資料1

CDKL5 遺伝子関連てんかん

○ 概要

1. 概要

CDKL5 遺伝子は早期乳児てんかん性脳症 2（EIEE2）の原因遺伝子として知られ、本遺伝子の異常によって新生児期～乳児期早期からてんかんを発症し、難治に経過する。著明な筋緊張低下と重度の発達遅滞を認める。主に女児に発症し、常同運動や自閉症状、睡眠障害などレット症候群とオーバーラップした症状を伴うことが多い。

2. 原因

X 染色体短腕 Xp22 領域に存在する *CDKL5* 遺伝子の異常。遺伝形式は X 連鎖優性で、報告されている変異は全て de novo であり、点変異・欠失変異・重複変異が報告されている。ただし、1 家系のみ 3 人の同胞発症の報告があり、生殖細胞の病的変異モザイクを有する親からの遺伝の可能性が指摘されている。

*CDKL5*遺伝子はリン酸化酵素 CDKL5 をコードする。CDKL5 は神経細胞の核や樹状突起に存在しており、その機能喪失はシナプス形成障害やシナプス伝達異常、細胞内シグナル伝達機構の異常を引き起こすことが示唆されている。これまでに報告された患者の大半はヘテロ接合型の女性だが、ヘミ接合型の男性患者の報告が少数ながらあり、男児も本症を発症する点に注意が必要である。

3. 症状

てんかんの発症は多くが新生児期～乳児期早期と早く、薬剤抵抗性に難治に経過する。その臨床経過は年齢依存性に3つのステージに分けられる。発症時（ステージ1）は 1～10 週で、焦点性発作や全身性強直間代発作を頻回にくり返すが、間欠期脳波では異常を示さないことが多い。その後 6 ヶ月～3 歳くらいまでに West 症候群へと変容し（ステージ 2）、さらに年齢が進むと強直発作やミオクロニー発作が主体となり、間欠期脳波は多焦点性棘徐波複合を示す難治性てんかんへと進展していく（ステージ 3）。

乳児期早期より著明な筋緊張低下と重度の精神運動発達遅滞を認める。言語発達は著しく遅れ、有意語を獲得できない例がほとんどである。自閉症状、手の常同運動、睡眠障害や過換気・呼吸停止のエピソードなど、レット症候群様の症状を呈することもあり、近年はレット関連疾患（Rett Related Disorders）という診断が用いられることもある。ただし明らかな退行期を認めないためにレット症候群の診断基準を満たさないことも多い。

4. 治療法

根本的治療法はなく治療は対症療法となる。てんかん発作に対しては発作型に対応した抗てんかん薬が用いられるが効果は乏しい。ACTH 療法やケトン食療法が行われることもある。併存する移動運動や姿勢異常、手の常同運動に対するリハビリテーション、知的障害・発達障害に対する療育なども考慮される。

5. 予後

てんかん発作は成人になるまでに約半数で消失するが、残りの半数は薬剤抵抗性に持続する。てんかんがコントロールされ歩行可能な軽症例から、難治性てんかんを伴い重度の精神運動発達遅滞を呈する患者まで、その予後は様々である。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

100 人未満

2．発病の機構

不明（CDKL5 遺伝子異常によるとされるが、詳細な病態や疾患発症の機構は不明）

3．効果的な治療方法

未確立（対症療法のみ）

4．長期の療養

必要（てんかん発作はしばしば新生児期～乳児期早期より出現し、その後も知的障害・運動障害・行動異常などが成人期にいたるまで残存する）

5．診断基準

あり（稀少てんかんに関する調査研究（H29-難治等（難）-一般-010）班作成の診断基準）

6．重症度分類

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

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

○　情報提供元

難治性疾患政策研究事業 「稀少てんかんに関する調査研究」

研究代表者　国立病院機構　静岡てんかん・神経医療センター　　院長　井上有史

研究分担者　国立病院機構　長崎医療センター　小児科　本田涼子

＜診断基準＞
確定診断された例（Definite）を対象とする。

CDKL5 遺伝子関連てんかんの診断基準

A 症状
1．新生児期～乳児期早期に難治性てんかんを発症
2．初発時の発作は焦点性発作、または全身強直間代発作
3．乳児期早期からの筋緊張低下と精神運動発達遅滞
4．のちに West 症候群へと変容する
5．女児（稀に男児）
6．自閉症状
7．手の常同運動

B 検査所見
1．血液・生化学的検査所見：特異的所見なし
2．画像検査所見：特異的所見なし。
3．生理学的所見：脳波（間欠期脳波で発症初期に異常がないかあっても軽度、その後ヒプスアリスミアを経て多焦点性へと変容していく）

C 鑑別診断
CDKL5 遺伝子に病的な異常が同定されれば診断は確実となる。ただし臨床的には *MECP2* 遺伝子変異による古典的レット症候群やその他の遺伝子異常・代謝異常・器質的異常に起因する West 症候群などが鑑別となる。

D 遺伝学的検査
CDKL5 遺伝子の変異

＜診断のカテゴリー＞
Definite：Aの症状及びBの3から本症を疑い、Dの遺伝子異常を認めれば診断確定となる。

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

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

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分

てんかん発作のタイプと頻度	等級
ハ、ニの発作が月に 1 回以上ある場合	1 級程度
イ、ロの発作が月に 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、ロの発作が月に 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	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。 ○ 適切な食事摂取、身辺の清潔保持、金銭管理や買い物、通院や服薬、適切な対人交流、身辺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	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。 ○ 「1」に記載のことが自発的あるいは概ね出来るが、一部支援を必要とする場合がある。 ○ 例えば、一人で外出できるが、過大なストレスがかかる状況が生じた場合に対処が困難である。 ○ デイケアや就労継続支援事業などに参加するもの、あるいは保護的配慮のある事業所で、雇用契約による一般就労をしている者も含まれる。日常的な家事をこなすことは出来るが、状況や手順が変化したりすると困難が生じることがある。清潔保持は困難が少ない。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。自発的な行動や、社会生活の中で発言が適切に出来ないことがある。行動のテンポはほぼ他の人に合わせることができる。普通のストレスでは症状の 再燃や悪化が起きにくい。金銭管理は概ね出来る。社会生活の中で不適切な行動をとってしまうことは少ない。
3	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。 ○ 「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たしやすい。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	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。 ○「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たしやすい。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	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。 ○「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辺の清潔保持も自発的には行えず、 常時支援を必要とする。

※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

*CDKL5*遺伝子関連てんかん

必須項目

	質問	○か×	自由記載による回答（必要な場合）
1	発病の機構が明らかでない （「指定難病の要件について」の２ページ参照）	○	
2	他の施策体系が樹立されていない （「指定難病の要件について」の３～５ページ参照）	○	
3	治療方法が確立していない （「指定難病の要件について」の６ページ参照）	○	
4	長期の療養を必要とする （「指定難病の要件について」の７～８ページ参照）	○	
5	患者数が本邦において一定の人数（注）に達しない （「指定難病の要件について」の９ページ参照）	○	横浜市立大学での解析結果ではこれまでに28例の報告あり
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１０～１１ページ参照	○	
7	患者数の推計に用いた疫学調査等の方法 （「指定難病の要件について」の９ページ参照）		
8	患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計		不明。

参考項目

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

異形成性腫瘍

○ 概要

1． 概要

異形成性腫瘍は、てんかんに関連して大脳半球にみられる神経細胞系および神経細胞グリア細胞混合腫瘍であり、glioneuronal tumor とも呼ばれる。代表は神経節膠腫(ganglioglioma)と胚芽異形成性神経上皮腫瘍(dysembryoplastic neuroepithelial tumor; DNT)で、若年成人までに発見されることが多い。腫瘍の増大はみられないかきわめて緩徐、側頭葉に好発する。高頻度に大脳皮質形成異常を合併し、80-100%の割合で薬剤抵抗性てんかんを呈する。本腫瘍に特異的なてんかん症候群やてんかん発作はない。Ganglioglioma は脳腫瘍の約 2%にすぎないが、てんかん外科で切除される腫瘍では約 60%と最も多い。画像では嚢胞と石灰化を伴う壁在結節が特徴である。DNT は約 20%を占め、多房性の嚢胞状で造影はされない。標準的な外科治療適応は、薬剤抵抗性てんかんを呈する場合か腫瘍の増大を認める場合である。亜全摘手術により良好な腫瘍制御と約 80%で発作消失が得られるが、側頭葉に発生した場合には認知機能障害などが生涯持続するものもある。

2. 原因

不明である。

3. 症状

高率に薬剤抵抗性てんかんを呈する。まれに増大する腫瘍があり、周辺脳の圧迫により発生部位に応じたさまざまな神経症状を呈する。

4. 治療法

開頭手術による腫瘍摘出が原則である。可能な限り全摘出を目標とするが、発生部位によっては全摘出が困難なことも多い（言語野、視覚野、運動野など、機能的重要部位に腫瘍が存在した場合）。また、てんかん治療としての手術であり、腫瘍の全摘出とともに、てんかん原性領域の切除または遮断も必要となる。

5. 予後

手術例の約 80%で腫瘍制御と発作消失が得られるが、残りの患者では、難治性てんかんの持続やさまざまな神経機能障害が生涯持続する。

○ 要件の判定に必要な事項

1． 患者数

全脳腫瘍の 2%。てんかん治療として行われる開頭手術の対象となる脳腫瘍（日本で約 300 例）の約 60%。

2． 発病の機構

不明（腫瘍抑制遺伝子の異常の可能性がある）。

３．効果的な治療方法

外科治療により約 80%の患者で腫瘍制御と発作消失が得られるが、残りの患者では、難治性てんかんの持続やさまざまな神経機能障害が生涯持続する。

４．長期の療養

必要（外科治療無効患者では長期の療養が必要である）

５．診断基準

あり（稀少難治性てんかんに関する調査研究班作成の稀少てんかんの診療指針）

６．重症度分類

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

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

○ 情報提供元

「希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究」（H26-難治等（難）-一般-051）

研究代表者　国立病院機構　静岡てんかん・神経医療センター　院長　井上有史

分担研究者　東京都立神経病院　脳神経外科　松尾　健

＜診断基準＞

Definite、Probable を対象とする。

異形成性腫瘍の診断基準

A 症状

1．薬剤抵抗性てんかん。本腫瘍に特異的なてんかん症候群やてんかん発作はないが、側頭葉に好発し、その場合は薬剤抵抗性側頭葉てんかんを呈する。

2．まれに増大する腫瘍があり、その場合は発生部位に応じた神経症状を呈する。

B 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見：特異的的所見なし。

2. 画像所見

(1) Ganglioglioma

MRI では、T1 強調画像で低信号から等信号、T2 強調画像で高信号を呈し、造影の程度は様々である。典型的所見は、嚢胞と石灰化を伴う壁在結節で、壁在結節が約 50%で造影される（図3）。側頭葉内側に好発する。側頭葉内側から上方進展するものや巨大腫瘤を形成するものがある（図4）。

(2) DNT

MRI では、T1 強調画像で低信号、T2 強調画像で高信号高信号を呈し、典型的には、中隔を有する多房性の嚢胞状である（図 5）。造影はされない。側頭葉に好発し、以下、頭頂葉、尾状核、透明中隔にも認められる。新皮質に発生した場合、皮質を底辺とし白質側に突出する三角形の形状をとることが多い。

3．生理学的所見：脳波所見では腫瘍発生部位に応じたてんかん性異常波を認める。

4．病理学的所見：

1) Ganglioglioma

分化した大型の神経節細胞と異型性のあるグリア細胞が特徴である。グリア細胞の密度が低く異型性のない場合は神経節細胞腫（gangliocytoma)である。細胞間に Rosenthal fiber や eosinophilic granular body などがしばしば出現する。免疫組織学的には、神経節細胞は synaptophysin、MAP-2、NeuN、NFP などのマーカーに陽性となる。グリア細胞には GFAP、S-100 蛋白などが陽性となる。まれに悪性化の報告がある。

2) DNT

粘液を入れた微小嚢胞状の基質と乏突起膠細胞様細胞の索状配列、そして基質に浮かぶ異型性のない小型神経細胞（floating neuron）が特徴で、specific glioneuronal element と呼ばれる。これらの所見のみのものを simple form、glial nodule など副病変を伴うものを complex form と分けることがあるが、臨床像に差異はない。免疫組織学的所見としては、origodendroglia-like cell の多くが S—100 蛋白要請を示す。

5．髄液所見：特異的所見なし。

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

術前の鑑別診断として、てんかんに関連するその他の脳腫瘍、すわなち、毛様細胞性星細胞腫（pilocytic astrocytoma)、多形黄色星細胞腫（pleomorphic xanthoastrocytoma)、血管中心性神経膠腫（angiocentric glioma)、神経細胞性過誤腫（neuronal hamartoma)などや限局性皮質異形成(focal cortical dysplasia)が挙げられる。術後には組織診断による鑑別が可能である。

D 遺伝学的検査

なし。ただし、遺伝子異常の報告はあり、30-50%の症例で *BRAF V600E* の異常が認められるとされている。また、再発例や悪性所見をもつ ganglioglioma の中には *IDH* 遺伝子変異が認められるとの報告もある。

＜診断のカテゴリー＞

Definite: A の 1 あるいは 2、かつ B の 2 と 4 を満たし、C の鑑別すべき疾患を除外したもの。

Probable：A の 1 あるいは 2、かつ B の 2 を満たし、C の鑑別すべき疾患を除外したもの

＜重症度分類＞

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

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

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分

てんかん発作のタイプと頻度	等級
ハ、ニの発作が月に 1 回以上ある場合	1 級程度
イ、ロの発作が月に 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、ロの発作が月に 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	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。 ○ 適切な食事摂取、身辺の清潔保持、金銭管理や買い物、通院や服薬、適切な対人交流、身辺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	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。 ○「1」に記載のことが自発的あるいは概ね出来るが、一部支援を必要とする場合がある。 ○ 例えば、一人で外出できるが、過大なストレスがかかる状況が生じた場合に対処が困難である。 ○ デイケアや就労継続支援事業などに参加するもの、あるいは保護的配慮のある事業所で、雇用契約による一般就労をしている者も含まれる。日常的な家事をこなすことは出来るが、状況や手順が変化したりすると困難が生じることがある。清潔保持は困難が少ない。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。自発的な行動や、社会生活の中で発言が適切に出来ないことがある。行動のテンポはほぼ他の人に合わせることができる。普通のストレスでは症状の 再燃や悪化が起きにくい。金銭管理は概ね出来る。社会生活の中で不適切な行動をとってしまうことは少ない。
3	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。 ○「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たしやすい。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	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。 ○「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たしやすい。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	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。 ○「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辺の清潔保持も自発的には行えず、 常時支援を必要とする。

※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

異形成性腫瘍

必須項目

	質問	○か×	自由記載による回答（必要な場合）
1	発病の機構が明らかでない （「指定難病の要件について」の2ページ参照）	○	
2	他の施策体系が樹立されていない （「指定難病の要件について」の3～5ページ参照）	○	
3	治療方法が確立していない （「指定難病の要件について」の6ページ参照）	△	手術例の約80%で腫瘍制御と発作消失が得られるが、残りの患者では、難治性てんかんの持続やさまざまな神経機能障害が生涯持続する。
4	長期の療養を必要とする （「指定難病の要件について」の7～8ページ参照）	○	外科治療無効患者では長期の療養が必要である。
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9ページ参照）	○	全脳腫瘍の2%。てんかん治療として行われる開頭手術の対象となる脳腫瘍（日本で約300例）の約60%。
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10～11ページ参照	○	稀少難治性てんかんに関する調査研究班作成の稀少てんかんの診療指針
7	患者数の推計に用いた疫学調査等の方法 （「指定難病の要件について」の9ページ参照）		日本てんかん外科学会および全国てんかんセンター協議会の手術例より。
8	患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計		

参考項目

	質問	○か×	自由記載による回答（必要な場合）
1	これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	○	
2	ICD10（もしくは11）またOrphanet（オーファネット）における 表記名およびコード		ICD10にて、D489（神経節膠腫）、D432（胚芽異形成性神経上皮腫瘍）
3	既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	×	
4	本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	×	
5	小児慢性特定疾病に指定されているか	○	82. 神経節膠腫、91.その他の中枢神経系腫瘍
6	医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特殊な検査が含まれるか （もしあれば、検査名をご記載下さい）	×	

欠神を伴う眼瞼ミオクローヌス

○ 概要

1. 概要

欠神をしばしば伴う眼瞼ミオクローヌスからなる頻回な発作が出現するてんかん症候群である。発症は通常小児期で、全ての患者で、特に小児期に著明な光感受性を示す。光感受性は、加齢と共に軽減するが、通常生涯にわたって疾病は持続する。

2. 原因

家系内発症があり、遺伝的負因が予想されているが、確定された病因は見出されていない。

3. 症状

発作は短く(3～6 秒)、主に閉眼直後(0.5～2 秒)に生じる。発作は眼瞼ミオクローヌスからなり、欠神を伴う場合も、伴わない場合も、発作中持続する。眼瞼ミオクローヌスを伴わずに欠神を生じることはない。眼瞼ミオクローヌスは、律動的で速い眼瞼の攣縮であり、しばしば攣縮性の眼球上転や頭部後屈を伴う。発作が長引けば、意識障害を生じる。意識障害の強さは軽度から中等度であるが、自動症は伴わない。ほぼ全ての患者で、特に小児期で著明な光感受性反応を示すが、加齢と共に軽減する。全身痙攣発作の頻度は少ないが、光による誘発、睡眠不足、疲労、アルコール過量摂取の後に起こり得る。

発作時の脳波では、3～6Hz の全般性多棘徐波を認め、これは、照明下の閉眼後に生じやすい。暗室では発作、異常脳波活動は共に抑制される。間欠的光刺激に対する光突発反応は、全ての未治療若年患者で記録される。

4. 治療法

間欠的光刺激などの誘発要因を避ける。薬物治療としては、バルプロ酸ナトリウム、クロナゼパム、エトサクシミド、レベチラセタムの使用が推奨されている。カルバマゼピン、ガバペンチン、フェニトイン、ビガバトリンの使用は、発作症状が悪化する可能性があり、避けるべきである。

5. 予後

抗てんかん薬による治療で発作が抑制されたとしても、生涯にわたって疾患は存在する。女性より男性の予後が良いとされている。年齢と共に光感受性は消失する傾向にあるが、眼瞼ミオクローヌスは持続し、薬物治療に抵抗性である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 33,500 人。

2. 発病の機構

不明であるが、家系内発症があり、遺伝的負因が予想されている。

3. 効果的な治療方法

未確立(抗てんかん薬で一部の発作症状が減じるが、治癒はしない。)

4. 長期の療養

必要（生涯にわたって必要）

5. 診断基準

あり（日本てんかん学会編てんかん専門医ガイドブック、稀少てんかんに関する調査研究（H29-難治等（難）-一般-010）班作成の診断基準）

6. 重症度分類

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

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

○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業 「稀少てんかんに関する調査研究」

研究代表者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 院長 井上有史

研究分担者 北海道大学病院小児科・てんかんセンター 講師 白石秀明

＜診断基準＞
Definite、Probable を対象とする。

欠神を伴う眼瞼ミオクローヌスの診断基準

A 症状
1. 欠神を伴う眼瞼ミオクローヌス
2. 頭部後屈を伴う眼瞼ミオクローヌス
3. 閉眼で誘発される発作で、この発作は暗室で抑制される。
4. 自動症を伴わない
5. 光感受性
6. 小児期発症

B 検査所見
1. 血液・生化学的検査所見：特異的所見なし
2. 画像検査所見：特異的所見なし
3. 生理学的所見：脳波（正常背景活動、発作時：閉眼で誘発される 3～6Hz の全般性多棘徐波、発作間欠時：全般性多棘徐波）

C 鑑別診断
以下の疾患を鑑別する。
チック、視覚誘発てんかん（光感受性後頭葉てんかん、若年性ミオクロニーてんかん、覚醒時大発作てんかん、Dravet 症候群）

＜診断のカテゴリー＞
Definite：Aの１あるいは2に加え、A の３－6 の全て、かつBの全てを満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの
Probable：Aの１あるいは2に加え、A の３、かつBの全てを満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

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

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

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分

てんかん発作のタイプと頻度	等級
ハ、ニの発作が月に 1 回以上ある場合	1 級程度
イ、ロの発作が月に 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、ロの発作が月に 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	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。 ○ 適切な食事摂取、身辺の清潔保持、金銭管理や買い物、通院や服薬、適切な対人交流、身辺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	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。 ○ 「1」に記載のことが自発的あるいは概ね出来るが、一部支援を必要とする場合がある。 ○ 例えば、一人で外出できるが、過大なストレスがかかる状況が生じた場合に対処が困難である。 ○ デイケアや就労継続支援事業などに参加するもの、あるいは保護的配慮のある事業所で、雇用契約による一般就労をしている者も含まれる。日常的な家事をこなすことは出来るが、状況や手順が変化したりすると困難が生じることがある。清潔保持は困難が少ない。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。自発的な行動や、社会生活の中で発言が適切に出来ないことがある。行動のテンポはほぼ他の人に合わせることができる。普通のストレスでは症状の 再燃や悪化が起きにくい。金銭管理は概ね出来る。社会生活の中で不適切な行動をとってしまうことは少ない。
3	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。 ○ 「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たしやすい。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	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。 ○「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たしやすい。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	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。 ○「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辺の清潔保持も自発的には行えず、 常時支援を必要とする。

※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

欠神を伴う眼瞼ミオクローヌス

必須項目

	質問	○か×	自由記載による回答（必要な場合）
1	発病の機構が明らかでない （「指定難病の要件について」の２ページ参照）	○	
2	他の施策体系が樹立されていない （「指定難病の要件について」の３～５ページ参照）	○	
3	治療方法が確立していない （「指定難病の要件について」の６ページ参照）	○	
4	長期の療養を必要とする （「指定難病の要件について」の７～８ページ参照）	○	
5	患者数が本邦において一定の人数（注）に達しない （「指定難病の要件について」の９ページ参照）	○	
6	客観的な診断基準（又はそれに準ずるもの）が確立している （「指定難病の要件について」の１０～１１ページ参照	○	
7	患者数の推計に用いた疫学調査等の方法 （「指定難病の要件について」の９ページ参照）		日本国内では、実態調査が行なわれておらず不明である。英国の報告では16歳以上の成人てんかんにおける2.7%、欠神発作を伴う特発性全般てんかんの12.9%と報告されている（Epilepsia. 1996; 37(1): 36-44.）ため、本邦では33,500人程度となる。
8	患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計		

参考項目

	質問	○か×	自由記載による回答（必要な場合）
1	これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	×	
2	ICD１０（もしくは１１）またOrphanet（オーファネット）における 表記名およびコード		ORPHA:139431
3	既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	×	
4	本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	×	
5	小児慢性特定疾病に指定されているか	×	
6	医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特殊な検査が含まれるか （もしあれば、検査名をご記載下さい）	×	

自己免疫介在性脳炎・脳症

○ 概要

1. 概要

急性か亜急性発症(通常 3 か月以内)の記銘力障害、精神症状、傾眠、人格変化、てんかん発作、意識障害等を呈し、症状は変動する。昏睡に至ることもある。炎症が遷延し、慢性にてんかん発作、認知機能障害、精神症状を呈する場合もある。経過中発熱等の感染徴候を伴わない場合、自己免疫性脳炎・脳症を疑う必要がある。自律神経症状(循環器症状、呼吸器症状、腹部症状、立毛、感覚症状等)、ジストニア、小脳症状、ミオトニアを伴うこともある。

急性期治療が奏功し予後良好な群もあるが、急性期からの回復後も認知機能、運動機能の障害を残し、てんかんを発症すると薬剤抵抗性にあるいは長期に経過することがある。

2. 原因

急性脳炎・脳症による脳組織の障害に加えて、複数の脳組織抗原に対する自己免疫異常も関与すると考えられている。現在までに, 抗 NMDAR(N-methyl-D-aspartate receptor)抗体, 抗 LGI1(leucine-rich glioma-inactivated 1)抗体、抗 VGKC(voltage-gated potassium channel)複合体抗体などの神経細胞表面構造物に対する自己抗体および抗 GAD(Glutamic Acid Decarboxylase)抗体が病因に関与していると考えられている。加えて、その他及び未知の抗神経抗体の関与や傍腫瘍性の原因が指摘されている.

3. 症状

抗 VGKC 複合体抗体陽性脳炎では、記銘力低下、てんかん発作、性格変化が亜急性に進行し、数ヶ月から年余にわたり経過する。本脳炎の主要な病因である抗 LGI1 抗体が陽性の症例では、同側の顔面と上肢に非常に短く常同的なジストニー発作(faciobrachial dystonic seizure : FBDS)が 頻回(1 日 50 回に及ぶ)に出現する場合がある。

抗 NMDA 受容体脳炎では、感冒様の前駆症状に引き続き、抑うつや興奮等の感情障害、日常的な作業の遂行が障害される認知行動障害や幻覚・妄想など、急性発症の統合失調症に類似した精神症状が出現する。引き続き、カタレプシー等の緊張病類似の症状、意識障害、頻回のけいれん発作、呼吸不全、顔面・四肢のアテトーゼ・ジスキネジア様不随意運動、著明な自律神経症状(発汗異常・腸管麻痺・血圧変動・唾液分泌亢進・体温調節異常など)が出現する。

その他、関与する抗体の種類により症状に多少の差異はあるが、多くは急性期に意識障害、認知機能障害、てんかん発作(時に重積状態)などを呈し、昏睡、死亡に至る場合もある。

急性期からの回復後も脳の障害部位により、認知機能障害、高次脳機能障害、運動機能障害などを様々な程度で合併する。てんかんを発症すると薬剤抵抗性にあるいは長期に経過することがある。てんかん発作は、焦点性発作とその二次性全般化発作、あるいは全般性発作である。

4. 治療法

急性期の治療として、ステロイドパルス療法、免疫グロブリン大量静注療法(IVIg)、血漿交換療法などに

よる免疫修飾療法が第一選択として推奨されている。治療抵抗性の場合はリツキシマブ、シクロホスファミド静注療法などが提唱されているが、本邦での報告は少ない。てんかん発作を伴う場合には抗てんかん薬も使用するが、治療抵抗性であることが多く、この治療抵抗性が自己免疫介在性脳炎・脳症を疑う契機にもなる。傍腫瘍性の場合は腫瘍に対する外科手術や化学療法が選択されるが、それだけでは神経症状に対して十分な効果は得られないことも多い。

急性期治療後の維持療法を行うかどうかは、一致した見解とエビデンスはない。抗てんかん薬、免疫修飾療法（ステロイド，免疫抑制剤）、てんかん外科治療（脳葉切除、半球離断術など）、リハビリテーションなどが集学的に行われる。

5．予後

細胞表面抗原を標的とする抗体(VGKC 複合体抗体, LGI1 抗体，NMDA 受容体抗体等)が関与する脳炎・脳症は、免疫療法に比較的反応しやすい。一方、傍腫瘍性神経症候群としての脳炎、あるいは抗 GAD 抗体のように細胞内の抗原を標的とする抗体の関与が疑われる脳炎・脳症では免疫療法が奏功しにくく、難治性に経過することが多い。抗てんかん薬では十分な効果の得られないことが多く、その他の治療についてもまとまった治療成績は得られていないのが現状である。

○ 要件の判定に必要な事項

1．患者数

約1000人

2．発病の機構

不明 （複数の脳組織抗原に対する自己免疫異常と、それに伴う脳への障害が関与する。）

3．効果的な治療方法

未確立（免疫修飾療法（ステロイドパルス，免疫抑制剤，血漿交換など）、抗てんかん薬、補助的に外科手術、リハビリなど）

4．長期の療養

必要（認知機能障害、高次脳機能障害、運動機能障害、てんかんが永続する）

5．診断基準

あり（急性脳炎・脳症のグルタミン酸受容体自己免疫病態の解明・早期診断・治療法確立に関する臨床研究班、稀少てんかんに関する調査研究班）

6．重症度分類

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」、および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を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

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

○ 情報提供元

「希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究」（H26-難治等（難）-一般-051）

研究代表者　国立病院機構　静岡てんかん・神経医療センター　院長　井上有史

研究分担者　京都大学大学院医学研究科　てんかん・運動異常生理学講座　教授　池田昭夫

＜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　主要症状

急性、あるいは亜急性（通常 3 か月以内）に進行する以下の中枢神経症状を認める

1．意識障害

2．認知機能・記銘力障害

3．精神・感情障害

4．てんかん発作

B 支持症状

1．適切な抗てんかん薬による治療に抵抗性である（てんかん発作がある場合）

2．多彩なてんかん発作、あるいは faciobrachial dystonic seizure（FBDS）を呈する

3．循環器症状、呼吸器症状、腹部症状、立毛、感覚症状などの自律神経症状ないし自律神経発作

4．卵巣奇形腫などの関連腫瘍の存在、既往

5．感冒様症状などウイルス感染症の前駆症状

6．本人や家族に自己免疫疾患が存在

C 検査所見

1．髄液異常（髄液蛋白 40 mg/dl 以上、髄液細胞数 5/μl 以上、オリゴクローナルバンド陽性）

2．脳 MRI で，内側側頭葉または脳実質に T2WI/FLAIR で高信号病変を認める

3．FDG-PET で局所性に糖代謝亢進、あるいは脳血流シンチで局所性の血流増加がみられる

4．脳波で広汎性の背景活動徐波化、局在性あるいは全般性のてんかん性発射を認める

D 抗体検査

血清あるいは髄液検査で抗神経抗体（抗 NMDAR 抗体、抗 VGKC 複合体抗体，抗 LGI1 抗体，抗 GAD 抗体など）が証明される

E 鑑別診断

ウイルス性脳炎、その他の急性脳症、代謝性疾患、脳血管炎、脳腫瘍等を鑑別する。

＜診断のカテゴリー＞

Definite：

A の2項目以上＋B の1項目以上＋C の2項目以上を満たし、D を満たすもの

A の2項目以上＋B の1項目以上＋C の3項目以上を満たし、E の鑑別すべき疾患を除外したもの

Probable：

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

＜重症度分類＞
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」、および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を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

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

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、ロの発作が月に 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、ロの発作が月に 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	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。 ○ 適切な食事摂取、身辺の清潔保持、金銭管理や買い物、通院や服薬、適切な対人交流、身辺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	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。 ○「1」に記載のことが自発的あるいは概ね出来るが、一部支援を必要とする場合がある。 ○ 例えば、一人で外出できるが、過大なストレスがかかる状況が生じた場合に対処が困難である。 ○ デイケアや就労継続支援事業などに参加するもの、あるいは保護的配慮のある事業所で、雇用契約による一般就労をしている者も含まれる。日常的な家事をこなすことは出来るが、状況や手順が変化したりすると困難が生じることがある。清潔保持は困難が少ない。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。自発的な行動や、社会生活の中で発言が適切に出来ないことがある。行動のテンポはほぼ他の人に合わせることができる。普通のストレスでは症状の 再燃や悪化が起きにくい。金銭管理は概ね出来る。社会生活の中で不適切な行動をとってしまうことは少ない。
3	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。 ○「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たしやすい。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	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。 ○「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たしやすい。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	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。 ○「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辺の清潔保持も自発的には行えず、 常時支援を必要とする。

※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

自己免疫介在性脳炎･脳症

必須項目

	質問	○か×	自由記載による回答（必要な場合）
1	発病の機構が明らかでない （「指定難病の要件について」の２ページ参照）	○	
2	他の施策体系が樹立されていない （「指定難病の要件について」の３～５ページ参照）	○	
3	治療方法が確立していない （「指定難病の要件について」の６ページ参照）	○	一部の患者で寛解が得られることはあるが、長期療養を要する
4	長期の療養を必要とする （「指定難病の要件について」の７～８ページ参照）	○	
5	患者数が本邦において一定の人数（注）に達しない （「指定難病の要件について」の９ページ参照）	○	本邦における患者数推計は約1000人程度
6	客観的な診断基準（又はそれに準ずるもの）が確立している （「指定難病の要件について」の１０～１１ページ参照	○	研究班名:急性脳炎･脳症のグルタミン酸受容体自己免疫病態の解明･早期診断･治療法確立に関する臨床研究班、稀少てんかんに関する調査研究班（H29―難治等(難)―一般―010）
7	患者数の推計に用いた疫学調査等の方法 （「指定難病の要件について」の９ページ参照）		厚労省研究班の全国調査では，自己免疫介在性脳炎･脳症は約550 例と推定された。病態，臨床像が多様であり，診断まで至らない症例も存在すると考えられる.
8	患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計		

参考項目

	質問	○か×	自由記載による回答（必要な場合）
1	これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	○	
2	ICD１０（もしくは１１）またOrphanet（オーファネット）における 表記名およびコード		
3	既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	×	
4	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	○	エビデンスに基づいた神経免疫疾患の早期診断基準・重症度分類・治療アルゴリズムの確立班
5	小児慢性特定疾病に指定されているか	×	
6	医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特殊な検査が含まれるか （もしあれば、検査名をご記載下さい）	×	診断に必ずしも必須ではないが、検査所見のうちFDG-PET、抗神経抗体検査（血清、髄液）は保険適応外である。

視床下部過誤腫症候群

○ 概要

1. 概要

視床下部過誤腫は、視床下部に接して発生する先天的な神経組織に類似する異所性形成異常である。腫瘍ではなく、基本的に増大することはない。しかし、極めて薬剤難治性の特異なてんかん発作（笑い発作）を生じ、またその他のてんかん発作や、認知行動障害も併発しうる。

2. 原因

完全には解明されていないが、一部の症例で四肢や脳脊髄正中構造の器官形成に関与するソニックヘッジホッグ系の遺伝子異常（*GLI3*、*OFD1*）が確認されている。また、これらの遺伝子異常に基づく遺伝症候群である Pallister-Hall 症候群や Oral-facial-digital 症候群の部分症として認められる例もある。

3. 症状

1）笑い発作

最も特徴的なもので、1 歳未満で発症することが多く、生下時から認められる場合もある。発症初期には見逃されている場合も多い。笑いは突発的で強制的なものであり、自己抑制が困難である。通常、楽しい感情を伴わず、場にそぐわない突発的な笑いを生じることがあり、患者は学校生活・社会生活などで精神的苦痛を強いられる。意識障害を伴うこともある。抗てんかん薬に対し極めて抵抗性である。

2）その他のてんかん発作

視床下部過誤腫は、約 8 割にその他のてんかん発作も併発する。強直発作、強直間代発作、複雑部分発作、脱力発作、てんかん性スパスムなどを生じうる。長期罹患例では、笑い発作よりこれらの発作が主体となっていることもある。薬剤難治性となることも多い。

3）認知行動障害

約半数に、行動異常や知的退行を認める。行動異常は、攻撃性、衝動性、易刺激性、集中力低下などが特徴的である。知的退行の程度は様々で，最重度の知的発達障害を呈する症例もあり、てんかん性脳症としての性格も併せ持つ。幼少期から認めることも多く、特に小児では学習障害を呈し、重大な問題となる。

4）思春期早発症

視床下部過誤腫による内分泌学的症状で、思春期早発症のみで発症する視床下部過誤腫も存在する。

4. 治療法

視床下部過誤腫によるてんかんは、極めて薬剤難治性であることが知られており、現在有効な薬剤は認められていない。視床下部過誤腫そのものにてんかん原性があり、これに対する直接的な治療が有効であると考えられているが、視床下部過誤腫は脳の最深部に発生し、かつ周囲を重要な構造物に囲まれているため、安全に確実な治療を行う事が困難である。開頭手術は、合併症率が高い上に効果に乏しく、より安全な神経内視鏡による手術、定位放射線治療なども行われるが、やはり効果は限定的で、様々な形状や大きさを呈しうる視床下部過誤腫に対して、単独で確立した治療法とはなり得ていない。近年では、定位脳手術手技を用いた定位温熱凝固術が行われており、比較的安全に、かつ一定の良好な効果を示している。

この治療は他の治療と異なり、どのような形状・大きさの視床下部過誤腫に対しても適応となるが、施行できる施設が極めて限定されているのが現状である。

5. 予後

難治性のてんかん発作に対して、薬物治療のみで完全に発作を抑制できることは稀である。開頭手術や神経内視鏡による手術、定位放射線治療では、効果は限定的（15～50%）である。定位温熱凝固術は、特に笑い発作に対し高い効果を示している（約 70%）が、施行できる施設が限定されていること、再手術を要する症例があること、等の問題点がある。発作が抑制されれば，多くの例で行動異常、知的機能が改善されるが、重度な知的障害では改善に乏しい。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 500 人

2. 発病の機構

不明（過誤腫発生の一部に遺伝子異常が認められるが、てんかん発症メカニズムの解明は不十分。）

3. 効果的な治療方法

一部確立（笑い発作に対しては、手術療法、特に定位温熱凝固術が有効。）

4. 長期の療養

必要なことが多い（発作残存例では、抗てんかん薬の長期服薬が必要となる。また重度発達遅滞例では、長期にわたる治療・介護の介入が必要となる。）

5. 診断基準

あり（稀少てんかんに関する調査研究（H29-難治等（難）-一般-010）班作成の暫定診断基準、日本てんかん学会編、稀少てんかんの診療指標）

6. 重症度分類

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

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

○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業 「稀少てんかんに関する調査研究」

研究代表者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 院長 井上有史

研究分担者 国立病院機構西新潟中央病院 脳神経外科医長 白水洋史

＜診断基準＞
Definite、Probable を対象とする。

視床下部過誤腫症候群の診断基準

A 症状
1. てんかん性笑い発作
2. その他のてんかん発作（強直発作、強直間代発作、複雑部分発作、脱力発作、てんかん性スパスムなど）
3. 精神発達遅滞
4. 行動異常（攻撃性、衝動性、易刺激性、集中力低下など）
5. 思春期早発症

B 検査所見
1. 血液・生化学的検査所見：思春期早発症に対応するホルモン異常（性腺刺激ホルモン）を認めることがある。Pallister-Hall 症候群では、下垂体前葉機能低下を認めることがある。
2. 画像検査所見：視床下部過誤腫を認めることが必須（MRI で、特に冠状断、thin slice での検索が重要）
3. 生理学的所見：脳波では、局在性の異常から全般性の異常まで様々な様相を呈し、特異的な所見は認めない。異常を認めないこともある。

C 鑑別診断
笑い発作を呈する側頭葉てんかん、前頭葉てんかん、頭頂葉てんかん。

D 遺伝学的検査
なし。*GLI3*、*OFD1* 遺伝子の変異を認めることがある。

＜診断のカテゴリー＞
B-2は必須。
Definite：A-1 かつA-2～4のうち1項目以上を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの。
Probable：A-1のみ、またはA-2～4のうち2項目以上満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの。
Possible：A-2～4のうち 1 項目以上を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの。

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

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

3 級程度	4-5 のみ

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分

てんかん発作のタイプと頻度	等級
ハ、ニの発作が月に 1 回以上ある場合	1 級程度
イ、ロの発作が月に 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、ロの発作が月に 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	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。 ○ 適切な食事摂取、身辺の清潔保持、金銭管理や買い物、通院や服薬、適切な対人交流、身辺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	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。 ○ 「1」に記載のことが自発的あるいは概ね出来るが、一部支援を必要とする場合がある。 ○ 例えば、一人で外出できるが、過大なストレスがかかる状況が生じた場合に対処が困難である。 ○ デイケアや就労継続支援事業などに参加するもの、あるいは保護的配慮のある事業所で、雇用契約による一般就労をしている者も含まれる。日常的な家事をこなすことは出来るが、状況や手順が変化したりすると困難が生じることがある。清潔保持は困難が少ない。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。自発的な行動や、社会生活の中で発言が適切に出来ないことがある。行動のテンポはほぼ他の人に合わせることができる。普通のストレスでは症状の 再燃や悪化が起きにくい。金銭管理は概ね出来る。社会生活の中で不適切な行動をとってしまうことは少ない。

3	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。 ○「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たしやすい。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	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。 ○「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たしやすい。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	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。 ○「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辺の清潔保持も自発的には行えず、 常時支援を必要とする。

※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

視床下部過誤腫症候群

必須項目

	質問	○か×	自由記載による回答（必要な場合）
1	発病の機構が明らかでない （「指定難病の要件について」の2ページ参照）	○	
2	他の施策体系が樹立されていない （「指定難病の要件について」の3～5ページ参照）	○	
3	治療方法が確立していない （「指定難病の要件について」の6ページ参照）	△	外科治療により約7割でてんかん発作消失が得られるが、治療できる施設が限られており、また無効例では発作管理に難渋する。また重度知的障害、発達障害例では改善が得られない事が多い。
4	長期の療養を必要とする （「指定難病の要件について」の7～8ページ参照）	○	重度知的障害、発達障害例では、長期療養を要する。
5	患者数が本邦において一定の人数（注）に達しない （「指定難病の要件について」の9ページ参照）	○	
6	客観的な診断基準（又はそれに準ずるもの）が確立している （「指定難病の要件について」の10～11ページ参照	○	
7	患者数の推計に用いた疫学調査等の方法 （「指定難病の要件について」の9ページ参照）		本邦での疫学調査は未だ存在しない。スウェーデンでのデータで、20万人に1人の有病率という報告が比較的よく引用される。
8	患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計		

参考項目

	質問	○か×	自由記載による回答（必要な場合）
1	これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	○	
2	ICD10（もしくは11）またOrphanet（オーファネット）における 表記名およびコード		Q859　過誤腫
3	既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	×	
4	本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	×	
5	小児慢性特定疾病に指定されているか	×	
6	医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特殊な検査が含まれるか （もしあれば、検査名をご記載下さい）	×	

多発性海綿状血管奇形に由来するてんかん

○ 概要

1． 概要

脳海綿状血管奇形（脳海綿状血管腫）は胎生早期に発生するといわれる先天性血管奇形であり、血管腫といわれるが腫瘍ではない。限局性の小出血と血栓化を繰り返し、多くは無症候性であるが、20～30%が症候性になるといわれる。その多くは出血に伴うてんかん発作、頭痛、局所神経症状である。大半は単発性だが、約 2 割に多発性に生じるものがある。薬剤難治性てんかんとなった場合、単発例のものは摘出術による根治が望めるが、多発例ではてんかん焦点が同定困難で、治療に難渋することとなる。

2．原因

詳細な原因は不明である。家族性のものがあり、常染色体優性遺伝形式をとる。7q、7p、3q の 3 ヶ所にそれぞれ CCM1、CCM2、CCM3 の遺伝子が同定されたという報告があるが、血管奇形形成に関わるメカニズムはいまだ解明されていない。また、放射線治療後に発生することも知られており、小児における放射線治療後の累積発生率は、5 年で 2.24%、10 年で 3.86%、15 年で 4.95%、20 年で 6.74%という報告もある。

3．症状

1）てんかん発作

血管腫の局在に関連した焦点性発作を生じるが、多発例では局在推定が困難で、焦点不明の発作や二次性全般化発作などを生じうる。

2）局所神経症状

血管腫の出血に伴い、その局在に関連した局所神経症状を呈する。

3）頭痛

血管奇形の出血に伴い、頭痛を訴えることもある。

4．治療法

てんかん発作に対しては、抗てんかん薬による治療を行う。難治例では摘出術も考慮されるが、通常発作焦点の同定が困難で、適応とできない例も多い。もし発作焦点が同定することが可能であれば、焦点切除術を考慮しても良い。出血防止のため、定位的放射線治療が試みられることもあるが、てんかん発作のコントロールに関する適応は確立していない。

5．予後

多発性海綿状血管奇形に由来するてんかんの難治度・予後に関する報告は乏しい。難治例では、外科的治療も困難であり、発作抑制が困難となる。

○ 要件の判定に必要な事項

1． 患者数

約 48,000 人（海綿状血管奇形は、剖検・MRI による検討で約 0.5%、そのうち 20%が多発性。海綿状血管奇形全体のうち約 40%にてんかんが認められるということでの推定値。多発例でのてんかん有病率は不

明。）

2．発病の機構

不明（一部遺伝子異常（CCM など）が認められているが，発生のメカニズムは不明。）

3．効果的な治療方法

未確立（抗てんかん薬による治療が主体。もし単一の発作焦点が同定できれば外科的切除も考慮されるが、基本的には根治的治療はない。定位的放射線治療の有効性は未確定。）

4．長期の療養

必要（難治てんかん例では、長期にわたる治療が必要となる。）

5．診断基準

あり（稀少てんかんに関する調査研究（H29-難治等（難）-一般-010）班作成の暫定診断基準）

6．重症度分類

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

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

○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業 「稀少てんかんに関する調査研究」

研究代表者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 院長 井上有史

研究分担者 国立病院機構西新潟中央病院 脳神経外科医長 白水洋史

＜診断基準＞

Definite、Probable を対象とする。

多発性海綿状血管奇形に由来するてんかんの診断基準

A 症状

1. 薬剤抵抗性の各種てんかん発作を呈する。焦点性発作を生じうるが、局在性が同定できるとは限らない。起源不明の発作も生じうる。
2. 局所神経症状

B 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見：特異的所見なし。
2. 画像検査所見
   (1) MRI: 比較的大きな病変では、T2 強調画像で、高信号・低信号の混在した病変（モザイク状）の周囲に低信号の縁（ヘモジデリンリング）を伴うことが特徴的な所見である。T1 強調画像では、出血の時期にもよるが、内部高信号のことが多い。T2*強調画像や磁化率強調画像（SWI）はヘモジデリンを反映して著明な低信号を呈するが、特に小さな病変に対して鋭敏に診断可能となる。多発性かどうかを診断するには T2*強調画像ないし SWI が必須である。
   (2) CT: 出血病変や石灰化を伴う場合には CT でも認めることがあるが、これらの所見を伴わない場合には CT による診断は困難である。
   (3) 脳血管撮影や MRA では診断できない。随伴する静脈奇形を認めることはある。
3. 生理学的所見：特異的な脳波所見はない。
4. 病理所見：異常に拡張した洞様血管が限局的に密に集合したもので、各血管の間には正常神経組織を認めない。

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

陳旧性血腫、血栓化脳動静脈奇形、アミロイドアンギオパチー、悪性黒色腫、転移性脳腫瘍など

D 遺伝学的検査

家族性のもので CCM 遺伝子（CCM1、CCM2、CCM3）の変異

＜診断のカテゴリー＞

Definite：A−1を有するもので、B−2−(1)にて多発性であることを確認し、C の鑑別すべき疾患を除外したもの

Probable：A−1、家族歴があり、B−2−(2)で疑われ、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

＜重症度分類＞

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

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

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分

てんかん発作のタイプと頻度	等級
ハ、ニの発作が月に 1 回以上ある場合	1 級程度
イ、ロの発作が月に 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、ロの発作が月に 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	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。 ○ 適切な食事摂取、身辺の清潔保持、金銭管理や買い物、通院や服薬、適切な対人交流、身辺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	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。 ○ 「1」に記載のことが自発的あるいは概ね出来るが、一部支援を必要とする場合がある。

	○ 例えば、一人で外出できるが、過大なストレスがかかる状況が生じた場合に対処が困難である。 ○ デイケアや就労継続支援事業などに参加するもの、あるいは保護的配慮のある事業所で、雇用契約による一般就労をしている者も含まれる。日常的な家事をこなすことは出来るが、状況や手順が変化したりすると困難が生じることがある。清潔保持は困難が少ない。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。自発的な行動や、社会生活の中で発言が適切に出来ないことがある。行動のテンポはほぼ他の人に合わせることができる。普通のストレスでは症状の 再燃や悪化が起きにくい。金銭管理は概ね出来る。社会生活の中で不適切な行動をとってしまうことは少ない。
3	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。 ○「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たしやすい。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	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。 ○「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たしやすい。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	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。 ○「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辺の清潔保持も自発的には行えず、 常時支援を必要とする。

※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

多発性海綿状血管奇形に由来するてんかん

必須項目

	質問	○か×	自由記載による回答（必要な場合）
1	発病の機構が明らかでない （「指定難病の要件について」の2ページ参照）	○	
2	他の施策体系が樹立されていない （「指定難病の要件について」の3～5ページ参照）	○	
3	治療方法が確立していない （「指定難病の要件について」の6ページ参照）	○	
4	長期の療養を必要とする （「指定難病の要件について」の7～8ページ参照）	○	
5	患者数が本邦において一定の人数（注）に達しない （「指定難病の要件について」の9ページ参照）	○	詳細な疫学データは不明。
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10～11ページ参照	○	
7	患者数の推計に用いた疫学調査等の方法 （「指定難病の要件について」の9ページ参照）		過去の報告からの推定。剖検・MRIで約0.5%に海綿状血管奇形（血管腫）が認められ、そのうち約20%が多発性。海綿状血管奇形全体で、てんかん発症は約40%。多発例でのてんかん有病率は不明。
8	患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計		

参考項目

	質問	○か×	自由記載による回答（必要な場合）
1	これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	×	
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		Q283　脳血管のその他の奇形（各種海綿状血管腫）
3	既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	×	
4	本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	×	
5	小児慢性特定疾病に指定されているか	×	
6	医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特殊な検査が含まれるか （もしあれば、検査名をご記載下さい）	×	

ジュベール症候群関連疾患

○ 概要

1. 概要

ジュベール症候群は、1969 年に小脳虫部欠損と筋緊張低下、失調、発達の遅れ、眼球運動異常などを呈する疾患として報告された。その後、網膜異常、腎嚢胞、肝障害、口腔周囲、指(趾)などの幅広い臨床症状を伴うことが報告され、この疾患群には放射線学的な脳幹の形成異常(MTS: Molar Tooth Sign)を共通に有する特長があることがわかった。そのため、このジュベール症候群を含む一連の疾患群を、ジュベール症候群とその関連疾患(JSRD)と呼ぶようになった。ジュベール症候群は、原因遺伝子の違いから 28 亜型に分類されている(JBTS1 (OMIM: 213300)～JBTS28(OMIM: 617121)。その臨床的特徴は、脳画像の MTS と、様々な程度に知的障害、運動障害、視覚障害、肝障害、腎障害などを呈することである。成人では、肝障害、腎障害の管理が必要である。JSRD には、有馬症候群(OMIM: 243910)、セニオール・ローケン症候群(OMIM: 266900)、COACH 症候群(OMIM: 216360)、ロ-顔-指症候群(OMIM: 258860)などが含まれる。有馬症候群では、知的障害、運動障害、視覚障害、腎障害を小児期早期から合併し、成人では、腎不全のため腎透析ないし腎移植が必要であり、最重症型である。セニオール・ローケン症候群では、Leber 先天盲、網膜変性症、ネフロン癆、腎障害を小児期より合併し、成人では視覚障害(失明を含む)と腎不全の管理が必要である。COACH 症候群では、精神遅滞、小脳失調、脈絡膜欠損、肝線維症を合併し、成人では肝線維症による静脈瘤の出血や肝不全、腎不全の管理が必要である。ロ-顔-指症候群では、口蓋裂などの口腔異常、顔面と指(趾)奇形、広範な脳形成異常(全前脳胞症、視床下部や下垂体の異形成)を合併する。成人では知的障害に起因する生活支援が必要である。ロ-顔-指症候群の一部は X 染色体劣性遺伝であるが、他はいずれも常染色体劣性遺伝性疾患である。

2. 原因

繊毛に関する 36 遺伝子(*AHI1*、*ARL13B*、*B9D1*、*B9D2*、*C2CD3*、*C5orf42*、*CC2D2A*、*CEP41*、*CEP104*、*CEP120*、*CEP290*、*CSPP1*、*IFT172*、*INPP5E*、*KIAA0556*、*KIAA0586*、*KIF7*、*MKS1*、*NPHP1*、*NPHP4*、*NPHP5 (IQCB1)*、*OFD1 (CXORF5)*、*PDE6D*、*POC1B*、*RPGRIP1L*、*TCTN1*、*TCTN2*、*TCTN3*、*TMEM67*、*TMEM107*、*TMEM138*、*TMEM216*、*TMEM231*、*TMEM237*、*TTC21B*、*ZNF423*)異常が原因であるが、その発症病態は不明である。

3. 症状

いずれの疾患も、乳児期に筋緊張低下、呼吸障害がみられることが多く、早期より精神運動発達遅滞がみられる。頭部 MRI では、小脳虫部欠損と下部脳幹形成異常(MTS)を呈する。また、網膜欠損・変性、腎嚢胞などがみられることがあり、腎障害は進行性で未治療の際には小児期までに死亡することもある。また、肝障害、口腔内の異常や指の奇形、眼瞼下垂などを合併することがある。

有馬症候群では、腎不全のため腎透析ないし腎移植を要する。セニオール・ローケン症候群では、失明や腎不全をきたす。COACH 症候群では、肝不全、腎不全に至ることがある。ロ-顔-指症候群では、知的障害が強い。

4. 治療法

現在のところ根本的治療法はない。従って治療は対症療法のみであり、理学療法を中心とした療育が重要である。成人期では、症状に応じた肝保護療法、肝移植、腎透析、腎移植などが行われる。

5. 予後

生命予後は、腎機能と肝機能障害による。成人期では、肝不全と静脈瘤、腎不全とその合併症による死亡がある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

100 人未満

2. 発病の機構

不明（原因遺伝子が特定されているが、病態は不明である）

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（進行性である）

5. 診断基準

あり（研究班作成の診断基準）

6. 重症度分類

①～③のいずれかに該当する者を対象とする。

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

②腎障害：CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合。

③視覚障害：良好な方の眼の矯正視力が0.3未満の場合。

○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業「ジュベール症候群およびジュベール症候群関連疾患の診療支援と診療ガイドライン作成・普及のための研究」

研究代表者　国立精神・神経医療研究センター　室長　伊藤雅之

＜診断基準＞

Definite、Probable を対象とする。

A.　症状

1．発達遅滞。

2．筋緊張低下（主に乳児期）または運動失調の存在あるいは既往。

3．異常な呼吸（無呼吸、多呼吸、失調呼吸など）、またはその既往。

4．眼球運動失行・眼振・斜視など眼球運動の異常。

B.　検査所見

頭部 MRI 所見での神経放射線学的異常

1．Molar Tooth Sign（MTS）を有する脳幹や小脳虫部の形成異常がある。

2．MTS はないが、小脳虫部の形成異常がある。

C.　鑑別診断

アーノルド・キアリー奇形、ダンディー・ウォーカー症候群、コーガン症候群、遺伝性及び孤発性小脳形成異常、くも膜嚢胞、脊髄小脳変性症を除外する。

D. 参考所見

1．臨床所見

①顔貌の特徴：突出した左右に狭い前額、高い弓状の眉、眼瞼下垂、広い鼻梁、大きな開口した三角の口、舌の突出、軽度の内眼角贅皮、上向きの鼻孔、低位で厚い耳介など。

②眼障害、腎障害、肝障害、口腔周囲の異常（口唇裂、分葉舌、舌・口唇結節、複数の小帯など）や指の奇形などを合併することがある。

2．検査所見

①血液検査：貧血、腎機能障害、肝機能障害など

②尿検査：低浸透圧尿、高β２ﾏｲｸﾛｸﾞﾛﾌﾞﾘﾝ尿など

③眼底所見：脈絡膜・網膜欠損、網膜変性など

④網膜電位（ERG）検査：反応消失または著減

⑤腹部画像検査：腹部 CT、MRI、超音波検査による脂肪肝、肝線維症、肝硬変などの肝障害や多発性腎嚢胞などの腎障害。

⑥腎生検：ネフロン癆、腎嚢胞などの腎障害

⑦脳 MRI 拡散テンソル画像での上小脳脚や皮質脊髄路における交叉の消失

3．遺伝学的検査

原因遺伝子として、これまで 36 遺伝子（*AHI1*、*ARL13B*、*B9D1*、*B9D2*、*C2CD3*、*C5orf42*、*CC2D2A*、*CEP41*、*CEP104*、*CEP120*、*CEP290*、*CSPP1*、*IFT172*、*INPP5E*、*KIAA0556*、*KIAA0586*、*KIF7*、*MKS1*、*NPHP1*、*NPHP4*、*NPHP5 (IQCB1)*、*OFD1 (CXORF5)*、*PDE6D*、*POC1B*、*RPGRIP1L*、*TCTN1*、*TCTN2*、*TCTN3*、*TMEM67*、*TMEM107*、*TMEM138*、*TMEM216*、*TMEM231*、*TMEM237*、*TTC21B*、*ZNF423*）の変異が報告されている。

＜診断のカテゴリー＞

Definite： Aの1および2＋B1を満たし、C を除外したもの。

Probable： Aの1および2＋A の3または4＋B2を満たし、C を除外したもの。

＜重症度分類＞

①～③のいずれかに該当する者を対象とする。

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

②腎障害：CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合。

③視覚障害：良好な方の眼の矯正視力が0.3未満の場合。

①modified Rankin Scale（mRS）

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書		
modified Rankin Scale		参考にすべき点
0	まったく症候がない	自覚症状および他覚徴候がともにない状態である
1	症候はあっても明らかな障害はない： 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)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。

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

②腎障害：CKD 重症度分類ヒートマップ

		蛋白尿区分		A1	A2	A3
		尿蛋白定量（g/日） 尿蛋白/Cr 比（g/gCr）		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
				0.15 未満	0.15～0.49	0.50 以上
GFR 区分（mL/分/1.73 ㎡）	G1	正常または高値	≧90	緑	黄	オレンジ
	G2	正常または軽度低下	60～89	緑	黄	オレンジ
	G3a	軽度～中等度低下	45～59	黄	オレンジ	赤
	G3b	中等度～高度低下	30～44	オレンジ	赤	赤
	G4	高度低下	15～29	赤	赤	赤
	G5	末期腎不全（ESKD）	＜15	赤	赤	赤

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

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

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

ジュベール症候群関連疾患

必須項目

	質問	○か×	自由記載による回答（必要な場合）
1	発病の機構が明らかでない （「指定難病の要件について」の2ページ参照）	○	
2	他の施策体系が樹立されていない （「指定難病の要件について」の3～5ページ参照）	○	
3	治療方法が確立していない （「指定難病の要件について」の6ページ参照）	○	
4	長期の療養を必要とする （「指定難病の要件について」の7～8ページ参照）	○	
5	患者数が本邦において一定の人数（注）に達しない （「指定難病の要件について」の9ページ参照）	○	本邦患者数、約100名（平成27年度　厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「ジュベール症候群およびジュベール症候群関連疾患の病態解明と科学的診断・治療法の開発」による全国規模の全数調査）
6	客観的な診断基準（又はそれに準ずるもの）が確立している （「指定難病の要件について」の10～11ページ参照	×	本年度中の日本小児科学会承認及び機関誌への掲載を予定している。
7	患者数の推計に用いた疫学調査等の方法 （「指定難病の要件について」の9ページ参照）		診断基準案を作成した全国規模の全数調査。この診断基準案は、全数調査後に修正の上、日本小児科学会承認及び機関誌への掲載を予定している。
8	患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計		25名

参考項目

	質問	○か×	自由記載による回答（必要な場合）
1	これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	○	「有馬症候群」類縁疾患。
2	ICD10（もしくは11）またOrphanet（オーファネット）における 表記名およびコード		
3	既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	○	「有馬症候群」類縁疾患。
4	本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	×	
5	小児慢性特定疾病に指定されているか	○	
6	医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特殊な検査が含まれるか （もしあれば、検査名をご記載下さい）	○	遺伝子検査

特発性正常圧水頭症

○ 概要

1. 概要

特発性正常圧水頭症(idiopathic normal pressure hydrocephalus: iNPH)はくも膜下出血、髄膜炎などの先行疾患がなく、歩行障害を主体として認知障害、排尿障害をきたす、脳脊髄液吸収障害に起因した病態である。高齢者に多くみられ、緩徐に進行する。適切なシャント術によって症状の改善を得る可能性がある症候群である。

2. 原因

多くの iNPH 患者にシャント術が有効なことより、その病態に脳脊髄液循環動態の異常が関与していると考えられるが、この脳脊髄液循環動態の異常をきたす病因は不明である。iNPH 患者のほとんどが高齢者であるので、加齢が重要な因子であることは間違いがないと思われる。

3. 症状

歩行障害は 91%、認知障害は 80%、排尿障害は 60%に認められる。
歩行障害は、歩幅の減少、足の挙上低下、開脚歩行が特徴である。認知障害は、初期より精神運動速度が低下し、注意機能、作動記憶が障害される。iNPH で障害されやすい機能は前頭葉と関連する機能である。排尿障害は、尿意切迫、尿失禁が主体である過活動性膀胱である。

4. 治療法

現在、手術以外に高いエビデンスに指示された治療法はない。手術法については、交通性水頭症に対する一般的な手術法と同様であり、脳室腹腔シャント術、脳室心房シャント術、腰部くも膜下腔腹腔シャント術がある。

5. 予後

シャント術後の症候の改善率は歩行障害が最も高く、58-90%の範囲で報告されている。認知障害は評価方法によるが、29-80% の改善率、排尿障害は 20-82.5%の改善率が報告されている。しかし、アルツハイマー病やパーキンソン病などの神経変性疾患や脳血管障害との併存が多く見られ、その場合、症候の改善は一過性のことが多い。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

推定受療患者:約 10人/10万人、しかし地域住民の疫学調査では 65 歳以上人口の1.5%

2. 発病の機構

不明(動脈硬化などによる髄液の吸収障害)

3. 効果的な治療方法

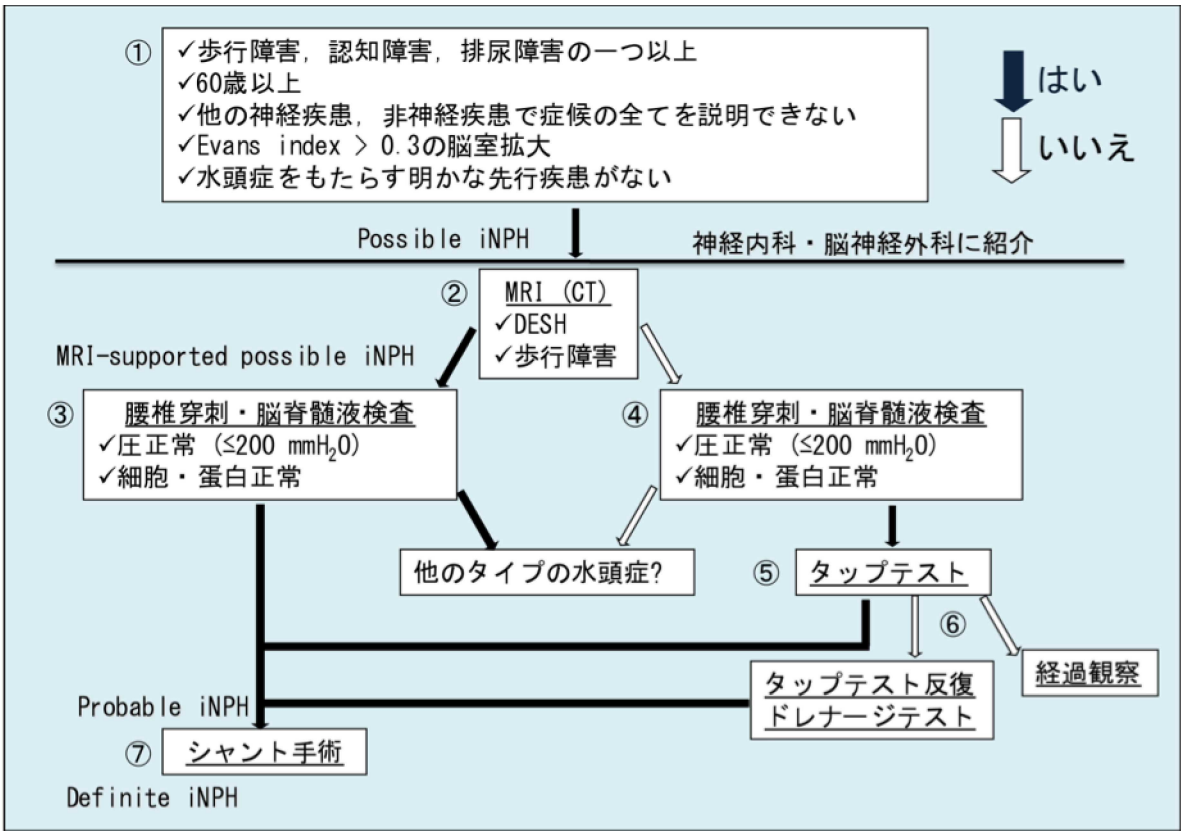
対処療法として確立(シャント術による症候の改善は期待できるが、根本的な治療法ではない。)

4. 長期の療養

必要（高齢者、併存疾患による悪化）

5. 診断基準

あり（日本正常圧水頭症学会と厚生労働省研究班で作成）



6. 重症度分類

iNPH Grading Scale で3点以上を対象とする。

重症度	歩行障害	認知症	排尿障害
0	正常	正常	正常
1	ふらつき、歩行障害自覚のみ	注意・記憶障害自覚のみ	頻尿、または尿意切迫
2	歩行障害を認めるが、補助器具（杖、手すり、歩行器）なしで自立歩行可能	注意・記憶障害を認めるが、時間・場所の見当識は良好	ときおりの尿失禁（1～3回／週以上）
3	補助器具や介助がなければ歩行不能	時間・場所の見当識障害を認める	頻回の尿失禁（1回／日以上）
4	歩行不能	状況に対する見当識は全くない、または意味のある会話が成立しない	膀胱機能のコントロールがほとんど全く不可能

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

○ 情報提供元

平成 29 年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業

「特発性正常圧水頭症の診療ガイドライン作成に関する研究」

研究代表者　順天堂大学　学長　新井　一

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

必須項目

	質問	○か×	自由記載による回答（必要な場合）
1	発病の機構が明らかでない （「指定難病の要件について」の2ページ参照）	○	
2	他の施策体系が樹立されていない （「指定難病の要件について」の3～5ページ参照）	○	
3	治療方法が確立していない （「指定難病の要件について」の6ページ参照）	×	対症療法のみ、根治療法はない
4	長期の療養を必要とする （「指定難病の要件について」の7～8ページ参照）	○	
5	患者数が本邦において一定の人数（注）に達しない （「指定難病の要件について」の9ページ参照）	○	10万人に10人
6	客観的な診断基準（又はそれに準ずるもの）が確立している （「指定難病の要件について」の10～11ページ参照	○	
7	患者数の推計に用いた疫学調査等の方法 （「指定難病の要件について」の9ページ参照）		全国病院疫学調査
8	患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計		

参考項目

	質問	○か×	自由記載による回答（必要な場合）
1	これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	×	
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		G91.2
3	既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	×	
4	本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	×	
5	小児慢性特定疾病に指定されているか	×	
6	医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特殊な検査が含まれるか （もしあれば、検査名をご記載下さい）	×	

脳クレアチン欠乏症候群

○ 概要

1． 概要

脳クレアチン欠乏症候群(cerebral creatine deficiency syndromes: CCDSs)は、脳内クレアチン欠乏により、知的障害、言語発達遅滞、てんかんを呈する疾患である。

グアニジノ酢酸メチル基転移酵素(GAMT)欠損症、アルギニン・グリシンアミジノ基転移酵素（AGAT）欠損症、 クレアチン輸送体（SLC6A8）欠損症の 3 疾患が知られている。

SLC6A8 欠損症は遺伝性知的障害症候群の中でもっとも頻度の高い疾患の一つとされている。また、GAMT 欠損症とAGAT 欠損症は、クレアチンの経口投与が有効な、治療方法のある知的障害症候群であり、その早期診断は重要である。

2．原因

クレアチン/リン酸クレアチン系は，脳や筋における化学的エネルギーの細胞質貯蔵の緩衝系として働いている。クレアチン生合成や輸送の障害は脳内クレアチン欠乏をきたし、知的障害、言語発達遅滞、てんかんを引き起こすと、考えられています。

クレアチンは、食品からの摂取による外因性のものと、アルギニンとグリシンを基質としてアルギニン・グリシンアミジノ基転移酵素（AGAT）およびグアニジノ酢酸メチル基転移酵素(GAMT)の二つの酵素により産生される内因性のものがあります。クレアチンは、脳毛細血管に存在するクレアチントランスポーターを介して、最終的に神経細胞などに輸送されます。

AGAT 欠損症は *GATM* 遺伝子(15q21.1)、GAMT 欠損症は *GAMT* 遺伝子(19p13.3)、の変異により発症し、常染色体劣性の遺伝形式をとります.

