

資料1

疾患別個票

| 疾病名                       | ページ   |
|---------------------------|-------|
| M E C P 2 重複症候群           | 1     |
| 自己免疫介在性脳炎・脳症              | 7     |
| 特発性肥厚性硬膜炎                 | 1 2   |
| ランバート・イートン筋無力症候群          | 1 9   |
| 青色ゴムまり様母斑症候群              | 2 5   |
| 家族性化膿性汗腺炎                 | 3 2   |
| 限局性強皮症                    | 4 0   |
| 硬化性萎縮性苔癬                  | 4 4   |
| 好酸球性筋膜炎                   | 4 8   |
| デスモイド型線維腫症                | 5 3   |
| 無汗（低汗）性外胚葉形成不全症           | 6 0   |
| 慢性活動性 EB ウイルス感染症          | 6 5   |
| 川崎病性冠動脈瘤                  | 7 0   |
| フォンタン術後症候群                | 7 4   |
| 不整脈源性右室心筋症（ARVC）          | 8 0   |
| グルコース-6-リン酸脱水素酵素（G6PD）異常症 | 8 5   |
| 口唇赤血球症                    | 8 9   |
| ピルビン酸キナーゼ（PK）欠乏性貧血        | 9 4   |
| 不安定ヘモグロビン症                | 9 8   |
| 低形成腎                      | 1 0 3 |
| ネフロン癆                     | 1 0 7 |
| バーター症候群／ギッテルマン症候群         | 1 1 3 |
| ロウ症候群                     | 1 2 0 |
| 2 型コラーゲン異常症関連疾患           | 1 2 6 |
| インスリン抵抗症（インスリン受容体異常症）A 型  | 1 3 2 |
| マッキューン・オルブライト症候群          | 1 3 7 |
| 1 型糖尿病                    | 1 4 2 |
| 家族性ベータリポタンパク血症ホモ接合体       | 1 4 7 |
| 極長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症       | 1 5 3 |
| 3-ヒドロキシ - 3-メチルグルタル酸血症    | 1 6 0 |
| ホモシスチン尿症                  | 1 6 6 |
| 痙攣性発声障害                   | 1 7 3 |
| 肝外門脈閉塞症                   | 1 8 1 |
| 先天性胆道拡張症                  | 1 8 7 |
| 短腸症                       | 1 9 5 |
| 膠様滴状角膜ジストロフィー             | 2 0 1 |
| 武内・小崎症候群（先天異常症候群の対象拡大）    | 2 0 6 |
| ハッチンソン・ギルフォード症候群          | 2 1 2 |

## MECP2 重複症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

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

#### 2. 原因

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

#### 3. 症状

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

#### 4. 治療法

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

#### 5. 予後

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

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

約 50 人

#### 2. 発病の機構

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

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(各症状の対症療法のみ。)

#### 4. 長期の療養

必要(重度な知的障害と運動発達障害に加えて、反復性感染症や難治性てんかんのため頻回な入退院を要する。また、成人では死亡率が高い。)

#### 5. 診断基準

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

6. 重症度分類

Barthel Index を用いて 85 以上を対象とする。

○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業「ミトコンドリア病の調査研究」

研究代表者:国立精神・神経医療研究センター 部長 後藤雄一

疾患担当者:国立精神・神経医療研究センター 室長 伊藤雅之

難治性疾患実用化研究事業「レット症候群と MECP2 重複症候群の診療支援のための臨床研究」

研究代表者:国立精神・神経医療研究センター 室長 伊藤雅之



## <診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

### MECP2 重複症候群の診断基準

#### A 症状

(主項目)

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

(副項目)

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

#### B 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見: 低 IgA 血症、低 IgG2 血症。

#### C 鑑別診断

アンジェルマン症候群、レット症候群など他の精神運動発達遅滞を伴う疾患。

#### D 遺伝学的検査

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

## <診断のカテゴリー>

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

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

<重症度分類>

Barthel Index を用いて 85 以上を対象とする。

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

※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

### MECP2重複症候群

#### 必須項目

|   | 質問                                                        | ○か× | 自由記載による回答(必要な場合)                                                      |
|---|-----------------------------------------------------------|-----|-----------------------------------------------------------------------|
| 1 | 発病の機構が明らかでない<br>(「指定難病の要件について」の2ページ参照)                    | ○   |                                                                       |
| 2 | 他の施策体系が樹立されていない<br>(「指定難病の要件について」の3～5ページ参照)               | ○   |                                                                       |
| 3 | 治療方法が確立していない<br>(「指定難病の要件について」の6ページ参照)                    | ○   |                                                                       |
| 4 | 長期の療養を必要とする<br>(「指定難病の要件について」の7～8ページ参照)                   | ○   |                                                                       |
| 5 | 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない<br>(「指定難病の要件について」の9ページ参照)         | ○   |                                                                       |
| 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>(「指定難病の要件について」の10～11ページ参照) | ○   |                                                                       |
| 7 | 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている                               | ×   | 学会名: 承認日:                                                             |
| 8 | 患者数の推計に用いた疫学調査等の方法                                        |     | 平成29年度AMED難治性疾患実用化研究事業「レット症候群とMECP2 重複症候群の診療支援のための臨床研究」の全国疫学調査の結果による。 |
| 9 | 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計                                |     | 約 5名                                                                  |

#### 参考項目

|   | 質問                                                       | ○か× | 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                            | ×   |                                                                                      |
| 2 | ICD10(もしくは11)またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード            |     |                                                                                      |
| 3 | 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か                                   | ×   |                                                                                      |
| 4 | 指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか                                | ×   |                                                                                      |
| 5 | 本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか                        | ×   |                                                                                      |
| 6 | 小児慢性特定疾病に指定されているか                                        | ×   | 今回の指定難病の追加申請と同時に小児慢性特定疾病への申請も行なっている。                                                 |
| 7 | 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<br>(もしあれば、検査名をご記載下さい) | ○   | 遺伝子検査(確定診断には不可欠であるが、通常のシーケンズ解析では診断が困難である。MLPA法とアレイCGH、FISHを行う必要があり、高額な自己負担を強いられている。) |

# 自己免疫介在性脳炎・脳症

## ○ 概要

### 1. 概要

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

### 2. 原因

神経細胞の表面抗原に対する抗体が原因と考えられている。現在では8種類以上の自己抗体が明らかとなっている。代表的な自己抗体として、NMDAR 抗体, leucine-rich glioma inactivated protein 1(LGI1)抗体, contactin associated protein 2 (Caspr2)抗体, NH<sub>2</sub>-terminal of alfa-enolase (NAE) 抗体があげられる。そのほかにも、現在まで同定に至っていない未知の抗神経抗体が病態に関与していると考えられる。

### 3. 症状

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

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

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

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

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

### 4. 治療法

有効性の確立した治療法はないが、急性期の治療としてステロイドパルス療法/ステロイド投与、経静脈的免疫グロブリン療法 (IVIg)、血漿交換療法などの免疫修飾療法がおこなわれることが多い。てんかん発作を伴う場合には抗てんかん薬を使用し、精神症状については抗精神病薬を対症療法的に使用するが、

いずれも難治性であることが多い。腫瘍合併例では腫瘍に対する外科的治療や化学療法を行う。意識障害や呼吸障害を呈した場合には人工呼吸器管理を行う。また、重症の自律神経障害の場合には循環動態管理など全身管理が必要である。急性期を脱したのちに維持療法として免疫修飾療法をおこなうことについては有効性の確立した報告はない。

## 5. 予後

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

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

## ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 900 人/年
2. 発病の機構  
不明(自己免疫学的機序が関連し発症する脳炎・脳症である。神経細胞抗原に対する抗体が原因と考えられている)
3. 効果的な治療方法  
未確立(急性期には経験的にステロイドパルス療法や IVIg などがおこなわれているが、有効性は確立していない)
4. 長期の療養  
必要(根治療法がない)
5. 診断基準  
あり(研究班作成の診断基準あり)
6. 重症度分類  
modified Rankin Scale (mRS)を用いて、3以上を対象とする。

## ○ 情報提供元

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

研究代表者 金沢医科大学 教授 松井 真

研究分担者 山口大学大学院医学系研究科神経内科学 教授 神田隆

### <診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

### 自己免疫介在性脳炎・脳症の診断基準

#### A 症状

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

#### B

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

#### C 鑑別診断

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

### <診断のカテゴリー>

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

Probable: A+B-3 を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの。

### <重症度分類>

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

| modified Rankin Scale |                                                     | 参考にすべき点                                                                               |
|-----------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 0                     | まったく症候がない                                           | 自覚症状および他覚徴候がともにない状態である                                                                |
| 1                     | 症候はあっても明らかな障害はない：<br>日常の勤めや活動は行える                   | 自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である                                           |
| 2                     | 軽度の障害：<br>発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える | 発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である                                              |
| 3                     | 中等度の障害：<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 <sup>1</sup> 、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 <sup>1</sup> 、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                                                  |                                                                                       |

#### ※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

自己免疫介在性脳炎・脳症

### 必須項目

|   | 質問                                                        | ○か× | 自由記載による回答(必要な場合)            |
|---|-----------------------------------------------------------|-----|-----------------------------|
| 1 | 発病の機構が明らかでない<br>(「指定難病の要件について」の2ページ参照)                    | ○   |                             |
| 2 | 他の施策体系が樹立されていない<br>(「指定難病の要件について」の3～5ページ参照)               | ○   |                             |
| 3 | 治療方法が確立していない<br>(「指定難病の要件について」の6ページ参照)                    | ○   |                             |
| 4 | 長期の療養を必要とする<br>(「指定難病の要件について」の7～8ページ参照)                   | ○   |                             |
| 5 | 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない<br>(「指定難病の要件について」の9ページ参照)         | ○   |                             |
| 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>(「指定難病の要件について」の10～11ページ参照) | ○   |                             |
| 7 | 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている                               | ×   | 学会名: 日本神経学会 承認日: 2018年度申請予定 |
| 8 | 患者数の推計に用いた疫学調査等の方法                                        |     | 疫学調査マニュアル第2版に基づき算出          |
| 9 | 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計                                |     |                             |

### 参考項目

|   | 質問                                                        | ○か× | 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                             | ×   |                                |
| 2 | ICD10(もしくは11)またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード             |     |                                |
| 3 | 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か                                    | ○   | ビッカースタッフ型脳幹脳炎                  |
| 4 | 指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか                                 | ×   | 傍腫瘍性脳炎・脳症                      |
| 5 | 本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか                         | ×   |                                |
| 6 | 小児慢性特定疾病に指定されているか                                         | ○   | 自己免疫介在性脳炎・脳症                   |
| 7 | 医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特異的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) | ○   | NMDAR抗体、VGKC抗体、Caspr2抗体、LGI1抗体 |

# 特発性肥厚性硬膜炎

## ○ 概要

### 1. 概要

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

### 2. 原因

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

### 3. 症状

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

### 4. 治療法

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

### 5. 予後

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

## ○ 要件の判定に必要な事項

### 1. 患者数

約 500 人

### 2. 発病の機構

不明

### 3. 効果的な治療方法

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

4. 長期の療養  
必要
5. 診断基準  
あり
6. 重症度分類  
重症度分類を用いて、いずれかの場合を対象とする

○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業「神経免疫疾患のエビデンスによる診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者 QOL の検証に関する研究班」

研究代表者 金沢医科大学医学部神経内科学 教授 松井真

研究分担者 九州大学大学院医学研究院神経内科学 教授 吉良潤一

新潟大学医歯学総合病院神経内科 講師 河内 泉

## <診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

### 特発性肥厚性硬膜炎の診断基準

#### A 症状

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

#### B 検査所見

##### 1. 画像検査所見

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

##### 2. 病理所見

肥厚した硬膜の生検で炎症性細胞浸潤を認め、症候に関連していること

#### C 鑑別診断

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

## <診断のカテゴリー>

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

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

## <参考事項>

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

6. B 検査所見のうち 1. 画像検査所見で、造影剤を使用できるものは①と②が必要である。造影剤を使用できないものは①のみでよい。
7. 腰椎穿刺後に硬膜が異常に造影されることがあるため、造影画像検査は腰椎穿刺前に評価することが望ましい
8. 参考事項 1～5 は診断に必要な主要項目ではない

#### <参考資料>

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

#### <重症度分類>

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

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

modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが 3 以上を対象とする。

| modified Rankin Scale                                  | 参考にすべき点                                                               |
|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| 0_ まったく症候がない                                           | 自覚症状および他覚徴候がともにない状態である                                                |
| 1_ 症候はあっても明らかな障害はない:<br>日常の勤めや活動は行える                   | 自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である                           |
| 2_ 軽度の障害:<br>発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える | 発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である                              |
| 3_ 中等度の障害:<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: 常に誰かの介助を必要とする状態である  
寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを  
必要とする

---

6\_ 死亡

---

日本脳卒中学会版

食事・栄養 (N)

0. 症候なし。
1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。
3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。
4. 補助的な非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)を必要とする。
5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

呼吸 (R)

0. 症候なし。
1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

<網膜色素変性症の重症度分類>

重症度分類のⅡ、Ⅲ、Ⅳ度の者を対象とする。

Ⅰ度: 矯正視力 0.7 以上、かつ視野狭窄なし。

Ⅱ度: 矯正視力 0.7 以上、視野狭窄あり。

Ⅲ度: 矯正視力 0.7 未満、0.2 以上。

Ⅳ度: 矯正視力 0.2 未満。

注1: 矯正視力、視野ともに、良好な方の眼の測定値を用いる。

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

<若年発症型両側性感音難聴の重症度分類>

聴覚で高度難聴以上の者を対象とする。

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

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

※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

### 特発性肥厚性硬膜炎

#### 必須項目

|   | 質問                                                        | ○か× | 自由記載による回答(必要な場合)            |
|---|-----------------------------------------------------------|-----|-----------------------------|
| 1 | 発病の機構が明らかでない<br>(「指定難病の要件について」の2ページ参照)                    | ○   |                             |
| 2 | 他の施策体系が樹立されていない<br>(「指定難病の要件について」の3～5ページ参照)               | ○   |                             |
| 3 | 治療方法が確立していない<br>(「指定難病の要件について」の6ページ参照)                    | ○   |                             |
| 4 | 長期の療養を必要とする<br>(「指定難病の要件について」の7～8ページ参照)                   | ○   |                             |
| 5 | 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない<br>(「指定難病の要件について」の9ページ参照)         | ○   |                             |
| 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>(「指定難病の要件について」の10～11ページ参照) | ○   |                             |
| 7 | 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている                               | ○   | 学会名: 日本神経学会 承認日: 2018年4月14日 |
| 8 | 患者数の推計に用いた疫学調査等の方法                                        |     |                             |
| 9 | 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計                                |     |                             |

#### 参考項目

|   | 質問                                                       | ○か× | 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                            | ×   | 診断基準・重症度分類について学会未承認により検討前に非対象とされた。 |
| 2 | ICD10(もしくは11)またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード            |     |                                    |
| 3 | 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か                                   | ×   |                                    |
| 4 | 指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか                                | ×   |                                    |
| 5 | 本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか                        | ×   |                                    |
| 6 | 小児慢性特定疾病に指定されているか                                        | ×   |                                    |
| 7 | 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<br>(もしあれば、検査名をご記載下さい) | ×   |                                    |



# ランバート・イートン筋無力症候群

## ○ 概要

### 1. 概要

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

誘発筋電図では最初の筋活動電位(initial CMAP)の振幅が小さく(1mV に満たないことがある)、低頻度刺激(2-5Hz)で waning, 高頻度刺激(20-50Hz)で waxing がみられる。LEMS の waxing は、最初の複合筋活動電位に比べ振幅が 2 倍以上になる。

### 2. 原因

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

### 3. 症状

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

### 4. 治療法

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

### 5. 予後

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

## ○ 要件の判定に必要な事項

### 1. 患者数

約 350 人

### 2. 発病の機構

不明(肺小細胞癌に伴う傍腫瘍症候群患者と、悪性腫瘍を合併しない患者群が混在する)

### 3. 効果的な治療方法

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

いる。)

4. 長期の療養

必要(根本治療がないため)

5. 診断基準

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

6. 重症度分類

mRS を用いて 3 以上を対象とする。

**○ 情報提供元**

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

研究代表者 金沢医科大学 教授 松井真

研究分担者 金沢大学 教授 吉川弘明

### <診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

### ランバート・イートン筋無力症候群 診断基準

#### A 症状

1. 近位筋の筋力低下
2. 自律神経症状
3. 腱反射低下

#### B 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見  
P/Q 型電位依存性カルシウムチャネル抗体陽性
2. 生理学的所見  
反復神経刺激誘発筋電図の異常(以下の3項目を満たす)
  1. 1 発目の複合筋活動電位(CMAP)の振幅低下
  2. 低頻度刺激(2-5 Hz)における漸減現象(waning)(>10%)
  3. 10 秒間の最大筋収縮後、もしくは高頻度刺激(20~50 Hz)後の CMAP 漸増現象(waxing)(1.6 倍以上)

#### C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

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

### <診断のカテゴリー>

Definite: Aのうち1を含む2項目以上+Bのうち2項目を満たしCの鑑別すべき疾患を除外できるもの

Probable: Aのうち1を含む2項目以上+Bのうち1項目を満たしCの鑑別すべき疾患を除外できるもの

Possible: Aのうち1を含む2項目以上+Bのうち1項目以上

## <重症度分類>

mRS を用いて 3 以上を対象とする。

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

modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが 3 以上を対象とする。

| modified Rankin Scale                                  | 参考にすべき点                                                               |
|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| 0_ まったく症候がない                                           | 自覚症状および他覚徴候がともにない状態である                                                |
| 1_ 症候はあっても明らかな障害はない:<br>日常の勤めや活動は行える                   | 自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である                           |
| 2_ 軽度の障害:<br>発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える | 発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である                              |
| 3_ 中等度の障害:<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。

※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

ランバート・イートン筋無力症候群

### 必須項目

|   | 質問                                                        | ○か× | 自由記載による回答(必要な場合)                                                      |
|---|-----------------------------------------------------------|-----|-----------------------------------------------------------------------|
| 1 | 発病の機構が明らかでない<br>(「指定難病の要件について」の2ページ参照)                    | ○   |                                                                       |
| 2 | 他の施策体系が樹立されていない<br>(「指定難病の要件について」の3～5ページ参照)               | ○   |                                                                       |
| 3 | 治療方法が確立していない<br>(「指定難病の要件について」の6ページ参照)                    | ○   |                                                                       |
| 4 | 長期の療養を必要とする<br>(「指定難病の要件について」の7～8ページ参照)                   | ○   |                                                                       |
| 5 | 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない<br>(「指定難病の要件について」の9ページ参照)         | ○   |                                                                       |
| 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>(「指定難病の要件について」の10～11ページ参照) | ○   |                                                                       |
| 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                               | ○   | 難治性疾患等政策研究事業:「エビデンスに基づいた神経免疫疾患の早期診断基準・重症度分類・治療アルゴリズムの確立」班 承認日:2016年1月 |
| 8 | 患者数の推計に用いた疫学調査等の方法                                        |     |                                                                       |
| 9 | 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計                                |     |                                                                       |

### 参考項目

|   | 質問                                                       | ○か× | 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                            | ×   |                          |
| 2 | ICD10(もしくは11)またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード            |     |                          |
| 3 | 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か                                   | ×   |                          |
| 4 | 指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか                                | ×   |                          |
| 5 | 本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか                        | ×   |                          |
| 6 | 小児慢性特定疾病に指定されているか                                        | ×   |                          |
| 7 | 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) | ○   | 電位依存性カルシウムチャネル抗体(VGCC抗体) |

# 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。中枢神経の病変は痙攣や麻痺などの原因となる。

### 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。

### 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（過去の報告より推定）
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

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

研究代表者 福岡大学 教授 秋田 定伯

「日本血管腫血管奇形学会」

理事長 国家公務員共済組合連合会斗南病院 血管腫・血管奇形センター長 佐々木 了



### ＜青色ゴムまり様母斑症候群の診断基準＞

確実例を対象とする。

#### A 症状

1. 皮膚病変: 0.1～5cm 程度の青色～黒色のゴム乳首様と例えられるような皮膚の静脈奇形が多発してみられる。小児期には皮膚病変が顕著でなく、成長とともに病変が目立つようになることが多い。静脈奇形内に静脈石を形成したり血栓性静脈炎を併発したりすると疼痛が出現する。
2. 臓器病変: 中枢神経、肝臓、脾臓、腎臓、肺、心臓、甲状腺、筋肉などにも病変を伴う。臨床的に最も重要なのは、消化管に多発する静脈奇形により、様々な程度の消化管出血と鉄欠乏性貧血を生じることである。消化管病変が先行し、原因不明の消化管出血とされる症例もある。中枢神経の病変は痙攣や麻痺などの原因となる。

#### B 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見: 慢性的消化管出血による鉄欠乏を伴う小球性貧血。静脈奇形内での凝固因子の消費により、D-Dimer の上昇、フィブリノーゲンや血小板数の低下、FDP の上昇などを示す。
2. 内視鏡所見: 内視鏡、とくにカプセル内視鏡により消化管病変を証明する。
3. 画像検査所見: CT および MRI にて、全身の臓器に生じた低流速の血管奇形である静脈奇形を証明する。
4. 病理所見: 結合組織中に拡張した血管を認め、血管壁は薄く内腔は不規則で、平滑筋細胞を欠損していることも多い。

#### C 鑑別診断

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

#### D 遺伝学的検査

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

### ＜診断のカテゴリー＞

確実例: A の 2 項目を満たす。消化管病変は内視鏡による確認を行うことが望ましい。診断に病理組織診断および遺伝学的検査は必須ではない。

## <重症度分類>

①～④のいずれかを満たすものを対象とする。

①modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

| 日本版 modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書 |                                                    |                                                                       |
|---------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| modified Rankin Scale                 |                                                    | 参考にすべき点                                                               |
| 0                                     | まったく症候がない                                          | 自覚症状及び他覚徴候がともにならない状態である                                               |
| 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聴覚障害：以下の3高度難聴以上

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

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

#### ③視覚障害： 良好な方の眼の矯正視力が 0.3 未満。

#### ④以下の出血、感染に関するそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

##### 出血

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

##### 感染

0. 症候なし。

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

## 指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

青色ゴムまり様母斑症候群

### 必須項目

|   | 質問                                                        | ○か× | 自由記載による回答(必要な場合)                                        |
|---|-----------------------------------------------------------|-----|---------------------------------------------------------|
| 1 | 発病の機構が明らかでない<br>(「指定難病の要件について」の2ページ参照)                    | ○   |                                                         |
| 2 | 他の施策体系が樹立されていない<br>(「指定難病の要件について」の3～5ページ参照)               | ○   |                                                         |
| 3 | 治療方法が確立していない<br>(「指定難病の要件について」の6ページ参照)                    | ○   | 内科的治療法としてmTOR阻害剤(シロリムス、エベロリムス)などの有効性が報告されているが、保険適応外である。 |
| 4 | 長期の療養を必要とする<br>(「指定難病の要件について」の7～8ページ参照)                   | ○   |                                                         |
| 5 | 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない<br>(「指定難病の要件について」の9ページ参照)         | ○   |                                                         |
| 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>(「指定難病の要件について」の10～11ページ参照) | ○   |                                                         |
| 7 | 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている                               | ○   | 学会名: 日本小児科学会 承認日: 2018年1月31日                            |
| 8 | 患者数の推計に用いた疫学調査等の方法                                        |     |                                                         |
| 9 | 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計                                |     |                                                         |

### 参考項目

|   | 質問                                                       | ○か× | 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                            | ×   |                                                                    |
| 2 | ICD10(もしくは11)またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード            |     |                                                                    |
| 3 | 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か                                   | ○   |                                                                    |
| 4 | 指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか                                | ○   | CLOVES症候群、Proteus症候群などの一部のPI3CA-related overgrowth spectrum (PROS) |
| 5 | 本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか                        | ○   | 「難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症及び関連疾患についての調査研究」(研究代表者 福岡大学 教授 秋田 定伯)     |
| 6 | 小児慢性特定疾病に指定されているか                                        | ○   |                                                                    |
| 7 | 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<br>(もしあれば、検査名をご記載下さい) | ○   |                                                                    |

## 家族性化膿性汗腺炎

### ○ 概要

#### 1. 概要

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

#### 2. 原因

従来、化膿性汗腺炎は細菌感染症とされていたが、近年の研究では毛包漏斗部の脆弱性と表皮嚢腫形成、自然免疫の過剰反応が原因と分かってきた。家族性に発症する化膿性汗腺炎患者の家系(常染色体優性遺伝形式)があり、毛包の分化や免疫の制御に関与する  $\gamma$ セクレターゼ遺伝子の変異がみられ、その下流にある Notch シグナルの異常が発症に関与している。海外の研究では化膿性汗腺炎患者のうち 30-40%に家族歴があり、5%に  $\gamma$ セクレターゼの異常があると報告されている。本邦においても  $\gamma$ セクレターゼの異常がある家族性化膿性汗腺炎が報告されている。しかし、本邦でのその変異の頻度は不明である。

#### 3. 症状

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

#### 4. 治療法

本邦では診療ガイドラインが策定されておらず、経験主義的な対症療法が主体となる。軽症から中等症では抗炎症効果を有するクリンダマイシンやテトラサイクリン系抗生剤などの投与を行う。レチノイドや抗炎症薬・免疫抑制剤の全身投与の報告があるが、その効果は一定しない。中等症から重症では外科的切除が選択される。適宜、鎮痛剤などを使用する。近年、海外では中等症から重症の炎症性皮膚疹に対して生物学的製剤である TNF  $\alpha$  阻害薬が推奨されている。本邦でも治験が終了しており、近い将来に適応拡大が予定されている。いずれの治療も対症療法であるので、生涯にわたり治療の必要がある。

#### 5. 予後

本邦において患者の予後を調べた統計はないが、思春期以降持続するため、患者の生活の質は著しく障害されていることが推察される。また、臀部の症例の場合は有棘細胞癌の発症リスクがあり、本邦では医中誌で検索したところ、家族性でないものも含め 1983 年から現在までに 43 例の報告があった。有棘細胞癌を発症した症例では生命予後は 1 年ほどと推測され、非常に難治性である。本邦における有棘細胞癌発症リスクの統計学的データはないが、海外では 3.8%の症例に有棘細胞癌の発生があったと報告されている。

## ○ 要件の判定に必要な事項

### 1. 患者数

約 100 名～150 名（推定）

（本邦における有意な統計はない。本研究班でアンケート調査をしたところ、日本皮膚科学会の定める臨床研修指定施設 57/670 施設に計 300 名の化膿性汗腺炎の患者がいた。そのうち 12 名に家族歴あり、全患者が臨床研修指定施設に受診したと想定した場合、家族性化膿性汗腺炎患者の数は 138 名と推定される）

### 2. 発病の機構

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

### 3. 効果的な治療方法

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

### 4. 長期の療養

必要（遺伝性であるので生涯にわたり症状を繰り返す）

### 5. 診断基準

あり（皮膚の遺伝関連性希少難治疾患群網羅的研究班）

### 6. 重症度分類

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

## ○ 情報提供元

皮膚の遺伝関連性希少難治疾患群網羅的研究班

|       |                    |    |       |
|-------|--------------------|----|-------|
| 代表者   | 久留米大学皮膚細胞生物学的研究所   | 教授 | 橋本 隆  |
| 研究分担者 | 日本大学医学部皮膚科学系皮膚科学分野 | 教授 | 照井 正  |
| 研究協力者 | 日本大学医学部皮膚科学系皮膚科学分野 | 助教 | 葉山 惟大 |

## <診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

### 化膿性汗腺炎の診断基準

#### A. 症状

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

臨床診断項目: 腋窩、鼠径部、臀部、頭部などに下記の症状を 6 か月以上有する。

また臀部は左右それぞれを 1 部位とする。

- ①繰り返す膿瘍または排膿。
- ②瘢痕または結節・索状硬結。
- ③瘻孔。

#### B. 検査項目

診断基準となるような検査項目はないが、下記の病理組織学的所見が参考となる。

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

#### C. 鑑別診断

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

#### D. 遺伝学的検査

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

## <診断のカテゴリー>

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

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

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

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

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

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



## ＜重症度分類＞

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

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

以上の1～4を合算する。

表1 Sartorius スコアの評価

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

\*2 から 4 は病変部位ごとに計算し、合計する。

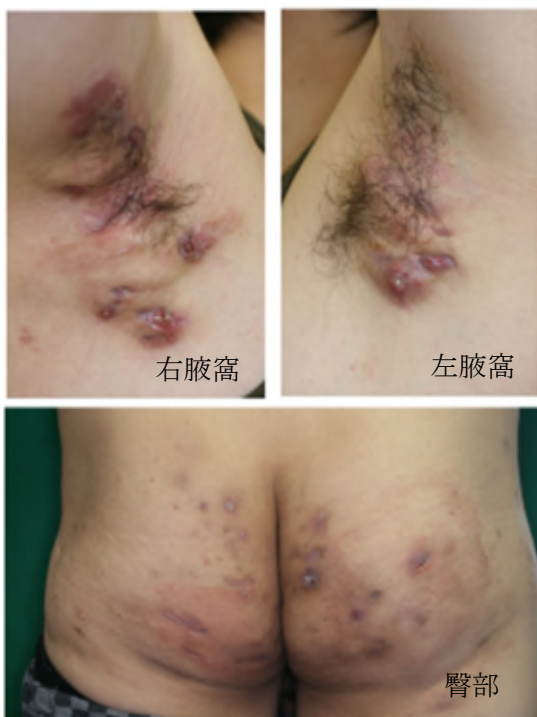
合計点で 60 点未満を軽症、60 点以上～170 点未満を中等症、170 点以上を重症に分類する（表2）。中等症以上を対象とする。

表2 重症度判定

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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



参考症例：

1：病変部位の数 左右腋窩、臀部に存在するので

3 か所×3=9 点

2：それぞれの病変部位内での皮疹の数

右腋窩 結節 8 個 瘻孔 3 個→ $8 \times 1 + 3 \times 6 = 26$  点

左腋窩 結節 7 個 瘻孔 2 個→ $7 \times 1 + 2 \times 6 = 19$  点

臀部 結節 12 個 瘻孔 3 個→ $12 \times 1 + 3 \times 6 = 30$  点

小計 75 点

3：同一病変部位内の皮疹間の最長距離

右腋窩 10 cm 以上 9 点

左腋窩 10 cm 以上 9 点

臀部 10 cm 以上 9 点

小計 27 点

4：皮疹間に正常皮膚が存在するか

右腋窩 存在する 0 点

左腋窩 存在しない 9 点

臀部 存在する 0 点

小計 9 点

合計  $9 + 75 + 27 + 9 = 120$  点→重症と判定する。

この症例の計算表を例示する。

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

\*2から4は病変部位ごとに計算し、合計する。

備考：従来、化膿性汗腺炎の重症度分類は Hurley 病期分類<sup>7)</sup>が使用されていた。Hurley 病期分類は3段階に重症度を分ける。(Ⅰ：孤立した膿瘍、Ⅱ：1つの病巣で瘢痕ができ、瘻孔が形成される。Ⅲ：瘢痕と瘻孔からなる病巣が複数癒合し炎症と慢性的な排膿をとまなう。) Hurley 病期分類は簡便ではあるものの、部位数や病変の大きさの記載などがなく、正確に重症度を表現しにくい。そのため本邦の重症度分類はさらに正確に分類するために、近年考案された Sartorius スコア<sup>8)</sup>を参考に作成した。

Sartorius スコアと Hurley 病期分類はほぼ相関しており<sup>8)</sup>、Hurley 病期分類が軽症、中等症、重症とされる。本邦では欧米と比べると患者数が少なく、班会議で行った疫学調査の結果、医師の判断する軽症と中等症では Sartorius スコアに統計学的な差異を検出できなかった。その反面、全身に分布するような最重症と重症では統計学的に差があった。これらの結果を踏まえ決定木分析を行い、本邦における重症度分類は60点未満を軽症、60点以上170点未満を中等症、170点以上を重症と設定した<sup>9)</sup>。

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



#### 合併症：有棘細胞癌

難治例では膿瘍と瘻孔の形成を繰り返すうちに有棘細胞癌を生ずることが報告されている<sup>10)</sup>。

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

(日本大学症例)

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

#### 参考文献

- 1) Revuz J. J Eur Acad Dermatol Venereol. 23: 985-98, 2009
- 2) Zouboulis CC et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 29: 619-44, 2015
- 3) Gulliver W, Zouboulis CC et al. Rev Endocr Metab Disord. 17: 343-351, 2016
- 4) Chen W, Plewig G. Exp Dermatol. 26: 544-7, 2017
- 5) Wang B et al, Science.330: 1065, 2010
- 6) Nomura Y et al, Br J Dermatol. 168: 206-9, 2013
- 7) Hurley HJ. Dermatologic Surgery, 2nd edn: 623-45, 1996
- 8) Sartorius K et al. Br J Dermatol.161: 831-9, 2009
- 9) 葉山惟大、照井 正. 皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究 平成 28 年度総括・分担研究報告書. 47-53, 2017
- 10) Maclean GM, Coleman DJ. Ann R Coll Surg Engl. 289: 709-12, 2007
- 11) Braun-Falco M, Kovnerystyy O et al. J Am Acad Dermatol. 66: 409-15, 2012
- 12) 芝田 晴子, 瀧口 徹也 他. 日皮学会誌. 125: 475, 2015

## 指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

### 家族性化膿性汗腺炎

#### 必須項目

|   | 質問                                                        | ○か× | 自由記載による回答(必要な場合)                           |
|---|-----------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------|
| 1 | 発病の機構が明らかでない<br>(「指定難病の要件について」の2ページ参照)                    | ○   | 一部の患者ではγセクレターゼ遺伝子の異常が原因となる。                |
| 2 | 他の施策体系が樹立されていない<br>(「指定難病の要件について」の3～5ページ参照)               | ○   |                                            |
| 3 | 治療方法が確立していない<br>(「指定難病の要件について」の6ページ参照)                    | ○   | 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。     |
| 4 | 長期の療養を必要とする<br>(「指定難病の要件について」の7～8ページ参照)                   | ○   | 遺伝性であるため発症以降生涯にわたり、症状が継続する。                |
| 5 | 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない<br>(「指定難病の要件について」の9ページ参照)         | ○   | 推定100名～150名である。                            |
| 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>(「指定難病の要件について」の10～11ページ参照) | ○   | 海外のガイドラインを参考に皮膚の遺伝関連性希少難治疾患群網羅的研究班で作製した。   |
| 7 | 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている                               | ×   | 学会名: 承認日:                                  |
| 8 | 患者数の推計に用いた疫学調査等の方法                                        |     | 皮膚の遺伝関連性希少難治疾患群網羅的研究班で医療機関に対してアンケート調査を行った。 |
| 9 | 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計                                |     |                                            |

#### 参考項目

|   | 質問                                                       | ○か× | 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                            | ×   |                  |
| 2 | ICD10(もしくは11)またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード            |     |                  |
| 3 | 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か                                   | ×   |                  |
| 4 | 指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか                                | ○   |                  |
| 5 | 本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか                        | ×   |                  |
| 6 | 小児慢性特定疾病に指定されているか                                        | ×   |                  |
| 7 | 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) | ○   | γセクレターゼ遺伝子検査     |

# 限局性強皮症

## ○ 概要

### 1. 概要

限局性強皮症は「全身性強皮症」と名前は似ているが、全く異なる病気である。全身性強皮症の皮膚の硬化は両手の指から始まって、左右対称性に徐々に体に広がるが、限局性強皮症では手の指の硬化はなく、体のあちこちに、左右非対称性にあざのような硬くなった皮膚の変化が発生する。また全身性強皮症と異なり、内臓の病変は見られないが皮膚およびその下床の筋、骨に病変が及ぶ病気である。全身性強皮症との重複や関連性についてはほとんど見受けられない。

### 2. 原因

主たる病態は、T 細胞機能異常をはじめとした自己免疫、線維芽細胞の異常な活性化による線維化によるものであるが、詳細な病因は不明である。

### 3. 症状

斑状強皮症：指先から手のひらの大きさまでの円形ないし楕円形で、境界がはっきりした淡紅色の斑（発疹）が生じる。斑の中心部には皮膚の硬化、萎縮、色素脱失が見られる。背中、胸、腹部に好発する。

線状強皮症・帯状強皮症：頭部では線状に、手足では帯状に皮膚硬化が見られる。線状の強皮症のなかには、剣傷状強皮症という前頭部から前額部にかけての正中線にそって、縦に刀の創のように皮膚のへこみがみられるものが有名である。このような症例の中には脳にまで病変が及び死に至る例も存在する。顔の片側に皮膚の萎縮を伴うこともある。四肢では縦に線状や帯状に皮膚硬化が見られ、関節や筋に病変が及ぶと関節の拘縮や機能障害が生ずる。表面は平滑で光沢があり、時間が経つと萎縮して陥凹する。また、汎発型斑状強皮症といい、斑状あるいは線状の硬化が体の左右両側に多発する。なお、これらの症状は長期わたって継続し、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する。これらの症状により日常生活に大きな支障を来す。

### 4. 治療法

局所療法としてステロイド軟膏、タクロリムス軟膏などが用いられる。重症例にはステロイド内服療法、免疫抑制薬内服療法が行われる。紫外線療法も行われる。剣傷状強皮症は治りにくいので、病勢が落ち着いてから手術も行われる。

