症状が出現しないもの(急性疾患等)』ではない	該当	
	『症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない疾病』ではない	該当	
5 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない (「指定難病の要件について」の10ページ参照)	「一定の人数」として規定している「おおむね人口の千分の一(0.1%)程度に相当する数」に達しない。 ※指定難病検討委員会で議論を行う時点で入手可能な直近の情報に基づいて計算する。 本邦の人口は約1.27億人、その0.1%は約12.7万人(「人口推計」平成29年12月確定値)(総務省統計局)から 当面の間は、0.15%未満を目安とすることとし、具体的には患者数が18万人(0.142%)未満であった場合には「0.1%程度以下」に該当するものとする	該当	患者数の推計に用いた疫学調査等の方法を下記に記載 推計患者数: 約200人 (新生児マススクリーニングでの発見率が1/80万人。これを新生児マススクリーニング開始前の成人年齢人口構成にも適用して総数を推計した)
6 客観的な診断基準(又はそれに準ずるもの)が確立している (「指定難病の要件について」の11～12ページ参照)	①血液等の検体検査、画像検査、遺伝子解析検査、生理学的検査、病理検査等の結果とともに、視診、聴診、打診、触診等の理学的所見も、客観的な指標である。 ②「一定の基準」とは、以下に該当するものとする。 i. 関連学会等(国際的な専門家の会合を含む。)による承認を受けた基準や、すでに国際的に使用されている基準等、専門家間で一定の合意が得られているもの。 ii. iには該当しないものの、専門家間で一定の共通認識があり、客観的な指標により診断されることが明らかかなもので、iの合意を得ることを目指しているなどに相当すると認められるもの。	該当	新生児マススクリーニング対象疾患等 診療ガイドライン2019 編集 日本先天代謝異常学会 (2019年9月改訂第2版)
7 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている	—	該当	学会名: 日本先天代謝異常学会 承認日: 2013年4月19日

診断基準の検討に当たっては、以下の事項に留意する		該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1	必要な検査を列挙し、満たすべき検査値などについても具体的に記載すること。	該当	
2	複数の検査や症状の組合せを必要とする場合は、一義的な解釈となるようにすること。	該当	
3	診断基準の中に不全型、疑い例等が含まれる場合については、それぞれの定義を明確にし、医学的に治療を開始することが妥当と判断されるものが認定されるようにすること。	該当	

重症度分類等の検討に当たっては、以下の事項に留意する		該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1	「日常生活又は社会生活に支障がある者」という考え方を、疾病の特性に応じて、医学的な観点から反映させて定めること。	該当	
2	治癒することが見込まれないが、継続的な治療により症状の改善が期待できる疾病については、その治療方法や治療効果を勘案して、重症度を設定すること。	該当	
3	疾病ごとに作成されている重症度分類等がある場合は、原則として当該分類等を用いること。	該当	
4	疾病ごとに作成されている重症度分類等では日常生活若しくは社会生活への支障の程度が明らかでない場合は、又は、重症度分類等がない場合は、以下のような対応を検討する。	非該当	
	臓器領域等ごとに作成されている重症度分類等を、疾病の特性に応じて用いる。 段階的な重症度分類等の定めはないが、診断基準自体が概ね日常生活又は社会生活への支障の程度を表しているような疾病については、当該診断基準を重症度分類等として用いる。	該当	

■ 参考項目

質問	該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1 これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	該当	
2 ICD10(もしくは11) またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード	/	ICD10: ホモシチン尿症 E72.1
3 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	非該当	
4 指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか	該当	
5 本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	非該当	
6 小児慢性特定疾病に指定されているか	該当	
7 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計	/	
8 医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特種な検査が含まれるか(もしあれば、検査名をご記載下さい)	非該当	

肝外門脈閉塞症

○ 概要

1. 概要

肝外門脈閉塞症とは、肝門部を含めた肝外門脈の閉塞により門脈圧亢進症に至る症候群をいう。分類として、原発性肝外門脈閉塞症と続発性肝外門脈閉塞症とがある。小児の門脈圧亢進症のうち肝硬変によらない門脈圧亢進症として最も頻度が高い。

2004年の年間受療患者数(有病者数)の推定値は340～560人である(2005年全国疫学調査)。男女比は約1:0.6とやや男性に多い。確定診断時の年齢は、20歳未満が一番多く、次に40～50歳代が続き、2峰性のピークを認める。確定診断時の平均年齢は40歳前後である。

2. 原因

原発性肝外門脈閉塞症の病因は未だ不明であるが、血管形成異常、血液凝固異常、骨髄増殖性疾患の関与が推定されている。続発性肝外門脈閉塞症をきたす病態としては、新生児臍炎、腫瘍、肝硬変や特発性門脈圧亢進症に伴う肝外門脈血栓、胆嚢胆管炎、膵炎、腹腔内手術などが知られている。

3. 症状

重症度に応じ易出血性食道・胃静脈瘤、異所性静脈瘤、門脈圧亢進症性胃腸症、腹水、肝性脳症、出血傾向、脾腫、貧血、肝機能障害などの症候を示す。小児においては成長障害をきたしている例が多く、鼻出血を契機に診断されることがある。

4. 治療法

合併する門脈圧亢進の症候(食道・胃静脈瘤、脾腫、脾機能亢進症)に対する以下の治療が中心になる。ただしこれらの治療は門脈圧を減圧するものではなく、門脈亢進状態は一生継続するため、あらゆる消化管に難治性の静脈瘤が発生し、出血率はウイルス性肝硬変よりも有意に高い。著しく上昇した門脈圧のため、静脈瘤出血を来すと大量出血となり、出血性ショックに至る。さらに、門脈大循環短絡(側副血行路)を形成することが多く、肝性脳症や腹水が出現し、長期療養を必要とする。

食道静脈瘤に対しては、出血中の症例では可及的速やかにバルーンタンポナーデ法か内視鏡的治療を行い、止血困難な場合は緊急手術も考慮する。未出血の症例では、食道内視鏡所見を参考にして内視鏡的治療または予防手術を行う。単独手術療法としては直達手術、または選択的シャント手術を考慮する。内視鏡的治療との併用手術としては脾摘術および下部食道・胃上部血行遮断術(Hassab手術)を考慮する。

胃静脈瘤に対しては、まず食道静脈瘤と連続して存在する噴門部胃静脈瘤の場合、食道静脈瘤と同様の治療を行う。孤立性胃静脈瘤の場合、出血中の症例では可及的速やかにバルーンタンポナーデ法か内視鏡的治療を行い、止血困難な場合は血管内治療や緊急手術を考慮する。一時止血が得られた症例では状態改善後、内視鏡的治療、バルーン閉塞下逆行性経静脈的塞栓術(balloon-occluded retrograde transvenous obliteration: B-RTO)、Hassab手術を考慮する。

脾腫、脾機能亢進に対しては、巨脾に合併する症状(疼痛、圧迫)が著しいとき、および脾腫が原因と考えられる高度の血球減少(血小板 5×10^4 以下、白血球 3,000 以下、赤血球 300×10^4 以下のいずれか1項目)で出血傾向などの合併症があり、内科的治療が難しい症例では部分的脾動脈塞栓術(partial splenic

embolization; PSE)ないし脾摘術を考慮する。

5. 予後

2005 年度全国疫学調査に付随した治療成績・予後に関する解析(全 103 例)では、10 年累積生存率は 93.3%と良好である。食道胃静脈瘤に対する出血コントロールが肝要であり、食道静脈瘤に関しては内視鏡治療が主に選択されており、5 年累積再発率は 42.1%であった。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
610～930 人
2. 発病の機構
不明(血管形成異常、血液凝固異常、骨髄増殖性疾患の関与が推定されている)
3. 効果的な治療方法
未確立(食道・胃静脈瘤など門脈圧亢進症に対する治療が主体)
4. 長期の療養
必要(根本的な治療法がない)
5. 診断基準
あり(研究班が作成し、学会が承認した診断のガイドライン)
6. 重症度分類
研究班作成の重症度分類を用いて重症度 III 以上を対象とする。

○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班

研究代表者 帝京大学医学部内科学講座 教授 田中 篤

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」班

研究代表者 東北大学大学院医学系研究科 小児外科学分野教授 仁尾正記

「日本小児科学会」「日本小児栄養消化器肝臓学会」

代表者 済生会横浜市東部病院 小児肝臓消化器科部長 乾 あやの

「日本肝臓学会」「日本門脈圧亢進症学会」

代表者 東京医科大学 准教授 古市好宏

<診断基準>

肝外門脈閉塞症の診断基準

A. 主要症状・既往歴

1. 食道胃静脈瘤出血による吐下血。
2. 脾腫、腹壁皮静脈の怒張、腹部膨満などをしばしば認める。
3. 小児発症の場合は、肺病変を伴い低酸素血症をきたすことがあり、バチ状指をみることがある。

B. 検査所見

1. 一般検査所見

- 1) 血液検査:一つ以上の血球成分の減少を示す。
- 2) 肝機能検査:軽度異常にとどまることが多い。
- 3) 内視鏡検査:しばしば上部消化管の静脈瘤を認める。門脈圧亢進症性胃腸症や十二指腸、胆管周囲、下部消化管などにいわゆる異所性静脈瘤を認めることがある。

2. 画像検査所見

1) 超音波、CT、MRI、腹腔鏡検査

- (a) 肝門部を含めた肝外門脈が閉塞し著明な求肝性側副血行路の発達を認める。
- (b) 脾臓の腫大を認める。
- (c) 肝臓表面は正常で肝臓の萎縮は目立たないことが多い。
- (d) 造影 CT で、肝門部領域の造影低下と肝被膜下領域の造影増加を認めることがある。

2) 上腸間膜動脈造影門脈相

肝外門脈の閉塞を認める。肝門部における求肝性側副血行路の発達が著明で、いわゆる“海綿状血管増生”を認める。

3. 病理検査所見

- 1) 肝臓の肉眼所見:肝門部に門脈本幹の閉塞と海綿状変化を認める。肝表面は概ね平滑である。
- 2) 肝臓の組織所見:肝の小葉構造はほぼ正常に保持され、肝内門脈枝は開存している。門脈域には軽度の炎症細胞浸潤、軽度の線維化を認めることがある。肝硬変の所見はない。

C. 鑑別診断

本症は症候群として認識され、また病期により病態が異なることから一般検査所見、画像検査所見、病理検査所見によって総合的に診断されるべきである。確定診断は画像検査所見に裏付けされることが望ましく、肝臓の病理組織学的所見は必須ではない。診断に際して除外すべき疾患は肝硬変症、特発性門脈圧亢進症、バッド・キアリ症候群、寄生虫疾患、肉芽腫性肝疾患、先天性肝線維症、慢性ウイルス性肝炎、非硬変期の原発性胆汁性肝硬変などである。

D. 遺伝学的検査

該当なし

<重症度分類>

重症度分類表を用い、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し、重症度Ⅲ以上を対象とする。

※成人の場合は表 1、小児の場合は表 1 および表 2(成長障害の項目)を用いる

重症度Ⅰ:診断可能だが、所見は認めない。

重症度Ⅱ:所見を認めるものの、治療を要しない。

重症度Ⅲ:所見を認め、治療を要する。

重症度Ⅳ:身体活動が制限され、介護も含めた治療を要する。

重症度Ⅴ:肝不全ないしは消化管出血を認め、集中治療を要する。

表 1. 成人用重症度分類

因子／重症度	I	II	III	IV	V
1. 食道・胃・異所性静脈瘤	—	+	++	+++	+++
2. 門脈圧亢進所見	—	+	++	++	++
3. 身体活動制限	—	—	+	++	++
4. 消化管出血	—	—	—	—	+
5. 肝不全	—	—	—	—	+

表 2. 小児用参考所見分類

因子／重症度	I	II	III	IV	V
6. 成長障害	—	+	++	++	+++

<対象となる者の割合>

上記<重症度分類>を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)は 58%である。

(付記)

1. 食道・胃・異所性静脈瘤

(+):静脈瘤を認めるが、易出血性ではない。

(++):易出血性静脈瘤を認めるが、出血の既往がないもの。易出血性食道・胃静脈瘤とは「食道・胃静脈瘤内視鏡所見記載基準(日本門脈圧亢進症学会)「門脈圧亢進症取り扱い規約(第 3 版、2013 年)」に基づき、F2 以上のもの、または F 因子に関係なく発赤所見を認めるもの。異所性静脈瘤の場合もこれに準じる。

(+++):易出血性静脈瘤を認め、出血の既往を有するもの。異所性静脈瘤の場合もこれに準じる。

(注)異所性静脈瘤とは、門脈領域の中で食道・胃静脈瘤以外の部位、主として上・下腸間膜静脈領域に生じる静脈瘤をいう。すなわち胆管・十二指腸・空腸・回腸・結腸・直腸静脈瘤、及び痔などである。

2. 門脈圧亢進所見

(+): 門脈圧亢進症性胃腸症、腹水、出血傾向、脾腫、貧血のうち一つもしくは複数認めるが、治療を必要としない。

(++): 上記所見のうち、治療を必要とするものを一つもしくは複数認める。

(注) 門脈圧亢進症性胃腸症は、組織学的には、粘膜層・粘膜下層の血管の拡張・浮腫が主体であり、門脈圧亢進症性胃症と門脈圧亢進症性腸症に分類できる。門脈圧亢進症性胃症では、門脈圧亢進に伴う胃体上部を中心とした胃粘膜のモザイク様の浮腫性変化、点・斑状発赤、粘膜出血を呈する。門脈圧亢進症性腸症では、門脈圧亢進に伴う腸管粘膜に静脈瘤性病変と粘膜血管性病変を呈する。

3. 身体活動制限

(一): 当該3疾患による身体活動に制限がないか、あっても介助を要しないもの

(+): 当該3疾患による身体活動制限はあるが歩行や身の回りのことはでき、日中の 50%以上は起居している。

(++): 当該3疾患による身体活動制限のため介助を必要とし、日中の 50%以上就床している。

4. 消化管出血

(+): 現在、活動性もしくは治療抵抗性の消化管出血を認める。

5. 肝不全

(+): 肝不全の徴候は、血清総ビリルビン値 3mg/dl 以上で肝性昏睡度(日本肝臓学会昏睡度分類、第 12 回犬山シンポジウム、1981) II 度以上を目安とする。

6. 成長障害

(+): 身長 SD スコアが-1.5 SD 以下、-2.0SD 未満

(++): 身長 SD スコアが-2 SD 以下、-2.5SD 未満

(+++): 身長 SD スコアが-2.5 SD 以下

※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。

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

■ 必須項目

質問	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当, 非該当	備考
1 発病の機構が明らかでない (「指定難病の要件について」の2ページ参照)	原因が不明又は病態が未解明な疾病である(原因遺伝子などが判明している場合であっても病態の解明が不十分な場合は左記に該当するものとする)。	該当	
	『外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって疾病が発症することが明確であり、当該要因を回避・予防することにより発症させないことが可能』ではない。	該当	
	ウイルス等の感染が原因となつて発症する疾病ではない。 ※ただし、ウイルス等の感染が契機となつて発症するものであって、一般的に知られた感染症状と異なる発症形態を示し、症状が出現する機序が未解明なものなどについては、個別に検討を行う	該当	
	何らかの疾病(原疾患)によって引き起こされることが明らかでない二次性の疾病ではない。	該当	
2 他の施策体系が樹立されていない (「指定難病の要件について」の3～6ページ参照)	厚生労働省において難病法以外の法律等を基に調査研究等の施策が講じられている疾病(がんや精神疾患、感染症、アレルギー疾患などがこれに当たる)ではない。 ※ただし、横断的に疾病の症状や病態の一部に着目した施策が体系的に講じられていたとしても、疾病を単位とした施策が講じられていない場合は、他の施策体系が樹立しているものとして一律には取り扱わず、個別に検討する。(例えば、小児慢性特定疾病対策の対象疾病は、小児期に限って施策が行われており、疾病を単位として、その患者の一生について施策が行われているものではないことから、他の施策体系が樹立しているものとして一律に取り扱うことは行わず、個別に検討する。)	該当	
3 治療方法が確立していない (「指定難病の要件について」の7ページ参照)	以下のいずれかの場合に該当するものを対象とする。 ①治療方法が全くない。 ②対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあるが、根治のための治療方法はない。 ③一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、継続的な治療が必要である。 ※治療を終了することが可能となる標準的な治療方法が存在する場合には、該当しないものとするが、臓器移植を含む移植医療については、機会が限定的であることから現時点では根治のための治療方法には含めないこととする。	該当	
4 長期の療養を必要とする (「指定難病の要件について」の8～9ページ参照)	疾病に起因する症状が長期にわたって継続する場合であり、基本的には発症してから治癒することなく生涯にわたり症状が持続又は潜在する	該当	
	『ある一定の期間のみ症状が出現し、その期間が終了した後は症状が出現しないもの(急性疾患等)』ではない	該当	
	『症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない疾病』ではない	該当	
5 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない (「指定難病の要件について」の10ページ参照)	「一定の人数」として規定している「おおむね人口の千分の一(0.1%)程度に相当する数」に達しない。 ※指定難病検討委員会で議論を行う時点で入手可能な直近の情報に基づいて計算する。 本邦の人口は約1.27億人、その0.1%は約12.7万人(「人口推計」平成29年12月確定値)(総務省統計局)から 当面の間は、0.15%未満を目安とすることとし、具体的には患者数が18万人(0.142%)未満であった場合には「0.1%程度以下」に該当するものとする	該当	患者数の推計に用いた疫学調査等の方法を下記に記載 難病政策研究班疫学班の手法による全国疫学調査
6 客観的な診断基準(又はそれに準ずるもの)が確立している (「指定難病の要件について」の11～12ページ参照)	①血液等の検体検査、画像検査、遺伝子解析検査、生理学的検査、病理検査等の結果とともに、視診、聴診、打診、触診等の理学的所見も、客観的な指標である。 ②「一定の基準」とは、以下に該当するものとする。 i. 関連学会等(国際的な専門家の会を含む。)による承認を受けた基準や、すでに国際的に使用されている基準等、専門家間で一定の合意が得られているもの。 ii. i.には該当しないものの、専門家間で一定の共通認識があり、客観的な指標により診断されることが明らかなるもので、i.の合意を得ることを目指しているなどi.に相当すると認められるもの。	該当	
7 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている	-	該当	学会名: 日本肝臓学会、日本門脈圧亢進症学会、日本小児科学会、日本小児栄養消化器肝臓学会 承認日: いずれも2017年

診断基準の検討に当たっては、以下の事項に留意する		該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1	必要な検査を列挙し、満たすべき検査値などについても具体的に記載すること。	該当	
2	複数の検査や症状の組合せを必要とする場合は、一義的な解釈となるようにすること。	該当	
3	診断基準の中に不全型、疑い例等が含まれる場合については、それぞれの定義を明確にし、医学的に治療を開始することが妥当と判断されるものが認定されるようにすること。	該当	

重症度分類等の検討に当たっては、以下の事項に留意する		該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1	「日常生活又は社会生活に支障がある者」という考え方を、疾病の特性に応じて、医学的な観点から反映させて定めること。	該当	
2	治癒することが見込まれないが、継続的な治療により症状の改善が期待できる疾病については、その治療方法や治療効果を勘案して、重症度を設定すること。	該当	
3	疾病ごとに作成されている重症度分類等がある場合は、原則として当該分類等を用いること。	該当	
4 疾病ごとに作成されている重症度分類等では日常生活若しくは社会生活への支障の程度が明らかでない場合、又は、重症度分類等がない場合は、以下のような対応を検討する。	臓器領域等ごとに作成されている重症度分類等を、疾病の特性に応じて用いる。	非該当	
	段階的な重症度分類等の定めはないが、診断基準自体が概ね日常生活又は社会生活への支障の程度を表しているような疾病については、当該診断基準を重症度分類等として用いる。	非該当	

■ 参考項目

質問	該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1 これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	該当	2018年に指定難病の追加申請済
2 ICD10(もしくは11)またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード	/	
3 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	該当	類縁の門脈血行異常症と考えられる特発性門脈圧亢進症、パッドキアリ症候群は既に指定難病となっている
4 指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか	非該当	
5 本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	該当	小児期・移行期を含む包括的対応を要する希少難治性肝臓病疾患の調査研究班
6 小児慢性特定疾病に指定されているか	非該当	
7 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計	/	
8 医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特種な検査が含まれるか(もしあれば、検査名をご記載下さい)	非該当	

進行性家族性肝内胆汁うっ滞症

○ 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、乳児期に発症し、常染色体劣性遺伝形式をとる家族性の肝内胆汁うっ滞症である。OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man)には現在までに PFIC1-5 の 5 病型が登録されており、PFIC3 を除き、血清直接ビリルビン、総胆汁酸および AST・ALT の高値、 γ GTP 値は正常もしくは軽度高値であることが特徴である。

いずれも乳児期から慢性肝内胆汁うっ滞を呈し、進行性の経過をとるが、PFIC1 では下痢、脾機能不全、難聴など肝外症状を合併するのに対し、PFIC2, 4 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。保存的治療の無効例は肝移植の適応となるが、移植後の経過は肝外症状の有無により異なる。PFIC3 は日本人では発症が極めて稀であると考えられている。

