

自己免疫介在性脳炎・脳症

○ 概要

第8回障害者総合支援法対象疾病検討会
参考資料3
(第38回指定難病検討委員会資料を一部加工)

1. 概要

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

2. 原因

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

3. 症状

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

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

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

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

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

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

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

4. 治療法

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

5. 予後

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

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

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 900 人

2. 発病の機構

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

3. 効果的な治療方法

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

4. 長期の療養

必要(根治療法がない)

5. 診断基準

あり(研究班作成の診断基準あり)

6. 重症度分類

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

○ 情報提供元

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

研究代表者 千葉大学大学院医学研究院脳神経内科学 教授 桑原 聡

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

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

自己免疫介在性脳炎・脳症の診断基準

A 症状

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

B

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

C 鑑別診断

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

<診断のカテゴリー>

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

Probable: A+B-3 を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの。

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

<重症度分類>

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

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

＜対象となる者の割合＞

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

■ 必須項目

	質問	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当,非該当	備考
1	発病の機構が明らかでない （「指定難病の要件について」の2ページ参照）	原因が不明又は病態が未解明な疾病である(原因遺伝子などが判明している場合であっても病態の解明が不十分な場合は左記に該当するものとする)。	該当	
		『外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって疾病が発症することが明確であり、当該要因を回避・予防することにより発症させないことが可能』ではない。	該当	
		ウイルス等の感染が原因となって発症する疾病ではない。 ※ただし、ウイルス等の感染が契機となって発症するものであって、一般的に知られた感染症状と異なる発症形態を示し、症状が出現する機序が未解明なものなどについては、個別に検討を行う	該当	
		何らかの疾病（原疾患）によって引き起こされることが明らかな二次性の疾病ではない。	該当	
2	他の施策体系が樹立されていない （「指定難病の要件について」の3～6ページ参照）	厚生労働省において難病法以外の法律等を基に調査研究等の施策が講じられている疾病（がんや精神疾患、感染症、アレルギー疾患などがこれに当たる）ではない。 ※ただし、横断的に疾病の症状や病態の一部に着目した施策が体系的に講じられていたとしても、疾病を単位とした施策が講じられていない場合は、他の施策体系が樹立しているものとして一律には取り扱わず、個別に検討する。（例えば、小児慢性特定疾病対策の対象疾病は、小児期に限って施策が行われており、疾病を単位として、その患者の一生涯について施策が行われているものではないことから、他の施策体系が樹立しているものとして一律に取り扱うことは行わず、個別に検討する。）	該当	
3	治療方法が確立していない （「指定難病の要件について」の7ページ参照）	以下のいずれかの場合に該当するものを対象とする。 ①治療方法が全くない。 ②対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあるが、根治のための治療方法はない。 ③一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、継続的な治療が必要である。 ※治療を終了することが可能となる標準的な治療方法が存在する場合には、該当しないものとするが、臓器移植を含む移植医療については、機会が限定的であることから現時点では根治のための治療方法には含めないこととする。	該当	
4	長期の療養を必要とする （「指定難病の要件について」の8～9ページ参照）	疾病に起因する症状が長期にわたって継続する場合であり、基本的には発症してから治癒することなく生涯にわたり症状が持続又は潜在する	該当	
		『ある一定の期間のみ症状が出現し、その期間が終了した後は症状が出現しないもの（急性疾患等）』ではない	該当	
		『症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない疾病』ではない	該当	
5	患者数が本邦において一定の人数（注）に達しない （「指定難病の要件について」の10ページ参照）	「一定の人数」として規定している「おおむね人口の千分の一（0.1％）程度に相当する数」に達しない。 ※指定難病検討委員会で議論を行う時点で入手可能な直近の情報に基づいて計算する。 本邦の人口は約1.27億人、その0.1%は約12.7万人（「人口推計」平成29年12月確定値）（総務省統計局）から） 当面の間は、0.15%未満を目安とすることとし、具体的には患者数が18万人（0.142％）未満であった場合には「0.1%程度以下」に該当するものとする	該当	患者数の推計に用いた疫学調査等の方法を下記に記載 2016年度 全国臨床疫学調査（自己免疫機序が考えられる脳炎・脳症）
6	客観的な診断基準（又はそれに準ずるもの）が確立している （「指定難病の要件について」の11～12ページ参照）	①血液等の検体検査、画像検査、遺伝子解析検査、生理学的検査、病理検査等の結果とともに、視診、聴診、打診、触診等の理学的所見も、客観的な指標である。 ②「一定の基準」とは、以下に該当するものとする。 ⅰ. 関連学会等（国際的な専門家の会合を含む。）による承認を受けた基準や、すでに国際的に使用されている基準等、専門家間で一定の合意が得られているもの。 ⅱ. ⅰには該当しないものの、専門家間で一定の共通認識があり、客観的な指標により診断されることが明らかなもので、ⅰの合意を得ることを目指しているなどⅰに相当すると認められるもの。	該当	
7	上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている	—	該当	学会名：日本神経学会 承認日：2019年11月23日