### 5. 予後

基本的に生命予後は良好であるが、予後不良の重症例・死亡例も見られる。早期に十分量のステロイド薬の内服治療を要し、1日 0.5～1mg/kg程度の投与が有効であると考えられる。このほかに免疫抑制薬も使用されている。本疾患全体における重症例、ステロイド薬、免疫抑制薬に治療抵抗性の症例の割合は20%程度と推定されるが、重症例、治療抵抗性の場合には長期療養を要する。関節の拘縮、運動障害を伴う場合、陥凹など後遺症を生じる場合は日常生活への大きな支障となる。脱毛や皮膚の陥没、成長障害、機能障害などには、十分注意する必要がある。なお、これらの症状は長期わたって継続し、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する。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 1,000 人
2. 発病の機構  
不明
3. 効果的な治療方法  
未確立
4. 長期の療養  
必要
5. 診断基準  
あり
6. 重症度分類  
限局性強皮症の重症度分類の各点数を合計して2点以上のものを重症とする。

○ 情報提供元

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

研究代表者 熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学分野 教授 尹 浩信

### <診断基準>

Definite を対象とする。

### 限局性強皮症の診断基準

#### A 症状

境界明瞭な皮膚硬化局面がある。

#### B 検査所見

病理所見：病理組織学的に真皮の膠原繊維の膨化・増生がある。

#### C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

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

#### D 遺伝学的検査

なし

### <診断のカテゴリー>

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

### <重症度分類>

4項目の合計点が2点以上のものを重症とする。

#### 限局性強皮症

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

### ※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

限局性強皮症

### 必須項目

|   | 質問                                                        | ○か× | 自由記載による回答(必要な場合)            |
|---|-----------------------------------------------------------|-----|-----------------------------|
| 1 | 発病の機構が明らかでない<br>(「指定難病の要件について」の2ページ参照)                    | ○   |                             |
| 2 | 他の施策体系が樹立されていない<br>(「指定難病の要件について」の3～5ページ参照)               | ○   |                             |
| 3 | 治療方法が確立していない<br>(「指定難病の要件について」の6ページ参照)                    | ○   |                             |
| 4 | 長期の療養を必要とする<br>(「指定難病の要件について」の7～8ページ参照)                   | ○   |                             |
| 5 | 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない<br>(「指定難病の要件について」の9ページ参照)         | ○   |                             |
| 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>(「指定難病の要件について」の10～11ページ参照) | ○   |                             |
| 7 | 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている                               | ○   | 学会名: 日本皮膚科学会 承認日: 平成28年6月2日 |
| 8 | 患者数の推計に用いた疫学調査等の方法                                        |     |                             |
| 9 | 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計                                |     |                             |

### 参考項目

|   | 質問                                                       | ○か× | 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                            | ○   |                  |
| 2 | ICD10(もしくは11)またOrphanet(オーファネット)における<br>表記名およびコード        |     |                  |
| 3 | 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か                                   | ○   |                  |
| 4 | 指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか                                | ○   |                  |
| 5 | 本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか                        | ○   |                  |
| 6 | 小児慢性特定疾病に指定されているか                                        | ×   |                  |
| 7 | 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) | ×   |                  |

## 硬化性萎縮性苔癬

### ○ 概要

#### 1. 概要

硬化性萎縮性苔癬は、外陰性器、会陰部に激しい痒みや灼熱感を伴った硬化局面を生じる疾患だが、躯幹・四肢にも発症する。通常初発するときは本人はなかなか気づかない。躯幹に生じた場合は自覚症状を欠くことが多く、角化した白い扁平な丘疹が生じる。これらの丘疹が寄り集まって角化性の白い硬化した局面となる。

#### 2. 原因

家族内発症例やある特定の主要組織適合抗原（※からだの細胞表面に発現されている抗原で、臓器移植の際に組織適合性に深く関与する）との相関から遺伝因子、閉経後に多く発症することから女性ホルモンの消長との関連、また、内分泌異常や免疫学的機序が推測されているが、原因は不明。遺伝病ではない。

#### 3. 症状

激しい痒み、疼痛、灼熱感を伴った白い皮膚硬化局面が陰部に好発する。四肢・躯幹にも発症するが、この部位ではあまり自覚症状がない。女性の場合、膣を中心とした部位に境界がはっきりした皮膚硬化が見られる。粘膜に及ぶこともある。出血性の水疱を形成したり、表面がただれることもある。男性の場合は亀頭包皮の内側や亀頭に生じやすい傾向にある。尿道口に及ぶと尿道狭窄を起こす。特に女性では甲状腺に対する抗体が検出されることもあるが、この病気は全身症状を伴ったり、他の臓器を侵すことはない。なお、これらの症状は長期わたって継続し、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する。これらの症状により日常生活に支障を来す。

#### 4. 治療法

現在まで、様々な治療が試みられてきたが、なかなか十分に満足できる治療法がないのが現状だ。しかし、強力なステロイド外用剤が効果的な場合がある。またステロイドの局所への注射が効果的であったという報告もある。しかし、長期間のステロイド外用剤の塗布は、皮膚の真菌症を引き起こしたりする場合もあるので、定期的な診察を受ける必要がある。

#### 5. 予後

閉経後の発症は慢性経過をとることが多い。陰部発症例では尿道、陰門、肛門狭窄をきたすことがある。この場合排尿痛、排便痛など日常生活に困難を生じることがある。なお、これらの症状は長期わたって継続し、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する。これらの症状により日常生活に支障を来す。また本症を発症母地として悪性腫瘍（特に有棘細胞癌）を生じうる。

○ 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(自己免疫疾患の可能性あり)
3. 効果的な治療方法  
未確立
4. 長期の療養  
必要(不変)
5. 診断基準  
あり
6. 重症度分類  
硬化性萎縮性苔癬の重症度分類を用いて、2点以上を重症とする。

○ 情報提供元

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

研究代表者 熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学分野 教授 尹 浩信

### <診断基準>

Definite を対象とする。

#### 硬化性萎縮性苔癬の診断基準

##### A 症状

境界明瞭な萎縮を伴う白色硬化性局面がある。

##### B 検査所見

病理所見：病理組織学的に、過角化、表皮の萎縮、液状変性、真皮内の浮腫、リンパ球浸潤、膠原病線維の硝子様均質化(透明帯)などの所見がみられる。

##### C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

限局性強皮症、慢性湿疹、尋常性白斑、扁平苔癬

##### D 遺伝学的検査

なし

### <診断のカテゴリー>

Definite：AかつBを満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもので確定診断

### <重症度分類>

点数を合計して2点以上は重症とする。

|              |    |
|--------------|----|
| ・病変による機能障害あり | 2点 |
| ・皮疹が多発するもの   | 1点 |
| ・皮疹が拡大するもの   | 1点 |

#### ※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

硬化性萎縮性苔癬

### 必須項目

|   | 質問                                                        | ○か× | 自由記載による回答(必要な場合)            |
|---|-----------------------------------------------------------|-----|-----------------------------|
| 1 | 発病の機構が明らかでない<br>(「指定難病の要件について」の2ページ参照)                    | ○   |                             |
| 2 | 他の施策体系が樹立されていない<br>(「指定難病の要件について」の3～5ページ参照)               | ○   |                             |
| 3 | 治療方法が確立していない<br>(「指定難病の要件について」の6ページ参照)                    | ○   |                             |
| 4 | 長期の療養を必要とする<br>(「指定難病の要件について」の7～8ページ参照)                   | ○   |                             |
| 5 | 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない<br>(「指定難病の要件について」の9ページ参照)         | ○   |                             |
| 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>(「指定難病の要件について」の10～11ページ参照) | ○   |                             |
| 7 | 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている                               | ○   | 学会名: 日本皮膚科学会 承認日: 平成28年6月2日 |
| 8 | 患者数の推計に用いた疫学調査等の方法                                        |     |                             |
| 9 | 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計                                |     |                             |

### 参考項目

|   | 質問                                                       | ○か× | 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                            | ○   |                  |
| 2 | ICD10(もしくは11)またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード            |     |                  |
| 3 | 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か                                   | ○   |                  |
| 4 | 指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか                                | ○   |                  |
| 5 | 本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか                        | ○   |                  |
| 6 | 小児慢性特定疾病に指定されているか                                        | ×   |                  |
| 7 | 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) | ×   |                  |

# 好酸球性筋膜炎

## ○ 概要

### 1. 概要

好酸球性筋膜炎は、激しい運動などをきっかけとして、皮膚の腫れや効果が生じる病気で、関節の運動制限も生じる。明らかなきっかけがない場合もある。筋肉を包む筋膜という部分に炎症が生じ、続いて線維化といわれる変化を来す。

### 2. 原因

激しい運動、外傷、高熱の後発症する例が多い。血液検査で(多くの場合)好酸球の増加、免疫グロブリン上昇がある。赤沈値の亢進、筋原性の酵素の軽度上昇を認めることがある。通常、抗核抗体やリウマチ因子は認められない。病理組織では筋膜周囲のリンパ球、組織球、好酸球の炎症細胞の浸潤があり、筋膜が肥厚して線維化が見られる。病名が示しますように好酸球が浸潤するのが特徴的だが、好酸球の浸潤が認められない場合が約 1/3 ある。

### 3. 症状

四肢に対側性に痛みのある紅斑と腫脹が生じて皮下に硬いしこりができる。皮膚をつまむことが出来にくくなる。一件、強皮症の様に見えるが、強皮症のようにレイノー症状や内臓病変はない。時に関節の痛みを伴うが、明らかな関節炎はレントゲン検査で認めない。関節の運動制限のために関節拘縮が起こることがある。なお、これらの症状は長期わたって継続し、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する。これらの症状により日常生活に支障を来す。強皮症のような、四肢末端、顔面、体幹に硬化がくることはほとんどない。

### 4. 治療法

副腎皮質ステロイドの内服(20mg/日程度)によく反応する。自覚症状の改善に伴って減量し、2～4 年の維持療法(5mg 前後/日)のあと治療の必要がなくなる。

### 5. 予後

生命予後は良好であるが、治療が遅れると硬化や関節拘縮が残存することがある。なお、これらの症状は長期わたって継続し、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する。これらの症状により日常生活に支障を来す。中等量までの副腎皮質ホルモンの内服によく反応する症例が多く、通常プレドニゾン 0.5～0.7mg/kg/日から開始し、漸減する。約 2～4 年の維持療法後(5mg/日程度)、治療を必要としなくなる症例もある。

○ 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
3. 効果的な治療方法  
未確立
4. 長期の療養  
必要
5. 診断基準  
あり
6. 重症度分類  
好酸球性筋膜炎の重症度分類を用いて、2点以上のものを重症とする。

○ 情報提供元

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

研究代表者 熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学分野 教授 尹 浩信

### <診断基準>

Definite を対象とする。

### 好酸球性筋膜炎の診断基準

#### A 症状

四肢の対称性の板状硬化

#### B 検査所見

1. 病理所見: 筋膜を含めた皮膚生検組織像で、筋膜の肥厚を伴う皮下結合組織の線維化と、好酸球、単核球の細胞浸潤
2. 画像検査所見: MRI 等の画像検査で筋膜の肥厚

#### C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

全身性強皮症

#### D 遺伝学的検査

なし

### <診断のカテゴリー>

Definite: AのうちBの1ないし B の2を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもので診断確定

### <重症度分類>

点数を合計して2点以上のものを重症とする。

|                       |     |
|-----------------------|-----|
| ・関節拘縮を伴うもの(上肢)        | 1 点 |
| ・関節拘縮を伴うもの(下肢)        | 1 点 |
| ・運動制限を伴うもの(上肢)        | 1 点 |
| ・運動制限を伴うもの(下肢)        | 1 点 |
| ・皮疹が拡大増悪(症状が進行)しているもの | 1 点 |

※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

好酸球性筋膜炎

### 必須項目

|   | 質問                                                        | ○か× | 自由記載による回答(必要な場合)            |
|---|-----------------------------------------------------------|-----|-----------------------------|
| 1 | 発病の機構が明らかでない<br>(「指定難病の要件について」の2ページ参照)                    | ○   |                             |
| 2 | 他の施策体系が樹立されていない<br>(「指定難病の要件について」の3～5ページ参照)               | ○   |                             |
| 3 | 治療方法が確立していない<br>(「指定難病の要件について」の6ページ参照)                    | ○   |                             |
| 4 | 長期の療養を必要とする<br>(「指定難病の要件について」の7～8ページ参照)                   | ○   |                             |
| 5 | 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない<br>(「指定難病の要件について」の9ページ参照)         | ○   |                             |
| 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>(「指定難病の要件について」の10～11ページ参照) | ○   |                             |
| 7 | 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている                               | ○   | 学会名: 日本皮膚科学会 承認日: 平成28年6月2日 |
| 8 | 患者数の推計に用いた疫学調査等の方法                                        |     |                             |
| 9 | 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計                                |     |                             |

### 参考項目

|   | 質問                                                       | ○か× | 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                            | ○   |                  |
| 2 | ICD10(もしくは11)またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード            |     |                  |
| 3 | 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か                                   | ○   |                  |
| 4 | 指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか                                | ○   |                  |
| 5 | 本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか                        | ○   |                  |
| 6 | 小児慢性特定疾病に指定されているか                                        | ×   |                  |
| 7 | 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) | ×   |                  |

# デスモイド型線維腫症

## ○ 概要

### 1. 概要

デスモイド型線維腫症、desmoid-type fibromatosis (desmoid tumor, デスモイド腫瘍) は 100 万人に 2-4 人程度発症するきわめて稀な疾患であり、WHO 分類では中間型腫瘍に分類され、切除後の局所再発率はきわめて高いが遠隔転移をしない。腹腔外デスモイド腫瘍に対する治療の中心は広範切除であったが、術後のきわめて高い再発率から保存的治療を選択する専門施設が増えている。また、腹腔内デスモイド腫瘍は切除可能な場合でも大量腸管切除を余儀なくされることが多く、非観血的治療や慎重な経過観察が選択される傾向が強い。四肢、腹壁、頸部、体幹等に発症した場合には、様々な機能障害や疼痛を伴う。また、腹腔内に発症した場合には、腹部臓器圧迫関連症状を生じることがあり、これらの症状を認める場合には極めて患者の ADL、QOL 低下を来す。

### 2. 原因

散发例では  $\beta$ カテニン (CTNNB1) 遺伝子の体細胞変異が多く、多くの症例に認められる。しかし、マウスの実験で CTNNB1 遺伝子変異だけではデスモイドが発生しにくいことがわかっているため、何らかの他因子が発症に関連すると考えられているが不明である。APC (adenomatous polyposis coli) 遺伝子の生殖細胞系列変異を原因とする家族性大腸腺腫症 (Familial adenomatous polyposis; FAP) では生殖細胞系列変異のあるアレルの対側アレルにも APC 遺伝子の不活化が生じ、腫瘍発生が生じると考えられているが、詳細は不明である。

### 3. 症状

四肢発生例では関節拘縮や神経麻痺による荷重困難、歩行困難を含む機能障害や場合によっては切断症例がある。また頸部発生では腕神経叢麻痺による上肢機能障害、嚥下障害・呼吸機能障害を併発する例が存在する。腹腔内発生では、腸管閉塞、尿管閉塞、腸管との内瘻、体表との外瘻等を生じた場合には、強い痛みや好発年齢から出産・就業困難が問題となるなど、ADL、QOL 低下によって患者は悩まされる。

### 4. 治療法

術後機能障害が予想されなければ手術治療を選択する施設もあるが、保存的治療が中心となってきた。COX-2 阻害薬、抗女性ホルモン治療剤、低用量 (ビンブラスチンやメソトレキセート?) の抗癌剤治療、アントラサイクリンを中心とした抗癌剤治療、最近では分子標的薬の効果に関して報告されているが、症例数が少なく、保険適用となっている薬剤はない。また放射線治療の効果が報告されているが、奏効例は極めて少ない。

### 5. 予後

腹壁発生のデスモイド腫瘍の予後は比較的良好とされる。四肢発生のデスモイド腫瘍の場合、上肢関節拘縮による書字困難やキーボード操作困難、下肢関節拘縮による歩行障害、体幹発生の場合は痛みによる QOL 低下をきたす症例が多い。一旦関節拘縮を生ずると手術を実施しても改善が見込めないことが多く、

長期にわたって仕事や日常生活に支障をきたす。腹腔内発生の場合は、デスモイド腫瘍が腸管閉塞症状、水腎症、瘻孔形成を生じた場合には、その症状に応じた対応が必要になる。すなわち、腸管バイパス術、人工肛門造設術、腎瘻造設術、逆行性尿管カテーテル留置術、膿瘍ドレナージ等を行うことがある。腫瘍の増大が続き、各種治療によっても腫瘍縮小効果が見られない場合には死亡することも稀ではない。

#### ○ 要件の判定に必要な事項

##### 1. 患者数

約 10,000 人(FAP に伴わない主に腹腔外発生)のデスモイド腫瘍は平成 27 年度日本整形外科学会軟部腫瘍登録で年間 135 例、他科で診療されている患者を含めると年間 250-300 人と予想され、約 10,000 人と推定される。FAP の 15-25%にデスモイド腫瘍(腹腔内発生は約 70%)が発生することが知られている。FAP 患者は 7000~8000 人いることが推定されており、したがって FAP 合併するデスモイド腫瘍の有病者は約 1500 人程度と推定される。

##### 2. 発病の機構

不明(βカテニン遺伝子あるいは APC 遺伝子の変異が発症に関わること示唆されている)が、詳細は明らかになっていない。

##### 3. 効果的な治療方法

未確立(COX-2 阻害薬・抗女性ホルモン治療・抗癌剤治療などの薬物療法、手術治療、放射線治療)

##### 4. 長期の療養

必要(四肢における関節機能障害、頸部の神経麻痺、体幹の疼痛による QOL 低下、腹腔内の腸管閉塞に対する治療、瘻孔形成に対する治療は入院治療が必須)

##### 5. 診断基準

あり(腹腔外デスモイド:研究班で作成、日本整形外科学会で承認済み)

##### 6. 重症度分類 あり(腹腔外デスモイド:研究班で作成、日本整形外科学会で承認済み。身体障害者障害程度等級表、肢体不自由において 5 級以上を対象とする)

#### ○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業 「消化管良性多発腫瘍好発疾患の医療水準向上及び均てん化のための研究」  
研究代表者 京都府立医科大学 特任教授 石川秀樹

### <診断基準>

以下の Definite、Probable をデスモイド型線維腫症と診断し、対象とする。

#### (1)腹腔外発生デスモイド型線維腫症の診断基準

##### A 症状

1. 腫瘤
2. 痛み
3. 関節拘縮
4. 運動麻痺、知覚障害

##### B 検査所見

###### 1. 画像検査所見 (MRI、CT)

MRIにて T1 強調画像で筋肉と等信号、T2 強調画像で様々な程度で筋肉より低信号から高信号の病変を認める

###### 2. 病理所見

デスモイド腫瘍に特徴的な(筋)線維芽細胞様細胞の増殖を認める。 $\beta$ カテニンの免疫染色で核内の濃染を認める。

##### C 鑑別診断

線維肉腫、線維腫、瘢痕

##### D 遺伝学的検査

1. APC 遺伝子変異 (実施可能施設は限られる)

### <診断のカテゴリー>

Definite : 1 + 2 を満たすもの

Probable : 1 あるいは 2 を満たすもの

Possible : 3

##### 診断項目

1. 生検あるいは手術材料に対する病理組織学的評価でデスモイド型線維腫症に特徴的な所見を認める
2. デスモイド腫瘍に特異的な  $\beta$ カテニン遺伝子 (エクソン 3 のコドン 41 あるいは 45 にホットスポットを有する場合が多い)、APC 遺伝子変異を確認
3. 病理学的に(筋)線維芽細胞様細胞の増殖をみるが、他の(筋)線維芽細胞増殖性疾患との区別が困難

## (2)FAP に伴うデスモイド型線維腫症の診断基準

### A 症状

1. 腫瘍
2. 痛み
3. 関節拘縮
4. 運動麻痺、知覚障害
5. 腸管閉塞
6. 尿管閉塞

### B 検査所見

#### 1. 画像検査所見 (MRI、CT)

MRIにてT1強調画像で筋肉と等信号、T2強調画像で様々な程度で筋肉より低信号から高信号の病変を認める

#### 2. 病理所見

デスモイド腫瘍に特徴的な(筋)線維芽細胞様細胞の増殖を認める。 $\beta$ カテニンの免疫染色で核内の濃染を認める。

### C 鑑別診断

線維肉腫、線維腫、瘢痕、消化管間質腫瘍

### D 遺伝学的検査

1. APC 遺伝子変異(実施可能施設は限られる)

#### <診断のカテゴリー>

Definite : 1+2あるいは1+3を満たすもの

Probable: 2+4あるいは3+4を満たすもの

Possible: 2+5あるいは3+5

1. 生検や摘除標本の病理学的所見で fibromatosis が確認される腹腔内病変
2. 大腸腺腫数は 100 個に満たないが、APC 遺伝子に生殖細胞系列変異を有する
3. 臨床的に 100 個以上の大腸腺腫を有し、腹腔内に単発あるいは多発する局所増殖性を示す限局性腫瘍性病変
4. CT あるいは MRI でデスモイド型線維腫症に特徴的な所見を示す
5. 触診あるいは画像(CT、MRI)で腫瘍形成がある

## ＜重症度分類＞

### (1) 腹腔外発生デスモイド型線維腫症の重症度分類

下記を用いて中等症以上を対象とする。

主要徴候により、分類される。

軽症： 線維腫症を身体に認めるものの、関節拘縮や痛みが軽度であり、日常生活に支障がない。

中等症： 線維腫症のために関節拘縮、麻痺、痛み（鎮痛剤の使用）などにより、日常生活に支障がある。

重症： 線維腫症のために、関節拘縮、麻痺などにより、日常生活に著しい支障がある。

中等症とは身体障害者障害程度等級表、肢体不自由において基本的に 5 級以上を評価基準とする

### (2) FAP に伴うデスモイド型線維腫症の重症度分類

下記を用いて Grade3, 4 を対象とする。

Grade 1 腹腔外のみが発生，最大径<10 cm，単発。

Grade 2 腹腔外のみが発生，最大径>10 cm，個数は問わない。

Grade 3A 後腹膜および、あるいは腸間膜に発生，最大径<10cm，個数は問わない，腸管閉塞，水腎症いずれの所見もなし。

Grade 3B (1) 後腹膜および、あるいは腸間膜に発生．最大径>10cm，個数は問わない，腸管閉塞，水腎症，血管閉塞いずれの所見もなし。(2)後腹膜および、あるいは腸間膜に発生，最大径，個数は問わない，腸管閉塞症状(不完全)，水腎症，いずれかを満たす。

Grade 3C 後腹膜および、あるいは腸間膜に発生，最大径，個数は問わない．腹腔内全体を占拠しない．腸管の完全閉塞を認める。

Grade 4 (1)瘻孔形成(腸管—デスモイド，デスモイド—皮膚，等)やこれらに伴う広範な膿瘍形成，あるいは腹壁し開。(2)腹腔内全体を占拠する。

腹腔外と腹腔内のデスモイド腫瘍を合併している場合，腹腔内デスモイド腫瘍の重症度で評価する。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。）。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、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

### デスモイド型線維腫症

#### 必須項目

|   | 質問                                                        | ○か× | 自由記載による回答(必要な場合)                       |
|---|-----------------------------------------------------------|-----|----------------------------------------|
| 1 | 発病の機構が明らかでない<br>(「指定難病の要件について」の2ページ参照)                    | ○   |                                        |
| 2 | 他の施策体系が樹立されていない<br>(「指定難病の要件について」の3～5ページ参照)               | ○   |                                        |
| 3 | 治療方法が確立していない<br>(「指定難病の要件について」の6ページ参照)                    | ○   |                                        |
| 4 | 長期の療養を必要とする<br>(「指定難病の要件について」の7～8ページ参照)                   | ○   |                                        |
| 5 | 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない<br>(「指定難病の要件について」の9ページ参照)         | ○   |                                        |
| 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>(「指定難病の要件について」の10～11ページ参照) | ○   |                                        |
| 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                               | ○   | 腹腔外デスモイド 学会名: 日本整形外科学会 承認日: 2017.12.21 |
| 8 | 患者数の推計に用いた疫学調査等の方法                                        |     | 腹腔外デスモイド 学会名: 日本整形外科学会軟部腫瘍登録           |
| 9 | 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計                                |     |                                        |

#### 参考項目

|   | 質問                                                       | ○か× | 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                            | ×   |                                        |
| 2 | ICD10(もしくは11)またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード            |     |                                        |
| 3 | 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か                                   | ×   |                                        |
| 4 | 指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか                                | ×   |                                        |
| 5 | 本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか                        | ×   |                                        |
| 6 | 小児慢性特定疾病に指定されているか                                        | ×   |                                        |
| 7 | 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<br>(もしあれば、検査名をご記載下さい) | ×   | 将来的にはCTNBN1遺伝子変異、APC遺伝子変異解析が必要となる可能性あり |

## 無汗(低汗)性外胚葉形成不全症

### ○ 概要

#### 1. 概要

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

#### 2. 原因

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

##### [X 連鎖劣性遺伝性低汗性外胚葉形成不全症]

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

##### [常染色体優性・劣性遺伝性低汗性外胚葉形成不全症]

常染色体遺伝性の本症は、2q13 に局在する EDA receptor (EDAR; 別名 DL) 遺伝子または 1q42.3 に局在する EDAR-associated death domain(EDARADD) 遺伝子の変異によって発症する。現在までに、本症の原因として 5 種類の EDARADD 遺伝子変異が同定されている。EDA-A1、EDAR および EDARADD は、外胚葉の形成に重要なシグナル伝達系(EDAR シグナル)の主要構成分子であり、いずれの遺伝子に変異が生じても同様の臨床像を呈するとみられる。

#### 3. 症状

**無汗(低汗)・疎毛・歯牙の低形成**の3主徴を呈し、汗に関連する症状としては汗腺の欠如ないし低形成のため発汗の欠如または著しい低下をおこす。そのため体温調節障害が起こり高熱下での**うつ熱症状、熱中症**などが繰り返し起き、**知能発達遅延**をきたす場合や、乳幼児などは死亡に至る場合もある。発汗の低下により皮膚は乾燥が強く**アトピー性皮膚炎**様を呈する。皮膚の乾燥から眼周囲の色素沈着や皺壁が幼少期からみられるなどの特徴的な顔貌を呈する。また唾液腺など粘膜分泌腺の低形成もあるため、**肺炎などの易感染性、萎縮性鼻炎、角膜びらん**などの症状がみられる。頭髪・腋毛・眉毛・睫毛・陰毛などの体毛は欠如または細く疎であり、歯牙は円錐状、杭状の切歯を伴う低形成や欠如などを認め、義歯の装着などが必要になることがしばしばである。広く突出した額、鼻が低く鞍鼻、耳介低位、口唇は厚く外反し下顎が突出する。病理組織学的には、表皮および真皮に著変はないが汗腺や脂腺を認めない所見がみられる。患者は身体的機能の問題を持つと同時に、外観上・整容的な問題、社会的な活動の制限をもつため、心理的ケアを含めた診療体制や社会的な環境の整備の理解が求められる。

#### 4. 治療法

根治的な治療法はない。長期にわたる**対症療法と生活指導**が必要である。毛髪は全身的に疎で薄く、色が薄い。毛の性状は粗くねじれており、脆弱であるため、洗髪の際は髪に負担を与えないようにシャンプー等の洗剤を用いる場合はよく泡立てて用い、地肌をこすらず十分時間をかけてすすぐようにする。

爪は肥厚と変色を伴い突出しながらのびることがあり、脆くなることもある。時に欠損する。成長は遅いことが多い。しかし切らずに放置すると、外的な刺激を受けやすくなり外傷につながるため日頃から爪切りやヤスリなどを用いた手入れを行う。爪上皮は易感染性のため、手を洗う際は留意する。

歯牙の発達異常(欠歯、円錐歯など)があり、歯牙エナメルも不完全である。うがいや歯磨きなど口腔内の清潔を保つよう指導する。口腔内乾燥症状は口腔内細菌叢に悪影響を及ぼし、齲歯の原因ともなりうる。口腔内保湿剤や人工唾液の使用も有用なことがある。摂食障害を防ぐためには早期に**義歯等の対応**が必

要である。義歯の定期的な交換も摂食、顎骨の発達、そして美容的な観点から極めて重要である。

眼は涙液の減少に伴うドライアイは角膜障害や眼瞼炎のリスクになることから日頃の人工涙液による保湿を心がける。

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

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

## 5. 予後

汗に関連する症状としては汗腺の欠如ないし低形成のため発汗の欠如または著しい低下をおこす。乳幼児期には体温調節障害が起こり高熱下でのうつ熱症状、熱中症などが繰り返し起き、知能発達遅延をきたす場合や、乳幼児などは死亡に至る場合もある。しかし、成人になるとうつ熱を避ける努力をすれば予後は一般的に悪くない。

## ○ 要件の判定に必要な事項

### 1. 患者数

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

### 2. 発病の機構

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

### 3. 効果的な治療方法

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

### 4. 長期の療養

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

### 5. 診断基準

あり

### 6. 重症度分類

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

## ○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業「特発性後天性全身性無汗症の横断的発症因子、治療法、予後の追跡研究」研究班

研究代表者(施設名)東京医科歯科大学大学院皮膚科学分野(役職)教授(氏名)横関博雄

「日本皮膚科学会」理事長:慶応義塾大学 天谷雅行

## <診断基準>

### 主要徴候

Definite, Probable を対象とする.

A 出生時から無汗(低汗)である\*.

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

B 歯牙形成異常(欠損または低形成)を伴う.

C 毛髪形成異常(頭髮の乏毛症または捻転毛)を伴う.

### 検査所見

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

### 除外診断

E 以下の疾患を除外できる.

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

Definite: A+B+C+D またはA+B+C+E(1歳児未満はA+C+D またはA+C+E)

Probable: A+B+C

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

## <重症度分類>

対象は重症以上とする

重症度判定基準(表)

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

軽度: 0 - 1点  
中等度: 2点  
重症: 3点

\* 温熱発汗試験施行時に判定する。

※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

無汗(低汗)性外胚葉形成不全症

### 必須項目

|   | 質問                                                        | ○か× | 自由記載による回答(必要な場合)          |
|---|-----------------------------------------------------------|-----|---------------------------|
| 1 | 発病の機構が明らかでない<br>(「指定難病の要件について」の2ページ参照)                    | ○   |                           |
| 2 | 他の施策体系が樹立されていない<br>(「指定難病の要件について」の3～5ページ参照)               | ○   |                           |
| 3 | 治療方法が確立していない<br>(「指定難病の要件について」の6ページ参照)                    | ○   |                           |
| 4 | 長期の療養を必要とする<br>(「指定難病の要件について」の7～8ページ参照)                   | ○   |                           |
| 5 | 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない<br>(「指定難病の要件について」の9ページ参照)         | ○   |                           |
| 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>(「指定難病の要件について」の10～11ページ参照) | ○   |                           |
| 7 | 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている                               | ○   | 学会名: 日本皮膚科学会 承認日: 2018年2月 |
| 8 | 患者数の推計に用いた疫学調査等の方法                                        |     |                           |
| 9 | 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計                                |     |                           |

### 参考項目

|   | 質問                                                       | ○か× | 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                            | ○   |                                               |
| 2 | ICD10(もしくは11)またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード            |     |                                               |
| 3 | 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か                                   | ○   | 外胚葉形成免疫不全症: 免疫不全を伴う点で当疾患と異なる。<br>NEMO遺伝子異常が原因 |
| 4 | 指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか                                | ×   |                                               |
| 5 | 本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか                        | ○   | 外胚葉形成不全免疫不全症の実態調査と治療ガイドラインの作成に関する研究班          |
| 6 | 小児慢性特定疾病に指定されているか                                        | ○   |                                               |
| 7 | 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) | ○   | 遺伝子検査                                         |

# 慢性活動性 EB ウイルス感染症

## ○ 概要

### 1. 概要

遷延あるいは再発する伝染性単核症様症状を示し、末梢血および病変組織に高レベルの Epstein-Barr virus (EBV) が検出される疾患である。EBV 感染 T 細胞あるいは NK 細胞がクローナリティを持って増殖、臓器に浸潤し、多彩な症状を呈する。

### 2. 原因

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

### 3. 症状

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

### 4. 治療法

エトポシド、サイクロスポリン A、デキサメサゾンを用いた免疫化学療法は一定の効果があるが、感染細胞の減少と炎症症状の軽快、すなわち寛解に至らしめるのは難しい。現在のところは造血幹細胞移植が唯一寛解の可能性がある治療法である。近年、骨髄非破壊的前処置を用いた移植により、良好な成績が得られつつある。成人期でも基本的には同様の治療が行われるが、化学療法への反応性が悪い。

### 5. 予後

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

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 1000 人(成人 250 人)
2. 発病の機構  
不明(何らかの免疫不全を持つ個体に EB ウイルスが感染し、リンパ増殖性疾患を発症)
3. 効果的な治療方法  
未確立(免疫化学療法は一時的に効果あり、造血幹細胞移植により寛解)
4. 長期の療養  
必要(発症後、多くは生涯継続または潜在し、生活面への支障あり)
5. 診断基準  
あり(慢性活動性 EB ウイルス感染症とその類縁疾患の診療ガイドライン 2016 ([http://www.jspid.jp/pub/sguideline/guideline\\_EB\\_virus.pdf](http://www.jspid.jp/pub/sguideline/guideline_EB_virus.pdf)); 日本小児感染症学会監修、日本血液学会・日本皮膚科学会・日本小児血液がん学会・EB ウイルス感染症研究会、協力)
6. 重症度分類  
診療ガイドライン 2016 に掲げられた重症度分類を用いて重症以上を対象とする。

○ 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「慢性活動性 EB ウイルス感染症とその類縁疾患の疾患レジストリとバイオバンク構築」研究班

研究代表者 名古屋大学大学院医学系研究科 ウイルス学 教授 木村 宏

日本小児科学会

当該疾病担当者 金沢大学医薬保健研究域医学系 小児科学 教授 谷内江昭宏

日本血液学会

当該疾病担当者 東京医科歯科大学大学院保健衛生学研究科 先端血液検査学 准教授 新井文子

日本皮膚科学会

当該疾病担当者 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 皮膚科学 特命教授 岩月啓氏

日本小児感染症学会

当該疾病担当者 名古屋大学大学院医学系研究科 ウイルス学 教授 木村 宏

日本小児血液・がん学会

当該疾病担当者 九州大学大学院医学研究院 成長発達医学 教授 大賀正一



## <診断基準>

Definite を対象とする

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

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

以上の 4 項目をみたすこと。

## 補足条項

1) 「伝染性単核症様症状」とは、一般に発熱・リンパ節腫脹・肝脾腫などをさす。加えて、血液、消化器、神経、呼吸器、眼、皮膚(種痘様水疱症・蚊刺過敏症)あるいは心血管合併症状・病変(含動脈瘤・弁疾患)などを呈する場合も含む。初感染に伴う EBV 関連血球貪食性リンパ組織球症、種痘様水疱症で皮膚症状のみのものは CAEBV には含めない。臓器病変・合併症を伴う種痘様水疱症・蚊刺過敏症は、CAEBV の範疇に含める。経過中しばしば EB ウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症、T 細胞・NK 細胞性リンパ腫・白血病などの発症をみるが、この場合は、基礎疾患としての CAEBV の診断は変更されない。

2) PCR 法を用い、末梢血単核球分画における定量を行った場合、一般に  $10^{2.5}$  (=316) コピー/ $\mu\text{g}$  DNA 以上がひとつの目安となる。定性の場合、健康人でも陽性となる場合があるので用いない。組織診断には in situ hybridization 法等による EBER 検出を用いる。

3) EB ウイルス感染標的細胞の同定は、蛍光抗体法、免疫組織染色またはマグネットビーズ法などによる各種マーカー陽性細胞解析(B 細胞、T 細胞、NK 細胞などを標識)と EBNA、EBER あるいは EB ウイルス DNA 検出などを組み合わせて行う。

4) 先天性・後天性免疫不全症、自己免疫・炎症性疾患、膠原病、悪性リンパ腫(ホジキンリンパ腫、節外性 NK/T 細胞リンパ腫-鼻型、血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫、末梢性 T 細胞リンパ腫-非特定型など)、白血病(アグレッシブ NK 細胞性白血病など)、医原性免疫不全などは除外する。鑑別診断、病型の把握のために以下の臨床検査の施行が望まれる。

### a) EB ウイルス関連抗体価

蛍光抗体法による測定では、一般に VCA-IgG 抗体価 640 倍以上、EA-IgG 抗体価 160 倍以上が、抗体価高値の目安となる。加えて、VCA-IgA、VCA-IgM および EA-IgA 抗体がしばしば陽性となる。患者では抗体価が高値であることが多いが、必要条件ではなく、抗体価高値を認めない症例も存在する。