2. 原因

PFIC1 の原因遺伝子は *ATP8B1* であり、typeIV 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きたす。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、著明な掻痒感を呈する。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、脾臓、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脾炎、難聴をきたすこともある。血液検査では直接ビリルビン、総胆汁酸および AST/ALT の高値を呈するが、血清コレステロール、 γ 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み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 の責任分子 BSEP は肝細胞にのみ発現し肝外症状をきたさないが、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、総胆汁酸および AST・ALT の高値を呈するが、 γ 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、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 γ GTP 値も高値を示す。PFIC4, 5 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。掻痒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、さらには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

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

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>

A. 主要症状および所見

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. 著明な掻痒感
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) および 2 型 (BSEP 病) では AST・ALT の高値にもかかわらず γ -GTP が正常もしくは軽度高値、3 型 (MDR3 病) では γ -GTP 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、内分泌疾患または染色体疾患

D. 遺伝学的検査

1. *ATP8B1* (1 型)、*ABCB11* (2 型)、*ABCB4* (3 型)、*TJP2* (4 型)、*NR1H4* (5 型) 遺伝子の変異
2. このほか新たに同定された PFIC の原因遺伝子の変異 (*MYO5B* など)。

<診断のカテゴリー>

Definite: A. 1. 2. の症状があり、さらに 3. 4. 5. いずれかがあるもので、D. 遺伝子解析で異常を認める場合を確定例とする。

Probable: A. 1. 2. の症状があり、さらに 3. 4. 5. いずれかがあり、B. 1. 2. を満たし、C の鑑別すべき疾患を除外したもので、D. 遺伝子解析で異常を認めない場合

Possible: 1. 2. の症状があり、さらに 3. 4. 5. いずれかがあり、B. 1. か 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、身体障害認定基準を参考とし、以下のように分類する。

軽快者: 本症に起因する症状・所見がなく、治療を必要としない状態。

重症度1: 本症に起因する症状・所見があり治療を要するが、これによる身体活動の制限や介護を必要としない状態。

重症度2: 本症に起因する症状・所見のため、治療を要し、これによる身体活動の制限や介護を要する状態であるが、病状が可逆的またはその進行が緩やかで肝移植を急ぐ必要がない状態。

重症度3: 本症に起因する症状・所見、もしくは著しく QOL 低下を来す続発症により生命に危険が及んでいる状態、または早期に肝移植が必要な状態。

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、貧血のうち一つもしくは複数認めるが、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もしくは複数認める。

3+. 治療に抵抗し、対症療法として輸血を要する。

4. 皮膚掻痒(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 または 3 程度の痒み

3+. 下記表の4程度の痒み

① 皮膚掻痒(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、特に掻かなくても我慢できる	就寝時わずかに痒いが、特に意識して掻くほどでもない。よく眠れる。
2 軽度	時には手がいき、軽く掻く程度。一度おさまり、あまり気にならない。	多少、痒みはあるが、掻けばおさまる。痒みのために目が覚めることはない。
3 中等度	痒くなり、人前でも掻く。痒みのためにイライラし、たえず掻いている。	痒くて目が覚める。ひと描きすると一応は眠れるが、無意識のうちに眠りながら掻く
4 高度	いてもたってもいられない痒み。掻いて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。	痒くてほとんど眠れない。しょっちゅう掻いているが、掻くとますます痒みが強くなる。

5. 成長障害

1+. 身長 SD スコアが-1.5 SD 以下

2+. 身長 SD スコアが-2 SD 以下

3+. 身長 SD スコアが-2.5 SD 以下

6. 肝機能障害の評価: 血液データおよび症状

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/ μ 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 (表 1)	—	I 度	II 度以上

7. 身体活動制限: performance status

- 1+. 下記表のイに該当するもの
- 2+. 下記表のウまた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、肉体的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、軽い家事、事務など
ウ	歩行や身のまわりのことはできるが、時に少し介助が必要なこともあり、軽労働はできないが、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+
皮膚掻痒	—	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。

<対象となる者の割合>

上記<重症度分類>を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)は、ほぼ100%となる。

※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。

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

■ 必須項目

質問	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当, 非該当	備考
1 発病の機構が明らかでない (「指定難病の要件について」の2ページ参照)	原因が不明又は病態が未解明な疾病である(原因遺伝子などが判明している場合であっても病態の解明が不十分な場合は左記に該当するものとする)。	該当	
	『外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって疾病が発症することが明確であり、当該要因を回避・予防することにより発症させないことが可能』ではない。	該当	
	ウイルス等の感染が原因となって発症する疾病ではない。 ※ただし、ウイルス等の感染が契機となって発症するものであって、一般的に知られた感染症と異なる発症形態を示し、症状が出現する機序が未解明なものなどについては、個別に検討を行う	該当	
	何らかの疾病(原疾患)によって引き起こされることが明らかな二次性の疾病ではない。	該当	
2 他の施策体系が樹立されていない (「指定難病の要件について」の3～6ページ参照)	厚生労働省において難病法以外の法律等を基に調査研究等の施策が講じられている疾病(がんや精神疾患、感染症、アレルギー疾患などがこれに当たる)ではない。 ※ただし、横断的に疾病の症状や病態の一部に着目した施策が体系的に講じられていたとしても、疾病を単位とした施策が講じられていない場合は、他の施策体系が樹立しているものとして一律には取り扱わず、個別に検討する。(例えば、小児慢性特定疾病対策の対象疾病は、小児期に限って施策が行われており、疾病を単位として、その患者の一生について施策が行われているものではないことから、他の施策体系が樹立しているものとして一律に取り扱うことは行わず、個別に検討する。)	該当	
3 治療方法が確立していない (「指定難病の要件について」の7ページ参照)	以下のいずれかの場合に該当するものを対象とする。 ①治療方法が全くない。 ②対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあるが、根治のための治療方法はない。 ③一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、継続的な治療が必要である。 ※治療を終了することが可能となる標準的な治療方法が存在する場合には、該当しないものとするが、臓器移植を含む移植医療については、機会が限定的であることから現時点では根治のための治療方法には含まないこととする。	該当	
4 長期の療養を必要とする (「指定難病の要件について」の8～9ページ参照)	疾病に起因する症状が長期にわたって継続する場合であり、基本的には発症してから治療することなく生涯にわたり症状が持続又は潜在する	該当	
	『ある一定の期間のみ症状が出現し、その期間が終了した後は症状が出現しないもの(急性疾患等)』ではない	該当	
	『症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない疾病』ではない	該当	
5 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない (「指定難病の要件について」の10ページ参照)	「一定の人数」として規定している「おおむね人口の千分の一(0.1%)程度に相当する数」に達しない。 ※指定難病検討委員会で議論を行う時点で入手可能な直近の情報に基づいて計算する。 本邦の人口は約1.27億人、その0.1%は約12.7万人(「人口推計」平成29年12月確定値)(総務省統計局)から 当面の間は、0.15%未満を目安とすることとし、具体的には患者数が18万人(0.142%)未満であった場合には「0.1%程度以下」に該当するものとする	該当	患者数の推計に用いた疫学調査等の方法を下記に記載
6 客観的な診断基準(又はそれに準ずるもの)が確立している (「指定難病の要件について」の11～12ページ参照)	①血液等の検体検査、画像検査、遺伝子解析検査、生理学的検査、病理検査等の結果とともに、視診、聴診、打診、触診等の理学的所見も、客観的な指標である。 ②「一定の基準」とは、以下に該当するものとする。 i. 関連学会等(国際的な専門家の会合を含む。)による承認を受けた基準や、すでに国際的に使用されている基準等、専門家間で一定の合意が得られているもの。 ii. iには該当しないものの、専門家間で一定の共通認識があり、客観的な指標により診断されることが明らかなもので、iの合意を得ることを目指しているなどに相当すると認められるもの。	該当	
7 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている	-	該当	学会名: 日本小児栄養消化器肝臓学会 承認日: 2020年8月8日(小児慢性特定疾病情報センター掲載日)

診断基準の検討に当たっては、以下の事項に留意する		該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1	必要な検査を列挙し、満たすべき検査値などについても具体的に記載すること。	該当	
2	複数の検査や症状の組合せを必要とする場合は、一義的な解釈となるようにすること。	該当	
3	診断基準の中に不整合、疑い等が含まれる場合については、それぞれの定義を明確にし、医学的に治療を開始することが妥当と判断されるものが認定されるようにすること。	該当	

重症度分類等の検討に当たっては、以下の事項に留意する		該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1	「日常生活又は社会生活に支障がある者」という考え方を、疾病の特性に応じて、医学的に観点から反映させて定めること。	該当	
2	治療することが見込まれないが、継続的な治療により症状の改善が期待できる疾病については、その治療方法や治療効果を勘案して、重症度を設定すること。	該当	
3	疾病ごとに作成されている重症度分類等がある場合は、原則として当該分類等を用いること。	該当	
4 疾病ごとに作成されている重症度分類等では日常生活若しくは社会生活への支障の程度が明らかでない場合、又は、重症度分類等がない場合は、以下のような対応を検討する。	臓器領域等ごとに作成されている重症度分類等を、疾病の特性に応じて用いる。	非該当	
	段階的な重症度分類等の定めはないが、診断基準自体が概ね日常生活又は社会生活への支障の程度を表しているような疾病については、当該診断基準を重症度分類等として用いる。	非該当	

■ 参考項目

質問	該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1 これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	該当	
2 ICD10(もしくは11)またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード	/	
3 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	非該当	
4 指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか	非該当	
5 本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	非該当	
6 小児慢性特定疾病に指定されているか	該当	
7 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計	/	
8 医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特異な検査が含まれるか(もしあれば、検査名をご記載下さい)	該当	胆汁うっ滞遺伝子パネル検査

先天性胆道拡張症

○ 概要

1. 概要

先天性胆道拡張症とは、総胆管を含む肝外胆管が限局性に拡張する先天性の形成異常で、膵・胆管合流異常を合併するものをいう。ただし、肝内胆管の拡張を伴う例もある。

総胆管を含む肝外胆管および肝内胆管が限局性に拡張し、全例に膵・胆管合流異常を合併する戸谷分類(図1)のIa型、Ic型とIV-A型を先天性胆道拡張症と定義した。また、Caroli病、Choledochocoele、戸谷分類のIa型、Ic型、IV-A型以外で膵・胆管合流異常のない胆道拡張症、などは先天性胆道拡張症に含めないことにした。

先天性胆道拡張症では、胆管拡張やしばしば合併する総胆管の十二指腸側の狭小部(narrow segment)によって胆汁の流出障害が起きる。また、合併する膵・胆管合流異常では、共通管が長く、乳頭部括約筋作用が膵胆管合流部に及ばないため、膵液と胆汁が相互に逆流する。膵液胆道逆流現象により、胆道内に流入した膵酵素は胆汁中のエンテロキナーゼにより活性化し、胆道上皮の障害、再生を繰り返すことで遺伝子変異を生じ発癌に至ると推測されている。また、胆汁膵管逆流現象による胆汁の膵管内への逆流が生じているのは明らかで、膵炎発症への関与が疑われている。

2. 原因

胆道拡張は原腸の内腔形成機序に関連しているとする説が有力で、膵・胆管合流異常の発生機序は解明されていないが、胎生4週頃までに起こる2葉の腹側膵原基から形成される腹側膵の形成異常とする説が有力である。

3. 症状

日本膵・胆管合流異常研究会の1990年から2015年までの26年間に全国集計で得られた小児1,258例の検討において、小児では92.8%に症状があり、主なものは腹痛(68.8%)、嘔気・嘔吐(51.2%)、黄疸(28.0%)、発熱(24.2%)である。

4. 治療法

症状の有無にかかわらず、診断されれば手術的治療が必要で、拡張胆管切除・胆道再建術の適応となる。また、拡張胆管切除術後の胆管炎、肝内結石に対しては抗菌薬投与や胆道ドレナージ、利胆薬の服薬、急性膵炎については急性膵炎診療ガイドラインに従った治療が、慢性膵炎については疼痛管理等の慢性膵炎診療ガイドラインに沿った継続的治療が行われる。

5. 予後

小児(約28~32%)は成人(約9%)に比べ急性膵炎の術前合併が多いことが報告されており、発生要因として、共通管の拡張、膵管の拡張、膵頭部膵管の複雑な走行異常、蛋白栓などが考えられている。また、臨床的に一過性のものや、軽症で再発性のものが多いなどの特徴がある。また、成人24.1%、小児9.0%の症例に胆道結石が認められる。

成人期を含めた長期療養という観点からは、拡張胆管切除術後においても胆管炎を繰り返したり、肝内結石を形成する例が2.7~10.7%において見られ、このような例においては前述した内科的治療に加え、胆

管形成術や肝切除、あるいは肝移植等の治療が必要となる。肝内結石や膵石あるいは胆管炎等の合併症が初回手術後 10 年程を経た長時間をかけて発生することが多い。また、本症は 3:1~4:1 で女性に多い疾患のため、妊娠・出産を契機に胆管炎等の合併症を来す事が少なくない。

さらに、本邦の成人期の実態調査として、日本膵・胆管合流異常研究会では、1990 年から症例登録を行っており、現在までに小児 1,258 例、成人 1,280 例で、計 2,538 例の先天性胆道拡張症患者を全国登録している。これらの症例を 2012、2017 年に小児 482 例、成人 354 例で追跡調査を行った所、小児 482 例のうち、51 例(10.6%)に拡張胆管切除術後に合併症(胆管炎、肝内結石、膵炎、膵石)を認めた。このうち 322 例は成人に達しており、28 例(8.7%)が成人期でも合併症を認めた。成人症例 354 例では、43 例(12.1%)に合併症(胆管炎、肝内結石、膵炎、膵石)を認めた。まとめると、**先天性胆道拡張症患者では、拡張胆管切除術後でも、長期にわたり合併症を有する症例が小児 10.6%、成人 12.1% 存在していた。**

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 3,000 人

2. 発病の機構

不明(膵・胆管合流異常の発生機序は解明されていないが、胎生 4 週頃までに起こる 2 葉の腹側膵原基から形成される腹側膵の形成異常とする説が有力)

3. 効果的な治療方法

未確立(拡張胆管切除・胆道再建術が標準手術であるが、その後の胆管炎、膵炎、膵石や肝内結石に対する予防ならびに治療が未確立)

4. 長期の療養

必要(拡張胆管切除術後、長期にわたり胆管炎・肝内結石、膵石、膵炎の合併症を有する症例が小児 10.6%、成人 12.1% 存在しており、特に成人期になっても長期的療養ならびにその予防・治療が必要)

5. 診断基準

あり(膵・胆管合流異常診療ガイドラインおよび胆道 29(5):1-4, 2015 に掲載)

6. 重症度分類

あり(重症度分類を用いて重症度2以上を指定難病の対象とする)

○ 情報提供元

「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班」

研究代表者 東北大学医学系研究科小児外科学分野 教授 仁尾正記

一般社団法人 日本外科学会 理事 越永従道、田尻 達郎

一般社団法人 日本小児外科学会 理事長 田尻 達郎

日本膵・胆管合流異常研究会 会長 藤井 秀樹

1. <診断基準>

以下の定義に従い、診断基準に当てはまるものを先天性胆道拡張症と診断する。

定義

先天性胆道拡張症とは、総胆管を含む肝外胆管が限局性に拡張する先天性の形成異常で、膵・胆管合流異常を合併するものをいう。ただし、肝内胆管の拡張を伴う例もある。

診断基準

先天性胆道拡張症の診断は、胆管拡張と膵・胆管合流異常の両者が画像または解剖学的に証明された場合になされる。ただし、結石、癌などによる胆道閉塞に起因する後天性、二次的な胆道拡張は除外する。

1) 胆管拡張の診断

胆管拡張は、胆管径、拡張部位、拡張形態の特徴を参考に診断する。

1) 胆管径

胆管径は、超音波検査、MRCP、CT(MD-CTのMPR像など)などの胆道に圧のかからない検査によって、総胆管の最も拡張した部位の内径を測定する。胆管径は、年齢により変化するので、年齢別胆管径の上限値を参考にする。

2) 拡張部位

胆管拡張は、総胆管を含むものとする。また、総胆管を含む肝外胆管の拡張と同時に肝内胆管が拡張している例も、先天性胆道拡張症に含める。

3) 拡張形態

拡張形態は、嚢胞型と円筒(紡錘)型の2つに分けられる。

先天性胆道拡張症は、戸谷分類(図1)のIa型、Ic型、IV-A型で表現され、以下のような胆管の形態的特徴を参考にする。

(1) 拡張した総胆管の十二指腸側に狭小部がみられる。

(2) 拡張が総胆管から三管合流部を越えて肝臓側に及ぶ場合は、胆嚢管合流部の起始部が限局性に拡張している。

(3) 肝内胆管が限局性に拡張している場合は、肝門部に相対的狭窄がみられる。

(4) 肝内胆管の拡張部とそれより上流の胆管とは著明な口径差がある。

2) 膵・胆管合流異常の診断

膵・胆管合流異常の診断は、先天性胆道拡張症の診断に必須であり、膵・胆管合流異常の診断基準 2013 に準拠して診断する。

膵・胆管合流異常とは、解剖学的に膵管と胆管が十二指腸壁外で合流する先天性の形成異常である。膵・胆管合流異常の診断には、画像、または解剖学的検査によって、膵管と胆管が異常に長い共通管をもって合流するか異常な形で合流すること、または膵管と胆管が十二指腸壁外で合流することを確認する必要がある。画像診断には、直接胆道造影(ERCP、経皮経肝胆道造影、術中胆道造影など)や、EUS または MD-CT の MPR 像などを用いる。また、高アミラーゼ胆汁は、膵・胆管合流異常の存在を強く示唆しており有力な補助診断となる。

<診断のカテゴリー>

先天性胆道拡張症の診断は、胆管拡張と膵・胆管合流異常の両者の存在を満たした場合とする。ただし、結石、癌などによる胆道閉塞に起因する後天性、二次的な胆道拡張は除外する。

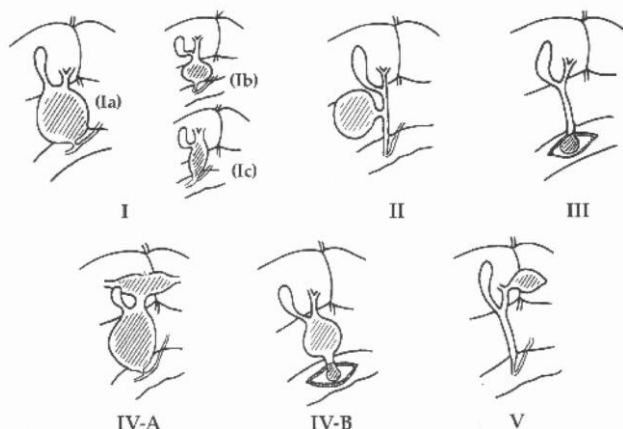


図1:先天性胆道拡張症の戸谷分類(胆と膵 16:715-717, 1995 より引用)

2. <重症度分類>

重症度2以上を指定難病の対象とする。なお、原則、拡張胆管切除術（以下、手術等）を受けた術後患者を対象とする。

1. **軽快者** : 手術等により先天性胆道拡張症に起因する症状・所見がなくなり、新たな治療を必要としない状態
2. **重症度1** : 手術等の治療を受けたが、先天性胆道拡張症に起因する症状・所見があり更なる治療を必要とするものの、これによる身体活動の制限や介護を必要としない状態
3. **重症度2** : 手術等の治療を受けたが、先天性胆道拡張症に起因する症状・所見による身体活動の制限や介護を必要とする状態のため、直近1年間で1回の入院治療を必要とする状態
4. **重症度3** : 手術等の治療を受けたが、先天性胆道拡張症に起因する症状・所見による身体活動の制限や介護を必要とする状態のため、直近1年間で2回以上の入院治療を必要とする状態、または、生命に危険が及んでいる状態

<重症度判定項目>

1. 肝機能障害の評価

1) 血液データ

1+ : 血中 ALT、AST、 γ -GTP 値のうち2項目以上で100単位以上が認められるもの

2) Child-Pugh スコア

2+ : 7~9点

3+ : 10 点以上

Child-Pugh スコア

項目 \ ポイント	1 点	2 点	3 点
脳症	ない	軽度	ときどき昏睡
腹水	ない	少量	中等量
血清ビリルビン値(mg/dl)	2.0 未満	2.0~3.0	3.0 超
血清アルブミン値(g/dl)	3.5 超	2.8~3.5	2.8 未満
プロトロンビン活性値(%)	70 超	40~70	40 未満

2. 胆道感染

定義：急性胆管炎・胆嚢炎診療ガイドライン 2013 に準ずる

重症度

1+ : 過去 1 年以内に胆管炎を発症したが、入院治療は必要でないもの

2+ : 過去 1 年以内に胆管炎を 1 回発症し、入院治療を必要としたもの

3+ : 過去 1 年以内に胆管炎を 2 回以上発症し、入院治療を必要としたもの、

あるいは重症敗血症を合併した場合

急性胆管炎診断基準

A. 全身の炎症所見			
A-1. 発熱 (悪寒戦慄を伴うこともある)			
A-2. 血液検査: 炎症反応所見			
B. 胆汁うっ滞所見			
B-1. 黄疸の出現または増悪			
B-2. 血液検査: 肝機能検査異常			
確診	A、Bすべての所見を認めるもの		
疑診	A、Bのいずれかを認めるもの		
注	A-2: 白血球数の異常、血清CRP値の上昇、他の炎症を示唆する所見		
	B-2: 血清ALP、 γ -GTP (GGT)、ASTとALTの上昇		
	ALP: alkaline phosphatase, γ -GTP (GGT): γ -glutamyltransferase		
	AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase		
域値	A-1:	発熱	BT>38°C
	A-2:	炎症所見	WBC ($\times 1,000/\mu$ l) <4, or >10
			CRP (mg/dl) ≥ 1
	B-1:	黄疸	T-Bil ≥ 2 (mg/dl)
	B-2:	肝機能検査異常	ALP (IU) >1.5 \times STD
			γ -GTP (IU) >1.5 \times STD
			AST (IU) >1.5 \times STD
			ALT (IU) >1.5 \times STD