クレアチントランスポーター欠損症は， *SLA6A8* 遺伝子(Xq28)の変異により発症し，X 連鎖性劣性の遺伝形式をとりますが，男性及び女性ともに発症します.

3．症状

3 疾患に共通の症状は知的障害（軽度～重度）、言語発達遅滞、てんかん、自閉症スペクトラム、筋緊張低下です。GAMT 欠損症では約 3 割の患者さんで不随意運動を認めます。クレアチントランスポーター欠損症はX連鎖性疾患であり，男性が典型的な症状を呈するが，女性も様々な程度で症状（知的障害，学習障害など）を呈しうることに注意が必要です。

4．治療法

AGAT 欠損症および GAMT 欠損症ではクレアチン補充療法が有効であり、認知機能や筋力の改善を認めます。また、GAMT 欠損症では、神経毒性の高いグアニジノ酢酸の産生を抑えるため、オルニチンや安息香酸ナトリウムの摂取、アルギニン摂取制限が併用されます。クレアチントランスポーター欠損症に対しては、有効な治療法がありませんが、欧米を中心に、サイクロクレアチンの臨床研究が始まる予定です。

5．予後

生命予後に対するデータに乏しい。生活の質は知的障害と合併症の程度に依存すると考えられます。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

AGAT 欠損症　国内報告例なし（世界で 16 例の報告あり）

GAMT 欠損症　国内報告　1 例（世界で 110 例の報告）

SLC6A8 欠損症　国内　7 家系

2. 解明済みもしくは不明

責任遺伝子は同定されている。

3. 効果的な治療方法

SLC6A8 欠損症に対しては未確立

4. 長期の療養

知的障害の程度による

5. 診断基準

あり

6. 重症度分類

知的障害あるいは発達障害の分類を用いて、中度および重度・最重度を対象とする。

○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業 「脳クレアチン欠乏症候群を中心とした治療可能な知的障害症候群の臨床研究」

研究代表者　京都大学大学院医学研究科医療倫理学・遺伝医療学分野　准教授　和田敬仁

＜診断基準＞

Definite、Probable を対象とする。

脳クレアチン欠乏症候群の診断基準

A 症状

1．知的障害

2．自閉症スペクトラム

3．てんかん

4．言語発達遅滞

5．筋緊張低下

B 検査所見

1．血液・生化学的検査所見：尿、血清、髄液中のクレアチン、クレアチニン、グアニジノ酢酸

（ア）AGAT 欠損症　診断に有効な所見なし。

（イ）GAMT 欠損症　尿中グアニジノ酢酸/クレアチニン比の上昇、血清および髄液中のグアニジノ酢酸の上昇

（ウ）SLC6A8欠損症（男性患者）尿中クレアチン（mg/dl）/クレアチニン(mg/dl)比の上昇（＞2．0）、AGAT 欠損症や GAMT 欠損症では正常範囲。（注意；女性患者では正常範囲の可能性がある。）

2．画像検査所見(3 疾患に共通)：脳の ^{1}H-MR スペクトロスコピー（MRS）におけるクレアチンピークの低下。

C 鑑別診断

脆弱 X 症候群、染色体異常、微細欠失重複症候群など

D 遺伝学的検査

1．*GATM* 遺伝子、*GAMT* 遺伝子、*SLC6A8* 遺伝子の変異

＜診断のカテゴリー＞

Definite：Aのうち「1．知的障害」＋Bのうち「1．血液・生化学的検査所見」あるいは「2．画像診断」を満たし、Dを満たすもの

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

Possible：Aのうち一つ＋Bのうち「1．血液・生化学的検査所見」を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

＜重症度分類＞

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

知的障害者の障害の程度

1　知的障害者　障害の程度による療育手帳の区分表

区分		身体障害				備考
		重度（1，2級）	中度（3，4級）	軽度（5，6級）	なし	
知的障害	重度（IQ35以下）	A1				「身体障害」欄の（ ）内の数字は、身体障害者福祉法に基づく障害等級である。
	中度（IQ36～50）	A2	B1			
	軽度（IQ51～75）	B2				

・A1・・・重度の知的障害（IQ35以下）

・A2・・・中度の知的障害（IQ36～50）であって、3級以上の身体障害を合併している者

・B1・・・中度の知的障害（IQ36～50）

・B2・・・軽度の知的障害(IQ51～75)

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

階段	軽度	中度	重度	最重度
5歳以下	・日常会話はどうにかできる ・数の理解はすこし遅れている ・運動機能の目立った遅れは見られない ・身のまわりの始末は代替できるが不完全	・言語による意思表示はいくらかできる ・数の理解に乏しい ・運動機能の遅れが目立つ ・身のまわりの始末は部分的に可能 ・集団遊びは困難	・ことばがごく少なく意思の表示は身振りなどで示す ・ある程度の感情表現はできる(笑ったり、怒ったり等) ・運動機能の発達の遅れが著しい ・身のまわりの始末はほとんど出来ない ・集団遊びは出来ない	・言語不能 ・最小限の感情表示（快、不快等） ・歩行が不能又はそれに近い ・食事、衣服の着脱などはまったくできない
6歳から11歳	・普通の学級における学習活動についていくことは難しい ・身辺修理は大体できる ・比較的遠距離でも一人で通学できる	・日常会話はある程度可能 ・数の理解が身につき始める ・身辺処理は大体できるが不完全 ・ゲーム遊びなどの集団行動はある程度可能	・言語による意思表示はある程度可能 ・読み書きの学習は困難である ・数の理解に乏しい ・身近なものの認知や区別はできる ・身辺処理は部分的に可能 ・身近な人と遊ぶことはできるが長続きしない ・ごく簡単なお手伝いはできる	・言語は数語のみ ・数はほとんど理解できない ・食事、衣服の着脱など一人ではほとんどできない ・一人遊びが多い
12歳～17歳	・小学校3～4年生程度の学力にとどまる ・抽象的思考や合理的判断に欠ける ・身辺処理は普通児並にできる ・基本的な作業訓練は可能である	・小学校2～3年生程度の学力にとどまる ・身辺処理は大体できる ・簡単なゲームのきまりを理解する ・単純な作業に参加できる		
18歳以上	・小学校5～6年生程度の学力にとどまる ・抽象的思考や合理的判断に乏しい ・事態の変化に適応する能力は弱い ・職業生活はほぼ可能	・簡単な読み書きや金銭の計画ならばできる ・適切な指導のもとでは対人関係や集団参加がある程度可能 ・単純作業に従事できる	・日常会話はある程度できる ・ひらがなはどうにか読み書きできる ・数量処理は困難 ・身辺処理は大体できる ・単純作業にある程度従事できる	・会話は困難 ・文字の読み書きはできない ・数の理解はほとんどできない ・身辺処理はほとんど不可能 ・作業能力はほとんどない
標準化されたテストによる指数（IQ, SQ, DQ）	75	50	35	20

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

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

日本版modified Rankin Scale（mRS）判定基準書		
modified Rankin Scale		参考にすべき点
0	まったく症候がない	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	

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

脳クレアチン欠乏症候群

必須項目

	質問	○か×	自由記載による回答（必要な場合）
1	発病の機構が明らかでない （「指定難病の要件について」の２ページ参照）	○	
2	他の施策体系が樹立されていない （「指定難病の要件について」の３～５ページ参照）	○	
3	治療方法が確立していない （「指定難病の要件について」の６ページ参照）	○	クレアチントランスポーター（SLC6A8)欠損症は有効な治療法がない
4	長期の療養を必要とする （「指定難病の要件について」の７～８ページ参照）	○	様々な程度の知的障害により、生涯支援を要する
5	患者数が本邦において一定の人数（注）に達しない （「指定難病の要件について」の９ページ参照）	○	クレアチントランスポーター欠損症で国内で診断されているのは７家系に過ぎない。未診断例が多いと推定される。
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 （「指定難病の要件について」の１０～１１ページ参照	○	学会認定を申請予定
7	患者数の推計に用いた疫学調査等の方法 （「指定難病の要件について」の９ページ参照）		
8	患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計		

参考項目

	質問	○か×	自由記載による回答（必要な場合）
1	これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	○	検討されたと推定される。
2	ICD１０（もしくは１１）またOrphanet（オーファネット）における 表記名およびコード		
3	既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	×	
4	本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	○	「脳クレアチン欠乏症候群を中心とした治療可能な知的障害症候群の臨床研究」（代表：京都大学　和田敬仁）
5	小児慢性特定疾病に指定されているか	×	
6	医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特殊な検査が含まれるか （もしあれば、検査名をご記載下さい）	○	1H-MRS、遺伝学的検査（*GAMT*遺伝子、*GATM*遺伝子、*SLC6A8*遺伝子）、尿中・血清中・髄液中クレアチン・クレアチニン・グアニジノ酢酸の測定、

ウェーバー・クリスチャン症候群

○ 概要

1. 概要

再発性熱性結節性非化膿性脂肪識炎（relapsing febrile nodular non-suppurative panniculitis）とも呼ばれるように、発熱などの全身症状を伴って非化膿性脂肪識炎による有痛性皮下結節が出没を繰り返す原因不明の疾患と定義される。1892 年に Pfeiffer によって初めて記載され、1925 年の Weber、1928 年の Christian の報告によって確立した歴史ある疾患であるが、1998 年に White らによりそのほとんどが異なる疾患であったと報告されてより、疾患の独立性に疑問が持たれ、安易にこの病名を使用すべきでないとされている。一方、近年また本疾患名の報告が増えてきており、全身性自己炎症性疾患としての側面からも興味が持たれている。サルコイドーシスなどと同様、特徴的な臨床・病理組織像と原因不明であることで診断される症候群である。

平成 26 年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究」班作成診断基準案に基づき、平成 26 年から 27 年にかけて全国の大学・500 床以上の大病院の皮膚科・免疫膠原病内科を対象に疫学（一次・二次）調査を行った結果、過去 5 年間に 19 症例がウェーバー・クリスチャン病と最終診断されていることが判明した。このうち、38.5℃以上の発熱を 13 例(68%)、有痛性皮疹を 13 例(68%)に認め、病理学的に小葉性脂肪織炎を確認した症例は 8 例（42%）で、症状軽快後に再発したのは 10 例（53%)であった。

これらの歴史的経過、疫学調査結果に基づき、本邦で長くウェーバー・クリスチャン病と呼称されてきた、特徴的臨床・病理所見を示す疾患のうち、十分な鑑別診断を行った上で原因不明として残る症例を対象に、改めてウェーバー・クリスチャン症候群との呼称で再定義することを提唱する。

2. 原因

不明

3. 症状

発熱などの全身性炎症症状を伴って、四肢、体幹に発赤、熱感、圧痛を伴う皮下硬結が多発する。皮疹は下肢に多く、時に潰瘍化し、治癒後に陥凹を残す。病変が皮膚に限局するものを通常型とするが、発熱以外に全身倦怠感、頭痛、関節痛、筋肉痛などを伴うことが多い。内臓の脂肪識炎を来すと腹痛や胸痛を伴い肝臓や肺、心臓などの臓器障害のほか、播種状血管内凝固、脳出血やマクロファージ活性化症候群、敗血症などの重症合併症を伴い予後不良となることもある。

CRP や赤沈などの炎症マーカーの上昇を認めるほかに特異的な血液検査所見はない。白血球数は増多も減少もある。臓器障害に応じて各種逸脱酵素が上昇する。他疾患の多くは病理組織所見にて鑑別可能であるが、血中アミラーゼやリパーゼなどの膵酵素、α1-アンチトリプシン活性、抗核抗体や抗 dsDNA 抗体・ANCA などの特異抗体の測定、病理検体の免疫組織学的検討や T 細胞受容体遺伝子再構成の検討、末梢血での *TNFRSF1* や *PSMB8* 遺伝子などの変異解析、CT や MRI による画像検索などによって、必要な鑑別を行う。

4. 治療法

確立した治療法はない。対症的には、安静指示と非ステロイド系抗炎症薬の内服を行うが、通常、中等量から高用量のステロイド内服が必要であり、重症例ではステロイドパルスが行われる。ステロイド減量の

ためにシクロスポリン、シクロフォスファミド、メソトレキセート、タクロリムス、アザチオプリンなどの免疫抑制剤が併用されることもある。インフリキシマブ、アダリムマブなどの生物学的製剤の有用性も報告されている。

5. 予後

通常は予後良好であるが、内臓脂肪壊死を合併した場合は致死的となりうる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

100 人未満

2. 発病の機構

不明

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（慢性再発性である）

5. 診断基準

あり（平成 29 年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究」班作成）

6. 重症度分類

あり（平成 29 年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究」班作成）

○ 情報提供元

平成 29 年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究」班

研究代表者　大阪市立大学大学院医学研究科皮膚病態学　特任教授　橋本 隆

＜診断基準＞

ウェーバー・クリスチャン症候群診断基準

以下の診断項目（臨床および病理学的所見）のうち２項目以上を満たし、かつ他疾患をすべて除外できる場合に、ウェーバー・クリスチャン症候群と診断する。

１．診断項目

1. 反復性の発熱（38.5℃以上。1 週間以上の無熱期をはさむ）
2. 反復性の圧痛・熱感を伴う皮下硬結および紅斑
   （時に潰瘍化ないし皮下組織の萎縮を伴う。1 週間以上の無症候期をはさむ）
3. 病理学的に脂肪小葉内に種々の炎症細胞浸潤と脂肪細胞の変性、特に線維化を認めるが、血管の障害は軽度である

２．鑑別診断（鑑別点）

・ 組織球性貪食性脂肪織炎（血球貪食像あり）
・ α1−アンチトリプシン欠損症による脂肪織炎（α1−アンチトリプシン欠損あり）
・ 悪性リンパ腫（リンパ球異形成・遺伝子再構成あり）
・ 深在性エリテマトーデスなど（疾患特異的自己抗体あり）
・ 結節性多発動脈炎など（壊死性血管炎あり）
・ 結節性紅斑・皮下型スイート病など（脂肪小葉間隔壁主体の炎症細胞浸潤あり）
・ 遺伝性自己炎症疾患（疾患特異的遺伝子変異あり）

＜重症度分類＞

過去3ヶ月間の臨床症状の有無・程度から軽症・中等症・重症に分類し、 中等症以上で継続的な治療を必要とする症例を対象とする。

軽症：スコアがすべて1以下
中等症：1つでもスコア2がある
重症：1つでもスコア3がある

スコア	炎症発作（発熱・疼痛）	皮疹	内臓病変
0	なし	なし	なし
1	日常生活に支障なし	あり	軽度の検査値異常
2	日常生活に支障あり	潰瘍形成	要治療（可逆性）
3			機能廃絶（非可逆性）

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

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

ウェーバー・クリスチャン症候群

必須項目

	質問	○か×	自由記載による回答（必要な場合）
1	発病の機構が明らかでない （「指定難病の要件について」の2ページ参照）	○	
2	他の施策体系が樹立されていない （「指定難病の要件について」の3～5ページ参照）	○	
3	治療方法が確立していない （「指定難病の要件について」の6ページ参照）	○	
4	長期の療養を必要とする （「指定難病の要件について」の7～8ページ参照）	○	
5	患者数が本邦において一定の人数（注）に達しない （「指定難病の要件について」の9ページ参照）	○	
6	客観的な診断基準（又はそれに準ずるもの）が確立している （「指定難病の要件について」の10～11ページ参照	○	Orpha33577でも病理組織所見と除外診断が決め手とされる
7	患者数の推計に用いた疫学調査等の方法 （「指定難病の要件について」の9ページ参照）		研究班にて全国疫学調査（大学・500床以上の大病院の皮膚科・免疫膠原病内科対象、回答率約50%）を施行した
8	患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計		100人未満

参考項目

	質問	○か×	自由記載による回答（必要な場合）
1	これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	○	自己炎症性皮膚疾患
2	ICD10（もしくは11）またOrphanet（オーファネット）における 表記名およびコード		M35.6, ORPHA33577
3	既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	○	中條―西村症候群
4	本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	×	
5	小児慢性特定疾病に指定されているか	×	
6	医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特殊な検査が含まれるか （もしあれば、検査名をご記載下さい）	×	

家族性化膿性汗腺炎

○ 概要

1. 概要

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

2. 原因

以前は細菌感染症とされていたが、近年の研究では毛包漏斗部の脆弱性と表皮嚢腫形成、自然免疫の過剰反応が原因と分かってきた。家族性に発症する化膿性汗腺炎患者の家系（常染色体優性遺伝形式）があり、毛包の分化や免疫の制御に関与する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。海外の研究では化膿性汗腺炎患者のうち 5%にγセクレターゼの異常があると報告されているが、本邦での頻度は不明である。

3. 症状

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

4. 治療法

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

5. 予後

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

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 100 名～150 名（推定）

（本邦における有意な統計はない。本研究班でアンケート調査をしたところ、日本皮膚科学会の定める臨床研修指定施設 57/670 施設に計 300 名の患者がいた。そのうちの 10 名に家族歴あり。全患者が臨床研修指定施設に受診したと想定した場合、家族性化膿性汗腺炎患者の数は 115 名と推定される）

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 （遺伝性であるので生涯にわたり症状を繰り返す）

5. 診断基準

あり（皮膚の遺伝関連性希少難治疾患群網羅的研究班）

6. 重症度分類

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

○ 情報提供元

皮膚の遺伝関連性希少難治疾患群網羅的研究班

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

＜診断基準＞

Definite、Propable を対象とする。

(1) 化膿性汗腺炎の診断基準

A. 症状

家族性化膿性汗腺炎は重症であるが、症状は同様である。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。臨床診断基準としては以下の項目を満たすものとする。(備考:文献 1-4 参照)

臨床診断項目:腋窩、鼠径部、臀部、頭部などに下記の症状を 6 か月以上有する。
また臀部は左右それぞれを 1 部位とする。

① 繰り返す膿瘍または排膿。
② 瘢痕または結節・索状硬結。
③ 瘻孔。

B. 検査項目

診断基準となるような検査項目はないが、下記の病理組織学的所見が参考となる。

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

C. 鑑別診断

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

D. 遺伝学的検査

γセクレターゼ遺伝子の変異(備考参考文献 5,6 参照)

＜診断のカテゴリー＞

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

Probable : A のうち 2 部位以上で 1 項目以上を満たし、C の鑑別すべき疾患を除外でき、かつ D を満たさないが家族歴のあるもの。または A のうち 1 部位で 2 項目以上を満たし、C の鑑別すべき疾患を除外でき、かつ D を満たさないが、家族歴のあるもの。

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

＜重症度分類＞

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

1　病変部位の個数：腋窩、臀部など化膿性汗腺炎の症状を有する部位を数える。腋窩、鼠径部、臀部、その他に分類する。個数の合計に係数の 3 を乗し合算する。

2　病変部位内の皮疹の個数を合算する。：同一病変部位の結節、瘻孔の数を数える。結節は1、瘻孔は6を個数に乗し、合算する。

3　同一病変部位内の皮疹間の最長距離：皮疹の端から端の長径を測定する。5 cm 未満の場合は 1 点、5 cm 以上 10 cm 未満は 3 点、10cm 以上は 9 点とする。

4　皮疹間に正常皮膚が存在しているか？：化膿性汗腺炎は悪化すると皮疹が癒合し、正常皮膚が病巣内に存在しなくなる。存在しない場合は 9 点、存在する場合は 0 点とする。

以上の 1～4 を合算する。

表 1 Sartorius スコアの評価

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

＊2 から 4 は病変部位ごとに計算し、合計する。

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

表 2　重症度判定

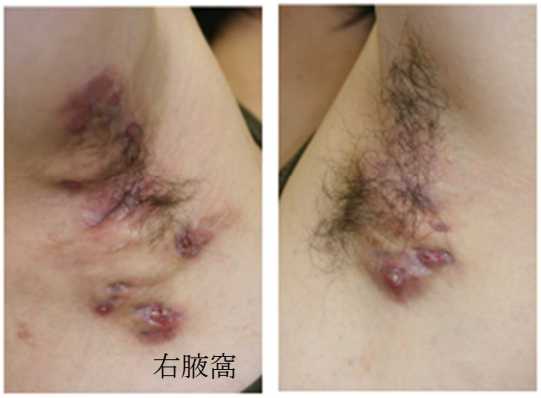
重症度	Sartoriusスコア
軽症	60点未満
中等症	60点以上170点未満
重症	170点以上

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

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

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



参考症例：

1：病変部位の数　左右腋窩、臀部に存在するので

3 か所×3＝9 点

2：それぞれの病変部位内での皮疹の数

右腋窩　結節 8 個　瘻孔 3 個→8×1＋3×6＝26 点

左腋窩　結節 7 個　瘻孔 2 個→7×1＋2×6＝19 点

臀部　　結節 12 個　瘻孔 3 個→12×1＋3×6＝30 点

小計　75 点

3：同一病変部位内の皮疹間の最長距離

右腋窩　10 cm 以上　9 点

左腋窩　10 cm 以上　9 点

臀部　　10 cm 以上　9 点　　小計　27 点

4：皮疹間に正常皮膚が存在するか

右腋窩　存在する　　0 点

左腋窩　存在しない　9 点

臀部　　存在する　　0 点　　小計　9 点

合計　9+75+27+9=120 点→**重症**と判定する。

この症例の計算表を例示する。

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

＊2から4は病変部位ごとに計算し、合計する。

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

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

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

合併症：有棘細胞癌

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

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。

（日本大学症例）

参考文献

1) Revuz J. J Eur Acad Dermatol Venereol. 23: 985-98, 2009

2) Zouboulis CC et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 29: 619-44, 2015

3) Gulliver W, Zouboulis CC et al. Rev Endocr Metab Disord. 17: 343-351, 2016

4) Chen W, Plewig G. Exp Dermatol. 26: 544-7, 2017

5) Wang B et al, Science.330: 1065, 2010

6) Nomura Y et al, Br J Dermatol. 168: 206-9, 2013

7) Hurley HJ. Dermatolgic Surgery, 2nd edn: 623-45, 1996

8) Sartorius K et al. Br J Dermatol.161: 831-9, 2009

9)葉山惟大、照井　正. 皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究　平成 28 年度総括・分担研究報告書. 47-53, 2017

10) Maclean GM, Coleman DJ. Ann R Coll Surg Engl. 289: 709-12, 2007

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

家族性化膿性汗腺炎

必須項目

	質問	○か×	自由記載による回答（必要な場合）
1	発病の機構が明らかでない （「指定難病の要件について」の2ページ参照）	○	一部の患者ではγセクレターゼ遺伝子の異常が原因となる。
2	他の施策体系が樹立されていない （「指定難病の要件について」の3～5ページ参照）	○	
3	治療方法が確立していない （「指定難病の要件について」の6ページ参照）	○	対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあるが、根治のための治療方法はない。
4	長期の療養を必要とする （「指定難病の要件について」の7～8ページ参照）	○	遺伝性であるため発症以降生涯にわたり、症状が継続する。
5	患者数が本邦において一定の人数（注）に達しない （「指定難病の要件について」の9ページ参照）	○	推定100名～150名である。
6	客観的な診断基準（又はそれに準ずるもの）が確立している （「指定難病の要件について」の10～11ページ参照	○	海外のガイドラインを参考に皮膚の遺伝関連性希少難治疾患群網羅的研究班で作製した。
7	患者数の推計に用いた疫学調査等の方法 （「指定難病の要件について」の9ページ参照）		
8	患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計		

参考項目

	質問	○か×	自由記載による回答（必要な場合）
1	これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	×	
2	ICD10（もしくは11）またOrphanet（オーファネット）における 表記名およびコード		
3	既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	×	
4	本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	×	
5	小児慢性特定疾病に指定されているか	×	
6	医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特殊な検査が含まれるか （もしあれば、検査名をご記載下さい）	○	γセクレターゼ遺伝子検査

掌蹠角化症症候群

○ 概要

1. 概要

掌蹠角化症とは、主として先天的素因により、手掌と足底の表皮肥厚・過角化を主な臨床症状とする疾患群である。掌蹠角化症の皮膚症状にくわえて、がん腫あるいは他臓器の異常をともなうまれな遺伝性疾患を総称して掌蹠角化症症候群とよぶ。

2. 原因

遺伝性であるが、原因遺伝子もすべての病型で同定されているわけではない。

3. 症状

手掌と足底の過角化（角質増殖）。くわえて掌蹠外の皮膚病変（角化異常症や皮膚腫瘍など）や他臓器の異常をともなう。

4. 治療法

皮膚以外の他臓器症状や重篤な感染症、皮膚がんなどに対する治療。掌蹠角化症には外用療法、皮膚切削術（角層削皮術）、内服療法。

5. 予後

皮膚がん、食道がん、扁平上皮がん、拡張型心筋症、心室中隔欠損症、右心室形成不全、肢端骨溶解症、好酸球性食道炎などの合併症が重篤になると致命的である。また感音性難聴、知的障害を生じると、QOL の著しい低下が常に存在する。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

50 名程度。

2. 発病の機構

不明（複数の遺伝子の関連が示唆されている）。

3. 効果的な治療方法

未確立（対症療法のみである）

4. 長期の療養

必要（進行性である）

5. 診断基準

あり（橋本研究班作成の診断基準）。

6. 重症度分類

橋本班により作成された重症度分類を用いて 3 点以上（中等症以上）を対象とするが、スコア 3 に該当す

る病変がある場合、それのみでも指定対象とする。

○ 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　久留米大学皮膚細胞生物学研究所　教授　橋本隆

○ 掌蹠角化症症候群の診断基準と重症度分類

診断基準

1.　概念

掌蹠角化症症候群とは掌蹠角化症の皮膚症状にくわえて、がん腫あるいは他臓器の異常をともなうまれな遺伝性疾患である。ちなみに、掌蹠角化症とは、主として先天的素因により、手掌と足底の表皮肥厚・過角化を主な臨床症状とする一連の疾患群である。掌蹠角化症は掌蹠および周辺皮膚にのみ過角化が限局する狭義の掌蹠角化症と掌蹠角化症症候群に大別することができる。掌蹠角化症症候群の原因遺伝子は一部の病型でしか同定されておらず不明のものも残存する。掌蹠角化症症候群の根本的治療は未だなく、対症療法が主となる。

2.　病名診断（掌蹠角化症症候群であるか否かの診断）

(1) 主要事項

① 臨床的事項

(a) 手掌あるいは足蹠に過角化病変が存在する。過角化病変はびまん性のこともあれば限局性のこともある。ただし、明らかな鶏眼・胼胝は除外する。

(b) 原則として乳幼児期に発症し、長期間にわたり症状が持続する。

(c) がん腫あるいは他臓器の異常をともなう。

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

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

3.　病型診断

臨床症状の詳細な解析、遺伝歴の詳細な聴取とその検討、病理組織像、病因遺伝子の同定などにより、病型診断を行う。以下の主な病型に分類される。ただし、これらのいずれの病型にも分類できない特殊型も存在する。

表：掌蹠角化症症候群の主要病型

病型	掌蹠外皮膚症状	他臓器の異常	遺伝形式	原因蛋白/遺伝子
線状・円型	紅皮症、乏毛症	好酸球性食道炎 心室中隔欠損症	AR	デスモグレイン 1/ *DSG1*
（別名 Carvajal 型）	羊毛状毛髪	拡張型心筋症	AR	デスモプラキン/ *DSP*

	羊毛状毛髪	拡張型心筋症 エナメル質形成不全	AD	デスモプラキン/ *DSP*
（別名 Naxos 型）	羊毛状毛髪	拡張型心筋症	AR	プラコグロビン/ *JUP*
	羊毛状毛髪	右心室形成不全	AD, AR	デスモコリン 2/ *DSC2*
点状	皮膚がん		AD	アルファ・ガンマ-アダプチン結合蛋白/ *AAGAB*
（別名 Richner-Hanhart 型）		角膜病変 知的障害	AR	チロシンアミノトランスフェラーゼ/ *TAT*
指端断節性（Vohwinkel）	魚鱗癬	感音性難聴	AD	ロリクリン、コネキシン 26/ *LOR, GJB2*
先天性爪甲厚硬症	皮膚良性腫瘍 爪甲病変	口腔白板症	AD	ケラチン 6A・6B・16・17/ *KRT6A・6B・16・17*
Papillon-Lefèvre 症候群		歯周病 易感染性	AR	カテプシン C/ *CTSC*
Haim-Munk 症候群		歯周病 クモ指症 肢端骨溶解症	AR	カテプシン C/ *CTSC*
Greither 病	皮膚がん		AD, AR	コネキシン 30.3, 31, 43/ *GJB4, GJB3, GJA1*
Howell-Evans 症候群		食道癌	AD	ロンボイド 5・ドロソフィラ・ホモログオブ 2/ *RHBPF2*
Olmsted 症候群	口囲角化 皮膚紅痛症		AD	トランジェント・レセプター・ポテンシャル・カ

	全頭性脱毛症			チオン・チャネル・サブファミリーV・メンバー3/ *TRPV3*
Clouston 症候群	全頭性脱毛症 爪異栄養症	感音性難聴	AD	コネキシン 30/ *GJB6*
ミトコンドリア遺伝 神経性難聴合併型		感音性難聴	母系遺伝	ミトコンドリア DNA/ *mtDNA*
Huriez 症候群		扁平上皮がん	不明	R-スポンジンファミリーメンバー1/*RSPO1*
皮膚脆弱症候群	水疱形成、短毛髪		AR	プラコフィリン 1/*PKP1*

AD: 常染色体優性遺伝　AR: 常染色体劣性遺伝

重症度分類

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

	[1] 皮膚・爪の異常、毛髪の異常、歯の異常、クモ指症、角膜病変	[2] 指趾の拘縮・絞扼輪、疼痛	[3] 皮膚がん、食道がん、扁平上皮がん	心臓病	[4] 感音性難聴、知的障害、肢端骨溶解症	易感染性にもとづく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	
スコア1	あり	あり		検査異常のみ		要治療	
スコア2				自他覚症状あり（要治療・可逆性）		入院加療が必要	
スコア3			あり	機能廃絶（非可逆性）	あり	指・肢切断	
該当スコア	（　）	（　）	（　）	（　）	（　）	（　）	（　）

[1] 皮膚・爪の異常、毛髪の異常、歯の異常、クモ指症、角膜病変のうち複数個存在してもスコア 1 と計算する

[2] 指趾の拘縮・絞扼輪、疼痛のうち複数個存在してもスコア 1 と計算する

[3] 皮膚がん、食道がん、扁平上皮がんのうちいずれかひとつ存在するだけでスコア 3 と計算する

[4] 感音性難聴、知的障害、肢端骨溶解症のうちいずれかひとつ存在するだけでスコア 3 と計算する

6 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

皮膚・爪の異常：紅皮症、魚鱗癬、皮膚良性腫瘍、口腔白板症、爪甲病変、口囲角化、皮膚紅痛症、爪異栄養症、水庖形成のいずれかあるいはすべて

毛髪の異常：全頭性脱毛症、乏毛症、羊毛状毛髪、短毛髪のいずれかあるいはすべて

歯の異常：エナメル質形成不全、歯周病のいずれかあるいはすべて

疼痛：掌蹠角化症により、皮膚に亀裂を生じるかあるいは亀裂が生じそうになり、発生する不快な感覚体験および情動体験を、掌蹠角化症症候群に伴う疼痛と定義する。痛みの強さ（程度）の評価には、Numerical Rating

Scale（NRS）を用いる。NRS は、痛みを0から10の11段階に分け、痛みが全くないのを0、考えられるなかで最悪の痛みを10として、痛みの点数をスコア化したものである。1～3を軽度、4～6を中等度、7～10を高度と定める。4以上すなわち中等度以上を「あり」とする。

感音性難聴：両耳で 70dB 以上の聴覚障害を「あり」とする。ちなみに 70dB 以上の聴覚障害とは耳の近くで大声でも聞こえない程度の障害である

知的障害：IQ が 70 未満であれば、「あり」とする。

上記重症度分類を用いて 3 点以上（中等症以上）を対象とする。スコア 3 に該当する病変がある場合、それのみでも指定対象とする。

※なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者もあるが、高額な医療を継続することが必須な者については、医療費助成の対象とする。

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

掌蹠角化症症候群

必須項目

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

参考項目

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

乾癬性関節炎

○ 概要

1. 概要

慢性の炎症性疾患である乾癬の皮疹に加えて、関節が侵される疾患である。末梢性関節炎、体軸性関節炎、さらに付着部炎、指趾炎、腱膜炎などが生じ、急速に進行することがある。関節変形が進行すると不可逆的である。

2. 原因

HLA との相関から遺伝因子や、皮膚炎に加えて腱の付着部炎を起こすことから免疫学的機序が推測されているが、病因は不明である。また、関節リウマチとは罹患部位や血清学的な所見など病態が異なる。

3. 症状

皮疹（乾癬）が先行する場合と関節炎が先行する場合があり、関節炎が先行する場合には診断が難しい。

乾癬性関節炎のパターンとして、遠位関節型（遠位指節間関節の腫脹や疼痛）、少関節型（あるいは非対称性関節炎型）、多数関節型（あるいは対称性多関節炎型）、強直性脊椎炎型、ムチランス型（関節変形が顕著な重症型）の 5 型に分けられている。必ずしも 5 型に入らない例やオーバーラップもあるが、強直性脊椎炎型やムチランス型では関節障害が高度なため日常生活での障害が極めて大きいことが知られている。

その他、初発症状となるアキレス腱などの腱膜炎、指趾炎、付着部炎による疼痛、運動障害がある。関節破壊が進行すると不可逆的に変形が生じる。

4. 治療法

乾癬性関節炎の関節炎に対する既存治療としては、非ステロイド系抗炎症薬、メトトレキサートなどの抗リウマチ薬、シクロスポリン、副腎皮質ステロイド内服等がある。しかし、関節炎の進行を十分抑えることができず、関節変形を阻止できないことが多い。特に体軸関節炎、指趾炎や付着部炎では、メトトレキサートの有効性は不十分とされている。

2010 年に TNFα阻害薬が乾癬の治療薬として承認され、関節変形の阻止を期待できる。次いで、IL-23 あるいは IL-17 の機能を抑制する生物学的製剤が有効である報告がなされている。腫脹関節数3以上、疼痛関節数3以上、CRP 1.5mg/dL 以上、の3つを満たす患者や、ムチランス型の破壊性関節炎を有する場合、それに匹敵する関節症状により高度の QOL 低下が認められる進行例では、TNFα阻害薬などの生物学的製剤の使用が推奨されている。さらに最近では、DPE4 阻害薬であるアプレミラストも承認された。しかし、有効性が最も高いとされる TNFα阻害薬を用いても無効な例がある。また関節変形は非可逆的なため、変形を来たした症例では効果が期待できない。

5. 予後

乾癬の皮疹は長期にわたり慢性的に、新生と軽快を繰り返す。皮疹が先行あるいは同時に認めるケースは約9割に上るが、関節炎の新規発症例は経時的に増加する。関節炎は関節を破壊し変形を引き起こす。

進行は、緩徐な場合から急速な場合まで様々である。手指や足趾のような末梢関節から、脊柱のような体軸関節まで炎症が起ることがあり、進行すると回復も困難で、日常生活に支障をきたす。早期治療により関節炎が完治に至るかは不明で、一般にタイトな治療の継続が必要である。

さらにメタボリック症候群や、高血圧、脂質代謝異常、慢性腎障害等の併存疾患を有することが多い。心血管系障害の増加が知られており、寿命が短縮する傾向があることも指摘されている。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

診断基準を満たす乾癬性関節炎の患者は 2～3 万名いるといわれているが、重症度基準で重症に分類され、かつ、認定基準も満たす症例は数千人と推計される。

2. 発病の機構

不明 （遺伝要因と環境要因の両者が指摘されているが、詳細は不明）

3. 効果的な治療方法

未確立 （進行を止めるか緩徐にすることは可能となってきている）

4. 長期の療養

必要 （進行性である）。治療による完全寛解は難しく、継続的な治療が必要である

5. 診断基準

なし （研究班診断基準を用いる。ベースとなる CASPAR の分類基準は感度 91.4%、特異度 98.7%）

6. 重症度分類

国際基準である CPDAI を用いる。なお、CPDAI の中で特に重症の評価に重要と思われる点を抜粋した研究班重症認定基準を用いて、強直性脊椎炎型とムチランス型の乾癬性関節炎を重症として認定し、医療費助成の対象とする。

○ 情報提供元

厚生労働省 難治性疾患政策研究事業 「乾癬性関節炎の不可逆的関節破壊進行阻止のための早期発見と治療を目指した診療ガイドライン策定に関する研究」

研究代表者 東京慈恵会医科大学 皮膚科教授 朝比奈昭彦

分担研究者 東京慈恵会医科大学 皮膚科主任教授 中川秀己

「日本皮膚科学会」「日本乾癬学会」

代表者 自治医科大学 皮膚科教授 大槻マミ太郎

「日本リウマチ学会」

代表者 東邦大学医療センター大橋病院 膠原病・リウマチ科教授 亀田秀人

聖路加国際病院 リウマチ膠原病センター医長 岸本暢将

「日本整形外科学会」

代表者 国立病院機構名古屋医療センター 整形外科医長 金子敦史

＜診断基準＞

（CASPAR の分類基準を一部改変）

関節、脊椎、または付着部に明らかな炎症があり、以下の 5 項目より 3 点以上を満たすものとする。通常の乾癬と関節疾患がたまたま合併したものではない。

A. 診断項目

① 乾癬の皮疹の証拠がある（a、b、c の何れか1つ）

a 現在、乾癬の皮疹がある（2点）

b 過去に乾癬の皮疹が出現した既往がある（1点）

c 乾癬の家族歴がある（1点）

② 爪病変がある（1点）

③ リウマトイド因子が陰性（1点）

④ 現在、もしくはこれまでに指趾炎があった（1点）

⑤ 関節近傍部に骨新生の画像所見がある（1点）

B. 診断の重要項目

末梢関節、体軸関節、または付着部に明らかな炎症がある*。

5 つの診断項目に関して、合計が3点以上であれば乾癬性関節炎と診断する。 ただし、以下の疾患が鑑別できる**。

* 腫脹または画像診断による確認を行う。

** 診断が困難な場合、リウマチ専門医と連携をはかることが望ましい。

なお、16 歳未満で発症した患者は、現時点で上記の診断基準を満たすか、あるいは過去に若年性特発性関節炎（JIA）分類で乾癬性関節炎と診断されている場合とする。

C. 鑑別診断

① 関節リウマチ

② その他の脊椎関節炎（強直性脊椎炎、反応性関節炎、掌蹠膿疱症性骨関節炎、炎症性腸疾患関連関節炎、未分化型脊椎関節炎）

③ 変形性関節症

④ 結晶誘発性関節炎（痛風、偽痛風など）

⑤ 感染に伴う関節炎（細菌性関節炎、結核性関節炎など）

⑥ ウイルス感染に伴う関節炎

⑦ 関節周囲の疾患（腱鞘炎、肩関節周囲炎、滑液包炎など）

⑧ 悪性腫瘍（腫瘍随伴症候群）

⑨ 全身性結合組織病（シェーグレン症候群、全身性エリテマトーデス、混合性結合組織病、皮膚筋炎・多発性筋炎、強皮症、ベーチェット病、血管炎症候群、成人スチル病、結節性紅斑、リウマチ熱、再発性多発軟骨炎など）

⑩ リウマチ性多発筋痛症

⑪ その他のリウマチ性疾患（回帰リウマチ、サルコイドーシス、RS3PE など）

⑫ その他の疾患（更年期障害、線維筋痛症、アミロイドーシス、感染性心内膜炎、

複合性局所疼痛症候群など）
鑑別の際、特に①から④については注意すべきである。乾癬と関節リウマチが合併する例もある。また、強直性脊椎炎（指定難病）は強直性脊椎炎型の乾癬性関節炎を含まない。

［解説］

① 乾癬の皮疹

典型的な皮疹は厚い鱗屑を付着した隆起する紅斑で、頭皮、肘、膝などを中心に全身の様々な部位に出現する。現在ある皮疹に対して、皮膚科医あるいはリウマチ医が乾癬と診断した場合、２点と算定する。確定診断のために必要であれば、皮膚生検を実施する。かかりつけ医・皮膚科医・リウマチ医・他科の医師により乾癬の既往が確認されている場合、もしくは患者が過去に乾癬の皮疹があったことを申告した場合、１点と算定する。また、第一親等，第二親等の家族に乾癬の既往歴がある場合は、１点と算定する。

② 爪病変

爪甲剥離、点状陥凹、油滴状爪、爪甲下角質増殖などの爪病変が認められる。

③ リウマトイド因子

リウマトイド因子は陰性（基準値以下）である。測定はラテックス法以外の ELISA 法または比濁分析法が好ましい。現在、免疫比濁法で測定されることが多く、問題はない

点状陥凹　横溝　爪粗造　爪甲剥離　爪甲角質増殖

④ 指趾炎

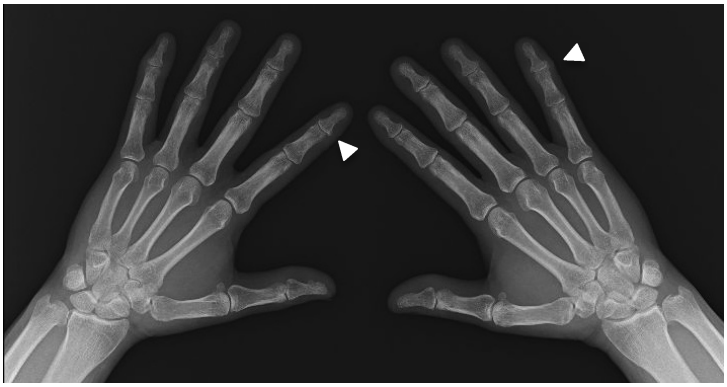
手指や足趾が、全体に腫脹する。指趾炎が現在ある、もしくは過去の診察で指趾炎が認められている場

合１点と算定する。

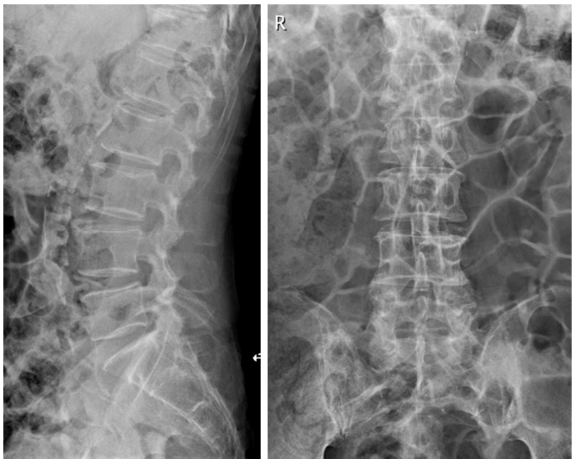
⑤　画像所見

手足の単純Ｘ線画像所見で、関節辺縁近くに境界不明瞭な骨形成が認められる。ただし、骨棘の形成は除く。

骨びらんと骨増殖像



脊椎の骨化と仙腸関節炎



参考文献

CASPAR (ClASsification criteria for Psoriatic ARthritis): Taylor W et al. Arthritis Rheum 2006; 54: 2665-73

[重症度分類]（国際基準である CPDAI の疾患活動性分類（文献）を使用）

末梢関節炎、皮膚病変、付着部炎、指趾炎、脊椎病変の5つに関して、点数の算定を行う。

末梢性関節炎

な し（0点） なし

軽 度（1点） 4箇所以下 機能は正常（HAQ ≦ 0.5）

中等度（2点） 4箇所以下であるが、機能障害ある。

または、5箇所以上で機能は正常

重 度（3点） 5箇所以上で、かつ機能障害がある

皮膚病変

な し（0点） なし

軽 度（1点） PASI ≦10 および DLQI ≦10

中等度（2点） PASI ≦10 であるが、DLQI >10

または、PASI >10 であるが、DLQI ≦10

重 度（3点） PASI >10 かつ DLQI > 10

付着部炎

な し（0点） なし

軽 度（1点） 3箇所以下で、機能は正常（HAQ ≦0.5）

中等度（2点） 3箇所以下であるが機能障害がある

または、4箇所以上であるが、機能は正常

重 度（3点） 4箇所以上で、かつ機能障害がある

指趾炎

な し（0点） なし

軽 度（1点） 指趾の3本以下に指趾炎があるが、機能は正常（HAQ ≦0.5）

中等度（2点） 指趾の3本以下に指趾炎があり、機能障害がある

または、指趾の4本以上に指趾炎があるが、機能は正常

重 度（3点） 指趾の4本以上に指趾炎があり、かつ機能障害がある

脊椎病変

な し（0点） なし

軽 度（1点） BASDAI ≦4 であり、機能は正常（ASQol ≦6）

中等度（2点） BASDAI >4 であるが、機能は正常

または、BASDAI ≦4 であるが、機能障害がある

重 度（3点） BASDAI >4 であり、かつ機能障害がある

海外では、4 点以下を軽症、5～6 点を中等症、7 点以上を重症と評価する場合がある。

重症度分類の評価例

末梢性関節炎　3 点：19 関節に圧痛、6 関節に腫脹。HAQ-DI は 4.59

皮膚病変　2 点：PASI は 15.0、DLQI は 0。

付着部炎　3 点：左肘、左膝、両側アキレス腱の4箇所に炎症があり、関節の可動域に制限がある。

指趾炎　0 点：指趾の腫脹はない

脊椎病変　3 点：BASDAI は 4.59、ASQol は 11

合計 11 点

CPDAI は、末梢関節炎、皮膚病変、付着部炎、指趾炎、脊椎病変を総合的に評価し、疾患活動性を反映する世界的に認められている基準である。軽症から中等症に分類される症例であれば、早期の治療の効果が期待できる。しかし、重症になると進行が早く治療に対する反応性が悪い症例が少なくない。特に、末梢関節炎と脊椎病変が重症の症例では、骨吸収と骨増殖が複雑に関与し、障害が不可逆性になりやすい。これらの点を考慮し、強直性脊椎炎型やムチランス型を呈する乾癬性関節炎を重症乾癬性関節炎と考え、認定基準とした。この際、CRP を検討項目に加えることで、炎症の程度を評価する。

重症認定基準

重症度分類の中で、特に重症の評価に重要である以下の 4 つに関して評価を行う。

① 末梢性関節炎：5 関節以上に圧痛もしくは腫脹がある
② 脊椎病変：BASDAI >4 である
③ 炎症：CRP ≧ 1.5 である
④ 機能障害：HAQ-DI ≧ 1.5 であり、明らかな機能障害がある

①と②と③と④を全て満たす症例を重症と認定する。重症を医療費助成の対象とする。

重症例：末梢関節炎と脊椎病変の他、機能障害や重度の皮膚病変がみられる

末梢関節の関節炎と変形

脊椎関節病変

参考文献

CPDAI (Composite psoriatic disease activity index): Mumtaz A, et al. Ann Rheum Dis 2011; 70: 272-7/ Helliwell PS, et al. J Rheumatol 2014; 41; 1212-7.

