

指定難病に係る新規の疾病追加について 情報提供のあった疾病（個票）

（第56回指定難病検討委員会において検討する疾病）

番号	疾病名	疾患群候補	ページ数
34	骨硬化性疾患	骨・関節疾患	1
35	先天性低・異形成腎 (Congenital hypoplastic-dysplastic kidney)	代謝疾患	6
36	バーター症候群	代謝疾患 (循環器疾患)	12
37	ロウ (Lowe) 症候群	腎・泌尿器疾患 (視覚疾患、神経・筋疾患)	21
38	8p23.1 欠失/重複症候群	染色体・遺伝子異常	27
39	15q26 過成長症候群	染色体・遺伝子異常	30
40	12q14 微細欠失症候群	染色体・遺伝子異常	33
41	17q21.3 微細欠失症候群	染色体・遺伝子異常	36
42	VEXAS 症候群	染色体・遺伝子異常 (免疫疾患、血液疾患、 呼吸器疾患、皮膚・結合組織疾患、 骨・関節疾患、視覚疾患)	41
43	薬剤性過敏症症候群	皮膚・結合組織疾患	47
44	化膿性汗腺炎 (hidradenitis suppurativa)	皮膚・結合組織疾患	53
45	壊疽性膿皮症 (pyoderma gangrenosum)	皮膚・結合組織疾患	59
46	穿孔性皮膚症	皮膚・結合組織疾患	65
47	遺伝性掌蹠角化症	皮膚・結合組織疾患	70

骨硬化性疾患

○ 概要

1. 概要

骨硬化性疾患は全身性にびまん性の骨硬化をきたす疾患群であり、骨硬化性骨幹端異形成症、濃化異骨症、異骨性骨硬化症、骨斑紋症、流蠟骨症、骨線状症、Pyle 病、頭蓋骨幹端異形成症、骨増殖症・高リン血症症候群、高ホスファターゼ症を伴う骨肥大症、骨硬化症、硬化性骨症、頭蓋骨幹異形成症などを含む。これら疾患群では骨硬化性病変に伴う脳神経障害や易骨折性、骨髄炎などの症状を伴いやすく、有効な内科的治療法が確立されていないため、小児期より手術的介入が必要となることが多い。しかし、著しい骨硬化により手術治療はしばしば難渋する。

2. 原因

破骨細胞の形成や機能、骨のリモデリングなどに関連する複数の遺伝子異常(*LRRK1*, *CTSK*, *SLC29A3*, *TNFRSF11A*, *CSF1R*, *DHCR24*, *FAM20C*, *LEMD3*, *MAP2K1*, *AMER1*, *SFRP4*, *ANKH*, *GJA1*, *GALNT3*, *FGF23*, *KL*, *POLR3B*, *TBXAS1*, *HPGD*, *SLCO2A1*, *OPG*, *LRP5*, *SOST*, *LRP4*, *SP7*, *DLX3*, *MTAP*, *TMEM53*, *PTDSS1*, *ABCC9*, *SQSTM1*, *VCP*, *POLR3GL*)が報告されている。

3. 症状

頭蓋底や顔面骨の骨肥厚により視力障害、難聴、顔面神経麻痺、脳圧亢進、水頭症、閉塞性呼吸障害(睡眠時無呼吸)などの症状を生じやすい。骨脆弱性のため病的骨折を生じやすく、骨折治癒は著しく遅延し、しばしば偽関節となる。下顎骨などに骨髄炎を発症しやすく、難治性で慢性に経過する。歯牙形成異常のため歯科的な治療を要することも多い。 $-2SD$ 以下の低身長を呈するものもある。頭蓋骨や顔面骨に骨硬化や肥厚を有する例では、顔貌異常(前頭部突出、眼間解離、下顎の突出など)を認める。骨 X 線所見としてはびまん性の骨硬化、全身性の骨肥厚などを共通の所見とし、疾患によっては末節骨の骨溶解、脊柱変形などを示すものもある。骨硬化性病変に伴った脳神経障害、易骨折性、骨髄炎などは極めて難治性で、長期にわたって生活の質は低下する。また、骨硬化性病変は改善することなく、生涯にわたって持続する。

4. 治療法

根本的な治療法は確立されておらず、種々の症状に応じての対症療法が中心となる。頭蓋骨や顔面骨の肥厚に伴う脳神経障害に対し、脳神経外科的な手術介入がなされるが、骨硬化が著しいため治療は極めて難渋する。骨折に関しても同様、手術による固定材の刺入が極めて困難であり、また骨癒合も遷延化するため難治性となることが多い。特に成人期以降の骨折治療は極めて難渋する。骨髄炎は遷延化することが多く、長期にわたる薬物治療を要する。進行性の難聴に対しては補聴器が必要となる。

5. 予後

一般的に生命予後は良好であるが、高齢者では下肢長管骨の骨折や偽関節による長期間の不動が全身性の廃用性萎縮をきたし、間接的に死期を早める可能性もある。成人期以降では骨折の遷延治癒や偽関節、骨髄炎、視力・聴力障害などが日常生活における問題となり、加齢とともに日常生活動作は低下する。

○ 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(破骨細胞の形成や機能、骨のリモデリングなどに関連する複数の遺伝子異常が同定されているが、発症に至るメカニズムは不明である。)
3. 効果的な治療方法
未確立(脳神経圧迫症状、骨折、偽関節、骨髄炎などに対する対症治療が中心である。歯科治療を要することも多い。)
4. 長期の療養
必要(脳神経圧迫症状、骨折、偽関節、骨髄炎などに罹患する危険性は生涯にわたり潜在し、一旦罹患すると難治性で長期の加療を要する。)
5. 診断基準
あり(日本整形外科学会作成)
6. 重症度分類
加齢とともにADLは低下し、modified Rankin Scale (mRS) を用いて3以上を対象とする。

情報提供元

「先天性骨系統疾患の医療水準と患者 QOL の向上を目的とした研究班」

研究代表者 大阪大学小児科 窪田拓生

当該疾病担当者 研究分担者 あいち小児保健医療総合センター整形外科 鬼頭浩史

承認学会名 日本整形外科学会

<診断基準>

Definite と Probable を対象とする。

骨硬化性疾患の診断基準

A 症状・臨床所見

1. 病的骨折または偽関節
2. 脳神経症状(視力・聴力障害、顔面神経麻痺など)
3. 閉塞性呼吸障害(睡眠時無呼吸)
4. 骨髄炎
5. 歯牙形成不全
6. 顔貌異常(前頭部突出、眼間解離、下顎の突出など)
7. 脳圧亢進症状または水頭症

B 検査所見

骨 X 線検査所見

1. びまん性の骨硬化像
2. 頭蓋冠、頭蓋底、顔面骨、下顎骨などの骨硬化や骨肥厚
3. 四肢長管骨、脊椎、肋骨、鎖骨などの骨硬化や骨肥厚
4. Cobb 角 20° 以上の脊柱側弯
5. 末節骨の骨溶解像

C 遺伝学的検査

下記遺伝子の病原性変異

LRRK1, CTSK, SLC29A3, TNFRSF11A, CSF1R, DHCR24, FAM20C, LEMD3, MAP2K1, AMER1, SFRP4, ANKH, GJA1, GALNT3, FGF23, KL, POLR3B, TBXAS1, HPGD, SLCO2A1, OPG, LRP5, SOST, LRP4, SP7, DLX3, MTAP, TMEM53, PTSS1, ABCC9, SQSTM1, VCP, POLR3GL

D その他

E 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

大理石骨病、骨パジェット病、骨幹異形成症カムラティ・エンゲルマン病

F 診断のカテゴリー

Definite1: Aのうち 2 項目以上、かつ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

Definite2: Aのうち 1 項目以上、かつBのうち 1 項目以上を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外し、Dのいずれかを満たすもの

Probable: Aのうち 2 項目以上、かつ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>

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	

<対象となる者の割合>

上記<重症度分類>を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)は 25%である。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

■ 必須項目

質問	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当, 非該当	備考
1 発病の機構が明らかでない (「指定難病の検討について」の6ページ参照)	原因が不明又は病態が未解明な疾病である(原因遺伝子などが判明している場合であっても病態の解明が不十分な場合は左記に該当するものとする)。	該当	
	『外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって疾病が発症することが明確であり、当該要因を回避・予防することにより発症させないことが可能』ではない。	該当	
	ウイルス等の感染が原因となって発症する疾病ではない。 ※ただし、一般的に知られた感染症状と異なる発症形態を示し、症状が出現する機序が未解明なものなどについては、個別に検討を行う	該当	
	何らかの疾病(原疾患)によって引き起こされることが明らかでない二次性の疾病ではない。	該当	
2 他の施策体系が樹立されていない (「指定難病の検討について」の7～9ページ参照)	厚生労働省において難病法以外の法律等を基に調査研究等の施策が講じられている疾病(がんや精神疾患、感染症、アレルギー疾患などがこれに当たる)ではない。 ※ただし、横断的に疾病の症状や病態の一部に着目した施策が体系的に講じられていたとしても、疾病を単位とした施策が講じられていない場合は、他の施策体系が樹立しているものとして一律には取り扱わず、個別に検討する。(例えば、小児慢性特定疾病対策の対象疾病は、小児期に限って施策が行われており、疾病を単位として、その患者の一生について施策が行われているものではないことから、他の施策体系が樹立しているものとして一律に取り扱うことは行わず、個別に検討する。)	該当	
3 治療方法が確立していない (「指定難病の検討について」の10ページ参照)	以下のいずれかの場合に該当するものを対象とする。 ①対症療法や症状の進行を遅らせる場合を含めて治療方法が全くない。 ②対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあるが、根治のための治療方法はない。 ③一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、生涯にわたり、継続的な治療が必要である。 ただし、根治のための治療方法がなく、継続的な治療が必要な疾病であっても、一般と同等の社会生活を送ることが可能である場合には、該当しないものとする。 ※治療を終了することが可能となる標準的な治療方法が存在する場合には、該当しないものとするが、臓器移植を含む移植医療については、機会が限定的であることから現時点では根治のための治療方法には含めないこととする。	該当	
4 長期の療養を必要とする (「指定難病の検討について」の11～12ページ参照)	疾病に起因する症状が長期にわたって継続する場合であり、基本的には発症してから治療することなく生涯にわたり症状が持続又は潜在する	該当	
	『ある一定の期間のみ症状が出現し、その期間が終了した後は症状が出現しないもの(急性疾患等)』ではない	該当	
	『症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない疾病』ではない	該当	
	『軽症者の多い疾病』ではない (＜重症度分類＞を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)を自由記載欄に記載のこと)	該当	
5 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない (「指定難病の検討について」の13ページ参照)	「一定の人数」として規定している「おおむね人口の千分の一(0.1%)程度に相当する数」に達しない。 ※指定難病検討委員会で議論を行う時点で入手可能な直近の情報に基づいて計算する。	該当	
6 客観的な診断基準(又はそれに準ずるもの)が確立している (「指定難病の検討について」の14～15ページ参照)	①血液等の検体検査、画像検査、遺伝子解析検査、生理学的検査、病理検査等の結果とともに、視診、聴診、打診、触診等の理学的所見も、客観的な指標である。 ②「一定の基準」とは、以下に該当するものとする。 i. 関連学会等(国際的な専門家の会合を含む。)による承認を受けた基準や、すでに国際的に使用されている基準等、専門家間で一定の合意が得られているもの。 ii. iには該当しないもの、専門家間で一定の共通認識があり、客観的な指標により診断されることが明らかのもので、iの合意を得ることを目指しているなどiに相当すると認められるもの。	該当	
7 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている (承認を得られている場合は、学会名をご記載ください)	疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。 主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。	該当	学会名: 日本整形外科学会 承認日: 2017年9月21日

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

重症度分類等の検討に当たっては、以下の事項に留意する	該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1 「日常生活又は社会生活に支障がある者」という考え方を、疾病の特性に応じて、医学的な観点から反映させて定めること。	該当	
2 治療することが見込まれないが、継続的な治療により症状の改善が期待できる疾病については、その治療方法や治療効果を勘案して、重症度を設定すること。	該当	
3 疾病ごとに作成されている重症度分類等がある場合は、原則として当該分類等を用いること。	該当	
4 疾病ごとに作成されている重症度分類等では日常生活若しくは社会生活への支障の程度が明らかでない場合、又は、重症度分類等がない場合は、以下のような対応を検討する。	非該当 該当	
5 重症度分類は関係学会においてすでに承認されている (承認を得られている場合は、学会名をご記載ください)	該当	学会名: 日本整形外科学会 承認日: 2017年9月21日

■ 参考項目

質問	該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1 これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類似疾病か	該当	大理石骨病の類似疾患である。
2 過去に本委員会で指定難病の要件を満たしていないと判断された疾病については、満たしていないとされた要件に対する新たな知見がある。 (具体的な情報について、ご記載ください)	非該当	
3 ICD10(もしくは11) またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード	該当	Q782 (PLS5), Q785 (K2BS), Q788 (AVRF, R2BN, NVMF), Q789 (AM4B)
4 既に指定難病に指定されている疾病の類似疾病か	該当	大理石骨病の類似疾患である。
5 指定難病には指定されていない疾病で類似疾病はあるか	非該当	
6 本症および類似疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	非該当	
7 小児慢性特定疾病に指定されているか	該当	
8 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計	該当	推計70名未満
9 医療費助成を受けるために必須だが、保険適外の特種な検査が含まれるか (もしあれば、検査名をご記載下さい)	該当	一部の遺伝子検査は現時点では保険適外
10 次のうち、どの疾患群に該当するか(神経・筋疾患、代謝疾患、染色体・遺伝子異常、免疫疾患、循環器疾患、消化器疾患、内分泌疾患、血液疾患、腎・泌尿器疾患、呼吸器疾患、皮膚・結合組織疾患、骨・関節疾患、聴覚・平衡機能疾患、視覚疾患)	該当	骨・関節疾患

先天性低・異形成腎 (Congenital hypoplastic-dysplastic kidney)

○ 概要

1. 概要

低形成腎は腎実質の発生異常で、腎の大きさが小さくネフロン数も少ない。組織学的には腎皮質と髄質の構築は正常で異形成成分を含まない。異形成腎は尿管芽や後腎間葉細胞の異分化により、嚢胞や軟骨、平滑筋などの間葉系組織を含む。両者はしばしば合併する。低・異形成腎が両側性に発症した場合は腎機能障害が必発であり、小児慢性腎臓病の約60%を占める。小児期発症で、のちに末期腎不全に移行して腎代替療法を要することが多く、長期の療養が必要である。

2. 原因

後腎間葉細胞と尿管芽細胞の相互作用で腎臓が発生する。詳細なメカニズムは不明であるが、何らかの要因により後腎間葉細胞からのネフロンの発生が胎生期中で障害されることにより生じる。

3. 症状

低・異形成腎による腎機能障害は、尿濃縮力障害による多飲、多尿、夜尿と低ナトリウム血症などの電解質異常が特徴である。さらに進行すれば一般的な慢性腎機能障害の症状である成長障害、高血圧、酸塩基平衡異常、心機能障害、貧血、骨代謝異常などを呈する。小児では、成長・発達障害も呈する。

腎機能障害が高度で、胎児期に羊水過少を呈する場合には肺低形成や四肢変形を生じる。

何らかの症候群の一症状として併発することも多く、尿路の閉塞や狭窄などの尿路異常が合併することも多く認められる。

4. 治療法

先天的な腎の形成異常であり、根本的な治療法はない。

腎不全への進行予防のため、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るが、明確なエビデンスには乏しい。末期腎不全に至れば腎代替療法(透析・移植)が必要となる。

一般的な慢性腎機能障害の症状を呈している場合は、それぞれの症状に対して治療を行う。

5. 予後

重症例は乳児期～幼児期に末期腎不全へと進行し、腎代替療法が必要となる。小児期の移植例は、成人期に移植腎機能が廃絶し二次移植や再透析導入が必要となる。成長・発達の障害や泌尿器科的問題など小児特有かつ重篤な合併症がある。いずれにしても生涯にわたり、腎代替療法が必要である。重度の心機能障害や人工呼吸器管理を必要とする肺低形成を合併する症例に関しては、生命予後も不良である。

中等症例では二次性徴や体格の増大に伴い、思春期前後で腎代替療法が必要となる。

軽症例では保存期腎不全状態のまま慢性腎臓病として成人に移行する。成人期以降で腎代替療法が必要となる例も存在し、いずれの重症度においても罹病期間は非常に長期にわたる。

中等症・軽症に関しては、罹病期間は長期間であるが生命予後は良好である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 8,450 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

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。

○ 情報提供元

令和 5 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)

小児腎領域の希少・難治性疾患群の全国診療・研究体制の構築 研究班

当該疾病担当 研究代表者 北里大学医学部小児科学 教授 石倉健司

日本腎臓学会

当該疾病担当者 東京慈恵会医科大学 腎臓・高血圧内科 教授 横尾隆

小児腎臓病学会

当該疾病担当者 北里大学医学部小児科学 教授 石倉健司

東京都立小児総合医療センター腎臓内科 医員 原田涼子

<診断基準>

Definite と Probable を対象とする。

A. 症状・臨床所見

1. 多尿
2. 夜尿または昼間尿失禁
3. 低身長(<-2SD)

B. 検査所見

1. 腎画像検査

皮髄境界不明瞭

腎実質輝度亢進

嚢胞性病変

腎長径が両腎ともに以下の大きさ未満のもの

- 19 歳以上: 8.5 cm

(澤村ら, 日泌尿会誌 1985; 76; 189-196)

- 19 歳未満: $[\text{身長(m)} \times 5 + 2] \times 0.85 \text{ cm}$

(Fujita N, et al. Clin Exp Nephrol 2022; 26: 266-271.)

2. 腎病理所見

腎葉の数が少なく, ネフロン分布が疎で肥大した糸球体・尿細管を認める寡巨大糸球体症

primitive duct を取り巻く同心円状の線維化

軟骨や平滑筋の存在

C. 遺伝学的検査

PAX2, HNF1B, SALL1, EYA1, GREB1L, PBX1, RET の病原性変異

D. その他

なし

E. 鑑別診断

常染色体優性(顕性)多発性嚢胞腎, 常染色体劣性(潜性)多発性嚢胞腎, 常染色体優性(顕性)遺伝性尿細管間質性腎疾患, ネフロン癆,

以下に代表される疾患に伴う二次性の腎萎縮(原発性糸球体腎炎, 尿細管間質性腎炎, 薬剤性腎障害, 腎硬化症, 悪性腫瘍・前立腺肥大症などによる尿路閉塞など)

鰓耳腎症候群(指定難病190)

(参考)鰓耳腎症候群との鑑別が必要であれば遺伝子検査を検討

F. 診断のカテゴリー

Definite: Aのうち1項目以上を満たし, B-1のうち1項目以上を満たし, Eの鑑別すべき疾患を除外し, Cを満たすもの

Probable: Aのうち1項目以上を満たし, B-1のうち1項目以上を満たし, B-2のいずれか1項目を満たし, Eの鑑別すべき疾患を除外したもの

Possible: Aのうち1項目以上を満たし, B-1のうち1項目以上を満たし, Eの鑑別すべき疾患を除外したもの

G. 参考事項

<重症度分類>

○腎機能

CKD 重症度分類ヒートマップで赤の部分を対象とする。

原疾患	蛋白尿区分		A1	A2	A3	
糖尿病性腎臓病	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	
高血圧性腎硬化症 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 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	高度低下~末期腎不全	<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、CVD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)

eGFRの算出方法は、以下を使用

19歳以上: $194 \times \text{血清Cr}^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287}$ (女性の場合は $\times 0.739$)

2歳以上 19歳未満: $110.2 \times (\text{ref Cr} / \text{s-Cr}) + 2.93$

男児 ref Cr = $-1.259\text{Ht}^5 + 7.815\text{Ht}^4 - 18.57\text{Ht}^3 + 21.39\text{Ht}^2 - 11.71\text{Ht} + 2.628$

女児 ref Cr = $-4.536\text{Ht}^5 + 27.16\text{Ht}^4 - 63.47\text{Ht}^3 + 72.43\text{Ht}^2 - 40.06\text{Ht} + 8.778$ Ht(身長)の単位は m

2歳未満: 上記で算出した eGFR に以下の係数 R を乗じることにより算出

$R = 0.107 \times \ln(\text{age}[\text{month}]) + 0.656$

<対象となる者の割合>

上記<重症度分類>を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)は約 28% (2400 症例 / 8450 人) である。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

