

指定難病に係る新規の疾病追加について
情報提供のあった疾病（個票）
（第 67 回指定難病検討委員会において検討する疾病）

番号	疾病名	疾患群候補	ページ数
1	Vici 症候群	神経・筋疾患	1
2	スティッフパーソン症候群	神経・筋疾患	9
3	NMDA 受容体抗体脳炎	神経・筋疾患	14
4	椎骨脳底動脈系に発生した大型～巨大脳動脈瘤	神経・筋疾患 (循環器疾患)	20
5	脳白質脳症及び全身症状を伴う網膜血管障害 (RVCL-S)	神経・筋疾患	26
6	神経核内封入体病	神経・筋疾患	33
7	痙攣性発声障害	神経・筋疾患	40
8	アポリポタンパク A-1 欠損症	代謝疾患	48
9	遺伝的インスリン抵抗症	代謝疾患	53
10	原発性肝内結石症	消化器疾患	58
11	先天性胆汁酸代謝異常症 (脳髄黄色腫症を除く)	消化器疾患	63
12	Peutz-Jeghers 症候群	消化器疾患	73
13	アルドステロン合成酵素欠損症	内分泌疾患	78
14	特発性好酸球増加症候群	血液疾患 (免疫疾患)	83
15	先天性血小板機能異常症 (血小板無力症及びベルナル・スーリエ症候群)	血液疾患	90
16	慢性活動性 EB ウイルス病	血液疾患 (免疫疾患、神経・筋疾患、 循環器疾患、消化器疾患、 皮膚・結合組織疾患、 呼吸器疾患、視覚疾患)	96
17	遺伝性掌蹠角化症	皮膚・結合組織疾患	102
18	家族性化膿性汗腺炎	皮膚・結合組織疾患	107
19	シュニッツラー症候群	皮膚・結合組織疾患 (免疫疾患)	113
20	掌蹠膿疱症性骨関節炎	骨・関節疾患	118

Vici 症候群

○ 概要

1. 概要

ヴィチィ (Vici) 症候群は重度な知的もしくは運動発達の遅れ、脳梁欠損、繰り返す感染、肝機能障害、高口蓋、眼・皮膚低色素症、てんかんなどを特徴とする先天異常症候群であり、オートファジー関連遺伝子である *EPG5* の病原性変異が原因である。2023 年の全国調査では約 15 例が報告されている。哺乳不良、呼吸障害などのために早期から生涯にわたって医療管理を必要とする。

2. 原因

18 番染色体 (18q12.3) にある *EPG5* の両アレル性機能喪失バリエントにより発症する。*EPG5* がコードする EPG5 蛋白はオートファジー関連蛋白で、オートファゴソームとライソゾームの融合に必須である。そのため、オートファジー機能不全により細胞の維持管理機構が破綻し、全身の様々な臓器に影響が生じる。遺伝形式は常染色体潜性遺伝である。

3. 症状

新生児期からの筋緊張低下、発達遅滞、脳梁欠損、進行性の小頭症、眼・皮膚白皮症、易感染性、心筋症、先天白内障、てんかんなどを示す。オートファジーは全ての細胞や臓器において重要な役割を果たしているため、多彩な症状を示すことが特徴となる。

4. 治療法

有効な治療法は確立していない。哺乳・嚥下障害に対して、経管栄養・胃瘻造設、呼吸障害に対して非侵襲的人工換気、気管切開、てんかんに対して抗てんかん薬を考慮する。種々の合併症に対する対症療法が行われる。

5. 予後

有意語、坐位、歩行獲得困難な場合が多く、各種バギーや車いすの作成が必要になる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和●年度医療受給者証保持者数)

100 人未満

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(慢性の経過をとる。)

5. 診断基準

あり(日本神経学会承認済)

6. 重症度分類

あり

○ 情報提供元

「神経変性疾患領域における難病の医療水準の向上や患者の QOL 向上に資する研究班」

研究分担者 名古屋市立大学大学院医学研究科新生児・小児医学分野 教授 氏名 齋藤伸治

<診断基準>

Definite と Probable を対象とする。

- A. 主要臨床症状：①知的もしくは運動発達の遅れ、②脳梁欠損、③繰り返す感染、④肝機能障害
- B. 参考臨床症状：①高口蓋、②眼・皮膚低色素症、③てんかん、④心筋症、⑤先天白内障
- C. 検査所見：EPG5 遺伝子に両アレル性の病的バリエント

Definite：A-①とA-②に加えてCを満たす場合

Probable：A-①から④の全て、もしくはA-①、A-②、A-③に加えて、Bの2項目、もしくは、A-①、A-②、A-④に加えて、Bの2項目を満たす場合。

<重症度分類>

小児では下記とする。

基準(ア)、基準(イ)、又は基準(ウ)を満たす場合

【基準(ア)】

症状として、けいれん発作、意識障害、体温調節異常、骨折又は脱臼のうち一つ以上が1か月以上にわたり繰り返しみられる場合であること。

【基準(イ)】

治療で強心薬、利尿薬、抗不整脈薬、抗血小板薬、抗凝固薬、末梢血管拡張薬又はβ遮断薬のうち一つ以上が現在投与されている場合であること。

【基準(ウ)】

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

成人においては1)～2)のいずれかに該当する者を対象とする。

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

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1級程度の場合	1～5全て
2級程度の場合	3～5のみ
3級程度の場合	4～5のみ

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分

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

「てんかん発作のタイプ」

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

精神症状・能力障害二軸評価(2)能力障害評価

○判定に当たっては以下のことを考慮する。

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

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

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

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書		
modified Rankin Scale		参考にすべき点
0	全く症候がない	自覚症状及び他覚徴候が共にない状態である
1	症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状及び他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2	軽度の障害: 発症以前の活動が全て行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3	中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4	中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5	重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である
6	死亡	

日本脳卒中学会版

食事・栄養 (N)

0. 症候なし。

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

呼吸 (R)

0. 症候なし。

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

循環(C)

	活動度制限	不整脈	BNP (pg/mL)	LVEF
0	症状無し	無し	<20pg/mL	
2	NYHA I	散発する心室・上室性期外収縮、I 度房室ブロック	20~50pg/mL	>55%
3	NYHA II	非持続性心室頻拍又は心房細動など、上室性頻脈性不整脈、II 度房室ブロック、洞不全症候群	50~100pg/mL	40~55%
4	NYHA III	持続性心室頻拍又は心室細動、完全房室ブロック	>100pg/mL	20~40%
5	NYHA IV			<20%

活動制限、不整脈、BNP、LVEF のうち最大の点数を採用する。

※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

■ 必須項目

質問	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当、非該当	備考
1 発病の機構が明らかでない （「指定難病の要件について」の4ページ参照）	「原因が不明又は病態が未解明な疾病である。」もしくは「原因遺伝子などが判明している場合であっても病態の解明が不十分である。」のいずれかである。	該当	
	『外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって疾病が発症することが明確であり、当該要因を回避・予防することにより発症させないことが可能』ではない。	該当	
	ウイルス等の感染が原因となって発症する疾病ではない。 ※ただし、一般的に知られた感染症状と異なる発症形態を示し、症状が出現する機序が未解明なものなどについては、個別に検討を行う	該当	
	何らかの疾病（原疾患）によって引き起こされることが明らかでない二次性の疾病ではない。	該当	
2 他の施策体系が樹立されていない （「指定難病の要件について」の5～7ページ参照）	厚生労働省において難病法以外の法律等を基に調査研究等の施策が講じられている疾病（がんや精神疾患、感染症、アレルギー疾患などがこれに当たる）ではない。 ※ただし、横断的に疾病の症状や病態の一部に着目した施策が体系的に講じられていたとしても、疾病を単位とした施策が講じられていない場合は、他の施策体系が樹立しているものとして一律には取り扱わず、個別に検討する。（例えば、小児慢性特定疾病対策の対象疾病は、小児期に限って施策が行われており、疾病を単位として、その患者の一生運について施策が行われているものではないことから、他の施策体系が樹立しているものとして一律に取り扱うことは行わず、個別に検討する。）	該当	
3 治療方法が確立していない （「指定難病の要件について」の8ページ参照）	以下の場合には該当しない。 ①根治のための治療方法がある場合。 ・ただし、仮に根治のための治療方法があっても、必要に応じて当該治療方法の有効性および安全性等を考慮して、本要件に該当するか判断する ・なお、機会が限定的であることから、臓器移植を含む移植医療や研究段階の治療方法については、現時点で根治のための治療方法には含まないこととする。 ②対症療法や進行を遅らせる治療方法等により、一般と同等の社会生活を送ることが可能である。	該当	
4 長期の療養を必要とする （「指定難病の要件について」の9～10ページ参照）	疾病に起因する症状が長期にわたって継続する場合であり、基本的には発症してから治療することなく生涯にわたり症状が持続又は潜在する	該当	
	『ある一定の期間のみ症状が出現し、その期間が終了した後は症状が出現しないもの（急性疾患等）』ではない	該当	
	『症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない疾病』ではない	該当	
	診断時点では必ずしも日常生活に支障のある症状を認めないが、致死的な合併症を発症するリスクが高い疾病については、 ①致死的な合併症を発症するリスクが若年で通常より著しく高いこと ②致死的な合併症を発症するリスクを軽減するための治療として、侵襲性の高い治療（例：アフェレーシス治療）を頻回かつ継続的に必要とすること のいずれかを満たす。	該当	※こちらの項目は、【診断時点では必ずしも日常生活に支障のある症状を認めないが、致死的な合併症を発症するリスクが高い疾病】に該当する場合のみ回答。
『軽症者の多い疾病』ではない （＜重症度分類＞を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)を自由記載欄に記載のこと）	該当	95%（事務局追記）	
5 患者数が本邦において一定の人数（注）に達しない （「指定難病の要件について」の11ページ参照）	「一定の人数」として規定している「おおむね人口の千分の一（0.1%）程度に相当する数」に達しない。 ※指定難病検討委員会で議論を行う時点で入手可能な直近の情報に基づいて計算する。	該当	
6 客観的な診断基準（又はそれに準ずるもの）が確立している （「指定難病の要件について」の12ページ参照）	①客観的指標がある。血液等の検体検査、画像検査、遺伝子解析検査、生理学的検査、病理検査等の結果とともに、視診、聴診、打診、触診等の理学的所見も、客観的な指標である。 ②「一定の基準」とは、以下に該当するものとする。 i. 関連学会等（国際的な専門家の会を含む。）による承認を受けた基準や、すでに国際的に使用されている基準等、専門家間で一定の合意が得られているもの。 ii. iには該当しないものの、専門家間で一定の共通認識があり、客観的な指標により診断されることが明らかでないもので、iの合意を得ることを目指しているなどに相当すると認められるもの。	該当	
7 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている （承認を得られている場合は、学会名をご記載ください）	疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の学会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。 主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。	該当	学会名：日本神経学会 承認日：2024年11月18日

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

重症度分類等の検討に当たっては、以下の事項に留意する		該当、非該当	自由記載による回答（必要な場合）
1	「日常生活又は社会生活に支障がある者」という考え方を、疾病の特性に応じて、医学的な観点から反映させて定めること。	該当	
2	治療することが見込まれないが、継続的な治療により症状の改善が期待できる疾病については、その治療方法や治療効果を勘案して、重症度を設定すること。	該当	
3	疾病ごとに作成されている重症度分類等がある場合は、原則として当該分類等を用いること。	該当	
4	疾病ごとに作成されている重症度分類等では日常生活若しくは社会生活への支障の程度が明らかでない場合、又は、重症度分類等がない場合は、以下のような対応を検討する。	該当 非該当	
5	重症度分類は関係学会においてすでに承認されている （承認を得られている場合は、学会名をご記載ください）	該当	学会名：日本神経学会 承認日：2024年11月18日

■ 参考項目

質問	該当、非該当	自由記載による回答（必要な場合）
1 これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	非該当	
2 過去に本委員会で指定難病の要件を満たしていないと判断された疾病については、満たしていないとされた要件に対する新たな知見がある。 （具体的な情報について、ご記載ください）	非該当	
3 ICD10（もしくは11）またOrphanet（オーファネット）における表記名およびコード	該当	Vici syndrome; ORPHA:1493. ICD10ではQ87.8 その他の明示された先天奇形症候群, 他に分類されないもの が相当する。
4 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	非該当	
5 指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか	非該当	
6 本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	非該当	
7 小児慢性特定疾病に指定されているか	非該当	2024年度に申請を行っている。
8 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計	該当	成人例は2名のみ確認されている。
9 医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特種な検査が含まれるか （もしあれば、検査名をご記載ください）	該当	EPG5の遺伝子検査は保険収載されていない。
10 次のうち、どの疾患群に該当するか（神経・筋疾患、代謝疾患、染色体・遺伝子異常、免疫疾患、循環器疾患、消化器疾患、内分泌疾患、血液疾患、腎・泌尿器疾患、呼吸器疾患、皮膚・結合組織疾患、骨・関節疾患、聴覚・平衡機能疾患、視覚疾患）	該当	神経・筋疾患

スティッフパーソン症候群

○ 概要

1. 概要

スティッフパーソン症候群(Stiff-person syndrome:SPS)は典型的には体幹を主部位として、間歇的に筋硬直や筋痙攣が発生し、さらには全身へと症状が進行する疾患である。病型として、古典型、限局型、強直とミオクローヌスを伴う脳幹症状随伴型とその他がある。

2. 原因

自己免疫異常による中枢神経における抑制性神経伝達の低下(主に GABA の不足)によると考えられ、数種類の自己抗体が原因物質とされているが、抗体が検出されない症例もある。グルタミン酸脱炭酸酵素(glutamate decarboxylase:GAD)に対する抗体(GAD 抗体)やグリシン受容体(Glycine receptor:GlyR)に対する抗体(GlyR 抗体)が検出されることが多い。本邦の調査での陽性率は、GAD 抗体は 55%、GlyR 抗体は9%であった。また稀ではあるが、乳癌などの腫瘍の発生に伴い、amphiphysin 抗体が検出されることがある。本邦の調査では、amphiphysin 抗体陽性は0例で、スペインでの調査では、141 例中2例(1%)と傍腫瘍性神経症候群としての SPS の頻度は低い。

3. 症状

成人に発症し、初期には体幹筋や四肢近位筋の筋硬直や限局性筋痙攣(痛みを伴うことがある)が発作的に出現し、数週から数カ月で全身に波及する。SPS の 30%は手足の非対称、もしくは片側の筋硬直や筋痙攣で初発する。臨床病型としては、①体幹を主体とし、全身に症状が波及する古典型、②下肢に比較的限局する限局型、③強直とミオクローヌスを伴う脳幹症状随伴型(progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus:PERM)、④その他(小脳失調やてんかんなどを伴う SPS を含む)が知られている。

4. 治療法

免疫グロブリン大量静注療法、血液浄化療法、ステロイド、タクロリムスなどの免疫抑制剤、リツキシマブがある。免疫グロブリン大量静注療法の効果は限定的で継続的な免疫療法を要する。対症療法として、筋肉を弛緩させる薬(ジアゼパム、バクロフェン等)を使用する。傍腫瘍神経症候群としての SPS である場合、腫瘍の治療も並行して行う必要がある。

5. 予後

米国から、94%の患者が治療後も歩行に支障をきたしていると報告されている。本邦で行われた疫学調査では、治療前 mRS の中央値は 4、治療後 mRS の中央値は2であり、根治療法は確立されていない。さらに 55 例中 20 例(36%)の患者は、免疫グロブリン大量静注療法や長期のステロイド治療を行うも mRS が3以上と、予後不良であることが示されている。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(2018 年全国調査の結果)

257 人

2. 発病の機構

GAD 抗体や GlyR 抗体などの抑制シナプスに関与する自己抗体が関与すると考えられているが、発症の機構は不明である。

3. 効果的な治療方法

未確立(根治療法なし)

4. 長期の療養

必要

5. 診断基準

あり(日本神経学会承認済)

6. 重症度分類

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

○ 情報提供元

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

研究代表者 東北医科薬科大学医学部脳神経内科学 教授 中島 一郎

研究分担者 徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床神経科学分野 教授 和泉 唯信

研究協力者 徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床神経科学分野 教授 松井 尚子

<診断基準>

Definite と Probable を対象とする。

A. 症状・臨床所見 1. 四肢および体幹筋における進行性の筋硬直

腹部および胸腰部の傍脊柱筋は好発部位であり、体の回転と屈曲が困難となる。ただし、下肢のみに症状が限局することもある

2. 筋硬直に重なって現れる不規則な痙攣

予想外の音、触覚型の刺激、感情的な動揺により誘発される。発作性の痙攣は耐え難い痛みを伴うことがある

3. 弛緩できない作動筋と拮抗筋の連続共同収縮

4. 随意運動が困難となるが、原則として運動・感覚系は正常*1

*1 脳幹症状(眼球運動障害、難聴、構音・嚥下障害など)やミオクロームスを伴うことがある

B. 検査所見

1. 自己抗体(GAD、GlyR、amphiphysin 等に対する自己抗体)陽性 2. 表面筋電図・針筋電図検査による作動筋と拮抗筋の連続共同収縮時の持続性・反復性筋放電 3. ジアゼパム投与後もしくは睡眠による筋硬直もしくは表面筋電図・針筋電図の筋放電の改善

<参考所見>

・GAD 抗体陽性 SPS では、1型糖尿病患者で検出されるような低力価の GAD 抗体とは対照的に高力価の GAD 抗体が検出されることが多い

・GAD 抗体陽性 SPS では、髄腔内での抗体産生を確認することが重要である

・その他の自己免疫疾患(甲状腺炎など)、1型糖尿病を合併することがある

C. 鑑別診断

筋硬直と筋痙攣を症状とする他の疾患(アイザックス症候群、ジストニア、McArdle 病、startle disease、心因性運動異常症、皮膚硬化を伴う結合組織疾患など)

F. 診断のカテゴリー

Definite: A の全てと B の全てを満たし、C を除外

Probable: A の全てと B の2項目を満たし、C を除外

Possible: A の全てと B のうち1項目を満たし、C を除外*2

*2検査所見の1項目は、自己抗体の存在もしくは自己抗体が陰性である場合、電気生理検査による作動筋と拮抗筋の連続共同収縮時の持続性・反復性筋放電の確認が望ましい

<病型>

古典型: 体幹を主体とし、全身に症状が波及する古典型 SPS

限局型: 下肢に比較的限局、stiff-limb 症候群(SLS)ともいう

脳幹症状随伴型:強直とミオクローヌスを伴う progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus (PERM)

その他:小脳失調やてんかんを伴う SPS-plus を含む

<重症度分類>

modified Rankin Scale を用いて3以上を対象とする。

0	まったく症候がない
1	症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える
2	軽度の障害: 発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える
3	中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える
4	中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である
5	重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする
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

■必須項目

質問	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当、非該当	備考
1 発病の機構が明らかでない (「指定難病の検討について」の6ページ参照)	原因が不明又は病態が未解明な疾病である(原因遺伝子などが判明している場合であっても病態の解明が不十分な場合は左記に該当するものとする)。	該当	
	「外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって疾病が発症することが明確であり、当該要因を回避・予防することにより発症させないことが可能」ではない。	該当	
	ウイルス等の感染原因となつて発症する疾病ではない。 ※ただし、一般的に知られた感染症状と異なる発症形態を示し、症状が出現する機序が未解明なものなどについては、個別に検討を行う	該当	
	何らかの疾病(原疾患)によって引き起こされることが明らかでない二次性の疾病ではない。	該当	
2 他の施策体系が樹立されていない (「指定難病の検討について」の7～9ページ参照)	厚生労働省において難病法以外の法律等を基に調査研究等の施策が講じられている疾病(がんや精神疾患、感染症、アレルギー疾患などがこれに当たる)ではない。 ※ただし、横断的に疾病の症状や病態の一部に着目した施策が体系的に講じられていたとしても、疾病を単位とした施策が講じられていない場合は、他の施策体系が樹立しているものとして一律には取り扱わず、個別に検討する。(例えば、小児慢性特定疾病対策の対象疾病は、小児期に限って実施が行われており、疾病を単位として、その患者の一生運について実施が行われているものではないことから、他の施策体系が樹立しているものとして一律に取り扱うことは行わず、個別に検討する。)	該当	
3 治療方法が確立していない (「指定難病の検討について」の10ページ参照)	以下のいずれかの場合に該当するものを対象とする。 ①対症療法や症状の進行を遅らせる場合を含めて治療方法が全くない。 ②対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあるが、根治のための治療方法はない。 ③一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、生涯にわたり、継続的な治療が必要である。 ただし、根治のための治療方法がなく、継続的な治療が必要な疾病であっても、一般と同等の社会生活を営むことが可能である場合には、該当しないものとする。 ※治療を終了することが可能となる標準的な治療方法が存在する場合には、該当しないものとするが、臓器移植を含む移植医療については、機会が限定的であることから現時点では根治のための治療方法には含めないこととする。	該当	
4 長期の療養を必要とする (「指定難病の検討について」の11～12ページ参照)	疾病に起因する症状が長期にわたって継続する場合であり、基本的には発症してから治療することなく生涯にわたり症状が持続又は潜在する	該当	
	「ある一定の期間のみ症状が出現し、その期間が終了した後は症状が出現しないもの(急性疾患等)」ではない	該当	
	「症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない疾病」ではない	該当	
	「軽症者の多い疾病」ではない (＜重症度分類＞を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)を自由記載欄に記載のこと)	該当	84% (事務局追記/後日メール回答あり)
5 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない (「指定難病の検討について」の13ページ参照)	「一定の人数」として規定している「おおむね人口の千分の一(0.1%)程度に相当する数」に達しない。 ※指定難病検討委員会で議論を行う時点で入手可能な直近の情報に基づいて計算する。	該当	
6 客観的な診断基準(又はそれに準ずるもの)が確立している (「指定難病の検討について」の14～15ページ参照)	①血液等の検体検査、画像検査、遺伝子解析検査、生理学的検査、病理検査等の結果とともに、視診、聴診、打診、触診等の理学的所見も、客観的な指標である。 ②「一定の基準」とは、以下に該当するものとする。 i. 関連学会等(国際的な専門家の会を含む。)による承認を受けた基準や、すでに国際的に使用されている基準等、専門家間で一定の合意が得られているもの。 ii. iには該当しないものの、専門家間で一定の共通認識があり、客観的な指標により診断されることが明らかなので、iの合意を得ることを目指しているなどに相当すると認められるもの。	該当	
7 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている (承認を得られている場合は、学会名をご記載ください)	疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。 主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。	該当	学会名：日本神経学会 承認日：2023年12月28日

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

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

■参考項目

質問	該当、非該当	自由記載による回答(必要な場合)	
1	これまでに指定難病検討委員会が検討された疾病又は類縁疾病か	該当	平成28年と令和6年指定難病検討委員会
2	過去に本委員会が指定難病の要件を満たしていないと判断された疾病については、満たしていないとされた要件に対する新たな知見がある。 (具体的な情報について、ご記載ください)	該当	平成28年度の指摘に関して：ステイプパーソン症候群の診断基準と重症度分類は神経免疫病にて作成し、2018年に全国調査を実施。これに基づき患者数は国内257名と推定され、臨床像を明らかにし、論文発表を行った(Matsui N, et al. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2023; 32(7): e200165)。また、診断基準と重症度分類については、神経学会から承認を得た。疾患の主な原因となる、GAD抗体は商業ベースで測定可能。グリシン受容体(GlyR)抗体は新潟大学の田中恵子先生がCell based assay (CBA)法による測定法を確立され、検体の依拠があれば測定可能な状況となっている。令和6年度の指摘に関して： (1)診断カテゴリーの見直し：これまで通り、Probable以上とした。また抗体陰性例については、海外の専門家においても、電気生理学的な陽性所見で診断を担保するフローであり、現時点でのカテゴリーのままとした。また病型については、国際的な動向を踏まえて、古典型/原形型/PERM/その他(小脳失調やてんかんを呈するSPS-plusを含む)とした。 (2)治療反応性：免疫療法での治療効果があることから「治療法が確立していない」との要件を満たしていないと判断された点について、全体として9%しか占めていないGlyR抗体陽性患者が予後良好と捉えられた可能性があり、概要の5年後の中で、SPS患者全体での治療前後のmRSの推移を提示し、海外での予後についても追記した。 (3)病態機序の解析：代表的なamphiphysin抗体について割合と頻度が種であることを、概要の2原因の中で追記した。
3	ICD10(もしくは11) またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード	該当	ICD10: G25.82.
4	既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	非該当	
5	指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか	非該当	
6	本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	該当	厚生労働省難病性疾患等政策研究事業・神経免疫疾患領域における難病の医療水準と患者のQOL向上に資する研究(23FC1009)
7	小児慢性特定疾病に指定されているか	非該当	
8	患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計	非該当	
9	医療費助成を受けるために必須だが、保険適用外の特種な検査が含まれるか (もしあれば、検査名をご記載ください)	該当	GAD抗体、GlyR抗体、amphiphysin抗体検査
10	次のうち、どの疾患群に該当するか(神経・筋疾患、代謝疾患、染色体・遺伝子異常、免疫疾患、循環器疾患、消化器疾患、内分泌疾患、血液疾患、腎・泌尿器疾患、呼吸器疾患、皮膚・結合組織疾患、骨・関節疾患、聴覚・平衡機能疾患、視覚疾患)	該当	神経・筋疾患

NMDA 受容体抗体脳炎

○ 概要

1. 概要

N-methyl-D-aspartate (NMDA)受容体抗体脳炎は、3ヶ月以内に急速に進行する新たな神経・精神症候と NMDA 受容体を標的とする自己抗体によって生じる自己免疫介在性脳炎・脳症である。本邦の自己免疫介在性脳炎・脳症のうち、最も頻度の高い疾患である。多くは若年女性に発症するが、乳児から高齢者まで幅広い年齢に分布する。急性期免疫治療が奏功する予後良好な群がある一方、再発を繰り返し、認知機能障害や行動異常をはじめとした症候を残し、慢性の経過を呈する群がある。

2. 原因

NMDA 受容体を標的とする自己抗体 (IgG 型 GluN1 抗体)が原因となり、NMDA 受容体に関連するシナプス伝達が障害され、急速に進行する神経・精神症候を呈する。

3. 症状

3ヶ月以内に急速に進行する新規の神経・精神症候を呈する。精神・行動異常もしくは認知機能障害、言語促迫、発語量低下、無言をはじめとした言語障害、けいれん発作、運動異常(ジスキネジアもしくは筋強剛・姿勢異常など)、意識レベルの低下、自律神経障害もしくは中枢性低換気などの臨床症候を呈し、約7割は集中治療室での治療が必要である。記憶力障害、注意力障害を含めた認知機能障害、精神・行動異常、運動障害が長期に遷延することがある。全患者の約8割が女性である。卵巣奇形腫を併発することがあるが、多くは良性である。

4. 治療法

根治療法は確立していない。専門家の見解により提案されている第一選択治療(大量グルココルチコイド療法、免疫グロブリン大量静注療法[IVIg]、血液浄化療法)が行われることが多い。これらの治療に抵抗する場合、第二選択治療(リツキシマブ*、シクロホスファミド* 静注療法)、第三選択治療(ボルテゾミブ*、トシリズマブ*など)が行われることがある。けいれん発作には抗てんかん発作薬を、精神症候には向精神薬をはじめとした対症療法が行われることがある。呼吸障害、重度の自律神経障害には全身管理が必要である。腫瘍を併発する場合には外科的治療などを行う。免疫修飾療法、対症療法、全身管理、リハビリテーションなどを集学的に行う。社会復帰に向けて、認知機能リハビリテーションを行う。

* 2026 年現在保険適用外であることに留意する。

5. 予後

急性期の免疫修飾療法を行っても、発症から 24 ヶ月間で modified Rankin Scale (mRS)が3以上の症例は、約 20%である。急性期に呼吸不全により死亡や植物状態に至ることがある。発症から約5年経過して

も約6割の患者は中等度以上の認知機能障害(ワーキングメモリーなど)を認めるなど、長期的に記銘力障害、注意力障害を含めた認知機能障害、精神・行動異常、運動障害が遷延することがある。このため免疫修飾療法による維持療法を要することが多い。発症から1年後の社会復帰率は約 50%である。再発率は約 20%である。

○ 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

根治療法は確立していない。専門家の見解により提案されている第一選択治療(大量グルココルチコイド療法、免疫グロブリン大量静注療法[IVIg]、血液浄化療法)が行われることが多いが、有効性は確立していない(但し、自己免疫介在性脳炎・脳症全体を対象とした直近の国内臨床試験で、グルココルチコイド不応性の症例に対する IVIgの有効性が証明された[論文未発表])。これらの治療に抵抗する場合、第二選択治療(リツキシマブ、シクロホスファミド静注療法)、第三選択治療(ボルテゾミブ、トシリズマブなど)が行われることがあるが、有効性は確立していない。症候が遷延する例、難治例、再発例がある。

4. 長期の療養

必要(根治療法がない)

5. 診断基準

あり(日本神経学会承認済)

6. 重症度分類

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

○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業 「神経免疫疾患領域における難病の医療水準と患者の QOL 向上に資する研究」

研究代表者 東北医科薬科大学医学部 教授 中島一郎

研究分担者(幹事) 新潟大学医学部・医歯学総合病院・脳神経内科 准教授 河内泉

<診断基準>

Definite を対象とする。

A. 症状・臨床所見

1. 精神・行動異常もしくは認知機能障害
2. 言語障害(言語促迫、発語量低下、無言)
3. けいれん発作
4. 運動異常、ジスキネジアもしくは筋強剛・姿勢異常
5. 意識レベルの低下
6. 自律神経障害もしくは中枢性低換気(注1)

B. 検査所見

NMDA 受容体抗体(IgG 型 GluN1 抗体)を認める(注2)

C. 鑑別診断

中枢神経感染症、敗血症性脳症、代謝性脳症、薬剤性脳症、脳血管障害、腫瘍性疾患、クロイツフェルト・ヤコブ病、てんかん性疾患、リウマチ性疾患(中枢神経ループス、サルコイドーシスなど)、クライネ・レヴィン症候群、ウイルス関連急性脳症(小児)、ミトコンドリア病、先天性代謝異常症(小児)、原発性中枢神経系血管炎、ラスマッセン脳炎

D. 診断のカテゴリー(注3、4、5、6)

Definite: A のうち1項目以上、かつ B を満たしCを除外したもの

E. 参考事項

(注1) 3ヶ月以内に急速に進行する新規症候である。

(注2) NMDA 受容体抗体は脳脊髄液で陽性を確認すべきである(cell-based assay)。血清のみで NMDA 受容体抗体が陽性の場合(cell-based assay)、初代海馬培養細胞を用いた免疫細胞染色法もしくは脳凍結切片を用いた免疫組織化学法を追加すべきである。

(注3) 単純ヘルペス脳炎の数週間後に発症することがある。

(注4) 奇形腫を合併することがある。

(注5) 下記の異常な検査所見を示すことがある。

1. 脳波検査の異常(焦点性あるいはびまん性の基礎波活動の徐波化または乱れ、てんかん性発射もしくは extreme delta brush)、2. 脳脊髄液検査の異常(細胞増多もしくはオリゴクローナルバンド陽性)

(注6) modified Rankin Scale(mRS)を小児で判定する際には以下を目安とする。

1. 年齢相当の活動が可能で発達は正常、2. 同年齢の児と同等に自立している、3. 低年齢の児では軽度の運動機能障害があるが十分な運動発達を認める。

<重症度分類>

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

modified Rankin Scale	参考にすべき点
0_ まったく症候がない	自覚症状および他覚徴候がともにない状態である
1_ 症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2_ 軽度の障害: 発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3_ 中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4_ 中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5_ 重度の障害: 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

■ 必須項目

質問	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当, 非該当	備考
1 発病の機構が明らかでない (「指定難病の検討について」の6ページ参照)	原因が不明又は病態が未解明な疾病である(原因遺伝子などが判明している場合であっても病態の解明が不十分な場合は左記に該当するものとする)。	該当	
	『外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって疾病が発症することが明確であり、当該要因を回避・予防することにより発症させないことが可能』ではない。	該当	
	ウイルス等の感染が原因となつて発症する疾病ではない。 ※ただし、一般的に知られた感染症状と異なる発症形態を示し、症状が出現する機序が未解明なものについては、個別に検討を行う	該当	
	何らかの疾病(原疾患)によって引き起こされることが明らかでない二次性の疾病ではない。	該当	
2 他の治療体系が樹立されていない (「指定難病の検討について」の7~9ページ参照)	厚生労働省において難病法以外の法律等を基に調査研究等の施策が講じられている疾病(がんや精神疾患、感染症、アレルギー疾患などがこれに当たる)ではない。 ※ただし、横断的に疾病の症状や病態の一部に着目した施策が体系的に講じられていたとしても、疾病を単位とした施策が講じられていない場合は、他の治療体系が樹立しているものとして一律には取り扱わず、個別に検討する。(例えば、小児慢性特定疾病対策の対象疾病は、小児期に限って施策が行われており、疾病を単位として、その患者の一生を通じて施策が行われているものではないことから、他の治療体系が樹立しているものとして一律に取り扱うことは行わず、個別に検討する。)	該当	
3 治療方法が確立していない (「指定難病の検討について」の10ページ参照)	以下のいずれかの場合に該当するものを対象とする。 ①対症療法や症状の進行を遅らせる場合を含めて治療方法が全くない。 ②対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあるが、根治のための治療方法はない。 ③一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、生涯にわたり、継続的な治療が必要である。 ただし、根治のための治療方法がなく、継続的な治療が必要な疾病であっても、一般と同等の社会生活を送ることが可能である場合には、該当しないものとする。 ※治療を終了することが可能となる標準的な治療方法が存在する場合には、該当しないものとするが、臓器移植を含む移植医療については、機会が限定的であることから現時点では根治のための治療方法には含めないこととする。	該当	根治療法は確立していない。専門家の見解により提案されている第一選択治療(大量グロコルチコイド療法、免疫グロブリン大量静注療法[IVIg]、血液浄化療法)が行われることが多いが、有効性は確立していない(但し、自己免疫性脳炎・脳症全体を対象とした直近の国内臨床試験で、グロコルチコイド不応性の症例に対するIVIgの有効性が証明された[論文未発表])。これらの治療に抵抗する場合、第二選択治療(リツキシマブ、シクロホスファミド静注療法)、第三選択治療(ボルテゾミブ、トリスズマブなど)が行われることがあるが、有効性は確立していない。症候が遷延する例、難治例、再発例がある。症候が遷延する例、難治例、再発例がある。
4 長期の療養を必要とする (「指定難病の検討について」の11~12ページ参照)	疾病に起因する症状が長期にわたって継続する場合であり、基本的には発症してから治癒することなく生涯にわたって症状が持続又は潜在する	該当	
	『ある一定の期間のみ症状が出現し、その期間が終了した後は症状が出現しないもの(急性疾患等)』ではない	該当	
	『症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない疾病』ではない	該当	急性期の免疫抑制療法を行っても、発症から24ヶ月間でmodified Rankin Scale (mRS) が3以上の症例は、約20%である。急性期に呼吸不全により死亡に至ることがある。長期的に、記憶力障害、注意力障害を含めた認知機能障害、精神・行動異常が遷延し、免疫抑制療法による維持療法を要することが多い。発症から1年後の社会復帰率は約50%である。再発率は約20%である。
『軽症者の多い疾病』ではない (＜重症度分類＞を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)を自由記載欄に記載のこと)	該当	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以上を対象とした場合、対象となる患者のおおよその割合は95%	
5 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない (「指定難病の検討について」の13ページ参照)	「一定の人数」として規定している「おおむね人口の千分の一(0.1%)程度に相当する数」に達しない。 ※指定難病検討委員会が議論を行う時点で入手可能な直近の情報に基づいて計算する。	該当	
6 客観的な診断基準(又はそれに準ずるもの)が確立している (「指定難病の検討について」の14~15ページ参照)	①血液等の検体検査、画像検査、遺伝子解析検査、生理学的検査、病理検査等の結果とともに、視診、聴診、打診、触診等の理学的所見も、客観的な指標である。 ②「一定の基準」とは、以下に該当するものとする。 i. 関連学会等(国際的な専門家の会合を含む。)による承認を受けた基準や、すでに国際的に使用されている基準等、専門家間で一定の合意が得られているもの。 ii. iには該当しないものの、専門家間で一定の共通認識があり、客観的な指標により診断されることが明らかであるもので、iの合意を得ることを目指しているなどiに相当すると認められるもの。	該当	
7 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている (承認を得られている場合は、学会名をご記載ください)	疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。 主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。	該当	学会名: 日本神経学会 承認日: 2023年1月30日