### b) クロ-ナリティの検索

1. EB ウイルス terminal repeat probe を用いた Southern blot 法
2. 遺伝子再構成検査(T 細胞受容体など)

### c) 病変組織の病理組織学的・分子生物学的評価

1. 一般的な病理組織所見

2. 免疫組織染色
3. 染色体分析
4. 遺伝子再構成検査(免疫グロブリン、T細胞受容体など)

d) 免疫学的検討

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

<診断のカテゴリー>

Definite: 1)~4)のうちすべてを満たすもの

<重症度分類>

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

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

重 症: 全身症状・主要臓器の合併症がある症例。

※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

### 慢性活動性EBウイルス感染症

#### 必須項目

|   | 質問                                                        | ○か× | 自由記載による回答(必要な場合)                                                                                                                                                                                                           |
|---|-----------------------------------------------------------|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | 発病の機構が明らかでない<br>(「指定難病の要件について」の2ページ参照)                    | ○   | 何らかの免疫不全を持つ個体にEBウイルスがT細胞もしくはNK細胞に感染し、高サイトカイン血症を伴う全身炎症を生じる。                                                                                                                                                                 |
| 2 | 他の施策体系が樹立されていない<br>(「指定難病の要件について」の3～5ページ参照)               | ○   | 単なる感染症ではなく、免疫学的異常を背景としたリンパ増殖性疾患と位置付けられ、「感染症」「がん」のいずれの施策体系にも組まない。                                                                                                                                                           |
| 3 | 治療方法が確立していない<br>(「指定難病の要件について」の6ページ参照)                    | ○   |                                                                                                                                                                                                                            |
| 4 | 長期の療養を必要とする<br>(「指定難病の要件について」の7～8ページ参照)                   | ○   |                                                                                                                                                                                                                            |
| 5 | 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない<br>(「指定難病の要件について」の9ページ参照)         | ○   |                                                                                                                                                                                                                            |
| 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>(「指定難病の要件について」の10～11ページ参照) | ○   | 慢性活動性EBウイルス感染症とその類縁疾患の診療ガイドライン2016(日本小児感染症学会監修、日本血液学会・日本皮膚科学会・日本小児血液がん学会協力; 学会HPで公開<br><a href="http://www.jspid.jp/pub/sguideline/guideline_EB_virus.pdf">http://www.jspid.jp/pub/sguideline/guideline_EB_virus.pdf</a> ) |
| 7 | 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている                               | ○   | 学会名: 日本小児感染症学会・日本血液学会・日本皮膚科学会・日本小児血液がん学会 承認日: 2016年7月                                                                                                                                                                      |
| 8 | 患者数の推計に用いた疫学調査等の方法                                        |     |                                                                                                                                                                                                                            |
| 9 | 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計                                |     |                                                                                                                                                                                                                            |

#### 参考項目

|   | 質問                                                       | ○か× | 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                            | ○   |                                                                             |
| 2 | ICD10(もしくは11)またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード            |     |                                                                             |
| 3 | 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か                                   | ×   |                                                                             |
| 4 | 指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか                                | ○   | EBV関連血球貪食性リンパ組織球症、種痘様水疱症、蚊刺過敏症                                              |
| 5 | 本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか                        | ○   | AMED:難治性疾患実用化研究事業「オミクス解析技術と人工知能技術による難治性造血器疾患の病因解明と診断向上に貢献する解析基盤の開発」(班長:宮野悟) |
| 6 | 小児慢性特定疾病に指定されているか                                        | ○   |                                                                             |
| 7 | 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) | ×   | EBV-DNA定量が診断に必須であるが、同検査法は2018年4月に、本疾患の診断および経過観察のため保険収載された。                  |

# 川崎病性冠動脈瘤

## ○ 概要

### 1. 概要

川崎病は、4歳以下の乳幼児に好発する発熱性疾患で、1960年代に発見・報告され、1990年代から増加し続けている。年齢は乳児期後半にピークがあり、男児に多い。冠動脈瘤が最も重要な合併症で、無治療では20～30%に出現し、標準的な免疫グロブリン療法を行っても2～3%に認められる。小児の後天性心疾患の最大の原因であり、死亡する重症例も存在する。冠動脈瘤、特に巨大瘤が残存すると、虚血性心疾患のリスクが高く生涯にわたる管理が必要となる。

### 2. 原因

病因は明らかになっていないが、遺伝や感染が関与した免疫異常による血管炎が本態と考えられる。日本人に多く、年間の発生数は15,000人、0～4歳児の罹患率は10万人あたり300人を超えている(罹患率は欧米の10倍以上である)。ITPKC、CASP3、FCGR2Aなど免疫応答に関わる遺伝子のバリエーションが指摘されている。病原体は、細菌、ウイルス、真菌などが提唱されてきたが、非特異的とする説もある。マクロファージなどの免疫細胞が活性化し、TNF- $\alpha$ など種々の炎症性サイトカインが上昇する。

川崎病後遺症による虚血性心疾患は、冠動脈瘤による血栓性閉塞、冠動脈瘤の退縮に伴う血管壁の肥厚により狭窄が生じ、瘤と狭窄の程度により発症する(いわゆる成人の動脈硬化性の虚血性心疾患と大きく異なる)。

### 3. 症状

急性期の主要症状は、①5日以上の発熱(治療による5日未満の発熱も含む)、②眼球結膜充血、③口唇・口腔の発赤、④不定形発疹、⑤四肢末端の変化(手足の硬性浮腫・紅斑、回復期の指先の落屑)、⑥非化膿性頸部リンパ節腫脹で、典型例では5つ以上がみられる。

冠動脈瘤を合併し、狭心症や心筋梗塞をきたした際は、胸痛、腹痛、呼吸困難、嘔気、顔色不良などが認められる。無症状で経過したり、突然死したりする例もある。

### 4. 治療法

急性期には、免疫グロブリン静注とアスピリン経口が標準治療である。15～20%を占める不応例には、免疫グロブリン追加、ステロイド、シクロスポリン、インフキシマブ、ウリナスタチン、血漿交換などの治療法があり、不応予測例に対する標準治療の強化も行われている。

冠動脈瘤を合併した場合は、瘤の程度や経過に応じて、アスピリンをはじめとする抗血小板薬、抗凝固薬などを内服する。冠動脈狭窄・閉塞により心筋虚血をきたした際は、カテーテル治療やバイパス手術を行う。治療適応は、冠動脈瘤および狭窄の程度、年齢などを基に総合的に判定する。

### 5. 予後

冠動脈瘤を残さなければ良好である。冠動脈瘤が残存しても、50～75%は数年以内に退縮し、その予後は比較的良好と考えられる。中等瘤以上の冠動脈瘤では、瘤の変化や血栓・狭窄・閉塞などの観察のため、定期的な検査が必要である。巨大瘤では、退縮はほとんどなく、発症10年で30～40%に心血管イベントを

起こす。川崎病冠後遺症が 40 歳未満の心筋梗塞の 5～9%を占めると報告されており、今後、若年成人の虚血性心疾患の原因として重要になると予想される。しかし、成人期に心筋梗塞をきたした例の約半数はフォローアップから脱落した例とされ、成人期への継続した移行医療が課題である。

#### ○ 要件の判定に必要な事項

##### 1. 患者数

年間の発生数は、川崎病全体では約 15,000 人で、冠動脈瘤は軽度の拡大も含め 300～400 人、このうち小児慢性特定疾患受給者で、成人期に抗血栓療法を要する可能性の高い中等度以上の冠動脈瘤は 100～150 人(2～3 人/0～4 歳人口 10 万人/年)と推測される。一方、全国調査結果から、要治療経過観察の川崎病冠後遺症合併の成人の実数は、日本全国で約 15,000 名(人口の約 0.01%)と推定される。

##### 2. 発病の機構

不明

##### 3. 効果的な治療方法

急性期の標準治療は確立しているが、不応例の対策は不十分で冠動脈瘤が発生する。冠動脈瘤を残した場合も、虚血性心疾患の予防・治療は確立していない。冠動脈に対するカテーテル治療やバイパス手術の長期予後も明らかでない。

##### 4. 長期の療養

必要

##### 5. 診断基準

あり

##### 6. 重症度分類

日本循環器学会の「川崎病心臓血管後遺症の診断と治療に関するガイドライン」に基づき、中等瘤以上(内径の実測値で 4 mm 超)を対象とする。

#### ○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業 「難治性血管炎に関する調査」研究班

研究代表者 東京女子医科大学膠原病リウマチ痛風センター 教授 針谷 正祥

日本小児循環器学会

理事 三重大学小児科 周産母子センター准教授 三谷 義英

理事 東京都立小児総合医療センター 副院長 三浦 大

日本川崎病学会

会長 東邦大学医療センター大橋病院病理診断科 教授 高橋 啓

#### <診断基準>

以下の6つの主要症状のうち、5つ以上の症状を伴うものを川崎病とする。ただし、4つの症状しか認められなくても、経過中に断層心エコー法もしくは心血管造影法で冠動脈瘤(拡大を含む)が確認され、他の疾患が除外されれば本症とする。

1. 5 日以上続く発熱(ただし、治療により 5 日未満で解熱した場合も含む)
2. 両側眼球結膜の充血
3. 口唇、口腔所見:口唇の紅潮、いちご舌、口腔咽頭粘膜のびまん性発赤
4. 不定形発疹
5. 四肢末端の変化:(急性期)手足の硬性浮腫、掌蹠ないしは指趾先端の紅斑  
(回復期)指先からの膜様落屑
6. 急性期における非化膿性頸部リンパ節腫脹

#### <重症度分類>

中等瘤以上(内径の実測値で 4 mm 超)を対象とする。

日本循環器学会のガイドラインでは、冠動脈瘤の内径の実測値によって以下のように分類している。米国心臓病学会(AHA)の分類も参考に、改訂版では内径の Z スコアも取り入れる予定である。

1. 小動脈瘤(または)拡大  
内径 4 mm 以下の局所性拡大
2. 中等瘤  
内径 4 mm 超～8 mm 未満, 年長児(5 歳以上)では周辺冠動脈内径の 1.5 倍～4 倍
3. 巨大瘤  
内径 8 mm 以上, 年長児では周辺冠動脈内径の 4 倍超

#### ※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

### 川崎病性冠動脈瘤

#### 必須項目

|   | 質問                                                        | ○か× | 自由記載による回答(必要な場合)                                            |
|---|-----------------------------------------------------------|-----|-------------------------------------------------------------|
| 1 | 発病の機構が明らかでない<br>(「指定難病の要件について」の2ページ参照)                    | ○   |                                                             |
| 2 | 他の施策体系が樹立されていない<br>(「指定難病の要件について」の3～5ページ参照)               | ○   |                                                             |
| 3 | 治療方法が確立していない<br>(「指定難病の要件について」の6ページ参照)                    | ○   | 標準治療は存在するが、不十分である。特に冠動脈瘤を残した場合に虚血性心疾患を予防・治療する有効な方法は確立していない。 |
| 4 | 長期の療養を必要とする<br>(「指定難病の要件について」の7～8ページ参照)                   | ○   |                                                             |
| 5 | 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない<br>(「指定難病の要件について」の9ページ参照)         | ○   |                                                             |
| 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>(「指定難病の要件について」の10～11ページ参照) | ○   | ①診断の手引き<br>②川崎病心臓血管病変の重症度分類                                 |
| 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                               | ○   | ①学会名: 日本川崎病学会 承認日: 2002年2月<br>②学会名: 日本循環器学会 承認日: 2013年      |
| 8 | 患者数の推計に用いた疫学調査等の方法                                        |     | 川崎病全国調査                                                     |
| 9 | 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計                                |     |                                                             |

#### 参考項目

|   | 質問                                                       | ○か× | 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                            | ×   |                                                         |
| 2 | ICD10(もしくは11)またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード            |     | M30.3                                                   |
| 3 | 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か                                   | ○   | 小児には多くないが、高安静脈炎、結節性多発動脈炎などの血管炎の類縁疾患と考えられる。              |
| 4 | 指定難病には指定されていない疾病で類縁疾患はあるか                                | ○   | 小児に多いIgA血管炎は指定難病ではない。ただし、腎炎合併例と同様の病理所見を示すIgA腎症は指定難病である。 |
| 5 | 本症および類縁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                        | ○   | 難治性血管炎に関する調査研究班(研究代表者 針谷正祥)                             |
| 6 | 小児慢性特定疾病に指定されているか                                        | ○   | 冠動脈瘤があれば対象となる。                                          |
| 7 | 医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特設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) | ×   |                                                         |

## フォンタン(Fontan)術後症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

二心室修復が困難である機能的単心室血行動態を有するチアノーゼ性先天性心疾患患者において、低酸素血症の解消と心室容量負荷の軽減を目的とした姑息的最終修復術である Fontan 手術後の遠隔期において発症する疾患。中心静脈圧の上昇、体心室前負荷障害、後負荷増大による低心拍出量を病態の特徴とし、慢性心不全、難治性不整脈、チアノーゼの再発、全身性血栓塞栓症、蛋白漏出性胃腸症、うっ血肝、肝硬変、肝がん、腎不全など、全身臓器の機能不全を発症する。根本的な治療が無い予後不良の疾患である。フォンタン術後症候群は、小児期には小児慢性特定疾病の対象疾患として登録されている(慢性心疾患 66)が、実際に症状が顕性化する成人期以降での患者への補助制度は確立していない。

#### 2. 原因

低心拍出、中心静脈圧の上昇、チアノーゼの遺残など、Fontan 術後に起因する複数の特有の血行動態に起因すると考えられているが、詳しい原因、発症機序はいまだ不明である。

#### 3. 症状

慢性心不全の症状として、易疲労、息切れ、動悸、多呼吸など。

不整脈の症状として、動悸、胸部不快感、失神など。

その他、チアノーゼ、腹部膨満、浮腫、出血傾向、易感染性、女性生理不順や月経過多など。

#### 4. 治療法

慢性心不全例に対しては、利尿薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬の投与が行われる。 $\beta$ 遮断薬(カルベジロールなど)の投与も考慮する。

不整脈に対しては、診断を正確に行い、不整脈の発症機序に応じた適切な抗不整脈薬を投与する。生命の危険のある心室性不整脈には、アミオダロン内服や植え込み型除細動器(ICD)が適応となる。心停止蘇生例に対しては、ICD 植え込みが適応となる。明らかな心室同期不全の症例では、心室再同期療法のペースメーカー植え込みが適応となる場合がある。

蛋白漏出性胃腸症に対しては、ヘパリン注射、アルブミン補充などが試みられる。

肝硬変例では、定期的な腹部エコー検査を行う。腫瘍性病変が見つけれたら、抗がん剤の動注療法などが行われる。

Fontan ルートに狭窄性病変がある場合や、高度な房室弁閉鎖不全が見られる場合、成人期以降でも適応を熟慮した上で、外科手術により修復を行う。

以上のような内科的治療や外科的治療に反応しない場合には、補助人工心臓や心臓移植の適応となる。

ただし、Fontan 術後症候群のような複雑先天性心疾患の術後患者での心臓移植手術は、欧米においても死亡率が高く、術後長期の生存率も低くなる。

#### 5. 予後

長期的予後は不良である。現在フォンタン術後症候群の生存者は40歳代に止まっている。



## ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 5,000 人
2. 発病の機構  
不明(単心室血行動態に基づく慢性心不全、中心静脈圧の上昇、肺循環障害などが示唆されている。)
3. 効果的な治療方法  
未確立(慢性心不全や難治性不整脈などへの対処療法のみで、根本的な治療法は確立していない。)
4. 長期の療養  
必要(慢性心不全、難治性不整脈、蛋白漏出性胃腸症、肝機能障害など、進行性で長期療養が必要な経過をたどる。)
5. 診断基準  
あり(研究班で作成、日本小児循環器学会にて承認済み。ただし最新の診断基準としては不十分であり、現在改定を準備中である。)
6. 重症度分類  
NYHA の心機能分類(アメリカ心臓学会)を用いてⅡ度以上(中等症および重症)を対象とする。

## ○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業「単心室循環症候群の予後に関する研究」研究班(2015-2017)

研究代表者 東京女子医科大学 医学部循環器小児科教授 中西敏雄

難治性疾患政策研究事業「先天性心疾患を主体とする小児期発症の心血管難治性疾患の生涯にわたる QOL 改善のための診療体制の構築と医療水準の向上に向けた総合的研究」研究班(2018-2020)

研究代表者 国立循環器病研究センター 教育推進部長 白石 公

日本小児循環器科学会

当該疾病担当者 国立循環器病研究センター 教育推進部長 白石 公

日本成人先天性心疾患学会

当該疾病担当者 東京女子医科大学 循環器小児科講師 稲井慶

当該疾病担当者 国立循環器病研究センター 成人先天性心疾患科医長 大内秀雄

## <診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

### (1) フォンタン術後症候群の診断基準

#### A. 症状

1. フォンタン手術後遠隔期における易疲労、労作時呼吸困難、チアノーゼの出現
2. フォンタン手術後遠隔期における動悸、胸部不快感、失神
3. フォンタン手術後遠隔期における頸静脈怒張、浮腫、肝腫大

#### B. 検査所見

##### 1. 血液・生化学的検査所見

低 Na 血症 (135mEq /L 以下)、Alb 値低下 (3.0g/dL 以下)

血清 T-Bil 値の上昇 (1.5mg/dL 以上)、ChE 値の低下 (150U /L 以下)

##### 2. 画像検査所見

断層心エコー検査で心室収縮能の低下 (EF=40%以下)

腹部エコー検査で肝臓の線維性結節性病変

##### 3. 生理学的所見

中心静脈圧の上昇 (15mmHg 以上)

##### 4. 運動負荷試験

最高酸素摂取 (peak VO<sub>2</sub>) の低下 (正常の 80%未満)

#### C. 鑑別診断

先天性心疾患における Fontan 手術後以外の術後心機能障害

#### D. 遺伝学的検査

特になし

## <診断のカテゴリー>

Definite: Aのうち2項目以上+Bのうち3を含む2項目以上を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外するもの

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

Possible: Aのうち1項目以上+Bのうち2項目以上

## <重症度分類>

NYHA の心機能分類(アメリカ心臓学会)を用いてⅡ度以上(中等症、重症)を対象とする。

### NYHA 分類

|     |                                                                                                          |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ⅰ 度 | 心疾患はあるが身体活動に制限はない。<br>日常的な身体活動では疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生じない。                                           |
| Ⅱ 度 | 軽度から中等度の身体活動の制限がある。<br>安静時又は軽労作時には無症状。<br>日常労作のうち、比較的強い労作(例えば、階段上昇、坂道歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。 |
| Ⅲ 度 | 高度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。<br>日常労作のうち、軽労作(例えば、平地歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。                         |
| Ⅳ 度 | 心疾患のためいかなる身体活動も制限される。<br>心不全症状や狭心痛(胸痛)が安静時にも存在する。<br>わずかな身体活動でこれらが増悪する。                                  |

NYHA: New York Heart Association

NYHA 分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

| NYHA 分類 | 身体活動能力<br>(Specific Activity Scale; SAS) | 最大酸素摂取量<br>(peakVO2) |
|---------|------------------------------------------|----------------------|
| I       | 6METs 以上                                 | 基準値の 80%以上           |
| II      | 3.5～5.9 METs                             | 基準値の 60～80%          |
| III     | 2～3.4 METs                               | 基準値の 40～60%          |
| IV      | 1～1.9 METs 以下                            | 施行不能あるいは 基準値の 40%未満  |

※NYHA 分類に厳密に対応する SAS はないが、「室内歩行2METs、通常歩行 3.5METs、ラジオ体操・ストレッチ体操4METs、速歩5～6METs、階段6～7 METs」をおおよその目安として分類した。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

## 指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

フォンタン術後症候群

### 必須項目

|   | 質問                                                        | ○か× | 自由記載による回答(必要な場合)               |
|---|-----------------------------------------------------------|-----|--------------------------------|
| 1 | 発病の機構が明らかでない<br>(「指定難病の要件について」の2ページ参照)                    | ○   |                                |
| 2 | 他の施策体系が樹立されていない<br>(「指定難病の要件について」の3～5ページ参照)               | ○   |                                |
| 3 | 治療方法が確立していない<br>(「指定難病の要件について」の6ページ参照)                    | ○   |                                |
| 4 | 長期の療養を必要とする<br>(「指定難病の要件について」の7～8ページ参照)                   | ○   |                                |
| 5 | 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない<br>(「指定難病の要件について」の9ページ参照)         | ○   |                                |
| 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>(「指定難病の要件について」の10～11ページ参照) | ○   |                                |
| 7 | 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている                               | ○   | 学会名: 日本小児循環器学会 承認日: 2014年10月1日 |
| 8 | 患者数の推計に用いた疫学調査等の方法                                        |     | 学会全国調査からの概算                    |
| 9 | 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計                                |     |                                |

### 参考項目

|   | 質問                                                       | ○か× | 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                            | ×   |                               |
| 2 | ICD10(もしくは11)またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード            |     |                               |
| 3 | 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か                                   | ×   |                               |
| 4 | 指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか                                | ×   |                               |
| 5 | 本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか                        | ○   | 日本小児循環器学会、日本成人選定心疾患学会に研究委員会あり |
| 6 | 小児慢性特定疾病に指定されているか                                        | ○   |                               |
| 7 | 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) | ×   |                               |

# 不整脈源性右室心筋症

## ○ 概要

### 1. 概要

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

### 2. 原因

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

### 3. 症状

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

### 4. 治療法

不整脈と心不全に対する治療をおこなう。持続性心室頻拍や心室細動など不整脈に対する治療は、薬物療法、植え込み型除細動器(ICD)、カテーテルアブレーションが考慮される。

不整脈に対しては、抗不整脈薬を投与する。 $\beta$ 遮断薬や III 群抗不整脈薬(アミオダロン、ソタロール)が考慮される。

左心機能低下例、心停止蘇生例、心室頻拍の既往、右心不全徴候のある例に対しては、ICD 植え込みが適応となる。

ICD 植え込み後、心室頻拍に対する適切作働が発生することがある。このため、カテーテルアブレーションが併用される。右室の脂肪変性による線維化瘢痕部位のリエントリーに対して回路の切断を図る。

慢性心不全症状に対しては、抗心不全薬物療法がなされる。

内科的治療に反応しない場合には、心臓移植の適応となる。その前に状態悪化が予想される時は、人工心臓の植え込みが適応となる場合がある。

### 5. 予後

若年者の突然死の原因として頻度が高いことが知られている。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 20,000 人(人口 5000 人に 1 人という欧米のデータからの推計)
2. 発病の機構  
不明(一部は遺伝子異常との関連が示唆されている。)
3. 効果的な治療方法  
未確立(根治療法はない)
4. 長期の療養  
必要
5. 診断基準  
あり(McKenna らの診断基準、1994 年)
6. 重症度分類  
不整脈源性右室心筋症の重症度分類を用いて中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業「特発性心筋症に関する調査研究」

研究代表者 九州大学大学院医学研究院 循環器内科学 教授 筒井裕之

## <診断基準>

### McKenna らの診断基準

大項目2つ、あるいは大項目1つと小項目2つ、あるいは小項目4つで不整脈源性右室心筋症と診断する。

#### 1. びまん性および局所性の機能異常・形態異常

##### 大項目

高度の右室拡張と右室駆出率の低下、ただし左室は正常ないし軽度異常にとどまる

右室心室瘤

高度の右室局所壁運動異常

##### 小項目

軽度の右室拡張と右室駆出率の低下、ただし左室は正常ないし軽度異常にとどまる

軽度の右室局所的拡張

右室の局所的壁運動低下

#### 2. 組織所見

##### 大項目

心筋心内膜生検における線維脂肪変性

#### 3. 再分極異常

##### 小項目

右側前胸部誘導(V2 および V3 誘導)の陰性 T 波

(ただし 12 歳以上で、右脚ブロックが存在しないこと)

#### 4. 脱分極異常および伝導障害

##### 大項目

右側前胸部誘導(V1-V3 誘導)の s 波または限局性の QRS 幅延長(>110ms)

##### 小項目

心室遅延電位陽性

#### 5. 不整脈

##### 小項目

左脚ブロック型持続性ないし非持続性心室頻拍

(12 誘導心電図、ホルター心電図、運動負荷試験)

心室期外収縮頻発(ホルター心電図で 1000 個/日以上)

#### 6. 家族歴

##### 大項目

剖検あるいは外科手術によって不整脈源性右室心筋症が確認された場合

##### 小項目

若年時の突然死(35 歳以下)で、不整脈源性右室心筋症が疑われる場合

本診断基準によって臨床的に不整脈源性右室心筋症と診断された場合



## ＜重症度分類＞

中等症以上を対象とする。

不整脈源性右室心筋症 重症度分類

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

## 注釈

- 1) 活動度制限と BNP 値の判定は患者の状態が安定しているときに行う
- 2) 非持続性心室頻拍: 3 連発以上で持続が 30 秒未満のもの

## ※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

不整脈源性右室心筋症

### 必須項目

|   | 質問                                                        | ○か× | 自由記載による回答(必要な場合)           |
|---|-----------------------------------------------------------|-----|----------------------------|
| 1 | 発病の機構が明らかでない<br>(「指定難病の要件について」の2ページ参照)                    | ○   |                            |
| 2 | 他の施策体系が樹立されていない<br>(「指定難病の要件について」の3～5ページ参照)               | ○   |                            |
| 3 | 治療方法が確立していない<br>(「指定難病の要件について」の6ページ参照)                    | ○   |                            |
| 4 | 長期の療養を必要とする<br>(「指定難病の要件について」の7～8ページ参照)                   | ○   |                            |
| 5 | 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない<br>(「指定難病の要件について」の9ページ参照)         | ○   |                            |
| 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>(「指定難病の要件について」の10～11ページ参照) | ○   |                            |
| 7 | 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている                               | ○   | 学会名:特発性心筋症研究班 承認日:2005年10月 |
| 8 | 患者数の推計に用いた疫学調査等の方法                                        |     |                            |
| 9 | 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計                                |     |                            |

### 参考項目

|   | 質問                                                       | ○か× | 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                            | ×   |                  |
| 2 | ICD10(もしくは11)またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード            |     |                  |
| 3 | 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か                                   | ×   |                  |
| 4 | 指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか                                | ×   |                  |
| 5 | 本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか                        | ×   |                  |
| 6 | 小児慢性特定疾病に指定されているか                                        | ○   |                  |
| 7 | 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) | ×   |                  |

## グルコース-6-リン酸脱水素酵素 (G6PD) 異常症

### ○ 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 20%を占める。

#### 2. 原因

本症は X 染色体劣性遺伝性疾患であり、赤血球 G6PD 活性低下により赤血球内の抗酸化物質であるグルタチオンの還元反応が障害され、赤血球内蛋白質や脂質の過酸化を生じて、赤血球寿命が短縮する。

#### 3. 症状

慢性溶血性貧血および過労・感染・薬剤摂取により急性溶血性貧血を呈する。貧血の重症度には幅があるが、重症例は胎児水腫で発症する。輸血依存例ではヘモクロマトーシスによる肝・腎機能障害、耐糖能異常などを発症する。

#### 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、除鉄療法などの対症療法が主体である。

#### 5. 予後

重症例では早期から計画的な輸血が必要であるが、高度の貧血を放置すると肝脾腫、発育遅滞、骨の変形など高度な慢性消耗状態となる。適切な輸血、鉄過剰を防ぐための鉄キレート剤の投与を行えば、予後は改善されるが、QOL 低下は著しい。脾摘術の効果についてはエビデンスに乏しい。

○ 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(遺伝子異常が関与している)
3. 効果的な治療方法  
未確立(赤血球輸血と鉄キレート剤による対症療法)
4. 長期の療養  
必要(根治療法がないため)
5. 診断基準  
あり(研究班作成の診断基準)
6. 重症度分類  
重症度分類を用いて、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「先天性骨髄不全症の診断基準・重症度分類・診療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、Probable を対象とする。

### グルコース-6-リン酸脱水素酵素 (G6PD) 異常症の診断基準

#### A 症状

1. 溶血性貧血の診断基準を満たす
2. 家族歴(母親が保因者であることがG6PD遺伝子変異により判明している)

#### B 検査所見

1. 直接抗グロブリン試験陰性
2. 赤血球G6PD活性の低下

#### C 鑑別診断

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

#### D 遺伝学的検査

1. G6PD 遺伝子の変異を同定する

### <診断のカテゴリー>

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

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

Possible: Aのうち1項目+Bの2項目

### <重症度分類>

重症度分類で、重症例を対象とする。

以下の条件でいずれかを満たす症例を重症とする。

- 1)ヘモグロビン 10g/dL 以下で年間 2 回以上の急性溶血発作を伴う例
- 2)定期的な赤血球輸血無しではヘモグロビン 8g/dL を維持できない例

### ※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

グルコース-6-リン酸脱水素酵素(G6PD)異常症

### 必須項目

|   | 質問                                                        | ○か× | 自由記載による回答(必要な場合)             |
|---|-----------------------------------------------------------|-----|------------------------------|
| 1 | 発病の機構が明らかでない<br>(「指定難病の要件について」の2ページ参照)                    | ○   |                              |
| 2 | 他の施策体系が樹立されていない<br>(「指定難病の要件について」の3～5ページ参照)               | ○   |                              |
| 3 | 治療方法が確立していない<br>(「指定難病の要件について」の6ページ参照)                    | ○   |                              |
| 4 | 長期の療養を必要とする<br>(「指定難病の要件について」の7～8ページ参照)                   | ○   |                              |
| 5 | 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない<br>(「指定難病の要件について」の9ページ参照)         | ○   |                              |
| 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>(「指定難病の要件について」の10～11ページ参照) | ○   |                              |
| 7 | 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている                               | ○   | 学会名: 日本小児科学会 承認日: 平成29年7月31日 |
| 8 | 患者数の推計に用いた疫学調査等の方法                                        |     |                              |
| 9 | 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計                                |     |                              |

### 参考項目

|   | 質問                                                       | ○か× | 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                            | ○   |                                      |
| 2 | ICD10(もしくは11)またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード            |     |                                      |
| 3 | 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か                                   | ○   | 発作性夜間ヘモグロビン尿症、自己免疫性溶血性貧血             |
| 4 | 指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか                                | ○   | 遺伝性球状赤血球症、遺伝性楕円赤血球症、遺伝性熱変形性赤血球症      |
| 5 | 本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか                        | ×   |                                      |
| 6 | 小児慢性特定疾病に指定されているか                                        | ○   |                                      |
| 7 | 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<br>(もしあれば、検査名をご記載下さい) | ○   | 赤血球酵素活性測定、赤血球膜表面積測定、赤血球浸透圧抵抗試験、遺伝子検査 |

## 口唇赤血球症

### ○ 概要

#### 1. 概要

先天性溶血性貧血の一型であり、常染色体優性遺伝性疾患である。赤血球膜内外の陽イオン交換に障害があり、赤血球寿命が短縮する。

#### 2. 原因

赤血球膜の1価陽イオン( $\text{Na}^+/\text{K}^+$ )輸送異常により赤血球水分量が変化する。赤血球中の脱水が生じる脱水型の頻度が高く、最近、二種類の病因遺伝子(*PIEZO1*、*KCNN4*)が同定された。

#### 3. 症状

慢性の溶血性貧血を呈する。貧血の重症度には幅があるが、重症例は胎児水腫で発症する。20 歳代からヘモクロマトーシスによる肝・腎機能障害、耐糖能異常や不妊症などを発症して発見される。

#### 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、除鉄療法などの対症療法が主体である。

#### 5. 予後

重症例では早期から計画的な輸血が必要であるが、高度の貧血を放置すると肝脾腫、発育遅滞、骨の変形など高度な慢性消耗状態となる。適切な輸血、鉄過剰を防ぐための鉄キレート剤の投与を行えば、予後は改善されるが、QOL 低下は著しい。正確な病型診断無しに脾摘術を受けた場合、*PIEZO1* 遺伝子変異例では術後に重篤な静脈血栓症、門脈血栓症や肺高血圧症などを発症する例がある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約100人
2. 発病の機構  
不明(遺伝子異常が関与している)
3. 効果的な治療方法  
未確立(赤血球輸血と鉄キレート剤による対症療法)
4. 長期の療養  
必要(根治療法がないため)
5. 診断基準  
あり(研究班作成の診断基準)
6. 重症度分類  
重症度分類を用いて、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「先天性骨髄不全症の診断基準・重症度分類・診療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、Probable を対象とする。

### 口唇赤血球症の診断基準

#### A 症状

1. 溶血性貧血の診断基準を満たす
2. 胎児腹水
3. ヘモクロマトーシス
4. 静脈血栓症、門脈血栓症、肺高血圧症のいずれか
5. レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ(LCAT)欠損症では、角膜混濁や腎障害
6. 家族歴(両親のいずれかが同様の症状)

#### B 検査所見

1. 直接抗グロブリン試験陰性
2. 末梢血塗抹標本で有口赤血球を認める
3. 赤血球浸透圧抵抗試験で浸透圧抵抗の増大を認める
4. レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ(LCAT)活性の低下を認める

#### C 鑑別診断

自己免疫性溶血性貧血、発作性夜間ヘモグロビン尿症、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

#### D 遺伝学的検査

1. *LCAT*、*PIEZO1* または *KCNN4* 遺伝子の変異

### <診断のカテゴリー>

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

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

Possible: Aのうち2項目以上+Bのうち1項目以上

### <重症度分類>

重症度分類で、重症例を対象とする。

以下の条件でいずれかを満たす症例を重症とする。

- 1) ヘモグロビン7～8g/dL 以下で、年間2回以上の赤血球輸血を必要とする例
- 2) フェリチン 1,000ng/L 以上のヘモクロマトーシスを認める例
- 3) 胎児水腫、静脈血栓症、門脈血栓症、肺高血圧症などを呈する例

※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

口唇赤血球症

### 必須項目

|   | 質問                                                        | ○か× | 自由記載による回答(必要な場合)             |
|---|-----------------------------------------------------------|-----|------------------------------|
| 1 | 発病の機構が明らかでない<br>(「指定難病の要件について」の2ページ参照)                    | ○   |                              |
| 2 | 他の施策体系が樹立されていない<br>(「指定難病の要件について」の3～5ページ参照)               | ○   |                              |
| 3 | 治療方法が確立していない<br>(「指定難病の要件について」の6ページ参照)                    | ○   |                              |
| 4 | 長期の療養を必要とする<br>(「指定難病の要件について」の7～8ページ参照)                   | ○   |                              |
| 5 | 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない<br>(「指定難病の要件について」の9ページ参照)         | ○   |                              |
| 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>(「指定難病の要件について」の10～11ページ参照) | ○   |                              |
| 7 | 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている                               | ○   | 学会名: 日本小児科学会 承認日: 平成29年7月31日 |
| 8 | 患者数の推計に用いた疫学調査等の方法                                        |     |                              |
| 9 | 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計                                |     |                              |

### 参考項目

|   | 質問                                                       | ○か× | 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                            | ○   |                                      |
| 2 | ICD10(もしくは11)またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード            |     |                                      |
| 3 | 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か                                   | ○   | 発作性夜間ヘモグロビン尿症、自己免疫性溶血性貧血             |
| 4 | 指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか                                | ○   | 遺伝性球状赤血球症、遺伝性楕円赤血球症、遺伝性熱変形性赤血球症      |
| 5 | 本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか                        | ×   |                                      |
| 6 | 小児慢性特定疾病に指定されているか                                        | ○   |                                      |
| 7 | 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<br>(もしあれば、検査名をご記載下さい) | ○   | 赤血球酵素活性測定、赤血球膜表面積測定、赤血球浸透圧抵抗試験、遺伝子検査 |

# ピルビン酸キナーゼ(PK) 欠乏性貧血

## ○ 概要

### 1. 概要

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

### 2. 原因

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

### 3. 症状

慢性の溶血性貧血を呈する。貧血の重症度には幅があるが、重症例は胎児水腫で発症する。輸血依存例では青年期からヘモクロマトーシスによる肝・腎機能障害、耐糖能異常などを発症する。

### 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、除鉄療法などの対症療法が主体である。現在、変異酵素に結合して活性を高める効果のある薬剤が開発され、国際共同の第三相試験が開始されている。

### 5. 予後

重症例では早期から計画的な輸血が必要であるが、高度の貧血を放置すると肝脾腫、発育遅滞、骨の変形など高度な慢性消耗状態となる。適切な輸血、鉄過剰を防ぐための鉄キレート剤の投与を行えば、予後は改善されるが、QOL 低下は著しい。脾摘術によりヘモグロビンは 2g/dL 程度上昇するが、効果は個々の症例で一定では無い。

○ 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(遺伝子異常が関与している)
3. 効果的な治療方法  
未確立(赤血球輸血と鉄キレート剤による対症療法)
4. 長期の療養  
必要(根治療法がないため)
5. 診断基準  
あり(研究班作成の診断基準)
6. 重症度分類  
重症度分類を用いて、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「先天性骨髄不全症の診断基準・重症度分類・診療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、Probable を対象とする。

#### ピルビン酸キナーゼ(PK)欠乏性貧血の診断基準

##### A 症状

1. 溶血性貧血の診断基準を満たす
2. ヘモクロマトーシス
3. 家族歴(両親が保因者で PK 活性が低下している)

##### B 検査所見

1. 直接抗グロブリン試験陰性
2. 赤血球 PK 活性の低下

##### C 鑑別診断

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

##### D 遺伝学的検査

1. *PKLR* 遺伝子の変異を両アレルに同定する

### <診断のカテゴリー>

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

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

Possible: Aのうち1項目以上+Bの2項目

### <重症度分類>

重症度分類で、重症例を対象とする。

以下の条件でいずれかを満たす症例を重症とする。

- 1) ヘモグロビン7～8g/dL 以下で、年間2回以上の赤血球輸血を必要とする例
- 2) フェリチン 1,000ng/L 以上のヘモクロマトーシスを認める例