■ 必須項目

質問	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当,非該当	備考
1 発病の機構が明らかでない (「指定難病の検討について」の6ページ参照)	原因が不明又は病態が未解明な疾病である(原因遺伝子などが判明している場合であっても病態の解明が不十分な場合は左記に該当するものとする)。	該当	
	『外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって疾病が発症することが明確であり、当該要因を回避・予防することにより発症させないことが可能』ではない。	該当	
	ウイルス等の感染が原因となって発症する疾病ではない。 ※ただし、一般的に知られた感染症と異なる発症形態を示し、症状が出現する機序が未解明なものなどについては、個別に検討を行う	該当	
	何らかの疾病(原疾患)によって引き起こされることが明らかな二次性の疾病ではない。	該当	
2 他の施策体系が樹立されていない (「指定難病の検討について」の7～9ページ参照)	厚生労働省において難病法以外の法律等を基に調査研究等の施策が講じられている疾病(がんや精神疾患、感染症、アレルギー疾患などがこれに当たる)ではない。 ※ただし、横断的に疾病の症状や病態の一部に着目した施策が体系的に講じられていたとしても、疾病を単位とした施策が講じられていない場合は、他の施策体系が樹立しているものとして一律には取り扱わず、個別に検討する。(例えば、小児慢性特定疾病対策の対象疾病は、小児期に限って施策が行われており、疾病を単位として、その患者の一生について施策が行われているものではないことから、他の施策体系が樹立しているものとして一律に取り扱うことは行わず、個別に検討する。)	該当	
3 治療方法が確立していない (「指定難病の検討について」の10ページ参照)	以下のいずれかの場合に該当するものを対象とする。 ①対症療法や症状の進行を遅らせる場合を含めて治療方法が全くない。 ②対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあるが、根治のための治療方法はない。 ③一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、生涯にわたり、継続的な治療が必要である。 ただし、根治のための治療方法がなく、継続的な治療が必要な疾病であっても、一般と同等の社会生活を送ることが可能である場合には、該当しないものとする。 ※治療を終了することが可能となる標準的な治療方法が存在する場合には、該当しないものとするが、臓器移植を含む移植医療については、機会が限定的であることから現時点では根治のための治療方法には含めないこととする。	該当	
4 長期の療養を必要とする (「指定難病の検討について」の11～12ページ参照)	疾病に起因する症状が長期にわたって継続する場合であり、基本的には発症してから治癒することなく生涯にわたり症状が持続又は潜在する	該当	
	『ある一定の期間のみ症状が出現し、その期間が終了した後は症状が出現しないもの(急性疾患等)』ではない	該当	
	『症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない疾病』ではない	該当	
	『軽症者の多い疾病』ではない (＜重症度分類＞を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)を自由記載欄に記載のこと)	該当	対象となるものの割合：約28% (2400症例/8450人)
5 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない (「指定難病の検討について」の13ページ参照)	「一定の人数」として規定している『おおむね人口の千分の一(0.1%)程度に相当する数』に達しない。 ※指定難病検討委員会で議論を行う時点で入手可能な直近の情報に基づいて計算する。	該当	平成29年度難病性疾患政策研究事業の研究課題における全国調査医療施設調査(回答率79%)に基づき推計すると、小児人口を1500万として死亡率の差異を考慮せず最大でも、人口1億3000万当たり「8450症例」と想定される。患者数が人口の0.15%に相当する18万人を超えることはない。
6 客観的な診断基準(又はそれに準ずるもの)が確立している (「指定難病の検討について」の14～15ページ参照)	①血液等の検体検査、画像検査、遺伝子解析検査、生理学的検査、病理検査等の結果とともに、視診、聴診、打診、触診等の理学的所見も、客観的な指標である。 ②「一定の基準」とは、以下に該当するものとする。 i. 関連学会等(国際的な専門家の会を含む。)による承認を受けた基準や、すでに国際的に使用されている基準等、専門家で一定の合意が得られているもの。 ii. iには該当しないものの、専門家の間で一定の共通認識があり、客観的な指標により診断されることが明らかで、iの合意を得ることを目指しているなどiに相当すると認められるもの。	該当	
7 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている (承認を得られている場合は、学会名をご記載ください)	疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。 主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。	該当	学会名：日本小児腎臓病学会 承認日：2023年10月9日 学会名：日本腎臓病学会 承認日：2023年10月12日

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

重症度分類等の検討に当たっては、以下の事項に留意する	該当,非該当	自由記載による回答(必要な場合)	
1 「日常生活又は社会生活に支障がある者」という考え方を、疾病の特性に応じて、医学的な観点から反映させて定めること。	該当		
2 治癒することが見込まれないが、継続的な治療により症状の改善が期待できる疾病については、その治療方法や治療効果を勘案して、重症度を設定すること。	非該当		
3 疾病ごとに作成されている重症度分類等がある場合は、原則として当該分類等を用いること。	非該当		
4 疾病ごとに作成されている重症度分類等では日常生活若しくは社会生活への支障の程度が明らかでない場合、又は、重症度分類等がない場合は、以下のような対応を検討する。	臓器領域等ごとに作成されている重症度分類等を、疾病の特性に応じて用いる。	該当	
	段階的な重症度分類等の定めはないが、診断基準自体が概ね日常生活又は社会生活への支障の程度を表しているような疾病については、当該診断基準を重症度分類等として用いる。	非該当	
5 重症度分類は関係学会においてすでに承認されている (承認を得られている場合は、学会名をご記載ください)	疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。 主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。	該当	学会名：日本小児腎臓病学会 承認日：2023年10月9日 学会名：日本腎臓病学会 承認日：2023年10月12日

■ 参考項目

質問	該当,非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1 これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	該当	
2 過去に本委員会で指定難病の要件を満たしていないと判断された疾病については、満たしていないとされた要件に対する新たな知見がある。 (具体的な情報について、ご記載ください)	該当	客観的な診断基準としてPAX2, HNF1B, SALL1, EYA1, GREB1L, PBX1, RET の病原性変異を診断基準に追加
3 ICD10(もしくは11) またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード	非該当	
4 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	非該当	
5 指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか	非該当	
6 本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	非該当	
7 小児慢性特定疾病に指定されているか	該当	
8 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計	非該当	
9 医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特種な検査が含まれるか (もしあれば、検査名をご記載ください)	非該当	
10 次のうち、どの疾患群に該当するか(神経・筋疾患、代謝疾患、染色体・遺伝子異常、免疫疾患、循環器疾患、消化器疾患、内分泌疾患、血液疾患、腎・泌尿器疾患、呼吸器疾患、皮膚・結合組織疾患、骨・関節疾患、聴覚・平衡機能疾患、視覚疾患)	該当	腎・泌尿器疾患

バーター症候群

○ 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、臨床的所見から新生児型バーター、古典型バーターに分類されてきたが、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。確定診断においては遺伝子診断が必須である。バーター症候群では成長障害、腎不全などを伴い、また、易疲労感、筋力低下、夜間頻尿などの症状を高頻度に認める。近年遺伝学的背景をもとに1型から5型に分類される。

2. 原因

腎尿細管に発現する様々な輸送体、チャネルをコードする遺伝子の異常で発症する。具体的には以下の通りである。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)、ClC-Ka および ClC-Kb の両方の遺伝子異常(4b型バーター症候群)、MAGED2(5型バーター症候群)。5型バーター症候群のみ X 染色体連鎖型であるが、その他は常染色体潜性(劣性)遺伝形式で発症する(巻末付録表 1)。

3. 症状

すべての病型において、末期腎不全へと高頻度に進行することに加えて、低カリウム血症に伴うものと考えられる成長障害、低身長、倦怠感、めまい、筋力低下、テタニー様筋痙攣、感覚異常(ヒリヒリ、チクチクなど)、動悸、夜間尿、など様々な症状を呈する。また、小児期に適切な治療が行われなかった場合や適切な治療が行われた場合においても精神運動発達遅滞を呈することがある。さらに低カリウム血症により致死的不整脈である QT 延長を認めることがある。

その他の各病型の特徴は下記の通りである。

1) 1型バーター症候群

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

2) 2型バーター症候群

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

3) 3型バーター症候群

古典型に分類される。羊水過多を指摘されることもあるが、ほとんどの場合、正期産・正出生体重である。乳幼児期に体重増加不良等で発見されることが多い。腎石灰化は普通認めない。ギッテルマン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、臨床所見のみでは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、4b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。典型例では幼少時から腎機能障害を認め、早期に末期腎不全へと進行する。

5) 5型バーター症候群

胎生期に著明な羊水過多で発症する新生児型を呈する。胎生期の死亡率が高く、また、早産、低出生体重で出生するが、胎生 30-33 週を超えると自然寛解し、それ以降は症状は完全に消失し予後良好である。X 染色体連鎖型であり、男児例がほとんどだが、女児例も報告されている。

4. 治療法

低カリウム血症に伴う上記の症状の出現を認め、また、慢性の低カリウム血症により腎機能障害をきたすため、一生涯にわたり、カリウムの補充が必要である。また、低マグネシウム血症を伴う場合、マグネシウムの補充を行う。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。カリウムの補充のみで症状が消失しない場合は NSAIDs の適応である。NSAIDs はほとんどの病型で著効するが、最重症型である 4 型、4b 型においては無効であることが多い。致死的不整脈である 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末期腎不全へと進行する可能性がある。また全身倦怠感、筋力低下、夜間の多尿により日常生活に支障をきたす患者も多数存在する。生涯にわたるカリウムの補充が必要である。日常生活に支障をきたす患者においては NSAIDs の追加治療を必要とするが、それらの治療を行っても日常生活に支障をきたす患者もいる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成30年度小児慢性特定疾病児童等データベースの登録)

31 人

2. 発病の機構

不明(原因遺伝子は判明しているが、その病態の解明が不十分)

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ある。また治療にもかかわらず倦怠感などにより日常生活に支障をきたす患者もある)

5. 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3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

令和5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)

小児腎領域の希少・難治性疾患群の全国診療・研究体制の構築 研究班

当該疾病担当 研究代表者 北里大学医学部小児科学 教授 石倉健司

日本腎臓学会

当該疾病担当者 東京慈恵会医科大学 腎臓・高血圧内科 教授 横尾隆

日本小児腎臓病学会

当該疾病担当者 北里大学医学部小児科学 教授 石倉健司

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 教授 野津寛大

<診断基準>

Definite を対象とする。

A. 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⁻]:25mEq/l 以上)

B. 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型バーター症候群が強く疑われる、ただしギッテルマン症候群との鑑別が必要である)
- * 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

C. 遺伝学的検査

表1を参考に遺伝学的検査を行う。最近では次世代シーケンサーを用い、すべての病型を網羅的に解析することが可能である。

D. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

1. 二次的要因:利尿剤・緩下剤の常用、重症妊娠悪阻、神経性食思不振症、習慣性嘔吐、過度のダイエット、アルコール中毒でいわゆる偽性バーター/ギッテルマン症候群を発症する。
2. 他の遺伝性疾患:腎低形成、ネフロン癆、Dent 病、ミトコンドリア病、常染色体優性低カルシウム血症(Autosomal dominant hypocalcemia: ADH)などの先天性腎尿細管疾患やのう胞性線維症、先天性クロール下痢症。こうした疾患において、同様の病態を呈することがあり、その場合バーター症候群との鑑別は非常に困難であることがある。特に、カルシウム感知受容体(CaSR)遺伝子(*CASR*)の活性型変異により発症するADHに伴い、バーター症候群と同様の病態を発症することが報告され、過去に5型バーター症候群と分類されたことがある。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。

E. 診断のカテゴリー

以下の Definite 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、遺伝学的検査で原因遺伝子変異が同定されたもの。

Probable: 必須条件 2 項目を満たし、遺伝学的検査で原因遺伝子変異が同定されていないが(未施行または施行したが同定されなかった)、鑑別診断を除外できたもの。

<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
糖尿病性腎臓病	尿アルブミン定量 (mg/日)		正常	微量アルブミン尿	顕性アルブミン尿
	尿アルブミン/Cr比 (mg/gCr)		30未満	30~299	300以上
高血圧性腎硬化症 腎炎 多発性嚢胞腎 移植腎 不明 その他	尿蛋白定量 (g/日)		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
	尿蛋白/Cr比 (g/gCr)		0.15未満	0.15~0.49	0.50以上
GFR区分 (mL/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	高度低下~末期腎不全	<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、CVD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

Modified Ranking Scale により7つの段階で判定を行い、3 以上を対象とする。

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

※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。

<対象となる者の割合>

上記<重症度分類>を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)は 25%である。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

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

<付録>

表 1 バーター症候群分類と特徴

	1型BS	2型BS	3型BS	4a型BS	4b型BS	5型BS
OMIM	601678	241200	607364	602522	613090	300971
病因遺伝子	<i>SLC12A1</i>	<i>KCNJ1</i>	<i>CLCNKB</i>	<i>BSND</i>	<i>CLCNKA and CLCNKB</i>	<i>MAGED2</i>
コード蛋白	NKCC2	ROMK	CIC-Kb	Barttin	CIC-Ka and CIC-Kb	MAGED2
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	NKCC2およびNCCの発現促進
遺伝形式	常染色体潜性 (劣性)	常染色体潜性 (劣性)	常染色体潜性 (劣性)	常染色体潜性 (劣性)	常染色体潜性 (劣性)	X染色体連鎖型
羊水過多	あり	あり	まれ	あり	あり	あり
成長障害	あり	あり	まれ	あり	あり	なし
尿濃縮能障害	++	++	+	+++	+++	一過性
腎石灰化	あり	あり	まれ	まれ	まれ	あり
末期腎不全	あり	あり	あり	あり	あり	なし?
低Mg血症	なし	なし	時にあり	時にあり	時にあり	?
尿中Ca	高	高	低~正常~高	低~正常~高	低~正常~高	一過性に高
発見時の年齢	胎児期	胎児期	新生児、乳児期	胎児期 感音性難聴	胎児期 感音性難聴	胎児期 胎生期の死亡率が高い
合併症		新生児期高K血症		典型例では最重症	典型例では最重症	早産で出生するが 胎生30-33週で 臨床症状は消失

BS: バーター症候群

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

■ 必須項目

質問	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当,非該当	備考
1 発病の機構が明らかでない (「指定難病の検討について」の6ページ参照)	原因が不明又は病態が未解明な疾病である(原因遺伝子などが判明している場合であっても病態の解明が不十分な場合は左記に該当するものとする)。	該当	
	『外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって疾病が発症することが明確であり、当該要因を回避・予防することにより発症させないことが可能』ではない。	該当	
	ウイルス等の感染が原因となって発症する疾病ではない。 ※ただし、一般的に知られた感染症と異なる発症形態を示し、症状が出現する機序が未解明なものなどについては、個別に検討を行う	該当	
	何らかの疾病(原疾患)によって引き起こされることが明らかでない二次性の疾病ではない。	該当	
2 他の施策体系が樹立されていない (「指定難病の検討について」の7～9ページ参照)	厚生労働省において難病法以外の法律等を基に調査研究等の施策が講じられている疾病(がんや精神疾患、感染症、アレルギー疾患などがこれに当たる)ではない。 ※ただし、横断的に疾病の症状や病態の一部に着目した施策が体系的に講じられていたとしても、疾病を単位とした施策が講じられていない場合は、他の施策体系が樹立しているものとして一律には取り扱わず、個別に検討する。(例えば、小児慢性特定疾病対策の対象疾病は、小児期に限って施策が行われており、疾病を単位として、その患者の一生について施策が行われているものではないことから、他の施策体系が樹立しているものとして一律に取り扱うことは行わず、個別に検討する。)	該当	
3 治療方法が確立していない (「指定難病の検討について」の10ページ参照)	以下のいずれかの場合に該当するものを対象とする。 ①対症療法や症状の進行を遅らせる場合を含めて治療方法が全くない。 ②対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあるが、根治のための治療方法はない。 ③一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、生涯にわたり、継続的な治療が必要である。 ただし、根治のための治療方法がなく、継続的な治療が必要な疾病であっても、一般と同等の社会生活を送ることが可能である場合には、該当しないものとする。 ※治療を終了することが可能となる標準的な治療方法が存在する場合には、該当しないものとするが、臓器移植を含む移植医療については、機会が限定的であることから現時点では根治のための治療方法には含めないこととする。	該当	
4 長期の療養を必要とする (「指定難病の検討について」の11～12ページ参照)	疾病に起因する症状が長期にわたって継続する場合であり、基本的には発症してから治癒することなく生涯にわたり症状が持続又は潜在する	該当	
	『ある一定の期間のみ症状が出現し、その期間が終了した後は症状が出現しないもの(急性疾患等)』ではない	該当	
	『症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない疾病』ではない	該当	
	『軽症者の多い疾病』ではない (＜重症度分類＞を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)を自由記載欄に記載のこと)	該当	25%
5 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない (「指定難病の検討について」の13ページ参照)	「一定の人数」として規定している「おおむね人口の千分の一(0.1%)程度に相当する数」に達しない。 ※指定難病検討委員会で議論を行う時点で入手可能な直近の情報に基づいて計算する。	該当	
6 客観的な診断基準(又はそれに準ずるもの)が確立している (「指定難病の検討について」の14～15ページ参照)	①血液等の検体検査、画像検査、遺伝子解析検査、生理学的検査、病理検査等の結果とともに、視診、聴診、打診、触診等の理学的所見も、客観的な指標である。 ②「一定の基準」とは、以下に該当するものとする。 i. 関連学会等(国際的な専門家の会合を含む。)による承認を受けた基準や、すでに国際的に使用されている基準等、専門家間で一定の合意が得られているもの。 ii. iには該当しないものの、専門家間で一定の共通認識があり、客観的な指標により診断されることが明らかのもので、iの合意を得ることを目指しているなどに相当すると認められるもの。	該当	
7 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている (承認を得られている場合は、学会名をご記載ください)	疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。 主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。	該当	学会名: 日本小児腎臓病学会 承認日: 2023年10月9日 学会名: 日本腎臓病学会 承認日: 2023年10月12日

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

重症度分類等の検討に当たっては、以下の事項に留意する		該当,非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1	「日常生活又は社会生活に支障がある者」という考え方を、疾病の特性に応じて、医学的な観点から反映させて定めること。	該当	
2	治癒することが見込まれないが、継続的な治療により症状の改善が期待できる疾病については、その治療方法や治療効果を勘案して、重症度を設定すること。	該当	NSAIDsにより症状の軽快は期待できるが根本的治療ではない。
3	疾病ごとに作成されている重症度分類等がある場合は、原則として当該分類等を用いること。	非該当	
4 疾病ごとに作成されている重症度分類等では日常生活若しくは社会生活への支障の程度が明らかでない場合、又は、重症度分類等がない場合は、以下のような対応を検討する。	臓器領域等ごとに作成されている重症度分類等を、疾病の特性に応じて用いる。	該当	
	段階的な重症度分類等の定めはないが、診断基準自体が概ね日常生活又は社会生活への支障の程度を表しているような疾病については、当該診断基準を重症度分類等として用いる。	該当	
5 重症度分類は関係学会においてすでに承認されている (承認を得られている場合は、学会名をご記載ください)	疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。 主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。	該当	学会名: 日本小児腎臓病学会 承認日: 2023年10月9日 学会名: 日本腎臓病学会 承認日: 2023年10月12日

■ 参考項目

質問	該当,非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1 これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	該当	
2 過去に本委員会で指定難病の要件を満たしていないと判断された疾病については、満たしていないとされた要件に対する新たな知見がある。 (具体的な情報について、ご記載ください)	該当	比較的頻度の高いGitelman症候群を除外し、Bartter症候群に絞った申請を行っている。
3 ICD10(もしくは11) またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード	該当	ORPHA:112, ICD-10: E26.8
4 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	非該当	
5 指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか	該当	Gitelman症候群
6 本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	非該当	
7 小児慢性特定疾病に指定されているか	該当	
8 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計	非該当	
9 医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特種な検査が含まれるか (もしあれば、検査名をご記載下さい)	該当	遺伝学的検査(かすさDNA研究所で自費での検査可能)
10 次のうち、どの疾患群に該当するか(神経・筋疾患、代謝疾患、染色体・遺伝子異常、免疫疾患、循環器疾患、消化器疾患、内分泌疾患、血液疾患、腎・泌尿器疾患、呼吸器疾患、皮膚・結合組織疾患、骨・関節疾患、聴覚・平衡機能疾患、視覚疾患)	該当	腎・泌尿器疾患

ロウ(Lowe)症候群

○ 概要

1. 概要

先天性白内障、中枢神経症状(精神運動発達遅滞)、Fanconi 症候群(低分子蛋白尿、近位尿細管性アシドーシス、低リン血症など)を3主徴とするX染色体連鎖型遺伝疾患であり、oculocerebrorenal syndrome of Lowe (OCRL)〈眼脳腎症候群〉とも呼ばれる。腎障害は進行性であり、末期腎不全に至る。

2. 原因

X染色体に存在するOCRL遺伝子異常を原因とするX染色体連鎖型遺伝疾患である。OCRL遺伝子がコードする蛋白はphosphatidylinositol (4,5) bisphosphate 5 phosphataseであり、この酵素蛋白の活性低下により、基質であるphosphatidylinositol (4,5) bisphosphateが蓄積すると、細胞骨格のリモデリングや膜輸送に異常を来すと考えられている。その結果、近位尿細管における再吸収機構が障害され、Fanconi 症候群を呈すると考えられるが、眼症状や中枢神経症状等を起こす機序については不明である。

3. 症状

先天性白内障、精神運動発達遅滞、Fanconi 症候群を呈する。50%の症例に緑内障を認める。低分子蛋白尿は必発である。Fanconi 症候群によって低リン血症が続くと、くる病になる。その他、多尿、近位尿細管性アシドーシス、汎アミノ酸尿、腎性糖尿、高カルシウム尿症、腎石灰化などを呈する。強迫的な行動異常を呈することが多く、痙攣の合併も多い。また歯列の異常、歯肉増殖、下顎の発育不全、咬合異常を認める。血清CK値が高値となることが多い。腎障害は進行性であり、30~40代で末期腎不全に至ることが多い。女性保因者の診断に水晶体の白濁の有無が有用である。