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

重症度分類等の検討に当たっては、以下の事項に留意する	該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)	
1 「日常生活又は社会生活に支障がある者」という考え方を、疾病の特性に応じて、医学的な観点から反映させて定めること。	該当		
2 治癒することが見込まれないが、継続的な治療により症状の改善が期待できる疾病については、その治療方法や治療効果を勘案して、重症度を設定すること。	該当		
3 疾病ごとに作成されている重症度分類等がある場合は、原則として当該分類等を用いること。	該当		
4 疾病ごとに作成されている重症度分類等では日常生活若しくは社会生活への支障の程度が明らかでない場合、又は、重症度分類等がない場合は、以下のような対応を検討する。	臓器領域ごとに作成されている重症度分類等を、疾病の特性に応じて用いる。	該当	
	段階的な重症度分類等の定めはないが、診断基準自体が概ね日常生活又は社会生活への支障の程度を表しているような疾病については、当該診断基準を重症度分類等として用いる。	該当	
5 重症度分類は関係学会においてすでに承認されている (承認を得られている場合は、学会名をご記載ください)	疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。 主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。	該当	学会名: 日本神経学会 承認日: 2023年1月30日

■ 参考項目

質問	該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1 これまでに指定難病検討委員会が検討された疾病又は類縁疾病か	該当	NMDA受容体抗体脳炎
2 過去に本委員会が指定難病の要件を満たしていないと判断された疾病については、満たしていないとされた要件に対する新たな知見がある。 (具体的な情報について、ご記載ください)	該当	・NMDA受容体抗体測定キットに関して、臨床評価試験が終了し、体外診断用医薬品の製造販売承認申請が行われた。 ・免疫抑制療法を行っても、発症から約5年経過して約6割の患者は中等度以上の認知機能障害(「ワーキングメモリーなど)を認めるなど、長期的に認知力障害、注意力障害を含めた認知機能障害、精神・行動異常が遷延することがあることが報告された[Heine J, et al. Ann Neurol 2021; 90: 949-961; Guasp M, et al. Lancet Neurol 2022; 21: 899-910]. ・全国疫学調査など、国内外の研究結果により、発症から1年後の社会復帰率は約50%であることが明らかになった[Brenner J, et al. The Lancet Regional Health - Europe 2026; 6(2): 101562]. ・治療的アプローチは未確定である(根治療法は確立していない。専門家の見解により提案されている第一選択治療(大量グロコルチコイド療法、免疫グロブリン大量静注療法[IVIg]、血液浄化療法)が行われることが多いが、有効性は確立していない(但し、自己免疫性脳炎・脳症全体を対象とした直近の国内臨床試験で、グロコルチコイド不応性の症例に対するIVIgの有効性が証明された[論文未発表])。これらの治療に抵抗する場合、第二選択治療(リツキシマブ、シクロホスファミド静注療法)、第三選択治療(ボルテゾミブ、トリスズマブなど)が行われることがあるが、有効性は確立していない。症候が遷延する例、難治例、再発例がある。症候が遷延する例、難治例、再発例がある。) ・以上から、NMDA受容体抗体脳炎は、長期的な免疫抑制療法による維持療法やリハビリテーションが必要と考えられた。
3 ICD 10 (もしくは11) またOrphanet (オーファネット) における表記名およびコード	該当	G048_抗NMDA受容体抗体脳炎
4 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	非該当	
5 指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか	非該当	
6 本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	非該当	
7 小児慢性特定疾病に指定されているか	該当	自己免疫性脳炎・脳症
8 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計	非該当	
9 医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特殊な検査が含まれるか (もしあれば、検査名をご記載下さい)	該当	NMDA受容体抗体
10 次のうち、どの疾患群に該当するか(神経・筋疾患、代謝疾患、染色体・遺伝子異常、免疫疾患、循環器疾患、消化器疾患、内分泌疾患、血液疾患、腎・泌尿器疾患、呼吸器疾患、皮膚・結合組織疾患、骨・関節疾患、聴覚・平衡機能疾患、視覚疾患)	該当	神経・筋疾患

椎骨脳底動脈系に発生した大型～巨大脳動脈瘤

○ 概要

1. 概要

椎骨動脈あるいは脳底動脈に発生する症候性大型(直径 15～25mm)～巨大脳動脈瘤(直径 25mm 以上)は、原因不明の難治性脳血管疾患であり、脳血管撮影、MRI などで脳幹や脳神経を圧迫する脳動脈瘤である。正確な統計はないが、日本人の約5%に存在するとされる脳動脈瘤全体の1%未満と言われている。内部に血栓化を伴うことが多い。

突然破裂して致死的くも膜下出血をきたすほか、徐々に増大して脳幹、脳神経などの重要な神経組織を圧迫するため進行性の神経症状をきたす。

2. 原因

現時点では、椎骨動脈あるいは脳底動脈に発生する症候性大型～巨大脳動脈瘤の原因は不明である。

3. 症状

突然破裂してくも膜下出血をきたすほか、徐々に増大して脳幹、脳神経などの重要な神経組織を圧迫しながら進行性の神経症状などをきたす。その形状によって、嚢状(saccular)、紡錘状(fusiform)、蛇行状(serpentine あるいは dolichoectatic)に分類される。

(1) 突然の脳動脈瘤破裂はくも膜下出血をきたす。突然の強い後頭部痛、嘔吐に加えて意識障害を招く。

特に椎骨動脈あるいは脳底動脈に発生した大型～巨大脳動脈瘤の破裂は、生命維持や意識にとって重要である脳幹が近いことから重症化、あるいは、死亡することが多い。

(2) 椎骨動脈あるいは脳底動脈に発生した大型～巨大脳動脈瘤は内部が血栓化していることも多く、徐々に増大していくことが多い。それに伴って、隣接する脳幹、小脳、脳神経(三叉神経、外転神経、顔面神経、聴神経、舌咽神経、迷走神経など)を圧迫するため、意識障害、運動障害(四肢、顔面)、失調症(四肢)、感覚障害(四肢、顔面)、眼球運動障害、嚥下障害、構音障害、呼吸障害などが徐々に、あるいは、急速に進行する。脳幹が圧迫されることで脳脊髄液の流れが障害されて水頭症をきたすと、意識障害、呼吸障害などを招く。

(3) 動脈瘤内に生じた血栓が末梢動脈に飛散することで、後頭葉、視床、脳幹などに脳梗塞をきたす。突然の視野異常、運動障害(四肢、顔面)、失調症(四肢)、感覚障害(四肢、顔面)、眼球運動障害、嚥下障害、構音障害などをきたす。

4. 治療法

くも膜下出血の急性期には血圧コントロールや脳圧亢進対策などの内科的治療を行なう。徐々に進行する脳幹・脳神経症状にはステロイドなどの内科的治療を行なうが、いずれの場合も根治的治療にはならない。根治的療法として、開頭手術、血管内治療、あるいは、両者の組み合わせが挙げられるが、通常の脳

動脈瘤とは異なり、単純な脳動脈瘤頸部クリッピング術や脳動脈瘤コイル塞栓術で根治できる頻度はきわめて低い。頭蓋底手術、親動脈閉塞術や脳血行再建術を併用した高難度外科手術、特殊なフローダイバーターを用いた血管内治療を単独で、あるいは、これらを組み合わせて治療するハイブリッド治療が選択されることが多いが、それでも根治率は30～60%と低く、治療困難な脳血管疾患である。

5. 予後

上記のように、椎骨動脈あるいは脳底動脈に発生した大型～巨大脳動脈瘤の予後は、一般的な脳動脈瘤と比べてきわめて不良で、良好な機能予後が得られる頻度は50%以下との報告が多く5年間の死亡率が100%という報告もある。しかし、いずれにせよ稀少疾患であることから大規模な研究による報告は少ないのが現状である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

正確な統計はないが、日本人の約5%に存在するとされる脳動脈瘤全体の1%未満と言われている。

2. 発病の機構

不明

3. 効果的な治療方法

未確立

4. 長期の療養

必要

5. 診断基準

あり(日本脳神経外科学会承認済)

6. 重症度分類

あり

○ 情報提供元

日本脳神経外科学会

<診断基準>

Definite を対象とする。

A. 症状・臨床所見

1. 当該脳動脈瘤の破裂に起因するくも膜下出血によって生じる神経症状のいずれかを認める
 - a. 突然の頭痛、嘔吐
 - b. 意識障害
2. 当該脳動脈瘤が脳幹・小脳・脳神経が圧迫することによって生じる神経症状のいずれかを認める
 - a. 意識障害
 - b. 運動障害(四肢、顔面)、失調症(四肢)、感覚障害(四肢、顔面)
 - c. 眼球運動障害、嚥下障害、構音障害、呼吸障害
3. 脳動脈瘤に起因する脳塞栓によって生じる症状のいずれかを認める
 - a. 視野異常
 - b. 運動障害(四肢、顔面)、失調症(四肢)、感覚障害(四肢、顔面)
 - c. 眼球運動障害、嚥下障害、構音障害

B. 画像所見

1. 脳血管撮影、脳MRA、脳3D-CTAで椎骨動脈あるいは脳底動脈に発生した脳動脈瘤
2. 脳MRIあるいはCTで直径15mm以上の脳動脈瘤
3. 瘤内の血栓化の有無は問わない

C. 遺伝学的検査

なし

D. その他

なし

E. 鑑別診断

なし

<診断のカテゴリー>

Definite: A の 1 項目以上、かつ、B の全項目を満たす。

<重症度分類>

1)～4)のいずれかに該当する者を対象とする。

1)機能的評価:Barthel Index

85 点以下を対象とする。

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

- 2) 開頭手術あるいは血管内治療を実施しなければ、神経症状の増悪、生命の危険をきたす可能性がある者
- 3) 過去5年以内に開頭手術あるいは血管内治療を受けた者
- 4) 再発例(画像上の脳動脈瘤の増大、脳動脈瘤の破裂、脳動脈瘤に起因する脳塞栓の発生のいずれかを満たす)

※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あって、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

■必須項目

質問	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当、非該当	備考
1 発病の機構が明らかでない （「指定難病の要件について」の4ページ参照）	「原因が不明又は病態が未解明な疾病である。」もしくは「原因遺伝子などが判明している場合であっても病態の解明が不十分である。」のいずれかである。	該当	
	『外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって疾病が発症することが明確であり、当該要因を回避・予防することにより発症させないことが可能』ではない。	該当	
	ウイルス等の感染が原因となって発症する疾病ではない。 ※ただし、一般的に知られた感染症状と異なる発症形態を示し、症状が出現する機序が未解明なものなどについては、個別に検討を行う	該当	
	何らかの疾病（原疾患）によって引き起こされることが明らかでない二次性の疾病ではない。	該当	
2 他の施策体系が樹立されていない （「指定難病の要件について」の5～7ページ参照）	厚生労働省において難病法以外の法律等を基に調査研究等の施策が講じられている疾病（がんや精神疾患、感染症、アレルギー疾患などがこれに当たる）ではない。 ※ただし、横断的に疾病の症状や病態の一部に着目した施策が体系的に講じられていたとしても、疾病を単位とした施策が講じられていない場合は、他の施策体系が樹立しているものとして一律に取り扱わず、個別に検討する。（例えば、小児慢性特定疾病対策の対象疾病は、小児期に限って施策が行われており、疾病を単位として、その患者の一生運について施策が行われているものではないことから、他の施策体系が樹立しているものとして一律に取り扱うことは行わず、個別に検討する。）	該当	
3 治療方法が確立していない （「指定難病の要件について」の8ページ参照）	以下の場合には該当しない。 ①根治のための治療方法がある場合。 ・ただし、仮に根治のための治療方法があっても、必要に応じて当該治療方法の有効性および安全性等を考慮して、本要件に該当するか判断する ・なお、機会が限定的であることから、臓器移植を含む移植医療や研究段階の治療方法については、現時点で根治のための治療方法には含まないこととする。 ②対症療法や進行を遅らせる治療方法等により、一般と同等の社会生活を送ることが可能である。	該当	一部の症例で外科治療あるいは血管内治療が奏功することもあるが、大部分の症例ではこれらの治療が安全かつ有効で、患者さんが安心して生活を送るとは言えない。
4 長期の療養を必要とする （「指定難病の要件について」の9～10ページ参照）	疾病に起因する症状が長期にわたって継続する場合であり、基本的には発症してから治療することなく生涯にわたり症状が持続又は潜在する	該当	
	『ある一定の期間のみ症状が出現し、その期間が終了した後は症状が出現しないもの（急性疾患等）』ではない	該当	
	『症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない疾病』ではない	該当	
	診断時点では必ずしも日常生活に支障のある症状を認めないが、致死的な合併症を発症するリスクが高い疾病については、 ①致死的な合併症を発症するリスクが若年で通常より著しく高いこと ②致死的な合併症を発症するリスクを軽減するための治療として、侵襲性の高い治療（例：アフェレーシス治療）を頻回かつ継続的に必要とすること のいずれかを満たす。	該当	※こちらの項目は、【診断時点では必ずしも日常生活に支障のある症状を認めないが、致死的な合併症を発症するリスクが高い疾病】に該当する場合のみ回答。
『軽症者の多い疾病』ではない （＜重症度分類＞を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)を自由記載欄に記載のこと）	該当	90%（事務局追記）	
5 患者数が本邦において一定の人数（注）に達しない （「指定難病の要件について」の11ページ参照）	「一定の人数」として規定している「おおむね人口の千分の一（0.1%）程度に相当する数」に達しない。 ※指定難病検討委員会で議論を行う時点で入手可能な直近の情報に基づいて計算する。	該当	人口の0.1%よりもかなり低い。
6 客観的な診断基準（又はそれに準ずるもの）が確立している （「指定難病の要件について」の12ページ参照）	①客観的指標がある。血液等の検体検査、画像検査、遺伝子解析検査、生理学的検査、病理検査等の結果とともに、視診、聴診、打診、触診等の理学的所見も、客観的な指標である。 ②「一定の基準」とは、以下に該当するものとする。 i. 関連学会等（国際的な専門家の会を含む。）による承認を受けた基準や、すでに国際的に使用されている基準等、専門家間で一定の合意が得られているもの。 ii. iには該当しないものの、専門家間で一定の共通認識があり、客観的な指標により診断されることが明らかであるので、iの合意を得ることを目指しているなどに相当すると認められるもの。	該当	画像診断において基準となるサイズが規定されている。
7 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている （承認を得られている場合は、学会名をご記載ください）	疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の学会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。 主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。	該当	学会名：日本脳神経外科学会 承認日：未（2026年7月31日までに取得しませぬ）

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

質問	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当、非該当	自由記載による回答（必要な場合）
重症度分類等の検討に当たっては、以下の事項に留意する			
1	「日常生活又は社会生活に支障がある者」という考え方を、疾病の特性に応じて、医学的な観点から反映させて定めること。	該当	mRS, KPSなどの客観的な指標を用いる予定。
2	治療することが見込まれないが、継続的な治療により症状の改善が期待できる疾病については、その治療方法や治療効果を勘案して、重症度を設定すること。	該当	
3	疾病ごとに作成されている重症度分類等がある場合は、原則として当該分類等を用いること。	該当	
4	疾病ごとに作成されている重症度分類等では日常生活若しくは社会生活への支障の程度が明らかでない場合、又は、重症度分類等がない場合は、以下のような対応を検討する。 臓器領域等ごとに作成されている重症度分類等を、疾病の特性に応じて用いる。 段階的な重症度分類等の定めはないが、診断基準自体が概ね日常生活又は社会生活への支障の程度を表しているような疾病については、当該診断基準を重症度分類等として用いる。	該当	
5	重症度分類は関係学会においてすでに承認されている （承認を得られている場合は、学会名をご記載ください）	該当	学会名：日本脳神経外科学会 承認日：未（正式に発定することが決まった時点ですぐに承認を得ます）

■参考項目

質問	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当、非該当	自由記載による回答（必要な場合）
1	これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	非該当	
2	過去に本委員会で指定難病の要件を満たしていないと判断された疾病については、満たしていないとされた要件に対する新たな知見がある。 （具体的な情報について、ご記載ください）	非該当	
3	ICD10（もしくは11）またOrphanet（オーファネット）における表記名およびコード	該当	脳動脈全脳全体が「I67.1」に分類されており、そのごく一部の巨大脳動脈の独立したICD10コードはない。ORPHAcodeなし。
4	既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	非該当	
5	指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか	非該当	
6	本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	非該当	
7	小児慢性特定疾病に指定されているか	非該当	大部分の症例が成人である。
8	患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計	非該当	
9	医療費助成を受けるために必須だが、保険適外の特種な検査が含まれるか （もしあれば、検査名をご記載下さい）	非該当	
10	次のうち、どの疾患群に該当するか（神経・筋疾患、代謝疾患、染色体・遺伝子異常、免疫疾患、循環器疾患、消化器疾患、内分泌疾患、血液疾患、腎・泌尿器疾患、呼吸器疾患、皮膚・結合組織疾患、骨・関節疾患、聴覚・平衡機能疾患、視覚疾患）	該当	神経・筋疾患（あるいは循環器疾患）

脳白質脳症及び全身症状を伴う網膜血管障害

○ 概要

1. 概要

脳白質脳症及び全身症状を伴う網膜血管障害(Retinal vasculopathy with cerebral leukoencephalopathy with systemic manifestations、以下 RVCL-S)は、three-prime repair exonuclease 1(TREX1)の遺伝子変異によって発症する脳小血管病である。2007年に、cerebroretinal vasculopathy(CRV)、hereditary endotheliopathy retinopathy nephropathy and stroke(HERNS)、hereditary vascular retinopathy(HVR)の3疾患の原因としてTREX1遺伝子が同定されて、RVCL-Sという疾患名に統一された。RVCL-Sは常染色体顕性遺伝形式を呈する。通常、無症状期を経て、40から50歳代で網膜血管障害や大脳白質病変が出現する。大脳白質病変は比較的急速に病変と強い脳浮腫が拡大して、約10年の経過で亡くなる。大脳白質病変以外には、腎機能障害や肝機能障害を伴うことがあり、無症状期に偶発的に蛋白尿が指摘される症例もある。2023年1月までに本邦では2家系2例の報告にとどまっているが、世界的には11家系78例の家系などRVCL家系の報告が相次いでいる。従って、本邦では認知度が低い故、診断数が少数にとどまっていることが想定される。

2. 原因

TREX1遺伝子の異常によって起こる。正常なTREX1は、核膜周囲に存在して、細胞質に存在するDNA断片を分解することで、異常な免疫応答を抑制している。一方、RVCL関連変異TREX1は、遺伝子内に存在する膜貫通ドメイン(transmembrane domain:TMD)を欠くため、変異TREX1蛋白は核膜周囲の局在性を失い、核内と細胞質全体に分布するという局在異常を呈する。この結果、DNA二本鎖切断損傷に対する相同組換え修復(homology-directed repair:HDR)が障害されて、DNA二本鎖切断損傷が蓄積することが重要と考えられている。しかし、何故、ある年齢から急速な脳浮腫を来すのかは全く未解明である。

3. 症状

遺伝子診断によって確定されたRVCL-S78例の解析では、網膜血管障害は84%でみられ、発症年齢は 42.5 ± 8.1 歳であった。大脳白質病変としては、リング状造影効果を伴う病変は71%、結節性病変(造影効果の有無を問わない)は92%で認められた。頭部CTでは、52%に石灰化を認めた。神経症状としては、神経局所徴候が56%、認知機能障害が47%、精神症状が39%、痙攣が14%であった。神経外症状としては、肝機能障害が70%、腎機能障害が49%、レイノー現象が42%(初発症状にもなり得る)、貧血が74%、消化管出血が22%であった。また、乳癌の発症率が高い可能性が示されている。

4. 治療法

確立された治療法はない。

一方、DNA損傷修復経路の異常が本疾患の発症や進行に関与していることが示唆されている。疫学的なデータはないが、病態が十分に解明されるまでは、DNA損傷を促進することが想定される処置(被ばくを伴う

検査・治療やDNA損傷をきたす抗がん剤投与などは、必要性を十分に考慮し、最低限にとどめることが望ましい。よって乳癌検診なども、被検者の年齢等に応じて可能であれば、被ばくを避けた方法を推奨する。

5. 予後

RVCL-S 症例のうち、死亡例のみの解析では、発症から死亡までの期間は 9.1 ± 6.7 年(1-26 年)である。多くの症例は、発症 10 年程度で死に至り、本疾患の進行速度の速さが示唆されている。一方、発症後の日常生活動作に対する介助必要度の推移などは十分に検討されておらず、今後のデータの蓄積が必要である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

10 人未満

2. 発病の機構

DNA 損傷の蓄積が疑われている。急速に悪化する機序は全く不明である

3. 効果的な治療方法

未確立

4. 長期の療養

発症後 10 年で程度の療養で死に至る。

5. 診断基準

あり(研究班作成の診断基準あり承認済)

6. 重症度分類

研究班で作成した障害臓器別の重症度分類を用い、中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「成人発症白質脳症の実態調査とレジストリ作成の研究班」

研究代表者 新潟大学脳研究所脳神経内科 教授 小野寺理

<診断基準>

Definite と Probable を対象とする。

A. 臨床所見

20～65歳の発症

B. 検査所見

1. 頭部MRIでの、多発性白質病変(※1、2)
2. 原因の特定できない、腎機能障害、または、肝機能障害を呈する(※3)
3. 原因の特定できない、網膜血管症を示す眼底所見を有する(※4)

※1:リング状、または、結節性の造影効果を伴うこともある。

※2:CTでの多発性石灰化病巣は、特徴的であるが、放射線曝露は疾患を悪化させる懸念があるので、頭部CT検査は推奨しない。

※3:重症度分類のグレード1以上に相当する。

※4:眼科的所見は、眼底検査・眼底写真、蛍光眼底造影、OCT/OCT-A等により確認されるRVCL-Sに伴う網膜小血管障害を示す所見を指す。以下の病期別区分は眼科的所見を評価・記載する際の目安であり、個々の所見のみで病期を決定するものではない。

<初期・中期にみられる所見>

- a. 毛細血管拡張(retinal telangiectasia)
- b. 網膜微小動脈瘤(retinal microaneurysm)
- c. 綿花様白斑(cotton-wool spot)
- d. 網膜前出血(preretinal hemorrhage)
- e. 網膜血管からの蛍光色素漏出(fluorescein leakage from retinal blood vessels)

<進行期にみられる所見>

- f. 毛細血管閉塞・消失(capillary dropout / capillary obliteration)
- g. 網膜無灌流領域または無血管域(retinal nonperfusion area / avascular area)
- h. 中心窩無血管野の拡大(enlargement of the foveal avascular zone:FAZ)
- i. 網膜新生血管(retinal neovascularization)
- j. 網膜出血(retinal hemorrhage)。

C. 遺伝学的検査

1. *TREX1*遺伝子の病的変異(※5)
2. 常染色体顕性遺伝形式(※6)

※5:エクソヌクラーゼ活性は残存し、C末端の膜貫通ドメインの機能を欠く変異。

※6:原因不明の脳腫瘍や若年性脳梗塞の家族歴も許容する。

D. その他

他疾患を除外できる

※多発性硬化症、脳梗塞、脳腫瘍、CADASIL、HTRA1関連脳小血管病が鑑別になることがある。以下の症例では、特に*TREX1*遺伝子変異検索を推奨する。

- a. 巨大な白質病巣をみとめ、ステロイドパルスの効果が限定的な症例。
- b. 脳腫瘍を疑われ、脳生検病理で脳腫瘍病理分類に当てはまる所見がない症例。

<診断のカテゴリー>

Definite: B の1～3のいずれかを満たし、C-1を満たすもの

Probable1: A 及び C-2を満たし、B の2項目以上を満たし、D を除外できる

Probable2: A を満たし、B の全てを満たし、D を除外できる

Possible: A 及び B-1を満たし、D を除外できる

<重症度分類>

以下の表の中で、グレード2を1項目以上満たすときを重症、グレード2は満たさないがグレード1を2項目以上満たすときを中等症、それ以外を軽症として、中等症以上を対象とする。

グレード	0	1	2
症状			
mRS(※1)	0	1-2	3-5
頭部 MRI	異常所見なし	複数の大脳白質病変あり	造影効果を伴う大脳白質病変あり
腎機能障害	eGFR \geq 60 ml/分 1.73m ² または/かつ 尿蛋白正常(尿蛋白/Cr 比 <0.15)	eGFR 30~59 ml/分 1.73m ² または/かつ 軽度尿蛋白(尿蛋白/Cr 比 0.15~0.49)	eGFR <29 ml/分 1.73m ² または/かつ 高度尿蛋白(尿蛋白/Cr 比 \geq 0.5)
肝機能障害	AST と ALT が正常範囲内	AST または ALT >100U/l	AST または ALT >200U/l
網膜血管症	眼底検査で異常所見なし		眼底検査で網膜血管症に矛盾しない所見を認める

※1: modified Rankin Scale (mRS) は、以下の食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いる。

日本版 modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書		
modified Rankin Scale		参考にするべき点
0	全く症候がない	自覚症状及び他覚徴候が共にない状態である
1	症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状及び他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2	軽度の障害: 発症以前の活動が全て行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3	中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4	中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である

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

日本脳卒中学会版

食事・栄養 (N)

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

呼吸 (R)

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

■ 必須項目

質問	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当、非該当	備考
1 発病の機構が明らかでない (「指定難病の要件について」の4ページ参照)	「原因が不明又は病態が未解明な疾病である。」もしくは「原因遺伝子などが判明している場合であっても病態の解明が不十分である。」のいずれかである。	該当	
	『外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって疾病が発症することが明確であり、当該要因を回避・予防することにより発症させないことが可能』ではない。	該当	
	ウイルス等の感染が原因となって発症する疾病ではない。 ※ただし、一般的に知られた感染症状と異なる発症形態を示し、症状が出現する機序が未解明なものなどについては、個別に検討を行う	該当	
	何らかの疾病(原疾患)によって引き起こされることが明らかでない二次性の疾病ではない。	該当	
2 他の施策体系が樹立されていない (「指定難病の要件について」の5～7ページ参照)	厚生労働省において難病法以外の法律等を基に調査研究等の施策が講じられている疾病(がんや精神疾患、感染症、アレルギー疾患などがこれに当たる)ではない。 ※ただし、横断的に疾病の症状や病態の一部に着目した施策が体系的に講じられていたとしても、疾病を単位とした施策が講じられていない場合は、他の施策体系が樹立しているものとして一律には取り扱わず、個別に検討する。(例えば、小児慢性特定疾病対策の対象疾病は、小児期に限って施策が行われており、疾病を単位として、その患者の一生運について施策が行われているものではないことから、他の施策体系が樹立しているものとして一律に取り扱うことは行わず、個別に検討する。)	該当	
3 治療方法が確立していない (「指定難病の要件について」の8ページ参照)	以下の場合には該当しない。 ①根治のための治療方法がある場合。 ・ただし、仮に根治のための治療方法があっても、必要に応じて当該治療方法の有効性および安全性等を考慮して、本要件に該当するか判断する ・なお、機会が限定的であることから、臓器移植を含む移植医療や研究段階の治療方法については、現時点で根治のための治療方法には含めないこととする。 ②対症療法や進行を遅らせる治療方法等により、一般と同等の社会生活を送ることが可能である。	該当	
4 長期的療養を必要とする (「指定難病の要件について」の9～10ページ参照)	疾病に起因する症状が長期にわたって継続する場合であり、基本的には発症してから治療することなく生理にわたり症状が持続又は潜在する	該当	
	『ある一定の期間のみ症状が出現し、その期間が終了後は症状が出現しないもの(急性疾患等)』ではない	該当	
	『症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない疾病』ではない	該当	
	診断時点では必ずしも日常生活に支障のある症状を認めないが、致死的な合併症を発症するリスクが高い疾病については、 ①致死的な合併症を発症するリスクが若年で通常より著しく高いこと ②致死的な合併症を発症するリスクを軽減するための治療として、侵襲性の高い治療(例：アフェレーシス治療)を頻回かつ継続的に必要とすること のいずれかを満たす。		※こちらの項目は、【診断時点では必ずしも日常生活に支障のある症状を認めないが、致死的な合併症を発症するリスクが高い疾病】に該当する場合のみ回答。
『軽症者の多い疾病』ではない (＜重症度分類＞を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)を自由記載欄に記載のこと)	該当	＜重症度分類＞を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合は100%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 (「指定難病の要件について」の11ページ参照)	「一定の人数」として規定している「おおむね人口の千分の一(0.1%)程度に相当する数」に達しない。 ※指定難病検討委員会で議論を行う時点で入手可能な直近の情報に基づいて計算する。	該当	
6 客観的な診断基準(又はそれに準ずるもの)が確立している (「指定難病の要件について」の12ページ参照)	①客観的指標がある。血液等の検体検査、画像検査、遺伝子解析検査、生理学的検査、病理検査等の結果とともに、視診、聴診、打診、触診等の理学的所見も、客観的な指標である。 ②「一定の基準」とは、以下に該当するものとする。 i. 関連学会等(国際的な専門家の会を含む。)による承認を受けた基準や、すでに国際的に使用されている基準等、専門家間で一定の合意が得られているもの。 ii. iには該当しないものの、専門家間で一定の共通認識があり、客観的な指標により診断されることが明らかでないもので、iの合意を得ることを目指しているなどに相当すると認められるもの。	該当	
7 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている (承認を得られている場合は、学会名をご記載ください)	疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の学会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。 主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。	該当	学会名：日本神経学会 承認日：2024年11月18日

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

質問	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当、非該当	自由記載による回答(必要な場合)
重症度分類等の検討に当たっては、以下の事項に留意する			
1	「日常生活又は社会生活に支障がある者」という考え方を、疾病の特性に応じて、医学的な観点から反映させて定めること。	該当	
2	治療することが見込まれないが、継続的な治療により症状の改善が期待できる疾病については、その治療方法や治療効果を勘案して、重症度を設定すること。	該当	
3	疾病ごとに作成されている重症度分類等がある場合は、原則として当該分類等を用いること。	該当	
4 疾病ごとに作成されている重症度分類等では日常生活若しくは社会生活への支障の程度が明らかでない場合、又は、重症度分類等がない場合は、以下のような対応を検討する。	臓器領域ごとに作成されている重症度分類等を、疾病の特性に応じて用いる。	該当	
	段階的な重症度分類等の定めはないが、診断基準自体が概ね日常生活又は社会生活への支障の程度を表しているような疾病については、当該診断基準を重症度分類等として用いる。	該当	
5 重症度分類は関係学会においてすでに承認されている (承認を得られている場合は、学会名をご記載ください)	疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の学会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。 主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。	該当	学会名：日本神経学会 承認日：2024年11月18日

■ 参考項目

質問	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当、非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1	これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	非該当	
2	過去に本委員会で指定難病の要件を満たしていないと判断された疾病については、満たしていないとされた要件に対する新たな知見がある。 (具体的な情報について、ご記載ください)	非該当	
3	ICD10(もしくは11)またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード	該当	ICD-10: I77.8 Orphanet: Retinal vasculopathy with cerebral leukoencephalopathy and systemic manifestations
4	既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	非該当	
5	指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか	非該当	
6	本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	非該当	
7	小児慢性特定疾病に指定されているか	非該当	
8	患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計	該当	約10人
9	医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特種な検査が含まれるか (もしあれば、検査名をご記載ください)	非該当	
10	次のうち、どの疾患群に該当するか(神経・筋疾患、代謝疾患、染色体・遺伝子異常、免疫疾患、循環器疾患、消化器疾患、内分泌疾患、血液疾患、腎・泌尿器疾患、呼吸器疾患、皮膚・結合組織疾患、骨・関節疾患、聴覚・平衡機能疾患、視覚疾患)	該当	神経・筋疾患

神経核内封入体病

○ 概要

1. 概要

神経核内封入体病(Neuronal intranuclear inclusion disease:NIID)は、長らく共通する病理組織学的な特徴に基づいて提唱されてきた神経変性疾患である。HE 染色標本にてエオジン好性に染色され、抗ユビキチン抗体もしくは抗 p62 抗体により陽性に染色される核内封入体が、中枢神経系および末梢神経系の神経細胞、glia 細胞、Schwann 細胞さらに一般臓器の細胞の核内に広く認められる神経変性疾患とされてきた。当初は NIID 症例ごとに異なる臨床症候が報告されていたため臨床診断は困難とされ、多くの症例が剖検で NIID と診断される状況であった。

2011 年に皮膚生検が NIID の生前診断に有効であると報告された後、頭部 MRI 画像上で白質脳症を呈し、DWI(Diffusion weighted image)画像にて、大脳の皮髄境界が高信号を呈するといった特徴的な所見を呈する高齢発症の認知症例が多く診断されるようになっていく。2019 年には、NIID の原因として *NOTCH2NLC* 遺伝子の GGC リピート配列の延長が報告され、遺伝子解析での診断が可能となっている。発症年齢については、小児発症例から 60 代以降の高齢発症例まで幅広く報告されている。高齢発症で認知症および白質脳症を呈する症例が大多数を占めているが、比較的若年発症で末梢神経障害および筋力低下を呈する症例、亜急性の脳炎様症状を呈する症例をはじめ、多彩な症状を呈する症例が報告されている。

2. 原因

NIID は神経系の細胞および一般臓器の細胞の核内に広く核内封入体を認めることを特徴とする。*NOTCH2NLC* 遺伝子の GGC リピート配列の延長が原因とされているが、リピートの延長が認められていても発症しない症例も報告されており、現在も、封入体や遺伝要因を手がかりに発症機序および原因については研究が進められている。

3. 症状

NOTCH2NLC 遺伝子の GGC リピート配列の延長を認めた NIID 150 例の解析では、初発症状として、もの忘れを主訴とする群、筋力低下が前景となる群、さらに、もの忘れあるいは筋力低下が前景に立たない NIID 症例群の 3 群が認められているが、いずれの群においても、末梢神経障害および自律神経障害を伴う症例が多い。

もの忘れを初発症状に受診する症例は、平均発症年齢は 60 代後半で、縮瞳、失調、膀胱機能障害、遷延する意識障害などが高頻度に認められている。また、意識障害、発熱、頭痛および嘔吐を呈する亜急性の脳炎様の症状を認める症例もある。

筋力低下群については、発症年齢が平均で 20 代後半と、他の群に比べて低いかわりに、病期の長い傾向が認められている。四肢筋力低下、感覚障害、縮瞳、膀胱機能障害、嘔吐発作などが認められる。末梢神経障害に伴う症候に加えて自律神経障害に伴った症候が多く認められている。

4. 治療法

根本的な治療法はない。神経因性膀胱、振戦、痙攣等の症状に対しては、それぞれ対症療法が行われる。脳炎様の症状の出現と同時に、著明な脳浮腫とガドリニウム造影所見を MRI 上で認めた症例では、ステロイドパルス療法を行って、脳浮腫の軽減および意識レベルの改善が得られた症例も認めている。

5. 予後

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

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 630 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

要

5. 診断基準

あり(日本神経学会承認済)

6. 重症度分類

modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養の評価スケール、障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」精神障害の評価スケール、能力障害の評価スケールのいずれかが3以上を対象とする。

○ 情報提供元

神経核内封入体病患者の診療ガイドライン作成に向けた実態調査および調査研究

研究代表者 愛知医科大学 加齢医科学研究所 講師 曾根淳

神経核内封入体病(NIID)の臨床疫学調査および疾患概念確立 研究班

研究代表者 愛知医科大学 加齢医科学研究所 講師 曾根淳

我が国における神経核内封入体病患者の実態調査および診療ガイドライン作成に向けた調査研究 研究班

研究代表者 愛知医科大学 加齢医科学研究所 講師 曾根淳

<診断基準>

Definite と Probable を対象とする。

A. 症状・臨床所見

1. 認知機能障害
2. 筋力低下
3. 自律神経障害(神経因性膀胱、縮瞳($\leq 2.0\text{mm}$)、反復性嘔吐発作、反復性失神発作のいずれか1つ以上)
4. 小脳性あるいは/および感覚性運動失調
5. 急性から亜急性に出現する意識障害

B. 検査所見

1. 頭部 MRI 画像で白質脳症を認め、かつ拡散強調画像にて皮髄境界に沿った異常高信号を認める
2. 末梢神経伝導検査で運動神経伝導速度(MCV)の低下^{*1}

C. 病理所見^{*2}

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

D. 遺伝学的検査

NOTCH2NLC 遺伝子の病原性変異(GGC 繰り返し配列の延長)を認める^{*3}

E. 鑑別診断

遠位型ミオパチー(指定難病 30)の眼咽頭遠位型ミオパチー(Oculopharyngodistal myopathy:OPDM)が鑑別できる。

<診断のカテゴリー>

Definite:Aの1項目以上、かつBの1項目以上、かつCの1項目以上、かつDおよびEを満たす

Probable1:Aの3項目以上、かつBの2項目以上、かつCの1項目以上を満たす

Probable2:Aの3項目以上、かつBの1項目以上、かつDおよびEを満たす

Possible1:Aの2項目以上、かつBの1項目以上、かつCの1項目以上満たす

Possible2:Aの2項目以上、かつBの1項目以上、かつDおよびEを満たす

<参考事項>

1. MCVについては、正中神経 50.2 m/s、尺骨神経 48.8 m/s、脛骨神経 39.9 m/s 以下が MCV 低下の指標である。

2. 神経核内封入体病では、核内封入体は中枢および末梢神経細胞、グリア細胞および皮膚、腎臓などの一般臓器の細胞に広く分布するといった特徴的な分布を示すとされている。
3. NOTCH2NLC 遺伝子のリピート配列については、CGG と表記する場合もある。