#### ※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

ピルビン酸キナーゼ(PK)欠乏貧血

### 必須項目

|   | 質問                                                        | ○か× | 自由記載による回答(必要な場合)             |
|---|-----------------------------------------------------------|-----|------------------------------|
| 1 | 発病の機構が明らかでない<br>(「指定難病の要件について」の2ページ参照)                    | ○   |                              |
| 2 | 他の施策体系が樹立されていない<br>(「指定難病の要件について」の3～5ページ参照)               | ○   |                              |
| 3 | 治療方法が確立していない<br>(「指定難病の要件について」の6ページ参照)                    | ○   |                              |
| 4 | 長期の療養を必要とする<br>(「指定難病の要件について」の7～8ページ参照)                   | ○   |                              |
| 5 | 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない<br>(「指定難病の要件について」の9ページ参照)         | ○   |                              |
| 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>(「指定難病の要件について」の10～11ページ参照) | ○   |                              |
| 7 | 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている                               | ○   | 学会名: 日本小児科学会 承認日: 平成29年7月31日 |
| 8 | 患者数の推計に用いた疫学調査等の方法                                        |     |                              |
| 9 | 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計                                |     |                              |

### 参考項目

|   | 質問                                                       | ○か× | 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                            | ○   |                                      |
| 2 | ICD10(もしくは11)またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード            |     |                                      |
| 3 | 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か                                   | ○   | 発作性夜間ヘモグロビン尿症、自己免疫性溶血性貧血             |
| 4 | 指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか                                | ○   | 遺伝性球状赤血球症、遺伝性楕円赤血球症、遺伝性熱変形性赤血球症      |
| 5 | 本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか                        | ×   |                                      |
| 6 | 小児慢性特定疾病に指定されているか                                        | ○   |                                      |
| 7 | 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) | ○   | 赤血球酵素活性測定、赤血球膜表面積測定、赤血球浸透圧抵抗試験、遺伝子検査 |

# 不安定ヘモグロビン症

## ○ 概要

### 1. 概要

先天性溶血性貧血の一病型であり、グロビン遺伝子の構造変異によって発症する単一遺伝子病である。不安定ヘモグロビンが赤血球内で変性して沈殿するとハインツ小体が生じ、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もある。

### 2. 原因

グロビン遺伝子の構造変異による。

### 3. 症状

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

### 4. 治療法

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

### 5. 予後

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



○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約100人
2. 発病の機構  
不明(遺伝子異常が関与している)
3. 効果的な治療方法  
未確立(赤血球輸血と鉄キレート剤による対症療法)
4. 長期の療養  
必要(根治療法がないため)
5. 診断基準  
あり(研究班作成の診断基準)
6. 重症度分類  
重症度分類を用いて、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「先天性骨髄不全症の診断基準・重症度分類・診療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、Probable を対象とする。

### 不安定ヘモグロビン症の診断基準

#### A 症状

1. 溶血性貧血の診断基準を満たす
2. 新生児期重症黄疸の既往がある
3. 過労・感染・薬剤などで誘発される急性の貧血症状
4. 家族歴で両親のどちらかに同じ臨床像を認める

#### B 検査所見

1. イソプロパノール試験陽性(不安定ヘモグロビンの検出)
2. ヘモグロビン等電点電気泳動(異常ヘモグロビンの証明)

#### C 鑑別診断

自己免疫性溶血性貧血、発作性夜間ヘモグロビン尿症、他の赤血球膜異常症、赤血球酵素異常症

#### D 遺伝学的検査

1.  $\alpha$ または $\beta$ グロビン遺伝子の変異を同定する

### <診断のカテゴリー>

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

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

Possible: Aのうち1項目以上+Bのうち1項目以上

### <重症度分類>

重症度分類で、重症例を対象とする。

以下の条件でいずれかを満たす症例を重症とする。

- 1) ヘモグロビン 10g/dL 以下で年間 2 回以上の急性溶血発作を伴う例
- 2) 定期的な赤血球輸血無しではヘモグロビン 8g/dL を維持できない例
- 3) 脾摘術後も Hb10g/dL 以上に回復しない例
- 4) 脾摘術により 1 年以上血小板増加(80 万/mm<sup>3</sup>)が継続する例

※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

不安定ヘモグロビン症

### 必須項目

|   | 質問                                                        | ○か× | 自由記載による回答(必要な場合)             |
|---|-----------------------------------------------------------|-----|------------------------------|
| 1 | 発病の機構が明らかでない<br>(「指定難病の要件について」の2ページ参照)                    | ○   |                              |
| 2 | 他の施策体系が樹立されていない<br>(「指定難病の要件について」の3～5ページ参照)               | ○   |                              |
| 3 | 治療方法が確立していない<br>(「指定難病の要件について」の6ページ参照)                    | ○   |                              |
| 4 | 長期の療養を必要とする<br>(「指定難病の要件について」の7～8ページ参照)                   | ○   |                              |
| 5 | 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない<br>(「指定難病の要件について」の9ページ参照)         | ○   |                              |
| 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>(「指定難病の要件について」の10～11ページ参照) | ○   |                              |
| 7 | 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている                               | ○   | 学会名: 日本小児科学会 承認日: 平成29年7月31日 |
| 8 | 患者数の推計に用いた疫学調査等の方法                                        |     |                              |
| 9 | 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計                                |     |                              |

### 参考項目

|   | 質問                                                       | ○か× | 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                            | ○   |                                      |
| 2 | ICD10(もしくは11)またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード            |     |                                      |
| 3 | 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か                                   | ○   | 発作性夜間ヘモグロビン尿症、自己免疫性溶血性貧血             |
| 4 | 指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか                                | ○   | 遺伝性球状赤血球症、遺伝性楕円赤血球症、遺伝性熱変形性赤血球症      |
| 5 | 本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか                        | ×   |                                      |
| 6 | 小児慢性特定疾病に指定されているか                                        | ○   |                                      |
| 7 | 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) | ○   | 赤血球酵素活性測定、赤血球膜表面積測定、赤血球浸透圧抵抗試験、遺伝子検査 |

## 低形成腎 (Hypoplastic kidney)

### ○ 概要

#### 1. 概要

腎の発生過程で、何らかの原因により生じる先天的な尿管芽の分岐異常により、組織学的には正常なネフロンを有するがネフロンの数が少ない病態を言う。異形成腎と合併することも多く、臨床的には低形成・異形成腎として一括して取り扱われることも多い。

#### 2. 原因

臨床的特徴として、妊婦健診の際の胎児エコーにより出生前に発見される例も多いが、一方尿路感染症や成長障害を契機に指摘される症例もある。低形成異形成腎は、欧米の研究で小児において末期腎不全の原因疾患第1位(34.1%)と報告されている。最近本邦の保存期CKD、あるいは末期腎不全の研究でも、同様に低形成・異形成腎が主要な原疾患であることが示されている。

低形成腎では早期には濃縮力低下から低張多尿を呈しており、それを補うために多飲となっている。また夜尿や昼間遺尿の原因が多飲多尿であり、精査で画像上はじめて低形成腎が指摘される場合もある。

#### 3. 症状

低形成腎による腎機能障害は、尿濃縮力障害による多飲、多尿、夜尿と低ナトリウム血症などの電解質異常が特徴である。さらに進行すれば一般的な慢性腎機能障害の症状である溢水、高血圧、心機能障害、貧血、骨異常などを呈する。さらに小児の慢性腎機能障害で特徴的なのは、胎児期には羊水過小から肺低形成やPotter症候群を呈し、さらに全小児期を通じて成長、発達の障害を来す。

#### 4. 治療法

低形成腎の患者は、習慣的に水分と塩分をより多く摂取することによって尿からの水とナトリウム(Na)の喪失を自然にコントロールしている。入院中の食事は普段の食事と比べ塩分量が少なくなるため血管内脱水を引き起こし、体重の減少、血圧低下、尿量低下や腎機能低下を引き起こす可能性がある。腎不全への進行予防のため、明確なエビデンスに乏しいままアンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)やアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(ARB)、球形吸着炭等の投与がなされている。末期腎不全に至れば透析・移植が必要となる。

#### 5. 予後

低形成腎は末期腎不全に至るまで尿量が保たれることが多く、高カリウム血症や溢水を呈することは末期に至るまで少ない。しかし血液データの悪化を認めてからの増悪スピードは速く、先行的移植を考慮する場合は、腎移植実施施設へのタイミングに注意が必要である。

感染症、とくに胃腸炎などの脱水が原因で、急速に腎機能低下が進行する場合がある。脱水に対して適切かつ迅速な加療は必要であるが、低張輸液の使用は低形成腎に対して注意が必要である。

低形成腎は小児慢性腎臓病(CKD)の約60%を占める。小児期に末期腎不全(ESKD)へと進行し、腎代替療法(透析、腎移植)を受けることもあるが、保存期腎不全のままCKDとして成人に移行する症例が多い。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 1,500 人
2. 発病の機構  
不明(一部遺伝子異常が報告されているのみ)
3. 効果的な治療方法  
未確立(対症療法のみである)
4. 長期の療養  
必要(進行性である)
5. 診断基準  
あり(研究班にて作成)
6. 重症度分類  
腎機能の重症度を満たすものと、尿路閉塞に対して外科的(泌尿器科的)治療を要するものを対象とする。

○ 情報提供元

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業「腎・泌尿器系の希少・難治性疾患群に関する診断基準・診療ガイドラインの確立」研究班

当該疾病担当 研究分担者 国立成育医療研究センター腎臓・リウマチ・膠原病科 医長 石倉健司

日本腎臓学会

当該疾病担当者 名古屋大学腎臓内科 准教授 丸山彰一

日本小児科学会、小児腎臓病学会

当該疾病担当者 国立成育医療研究センター腎臓・リウマチ・膠原病科 医長 石倉健司

## <診断基準>

腎機能低下などの臨床所見により疑い、超音波検査にて腎長径が、80mm 未満の矮小腎  
先天性の治療困難な疾患単位であるため、以下の疾患に伴う二次性の腎萎縮は除外する。

原発性糸球体腎炎、尿細管間質性腎炎、薬剤性腎傷害、腎硬化症、腎萎縮、悪性腫瘍・前立腺肥大症などによる尿路閉塞

## <重症度分類>

腎機能から見た重症度分類

CGA 分類を用いて赤色以上、あるいは薬物療法を必要とする症例を対象とする。

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

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

## ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

## 指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

### 低形成腎

#### 必須項目

|   | 質問                                                        | ○か× | 自由記載による回答(必要な場合) |
|---|-----------------------------------------------------------|-----|------------------|
| 1 | 発病の機構が明らかでない<br>(「指定難病の要件について」の2ページ参照)                    | ○   |                  |
| 2 | 他の施策体系が樹立されていない<br>(「指定難病の要件について」の3～5ページ参照)               | ○   |                  |
| 3 | 治療方法が確立していない<br>(「指定難病の要件について」の6ページ参照)                    | ○   |                  |
| 4 | 長期の療養を必要とする<br>(「指定難病の要件について」の7～8ページ参照)                   | ○   |                  |
| 5 | 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない<br>(「指定難病の要件について」の9ページ参照)         | ○   |                  |
| 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>(「指定難病の要件について」の10～11ページ参照) | ○   |                  |
| 7 | 患者数の推計に用いた疫学調査等の方法<br>(「指定難病の要件について」の9ページ参照)              | /   |                  |
| 8 | 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計                                | /   |                  |

#### 参考項目

|   | 質問                                                       | ○か× | 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                            | ○   | 昨年も提出させていただきました  |
| 2 | ICD10(もしくは11)またOrphanet(オーファネット)における<br>表記名およびコード        | /   |                  |
| 3 | 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か                                   | ×   |                  |
| 4 | 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                        | ×   |                  |
| 5 | 小児慢性特定疾病に指定されているか                                        | ○   |                  |
| 6 | 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) | ×   |                  |



# ネフロン癆

## ○ 概要

### 1. 概要

ネフロン癆は、腎髄質に嚢胞形成を認める疾患であり、組織学的には、進行性の硬化、硝子化糸球体を伴う尿細管間質性腎炎像を呈する。病態は、一次繊毛（非運動性繊毛）関連蛋白の異常に基づく ciliopathy である。遺伝形式は、主として常染色体劣性遺伝を示すが、孤発例もある。その頻度は、小児期での血液透析例の、約 4～5% を占める。病型分類としては、末期腎不全に至る年齢から、乳児ネフロン癆、若年性ネフロン癆、思春期ネフロン癆がある。中でも最も頻度が高いものが若年性ネフロン癆である。

### 2. 原因

一次繊毛（primary cilia）の構造的、機能的異常により発症する。Primary cilia は、非運動性の繊毛であり、腎を含め多くの組織や臓器に存在する。腎における primary cilia は、尿細管の apical surface に存在する。その役割として、細胞内外のシグナル伝達や細胞周期、細胞骨格などに関与する。すなわち primary cilia の異常は、尿細管のみに留まらず、腎全体の構造的、機能的障害を引き起こす。原因遺伝子は、一次繊毛機能に関与する NPHP 遺伝子の異常であり、現在では 13 個の遺伝子が同定されている。しかし、それらすべての遺伝子異常を含めても遺伝子異常が判明する例は半数にも満たない。

### 3. 症状

尿細管機能障害による、多飲、多尿、尿最大濃縮能の低下、夜尿・遺尿、電解質異常などである。進行性の腎障害を呈するため、小児では、身体発育障害や貧血などを来す。また本症には、腎外症状を有する例もある。特に、網膜色素変性症（Senior-Loken 症候群）、眼球運動の失調（Cogan 症候群）、小脳失調症、肝繊維症、骨格や顔貌の異常などがある。また本症類似の腎病変は、有馬症候群、Jeune 症候群、Joubert 症候群、Oral-facial-digital (OFD1) 症候群、Meckel 症候群などでもみられる。

### 4. 治療法

現時点では特別 有効な治療法はなく、保存期腎不全に準じた治療が行われる。North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS) の報告をはじめ、本症に対する生体腎移植の予後成績はおおむね良好である。

### 5. 予後

ほぼ全例、末期腎不全に進展する。Subtype により、末期腎不全に至る時期が異なる。乳児ネフロン癆では 3～5 歳頃まで、若年性ネフロン癆では 13～14 歳頃、思春期ネフロン癆では 19 歳頃に末期腎不全に至る。もっとも頻度の高い遺伝子である NPHP1 では、large deletion は、point mutation と比較して症状や経過がより重篤である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 700～800 名
2. 発病の機構  
解明済みもしくは不明(原因の項を参照。)
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  
進行性の腎機能低下にともない必要となる。
5. 診断基準  
あり(日本小児腎臓病学会作成の診断基準あり)
6. 重症度分類  
慢性腎臓病重症度分類で重症に該当するもの

○ 情報提供元

「腎・泌尿器系の希少難治性疾患群に関する診断基準・診療ガイドラインの確立」  
研究協力者 近畿大学医学部小児科 (ネフロン癆担当)

<診断基準>

I. 出現頻度の高い尿異常所見

- a. 低比重尿 (1.015 未満)
- b. 低分子蛋白尿 ( $\beta 2$ -ミクログロブリンなど)

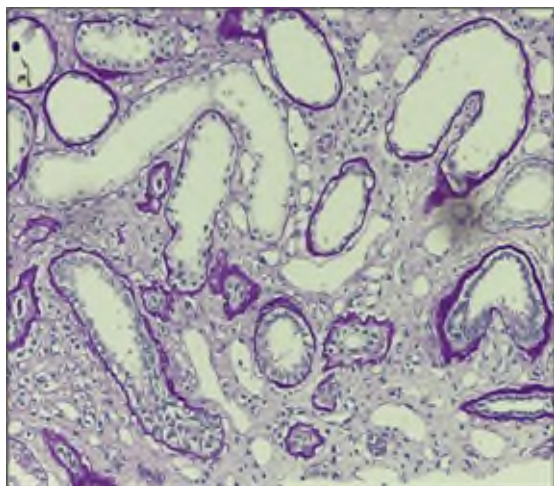
II. 尿細管機能障害に関連する症状

- a. 多飲・多尿
- b. 夜尿・遺尿
- c. 尿糖

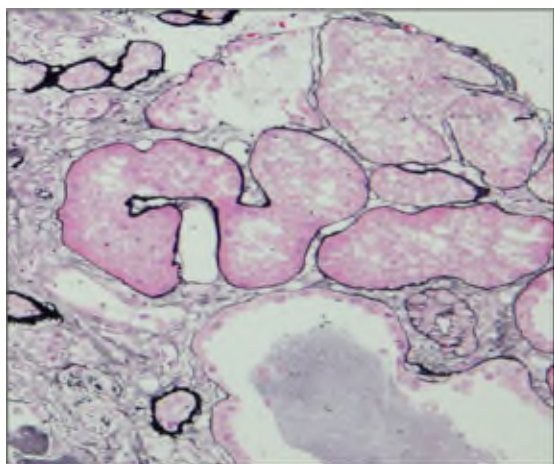
III. 腎組織学的所見

a. 必発所見

- 1) 腎髄質を中心とする尿細管の嚢胞様拡張

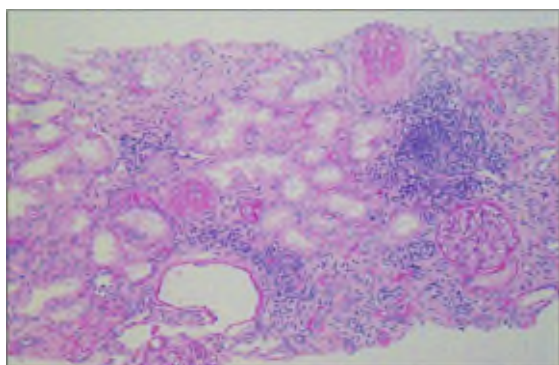


- 2) 尿細管基底膜の不規則性変化



b. 必発ではないが比較的高頻度に認められる所見

- 1) 硬化糸球体の出現
- 2) 尿細管・間質への細胞浸潤
- 3) 尿細管・間質線維化



#### IV. ネフロン癆を疑う腎外症状（いずれも原因がよく解らない下記の症状）

- a) 身体発育不良・低身長症
- b) 貧血・顔色不良
- c) 高血圧
- d) 視力障害（網膜色素変性症）
- e) その他（同胞がネフロン癆、家系内での原因不明な腎不全者の存在、肝線維症など）
- f) Jeune 症候群、Joubert 症候群、有馬症候群、oral-facial-digital（OFD1）症候群、Meckel 症候群などにおける腎機能障害の合併

#### 診断

##### 1. 腎生検が実施されている場合

ほぼ確実：III 項目の 必発所見 2 つを満たし、かつ I 項目の 1 つ以上を有するもの  
 疑いがある：III 項目の 1 つに I 項目の条件を満たすもの。

##### 2. 腎生検が実施されていない場合

原因がよく解らない（薬剤性や先天性腎形成異常などが除外された）腎機能障害を有する患者における以下の症状があれば疑う。

- 1) I 項目の 2 つを満たすもの。
- 2) I 項目の 1 つと II もしくは IV の症状が 1 つでも認められるもの。

#### V. 鑑別診断

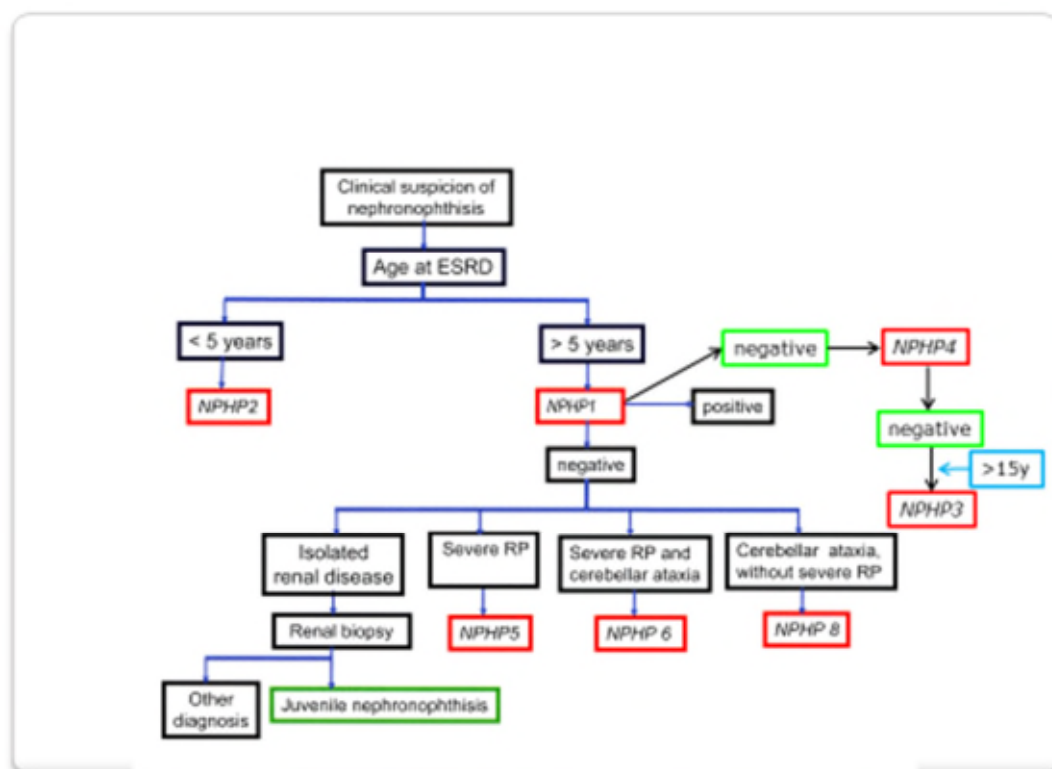
髄質嚢胞性腎疾患（常染色体優性型）

慢性間質性腎炎

先天性腎尿路奇形

#### VI. 遺伝子検査

確定診断のために、頻度の高い NPHP 遺伝子解析が可能である。下記のようなアルゴリズムに基づいて実施されるが、まだ研究レベルであり、コマーシャルベースでの解析は行われていない。



## ＜重症度分類＞

### ○腎機能

CGA 分類を用いて赤色以上、あるいは薬物療法を必要とする症例を対象とする。

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

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

(KDIGO CKD guideline 2012 を日本人用に改変)

## 指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

### ネフロン癆

#### 必須項目

|   | 質問                                                        | ○か× | 自由記載による回答(必要な場合)                                                                                                                                                                                                             |
|---|-----------------------------------------------------------|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | 発病の機構が明らかでない<br>(「指定難病の要件について」の2ページ参照)                    | ○   | 原因不明または病態が未解明                                                                                                                                                                                                                |
| 2 | 他の施策体系が樹立されていない<br>(「指定難病の要件について」の3～5ページ参照)               | ○   |                                                                                                                                                                                                                              |
| 3 | 治療方法が確立していない<br>(「指定難病の要件について」の6ページ参照)                    | ○   |                                                                                                                                                                                                                              |
| 4 | 長期の療養を必要とする<br>(「指定難病の要件について」の7～8ページ参照)                   | ○   |                                                                                                                                                                                                                              |
| 5 | 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない<br>(「指定難病の要件について」の9ページ参照)         | ○   |                                                                                                                                                                                                                              |
| 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>(「指定難病の要件について」の10～11ページ参照) | ○   |                                                                                                                                                                                                                              |
| 7 | 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている                               | ○   | 学会名: 日本腎臓学会 承認日: 平成28年8月                                                                                                                                                                                                     |
| 8 | 患者数の推計に用いた疫学調査等の方法                                        |     | 小児 PD 研究会による小児を対象とした疫学調査によると、2010年度までに16歳未満で末期腎不全となった患者約200例のうち、ネフロン癆が約5%を占めていた。(小児PD研究会雑誌 18: 44-49, 2010) 成人での成績は乏しいが、1995年～2015年の医中誌検索で小児例114例、成人45例の報告があり、原因不明の末期腎不全患者に約30%程度のネフロン癆が存在していることから、症例報告の約4～5倍の患者が存在すると考えられる。 |
| 9 | 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計                                |     | 本邦における患者数の推計: 約500人<br>このうち成人の患者数の推計: 約200人                                                                                                                                                                                  |

#### 参考項目

|   | 質問                                                       | ○か× | 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                            | ○   |                  |
| 2 | ICD10(もしくは11)またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード            |     |                  |
| 3 | 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か                                   | ×   |                  |
| 4 | 指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか                                | ×   |                  |
| 5 | 本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか                        | ×   |                  |
| 6 | 小児慢性特定疾病に指定されているか                                        | ×   |                  |
| 7 | 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) | ○   | 遺伝子検査            |

## バーター症候群/ギッテルマン症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

先天性尿細管機能障害によって生ずる症候群であり、1)低カリウム血症、2)代謝性アルカローシス、3)高レニン、4)高アルドステロン血症を示し、利尿薬、緩下薬の常用、食思不振など二次的要因を伴わないことを診断基準とする。従来、新生児型と古典型に分類されてきた。その後、責任遺伝子と障害部位が明らかになり、現在は原因遺伝子別に病型分類がなされる。バーター症候群とギッテルマン症候群は臨床像から鑑別を行うことが難しい場合が多く、臨床現場では混在されて使われている。最近では両症候群の類似性から、先天性塩類喪失性尿細管機能異常症と統一して呼ばれることがあるが、現状の臨床現場ではバーター症候群、ギッテルマン症候群という病名の方が広く認知されていることから同疾患名を継続することとした。確定診断においては遺伝子診断が必須である。

#### 2. 原因

太いヘンレループに発現する NKCC2 (1 型バーター症候群)、ROMK (2 型バーター症候群)、ClC-Kb (3 型バーター症候群)、ClC-Ka および ClC-Kb に共通の  $\beta$  サブユニットである Barttin (4 型バーター症候群) をコードする遺伝子の変異で発症する。一方ギッテルマン症候群では遠位尿細管上皮細胞膜に発現する NCCT をコードする遺伝子の変異で発症する。

#### 3. 症状

すべての病型において、感冒時の著明な倦怠感を伴うことが多い。また、日常においても倦怠感、易疲労感により、生活に支障を来すこともある。概して塩分の濃いものを好んで摂取する。夜間の多尿のため、睡眠に支障を来すことも多い。また低カリウム血症により QT 延長を認めることがある。各病型の特徴は下記の通りである。

##### 1) 1型バーター症候群

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

##### 2) 2型バーター症候群

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

##### 3) 3型バーター症候群

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

##### 4) 4型バーター症候群

新生児型を呈し、最も重症型である。成長障害、多飲多尿に伴う脱水症状を容易に呈する。感音性難聴を伴う。幼少時から腎機能障害を認め、末期腎不全へと進行する。

##### 5) ギッテルマン症候群



バーター症候群に比較し臨床症状は軽症である。学童期以降に低カリウム血症に伴う脱力感や低マグネシウム血症に伴うテタニー症状で発見される例がほとんどである。幼少期より多飲多尿を認め、夜尿を含めた夜間尿の訴えがあることが多い。無症状で偶然の血液検査で初めて低カリウム血症を発見され診断に至る例もまれではない。

#### 6) すべての病型に共通の症状

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

| 表 Gitelman症候群患者における臨床症状に関する健常者との比較 |              |        |          |
|------------------------------------|--------------|--------|----------|
|                                    | ギッテルマン症候群(%) | 健常者(%) | P値       |
| <b>全身症状</b>                        |              |        |          |
| 倦怠                                 | 82           | 68     | 0.172    |
| めまい                                | 80           | 40     | 0.0005   |
| 失神                                 | 34           | 0      | 0.0009   |
| <b>筋骨格系</b>                        |              |        |          |
| 全般的体力低下                            | 44.2         | 0      | <0.00001 |
| 筋力低下                               | 70           | 4      | <0.00001 |
| 筋けいれん                              | 84           | 40     | 0.0001   |
| 四肢末端のけいれん                          | 11.7         | NA     | NA       |
| 筋肉痛・筋硬直                            | 52           | 28     | 0.048    |
| 振戦                                 | 6            | NA     | NA       |
| 関節痛                                | 54           | 36     | 0.141    |
| <b>腎症状</b>                         |              |        |          |
| 夜間尿                                | 80           | 24     | <0.00001 |
| 多飲                                 | 64.6         | 36     | 0.066    |
| 多尿                                 | 50           | 16     | 0.004    |
| 口渇                                 | 76           | 12     | <0.00001 |
| 遺尿・夜尿                              | 11.9         | 4      | 0.273    |
| 塩分を欲しがる                            | 90           | 20     | <0.00001 |
| 低血圧                                | 62           | 12     | 0.00004  |
| <b>胃腸症状</b>                        |              |        |          |
| 嘔吐                                 | 8            | NA     | NA       |
| 便秘                                 | 16           | NA     | NA       |
| 腹痛                                 | 16           | NA     | NA       |
| 感覚異常                               | 78           | 20     | <0.00001 |
| 動悸                                 | 62           | 24     | 0.002    |

#### 4. 治療法

低カリウム血症に伴う上記の症状の出現を認め、また、慢性の低カリウム血症により腎機能障害をきたすため、一生涯にわたり、カリウムの補充を中心とした電解質補正が必要である。その手段として、カリウ



ム製剤、抗アルドステロン剤、プロスタグランدين合成阻害剤、アンギオテンシン変換酵素阻害剤などの投与を行う。また、低マグネシウム血症を伴う場合、マグネシウム製剤の投与を行う。感冒に伴い容易に脱水に陥ったり、しびれ、テタニーなどの症状が出現したりすることがあり、入院加療が必要となることがしばしばある。プロスタグランدين合成阻害剤はほとんどの病型で著効するが、4 型においては無効である場合が多い。QT 延長症候群を来すことがあり、その場合はカリウムの補充のみで改善する可能性が高く、適切な治療の継続が必要である。

## 5. 予後

すべての病型において将来的に腎不全へと進行する可能性がある。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

約 600 人

#### 2. 発病の機構

不明

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(電解質補正およびプロスタグランدين合成阻害剤の投与など対症療法)

#### 4. 長期の療養

必要(長期的な電解質の管理および腎不全に対する治療や腎代替療法が必要となる場合がある)

#### 5. 診断基準

あり(1977 厚生省基準を研究班にて改訂し、日本小児腎臓病学会にて承認された診断基準あり)

#### 6. 重症度分類

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

### ○ 情報提供元

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業「腎・泌尿器系の希少・難治性疾患群に関する診断基準・診療ガイドラインの確立」研究班

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

#### 日本腎臓学会

当該疾病担当者 新潟大学腎・膠原病内科学 教授 成田一衛

#### 日本小児科学会

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

### <診断基準>

以下の Definite を対象とする。

バーター症候群/ギッテルマン症候群の診断基準(研究班作成)

#### 必須条件

1. 低カリウム血症(血清カリウム:3.5mEq/L 以下)
2. 代謝性アルカローシス(血液ガス分析[HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>]:25mEq/l 以上)

#### 参考条件

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

#### 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

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

#### 遺伝学的検査

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

### <診断>

Definite: 必須条件2項目を満たし、鑑別疾患を除外したもので、遺伝子診断で原因遺伝子変異が同定されたもの。

Probable: 必須条件2項目を満たし、鑑別疾患を除外したもので、遺伝子診断で原因遺伝子変異が同定されていないが(未施行または施行したが同定されなかった)、参考条件のうち3項目を満たすもの。

| 表 パーター症候群、ギッテルマン症候群の病態 |              |          |            |                |                   |            |
|------------------------|--------------|----------|------------|----------------|-------------------|------------|
|                        | 1型パーター       | 2型パーター   | 3型パーター     | 4型パーター         | 4b型パーター           | ギッテルマン     |
| 病因遺伝子                  | SLC12A1      | KCNJ1    | CLCNKB     | BSND           | CLCNKA and CLCNKB | SLC12A3    |
| 蛋白                     | NKCC2        | ROMK     | ClC-Kb     | Barttin        | ClC-Ka and ClC-Kb | NCCT       |
| 役割                     | Na-K-2Cl共輸送体 | Kチャンネル   | Clチャンネル    | Clチャンネルβサブユニット | Clチャンネル           | Na-Cl共輸送体  |
| 羊水過多                   | あり           | あり       | まれ         | あり             | あり                | 無し         |
| 成長障害                   | あり           | あり       | まれ         | あり             | あり                | 無し         |
| 尿濃縮能障害                 | ++           | ++       | +          | +++            | +++               | ±~+        |
| 腎石灰化                   | あり           | あり       | まれ         | まれ             | まれ                | 無し         |
| 末期腎不全                  | あり           | あり       | あり         | あり             | あり                | 非常にまれ      |
| 低Mg血症                  | 無し           | 無し       | 時にあり       | 時にあり           | 時にあり              | あり         |
| 尿中Ca                   | 高            | 高        | 低~正常~高     | 低~正常~高         | 低~正常~高            | 低          |
| 発見時の年齢                 | 胎児期          | 胎児期      | 新生児、乳児期    | 胎児期            | 胎児期               | 学童期以降      |
| 利尿剤負荷試験                | フロセミドに無反応    | 両薬剤に反応   | サイアザイドに無反応 | ?              | ?                 | サイアザイドに無反応 |
| 合併症                    |              | 新生児期高K血症 |            | 難聴、典型例では最も重篤   | 難聴、典型例では最も重篤      |            |

## <重症度分類>

以下の1) もしくは 2)の基準を満たす場合を対象とする。

### 1)腎機能から見た重症度分類

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

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

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

### 2)日常生活における重症度分類

1以上を対象とする。

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

0:まったく問題なく活動できる。発症前と同じ日常生活が制限なく行える。

1:肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。例:軽い家事、事務作業

2:歩行可能で、自分の身のまわりのことはすべて可能だが、作業はできない。日中の50%以上はベッド外で過ごす。

3:限られた自分の身のまわりのことしかできない。日中の50%以上をベッドか椅子で過ごす。

4:まったく動けない。自分の身のまわりのことはまったくできない。完全にベッドか椅子で過ごす。

#### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

## 指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

バーター症候群・ギッテルマン症候群

### 必須項目

|   | 質問                                                        | ○か× | 自由記載による回答(必要な場合)                                     |
|---|-----------------------------------------------------------|-----|------------------------------------------------------|
| 1 | 発病の機構が明らかでない<br>(「指定難病の要件について」の2ページ参照)                    | ○   |                                                      |
| 2 | 他の施策体系が樹立されていない<br>(「指定難病の要件について」の3～5ページ参照)               | ○   |                                                      |
| 3 | 治療方法が確立していない<br>(「指定難病の要件について」の6ページ参照)                    | ○   |                                                      |
| 4 | 長期の療養を必要とする<br>(「指定難病の要件について」の7～8ページ参照)                   | ○   |                                                      |
| 5 | 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない<br>(「指定難病の要件について」の9ページ参照)         | ○   |                                                      |
| 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>(「指定難病の要件について」の10～11ページ参照) | ○   | すでに原案は作成済みであり、日本小児腎臓病学会理事会で承認済みである。今後日本腎臓学会の承認を得る予定。 |
| 7 | 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている                               | ○   | 学会名: 日本小児腎臓病学会      承認日: 2017年10月27日                 |
| 8 | 患者数の推計に用いた疫学調査等の方法                                        |     |                                                      |
| 9 | 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計                                |     |                                                      |

### 参考項目

|   | 質問                                                       | ○か× | 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                            | ○   |                                            |
| 2 | ICD10(もしくは11)またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード            |     | バーター症候群: ORPHA:112<br>ギッテルマン症候群: ORPHA:358 |
| 3 | 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か                                   | ×   |                                            |
| 4 | 指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか                                | ×   |                                            |
| 5 | 本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか                        | ×   |                                            |
| 6 | 小児慢性特定疾病に指定されているか                                        | ○   |                                            |
| 7 | 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<br>(もしあれば、検査名をご記載下さい) | ○   | 遺伝子診断                                      |

## ロウ(Lowe)症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

先天性白内障、中枢神経症状(精神運動発達遅滞)、Fanconi 症候群(近位尿細管性アシドーシス、低分子蛋白尿、低リン血症など)を3主徴とする伴性劣性遺伝疾患である。Fanconi 症候群による腎障害は進行性であり、末期腎不全に至る。

#### 2. 原因

X 染色体に存在する *OCRL* 遺伝子異常が原因である。*OCRL* 遺伝子がコードする蛋白は phosphatidylinositol (4,5) biphosphate 5 phosphatase であり、この酵素蛋白の基質である phosphatidylinositol (4,5) biphosphate が蓄積すると、細胞骨格のリモデリングや膜輸送に異常を来すと考えられている。近位尿細管における再吸収機構に重要であり、Fanconi 症候群を呈すると考えられるが、眼症状や中枢神経症状等を起こす機序については不明である。

#### 3. 症状

先天性白内障、精神運動発達遅滞、Fanconi 症候群を呈する。50%の症例に緑内障を認める。Fanconi 症候群によって低リン血症が続けばくる病となる。強迫的な行動異常を呈することが多く、痙攣の合併も多い。また歯列の異常、歯肉増殖、下顎の発育不全、咬合異常を認める。血清 CK 値が高値となることが多い。Fanconi 症候群による腎障害は進行性であり、30~40 代で末期腎不全に至ることが多い。