4. 治療法

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

5. 予後

腎機能による。末期腎不全に至った場合は、透析または腎移植が必要となる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約120人

2. 発病の機構

不明(OCRL遺伝子異常を原因とするが、そのコードする蛋白の異常がFanconi 症候群を起こす機序の詳細は不明である。また、眼症状や中枢神経症状を起こす機序も不明である。)

3. 効果的な治療方法
未確立(対症療法のみである)
4. 長期の療養
必要(進行性である)
5. 診断基準
あり(研究班にて作成)
6. 重症度分類
腎機能、視力、中枢神経障害のいずれかが一定の重症度を満たすものを対象とする。

○ 情報提供元

令和5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)

小児腎領域の希少・難治性疾患群の全国診療・研究体制の構築 研究班

当該疾病担当 研究代表者 北里大学医学部小児科学 教授 石倉健司

日本腎臓学会

当該疾病担当者 東京慈恵会医科大学 腎臓・高血圧内科 教授 横尾隆

小児腎臓病学会

当該疾病担当者 北里大学医学部小児科学 教授 石倉健司
東京女子医科大学腎臓小児科 准教授 三浦健一郎

<診断基準>

Definite を対象とする。

ロウ(Lowe)症候群の診断基準

A. 症状・臨床所見

1. 先天性白内障
2. 中枢神経症状(精神運動発達遅滞)

B. 検査所見

尿中 $\beta 2$ ミクログロブリン 5,000 $\mu\text{g/L}$ 以上※

C. 遺伝学的検査

OCRL 遺伝子の病原性変異

D. 鑑別診断

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

※平成 27-28 年厚生労働科学研究「尿細管性蛋白尿を呈する遺伝性疾患の全国調査」(H27-難治等(難)-一般-037)において、ロウ症候群の全例が尿中 $\beta 2$ ミクログロブリン 5,000 $\mu\text{g/L}$ 以上を呈した。

<診断のカテゴリー>

Definite: A の 2 項目すべて、かつ B および C を満たし、D の鑑別すべき疾患を除外したもの

Probable: A の 2 項目すべて、かつ B を満たし、D の鑑別すべき疾患を除外したもの

<重症度分類>

腎機能・視力・中枢神経症状のいずれかが以下の重症度を満たすものを対象とする。

○腎機能

CKD 重症度分類ヒートマップで赤の部分を対象とする。

原疾患	蛋白尿区分		A1	A2	A3
糖尿病性腎臓病	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
高血圧性腎硬化症 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 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	高度低下~末期腎不全	<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、CVD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を日本人用に改定)

eGFRの算出方法は、以下を使用

19歳以上: $194 \times \text{血清Cr}^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287}$ (女性の場合は $\times 0.739$)

2歳以上 19歳未満: $110.2 \times (\text{ref Cr} / \text{s-Cr}) + 2.93$

男児 $\text{ref Cr} = -1.259\text{Ht}^5 + 7.815\text{Ht}^4 - 18.57\text{Ht}^3 + 21.39\text{Ht}^2 - 11.71\text{Ht} + 2.628$

女児 $\text{ref Cr} = -4.536\text{Ht}^5 + 27.16\text{Ht}^4 - 63.47\text{Ht}^3 + 72.43\text{Ht}^2 - 40.06\text{Ht} + 8.778$ Ht(身長)の単位は m

2歳未満: 上記で算出した eGFR に以下の係数 R を乗じることにより算出

$R = 0.107 \times \ln(\text{age}[\text{month}]) + 0.656$

○視力

視覚障害: 良好な方の眼の矯正視力が 0.3 未満

○中枢神経障害

機能的評価: Barthel Index 85 点以下

パーセルインデックス (Barthel Index 機能的評価)

		質問内容	点数
1	食事	自立、自助具などの装着可、標準的時間内に食べ終える	10
		部分介助(例えば、おかずを切って細かくしてもらう)	5
		全介助	0
2	車椅子からベッドへの移動	自立、ブレーキ、フットレストの操作も含む(非行自立も含む)	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

<対象となる者の割合>

上記<重症度分類>を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)は80%である。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

■ 必須項目

質問	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当、非該当	備考
1 発病の機構が明らかでない (「指定難病の検討について」の6ページ参照)	原因が不明又は病態が未解明な疾病である(原因遺伝子などが判明している場合であっても病態の解明が不十分な場合は左記に該当するものとする)。	該当	
	『外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって疾病が発症することが明確であり、当該要因を回避・予防することにより発症させないことが可能』ではない。	該当	
	ウイルス等の感染が原因となって発症する疾病ではない。 ※ただし、一般的に知られた感染症と異なる発症形態を示し、症状が出現する機序が未解明なものなどについては、個別に検討を行う	該当	
	何らかの疾病(原疾患)によって引き起こされることが明らかな二次性の疾病ではない。	該当	
2 他の施策体系が樹立されていない (「指定難病の検討について」の7～9ページ参照)	厚生労働省において難病法以外の法律等を基に調査研究等の施策が講じられている疾病(がんや精神疾患、感染症、アレルギー疾患などがこれに当たる)ではない。 ※ただし、横断的に疾病の症状や病態の一部に着目した施策が体系的に講じられていたとしても、疾病を単位とした施策が講じられていない場合は、他の施策体系が樹立しているものとして一律には取り扱わず、個別に検討する。(例えば、小児慢性特定疾病対策の対象疾病は、小児期に限って施策が行われており、疾病を単位として、その患者の一生について施策が行われているものではないことから、他の施策体系が樹立しているものとして一律に取り扱うことは行わず、個別に検討する。)	該当	
3 治療方法が確立していない (「指定難病の検討について」の10ページ参照)	以下のいずれかの場合に該当するものを対象とする。 ①対症療法や症状の進行を遅らせる場合を含めて治療方法が全くない。 ②対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあるが、根治のための治療方法はない。 ③一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、生涯にわたり、継続的な治療が必要である。 ただし、根治のための治療方法がなく、継続的な治療が必要な疾病であっても、一般と同等の社会生活を送ることが可能である場合には、該当しないものとする。 ※治療を終了することが可能となる標準的な治療方法が存在する場合には、該当しないものとするが、臓器移植を含む移植医療については、機会が限定的であることから現時点では根治のための治療方法には含めないこととする。	該当	
4 長期の療養を必要とする (「指定難病の検討について」の11～12ページ参照)	疾病に起因する症状が長期にわたって継続する場合であり、基本的には発症してから治癒することなく生涯にわたり症状が持続又は潜在する	該当	
	『ある一定の期間のみ症状が出現し、その期間が終了した後は症状が出現しないもの(急性疾患等)』ではない	該当	
	『症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない疾病』ではない	該当	
	『軽症者の多い疾病』ではない (＜重症度分類＞を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)を自由記載欄に記載のこと)	該当	80%
5 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない (「指定難病の検討について」の13ページ参照)	「一定の人数」として規定している「おおむね人口の千分の一(0.1%)程度に相当する数」に達しない。 ※指定難病検討委員会で議論を行う時点で入手可能な直近の情報に基づいて計算する。	該当	
6 客観的な診断基準(又はそれに準ずるもの)が確立している (「指定難病の検討について」の14～15ページ参照)	①血液等の検体検査、画像検査、遺伝子解析検査、生理学的検査、病理検査等の結果とともに、視診、聴診、打診、触診等の理学的所見も、客観的な指標である。 ②「一定の基準」とは、以下に該当するものとする。 i. 関連学会等(国際的な専門家の会合を含む。)による承認を受けた基準や、すでに国際的に使用されている基準等、専門家間で一定の合意が得られているもの。 ii. iには該当しないものの、専門家間で一定の共通認識があり、客観的な指標により診断されることが明らかのもので、iの合意を得ることを目指しているなどiに相当すると認められるもの。	該当	
7 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている (承認を得られている場合は、学会名をご記載ください)	疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。 主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。	該当	学会名: 日本小児腎臓病学会 承認日: 2023年10月9日 学会名: 日本腎臓病学会 承認日: 2023年10月12日

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

重症度分類等の検討に当たっては、以下の事項に留意する	該当、非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1 「日常生活又は社会生活に支障がある者」という考え方を、疾病の特性に応じて、医学的な観点から反映させて定めること。	該当	
2 治癒することが見込まれないが、継続的な治療により症状の改善が期待できる疾病については、その治療方法や治療効果を勘案して、重症度を設定すること。	非該当	
3 疾病ごとに作成されている重症度分類等がある場合は、原則として当該分類等を用いること。	非該当	臓器領域ごとに作成されている分類を用いる
4 疾病ごとに作成されている重症度分類等では日常生活若しくは社会生活への支障の程度が明らかでない場合、又は、重症度分類等がない場合は、以下のような対応を検討する。	臓器領域等ごとに作成されている重症度分類等を、疾病の特性に応じて用いる。 段階的な重症度分類等の定めはないが、診断基準自体が概ね日常生活又は社会生活への支障の程度を表しているような疾病については、当該診断基準を重症度分類等として用いる。	・腎に関しては、cKD重症度分類ヒートマップ ・眼に関しては、眼高領域の重症度分類 ・中枢神経に関してはBarthel indexを用いる。
5 重症度分類は関係学会においてすでに承認されている (承認を得られている場合は、学会名をご記載ください)	疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。 主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。	学会名: 日本小児腎臓病学会 承認日: 2023年10月9日 学会名: 日本腎臓病学会 承認日: 2023年10月12日

■ 参考項目

質問	該当、非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1 これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	該当	
2 過去に本委員会で指定難病の要件を満たしていないと判断された疾病については、満たしていないとされた要件に対する新たな知見がある。 (具体的な情報について、ご記載ください)	該当	H27-28年厚労科研費補助金「尿細管性蛋白尿を呈する遺伝性疾患の全国調査」データを照合すると成人例の診断基準の感度、特異度は100%。
3 ICD10(もしくは11) またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード	該当	Oculocerebrorenal syndrome of Lowe ORPHA:534, ICD-11: 5C60.0, OMIM: 309000
4 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	非該当	
5 指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか	該当	デント病
6 本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	非該当	
7 小児慢性特定疾病に指定されているか	該当	
8 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計	該当	上記調査の回収率49%で、小児例50名、成人例17名であった。このことから、全国の小児例は100名程度、成人例は30名程度と推計される。
9 医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特種な検査が含まれるか (もしあれば、検査名をご記載ください)	該当	遺伝子解析
10 次のうち、どの疾患群に該当するか(神経・筋疾患、代謝疾患、染色体・遺伝子異常、免疫疾患、循環器疾患、消化器疾患、内分泌疾患、血液疾患、腎・泌尿器疾患、呼吸器疾患、皮膚・結合組織疾患、骨・関節疾患、聴覚・平衡機能疾患、視覚疾患)	該当	腎・泌尿器疾患、視覚疾患、神経・筋疾患

8p23.1 欠失/重複症候群

○ 概要

1. 概要

染色体 8p23.1 領域の欠失により隣接遺伝子症候群が引き起こされる。*GATA4* のハプロ不全は心房中隔欠損の原因となる。重複はしばしば Inverted-duplication-Deletion 8p として認められるが、この場合の主な症状は 8p サブテロメア欠失による。8p23.1 重複単独の場合の症状は明らかでない。

2. 原因

PPP1R3B, *MSRA* および *GATA4* を含む 8p23.1 領域の欠失/重複による。両断端には分節的な繰り返し配列が存在しており、非アリル間相同染色体組み換えによって生じるため、切断端は共通である。

3. 症状

8p23.1 領域の欠失により心房中隔欠損が生じる。その他、運動あるいは言語における発達の遅れ、神経発達症、低出生体重、成長障害、小頭症、特徴的顔貌などが認められる。

4. 治療法

根本的な治療法はない。心房中隔欠損に対しては症状によっては外科的な対応を要する場合がある。神経発達症に由来する多動や行動障害に対しては、環境調整や必要に応じた薬物療法を要することがある。

5. 予後

心疾患に依存する。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

推定数千人程度。

2. 発病の機構

患者のほぼ全ては生殖細胞系列における突然変異によって生じると考えられているが、同じ欠失/重複を両親の一方から受け継いでいることがある。両親の一方はこの領域の逆位を示すこともある。

3. 効果的な治療方法

未確立（根本的な治療法はない）

4. 長期の療養

必要（生涯にわたり症状が持続する）

5. 診断基準

あり（研究班が作成した診断基準あり）

6. 重症度分類

以下の1)～3)のいずれかに該当する者を対象とする。

- 1) 難治性てんかんの場合：主な抗てんかん薬2～3種類以上の単剤あるいは多剤併用で、かつ十分量で、2年以上治療しても、発作が1年以上抑制されず日常生活に支障を来す状態（日本神経学会による定義）。
- 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以上の場合。
- 3) 先天性心疾患があり、NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。

○ 情報提供元

「マイクロアレイ染色体検査で明らかになる染色体微細構造異常症候群を示す小児から成人の診断・診療体制の構築研究班」

研究代表者 東京女子医科大学 教授 山本俊至

日本小児遺伝学会の承認済

<診断基準>

Definite を対象とする。

8p23.1 欠失/重複症候群の診断基準

A. 症状

【大症状】

- I. 知的能力障害(IQ70 未満)
- II. 先天性心疾患
- III. 成長障害

* 全て必須項目。

【小症状】(合併しうる症状)

- I. 小頭症
- II. 特徴的顔貌

B. 検査所見

知能検査による IQ70 未満の確認。

C. 遺伝学的検査

上記症状より染色体微細構造異常を疑い、何らかの遺伝学的検査を実施し、1 番染色体長腕 q21.1 領域の欠失ないし重複を確認することにより確定される。ただし、欠失/重複領域に *GATA4* を含んでいること。

D. その他

E. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

22q11.2 欠失症候群をはじめとする他の染色体微細構造異常。

<診断のカテゴリー>

Definite: Aのうち大症状の全てを認め、染色体 8p23.1 領域の欠失/重複を認めたもの。

Possible: 染色体 8p23.1 領域の欠失/重複を認めるも、症状に乏しい場合

<重症度分類>

以下の1)～3)のいずれかに該当する者を対象とする。

- 1) 難治性てんかんの場合: 主な抗てんかん薬2～3種類以上の単剤あるいは多剤併用で、かつ十分量で、2年以上治療しても、発作が1年以上抑制されず日常生活に支障を来す状態(日本神経学会による定義)。
- 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以上の場合。
- 3) 先天性心疾患があり、NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。

<対象となる者の割合>

上記<重症度分類>を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合は 50%である。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

■ 必須項目

質問	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当, 非該当	備考
1 発病の機構が明らかでない (「指定難病の検討について」の6ページ参照)	原因が不明又は病態が未解明な疾病である(原因遺伝子などが判明している場合であっても病態の解明が不十分な場合は左記に該当するものとする)。	該当	
	『外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって疾病が発症することが明確であり、当該要因を回避・予防することにより発症させないことが可能』ではない。	該当	
	ウイルス等の感染が原因となって発症する疾病ではない。 ※ただし、一般的に知られた感染症状と異なる発症形態を示し、症状が出現する機序が未解明なものなどについては、個別に検討を行う	該当	
	何らかの疾病(原疾患)によって引き起こされることが明らかでない二次性の疾病ではない。	該当	
2 他の施策体系が樹立されていない (「指定難病の検討について」の7～9ページ参照)	厚生労働省において難病法以外の法律等を基に調査研究等の施策が講じられている疾病(がんや精神疾患、感染症、アレルギー疾患などがこれに当たる)ではない。 ※ただし、横断的に疾病の症状や病態の一部に着目した施策が体系的に講じられていたとしても、疾病を単位とした施策が講じられていない場合は、他の施策体系が樹立しているものとして一律には取り扱わず、個別に検討する。(例えば、小児慢性特定疾病対策の対象疾病は、小児期に限って施策が行われており、疾病を単位として、その患者の一生について施策が行われているものではないことから、他の施策体系が樹立しているものとして一律に取り扱うことは行わず、個別に検討する。)	該当	
3 治療方法が確立していない (「指定難病の検討について」の10ページ参照)	以下のいずれかの場合に該当するものを対象とする。 ①対症療法や症状の進行を遅らせる場合を含めて治療方法が全くない。 ②対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあるが、根治のための治療方法はない。 ③一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、生涯にわたり、継続的な治療が必要である。 ただし、根治のための治療方法がなく、継続的な治療が必要な疾病であっても、一般と同等の社会生活を送ることが可能である場合には、該当しないものとする。 ※治療を終了することが可能となる標準的な治療方法が存在する場合には、該当しないものとするが、臓器移植を含む移植医療については、機会が限定的であることから現時点では根治のための治療方法には含めないこととする。	該当	
4 長期の療養を必要とする (「指定難病の検討について」の11～12ページ参照)	疾病に起因する症状が長期にわたって継続する場合であり、基本的には発症してから治療することなく生涯にわたり症状が持続又は潜在する	該当	
	『ある一定の期間のみ症状が出現し、その期間が終了した後は症状が出現しないもの(急性疾患等)』ではない	該当	
	『症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない疾病』ではない	該当	
	『軽症者の多い疾病』ではない (＜重症度分類＞を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)を自由記載欄に記載のこと)	該当	対象となるのはおよそ50%
5 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない (「指定難病の検討について」の13ページ参照)	「一定の人数」として規定している「おおむね人口の千分の一(0.1%)程度に相当する数」に達しない。 ※指定難病検討委員会で議論を行う時点で入手可能な直近の情報に基づいて計算する。	該当	
6 客観的な診断基準(又はそれに準ずるもの)が確立している (「指定難病の検討について」の14～15ページ参照)	①血液等の検体検査、画像検査、遺伝子解析検査、生理学的検査、病理検査等の結果とともに、視診、聴診、打診、触診等の理学的所見も、客観的な指標である。 ②「一定の基準」とは、以下に該当するものとする。 i. 関連学会等(国際的な専門家の会合を含む。)による承認を受けた基準や、すでに国際的に使用されている基準等、専門家間で一定の合意が得られているもの。 ii. iには該当しないものの、専門家間で一定の共通認識があり、客観的な指標により診断されることが明らかのもので、iの合意を得ることを目指しているなどiに相当すると認められるもの。	該当	
7 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている (承認を得られている場合は、学会名をご記載ください)	疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。 主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。	該当	学会名: 日本小児遺伝学会 承認日: R5.9.21

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

重症度分類等の検討に当たっては、以下の事項に留意する	該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)	
1 「日常生活又は社会生活に支障がある者」という考え方を、疾病の特性に応じて、医学的な観点から反映させて定めること。	該当		
2 治療することが見込まれないが、継続的な治療により症状の改善が期待できる疾病については、その治療方法や治療効果を勘案して、重症度を設定すること。	該当		
3 疾病ごとに作成されている重症度分類等がある場合は、原則として当該分類等を用いること。	該当		
4 疾病ごとに作成されている重症度分類等では日常生活若しくは社会生活への支障の程度が明らかでない場合、又は、重症度分類等がない場合は、以下のような対応を検討する。	臓器領域等ごとに作成されている重症度分類等を、疾病の特性に応じて用いる。	該当	
	段階的な重症度分類等の定めはないが、診断基準自体が概ね日常生活又は社会生活への支障の程度を表しているような疾病については、当該診断基準を重症度分類等として用いる。	該当	
5 重症度分類は関係学会においてすでに承認されている (承認を得られている場合は、学会名をご記載ください)	疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。 主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。	該当	学会名: 日本小児遺伝学会 承認日: R5.9.21

■ 参考項目

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

15q26 過成長症候群

○ 概要

1. 概要

15q26 過成長症候群は、15 番染色体長腕末端近くの q26 に位置する *IGF1R* のコピー数増多によって過成長、知的能力障害、特徴的顔貌、先天性心疾患、腎尿路系形態異常、骨格系の異常などを示す症候群である。

2. 原因

15q26 領域に位置する *IGF1R* の機能喪失によって子宮内発育障害および出生後の成長障害が認められる。それに対して、この領域の微細重複あるいは転座による重複などによってコピー数が増多することで生じる。

3. 症状

過成長、知的能力障害、特徴的顔貌、先天性心疾患、腎尿路系形態異常、骨格系の異常など。

4. 治療法

根本的な治療法はない。内臓形態異常に対しては外科的な処置が必要な場合がある。

5. 予後

様々。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

100 名程度。

2. 発病の機構

IGF1R のコピー数増多による。

3. 効果的な治療方法

未確立（根本的な治療法はない）

4. 長期の療養

必要（生涯にわたり症状が持続する）

5. 診断基準

あり（研究班が作成した診断基準あり）

6. 重症度分類

以下の1)～2)のいずれかに該当する者を対象とする。

- 1) modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上の場合。
- 2) 先天性心疾患があり、NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。

