

# 指定難病に係る新規の疾病追加について 情報提供のあった疾病（個票）

（第55回指定難病検討委員会において検討する疾病）

| 番号 | 疾病名                    | 疾患群候補   | ページ数 |
|----|------------------------|---|------|
| 19 | 乳児発症 STING 関連血管炎       | 免疫疾患<br>(染色体・遺伝子異常)                           | 1    |
| 20 | 原発性リンパ浮腫               | 免疫疾患<br>(循環器疾患、皮膚・結合織疾患)                      | 6    |
| 21 | 原発性肝内結石症               | 消化器疾患   | 12   |
| 22 | 原発性肝外門脈閉塞症             | 消化器疾患   | 17   |
| 23 | 先天性胆道拡張症               | 消化器疾患   | 24   |
| 24 | Peutz-Jeghers 症候群      | 消化器疾患<br>(染色体・遺伝子異常)                          | 32   |
| 25 | 巨大リンパ管奇形               | 消化器疾患<br>(呼吸器疾患、皮膚・結合織疾患、<br>骨・関節疾患)          | 37   |
| 26 | 青色ゴムまり様母斑症候群           | 消化器疾患<br>(呼吸器疾患、皮膚・結合織疾患、<br>骨・関節疾患)          | 45   |
| 27 | 出血性線溶異常症               | 血液疾患  | 52   |
| 28 | 慢性活動性 EB ウイルス病 (CAEBV) | 血液疾患<br>(免疫疾患、循環器疾患、消化器疾患、<br>呼吸器疾患、皮膚・結合織疾患) | 58   |
| 29 | サラセミア                  | 血液疾患  | 65   |
| 30 | 不安定ヘモグロビン症             | 血液疾患  | 70   |
| 31 | 口唇赤血球症                 | 血液疾患  | 75   |
| 32 | ピルビン酸キナーゼ欠乏性貧血         | 血液疾患  | 80   |
| 33 | グルコース-6-リン酸脱水素酵素欠乏症    | 血液疾患  | 85   |

# 乳児発症 STING 関連血管炎

## ○ 概要

### 1. 概要

自己炎症疾患は、自然免疫の制御異常による過剰な炎症性サイトカインの産生を特徴とする疾患で、様々な組織や臓器病変を呈する。2011年に遺伝性自己炎症疾患として、I型インターフェロノパチーの概念が提唱された(1)。乳児発症 STING 関連血管炎 (Stimulator of interferon genes (STING)-associated vasculopathy with onset in infancy: SAVI) は I 型インターフェロノパチーに分類され、発症年齢は新生児期から成人期まで様々だが、通常乳児期早期から発症する。乳児期早期から全身性の炎症、皮膚血管炎、間質性肺疾患を特徴とする。2014年に STING をコードする *STING1* 遺伝子の機能獲得変異が原因であることが明らかになった(2)。本疾患は、乳児期早期からの症状に対して治療介入が求められるが、従来の免疫抑制薬や副腎皮質ステロイドによる治療効果は限定的であり、呼吸器合併症に関連して致命的な経過をとることが多い。現在、新たな治療法が開発されている。

### 2. 原因

インターフェロン (IFN) 遺伝子刺激因子 (Stimulator of interferon genes: STING) は、*STING1* 遺伝子によってコードされるタンパクで、I 型 IFN シグナルの活性化に介在する。STING は通常、ウイルスや細菌由来の二本鎖 DNA を細胞質内で感知するセンサーの補助因子として作用する。細胞がウイルスの侵入やサイトカインの刺激を受けると、STING を介して I 型 IFN が産生され、周辺の細胞では IFN 誘導性遺伝子 (IFN-stimulated genes: ISGs) の転写が促進され、抗ウイルス活性が誘導される。乳児発症 STING 関連血管炎では、STING の機能獲得変異によって I 型インターフェロン産生が亢進する。STING の恒常的な活性化によって血清インターフェロン  $\alpha$  が上昇すると、T 細胞では STAT1 のリン酸化が亢進し ISGs の転写が誘導される。乳児発症 STING 関連血管炎の大半は *STING1* のヘテロ接合性機能獲得変異が原因となるが(2)、ホモ接合性変異によって、慢性的に STING が活性化する症例も存在するため(7)、遺伝子型と表現型についてさらなる検討を要する。

### 3. 症状

乳児発症 STING 関連血管炎では、一般的に乳児期早期から全身性の炎症が遷延し、様々な臓器が障害される。乳児期から間質性肺疾患を発症し、肺線維症や肺気腫を合併することがある。間質性肺疾患は本疾患の約 85%にみられ、生命予後に影響する重篤な合併症である。皮疹は、約 80%に合併し、手指や足指など指趾先端に紅斑や紫斑がみられ、潰瘍や指趾壊疽、爪欠損を伴うことがある。また、耳や鼻、頬部など顔面に紅斑や紫斑が現れ、中央部が潰瘍化することもある。I 型 IFN の持続的な過剰産生のため微熱を繰り返し、高熱を伴うこともある。約半数の症例でみられるが、症状は多様であり、発熱のトリガーや熱型などの詳細はわかっていない。関節炎は、約 35%の症例でみられ、5 歳あるいはそれ以前の早い時期に発症する。また、その他の症状として、肺炎や皮膚感染症などの感染症は約 26%の頻度で報告されており、臓器障害あるいは全身性の免疫異常、副腎皮質ステロイドや免疫抑制薬による医原性など複数の原因が疑われるが、詳細な機序は不明である。自己免疫との関連が示唆される症状として、それぞれ 10%未満の頻度で自己免疫性甲状腺炎、腎炎、筋炎がみられる。肝炎や胆管炎などの肝胆管異常が約 4%で報告されている。

#### 4. 治療法

現時点で、SAVIに対する治療法は確立されていない。副腎皮質ステロイドや免疫調節薬、免疫グロブリン療法、アスピリンなどによる治療は、無効あるいは部分的な改善にとどまる。JAK 阻害薬(Baricitinib)は、細胞内でSTAT1のリン酸化を抑制し、ISGsの転写を低下させる分子標的薬である。本剤によって、発熱発作の軽減、皮膚所見の著明な改善、間質性肺疾患の疾患活動性の低下が報告されている。

#### 5. 予後

発症月齢の中央値は約8.5ヶ月であり、生涯にわたり治療を要する。間質性肺疾患により、在宅酸素療法や呼吸器管理が必要になることもある。

#### ○ 要件の判定に必要な事項

##### 1. 患者数

10人未満

##### 2. 発病の機構

不明(STINGの機能獲得変異によってI型インターフェロン産生が亢進する)

##### 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(研究班作成)

##### 6. 重症度分類

研究班作成のものを用い、重症例を対象とする。

#### ○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業「自己炎症性疾患とその類縁疾患における、移行期医療を含めた診療体制整備、患者登録推進、全国疫学調査に基づく診療ガイドライン構築に関する研究」

研究代表者 久留米大学小児科 教授 西小森隆太

承認学会名

日本リウマチ学会

日本小児リウマチ学会

## <診断基準>

Definite と Probable を対象とする。

### 乳児発症 STING 関連血管炎診断基準

以下にて、乳児発症 STING 関連血管炎の診断を行う

#### A. 症状・臨床所見<sup>※1</sup>

1. 原因不明の間質性肺疾患または肺線維症
2. 皮膚症状(凍瘡様皮疹、紅斑)または爪の欠損／形成異常<sup>※2</sup>
3. 乳児期から繰り返す発熱

※1 参考所見: 関節炎、甲状腺炎、糸球体腎炎、脳血管障害を伴うこともある。

※2 爪床毛細血管の不整や毛細血管係蹄の消失がみられる。

#### B. 検査所見

炎症反応(CRP、赤血球沈降速度)陽性

参考所見: 末梢血で、IgG高値、自己抗体(抗核抗体、抗リン脂質抗体)陽性、I型IFN高値などがみられる

#### C. 遺伝学的検査

STING1に疾患関連遺伝子変異を認める

#### D. その他

間質性肺疾患は両側性に認められ、蜂巣肺や傍気管リンパ節の腫脹を伴うこともある。本疾患に合併する間質性肺疾患に特徴的なCT所見はないが、膠原病に関連する間質性肺疾患や既知の遺伝性間質性肺疾患(サーファクタント代謝異常やマクロファージ機能異常に伴う間質性肺疾患、肺胞蛋白症)を除く。

#### E. 鑑別診断

他の I 型インターフェロノパチー、若年性特発性関節炎、特発性間質性肺炎、全身性強皮症、若年性皮膚筋炎、混合性結合組織病、全身性エリテマトーデス、サルコイドーシス、サイトメガロウイルス肺炎、ランゲルハンス細胞組織球症、リンパ脈管筋腫症など

#### F. 診断のカテゴリー

Definite: A の 2 項目以上を認め、B と C を満たす場合。

Probable: A の 1 もしくは 2 を認め、C を満たし、E を除外出来る場合。

#### G. 参考事項

なし

## <重症度分類>

以下の 1、または 2 を満たした場合を対象とする。

1. 治療が持続的に必要な症例

当該疾病が原因となる間質性肺疾患、皮膚疾患、関節炎、発熱が慢性(6ヶ月以上)に経過し、副腎皮質ステロイドや免疫調節薬、免疫グロブリン療法、アスピリン、分子標的療法を継続する症例

## 2. 合併症併発例

自己免疫性甲状腺炎、腎炎、筋炎などの自己免疫性疾患、および肝炎や胆管炎などの肝胆管異常が慢性(6ヶ月以上)に経過し、治療を継続する症例

### <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<br>発病の機構が明らかでない<br>(「指定難病の検討について」の6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。<br>※ただし、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<br>他の施策体系が樹立されていない<br>(「指定難病の検討について」の7～9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。<br>※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<br>治療方法が確立していない<br>(「指定難病の検討について」の10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。<br>①対症療法や症状の進行を遅らせる場合を含めて治療方法が全くない。<br>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。<br>③一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、生涯にわたり、継続的な治療が必要である。<br>ただし、根治のための治療方法がなく、継続的な治療が必要な疾病であっても、一般と同等の社会生活を送ることが可能である場合には、該当しないものとする。<br>※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<br>長期の療養を必要とする<br>(「指定難病の検討について」の11～12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      |  |
|  | 『軽症者の多い疾病』ではない<br>(＜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(%)を自由記載欄に記載のこと)   | 該当      |  |
| 5<br>患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない<br>(「指定難病の検討について」の13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。<br>※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。   | 該当      |  |
| 6<br>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<br>(「指定難病の検討について」の14～15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。<br>②「一定の基準」とは、以下に該当するものとする。<br>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。<br>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<br>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<br>(承認を得られている場合は、学会名をご記載ください) | 疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。<br>主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。  | 該当      | 学会名: 日本リウマチ学会(承認日: 2023年12月7日)<br>学会名: 日本小児リウマチ学会(承認日: 2024年1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。  | 非該当     |  |
| 4<br>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      |  |
| 5<br>重症度分類は関係学会においてすでに承認されている<br>(承認を得られている場合は、学会名をご記載ください)                          | 疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。<br>主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。 | 該当      | 学会名: 日本リウマチ学会(承認日: 2023年12月7日)<br>承認日: 日本小児リウマチ学会(承認日: 2024年1月10日) |

### ■ 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<br>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      | 疾病は異なるがカテゴリーとしては遺伝性自己炎症疾患(指定難病325)にふくまれる |
| 2<br>過去に本委員会で指定難病の要件を満たしていないと判断された疾病については、満たしていないとされた要件に対する新たな知見がある。<br>(具体的な情報について、ご記載ください)                            | 非該当     |  |
| 3<br>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   | 該当      | ORPHA-425120, ICD10:M35.8                |
| 4<br>既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か   | 該当      | 中條・西村症候群(指定難病268)                        |
| 5<br>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     |  |
| 6<br>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     |  |
| 7<br>小児慢性特定疾病に指定されているか  | 非該当     |  |
| 8<br>患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計   | 該当      | 10名未満                                    |
| 9<br>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<br>(もしあれば、検査名をご記載下さい)   | 非該当     |  |
| 10<br>次のうち、どの疾患群に該当するか(神経・筋疾患、代謝疾患、染色体・遺伝子異常、免疫疾患、循環器疾患、消化器疾患、内分泌疾患、血液疾患、腎・泌尿器疾患、呼吸器疾患、皮膚・結合組織疾患、骨・関節疾患、聴覚・平衡機能疾患、視覚疾患) | 該当      | 遺伝子異常、免疫疾患                               |

# 原発性リンパ浮腫

## ○ 概要

### 1. 概要

原発性リンパ浮腫(primary lymphedema)は、がん手術のリンパ節郭清等により正常なリンパ管系を損傷した後に発症する続発性リンパ浮腫と区別され、リンパ管の先天性低形成・無形成や機能不全などにより、四肢、特に下肢を中心にリンパうっ滞による浮腫を生じ、慢性的に経過する疾患である。正常リンパ管構造の後天的な途絶により浮腫を生ずる続発性のものに比べ、生来からその正常リンパ管構造や機能を持たない本疾患は、若年で発症して治療経過が長く、効果的な結果をもたらす治療手段が無く、続発性よりも治療には難渋することが多い。

原発性リンパ浮腫の分類は、発症時期で先天性(生下時)、早発性(生下時～34歳)、遅発性(35歳以上)の3型に分けたKinmonthの分類が使用されている。2009年に笹島らによって行われた原発性リンパ浮腫患者の実態調査では、日本における推定患者数は3059名で、人口10万人あたり3.00人と報告されている。また先天性が9%、早発性が42%、遅発性が49%とも報告されているが、調査当時の診断方法では遅発性の中に慢性静脈不全などの慢性浮腫が含まれていることも否定できず、実際の原発性リンパ浮腫患者数はさらに少ない可能性がある。浮腫による患肢の整容的な問題のみならず、感染、リンパ漏や関節拘縮などの続発する問題によって生涯にわたり身体的・精神的苦痛を伴う疾患である。

### 2. 原因

リンパ管形成不全や機能不全によるリンパ液の還流障害により発症する。本疾患に関して、遺伝子の病態発生への影響に関する研究は進んだものの、遺伝子異常が確定される患者は一部であり、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

浮腫は、特に誘因なく四肢、特に下肢に発症し、慢性進行性である。程度は様々であるが、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。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、白癬症合併等の皮膚感染症をおこし、繰り返すと終末期には皮膚が硬化し象皮症を発症し、関節拘縮による機能障害を引き起こす。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。様々な保存的治療を組み合わせた複合的治療と一部に外科的治療が推奨されている。

保存的治療である複合的治療には患肢挙上などの日常生活指導、スキンケア、圧迫療法(弾性包帯、弾性ストッキング)、圧迫下運動療法、用手的リンパドレナージがある。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保険適応外であるが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。血管付きリンパ節組織移植も一部で行われている。

## 5. 予後

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る必要がある。

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。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

約 500 人(小児期から思春期発症者を対象として、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より)

#### 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。弾性着衣による圧迫療法、用手的リンパドレナージなどの対症療法、手術療法の成績は不確実である。)

#### 4. 長期の療養

必要(蜂窩織炎、関節運動や歩行制限、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

リンパ浮腫病期分類(国際リンパ学会)のⅡ期以上で、続発性を除外できたものを対象とする。確定診断には RI リンパシンチグラフィ、ICG 蛍光リンパ管造影でリンパ管障害の確定診断を行う。

### ○ 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 医療法人城内会 理事長 秋田定伯

日本形成外科学会

日本脈管学会

日本血管外科学会

日本小児外科学会

日本静脈学会

日本リンパ浮腫治療学会

日本血管腫血管奇形学会

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

(1) 原発性リンパ浮腫の診断基準

A. 症状

1. 身体所見: 四肢の患肢の挙上だけで軽減しない圧痕がはっきりと認められる慢性の腫脹(浮腫)あるいは硬化を伴い圧痕がない腫脹。
2. 合併症: 蜂窩織炎、リンパ漏、皮膚硬化、象皮症、関節拘縮による機能障害、皮膚潰瘍、いずれかの合併

B. 検査所見

1. 画像検査: 超音波検査や CT、MRI 等の画像診断にて、四肢の皮膚および皮下組織に浮腫性の水分貯留を認める。
2. リンパ管画像検査: リンパ管シンチグラフィ、リンパ管造影、ICG 蛍光リンパ管造影(保険適応外)、MRI リンパ管造影(保険適応外)にてリンパ管の閉塞を認め、患肢にリンパの停滞やリンパ管から組織間隙へのリンパ逆流を認める。

C. 鑑別診断

先行する悪性新生物、感染症、外傷やその他の疾病など誘因のある続発性リンパ浮腫、全身疾患あるいは廃用に伴う浮腫、リンパ管奇形(リンパ管腫)。

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がある。

<診断のカテゴリー>

Definite: A の 2 項目を満たし、B の 2 項目を満たし、C の鑑別すべき疾患を除外できたもの

Probable: A-1 を満たし、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できたもの

Possible: A-1 を満たし、C の鑑別すべき疾患を除外できたもの

|             | Definite | Probable | Possible |
|-------------|----------|----------|----------|
| A. 症状等      |          |          |          |
| 1. 身体所見     | ○        | ○        | ○        |
| 2. 合併症      | ○        |          |          |
| B. 検査所見     |          |          |          |
| 1. 画像検査     | ○        | ○        | △        |
| 2. リンパ管画像検査 | ○        | △        | △        |
| C. 鑑別診断     | ○        | ○        | ○        |
| D. 遺伝学的検査   |          |          |          |