#### 4. 治療法

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

#### 5. 予後

腎機能による。末期腎不全に至った場合は、透析または腎移植が必要となる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 120 人
2. 発病の機構  
不明(OCRL 遺伝子異常を原因とするが、そのコードする蛋白の異常が Fanconi 症候群を起こす機序の詳細は不明である。また、眼症状や中枢神経症状を起こす機序も不明である。)
3. 効果的な治療方法  
未確立(対症療法のみである)
4. 長期の療養  
必要(進行性である)
5. 診断基準  
あり(研究班作成の診断基準)
6. 重症度分類  
腎機能、視力、中枢神経障害のいずれかの重症度を満たすものを対象とする。

○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業「腎・泌尿器系の希少・難治性疾患群に関する診断基準・診療ガイドラインの確立」  
研究代表者 国立成育医療研究センター 腎臓・リウマチ・膠原病科 医長 石倉健司

## <診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

### ロウ (Lowe) 症候群の診断基準

#### A 症状

1. 先天性白内障
2. 中枢神経症状 (精神運動発達遅滞)

#### B 検査所見

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

#### C 鑑別診断

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

#### D 遺伝学的検査

1. OCRL 遺伝子の変異

## <診断のカテゴリー>

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

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

## <重症度分類>

腎機能・視力・中枢神経症状のいずれかの重症度を満たすものを対象とする。

### ○腎機能

CKD 重症度分類ヒートマップで赤の部分を対象とする。

|                             |     | 蛋白尿区分                                 |           | A1      | A2        | A3      |
|-----------------------------|-----|---------------------------------------|-----------|---------|-----------|---------|
|                             |     | 尿蛋白定量<br>(g/日)<br>尿蛋白/Cr 比<br>(g/gCr) |           | 正常      | 軽度蛋白尿     | 高度蛋白尿   |
|                             |     |                                       |           | 0.15 未満 | 0.15~0.49 | 0.50 以上 |
| GFR 区分<br>(mL/分<br>/1.73 m) | G1  | 正常又は高値                                | $\geq 90$ | 緑       | 黄         | オレンジ    |
|                             | G2  | 正常又は軽度低下                              | 60~89     | 緑       | 黄         | オレンジ    |
|                             | G3a | 軽度~中等度低下                              | 45~59     | 黄       | オレンジ      | 赤       |
|                             | G3b | 中等度~高度低下                              | 30~44     | オレンジ    | 赤         | 赤       |
|                             | G4  | 高度低下                                  | 15~29     | 赤       | 赤         | 赤       |
|                             | G5  | 末期腎不全 (ESKD)                          | <15       | 赤       | 赤         | 赤       |



## ○視力

視覚障害:良好な方の眼の矯正視力が 0.3 未満

## ○中枢神経障害

Modified Rankin Scale、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上

| 日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書 |                                                    |                                                                       |
|--------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| modified Rankin Scale                |                                                    | 参考にすべき点                                                               |
| 0                                    | 全く症候がない                                            | 自覚症状及び他覚徴候が共にない状態である                                                  |
| 1                                    | 症候はあっても明らかな障害はない:<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. 症状なし。

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。

#### ※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

ロウ症候群

### 必須項目

|   | 質問                                                        | ○か× | 自由記載による回答(必要な場合)                     |
|---|-----------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------|
| 1 | 発病の機構が明らかでない<br>(「指定難病の要件について」の2ページ参照)                    | ○   |                                      |
| 2 | 他の施策体系が樹立されていない<br>(「指定難病の要件について」の3～5ページ参照)               | ○   |                                      |
| 3 | 治療方法が確立していない<br>(「指定難病の要件について」の6ページ参照)                    | ○   |                                      |
| 4 | 長期の療養を必要とする<br>(「指定難病の要件について」の7～8ページ参照)                   | ○   |                                      |
| 5 | 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない<br>(「指定難病の要件について」の9ページ参照)         | ○   |                                      |
| 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>(「指定難病の要件について」の10～11ページ参照) | ○   | 本邦の全国調査結果をもとに作成済みであり、日本腎臓学会の承認を得る予定。 |
| 7 | 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている                               | ×   | 学会名: 承認日:                            |
| 8 | 患者数の推計に用いた疫学調査等の方法                                        |     |                                      |
| 9 | 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計                                |     |                                      |

### 参考項目

|   | 質問                                                       | ○か× | 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                            | ○   |                  |
| 2 | ICD10(もしくは11)またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード            |     |                  |
| 3 | 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か                                   | ×   |                  |
| 4 | 指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか                                | ○   | デント病             |
| 5 | 本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか                        | ○   |                  |
| 6 | 小児慢性特定疾病に指定されているか                                        | ○   |                  |
| 7 | 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) | ×   |                  |

## 2 型コラーゲン異常症関連疾患

### ○ 概要

#### 1. 概要

多くは 2 型コラーゲン遺伝子変異が認められ、X 線的に共通した所見がある多彩な臨床表現型を示す一連の疾患群である。胎児期や出生直後に周産期死亡を起こす重症例から小児期以降に診断される比較的軽症例まで幅広い症状を呈する。常染色体優性遺伝または突然変異で発症する。椎体や長管骨の異常や顔面正中部の低形成(平坦な顔貌)、小顎症を特徴とする骨系統疾患である。全身骨 X 線上、脊椎・骨端異形成を特徴とし、合併症としてしばしば進行性近視・難聴・U 字型の口蓋裂を伴う。

#### 2. 原因

多くの患者は 2 型コラーゲン遺伝子 type 2 collagen  $\alpha 1$  (COL2A1)の変異が原因である。類似した臨床表現型を示す COL11A1 変異や COL9A1、COL9A2 変異が原因の場合もある。発症機序は不明である。

#### 3. 症状

胎児期や出生直後に周産期死亡を起こす重症例では、X 線上長管骨の短縮と骨幹端の拡大を示し、脊椎では椎体全体または頸椎、骨盤では恥骨の非骨化、胸郭低形成が特徴である。

出生時に診断されているが周産期死亡に至らない典型例や小児期以降に診断される比較的軽症例では、上記の症状は比較的軽度が見られないこともあり、X 線上脊椎・骨端異形成を呈し、年齢に依存して早発性の変形性関節症合併する。顔面正中部の低形成(平坦な顔貌)と小顎症を特徴とする。感音難聴または伝音難聴が見られる事もある。硝子体・網脈絡膜変性から網膜剥離を来す場合がある。四肢体幹ともに短縮し、低身長となる。

#### 4. 治療法

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

#### 5. 予後

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

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 1,500 人
2. 発病の機構  
不明(多くは 2 型コラーゲン遺伝子変異との関連が報告されている)
3. 効果的な治療方法  
未確立(対症療法のみである)
4. 長期の療養  
必要(発症後生涯継続し、進行性である)
5. 診断基準  
あり(研究班作成の診断基準あり)
6. 重症度分類  
日本小児遺伝学会・日本小児科学会の重症度分類を用いて、いずれかに相当する場合を対象とする。

○ 情報提供元

- ・平成 27 年度厚生労働科学研究費補助金「指定難病を目指した2型コラーゲン異常症の疾患概念と診断基準の確立」研究班 研究代表者 兵庫医科大学産科婦人科教授 澤井英明
- ・平成 27 年度厚生労働科学研究費補助金「国際標準に立脚した奇形症候群領域の診療指針に関する学際的・網羅的検討」研究班 研究代表者 慶應義塾大学臨床遺伝学センター教授 小崎健次郎
- ・日本整形外科学会 当該疾病担当者 東京大学リハビリテーション科教授 芳賀信彦

### <診断基準>

#### 2型コラーゲン異常症関連疾患の診断基準

Definite および Probable を2型コラーゲン異常症関連疾患と診断する。

#### I 主症状

- 1) 低身長
- 2) 関節変形または拘縮

#### II 副症状

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

#### III 単純 X 線検査

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

#### IV 遺伝学的検査

- 1) 2型コラーゲン遺伝子変異
- 2) 9型または11型コラーゲン遺伝子変異

### <診断のカテゴリー>

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

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

## <重症度分類>

以下の1)～4)のいずれかを満たす場合を重症とし、対象とする。

### 1) 評価スケール

①modified Rankin Scale (mRS)、日本脳卒中学会の②食事・栄養、③呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

#### ①日本版 modified Rankin Scale (mRS)

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

| modified Rankin Scale                                  | 参考にすべき点                                                               |
|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| 0_ まったく症候がない                                           | 自覚症状および他覚徴候がともにない状態である                                                |
| 1_ 症候はあっても明らかな障害はない:<br>日常の勤めや活動は行える                   | 自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である                           |
| 2_ 軽度の障害:<br>発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える | 発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である                              |
| 3_ 中等度の障害:<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日本脳卒中学会版 食事・栄養の評価スケール

##### 食事・栄養 (N)

0. 症候なし。
1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。
3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。
4. 補助的な非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)を必要とする。
5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

#### ③日本脳卒中学会版 呼吸の評価スケール

##### 呼吸 (R)

0. 症候なし。
1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。

3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

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

3) 聴覚で高度難聴以上(3以上)の場合

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

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

4) 良好な方の目の矯正視力が 0.3 未満の場合

※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

### 2型コラーゲン異常症関連疾患

#### 必須項目

|   | 質問                                                        | ○か× | 自由記載による回答(必要な場合)                                     |
|---|-----------------------------------------------------------|-----|------------------------------------------------------|
| 1 | 発病の機構が明らかでない<br>(「指定難病の要件について」の2ページ参照)                    | ○   |                                                      |
| 2 | 他の施策体系が樹立されていない<br>(「指定難病の要件について」の3～5ページ参照)               | ○   |                                                      |
| 3 | 治療方法が確立していない<br>(「指定難病の要件について」の6ページ参照)                    | ○   |                                                      |
| 4 | 長期の療養を必要とする<br>(「指定難病の要件について」の7～8ページ参照)                   | ○   |                                                      |
| 5 | 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない<br>(「指定難病の要件について」の9ページ参照)         | ○   |                                                      |
| 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>(「指定難病の要件について」の10～11ページ参照) | ○   |                                                      |
| 7 | 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている                               | ○   | 学会名: 日本小児整形外科学会 承認日: 2017年3月17日 ただし、小児慢性特定疾病の診断基準として |
| 8 | 患者数の推計に用いた疫学調査等の方法                                        |     |                                                      |
| 9 | 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計                                |     |                                                      |

#### 参考項目

|   | 質問                                                       | ○か× | 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                            | ○   | 平成28年度に申請。小児慢性特定疾病にのみ選定された。         |
| 2 | ICD10(もしくは11)またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード            |     |                                     |
| 3 | 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か                                   | ×   |                                     |
| 4 | 指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか                                | ×   |                                     |
| 5 | 本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか                        | ○   | 国際標準に立脚した奇形症候群領域の診療指針に関する学際的・網羅的検討班 |
| 6 | 小児慢性特定疾病に指定されているか                                        | ○   | 平成28年度に指定難病とともに申請。小児慢性特定疾病にのみ選定された。 |
| 7 | 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) | ×   | 遺伝子検査は参考の位置づけ                       |

## インスリン抵抗症(インスリン受容体異常症)A 型

### ○ 概要

#### 1. 概要

インスリン抵抗症 A 型は、以前インスリン受容体異常症 A 型と呼ばれた疾患であり、インスリン受容体情報伝達の障害により、インスリンの作用が十分に発揮されないために起こる。

#### 2. 原因

インスリン受容体の遺伝子異常に基づく。多くは片側アリルの異常であるが、本症の重症型である Donohue 症候群及び Rabson-Mendenhall 症候群では、両側アリルに異常を持つことが多い。また、インスリン受容体遺伝子に異常がなく、受容体以後の情報伝達に関わる遺伝子の異常によると考えられる例も存在する。

#### 3. 症状

インスリン作用障害の程度によって、様々な程度の糖尿病を発症する。糖尿病については、インスリン作用障害が軽微な場合、食事・運動療法でコントロール可能な場合もあるが、重篤な場合は大量のインスリンを使用してもコントロールができず、容易に糖尿病性ケトアシドーシス、高血糖高浸透圧症候群、また、高インスリン血症による2次的代謝異常等に基づく致死合併症を併発する。多毛、黒色表皮腫、アンドロゲン過剰症状(外陰部の肥大、多嚢胞性卵巣など)等の特徴的所見を伴う場合がある。また、Donohue 症候群及び Rabson-Mendenhall 症候群では、子宮内発育遅延や出生時低体重、成長遅延、骨格系の異常(特徴的顔貌や歯牙の異常など)、易感染性も伴う。

#### 4. 治療法

糖尿病に対しては経口血糖降下薬やインスリンを用いた治療が行われる。経口血糖降下薬やインスリンが効果不十分な例で IGF-1 製剤が効果を示す場合もある。高インスリン血症に伴うと思われる症状(多毛、黒色表皮腫、アンドロゲン過剰症状など)については、適切な治療法はない。

#### 5. 予後

重症型である Donohue 症候群では新生児期や乳児期に、Rabson-Mendenhall 症候群の場合は小児期に糖尿病性ケトアシドーシスや易感染性による重篤な合併症を併発することにより、死亡する例が多い。一般のインスリン抵抗症 A 型は、小児期には高インスリン血症を呈するだけで糖尿病を発症しない例もあるが、成長に伴い糖尿病が出現する。コントロールが困難な糖尿病を伴う場合、通常の糖尿病と同様に、様々な糖尿病の合併症を起こす。

#### ○ 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（一部はインスリン受容体遺伝子異常によるが、原遺伝子が不明な例もあり、病態解明は不十分である）

3. 効果的な治療方法

未確立（インスリンや経口糖尿病薬で治療を行うが、十分なコントロールが得られない難治例も多い。多毛、黒色表皮腫、アンドロゲン過剰症状、また一部の例でみられる外表奇形などについては治療法は確立していない）

4. 長期の療養

必要（遺伝子異常による疾患であるため、糖尿病発症以後は障害に亘って治療が必要である

5. 診断基準

あり（平成 7 年に厚生省研究班より診断基準が発表されているが、一部現状にそぐわないため、現在改定作業中であり、近日中に新診断基準を発表する予定である。前ページに記載した診断基準は、新診断基準の骨子となるものである）

6. 重症度分類

前ページに記した重症度分類を用いて中等度以上を対象とする（重症度分類も現在改訂中の診断基準案に記載される予定である）。

#### ○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業「ホルモン受容機構異常に関する調査研究」研究班

研究代表者 和歌山県立医科大学（施設名） 教授（役職） 赤水尚史（氏名）

### <診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

### インスリン抵抗症(インスリン受容体異常症)A型の診断基準

#### A 主要症候

1. 肥満やその他のインスリン抵抗性の原因を伴わない高インスリン血症  
(空腹時血清インスリン値 30  $\mu$ U/ml 以上)

#### B 参考所見

以下のような身体所見を伴う場合がある。

1. 黒色表皮腫
2. 多毛
3. 多嚢胞性卵巣
4. Donohue 症候群の場合、子宮内発育不全、特徴的顔貌、皮下脂肪減少など
5. Rabson-Mendenhall 症候群の場合、特徴的顔貌、歯牙・爪の形成異常、松果体過形成など

#### C 鑑別診断

脂肪萎縮性糖尿病

#### D 遺伝学的検査

1. インスリン受容体遺伝子または受容体の情報伝達に関わる遺伝子の変異

### <診断のカテゴリー>

Definite: Aを満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外し、Dを満たすもの

Probable: Aを満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

### <重症度分類>

重症度分類を用いて中等度以上を対象とする

軽症: インスリン抵抗性を認めるが糖尿病の薬物治療の必要がないもの。

中等症: 糖尿病の薬物治療の必要があるもの。

重症: 糖尿病の治療に 50 単位/日以上インスリン、あるいは IGF-1 の注射を必要とするもの。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

## 指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

### インスリン抵抗症A型

#### 必須項目

|   | 質問                                                        | ○か× | 自由記載による回答(必要な場合)                                     |
|---|-----------------------------------------------------------|-----|------------------------------------------------------|
| 1 | 発病の機構が明らかでない<br>(「指定難病の要件について」の2ページ参照)                    | ○   |                                                      |
| 2 | 他の施策体系が樹立されていない<br>(「指定難病の要件について」の3～5ページ参照)               | ○   |                                                      |
| 3 | 治療方法が確立していない<br>(「指定難病の要件について」の6ページ参照)                    | ○   |                                                      |
| 4 | 長期の療養を必要とする<br>(「指定難病の要件について」の7～8ページ参照)                   | ○   |                                                      |
| 5 | 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない<br>(「指定難病の要件について」の9ページ参照)         | ○   |                                                      |
| 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>(「指定難病の要件について」の10～11ページ参照) | ○   |                                                      |
| 7 | 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている                               |     | 学会名: 日本糖尿病学会 承認日: (現在承認の準備中)                         |
| 8 | 患者数の推計に用いた疫学調査等の方法                                        |     | 全国規模の診療実態調査(糖尿病学会及び小児内分泌学会の協力による全国の専門診療施設における診療実態調査) |
| 9 | 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計                                |     | 50人                                                  |

#### 参考項目

|   | 質問                                                       | ○か× | 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                            | ×   |                  |
| 2 | ICD10(もしくは11)またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード            |     |                  |
| 3 | 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か                                   | ×   |                  |
| 4 | 指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか                                | ×   |                  |
| 5 | 本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか                        | ×   |                  |
| 6 | 小児慢性特定疾病に指定されているか                                        | ○   |                  |
| 7 | 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) | ×   |                  |

## マッケューン・オルブライト(McCune-Albright)症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

皮膚カフェオレ斑、線維性骨異形成症、ゴナドトロピン非依存性思春期早発症を三主徴とする疾患群。出生時より徴候が明らかな場合と、徐々に臨床症状が現れる場合があり、三主徴がすべて揃わないこともある。10 歳以下の小児期に発症し、出生後早期に症状が出現すること多い。皮膚カフェオレ斑は出生時より認める。

#### 2. 原因

多くのホルモン受容体である G タンパク結合受容体(GPCR)において、細胞内情報伝達を担う Gs αタンパクをコードする *GNAS* 遺伝子の活性型変異により起こる。変異は胎生期の体細胞変異であるため、変異を有した細胞の分布により、上記三主徴以外にも様々な内分泌腺の機能亢進を起こしうる。また、徴候の左右差もこのような理由で生じると考えられている。

#### 3. 症状

10 歳以下の小児期に発症し、出生後早期に症状が出現すること多い。皮膚カフェオレ斑、線維性骨異形成症、ゴナドトロピン非依存性思春期早発症を三主徴とする。出生時より徴候が明らかな場合と、徐々に臨床症状が現れる場合があり、三主徴がすべて揃わないこともある。ゴナドトロピン非依存性思春期早発症は低年齢より間欠的に出現し、性器出血を起こす。線維性骨異形成症により、身体の左右差や変形(特に顔面)、易骨折性を呈する。顔面骨の変形により、頭痛・聴神経の圧迫による難聴などを呈することがある。ホルモン過剰症は種々の臓器に認められ、甲状腺機能亢進症、副甲状腺機能亢進症、クッシング症候群、巨人症などを伴うことがある。最近、新生児の胆汁うっ滞症の原因となりうることも報告された。

#### 4. 治療法

皮膚カフェオレ斑は、皮膚科治療は困難である。線維性骨異形成症は易骨折性、骨変形を来し、進行性のことが多い。整形外科的治療が必要となる場合もある。骨痛にはビスフォスフォネートがある程度有効である。ゴナドトロピン非依存性思春期早発症は、間欠的に出現し、軽症では治療の対象とならない場合が、中等症以上でのホルモンコントロールは困難である。内分泌腺の機能亢進症に対しては、外科的治療が必要となる場合が多い。

#### 5. 予後

性腺腫瘍や重度合併症がなければ、生命予後に大きな問題はないと考えられるが、症状が持続する例も多い。肺がんや膵がんにおいて *GNAS* 遺伝子の活性型変異が報告され、悪性腫瘍との関連性も考慮する必要がある。

#### ○ 要件の判定に必要な事項

##### 1. 患者数

本邦での確定診断例は極めて少なく、症例報告の累計からも、患者数は 100 人未満 と予想される。  
また、成人の患者が確認できている。

##### 2. 発病の機構

不明(Gs αタンパクの活性型変異が本症候群を招く機序は不明)

##### 3. 効果的な治療方法

未確立

##### 4. 長期の療養

必要

##### 5. 診断基準

あり(研究班作成、学会承認の診断基準あり)

##### 6. 重症度分類

研究班作成の重症度分類を用いて中等症・重症を対象とする。

#### ○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業「性分化・性成熟疾患群における診療ガイドラインの作成と普及に関する研究  
(H27-難治等(難) - 一般 - 025)」

研究代表者 浜松医科大学 小児科教授 緒方勤

厚生労働科研費補助金「機能亢進型 GNAS 変異関連疾患の表現型スペクトラムに関する研究班」

研究代表者(当該疾患担当) 慶應義塾大学医学部小児科学教授 長谷川奉延

日本小児内分科学会 理事長 大藺恵一



### <診断基準>

小児期に小児慢性特定疾病の診断基準を満足すると判定された患者に関しては、そのまま承認する。これは、検査を繰り返す必然性がないことと、小児期からの治療介入により成人期では正確な診断を下すことが困難となることが多いことによる。

- 1) 以下の三主徴を有する。(注1)

皮膚カフェオレ斑

線維性骨異形成症

ゴナドトロピン非依存性思春期早発症

- 2) 1)の疑いがあり、他の内分泌腺でホルモン産生過剰症(下垂体成長ホルモン、副腎糖質コルチコイド、副甲状腺ホルモン、甲状腺ホルモン過剰症など)を認める。
- 3) 皮膚・骨・性腺の組織、ホルモン過剰産生を認める内分泌組織において、Gs $\alpha$ をコードする遺伝子(*GNAS* 遺伝子)に活性型変異を認める。(注2)

診断確実例 以下のいずれかを認めた場合。

- 1) 診断基準1)の三主徴の二項目以上を有する。
- 2) 診断基準1)の一項目および3)の遺伝子変異を認める。
- 3) 診断基準2)および3)の遺伝子変異を認める。

疑い例 診断確実例には当てはまらないが、以下の場合にはマッキューン・オルブライト症候群が強く疑われ、暫定的な臨床的診断は可能である。さらに精査・経過観察を進める。

- 1) 診断基準1)の三主徴の一項目を有する。
- 2) 診断基準2)を認める。

注1) 以下の徴候は順次出現することもあり、三主徴のいずれか一つでも典型的所見を認めた場合は、注意深く経過観察を行う。

- カフェオレ斑：辺縁不整なミルクコーヒー色の色素沈着を、複数個認める。体の左右どちらかに偏在することが多く、体幹や大腿部に好発するが、顔面等他の部位にも見られる。  
神経線維腫症に伴うカフェオレ斑と鑑別する。
- 線維性骨異形成症：骨レントゲン単純撮影、放射性テクネシウムによる骨シンチグラムにて確認する。骨病変により四肢等に左右差を生ずることもある。
- ゴナドトロピン非依存性思春期早発症：診断は同症の診断基準によるが、加えて、多くは早発月経のみを認め、初期には乳房腫大や成長率の上昇、骨年齢の促進を伴わないこともある。これは卵巣からの不規則・断続的なエストロゲン分泌によって起こるため、症状は持続しないこともあり、血中ホルモン値の上昇を捉えられないことも多い。

注2) 末梢血白血球における *GNAS* 遺伝子変異を参考所見とする。通常の DNA 直接シーケンス法のみでは検出できず、DNA 直接シーケンス法とペプチド核酸法の併用、あるいは次世代シーケンス法とペプチド核酸法の併用で検出可能になる場合が多いので注意を要する。

#### ＜重症度分類＞

重症度分類を用いて中等症・重症を対象とする。

軽症：マッキーオン・オルブライト症候群の診断はなされているが、継続的な治療を必要とすることはなく、日常生活にも支障がない。

中等症：継続的な内科的治療を要する。あるいは、継続的な内科的治療の他に、骨合併症等に対する外科的治療を要する。

重症：中等症の項目の他に、下記の要項が存在する。

- ホルモン産生腫瘍等の複数回の外科的介入を必要とする
- 骨病変に伴う複数回の骨折と変形・運動障害、視聴覚障害、重篤な片頭痛・骨痛などを有する。

#### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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）。

治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

ただし、症状が寛解と悪化を繰り返す場合は、直近1年間の状況で判断することとする。

## 指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

マツキーン・オルブライト症候群

### 必須項目

|   | 質問                                                        | ○か× | 自由記載による回答(必要な場合)                                  |
|---|-----------------------------------------------------------|-----|---------------------------------------------------|
| 1 | 発病の機構が明らかでない<br>(「指定難病の要件について」の2ページ参照)                    | ○   | GNAS遺伝子の体細胞変異により発症するが、骨、内分泌腺、皮膚の異常がなぜ引き起こされるかは不明。 |
| 2 | 他の施策体系が樹立されていない<br>(「指定難病の要件について」の3～5ページ参照)               | ○   |                                                   |
| 3 | 治療方法が確立していない<br>(「指定難病の要件について」の6ページ参照)                    | ○   | 対症療法のみ。対症療法の効果も不十分。                               |
| 4 | 長期の療養を必要とする<br>(「指定難病の要件について」の7～8ページ参照)                   | ○   | すべての患者ではないが、対症療法の継続を要する患者は多い。                     |
| 5 | 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない<br>(「指定難病の要件について」の9ページ参照)         | ○   | 100人程度                                            |
| 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>(「指定難病の要件について」の10～11ページ参照) | ○   |                                                   |
| 7 | 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている                               | ○   | 学会名：日本小児内分泌学会 承認日：2014年10月6日                      |
| 8 | 患者数の推計に用いた疫学調査等の方法                                        |     |                                                   |
| 9 | 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計                                |     |                                                   |

### 参考項目

|   | 質問                                                       | ○か× | 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                            | ○   | 「発症の機構が明らかでない」に該当しないと判定されているが、GNASの変異がなぜ発病にいたるのかというメカニズムは不明である |
| 2 | ICD10(もしくは11)またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード            |     |                                                                |
| 3 | 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か                                   | ×   |                                                                |
| 4 | 指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか                                | ×   |                                                                |
| 5 | 本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか                        | ×   |                                                                |
| 6 | 小児慢性特定疾病に指定されているか                                        | ○   |                                                                |
| 7 | 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) | ×   |                                                                |

# 1 型糖尿病

## ○ 概要

### 1. 概要

1型糖尿病は、膵β細胞の破壊による内因性インスリン不足により発症し、通常は絶対的なインスリン欠乏に陥るものである。インスリン不足による慢性的な高血糖によって特徴づけられる代謝異常症であり、網膜症、腎症、神経障害、さらには虚血性心疾患、脳卒中といった慢性合併症が発症する。乳幼児期・小児期から成人期まで、発症年齢が広く分布する。

### 2. 原因

主に自己免疫反応によって膵β細胞が破壊される自己免疫性(1A型)と自己免疫反応が証明されずウイルス感染などの環境因子の関与が想定される特発性(1B型)がある。発症様式によって、急性発症、劇症、緩徐進行といった分類がある。1A型の遺伝因子として、HLAクラスII遺伝子、約60個の遺伝子多型等の関与が示唆されている。近年環境因子の重要性が指摘されているが、わが国での研究は進んでおらず不明である。

### 3. 症状

診断の病期により症状は様々である。診断時無症状の例、口渇、多飲、多尿を示す症例、さらに糖尿病ケトアシドーシス(diabetic ketoacidosis: DKA)を呈する症例がある。インスリン療法が行われるが、高血糖や低血糖に伴い意識障害や昏睡を発症することがある。

### 4. 治療法

1型糖尿病の治療の主体はインスリン療法である。超速効型や持効型溶解インスリンアナログ製剤が登場し、これらを用いた基礎—追加インスリン療法による頻回注射法が一般的に行われている。持続皮下インスリン注入療法(CSII)も増加しつつある。もしインスリン注射が行われなければ、インスリン欠乏に伴い状態は悪化し、高血糖から糖尿病ケトアシドーシスを発症し、死に至る。ただし、インスリン療法は対症療法であり、根治療法は未確立である。

### 5. 予後

診断後さまざまな時間経過で、内因性インスリンは枯渇する。急性発症例では5～10年で内因性インスリンはほぼ枯渇する。内因性インスリンの枯渇によりインスリン療法での血糖コントロールは難しくなり、重症低血糖、無自覚低血糖の頻度が増加し、さらに網膜症、神経障害、腎症、虚血性心疾患、脳卒中などの慢性合併症の頻度が増加する。

## ○ 要件の判定に必要な事項

### 1. 患者数

117,400 人(1 型糖尿病かつインスリン分泌枯渇例は、92,300 人):National Data Base からの推計

114,600 人:大阪府の病院調査からの推計

### 2. 発病の機構

不明(遺伝因子と環境因子が関与し自己免疫反応を伴うものが多いといわれているが、発病の機序は不明。)

### 3. 効果的な治療方法

未確立(インスリン治療を適切に行わなければ死亡する。根治のための治療方法は未確立。)

### 4. 長期の療養

必要(内因性インスリン分泌能の回復はなく、血糖コントロールが不良であれば重症低血糖や無自覚性低血糖が起こり、網膜症、腎症、神経障害、さらには虚血性心疾患、脳卒中といった慢性合併症が発症する。)

### 5. 診断基準

あり(日本糖尿病学会承認の診断基準あり)

### 6. 重症度分類

血中 C ペプチド値を用いた重症度分類(厚生労働科学研究田嶋班)を用いて重症を対象とする。

## ○ 情報提供元

厚生労働科学研究費補助金 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業「1 型糖尿病の疫学と生活実態に関する調査研究」(H26-循環器等(政策)- 一般-003)

研究代表者 東京慈恵会医科大学 名誉教授 田嶋 尚子

厚生労働科学研究費補助金 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業「1 型糖尿病の実態調査、客観的診断基準、日常生活・社会生活に着目した重症度評価の作成に関する研究に関する研究」(H28-循環器等- 一般-006)

研究代表者 東京慈恵会医科大学 名誉教授 田嶋 尚子

日本小児科学会、日本小児内分泌学会

当該疾病担当者 東京女子医科大学東医療センター小児科 教授 杉原 茂孝

日本糖尿病学会

当該疾病担当者 近畿大学医学部内分泌 代謝・糖尿病内科 教授 池上 博司

## <診断基準>

Definite を対象とする。

### [1] 1 型糖尿病の診断基準

#### A. 症状

1. 口渇
2. 多飲多尿
3. 体重減少

#### B. 検査所見

##### 1. 血液・生化学的検査所見 (Cut Off 値を設定)

###### 1) 糖尿病の診断

糖代謝の判定区分は血糖値を用いた場合、

- ① 腹時血糖値  $\geq 126$  mg/dl、または②経口糖負荷試験 (OGTT; 負荷量 1.75g/kg、最大 75g) 2 時間値  $\geq 200$  mg/dl、あるいは③随時血糖値  $\geq 200$  mg/dl) を糖尿病型とする。

- ④ HbA1c  $\geq 6.5$  % の場合も糖尿病型と判定する。

- (1) 初回検査で、上記の①～④のいずれかを認めた場合は、「糖尿病型」と判定する。別の日に再検査を行い、再び「糖尿病型」が確認されれば糖尿病と診断する。但し、HbA1c のみの反復検査による診断は不可とする。また、血糖値と HbA1c が同一採血で糖尿病型を示すこと(①～③のいずれかと④)が確認されれば、初回検査だけでも糖尿病と診断する。

HbA1c を利用する場合には、血糖値が糖尿病型を示すこと(①～③のいずれか)が糖尿病の診断に必須である。糖尿病が疑われる場合には、血糖値による検査と同時に HbA1c を測定することを原則とする。

- (2) 血糖値が糖尿病型(①～③のいずれか)を示し、かつ次のいずれかの条件がみたされた場合は、初回検査だけでも糖尿病と診断できる。

- ・A に挙げる糖尿病の症状(口渇, 多飲, 多尿, 体重減少)の存在
- ・確実な糖尿病網膜症の存在

- 2) 内因性インスリン欠乏からインスリン依存状態(生命の維持にインスリン治療が必要)に陥り、継続してインスリン治療を必要とする。

空腹時血清 C ペプチド  $< 0.6$  ng/ml を、内因性インスリン分泌欠乏の基準とする。

- 3) 膵島関連自己抗体が陽性である。

グルタミン酸脱炭酸酵素 (GAD) 抗体、IA-2 抗体のいずれかの自己抗体の陽性が経過中に確認された場合、膵島関連自己抗体陽性と判定する。

- 4) 膵島関連自己抗体が証明できないが、内因性インスリン分泌が欠乏している。

#### C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

2 型糖尿病、その他の糖尿病

### <診断のカテゴリー>

Definite: B1)、2)、3)を満たし、C の鑑別すべき疾患を除外したもの: 1A 型(自己免疫性)糖尿病

B1)、2)、4)を満たし、C の鑑別すべき疾患を除外したもの: 1B 型(特発性)糖尿病

Possible: B1)、2)を満たしたもの

### <重症度分類>

1 型糖尿病の重症度分類 (厚生労働科学研究田嶋班) を用いて重症を対象とする。

軽症: 空腹時血中 C ペプチド値 0.1ng/ml 以上、またはグルカゴン負荷後(6 分)血中 C ペプチド値 0.1ng/ml 以上

重症: 空腹時血中 C ペプチド値 0.1ng/ml 未満、またはグルカゴン負荷後(6 分)血中 C ペプチド値 0.1ng/ml 未満

「厚生労働科学研究田嶋班の研究で、重症度の指標として、ケトosisによる入院、低血糖による入院、重症低血糖、無自覚低血糖などを用いると、これらの頻度と血中 C ペプチド値との有意な関連が見出された。重症 1 型糖尿病のカットオフ値として、空腹時、あるいはグルカゴン負荷後血中 C ペプチド値 0.1ng/ml 未満が示された。」

### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

## 指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

### 1型糖尿病

#### 必須項目

|   | 質問                                                        | ○か× | 自由記載による回答(必要な場合)                                                                          |
|---|-----------------------------------------------------------|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | 発病の機構が明らかでない<br>(「指定難病の要件について」の2ページ参照)                    | ○   | 遺伝因子と環境因子が関与し自己免疫反応を伴うものが多いといわれているが、発病の機序は不明。                                             |
| 2 | 他の施策体系が樹立されていない<br>(「指定難病の要件について」の3～5ページ参照)               | ○   |                                                                                           |
| 3 | 治療方法が確立していない<br>(「指定難病の要件について」の6ページ参照)                    | ○   | インスリン治療を適切に行わなければ死亡する。根治のための治療方法は確立されていない。                                                |
| 4 | 長期の療養を必要とする<br>(「指定難病の要件について」の7～8ページ参照)                   | ○   | 内因性インスリン分泌能の回復はなく、血糖コントロールが不良であれば重症低血糖や無自覚低血糖などが起こり、また細小血管障害などの慢性合併症が進行する。                |
| 5 | 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない<br>(「指定難病の要件について」の9ページ参照)         | ○   | 114,600人～117,400人                                                                         |
| 6 | 客観的な診断基準(又はそれに準ずるもの)が確立している<br>(「指定難病の要件について」の10～11ページ参照) | ○   |                                                                                           |
| 7 | 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている                               | ○   | 学会名: 日本糖尿病学会 承認日:                                                                         |
| 8 | 患者数の推計に用いた疫学調査等の方法                                        |     | 1型糖尿病推定症例を検出する抽出アルゴリズムを開発し National Data Base(NDB)を用いて患者数を推計した。および大阪府の病院調査より推計した。(厚労省田嶋班) |
| 9 | 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計                                |     |                                                                                           |

#### 参考項目

|   | 質問                                                       | ○か× | 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                            | ○   |                  |
| 2 | ICD10(もしくは11)またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード            |     |                  |
| 3 | 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か                                   | ×   |                  |
| 4 | 指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか                                | ○   |                  |
| 5 | 本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか                        | ×   |                  |
| 6 | 小児慢性特定疾病に指定されているか                                        | ○   |                  |
| 7 | 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) | ×   |                  |



## 家族性低ベータリポ蛋白血症(ホモ接合体)

### ○ 概要

#### 1. 概要

家族性低 $\beta$ リポタンパク血症は家族性に低コレステロール血症を来す、常染色体優性遺伝の疾患である。1987年に本疾患において、アポ B の異常 (*APOB* 遺伝子変異) が同定された。アポ B の重度な機能障害をもたらす *APOB* 変異のホモ接合体の場合には、無 $\beta$ リポタンパク血症と同様に著しい低コレステロール血症を来す。患者血中のアポ B 含有リポタンパクやアポ B は著しく低値となる。脂肪吸収障害とそれによる脂溶性ビタミン欠乏症が授乳開始時より持続するため、適切な治療を長期に継続しないと不可逆的な眼症状、神経障害を来しうる。

#### 2. 原因

*APOB* 異常が病態形成に大きく関与する。*APOB* 遺伝子からは、小腸ではアポ B-48 が、肝臓ではアポ B-100 が合成される。アポ B-48 はカイロミクロン(脂肪や脂溶性ビタミンの吸収を担う)の産生に必須であり、アポ B-100 は VLDL(末梢組織へのコレステロールなどの脂質の運搬を担う)の産生に必須である。アポ B 変異の大部分は短縮アポ B を生成し、これらアポ B 含有リポタンパクの分泌障害と異化促進を来す結果、血中のコレステロールが低下し、アポ B 濃度が低下する。アポ B の重度な機能障害をもたらす *APOB* 変異のホモ接合体では、無 $\beta$ リポタンパク血症と同様の著しい低脂血症を呈する。