*STD (standard): 各症例の平時のデータ

3. 急性膵炎

定義：急性膵炎臨床診断基準 (2008 年改訂) による

重症度

1+ : 過去 1 年以内に急性膵炎を発症したが、入院治療は必要でないもの

2+ : 過去 1 年以内に急性膵炎を 1 回発症し、入院治療を必要としたもの

3+ : 過去 1 年以内に急性膵炎を 2 回以上発症し、入院治療を必要としたもの、

あるいは重症急性膵炎を合併した場合

急性膵炎診断基準

- 1) 上腹部に急性腹痛発作と圧痛がある。
- 2) 血中、または尿中に膵酵素の上昇がある。
- 3) 超音波、CT または MRI で膵に急性膵炎に伴う異常所見がある。

上記 3 項目中 2 項目以上を満たし、他の膵疾患および急性腹症を除外したものを急性膵炎と診断する。ただし、慢性膵炎の急性発症は急性膵炎に含める。膵酵素は膵特異性の高いもの（膵アミラーゼ、リパーゼなど）を測定することが望ましい。（厚生労働省：難治性膵疾患に関する調査研究班 2008 年より）

4. 膵石または肝内結石

定義：画像検査（超音波、CT、MRI など）により確認されたもの

重症度

- 1 + : 画像検査で膵石または肝内結石を認めるが、それに起因する症状がないもの
- 2 + : 画像検査で膵石または肝内結石を認め、それに起因する症状のため、過去 1 年以内に 1 回の入院治療を必要としたもの
- 3 + : 画像検査で膵石または肝内結石を認め、それに起因する症状のため、過去 1 年以内に 2 回以上の入院治療を必要としたもの、あるいは重症急性膵炎または重症敗血症を合併するもの

5. 身体活動制限 Performance status

Grade	Performance Status
0	無症状で社会活動ができ、制限をうけることなく、発病前と同等にふるまえる。
1	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、例えば軽い家事、事務など。
2	歩行や身の回りのことはできるが、時に少し介助がいることもある。軽労働はできないが、日中の 50%以上は起居している。
3	身の回りにある程度のことはできるが、しばしば介助がいり、日中の 50%以上は就床している。
4	身の回りのこともできず、常に介助がいり、終日就床を必要としている。

重症度

- 1 + : PS 1
- 2 + : PS 2 or PS 3
- 3 + : PS 4

重症度判定（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。）

因子／重症度	軽快者	重症度 1	重症度 2	重症度 3
肝機能障害	－	1＋	2＋	3＋
胆道感染	－	1＋	2＋	3＋
急性膵炎	－	1＋	2＋	3＋
膵石または肝内結石	－	1＋	2＋	3＋
身体活動制限	－	1＋	2＋	3＋

<対象となるものの割合>

上記<重症度分類>を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)は9%である。

根拠としては、本邦の実態調査として、日本膵・胆管合流異常研究会では、1990年から症例登録を行っており、現在までに小児 1,258 例、成人 1,280 例で、計 2,538 例の先天性胆道拡張症患者を全国登録している。これらの症例を 2012、2017 年に小児 482 例、成人 354 例で追跡調査を行った所、小児 482 例のうち、51 例(10.6%)に**拡張胆管切除術後に合併症(胆管炎、肝内結石、膵炎、膵石)を認め、重症度2以上の症例は、44 例(9.1%)あった。**このうち 322 例は成人に達しており、28 例(8.7%)が成人期でも合併症を認めた。成人症例 354 例では、43 例(12.1%)に合併症(胆管炎、肝内結石、膵炎、膵石)を認め、**重症度2以上の症例は 34 例(9.6%)であった。**まとめると、先天性胆道拡張症患者では、**拡張胆管切除術後でも、長期的に重症度2以上の症例が小児 9.1%、成人 9.6% 存在しており、長期療養が必要と考えられる。**

※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1年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。

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

■ 必須項目

質問	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当, 非該当	備考
1 発病の機構が明らかでない (「指定難病の要件について」の2ページ参照)	原因が不明又は病態が未解明な疾病である(原因遺伝子などが判明している場合であっても病態の解明が不十分な場合は左記に該当するものとする)。	該当	
	『外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって疾病が発症することが明確であり、当該要因を回避・予防することにより発症させないことが可能』ではない。	該当	
	ウイルス等の感染が原因となつて発症する疾病ではない。 ※ただし、ウイルス等の感染が契機となつて発症するものであって、一般的に知られた感染症状と異なる発症形態を示し、症状が出現する機序が未解明なものなどについては、個別に検討を行う	該当	
	何らかの疾病(原疾患)によって引き起こされることが明らかでない二次性の疾病ではない。	該当	
2 他の施策体系が樹立されていない (「指定難病の要件について」の3～6ページ参照)	厚生労働省において難病法以外の法律等を基に調査研究等の施策が講じられている疾病(がんや精神疾患、感染症、アレルギー疾患などがこれに当たる)ではない。 ※ただし、横断的に疾病の症状や病態の一部に着目した施策が体系的に講じられていたとしても、疾病を単位とした施策が講じられていない場合は、他の施策体系が樹立しているものとして一律には取り扱わず、個別に検討する。(例えば、小児慢性特定疾病対策の対象疾病は、小児期に限って施策が行われており、疾病を単位として、その患者の一生にわたって施策が行われているものではないことから、他の施策体系が樹立しているものとして一律に取り扱うことは行わず、個別に検討する。)	該当	
3 治療方法が確立していない (「指定難病の要件について」の7ページ参照)	以下のいずれかの場合に該当するものを対象とする。 ①治療方法が全くない。 ②対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあるが、根治のための治療方法はない。 ③一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、継続的な治療が必要である。 ※治療を終了することが可能となる標準的な治療方法が存在する場合には、該当しないものとするが、臓器移植を含む移植医療については、機会が限定的であることから現時点では根治のための治療方法には含まないこととする。	該当	
4 長期の療養を必要とする (「指定難病の要件について」の8～9ページ参照)	疾病に起因する症状が長期にわたって継続する場合であり、基本的には発症してから治癒することなく生涯にわたり症状が持続又は潜在する	該当	
	『ある一定の期間のみ症状が出現し、その期間が終了した後は症状が出現しないもの(急性疾患等)』ではない	該当	
	『症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない疾病』ではない	該当	
5 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない (「指定難病の要件について」の10ページ参照)	「一定の人数」として規定している「おおむね人口の千分の一(0.1%)程度に相当する数」に達しない。 ※指定難病検討委員会で議論を行う時点で入手可能な直近の情報に基づいて計算する。 本邦の人口は約1.27億人、その0.1%は約12.7万人(「人口推計」平成29年12月確定値)(総務省統計局)から 当面の間は、0.15%未満を目安とすることとし、具体的には患者数が18万人(0.142%)未満であった場合には「0.1%程度以下」に該当するものとする	該当	患者数の推計に用いた疫学調査等の方法を下記に記載 日本膵・胆管合流異常研究会では、1990年から症例登録を行っており、現在までに小児1,258例、成人1,280例で、計2,538例の先天性胆道拡張症患者を全国登録している。
6 客観的な診断基準(又はそれに準ずるもの)が確立している (「指定難病の要件について」の11～12ページ参照)	①血液等の検体検査、画像検査、遺伝子解析検査、生理学的検査、病理検査等の結果とともに、視診、聴診、打診、触診等の理学的所見も、客観的な指標である。 ②「一定の基準」とは、以下に該当するものとする。 i. 関連学会等(国際的な専門家の会合を含む。)による承認を受けた基準や、すでに国際的に使用されている基準等、専門家間で一定の合意が得られているもの。 ii. iには該当しないものの、専門家間で一定の共通認識があり、客観的な指標により診断されることが明らかで、iの合意を得ることを目指しているなどに相当すると認められるもの。	該当	
7 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている	—	該当	学会名: 学会名: 日本膵・胆管合流異常研究会 承認日: 2015年9月14日

診断基準の検討に当たっては、以下の事項に留意する		該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1	必要な検査を列挙し、満たすべき検査値などについても具体的に記載すること。	該当	
2	複数の検査や症状の組合せを必要とする場合は、一義的な解釈となるようにすること。	該当	
3	診断基準の中に不全型、疑い例等が含まれる場合については、それぞれの定義を明確にし、医学的に治療を開始することが妥当と判断されるものが認定されるようにすること。	該当	

重症度分類等の検討に当たっては、以下の事項に留意する		該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1	「日常生活又は社会生活に支障がある者」という考え方を、疾病の特性に応じて、医学的な観点から反映させて定めること。	該当	
2	治癒することが見込まれないが、継続的な治療により症状の改善が期待できる疾病については、その治療方法や治療効果を勘案して、重症度を設定すること。	該当	
3	疾病ごとに作成されている重症度分類等がある場合は、原則として当該分類等を用いること。		
4	疾病ごとに作成されている重症度分類等では日常生活若しくは社会生活への支障の程度が明らかでない場合、又は、重症度分類等がない場合は、以下のような対応を検討する。		
	臓器領域等ごとに作成されている重症度分類等を、疾病の特性に応じて用いる。 段階的な重症度分類等の定めはないが、診断基準自体が概ね日常生活又は社会生活への支障の程度を表しているような疾病については、当該診断基準を重症度分類等として用いる。		

■ 参考項目

質問	該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)	
1	これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	該当	
2	ICD10(もしくは11) またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード	/	
3	既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	非該当	
4	指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか	非該当	
5	本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	該当	
6	小児慢性特定疾病に指定されているか	該当	
7	患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計	/	
8	医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特種な検査が含まれるか(もしあれば、検査名をご記載下さい)	非該当	

短腸症(短腸症候群)

○ 概要

1. 概要

本症は、中心静脈栄養に依存する短小腸による腸管吸収機能不全症候群である。一般に腸管大量切除後、残存腸管長に応じて栄養吸収能は改善し、中心静脈栄養からの離脱も少くない。しかし、高度の腸管吸収不全が継続すると、長期にわたり中心静脈栄養が必須となる。さらに多臓器不全を合併すると予後は極めて不良である。

本症の本質は、短小腸に遷延する原因不明の高度の腸管吸収機能不全であり、有効な治療法はない。集学的な腸管リハビリテーションにより多臓器不全のリスクは軽減する。最重症例では小腸移植の適応となるが、移植医療の成績も限定的である。

2. 原因

腸回転異常、小腸閉鎖、壊死性腸炎、ヒルシュスプルング病、腹壁異常などの先天性疾患における腸管大量切除後の腸管吸収能は、残存腸管長に応じて顕著に改善(adaptation)する。しかし、本症では腸管のadaptationはなく、多くの栄養素(炭水化物・タンパク質・脂質・ビタミン・ミネラル)および水分の吸収不全を発症し、中心静脈栄養に依存する。ヒトの小腸の長さは非常に変化に富むため、残存腸管長と腸管吸収機能不全の発症は必ずしも相関せず、adaptationしない短小腸の腸管吸収機能不全の機序は明らかではない。また進行すると、腸管拡張、肝不全、腎不全に至るが、その機序も不明である。

3. 症状

慢性かつ難治性の栄養吸収障害や難治性下痢により高度の栄養障害や脱水を認める。中心静脈栄養により対症療法がおこなわれるが、症状が著しい場合は成長発達障害・臓器障害に陥る。さらに成人期では腸管吸収機能不全による低栄養と脱水から易疲労性が持続し、日常生活のみならず社会生活が困難となる。長期の中心静脈栄養が必須なため、敗血症、血栓症、肝障害、腎障害、糖尿病、胆石症、尿路結石などの2次的な合併症を発症することもある。特に、小児期発症の場合、長期の療養が必要のため、2次的合併症の罹患率は増加するため注意を要する。多臓器不全に至った重症例の予後は極めて不良である。

4. 治療法

対症療法である。慢性的かつ高度の栄養障害や脱水に対して、適切な中心静脈栄養と輸液を行う。また、集学的な腸管リハビリテーションとして、専門のチームによる中心静脈カテーテル管理、栄養評価、薬物療法、外科的治療(腸管延長術や腸瘻手術など)、などを行い、在宅経静脈栄養へむけた家族・地域支援を行う。小児発症例においては、成人期移行医療(トランジショナルケア)も必要となるが、成人における支援施設は少なく、就労困難なことも多い。年齢問わず、重症例では小腸移植の適応となり、多臓器不全では多臓器移植が必要となることもある。

5. 予後

中心静脈栄養に依存する短小腸による腸管吸収機能不全症候群は稀であり、予後についての調査はない。患者数は、平成 23 年(2011 年)の全国調査で中心静脈栄養に依存している短腸症は約 61 名であったのに対し、2020 年の小児施設を対象とした全国調査では中心静脈栄養に依存している短腸症は 166 例と増加している。発症機序が不明なうえ根本的治療がないため、患者は年々増加傾向にある。平成 23 年(2011 年)の腸管不全の全国調査で短腸症(広義)128 例中 90%近くの患者は生存していると報告されている一方で、中心静脈栄養に依存している患者の 51%が年 1 回以上の敗血症などの重症感染症を併発しているとも報告されている。臨床的に年に数例の多臓器不全者が移植医療待機中に死亡している。以上より、不可逆性・進行性の疾患であることから、長期的な予後は良好とはいえない。

なお、2020 年日本消化管学会において成人短腸症症例についての報告があり、全国 399 病院 3 千万人の診療報酬および DPC データより、約 190 例が本症に該当することが予測される。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 200 人

2. 発病の機構

不明(短小腸において稀に発症することはわかっているが、adaptation せず高度の腸管吸収機能不全を発症する機序は不明である)

3. 効果的な治療方法

未確立(対症療法のみである)

4. 長期の療養

必要(改善が見込まれないため)

5. 診断基準

あり(研究班で作成、日本外科代謝栄養学会、日本小児科学会にて承認済み)

6. 重症度分類

短腸症重症度評価を用いて、重症例を対象とする。

○ 情報提供元

難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業) 令和 2 年度

「難治性小児消化器疾患の医療水準向上および移行期・成人期の QOL 向上に関する研究」

研究代表者 福岡医療短期大学長 田口智章

難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業) 平成 29 年度

「小児期から移行期・成人期を包括する希少難治性慢性消化器疾患の医療政策に関する研究(H29-難治等(難)-一般-015)」

研究代表者 九州大学大学院医学研究院 小児外科 教授 田口智章

難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業) 平成 28 年度

「短腸症の重症度分類・集学的小腸リハビリテーション指針作成に関する研究(H28-難治等(難)-一般-013)」
研究代表者 九州大学大学院医学研究院 小児外科 講師 松浦俊治

難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業) 平成 26 年度

「小児期からの希少難治性消化管疾患の移行期を包含するガイドラインの確立に関する研究(H26-難治等(難)-一般-015)」
研究代表者 九州大学大学院医学研究院 小児外科 教授 田口智章

難治性疾患克服事業 「小腸機能不全の治療指針の作成に関する研究(H23-難治-一般-041)」

研究代表者 大阪府立母子保健総合医療センター 総長 福澤正洋

日本外科代謝栄養学会

当該疾病担当者: (施設名)大阪大学小児外科 (役職) 教授 (氏名)奥山 宏臣

<診断基準>

Definite(確定診断)されたもののうち、多くの栄養素(炭水化物・タンパク質・脂質・ビタミン・ミネラル)および水分の吸収不全により、中心静脈栄養を必要とする腸管吸収機能不全症候群を呈する、重症例(註2)を対象とする。

註2)重症例の定義は、重症度分類に記載。

A. 短小腸の定義

1. 画像検査所見腸回転異常、小腸閉鎖、壊死性腸炎、ヒルシュスプルング病、腹壁異常などの先天性の腸疾患や外傷等の結果、小腸大量切除となったもの
2. 小腸の残存腸管が75cm未満であること(乳幼児期は小腸の残存腸管が30cm未満であること)
3. クロウン病、潰瘍性大腸炎を除外

附) 腸管長の測定について:先天性短腸症については、消化管造影所見にて小腸長について評価を行う。手術症例では、手術中に測定した残存小腸長にて評価を行う。

B. 症状

1. 継続的な中心静脈栄養への依存がある
2. 難治性の栄養吸収障害や難治性下痢を認める

C 鑑別診断

1. 腸回転異常、小腸閉鎖、壊死性腸炎、ヒルシュスプルング病、腹壁異常などの先天性の腸疾患や外傷等の小腸大量切除後の急性および一過性の栄養吸収障害や下痢(重症度I~IIに相当する)
2. 炎症性腸疾患:クロウン病、潰瘍性大腸炎

<診断のカテゴリー>

Definite: A. の全ての項目+B. の全ての項目を満たし、C. の鑑別すべき疾患を除外したもの

Probable: 該当なし

Possible: Definite を満たすが、重症度II度のもの

<重症度分類>

1. 成人例:

重症度III度以上でかつ、静脈栄養を必要とすることにより、日常生活が著しく障害されており、かつ以下の小項目(5項目)のうち、少なくとも1項目以上を満たすものを、重症例とする。

【短腸症重症度評価】

重症度:

I度 : 急性期:腸管吸収機能不全に対し、中心静脈栄養を一過性に必要とする

II度 : 適応期:腸管吸収機能不全が回復し、中心静脈栄養を離脱する見込みがある

Ⅲ 度 : 慢性期:腸管吸収機能不全が遷延または悪化し、中心静脈栄養を離脱する見込みがない

Ⅲ-a : 一部の栄養素あるいは水分の消化吸収機能障害を有するもの

Ⅲ-b : 殆どの栄養素および水分の消化管吸収機能障害を有するもの

小項目:

1. 静脈栄養への依存性が高く、あらゆる手段をもってしても離脱が期待できない
2. 中心静脈アクセスルートが減少している
3. 頻回なカテーテル関連血流感染症を来す
4. 肝障害や腎障害などを合併している
5. 難治性の下痢など著しい QOL の低下

2. 小児例(18 歳未満) :

小児慢性特定疾病の状態の重症例を対象とする。(註 3)

(註 3) 静脈栄養を必要とすることにより、日常生活が著しく障害されており、かつ以下の5項目のうち、少なくとも

1 項目以上を満たすものを、重症例とする。

1. 静脈栄養への依存性が高く、あらゆる手段をもってしても離脱が期待できない
2. 中心静脈アクセスルートが減少している
3. 頻回なカテーテル関連血流感染症を来す
4. 肝障害や腎障害などを合併している
5. 難治性の下痢など著しい QOL の低下

※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。

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

■ 必須項目

質問	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当, 非該当	備考
1 発病の機構が明らかでない (「指定難病の要件について」の2ページ参照)	原因が不明又は病態が未解明な疾病である(原因遺伝子などが判明している場合であっても病態の解明が不十分な場合は左記に該当するものとする)。	該当	
	『外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって疾病が発症することが明確であり、当該要因を回避・予防することにより発症させないことが可能』ではない。	該当	
	ウイルス等の感染が原因となつて発症する疾病ではない。 ※ただし、ウイルス等の感染が契機となつて発症するものであって、一般的に知られた感染症状と異なる発症形態を示し、症状が出現する機序が未解明なものなどについては、個別に検討を行う	該当	
	何らかの疾病(原疾患)によって引き起こされることが明らかでない二次性の疾病ではない。	該当	
2 他の施策体系が樹立されていない (「指定難病の要件について」の3～6ページ参照)	厚生労働省において難病法以外の法律等を基に調査研究等の施策が講じられている疾病(がんや精神疾患、感染症、アレルギー疾患などがこれに当たる)ではない。 ※ただし、横断的に疾病の症状や病態の一部に着目した施策が体系的に講じられていたとしても、疾病を単位とした施策が講じられていない場合は、他の施策体系が樹立しているものとして一律には取り扱わず、個別に検討する。(例えば、小児慢性特定疾病対策の対象疾病は、小児期に限って施策が行われており、疾病を単位として、その患者の一生について施策が行われているものではないことから、他の施策体系が樹立しているものとして一律に取り扱うことは行わず、個別に検討する。)	該当	
3 治療方法が確立していない (「指定難病の要件について」の7ページ参照)	以下のいずれかの場合に該当するものを対象とする。 ①治療方法が全くない。 ②対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあるが、根治のための治療方法はない。 ③一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、継続的な治療が必要である。 ※治療を終了することが可能となる標準的な治療方法が存在する場合には、該当しないものとするが、臓器移植を含む移植医療については、機会が限定的であることから現時点では根治のための治療方法には含まないこととする。	該当	
4 長期の療養を必要とする (「指定難病の要件について」の8～9ページ参照)	疾病に起因する症状が長期にわたって継続する場合であり、基本的には発症してから治癒することなく生涯にわたり症状が持続又は潜在する	該当	
	『ある一定の期間のみ症状が出現し、その期間が終了した後は症状が出現しないもの(急性疾患等)』ではない	該当	
	『症状が総じて療養を必要とする程度にとどまり、生活面への支障が生じない疾病』ではない	該当	
5 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない (「指定難病の要件について」の10ページ参照)	「一定の人数」として規定している「おおむね人口の千分の一(0.1%)程度に相当する数」に達しない。 ※指定難病検討委員会で議論を行う時点で入手可能な直近の情報に基づいて計算する。 本邦の人口は約1.27億人、その0.1%は約12.7万人(「人口推計」平成29年12月確定値)(総務省統計局)から 当面の間は、0.15%未満を目安とすることとし、具体的には患者数が18万人(0.142%)未満であった場合には「0.1%程度以下」に該当するものとする	該当	
6 客観的な診断基準(又はそれに準ずるもの)が確立している (「指定難病の要件について」の11～12ページ参照)	①血液等の検体検査、画像検査、遺伝子解析検査、生理学的検査、病理検査等の結果とともに、視診、聴診、打診、触診等の理学的所見も、客観的な指標である。 ②「一定の基準」とは、以下に該当するものとする。 i. 関連学会等(国際的な専門家の会を含む。)による承認を受けた基準や、すでに国際的に使用されている基準等、専門家間で一定の合意が得られているもの。 ii. iには該当しないものの、専門家間で一定の共通認識があり、客観的な指標により診断されることが明らかなるもので、iの合意を得ることを目指しているなどに相当すると認められるもの。	該当	
7 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている	-	該当	学会名: 日本小児遺伝学会・日本小児科学会 承認日: 2020年8月8日 学会名: 日本人類遺伝学会、日本先天異常学会 承認日: 2020年12月24日