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

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

■ 参考項目

	質問	該当、非該当	自由記載による回答（必要な場合）
1	これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	該当	
2	ICD10（もしくは11）またOrphanet（オーファネット）における表記名およびコード		
3	既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	非該当	
4	指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか	該当	傍腫瘍性脳炎・脳症
5	本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	非該当	
6	小児慢性特定疾病に指定されているか	該当	自己免疫介在脳炎・脳症
7	患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計		
8	医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特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	NMDAR抗体、VGKC抗体、Caspr2抗体、LG11抗体

ランバート・イートン筋無力症候群

○ 概要

1. 概要

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

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

2. 原因

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

3. 症状

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

4. 治療法

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

5. 予後

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

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 350 人

2. 発病の機構

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

3. 効果的な治療方法

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

4. 長期の療養

必要(根本治療がないため)

5. 診断基準

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

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

ランバート・イートン筋無力症候群の診断基準

A. 症状

1. 近位筋の筋力低下
2. 自律神経症状
3. 腱反射低下

B. 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見

P/Q 型電位依存性カルシウムチャネル抗体陽性

2. 生理学的所見

反復神経刺激誘発筋電図の異常

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

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

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

<診断のカテゴリー>

Definite:

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

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

Probable:

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

6. 重症度分類

mRS を用いて 3 以上を対象とする。

modified Rankin Scale		参考にすべき点
0	まったく症候がない	自覚症状および他覚徴候がとにもない状態である
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	