#### 3. 症状

脂肪吸収障害と、それに伴う脂溶性ビタミンの吸収障害(特にビタミン E 欠乏)を認める。脂肪吸収の障害により、重度な場合には授乳開始とともに始まる脂肪便、慢性下痢、嘔吐と発育障害を呈する。

また、脂溶性ビタミンの吸収障害により、網膜色素変性などの眼症状、多彩な神経症状(脊髄小脳変性による運動失調や痙性麻痺、末梢神経障害による知覚低下や腱反射消失など)を呈する。ほかにビタミン K 欠乏による出血傾向や心筋症による不整脈死を合併しうる。

#### 4. 治療法

根治療法はなく対症療法のみである。脂溶性ビタミンの補充療法を行うが、特にビタミン E が重要である。幼児には1日 1,000~2,000mg、成人には 5,000~10,000mg の長期大量投与によって神経症状の発症及び進展を遅延させる可能性がある。消化器症状に対しては脂肪制限、特に長鎖脂肪酸を制限する。栄養障害に対してはカイロミクロンを経ずに吸収される中鎖脂肪(medium-chain triglyceride:MCT)を投与することもある(ただし、MCTによる肝硬変の誘発の可能性には留意する必要がある)。

#### 5. 予後

未治療では 30 歳前後までに歩行障害など著しい ADL 障害を来すこともある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

100 万人あたり 1 人以下(わが国では、数家系のみ)

2. 発病の機構

不明(*APOB* 遺伝子異常が関与している)

3. 効果的な治療方法

未確立(ビタミン E の長期大量補充療法、脂溶性ビタミン補充、中鎖脂肪投与などの対症療法)

4. 長期の療養

必要(遺伝子異常を背景とし、代謝異常が生涯持続するため)

5. 診断基準

あり(研究班作成の診断基準)

6. 重症度分類

先天性代謝異常症の重症度評価で、中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「原発性高脂血症に関する調査研究班」

研究代表者 斯波真理子

### <診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

#### 家族性低 $\beta$ リポタンパク血症(ホモ接合体)の診断基準

#### 必須項目

- ・血中 LDL-コレステロール 15 mg/dL 未満

#### A. 症状

1. 脂肪便又は慢性下痢
2. 神経症状(運動失調、痙性麻痺、末梢神経障害による知覚低下や腱反射消失など。)
3. 網膜色素変性症(夜盲、視野狭窄、視力低下など)

#### B. 検査所見

1. 血中アポ B 濃度 5mg/dL 未満
2. 有棘赤血球の存在

#### C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

無  $\beta$  リポタンパク血症、カイロミクロン停滞病(アンダーソン(Anderson)病)、甲状腺機能亢進症

※無  $\beta$  リポタンパク血症との確実な鑑別は、本人のデータのみでは困難であり遺伝子変異の同定を要するが、以下の所見を参考に鑑別可能である。

- ・1～2親等親族のコレステロール低値

家族性低  $\beta$  リポタンパク血症は常染色体共優性遺伝であるため、ホモ接合体の1親等親族(ヘテロ接合体)に正常の 1/2 程度の低脂血症を認めるが、無  $\beta$  リポタンパク血症は常染色体劣性遺伝であり1親等家族に軽度低脂血症を認めない。両親・兄弟の血清脂質・血中アポ B 濃度、脂溶性ビタミン濃度の測定も参考になる。

#### D. 遺伝学的検査

APOB 遺伝子の変異

### <診断のカテゴリー>

Definite: 必須項目を満たす例で、A・Bの各1項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外し、Dを満たすもの。

Probable: 必須項目を満たす例で、A・Bの3項目以上(Bの1項目を含む)を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの。

### <重症度分類>

先天性代謝異常症の重症度評価で、中等症以上を対象とする。

### 先天性代謝異常症の重症度評価(日本先天代謝異常学会)(一部改変)

- I 薬物などの治療状況(以下の中からいずれか1つを選択する)**
- a 治療を要しない 0
  - b 対症療法のために何らかの薬物を用いた治療を継続している 1
  - c 疾患特異的な薬物治療が中断できない 2
  - d 急性発作時に呼吸管理、血液浄化を必要とする 4
- II 食事栄養治療の状況(a、b いずれか1つを選択する)**
- a 食事制限など特に必要がない 0
  - b 軽度の食事制限あるいは一時的な食事制限が必要である 1
- \* 当該疾患についての食事栄養治療の状況は a 又は b とする。
- III 酵素欠損などの代謝障害に直接関連した検査(画像を含む)の所見(以下の中からいずれか1つを選択する)**
- a 特に異常を認めない 0
  - b 軽度の異常値が継続している (目安として正常範囲から 1.5SD の逸脱) 1
  - c 中等度以上の異常値が継続している (目安として 1.5SD から 2.0SD の逸脱) 2
  - d 高度の異常値が持続している (目安として 2.0SD 以上の逸脱) 3
- IV 現在の精神運動発達遅滞、神経症状、筋力低下についての評価(以下の中からいずれか1つを選択する)**
- a 異常を認めない 0
  - b 軽度の障害を認める (目安として、IQ70 未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害) 1
  - c 中程度の障害を認める (目安として、IQ50 未満や自立歩行が不可能な程度の障害) 2
  - d 高度の障害を認める (目安として、IQ35 未満やほぼ寝たきりの状態) 4
- V 現在の臓器障害に関する評価(以下の中からいずれか1つを選択する)**
- a 肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない 0
  - b 肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの) 1
  - c 肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの) 2
  - d 肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である (目安として、それぞれの臓器の機能不全を認めるもの) 4

|    |                                  |   |
|----|----------------------------------|---|
| VI | 生活の自立・介助などの状況(以下の中からいずれか1つを選択する) |   |
| a  | 自立した生活が可能                        | 0 |
| b  | 何らかの介助が必要                        | 1 |
| c  | 日常生活の多くで介助が必要                    | 2 |
| d  | 生命維持医療が必要                        | 4 |

## 総合評価

I から VI までの各評価及び総点数をもとに最終評価を決定する。

|                                  |     |
|----------------------------------|-----|
| (1) 4点の項目が1つでもある場合               | 重症  |
| (2) 2点以上の項目があり、かつ加点した総点数が6点以上の場合 | 重症  |
| (3) 加点した総点数が3－6点の場合              | 中等症 |
| (4) 加点した総点数が0－2点の場合              | 軽症  |

## 注意

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

※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

家族性低ベータリポタンパク血症ホモ接合体

### 必須項目

|   | 質問                                                        | ○か× | 自由記載による回答(必要な場合)              |
|---|-----------------------------------------------------------|-----|-------------------------------|
| 1 | 発病の機構が明らかでない<br>(「指定難病の要件について」の2ページ参照)                    | ○   |                               |
| 2 | 他の施策体系が樹立されていない<br>(「指定難病の要件について」の3～5ページ参照)               | ○   |                               |
| 3 | 治療方法が確立していない<br>(「指定難病の要件について」の6ページ参照)                    | ○   |                               |
| 4 | 長期の療養を必要とする<br>(「指定難病の要件について」の7～8ページ参照)                   | ○   |                               |
| 5 | 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない<br>(「指定難病の要件について」の9ページ参照)         | ○   |                               |
| 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>(「指定難病の要件について」の10～11ページ参照) | ○   |                               |
| 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                               | ×   | 類縁疾患(無βリポタンパク血症)の診断基準は承認されている |
| 8 | 患者数の推計に用いた疫学調査等の方法                                        |     |                               |
| 9 | 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計                                |     |                               |

### 参考項目

|   | 質問                                                       | ○か× | 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                            | ○   |                          |
| 2 | ICD10(もしくは11)またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード            |     |                          |
| 3 | 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か                                   | ○   | 類縁疾患(無βリポタンパク血症)         |
| 4 | 指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか                                | ×   |                          |
| 5 | 本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか                        | ×   |                          |
| 6 | 小児慢性特定疾病に指定されているか                                        | ×   | 類縁疾患(無βリポタンパク血症)は指定されている |
| 7 | 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) | ○   | 遺伝学的検査(APOB遺伝子の変異)       |

# 極長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症

## ○ 概要

### 1. 概要

極長鎖アシル-CoA 脱水素酵素 (very long-chain acyl-CoA dehydrogenase; VLCAD) 欠損症は脂肪酸代謝異常症の代表的な疾患の一つである。本疾患ではミトコンドリアでの脂肪酸  $\beta$  酸化が障害されるためエネルギー需要の多い脳や、脂肪酸  $\beta$  酸化が盛んな心臓、骨格筋、肝臓などが障害されやすい。発熱や運動などのエネルギー需要が増大した時や、下痢・嘔吐・飢餓などのエネルギー摂取が低下した際に重篤な低血糖や横紋筋融解症などを来すことが多い。

VLCAD 欠損症は常染色体劣性遺伝疾患で、その臨床像は幅広い。新生児期もしくは乳児期早期から重度の心筋症や低血糖をきたし、生命予後の改善が困難である症例から、乳幼児期に Reye 様症候群や乳幼児突然死症候群 (SIDS) 様症状で発症する症例、幼児期以降に横紋筋融解症を呈する症例、成人期における筋痛、筋力低下のみの症例もある。新生児マススクリーニング (NBS) の対象疾患であるが、NBS では発見されない症例もあり得る。NBS 発見例のなかには、これまでの発症例では見られない遺伝子変異を持つ症例が見つかった。このような患者がいつ頃、どのような症状で発症するのかは明らかでない。根本的な治療はなく、特殊ミルクである必須脂肪酸強化 MCT フォーマーや、自費で購入している MCT (中鎖脂肪酸) オイルやパウダーの摂取といった食事指導や運動制限による代謝不全発作を予防が試みられているが筋症状のコントロールは困難である。

我が国における新生児マススクリーニングのパイロット研究 (2005 年～2012 年) の結果では、約 16 万人に 1 人の発見頻度である。

### 2. 原因

VLCAD をコードする遺伝子である ACADVL の異常による。遺伝子型と表現型のある程度の相関が指摘されている。新生児期発症型ではナンセンス変異やフレームシフトなど残存酵素活性をもたない変異が多く、残存酵素活性をもつミスセンス変異は乳幼児期以降に発症する場合が多い。p.K264E は日本人に多くみられる残存活性の高い変異で骨格筋型を示すことが多いが、筋症状の進行の機序などには不明な部分が多い。

### 3. 症状

本疾患の臨床像は幅広い。新生児期もしくは乳児期早期から発症する場合は、重度の心筋症や低血糖がみられる。乳幼児期は Reye 様症候群や SIDS 様症状で発症する事が多い。幼児期以降は横紋筋融解症や筋痛、筋力低下などの骨格筋症状を中心に発症する事が多いが、心筋症やそれにとまなう不整脈がみられる症例もある。筋症状や心筋症状のコントロールはしばしば困難である。

### 4. 治療法

根治的な治療法は確立しておらず、食事指導・生活指導により異化亢進のエピソードを回避すること、骨格筋、心筋への過度の負荷を避けることを原則とする。食事療法では、必須脂肪酸強化 MCT フォーマーや MCT オイルの使用、長鎖脂肪酸の制限が推奨されている。薬物治療としては L-カルニチン投与、ベザフィブラート投与などが行われることがあるが、それらの効果は限定的である。その他は対症的な治療にとどまり根本的な治療はない。特に筋症状や心筋症状については治療にも関わらずコントロールが困難であることも多い。

## 5. 予後

新生児期発症型はしばしば救命が困難である。乳幼児期に低血糖や Reye 様症候群として発症する場合、迅速かつ適切な治療が行われない場合は生命予後・神経学的予後ともに不良である。乳幼児発症型の症例が次第に筋型の表現型を呈することはしばしば経験される。近年、成人診断例が報告が散見され、成人期においても運動や飢餓を契機に横紋筋融解症やミオパチー、筋痛発作などを来すことが報告されている。治療中であっても骨格筋や心筋への負荷を避けるために、立ち仕事や肉体労働が出来ず、就労が困難な症例もしばしば経験される。治療を継続しない場合、成人期においても心筋症などの心筋障害を来すことも報告されている。飲酒、妊娠、外科手術なども代謝不全の誘因となりえる事が知られており、生涯に亘る経過観察および治療が必要である。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

約 790 人

#### 2. 発病の機構

不明(ACADVL 遺伝子の先天的欠損が原因であるが、兄弟例でも症状や発症時期が違うこともあり、特に筋症状の発病メカニズムは未解明である。)

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(MCT の積極的摂取ならびに長鎖脂肪酸の摂取制限といった食事療法ならびに運動制限などで、ある程度の発作は予防できるが、根本的な治療ではなく、症候のコントロールが困難な例が多い)

#### 4. 長期の療養

必要(潜在的な心筋症や骨格筋症のリスクが常にあり、治療中であっても感冒や長時間の飢餓、運動などで発作が誘発されるため、生涯にわたる治療を要する)

#### 5. 診断基準

あり(研究班が作成し、学会が承認した診断基準)

#### 6. 重症度分類

日本先天代謝異常学会による先天代謝異常症の重症度評価を用いて、中等度以上を対象とする。

### ○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業「先天代謝異常症の生涯にわたる診療支援を目指したガイドラインの作成・改訂および診療体制の整備に向けた調査研究」

研究代表者 熊本大学大学院小児科学分野 教授 中村公俊

担当 島根大学医学部小児科 助教 小林弘典



## <診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

### VLCAD 欠損症の診断基準

#### A 症状

##### 1. 意識障害、けいれん

低血糖によって起こる。急激な発症形態から SIDS と診断される場合や、急性脳症、肝機能障害を伴う場合はライ様症候群と診断される場合も多い。

##### 2. 心筋症状

心筋症は新生児期発症例ではしばしば治療に難渋する。遅発型においても見られる。

##### 3. 不整脈

心筋症に伴うことが多い。

##### 4. 肝腫大

病勢の増悪時には著しい腫大を認めることもあるが、間歇期には明らかでないことも多い。

##### 5. 骨格筋症状

ミオパチー、筋痛、易疲労性を呈する事が多い。本疾患ではしばしば横紋筋融解症を来す。糖原病が短時間の強い運動後に発作を起こす事が多いのに対し、本症では長時間の中等度の運動後に発作を起こしやすい。幼少時には肝型の臨床像であっても、年長になるに従い、骨格筋症状が中心となる症例がある。

##### 6. 消化器症状

乳幼児期発症型において、低血糖時に嘔吐が主訴になることがある。

##### 7. 発達遅滞

診断に至らなかった急性発作からの回復後や繰り返す低血糖発作によると考えられる。

#### B 検査所見

##### 1. 血液・生化学的検査所見 (Cut Off 値を設定)

低～非ケトン性低血糖(低ケトン:遊離脂肪酸/総ケトン体モル比  $> 2.5$ 、遊離脂肪酸/3ヒドロキシ酪酸モル比  $> 3.0$ )、肝逸脱酵素上昇、高 CK 血症、高アンモニア血症

##### 2. 血中アシルカルニチン分析

ろ紙血を用いた新生児マススクリーニングでは、C14:1(参考値  $< 0.4 \mu\text{mol/l}$ )の上昇、C14:1/C2 比(参考値  $< 0.013$ )の上昇が最も重要な所見である。新生児期早期を過ぎると、症例によっては十分な哺乳の後ろ紙血アシルカルニチン分析では異常が確認できないことがある。この場合は血清アシルカルニチン分析を行うことが推奨される。

##### 3. 脂肪酸代謝能検査

末梢血リンパ球や培養皮膚線維芽細胞を用いた *in vitro probe assay* や酵素活性測定が本疾患特異的な所見を呈する。

##### 4. 病理所見

筋生検では、赤筋を中心に所見がみられ、赤色ぼろ繊維や Oil red O 染色での強反応は脂肪酸代謝異常症を強く疑う所見となる。

## C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

(インフルエンザ脳症などを含むウイルス性)急性脳症など、高インスリン性低血糖症、他の脂肪酸代謝異常症、原因不明の心筋症、ミオパチーをきたす筋疾患

## D 遺伝学的検査

### 1. ACAVDL 遺伝子の変異

#### <診断のカテゴリー>

Probable:

新生児マススクリーニングなどによる発症前型: B-2で疾患特異的なプロファイルを認めるもの。

発症前型を除く症例: B-2における疾患特異的なプロファイルを認め、AおよびB-1、B-4のうち少なくとも1つ以上を認めるもの。

Definite: 上記に加え、B-3 および D の少なくとも一つで疾患特異的所見を認めるもの。

<重症度分類>

先天性代謝異常症の重症度評価(日本先天代謝異常学会)を用いて中等度以上を対象とする。

|     |                                                                   | 点数 |
|-----|-------------------------------------------------------------------|----|
| I   | <b>薬物などの治療状況(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>                               |    |
| a   | 治療を要しない                                                           | 0  |
| b   | 対症療法のために何らかの薬物を用いた治療を継続している                                       | 1  |
| c   | 疾患特異的な薬物治療が中断できない                                                 | 2  |
| d   | 急性発作時に呼吸管理、血液浄化を必要とする                                             | 4  |
| II  | <b>食事栄養治療の状況(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>                               |    |
| a   | 食事制限など特に必要がない                                                     | 0  |
| b   | 軽度の食事制限あるいは一時的な食事制限が必要である                                         | 1  |
| c   | 特殊ミルクを継続して使用するなどの中程度の食事療法が必要である                                   | 2  |
| d   | 特殊ミルクを継続して使用するなどの疾患特異的な負荷の強い(厳格な)食事療法の継続が必要である                    | 4  |
| e   | 経管栄養が必要である                                                        | 4  |
| III | <b>酵素欠損などの代謝障害に直接関連した検査(画像を含む)の所見(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>          |    |
| a   | 特に異常を認めない                                                         | 0  |
| b   | 軽度の異常値が継続している (目安として正常範囲から 1.5SD の逸脱)                             | 1  |
| c   | 中等度以上の異常値が継続している (目安として 1.5SD から 2.0SD の逸脱)                       | 2  |
| d   | 高度の異常値が持続している (目安として 2.0SD 以上の逸脱)                                 | 3  |
| IV  | <b>現在の精神運動発達遅滞、神経症状、筋力低下についての評価(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>            |    |
| a   | 異常を認めない                                                           | 0  |
| b   | 軽度の障害を認める (目安として、IQ70 未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害)                  | 1  |
| c   | 中程度の障害を認める (目安として、IQ50 未満や自立歩行が不可能な程度の障害)                         | 2  |
| d   | 高度の障害を認める (目安として、IQ35 未満やほぼ寝たきりの状態)                               | 4  |
| V   | <b>現在の臓器障害に関する評価(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>                           |    |
| a   | 肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない                                                | 0  |
| b   | 肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある<br>(目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの)            | 1  |
| c   | 肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある<br>(目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの)             | 2  |
| d   | 肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である<br>(目安として、それぞれの臓器の機能不全を認めるもの) | 4  |

**VI 生活の自立・介助などの状況(以下の中からいずれか1つを選択する)**

|   |               |   |
|---|---------------|---|
| a | 自立した生活が可能     | 0 |
| b | 何らかの介助が必要     | 1 |
| c | 日常生活の多くで介助が必要 | 2 |
| d | 生命維持医療が必要     | 4 |

**総合評価**

I かVIまでの各評価及び総合点をもとに最終評価を決定する。

|                                    |     |
|------------------------------------|-----|
| (1) 4点の項目が1つでもある場合                 | 重症  |
| (2) 2点以上の項目があり、かつ加点した総点数が 6 点以上の場合 | 重症  |
| (3) 加点した総点数が 3-6 点の場合              | 中等症 |
| (4) 加点した総点数が 0-2 点の場合              | 軽症  |

**注意**

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

**※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項**

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

## 指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

極長鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症

### 必須項目

|   | 質問                                                        | ○か× | 自由記載による回答(必要な場合)                |
|---|-----------------------------------------------------------|-----|---------------------------------|
| 1 | 発病の機構が明らかでない<br>(「指定難病の要件について」の2ページ参照)                    | ○   |                                 |
| 2 | 他の施策体系が樹立されていない<br>(「指定難病の要件について」の3～5ページ参照)               | ○   |                                 |
| 3 | 治療方法が確立していない<br>(「指定難病の要件について」の6ページ参照)                    | ○   |                                 |
| 4 | 長期の療養を必要とする<br>(「指定難病の要件について」の7～8ページ参照)                   | ○   |                                 |
| 5 | 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない<br>(「指定難病の要件について」の9ページ参照)         | ○   |                                 |
| 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>(「指定難病の要件について」の10～11ページ参照) | ○   |                                 |
| 7 | 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている                               | ○   | 学会名: 日本先天代謝異常学会 承認日: 2015年4月17日 |
| 8 | 患者数の推計に用いた疫学調査等の方法                                        |     |                                 |
| 9 | 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計                                |     |                                 |

### 参考項目

|   | 質問                                                       | ○か× | 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                            | ○   |                                  |
| 2 | ICD10(もしくは11)またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード            |     | ICD10: E71.3 脂肪酸代謝障害             |
| 3 | 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か                                   | ×   |                                  |
| 4 | 指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか                                | ×   |                                  |
| 5 | 本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか                        | ×   |                                  |
| 6 | 小児慢性特定疾病に指定されているか                                        | ○   | 先天代謝異常症 告示番号44、極長鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症 |
| 7 | 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) | ×   |                                  |

## 3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸血症

### ○ 概要

#### 1. 概要

3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸血症, 3-Hydroxy-3-methylglutaric academia (HM 血症)はミトコンドリアにおいてロイシン異化過程とケトン体産生に重要な HMG-CoA リアーゼの欠損により生じる、常染色体劣性遺伝の疾患である。3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA (HMG-CoA) リアーゼ欠損症と呼ばれることも多い。世界で 100 例程度の報告がある稀な疾患で、本邦では 2017 年までに 9 例の報告がある。約半数が新生児期に、そのほかの多くの症例も乳幼児期に高アンモニア血症、代謝性アシドーシス、肝機能障害などを伴う非ケトン性低血糖発作をきたす。乳幼児期における Reye 様症候群の原因の1つとなる。特徴的な尿有機酸、血液アシルカルニチン所見があり、これらの特殊分析で本症を疑うことができ、新生児マススクリーニングの一次対象疾患となっている。本症と診断がついた後は、重篤な低血糖発作をきたさぬよう注意深い加療が必要である。成人期に発症したり、成人期に低血糖発作、心筋症で重症化した症例も報告されており、成人期においても十分なフォローアップ、加療が必要な疾患である。

#### 2. 原因

3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル CoA リアーゼをコードする遺伝子 (*HMGCL*) の異常による。しかしながら同じ遺伝子変異でも重症度が異なるなど、未解明な部分が多い。

#### 3. 症状

通常より短い空腹にて低血糖発作を反復する。低血糖時は意識障害、痙攣、アシドーシスによる多呼吸、嘔吐がみられ、肝腫大がみられる。慢性症状として、てんかんや発達遅滞などが認められることが多く、心筋症の合併が報告されている。ライ症候群、乳幼児期の突然死として発症することもある。成人期においても低血糖症状を呈することがあり注意が必要であり、また息切れ、疲れ、浮腫などの心筋症の症状に注意し、定期的心エコー検査等の管理が必要。小児期の発作後遺症としての精神運動発達遅滞、てんかんは成人期においても持続する。

#### 4. 治療法

**食事療法:** 本疾患でみられる非ケトン性低血糖症は、脳への代替エネルギーであるケトン体産生の障害によって生じるため、中枢神経系に与える影響は大きい。このため、空腹を避けることが重要である。またロイシン除去フォーミュラを使用するなど軽度の自然タンパク制限を行いながら、カロリーを十分補うことが必要である。自然タンパク制限、空腹を避けることは成人期にも必要である。

**薬物療法:** L-カルニチン: 30-100mg/kg/day この投与は成人期においても行う。

**急性期の対処:** 小児期、成人期を問わず急性期治療は重要である。低血糖には 20% グルコースを 1ml/kg で静注し、10% 濃度以上のブドウ糖を含む電解質輸液で血糖を維持する。代謝性アシドーシスの補正、高アンモニア血症に対する対症療法を行い、これらが内科的にコントロールできない場合には、速やかに血液透析による血液浄化療法を行う。

#### 5. 予後

新生児マススクリーニングによって発症前に診断され、早期に治療介入し低血糖を予防できれば、発症予防や生涯を通じて正常な発達も見込まれる。ただし、重度の低血糖が予後を左右するため、急性期の対応が遅れると、死亡したり重度の発達遅滞、てんかんなどの後遺症を残す。発症時のみならず、臨床的にたとえ安定していても、酵素異常は継続しており、疾病が「潜在」した状態であり、十分な経過観察、検査、食事療法を必要とする。治療を中断したことにより、23歳時に心筋症のため心不全を発症した症例の報告がある。成人期に低血糖発作で初発して重篤な神経後遺症をきたした症例も報告されている。成人になった症例においても十分な治療が継続されなければ、心筋症などにより死亡するなど重篤な予後になることが考えられる。

#### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約15人
2. 発病の機構  
不明(3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル CoA リアーゼをコードする遺伝子(*HMGCL*)の異常による。  
しかし同じ遺伝子変異でも重症度が異なるなど、未解明な部分が多い。
3. 効果的な治療方法  
未確立。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。
4. 長期の療養  
必要。発症時のみならず、臨床的にたとえ安定していても、酵素異常は継続しており、疾病が「潜在」した状態であり、十分な経過観察、検査、食事薬物療法を必要とする。
5. 診断基準  
あり(日本先天代謝異常学会で承認された診療ガイドラインあり。)
6. 重症度分類  
日本先天代謝異常学会による先天性代謝異常症の重症度評価を用いて中等度以上を対象とする。

#### ○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業「先天代謝異常症の生涯にわたる診療支援を目指したガイドラインの作成・改訂および診療体制の整備に向けた調査研究」  
研究代表者 熊本大学大学院小児科学分野 教授 中村公俊  
ご担当 岐阜大学小児科 教授 深尾敏幸

## <診断基準>

Definite を対象とする。

### 3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸血症の診断基準

#### A 症状

##### 1. 低血糖発作

嘔吐、意識障害、多呼吸などを認める。多呼吸は代謝性アシドーシスの代償性と考えられる

##### 2. 肝腫大

肝機能障害を伴うことも多い。脂肪肝を呈する可能性が高い

##### 3. 神経症状

てんかんや知的障害の合併を認める

#### B 診断の根拠となる検査所見

##### 尿有機酸分析

3-ヒドロキシ-3-メチルグルタコン酸や 3-メチルグルタコン酸、3-メチルグルタル酸、3-ヒドロキシイソ吉草酸などの排泄増加がみられる。特に 3-ヒドロキシ-3-メチルグルタコン酸は本疾患に特徴的である。

#### C 鑑別診断

アシルカルニチン分析で C5-OH を認めた場合は 3-メチルクロトニル CoA カルボキシラーゼ欠損症や複合カルボキシラーゼ欠損症などの鑑別が必要になる。しかし、尿中有機酸分析で診断は容易である。

#### D 遺伝学的検査

##### HMGCL 遺伝子の変異

2アレルの病的変異を認める

## <参考となる検査所見>

##### 1. 血液・生化学的検査所見

急性期に非ケトン性低血糖がみられる。代謝性アシドーシスや高アンモニア血症などを認めることも多い。

##### 2. 血中アシルカルニチン分析

C5-OH カルニチンの上昇が特徴的である。これは 3-メチルクロトニル CoA カルボキシラーゼ欠損症や複合カルボキシラーゼ欠損症などでも上昇するため、次の尿中有機酸分析が必須である。Cut off 値は $>1.0 \mu\text{mol/L}$ とされるが、各スクリーニング施設で若干異なることに注意する。

##### 3. 酵素活性測定

リンパ球や培養皮膚線維芽細胞などを用いた酵素活性測定による診断が可能である

## <診断のカテゴリー>

Definite: Aのうち1項目以上+Bを満たすか、Dを満たしCの鑑別すべき疾患を除外できたもの。

新生児マススクリーニングで同定された場合は診断時無症状である場合も存在するがその場合においてもBを満たすか、Dを満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外できたもの



＜重症度分類＞

先天性代謝異常症の重症度評価(日本先天代謝異常学会)を用いて中等度以上を対象とする。

|     |                                                          | 点数 |
|-----|----------------------------------------------------------|----|
| I   | <b>薬物などの治療状況(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>                      |    |
| a   | 治療を要しない                                                  | 0  |
| b   | 対症療法のために何らかの薬物を用いた治療を継続している                              | 1  |
| c   | 疾患特異的な薬物治療が中断できない                                        | 2  |
| d   | 急性発作時に呼吸管理、血液浄化を必要とする                                    | 4  |
| II  | <b>食事栄養治療の状況(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>                      |    |
| a   | 食事制限など特に必要がない                                            | 0  |
| b   | 軽度の食事制限あるいは一時的な食事制限が必要である                                | 1  |
| c   | 特殊ミルクを継続して使用するなどの中程度の食事療法が必要である                          | 2  |
| d   | 特殊ミルクを継続して使用するなどの疾患特異的な負荷の強い(厳格な)食事療法の継続が必要である           | 4  |
| e   | 経管栄養が必要である                                               | 4  |
| III | <b>酵素欠損などの代謝障害に直接関連した検査(画像を含む)の所見(以下の中からいずれか1つを選択する)</b> |    |
| a   | 特に異常を認めない                                                | 0  |
| b   | 軽度の異常値が継続している (目安として正常範囲から 1.5SD の逸脱)                    | 1  |
| c   | 中等度以上の異常値が継続している (目安として 1.5SD から 2.0SD の逸脱)              | 2  |
| d   | 高度の異常値が持続している (目安として 2.0SD 以上の逸脱)                        | 3  |
| IV  | <b>現在の精神運動発達遅滞、神経症状、筋力低下についての評価(以下の中からいずれか1つを選択する)</b>   |    |
| a   | 異常を認めない                                                  | 0  |
| b   | 軽度の障害を認める (目安として、IQ70 未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害)         | 1  |
| c   | 中程度の障害を認める (目安として、IQ50 未満や自立歩行が不可能な程度の障害)                | 2  |
| d   | 高度の障害を認める (目安として、IQ35 未満やほぼ寝たきりの状態)                      | 4  |

## V

- |   |                                                                   |   |
|---|-------------------------------------------------------------------|---|
| a | 肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない                                                | 0 |
| b | 肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある<br>(目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの)            | 1 |
| c | 肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある<br>(目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの)             | 2 |
| d | 肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である<br>(目安として、それぞれの臓器の機能不全を認めるもの) | 4 |

## VI 生活の自立・介助などの状況(以下の中からいずれか1つを選択する)

- |   |               |   |
|---|---------------|---|
| a | 自立した生活が可能     | 0 |
| b | 何らかの介助が必要     | 1 |
| c | 日常生活の多くで介助が必要 | 2 |
| d | 生命維持医療が必要     | 4 |

### 総合評価

I か VI までの各評価及び総合点をもとに最終評価を決定する。

- |                                    |     |
|------------------------------------|-----|
| (1) 4点の項目が1つでもある場合                 | 重症  |
| (2) 2点以上の項目があり、かつ加点した総点数が 6 点以上の場合 | 重症  |
| (3) 加点した総点数が 3-6 点の場合              | 中等症 |
| (4) 加点した総点数が 0-2 点の場合              | 軽症  |

### 注意

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

### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。）。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、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

3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸血症.

### 必須項目

|   | 質問                                                        | ○か× | 自由記載による回答(必要な場合)                                                                                                                                                                             |
|---|-----------------------------------------------------------|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | 発病の機構が明らかでない<br>(「指定難病の要件について」の2ページ参照)                    | ○   |                                                                                                                                                                                              |
| 2 | 他の施策体系が樹立されていない<br>(「指定難病の要件について」の3～5ページ参照)               | ○   |                                                                                                                                                                                              |
| 3 | 治療方法が確立していない<br>(「指定難病の要件について」の6ページ参照)                    | ○   |                                                                                                                                                                                              |
| 4 | 長期の療養を必要とする<br>(「指定難病の要件について」の7～8ページ参照)                   | ○   |                                                                                                                                                                                              |
| 5 | 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない<br>(「指定難病の要件について」の9ページ参照)         | ○   |                                                                                                                                                                                              |
| 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>(「指定難病の要件について」の10～11ページ参照) | ○   |                                                                                                                                                                                              |
| 7 | 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている                               | ○   | 学会名: 日本先天代謝異常学会 承認日: 2015年4月17日                                                                                                                                                              |
| 8 | 患者数の推計に用いた疫学調査等の方法                                        |     | 1) 新生児マススクリーニングパイロットテスト約200万人にて1例も発見できなかった。<br>2) 平成22年度に厚生労働省先天性代謝異常症(HMG-CoA合成酵素欠損症、HMG-CoAリアーゼ欠損症、β-ケトチオラーゼ欠損症、SCOT欠損症)の発症形態と患者数の把握、診断治療指針に関する研究により行われた全国調査により8例の症例が収集された。さらに1例の追加症例があった。 |
| 9 | 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計                                |     | 把握されているのは数名                                                                                                                                                                                  |

### 参考項目

|   | 質問                                                       | ○か× | 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                            | ○   |                                      |
| 2 | ICD10(もしくは11)またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード            |     | ICD10: HMG血症 E711                    |
| 3 | 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か                                   | ×   |                                      |
| 4 | 指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか                                | ×   |                                      |
| 5 | 本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか                        | ×   |                                      |
| 6 | 小児慢性特定疾病に指定されているか                                        | ○   | 番号: 103<br>疾病名: 3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸血症 |
| 7 | 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) | ×   |                                      |

# ホモシスチン尿症

## ○ 概要

### 1. 概要

ホモシスチン尿症は、先天性アミノ酸代謝異常症の一つであり、メチオニン代謝産物であるホモシステインが血中に蓄積することにより発症する。血中に蓄積したホモシステインは、尿中にホモシスチンとして排泄される。血中でのホモシステインの蓄積により、血管内皮障害、マルファン症候群様の症状(フィブリリン機能障害による骨格異常や眼症状)を発症する。

ホモシスチン尿症の症状は、メチオニン制限食により発症をある程度予防することができ、メチオニン制限食は生涯継続する必要がある。しかし、幼児期～成人期では多くの場合食事療法のみでホモシステイン値をコントロールすることは困難であり、食事療法に加えて高額医薬品であるベタイン(サイスタダン®)を併用する必要がある。ベタイン投与によりホモシステインは再メチル化されメチオニンに変換される。その結果ホモシステイン濃度は低下するが、メチオニン値は上昇する。

ホモシスチン尿症は、新生児マススクリーニング対象疾患であり、本邦での発症頻度は 1/80 万人とされている。

### 2. 原因

一般的に、ホモシスチン尿症はシスチチオニオン β合成酵素(CBS)欠損症のことを言い、CBS の欠損によりホモシステインからシスチンを合成する代謝経路が阻害され、ホモシステインが蓄積する。CBS はビタミン B6 を補酵素とするため、ビタミン B6 投与により血中ホモシステインの蓄積が軽快するビタミン B6 反応型があるが、日本人では稀である。

### 3. 症状

中枢神経障害： 知的障害、てんかん、精神症状(人格障害、抑うつなど)

骨格異常： 高身長、クモ状指、側弯症、鳩胸、外反膝などのマルファン症候群様症状

眼症状： 水晶体亜脱臼に起因する近視などのマルファン症候群様症状

血管障害： 冠動脈血栓症、肺梗塞、脳梗塞、大動脈解離など

### 4. 治療法

特殊ミルク(メチオニン除去粉乳)を用いたメチオニン制限食により、血中総ホモシステイン値を 50 μmol/L 以下となるように生涯管理する。しかし、多くの場合幼児期～成人期になると厳格な食事療法を継続することは困難であり、補助的療法として、高額医薬品であるベタイン(サイスタダン®)の併用が必要である。サイスタダン®の薬価は現在、448.1 円/gであり、原則として 11 歳以上には 1 回 3g、11 歳未満には 1 回 50mg/kg を 1 日 2 回経口投与することになっており、11 歳以上の場合、薬価だけで月 8 万円程度かかることになる。ビタミン B6 反応型については、ビタミン B6 大量投与をメチオニン制限食に併用する。

### 5. 予後

新生児マススクリーニングの導入により発症前治療がなされた場合には知的予後、生命予後は導入前に比して改善したが、成人期になり十分な血中ホモシステインのコントロールが得られない症例もある。特

に血栓症は思春期から成人期に起こり、生命予後を規定する因子となるため、生涯を通じて治療を継続する必要がある。治療を継続しない場合は、知的予後、生命予後は悪化し、膨大な医療費を要する状態となる。本疾患は、重篤な合併症をきたさない段階での積極的な治療介入が必要であり、真の意味で重症と考えられる疾患である。

# ○ 要件の判定に必要な事項

## 1. 患者数

約 150 人

## 2. 発病の機構

不明(CBS 遺伝子機能喪失変異が原因であるが、同じ遺伝子変異でも未発症例や重症例があることなど、発病の機構、病態が未解明である部分が多い。)

## 3. 効果的な治療方法

未確立(メチオニン制限食やベタイン内服による発症の予防はある程度可能ながら、根本治療ではない)

## 4. 長期の療養

必要(潜在的な血栓症発症のリスクは常にあり、コントロールが不良になると顕在化するため、生涯にわたる治療を要する)