診断基準の検討に当たっては、以下の事項に留意する		該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1	必要な検査を列挙し、満たすべき検査値などについても具体的に記載すること。	該当	
2	複数の検査や症状の組合せを必要とする場合は、一義的な解釈となるようにすること。	該当	
3	診断基準の中に不全型、疑い例等が含まれる場合については、それぞれの定義を明確にし、医学的に治療を開始することが妥当と判断されるものが認定されるようにすること。	非該当	

重症度分類等の検討に当たっては、以下の事項に留意する		該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1	「日常生活又は社会生活に支障がある者」という考え方を、疾病の特性に応じて、医学的な観点から反映させて定めること。	該当	
2	治癒することが見込まれないが、継続的な治療により症状の改善が期待できる疾病については、その治療方法や治療効果を勘案して、重症度を設定すること。	該当	
3	疾病ごとに作成されている重症度分類等がある場合は、原則として当該分類等を用いること。	該当	
4 疾病ごとに作成されている重症度分類等では日常生活若しくは社会生活への支障の程度が明らかでない場合、又は、重症度分類等がない場合は、以下のような対応を検討する。	臓器領域等ごとに作成されている重症度分類等を、疾病の特性に応じて用いる。	非該当	
	段階的な重症度分類等の定めはないが、診断基準自体が概ね日常生活又は社会生活への支障の程度を表しているような疾病については、当該診断基準を重症度分類等として用いる。	非該当	

■ 参考項目

質問	該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1 これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	非該当	
2 ICD10(もしくは11)またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード	/	
3 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	非該当	
4 指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか	非該当	
5 本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	非該当	
6 小児慢性特定疾病に指定されているか	該当	
7 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計	/	
8 医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特種な検査が含まれるか(もしあれば、検査名をご記載下さい)	該当	11番染色体の11p15領域を含むメチル化解析、および原因遺伝子(CDKN1C遺伝子等)の遺伝子解析

痙攣性発声障害

○ 概要

1. 概要

痙攣性発声障害は、内喉頭筋の不随意収縮により、発話における音声の異常をきたす疾患である。症状として、多くは不随意的、断続的な発話の途絶が反復してみられる。病型は内転型、外転型、および両者の症状が混在するもの(混合型)がある。内転型は声門閉鎖筋の不随意収縮による声門の過閉鎖をきたして、「過緊張性」または「努力性」等と表現される声質と発話中の音声途絶や不自然で唐突な声の高さの変化を特徴とする。外転型は声門開大筋の不随意収縮による声門の開大をきたして、「氣息性」と表現される囁き様の発声や音声途絶の反復を特徴とする。内転型が90～95%と大多数を占め、外転型は約5%、混合型は極めて稀である。

2. 原因

声帯の内転や外転、緊張の調節などに関わる内喉頭筋の不随意的、断続的な筋緊張による。大脳基底核の機能異常による局所性ジストニアと考えられているが、本症の正確な原因は不明である。

3. 症状

内転型では発声時に声帯が不随意的、断続的に内転することで発声時の呼気流が遮断され、声の途切れや詰まりを呈する。また、努力性発声や高度の力み発声をきたす。外転型では声帯が発声時に不随意的、断続的に開大することで、息漏れ声、声の翻転、失声などの症状を呈する。いずれの場合も円滑に会話することができず、コミュニケーション機能が著しく障害される。

4. 治療法

本疾患に対する根本的治療法はない。保存的治療法としては発声時の喉頭の緊張を軽減する発声訓練(音声治療)や筋緊張緩和薬投与などがあるが、いずれも有効性に関する確たるエビデンスはない。外科的治療法として内転型に対しては、内喉頭筋の一つである甲状披裂筋の切除術や発声時の声帯の過閉鎖を軽減するためのチタンブリッジを用いた甲状軟骨形成術2型などがある。外転型に対して外科的治療法はない。ボツリヌス毒素の内喉頭筋への注入療法は海外では最も広く行われている治療法であるが、治療効果の持続は数カ月であり、反復治療が必要である。

5. 予後

呼吸機能や嚥下機能など、発声以外の喉頭機能は正常である。その他の全身的合併症はないが、発声障害のために患者は他人との接触を避けたり、家に引きこもったりするなどのうつ状態を呈することもあるが、自然軽快する例は報告がない。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

国内で約4,500～9,000人

2. 発病の機構

不明(局所性ジストニアが本態であるとする見解が多い)

3. 効果的な治療方法

未確立(症状改善を期待できる治療法のみ)

4. 長期の療養

必要(ボツリヌス毒素の内喉頭筋への注入療法は3ヶ月毎の加療が必要である)

5. 診断基準

あり(「痙攣性発声障害の診断基準および重症度分類の策定に関する研究」班で作成し、音声言語医学会で承認)

6. 重症度分類

痙攣性発声障害の診断基準および重症度分類(音声言語医学会)を用いて軽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「痙攣性発声障害疾患レジストリ開発と運用に関する研究」

研究代表者 名古屋市立大学大学院医学研究科 准教授 讃岐徹治

難治性疾患政策研究事業「痙攣性発声障害疾患レジストリを利用した診断基準及び重症度分類の妥当性評価と改訂に関する研究」

研究代表者 名古屋市立大学大学院医学研究科 准教授 讃岐徹治

日本音声言語医学会

当該疾病担当者 高知大学 教授 兵頭政光

<診断基準>

【診断基準】 必須条件(以下のすべてを満たすこと)

- 1) 発声器官に器質的病変や運動麻痺を認めない
- 2) 呼吸や嚥下など発声以外の喉頭機能に明らかな異常を認めない
- 3) 発症前に明らかな身体的・心因的な原因がない
- 4) 症状が 6 カ月以上持続する
- 5) ジストニアを除く神経・筋疾患を有しない

<確実例>

必須条件をすべて満たし、以下のいずれかに該当する

- 1) 主要症状を 3 つ以上認め、かつ「5. 鑑別疾患」を否定できる
- 2) 主要症状を 3 つ以上認め、かつ「2. 参考となる所見」または「3. 発声時の所見」のいずれかを 3 つ以上認める

<疑い例> 必須条件をすべて満たし、以下のいずれかに該当する

- 1) 主要症状を 3 つ以上認めるが、鑑別疾患を否定できない
- 2) 主要症状を 2 つ認め、かつ「2. 参考となる所見」または「3. 発声時の所見」または「4. 治療反応性」のいずれかを 2 つ以上認める

1. 主要症状

発声時、特に発話時に正常音声に混在して以下の音声症状を呈し、動作特異性、定型性、感覚トリックなどの臨床的特徴を有する

内転型

- 1) 不随意的、断続的な発声時の声のつまり
- 2) 不随意的、断続的な声の途切れ
- 3) 非周期的な声のふるえ
- 4) 努力性発声(のど詰め発声など)

外転型

- 1) 不随意的、断続的な氣息性嘔声
- 2) 不随意的、断続的な声の抜けや失声
- 3) 不随意的、断続的な声の翻転(声の裏返り)
- 4) 無力性発声(囁き声様など)

混合型

- 1) 内転型、外転型の両方の症状を併せもつ

2. 参考となる所見

- 1) 話しにくい特定の語がある(内転型:母音で始まる語など、外転型:サ行やハ行など)
- 2) 高音での発声、発話時には音声症状が軽減ないし消失する
- 3) 笑い声、泣き声、囁き声、裏声、歌声では主症状が軽減あるいは消失する
- 4) 電話での会話、大人数の前で発言するなど精神的緊張やストレスを伴う場面で音声症状が悪化する。

3. 発声時の所見

1) 喉頭内視鏡所見

音声症状に同期して発声中に不随意的、断続的な声帯の内転、あるいは外転がみられる

2) 内喉頭筋以外の所見

発話動作特異的に不自然な喉頭の下降や挙上、頸位・姿勢の異常などの不随意運動がみられる

3) 感覚トリック

喉に手を当てる、ガムを噛む、首を少し傾げる、喉頭粘膜の表面麻酔などにより音声症状が一時的に軽減する

4. 治療反応性

- 1) ボツリヌストキシンの甲状披裂筋／後輪状披裂筋への注入により主要症状が改善する。
- 2) 適切な音声治療を一定期間行っても主症状が消失しない

5. 鑑別疾患

疾患名	鑑別のためのポイント
本態性音声振戦症	4-5Hz の周期的な声のふるえがみられ、特に母音の持続発声で顕著である 裏声発声でも声のふるえが改善しない
過緊張性発声障害	発症後の経過において症状が一時期、寛解することがある音声治療に よって改善することが多い
心因性発声障害	精神的ストレスなどの誘因が関与する急激に発 症する 緊張に伴い音声症状が極端に変動する 音声治療、心理療法または薬物療法により正常発声の誘導が可能である
吃音	語頭を中心に発語困難がみられる音声および構音動作の途絶、音の引き伸 ばし、繰り返しがある

診断基準の要約

必須条件	確実例		疑い例	
	○		○	
1. 主要症状	3 項目以上		3 項目以上	2 項目
2. 参考となる所見	—	3 項目以上	—	2 項目以上
3. 発声時の所見	—		—	
4. 治療反応性	—	—	—	
5. 鑑別診断	全て否定	—	—	—

<重症度分類>

主観的重症度と客観的重症度を以下の基準にしたがって評価する。主観的重症度は VHI とあわせて、音声障害による社会的・心理的支障度により評価する。そして、両者の組み合わせにより総合的重症度分類を行う。総合的重症度分類をもって「痙攣性発声障害の重症度分類」とする。

<主観的重症度>

1) Voice Handicap Index (VHI)

24 点以下 : 0 点

25~49 点 : 1 点

50~74 点 : 2 点

75 点以上 : 3 点

2) 社会的・心理的支障度

会話に支障なく、通常 of 社会生活ができる 0 点

会話に支障はあるが、通常 of 社会生活ができる 1 点

会話に支障があり、社会生活上何らかの制限がある 2 点

例) 電話での対応が困難、または業務の制限がある

会話に支障があり、社会生活上明らかな不利益がある(あった) 3 点

例) 会話や人付き合いを避けるようになった。仕事をやめたり変えたりした。就学・就職をあきらめた。

軽 度 : 1)と2)の合計点が 0~2 点

中等度 : 同上 3、4 点

重 度 : 同上 5、6 点

<客観的重症度>

規定文朗読、および自由会話による検者の他覚的評価により行う。規定文としては以下の 文などを用いる。他覚的評価は検者によるVAS(Visual analogue scale)評価を参考にしてもよい。

1) 内転型

「雨がやんだら海にもぐろう」または「山の上には青い屋根の家がある」

2) 外転型

「本屋と花屋は通りを隔てて反対側にあります」または「ささやくような浅瀬のせせらぎに誘われる」

朗読や会話は概ね円滑で明瞭である 0 点
(VAS:0-25mm/100mm)

朗読や会話に円滑性や明瞭度をやや欠く (VAS : 26-50mm/100mm)	1 点
朗読や会話に円滑性や明瞭度を欠き、聞き取りづらい (VAS : 51-75mm/100mm)	2 点
朗読や会話の円滑性や明瞭度が著しく障害され、非常に聞き取りづらい (VAS : 76-100mm/100mm)	3 点

軽 度 : 0~1 点

中等度 : 2 点

重 度 : 3 点

<総合的重症度>

主観的重症度と客観的重症度の組み合わせにより、以下の表にしたがって総合的重症度を判定する。

総合的重症度の分類基準

主観的重症度(1)と(2)の合計

		0	1, 2	3, 4	5, 6
客 観 的 重 症 度	0				
	1		軽症		
	2		中等症		
	3			重症	

<対象となる者の割合>

患者レジストリを用いて検討中

※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。

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

■ 必須項目

質問	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当、非該当	備考
1 発病の機構が明らかでない （「指定難病の要件について」の2ページ参照）	原因が不明又は病態が未解明な疾病である(原因遺伝子などが判明している場合であっても病態の解明が不十分な場合は左記に該当するものとする)。	該当	
	『外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって疾病が発症することが明確であり、当該要因を回避・予防することにより発症させないことが可能』ではない。	該当	
	ウイルス等の感染が原因となって発症する疾病ではない。 ※ただし、ウイルス等の感染が契機となって発症するものであって、一般的に知られた感染症状と異なる発症形態を示し、症状が出現する機序が未解明なものなどについては、個別に検討を行う	該当	
	何らかの疾病（原疾患）によって引き起こされることが明らかでない二次性の疾病ではない。	該当	
2 他の施策体系が樹立されていない （「指定難病の要件について」の3～6ページ参照）	厚生労働省において難病法以外の法律等を基に調査研究等の施策が講じられている疾病（がんや精神疾患、感染症、アレルギー疾患などがこれに当たる）ではない。 ※ただし、横断的に疾病の症状や病態の一部に着目した施策が体系的に講じられていたとしても、疾病を単位とした施策が講じられていない場合は、他の施策体系が樹立しているものとして一律には取り扱わず、個別に検討する。（例えば、小児慢性特定疾病対策の対象疾病は、小児期に限って施策が行われており、疾病を単位として、その患者の一生について施策が行われているものではないことから、他の施策体系が樹立しているものとして一律に取り扱うことは行わず、個別に検討する。）	該当	
3 治療方法が確立していない （「指定難病の要件について」の7ページ参照）	以下のいずれかの場合に該当するものを対象とする。 ①治療方法が全くない。 ②対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあるが、根治のための治療方法はない。 ③一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、継続的な治療が必要である。 ※治療を終了することが可能となる標準的な治療方法が存在する場合には、該当しないものとするが、臓器移植を含む移植医療については、機会が限定的であることから現時点では根治のための治療方法には含めないこととする。	該当	
4 長期の療養を必要とする （「指定難病の要件について」の8～9ページ参照）	疾病に起因する症状が長期にわたって継続する場合であり、基本的には発症してから治癒することなく生涯にわたり症状が持続又は潜在する	該当	
	『ある一定の期間のみ症状が出現し、その期間が終了した後は症状が出現しないもの（急性疾患等）』ではない	該当	
	『症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない疾病』ではない	該当	
5 患者数が本邦において一定の人数（注）に達しない （「指定難病の要件について」の10ページ参照）	「一定の人数」として規定している「おおむね人口の千分の一（0.1%）程度に相当する数」に達しない。 ※指定難病検討委員会で議論を行う時点で入手可能な直近の情報に基づいて計算する。 本邦の人口は約1.27億人、その0.1%は約12.7万人（「人口推計」平成29年12月確定値）（総務省統計局）から 当面の間は、0.15%未満を目安とすることとし、具体的には患者数が18万人（0.142%）未満であった場合には「0.1%程度以下」に該当するものとする	該当	患者数の推計に用いた疫学調査等の方法を下記に記載 4,500～9,000人
6 客観的な診断基準（又はそれに準ずるもの）が確立している （「指定難病の要件について」の11～12ページ参照）	①血液等の検体検査、画像検査、遺伝子解析検査、生理学的検査、病理検査等の結果とともに、視診、聴診、打診、触診等の理学的所見も、客観的な指標である。 ②「一定の基準」とは、以下に該当するものとする。 i. 関連学会等（国際的な専門家の会合を含む。）による承認を受けた基準や、すでに国際的に使用されている基準等、専門家間で一定の合意が得られているもの。 ii. iには該当しないものの、専門家間で一定の共通認識があり、客観的な指標により診断されることが明らかなるもので、iの合意を得ることを目指しているなど iに相当すると認められるもの。	該当	
7 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている	—	該当	学会名：日本音声言語医学会 承認日：2018年

診断基準の検討に当たっては、以下の事項に留意する		該当、非該当	自由記載による回答（必要な場合）
1	必要な検査を列挙し、満たすべき検査値などについても具体的に記載すること。	該当	診断基準参照
2	複数の検査や症状の組合せを必要とする場合は、一義的な解釈となるようにすること。	該当	診断基準参照
3	診断基準の中に不全型、疑い例等が含まれる場合については、それぞれの定義を明確にし、医学的に治療を開始することが妥当と判断されるものが認定されるようにすること。	該当	診断基準参照

重症度分類等の検討に当たっては、以下の事項に留意する		該当、非該当	自由記載による回答（必要な場合）
1	「日常生活又は社会生活に支障がある者」という考え方を、疾病の特性に応じて、医学的な観点から反映させて定めること。	該当	
2	治癒することが見込まれないが、継続的な治療により症状の改善が期待できる疾病については、その治療方法や治療効果を勘案して、重症度を設定すること。	非該当	レジストリ研究で検証中
3	疾病ごとに作成されている重症度分類等がある場合は、原則として当該分類等を用いること。	該当	
4 疾病ごとに作成されている重症度分類等では日常生活若しくは社会生活への支障の程度が明らかでない場合、又は、重症度分類等がない場合は、以下のような対応を検討する。	臓器領域等ごとに作成されている重症度分類等を、疾病の特性に応じて用いる。	非該当	
	段階的な重症度分類等の定めはないが、診断基準自体が概ね日常生活又は社会生活への支障の程度を表しているような疾病については、当該診断基準を重症度分類等として用いる。	該当	

■ 参考項目

質問	該当、非該当	自由記載による回答（必要な場合）
1 これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	該当	
2 ICD10（もしくは11）またOrphanet（オーファネット）における表記名およびコード	/	J383、G248
3 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	非該当	
4 指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか	該当	ジストニア
5 本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	該当	AMED難治性疾患実用化研究事業「痙攣性発声障害レジストリを活用した診断基準及び重症度分類のバリデーション評価研究」班
6 小児慢性特定疾病に指定されているか	非該当	
7 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計	/	
8 医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特殊な検査が含まれるか（もしあれば、検査名をご記載下さい）	非該当	

先天性咽頭狭窄症

○ 概要

1. 概要

咽頭狭窄は、上、中咽頭腔が安静時に正常の約半分以下まで狭窄し、かつそれに起因する症状を有する状態をいう。外傷や感染後の二次性のものは除く。

2. 原因

原因は不明で、発病の機構は解明されていない。咽頭腔を構成する先天性の組織の形成異常や形態・位置異常によると推測されている。頭蓋顔面奇形、前頭蓋底の形成不全、下顎形成不全、代謝異常症などによる解剖学的な狭窄と、筋緊張低下による機能的な狭窄がある。

3. 症状

以下の症状を呈する。症状の程度は狭窄の部位や程度、合併疾患の有無によって異なる。

- 1) 呼吸困難: 狭窄が高度の場合、生後早期からチアノーゼや無呼吸を生じる。鼻咽頭狭窄が高度の場合、特に乳幼児期では口呼吸を獲得するまで呼吸困難が著しく、しばしば救命のための緊急気管挿管や気管切開が必要となる。
- 2) 喘鳴: 主に吸気時の喘鳴であり、狭窄の程度、安静状態、体位に影響される。
- 3) 反復する気道感染症: 努力呼吸により咽頭腔の分泌物が気管へ吸引されて気道感染を起こすこともある。嚥下困難のため分泌物の誤嚥が増加し、気道感染は反復あるいは遷延しやすい。
- 4) 胃食道逆流: 努力呼吸により空気嚥下も増加するため、胃食道逆流が起こりやすくなる。鼻咽頭へのチューブ挿入が困難なこともあり、持続吸引や経鼻栄養が困難なことがある。

先天性咽頭狭窄の成人期には呼吸障害の他に咀嚼や嚥下障害が続くことがあり、永続的に気管切開孔をあけておく必要がある場合がある。人工呼吸管理が必要となることもあるため、閉塞や出血など気管孔や気管切開チューブに関わる症状の危険性が常に存在する。さらに誤嚥性肺炎を反復、遷延させることもある。

4. 治療法

呼吸状態によって異なるが、可能であればまず保存的治療(薬物療法、経管栄養、酸素吸入など)を行う。緊急時: 迅速な呼吸管理が必要であれば、気道確保(エアウェイ、挿管、気管切開)を行う。下顎低形成や咽頭腔狭窄のため、喉頭展開による経口挿管が困難なこともあり、熟練した医師による挿管が必要である。

- 1) 体位の工夫: 一般に仰臥位より側臥位あるいは腹臥位が奏効しやすい。経口摂取が困難であれば経管栄養を行う。口腔内分泌物の貯留が多いときには口腔内持続吸引を行うことがある。入院中であればパルスオキシメータを装着し、必要に応じて酸素吸入を行う。
- 2) 薬物療法: 気道感染症の合併は気道狭窄の増悪につながるため、感染兆候がみられたら早期に治療を開始する。症状が軽度であれば去痰薬、細菌感染が示唆されれば抗菌薬、下気道狭窄症状があ