○=必須、△=検査は行うが診断困難

<重症度分類>

原発性リンパ浮腫に特化した重症度分類は、現在、設定されていないが、いわゆる続発性リンパ浮腫病期分類(国際リンパ浮腫学会)を重症度判定に応用でき、日常生活又は社会生活に支障をきたすⅡ期後期以上の病期のものを対象とする。

リンパ浮腫病期分類(国際リンパ学会)

|      |   |
|------|---|
| 0期   | リンパ液輸送が障害されているが、浮腫が明らかでない潜在性または無症候性の病態。                     |
| I期   | 比較的蛋白成分が多い組織間液が貯留しているが、まだ初期であり、四肢を挙げることにより治まる。圧痕がみられることもある。 |
| Ⅱ期   | 四肢の挙上だけではほとんど組織の腫脹が改善しなくなり、圧痕がはっきりする。                       |
| Ⅱ期後期 | 組織の線維化がみられ、圧痕がみられなくなる。                                      |
| Ⅲ期   | 圧痕がみられないリンパ液うっ滞性象皮病のほか、アカントーシス(表皮肥厚)、脂肪沈着などの皮膚変化がみられるようになる。 |

さらに、①か②のいずれかを満たすものを対象とする。

①modified Rankin Scale(mRS)を用いて、3以上

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みにない状態である   |
| 1                     | 症候はあっても明らかな障害はない:<br>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:<br>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:<br>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:<br>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:<br>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以下の出血、感染、リンパ漏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  
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。

## リンパ漏

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. しばしばリンパ漏を併発するが、自分の身の周りのことは医療的処置なしに行える。
3. リンパ漏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、治療によって症状の進行を抑制できるもの。
4. リンパ漏を抑制するため入院による継続的な治療が必要なもの。
5. リンパ漏を抑制できないもの。

## <対象となる者の割合>

本疾患についての疾患レジストリーは無く正確な割合数値は不明。

(10/25) <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<br>(「指定難病の検討について」の6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。<br>※ただし、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<br>(「指定難病の検討について」の7～9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。<br>※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<br>(「指定難病の検討について」の10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。<br>①対症療法や症状の進行を遅らせる場合を含めて治療方法が全くない。<br>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。<br>③一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、生運にわたり、継続的な治療が必要である。<br>ただし、根治のための治療方法がなく、継続的な治療が必要な疾病であっても、一般と同等の社会生活を送ることが可能である場合には、該当しないものとする。<br>※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<br>(「指定難病の検討について」の11～12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運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     |  |
|   | 『軽症者の多い疾病』ではない<br>(＜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(%)を自由記載欄に記載のこと)   | 該当     |  |
| 5 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない<br>(「指定難病の検討について」の13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。<br>※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。   | 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<br>(「指定難病の検討について」の14～15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。<br>②「一定の基準」とは、以下に該当するものとする。<br>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。<br>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となるので、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<br>(承認を得られている場合は、学会名をご記載ください) | 疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。<br>主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。  | 該当     | 学会名:日本形成外科学会 承認日:2023年12月27日<br>学会名:日本小児外科学会 承認日:2023年12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 診断基準の中に不整合、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。  | 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               |  |
| 5 重症度分類は関係学会においてすでに承認されている<br>(承認を得られている場合は、学会名をご記載ください)                          | 疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。<br>主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。 | 該当               | 学会名:日本形成外科学会 承認日:2023年12月27日<br>学会名:日本小児外科学会 承認日:2023年12月14日<br>＜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。 |

### ■ 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 過去に本委員会で指定難病の要件を満たしていないと判断された疾病については、満たしていないとされた要件に対する新たな知見がある。<br>(具体的な情報について、ご記載ください)                            | 該当     |                      |
| 3 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   | 非該当    |                      |
| 4 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か   | 該当     | 278 巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変) |
| 5 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    |                      |
| 6 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    |                      |
| 7 小児慢性特定疾病に指定されているか  | 該当     |                      |
| 8 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    |                      |
| 9 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<br>(もしあれば、検査名をご記載下さい)   | 非該当    |                      |
| 10 次のうち、どの疾患群に該当するか(神経・筋疾患、代謝疾患、染色体・遺伝子異常、免疫疾患、循環器疾患、消化器疾患、内分泌疾患、血液疾患、腎・泌尿器疾患、呼吸器疾患、皮膚・結合組織疾患、骨・関節疾患、聴覚・平衡機能疾患、視覚疾患) | 該当     | 免疫疾患、循環器疾患、皮膚・結合組織疾患 |

# 原発性肝内結石症

## ○ 概要

### 1. 概要

肝内胆管内の結石を肝内結石と定義し、肝内結石を有する状態を肝内結石症と定義される。良性疾患でありながら完治が難しく、再発と寛解を繰り返すことが多い。また、反復する胆管炎や、それに引続く敗血症、肝膿瘍を併発する。さらに胆汁性肝硬変や肝内胆管癌を合併し、これらは臨床経過において大きな問題となり、重大な予後不良因子となる。そのため、調査研究班が組織され、定期的に全国多施設調査が行われている。最新の 2017 年の全国調査では平均年齢 69 歳であり男女比が 1:0.72 であった。78%に非手術的治療が行われていたが、結石遺残・再発率は 35%と依然として治療成績は不良であった。

肝内結石症は胆道再建の既往がない原発性肝内結石症と胆道再建後に発症する二次性肝内結石症がある。原発性肝内結石症はその多彩な病態からか、原因は不明で治療法やフォローアップの方法もいまだ確立されていない。

### 2. 原因

原発性肝内結石症と二次性肝内結石症はその発生機序が異なる。二次性肝内結石症は吻合部を含む胆道狭窄により細菌感染をきたし発生することが多い。一方、原発性肝内結石は、食事内容や衛生環境、居住地などが関与しているといわれていたが、研究班の全国調査での結果では否定的である。また、結石形成関連因子として胆道感染や胆汁成分の変化、ムチンの表現型の変化と過分泌が推定されている。しかし、原発性肝内結石症の発生原因は確定しておらず不明である。

### 3. 症状

全国調査によれば、初発症状として最も多いのは発熱であり、全体の 36%に認められる。そのほか、腹痛も 30%に認める。ほかにも黄疸を 5.4%に認める。このように胆汁うっ滞に伴う胆管炎による症状が中心となる。しかし近年は無症状例の増加もあり、全体の 32.2%に上る。

### 4. 治療法

手術的治療、非手術的治療がある。手術的治療は肝切除術を中心に胆管消化管吻合術や総胆管切開結石除去術などがある。また、非手術的治療では内視鏡的逆行性胆管造影(ERC)、経皮経肝的胆道鏡(PTC)、経口的胆道鏡(POCS)などの内視鏡を用いた結石除去術、体外衝撃波結石破砕術(ESWL)などがある。しかし、肝内結石症は高率に胆管狭窄や拡張、胆管癌、胆管内乳頭状腫瘍(IPNB)、胆管上皮内腫瘍(BilIN)などの胆管病変を併存する。また、肝切除や結石除去術、破砕術を施行しても、その後に再発することが多く、現在施行されているこれらの治療は根治治療にはならない。

さらに、薬物療法としてはスタチン製剤や、フィブラート製剤、ウルソデオキシコール酸などの胆汁酸製剤、茵陳蒿湯、システイン系薬剤などがあるが、いまだ確立した薬物療法はない。

### 5. 予後

研究班では大項目、中項目、小項目により Grade 1 から Grade 5 に分類する肝内結石症重症度スケールを作成している。全国調査の結果(1998年登録症例の登録18年後のコホート)では肝内胆管癌や肝硬変の合併は最も予後不良で5年生存率 57.1%であった。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

179例(2228施設を対象とした2017年の全国横断調査より)

2. 発病の機構

不明(胆道感染や胆汁成分の変化が示唆されている。)

3. 効果的な治療方法

未確立(低侵襲な非手術的治療が結石除去治療として優先されているが、併存する胆管病変に対する治療は確立していない。)

4. 長期の療養

必要(発癌例の多くは診断後10年以上経過してからであり、長期の経過観察が必要。)

5. 診断基準

あり(研究班が作成した画像診断基準と日本消化器病学会の診療ガイドライン。)

6. 重症度分類

Grade 4 以上を対象とする。

○ 情報提供元

「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

承認学会名: 日本消化器病学会

## <診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

### 1. 臨床的特徴(症状、臨床経過)

- (1) 胆道再建の既往がない。
- (2) 症状:胆汁うっ滞による症状(発熱、腹痛、黄疸、ほか)
- (3) 血液検査異常
  - 炎症反応の上昇:白血球数、CRP
  - 肝胆道系酵素の上昇:ALP、 $\gamma$ -GTP、ALT、AST
  - 直接ビリルビン優位の高ビリルビン血症

### 2. 画像診断

- (1) 1次検査法:スクリーニング検査、病変を拾い上げるための検査法。腹部超音波検査、MRI/MRCP、CT。
- (2) 2次検査法:治療の必要性、癌合併の有無、肝内結石の部位診断。超音波ドプラ法、造影 MRI、DIC-CT など。
- (3) 3次検査法:治療を前提とした侵襲的な検査法。ERC、PTC、IDUS など。

確診所見:肝内胆管内の結石像の証明

参考にすべき所見:肝内胆管の拡張と狭窄、肝区域の萎縮、肝区域内の血流低下・低灌流域、肝内石灰化像

鑑別すべき注意点:肝内胆管内の陰影欠損、胆管狭窄の診断に際しては、胆道気腫や腫瘍との鑑別が必要である

以上の結果をふまえ、

Definite:各種画像診断いずれかで確診所見を証明できる

Probable:各所画像診断で確診所見はないが、肝内結石が疑わしい症例

### 3. 病型分類

- (1)肝内胆管・肝外胆管による分類
  - 肝内型、肝内外型、肝内肝外型、肝外肝内型、
- (2)結石の存在する肝葉・区域による分類
  - 左型、右型、両葉型、尾状葉型
- (3)胆嚢結石、胆管狭窄、胆管拡張、肝萎縮についての付記

### <重症度分類>

以下の大項目、中項目、小項目により Grade1から 5 に分類し、Grade4 以上の場合を対象とする。

大項目: 1週間以上持続する黄疸、敗血症、肝萎縮、胆管癌、

中項目: 胆管炎、結石遺残・再発、日常生活に支障がある症例、社会復帰困難例

小項目: 胆道系治療の既往、一過性の黄疸、胆道狭窄、

Grade 1 無症状

Grade 2 腹痛発作

Grade 3 小項目を1つ以上満たす

Grade 4 中項目を1つ以上満たす

Grade 5 大項目を1つ以上満たす

### <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 59%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<br>発病の機構が明らかでない<br>(「指定難病の検討について」の6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。<br>※ただし、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<br>他の施策体系が樹立されていない<br>(「指定難病の検討について」の7～9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。<br>※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<br>治療方法が確立していない<br>(「指定難病の検討について」の10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。<br>①対症療法や症状の進行を遅らせる場合を含めて治療方法が全くない。<br>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。<br>③一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、生涯にわたり、継続的な治療が必要である。<br>ただし、根治のための治療方法がなく、継続的な治療が必要な疾病であっても、一般と同等の社会生活を送ることが可能である場合には、該当しないものとする。<br>※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<br>長期の療養を必要とする<br>(「指定難病の検討について」の11～12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      |                             |
|  | 『軽症者の多い疾病』ではない<br>(＜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(%)を自由記載欄に記載のこと)   | 該当      |                             |
| 5<br>患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない<br>(「指定難病の検討について」の13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。<br>※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。   | 該当      |                             |
| 6<br>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<br>(「指定難病の検討について」の14～15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。<br>②「一定の基準」とは、以下に該当するものとする。<br>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。<br>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<br>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<br>(承認を得られている場合は、学会名をご記載ください) | 疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。<br>主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。  | 該当      | 学会名: 日本消化器病学会<br>承認日: 平成23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。  | 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               |                             |
| 5 重症度分類は関係学会においてすでに承認されている<br>(承認を得られている場合は、学会名をご記載ください)                          | 疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。<br>主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。 | 該当               | 学会名: 日本消化器病学会<br>承認日: 平成23年 |

### ■ 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 過去に本委員会が指定難病の要件を満たしていないと判断された疾病については、満たしていないとされた要件に対する新たな知見がある。<br>(具体的な情報について、ご記載ください)                            | 該当      | 破砕術や肝切除術が根治治療にならず、その後の再発が少なくないことが確認された。 |
| 3 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   | 該当      | K80.8 その他の胆石症                           |
| 4 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     |   |
| 5 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      | 胆石症                                     |
| 6 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     |   |
| 7 小児慢性特定疾病に指定されているか  | 非該当     |   |
| 8 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     |   |
| 9 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<br>(もしあれば、検査名をご記載下さい)  | 非該当     |   |
| 10 次のうち、どの疾患群に該当するか(神経・筋疾患、代謝疾患、染色体・遺伝子異常、免疫疾患、循環器疾患、消化器疾患、内分泌疾患、血液疾患、腎・泌尿器疾患、呼吸器疾患、皮膚・結合組織疾患、骨・関節疾患、聴覚・平衡機能疾患、視覚疾患) | 該当      | 消化器疾患                                   |

## 原発性肝外門脈閉塞症

### ○ 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が、続発性は除外する)。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。

#### 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。

#### 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

閉塞した門脈を根本的に開通させる方法はない。予後を最も左右するものは、消化管静脈瘤出血である。出血例に対しては内視鏡的止血術(硬化療法、結紮術)を行い、止血困難な場合には緊急手術も考慮する。未出血の予防例でも易出血性の食道胃静脈瘤に対しては、内視鏡的治療、または予防手術を考慮する。しかし、手術を行う場合は、血行動態を検討して術式を選択することが重要である。側副血行路によって肝内門脈血流が保たれている事も多く、安易に手術を施行すると肝への門脈血流が無くなるため注意を要する。

#### 5. 予後

3～7年生存率は90～98%、10年生存率は69～86%と報告されており、比較的生命予後は良い。消化管静脈瘤出血のコントロールが肝要である。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数(2015年の全国疫学調査より推定)

770人(95%信頼区間: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(消化管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

同研究班 門脈血行異常症分科会・分科会長 東京女子医科大学足立医療センター検査科光学診療部・内視鏡内科 准教授 古市好宏

- ・「小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における医療水準並びに患者QOLの向上のための調査研究」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 客員教授 仁尾正記

- ・日本肝臓学会

当該疾病担当者 帝京大学医学部内科学講座 教授 田中 篤

- ・日本門脈圧亢進症学会

当該疾病担当者 東京女子医科大学足立医療センター検査科光学診療部・内視鏡内科 准教授 古市好宏

## <診断基準>

Definite と Probable を対象とする。(また、受給対象は重症度Ⅲ以上とする)

原発性肝外門脈閉塞症(続発性は除外する)

### A. 症状・臨床所見

1. 進行とともに消化管静脈瘤出血による吐下血を生じるようになる。
2. 脾腫、腹壁皮静脈の怒張、腹部膨満を認める(必須ではない)。
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、パチ状指をみることがある。

### B. 検査所見

#### 1. 一般検査所見

- a. 血液検査:一つ以上の血球成分の減少を示す。
- b. 肝機能検査:軽度異常にとどまることが多い。
- c. 内視鏡検査:消化管静脈瘤や門脈圧亢進症性胃腸症を認める。

#### 2. 画像検査所見

##### a. 超音波、CT、MRI、腹腔鏡検査

- (ア)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。
- (イ)脾臓の腫大を認める。
- (ウ)肝臓表面は正常で肝臓の萎縮は目立たないことが多い。
- (エ)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。
- (オ)腹腔内に側副血行路を認める。

##### b. (経動脈性)門脈造影

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

##### a. 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。

##### b. 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. 遺伝学的検査:該当なし

### D. その他:該当なし

### E. 鑑別診断

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

右記による続発性肝外門脈閉塞症を除外する(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)。

F. 診断のカテゴリー

【Definite】

B2a(ア)、B2b、3aのうち1項目を満たし、かつ、B1c、B2a(オ)のうち1項目を満たす。更に、Eの鑑別診断を除外できる。

【Probable】

B2a(ア)、B2b、3aのうち1項目を満たし、尚かつEの鑑別診断を除外できる。

<重症度分類>

重症度分類表を用いて、Ⅲ度以上を対象とする。

※成人の場合は表1、小児の場合は表1かつ成長障害項目(表2)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. 小児用成長障害項目

| 因子／重症度  | I | II | III | IV | V   |
|---------|---|----|-----|----|-----|
| 6. 成長障害 | — | +  | ++  | ++ | +++ |