※ BASDAI(Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)

5つの症状(質問項目としては 6 つ)について、10cm の VAS を用いて患者が自己評価を行い、その結果を計算式にあてはめてスコア化する。

BASDAI = 0.2 ×[①+②+③+④+0.5 ×(⑤+⑥)]

① 疲労感の程度
② 頸部、背部から腰部または殿部の疼痛
③ ②以外の関節の疼痛、腫脹
④ 圧痛の程度
⑤ 朝のこわばりの程度
⑥ 朝のこわばりの持続時間(0cm を 0 分、10cm を 2 時間以上とする)

※ HAQ（Health Assessment Questionnaire）

以下の8項目に関して回答して点数をつけ、平均値を計算する

① 衣類着脱、及び身支度

A. 靴ひもを結び、ボタンかけも含め自分で身支度ができますか

B. 自分で洗髪できますか

② 起床

C. 肘無し、背もたれの垂直な椅子から立ち上がれますか

D. 就寝、起床の動作ができますか

③ 食事

E. 皿の肉を切ることができますか

F. いっぱいに水が入っている茶碗やコップを口元まで運べますか

G. 新しい牛乳のパックの口を開けられますか

④ 歩行

H. 戸外で平坦な地面を歩けますか

I. 階段を 5 段登れますか

⑤ 衛生

J. 体全体を洗い、タオルで拭くことができますか

K. 浴槽につかることができますか

L. トイレに座ったり立ったりできますか

⑥ 伸展

M. 頭上にある 5 ポンドのもの（約 2.3kg の砂糖袋など）に手を伸ばしてつかみ、下に降ろせますか

N. 腰を曲げて床にある衣類を拾い上げられますか

⑦ 握力

O. 自動車のドアを開けられますか

P. 広口のビンの蓋を開けられますか（既に口が切ってあるもの）

Q. 蛇口の開閉ができますか

⑧ 活動

R. 用事や、買い物で出かけることができますか

S. 車の乗り降りができますか？

T. 掃除機をかけたり、庭掃除などの家事ができますか

0点：何の困難もない　　1点：いくらか困難である

2点：かなり困難である　　3点：できない

※ PASI (Psoriasis Area and Severity Index)

	紅斑	浸潤	落屑	病巣の範囲				
頭部	(★	＋ ★	＋ ★	) × ★	× 0.1	= ▲		
							+	
上肢	(★	＋ ★	＋ ★	) × ★	× 0.2	= ▲		
							+	
体幹	(★	＋ ★	＋ ★	) × ★	× 0.3	= ▲		
							+	
下肢	(★	＋ ★	＋ ★	) × ★	× 0.4	= ▲		
							⇓	
							PASI スコア	

紅斑、浸潤、落屑

0:なし　1:軽度　2:中等度　3:高度　4:極めて高度

病巣の範囲

0:0%　1:0～9%　2:10～29%　3:30～49%

4:50～69%　5:70～89%　6:90～100%

※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

乾癬性関節炎

必須項目

	質問	○か×	自由記載による回答（必要な場合）
1	発病の機構が明らかでない （「指定難病の要件について」の2ページ参照）	○	
2	他の施策体系が樹立されていない （「指定難病の要件について」の3～5ページ参照）	○	
3	治療方法が確立していない （「指定難病の要件について」の6ページ参照）	○	
4	長期の療養を必要とする （「指定難病の要件について」の7～8ページ参照）	○	
5	患者数が本邦において一定の人数（注）に達しない （「指定難病の要件について」の9ページ参照）	○	
6	客観的な診断基準（又はそれに準ずるもの）が確立している （「指定難病の要件について」の10～11ページ参照	○	CASPAR分類基準が国際的に用いられる
7	患者数の推計に用いた疫学調査等の方法 （「指定難病の要件について」の9ページ参照）		特定多施設における専門医による疫学調査，診療レセプト解析，および日本乾癬学会による乾癬患者登録票
8	患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計		

参考項目

	質問	○か×	自由記載による回答（必要な場合）
1	これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	○	以前に中川班で本疾患を検討，本班はその流れを引き継ぐ
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	○	強直性脊椎炎が指定難病271
4	本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	○	「自己免疫疾患に関する調査研究」（上坂班） 「脊椎関節炎の疫学調査・診断基準作成と診療ガイドライン策定を目指した大規模他施設研究」（富田班）」 （両班とは連携を取っている）
5	小児慢性特定疾病に指定されているか	○	若年性特発性関節炎（JIA）が本疾患を包含する
6	医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特殊な検査が含まれるか （もしあれば、検査名をご記載下さい）	×	

限局性強皮症

○ 概要

1. 概要

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

2. 原因

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

3. 症状

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

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

4. 治療法

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

5. 予後

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

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

約 1,000人

2．発病の機構

不明

3．効果的な治療方法

確立

4．長期の療養

必要

5．診断基準

あり

6．重症度分類

限局性強皮症の重症度分類の各点数を合計して2点以上のものを重症とする。

○　情報提供元

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

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

＜診断基準＞
Definite を対象とする。

限局性強皮症の診断基準

A 症状
境界明瞭な皮膚硬化局面がある。

B 検査所見
病理所見：病理組織学的に真皮の膠原線維の膨化・増生がある。

C 鑑別診断
以下の疾患を鑑別する。
全身性強皮症、びまん性筋膜炎、硬化性萎縮性苔癬、ケロイド、（肥厚性）瘢痕、硬化性脂肪織炎

＜診断のカテゴリー＞
Definite：Aかつ B の項目を満たし C の鑑別すべき疾患のうち合併している場合を除いたもの

＜重症度分類＞
4項目の合計点が2点以上のものを重症とする。

限局性強皮症

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

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

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

限局性強皮症

必須項目

	質問	○か×	自由記載による回答（必要な場合）
1	発病の機構が明らかでない （「指定難病の要件について」の2ページ参照）	○	
2	他の施策体系が樹立されていない （「指定難病の要件について」の3～5ページ参照）	○	
3	治療方法が確立していない （「指定難病の要件について」の6ページ参照）	○	
4	長期の療養を必要とする （「指定難病の要件について」の7～8ページ参照）	○	
5	患者数が本邦において一定の人数（注）に達しない （「指定難病の要件について」の9ページ参照）	○	
6	客観的な診断基準（又はそれに準ずるもの）が確立している （「指定難病の要件について」の10～11ページ参照	○	
7	患者数の推計に用いた疫学調査等の方法 （「指定難病の要件について」の9ページ参照）		厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインに関する研究の研究班で収集したデータにより算定。
8	患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計		

参考項目

	質問	○か×	自由記載による回答（必要な場合）
1	これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	○	
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		限局性強皮症、L940.0
3	既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	○	
4	本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	×	
5	小児慢性特定疾病に指定されているか	×	
6	医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特殊な検査が含まれるか （もしあれば、検査名をご記載下さい）	×	

硬化性萎縮性苔癬

○ 概要

1. 概要

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

2. 原因

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

3. 症状

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

4. 治療法

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

5. 予後

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

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 500人

2．発病の機構

不明（自己免疫疾患の可能性あり）

3．効果的な治療方法

確立

4．長期の療養

必要（不変）

5．診断基準

あり

6．重症度分類

硬化性萎縮性苔癬の重症度分類を用いて、2点以上を重症とする。

○ 情報提供元

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

研究代表者 熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学 教授 尹 浩信

＜診断基準＞
Definite を対象とする。

硬化性萎縮性苔癬の診断基準

A 症状
境界明瞭な萎縮を伴う白色硬化性局面がある。

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

C 鑑別診断
以下の疾患を鑑別する。
限局性強皮症、慢性湿疹、尋常性白斑、扁平苔癬

＜診断のカテゴリー＞
Definite：AかつBを満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもので確定診断

＜重症度分類＞
点数を合計して2点以上は重症とする。

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

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

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

硬化性萎縮性苔癬

必須項目

	質問	○か×	自由記載による回答（必要な場合）
1	発病の機構が明らかでない （「指定難病の要件について」の2ページ参照）	○	
2	他の施策体系が樹立されていない （「指定難病の要件について」の3～5ページ参照）	○	
3	治療方法が確立していない （「指定難病の要件について」の6ページ参照）	○	
4	長期の療養を必要とする （「指定難病の要件について」の7～8ページ参照）	○	
5	患者数が本邦において一定の人数（注）に達しない （「指定難病の要件について」の9ページ参照）	○	
6	客観的な診断基準（又はそれに準ずるもの）が確立している （「指定難病の要件について」の10～11ページ参照	○	
7	患者数の推計に用いた疫学調査等の方法 （「指定難病の要件について」の9ページ参照）		厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインに関する研究の研究班で収集したデータにより算定。
8	患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計		

参考項目

	質問	○か×	自由記載による回答（必要な場合）
1	これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	○	
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		硬化性萎縮性苔癬、L900.0
3	既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	○	
4	本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	×	
5	小児慢性特定疾病に指定されているか	×	
6	医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特殊な検査が含まれるか （もしあれば、検査名をご記載下さい）	×	

好酸球性筋膜炎

○ 概要

1. 概要

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

2. 原因

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

3. 症状

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

4. 治療法

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

5. 予後

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

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 100人

2. 発病の機構

不明

3．効果的な治療方法

確立

4．長期の療養

必要

5．診断基準

あり

6．重症度分類

好酸球性筋膜炎の重症度分類を用いて、2点以上のものを重症とする。

○ 情報提供元

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

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

＜診断基準＞
Definite を対象とする。

好酸球性筋膜炎の診断基準

A 症状
四肢の対称性の板状硬化

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

C 鑑別診断
以下の疾患を鑑別する。
全身性強皮症

＜診断のカテゴリー＞
Definite：Aの項目およびBの1ないし B の2を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもので診断確定

＜重症度分類＞
点数を合計して2点以上のものを重症とする。

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

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

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

好酸球性筋膜炎

必須項目

	質問	○か×	自由記載による回答（必要な場合）
1	発病の機構が明らかでない （「指定難病の要件について」の2ページ参照）	○	
2	他の施策体系が樹立されていない （「指定難病の要件について」の3～5ページ参照）	○	
3	治療方法が確立していない （「指定難病の要件について」の6ページ参照）	○	
4	長期の療養を必要とする （「指定難病の要件について」の7～8ページ参照）	○	
5	患者数が本邦において一定の人数（注）に達しない （「指定難病の要件について」の9ページ参照）	○	
6	客観的な診断基準（又はそれに準ずるもの）が確立している （「指定難病の要件について」の10～11ページ参照	○	
7	患者数の推計に用いた疫学調査等の方法 （「指定難病の要件について」の9ページ参照）		厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインに関する研究の研究班で収集したデータにより算定。
8	患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計		

参考項目

	質問	○か×	自由記載による回答（必要な場合）
1	これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	○	
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		好酸球性筋膜炎、M354.0
3	既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	○	
4	本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	×	
5	小児慢性特定疾病に指定されているか	×	
6	医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特殊な検査が含まれるか （もしあれば、検査名をご記載下さい）	×	

無汗（低汗）性外胚葉形成不全症

○概要

１．概要

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

２．原因

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

[X 連鎖劣性遺伝性低汗性外胚葉形成不全症]

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

[常染色体優性・劣性遺伝性低汗性外胚葉形成不全症]

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

３．症状

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

４．治療法

根治的な治療法はない。無汗症に対し夏場のうつ熱対策の工夫は重要である。何よりも周囲の病状に関する理解、そして暑い時期のクーリング対策、エアコン設置（学校・職場など）、暑熱環境（職場、屋外、入浴など）からの回避が必要である。熱中症を発症したときには輸液投与などの対症療法が必要である。乾燥肌、アト

ピー性皮膚炎様症状を発症することもありスキンケア、ステロイド外用が必要である。また、歯牙発育障害の時には義歯の装着が必要である。

５．予後

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

○　要件の判定に必要な事項

１．患者数

約50－100人（全国大学病院アンケート調査では最低21家系が明らかになっている）

２．発病の機構

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

３．効果的な治療方法

未確立、熱中症、アトピー性皮膚炎様の症状、肺炎などの感染症には対症療法

４．長期の療養

うつ熱を予防する対策、熱中症の治療、義歯装着、スキンケアなど長期療養は必要

５．診断基準

あり

６．重症度分類

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

○　情報提供元

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

研究代表者：東京医科歯科大学皮膚科　皮膚科教授　横関博雄

学会名：「日本皮膚科学会」 代表者：山梨大学学長　島田眞路 （現在　ガイドラインの審査中）

「日本神経学会」 代表者：京都大学神経内科学教授　髙橋良輔

「日本発汗学会」 代表者：鳥取大学生理学教授　河合康明

＜診断基準＞

Definite, Probable を対象とする。

A　出生時から無（低）汗である*。

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

B　歯芽形成異常（欠損または低形成）、毛髪形成異常を伴う。

C　無汗（低汗）部皮膚における汗腺の欠如または低形成が証明される。

Definite：　A＋B＋C

Probable：　A＋C

参考所見：特異な顔貌（前額突出、下口唇外反、耳介変形、色素沈着、低い鼻梁、鼻翼形成不全を伴う小鼻症）を伴うこともある。

＜重症度分類＞

重症度判定基準(表)

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

軽　度：０－１点
中等度：２点
重　症：３点

*：温熱発汗試験施行時に判定する。

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

無汗（低汗）性外胚葉形成不全症

必須項目

	質問	○か×	自由記載による回答（必要な場合）
1	発病の機構が明らかでない （「指定難病の要件について」の2ページ参照）	○	不明（外胚葉の形成に重要なシグナル伝達系（EDARシグナル）の主要構成分子の遺伝子に変異が有力）
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3～5ページ参照）	○	
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6ページ参照）	○	
4	長期の療養を必要とする （「指定難病の要件について」の7～8ページ参照）	○	
5	患者数が本邦において一定の人数（注）に達しない （「指定難病の要件について」の9ページ参照）	○	
6	客観的な診断基準（又はそれに準ずるもの）が確立している （「指定難病の要件について」の10～11ページ参照	○	
7	患者数の推計に用いた疫学調査等の方法 （「指定難病の要件について」の9ページ参照）		
8	患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計		

参考項目

	質問	○か×	自由記載による回答（必要な場合）
1	これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	○	先天性無痛無汗症、特発性後天性全身性無汗症
2	ICD10（もしくは11）またOrphanet（オーファネット）における 表記名およびコード		
3	既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	○	外胚葉形成不全免疫不全症
4	本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	○	
5	小児慢性特定疾病に指定されているか	X	
6	医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特殊な検査が含まれるか （もしあれば、検査名をご記載下さい）	○	発汗量測定検査、QSERT

A20 ハプロ不全症

○ 概要

1. 概要

A20 ハプロ不全症は、自然免疫系に関わる遺伝子異常を原因とし、生涯にわたり持続する炎症を特徴とする遺伝性自己炎症性疾患群の一つである。タンパク質 A20 の機能異常により、炎症性サイトカインである TNF-α、IL-6、IL-1β 等が過剰産生され、反復性口腔内アフタ、発熱、関節痛、消化管潰瘍等のベーチェット病類似症状を若年で発症する。

2. 原因

TNFAIP3 遺伝子がコードする A20 の機能低下変異(ハプロ不全)により常染色体優性遺伝形式で発症する。A20 は TNF-α の細胞内シグナル伝達経路上に存在し、このシグナル伝達を抑制的に制御している分子である。A20 ハプロ不全症においては *TNFAIP3* 遺伝子のヘテロ接合性変異により A20 の半量不全が生じ、TNF-α シグナル伝達の異常が起こり、種々の炎症性サイトカインが過剰産生され炎症が惹起される。

3. 症状

新生児期から 20 歳までの若年期に発症する。重症度は症例ごとに異なるが、周期性発熱あるいは遷延性の発熱、反復性口腔内アフタ、皮疹、関節痛に加え、外陰部潰瘍、消化管潰瘍、ぶどう膜炎といったベーチェット病様の症状を呈する。生涯に渡り炎症が持続し、臓器障害が進行する。また橋本病や全身性エリテマトーデス、自己免疫性肝炎等の自己免疫疾患の併発もみられる。

4. 治療法

現時点で確立された治療法はないが、副腎皮質ステロイド全身投与、コルヒチン、抗 TNF 製剤などの使用が報告されている。また治療抵抗性腸管炎症に対して腸管切除が、難治性自己免疫疾患に対しては骨髄移植がなされている。一部の症例で、抗 IL-1 製剤の有効性が報告されている。

5. 予後

生涯にわたる全身炎症のために患者の生活の質は阻害される。治療抵抗例では眼症状による視力障害、自己免疫疾患による多臓器障害、が進行する。また消化管出血による致死例などが報告されている。ただし、責任遺伝子の報告や疾患概念の確立から間がなく、長期的な予後には不明な部分が存在する。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

100 人未満

2. 発病の機構

不明

3. 効果的な治療方法

未確立(いずれも対症療法のみ)

4. 長期の療養

必要（遺伝性疾患であり、進行性の臓器障害をきたすため）

5. 診断基準

あり（日本小児リウマチ学会によって承認された診断基準）

6. 重症度分類

Barthel Indexを用いて、85 点以下を対象とする。

○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業「自己炎症性疾患とその類縁疾患の全国診療体制整備、重症度分類、診療ガイドライン確立に関する研究」

研究代表者 京都大学大学院医学研究科発達小児科学 教授 平家俊男

日本小児科学会、日本リウマチ学会、日本小児リウマチ学会

当該疾病担当者 京都大学大学院医学研究科発達小児科学 准教授 西小森隆太

＜診断基準＞

Definite、Probable を対象とする。

A.　症状

①反復性発熱

②反復性口腔内アフタ

③下痢、血便等の消化管症状

④外陰部潰瘍

⑤関節炎

⑥皮疹(毛嚢炎様皮疹、痤瘡様皮疹、結節性紅斑様皮疹など)

⑦眼症状(虹彩毛様体炎、網膜ぶどう膜炎など)

⑧自己免疫疾患症状(自己免疫性甲状腺炎、自己免疫性肝炎など)

B.　検査所見

①炎症所見陽性

②便潜血陽性

③針反応試験陽性

C.　鑑別診断

他の自己炎症性疾患(家族性地中海熱、クリオピリン関連周期熱症候群、TNF 受容体関連周期性症候群、中條-西村症候群、PAPA 症候群、Blau 症候群/若年発症サルコイドーシス、高 IgD 症候群/メバロン酸キナーゼ欠損症、PFAPA 症候群)、若年性特発性関節炎(全身型および関節型)、慢性感染症、炎症性腸疾患、悪性新生物、リウマチ・膠原病疾患、ベーチェット病

D. 遺伝学的検査

TNFAIP3 遺伝子に疾患関連変異を認める。

＜診断のカテゴリー＞

Definite: A の 2 項目＋B の 1 項目＋D を満たし＋C を鑑別したもの

Probable: A の 1 項目＋D を満たし＋C を鑑別したもの

＜重症度分類＞

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

※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ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

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

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

A20ハプロ不全症（A20異常症）

必須項目

	質問	○か×	自由記載による回答（必要な場合）
1	発病の機構が明らかでない （「指定難病の要件について」の2ページ参照）	○	
2	他の施策体系が樹立されていない （「指定難病の要件について」の3～5ページ参照）	○	
3	治療方法が確立していない （「指定難病の要件について」の6ページ参照）	○	
4	長期の療養を必要とする （「指定難病の要件について」の7～8ページ参照）	○	
5	患者数が本邦において一定の人数（注）に達しない （「指定難病の要件について」の9ページ参照）	○	
6	客観的な診断基準（又はそれに準ずるもの）が確立している （「指定難病の要件について」の10～11ページ参照	○	平成29年度厚生労働科学研究費（難治性疾患政策研究事業）「自己炎症性疾患とその類縁疾患の全国診療体制整備、重症度分類、診療ガイドライン確立に関する研究」班）で策定中。
7	患者数の推計に用いた疫学調査等の方法 （「指定難病の要件について」の9ページ参照）		
8	患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計		

参考項目

	質問	○か×	自由記載による回答（必要な場合）
1	これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	×	
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	○	ベーチェット病(ただし臨床像は類似しているが本疾患は遺伝性自己炎症性疾患であることから疾患分類が異なる)
4	本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	○	厚生労働省補助金ベーチェット病に関する調査研究班（ただし本疾患は遺伝性自己炎症性であることから主な研究班は自己炎症性疾患と取り扱う研究班となる）
5	小児慢性特定疾病に指定されているか	○	小児慢性特定疾患：膠原病24 「15から23までに掲げるもののほか、自己炎症性疾患」の対象疾患に含まれる。（現在、個別の疾患として申請中）
6	医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特殊な検査が含まれるか （もしあれば、検査名をご記載下さい）	○	*TNFAIP3*遺伝子検査

関節型若年性特発性関節炎

○ 概要

1. 概要

16 歳未満に発症した、原因不明の 6 週間以上持続する慢性の関節炎である。自己免疫現象を基盤とし、進行性・破壊性の関節炎を認め、ぶどう膜炎（虹彩炎）などさまざまな関節外症状を伴う。

2. 原因

原因は不明であるが、個体側の要因（HLA 等）と環境因子の双方が関与し、自己免疫現象を惹起すると想定されている。関節局所では炎症細胞の浸潤と炎症性サイトカインの増加が見られ、滑膜増生や関節軟骨や骨組織の破壊を認める。また、機序は不明であるがぶどう膜炎を合併する例が約 10%ある。抗核抗体(ANA)陽性例に認めやすいことから、眼内局所における自己免疫応答の関与が示唆されている。

3. 症状

関節痛、関節腫脹、関節可動域制限、朝のこわばりなど関節症状が主体であるが、時に発熱や倦怠感など全身症状を伴う。関節炎が進行すると、関節強直や関節脱臼/亜脱臼などの関節変形を伴い、関節機能障害を残す。特に成長軟骨に炎症が及ぶと、下肢長差や小顎症など、成長障害を生じる。また長期の炎症は栄養障害や低身長の原因となる。ぶどう膜炎は一般に無症状が多いが、有症者では視力低下、眼球結膜充血、羞明、霧視を訴える。関節炎の活動性とは無関係に発症し、ぶどう膜炎が先行する例もある。

成人期に至った患者の 30～50%に関節変形が見られ、日常動作困難（43%が重度）や変形性関節症・咬合不全など二次障害の原因となる。関節機能障害は 30～60%にみられ、うち 2～20%は進行性で、約 3%は車イス・寝たきり状態となる。ぶどう膜炎発症者では、約 10 年で 60%に虹彩後癒着、緑内障、白内障、帯状角膜変性症などの眼合併症を発症する。また、成長障害による低身長、第二次性徴遅延や卵巣成熟不全も一般発症率より高率とされる。

4. 治療法

関節痛に対して対症療法的に非ステロイド抗炎症薬（NSAIDs）が用いられる。炎症性疼痛が強い場合、少量ステロイドの短期併用が考慮される。治療の中心は関節炎病態に寛解を導入し得る免疫抑制薬（第一選択薬：メトトレキサート MTX）であるが、約半数は難治性で関節破壊の進行が懸念される。難治例に対しては、その他の免疫抑制剤（タクロリムス、サラゾスルファピリジン、シクロスポリン、イグラチモドなど）の併用や、サイトカイン遮断作用やＴ細胞のシグナル遮断を目的とした生物学的製剤（エタネルセプト、アダリムマブ、トシリズマブなど）の併用を行う。関節破壊が進行した例では関節形成術や人工関節術が考慮される。ぶどう膜炎に対してはステロイド点眼を中心とした局所治療が第一選択となる。しかし、約 2/3 が局所治療に抵抗性/再発性であり、ステロイドの全身投与や免疫抑制剤（MTX など）の追加投与が必要となる。さらに、約 1/2 では生物学的製剤（アダリムマブ、インフリキシマブなど）が必要となる。

成人期に至った患者の 40%で生物学的が使用されており、50%は生物学的製剤以外のほかに 2 剤以上併用され、合計 3 剤以上の薬剤による疾患コントロールが必要である。成人患者においては他の生物学

的製剤（アバタセプト、インフリキシマブ、ゴリムマブ、セルトリツマブペゴル）の有用性も報告されている。妊娠・授乳を希望する症例では、胎児・乳汁に影響の少ない治療薬への変更を検討する。

5．予後

治療中であっても 16%は活動性関節炎が残存し、日常生活・社会活動・就労は制限される。炎症鎮静後も 20%に慢性疼痛が残存するため、心理社会面への影響も大きい。初期の寛解導入が困難な例では、関節破壊による関節機能障害、関節可動域低下が進行し、免疫抑制剤が使われない時代の関節手術率は罹患 30 年で約 50%が、罹患 45 年で約 75%が関節手術を受けており、膝・股関節の人工関節置換術が最も多い（30%）。生物学的製剤を使用して臨床的寛解を達成しても、個々の重症度に応じた運動制限が必要であり、治療を減量・中止すれば容易に再燃するため、長期的な治療を余儀なくされる。ぶどう膜炎の治療も中止できる例はなく、治療中でも半数に活動性を認める。難治性ぶどう膜炎では、失明の危険性を伴う。ぶどう膜炎発症者の半数が 10 年以内に眼科手術を受けており、眼内レンズ挿入術が最多である。これらの手術をうけた症例では、耐用年数の問題から20年～30年後に人工関節・人工レンズの再置換手術が必要となる。死亡率は 0.3～1%とされており、アミロイドーシス、感染症によるものが報告されている。

○ 要件の判定に必要な事項

1．患者数

約 3,000 人

2．発病の機構

不明（個人の疾患感受性、自己免疫異常、自然免疫系の異常などの関与が示唆されている）

3．効果的な治療方法

未確立（抗炎症作用や免疫調整機能をもつ薬剤が使用されるが、いずれも対症療法である）

4．長期の療養

必要（関節炎病態は進行性・破壊性で、ぶどう膜炎も寛解せず、継続治療が必要であるため）

5．診断基準

あり（Edmonton 改訂 ILAR 分類基準 2001、日本リウマチ学会承認の診断基準）

6．重症度分類

研究班による重症度分類を用いて、いずれかに該当する場合を対象とする。

○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業 「自己免疫疾患に関する調査研究」

研究代表者 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 膠原病・リウマチ内科学 教授 上阪 等

分担研究者 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 生涯免疫難病学講座 教授 森 雅亮

「日本小児科学会」、「日本小児リウマチ学会」

当該疾病担当者 大阪医科大学大学院医学研究科小児科 助教 岡本奈美

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科小児科 客員研究員 武井修治

＜診断基準＞

Definite、Probable を対象とする。

A 症状

1．16 歳の誕生日以前に発症した 6 週間以上持続する慢性の関節炎

2．a 発症 6 か月以内の炎症関節が 1～4 か所に限局し、全経過を通して 4 か所以下の関節炎

b 発症 6 か月以内の炎症関節が 1～4 か所に限局し、発症 6 か月以降に 5 か所以上に関節炎がみられる

c 発症 6 か月以内の炎症関節が 5 か所以上に及ぶ関節炎

B 検査所見

1．HLA-B27 陰性

2．リウマトイド因子陰性

3．3 か月以上の期間をおいて少なくとも 2 回以上リウマトイド因子陽性

4．少なくとも一つ以上の画像所見で関節炎を反映した所見または関節破壊像を認める。

C 鑑別診断

全身型若年性特発性関節炎、関節リウマチ、乾癬性関節炎、付着部炎関連関節炎、他のリウマチ性疾患、感染性関節炎、悪性疾患、自己炎症性疾患

＜診断のカテゴリー＞

Definite：下記のいずれかに相当するもの

持続型少関節炎：Aの 1 と 2a＋Bの 1. 2. 4. を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

進展型少関節炎：Aの 1 と 2b＋Bの 1. 2. 4. を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

リウマトイド因子陰性多関節炎：Aの 1 と 2c＋Bの 1. 2. 4. を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

リウマトイド因子陽性多関節炎：Aの 1 と 2c＋Bの 1. 3. 4. を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

Probable：Definite の基準のうち、それぞれ B の 4 以外を満たすもの

（参考事項）

A. 症状

関節症状：関節痛、関節腫脹、熱感、可動域制限、朝のこわばり、亜脱臼/脱臼、関節強直

関節外症状：発熱、倦怠感、ぶどう膜炎、リウマトイド結節

長期罹患による二次障害：変形性関節症、慢性疼痛症、成長障害、下肢長左右差、小顎症、骨粗鬆症、アミロイドーシス、緑内障、白内障

B. 検査所見

血液検査：炎症所見（白血球増多、CRP 上昇、血液沈降速度亢進、補体価上昇など）、自己抗体（リウマトイド因子・抗核抗体陽性）、関節炎所見（マトリックスメタロプロテイナーゼ-3 増加）を認めるが、これらを認めない症例もある。

画像検査：単純エックス線・CT 検査・MRI・関節超音波検査などを行う。関節炎を反映した画像所見には、滑液貯留・滑膜肥厚・骨髄浮腫・血流増加などがあり、関節破壊像とは関節裂隙狭小化、関節強直、関節亜脱臼/脱臼、骨びらんなどをいう。

C. Edmonton 改訂 ILAR 分類基準（2011）：診断感度 92～97%

カテゴリー	定義	除外基準
少関節炎	発症 6 か月以内の炎症関節が 1～4 か所に限局する関節炎。以下の 2 つの型を区別する。 (a)持続型：全経過を通して 4 関節以下の関節炎。 (b)進展型：発症 6 か月以降に 5 関節以上に関節炎が見られる。	a,b,c,d,e
リウマトイド因子陰性多関節炎	発症 6 か月以内に 5 か所以上に関節炎が及ぶ型で、リウマトイド因子が陰性。	a,b,c,d,e
リウマトイド因子陽性多関節炎	発症 6 か月以内に 5 か所以上に関節炎が及ぶ型で、リウマトイド因子が 3 か月以上の間隔で測定して 2 回以上陽性。	a,b,c,e
除外項目： a.患児や親・同胞での乾癬罹患や乾癬既往歴 b.6 歳以降に発症した HLA-B27 陽性の関節炎男児 c.強直性脊椎炎、付着部炎関連関節炎、炎症性腸疾患に伴う仙腸関節、Reiter 症候群または急性前部ぶどう膜炎のいずれかに罹患しているか、親・同胞に罹患歴がある d.3 か月以上の期間をおいて少なくとも 2 回以上の IgM-RF 陽性 e.全身型 JIA		

＜重症度分類＞

寛解基準を満たさず、下記のいずれかを満たすものを対象とする。

1. 若年性関節炎の活動性評価指数を用いて中等度以上の疾患活動性（JADAS-27 ≧2.1）を認めるもの
2. 関節変形（亜脱臼/脱臼、偏位、過伸展）または関節強直があるもの
3. 活動性ぶどう膜炎を認めるもの

〇寛解基準

治療中に以下のすべての状態が直近の 6 か月以上連続するものを寛解とする。

1. 活動性関節炎がない
2. 活動性ぶどう膜炎がない、
3. 赤沈値正常* かつ CRP<0.3mg/dl

   *正常値：50 歳未満　男性≦15mm/h　女性≦20mm/h

   50 歳以上　男性≦20mm/h　女性≦30mm/h
4. 朝のこわばりが 15 分以下

（参考事項）

若年性関節炎の活動性評価指数

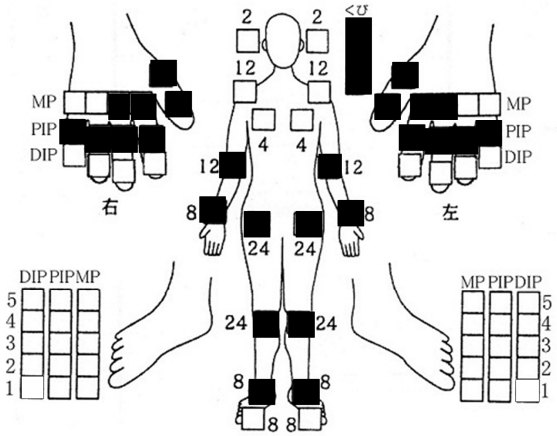
〇Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS)-27：以下の1～4項目の数値の総和で評価する(0～57)

1. 評価者による全般評価 (VAS) (0-10cm)
2. 患者による全般評価(VAS) (0-10cm)
3. 活動性関節炎* 数 (0-27)

   *圧痛または腫脹のある関節。圧痛がない場合は伸展負荷にて痛みがある（下図参照）
4. 標準化赤沈値** (0-10)

   **(赤沈1時間値(mm) - 20)÷10で算出 (20 mm/h未満は0、120 mm/h以上は10)

JADAS-27 の関節図：■の 27 関節中、活動性関節炎数をカウントする。



※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ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

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

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

関節型若年性特発性関節炎

必須項目

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

参考項目

	質問	○か×	自由記載による回答（必要な場合）
1	これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	○	関節型若年性特発性関節炎は、全身型若年性特発性関節炎とともに、「若年性特発性関節炎」として小児慢性特定疾患に既に含まれていますが、指定難病には全身型しか含まれていないため指定難病への追加を希望します。前回の検討では、JIAの病型のうち乾癬性関節炎(PsA)と付着部関連関節炎(ERA)（成人では脊椎関節炎（SpA））、それぞれ別の厚労科研研究班があったものの、小児例について両研究班との合意ができていませんでした。今回は関節型JIAからPsAとERAを除外することとし、これに関しそれぞれの研究班(PsA研究班とSpA研究班)が合意したことを森雅亮JIA分科会長が確認しています。PsAとSpAの小児例については、それぞれの研究班に小児科医が参加し成人例とともに政策研究が行われる予定です。
2	ICD１０（もしくは１１）またOrphanet（オーファネット）における表記名およびコード		
3	既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	○	全身型若年性特発性関節炎の類縁疾患
4	本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	○	類縁疾患である「乾癬性関節炎」は「乾癬性関節炎の不可逆的関節破壊進行阻止のための早期発見と治療を目指した診療ガイドライン策定に関する研究（H29-難治等(難)-一般-004）」が、付着部炎関連関節炎は「脊椎関節炎の疫学調査・診断基準作成と診療ガイドライン策定を目指した大規模多施設研究（H28-難治等(難)-一般-028）」がそれぞれ小児例も包括して対象としております。
5	小児慢性特定疾病に指定されているか	○	
6	医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特殊な検査が含まれるか （もしあれば、検査名をご記載下さい）	○	除外基準にHLA検査が含まれています。

慢性活動性 EB ウイルス感染症

○ 概要

1． 概要

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

2. 原因

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

3. 症状

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

4. 治療法

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

5. 予後

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

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 1000 人（成人 250 人）

2. 発病の機構

不明（何らかの免疫不全を持つ個体に EB ウイルスが感染し、リンパ増殖性疾患を発症）

3. 効果的な治療方法

未確立（免疫化学療法は一時的に効果あり、造血幹細胞移植により寛解）

4. 長期の療養

必要（発症後、多くは生涯継続または潜在し、生活面への支障あり）

5. 診断基準

あり（慢性活動性ＥＢウイルス感染症とその類縁疾患の診療ガイドライン 2016（http://www.jspid.jp/pub/sguideline/guideline_EB_virus.pdf）； 日本小児感染症学会監修、日本血液学会・日本皮膚科学会・日本小児血液がん学会・EB ウイルス感染症研究会、協力）

6. 重症度分類

診療ガイドライン 2016 に掲げられた重症度分類を用いて重症以上（以下）を対象とする。

○ 情報提供元

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「慢性活動性 EB ウイルス感染症とその類縁疾患の疾患レジストリとバイオバンク構築」研究班

研究代表者 名古屋大学大学院医学系研究科 ウイルス学 教授 木村 宏

日本小児科学会

当該疾病担当者 金沢大学医薬保健研究域医学系 小児科学 教授 谷内江昭宏

日本血液学会

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

日本皮膚科学会

当該疾病担当者 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 皮膚科学 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 項目をみたすこと。

補足条項

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

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

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

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

a) EB ウイルス関連抗体価

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

b） クロ−ナリティの検索

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

c) 病変組織の病理組織学的・分子生物学的評価

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

d) 免疫学的検討

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

＜診断のカテゴリー＞

Definite: 1)-4)のうちすべてを満たすもの

重症度分類

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

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

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

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

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

慢性活動性EBウイルス感染症

必須項目

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

参考項目

	質問	○か×	自由記載による回答（必要な場合）
1	これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	○	
2	ICD10（もしくは11）またOrphanet（オーファネット）における 表記名およびコード		
3	既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	×	
4	本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	○	AMED: 慢性活動性EBウイルス感染症とその類縁疾患の診断・治療効果評価の向上を目指したEBウイルスDNA量のエビデンスの構築（班長；伊藤嘉規）。 AMED: 慢性活動性EBウイルス感染症とその類縁疾患に対する革新的治療薬を実現するための統合的研究体制の構築（班長；藤原成悦）
5	小児慢性特定疾病に指定されているか	○	
6	医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特殊な検査が含まれるか （もしあれば、検査名をご記載下さい）	○	EBV-DNA定量検査

カテコラミン誘発多形性心室頻拍

○ 概要

1. 概要

カテコラミン誘発多形性心室頻拍（CPVT）は、家族性突然死症候群の一つであり、運動や精神的ストレスを契機として致死性の心室不整脈を発症する疾患である。類縁疾患である先天性 QT 延長症候群と異なり、CPVT 患者の安静時心電図では異常を呈さないため、発症前診断が非常に困難である。また初発症状として失神を来しても、てんかんや他の疾患と診断され、適切な治療を実施されないまま突然死をきたすこともある。そのため、初発時の早期診断が非常に重要である。初発年齢は 10 代であることが多く、長期間の療養が必要な疾患である。

2. 原因

CPVT の主な原因は、心筋の筋小胞体膜上に発現する心臓リアノジンチャネル（RyR2）をコードする *RYR2* 遺伝子の変異である。心筋細胞内の Ca^{2+}は低濃度に維持されており、急激な Ca^{2+}濃度の上昇が心筋収縮に不可欠である。そのため、心筋収縮時には大量の Ca^{2+}が筋小胞体から RyR2 を通じて放出される。そして収縮後、Ca^{2+}は速やかに SERCA（筋小胞体膜 Ca ポンプ）を通じて筋小胞体内に回収され、細胞内の Ca^{2+}濃度は急激に低下する。しかし CPVT 患者では、心筋収縮時以外でも変異型 RyR2 からの Ca^{2+}リークが生じるため、心筋の異常興奮が生じる。これが CPVT 患者における心室不整脈の原因となる。他にも心筋細胞の Ca^{2+}動態に関連する遺伝子（*CASQ2*、*KCNJ2, TRDN, CALM1, CALM3, TECRL*）の変異が報告されているが、頻度は低く、そのメカニズムは明らかにされていない。

3. 症状

運動や精神的ストレス時の多形性心室頻拍・心室細動によって生じる失神、心停止

4. 治療法

内服薬（β ブロッカー、フレカイニド）：不整脈出現を完全に抑制することは困難である。

植え込み型除細動器（ICD）：ICD によるショックが精神的ストレスとなり、心室性不整脈が頻発し、除細動が困難な場合がある。

5. 予後

10 代で発症し診断されることが多い。長期間フォローされたデータは少ないが、20 代までに心停止を来す患者も少なくない。

診断後 10 年で約 40%の患者が心停止を来す（Sumitomo et al, Heart, 2003）

無治療の場合、5 年間で約半数が失神や心停止などのイベントを発症し、β ブロッカー治療を実施しても、診断後 10 年で約 20%の患者が心停止を来している（Hayashi et al, Circulation, 2009）

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 12,000人

2．発病の機構

主な原因は *RYR2* 遺伝子異常による、Ca^{2+}過負荷に伴う異常興奮だが、そのメカニズムは明らかにされていない。

3．効果的な治療方法

効果的な治療法はなく、内服薬および植え込み型除細動器（ICD）による対処療法が実施されている。

4．長期の療養

必要

好発年齢が 10 代と若年であり、致死性不整脈を防ぐには適切な療養が必要である。

5．診断基準

あり

HRS/EHRA/APHRS Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Management of Patients with Inherited Primary Arrhythmia Syndromes（三大陸合同コンセンサス Heart Rhythm, Europace, Journal of arrhythmia 2013）

日本循環器病学会 遺伝性不整脈の診療に関するガイドライン（作成中）

6．重症度分類

すべての CPVT 患者が最初の発作で突然死を来す可能性がある。論文レベルでは、心停止の既往、失神の既往、無症状の順でリスクは高いとされる。

○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業 「遺伝子診断に基づく不整脈疾患群の病態解明および診断基準・重症度分類・ガイドライン作成に関する研究」

研究代表者 滋賀医科大学 教授 堀江 稔

「不整脈心電学会」、「日本小児心臓病学会」

＜診断基準＞
器質的心疾患がなく、3 大陸合同コンセンサスの診断基準に適合する患者を対象とする

（1）CPVT の診断基準

A 症状
1．心停止
2．失神

B 検査所見
1．心電図で運動時や精神的ストレス時に出現する二方向性または多形性心室頻拍
2．CPVT の原因遺伝子変異保持者

C 鑑別診断
先天性 QT 延長症候群

D 遺伝学的検査
1．*RYR2* 遺伝子の変異
2．*CASQ2* 遺伝子の変異
3．*KCNJ2* 遺伝子の変異
4．*TRDN* 遺伝子の変異
5．*CALM1*、*CALM3* 遺伝子の変異

＜診断のカテゴリー＞
Definite： B のうち、1かつ2
Probable： B のうち1または2

＜重症度分類＞
すべての CPVT 患者が最初の発作で突然死を来す可能性がある。論文レベルでは、心停止の既往、失神の既往、無症状の順でリスクは高いとされる。

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

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

カテコラミン誘発多形性心室頻拍（CPVT）

必須項目

	質問	○か×	自由記載による回答（必要な場合）
1	発病の機構が明らかでない （「指定難病の要件について」の2ページ参照）	○	原因遺伝子は判明しているが、病態の解明が不十分である。
2	他の施策体系が樹立されていない （「指定難病の要件について」の3～5ページ参照）	○	
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6ページ参照）	○	内服薬によるコントロールは困難、ICDショックによる心室不整脈の悪化を生じる
4	長期の療養を必要とする （「指定難病の要件について」の7～8ページ参照）	○	好発年齢は10代であり、長期間にわたって致死的合併症を生じるリスクが高い
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9ページ参照）	○	患者頻度は1万人に1人程度とされている
6	客観的な診断基準（又はそれに準ずるもの）が確立している （「指定難病の要件について」の10～11ページ参照	○	
7	患者数の推計に用いた疫学調査等の方法 （「指定難病の要件について」の9ページ参照）		
8	患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計		

参考項目

	質問	○か×	自由記載による回答（必要な場合）
1	これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	○	
2	ICD10（もしくは11）またOrphanet（オーファネット）における 表記名およびコード		
3	既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	×	
4	本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	×	
5	小児慢性特定疾病に指定されているか	○	
6	医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特殊な検査が含まれるか （もしあれば、検査名をご記載下さい）	×	確定診断に遺伝子診断は有用だが、必須ではないと考えられる。

催不整脈性右室心筋症

○ 概要

1. 概要

催不整脈性右室心筋症（Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy, ARVC）は右室の脂肪変性・線維化および右室由来の心室不整脈を特徴とする遺伝性疾患である。臨床経過は個人によって異なるが、一般的には 30 代から 40 代にかけて心室不整脈で発症し、右心不全が徐々に進行し、最終的には両心不全を来す。重症例では心移植が必要になることもある。また 10 代で心室不整脈を初発症状として発症し、心停止にいたる症例も少なくない。そのため、突然死予防のため長期間にわたる加療を必要とする疾患である。

2. 原因

ARVC の主な原因は、細胞間接着因子として機能するデスモゾームをコードする遺伝子変異である。ARVC 患者の約 60%にデスモゾーム関連遺伝子変異が同定される。しかし、これらの変異による右室変性や不整脈発症のメカニズムについては、未だ解明されていない。

3. 症状

10 代以降に心室不整脈による失神・心停止を来す。心室不整脈の既往が明確ではなく、右室の変性から右心不全として発症し、全身性のうっ血を生じることもある。

4. 治療法

遺伝性の疾患であるため根治療法はなく、対処療法のみ。

心室不整脈に対して：抗不整脈薬投与、植え込み型除細動器（ICD）植え込み

アブレーション治療が有効な場合もあるが、病態が心筋変性に伴うものであるため、再発も多い

心不全に対して：血管拡張剤、利尿剤、強心剤の投与

重症例では人工心臓や心移植の適応となる

5. 予後

欧米からの報告：ARVC 発端者 439 人中、48 人が心停止を来し（年齢中央値 25 歳）、25 人が蘇生された。ICD を植えこまれた 351 人中 301 人で致死性心室不整脈の再発が確認され、ICD 植え込み後に 10 名が死亡した。そのうち 2 名は心臓突然死で 3 名は心不全によるものだった。

（Groeneweg JA, et al.: Circ Cardiovasc Genet, 8:437-446,2015）

日本での報告：ARVC と確定した患者 75 人を 6.4 年間フォローした結果、71%の患者が致死性の心室不整脈を呈し、5 名が死亡した。

（Wada Y, et al: Mol Genet Genomic Med. 2017 in press）

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約1000人

2．発病の機構

デスモゾーム関連遺伝子の変異が主な原因だが、発症メカニズムは明らかにされていない。

3．効果的な治療方法

根治療法はなく、対処療法のみ。

4．長期の療養

若年時からの ICD 植え込み等による慎重な長期療養を必要とする。

5．診断基準

あり

ARVC diagnostic task force criteria （Circulation 2010）

6．重症度分類

現時点で診断基準に基づく重症度分類は存在しない。

しかし遺伝子解析で停止コドンを生じる変異キャリアは予後不良であることを報告しており、今後重症度分類が可能になると考えられる。

（Wada Y, et al: Mol Genet Genomic Med. 2017 in press）

○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業　「遺伝子診断に基づく不整脈疾患群の病態解明および診断基準・重症度分類・ガイドライン作成に関する研究」

研究代表者　滋賀医科大学　教授　堀江　稔

「不整脈心電学会」、「日本小児心臓病学会」

＜診断基準＞

Definite、Borderline を対象とする。

ARVC diagnostic task force criteria　2010 の診断基準

A 検査所見

1．機能障害と構造変化

大基準

（心エコー所見）

右室壁に局所的に akinesia か dyskinesia か瘤があり、かつ　以下のいずれか1つを満たす。

・長軸で右室流出路の拡張末期径が 32mm 以上

（体表面積あたり：19mm/㎡以上）

・短軸で右室流出路の拡張末期径が 36mm 以上

（体表面積あたり：21mm/㎡以上）

・右室面積変化率 FAC が 33%以下　正常 46±7%

（MRI）

・右室壁に局所的に akinesia か dyskinesia か非同期右室収縮がみられる、

かつ　以下のいずれか1つを満たす。

−右室の拡張末期容積（体表面積あたり）が 110mL/㎡以上（男性）か 100mL/㎡以上（女性）

−右室駆出率が 40%以下

（右室造影）

・右室壁に局所的に akinesia か dyskinesia か瘤がみられる。

小基準

（心エコー所見）

右室壁に局所的に akinesia か dyskinesia があり、かつ　以下のいずれか1つを満たす。

・長軸で右室流出路の拡張末期径が 29mm 以上 32mm 未満（体表面積あたり：16 以上 19mm/㎡未満）

・短軸で右室流出路の拡張末期径が 32mm 以上 36mm 未満（体表面積あたり：18 以上 21mm/㎡未満）

・33%＜FAC≦40%

（MRI）

・右室壁に局所的に akinesia か dyskinesia か非同期右室収縮がみられる。

かつ　以下のいずれか1つを満たす。

−右室の拡張末期容積（体表面積あたり）が 100 以上 110mL/㎡未満（男性）か 90 以上 100mL/㎡未満（女性）

−40%＜右室駆出率≦45%

2．右室壁の組織学的特徴

大基準

形態学的解析で残存心筋細胞が 60%未満。

右室自由壁の線維置換が 1 サンプル以上にみられる。

心内膜心筋生検で組織の脂肪置換がみられる、あるいはみられない。

小基準

形態学的解析で残存心筋細胞が 60%～75%。

右室自由壁の線維置換が 1 サンプル以上にみられる。

心内膜心筋生検で組織の脂肪置換がみられる、あるいはみられない。

3. 再分極異常

大基準

13 歳以上で完全右脚ブロック（QRS 幅≧120msec） がない場合の右前胸部リード(V1-3)かそれ以降で T 波の陰転化がある。

小基準

13 歳以上で完全右脚ブロックがない場合に V1、V2 誘導の陰性 T 波があるか、V4-V6 の陰性 T 波がある。

13 歳以上で完全右脚ブロックがあり、V1-4 の陰性 T 波がある。

4. 脱分極・伝導の異常

大基準

右前胸部リード(V1-3)にイプシロン波 （QRS 波の終わりから T 波の始めの間に見られる再現性のある低振幅波）がある。

小基準

加算平均心電図（SAECG)において QRS 間隔が標準心電図で 110ms 未満の場合において、遅延電位（LP）の3つの基準のうち1つ以上が陽性。

Filtered QRS duration (fQRS) 114ms 以上

終末 QRS 間隔<40μV (low-amplitude signal duration, LAS40) 38ms 以上

Root-mean-square voltage of terminal 40ms (RMS40) 20μV 以下

完全右脚ブロックがない場合において、QRS 終末期興奮時間が 55ms 以上

5. 不整脈

大基準

上方軸（ⅡⅢaVF 誘導が陰性か不定で aVL 誘導が陽性）で左脚ブロック型の非持続性または持続性の心室頻拍

小基準

下方軸または不定軸の左脚ブロック型の右室流出路由来の非持続性または持続性の心室頻拍

ホルター心電図で 24 時間に 501 回以上の心室性期外収縮

6. 家族歴

大基準

現在の診断基準で ARVC と確定された一等親血縁者（自分と 1/2 の遺伝子を共有している親子・兄弟姉妹）がいる。

剖検や外科手術で病理学的に ARVC と診断された一等親血縁者がいる。

評価段階の患者において、ARVC に関連した病因となる遺伝子変異が同定される。

小基準

現在の診断基準では確定できないが、過去に ARVC と診断された一等親血縁者がいる。

35 才未満で突然死をした ARVC と疑われる一等親血縁者がいる。

病理学的あるいは現在の診断基準で ARVC と診断された二等親血縁者（遺伝子を 1/4 共有）がいる。

B 鑑別診断

特発性拡張型心筋症、サルコイドーシス、ブルガダ症候群、陳旧性心筋梗塞、

D 遺伝学的検査

デスモゾーム関連遺伝子の変異

必須ではないが、診断基準にも含まれており、検査をすることが望ましい。

＜診断のカテゴリー＞

B の鑑別すべき疾患を除外し

Definite：Aのうち異なるカテゴリーにおいて、大基準2項目以上、または大基準１項目と小基準２項目、または小基準 4 項目を満たすもの。

Borderlie：Aのうち異なるカテゴリーにおいて、大基準1項目と小基準 1 項目、または小基準3項目を満たすもの

Possible：Aのうち異なるカテゴリーにおいて、大基準1項目、または小基準 2 項目を満たすもの

＜重症度分類＞

現時点で診断基準に基づく重症度分類は存在しない。

しかし遺伝子解析で停止コドンを生じる変異キャリアは予後不良であることを報告しており、今後重症度分類が可能になると考えられる。

（Wada Y, et al: Mol Genet Genomic Med. 2017 in press）

※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

催不整脈性右室心筋症（ARVC）

必須項目

	質問	○か×	自由記載による回答（必要な場合）
1	発病の機構が明らかでない （「指定難病の要件について」の2ページ参照）	○	原因遺伝子は報告されているが、変異同定率は60%程度であり、浸透度も低い。
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3～5ページ参照）	○	
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6ページ参照）	○	進行性の疾患であり、対処療法のみ実施可能。
4	長期の療養を必要とする （「指定難病の要件について」の7～8ページ参照）	○	10代で心室不整脈で発症することが多く、長期間の療養を必要とする。
5	患者数が本邦において一定の人数（注）に達しない （「指定難病の要件について」の9ページ参照）	○	日本人での頻度は20万人に1人程度とされている。
6	客観的な診断基準（又はそれに準ずるもの）が確立している （「指定難病の要件について」の10～11ページ参照	○	
7	患者数の推計に用いた疫学調査等の方法 （「指定難病の要件について」の9ページ参照）		
8	患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計		

参考項目

	質問	○か×	自由記載による回答（必要な場合）
1	これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	○	
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	○	ARVCは特発性心筋症の一つであり、他の特発性心筋症（拡張型・肥大型・拘束型）は指定難病として指定されている。
4	本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	○	特発性心筋症に関する調査研究（班長　筒井裕之）
5	小児慢性特定疾病に指定されているか	○	
6	医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特殊な検査が含まれるか （もしあれば、検査名をご記載下さい）	×	遺伝子診断は有用だが必須ではない

Erdheim-Chester 病（エルドハイム・チェスター病）

○ 概要

1． 概要

エルドハイム・チェスター病（Erdheim-Chester disease；以下 ECD)は非ランゲルハンス細胞性組織球症の一型であり、1930 年に初めて報告されてから世界でも数百例しか報告がない比較的稀な疾患である。非ランゲルハンス細胞系の組織球細胞が異常増殖をきたし、骨、中枢神経系、心血管系、肺、腎臓、皮膚などを中心に全身に浸潤して様々な症状を呈する。原因は不明だが、近年は遺伝子変異が原因となる腫瘍性疾患と考えられてきている。病変部位が多様なため多くの診療科が別々に診療することが多く、非常にまれであることから診断が非常に困難であり、また治療法も確立されていない。発症から診断までに数ヶ月から数年を要することも多く、10 年単位の時間がかかることもまれではない。

2．原因

ECD の原因は長らく不明であったが、これまでにがん遺伝子である BRAF 遺伝子や NRAS 遺伝子などの変異が認められると報告がなされている。しかし、発症関連要因や重症化の危険因子等未だ不明な点が多く残されている。

3．症状

症状は極めて多岐にわたるが、比較的多く見られるものとしては、骨痛（約 5 割）や中枢神経症状（約 3 割）、黄色から赤褐色を呈する黄色腫・皮診（約 3 割）、尿崩症による多飲多尿（約 2 割）などが挙げられる。全身症状としては発熱、倦怠感、体重減少、寝汗などがある。他には腹痛、排尿障害、更には複視、眼窩痛、眼球突出などの眼科的症状、運動失調などの神経系症状、女性化乳房や性欲減退などの内分泌障害、うつや脱抑制、感情失禁などの精神系症状をきたすこともある。

4．治療法

ECD の治療法は未だ確立されていないが、インターフェロンアルファ(IFNα)やペグインターフェロンα(PEG-IFNα)が有効という報告がある。その他の治療法として、副腎皮質ステロイドによる薬物治療、骨痛部に対しての放射線照射療法、腫瘍が限局している場合は外科的切除などが行われることもあるが、いずれも十分な効果は見られず、新しい治療法の模索が行われている。その他に、BRAF 阻害剤であるベムラフェニブ（vemurafenib）が有効との報告がある。

5．予後

ECD の予後は不良であり、既報では 6 割の患者が診断から 32 ヶ月以内に死亡する、あるいは 3 年生存率は 50%程度、などと報告されている。近年本邦で行われた調査研究では 5 年生存率が 7 割弱と既報に比べて予後が良い傾向にあったが、治療方針毎の大規模な比較試験はなされていないのが現状である。

○ 要件の判定に必要な事項

1．患者数

100 人未満（研究班による）

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

6．重症度分類

あり

○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業 「Erdheim-Chester 病に関する疫学調査」

研究代表者 東京大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科 教授 黒川峰夫

＜診断基準＞
ECD の診断基準

A 症状
　症状は極めて多岐にわたるが、比較的多く見られるものとしては、骨痛（約 5 割）や中枢神経症状（約 3 割）、黄色から赤褐色を呈する黄色腫・皮診（約 3 割）、尿崩症による多飲多尿（約 2 割）、眼球突出などが挙げられる。全身症状としては発熱、倦怠感、体重減少、寝汗などがある。他には腹痛、排尿障害、更には複視、眼窩痛などの眼科的症状、運動失調などの神経系症状、女性化乳房や性欲減退などの内分泌障害、うつや脱抑制、感情失禁などの精神系症状をきたすこともある。

B 検査所見
ECD に特異的な血液検査所見はないが、画像検査、および組織診にて下記のような特徴を有する。

放射線学的特徴
・99mTc シンチグラフィーにて、対称性の長管骨遠位端の異常集積
・Xp にて両側対称性の長管骨骨幹端の骨硬化像

組織学的特徴
・顕微鏡的特徴：泡状や好酸球性細胞質を有する非ランゲルハンス細胞の組織への浸潤が認められる。他に、黄色肉芽腫、多型の肉芽及び線維化、増殖型線維芽細胞、リンパ球集合体、ツートン型巨細胞など。
・組織学的構造：バーベック顆粒の欠損
・免疫染色：CD68(+), CD1a(−), S100(negative or low)

＜診断のカテゴリー＞
○ Major criteria
(1)ECD に合致する病理組織像を有する。 病変部位の組織生検にて典型的には泡沫細胞（lipid-laden な組織球）の浸潤を認め、組織球は CD68、CD163、Factor XIIIa 陽性であり、CD1a と Langerin (CD207)は陰性である。Touton 型の多核巨細胞をしばしば認める。
(2)骨に画像上 ECD に特徴的所見を有する。 特徴的な所見とは、Xp 上の（特に長管骨 骨端部または骨幹端部の）両側対称性の長管骨骨幹端の骨硬化像、骨溶解像、あるいはこれらの混合像や、99mTc シンチグラフィー上の対称性の長管骨骨端部または骨幹端部の異常集積である。
(3)骨以外の好発部位に ECD と考えられる病変を 2 組織以上有する。 骨以外の好発部位には腎周囲（hairy kidney）、大動脈周囲（coated aorta）、肺（小葉間隔壁の肥厚など）、心膜、中枢神経、後腹膜、皮膚（多発性黄色腫など）を含む。
(4)他疾患の除外。 ランゲルハンス細胞組織球症や Rosai-Dorfmann 病、その他の黄色肉芽腫など ECD との鑑別が問題になる他疾患を除外する。
○ Minor criteria

(5) 骨以外の好発部位に ECD と考えられる病変を 1 組織有するか、ECD に合致する臨床症状・徴候を 1 つ以上有する。 特徴的な所見とは骨痛、眼瞼黄色腫・播種性黄色肉芽腫、眼球突出、尿崩症である。
(6) 病変部位の遺伝子検査で BRAF V600E 変異を有する。

Definite：Major criteria のうち (1)を含む 2 つ以上を満たす。
Possible：Major criteria (1)のみを満たし、かつ Minor criteria 1 つ以上を満たす。

C 鑑別診断
ランゲルハンス細胞組織球症、播種性黄色肉芽腫、Rosai-Dorfman disease など。ただし、ランゲルハンス細胞組織球症と ECD については合併することがある。

D 遺伝学的検査
BRAF V600E 変異が約半数に見られると報告されているが、予後との相関は示されていない。

＜重症度分類＞

・初発年齢 60 歳以上：+3 点
・CRP>=3：+2 点
・中枢神経病変を有する、消化器病変を有する：+1 点

合計点数(0～7)が 4 点以上を高リスク群、2-3 点を中間リスク群、1 点以下を低リスク群と分類する。
「Erdheim-Chester 病に関する疫学調査」の 2016 年度の報告では中央生存期間はそれぞれの群で 12.7 年、6.99 年、2.7 年となっている。

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

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

Erdheim-Chester 病（エルドハイム・チェスター病）

必須項目

	質問	○か×	自由記載による回答（必要な場合）
1	発病の機構が明らかでない （「指定難病の要件について」の2ページ参照）	○	
2	他の施策体系が樹立されていない （「指定難病の要件について」の3～5ページ参照）	○	
3	治療方法が確立していない （「指定難病の要件について」の6ページ参照）	○	
4	長期の療養を必要とする （「指定難病の要件について」の7～8ページ参照）	○	
5	患者数が本邦において一定の人数（注）に達しない （「指定難病の要件について」の9ページ参照）	○	
6	客観的な診断基準（又はそれに準ずるもの）が確立している （「指定難病の要件について」の10～11ページ参照	○	
7	患者数の推計に用いた疫学調査等の方法 （「指定難病の要件について」の9ページ参照）		多施設共同後方視的調査研究として日本全国の主要な施設の血液内科、皮膚科、呼吸器内科、整形外科、病理部等のECDの診療に携わる頻度が比較的高い部局にECD診療経験の有無を問う調査を行い、これにより日本国内における症例の概数を予測した。
8	患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計		約80人

参考項目

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

特発性多中心性キャッスルマン病

○ 概要

1. 概要

キャッスルマン病は，リンパ節の病理組織像によって特徴づけられる非クローン性のリンパ増殖性疾患であるが、病変が 1 つの領域に限局する単中心性（限局型）と，複数の領域に広がる多中心性に分けられ、これらは臨床像や治療法が大きく異なる。多中心性キャッスルマン病のうち、ヒト・ヘルペスウイルス 8 型感染がみられない原因不明のものが特発性多中心性キャッスルマン病として明確に区別されて定義される。特発性多中心性キャッスルマン病は高インターロイキン6血症による発熱やリンパ節腫脹、貧血などの臨床症状を呈し、多くの場合、慢性の経過をとる。

2. 原因

不明である。

3. 症状

リンパ節腫脹、肝脾腫、発熱、倦怠感、盗汗、貧血がみられ、ときに皮疹、浮腫、胸腹水、腎障害、間質性の肺病変、肺高血圧症、関節痛、脳梗塞などの血栓症、末梢神経障害、AA アミロイドーシス、拡張型心筋症、内分泌異常（甲状腺機能低下症など）などの多彩な症状を呈する。血液検査では、正～小球性の貧血、多クローン性の高ガンマグロブリン血症、高 CRP 血症がみられる。多くの症例で血清アルカリホスファターゼ高値を示すが、LDH は正常～低値のことが多い。高 IL-6 血症がみられ、血漿中の VEGF も高値を示す。血小板は炎症を反映して増加していることが多いが、ときに免疫学的な機序による減少を認める。

臨床経過は多くの場合、倦怠感、盗汗、貧血などで緩徐に発症し、年単位でゆっくりと進行する。一部に、発熱や浮腫などで急性ないし亜急性に発症し、急速に進行して重症化する例がある。

4. 治療法

臨床症状が軽微な場合には無治療で経過観察する場合もあるが、倦怠感などの症状を緩和するためには治療介入が必要となる。全身性の炎症症状が軽度の場合には、成人ではまずプレドニゾロン（臓器症状がない場合は～0.3 mg/kg、臓器症状がみられる場合は 0.5～1 mg/kg 程度）で症状の緩和を試み、症状が改善したら徐々に減量する。倦怠感や貧血症状が高度、また炎症症状が強い場合や、腎や肺などに重篤な臓器障害を有する場合（重症度分類で中等症以上）には、トシリズマブの併用を検討する。現時点では軽症であっても、ステロイド投与で臨床症状あるいは臓器障害の進行が十分コントロールできないと考えられる場合にも、トシリズマブの投与を考慮する。併存疾患などのためにステロイド治療が不適当と判断される場合には、初期治療としてトシリズマブを単独で用いてもよい。しかしあくまで対処療法である。

5. 予後

成人では、多くの場合、慢性の経過をたどる。適切な治療を行えば症状が緩和され、生命予後は比較的良好である。しかしながら、病態を改善する対症療法であるため治癒することは見込まれず、生涯にわたる

継続的な治療を余儀なくされる。臓器障害として間質性肺病変、腎機能低下、AA アミロイドーシス等を合併すると、生命予後が悪化する。死因としては、感染症と悪性腫瘍が多い（ただし、現時点では悪性腫瘍の発症頻度が一般人口と比較して高いという証拠はない）。一部の症例では、発熱や全身性浮腫で急性ないし亜急性に発症し、次第に血小板減少や腎不全などをきたして重症化する。こういった症例では、感染症の合併や臓器障害のために致死率が高く、救命のために早期の治療介入が必要となる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 1500 人

2. 発病の機構

不明（インターロイキン6の持続産生がみられるが、その機序は不明）

3. 効果的な治療方法

対症療法として副腎皮質ステロイド、トシリズマブ（根治的治療なし。）

4. 長期の療養

必要（一般に慢性もしくは緩徐な進行性の経過である。）

5. 診断基準

あり（研究班で作成）

6. 重症度分類

研究班によるキャッスルマン病の重症度分類を一部修正した分類を用いて、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 「非癌、慢性炎症性リンパ節・骨髄異常を示すキャッスルマン病、TAFRO 症候群その類縁疾患の診断基準、重症度分類の改正、診断・治療のガイドラインの策定に関する調査研究」