<重症度分類>

modified Rankin Scale(mRS)、食事・栄養の評価スケール、障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」精神障害の評価スケール、能力障害の評価スケールのいずれかが3以上を対象とする。

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書		
modified Rankin Scale		参考にすべき点
0	全く症候がない	自覚症状及び他覚徴候がともにない状態である
1	症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状及び他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2	軽度の障害: 発症以前の活動が全て行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3	中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4	中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5	重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である
6	死亡	

食事・栄養の評価スケール

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。

精神症状

- 1: 症状がまったくないか、あるいはいくつかの軽い症状が認められるが日常生活の中ではほとんど目立たない程度である。
- 2: 精神症状は認められるが、安定化している。意思の伝達や現実検討も可能であり、院内の保護的環境ではリハビリ活動等に参加し、身辺も自立している。通常の対人関係は保っている。
- 3: 精神症状、人格水準の低下、認知症などにより意思の伝達や現実検討にいくらかの欠陥がみられるが、概ね安定しつつあるか、または固定化されている。逸脱行動は認められない。または軽度から中等度の残遺症状がある。対人関係で困難を感じることもある。
- 4: 精神症状、人格水準の低下、認知症などにより意思の伝達か判断に欠陥がある。行動は幻覚や妄想に相当影響されているが逸脱行動は認められない。あるいは中等度から重度の残遺症状（欠陥状態、無関心、無為、自閉など）、慢性の幻覚妄想などの精神症状が遷延している。または中等度のうつ状態、そう状態を含む。
- 5: 精神症状、人格水準の低下、認知症などにより意思の伝達に粗大な欠陥（ひどい減裂や無言症）がある。時に逸脱行動が見られることがある。または最低限の身辺の清潔維持が時に不可能であり、常に注意や見守りを必要とする。または重度のうつ状態、そう状態を含む。
- 6: 活発な精神症状、人格水準の著しい低下、重度の認知症などにより著しい逸脱行動（自殺企図、暴力行為など）が認められ、または最低限の身辺の清潔維持が持続的に不可能であり、常時嚴重な注意や見守りを要する。または重大な自傷他害行為が予測され、嚴重かつ持続的な注意を要する。しばしば隔離なども必要となる。

能力障害

- 1: 精神障害あるいは知的障害を認めない、あるいは精神障害あるいは知的障害を認めるが、日常生活および社会生活は普通に出来る。
- 2: 精神障害あるいは知的障害を認め、日常生活または社会生活に一定の制限を受ける。
- 3: 精神障害あるいは知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする。
- 4: 精神障害あるいは知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する。
- 5: 精神障害あるいは知的障害を認め、身の回りのことはほとんどできない。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。）。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

■ 必須項目

質問	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当、非該当	備考
1 発病の機構が明らかでない (「指定難病の検討について」の6ページ参照)	原因が不明又は病態が未解明な疾病である(原因遺伝子などが判明している場合であっても病態の解明が不十分な場合は左記に該当するものとする)。	該当	
	『外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって疾病が発症することが明確であり、当該要因を回避・予防することにより発症させないことが可能』ではない。	該当	
	ウイルス等の感染が原因となって発症する疾病ではない。 ※ただし、一般的に知られた感染症状と異なる発症形態を示し、症状が出現する機序が未解明なものなどについては、個別に検討を行う	該当	
	何らかの疾病(原疾患)によって引き起こされることが明らかでない二次性の疾病ではない。	該当	
2 他の施策体系が樹立されていない (「指定難病の検討について」の7～9ページ参照)	厚生労働省において難病法以外の法律等を基に調査研究等の施策が講じられている疾病(がんや精神疾患、感染症、アレルギー疾患などがこれに当たる)ではない。 ※ただし、横断的に疾病の症状や病態の一部に着目した施策が体系的に講じられていたとしても、疾病を単位とした施策が講じられていない場合は、他の施策体系が樹立しているものとして一律には取り扱わず、個別に検討する。(例えば、小児慢性特定疾病対策の対象疾病は、小児期に限って施策が行われており、疾病を単位として、その患者の一生について施策が行われているものではないことから、他の施策体系が樹立しているものとして一律に取り扱うことは行わず、個別に検討する。)	該当	
3 治療方法が確立していない (「指定難病の検討について」の10ページ参照)	以下のいずれかの場合に該当するものを対象とする。 ①対症療法や症状の進行を遅らせる場合を含めて治療方法が全くない。 ②対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあるが、根治のための治療方法はない。 ③一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、生じにわたり、継続的な治療が必要である。 ただし、根治のための治療方法がなく、継続的な治療が必要な疾病であっても、一般と同等の社会生活を送ることが可能である場合には、該当しないものとする。 ※治療を終了することが可能となる標準的な治療方法が存在する場合には、該当しないものとするが、臓器移植を含む移植医療については、機会が限定的であることから現時点では根治のための治療方法には含めないこととする。	該当	
4 長期の療養を必要とする (「指定難病の検討について」の11～12ページ参照)	疾病に起因する症状が長期にわたって継続する場合であり、基本的には発症してから治癒することなく生じにわたり症状が持続又は潜在する	該当	
	『ある一定の期間のみ症状が出現し、その期間が終了した後は症状が出現しないもの(急性疾患等)』ではない	該当	
	『症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない疾病』ではない	該当	
	『軽症者の多い疾病』ではない (「重症度分類」を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)を自由記載欄に記載のこと)	該当	60.6% (事務局追記)
5 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない (「指定難病の検討について」の13ページ参照)	「一定の人数」として規定している「おおむね人口の千分の一(0.1%)程度に相当する数」に達しない。 ※指定難病検討委員会で議論を行う時点で入手可能な直近の情報に基づいて計算する。	該当	
6 客観的な診断基準(又はそれに準ずるもの)が確立している (「指定難病の検討について」の14～15ページ参照)	①血液等の検体検査、画像検査、遺伝子解析検査、生理学的検査、病理検査等の結果とともに、視診、聴診、打診、触診等の理学的所見も、客観的な指標である。 ②「一定の基準」とは、以下に該当するものとする。 i. 関連学会等(国際的な専門家の会合を含む。)による承認を受けた基準や、すでに国際的に使用されている基準等、専門家間で一定の合意が得られているもの。 ii. iには該当しないものの、専門家間で一定の共通認識があり、客観的な指標により診断されることが明らかなるもので、iの合意を得ることを目指しているなどiに相当すると認められるもの。	該当	
7 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている(承認を得られている場合は、学会名をご記載ください)	疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。 主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。	該当	学会名: 日本神経学会 承認日: 2023年 6月

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

重症度分類等の検討に当たっては、以下の事項に留意する	該当、非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1 「日常生活又は社会生活に支障がある者」という考え方を、疾病の特性に応じて、医学的な観点から反映させて定めること。	該当	
2 治療することが見込まれないが、継続的な治療により症状の改善が期待できる疾病については、その治療方法や治療効果を勘案して、重症度を設定すること。	該当	
3 疾病ごとに作成されている重症度分類等がある場合は、原則として当該分類等を用いること。	該当	
4 疾病ごとに作成されている重症度分類等では日常生活若しくは社会生活への支障の程度が明らかでない場合、又は、重症度分類等がない場合は、以下のような対応を検討する。		
	臓器領域等ごとに作成されている重症度分類等を、疾病の特性に応じて用いる。	
	段階的な重症度分類等の定めはないが、診断基準自体が概ね日常生活又は社会生活への支障の程度を表しているような疾病については、当該診断基準を重症度分類等として用いる。	
5 重症度分類は関係学会においてすでに承認されている(承認を得られている場合は、学会名をご記載ください)	該当	学会名: 日本神経学会 承認日: 2023年 6月

■ 参考項目

質問	該当、非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1 これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	該当	
2 過去に本委員会が指定難病の要件を満たしていないと判断された疾病については、満たしていないとされた要件に対する新たな知見がある。(具体的な情報について、ご記載ください)	該当	新規診断例を加え、継続的に記録している重症度についても検討に加えて、診断基準で診断される患者(Definite, probableおよびpossible)のうち、重症度分類を用いて重症と認定されるものの割合(%)を再検討し、60.6%と改訂した。
3 ICD10(もしくは11) またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード	該当	G31.0(ICD-10), 8A0Y(ICD-11), ORPHA:2289
4 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	非該当	
5 指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか	非該当	
6 本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	非該当	
7 小児慢性特定疾病に指定されているか	非該当	
8 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計	非該当	
9 医療費助成を受けるために必須だが、保険適外の特種な検査が含まれるか(もしあれば、検査名をご記載下さい)	該当	NOTCH2NLC 遺伝子検査
10 次のうち、どの疾患群に該当するか(神経・筋疾患、代謝疾患、染色体・遺伝子異常、免疫疾患、循環器疾患、消化器疾患、内分泌疾患、血液疾患、腎・泌尿器疾患、呼吸器疾患、皮膚・結合組織疾患、骨・関節疾患、聴覚・平衡機能疾患、視覚疾患)	該当	神経・筋疾患

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

4. 治療法

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

5. 予後

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

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

国内で約4,500～9,000人

2. 発病の機構

不明（局所性ジストニアが本態であるとする見解が多い）

3. 効果的な治療方法

未確立（症状改善を期待できる治療法のみ）

4. 長期の療養

あり

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、日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会・日本音声言語医学会で承認済）

6. 重症度分類

痙攣性発声障害の重症度分類（音声言語医学会）を用いて中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「全国疾患レジストリを基盤とした痙攣性発声障害の病態解明、客観的診断指標および治療予後判定法の確立に関する研究班」

研究代表者 名古屋市立大学 教授 讃岐徹治

承認学会：日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会

<診断基準>

Definite を対象とする。

A. 症状・臨床所見

1. 必須条件

以下のすべてを満たす。

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か月以上持続する。
5. ジストニアを除く神経・筋疾患を有しない。

2. 主要症状

発声時又は発話時に以下の音声症状を認める。

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. 不随意的、断続的な氣息性嘔声
5. 不随意的、断続的な声の抜けや失声
6. 無力性発声（囁き声様など）

注)

- 1～3は内転型に特徴的な症状である。
- 4～6は外転型に特徴的な症状である。
- 内転型及び外転型の特徴をともに認める場合は混合型とする。

B. その他の所見

1. 参考となる所見（5項目：参考事項）

話しにくい特定の語、高音発声・笑い声・歌声などでの症状軽減、声の翻転（外転型）、および精神的緊張やストレスによる症状増悪を認めることがある。

2. 発声時の所見（2項目：参考事項）

喉頭内視鏡検査で音声症状に同期した不随意的・断続的な声帯運動を認め、感覚トリックにより音声症状が一時的に軽減することがある。

C. 治療反応性

ボツリヌストキシン治療又は適切な音声治療に対する特徴的反応を認める。

D. 遺伝学的検査

該当なし。

E. その他

なし。

F. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

1. 本態性音声振戦症
2. 過緊張性発声障害
3. 心因性発声障害
4. 吃音

<診断のカテゴリー>

Definite:

A-1（必須条件）をすべて満たし、
A-2（主要症状）を2項目以上認め、
以下のいずれかを満たす。

- ① Fの鑑別診断を除外できる。
- ② 参考事項に示すB（その他の所見）のうち3項目以上認める。

Probable:

以下のいずれかを満たす。

1. A-1を満たし、A-2（主要症状）の2項目以上を認めるが、Fの鑑別疾患を除外できない。
2. A-1を満たし、A-2（主要症状）の1項目及び参考事項に示すB（その他所見）及びC（治療の反応性）のうち2項目以上認める。

<参考事項>

1. 病型分類

診断後、主要症状に基づき病型を以下のように分類する。

- ・ 内転型：主要症状1～3を主体とし、外転型の特徴を認めないもの
- ・ 外転型：主要症状4～6を主体とし、内転型の特徴を認めないもの
- ・ 混合型：内転型及び外転型の特徴をともに認めるもの

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) 高音発声では音声症状が軽減ないし消失することがある（内転型）。
- (3) 不随意的、断続的な声の翻転（声の裏返り）がある（外転型）。
- (4) 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。
- (5) 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) 喉頭内視鏡検査では、音声症状に同期して発声時に不随意的かつ断続的な声帯内転又は外転を認める。

(2) 感覚トリックとして、喉頭への接触、頸部姿勢の変化、ガム咀嚼、喉頭粘膜表面麻酔などにより、音声症状が一時的に軽減することがある。

4. 治療の反応性

(1) ボツリヌストキシンの甲状披裂筋又は後輪状披裂筋への注入により主要症状が改善することは、診断の参考となる。

(2) 適切な音声治療（喉頭マッサージ、SOVT、複式呼吸、リラクゼーション等）を約1～1.5か月（4～5セッション）実施しても改善しないことは、診断の参考となる。

5. 鑑別診断

本態性音声振戦症、過緊張性発声障害、心因性発声障害及び吃音との鑑別には、音声症状の特徴、発症様式、喉頭所見及び治療反応性を総合的に評価する。

疾患名	鑑別のためのポイント
本態性音声振戦症	音声所見は周期性（4-10Hz）がある。 母音持続発声では発話に比べて症状が顕著になる。 喉頭や咽頭全体の不随運動がある。 高音発声で改善なし。
過緊張性発声障害	一時期、寛解することがある、音声治療によって改善することが多い。 音の種類や高さに関係なく、症状を認める。 持続母音発声で声は震えない。 数唱（0-10）では音声の途絶なし。
心因性発声障害	精神的ストレスなどの誘因が関与する。 急激に発症する。 声の症状は、他の医学的疾患や精神疾患ではうまく説明できない。 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	音の引き延ばしがある。 語頭を中心に発語困難がみられる（阻止）。 音声および構音動作が途絶、音・音節・語の部分の繰り返しがある。 言い換え・置き換えがある。

<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。

6. 重症度評価

客観的重症度評価では、規定文朗読及び自由会話を用いて評価することが望ましい。また、検者による Visual Analogue Scale (VAS) を参考として評価してもよい。

<重症度分類>

以下の総合的重症度分類において中等症以上を対象とする。

1. 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

0点：会話に支障なく、通常の世界生活ができる。

1点：会話に支障はあるが、通常の世界生活ができる。

2点：会話に支障があり、世界生活上何らかの制限がある。

3点：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）。

主観的重症度

軽度：0～2点

中等度：3～4点

重度：5～6点

2. 客観的重症度

規定文朗読および自由会話により評価する。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」

0点：朗読や会話は概ね円滑で明瞭である

(VAS：0-25mm/100mm)

1点：朗読や会話に円滑性や明瞭度をやや欠く

(VAS : 26-50mm/100mm)

2点 : 朗読や会話に円滑性や明瞭度を欠き、聴き取りづらい

(VAS : 51-75mm/100mm)

3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

(VAS : 76-100mm/100mm)

客観的重症度

軽 度 : 0 ~ 1 点

中等度 : 2 点

重 度 : 3 点

3. 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。

主観的重症度 (1) と (2) の合計

	0	1・2	3・4	5・6
客 観 的 重 症 度	0	軽症		
	1	中等症		重症
	2	重症		
	3	重症		

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

■必須項目			
質問	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当、非該当	備考
1 発病の機構が明らかでない （「指定難病の検討について」の6ページ参照）	原因が不明又は病態が未解明な疾病である(原因遺伝子などが判明している場合であっても病態の解明が不十分な場合は左記に該当するものとする)。	該当	
	『外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって疾病が発症することが明確であり、当該要因を回避・予防することにより発症させないことが可能』ではない。	該当	
	ウイルス等の感染が原因となつて発症する疾病ではない。 ※ただし、一般的に知られた感染症状と異なる発症形態を示し、症状が出現する機序が未解明なものなどについては、個別に検討を行う	該当	
	得らかの疾病（原疾患）によって引き起こされることが明らかでない二次性の疾病ではない。	該当	
2 他の臓器体系が樹立されていない （「指定難病の検討について」の7～9ページ参照）	厚生労働省において難病法以外の法律等を基に調査研究等の施策が講じられている疾病（がんや精神疾患、感染症、アレルギー疾患などがこれに当たる）ではない。 ※ただし、機能的に疾病の症状や病態の一部に着目した施策が体系的に講じられていたとしても、疾病を単位とした施策が講じられていない場合は、他の臓器体系が樹立しているものとして一律には取り扱わず、個別に検討する。（例えば、小児慢性特定疾病対策の対象疾病は、小児期に限って施策が行われており、疾病を単位として、その患者の一生運について施策が行われているものではないことから、他の臓器体系が樹立しているものとして一律に取り扱うことは行わず、個別に検討する。）	該当	
3 治療方法が確立していない （「指定難病の検討について」の10ページ参照）	以下のいずれかの場合に該当するものを対象とする。 ①治療法や症状の進行を遅らせる場合を含めて治療方法が全くない。 ②治療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあるが、根治のための治療方法はない。 ③一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、生活にわたり、継続的な治療が必要である。 ただし、根治のための治療方法がなく、継続的な治療が必要な疾病であっても、一般と同等の社会生活を営むことが可能である場合には、該当しないものとする。 ※治療を終了することが可能となる標準的な治療方法が存在する場合には、該当しないものとするが、臓器移植を含む移植医療については、機会が限定的であることから現時点では根治のための治療方法には含めないこととする。	該当	
4 長期の療養を必要とする （「指定難病の検討について」の11～12ページ参照）	疾病に起因する症状が長期にわたって継続する場合であり、基本的には発症してから治癒することなく生涯にわたり症状が持続又は潜在する	該当	
	『ある一定の期間のみ症状が出現し、その期間が終了した後は症状が出現しないもの（急性疾患等）』ではない	該当	
	『症状が絶えて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない疾病』ではない	該当	難治性疾患政策研究事業「聴覚性発声障害の疾患レジストリを活用した診療ガイドライン作成研究」で聴覚性発声障害患者の日常生活と社会福祉ニーズに対するアンケート調査結果を実施し、患者の社会的負担、コミュニケーション障害、病状に対する先行きの不安をうかがう結果となった。医療費助成制度の構築や、医療者のみならず一般の方への疾病の理解が望まれた。
	『軽度者の多い疾病』ではない (＜軽度者＞を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)を自由記載欄に記載のこと)	該当	軽度者分類を用いた場合、対象となる患者（中等症以上）はおおよその割合は74.1%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 （「指定難病の検討について」の13ページ参照）	『一定の人数』として規定している「おおよそ人口の千分の一（0.1%）程度に相当する数」に達しない。 ※指定難病検討委員会で議論を行う時点で入手可能な最速の情報に基づいて計算する。	該当	4,500～9,000人
6 客観的な診断基準（又はそれに準ずるもの）が確立している （「指定難病の検討について」の14～15ページ参照）	①血液等の検体検査、画像検査、遺伝子解析検査、生理学的検査、病理検査等の結果とともに、視診、聴診、触診等の理学所見も、客観的な指標である。 ②『一定の基準』とは、以下に該当するものとする。 i. 関連学会等（国際的な専門家の会を含む。）による承認を受けた基準や、すでに国際的に使用されている基準等、専門家間で一定の合意が得られているもの。 ii. i.には該当しないものの、専門家間で一定の共通認識があり、客観的な指標により診断されることが明らかなるもので、i.の合意を得ることを目指しているなどi.に相当すると認められるもの。	該当	診断基準として、専門医の聴覚印象を指標としており、AMED難治性疾患実用化研究事業「聴覚性発声障害レジストリを活用した診断基準及び重症度分類のバリエーション評価研究」は、レジストリ登録されている症例から聴覚印象評価（主要症状）が診断方法として妥当であるとした。
7 上記の診断基準は関係学会においてすでに承認されている （承認を得られている場合は、学会名をご記載ください）	疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。 主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。	該当	学会名：日本耳鼻咽喉頭頸部外科学会 承認日：2023年2月

診断基準の検討に当たっては、以下の事項に留意する		該当、非該当	自由記帳による回答（必要な場合）
1 必要な検査を列挙し、満たすべき検査値などについても具体的に記載すること。		該当	必須条件（以下のすべてを満たすこと） 1) 発声障害に難治性疾患の定義を認めない 2) 呼吸や嚥下など発声以外の嚥下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か月以上持続する 5) シトニアを除く神経・筋疾患を有しない <確実例> 必須条件をすべて満たし、以下のいずれかに該当する 1) 主要症状を2つ以上認め、かつ「5. 鑑別疾患」を否定できる。 2) 主要症状を2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。
2 複数の検査や症状の組合せを必要とする場合は、一義的な解釈となるようにすること。		該当	1. 主要症状 発声障害、嚥下・嚥下時に正常発声に比べて以下の発声障害を示し、動作困難性、変声性、嚥下レジストリの臨床的特徴を有する。 発声障害 1) 発声時、発声時の発声の持続力 2) 発声時、発声時の発声の持続力 3) 発声時、発声時の発声の持続力 4) 発声時、発声時の発声の持続力 5) 発声時、発声時の発声の持続力 6) 発声時、発声時の発声の持続力 7) 発声時、発声時の発声の持続力 8) 発声時、発声時の発声の持続力 9) 発声時、発声時の発声の持続力 10) 発声時、発声時の発声の持続力 11) 発声時、発声時の発声の持続力 12) 発声時、発声時の発声の持続力 13) 発声時、発声時の発声の持続力 14) 発声時、発声時の発声の持続力 15) 発声時、発声時の発声の持続力 16) 発声時、発声時の発声の持続力 17) 発声時、発声時の発声の持続力 18) 発声時、発声時の発声の持続力 19) 発声時、発声時の発声の持続力 20) 発声時、発声時の発声の持続力 21) 発声時、発声時の発声の持続力 22) 発声時、発声時の発声の持続力 23) 発声時、発声時の発声の持続力 24) 発声時、発声時の発声の持続力 25) 発声時、発声時の発声の持続力 26) 発声時、発声時の発声の持続力 27) 発声時、発声時の発声の持続力 28) 発声時、発声時の発声の持続力 29) 発声時、発声時の発声の持続力 30) 発声時、発声時の発声の持続力 31) 発声時、発声時の発声の持続力 32) 発声時、発声時の発声の持続力 33) 発声時、発声時の発声の持続力 34) 発声時、発声時の発声の持続力 35) 発声時、発声時の発声の持続力 36) 発声時、発声時の発声の持続力 37) 発声時、発声時の発声の持続力 38) 発声時、発声時の発声の持続力 39) 発声時、発声時の発声の持続力 40) 発声時、発声時の発声の持続力 41) 発声時、発声時の発声の持続力 42) 発声時、発声時の発声の持続力 43) 発声時、発声時の発声の持続力 44) 発声時、発声時の発声の持続力 45) 発声時、発声時の発声の持続力 46) 発声時、発声時の発声の持続力 47) 発声時、発声時の発声の持続力 48) 発声時、発声時の発声の持続力 49) 発声時、発声時の発声の持続力 50) 発声時、発声時の発声の持続力 51) 発声時、発声時の発声の持続力 52) 発声時、発声時の発声の持続力 53) 発声時、発声時の発声の持続力 54) 発声時、発声時の発声の持続力 55) 発声時、発声時の発声の持続力 56) 発声時、発声時の発声の持続力 57) 発声時、発声時の発声の持続力 58) 発声時、発声時の発声の持続力 59) 発声時、発声時の発声の持続力 60) 発声時、発声時の発声の持続力 61) 発声時、発声時の発声の持続力 62) 発声時、発声時の発声の持続力 63) 発声時、発声時の発声の持続力 64) 発声時、発声時の発声の持続力 65) 発声時、発声時の発声の持続力 66) 発声時、発声時の発声の持続力 67) 発声時、発声時の発声の持続力 68) 発声時、発声時の発声の持続力 69) 発声時、発声時の発声の持続力 70) 発声時、発声時の発声の持続力 71) 発声時、発声時の発声の持続力 72) 発声時、発声時の発声の持続力 73) 発声時、発声時の発声の持続力 74) 発声時、発声時の発声の持続力 75) 発声時、発声時の発声の持続力 76) 発声時、発声時の発声の持続力 77) 発声時、発声時の発声の持続力 78) 発声時、発声時の発声の持続力 79) 発声時、発声時の発声の持続力 80) 発声時、発声時の発声の持続力 81) 発声時、発声時の発声の持続力 82) 発声時、発声時の発声の持続力 83) 発声時、発声時の発声の持続力 84) 発声時、発声時の発声の持続力 85) 発声時、発声時の発声の持続力 86) 発声時、発声時の発声の持続力 87) 発声時、発声時の発声の持続力 88) 発声時、発声時の発声の持続力 89) 発声時、発声時の発声の持続力 90) 発声時、発声時の発声の持続力 91) 発声時、発声時の発声の持続力 92) 発声時、発声時の発声の持続力 93) 発声時、発声時の発声の持続力 94) 発声時、発声時の発声の持続力 95) 発声時、発声時の発声の持続力 96) 発声時、発声時の発声の持続力 97) 発声時、発声時の発声の持続力 98) 発声時、発声時の発声の持続力 99) 発声時、発声時の発声の持続力 100) 発声時、発声時の発声の持続力
3 診断基準の中に不典型、疑い例が含まれる場合については、それぞれの定義を明確にし、医学的に治療を開始することが妥当と判断されるものが認定されるようにすること。		該当	<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2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」を否定できない。 2) 主要症状を1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。

重症度分類等の検討に当たっては、以下の事項に留意する		該当、非該当	自由記帳による回答（必要な場合）
1 「日常生活又は社会生活に支障がある者」という考え方を、疾病の特性に応じて、医学的な観点から反映させて定めること。		該当	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、発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、「聴覚性発声障害の重症度分類」とする。
2 治癒することが見込まれないが、継続的な治療により症状の改善が期待できる疾病については、その治療方法や治療効果を勘案して、重症度を設定すること。		該当	
3 疾病ごとに作成されている重症度分類等がある場合は、原則として当該分類等を用いること。		該当	
4 疾病ごとに作成されている重症度分類等では日常生活に支障を及ぼす社会生活への支障の程度が明らかでない場合は、又は、重症度分類等がない場合は、以下のような対応を検討する。	国際領域ごとに作成されている重症度分類等、疾病の特性に応じて用いる。 段階的な重症度分類等の定めはないが、診断基準自体が概ね日常生活又は社会生活への支障の程度を表しているような疾病については、当該診断基準を重症度分類等として用いる。	該当 非該当	
5 重症度分類は関係学会においてすでに承認されている （承認を得られている場合は、学会名をご記載ください）	疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。 主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。	該当	学会名：日本耳鼻咽喉頭頸部外科学会 承認日：2023年2月

■参考項目			
質問	該当、非該当	自由記帳による回答（必要な場合）	
1 これまで指定難病検討委員会で検討された疾病又は関連疾病か	該当		
2 過去に本委員会で指定難病の要件を満たしていないと判断された疾病については、満たしていないとされた要件に対する新たな知見がある。 （具体的な情報について、ご記載ください）	該当	1) 診断基準として、専門医の聴覚印象を指標としており、AMED難治性疾患実用化研究事業「聴覚性発声障害レジストリを活用した診断基準及び重症度分類のバリエーション評価研究」は、レジストリ登録されている症例から聴覚印象評価（主要症状）が診断方法として妥当であるとした。2) 聴覚性発声障害患者の日常生活と社会福祉ニーズに対するアンケート調査結果を実施し、患者の社会的負担、コミュニケーション障害、病状に対する先行きの不安をうかがう結果となった。医療費助成制度の構築や、医療者のみならず一般の方への疾病の理解が望まれた。	
3 ICD10（もしくは11）またOrphanet（オーファネット）における表記およびコード	該当	J383、G248	
4 既に指定難病に指定されている疾病の関連疾病か	非該当		
5 指定難病には指定されていない疾病で関連疾病はあるか	該当		
6 本症および関連疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	非該当	AMED難治性疾患実用化研究事業「聴覚性発声障害レジストリを活用した診断基準及び重症度分類のバリエーション評価研究」班	
7 小児慢性特定疾病に指定されているか	非該当		
8 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計	非該当		
9 医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特種な検査が含まれるか （もしあれば、検査名をご記載ください）	非該当		
10 次のうち、どの疾患群に該当するか（神経・筋疾患、代謝疾患、染色体・遺伝子異常、免疫疾患、循環器疾患、消化器疾患、内分泌疾患、血液疾患、腎・泌尿器疾患、呼吸器疾患、皮膚・結合組織疾患、骨・関節疾患、聴覚・平衡機能疾患、視覚疾患）	該当	神経・筋疾患	

アポリポタンパク A-1 欠損症

○ 概要

1. 概要

高比重リポタンパク (high density lipoprotein: HDL) の主要構成アポリポタンパクである、アポリポタンパク A-1 (アポ A-1) の欠損、異常により生ずる病態である。アポ A-1 とともにアポ C-III、アポ A-V を欠損する場合もある。血清 HDL-コレステロール (HDL-C)、アポ A-1 濃度が著しい低値を示す。タンジール病 (指定難病 261) で認められるオレンジ色の扁桃肥大や、レンチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ欠損症 (指定難病 259) で認められるコレステリルエステル比の低下や腎障害は、認められない。早期に冠動脈疾患を合併する危険性があり、動脈硬化性疾患の早期診断と危険因子の管理が重要である。アポ A-1 の変異の一部にアミロイドーシスの合併が報告されているが、アミロイドーシスが主要な病態であり HDL 低値を伴わない場合は、全身性アミロイドーシス (指定難病 28) にて取り扱う。

2. 原因

血中の遊離アポ A-1 が ABCA1 に結合することが、HDL 形成の第一段階である。ABCA1 は細胞内からコレステロール搬出する機能を持ち、アポ A-1 と結合することでコレステロールを付加して pre β -HDL となる。本症ではアポ A-1 の欠損または機能喪失により HDL が産生されないため、血清 HDL-C、アポ A-1 濃度が著しい低値となる。

3. 症状

角膜混濁

角膜混濁がしばしば認められる

皮膚病変

黄色腫がしばしば認められる

心血管病変

冠動脈疾患の合併が多く認められる

4. 治療法

遺伝子治療などの根本的な治療はなく、合併する動脈硬化性疾患の予防・治療が中心となる。糖尿病 (耐糖能異常) を合併することが多くその治療が重要であり、また高血圧、喫煙などの危険因子の管理も重要である。

5. 予後

冠動脈疾患などの動脈硬化性疾患により大きく異なる。狭心症、心筋梗塞などの発症に留意し、定期的な動脈硬化性疾患のチェックが重要である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
100人未満(わが国では9例が報告されている。)
2. 発病の機構
不明(アポ A-1 遺伝子変異が関与する。)
3. 効果的な治療方法
未確立(併存する動脈硬化性疾患危険因子の治療が重要である。)
4. 長期の療養
必要(遺伝子異常を背景とし、代謝異常が生涯持続するため。)
5. 診断基準
あり(研究班で作成し日本動脈硬化学会承認済)
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

「原発性脂質異常症調査研究研究班」

研究代表者 大阪医科薬科大学 循環器センター 特務教授 斯波真理子

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

A. 必須項目

1. 血清 HDL-コレステロールが^g 25 mg/dL 未満
2. 血清アポ A-1 が^g 20 mg/dL 未満

B. 症状

1. 角膜混濁
2. 黄色腫
3. 早発性冠動脈疾患(男性:55歳未満、女性:65歳未満)

C. 鑑別診断

以下の疾患を除外できる。

タンジール病、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、二次性低 HDL-コレステロール血症*1

*1:外科手術後、肝障害(特に肝硬変や重症肝炎、回復期を含む)、全身性炎症疾患の急性期、がん等の消耗性疾患、過去6か月以内のプロブコールの内服歴、プロブコールとフィブラートの併用(プロブコール服用中止後の処方も含む)

D. 遺伝学的検査

APOA1 遺伝子変異の同定

<診断のカテゴリー>

Definite: Aを満たしBの1項目以上を満たし、Cを除外し、Dを満たすもの。

Probable: Aを満たしBの1項目以上を満たし、Cを除外したもの。

<重症度分類>

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

I 薬物などの治療状況(以下の中からいずれか1つを選択する)

- | | | |
|---|-----------------------------|---|
| a | 治療を要しない | 0 |
| b | 対症療法のために何らかの薬物を用いた治療を継続している | 1 |
| c | 疾患特異的な薬物治療が中断できない | 2 |
| d | 急性発作時に呼吸管理、血液浄化を必要とする | 4 |

II 食事栄養治療の状況(a、bいずれか1つを選択する)

- | | | |
|---|---------------------------|---|
| a | 食事制限など特に必要がない | 0 |
| b | 軽度の食事制限あるいは一時的な食事制限が必要である | 1 |

* 当該疾患についての食事栄養治療の状況は a 又は b とする。

III 酵素欠損などの代謝障害に直接関連した検査(画像を含む)の所見(以下の中からいずれか1つを選択する)

- | | | |
|---|---|---|
| a | 特に異常を認めない | 0 |
| b | 軽度の異常値が継続している (目安として正常範囲から 1.5SD の逸脱) | 1 |
| c | 中等度以上の異常値が継続している (目安として 1.5SD から 2.0SD の逸脱) | 2 |
| d | 高度の異常値が持続している (目安として 2.0SD 以上の逸脱) | 3 |

IV 現在の精神運動発達遅滞、神経症状、筋力低下についての評価(以下の中からいずれか1つを選択する)

- | | | |
|---|--|---|
| a | 異常を認めない | 0 |
| b | 軽度の障害を認める (目安として、IQ70 未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害) | 1 |
| c | 中程度の障害を認める (目安として、IQ50 未満や自立歩行が不可能な程度の障害) | 2 |
| d | 高度の障害を認める (目安として、IQ35 未満やほぼ寝たきりの状態) | 4 |

V 現在の臓器障害に関する評価(以下の中からいずれか1つを選択する)

a	肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない	0
b	肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの)	1
c	肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの)	2
d	肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である (目安として、それぞれの臓器の機能不全を認めるもの)	4
VI	生活の自立・介助などの状況(以下の中からいずれか1つを選択する)	
a	自立した生活が可能	0
b	何らかの介助が必要	1
c	日常生活の多くで介助が必要	2
d	生命維持医療が必要	4

総合評価

I から VI までの各評価及び総点数をもとに最終評価を決定する。

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

注意

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

■ 必須項目

質問	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当,非該当	備考
1 発病の機構が明らかでない (「指定難病の要件について」の4ページ参照)	「原因が不明又は病態が未解明な疾病である。」もしくは「原因遺伝子などが判明している場合であっても病態の解明が不十分である。」のいずれかである。	該当	
	『外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって疾病が発症することが明確であり、当該要因を回避・予防することにより発症させないことが可能』ではない。	非該当	
	ウイルス等の感染が原因となって発症する疾病ではない。 ※ただし、一般的に知られた感染症状と異なる発症形態を示し、症状が出現する機序が未解明なものなどについては、個別に検討を行う	該当	
	何らかの疾病(原疾患)によって引き起こされることが明らかでない二次性の疾病ではない。	該当	
2 他の施策体系が樹立されていない (「指定難病の要件について」の5～7ページ参照)	厚生労働省において難病法以外の法律等を基に調査研究等の施策が講じられている疾病(がんや精神疾患、感染症、アレルギー疾患などがこれに当たる)ではない。 ※ただし、横断的に疾病の症状や病態の一部に着目した施策が体系的に講じられていたとしても、疾病を単位とした施策が講じられていない場合は、他の施策体系が樹立しているものとして一律には取り扱わず、個別に検討する。(例えば、小児慢性特定疾病対策の対象疾病は、小児期に限って施策が行われており、疾病を単位として、その患者の一生運について施策が行われているものではないことから、他の施策体系が樹立しているものとして一律に取り扱うことは行わず、個別に検討する。) 以下の場合には該当しない。	該当	
3 治療方法が確立していない (「指定難病の要件について」の8ページ参照)	①根治のための治療方法がある場合。 ・ただし、仮に根治のための治療方法があっても、必要に応じて当該治療方法の有効性及び安全性等を考慮して、本要件に該当するが判断する ・なお、機会が限定的であることから、臓器移植を含む移植医療や研究段階の治療方法については、現時点で根治のための治療方法には含めないこととする。 ②対症療法や進行を遅らせる治療方法等により、一般と同等の社会生活を送ることが可能である。		
4 長期の療養を必要とする (「指定難病の要件について」の9～10ページ参照)	疾病に起因する症状が長期にわたって継続する場合であり、基本的には発症してから治癒することなく生涯にわたり症状が持続又は潜在する	該当	
	『ある一定の期間のみ症状が出現し、その期間が終了した後は症状が出現しないもの(急性疾患等)』ではない	該当	
	『症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない疾病』ではない	該当	
	診断時点では必ずしも日常生活に支障のある症状を認めないが、致死的な合併症を発症するリスクが高い疾病については、 ①致死的な合併症を発症するリスクが若年で通常より著しく高いこと ②致死的な合併症を発症するリスクを軽減するための治療として、侵襲性の高い治療(例:アフエーシス治療)を頻回かつ継続的に必要とすること のいずれかを満たす	該当	※こちらの項目は、【診断時点では必ずしも日常生活に支障のある症状を認めないが、致死的な合併症を発症するリスクが高い疾病】に該当する場合のみ回答。
5 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない (「指定難病の要件について」の11ページ参照)	「一定の人数」として規定している「おおむね人口の千分の一(0.1%)程度に相当する数」に達しない。 ※指定難病検討委員会で議論を行う時点で入手可能な直近の情報に基づいて計算する。	該当	
6 客観的な診断基準(又はそれに準ずるもの)が確立している (「指定難病の要件について」の12ページ参照)	①客観的指標がある。血液等の検体検査、画像検査、遺伝子解析検査、生理学的検査、病理検査等の結果とともに、視診、聴診、打診、触診等の理学的所見も、客観的な指標である。 ②「一定の基準」とは、以下に該当するものとする。 i. 関連学会等(国際的な専門家の会を含む。)による承認を受けた基準や、すでに国際的に使用されている基準等、専門家間で一定の合意が得られているもの。 ii. iには該当しないものの、専門家の間で一定の共通認識があり、客観的な指標により診断されることが明らかで、iの合意を得ることを目指しているなど i.に相当せず、認められるもの	該当	
7 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている(承認を得られている場合は、学会名をご記載ください)	疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の学会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。 主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。	該当	学会名:日本動脈硬化学会 承認日:令和2年2月1日