(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。

## 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。

## 3. 身体活動制限

(-): 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。

(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。

(注)門脈亢進症性胃腸症は、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。

## 6. 成長障害

(+): 身長 SD スコアが $-1.5$  SD 以下、 $-2.0$ SD 未満

(++): 身長 SD スコアが $-2$  SD 以下、 $-2.5$ SD 未満

(+++): 身長 SD スコアが $-2.5$  SD 以下

### <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 67%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<br>発病の機構が明らかでない<br>(「指定難病の検討について」の6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。<br>※ただし、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<br>他の施策体系が樹立されていない<br>(「指定難病の検討について」の7～9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。<br>※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<br>治療方法が確立していない<br>(「指定難病の検討について」の10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。<br>①対症療法や症状の進行を遅らせる場合を含めて治療方法が全くない。<br>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。<br>③一部の患者で寛解状態を得られることはあつたが、生理にわたり、継続的な治療が必要である。<br>ただし、根治のための治療方法がなく、継続的な治療が必要な疾病であっても、一般と同等の社会生活を送ることが可能である場合には、該当しないものとする。<br>※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<br>長期の療養を必要とする<br>(「指定難病の検討について」の11～12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   | 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     |                                    |
|  | 『軽症者の多い疾病』ではない<br>(＜重症度分類＞を用いた場合、対象となる患者のおおその割合(%)を自由記載欄に記載のこと)  | 該当     |                                    |
| 5<br>患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない<br>(「指定難病の検討について」の13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。<br>※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。   | 該当     |                                    |
| 6<br>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<br>(「指定難病の検討について」の14～15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。<br>②「一定の基準」とは、以下に該当するものとする。<br>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。<br>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あるもので、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<br>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<br>(承認を得られている場合は、学会名をご記載ください) | 疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。<br>主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。  | 該当     | 学会名：日本肝臓学会、日本門脈圧亢進症学会<br>承認日：平成25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。                                       | 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。 | 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               |                                    |
|  | 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               |                                    |
| 5 重症度分類は関係学会においてすでに承認されている<br>(承認を得られている場合は、学会名をご記載ください)                           | 疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。<br>主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。 | 該当               | 学会名：日本肝臓学会、日本門脈圧亢進症学会<br>承認日：平成25年 |

■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 過去に本委員会で指定難病の要件を満たしていないと判断された疾病については、満たしていないとされた要件に対する新たな知見がある。<br>(具体的な情報について、ご記載ください)                            | 該当     | 今回、申請対象疾患を「原発性」肝外門脈閉塞症とし、続発性は除外するとともに、診断基準の「鑑別診断」の項に除外すべき続発性肝外門脈閉塞症の成因について明記した。 |
| 3 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   | 該当     | K76.6 門脈圧亢進(症)  |
| 4 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か   | 該当     |   |
| 5 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    |   |
| 6 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    |   |
| 7 小児慢性特定疾病に指定されているか  | 非該当    |   |
| 8 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    |   |
| 9 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<br>(もしあれば、検査名をご記載ください)  | 非該当    |   |
| 10 次のうち、どの疾患群に該当するか(神経・筋疾患、代謝疾患、染色体・遺伝子異常、免疫疾患、循環器疾患、消化器疾患、内分泌疾患、血液疾患、腎・泌尿器疾患、呼吸器疾患、皮膚・結合組織疾患、骨・関節疾患、聴覚・平衡機能疾患、視覚疾患) | 該当     | 消化器疾患   |

# 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 4,000 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

「小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における医療水準並びに患者 QOL の向上のための調査研究班」

研究代表者 東北大学医学系研究科小児外科学分野 客員教授 仁尾正記

なお、下記の診断基準および重症度分類は、日本小児外科学会の承認(2015 年 5 月 27 日)および日本胆道学会の承認(2014 年 9 月 26 日)を受けています。

## ＜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。

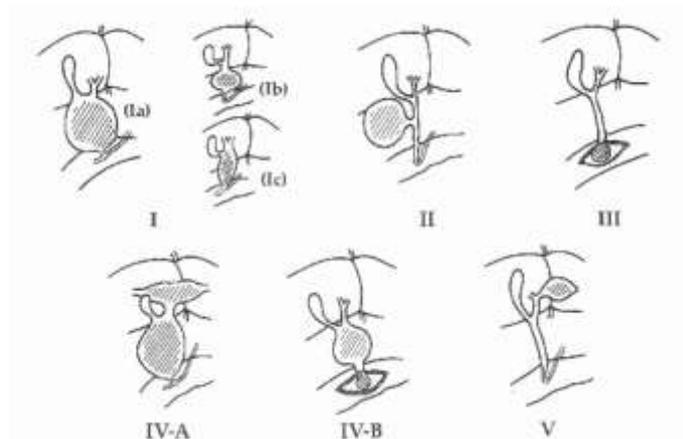


図1：先天性胆道拡張症の戸谷分類(胆と膵 16:715-717, 1995 より引用)

### <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

### <対象となる者の割合>

#### <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、 $\gamma$ -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  |      |         |                                    |                   |
| 確定 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、 $\gamma$ -GTP (GGT)、ASTとALTの上昇                                    |      |         |                                    |                   |
| ALP: alkaline phosphatase, $\gamma$ -GTP (GGT): $\gamma$ -glutamyltransferase |      |         |                                    |                   |
| AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase                |      |         |                                    |                   |
| 域値  | A-1: | 発熱      | BT>38°C                            |                   |
|   | A-2: | 炎症所見    | WBC ( $\times 1,000/\mu\text{l}$ ) | <4, or >10        |
|   |      |         | CRP (mg/dl)                        | $\geq 1$          |
|   | B-1: | 黄疸      | T-Bil $\geq 2$ (mg/dl)             |                   |
|   | B-2: | 肝機能検査異常 | ALP (IU)                           | >1.5 $\times$ STD |
|   |      |         | $\gamma$ -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ではできるが、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

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>を適応した場合、重症度 2 以上の指定難病の対象となる割合は、約 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、これらの患者は手術後も毎年入院治療を要しており、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<br>発病の機構が明らかでない<br>(「指定難病の検討について」の6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。<br>※ただし、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でない二次性の疾病ではない。   | 該当      |  |
| 2<br>他の施策体系が樹立されていない<br>(「指定難病の検討について」の7～9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。<br>※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<br>治療方法が確立していない<br>(「指定難病の検討について」の10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。<br>①対症療法や症状の進行を遅らせる場合を含めて治療方法が全くない。<br>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。<br>③一部の患者で寛解状態を得られることはあつたが、生理にわたり、継続的な治療が必要である。<br>ただし、根治のための治療方法がなく、継続的な治療が必要な疾病であっても、一般と同等の社会生活を送ることが可能である場合には、該当しないものとする。<br>※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<br>長期の療養を必要とする<br>(「指定難病の検討について」の11～12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   | 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      |  |
|  | 『軽症者の多い疾病』ではない<br>(＜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(%)を自由記載欄に記載のこと)   | 該当      | 重症度分類を用いた場合、対象となる患者の割合は約9%である                          |
| 5<br>患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない<br>(「指定難病の検討について」の13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。<br>※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。   | 該当      |  |
| 6<br>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<br>(「指定難病の検討について」の14～15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。<br>②「一定の基準」とは、以下に該当するものとする。<br>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。<br>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あるもので、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<br>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<br>(承認を得られている場合は、学会名をご記載ください) | 疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。<br>主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。  | 該当      | 学会名: ①日本小児外科学会、②日本胆道学会<br>承認日: ①2015年5月27日、②2014年9月26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              |  |
| 5 重症度分類は関係学会においてすでに承認されている<br>(承認を得られている場合は、学会名をご記載ください)                          | 疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。<br>主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。 | 該当               | 学会名: ①日本小児外科学会、②日本胆道学会<br>承認日: ①2015年5月27日、②2014年9月26日 |

■ 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 過去に本委員会で指定難病の要件を満たしていないと判断された疾病については、満たしていないとされた要件に対する新たな知見がある。<br>(具体的な情報について、ご記載ください)                            | 該当      | 長期療養の必要性の要件を満たしていないと判断されたが、その後の調査で、本疾患の約9%は成人になつても肝内結石や胆管炎などでの治療が必要との知見が得られており、本疾患は術後も長期にわたり療養が必要である。 |
| 3 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   | 該当      | Q44.4 先天性胆道拡張症  |
| 4 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     |   |
| 5 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     |   |
| 6 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     |   |
| 7 小児慢性特定疾病に指定されているか  | 該当      |   |
| 8 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     |   |
| 9 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<br>(もしあれば、検査名をご記載下さい)  | 非該当     |   |
| 10 次のうち、どの疾患群に該当するか(神経・筋疾患、代謝疾患、染色体・遺伝子異常、免疫疾患、循環器疾患、消化器疾患、内分泌疾患、血液疾患、腎・泌尿器疾患、呼吸器疾患、皮膚・結合組織疾患、骨・関節疾患、聴覚・平衡機能疾患、視覚疾患) | 該当      | 消化器疾患   |

## Peutz-Jeghers 症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

Peutz-Jeghers 症候群は食道を除く全消化管の過誤腫性ポリポースと口唇、口腔、指尖部を中心とする皮膚、粘膜の色素斑を特徴とする常染色体顕性遺伝性疾患である。常染色体顕性遺伝ではあるが発症者の 17~50%は家族歴がない孤発例である。本症候群で見られる過誤腫性ポリープは粘膜上皮の過誤腫的過形成、粘膜筋板からの平滑筋線維束の樹枝状増生が特徴であり、Peutz-Jeghers ポリープと呼ばれている。

#### 2. 原因

第 19 番染色体短腕上(19p13.3)に存在する *STK11* 遺伝子の生殖細胞系列の病原性変異が現在知られている唯一の原因であり、患者の 94%に *STK11* 遺伝子の生殖細胞系列の病原性変異が検出されると報告されている。*STK11* 遺伝子の病原性変異によりどのような機序で過誤腫性ポリポースや色素斑をきたすのかは不明である。

#### 3. 症状

口唇、口腔、指尖部などに色素斑が認められる。色素斑は黒褐色ないし茶褐色で直径 1~5mm 程度の大きさで、縦方向に長い形のものが多い。色素斑自体からの悪性化の報告はない。Peutz-Jeghers ポリープは特に十二指腸から上部空腸に多く認められることが多い。ポリープ自体の癌化リスクは低いが、ポリープ増大により、慢性出血による黒色便・貧血や、小腸ポリープを先進部とする腸重積により腹痛、嘔吐などの症状を引き起こす。

#### 4. 治療法

根治のための治療法はない。Peutz-Jeghers ポリープによる腸重積を発症した際には外科的切除が一般的であるが、ポリープを外科的に切除しても、また新たなポリープが次々に発生する。18~20 歳時で患者の 70%に手術が行われており、小児期に外科的治療が行われ、Peutz-Jeghers 症候群と診断される例が多い。近年バルーン小腸内視鏡の開発・普及により深部小腸に存在するポリープの摘除が可能になった。大きさが 15mm 以上の小腸ポリープは腸重積発症の危険性があり、積極的に内視鏡的摘除を行うことが望ましい。症例ごとにポリープの発育速度は異なっており、その発育速度に応じて定期的(おおむね 6 か月から数年ごと)に内視鏡を行い、繰り返し内視鏡的摘除を行うことで腸重積発症や開腹手術を回避することができる。

#### 5. 予後

腸重積に対して開腹手術を繰り返し行われた症例では術後癒着による腸閉塞を繰り返したり、短腸症候群を発症したりすることでその後の QOL が著明に低下してしまう。術後癒着を来した症例ではその後に内視鏡治療を試みても癒着により内視鏡の深部挿入が困難になることもまれではない。開腹手術が行われる前にバルーン小腸内視鏡による検査を開始し、適切に治療を繰り返していれば、日常生活に大きな悪影響を及ぼすことはない。このためバルーン内視鏡が施行可能な専門の施設での診断、治療、経過観察が重要である。また、消化管を含めた悪性腫瘍発症の高危険群であり、定期的なサーベイランスも必要である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

704 (585～823)人 (2022 年実施全国疫学調査からの推定値)

2. 発病の機構

不明(*STK11* 遺伝子の生殖細胞系列の病原性変異が病因とされているが、色素斑・ポリポース発症機構は不明)

3. 効果的な治療方法

未確立(繰り返し行う内視鏡的治療の有用性が期待される)

4. 長期の療養

必要(生涯を通じてポリープに対する内視鏡的治療を繰り返し行う必要がある)

5. 診断基準

あり(欧州専門家会議が作成した診断基準に準拠したものを研究班で作成、日本遺伝性腫瘍学会にて承認後和文、英文で発表済み)

6. 重症度分類

研究班で作成した重症度評価を用いて重症以上を対象とする。2022 年に実施した全国疫学調査二次調査で回答が得られた 184 例中重症に分類される例は 37 例(20.1%)であった。

○ 情報提供元

「小児から成人の消化管過誤腫性腫瘍好発疾患群の医療水準と QOL 向上のための研究班」

研究代表者 自治医科大学 内科学講座消化器内科学部門 准教授 坂本博次

承認学会名 日本消化器内視鏡学会、日本遺伝性腫瘍学会

## <診断基準>

Definite を対象とする。

### A. 症状・臨床所見

1. 口唇、口腔、指尖部などに1～5mmほどの色素斑を認める。

### B. 検査所見

1. 内視鏡所見: 上部消化管内視鏡検査、全大腸内視鏡検査、小腸内視鏡検査(小腸カプセル内視鏡検査またはバルーン小腸内視鏡検査)で、食道を除く、いずれかの消化管に過誤腫性ポリープを認める。
2. 病理所見: 過誤腫性ポリープが粘膜上皮の過誤腫的過形成、粘膜筋板からの平滑筋線維束の樹枝状増生の所見を有し、Peutz-Jeghers ポリープと診断できる。

### C. 遺伝学的検査

1. *STK11*遺伝子の生殖細胞系列の病原性変異を有する
2. 近親者にPeutz-Jeghers症候群の家族歴を有する

### D. その他

なし

### E. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

家族性大腸腺腫症、若年性ポリポーシス症候群、Cowden症候群/PTEN過誤腫症候群、結節性硬化症、炎症性ポリポーシス、Serrated polyposis 症候群、クローンカイト・カナダ症候群、遺伝性混合性ポリポーシス症候群、Laugier-Hunziker-Baran症候群

### F. 診断のカテゴリー

- Definite 1: A を満たし、かつ B の 2 項目を満たす  
Definite 2: A を満たし、かつ C-2 を満たす  
Definite 3: B の 2 項目を満たし、かつ C-2 を満たす  
Definite 4: B-1 を満たし、かつ B-2 を複数の病変で満たす  
Definite 5: C-1 を満たす

### G. 参考事項

診断基準の一部を満たすが上記の症状と検査所見による診断のカテゴリー(Definite1～4)を満たさない患者に対しては、*STK11* の遺伝学的検査を行うことを考慮する。

## <重症度分類>

以下の 1 項目以上を満たす場合を対象とする

1. 腸重積発症の危険性が高いため治療が必要な、大きさ15mm以上の過誤腫性ポリープを有する。

2. 過誤腫性ポリープに対する内視鏡的・外科的治療を年1回以上実施する。

<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<br>（「指定難病の検討について」の6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     | STK11遺伝子の生殖細胞系列の病原性変異が病因とされているが、色素斑・ポリポーシス発症機構は不明。  |
|   | 『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     | 第19番染色体短腕上(19p13.3)に存在するSTK11遺伝子の生殖細胞系列の病原性変異が現在知られている唯一の原因であり、患者の94%にSTK11遺伝子の生殖細胞系列の病原性変異が検出されると報告されている。  |
|   | 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。<br>※ただし、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     | STK11遺伝子の生殖細胞系列の病原性変異が病因とされている。   |
|   | 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     | STK11遺伝子の生殖細胞系列の病原性変異が病因とされている。   |
| 2 他の施策体系が樹立されていない<br>（「指定難病の検討について」の7～9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。<br>※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     | 本症候群は、消化管を含めた悪性腫瘍発症の高危険群ではあるが、食道を除く全消化管に良性の過調性ポリポーシスをきたし、ポリープ増大により慢性出血による黒色便・貧血や、小腸ポリープを先進部とする腸重積により腹痛、嘔吐などの症状を引き起こすことが臨床的に最も重要な問題である。小児慢性特定疾病対策の対象疾病である。 |
| 3 治療方法が確立していない<br>（「指定難病の検討について」の10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。<br>①対症療法や症状の進行を遅らせる場合を含めて治療方法が全くない。<br>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。<br>③一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、生涯にわたり、継続的な治療が必要である。<br>ただし、根治のための治療方法がなく、継続的な治療が必要な疾病であっても、一般と同等の社会生活を送ることが可能である場合には、該当しないものとする。<br>※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     | 本症候群で認められる過調性ポリープは内視鏡的、外科的に摘除することは可能であるが、一度摘除しても新たなポリープが出現するため治療を繰り返す必要があるため。<br>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。<br>に該当する。                        |
| 4 長期の療養を必要とする<br>（「指定難病の検討について」の11～12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     | 新たに出現したポリープに対する治療を繰り返す必要がある。  |
|   | 『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     | 新たに出現したポリープに対する治療を繰り返す必要がある。  |
|   | 『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     | 本症候群ではポリープ増大により慢性出血による黒色便・貧血や、小腸ポリープを先進部とする腸重積により腹痛、嘔吐などの症状を引き起こす。  |
|   | 『軽症者の多い疾病』ではない<br>（<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(%)を自由記載欄に記載のこと）   | 該当     | <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%だが、治療により軽症となっても新規ポリープが増大し徐々に重症となる  |
| 5 患者数が本邦において一定の人数（注）に達しない<br>（「指定難病の検討について」の13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。<br>※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。   | 該当     | 2022年に前研究班で実施した全国疫学調査からの推定患者数は704（585～823）人である。   |
| 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<br>（「指定難病の検討について」の14～15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。<br>②「一定の基準」とは、以下に該当するものとする。<br>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、専門間で一定の合意が得られているもの。<br>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     | 欧州専門家会議が作成した診断基準に準拠したものを前研究班で作成し、日本遺伝性腫瘍学会にて承認後和文、英文で発表済みの診断基準である。2023年12月に日本消化器内視鏡学会の承認も得ている。  |
| 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<br>（承認を得られている場合は、学会名をご記載ください） | 疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。<br>主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。  | 該当     | 学会名：日本消化器内視鏡学会<br>承認日：2023年12月12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     | 特徴的な病理学的所見を記載している。                        |
| 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。                                      | 該当     | 一義的な解釈になるように記載している。                       |
| 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     | 診断基準を満たさない症例に対し、STK11の遺伝学的検査を検討する旨記載している。 |

| 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  | 腸重積発症リスクの高い症例を重症に分類している。      |   |
| 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  | 短期間に繰り返し治療介入が必要な症例を重症に分類している。 |   |
| 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   | 国際的に利用されている重症度分類が存在しない。       |   |
| 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                           | 臓器領域等ごとに作成されている重症度分類が存在しない。                 |
|   | 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                            | 腸重積発症リスクの高い症例、短期間に繰り返し治療介入が必要な症例を重症に分類している。 |
| 5 重症度分類は関係学会においてすでに承認されている<br>（承認を得られている場合は、学会名をご記載ください）                          | 疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。<br>主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。 | 該当                            | 学会名：日本消化器内視鏡学会<br>承認日：2023年12月12日           |