れば気管支拡張薬を投与する。

- 3) 経鼻エアウェイ：経鼻的に咽頭狭窄部を超える長さのチューブを留置する。ただし、頭蓋顔面奇形に伴う狭窄の場合には、骨性に狭窄しているため、狭窄部の削開術などの外科的治療が必要になる。チューブ留置によって感染、出血、肉芽などの合併症が生じることがあるため、長期間の留置では定期的な観察が必要である。
- 4) 非侵襲的陽圧呼吸(NPPV)：顔面や鼻にマスクを装着し、陽圧をかけて気道や換気を確保する方法である。マスクによる外傷やマスクからの空気漏れに注意する。夜間のみ呼吸障害であれば有効であるが、行動が制限されるため一日装着することが可能であるのは乳児期のみである。
- 5) 外科的治療：経口あるいは経鼻的な気道確保が困難な場合や、長期挿管が必要となる場合は気管切開を行う。咽頭腔を拡大するために、下顎が低形成であるなら下顎の延長術を行い、舌および舌根の肥大があるなら舌縫縮術や舌骨のつり上げ術を行う。

成人期になると解剖学的な狭窄のみならず、肥満や舌根沈下も伴う場合機能的な狭窄も加わるため、気管切開閉鎖はさらに困難である。手術により咽頭腔を拡大することも、逆に咀嚼や嚥下などの機能障害を誘発することにつながり、極めて難治である。

5. 予後

急性期では呼吸障害が問題となるため酸素療法や NPPV 治療、経鼻エアウェイなどが必要となるが、呼吸困難例では気管挿管、人工呼吸管理が行われる。咽頭狭窄のため気管挿管が困難となる症例もあり、この場合は気管切開が必要となる。成長とともに咽頭が拡大する場合もあり、また狭窄の程度により上記の外科手術が行われることもあるが、約半数は根本的な治療が困難である。

成人期以降も呼吸困難が認められ、気管切開や人工呼吸器管理が必要となる例が少なくない。また、咀嚼嚥下障害を合併している場合は、誤嚥を反復して頻回の入院加療を要する例が多い。こうした例では気管切開管理の上、人工呼吸器の装用や胃ろうによる経管栄養が必要である。気管切開管理中に大血管の圧迫による気管腕頭動脈瘻などを形成し、大出血に至る例が存在する。持続的な疾患であり、重症例では生活面にわたり支障をきたす。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
約 300 人
2. 発病の機構
不明(先天性であり発病の機構は不明)
3. 効果的な治療方法
未確立(対症療法として、下顎延長術などが行われている)
4. 長期の療養
必要(外科治療で狭窄の解除ができなかった場合は永久気管切開になる。咀嚼・嚥下障害を合併して誤嚥による気道感染を繰り返し、頻回の入院加療を要することもある。また、形成部の肉芽形成や瘢痕形成が進行する症例も少なくない。)
5. 診断基準
あり(研究班作成の診断基準あり)
6. 重症度分類

Modified Rankin Scale (MRS)、呼吸の評価スケール、食事・栄養のスケールの3つのスケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

<診断基準>

確定診断例を対象とする。

1. 上気道閉塞による呼吸困難や吸気時喘鳴が必ずある。
2. 二次性のものを除く
3. 画像検査所見 顔面の単純 X 線撮影(気道条件)、内視鏡検査または3D-CTにより咽頭に高度の狭窄を認める。

<診断のカテゴリー>

Definite: 1～3を満たす

<鑑別すべき疾患>

アデノイド肥大、扁桃肥大による二次性の狭窄
先天性咽頭腫瘍による咽頭の狭窄

<重症度分類>

Modified Rankin Scale (MRS)、呼吸の評価スケール、食事・栄養のスケールの3つのスケールを用いて、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	全く症候がない	自覚症状及び他覚徴候が共にない状態である
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	自覚症状及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: 発症以前の活動が全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	

日本脳卒中学会版

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。

食事・栄養のスケール

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。

※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。

<対象となる者の割合>

上記<重症度分類>を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)は40%である。

※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。

○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業「先天性呼吸器・胸郭形成異常疾患に関する診療ガイドライン作成ならびに診療体制の構築・普及に関する研究」

研究代表者 大阪母子医療センター 小児外科主任部長 臼井規朗

日本小児外科学会、日本外科学会

当該疾病担当者 兵庫県立こども病院 副院長兼小児外科部長 前田貢作

日本耳鼻咽喉科学会、日本小児耳鼻咽喉科学会

当該疾病担当者 国立成育医療研究センター耳鼻咽喉科部長 守本倫子

日本小児科学会

当該疾病担当者 慶応義塾大学 小児科助教 肥沼悟郎

難治性疾患実用化研究事業「咽頭・喉頭・気管狭窄症診療ガイドライン作成を目指したエビデンス創出研究」

研究代表者 京都大学医学部 耳鼻咽喉科教授 大森孝一

日本気管食道科学会

当該疾病担当者 京都大学医学部 耳鼻咽喉科助教 岸本曜

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

■ 必須項目

質問	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当, 非該当	備考
1 発病の機構が明らかでない (「指定難病の要件について」の2ページ参照)	原因が不明又は病態が未解明な疾病である(原因遺伝子などが判明している場合であっても病態の解明が不十分な場合は左記に該当するものとする)。	該当	
	『外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって疾病が発症することが明確であり、当該要因を回避・予防することにより発症させないことが可能』ではない。	該当	
	ウイルス等の感染が原因となって発症する疾病ではない。 ※ただし、ウイルス等の感染が契機となって発症するものであって、一般的に知られた感染症状と異なる発症形態を示し、症状が出現する機序が未解明なものなどについては、個別に検討を行う	該当	
	何らかの疾病(原疾患)によって引き起こされることが明らかでない二次性の疾病ではない。	該当	
2 他の施策体系が樹立されていない (「指定難病の要件について」の3～6ページ参照)	厚生労働省において難病法以外の法律等を基に調査研究等の施策が講じられている疾病(がんや精神疾患、感染症、アレルギー疾患などがこれに当たる)ではない。 ※ただし、横断的に疾病の症状や病態の一部に着目した施策が体系的に講じられていたとしても、疾病を単位とした施策が講じられていない場合は、他の施策体系が樹立しているものとして一律には取り扱わず、個別に検討する。(例えば、小児慢性特定疾病対策の対象疾病は、小児期に限って施策が行われており、疾病を単位として、その患者の一生について施策が行われているものではないことから、他の施策体系が樹立しているものとして一律に取り扱うことは行わず、個別に検討する。)	該当	
3 治療方法が確立していない (「指定難病の要件について」の7ページ参照)	以下のいずれかの場合に該当するものを対象とする。 ①治療方法が全くない。 ②対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあるが、根治のための治療方法はない。 ③一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、継続的な治療が必要である。 ※治療を終了することが可能となる標準的な治療方法が存在する場合には、該当しないものとするが、臓器移植を含む移植医療については、機会が限定的であることから現時点では根治のための治療方法には含めないこととする。	該当	
4 長期の療養を必要とする (「指定難病の要件について」の8～9ページ参照)	疾病に起因する症状が長期にわたって継続する場合であり、基本的には発症してから治癒することなく生涯にわたり症状が持続又は潜在する	該当	
	『ある一定の期間のみ症状が出現し、その期間が終了した後は症状が出現しないもの(急性疾患等)』ではない	該当	
	『症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない疾病』ではない	該当	
5 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない (「指定難病の要件について」の10ページ参照)	「一定の人数」として規定している「おおむね人口の千分の一(0.1%)程度に相当する数」に達しない。 ※指定難病検討委員会で議論を行う時点で入手可能な直近の情報に基づいて計算する。 本邦の人口は約1.27億人、その0.1%は約12.7万人(「人口推計」平成29年12月確定値)(総務省統計局)から 当面の間は、0.15%未満を目安とすることとし、具体的には患者数が18万人(0.142%)未満であった場合には「0.1%程度以下」に該当するものとする	該当	患者数の推計に用いた疫学調査等の方法を下記に記載
6 客観的な診断基準(又はそれに準ずるもの)が確立している (「指定難病の要件について」の11～12ページ参照)	①血液等の検体検査、画像検査、遺伝子解析検査、生理学的検査、病理検査等の結果とともに、視診、聴診、打診、触診等の理学的所見も、客観的な指標である。 ②「一定の基準」とは、以下に該当するものとする。 i. 関連学会等(国際的な専門家の会合を含む。)による承認を受けた基準や、すでに国際的に使用されている基準等、専門家間で一定の合意が得られているもの。 ii. iには該当しないものの、専門家間で一定の共通認識があり、客観的な指標により診断されることが明らかかなもので、iの合意を得ることを目指しているなどに相当すると認められるもの。	該当	
7 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている	-	該当	学会名: 日本気管食道科学会/日本耳鼻咽喉科学会 承認日: 2021年3月6日/2021年3月19日

診断基準の検討に当たっては、以下の事項に留意する		該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1	必要な検査を列挙し、満たすべき検査値などについても具体的に記載すること。	該当	
2	複数の検査や症状の組合せを必要とする場合は、一義的な解釈となるようにすること。	該当	
3	診断基準の中に不全型、疑い例等が含まれる場合については、それぞれの定義を明確にし、医学的に治療を開始することが妥当と判断されるものが認定されるようにすること。	該当	症状のスケールを組み合わせる適切な症例が認定されるように検討した

重症度分類等の検討に当たっては、以下の事項に留意する		該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1	「日常生活又は社会生活に支障がある者」という考え方を、疾病の特性に応じて、医学的な観点から反映させて定めること。	該当	
2	治癒することが見込まれないが、継続的な治療により症状の改善が期待できる疾病については、その治療方法や治療効果を勘案して、重症度を設定すること。	該当	
3	疾病ごとに作成されている重症度分類等がある場合は、原則として当該分類等を用いること。	該当	
4	疾病ごとに作成されている重症度分類等では日常生活若しくは社会生活への支障の程度が明らかでない場合、又は、重症度分類等がない場合は、以下のような対応を検討する。	該当	
	臓器領域等ごとに作成されている重症度分類等を、疾病の特性に応じて用いる。 段階的な重症度分類等の定めはないが、診断基準自体が概ね日常生活又は社会生活への支障の程度を表しているような疾病については、当該診断基準を重症度分類等として用いる。	該当	

■ 参考項目

質問	該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1 これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	非該当	
2 ICD10(もしくは11) またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード	/	
3 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	該当	症候群性頭蓋縫合早期癒合症も咽頭狭窄により強い上気道閉塞が認められるため、類縁疾病となるが、鑑別疾患で除外と記載しました。
4 指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか	非該当	
5 本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	非該当	AMED(大森班)および厚労科研(臼井班)のグループが共同で行っている。
6 小児慢性特定疾病に指定されているか	該当	
7 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計	/	
8 医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特異な検査が含まれるか(もしあれば、検査名をご記載下さい)	非該当	

ワーデンブルグ症候群

○ 概要

1. 概要

ワーデンブルグ症候群(Waardenburg syndrome)は 1951 年に Waardenburg が初めて報告した常染色体優性遺伝形式をとる疾患である。聴覚障害および色素異常症を呈することが知られており、毛髪、肌、虹彩などの全身の色素異常、部分白子症や、先天性神経性難聴、内眼角離解を呈することが特徴である。常染色体優性遺伝形式をとる症候群性難聴の内では最も頻度の高い疾患の一つで、難聴児の 2～4%に見られるとされる。

ワーデンブルグ症候群は臨床像から4つのタイプに分類される。ワーデンブルグ症候群1型は聴覚障害および色素異常症に加え、内眼角離解と突出した鼻根(鼻根部過形成)が見られる。ワーデンブルグ症候群2型は聴覚障害および色素異常症のみで内眼角離解・鼻根部過形成を伴わない。ワーデンブルグ症候群3型(Klein-Waardenburg syndrome)は、聴覚障害および色素異常症に加え内眼角離解と上肢の奇形を伴う。ワーデンブルグ症候群4型は Waardenburg-Shah syndrome としても知られており、Hirschsprung 病を合併する。

2. 原因

ワーデンブルグ症候群はメラノサイトの発生・分化に関与する遺伝子変異により生じるとされるが、その詳細な発症機序に関しては明らかになっていない。現在までに6種の原因遺伝子(*PAX3*、*MITF*、*SNAI2*、*EDNRB*、*EDN3*、*SOX10*)が報告されており遺伝子型と表現型の相関があることが知られている。

3. 症状

ワーデンブルグ症候群の主な症状は聴覚障害および色素異常症である。これに加え、内眼角離解、鼻根部過形成、上肢の奇形、Hirschsprung 病、発達障害を伴う症例もある。

1) 難聴: ワーデンブルグ症候群による難聴は先天性感音難聴を伴う場合が多い。重症度に関しては軽度難聴～重度難聴まで様々なタイプの感音難聴が報告されている。また、両側性が多いが稀に一側難聴の例もある。混合性難聴を呈するケースや内耳奇形を合併する例も報告されている。難聴の浸透率は報告により異なるが 36～80%であり比較的多くの症例に認める症候である。

2) 色素異常症: ワーデンブルグ症候群による色素異常症としては、前頭部白髪束、虹彩色素異常(完全虹彩異色・部分的/分節的異色)、部分白皮症などが知られる。色素異常症の浸透率は虹彩色素異常が 55%、毛髪色素異常が 46%、皮膚色素異常が 18%程度とされる。

3) その他の随伴症状

ワーデンブルグ症候群1型は上記に加え、内眼角離解※、鼻根部過形成を伴う。ワーデンブルグ症候群3型は上記に加え内眼角離解、鼻根部過形成、上肢の奇形を伴う。ワーデンブルグ症候群4型は上記に加え Hirschsprung 病を伴うのが特徴である。また、発達障害を伴う例がある。

※日本人の場合、健常人であっても内眼角離開の程度がやや大きく、欧米で用いられている W-index >1.95 の基準を超える場合も多いため、その判断には留意が必要である。

4. 治療法

難聴に関しては有効な治療法は確立されておらず、聴力に応じて補聴器あるいは人工内耳による補聴が対症的に行われている。発達障害を伴わない両側重度難聴症例では人工内耳が有効であるとする報告が多い。色素異常に関しては治療法が確立していないことから通常治療は行われない。

5. 予後

発症時期や重症度、進行の有無は症例によって異なる。症状の改善は期待できないため長期の療養が必要となり、患者の精神的負担が大きい。また、補聴器や人工内耳の治療を行っても正常聴力にはならないため、QOL の低下は免れない。さらに高度難聴によるコミュニケーション障害により、就学や就労が困難な例も認められる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
約 3,000 人
2. 発病の機構
不明(遺伝子変異によることが明らかとなっているが詳細な発病の機構は不明)
3. 効果的な治療方法
未確立(対症療法のみである。)
4. 長期の療養
必要(長期にわたって障害が持続、あるいは進行する。)
5. 診断基準
あり(難治性聴覚障害に関する調査研究班で作成、日本耳鼻咽喉科学会にて承認済み)
6. 重症度分類
聴覚障害の重症度評価(日本聴覚医学会)を用いて高度以上を対象とする。

○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業「難治性聴覚障害に関する調査研究」班
研究代表者 信州大学医学部 特任教授 宇佐美真一

日本聴覚医学会

当該疾病担当者(日本聴覚医学会ガイドライン委員会) 信州大学医学部 特任教授 宇佐美真一

<診断基準>

確実例、疑い例を対象とする。

ワーデンブルグ症候群の診断基準

(難治性聴覚障害に関する調査研究班 2015年、2020年改定)

(聴覚医学会承認 2016年、2020年)

A. 症状

(大症状)

- ・先天性感音難聴(混合性難聴の場合もあり)
- ・前頭部白髪束または毛髪低色素
- ・虹彩色素異常(完全虹彩異色・部分的/分節的異色)、低形成の青色虹彩または輝く青色虹彩
- ・内眼角外方偏位
- ・1度近親者に罹患者(優性遺伝形式)
- ・腕の異常(3型のみ)
- ・ヒルシュスプリング病(4型のみ)

(小症状)

- ・皮膚低形成(先天性白皮)
- ・連続眉毛/内側眉毛フレア
- ・幅広い/高い鼻根部、目立つ鼻小柱、鼻翼低形成
- ・早期白髪(30歳未満)

B. 遺伝学的検査

下記原因遺伝子に病的変異を認める。

	タイプ	OMIM	遺伝子	遺伝子座
I	WS1	193500	<i>PAX3</i>	2q35
II	WS2a	193510	<i>MITF</i>	3p14-p12.3
	WS2d	608890	<i>SNAI2</i>	8q11
	WS2e	602229	<i>SOX10</i>	22q13.1
III	WS3	148820	<i>PAX3</i>	2q35
IV	WS4a	277580	<i>EDNRB</i>	13q22.3
	WS4b	131242	<i>EDN3</i>	20q13.22
	WS4c	602229	<i>SOX10</i>	22q13.1

<診断のカテゴリー>

確実例: ①大症状 2つ

②大症状 1つ+小症状 2つ

③大症状1つ+原因遺伝子変異

疑い例: 大症状1つ+小症状1つ

<重症度分類>

日本聴覚医学会による聴力障害の重症度分類を用いて、長期の療養が必要となる「良聴耳高度以上」を対象とする。

日本聴覚医学会による聴力障害の重症度分類

平均聴力レベル(500、1000、2000Hzの平均)

軽度: 26～40dB 未満

中等度: 40～70dB 未満

高度: 70～90dB 未満

重度: 90dB 以上

<対象となる者の割合>

上記<重症度分類>を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)は65%である。

(Ideura et al., Sci Rep 2019 より算定)

※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。

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

■ 必須項目

質問	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当,非該当	備考
1 発病の機構が明らかでない (「指定難病の要件について」の2ページ参照)	原因が不明又は病態が未解明な疾病である(原因遺伝子などが判明している場合であっても病態の解明が不十分な場合は左記に該当するものとする)。	該当	
	『外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって疾病が発症することが明確であり、当該要因を回避・予防することにより発症させないことが可能』ではない。	該当	
	ウイルス等の感染が原因となって発症する疾病ではない。 ※ただし、ウイルス等の感染が契機となって発症するものであって、一般的に知られた感染症状と異なる発症形態を示し、症状が出現する機序が未解明なものなどについては、個別に検討を行う	該当	
	何らかの疾病(原疾患)によって引き起こされることが明らかでない二次性の疾病ではない。	該当	
2 他の施策体系が樹立されていない (「指定難病の要件について」の3～6ページ参照)	厚生労働省において難病法以外の法律等を基に調査研究等の施策が講じられている疾病(がんや精神疾患、感染症、アレルギー疾患などがこれに当たる)ではない。 ※ただし、横断的に疾病の症状や病態の一部に着目した施策が体系的に講じられていたとしても、疾病を単位とした施策が講じられていない場合は、他の施策体系が樹立しているものとして一律には取り扱わず、個別に検討する。(例えば、小児慢性特定疾病対策の対象疾病は、小児期に限って施策が行われており、疾病を単位として、その患者の一生について施策が行われているものではないことから、他の施策体系が樹立しているものとして一律に取り扱うことは行わず、個別に検討する。)	該当	
3 治療方法が確立していない (「指定難病の要件について」の7ページ参照)	以下のいずれかの場合に該当するものを対象とする。 ①治療方法が全くない。 ②対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあるが、根治のための治療方法はない。 ③一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、継続的な治療が必要である。 ※治療を終了することが可能となる標準的な治療方法が存在する場合には、該当しないものとするが、臓器移植を含む移植医療については、機会が限定的であることから現時点では根治のための治療方法には含めないこととする。	該当	
4 長期の療養を必要とする (「指定難病の要件について」の8～9ページ参照)	疾病に起因する症状が長期にわたって継続する場合であり、基本的には発症してから治癒することなく生涯にわたり症状が持続又は潜在する	該当	
	『ある一定の期間のみ症状が出現し、その期間が終了した後は症状が出現しないもの(急性疾患等)』ではない	該当	
	『症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない疾病』ではない	該当	
5 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない (「指定難病の要件について」の10ページ参照)	「一定の人数」として規定している「おおむね人口の千分の一(0.1%)程度に相当する数」に達しない。 ※指定難病検討委員会で議論を行う時点で入手可能な直近の情報に基づいて計算する。 本邦の人口は約1.27億人、その0.1%は約12.7万人(「人口推計」平成29年12月確定値)(総務省統計局)から 当面の間は、0.15%未満を目安とすることとし、具体的には患者数が18万人(0.142%)未満であった場合には「0.1%程度以下」に該当するものとする	該当	患者数の推計に用いた疫学調査等の方法を下記に記載 海外における罹患者頻度より推計した結果、国内罹患者数は約3000例、このうち重症度の基準を満たす症例は約2000例と推計される。
6 客観的な診断基準(又はそれに準ずるもの)が確立している (「指定難病の要件について」の11～12ページ参照)	①血液等の検体検査、画像検査、遺伝子解析検査、生理学的検査、病理検査等の結果とともに、視診、聴診、打診、触診等の理学的所見も、客観的な指標である。 ②「一定の基準」とは、以下に該当するものとする。 i. 関連学会等(国際的な専門家の会を含む。)による承認を受けた基準や、すでに国際的に使用されている基準等、専門家間で一定の合意が得られているもの。 ii. iには該当しないものの、専門家間で一定の共通認識があり、客観的な指標により診断されることが明らかのもので、iの合意を得ることを目指しているなど iに相当すると認められるもの。	該当	標準純音聴力検査および遺伝学的検査
7 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている	—	該当	学会名: 日本聴覚医学会 承認日: 2020年11月28日