○ 情報提供元

「マイクロアレイ染色体検査で明らかになる染色体微細構造異常症候群を示す小児から成人の診断・診療体制の構築研究班」

研究代表者 東京女子医科大学 教授 山本俊至

日本小児遺伝学会の承認済

<診断基準>

Definite を対象とする。

15q26 過成長症候群の診断基準

A. 症状

【大症状】

- I. 知的能力障害(IQ70 未満)
- II. 過成長

【小症状】(合併しうる症状)

- I. 心臓や腎臓を含む内臓形態異常

B. 検査所見

知能検査による IQ70 未満の確認。

C. 遺伝学的検査

上記症状より染色体微細構造異常を疑い、マイクロアレイ染色体検査を含む何らかの遺伝学的検査を実施し、15 番染色体短腕 q26 領域の重複を確認することにより確定される。ただし、重複領域近傍に *IGF1R* 遺伝子を含んでいること。

D. その他

E. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

Prader-Willi 症候群をはじめとする染色体微細構造異常。

F. 診断のカテゴリー

Definite: Aのうち大症状を認め、染色体 15q26 領域の重複を認めたもの。

<重症度分類>

以下の1)～2)のいずれかに該当する者を対象とする。

- 1) modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上の場合。
- 2) 先天性心疾患があり、NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。

<対象となる者の割合>

上記<重症度分類>を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合は 50%である。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

■ 必須項目

質問	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当, 非該当	備考
1 発病の機構が明らかでない (「指定難病の検討について」の6ページ参照)	原因が不明又は病態が未解明な疾病である(原因遺伝子などが判明している場合であっても病態の解明が不十分な場合は左記に該当するものとする)。	該当	
	『外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって疾病が発症することが明確であり、当該要因を回避・予防することにより発症させないことが可能』ではない。	該当	
	ウイルス等の感染が原因となって発症する疾病ではない。 ※ただし、一般的に知られた感染症状と異なる発症形態を示し、症状が出現する機序が未解明なものなどについては、個別に検討を行う	該当	
	何らかの疾病(原疾患)によって引き起こされることが明らかでない二次性の疾病ではない。	該当	
2 他の施策体系が樹立されていない (「指定難病の検討について」の7～9ページ参照)	厚生労働省において難病法以外の法律等を基に調査研究等の施策が講じられている疾病(がんや精神疾患、感染症、アレルギー疾患などがこれに当たる)ではない。 ※ただし、横断的に疾病の症状や病態の一部に着目した施策が体系的に講じられていたとしても、疾病を単位とした施策が講じられていない場合は、他の施策体系が樹立しているものとして一律には取り扱わず、個別に検討する。(例えば、小児慢性特定疾病対策の対象疾病は、小児期に限って施策が行われており、疾病を単位として、その患者の一生について施策が行われているものではないことから、他の施策体系が樹立しているものとして一律に取り扱うことは行わず、個別に検討する。)	該当	
3 治療方法が確立していない (「指定難病の検討について」の10ページ参照)	以下のいずれかの場合に該当するものを対象とする。 ①対症療法や症状の進行を遅らせる場合を含めて治療方法が全くない。 ②対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあるが、根治のための治療方法はない。 ③一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、生涯にわたり、継続的な治療が必要である。 ただし、根治のための治療方法がなく、継続的な治療が必要な疾病であっても、一般と同等の社会生活を送ることが可能である場合には、該当しないものとする。 ※治療を終了することが可能となる標準的な治療方法が存在する場合には、該当しないものとするが、臓器移植を含む移植医療については、機会が限定的であることから現時点では根治のための治療方法には含めないこととする。	該当	
4 長期の療養を必要とする (「指定難病の検討について」の11～12ページ参照)	疾病に起因する症状が長期にわたって継続する場合であり、基本的には発症してから治療することなく生涯にわたり症状が持続又は潜在する	該当	
	『ある一定の期間のみ症状が出現し、その期間が終了した後は症状が出現しないもの(急性疾患等)』ではない	該当	
	『症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない疾病』ではない	該当	
	『軽症者の多い疾病』ではない (＜重症度分類＞を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)を自由記載欄に記載のこと)	該当	対象となるのはおおよそ50%
5 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない (「指定難病の検討について」の13ページ参照)	「一定の人数」として規定している「おおむね人口の千分の一(0.1%)程度に相当する数」に達しない。 ※指定難病検討委員会で議論を行う時点で入手可能な直近の情報に基づいて計算する。	該当	
6 客観的な診断基準(又はそれに準ずるもの)が確立している (「指定難病の検討について」の14～15ページ参照)	①血液等の検体検査、画像検査、遺伝子解析検査、生理学的検査、病理検査等の結果とともに、視診、聴診、打診、触診等の理学的所見も、客観的な指標である。 ②「一定の基準」とは、以下に該当するものとする。 i. 関連学会等(国際的な専門家の会合を含む。)による承認を受けた基準や、すでに国際的に使用されている基準等、専門家間で一定の合意が得られているもの。 ii. iには該当しないものの、専門家間で一定の共通認識があり、客観的な指標により診断されることが明らかのもので、iの合意を得ることを目指しているなどiに相当すると認められるもの。	該当	
7 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている (承認を得られている場合は、学会名をご記載ください)	疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。 主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。	該当	学会名: 日本小児遺伝学会 承認日: R5.9.21

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

重症度分類等の検討に当たっては、以下の事項に留意する	該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)	
1 「日常生活又は社会生活に支障がある者」という考え方を、疾病の特性に応じて、医学的な観点から反映させて定めること。	該当		
2 治療することが見込まれないが、継続的な治療により症状の改善が期待できる疾病については、その治療方法や治療効果を勘案して、重症度を設定すること。	該当		
3 疾病ごとに作成されている重症度分類等がある場合は、原則として当該分類等を用いること。	該当		
4 疾病ごとに作成されている重症度分類等では日常生活若しくは社会生活への支障の程度が明らかでない場合、又は、重症度分類等がない場合は、以下のような対応を検討する。	臓器領域等ごとに作成されている重症度分類等を、疾病の特性に応じて用いる。	該当	
	段階的な重症度分類等の定めはないが、診断基準自体が概ね日常生活又は社会生活への支障の程度を表しているような疾病については、当該診断基準を重症度分類等として用いる。	該当	
5 重症度分類は関係学会においてすでに承認されている (承認を得られている場合は、学会名をご記載ください)	疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。 主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。	該当	学会名: 日本小児遺伝学会 承認日: R5.9.21

■ 参考項目

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

12q14 微細欠失症候群

○ 概要

1. 概要

染色体 12q14 領域の欠失により引き起こされる染色体微細欠失症候群である。患者は Silver-Russell 症候群に似た著しい成長障害を示す。

2. 原因

12q14 領域の多様な欠失によって生じる。欠失領域の *HMG2* のハプロ不全が成長障害の原因と考えられている。近傍の *LEMD3* は、Buschke-Ollendorff 症候群 (BOS) [MIM:166700] の原因となる。皮膚骨粗鬆症または骨粗鬆症を伴う播種性皮膚線維症、または骨粗鬆症を伴う播種性レンズ性皮膚線維症、または播種性骨粗鬆症としても知られている。

3. 症状

成長障害、低身長、知的能力障害、骨粗鬆症など。

4. 治療法

根本的な治療法はない。

5. 予後

合併症によるが、一般的に生命予後が不良であるという報告はない。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

100 名程度。

2. 発病の機構

患者のほぼ全ては生殖細胞系列における突然変異によって生じると考えられている。

3. 効果的な治療方法

未確立 (根本的な治療法はない)

4. 長期の療養

必要 (生涯にわたり症状が持続する)

5. 診断基準

あり (研究班が作成した診断基準あり)

6. 重症度分類

以下の1)~3)のいずれかに該当する者を対象とする。

- 1) 難治性てんかんの場合: 主な抗てんかん薬2~3種類以上の単剤あるいは多剤併用で、かつ十分量で、2年以上治療しても、発作が1年以上抑制されず日常生活に支障を来す状態 (日本神経学会による定義)。
- 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以上の場合。
- 3) 先天性心疾患があり、NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。

○ 情報提供元

「マイクロアレイ染色体検査で明らかになる染色体微細構造異常症候群を示す小児から成人の診断・診療体制の構築研究班」

研究代表者 東京女子医科大学 教授 山本俊至

日本小児遺伝学会の承認済

<診断基準>

Definite を対象とする。

12q14 微細欠失症候群の診断基準

A. 症状

【大症状】

- I. 知的能力障害(IQ70 未満)
- II. 成長障害

【小症状】(合併しうる症状)

- I. 心臓や腎臓を含む内臓形態異常

B. 検査所見

知能検査により IQ70 未満を確認。

C. 遺伝学的検査鑑別診断

上記症状より染色体微細構造異常を疑い、マイクロアレイ染色体検査を含む何らかの遺伝学的検査を実施し、12 番染色体長腕 q14 領域の欠失を確認することにより確定される。ただし、欠失領域に *HMGA2* 遺伝子を含んでいること。

D. その他

E. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

Silver-Russell 症候群

F. 診断のカテゴリー

Definite: Aのうち大症状の全てを認め、染色体 12q14 領域の欠失を認めたもの。

<重症度分類>

以下の1)～3)のいずれかに該当する者を対象とする。

- 1) 難治性てんかんの場合: 主な抗てんかん薬2～3種類以上の単剤あるいは多剤併用で、かつ十分量で、2年以上治療しても、発作が1年以上抑制されず日常生活に支障を来す状態(日本神経学会による定義)。
- 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以上の場合。
- 3) 先天性心疾患があり、NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。

<対象となる者の割合>

上記<重症度分類>を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合は50%である。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

■ 必須項目

質問	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当, 非該当	備考
1 発病の機構が明らかでない (「指定難病の検討について」の6ページ参照)	原因が不明又は病態が未解明な疾病である(原因遺伝子などが判明している場合であっても病態の解明が不十分な場合は左記に該当するものとする)。	該当	
	『外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって疾病が発症することが明確であり、当該要因を回避・予防することにより発症させないことが可能』ではない。	該当	
	ウイルス等の感染が原因となって発症する疾病ではない。 ※ただし、一般的に知られた感染症状と異なる発症形態を示し、症状が出現する機序が未解明なものなどについては、個別に検討を行う	該当	
	何らかの疾病(原疾患)によって引き起こされることが明らかでない二次性の疾病ではない。	該当	
2 他の施策体系が樹立されていない (「指定難病の検討について」の7～9ページ参照)	厚生労働省において難病法以外の法律等を基に調査研究等の施策が講じられている疾病(がんや精神疾患、感染症、アレルギー疾患などがこれに当たる)ではない。 ※ただし、横断的に疾病の症状や病態の一部に着目した施策が体系的に講じられていたとしても、疾病を単位とした施策が講じられていない場合は、他の施策体系が樹立しているものとして一律には取り扱わず、個別に検討する。(例えば、小児慢性特定疾病対策の対象疾病は、小児期に限って施策が行われており、疾病を単位として、その患者の一生について施策が行われているものではないことから、他の施策体系が樹立しているものとして一律に取り扱うことは行わず、個別に検討する。)	該当	
3 治療方法が確立していない (「指定難病の検討について」の10ページ参照)	以下のいずれかの場合に該当するものを対象とする。 ①対症療法や症状の進行を遅らせる場合を含めて治療方法が全くない。 ②対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあるが、根治のための治療方法はない。 ③一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、生涯にわたり、継続的な治療が必要である。 ただし、根治のための治療方法がなく、継続的な治療が必要な疾病であっても、一般と同等の社会生活を送ることが可能である場合には、該当しないものとする。 ※治療を終了することが可能となる標準的な治療方法が存在する場合には、該当しないものとするが、臓器移植を含む移植医療については、機会が限定的であることから現時点では根治のための治療方法には含めないこととする。	該当	
4 長期の療養を必要とする (「指定難病の検討について」の11～12ページ参照)	疾病に起因する症状が長期にわたって継続する場合であり、基本的には発症してから治療することなく生涯にわたり症状が持続又は潜在する	該当	
	『ある一定の期間のみ症状が出現し、その期間が終了した後は症状が出現しないもの(急性疾患等)』ではない	該当	
	『症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない疾病』ではない	該当	
	『軽症者の多い疾病』ではない (＜重症度分類＞を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)を自由記載欄に記載のこと)	該当	対象となるのはおおよそ50%
5 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない (「指定難病の検討について」の13ページ参照)	「一定の人数」として規定している「おおむね人口の千分の一(0.1%)程度に相当する数」に達しない。 ※指定難病検討委員会で議論を行う時点で入手可能な直近の情報に基づいて計算する。	該当	
6 客観的な診断基準(又はそれに準ずるもの)が確立している (「指定難病の検討について」の14～15ページ参照)	①血液等の検体検査、画像検査、遺伝子解析検査、生理学的検査、病理検査等の結果とともに、視診、聴診、打診、触診等の理学的所見も、客観的な指標である。 ②「一定の基準」とは、以下に該当するものとする。 i. 関連学会等(国際的な専門家の会合を含む。)による承認を受けた基準や、すでに国際的に使用されている基準等、専門家間で一定の合意が得られているもの。 ii. iには該当しないものの、専門家間で一定の共通認識があり、客観的な指標により診断されることが明らかのもので、iの合意を得ることを目指しているなどiに相当すると認められるもの。	該当	
7 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている (承認を得られている場合は、学会名をご記載ください)	疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。 主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。	該当	学会名: 日本小児遺伝学会 承認日: R5.9.21

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

重症度分類等の検討に当たっては、以下の事項に留意する	該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)	
1 「日常生活又は社会生活に支障がある者」という考え方を、疾病の特性に応じて、医学的な観点から反映させて定めること。	該当		
2 治療することが見込まれないが、継続的な治療により症状の改善が期待できる疾病については、その治療方法や治療効果を勘案して、重症度を設定すること。	該当		
3 疾病ごとに作成されている重症度分類等がある場合は、原則として当該分類等を用いること。	該当		
4 疾病ごとに作成されている重症度分類等では日常生活若しくは社会生活への支障の程度が明らかでない場合、又は、重症度分類等がない場合は、以下のような対応を検討する。	臓器領域等ごとに作成されている重症度分類等を、疾病の特性に応じて用いる。	該当	
	段階的な重症度分類等の定めはないが、診断基準自体が概ね日常生活又は社会生活への支障の程度を表しているような疾病については、当該診断基準を重症度分類等として用いる。	該当	
5 重症度分類は関係学会においてすでに承認されている (承認を得られている場合は、学会名をご記載ください)	疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。 主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。	該当	学会名: 日本小児遺伝学会 承認日: R5.9.21

■ 参考項目

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

17q21.3 微細欠失症候群

○ 概要

1. 概要

染色体 17 q21.3 領域の欠失により引き起こされる染色体微細欠失症候群である。症状は多様であるが、一般的な特徴としては、低出生体重(0.4~9 センタイル)、新生児の筋緊張低下、乳児期の摂食不良(しばしば一定期間経鼻胃栄養が必要)、中等度の運動あるいは言語における発達の遅れがある。過度に馴れ馴れしい行動を示すという行動特性を示す。その他の臨床的に重要な特徴には、てんかん、心疾患 (ASD、VSD)、および腎臓/泌尿器の異常が含まれる。欠失範囲にある *KANSL1* バリエントによっても同様の症状を来すことが明らかになり、Koolen-de Vries 症候群との別名でも呼ばれる。

2. 原因

17 q21.3 微細欠失の切断点には分節的反復配列が存在しており、非アリル間染色体組み換えによって生じる。そのため患者における染色体微細欠失領域のサイズはほとんど共通しており、500 ~ 650kb である。この領域には *KANSL1* 遺伝子が位置しており、*KANSL1* のハプロ不全が原因とされている。

3. 症状

在胎週数に比べ低体重で出生することが多く、乳児期早期より筋緊張低下と哺乳不良を示し体重増加が不良である。筋緊張のためか関節可動域の亢進、側弯を認めることがある。その後、運動あるいは言語における発達の遅れ、神経発達症、てんかんなどを示すことが多い。心臓や尿路系を含む内臓の形態異常を示す場合もある。また、面長、眼瞼裂斜上、眼裂狭小、眼瞼下垂、内眼角贅皮など特徴的な顔貌を示すことがある。

4. 治療法

根本的な治療法はない。内臓の形態異常に対しては外科的な処置が必要な場合がある。てんかんに対しては、発作型に合わせた治療が必要である。神経発達症に由来する多動や行動障害に対しては、環境調整や必要に応じた薬物療法を要することがある。

5. 予後

合併症によるが、一般的に生命予後が不良であるという報告はない。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

推定約 2000 名程度。

2. 発病の機構

分節的反復配列間の非アリル間染色体組み換えが原因である。

3. 効果的な治療方法

未確立(根本的な治療法はない)

4. 長期の療養

必要(生涯にわたり症状が持続する)

5. 診断基準

あり(研究班が作成した診断基準あり)

6. 重症度分類

以下の1)~3)のいずれかに該当する者を対象とする。

- 1) 難治性てんかんの場合: 主な抗てんかん薬2~3種類以上の単剤あるいは多剤併用で、かつ十分量で、2年以上治療しても、発作が1年以上抑制されず日常生活に支障を来す状態(日本神経学会による定義)。
- 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以上の場合。
- 3) 先天性心疾患があり、NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。

<対象となる者の割合>

上記<重症度分類>を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合は 50%である。

○ 情報提供元

「マイクロアレイ染色体検査で明らかになる染色体微細構造異常症候群を示す小児から成人の診断・診療体制の構築研究班」

研究代表者 東京女子医科大学 教授 山本俊至

日本小児神経学会の承認済

<診断基準>

Definite を対象とする。

17q21.3 微細欠失症候群の診断基準

A. 症状

【大症状】

- I. 知的能力障害(IQ70 未満)
- II. 筋緊張低下
- III. 哺乳不良
- IV. 低出生体重
- V. 特徴的顔貌(面長な顔)

*I は必須項目。

【小症状】(合併しうる症状)

- I. 心理社会的行動異常
- II. てんかん
- III. 側弯などの骨格系の形態異常
- IV. 心臓や尿路系を含む内臓の形態異常
- V. 皮膚瘻孔

B. 検査所見

知能検査で IQ 70 未満を確認。

C. 遺伝学的検査

上記症状より染色体微細構造異常を疑い、マイクロアレイ染色体検査を含む何らかの遺伝学的検査を実施し、17 番染色体長腕 q21.3 領域の欠失を確認することにより確定される。ただし、欠失領域に *KANSL1* 遺伝子を含んでいること。

D. その他

E. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

Sotos 症候群をはじめとする染色体微細構造異常。

F. 診断のカテゴリー

Definite: Aのうち大症状の I を認め、染色体 17q21.3 領域の欠失を認めたもの。

<重症度分類>

以下の1)～3)のいずれかに該当する者を対象とする。

- 1) 難治性てんかんの場合: 主な抗てんかん薬2～3種類以上の単剤あるいは多剤併用で、かつ十分量で、2年以上治療しても、発作が1年以上抑制されず日常生活に支障を来す状態(日本神経学会による定義)。
- 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以上の場合。
- 3) 先天性心疾患があり、NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。

<対象となる者の割合>

上記<重症度分類>を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合は 50%である。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

■ 必須項目

質問	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当, 非該当	備考
1 発病の機構が明らかでない (「指定難病の検討について」の6ページ参照)	原因が不明又は病態が未解明な疾病である(原因遺伝子などが判明している場合であっても病態の解明が不十分な場合は左記に該当するものとする)。	該当	
	『外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって疾病が発症することが明確であり、当該要因を回避・予防することにより発症させないことが可能』ではない。	該当	
	ウイルス等の感染が原因となって発症する疾病ではない。 ※ただし、一般的に知られた感染症状と異なる発症形態を示し、症状が出現する機序が未解明なものなどについては、個別に検討を行う	該当	
	何らかの疾病(原疾患)によって引き起こされることが明らかでない二次性の疾病ではない。	該当	
2 他の施策体系が樹立されていない (「指定難病の検討について」の7～9ページ参照)	厚生労働省において難病法以外の法律等を基に調査研究等の施策が講じられている疾病(がんや精神疾患、感染症、アレルギー疾患などがこれに当たる)ではない。 ※ただし、横断的に疾病の症状や病態の一部に着目した施策が体系的に講じられていたとしても、疾病を単位とした施策が講じられていない場合は、他の施策体系が樹立しているものとして一律には取り扱わず、個別に検討する。(例えば、小児慢性特定疾病対策の対象疾病は、小児期に限って施策が行われており、疾病を単位として、その患者の一生について施策が行われているものではないことから、他の施策体系が樹立しているものとして一律に取り扱うことは行わず、個別に検討する。)	該当	
3 治療方法が確立していない (「指定難病の検討について」の10ページ参照)	以下のいずれかの場合に該当するものを対象とする。 ①対症療法や症状の進行を遅らせる場合を含めて治療方法が全くない。 ②対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあるが、根治のための治療方法はない。 ③一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、生涯にわたり、継続的な治療が必要である。 ただし、根治のための治療方法がなく、継続的な治療が必要な疾病であっても、一般と同等の社会生活を送ることが可能である場合には、該当しないものとする。 ※治療を終了することが可能となる標準的な治療方法が存在する場合には、該当しないものとするが、臓器移植を含む移植医療については、機会が限定的であることから現時点では根治のための治療方法には含めないこととする。	該当	
4 長期の療養を必要とする (「指定難病の検討について」の11～12ページ参照)	疾病に起因する症状が長期にわたって継続する場合であり、基本的には発症してから治療することなく生涯にわたり症状が持続又は潜在する	該当	
	『ある一定の期間のみ症状が出現し、その期間が終了した後は症状が出現しないもの(急性疾患等)』ではない	該当	
	『症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない疾病』ではない	該当	
	『軽症者の多い疾病』ではない (＜重症度分類＞を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)を自由記載欄に記載のこと)	該当	対象となるのはおおよそ50%
5 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない (「指定難病の検討について」の13ページ参照)	「一定の人数」として規定している「おおむね人口の千分の一(0.1%)程度に相当する数」に達しない。 ※指定難病検討委員会で議論を行う時点で入手可能な直近の情報に基づいて計算する。	該当	
6 客観的な診断基準(又はそれに準ずるもの)が確立している (「指定難病の検討について」の14～15ページ参照)	①血液等の検体検査、画像検査、遺伝子解析検査、生理学的検査、病理検査等の結果とともに、視診、聴診、打診、触診等の理学的所見も、客観的な指標である。 ②「一定の基準」とは、以下に該当するものとする。 i. 関連学会等(国際的な専門家の会合を含む。)による承認を受けた基準や、すでに国際的に使用されている基準等、専門家間で一定の合意が得られているもの。 ii. iには該当しないもの、専門家間で一定の共通認識があり、客観的な指標により診断されることが明らかのもので、iの合意を得ることを目指しているなどiに相当すると認められるもの。	該当	
7 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている (承認を得られている場合は、学会名をご記載ください)	疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。 主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。	該当	学会名：日本小児神経学会 承認日：R6.1.6