■ 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     | 2017年度に「他の施策体系が樹立している疾患」であり、A「発病の機構が明らかでない」との要件を満たしていないとして、選定外となった                                  |
| 2 過去に本委員会で指定難病の要件を満たしていないと判断された疾病については、満たしていないとされた要件に対する新たな知見がある。<br>（具体的な情報について、ご記載ください）                            | 該当     | 過調性ポリポーシスに対する内視鏡的治療の有効性を示す論文が複数公開され、国内外のガイドラインで内視鏡的治療が推奨されるようになった                                   |
| 3 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  | 該当     | ICD10 Q858 ポイツ・ジェガース症候群<br>ICD11 LD2D.0 Peutz-Jeghers syndrome<br>ORPHA:2869 Peutz-Jeghers syndrome |
| 4 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    |   |
| 5 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    |   |
| 6 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    |   |
| 7 小児慢性特定疾病に指定されているか  | 該当     | 告示番号：41<br>疾病名：ポイツ・ジェガース症候群   |
| 8 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    |   |
| 9 医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特長検査が含まれるか<br>（もしあれば、検査名をご記載ください）   | 非該当    | 診断に必須ではないが診断基準に含まれているSTK11遺伝子の遺伝学的検査は保険適応外である   |
| 10 次のうち、どの疾患群に該当するか（神経・筋疾患、代謝疾患、染色体・遺伝子異常、免疫疾患、循環器疾患、消化器疾患、内分泌疾患、血液疾患、腎・泌尿器疾患、呼吸器疾患、皮膚・結合組織疾患、骨・関節疾患、聴覚・平衡機能疾患、視覚疾患） | 該当     | 消化器疾患、染色体・遺伝子異常   |

# 巨大リンパ管奇形

## ○ 概要

### 1. 概要

リンパ管奇形(リンパ管腫)は先天性に発症する腫瘍性のリンパ管形成異常であり、ゴーハム病(リンパ管腫症)とは異なる。リンパ管奇形(リンパ管腫)は大小のリンパ嚢胞を中心に構成される腫瘍性病変で、多くの場合病変の範囲拡大や離れた部位の新たな出現はない。血管病変を同時に有することもあり、診断・治療に注意を要する。生物学的には良性であるが、特に病変が大きく広範囲に広がるものは難治性で、機能面のみならず整容面からも患者の QOL は著しく制限される。全身どこにでも発生しうるが、特に頭頸部に多く、縦隔、腋窩、腹腔・後腹膜腔、四肢、体幹に発生しやすい。

病変内のリンパ嚢胞の大きさや発生部位により主に外科的切除と硬化療法が選択されるが、特に重要な脈管や臓器を取り囲む巨大病変は完治はほぼ不可能で、生涯にわたる長期療養を必要とする。

### 2. 原因

リンパ管奇形(リンパ管腫)は先天性であり、胎生期におけるリンパ管形成異常により生じた病変と考えられている。原因は明らかでないが、その一部として病変内に遺伝子変異(*PIK3CA*)が発見され関連が示唆されている。*PIK3CA* の遺伝子変異により PI3K-AKT-mTOR シグナル経路の活性化が認められるため、活性化した細胞内シグナル伝達経路をターゲットとした分子標的薬による薬物療法の可能性が模索されている。

### 3. 症状

体表に近い病変では出生時から出現し、深部病変では診断されにくく、学童期以降あるいは成人後に発症する例も少なくない。どの部位の病変においても経過中に内部に感染や出血を起こし、急性の腫脹・炎症を繰り返す。

### 4. 治療法

呼吸困難、摂食障害、運動障害、感染などの各症状に対しては状態に応じて対症的に治療する。リンパ管奇形(リンパ管腫)自体の治療の柱は外科的切除と硬化療法であり、多くの場合この組み合わせで行われる。硬化療法には OK-432、ブレオマイシン、アルコール、高濃度糖水、フィブリン糊等が用いられる。一般的にリンパ嚢胞の小さいものは硬化療法が効きにくい。抗癌剤、インターフェロン療法、ステロイド療法などの報告があり、プロプラノロール、サリドマイドなどが国外を中心として治療薬として検討されているが効果は証明されていない。難治例に対する mTOR 阻害剤(シロリムス)内服療法による病変縮小効果は限定的であることが多く、現時点でいずれの治療法を用いても完治は困難である。

### 5. 予後

巨大病変で広範囲かつ浸潤性の分布を示す場合、原疾患のみで死に至ることは稀であるが、治療に抵抗性で持続的機能的障害(呼吸障害、摂食・嚥下障害、視力障害、聴覚障害、腹痛、四肢運動障害)のみならず整容面(高度醜状)や疼痛を伴う感染・炎症からも大きな障害を生じ、出生直後から生涯にわたり療養を要する。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 7,000 人(令和 4 年度「難治性血管腫・脈管奇形・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」(秋田班)田中純子分担 報告書)

2. 発病の機構

不明(遺伝性はなく、リンパ管の発生異常と考えられている。)

3. 効果的な治療法

未確立

4. 長期の療養

必要(療養は多くの場合出生直後から長期に渡る。)

5. 診断基準

あり(研究班作成、以下の関係学会承認予定の診断基準あり)

6. 重症度分類

あり(研究班作成、以下の関係学会承認予定の重症度分類あり)

重症度分類において、①～③のいずれかを満たすものを対象とする。

① modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養の評価スケールを用いて、いずれかが3以上。

② アルブミン値 3.0g/dL 以下の低アルブミン血症を重症とする。

③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。

診断基準及び重症度分類についての承認を得る学会(No は日本医学会分科会における分科会番号)

日本血管腫血管奇形学会

日本小児科学会(No.18)

日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会(No.28)

日本皮膚科学会(No.29)

日本口腔科学会(No.31)

日本医学放射線学会(No.32)

日本形成外科学会(No.63)

日本小児外科学会(No.65)

日本脈管学会(No.66)

日本血管外科学会(No.105)

日本ペインクリニック学会(No.122)

日本インターベンショナルラジオロジー学会(No.135)

○ 情報提供元

平成 26-28 年度「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」研  
究代表者 聖マリアンナ医科大学放射線医学講座 病院教授 三村秀文

平成 29 年度 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  
令和 2-4 年度「難治性血管腫・脈管奇形・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」 研究代表者 医療法人城内会 理事長・病院長／福島県立医科大学 特任教授 秋田定伯

平成 29 年度 難治性疾患政策研究事業 「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」 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  
平成29年度 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

※ 現在までに承認を得た学会名

日本形成外科学会 2023年12月27日

日本小児外科学会 2023年12月14日

日本皮膚科学会 2023年12月21日

## <診断基準>

巨大リンパ管奇形(リンパ管腫)の診断は、(I)脈管奇形診断基準に加えて、後述する(II)細分類診断基準にて巨大リンパ管奇形(リンパ管腫)と診断されたものを対象とする。鑑別疾患は除外する。

### (I)脈管奇形(血管奇形及びリンパ管奇形)診断基準

軟部・体表などの血管あるいはリンパ管の異常なリンパ管の異常な拡張・吻合・集簇など、構造の異常から成る病変で、理学的所見、画像診断あるいは病理組織にてこれを認めるもの。

本疾患には静脈奇形(海綿状血管腫)、動静脈奇形、リンパ管奇形(リンパ管腫)、リンパ管腫症・ゴーハム病、毛細血管奇形(単純性血管腫・ポートワイン母斑)及び混合型脈管奇形(混合型血管奇形)が含まれる。

### 鑑別診断

1. 血管あるいはリンパ管を構成する細胞等に腫瘍性の増殖がある疾患

例)乳児血管腫(イチゴ状血管腫)、房状血管腫、カポジ肉腫様血管内皮細胞腫、血管肉腫など

2. 明らかな後天性病変

例)一次性静脈瘤、二次性リンパ浮腫、外傷性・医原性動静脈瘻、動脈瘤など

### (II)細分類

#### ① 巨大リンパ管奇形(リンパ管腫)診断基準

生下時から存在し、以下の1、2、3、4の全ての所見を認める。ただし、5の(a)又は(b)又は(c)の補助所見を認めることがある。巨大の定義は患者の手掌大以上の大きさとする。巨大の定義は患者の手拳大以上の大きさとする。手拳大とは、患者本人の中手指節関節から手関節までの手掌の面積をさす。また生下時には発見されず、後に発症する場合も含む。

#### 1. 理学的所見

体表に圧迫により変形するが縮小しない腫瘤性病変を認める。

#### 2. 画像所見

超音波検査、CT、MRI等で、病変内に大小様々な1つ以上の嚢胞様成分が集簇性もしくは散在性に存在する腫瘤性病変として認められる。嚢胞内部の血流は認めず、病変が患者の手掌大以上である。

#### 3. 嚢胞内容液所見

リンパ(液)として矛盾がない。

#### 4. 除外事項

奇形腫、静脈奇形(海綿状血管腫)、被角血管腫、他の水疱性・嚢胞性疾患等が否定されること。

単房性巨大嚢胞のみからなるものは対象から除外。

#### 5. 補助所見

(a) 理学的所見

- ・深部にあり外観上明らかでないことがある。
- ・皮膚や粘膜では丘疹・結節となり、集簇シカエルの卵状を呈することがあり、ダーモスコピーにより嚢胞性病変を認める。
- ・経過中病変の膨らみや硬度は増減することがある。
- ・感染や内出血により急激な腫脹や疼痛を来すことがある。
- ・病変内に毛細血管や静脈の異常拡張を認めることがある。

(b) 病理学的所見

肉眼的には、水様ないし乳汁様内容液を有し、多嚢胞状又は海綿状断面を呈する病変。組織学的には、リンパ管内皮によって裏打ちされた大小さまざまな嚢胞状もしくは不規則に拡張したリンパ管組織よりなる。腫瘍性の増殖を示す細胞を認めない。

(c) 嚢胞内容液所見

嚢胞内に血液を混じることがある。

特記事項

上記のリンパ管病変が明らかに多発もしくは浸潤拡大傾向を示す場合には、リンパ管腫症・ゴーハム病と診断する。

<重症度分類>

- ① ~④のいずれかを満たすものを対象とする。
- ① 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:<br>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:<br>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:<br>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:<br>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:<br>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。

②聴覚障害: 以下の3高度難聴以上

- 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。

② 視覚障害: 良好な方の眼の矯正視力が0.3 未満。

③ アルブミン値 3.0g/dL 以下の低アルブミン血症を重症とする。

④ 下の出血、感染、疼痛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

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、又は、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

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。

#### 疼痛

0. 症候なし。

1. ときおり疼痛を併発するが、日常的な動作は行えるもの。

2. しばしば疼痛を併発し、日常的な動作がある程度に制限されるもの。

3. 著しい疼痛のため、鎮痛薬の常用または侵襲的治療によっても日常的な動作が相当な程度に制限されるもの。

4. 著しい疼痛のため、鎮痛薬の常用または侵襲的治療によっても軽微な動作以外は制限されるもの。

5. 激しい疼痛のため、いかなる鎮痛薬や侵襲的治療によっても軽微な動作さえ制限されるもの。

#### <対象となるものの割合>

<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<br>(「指定難病の検討について」の6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。<br>※ただし、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<br>(「指定難病の検討について」の7～9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。<br>※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<br>(「指定難病の検討について」の10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。<br>①対症療法や症状の進行を遅らせる場合を含めて治療方法が全くない。<br>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。<br>③一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、生後により、継続的な治療が必要である。<br>ただし、根治のための治療方法がなく、継続的な治療が必要な疾病であっても、一般と同等の社会生活を送ることが可能である場合には、該当しないものとする。<br>※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<br>(「指定難病の検討について」の11～12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後によ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     |   |
|   | 『軽症者の多い疾病』ではない<br>(＜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(%)を自由記載欄に記載のこと)   | 該当     |   |
| 5 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない<br>(「指定難病の検討について」の13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。<br>※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。   | 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<br>(「指定難病の検討について」の14～15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。<br>②「一定の基準」とは、以下に該当するものとする。<br>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。<br>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(承認を得られている場合は、学会名をご記載ください)     | 疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。<br>主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。  | 該当     | 学会名:日本形成外科学会 承認日:2023年12月27日<br>学会名:日本小児外科学会 承認日:2023年12月14日<br>学会名:日本皮膚科学会 承認日:2023年12月21日 |

| 質問  | 「指定難病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    |                  |

| 質問  | 「指定難病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。  | 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     |   |
| 5 重症度分類は関係学会においてすでに承認されている(承認を得られている場合は、学会名をご記載ください)                              | 疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。<br>主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。 | 該当     | 学会名:日本形成外科学会 承認日:2023年12月27日<br>学会名:日本小児外科学会 承認日:2023年12月14日<br>学会名:日本皮膚科学会 承認日:2023年12月21日 |

■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 過去に本委員会で指定難病の要件を満たしていないと判断された疾病については、満たしていないとされた要件に対する新たな知見がある。(具体的な情報について、ご記載ください)                                | 該当     | 頭頸部はすでに難病指定を受けており、本申請で多部位・臓器の重症例も含めた横断的な疾患として部位に対応した診断基準・重症度分類を策定した。 |
| 3 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   | 該当     | D181   |
| 4 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か   | 該当     | 類縁ではなく同一疾患   |
| 5 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    |  |
| 6 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     | 厚労科研秋田班、厚労科研照井班。今回統一の個票を作成し、各班より申請する。                                |
| 7 小児慢性特定疾病に指定されているか  | 該当     |  |
| 8 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    |  |
| 9 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、検査名をご記載ください)  | 非該当    |  |
| 10 次のうち、どの疾患群に該当するか(神経・筋疾患、代謝疾患、染色体・遺伝子異常、免疫疾患、循環器疾患、消化器疾患、内分泌疾患、血液疾患、腎・泌尿器疾患、呼吸器疾患、皮膚・結合組織疾患、骨・関節疾患、聴覚・平衡機能疾患、視覚疾患) | 該当     | 消化器疾患、呼吸器疾患、皮膚・結合組織疾患  |

# 青色ゴムまり様母斑症候群

## ○ 概要

### 1. 概要

全身の皮膚および消化管を中心とした内臓に生じる静脈奇形を特徴とする。皮膚病変がゴム乳首に似ており、青色がかっているため、1958年にWilliam Beanによりblue rubber bleb nevus syndrome（青色ゴムまり様母斑症候群）と命名された。全身の皮膚以外に、消化管をはじめとする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。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

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。

### 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ことが特徴的である。小児期には顕著でなくても、成長とともに皮膚病変が目立つようになることが多い。静脈奇形は自然消退しないため、整容的な問題を残しうる。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。特に、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が特徴的である。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。

### 4. 治療法

消化管粘膜の多発性静脈奇形からの慢性出血により鉄欠乏性貧血を生じ、大量出血時は輸血を要する。消化管病変に対しては内視鏡的硬化術やレーザー凝固術、外科切除などが試みられる。血栓や静脈石による疼痛に対しては弾性ストッキングなどを用いた圧迫療法が行われる。

内科的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ているが、その効果は限定的である。保険適応外であるがmTOR阻害剤（シロリムス、エベロリムス）など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。

### 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り、長期間に渡る診療が必要となる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 100 人未満(96 人) (過去の報告より推定) 令和 4 年度厚生労働科学研究「難治性血管腫・脈管奇形・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(20FC1031) 田中純子研究分担報告」

2. 発病の機構

不明(血管発生異常と考えられている)

3. 効果的な治療方法

未確立(根本的治療はなく、対症療法が主である)

4. 長期の療養

必要(治癒しないため、永続的な診療が必要である)

5. 診断基準

あり(研究班作成の診断基準がある)

6. 重症度分類

modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸、出血、感染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

平成 26-28 年度「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」研究代表者 聖マリアンナ医科大学放射線医学講座 病院教授 三村秀文

平成 29-令和元年度「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」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