研究代表者 大阪大学産業科学研究所（生体分子制御科学研究分野） 特任教授 吉崎和幸

＜診断基準＞

Definite を対象とする。

A. 症状

複数の領域に腫大した（長径1cm 以上の）リンパ節を認める。

B. 検査所見

リンパ節または臓器の病理組織所見が下記のいずれかのキャッスルマン病の組織像に合致する。

1 硝子血管型：リンパ濾胞の拡大と胚中心の委縮。硝子化を伴う血管の増生。形質細胞は少ない。

2 形質細胞型：リンパ濾胞の過形成。濾胞間の形質細胞の著増。血管新生が見られることもある。

3 硝子血管型と形質細胞型の混合型：1、2の混合所見。

以上は典型的所見を示しているが、変異も多いので、専門病理医による再判定が望ましい。

C. 鑑別診断

1 悪性腫瘍

血管免疫芽球性 T 細胞性リンパ腫、ホジキンリンパ腫、濾胞樹状細胞肉腫、腎がん、悪性中皮腫、肺がん、子宮頸がんを除外する。

2 感染症

非結核性抗酸菌症、ねこひっかき病、リケッチア感染症、トキソプラズマ感染症、真菌性リンパ節炎、伝染性単核球症、慢性活動性 EB ウイルス感染症、急性 HIV 感染症を除外する。

3 自己免疫疾患

SLE、関節リウマチ、シェーグレン症候群などを除外する。

4 その他の類似した症候を呈する疾患

IgG4 関連疾患、組織球性壊死性リンパ節炎、POEMS 症候群、サルコイドーシス、特発性門脈圧亢進症、単中心性（限局型）キャッスルマン病（病変リンパ節が1個のみ、あるいは外科的全切除が可能な一つの領域に限局しているもの）、ヒト・ヘルペスウイルス 8 型（HHV-8）関連キャッスルマン病（免疫不全を背景とした HHV-8 感染の見られるもの）を除外する。

＜診断のカテゴリー＞

Definite：Aを満たし＋Bのいずれかを満たし＋Cを除外したもの

＜重症度分類＞
下記の重症度分類を用いて中等症以上を対象とする。

特発性多中心性キャッスルマン病に起因して、下記の症候のいずれかがみられる場合、重症とする。

- 炎症性貧血：Hb 7 g/dL 未満（フェリチン値の低下の無いことを確認すること）、または定期的な赤血球輸血を要する貧血。
- 血小板減少：血小板数2万/μL 未満で輸血不応状態または輸血依存性の血小板減少。
- 腎機能障害：CKD 重症度分類ヒートマップの G5 または A3 に該当する場合（表1参照）。
- 肺病変：間質性の肺陰影がみられ、安静時にも酸素吸入を要する。
- 胸腹水：症状緩和のためにドレナージを要する程度の胸水あるいは腹水の貯留。
- 心不全：EF 40%未満または NYHA IV 度の心機能低下。
- 病理診断された二次性アミロイドーシスに起因する臓器障害（神経、心臓、腎臓、消化管、呼吸器、泌尿器、眼、骨・関節、または内分泌臓器のいずれか）。

重症に該当しないが、下記のいずれかがみられる場合、中等症とする。

- 炎症性貧血：Hb 9 g/dL 未満（フェリチン値の低下の無いことを確認すること）。
- 血小板減少：血小板数2万/μL 未満。
- 腎機能障害： CKD 重症度分類ヒートマップの赤に該当する場合（表1参照）。
- 肺病変：間質性の肺陰影がみられ、日常の軽い労作で呼吸困難がみられる。
- 心不全：NYHA II 度または III 度の心機能低下。
- 病理診断された二次性アミロイドーシスに起因する臓器障害（神経、心臓、腎臓、消化管、呼吸器、泌尿器、眼、骨・関節、または内分泌臓器のいずれか）。

上記に該当しない場合、軽症とする。

（表1）

CKD 重症度分類ヒートマップ

		蛋白尿区分		A1	A2	A3
		尿蛋白定量 (g/日) 尿蛋白/Cr 比 (g/gCr)		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
				0.15 未満	0.15～0.49	0.50 以上
GFR 区分 (mL/分 /1.73 ㎡)	G1	正常または高値	≧90	緑	黄	オレンジ
	G2	正常または軽度低下	60～89	緑	黄	オレンジ
	G3a	軽度～中等度低下	45～59	黄	オレンジ	赤
	G3b	中等度～高度低下	30～44	オレンジ	赤	赤
	G4	高度低下	15～29	赤	赤	赤
	G5	末期腎不全 (ESKD)	＜15	赤	赤	赤

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

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

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

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト（特発性多中心性キャッスルマン病）

特発性多中心性キャッスルマン病

必須項目

	質問	○か×	自由記載による回答（必要な場合）
1	発病の機構が明らかでない （「指定難病の要件について」の2ページ参照）	○	病因は不明である。また、中心となる病態はインターロイキン6の持続産生であるが、その原因も不明である。
2	他の施策体系が樹立されていない （「指定難病の要件について」の3～5ページ参照）	○	
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6ページ参照）	○	病因不明のため根治療法はなく、現時点では対症療法のみである。
4	長期の療養を必要とする （「指定難病の要件について」の7～8ページ参照）	○	生涯治療継続を原則とする。
5	患者数が本邦において一定の人数（注）に達しない （「指定難病の要件について」の9ページ参照）	○	研究班の推計では、有病者数は1500人程度とされている。
6	客観的な診断基準（又はそれに準ずるもの）が確立している （「指定難病の要件について」の10～11ページ参照	○	研究班により作成され、日本血液学会診療委員会にて同学会誌への掲載が承認された。また日本リウマチ学会の同学会誌へ掲載投稿し検討中。
7	患者数の推計に用いた疫学調査等の方法 （「指定難病の要件について」の9ページ参照）		全例登録である「アクテムラ特定使用成績調査」の当該疾患患者登録数と、疫学調査「新規疾患；TAFRO症候群の疾患概念確立のための多施設共同後方視的研究」に登録された当該疾患患者におけるアクテムラ使用者比率をもとに算出された。
8	患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計		

参考項目

	質問	○か×	自由記載による回答（必要な場合）
1	これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	×	
2	ICD10（もしくは11）またOrphanet（オーファネット）における表記名およびコード		ICD-10 Code D47.Z2：Castleman disease
3	既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	×	
4	本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	×	
5	小児慢性特定疾病に指定されているか	×	
6	医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特殊な検査が含まれるか （もしあれば、検査名をご記載下さい）	○	ヒト・ヘルペス8型ウイルス抗原または抗体検査（除外診断のため）。IL-6。

TAFRO 症候群

○ 概要

1. 概要

TAFRO 症候群は、明らかな原因なしに急性あるいは亜急性に、発熱、全身性浮腫（胸水・腹水貯留）、血小板減少を来し、腎障害、貧血、臓器腫大（肝脾腫、リンパ節腫大）、肝障害などを伴う全身炎症性疾患である。既知の単一疾患に該当せず、2010 年高井らにより Thrombocytopenia（血小板減少症）, Anasarca（全身浮腫、胸腹水）, Fever（発熱、全身炎症）, Reticulin fibrosis（骨髄の細網線維化、骨髄巨核球増多）, Organomegaly（臓器腫大；肝脾腫、リンパ節腫大）より TAFRO 症候群（仮称）として報告され、その後に類似例の報告が相次いでいる。リンパ節生検可能な場合の病理は Castleman 病様の像を呈し、臨床像も一部は多中心性 Castleman 病に重なるが、TAFRO 症候群は発症が急性～亜急性であり、血小板減少が強く、腎機能障害や肝機能障害が急速に悪化しやすく、一方で多クローン性高ガンマグロブリン血症は目立たないなど、現時点では多中心性 Castleman 病とは異なった疾患単位と考えられている。ステロイドや cyclosporin A などの免疫抑制剤、tocilizumab, rituximab などの有効例が報告されるも、様々な治療に抵抗性の症例も存在し、全身症状の悪化が急速なため、迅速かつ的確な診断と治療が必要である。

2. 原因

原因は不明である。発症が比較的急性であるため、何らかの感染症が原因として推察されている。

3. 症状

発熱、全身性浮腫（胸水・腹水貯留）、血小板減少と出血傾向、腎障害、貧血、臓器腫大（肝脾腫、リンパ節腫大）、腹痛、肝障害、播種性血管内凝固、などが見られる。

4. 治療法

ステロイド（大量～パルス療法）がまず行われる事が多く、ごく一部の症例はこれのみで軽快する。しかし、多くの症例はステロイド漸減中に再増悪するため、二次治療として Cyclosporin A, Tocilizumab, Rituximab などの投与を要する。二次治療としてどの薬剤が最も適切かは、定まっていない。血小板減少の遷延する症例では、TPO 受容体作動薬（romiplostim, eltrombopag）が奏功する事が報告されている。

5. 予後

多くの症例は急性から亜急性に全身症状が出現し重症となる。上述の治療法により、寛解する症例も存在するが、多くの症例は何らかの維持療法を必要とする。様々な治療にも抵抗性で多臓器障害が生じ致死的な症例も 1 割程度存在する。死因としては、感染症が最も多い。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 150～200 人（研究班による）

2. 発病の機構

不明

3. 効果的な治療方法

未確立（ステロイド大量またはパルス療法、Cyclosporin A, Tocilizumab, Rituximab など）

4. 長期の療養

必要（寛解に入る症例もあるが、多くは維持療法が必要）

5. 診断基準

あり（平成 27 年度　厚生労働科学研究　難治性疾患政策研究事業　；

新規疾患；TAFRO 症候群の確立のための研究（H27-難治等(難)-一般-008　の診断基準）

6. 重症度分類

（平成 27 年度　厚生労働科学研究　難治性疾患政策研究事業　；

新規疾患；TAFRO 症候群の確立のための研究（H27-難治等(難)-一般-008　の重症度分類）を用いて

Grade 3 以上（やや重症以上）を対象とする。

○ 情報提供元

難治性疾患等政策研究事業 「非癌、慢性炎症性リンパ節・骨髄異常を示すキャッスルマン病、TAFRO 症候群その類縁疾患の診断基準、重症度分類の改正、診断・治療のガイドラインの策定に関する調査研究」

研究代表者　大阪大学産業科学研究所（生体分子制御科学研究分野）　特任教授　吉崎和幸

＜診断基準＞
TAFRO 症候群
（厚生労働省研究班、2015 年）

【診断基準】
・必須項目3項目＋小項目2項目以上を満たす場合 TAFRO 症候群と診断する。
・ただし、悪性リンパ腫などの悪性疾患を除外する必要があり、生検可能なリンパ節がある場合は、生検するべきである。

1．必須項目
①体液貯留（胸・腹水、全身性浮腫）
②血小板減少（10 万／μl 未満）…治療開始前の最低値
③原因不明の発熱（37.5℃以上）または 炎症反応陽性（CRP 2 mg/dl 以上）
2．小項目
①リンパ節生検で Castleman 病様（Castleman-like）の所見
②骨髄線維化（細網線維化） または 骨髄巨核球増多
③軽度の臓器腫大（肝・脾腫、リンパ節腫大）
④進行性の腎障害

3．除外すべき疾患
①悪性腫瘍：悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、中皮腫など
②自己免疫性疾患：全身性エリテマトーデス（SLE）、ANCA 関連血管炎など
③感染症：抗酸菌感染、リケッチア感染、ライム病、重症熱性血小板減少症候群（SFTS）など
④POEMS 症候群
⑤IgG4 関連疾患
⑥肝硬変
⑦血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）／溶血性尿毒症症候群（HUS）

参考事項
・TAFRO 症候群では、多クローン性高 γ グロブリン血症は稀である（IgG が 3,000mg/dl を超えることは稀である）。
・明らかな M タンパクは認めない。
・血清 LDH が増加する事は稀である。
・血清 ALP は高値を呈する例が多い。
・肝脾腫は CT 画像で評価できる程度のものが多く、巨大なものは悪性リンパ腫などを疑う所見である。
・リンパ節腫大は直径 1.5cm 未満程度のものが多く、大きなリンパ節病変は悪性リンパ腫などを疑う所見である。

・現時点ではキャッスルマン病は「除外すべき疾患」としない。
・免疫性血小板減少症（ITP）も、現時点では「除外すべき疾患」とはしない。

＜重症度分類＞
重症度分類
症候毎にスコアをつけ、その合計点にて分類する。

①体液貯留… 合計3点満点
画像上で明らかな胸水；1点
画像上で明らかな腹水；1点
身体所見上明らかな全身性浮腫（圧痕＋）；1点
②血小板減少… 3点満点
血小板数（最小値） 10 万／μl 未満；1点
血小板数（最小値） 5 万／μl 未満；2点
血小板数（最小値） 1 万／μl 未満；3点
③原因不明の発熱／炎症反応高値… 3点満点
発熱 37.5℃以上 38.0℃未満 または CRP 2 mg/dl 以上,10mg/dl 未満；1点
発熱 38.0℃以上 39.0℃未満 または CRP10 mg/dl 以上,20mg/dl 未満；2点
発熱 39.0℃以上 または CRP 20 mg/dl 以上；3点
④腎障害… 3点満点
GFR 60ml/min/1.73m^2 未満；1点
GFR 30ml/min/1.73m^2 未満；2点
GFR 15ml/min/1.73m^2 未満または血液透析を要する；3点

以上、①～④で合計12点満点とし
3―4；軽症（grade 1）
5―6；中等症（grade 2）
7―8；やや重症（grade 3）
9―10；重症（grade 4）
11―12；最重症（grade 5）

※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（TAFRO症候群）　資料１－4

TAFRO症候群

必須項目

	質問	○か×	自由記載による回答（必要な場合）
1	発病の機構が明らかでない （「指定難病の要件について」の2ページ参照）	○	原因は不明である。
2	他の施策体系が樹立されていない （「指定難病の要件について」の3～5ページ参照）	○	
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6ページ参照）	○	ステロイドや免疫抑制療法の有効例も認めるが、未だ的確な治療方針は確立していない。
4	長期の療養を必要とする （「指定難病の要件について」の7～8ページ参照）	○	生涯治療継続を要す。
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9ページ参照）	○	研究班の推計では、有病者数は150～200人程度とされている。
6	客観的な診断基準（又はそれに準ずるもの）が確立している （「指定難病の要件について」の10～11ページ参照	○	研究班により作成され、日本血液学会診療委員会にて同学会誌への掲載が承認された。
7	患者数の推計に用いた疫学調査等の方法 （「指定難病の要件について」の9ページ参照）		全例登録である「アクテムラ特定使用成績調査」の当該疾患患者登録数と、疫学調査「新規疾患；TAFRO症候群の疾患概念確立のための多施設共同後方視的研究」に登録された当該疾患患者におけるアクテムラ使用者比率をもとに算出された。
8	患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計		

参考項目

	質問	○か×	自由記載による回答（必要な場合）
1	これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	×	
2	ICD10（もしくは11）またOrphanet（オーファネット）における 表記名およびコード		
3	既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	×	
4	本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	×	
5	小児慢性特定疾病に指定されているか	×	
6	医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特殊な検査が含まれるか （もしあれば、検査名をご記載下さい）	○	IL6, VEGF, HHV-8抗体および抗原

グルコース-6-リン酸脱水素酵素（G6PD）異常症

○ 概要

1． 概要

先天性溶血性貧血の一型であり、母親から異常な遺伝子を受け継いだ男児が発症する、X 染色体劣性遺伝性疾患である。女性のヘテロ接合体は、X 染色体のランダム不活性化により残存活性は様々であり、約１０%の症例は溶血性貧血を発症する。われわれが 2004～2013 年に全国の医療機関から検査を依頼された溶血性貧血患者数 487 例のうち 295 例(60.5%)に病因を確定し得たが、そのうちの 82 例（約 28%）が G6PD 異常症であった。診断時年齢の中央値は 2 歳で、男女比は 7.6 対 1 であった。母親または祖先に外国人を持つ症例は 36 例で全体の 52.2%に達した。

マラリア侵淫地では異常 G6PD 遺伝子の保因者がマラリア原虫感染に耐性を有するため、アフリカ、地中海沿岸、東南アジアなどで併せておよそ 4 億人が異常遺伝子を持っている。熱帯地域の G6PD 異常症は通常慢性溶血性貧血を呈さず、ソラマメの摂取により数日後に急性溶血発作を来す（Favism）。

診断は赤血球 G6PD 活性、赤血球還元型グルタチオン濃度の測定および遺伝子検査による。

2．原因

G6PD 遺伝子の変異による。ほとんどが G6PD 遺伝子のミスセンス変異による。基質(グルコース-6-リン酸)または補酵素（NADP）結合部位近傍の変異により、大部分は変異酵素が産生され、赤血球における NADPH 産生が低下し、グルタチオン還元反応が障害される。その結果、赤血球が過剰な酸化ストレスに晒され、ヘモグロビンなどの細胞質蛋白や膜脂質の過酸化を招き、赤血球寿命が短縮する。

3．症状

感染や薬剤（NSAIDs、抗生剤、サルファ剤、抗マラリア剤など）服用により、顔色不良、倦怠感、ヘモグロビン尿で発症する急性溶血発作を認める例が 70%に及ぶ。新生児期遷延性黄疸で発症し、慢性溶血性貧血を呈する例が約 40%を占める。その他、難治性悪性腫瘍患者に対するビタミン C 大量療法で重篤な血管内溶血を惹起して発症する例やパルボウイルス B19 による無形成発作で気付かれる例がある。

4．治療法

根治療法は無く、赤血球輸血および脾摘術などの対症療法が主体である。Hb が 8g/dL に満たない慢性溶血性貧血を示す例には脾摘術を考慮するが、遺伝性球状赤血球症やピルビン酸キナーゼ異常症などと比べ、G6PD 異常症は急性溶血発作のリスクが高く、脾摘術後もそのリスクは軽減しない。脾摘後の重症感染症、血小板増加による血栓症などの合併症リスクを考えた上で、総合的に適応を考えるべきである。

5．予後

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

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

約 300 人

2．発病の機構

不明（遺伝子異常が関与している）

3．効果的な治療方法

未確立（赤血球輸血と鉄キレート剤による保存的治療や脾摘術などの対症治療）

4．長期の療養

必要（根治療法がないため）

5．診断基準

あり（研究班作成の診断基準）

6．重症度分類

重症度分類で、重症例を対象とする。

○　情報提供元

難治性疾患政策研究事業 「先天性骨髄不全症の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインの確立に関する研究」

研究代表者　弘前大学　教授　伊藤悦朗

＜診断基準＞
Definite、Probable を対象とする。

グルコース-6-リン酸脱水素酵素（G6PD）異常症の診断基準
A 症状
1. 新生児期重症黄疸の既往
2. 倦怠感、息切れなどの慢性貧血症状
3. 感染・薬剤・ソラマメなどで誘発される急性の貧血症状
4. 黄疸・胆石症または脾腫
5. 家族歴で母方の親戚の男性に同じ症状を認める、または母親か母方の祖先に外国人（アフリカ～東南アジア）がいる。

B 検査所見
1. 血液・生化学的検査所見：Hb 低下、網赤血球増加、間接ビリルビン・LD 上昇、ハプトグロビン低下、ヘモグロビン尿
2. 画像検査所見： 胆嚢結石、脾腫を腹部エコー、腹部 CT で証明する
3. 赤血球 G6PD 活性低下
4. 赤血球還元型グルタチオン濃度低下
C 鑑別診断
以下の疾患を鑑別する。
自己免疫性溶血性貧血、発作性夜間ヘモグロビン尿症、赤血球膜異常症、不安定ヘモグロビン症、他の赤血球酵素異常症

D 遺伝学的検査
1. G6PD 遺伝子の変異同定

＜診断のカテゴリー＞
Definite：Aのうち4項目以上＋Bのうち3項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外し、Dを満たすもの
Probable：Aのうち3項目以上＋Bのうち3項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの
Possible：Aのうち3項目以上＋Bのうち2項目以上

＜重症度分類＞
重症度分類で、重症例を対象とする。しかし、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。

以下の条件のいずれかを満たす症例を重症とする。
1） ヘモグロビン 10g/dL 以下で年間 2 回以上の急性溶血発作を伴う例
2） 定期的な赤血球輸血無しではヘモグロビン 8g/dL を維持できない例
3） 脾摘術後も Hb10g/dL 以上に回復しない例
4） 脾摘術により 1 年以上血小板増加（80 万/mm^3）が継続する例

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

グルコース-6-リン酸脱水素酵素（G6PD）異常症

必須項目

	質問	○か×	自由記載による回答（必要な場合）
1	発病の機構が明らかでない （「指定難病の要件について」の2ページ参照）	○	原因遺伝子などが判明しているが、病態の解明が不十分である。
2	他の施策体系が樹立されていない （「指定難病の要件について」の3～5ページ参照）	○	
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6ページ参照）	○	対症療法はあるが、根治のための治療方法はない。
4	長期の療養を必要とする （「指定難病の要件について」の7～8ページ参照）	○	発症後生涯継続または潜在する.
5	患者数が本邦において一定の人数（注）に達しない （「指定難病の要件について」の9ページ参照）	○	疫学調査等により患者数が推計できる。 本邦における患者数の推計：300例 根拠となった調査： 申請者による自験例 我が国では当研究室が主体的に診断してきた。2005年までに133例、その後の10年間で82例が診断されており、他施設（山口大、福岡大、自治医大など）で診断されている例を含めると約300例と推計できる。
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10～11ページ参照	○	
7	患者数の推計に用いた疫学調査等の方法 （「指定難病の要件について」の9ページ参照）		
8	患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計		

参考項目

	質問	○か×	自由記載による回答（必要な場合）
1	これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	×	
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		D55.0
3	既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	×	
4	本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	×	
5	小児慢性特定疾病に指定されているか	○	告示番号4
6	医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特殊な検査が含まれるか （もしあれば、検査名をご記載下さい）	○	酵素診断、遺伝子診断

口唇赤血球症

○ 概要

1. 概要

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

2. 原因

赤血球膜の1価陽イオン（Na/K）輸送異常により赤血球水分量が変化する。赤血球中の脱水が生じる脱水型の頻度が高く、最近、二種類の病因遺伝子（*PIEZO1*、*KCNN4*）が同定されたことから、遺伝子検査による確定診断が可能になった。

3. 症状

慢性の溶血性貧血を呈するが、貧血の重症度には幅があり、胎児水腫例や定期的な赤血球輸血を必要とし鉄過剰症を発症する重症例から、貧血はごく軽度で健診等で HbA1c の異常低値で発見される例もある。溶血性貧血の症状緩和のために摘脾術を受けた場合も、遺伝性球状赤血球症とは異なり貧血の改善は認めず、術後に静脈血栓症を起こす例がある。

4. 治療法

根治療法は無く、赤血球輸血および除鉄療法などの対症療法が主体である。

5. 予後

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

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 100 人未満

2. 発病の機構

不明（遺伝子異常が関与している）

3. 効果的な治療方法

未確立（赤血球輸血と鉄キレート剤による保存的治療などの対症治療）

4. 長期の療養

必要（根治療法がないため）

5. 診断基準

あり（研究班作成の診断基準）

6. 重症度分類

重症度分類で、重症例を対象とする。

○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業 「先天性骨髄不全症の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインの確立に関する研究」

研究代表者 弘前大学 教授 伊藤悦朗

＜診断基準＞
Definite、Probable を対象とする。

口唇赤血球症の診断基準
A 症状
1． 貧血
2． 黄疸、胆石
3． 脾腫
4． LCAT 欠損症では、角膜混濁や腎障害
5． 家族歴

B 検査所見
1. 貧血（遺伝性口唇赤血球症では MCV 高値 MCHC 低値、遺伝性乾燥赤血球症では MCV 高値 MCHC 高値）
2. 溶血所見（網状赤血球増加、間接型ビリルビン上昇、LDH 上昇、ハプトグロビン低下）
3. 直接 Coombs 試験陰性
4. 末梢血塗抹標本で有口赤血球 (stomatocyte:湿潤標本や位相差電顕ではカップ型を呈する)を認める。
5. 膜脆弱性試験：遺伝性口唇赤血球症型では浸透圧抵抗減弱、遺伝性乾燥赤血球症型では浸透圧抵抗は増強する。
6. 赤血球膜脂質総量、リン脂質分画の異常
7. LCAT 活性の低下
8. Rh 式抗原検査で全ての Rh 抗原が陰性

C 鑑別診断
以下の疾患を鑑別する。
自己免疫性溶血性貧血、発作性夜間ヘモグロビン尿症、他の赤血球膜異常症、不安定ヘモグロビン症、赤血球酵素異常症

D 遺伝学的検査
遺伝子の変異同定（SLC4A1、SLC2A1、RH、RHAG、LCAT、GLUT1、PIEZO1、KCNN4）

＜診断のカテゴリー＞
Definite：Aのうち4項目以上＋Bのうち3項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外し、Dを満たすもの
Probable：Aのうち3項目以上＋Bのうち3項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの
Possible：Aのうち3項目以上＋Bのうち2項目以上

＜重症度分類＞

重症度分類で、重症例を対象とする。しかし、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。

以下の条件いずれかを満たす症例を重症とする。

1） ヘモグロビン 8～9g/dL 以下で、年間 2 回以上の赤血球輸血を必要とする例

2） フェリチン 500ng/L 以上の鉄過剰症を認める例

3） 胎児水腫、静脈血栓症、門脈血栓症、肺高血圧症などを呈する例

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

口唇赤血球症.

必須項目

	質問	○か×	自由記載による回答（必要な場合）
1	発病の機構が明らかでない （「指定難病の要件について」の2ページ参照）	○	原因遺伝子などが判明しているが、病態の解明が不十分である。
2	他の施策体系が樹立されていない （「指定難病の要件について」の3～5ページ参照）	○	
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6ページ参照）	○	対症療法はあるが、根治のための治療方法はない。
4	長期の療養を必要とする （「指定難病の要件について」の7～8ページ参照）	○	発症後生涯継続または潜在する.
5	患者数が本邦において一定の人数（注）に達しない （「指定難病の要件について」の9ページ参照）	○	本邦での確定診断例は極めて少なく、本邦での症例報告の累計からも、患者数は100人未満と予想される。平成10～11年度の溶血性貧血疫学調査（大野班）では、1998年までに発症した溶血性貧血症例397症例のうち、先天性が66例（16.6%）であり、先天性のうち遺伝性球状赤血球症が71%、赤血球酵素異常症が5.9%、サラセミア3.5%、遺伝性楕円赤血球症2.7%、そして不安定ヘモグロビン症0.8%と報告している。 一方、この数年遺伝性有口赤血球症のサブタイプとして最も頻度の高い脱水型遺伝性有口赤血球症の新規病因遺伝子が二種同定されたことから、遺伝子検査による確定診断が可能になった。また、フローサイトメーターを用いた赤血球浸透圧脆弱性試験が脱水型遺伝性有口赤血球症のスクリーニング検査に導入したことから、本疾患が日本における先天性溶血性貧血の病型として、遺伝性球状赤血球症に次いで頻度が高いことが明らかになった。2016年に検討した80例の先天性溶血性貧血症例に対して病型診断を実施したところ、59例 (73, 7%)について確定診断が得られ、最も頻度が高い疾患は遺伝性球状赤血球症(29例)であり、次に遺伝性有口赤血球症（8例）、遺伝性楕円赤血球症は5例であった。
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 （「指定難病の要件について」の10～11ページ参照	○	
7	患者数の推計に用いた疫学調査等の方法 （「指定難病の要件について」の9ページ参照）		
8	患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計		

参考項目

	質問	○か×	自由記載による回答（必要な場合）
1	これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	×	
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		D58.8
3	既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	×	
4	本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	×	
5	小児慢性特定疾病に指定されているか	○	告示番号5
6	医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特殊な検査が含まれるか （もしあれば、検査名をご記載下さい）	○	遺伝子診断

ピルビン酸キナーゼ（PK）欠乏性貧血

○ 概要

1． 概要

我が国の赤血球酵素異常症でグルコース-6-リン酸脱水素酵素（G6PD）異常症に次いで頻度の高いのがピルビン酸キナーゼ(PK)異常症である。

PK 欠乏性貧血の診断時年齢は 0 歳から成人まで広範囲に亘る。新生児期重症黄疸で気付かれる例が約半数で、残りは慢性溶血性貧血で発症する。稀に子宮内胎児発達遅延例も存在する。

本症は常染色体劣性遺伝性疾患であり、赤血球 PK 活性の低下、PK より上位の解糖中間体代謝産物の赤血球内蓄積、および *PKLR* 遺伝子変異の同定により診断する。

2．原因

赤血球/肝臓型ピルビン酸キナーゼ遺伝子（*PKLR*）の変異による。全体の 70%がミスセンス変異、その他スプライシング変異、フレームシフト変異、ナンセンス変異、プロモーター変異などが同定されている。これらの変異により、大部分は変異酵素が産生され、赤血球における ATP 産生が低下し、膜内外の Na/K ポンプ機能が低下することで赤血球は K イオンを喪失し、脱水に陥って、網内系でマクロファージに貪食される。

3．症状

新生児期の早発・重症黄疸、慢性溶血性貧血、黄疸、胆石、脾臓腫大などで気付かれることが多い。病態の一部に無効造血が関与していることが明らかにされ、サラセミアや骨髄異形成症候群などと同様に二次性鉄過剰症を合併しやすい。遺伝子変異の種類により、病態は代償性溶血、慢性溶血性貧血あるいは子宮内胎児貧血まで多彩な重症度を示すことが明らかになっている。

4．治療法

根治療法は無く、赤血球輸血および脾摘術などの対症療法が主体である。Hb が 8g/dL に満たない慢性溶血性貧血を示す例には脾摘術が適応になる。脾摘術により平均 2g/dL の Hb 値上昇が期待出来る。海外、国内で 1 例ずつ、重症例に対する造血幹細胞移植の報告例がある。

5．予後

重症例では早期から計画的な輸血が必要であるが、高度の貧血を放置すると肝脾腫、発育遅滞、骨の変形など高度な慢性消耗状態となる。脾摘後には網赤血球数と血小板数の増加により、血栓症を合併する例がある。適切な輸血、鉄過剰を防ぐための鉄キレート剤の投与を行えば、予後は改善されるが、QOL 低下は著しい。

○ 要件の判定に必要な事項

1． 患者数

約 150 人

2．発病の機構

不明（遺伝子異常が関与している）

3．効果的な治療方法

未確立（対症療法のみ）

4．長期の療養

必要（根治療法がないため）

5．診断基準

あり（研究班作成の診断基準）

6．重症度分類

重症度分類で、重症例を対象とする。

○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業 「先天性骨髄不全症の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインの確立に関する研究」

研究代表者 弘前大学 教授 伊藤悦朗

＜診断基準＞
Definite、Probable を対象とする。

ピルビン酸キナーゼ（PK）欠乏性貧血の診断基準
A 症状
1．新生児期重症黄疸の既往がある
2．倦怠感、息切れなどの慢性貧血症状
3．黄疸・胆石症または脾腫
4．二次性鉄過剰症（皮膚色素沈着、耐糖能異常、肝・腎機能障害、月経不順、不整脈）

B 検査所見
1．血液・生化学的検査所見：Hb 低下、網赤血球増加、間接ビリルビン・LD 上昇、ハプトグロビン低下、
2．画像検査所見： 胆嚢結石、脾腫を腹部エコー、腹部 CT で証明する
3．赤血球ピルビン酸キナーゼ活性低下
4．赤血球解糖中間体蓄積

C 鑑別診断
以下の疾患を鑑別する。
自己免疫性溶血性貧血、発作性夜間ヘモグロビン尿症、赤血球膜異常症、不安定ヘモグロビン症、他の赤血球酵素異常症

D 遺伝学的検査
1．赤血球／肝臓型ピルビン酸キナーゼ遺伝子の変異同定

＜診断のカテゴリー＞
Definite：Aのうち4項目以上＋Bのうち3項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外し、Dを満たすもの
Probable：Aのうち3項目以上＋Bのうち3項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの
Possible：Aのうち3項目以上＋Bのうち2項目以上

＜重症度分類＞
重症度分類で、重症例を対象とする。しかし、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。

以下の条件いずれかを満たす症例を重症とする。
1）ヘモグロビン 10g/dL 以下で鉄過剰症を伴う例
2）定期的な赤血球輸血無しではヘモグロビン 8g/dL を維持できない例
3）脾摘術後も Hb10g/dL に回復しない例
4）脾摘術により 1 年以上血小板増加（80 万/mm3）が継続する例

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

ピルビン酸キナーゼ（PK）欠乏性貧血

必須項目

	質問	○か×	自由記載による回答（必要な場合）
1	発病の機構が明らかでない （「指定難病の要件について」の2ページ参照）	○	原因遺伝子などが判明しているが、病態の解明が不十分である。
2	他の施策体系が樹立されていない （「指定難病の要件について」の3～5ページ参照）	○	
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6ページ参照）	○	対症療法はあるが、根治のための治療方法はない。
4	長期の療養を必要とする （「指定難病の要件について」の7～8ページ参照）	○	発症後生涯継続または潜在する.
5	患者数が本邦において一定の人数（注）に達しない （「指定難病の要件について」の9ページ参照）	○	疫学調査等により患者数が推計できる。 本邦における患者数の推計：約150例 根拠となった調査：申請者による自験例 1961年に本疾患が発見され、以来我が国では当研究室がほぼ90%以上を診断してきた。2005年までに105例、その後の10年間で18例が診断されており、他施設（山口大、福岡大）で診断されている例を含めると約150例と推計できる。
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１０～１１ページ参照	○	
7	患者数の推計に用いた疫学調査等の方法 （「指定難病の要件について」の9ページ参照）		
8	患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計		

参考項目

	質問	○か×	自由記載による回答（必要な場合）
1	これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	×	
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		D55.2
3	既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	×	
4	本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	×	
5	小児慢性特定疾病に指定されているか	○	告示番号7
6	医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特殊な検査が含まれるか （もしあれば、検査名をご記載下さい）	○	酵素診断、遺伝子診断

不安定ヘモグロビン症

○ 概要

1. 概要

不安定ヘモグロビン症（unstable hemoglobin disease; UHD）は先天性溶血性貧血の一病型であり、グロビン遺伝子の構造変異によって発症する単一遺伝子病である。異常ヘモグロビン（Hb）の種類により、病態は代償性溶血、慢性溶血性貧血あるいは急性溶血発作例など多彩な症状をきたす。α・βグロビン遺伝子は常染色体上に遺伝子座があり、両親由来の対立遺伝子のどちらか一方に変異がある場合に溶血を起こすため、常染色体優性遺伝形式をとる。両親の配偶子形成における新生変異（de novo mutation）による発症例はしばしば重症例の中に見出されるが、その場合は家族歴で溶血性貧血は認められない。

溶血性貧血に共通した赤血球形態として、大小不同（anisocytosis）、多染性（polychromatophilia）がある。不安定 Hb が赤血球内で変性して沈殿すると Heinz 小体と呼ばれる構造が赤血球内に出現する。不安定 Hb 症の重症例では Heinz 小体の出現により赤血球は変形能が障害され、網内系で赤血球膜の一部が Heinz 小体と共にちぎり取られる。機械的機序で生じる溶血性貧血で認められるような奇形赤血球、破砕赤血球（schistocyte）が観察される。このような赤血球形態異常が認められた場合、ヘモグロビン不安定性をイソプロパノール試験等で証明し、等電点電気泳動および遺伝子検査で診断を確定することが出来る。

2. 原因

グロビン遺伝子の構造変異による。

3. 症状

新生児期の早発・重症黄疸、慢性溶血性貧血、黄疸、胆石、脾臓腫大などで気付かれる。特に感染症を契機に貧血が重症化し、発見されることが多い。

UHD の診断には、① Hb 分画（HbF、HbA2 の定量）、② Hb 不安定性試験、③ Hb 等電点電気泳動（immunoelectrofocusing; IEF）が必須である。Hb 分画は一般臨床検査として実施可能であるため、赤血球形態で明らかな小型球状赤血球や楕円赤血球などが認められない場合、まず Hb 分画を調べることが肝要である。Hb 分画検査で HbF、HbA2 の相対的増加が認められる場合には、専門検査施設に依頼し、Hb 不安定性試験や IEF を実施する。

4. 治療法

慢性溶血性貧血による Hb 値低下の程度、急性溶血発作の頻度および脾腫、胆石、二次性鉄過剰症などの合併症を考慮して慎重に治療方針を決定する。Hb8g/dL 未満の中等症～重症例、特に定期的な赤血球輸血が必要な症例については、摘脾を考慮する。摘脾による Hb 値の上昇が患者の QOL を向上するかどうかが重要である。

UHD の溶血は症例毎に異なるが、慢性期の血管外溶血と急性期の血管内溶血の両方が認められることが多い。摘脾は血管外溶血の場を取り除くことを目的とするため、摘脾後も急性溶血発作のリスクは回避出来ない。酸化的薬剤や感染により誘発される急性溶血発作が頻発する症例では、摘脾前に発作の頻度は摘脾によっても軽減できないことを十分に説明する。

ヘモグロビン 7g/dL 未満の慢性溶血性貧血例では、赤血球輸血の適応となる。総計 20 単位以上の赤血

球製剤を輸血された症例に関しては、血清フェリチン値が 500ng/mL を超えた時点で鉄過剰症合併が問題となるため、鉄制限食とキレート剤による治療を開始する。フェリチンが 1,000ng/mL 未満となるようにコントロールする。赤血球輸血による鉄過剰症にはデフェラシロクスの内服投与が可能である。

代償性赤血球造血亢進はほとんどすべての溶血性貧血症例で認められるため、葉酸を投与すべきである。5 歳までは 2.5～5.0mg/日、それ以降は 5.0mg/日が適当量である。

5. 予後

重症例では早期から計画的な輸血が必要であるが、高度の貧血を放置すると肝脾腫、発育遅滞、骨の変形など高度な慢性消耗状態となる。適切な輸血、鉄過剰を防ぐための鉄キレート剤の投与を行えば、予後はかなり改善されるが QOL 低下は著しい。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

100 例未満

2. 発病の機構

未解明

3. 効果的な治療方法

未確立（赤血球輸血と鉄キレート剤による保存的治療や脾摘術などの対症治療）

4. 長期の療養

必要（重症型の場合は定期的な輸血と鉄キレート剤の内服）

5. 診断基準

あり（研究班作成の診断基準）

6. 重症度分類

重症度分類で、重症例を対象とする。

○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業 「先天性骨髄不全症の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインの確立に関する研究」

研究代表者 弘前大学 教授 伊藤悦朗

＜診断基準＞

Definite、Probable を対象とする。

不安定ヘモグロビン血症の診断基準

A 症状

1. 新生児期重症黄疸の既往がある
2. 倦怠感、息切れなどの慢性貧血症状
3. 感染・薬剤などで誘発される急性の貧血症状
4. 黄疸・胆石症または脾腫
5. 家族歴で両親のどちらかに同じ臨床像を認める

B 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見：Hb 低下、網赤血球増加、間接ビリルビン・LD 上昇、ハプトグロビン低下、ヘモグロビン尿
2. 画像検査所見： 胆嚢結石、脾腫を腹部エコー、腹部 CT で証明する
3. イソプロパノール試験陽性：不安定ヘモグロビンの検出
4. ヘモグロビン等電点電気泳動で異常バンドを証明

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

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

D 遺伝学的検査

αまたはβグロビン遺伝子の変異同定

＜診断のカテゴリー＞

Definite：Aのうち4項目以上＋Bのうち3項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外し、Dを満たすもの

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

Possible：Aのうち3項目以上＋Bのうち2項目以上

＜重症度分類＞

重症度分類で、重症例を対象とする。しかし、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。

以下の条件のいずれかを満たす症例を重症とする。

1） ヘモグロビン 10g/dL 以下で年間 2 回以上の急性溶血発作を伴う例

2） 定期的な赤血球輸血無しではヘモグロビン 8g/dL を維持できない例

3） 脾摘術後も Hb10g/dL 以上に回復しない例

4） 脾摘術により 1 年以上血小板増加（80 万/mm^3）が継続する例

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

不安定ヘモグロビン症.

必須項目

	質問	○か×	自由記載による回答（必要な場合）
1	発病の機構が明らかでない （「指定難病の要件について」の2ページ参照）	○	原因遺伝子などが判明しているが、病態の解明が不十分である。
2	他の施策体系が樹立されていない （「指定難病の要件について」の3～5ページ参照）	○	
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6ページ参照）	○	対症療法はあるが、根治のための治療方法はない。
4	長期の療養を必要とする （「指定難病の要件について」の7～8ページ参照）	○	発症後生涯継続または潜在する.
5	患者数が本邦において一定の人数（注）に達しない （「指定難病の要件について」の9ページ参照）	○	本邦での確定診断例は極めて少なく、本邦での症例報告の累計からも、患者数は100人未満と予想される。 平成10～11年度の溶血性貧血疫学調査（大野班）では、1998年までに発症した溶血性貧血症例が397症例で、自己免疫性溶血性貧血（温式AIHA）187例（47.1%）、発作性夜間ヘモグロビン症（PNH）99例（24.9%）、次いで先天性が66例（16.6%）であった。しかし、この調査では0～9歳に発症した先天性溶血性貧血が一例も含まれていません。 一方、菅野らが2004～2008年の5年間に新たに発症した先天性溶血性貧血の集計（第71回日本血液学会学術集会、平成21年）では、全182例のうち1歳未満が67例（36.8%）、1歳以上10歳未満が64例（35.2%）と72%が0～9歳で発症していました。大野班の集計において、全体の72%を占める0～9歳発症の先天性溶血性貧血が反映されていた場合には、溶血性貧血全体に占める先天性溶血性貧血の割合は、後天性溶血性貧血と同等と推計出来ます。 上記の大野班では、先天性のうち遺伝性球状赤血球症が71%、赤血球酵素異常症が5.9%、サラセミア3.5%、遺伝性楕円赤血球症2.7%、そして不安定ヘモグロビン症0.8%となっています。小児慢性特定疾病情報センターによると、既に210種類以上の異常ヘモグロビンが日本人で報告され、そのうち症状があるのが30%程度、さらにその18%が不安定ヘモグロビン症とされています。Hb Kolnは我が国の症例で繰り返し見つかっているが、その他の不安定ヘモグロビンは1～数例程度であることから、全体としても100例以下と考えられる。
6	客観的な診断基準（又はそれに準ずるもの）が確立している （「指定難病の要件について」の10～11ページ参照	○	
7	患者数の推計に用いた疫学調査等の方法 （「指定難病の要件について」の9ページ参照）		
8	患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計		

参考項目

	質問	○か×	自由記載による回答（必要な場合）
1	これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	×	
2	ICD10（もしくは11）またOrphanet（オーファネット）における 表記名およびコード		ICD-10 なし
3	既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	×	
4	本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	×	
5	小児慢性特定疾病に指定されているか	○	告示番号8
6	医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特殊な検査が含まれるか （もしあれば、検査名をご記載下さい）	○	ヘモグロビン等電点電気泳動、遺伝子診断

自己免疫性後天性凝固第 V/5 因子（F5）欠乏症

○ 概要

1. 概要

自己免疫性後天性凝固第 V/5 因子（F5）欠乏症（いわゆる第 5 因子インヒビター）は、血液が凝固するために必要なタンパク質である F5 が、先天性や遺伝性ではない理由で著しく減少するため、止血のための止血栓ができにくくなったり、弱くなって簡単に壊れやすくなり、自然にあるいは軽い打撲などでさえ重い出血を起こす疾病である。

2. 原因

自己抗体による F5 の活性阻害（インヒビター）や、F5 との免疫複合体が迅速に除去されるために F5 が失われることが、出血の原因となる場合が多いと推測される。多様な基礎疾患・病態（他の自己免疫性疾患、腫瘍性疾患、妊娠／分娩など）を伴っているが、症例の約半数は特発性（基礎疾患が見つからない）である。後天的に自己抗体ができる理由は不明である。

3. 症状

自己免疫性後天性 F5 欠乏症の出血症状は、極めて多彩であるが、尿路出血や消化管出血が多い。症例は、軽症から致死性のものまで種々の重症度の出血症状を突然発症する。検査上の異常のみを示す症例もしばしば存在する。急に大量に出血して貧血になり、ショック状態を起こすこともある。特に、死亡例の半数は脳出血を含む頭蓋内出血が原因であり注意が必要である。

4. 治療法

A. 止血療法

救命のためには、まずどの凝固因子が低下しているかを確かめてから、可及的速やかに止血療法を実施する必要がある。

自己免疫性後天性 F5 欠乏症では、活動性出血に対して速やかに止血薬を投与する必要がある。ただし、F5 濃縮製剤は市販されていないので、新鮮凍結血漿あるいは濃厚血小板（F5 を顆粒中に含む）などを投与することが多い。活動性出血が無い症例では、長期にわたって綿密に経過観察するべきである。

B. 抗体根絶／除去療法

自己免疫性後天性凝固因子欠乏症の真の原因は不明であるが、それぞれの凝固因子に対する自己抗体が出血の原因であるので、対症療法として免疫反応を抑えて自己抗体の産生を止める必要がある。症例によって免疫抑制薬の効果が異なり、画一的な治療は推奨されない。

a. 副腎皮質ステロイド薬やサイクロフォスファミドなどの免疫抑制薬が有効であることが多い（後者は保険適応がない）。糖尿病、血栓症、感染症などがある場合は、副腎皮質ステロイド薬の投与を控える。

b. 治療抵抗性の症例にはリツキシマブ（rituximab）やサイクロスポリン A、アザチオプリンなどの投与も考慮する（保険適応はない）。

c. 通常、高用量イムノグロブリン静注（IVIG）は推奨されていない。

d. 止血治療に難渋する場合は、抗体を一時的に除去するために血漿交換、免疫吸着療法も考慮する。特に、自己免疫性後天性 F5 欠乏症では、緊急時には F5 補充療法を兼ねて血漿交換を実施することが合理的である。

5. 予後

自己免疫性後天性 F5 欠乏症でも、自然に寛解に達する症例から致死的な出血をする症例まで多彩であり、治療に抵抗して長年にわたって遷延する症例も少なくない。さらに、いったん寛解した後に再燃する症例も報告されているので、定期的検査を含む長期間の経過観察が必要である。

○ 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（自己免疫寛容機構の破綻が推定されるが解明されていない。）

3. 効果的な治療方法

未確立（対症療法や免疫抑制薬を用いるが十分に確立されていない。）

4. 長期の療養

必要（根治せず、寛解と再燃を繰り返す。）

5. 診断基準

あり（研究班作成と日本血栓止血学会の診断基準）

6. 重症度分類

過去1年間に重症出血を1回以上起こした例を重症例とし、対象とする。

○ 情報提供元

1）厚生労働科学研究費補助金　難治性疾患政策研究事業「自己免疫性出血症治療の『均てん化』のための実態調査と『総合的』診療指針の作成」の研究班

代表者　山形大学医学部分子病態学　名誉教授　一瀬白帝

＜診断基準＞

Definite、Probable を対象とする。

A. 症状等

（1）過去 1 年以内に発症した出血症状がある。

（2）パラ血友病（遺伝性 F5 欠乏症）の家族歴がない。

（3）出血症状の既往がない。特に過去の止血負荷（外傷、手術、抜歯、分娩など）に伴った出血もない。

（4）抗凝固薬や抗血小板薬などの過剰投与がない。

（5）特異的検査（B−2）で F5 関連のパラメーターの異常がある（通常 F5 活性、F5 抗原量が基準値の 50%以下）。

B. 検査所見

1. 一般的血液凝固検査

（1）出血時間：通常は正常

（2）APTT および PT：必ず延長

（3）血小板数：通常は正常

2. 特異的検査

（4）F5 活性（F5:C）：必ず著しく低下

（5）F5 抗原量(F5:Ag)：通常は著しく低下

（6）F5 比活性（活性／抗原量）：通常は著しく低下

3. 確定診断用検査

（7）APTT および PT 交差混合試験でインヒビター型である。

症例の血漿と健常対照の血漿を5段階に希釈混合して、37℃で2時間加温してから APTT および PT を測定する。下向きに凸であれば「欠乏型」でインヒビター陰性、上向きに凸であれば「インヒビター型」で陽性と判定する。なお、抗リン脂質抗体症候群のループスアンチコアグラントでは、混合直後に APTT および PT を測定しても凝固時間の延長が認められるので（即時型阻害）、鑑別に有用である。

（8）F5 インヒビター（凝固抑制因子）が存在する。

力価測定：一定量の健常対照血漿に様々に段階希釈した症例の血漿を混合して、2時間 37℃で加温してから残存 F5 活性を測定する（ベセスダ法）。

（9）抗 F5 自己抗体*が存在する。

非阻害性抗体は、主に結合試験（イムノブロット法、ELISA 法、イムノクロマト法など）を用いて免疫学的に検出される。F5 インヒビター、すなわち中和型抗 F5 自己抗体も、免疫学的方法で検出され、微量に残存する抗 F5 自己抗体も鋭敏に検出することが可能なので、病勢、免疫抑制療法の効果、寛解の判定や経過観察に有用であると期待される。

*：出血症状を生じない抗 F5 自己抗体保有症例も多数も存在することが報告されているので、A−（1）とA−（5）のないものは検査対象に含めない。

4. その他の検査

（10）ループスアンチコアグラントが陽性あるいは測定不能の場合は、抗 CL・β_2GPI 抗体や抗カルジオリピン

IgG を測定して、F5 インヒビターが原因の偽陽性である可能性を除外する。

C. 鑑別診断

パラ血友病（遺伝性 F5 欠乏症）、先天性第 V/5 因子（F5）・F8 複合欠乏症、全ての二次性 F5 欠乏症（播種性血管内凝固症候群（DIC）など）、（遺伝性）第 X/10 因子(F10)欠乏症、自己免疫性後天性第 X/10 因子(F10)欠乏症、全ての二次性第 X/10 因子(F10)欠乏症、（遺伝性）プロトロンビン欠乏症、自己免疫性後天性プロトロンビン欠乏症、全ての二次性プロトロンビン欠乏症、自己免疫性後天性 F13 欠乏症、抗リン脂質抗体症候群などを除外する。

＜診断のカテゴリー＞

Definite：Aの全て＋Bの（9）を満たし、Cを除外したもの

Probable：Aの全て＋Bの（7）又は（8）を満たし、Cを除外したもの

Possible：Aの全てを満たすもの

＜重症度分類＞

過去1年間に重症出血の（1）～（4）のいずれかを1回以上起こした例を重症例とし対象とする。

1．重症出血

（1）致命的な出血

（2）重要部位、重要臓器の出血（例えば、頭蓋内、脊髄内、眼球内、気管、胸腔内、腹腔内、後腹膜、関節内、心嚢内、コンパートメント症候群を伴う筋肉内出血等）

（3）ヘモグロビン値8g/dL 以下の貧血あるいは2g/dL 以上の急速なヘモグロビン値低下をもたらす出血

（4）24 時間内に2単位以上の全血あるいは赤血球輸血を必要とする出血

2．軽症出血*

上記以外の全ての出血**

*：日本語版簡略版出血評価票（JBAT）も参考にすることを推奨

**：多発性及び有痛性の出血は、重症に準じて止血治療を考慮すべき

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

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

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

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

自己免疫性後天性凝固第V5因子（F5）欠乏症

必須項目

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

参考項目

	質問	○か×	自由記載による回答（必要な場合）
1	これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	○	指定難病288に類似
2	ICD10（もしくは11）またOrphanet（オーファネット）における 表記名およびコード		
3	既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	○	指定難病288に類似
4	本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	×	
5	小児慢性特定疾病に指定されているか	×	
6	医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特殊な検査が含まれるか （もしあれば、検査名をご記載下さい）	○	凝固第V/5因子活性の1：1交差混合試験と抗F5抗体検出検査

先天性腎尿路異常（CAKUT）

○ 概要

1． 概要

先天性腎尿路奇形（異常）（Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract, CAKUT）は，低形成腎（寡巨大糸球体症を含む），異形成腎（多嚢胞性異形成腎を含む），腎無形成，後部尿道弁や様々な下部尿路障害による閉塞性尿路疾患，などを包括する概念である．小児慢性腎臓病（小児 CKD）あるいは末期腎不全（ESKD）の最大の原因疾患であり，その早期診断と適切な管理は極めて重要である．大多数は，他臓器の奇形や異常を伴わない腎尿路単独の異常である一方，複数の臓器異常の一つとして腎尿路異常を合併する奇形症候群も知られている．自覚症状に乏しく，発見のためには超音波検査をはじめとする画像検査が必要である．

正確な患者数は不明であるが，進行した小児慢性腎臓病（CKD）の約 60%を占める．

2．原因

先天的な腎，尿路系の形成異常である．詳細な原因は不明であるが，腎，泌尿器の発生に関する遺伝子の異常と環境因子が複雑に関連していることが想定される．すでに多くの CAKUT 関連遺伝子が報告され，また胎児期の感染による CAKUT の発症も知られている．

CAKUT の原因遺伝子として，HNF1B，PAX2（腎コロボーマ症候群の原因遺伝子），EYA1，SIX1（鰓弓耳腎（BOR）症候群の原因遺伝子），SALL1（タウンズ・ブロックス症候群の原因遺伝子）などの主に転写因子および転写調節因子をコードする遺伝子が同定されている．しかし，CAKUT 関連遺伝子の遺伝子変異が検出されるのは全体の 15%程度にすぎない．

3．症状

尿路系の障害部位によって，症状は多岐にわたる．その中で大きく低形成腎，異形成腎等による腎機能障害と，閉塞性尿路疾患による尿路閉塞に分けられる．CAKUT による腎機能障害は，尿濃縮力障害による多飲，多尿，夜尿と低ナトリウム血症などの電解質異常が特徴である．さらに進行すれば一般的な慢性腎機能障害の症状である溢水，高血圧，心機能障害，貧血，骨異常などを呈する．さらに小児の慢性腎機能障害で特徴的なのは，胎児期には羊水過小から肺低形成や Potter 症候群を呈し，さらに全小児期を通じて成長，発達の障害を来す．尿路閉塞の症状としては，尿路感染症，遺尿・夜尿，排尿困難が挙げられる．

画像検査上様々な腎尿路異常（低形成・異形成腎などの発生異常，水腎・水尿管などの尿路通過障害，膀胱尿管逆流など）を呈する．蛋白尿を認めることがあるが，尿濃縮力障害のため希釈尿であり，試験紙での同定は難しい．

4．治療法

時に尿路系の異常に対して泌尿器科的介入（手術）が必要となる．腎不全への進行予防のため，明確なエビデンスに乏しいままアンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACEI）やアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（ARB），球形吸着炭等の投与がなされている．末期腎不全に至れば透析・移植が必要となる．

5. 予後

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

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 1,500 人

2. 発病の機構

不明（一部遺伝子異常が報告されているのみ）

3. 効果的な治療方法

未確立（対症療法のみである）

4. 長期の療養

必要（進行性である）

5. 診断基準

あり（研究班にて作成）

6. 重症度分類

腎機能の重症度を満たすものと，尿路閉塞に対して外科的（泌尿器科的）治療を要するものを対象とする.