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

重症度分類等の検討に当たっては、以下の事項に留意する	該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)	
1 「日常生活又は社会生活に支障がある者」という考え方を、疾病の特性に応じて、医学的な観点から反映させて定めること。	該当		
2 治療することが見込まれないが、継続的な治療により症状の改善が期待できる疾病については、その治療方法や治療効果を勘案して、重症度を設定すること。	該当		
3 疾病ごとに作成されている重症度分類等がある場合は、原則として当該分類等を用いること。	該当		
4 疾病ごとに作成されている重症度分類等では日常生活若しくは社会生活への支障の程度が明らかでない場合、又は、重症度分類等がない場合は、以下のような対応を検討する。	臓器領域等ごとに作成されている重症度分類等を、疾病の特性に応じて用いる。	該当	
	段階的な重症度分類等の定めはないが、診断基準自体が概ね日常生活又は社会生活への支障の程度を表しているような疾病については、当該診断基準を重症度分類等として用いる。	該当	
5 重症度分類は関係学会においてすでに承認されている (承認を得られている場合は、学会名をご記載ください)	疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。 主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。	該当	学会名：日本小児神経学会 承認日：R6.1.6

■ 参考項目

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

VEXAS 症候群

○ 概要

1. 概要

VEXAS 症候群 (vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic syndrome) は成人後期に発症する治療抵抗性の自己炎症症候群である。多彩な全身性炎症症状を呈し、しばしば血球減少や骨髓異形成などの造血障害を伴う。2020 年に米国の研究者らにより初めて提唱された疾患概念で、発症機序や病態は未だ解明されていない。

2. 原因

骨髓の造血系前駆細胞における *UBA1* の後天性体細胞バリエント (モザイクで存在する) が関連している。*UBA1* はタンパク質のユビキチン化を開始させる E1 酵素をコードしている。現在明らかにされている症例では、*UBA1* exon3 の選択的転写開始点であるメチオニン 41 番あるいはその上流のスプライスサイトにバリエントが生じることで、機能低下型の新規アイソフォームが出現する。病的バリエントを有する末梢血細胞では、ユビキチン化の低下と自然免疫経路の活性化が認められる。

UBA1 は X 染色体上に位置するため、発症するのはほとんど男性である。女性では野生型アレルが保護的に働くと推測されており、後天性モノソミー X でのみ報告されている。

3. 症状

多彩な全身性炎症症状を認めるが、初発時から複数の症状を認めることも、経時的に症状が追加されることもある。皮膚や肺の好中球性炎症、耳介あるいは鼻軟骨炎、眼炎症、血管炎などが多い。

また、様々な血液異常も知られており、大球性貧血、血小板減少、骨髓異形成症候群、多発性骨髓腫や意義不明の単クローン性免疫グロブリン血症などの合併が見られる。骨髓塗抹標本では、骨髓系前駆細胞と赤芽球系前駆細胞に特徴的な空胞像 (vacuoles) を認める。

4. 治療法

現時点で、VEXAS 症候群に対する治療法は確立されていない。副腎皮質ステロイドは、治療初期には自己炎症症状に対して有効性を示すが、漸減中の再燃はほぼ不可避で、長期に渡って中等量以上の内服継続を要することが多い。大概は経過とともにステロイドへの治療反応性は低下し、JAK 阻害剤、抗 IL-1 抗体や抗 IL-6 受容体抗体などの生物学的製剤、メチル化阻害剤を併用するなどの治療強化が試みられている。また、造血幹細胞移植の有効性も示唆されている。骨髓異形成や炎症性消耗などによる血球減少が顕著な場合は、適宜輸血療法を行う。

5. 予後

予後は不明だが、しばしば再燃や合併症をくり返し、入院あるいは入院に準じた治療強化が必要となる。*UBA1* p.Met41Val 遺伝子型、輸血依存性貧血、中等度以上の血小板減少、典型的なクローン性造血などが、予後不良因子として知られている。骨髓異形成症候群の合併例については、これまでの報告では芽球の出

現や急性骨髄性白血病への進展は認めていない。

○ 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(*UBA1*の体細胞遺伝子異常が関与しているが、発症機序は依然として不明)
3. 効果的な治療方法
未確立(根本的治療法なし)
4. 長期の療養
必要(再燃と寛解を繰り返し、慢性の経過となる。)
5. 診断基準
あり(研究班が作成する診断基準)
6. 重症度分類
研究班作成のものを用い、重症例を対象とする。

○ 情報提供元

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

研究代表者 久留米大学 西小森隆太

研究分担者 横浜市立大学 桐野洋平

承認学会名

日本リウマチ学会

日本小児リウマチ学会

<診断基準>

Definite と Probable を対象とする。

A. 症状・臨床所見

1. 主要項目*¹

- a. 不明熱
- b. 病理学的あるいは画像的に証明された軟骨炎
- c. 病理学的に証明された好中球性皮膚症
- d. 病理学的に証明された白血球破碎性血管炎
- e. MRI T1 強調画像あるいは CT 画像にて確認された非感染性の眼周囲腫脹
- f. 誘因のない、もしくは再発性の深部静脈血栓症
- g. 誘因のない、もしくは再発性の表在性血栓性静脈炎

2. 副項目

- a. 再発性で非感染性の強膜炎、上強膜炎、ぶどう膜炎
- b. 病理学的に証明された結節性紅斑
- c. 再発性蕁麻疹、蕁麻疹様皮疹
- d. 抗 IL-1 抗体製剤に対する注射部位反応
- e. 副腎皮質ステロイドに治療反応性を示す非感染性の胸部すりガラス影
- f. 炎症性関節炎
- g. 再発性あるいは標準治療に反応しない血管炎(血管サイズは問わない)*²
- h. 心膜炎もしくは心筋炎
- i. 病理学的に証明された腎アミロイドーシスを伴うネフローゼ症候群
- j. 病理学的に証明された間質性腎炎

B. 検査所見

1. 骨髓空胞像

骨髓塗抹所見で多発空胞像を認める*³

2. 血液学的徴候

- a. 大球性貧血あるいは赤血球大球化を認める*⁴
- b. 骨髓異形成症候群あるいは骨髓異形成
- c. 血小板減少:10万/ μ L未滿
- d. 単球減少:50/ μ L未滿

C. 遺伝学的検査

VEXAS 症候群疑い例について、他疾患を十分に除外した上で、*UBA1* バリエント解析を行い、

- ・疾患関連の体細胞バリエント*⁵が証明された場合を Definite
- ・疾患関連が不明なバリエントが証明された場合を Probable とする*⁶

診断にあたっては、鑑別診断および参考事項に留意すること。

D. その他

E. 鑑別診断

VEXAS 症候群においては、これらの疾患の分類基準を同時に満たす可能性があるため注意する。

- ・成人スチル病
- ・再発性多発軟骨炎
- ・ベーチェット病
- ・顕微鏡的多発血管炎
- ・結節性紅斑
- ・器質化肺炎
- ・スウィート症候群
- ・血球貪食症候群
- ・エルドハイム・チェスター病
- ・大動脈炎症候群(巨細胞性動脈炎など)
- ・周期性発熱性疾患(家族性地中海熱、TNF 受容体関連周期性症候群など)
- ・膠原病(全身性エリテマトーデス(SLE)、関節リウマチ(RA)など)
- ・造血器腫瘍(急性骨髄性白血病、悪性リンパ腫など)
- ・感染症

F. 診断のカテゴリー

上記の鑑別診断を参考に他疾患を十分に除外した上で、B-1 を満たし、F-1、2、3 のいずれかを満たす症例を VEXAS 症候群疑い例とする。

1. B-2 の2つ以上が陽性で尚且つ、
『A-1 の1つ以上』あるいは『A-2 の2つ以上が陽性』
2. B-2 の1つ以上が陽性で尚且つ、
『A-1 の2つ以上』あるいは『A-1 の1つと、さらに A-2 の2つ以上が陽性』
3. B-2 を認めず、
『A-1 の3つ以上』あるいは『A-1 の2つと、さらに A-2 の2つ以上が陽性』

VEXAS 症候群疑い例について、他疾患を十分に除外した上で、UBA1 バリエント解析を行い、

- ・疾患関連の体細胞バリエント*⁵ が証明された場合を Definite
- ・疾患関連が不明なバリエントが証明された場合を Probable とする*⁶

診断にあたっては、鑑別診断および参考事項に留意すること。

G. 参考事項

- * 1. VEXAS 症候群では発症年齢が 40 歳以上で、CRP 2mg/dL 以上の炎症反応を 1 ヶ月以上の間隔を開けて 2 回以上認める症例が多いことに留意すべきである。
- * 2. 病理学的に証明された白血球破碎性血管炎を主要項目として利用する患者の場合、この副項目を追加するためには、異なるサイズの血管炎が存在しなければならない
- * 3. 骨髄球系あるいは赤芽球系前駆細胞における細胞質空胞化で、細胞あたり 6 個程度認めることが多い。銅欠乏、亜鉛中毒、アルコール乱用、薬剤性などを除外する
- * 4. 葉酸またはビタミン B12 欠乏を伴わず、MCV \geq 98fL を 2 回以上認める
- * 5. 疾患関連性が確定された変異をさす。疾患関連性の判断に関しては専門家に相談する。
女性症例の場合は、X モノソミーであることを確認する。
- * 6. 疾患と関連する *UBA1* バリエントが検出されない場合は VEXAS 症候群とは診断できない。また、*UBA1* の SNP とされるバリエントは Probable に該当しない。*UBA1* の生殖細胞系列のバリエントは脊髄性筋萎縮症と関連することが報告されているが、VEXAS 症候群のバリエントとは異なる。

<重症度分類>

下記のいずれかを満たす場合を対象とする。

1. 炎症症状が遷延するため副腎皮質ステロイド プレドニゾロン換算 10mg/日以下へ減量できない
2. 本症に伴う炎症症状あるいは造血障害により、赤血球輸血もしくは血小板輸血を月に 1 回以上必要とする

<対象となる者の割合>

上記<重症度分類>を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)は 80%である。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

■ 必須項目

質問	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当, 非該当	備考
1 発病の機構が明らかでない (「指定難病の検討について」の6ページ参照)	原因が不明又は病態が未解明な疾病である(原因遺伝子などが判明している場合であっても病態の解明が不十分な場合は左記に該当するものとする)。	該当	UBA1の後天性バリエーションが原因であることが判明しているが、炎症が惹起される機序は不明である。
	『外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって疾病が発症することが明確であり、当該要因を回避・予防することにより発症させないことが可能』ではない。	該当	
	ウイルス等の感染が原因となつて発症する疾病ではない。 ※ただし、一般的に知られた感染症と異なる発症形態を示し、症状が出現する機序が未解明なものなどについては、個別に検討を行う	該当	
	何らかの疾病(原疾患)によって引き起こされることが明らかでない二次性の疾病ではない。	該当	
2 他の施策体系が樹立されていない (「指定難病の検討について」の7～9ページ参照)	厚生労働省において難病法以外の法律等を基に調査研究等の施策が講じられている疾病(がんや精神疾患、感染症、アレルギー疾患などがこれに当たる)ではない。 ※ただし、横断的に疾病の症状や病態の一部に着目した施策が体系的に講じられていたとしても、疾病を単位とした施策が講じられていない場合は、他の施策体系が樹立しているものとして一律には取り扱わず、個別に検討する。(例えば、小児慢性特定疾病対策の対象疾病は、小児期に限って施策が行われており、疾病を単位として、その患者の一生について施策が行われているものではないことから、他の施策体系が樹立しているものとして一律に取り扱うことは行わず、個別に検討する。)	該当	
3 治療方法が確立していない (「指定難病の検討について」の10ページ参照)	以下のいずれかの場合に該当するものを対象とする。 ①対症療法や症状の進行を遅らせる場合を含めて治療方法が全くない。 ②対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあつたが、根治のための治療方法はない。 ③一部の患者で寛解状態を得られることはあつたが、生理にわたり、継続的な治療が必要である。 ただし、根治のための治療方法がなく、継続的な治療が必要な疾病であっても、一般と同等の社会生活を送ることが可能である場合には、該当しないものとする。 ※治療を終了することが可能となる標準的な治療方法が存在する場合には、該当しないものとするが、臓器移植を含む移植医療については、機会が限定的であることから現時点では根治のための治療方法には含めないこととする。	該当	
4 長期の療養を必要とする (「指定難病の検討について」の11～12ページ参照)	疾病に起因する症状が長期にわたって継続する場合であり、基本的には発症してから治癒することなく生理にわたり症状が持続又は潜在する	該当	
	『ある一定の期間のみ症状が出現し、その期間が終了した後は症状が出現しないもの(急性疾患等)』ではない	該当	
	『症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない疾病』ではない	該当	
	『軽症者の多い疾病』ではない (＜重症度分類＞を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)を自由記載欄に記載のこと)	該当	
5 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない (「指定難病の検討について」の13ページ参照)	「一定の人数」として規定している「おおむね人口の千分の一(0.1%)程度に相当する数」に達しない。 ※指定難病検討委員会で議論を行う時点で入手可能な直近の情報に基づいて計算する。	該当	令和6年1月時点で100人未満と推定される。
6 客観的な診断基準(又はそれに準ずるもの)が確立している (「指定難病の検討について」の14～15ページ参照)	①血液等の検体検査、画像検査、遺伝子解析検査、生理学的検査、病理検査等の結果とともに、視診、聴診、打診、触診等の理学的所見も、客観的な指標である。 ②「一定の基準」とは、以下に該当するものとする。 i. 関連学会等(国際的な専門家の会を含む。)による承認を受けた基準や、すでに国際的に使用されている基準等、専門家間で一定の合意が得られているもの。 ii. iには該当しないものの、専門家間で一定の共通認識があり、客観的な指標により診断されることが明らかであるもので、iの合意を得ることを目指しているなどiに相当すると認められるもの。	該当	
7 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている (承認を得られている場合は、学会名をご記載ください)	疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。 主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。	該当	学会名: 日本リウマチ学会 承認日: 2023.12.7

診断基準の検討に当たっては、以下の事項に留意する	該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1 必要な検査を列挙し、満たすべき検査値などについても具体的に記載すること。	該当	精度管理の成されたUBA1遺伝子検査で病原性の証明されたバリエーション属性であることが必要
2 複数の検査や症状の組合せを必要とする場合は、一義的な解釈となるようにすること。	該当	
3 診断基準の中に不典型、疑い例等が含まれる場合には、それぞれの定義を明確にし、医学的に治療を開始することが妥当と判断されるものが認定されるようにすること。	該当	

重症度分類等の検討に当たっては、以下の事項に留意する	該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)	
1 「日常生活又は社会生活に支障がある者」という考え方を、疾病の特性に応じて、医学的な観点から反映させて定めること。	該当		
2 治癒することが見込まれないが、継続的な治療により症状の改善が期待できる疾病については、その治療方法や治療効果を勘案して、重症度を設定すること。	該当		
3 疾病ごとに作成されている重症度分類等がある場合は、原則として当該分類等を用いること。	非該当		
4 疾病ごとに作成されている重症度分類等では日常生活若しくは社会生活への支障の程度が明らかでない場合は、又は、重症度分類等がない場合は、以下のような対応を検討する。	臓器領域ごとに作成されている重症度分類等を、疾病の特性に応じて用いる。	非該当	
	段階的な重症度分類等の定めはないが、診断基準自体が概ね日常生活又は社会生活への支障の程度を表しているような疾病については、当該診断基準を重症度分類等として用いる。	該当	
5 重症度分類は関係学会においてすでに承認されている (承認を得られている場合は、学会名をご記載ください)	疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。 主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。	該当	学会名: 日本リウマチ学会 承認日: 2023.12.7

■ 参考項目

質問	該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1 これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	非該当	
2 過去に本委員会で指定難病の要件を満たしていないと判断された疾病については、満たしていないとされた要件に対する新たな知見がある。 (具体的な情報について、ご記載ください)	非該当	
3 ICD10(もしくは11) またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード	該当	ORPHA:596753 ICD-10: M35.8
4 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	該当	再発性多発軟骨炎(指定難病55)、巨細胞性動脈炎(指定難病41)、成人スチル病(指定難病54)、パーチエット病(指定難病56)
5 指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか	該当	スウィート症候群、骨髄異形成症候群、ぶどう膜炎
6 本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	非該当	
7 小児慢性特定疾病に指定されているか	非該当	
8 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計	該当	確定診断例はほぼ成人である
9 医療費助成を受けるために必須だが、保険適外の特種な検査が含まれるか (もしあれば、検査名をご記載ください)	該当	UBA1遺伝子検査
10 次のうち、どの疾患群に該当するか(神経・筋疾患、代謝疾患、染色体・遺伝子異常、免疫疾患、循環器疾患、消化器疾患、内分泌疾患、血液疾患、腎・泌尿器疾患、呼吸器疾患、皮膚・結合組織疾患、骨・関節疾患、聴覚・平衡機能疾患、視覚疾患)	該当	染色体・遺伝子異常、免疫疾患、血液疾患、呼吸器疾患、皮膚・結合組織疾患、骨・関節疾患、視覚疾患

薬剤性過敏症症候群

○ 概要

1. 概要

薬剤性過敏症症候群 (drug-induced hypersensitivity syndrome, DIHS) は、薬剤摂取が契機となり発症時に皮疹、発熱、多臓器障害を生じ、回復期にヘルペスウイルス感染症および自己免疫疾患を生じる疾患である。皮疹および肝障害といった多臓器障害は繰り返し出現し、ヒトヘルペスウイルス 6 (human herpesvirus-6, HHV-6) などのヘルペスウイルスの再活性化を伴う。回復期に感染症および自己免疫疾患などの合併症を発症するため、長期間の診療が必要である。

2. 原因

発症機序は不明であるが、免疫学的反応とウイルス再活性化の2つの大きな要素が関係している。免疫学的には、T細胞中のeffector T細胞 (Teff)と制御性T細胞 (Treg) のバランスや、Th2反応の活性化が示されている。さらに潜伏しているウイルスの再活性化も病態に関与している。また発症リスクに関連してヒト白血球抗原 (HLA) と契機となる特定の薬剤との関係が明らかにされている。

経過中におこるウイルス再活性化は、皮疹の再燃や肝障害、時に致死的な様々な合併症との関与が指摘されている。特にサイトメガロウイルス (cytomegalovirus, CMV) の再活性化はDIHSの治療経過中に致死的な合併症を引き起こすことがある。自己免疫疾患発症の機序に関しても、持続的なウイルス再活性化の関与が示唆されているが、その詳細な機序は未だ不明である。

3. 症状

初期症状は、発熱や頸部リンパ節腫脹、顔面・躯幹の紅斑である。発症早期には小型の丘疹、紅斑を散在性に出現し、発症数日で顔面は浮腫性に腫脹し、紅斑は眼囲を避け眼周囲の蒼白が特徴的所見として挙げられる。浮腫の増強は開眼困難や気道の閉塞による呼吸困難を生じることがある。また、下顎や鼻周囲に小膿疱が多発し痂皮を伴う。躯幹四肢の紅斑は拡大し時に紫斑を伴う。口唇や口囲に紅斑や鱗屑を伴うが、Stevens-Johnson 症候群 (SJS)/中毒性表皮壊死症 (TEN) でみられるような壊死性の変化は稀である。

治療経過中に皮疹や肝障害の再燃を繰り返す。また、発症早期にはCMVによる肺炎や消化管出血、ニューモシチス肺炎などの感染症、発症半年以降の回復期には橋本病、劇症 I 型糖尿病や円形脱毛症、白斑などの自己免疫疾患を年余に渡り発症しうる。