＜対象となる者の割合＞

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

○ 情報提供元

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

研究代表者 千葉大学 教授 桑原 聡

研究分担者 金沢大学 教授 吉川弘明

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

■必須項目

	質問	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当,非該当	備考
1	発病の機構が明らかでない （「指定難病の要件について」の2ページ参照）	原因が不明又は病態が未解明な疾病である(原因遺伝子などが判明している場合であっても病態の解明が不十分な場合は左記に該当するものとする)。	該当	
		『外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって疾病が発症することが明確であり、当該要因を回避・予防することにより発症させないことが可能』ではない。	該当	
		ウイルス等の感染が原因となって発症する疾病ではない。 ※ただし、ウイルス等の感染が契機となって発症するものであって、一般的に知られた感染症状と異なる発症形態を示し、症状が出現する機序が未解明なものなどについては、個別に検討を行う	該当	
		何らかの疾病（原疾患）によって引き起こされることが明らかな二次性の疾病ではない。	該当	
2	他の施策体系が樹立されていない （「指定難病の要件について」の3～6ページ参照）	厚生労働省において難病法以外の法律等を基に調査研究等の施策が講じられている疾病（がんや精神疾患、感染症、アレルギー疾患などがこれに当たる）ではない。 ※ただし、横断的に疾病の症状や病態の一部に着目した施策が体系的に講じられていたとしても、疾病を単位とした施策が講じられていない場合は、他の施策体系が樹立しているものとして一律には取り扱わず、個別に検討する。（例えば、小児慢性特定疾病対策の対象疾病は、小児期に限って施策が行われており、疾病を単位として、その患者の一生涯について施策が行われているものではないことから、他の施策体系が樹立しているものとして一律に取り扱うことは行わず、個別に検討する。）	該当	
3	治療方法が確立していない （「指定難病の要件について」の7ページ参照）	以下のいずれかの場合に該当するものを対象とする。 ①治療方法が全くない。 ②対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあるが、根治のための治療方法はない。 ③一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、継続的な治療が必要である。 ※治療を終了することが可能となる標準的な治療方法が存在する場合には、該当しないものとするが、臓器移植を含む移植医療については、機会が限定的であることから現時点では根治のための治療方法には含めないこととする。	該当	
4	長期の療養を必要とする （「指定難病の要件について」の8～9ページ参照）	疾病に起因する症状が長期にわたって継続する場合であり、基本的には発症してから治癒することなく生涯にわたり症状が持続又は潜在する	該当	
		『ある一定の期間のみ症状が出現し、その期間が終了した後は症状が出現しないもの（急性疾患等）』ではない	該当	
		『症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない疾病』ではない	該当	
5	患者数が本邦において一定の人数（注）に達しない （「指定難病の要件について」の10ページ参照）	「一定の人数」として規定している「おおむね人口の千分の一（0.1％）程度に相当する数」に達しない。 ※指定難病検討委員会で議論を行う時点で入手可能な直近の情報に基づいて計算する。 本邦の人口は約1.27億人、その0.1%は約12.7万人（「人口推計」平成29年12月確定値）（総務省統計局）から 当面の間は、0.15%未満を目安とすることとし、具体的には患者数が18万人（0.142％）未満であった場合には「0.1%程度以下」に該当するものとする	該当	患者数の推計に用いた疫学調査等の方法を下記に記載 ランバート・イートン筋無力症全国疫学調査（2018年に免疫性神経疾患研究班[班長：松井眞]）により実施）
6	客観的な診断基準（又はそれに準ずるもの）が確立している （「指定難病の要件について」の11～12ページ参照	①血液等の検体検査、画像検査、遺伝子解析検査、生理学的検査、病理検査等の結果とともに、視診、聴診、打診、触診等の理学的所見も、客観的な指標である。 ②「一定の基準」とは、以下に該当するものとする。 i .関連学会等（国際的な専門家の会合を含む。）による承認を受けた基準や、すでに国際的に使用されている基準等、専門家間で一定の合意が得られているもの。 ii . i には該当しないものの、専門家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かなもので、i の合意を得ることを目指しているなど i に相当すると認められるもの。	該当	
7	上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている	—	該当	学会名：日本神経学会 承認日：2019年11月23日

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

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

■参考項目

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

慢性活動性 EB ウイルス感染症

○ 概要

1. 概要

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

2. 原因

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

3. 症状

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

4. 治療法

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

5. 予後

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

○ 要件の判定に必要な事項

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

○ 情報提供元

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

研究代表者 名古屋大学大学院医学系研究科 ウイルス学 教授 木村 宏

日本小児科学会

当該疾病担当者 金沢大学医薬保健研究域医学系 小児科学 教授 和田泰三

日本血液学会

当該疾病担当者 聖マリアンナ医科大学血液・腫瘍内科 教授 新井文子

日本皮膚科学会

当該疾病担当者 藤田医科大学岡崎医療センター 皮膚科 客員教授 岩月啓氏

日本小児感染症学会

当該疾病担当者 名古屋大学大学院医学系研究科 ウイルス学 教授 木村 宏

日本小児血液・がん学会

当該疾病担当者 九州大学大学院医学研究院 成長発達医学 教授 大賀正一

<診断基準>

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

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

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

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

以上の 4 項目をみたとすこと。

補足条項

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

c) 病変組織の病理組織学的・分子生物学的評価

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

d) 免疫学的検討

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

<診断のカテゴリー>

Definite: 1)~4)のうちすべてを満たすもの

<重症度分類>

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

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

重 症: 全身症状・主要臓器の合併症がある症例。

<対象となる者の割合>

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

■必須項目

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

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

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

■参考項目

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

短腸症(短腸症候群)

○ 概要

1. 概要

本症は、中心静脈栄養に依存する短小腸による腸管吸収機能不全症候群である。一般に腸管大量切除後、残存腸管長に応じて栄養吸収能は改善し、中心静脈栄養からの離脱も少くない。しかし、高度の腸管吸収不全が継続すると、長期にわたり中心静脈栄養が必須となる。さらに多臓器不全を合併すると予後は極めて不良である。