診断基準の検討に当たっては、以下の事項に留意する	該当,非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1 必要な検査を列挙し、満たすべき検査値などについても具体的に記載すること。	該当	
2 複数の検査や症状の組合せを必要とする場合は、一義的な解釈となるようにすること。	該当	
3 診断基準の中に不全型、疑い例等が含まれる場合については、それぞれの定義を明確にし、医学的に治療を開始することが妥当と判断されるものが認定されるようにすること。	該当	

重症度分類等の検討に当たっては、以下の事項に留意する	該当,非該当	自由記載による回答(必要な場合)	
1 「日常生活又は社会生活に支障がある者」という考え方を、疾病の特性に応じて、医学的な観点から反映させて定めること。	該当		
2 治癒することが見込まれないが、継続的な治療により症状の改善が期待できる疾病については、その治療方法や治療効果を勘案して、重症度を設定すること。	該当		
3 疾病ごとに作成されている重症度分類等がある場合は、原則として当該分類等を用いること。	該当		
4 疾病ごとに作成されている重症度分類等では日常生活若しくは社会生活への支障の程度が明らかでない場合、又は、重症度分類等がない場合は、以下のような対応を検討する。	臓器領域等ごとに作成されている重症度分類等を、疾病の特性に応じて用いる。	該当	聴覚障害に関する重症度分類を用いる。
	段階的な重症度分類等の定めはないが、診断基準自体が概ね日常生活又は社会生活への支障の程度を表しているような疾病については、当該診断基準を重症度分類等として用いる。	非該当	

■ 参考項目

質問	該当,非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1 これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	非該当	
2 ICD10(もしくは11) またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード	/	ORPHA:894、ORPHA:895、ORPHA:896、ORPHA:897
3 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	非該当	
4 指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか	非該当	
5 本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	非該当	
6 小児慢性特定疾病に指定されているか	非該当	
7 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計	/	
8 医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特殊な検査が含まれるか(もしあれば、検査名をご記載下さい)	該当	部分的に症状を有する症例では、遺伝学的検査により原因遺伝子変異を同定することが診断基準で必要となっております。

CASK 異常症

○ 概要

1. 概要

頭部 MRI で橋小脳低形成を認める。重度の知的障害、小頭症、特徴的な顔貌を特徴とする先天異常症候群である。多くの例で自立歩行や言語獲得が困難である。他にジストニア、てんかん、側弯症、成長障害を合併する。眼科異常や感音難聴の合併例もある。痙攣を 30%で合併する。X 染色体にある CASK 遺伝子変異や欠失などの異常で発症する。症状は、小児期以降も軽快せず、成人期以降も持続する。

2. 原因

Xp11.4 にマップされる CASK 遺伝子の変異によって発症する。CASK 遺伝子は、カルシウム/カルモジュリン依存性セリンタンパクキナーゼをコードし、脳で広く発現されていることから、脳の発生や機能に関わっているとされている。女性では、CASK 遺伝子のヘテロ接合変異、男性では CASK 遺伝子のヘミ接合変異が検出される。まれに、男性では、モザイク変異を原因とすることもある。CASK 遺伝子のシーケンス解析で得られる変異を原因とするのは患者の約 70%で、遺伝子全体あるいは遺伝子のエクソン単位のコピー数異常を原因とするのは約 30%である。

3. 症状

主な症状として以下の特徴があげられるが、女性と男性で異なる表現型がみられる。

- 1) 女性は、中等度から重度の知的障害を有し、多くが進行性の橋・小脳の低形成を伴う進行性の小頭症 (MICPCH: Microcephaly with pontine and cerebellar hypoplasia) を示す。眼振や斜視などの眼科的異常や感音性難聴などを合併する。
- 2) 男性は、重度の知的障害および MICPCH、早期乳児てんかん性脳症 (大田原症候群、ウェスト症候群、早期ミオクロニーてんかんなど) から軽症例まで幅広い。

4. 治療法

てんかんに対しては薬物療法、運動発達の遅れに対してはリハビリテーションや療育訓練が必要。感音性難聴では補聴器なども考慮する。摂食障害例では、摂食訓練、経管栄養、胃瘻造設なども必要。年齢や発達段階、合併症の内容に合わせたリハビリテーション計画が必要。

5. 予後

主に、難治性てんかんの併存や摂食嚥下障害による気道感染により生命予後が左右される。国内では少なくとも 3 例の成人例が確認されている。

○ 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 (遺伝子異常が関与している。)

3. 効果的な治療方法

未確立(根本的な治療法はない。種々の合併症に対する対症療法。)

4. 長期の療養

必要(発症後生涯継続又は潜在する。)

5. 診断基準

あり(学会承認の診断基準あり。)

6. 重症度分類

1. 小児例(18歳未満)

基準(ア):症状として、けいれん発作、意識障害、体温調節異常、骨折又は脱臼のうちいずれか1つ以上続く場合

基準(イ):現在の治療で、強心薬、利尿薬、抗不整脈薬、抗血小板薬、抗凝固薬、末梢血管拡張薬、βブロッカーのいずれかが投与されている場合

基準(ウ):治療で、呼吸管理(人工呼吸器、気管切開術後、経鼻エアウェイ等の処置を必要とするもの)、酸素療法、胃管・胃瘻・中心静脈栄養等による栄養のうち1つ以上を行う場合

2. 成人例

成人例は、1)~3)のいずれかに該当する者を対象とする。

1) 難治性てんかんの場合

2) 先天性心疾患があり、薬物療法・手術によっても NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。

3) 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。

○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業「先天異常症候群のライフステージ全体の自然歴と合併症の把握: Reverse phenotyping を包含したアプローチ」研究班

研究代表者 慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター 教授 小崎健次郎

日本小児遺伝学会

理事長 神奈川県立こども医療センター 遺伝科部長 黒澤健司

当該疾病担当者 大阪母子医療センター研究所 所長 岡本伸彦

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

CASK 異常症の診断基準

A 症状

1. 橋・小脳低形成を伴う進行性の小頭症
2. 精神発達遅滞
3. てんかん発作
4. 眼科的異常(屈折異常、弱視など)

B 検査所見

1. 画像検査所見
脳 MRI で橋・小脳の低形成あるいは、皮質形成異常を認める
2. 脳波所見
てんかん発作波を認める

C 鑑別診断

他の遺伝子異常を原因とするてんかん性脳症、X連鎖性精神遅滞症候群など

D 遺伝学的検査

CASK 遺伝子の変異

<診断のカテゴリー>

Definite: Aのうち2項目以上+Bのうち1項目以上を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外し、Dを満たすもの

Probable: Aのうち3項目以上+Bのうち2項目を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

<重症度分類>

1. 小児例(18歳未満)

基準(ア):症状として、けいれん発作、意識障害、体温調節異常、骨折又は脱臼のうちいずれか1つ以上続く場合

基準(イ):現在の治療で、強心薬、利尿薬、抗不整脈薬、抗血小板薬、抗凝固薬、末梢血管拡張薬、βブロッカーのいずれかが投与されている場合

基準(ウ):治療で、呼吸管理(人工呼吸器、気管切開術後、経鼻エアウェイ等の処置を必要とするもの)、酸素療法、胃管・胃瘻・中心静脈栄養等による栄養のうち1つ以上を行う場合

2. 成人例

1)~3)のいずれかに該当する者を対象とする。

1)難治性てんかんの場合:主な抗てんかん薬2~3種類以上の単剤あるいは多剤併用で、かつ十分量で、2年以上治療しても、発作が1年以上抑制されず日常生活に支障を来す状態(日本神経学会による定義)。

2)先天性心疾患があり、薬物療法・手術によっても NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。

NYHA 分類

I 度	心疾患はあるが身体活動に制限はない。 日常的な身体活動では疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生じない。
II 度	軽度から中等度の身体活動の制限がある。安静時または軽労作時には無症状。 日常労作のうち、比較的強い労作(例えば、階段上昇、坂道歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。
III 度	高度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。 日常労作のうち、軽労作(例えば、平地歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。
IV 度	心疾患のためいかなる身体活動も制限される。 心不全症状や狭心痛(胸痛)が安静時にも存在する。 わずかな身体活動でこれらが増悪する。

NYHA: New York Heart Association

NYHA 分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

NYHA 分類	身体活動能力 (Specific Activity Scale:SAS)	最大酸素摂取量 (peakVO ₂)
I	6 METs 以上	基準値の 80%以上
II	3.5~5.9 METs	基準値の 60~80%
III	2~3.4 METs	基準値の 40~60%
IV	1~1.9 METs 以下	施行不能あるいは 基準値の 40%未満

※NYHA 分類に厳密に対応する SAS はないが、「室内歩行2METs、通常歩行 3.5METs、ラジオ体操・ストレッチ体操4METs、速歩5~6METs、階段6~7METs」をおおよその目安として分類した。

3) 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	

日本脳卒中学会版

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。

<対象となる者の割合>

上記<重症度分類>を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)は90%である。

※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。

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

■ 必須項目

	質問	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当,非該当	備考
1	発病の機構が明らかでない （「指定難病の要件について」の2ページ参照）	原因が不明又は病態が未解明な疾病である(原因遺伝子などが判明している場合であっても病態の解明が不十分な場合は左記に該当するものとする)。	該当	
		『外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって疾病が発症することが明確であり、当該要因を回避・予防することにより発症させないことが可能』ではない。	該当	
		ウイルス等の感染が原因となって発症する疾病ではない。 ※ただし、ウイルス等の感染が契機となって発症するものであって、一般的に知られた感染症状と異なる発症形態を示し、症状が出現する機序が未解明なものについては、個別に検討を行う	該当	
		何らかの疾病（原疾患）によって引き起こされることが明らかでない二次性の疾病ではない。	該当	
2	他の施策体系が樹立されていない （「指定難病の要件について」の3～6ページ参照）	厚生労働省において難病法以外の法律等を基に調査研究等の施策が講じられている疾病（がんや精神疾患、感染症、アレルギー疾患などがこれに当たる）ではない。 ※ただし、横断的に疾病の症状や病態の一部に着目した施策が体系的に講じられていたとしても、疾病を単位とした施策が講じられていない場合は、他の施策体系が樹立しているものとして一律には取り扱わず、個別に検討する。（例えば、小児慢性特定疾病対策の対象疾病は、小児期に限って施策が行われており、疾病を単位として、その患者の一生について施策が行われているものではないことから、他の施策体系が樹立しているものとして一律に取り扱うことは行わず、個別に検討する。）	該当	
3	治療方法が確立していない （「指定難病の要件について」の7ページ参照）	以下のいずれかの場合に該当するものを対象とする。 ①治療方法が全くない。 ②対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあるが、根治のための治療方法はない。 ③一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、継続的な治療が必要である。 ※治療を終了することが可能となる標準的な治療方法が存在する場合には、該当しないものとするが、臓器移植を含む移植医療については、機会が限定的であることから現時点では根治のための治療方法には含めないこととする。	該当	
4	長期の療養を必要とする （「指定難病の要件について」の8～9ページ参照）	疾病に起因する症状が長期にわたって継続する場合であり、基本的には発症してから治癒することなく生理にわたり症状が持続又は潜在する	該当	
		『ある一定の期間のみ症状が出現し、その期間が終了した後は症状が出現しないもの（急性疾患等）』ではない 『症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない疾病』ではない	該当	
5	患者数が本邦において一定の人数（注）に達しない （「指定難病の要件について」の10ページ参照）	「一定の人数」として規定している「おおむね人口の千分の一（0.1%）程度に相当する数」に達しない。 ※指定難病検討委員会で議論を行う時点で入手可能な直近の情報に基づいて計算する。 本邦の人口は約1.27億人、その0.1%は約12.7万人（「人口推計」平成29年12月確定値）（総務省統計局）から 当面の間は、0.15%未満を目安とすることとし、具体的には患者数が18万人（0.142%）未満であった場合には「0.1%程度以下」に該当するものとする	該当	患者数の推計に用いた疫学調査等の方法を下記に記載 国内主要小児病院遺伝外来受診群から集計した患者実数は成人例3例を含む29例で、他疾患受診群との相対的比率から10万出生に1例以下と推定可能。
6	客観的な診断基準（又はそれに準ずるもの）が確立している （「指定難病の要件について」の11～12ページ参照）	①血液等の検体検査、画像検査、遺伝子解析検査、生理学的検査、病理検査等の結果とともに、視診、聴診、打診、触診等の理学的所見も、客観的な指標である。 ②「一定の基準」とは、以下に該当するものとする。 i. 関連学会等（国際的な専門家の会合を含む。）による承認を受けた基準や、すでに国際的に使用されている基準等、専門家間で一定の合意が得られているもの。 ii. iには該当しないものの、専門家間で一定の共通認識があり、客観的な指標により診断されることが明らかでないもので、iの合意を得ることを目指しているなど	該当	
7	上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている	—	該当	学会名：日本小児遺伝学会 承認日：令和3年1月22日

	診断基準の検討に当たっては、以下の事項に留意する	該当,非該当	自由記載による回答（必要な場合）
1	必要な検査を列挙し、満たすべき検査値などについても具体的に記載すること。	該当	
2	複数の検査や症状の組合せを必要とする場合は、一義的な解釈となるようにすること。	該当	
3	診断基準の中に不全型、疑い例等が含まれる場合については、それぞれの定義を明確にし、医学的に治療を開始することが妥当と判断されるものが認定されるようにすること。	該当	

	重症度分類等の検討に当たっては、以下の事項に留意する	該当,非該当	自由記載による回答（必要な場合）	
1	「日常生活又は社会生活に支障がある者」という考え方を、疾病の特性に応じて、医学的な観点から反映させて定めること。	該当		
2	治癒することが見込まれないが、継続的な治療により症状の改善が期待できる疾病については、その治療方法や治療効果を勘案して、重症度を設定すること。	該当		
3	疾病ごとに作成されている重症度分類等がある場合は、原則として当該分類等を用いること。	該当		
4	疾病ごとに作成されている重症度分類等では日常生活若しくは社会生活への支障の程度が明らかではない場合、又は、重症度分類等がない場合は、以下のような対応を検討する。	臓器領域等ごとに作成されている重症度分類等を、疾病の特性に応じて用いる。	該当	
		段階的な重症度分類等の定めはないが、診断基準自体が概ね日常生活又は社会生活への支障の程度を表しているような疾病については、当該診断基準を重症度分類等として用いる。	該当	

■ 参考項目

	質問	該当,非該当	自由記載による回答（必要な場合）
1	これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	非該当	
2	ICD10（もしくは11）またOrphanet（オーファネット）における表記名およびコード		Q04.3 ORPHA:163937
3	既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	該当	310 先天異常症候群
4	指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか	非該当	
5	本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	非該当	
6	小児慢性特定疾病に指定されているか	非該当	新規申請中
7	患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計		100人
8	医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特種な検査が含まれるか（もしあれば、検査名をご記載下さい）		遺伝学的検査（CASK遺伝子検査）

コーエン症候群

○ 概要

1. 概要

コーエン症候群は、乳幼児期からの筋緊張低下、知的障害、特徴的顔貌、体幹部肥満、網膜ジストロフィーなどの眼異常、間欠的好中球減少症を主要症状とする先天異常症候群である。1973年にCohenらが最初に兄妹例を報告した。*VPS13B*の両アレル性変異を原因とする常染色体劣性遺伝性疾患である。視力障害は進行し、網膜色素変性症類似の状態となる。

2. 原因

8q22.2に座位する*VPS13B*(Vacuolar protein sorting 13 homolog B)遺伝子(あるいは*COH1*遺伝子とも呼ばれる)の両アレル性変異を原因とする。遺伝子シーケンスで診断可能な異常を原因とする例は約70%、遺伝子(全体ないしは部分)のコピー数変異を原因とする例が約30%である。*VPS13B*はゴルジ体膜タンパク質で、多臓器にわたる細胞の機能に関わる。

3. 症状

- 1)小児期から認める網膜ジストロフィーと強度近視
- 2)小頭症
- 3)精神運動発達遅滞
- 4)関節弛緩性
- 5)特徴的な顔貌 高い鼻稜、突出した上顎骨前部と突出した切歯、高口蓋
- 6)体幹部肥満
- 7)社会的な行動
- 8)間欠的好中球減少

4. 治療法

根本治療は難しく、対症療法が中心となる。

網膜ジストロフィーおよび強度近視に対しては、眼科的評価と対応が必要。好中球減少による繰り返す感染症は標準治療が適応となる。発達遅滞や関節弛緩性に対しては、療育訓練やリハビリテーションが必要となる。

5. 予後

感染症の頻度と重症度が生命予後に影響する。網膜ジストロフィーの重症度は進行する。

○ 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(遺伝子異常が関与している。)

3. 効果的な治療方法

未確立(根本的な治療法はない。種々の合併症に対する対症療法。)

4. 長期の療養

必要(発症後生涯継続又は潜在する。)

5. 診断基準

あり(学会承認の診断基準あり。)

6. 重症度分類

1. 小児例(18歳未満)

基準(ア): 症状として、けいれん発作、意識障害、体温調節異常、骨折又は脱臼のうちいずれか1つ以上続く場合

基準(イ): 現在の治療で、強心薬、利尿薬、抗不整脈薬、抗血小板薬、抗凝固薬、末梢血管拡張薬、βブロッカーのいずれかが投与されている場合

基準(ウ): 治療で、呼吸管理(人工呼吸器、気管切開術後、経鼻エアウェイ等の処置を必要とするもの)、酸素療法、胃管・胃瘻・中心静脈栄養等による栄養のうち1つ以上を行う場合

2. 成人例

成人例は、1)~3)のいずれかに該当する者を対象とする。

1) 難治性てんかんの場合。

2) 先天性心疾患があり、薬物治療・手術によっても NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。

3) 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。

○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業「先天異常症候群のライフステージ全体の自然歴と合併症の把握: Reverse phenotyping を包含したアプローチ」研究班

研究代表者 慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター 教授 小崎健次郎

日本小児遺伝学会

理事長 神奈川県立こども医療センター 遺伝科部長 黒澤健司

当該疾病担当者 大阪母子医療センター研究所 所長 岡本伸彦

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

A. 症状

1. 小児期から認める網膜ジストロフィーと強度近視
2. 小頭症
3. 精神運動発達遅滞
4. 関節弛緩性
5. 特徴的な顔貌 高い鼻稜、突出した上顎骨前部と突出した切歯、高口蓋
6. 体幹部肥満
7. 社交的な行動
8. 間欠的好中球減少

B. 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見
好中球減少(1500/mm³未満)
2. 眼科的所見
網膜異常所見、ERG 異常、瞳孔反応異常、視神経委縮、黄斑症など

C. 鑑別診断

プラダ・ウィリー症候群、バルデー・ビードル症候群、アンジェルマン症候群、ウィリアムズ症候群など。

D. 遺伝学的検査

1. *VPS13B* 遺伝子の両アレル性変異

<診断のカテゴリー>

Definite: Aのうち6項目以上+Bのうち1項目以上を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外し、Dを満たすもの

Probable: Aのうち6項目以上+Bのうち1項目以上を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

<重症度分類>

1. 小児例(18歳未満)

基準(ア): 症状として、けいれん発作、意識障害、体温調節異常、骨折又は脱臼のうちいずれか1つ以上続く場合

基準(イ): 現在の治療で、強心薬、利尿薬、抗不整脈薬、抗血小板薬、抗凝固薬、末梢血管拡張薬、βブロッカーのいずれかが投与されている場合

基準(ウ): 治療で、呼吸管理(人工呼吸器、気管切開術後、経鼻エアウェイ等の処置を必要とするもの)、酸素療法、胃管・胃瘻・中心静脈栄養等による栄養のうち1つ以上を行う場合

2. 成人例

成人例は、1)～3)のいずれかに該当する者を対象とする。

1) 難治性てんかんの場合: 主な抗てんかん薬2～3種類以上の単剤あるいは多剤併用で、かつ十分量で、2年以上治療しても、発作が1年以上抑制されず日常生活に支障を来す状態(日本神経学会による定義)。

2) 先天性心疾患があり、薬物治療・手術によっても NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。

NYHA 分類

I 度	心疾患はあるが身体活動に制限はない。 日常的な身体活動では疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生じない。
II 度	軽度から中等度の身体活動の制限がある。安静時または軽労作時には無症状。 日常労作のうち、比較的強い労作(例えば、階段上昇、坂道歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。
III 度	高度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。 日常労作のうち、軽労作(例えば、平地歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。
IV 度	心疾患のためいかなる身体活動も制限される。 心不全症状や狭心痛(胸痛)が安静時にも存在する。 わずかな身体活動でこれらが増悪する。

NYHA: New York Heart Association

NYHA 分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

NYHA 分類	身体活動能力 (Specific Activity Scale: SAS)	最大酸素摂取量 (peakVO ₂)
I	6 METs 以上	基準値の 80%以上
II	3.5～5.9 METs	基準値の 60～80%
III	2～3.4 METs	基準値の 40～60%
IV	1～1.9 METs 以下	施行不能あるいは 基準値の 40%未満

※NYHA 分類に厳密に対応する SAS はないが、「室内歩行2METs、通常歩行 3.5METs、ラジオ体操・ストレッチ体操4METs、速歩5～6METs、階段6～7METs」をおおよその目安として分類した。