4. 治療法

発症の契機となる薬剤は比較的限られており、多くは2~6週間の服用で、時にそれ以上経過してからDIHSを発症する。本症を疑った場合で、DIHSを起こしうる限られた薬剤を内服しているようであれば、投与期間に関わらず速やかに中止する。経過中にヘルペスウイルス再活性化を引き起こし、多臓器障害を伴うので、十分な観察を行いながら治療を行う。

治療として現段階では第一にステロイド薬の全身投与を検討する。その場合の初期量としては症状に応じて十分量のステロイド用量(通常中等量~高用量)を設定する。ただし、血液検査所見や臓器障害などが軽

症な場合などでは、被疑薬を中止後に、補液やステロイド外用などの支持療法で経過観察することも可能である（supportive therapy）。ステロイドパルス療法は、現段階では推奨されていない。

治療経過中に感染症が生じた場合は、感染症に対する治療も並行して行う。特に CMV 感染症の早期診断のために CMV などのウイルス再活性化を経時的に検査することが推奨されている。

5. 予後

致死率は約5%である。合併症として早期にみられる CMV 再活性化による肺炎および消化管出血、ニューモシスチス肺炎、敗血症などの感染合併症があり、回復期にみられる各種自己免疫疾患を合わせて 10% の発症頻度である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

70人

2. 発病の機構

不明(免疫学的な機序が示唆されている)

3. 効果的な治療方法

未確立(根治的治療なし)

4. 長期の療養

必要(しばしば後遺症を残す。)

5. 診断基準

あり

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。また臨床的に DIHS を疑うが診断基準を満たさない場合でも、A1-3、B1-2 の5項目のうち、3項目以上満たしかつ重症度が中等症以上であれば対象とする。

○ 情報提供元

「重症多形滲出性紅斑に関する調査研究班」

研究代表者 新潟大学医歯学総合研究科 教授 阿部理一郎

承認学会名 日本皮膚科学会

<診断基準>

1) 薬剤性過敏症症候群

A. 症状・臨床所見

1. 限られた医薬品投与後に遅発性に生じ、急速に拡大する紅斑
しばしば紅皮症に移行する
2. 原因医薬品中止後も2週間以上遷延する
3. 38℃以上の発熱
4. リンパ節腫脹

B. 検査所見

1. 肝機能障害
2. 血液学的異常:a、b、cのうち1つ以上
 - a. 白血球増多(11,000/mm³以上)
 - b. 異型リンパ球の出現(5%以上)
 - c. 好酸球増多(1,500/mm³以上)
3. HHV-6の再活性化

C. 遺伝学的検査

なし

D. その他

なし

E. 鑑別診断

なし

F. 診断のカテゴリー

典型DIHS(definite): A、Bの7項目すべて

非典型DIHS(possible): A1～3およびB1～2を満たす。ただしB1に関しては、その他の重篤な臓器障害をも

って代えることができる。

DIHS不全型(probable): A1を満たしかつ、A2～3およびB1～2の4項目のうち2項目以上満たす

G. 参考事項

1. 原因医薬品は、抗てんかん薬、ジアフェニルスルホン、サラゾスルファピリジン、アロプリノール、ミノサイクリン、メキシレチンであることが多く、発症までの内服期間は2～6週が多い。
2. 皮疹は初期には紅斑丘疹型、多形紅斑型で、後に紅皮症に移行することがある。顔面の浮腫、口囲の紅色丘疹、膿疱、小水疱、鱗屑は特徴的である。粘膜には発赤、点状紫斑、軽度のびらんが見られることがある。
3. 臨床症状の再燃がしばしば見られる。
4. HHV-6の再活性化は、
 - a. ペア血清でHHV-6 IgG抗体価が4倍(2管)以上の上昇
 - b. 血清(血漿)中のHHV-6 DNAの検出
 - c. 末梢血単核球あるいは全血中の明らかなHHV-6 DNAの増加のいずれかにより判断する。ペア血清は発症後14日以内と28日以降(21日以降で可能な場合も多い)の2点で確認するのが確実である。
5. HHV-6以外に、サイトメガロウイルス、HHV-7、EBウイルスの再活性化も認められる。
6. 多臓器障害として、腎障害、糖尿病、脳炎、肺炎、甲状腺炎、心筋炎も生じ得る。

<重症度分類>

典型DIHS、非典型DIHSおよびDIHS不全型のうち以下の中等症以上の場合を対象とする。

重症度判定スコア

Parameters	Grade/extent	Score
Fixed		
1. 年齢(歳)	≤40 / 41-74 / 75≤	-1/0/2
2. 発症後の被疑薬服用期間(日数)	0-6 / 7 ≤	0/1
3. アロプリノール内服	Yes	1
Variable		
1. ステロイドパルス療法	Yes	2
2. 皮疹面積		
紅斑(%体表面積)	<70 / 70 ≤ / 紅皮症	0/1/2
びらん(%体表面積)	<10 / 10-29 / 30 ≤	0/1/3
3. 発熱 38.5° C ≤ (期間, 日数)	0 or 1 / 2-6 / 7≤	0/1/2
4. 食欲低下	0-4 / 5 ≤	0/1

(通常摂取量の70%未満、日数)

5. 腎障害 (creatinine, mg/dl)	< 1.0 / 1.0-2.0 / 2.1 ≤ or HD	0/1/3
6. 肝障害 (ALT, IU/l)	< 400 / 400-1,000 / 1,000 <	0/1/2
7. C-reactive protein (mg/dl)	≤2 / <2-<10 / ≤10 - <15 / 15 ≤	-1/0/1/2

1点未満は軽症、1-3点は中等症、4点以上は重症。

<対象となる者の割合>

上記<重症度分類>を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)は30%である。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

■ 必須項目

質問	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当, 非該当	備考
1 発病の機構が明らかでない (「指定難病の検討について」の6ページ参照)	原因が不明又は病態が未解明な疾病である(原因遺伝子などが判明している場合であっても病態の解明が不十分な場合は左記に該当するものとする)。	該当	
	『外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって疾病が発症することが明確であり、当該要因を回避・予防することにより発症させないことが可能』ではない。	該当	
	ウイルス等の感染が原因となって発症する疾病ではない。 ※ただし、一般的に知られた感染症状と異なる発症形態を示し、症状が出現する機序が未解明なものなどについては、個別に検討を行う	該当	
	何らかの疾病(原疾患)によって引き起こされることが明らかな二次性の疾病ではない。	該当	
2 他の施策体系が樹立されていない (「指定難病の検討について」の7～9ページ参照)	厚生労働省において難病法以外の法律等を基に調査研究等の施策が講じられている疾病(がんや精神疾患、感染症、アレルギー疾患などがこれに当たる)ではない。 ※ただし、横断的に疾病の症状や病態の一部に着目した施策が体系的に講じられていたとしても、疾病を単位とした施策が講じられていない場合は、他の施策体系が樹立しているものとして一律には取り扱わず、個別に検討する。(例えば、小児慢性特定疾病対策の対象疾病は、小児期に限って施策が行われており、疾病を単位として、その患者の一生について施策が行われているものではないことから、他の施策体系が樹立しているものとして一律に取り扱うことは行わず、個別に検討する。)	該当	
3 治療方法が確立していない (「指定難病の検討について」の10ページ参照)	以下のいずれかの場合に該当するものを対象とする。 ①対症療法や症状の進行を遅らせる場合を含めて治療方法が全くない。 ②対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあるが、根治のための治療方法はない。 ③一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、生涯にわたり、継続的な治療が必要である。 ただし、根治のための治療方法がなく、継続的な治療が必要な疾病であっても、一般と同等の社会生活を送ることが可能である場合には、該当しないものとする。 ※治療を終了することが可能となる標準的な治療方法が存在する場合には、該当しないものとするが、臓器移植を含む移植医療については、機会が限定的であることから現時点では根治のための治療方法には含めないこととする。	該当	
4 長期の療養を必要とする (「指定難病の検討について」の11～12ページ参照)	疾病に起因する症状が長期にわたって継続する場合であり、基本的には発症してから治療することなく生涯にわたり症状が持続又は潜在する	該当	
	『ある一定の期間のみ症状が出現し、その期間が終了した後は症状が出現しないもの(急性疾患等)』ではない	該当	
	『症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない疾病』ではない	該当	
	『軽症者の多い疾病』ではない (＜重症度分類＞を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)を自由記載欄に記載のこと)	該当	
5 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない (「指定難病の検討について」の13ページ参照)	「一定の人数」として規定している「おおむね人口の千分の一(0.1%)程度に相当する数」に達しない。 ※指定難病検討委員会で議論を行う時点で入手可能な直近の情報に基づいて計算する。	該当	
6 客観的な診断基準(又はそれに準ずるもの)が確立している (「指定難病の検討について」の14～15ページ参照)	①血液等の検体検査、画像検査、遺伝子解析検査、生理学的検査、病理検査等の結果とともに、視診、聴診、打診、触診等の理学的所見も、客観的な指標である。 ②「一定の基準」とは、以下に該当するものとする。 i. 関連学会等(国際的な専門家の会合を含む。)による承認を受けた基準や、すでに国際的に使用されている基準等、専門家間で一定の合意が得られているもの。 ii. iには該当しないものの、専門家間で一定の共通認識があり、客観的な指標により診断されることが明らかなもので、iの合意を得ることを目指しているなどiに相当すると認められるもの。	該当	
7 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている (承認を得られている場合は、学会名をご記載ください)	疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。 主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。	該当	学会名：日本皮膚科学会 承認日：2005年

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

重症度分類等の検討に当たっては、以下の事項に留意する	該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)	
1 「日常生活又は社会生活に支障がある者」という考え方を、疾病の特性に応じて、医学的な観点から反映させて定めること。	該当		
2 治療することが見込まれないが、継続的な治療により症状の改善が期待できる疾病については、その治療方法や治療効果を勘案して、重症度を設定すること。	該当		
3 疾病ごとに作成されている重症度分類等がある場合は、原則として当該分類等を用いること。	該当		
4 疾病ごとに作成されている重症度分類等では日常生活若しくは社会生活への支障の程度が明らかでない場合は、又は、重症度分類等がない場合は、以下のような対応を検討する。	臓器領域等ごとに作成されている重症度分類等を、疾病の特性に応じて用いる。	非該当	
	段階的な重症度分類等の定めはないが、診断基準自体が概ね日常生活又は社会生活への支障の程度を表しているような疾病については、当該診断基準を重症度分類等として用いる。	非該当	
5 重症度分類は関係学会においてすでに承認されている (承認を得られている場合は、学会名をご記載ください)	疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。 主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。	該当	学会名：日本皮膚科学会 承認日：2005年

■ 参考項目

質問	該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1 これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	非該当	
2 過去に本委員会で指定難病の要件を満たしていないと判断された疾病については、満たしていないとされた要件に対する新たな知見がある。 (具体的な情報について、ご記載ください)		今回が初めての申請である。
3 ICD10(もしくは11) またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード	該当	薬剤性過敏症候群 L270
4 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	非該当	
5 指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか	非該当	
6 本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	非該当	
7 小児慢性特定疾病に指定されているか	非該当	
8 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計	非該当	
9 医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特殊な検査が含まれるか (もしあれば、検査名をご記載下さい)	該当	HHV-6抗体価またはHHV-6 DNA
10 次のうち、どの疾患群に該当するか(神経・筋疾患、代謝疾患、染色体・遺伝子異常、免疫疾患、循環器疾患、消化器疾患、内分泌疾患、血液疾患、腎・泌尿器疾患、呼吸器疾患、皮膚・結合組織疾患、骨・関節疾患、聴覚・平衡機能疾患、視覚疾患)	該当	皮膚・結合組織疾患

化膿性汗腺炎(hidradenitis suppurativa)

○ 概要

1. 概要

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

2. 原因

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

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

4. 治療法

軽症から中等症ではクリンダマイシンやテトラサイクリン系抗生剤などの投与を行う。2019 年に既存の治療が無効な化膿性汗腺炎に対して抗 TNF- α 抗体であるアダリムマブが保険適用となった。現在、抗 IL-17 抗体など多くの分子標的薬が開発中であり、今後の保険適用拡大が望まれる。また、患者の症状に応じて外科的切除も検討する。特に皮下瘻孔や瘢痕は外科的切除が有効である。上記の治療法を組み合わせるが、基本的には対症療法であるので、生涯にわたり治療の必要がある。生物学的製剤は高価な薬剤が多いため、患者の QoL や経済状況にも留意する。

5. 予後

本邦において患者の予後を調べた統計はないが、思春期以降長期にわたり症状が持続するため、患者の生活の質は著しく障害されている。また、臀部の症例の場合は有棘細胞癌の発症リスクがあり、海外では 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 4900 人

(正確な統計はないが、レセプトベースの解析より国内の化膿性汗腺炎の有病率は 0.0039%と推定されており、総人口 1.27 億人とかけて計算した。)

2. 発病の機構

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

3. 効果的な治療方法

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

4. 長期の療養

必要 (対象療法しかなく生涯にわたり症状を繰り返す)

5. 診断基準

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

6. 重症度分類

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

○ 情報提供元

厚労省難病研究班(橋本班)

代表者

大阪公立大学皮膚病態学

教授

橋本 隆

承認学会

日本皮膚科学会(化膿性汗腺炎診断の手引き 2020 は本学会の承認を得ている。)

<診断基準>

Definite と Probable を対象とする。

化膿性汗腺炎

A. 症状・臨床所見

化膿性汗腺炎は慢性、炎症性、再発性、消耗性の皮膚毛包性疾患であり、思春期以降に発症する。痛みと発赤を伴う病変が腋窩や鼠径部、臀部などアポクリン汗腺の多い部位に発生する。家族歴のある患者や γ -secretase遺伝子変異を有する患者で重症度が高い傾向がある。臨床診断基準としては以下の項目を満たすものとする(参考文献1, 2)。

1. 皮膚深層に生じる有痛性結節、膿瘍、瘻孔、及び瘢痕など典型的な皮疹が認められる。
2. 複数の解剖学的部位に1個以上の皮疹が認められる。好発部位は腋窩、鼠径、会陰、臀部、乳房下部と乳房間の間擦部である。
3. 慢性に経過し、再発をくり返す。(半年に2回以上が基準となる。)
また、以下の2つは化膿性汗腺炎の診断を補助する所見である。
4. 化膿性汗腺炎の家族歴。
5. 微生物の培養検査で陰性、あるいは、皮膚常在菌のみを検出。

B. 検査所見

診断基準となるような検査項目はないが、下記の病理組織学的所見が参考となる。

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

C. 遺伝学的検査

γ セクレターゼ遺伝子に病原性変異が報告されているが、ない症例も多い(参考文献3)。本邦において家族歴のある症例は3-10%程である。

D. 鑑別診断

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

E. 診断のカテゴリー

Definite : A の 1~3 のすべてを満たし、D の鑑別疾患を除外できるもの。

Probable : A の 1 と 3 と B を満たし、D の鑑別疾患を除外でき、C を満たすもの。

Possible: A の 1 と 3 を満たし、D の鑑別疾患を除外できるもの。

	Definite	Probable	Possible
A. 症状			
1. 有痛性結節、膿瘍、瘻孔、及び癒痕など典型的な皮疹	○	○	○
2. 複数の解剖学的部位に1個以上の皮疹が認められる	○	-	-
3. 慢性に経過する	○	○	○
B. 検査所見			
1. 毛包の角栓形成と毛包内への白血球の浸潤	○/-	○	-
2. 真皮での瘻孔あるいは類洞の存在。	○/-	○	-
C. 遺伝子検査	○/-	○	-
D. 鑑別疾患を除外	○	○	○

F. 参考事項

化膿性汗腺炎の治療は薬物療法、外科的治療を組み合わせる必要がある。薬物療法は抗炎症性の抗菌薬(ピブマイシン、クリンダマイシンなど)が使用され、これらの薬剤が無効な場合に生物学的製剤が用いられる。2023年10月時点で保険適用があるのはアダリムマブのみである。アダリムマブの添付文書には「切開・排膿等の局所療法や、病変部に合併する感染症に対する抗菌薬投与が適用となる患者には、これらの治療を行っても臨床症状が残る場合に投与する。」と記載されている。

診断基準や重症度分類には含まれていないが、患者の自覚症状として病変部位の痛みがある。痛みは患者の生活の質に最も大きな影響を与える要素である(参考文献:4)。痛みはアダリムマブの投与により改善することが報告されている(参考文献5)。



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(参考文献6)。

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、癒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(参考文献3)。

弟も同様の症状であり、最終的に鼠径部に有棘細胞癌が発生し、全身転移で死亡している。(ともに日本大学症例)このような家族歴のある症例は重症で発症時期が早期である。さらに有棘細胞癌の発症リスクが高いため発症初期より生物学的製剤の使用を含めた治療を開始することが望ましい。海外からの報告では有棘細胞癌を発症するまでには平均25.79年かかり、化膿性汗腺炎は重症であることが報告されている(Gierek M, Hidradenitis suppurativa and squamous cell carcinoma: a systematic review of the literature. *Postepy Dermatol Alergol.* 2023;40(3):350-354. 参考文献7)。

化膿性汗腺炎は長期にわたり緩解しない疾患であること(Kromann CB, et al. Br J Dermatol. 2014;171(4):819-824. 参考文献8)。さらに化膿性汗腺炎を有している患者は有していない患者と比べ5年間の死亡リスクが14%上昇すること(Reddy S, et al. J Am Acad Dermatol. 2019;814:937-42. 参考文献9)が報告されている。

また近年、本症と壊疽性膿皮症との合併例が報告されている。壊疽性膿皮症、ざ瘡、化膿性汗腺炎を3主徴とする自己炎症性疾患である PASH(Pyodema gangrenosum, Acne, Suppurative Hidradenitis)症候群と称されている(参考文献10)。本邦でも報告例がある(参考文献11)。

<重症度分類>

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

受給対象は Definite または Probable で重症度分類の重症(IHS4 11点以上)以上かつ生物学的製剤の適用のあるものとする。

<対象となる者の割合>

上記<重症度分類>を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合は 8.2%である。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

参考文献:

1. 葉山惟大、他. 日皮会誌. 131: 1-28, 2021
2. Zouboulis CC et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 29: 619-44, 2015
3. Nishimori N, et al. Acta Derm Venereol. 100:adv00283, 2020
4. Hayama K, et al. Acta Derm Venereol. 102:adv00632, 2022
5. Hayashi N, et al. J Dermatol. 49:411-421, 2022
6. Maclean GM, Coleman DJ. Ann R Coll Surg Engl. 289: 709-12, 2007
7. Gierek M, et al. Postepy Dermatol Alergol. 2023;40(3):350-354.
8. Kromann CB, et al. Br J Dermatol. 2014;171(4):819-824.
9. Reddy S, et al. J Am Acad Dermatol. 2019;814:937-42.
10. Braun-Falco M, Kovnerystyy O et al. J Am Acad Dermatol. 66: 409-15, 2012
11. 芝田 晴子, 瀧口 徹也 他. 日皮学会誌. 125: 475, 2015