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

重症度分類等の検討に当たっては、以下の事項に留意する	該当,非該当	自由記載による回答(必要な場合)	
1 「日常生活又は社会生活に支障がある者」という考え方を、疾病の特性に応じて、医学的な観点から反映させて定めること。	該当		
2 治癒することが見込まれないが、継続的な治療により症状の改善が期待できる疾病については、その治療方法や治療効果を勘案して、重症度を設定すること	非該当	特異的な治療法は存在せず対症療法が主となる	
3 疾病ごとに作成されている重症度分類等がある場合は、原則として当該分類等を用いること。	該当		
4 疾病ごとに作成されている重症度分類等では日常生活若しくは社会生活への支障の程度が明らかでない場合、又は、重症度分類等がない場合は、以下のような対応を検討する。	臓器領域ごとに作成されている重症度分類等を、疾病の特性に応じて用いる。	非該当	
	段階的な重症度分類等の定めはないが、診断基準自体が概ね日常生活又は社会生活への支障の程度を表しているような疾病については、当該診断基準を重症度分類等として用いる。	非該当	
5 重症度分類は関係学会においてすでに承認されている(承認を得られている場合は、学会名をご記載ください)	疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の学会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。 主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。	該当	学会名:日本動脈硬化学会 承認日:令和2年2月1日

■ 参考項目

質問	該当,非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1 これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	該当	HDL-C値とAPOAI値が極端に低値という点で261.タンジール病と類縁である原因遺伝子が異なる
2 過去に本委員会で指定難病の要件を満たしていないと判断された疾病については、満たしていないとされた要件に対する新たな知見がある。(具体的な情報について、ご記載ください)	非該当	新たな知見は存在しないものの、指定難病であるタンジール病やLCAT欠損症と同様の予後不良疾患であり現在開発中の薬剤の使用や移行期の問題も含めて今回申請を行うこととなった。
3 ICD10(もしくは11)またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード	該当	ICD10: E78.6, ORPHA: 425
4 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	該当	
5 指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか	非該当	
6 本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	非該当	
7 小児慢性特定疾病に指定されているか	該当	小児慢性133. HDL欠乏症に含まれるが、移行期に指定難病で行き場がなくなるため今回申請を行うこととなった。
8 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計	該当	不明。海外の報告で100万人に1人以下(Orphanet)とされているが、本邦での報告例は数家系のみである。
9 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(もしあれば、検査名をご記載下さい)	該当	遺伝学的検査による診断を満たすことを確定診断としているが、遺伝学的検査が受けられなくても医療費助成が受けられるように、検査所見、症状から疑い例が定義できるように、基準を作成している。
10 次のうち、どの疾患群に該当するか(神経・筋疾患、代謝疾患、染色体・遺伝子異常、免疫疾患、循環器疾患、消化器疾患、内分泌疾患、血液疾患、腎・泌尿器疾患、呼吸器疾患、皮膚・結合組織疾患、骨・関節疾患、聴覚・平衡機能疾患、視覚疾患)	該当	代謝疾患

遺伝的インスリン抵抗症

○ 概要

1. 概要

1) 遺伝的インスリン抵抗症

遺伝的インスリン抵抗症 (Genetic insulin resistance syndrome) は、遺伝的な原因によるインスリンシグナル伝達障害により、高度にインスリン作用が低下するために生じる。1) インスリン受容体遺伝子 (*INSR*) 異常、2) PI3Kp85 α 遺伝子 (*PIK3R1*) 異常 (SHORT 症候群)、3) その他の遺伝子異常、4) 原因遺伝子未同定に分類される。

2. 原因

インスリン受容体遺伝子または受容体の情報伝達に影響を及ぼす遺伝子の異常によって生じる。1) インスリン受容体遺伝子 (*INSR*) 異常のうち、A 型インスリン抵抗症 (Type A insulin resistance syndrome) は一般的にはヘテロの異常が原因で生じ、その重症型である Donohue 症候群及び Rabson-Mendenhall 症候群は、ホモまたは複合ヘテロの異常が原因で生じることが多い。2) PI3Kp85 α 遺伝子 (*PIK3R1*) 異常 (SHORT 症候群) は、インスリンの代謝調節作用発現に重要な役割を果たす PI3-キナーゼの調節サブユニット (p85 α) をコードする遺伝子の異常で生じる。3) その他の遺伝子異常は極めて稀であるが、Akt2 遺伝子 (*AKT2*) 異常、TBC1D4 遺伝子 (*TBC1D4*) 異常、PKC ϵ 遺伝子 (*PRKCE*) 異常が原因として生じることが知られている。4) 原因遺伝子が同定されていない原因遺伝子未同定の症例も存在する。

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・運動療法で血糖管理が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血糖管理ができず、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二次的代謝異常等に基づく致命的合併症を併発する。黒色表皮腫、多毛、多嚢胞性卵巣、低出生体重など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、子宮内発育不全、特徴的顔貌、皮下脂肪減少、歯牙・爪の形成異常、松果体過形成なども伴い、PI3Kp85 α 遺伝子 (*PIK3R1*) 異常 (SHORT 症候群) の場合は、特徴的顔貌などの他、Axenfeld-Rieger spectrum (角膜・虹彩形成障害) による早発性の緑内障や難聴を伴う場合がある。

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が、血糖管理ができない重篤な場合もある。また、Donohue 症候群及び Rabson-Mendenhall 症候群で認められる歯牙・爪の形成異常、成長障害などは治療法がない。さらに、PI3Kp85 α 遺伝子 (*PIK3R1*) 異常 (SHORT 症候群) で認められる難聴についても根治的治療法はない。

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。A 型インスリン抵抗症や PI3Kp85 α 遺伝子 (*PIK3R1*) 異常 (SHORT 症候群) 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し、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

約 200 人 (研究班にて把握している患者数)

2. 発病の機構

不明 (遺伝子異常によるが、病態の解明は不十分である)

3. 効果的な治療方法

未確立 (糖尿病に対しては、血糖降下剤またはインスリンで対症的に治療する)

4. 長期の療養

必要 (小児期から進行性であることが多く、生涯に亘って糖尿病治療を必要とする)

5. 診断基準

あり (研究班で作成、糖尿病学会にて承認済、糖尿病 64(11):561~568, 2021)

6. 重症度分類

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 「ホルモン分泌・受容障害に関わる難病の調査研究」研究班
研究代表者 神戸大学大学院医学系研究科 特命教授 小川渉

<診断基準>

Definite と Probable を対象とする。

A. 症状・臨床所見

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 $30 \mu\text{U/mL}$ 以上)

ただし、糖尿病の治療経過などにより、必ずしも $30 \mu\text{U/mL}$ 以上を満たさなくても良い。

B. 検査所見

空腹時血清インスリン値 $30 \mu\text{U/mL}$ 以上

ただし、糖尿病の治療経過などにより、必ずしも $30 \mu\text{U/mL}$ 以上を満たさなくても良い。

C. 遺伝学的検査

インスリン受容体遺伝子または受容体の情報伝達に影響を及ぼす遺伝子(PIK3R1、AKT2、TBC1D4、PRKCE など)の病的変異

D. その他

E. 鑑別診断

脂肪萎縮症

<診断のカテゴリー>

Definite: A 及び B を満たし、E を除外でき、C を満たすもの

Probable: A 及び B を満たし、E を除外できるもの

<参考事項>

1. 以下のような身体所見や臨床的特徴を伴う場合がある。

a. 若年発症の耐糖能障害

b. 黒色表皮腫

c. 多毛

d. 多嚢胞性卵巣

e. 低出生体重

f. Donohue 症候群及び Rabson-Mendenhall 症候群の場合、子宮内発育不全、特徴的顔貌、皮下脂肪減少、歯牙・爪の形成異常、松果体過形成など

g. PI3Kp85 α 遺伝子(PIK3R1)変異(SHORT 症候群)の場合、特徴的顔貌、Axenfeld-Rieger spectrum など

2. 本疾患に含まれる A 型インスリン抵抗症を2型糖尿病と判別するための指標:空腹時 CPR/IRI モル比 5.96 未満、OGTT 負荷後2時間 CPR/IRI モル比 3.55 未満

<重症度分類>

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:食事・運動等の非薬物療法を行っても HbA1c6.5%未満を達成することができず、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1単位/kg/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

■ 必須項目

質問	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当, 非該当	備考
1 発病の機構が明らかでない (「指定難病の検討について」の6ページ参照)	原因が不明又は病態が未解明な疾病である(原因遺伝子などが判明している場合であっても病態の解明が不十分な場合は左記に該当するものとする)。	該当	
	『外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって疾病が発症することが明確であり、当該要因を回避・予防することにより発症させないことが可能』ではない。	該当	
	ウイルス等の感染が原因となつて発症する疾病ではない。 ※ただし、一般的に知られた感染症状と異なる発症形態を示し、症状が出現する機序が未解明なものなどについては、個別に検討を行う	該当	
	何らかの疾病(原疾患)によって引き起こされることが明らかでない二次性の疾病ではない。	該当	
2 他の施策体系が樹立されていない (「指定難病の検討について」の7～9ページ参照)	厚生労働省において難病法以外の法律等を基に調査研究等の施策が講じられている疾病(がんや精神疾患、感染症、アレルギー疾患などがこれに当たる)ではない。 ※ただし、横断的に疾病の症状や病態の一部に着目した施策が体系的に講じられていたとしても、疾病を単位とした施策が講じられていない場合は、他の施策体系が樹立しているものとして一律には取り扱わず、個別に検討する。(例えば、小児慢性特定疾病対策の対象疾病は、小児期に限って施策が行われており、疾病を単位として、その患者の一生について施策が行われているものではないことから、他の施策体系が樹立しているものとして一律に取り扱うことは行わず、個別に検討する。)	該当	
3 治療方法が確立していない (「指定難病の検討について」の10ページ参照)	以下のいずれかの場合に該当するものを対象とする。 ①対症療法や症状の進行を遅らせる場合を含めて治療方法が全くない。 ②対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあつたが、根治のための治療方法はない。 ③一部の患者で寛解状態を得られることはあつたが、生理にわたり、継続的な治療が必要である。 ただし、根治のための治療方法がなく、継続的な治療が必要な疾病であっても、一般と同等の社会生活を送ることが可能である場合には、該当しないものとする。 ※治療を終了することが可能となる標準的な治療方法が存在する場合には、該当しないものとするが、臓器移植を含む移植医療については、機会が限定的であることから現時点では根治のための治療方法には含まないこととする。	該当	
4 長期の療養を必要とする (「指定難病の検討について」の11～12ページ参照)	疾病に起因する症状が長期にわたって継続する場合であり、基本的には発症してから治癒することなく生理にわたり症状が持続又は潜在する	該当	
	『ある一定の期間のみ症状が出現し、その期間が終了した後は症状が出現しないもの(急性疾患等)』ではない	該当	
	『症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない疾病』ではない	該当	
	『軽症者の多い疾病』ではない (<重症度分類>を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)を自由記載欄に記載のこと)	該当	<重症度分類>を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)は80%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 (「指定難病の検討について」の13ページ参照)	「一定の人数」として規定している「おおむね人口の千分の一(0.1%)程度に相当する数」に達しない。 ※指定難病検討委員会で議論を行う時点で入手可能な直近の情報に基づいて計算する。	該当	
6 客観的な診断基準(又はそれに準ずるもの)が確立している (「指定難病の検討について」の14～15ページ参照)	①血液等の検体検査、画像検査、遺伝子解析検査、生理学的検査、病理検査等の結果とともに、視診、聴診、打診、触診等の理学的所見も、客観的な指標である。 ②「一定の基準」とは、以下に該当するものとする。 i. 関連学会等(国際的な専門家の会を含む。)による承認を受けた基準や、すでに国際的に使用されている基準等、専門家間で一定の合意が得られているもの。 ii. iには該当しないものの、専門家間で一定の共通認識があり、客観的な指標により診断されることが明らかかなもので、iの合意を得ることを目指しているなどiに相当すると認められるもの。	該当	
7 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている (承認を得られている場合は、学会名をご記載ください)	疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。 主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。	該当	学会名: 日本糖尿病学会 承認日: 2023年2月16日

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

重症度分類等の検討に当たっては、以下の事項に留意する	該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)	
1 「日常生活又は社会生活に支障がある者」という考え方を、疾病の特性に応じて、医学的な観点から反映させて定めること。	該当		
2 治癒することが見込まれないが、継続的な治療により症状の改善が期待できる疾病については、その治療方法や治療効果を勘案して、重症度を設定すること。	該当		
3 疾病ごとに作成されている重症度分類等がある場合は、原則として当該分類等を用いること。	該当		
4 疾病ごとに作成されている重症度分類等では日常生活若しくは社会生活への支障の程度が明らかでない場合は、又は、重症度分類等がない場合は、以下のような対応を検討する。	臓器領域ごとに作成されている重症度分類等を、疾病の特性に応じて用いる。	非該当	
	段階的な重症度分類等の定めはないが、診断基準自体が概ね日常生活又は社会生活への支障の程度を表しているような疾病については、当該診断基準を重症度分類等として用いる。	非該当	
5 重症度分類は関係学会においてすでに承認されている (承認を得られている場合は、学会名をご記載ください)	疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。 主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。	該当	学会名: 日本糖尿病学会 承認日: 2023年2月16日

■ 参考項目

質問	該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1 これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	非該当	
2 過去に本委員会で指定難病の要件を満たしていないと判断された疾病については、満たしていないとされた要件に対する新たな知見がある。 (具体的な情報について、ご記載ください)	非該当	
3 ICD10(もしくは11) またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード	該当	遺伝的インスリン抵抗症のうち、インスリン受容体異常症は、ICD-10ではE13「その他の明示された糖尿病」に分類される。
4 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	該当	脂肪萎縮症(指定難病265)
5 指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか	非該当	
6 本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	非該当	
7 小児慢性特定疾病に指定されているか	該当	遺伝的インスリン抵抗症に含まれるインスリン受容体遺伝子異常による病型の一部は、小児慢性特定疾病の糖尿病区分において「インスリン受容体異常症」として指定されている。
8 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計	非該当	
9 医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特種な検査が含まれるか (もしあれば、検査名をご記載下さい)	非該当	遺伝学的検査を受けられない場合でもProbableに該当する。
10 次のうち、どの疾患群に該当するか(神経・筋疾患、代謝疾患、染色体・遺伝子異常、免疫疾患、循環器疾患、消化器疾患、内分泌疾患、血液疾患、腎・泌尿器疾患、呼吸器疾患、皮膚・結合組織疾患、骨・関節疾患、聴覚・平衡機能疾患、視覚疾患)	該当	代謝疾患

原発性肝内結石症

○ 概要

1. 概要

肝内胆管内の結石を肝内結石と定義し、肝内結石を有する状態を肝内結石症と定義される。良性疾患でありながら完治が難しく、再発と寛解を繰り返すことが多い。また、反復する胆管炎や、それに引続く敗血症、肝膿瘍を併発する。さらに胆汁性肝硬変や肝内胆管癌を合併し、これらは臨床経過において大きな問題となり、重大な予後不良因子となる。そのため、厚労省政策研究班により定期的に全国多施設調査が行われている。最新の 2023 年の全国調査では平均年齢 67 歳であり男女比が1:0.71 であった。87%に非手術的治療が行われていたが、結石遺残・再発率は 51%と依然として治療成績は不良であった。完全結石除去が得られたとしても、結石再発や胆管拡張・狭窄の残存などが胆管炎や黄疸の原因となり日常生活に支障を来すことが多い。

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

2. 原因

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

3. 症状

全国調査によれば、原発性肝内結石症の 38.5%が有症状である。最も多いのは疼痛と発熱であり、いずれも 21.7%の症例に認められる。また、黄疸を 3.5%に認める。このように胆汁うっ滞に伴う胆管炎による症状が中心となる。しかし近年は無症状例の増加もあり、全体の 61.5%に上る。

4. 治療法

手術的治療、非手術的治療がある。手術的治療は肝切除術を中心に胆管消化管吻合術や総胆管切開結石除去術などがある。また、非手術的治療では内視鏡的逆行性胆管造影(ERC)、経皮経肝的胆道鏡(PTC)、経口的胆道鏡(POCS)などの内視鏡を用いた結石除去術、体外衝撃波結石破碎術(ESWL)などがある。近年は超音波内視鏡を用いた結石除去術も行われている。しかし、肝内結石症は高率に胆管狭窄や拡張、胆管癌、胆管内乳頭状腫瘍(IPNB)、胆管上皮内腫瘍(BiIN)などの胆管病変を併存する。また、肝切除や結石除去術、破碎術を施行しても、その後に再発することが多く、現在施行されているこれらの治療は根治治療にはならない。強い狭窄を伴う場合や、両葉型、巨大結石などは治療に難渋し、完全結石除去が得られないことが多い。狭窄が十分に解除されていない場合や術後の胆管空腸吻合部狭窄を生じた場合は慢性的な胆汁うっ滞をきたし、繰り返す結石再発や肝硬変をきたすことがあり、肝移植の適応となる。さらに肝萎縮は重要な肝内胆管癌の危険因子である。

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

5. 予後

研究班では症状の有無、および大項目、中項目、小項目により Grade 1 から Grade 5 に分類する肝内結石症重症度スケールを作成している。1998 年の全国調査で登録された症例のコホート調査によると、原発性肝内結石の 5 年生存率は Grade 1/2、Grade 3、Grade 4/5 それぞれ 100%、100%、83.3%であり、Grade 4/5 では有意に不良であった。また結石の 5 年再発率も、Grade 1/2 の 2.6%、Grade 3 の 0% に比べ Grade 4/5 では 8.0% と高率であった。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

143 例 (2381 施設を対象とした 2023 年の全国横断調査より)

2. 発病の機構

不明 (胆道感染や胆汁成分の変化が示唆されている)

3. 効果的な治療方法

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

4. 長期の療養

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

5. 診断基準

あり (研究班が作成した画像診断基準と日本消化器病学会の診療ガイドライン)

6. 重症度分類

Grade 5 を対象とする。

○ 情報提供元

● 「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」

研究代表者 帝京大学医学部内科学講座 教授 田中 篤

同研究班 肝内結石・硬化性胆管炎分科会

順天堂大学大学院医学研究科消化器内科学 教授 伊佐山 浩通 (分科会長)

杏林大学医学部附属杉並病院 消化器外科 臨床教授 鈴木 裕

● 日本消化器病学会

<診断基準>

Definite を対象とする。

1. 胆道再建の既往がない。
2. 胆汁うっ滞に伴う臨床症状ないし血液検査異常
症状:胆汁うっ滞による胆管炎の症状(発熱・腹痛・黄疸等)
血液検査異常:胆道系酵素(ALP、 γ GTP)の上昇、炎症反応(白血球数、CRP 上昇)、直接ビリルビン優位の高ビリルビン血症等
3. 画像診断による肝内胆管内結石の存在確認
 - (1) スクリーニング検査として、腹部超音波検査、CT、MRI/MRCP を行う。肝内胆管内に腹部超音波検査で高エコー像、CT で高吸収病変、MRI/MRCP で低信号病変などを認めれば肝内結石と診断する。
 - (2) スクリーニング検査で肝内結石が描出できない場合は ERCP やバルーン内視鏡下 ERC、PTC による直接胆道造影を行い、陰影欠損像として描出される結石や胆道鏡検査による結石の存在を確認する。

Definite: 1、2、3をすべて満たすもの

Probable: 1、2を満たし、3が疑われるもの

<重症度分類>

診断時の所見を症状の有無、および以下の大項目、中項目、小項目により Grade 1から5に分類し、Grade 5を対象とする。

大項目：再発結石、肝硬変、日常生活の支障、社会復帰不能

中項目：両葉型、結石径 15mm 以上、胆管狭窄と拡張の合併、肝萎縮

小項目：胆管狭窄、胆管拡張

Grade 1 無症状

Grade 2 有症状

Grade 3 小項目を1つ以上満たす

Grade 4 中項目を1つ満たす

Grade 5 大項目を1つ以上、もしくは中項目を2つ以上満たす

※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あって、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

■ 必須項目

質問	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当, 非該当	備考
1 発病の機構が明らかでない (「指定難病の検討について」の6ページ参照)	原因が不明又は病態が未解明な疾病である(原因遺伝子などが判明している場合であっても病態の解明が不十分な場合は左記に該当するものとする)。	該当	
	『外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって疾病が発症することが明確であり、当該要因を回避・予防することにより発症させないことが可能』ではない。	該当	
	ウイルス等の感染が原因となって発症する疾病ではない。 ※ただし、一般的に知られた感染症状と異なる発症形態を示し、症状が出現する機序が未解明なものなどについては、個別に検討を行う	該当	
	何らかの疾病(原疾患)によって引き起こされることが明らかでない二次性の疾病ではない。	該当	
2 他の施策体系が樹立されていない (「指定難病の検討について」の7～9ページ参照)	厚生労働省において難病法以外の法律等を基に調査研究等の施策が講じられている疾病(がんや精神疾患、感染症、アレルギー疾患などがこれに当たる)ではない。 ※ただし、横断的に疾病の症状や病態の一部に着目した施策が体系的に講じられていたとしても、疾病を単位とした施策が講じられていない場合は、他の施策体系が樹立しているものとして一律には取り扱わず、個別に検討する。(例えば、小児慢性特定疾病対策の対象疾病は、小児期に限って施策が行われており、疾病を単位として、その患者の一生について施策が行われているものではないことから、他の施策体系が樹立しているものとして一律に取り扱うことは行わず、個別に検討する。)	該当	
3 治療方法が確立していない (「指定難病の検討について」の10ページ参照)	以下のいずれかの場合に該当するものを対象とする。 ①対症療法や症状の進行を遅らせる場合を含めて治療方法が全くない。 ②対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあるが、根治のための治療方法はない。 ③一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、生涯にわたり、継続的な治療が必要である。 ただし、根治のための治療方法がなく、継続的な治療が必要な疾病であっても、一般と同等の社会生活を送ることが可能である場合には、該当しないものとする。 ※治療を終了することが可能となる標準的な治療方法が存在する場合には、該当しないものとするが、臓器移植を含む移植医療については、機会が限定的であることから現時点では根治のための治療方法には含めないこととする。	該当	
4 長期の療養を必要とする (「指定難病の検討について」の11～12ページ参照)	疾病に起因する症状が長期にわたって継続する場合であり、基本的には発症してから治療することなく生涯にわたり症状が持続又は潜在する	該当	
	『ある一定の期間のみ症状が出現し、その期間が終了した後は症状が出現しないもの(急性疾患等)』ではない	該当	
	『症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない疾病』ではない	該当	
	『軽症者の多い疾病』ではない (＜重症度分類＞を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)を自由記載欄に記載のこと)	該当	47% (事務局追記)
5 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない (「指定難病の検討について」の13ページ参照)	「一定の人数」として規定している「おおむね人口の千分の一(0.1%)程度に相当する数」に達しない。 ※指定難病検討委員会で議論を行う時点で入手可能な直近の情報に基づいて計算する。	該当	
6 客観的な診断基準(又はそれに準ずるもの)が確立している (「指定難病の検討について」の14～15ページ参照)	①血液等の検体検査、画像検査、遺伝子解析検査、生理学的検査、病理検査等の結果とともに、視診、聴診、打診、触診等の理学的所見も、客観的な指標である。 ②「一定の基準」とは、以下に該当するものとする。 i. 関連学会等(国際的な専門家の会合を含む。)による承認を受けた基準や、すでに国際的に使用されている基準等、専門家間で一定の合意が得られているもの。 ii. iには該当しないものの、専門家間で一定の共通認識があり、客観的な指標により診断されることが明らかのもので、iの合意を得ることを目指しているなどiに相当すると認められるもの。	該当	
7 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている (承認を得られている場合は、学会名をご記載ください)	疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。 主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。	該当	学会名: 日本消化器病学会 承認日: 2021年11月15日

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

重症度分類等の検討に当たっては、以下の事項に留意する		該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1	「日常生活又は社会生活に支障がある者」という考え方を、疾病の特性に応じて、医学的な観点から反映させて定めること。	該当	
2	治療することが見込まれないが、継続的な治療により症状の改善が期待できる疾病については、その治療方法や治療効果を勘案して、重症度を設定すること。	該当	
3	疾病ごとに作成されている重症度分類等がある場合は、原則として当該分類等を用いること。	該当	
4 疾病ごとに作成されている重症度分類等では日常生活若しくは社会生活への支障の程度が明らかでない場合、又は、重症度分類等がない場合は、以下のような対応を検討する。	臓器領域等ごとに作成されている重症度分類等を、疾病の特性に応じて用いる。	該当	
	段階的な重症度分類等の定めはないが、診断基準自体が概ね日常生活又は社会生活への支障の程度を表しているような疾病については、当該診断基準を重症度分類等として用いる。	非該当	
5 重症度分類は関係学会においてすでに承認されている (承認を得られている場合は、学会名をご記載ください)	疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。 主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。	該当	学会名: 日本消化器病学会 承認日: 2021年11月15日

■ 参考項目

質問	該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1 これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	該当	
2 過去に本委員会が指定難病の要件を満たしていないと判断された疾病については、満たしていないとされた要件に対する新たな知見がある。 (具体的な情報について、ご記載ください)	該当	厚労省研究班での全国調査より新たなデータを追記した。
3 ICD10(もしくは11) またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード	該当	
4 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	非該当	
5 指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか	非該当	
6 本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	非該当	
7 小児慢性特定疾病に指定されているか	非該当	
8 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計	非該当	143例(2023年全国調査による)
9 医療費助成を受けるために必須だが、保険適外の特殊な検査が含まれるか (もしあれば、検査名をご記載下さい)	非該当	
10 次のうち、どの疾患群に該当するか(神経・筋疾患、代謝疾患、染色体・遺伝子異常、免疫疾患、循環器疾患、消化器疾患、内分泌疾患、血液疾患、腎・泌尿器疾患、呼吸器疾患、皮膚・結合組織疾患、骨・関節疾患、聴覚・平衡機能疾患、視覚疾患)	該当	消化器疾患

先天性胆汁酸代謝異常症(脳髄黄色腫症を除く)

○ 概要

1. 概要

先天性胆汁酸代謝異常症とは、一次胆汁酸であるコール酸とケノデオキシコール酸の合成経路を担う各酵素の先天的な機能異常により、胆汁酸合成経路の中間代謝産物である異常胆汁酸もしくは胆汁アルコールの肝細胞内蓄積が生じた結果、胆汁うっ滞性肝障害を引き起こす疾患である。

新生児・乳児早期に胆汁うっ滞性肝障害型から診断される「新生児胆汁うっ滞型」と、幼児期以降に原因不明の慢性肝疾患・肝硬変から診断される「慢性肝疾患型」の2病型がある。症状は、典型的には直接ビリルビン優位の黄疸、肝腫大、灰白色便(無胆汁便)などを認め、進行すれば肝硬変、肝不全へ移行する。

現在、下記表に示す8種類の酵素に起因した疾患が確認されている。このうち、国内で確認されているのはHSD3B7欠損症、SRD5B1(AKR1D1)欠損症、CYP27A1欠損症、CYP7B1欠損症、BAAT欠損症の5疾患である。診断のための特殊検査としては、尿や血清を用いて各疾患に特徴的な異常胆汁酸もしくは胆汁アルコールを、ガスクロマトグラフィー質量分析法 gas chromatography-mass spectrometry (GC/MS) や liquid chromatograph-(tandem) mass spectrometry (LC/MS) で測定する。各疾患に特異的な異常胆汁酸が検出された場合、疑われる疾患の責任遺伝子を解析し確定診断へ繋げる。

疾患名	上昇する主な胆汁酸塩、脂質	責任遺伝子
3 β -hydroxy Δ^5 -C ₂₇ -steroid dehydrogenase/isomerase 欠損症	G- Δ^5 -3 β , 7 α , 12 α -triol-3S T- Δ^5 -3 β , 7 α , 12 α -triol-3S	<i>HSD3B7</i>
Δ^4 -3-oxosteroid 5 β -reductase 欠損症	GCA- Δ^4 -3-one TCA- Δ^4 -3-one	<i>SRD5B1</i> (<i>AKR1D1</i>)
sterol 27-hydroxylase 欠損症 (脳髄黄色腫症: CTX)	C ₂₇ _THC-3G コレスタノール	<i>CYP27A1</i>
oxysterol 7 α -hydroxylase 欠損症	T- Δ^5 -3 β -ol-3S	<i>CYP7B1</i>
bile acid-CoA: aminoacid N-acyltransferase 欠損症	非抱合型胆汁酸	<i>BAAT</i>
bile acid-CoA ligase 欠損症	非抱合型胆汁酸	<i>SLC27A5</i>
α -methylacyl CoA racemase 欠損症	C ₂₇ _DHCA、C ₂₇ _THCA	<i>AMACR</i>
cholesterol 7 α -hydroxylase 欠損症	LDL コレステロール、中性脂肪	<i>CYP7A1</i>

2. 原因

現在、表に示す8種類の酵素に起因した疾患が確認されている。胆汁酸は肝臓内でコレステロールから17種類の酵素による代謝のステップを経て、生成される。この代謝経路のいずれかに障害がある場合、正常な胆汁酸は産生されず、中間代謝産物である異常胆汁酸や胆汁アルコールが蓄積することになる。胆汁アルコールは下等脊椎動物における主な胆汁成分とされているが、胆汁酸の中間代謝産物と

して人でも尿中や胆汁中に微量に検出されることがわかっている。正常な胆汁酸の産生がなされないと、胆汁の流量が減少し、腸管での脂肪と脂溶性ビタミンの吸収が減少する。胆汁酸合成障害の際に生じる異常胆汁酸や胆汁アルコールの蓄積は肝細胞に対して毒性をもつため、肝障害を引き起こす。

3. 症状

CYP27A1 欠損症を除く 7 疾患は乳児期、小児期に発症する。胆汁酸合成障害と異常胆汁酸による肝毒性により、新生児胆汁うっ滞症、神経障害、進行性の肝障害などを呈する。CYP27A1 欠損症は新生児、乳児期から黄疸をきたす例も報告されているが、その症状は一過性で成人において高コレステロール血症を起こすことが知られている。病型として、新生児・乳児早期に胆汁うっ滞性肝障害型から診断される「新生児胆汁うっ滞型」と、進行が緩徐で幼児期以降に原因不明の慢性肝疾患・肝硬変から診断される「慢性肝疾患型」に分けられる。

先天性胆汁酸代謝異常症の大部分を占める新生児胆汁うっ滞型の症状は、生下時から続く黄疸、肝腫大、灰白色便（無胆汁便）、（ビタミン K 欠乏性の）出血傾向などである。SRD5B1 欠損症と CYP7B1 欠損症がこの型となる。無治療であれば、急速に肝硬変へ進展する。HSD3B7 欠損症は前述の 2 疾患に比べ、進行は比較的緩徐だが、大部分はこの型となる。乳児期に肝硬変となることはまれだが、同様に無治療であれば、肝硬変へ進展する。

慢性肝疾患型は、肝硬変の程度によって症状は異なるが、易疲労感、黄疸、腹水、脾腫、出血傾向、胃食道静脈瘤に伴う吐血や黒色便などである。HSD3B7 欠損症では、胆汁うっ滞性肝障害の進行が緩徐な例もあり、幼児期以降に原因不明の慢性肝疾患・肝硬変から診断に至ることもある。

4. 治療法

一次胆汁酸製剤の内服が有効である。具体的には、コール酸（オファコル®カプセル）単剤、ケノデオキシコール酸（チノ®カプセル）単剤、コール酸とケノデオキシコール酸の併用、以上の有効性が報告されている。長期的な有効性と安全性が証明されているのは、HSD3B7 欠損症と SRD5B1 欠損症に対するコール酸単剤の治療法である。本邦では 2023 年 6 月から先天性胆汁酸代謝異常症の治療薬としてコール酸が使用できるようになった。HSD3B7 欠損症と SRD5B1 欠損症は、肝硬変が進行する前にコール酸 5～15 mg/kg/日 分 1～3（最大 750 mg/日）やケノデオキシコール酸 5～15 mg/kg/日 分 2～3（最大 600 mg/日）などの一次胆汁酸製剤の単独または併用投与を開始すれば、胆汁うっ滞性肝障害は改善し内科的治療が可能である。CYP7B1 欠損症は、肝硬変への進展が早いですが、生後早期からケノデオキシコール酸投与を行うことで胆汁うっ滞性肝障害から回復することもある。これらの疾患では、一次胆汁酸製剤で胆汁うっ滞性肝障害から回復した後も生涯に渡る内服継続が必要である。BAAT 欠損症では、グリココール酸 15 mg/kg/日（日本では医薬品として未承認）の使用報告がある。SLC27A5 欠損症では、ウルソデオキシコール酸 5～15 mg/kg/日を投与する。

5. 予後

HSD3B7 欠損症および SRD5B1 欠損症では、肝障害が進行する前にコール酸やケノデオキシコール酸などの一次胆汁酸製剤で早期に治療を開始すれば、胆汁うっ滞性肝障害が改善し、内科的治療が可能となり予後も改善する。しかし、早期発見は難しく、発見が遅れると肝移植が必要となる。CYP7B1 欠損症

については、これまで一次胆汁酸製剤による内科的治療が不可能と考えられていたが、早期にケノデオキシコール酸を投与することで胆汁うっ滞性肝障害から回復した症例も報告されている。いずれの疾患においても、一次胆汁酸製剤で胆汁うっ滞性肝障害が改善した後も、生涯にわたって内服を継続する必要がある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

12人（研究班にて把握している患者数）

2. 発病の機構

胆汁酸合成経路（neutral pathwayとacidic pathway）の遺伝性酵素欠損を1次性の病因とするもので、中間代謝産物である異常胆汁酸もしくは胆汁アルコールの肝細胞内蓄積により肝機能障害を生じる疾患。原因遺伝子 *HSD3B7*、*SRD5B1*、*CYP7B1*、*BAAT*、*SRC27A5*、*AMACR*、*CYP7A1* にエンコードされる各酵素の合成障害により発症する。

3. 効果的な治療方法

生後早期からの一次胆汁酸経口投与が有効である。

4. 長期の療養

必要（進行性である）

5. 診断基準

あり（新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン Part 2 [2019年版未収載疾患編] 17. 先天性胆汁酸代謝異常症 日本先天代謝異常学会）