令和 2-4 年度「難治性血管腫・脈管奇形・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」研究代表者 医療法人城内会 理事長・病院長／福島県立医科大学 特任教授 秋田定伯

診断基準及び重症度分類についての承認を得る学会(五十音順、No は日本医学会分科会における分科会番号)

日本形成外科学会(No.63)

日本血管腫血管奇形学会

日本血栓止血学会(No.104)

日本消化器内視鏡学会(No.77)

日本小児科学会(No.18)

日本小児外科学会(No.65)

日本静脈学会

日本皮膚科学会(No.29)

## <診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

### (1) 青色ゴムまり様母斑症候群の診断基準

#### A. 症状

1. 皮膚病変: 0.1～5cm 程度の青色～黒色のゴム乳首様皮膚病変が 2 箇所以上。
2. 消化管病変: 消化管出血。
3. 出血症状: 中枢神経、眼窩、気道、口腔、咽喉頭、甲状腺、肺、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、尿路、生殖器、筋肉内など全身多臓器病変からの出血に伴う症状。
4. 占拠性症状: 中枢神経、眼窩、気道、口腔、咽喉頭、甲状腺、肺、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、尿路、生殖器、筋肉内など全身多臓器病変の存在に伴う病変による占拠性症状。

#### B. 検査所見

##### 1. 画像診断

超音波検査、造影 CT、MRI の STIR 像などにおいて、全身臓器に 2 箇所以上多発する静脈奇形の所見

##### 2. 鼻咽腔あるいは消化管内視鏡検査

鼻腔、口腔、咽喉頭腔、消化管(特に小腸)内の隆起性青色病変の存在

##### 3. 切除組織生検

静脈奇形(海綿状血管腫)

##### 4. 血液検査

鉄欠乏を伴う小球性貧血、localized intravascular coagulopathy (LIC)に伴う凝固系の異常(D-Dimer 値の上昇、フィブリノーゲン値や血小板数の低下)

#### 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

生検組織での TIE2/TEK の体細胞遺伝子変異

## <診断のカテゴリー>

Definite: A の 1 に加えて 2、3、4 のいずれかを満たし、B の 1 と 2 を満たし、C を除外したもの

Probable: A の 1 に加えて 2、3、4 のいずれかを満たし、B の 1 を満たし、C を除外したもの

Possible: A の 1 について多発病変は無いが、2、3、4 のいずれかを満たし、B の 1 を満たし、C を除外したものの

|             | Definite | Probable | Possible |
|-------------|----------|----------|----------|
| A. 症状       |          |          |          |
| 1. 身体所見     | ○        | ○        |          |
| 2. 病変の部位と範囲 | △        | △        | △        |
| 3. 出血症状     | △        | △        | △        |
| 4. 占拠性症状    | △        | △        | △        |
| B. 検査所見     |          |          |          |
| 1. 画像検査     | ○        | ○        | ○        |
| 2. 内視鏡検査    | ○        |          |          |
| 3. 切除組織生検   |          |          |          |
| 4. 血液検査     |          |          |          |
| C. 鑑別診断     | ○        | ○        | ○        |
| D. 遺伝学的検査   |          |          |          |

○=必須、△=いずれかを満たす

<重症度分類>

病変による疼痛あるいは各臓器における出血や占拠作用による症状が持続し、日常生活又は社会生活に支障がある者を対象とする。青色ゴムまり様母斑症候群は、病変が出現する臓器が症例によって多様であり、そのため症状も全く異なってくるため、統一した重症度分類は定められていない。

①か②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  
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:<br>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:<br>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:<br>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:<br>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:<br>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以下の出血に関する評価スケールを用いて、3以上

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。

<対象となる者の割合>

本疾患についての疾患レジストリーは無く正確な割合数値は不明。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<br>(「指定難病の検討について」の6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。<br>※ただし、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<br>(「指定難病の検討について」の7～9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。<br>※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<br>(「指定難病の検討について」の10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。<br>①対症療法や症状の進行を遅らせる場合を含めて治療方法が全くない。<br>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。<br>③一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、生後1年以内、継続的な治療が必要である。<br>ただし、根治のための治療方法がなく、継続的な治療が必要な疾病であっても、一般と同等の社会生活を送ることが可能である場合には、該当しないものとする。<br>※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<br>(「指定難病の検討について」の11～12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   | 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     |   |
|   | 『軽症者の多い疾病』ではない<br>(＜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(%)を自由記載欄に記載のこと)   | 該当     |   |
| 5 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない<br>(「指定難病の検討について」の13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。<br>※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。   | 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<br>(「指定難病の検討について」の14～15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。<br>②「一定の基準」とは、以下に該当するものとする。<br>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。<br>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ある、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(承認を得られている場合は、学会名をご記載ください)     | 疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。<br>主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。  | 該当     | 学会名：日本形成外科学会 承認日：2023年12月27日<br>学会名：日本小児外科学会 承認日：2023年12月14日<br>学会名：日本皮膚科学会 承認日：2023年12月21日 |

| 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) |
|---|--------------------------|--------|------------------|
| <b>診断基準の検討に当たっては、以下の事項に留意する</b>   |                          |        |                  |
| 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    |                  |

| 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)   |
|---|---|--------|--|
| <b>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</b>   |   |        |  |
| 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     |  |
| 5 重症度分類は関係学会においてすでに承認されている(承認を得られている場合は、学会名をご記載ください)                              | 疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。<br>主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。 | 該当     | 学会名：日本形成外科学会 承認日：2023年12月27日<br>学会名：日本小児外科学会 承認日：2023年12月14日<br>学会名：日本皮膚科学会 承認日：2023年12月21日 <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。 |

### ■ 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難病疾患か  |                          | 該当     |                              |
| 2 過去に本委員会で指定難病の要件を満たしていないと判断された疾病については、満たしていないとされた要件に対する新たな知見がある。(具体的な情報について、ご記載ください)                                |                          | 該当     |                              |
| 3 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   |                          | 非該当    |                              |
| 4 既に指定難病に指定されている疾病の難病疾患か   |                          | 該当     | 279 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)     |
| 5 指定難病には指定されていない疾病で難病疾患はあるか  |                          | 非該当    |                              |
| 6 本症および難病疾患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    |                              |
| 7 小児慢性特定疾病に指定されているか  |                          | 該当     |                              |
| 8 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    |                              |
| 9 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、検査名をご記載ください)  |                          | 非該当    |                              |
| 10 次のうち、どの疾患群に該当するか(神経・筋疾患、代謝疾患、染色体・遺伝子異常、免疫疾患、循環器疾患、消化器疾患、内分泌疾患、血液疾患、腎・泌尿器疾患、呼吸器疾患、皮膚・結合組織疾患、骨・関節疾患、聴覚・平衡機能疾患、視覚疾患) |                          | 該当     | 消化器疾患、呼吸器疾患、皮膚・結合組織疾患、骨・関節疾患 |

## 出血性線溶異常症

### ○ 概要

#### 1. 概要

遺伝性素因による出血性線溶異常症では、線維素溶解（線溶）制御因子であるプラスミノゲンアクチベーターインヒビター-1（PAI-1）、 $\alpha_2$ -プラスミンインヒビター（ $\alpha_2$ -PI、 $\alpha_2$ -アンチプラスミン： $\alpha_2$ -AP と同一）およびトロンボモジュリン（TM）／トロンビン活性化線溶阻害因子（TAFI）のいずれかの先天的機能不全、あるいはプラスミノゲンアクチベーター（PA）の先天的活性増強により出血傾向あるいは止血不全をきたす。侵襲あるいは月経時の少量の失血後の予期せぬ大出血が特徴であり、欠損因子によっては遷延する出血とともに筋肉・関節内出血や臓器出血なども認める。

なお、原因不明の出血症状を呈する線溶活性促進病態において、PAI-1 低値とともにその活性不全が疑われるにもかかわらず遺伝子異常が指摘されない病態もある。

#### 2. 原因

PAI-1、 $\alpha_2$ -PI、TM/TAFI のいずれかの単一遺伝子変異により線溶抑制活性不全が生じ、重篤な出血をきたす。いずれも常染色体潜性遺伝形式をとり、ホモ接合体では過度の線溶促進により止血血栓が早期に溶解されて出血をきたす。ヘテロ接合体では各因子の血中濃度は低下するが重篤な出血症状は認めない。

#### 3. 症状

PAI-1 欠損症では、月経時に超大量出血を認める。その他、流産、外科治療後の後出血や創傷治癒遅延などを認める。 $\alpha_2$ -PI 欠損症では、後出血のほか、歯肉出血から関節内出血、骨髄内出血と幅広い重症度を示す。TM 異常症では、繰り返す皮下・筋肉内血腫、卵巣出血や外科侵襲後の出血を認める。

いずれの病態でも線溶活性の促進による出血傾向を疑う一般凝血症検査所見として、理論上は血小板数・プロトロンビン時間（PT）・活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）・フィブリノゲンは基準値内であると考えられるが、出血病態の程度によりこれらの凝血症検査所見に異常を認めることもある。

#### 4. 治療法

治療法は確立されていない。出血時あるいは出血予防としてトラネキサム酸・新鮮凍結血漿を用い、TM 異常症ではトロンボモジュリンアルファ（保険適用外）が投与される。

#### 5. 予後

出血時にはトラネキサム酸による線溶抑制と新鮮凍結血漿投与、TM 異常症ではトロンボモジュリンアルファ（保健適用外）の投与などによる、出血のコントロール状況が予後を左右する。患者数が限られており長期予後は明らかとなっていない。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

100人未満

2. 発病の機構

不明（PAI-1、 $\alpha_2$ -PI、TM/TAFI いずれかの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（対症療法のみである）

4. 長期の療養

必要（反復性の出血が認められ根治しない）

5. 診断基準

あり（日本血栓止血学会標準化委員会 血栓溶解部会で作成、日本血栓止血学会理事会にて承認）

6. 重症度分類

あり（日本血栓止血学会にて承認済み、重症以上を対象とする）

○ 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（令和5～8年度）

「血液凝固異常症等に関する研究」研究班

研究代表者 金沢大学 教授 森下英理子

承認学会

日本血栓止血学会

代表者 名古屋大学 教授 松下正

## <診断基準>

Definite と Probable を対象とする。

### A. 症状

1. いったん止血した後に再出血（後出血）する。
2. 外傷、手術、抜歯、月経時に大量に出血する。
3. 反復性に出血する。

### B. 検査所見

1. a. 血漿 D ダイマーあるいはフィブリン分解産物（FDP）が施設基準値より高値  
もしくは、血漿プラスミン・プラスミンインヒビター複合体（PIC）が基準値より高値である。
- b. 血液凝固第 XIII 因子活性は通常時、基準域内である。
2. a. PAI-1 欠損症
  - ・血漿トータル PAI-1（tPA・PAI-1 複合体）が感度未満である。
  - ・血漿ユーグロブリン分画を用いたクロット溶解時間（ECLT）において、Ca<sup>2+</sup>非添加時の ECLT に対して、Ca<sup>2+</sup>添加時の ECLT の差分（変化率）は、-10%以上を示す。
- b.  $\alpha_2$ -PI 欠乏症
  - ・血漿  $\alpha_2$ -PI 活性（プラスミンインヒビター、アンチプラスミン）が基準値の下限未満である。
- c. TM/TAFI 異常症
  - ・血漿もしくは血清トロンボモジュリンが基準値の下限未満である。
  - ・血漿クロット溶解時間において carboxypeptidase inhibitor による短縮効果が消失する。

### C. 遺伝学的検査

PAI-1 遺伝子（*SERPINE1*）、 $\alpha_2$ -PI 遺伝子（*SERPINF2*）、TM 遺伝子（*THBD*）、TAFI 遺伝子（*CPB2*）のいずれかの遺伝子に病原性変異が同定されること

### D. その他

遺伝性を示唆する所見

1. 若年性（40 歳以下）発症
2. 発端者と同様の症状を示す患者が家系内に 1 名以上存在

### E. 鑑別診断

1. 血小板機能不全による出血<sup>\*1</sup>
2. 凝固因子欠乏による出血<sup>\*2</sup>
3. 続発性線溶促進 [播種性血管内凝固（外傷、悪性腫瘍などによる）、AL アミロイドーシス、大動脈瘤、急性前骨髄球性白血病など]

<sup>\*1</sup> 可能な範囲で望ましい評価：出血時間、血小板凝集能検査

<sup>\*2</sup> 可能な範囲で望ましい評価：凝固因子（第 II 因子、第 V 因子、第 VII 因子、第 VIII 因子、第 IX 因

子、第 X 因子、第 XI 因子)、 von Willebrand 因子 (VWF) 抗原・活性

#### F. 診断のカテゴリー

- ・ Definite: A の 1 項目以上、かつ B 1 を全て満たし、E の鑑別すべき疾患を除外し、かつ C を満たす
- ・ Probable: A の 1 項目以上、かつ B 1 を全て、かつ B 2 のいずれかを満たし、E の鑑別すべき疾患を除外し、かつ D を全て満たす
- ・ Possible: A の 1 項目以上、かつ B 1 を全て、かつ B 2 のいずれかを満たし、E の鑑別すべき疾患を除外する。

#### G. 参考事項

線溶制御因子のなかで、PAI-1 は正常血漿濃度での基準下限値設定がない。したがって PAI-1 低値が PAI-1 欠損症と混同されている。PAI-1 の線溶抑制活性の検出には ECLT においてカルシウムイオン添加の有無における比較が鋭敏である。また現時点で報告はない TAFI 欠損症に関しては、臨床検査にて血漿 TAFI 抗原量・活性値の測定はできないが、血漿クロット溶解時間において carboxypeptidase inhibitor 添加の有無で比較することにより TM/TAFI 系不全の有無が検出できる。

#### <重症度分類>

過去 1 年間に重症出血の a. ~d. 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

- a. 致命的な出血
- b. 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)
- c. ヘモグロビン値 8 g/dL 以下の貧血あるいは 2 g/dL 以上の急速なヘモグロビン値低下をもたらす出血
- d. 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

#### <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<br>発病の機構が明らかでない<br>(「指定難病の検討について」の6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。<br>※ただし、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<br>他の施策体系が樹立されていない<br>(「指定難病の検討について」の7～9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。<br>※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<br>治療方法が確立していない<br>(「指定難病の検討について」の10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。<br>①対症療法や症状の進行を遅らせる場合を含めて治療方法が全くない。<br>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。<br>③一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、生涯にわたり、継続的な治療が必要である。<br>ただし、根治のための治療方法がなく、継続的な治療が必要な疾病であっても、一般と同等の社会生活を送ることが可能である場合には、該当しないものとする。<br>※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<br>長期の療養を必要とする<br>(「指定難病の検討について」の11～12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      |                                 |
|  | 『軽症者の多い疾病』ではない<br>(＜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(%)を自由記載欄に記載のこと)   | 該当      |                                 |
| 5<br>患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない<br>(「指定難病の検討について」の13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。<br>※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。   | 該当      |                                 |
| 6<br>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<br>(「指定難病の検討について」の14～15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。<br>②「一定の基準」とは、以下に該当するものとする。<br>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。<br>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<br>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<br>(承認を得られている場合は、学会名をご記載ください) | 疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。<br>主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。  | 該当      | 学会名：日本血栓止血学会<br>承認日：2023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。                                      | 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              |  |
| 5 重症度分類は関係学会においてすでに承認されている<br>(承認を得られている場合は、学会名をご記載ください)                          | 疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。<br>主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。 | 該当               | 学会名：日本血栓止血学会<br>承認日：指定難病288自己免疫性後天性凝固因子欠乏症における重症度分類として承認 |

■ 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 過去に本委員会で指定難病の要件を満たしていないと判断された疾病については、満たしていないとされた要件に対する新たな知見がある。<br>(具体的な情報について、ご記載ください)                            | 非該当     |                               |
| 3 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   | 非該当     |                               |
| 4 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     |                               |
| 5 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     |                               |
| 6 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     |                               |
| 7 小児慢性特定疾病に指定されているか  | 非該当     |                               |
| 8 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計   | 該当      | PAI-1欠損症 2名<br>TM異常症 1名       |
| 9 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<br>(もしあれば、検査名をご記載下さい)   | 該当      | ユークロプリンクロット溶解時間<br>血漿クロット溶解時間 |
| 10 次のうち、どの疾患群に該当するか(神経・筋疾患、代謝疾患、染色体・遺伝子異常、免疫疾患、循環器疾患、消化器疾患、内分泌疾患、血液疾患、腎・泌尿器疾患、呼吸器疾患、皮膚・結合組織疾患、骨・関節疾患、聴覚・平衡機能疾患、視覚疾患) | 該当      | 血液疾患                          |

## 慢性活動性 EB ウイルス病 (CAEBV)

### ○ 概要

#### 1. 概要

遷延または再発する伝染性単核症 (infectious mononucleosis: IM) 様症状を呈し、末梢血及び病変部に高レベルの EBV DNA が検出される疾患である。EBV 感染 T 細胞または NK 細胞がクローン性に増殖し高サイトカイン血症を呈する。症状と障害臓器は多彩で予後不良である。皮膚症状を主徴とする EBV 関連種痘様水疱症 (hydroa vacciniforme: HV) と蚊刺過敏症 (hypersensitivity to mosquito bites: HMB) は、種痘様水疱症リンパ増殖異常症 (hydroa vacciniforme lymphoproliferative disorder: HV-LPD) や重症蚊刺アレルギー (severe mosquito bite allergy: SMBA) として、慢性活動性 EB ウイルス病 (chronic active Epstein-Barr virus disease: CAEBV) へ移行する病態と考えられる。CAEBV は HV-LPD (ICD-10 C848)、SMBA (ICD 未記載) とともに WHO 造血器腫瘍分類 (2017 年) に記載され、ICD-11 では CAEBV 重症型として Systemic Epstein-Barr Virus-positive T-cell lymphoma of childhood が記載されている。