○ 情報提供元

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

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

日本腎臓学会

当該疾病担当者 名古屋大学腎臓内科 准教授 丸山彰一

日本小児科学会、小児腎臓病学会

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

＜診断基準＞

CAKUT は，腎尿路系の形態異常（形成の異常）の総称である．このうち，とくに腎機能障害を来すものは，腎無形成，低形成腎，異形成腎である．腎無形成は低形成腎の診断基準に含む．異形成腎は MCDK（多嚢胞性異形成腎）を対象とする．

低形成腎

腎機能低下などの臨床所見により疑い，画像検査にて診断する．

① 腎長径が、超音波検査上、80mm 未満の矮小腎

② 核医学検査（DMSA）による腎瘢痕の除外

以上の①，②ともに満たすもの．

多嚢胞性異形成腎

腎機能低下などの臨床所見により疑い，画像検査にて診断する．

画像検査所見（腹部超音波，CT，MRI）

①大小不同の嚢胞が複数確認される

②正常な腎実質は観察されない

以上の①，②ともに満たすもの．

以下の疾患を除外する．

常染色体優性多発性嚢胞腎，常染色体劣性多発性嚢胞腎，ネフロン癆，髄質嚢胞腎，原発性糸球体腎炎，尿細管間質性腎炎，薬剤性腎傷害，腎硬化症，腎萎縮，悪性腫瘍・前立腺肥大症などによる尿路閉塞

＜重症度分類＞

腎機能から見た重症度分類

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

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

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

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

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

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

先天性腎尿路異常（CAKUT）

必須項目

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

参考項目

	質問	○か×	自由記載による回答（必要な場合）
1	これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	○	昨年も提出させていただきました
2	ICD10（もしくは11）またOrphanet（オーファネット）における 表記名およびコード		
3	既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	×	
4	本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	×	
5	小児慢性特定疾病に指定されているか	○	
6	医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特殊な検査が含まれるか （もしあれば、検査名をご記載下さい）	×	

ネフロン癆

○ 概要

1. 概要

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

2. 原因

一次繊毛（primary cilia）の構造的、機能的異常により発症する。Primary cilia は、非運動性の繊毛であり、腎を含め多くの組織や臓器に存在する。腎における primary cilia は、尿細管の apical surface に存在する。その役割として、細胞内外のシグナル伝達や細胞周期、細胞骨格などに関与する。すなわち primary cilia の異常は、尿細管のみに留まらず、腎全体の構造的、機能的障害を引き起こす。原因遺伝子は、一次繊毛機能に関与する複数の遺伝子の異常であり、現在では 20 個の遺伝子が同定されている。ANKS6, CEP83, CEP164, GLIS2, INVS, NEK8, NPHP1, NPHP3, NPHP4, TMEM67, TTC21B, WDR19, ZNF423 等であるが、近年になり新規原因遺伝子が次々と報告されている。しかし、それらすべての遺伝子異常を含めても遺伝子異常が判明する例は全体の半数に満たない（15～30% 程度）。

3. 症状

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

4. 治療法

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

5. 予後

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

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

約500人

2．発病の機構

不明（複数の原因遺伝子の異常の関与は明らかになっているが、発病の機構は不明）

3．効果的な治療方法

未確立（対症療法のみである））

4．長期の療養

必要（進行性の腎機能低下にともない必要となる）

5．診断基準

あり（日本腎臓学会、日本小児腎臓病学会）

6．重症度分類

腎機能の重症度を満たすものを対象とする。

○　情報提供元

平成 28 年度難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）「腎・泌尿器系の希少難治性疾患群に関する診断基準・診療ガイドラインの確立」研究班

研究代表者　神戸大学医学研究科　教授　　飯島　一誠

分担研究者　近畿大学医学部附属病院小児科　教授　　竹村　司

日本腎臓学会

当該疾病担当者　名古屋大学腎臓内科　教授　　丸山　彰一

日本小児科学会、日本小児腎臓病学会、日本腎臓学会

当該疾病担当者　近畿大学　医学部附属病院小児科　教授　　竹村　司

＜診断基準＞

Definite、Probable を対象とする。

「ネフロン癆」の診断基準

A 症状

1．多飲・多尿

2．夜尿・遺尿

3．尿糖

B 検査所見

1．尿検査所見

a） 低比重尿（1.010 以下）

b） 低分子蛋白尿（β2-ミクログロブリンなど）

2．病理所見（腎組織学的所見）

a） 必発所見

1） 腎髄質を中心とする尿細管の嚢胞様拡張

2） 尿細管基底膜の不規則性変化

b） 参考所見

1） 硬化糸球体の出現

2） 尿細管・間質への細胞浸潤

3） 尿細管・間質線維化

C ネフロン癆を疑う腎外症状

a） 身体発育不良・低身長症

b） 精神運動発達遅滞

c） 肝機能障害、肝線維症、Caroli 病

d） 視力障害（網膜色素変性症、Clo）

e） Jeune 症候群、Joubert 症候群、有馬症候群、oro-facial-digital（OFD1）症候群、Meckel 症候群などにおける腎機能障害の合併

f） 同胞がネフロン癆、家系内での原因不明な腎不全者の存在

D 鑑別診断

異・低形成腎、Lowe 症候群、ミトコンドリア病、のう胞性線維症、薬剤性腎障害、間質性腎炎などによる腎機能障害を否定すること

E 遺伝学的検査

1．既知の原因遺伝子変異を認めるもの。

表1に既知の原因遺伝子変異を示す。なお、原因遺伝子の病的変異の発見は全体の 15～30%にとどまるため、今後さらなる新規原因遺伝子が発見される可能性が極めて高い。

表１　既知のネフロン癆の原因遺伝子

Gene	Locus	Protein	Chromosome
NPHP1	NPHP1	nephrocystin 1	2
IVNS	NPHP2	inversin	9
NPHP3	NPHP3	nephrocystin 3	3
NPHP4	NPHP4	nephroretinin	1
IQCB1	NPHP5	IQ motif containing B1	3
CEP290	NPHP6	centrosomal protein 290 kDa	12
GLIS2	NPHP7	GLIS family zinc finger 2	16
RPGRIP1L	NPHP8	RPGRIP1-like	16
NEK8	NPHP9	NIMA-related kinase 8	17
SDCCAG8	NPHP10	serologically defined colon cancer antigen 8	1
TMEM67	NPHP11	meckelin	8
TTC21B	NPHP12	tetratricopeptide repeat domain 21B	2
WDR19	NPHP13	WD repeat domain 19	4
ZNF423	NPHP14	ZNF423	16
CEP164	NPHP15	Centrosomal protein 164kDa	11
ANKS6	NPHP16	ANKS6	9
IFT172	NPHP17	IFT172	2
CEP83	NPHP18	centrosomal protein 83kDa	12
NPHP1L	NPHP1L	XPNPEP3	22
NPHP2L	NPHP2L	SLC41A1	1

＜診断のカテゴリー＞

Definite：ネフロン癆の原因となる遺伝子異常を認め、以下の項目を満たすもの。

〇腎生検が実施されている場合

原因不明の腎機能障害を有し、かつ以下のいずれかを認めるもの

（ア）「病理所見（腎組織学的所見）」の必発所見の2つを認め、かつ B　1.「尿検査所見」のうち1項目以上を満たすもの

（イ）「病理所見（腎組織学的所見）」の必発所見の1つを認め、かつ B　1.「尿検査所見」のうち2項目を満たすもの

〇腎生検が実施されていない場合

原因不明の腎機能障害を有し、かつ以下のいずれかを認めるもの

（ア）「尿検査所見」のうち2項目を満たし、D の鑑別すべき疾患を除外したもの

（イ）「尿検査所見」のうち1項目以上を認め、かつ A または C の症状を1つ以上満たし、D の鑑別すべき疾患を除外したもの

Probable：ネフロン癆の原因となる遺伝子異常を認め、以下の項目を満たすもの。

〇腎生検が実施されている場合

原因不明の腎機能障害を有し、かつ以下のいずれかを認めるもの

（ア）「病理所見（腎組織学的所見）」の必発所見の１つと参考所見の１つ以上を認め、かつ「尿検査所見」のうち１項目以上を満たすもの

〇腎生検が実施されていない場合
（ア） 原因不明の腎機能障害を有し、かつ以下のいずれかを認めるもの
「尿検査所見」のうち 1 項目を満たし、D の鑑別すべき疾患を除外したもの

Possible：ネフロン勞の原因となる遺伝子異常を認めないが、以下の項目を満たすもの。
〇腎生検が実施されている場合
原因不明の腎機能障害を有し、かつ以下のいずれかを認めるもの
（ウ）「病理所見（腎組織学的所見）」の必発所見の2つを認め、かつ「尿検査所見」のうち１項目以上を満たすもの
（エ）「病理所見（腎組織学的所見）」の必発所見の１つを認め、かつ「尿検査所見」のうち２項目を満たすもの

〇腎生検が実施されていない場合
原因不明の腎機能障害を有し、かつ以下のいずれかを認めるもの
（ウ）「尿検査所見」のうち２項目を満たし、D の鑑別すべき疾患を除外したもの
（エ）「尿検査所見」のうち１項目以上を認め、かつ A または C の症状を1つ以上満たし、D の鑑別すべき疾患を除外したもの

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

原疾患		蛋白尿区分		A1	A2	A3
糖尿病		尿アルブミン定量（mg/日） 尿アルブミン/Cr 比（mg/gCr）		正常	微量アルブミン尿	顕性アルブミン尿
				30 未満	30～299	300 以上
高血圧 腎炎 多発性嚢胞腎 移植腎 不明 その他		尿蛋白定量（g/日） 尿蛋白/Cr 比（g/gCr）		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
				0.15 未満	0.15～0.49	0.50 以上
GFR区分（mL/分/1.73 m²）	G1	正常または高値	≧90			
	G2	正常または軽度低下	60～89			
	G3a	軽度～中等度低下	45～59			
	G3b	中等度～高度低下	30～44			
	G4	高度低下	15～29			
	G5	末期腎不全（ESKD）	＜15			

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

（KDIGO CKD guideline 2012 を日本人用に改変）

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

参考項目

	質問	○か×	自由記載による回答（必要な場合）
1	これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	○	
2	ICD10（もしくは11）またOrphanet（オーファネット）における 表記名およびコード		
3	既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	×	
4	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	○	「腎・泌尿器系の希少難治性疾患群に関する診断基準・診療ガイドラインの確立」研究班
5	小児慢性特定疾病に指定されているか	○	
6	医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特殊な検査が含まれるか （もしあれば、検査名をご記載下さい）	○	遺伝子検査

バーター症候群/ギッテルマン症候群

○ 概要

1. 概要

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

2. 原因

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

3. 症状

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

1） 1型バーター症候群

新生児型を呈し、羊水過多、低出生体重、成長障害を伴う。腎石灰化を認める。

2）2型バーター症候群

新生児型を呈し、羊水過多、低出生体重、腎石灰化を認める。出生後数ヶ月は高カリウム血症、代謝性アシドーシスを認めることを特徴とする。

3）3型バーター症候群

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

4）4型バーター症候群

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

5）ギッテルマン症候群

バーター症候群に比較し臨床症状は軽症である。学童期以降に低カリウム血症に伴う脱力感や低マグ

ネシウム血症に伴うテタニー症状で発見される例がほとんどである。幼少期より多飲多尿を認め、夜尿を含めた夜間尿の訴えがあることが多い。無症状で偶然の血液検査で初めて低カリウム血症を発見され診断に至る例もまれではない。高頻度に認める症状として、倦怠感、めまい、筋力低下、テタニー様筋痙攣、感覚異常(ヒリヒリ、チクチクなど)、動悸、軟骨石灰化に伴う関節痛などがある。

その他、以下の表に示す症状があり、ギッテルマン症候群患者ではQOLの低下を認めることが報告されている(Cruz DN et al. Kidney Int 2001, 59, 710-717)。これらの症状はバーター症候群にも共通している。

表 Gitelman症候群患者における臨床症状に関する健常者との比較

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

4. 治療法

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

5. 予後

すべての病型において将来的に腎不全へと進行する可能性がある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 600 人

2. 発病の機構

不明

3. 効果的な治療方法

未確立（電解質補正および NSAIDs の投与など対症療法）

4. 長期の療養

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

5. 診断基準

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

6. 重症度分類

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

○ 情報提供元

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

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

日本腎臓学会

当該疾病担当者 新潟大学腎・膠原病内科学 教授 成田一衛

日本小児科学会

当該疾病担当者 神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科 准教授 野津寛大

＜診断基準＞

バーター症候群/ギッテルマン症候群の診断基準（研究班作成）

必須条件

1. 低カリウム血症（血清カリウム：3.5mEq/L 以下）
2. 代謝性アルカローシス（血液ガス分析[HCO3-]：27mEq/l 以上）

参考条件

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

＊上記4−6に当てはまらない場合、3 型バーター症候群の可能性を考える

鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

1．二次的要因：利尿剤・下剤の使用、重症妊娠悪阻、神経性食思不振症、習慣性嘔吐、過度のダイエット、アルコール中毒でいわゆる偽性バーター/ギッテルマン症候群を発症する。

2．他の遺伝性疾患：腎低形成、ネフロン癆、Dent 病、ミトコンドリア病、常染色体優性低カルシウム血症（Autosomal dominant hypocalsemia: ADH）などの先天性腎尿細管疾患やのう胞性線維症、先天性クロール下痢症。こうした疾患において、同様の病態を呈することがあり、その場合バーター症候群との鑑別は非常に困難であることがある。特に、カルシウム感知受容体（CaSR）遺伝子（*CASR*）の活性型変異により発症するADHに伴い、BSと同様の病態を発症することが報告され、5型バーター症候群と分類されることがある。しかし、*CASR*に変異を有してもほとんどの場合バーター症候群様症状を呈さないことから、本診断基準においてはバーター症候群の1亜型には含まないこととする。

遺伝学的検査

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

＜診断＞

以下の Defninite を対象とする。

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

以下は診断の参考とする。

Probable: 必須条件 2 項目を満たし、鑑別疾患を除外したもので、遺伝子診断で原因遺伝子変異が同定されていないが、参考条件のうち 3 項目を満たすもの。
Possible: 必須条件 2 項目を満たし、鑑別疾患 1 を除外し、参考条件のうち 3 項目を満たすもの。

表 バーター症候群、ギッテルマン症候群の病態

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

＜重症度分類＞
以下の1） もしくは 2)の基準を満たす場合を対象とする。

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

原疾患		蛋白尿区分		A1	A2	A3
糖尿病		尿アルブミン定量 (mg/日) 尿アルブミン/Cr 比 (mg/gCr)		正常	微量アルブミン尿	顕性アルブミン尿
				30 未満	30～299	300 以上
高血圧 腎炎 多発性嚢胞腎 移植腎 不明 その他		尿蛋白定量 (g/日) 尿蛋白/Cr 比 (g/gCr)		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
				0.15 未満	0.15～0.49	0.50 以上
GFR区分 (m L/分/1.73 m²)	G1	正常または高値	≧90			
	G2	正常または軽度低下	60～89			
	G3a	軽度～中等度低下	45～59			
	G3b	中等度～高度低下	30～44			
	G4	高度低下	15～29			
	G5	末期腎不全 (ESKD)	＜15			

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

2）日常生活における重症度分類

1以上を対象とする。

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

0：まったく問題なく活動できる。発症前と同じ日常生活が制限なく行える。

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

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

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

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

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

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

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

バーター症候群／ギッテルマン症候群

必須項目

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

参考項目

	質問	○か×	自由記載による回答（必要な場合）
1	これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	○	昨年も提出させていただきました。
2	ICD10（もしくは11）またOrphanet（オーファネット）における 表記名およびコード		バーター症候群：ORPHA:112 ギッテルマン症候群：ORPHA:358
3	既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	×	
4	本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	×	
5	小児慢性特定疾病に指定されているか	○	
6	医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特殊な検査が含まれるか （もしあれば、検査名をご記載下さい）	○	遺伝子診断

ラーセン症候群

○ 概要

1. 概要

本症は顔貌異常を伴った先天性多発性関節脱臼を有する疾患として、1950 年ラーセンによりはじめて報告された。臨床的には顔貌異常（前頭部突出、顔面中央部低形成、眼間解離、小顎など）、多発関節脱臼、脊柱変形を、X 線学的には管状骨の undertubulation を特徴とする。間葉系結合組織の異常のため骨形成、関節形成が障害されると推測されている。

2. 原因

3 番染色体短腕（3p14）に位置する filamin B（FLNB）の遺伝子変異により発症するが、発症に至る詳細なメカニズムは不明である。

3. 症状

股、膝、肘などの大関節の多発性脱臼が特徴である。特に膝関節では、前方脱臼に伴う反張膝を呈することが多い。内反足などの足部変形もほぼ必発し、治療に抵抗性である。脊柱変形（側弯や後弯）の頻度も高く、特に重度の頸椎後弯変形を伴う場合には、頚髄の圧迫症状が起こることがある。dish face と表現される特徴的な顔貌（前頭部突出、眼間解離、顔面中央部低形成、小顎など）を示す。口蓋裂を合併することも多い。指趾の変形も特徴的で、指趾は太く短く、末端部が太くなっており、へら状指（趾）といわれる。X 線学的には過剰手根骨、踵骨の二重骨化などが特徴的である。

気管・喉頭軟化症を合併して新生児期、乳児期に呼吸困難を示すことがある。頸椎後弯に伴う不可逆的な頚髄損傷により四肢麻痺をきたす場合がある。頚髄以外にも、重度な脊柱後側弯変形により脊髄損傷をきたす可能性がある。下肢関節の脱臼や変形は保存的治療に抵抗性であり、小児期からの複数回の手術的介入が必要となる。小児期に脱臼や変形を矯正できたとしても、結合組織の脆弱性に起因する全身の関節弛緩性は残存するため、加齢とともに変形性関節症、変形性脊椎症などの関節障害が明らかとなる。難聴を合併することもある。

4. 治療法

根本的な治療法はなく、症状に応じた対症治療が中心となる。小児期には足部変形や大関節の脱臼に対する整形外科的な治療を要するが、いずれも治療に抵抗性で軽度の変形は残存する。成人期には早発性の変形性関節症、変形性脊椎症などの関節障害に対する治療が必要となる。重度の脊柱変形がある場合には予防的な手術が必要となるが、頚髄損傷をはじめとした脊髄損傷に伴う永続的な四肢麻痺が生じる場合がある。成人期には難聴に対する治療も考慮しなければならない。

5. 予後

脊柱変形や関節変形は治療に極めて抵抗性であり、かつ根本的な結合組織の脆弱性を改善する手段もないため、成人期以降には主に関節障害（早発性の変形性関節症、変形性脊椎症）が大きな問題となる。移動能力の低下、疼痛により患者の ADL は加齢とともに著しく低下する。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 1,200 人

2. 発病の機構

filamin B の遺伝子変異により発症するが、発症の機構は不明

3. 効果的な治療方法

未確立（個々の症状に対する対症治療で対応するが、関節の不安性性や変形には複数回の手術的介入が必要となることが多い。）

4. 長期の療養

必要（成人期以降には下肢や体幹の関節障害により移動機能は低下し、しばしば疼痛を伴うため、継続的な医学的介入が必要となる。）

5. 診断基準

あり（日本整形外科学会作成の診断基準）

6. 重症度分類

成人期以降には主に移動能力（歩行機能）の低下が問題となり、modified Rankin Scale（mRS）を用いて 3 以上を対象とする。

○ 情報提供元

成人の骨系統疾患患者の QOL に関する研究

当該疾病担当者　研究代表者　名古屋大学整形外科　准教授　鬼頭浩史

日本小児科学会

当該疾病担当者　名古屋大学整形外科　准教授　鬼頭浩史

＜診断基準＞

Definite、Probable を対象とする。

ラーセン症候群の診断基準

A 症状

1．先天性多発性関節脱臼（股、膝、肘など大関節のうち 2 関節以上の脱臼）
2．特異顔貌：前頭部突出、眼間解離，下顎の低形成．鞍鼻を伴う平坦な顔は皿状顔貌（dish face）と表現される。
3．へら状指趾
4．乳幼児期の足部変形
5．小児期からの脊柱変形

B 検査所見

単純 X 線検査

1．多発性関節脱臼
2．手根骨、肘頭、踵骨などに認められる過剰な骨化核
3．第 2 頸椎歯状突起の肥厚や椎体変形

C 鑑別診断

1. 多発性関節拘縮症(Arthrogryposis Multiplex Congenita)
2. 耳・口蓋・指症候群(oto-palato-digital syndrome) I 型
3. 骨不全発生症(atelosteogenesis)　　など

D 遺伝学的検査

1．filamin B(FLNB)の遺伝子(3p14.3)変異が証明されれば診断は確定する。

＜診断のカテゴリー＞

Definite：Aの 1，2 かつ 3－5 のうち 1 項目＋Bの 1 かつ 2-3 の 1 項目を満たし，C の鑑別すべき疾患を除外したもの　もしくは D で遺伝子変異が証明されたもの

Probable：Aの 1 かつ 2－5 うち 2 項目以上＋Bの 1 を満たし，C の鑑別すべき疾患を除外したもの

Possible：Aの 1 かつ 2-5 のうち 1 項目＋Bの 1 を満たし，C の鑑別すべき疾患を除外したもの

＜重症度分類＞

重症、中等症

modified Rankin Scale(mRS)の評価スケールを用いて、3以上を対象とする。

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

modified Rankin Scale		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	

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

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

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

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

ラーセン症候群

必須項目

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

参考項目

	質問	○か×	自由記載による回答（必要な場合）
1	これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	×	
2	ICD10（もしくは11）またOrphanet（オーファネット）における 表記名およびコード		
3	既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	×	
4	本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	×	
5	小児慢性特定疾病に指定されているか	○	
6	医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特殊な検査が含まれるか （もしあれば、検査名をご記載下さい）	○	*FLNB*の遺伝子解析

インスリン抵抗症（インスリン受容体異常症）A 型

○ 概要

1． 概要

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

2．原因

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

3．症状

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

4．治療法

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

5．予後

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

○ 要件の判定に必要な事項

1． 患者数

100 人未満

2． 発病の機構

不明（一部はインスリン受容体遺伝子異常によるが、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、血糖降下剤で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（平成 7 年度　厚生省特定疾患ホルモン受容機構異常調査研究班　平成 7 年度総括研究事業報告書、本年度中に一部改訂の予定である）

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 「ホルモン受容機構異常に関する調査研究」研究班

研究代表者　和歌山県立医科大学（施設名）　教授（役職）　赤水尚史（氏名）

＜診断基準＞
Definite、Probable を対象とする。

インスリン抵抗症（インスリン受容体異常症）A 型の診断基準

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

B 参考所見
以下のような身体所見を伴う場合がある。
1．黒色表皮腫
2．多毛
3．多嚢胞性卵巣
4．Donohue 症候群の場合、子宮内発育不全、特徴的顔貌、皮下脂肪減少など
5．Rabson-Mendenhall 症候群の場合、特徴的顔貌、歯牙・爪の形成異常，松果体過形成など

C 鑑別診断
脂肪萎縮性糖尿病

D 遺伝学的検査
1．インスリン受容体遺伝子または受容体の情報伝達に関わる遺伝子の変異

＜診断のカテゴリー＞
Definite：Aを満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外し、Dを満たすもの
Probable：Aを満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

＜重症度分類＞
重症度分類を用いて中等度以上を対象とする

軽症：インスリン抵抗性を認めるが糖尿病の薬物治療の必要がないもの。
中等症：糖尿病の薬物治療の必要があるもの。
重症：糖尿病の治療に 50 単位/日以上のインスリン、あるいは IGF-1 の注射を必要とするもの。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

インスリン抵抗症（インスリン受容体異常症）A型

必須項目

	質問	○か×	自由記載による回答（必要な場合）
1	発病の機構が明らかでない （「指定難病の要件について」の2ページ参照）	○	
2	他の施策体系が樹立されていない （「指定難病の要件について」の3～5ページ参照）	○	
3	治療方法が確立していない （「指定難病の要件について」の6ページ参照）	○	
4	長期の療養を必要とする （「指定難病の要件について」の7～8ページ参照）	○	
5	患者数が本邦において一定の人数（注）に達しない （「指定難病の要件について」の9ページ参照）	○	
6	客観的な診断基準（又はそれに準ずるもの）が確立している （「指定難病の要件について」の10～11ページ参照	○	
7	患者数の推計に用いた疫学調査等の方法 （「指定難病の要件について」の9ページ参照）		全国規模の診療実態調査（糖尿病学会及び小児内分泌学会の協力による全国の専門診療施設におけ診療実態調査）
8	患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計		約50名

参考項目

	質問	○か×	自由記載による回答（必要な場合）
1	これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	×	
2	ICD10（もしくは11）またOrphanet（オーファネット）における 表記名およびコード		適切なIDCコードなし　ORPHA:263458に近いが完全には一致しない
3	既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	×	
4	本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	×	
5	小児慢性特定疾病に指定されているか	○	
6	医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特殊な検査が含まれるか （もしあれば、検査名をご記載下さい）	×	

ターナー症候群（Turner syndrome）

○ 概要

1． 概要

45,X を代表とする性染色体異常症で，X染色体モノソミーの他に，i(Xq)，Xp−などの構造異常，および，種々のモザイクなどが含まれる．これらに共通することは、45,X のセルラインの存在あるいはＸ染色体短腕遠位部を含むモノソミーの存在である。臨床的には，低身長，性腺異形成，特徴的奇形徴候を伴い，また，高度の流産率も知られている．現在，ターナー症候群の正確な定義はないが，通常の染色体検査で認識される性染色体異常と上記の臨床症状の少なくとも1つが存在するとき，ターナー症候群と診断される．特に，後述のようにターナー症候群発症の責任遺伝子はＸ染色体短腕とＹ染色体短腕に存在するため，性染色体短腕欠失と特徴的臨床症状の組み合わせは診断特異的である．

2．原因

ターナー症候群の表現型は，(1)3種類の遺伝子，すなわち短腕擬常染色体領域の成長決定遺伝子 SHOX，Y染色体長腕近位部の成長決定遺伝子 GCY，X染色体短腕とY染色体短腕に共有されるリンパ管形成遺伝子の量効果，(2)卵母細胞への分化を運命づけられた生殖細胞における減数分裂時の相同染色体対合不全の程度，(3)染色体不均衡による非特異的な広汎的発達障害の程度，という 3 つの因子により主に決定されると推測されている。

3．症状

代表的な症状は以下の通りである。

- 低身長：ターナー症候群にほぼ必発の症状で，SHOX 欠失，GCY 欠失，染色体不均衡により生じる．患者の身長パターンは，出生時における正常下限程度の低身長、小児期における成長速度の低下，思春期における成長スパートの欠如により特徴づけられ、45,X 女性の平均最終身長は，正常女性のそれより約 20 cm 低い．両親平均身長と児の最終身長の相関係数は，正常女性のそれと同等である．
- 性腺異形成：卵母細胞の早期死滅による卵胞形成不全が原因である．卵母細胞が思春期前にほぼ全て消失したときは原発性無月経となり，思春期年齢を過ぎて 40 歳前に消失したときは続発性無月経となる．45,X では，20%程度の患者が続発性無月経を示す．稀に，妊娠・分娩した患者が報告されている．性腺異形成の程度は，減数分裂時の相同染色体対合不全の程度に相関する。
- 奇形徴候：外反肘や第 4 中手骨短縮などの骨格徴候，翼状頚やリンパ浮腫などの軟部組織徴候，大動脈縮窄や馬蹄腎などの内臓奇形に大別される．表現型は年齢と共に変化し，重症度は患者間で極めて多様である．骨格徴候は SHOX のヘテロ欠失に起因し，軟部組織徴候と内臓奇形徴候はリンパ管低形成によりもたらされた奇形シークエンスと推測される．
- 精神発達遅滞：稀に認められる．これは，XIST が欠失した環状X染色体による活性型ダイソミーが主因である．また，高頻度流産，認知能力低下，自己免疫関連疾患などの発症率の増加などが認められる。
- 成人期に問題となりやすい症状：
  合併症：糖尿病、高血圧、甲状腺疾患、自己免疫疾患（クローン病、潰瘍性大腸炎など）の発症率が高い。

4．治療法

小児期では、低身長に対する成長ホルモン治療、性線異形成にたいする女子ホルモンおよびカウフマン療法、Y染色体成分を有する患者における外性器形成術や予防的あるいは発症後の性線摘出、心大血管や腎奇形の手術などが中心的となる。

成人期では、以下の症状に対して治療介入が勧められる。(1) 卵巣機能不全:ホルモン補充療法(女性ホルモンと黄体ホルモンによるカウフマン治療)を 50 歳ころまで継続する。(2) 骨粗鬆症:上記ホルモン治療の他に十分なカルシウム摂取を心がける。(3) 甲状腺疾患:橋本病の頻度が 20-30%と高いため、定期的なフォローと共に、甲状腺機能低下が生じたときには速やかに甲状腺ホルモンの内服を開始する。(4) 糖尿病:一般女性の 2-4 倍の発症率とされており、定期的なフォローと共に、食事・運動に留意する。糖尿病を発症したときには、経口糖尿病薬や必要に応じてインスリン注射を行う。(5) 高脂血症:高コレステロール血症や高トリグリセライド血症の頻度が高く、ホルモン補充療法、定期的なフォロー、食事・運動の留意を継続する。必要に応じて内服を行う。(6) 高血圧:一般女性の 3 倍の発症率とされており、ホルモン補充療法、食事・運動に留意する。必要に応じて降圧剤内服を行う。(7) 心血管系疾患:成人期では、大動脈拡張などは生じやすい。定期的なフォローと共に、異常がみられたときには、治療介入を行う。(8) 消化器疾患:クローン病や潰瘍性大腸炎の発症が知られている。また、肝酵素の上昇も起こりやすく、この時には女性ホルモンとして貼薬が推奨される。(9) 腎疾患:馬蹄腎などの影響で、尿路感染症や高血圧が生じやすい。定期的フォローと共に、尿路感染症に対する抗菌薬治療を行う。(10) 耳鼻科的疾患:中耳炎や難聴がしばしば認められる。40 歳のターナー症候群患者の聴力は一般女性の 80 歳相当とされ、定期的な聴力検査と共に、必要に応じて、補聴器などの使用が推奨される。

5. 予後

性腺腫瘍や重度合併症がなければ、生命予後に大きな問題はない。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

16,000-40,000 人

2. 発病の機構

不明(性染色体異常がターナー症候群を招く機序は不明)

3. 効果的な治療方法

未確立(外性器形成術や性ホルモン補充等の対症療法のみ)

4. 長期の療養

必要(性ホルモン投与は長期にわたって必要とされることが多い)

5. 診断基準

あり(研究班作成、学会承認の診断基準あり)

6. 重症度分類

研究班作成の重症度分類を用いて中等症・重症を対象とする。

○ 情報提供元

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

研究代表者 浜松医科大学 小児科教授 緒方勤

＜診断基準＞

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

主要所見

成長障害			＞95%
性腺異形成			＞90%
特徴的奇形徴候			
骨格徴候	四肢遠位部	外反肘、中手骨・中足骨短縮	35-45%
		Madelung 変形・中肢骨短縮	7%
	頭頸部	高口蓋、短頸、小顎症、中耳炎	35-75%
軟部組織徴候	四肢遠位部	リンパ浮腫、過剰皮膚、爪変形	15-25%
	頭頸部	翼状頸、毛髪線低下、眼瞼下垂	25-40%
内臓徴候	心・大血管	大動脈縮窄	55%
	腎・尿路	馬蹄腎	35-40%
その他	色素性母斑など		
付随的症状	性腺腫瘍、知能障害、高度の流産率		
内分泌検査:	LH・FSH 上昇、エストラジオール低値		

確定診断

上記の少なくとも1つの症状を有し、かつ、染色体検査により、45,X のセルラインの存在あるいは X 染色体短腕遠位部を含むモノソミーが同定されること。

参考所見

- 染色体欠失は、通常の G-banding で同定される大きさである。
- 組織特異的モザイクが存在しうるため、複数の組織の検査を要することがある。
- 末梢血リンパ球染色体分析がもっとも基本的な検査となる. 基本的にルーチンの G-バンド法でよい. 複雑な構造異常が考えられる場合などでは, 高精度分染法を行う. なお, 染色体分析には, その精度において一定の限界がある. このため, 隣接するバンドの判定の誤りの他に, 複雑な構造異常が単純な末端欠失と判定されることがあることを付記する. この頻度は, 10-15%程度である.
- 末梢リンパ球以外の染色体分析は、末梢血リンパ球の核型と表現型が不一致であるときに行う. 通常, 皮膚線維芽細胞や頬粘膜細胞が用いられるが, 性腺細胞もしばしば対象となる. これにより組織特異的モザイクが検出され, 診断確定に役立つことがある. 例えば, 典型的なターナー症候群患者において, 全てのリンパ球で正常核型が検出され, 一方, 皮膚線維芽細胞や頬粘膜細胞で 45,X が見いだされ, これにより診断が確定することがある.
- FISH および whole chromosome painting (WCP) 解析は、特定の遺伝子や座位の有無, および, 不均衡転座の確認に有用である. 特に, 低身長とターナー骨格徴候の責任遺伝子である SHOX, 知能障害の主原因である活性型ダイソミーに密接に関与する XIST, 性腺腫瘍発症の危険因子である Y 染色体確認のための DYZ3, 外性器男性化に関与する SRY, 非典型的症状を有する患者における不均衡転座の確認のための

WCP は，高い臨床的有用性を有する.

＜重症度分類＞
研究班作成の重症度分類を用いて中等症・重症を対象とする。

軽　症：ターナー症候群の診断はなされているが、継続的な治療を必要とすることはなく、日常生活にも支障がない。
中等症：継続的な内科的治療を要する。あるいは、継続的な内科的治療の他に、心奇形、腎奇形、外性器異常のために外科的治療を要する。
重　症：中等症の項目の他に、下記が存在するときが該当する。

- 複数回の外科的介入を必要とする
- 術後合併症が認められる
- 悪性腫瘍発症が認められる。
- 原疾患に付随する重大な合併症（心大血管や腎臓病変）が認められる
- コントロール不良な糖尿病あるいは高血圧
  コントロール不能な糖尿病とは、適切な治療を行っていても HbA1c（NGSP 値）＞8.0%が、 コントロール不能な高血圧とは、適切な治療を行っていても血圧>140/90mmHg が 3 ヶ月以上継続する状態を指す。

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

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

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

ターナー症候群

必須項目

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

参考項目

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

多嚢胞性卵巣症候群

○ 概要

1. 概要

1935 年に、両側卵巣の多嚢胞性腫大と肥満・男性化徴候を伴う月経異常を主徴とする Stein-Leventhal 症候群が報告され、以後、成人においては排卵障害を伴う症候群として一般化したが、必ずしも特徴的徴候を有さない PCOS 症例が増加し、基準が曖昧となっていた。海外では 1990 年に NIH が排卵障害と高アンドロゲン血症の二つを必ず満たすという診断基準を作成し、2003 年に ESHRE/ASRM の、いわゆる Rotterdam Criteria が策定され、排卵障害、高アンドロゲン血症、卵巣の PCO 所見のうち二つを満たすものとし、これが世界的には最も多く使用されている。2009 年には AES（Androgen Excess Society）が高アンドロゲン血症を認めない PCOS の存在に疑問を呈し、未だ議論は継続している。

一方本邦では、欧米との表現型が異なることが指摘されており、特に肥満を伴う例が少ないこと、東アジア系では高アンドロゲン血症でも多毛を来さない例が多いことから、欧米の定義をそのまま当てはめることには無理があった。そこで日本産婦人科学会は、1993 年に生化学データを盛り込み、排卵障害、高 LH、卵巣の PCO 所見の 3 つを必ず満たすという基準を設定した。しかし、LH 測定系の問題などが明らかとなって、2007 年にはこれを改定し、月経異常（排卵障害）、高 LH または高アンドロゲン、卵巣の PCO 所見の 3 つを必ず満たす、という基準を設定した。　成人生殖年齢女性の 6～8%が多嚢胞性卵巣を有するとされているが、小児思春期での有病率は不明。日本では欧米と異なり、肥満に伴う多嚢胞性卵巣症候群の頻度は少ない。

2. 原因

基本的な病因は、卵巣内の高アンドロゲン血症である。高アンドロゲン血症が、卵巣原発であるか、下垂体 LH 分泌増加が原発性の問題であるかは議論がある。卵巣の LH に対する感受性亢進が、卵巣内のステロイド合成に異常を来すと考えられているが、Fibrillin3, POMC など特定の遺伝子多型の関与も報告されており、遺伝学的背景の存在が示されている他、胎生期の栄養状態と胎児発育との関連も示されている。卵巣内高アンドロゲンは、卵巣内での主席卵胞の成熟を抑制し俠膜細胞と顆粒膜細胞の早期黄体化を促進して、多くの小卵胞を産生する。このことにより，卵巣は多嚢胞性となり、月経周期は障害される。

3. 症状

月経異常：月経不順、無排卵性月経

男性化徴候：低音声, 陰核肥大, 喉頭隆起の突出, 骨格筋の発達などをきたす。日本人では軽度であることが多い。

皮膚症状：多毛(Ferriman-Gallway の多毛スコア参照)、座瘡、男性型脱毛(頭頂部・後頭部)、黒色棘細胞腫(インスリン抵抗性の徴候、首、腋下、鼠径部にみられる黒色びまん性の色素沈着と粗な皮膚所見)

肥満：日本人では伴わないことが多い。

4. 治療法

無月経等月経異常、不妊に対してクロミフェン、HCG-FSH 療法、腹腔鏡下卵巣多孔術、生殖補助医療など。

インスリン抵抗性改善の目的で肥満の改善、メトフォルミン。

多毛に対し、低用量ピル、スピロノラクトンなど。薬物療法は効果出現までに時間がかかる。

5. 予後

肥満に因るところが大きい場合、減量のみで改善する。挙児のためには、生殖補助医療やホルモン療法が必要となることもある

。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

日産婦が行ったアンケート調査によると 1,028 名である（Reprod Med Biol 2013）

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（研究班作成、学会承認の診断基準あり）

6. 重症度分類

研究班作成の重症度分類を用いて中等症・重症を対象とする。

○ 情報提供元

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

研究代表者 浜松医科大学 小児科教授 緒方勤

診断基準

- Ⅰ　月経異常
- Ⅱ　多嚢胞性卵巣
- Ⅲ　血中男性ホルモン高値　または LH 基礎値高値かつ FSH 基礎値正常

註1）Ⅰ～Ⅲのすべてを満たす場合を多嚢胞性卵巣症候群とする。

註2）月経異常は無月経・稀発月経・無排卵周期症のいずれかとする。

註3）多嚢胞性卵巣は、超音波断層検査で量側卵巣に多数の小卵胞がみられ、少なくとも一方の卵巣で2～9 mm の小卵胞が 10 個以上存在するものとする。

註4）内分泌検査は、排卵誘発薬や女性ホルモン薬を投与していない時期に、1cm以上の卵胞が存在しないことを確認の上で行う。また、月経または消退出血から 10 日目までの時期は高 LH の検出率が低いことに留意する。

註5）男性ホルモン高値は、テストステロン、遊離テストステロンまたはアンドロステンジオンのいずれかを用い、各測定系の正常範囲上限を超えるものとする。

註6）LH 高値の判定は、スパックーS による測定では LH≧7mIU/ml（正常女性の平均値＋1x標準偏差）かつLH≧FSHとし、肥満者（BMI≧25）ではLH≧FSHのみでも可とする。多の測定系による測定値は、スパックーSとの相違を考慮して判定する。

註7）クッシング症候群、副腎酵素異常、体重減少性無月経の回復期など、本症候群と類似の病態を示すものを除外する。

重症度分類

軽症：多嚢胞性卵巣の診断はなされているが、継続的な治療を必要とすることはなく、日常生活にも支障がない

中等症：継続的な内科的治療を要する。あるいは、継続的な内科的治療の他に、合併症に対する継続的治療を要する。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

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

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

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

多嚢胞性卵巣症候群

必須項目

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

参考項目

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

マッキューン・オルブライト（McCune-Albright）症候群

○ 概要

1. 概要

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

2. 原因

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

3. 症状

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

4. 治療法

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

5. 予後

性腺腫瘍や重度合併症がなければ、長期予後に大きな問題はない。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

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

2. 発病の機構

不明（Gsαタンパクの活性型変異が本症候群を招く機序は不明）

3．効果的な治療方法

未確立

4．長期の療養

必要

5．診断基準

あり（研究班作成、学会承認の診断基準あり）

6．重症度分類

研究班作成の重症度分類を用いて中等症・重症を対象とする。

○ 情報提供元

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

研究代表者 浜松医科大学 小児科教授 緒方勤

厚生労働科研費補助金「機能亢進型 GNAS 変異関連疾患の表現型スペクトラムに関する研 究班」研究代表者（当該疾患担当） 慶應義塾大学医学部小児科学教授 長谷川奉延

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

１）　以下の三主徴を有する。（注 1）
皮膚カフェオレ斑
線維性骨異形成症
ゴナドトロピン非依存性思春期早発症
２）　１）の疑いがあり、他の内分泌腺でホルモン産生過剰症（下垂体成長ホルモン、副腎糖質コルチコイド、副甲状腺ホルモン、甲状腺ホルモン過剰症など）を認める。
３）　皮膚・骨・性腺の組織、ホルモン過剰産生を認める内分泌組織において、Gsαをコードする遺伝子（*GNAS* 遺伝子）に活性型変異を認める。（注 2）

診断確実例　以下のいずれかを認めた場合。
１）　診断基準 1）の三主徴の二項目以上を有する。
２）　診断基準１）の一項目および３）の遺伝子変異を認める。
３）　診断基準２）および 3）の遺伝子変異を認める。

疑い例　診断確実例には当てはまらないが、以下の場合はマッキューン・オルブライト症候群が強く疑われ、暫定的な臨床的診断は可能である。さらに精査・経過観察を進める。
１）　診断基準 1）の三主徴の一項目を有する。
２）　診断基準 2）を認める。

注１）以下の徴候は順次出現することもあり、三主徴のいずれか一つでも典型的所見を認めた場合は、注意深く経過観察を行う。
- カフェオレ斑：辺縁不整なミルクコーヒー色の色素沈着を、複数個認める。体の左右どちらかに偏在することが多く、体幹や大腿部に好発するが、顔面等他の部位にも見られる。
神経線維腫症に伴うカフェオレ斑と鑑別する。
- 線維性骨異形成症：骨レントゲン単純撮影、放射性テクネシウムによる骨シンチグラムにて確認する。骨病変により四肢等に左右差を生ずることもある。
- ゴナドトロピン非依存性思春期早発症：診断は同症の診断基準によるが、加えて、多くは早発月経のみを認め、初期には乳房腫大や成長率の上昇、骨年齢の促進を伴わないこともある。これは卵巣からの不規則・断続的なエストロジェン分泌によって起こるため、症状は持続しないこともあり、血中ホルモン値の上昇を捉えられないことも多い。

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

〈重症度分類〉

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

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

重症：中等症の項目の他に、下記の要項が存在する。

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

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

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

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

マッキューン・オルブライト（McCune-Albright）症候群

必須項目

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

参考項目

	質問	○か×	自由記載による回答（必要な場合）
1	これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	○	
2	ICD10（もしくは11）またOrphanet（オーファネット）における 表記名およびコード		
3	既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	×	
4	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	○	厚生労働科研費補助金「機能亢進型 GNAS 変異関連疾患の表現型スペクトラムに関する研 究班」 研究代表者（当該疾患担当） 慶應義塾大学医学部小児科学教授 長谷川奉延
5	小児慢性特定疾病に指定されているか	○	
6	医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特殊な検査が含まれるか （もしあれば、検査名をご記載下さい）	○	GNAS遺伝子解析

高メチオニン血症

○ 概要

1. 概要

新生児マススクリーニングで発見されるホモシスチン尿症以外の原因による高メチオニン血症である。持続性高メチオニン血症(Isolated Persistent Hypermethioninemia)が大部分を占める。

2. 原因

メチオニンアデノシルトランスフェラーゼの遺伝的欠損による。

3. 症状

持続性の血中メチオニン単独の上昇を認める。

常染色体優性遺伝(AR)する病型は血中メチオニン濃度が概ね 670nmol/ml (10mg/dl)以下であり臨床的に良性である。成人期に至っても中枢神経症状を呈することは稀である。

常染色体劣性遺伝(AD)する病型では血中メチオニンの高値(1340nmol/ml 以上)が持続し、成人期にかけてMRIにて脱髄所見を認め、精神運動発達遅滞、てんかん、学習障害や発達障害、不随意運動など多彩な中枢神経症状を合併する。しかし検査値の異常のみで無症状のため小児期に治療を中断した症例では、成人期になって頭痛や不随意運動の出現をきっかけにMRIにて脱髄所見が明らかになり、新生児マススクリーニングにてメチオニン高値を指摘された既往歴が重要である。

4. 治療法

根本的な治療法はなく、中枢神経障害は各種対症療法により予防できない。乳児期に 670nmol/ml 以上の高値を示す時や肝機能障害や髄鞘化遅延の見られる場合にメチオニン制限食(メチオニン除去ミルクの併用)やS-アデノシルメチオニンによる薬物療法を開始する。成人期以降も定期的(6ヶ月～1年)血中メチオニン値の測定を行い、血中濃度の上昇(1340nmol/ml 以上)が持続する症例では脳MRIの撮影を適宜行う。中枢神経症状や画像所見の増悪(脱髄)が認めた場合は成人期以後も上記治療(S-アデノシルメチオニンによる薬物療法および低メチオニン食)の継続が必要である。

血中メチオニン濃度のコントロールは、①乳児期:670nmol/ml 以下、②成人期:1340nmol/ml 以下を指標としている。生涯を通じて 2000nmol/ml 以上となる急激なメチオニン上昇は脳浮腫を起こし急性の中枢神経症状を呈することがあり注意が必要である。

5. 予後

新生児マススクリーニングで発見された症例の約80%は無治療で経過観察可能である。特に AD 型を示すR264H が病因変異とわかれば臨床的に良性である。しかし残りの約20%(AR 型、R264H 以外の変異を有するホモ接合体や複合ヘテロ接合体)では小児期から精神運動発達遅滞、てんかん、学習障害や発達障害、不随意運動など多彩な神経症状を発症する。そして成人期にも症状の増悪や後遺症を残す可能性がある。このような

症例は成人期以後も検査および治療のため経過観察を必要とする。その中でMRIでの脱髄所見とともに重度の中枢神経障害を呈し内服治療を要する症例はAR型の50%程度と考える。したがって高メチオニン血症成人患者推計数は1,000人であるが、薬物療法あるいは食事療法を要する重症例は100人となる。

AR型の重症例（完全酵素欠損）では非アルコール性脂肪性肝障害やそれを母地とする肝細胞癌の発症の可能性が示唆されており、マススクリーニングで発見後に生涯に渡って経過観察されている症例が未だないことから成人症例の肝機能と肝癌に関する観察も必要である。

女性患者の妊娠では多くの場合無事経過し健常な児を出産している。しかし妊娠に伴う急激な血中メチオニン濃度の上昇がないか慎重な経過観察が行われている。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約1,200人

2. 発病の機構

不明（*MAT1A* 遺伝子異常が原因であるが、中枢神経障害を伴う重症度との関連など、発病の機構、病態が未解明である部分が多い。）

3. 効果的な治療方法

未確立（メチオニン除去食による対症療法のみで、根本治療法が確立していない。）

4. 長期の療養

必要（臨床的に安定していても酵素異常は継続しており、生涯に渡って中枢神経病変の発症の可能性があり、経過観察、検査、食事療法を必要とする）

5. 診断基準

あり（厚生労働省難治性疾患政策事業「新しい先天代謝異常症スクリーニング時代に適応した治療ガイドラインの作成および生涯にわたる診療体制の確立に向けた調査研究」（遠藤班）（平成26―27年）で作成し、日本先天代謝異常学会で承認された。）

6. 重症度分類

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

○ 情報提供元

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

研究代表者　熊本大学大学院　准教授　中村公俊

研究分担者　国立病院機構北海道医療センター　副院長　長尾雅悦

・日本医療研究開発機構　難治性疾患実用化研究事業「新生児マススクリーニング対象疾患等の診療に直結するエビデンス創出研究」

研究代表者　岐阜大学大学院　教授　深尾敏幸

<診断基準>

Definite を対象とする。

1 臨床症状

持続性の血中メチオニン単独の上昇を認める。

① 常染色体優性遺伝(AR)する病型は血中メチオニン濃度が概ね 10mg/dl 以下であり臨床的に良性である。

② 常染色体劣性遺伝(AD)する病型では血中メチオニンの高値（20mg/dl 以上）が持続し脱髄を伴う中枢神経症状を合併することがある。

2 参考となる検査所見

①血中メチオニン高値の持続：134μmole/L (2mg/dl)以上。

②血中総ホモシステインは正常あるいは軽度の上昇：～59μmole/L。（基準値：15μmole/L 以下）

③尿中ホモシステインはごく微量か検出されない（基準値：検出されない）。

3 診断の根拠となる特殊検査

①肝臓のメチオニンアデノシシルトランスフェラーゼ(MAT)酵素活性の低下。

酵素活性測定を行うと AR 型では MAT の活性低下を認める。一方、AD 型では肝臓の MAT 活性自体は対照との差異はないが、Km 値が高く酵素の質的な異常を認める。最近は *MAT1* 遺伝子の変異解析により確定診断に至ることが多い。特に AD 型では R264H 変異が病因となる。この変異を有するサブユニットが Km 値の低い2量体の合成を阻害することがわかり、dominant negative effect により優性遺伝する仕組みが解明された。

②遺伝子解析：AR 型では *MAT1A* 遺伝子の両アリールに病因変異を認める。AD 型では一方のアリールにのみ R264H 変異を認める。

4 鑑別診断

血中メチオニンの上昇をきたす疾患

（1）シトリン欠損症：一過性の上昇

（2）新生児肝炎症候群：一過性の上昇

（3）ホモシスチン尿症：80μmol/L (1.2mg/dl)以上

<診断のカテゴリー>

Probable： 2の①、②および③を満たすもの

Definite： 2の①、②および③を満たすもののうち、3の①または②の一つ以上を認めるもの

＜重症度分類＞

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

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

（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）

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　4
（目安として、それぞれの臓器の機能不全を認めるもの）

Ⅵ　生活の自立・介助などの状況（以下の中からいずれか1つを選択する）

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

総合評価

ⅠかⅥまでの各評価及び総合点をもとに最終評価を決定する。

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

注意

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

高メチオニン血症

必須項目

	質問	○か×	自由記載による回答（必要な場合）
1	発病の機構が明らかでない （「指定難病の要件について」の2ページ参照）	○	
2	他の施策体系が樹立されていない （「指定難病の要件について」の3～5ページ参照）	○	
3	治療方法が確立していない （「指定難病の要件について」の6ページ参照）	○	
4	長期の療養を必要とする （「指定難病の要件について」の7～8ページ参照）	○	
5	患者数が本邦において一定の人数（注）に達しない （「指定難病の要件について」の9ページ参照）	○	
6	客観的な診断基準（又はそれに準ずるもの）が確立している （「指定難病の要件について」の10～11ページ参照	○	
7	患者数の推計に用いた疫学調査等の方法 （「指定難病の要件について」の9ページ参照）		北海道における2001～20013年度の期間での新生児マススクリーニングによる発見頻度に基づき推計を行っ
8	患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計		

参考項目

	質問	○か×	自由記載による回答（必要な場合）
1	これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	○	
2	ICD10（もしくは11）またOrphanet（オーファネット）における 表記名およびコード		ICD10:　高メチオニン血症 E72.1
3	既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	×	
4	本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	×	
5	小児慢性特定疾病に指定されているか	○	
6	医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特殊な検査が含まれるか （もしあれば、検査名をご記載下さい）	×	

極長鎖アシル CoA 脱水素酵素（VLCAD）欠損症

○ 概要

1． 概要

ミトコンドリア内膜の内側に存在し、長鎖脂肪酸のβ酸化を担う酵素である極長鎖アシル CoA 脱水素酵素(very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase: VLCAD)の欠損症であり、常染色体劣性の遺伝形式をとる。臨床像は幅広く、発症時期から新生児期から重度の心筋症や低血糖を来し生命予後の改善が困難である新生児期型から、乳幼児期に Reye 様症候群や乳幼児突然死（SID）として発症する乳幼児期発症型（肝型）、幼児期や成人期に発症し横紋筋融解症や筋痛、筋力低下といった骨格筋症状を中心に呈する遅発型（骨格筋型）がある。新生児マススクリーニングで診断された、もしくは家族検索で発見された無症状の症例はどの病型かに分類されるまで、発症前型と暫定的に分類する。

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

2．原因

VLCAD の責任遺伝子である *ACADVL* の異常によって起こる。本疾患では脂肪酸代謝の要求が高まる状態、すなわち長時間の飢餓状態や感染症罹患ストレス、運動などによって急性代謝不全に陥りやすい。脂肪酸代謝によるエネルギー産生が活発な肝臓、心筋、骨格筋が障害を受けやすい。また、このような状態ではケトン体産生が行われないにも関わらず、体内のグルコースが消費されるので非ケトン性低血糖症をきたし、重篤な中枢神経系の異常を惹起する。

3．症状

発症形態は大きく2つに分けることが出来る。すなわち A)主に乳幼児期に低血糖を伴い SID や Reye 様症候群として発症する場合、B） 主に学童期以降に横紋筋融解症やミオパチーなどの骨格筋症状として発症する場合である。前者は他の脂肪酸代謝異常症と同様、感染や飢餓が契機となる事が多い。後者は飢餓や運動などの骨格筋への負荷が誘因となる場合や、日常生活での運動不耐として発症する。成人例では反復する横紋筋融解症やミオグロビン尿、ミオパチー、筋痛などの症状がみられる。 また、心筋障害も見られる事が知られており、心筋症やそれにともなう不整脈の報告がある。新生児期や乳児期早期に発症する最重症例ではしばしばコントロールしがたい心筋障害がみられる。成人例でも近年若年性心筋障害を伴う例が報告されている。

4．治療法

根治的な治療法は確立しておらず、対症的な治療にとどまる。特に筋症状については治療にも関わらず症状が増悪する症例もありコントロールが困難であることも少なくない。

急性期：充分な量のグルコースを含む輸液を行い、異化亢進を防ぐ。心筋症や横紋筋融解症がみられたときは対症的な治療を行う。

慢性期：食事指導・生活指導により異化亢進のエピソードを回避し、骨格筋、心筋への過度の負荷を避けることにある。L-カルニチンの投与や中鎖脂肪酸（MCT）、非加熱コーンスターチなどの投与が行われる事が多い。重症例では脂肪制限が行われる。

5. 予後

本疾患の自然歴は明らかでない部分が多く、定見は得られていない。一部の最重症例では生命予後不良である。乳幼児期発症例についても迅速に適切な治療が行われない場合は生命予後・神経学的予後ともに不良である。学童期以降になると急性代謝不全によって死亡することは少なくなると推測されるが、成人期に発症する症例も含めてミオパチー、筋痛などの筋症状のコントロールは容易ではなく、継続する。近年では、41 の男性の心筋症発症例の報告もされている。筋痛などにより、就労が困難となる症例もある。成人期においては飲酒、妊娠、外科手術なども代謝不全の要因となり得るので十分な注意が必要である。本症罹患者が母体となった妊娠例では出産後に代謝不全が起こりやすくなる事が報告されており、産褥期までを通じて注意深いコントロールが推奨されている。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 800 人

2. 発病の機構

不明（極長鎖アシル CoA 脱水素酵素をコードする遺伝子である *ACAVDL* の異常が発症に関与する。同一の遺伝子変異であっても臨床像が異なることもある。成人期の臨床像の進展などを含めて病態には未解明な点が多い。）

3. 効果的な治療方法

未確立（対処療法である飢餓予防やカルニチン投与、MCT 内服等を行う事で急性発症を避けられる可能性があるが、根本治療法が確立していない。また、筋症状についての有効治療はなく、治療によってもその症状のコントロールはしばしば困難である。）

4. 長期の療養

必要（多くの症例で生涯にわたり症状が継続すると考えられる。また、一見安定している場合においても容易に急性増悪する事が予測され、本疾患の急性増悪を阻止するための食事・生活療法、薬物療法や定期的な検査と注意深い観察が生涯にわたって必要である。それ以外にも成人期においては慢性的なミオパチー、筋痛などの筋症状が日常生活を困難にする場合も多い。これらの症状は現在の治療によってはしばしばコントロールが困難である。）

5. 診断基準

あり （研究班が作成し、学会が承認した診断基準）

6. 重症度分類

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

○ 情報提供元

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

研究代表者　熊本大学大学院　准教授　中村公俊

AMED 難治性疾患実用化事業委託費「新生児マススクリーニング対象疾患等の診療に直結するエビデンス創出研究」（深尾班）

研究代表者　岐阜大学大学院　教授　深尾敏幸

日本小児科学会、日本先天代謝異常学会

当該疾病担当者　島根大学小児科　助教　小林弘典

＜診断基準＞
Definite、Probable を対象とする。

極長鎖アシル CoA 脱水素酵素(VLCAD)欠損症の診断基準

A 症状
１．意識障害、けいれん
低血糖によって起こる。急激な発症形態から SIDS と診断される場合や、急性脳症、肝機能障害を伴う場合はライ様症候群と診断される場合も多い。
２．心筋症状
心筋症は新生児期発症例ではしばしば治療に難渋する。遅発型においても見られる。
３．不整脈
心筋症に伴うことが多い。
４．肝腫大
病勢の増悪時には著しい腫大を認めることもあるが、間歇期には明らかでないことも多い。
５．骨格筋症状
ミオパチー、筋痛、易疲労性を呈する事が多い。本疾患ではしばしば横紋筋融解症を来す。糖原病が短時間の強い運動後に発作を起こす事が多いのに対し、本症では長時間の中等度の運動後に発作を起こしやすい。幼少時には肝型の臨床像であっても、年長になるに従い、骨格筋症状が中心となる症例がある。
６．消化器症状
乳幼児期発症型において、低血糖時に嘔吐が主訴になることがある。
７．発達遅滞
診断に至らなかった急性発作からの回復後や繰り返す低血糖発作によると考えられる。

B 参考となる検査所見
１．血液・生化学的検査所見
低～非ケトン性低血糖（低ケトン：遊離脂肪酸/総ケトン体モル比 ＞ 2.5、遊離脂肪酸/3 ヒロドキシ酪酸モル比 ＞ 3.0）、肝逸脱酵素上昇、高 CK 血症、高アンモニア血症
２．肝逸脱酵素上昇
種々の程度で肝逸脱酵素の上昇を認めるが、脂肪肝を合併していることが多く、画像診断も参考になる。
３．高 CK 血症
非発作時に軽度高値でも、急性期には著明高値になることが多い。
４．高アンモニア血症
急性発作時に高値となる事があるが、通常は中等度までの上昇にとどまる事が多い。
５．病理所見
筋生検では、赤筋を中心に所見がみられ、赤色ぼろ繊維や Oil red O 染色での強反応は脂肪酸代謝異常症を強く疑う所見となる。

C 診断の根拠となる特殊検査

1．血中アシルカルニチン分析

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

2．遺伝子解析

ACADVL 遺伝子の解析を行う。本疾患では遺伝子型と表現型が比較的良好な相関を示す。K264E は日本人に多く見られる残存活性が高い変異であり、本変異を持つ場合は骨格筋型をとる場合が多い。

3．脂肪酸代謝検査（in vitro probe assay もしくは酵素活性測定）

末梢血リンパ球や培養皮膚線維芽細胞を用いた *in vitro probe assay* における C14 を中心とした長鎖アシルカルニチンの蓄積所見や VLCAD 酵素活性測定で酵素活性低下の所見を呈する。

D 鑑別診断

CPT-2 欠損症、TFP 欠損症、グルタル酸血症 2 型などの長鎖脂肪酸代謝異常症が鑑別にあがる。臨床像からのみの鑑別は困難である事がおおく、上記 C の診断の根拠となる特殊検査を行うことで鑑別することも少なくない。

＜診断のカテゴリー＞

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

（1） 発症前型以外では、A の 1 から 7 のうち1つ以上 ＋ C の 1 + C の 2,3 のうち1つ以上を認めるもの

（2） 新生児マススクリーニング等による発症前型においては、C の 1＋C の 2,3 のうち1つ以上を認めるもの

Possible：

（1） 発症前型以外では、A の 1 から 7 のうち1つ以上 ＋ C の 1 を認めるもの

（2） 新生児マススクリーニング等による発症前型においては、C の 1 を認めるもの Definite、Probable を対象とする。

＜重症度分類＞

先天性代謝異常症の重症度評価（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。

			点数
Ⅰ		**薬物などの治療状況（以下の中からいずれか1つを選択する ）**	
	a	治療を要しない	0
	b	対症療法のために何らかの薬物を用いた治療を継続している	1
	c	疾患特異的な薬物治療が中断できない	2
	d	急性発作時に呼吸管理、血液浄化を必要とする	4

Ⅱ　**食事栄養治療の状況（以下の中からいずれか1つを選択する ）**

a	食事制限など特に必要がない	0
b	軽度の食事制限あるいは一時的な食事制限が必要である	1
c	特殊ミルクを継続して使用するなどの中程度の食事療法が必要である	2
d	特殊ミルクを継続して使用するなどの疾患特異的な負荷の強い（厳格な）食事療法の継続が必要である	4
e	経管栄養が必要である	4

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

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

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

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

Ⅴ　**現在の臓器障害に関する評価（以下の中からいずれか1つを選択する）**

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

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

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

総合評価

ⅠかⅥまでの各評価及び総合点をもとに最終評価を決定する。

（1）4点の項目が1つでもある場合　重症

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

注意

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

※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

極長鎖アシルCoA脱水素酵素（VLCAD）欠損症

必須項目

	質問	○か×	自由記載による回答（必要な場合）
1	発病の機構が明らかでない （「指定難病の要件について」の２ページ参照）	○	成人期の臨床像の進展などを含めて病態には未解明な点が多い
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３～５ページ参照）	○	
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６ページ参照）	○	小児期における急性発症はコントロール出来る場合もあるが、成人期の筋症状は治療にも関わらず病状の進行を解決する治療法がない
4	長期の療養を必要とする （「指定難病の要件について」の７～８ページ参照）	○	急性増悪を阻止するための治療が生涯必要である。成人期では治療抵抗性なミオパチー、筋痛などの筋症状が日常生活を困難にする場合も多い。
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９ページ参照）	○	
6	客観的な診断基準（又はそれに準ずるもの）が確立している （「指定難病の要件について」の１０～１１ページ参照	○	
7	患者数の推計に用いた疫学調査等の方法 （「指定難病の要件について」の９ページ参照）		
8	患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計		

参考項目

	質問	○か×	自由記載による回答（必要な場合）
1	これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	○	
2	ICD１０（もしくは１１）またOrphanet（オーファネット）における 表記名およびコード		
3	既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	×	
4	本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	×	
5	小児慢性特定疾病に指定されているか	○	
6	医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特殊な検査が含まれるか （もしあれば、検査名をご記載下さい）	○	遺伝子検査(ACADVL) 遺伝学的検査（酵素活性測定、in vitro probe assay）

3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリルCoA（HMG-CoA）リアーゼ欠損症

○ 概要

１． 概要

ミトコンドリアにおいてロイシン異化過程とケトン体産生に重要な HMG—CoA リアーゼの欠損により生じる、常染色体劣性遺伝の疾患である。世界で１００例程度の報告と非常に稀な疾患で，我が国では９例の報告がある。約半数が新生児期に，そのほかの症例も乳幼児期に高アンモニア血症、代謝性アシドーシス、肝機能障害などを伴う非ケトン性低血糖発作をきたす．

本疾患は早期診断による発症・障害予防が可能と考えられ、新生児マススクリーニングの一次対象疾患となっている。

発症時のみならず、臨床的にたとえ安定していても、酵素異常は継続しており、疾病が「潜在」した状態であり、十分な経過観察、検査、 食事療法を必要とする。

9 カ月で診断され治療を受けていたが５歳時に治療を中断したことにより、２３歳時に心筋症のため心不全を発症した症例の報告がある。成人期の初発症例の報告もあり、死亡症例の報告もされている。

小児期に発症した症例においても急性発作時の重篤な中枢神経障害により、四肢のマヒやてんかんの発症が引き起こされ、成人期においても障害の治療が必要になる症例も多い。

２．原因

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

３．症状

１）低血糖発作

嘔吐、意識障害、多呼吸などを認める。

２）肝腫大

肝機能障害を伴うことも多い。

３）神経症状

低血糖による後遺症として、てんかんや知的障害の合併を認める。

４）心筋症などの心症状

５）突然死

４．治療法

1） 食事療法

本疾患でみられる非ケトン性低血糖症は、脳への代替エネルギーであるケトン体産生の障害によって生じるため、中枢神経系に与える影響は大きい。このため、空腹を避けることが重要である。特に新生児期は3時間、6か月未満では4時間以上、食事間隔を空けないようにする。またロイシン除去フォーミュラを使用して軽度の自然タンパク制限を行いながら、カロリーを十分補う。