6. 重症度分類

研究班作成の重症度分類で重症度2以上を対象とする。

○ 情報提供元

厚生労働科学研究費 難治性疾患政策研究事業

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

研究代表者 東北大学大学院医学系研究科小児外科学分野 客員教授 仁尾正記

分担研究者 順天堂大学大学院 客員教授 清水俊明

分担研究者 順天堂大学小児科 教授 鈴木光幸

厚生労働科学研究費 難治性疾患政策研究事業

「希少難治性消化器疾患の長期的 QOL 向上と小児期からのシームレスな医療体制構築」

研究代表者 福岡医療短期大学 学長 田口智章

分担研究者 久留米大学小児科 教授 水落建輝

厚生労働科学研究費 難治性疾患政策研究事業

「新生児スクリーニング対象疾患等の先天代謝異常症の成人期にいたる診療体制構築と提供に関する研究」

研究代表者 熊本大学大学院生命科学研究部小児科学講座 教授 中村公俊

■承認学会

学会名：日本先天代謝異常学会、日本小児科学会

<診断基準>

Definite と Probable を対象とする。

A. 主要症状（以下のうち1つ以上の項目を認める）

1. 遷延する黄疸
2. 肝腫大
3. 灰白色便（無胆汁便）
4. 体重増加不良、低身長
5. 鼻出血などの出血傾向、貧血

B. 血液検査

1. 直接ビリルビン・AST・ALT が上昇している。
2. 血清総胆汁酸が正常、 γ -GTP が正常か軽度上昇している。
3. 血清総胆汁酸が上昇、 γ -GTP が正常か軽度上昇している。
4. 血清総胆汁酸が上昇、 γ -GTP が上昇している。
5. 血清 LDL コレステロール、中性脂肪が上昇している。

<HSD3B7 欠損症、SRD5B1 欠損症、CYP7B1 欠損症>

1 + 2 を認める

<BAAT 欠損症、SLC27A5 欠損症>

1 + 3 を認める

<AMACR 欠損症>

1 + 4 を認める

<CYP7A1 欠損症>

1 + 5 を認める

1. T-Bil $>0.5\text{mg/dL}$, AST $>40\text{U/L}$, ALT $>45\text{U/L}$
2. STBA $<10\mu\text{mol/L}$, γ -GTP $<70\text{U/L}$
3. STBA $>10\mu\text{mol/L}$, γ -GTP $<70\text{U/L}$
4. STBA $>10\mu\text{mol/L}$, γ -GTP $>70\text{U/L}$
5. LDL-Cho $>180\text{mg/dL}$, TG $>150\text{mg/dL}$

注：いずれも治療前の数値

C. 尿中（もしくは血中）胆汁酸分析

<HSD3B7 欠損症、SRD5B1 欠損症、CYP7B1 欠損症、AMACR 欠損症>

疾患特異的異常胆汁酸または胆汁アルコール比率の上昇が認められる。

<BAAT 欠損症、SLC27A5 欠損症>

非抱合型胆汁酸比率の上昇が認められる。

D. 遺伝学的検査

先天性胆汁酸代謝異常症では疾患責任遺伝子が同定されており、原因遺伝子 *HSD3B7*、*SRD5B1*、*CYP7B1*、*BAAT*、*SRG27A5*、*AMACR*、*CYP7A1* にエンコードされる各酵素の合成障害により発症する。胆汁酸分析結果から疑われる疾患の責任遺伝子を解析し、ホモ接合体もしくは複合ヘテロ接合体の病的変異を検出する。

<診断のカテゴリー>

HSD3B7 欠損症、SRD5B1 欠損症、CYP7B1 欠損症、AMACR 欠損症、BAAT 欠損症、SLC27A5 欠損症

Definite: A の1項目以上、かつ B、D を満たす

Probable: A の1項目以上、かつ B、C を満たす

CYP7A1 欠損症

Definite: A の1項目以上、かつ B、D を満たす

<重症度分類>

診断基準を満たすものについて、以下のように分類し、重症度 2 以上を対象とする。

重症度分類は、以下の重症度判定項目により判定する。

【重症度判定項目】

1. 胆汁うっ滞の状態

1+. 持続的な顕性黄疸を認めるもの

1+. 一次胆汁酸内服治療中のもの（治療で黄疸が消失しているもの）

2. 易出血性

1+. 出血傾向、貧血のうち一つ又は複数を認めるが、治療を要しない

2+. 出血傾向、貧血のうち治療を必要とするものを一つ又は複数を認める

3+. 治療に抵抗し、対症療法として輸血を要する

3. 皮膚癢痒（白取の痒み重症度基準値のスコア）

1+. 下記表の 1 程度の痒み

2+. 下記表の 2 又は 3 程度の痒み

3+. 下記表の 4 程度の痒み

皮膚癢痒（白取の痒み重症度基準値のスコア）

程度	日中の症状	夜間の症状
0 なし	ほとんど、あるいは全く痒みを感じない。	ほとんど、あるいは全く痒みを感じない。

1 軽微	時にムズムズするが、特にかかなくても我慢できる。	就寝時わずかに痒いが、特に意識してかくほどでもない。よく眠れる。
2 軽度	時には手がいき、軽くかく程度。一度おさまり、あまり気にならない。	多少、痒みはあるが、かけばおさまる。痒みのために目が覚めることはない。
3 中等度	痒くなり、人前でもかく。痒みのためにイライラし、たえずかいている。	痒くて目が覚める。ひとかきすると一応は眠れるが、無意識のうちに眠りながらかく。
4 高度	いてもたってもいられない痒み。かいてもおさまらずますます痒くなり仕事も勉強も手につかない。	痒くてほとんど眠れない、しょっちゅうかいているが、かくとますます痒みが強くなる。

4. 成長障害

- 1+. 身長 SD スコアが-1.5SD 以下
- 2+. 身長 SD スコアが-2SD 以下
- 3+. 身長 SD スコアが-2.5SD 以下

5. 肝機能障害の評価:血液データ及び症状

①血液データ

- 1+. 下記表の血液検査の中等度異常が1系列のみ認められるもの
- 2+. 下記表の血液検査の中等度異常が2系列以上認められるもの
- 3+. 下記表の血液検査の高度異常が1系列以上認められるもの

②症状

- 1+. 下記表の腹水又は脳症を認めないもの
- 2+. 下記表の腹水又は脳症の中等度の異常を認めるもの
- 3+. 下記表の腹水又は脳症の高度異常を認めるもの

検査項目/臨床所見	基準値	中等度の異常	高度異常
血清総ビリルビン (mg/dL)	0.3~1.2	2.0以上 3.0以下	3.0超
血清アルブミン (g/dL) (BCG法)	4.2~5.1	3.0以上 3.5以下	3.0未満
血小板数 (万/ μ L)	13~35	5以上 10未満	5未満
プロトロンビン時間 (PT) (%)	70超~130	40以上 70以下	40未満
25-ヒドロキシビタミンD ng/mL	20超	12以上 20以下	12未満

腹水	—	腹水あり	難治性腹水あり
脳症	—	I 度	II 度以上

6. 身体活動制限: performance status

1+. 下記表のイに該当するもの

2+. 下記表のウ又はエに該当するもの

3+. 下記表のオに該当するもの

区分	一般状態
ア	無症状で社会活動ができ、制限を受けることなく、発病前と同等にふるまえるもの。
イ	軽度の症状があり、肉体労働は制限を受けるが、歩行、軽労働や座業はできるもの。 例えば、軽い家事、事務など。
ウ	歩行やみのまわりのことはできるが、時に少し介助が必要なころもあり、軽労働は出来ないが、日中の 50%以上は起居しているもの。
エ	身のまわりのある程度のことはできるが、しばしば介助が必要で、日中の 50%以上は就床しており、自力では屋外への外出等がほぼ不可能となったもの。
オ	身のまわりのこともできず、常に介助を必要とし、終日就床を強いられ、活動の範囲がおおむねベッド周辺に限られるもの。

重症度判定

	軽快者	重症度 1	重症度 2	重症度 3
胆汁うっ滞	—	1+	ND	ND
易出血性	—	1+	2+	3+
皮膚癢痒	—	1+	2+	3+
成長障害	—	1+	2+	3+
肝機能・血液データ	—	1+	2+	3+
肝機能・症状	—	1+	2+	3+
身体活動制限	—	1+	2+	3+

重症度判定項目の中で最も症状の重い項目を該当重症度とする。

胆汁うっ滞については、あれば重症度 1 以上。重症度 2 以上かどうかは他の 6 項目の状態によって決定され、必ずしも胆汁うっ滞の存在は必要とはしない。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。）。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近 6 か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

■ 必須項目

質問	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当、非該当	備考
1 発病の機構が明らかでない (「指定難病の要件について」の4ページ参照)	「原因が不明又は病態が未解明な疾病である。」もしくは「原因遺伝子などが判明している場合であっても病態の解明が不十分である。」のいずれかである。	該当	
	「外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって疾病が発症することが明確であり、当該要因を回避・予防することにより発症させないことが可能」ではない。	該当	
	ウイルス等の感染が原因となって発症する疾病ではない。 ※ただし、一般的に知られた感染症状と異なる発症形態を示し、症状が出現する機序が未解明なものなどについては、個別に検討を行う	該当	
	何らかの疾病(原疾患)によって引き起こされることが明らか二次性の疾病ではない。	該当	
2 他の施策体系が樹立されていない (「指定難病の要件について」の5～7ページ参照)	厚生労働省において難病法以外の法律等を基に調査研究等の施策が講じられている疾病(がんや精神疾患、感染症、アレルギー疾患などがこれに当たる)ではない。 ※ただし、横断的に疾病の症状や病態の一部に着目した施策が体系的に講じられていたとしても、疾病を単位とした施策が講じられていない場合は、他の施策体系が樹立しているものとして一律には取り扱わず、個別に検討する。(例えば、小児慢性特定疾病対策の対象疾病は、小児期に限って施策が行われており、疾病を単位として、その患者の一生運について施策が行われているものではないことから、他の施策体系が樹立しているものとして一律に取り扱うことは行わず、個別に検討する。)	該当	
3 治療方法が確立していない (「指定難病の要件について」の8ページ参照)	以下の場合には該当しない。 ①根治のための治療方法がある場合。 ・ただし、仮に根治のための治療方法があっても、必要に応じて当該治療方法の有効性および安全性等を考慮して、本要件に該当するか判断する ・なお、機会が限定的であることから、臓器移植を含む移植医療や研究段階の治療方法については、現時点で根治のための治療方法には含めないこととする。 ②対症療法や進行を遅らせる治療方法等により、一般と同等の社会生活を送ることが可能である。	該当	
4 長期的療養を必要とする (「指定難病の要件について」の9～10ページ参照)	疾病に起因する症状が長期にわたって継続する場合であり、基本的には発症してから治療することなく生涯にわたり症状が持続又は潜在する	該当	
	「ある一定の期間のみ症状が出現し、その期間が終了した後は症状が出現しないもの(急性疾患等)」ではない	該当	
	「症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない疾病」ではない	該当	
	診断時点では必ずしも日常生活に支障のある症状を認めないが、致死的な合併症を発症するリスクが高い疾病については、 ①致死的な合併症を発症するリスクが若年で通常より著しく高いこと ②致死的な合併症を発症するリスクを軽減するための治療として、侵襲性の高い治療(例：アフレキサス治療)を頻回かつ継続的に必要とすることのいずれかを満たす。		※こちらの項目は、【診断時点では必ずしも日常生活に支障のある症状を認めないが、致死的な合併症を発症するリスクが高い疾病】に該当する場合のみ回答。
	「軽症者の多い疾病」ではない (「重症度分類」を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)を自由記載欄に記載のこと)	該当	<重症度分類>を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)は70%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 (「指定難病の要件について」の11ページ参照)	「一定の人数」として規定している「おおむね人口の千分の一(0.1%)程度に相当する数」に達しない。 ※指定難病検討委員会で議論を行う時点で入手可能な直近の情報に基づいて計算する。	該当	
6 客観的な診断基準(又はそれに準ずるもの)が確立している (「指定難病の要件について」の12ページ参照)	①客観的な指標がある。血液等の検体検査、画像検査、遺伝子解析検査、生理学的検査、病理検査等の結果とともに、視診、聴診、打診、触診等の学的所見も、客観的な指標である。 ②「一定の基準」とは、以下に該当するものとする。 i. 関連学会等(国際的な専門家の会を含む。)による承認を受けた基準や、すでに国際的に使用されている基準等、専門家間で一定の合意が得られているもの。 ii. iには該当しないものの、専門家間で一定の共通認識があり、客観的な指標により診断されることが明らかのもので、iの合意を得ることを目指しているなどに相当すると認められるもの。	該当	
7 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている (承認を得られている場合は、学会名をご記載ください)	疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の学会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。 主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。	該当	学会名：日本先天代謝異常学会、承認日：2023/10/12 学会名：日本小児科学会、承認日：2024/7/22

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

重症度分類等の検討に当たっては、以下の事項に留意する		該当、非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1	「日常生活又は社会生活に支障がある者」という考え方を、疾病の特性に応じて、医学的な観点から反映させて定めること。	該当	
2	治療することが見込まれないが、継続的な治療により症状の改善が期待できる疾病については、その治療方法や治療効果を勘案して、重症度を設定すること。	該当	
3	疾病ごとに作成されている重症度分類等がある場合は、原則として当該分類等を用いること。	該当	
4	疾病ごとに作成されている重症度分類等では日常生活若しくは社会生活への支障の程度が明らかでない場合、又は、重症度分類等がない場合は、以下のような対応を検討する。	臓器領域等ごとに作成されている重症度分類等を、疾病の特性に応じて用いる。 段階的な重症度分類等の定めはないが、診断基準自体が概ね日常生活又は社会生活への支障の程度を表しているような疾病については、当該診断基準を重症度分類等として用いる。	該当
5	重症度分類は関係学会においてすでに承認されている (承認を得られている場合は、学会名をご記載ください)	疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の学会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。 主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。	学会名：日本先天代謝異常学会、承認日：2023/10/12 学会名：日本小児科学会、承認日：2024/7/22

■ 参考項目

質問	該当、非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1 これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	該当	昨年度申請をしています。
2 過去に本委員会で指定難病の要件を満たしていないと判断された疾病については、満たしていないとされた要件に対する新たな知見がある。 (具体的な情報について、ご記載ください)	該当	診断基準・重症度分類の学会承認を得ました。
3 ICD10(もしくは11)またOrphanet(オーファネット)における表記およびコード	該当	E75.5 その他の脂質蓄積障害
4 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	該当	類縁疾患に「脳胆黄色腫症」があります。脳胆黄色腫症(番号263)は、先天性胆汁酸代謝異常症のうち1疾患です。但し、脳胆黄色腫症は、進行性の神経障害、皮膚・腱黄色腫、心血管疾患などで特徴付けられており、症状および予後が他の先天性胆汁酸代謝異常症と全く異なります。そのため、今回の申請から脳胆黄色腫症を除外し、「先天性胆汁酸代謝異常症(脳胆黄色腫症を除く)」とすることを希望します。
5 指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか	非該当	
6 本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	該当	小児期発症の希少難病性肝臓疾患の医療水準の向上や患者のQOL向上に資する調査研究(仁尾班)
7 小児慢性特定疾病に指定されているか	該当	番号：104 疾病名：先天性胆汁酸代謝異常症
8 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計	該当	5名
9 医療費助成を受けるために必須だが、保険適外の特典な検査が含まれるか (もしあれば、検査名をご記載ください)	該当	2024/10/17、かずさDNA研究所で非保険検査として遺伝子検査が可能です。
10 次のうち、どの疾患群に該当するか(神経・筋疾患、代謝疾患、染色体・遺伝子異常、免疫疾患、循環器疾患、消化器疾患、内分泌疾患、血液疾患、腎・泌尿器疾患、呼吸器疾患、皮膚・結合組織疾患、骨・関節疾患、聴覚・平衡機能疾患、視覚疾患)	該当	消化器疾患

Peutz-Jeghers 症候群

○ 概要

1. 概要

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

2. 原因

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

3. 症状

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

4. 治療法

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

5. 予後

腸重積に対して開腹手術を繰り返し行われた症例では術後癒着による腸閉塞を繰り返したり、短腸症候群を発症したりすることでその後の QOL が著明に低下してしまう。術後癒着を来した症例ではその後に内視鏡治療を試みても癒着により内視鏡の深部挿入が困難になることもまれではない。開腹手術が行われる前にバルーン小腸内視鏡による検査を開始し、適切に治療を繰り返していれば、日常生活に大きな悪影響

を及ぼすことはない。このためバルーン内視鏡が施行可能な専門の施設での診断、治療、経過観察が重要である。また、消化管を含めた悪性腫瘍発症の高危険群であり、定期的なサーベイランスも必要である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

701(581~820)人(2022年実施全国疫学調査からの推定値)

2. 発病の機構

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

3. 効果的な治療方法

未確立(繰り返し行う内視鏡的治療の有用性が期待される)

4. 長期の療養

必要(生涯を通じてポリープに対する内視鏡的治療を繰り返し行う必要がある)

5. 診断基準

あり(欧州専門家会議が作成した診断基準に準拠したものを研究班で作成、日本遺伝性腫瘍学会にて承認後和文、英文で発表済み、2023年12月12日に日本消化器内視鏡学会で承認)

6. 重症度分類

国際的な重症度分類は作成されておらず、研究班で重症度分類を作成した。この重症度分類は2023年12月12日に日本消化器内視鏡学会で承認を得た。2022年に実施した全国疫学調査二次調査で回答が得られた184例中、いずれかの時点で重症に分類される例は176例(95.7%)であった。定期的に内視鏡治療を行い、10~15mm以上のポリープを切除することで、重症に分類される症例の割合は20~50%に減少する。

○ 情報提供元

「小児から成人の消化管過誤腫性腫瘍好発疾患群の診療体制確立とQOL向上を目指す包括的研究」

研究代表者 自治医科大学 富士フィルムメディカル国際光学医療講座 教授 坂本博次

承認学会名 日本消化器内視鏡学会、日本遺伝性腫瘍学会

<診断基準>

Definite を対象とする。

A. 症状・臨床所見

1. 口唇、口腔、指尖部などに1～5mmほどの色素斑を認める。

B. 検査所見

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

C. 遺伝学的検査

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

D. その他

なし

E. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

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

<診断のカテゴリー>

Definite 1: A を満たし、かつ B の2項目をすべて満たす

Definite 2: A を満たし、かつ C-2を満たす

Definite 3: B の2項目をすべて満たし、かつ C-2を満たす

Definite 4: B-1を満たし、かつ B-2を複数の病変で満たす

Definite 5: C-1を満たす

<参考事項>

診断基準の一部を満たすが上記の症状と検査所見による診断のカテゴリー(Definite 1～4)を満たさない患者に対しては、*STK11* の遺伝学的検査を行うことを考慮する。

<重症度分類>

以下の1項目以上を満たす場合を対象とする

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

2. 過誤腫性ポリープに対する内視鏡的・外科的治療を年1回以上実施する。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

■必須項目

質問	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当,非該当	備考
1 発病の機構が明らかでない (「指定難病の検討について」の6ページ参照)	原因が不明又は病態が未解明な疾病である(原因遺伝子などが判明している場合であっても病態の解明が不十分な場合は左記に該当するものとする)。	該当	STK11遺伝子の生殖細胞系列の病原性変異が病因とされているが、色素斑・ポリポーシス発症機構は不明。
	『外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって疾病が発症することが明確であり、当該要因を回避・予防することにより発症させないことが可能』ではない。	該当	第19番染色体短腕上(19p13.3)に存在するSTK11遺伝子の生殖細胞系列の病的変異が現在知られている唯一の原因であり、患者の94%にSTK11遺伝子の生殖細胞系列の病的変異が検出されると報告されている。
	ウイルス等の感染が原因となって発症する疾病ではない。 ※ただし、一般的に知られた感染症状と異なる発症形態を示し、症状が出現する機序が未解明なものなどについては、個別に検討を行う	該当	STK11遺伝子の生殖細胞系列の病的変異が病因とされている。
	何らかの疾病(原疾患)によって引き起こされることが明らかでない二次性の疾病ではない。	該当	STK11遺伝子の生殖細胞系列の病的変異が病因とされている。
2 他の施策体系が樹立されていない (「指定難病の検討について」の7～9ページ参照)	厚生労働省において難病法以外の法律等を基に調査研究等の施策が講じられている疾病(がんや精神疾患、感染症、アレルギー疾患などがこれに当たる)ではない。 ※ただし、横断的に疾病の症状や病態の一部に着目した施策が体系的に講じられていたとしても、疾病を単位とした施策が講じられていない場合は、他の施策体系が樹立しているものとして一律には取り扱わず、個別に検討する。(例えば、小児慢性特定疾病対策の対象疾病は、小児期に限って施策が行われており、疾病を単位として、その患者の一生運について施策が行われているものではないことから、他の施策体系が樹立しているものとして一律に取り扱うことは行わず、個別に検討する。)	該当	本症候群は、消化管を含めた悪性腫瘍発症の高危険群ではあるが、食道を除く全消化管に良性の過誤腫性ポリポーシスをきたし、ポリポー増大により慢性出血による黒色便・貧血や、小腸ポリポーを先進部とする腸重積により腹痛、嘔吐などの症状を引き起こすことが臨床的に最も重要な問題である。小児慢性特定疾病対策の対象疾病である。
3 治療方法が確立していない (「指定難病の検討について」の10ページ参照)	以下のいずれの場合に該当するものを対象とする。 ①対症療法や症状の進行を遅らせる場合を含めて治療方法が全くない。 ②対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあるが、根治のための治療方法はない。 ③一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、生理にわたり、継続的な治療が必要である。 ただし、根治のための治療方法がなく、継続的な治療が必要な疾病であっても、一般と同等の社会生活を送ることが可能である場合には、該当しないものとする。 ※治療を終了することが可能となる標準的な治療方法が存在する場合には、該当しないものとするが、臓器移植を含む移植医療については、機会が限定的であることから現時点では根治のための治療方法には含まないこととする。	該当	本症候群で認められる過誤腫性ポリポーは内視鏡的、外科的に摘除することは可能であるが、一度摘除しても新たなポリポーが出現するため治療を繰り返す必要がある。定期的な入院加療を余儀なくされる点で一般と同等の社会生活を行うことが困難である。
4 長期の療養を必要とする (「指定難病の検討について」の11～12ページ参照)	疾病に起因する症状が長期にわたって継続する場合であり、基本的には発症してから治癒することなく生理にわたり症状が持続又は潜在する	該当	新たに出現したポリポーに対する治療を繰り返し行う必要がある。
	『ある一定の期間のみ症状が出現し、その期間が終了した後は症状が出現しないもの(急性疾患等)』ではない	該当	新たに出現したポリポーに対する治療を繰り返し行う必要がある。
	『症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない疾病』ではない	該当	本症候群ではポリポー増大により慢性出血による黒色便・貧血や、小腸ポリポーを先進部とする腸重積により腹痛、嘔吐などの症状を引き起こす。
	『軽症者の多い疾病』ではない (＜重症度分類＞を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)を自由記載欄に記載のこと)	該当	95.7%がある時点で重症に分類されるが、定期的内視鏡治療を行うことで、20～50%に減少する()
5 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない (「指定難病の検討について」の13ページ参照)	「一定の人数」として規定している「おおむね人口の千分の一(0.1%)程度に相当する数」に達しない。 ※指定難病検討委員会で議論を行う時点で入手可能な直近の情報に基づいて計算する。	該当	2022年に前研究班で実施した全国疫学調査からの推定患者数は701(581～820)人である。
6 客観的な診断基準(又はそれに準ずるもの)が確立している (「指定難病の検討について」の14～15ページ参照)	①血液等の検体検査、画像検査、遺伝子解析検査、生理学的検査、病理検査等の結果とともに、視診、聴診、打診、触診等の理学的所見も、客観的な指標である。 ②「一定の基準」とは、以下に該当するものとする。 i. 関連学会等(国際的な専門家の会合を含む。)による承認を受けた基準や、すでに国際的に使用されている基準等、専門家で一定の合意が得られているもの。 ii. iには該当しないものの、専門家の間で一定の共通認識があり、客観的な指標により診断されることが明らかなるもので、iの合意を得ることを目指しているなどに相当すると認められるもの。	該当	欧州専門家会議が作成した診断基準に準拠したものを前研究班で作成し、日本遺伝性腫瘍学会にて承認後和文、英文で発表済みの診断基準である。2023年12月に日本消化器内視鏡学会の承認も得ている。
7 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている (承認を得られている場合は、学会名をご記載ください)	疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。 主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。	該当	学会名：日本消化器内視鏡学会 承認日：2023年12月12日

診断基準の検討に当たっては、以下の事項に留意する		該当,非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1	必要な検査を列挙し、満たすべき検査値などについても具体的に記載すること。	該当	特徴的な病理学的所見を記載している。
2	複数の検査や症状の組合せを必要とする場合は、一義的な解釈となるようにすること。	該当	一義的な解釈になるように記載している。
3	診断基準の中に不全型、疑い例等が含まれる場合には、それぞれの定義を明確にし、医学的に治療を開始することが妥当と判断されるものが認定されるようにすること。	該当	診断基準を満たさない症例に対し、STK11の遺伝学的検査を検討する旨記載している。

重症度分類等の検討に当たっては、以下の事項に留意する		該当,非該当	自由記載による回答(必要な場合)	
1	「日常生活又は社会生活に支障がある者」という考え方を、疾病の特性に応じて、医学的な観点から反映させて定めること。	該当	腸重積発症リスクの高い症例を重症に分類している。	
2	治癒することが見込まれないが、継続的な治療により症状の改善が期待できる疾病については、その治療方法や治療効果を勘案して、重症度を設定すること。	該当	短期間に繰り返し治療介入が必要な症例を重症に分類している。	
3	疾病ごとに作成されている重症度分類等がある場合は、原則として当該分類等を用いること。	非該当	国際的に利用されている重症度分類が存在しない。	
4	疾病ごとに作成されている重症度分類等では日常生活若しくは社会生活への支障の程度が明らかでない場合は、重症度分類等がない場合は、以下のような対応を検討する。	臓器領域等ごとに作成されている重症度分類等を、疾病の特性に応じて用いる。	非該当	臓器領域等ごとに作成されている重症度分類が存在しない。
		段階的な重症度分類等の定めはないが、診断基準自体が概ね日常生活又は社会生活への支障の程度を表しているような疾病については、当該診断基準を重症度分類等として用いる。	該当	腸重積発症リスクの高い症例、短期間に繰り返し治療介入が必要な症例を重症に分類している。
5	重症度分類は関係学会においてすでに承認されている (承認を得られている場合は、学会名をご記載ください)	該当	学会名：日本消化器内視鏡学会 承認日：2023年12月12日	

■参考項目

質問	該当,非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1 これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	該当	2023年に申請し、「重症者が60%未満である」として適定外になった。
2 過去に本委員会で指定難病の要件を満たしていないと判断された疾病については、満たしていないとされた要件に対する新たな知見がある。 (具体的な情報について、ご記載ください)	該当	2022年に行った全国疫学調査の二次調査において、いずれかの時点で重症に分類される例は95.7%という、新規知見が得られた。
3 ICD10(もしくは11) またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード	該当	ICD10 Q858 ポイツ・ジェガース症候群 ICD11 LD2D.0 Peutz-Jeghers syndrome ORPHA:2869 Peutz-Jeghers syndrome
4 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	非該当	
5 指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか	非該当	
6 本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	非該当	
7 小児慢性特定疾病に指定されているか	該当	告示番号：41 疾病名：ポイツ・ジェガース症候群
8 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計	非該当	
9 医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特異な検査が含まれるか (もしあれば、検査名をご記載ください)	非該当	診断に必須ではないが診断基準に含まれているSTK11遺伝子の遺伝学的検査は保険適応外である。
10 次のうち、どの疾患群に該当するか(神経・筋疾患、代謝疾患、染色体・遺伝子異常、免疫疾患、循環器疾患、消化器疾患、内分泌疾患、血液疾患、腎・泌尿器疾患、呼吸器疾患、皮膚・結合組織疾患、骨・関節疾患、聴覚・平衡機能疾患、視覚疾患)	該当	消化器疾患

アルドステロン合成酵素欠損症

○ 概要

1. 概要

アルドステロン合成酵素欠損症：副腎皮質球状帯に発現するアルドステロン合成酵素 (*CYP11B2*) の先天的機能異常により、アルドステロン産生が低下または欠如する常染色体劣性遺伝性疾患である。糖質コルチコイド分泌は保たれる一方、ミネラルコルチコイド欠乏により塩喪失症状を来す。極めて稀少な疾患であり、国内外での報告例は限られる。近年、厚生労働科学研究班により診断基準および重症度分類が整備され、独立した疾患概念として認識されつつある。

2. 原因

CYP11B2 遺伝子の病的バリエーションにより、アルドステロン生合成最終段階 (11 β -hydroxylation、18-hydroxylation、18-oxidation) が障害される。これまでに欠失、ナンセンス変異、フレームシフト、ミスセンス変異など 50 種類以上の病的変異が報告されている。遺伝形式は常染色体潜性遺伝である。

3. 症状

新生児期から乳児期早期に発症することが多く、哺乳不良、嘔吐、体重増加不良、脱水、筋緊張低下を呈する。血液検査では低ナトリウム血症、高カリウム血症、高レニン血症、低～正常域アルドステロン値を示す。重症例では循環不全、ショック、不整脈を来し生命に関わる。副腎不全を疑われながら診断に難渋する例も多い。小児期以降も補充不足では成長障害や易疲労感が持続しうる。

4. 治療法

急性期には脱水・電解質異常の補正を行い、慢性期にはフルドロコルチゾンによるミネラルコルチコイド補充および食塩補充を行う。乳児期の塩分補充は成長とともに減量可能な場合があるが、フルドロコルチゾンは小児期を通じ継続が必要となる例が多い。治療中は血清電解質、血圧、レニン活性、成長発達の継続的評価が必要である。

5. 予後

早期診断と適切な補充療法により生命予後は良好である。しかし診断遅延時には新生児期の重篤な塩喪失発作により生命の危険を伴う。さらに補充不足や中断により低身長、体重増加不良、再発性脱水、起立性低血圧など健康障害を生じ長期療養を必要とする。極めて稀少であり自然歴や成人期予後に関する知見は乏しく、継続的な医療支援と症例集積が必要である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

不明

本症は *CYP11B2* 異常による極めて稀少な先天性疾患であり、国内外とも正確な有病率は未確立である。2026年の総説では世界報告例は約80例とされ、国内では厚生労働科学研究班による全国調査で確認症例は少数にとどまる。新生児期塩喪失症状を呈しながら未診断例の存在も想定され、実態把握が必要である。

2. 発病の機構

本症は、*CYP11B2* 遺伝子の病的バリエーションにより、副腎皮質球状帯で発現するアルドステロン合成酵素の機能が低下し、アルドステロン生合成が障害されることで発症する。アルドステロン欠乏により腎遠位尿管でのナトリウム再吸収およびカリウム排泄が低下し、低ナトリウム血症、高カリウム血症、脱水、循環血漿量減少を来す。原因遺伝子と病態生理が明確であり、発病機構は解明されている。

3. 効果的な治療方法

ミネラルコルチコイド補充療法としてフルドロコルチゾン投与が有効であり、乳児期には食塩補充を併用する。急性増悪時には輸液および電解質補正を行う。適切な補充療法により電解質異常、脱水、成長障害を予防できるが、治療中止や不足により再燃しうる。根治療法はなく、対症的・補充的治療が中心である。

4. 長期の療養

多くの症例で乳幼児期から小児期にわたり継続的な薬物治療と定期受診を要する。血清ナトリウム・カリウム、血圧、レニン活性、成長発達の継続的評価が必要である。特にシックデイ、すなわち感染症・胃腸炎時には脱水や電解質異常増悪(塩喪失)が突発的に生じ、しばしば救急での対応を要する。成人後に塩喪失症状が軽快する例もあるとされるが、再発例や起立性低血圧例も報告されており、また発症の予測が困難なため、移行期医療を含めた長期フォローアップが望ましい。

5. 診断基準

あり(厚生労働科学研究班・日本内分泌学会により診断基準が整備されている)

6. 重症度分類

研究班作成の重症度分類を満たしたものを重症とする。

○ 情報提供元

「副腎ホルモン産生異常に関する調査研究班」

研究代表者 大分大学 柴田 洋孝

研究分担者 自治医科大学 田島敏広

研究分担者 成育医療研究センター 鹿島田健一

承認学会: 日本内分泌学会

<診断基準>

Definite と Probable を対象とする。

I 臨床症状 1と2を満たす。

1. 塩喪失症状(哺乳力低下[食欲低下]、嘔吐、脱水、体重増加不良[体重減少])を呈する。
2. 皮膚色素沈着を認めない。

II 検査所見 1 から3を全て満たす。

1. 血清ナトリウム低値、血清カリウム高値
2. 血漿アルドステロン低値～正常値、血漿レニン活性または血漿活性型レニン濃度高値
3. 血中コルチゾール低値を認めない(注1、2)。

参考検査所見 1. 血中 ACTH 高値を認めない(注3)。

2. 検査値の判定は、年齢別基準値、各施設の基準値、採血条件等を考慮して行う。

III 遺伝子診断

遺伝子診断により *CYP11B2* 遺伝子の異常を認める。(保険適用外)

IV 除外項目

偽性低アルドステロン症
21-水酸化酵素欠損症
先天性リポイド副腎過形成症
先天性副腎低形成症

(注1)「副腎クリーゼを含む副腎皮質機能低下症の診断と治療に関する指針」では成人において早朝コルチゾール値(9時までの採血が望ましい)が、以下の2)、3)のいずれかを満たす場合は、迅速 ACTH 負荷試験[合成 1-24ACTH(コートロシン) 250 μ g 静注]を施行し、血中コルチゾールの増加反応を確認する。

- 1) 18 μ g/dL 以上であれば、副腎不全症を否定できる。
- 2) 4 μ g/dL 未満であれば、副腎不全の可能性が高い。
- 3) 4 μ g/dL 以上かつ 18 μ g/dL 未満は可能性を否定できない。

(注2)「副腎クリーゼを含む副腎皮質機能低下症の診断と治療に関する指針」では小児の原発性副腎不全症の確定診断の目安は血中コルチゾールが 10 μ g/dL 未満である。

(注3)早朝血中 ACTH(9時までの採血が望ましい)の基礎値に関しては、キット毎の正常値設定を参考に判定する。

<診断のカテゴリー>

Definite: I + II + III + IV を満たすもの

Probable: I + II +IV を満たすもの

<重症度分類>

以下の2項目のうち、少なくとも1項目を満たすものを重症とする。

1) 以下に示すアルドステロン分泌不全症状、いずれかがある。

嘔吐、哺乳不良[食欲低下]、体重増加不良[体重減少]、低血圧

2) フルドロコルチゾンを定期的に補充している。

補足

1. 本疾患は常染色体潜性遺伝を取る。現在まで約 40 個の病的バリエントが報告されている。

イラン系のユダヤ人コミュニティに本疾患を多く認め、p.Val386Ala、p.Arg181Trp が ホットスポット(hot spot)として知られている。日本人には特にホットスポット(hot spot)の報告はない。

2. 食塩摂取量の多い日本では成人期以降、フルドロコルチゾンの補充を行わずに、無症状の場合が多いことが考えられる。しかし、本邦での長期的予後は明らかではない。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等があつて、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つて、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