#### 2. 原因

Epstein-Barr ウイルス (EBV) の初感染は不顕性に経過するものがほとんどだが、一部には IM を発症し、まれに CAEBV へ進展する。初感染時期は明確でないことも多い。日本をはじめ東アジアに患者が集中し、日本では年間 20~30 例 (後述) の発症が報告されている。10 歳までが大半だが、成人発症例が注目され、全患者数は 1000 人未満と推定される。全国調査では、小児は男性に多く、高齢者は女性に多い傾向がある。以前は慢性活動性 EBV “感染症” と呼ばれていたが、本態は EBV によるリンパ増殖性疾患として慢性活動性 EBV “病” と認識されるようになった。その発症機序は不明である。

#### 3. 症状

持続する発熱、肝機能障害、リンパ節腫脹、肝脾腫、発疹など IM 様の症状を呈す。間質性肺炎、間質性腎炎、ぶどう膜炎、冠動脈瘤など IM には通常みられない病変もしばしば認める。長期に持続する炎症のため、患者の生活の質は著しく低下する。EBV 関連抗体価の異常高値・反応 (VCA, EA 陽性) と末梢血 (全血 10,000 IU/ml) 及び病変組織の EBV ゲノム量増加を認める。主な EBV 感染細胞が CD3 陽性細胞の場合は T 細胞型、CD3<sup>-</sup>かつ CD16<sup>+</sup> または CD56<sup>+</sup> 細胞の場合は NK 細胞型と呼ぶ。T 細胞型は、急激に進行する重症型に注意する。NK 細胞型は、蚊刺過敏症、皮膚症状、顆粒リンパ球増加症、IgE 高値などを特徴とする。B 細胞が主たる感染細胞の場合は宿主に原発性免疫不全症候群が診断されることがある。

#### 4. 治療法

抗ウイルス薬 (アシクロビル、ガンシクロビル)、免疫調節・抑制療法 (γ-グロブリン大量療法、ステロイド、シクロスポリン A、JAK 阻害剤)、化学療法 (エトポシド、CHOP 療法など) が試みられてきたが効果は十分でない。根治療法は造血細胞移植だが、全ての患者に施行できるものではなく、時期と適応に検討を要する。

#### 5. 予後

軽快と増悪を繰り返しながら進行する例が多い。経過中に急性増悪して血球貪食性リンパ組織球症を呈したり、リンパ腫に進展して予後不良となるものがある。

## ○ 要件の判定に必要な事項

### 1. 患者数

日本の年間発症数は、20–30人、患者数は1000人未満と考えられる。根拠は以下のとおりである。2010年度厚生労働省CAEBV研究班の報告(全国調査)による年間発症数は23.8人であった。日本血液学会血液疾患症例登録事業による診断基準に基づいたCAEBV登録は2019年から開始され、同年32人、2020年23人、2121年17人で年間登録数は平均24人だった。以上より、年間発症数は20~30人と推測される。患者の3年生存率は、AMED研究班が遂行し2020年に発表した全国調査によると、58%だった(Blood Adv; 4(13):2918–2926. June 29, 2020. doi: 10.1182/bloodadvances.2020001451)。以上より、全国の患者数は1000人未満と考えられ、約半数は成人である。

### 2. 発病の機構

EBV初感染後に感染リンパ球が増殖し、慢性の経過で様々な臓器障害を呈することが発症につながると推測される。しかし、世界中の成人ほぼすべてに感染しているEBVがなぜごくわずかな集団にCAEBVを発症するのかは不明である。EBV感染細胞に対する不完全な免疫応答に宿主の素因が関与すると想定されているが、ウイルス側の要因の関与も否定されてはいない。

### 3. 効果的な治療方法

感染EBV量と増殖リンパ球を同時に制御する抗ウイルス薬、免疫調節・抑制療法、生物学的製剤は存在せず、一時的に症状を緩和する報告は散見されるが効果は十分でない。全国調査では、薬物療法のみで治療された患者の3年生存率からも、唯一の根治療法は造血細胞移植とされるが、その時期と適応には将来、十分な検討が必要である。

### 4. 長期の療養

繰り返す炎症症状(疾患活動性)の制御のため、ステロイドやγ-グロブリン大量療法などの免疫調節・抑制療法が必要となる。造血細胞移植の成績は向上してきたが、方法は標準化されておらず、十分な検討が必要である。

### 5. 診断基準

(日本血液学会、日本小児血液・がん学会、日本皮膚科学会のパブコメ/理事会・診療委員会審査実施済み)

DefiniteとProbableを対象とする。

- |                   |                                     |
|-------------------|-------------------------------------|
| A. 症状・診療所見        | 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)     |
| B. 検査所見/C. 遺伝学的検査 | 2) 末梢血または病変組織におけるEBウイルス(EBV)ゲノム量の増加 |
|                   | 3) T細胞あるいはNK細胞にEBV感染を認める            |
| D. その他            | 4) 既知の疾患とは異なること                     |

以上の4項目を満たすものをDefinite CAEBV(Kawada et al, Int J Hematol 2023 Sep 20)とする。

下記参考事項にあるHV-LPDとSMBA(Hirai et al, J Dermatol 2023 Jul 50)をProbable CAEBVとする。

### 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(種痘様水疱症リンパ増殖異常症・重症蚊刺アレルギー)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EBウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症、種痘様水疱症リンパ増殖異常症で皮膚症状のみのものはDefinite CAEBVに含めない。臓器病変・合併症を伴う種痘様水疱症リンパ増殖異常症・重症蚊刺アレルギーは、Probable CAEBVに含める。経過中しばしばEBV関連血球貪食性リンパ組織球症、T細胞・NK細胞リンパ腫・白血病などの発症をみるが、この場合は、基礎疾患としてCAEBVの診断は変更されない。

2) リアルタイムPCR法を用いて全血のEBV DNAを定量した場合、一般に10,000 IU/mL (4.0 Log IU/mL)以上(従来

法  $\geq 10^{2.5}$  コピー/ $\mu$ gDNA)が1つの目安となる。組織診断には *in situ* hybridization 法等による EBV 検出を用いる。

3) EBV 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EBVDNA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(Hodgkin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実施が望まれる。

a) EBV 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) クローナリティの検索 ①EBVterminal 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

## 6. 重症度分類

軽症: CAEBVと診断後、直近の3か月以上、薬物療法\*1なしで疾患活動性の兆候\*2がない。

中等症: 薬物療法\*1の継続により直近の3か月間、疾患活動性の兆候\*2がない。

重症: 薬物療法\*1の継続の有無に関わらず直近の3か月間、疾患活動性の兆候\*2を有する。

\*1 薬物療法: ステロイド、免疫抑制剤、抗がん剤、ガンマグロブリン製剤など

\*2 疾患活動性の兆候 (慢性活動性EBV病とその類縁疾患の診療ガイドライン 2023)

1. 持続する発熱( $37.5^{\circ}\text{C}$ 以上)

2. 肝機能障害(ALTが施設基準値の2倍以上を2回連続して示す)

3. 進行する皮膚病変(病理学的検査で診断されたもの)、血管炎(病理学的検査で診断されたもの)、ぶどう膜炎(眼科医による診断)などの炎症症状が持続する状態を有する

疾患活動性は造血幹細胞移植の予後不良因子である (*Am J Hematol* 2022; 97; 780-90)。

治療に関するコメント: CAEBVの根治療法は造血幹細胞移植だが(診療ガイドライン 1C)、軽症例は移植体制を整え慎重な経過観察も選択肢としてあり得る(長期無治療生存例)。中等症、重症は薬物治療後、造血幹細胞移植を行う。

## ○ 情報提供元

「慢性活動性EBV病の疾患レジストリ情報に基づく病型別根治療法の確立研究班」

研究代表者 国立大学法人九州大学 教授 大賀正一

金沢大学医薬保健研究域医学系 教授 和田泰三

承認学会名: 日本血液学会、日本小児血液・がん学会

\*参考事項: 病型移行のある2疾患(Probable CAEBV)の診断基準と重症度分類

## 種痘様水疱症リンパ増殖異常症(HV-LPD)

### <診断基準>

#### I. 古典型種痘様水疱症 (classic hydroa vacciniforme: cHV)

- (1) 顔面、耳介、手背などの日光露出部にヘルペス様小水疱・丘疹・痂皮を認める
- (2) 皮疹部に EBV 感染細胞あるいは EBV 関連遺伝子産物が証明できる
- (3) 皮疹部または末梢血に EBV 感染 T 細胞の増加を認める
- (4) 血液中 EBV DNA 量が有意に上昇
- (5) 他の皮膚疾患や慢性活動性 EBV 病(CAEBV)および重症蚊刺アレルギー(SMBA)を除外できる

Definite: 上記(1) ~ (5) をすべて満たすこと

Probable: 上記(1) を満たし、上記(2)、(3) のいずれかまたは両方が証明されること

Possible: 上記(1) を満たし、上記(4)が証明されること

#### II. 全身型種痘様水疱症(systemic hydroa vacciniforme: sHV)

上記(1)-(4)の項目に加えて

- (6) 顔面・口唇腫脹と一過性の発熱、肝障害、リンパ節腫大を伴う
- (7) 他の皮膚疾患や EBV 関連リンパ腫/白血病を除外できる

Definite: 上記(1) ~ (4)、(6)、(7)をすべて満たすこと

Probable: 上記(1) と (6) を満たし、かつ上記(2) と (3)\* のいずれかまたは両方が証明されること

Possible: 上記(1) と (6) を満たし、上記(4) が証明されること

(\*:ただし、全身型種痘様水疱症には NK 細胞優位型も可とする)

### 補足条項

種痘様水疱症リンパ増殖異常症(HV-LPD)には、皮膚以外の臓器障害を欠き予後良好な「古典型種痘様水疱症」と激しい皮膚症状と全身症状や他臓器障害を示す「全身型種痘様水疱症」の両病型が含まれる。治療および予後の観点から、両病型を鑑別する必要がある。なお、古典型で始まり、全身型へ移行する例が約 10%存在する。

I-1) ヘルペス様皮疹の他に、結膜充血、口唇・歯肉のアフタ性口内炎を伴うことがある。

I-2) 皮膚生検を用いた EBER 陽性細胞検出が標準的だが、生検が難しいときには水疱天蓋や痂皮を用いて RT-PCR 法で EBER 検出が可能(研究室レベル)。

I-3) 古典型種痘様水疱症は通常、小児期に発症し、EBV 感染  $\gamma$   $\delta$  T 細胞の増加(リンパ球の $>5\%$ )を認める。全身型種痘様水疱症は、小児例のほか成人例・高齢発症例があり、EBV 感染  $\alpha$   $\beta$  T 細胞優位型と  $\gamma$   $\delta$  T 細胞優位型がある。EBV の T 細胞分画への感染を証明するには、末梢血を用いた Flow-FISH もしくは磁気ビーズ/定量 PCR 法が実施されている(研究室レベル)。

I-4) リアルタイム PCR 法を用いて全血の EBV DNA を定量した場合、一般に 10,000 IU/mL(4.0 Log IU/ml) 以上が 1 つの目安となる。

I-5) 鑑別疾患は、単純ヘルペスウイルス感染症、水痘・带状疱疹ウイルス感染症、Kaposi 水痘様発疹症、ポルフィリン症、多形日光疹、伝染性膿加疹、ざ瘡、リンパ腫様丘疹症など。

HV-LPD が CAEBV に合併する場合や、持続する発熱や臓器障害を認める場合には CAEBV として取り扱う。

II-6) 顔面・眼瞼・口唇腫脹は、節外性 NK/T 細胞リンパ腫-鼻型やアグレッシブ NK 細胞白血病にも見られるが、通常、ヘルペス様小水疱を欠く。

II-7) HV-LPD と SMBA はしばしば併発する。両病型は「皮膚型」CAEBV という疾患スペクトラムで包括されることがあるが、前述の「CAEBV」とは同一ではない。HV-LPD と SMBA 合併例の長期的予後は不良で、重症型として CAEBV に準じた治療介入が必要である。経過中に、全身型種痘様水疱症患者が CAEBV の全身症状や重症度分類は EBV 関連血球貪食性リンパ組織球症(EBV-HLH)を合併することや、節外性 NK/T 細胞リンパ腫-鼻型やアグレッシブ NK 細胞白血病に進行することがある。

### <重症度分類>

(軽度) 皮膚粘膜病変出現時以外は全身症状\*および臓器障害なく経過

中等度 特徴的皮膚粘膜病変に加え、顔面/眼瞼/口唇浮腫を伴う

全身症状\*\*を一過性に伴う

重症 SMBA を合併、EBV-HLH、EBV 関連 T/NK 細胞リンパ腫/白血病を合併、CAEBV definite

\*\*全身症状には、37.5°Cを超える発熱、肝障害、リンパ節腫脹で、特異的臓器障害を除く

### 重症蚊刺アレルギー(severe mosquito bite allergy: SMBA)

#### <診断基準>

(1) 蚊などの虫刺部やワクチン接種部位に、発熱と共に皮膚発赤、腫脹、潰瘍が生じ、瘢痕を残して治癒するが、蚊刺等の誘因がなければ無症状に経過する

(2) 皮疹部に EBV 感染細胞あるいは EBV 関連遺伝子産物が証明できる

(3) 血液中 EBV DNA 量が有意に上昇

(4) 末梢血中に大顆粒リンパ球または NK 細胞の増加を認める

(5) 既知のアレルギー機序や基礎疾患に伴う皮膚反応を除外できる

Definite: 上記(1) ~ (5) をすべて満たすこと

Probable: 上記(1) を満たし、上記(2)、(4) のいずれかまたは両方が証明されること

Possible: 上記(1) を満たし、上記(3)が証明されること

#### 補足条項

1) 誘因は蚊刺が多いが、他の虫刺(ブユなど)で発症することがある。虫刺だけでなく、ワクチン接種を契機に発症することがある。全身症状として、一過性の発熱、リンパ節腫大や肝機能障害が見られることがある。過去の SMBA のエピソードを示す瘢痕形成が見られることがある。

2) 皮膚生検を用いた EBER 陽性細胞検出が標準的だが、生検が難しいときには痂皮や病変部皮膚組織を用いた RT-PCR 法による EBER 検出が代用できる(研究室レベル)。 3)

リアルタイム PCR 法を用いて全血の EBV DNA を定量した場合、一般に 10,000 IU/mL(4.0 Log IU/ml)以上が 1 つの目安となる。 4)

末梢血フローサイトメトリー検査では、SMBA 患者の NK 細胞分画は、通常、リンパ球数の 30%以上に増加している。NK 細胞分画における EBV 感染細胞を検出するには、末梢血を用いた Flow-FISH もしくは磁気ビーズ/定量 PCR 法が実施されている(研究室レベル)。EBV 感染 T 細胞優位の SMBA 症例の報告もある。

5) 除外すべき主な疾患: 水疱・発赤・腫脹を伴う虫刺、虫刺アレルギーによる発疹、Behçet 病、Sweet 病や壊疽性膿皮症などの好中球性皮膚症に伴う針反応(pathergy)としての皮膚病変。

SMBA が慢性活動性 EB ウイルス病(CAEBV)の部分症状として合併する場合や、蚊刺等と無関係に持続する発熱や臓器障害を認める場合には CAEBV として取り扱う。

SMBA は、全身症状とともに種痘様水疱症リンパ増殖異常症(HV-LPD)、特に全身型種痘様水疱症をしばしば合併するので、「皮膚型」CAEBV という疾患概念に包含されるが、皮膚型 CAEBV は、前述の「CAEBV」とは同一ではない。SMBA と HV-LPD 合併例の長期的予後は不良で、重症型として CAEBV に準じた治療介入を必要とする。

経過中に、SMBA 患者が CAEBV の全身症状や EBV 関連血球貪食性リンパ組織球症(EBV-HLH)を合併することや、節外性 NK/T 細胞リンパ腫-鼻型やアグレッシブ NK 細胞白血病に進行することがある。