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

■ 必須項目

質問	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当、非該当	備考
1 発病の機構が明らかでない （「指定難病の検討について」の6ページ参照）	原因が不明又は病態が未解明な疾病である(原因遺伝子などが判明している場合であっても病態の解明が不十分な場合は左記に該当するものとする)。	該当	γセクレターゼ遺伝子の変異が報告されているが、多くの症例では変異が検出されない。
	『外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって疾病が発症することが明確であり、当該要因を回避・予防することにより発症させないことが可能』ではない。	該当	
	ウイルス等の感染が原因となつて発症する疾病ではない。 ※ただし、一般的に知られた感染症と異なる発症形態を示し、症状が出現する機序が未解明なものなどについては、個別に検討を行う	該当	
	何らかの疾病（原疾患）によって引き起こされることが明らかでない二次性の疾病ではない。	該当	
2 他の施策体系が樹立されていない （「指定難病の検討について」の7～9ページ参照）	厚生労働省において難病法以外の法律等を基に調査研究等の施策が講じられている疾病（がんや精神疾患、感染症、アレルギー疾患などがこれに当たる）ではない。 ※ただし、機能的に疾病の症状や病態の一部に着目した施策が体系的に講じられていたとしても、疾病を単位とした施策が講じられていない場合は、他の施策体系が樹立しているものとして一律には取り扱わず、個別に検討する。（例えば、小児慢性特定疾病対策の対象疾病は、小児期に限って実施が行われており、疾病を単位として、その患者の一生について施策が行われているものではないことから、他の施策体系が樹立しているものとして一律に取り扱うことは行わず、個別に検討する。）	該当	
3 治療方法が確立していない （「指定難病の検討について」の10ページ参照）	以下のいずれかの場合に該当するものを対象とする。 ①対症療法や症状の進行を遅らせる場合を含めて治療方法が全くない。 ②対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあっても、根治のための治療方法はない。 ③一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、生涯にわたり、継続的な治療が必要である。 ただし、根治のための治療方法がなく、継続的な治療が必要な疾病であっても、一般と同等の社会生活を送ることが可能である場合には、該当しないものとする。 ※治療を終了することが可能となる標準的な治療方法が存在する場合には、該当しないものとする。臓器移植を含む移植医療については、機会が限定的であることから現時点では根治のための治療方法には含まないこととする。	該当	②に該当
4 長期の療養を必要とする （「指定難病の検討について」の11～12ページ参照）	疾病に起因する症状が長期にわたって継続する場合であり、基本的には発症してから治癒することなく生涯にわたり症状が持続又は潜在する	該当	
	『ある一定の期間のみ症状が出現し、その期間が終了した後は症状が出現しないもの（急性疾患等）』ではない	該当	
	『症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない疾病』ではない	該当	
	『軽症者の多い疾病』ではない （＜重症度分類＞を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合（%）を自由記載欄に記載のこと）	該当	項目5のデータより中等症以上は16.3%(800名)ほどと推定される。
5 患者数が本邦において一定の人数（注）に達しない （「指定難病の検討について」の13ページ参照）	「一定の人数」として規定している「おおむね人口の千分の一（0.1%）程度に相当する数」に達しない。 ※指定難病検討委員会で議論を行う時点で入手可能な直近の情報に基づいて計算する。	該当	正確な統計はないが、レセプトベースの解析より国内の化膿性汗腺炎の有病率は0.0039%と推定されており（原井 正他、皮膚科の臨床、60:353-60、2018）、総人口1.27億人とかけると約4953名となる。そのうち中等症以上は16.3%と推定されており800名ほどである。
6 客観的な診断基準（又はそれに準ずるもの）が確立している （「指定難病の検討について」の14～15ページ参照）	①血液等の検体検査、画像検査、遺伝子解析検査、生理学的検査、病理検査等の結果とともに、視診、聴診、打診、触診等の物理的所見も、客観的な指標である。 ②「一定の基準」とは、以下に該当するものとする。 i. 関連学会等（国際的な専門家の会合を含む。）による承認を受けた基準や、すでに国際的に使用されている基準等、専門家で一定の合意が得られているもの。 ii. iには該当しないものの、専門家の間で一定の共通認識があり、客観的な指標により診断されることが明らかのもので、iの合意を得ることを目指しているなどiに相当すると認められるもの。	該当	化膿性汗腺炎診療の手引き2020
7 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている （承認を得られている場合は、学会名をご記載ください）	疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。 主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。	該当	学会名：日本皮膚科学会 承認日：2020年9月11日

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

重症度分類等の検討に当たっては、以下の事項に留意する	該当、非該当	自由記載による回答（必要な場合）	
1 「日常生活又は社会生活に支障がある者」という考え方を、疾病の特性に応じて、医学的な観点から反映させて定めること。	該当		
2 治癒することが見込まれないが、継続的な治療により症状の改善が期待できる疾病については、その治療方法や治療効果を勘案して、重症度を設定すること。	該当		
3 疾病ごとに作成されている重症度分類等がある場合は、原則として当該分類等を用いること。	非該当		
4 疾病ごとに作成されている重症度分類等では日常生活若しくは社会生活への支障の程度が明らかでない場合、又は、重症度分類等がない場合は、以下のような対応を検討する。	臓器領域ごとに作成されている重症度分類等を、疾病の特性に応じて用いる。	非該当	皮膚症状がメインの疾患である。
	段階的な重症度分類等の定めはないが、診断基準自体が概ね日常生活又は社会生活への支障の程度を表しているような疾病については、当該診断基準を重症度分類等として用いる。	非該当	皮膚症状のみで判定する。
5 重症度分類は関係学会においてすでに承認されている （承認を得られている場合は、学会名をご記載ください）	疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。 主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。	該当	学会名：日本皮膚科学会 承認日：2020年9月11日

■ 参考項目

質問	該当、非該当	自由記載による回答（必要な場合）
1 これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	該当	
2 過去に本委員会で指定難病の要件を満たしていないと判断された疾病については、満たしていないとされた要件に対する新たな知見がある。 （具体的な情報について、ご記載ください）	該当	家族性化膿性汗腺炎として提出した平成30年の難病指定研究委員会にて「長期の療養を必要とする」と「診断に関し客観的な指標による一定の基準が定まっている」の基準が満たされないと判定された。本邦の患者は家族歴が少ないため、化膿性汗腺炎として申請している。 海外からの報告では化膿性汗腺炎は長期にわたり緩解しない疾患であることが報告されている（Kromann CB, et al. Br J Dermatol. 2014;171(4):819-824.）。さらに化膿性汗腺炎を有している患者は有していない患者と比べ5年間の死亡リスクが14%上昇すること（Reddy S, et al. J Am Acad Dermatol. 2019;814:937-42.）、有糸細胞増殖のリスクが上昇すること（Lapins J, et al. Arch Dermatol. 2001;137(6):730-734.）が報告されている。さらに有糸細胞増殖を発症するまでには平均25.79年かかり、化膿性汗腺炎は重症であることが報告されている（Gierek M, et al. Postepy Dermatol Alergol. 2023;40(3):350-354.）。客観的な診断に関しては2021年に「化膿性汗腺炎診療の手引き2020」が日本皮膚科学会から出版されている。
3 ICD 10（もしくは11）またOrphanet（オーファネット）における表記名およびコード	該当	L73.2
4 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	非該当	
5 指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか	非該当	
6 本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	非該当	
7 小児慢性特定疾病に指定されているか	非該当	
8 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計	非該当	中等症以上は約800名と推定される。
9 医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特殊な検査が含まれるか （もしあれば、検査名をご記載下さい）	非該当	診断に必須ではないが、γセクレターゼ遺伝子異常は診断の補助となりえる。
10 次のうち、どの疾患群に該当するか（神経・筋疾患、代謝疾患、染色体・遺伝子異常、免疫疾患、循環器疾患、消化器疾患、内分泌疾患、血液疾患、腎・泌尿器疾患、呼吸器疾患、皮膚・結合組織疾患、骨・関節疾患、聴覚・平衡機能疾患、視覚疾患）	該当	皮膚・結合組織疾患

壊疽性膿皮症 (pyoderma gangrenosum)

○ 概要

1. 概要

壊疽性膿皮症は慢性に経過し繰り返す蚕蝕性の皮膚潰瘍を特徴とする疾患である。他にも水疱、膿疱、増殖性の変化、ストマ周囲に生じるものなどがある。潰瘍を呈するタイプが代表的で、増殖性、壊疽性の深い蚕蝕性潰瘍が主に下腿に単発もしくは多発する。炎症性腸疾患、関節リウマチ、血液疾患などに伴うことが多く、長期間の治療を要することが多い(参考文献 1, 2)。

2. 原因

原因は不明であるが、免疫抑制剤が有効なことや各種培養が陰性であることから細菌感染ではなく、好中球による無菌性炎症が病態の中心的役割を果たすことが知られている。好中球の活性化や機能障害に加え、病変部局所における T 細胞クローンの増殖や Th1/Th17 優位のサイトカインバランスも報告されており、自然免疫、獲得免疫のいずれもが重要な役割を果たすと考えられている。

3. 症状

急速に遠心性に拡大する、増殖性・壊疽性の穿掘性潰瘍で、辺縁は堤防状に軽度隆起し、さらにその周辺には浮腫を伴う。始まりは無菌性小膿疱、小丘疹、血性水疱だが、急速に潰瘍化し、周囲へ拡大していく。潰瘍化が継続する経過中に、表面には膿苔が付着し細菌が二次的に検出されることも多い。慢性期になると潰瘍の辺縁に浮腫はみられなくなる。下腿伸側に好発するが、他にも頭頸部、体幹、外陰部、指趾などにもみられる。

4. 治療法

軽症や初期であれば副腎皮質ステロイド外用剤、下肢の安静にて加療する。中等症以上や進行期であれば副腎皮質ステロイドを中心とした内服療法や抗 TNF 抗体を考慮する。

5. 予後

本邦において患者の予後を調べた統計はないが、長期にわたり免疫抑制剤の治療が必要であることが知られている。アダリムマブの治験に参加した患者の平均罹病期間は 3.3 年であった(参考文献 3)。また海外から壊疽性膿皮症を有する患者は有しないものより死亡リスクが高いことが報告されている(参考文献 4)

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 7366 人

(正確な統計はないが、海外の人口統計データからは有病率は 0.0058%と報告されている(参考文献 5)。これを日本の総人口と掛け合わせると 7366 人となる。)

2. 発病の機構

不明 (自然免疫、獲得免疫にいずれの関与も報告されている)

3. 効果的な治療方法

未確立(免疫抑制剤などの内服療法、生物学的製剤、原疾患の治療などによる対症療法のみである)

4. 長期の療養

必要（対象療法しかなく生涯にわたり症状を繰り返す）

5. 診断基準

あり(壊疽性膿皮症診療の手引き 2022 日本皮膚科学会承認 令和4年6月発行)

6. 重症度分類

標準化された壊疽性膿皮症の重症度の客観的評価基準は存在しない。潰瘍底の大きさや病変拡大の進展度、潰瘍辺縁の炎症所見から総合的に判断されているが、予後予測等の客観的基準は報告されていない。

○ 情報提供元

厚労省難病研究班(橋本班)

代表者	大阪公立大学皮膚病態学	教授	橋本隆
研究分担者	日本大学医学部皮膚科学系皮膚科学分野	准教授	葉山惟大

承認学会名

日本皮膚科学会(壊疽性膿皮症診療の手引き 2022 は本学会の承認を得ている。)

<診断基準>

Definite と Probable を対象とする。

壊疽性膿皮症

A. 症状・臨床所見

壊疽性膿皮症は急速に遠心性に拡大する、増殖性・壊疽性の穿掘性潰瘍で、辺縁は堤防状に軽度隆起し、さらにその周辺には浮腫を伴う。始まりは無菌性小膿疱、小丘疹、血性水疱だが、急速に潰瘍化し、周囲へ拡大していく。(参考文献1, 2)。

下記、大項目はいずれも満たし、小項目は少なくとも2つ以上を満たすことが条件となる(参考文献6)。

大項目
1. 不規則な紫色の穿掘性辺縁を呈する有痛性*、壊死性の皮膚潰瘍**の急速***な進行
2. 皮膚生検やその他精密検査による他の皮膚潰瘍形成の原因の除外
小項目
1. パテルギー****及び篩状瘢痕がある
2. 全身性の関連疾患がある(炎症性腸疾患、関節炎、IgA 免疫グロブリン異常症及び悪性腫瘍)
3. 病理組織学的所見がある(無菌性真皮好中球増加、±混合型炎症、±リンパ性血管炎)
4. 治療反応性がよい(全身性ステロイド療法で1ヵ月で50%改善)

* : 疼痛の程度は潰瘍の大きさと比例しない。

** : 一般に丘疹、膿疱又は水疱の後に生じる。

*** : 辺縁拡大速度が1日あたり1~2cm又は潰瘍の大きさが1ヵ月以内に50%拡大。

**** : 局所の皮膚損傷に対する反応

B. 検査所見

- 病変部の病理組織学的所見が参考となる。病変中央の膠原線維の融解性変化、出血、核破碎像も示す好中球浸潤を示す壊死性化膿性炎症と、辺縁での好中球浸潤を伴うSweet病様血管反応の2相性変化がみられる。
- 疾患活動性の高い時期には、急性炎症の指標であるCRPや赤沈が亢進し、末梢血中の白血球数増多・好中球数増多が認められる。

C. 遺伝学的検査

Proline-serine-threonine-phosphatase-interacting protein 1 (PSTPIP1)、IL-8 receptor alpha (IL-8RA)、PR domain-containing protein 1 (PRDM1)、tissue inhibitor of metalloproteinase 3 (TIMP 3)、TRAF 3-interacting protein 2 (TRAF3IP2)などが候補として挙げられているが確率されたものはない。

D. 鑑別診断

下腿潰瘍を呈する疾患が鑑別に挙がる。循環障害・血行障害による潰瘍、抗リン脂質抗体症候群やリベド血管症などの血栓による潰瘍、有棘細胞がん・基底細胞がん・悪性リンパ腫などの悪性腫瘍による潰瘍、結節性動

脈炎・多発血管炎性肉芽腫症・リウマチ性血管炎・肉芽腫性血管炎などの血管炎による潰瘍、深在性真菌症・非結核性抗酸菌症、壊死性筋膜炎などの感染症による潰瘍などがある。これらの鑑別を行うためには皮膚生検が必須であり、適宜培養や蛍光抗体法を組み合わせる。

E. 診断のカテゴリー

Definite : A の 1 と 2 を満たし、B の 2 つ以上を満たすもの。

Probable : A の 1 と 2 を満たし、B の 1 つを満たすもの。

Possible : A の 1 を満たし、B の 1 つ以上を満たすもの。

	Definite	Probable	Possible
A. 症状			
1. 不規則な紫色の穿掘性辺縁を呈する有痛性、壊死性の皮膚潰瘍の急速な進行	○	○	○
2. 皮膚生検やその他精密検査による他の皮膚潰瘍形成の原因の除外	○	○	-
B. 検査所見			
1. パテルギー及び篩状瘢痕がある	2 つ以上が当てはまる	どれか 1 つが当てはまる	1 つ以上が当てはまる
2. 全身性の関連疾患がある			
3. 病理組織学的所見がある			
4. 治療反応性が良い			

* 潰瘍の面積は最低 33 cm²(直径 6cm の円に相当)とする。

F. 参考事項

重症例に対しては経口副腎皮質ステロイドが用いられることが多い。経口副腎皮質ステロイドが無効な場合はアダリムマブの投与を検討する。アダリムマブの添付文書には「過去の治療において、他の薬物療法(ステロイド、アザチオプリン等)等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること」と記載されている。

本邦におけるアダリムマブの治験では潰瘍面積の縮小が治療の指標となっている。標的となる潰瘍の面積は平均 33cm²であり、おおよそ直径 6cm の円に相当する。

世界的に使われている重症度分類がないため、生物学的製剤の治験における導入基準を参考に重症度と認定対象を作成した。既存の治療が無効(一般的に使用される治療法であるステロイド内服が無効)の患者が生物学的製剤の対象となる。本邦においてステロイド内服より強い治療(免疫抑制剤単剤、免疫抑制剤とステロイドの併用、生物学的製剤)を使用している患者は 12.7%と報告されているため(Yamamoto T. J Dermatol. 2019;46:e145-e146. 参考資料 1, 3)、認定対象は 1 割ほどと想定した。

壊疽性膿皮症の予後について海外では 23 年間の追跡調査の間に死亡率が壊疽性膿皮症の患者では非患者と比べ死亡率が 2.7 倍になったとの報告がある(Ben Abdallah H, et al. Br J Dermatol. 2021;185:1169-75. 参考資料 4)。この報告では死亡率が高くなった理由として慢性的な創傷や免疫抑制剤による易感染性ではないかと考察されている。

<重症度分類>

明確な重症度分類はなく、潰瘍面積に対する治療反応性が評価に使用されることが多い。

PGA (Physician's Global Assessment: 医師による総合評価)

0= 完全に消失:色素沈着の残存は除く

1 = ほぼ消失:非常に顕著な消退 (約 90%);しかし薄暗い紅斑や、非常に小さい潰瘍が部分的に残存する状態

2 = 著明に改善:顕著な改善(約 75%);しかし疾患が少し残存(例えば大きさの縮小した潰瘍、軽微な紅斑、かろうじてわかる程度の辺縁隆起が残存)する状態

3 = 中等度改善:軽度～高度の中間;約 50%改善した状態

4 = 僅かに改善:ある程度の改善(約 25%);しかし重度の疾患が残存(例えば大きさが僅かに減少したのみの潰瘍、紅斑、辺縁隆起が残存)する状態

5 = ベースラインから変化なし

6 = 悪化

受給対象は Definite または Probable かつ経口副腎皮質ステロイドなどの免疫抑制剤による加療を最低 3 か月以上使用したのちに IGA スコアが 4 以上のもの対象とする。

<対象となる者の割合>

上記<重症度分類>を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合は 10%である。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

参考文献:

1. 山本俊幸、他. 日皮会誌. 130: 1439-48, 2020
2. 山本俊幸、他. 日皮会誌. 132:1415-40, 2022
3. Yamasaki K, et al. J Dermatol. 47:1383-1390, 2020
4. Ben Abdallah H, et al. Br J Dermatol. 185:1169-1175, 2021
5. Xu A, et al. J Am Acad Dermatol. 83:425-429, 2020
6. Su WP et al. Int J Dermatol. 43: 790-800. 2004

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

■ 必須項目

質問	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当、非該当	備考
1 発病の機構が明らかでない (「指定難病の検討について」の6ページ参照)	原因が不明又は病態が未解明な疾病である(原因遺伝子などが判明している場合であっても病態の解明が不十分な場合は左記に該当するものとする)。	該当	
	『外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって疾病が発症することが明確であり、当該要因を回避・予防することにより発症させないことが可能』ではない。	該当	
	ウイルス等の感染が原因となって発症する疾病ではない。 ※ただし、一般的に知られた感染症状と異なる発症形態を示し、症状が出現する機序が未解明なものなどについては、個別に検討を行う	該当	
	何らかの疾病(原疾患)によって引き起こされることが明らかでない二次性の疾病ではない。	該当	
2 他の施策体系が樹立されていない (「指定難病の検討について」の7～9ページ参照)	厚生労働省において難病法以外の法律等を基に調査研究等の施策が講じられている疾病(がんや精神疾患、感染症、アレルギー疾患などがこれに当たる)ではない。 ※ただし、横断的に疾病の症状や病態の一部に着目した施策が体系的に講じられていないとしても、疾病を単位とした施策が講じられていない場合は、他の施策体系が樹立しているものとして一律には取り扱わず、個別に検討する。(例えば、小児慢性特定疾病対策の対象疾病は、小児期に限って施策が行われており、疾病を単位として、その患者の一生について施策が行われているものではないことから、他の施策体系が樹立しているものとして一律に取り扱うことは行わず、個別に検討する。)	該当	
3 治療方法が確立していない (「指定難病の検討について」の10ページ参照)	以下のいずれかの場合に該当するものを対象とする。 ①対症療法や症状の進行を遅らせる場合を含めて治療方法が全くない。 ②対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあるが、根治のための治療方法はない。 ③一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、生涯にわたり、継続的な治療が必要である。 ただし、根治のための治療方法がなく、継続的な治療が必要な疾病であっても、一般と同等の社会生活を送ることが可能である場合には、該当しないものとする。 ※治療を終了することが可能となる標準的な治療方法が存在する場合には、該当しないものとするが、臓器移植を含む移植医療については、機会が限定的であることから現時点では根治のための治療方法には含めないこととする。	該当	②に該当
4 長期の療養を必要とする (「指定難病の検討について」の11～12ページ参照)	疾病に起因する症状が長期にわたって継続する場合であり、基本的には発症してから治癒することなく生涯にわたり症状が持続又は潜在する	該当	
	『ある一定の期間のみ症状が出現し、その期間が終了した後は症状が出現しないもの(急性疾患等)』ではない	該当	
	『症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない疾病』ではない	該当	
	『軽症者の多い疾病』ではない (「重症度分類」を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)を自由記載欄に記載のこと)	該当	世界的に使われている重症度分類がないため、生物学的製剤の試験における導入基準を参考に重症度と認定対象を作成した。既存の治療が無効(一般的に使用される治療法であるステロイド内服が無効)の患者が生物学的製剤の対象である。本邦においてステロイド内服より強い治療(免疫抑制剤併用、免疫抑制剤とステロイドの併用、生物学的製剤)を使用している患者は12.7%と報告されているため(Yamamoto T. J Dermatol. 2019;46:e145-e146. 参考資料1)、認定対象は1割ほどを想定した。
5 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない (「指定難病の検討について」の13ページ参照)	「一定の人数」として規定している「おおむね人口の千分の一(0.1%)程度に相当する数」に達しない。 ※指定難病検討委員会で議論を行う時点で入手可能な直近の情報に基づいて計算する。	該当	正確な統計はないが、海外の人口統計データからは有病率は0.0058%と報告されているため、これを日本の総人口と掛け合わせると7366人となる。前項目の12.7%と掛け合わせると免疫抑制剤など強力な治療を有する患者数は約935名となる。
6 客観的な診断基準(又はそれに準ずるもの)が確立している (「指定難病の検討について」の14～15ページ参照)	①血液等の検体検査、画像検査、遺伝子解析検査、生理学的検査、病理検査等の結果とともに、視診、聴診、打診、触診等の理学的所見も、客観的な指標である。 ②「一定の基準」とは、以下に該当するものとする。 i. 関連学会等(国際的な専門家の会合を含む。)による承認を受けた基準や、すでに国際的に使用されている基準等、専門家間で一定の合意が得られているもの。 ii. iには該当しないものの、専門家間で一定の共通認識があり、客観的な指標により診断されることが明らかなるもので、iの合意を得ることを目指しているなど iに相当すると認められるもの。	該当	壊疽性膿皮症診療の手引き2022
7 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている (承認を得られている場合は、学会名をご記載ください)	疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。 主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。	該当	学会名: 日本皮膚科学会 承認日: 2022年6月