■ 必須項目

質問	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当, 非該当	備考
1 発病の機構が明らかでない (「指定難病の検討について」の6ページ参照)	原因が不明又は病態が未解明な疾病である(原因遺伝子などが判明している場合であっても病態の解明が不十分な場合は左記に該当するものとする)。	該当	
	『外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって疾病が発症することが明確であり、当該要因を回避・予防することにより発症させないことが可能』ではない。	該当	
	ウイルス等の感染が原因となって発症する疾病ではない。 ※ただし、一般的に知られた感染症状と異なる発症形態を示し、症状が出現する機序が未解明なものなどについては、個別に検討を行う	該当	
	何らかの疾病(原疾患)によって引き起こされることが明らかでない二次性の疾病ではない。	該当	
2 他の施策体系が樹立されていない (「指定難病の検討について」の7～9ページ参照)	厚生労働省において難病法以外の法律等を基に調査研究等の施策が講じられている疾病(がんや精神疾患、感染症、アレルギー疾患などがこれに当たる)ではない。 ※ただし、横断的に疾病の症状や病態の一部に着目した施策が体系的に講じられていたとしても、疾病を単位とした施策が講じられていない場合は、他の施策体系が樹立しているものとして一律には取り扱わず、個別に検討する。(例えば、小児慢性特定疾病対策の対象疾病は、小児期に限って施策が行われており、疾病を単位として、その患者の一生について施策が行われているものではないことから、他の施策体系が樹立しているものとして一律に取り扱うことは行わず、個別に検討する。)	該当	
3 治療方法が確立していない (「指定難病の検討について」の10ページ参照)	以下のいずれかの場合に該当するものを対象とする。 ①対症療法や症状の進行を遅らせる場合を含めて治療方法が全くない。 ②対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあるが、根治のための治療方法はない。 ③一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、生涯にわたり、継続的な治療が必要である。 ただし、根治のための治療方法がなく、継続的な治療が必要な疾病であっても、一般と同等の社会生活を送ることが可能である場合には、該当しないものとする。 ※治療を終了することが可能となる標準的な治療方法が存在する場合には、該当しないものとするが、臓器移植を含む移植医療については、機会が限定的であることから現時点では根治のための治療方法には含めないこととする。	該当	
4 長期の療養を必要とする (「指定難病の検討について」の11～12ページ参照)	疾病に起因する症状が長期にわたって継続する場合であり、基本的には発症してから治療することなく生涯にわたり症状が持続又は潜在する	該当	
	『ある一定の期間のみ症状が出現し、その期間が終了した後は症状が出現しないもの(急性疾患等)』ではない	該当	
	『症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない疾病』ではない	該当	
	『軽症者の多い疾病』ではない (＜重症度分類＞を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)を自由記載欄に記載のこと)	該当	軽症者は存在する可能性があるものの、その多くは、不顕性のため発見されていない可能性が高い。不顕性を除くと100%(事務局追記・メールで確認)
5 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない (「指定難病の検討について」の13ページ参照)	「一定の人数」として規定している「おおむね人口の千分の一(0.1%)程度に相当する数」に達しない。 ※指定難病検討委員会で議論を行う時点で入手可能な直近の情報に基づいて計算する。	該当	
6 客観的な診断基準(又はそれに準ずるもの)が確立している (「指定難病の検討について」の14～15ページ参照)	①血液等の検体検査、画像検査、遺伝子解析検査、生理学的検査、病理検査等の結果とともに、視診、聴診、打診、触診等の理学的所見も、客観的な指標である。 ②「一定の基準」とは、以下に該当するものとする。 i. 関連学会等(国際的な専門家の会合を含む。)による承認を受けた基準や、すでに国際的に使用されている基準等、専門家間で一定の合意が得られているもの。 ii. iには該当しないものの、専門家間で一定の共通認識があり、客観的な指標により診断されることが明らかのもので、iの合意を得ることを目指しているなどiに相当すると認められるもの。	該当	
7 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている (承認を得られている場合は、学会名をご記載ください)	疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。 主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。	該当	学会名: 日本内分泌学会 承認日: 2025年3月10日

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

重症度分類等の検討に当たっては、以下の事項に留意する		該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1	「日常生活又は社会生活に支障がある者」という考え方を、疾病の特性に応じて、医学的な観点から反映させて定めること。	該当	
2	治療することが見込まれないが、継続的な治療により症状の改善が期待できる疾病については、その治療方法や治療効果を勘案して、重症度を設定すること。	該当	
3	疾病ごとに作成されている重症度分類等がある場合は、原則として当該分類等を用いること。	該当	
4	疾病ごとに作成されている重症度分類等では日常生活若しくは社会生活への支障の程度が明らかでない場合、又は、重症度分類等がない場合は、以下のような対応を検討する。	該当	
	臓器領域等ごとに作成されている重症度分類等を、疾病の特性に応じて用いる。 段階的な重症度分類等の定めはないが、診断基準自体が概ね日常生活又は社会生活への支障の程度を表しているような疾病については、当該診断基準を重症度分類等として用いる。	該当	
5	重症度分類は関係学会においてすでに承認されている (承認を得られている場合は、学会名をご記載ください)	該当	学会名: 日本内分泌学会 承認日: 2025年3月10日

■ 参考項目

質問	該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)	
1	これまで指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	非該当	
2	過去に本委員会が指定難病の要件を満たしていないと判断された疾病については、満たしていないとされた要件に対する新たな知見がある。 (具体的な情報について、ご記載ください)	非該当	
3	ICD10(もしくは11) またOrphanet(オーファネット)における表記およびコード	該当	E274
4	既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	非該当	
5	指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか	非該当	
6	本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	該当	
7	小児慢性特定疾病に指定されているか	該当	
8	患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計	該当	10名未満
9	医療費助成を受けるために必須だが、保険適外の特殊な検査が含まれるか (もしあれば、検査名をご記載下さい)	該当	遺伝子検査
10	次のうち、どの疾患群に該当するか(神経・筋疾患、代謝疾患、染色体・遺伝子異常、免疫疾患、循環器疾患、消化器疾患、内分泌疾患、血液疾患、腎・泌尿器疾患、呼吸器疾患、皮膚・結合組織疾患、骨・関節疾患、聴覚・平衡機能疾患、視覚疾患)	該当	内分泌疾患

特発性好酸球増加症候群

○ 概要

1. 概要

本症は、末梢血中の好酸球数が持続的に増加(1,500/ μ L 以上)し、心臓、肺、皮膚、消化管、神経系などの多臓器に障害を来す希少な難治性疾患である。

寄生虫感染、アレルギー疾患、薬剤、自己免疫疾患などの二次性好酸球増加およびリンパ球性好酸球増加症候群(L-HES)、骨髄性好酸球増加症候群(M-HES)、その他の造血器腫瘍などを除外した上で診断される。

好酸球の増加および組織浸潤により、臓器障害、血栓形成、線維化が生じる。

臨床症状は多彩であり、心不全、呼吸不全、脳梗塞、難治性下痢、末梢神経障害などを呈し、特に心臓病変は生命予後に影響を及ぼす。

2. 原因

本症の原因は明確には解明されていない。IL-5 などのサイトカインにより活性化された好酸球の増殖・生存延長と組織浸潤が病態の中心であり、細胞毒性蛋白や炎症性メディエーターの放出により臓器障害を引き起こすと考えられている。一部では免疫異常の関与が示唆されている。

3. 症状

本症の臨床症状は多彩であり、好酸球の組織浸潤および炎症により、全身および各臓器に種々の症状を呈する。多くの症例で複数の臓器障害を認める。主な臓器障害は以下のとおりである。

全身症状: 倦怠感、発熱、体重減少、食欲不振

心臓: 胸痛、動悸、労作時呼吸困難、浮腫、心不全症状

呼吸器: 咳嗽、喘鳴、呼吸困難

消化管: 腹痛、下痢、悪心・嘔吐、消化管出血

神経系: 四肢のしびれ、感覚障害、筋力低下、脳炎、てんかん発作

肝障害: 肝機能異常

腎障害: eGFR 低下、蛋白尿

皮膚: 紅斑、蕁麻疹、掻痒感、血管炎様皮疹、浮腫

血管・血栓: 深部静脈血栓症、肺塞栓、動脈血栓症

その他: 血球減少、凝固異常、リンパ節腫脹、脾腫

4. 治療法

本症の治療は、臓器障害の程度および重症度に応じて行う。第一選択は副腎皮質ステロイドであり、多くの症例で速やかな好酸球減少と症状改善が得られる。

ステロイド抵抗性または依存例では、抗 IL-5 受容体抗体(ベンラリズマブ)や抗 IL-5 抗体(メポリズマブ)などの生物学的製剤、免疫抑制薬(シクロスポリン等)、ヒドロキシウレアなどを考慮する。

重症例や生命に関わる臓器障害(心臓、中枢神経、呼吸器など)を伴う場合には、速やかな治療介入とともに、抗凝固療法や臓器支持療法を併用する。

5. 予後

本症の予後は多様であり、軽症例では安定した経過をとる一方、重症例では生命予後に影響を及ぼす。

特に心臓病変、中枢神経障害、血栓症は予後不良因子である。

適切な治療により病勢のコントロールは可能であるが、再燃やステロイド依存・抵抗性例も存在し、不可逆的な臓器障害を残すことがある。

予後は臓器障害の種類と重症度、治療反応性により規定される。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

不明(希少疾患であり正確な患者数は把握されていないが、2021年に施行された本邦の全国疫学調査では56人の患者が同定された)

2. 発病の機構

好酸球の増殖・活性化および免疫異常の関与が示唆されるが原因は未解明

3. 効果的な治療方法

ステロイドや生物学的製剤等が有効な場合があるが、根治療法は確立されていない。

4. 長期の療養

再燃例や臓器障害例では長期治療および経過観察を要する。

5. 診断基準

あり(研究班による)

6. 重症度分類

後述のとおり、臓器障害の部位、程度と疾患特異的な治療の必要性の有無で分類し、中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「特発性造血障害に関する調査研究班」

研究代表者 東京大学大学院医学系研究科血液・腫瘍内科学 教授 黒川峰夫

承認学会:日本血液学会

<診断基準>

Definite と Probable を対象とする。

A. 症状・臨床所見

1. 好酸球増加に起因すると考えられる臓器障害を1つ以上認める。

B. 検査所見

末梢血好酸球数 1,500/ μ L 以上

1. 4週間以上持続することを少なくとも2回の採血で確認
2. 2週間以上持続することを少なくとも2回の検査で確認

C. 遺伝学的検査

1. *PDGFRA*・*PDGFRB*・*FGFR1* 遺伝子の再構成がない
2. TCR 再構成のクロナリティがない
3. 骨髄 G-banding 法で染色体異常がない

D. 鑑別診断

1. 臓器特異的好酸球増加症
2. 寄生虫感染症
3. アレルギー性疾患
4. 薬剤性好酸球増加症
5. 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症
6. IgG4 関連疾患
7. 家族性好酸球増加症
8. リンパ性好酸球増加症候群(L-HES)
9. 骨髄性好酸球増加症候群(M-HES)
10. 急性骨髄性白血病、慢性好酸球性白血病、骨髄増殖性腫瘍、悪性リンパ腫などの造血器腫瘍

<診断のカテゴリー>

Definite: A、B-1とCを全て満たし、Dの鑑別疾患を全て除外できる

Probable: A、B-2とCを全て満たし、Dの鑑別疾患を全て除外できる

<参考事項>

1. 好酸球増加に起因すると考えられる臓器症状としては、以下の症状などが挙げられる
 - a. 全身症状: 発熱(38°C以上、2週間以上)、体重減少(6ヶ月以内に6kg以上)
 - b. 心臓: 胸痛、動悸、労作時呼吸困難、浮腫、心不全
 - c. 呼吸器: 咳嗽、喘鳴、呼吸困難

- d. 消化管:腹痛、下痢、悪心・嘔吐、消化管出血
- e. 神経系:四肢のしびれ、感覚障害、筋力低下、脳炎、てんかん発作
- f. 皮膚:紅斑、蕁麻疹、掻痒感、血管炎様皮疹、浮腫
- g. 血管・血栓:深部静脈血栓症、肺塞栓、動脈血栓症
- h. その他:リンパ節腫脹、脾腫、筋肉痛、関節炎（3か所以上の関節炎が6週間以上持続）、肝機能障害、腎機能障害など

1. 臓器障害の有無を確認するために、肝機能、腎機能に関する生化学的検査の他に血清トロポニン値、BNP値、心エコー所見(EF低下、血栓、内膜肥厚、心筋炎の所見)、胸部CT画像所見などが参考となる。

2. B-2（2週間以上持続することを少なくとも2回の検査で確認）の適用は、心血管病変や呼吸不全など生命を脅かす臓器障害を呈する場合、または臨床的に早期の治療介入を要する症例に限る。

3. Dの鑑別診断を行うために、下記のような病歴、検査が参考となる。

- a. 臓器特異的好酸球増加症:特発性造血障害に関する調査研究班の特発性好酸球増加症候群診療の参照ガイドを参考に障害臓器に応じて鑑別
- b. 寄生虫感染症:渡航歴、生肉または淡水魚摂取歴、寄生虫抗体、糞便検査
- c. アレルギー性疾患:病歴、IgE、TARC
- d. 薬剤性好酸球増加症:3ヶ月以内の新規薬剤開始歴、DLST結果
- e. 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症:気管支喘息、多発単神経炎、副鼻腔炎、MPO-ANCA、CRP上昇
- f. IgG4関連疾患:睪炎、涙腺・唾液腺腫大、腫瘤形成、IgG4高値
- g. 家族性好酸球増加症:家族歴
- h. リンパ性好酸球増加症候群(L-HES):sIL-2R、TARC、フローサイトメトリー法で異常表面抗原をもつTリンパ球の存在、T細胞受容体遺伝子再構成でのクロナリティ確認
- i. 骨髄性好酸球増加症候群(M-HES):脾腫、ビタミンB12、血清トリプターゼ、*PDGFRA*・*PDGFRB*・*FGFR1*再構成
- j. 急性骨髄性白血病、慢性好酸球性白血病、骨髄増殖性腫瘍、悪性リンパ腫などの造血器腫瘍:骨髄検査、G-banding法による染色体検査、リンパ節生検、造血器腫瘍遺伝子パネル検査

<重症度分類>

中等症以上でステロイド依存性／抵抗性／不耐容などにより、ベンラリズマブをはじめとする生物学的製剤を含む二次治療に移行する場合を対象とする。

1. 重症

下記のいずれかを認める

- a. 心血管病変(NYHA2度以上の心不全徴候、心筋炎、血栓塞栓症)
- b. 呼吸不全(室内気での安静時SpO₂92%以下)
- c. 中枢神経障害(脳血管障害によりmodified Rankin Scaleで3以上、脳炎、てんかん発作)

d. 好酸球数 100,000/ μ L 以上

2. 中等症

疾患特異的な治療(副腎皮質ステロイド全身投与、生物学的製剤、免疫抑制剤、ヒドロキシウレアなど)を要する

3. 軽症

上記以外の症例

modified Rankin Scale

日本版 modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書		
modified Rankin Scale		参考にすべき点
0	全く症候がない	自覚症状及び他覚徴候がともにない状態である
1	症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状及び他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2	軽度の障害: 発症以前の活動が全て行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3	中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4	中等度から重度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5	重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である
6	死亡	

日本脳卒中学会版

上記スケールで3以上を重症とする。

※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

■必須項目

質問	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当,非該当	備考
1 発病の機構が明らかでない (「指定難病の検討について」の6ページ参照)	原因が不明又は病態が未解明な疾病である(原因遺伝子などが判明している場合であっても病態の解明が不十分な場合は左記に該当するものとする)。	該当	
	『外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって疾病が発症することが明確であり、当該要因を回避・予防することにより発症させないことが可能』ではない。	該当	
	ウイルス等の感染が原因となつて発症する疾病ではない。 ※ただし、一般的に知られた感染症状と異なる発症形態を示し、症状が出現する機序が未解明なものなどについては、個別に検討を行う	該当	
	何らかの疾病(原疾患)によって引き起こされることが明らかでない二次性の疾病ではない。	該当	
2 他の施策体系が樹立されていない (「指定難病の検討について」の7～9ページ参照)	厚生労働省において難病法以外の法律等を基に調査研究等の施策が講じられている疾病(がんや精神疾患、感染症、アレルギー疾患などがこれに当たる)ではない。 ※ただし、横断的に疾病の症状や病態の一部に着目した施策が体系的に講じられていたとしても、疾病を単位とした施策が講じられていない場合は、他の施策体系が樹立しているものとして一律には取り扱わず、個別に検討する。(例えば、小児慢性特定疾病対策の対象疾病は、小児期に限って施策が行われており、疾病を単位として、その患者の一生について施策が行われているものではないことから、他の施策体系が樹立しているものとして一律に取り扱うことは行わず、個別に検討する。)	該当	
3 治療方法が確立していない (「指定難病の検討について」の10ページ参照)	以下のいずれかの場合に該当するものを対象とする。 ①対症療法や症状の進行を遅らせる場合を含めて治療方法が全くない。 ②対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあつたが、根治のための治療方法はない。 ③一部の患者で寛解状態を得られることはあつたが、生理にわたり、継続的な治療が必要である。 ただし、根治のための治療方法がなく、継続的な治療が必要な疾病であっても、一般と同等の社会生活を送ることが可能である場合には、該当しないものとする。 ※治療を終了することが可能となる標準的な治療方法が存在する場合には、該当しないものとするが、臓器移植を含む移植医療については、機会が限定的であることから現時点では根治のための治療方法には含めないこととする。	該当	
4 長期の療養を必要とする (「指定難病の検討について」の11～12ページ参照)	疾病に起因する症状が長期にわたって継続する場合であり、基本的には発症してから治癒することなく生理にわたり症状が持続又は潜在する	該当	
	『ある一定の期間のみ症状が出現し、その期間が終了した後は症状が出現しないもの(急性疾患等)』ではない	該当	
	『症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない疾病』ではない	該当	
	『軽症者の多い疾病』ではない (＜重症度分類＞を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)を自由記載欄に記載のこと)	該当	約30%(事務局追記/メールで確認)
5 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない (「指定難病の検討について」の13ページ参照)	「一定の人数」として規定している「おおむね人口の千分の一(0.1%)程度に相当する数」に達しない。 ※指定難病検討委員会で議論を行う時点で入手可能な直近の情報に基づいて計算する。	該当	希少疾患であり正確な患者数は把握されていないが、2021年に施行された本邦の全国疫学調査では56人の患者が同定されたのみにとどまっておらず、人口の千分の一には到底達しないと推定される。
6 客観的な診断基準(又はそれに準ずるもの)が確立している (「指定難病の検討について」の14～15ページ参照)	①血液等の検体検査、画像検査、遺伝子解析検査、生理学的検査、病理検査等の結果とともに、視診、聴診、打診、触診等の理学的所見も、客観的な指標である。 ②「一定の基準」とは、以下に該当するものとする。 i. 関連学会等(国際的な専門家の会合を含む。)による承認を受けた基準や、すでに国際的に使用されている基準等、専門家間で一定の合意が得られているもの。 ii. iには該当しないものの、専門家間で一定の共通認識があり、客観的な指標により診断されることが明らかであるもので、iの合意を得ることを目指しているなどiに相当すると認められるもの。	該当	
7 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている (承認を得られている場合は、学会名をご記載ください)	疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。 主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。	該当	学会名:日本血液学会 承認日:令和8年3月17日

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

重症度分類等の検討に当たっては、以下の事項に留意する	該当,非該当	自由記載による回答(必要な場合)	
1 「日常生活又は社会生活に支障がある者」という考え方を、疾病の特性に応じて、医学的な観点から反映させて定めること。	該当		
2 治癒することが見込まれないが、継続的な治療により症状の改善が期待できる疾病については、その治療方法や治療効果を勘案して、重症度を設定すること。	該当		
3 疾病ごとに作成されている重症度分類等がある場合は、原則として当該分類等を用いること。	非該当		
4 疾病ごとに作成されている重症度分類等では日常生活若しくは社会生活への支障の程度が明らかでない場合、又は、重症度分類等がない場合は、以下のような対応を検討する。	臓器領域ごとに作成されている重症度分類等を、疾病の特性に応じて用いる。	非該当	
	段階的な重症度分類等の定めはないが、診断基準自体が概ね日常生活又は社会生活への支障の程度を表しているような疾病については、当該診断基準を重症度分類等として用いる。	非該当	
5 重症度分類は関係学会においてすでに承認されている (承認を得られている場合は、学会名をご記載ください)	疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。 主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。	非該当	学会名: 承認日:

■参考項目

質問	該当,非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1 これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	非該当	
2 過去に本委員会で指定難病の要件を満たしていないと判断された疾病については、満たしていないとされた要件に対する新たな知見がある。 (具体的な情報について、ご記載ください)	非該当	
3 ICD10(もしくは11)またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード	該当	ICD 10 D72.110 Idiopathic hypereosinophilic syndrome [IHES], ORPHA:3260 idiopathic hypereosinophilic syndrome
4 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	非該当	
5 指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか	非該当	
6 本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	非該当	
7 小児慢性特定疾病に指定されているか	非該当	
8 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計	非該当	
9 医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特殊な検査が含まれるか (もしあれば、検査名をご記載下さい)	非該当	
10 次のうち、どの疾患群に該当するか(神経・筋疾患、代謝疾患、染色体・遺伝子異常、免疫疾患、循環器疾患、消化器疾患、内分泌疾患、血液疾患、腎・泌尿器疾患、呼吸器疾患、皮膚・結合組織疾患、骨・関節疾患、聴覚・平衡機能疾患、視覚疾患)	該当	血液疾患または免疫疾患

先天性血小板機能異常症(血小板無力症及びベルナール・スーリエ症候群)

○ 概要

1. 概要

先天性血小板機能異常症は、出生時から存在する遺伝的要因により出血傾向をきたす疾患群である。血小板膜糖蛋白、血小板顆粒放出、シグナル伝達分子などの先天性異常により、血小板の機能が低下する多くの疾患が含まれ、血小板膜糖蛋白 GPIIb/IIIa の先天性欠損もしくは機能異常による血小板無力症(Glanzmann Thrombasthenia; GT)と、GPIb/IX/V の欠損もしくは機能異常によるベルナール・スーリエ症候群(Bernard-Soulier Syndrome; BSS)が、幼小期より強い出血症状をきたす临床上重要な疾患である。

2. 原因

血小板は、血管損傷部位に接着し、活性化した血小板が凝集することで止血が行われる。血小板表面のフォン・ウィレブラント因子の受容体 GPIb/IX/V(CD42)複合体は、血小板の接着に必須であり、フィブリノゲン受容体 GPIIb/IIIa(CD41/CD61、インテグリン α IIb β 3)は、血小板凝集塊の形成に必須である。

GT では、GPIIb/IIIa の先天性遺伝子変異により出血傾向をきたし、GPIIb/IIIa の発現をほとんど認めない(5%未満)タイプ I、ある程度の発現(20%未満)を認めるタイプ II、及び発現低下ではなく機能異常を認める亜型(タイプ III)に分類される。GPIIb/IIIa の異常により、血小板凝集塊の形成が障害され出血症状が現れる。一般に血小板数は正常で血小板形態異常を認めないが、一部の変異においては血小板の大型化を伴う血小板減少を認める。また GPIIb/IIIa 自体には異常がないが、GPIIb/IIIa の活性化に関与する分子(Kindlin-3、CalDAG-GEFI など)の遺伝子変異により、GT 同様の出血症状をきたす場合もある。

BSSでは、先天性遺伝子変異による GPIb/IX/V の異常で血小板の接着が障害され、出血症状が現れる。巨大血小板性の血小板減少を伴う。

3. 症状

幼少期より点状出血、紫斑などの皮下出血、鼻出血、歯肉出血などの粘膜出血を認める。女性では、過多月経を認める頻度も高い。抜歯、術後、分娩時の出血の遷延、止血困難を認めることが多い。重篤な消化管出血、血尿、頭蓋内出血などをきたすこともある。

4. 治療法

出血リスクの高い行動を避ける生活指導を行い、皮膚、粘膜の軽度の出血に対しては圧迫止血を行う。口腔内出血、鼻出血、過多月経の場合には、トラネキサム酸など抗線溶療法を行う。重篤な出血、手術時の止血には血小板輸血を行うが、抗 HLA(Human Leukocyte Antigen)抗体や抗 HPA(Human Platelet Antigen)抗体産生、さらに抗 GPIIb/IIIa 抗体や抗 GPIb/IX 抗体の出現に注意が必要となる。GT においては、1)血小板輸血不応状態が過去又は現在みられる患者、または、2)血小板輸血不応状態がみられない又は不明であるが、直ちに血小板輸血を実施することが困難又は血小板輸血の実施が不相当と判断される患者において、組換え活性型第 VII 因子製剤が適応となる。

5. 予後

出血症状は一般に小児期に強く、年齢とともに改善する傾向が見られ、GT、BSS とともに生命予後は一般健常人と比べ大きく変わらない。予後に影響する頭蓋内出血、消化管出血に加え、過多月経や産科出血への対応が重要であり、出血症状を考慮しながら他の併存疾患に対応する必要がある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数（1986 年全国調査）

GT 222 人、BSS 43 人

2. 発病の機構

不明（GPIIb/IIIa、GPIb/IX/V 異常の機序が明らかではない）

3. 効果的な治療方法

未確立（根本的治療法なし。抗線溶療法、血小板輸血、組換え活性型第 VII 因子製剤などの対症療法）

4. 長期の療養

必要（生涯にわたる出血症状、出血に伴う合併症）

5. 診断基準

あり（日本血栓止血学会承認診断基準）

6. 重症度分類

先天性血小板機能異常症（血小板無力症及びベルナルル・スーリエ症候群）診断基準重症度分類の中等症異常を助成の対象とする。

○ 情報提供元

厚生労働省 難治性疾患政策研究班

「血液凝固異常症等に関する研究班」

研究代表者 森下英理子(国立大学法人金沢大学 医薬保健研究域保健学系) 教授

承認学会: 日本血栓止血学会

<診断基準>

Definite と Probable を対象とする。

先天性血小板機能異常症(血小板無力症及びベルナル・スーリエ症候群)診断基準

1) 血小板無力症(GT)

A. 症状・臨床所見

1. 幼小児期からの繰り返される出血症状(皮下出血、鼻・口腔内出血、消化管出血、血尿、外傷・抜歯後止血困難など)
2. 過多月経、不正出血
3. 術中・術後止血困難

B. 検査所見

1. 血小板GPIIb/IIIa発現の欠如または著明低下¹⁾、あるいは血小板アゴニストによるGPIIb/IIIa活性化の欠如または著明低下を認める²⁾。
2. 血小板凝集能検査にて、リストセチン凝集を除く少なくとも2種類以上の血小板アゴニスト(ADPやコラーゲンなど)による血小板凝集の欠如または著明低下を認める³⁾。

C. 遺伝学的検査

GPIIb (*ITGA2B*) あるいは GPIIIa (*ITGB3*) の遺伝子検査にて病的変異をホモあるいは複合ヘテロ接合性で認める。

D. 鑑別診断

後天性血小板機能異常症(薬剤性、自己免疫性など)

<診断のカテゴリー>

Definite: Aの1項目以上とB-1またはCを満たし、Dの鑑別すべき疾患を除外したもの

Probable: Aの1項目以上とB-2を満たし、Dの鑑別すべき疾患を除外したもの

<参考事項>

注釈

- 1) 健常人の20%未満を著明発現低下とする。通常、フローサイトメトリーにて判定する。
- 2) 健常人の20%未満を著明機能低下とする。通常、アゴニスト刺激後のフィブリノゲンあるいは活性化GPIIb/IIIa認識抗体(PAC-1)の血小板への結合をフローサイトメトリーにて測定することにより判定する。アゴニストとしてはADP、トロンビン(PAR-1ペプチド)、コラーゲン関連ペプチド(CRP)、PMA(Phorbol 12-Myristate 13-Acetate)などが用いられ、GT血小板ではこれらアゴニスト刺激後のフィブリノゲンあるいはPAC-1結合が著明に低下している。
- 3) 血小板凝集検査の解釈は慎重に行う必要があり、専門施設にて行われることが望ましい。また血小板数低値(10万/ μ L未満)での血小板凝集は、それのみで異常を呈する可能性があるため、フローサイト

メトリーあるいは遺伝子検査を必須とする。

- 4) GPIIb/IIIa 自体に異常は認めないが、GPIIb/IIIa 活性化シグナルの異常により血小板無力症様症状を呈する疾患[白血球接着不全症 3 型(LAD-III)、CalDAG-GEFI 欠損症など]が存在する。これらの疾患は血小板無力症亜型として扱う。

2) ベルナール・スーリエ症候群 (BSS)

A. 症状・臨床所見

1. 幼小児期からの繰り返される出血症状(皮下出血、鼻・口腔内出血、消化管出血、血尿、外傷・抜歯後止血困難など)
2. 過多月経、不正出血
3. 術中・術後止血困難

B. 検査所見

1. 巨大血小板を伴う血小板減少を認める。
2. 血小板GPIb/IX発現の欠如または著明低下を認める¹⁾。
3. 血小板凝集能検査においてリストセチン凝集を欠如するが、その他の血小板アゴニスト(ADPやコラーゲンなど)による血小板凝集を認める²⁾。

C. 遺伝学的検査

GPIb (*GP1BA*, *GP1BB*) GPIIX (*P9*) 遺伝子検査にて病的変異をホモあるいは複合ヘテロ接合性で認める³⁾。

D. 鑑別診断

後天性血小板機能異常症(薬剤性、自己免疫性など)

フォン・ヴィレブラント病

免疫性血小板減少症(ITP)

他の先天性巨大血小板減少症(メイ・ヘグリン異常など)

<診断のカテゴリー>

Definite: Aの1項目以上とB-1に加え、B-2 または C を満たし、D の鑑別すべき疾患を除外したもの

Probable: Aの1項目以上とB-1に加え B-3 を満たし、D の鑑別すべき疾患を除外したもの

<参考事項>

注釈

- 1) 健常人の20%未満を著明発現低下とする。通常、フローサイトメトリーにて判定する。
- 2) BSS 患者では適切な多血小板血漿サンプルを得ることが難しく、血小板凝集能検査は困難であることが多い。血小板凝集能異常の判定は専門施設にて行われることが望ましい。
- 3) 22q11.2 欠失を含む。

<重症度分類>

中等症以上を助成の対象とする。

- 重症:直近1年以内に重症出血 a~c のいずれかを1回以上起こしたことがある。
- 中等症:重症出血には相当しないが、血小板輸血(もしくは組換え活性型第Ⅶ因子製剤などそれに相当する治療)を必要とする出血を1回以上起こしたことがある。もしくは慢性的な出血によるヘモグロビン値8g/dL以下の貧血を認めたことがある。
- 軽症:上記に相当しない。

*重症出血

- a) 重要部位、重要臓器の出血(例えば、頭蓋内、腎、卵巣、胸腔内、腹腔内等)
- b) ヘモグロビン値8g/dL以下の貧血あるいは24時間で2g/dL以上の急速なヘモグロビン低下をもたらす出血
- c) 出血から24時間以内に2単位以上の全血あるいは赤血球輸血を必要とする出血

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

■必須項目

質問	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当,非該当	備考
1 発病の機構が明らかでない (「指定難病の検討について」の6ページ参照)	原因が不明又は病態が未解明な疾病である(原因遺伝子などが判明している場合であっても病態の解明が不十分な場合は左記に該当するものとする)。	該当	
	『外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって疾病が発症することが明確であり、当該要因を回避・予防することにより発症させないことが可能』ではない。	該当	血小板機能異常症については、予防することは不可能です
	ウイルス等の感染が原因となつて発症する疾病ではない。 ※ただし、一般的に知られた感染症と異なる発症形態を示し、症状が出現する機序が未解明なものなどについては、個別に検討を行う	該当	血小板機能異常症はウイルス等の感染とは関係ありません
	何らかの疾病(原疾患)によって引き起こされることが明らかでない二次性の疾病ではない。	該当	先天性血小板機能異常症は二次性ではありません
2 他の施策体系が樹立されていない (「指定難病の検討について」の7～9ページ参照)	厚生労働省において難病法以外の法律等を基に調査研究等の施策が講じられている疾病(がんや精神疾患、感染症、アレルギー疾患などがこれに当たる)ではない。 ※ただし、横断的に疾病の症状や病態の一部に着目した施策が体系的に講じられていたとしても、疾病を単位とした施策が講じられていない場合は、他の施策体系が樹立しているものとして一律には取り扱わず、個別に検討する。(例えば、小児慢性特定疾病対策の対象疾病は、小児期に限って施策が行われており、疾病を単位として、その患者の一生について施策が行われているものではないことから、他の施策体系が樹立しているものとして一律に取り扱うことは行わず、個別に検討する。)	該当	他の施策の対象にはなっていません
3 治療方法が確立していない (「指定難病の検討について」の10ページ参照)	以下のいずれかの場合に該当するものを対象とする。 ①対症療法や症状の進行を遅らせる場合を含めて治療方法が全くない。 ②対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあつたが、根治のための治療方法はない。 ③一部の患者で寛解状態を得られることはあつたが、生理にわたり、継続的な治療が必要である。 ただし、根治のための治療方法がなく、継続的な治療が必要な疾病であっても、一般と同等の社会生活を送ることが可能である場合には、該当しないものとする。 ※治療を終了することが可能となる標準的な治療方法が存在する場合には、該当しないものとするが、臓器移植を含む移植医療については、機会が限定的であることから現時点では根治のための治療方法には含まないこととする。	該当	根本的治療はなく、出血時の輸血・止血療法による対応のみです
4 長期の療養を必要とする (「指定難病の検討について」の11～12ページ参照)	疾病に起因する症状が長期にわたって継続する場合であり、基本的には発症してから治癒することなく生理にわたり症状が持続又は潜在する	該当	遺伝子異常が原因のため生理持続します
	『ある一定の期間のみ症状が出現し、その期間が終了した後は症状が出現しないもの(急性疾患等)』ではない	該当	遺伝子異常が原因のため生理持続します
	『症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない疾病』ではない	該当	出血傾向による大きな支障を伴います
	『軽症者の多い疾病』ではない (＜重症度分類＞を用いた場合、対象となる患者のおおその割合(%)を自由記載欄に記載のこと)	該当	50-60% (事務局追記/メールで確認)
5 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない (「指定難病の検討について」の13ページ参照)	「一定の人数」として規定している「おおむね人口の千分の一(0.1%)程度に相当する数」に達しない。 ※指定難病検討委員会で議論を行う時点で入手可能な直近の情報に基づいて計算する。	該当	過去報告では、血小板無力症222名、ベルナル・スーリ工症候群43名と一定の人数には達していません
6 客観的な診断基準(又はそれに準ずるもの)が確立している (「指定難病の検討について」の14～15ページ参照)	①血液等の検体検査、画像検査、遺伝子解析検査、生理学的検査、病理検査等の結果とともに、視診、聴診、打診、触診等の理学的所見も、客観的な指標である。 ②「一定の基準」とは、以下に該当するものとする。 i. 関連学会等(国際的な専門家の会合を含む。)による承認を受けた基準や、すでに国際的に使用されている基準等、専門家間で一定の合意が得られているもの。 ii. iには該当しないものの、専門家間で一定の共通認識があり、客観的な指標により診断されることが明らかなるもので、iの合意を得ることを目指しているなどに相当すると認められるもの。	該当	先天性血小板機能異常症診断基準が日本血栓止血学会で承認されています
7 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている (承認を得られている場合は、学会名をご記載ください)	疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。 主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。	該当	学会名：日本血栓止血学会 承認日：2026年2月8日

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

重症度分類等の検討に当たっては、以下の事項に留意する	該当,非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1 「日常生活又は社会生活に支障がある者」という考え方を、疾病の特性に応じて、医学的な観点から反映させて定めること。	該当	
2 治癒することが見込まれないが、継続的な治療により症状の改善が期待できる疾病については、その治療方法や治療効果を勘案して、重症度を設定すること。	該当	
3 疾病ごとに作成されている重症度分類等がある場合は、原則として当該分類等を用いること。		2つの疾患で共通した重症度分類を使用しています
4 疾病ごとに作成されている重症度分類等では日常生活若しくは社会生活への支障の程度が明らかでない場合、又は、重症度分類等がない場合は、以下のような対応を検討する。	臓器領域ごとに作成されている重症度分類等を、疾病の特性に応じて用いる。	2つの疾患で共通した重症度分類を使用しています
	段階的な重症度分類等の定めはないが、診断基準自体が概ね日常生活又は社会生活への支障の程度を表しているような疾病については、当該診断基準を重症度分類等として用いる。	
5 重症度分類は関係学会においてすでに承認されている (承認を得られている場合は、学会名をご記載ください)	疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。 主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。	学会名：日本血栓止血学会 承認日：2026年2月8日

■参考項目

質問	該当,非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1 これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	非該当	
2 過去に本委員会で指定難病の要件を満たしていないと判断された疾病については、満たしていないとされた要件に対する新たな知見がある。 (具体的な情報について、ご記載ください)		過去検討履歴ありません
3 ICD10(もしくは11) またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード	該当	血小板無力症: D69.1、ORPHA:849 ベルナル・スーリ工症候群: D69.1、ORPHA:274
4 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	非該当	
5 指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか	非該当	
6 本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	非該当	
7 小児慢性特定疾病に指定されているか	該当	
8 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計	非該当	正確な成人患者数は不明ですが、過去報告の総患者数は血小板無力症222名、ベルナル・スーリ工症候群43名です
9 医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特種な検査が含まれるか (もしあれば、検査名をご記載下さい)	非該当	診断Definiteとするためには、遺伝子検査、またはフローサイトメトリー検査が必要です
10 次のうち、どの疾患群に該当するか(神経・筋疾患、代謝疾患、染色体・遺伝子異常、免疫疾患、循環器疾患、消化器疾患、内分泌疾患、血液疾患、腎・泌尿器疾患、呼吸器疾患、皮膚・結合組織疾患、骨・関節疾患、聴覚・平衡機能疾患、視覚疾患)	該当	血液疾患

慢性活動性 EB ウイルス病 (CAEBV)

○ 概要

1. 概要

遷延または再発する伝染性単核症 (infectious mononucleosis: IM) 様症状 (発熱、肝障害) に代表される全身の炎症を呈し、末梢血及び病変部に高レベルの EBV DNA が検出される疾患である。Epstein-Barr ウイルス (EBV) 感染 T 細胞または NK 細胞がクローン性に増殖し高サイトカイン血症を呈する。症状と障害臓器は多彩で予後不良である。