3)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	

日本脳卒中学会版

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。

<対象となる者の割合>

上記<重症度分類>を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)は90%である。

※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。

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

■ 必須項目

質問	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当,非該当	備考
1 発病の機構が明らかでない (「指定難病の要件について」の2ページ参照)	原因が不明又は病態が未解明な疾病である(原因遺伝子などが判明している場合であっても病態の解明が不十分な場合は左記に該当するものとする)。	該当	
	『外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって疾病が発症することが明確であり、当該要因を回避・予防することにより発症させないことが可能』ではない。	該当	
	ウイルス等の感染が原因となって発症する疾病ではない。 ※ただし、ウイルス等の感染が契機となって発症するものであって、一般的に知られた感染症状と異なる発症形態を示し、症状が出現する機序が未解明なものなどについては、個別に検討を行う	該当	
	何らかの疾病(原疾患)によって引き起こされることが明らかでない二次性の疾病ではない。	該当	
2 他の施策体系が樹立されていない (「指定難病の要件について」の3～6ページ参照)	厚生労働省において難病法以外の法律等を基に調査研究等の施策が講じられている疾病(がんや精神疾患、感染症、アレルギー疾患などがこれに当たる)ではない。 ※ただし、横断的に疾病の症状や病態の一部に着目した施策が体系的に講じられていたとしても、疾病を単位とした施策が講じられていない場合は、他の施策体系が樹立しているものとして一律には取り扱わず、個別に検討する。(例えば、小児慢性特定疾病対策の対象疾病は、小児期に限って施策が行われており、疾病を単位として、その患者の一生について施策が行われているものではないことから、他の施策体系が樹立しているものとして一律に取り扱うことは行わず、個別に検討する。)	該当	
3 治療方法が確立していない (「指定難病の要件について」の7ページ参照)	以下のいずれかの場合に該当するものを対象とする。 ①治療方法が全くない。 ②対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあるが、根治のための治療方法はない。 ③一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、継続的な治療が必要である。 ※治療を終了することが可能となる標準的な治療方法が存在する場合には、該当しないものとするが、臓器移植を含む移植医療については、機会が限定的であることから現時点では根治のための治療方法には含めないこととする。	該当	
4 長期の療養を必要とする (「指定難病の要件について」の8～9ページ参照)	疾病に起因する症状が長期にわたって継続する場合であり、基本的には発症してから治癒することなく生涯にわたり症状が持続又は潜在する	該当	
	『ある一定の期間のみ症状が出現し、その期間が終了した後は症状が出現しないもの(急性疾患等)』ではない	該当	
	『症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない疾病』ではない	該当	
5 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない (「指定難病の要件について」の10ページ参照)	「一定の人数」として規定している「おおむね人口の千分の一(0.1%)程度に相当する数」に達しない。 ※指定難病検討委員会で議論を行う時点で入手可能な直近の情報に基づいて計算する。 本邦の人口は約1.27億人、その0.1%は約12.7万人(「人口推計」平成29年12月確定値)(総務省統計局)から 当面の間は、0.15%未満を目安とすることとし、具体的には患者数が18万人(0.142%)未満であった場合には「0.1%程度以下」に該当するものとする	該当	患者数の推計に用いた疫学調査等の方法を下記に記載 国内主要小児病院遺伝外来受診群から集計した患者実数は成人例3例を含む16例で、他疾患受診群との相対的比率から10万出生に1例以下と推定可能。
6 客観的な診断基準(又はそれに準ずるもの)が確立している (「指定難病の要件について」の11～12ページ参照)	①血液等の検体検査、画像検査、遺伝子解析検査、生理学的検査、病理検査等の結果とともに、視診、聴診、打診、触診等の理学的所見も、客観的な指標である。 ②「一定の基準」とは、以下に該当するものとする。 i 関連学会等(国際的な専門家の会合を含む。)による承認を受けた基準や、すでに国際的に使用されている基準等、専門家間で一定の合意が得られているもの。 ii iには該当しないものの、専門家間で一定の共通認識があり、客観的な指標により診断されることが明らかなるもので、iの合意を得ることを目指しているなど	該当	
7 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている	—	該当	学会名: 日本小児遺伝学会 承認日: 令和3年1月22日

診断基準の検討に当たっては、以下の事項に留意する	該当,非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1 必要な検査を列挙し、満たすべき検査値などについても具体的に記載すること。	該当	
2 複数の検査や症状の組合せを必要とする場合は、一義的な解釈となるようにすること。	該当	
3 診断基準の中に不全型、疑い例等が含まれる場合については、それぞれの定義を明確にし、医学的に治療を開始することが妥当と判断されるものが認定されるようにすること。	該当	

重症度分類等の検討に当たっては、以下の事項に留意する	該当,非該当	自由記載による回答(必要な場合)	
1 「日常生活又は社会生活に支障がある者」という考え方を、疾病の特性に応じて、医学的な観点から反映させて定めること。	該当		
2 治癒することが見込まれないが、継続的な治療により症状の改善が期待できる疾病については、その治療方法や治療効果を勘案して、重症度を設定すること。	該当		
3 疾病ごとに作成されている重症度分類等がある場合は、原則として当該分類等を用いること。	該当		
4 疾病ごとに作成されている重症度分類等では日常生活若しくは社会生活への支障の程度が明らかでない場合、又は、重症度分類等がない場合は、以下のような対応を検討する。	臓器領域等ごとに作成されている重症度分類等を、疾病の特性に応じて用いる。	該当	
	段階的な重症度分類等の定めはないが、診断基準自体が概ね日常生活又は社会生活への支障の程度を表しているような疾病については、当該診断基準を重症度分類等として用いる。	該当	

■ 参考項目

質問	該当,非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1 これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	非該当	
2 ICD10(もしくは11) またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード	/	Q87.8
3 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	該当	310 先天異常症候群
4 指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか	非該当	
5 本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	非該当	
6 小児慢性特定疾病に指定されているか	非該当	申請中
7 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計	/	約100例
8 医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特殊な検査が含まれるか(もしあれば、検査名をご記載下さい)	該当	VPS13Bの遺伝学的検査

ハーラマン・ストライフ症候群

○ 概要

1. 概要

特徴的な顔貌(小顎症・狭い鼻堤)、均衡型低身長、疎な毛髪、小眼球症や先天性白内障等の眼症状を特徴とする疾患。眼・下顎・顔症候群(oculo-mandibulo-facial syndrome)ともよばれる。

2. 原因

責任遺伝子は同定されておらず、発症機序も不明である。

3. 症状

小顎症や狭い鼻堤などの特徴的な顔貌を呈し、均衡型低身長、疎な毛髪、小眼球症や先天性白内障等の眼症状を特徴とする。

歯牙欠損や皮膚の菲薄化を伴う事も多い。小下顎のために新生児期から乳児期の哺乳障害や上気道の狭窄による呼吸障害・呼吸器感染症を合併しやすい。

通常精神発達遅滞は伴わないが、時に重度の知的障害を伴う事もある。また、視力障害による二次的な発達遅滞を生じる事もある。

4. 治療法

小児期は、顔面や下顎の低形成に伴う気道閉塞により重症気道感染や睡眠時無呼吸を来すことがあり、気管切開や舌の外科的挙上を要することもある。

小下顎による上気道の狭窄には気管切開、経鼻的持続性陽圧呼吸、舌の外科的挙上などが有効である。気管軟化症も伴うことがあり注意を要する。

眼科的医療管理も重要である。先天性白内障は自然軽快することもあるが、視力障害に基づく二次的精神発達遅滞を予防するためにも早期手術を要する。また、手術にもかかわらず、視神経乳頭欠損や網膜色素変性などにより矯正視力の得られないことがある。

成人期以降では、小下顎症による睡眠時無呼吸が半数近くに認められ、ポリソムノグラフィーから得られた無呼吸低呼吸指数(Apnea Hypopnea Index: AHI)が 15 以上の中等症～重症例にあたる約 10%の症例では経鼻的持続陽圧呼吸療法や外科的手術の適応となる。

小眼球症に伴う原発性閉塞隅角緑内障、ならびに先天性白内障の術後合併症として続発性閉塞隅角緑内障を来し、眼圧の上昇(22mmHg 以上)する例が 7～11%あり、緑内障の薬剤治療や隅角開放術などの手術療法を要する。

5. 予後

閉塞性気道障害に対するサポートが必要となる事がある。時に重度知的障害を伴う事もある。視力障害は程度に差はあるがほぼ全例で認める。

成人患者の約半数に閉塞性呼吸障害が認められ、睡眠時無呼吸の治療を要する例も 10%程度ある。緑内障のリスクもあるため、眼圧の定期的測定が必須である。

時に重度知的障害も伴うこともあり、長期にわたる支援が必要となる事がある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

全国の49の大学病院・小児医療センターの小児遺伝診療担当医への2016年の調査では、6例の確定診断例の報告があった。

全国では30～50名程度の患者が存在すると推定される。

性差は認められず、明らかな家族例も認められていない。

100人未満

2. 発病の機構

不明(遺伝学的要因の関与が疑われている)

3. 効果的な治療方法

未確立(対症療法のみ)

4. 長期の療養

必要(睡眠時無呼吸が加齢により増加する傾向がある)

5. 診断基準

あり(日本小児遺伝学会・日本小児科学会・日本先天異常学会・日本人類遺伝学会)

6. 重症度分類

ポリソムノグラフィーから得られた無呼吸低呼吸指数(Apnea Hypopnea Index: AHI)を用いて15以上の中等～重症例を対象とする。

○ 情報提供元

「国際標準に立脚した奇形症候群領域の診療指針に関する学際的・網羅的検討」・「先天異常症候群のライフステージ全体の自然歴と合併症の把握：Reverse phenotyping を包含したアプローチ研究班」

分担研究者 東京医科大学／東京医科大学病院・遺伝子診療センター 教授 沼部博直

研究代表者 慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター 教授 小崎健次郎

「小児慢性特定疾患の登録・管理・解析・情報提供に関する研究」

研究代表者 国立成育医療研究センター 病院長 松井陽

<診断基準>

Definite を対象とする。

ハーラマン・ストライフ症候群の診断基準

A 症状

1. 特徴的顔貌(短頭、薄い口唇、小さな鼻)
2. 歯牙異常
3. 低身長(<2SD)
4. 薄い毛髪
5. 皮膚萎縮
6. 両側小眼球症(<2SD)
7. 先天性白内障

B 検査所見

なし

C 鑑別診断

眼・歯・指異形成症(oculo-dento-digital dysplasia: ODDD)は、眼・歯・骨症候群(oculo-dento-osseous syndrome)とも呼ばれ、特徴的な顔貌、低身長、疎な毛髪、眼症状など本症に極めて類似した症状を呈する。GJA1 遺伝子のヘテロ変異により発症する常染色体優性遺伝疾患である。本症とは異なり、第IV・V指の合指(合指症Ⅲ型)や屈指などの指趾奇形を有することで、鑑別が可能である。

D 遺伝学的検査

なし

<診断のカテゴリー>

Definite: Aのうち7項目全てを満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

<重症度分類>

睡眠時無呼吸に対するポリソムノグラフィー検査から得られた無呼吸低呼吸指数(Apnea Hypopnea Index: AHI)が15以上の中等症～重症例を対象とする。

<対象となる者の割合>

上記<重症度分類>を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)は30%である。

※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。

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

■ 必須項目

質問	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当, 非該当	備考
1 発病の機構が明らかでない (「指定難病の要件について」の2ページ参照)	原因が不明又は病態が未解明な疾病である(原因遺伝子などが判明している場合であっても病態の解明が不十分な場合は左記に該当するものとする)。	該当	
	『外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって疾病が発症することが明確であり、当該要因を回避・予防することにより発症させないことが可能』ではない。	該当	
	ウイルス等の感染が原因となって発症する疾病ではない。 ※ただし、ウイルス等の感染が契機となって発症するものであって、一般的に知られた感染症状と異なる発症形態を示し、症状が出現する機序が未解明なものなどについては、個別に検討を行う	該当	
	何らかの疾病(原疾患)によって引き起こされることが明らかでない二次性の疾病ではない。	該当	
2 他の施策体系が樹立されていない (「指定難病の要件について」の3～6ページ参照)	厚生労働省において難病法以外の法律等を基に調査研究等の施策が講じられている疾病(がんや精神疾患、感染症、アレルギー疾患などがこれに当たる)ではない。 ※ただし、横断的に疾病の症状や病態の一部に着目した施策が体系的に講じられていたとしても、疾病を単位とした施策が講じられていない場合は、他の施策体系が樹立しているものとして一律には取り扱わず、個別に検討する。(例えば、小児慢性特定疾病対策の対象疾病は、小児期に限って施策が行われており、疾病を単位として、その患者の一生について施策が行われているものではないことから、他の施策体系が樹立しているものとして一律に取り扱うことは行わず、個別に検討する。)	該当	
3 治療方法が確立していない (「指定難病の要件について」の7ページ参照)	以下のいずれかの場合に該当するものを対象とする。 ①治療方法が全くない。 ②対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあるが、根治のための治療方法はない。 ③一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、継続的な治療が必要である。 ※治療を終了することが可能となる標準的な治療方法が存在する場合には、該当しないものとするが、臓器移植を含む移植医療については、機会が限定的であることから現時点では根治のための治療方法には含めないこととする。	該当	
4 長期の療養を必要とする (「指定難病の要件について」の8～9ページ参照)	疾病に起因する症状が長期にわたって継続する場合であり、基本的には発症してから治療することなく生涯にわたり症状が持続又は潜在する	該当	
	『ある一定の期間のみ症状が出現し、その期間が終了した後は症状が出現しないもの(急性疾患等)』ではない	該当	
	『症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない疾病』ではない	該当	
5 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない (「指定難病の要件について」の10ページ参照)	「一定の人数」として規定している「おおむね人口の千分の一(0.1%)程度に相当する数」に達しない。 ※指定難病検討委員会で議論を行う時点で入手可能な直近の情報に基づいて計算する。 本邦の人口は約1.27億人、その0.1%は約12.7万人(「人口推計」平成29年12月確定値)(総務省統計局)から 当面の間は、0.15%未満を目安とすることとし、具体的には患者数が18万人(0.142%)未満であった場合には「0.1%程度以下」に該当するものとする	該当	患者数の推計に用いた疫学調査等の方法を下記に記載 全国の240の小児科医の在籍する医療機関に対する2016年のアンケート結果では6名の小児確定診断例と2名の小児疑診例、15名ほどの患者自衛団には6名の成人確定診断例と2名の成人疑診例が会員登録。
6 客観的な診断基準(又はそれに準ずるもの)が確立している (「指定難病の要件について」の11～12ページ参照)	①血液等の検体検査、画像検査、遺伝子解析検査、生理学的検査、病理検査等の結果とともに、視診、聴診、打診、触診等の理学的所見も、客観的な指標である。 ②「一定の基準」とは、以下に該当するものとする。 i. 関連学会等(国際的な専門家の会を含む。)による承認を受けた基準や、すでに国際的に使用されている基準等、専門家間で一定の合意が得られているもの。 ii. iには該当しないものの、専門家間で一定の共通認識があり、客観的な指標により診断されることが明らかのもので、iの合意を得ることを目指しているなど	該当	主症状である以下の7つを満たす ①特長的顔貌(短頭、薄い口唇、小さな鼻)、②歯牙異常、③低身長(<2SD)、④薄い毛髪、⑤皮膚萎縮、⑥両側小眼球症(<2SD)、⑦先天性白内障
7 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている	—	該当	学会名: 日本小児遺伝学会・日本小児科学会 承認日: 2020年8月8日 学会名: 日本人類遺伝学会、日本先天異常学会 承認日: 2020年12月24日

診断基準の検討に当たっては、以下の事項に留意する	該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1 必要な検査を列挙し、満たすべき検査値などについても具体的に記載すること。	非該当	現在のところ診断に使える遺伝学的検査等はない
2 複数の検査や症状の組合せを必要とする場合は、一義的な解釈となるようにすること。	非該当	
3 診断基準の中に不全型、疑い例等が含まれる場合については、それぞれの定義を明確にし、医学的に治療を開始することが妥当と判断されるものが認定されるようにすること。	非該当	

重症度分類等の検討に当たっては、以下の事項に留意する	該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)	
1 「日常生活又は社会生活に支障がある者」という考え方を、疾病の特性に応じて、医学的な観点から反映させて定めること。	該当	重度の視力障害ならびに小下顎による呼吸不全の合併、特に睡眠時無呼吸が見られる。	
2 治療することが見込まれないが、継続的な治療により症状の改善が期待できる疾病については、その治療方法や治療効果を勘案して、重症度を設定すること。	該当	睡眠ポリグラフ検査による無呼吸低呼吸指数AHIが15以上を中等～重症の睡眠時無呼吸症候群と診断する。	
3 疾病ごとに作成されている重症度分類等がある場合は、原則として当該分類等を用いること。	非該当		
4 疾病ごとに作成されている重症度分類等では日常生活若しくは社会生活への支障の程度が明らかでない場合、又は、重症度分類等がない場合は、以下のような対応を検討する。	臓器領域等ごとに作成されている重症度分類等を、疾病の特性に応じて用いる。	該当	本症候群では小下顎による閉塞性睡眠時無呼吸症候群(OSAS)を合併する確率が高く、加齢によりリスクも増加する。終夜睡眠ポリグラフ検査(PSG)による無呼吸低呼吸指数AHIが15以上30未満を中等症、30以上を重症の睡眠時無呼吸症候群と診断する。PSGのAHIが20以上の場合には経鼻的持続陽圧呼吸などの治療対象となる。
	段階的な重症度分類等の定めはないが、診断基準自体が概ね日常生活又は社会生活への支障の程度を表しているような疾病については、当該診断基準を重症度分類等として用いる。	非該当	

■ 参考項目

質問	該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1 これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	非該当	
2 ICD10(もしくは11) またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード	/	
3 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	非該当	
4 指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか	非該当	
5 本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	非該当	
6 小児慢性特定疾病に指定されているか	該当	
7 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計	/	20名程度
8 医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特殊な検査が含まれるか(もしあれば、検査名をご記載下さい)	非該当	

ピット・ホプキンス症候群

○ 概要

1. 概要

重度の知的障害、成長障害、特徴的な顔貌、覚醒時の過呼吸・息詰め呼吸を特徴とする先天異常症候群である。ほとんどの例で自立歩行や言語獲得が困難である。他に、近視・斜視・乱視、便秘、先細りの指を伴う小さな手、胃食道逆流症も認める。痙攣を 40-50%で合併する。

2. 原因

18q21.2 に座位する *TCF4* 遺伝子のハプロ不全やヘテロ接合性の機能喪失変異を原因とする常染色体優性遺伝病である。*TCF4* を含む 18q21.2 の欠失でも発症する。約 70%の症例では、シーケンス解析で検出される変異を原因とし、約 30%は *TCF4* 全体あるいは部分的なゲノムコピー数異常を原因とする。ほとんどの症例が新生突然変異による。

3. 症状

- 1) 中等度から重度の知的障害
- 2) 自閉症スペクトラム障害
- 3) 特徴的顔貌
- 4) 覚醒時の過呼吸や息詰め、無呼吸を繰り返す過換気は、不安や興奮と関連している。
- 5) てんかん発作は 40-50%で認められる。
- 6) 摂食障害、胃食道逆流

4. 治療法

てんかんに対しては、必要に応じて薬物療法、胃食道逆流や摂食障害に対しては経管栄養や胃ろう管理を行う。発達障害や筋緊張低下に対しては、療育訓練やリハビリテーションの適応がある。

5. 予後

てんかん発作や、誤嚥性の気道感染により予後が左右される。

○ 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(遺伝子異常が関与している。)

3. 効果的な治療方法

未確立(根本的な治療法はない。種々の合併症に対する対症療法。)

4. 長期の療養

必要(発症後生涯継続又は潜在する。)

5. 診断基準

あり(学会承認の診断基準あり。)

6. 重症度分類

1. 小児例(18歳未満)

基準(ア): 症状として、けいれん発作、意識障害、体温調節異常、骨折又は脱臼のうちいずれか1つ以上続く場合

基準(イ): 現在の治療で、強心薬、利尿薬、抗不整脈薬、抗血小板薬、抗凝固薬、末梢血管拡張薬、βブロッカーのいずれかが投与されている場合

基準(ウ): 治療で、呼吸管理(人工呼吸器、気管切開術後、経鼻エアウェイ等の処置を必要とするもの)、酸素療法、胃管・胃瘻・中心静脈栄養等による栄養のうち1つ以上を行う場合

2. 成人例

成人例は、1)～3)のいずれかに該当する者を対象とする。

1) 難治性てんかんの場合。

2) 先天性心疾患があり、薬物治療・手術によっても NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。

3) 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。

○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業「先天異常症候群のライフステージ全体の自然歴と合併症の把握: Reverse phenotyping を包含したアプローチ」研究班

研究代表者 慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター 教授 小崎健次郎

日本小児遺伝学会

理事長 神奈川県立こども医療センター 遺伝科部長 黒澤健司

当該疾病担当者 大阪母子医療センター研究所 所長 岡本伸彦

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

A 主要症状

1. 特徴的な顔貌
2. 重度の知的障害
3. 間欠的な過呼吸と息詰めからなる呼吸障害

B 参考所見

1. 眼科的異常(斜視、近視、乱視など)
2. 便秘
3. 特徴的な手(先細りの指を伴う小さな手)
4. 病理所見
5. 不安定歩行

C 鑑別診断

モワット・ウィルソン症候群、アンジェルマン症候群、ジュベール症候群、レット症候群、など。

D 遺伝学的検査

TCF4 遺伝子の変異、あるいは *TCF4* 遺伝子を含む 18q21.2 の欠失

<診断のカテゴリー>

Definite: Aのうち2項目以上+Bのうち2項目以上を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外し、Dを満たすもの