本症の本質は、短小腸に遷延する原因不明の高度の腸管吸収機能不全であり、有効な治療法はない。集学的な腸管リハビリテーションにより多臓器不全のリスクは軽減する。最重症例では小腸移植の適応となるが、移植医療の成績も限定的である。

2. 原因

腸回転異常、小腸閉鎖、壊死性腸炎、ヒルシュスプルング病、腹壁異常などの先天性疾患における腸管大量切除後の腸管吸収能は、残存腸管長に応じて顕著に改善(adaptation)する。しかし、本症では腸管のadaptationはなく、多くの栄養素(炭水化物・タンパク質・脂質・ビタミン・ミネラル)および水分の吸収不全を発症し、中心静脈栄養に依存する。ヒトの小腸の長さは非常に変化に富むため、残存腸管長と腸管吸収機能不全の発症は必ずしも相関せず、adaptationしない短小腸の腸管吸収機能不全の機序は明らかではない。また進行すると、腸管拡張、肝不全、腎不全に至るが、その機序も不明である。

3. 症状

慢性かつ難治性の栄養吸収障害や難治性下痢により高度の栄養障害や脱水を認める。中心静脈栄養により対症療法がおこなわれるが、症状が著しい場合は成長発達障害・臓器障害に陥る。さらに成人期では腸管吸収機能不全による低栄養と脱水から易疲労性が持続し、日常生活のみならず社会生活が困難となる。長期の中心静脈栄養が必須なため、敗血症、血栓症、肝障害、腎障害、糖尿病、胆石症、尿路結石などの2次的な合併症を発症することもある。特に、小児期発症の場合、長期の療養が必要のため、2次的合併症の罹患率は増加するため注意を要する。多臓器不全に至った重症例の予後は極めて不良である。

4. 治療法

対症療法である。慢性的かつ高度の栄養障害や脱水に対して、適切な中心静脈栄養と輸液を行う。また、集学的な腸管リハビリテーションとして、専門のチームによる中心静脈カテーテル管理、栄養評価、薬物療法、外科的治療(腸管延長術や腸瘻手術など)、などを行い、在宅経静脈栄養へむけた家族・地域支援を行う。小児発症例においては、成人期移行医療(トランジショナルケア)も必要となるが、成人における支援施設は少なく、就労困難なことも多い。年齢問わず、重症例では小腸移植の適応となり、多臓器不全では多臓器移植が必要となることもある。

5. 予後

中心静脈栄養に依存する短小腸による腸管吸収機能不全症候群は稀であり、予後についての調査はない。患者数は、平成 23 年(2011 年)の全国調査で中心静脈栄養に依存している短腸症は約 61 名であったのに対し、2020 年の小児施設を対象とした全国調査では中心静脈栄養に依存している短腸症は 166 例と増加している。発症機序が不明なうえ根本的治療がないため、患者は年々増加傾向にある。平成 23 年(2011 年)の腸管不全の全国調査で短腸症(広義)128 例中 90%近くの患者は生存していると報告されている一方で、中心静脈栄養に依存している患者の 51%が年 1 回以上の敗血症などの重症感染症を併発しているとも報告されている。臨床的に年に数例の多臓器不全者が移植医療待機中に死亡している。以上より、不可逆性・進行性の疾患であることから、長期的な予後は良好とはいえない。

なお、2020 年日本消化管学会において成人短腸症症例についての報告があり、全国 399 病院 3 千万人の診療報酬および DPC データより、約 190 例が本症に該当することが予測される。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 200 人

2. 発病の機構

不明(短小腸において稀に発症することはわかっているが、adaptation せず高度の腸管吸収機能不全を発症する機序は不明である)

3. 効果的な治療方法

未確立(対症療法のみである)

4. 長期の療養

必要(改善が見込まれないため)

5. 診断基準

あり(研究班で作成、日本外科代謝栄養学会、日本小児科学会にて承認済み)