### <重症度分類>

(軽度) SMBA 確定診断例で、症状が軽快し、皮膚外臓器病変が 1 年以上ない状態

中等度 一過性全身症状\*を伴う SMBA を繰り返すが、持続的皮膚外臓器病変なし

重症 HV-LPD を合併、EBV-HLH、EBV 関連 T/NK 細胞リンパ腫/白血病を合併、CAEBV definite

\*全身症状には、37.5°Cを超える発熱、肝障害、リンパ節腫脹で、特異的臓器障害を除く

#### <対象となる者の割合>

上記<重症度分類>を用いた場合、対象となる小児は 70%以上が、成人は全例が中等症、重症患者と考えられる。

#### ※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<br>発病の機構が明らかでない<br>(「指定難病の検討について」の6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発病が明確であり、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。<br>※ただし、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     | 世界中の成人ほぼすべてに感染しているEBVがなぜごくわずかな集団にCAEBVを発症するのは不明である。 |
|  | 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     |   |
| 2<br>他の施策体系が樹立されていない<br>(「指定難病の検討について」の7～9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。<br>※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、その患者の一生運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<br>治療方法が確立していない<br>(「指定難病の検討について」の10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。<br>①対症療法や症状の進行を遅らせる場合を含めて治療方法が全くない。<br>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。<br>③一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、生涯にわたり、継続的な治療が必要である。<br>ただし、根治のための治療方法がなく、継続的な治療が必要な疾病であっても、一般と同等の社会生活を送ることが可能である場合には、該当しないものとする。<br>※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<br>長期の療養を必要とする<br>(「指定難病の検討について」の11～12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     |   |
|  | 『軽症者の多い疾病』ではない<br>(＜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(%)を自由記載欄に記載のこと)   | 該当     |   |
| 5<br>患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない<br>(「指定難病の検討について」の13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。<br>※指定難病検討委員会が議論を行う時点で入手可能な最近の情報に基づいて計算する。   | 該当     |   |
| 6<br>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<br>(「指定難病の検討について」の14～15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。<br>②「一定の基準」とは、以下に該当するものとする。<br>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、専門家で一定の合意が得られているもの。<br>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となるもので、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<br>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(承認を得られている場合は、学会名をご記載ください)     | 疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。<br>主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。  | 該当     | 学会名: 日本血液学会、日本小児血液・がん学会<br>承認日: 2023年12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                        | 診断基準の中に不整合、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。 | 該当      |   |
|                            | 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。   | 非該当     |   |
| 5                          | 重症度分類は関係学会においてすでに承認されている(承認を得られている場合は、学会名をご記載ください)                              | 該当      | 学会名: 日本血液学会、日本小児血液・がん学会<br>承認日: 2023年12月25日 |

### ■ 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<br>これまでに指定難病検討委員会が検討された疾病又は類縁疾病か  | 該当      |   |
| 2<br>過去に本委員会が指定難病の要件を満たしていないと判断された疾病については、満たしていないとされた要件に対する新たな知見がある。(具体的な情報について、ご記載ください)                                | 該当      | AMED難病性疾患実用化研究事業のCAEBV研究班で行った全国調査による後方視的解析から、CAEBVには自然治癒は無く、造血幹細胞移植(移植)を施行しなかった症例は全例致死経過をとる事、移植を行っても3年全生存率は約70%であることが明らかになった。結果は2020年に論文発表した(Blood Adv. 2020 Jul 14;4(13):2918-2926)。このことから指定難病の条件である「治療方法が確立していない」に該当することが明らかになった。 |
| 3<br>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  | 該当      | ICD10に記載なし。ICD11では重症型として Systemic Epstein-Barr Virus-positive T-cell lymphoma of childhood コード2A90.4 が記載済   |
| 4<br>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     |   |
| 5<br>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      | EBウイルス関連血球貪食性リンパ腫(組織球症、種痘様水疱症リンパ腫)増殖異常症、重症絞扼アレルギーが、指定難病ではない類縁疾患である。   |
| 6<br>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      |   |
| 7<br>小児慢性特定疾病に指定されているか  | 該当      |   |
| 8<br>患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計   | 該当      | 本邦での年間発症数は20～30人で(日本血液学会血液疾患症例登録事業)、全国調査では3年生存率が58%(Blood Adv. 2020 Jul 14;4(13):2918-2926)とすると、患者数は100人未満と推定される。上記全国調査では約半数が成人であったことから、成人患者数の推計は50人未満である。  |
| 9<br>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、検査名をご記載ください)  | 該当      | EBウイルス感染細胞同定検査  |
| 10<br>次のうち、どの疾患群に該当するか(神経・筋疾患、代謝疾患、染色体・遺伝子異常、免疫疾患、循環器疾患、消化器疾患、内分泌疾患、血液疾患、腎・泌尿器疾患、呼吸器疾患、皮膚・結合組織疾患、骨・関節疾患、聴覚・平衡機能疾患、視覚疾患) | 該当      | 血液疾患に該当するが、全身の炎症を生じるため多彩な臨床像を認めることが特徴である。免疫疾患、循環器疾患、消化器疾患、呼吸器疾患、皮膚・結合組織疾患の側面も持つ。領域横断的な疾患である。  |

# サラセミア

## ○ 概要

### 1. 概要

ヒトヘモグロビンは $\alpha$ グロビン鎖と $\beta$ グロビン鎖、それぞれ2つずつ、4つのサブユニットから構成される。グロビン遺伝子(*HBA1*、*HBA2* または *HBB*)における病原性変異によって、 $\alpha$ 鎖と $\beta$ 鎖の量的不均衡が生じた結果、赤血球寿命の短縮を来す疾患をサラセミア(thalassemia)といい、常染色体顕性(優性)遺伝性疾患である。保因者、軽症例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、中南米などで頻度が高い。

### 2. 原因

合成抑制をきたさない正常な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。 $\beta$ ヘモグロビン鎖は四量体を取りうるが、 $\alpha$ 鎖は四量体を構成することができないため、 $\alpha$ 鎖が余剰となる $\beta$ サラセミアのほうがより重症となる。

### 3. 症状

重症例は胎児水腫、中等症以上では、新生児期の早発・遷延性黄疸、慢性貧血、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。 $\beta$ 鎖グロビン遺伝子(*HBB*)の両アレル変異を有するサラセミアは溶血が顕著で脾摘術、最重症型には造血細胞移植が行われる。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  $\beta$  thalassemiaと呼ばれ溶血が強く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おこすため、成人へ移行期医療が課題となる疾患群である。

### 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が、上述のように脾摘術が必要な場合がある。頻回の赤血球輸血を要する例、無効造血が著明な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を考慮する。

### 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。適切な赤血球輸血、除鉄療法を実施してもQOL低下は著しい。無効造血に起因するヘモクロマトーシスに対して、本邦では経口鉄キレート剤の使用が保険診療上認められていないため、HLA適合ドナーからの造血細胞移植を考慮する必要がある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 20,000 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
6. 重症度分類  
あり

○ 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 東京大学 教授 黒川峰夫

日本小児血液・がん学会  
理事長 九州大学 教授 大賀正一

難治性疾患政策研究事業「遺伝性骨髄不全症の登録システムの構築と診断基準・重症度分類・診断ガイドラインの確立に関する研究」  
研究代表者 弘前大学 教授 伊藤悦朗

### <診断基準>

Definite と Probable を対象とする。

#### A. 症状

1. 新生児黄疸の遷延、増強
2. 慢性溶血性貧血
3. 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. 溶血性貧血の診断基準([http://zoketsushogaihan.umin.jp/file/2022/Autoimmune\\_hemolytic\\_anemia.pdf](http://zoketsushogaihan.umin.jp/file/2022/Autoimmune_hemolytic_anemia.pdf)) を満たす。
3. 直接抗グロブリン試験陰性
4. ヘモグロビン F の増加

(注 1)  $\alpha$  サラセミアでは、末梢血スミアのブリリアントクレシルブルー染色で赤血球内にヘモグロビン H ( $\beta 4$  量体) 封入体を認める場合がある

(注 2)  $\beta$  サラセミアではヘモグロビン F および  $A_2$  の増加を認める

#### C. 遺伝学的検査

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

#### D. 鑑別診断

赤血球膜異常症、不安定ヘモグロビン症、赤血球酵素異常症、先天性赤血球形成異常性貧血(CDA)、鉄欠乏性貧血、鉄芽球性貧血

### <診断のカテゴリー>

Definite: A のうち 1 項目 + B のすべておよび C を満たし、D の鑑別すべき疾患を除外したもの

Probable: B の 1、3、4 の 3 項目を満たし、D の鑑別すべき疾患を除外し、C を満たすもの

Possible: B のうち 1、3 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>

以下の条件でいずれかを満たす症例を重症とする。

- ・ 治療で継続的に輸血など補充療法、もしくは除鉄剤の投与が必要な場合
- ・ 血中ヘモグロビン値 8 g/dL 以下の慢性溶血所見が持続する場合

### <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 10%未満である。

※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<br>発病の機構が明らかでない<br>(「指定難病の検討について」の6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。<br>※ただし、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<br>他の施策体系が樹立されていない<br>(「指定難病の検討について」の7~9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。<br>※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<br>治療方法が確立していない<br>(「指定難病の検討について」の10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。<br>①対症療法や症状の進行を遅らせる場合を含めて治療方法が全くない。<br>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。<br>③一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、生涯にわたり、継続的な治療が必要である。<br>ただし、根治のための治療方法がなく、継続的な治療が必要な疾病であっても、一般と同等の社会生活を送ることが可能である場合には、該当しないものとする。<br>※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<br>長期の療養を必要とする<br>(「指定難病の検討について」の11~12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      |                                    |
|  | 『軽症者の多い疾病』ではない<br>(<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(%)を自由記載欄に記載のこと)   | 該当      |                                    |
| 5<br>患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない<br>(「指定難病の検討について」の13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。<br>※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。   | 該当      |                                    |
| 6<br>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<br>(「指定難病の検討について」の14~15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。<br>②「一定の基準」とは、以下に該当するものとする。<br>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。<br>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<br>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<br>(承認を得られている場合は、学会名をご記載ください) | 疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。<br>主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。  | 該当      | 学会名: 日本小児血液がん学会<br>承認日: 2021年5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。  | 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               |                                    |
| 5 重症度分類は関係学会においてすでに承認されている<br>(承認を得られている場合は、学会名をご記載ください)                          | 疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。<br>主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。 | 該当               | 学会名: 日本小児血液がん学会<br>承認日: 2023年3月24日 |

■ 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 過去に本委員会で指定難病の要件を満たしていないと判断された疾病については、満たしていないとされた要件に対する新たな知見がある。<br>(具体的な情報について、ご記載ください)                            | 該当      | 重症度分類が日本小児血液がん学会で承認され、対象者の割合が10%未満と明確になった。 |
| 3 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   | 該当      | サラセミア ICD10: D569                          |
| 4 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か   | 該当      |  |
| 5 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      |  |
| 6 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      | 日本PNH研究会 溶血性貧血部会 特発性造血障害研究班                |
| 7 小児慢性特定疾病に指定されているか  | 該当      |  |
| 8 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   |
| 9 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<br>(もしあれば、検査名をご記載下さい)  |         | ヘモグロビン分画測定、グロビン遺伝子検査                       |
| 10 次のうち、どの疾患群に該当するか(神経・筋疾患、代謝疾患、染色体・遺伝子異常、免疫疾患、循環器疾患、消化器疾患、内分泌疾患、血液疾患、腎・泌尿器疾患、呼吸器疾患、皮膚・結合組織疾患、骨・関節疾患、聴覚・平衡機能疾患、視覚疾患) |         | 血液疾患                                       |

## 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、 $\alpha$ または $\beta$ グロビン遺伝子の構造変異によって発症する常染色体顕性(優性)遺伝性疾患である。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

$\alpha$ または $\beta$ 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

ヘモクロマトーシス発症例では、心機能低下により、生命予後が不良となる。

### ○ 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(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

#### 6. 重症度分類

あり

○ 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 東京大学 教授 黒川峰夫

日本小児血液・がん学会

理事長 九州大学 教授 大賀正一

難治性疾患政策研究事業 「遺伝性骨髄不全症の登録システムの構築と診断基準・重症度分類・診断ガイドラインの確立に関する研究」

研究代表者 弘前大学 教授 伊藤悦朗

### <診断基準>

Definite と Probable を対象とする。

#### A. 症状

1. 新生児黄疸の遷延、増強
2. 慢性溶血性貧血
3. 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. 溶血性貧血の診断基準 ([http://zoketsushogaihan.umin.jp/file/2022/Autoimmune\\_hemolytic\\_anemia.pdf](http://zoketsushogaihan.umin.jp/file/2022/Autoimmune_hemolytic_anemia.pdf)) を満たす。
2. 直接抗グロブリン試験が陰性で、PNH血球を検出しない。
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

#### C 遺伝学的検査

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

#### D. 鑑別診断

赤血球膜異常症、サラセミア、赤血球酵素異常症、先天性赤血球形成異常性貧血 (CDA)

### <診断のカテゴリー>

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

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

Possible: A の 3 + B の 1、2 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>

以下の条件でいずれかを満たす症例を重症とする。

- ・ 治療で継続的に輸血など補充療法、もしくは除鉄剤の投与が必要な場合
- ・ 血中ヘモグロビン値 8 g/ dL 以下の慢性溶血所見が持続する場合

### <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 10%未満である。

※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<br>(「指定難病の検討について」の6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。<br>※ただし、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<br>(「指定難病の検討について」の7～9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。<br>※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<br>(「指定難病の検討について」の10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。<br>①対症療法や症状の進行を遅らせる場合を含めて治療方法が全くない。<br>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。<br>③一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、生涯にわたり、継続的な治療が必要である。<br>ただし、根治のための治療方法がなく、継続的な治療が必要な疾病であっても、一般と同等の社会生活を送ることが可能である場合には、該当しないものとする。<br>※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<br>(「指定難病の検討について」の11～12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      |                                    |
|   | 『軽症者の多い疾病』ではない<br>(＜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(%)を自由記載欄に記載のこと)   | 該当      |                                    |
| 5 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない<br>(「指定難病の検討について」の13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。<br>※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。   | 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<br>(「指定難病の検討について」の14～15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。<br>②「一定の基準」とは、以下に該当するものとする。<br>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。<br>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<br>(承認を得られている場合は、学会名をご記載ください) | 疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。<br>主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。  | 該当      | 学会名: 日本小児血液がん学会<br>承認日: 2021年5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。  | 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               |                                    |
| 5 重症度分類は関係学会においてすでに承認されている<br>(承認を得られている場合は、学会名をご記載ください)                          | 疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。<br>主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。 | 該当               | 学会名: 日本小児血液がん学会<br>承認日: 2023年3月24日 |

### ■ 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 過去に本委員会で指定難病の要件を満たしていないと判断された疾病については、満たしていないとされた要件に対する新たな知見がある。<br>(具体的な情報について、ご記載ください)                            | 該当      | 重症度分類が日本小児血液がん学会で承認され、対象者の割合が10%未満と明確になった。 |
| 3 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   | 該当      | 不安定ヘモグロビン症 ICD10: D582                     |
| 4 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か   | 該当      |  |
| 5 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      |  |
| 6 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      | 日本PNH研究会 溶血性貧血部会 特発性造血障害研究班                |
| 7 小児慢性特定疾病に指定されているか  | 該当      |  |
| 8 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   |
| 9 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<br>(もしあれば、検査名をご記載下さい)  |         | インプロバノール試験、グロビン遺伝子検査                       |
| 10 次のうち、どの疾患群に該当するか(神経・筋疾患、代謝疾患、染色体・遺伝子異常、免疫疾患、循環器疾患、消化器疾患、内分泌疾患、血液疾患、腎・泌尿器疾患、呼吸器疾患、皮膚・結合組織疾患、骨・関節疾患、聴覚・平衡機能疾患、視覚疾患) |         | 血液疾患                                       |

# 口唇赤血球症

## ○ 概要

### 1. 概要

赤血球は酸素・二酸化炭素の交換をするため、本来は中央が窪んだ円盤状の形態をとるが、赤血球膜を構成するタンパク遺伝子の変異によって口唇状の形態になる疾患を口唇赤血球症と呼ぶ。遺伝性有口赤血球症 (hereditary stomatocytosis; HSt) は、脱水型 (dehydrated hereditary stomatocytosis; DHS)、水分過剰型 (overhydrated hereditary stomatocytosis; OHS)、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。

最も頻度の高い DHS 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り、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

DHS の病因は赤血球膜の機械刺激受容性カルシウムチャネル遺伝子 (*PIEZO1*) またはカルシウム濃度依存性カルシウムチャネル (Gardos チャネル) 遺伝子 (*KCNM4*) の機能獲得型変異による、常染色体顕性 (優性) 遺伝性疾患である。赤血球浸透圧抵抗の増大で疑い、*PIEZO1* あるいは *KCNM4* 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 DHS 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、*KCNM4* 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。*PIEZO1* 変異による DHS の男性例では 20 歳以降ヘモクロマトーシスを発症し、肝・腎機能障害、糖尿病、ホルモン異常や不整脈を呈する。遺伝子検査で確定診断された症例に対しては、血清フェリチン値をモニタリングし、鉄キレート療法を開始する。

脾臓摘出術は無効であり、*PIEZO1* 変異例では脾摘後に重症な静脈血栓症を起こすリスクが大きく、脾摘術は禁忌である。

本症は赤血球輸血を受けていなくてもヘモクロマトーシスを発症するため、日本では輸血後ヘモクロマトーシスにのみ適応がある経口鉄キレート剤の投与が出来ない。鉄過剰状態を把握するため、肝臓鉄濃度 (LIC) の MRI 評価を実施することが望ましい。ヘモクロマトーシスが完成する前に造血幹細胞移植を検討することが望ましい。