2） 薬物療法 L-カルニチン：30-100mg/kg/day カルニチンの二次欠乏を予防するために投与する。

3） 急性期の対処

低血糖を防ぐため、必要であれば 20%グルコースを 1ml/kg で静注し、10%濃度以上のブドウ糖を含む電解質輸液で血糖を維持する。その他に、代謝性アシドーシスの補正、高アンモニア血症に対する対症療法を行い、高アンモニア血症が内科的にコントロールできない場合には、速やかに血液透析による血液浄化療法を行う。

５．予後

新生児マススクリーニングによって発症前に診断され、早期に治療介入し低血糖を予防できれば、発症予防や生涯を通じて正常な発達も見込まれる。

ただし、重度の低血糖が予後を左右するため、急性期の対応が遅れると、死亡したり重度の発達遅滞などの後遺症を残す。発症時のみならず、臨床的にたとえ安定していても、酵素異常は継続しており、疾病が「潜在」した状態であり、十分な経過観察、検査、 食事療法を必要とする。 9カ月で診断され治療を受けていたが5歳時に治療を中断したことにより、23歳時に心筋症のため心不全を発症した症例の報告がある。成人期の初発症例も報告されている。

小児期に発症した症例においても急性発作時の重篤な中枢神経障害により、四肢のマヒやてんかんの発症が引き起こされ、障害の治療が必要になる症例も多い。

小児期だけでなく15歳以降で発症した症例もあり、成人症例では診断されずに亡くなっている例もあると考えられる。成人になった症例においても十分な治療が継続されなければ、心筋症などにより死亡するなど重篤な予後になることが考えられる。

○ 要件の判定に必要な事項

１．患者数 約 50 人

２．発病の機構

不明（3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリルCoAリアーゼをコードする遺伝子（*HMGCL*）の異常による。
しかし同じ遺伝子変異でも未発症例や、重症度が異なるなど、病態との関連が未解明な部分が多い。）

３．効果的な治療方法

未確立。対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあるが、根治のための治療方法はない。

４．長期の療養

必要。発症時のみならず、臨床的にたとえ安定していても、酵素異常は継続しており、疾病が「潜在」した状態であり、十分な経過観察、検査、 食事療法を必要とする。 ９ カ月で診断され治療を受けていたが５歳時に治療を中断したことにより、２３歳時に心筋症のため心不全を発症した症例の報告がある。成人期の初発症例も報告されている。

小児期に発症した症例においても急性発作時の重篤な中枢神経障害により、四肢のマヒやてんかんの発症が引き起こされ、障害の治療が必要になる症例も多い。

５．診断基準

あり（日本先天代謝異常学会で承認された診療ガイドラインあり。）

６．重症度分類

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

○ 情報提供元

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

研究代表者　熊本大学大学院　准教授　中村公俊

研究分担者　帝京平成大学　教授　高柳正樹

・日本医療研究開発機構　難治性疾患実用化研究事業「新生児マススクリーニング対象疾患等の診療に直結するエビデンス創出研究」

研究代表者　岐阜大学大学院　教授　深尾敏幸

＜診断基準＞
確定診断例（Definite）のみを対象とする。

3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル CoA（HMG-CoA）リアーゼ欠損症の診断基準

A 症状
1）低血糖発作
嘔吐、意識障害、多呼吸などを認める。
2）肝腫大
肝機能障害を伴うことも多い。
3）神経症状
低血糖による後遺症として、てんかんや知的障害の合併を認める。

B 検査所見
1. 一般血液検査・尿検査
急性期に非ケトン性低血糖がみられる。代謝性アシドーシスや高アンモニア血症などを認めることも多い。

2. 血中アシルカルニチン分析
C5-OH（3-ヒドロキシイソバレリルカルニチン）の上昇が特徴的である。これは3-メチルクロトニルCoAカルボキシラーゼ欠損症や複合カルボキシラーゼ欠損症などでも上昇するため、次の尿中有機酸分析が必須である。

cut off値は>1.0 μmol/Lとされるが、各スクリーニング施設で若干異なることに注意する。

3. 尿中有機酸分析
3-ヒドロキシ-3-メチルグルタコン酸や3-メチルグルタコン酸、3-メチルグルタル酸、3-ヒドロキシイソ吉草酸などの排泄増加がみられ、化学診断が可能である。特に3-ヒドロキシ-3-メチルグルタコン酸は本疾患に特徴的である。

4. 酵素活性
リンパ球や皮膚線維芽細胞などを用いた酵素活性測定による診断が可能である。

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

D 遺伝学的検査
1. HMGCL遺伝子の変異

＜診断のカテゴリー＞

1） 疑診（Possible）：検査所見のうち血中アシルカルニチン分析が陽性のみの場合は疑診。

2） 確定診断（Definite）：上記に加えて、尿中有機酸分析にて3-ヒドロキシ-3-メチルグルタコン酸を含む代謝産物を認めたものを確定診断とする。

＜重症度分類＞

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

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

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

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

総合評価

ⅠかⅥまでの各評価及び総合点をもとに最終評価を決定する。

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

注意

1　診断と治療についてはガイドラインを参考とすること

2　疾患特異的な薬物治療はガイドラインに準拠したものとする

3　疾患特異的な食事栄養治療はガイドラインに準拠したものとする

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

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

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

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリルCoA（HMG-CoA）リアーゼ欠損症

必須項目

	質問	○か×	自由記載による回答（必要な場合）
1	発病の機構が明らかでない （「指定難病の要件について」の2ページ参照）	○	
2	他の施策体系が樹立されていない （「指定難病の要件について」の3～5ページ参照）	○	
3	治療方法が確立していない （「指定難病の要件について」の6ページ参照）	○	
4	長期の療養を必要とする （「指定難病の要件について」の7～8ページ参照）	○	
5	患者数が本邦において一定の人数（注）に達しない （「指定難病の要件について」の9ページ参照）	○	
6	客観的な診断基準（又はそれに準ずるもの）が確立している （「指定難病の要件について」の10～11ページ参照	○	
7	患者数の推計に用いた疫学調査等の方法 （「指定難病の要件について」の9ページ参照）		1）新生児マススクリーニングパイロットテスト約200万人にて1例も発見できなかった。 2)平成22年度に岐阜大学の深尾らより行われた全国調査により8例の症例が収集された。さらに1例の追加症例があった。
8	患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計		10-20名

参考項目

	質問	○か×	自由記載による回答（必要な場合）
1	これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	○	
2	ICD10（もしくは11）またOrphanet（オーファネット）における 表記名およびコード		ICD10：HMG血症　E711
3	既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	×	
4	本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	×	
5	小児慢性特定疾病に指定されているか	○	
6	医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特殊な検査が含まれるか （もしあれば、検査名をご記載下さい）	×	

シスチン尿症

〇概要

1．概要

腎尿細管と消化管上皮のシスチンおよび二塩基性アミノ酸アミノ酸（リシン、アルギニン、オルニチン）の輸送障害であり常染色体劣性遺伝する。ヘテロ接合体の保因者におけるシスチンおよび二塩基性アミノ酸の排泄レベル、すなわちシスチン輸送系と二塩基性アミノ酸輸送系の障害の程度によりⅠ～Ⅲ型に分類される[1]。Ⅰ型は常染色体劣性遺伝し、Ⅱ、Ⅲ型は不完全な常染色体劣性遺伝する。後者では保因者でもアミノ酸尿を認める。

2．原因

常染色体遺伝性疾患であり、病因となる2つの候補遺伝子が判明している。

3．症状

シスチンの再吸収障害により尿路内にシスチン結石が形成され、血尿、腹痛、腰背部痛、尿路感染症状を呈する。乳児期は無症状で通常 10～30 歳で発現し尿路閉塞により腎不全を来すことがある。診断は尿中シスチン排泄量の測定による。尿路結石の家族歴があり30歳未満の発症で再発を繰り返す場合は疑いが濃厚である。成人症例の約 50%で高血圧症の合併があり、推算糸球体濾過率(eGFR)から正常腎機能を維持していると判断されるのは 25%に過ぎず、多くが慢性腎臓病(CKD) stage 2 あるいは 3 の腎機能障害を有する。成人症例の長期観察では心血管障害や腎不全に由来する症状を呈するリスクが極めて高い。

4．治療法

一次的な治療は十分な水分摂取と薬物療法による尿アルカリ化による結石形成の予防である。塩分や蛋白質の摂取制限も必要となることがある。小児期に発症した症例のみならず、成人期以後も一次治療による結石予防は常に実施されるべきである。結石の再発や増大を繰り返す症例では二次的な治療としてキレート剤による結石溶解療法が行われる。メルカプトプロピオニルグリシンとペニシラミンが代表的な薬剤であるが成人期に渡る長期投与となるので副作用発現に注意が必要である。外科的に砕石術も行われるが安全性と結石が完全に除去される可能性を考慮して行う。キレート剤による薬物療法や外科治療の対象は成人症例が中心となり、３－６か月ごとの定期的な観察により適切な治療法の選択を行う。

5．予後

内科的治療が奏功せず外科的にも結石除去もできなければ、成人期には最終的に末期腎不全を来すのが通常である。

〇要件判定に必要な事項

1. 患者数

約 8400 人

2. 発病の機構

不明（*SLC3A1* と *SLC7A9* の 2 つの遺伝子の関連が示唆されているであるが、同じ遺伝子変異でも未発症例や重症例があることなど、発病の機構、病態が未解明である部分が多い。）

3. 効果的な治療

未確立（結石の形成予防あるいは溶解療法など対症療法のみである）。

4. 長期の療養

必要（生涯に渡る結石予防の治療が必要であり、特に成人期以後は結石再発の可能性が高く腎不全に進行する）。

5. 診断基準

あり（厚生労働省難治性疾患政策事業「新しい先天代謝異常症スクリーニング時代に適応した治療ガイドラインの作成および生涯にわたる診療体制の確立に向けた調査研究」（遠藤班）（平成 26―27 年）で作成し、日本先天代謝異常学会で承認された。）

6. 重症度分類

後述の重症度分類を用い４点以上を対照とする。

〇情報提供元

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

研究代表者　熊本大学大学院　准教授　中村公俊

研究分担者　国立病院機構北海道医療センター　副院長　長尾　雅悦

・日本医療研究開発機構　難治性疾患実用化研究事業「新生児マススクリーニング対象疾患等の診療に直結するエビデンス創出研究」

研究代表者　岐阜大学大学院　教授　深尾敏幸

＜診断基準＞

1）疑診例

・30 歳未満で尿路結石を示唆する症状か家族歴があり、ニトロプルシド試験あるいは尿アミノ酸分析でシスチンおよび二塩基性アミノ酸の排泄増多を認めた場合、疑診とする。

・Ⅱ、Ⅲ型は不完全な常染色体劣性遺伝し保因者でもアミノ酸尿を認めるため、疑診例となりうる。また2歳以下は腎尿細管機能の発達を考慮し慎重に診断する必要がある。

2）確定診断例

・ 疑診例のうち、尿アミノ酸分析で，400mg/日（正常では 30mg/日未満）以上のシスチン排泄の増加があった場合、確定診断例とする。ヘテロは 30-399mg/日程度のシスチン排泄である。以下の特殊検査①～④も参考になり、病型診断が可能となる。

- ①経口負荷試験　小腸でのシスチンおよび二塩基性アミノ酸の吸収障害を認める。
- ②血液アミノ酸分析　通常の蛋白摂取量で血中アミノ酸値は正常範囲である。おそらく別の吸収経路が働くか、ジペプチドの吸収によるものと考えられる。
- ③シスチンの腎クリアランス　症例によって様々である。また生後 1 年以内では腎尿細管機能が未熟であるためヘテロとホモの鑑別が難しい場合がある。
- ④遺伝子解析：*SLC3A1* 遺伝子(2p16.3-p21) がⅠ型の、*SLC7A9*(19q13.1-13.2)がⅡ型とⅢ型の病因遺伝子である。Ⅰ型以外の保因者において、尿中へのシスチンおよび二塩基性アミノ酸の排泄は *SLC7A9* の変異の重症度と相関する。

・ 小児の随時尿で判定する場合は 1000μmole/g creatinine 以上のシスチン排泄を確定診断の基準とする（正常 100μmole/g creatinine 未満）。

・発症前型：症状がなく、尿アミノ酸分析で、シスチンおよび二塩基性アミノ酸の確定診断レベルの排泄増多を認めた場合。

③鑑別診断

尿路結石を来す疾患すべてが鑑別の対象となる。結石の約80％はシュウ酸カルシウム、約20％が尿酸であり、シスチンは2％を占めるに過ぎない。カルシウム結石の危険因子は遺伝性高カルシウム尿症であり、血中カルシウムは正常であるが尿中カルシウム排泄が増加している。尿酸結石はプリン体過剰摂取による高尿酸尿症が原因となることが多い。

シスチン尿症を伴う疾患として SLC3A1 が位置する 2p21 領域の隣接遺伝子症候群があり、2p21 欠失、hypotonia-cystinuria syndrome (HCS)、atypical HCS がある。

＜重症度分類＞

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

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

（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）

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　4
（目安として、それぞれの臓器の機能不全を認めるもの）

Ⅵ　生活の自立・介助などの状況（以下の中からいずれか1つを選択する）

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

総合評価

Ⅰ かⅥまでの各評価及び総合点をもとに最終評価を決定する。

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

注意

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

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

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

シスチン尿症

必須項目

	質問	○か×	自由記載による回答（必要な場合）
1	発病の機構が明らかでない （「指定難病の要件について」の2ページ参照）	○	
2	他の施策体系が樹立されていない （「指定難病の要件について」の3～5ページ参照）	○	
3	治療方法が確立していない （「指定難病の要件について」の6ページ参照）	○	
4	長期の療養を必要とする （「指定難病の要件について」の7～8ページ参照）	○	
5	患者数が本邦において一定の人数（注）に達しない （「指定難病の要件について」の9ページ参照）	○	
6	客観的な診断基準（又はそれに準ずるもの）が確立している （「指定難病の要件について」の10～11ページ参照	○	
7	患者数の推計に用いた疫学調査等の方法 （「指定難病の要件について」の9ページ参照）		日本尿路結石症学会の疫学調査（1965年より10年に1回実施）
8	患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計		

参考項目

	質問	○か×	自由記載による回答（必要な場合）
1	これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	○	
2	ICD10（もしくは11）またOrphanet（オーファネット）における 表記名およびコード		ICD10:シスチン尿症　E72.0
3	既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	×	
4	本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	×	
5	小児慢性特定疾病に指定されているか	○	
6	医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特殊な検査が含まれるか （もしあれば、検査名をご記載下さい）	×	

中鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症

○ 概要

1. 概要

細胞内に取り込まれた長鎖脂肪酸は、アシル CoA となり、さらにカルニチンと結合してミトコンドリア内に取り込まれる。ここで脂肪酸の炭素長に応じた各脱水素酵素で順次代謝され、1 ステップ毎に炭素鎖が 2 個ずつ短くなってアセチル CoA に至り、これが TCA サイクルに入ってエネルギー産生に用いられる。

中鎖アシル CoA 脱水素酵素（MCAD）欠損症は、アシル CoA の中でも中鎖（炭素数 4～10）の直鎖の脂肪酸を代謝する MCAD の欠損である。感染や飢餓を契機に急性脳症様/ライ様症候群様の症状を呈し、乳幼児突然死症候群（SIDS）の一因として知られている。タンデム質量分析計を用いた新生児マススクリーニングで発見されれば、飢餓を避ける食事指導で発症予防ができる。しかし、一部に成人期に骨格筋症状（横紋筋融解症やミオパチー）、筋痛、心筋症状、易疲労性などがみられる症例もある。

2. 原因

責任遺伝子は、*ACADM* 遺伝子（OMIM #607008）である。1990 年に松原洋一らによって、欧米白人の MCAD 欠損症の 90%を占める変異（c.985A>G, p.K329E）が明らかにされた。日本人の約半数に c.449-452delCTGA という 4 塩基欠失が認められるが、変異を同定できないこともある。

3. 症状

新生児期発症型、乳幼児期発症型では、嘔吐などを契機に意識障害、けいれんがみられることがある。急激な発症形態から急性脳症、ライ様症候群と診断される場合も多い。新生児期発症型で稀に、心不全、致死的な不整脈、多呼吸、無呼吸、努力呼吸などがみられることがある。新生児期発症型、乳幼児期発症型で肝腫大を認める。多嚢胞性腎や特異顔貌などの奇形を呈するものがある。

遅発型で骨格筋症状がみられることがある。横紋筋融解症やミオパチー、筋痛、易疲労性を呈する。感染や饑餓、運動、飲酒などを契機に発症することが多く、症状が反復することも特徴である。また一部には妊娠中に易疲労性などがみられる症例もある。心筋症状がみられることもある。

参考となる検査所見としては、低～非ケトン性低血糖、肝逸脱酵素上昇、高アンモニア血症が挙げられる。主に成人期に、間欠的に著明高値（10,000 IU/l <）になる高 CK 血症を認めることがある。

4. 治療法

- 飢餓に伴う低血糖の防止：食事間隔の指導で、重度の中枢神経障害や突然死を防ぐことができるので、特に、乳幼児においては飢餓状態を防ぐことが重要である。
- 飢餓時の対応を指導：発熱を伴う感染症や消化器症状（嘔吐・口内炎など）の際に経口摂取が出来ない時には、医療機関に救急受診し、血糖値をモニターしながらブドウ糖を含む補液を行う。
- 食事療法：乳児期や小児期では、頻回哺乳などによる上記の低血糖の防止などが主である。脂質摂取制限や特殊ミルクなどを用いた食事療法などの必要はない。但し、夜間低血糖を繰り返す場合、非加熱コーンスターチを 1-2g/kg/回程度を内服する事がある。MCT ミルクは禁忌である。
- 成人期の治療：成人した小児期発症例、および遅発例においては、骨格筋障害、肝障害、心筋障害などが症状の中心になるため、以下の注意が必要となる。

飲酒は嘔吐、低体温、低血糖を誘発し、非常に危険である。ストレスがあっても飲酒に依存しないようなカウンセリングも重要である。食事療法として糖質の摂取が多くなるため、肥満に傾くことが多い。そのため、過度なダイエットを試みることが多く、少しずつ減量を行うように指導する。過度な運動は避けるように指導する。運動時は、運動前、中、後、それぞれの状態で、適切に炭水化物を摂取する。妊娠中は糖の消費量が増えるため、MCAD 欠損症の女性が妊娠した場合は、絶食時間を短くするべきである。出産時もブドウ糖を含む輸液の静注を行い、採血検査で状態をモニターする必要がある。低カルニチン血症に対してカルニチン投与が必要になることもある。

5. 予後

新生児マススクリーニングによって発見された例は、飢餓に伴う低血糖の防止を中心とした治療のみで、突然死を含む重大な障害を防止できることが示されている。しかしながら、発症した後に診断された例では、正常に生存する例は半数のみで、3 割が死亡し、残りの 2 割に重篤な障害が残っている。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 1200 人

2. 発病の機構

不明（*ACADM* 遺伝子異常が原因であるが、同じ遺伝子変異でも未発症例や重症例があることなど、発病の機構、病態が未解明である部分が多い。）

3. 効果的な治療方法

未確立（対処療法である飢餓予防が重要であるが、根本治療法が確立していない）

4. 長期の療養

必要（生涯にわたり経過観察、検査、食事療法を必要とする。また、重大な障害を残すこともある。成人期のリスクとして、ダイエット、過度な運動、外科手術、妊娠、出産、飲酒が挙げられている。）

5. 診断基準

あり （研究班が作成し、学会が承認した診断基準）

6. 重症度分類

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

○ 情報提供元

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

研究代表者　熊本大学大学院　准教授　中村公俊

分担研究者　国立成育医療研究センター総合診療部　部長　窪田　満

・日本医療研究開発機構　難治性疾患実用化研究事業「新生児マススクリーニング対象疾患等の診療に直結するエビデンス創出研究」

研究代表者　岐阜大学大学院　教授　深尾敏幸

分担研究者　国立成育医療研究センター総合診療部　部長　窪田　満

・「日本小児科学会」

当該疾病担当者　国立成育医療研究センター総合診療部　部長　窪田　満

＜診断基準＞

Definite、Probable を対象とする。

中鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症の診断基準

A 症状

1. 意識障害、けいれん

新生児期発症型、乳幼児期発症型でみられる。急激な発症形態から急性脳症、ライ様症候群と診断される場合も多い。

2. 骨格筋症状

主に遅発型でみられる。横紋筋融解症やミオパチー、筋痛、易疲労性を呈する。感染や饑餓、運動、飲酒などを契機に発症することが多く、症状が反復することも特徴である。また一部には妊娠中に易疲労性などがみられる症例もある。

3. 心筋症状

主に遅発型にみられる。新生児期発症型で稀に、心不全、致死的な不整脈などがみられることがある。

4. 呼吸器症状

新生児期発症型を中心として多呼吸、無呼吸、努力呼吸などの多彩な表現型を呈する。

5. 消化器症状

特に乳幼児期発症型において、嘔吐を主訴に発症することがある。

6. 肝腫大

新生児期発症型、乳幼児期発症型で多くみられる。病勢の増悪時には著しい腫大を認めることもあるが、間欠期には明らかでないことも多い。

7. その他

一部の疾患の新生児発症型多嚢胞性腎や特異顔貌などの奇形を呈するものがある。

B 検査所見

1. 一般血液・生化学的検査所見

低～非ケトン性低血糖、肝逸脱酵素上昇、高CK血症、高アンモニア血症

2. 血中アシルカルニチン分析

濾紙血を用いた新生児マススクリーニングにて、C8（参考値；>0.3）かつC8/C10（参考値；>1.0）の陽性所見を示す。さらに、血清を用いたアシルカルニチン分析の追加が有用である。

3. 尿中有機酸分析

ジカルボン酸類および、ヘキサノイルグリシン（C6）、スベリルグリシン（C8）の増加がみられる。ただし,ジカルボン酸尿は他の脂肪酸代謝異常症やその他の病態でも認められ、特異的ではない。

4. 末梢血リンパ球や培養皮膚線維芽細胞などを用いた酵素活性測定

5. 末梢血リンパ球や培養皮膚線維芽細胞を用いたin vitro probe assay(β酸化能評価)

培養上清にC6、C8アシルカルニチンの蓄積がみられる。

6. イムノブロッティング

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

神経筋疾患：筋ジストロフィー、皮膚筋炎など

中枢神経疾患：急性脳炎/脳症（インフルエンザ脳症含む）など

肝疾患：急性肝炎など

内分泌疾患：高インスリン血症

D 遺伝学的検査

*ACADM*遺伝子（OMIM #607008）の変異

＜診断のカテゴリー＞

Possible：新生児マススクリーニングなどによる発症前型

タンデムマススクリーニングのアシルカルニチン分析で疾患特異的なプロファイルを認めるもの。

発症前型を除く、急性発症後の症例

AおよびB-1のうち少なくとも一つを認め、B-2、B-3で疾患特異的なプロファイルを認めるもの。

Definite： 上記に加え、B-4～6、および D の少なくとも一つで疾患特異的所見を認めるもの。

＜重症度分類＞

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

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

c　中等度以上の異常値が継続している（目安として 1.5SD から 2.0SD の逸脱）　2

d　高度の異常値が持続している　（目安として 2.0SD 以上の逸脱）　3

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

a　異常を認めない　0

b　軽度の障害を認める　（目安として、IQ70 未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害）　1

c　中程度の障害を認める（目安として、IQ50 未満や自立歩行が不可能な程度の障害）　2

d　高度の障害を認める　（目安として、IQ35 未満やほぼ寝たきりの状態）　4

Ⅴ　現在の臓器障害に関する評価（以下の中からいずれか1つを選択する）

a　肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない　0

b　肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある　1
（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）

c　肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある　2
（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）

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　4
（目安として、それぞれの臓器の機能不全を認めるもの）

Ⅵ　生活の自立・介助などの状況（以下の中からいずれか1つを選択する）

a　自立した生活が可能　0

b　何らかの介助が必要　1

c　日常生活の多くで介助が必要　2

d　生命維持医療が必要　4

総合評価

ⅠかⅥまでの各評価及び総合点をもとに最終評価を決定する。

（1）4点の項目が1つでもある場合　重症

（2）2点以上の項目があり、かつ加点した総点数が 6 点以上の場合　重症

（3）加点した総点数が 3-6 点の場合　中等症

（4）加点した総点数が 0-2 点の場合　軽症

注意

1　診断と治療についてはガイドラインを参考とすること

2　疾患特異的な薬物治療はガイドラインに準拠したものとする

3　疾患特異的な食事栄養治療はガイドラインに準拠したものとする

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

中鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症

必須項目

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

参考項目

	質問	○か×	自由記載による回答（必要な場合）
1	これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	○	
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	○	グルタル酸血症2型、三頭酵素欠損症、カルニチン回路異常症が類縁疾病であるが、欠損酵素が異なる。
4	本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	○	日本医療研究開発機構　難治性疾患実用化研究事業「新生児マススクリーニング対象疾患等の診療に直結するエビデンス創出研究」研究代表者　岐阜大学大学院　教授　深尾敏幸
5	小児慢性特定疾病に指定されているか	○	
6	医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特殊な検査が含まれるか （もしあれば、検査名をご記載下さい）	○	D010 先天性代謝異常症検査は保険収載されているが、「保険医療機関内において」という縛りがあり、現実的には保険適応外で行われていることが多い。

ホモシスチン尿症

○ 概要

1. 概要

ホモシスチン尿症は先天性アミノ酸代謝異常症の一種であり、メチオニンの代謝産物であるホモシステインが血中に蓄積することにより発症する。全身性に神経系、骨格系、血管系が障害される。

狭義のホモシスチン尿症はシスタチオニンβ合成酵素(CBS)欠損症を指し、新生児マススクリーニングの対象疾患とされている。

2. 原因

CBS はホモシステインからシスチンを合成する径路の入り口に位置する。CBS の活性低下によりホモシステインが蓄積される。ホモシステインは反応性の高いチオール基を持ち、これを介し生体内の種々のタンパクと結合する。その過程で生成されるスーパーオキサイドによる血管内皮細胞障害が血栓症の成因と考えられている。疾患名にあるホモシスチンは、ホモシステインのチオール基を介した重合体であり、これが尿中に排泄されることに由来する。

ホモシステイン代謝のもう一つの径路は再メチル化によるメチオニン合成である。CBS 欠損症では蓄積したホモシステインが再メチル化経路に流れるため、血中メチオニンが上昇する。新生児マススクリーニングではメチオニン高値を指標として CBS 欠損症をスクリーニングしている。

3. 症状

①中枢神経系異常：知的障害、てんかん、精神症状（パーソナリティ障害、不安、抑うつなど）

②骨格異常：高身長・クモ状指・側弯症・鳩胸・凹足・外反膝（マルファン症候群様体型）や骨粗鬆症

③眼症状：水晶体脱臼に起因する近視（無治療の場合には、10 歳までに 80%以上の症例で水晶体脱臼を呈する）、緑内障

④血管系障害：冠動脈血栓症、肺塞栓症、脳血栓塞栓症

無治療の場合、小児期から上記①、②、③の症状を認め、思春期から成人期に④を発症することではじめて本症と診断されることが多い。本邦においては新生児マススクリーニング導入前（1977 年以前）の 40 歳代以上の例や新生児マススクリーニングすりぬけ例（新生児期に十分なメチオニンの上昇がなかった例）、新生児マススクリーニング未実施国からの帰国例などが無治療発症例にあたる。

新生児マススクリーニングでの発見時には上記の諸症状を呈する前に発見され、加療される。しかしながら、この場合でも成人期になり十分な血中ホモシステインのコントロールが得られない場合には精神症状、骨粗鬆症（骨折）、血栓症を来しうる。

4. 治療法

小児期・成人期を問わず、血中ホモシステイン値を正常値に近づけることを目標とする。新生児マススクリーニングでの発見時には上記 3 の諸症状を呈する前に発見されるため、無症状のうちに診断して治療することが原則である。

新生児・幼児期には食事療法としてメチオニン摂取制限を実施し、血中メチオニン濃度を 1mg/dL 以下に保つようにする。ビタミン B6 反応型においてはピリドキシンの大量投与（30～40mg/kg/day）を実施する。

年長児においてはベタインを併用することが多い。ベタインによるホモシステインの再メチル化

作用により、血中ホモシステイン値を低下させる。ベタインは希少疾患用医薬品として 2014 年に本邦でも承認された。

思春期から成人期においても食事療法によりメチオニン摂取を制限し、ベタイン、ビタミンの治療を継続する。成人期に予防的に抗血栓療法を加えることもある。

5. 予後

新生児マススクリーニングの導入により発症前治療がなされた場合には知的予後、生命予後は導入前に比して改善したが、成人期になり十分な血中ホモシステインのコントロールが得られない症例もある。特に血栓症は思春期から成人期に起こり、生命予後を規定する因子となるため、一生涯を通じて治療を継続する必要がある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 50 人

2. 発病の機構

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

3. 効果的な治療方法

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

4. 長期の療養

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

5. 診断基準

あり （研究班が作成し、学会が承認した診断基準）

6. 重症度分類

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

○ 情報提供元

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

研究代表者　熊本大学大学院　准教授　中村公俊

研究協力者　東北大学大学院　特命教授　坂本修

・日本医療研究開発機構　難治性疾患実用化研究事業「新生児マススクリーニング対象疾患等の診療に直結するエビデンス創出研究」

研究代表者　岐阜大学大学院　教授　深尾敏幸

＜診断基準＞

A 症状

1. 知的障害、てんかん、精神症状（パーソナリティ障害、不安、抑うつなど）
2. マルファン症候群様体型(高身長・クモ状指・側弯症・鳩胸・凹足・外反膝)
3. 水晶体脱臼
4. 血栓症（冠動脈血栓症、肺塞栓症、脳血栓塞栓症など）

B 検査所見

1. 血中メチオニン高値：1.2 mg/dL（80μmol/L）以上[基準値：0.3-0.6 mg/dL（20-40μmol/L)]
2. 高ホモシステイン血症：60 μmol/L 以上　（基準値：15μmol/L 以下）
3. 尿中ホモシスチン排泄　（基準値：検出されない）

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

メチオニンアデノシルトランスフェラーゼ欠損症、肝障害、メチオニン合成酵素欠損症、メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素欠損症、ホモシスチン尿症を伴うコバラミン代謝異常症

D 遺伝学的検査

1. CBS 遺伝子の両アレルに機能喪失型変異を認める
2. シスタチオニンβ合成酵素(CBS)活性低下：線維芽細胞、リンパ芽球

＜診断のカテゴリー＞

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

・A のいずれか 1 つ以上および B-1 および B-2
・A のいずれか 1 つ以上および D-1
・A のいずれか 1 つ以上および D-2

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

・B-1 および B-2
・D-1
・D-2

確定診断例(Definite)のみを対象とする。

＜重症度分類＞

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

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

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

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

総合評価

ⅠかⅥまでの各評価及び総合点をもとに最終評価を決定する。

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

注意

1　診断と治療についてはガイドラインを参考とすること

2　疾患特異的な薬物治療はガイドラインに準拠したものとする

3　疾患特異的な食事栄養治療はガイドラインに準拠したものとする

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

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

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

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

ホモシスチン尿症

必須項目

	質問	○か×	自由記載による回答（必要な場合）
1	発病の機構が明らかでない （「指定難病の要件について」の2ページ参照）	○	
2	他の施策体系が樹立されていない （「指定難病の要件について」の3～5ページ参照）	○	
3	治療方法が確立していない （「指定難病の要件について」の6ページ参照）	○	
4	長期の療養を必要とする （「指定難病の要件について」の7～8ページ参照）	○	
5	患者数が本邦において一定の人数（注）に達しない （「指定難病の要件について」の9ページ参照）	○	
6	客観的な診断基準（又はそれに準ずるもの）が確立している （「指定難病の要件について」の10～11ページ参照	○	
7	患者数の推計に用いた疫学調査等の方法 （「指定難病の要件について」の9ページ参照）		1) 医学中央雑誌において国内成人患者の検索（1980-2016） 2) ベタイン(サイスタダン®)の市販後全例調査
8	患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計		1) 28名 2) 16名

参考項目

	質問	○か×	自由記載による回答（必要な場合）
1	これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	○	
2	ICD10（もしくは11）またOrphanet（オーファネット）における 表記名およびコード		ICD10：ホモシスチン尿症　E72.1
3	既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	×	
4	本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	×	
5	小児慢性特定疾病に指定されているか	○	
6	医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特殊な検査が含まれるか （もしあれば、検査名をご記載下さい）	×	

メチルクロトニル CoA カルボキシラーゼ欠損症

○ 概要

1． 概要

メチルクロトニルCoAカルボキシラーゼ欠損症（別名：メチルクトロニルグリシン尿症）はロイシンの中間代謝過程で働く3-メチルクロトニルCoAカルボキシラーゼの障害によって生じる、常染色体劣性遺伝の疾患である。本疾患はケトアシドーシス発作やReye様症候群、高アンモニア血症などで急性発症したり、精神運動発達遅滞を生じる。本疾患は早期診断・治療により健常な発達が見込まれることから、新生児マススクリーニングの一次対象疾患となっている。

日本での罹患頻度は約15万出生に1人と推定されている。そのうち有症状例はおよそ10%程度と考えられる。発熱などストレスによる異化亢進の重症度が発症の契機と考えられており、カルニチン投与といった薬物療法で症状をコントロールできれば予後良好だが、急性期の治療が遅れると神経学的後遺症を残すことがあり、成人以降も治療を継続する必要がある。

2．原因

3-メチルクロトニル CoA カルボキシラーゼをコードする遺伝子（*MCCC1* および *MCCC2*）の異常による。

3．症状

1）中枢神経症状

急性発症型の場合、タンパクの過剰摂取や感染などのストレスを契機に、哺乳不良や嘔吐が出現し、意識障害、無呼吸、筋緊張低下、けいれんなどで発症する。Reye様症候群や壊死性脳症などとして発症した例もある。慢性進行型では退行や運動発達遅延、ジストニア・ジスキネジアなどの不随意運動（錐体外路症状）が緩徐に出現、進行する。注意欠陥・多動障害（ADHD）の報告もある。

2）骨格筋症状

筋緊張低下、筋肉痛を訴えることがある。感染を契機に強い全身倦怠感から発症する場合もある。

3）呼吸症状

急性発症型でみられ、主に多呼吸・努力呼吸を呈する。無呼吸の場合もある。

4） 心筋症

新生児期に心筋症をきたしたという報告がある

4．治療法

1）食事療法

本疾患はロイシン代謝経路の障害にも関わらず、ロイシン摂取制限の有効性は確立されていない。ロイシン制限が精神発達遅滞や行動異常といった症状への改善効果があるかも明らかではない。心筋障害や急性脳症様の症状はカルニチン不足が原因とも考えられている。

しかし急性発症など有症状例については、ロイシン除去フォーミュラなどで血中ロイシン値を正常範囲内でコントロールできるよう制限し、個別に反応性などを評価する。

2）薬物療法

L-カルニチン：50-150mg/kg/day

体内に蓄積した異常代謝産物の排泄を促進する。本治療を継続することが発症予防にも重要である。

3）急性期の対処

異化亢進を防ぐための 10%濃度以上のブドウ糖を含む電解質輸液や代謝性アシドーシスの補正、高アンモニア血症に対する対処療法を行う。高アンモニア血症が内科的にコントロールできない場合には、速やかに血液透析による血液浄化療法を行う。

5. 予後

新生児マススクリーニングによって発症前に診断され、早期に治療介入できれば、発症予防や生涯を通じて正常な発達も見込まれるが、特に急性期の対応が遅れると、死亡したり重度の発達遅滞などの後遺症を残すことがあり、診断されずに亡くなっている例もあると考えられる。成人期以降も骨格筋症状を反復したり、退行や不随意運動の進行を呈するため継続治療が必要である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

100人未満（医学中央雑誌での検索および、アシルカルニチン分析からの診断症例）

2. 発病の機構

不明（*MCCC1* 遺伝子および *MCC2* 遺伝子の異常だが、発症病態や重症度など関連が未解明な部分が多い。）

3. 効果的な治療方法

未確立（対症療法のみで、根本的な治療法は確立していない。）

4. 長期の療養

必要（酵素異常は生涯継続しており、疾病は常時「潜在」状態にあるため。）

5. 診断基準

あり（日本先天代謝異常学会で承認された診療ガイドラインあり。）

6. 重症度分類

日本先天代謝異常学会で策定した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

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

研究代表者　熊本大学大学院　准教授　中村公俊

研究協力者　島根大学　講師　長谷川有紀

・日本医療研究開発機構　難治性疾患実用化研究事業「新生児マススクリーニング対象疾患等の診療に直結するエビデンス創出研究」

研究代表者　岐阜大学大学院　教授　深尾敏幸

＜診断基準＞

Definite、Probableを対象とする。

日本先天代謝異常学会の診断基準

A 症状

1） 中枢神経症状

急性発症型では、哺乳不良や嘔吐が出現し、意識障害、無呼吸、筋緊張低下、けいれんなどで発症する。慢性進行型では退行や運動発達遅延、不随意運動（錐体外路症状）が緩徐に出現、進行する。注意欠陥・多動障害（ADHD）としてあらわれる場合もある。

２） 骨格筋症状

筋緊張低下、筋肉痛を訴えることがある

３） 呼吸症状

急性発症型でみられ、主に多呼吸・努力呼吸を呈する。無呼吸の場合もある。

４） 心筋症

新生児期に心筋症をきたすことがある。

B 検査所見

1． 血中アシルカルニチン分析

C5-OH（3-ヒドロキシイソバレリルカルニチン）の上昇が特徴的である。これは3－ヒドロキシ-3-メチルグルタリルCoAリアーゼ欠損症や複合カルボキシラーゼ欠損症などでも上昇するため、次の尿中有機酸分析が必須である。なおcut off値は>1.0 μmol/Lとされるが、各スクリーニング施設で若干異なることに注意する。

2． 尿中有機酸分析

3-メチルクロトニルグリシン、3-ヒドロキシイソ吉草酸の排泄増加がみられ、化学診断が可能である。特に3-メチルクロトニルグリシンは急性期にも安定期にも認められる。

3． 酵素活性

リンパ球や皮膚線維芽細胞などを用いた酵素活性測定による診断が可能である。

C 鑑別診断

アシルカルニチン分析でC5-OHを認めた場合は3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸血症や複合カルボキシラーゼ欠損症などの鑑別が必要になる。しかし、尿中有機酸分析で診断は容易である。

D 遺伝学的検査

1．*MCCC1*および*MCCC2*遺伝子の変異

＜診断のカテゴリー＞

1） Definite: Bのうち、尿中有機酸分析にて3-メチルクロトニルグリシンと3-ヒドロキシイソ吉草酸の排泄増加を認め、メチルクエン酸などの他の代謝産物がなく、さらにDを満たすもの。もしくは酵素活性診断れたものを確定診断とする。

2） Probable: Bのうち、尿中有機酸分析にて3-メチルクロトニルグリシンと3-ヒドロキシイソ吉草酸の排泄増加を認め、メチルクエン酸などの他の代謝産物を認めないもの

3） Possible：Bのうち血中アシルカルニチン分析が陽性のみのもの。

＜重症度分類＞

日本先天代謝異常学会の重症度評価を用い、中等症以上を対象とする。

先天性代謝異常症の重症度評価（日本先天代謝異常学会）

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

d　肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である　4
（目安として、それぞれの臓器の機能不全を認めるもの）

Ⅵ　生活の自立・介助などの状況（以下の中からいずれか1つを選択する）

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

総合評価

ⅠかⅥまでの各評価及び総合点をもとに最終評価を決定する。

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

※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

メチルクロトニルCoAカルボキシラーゼ欠損症

必須項目

	質問	○か×	自由記載による回答（必要な場合）
1	発病の機構が明らかでない （「指定難病の要件について」の2ページ参照）	○	
2	他の施策体系が樹立されていない （「指定難病の要件について」の3～5ページ参照）	○	
3	治療方法が確立していない （「指定難病の要件について」の6ページ参照）	○	
4	長期の療養を必要とする （「指定難病の要件について」の7～8ページ参照）	○	
5	患者数が本邦において一定の人数（注）に達しない （「指定難病の要件について」の9ページ参照）	○	
6	客観的な診断基準（又はそれに準ずるもの）が確立している （「指定難病の要件について」の10～11ページ参照	○	
7	患者数の推計に用いた疫学調査等の方法 （「指定難病の要件について」の9ページ参照）		医学中央雑誌における成人患者の検索、およびアシルカルニチン分析で診断された成人例調査
8	患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計		18例

参考項目

	質問	○か×	自由記載による回答（必要な場合）
1	これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	○	
2	ICD10（もしくは11）またOrphanet（オーファネット）における 表記名およびコード		
3	既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	×	
4	本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	×	
5	小児慢性特定疾病に指定されているか	○	
6	医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特殊な検査が含まれるか （もしあれば、検査名をご記載下さい）	×	尿中有機酸分析、血中アシルカルニチン分析に関しては医療機関で分析・診断をうければ保健適応となる。

先天性声門下狭窄症

○ 概要

1. 概要

気道は上気道（鼻咽頭腔から声門）と狭義の気道（声門下腔、気管、気管支）に大別される。呼吸障害を来し外科的治療の対象となるものは主に狭窄や閉塞症状を来す疾患で、その中でも声門下狭窄症は代表的であり、多くが緊急の診断、処置、治療を要する。声門下腔は生理的に喉頭・気管の中で最も狭い部分を形成するため、狭窄症を来しやすい。一旦狭窄症状を呈すると極めて難治性である。外傷や長期挿管後の二次性のものは除く。

2. 病因

原因は不明で、発病の機構は解明されていない。輪状軟骨の形成異常（主に過形成）により先天性声門下狭窄症が発生すると推測されている。

3. 症状

先天性声門下狭窄症では出生直後から呼吸困難や呼吸障害（喘鳴、陥没呼吸）をきたすことがほとんどである。吸気性の呼吸障害が主体で、胸骨上部の陥凹を認める。しばしば救命のため緊急的な気管内挿管や気管切開が必要となる。救命のために気管内挿管が行われたのち、気管チューブの抜去困難のために窒息に陥る例も多い。成人期には、声門下狭窄により呼吸困難を認め、声門に病変がおよぶ場合などその部位や程度により、発声困難になる。狭窄が中等度から高度の場合は気管切開孔をあけておく必要があり、気管孔や気管切開チューブに関わる症状が生じる危険性が常に継続的に存在する。

4. 治療法

狭窄の程度が強い場合、窒息につながるため、気道確保の目的で一旦気管切開がおかれた上で保存的に治療される。声門下狭窄症の治療には喉頭気管形成術として輪状軟骨前方切開術や自家肋軟骨移植による形成術が試みられている。また、難治例に対して輪状軟骨気管部分切除術も試みられている。
いずれにせよ、一旦気管切開を置いて適切な手術時期が待たれるが、外科治療の成績は不良である。

成人期において、声門下狭窄症を治療するには、狭窄の原因となっている病変を切除し、気道内腔を十分確保した上で、気道壁を再建する手術が行われる。数年にわたる複数回の入院と手術が必要であり、その間はずっと気管に穴が開いた状態である。気管切開孔を閉鎖できたとしても、瘢痕や肉芽などにより声門下狭窄は再発しやすく、極めて難治である。声門に病変がおよぶ場合は、甲状軟骨正中からアプローチし、声帯に関わる病変を切除するので、呼吸、発声、誤嚥防止の重要な喉頭機能を残して気道再建は非常に難しい。

5. 予後

気道病変の急性期では、呼吸障害が問題となるため、酸素療法やステロイドなどが必要となる。呼吸困難例では気管挿管や人工呼吸管理を行うが、管理困難な症例では上記の外科治療を行うが予後不良である。喉頭気管形成術を受けた症例のうち約半数は気管切開から離脱できているが、残りの症例では永久的な気管切開状態で在宅医療に移行している。声門周囲の狭窄を合併する症例では形成術そのものが不能

で、永久的な気管切開状態となる。

成人期以降、外科治療の奏功例でも喀痰の排出不良などから気道感染を繰り返し、頻回の入院加療を要する例が多い。また、形成部の肉芽形成や瘢痕形成により狭窄症状の進行を認める症例も少なくない。気管切開管理中に大血管の圧迫による気管腕頭動脈瘻や気管肺動脈瘻などを形成し大出血に至る例が存在する。近年増加している重症の救命例の 15～30%程度に、反復する呼吸器感染、慢性肺障害、気管支喘息、逆流性食道炎、栄養障害に伴う精神運動発達遅延、聴力障害など後遺症や障害を伴うことが報告されている。生命予後の改善による重症救命例の増加に伴い、後遺症や障害を有する症例が今後も増加することが予想される。

成人期において、声門下狭窄症を治療するには、数年にわたる複数回の入院と手術が必要であり、その間はずっと気管に穴が開いた状態である。気管切開孔を閉鎖できたとしても、瘢痕や肉芽などにより声門下狭窄は再発しやすく、再度気管切開孔をあける必要があり、頸部に穴があいたままの生活を余儀なくされる。声門に病変がおよぶ場合はさらに発声障害を生じ、治療も極めて難しい。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
   約 1000 人
2. 発病の機構
   不明（先天性であり、発病の機構は不明）
3. 効果的な治療方法
   未確立（対症療法である気管切開と喉頭気管形成術）
4. 長期の療養
   必要（難治性で長期の気管切開による気道確保が必要。）
5. 診断基準
   あり（研究班が作成し、学会が承認した診断基準）
6. 重症度分類
   modified Rankin Scale（mRS）、呼吸の評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業「先天性呼吸器・胸郭形成異常疾患に関する診療ガイドライン作成ならびに診療体制の構築・普及に関する研究」

研究代表者　大阪母子医療センター　小児外科主任部長　臼井規朗

日本小児外科学会、日本外科学会

当該疾病担当者　兵庫県立こども病院　副院長兼小児外科部長　前田貢作

日本小児科学会

当該疾病担当者　慶応義塾大学　小児科助教　肥沼悟郎

日本耳鼻咽喉科学会

当該疾病担当者　国立成育医療研究センター　耳鼻咽喉科医長　守本倫子

＜診断基準＞

Definite を対象とする。

1. 気道狭窄による呼吸困難の症状が必ずある。
2. 頚部の単純エックス線撮影（気道条件）、喉頭鏡検査（ファイバースコピー）、気管支鏡検査、3-DCT により診断される。
3. 輪状軟骨に一致した声門下に狭窄を認める。
4. 二次性のものを除く。

＜診断のカテゴリー＞

Definite：1～4を満たすもの

＜重症度分類＞

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

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

日本脳卒中学会版

呼吸（R）の評価スケール

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ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

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

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

先天性声門下狭窄症

必須項目

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

参考項目

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

先天性嚢胞性肺疾患（CPAM）

○ 概要

1． 概要

肺実質内に先天性に気道以外に恒常的に嚢胞が存在する疾患を先天性嚢胞性肺疾患という。このうち近年、胎生期の気道・肺発生の部分的停止により嚢胞が形成される一群を Congenital Pulmonary Airway malformation（CPAM）と呼び、病理学的に確定診断する概念が世界的に広く承認されている。CPAM は先天性嚢胞性肺疾患の大部分を占めると考えられている。本邦における全国的な調査では、出生前診断される先天性嚢胞性肺疾患の 10-15%程度は胎児水腫、子宮内胎児死亡、生直後の呼吸不全など周産期に重篤な症状を呈し、そのほぼすべてが CPAM である。生直後に呼吸器症状がない場合でも、9 割以上の症例は幼児期の間に反復する肺感染などを発症するため、乳児期、遅くも幼児期早期までに手術的に病変を切除すべきであると考えられる。一部の症例では複数肺葉に病変がみられ、手術後も成人化後まで嚢胞性病変の遺残や、呼吸障害などの症状を呈し、手術の反復や内科的治療を要することがある。また、本疾患からの発がんの報告が海外で見られるが、本邦の全国調査では 1992 年以降に出生した 850 例以上の症例中で発がん例は確認されていない。これらから、手術後に正常肺機能を獲得する症例が多い一方で、成人化後まで経過観察を要するものと考えられる。

2．原因

不明（肺の形成過程における発生学的異常により、気道及び肺の発生が部分的に停止することにより肺実質内に嚢胞が形成され、異常の起こる発生段階および気道の部位により嚢胞の大きさの異なる病型に分かれるものと理解されている）

3．症状

【出生前】 胎児肺異常、胎児水腫、羊水過多、子宮内胎児死亡

【生後】 呼吸不全、呼吸障害、反復性肺炎

【慢性期】 嚢胞遺残、気胸、肺炎、呼吸障害、胸郭変形

4．治療法

未確立（複数肺葉に病変の見られるもの、周産期に大きな病変容積を呈するもの、成人期まで嚢胞遺残など症状・徴候が慢性化したものに対する急性期、慢性期の治療は未確立である）

5．予後

出生前診断される症例の 10-15%程度は周産期に、胎児水腫、子宮内胎児死亡、生直後の呼吸不全などの重篤な症状を呈し、平成 26 年の全国調査では 245 例の出生前診断例のうち8例が生後30日未満で死亡していた。出生前診断されずに子宮内胎児死亡となる症例も相当数いるものと考えられる。

生後診断例の多くは生命予後は良好だが、一部の症例で慢性に呼吸障害などの症状が継続し、成人化後も治療を要することが知られる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
   約100人/年の新規発症
2. 発病の機構
   不明（肺発生異常と考えられているが　詳細は不明）
3. 効果的な治療方法
   未確立（複数肺葉に病変の見られるもの、周産期に大きな病変容積を呈するもの、思春期以降まで嚢胞遺残など症状・徴候が慢性化したものに対する急性増悪期、慢性期の治療は未確立である）
4. 長期の療養
   必要
5. 診断基準
   あり（「小児呼吸器形成異常・低形成疾患に関する実態調査ならびに診療ガイドライン作成に関する研究」研究班作成の診断基準）
6. 重症度分類
   「小児呼吸器形成異常・低形成疾患に関する実態調査ならびに診療ガイドライン作成に関する研究」研究班作成の重症度分類を用いて重症度2以上を対象とする。

○ 情報提供元

難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患等政策研究事業）先天性呼吸器・胸郭形成異常疾患に関する診療ガイドライン作成ならびに診療体制の構築・普及に関する研究班

研究代表者　大阪府立母子医療センター 小児外科　主任部長　　臼井　規朗

「日本小児外科学会」

代表者　　慶應義塾大学　小児外科　　教授　　黒田　達夫

「日本外科学会」

代表者　　九州大学大学院　小児外科　　教授　　田口　智章

＜診断基準＞

Definite、Probable を対象とする。

＜CPAM の診断基準＞

「小児呼吸器形成異常・低形成疾患に関する実態調査および診療ガイドライン作成に関する研究班」作成の診断基準より様式に合わせて記述改変

A. 肺内に先天性かつ非可逆性の嚢胞性病変がある

B. 検査所見

1） 正常気道以外の肉眼的な腔が単発性あるいは多発性に見られる

2） 病変組織に正常肺胞以外の顕微鏡的な腔の形成や、中枢から末梢までのいずれかの気道レベルで肺発生の障害を示唆する組織像が見られた場合

3） 病変部肺の切除標本において気道の発生分化異常もしくは過誤腫様病変を示唆する組織像（以下に詳述）がみられる場合

※ CPAM の発生部位に応じた組織像；不規則な軟骨増生・未熟な間葉（０型）、粘液産生細胞（１型）、嚢胞壁内の横紋筋（２型）、腺様期肺様組織（３型）、種々の程度に引き伸ばされた肺胞上皮（４型）

C. 鑑別診断

1） 原発性肺腫瘍の組織内にみられる嚢胞性病変は含めない

2） 後天性に肺感染による肺組織障害の結果形成された腔は含めない

＜診断のカテゴリー＞

Definite：Ａ＋Ｂのうち３）を含む２項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの

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

＜重症度分類＞

「小児呼吸器形成異常・低形成疾患に関する実態調査ならびに診療ガイドライン作成に関する研究」研究班作成の先天性嚢胞性肺疾患重症度分類を用いて重症度２以上を対象とする。

＜先天性嚢胞性肺疾患（CPAM ）の重症度分類＞

1）重症　周産期に生命の危険が迫っている可能性が予想あるもの

① 臨床的に自発呼吸により呼吸機能が維持できない

② 出生前超音波検査で病変部体積と頭囲の比率（以下 LVR,
LVR=病変の長さ×幅×高さ×0.52／頭囲で計算）が 1.5 を越えるもの

③ 出生前評価で胎児水腫あるいは腹水貯留、皮下浮腫、胸水貯留のいずれかがみられるもの

2）中等症　すぐに生命の危険はないが、速やかに治療が必要なもの

① 瀕呼吸など軽微な呼吸不全症状がみられるもの

② 下気道感染を反復するもの

3） 軽症　待期的治療が許容されるもの

①臨床的に無症状であるもの

※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

疾患：先天性嚢胞性肺疾患（CPAM）

必須項目

	質問	○か×	自由記載による回答（必要な場合）
1	発病の機構が明らかでない （「指定難病の要件について」の2ページ参照）	○	
2	他の施策体系が樹立されていない （「指定難病の要件について」の3～5ページ参照）	○	
3	治療方法が確立していない （「指定難病の要件について」の6ページ参照）	○	
4	長期の療養を必要とする （「指定難病の要件について」の7～8ページ参照）	○	CPAMの一部の症例は成人期まで療養を要する
5	患者数が本邦において一定の人数（注）に達しない （「指定難病の要件について」の9ページ参照）	○	
6	客観的な診断基準（又はそれに準ずるもの）が確立している （「指定難病の要件について」の10～11ページ参照	○	先天性嚢胞性肺疾患のうちでも治療法が未確立で長期療養を必要とする症例が多いCPAMに限定して再申請しています
7	患者数の推計に用いた疫学調査等の方法 （「指定難病の要件について」の9ページ参照）		
8	患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計		

参考項目

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

カウデン症候群(Cowden 症候群)

○ 概要

1. 概要

カウデン症候群(Cowden 症候群)は、皮膚・粘膜、消化管、乳腺、甲状腺、中枢神経、泌尿生殖器などに良性の過誤腫性病変が多発する常染色体優性遺伝性疾患である。また、しばしばアレルギー性疾患や自己免疫疾患などの免疫異常を合併することが報告されており、脂肪肝や肝硬変を合併することも知られている。その有病率は 20～25 万人に 1 人と推定されている。原因遺伝子の一つとして *PTEN* 遺伝子が同定されており、約 80%の患者に *PTEN* 遺伝子の変異を認める。これまで本邦独自の本症候群の診断基準はなかったが、米国 NCCN の診断基準が広く用いられている。

原因は不明であり、生涯にわたり継続して過誤腫性病変が発生し、ポリープからの出血による貧血、高頻度に脂肪肝、肝硬変、気管支喘息などの併存疾患を認めるため、長期間にわたる療養が必要であり、これらの症状が重症の者では、指定難病の条件に合致する。

2. 原因

原因は不明である。原因遺伝子の一つとして、10 番染色体長腕（10q22-23）に存在する *PTEN* 遺伝子変異が関連することが示唆されている。Cowden 症候群の約 80%に PTEN 遺伝子の変異を認める。*PTEN* 遺伝子の2ヒットにより過誤腫を発症することが考えられている。また、B リンパ球の成熟障害により、種々のアレルギー疾患や自己免疫疾患を合併すると考えられている。

3. 症状

口腔内乳頭腫、顔面の外毛根鞘腫などの特徴的な皮膚粘膜病変を呈する。消化管には全消化管にポリポーシスが認められ、大きくなると出血をきたす。また、高率に脂肪肝、脂肪肝炎及び肝硬変を合併し肝癌を併発することもある。さらに、B リンパ球の成熟障害により、気管支喘息、薬物アレルギーなどのアレルギー疾患や自己免疫性溶血性貧血、橋本病、などの自己免疫疾患を合併し、これらの症状が前面に出ることも少なくない。泌尿生殖器の先天性形態異常、大頭症、知的発達障害、なども合併する。乳癌、甲状腺癌、子宮癌などを合併することもある。

4. 治療法

根治的な治療法はない。消化管の過誤腫が大きくなれば、内視鏡的または外科的に切除する。気管支喘息や自己免疫疾患を発症すれば、それらに対する治療を行う。知的発達障害や先天性形態異常に対しては対症的に対応する。癌を発症すれば手術などの治療を行う。癌の早期発見のために、早期からスクリーニングをすることが望ましい。

5. 予後

適切な治療法はないが、前述の治療及び検査を長期間にわたり行う必要がある。また、ステロイドホルモン薬を必要とする重症気管支喘息や、非代償性の肝硬変症例では長期療養が必要となり、予後不良である。バナヤン・ライリー・ルバルカバ症候群 Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome(BRRS)*、知的障害(IQ 75

以下)、泌尿生殖器奇形を合併した症例では長期の対症療法が必要となる。進行癌を合併した症例では、通常の癌治療を行うが、一般に予後不良である。

*BRRS: 巨頭症、過誤腫性大腸ポリポーシス、脂肪腫および陰茎亀頭の色素斑を特徴とする先天性疾患。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 500～600 人

2. 発病の機構

不明 （PTEN の 2 ヒットにより過誤腫が発生。B リンパ球の成熟障害によりアレルギー性疾患や自己免疫疾患が発病。脂質代謝異常により脂肪肝炎から肝硬変を発病。奇形や知能障害の詳細は不明である）

3. 効果的な治療方法

未確立 （個々の合併疾患の治療を行うが、基本的には対症療法となる）

4. 長期の療養

必要 （とくに重症気管支喘息、肝硬変、BRRS 症候群、知的障害、泌尿生殖器奇形、進行癌を合併した症例では、長期の療養が必要である）

5. 診断基準

あり （米国 NCCN の診断基準を参考に厚労省難治性疾患政策研究事業 消化管良性多発腫瘍好発疾患の医療水準向上のための研究（H27-難治等(難)-一般-003）班が作成）

6. 重症度分類

あり （研究班作成の重症度評価を用いて重症例を指定難病の対象とする）

下記のいずれかに合致したものを重症とし、指定難病の対象とする。

1) 重症の喘息(ステロイドを常時使用)を合併するもの
2) ヘモグロビン値 10.0g/dl 以下の貧血
3) 泌尿生殖器選定性形態異常 (通常の排尿ができない)
4) Bannayan-Riley-Ruvalcaba 症候群
5) 肝硬変を合併するもの

○ 情報提供元

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

＜診断基準＞
Definite を対象とする。
米国 NCCN の診断基準を基にした研究班の診断基準

A 症状
A 特徴的基準
・成人型 Lhermitte-Duclos 病(LDD)
・粘膜皮膚病変：顔面･外毛根鞘腫、四肢末端角化症、･乳頭腫様病変

B 大基準
・乳癌
・甲状腺癌（乳頭癌または濾胞性甲状腺癌）
・巨頭症（巨大頭蓋症）（頭囲 ≧ 97 パーセンタイル）
・子宮内膜癌

C 小基準
・他の甲状腺病変（例：腺腫，腺腫様甲状腺腫）
・知的発達障害（IQ ≦ 75）
・消化管過誤腫
・乳腺線維嚢胞性疾患
・脂肪腫
・線維腫
・泌尿生殖器腫瘍（例：子宮筋腫、腎細胞癌）
・泌尿生殖器先天性形態異常

D 鑑別診断
若年性ポリポーシス、Peutz-Jeghers 症候群

E 遺伝学的検査
PTEN 遺伝子

＜診断のカテゴリー＞
Definite：
■発端者の診断の判定
下記基準の内いずれか一つを満たす場合に行われる:
1. 粘膜皮膚病変のみで、以下のうちどれかを認める場合
(a) 顔面に 6 つ以上の丘疹を認め，その内の 3 つ以上が外毛根鞘腫
(b) 顔面皮膚丘疹と口腔粘膜乳頭腫症
(c) 口腔粘膜乳頭腫症と四肢末端角化症
(d) 6 カ所以上の掌蹠角化症

2. 大基準を 2 つ見たし、そのうち 1 つが巨頭症か LDD
3. 大基準を 1 つ、小基準を 3 つ満たす
4. 小基準を 4 つ満たす

■Cowden 症候群の家族歴のある者の診断判定
1. 特徴的基準を 1 つ満たす
2. 大基準を 1 つ、小基準はあってもなくても良い。
3. 小基準を 2 つ満たす
4. Bannayan-Riley-Ruvalcaba 症候群と診断された既往がある。

＜重症度分類＞
下記のいずれかに合致したものを重症とし、指定難病の対象とする。
1) 重症の喘息または自己免疫性疾患(ステロイドを常時使用)を合併するもの
2) ヘモグロビン値 10.0g/dl 以下の貧血
3) 泌尿生殖器先天性形態異常（通常の排尿ができない）
4) Bannayan-Riley-Ruvalcaba 症候群
5) 肝硬変を合併するもの

※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(Cowden病)

カウデン症候群(Cowden症候群)

必須項目

	質問	○か×	自由記載による回答(必要な場合)
1	発病の機構が明らかでない (「指定難病の要件について」の2ページ参照)	○	*PTEN*遺伝子の関連が示唆されている。
2	他の施策体系が樹立されていない (「指定難病の要件について」の3～5ページ参照)	○	
3	治療方法が確立していない (「指定難病の要件について」の6ページ参照)	○	根治的治療法はなく、対処療法のみである。
4	長期の療養を必要とする (「指定難病の要件について」の7～8ページ参照)	○	生涯渡り色々な臓器に過誤腫性病変が発生し、腸重積や貧血、蛋白漏出胃腸症などを発症する
5	患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない (「指定難病の要件について」の9ページ参照)	○	500～600人
6	客観的な診断基準(又はそれに準ずるもの)が確立している (「指定難病の要件について」の10～11ページ参照	○	厚労省難病班で診断基準を作成
7	患者数の推計に用いた疫学調査等の方法 (「指定難病の要件について」の9ページ参照)		
8	患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計		

参考項目

	質問	○か×	自由記載による回答(必要な場合)
1	これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	○	平成27年度に難病班より提出
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		Q878
3	既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	×	
4	本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	○	日本消化器病学会関連研究会消化管ポリポーシス研究会
5	小児慢性特定疾病に指定されているか	×	
6	医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特殊な検査が含まれるか (もしあれば、検査名をご記載下さい)	×	

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シスと口辰、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優性遺伝性疾患である。常染色体優性遺伝ではあるが発症者の約 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繊維束の樹枝状増生が特徴であり、Peutz-Jeghers ポリープと呼ばれている。

原因は不明であり、根治的治療法はない。ポリープからの出血による貧血や腸重積を起こすことが多く、生涯にわたり頻回の全消化管の内視鏡的検査を行い、比較的大きなポリープは内視鏡的または外科的に摘除する必要がある。15mm 以上の Peutz-Jeghers ポリープを発生する者は腸重積のリスクも高く、摘除治療が必要であるため、腸重積既往者と共に重症例として対応する必要がある。

2. 原因

第 19 番染色体短腕上(19p13.3)に存在する *LKB1/STK11* 遺伝子の突然変異が病因であると考えられているが、*LKB1/STK11* 遺伝子変異によりどのような機序で過誤腫性ポリポーシ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 1-5mm ほどの色素斑が認められる。色素斑は長軸の向きが皮丘、皮溝の流れに一致している。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、腸重積により腹痛、嘔吐などの症状を引き起こし、外科的治療が必要となることが多い。

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、一度手術にてポリープの切除を行っても新たなポリープが次々に発生する。近年バルーン内視鏡の開発・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。15mm 以上のポリープは腸重積発症の危険性があり、積極的に内視鏡的切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、繰り返し内視鏡的切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 が著明に低下する。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内視鏡的治療を繰り返し行っている症例であれば、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

約 600～2400 人

2. 発病の機構

不明 （*LKB1/STK11* 遺伝子変異との関係が示唆されているが、ポリポーシス発症機構は不明）

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が、まだ研究段階である）

4. 長期の療養

必要 （継続的に発生する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）

Beggs AD, Latchford AR, Vasen H, et al. Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. Gut. 2010 Jul;59(7):975-86.