参考)国内の成人例(一部のみの)の状況

| 症例 | 新生児マススクリーニング | 性別 | 診断時年齢 | ビタミンB6 (VB6)反応性 | 治療ミルク (S-26) | 内服薬 (ベタイン) | 内服薬 (その他)    | 合併症、その他        | 現在の生活状況 |
|----|--------------|----|-------|-----------------|--------------|------------|--------------|----------------|---------|
| 1  | 後(無)         | 女  | 21歳   | 無               | 有            | 無          | VB6、葉酸、アスピリン | 水晶体脱臼、側彎、多発脳梗塞 | 無職      |
| 2  | 前            | 男  | 15歳   | 無               | 有            | 12g/日      | VB6、葉酸、アスピリン | 水晶体脱臼、てんかん     | 施設入所    |
| 3  | 前            | 女  | 12歳   | 無               | 有            | 8g/日       | アスピリン、ニフェジピン | 水晶体脱臼、大動脈弁閉鎖不全 | 施設入所    |
| 4  | 前            | 女  | 5歳    | 有               | 無            | 6g/日       | VB6、葉酸       | 水晶体脱臼          | 就労      |
| 5  | 前            | 男  | 4歳    | 無               | 無            | 8g/日       | VB6、葉酸、アスピリン | 特記すべきことなし      | 家業手伝い   |
| 6  | 後(有)         | 男  | 0歳    | 無               | 有            | 8g/日       | VB6、葉酸、アスピリン | 特記すべきことなし      | 就労      |
| 7  | 後(有)         | 女  | 0歳    | 無               | 無            | 7g/日       | VB6、葉酸、アスピリン | 出産時にヘパリン使用     | 就労      |
| 8  | 後(有)         | 男  | 0歳    | 無               | 有            | 8g/日       | VB6、葉酸、アスピリン | 特記すべきことなし      | 就労      |
| 9  | 後(有)         | 女  | 0歳    | 無               | 有            | 6g/日       | VB6、葉酸、アスピリン | 特記すべきことなし      | 就労      |

## 5. 診断基準

あり(研究班が作成し、学会が承認した診断基準)

## 6. 重症度分類

日本先天代謝異常学会による先天性代謝異常症の重症度評価を用いて中等度以上を対象とする。

# ○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業「先天代謝異常症の生涯にわたる診療支援を目指したガイドラインの作成・改訂および診療体制の整備に向けた調査研究」

研究代表者 熊本大学大学院小児科学分野 教授 中村公俊

担当 東京慈恵会医科大学小児科 講師 小林正久

## <診断基準>

確定診断例(Definite)のみを対象とする。

### ホモシスチン尿症の診断基準

#### A 症状

1. 中枢神経系異常: 知的障害、てんかん、精神症状(パーソナリティ障害、不安、抑うつなど)
2. 骨格異常: 骨粗鬆症や高身長・クモ状指・側弯症・鳩胸・凹足・外反膝(マルファン症候群様体型)
3. 眼症状: 水晶体亜脱臼に起因する近視(無治療の場合には、10歳までに80%以上の症例で水晶体亜脱臼を呈する)、緑内障
4. 血管系障害: 冠動脈血栓症、肺塞栓、脳血栓塞栓症、大動脈解離

#### B 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見  
血中メチオニン高値(1.2mg/dL(80  $\mu$ mol/L)以上、基準値: 0.3-0.6mg/dL(20-40  $\mu$ mol/L))  
血中ホモシステイン高値(60  $\mu$ mol/L 以上、基準値: 15  $\mu$ mol/L 以下)  
尿中ホモシスチン排泄(基準値: 正常では検出されない)
2. 画像検査所見  
脳血栓塞栓症を発症した場合は、脳梗塞所見を認める。
3. 生理学的所見  
特徴的な所見なし。
4. 病理所見  
特徴的な所見なし

#### C 鑑別診断

- 1) 高メチオニン血症をきたす疾患  
メチオニンアデノシル転移酵素(MAT)欠損症  
シトリン欠損症  
新生児肝炎等の肝機能異常
- 2) 高ホモシステイン血症をきたす疾患  
メチオニン合成酵素欠損症  
メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素(MTHFR)欠損症  
ホモシスチン尿症を伴うメチルマロン酸血症(コバラミン代謝異常症 C 型など)

#### D 遺伝学的検査

1. CBS 遺伝子の両アレルに病原性変異を認める。
2. シスタチオニン  $\beta$  合成酵素(CBS)活性低下: 線維芽細胞、リンパ芽球

### ＜診断のカテゴリー＞

小児期および成人期発症例の場合：C のすべての疾患を除外でき、下記のいずれかを満たしたものを確定診断例 (Definite) とする。

- ・A のいずれか 1 つ以上、および B-1
- ・A のいずれか 1 つ以上、および D-1 あるいは D-2

新生児マススクリーニングもしくは家族検索などで無症状時に発見された場合：C のすべての疾患を除外でき、B-1 あるいは D-1 あるいは D-2 のいずれかを満たしたものを確定診断例 (Definite) とする。

### ＜重症度分類＞

先天性代謝異常症の重症度評価 (日本先天代謝異常学会) を用いて中等度以上を対象とする。

先天代謝異常学会の重症度分類は、疾患 (先天的な代謝障害) のため、生涯にわたる治療を必要とする症例がきちんと重症度分類で指定を受けられるように考案されたものであり、実情を反映している。障害が生じてしまったから評価する既存の重症度分類を用いることは、出生前から先天的に障害が存在し、出生直後からその悪化を防ぐ治療を行っている先天性代謝異常症に関して、妥当ではない。

|     |                                                             | 点数 |
|-----|-------------------------------------------------------------|----|
| I   | <b>薬物などの治療状況 (以下の中からいずれか1つを選択する)</b>                        |    |
| a   | 治療を要しない                                                     | 0  |
| b   | 対症療法のために何らかの薬物を用いた治療を継続している                                 | 1  |
| c   | 疾患特異的な薬物治療が中断できない                                           | 2  |
| d   | 急性発作時に呼吸管理、血液浄化を必要とする                                       | 4  |
| II  | <b>食事栄養治療の状況 (以下の中からいずれか1つを選択する)</b>                        |    |
| a   | 食事制限など特に必要がない                                               | 0  |
| b   | 軽度の食事制限あるいは一時的な食事制限が必要である                                   | 1  |
| c   | 特殊ミルクを継続して使用するなどの中程度の食事療法が必要である                             | 2  |
| d   | 特殊ミルクを継続して使用するなどの疾患特異的な負荷の強い (厳格な) 食事療法の継続が必要である            | 4  |
| e   | 経管栄養が必要である                                                  | 4  |
| III | <b>酵素欠損などの代謝障害に直接関連した検査 (画像を含む) の所見 (以下の中からいずれか1つを選択する)</b> |    |
| a   | 特に異常を認めない                                                   | 0  |
| b   | 軽度の異常値が継続している (目安として正常範囲から 1.5SD の逸脱)                       | 1  |
| c   | 中等度以上の異常値が継続している (目安として 1.5SD から 2.0SD の逸脱)                 | 2  |
| d   | 高度の異常値が持続している (目安として 2.0SD 以上の逸脱)                           | 3  |
| IV  | <b>現在の精神運動発達遅滞、神経症状、筋力低下についての評価 (以下の中からいずれか1つを選択する)</b>     |    |

|                                            |                                                                   |     |
|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-----|
| a                                          | 異常を認めない                                                           | 0   |
| b                                          | 軽度の障害を認める（目安として、IQ70 未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害）                   | 1   |
| c                                          | 中程度の障害を認める（目安として、IQ50 未満や自立歩行が不可能な程度の障害）                          | 2   |
| d                                          | 高度の障害を認める（目安として、IQ35 未満やほぼ寝たきりの状態）                                | 4   |
| <b>V 現在の臓器障害に関する評価（以下の中からいずれか1つを選択する）</b>  |                                                                   |     |
| a                                          | 肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない                                                | 0   |
| b                                          | 肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある<br>（目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの）            | 1   |
| c                                          | 肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある<br>（目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの）             | 2   |
| d                                          | 肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である<br>（目安として、それぞれの臓器の機能不全を認めるもの） | 4   |
| <b>VI 生活の自立・介助などの状況（以下の中からいずれか1つを選択する）</b> |                                                                   |     |
| a                                          | 自立した生活が可能                                                         | 0   |
| b                                          | 何らかの介助が必要                                                         | 1   |
| c                                          | 日常生活の多くで介助が必要                                                     | 2   |
| d                                          | 生命維持医療が必要                                                         | 4   |
| <b>総合評価</b>                                |                                                                   |     |
| I か VI までの各評価及び総合点をもとに最終評価を決定する。           |                                                                   |     |
| (1)                                        | 4点の項目が1つでもある場合                                                    | 重症  |
| (2)                                        | 2点以上の項目があり、かつ加点した総点数が 6 点以上の場合                                    | 重症  |
| (3)                                        | 加点した総点数が 3-6 点の場合                                                 | 中等症 |
| (4)                                        | 加点した総点数が 0-2 点の場合                                                 | 軽症  |
| <b>注意</b>                                  |                                                                   |     |
| 1                                          | 診断と治療についてはガイドラインを参考とすること                                          |     |
| 2                                          | 疾患特異的な薬物治療はガイドラインに準拠したものとする                                       |     |
| 3                                          | 疾患特異的な食事栄養治療はガイドラインに準拠したものとする                                     |     |

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。）。



2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、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

ホモシスチン尿症

### 必須項目

|   | 質問                                                        | ○か× | 自由記載による回答(必要な場合)                |
|---|-----------------------------------------------------------|-----|---------------------------------|
| 1 | 発病の機構が明らかでない<br>(「指定難病の要件について」の2ページ参照)                    | ○   |                                 |
| 2 | 他の施策体系が樹立されていない<br>(「指定難病の要件について」の3～5ページ参照)               | ○   |                                 |
| 3 | 治療方法が確立していない<br>(「指定難病の要件について」の6ページ参照)                    | ○   |                                 |
| 4 | 長期の療養を必要とする<br>(「指定難病の要件について」の7～8ページ参照)                   | ○   |                                 |
| 5 | 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない<br>(「指定難病の要件について」の9ページ参照)         | ○   |                                 |
| 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>(「指定難病の要件について」の10～11ページ参照) | ○   |                                 |
| 7 | 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている                               | ○   | 学会名: 日本先天代謝異常学会 承認日: 2015年4月17日 |
| 8 | 患者数の推計に用いた疫学調査等の方法                                        |     |                                 |
| 9 | 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計                                |     |                                 |

### 参考項目

|   | 質問                                                       | ○か× | 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                            | ○   |                                  |
| 2 | ICD10(もしくは11)またOrphanet(オーファネット)における<br>表記名およびコード        |     | ICD10: E72.1 含硫アミノ酸代謝障害          |
| 3 | 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か                                   | ○   | フェニルケトン尿症等のアミノ酸代謝異常症             |
| 4 | 指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか                                | ○   | 高メチオニン血症: メチオニンアデノシル転移酵素(MAT)欠損症 |
| 5 | 本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか                        | ×   |                                  |
| 6 | 小児慢性特定疾病に指定されているか                                        | ○   | 先天代謝異常症 告示番号19、ホモシスチン尿症          |
| 7 | 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<br>(もしあれば、検査名をご記載下さい) | ×   |                                  |

# 痙攣性発声障害

## ○ 概要

### 1. 概要

痙攣性発声障害は、内喉頭筋の不随意収縮により、発話における音声の異常をきたす疾患である。症状として、多くは不随意的、断続的な発話の途絶が反復してみられる。病型は内転型、外転型、および両者の症状が混在するもの（混合型）がある。内転型は声門閉鎖筋の不随意収縮による声門の過閉鎖をきたして、「過緊張性」または「努力性」等と表現される声質と発話中の音声途絶や不自然で唐突な声の高さの変化を特徴とする。外転型は声門開大筋の不随意収縮による声門の開大をきたして、「気息性」と表現される囁き様の発声や音声途絶の反復を特徴とする。内転型が 90～95%と大多数を占め、外転型は約 5%、混合型は極めて稀である。

### 2. 原因

声帯の内転や外転、緊張の調節などに関わる内喉頭筋の不随意的、断続的な筋緊張による。大脳基底核の機能異常による局所性ジストニアと考えられているが、本症の正確な原因は不明である。

### 3. 症状

内転型では発声時に声帯が不随意的、断続的に内転することで発声時の呼気流が遮断され、声の途切れや詰まりを呈する。また、努力性発声や高度の力み発声をきたす。外転型では声帯が発声時に不随意的、断続的に開大することで、息漏れ声、声の翻転、失声などの症状を呈する。いずれの場合も円滑に会話することができず、コミュニケーション機能が著しく障害される。

### 4. 治療法

本疾患に対する根本的治療法はない。保存的治療法としては発声時の喉頭の緊張を軽減する発声訓練（音声治療）や筋緊張緩和薬投与などがあるが、いずれも有効性に関する確たるエビデンスはない。外科的治療法として内転型に対しては、内喉頭筋の一つである甲状披裂筋の切除術や発声時の声帯の過閉鎖を軽減するためのチタンブリッジを用いた甲状軟骨形成術 2 型などがある。外転型に対しては外科的治療法はない。ボツリヌス毒素の内喉頭筋への注入療法は海外では最も広く行われている治療法であるが、治療効果の持続は数カ月であり、反復治療が必要である。

### 5. 予後

呼吸機能や嚥下機能など、発声以外の喉頭機能は正常である。その他の全身的合併症はないが、発声障害のために患者は他人との接触を避けたり、家に引きこもったりするなどのうつ状態を呈することもあるが、自然軽快する例は報告がない。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
国内で約 4,500～9,000 人
2. 発病の機構  
不明(局所性ジストニアが本態であるとする見解が多い)
3. 効果的な治療方法  
未確立(症状改善を期待できる治療法のみ)
4. 長期の療養  
必要(ボツリヌス毒素の内喉頭筋への注入療法は 3 ヶ月毎の加療が必要である)
5. 診断基準  
あり(「痙攣性発声障害の診断基準および重症度分類の策定に関する研究」班で作成し、音声言語医学会で承認)
6. 重症度分類  
痙攣性発声障害の診断基準および重症度分類を用いて分類

○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業「痙攣性発声障害疾患レジストリ開発と運用に関する研究」  
研究代表者 名古屋市立大学大学院医学研究科 講師 讃岐徹治

## <診断基準>

確実例を対象とする。

必須条件(以下のすべてを満たすこと)

- 1) 発声器官に器質的病変や運動麻痺を認めない
- 2) 呼吸や嚥下など発声以外の喉頭機能に明らかな異常を認めない
- 3) 発症前に明らかな身体的・心因的な原因がない
- 4) 症状が6 カ月以上持続する
- 5) ジストニアを除く神経・筋疾患を有しない

### 1. 主要症状

発声時、特に発話時に正常音声に混在して以下の音声症状を呈し、動作特異性、定型性、感覚トリックなどの臨床的特徴を有する。

#### 内転型

- 1)不随意的、断続的な発声時の声のつまり
- 2)不随意的、断続的な声の途切れ
- 3)非周期的な声のふるえ
- 4)努力性発声(のど詰め発声など)

#### 外転型

- 1)不随意的、断続的な氣息性嚙声
- 2)不随意的、断続的な声の抜けや失声
- 3)不随意的、断続的な声の翻転(声の裏返り)
- 4)無力性発声(囁き声様など)

#### 混合型

内転型、外転型の両方の症状を併せもつ

### 2. 参考となる所見

- 1)話しにくい特定の語がある(内転型:母音で始まる語など、外転型:サ行やハ行など)
- 2)高音での発声、発話時には音声症状が軽減ないし消失する
- 3)笑い声、泣き声、囁き声、裏声、歌声では主症状が軽減あるいは消失する
- 4)電話での会話、大人数の前で発言するなど精神的緊張やストレスを伴う場面で音声症状 が悪化する。

### 3. 発声時の所見

#### 1)喉頭内視鏡所見

音声症状に同期して発声中に不随意的、断続的な声帯の内転、あるいは外転がみられる。

## 2)内喉頭筋以外の所見

発話動作特異的に不自然な喉頭の下降や挙上、頸位・姿勢の異常などの不随意運動がみられる。

## 3)感覚トリック

喉に手を当てる、ガムを噛む、首を少し傾げる、喉頭粘膜の表面麻酔などにより音声症状が一時的に軽減する。

## 4. 治療反応性

1)ボツリヌストキシンの甲状披裂筋／後輪状披裂筋への注入により主要症状が改善する。

2)適切な音声治療を一定期間行っても主症状が消失しない

## 5. 鑑別疾患

| 疾患名      | 鑑別のためのポイント                                                                            |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 本態性音声振戦症 | 4-5 Hz の周期的な声のふるえがみられ、特に母音の持続発声で顕著である<br>裏声発声でも声のふるえが改善しない                            |
| 過緊張性発声障害 | 発症後の経過において症状が一時期、寛解することがある<br>音声治療によって改善することが多い                                       |
| 心因性発声障害  | 精神的ストレスなどの誘因が関与する<br>急激に発症する<br>緊張に伴い音声症状が極端に変動する<br>音声治療、心理療法または薬物療法により正常発声の誘導が可能である |
| 吃音       | 語頭を中心に発語困難がみられる 音声および構音動作の途絶、<br>音の引き伸ばし、繰り返しがある                                      |

<注>時に上記疾患と痙攣性発声障害が合併することもある。

## 診断基準の要約

|            | 確実例    |        | 疑い例    |        |
|------------|--------|--------|--------|--------|
| 必須条件       | ○      |        | ○      |        |
| 1. 主要症状    | 3 項目以上 |        | 3 項目以上 | 2 項目   |
| 2. 参考となる所見 | —      | 3 項目以上 | —      | 2 項目以上 |
| 3. 発声時の所見  | —      |        | —      |        |
| 4. 治療反応性   | —      |        | —      |        |
| 5. 鑑別診断    | 全て否定   | —      | —      | —      |

<診断のカテゴリー>

<確実例>

必須条件をすべて満たし、以下のいずれかに該当する

- 1) 主要症状を 3 つ以上認め、かつ「5. 鑑別疾患」を否定できる
- 2) 主要症状を 3 つ以上認め、かつ「2. 参考となる所見」または「3. 発声時の所見」のいずれかを 3 つ以上認める

<疑い例> 必須条件をすべて満たし、以下のいずれかに該当する

- 1) 主要症状を 3 つ以上認めるが、鑑別疾患を否定できない
- 2) 主要症状を 2 つ認め、かつ「2. 参考となる所見」または「3. 発声時の所見」または「4. 治療反応性」のいずれかを 2 つ以上認める

＜重症度分類＞ 主観的重症度と客観的重症度を以下の基準にしたがって評価する。主観的重症度はVHI とあわせて、音声障害による社会的・心理的支障度により評価する。そして、両者の組み合わせにより総合的重症度分類を行う。総合的重症度分類をもって「痙攣性発声障害の重症度分類」とする。

＜主観的重症度＞

1) Voice Handicap Index (VHI) 24 点以

下: 0 点

25～49 点: 1 点

50～74 点: 2 点

75 点以上: 3 点

2) 社会的・心理的支障度

会話に支障なく、通常の世界生活ができる 0 点

会話に支障はあるが、通常の世界生活ができる 1 点

会話に支障があり、世界生活上何らかの制限がある 2 点

例) 電話での対応が困難、または業務の制限がある。

会話に支障があり、世界生活上明らかな不利益がある(あった) 3 点

例) 会話や人付き合いを避けるようになった。仕事をやめたり変えたりした。就学・就職をあきらめた。

軽 度: 1)と2)の合計点が 0～2 点

中等度: 同上 3、4 点

重 度: 同上 5、6 点

＜客観的重症度＞

規定文朗読、および自由会話による検者の他覚的評価により行う。規定文としては以下の 文などを用いる。他覚的評価は検者によるVAS (Visual analogue scale) 評価を参考にしてもよい。

1) 内転型

「雨がやんだら海にもぐろう」または「山の上には青い屋根の家がある」

2) 外転型

「本屋と花屋は通りを隔てて反対側にあります」または「ささやくような浅瀬のせせらぎに誘われる」

朗読や会話は概ね円滑で明瞭である 0 点

(VAS: 0-25mm/100mm)



|                                                           |     |
|-----------------------------------------------------------|-----|
| 朗読や会話に円滑性や明瞭度をやや欠く<br>(VAS: 26-50mm/100mm)                | 1 点 |
| 朗読や会話に円滑性や明瞭度を欠き、聴き取りづらい<br>(VAS: 51-75mm/100mm)          | 2 点 |
| 朗読や会話の円滑性や明瞭度が著しく障害され、非常に聴き取りづらい<br>(VAS: 76-100mm/100mm) | 3 点 |

軽 度: 0～1 点

中等度: 2 点

重 度: 3 点

#### ＜総合的重症度＞

主観的重症度と客観的重症度の組み合わせにより、以下の表にしたがって総合的重症度を判定する。

#### 総合的重症度の分類基準

主観的重症度(1)と2)の合計)

|                            |   | 主観的重症度(1)と2)の合計) |      |      |      |
|----------------------------|---|------------------|------|------|------|
|                            |   | 0                | 1, 2 | 3, 4 | 5, 6 |
| 客<br>観<br>的<br>重<br>症<br>度 | 0 |                  |      |      |      |
|                            | 1 |                  | 軽症   |      |      |
|                            | 2 |                  | 中等症  |      |      |
|                            | 3 |                  |      | 重症   |      |

## 指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

## 必須項目

|   | 質問                                                        | ○か× | 自由記載による回答(必要な場合)          |
|---|-----------------------------------------------------------|-----|---------------------------|
| 1 | 発病の機構が明らかでない<br>(「指定難病の要件について」の2ページ参照)                    | ○   |                           |
| 2 | 他の施策体系が樹立されていない<br>(「指定難病の要件について」の3～5ページ参照)               | ○   |                           |
| 3 | 治療方法が確立していない<br>(「指定難病の要件について」の6ページ参照)                    | ○   |                           |
| 4 | 長期の療養を必要とする<br>(「指定難病の要件について」の7～8ページ参照)                   | ○   | 対症療法である。                  |
| 5 | 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない<br>(「指定難病の要件について」の9ページ参照)         | ○   |                           |
| 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>(「指定難病の要件について」の10～11ページ参照) | ○   |                           |
| 7 | 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている                               | ○   | 学会名: 日本音声言語医学会 承認日: 2017年 |
| 8 | 患者数の推計に用いた疫学調査等の方法                                        |     |                           |
| 9 | 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計                                |     |                           |

## 参考項目

|   | 質問                                                       | ○か× | 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                            | X   |                                |
| 2 | ICD10(もしくは11)またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード            |     | J383                           |
| 3 | 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か                                   | X   |                                |
| 4 | 指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか                                | ○   | ジストニア                          |
| 5 | 本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか                        | ○   | 「痙攣性発作障害の診断基準および重症度分類の策定に関する研究 |
| 6 | 小児慢性特定疾病に指定されているか                                        | X   |                                |
| 7 | 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<br>(もしあれば、検査名をご記載下さい) | X   |                                |

# 肝外門脈閉塞症

## ○ 概要

### 1. 概要

肝外門脈閉塞症とは、肝門部を含めた肝外門脈の閉塞により門脈圧亢進症に至る症候群をいう。分類として、原発性肝外門脈閉塞症と続発性肝外門脈閉塞症とがある。小児の門脈圧亢進症のうち肝硬変によらない門脈圧亢進症として最も頻度が高い。

2004 年の年間受療患者数(有病者数)の推定値は 340～560 人である(2005 年全国疫学調査)。男女比は約 1:0.6 とやや男性に多い。確定診断時の年齢は、20 歳未満が一番多く、次に 40～50 歳代が続き、2 峰性のピークを認める。確定診断時の平均年齢は 40 歳前後である。

### 2. 原因

原発性肝外門脈閉塞症の病因は未だ不明であるが、血管形成異常、血液凝固異常、骨髓増殖性疾患の関与が推定されている。続発性肝外門脈閉塞症をきたす病態としては、新生児臍炎、腫瘍、肝硬変や特発性門脈圧亢進症に伴う肝外門脈血栓、胆嚢胆管炎、膵炎、腹腔内手術などが知られている。

### 3. 症状

重症度に応じ易出血性食道・胃静脈瘤、異所性静脈瘤、門脈圧亢進症性胃腸症、腹水、肝性脳症、出血傾向、脾腫、貧血、肝機能障害などの症候を示す。小児においては成長障害をきたしている例が多く、鼻出血を契機に診断されることがある。

### 4. 治療法

合併する門脈圧亢進の症候(食道・胃静脈瘤、脾腫、脾機能亢進症)に対する以下の治療が中心になる。ただしこれらの治療は門脈圧を減圧するものではなく、門脈亢進状態は一生継続するため、あらゆる消化管に難治性の静脈瘤が発生し、出血率はウイルス性肝硬変よりも有意に高い。著しく上昇した門脈圧のため、静脈瘤出血を来すと大量出血となり、出血性ショックに至る。さらに、門脈大循環短絡(側副血行路)を形成することが多く、肝性脳症や腹水が出現し、長期療養を必要とする。

食道静脈瘤に対しては、出血中の症例では可及的速やかにバルーンタンポナーデ法か内視鏡的治療を行い、止血困難な場合は緊急手術も考慮する。未出血の症例では、食道内視鏡所見を参考にして内視鏡的治療または予防手術を行う。単独手術療法としては直達手術、または選択的シャント手術を考慮する。内視鏡的治療との併用手術としては脾摘術および下部食道・胃上部血行遮断術(Hassab 手術)を考慮する。

胃静脈瘤に対しては、まず食道静脈瘤と連続して存在する噴門部胃静脈瘤の場合、食道静脈瘤と同様の治療を行う。孤立性胃静脈瘤の場合、出血中の症例では可及的速やかにバルーンタンポナーデ法か内視鏡的治療を行い、止血困難な場合は血管内治療や緊急手術を考慮する。一時止血が得られた症例では状態改善後、内視鏡的治療、バルーン閉塞下逆行性経静脈的塞栓術(balloon-occluded retrograde transvenous obliteration: B-RTO)、Hassab 手術を考慮する。

脾腫、脾機能亢進に対しては、巨脾に合併する症状(疼痛、圧迫)が著しいとき、および脾腫が原因と考えられる高度の血球減少(血小板  $5 \times 10^4$  以下、白血球 3,000 以下、赤血球  $300 \times 10^4$  以下のいずれか 1 項目)で出血傾向などの合併症があり、内科的治療が難しい症例では部分的脾動脈塞栓術(partial splenic

embolization: PSE)ないし脾摘術を考慮する。

## 5. 予後

2005 年度全国疫学調査に付随した治療成績・予後に関する解析(全 103 例)では、10 年累積生存率は 93.3%と良好である。食道胃静脈瘤に対する出血コントロールが肝要であり、食道静脈瘤に関しては内視鏡治療が主に選択されており、5 年累積再発率は 42.1%であった。

### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
340～560 人
2. 発病の機構  
不明(血管形成異常、血液凝固異常、骨髓増殖性疾患の関与が推定されている)
3. 効果的な治療方法  
未確立(食道・胃静脈瘤など門脈圧亢進症に対する治療が主体)
4. 長期の療養  
必要(根本的な治療法がない)
5. 診断基準  
あり(研究班が作成し、学会が承認した診断のガイドライン)
6. 重症度分類  
研究班作成の重症度分類を用いて重症度Ⅲ以上を対象とする。

### ○ 情報提供元

1. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)  
「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 主任教授 滝川 一  
門脈血行異常症分科会 分科会長  
九州大学 名誉教授 橋爪 誠
2. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業「小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し診療の質の向上に関する研究」班  
研究代表者 東北大学大学院医学系研究科 小児外科学分野教授 仁尾正記
3. 「日本小児科学会」「日本小児栄養消化器肝臓学会」  
当該疾病担当者 水戸済生会総合病院 小児科 主任部長 工藤豊一郎
4. 日本肝臓学会認定 (Hepatology Research 誌 2017 年掲載 門脈血行異常症ガイドライン) Corresponding Author:古市好宏
5. 日本門脈圧亢進症学会認定

## <診断基準>

### 肝外門脈閉塞症の診断基準

#### A. 主要症状・既往歴

1. 食道胃静脈瘤出血による吐下血。
2. 脾腫、腹壁皮静脈の怒張、腹部膨満などをしばしば認める。
3. 小児発症の場合は、肺病変を伴い低酸素血症をきたすことがあり、バチ状指をみることがある。

#### B. 検査所見

##### 1. 一般検査所見

- 1) 血液検査:一つ以上の血球成分の減少を示す。
- 2) 肝機能検査:軽度異常にとどまることが多い。
- 3) 内視鏡検査:しばしば上部消化管の静脈瘤を認める。門脈圧亢進症性胃腸症や十二指腸、胆管周囲、下部消化管などにいわゆる異所性静脈瘤を認めることがある。

##### 2. 画像検査所見

###### 1) 超音波、CT、MRI、腹腔鏡検査

- (a) 肝門部を含めた肝外門脈が閉塞し著明な求肝性側副血行路の発達を認める。
- (b) 脾臓の腫大を認める。
- (c) 肝臓表面は正常で肝臓の萎縮は目立たないことが多い。
- (d) 造影 CT で、肝門部領域の造影低下と肝被膜下領域の造影増加を認めることがある。

###### 2) 上腸間膜動脈造影門脈相

肝外門脈の閉塞を認める。肝門部における求肝性側副血行路の発達が著明で、いわゆる“海綿状血管増生”を認める。

##### 3. 病理検査所見

- 1) 肝臓の肉眼所見:肝門部に門脈本幹の閉塞と海綿状変化を認める。肝表面は概ね平滑である。
- 2) 肝臓の組織所見:肝の小葉構造はほぼ正常に保持され、肝内門脈枝は開存している。門脈域には軽度の炎症細胞浸潤、軽度の線維化を認めることがある。肝硬変の所見はない。

#### C. 鑑別診断

本症は症候群として認識され、また病期により病態が異なることから一般検査所見、画像検査所見、病理検査所見によって総合的に診断されるべきである。確定診断は画像検査所見に裏付けされることが望ましく、肝臓の病理組織学的所見は必須ではない。診断に際して除外すべき疾患は肝硬変症、特発性門脈圧亢進症、バッド・キアリ症候群、寄生虫疾患、肉芽腫性肝疾患、先天性肝線維症、慢性ウイルス性肝炎、非硬変期の原発性胆汁性肝硬変などである。

#### D. 遺伝学的検査

該当なし

## <重症度分類>

重症度分類表を用いて、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 および成長障害の項目(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。

(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

(一):当該3疾患による身体活動に制限がないか、あっても介助を要しないもの

(+):当該3疾患による身体活動制限はあるが歩行や身の回りのことはでき、日中の 50%以上は起居している。

(++):当該3疾患による身体活動制限のため介助を必要とし、日中の 50%以上就床している。

### 4. 消化管出血

(+):現在、活動性もしくは治療抵抗性の消化管出血を認める。

### 5. 肝不全

(+):肝不全の徴候は、血清総ビリルビン値 3mg/dl 以上で肝性昏睡度(日本肝臓学会昏睡度分類、第 12 回犬山シンポジウム、1981)Ⅱ度以上を目安とする。

(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。

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         | — | —  | —   | —   | +   |

重症度判定項目の中で最も症状の重い項目を該当重症度とし、重症度 III 以上を対象とする。

小児の場合は重症度判定に以下の参考項目を付記して良い。

#### 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

表 2. 小児用参考所見分類

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

#### ※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

### 肝外門脈閉塞症

#### 必須項目

|   | 質問                                                        | ○か× | 自由記載による回答(必要な場合)                  |
|---|-----------------------------------------------------------|-----|-----------------------------------|
| 1 | 発病の機構が明らかでない<br>(「指定難病の要件について」の2ページ参照)                    | ○   |                                   |
| 2 | 他の施策体系が樹立されていない<br>(「指定難病の要件について」の3～5ページ参照)               | ○   |                                   |
| 3 | 治療方法が確立していない<br>(「指定難病の要件について」の6ページ参照)                    | ○   |                                   |
| 4 | 長期の療養を必要とする<br>(「指定難病の要件について」の7～8ページ参照)                   | ○   |                                   |
| 5 | 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない<br>(「指定難病の要件について」の9ページ参照)         | ○   |                                   |
| 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>(「指定難病の要件について」の10～11ページ参照) | ○   |                                   |
| 7 | 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている                               | ○   | 学会名: 日本肝臓学会 日本門脈圧亢進症学会 承認日: 2017年 |
| 8 | 患者数の推計に用いた疫学調査等の方法                                        |     | 全国疫学調査                            |
| 9 | 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計                                |     |                                   |

#### 参考項目

|   | 質問                                                       | ○か× | 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                            | ○   |                        |
| 2 | ICD10(もしくは11)またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード            |     |                        |
| 3 | 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か                                   | ×   |                        |
| 4 | 指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか                                | ×   |                        |
| 5 | 本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか                        | ○   | 本研究班と小児研究班合同で検討しております。 |
| 6 | 小児慢性特定疾病に指定されているか                                        | ×   |                        |
| 7 | 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) | ×   |                        |



# 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、Cholechocele、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、胆管拡張やししばし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あり、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、拡張胆管切除術後にも、重症度 2 以上の症例が小児 9.1%、成人 9.6% 存在しており、長期療養が必要と考えられる。

#### ○ 要件の判定に必要な事項

##### 1. 患者数

約 3,000 人

##### 2. 発病の機構

不明 (膵・胆管合流異常の発生機序は解明されていないが、胎生 4 週頃までに起こる 2 葉の腹側膵原基から形成される腹側膵の形成異常とする説が有力)

##### 3. 効果的な治療方法

未確立 (拡張胆管切除・胆道再建術が標準手術であるが、その後の胆管炎、膵炎、膵石や肝内結石に対する予防ならびに治療が未確立)

##### 4. 長期の療養

必要 (拡張胆管切除術後に胆管炎・肝内結石、膵石、膵炎の合併症を有し、重症度 2 以上の症例が小児 9.1%、成人 9.6% 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。なお、上記の患者実態調査からこの重症度分類を用いれば、対象患者の約 90% は軽快者または重症度 1 になる)

#### ○ 情報提供元

「小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し診療の質の向上に関する研究班」

研究代表者 東北大学医学系研究科小児外科学分野 教授 仁尾正記

一般社団法人 日本外科学会 理事 田口智章

特定非営利活動法人 日本小児外科学会 理事長 越永従道

日本膵・胆管合流異常研究会 会長 藤井 秀樹

## 1. <診断基準>

以下の定義に従い、診断基準に当てはまるものを先天性胆道拡張症と診断する。

### 定義

先天性胆道拡張症とは、総胆管を含む肝外胆管が限局性に拡張する先天性の形成異常で、膵・胆管合流異常を合併するものをいう。ただし、肝内胆管の拡張を伴う例もある。

### 診断基準

先天性胆道拡張症の診断は、胆管拡張と膵・胆管合流異常の両者が画像または解剖学的に証明された場合になされる。ただし、結石、癌などによる胆道閉塞に起因する後天性、二次的な胆道拡張は除外する。

#### 1) 胆管拡張の診断

胆管拡張は、胆管径、拡張部位、拡張形態の特徴を参考に診断する。

##### 1) 胆管径

胆管径は、超音波検査、MRCP、CT(MD-CTのMPR像など)などの胆道に圧のかからない検査によって、総胆管の最も拡張した部位の内径を測定する。胆管径は、年齢により変化するので、年齢別胆管径の上限値を参考にする。

##### 2) 拡張部位

胆管拡張は、総胆管を含むものとする。また、総胆管を含む肝外胆管の拡張と同時に肝内胆管が拡張している例も、先天性胆道拡張症に含める。

##### 3) 拡張形態

拡張形態は、嚢胞型と円筒(紡錘)型の2つに分けられる。

先天性胆道拡張症は、戸谷分類(図1)のIa型、Ic型、IV-A型で表現され、以下のような胆管の形態的特徴を参考にする。

(1) 拡張した総胆管の十二指腸側に狭小部がみられる。

(2) 拡張が総胆管から三管合流部を越えて肝臓側に及ぶ場合は、胆嚢管合流部の起始部が限局性に拡張している。

(3) 肝内胆管が限局性に拡張している場合は、肝門部に相対的狭窄がみられる。

(4) 肝内胆管の拡張部とそれより上流の胆管とは著明な口径差がある。

#### 2) 膵・胆管合流異常の診断

膵・胆管合流異常の診断は、先天性胆道拡張症の診断に必須であり、膵・胆管合流異常の診断基準 2013 に準拠して診断する。

膵・胆管合流異常とは、解剖学的に膵管と胆管が十二指腸壁外で合流する先天性の形成異常である。膵・胆管合流異常の診断には、画像、または解剖学的検査によって、膵管と胆管が異常に長い共通管をもって合流するか異常な形で合流すること、または膵管と胆管が十二指腸壁外で合流することを確認する必要がある。画像診断には、直接胆道造影(ERCP、経皮経肝胆道造影、術中胆道造影など)や、EUSまたはMD-CTのMPR像などを用いる。また、高アミラーゼ胆汁は、膵・胆管合流異常の存在を強く示唆しており有力な補助診断となる。