6. 重症度分類

短腸症重症度評価を用いて、重症例を対象とする。

○ 情報提供元

難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業) 令和 2 年度

「難治性小児消化器疾患の医療水準向上および移行期・成人期の QOL 向上に関する研究」

研究代表者 福岡医療短期大学長 田口智章

難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業) 平成 29 年度

「小児期から移行期・成人期を包括する希少難治性慢性消化器疾患の医療政策に関する研究(H29-難治等(難)-一般-015)」

研究代表者 九州大学大学院医学研究院 小児外科 教授 田口智章

難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業) 平成 28 年度

「短腸症の重症度分類・集学的小腸リハビリテーション指針作成に関する研究(H28-難治等(難)-一般-013)」
研究代表者 九州大学大学院医学研究院 小児外科 講師 松浦俊治

難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業) 平成 26 年度

「小児期からの希少難治性消化管疾患の移行期を包含するガイドラインの確立に関する研究(H26-難治等(難)-一般-015)」
研究代表者 九州大学大学院医学研究院 小児外科 教授 田口智章

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

研究代表者 大阪府立母子保健総合医療センター 総長 福澤正洋

日本外科代謝栄養学会

当該疾病担当者: (施設名)大阪大学小児外科 (役職) 教授 (氏名)奥山 宏臣

＜診断基準＞

Definite(確定診断)されたもののうち、多くの栄養素(炭水化物・タンパク質・脂質・ビタミン・ミネラル)および水分の吸収不全により、中心静脈栄養を必要とする腸管吸収機能不全症候群を呈する、重症例(註2)を対象とする。

註2)重症例の定義は、重症度分類に記載。

A. 短小腸の定義

1. 画像検査所見腸回転異常、小腸閉鎖、壊死性腸炎、ヒルシュスプルング病、腹壁異常などの先天性の腸疾患や外傷等の結果、小腸大量切除となったもの
2. 小腸の残存腸管が75cm未満であること(乳幼児期は小腸の残存腸管が30cm未満であること)
3. クロウン病、潰瘍性大腸炎を除外

附) 腸管長の測定について:先天性短腸症については、消化管造影所見にて小腸長について評価を行う。手術症例では、手術中に測定した残存小腸長にて評価を行う。

B. 症状

1. 継続的な中心静脈栄養への依存がある
2. 難治性の栄養吸収障害や難治性下痢を認める

C 鑑別診断

1. 腸回転異常、小腸閉鎖、壊死性腸炎、ヒルシュスプルング病、腹壁異常などの先天性の腸疾患や外傷等の小腸大量切除後の急性および一過性の栄養吸収障害や下痢(重症度Ⅰ～Ⅱに相当する)
2. 炎症性腸疾患:クロウン病、潰瘍性大腸炎

＜診断のカテゴリー＞

Definite: A. の全ての項目+B. の全ての項目を満たし、C. の鑑別すべき疾患を除外したもの

Probable: 該当なし

Possible: Definite を満たすが、重症度Ⅱ度のもの

＜重症度分類＞

1. 成人例:

重症度Ⅲ度以上でかつ、静脈栄養を必要とすることにより、日常生活が著しく障害されており、かつ以下の小項目(5項目)のうち、少なくとも1項目以上を満たすものを、重症例とする。

【短腸症重症度評価】

重症度:

Ⅰ度 : 急性期:腸管吸収機能不全に対し、中心静脈栄養を一過性に必要とする

Ⅱ度 : 適応期:腸管吸収機能不全が回復し、中心静脈栄養を離脱する見込みがある

Ⅲ 度 : 慢性期:腸管吸収機能不全が遷延または悪化し、中心静脈栄養を離脱する見込みがない

Ⅲ-a : 一部の栄養素あるいは水分の消化吸収機能障害を有するもの

Ⅲ-b : 殆どの栄養素および水分の消化管吸収機能障害を有するもの

小項目:

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

2. 小児例(18 歳未満):

小児慢性特定疾病の状態の重症例を対象とする。(註 3)