6. 重症度分類

あり （研究班で作成した重症度評価を用いて重症を指定難病の対象とする）

重症

これまで消化管に 15mm 以上の Peutz-Jeghers ポリープを有したことのある者。

これまで Peutz-Jeghers ポリープにより腸重積の既往のある者。

○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業 「消化管良性多発腫瘍好発疾患の医療水準向上及び均てん化のための研究」

研究代表者 京都府立医科大学 特任教授 石川秀樹

＜診断基準＞
Definite を対象とする。

Peutz-Jeghers 症候群の診断基準

A. 症状
　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. 画像検査所見：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繊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. 鑑別診断
　以下の疾患を鑑別する。
　家族性大腸腺腫症、若年性ポリポーシス、Cowden 病、結節性硬化症、炎症性ポリポーシス、serrated polyposis、Cronkhite-Canada 症候群

D. 遺伝学的検査
　1. *LKB1/STK11* 遺伝子の生殖細胞変異

＜診断のカテゴリー＞
　Definite：
　1. Aを満たし、Bの 2 項目を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの
　2. Aを満たし、近親者に Peutz-Jeghers 症候群の家族歴を有し、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの
　3. Bの 2 項目を満たし、血縁者に Peutz-Jeghers 症候群を有し、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの
　4. B－1を満たし、B－2を複数の病変で満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

＜重症度分類＞

Peutz-Jeghers 症候群について、重症以上を指定難病の対象とする。

重症

これまで消化管に 15mm 以上の Peutz-Jeghers ポリープを有したことのある者。

これまで Peutz-Jeghers ポリープにより腸重積の既往のある者。

※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(Peutz-Jeghers症候群)

Peutz-Jeghers症候群（PJS）

必須項目

	質問	○か×	自由記載による回答（必要な場合）
1	発病の機構が明らかでない （「指定難病の要件について」の2ページ参照）	○	*LKB1/STK11*遺伝子変異によりどのような機序で過誤腫性ポリポーシスや色素斑をきたすのかは不明
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3～5ページ参照）	○	
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6ページ参照）	○	根治のための治療法はない。腸重積を発症した際には外科的切除が一般的であるが、一度手術にてポリープの切除を行っても新たなポリープが次々に発生する。
4	長期の療養を必要とする （「指定難病の要件について」の7～8ページ参照）	○	生涯にわたり消化管に過誤腫が発生し、腸重積や貧血、低蛋白血症をおこしうる。
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9ページ参照）	○	約600～2400人
6	客観的な診断基準（又はそれに準ずるもの）が確立している （「指定難病の要件について」の10～11ページ参照	○	厚労省難病班で診断基準を作成
7	患者数の推計に用いた疫学調査等の方法 （「指定難病の要件について」の9ページ参照）		
8	患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計		

参考項目

	質問	○か×	自由記載による回答（必要な場合）
1	これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	○	平成27年度に難病班より提出
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		Q858
3	既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	×	
4	本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	○	日本消化器病学会関連研究会消化管ポリポーシス研究会
5	小児慢性特定疾病に指定されているか	×	
6	医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特殊な検査が含まれるか （もしあれば、検査名をご記載下さい）	×	

家族性腺腫性ポリポーシス

○ 概要

1. 概要

若年から、きわめて多数の大腸腺腫を認める常染色体優性遺伝性の疾患であり、放置するとほぼ 100%に大腸癌が発生する。消化管その他の臓器にさまざまな腫瘍性および非腫瘍性の随伴病変が発生し、皮下の軟部腫瘍やデスモイド腫瘍を伴う場合 Gardner 症候群と称する。

大腸癌や胃癌、十二指腸癌の高発癌リスク疾患であるが、良性腫瘍である腹腔デスモイドの発生頻度も高く、デスモイドは本疾患の死因の第 2 位である。生涯にわたり胃、十二指腸、大腸に腺腫が継続して多数発生し、それにより出血、貧血、下痢、急性膵炎、蛋白量出性胃腸症、消化管通過障害などを起こしうる。

根治的治療法がなく、良性疾患のデスモイドや腺腫による重症で継続的な症状を持つ者は、指定難病の条件に合致する。

2. 原因

APC 遺伝子の生殖細胞系列変異が原因に関連していると考えられるが、発癌やデスモイド発生の機序は不明である。

3. 症状

大腸に多数の腺腫を認めることで診断されることが多い。デスモイドやポリープによる腹痛や腹満、腫瘤触知、消化管通過障害、出血、貧血、低蛋白血症症状を認めることがある。十二指腸乳頭腺腫による急性膵炎の発症がありえる。大腸、胃、十二指腸、甲状腺などに癌が発生した場合、それらの症状が発生する。

4. 治療法

大腸腫瘍（腺腫・癌）に対する確実な治療法は大腸癌が発生する前に大腸切除をおこなうこと（予防的大腸切除）である。標準治療として 20 歳代で手術が行われる。

デスモイドの治療については、いまだ標準治療はなく、対処的に薬物療法、手術などが選択される。

胃、十二指腸腺腫に対しては、ポリープの内視鏡的摘除や胃切除、十二指腸切除が行われるが、その有効性はいまだ明らかではない。

生涯にわたり厳重に上部消化管内視鏡検査、大腸内視鏡検査、腹部 CT、MRI などによりスクリーニングする必要がある。

5. 予後

死因の 2 位はデスモイドである。消化管の腺腫からの出血や蛋白漏出性胃腸症による貧血、栄養障害にて死亡する場合もある。死因の1位は大腸癌であり、40 歳代でほぼ 50%に大腸癌が発生し、それ以外にも胃癌、十二指腸癌などが高頻度で見られる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 7,000 人

2. 発病の機構
不明 （APC 蛋白の機能異常から発癌やデスモイドの発生機序は不明である）

3. 効果的な治療方法
未確立 （大腸癌の治療には予防的大腸切除術が有効であるが、デスモイドについての治療法は確立していない）

4. 長期の療養
必要 （20 歳頃からデスモイド腫瘍、大腸癌、胃癌、十二指腸癌、発症の可能性が生涯継続する）

5. 診断基準
あり （遺伝性大腸癌診療ガイドライン、2016 年版、大腸癌研究会編）

6. 重症度分類
あり （研究班作成の重症度分類を用いて重症例を指定難病の対象とする）

＜重症例＞
A. 大腸にポリープが密生または大腸切除後、下記の所見のいずれかを有する者を重症とする。
1. アルブミン値 3.0g/dl 以下の低アルブミン血症
2. ヘモグロビン値 10.0g/dl 以下の貧血
3. 腸閉塞・腸重積

B. 大きさに関わらず腹腔内デスモイドにより水腎症または減圧を必要とする腸管閉塞状態、あるいは腹腔内デスモイド径が 10cm 以上の者を重症とする。

C. 十二指腸乳頭腺腫により急性膵炎を発症したもの

A 項目、B 項目、C 項目のいずれかを満たす者を対象とする。

○ 情報提供元
難治性疾患政策研究事業 「消化管良性多発腫瘍好発疾患の医療水準向上及び均てん化のための研究」
研究代表者 京都府立医科大学 特任教授 石川秀樹
＜診断基準＞
Definite を対象とする。

家族性腺腫性ポリポーシスの診断基準

A 検査所見

1．大腸内視鏡検査、病理検査

大腸に 100 個以上の腺腫性ポリープを認める。

2．大腸内視鏡検査、病理検査、家族歴

大腸に 10 個以上、100 個未満の腺腫性ポリープを認め、家族性腺腫性ポリポーシスの家族歴を有する。

B 鑑別診断

若年性ポリポーシス、Cowden 病、結節性硬化症、炎症性ポリポーシス、serrated polyposis、Cronkhite-Canada 症候群

C 遺伝学的検査

APC 遺伝子の生殖細胞系列病的変異を有する。

＜診断のカテゴリー＞

Definite：

A項目の1．または2．、C 項目のいずれかを満たし、B の鑑別すべき疾患を除外したもの

＜重症度分類＞

下記の重症度分類を用いる。

1）大腸ポリポーシス

大腸内視鏡所見から密生型と非密生型に分類する。

下記の所見のいずれかを有する者を重症とする。

1．アルブミン値 3.0g/dl 以下の低アルブミン血症

2．ヘモグロビン値 10.0g/dl 以下の貧血

3．腸閉塞・腸重積

2）十二指腸ポリポーシス

下記の重症度分類（Spigelman 分類と同じ）を用いる。

状 態	得 点		
	1	2	3
ポリープ数	1～4	5～20	＞20
ポリープの大きさ（mm）	1～4	5～10	＞10
異型度	軽度	中等度	高度
組織構造	管状	管状～絨毛状	絨毛状

	合計得点	サーベイランス方法
0	0	4～5 年毎の内視鏡検査
Ⅰ	1～4	2～5 年毎の内視鏡検査
Ⅱ	5～6	2～3 年毎の内視鏡検査
Ⅲ	7～8	6 カ月～2 年毎の内視鏡検査
Ⅳ	9～12	・6～12 カ月ごとの内視鏡検査（専門家によるサーベイランスが望ましい） ・外科的評価 ・手術
Ⅴ	十二指腸癌	手術

3） Gardner症候群におけるデスモイド腫瘍の重症度分類

Grade 1	腹腔外のみに発生、最大径<10 cm、単発。
Grade 2	腹腔外のみに発生、最大径≧10 cm、 あるいは多発。
Grade 3A	後腹膜および、あるいは腸間膜に発生、最大径<10cm、個数は問わない、腸管閉塞、水腎症いずれの所見もなし。
Grade 3B	(1) 後腹膜および、あるいは腸間膜に発生。最大径≧10cm、個数は問わない、腸管閉塞、水腎症、血管閉塞いずれの所見もなし。 (2)後腹膜および、あるいは腸間膜に発生、最大径、個数は問わない、腸管閉塞症状（不完全）、水腎症、いずれかを満たす。
Grade 3C	後腹膜および、あるいは腸間膜に発生、最大径、個数は問わない。腹腔内全体を占拠しない。腸管の完全閉塞を認める。
Grade 4	(1)瘻孔形成（腸管ーデスモイド、デスモイドー皮膚、等）やこれらに伴う広範な膿瘍形成、あるいは腹壁し開。 (2)腹腔内全体を占拠する。

腹腔外と腹腔内のデスモイド腫瘍を合併している場合，腹腔内デスモイド腫瘍の重症度で評価する。
デスモイドにより四肢の切断等、重大な機能障害が生じる可能性がある場合は sporadic case の重症度分類に準じる。

＜重症例＞
A.大腸にポリープが密生または大腸切除後、下記の所見のいずれかを有する者を重症とする。
1. アルブミン値 3.0g/dl 以下の低アルブミン血症
2. ヘモグロビン値 10.0g/dl 以下の貧血
3. 腸閉塞・腸重積
4. 排便回数が 1 日 10 行以上の下痢

B.大きさに関わらず腹腔内デスモイドにより水腎症または減圧を必要とする腸管閉塞状態、あるいは腹腔内デスモイド径が 10cm 以上の者を重症とする。

C.十二指腸乳頭腺腫により急性膵炎を発症したもの

A 項目、B 項目、C 項目のいずれかを満たす者を対象とする。

※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（家族性腺腫性ポリポーシス）

必須項目

	質問	○か×	自由記載による回答（必要な場合）
1	発病の機構が明らかでない （「指定難病の要件について」の2ページ参照）	○	*APC*蛋白の関連が示唆されるが発癌やデスモイドの発生機序は不明である
2	他の施策体系が樹立されていない （「指定難病の要件について」の3～5ページ参照）	○	
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6ページ参照）	○	大腸癌の治療には対処療法として予防的大腸切除術が有効であるが、デスモイドについての治療法は確立していない
4	長期の療養を必要とする （「指定難病の要件について」の7～8ページ参照）	○	20歳頃からデスモイド、大腸癌、胃癌、十二指腸癌、発症の可能性が生涯継続する
5	患者数が本邦において一定の人数（注）に達しない （「指定難病の要件について」の9ページ参照）	○	約7,000人
6	客観的な診断基準（又はそれに準ずるもの）が確立している （「指定難病の要件について」の10～11ページ参照	○	遺伝性大腸癌診療ガイドライン、2016年版、大腸癌研究会編
7	患者数の推計に用いた疫学調査等の方法 （「指定難病の要件について」の9ページ参照）		
8	患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計		

参考項目

	質問	○か×	自由記載による回答（必要な場合）
1	これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	○	
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		D126
3	既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	×	
4	本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	○	日本家族性大腸腺腫症研究会、日本消化器病学会関連研究会消化管ポリポーシス研究会
5	小児慢性特定疾病に指定されているか	○	
6	医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特殊な検査が含まれるか （もしあれば、検査名をご記載下さい）	×	大腸内視鏡検査にて診断可能なため必須ではないが、保険適応外検査である*APC*遺伝子検査も診断基準に入っている。

若年性ポリポーシス

○ 概要

1. 概要

全消化管に良性の過誤腫性ポリープである若年性ポリープが多発する常染色体優性遺伝性疾患である。常染色体優性遺伝ではあるが、約 25%は家族歴のない弧発例である。生涯ポリープ数は 5-200 程度であり、発生部位、時期により全消化管型、胃限局型、大腸限局型、新生児・乳児期発症型に分類される。中枢神経系・心血管系・腸管の先天性形態異常、双角子宮、遺伝性毛細血管拡張症(hereditary hemorrhagic telangiectasia; HHT)を合併することもある。

若年より良性ポリープによる腸重積が頻発し、そのため複数回の手術を必要とすることが多く、短腸症候群を起こすこともある。ポリープは生涯にわたり継続して発生するため、長期間の療養が不可欠である。

2. 原因

不明である。一部の患者では、Transforming growth factor(TGF)-β経路による細胞増殖抑制のシグナル伝達系を介して、細胞の増殖やアポトーシスを制御する腫瘍抑制遺伝子である第 18 番染色体長腕に存在する *SMAD4* 遺伝子と第 10 番染色体長腕に存在する *BMPR1A* 遺伝子の異常が認められる。

3. 症状

若年より消化管に多発するポリープによる腸重積、出血により腹痛、血便が認められる。蛋白漏出性胃腸症に伴う低蛋白血症、低栄養をきたすこともある。中枢神経系・心血管系・腸管奇形の合併に伴う症状や HHT 合併に伴い吐下血、血便をきたす場合もある。

4. 治療法

根治のための治療法はない。症状の原因となっているポリープに対しては内視鏡的摘除が、内視鏡的に対応が困難な多数のポリープには外科的切除が推奨されている。腸重積や癌の予防目的に 5mm 以上のポリープに対しては内視鏡的摘除が望ましい。また、化学予防として非ステロイド性消炎鎮痛薬(non-steroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs)の有効性が報告されている。

5. 予後

大多数の症例が 20 歳までに発症する。若年時に腸重積により発症することが多く、放置すれば死に至ることもある。頻回の腸重積の治療により短腸症候群を起こす場合もある。腸重積の予防および消化管癌の早期発見のため、定期的な上部、下部消化管内視鏡検査、ダブルバルーン小腸内視鏡、カプセル内視鏡によるスクリーニングが必要である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

不明 （日本消化器病学会評議員アンケートからは 80 人程度と推定される）

2. 発病の機構

不明 （SMAD4 と BMPR1A 遺伝子異常との関連が示唆されている）

3. 効果的な治療方法

未確立 （内視鏡的ポリペクトミー）

4. 長期の療養

必要 （再発性に経過するため）

5. 診断基準

あり （Jass JR, Williams CB, Bussey HJ, Morson BC. Juvenile polyposis--a precancerous condition. Histopathology. 1988; 13: 619-30.を基に研究班作成の診断基準）

6. 重症度分類

あり （研究班作成の重症度評価を用いて重症例を指定難病の対象とする）

Definite または Probable にて下記の所見のいずれかを認める者を重症例とする。重症例を指定難病の対象とする。

1. アルブミン値 3.0g/dl 以下の低アルブミン血症
2. ヘモグロビン値 10.0g/dl 以下の貧血
3. 腸閉塞・腸重積

○ 情報提供元

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

＜診断基準＞
Definite、Probable を指定難病の対象とする。

若年性ポリポーシス症候群の診断基準

A 主要所見
1. 大腸に 5 個以上の若年性ポリープが認められる。
2. 全消化管（2臓器以上）に複数の若年性ポリープが認められる。
3. 個数を問わずに若年性ポリープが認められ、かつ、若年性ポリープの家族歴が認められる。
4. 胃に 10 個以上の若年性ポリープが認められる。
（1～3は、1988 年 Jass らによる診断基準、4は本邦に多い胃限局型の拾い上げのため設定）

B 若年性ポリープの組織学的所見
1. 密な間質組織を伴う正常上皮組織の所見を認める。
2. 粘膜固有層を主座に、腺の嚢状拡張、粘膜の浮腫と炎症細胞浸潤を伴う炎症像を認める。
3. 粘膜筋板筋繊維の増生は認めない。
4. 介在粘膜には炎症/浮腫を認めない。

C 鑑別診断
以下の疾患を鑑別する。
Peutz-Jeghers 症候群、Cowden 症候群、Cronkhite-Canada 症候群、遺伝性混合ポリポーシス症候群

D遺伝学的検査
1. *SMAD4* 遺伝子の変異
2. *BMPR1A* 遺伝子の変異

＜診断のカテゴリー＞
Definite：Aのうち 1 項目以上＋B のすべてを満たしCの鑑別すべき疾患を除外し、Dを満たすもの
Probable：Aのうち 1 項目以上＋B のすべてを満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの

＜重症度分類＞
Definite または Probable にて下記の所見のいずれかを認める者を重症例とする。重症例を指定難病の対象とする。

1. アルブミン値 3.0g/dl 以下の低アルブミン血症
2. ヘモグロビン値 10.0g/dl 以下の貧血
3. 腸閉塞・腸重積

※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（若年性ポリポーシス）

必須項目

	質問	○か×	自由記載による回答（必要な場合）
1	発病の機構が明らかでない （「指定難病の要件について」の2ページ参照）	○	*SMAD4*遺伝子と*BMPR1A*遺伝子との関連が示唆されているが、原因は不明である。
2	他の施策体系が樹立されていない （「指定難病の要件について」の3～5ページ参照）	○	
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6ページ参照）	○	根治のための治療法はなく、対処療法のみである。
4	長期の療養を必要とする （「指定難病の要件について」の7～8ページ参照）	○	生涯にわたり、継続して過誤腫性ポリープが発生する。
5	患者数が本邦において一定の人数（注）に達しない （「指定難病の要件について」の9ページ参照）	○	患者数は不明だが極めて少ないと考えられる。
6	客観的な診断基準（又はそれに準ずるもの）が確立している （「指定難病の要件について」の10～11ページ参照	○	厚労省難病班で診断基準を作成
7	患者数の推計に用いた疫学調査等の方法 （「指定難病の要件について」の9ページ参照）		
8	患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計		日本消化器病学会評議員アンケートからは80人程度と推定される

参考項目

	質問	○か×	自由記載による回答（必要な場合）
1	これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	○	平成27年度に難病班より提出
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		D126
3	既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	×	
4	本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	○	日本消化器病学会関連研究会消化管ポリポーシス研究会
5	小児慢性特定疾病に指定されているか	×	
6	医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特殊な検査が含まれるか （もしあれば、検査名をご記載下さい）	○	診断基準「Definite」の条件として*SMAD4*または*BMPR1A*の病的変異を認める必要があるが、これらの遺伝子検査は保険収載されていない。

カロリ病

○ 概要

1. 概要

先天性の肝内胆管拡張症であり、胆道系と交通のある肉眼的な多発性・分節状・嚢状の肝内胆管拡張が特徴である。欧米で Caroli disease は先天性肝線維症を伴わないものを指し、伴うものは Caroli syndrome として区別されている。本邦でカロリ(Caroli)病として報告されるものは Caroli syndrome が大部分である。本症の拡張肝内胆管は逆行性胆道感染症をきたしやすく、しばしば難治である。また肝線維症に関連して門脈圧亢進症をきたしやすく、食道静脈瘤破裂など消化管出血を合併する。

2. 原因

原始胆管板の形成不全(ductal plate malformation)が関与するとみられている。その詳細は不明だが、既知のカロリ病ないし Caroli syndrome をきたす背景疾患として最も多いのは「多発性嚢胞腎」である。その責任遺伝子 PKHD1 の産物は細胞表面にある非運動性の一次繊毛(primary cilia)基部の basal bodies に局在する。「多発性嚢胞腎」以外のカロリ病をきたす既知の背景疾患としては、ネフロン癆、Joubert 症候群、Jeune 症候群などが報告されている。これらの疾患の原因遺伝子も一次繊毛の機能に関与していると推測され、関係する疾患を繊毛病(cilinopathy)と総称する。一次繊毛を構成する分子の異常が、腎嚢胞、肝臓・胆管の異常、網膜色素変性症などの異常をもたらすとみられている。

3. 症状

肝症状が現れる時期は幼児期から 60 歳代まで幅広い。肝腫大がみられる。難治性胆管炎では胆汁うっ滞、腹痛、不明熱、肝膿瘍、敗血症、成長障害、肝の合成能低下などをみる。門脈圧亢進症では悪化とともに吐下血、肝肺症候群、肝性脳症などをみる。若年のうちから胆石、胆管細胞癌の合併に注意を要する。肝肺症候群を合併すると酸素飽和度低下、頻脈、労作時の多呼吸、バチ状指などをみる。

肝症状以外には腎病変・眼病変・中枢神経病変などによる症状がみられる。

4. 治療法

A. 保存的治療

逆行性胆管炎に対する抗菌剤治療、門脈圧亢進症に対する食道静脈瘤治療、肝性脳症や門脈肺高血圧症に対する薬物療法が行われる。

B. 外科治療

難治性胆管炎をきたす部分について部分肝切除が行われ、肝切除では除ききれない場合、肝移植を考慮する。

5. 予後

門脈圧亢進症・肝肺症候群・難治性胆管炎などの合併症が予後に影響するとみられる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

100人未満

2. 発病の機構

不明（今後、新たな一次繊毛関連遺伝子の異常が判明する可能性がある）

3. 効果的な治療方法

未確立（根治的治療はない。可能な場合に肝切除）

4. 長期の療養

必要（先天的な異常である）

5. 診断基準

あり（研究班（「小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し診療の質の向上に関する研究」班）による診断基準を関連学会で承認）

6. 重症度分類

研究班作成のカロリ病重症度分類を用いて重症度2以上を対象とする。

○ 情報提供元

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業「小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し診療の質の向上に関する研究」班

研究代表者　東北大学大学院医学系研究科小児外科科学分野　教授　仁尾正記

「日本肝臓学会」

当該疾病担当者　帝京大学消化器内科　教授　田中　篤

当該疾病担当者　関西医科大学総合医療センター　副院長・肝臓病センター長・教授　関　寿人

当該疾病担当者　水戸済生会総合病院　小児科主任部長　工藤豊一郎

「日本小児科学会」

当該疾病担当者　水戸済生会総合病院　小児科主任部長　工藤豊一郎

「日本小児栄養消化器肝臓学会」

当該疾病担当者　大阪医科大学小児科　教授　玉井　浩

当該疾病担当者　水戸済生会総合病院　小児科主任部長　工藤豊一郎

＜診断基準＞（仁尾班による）

A. 主要症状および所見

1. 肝腫大をみることが多い。
2. 胆管炎に伴う発熱・腹痛をみることが多い
3. 胆石に伴う腹痛・黄疸をみることがある。
4. 門脈圧亢進症に伴う吐下血、肝肺症候群、門脈肺高血圧症、肝性脳症をみることがある。

B. 画像検査所見

1. 画像検査で肝内胆管の嚢胞状拡張をみる。多くは多発性分節状である。
2. 造影 CT で拡張胆管内に微小な点状の造影効果（central dot sign）をしばしば認める。 MRI、MRCP では central flow void sign である。ほか画像検査で肝内結石・胆石をみることが多い。

C. 病理所見

1. 組織学的にも胆管拡張がみられ、その胆管内に球状突起物や架橋構造をみることが多い。しばしば ductal plate malformation をみる。

D. 鑑別診断

指定難病（告示番号 67）「多発性嚢胞腎」を所定の診断基準によって除外する。
画像検査または病理所見で「多発性肝嚢胞」を除外する（難治性疾患克服研究事業「多発性肝のう胞症に対する治療ガイドライン作成と資料バンク構築」班「多発性肝嚢胞診療ガイドライン」も参照する）。
指定難病（告示番号 94）「原発性硬化性胆管炎」を所定の診断基準によって除外する。

＜診断方法＞

A に挙げる症状のいずれかがみられ、B 1 が示され、A および B と矛盾せず D が除外されたものを本症とする。C は必須ではないが矛盾しないことが必要である。

＜重症度分類＞（仁尾班による）
重症度 2 以上を対象とする。

軽快者：カロリ病に起因する症状・所見がなく、治療を必要としない状態。
重症度１：カロリ病に起因する症状・所見があり治療を要するが、これによる身体活動の制限や介護を必要としない状態。
重症度２：カロリ病に起因する症状・所見のため、治療を要し、これによる身体活動の制限や介護を要する状態であるが、病状が可逆的またはその進行が緩やかで肝移植を急ぐ必要がない状態。
重症度３：カロリ病に起因する症状・所見、もしくは著しく QOL 低下を来す続発症により生命に危険が及んでいる状態、または早期に肝移植が必要な状態。

重症度分類は、以下の重症度判定項目により判定する。

【重症度判定項目】
1. 胆汁うっ滞の状態
1+. 持続的な顕性黄疸を認めるもの。

2. 胆道感染
① 胆道感染の定義（急性胆管炎・胆嚢炎診療ガイドライン 2013 に準ずる。）

急性胆管炎診断基準

A. 全身の炎症所見				
	A-1. 発熱（悪寒戦慄を伴うこともある）			
	A-2. 血液検査：炎症反応所見			
B. 胆汁うっ滞所見				
	B-1. 黄疸の出現または増悪			
	B-2. 血液検査：肝機能検査異常			
確診	A、Bすべての所見を認めるもの			
疑診	A、Bのいずれかを認めるもの			
注	A-2: 白血球数の異常、血清CRP値の上昇、他の炎症を示唆する所見			
	B-2: 血清ALP, γ-GTP (GGT), ASTとALTの上昇			
	ALP: alkaline phosphatase, γ-GTP (GGT): γ-glutamyltransferase			
	AST: asparate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase			
域値	A-1:	発熱		BT>38℃
	A-2:	炎症所見	WBC（×1,000/μl）	<4, or >10
			CRP (mg/dl)	≧1
	B-1:	黄疸		T-Bil≧2 (mg/dl)
	B-2:	肝機能検査異常	ALP (IU)	>1.5×STD
			γ-GTP (IU)	>1.5×STD
			AST (IU)	>1.5×STD
			ALT (IU)	>1.5×STD

*STD (standard): 各症例の平時のデータ

② 胆道感染の重症度
1+. 胆管炎を一回以上発症し、その累積入院加療期間が 1 か月未満のもの。
2+. 胆管炎による累積入院加療期間が 1 か月以上半年未満のもの。

3+. 胆管炎による累積入院加療期間が6か月以上のもの、あるいは重症敗血症を合併した場合。

3. 門脈圧亢進症（門脈血行異常の診断と治療のガイドライン 2007 に準ずる。）

① 食道・胃・異所性静脈瘤

1+. 静脈瘤を認めるが易出血性ではない。

2+. 易出血性静脈瘤を認めるが、出血の既往がないもの。易出血性静脈瘤・胃静脈瘤とは「門脈圧亢進症取り扱い規約」に基づき、Cb かつ F2 以上のもの、または発赤所見を認めるもの。異所性静脈瘤の場合もこれに準ずる。

出血性静脈瘤を認めるが、治療によりコントロールが可能なもの。異所性静脈瘤の場合もこれに準ずる。

3+. コントロールできない静脈瘤出血を認める。

② 肝肺症候群

肺血流シンチグラフィでシャント率 15%以上または動脈血で AaDO2 が 15mmHg 以上かつ、

1+. PaO2 が室内気で 80 mmHg 未満、70 mmHg 以上（参考所見：経皮酸素飽和度では 93-95%）

2+. PaO2 が室内気で 70 mmHg 未満、50 mmHg 以上（参考所見：経皮酸素飽和度では 85-92%）

3+. PaO2 が室内気で 50 mmHg 未満（参考所見：経皮酸素飽和度では 84%以下）

③ 門脈肺高血圧症（肺高血圧症治療ガイドライン 2012 年改訂版に準ずる）

診断基準（the European Respiratory Society Pulmonary Hepatic Vascular Disorder Task Force 2004 Consensusu Report）

a. 慢性肝疾患の有無に関わらず門脈圧亢進症を認める

b. 安静時平均肺動脈圧(mPAP) >25mmHg

c. 平均肺動脈楔入圧(cPCWP) <15mmHg

d. 肺血管抵抗 （PVR） > 240dyne/sec/cm2

2+. 門脈肺高血圧症診断基準を満たし、mPAP が 25 mmHg 以上、35 mmHg 未満

3+. 門脈肺高血圧症診断基準を満たし、mPAP が 35 mmHg 以上

④ 門脈圧亢進症症状

1+. 出血傾向、脾腫、貧血のうち一つもしくは複数を認めるが、治療を要しない。

2+. 出血傾向、脾腫、貧血のうち治療を必要とするものを一つもしくは複数を認める。

4. 関連する病態：

① 皮膚掻痒（白取の痒み重症度基準値のスコア）

1+. 下記表の 1 程度の痒み

2+. 下記表の 2 または 3 程度の痒み

3+. 下記表の 4 程度の痒み

① 皮膚掻痒（白取の痒み重症度基準値のスコア）

程度	日中の症状	夜間の症状
0 なし	ほとんど、あるいは全く痒みを感じない	ほとんど、あるいは全く痒みを感じない
1 軽微	時にムズムズするが、特に掻かなくても我慢できる	就寝時わずかに痒いが、特に意識して掻くほどでもない。よく眠れる。
2 軽度	時には手がいき、軽く掻く程度。一度おさまり、あまり気にならない。	多少、痒みはあるが、掻けばおさまる。痒みのために目が覚めることはない。
3 中等度	痒くなり、人前でも掻く。痒みのためにイライラし、たえず掻いている。	痒くて目が覚める。ひと描きすると一応は眠れるが、無意識のうちに眠りながら掻く
4 高度	いてもたってもいられない痒み。掻いてもおさまらずますます痒くなり仕事も勉強も手につかない。	痒くてほとんど眠れない。しょっちゅう掻いているが、掻くとますます痒みが強くなる。

② 成長障害

1+. 身長 SD スコアが−1.5 SD 以下

2+. 身長 SD スコアが−2 SD 以下

3+. 身長 SD スコアが−2.5 SD 以下

5. 肝機能障害の評価: 血液データおよび症状

①血液データ

1+. 下記表の血液検査の中等度異常が 1 系列のみ認められるもの。

2+. 下記表の血液検査の中等度異常が 2 系列以上認められるもの。

3+. 下記表の血液検査の高度異常が 1 系列以上認められるもの。

②症状

1+. 下記表の腹水又は脳症を認めないもの。

2+ 下記表の腹水又は脳症の中等度の異常を認めるもの。

3+ 下記表の腹水又は脳症の高度異常を認めるもの。

検査項目/臨床所見	基準値	中等度の異常	高度異常
血清総ビリルビン （mg／dℓ）	0.3～1.2	2.0 以上 3.0 以下	3.0 超
血清アルブミン （g／dℓ） （BCG 法）	4.2～5.1	3.0 以上 3.5 以下	3.0 未満
血小板数 （万／μℓ）	13～35	5 以上 10 未満	5 未満
プロトロンビン 時間（ＰＴ）（%）	70 超～130	40 以上 70 以下	40 未満
腹　　水	—	腹水あり	難治性腹水あり
脳　　症（表１）	—	Ⅰ度	Ⅱ度以上

表１　昏睡度分類

昏睡度	精　神　症　状	参　考　事　項
Ⅰ	睡眠ー覚醒リズムに逆転。 多幸気分ときに抑うつ状態。 だらしなく、気にとめない態度。	あとで振り返ってみて判定できる。
Ⅱ	指南力（時、場所）障害、 物をとり違える（confusion） 異常行動 （例：お金をまく、 化粧品をゴミ箱に捨てるなど） ときに傾眠状態（普通のよびかけで開眼し会話が出来る） 無礼な言動があったりするが、他人の指示には従う態度を見せる。	興奮状態がない。 尿便失禁がない。 羽ばたき振戦あり。
Ⅲ	しばしば興奮状態またはせん妄状態を伴い、反抗的態度をみせる。 嗜眠状態（ほとんど眠っている）。 外的刺激で開眼しうるが、他人の指示には従わない、または従えない（簡単な命令には応じえる）。	羽ばたき振戦あり。 （患者の協力がえられる場合） 指南力は高度に障害。
Ⅳ	昏眠（完全な意識の消失）。 痛み刺激に反応する。	刺激に対して、払いのける動作、顔をしかめるなどがみられる。
Ⅴ	深昏睡 痛み刺激にもまったく反応しない。	

6. 身体活動制限: performance status

1+. 下記表のイに該当するもの

2+. 下記表のウまたはエに該当するもの

3+. 下記表のオに該当するもの

区　分	一　　般　　状　　態
ア	無症状で社会活動ができ、制限を受けることなく、発病前と同等にふるまえるもの
イ	軽度の症状があり、肉体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	歩行や身のまわりのことはできるが、時に少し介助が必要なこともあり、軽労働はできないが、日中の５０％以上は起居しているもの
エ	身のまわりのある程度のことはできるが、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
胆道感染	－	1＋	2＋	3＋
食道静脈瘤	－	1＋	2＋	3＋
肝肺症候群	－	1＋	2＋	3＋
門脈肺高血圧症	－	ND	2＋	3＋
門脈圧亢進症症状	－	1＋	2＋	ND
皮膚掻痒	－	1＋	2＋	3＋
成長障害	－	1＋	2＋	3＋
肝機能・血液データ	－	1＋	2＋	3＋
肝機能・症状	－	1＋	2＋	3＋
身体活動制限	－	1＋	2＋	3＋

重症度判定項目の中で最も症状の重い項目を該当重症度とする。
胆汁うっ滞については、あれば重症度1以上。重症度2以上かどうかは他の 5 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

カロリ病

必須項目

	質問	○か×	自由記載による回答（必要な場合）
1	発病の機構が明らかでない （「指定難病の要件について」の2ページ参照）	○	
2	他の施策体系が樹立されていない （「指定難病の要件について」の3～5ページ参照）	○	
3	治療方法が確立していない （「指定難病の要件について」の6ページ参照）	○	
4	長期の療養を必要とする （「指定難病の要件について」の7～8ページ参照）	○	
5	患者数が本邦において一定の人数（注）に達しない （「指定難病の要件について」の9ページ参照）	○	
6	客観的な診断基準（又はそれに準ずるもの）が確立している （「指定難病の要件について」の10～11ページ参照	○	日本肝臓学会で承認を得ている。
7	患者数の推計に用いた疫学調査等の方法 （「指定難病の要件について」の9ページ参照）		
8	患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計		

参考項目

	質問	○か×	自由記載による回答（必要な場合）
1	これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	○	
2	ICD10（もしくは11）またOrphanet（オーファネット）における 表記名およびコード		
3	既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	○	
4	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	○	「進行性腎障害に関する調査研究班」 研究代表者　名古屋大学大学院医学系研究科病態内科学講座腎臓内科　教授　松尾清一 「ジュベール症候群およびジュベール症候群関連疾患の診療支援と診療ガイドライン作成・普及のための研究」 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター神経研究所　疾病研究第二部　伊藤 雅之 「多発肝のう胞症に対する治療ガイドライン作成と試料バンクの構築」（平成22-24年度） 筑波大学医学医療系　消化器外科　大河内 信弘 「先天異常症候群領域の指定難病等のQOLの向上を目指す包括的研究」 研究代表者　慶應義塾大学医学部・臨床遺伝学センター　小崎 健次郎
5	小児慢性特定疾病に指定されているか	○	
6	医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特殊な検査が含まれるか （もしあれば、検査名をご記載下さい）	×	

肝外門脈閉塞症

○ 概要

1. 概要

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

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

2. 原因

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

3. 症状

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

4. 治療法

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

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

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

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

5. 予後

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

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

340～560 人

2. 発病の機構

不明（血管形成異常、血液凝固異常、骨髄増殖性疾患の関与が推定されている）

3. 効果的な治療方法

未確立（食道・胃静脈瘤など門脈圧亢進症に対する治療が主体）

4. 長期の療養

必要（根本的な治療法がない）

5. 診断基準

あり（研究班が作成し、学会が承認した診断のガイドライン）

6. 重症度分類

研究班作成の重症度分類を用いて重症度 III 以上を対象とする。

○ 情報提供元

・難治性疾患政策研究事業 「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」

研究代表者　帝京大学医学部内科学講座　主任教授　滝川　一

同研究班　門脈血行異常症分科会・分科会長　九州大学大学院医学研究院先端医療医学講座災害救急医学　教授　橋爪　誠

・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の移行期を包含し診療の質の向上に関する研究」班

研究代表者　東北大学大学院医学系研究科　小児外科学分野教授　仁尾正記

・日本小児科学会、日本小児栄養消化器肝臓学会

当該疾病担当者　国立成育医療研究センター　肝臓内科医長　工藤豊一郎

・日本門脈圧亢進症学会

当該疾病担当者　東京医科大学消化器内科　講師　古市好宏

・日本肝臓学会

当該疾病担当者　帝京大学医学部内科学講座　教授　田中　篤

＜診断基準＞

肝外門脈閉塞症の診断基準

A. 主要症状・既往歴

1. 食道胃静脈瘤出血による吐下血。

2. 脾腫、腹壁皮静脈の怒張、腹部膨満などをしばしば認める。

3. 小児発症の場合は、肺病変を伴い低酸素血症をきたすことがあり、バチ状指をみることがある。

B. 検査所見

1. 一般検査所見

1） 血液検査：一つ以上の血球成分の減少を示す。

2） 肝機能検査：軽度異常にとどまることが多い。

3） 内視鏡検査：しばしば上部消化管の静脈瘤を認める。門脈圧亢進症性胃腸症や十二指腸、胆管周囲、下部消化管などにいわゆる異所性静脈瘤を認めることがある。

2. 画像検査所見

1）超音波、CT、MRI、腹腔鏡検査

（a） 肝門部を含めた肝外門脈が閉塞し著明な求肝性側副血行路の発達を認める。

（b） 脾臓の腫大を認める。

（c） 肝臓表面は正常で肝臓の萎縮は目立たないことが多い。

（d） 造影 CT で、肝門部領域の染影低下と肝被膜下領域の染影増加を認めることがある。

2）上腸間膜動脈造影門脈相

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

3. 病理検査所見

1） 肝臓の肉眼所見：肝門部に門脈本幹の閉塞と海綿状変化を認める。肝表面は概ね平滑である。

2） 肝臓の組織所見：肝の小葉構造はほぼ正常に保持され、肝内門脈枝は開存している。門脈域には軽度の炎症細胞浸潤、軽度の線維化を認めることがある。肝硬変の所見はない。

C. 鑑別診断

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

D. 遺伝学的検査

該当なし

＜重症度分類＞
重症度分類表を用いて、Ⅲ度以上を対象とする。

※成人の場合は表 1、小児の場合は表 1 および成長障害の項目（表 2）を用いる

重症度Ⅰ：診断可能だが、所見は認めない。
重症度Ⅱ：所見を認めるものの、治療を要しない。
重症度Ⅲ：所見を認め、治療を要する。
重症度Ⅳ：身体活動が制限され、介護も含めた治療を要する。
重症度Ⅴ：肝不全ないしは消化管出血を認め、集中治療を要する。

（付記）
1．食道・胃・異所性静脈瘤
（＋）：静脈瘤を認めるが、易出血性ではない。
（++）：易出血性静脈瘤を認めるが、出血の既往がないもの。易出血性食道・胃静脈瘤とは「食道・胃静脈瘤内視鏡所見記載基準（日本門脈圧亢進症学会）「門脈圧亢進症取り扱い規約（第 3 版、2013 年）」に基づき、F2 以上のもの、または F 因子に関係なく発赤所見を認めるもの。異所性静脈瘤の場合もこれに準じる。
（+++）：易出血性静脈瘤を認め、出血の既往を有するもの。異所性静脈瘤の場合もこれに準じる。

2．門脈圧亢進所見
（＋）：門脈圧亢進症性胃腸症、腹水、出血傾向、脾腫、貧血のうち一つもしくは複数認めるが、治療を必要としない。
（++）：上記所見のうち、治療を必要とするものを一つもしくは複数認める。

3．身体活動制限
（―）：当該3疾患による身体活動に制限がないか、あっても介助を要しないもの
（＋）：当該3疾患による身体活動制限はあるが歩行や身の回りのことはでき、日中の 50%以上は起居している。
（++）：当該3疾患による身体活動制限のため介助を必要とし、日中の 50%以上就床している。

4．消化管出血
（＋）：現在、活動性もしくは治療抵抗性の消化管出血を認める。

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

（注）異所性静脈瘤とは、門脈領域の中で食道・胃静脈瘤以外の部位、主として上・下腸間膜静脈領域に生じる静脈瘤をいう。すなわち胆管・十二指腸・空腸・回腸・結腸・直腸静脈瘤、及び痔などである。

（注）門脈亢進症性胃腸症は、組織学的には、粘膜層・粘膜下層の血管の拡張・浮腫が主体であり、門脈圧亢進症性胃症と門脈圧亢進症性腸症に分類できる。門脈圧亢進症性胃症では、門脈圧亢進に伴う胃体上部を中心とした胃粘膜のモザイク様の浮腫性変化、点・斑状発赤、粘膜出血を呈する。門脈圧亢進症性腸症では、門脈圧亢進に伴う腸管粘膜に静脈瘤性病変と粘膜血管性病変を呈する。

表1. 成人用重症度分類

因子／重症度	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ	Ⅴ
1. 食道・胃・異所性静脈瘤	－	＋	＋＋	＋＋＋	＋＋＋
2. 門脈圧亢進所見	－	＋	＋＋	＋＋	＋＋
3. 身体活動制限	－	－	＋	＋＋	＋＋
4. 消化管出血	－	－	－	－	＋
5. 肝不全	－	－	－	－	＋

重症度判定項目の中で最も症状の重い項目を該当重症度とし、重症度 III 以上を対象とする。
小児の場合は重症度判定に以下の参考項目を付記して良い。

6. 成長障害
（＋）：身長 SD スコアが−1.5 SD 以下、−2.0SD 未満
（++）：身長 SD スコアが−2 SD 以下、−2.5SD 未満
（+++）：身長 SD スコアが−2.5 SD 以下

表 2. 小児用参考所見分類

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

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

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

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

肝外門脈閉塞症

必須項目

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

参考項目

	質問	○か×	自由記載による回答（必要な場合）
1	これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	○	
2	ICD10（もしくは11）またOrphanet（オーファネット）における 表記名およびコード		
3	既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	○	
4	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	○	「小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し診療の質の向上に関する研究」班 （合同で個票を作成）
5	小児慢性特定疾病に指定されているか	×	
6	医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特殊な検査が含まれるか （もしあれば、検査名をご記載下さい）	×	

進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 Progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC)

○ 概要

1. 概要

進行性家族性肝内胆汁うっ滞症(Progressive familial intrahepatic cholestasis; PFIC)は、常染色体劣性遺伝形式をとる先天性の肝内胆汁うっ滞症であり、多くは乳児期(1 歳未満)に発症する。発症の原因は、先天的な遺伝子異常で、すべて常染色体劣性遺伝形式あり、PFIC 1 型、PFIC 2 型、PFIC 3 型の 3 病型に分類されている。PFIC 患者の 65-85%は生後 3 ヶ月までに発症し、生後 3-4 ヶ月で掻痒感が顕在化する。掻痒感は極めて強く、難治性であり睡眠障害をもたらす。PFIC1 型、PFIC2 型とも 70-80%が発症時に黄疸を認め、著明な成長障害を伴う。肝の線維化は急速に進み、最終的には遷延性黄疸、胆汁うっ滞は必発であり、肝硬変、肝不全による死亡に至る。PFIC1 型、PFIC2 型とも胆汁うっ滞性肝障害から肝硬変、肝癌、肝不全による死亡へと進行するが、その進行は PFIC2 型の方が PFIC1 型よりも早い。PFIC3 型は乳児期に遷延性黄疸で発症するものから妊娠中に胆石症などで発症する例まで様々である。最近、血液検査では直接ビリルビン、総胆汁酸および AST/ALT の高値を呈するが、γGTP 値は上昇しない先天性胆汁うっ滞症の原因遺伝子の一つとして、タイトジャンクション構成分子の一つ TJP2 遺伝子のホモ接合変異例が同定され、OMIM に PFIC4 型として登録された。

2. 原因

PFIC1 型:責任遺伝子 *ATP8B1* は 18q21 に位置し、FIC1 蛋白をコードする。FIC1 蛋白の異常により、肝細胞、小腸細胞において胆汁酸代謝にかかわる核内受容体 FXR の発現が低下する。肝での FXR の低下は、胆汁酸トランスポーターBSEP の発現低下を引き起こし、胆汁分泌を妨げる。

PFIC2 型:責任遺伝子 *ABCB11* は 2q24 に位置し、BSEP 蛋白をコードする。BSEP 蛋白は肝細胞の毛細胆管膜に発現しており、胆汁への一次胆汁酸(コール酸、ケノデオキシコール酸、ウルソデオキシコール酸)分泌のための主要なトランスポーターである。そのため、BSEP 蛋白の異常では、肝細胞から胆管内に胆汁酸を分泌できなくなり、胆汁酸が蓄積し、巨細胞性肝炎を引き起こし、胆汁うっ滞をきたす。肝細胞から胆管内に胆汁酸を分泌できなくなり、胆汁酸が蓄積し、巨細胞性肝炎を引き起こし、胆汁うっ滞をきたす。

PFIC3 型:責任遺伝子 *ABCB4* は 7q21 に位置し、MDR3 蛋白をコードする。MDR3 蛋白の異常により、胆汁中のリン脂質が不足し、胆汁酸とのミセル形成ができなくなり、胆汁酸の界面活性作用により胆管上皮や胆管細胞の障害をきたすと考えられている。

3. 症状

PFIC1 型は、乳児期から遷延性黄疸として発症し、成長障害、肝不全へと進行する。また肝脾腫、著明な掻痒感を呈する。その他、低身長、特異的指趾(stubby fingers)を呈する。FIC1 は肝臓のほか、腎臓、小腸、膵臓、蝸牛有毛細胞、膀胱、胃でも発現しているため、胆汁うっ滞性肝障害とともに、肝外症状として下痢や膵炎、難聴をきたすこともある。間欠的に症状を呈する軽症型の存在が知られ、良性反復性肝内胆汁うっ滞症 (benign recurrent intrahepatic cholestasis; BRIC) 1 型と呼ばれているが、遺伝子変異と疾患の重症度の相関は知られていない。

PFIC2 型は PFIC1 型と比して肝不全への進行が早く、若年のうちに肝細胞癌を発症する例も知られている。また早期より肝硬変像を呈する。また PFIC1 型と同様に、BRIC2 型が存在する。

PFIC3 型は日本人ではきわめて稀である。乳児期に遷延性黄疸で発症するものから妊娠中に胆石症など

で発症する例まで様々である。

4. 治療法

治療としてはいずれも、ウルソデオキシコール酸、フェノバルビタールの内服と脂溶性ビタミンの補充、必須脂肪酸強化 MCT フォーミュラミルク(MCT ミルク)が用いられている。ウルソデオキシコール酸は、肝障害予防目的で初期の段階で全ての患児に使用される。また、リファンピシンも一時的に有効であることが多い。掻痒の軽減や病気の進行を遅らせる目的で外胆汁瘻造設術を施行する場合がある。最終的には肝移植の適応となる。PFIC1 型では肝移植施行後も小腸吸収不全は解消せず、さらに下痢の悪化やグラフト肝が脂肪肝となるなど必ずしも術後の QOL は良くない。PFIC2 に対する肝移植は根治的であるが、BSEP 蛋白に対する自己抗体の出現による”再発”の報告がある。

5. 予後

PFIC1型では、肝移植後も、難治な脂肪性下痢を認め成長障害をきたす PFIC2型では肝移植後の予後は再発がなければ良好である。BRIC では、無治療で自然軽快することが多いが、長期には PFIC に移行する症例の報告もあり、最近では、連続したスペクトラムと考えられている。いずれにせよ、肝線維化が進行してくると肝硬変・慢性肝不全の治療が必要となる。易出血性や門脈圧亢進症に伴い腹水コントロールや胃食道静脈瘤の治療が必要となる。また肝腎症候群や肝肺症候群、肺高血圧症、肝性脳症、肝腫瘍の発症に十分注意し、腹部・心臓超音波検査、CT や MRI などの画像検査、消化管内視鏡検査を定期的に行う必要がある。掻痒の軽減や病気の進行を遅らせる目的で外胆汁瘻造設術を施行する場合がある。肝硬変・慢性肝不全が進行し内科的なコントロールが不良となれば、最終的には肝移植の適応となる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

100人未満

2. 発病の機構

遺伝子異常は同定されているが、発症メカニズムは不明

3. 効果的な治療方法

未確立（対症療法のみである。重症例では肝移植が必要となる）

4. 長期の療養

必要（進行性である）

5. 診断基準

あり

6. 重症度分類

重症度判定項目を用いて重症度2以上を対象とする。

○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業 「小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し診療の質の向上に関する研究」 研究代表者 東北大学大学院医学系研究科小児外科科学分野 教授 仁尾正記

研究協力者 近畿大学医学部奈良病院小児科 講師 近藤宏樹

日本小児栄養消化器肝臓学会 大阪医科大学小児科 教授 玉井浩

＜診断基準＞

A 主要症状および所見

1. 遷延する黄疸、白色便、脂肪便
2. 肝腫大

以上に加え、加齢とともに次の項目が加わる。

3. 体重増加不良、低身長
4. 著明な掻痒感
5. 鼻出血などの出血傾向、貧血

B 検査所見

1. 血液検査所見

   直接ビリルビン値・総胆汁酸・AST・ALT が高値である。

   1 型（FIC1 病）および 2 型（BSEP 病）では AST・ALT の高値にもかかわらずγ-GTP が正常もしくは軽度高値、3 型（MDR3 病）ではγ-GTP は高値である。

2. 肝生検で下記の所見が認められる

   光学顕微鏡所見：1 型では胆汁うっ滞が小葉間胆管よりも毛細胆管でみられやすい。2 型では巨細胞性肝炎が特徴的であり、BSEP 蛋白が免疫染色で観察されない。早期より肝硬変像を呈する。

   電子顕微鏡所見：1 型では Byler bile が時に見られる。2 型では胆汁は無構造。

C 鑑別診断

新生児期、乳児期に黄疸を来す疾患として以下の鑑別疾患が挙げられる。

- 胆道閉鎖症
- アラジール症候群
- シトリン欠損症
- ミトコンドリア病
- 先天性胆汁酸代謝異常症
- 敗血症
- TORCH 症候群
- 遺伝性高チロシン血症
- ガラクトース血症
- 新生児ヘモクロマトーシス
- 新生児肝炎

D 遺伝学的検査

遺伝子解析では *ATP8B1*（1 型）、*ABCB11*（2 型）、*ABCB4*（3 型）の各遺伝子のいずれかに異常を認めることが多い。

E. 参考所見

- PFIC1 型では下痢、膵炎、難聴をみることがある。
- PFIC2 型は乳児早期に発症し、肝不全へ進行する速度が比較的早い。

- PFIC3 型は、発症時期は乳児期に遷延性黄疸で発症するものから妊娠中に胆石症などで発症する例まで様々である。

＜診断のカテゴリー＞

- Definite：A1. 2.の症状があり、さらに 3. 4. 5.いずれかがある。B. 3. 遺伝子解析で異常を認める場合。
- Probable：A1. 2.の症状があり、さらに 3. 4. 5.いずれかがある。B. 3. 遺伝子解析で片アレルに異常を認める場合。
- Possible：A の症状があるが遺伝子異常が見つからない、もしくは未解析の場合で、肝組織に病理学的特徴を有しているもの。

＜重症度分類＞

重症度判定項目を用いて重症度２以上を対象とする。

診断基準を満たすものについて、身体障害認定基準を参考とし、以下のように分類する。

- 軽快者：本症に起因する症状・所見がなく、治療を必要としない状態。
- 重症度１：本症に起因する症状・所見があり治療を要するが、これによる身体活動の制限や介護を必要としない状態。
- 重症度２：本症に起因する症状・所見のため、治療を要し、これによる身体活動の制限や介護を要する状態であるが、病状が可逆的またはその進行が緩やかで肝移植を急ぐ必要がない状態。
- 重症度３：本症に起因する症状・所見、もしくは著しく QOL 低下を来す続発症により生命に危険が及んでいる状態、または早期に肝移植が必要な状態。

重症度分類は、以下の重症度判定項目により判定する。

【重症度判定項目】

1. 胆汁うっ滞の状態
   1+. 持続的な顕性黄疸を認めるもの。

2. 易出血性
   1+. 出血傾向、貧血のうち一つもしくは複数を認めるが、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もしくは複数を認める。
   3+. 治療に抵抗し、対症療法として輸血を要する。

4. 皮膚掻痒（白取の痒み重症度基準値のスコア）
   1+. 下記表の 1 程度の痒み
   2+. 下記表の 2 または 3 程度の痒み
   3+. 下記表の 4 程度の痒み

皮膚掻痒（白取の痒み重症度基準値のスコア）

程度	日中の症状	夜間の症状
0 なし	ほとんど、あるいは全く痒みを感じない	ほとんど、あるいは全く痒みを感じない
1 軽微	時にムズムズするが、特に掻かなくても我慢できる	就寝時わずかに痒いが、特に意識して掻くほどでもない。よく眠れる。
2 軽度	時には手がいき、軽く掻く程度。一度おさまり、あまり気にならない	多少、痒みはあるが、掻けばおさまる。痒みのために目が覚めることはない。
3 中等度	痒くなり、人前でも掻く。痒みのためにイライラし、たえず掻いている。	痒くて目が覚める。ひと掻きすると一応は眠れるが、無意識のうちに眠りながら掻く
4 高度	いてもたってもいられない痒み。掻いてもおさまらずますます痒くなり仕事も勉強も手につかない。	痒くてほとんど眠れない。しょっちゅう掻いているが、掻くとますます痒みが強くなる。

5. 成長障害

1+. 身長 SD スコアが-1.5 SD 以下

2+. 身長 SD スコアが-2 SD 以下

3+. 身長 SD スコアが-2.5 SD 以下

6. 肝機能障害の評価: 血液データおよび症状

①血液データ

1+. 下記表の血液検査の中等度異常が 1 系列のみ認められるもの。

2+. 下記表の血液検査の中等度異常が 2 系列以上認められるもの。

3+. 下記表の血液検査の高度異常が 1 系列以上認められるもの。

②症状

1+. 下記表の腹水又は脳症を認めないもの。

2+ 下記表の腹水又は脳症の中等度の異常を認めるもの。

3+ 下記表の腹水又は脳症の高度異常を認めるもの。

検査項目／臨床所見	基準値	中等度の異常	高度異常
血清総ビリルビン(mg/dL)	0.3～1.2	2.0 以上 3.0 以下	3.0 超
血清アルブミン(g/dL)(BCG 法)	4.2～5.1	3.0 以上 3.5 以下	3.0 未満
血小板数(万/μL)	13～35	5 以上 10 未満	5 未満
プロトロンビン時間(PT)(%)	70 超～130	40 以上 70 以下	40 未満
腹水	－	腹水あり	難治性腹水あり
脳症	－	Ⅰ度	Ⅱ度以上

7. 身体活動制限: performance status

1+. 下記表のイに該当するもの

2+. 下記表のウまたはエに該当するもの

3+. 下記表のオに該当するもの

区分	一般状態
ア	無症状で社会活動ができ、制限を受けることなく、発病前と同等にふるまえるもの
イ	軽度の症状があり、肉体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	歩行や身のまわりのことはできるが、時に少し介助が必要なこともあり、軽労働はできないが、日中の50%以上は起居しているもの
エ	身のまわりのある程度のことはできるが、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、常に介助を必要都市、週軸就床を強いられ、活動の範囲がおおむねベッド周辺に限られるもの