2. 原因

EBV 初感染後に感染リンパ球が増殖し、慢性化の経過で様々な臓器障害を呈することが発症につながると推測される。しかし、世界中の成人ほぼすべてに潜伏感染している EBV がなぜごくわずかな集団に CAEBV を発症するのかは不明である。

CAEBV の小児期発症例では、EB ウイルスの T 細胞、NK 細胞への感染の成立と、その持続が排除できない免疫異常症と位置付けられ、小児慢性特定疾患のうち免疫疾患の一つとして認定されている。一方、成人発症例は、①既存の免疫不全症の合併がない、②主に末梢血を用いた解析で多くの症例で EBV 感染細胞のクローナルな増殖を認めること、③経過中にリンパ腫や白血病へ進行する例があること、④既存の治療に抵抗性を示し造血幹細胞移植が唯一の根治療法であること、から EBV 陽性 T・NK 細胞性リンパ増殖症の一つとして位置付けられてきた。しかし、成人発症例にも、EBV 特異的細胞障害性 T 細胞の欠失を見る例があること、リンパ球の分化、機能異常を伴った免疫関連遺伝子の胚細胞レベルでの異常を認める例があることなど、小児期発症例同様、発症背景に免疫異常症がある、との報告が近年相次いでいる。

CAEBV の EBV 感染細胞のクローナリティは、EBV ウイルスの末端繰り返し配列に対する Southern blot 法で判断される。慢性活動性 EB ウイルス病とその類縁疾患の診療ガイドライン 2023「5. 慢性活動性 EB ウイルス病とその類縁疾患の病理」において、同検査を行った CAEBV 7 例中 3 例で明確なバンドを認めないポリクローナルパターンを示し、「CAEBV ではバンドが確認できないものから、オリゴクローナルバンド、モノクローナルバンドのものまで様々である」と記載されている。つまり、クローナルな増殖を認めない例も存在する。Southern blot 法は保険収載されていないため、CAEBV 全例に施行されていない。CAEBV 全体でのモノクローナルな例の正確な比率は今後検討されなければならない。

厚生労働省研究班が設立、運営する CAEBV レジストリに登録されたデータを用いた東京科学大学病院と聖マリアンナ医科大学病院 (本邦の成人 CAEBV の 2 大診療施設) で診断した成人 CAEBV の臨床経過を解析すると、経過中にリンパ腫もしくは白血病へ進行した例は 46 例中 5 例、10.9% であった。EBV 感染細胞のクローナリティを認める症例でも、必ずしも腫瘍として進展しない例があると推測される。死因の多くは HLH13 例 (52%)、次いで感染症 5 例 (20%)、CAEBV 進行に伴う多臓器不全 3 例 (12%) で、白血病やリンパ腫での死亡は 3 例 (12%) のみであった。以上から、成人 CAEBV の多くは経過中リンパ腫/白血病へ進行しないこと、死因の多くを占め、臨床上問題となるのは血球貪食性リンパ組織球症等の炎症であることが明らかになった。なお、EBV-DNA 量は感染細胞数を反映するとされるが、その値は CAEBV の炎症症状とは相関しない。

以上より、CAEBV の病態は EBV 感染細胞の増加で一義的に説明できず、その発症には宿主の免疫応

答異常が関与すると考えられる。

3. 症状

主体は炎症。持続する発熱、肝機能障害、リンパ節腫大、肝脾腫、発疹などが主な症状であるが、間質性肺炎、間質性腎炎、ぶどう膜炎、血管炎、冠動脈瘤など全身のほとんどの臓器が炎症の対象となる。長期に持続する炎症のため、患者の生活の質は著しく低下する。EBV 関連抗体価の異常高値・反応 (VCA、EA 陽性) と末梢血 (全血 10,000 IU/mL) 及び病変組織の EBV ゲノム量増加を認める。詳細は後述するが、ほとんどの症例、特に成人例は進行し、根治療法である造血幹細胞移植を行わないと致死の経過をとる。

4. 治療法

抗ウイルス薬 (アシクロビル、ガンシクロビル)、免疫調節・抑制療法 (γ -グロブリン大量療法、ステロイド、シクロスポリン A、JAK 阻害剤)、化学療法 (エトポシド、CHOP療法など) が試みられてきたが効果は十分でない。AMED 研究班が遂行し 2020 年に発表した全国調査では、患者全体の 3 年生存率は 58% で、根治療法である造血幹細胞移植を施行されなかった患者の 3 年生存率は 0% であった。同じく、AMED 研究班が日本の造血幹細胞移植レジストリ TRUMP を解析した結果では、造血幹細胞移植を受けた CAEBV 患者の 3 年生存率は 72.5% であった。以上から、CAEBV の根治療法は造血幹細胞移植と考えられる。

5. 予後

CAEBV は EBV の感染症として一般的な伝染性単核症と異なり、自然治癒はない。軽快と増悪を繰り返しながら進行する例が多い。経過中に急性増悪して血球貪食性リンパ組織球症を呈したり、リンパ腫に進展して予後不良となるものがある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

100 人未満 (日本の年間発症数は 20~30 人。3 年生存率は 58% から推測。患者の約半数は成人)

2. 発病の機構

不明 (EBV の T もしくは NK 細胞への感染とその持続が一義的に原因であるが、その成立機序は不明)

3. 効果的な治療方法

薬物療法は未確立。唯一の根治療法は同種造血細胞移植

4. 長期の療養

必要 (疾患活動性が反復・持続し、血球貪食性リンパ組織球症、リンパ腫、白血病へ進展し得る。また小児例では成人期まで長期経過をたどるため、移行期医療を含む長期的な専門的診療・療養支援が必要)

5. 診断基準

あり

6. 重症度分類

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

○ 情報提供元

「慢性活動性 EB ウイルス病とその類縁疾患の全国レジストリを基盤とした疾患層別化と QOL・社会的困難の可視化と解決に基づく小児・成人一体的診療体制の構築に関する研究」 研究班

研究代表者 聖マリアンナ医科大学・医学部 主任教授 新井文子

承認学会: 日本血液学会、日本小児血液・がん学会

<診断基準>

以下の4項目を満たすこと。

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(EBV)ゲノム量の増加
3. T 細胞あるいは NK 細胞に EBV 感染を認める
4. 既知の疾患とは異なること

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(種痘様水疱症リンパ増殖異常症・重症蚊刺アレルギー)あるいは心血管合併症状・病変(含動脈瘤・弁疾患)などを呈する場合も含む。初感染に伴う EB ウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症、種痘様水疱症リンパ増殖異常症で皮膚症状のみものは CAEBV に含めない。臓器病変・合併症を伴う種痘様水疱症リンパ増殖異常症・重症蚊刺アレルギーは CAEBV に含める。経過中しばしば EBV 関連血球貪食性リンパ組織球症、T 細胞・NK 細胞リンパ腫・白血病などの発症をみるが、この場合は、基礎疾患として CAEBV の診断は変更されない。

2. リアルタイム PCR 法を用いて全血の EBV DNA を定量した場合、一般に 10,000 IU/mL (4.0 Log IU/mL)以上(従来法 $\geq 10^{2.5}$ コピー/ μ gDNA)が 1 つの目安となる。組織診断には *in situ* hybridization 法等による EBER 検出を用いる。

3. EBV 感染標的細胞の同定は、蛍光抗体法、免疫組織染色またはマグネットビーズ法などによる各種マーカー陽性細胞解析(B 細胞、T 細胞、NK 細胞などを標識)と EBNA、EBER あるいは EBV-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(Hodgkin リンパ腫、節外性 NK/T 細胞リンパ腫-鼻型、血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫、末梢性 T 細胞リンパ腫-非特定型など)、白血病(アグレッシブ NK 細胞白血病など)、医原性免疫不全などは除外する。鑑別診断、病型の把握のために以下の臨床検査の実施が望まれる。

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

(2)クローナリティの検索

①EBV 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)

(3)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)

(4)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

<重症度分類>

軽症:直近の3か月以上、薬物療法*1 なしで疾患活動性の兆候*2 がない。

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

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

*1 薬物療法:ステロイド、免疫抑制薬、抗がん剤、免疫グロブリン製剤など

*2 疾患活動性の兆候 以下のいずれかを認める場合、疾患活動性あり、とする。

1. 発熱:他に原因のない 37.5°C以上の発熱。

2. 肝機能障害: ALT が施設基準値の 2 倍以上を、28 日以内に 2 回連続して示す。

3. 進行する皮膚病変：発熱又は／及び肝障害の疾患活動性と並行して増悪する、他の原因で説明困難な皮膚病変で、病理組織学的に CAEBV に伴うものでリンパ腫ではないと診断されているもの。
4. 血管炎(病理学的検査で診断されたもの)：発熱又は／及び肝障害の疾患活動性と並行して増悪する病理組織学的に診断された血管炎。
5. ぶどう膜炎(眼科医による診断)：ぶどう膜炎所見を有し、眼内から EBV-DNA が検出されるもの。

疾患活動性は造血幹細胞移植の予後不良因子である。

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

※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。

遺伝性掌蹠角化症

○ 概要

1. 概要

掌蹠角化症は、掌蹠を中心に角質の肥厚や紅斑を認める疾患の総称であり、遺伝性而非遺伝性(後天性)に大別されるが、非遺伝性(後天性)の定義は極めて曖昧であるので、ここでは遺伝性のみを取り上げる。遺伝性掌蹠角化症はさらに数十の病型に分けられるが、本邦で最も頻度が高い病型は長島型である。そのほか、点状型や線状型、表皮融解型、先天性爪甲厚硬症などが本邦で報告されている代表的な病型である。掌蹠外症状を伴う病型もある。

2. 原因

多くの病型で原因遺伝子が同定されており、それらの遺伝子変異により発症する。例えば、長島型掌蹠角化症は *SERPINB7*、点状掌蹠角化症 1 型は *AAGAB*、表皮融解型掌蹠角化症は *KRT9*(ときに *KRT1*)、線状掌蹠角化症 1 型は *DSG1*、線状掌蹠角化症 2 型は *DSP*、線状掌蹠角化症 3 型は *KRT1*、限局型掌蹠角化症は *KRT6C*・*KRT16*・*DSG1*・*TRPV3*、先天性爪甲厚硬症は *KRT6A*・*KRT6B*・*KRT6C*・*KRT16*・*KRT17*、Meleda 型掌蹠角化症は *SLURP1*、Bothnian 型掌蹠角化症は *AQP5*、Cole 病は *ENPP1*、Papillon-Lefevre 症候群は *CTSC*、難聴を伴う掌蹠角化症や KID 症候群は *GJB2*、Olmsted 症候群は *TRPV3* の遺伝子変異により発症する。

3. 症状

各病型に共通する症状は、掌蹠を中心とした角質の肥厚や紅斑であるが、病型ごとにその程度や皮疹の範囲、そのほかの随伴症状は大きく異なる。長島型掌蹠角化症では、掌蹠に加えて、指趾の背側や手首、足首、アキレス腱部、肘、膝に紅斑や、軽度の角質肥厚や薄い角質剥離を認める。また、患部には多汗や悪臭を伴うこと、わずかに数分間の水曝露で角質が白く浸軟することも大きな臨床的特徴である。点状掌蹠角化症 1 型では掌蹠に点状の角化性丘疹が散在し、表皮融解型掌蹠角化症では掌蹠に角質の高度な肥厚を認め、病理学的に顆粒変性を認める。線状掌蹠角化症 1 型では、掌蹠の荷重部を中心に角質の肥厚を認めるほか、手指の掌側に線状の角質肥厚を認める。先天性爪甲厚硬症では爪甲の肥厚に加えて、掌蹠に胼胝様皮疹を認め、その下床には水疱を伴い、極めて強い疼痛を生じる。掌蹠外症状を伴う病型もあり、線状掌蹠角化症 2 型では心筋症、Papillon-Lefevre 症候群では歯周病や易感染性、KID 症候群では難聴や角膜炎、魚鱗癬、Olmsted 症候群では口囲の角化性病変や有棘細胞癌、Cole 病では色素斑や脱色素斑を認める。いずれの病型も足白癬や手白癬、爪白癬、蜂窩織炎などの二次感染を併発することがある。

4. 治療法

角質融解外用薬やビタミン D3 外用薬が頻用されるが、それらの薬効は極めて限定的であり、角質肥厚の目立つ部位を患者自身が切削していることも少なくない。角質肥厚の目立つ病型にはビタミン A 誘導体(レチノイド)であるエトレチナートの内服が行われることがあるが、角質肥厚の弱い病型(例えば長島型)には通常使用されない。また、エトレチナート内服を行っても寛解導入まで至るケースはほとんどなく、副作用(皮膚や粘膜の菲薄化とそれに伴う疼痛など)により高容量の内服継続ができないことが多いため、寛解維持も困難である。このように、現時点では根治を目指せる治療法はどの病型においても全く存在しない。

5. 予後

本疾患自体で死に至る可能性はないが、一度発症すると症状の自然寛解はなく終生持続し、患者の QOL を著しく損なう。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

掌蹠角化症の病因変異の日本人における保有率(minor allele frequency)は 0.02 と報告されており、これに基づくと本邦だけで約 12,000 人の患者が存在することが予想される。

2. 発病の機構

それぞれの病型ごとに原因遺伝子が同定されており、その変異により発症する遺伝性疾患であるが、遺伝子変異が疾患を引き起こす病態は未解明である。

3. 効果的な治療方法

根治的治療は皆無である。ビタミン D3 外用薬や角質融解外用薬、ビタミン A 誘導体内服薬の効果は限定的であり、症状の改善はほとんど期待できない。一度発症すると、症状は終生持続する。

4. 長期の療養

足底に高度の角質肥厚やそれに伴う亀裂、水疱を生じる病型では、強い疼痛により歩行が困難になり、就学や就労はもちろん日常生活にさえ支障をきたし、長期の療養を要することがある。

5. 診断基準

あり(日本皮膚科学会による承認を受け、日本皮膚科学会雑誌および Journal of Dermatology で発表済)。

6. 重症度分類

あり(日本皮膚科学会による承認を受け、日本皮膚科学会雑誌および Journal of Dermatology で発表済)。

○ 情報提供元

「皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究班」

研究代表者 大阪公立大学大学院医学研究科 皮膚病態学(皮膚科) 特任教授 橋本隆

研究分担者 筑波大学医学医療系 皮膚科 教授 乃村俊史

承認学会名 日本皮膚科学会

<診断基準>

Definite を対象とする。

A. 臨床的事項

1. 手掌と足蹠、あるいはその片方に、過角化病変が存在する。過角化病変はびまん性のこともあれば、限局性のこともある。
2. 原則として乳幼児期に発症し、長期間にわたり症状が持続する。例外的に、ハプロ不全により発症する病型では成人発症でもよい。

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

C. 遺伝子学的検査: 掌蹠角化症の原因遺伝子として報告のある、*SERPINB7*・*AAGAB*・*DSG1*・*DSP*・*SLURP1*・*KRT9*・*KRT1*・*KRT6A*・*KRT6B*・*KRT6C*・*KRT16*・*KRT17*・*AQP5*・*SERPINA12*・*ENPP1*・*COL14A1*・*GJB2*・*LOR*・*CTSC*・*TRPV3*・*POMP*・*JUP*・*DSC2*・*GJB6*・*KRT14*・*WNT10A*・*PKP1*・*RHBDF2*・*PTEN*・*SMARCA1* のいずれかに病因変異を有する。なお、これ以外の遺伝子であっても掌蹠角化症の原因として新しく同定された遺伝子があればそれも含める。

D. 鑑別疾患: 湿疹などの炎症性皮膚疾患や鶏眼・胼胝・ウイルス性疣贅を臨床と経過から除外できる。

E. 診断のカテゴリー

Definite 1: A を 2 項目満たし、かつ B と C と D を満たす。

Definite 2: A を 2 項目満たし、かつ B と D を満たす。

Definite 3: A を 2 項目満たし、かつ C と D を満たす。

<重症度分類>

以下の重症を対象とする。

	過角化病変部の面積	手掌の潮紅・多汗	指趾の拘縮・絞扼輪	爪変形(爪甲異常)の程度	疼痛(自発痛・圧痛・亀裂など)	皮膚がん、食道がん	心筋症	歯周病	蜂窩織炎などの二次性細菌感染症
スコア 0	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし
スコア 1	10% 以上 20% 未満	淡い潮紅		軽症 (2 力所以下)			検査異常のみ	治療を要さない	要治療
スコア 2	20% 以上 30% 未満	中等度の潮紅		中等症 (3 力所以上 5 力所以下)			自覚症状あり(要治療・可逆性)	要治療	入院加療が必要
スコア 3	30% 以上、 または過角化による機能障害あり	顕著な潮紅、 または多汗による生活障害あり	あり	著明 (6 力所以上)	あり	あり	機能廃絶(非可逆性)	総義歯	指・肢切断

該当スコア

合計/27

9 項目の合計スコアより算定

軽症: 2 点以下

中等症: 3 ~ 5 点

重症: 6 点以上

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

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

■ 必須項目

質問	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当、非該当	備考
1 発病の機構が明らかでない (「指定難病の要件について」の4ページ参照)	「原因が不明又は病態が未解明な疾病である。」もしくは「原因遺伝子などが判明している場合であっても病態の解明が不十分である。」のいずれかである。	該当	
	『外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって発病が確認することが明確であり、当該要因を回避・予防することにより発症させないことが可能』ではない。	該当	
	ウイルス等の感染が原因となって発症する疾病ではない。 ※ただし、一般的に知られた感染症状と異なる発症形態を示し、症状が出現する機序が未解明なものなどについては、個別に検討を行う	該当	
	何らかの疾病（原疾患）によって引き起こされることが明らかでない二次性の疾病ではない。	該当	
2 他の施策体系が樹立されていない (「指定難病の要件について」の5～7ページ参照)	厚生労働省において難病法以外の法律等を基に調査研究等の施策が講じられている疾病（がんや精神疾患、感染症、アレルギー疾患などがこれに当たる）ではない。 ※ただし、横断的に疾病の症状や病態の一部に着目した施策が体系的に講じられていたとしても、疾病を単位とした施策が講じられていない場合は、他の施策体系が樹立しているものとして一律には取り扱わず、個別に検討する。（例えば、小児慢性特定疾病対策の対象疾病は、小児期に限って施策が行われており、疾病を単位として、その患者の一生について施策が行われているものではないことから、他の施策体系が樹立しているものとして一律に取り扱うことは行わず、個別に検討する。）	該当	
3 治療方法が確立していない (「指定難病の要件について」の8ページ参照)	以下の場合には該当しない。 ①根治のための治療方法がある場合。 ・ただし、仮に根治のための治療方法があっても、必要に応じて当該治療方法の有効性及び安全性等を考慮して、本要件に該当するか判断する ・なお、機会が限定的であることから、臓器移植を含む移植医療や研究段階の治療方法については、現時点で根治のための治療方法には含まないこととする。 ②対症療法や進行を遅らせる治療方法等により、一般と同等の社会生活を送ることが可能である。	該当	
4 長期の療養を必要とする (「指定難病の要件について」の9～10ページ参照)	疾病に起因する症状が長期にわたって継続する場合であり、基本的には発症してから治療することなく生涯にわたり症状が持続又は潜在する	該当	
	『ある一定の期間のみ症状が出現し、その期間が終了した後は症状が出現しないもの（急性疾患等）』ではない	該当	
	『症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない疾病』ではない	該当	
	診断時点では必ずしも日常生活に支障のある症状を認めないが、致死的な合併症を発症するリスクが高い疾病については、 ①致死的な合併症を発症するリスクが若年で通常より著しく高いこと ②致死的な合併症を発症するリスクを軽減するための治療として、侵襲性の高い治療（例：アフエーシス治療）を頻回かつ継続的に必要とするものいずれかを満たす。	該当	※こちらの項目は、【診断時点では必ずしも日常生活に支障のある症状を認めないが、致死的な合併症を発症するリスクが高い疾病】に該当する場合のみ回答。
『軽症者の多い疾病』ではない (＜重症度分類＞を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)を自由記載欄に記載のこと)	該当	70% (事務局追記)	
5 患者数が本邦において一定の人数（注）に達しない (「指定難病の要件について」の11ページ参照)	「一定の人数」として規定している「おおむね人口の千分の一（0.1%）程度に相当する数」に達しない。 ※指定難病検討委員会が議論を行う時点で入手可能な直近の情報に基づいて計算する。	該当	
6 客観的な診断基準（又はそれに準ずるもの）が確立している (「指定難病の要件について」の12ページ参照)	①客観的指標がある。血液等の検体検査、画像検査、遺伝子解析検査、生理学的検査、病理検査等の結果とともに、視診、聴診、打診、触診等の理学的所見も、客観的な指標である。 ②「一定の基準」とは、以下に該当するものとする。 i. 関連学会等（国際的な専門家の会を含む。）による承認を受けた基準や、すでに国際的に使用されている基準等、専門家間で一定の合意が得られているもの。 ii. iには該当しないものの、専門家の間で一定の共通認識があり、客観的な指標により診断されることが明らかで、iの合意を得ることを目指しているなどiに相当すると認められるもの。	該当	
	上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている (承認を得られている場合は、学会名をご記載ください)	疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の学会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。 主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。	該当

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

重症度分類等の検討に当たっては、以下の事項に留意する		該当、非該当	自由記載による回答（必要な場合）
1	「日常生活又は社会生活に支障がある者」という考え方を、疾病の特性に応じて、医学的な観点から反映させて定めること。	該当	
2	治療することが見込まれないが、継続的な治療により症状の改善が期待できる疾病については、その治療法や治療効果を勘案して、重症度を設定すること。	該当	
3	疾病ごとに作成されている重症度分類等がある場合は、原則として当該分類等を用いること。	該当	
4 疾病ごとに作成されている重症度分類等では日常生活若しくは社会生活への支障の程度が明らかでない場合、又は、重症度分類等がない場合は、以下のような対応を検討する。	臓器領域ごとに作成されている重症度分類等を、疾病の特性に応じて用いる。	該当	
	段階的な重症度分類等の定めはないが、診断基準自体が概ね日常生活又は社会生活への支障の程度を表しているような疾病については、当該診断基準を重症度分類等として用いる。	該当	
5 重症度分類は関係学会においてすでに承認されている (承認を得られている場合は、学会名をご記載ください)	疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の学会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。 主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。	該当	学会名：日本皮膚科学会 承認日：2020/8/21

■ 参考項目

質問	該当、非該当	自由記載による回答（必要な場合）
1 これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	該当	
2 過去に本委員会が指定難病の要件を満たしていないと判断された疾病については、満たしていないとされた要件に対する新たな知見がある。 (具体的な情報について、ご記載ください)	該当	罹患患者数がゲノムデータから1万人強であることが判明した。
3 ICD10（もしくは11）またOrphanet（オーファネット）における表記名およびコード	該当	L851
4 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	非該当	
5 指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか	非該当	
6 本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	非該当	
7 小児慢性特定疾病に指定されているか	非該当	
8 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計	非該当	
9 医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特異的な検査が含まれるか (もしあれば、検査名をご記載下さい)	非該当	
10 次のうち、どの疾患群に該当するか（神経・筋疾患、代謝疾患、染色体・遺伝子異常、免疫疾患、循環器疾患、消化器疾患、内分泌疾患、血液疾患、腎・泌尿器疾患、呼吸器疾患、皮膚・結合組織疾患、骨・関節疾患、聴覚・平衡機能疾患、視覚疾患）	該当	皮膚・結合組織疾患

家族性化膿性汗腺炎(familial hidradenitis suppurativa)

○ 概要

1. 概要

化膿性汗腺炎は慢性、炎症性、再発性、消耗性の皮膚毛包性疾患であり、思春期以降に発症する。痛みと発赤を伴う病変が腋窩や鼠径部、臀部などアポクリン汗腺の多い部位に発生する。中でも γ セクレターゼ遺伝子に変異のある家族性化膿性汗腺炎は特に重症である。臀部の症状がひどい場合は有棘細胞癌が発生することがある。手術や生物学的製剤を組み合わせる長期間の治療を行う必要がある。

2. 原因

以前は細菌感染症とされていたが、近年の研究では毛包漏斗部の脆弱性と表皮嚢腫形成、自然免疫の過剰反応が原因と分かってきた。病変部では TNF- α や IL-17、IL-23 などの炎症性サイトカインの過剰発現がみられる。家族性に発症する化膿性汗腺炎患者の家系(常染色体顕性遺伝形式)では毛包の分化や免疫の制御に関与する γ セクレターゼ遺伝子の変異がみられ、その下流にある Notch シグナルの異常が発症に関与していると報告されている。海外では 30-40%の患者に家族歴がみられるが、本邦では数%程度である。しかしながら γ セクレターゼ遺伝子変異のない化膿性汗腺炎患者も多く、原因は不明な点が多い。また、GWAS の結果から SOX9 と KLF5 の関与が報告されている。

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硬結が多発し皮下膿瘍を形成する。さらに悪化すると排膿を繰り返す、瘻孔を形成し、肥厚性瘢痕になっていく。本邦における診断基準は「化膿性汗腺炎診断の手引き 2020」を参考にしている。重症度は Hurley 病期分類が主に使用されていたが、現在では EHSF (European Hidradenitis Suppurativa Foundation) により開発された評価法である IHS4 (International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System) が最も用いられている。①炎症性結節の数 \times 1、②膿瘍の数 \times 2、③瘻孔または排膿路の数 \times 4を合計して算出し、軽症(\leq 3点)、中等症(4~10点)、重症(11点 \leq)と判定する。ただし瘢痕を評価しないなどの欠点もあり、今後の調査を通じて変更する可能性がある。

4. 治療法

軽症から中等症では、クリンダマイシンやテトラサイクリン系抗菌薬を投与する。2019年には、既存治療が無効な化膿性汗腺炎に対して抗 TNF- α 抗体であるアダリムマブが保険適用となり、2024年には抗 IL-17A/F 抗体であるビメキズマブが保険適用となった。さらに、2026年5月現在、多くの分子標的薬が開発中であり、今後の適応拡大が期待される。また、患者の症状に応じて外科的切除も検討する。特に皮下瘻孔や瘢痕に対しては外科的切除が有効である。これらの治療を組み合わせるが、基本的には対症療法であるため、生涯にわたり治療を要する場合も多い。生物学的製剤は高価な薬剤が多いため、患者の QOL や経済的負担にも留意する必要がある。

5. 予後

本邦において患者の予後を調べた統計はないが、思春期以降長期にわたり症状が持続するため、患者の生活の質は著しく障害されている。また、臀部の症例の場合は有棘細胞癌の発症リスクがあり、海外では 0.5～4.6%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 6840 人

(正確な統計はないが、インターネットパネルを用いた国内調査では、自己診断化膿性汗腺炎の有病率は 0.9%と報告されている。これを総人口 1.27 億人に基づいて概算すると、化膿性汗腺炎患者数は約 114 万人と推定される。そのうち、家族歴を有する症例を3%、さらに生物学的製剤による治療を要する重症患者を2割と仮定すると、医療補助の対象となる患者数は約 6,840 人と推定される。)

2. 発病の機構

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

3. 効果的な治療方法

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

4. 長期の療養

必要(対象療法しがなく生涯にわたり症状を繰り返す)

5. 診断基準

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

6. 重症度分類

IHS4(International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System)を用いる。炎症性結節、膿瘍、瘻孔/排膿路の数を評価する。①炎症性結節の数×1、②膿瘍の数×2、③瘻孔または排膿路の数×4を合計して算出し、軽症(≤3点)、中等症(4～10点)、重症(11点≤)と判定する。

○ 情報提供元

厚労省難病研究班(橋本班)

代表者	大阪公立大学皮膚病態学	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	准教授	葉山 惟大
研究協力者	明和病院皮膚科	部長	黒川 一郎
研究協力者	筑波大学医学医療系皮膚科	教授	乃村 俊史
研究協力者	東海大学医学部皮膚科学系	准教授	山崎 文和
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	西盛 信幸

<診断基準>

Definite と Probable を対象とする。

化膿性汗腺炎

A. 症状・臨床所見

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

1. 皮膚深層に生じる有痛性結節、膿瘍、瘻孔、及び瘢痕など典型的な皮疹が認められる。
 2. 複数の解剖学的部位に1個以上の皮疹が認められる。好発部位は腋窩、鼠径、会陰、臀部、乳房下部と乳房間の間擦部である。
 3. 慢性に経過し、6か月以内に2回以上再発する、又は6か月以上持続する病変を認める。
 4. 第2度近親者以内(親、子、兄弟姉妹、祖父母、孫、叔父・叔母、甥・姪など)に化膿性汗腺炎患者を認める。
- また、以下は化膿性汗腺炎の診断を補助する所見である。
5. 微生物の培養検査で陰性、あるいは、皮膚常在菌のみを検出。

B. 検査所見

診断基準となるような検査項目はないが、下記の病理組織学的所見が参考となる。

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

C. 遺伝学的検査

γ セクレターゼ遺伝子に病原性変異を認める。

D. その他

なし

E. 鑑別診断

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

F. 診断のカテゴリー

Definite: A の1～3の全てを満たし、E の鑑別疾患を除外できかつ C を満たすもの。

Probable: A の1～5の全てと B の全てを満たし、E の鑑別疾患を除外でき、C を満たさないもの。

G. 参考事項

化膿性汗腺炎の治療は薬物療法、外科的治療を組み合わせる必要がある。薬物療法は抗炎症性の抗菌薬(ビブラマイシン、クリンダマイシンなど)が使用され、これらの薬剤が無効な場合に生物学的製剤が用いられる。2026年5月時点で保険適用があるのはアダリムマブとビメキズマブである。アダリムマブの添付文書には「切開・排膿等の局所療法や、病変部に合併する感染症に対する抗菌薬投与が適用となる患者には、これらの治療を行っても臨床症状が残る場合に投与する。」と記載されている。

診断基準や重症度分類には含まれていないが、患者の自覚症状として病変部位の痛みがある。痛みは患者の生活の質に最も大きな影響を与える要素である。痛みはアダリムマブやビメキズマブの投与により改善することが報告されている。



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。

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

このような家族歴のある症例は重症で発症時期が早期である。さらに有棘細胞癌の発症リスクが高いため発症初期より生物学的製剤の使用を含めた治療を開始することが望ましい。海外からの報告では有棘細胞癌を発症するまでには平均25.79年かかり、化膿性汗腺炎は重症であることが報告されている。

化膿性汗腺炎は長期にわたり緩解しない疾患であること、さらに化膿性汗腺炎を有している患者は有していない患者と比べ5年間の死亡リスクが14%上昇することが報告されている。

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。本邦でも報告例がある。

<重症度分類>

IHS4(International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System)を用いる。炎症性結節、膿瘍、瘻孔/排膿路の数を評価する。①炎症性結節の数×1、②膿瘍の数×2、③瘻孔または排膿路の数×4を合計して算出し、軽症(≤3点)、中等症(4~10点)、重症(11点≤)と判定する。

Definite 又は Probable と診断され、重症度分類で重症(IHS4 11点以上)に該当し、かつ生物学的製剤の適応となるものを対象とする。

※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

■必須項目

質問	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当,非該当	備考
1 発病の機構が明らかでない (「指定難病の要件について」の4ページ参照)	「原因が不明又は病態が未解明な疾病である。」もしくは「原因遺伝子などが判明している場合であっても病態の解明が不十分である。」のいずれかである。	該当	γセクレターゼ遺伝子の変異が報告されているが、多くの症例では変異が検出されない。
	「外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって発病が発症することが明確であり、当該要因を回避・予防することにより発症させないことが可能」ではない。	該当	
	ウイルス等の感染が原因となって発症する疾病ではない。 ※ただし、一般的に知られた感染症と異なる発症形態を示し、症状が出現する機序が未解明なものなどについては、個別に検討を行う	該当	
	何らかの疾病(原疾患)によって引き起こされることが明らかでない二次性の疾病ではない。	該当	
2 他の治療体系が樹立されていない (「指定難病の要件について」の5～7ページ参照)	厚生労働省において難病法以外の法律等を基に調査研究等の施策が講じられている疾病(がんや精神疾患、感染症、アレルギー疾患などがこれに当たる)ではない。 ※ただし、横断的に疾病の症状や病態の一部に着目した施策が体系的に講じられていたとしても、疾病を単位とした施策が講じられていない場合は、他の治療体系が樹立しているものとして一律には取り扱わず、個別に検討する。(例えば、小児慢性特定疾病対策の対象疾病は、小児期に限り治療が行われており、疾病を単位として、その患者の一生について治療が行われているものではないことから、他の治療体系が樹立しているものとして一律に取り扱うことは行わず、個別に検討する。)	該当	
3 治療方法が確立していない (「指定難病の要件について」の8ページ参照)	以下の場合には該当しない。 ①根治のための治療方法がある場合。 ・ただし、仮に根治のための治療方法があっても、必要に応じて当該治療方法の有効性及び安全性等を考慮して、本要件に該当するか判断する ・なお、機会が限定的であることから、臓器移植を含む移植医療や研究段階の治療方法については、現時点で根治のための治療方法には含まないこととする。 ②対症療法や進行を遅らせる治療方法等により、一般と同等の社会生活を営むことが可能である。	該当	早期に発症することができれば②に該当する可能性があるが、生涯にわたり高価な生物学的製剤を継続的に投与する必要がある。 例:ビメキズマブ(626,348円/月)
4 長期の療養を必要とする (「指定難病の要件について」の9～10ページ参照)	疾病に起因する症状が長期にわたって継続する場合であり、基本的には発症してから治療することなく生涯にわたって症状が持続又は潜在する	該当	
	「ある一定の期間のみ症状が出現し、その期間が終了した後は症状が出現しないもの(急性疾患等)」ではない	該当	
	「症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない疾病」ではない	該当	
	診断時点では必ずしも日常生活に支障のある症状を認めないが、致死的な合併症を発症するリスクが高い疾病については、 ①致死的な合併症を発症するリスクが若年で通常より著しく高いこと ②致死的な合併症を発症するリスクを軽減するための治療として、侵襲性の高い治療(例:アフェレーシス治療)を頻回かつ継続的に必要とするものいずれかを満たす。	該当	骨部の症状は放置すると致死的な有棘細胞腫を発症することがある。特に家族性可能性汗腺の患者はリスクが高い。 ※こちらの項目は、「診断時点では必ずしも日常生活に支障のある症状を認めないが、致死的な合併症を発症するリスクが高い疾病」に該当する場合のみ回答。
5 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない (「指定難病の要件について」の11ページ参照)	「一定の人数」として規定している「おおむね人口の千分の一(0.1%)程度に相当する数」に達しない。 ※指定難病検討委員会で議論を行う時点で入手可能な直近の情報に基づいて計算する。	該当	項目5のデータより中等症以上は16.3%(800名)ほどと推定される。
6 客観的な診断基準(又はそれに準ずるもの)が確立している (「指定難病の要件について」の12ページ参照)	①客観的指標がある。血液等の検体検査、画像検査、遺伝子解析検査、生理学的検査、病理検査等の結果とともに、視診、聴診、打診、触診等の理学的所見も、客観的な指標である。 ②「一定の基準」とは、以下に該当するものとする。 i. 関連学会等(国際的な専門家の会を含む。)による承認を受けた基準や、すでに国際的に使用されている基準等、専門家で一定の合意が得られているもの。 ii. iには該当しないものの、専門家の間で一定の共通認識があり、客観的な指標により診断されることが明らかであるもの、iの合意を得ることを目指しているなどiに相当すると認められるもの。	該当	化膿性汗腺炎診療の手引き2020
7 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている (承認を得られている場合は、学会名をご記載ください)	疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の学会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。 主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。	該当	学会名:日本皮膚科学会 承認日:2020年9月11日

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

質問	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当,非該当	自由記述による回答(必要な場合)
重症度分類等の検討に当たっては、以下の事項に留意する			
1	「日常生活又は社会生活に支障がある者」という考え方を、疾病の特性に応じて、医学的な観点から反映させて定めること。	該当	γセクレターゼ遺伝子変異が参考所見となる。
2	治療することが見込まれないが、継続的な治療により症状の改善が期待できる疾病については、その治療方法や治療効果を勘案して、重症度を設定すること。	該当	
3	疾病ごとに作成されている重症度分類等がある場合は、原則として当該分類等を用いること。	非該当	
4	疾病ごとに作成されている重症度分類等が日常生活若しくは社会生活への支障の程度が明らかでない場合、又は、重症度分類等がない場合は、以下のような対応を検討する。	非該当	皮膚症状がメインの疾患である。
	臓器領域等ごとに作成されている重症度分類等を、疾病の特性に応じて用いる。	非該当	γセクレターゼ遺伝子変異が参考所見になるが、基本的には皮膚症状のみで判定する。
5	重症度分類は関係学会においてすでに承認されている (承認を得られている場合は、学会名をご記載ください)	該当	学会名:日本皮膚科学会 承認日:2020年9月11日