Probable: Aのうち2項目以上+Bのうち3項目以上を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

<重症度分類>

1. 小児例(18歳未満)

基準(ア): 症状として、けいれん発作、意識障害、体温調節異常、骨折又は脱臼のうちいずれか1つ以上続く場合

基準(イ): 現在の治療で、強心薬、利尿薬、抗不整脈薬、抗血小板薬、抗凝固薬、末梢血管拡張薬、βブロッカーのいずれかが投与されている場合

基準(ウ): 治療で、呼吸管理(人工呼吸器、気管切開術後、経鼻エアウェイ等の処置を必要とするもの)、酸素療法、胃管・胃瘻・中心静脈栄養等による栄養のうち1つ以上を行う場合

2. 成人例

成人例は、1)～3)のいずれかに該当する者を対象とする。

1) 難治性てんかんの場合: 主な抗てんかん薬2～3種類以上の単剤あるいは多剤併用で、かつ十分量で、2年以上治療しても、発作が1年以上抑制されず日常生活に支障を来す状態(日本神経学会による定義)。

2) 先天性心疾患があり、薬物治療・手術によっても NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。

NYHA 分類

I 度	心疾患はあるが身体活動に制限はない。 日常的な身体活動では疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生じない。
II 度	軽度から中等度の身体活動の制限がある。安静時または軽労作時には無症状。 日常労作のうち、比較的強い労作(例えば、階段上昇、坂道歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。
III 度	高度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。 日常労作のうち、軽労作(例えば、平地歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。
IV 度	心疾患のためいかなる身体活動も制限される。 心不全症状や狭心痛(胸痛)が安静時にも存在する。 わずかな身体活動でこれらが増悪する。

NYHA: New York Heart Association

NYHA 分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

NYHA 分類	身体活動能力 (Specific Activity Scale: SAS)	最大酸素摂取量 (peakVO ₂)
I	6 METs 以上	基準値の 80%以上
II	3.5～5.9 METs	基準値の 60～80%
III	2～3.4 METs	基準値の 40～60%
IV	1～1.9 METs 以下	施行不能あるいは 基準値の 40%未満

※NYHA 分類に厳密に対応する SAS はないが、「室内歩行2METs、通常歩行3.5METs、ラジオ体操・ストレッチ体操4METs、速歩5～6METs、階段6～7METs」をおおよその目安として分類した。

3) 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	

日本脳卒中学会版

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。

<対象となる者の割合>

上記<重症度分類>を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)は90%である。

※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。

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

■ 必須項目

質問	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当, 非該当	備考
1 発病の機構が明らかでない (「指定難病の要件について」の2ページ参照)	原因が不明又は病態が未解明な疾病である(原因遺伝子などが判明している場合であっても病態の解明が不十分な場合は左記に該当するものとする)。	該当	
	『外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって疾病が発症することが明確であり、当該要因を回避・予防することにより発症させないことが可能』ではない。	該当	
	ウイルス等の感染が原因となって発症する疾病ではない。 ※ただし、ウイルス等の感染が契機となって発症するものであって、一般的に知られた感染症状と異なる発症形態を示し、症状が出現する機序が未解明なものなどについては、個別に検討を行う	該当	
	何らかの疾病(原疾患)によって引き起こされることが明らかでない二次性の疾病ではない。	該当	
2 他の施策体系が樹立されていない (「指定難病の要件について」の3～6ページ参照)	厚生労働省において難病法以外の法律等を基に調査研究等の施策が講じられている疾病(がんや精神疾患、感染症、アレルギー疾患などがこれに当たる)ではない。 ※ただし、横断的に疾病の症状や病態の一部に着目した施策が体系的に講じられていたとしても、疾病を単位とした施策が講じられていない場合は、他の施策体系が樹立しているものとして一律には取り扱わず、個別に検討する。(例えば、小児慢性特定疾病対策の対象疾病は、小児期に限って施策が行われており、疾病を単位として、その患者の一生について施策が行われているものではないことから、他の施策体系が樹立しているものとして一律に取り扱うことは行わず、個別に検討する。)	該当	
3 治療方法が確立していない (「指定難病の要件について」の7ページ参照)	以下のいずれかの場合に該当するものを対象とする。 ①治療方法が全くない。 ②対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあるが、根治のための治療方法はない。 ③一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、継続的な治療が必要である。 ※治療を終了することが可能となる標準的な治療方法が存在する場合には、該当しないものとするが、臓器移植を含む移植医療については、機会が限定的であることから現時点では根治のための治療方法には含まないこととする。	該当	
4 長期の療養を必要とする (「指定難病の要件について」の8～9ページ参照)	疾病に起因する症状が長期にわたって継続する場合であり、基本的には発症してから治癒することなく生涯にわたり症状が持続又は潜在する	該当	
	『ある一定の期間のみ症状が出現し、その期間が終了した後は症状が出現しないもの(急性疾患等)』ではない	該当	
	『症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない疾病』ではない	該当	
5 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない (「指定難病の要件について」の10ページ参照)	「一定の人数」として規定している「おおむね人口の千分の一(0.1%)程度に相当する数」に達しない。 ※指定難病検討委員会で議論を行う時点で入手可能な直近の情報に基づいて計算する。 本邦の人口は約1.27億人、その0.1%は約12.7万人(「人口推計」平成29年12月確定値)(総務省統計局)から 当面の間は、0.15%未満を目安とすることとし、具体的には患者数が18万人(0.142%)未満であった場合には「0.1%程度以下」に該当するものとする	該当	患者数の推計に用いた疫学調査等の方法を下記に記載 国内主要小児病院遺伝外来受診群から集計した患者実数は成人例4例を含む32例で、他疾患受診群との相対的比率から10万出生に1例以下と推定可能。
6 客観的な診断基準(又はそれに準ずるもの)が確立している (「指定難病の要件について」の11～12ページ参照)	①血液等の検体検査、画像検査、遺伝子解析検査、生理学的検査、病理検査等の結果とともに、視診、聴診、打診、触診等の理学的所見も、客観的な指標である。 ②「一定の基準」とは、以下に該当するものとする。 i. 関連学会等(国際的な専門家の会を含む。)による承認を受けた基準や、すでに国際的に使用されている基準等、専門家間で一定の合意が得られているもの。 ii. iには該当しないものの、専門家間で一定の共通認識があり、客観的な指標により診断されることが明らかのもので、iの合意を得ることを目指しているなどに相当すると認められるもの。	該当	
7 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている	—	該当	学会名: 日本小児遺伝学会 承認日: 令和3年1月22日

診断基準の検討に当たっては、以下の事項に留意する		該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1	必要な検査を列挙し、満たすべき検査値などについても具体的に記載すること。	該当	
2	複数の検査や症状の組合せを必要とする場合は、一義的な解釈となるようにすること。	該当	
3	診断基準の中に不全型、疑い例等が含まれる場合については、それぞれの定義を明確にし、医学的に治療を開始することが妥当と判断されるものが認定されるようにすること。	該当	

重症度分類等の検討に当たっては、以下の事項に留意する		該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1	「日常生活又は社会生活に支障がある者」という考え方を、疾病の特性に応じて、医学的な観点から反映させて定めること。	該当	
2	治癒することが見込まれないが、継続的な治療により症状の改善が期待できる疾病については、その治療方法や治療効果を勘案して、重症度を設定すること。	該当	
3	疾病ごとに作成されている重症度分類等がある場合は、原則として当該分類等を用いること。	該当	
4 疾病ごとに作成されている重症度分類等では日常生活若しくは社会生活への支障の程度が明らかでない場合、又は、重症度分類等がない場合は、以下のような対応を検討する。	臓器領域等ごとに作成されている重症度分類等を、疾病の特性に応じて用いる。	該当	
	段階的な重症度分類等の定めはないが、診断基準自体が概ね日常生活又は社会生活への支障の程度を表しているような疾病については、当該診断基準を重症度分類等として用いる。	該当	

■ 参考項目

質問	該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1 これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	非該当	
2 ICD10(もしくは11) またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード		Q87.0 ORPHA:2896
3 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	該当	310 先天異常症候群
4 指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか	非該当	
5 本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	非該当	
6 小児慢性特定疾病に指定されているか	非該当	申請中
7 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計		100人
8 医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特異な検査が含まれるか(もしあれば、検査名をご記載下さい)	該当	TCF4 遺伝子の遺伝学的検査

ベックウィズ・ヴィーデマン (Beckwith-Wiedemann) 症候群

○ 概要

1. 概要

ベックウィズ・ヴィーデマン症候群 (Beckwith-Wiedemann syndrome: BWS) は、臍帯ヘルニア (Exomphalos)、巨舌 (Macroglossia)、巨体 (Giantism) を三主徴とする先天異常症候群である。症状の頭文字を合わせて EMG 症候群ともいわれる。約 15% の症例で Wilms 腫瘍、肝芽種、横紋筋肉腫など胎児性腫瘍が発生する。Sotos 症候群等の過成長を呈する疾患との鑑別が必要。

2. 原因

BWS の大部分は孤発例であり、家族例は 15% である。BWS の原因遺伝子座は 11 番染色体短腕 15.5 領域 (11p15.5) で、この領域には多くの刷り込み遺伝子がクラスターを形成して存在する。BWS の原因の約 2/3 は、11p15.5 の刷り込み異常によって生じる。11p15.5 には、2 つの刷り込みドメイン、KIP2/LIT1 ドメインと IGF2/H19 ドメイン、があり、それぞれ刷り込み調節領域により周辺の刷り込み遺伝子の発現が制御されている。BWS の約 30-50% は KIP2/LIT1 ドメインの DNA 低メチル化により KIP2 (CDKN1C) の発現が低下し、約 5-10% では IGF2/H19 ドメインの DNA 高メチル化により IGF2 の発現が上昇していることがわかっているが、これらのメチル化異常が生じる原因は未解明のままである。約 17% に父性ダイソミー (patUPD11) モザイク、5-7% で KIP2 の遺伝子変異、10% で染色体構造異常が認められる。約 1/3 ではこれらの異常は認められない。

3. 症状

臍帯ヘルニア (Exomphalos)、巨舌 (Macroglossia)、巨体 (Giantism) を三主徴である。臍帯ヘルニアについては、肝臓・腎臓・脾臓・膵臓など臓器の肥大が見られるため、腹腔内に臓器がおさまり切れず、圧出された腸がへその緒に突出し、臍帯ヘルニアとなる。新生児期以降も鼠径ヘルニア、臍ヘルニア、腹直筋離開などで手術を要することがある。巨舌については、口腔内に収まり切れない巨舌を放置した場合、ほ乳障害を、長期的には咬合障害・下顎前突を生じる。このような障害が合併する場合には、舌縮小術 (舌部分切除術) を要する。巨体については、胎生期から過成長を示し、胎盤重量増加・羊水過多・臍帯過長が見られる。

4. 治療法

臍帯ヘルニア、巨舌については、必要に応じてヘルニア根治術や舌縮小術などの外科的手術を行う。

低血糖については、50mg/dl 以下にならないように 6 時間毎にモニタリングし、グルコースを補充する。脳障害を生じると長期的加療が必要となる。

胎児性腫瘍については、定期的に超音波、CT、MRI 等によるスクリーニングが必要。腫瘍が生じた場合は、化学療法および外科的切除をおこなう。

半身肥大の場合は、脚長の左右差が生じるため脚延長術を施行することもある。

5. 予後

現病の合併症による。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 200 名

2. 発病の機構

不明(原因不明または病態が未解明)

3. 効果的な治療方法

未確立(本質的な治療法はない。種々の合併症に対する対症療法。)

4. 長期の療養

必要(発症後生涯継続または潜在する)

5. 診断基準

あり(日本小児遺伝学会・日本小児科学会・日本先天異常学会・日本人類遺伝学会)

6. 重症度分類

1. 小児例(18歳未満)

小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。

2. 成人例

成人例は1)に該当する者を対象とする。

1)気管切開、非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)、人工呼吸器使用の場合。

○ 情報提供元

- ・平成 21 年度「ゲノム刷り込み疾患 Beckwith-Wiedemann 症候群の全国調査と遺伝子解析に基づく診断基準の作成班」研究代表者 副島 英伸 佐賀大学医学部 教授
- ・平成 21～23 年度 「ゲノムインプリンティング異常症5疾患の実態把握に関する全国多施設共同研究」研究班 研究代表者 有馬 隆博 東北大学大学院医学系研究科環境遺伝医学総合研究センター 教授
- ・平成 24～25 年度 「先天異常症候群の登録システムと治療法開発をめざした検体共有のフレームワークの確立」研究代表者 小崎健次郎 慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター 教授
- ・平成 26 年度 「国際標準に立脚した奇形症候群領域の診療指針に関する学際的・網羅的検討」研究代表者 小崎健次郎 慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター 教授
- ・平成 25 年度 「小児慢性特定疾患の登録・管理・解析・情報提供に関する研究」研究代表者 松井陽 国立成育医療研究センター 病院長

<診断基準>

下記スコアリングシステムにより、合計4点以上でベックウィズ-ヴィーデマン症候群と臨床診断される。2点以上の場合、11番染色体の11p15領域を含む染色体異常ないしインプリンティング異常、もしくは原因遺伝子（*CDKN1C* 遺伝子等）に変異を認めれば、遺伝学的に確定診断される。

(参考文献：Brioude F, et al. Nat Rev Endocrinol, 2018, 14(4): 229-249.)

表 1. BWSp スコアリングシステム
主要症状(2点)
・巨舌
・臍帯ヘルニア
・片側肥大
・多発性/両側性の Wilms 腫瘍または nephroblastomatosis
・高インスリン血症(1週間以上持続し且つ強度の治療が必要)
・病理所見(副腎皮質細胞腫大、間葉性異形成胎盤、膵臓腺腫症)
副症状(1点)
・出生時体重 > 2 SDS
・顔面の単純性母斑
・羊水過多または腫大胎盤
・耳垂線状溝または小窩
・一過性低血糖(1週間未満)
・腫瘍(神経芽腫、横紋筋肉腫、片側性 Wilms 腫瘍、肝芽腫、副腎皮質癌、褐色細胞腫)
・腎腫大または肝腫大
・臍ヘルニアまたは腹直筋離開

<重症度分類>

1. 小児例(18才以下)

小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。

* 小児慢性特定疾病の要件

下記のいずれかに該当する者を対象とする。

- ・治療で、呼吸管理(人工呼吸器、気管切開術後、経鼻エアウェイ等の処置を必要とするもの)、酸素療法、胃管・胃瘻・中心静脈栄養等による栄養のうち一つ以上を行う場合
- ・腫瘍等を合併し、組織と部位が明確に診断されている場合。ただし、治療後から5年経過した場合は対象としないが、再発などが認められた場合は、再度対象とする

2. 成人例

成人例は1)に該当する者を対象とする。

- 1) 気管切開、非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)、人工呼吸器使用の場合。

<成人例の症状>

- ・成人における腫瘍発生頻度 8/34 (23.5%) (悪性腫瘍発生頻度 4/34 (11.7%)) (小児期における腫瘍発生頻度と同等)
- ・巨舌に伴う発語、発音、嚥下障害 9/31 (29.0%)
- ・側彎症と背部痛 3/22 (13.6%)
- ・尿路結石・尿路感染症 6/12 (50.0%)
- ・無精子症 4/7 (57.1%)

(参考文献: Gazzin A, et al., Am J Med Genet Part A, 2019:1-12)

※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。

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

■ 必須項目

質問	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当, 非該当	備考
1 発病の機構が明らかでない (「指定難病の要件について」の2ページ参照)	原因が不明又は病態が未解明な疾病である(原因遺伝子などが判明している場合であっても病態の解明が不十分な場合は左記に該当するものとする)。	該当	
	『外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって疾病が発症することが明確であり、当該要因を回避・予防することにより発症させないことが可能』ではない。	該当	
	ウイルス等の感染が原因となつて発症する疾病ではない。 ※ただし、ウイルス等の感染が契機となつて発症するものであって、一般的に知られた感染症状と異なる発症形態を示し、症状が出現する機序が未解明なものなどについては、個別に検討を行う	該当	
	何らかの疾病(原疾患)によって引き起こされることが明らかでない二次性の疾病ではない。	該当	
2 他の施策体系が樹立されていない (「指定難病の要件について」の3～6ページ参照)	厚生労働省において難病法以外の法律等を基に調査研究等の施策が講じられている疾病(がんや精神疾患、感染症、アレルギー疾患などがこれに当たる)ではない。 ※ただし、横断的に疾病の症状や病態の一部に着目した施策が体系的に講じられていたとしても、疾病を単位とした施策が講じられていない場合は、他の施策体系が樹立しているものとして一律には取り扱わず、個別に検討する。(例えば、小児慢性特定疾病対策の対象疾病は、小児期に限って施策が行われており、疾病を単位として、その患者の一生について施策が行われているものではないことから、他の施策体系が樹立しているものとして一律に取り扱うことは行わず、個別に検討する。)	該当	
3 治療方法が確立していない (「指定難病の要件について」の7ページ参照)	以下のいずれかの場合に該当するものを対象とする。 ①治療方法が全くない。 ②対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあるが、根治のための治療方法はない。 ③一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、継続的な治療が必要である。 ※治療を終了することが可能となる標準的な治療方法が存在する場合には、該当しないものとするが、臓器移植を含む移植医療については、機会が限定的であることから現時点では根治のための治療方法には含めないこととする。	該当	
4 長期の療養を必要とする (「指定難病の要件について」の8～9ページ参照)	疾病に起因する症状が長期にわたって継続する場合であり、基本的には発症してから治癒することなく生涯にわたり症状が持続又は潜在する	該当	
	『ある一定の期間のみ症状が出現し、その期間が終了した後は症状が出現しないもの(急性疾患等)』ではない	該当	
	『症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない疾病』ではない	該当	
5 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない (「指定難病の要件について」の10ページ参照)	「一定の人数」として規定している「おおむね人口の千分の一(0.1%)程度に相当する数」に達しない。 ※指定難病検討委員会で議論を行う時点で入手可能な直近の情報に基づいて計算する。 本邦の人口は約1.27億人、その0.1%は約12.7万人(「人口推計」平成29年12月確定値)(総務省統計局)から 当面の間は、0.15%未満を目安とすることとし、具体的には患者数が18万人(0.142%)未満であった場合には「0.1%程度以下」に該当するものとする	該当	
6 客観的な診断基準(又はそれに準ずるもの)が確立している (「指定難病の要件について」の11～12ページ参照)	①血液等の検体検査、画像検査、遺伝子解析検査、生理学的検査、病理検査等の結果とともに、視診、聴診、打診、触診等の理学的所見も、客観的な指標である。 ②「一定の基準」とは、以下に該当するものとする。 i. 関連学会等(国際的な専門家の会を含む。)による承認を受けた基準や、すでに国際的に使用されている基準等、専門家間で一定の合意が得られているもの。 ii. i.には該当しないものの、専門家間で一定の共通認識があり、客観的な指標により診断されることが明らかなるもので、i.の合意を得ることを目指しているなどに相当すると認められるもの。	該当	
7 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている	-	該当	学会名: 日本小児遺伝学会・日本小児科学会 承認日: 2020年8月8日 学会名: 日本人類遺伝学会、日本先天異常学会 承認日: 2020年12月24日

診断基準の検討に当たっては、以下の事項に留意する		該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1	必要な検査を列挙し、満たすべき検査値などについても具体的に記載すること。	該当	
2	複数の検査や症状の組合せを必要とする場合は、一義的な解釈となるようにすること。	該当	
3	診断基準の中に不全型、疑い例等が含まれる場合については、それぞれの定義を明確にし、医学的に治療を開始することが妥当と判断されるものが認定されるようにすること。	非該当	

重症度分類等の検討に当たっては、以下の事項に留意する		該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1	「日常生活又は社会生活に支障がある者」という考え方を、疾病の特性に応じて、医学的な観点から反映させて定めること。	該当	
2	治癒することが見込まれないが、継続的な治療により症状の改善が期待できる疾病については、その治療方法や治療効果を勘案して、重症度を設定すること。	該当	
3	疾病ごとに作成されている重症度分類等がある場合は、原則として当該分類等を用いること。	該当	
4 疾病ごとに作成されている重症度分類等では日常生活若しくは社会生活への支障の程度が明らかでない場合、又は、重症度分類等がない場合は、以下のような対応を検討する。	臓器領域等ごとに作成されている重症度分類等を、疾病の特性に応じて用いる。	非該当	
	段階的な重症度分類等の定めはないが、診断基準自体が概ね日常生活又は社会生活への支障の程度を表しているような疾病については、当該診断基準を重症度分類等として用いる。	非該当	

■ 参考項目

質問	該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1 これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	非該当	
2 ICD10(もしくは11)またOrphanet(オーファネット)における表記およびコード	/	
3 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	非該当	
4 指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか	非該当	
5 本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	非該当	
6 小児慢性特定疾病に指定されているか	該当	
7 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計	/	
8 医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特種な検査が含まれるか(もしあれば、検査名をご記載下さい)	該当	11番染色体の11p15領域を含むメチル化解析、および原因遺伝子(CDKN1C遺伝子等)の遺伝子解析