### <診断のカテゴリー>

先天性胆道拡張症の診断は、胆管拡張と膵・胆管合流異常の両者の存在を満たした場合とする。ただし、結石、癌などによる胆道閉塞に起因する後天性、二次的な胆道拡張は除外する。

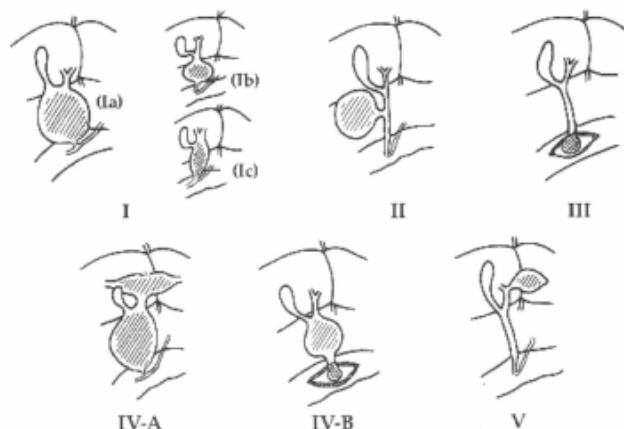


図1：先天性胆道拡張症の戸谷分類(胆と膵 16:715-717, 1995 より引用)

### 2. <重症度分類>

重症度2以上を指定難病の対象とする。なお、原則、拡張胆管切除術（以下、手術等）を受けた術後患者を対象とする。

1. **軽快者**：手術等により先天性胆道拡張症に起因する症状・所見がなくなり、新たな治療を必要としない状態
2. **重症度1**：手術等の治療を受けたが、先天性胆道拡張症に起因する症状・所見があり更なる治療を必要とするものの、これによる身体活動の制限や介護を必要としない状態
3. **重症度2**：手術等の治療を受けたが、先天性胆道拡張症に起因する症状・所見による身体活動の制限や介護を必要とする状態のため、直近1年間で1回の入院治療を必要とする状態
4. **重症度3**：手術等の治療を受けたが、先天性胆道拡張症に起因する症状・所見による身体活動の制限や介護を必要とする状態のため、直近1年間で2回以上の入院治療を必要とする状態、または、生命に危険が及んでいる状態

### <重症度判定項目>

#### 1. 肝機能障害の評価

##### 1) 血液データ

1+：血中 ALT、AST、 $\gamma$ -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はできるが、しばしば介助がいり、日中の 50% 以上は就床している。              |
| 4     | 身の回りのこともできず、常に介助がいり、終日就床を必要としている。                           |

#### 重症度

- 1 + : PS 1  
2 + : PS 2 or PS 3  
3 + : PS 4

重症度判定（重症度判定項目の中で最も症状の重い項目を該当重症度とする。）

| 因子／重症度    | 軽快者 | 重症度 1 | 重症度 2 | 重症度 3 |
|-----------|-----|-------|-------|-------|
| 肝機能障害     | －   | 1＋    | 2＋    | 3＋    |
| 胆道感染      | －   | 1＋    | 2＋    | 3＋    |
| 急性膵炎      | －   | 1＋    | 2＋    | 3＋    |
| 膵石または肝内結石 | －   | 1＋    | 2＋    | 3＋    |
| 身体活動制限    | －   | 1＋    | 2＋    | 3＋    |

※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

### 先天性胆道拡張症

#### 必須項目

|   | 質問                                                        | ○か× | 自由記載による回答(必要な場合)                                                                            |
|---|-----------------------------------------------------------|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | 発病の機構が明らかでない<br>(「指定難病の要件について」の2ページ参照)                    | ○   |                                                                                             |
| 2 | 他の施策体系が樹立されていない<br>(「指定難病の要件について」の3～5ページ参照)               | ○   |                                                                                             |
| 3 | 治療方法が確立していない<br>(「指定難病の要件について」の6ページ参照)                    | ○   |                                                                                             |
| 4 | 長期の療養を必要とする<br>(「指定難病の要件について」の7～8ページ参照)                   | ○   | 拡張胆管切除手術後に胆管炎・肝内結石、膵石、膵炎の合併症を有し、重症度2以上の症例が小児9.1%、成人9.6%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 | 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない<br>(「指定難病の要件について」の9ページ参照)         | ○   |                                                                                             |
| 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>(「指定難病の要件について」の10～11ページ参照) | ○   |                                                                                             |
| 7 | 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている                               | ○   | 学会名: 日本膵・胆管合流異常研究会 承認日: 2015年9月14日                                                          |
| 8 | 患者数の推計に用いた疫学調査等の方法                                        |     |                                                                                             |
| 9 | 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計                                |     |                                                                                             |

#### 参考項目

|   | 質問                                                       | ○か× | 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                            | ○   |                  |
| 2 | ICD10(もしくは11)またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード            |     |                  |
| 3 | 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か                                   | ×   |                  |
| 4 | 指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか                                | ×   |                  |
| 5 | 本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか                        | ×   |                  |
| 6 | 小児慢性特定疾病に指定されているか                                        | ○   |                  |
| 7 | 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) | ×   |                  |



## 短腸症

### ○ 概要

#### 1. 概要

短腸症(Short Bowel Syndrome)は小腸の先天性欠損あるいは大量切除に伴う吸収不良の状態と定義され腸管不全を呈する疾患群の中で代表的なものの一つである。一般的に小腸の 70-80%が欠損すると嚴重な栄養管理を要するとされ、これらの症例では小児期から成人期を越えて中心静脈栄養に依存し長期的医療ケアが必須となる。また、長期合併症も少なからず生じ、ときに生命にかかわる重篤な合併症を生じる場合もある。原因は様々であるが、短腸症を生じた場合、栄養管理や内科的治療、外科的治療などを包括的に行う集学的小腸リハビリテーションの治療体制が必要であり、治療を行っていく上で原疾患とは個別の疾患概念として捉える必要がある。

#### 2. 原因

腸回転異常、小腸閉鎖、壊死性腸炎、ヒルシュスプルング病、腹壁異常は先天性な発生の異常と考えられているが発症機序は不明である。腸間膜血栓症や腸間膜難治性良性腫瘍によるものは大量小腸切除に伴って後天的に発症する。いずれも発症要因は不明であり、現時点で発症予防手段はない。

#### 3. 症状

症状は下痢、体重減少、脱水、栄養障害などが見られ、著しい場合は成長障害に陥る。症状は大きく分けると三期に分けることができる。第一期は多量の下痢に伴う水分と電解質の喪失である。第二期は残存腸管の再生が促進され、吸収能の改善と共に下痢が改善していく。第三期は腸管が十分に適応され、下痢がコントロールされ、軽症例では静脈栄養から離脱できることもある。残存小腸の長さや、部位、回盲弁の有無によって吸収障害の程度は影響を受ける。残存小腸に機能的、形態的な adaptation が起こるが、栄養吸収が不十分である重症例では永続的に静脈栄養により管理することが必要である。

#### 4. 治療法

治療の一つは栄養管理で初期の段階では静脈栄養を行う。急性期が過ぎ病状が安定した段階で可及的速やかに経腸栄養を開始する。必須脂肪酸や脂溶性ビタミンの欠乏に注意する。静脈栄養の離脱が困難と判断された場合は在宅経静脈栄養への移行を考慮する。外科的には STEP 手術など腸管の長さを延長させ、吸収能を改善させる手技が報告されている。難治性の重症例などでは小腸移植の適応となるが、本邦においては依然保険適応でなく、根本的な治療法は確立されていない。これらの集学的小腸リハビリテーション治療が必要とされる。また、小児期発症例においても長期にわたる医療支援を要するため成人期移行医療(トランジショナルケア)が必要となる。

#### 5. 予後

平成 23 年の全国調査 128 例では 90%近く of 症例は生存しているものの、48%とおおよそ半数近い症例が、中心静脈栄養に依存している。20 歳以上の成人期生存症例は 15 例の登録があり、うち 12 例(80%)で中心静脈栄養に依存しており長期的医療ケアが必要であることを示している。また、その後の追跡調査においても中心静脈に依存している症例の 51%が年 1 回以上の敗血症などの重症感染症を併発している。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 200 人
2. 発病の機構  
多くは発症機構が不明な先天性消化器疾患を背景に生じるもので、予防手段はない。
3. 効果的な治療方法  
未確立(対症療法のみである)
4. 長期の療養  
必要(改善が見込まれないため)
5. 診断基準  
あり(研究班(松浦班)が作成し、日本外科学会および日本小児外科学会が承認した診断基準あり)
6. 重症度分類  
研究班(松浦班)作成の重症度分類を用いて項目を満たすものとする。

○ 情報提供元

難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)

「短腸症の重症度分類・集学的小腸リハビリテーション指針作成に関する研究(H28-難治等(難)-一般-013)」

研究代表者 九州大学大学院医学研究院 小児外科 講師 松浦俊治

難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)

「小児期からの希少難治性消化管疾患の移行期を包含するガイドラインの確立に関する研究(H26-難治等(難)-一般-015)」

研究代表者 九州大学大学院医学研究院 小児外科 教授 田口智章

難治性疾患等政策研究事業(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(H29-難治等(難)-一般-015)」

研究代表者 九州大学大学院医学研究院 小児外科 教授 田口智章

難治性疾患克服事業「小腸機能不全の治療指針の作成に関する研究(H23-難治-一般-041)」

研究代表者 大阪府立母子保健総合医療センター 総長 福澤正洋

日本小児科学会

小児慢性特定疾病委員会担当者:

九州大学小児外科 教授 田口 智章

大阪大学小児成育外科 助教(外来医長)、移植医療部副部長 上野豪久

(日本外科学会(理事会)、日本小児外科学会(学術先進医療検討委員会)にて承認)

## <診断基準>

Definite を対象とする。

### 短腸症の診断基準

#### A 症状

1. 腸回転異常、小腸閉鎖、壊死性腸炎、腹壁異常などの先天性の腸疾患や腸間膜血栓症や腸間膜根部腫瘍などのため小腸大量切除を受けたもの
2. 小児では小腸の残存腸管が 75cm 未満であること  
成人では小腸の残存腸管が 150cm 未満であること
3. 乳幼児期は小腸の残存腸管が 30cm 未満であること
4. クロウン病、潰瘍性大腸炎、ヒルシュスプルング病を除外する<sup>注1)</sup>

注1) これらの疾患については原疾患で申請を行う。

#### B 検査所見

- 1 先天性短腸症については、消化管造影所見にて小腸長について評価を行う。
- 2 手術症例では、術中に測定した残存小腸長にて評価を行う。

#### C 鑑別診断

クロウン病、潰瘍性大腸炎、ヒルシュスプルング病

#### D 遺伝学的検査

必要なし

## <診断のカテゴリー>

Definite: A+Bの項目を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの

#### <重症度分類>

静脈栄養を必要とすることにより日常生活が著しく障害されており、かつ以下の5項目のうち、少なくとも1項目以上を満たすものを対象とする。

1. 静脈栄養への依存性が高く、あらゆる手段をもってしても離脱が期待できない
2. 中心静脈アクセスルートが減少している
3. 頻回なカテーテル関連血流感染症を来す
4. 肝障害や腎障害などを合併している
5. 難治性の下痢など著しいQOLの低下

#### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

## 指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

### 短腸症

#### 必須項目

|   | 質問                                                        | ○か× | 自由記載による回答(必要な場合)                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|---|-----------------------------------------------------------|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | 発病の機構が明らかでない<br>(「指定難病の要件について」の2ページ参照)                    | ○   | 発症機構が不明な先天性のものと、腸間膜血栓症や腸間膜根部腫瘍による後天性のものがある。<br>短腸症そのものが手術に伴う二次性の疾患であるという指摘があるが、短腸症を招く原因は先天的な背景を有し、その発生機構は不明で予防する手段はない。また、短腸症となると原疾患とは全く別の治療管理体制が必須となることから、原疾患の中の単なる「二次性」疾患として取り扱うのは適切である。すなわち、短腸症は「原疾患別」に対応することよりも、「短腸症」として一律に評価し、医療支援体制を整備する必要がある疾病である。また、今後の短腸症の研究、成績向上のためにも「短腸症」としての枠組みが必要である。           |
| 2 | 他の施策体系が樹立されていない<br>(「指定難病の要件について」の3～5ページ参照)               | ○   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 3 | 治療方法が確立していない<br>(「指定難病の要件について」の6ページ参照)                    | ○   | 対症療法のみであり、根治的治療は存在しない。しかしながら対症療法には患者およびご家族の多大な医療負担が伴うとともに、重篤な長期合併症を来すリスクを常に抱えている。                                                                                                                                                                                                                           |
| 4 | 長期の療養を必要とする<br>(「指定難病の要件について」の7～8ページ参照)                   | ○   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 5 | 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない<br>(「指定難病の要件について」の9ページ参照)         | ○   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 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>(「指定難病の要件について」の10～11ページ参照) | ○   | これまで、短腸症に特化した研究班は存在しておらず、消化器疾患を扱う研究班の中の一部で疫学調査などが行われていたに過ぎなかった。<br>しかし、平成28年度より「短腸症の重症度分類・集学的小腸リハビリテーション指針作成に関する研究」班(松浦班)が発足し様々な活動を行ってきた。松浦班において短腸症の診断基準、重症度分類の再検討を行い各種学会の承認を得ている。また、小腸リハビリテーションの診療ガイドライン作成を行いながら、成人科も含めたトランジション医療体制の整備と推進を図っている。また、患者家族会である「短腸症候群の会」と緊密に連携し患者家族の持つ不安など情報共有を行える環境整備を推進している。 |
| 7 | 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている                               | ○   | 学会名: 日本小児外科学会 承認日:                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 8 | 患者数の推計に用いた疫学調査等の方法                                        |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 9 | 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計                                |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

#### 参考項目

|   | 質問                                            | ○か× | 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                 | ○   |                  |
| 2 | ICD10(もしくは11)またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード |     |                  |
| 3 | 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か                        | ×   |                  |
| 4 | 指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか                     | ×   |                  |
| 5 | 本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか             | ×   |                  |
| 6 | 小児慢性特定疾病に指定されているか                             | ○   |                  |

|   |                                                          |   |  |
|---|----------------------------------------------------------|---|--|
| 7 | 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) | × |  |
|---|----------------------------------------------------------|---|--|

# 膠様滴状角膜ジストロフィ

## ○ 概要

### 1. 概要

角膜実質にアミロイドが沈着することにより、眼痛などの不快感とともに著明な視力低下を来す疾患。常染色体劣性遺伝形式の遺伝性角膜ジストロフィで、TACSTD2 遺伝子の両アレルの機能喪失性変異による角膜上皮バリア機能の破綻が原因とされる。

### 2. 原因

責任遺伝子である TACSTD2 遺伝子の両アレルの機能喪失によって疾患が生じ、片アレルだけが異常の場合には発症しない。本疾患では角膜上皮のバリア機能が著しく低下しており、これにより、涙液中のたんぱく質等が角膜組織内に侵入してアミロイドを形成、発症すると考えられている。

### 3. 症状

基本的に生涯にわたって角膜上皮下にアミロイドの沈着が進む、進行性の疾患である。発症は早い症例では 10 歳前後から、羞明、流涙、異物感をうったえ、このとき、角膜中央に透明なアミロイドの小隆起を認めることがある。その後年齢とともに、この沈着の数、大きさが増していき、灰白色から黄色の沈着となり、視力を障害していく。通常成人期以降には瞼裂部を主体にこの沈着が角膜の大部分を覆い、周辺部からの血管侵入もきたし、著明な視力低下や眼痛をきたし、整容的な問題も引き起こし、患者の QOL を大きく低下させる。以上が典型例の症状であるが、本疾患においては臨床像に大きな揺らぎがあり、他の角膜アミロイドーシスや帯状角膜変性などによく似た臨床像を示すことがある。この場合は後述の遺伝子診断が有用であることが多い。

### 4. 治療法

角膜の透明性を回復するための角膜移植が行われるが、角膜混濁の再発が必発であるため、再移植が必要である。混濁を外科的処置以外で除去する方法は知られていない。

### 5. 予後

角膜疾患の中では予後が悪い疾患の一つである。視力維持のために若年から生涯にわたり繰り返す角膜移植が必要である。本疾患の混濁だけでなく、角膜移植の合併症や移植後の緑内障の発症により失明に至る場合も多い。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 4000人
2. 発病の機構  
不明(TACSTD2 の機能欠損により上皮バリア機能が破綻すると推定されている。)
3. 効果的な治療方法  
未確立(視機能の向上を目指して角膜移植を含めた角膜手術を行うが再発は必発である。)
4. 長期の療養  
必要(若年期から重篤な視力障害に至り、頻繁に再発するため角膜移植は有効ではない。)
5. 診断基準  
あり(希少難治性角膜疾患の疫学調査研究班で作成、日本眼科学会にて承認。)
6. 重症度分類  
膠様滴状角膜ジストロフィの重症度評価を用いてⅢ度以上を対象とする。

○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業 「角膜難病の標準的診断法および治療法の確立を目指した調査研究班」

研究代表者 大阪大学 教授 西田 幸二

日本眼科学会

理事長 筑波大学 教授 大鹿 哲郎



## <診断基準>

Definite を対象とする。

### 膠状滴状角膜ジストロフィの診断基準

#### A 症状

1. 視力低下
2. 羞明
3. 異物感
4. 流涙

#### B 検査所見

1. 両眼の角膜中央部から瞼裂に灰白色隆起性の角膜上皮直下のアミロイド沈着物の集簇(桑の実状と呼ばれる)を認める。
2. 透過性の亢進から角膜上皮障害がないにもかかわらず、フルオレセイン染色後数分後にも蛍光が観察される delayed staining を認める。
3. 角膜周辺部に表層の血管侵入を認める。

#### C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

1. 二次性アミロイドーシス(注1)
2. Climatic droplet keratopathy(注2)

#### D 眼外合併症

なし

#### E 遺伝学的検査

TACSTD2 遺伝子に異常を認める。(注3)

#### F 家族歴

常染色体劣性遺伝を示唆する家族歴(兄弟姉妹間の家系内発症、両親の血族婚など)を認める。

## <診断のカテゴリー>

Definite : Aのいずれかを認め、Bの1を認め、Cの鑑別すべき疾患を除外できる症例

Aのいずれかを認め、Bの2または3を認め、Eを認め、Cの鑑別すべき疾患を除外できる症例(注4)

#### 注釈

- 注1. 睫毛乱生症や眼瞼内反症により睫毛が角膜上皮に接触する場合や円錐角膜の突出の頂点付近の角膜上皮直下のアミロイドを認める場合があり、本疾患の角膜所見に類似する場合がある。
- 注2. 40 歳以上の男性に多く、黄色から灰白色の隆起状角膜病変により視力が低下する疾患。通常砂漠や極寒地域に見られ、紫外線や乾燥が原因と考えられている。
- 注3. TACSTD2 はシングルエクソン遺伝子であり、検索が容易であること、また、本邦患者において同祖性が

存在し Q118X 変異(創始者変異)が病因染色体の 80%以上を占めること、また、非典型例もこの創始者変異により発症することから診断的価値は高い。

注 4. 本症においてはB1は非常に特徴的な所見であり、診断に苦慮することはない(典型例)。

B1を認めない非典型例においてはA～Cのいずれかの組み合わせと E の遺伝子検査を持って診断する。

#### <重症度分類>

以下でⅢ度以上の者を対象とする。

Ⅰ度:罹患眼が片眼で、僚眼(もう片方の眼)が健常なもの

Ⅱ度:罹患眼が両眼で、良好な方の眼の矯正視力 0.3 以上

Ⅲ度:罹患眼が両眼で、良好な方の眼の矯正視力 0.1 以上、0.3 未満

Ⅳ度:罹患眼が両眼で、良好な方の眼の矯正視力 0.1 未満

注1:健常とは矯正視力が 1.0 以上であり、視野異常が認められず、また眼球に器質的な異常を認めない状況である。

注2:Ⅰ～Ⅲ度の例で続発性の緑内障等で良好な方の眼の視野狭窄を伴った場合には、1段階上の重症度分類に移行する。

注3:視野狭窄ありとは、中心の残存視野がゴールドマン I/4 視標で 20 度以内とする。

注4:乳幼児等の患者において視力測定ができない場合は、眼所見等を総合的に判断して視力が 0.1 以上、0.3 未満であると判断される場合には 0.1 以上、0.3 未満とし、視力が 0.1 未満であると判断される場合には 0.1 未満とする。

#### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、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

### 膠様滴状角膜ジストロフィー

#### 必須項目

|   | 質問                                                        | ○か× | 自由記載による回答(必要な場合)                                  |
|---|-----------------------------------------------------------|-----|---------------------------------------------------|
| 1 | 発病の機構が明らかでない<br>(「指定難病の要件について」の2ページ参照)                    | ○   |                                                   |
| 2 | 他の施策体系が樹立されていない<br>(「指定難病の要件について」の3～5ページ参照)               | ○   |                                                   |
| 3 | 治療方法が確立していない<br>(「指定難病の要件について」の6ページ参照)                    | ○   |                                                   |
| 4 | 長期の療養を必要とする<br>(「指定難病の要件について」の7～8ページ参照)                   | ○   |                                                   |
| 5 | 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない<br>(「指定難病の要件について」の9ページ参照)         | ○   |                                                   |
| 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>(「指定難病の要件について」の10～11ページ参照) | ○   |                                                   |
| 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                               | ○   | 日本眼科学会にて承認                                        |
| 8 | 患者数の推計に用いた疫学調査等の方法                                        |     | Kawano H, et al. Atarashii Ganka 9;1879-82, 1992. |
| 9 | 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計                                |     |                                                   |

#### 参考項目

|   | 質問                                                       | ○か× | 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                            | ○   |                                                       |
| 2 | ICD10(もしくは11)またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード            |     |                                                       |
| 3 | 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か                                   | ×   |                                                       |
| 4 | 指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか                                | ×   |                                                       |
| 5 | 本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか                        | ×   |                                                       |
| 6 | 小児慢性特定疾病に指定されているか                                        | ×   |                                                       |
| 7 | 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) | ○   | 遺伝子検査(典型例では必須ではないが、非典型例では症状および検査所見と遺伝子検査との組み合わせで診断する) |

## 武内・小崎症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

巨大血小板性血小板低下症、知的障害、屈指、感音性難聴、特徴的顔貌を特徴とする先天異常症候群である。一部の患者には、甲状腺機能低下、反復感染症、リンパ浮腫、を認めることが報告されている。*CDC42* 遺伝子に新生突然変異を認める。*CDC42* は、細胞骨格の形成維持に重要であることから、多彩な症状が引き起こされと考えられている。症状は、小児期以降も軽快せず、成人期以降も持続する。わが国の武内および小崎らにより報告された疾患である。

#### 2. 原因

*CDC42* 遺伝子の新生突然変異が原因である。患者では、特定のアミノ酸置換変異(p.Tyr64Cys あるいは p.Arg68Gln など)が認められる。どのような機序で、それぞれの症状が発症するかについては現時点では不明である。

#### 3. 症状

巨大血小板性血小板低下症、知的障害、屈指、感音性難聴、特徴的顔貌を認める。5～10万/ $\mu$ L程度の血小板減少症を呈するが、臨床的な出血傾向は認めない。一部の患者では、上記症状に加えて、甲状腺機能低下、反復感染症、リンパ浮腫などを認める。知的障害の程度については、言語獲得は可能、独歩も可能であるが、完全に自立して生活することは困難である。

#### 4. 治療法

現時点では、根本的な治療法は存在しない。リハビリテーション、感音性難聴に対する補聴器、屈指については理学療法や弾性ストッキングの使用などの対症療法が中心となる。一部の患者では、反復感染を来すことが報告されており、皮膚のケアが重要である。

#### 5. 予後

成人後も軽快することはない。言語獲得は可能である。生命予後は良好である。

#### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 10 人
2. 発病の機構  
CDC42 遺伝子異常
3. 効果的な治療方法  
未確立(対症療法のみである)
4. 長期の療養  
必要(発症後生涯継続し、進行性である)  
呼吸不全、摂食障害、難聴、四肢の拘縮、リンパ浮腫、易感染性、運動器や感覚器の進行性の機能低下
5. 診断基準  
あり(研究班が作成し、学会が承認した診断基準あり)
6. 重症度分類  
学会の重症度分類を用いて、いずれかに相当する場合を対象とする。

#### ○ 情報提供元

日本小児科学会、日本先天異常学会、日本小児遺伝学会

当該疾病担当者 慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター教授 小崎健次郎

日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業「CDC42 阻害剤による武内・小崎症候群の治療法の開発」研究班

研究代表者 慶應義塾大学医学部小児科 専任講師 武内俊樹

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「国際標準に立脚した奇形症候群領域の診療指針に関する学際的・網羅的検討」研究班

研究代表者 慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター 教授 小崎健次郎

### <診断基準>

Definite および Probable を対象とする。

#### A 大症状

1. 巨大血小板性血小板減少症
2. 知的障害
3. 感音性難聴
4. 屈指
5. 脳構造異常

#### B 小症状

1. 反復感染
2. 甲状腺機能低下症
3. リンパ浮腫

#### C 遺伝学的検査

1. *CDC42* 遺伝子に変異を認める。

### <診断のカテゴリー>

Definite: A のうち4つ以上+Cを満たすもの。

Probable: A の3項目+B のうち 1 つ以上を満たすもの。

## <重症度分類>

以下の1)～4)のいずれかを満たす場合を対象とする。

- 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                                           | 自覚症状および他覚徴候がともにない状態である                                                |
| 1_ 症候はあっても明らかな障害はない：<br>日常の勤めや活動は行える                   | 自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である                           |
| 2_ 軽度の障害：<br>発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える | 発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である                              |
| 3_ 中等度の障害：<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                                                  |                                                                       |

## 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) 難治性てんかんの場合:主な抗てんかん薬2～3種類以上の多剤併用で、かつ十分量で、2年以上治療しても、発作が1年以上抑制されず日常生活に支障をきたす状態。(日本神経学会による)

3) 聴覚障害:以下の3 高度難聴以上を対象とする。

0 25dBHL 未満(正常)

1 25dBHL 以上 40dBHL 未満(軽度難聴)

2 40dBHL 以上 70dBHL 未満(中等度難聴)

3 70dBHL 以上 90dBHL 未満(高度難聴)

4 90dBHL 以上(重度難聴)

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

4) 免疫不全症について、中等症以上を対象とする。

#### 重症

治療で、補充療法(阻害薬等の代替治療薬の投与を含む。)、G-CSF 療法、除鉄剤の投与、抗凝固療法、ステロイド薬の投与、免疫抑制薬の投与、抗腫瘍薬の投与、再発予防法、感染症予防療法、造血幹細胞移植、腹膜透析、血液透析のうち、1つ以上を継続的に実施する(断続的な場合も含めて概ね6か月以上)場合。

#### 中等症

上記治療が継続的には必要でない場合。

#### 軽症

上記治療が不要な場合。

#### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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



## 指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

武内・小崎症候群(先天異常症候群の対象拡大)

### 必須項目

|   | 質問                                                        | ○か× | 自由記載による回答(必要な場合)              |
|---|-----------------------------------------------------------|-----|-------------------------------|
| 1 | 発病の機構が明らかでない<br>(「指定難病の要件について」の2ページ参照)                    | ○   |                               |
| 2 | 他の施策体系が樹立されていない<br>(「指定難病の要件について」の3～5ページ参照)               | ○   |                               |
| 3 | 治療方法が確立していない<br>(「指定難病の要件について」の6ページ参照)                    | ○   |                               |
| 4 | 長期の療養を必要とする<br>(「指定難病の要件について」の7～8ページ参照)                   | ○   |                               |
| 5 | 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない<br>(「指定難病の要件について」の9ページ参照)         | ○   |                               |
| 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>(「指定難病の要件について」の10～11ページ参照) | ○   |                               |
| 7 | 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている                               | ○   | 学会名: 日本小児遺伝学会 承認日: 2018/10/30 |
| 8 | 患者数の推計に用いた疫学調査等の方法                                        |     |                               |
| 9 | 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計                                |     |                               |

### 参考項目

|   | 質問                                                       | ○か× | 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                            | ○   | 指定難病310「先天異常症候群」に含まれると考えられる。                        |
| 2 | ICD10(もしくは11)またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード            |     |                                                     |
| 3 | 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か                                   | ○   | 指定難病310「先天異常症候群」に含まれると考えられる。                        |
| 4 | 指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか                                | ×   |                                                     |
| 5 | 本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか                        | ○   | AMED難治性疾患実用化研究事業<br>「CDC42阻害剤による武内・小崎症候群の治療法の開発」研究班 |
| 6 | 小児慢性特定疾病に指定されているか                                        | ×   | 今回の改訂で申請予定                                          |
| 7 | 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) | ×   |                                                     |

## ハッチンソン・ギルフォード症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

遺伝性早老症の中でも最も症状が重篤な疾患。生後半年～2 年より水頭症様顔貌、禿頭、脱毛、小顎、強皮症を呈するが、精神運動機能や知能は正常である。脳梗塞、冠動脈疾患、心臓弁膜症、高血圧、耐糖能障害、性腺機能障害を合併し平均寿命は 14.6 歳と報告されている。

難病研究班の全国調査で約 10 人の患者が確認されており、成人例も含まれる。海外でも 20 歳を超えた生存例が報告されている。

#### 2. 原因

現在のところ LMNA 遺伝子の変異が同定されている。大多数の患者ではエクソン 11 内の点突然変異 (G608G, GGC>GGT)による。

スプライシング異常が生じ、N 末の 50 アミノ酸が欠損した変異 Lamin A タンパク (progerin) が合成される。変異タンパク progerin は、翻訳後のプロセッシング異常に伴いタンパクのファルネシル化が持続し、核膜や核内マトリックスに異常を生じると推定されている。

#### 3. 症状

乳児期から全身の老化現象、成長障害、特徴的顔貌を呈する。年齢を重ねるとともに老化に伴う多彩な臨床徴候を呈する。

乳幼児期から脱毛、前額突出、小顎等の早老様顔貌、皮膚の委縮や硬化と関節拘縮はほぼ全例に観察される。動脈硬化性疾患による重篤な脳血管障害や心血管疾患は加齢とともに顕在化し生命予後を規定する重要な合併症である。

一方、悪性腫瘍は 10 歳以上、特に成人期に至る長期生存例に認められる合併症として重要である。

#### 4. 治療法

現時点では確立した治療法はない。老化に伴う症状に対する対症療法のみである。

近年、Gタンパク質のファルネシル転移酵素 (FT) 阻害剤による治療が海外で試されており一定の効果が報告されている (海外)。

#### 5. 予後

10 歳代で患者の多くは死亡する。

生命予後は極めて不良であるが、20 歳以上の生存例が報告されている。

○ 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(LMNA 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(進行性である)
5. 診断基準  
あり(研究班作成の診断基準)
6. 重症度分類
  - 1) 心症状があり、薬物治療・手術によっても NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。
  - 2) ①modified Rankin Scale(mRS)、②日本脳卒中学会による食事・栄養、③日本脳卒中学会による呼吸、のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

○ 情報提供元

日本小児科学会、日本先天異常学会、日本小児遺伝学会

当該疾病担当者 慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター教授 小崎健次郎

平成 26 年度 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)「国際標準に立脚した奇形症候群領域の診療指針に関する学際的・網羅的検討」研究班

研究代表者 慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター 教授 小崎健次郎

平成 27, 28 年度 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業)「早老症の実態把握と予後改善を目指す集学的研究」班

研究代表者 千葉大学 大学院 医学研究院 細胞治療内科学 教授 横手 幸太郎

当該疾病担当者 大分大学医学部小児科学講座 教授 井原 健二

平成 29 年度 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)「早老症の医療水準や QOL 向上を目指す集学的研究」

研究代表者 千葉大学 大学院 医学研究院 細胞治療内科学 教授 横手 幸太郎

当該疾病担当者 大分大学医学部小児科学講座 教授 井原 健二

### <診断基準>

Definite および Probable を対象とする

#### A 大症状

1. 出生後の重度の成長障害（生後 6 か月以降の身長と体重が $-3SD$  以下）
2. 白髪または脱毛、小顎、老化顔貌、突出した眼、の 4 症候中 3 症候以上
3. 頭皮静脈の怒張、皮下脂肪の減少、強皮症様変化 の 3 症候中 2 症候以上
4. 四肢関節拘縮と可動域制限

#### B 小症状

1. 胎児期には成長障害を認めない
2. 精神発達遅滞を認めない

#### C 遺伝学的検査

LMNA 遺伝子に G608G (コドン 608[GGC] > [GGT])変異を認める

### <診断のカテゴリー>

Definite: A のうち1つ以上+C を認めるもの。

Probable: A の 4 項目+B の 2 項目を認めるもの。

### <重症度分類>

以下の1)または2)のいずれかを満たすものを対象とする。

- 1) 心症状があり、薬物治療・手術によっても NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。

#### NYHA 分類

|     |                                                                                                       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I 度 | 心疾患はあるが身体活動に制限はない。<br>日常的な身体活動では疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生じない。                                        |
| Ⅱ 度 | 軽度から中等度の身体活動の制限がある。安静時または軽労作時には無症状。<br>日常労作のうち、比較的強い労作(例えば、階段上昇、坂道歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。 |
| Ⅲ 度 | 高度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。<br>日常労作のうち、軽労作(例えば、平地歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。                      |
| Ⅳ 度 | 心疾患のためいかなる身体活動も制限される。<br>心不全症状や狭心痛(胸痛)が安静時にも存在する。<br>わずかな身体活動でこれらが増悪する。                               |

(NYHA: New York Heart Association )

NYHA 分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

| NYHA 分類 | 身体活動能力<br>(Specific Activity Scale; SAS) | 最大酸素摂取量<br>(peakVO <sub>2</sub> ) |
|---------|------------------------------------------|-----------------------------------|
| I       | 6 METs 以上                                | 基準値の 80%以上                        |
| II      | 3.5～5.9 METs                             | 基準値の 60～80%                       |
| III     | 2～3.4 METs                               | 基準値の 40～60%                       |
| IV      | 1～1.9 METs 以下                            | 施行不能あるいは<br>基準値の 40%未満            |

※ NYHA 分類に厳密に対応する SAS はないが、「室内歩行 2METs、通常歩行 3.5METs、ラジオ体操・ストレッチ体操 4METs、速歩 5-6METs、階段 6-7METs」をおおよその目安として分類した。

2) ①modified Rankin Scale (mRS)、日本脳卒中学会による②食事・栄養、③呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

①日本版 modified Rankin Scale (mRS)

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

##### modified Rankin Scale

##### 参考にすべき点

- |                                                        |                                                                       |
|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| 0. まったく症候がない                                           | 自覚症状および他覚徴候がともにない状態である                                                |
| 1. 症候はあっても明らかな障害はない:<br>日常の勤めや活動は行える                   | 自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である                           |
| 2. 軽度の障害:<br>発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える | 発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である                              |
| 3. 中等度の障害:<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日本脳卒中学会版 食事・栄養の評価スケール

食事・栄養 (N)

0. 症候なし。
1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。
3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。
4. 補助的な非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)を必要とする。
5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

### ③日本脳卒中学会版 呼吸の評価スケール

#### 呼吸 (R)

0. 症候なし。
1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

#### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

## 指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

### ハッチンソン・ギルフォード症候群

#### 必須項目

|   | 質問                                                        | ○か× | 自由記載による回答(必要な場合)                                                                                                                                                                                                    |
|---|-----------------------------------------------------------|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | 発病の機構が明らかでない<br>(「指定難病の要件について」の2ページ参照)                    | ○   |                                                                                                                                                                                                                     |
| 2 | 他の施策体系が樹立されていない<br>(「指定難病の要件について」の3～5ページ参照)               | ○   |                                                                                                                                                                                                                     |
| 3 | 治療方法が確立していない<br>(「指定難病の要件について」の6ページ参照)                    | ○   |                                                                                                                                                                                                                     |
| 4 | 長期の療養を必要とする<br>(「指定難病の要件について」の7～8ページ参照)                   | ○   |                                                                                                                                                                                                                     |
| 5 | 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない<br>(「指定難病の要件について」の9ページ参照)         | ○   |                                                                                                                                                                                                                     |
| 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>(「指定難病の要件について」の10～11ページ参照) | ○   |                                                                                                                                                                                                                     |
| 7 | 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている                               | ○   | 学会名: 日本小児遺伝学会 承認日: 平成29年1月                                                                                                                                                                                          |
| 8 | 患者数の推計に用いた疫学調査等の方法                                        |     |                                                                                                                                                                                                                     |
| 9 | 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計                                |     | 10名程度<br>英文症例報告: LMNA mutation in a 45 year old Japanese subject with Hutchinson–Gilford progeria syndrome. Fukuchi K, Katsuya T, Sugimoto K, Kuremura M, Kim HD, Li L, Ogihara T. J Med Genet. 2004 May;41(5):e67. |

#### 参考項目

|   | 質問                                                       | ○か× | 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                            | ○   | Werner症候群の類縁疾患   |
| 2 | ICD10(もしくは11)またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード            |     |                  |
| 3 | 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か                                   | ○   | Werner症候群        |
| 4 | 指定難病には指定されていない疾病で類縁疾患はあるか                                | ×   |                  |
| 5 | 本症および類縁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                        | ×   |                  |
| 6 | 小児慢性特定疾病に指定されているか                                        | ○   |                  |
| 7 | 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) | ○   | Lamin A 遺伝子検査    |