重症度判定

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

重症度判定項目の中で最も症状の重い項目を該当重症度とする。
胆汁うっ滞については、あれば重症度1以上。重症度2以上かどうかは他の 6 項目の状態によって決定され、必ずしも胆汁うっ滞の存在は必要とはしない。

※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（PFIC）

進行性家族性肝内胆汁うっ滞症（PFIC）

必須項目

	質問	○か×	自由記載による回答（必要な場合）
1	発病の機構が明らかでない （「指定難病の要件について」の２ページ参照）	○	原因遺伝子が判明しているが病態の解明が不十分
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３～５ページ参照）	○	小児慢性特定疾病の対象疾病ではあるが、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。
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６ページ参照）	○	
4	長期の療養を必要とする （「指定難病の要件について」の７～８ページ参照）	○	
5	患者数が本邦において一定の人数（注）に達しない （「指定難病の要件について」の９ページ参照）	○	
6	客観的な診断基準（又はそれに準ずるもの）が確立している （「指定難病の要件について」の１０～１１ページ参照	○	
7	患者数の推計に用いた疫学調査等の方法 （「指定難病の要件について」の９ページ参照）		日本小児栄養消化器肝臓学会・運営委員会で承認を受け、2014年9月に関連施設207施設にアンケートを送付した。返答があったのは100施設。症例を有していたのは、返答があった施設のうち20施設であった。症例の内訳は、1型：24例、2型：26例、3型：4例、未診断でGGT正常、胆汁うっ滞型肝障害：15例であった。 一方、日本肝移植研究会事務局に2015年末までに登録されたByler病(PFIC)に対する本邦の生体肝移植症例数は合計45例であった。そのうち、予後の最終確認日の時点で20歳以上は8人（年齢の内訳は、38、35、31、28、28、27、26、24歳。うち、31歳と27歳は既に死亡（死亡時の年齢）。その他に、15歳以上で生存中が5名あり）。
8	患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計		10人未満

参考項目

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

先天性胆道拡張症

○ 概要

1. 概要

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

総胆管を含む肝外胆管および肝内胆管が限局性に拡張し、全例に膵・胆管合流異常を合併する戸谷 Ia 型、Ic 型と IV-A 型の先天性胆道拡張症を、狭義の先天性胆道拡張症と定義した。また、Caroli 病、Choledochocele、戸谷分類の Ⅰa 型, Ⅰc 型, IV-A 型以外で膵・胆管合流異常のない胆道拡張症、などは狭義の先天性胆道拡張症に含めないことにした。

先天性胆道拡張症では、胆管拡張やしばしば合併する総胆管の十二指腸側の狭小部(narrow segment)によって胆汁の流出障害が起きる。また、合併する膵・胆管合流異常では、共通管が長く、乳頭部括約筋作用が膵胆管合流部に及ばないため、膵液と胆汁が相互に逆流する。膵液胆道逆流現象により、胆道内に流入した膵酵素は胆汁中のエンテロキナーゼにより活性化し、胆道上皮の障害、再生を繰り返すことで遺伝子変異を生じ、発癌に至ると推測されている。また、胆汁膵管逆流現象による胆汁の膵管内への逆流が生じているのは明らかであり、膵炎発症への関与が疑われている。

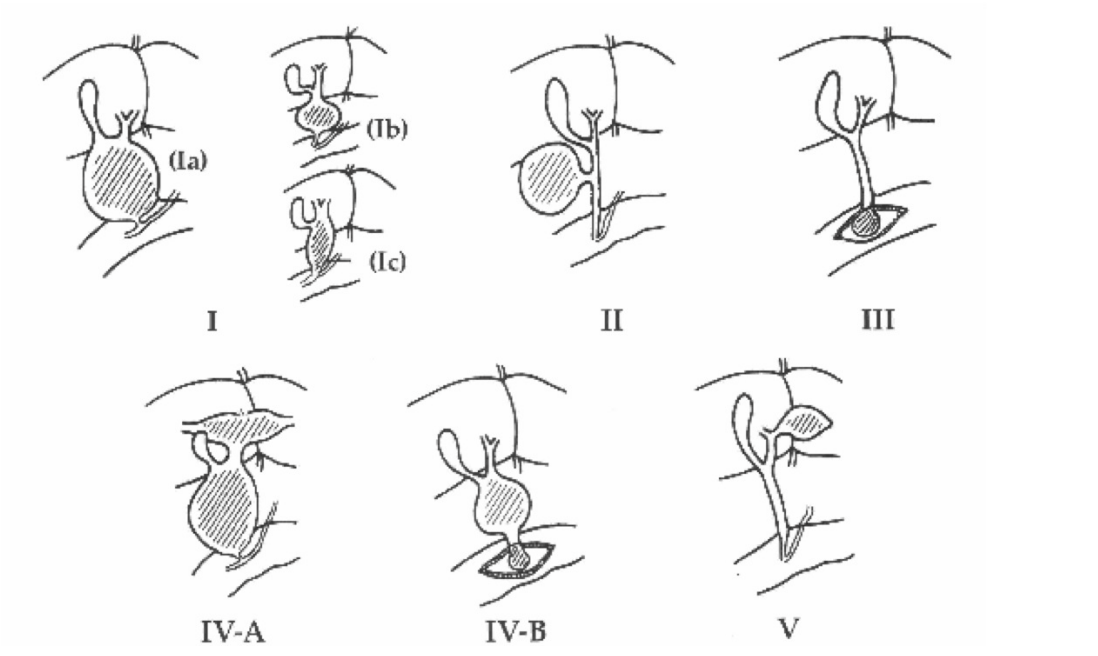


図1:先天性胆道拡張症の戸谷分類(胆と膵 16:715-717, 1995 より引用)

2. 原因

胆道拡張は原腸の内腔形成機序に関連しているとする説が有力で、膵・胆管合流異常の発生機序は解明されていないが、胎生 4 週頃までに起こる 2 葉の腹側膵原基から形成される腹側膵の形成異常とする

説が有力である。

3. 症状

日本膵・胆管合流異常研究会の1990 年から1999 年までの10 年間に全国集計で得られた1,627 例の検討において、主な症状は小児先天性胆道拡張症では 86.1%にみられ，主なものは、腹痛（81.8%）、嘔気・嘔吐（65.5%）、黄疸（43.6%）、発熱（29.0%）、である。

4. 治療法

症状の有無にかかわらず，診断されれば手術的治療が必要で、拡張胆管切除＋肝管空腸吻合術（いわゆる“分流手術”）の適応となる。

また、拡張胆管切除術後の胆管炎・肝内結石に対しては抗菌薬投与や胆道ドレナージ、利胆薬の服薬、急性膵炎については急性膵炎診療ガイドラインに従った治療（抗菌薬投与、疼痛管理、多価酵素阻害薬投与など）が、慢性膵炎については疼痛管理等の慢性膵炎診療ガイドラインにそった継続的治療が行われる。

5. 予後

小児（約 28～32%）は成人（約 9%）に比べ急性膵炎の術前合併が多いことが報告されており、発生要因として、共通管の拡張、膵管の拡張、膵頭部膵管の複雑な走行異常、protein plug などが考えられている。また、臨床的に一過性のものや、軽症で再発性のものが多いなどの特徴がある。また成人 24.1%，小児 9.0%の症例に胆道結石が認められる。最も問題となる胆道癌合併頻度は、成人先天性胆道拡張症 21.6%、と非常に高率で、局在の割合は先天性胆道拡張症では胆嚢癌 62.3%、胆管癌 32.1%である。分流手術が施行されなければ、生涯にわたって胆道癌の発癌が極めて高率である。小児例における胆道癌合併は 8 例（胆管癌 7 例、胆嚢癌 1 例）報告されている。

成人期を含めた長期療養という観点からは、拡張胆管切除手術が施行された場合においても胆管炎を繰り返したり、肝内結石を形成する例が 2.7～10.7%において見られ、このような例においては前述した内科的治療に加え、胆管形成術や肝切除、あるいは肝移植等の治療が必要となる。肝内結石や膵石あるいは胆管炎等の合併症が初回手術後 10 年程を経た長時間をかけて発生することが多い。また本症は 3:1～4:1 で女性に多い疾患のため、妊娠・出産を契機に胆管炎等の合併症を来す事が少なくない。

また、拡張胆管切除手術後においても胆管癌が 0.7～5.4%において生じている。

さらに、実態調査として、日本膵・胆管合流異常研究会では、1990 年から症例登録を行っており、現在までに約 2,800 例を登録している。これらの症例を 2012 年に 988 例で追跡調査を行った所、拡張胆管切除手術後にも、胆石（35 例）、肝障害（14 例）、胆管炎（54 例）、膵石（10 例）、膵炎（18 例）を併発し治療を要しており、重症度2以上の症例が 131 例 (13.3 %)存在し、術後においても長期療養が必要と考えられる。

○　要件の判定に必要な事項

1．患者数

約 3000 人

2．発病の機構

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

3．効果的な治療方法

未確立（拡張胆管切除手術が標準治療であるが、その後の発がんや肝内結石に対する予防ならびに治療が未確立）

4．長期の療養

必要（慢性症状の継続的治療、拡張胆管切除手術後の発がんや胆管炎・肝内結石、膵石、膵炎に対する予防ならびに治療が必要）

5．診断基準

あり（膵・胆管合流異常診療ガイドラインおよび胆道 29(5):1-4, 2015 に掲載）

6．重症度分類

あり（重症度分類を用いて重症度２以上を指定難病の対象とする）

○　情報提供元

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

研究代表者　東北大学医学系研究科小児外科学分野　教授　仁尾正記

一般社団法人　日本外科学会　理事　田口智章

一般社団法人　日本小児外科学科　理事長　越永従道

一般財団法人　日本消化器病学会　理事　滝川　一

＜診断基準＞

以下の定義に従い、診断基準に当てはまるものを狭義の先天性胆道拡張症と診断する。

定義

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

病態

胆管拡張と膵・胆管合流異常により、胆汁と膵液の流出障害や相互逆流、胆道癌など肝、胆道及び膵に様々な病態を引き起こす。

診断基準

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

1.　胆管拡張の診断

胆管拡張は、胆管径、拡張部位、拡張形態の特徴を参考に診断する。

1）胆管径

胆管径は、超音波検査、MRCP、CT(MD-CT の MPR 像など)などの胆道に圧のかからない検査によって、総胆管の最も拡張した部位の内径を測定する。

胆管径は、年齢により変化するので、表1の年齢別胆管径の上限値を参考にする。

2）拡張部位

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

3）拡張形態

拡張形態は、嚢胞型と円筒（紡錘）型の2つに分けられる。

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

(1)拡張した総胆管の十二指腸側に狭小部がみられる。

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

(3)肝内胆管が限局性に拡張している場合は、肝門部に相対的狭窄がみられる。

(4)肝内胆管の拡張部とそれより上流の胆管とは著明な口径差がある。

2.　膵・胆管合流異常の診断

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

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

参考

次のような所見は、先天性胆道拡張症の存在を疑わせるので診断の参考となる。

(1) 出生前超音波検査による肝下面の嚢胞性病変
(2) 新生児期の直接型優位の間歇性黄疸
(3) 小児期から繰り返す腹痛発作
(4) 小児の腹痛時の高アミラーゼ血・尿症
(5) 小児の胆道穿孔による胆汁性腹膜炎

＜鑑別診断＞

鑑別すべき疾患は、後天性の胆管拡張、Caroli 病、Choledochocele、戸谷分類のⅠa, Ⅰc, Ⅳ-A 以外の型、ならびに胆管拡張を伴わない膵・胆管合流異常である。乳頭部狭窄、総胆管結石、腫瘍等に伴う後天性の胆管拡張では、胆汁の通過障害に伴う胆汁うっ滞を惹起し、それによる黄疸など先天性胆道拡張症と類似した臨床症状を呈することがあるが、後天性の胆管拡張は膵・胆管合流異常を伴わないため、その存在の有無を検索する事により鑑別可能である。Caroli 病は肝内胆管の多発性拡張を特徴とし、肝外胆管の拡張や膵・胆管合流異常を伴わない。Choledochocele は十二指腸乳頭部近傍に出現し、胆管拡張や膵・胆管合流異常を伴わないことより鑑別可能である。また、胆管拡張を伴わない膵・胆管合流異常との鑑別には胆管径の基準値（表1）を参考にする。

表1. 胆管拡張の年齢別参考値

年齢	基準値	上限値	拡張の診断
0 歳	1.5mm	3.0mm	3.1 mm 以上
1 歳	1.7mm	3.2mm	3.3 mm 以上
2 歳	1.9mm	3.3mm	3.4 mm 以上
3 歳	2.1mm	3.5mm	3.6 mm 以上
4 歳	2.3mm	3.7mm	3.8 mm 以上
5 歳	2.4mm	3.9mm	4.0 mm 以上
6 歳	2.5mm	4.0mm	4.1 mm 以上
7 歳	2.7mm	4.2mm	4.3 mm 以上
8 歳	2.9mm	4.3mm	4.4 mm 以上
9 歳	3.1mm	4.4mm	4.5 mm 以上
10 歳	3.2mm	4.5mm	4.6 mm 以上
11 歳	3.3mm	4.6mm	4.7 mm 以上
12 歳	3.4mm	4.7mm	4.8 mm 以上
13 歳	3.5mm	4.8mm	4.9 mm 以上
14 歳	3.6mm	4.9mm	5.0 mm 以上
15 歳	3.7mm	5.0mm	5.1 mm 以上
16 歳	3.7mm	5.1mm	5.2 mm 以上
17 歳	3.7mm	5.2mm	5.3 mm 以上
18 歳	3.8mm	5.3mm	5.4 mm 以上
19 歳	3.8mm	5.4mm	5.5 mm 以上
20 歳代	3.9mm	5.9mm	6.0 mm 以上
30 歳代	3.9mm	6.3mm	6.4 mm 以上
40 歳代	4.3mm	6.7mm	6.8 mm 以上
50 歳代	4.6mm	7.2mm	7.3 mm 以上
60 歳代	4.9mm	7.7mm	7.8 mm 以上
70 歳代以上	5.3mm	8.5mm	8.6 mm 以上

（胆と膵 35:943-945, 2014 より引用）

＜診断のカテゴリー＞

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

＜重症度分類＞

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

1.軽快者　：手術等により先天性胆道拡張症に起因する症状・所見がなくなり、新たな治療を必要としない状態

2.重症度１：手術等の治療を受けたが、先天性胆道拡張症に起因する症状・所見があり更なる治療を必要とするものの、これによる身体活動の制限や介護を必要としない状態

3.重症度２：手術等の治療を受けたが、先天性胆道拡張症に起因する症状・所見による身体活動の制限や介護を必要とする状態のため、直近１年間で１回の入院治療を必要とする状態

4.重症度３：手術等の治療を受けたが、先天性胆道拡張症に起因する症状・所見による身体活動の制限や介護を必要とする状態のため、直近１年間で２回以上の入院治療を必要とする状態、または、生命に危険が及んでいる状態

＜重症度判定項目＞

１.肝機能障害の評価

１）血液データ

１＋：血中 ALT、AST、γ-GTP 値のうち２項目以上で 100 単位以上が認められるもの

２）Child-Pugh スコア

２＋：7~9 点

３＋：10 点以上

Child-Pugh スコア

ポイント／項目	1点	2点	3点
脳症	ない	軽度	ときどき昏睡
腹水	ない	少量	中等量
血清ビリルビン値(mg/dl)	2.0 未満	2.0～3.0	3.0 超
血清アルブミン値(g/dl)	3.5 超	2.8～3.5	2.8 未満
プロトロンビン活性値(%)	70 超	40～70	40 未満

２．胆道感染

定義：急性胆管炎・胆嚢炎診療ガイドライン 2013 に準ずる

重症度

１＋：過去１年以内に胆管炎を発症したが、入院治療は必要でないもの

２＋：過去１年以内に胆管炎を１回発症し、入院治療を必要としたもの

３＋：過去１年以内に胆管炎を２回以上発症し、入院治療を必要としたもの、
あるいは重症敗血症を合併した場合

急性胆管炎診断基準

A. 全身の炎症所見				
	A−1. 発熱（悪寒戦慄を伴うこともある） A−2. 血液検査：炎症反応所見			
B. 胆汁うっ滞所見				
	B−1. 黄疸の出現または増悪 B−2. 血液検査：肝機能検査異常			
確診	A、Bすべての所見を認めるもの			
疑診	A、Bのいずれかを認めるもの			
注	A−2: 白血球数の異常、血清CRP値の上昇、他の炎症を示唆する所見 B−2: 血清ALP, γ−GTP (GGT), ASTとALTの上昇 ALP: alkaline phosphatase, γ−GTP (GGT): γ−glutamyltransferase AST: asparate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase			
域値	A−1:	発熱		BT>38℃
	A−2:	炎症所見	WBC（×1,000／μl）	<4, or >10
			CRP (mg/dl)	≧1
	B−1:	黄疸		T−Bil≧2 (mg/dl)
	B−2:	肝機能検査異常	ALP (IU)	>1.5×STD
			γ−GTP (IU)	>1.5×STD
			AST (IU)	>1.5×STD
			ALT (IU)	>1.5×STD

*STD (standard): 各症例の平時のデータ

３．急性膵炎

定義：急性膵炎臨床診断基準（2008 年改訂）による

重症度

１＋：過去１年以内に急性膵炎を発症したが、入院治療は必要でないもの

２＋：過去１年以内に急性膵炎を１回発症し、入院治療を必要としたもの

３＋：過去１年以内に急性膵炎を２回以上発症し、入院治療を必要としたもの、
あるいは重症急性膵炎を合併した場合

急性膵炎診断基準

1)上腹部に急性腹痛発作と圧痛がある。

2)血中、または尿中に膵酵素の上昇がある。

3)超音波、CT または MRI で膵に急性膵炎に伴う異常所見がある。

上記 3 項目中 2 項目以上を満たし、他の膵疾患および急性腹症を除外したものを急性膵炎と診断する。ただし、慢性膵炎の急性発症は急性膵炎に含める。膵酵素は膵特異性の高いもの（膵アミラーゼ、リパーゼなど）を測定することが望ましい。

（厚生労働省：難治性膵疾患に関する調査研究班 2008 年より）

４．膵石または肝内結石

定義：画像検査（超音波、CT、MRI など）により確認されたもの

重症度

１＋：画像検査で膵石または肝内結石を認めるが、それに起因する症状がないもの

２＋：画像検査で膵石または肝内結石を認め、それに起因する症状のため、過去１年以内に１回の入院治療を必要としたもの

３＋：画像検査で膵石または肝内結石を認め、それに起因する症状のため、過去１年以内に２回以上の入院治療を必要としたもの、あるいは重症急性膵炎または重症敗血症を合併するもの

５．身体活動制限 Performance status

Grade	Performance Status
0	無症状で社会活動ができ，制限をうけることなく，発病前と同等にふるまえる.
1	軽度の症状があり，肉体労働は制限を受けるが，歩行，軽労働や座業はできる，例えば軽い家事，事務など.
2	歩行や身の回りのことはできるが，時に少し介助がいることもある．軽労働はできないが，日中の 50%以上は起居している.
3	身の回りにある程度のことはできるが，しばしば介助がいり，日中の 50%以上は就床している.
4	身の回りのこともできず，常に介助がいり，終日就床を必要としている.

重症度

１＋：PS １

２＋：PS ２　or PS ３

３＋：PS ４

重症度判定（重症度判定項目の中で最も症状の重い項目を該当重症度とする。）

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近1年間

で最も悪い状態を医師が判断することとする。

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

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト（若年性ポリポーシス）

必須項目

	質問	○か×	自由記載による回答（必要な場合）
1	発病の機構が明らかでない （「指定難病の要件について」の2ページ参照）	○	*SMAD4*遺伝子と*BMPR1A*遺伝子との関連が示唆されているが、原因は不明である。
2	他の施策体系が樹立されていない （「指定難病の要件について」の3～5ページ参照）	○	
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6ページ参照）	○	根治のための治療法はなく、対処療法のみである。
4	長期の療養を必要とする （「指定難病の要件について」の7～8ページ参照）	○	生涯にわたり、継続して過誤腫性ポリープが発生する。
5	患者数が本邦において一定の人数（注）に達しない （「指定難病の要件について」の9ページ参照）	○	患者数は不明だが極めて少ないと考えられる。
6	客観的な診断基準（又はそれに準ずるもの）が確立している （「指定難病の要件について」の10～11ページ参照	○	厚労省難病班で診断基準を作成
7	患者数の推計に用いた疫学調査等の方法 （「指定難病の要件について」の9ページ参照）		
8	患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計		日本消化器病学会評議員アンケートからは80人程度と推定される

参考項目

	質問	○か×	自由記載による回答（必要な場合）
1	これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	○	平成27年度に難病班より提出
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		D126
3	既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	×	
4	本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	○	日本消化器病学会関連研究会消化管ポリポーシス研究会
5	小児慢性特定疾病に指定されているか	×	
6	医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特殊な検査が含まれるか （もしあれば、検査名をご記載下さい）	○	診断基準「Definite」の条件として*SMAD4*または*BMPR1A*の病的変異を認める必要があるが、これらの遺伝子検査は保険収載されていない。

クリグラー・ナジャー症候群

○ 概要

1． 概要

哺乳類ではビリルビン 80%がヘモグロビンに由来する。ビリルビンは疎水性が強く、肝細胞の小胞体にあるビリルビン UDP-グルクロン酸転移酵素（UGT1A1）によってグルクロン酸抱合されて水溶性となって肝細胞外に排泄され胆汁となる。

クリグラー・ナジャー症候群では UGT1A1 の活性欠損または低下によりグルクロン酸抱合されず、胆汁から排泄されなくなった間接型（非抱合型）ビリルビンが血中に増加する。

2．原因

ビリルビン UDP-グルクロン酸転移酵素（UGT1A1）の障害による。クリグラー・ナジャー症候群 1 型をきたす変異は、UGT1A1 の酵素活性を完全に欠損している。2 型は残存酵素活性を有する。

3．症状

新生児期より継続する間接型高ビリルビン血症である。1 型は無治療だと血清ビリルビン値が 30-50mg/dl に達し、新生児期以降も核黄疸（ビリルビン脳症）をきたす。アテトーゼ型の脳性麻痺をきたし無治療であれば死亡する。軽症型の 2 型は、新生児期の高ビリルビン血症を光線療法などで治療した後は一般に治療を要さない。

1） 治療法

1 型

1）連日の光線療法を生涯にわたって行う。毎日自宅で半日は必要である。

2）思春期になると光線療法の効果が落ちるため、核黄疸をきたす前に肝移植を行う。

2 型

1） 新生児期の高ビリルビン血症を光線療法などで治療した後は一般に治療を要さない。

2） フェノバルビタールの持続的内服。

5．予後

1 型は治療をしないと核黄疸（ビリルビン脳症）により死亡する。肝移植を受ける事により防げるが、肝移植後は免疫抑制剤による治療を要する。2 型は黄疸が持続するものの、治療を要さないことが多いが、フェノバルビタールの持続的内服を要する例がある。

○ 要件の判定に必要な事項

1． 患者数

1 型；約 3 人

2 型；100 人以下

2． 発病の機構

不明（ビリルビン UDP-グルクロン酸転移酵素：UGT1A1 の異常によるが、同じ遺伝子異常でも発現型が

異なり、発症の機序は解明されていない）

3．効果的な治療方法

未確立（毎日の光線療法および肝移植は治療法として存在するが、根治的なものではない）

4．長期の療養

必要（発作時の血液浄化療法などの緊急時の対症療法を含め、肝移植を行ったとしても、免疫抑制剤による治療など持続的な医療を要する）

5．診断基準

あり（日本小児栄養消化器肝臓学会で作成した診断指針あり）

6．重症度分類

1 型、かつ、日本先天代謝異常学会の重症度分類の重症例を対象とする。

○ 情報提供元

「日本小児科学会」

代表者 （施設名） 国立成育医療研究センター （役職） 理事長 （氏名） 五十嵐隆

担当者 国立成育医療研究センター総合診療部 （役職） 部長 （氏名） 窪田 満

「日本先天代謝異常学会」

代表者 （施設名） 東京慈恵会医科大学 （役職） 教授 （氏名） 井田博幸

「日本小児栄養消化器肝臓学会」

代表者 （施設名） 大阪医科大学 （役職） 教授 （氏名） 玉井 浩

担当者（施設名） 滋賀医科大学小児科 （役職） 教授 （氏名） 丸尾良浩

＜診断基準＞

Definite、Probable を対象とする。

クリグラー・ナジャー症候群の診断基準

A 主要症状

1. 新生児期より継続する重症の黄疸がある。
2. 新生児の核黄疸（ビリルビン脳症）による、筋緊張低下、傾眠傾向、後弓反張、落陽現象、緩慢な Moro 反射、甲高い泣き声、けいれんなどを認める。慢性化すれば筋緊張亢進、アテトーゼ、感音性難聴などが現れやすい。

B 検査所見

1. 1 型：無治療では間接型ビリルビンは 20-50 （mg/dl）と高値を示す。
   2 型：無治療では間接型ビリルビンは 6-20（mg/dl）と中等度の高値を示す。
2. 1 型：フェノバルビタール負荷試験で黄疸が軽減しない。
   2 型：フェノバルビタール負荷試験で黄疸が軽減する。
3. 肝機能検査は正常か、高度の黄疸と不釣り合いである。

C 鑑別診断

劇症肝炎、肝硬変、溶血

D 遺伝学的検査

ビリルビン UDP-グルクロン酸転移酵素（*UGT1A1*）遺伝子の変異

＜診断のカテゴリー＞

Definite：

・Aのうち 1, を満たし、2.を満たすか 2.の可能性があるもの
　＋Bのうち 1.と 2.は 1 型か 2 型の所見を示し、3.を満たす
　＋Cの鑑別すべき疾患を除外できる
　＋Dで変異が確認されたもの

Probable：

・Aのうち 1, を満たし、2.を満たすか 2.の可能性があるもの
　＋Bのうち 1.と 2.は 1 型か 2 型の所見を示し、3.を満たす
　＋Cの鑑別すべき疾患を除外できる

＜重症度分類＞

クリグラー・ナジャー症候群について、1 型かつ、重症例（以下の表を用いて採点）を指定難病の対象とする。

先天性代謝異常症の重症度評価（日本先天代謝異常学会）

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

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

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

総合評価

ⅠかⅥまでの各評価及び総合点をもとに最終評価を決定する。

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

注意

1　診断と治療についてはガイドラインを参考とすること

2　疾患特異的な薬物治療はガイドラインに準拠したものとする

3　疾患特異的な食事栄養治療はガイドラインに準拠したものとする

※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

クリグラー・ナジャー症候群

必須項目

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

参考項目

	質問	○か×	自由記載による回答（必要な場合）
1	これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	○	
2	ICD10（もしくは11）またOrphanet（オーファネット）における 表記名およびコード		
3	既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	×	
4	本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	×	
5	小児慢性特定疾病に指定されているか	○	
6	医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特殊な検査が含まれるか （もしあれば、検査名をご記載下さい）	×	遺伝子検査は必須ではない

周期性嘔吐症候群

○ 概要

1． 概要

周期性嘔吐症（cyclic vomiting syndrome, CVS）は数日間の嘔吐発作を周期的にくり返すが、間欠期は正常であることを特徴とする。 数年の経過により自然治癒する例が多いが、成人期に達しても発作が継続する場合もある.CVSは全ての人種で見られ,頻度は白人で2%との報告がある。Liらは小児の発症年齢は中央値が4.8歳で最小発症年齢は生後6日、成人の発症年齢の中央値は35歳で最高齢は73歳であり、性差は小児で57:43(女:男)、成人では 9:8（女:男）と報告している[1)]

2．原因

嘔吐発作を引き起こす誘因としては精神的ストレス(47%)、感染(31%)、疲労(24%)、食事性(23%)、月経(22%)などがあり、76%に一つ以上の引き金が特定される。自然歴は3.6年持続、28%が片頭痛に移行する。合併症としては二次性食道炎、脱出胃症がある。2003年の国際頭痛学会分類で周期性嘔吐症は小児に発症する「片頭痛の１つとして位置づけられ、片頭痛に移行することが多いもの」の一つとして分類されている。

3．症状

嘔吐はピーク時に6回/時間、76%に胆汁性嘔吐,34%に血性嘔吐が認められる。全身症状としては93%に嗜眠、91%に蒼白、30%に発熱、27%流涎が,消化器症状としては82%に吐き気、81%に腹痛、81%に食欲不振、79%に嘔気、30%に下痢が、神経学的症状としては42%に頭痛、38%に羞明、30%に聴覚過敏、26%にめまいが認められる。発作は明らかな前兆なく発来することが多く、5日前後を経過すると自然に消退し、間欠期には上記症状はまったくみられない。

4．治療法

嘔吐発作時の治療と予防に分けられる。CVSに標準的な治療はなく、輸液や制吐剤以外は、保険適応外となる治療法が試みられている。

5．予後

家族には軽症例であれば発症後2～5年程度で自然軽快することの多い予後良好な疾患であると説明する。重症例では、まれに成人期以降に至っても発作症状の残る症例や、片頭痛に移行する症例がある。このような症例では間欠期には症状がなくとも発作の度に日常生活が障害され、しばしば安定した就労が困難となる。

1）Li BU, Misiewicz L: Cyclic vomiting syndrome: a brain-gut disorder. Gastroenterol Clin North Am 2003;32:997-1019.

○　要件の判定に必要な事項

1. 患者数

100人未満（20～40人程度）

1. 発病の機構

不明

1. 効果的な治療方法

未確立（対症療法のみ）

1. 長期の療養

必要（一部の難治例に限る）

1. 診断基準

あり

1. 重症度分類

後述の分類を用いて過去1年間に15日間以上入院加療を要し、かつ状態区分エまたはオの場合を対象とする。

○　情報提供元

○　情報提供元

「日本小児科学会」

ひきた小児科　院長　疋田敏之

近畿大学奈良病院小児科　教授　虫明聡太郎

「日本小児栄養消化器肝臓学会」

大阪医科大学小児科　教授　玉井浩

＜診断基準＞

①又は②に該当し、かつ③を満たす者を本症とする。

①特徴的嘔吐発作を過去に5回以上起こした場合

②特徴的嘔吐発作を6か月間に3回以上起こした場合

③薬物療法を要する場合

注1.

特徴的嘔吐発作とは、以下をすべて満たす場合とする。

発作は個々の患者で同じ発作型で概ね予想可能な周期で起きる

発作は強い嘔気と嘔吐が1時間に4回以上みられる

発作の持続は1時間から10日まで認められる

発作と発作の間は症状から解放される

嘔吐の原因となるその他の疾患によらない

注2.

薬物療法は補液療法を含む。

＜重症度分類＞

1） 年間の入院日数

ア 過去1年間に入院加療を要しないもの

イ 過去1年間の入院日数が7日間までのもの

ウ 過去1年間の入院日数が14日間までのもの

エ 過去1年間の入院日数が15日間以上のもの

2） 各発作中の活動度

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	歩行や身のまわりのことはできるが、時に少し介助が必要なこともあり、軽労働はできないが、日中の５０％以上は起居しているもの
エ	身のまわりのある程度のことはできるが、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

1）がエであり、かつ2）がエまたはオに該当す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

周期性嘔吐症候群

必須項目

	質問	○か×	自由記載による回答（必要な場合）
1	発病の機構が明らかでない （「指定難病の要件について」の2ページ参照）	○	
2	他の施策体系が樹立されていない （「指定難病の要件について」の3～5ページ参照）	○	小児慢性特定疾病の対象疾病ではあるが、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。
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6ページ参照）	○	
4	長期の療養を必要とする （「指定難病の要件について」の7～8ページ参照）	○	成人期に発症したり、小児期に発症して成人期に移行し、頻回の発作のために就業困難となる例がある。
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9ページ参照）	○	
6	客観的な診断基準（又はそれに準ずるもの）が確立している （「指定難病の要件について」の10～11ページ参照	○	
7	患者数の推計に用いた疫学調査等の方法 （「指定難病の要件について」の9ページ参照）		我が国のCVSの小児から成人への移行および成人発症の頻度は不明であるが、CVSに関して医中誌で2005年～2015年の期間で検索したところ合計66例が報告されていた。このうち成人例は22例であった。小児慢性特定疾病「周期性ACTH症候群」の登録は年間 30-100例であるため、成人の患者数は20-40人程度と推測される。
8	患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計		

参考項目

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

先天性胆汁酸代謝異常症

○ 概要

1. 概要

先天性胆汁酸代謝異常症とは、胆汁酸生合成経路（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により肝機能障害を生じる疾患である。現在、8 種類（3β-hydroxy Δ^5-C_{27}-steroid dehydrogenase/isomerase 欠損症、Δ^4-3-oxosteroid 5β-reductase 欠損症、sterol 27-hydroxylase 欠損症、oxysterol 7α-hydroxylase 欠損症、bile acid-CoA: aminoacid N-acyltransferase 欠損症、bile acid-CoA ligase 欠損症、α-methylacyl CoA racemase 欠損症、cholesterol 7α-hydroxylase 欠損症）が報告されている（本邦では 3 種 7 例の報告がある：3β-hydroxy Δ^5-C_{27}-steroid dehydrogenase/isomerase 欠損症 3 例、Δ^4-3-oxosteroid 5β-reductase 欠損症 3 例、oxysterol 7α-hydroxylase 欠損症 1 例）。

2. 原因

上記8種類の酵素のいずれかの遺伝子異常により発症する。

3. 症状

黄疸、時に灰白色便、濃黄色尿を主訴とし、閉塞性黄疸を伴う肝機能障害で、進行すれば肝腫、脾腫を認める。前述の異常胆汁酸は毛細胆管に流れにくく、肝細胞から血中・尿中へと移行するので、黄疸の機序は閉塞性黄疸である。さらに、急性期にはその異常胆汁酸もしくは胆汁アルコールそのものによる肝細胞障害が生じ、肝細胞障害性黄疸の要素も加わるが、ベースにある黄疸は閉塞性黄疸である。血液検査では、直接ビリルビン優位の高ビリルビン血症、肝胆道系逸脱酵素（AST、ALT、γ-GTP）の上昇、総コレステロールの上昇、脂溶性ビタミンの欠乏などが認められる。

成人期以降、無治療であれば慢性胆汁うっ滞性肝硬変に進展し、黄疸、腹部膨満（腹水）、易疲労感、栄養障害などを認める。

4. 治療法

早期発見されれば、1 次胆汁酸療法（本邦ではケノデオキシコール酸（5-10mg/kg/day)を使用）、脂溶性ビタミンの補充がおこなわれる。欧米ではコール酸による治療が良い結果を示している。進行し慢性胆汁うっ滞性肝硬変になれば肝移植となる。抱合不全型 2 種には、ウルソデオキシコール酸(5-10mg/kg/day)が使用されるが、bile acid-CoA: aminoacid N-acyltransferase 欠損症にはグリココール酸（15mg/kg/day）の使用報告もある。

成人期以降、治療奏効例であっても、上記の内服治療の継続が生涯必要である。怠薬などで慢性胆汁うっ滞性肝硬変に進展した場合は、肝移植が必要である。

5. 予後

早期発見できれば、上記の内科的治療によって予後は良好であるが、発見が遅れれば慢性胆汁うっ滞性肝硬変に進展する。肝硬変に進展したケースでも肝移植が成功すれば予後は改善する。しかし、無治

療であれば、肝硬変から死亡に至る予後不良な疾患である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
   50 人未満
2. 発病の機構
   不明（胆汁酸生合成経路の遺伝性酵素欠損が関与していることが明らかになっているが、発病の機構は不明）
3. 効果的な治療方法
   未確立（肝移植または対症療法のみ）
4. 長期の療養
   必要（生涯にわたり 1 次胆汁酸を内服し、悪化すれば肝移植）
5. 診断基準
   あり
6. 重症度分類
   日本先天代謝異常学会の重症度分類を用いて中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

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

研究代表者　熊本大学大学院　准教授　中村公俊
研究協力者　久留米大学医学部　助教　水落建輝
研究分担者　国立成育医療研究センター　総合診療部長　窪田　満

日本医療研究開発機構　難治性疾患実用化研究事業「新生児マススクリーニング対象疾患等の診療に直結するエビデンス創出研究」

研究代表者　岐阜大学大学院　教授　深尾敏幸

＜診断基準＞

A 症状

生下時から続く黄疸、肝腫大、灰白色便（無胆汁便）を認める。

B 検査所見

1. 血液検査で、胆汁うっ滞（ALT と D-Bil の上昇）を認めるにも関わらず、γ-GTP と血清総胆汁酸値が正常（もしくは軽度上昇）。
2. 血清や尿中の胆汁酸分析で異常胆汁酸である、3β-hydroxy-Δ5-bile acids、3-oxo-Δ4-bile acids、3β-monohydroxy-Δ5-bile acids、以上のうちいずれかを多量に検出する。

C 鑑別診断

新生児乳児胆汁うっ滞症を起こす以下の疾患を鑑別する。

胆道閉鎖症、新生児肝炎症候群、進行性家族性肝内胆汁うっ滞症、良性反復性肝内胆汁うっ滞症、シトリン欠損症、新生児ヘモクロマトーシス、サイトメガロウイルスなどの乳児期の急性ウイルス性肝炎

D 遺伝学的検査

遺伝子解析で、*HSD3B7*、*SRD5B1*（*AKR1D1*）、*CYP7B1* などのいずれかの疾患責任遺伝子の両アレルに、機能喪失型変異を認める。

＜診断のカテゴリー＞

Definite：

A、B、Dの全てを満たすもの。

A、B-2、D を満たすもの。

幼児期以降や成人期に発見された症例で、B、D を満たすもの。

Probable：

A、B を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの。

＜重症度分類＞

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

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

d　肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である　4
（目安として、それぞれの臓器の機能不全を認めるもの）

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

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

総合評価

ⅠかⅥまでの各評価及び総合点をもとに最終評価を決定する。

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

注意

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

短腸症

○ 概要

1. 概要

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

2. 原因

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

3. 症状

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

4. 治療法

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

5. 予後

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

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 200 人

2. 発病の機構

多くは発症機構が不明な先天性消化器疾患を背景に生じるもので、予防手段はない。

3. 効果的な治療方法

未確立（対症療法のみである）

4. 長期の療養

必要（改善が見込まれないため）

5. 診断基準

あり（研究班（松浦班）が作成し、日本外科学会および日本小児外科学会が承認した診断基準あり）

6. 重症度分類

研究班（松浦班）作成の重症度分類を用いて項目を満たすものとする。

○ 情報提供元

難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)

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

難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

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

難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

「小児期から移行期・成人期を包括する希少難治性慢性消化器疾患の医療政策に関する研究（H29-難治等（難）-一般-015）」　研究代表者　九州大学大学院医学研究院　小児外科　教授　田口智章

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

研究代表者　大阪府立母子保健総合医療センター　総長　福澤正洋

日本小児科学会

小児慢性特定疾病委員会担当者:

九州大学小児外科　教授　田口　智章

大阪大学小児成育外科 助教（外来医長）、移植医療部副部長　上野豪久

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

＜診断基準＞
Definite を対象とする。

短腸症の診断基準
A 症状
1．腸回転異常、小腸閉鎖、壊死性腸炎、腹壁異常などの先天的の腸疾患や腸間膜血栓症や腸間膜根部腫瘍などのため小腸大量切除を受けたもの
2．小児では小腸の残存腸管が 75cm 未満であること
成人では小腸の残存腸管が 150cm 未満であること
3．乳幼児期は小腸の残存腸管が 30cm 未満であること
4．クローン病、潰瘍性大腸炎、ヒルシュスプルング病を除外する[注1)]
注1） これらの疾患については原疾患で申請を行う。

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

C 鑑別診断
クローン病、潰瘍性大腸炎、ヒルシュスプルング病

D 遺伝学的検査
必要なし

＜診断のカテゴリー＞
Definite： Ａ＋Ｂの項目を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの

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

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

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

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

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

短腸症

必須項目

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

参考項目

	質問	○か×	自由記載による回答（必要な場合）
1	これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	○	

2	ICD１０（もしくは１１）またOrphanet（オーファネット）における 表記名およびコード		
3	既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	×	
4	本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	×	
5	小児慢性特定疾病に指定されているか	○	
6	医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特殊な検査が含まれるか （もしあれば、検査名をご記載下さい）	×	

膠様滴状角膜ジストロフィ

○ 概要

1. 概要

遺伝性角膜ジストロフィで、TACSTD2 遺伝子の両アリルの機能喪失性変異により角膜上皮バリア機能の破綻が生じ、角膜実質にアミロイドが沈着して著明な視力低下を来す疾患。

2. 原因

責任遺伝子である TACSTD2 遺伝子の両アリルの機能喪失によって疾患が生じ、片アリルだけが異常の場合には発症しない。本疾患では角膜上皮のバリア機能が著しく低下しており、また角膜上皮下に沈着するアミロイドはラクトフェリンが原因タンパクである。分子病態としては、TACSTD2 遺伝子の機能喪失によりタイトジャンクション機能が低下し涙液中のラクトフェリン分子が角膜組織内に侵入してアミロイドを形成すると想定されている。

3. 症状

10 歳以下から 10 歳代にかけて羞明、流涙、異物感等で発症し、角膜上皮直下にアミロイド沈着が生じる。アミロイド沈着は次第にその数、大きさを増しながら進行性に経過し、最終的には瞼裂部を主体に角膜の大部分を覆うため著明な視力低下を来す。臨床病型は4型（Typical mulberry type, Band keratopathy type, Stromal opacity type, Kumquat-like type）に分けられ、主に見られる病型は Typical mulberry type と Band keratopathy type である。

4. 治療法

臨床所見、家族歴、遺伝子検査により早期確定診断を行い、できるだけ早期から治療用コンタクトレンズ装用を行う。角膜混濁を来した症例には視力や眼圧、角膜手術の既往などの状態に応じて表層角膜切除術から全層角膜移植術までの間で適切な術式が選択され施行されるが、病態の首座が角膜上皮細胞にあるため、角膜上皮細胞を移植する輪部移植術を行わない限りは最終的には必ず再発する。しかしながら輪部移植術は特別な場合を除いて原則他家移植となるため、長期的にみた場合、移植した角膜上皮細胞は拒絶され輪部疲弊症となってさらに重症の視機能低下を来す可能性があるために本疾患ではあまり行われない。いずれの角膜手術においても、術後にはアミロイドの再沈着抑制のために治療用コンタクトレンズを装用することが必須である。角膜混濁が再発した場合には、再度状態に応じた適切な角膜手術を選択し施行する。全層角膜移植術後には続発性緑内障の合併率が高く、眼圧測定および視野測定を定期的に行い、眼圧が高い症例に対しては抗緑内障薬を併用し、薬物療法が不十分な場合は緑内障手術を施行する。

5. 予後

一般的には角膜疾患の中では予後が悪い疾患の一つである。10 歳代という若年より発症し、生涯にわたり治療介入と再発を繰り返すため、診断確定時から専門的かつ綿密な治療計画が必要となる。角膜手術後にソフトコンタクトレンズを装用することで再発をある程度遅らせることができるが、完全に抑制することは困難で、そのため生涯を通じて複数回の角膜手術が施行されるケースがほとんどである。角膜移植術を複

数回受けた患者においては手術侵襲やステロイド投与による続発性緑内障の合併が問題となり、緑内障を合併すると失明に至る場合もある。遺伝子検査等により可能な限り早期に診断を確定し、適切なタイミングで適切な手術を施行して生涯にわたって管理することが本疾患診療のポイントであると言える。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
   約 400 人
2. 発病の機構
   不明（TACSTD2 の機能欠損により上皮バリア機能が破綻すると推定されている。）
3. 効果的な治療方法
   未確立（視機能の向上を目指して角膜移植を含めた角膜手術を行うが再発は必発である。）
4. 長期の療養
   必要（若年期から重篤な視力障害に至り、頻繁に再発するため角膜移植は有効ではない。）
5. 診断基準
   あり（希少難治性角膜疾患の疫学調査研究班で作成、日本眼科学会にて承認。）
6. 重症度分類
   膠様滴状角膜ジストロフィの重症度評価を用いて III 度以上を対象とする

○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業 「角膜難病の標準的診断法および治療法の確立を目指した調査研究班」
研究代表者 大阪大学 教授 西田 幸二

「日本眼科学会」
理事長 筑波大学 教授 大鹿 哲郎

＜診断基準＞

Definite と Probable を対象とする。

膠状滴状角膜ジストロフィの診断基準

A 症状

1．視力低下

2．羞明

3．異物感

4．流涙

B 検査所見

1．スリットランプ検査で、両眼性（注1）の進行性の角膜実質混濁（注2）または角膜上皮透過性の亢進（注3）を認める。

2．病理検査で角膜上皮下にアミロイドの沈着を認める。

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

1．二次性アミロイドーシス（注4）

2．Climatic droplet keratopathy（注5）

D 眼外合併症

なし

E 遺伝学的検査

TACSTD2 遺伝子に異常を認める。（注6）

＜診断のカテゴリー＞

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

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

Possible　：Aのいずれかを認め、Bの1項目以上を認め、Cの鑑別すべき疾患を除外できない症例

注釈

注１．片眼性あるいは左右で程度に著明な差のある症例がまれに存在する。

注２．臨床的には下記の 4 パターンの角膜混濁像が認められ（Ide T et al., Am J Ophthalmol. 2004, 1081-4）、バリエーションに富む。

i が典型所見であり、i と ii が大半を占める。

ⅰ．灰白色隆起性の角膜上皮直下のアミロイド沈着物（Typical mulberry type）

ⅱ．Band keratopathy に類似する角膜上皮直下のカルシウム沈着（Band keratopathy type）

ⅲ．角膜実質のびまん性混濁（Stromal opacity type）

ⅳ．角膜実質への黄色物質の沈着（Kumquat-like type）

注３．フルオレセイン染色後数分後に観察することで認められる、いわゆる delayed staining が特徴的である。

注４．睫毛乱生症や眼瞼内反症により睫毛が角膜上皮に接触する場合や円錐角膜の突出の頂点付近の角膜上皮直下のアミロイドを認める場合があり、本疾患の角膜所見に類似する場合がある。

注５．40 歳以上の男性に多く、黄色から灰白色の隆起状角膜病変により視力が低下する疾患。通常砂漠や極寒地域に見られ、紫外線や乾燥が原因と考えられている。

注６．約半数はいとこ婚などの血族結婚であり常染色体劣性遺伝性を示すが、明確な遺伝性を示さない散発例も存在する。

＜重症度分類＞

以下で III 度以上の者を対象とする。

I 度：罹患眼が片眼で、僚眼（もう片方の眼）が健常なもの

II 度：罹患眼が両眼で、良好な方の眼の矯正視力 0.3 以上

III 度：罹患眼が両眼で、良好な方の眼の矯正視力 0.1 以上、0.3 未満

IV 度：罹患眼が両眼で、良好な方の眼の矯正視力 0.1 未満

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

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

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

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

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

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

膠様滴状角膜ジストロフィ

必須項目

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

参考項目

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

メニエール病

○ 概要

1. 概要

メニエール病は、難聴、耳鳴、耳閉塞感などの聴覚症状を伴うめまい発作を反復する内耳性めまい疾患である。めまい発作には悪心、嘔吐を伴うことが多い。メニエール病では内耳に内リンパ水腫を認めるが、その発症の原因は不明である。診断基準に基づいて正しく診断されたメニエール病の本邦における有病者数はおよそ 40,000～50,000 人程度とされており、メニエール病と誤診される例が多々見られている。

注:メニエール病の診断基準を満たさないめまい患者を安易にメニエール症候群と診断する場合があるが、医学的には適切であるとはされていない。メニエール病は適切な診断基準に基づいて診断する必要がある。

2. 原因

原因は不明である。内耳に内リンパ水腫を認め、内リンパ水腫により難聴、耳鳴、耳閉塞感などの聴覚症状を伴うめまい発作が発症すると推定されている。

3. 症状

反復するめまいが主症状である。めまいの発作期には強い回転性めまいに嘔吐を伴い、安静臥床を要する。めまいは、初期には軽度の平衡障害にまで回復するが、めまい発作を繰り返すと平衡障害が進行して重症化し、日常生活を障害する。難聴は、初期には変動する低音域の感音難聴が特徴であるが、めまい発作を繰り返すと次第に全音域の感音難聴にまで進行して不可逆的になる。耳鳴も難聴の進行に伴って増大し、苦痛度が高まる。難聴と耳鳴は初期には一側性であるが、めまい発作を繰り返すと両側性になり、さらに重症化する。両側の難聴が中等度から高度の水平型まで進行すると不可逆性になり、両側の前庭機能は半規管麻痺まで進行して不可逆性の高度平衡障害が残存する。これがメニエール病の後遺症期であり、患者の QOL を大きく障害する。

4. 治療法

根治できる治療方法はない。メニエール病のめまい発作を予防するためには、利尿薬などの薬物治療が行われる。発作の誘因となる患者の生活環境上の問題点を明らかにし、生活改善とストレス緩和策を行わせる。保存的治療でめまい発作が抑制されない難治性メニエール病患者には、次第に侵襲性の高い治療:中耳加圧療法、内リンパ嚢開放術、ゲンタマイシン鼓室内注入術などの選択的前庭機能破壊術を行う。

5. 予後

治療によってもめまい発作の反復を抑制できない難治性メニエール病患者では、前庭機能と蝸牛機能が次第に障害され、初期の可逆期から不可逆期、進行期を経て、後遺症期に至る。後遺症期になると前庭機能と蝸牛機能が不可逆性に障害され、永続的な平衡障害と高度難聴が持続し、患者の QOL も高度に障害される。後遺症期の高齢者は平衡障害のため転倒しやすく骨折により長期臥床から認知症に至るリスクが

高まる。さらに高度難聴によるコミュニケーション障害も認知症を増悪させる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

40,000～50,000 人

厚生労働省前庭機能異常に関する調査研究班による最近 10 年間の糸魚川市の地区調査の結果に基づくメニエール病の推定患者数は 44,000 人（平成 17 年）、44,000 人（平成 19 年）、66,000 人（平成 21 年）、60,000 人（平成 22 年）、64,000 人（平成 23 年）、94,000 人（平成 24 年）、98,000 人（平成 25 年）、42,000 人（平成 26 年）であり、平均 64,000 人。平成 25 年の佐渡市の地区調査の結果に基づくメニエール病の推定患者数は 27,000 人。地区による差と調査年による差があるが、本邦におけるメニエール病の推定患者数は 40000～50000 人と考えられる。

2. 発病の機構

不明（原因不明の内リンパ水腫により聴覚症状を伴うめまい発作が発症すると推定されている。）

3. 効果的な治療方法

未確立（対症療法のみで、根治できる治療法はない。）

4. 長期の療養

必要（進行性である。後遺症期になると進行は停止するが永続的な高度平衡障害と高度難聴が持続する。）

5. 診断基準

あり（日本めまい平衡医学会で作成、承認済みの診断基準）

6. 重症度分類

メニエール病の重症度評価（日本めまい平衡医学会）を用いて、3 項目の全てが 4 点以上を対象とする。

○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業「難治性めまい疾患に関する調査」研究班

研究代表者　徳島大学大学院医歯薬学研究部　教授　武田憲昭

日本めまい平衡医学会

理事長　東京医科大学　学長　鈴木　衛

当該疾病担当者　富山大学大学院医歯薬学研究部　教授　將積日出夫

＜診断基準＞
Certain を対象とする。

日本めまい平衡医学会作成の診断基準

A. 症状
1. めまい発作を反復する。めまいは誘因なく発症し、持続時間は 10 分程度から数時間程度。
2. めまい発作に伴って難聴、耳鳴、耳閉感などの聴覚症状が変動する。
3. 第Ⅷ脳神経以外の神経症状がない。

B. 検査所見
1. 純音聴力検査において感音難聴を認め、初期にはめまい発作に関連して聴力レベルの変動を認める。
2. 平衡機能検査においてめまい発作に関連して水平性または水平回旋混合性眼振や体平衡障害などの内耳前庭障害の所見を認める。
3. 神経学的検査においてめまいに関連する第Ⅷ脳神経以外の障害を認めない。
4. メニエール病と類似した難聴を伴うめまいを呈する内耳・後迷路性疾患、小脳、脳幹を中心とした中枢性疾患など、原因既知の疾患を除外できる。
5. 聴覚症状のある耳に造影 MRI で内リンパ水腫を認める。

C. 鑑別診断
耳鼻咽喉科学的検査、純音聴力検査、平衡機能検査、神経学的検査、画像検査、生化学的検査などにより中耳炎性内耳炎によるめまい、外リンパ瘻、内耳梅毒、聴神経腫瘍、神経血管圧迫症候群などの内耳・後迷路性めまい疾患、小脳、脳幹を中心とした中枢性めまい疾患など原因既知のめまい疾患を除外した上で、めまいを伴う突発性難聴、遅発性内リンパ水腫、良性発作性頭位めまい症、前庭神経炎を鑑別する。めまいを伴う突発性難聴は、高度難聴の発症とともにめまいが発症するが、めまい発作を反復しない点、聴覚症状が変動しない点からメニエール病と鑑別される。遅発性内リンパ水腫は、高度難聴が発症してから数年から数十年してからめまい発作が発症し、めまい発作に伴って聴覚症状が変動しない点からメニエール病と鑑別される。良性発作性頭位めまい症は頭位によって誘発される数秒～数十秒程度のきわめて短いめまいである点、めまいに伴って聴覚症状が変動しない点からメニエール病と鑑別される。前庭神経炎はめまい発作を反復しない点、めまい発作に伴って聴覚症状が変動しない点からメニエール病と鑑別される。

＜診断のカテゴリー＞
Certain: A. 症状の 3 項目＋B. 検査所見の 5 項目を全て満たし、C. 鑑別すべき疾患を除外したもの
Definitive: A. 症状の 3 項目＋B. 検査所見の 4 項目を満たし C. 鑑別すべき疾患を除外したもの
Probable: A. 症状 の 3 項目＋B. 検査所見の 3 と 4 を満たすが 1 と 2 を満たさず C. 鑑別すべき疾患を除外したもの

解説

B. 5. 聴覚症状のある耳に造影 MRI で内リンパ水腫を認める。

ガドリニウム造影剤の通常用量または 2 倍用量の静注、または 1/8 希釈鼓室内投与による造影 MRI 検査を行い、内リンパ水腫の評価は、Nakashima（2009）の Grading で前庭の内リンパ水腫が mild（area ratio が 33.3%）以上を陽性と判定する。なお、研究班の実施した調査では、造影 MRI による内リンパ水腫画像検査の感度は 81.3%、特異度は 90.0%であった。感度は 90%以上との報告も多い。

＜重症度分類＞

メニエール病の重症度評価（日本めまい平衡医学会）を用いて、3 項目の全てが 4 点以上の後遺症期を対象とする。

A. 平衡障害・日常生活の障害

0 点：正常

1 点：日常活動が時に制限される（可逆性の平衡障害）

2 点：日常活動がしばしば制限される（不可逆性の軽度平衡障害）

3 点：日常活動が常に制限される（不可逆性の高度平衡障害）

4 点：日常活動が常に制限され、暗所での起立や歩行が困難（不可逆性の両側性高度平衡障害）

注：不可逆性の両側性高度平衡障害とは、平衡機能検査で両側の半規管麻痺を認める場合。

B. 聴覚障害

0 点：正常

1 点：可逆的（低音部に限局した難聴）

2 点：不可逆的（高音部の不可逆性難聴）

3 点：高度進行（中等度以上の不可逆性難聴）

4 点：両側性高度進行（中等度以上の両側性不可逆性難聴）

注：中等度以上の両側性不可逆性難聴とは、純音聴力検査で平均聴力が両側 40dB 以上で 40dB 未満に改善しない場合

C. 病態の進行度

0 点：生活指導のみで経過観察を行う。

1 点：可逆性病変に対して保存的治療を必要とする。

2 点：保存的治療によっても不可逆性病変が進行する。

3 点：保存的治療に抵抗して不可逆性病変が高度に進行し、侵襲性のある治療を検討する。

4 点：不可逆性病変が高度に進行して後遺症を認める。

※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

メニエール病

必須項目

	質問	○か×	自由記載による回答（必要な場合）
1	発病の機構が明らかでない （「指定難病の要件について」の2ページ参照）	○	
2	他の施策体系が樹立されていない （「指定難病の要件について」の3～5ページ参照）	○	
3	治療方法が確立していない （「指定難病の要件について」の6ページ参照）	○	
4	長期の療養を必要とする （「指定難病の要件について」の7～8ページ参照）	○	
5	患者数が本邦において一定の人数（注）に達しない （「指定難病の要件について」の9ページ参照）	○	
6	客観的な診断基準（又はそれに準ずるもの）が確立している （「指定難病の要件について」の10～11ページ参照	×	平成28年度に提出したメニエール病の個票には、診断基準のB. 検査所見の5に造影MRIによる内リンパ水腫画像検査を追加し、日本めまい平衡医学会で承認を受けています。 平成29年度に提出したメニエール病の個票には、診断基準の最後に解説として造影MRIによる内リンパ水腫画像検査の検査法、評価法を追加しました。また、造影MRIによる内リンパ水腫画像検査の感度と特異度についても追加しました。 内リンパ水腫画像検査の感度と特異度については、以下に説明させていただきます。 平成28年度の研究班でメニエール病確実例41例と健常者15人を対象とした造影MRIによる内リンパ水腫画像検査の感度、特異度の研究を行い、メニエール病診断における感度81.3%、特異度は90.0%でした。（Acta Otolaryngol 136: 879-882, 2016）。 感度に関しては90%以上の報告も多い。Pyykkoら　メニエール病確実例68人中63人の内耳に内リンパ水腫：92.6%（BMJ Open 3: e001555, 2013）。研究班（宇佐美班員）　メニエール病確実例19人中20人の内耳に内リンパ水腫：95.0%（Acta Otolaryngol 132:141-145, 2012）。研究班（將積班員）　メニエール病確実例12人中11人の内耳に内リンパ水腫：91.0%（Audiol Jpn 59: 319-320, 2016）。
			平成28年度の個票では、医療費助成対象になるメニエール病患者は、診断基準でメニエール病確定診断例、重症度分類で不可逆性の両側性高度難聴・高度平衡機能障害の後遺症期の患者さんです。重症度分類のB. 聴覚障害は不可逆性の両側性高度難聴（70dB以上）です。これに基づき平成28年度の研究班のメニエール病の疫学調査において、追加調査を行いました。メニエール病確実例で両側性は10.7%、不可逆性の両側性高度難聴・高度平衡機能障害は1.6%であったことから、メニエール病の推定患者数40000～50000人のうち、0.107x0.016=68～86人が医療費助成対象になると推定されます。 そこで医療費助成の対象を少し広げるために、重症度分類のB. 聴覚障害を中等度（40dB）以上の両側性不可逆性難聴として対象を広げ、平成28年度の研究班のメニエール病の疫学調査において、追加調査を行いました。その結果、0.107x0.338=1447～1808人が医療費助成対象になると推定されます。 そこで平成29年度に提出したメニエール病の個票には、B. 聴覚障害を中等度以上の両側性不可逆性難聴と修正しました。
7	患者数の推計に用いた疫学調査等の方法 （「指定難病の要件について」の9ページ参照）		
8	患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計		

参考項目

	質問	○か×	自由記載による回答（必要な場合）
1	これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	○	メニエール病
2	ICD10（もしくは11）またOrphanet（オーファネット）における 表記名およびコード		

3	既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	×	
4	本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	×	
5	小児慢性特定疾病に指定されているか	×	
6	医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特殊な検査が含まれるか （もしあれば、検査名をご記載下さい）	○	ガドリニウム造影剤の通常用量による造影MRI検査は保険適応です。しかし、MRIの機種によってはガドリニウム造影剤の倍用用量の静注、または1/8希釈鼓室内投与による造影MRI検査を行っている一部の施設もあり、保険適応外ですが、保険収載にむけて働きかけをしていきたい。