## 5. 予後

ヘモクロマトーシス発症例では、心機能低下により、生命予後が不良となる。

### ○ 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(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

#### 6. 重症度分類

あり

### ○ 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 東京大学 教授 黒川峰夫

日本小児血液・がん学会

理事長 九州大学 教授 大賀正一

難治性疾患政策研究事業「遺伝性骨髄不全症の登録システムの構築と診断基準・重症度分類・診断ガイドラインの確立に関する研究」

研究代表者 弘前大学 教授 伊藤悦朗

### <診断基準>

Definite と Probable を対象とする。

#### A. 症状・臨床所見

1. 胎児腹水・胎児水腫
2. 慢性溶血性貧血
3. 赤血球輸血非依存性ヘモクロマトーシス

#### B 検査所見

1. 慢性溶血および急性溶血発作時に、溶血性貧血の診断基準 ([http://zoketsushogaihan.umin.jp/file/2022/Autoimmune\\_hemolytic\\_anemia.pdf](http://zoketsushogaihan.umin.jp/file/2022/Autoimmune_hemolytic_anemia.pdf)) を満たす。
2. 直接抗グロブリン試験が陰性で、PNH 血球を検出しない。
3. 末梢血スミアで有口赤血球、標的赤血球の出現
4. 赤血球浸透圧抵抗性の増大

#### C 遺伝学的検査

1. *PIEZO1* または *KCNN4* 遺伝子に病原性変異を同定する

#### D. 鑑別診断

他の赤血球膜異常症、不安定ヘモグロビン症、赤血球酵素異常症、先天性赤血球形成異常性貧血(CDA)

### <診断のカテゴリー>

Definite: A のうち 1 項目以上 + B の 1、2 および C を満たし、D 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 のすべてを満たし、D の鑑別すべき疾患を除外したもの

Possible: A のすべてを満たし、D の鑑別すべき疾患を除外したもの

### <重症度分類>

以下の条件でいずれかを満たす症例を重症とする。

- ・ 血清フェリチン濃度が 1,000ng/mL 以上で除鉄剤の投与が必要な場合
- ・ MRI 評価にて肝臓鉄濃度(LIC)の上昇を認める場合

### <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 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。

## 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<br>発病の機構が明らかでない<br>(「指定難病の検討について」の6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。<br>※ただし、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でない二次性の疾病ではない。   | 該当     |                                    |
| 2<br>他の施策体系が樹立されていない<br>(「指定難病の検討について」の7～9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。<br>※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<br>治療方法が確立していない<br>(「指定難病の検討について」の10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。<br>①対症療法や症状の進行を遅らせる場合を含めて治療方法が全くない。<br>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。<br>③一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、生涯にわたり、継続的な治療が必要である。<br>ただし、根治のための治療方法がなく、継続的な治療が必要な疾病であっても、一般と同等の社会生活を送ることが可能である場合には、該当しないものとする。<br>※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<br>長期の療養を必要とする<br>(「指定難病の検討について」の11～12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     |                                    |
|  | 『軽症者の多い疾病』ではない<br>(＜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(%)を自由記載欄に記載のこと)   | 該当     |                                    |
| 5<br>患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない<br>(「指定難病の検討について」の13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。<br>※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。   | 該当     |                                    |
| 6<br>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<br>(「指定難病の検討について」の14～15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。<br>②「一定の基準」とは、以下に該当するものとする。<br>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。<br>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<br>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<br>(承認を得られている場合は、学会名をご記載ください) | 疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。<br>主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。  | 該当     | 学会名: 日本小児血液がん学会<br>承認日: 2021年5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。   | 該当               |                                    |
| 5 重症度分類は関係学会においてすでに承認されている<br>(承認を得られている場合は、学会名をご記載ください)                          | 疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。<br>主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。 | 該当               | 学会名: 日本小児血液がん学会<br>承認日: 2023年3月24日 |

### ■ 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 過去に本委員会で指定難病の要件を満たしていないと判断された疾病については、満たしていないとされた要件に対する新たな知見がある。<br>(具体的な情報について、ご記載ください)                            | 該当     | 重症度分類が日本小児血液がん学会で承認され、対象者の割合が約40%と明確になった。 |
| 3 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   | 該当     | 口唇赤血球症 ICD10: D588                        |
| 4 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か   | 該当     |   |
| 5 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     |   |
| 6 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     | 日本PNH研究会 溶血性貧血部会 特発性造血障害研究班               |
| 7 小児慢性特定疾病に指定されているか  | 該当     |   |
| 8 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  |
| 9 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<br>(もしあれば、検査名をご記載下さい)   |        | 溶血性貧血関連遺伝子パネル検査                           |
| 10 次のうち、どの疾患群に該当するか(神経・筋疾患、代謝疾患、染色体・遺伝子異常、免疫疾患、循環器疾患、消化器疾患、内分泌疾患、血液疾患、腎・泌尿器疾患、呼吸器疾患、皮膚・結合組織疾患、骨・関節疾患、聴覚・平衡機能疾患、視覚疾患) |        | 血液疾患                                      |

## 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。子宮内胎児発達遅延例、赤血球輸血を受けていないにもかかわらずヘモクロマトーシスを発症する例が存在する。

#### 2. 原因

本症は常染色体潜性(劣性)遺伝性疾患である。*PKLR* 遺伝子の病原性変異によって赤血球 PK 活性低下が生じて、赤血球内ATP濃度が低下し、赤血球内から外へのカリウムイオン漏出が生じるため、赤血球膜可塑性が低下して網内系で異常赤血球がマクロファージに捕捉される。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

約半数例は新生児黄疸の遷延、重症化をきっかけに診断され、成人例は慢性溶血性貧血による労作時呼吸困難、全身倦怠感、黄疸、胆嚢内結石などで発症する。最重症型は子宮内胎児遅延や赤血球輸血依存状態になる。本症は無効造血疾患のひとつであり、赤血球輸血を受けていない症例にヘモクロマトーシスが発症して診断される例がある。

#### 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。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アロステリック活性化剤が開発され、欧米では承認されて臨床応用されている。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赤血球輸血が必要である。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。無効造血に起因するヘモクロマトーシスに対して、本邦では経口鉄キレート剤の使用が保険診療上認められていないため、重症例については HLA 適合ドナーからの造血細胞移植を考慮する必要がある。

### ○ 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

6. 重症度分類

あり

○ 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 東京大学 教授 黒川峰夫

日本小児血液・がん学会

理事長 九州大学 教授 大賀正一

難治性疾患政策研究事業「遺伝性骨髄不全症の登録システムの構築と診断基準・重症度分類・診断ガイドラインの確立に関する研究」

研究代表者 弘前大学 教授 伊藤悦朗

## <診断基準>

Definite と Probable を対象とする。

### A. 症状・臨床所見

1. 新生児黄疸の遷延、増強
2. 慢性溶血性貧血
3. 無効造血

(注1) 約50%の症例で新生児黄疸が遷延して、しばしば交換輸血を必要とする。

(注2) 全例に慢性溶血性貧血を認める。成人例では脾腫、胆石症を指摘されることが多い。

(注3) 赤血球輸血非依存性ヘモクロマトーシスを発症する例があるため、血清フェリチン濃度のモニタリングが必要である。

### B. 検査所見

1. 溶血性貧血の診断基準([http://zoketsushogaihan.umin.jp/file/2022/Autoimmune\\_hemolytic\\_anemia.pdf](http://zoketsushogaihan.umin.jp/file/2022/Autoimmune_hemolytic_anemia.pdf))を満たす。
2. 直接抗グロブリン試験が陰性で、PNH血球を検出しない。
3. 赤血球PK活性(IU/gHb)の施設基準値以下の低下を認める。

### C. 遺伝学的検査

1. 溶血性貧血関連遺伝子検査により、PKLR遺伝子の両アレルに病原性変異を同定する。

### D. 鑑別診断

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)

## <診断のカテゴリー>

Definite1: Aの1と2+Bの3項目を満たし、Dの鑑別すべき疾患を除外し、Cを満たすもの

Definite2: Aの2と3+Bの3項目を満たし、Dの鑑別すべき疾患を除外し、Cを満たすもの

Probable1: Aのうち1項目以上+Bの1、2を満たし、Cを満たすもの

Probable2: Bのすべてを満たし、Dの鑑別すべき疾患を除外したもの

Possible: Bの3を満たし、E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。

- ・ ヘモグロビン濃度が8g/dL未滿の慢性溶血により貧血症状が高度の場合
- ・ 血清フェリチン濃度が1,000ng/mL以上で除鉄剤の投与が必要な場合

## <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<br>発病の機構が明らかでない<br>(「指定難病の検討について」の6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。<br>※ただし、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<br>他の施策体系が樹立されていない<br>(「指定難病の検討について」の7~9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。<br>※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<br>治療方法が確立していない<br>(「指定難病の検討について」の10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。<br>①対症療法や症状の進行を遅らせる場合を含めて治療方法が全くない。<br>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。<br>③一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、生涯にわたり、継続的な治療が必要である。<br>ただし、根治のための治療方法がなく、継続的な治療が必要な疾病であっても、一般と同等の社会生活を送ることが可能である場合には、該当しないものとする。<br>※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<br>長期の療養を必要とする<br>(「指定難病の検討について」の11~12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      |                                    |
|  | 『軽症者の多い疾病』ではない<br>(＜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(%)を自由記載欄に記載のこと)   | 該当      |                                    |
| 5<br>患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない<br>(「指定難病の検討について」の13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。<br>※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。   | 該当      |                                    |
| 6<br>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<br>(「指定難病の検討について」の14~15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。<br>②「一定の基準」とは、以下に該当するものとする。<br>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。<br>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<br>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<br>(承認を得られている場合は、学会名をご記載ください) | 疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。<br>主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。  | 該当      | 学会名: 日本小児血液がん学会<br>承認日: 2021年5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。  | 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               |                                    |
| 5 重症度分類は関係学会においてすでに承認されている<br>(承認を得られている場合は、学会名をご記載ください)                          | 疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。<br>主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。 | 該当               | 学会名: 日本小児血液がん学会<br>承認日: 2023年3月24日 |

■ 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 過去に本委員会が指定難病の要件を満たしていないと判断された疾病については、満たしていないとされた要件に対する新たな知見がある。<br>(具体的な情報について、ご記載ください)                            | 該当      | 重症度分類が日本小児血液がん学会で承認され、対象者の割合が約30%と明確になった。 |
| 3 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   | 該当      | ビルビン酸キナーゼ欠乏性貧血 ICD10: D552                |
| 4 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か   | 該当      |   |
| 5 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      |   |
| 6 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      | 日本PNH研究会 溶血性貧血部会<br>特発性造血障害研究班            |
| 7 小児慢性特定疾病に指定されているか  | 該当      |   |
| 8 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  |
| 9 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<br>(もしあれば、検査名をご記載下さい)   |         | 溶血性貧血関連遺伝子パネル検査、赤血球酵素活性測定                 |
| 10 次のうち、どの疾患群に該当するか(神経・筋疾患、代謝疾患、染色体・遺伝子異常、免疫疾患、循環器疾患、消化器疾患、内分泌疾患、血液疾患、腎・泌尿器疾患、呼吸器疾患、皮膚・結合組織疾患、骨・関節疾患、聴覚・平衡機能疾患、視覚疾患) |         | 血液疾患                                      |

## 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。慢性溶血所見および感染・薬剤・食物によって急性溶血発作を呈する。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い。近年日本で診断される例の半数は母が上記地域出身の男児である。

#### 2. 原因

本症は X 染色体潜性(劣性)遺伝性疾患であり、変異酵素の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る。その結果、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

新生児黄疸の遷延、重症化で気づかれることがある。慢性溶血性貧血による労作時呼吸困難、全身倦怠感、黄疸、胆嚢内結石などで発症する。また、感染・薬剤・食物(ソラマメ)による急性溶血発作が誘発される。確定した原因薬剤として、ラスブリカーゼ、コトリマゾール、オフロキサシン、シプロフロキサシン、ナリジクス酸、ジアフェニルスルホン、メチレンブルー、プリマキン、ビタミン C(大量投与)などが挙げられる。パルボウイルス B19 感染による無形成発作(急性赤芽球癆)により、著明なヘモグロビン濃度低下を来し、発症する場がある。

#### 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。脾摘術は慢性貧血の程度が強い場合には考慮するが、急性溶血発作に対する予防効果は無い。

#### 5. 予後

慢性溶血性貧血による発育遅滞や骨変形、反復する急性溶血発作により、QOL が低下する。禁忌薬剤の回避、適切な赤血球輸血、除鉄療法の実施が終生必要になる。

### ○ 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

6. 重症度分類

あり

○ 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 東京大学 教授 黒川峰夫

日本小児血液・がん学会

理事長 九州大学 教授 大賀正一

難治性疾患政策研究事業「遺伝性骨髄不全症の登録システムの構築と診断基準・重症度分類・診断ガイドラインの確立に関する研究」

研究代表者 弘前大学 教授 伊藤悦朗

## <診断基準>

Definite と Probable を対象とする。

### A. 症状・臨床所見

1. 新生児黄疸の遷延、増強
2. 慢性溶血性貧血
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

(注1) 約50%の症例で新生児黄疸が遷延して、しばしば交換輸血を必要とする。

(注2) 約50%の症例が学齢期前に慢性溶血性貧血を指摘される。成人例では脾腫、胆石症を指摘されることが多い。

(注3) 約65%の症例が急性溶血発作で発症する。

### B. 検査所見

1. 溶血性貧血の診断基準([http://zoketsushogaihan.umin.jp/file/2022/Autoimmune\\_hemolytic\\_anemia.pdf](http://zoketsushogaihan.umin.jp/file/2022/Autoimmune_hemolytic_anemia.pdf))を満たす。
2. 直接抗グロブリン試験が陰性で、PNH血球を検出しない。
3. 赤血球G6PD活性(IU/gHb)の施設基準値以下の低下を認める。

### C. 遺伝学的検査

1. 溶血性貧血関連遺伝子検査により、*G6PD*遺伝子の病原性変異を同定する。
2. 家族解析で既に同定されている*G6PD*遺伝子の病原性変異を確認する。

(注4) 本症の遺伝様式はX連鎖潜性であるが、X染色体のランダム不活性化によりヘテロ接合体の女性は約10%でヘミ接合体男性と同様に溶血性貧血を発症する。

### D. 鑑別診断

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)

### E. 診断のカテゴリー

Definite1 : A の 3 項目のうち の 1 項目以上 + B のすべてを満たし、D を除外したもの

Definite2 : A の 3 項目のうち の 1 項目以上 + C のうち 1 項目を満たし、D を除外したもの

Probable : A の 2 または 3 + C の 1 を満たし、D を除外したもの

Possible : C の 1 を満たし、D 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。

- ・血中ヘモグロビン値 8 g/dL 以下の慢性溶血所見が持続する場合
- ・急性溶血発作により、全身管理の上で輸液、輸血など補充療法が必要な場合
- ・パルボウイルス B19 感染による無形成発作により、全身管理の上で輸血など補充療法が必要な場合

### <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<br>発病の機構が明らかでない<br>(「指定難病の検討について」の6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。<br>※ただし、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<br>他の施策体系が樹立されていない<br>(「指定難病の検討について」の7～9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。<br>※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<br>治療方法が確立していない<br>(「指定難病の検討について」の10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。<br>①対症療法や症状の進行を遅らせる場合を含めて治療方法が全くない。<br>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。<br>③一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、生涯にわたり、継続的な治療が必要である。<br>ただし、根治のための治療方法がなく、継続的な治療が必要な疾病であっても、一般と同等の社会生活を送ることが可能である場合には、該当しないものとする。<br>※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<br>長期の療養を必要とする<br>(「指定難病の検討について」の11～12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      |                                  |
|  | 『軽症者の多い疾病』ではない<br>(＜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(%)を自由記載欄に記載のこと)   | 該当      |                                  |
| 5<br>患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない<br>(「指定難病の検討について」の13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。<br>※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。   | 該当      |                                  |
| 6<br>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<br>(「指定難病の検討について」の14～15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。<br>②「一定の基準」とは、以下に該当するものとする。<br>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。<br>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<br>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<br>(承認を得られている場合は、学会名をご記載ください) | 疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。<br>主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。  | 該当      | 学会名：日本小児血液がん学会<br>承認日：2021年5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。  | 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                               |
| 5                          | 重症度分類は関係学会においてすでに承認されている<br>(承認を得られている場合は、学会名をご記載ください)                          | 該当  | 学会名：日本小児血液がん学会<br>承認日：2023年3月24日 |

### ■ 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  | 該当               |   |
| 2  | 過去に本委員会が指定難病の要件を満たしていないと判断された疾病については、満たしていないとされた要件に対する新たな知見がある。<br>(具体的な情報について、ご記載ください)                           | 該当               | 重症度分類が日本小児血液がん学会で承認され、対象者の割合が約30%と明確になった。 |
| 3  | 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  | 該当               | G6PD欠乏性貧血 ICD10: D550                     |
| 4  | 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か  | 該当               |   |
| 5  | 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               |   |
| 6  | 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               | 日本PNH研究会 溶血性貧血部会<br>特発性造血障害研究班            |
| 7  | 小児慢性特定疾病に指定されているか   | 該当               |   |
| 8  | 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  |
| 9  | 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<br>(もしあれば、検査名をご記載下さい)  |                  | 溶血性貧血関連遺伝子パネル検査、赤血球酵素活性測定                 |
| 10 | 次のうち、どの疾患群に該当するか(神経・筋疾患、代謝疾患、染色体・遺伝子異常、免疫疾患、循環器疾患、消化器疾患、内分泌疾患、血液疾患、腎・泌尿器疾患、呼吸器疾患、皮膚・結合組織疾患、骨・関節疾患、聴覚・平衡機能疾患、視覚疾患) |                  | 血液疾患                                      |