(註 3) 静脈栄養を必要とすることにより、日常生活が著しく障害されており、かつ以下の5項目のうち、少なくとも

1 項目以上を満たすものを、重症例とする。

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

■必須項目

	質問	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当,非該当	備考
1	発病の機構が明らかでない （「指定難病の要件について」の2ページ参照）	原因が不明又は病態が未解明な疾病である(原因遺伝子などが判明している場合であっても病態の解明が不十分な場合は左記に該当するものとする)。	該当	
		『外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって疾病が発症することが明確であり、当該要因を回避・予防することにより発症させないことが可能』ではない。	該当	
		ウイルス等の感染が原因となって発症する疾病ではない。 ※ただし、ウイルス等の感染が契機となって発症するものであって、一般的に知られた感染症状と異なる発症形態を示し、症状が出現する機序が未解明なものなどについては、個別に検討を行う	該当	
		何らかの疾病（原疾患）によって引き起こされることが明らかな二次性の疾病ではない。	該当	
2	他の施策体系が樹立されていない （「指定難病の要件について」の3～6ページ参照）	厚生労働省において難病法以外の法律等を基に調査研究等の施策が講じられている疾病（がんや精神疾患、感染症、アレルギー疾患などがこれに当たる）ではない。 ※ただし、横断的に疾病の症状や病態の一部に着目した施策が体系的に講じられていたとしても、疾病を単位とした施策が講じられていない場合は、他の施策体系が樹立しているものとして一律には取り扱わず、個別に検討する。（例えば、小児慢性特定疾病対策の対象疾病は、小児期に限って施策が行われており、疾病を単位として、その患者の一生涯について施策が行われているものではないことから、他の施策体系が樹立しているものとして一律に取り扱うことは行わず、個別に検討する。）	該当	
3	治療方法が確立していない （「指定難病の要件について」の7ページ参照）	以下のいずれかの場合に該当するものを対象とする。 ①治療方法が全くない。 ②対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあるが、根治のための治療方法はない。 ※一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、継続的な治療が必要である。 ※治療を終了することが可能となる標準的な治療方法が存在する場合には、該当しないものとするが、臓器移植を含む移植医療については、機会が限定的であることから現時点では根治のための治療方法には含めないこととする。	該当	
4	長期の療養を必要とする （「指定難病の要件について」の8～9ページ参照）	疾病に起因する症状が長期にわたって継続する場合であり、基本的には発症してから治癒することなく生涯にわたり症状が持続又は潜在する	該当	
		『ある一定の期間のみ症状が出現し、その期間が終了した後は症状が出現しないもの（急性疾患等）』ではない	該当	
		『症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない疾病』ではない	該当	
5	患者数が本邦において一定の人数（注）に達しない （「指定難病の要件について」の10ページ参照）	「一定の人数」として規定している「おおむね人口の千分の一（0.1％）程度に相当する数」に達しない。 ※指定難病検討委員会で議論を行う時点で入手可能な直近の情報に基づいて計算する。 本邦の人口は約1.27億人、その0.1%は約12.7万人（「人口推計」平成29年12月確定値）（総務省統計局）から 当面の間は、0.15%未満を目安とすることとし、具体的には患者数が18万人（0.142％）未満であった場合には「0.1%程度以下」に該当するものとする	該当	
6	客観的な診断基準（又はそれに準ずるもの）が確立している （「指定難病の要件について」の11～12ページ参照）	①血液等の検体検査、画像検査、遺伝子解析検査、生理学的検査、病理検査等の結果とともに、視診、聴診、打診、触診等の理学的所見も、客観的な指標である。 ②「一定の基準」とは、以下に該当するものとする。 i .関連学会等（国際的な専門家の会を含む。）による承認を受けた基準や、すでに国際的に使用されている基準等、専門家間で一定の合意が得られているもの。 ii . i には該当しないものの、専門家間で一定の共通認識があり、客観的な指標により診断されることが明らかなもので、i の合意を得ることを目指しているなど i に相当すると認められるもの。	該当	
7	上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている	—	該当	学会名：日本小児遺伝学会・日本小児科学会 承認日：2020年8月8日 学会名：日本人類遺伝学会、日本先天異常学会 承認日：2020年12月24日

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

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

■参考項目

	質問	該当,非該当	自由記載による回答（必要な場合）
1	これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	非該当	
2	ICD 1 0（もしくは1 1）またOrphanet（オーファネット）における表記名およびコード		
3	既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	非該当	
4	指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか	非該当	
5	本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	非該当	
6	小児慢性特定疾病に指定されているか	該当	
7	患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計		
8	医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特珠な検査が含まれるか （もしあれば、検査名をご記載下さい）	該当	11番染色体の11p15領域を含むメチル化解析、および原因遺伝子（CDKN1C遺伝子等）の遺伝子解析