■参考項目

質問	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当,非該当	自由記述による回答(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似疾病か	該当	
2	過去に本委員会が指定難病の要件を満たしていないと判断された疾病については、満たしていないとされた要件に対する新たな知見がある。 (具体的な情報について、ご記載ください)	該当	家族性化膿性汗腺炎として提出した平成30年の難病指定研究委員会にて「長期の療養を必要とする」と「診断に関し客観的な指標による一定の基準が定まっている」の基準が満たされていないと判定された。本邦の患者は家族歴が少ないため、化膿性汗腺炎として申請している。海外からの報告では化膿性汗腺炎は長期にわたり緩解しない疾患であることが報告されている(Kromann CB, et al. Br J Dermatol. 2014;171(4):819-824.)。さらに化膿性汗腺炎を有している患者は有していない患者と比べ5年間の死亡リスクが14%上昇すること(Reddy S, et al. J Am Acad Dermatol. 2019;81:4:937-42.)、有棘細胞腫のリスクが上昇すること(Lapins J, et al. Arch Dermatol. 2001;137(6):730-734.)が報告されている。さらに有棘細胞腫を発症するまでには平均25.79年かかり、化膿性汗腺炎は重症であることが報告されている(Gierek M, et al. Postepy Dermatol Alergol. 2023;40(3):350-354.)。客観的な診断に関しては2021年に「化膿性汗腺炎診療の手引き2020」が日本皮膚科学会から出版されている。
3	ICD10(もしくは11)またはOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード	該当	L73.2
4	既に指定難病に指定されている疾病の類似疾病か	非該当	
5	指定難病には指定されていない疾病で類似疾病はあるか	非該当	
6	本症および類似疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	非該当	
7	小児慢性特定疾病に指定されているか	非該当	
8	患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計	非該当	中等症以上は800名程度と推定される。
9	医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特種な検査が含まれるか (もしあれば、検査名をご記載ください)	非該当	診断に必須ではないが、γセクレターゼ遺伝子変異は診断の補助となりえる。
10	次のうち、どの疾患群に該当するか(神経・筋疾患、代謝疾患、染色体・遺伝子異常、免疫疾患、循環器疾患、消化器疾患、内分泌疾患、血液疾患、腎・泌尿器疾患、呼吸器疾患、皮膚・結合組織疾患、骨・関節疾患、聴覚・平衡機能疾患、視覚疾患)	該当	皮膚・結合組織疾患

シュニッツラー症候群

○ 概要

1. 概要

1972年にフランスの皮膚科医 Liliane Schnitzler により最初に報告された疾患であり、間欠熱、関節痛(関節炎)、骨痛などを伴う慢性蕁麻疹様皮疹と、血清中に単クローン性 IgM(まれに IgG)を認めることを特徴とする。診断には国際的にストラスブール診断基準が用いられ、疾患概念は確立している。成人発症の自己炎症性疾患と考えられ、蕁麻疹診療ガイドラインでは、クリオピリン関連周期熱症候群(CAPS)とともに蕁麻疹関連疾患の一つと位置づけられている。これまでに報告されている症例数は、世界で約700例、本邦で約40例と稀である。

2. 原因

原因遺伝子は同定されておらず、非遺伝性疾患と考えられている。抗IL-1療法の有効性などからインフラマソーム活性化の関与が示唆されているが、単クローン性IgMあるいはIgG産生との関連は明らかではない。ミエロイド系細胞特異的に *NLRP3* 遺伝子の体細胞モザイクが見出されたとの報告があるが、その普遍性は明らかではなく、*NLRP3* 遺伝子の体細胞モザイクによる遅発性CAPSとは区別される。また、意義不明の単クローン性免疫グロブリン血症(MGUS)やワルデンシュトレームマクログロブリン血症(Waldenström's macroglobulinemia: WM)の原因として知られる *MYD88* 遺伝子 L265P 変異について、B細胞特異的な体細胞モザイクが同定されるとの報告もあるが、その病態における意義は明らかではない。

3. 症状

慢性蕁麻疹様皮疹、間欠熱、関節痛(関節炎)、骨痛などを認める。皮疹は通常の慢性蕁麻疹に類似するものから蕁麻疹様血管炎様の像を呈するものまで多様であり、そう痒を伴う場合と伴わない場合がある。皮疹部の生検では、真皮の血管や付属器周囲の好中球浸潤を特徴とするが、真皮の著明な浮腫や血管壁のフィブリノイド壊死は認めない。血清免疫電気泳動にて単クローン性IgM(まれにIgG)を認めることを特徴とする。そのほか、発作時には血液検査で好中球優位の白血球増多やCRP高値を認める。さらに、骨型アルカリホスファターゼの上昇を認めるほか、骨シンチグラフィやMRIにて骨リモデリング異常を認める。

4. 治療法

慢性蕁麻疹様皮疹に対して抗ヒスタミン薬は無効である。発熱や関節痛、骨痛に対してはNSAIDsが用いられる。ステロイドにより症状が緩和される例が多く報告されているが、副作用の懸念から長期間の高用量(プレドニゾン換算で5 mg/日以上)での継続は推奨されない。海外では、炎症が軽度(CRP 3 mg/dL以下)でQOL障害が軽度の症例ではコルヒチン(保険適用外)が推奨され、炎症が高度(CRP 3 mg/dL以上)でQOL障害が高度の症例ではIL-1阻害薬が推奨されている。IL-1阻害薬として本邦においてはカナキマブ(抗IL-1 β 抗体)の本疾患に対する効能追加が承認されている。また、アナキンラ(IL-1受容体拮抗蛋白、国内未承認薬)とトシリズマブ(抗IL-6受容体抗体、保険適用外)の有効性も報告されている。なお、MGUSは経過観察を要するものの、治療の対象とはならない。

5. 予後

予後は明らかではないが、治療に難渋する例も少なくない。炎症の遷延によりアミロイドーシスを合併するリスクがある。また、約15~20%にリンパ形質細胞性リンパ腫、WM、あるいはIgM骨髄腫を発症したとの報告があるが、その頻度は一般的なMGUSと同程度とされている。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 50 名

2. 発病の機構

不明

3. 効果的な治療方法

カナキマブ(抗 IL-1 β 抗体)が有効。ただし、生涯にわたり継続的な治療を要すると考えられ、根治的治療法は確立されていない。

4. 長期の療養

必要(再燃と寛解を繰り返し、慢性の経過となる)

5. 診断基準

あり(国際的に認められた診断基準である「ストラスブール診断基準」を、海外有識者との翻訳・逆翻訳の過程を経て研究班が日本語訳したもの)

6. 重症度分類

あり(国際的に診断基準とともに提唱された「治療および経過観察の推奨」を基に、研究班が作成した重症度分類を用い、重症例を対象とする)

○ 情報提供元

「皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究班」

研究代表者 大阪公立大学大学院医学研究科 特任教授 橋本隆

研究分担者 兵庫医科大学 主任教授 金澤伸雄

「自己炎症性疾患および類縁疾患に対する診療体制整備、患者登録推進、移行期医療推進、診療ガイドライン確立に関する研究」班

研究代表者 京都大学大学院医学研究科 特定教授 八角高裕

研究分担者 兵庫医科大学 准教授 神戸直智

承認学会名 日本リウマチ学会、日本皮膚科学会

<シュニッツラー症候群 診断基準>

Definite と Probable を対象とする。

A. 必須項目

1. 慢性蕁麻疹様皮疹
2. 単クローン性 IgM あるいは IgG

B. 追加項目

1. 反復性発熱^a
2. 骨リモデリング異常の客観的所見(骨痛の有無は問わない)^b
3. 皮膚生検での真皮内好中球浸潤^c
4. 白血球増多あるいは CRP 高値^d(両方あっても1項目)

<注>

- ^a 客観的に測定されたものに限る。38°C以上で他に原因がないもの。通常は皮疹と一緒にみられるが、皮疹との共存は必須ではない。
- ^b 骨シンチグラフィー、MRI、または骨アルカリホスファターゼの上昇により評価される。
- ^c 「好中球性蕁麻疹様皮膚症」として記載される疾患に合致する。
フィブリノイド壊死や著明な真皮の浮腫は認めない。
- ^d 好中球 >10,000/ μ L あるいは CRP > 3 mg/dL

C. 鑑別診断

皮膚病変あるいは炎症に対して

- 成人スチル病
- クリオピリン関連周期熱症候群(特にマックル・ウェルズ症候群)
- 他の単一遺伝子疾患である自己炎症症候群
- 蕁麻疹様血管炎
- クリオグロブリン血症性血管炎
- 全身性エリテマトーデス
- 慢性特発性蕁麻疹^e

単クローン性免疫グロブリンに対して

- 意義不明の単クローン性免疫グロブリン血症(MGUS)^e

<注>

- ^e これらの症状はいずれも高齢者に比較的多く見られるものであり、その併発は例外的なものではないことを考慮することが重要である。

<診断のカテゴリー>

Definite と Probable を対象とする。

Definite: A のすべてと、B の 2 項目(IgM の場合)あるいは 3 項目(IgG の場合)を満たし、C を除外したもの

Probable: A のすべてと、B の 1 項目(IgM の場合)あるいは 2 項目(IgG の場合)を満たし、C を除外したもの

<重症度分類>

下記のいずれかを満たすものを対象とする。

1. 38 度以上の反復性発熱を認める。
2. 骨シンチグラフィー、MRI での骨リモデリング異常の客観的所見、または骨アルカリホスファターゼの上昇を認める。
3. 白血球増多(好中球 $>10,000/\mu\text{L}$)あるいは CRP 高値(CRP $> 3 \text{ mg/dL}$)を認める。
4. 本疾患を原因としてアミロイドーシスを合併した症例

※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

■必須項目

質問	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当、非該当	備考
1 発病の機構が明らかでない (「指定難病の検討について」の6ページ参照)	原因が不明又は病態が未解明な疾病である(原因遺伝子などが判明している場合であっても病態の解明が不十分な場合は左記に該当するものとする)。	該当	
	『外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって疾病が発症することが明確であり、当該要因を回避・予防することにより発症させないことが可能』ではない。	該当	
	ウイルス等の感染が原因となって発症する疾病ではない。 ※ただし、一般的に知られた感染症状と異なる発症形態を示し、症状が出現する機序が未解明なものなどについては、個別に検討を行う	該当	
	何らかの疾病(原疾患)によって引き起こされることが明らかでない二次性の疾病ではない。	該当	
2 他の施策体系が樹立されていない (「指定難病の検討について」の7～9ページ参照)	厚生労働省において難病法以外の法律等を基に調査研究等の施策が講じられている疾病(がんや精神疾患、感染症、アレルギー疾患などがこれに当たる)ではない。 ※ただし、機動的に疾病の症状や病態の一部に着目した施策が体系的に講じられていたとしても、疾病を単位とした施策が講じられていない場合は、他の施策体系が樹立しているものとして一律には取り扱わず、個別に検討する。(例えば、小児慢性特定疾病対策の対象疾病は、小児期に限って施策が行われており、疾病を単位として、その患者の一生について施策が行われているものではないことから、他の施策体系が樹立しているものとして一律に取り扱うことは行わず、個別に検討する。)	該当	
3 治療方法が確立していない (「指定難病の検討について」の10ページ参照)	以下のいずれかの場合に該当するものを対象とする。 ①対症療法や症状の進行を遅らせる場合を含めて治療方法が全くない。 ②対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあるが、根治のための治療方法はない。 ③一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、生じにわたり、継続的な治療が必要である。 ただし、根治のための治療方法がなく、継続的な治療が必要な疾病であっても、一般と同等の社会生活を送ることが可能である場合には、該当しないものとする。 ※治療を終了することが可能となる標準的な治療方法が存在する場合には、該当しないものとするが、臓器移植を含む移植医療については、機会が限定的であることから現時点では根治のための治療方法には含まないこととする。	該当	
4 長期的療養を必要とする (「指定難病の検討について」の11～12ページ参照)	疾病に起因する症状が長期にわたって継続する場合であり、基本的には発症してから治癒することなく生じにわたり症状が持続又は潜在する	該当	
	『ある一定の期間のみ症状が出現し、その期間が終了した後は症状が出現しないもの(急性疾患等)』ではない	該当	
	『症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない疾病』ではない	該当	
	『軽症者の多い疾病』ではない (「重症度分類」を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)を自由記載欄に記載のこと)	該当	60%(事務局追記)
5 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない (「指定難病の検討について」の13ページ参照)	「一定の人数」として規定している「おおむね人口の千分の一(0.1%)程度に相当する数」に達しない。 ※指定難病検討委員会で議論を行う時点で入手可能な直近の情報に基づいて計算する。	該当	
6 客観的な診断基準(又はそれに準ずるもの)が確立している (「指定難病の検討について」の14～15ページ参照)	①血液等の検体検査、画像検査、遺伝子解析検査、生理学的検査、病理検査等の結果とともに、視診、聴診、打診、触診等の理学的所見も、客観的な指標である。 ②「一定の基準」とは、以下に該当するものとする。 i. 関連学会等(国際的な専門家の会合を含む。)による承認を受けた基準や、すでに国際的に使用されている基準等、専門家間で一定の合意が得られているもの。 ii. iには該当しないものの、専門家間で一定の共通認識があり、客観的な指標により診断されることが明らかなるもので、iの合意を得ることを目指しているなどiに相当すると認められるもの。	該当	
7 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている (承認を得られている場合は、学会名をご記載ください)	疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。 主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。	該当	学会名: 日本リウマチ学会(承認日:2024年4月25日) 日本皮膚科学会(承認日:2026年4月20日出版、「尋麻疹診療ガイドライン2026(第4版)」に別表1として記載)

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

重症度分類等の検討に当たっては、以下の事項に留意する	該当、非該当	自由記載による回答(必要な場合)	
1 「日常生活又は社会生活に支障がある者」という考え方を、疾病の特性に応じて、医学的な観点から反映させて定めること。	該当		
2 治癒することが見込まれないが、継続的な治療により症状の改善が期待できる疾病については、その治療方法や治療効果を勘案して、重症度を設定すること。	該当		
3 疾病ごとに作成されている重症度分類等がある場合は、原則として当該分類等を用いること。	該当		
4 疾病ごとに作成されている重症度分類等では日常生活若しくは社会生活への支障の程度が明らかでない場合、又は、重症度分類等がない場合は、以下のような対応を検討する。	臓器領域等ごとに作成されている重症度分類等、疾病の特性に応じて用いる。	非該当	
	段階的な重症度分類等の定めはないが、診断基準自体が概ね日常生活又は社会生活への支障の程度を表しているような疾病については、当該診断基準を重症度分類等として用いる。	非該当	
5 重症度分類は関係学会においてすでに承認されている (承認を得られている場合は、学会名をご記載ください)	疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。 主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。	該当	学会名: 日本リウマチ学会(承認日:2024年4月25日に原案承認後、10月28日に修正案を承認) 日本皮膚科学会(承認日:2026年4月20日出版、「尋麻疹診療ガイドライン2026(第4版)」に別表1として記載)

■参考項目

質問	該当、非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1 これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	該当	
2 過去に本委員会で指定難病の要件を満たしていないと判断された疾病については、満たしていないとされた要件に対する新たな知見がある。 (具体的な情報について、ご記載ください)	該当	診断基準と重症度分類について日本リウマチ学会および日本皮膚科学会承認済
3 ICD10(もしくは11) またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード	該当	ORPHA:37748
4 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	該当	クリオピリン関連周期熱症候群(CAPS)に類似するが、シュニツラー症候群ではCAPSに認められるNLRP3遺伝子変異は同定されない
5 指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか	該当	慢性特発性尋麻疹、意義不明の単クローン性免疫グロブリン血症(MGUS)に臨床症状は類似
6 本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	該当	厚生労働省政策研究班「自己炎症(代表:八角高裕)」および「皮膚の希少難治性疾患群(代表:橋本 隆)」
7 小児慢性特定疾病に指定されているか	非該当	
8 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計	該当	50名ほど
9 医療費助成を受けるために必須だが、保険適外の特種な検査が含まれるか (もしあれば、検査名をご記載下さい)	非該当	
10 次のうち、どの疾患群に該当するか(神経・筋疾患、代謝疾患、染色体・遺伝子異常、免疫疾患、循環器疾患、消化器疾患、内分泌疾患、血液疾患、腎・泌尿器疾患、呼吸器疾患、皮膚・結合組織疾患、骨・関節疾患、聴覚・平衡機能疾患、視覚疾患)	該当	免疫疾患、皮膚・結合組織疾患

掌蹠膿疱症性骨関節炎

○ 概要

1. 概要

1) 掌蹠膿疱症性骨関節炎 (Pustulotic Arthro-Osteitis: PAO)

1979年に東京大学整形外科の園崎秀吉医師により世界で初めて報告された疾患である。掌蹠膿疱症性骨関節炎 (Pustulotic Arthro-Osteitis: PAO) は、掌蹠膿疱症 (palmoplantar pustulosis: PPP) に関連して発症する慢性無菌性の骨関節炎症性疾患である。前胸壁 (胸鎖関節、胸肋関節、胸骨柄、第1～7肋骨、剣状突起) を主病変部位とし、脊椎、頭蓋骨、大腿骨、仙腸関節にも病変を生じる。骨関節炎症は非感染性かつ非化膿性であり、骨硬化、骨肥厚、骨新生、骨びらん、靭帯棘、強直など多彩な構造的変化を呈する。1981年に園崎らにより本邦から世界に先駆けて診断基準 (Sonozaki criteria) が提唱された。2022年には、早期診断と早期治療介入を可能とする目的で、厚生労働省難治性疾患政策研究事業研究班 (富田班) および日本脊椎関節炎学会の編集により、磁気共鳴画像 (MRI) 所見と前胸壁以外の病変を組み込んだ改訂 PAO 診断の手引き 2022 (Modified Sonozaki Criteria) が策定された。

富田班で2022年に実施された全国疫学調査では、PAOは、皮膚症状 (PPP) が骨関節炎症に先行する症例 (約42%)、両者がほぼ同時に発症する症例 (約50%)、骨関節炎症が皮膚症状に先行する症例 (約9%) を含む。慢性に経過し、自然寛解は限定的で、構造的破壊が進行すると不可逆的な機能障害と著しいQOL低下をもたらす。

類似疾患であるSAPHO症候群は、重症ざ瘡 (severe acne) を含む多彩な皮膚症状と骨化過剰 (hyperostosis) を特徴とし、欧米では重症ざ瘡を伴う症例が中心である。また、他の類似疾患として慢性再発性多発性骨髄炎 (Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis: CRMO) も非特異的な骨髄の炎症と周囲の骨吸収を認める病態として報告があるが、小児 (10歳前後) に発症することが多い疾患である。一方PAOは、成人期に発症し、皮膚症状がPPPに限定され、骨化過剰を必須としない独立した疾患単位として、本邦・東アジアにおいて疾患概念が確立している。PAOに対する全国疫学調査により、皮膚症状に先行して関節症状が発症する症例も一定数認められ、また皮膚症状とは独立して骨関節症状が慢性に進行する疾患であり、PAOは掌蹠膿疱症の2次疾患ではないと判断される。

2. 原因

発病の機構は不明である。病態形成において、単一因子は同定されておらず、複合的かつ未解明な免疫学的発病機構を有することが想定される。

3. 症状

主症状は、前胸壁 (胸骨、鎖骨、第1～7肋軟骨、剣状突起) の自発痛、圧痛、腫脹であり、患者の80.9%に認められる。脊椎症状 (41.6%)、仙腸関節症状 (17.1%)、末梢関節炎 (35.5%)、付着部炎 (21.6%) も高頻度に出現する。前胸壁症状は呼吸運動・上肢挙上・体位変換に伴って増悪し、夜間痛により睡眠障害を生じる例も少なくない。病勢が進行すると、強直、骨破壊、変形に至り、頸部・胸郭・脊椎可動域の不可逆的制限、上肢機能障害、体幹バランス障害が生じる。重症例では日常生活動作および就労継続が困難となる。

4. 治療法

根治療法は確立していない。治療目標は、症状の改善、構造的破壊の進行抑制、機能および社会参加の維持、QOLの最大化である。治療においては、生活指導や薬物療法を併用するが、確立した治療方法はない。薬物療法には、非ステロイド性抗炎症薬、コルヒチン、ビスホスホネート、抗菌薬、従来型疾患修飾性抗リウマチ薬、ホスホジエステラーゼ4阻害薬、生物学的製剤(IL-23阻害薬、IL-12/23阻害薬、TNF阻害薬、IL-17阻害薬)、ヤヌスキナーゼ阻害薬、顆粒球単球吸着除去療法に関する報告がある。PAO治療に対する高水準のエビデンスは未確立である。

5. 予後

慢性に経過し、自然寛解は稀である。構造的破壊(強直、骨びらん、骨硬化、変形)は不可逆的であり、進行すると胸郭可動性低下、頸椎・脊椎強直、肩関節拘縮、上肢挙上障害、慢性疼痛をきたす。重症例では日常生活動作および就労に著明な支障を生じ、長期にわたる医療および機能リハビリテーションを要する。生命予後への直接的影響は限定的であるが、生涯を通じた療養が必須である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 5,100 人(全国疫学調査 2022 年)

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(慢性進行性であり、構造的破壊は不可逆的)

5. 診断基準

あり(改訂 PAO 診断の手引き 2022[Modified Sonozaki Criteria 2022])

(日本リウマチ学会承認、日本整形外科学会申請予定)

6. 重症度分類

あり。厚生労働省難治性疾患政策研究事業研究班作成の「PAO 重症度判定基準」を用いて、重症を対象とする。(日本リウマチ学会承認、日本整形外科学会申請予定)

○ 情報提供元

「強直性脊椎炎を代表とする脊椎関節炎および類縁疾患の医療水準・患者 QOL 向上に関する研究班」

研究代表者 森ノ宮医療大学 大学院 保健医療学研究科 教授 富田哲也

PAO 分科会代表 日本生命病院 脊椎関節炎・リウマチセンター長 辻成佳

東京医科大学 皮膚科学分野 特任教授 大久保ゆかり

承認学会:日本リウマチ学会 (日本整形外科学会申請予定)

<診断基準>

Definite を対象とする。

掌蹠膿疱症性骨関節炎 (PAO) の診断基準

A. 症状・臨床所見

1. 皮膚症状

- a. 現在または過去において、皮膚科専門医により掌蹠膿疱症 (PPP) と診断されている。

2. 骨関節症状

a. 前胸壁の骨関節症状

(ア) 胸骨、鎖骨、第1～7肋軟骨、剣状突起のいずれかに、圧痛または腫脹を認める。

b. 前胸壁以外の骨関節症状

(ア) 脊椎、頭蓋骨、大腿骨、仙腸関節のいずれかに、圧痛または腫脹を認める。

B. 検査所見

1. 画像所見

a. 前胸壁における画像異常所見

(ア) 単純X線にて、骨硬化、骨肥厚、骨新生、骨びらん、靭帯棘、または強直のいずれかを認める。

(イ) MRI にて、骨髄浮腫／骨炎 STIR 画像または T2 強調脂肪抑制強調像で高信号、解剖学的部位〔軟骨下骨〕に明瞭かつ典型的変化、連続するスライスで異常信号または骨構造変化 (T1 強調像で骨硬化、骨肥厚、骨新生、靭帯棘、強直) のいずれかを認める。

b. 前胸壁以外の骨関節における画像異常所見

(ア) 単純X線にて、椎体終板変化、骨硬化、骨肥厚、骨新生、骨びらん、靭帯棘、または強直のいずれかを認める。

(イ) MRI にて、骨髄浮腫／骨炎または骨構造変化のいずれかを認める。

2. 補助所見

a. 血液検査にて C 反応性蛋白 (CRP) または赤血球沈降速度 (ESR) の上昇を認めることがある (必須ではない)。

b. HLA-B27 は陰性のことが多い (陽性率は約 0.3%)。

C. 遺伝学的検査

該当なし (特異的遺伝子変異は同定されていない)。

D. その他

該当なし。

E. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

1. 骨折(脆弱性骨折を含む)
2. 変形性関節症
3. 化膿性関節炎、化膿性骨髄炎
4. 骨腫瘍、転移性骨腫瘍
5. 強直性脊椎炎
6. X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎
7. 乾癬性関節炎
8. 重症ざ瘡または化膿性汗腺炎に伴う骨関節炎(SAPHO 症候群を含む)
9. 炎症性腸疾患に伴う骨関節炎
10. 反応性関節炎
11. びまん性特発性骨増殖症
12. 関節リウマチ

<診断のカテゴリー>

Definite1:Aの1を満たし、Aの2a かつBの1a(アまたはイ)を満たし、Eの疾患を除外できるもの。

Definite2:Aの1を満たし、Aの2b かつBの1b(アまたはイ)を満たし、Eの疾患を除外できるもの。

<参考事項>

1. 診断における必須事項

- a. 皮膚症状(PPP)について、皮膚科専門医による診断が前提である。
- b. 骨関節症状を裏付ける画像異常所見(単純X線またはMRI)の存在が必要である。
- c. Eに掲げる鑑別診断を除外することが必要である。

2. 画像検査に関する留意事項

a. 単純X線で骨構造変化が明らかでない場合、またはMRIが施行困難な場合に限り、コンピュータ断層撮影(CT)を補助診断として用いることができる。CTを用いる場合は、患者への被曝に関する十分な説明と同意を要する。CTにおける異常所見は、骨硬化、骨肥厚、骨新生、骨びらん、靭帯骨棘形成、強直、椎体終板変化を含む。

b. MRIによる早期診断は、構造的破壊進行前の治療介入を可能とする観点から推奨される。

3. 本診断基準は、厚生労働省難治性疾患政策研究事業研究班および日本脊椎関節炎学会が編集した改訂PAO診断の手引き2022(Modified Sonozaki Criteria)に基づく。

<重症度分類>

重症の場合を対象とする。

1. 前提条件(以下のaおよびbの双方を満たすこと)

- a. 6か月以上の治療を行った上で重症度判定を行うこと。
- b. 薬物療法が無効のPAOにおける脊椎または関節の画像的構造破壊(強直を含む)が存在すること。

2. 重症度判定

前提条件を満たした上で、以下のa、bまたはcのいずれかに該当する場合は重症と判定する。

a. Modified Health Assessment Questionnaire (mHAQ) が 1.5 より高値。

b. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS-CRP) が 2.1 以上。

c. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) が4以上、かつ血清C反応性蛋白 (CRP) が 0.3mg/dL 以上。

(注) ASDAS の質問Aおよび BASDAI の質問Bには、前胸壁の症状を含めて評価する。

3. Modified Health Assessment Questionnaire (mHAQ) スコア

以下の A~H について

- ① 何の困難もない(0点)
- ② いくらか困難(1点)
- ③ かなり困難(2点)
- ④ できない(3点)

により評価し、以下の計算式で算出した値(0~3)とする。

$$\text{mHAQ} = (A+B+C+D+E+F+G+H)/8$$

A) 身支度: 靴ひもを結び、ボタン掛けを含めて身支度ができますか?

B) 起立: 就寝・起床の動作ができますか?

C) 食事: いっぱいに水が入っていたコップを口元まで運べますか?

D) 歩行: 戸外で平坦な地面を歩けますか?

E) 衛生: 体を洗い、タオルで拭くことができますか?

F) 届く範囲: 腰を曲げ床にある衣類を拾い上げられますか?

G) 握力: 蛇口の開閉ができますか?

H) 家事・雑用: 車の乗り降りができますか?

4. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS-CRP) スコア

以下の A)~F) について VAS (10cm スケール) により評価し、以下の計算式で算出した値(0~10)とする。

$$\text{ASDAS-CRP} = 0.12 \times A + 0.06 \times D + 0.11 \times B + 0.07 \times C + 0.58 \times \text{Ln}(\text{CRP} + 1)$$

A) 頸部や背部~腰部又は臀部の疼痛の程度

B) この1週間を平均して、病気の症状の強さはどの程度でしたか?

C) 上記 A 以外の関節の疼痛・腫脹の程度

D) 朝のこわばりは何分くらい続きましたか?

E) 血清 CRP 値 (mg/L)

5. BASDAI(Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)スコア

以下の A)～F)について VAS(10cm スケール)により評価し、以下の計算式で算出した値(0～10)とする。

$$\text{BASDAI}=0.2(\text{A}+\text{B}+\text{C}+\text{D}+0.5(\text{E}+\text{F}))$$

A)疲労感の程度

B)頸部や背部～腰部又は臀部の疼痛の程度

C)上記 B 以外の関節の疼痛・腫脹の程度

D)触れたり押したりした時に感じる疼痛の程度

E)朝のこわばりの程度

F)朝のこわばりの継続時間(0～120 分)

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

■ 必須項目

質問	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当,非該当	備考
1 発病の機構が明らかでない (「指定難病の検討について」の6ページ参照)	原因が不明又は病態が未解明な疾病である(原因遺伝子などが判明している場合であっても病態の解明が不十分な場合は左記に該当するものとする)。	該当	
	『外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって発病が発症することが明確であり、当該要因を回避・予防することにより発症させないことが可能』ではない。	該当	発症を明確に予防しうる単一の外的因子は同定されていない。発症は増悪因子として知られるが、禁煙により発症を確実に回避できるわけではない。
	ウイルス等の感染が原因となって発症する疾病ではない。 ※ただし、一般的に知られた感染症状と異なる発症形態を示し、症状が出現する機序が未解明なものについては、個別に検討を行う	該当	本疾患はウイルスや細菌などの感染症ではない。骨関節病変は無菌性であり、培養検査においても起炎菌は同定されない。
	何らかの疾病(原疾患)によって引き起こされることが明らかでない二次性の疾病ではない。	該当	PAO全国疫学調査の結果、関節症状が皮膚症状に先行して発症する症例が一定の割合で認められ、また骨関節症状は皮膚症状とは独立して慢性に進行することが示された。これらの所見から、本疾患は二次疾患ではないと判断される。
2 他の施策体系が樹立されていない (「指定難病の検討について」の7～9ページ参照)	厚生労働省において難病法以外の法律等を基に調査研究等の施策が講じられている疾病(がんや精神疾患、感染症、アレルギー疾患などがこれに当たる)ではない。 ※ただし、横断的に疾病の症状や病態の一部に着目した施策が体系的に講じられていたとしても、疾病を単位とした施策が講じられていない場合は、他の施策体系が樹立しているものとして一律には取り扱わず、個別に検討する。(例えば、小児慢性特定疾病対策の対象疾病は、小児期に限って施策が行われており、疾病を単位として、その患者の一生運について施策が行われているものではないことから、他の施策体系が樹立しているものとして一律に取り扱うことは行わず、個別に検討する。)	該当	
3 治療方法が確立していない (「指定難病の検討について」の10ページ参照)	以下のいずれかの場合に該当するものを対象とする。 ①対症療法や症状の進行を遅らせる場合を含めて治療方法が全くない。 ②対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあるが、根治のための治療方法はない。 ③一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、生涯にわたり、継続的な治療が必要である。 ただし、根治のための治療方法がなく、継続的な治療が必要な疾病であっても、一般と同等の社会生活を送ることが可能である場合には、該当しないものとする。 ※治療を終了することが可能となる標準的な治療方法が存在する場合には、該当しないものとするが、臓器移植を含む移植医療については、機会が限定的であることから現時点では根治のための治療方法には含めないこととする。	該当	①、③に該当
4 長期的療養を必要とする (「指定難病の検討について」の11～12ページ参照)	疾病に起因する症状が長期にわたって継続する場合であり、基本的には発症してから治癒することなく生涯にわたり症状が持続又は潜在する	該当	発症後、症状は生涯にわたり持続あるいは潜在化し、骨関節の構造的破壊は不可逆的に進行する。
	『ある一定の期間のみ症状が出現し、その期間が終了した後は症状が出現しないもの(急性疾患等)』ではない	該当	
	『症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない疾病』ではない	該当	前胸壁痛や脊椎痛などの慢性疼痛により、日常生活動作(ADL)および就労に著明な支障をきたす。重症例では長期にわたるリハビリテーションを要する。
	『軽症者の多い疾病』ではない (「重症度分類」を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)を自由記載欄に記載のこと)	該当	研究班が作成した重症度判定基準に基づき重症と判定された症例の割合は、難病プラットフォームを用いた疾患レジストリにおいて39.5%(49/124例)、全国疫学調査において28.6%(68/248例)であった。
5 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない (「指定難病の検討について」の13ページ参照)	「一定の人数」として規定している「おおむね人口の千分の一(0.1%)程度に相当する数」に達しない。 ※指定難病検討委員会が議論を行う時点で入手可能な直近の情報に基づいて計算する。	該当	研究班が実施した2022年の全国疫学調査によれば、PAOの推定患者数は約5,100人(95%信頼区間:4,400-5,700人)、有病率は人口10万人あたり4.0人(0.0041%)であった。
6 客観的な診断基準(又はそれに準ずるもの)が確立している (「指定難病の検討について」の14～15ページ参照)	①血液等の検体検査、画像検査、遺伝子解析検査、生理学的検査、病理検査等の結果とともに、視診、聴診、打診、触診等の物理的所見も、客観的な指標である。 ②「一定の基準」とは、以下に該当するものとする。 i. 関連学会等(国際的な専門家の会を含む。)による承認を受けた基準や、すでに国際的に使用されている基準等、専門家間で一定の合意が得られているもの。 ii. iには該当しないものの、専門家間で一定の共通認識があり、客観的な指標により診断されることが明らかであるもの、iの合意を得ることを目指しているなどに相当すると認められるもの。	該当	改訂PAO診断の手引き2022(Modified Sonozaki Criteria, Itoji S, et al. Mod Rheumatol 2024; 34(1076-1078)が提議されている。日本リウマチ学会で承認済、日本整形外科学会承認申請予定である。
7 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている(承認を得られている場合は、学会名をご記載ください)	疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。 主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。	該当	日本リウマチ学会

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

重症度分類等の検討に当たっては、以下の事項に留意する	該当,非該当	自由記載による回答(必要な場合)	
1 「日常生活又は社会生活に支障がある者」という考え方を、疾病の特性に応じて、医学的な観点から反映させて定めること。	該当		
2 治癒することが見込まれないが、継続的な治療により症状の改善が期待できる疾病については、その治療方法や治療効果を勘案して、重症度を設定すること。	該当		
3 疾病ごとに作成されている重症度分類等がある場合は、原則として当該分類等を用いること。	該当		
4 疾病ごとに作成されている重症度分類等では日常生活若しくは社会生活への支障の程度が明らかでない場合は、又は、重症度分類等がない場合は、以下のような対応を検討する。	臓器領域ごとに作成されている重症度分類等を、疾病の特性に応じて用いる。	非該当	本疾患については、研究班によりPAO重症度判定基準が策定されている。
	段階的な重症度分類等の定めはないが、診断基準自体が概ね日常生活又は社会生活への支障の程度を表しているような疾病については、当該診断基準を重症度分類等として用いる。	非該当	診断基準を重症度分類として代用する必要はない。
5 重症度分類は関係学会においてすでに承認されている(承認を得られている場合は、学会名をご記載ください)	疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。 主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。	該当	日本リウマチ学会

■ 参考項目

質問	該当,非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1 これまでに指定難病検討委員会が検討された疾病又は類縁疾病か	非該当	
2 過去に本委員会で指定難病の要件を満たしていないと判断された疾病については、満たしていないとされた要件に対する新たな知見がある。(具体的な情報について、ご記載ください)	非該当	
3 ICD10(もしくは11) またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード	該当	ICD-10コード:L40.3(掌趾腫痛性骨関節炎)
4 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	該当	指定難病270(慢性再発性多発性骨髄炎;CRMO)および小児慢性特定疾病告示番号22には、合併症・併発例として掌趾腫痛症が含まれているものの、掌趾腫痛症性骨関節炎(PAO)は対象疾患に含まれておらず、診断基準も異なる。患者数においても、CRMOが100人未満であるのに対し、本疾患(PAO)は約5,100人と大きく異なっている。さらに、本研究班によるPAO全国疫学調査では、CRMOに特徴的な小児期発症例は認められなかった。
5 指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか	非該当	
6 本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	非該当	
7 小児慢性特定疾病に指定されているか	該当	小児慢性特定疾病告示番号22(慢性再発性多発性骨髄炎;CRMO)は小児期発症を特徴とするが、当研究班によるPAO全国疫学調査では、本疾患(PAO)に小児期発症例は認められなかった。
8 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計	非該当	推定患者数は約5,100人であり、100人未満ではない。
9 医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特別な検査が含まれるか(もしあれば、検査名をご記載下さい)	非該当	なし
10 次のうち、どの疾患群に該当するか(神経・筋疾患、代謝疾患、染色体・遺伝子異常、免疫疾患、循環器疾患、消化器疾患、内分泌疾患、血液疾患、腎・泌尿器疾患、呼吸器疾患、皮膚・結合組織疾患、骨・関節疾患、聴覚・平衡機能疾患、視覚疾患)	該当	骨・関節疾患