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

質問	「指定難病の検討に当たっては、以下の事項に留意する」	該当、非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1 「日常生活又は社会生活に支障がある者」という考え方を、疾病の特性に応じて、医学的な観点から反映させて定めること。		該当	
2 治癒することが見込まれないが、継続的な治療により症状の改善が期待できる疾病については、その治療方法や治療効果を勘案して、重症度を設定すること。		該当	
3 疾病ごとに作成されている重症度分類等がある場合は、原則として当該分類等を用いること。		非該当	
4 疾病ごとに作成されている重症度分類等では日常生活若しくは社会生活への支障の程度が明らかでない場合、又は、重症度分類等がない場合は、以下のような対応を検討する。	臓器領域ごとに作成されている重症度分類等を、疾病の特性に応じて用いる。	非該当	皮膚症状がメインの疾患である。
	段階的な重症度分類等の定めはないが、診断基準自体が概ね日常生活又は社会生活への支障の程度を表しているような疾病については、当該診断基準を重症度分類等として用いる。	非該当	皮膚症状のみで判定する。
5 重症度分類は関係学会においてすでに承認されている (承認を得られている場合は、学会名をご記載ください)	疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。 主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。	該当	学会名: 日本皮膚科学会 承認日: 2022年6月

■ 参考項目

質問	該当、非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1 これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か	非該当	
2 過去に本委員会等で指定難病の要件を満たしていないと判断された疾病については、満たしていないとされた要件に対する新たな知見がある。 (具体的な情報について、ご記載ください)	非該当	
3 ICD10(もしくは11) またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード	該当	L88
4 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	非該当	
5 指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか	非該当	潰瘍性大腸炎(指定難病97)やクローン病(指定難病96)と合併することがある。潰瘍性大腸炎の合併率は23.4%、クローン病の合併率は7.2%と報告されている(Yamamoto T. J Dermatol. 2019;46:e145-e146.)。また壊疽性膿皮症・アクネ症候群(PAPA)症候群(指定難病269)の1症状として出現することがある。
6 本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	非該当	
7 小児慢性特定疾病に指定されているか	非該当	
8 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計	非該当	
9 医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特種な検査が含まれるか (もしあれば、検査名をご記載下さい)	非該当	
10 次のうち、どの疾患群に該当するか(神経・筋疾患、代謝疾患、染色体・遺伝子異常、免疫疾患、循環器疾患、消化器疾患、内分泌疾患、血液疾患、腎・泌尿器疾患、呼吸器疾患、皮膚・結合組織疾患、骨・関節疾患、聴覚・平衡機能疾患、視覚疾患)	該当	皮膚・結合組織疾患

穿孔性皮膚症

○ 概要

1. 概要

1916年 Kyrle がキルレ病 (Kyrle disease)、1953年 Lutz が蛇行性穿孔性弾性線維症(elastosis perforans serpiginosa)、1968年 Mehregan らが穿孔性毛包炎 (perforating folliculitis)と後天性反応性穿孔性膠原線維症(acquired reactive perforating collagenosis)の各疾患の最初の報告をした。これらの疾患が、病理組織の所見として、経表皮的に変性した真皮成分が外部に排出される現象(transepithelial elimination)を特徴としていたことから、後天性穿孔性皮膚症 (acquired perforating dermatosis)として総称された。必ずしも後天性とはいえない若年発症の症例もあることから、穿孔性皮膚症(perforating dermatosis)と呼称されている。

2. 原因

不明。後天性反応性穿孔性膠原線維症、キルレ病、穿孔性毛包炎は、糖尿病や慢性腎疾患との合併が知られているので、誘因疾患として病因に一端を担う。蛇行性穿孔性弾性線維症は、結合織に異常を呈する疾患等に伴う反応性、D-ペニシラミンに誘発される薬剤誘発性、遺伝的背景が推定される特発性の3型がある。

3. 症状

病理組織所見の、変性皮膚成分が皮膚外に排出される経表皮性排出像(transepidermal elimination)が共通の基本所見である。臨床症状では、まず掻痒を伴い、走破。さらに、後天性反応性穿孔性膠原線維症は、中央に角栓が付着した中心臍窩を有する多発性の角化性丘疹または結節を呈する。蛇行性穿孔性弾性線維症は、角化性小丘疹が弧状ないし環状に配列して局面をなし、全体的に蛇行状の外観を呈する。キルレ病は、丘疹を主体とし、紅暈あるいは色素沈着をともない、疣贅状局面もある。穿孔性毛包炎は、角栓を有する毛包一致性の丘疹が多発する。掻痒に対して抗アレルギー薬が使用されるが効果的ではない。紫外線療法が施行されるが効果でまちまちである。

4. 治療法

掻痒に対して抗アレルギー薬が使用される。紫外線療法が施行されるが効果でまちまちである。他に冷凍凝固、レーザー照射などが行われているが難治性である。

5. 予後

本疾患自体で死に至る可能性が低い。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

10000人程度

2. 発病の機構

不明。後天性反応性穿孔性膠原線維症、キルレ病、穿孔性毛包炎は、糖尿病や慢性腎疾患との合併が知られているので、誘因疾患として病因に一端を担う。

3. 効果的な治療方法

現行ではない。掻痒に対して抗アレルギー薬が使用される。紫外線療法が施行されるが効果でまちまちである。他に冷凍凝固、レーザー照射などが行われているが難治性である。

4. 長期の療養

特に施行されない。掻痒の悪化で生活の質がときに低下する。

5. 診断基準

あり

6. 重症度分類

あり

情報提供元

「皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究班」

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

承認学会名: 日本皮膚科学会

<診断基準>

A 基本所見

病理組織所見にて、変性皮膚成分が皮膚外に排出される経表皮性排出像(transepidermal elimination)

B 主に経皮排除される物質

- 1 表皮から膠原線維
- 2 弾性線維
- 3 角質
- 4 毛包から膠原線維

C 臨床皮膚所見

- 1 固着性物質を含有した中心臍窩性丘疹
- 2 18歳以上での発症

D 参考所見

ケブネル現象
癢痒

E. 鑑別診断

痒疹、虫刺症、薬疹、アトピー性皮膚炎、湿疹、皮膚搔痒症、接触皮膚炎

F. 診断のカテゴリー

以下の場合に確定診断される。

A、B1、C1、C2を有するもの・・・後天性反応性穿孔性膠原線維症

A、B2を有するもの・・・蛇行性穿孔性弾性線維症

A、B3を有するもの・・・キルレ病

A、B4を有するもの・・・穿孔性毛包炎

Dは4つのいずれの疾患でもしばしばみられる。

<重症度分類>

中等症以上を対象とする。

1 浮腫/丘疹と掻破痕をそれぞれスコアとする(0~18)

	浮腫/丘疹		体表面積(病巣範囲)の割合			
	なし:0, 軽度:1, 中等度:2, 重度:3	×	0%:0, 1~9%:1, 10~29%:2, 30~49%:3 50~69%:4, 70~89%:5, 90~100%:6	×		
頭部	0~3	×	0~6	×	0.1	=
体幹	0~3	×	0~6	×	0.3	=
上肢	0~3	×	0~6	×	0.2	=
下肢	0~3	×	0~6	×	0.4	=
						浮腫/丘疹 合計 0~18

	掻破痕		体表面積(病巣範囲)の割合			
	なし:0, 軽度:1, 中等度:2, 重度:3	×	0%:0, 1~9%:1, 10~29%:2, 30~49%:3 50~69%:4, 70~89%:5, 90~100%:6	×		
頭部	0~3	×	0~6	×	0.1	=
体幹	0~3	×	0~6	×	0.3	=
上肢	0~3	×	0~6	×	0.2	=
下肢	0~3	×	0~6	×	0.4	=
						掻破痕 合計 0~18

2 痒痒感のNRS(numerical rating scale)をスコアとする(0~10)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
なし	軽度			中等度			重度			

1+2 総スコア値(小数点切り上げ)
0~1: ほぼ寛解、2~6: 軽症、7~15: 中等症、16~33: 重症、34~46: 最重症

<対象となる者の割合>

上記<重症度分類>を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)は 20%である。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

■ 必須項目

質問	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当, 非該当	備考
1 発病の機構が明らかでない (「指定難病の検討について」の6ページ参照)	原因が不明又は病態が未解明な疾病である(原因遺伝子などが判明している場合であっても病態の解明が不十分な場合は左記に該当するものとする)。	該当	
	『外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって疾病が発症することが明確であり、当該要因を回避・予防することにより発症させないことが可能』ではない。	該当	
	ウイルス等の感染が原因となって発症する疾病ではない。 ※ただし、一般的に知られた感染症状と異なる発症形態を示し、症状が出現する機序が未解明なものなどについては、個別に検討を行う	該当	
	何らかの疾病(原疾患)によって引き起こされることが明らかでない二次性の疾病ではない。	該当	
2 他の施策体系が樹立されていない (「指定難病の検討について」の7～9ページ参照)	厚生労働省において難病法以外の法律等を基に調査研究等の施策が講じられている疾病(がんや精神疾患、感染症、アレルギー疾患などがこれに当たる)ではない。 ※ただし、横断的に疾病の症状や病態の一部に着目した施策が体系的に講じられていたとしても、疾病を単位とした施策が講じられていない場合は、他の施策体系が樹立しているものとして一律には取り扱わず、個別に検討する。(例えば、小児慢性特定疾病対策の対象疾病は、小児期に限って施策が行われており、疾病を単位として、その患者の一生について施策が行われているものではないことから、他の施策体系が樹立しているものとして一律に取り扱うことは行わず、個別に検討する。)	該当	
3 治療方法が確立していない (「指定難病の検討について」の10ページ参照)	以下のいずれかの場合に該当するものを対象とする。 ①対症療法や症状の進行を遅らせる場合を含めて治療方法が全くない。 ②対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあるが、根治のための治療方法はない。 ③一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、生涯にわたり、継続的な治療が必要である。 ただし、根治のための治療方法がなく、継続的な治療が必要な疾病であっても、一般と同等の社会生活を送ることが可能である場合には、該当しないものとする。 ※治療を終了することが可能となる標準的な治療方法が存在する場合には、該当しないものとするが、臓器移植を含む移植医療については、機会が限定的であることから現時点では根治のための治療方法には含めないこととする。	該当	
4 長期の療養を必要とする (「指定難病の検討について」の11～12ページ参照)	疾病に起因する症状が長期にわたって継続する場合であり、基本的には発症してから治療することなく生涯にわたり症状が持続又は潜在する	該当	
	『ある一定の期間のみ症状が出現し、その期間が終了した後は症状が出現しないもの(急性疾患等)』ではない	該当	
	『症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない疾病』ではない	該当	
	『軽症者の多い疾病』ではない (＜重症度分類＞を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)を自由記載欄に記載のこと)	該当	
5 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない (「指定難病の検討について」の13ページ参照)	「一定の人数」として規定している「おおむね人口の千分の一(0.1%)程度に相当する数」に達しない。 ※指定難病検討委員会で議論を行う時点で入手可能な直近の情報に基づいて計算する。	該当	
6 客観的な診断基準(又はそれに準ずるもの)が確立している (「指定難病の検討について」の14～15ページ参照)	①血液等の検体検査、画像検査、遺伝子解析検査、生理学的検査、病理検査等の結果とともに、視診、聴診、打診、触診等の理学的所見も、客観的な指標である。 ②「一定の基準」とは、以下に該当するものとする。 i. 関連学会等(国際的な専門家の会合を含む。)による承認を受けた基準や、すでに国際的に使用されている基準等、専門家間で一定の合意が得られているもの。 ii. iには該当しないものの、専門家間で一定の共通認識があり、客観的な指標により診断されることが明らかのもので、iの合意を得ることを目指しているなどiに相当すると認められるもの。	該当	
7 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている (承認を得られている場合は、学会名をご記載ください)	疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。 主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。	該当	学会名：日本皮膚科学会 承認日：2020年9月

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

重症度分類等の検討に当たっては、以下の事項に留意する		該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1	「日常生活又は社会生活に支障がある者」という考え方を、疾病の特性に応じて、医学的な観点から反映させて定めること。	該当	
2	治療することが見込まれないが、継続的な治療により症状の改善が期待できる疾病については、その治療方法や治療効果を勘案して、重症度を設定すること。	該当	
3	疾病ごとに作成されている重症度分類等がある場合は、原則として当該分類等を用いること。	該当	
4	疾病ごとに作成されている重症度分類等では日常生活若しくは社会生活への支障の程度が明らかでない場合、又は、重症度分類等がない場合は、以下のような対応を検討する。	非該当	
	臓器領域等ごとに作成されている重症度分類等を、疾病の特性に応じて用いる。 段階的な重症度分類等の定めはないが、診断基準自体が概ね日常生活又は社会生活への支障の程度を表しているような疾病については、当該診断基準を重症度分類等として用いる。	該当	
5 重症度分類は関係学会においてすでに承認されている (承認を得られている場合は、学会名をご記載ください)	疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。 主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。	該当	学会名：日本皮膚科学会 承認日：2020年9月

■ 参考項目

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

遺伝性掌蹠角化症

○ 概要

1. 概要

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

2. 原因

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

3. 症状

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

4. 治療法

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

5. 予後

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

著しく損なう。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

2015年に全国規模の全数調査が行われ、病型のはっきりしている掌蹠角化症は147人と報告されている。

2. 発病の機構

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

3. 効果的な治療方法

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

4. 長期の療養

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

5. 診断基準

あり(研究班で策定した基準は日本皮膚科学会による承認を受け、日本皮膚科学会雑誌および Journal of Dermatology で発表しているが、より厳密な審査が行えるように今回それを研究班にて一部改変した)。

6. 重症度分類

あり(研究班で策定した基準は日本皮膚科学会による承認を受け、日本皮膚科学会雑誌および Journal of Dermatology で発表しており、それをそのまま用いる)。

○ 情報提供元

「皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究班」

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

研究分担者 筑波大学医学医療系 皮膚科 教授 乃村俊史

承認学会名 日本皮膚科学会

<診断基準>

Definite を対象とする。

A. 臨床的事項

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

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

C. 遺伝子診断: 掌蹠角化症の原因遺伝子として報告のある、*SERPINB7*・*AAGAB*・*DSG1*・*DSP*・*SLURP1*・*KRT9*・*KRT1*・*KRT6A*・*KRT6B*・*KRT6C*・*KRT16*・*KRT17*・*AQP5*・*ENPP1*・*COL14A1*・*GJB2*・*LOR*・*CTSC*・*TRPV3*・*POMP*・*JUP*・*DSC2*・*GJB6*・*KRT14*・*WNT10A*・*PKP1*・*RHBDF2*・*PTEN*・*SMARCD1* のいずれかに病因変異を有する。なお、これ以外の遺伝子であっても掌蹠角化症の原因として新しく同定された遺伝子があればそれも含める。

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

E. 診断のカテゴリー

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

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

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

<重症度分類>

以下の重症を対象とする。

	過角化病変部の面積	手掌の潮紅・多汗	指趾の拘縮・絞扼輪	爪変形(爪甲異常)の程度	疼痛(自発痛・圧痛・亀裂など)	皮膚がん、食道がん	心筋症	歯周病	蜂窩織炎などの二次性細菌感染症
スコア 0	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし
スコア 1	10% 以上 20% 未満	淡い潮紅		軽症 (2カ所以下)			検査異常のみ	治療を要さない	要治療
スコア 2	20% 以上 30% 未満	中等度の潮紅		中等症 (3カ所以上 5カ所以下)			自他覚症状あり (要治療・可逆性)	要治療	入院加療が必要
スコア 3	30% 以上 または過角化による機能障害あり	顕著な潮紅、または多汗による生活障害あり	あり	著明 (6カ所以上)	あり	あり	機能喪失(非可逆性)	総義歯	指・肢切断
該当スコア									合計/27

9 項目の合計スコアより算定

軽症: 2 点以下

中等症: 3 ~ 5 点

重症: 6 点以上

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

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

表は、掌蹠角化症診療の手引き作成委員会 米田耕造、久保亮治、乃村俊史、山本明美、須賀康、秋山真志、金澤伸雄、橋本隆: 掌蹠角化症診療の手引き. 日本皮膚科学会雑誌 130 (9): 2017-2029, 2020 より引用。

<対象となる者の割合>

上記<重症度分類>を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)は 60%である。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

指定難病検討資料作成のためのチェックリスト

■ 必須項目

質問	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当, 非該当	備考
1 発病の機構が明らかでない (「指定難病の検討について」の6ページ参照)	原因が不明又は病態が未解明な疾病である(原因遺伝子などが判明している場合であっても病態の解明が不十分な場合は左記に該当するものとする)。	該当	
	『外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって疾病が発症することが明確であり、当該要因を回避・予防することにより発症させないことが可能』ではない。	該当	
	ウイルス等の感染が原因となって発症する疾病ではない。 ※ただし、一般的に知られた感染症状と異なる発症形態を示し、症状が出現する機序が未解明なものなどについては、個別に検討を行う	該当	
	何らかの疾病(原疾患)によって引き起こされることが明らかでない二次性の疾病ではない。	該当	
2 他の施策体系が樹立されていない (「指定難病の検討について」の7～9ページ参照)	厚生労働省において難病法以外の法律等を基に調査研究等の施策が講じられている疾病(がんや精神疾患、感染症、アレルギー疾患などがこれに当たる)ではない。 ※ただし、横断的に疾病の症状や病態の一部に着目した施策が体系的に講じられていたとしても、疾病を単位とした施策が講じられていない場合は、他の施策体系が樹立しているものとして一律には取り扱わず、個別に検討する。(例えば、小児慢性特定疾病対策の対象疾病は、小児期に限って施策が行われており、疾病を単位として、その患者の一生について施策が行われているものではないことから、他の施策体系が樹立しているものとして一律に取り扱うことは行わず、個別に検討する。)	該当	
3 治療方法が確立していない (「指定難病の検討について」の10ページ参照)	以下のいずれかの場合に該当するものを対象とする。 ①対症療法や症状の進行を遅らせる場合を含めて治療方法が全くない。 ②対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあるが、根治のための治療方法はない。 ③一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、生涯にわたり、継続的な治療が必要である。 ただし、根治のための治療方法がなく、継続的な治療が必要な疾病であっても、一般と同等の社会生活を送ることが可能である場合には、該当しないものとする。 ※治療を終了することが可能となる標準的な治療方法が存在する場合には、該当しないものとするが、臓器移植を含む移植医療については、機会が限定的であることから現時点では根治のための治療方法には含めないこととする。	該当	
4 長期の療養を必要とする (「指定難病の検討について」の11～12ページ参照)	疾病に起因する症状が長期にわたって継続する場合であり、基本的には発症してから治療することなく生涯にわたり症状が持続又は潜在する	該当	
	『ある一定の期間のみ症状が出現し、その期間が終了した後は症状が出現しないもの(急性疾患等)』ではない	該当	
	『症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない疾病』ではない	該当	
	『軽症者の多い疾病』ではない (＜重症度分類＞を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)を自由記載欄に記載のこと)	該当	
5 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない (「指定難病の検討について」の13ページ参照)	「一定の人数」として規定している「おおむね人口の千分の一(0.1%)程度に相当する数」に達しない。 ※指定難病検討委員会で議論を行う時点で入手可能な直近の情報に基づいて計算する。	該当	
6 客観的な診断基準(又はそれに準ずるもの)が確立している (「指定難病の検討について」の14～15ページ参照)	①血液等の検体検査、画像検査、遺伝子解析検査、生理学的検査、病理検査等の結果とともに、視診、聴診、打診、触診等の理学的所見も、客観的な指標である。 ②「一定の基準」とは、以下に該当するものとする。 i. 関連学会等(国際的な専門家の会合を含む。)による承認を受けた基準や、すでに国際的に使用されている基準等、専門家間で一定の合意が得られているもの。 ii. iには該当しないもの、専門家間で一定の共通認識があり、客観的な指標により診断されることが明らかのもので、iの合意を得ることを目指しているなどiに相当すると認められるもの。	該当	
7 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている (承認を得られている場合は、学会名をご記載ください)	疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。 主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。	該当	学会名: 日本皮膚科学会 承認日: 2020年9月1日

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

重症度分類等の検討に当たっては、以下の事項に留意する	該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)	
1 「日常生活又は社会生活に支障がある者」という考え方を、疾病の特性に応じて、医学的な観点から反映させて定めること。	該当		
2 治療することが見込まれないが、継続的な治療により症状の改善が期待できる疾病については、その治療方法や治療効果を勘案して、重症度を設定すること。	該当		
3 疾病ごとに作成されている重症度分類等がある場合は、原則として当該分類等を用いること。	該当		
4 疾病ごとに作成されている重症度分類等では日常生活若しくは社会生活への支障の程度が明らかでない場合、又は、重症度分類等がない場合は、以下のような対応を検討する。	臓器領域等ごとに作成されている重症度分類等を、疾病の特性に応じて用いる。	非該当	
	段階的な重症度分類等の定めはないが、診断基準自体が概ね日常生活又は社会生活への支障の程度を表しているような疾病については、当該診断基準を重症度分類等として用いる。	非該当	
5 重症度分類は関係学会においてすでに承認されている (承認を得られている場合は、学会名をご記載ください)	疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。 主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。	該当	学会名: 日本皮膚科学会 承認日: 2020年9月1日

■ 参考項目

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