

健生発 1227 第 3 号
令和 6 年 12 月 27 日

各

都道府県
指定都市

 衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省健康・生活衛生局長
(公 印 省 略)

「指定難病に係る診断基準及び重症度分類等について」の一部改正について

難病の患者に対する医療等に関する法律（平成26年法律第50号。以下「法」という。）第5条第1項に規定する指定難病及び当該指定難病について法第7条第1項第1号に基づき厚生労働大臣が定める病状の程度（以下「重症度分類等」という。）については、難病の患者に対する医療等に関する法律第五条第一項の規定に基づき厚生労働大臣が指定する指定難病及び同法第七条第一項第一号の規定に基づき厚生労働大臣が定める病状の程度（平成26年厚生労働省告示第393号）において定めており、当該告示で定める指定難病の診断に関する客観的な指標による一定の基準（法第5条第1項に規定する基準をいう。以下「診断基準」という。）及び重症度分類等の具体的な内容については、「指定難病に係る診断基準及び重症度分類等について」（平成26年11月12日付け健発1112第1号厚生労働省健康局長通知。以下「局長通知」という。）において示している。

今般、難病の患者に対する医療等に関する法律第五条第一項の規定に基づき厚生労働大臣が指定する指定難病及び同法第七条第一項第一号の規定に基づき厚生労働大臣が定める病状の程度の一部を改正する件（令和6年厚生労働省告示第382号）による指定難病の追加等に伴い、局長通知における別添表1の左欄に掲げる番号63及び154の指定難病について、同表の中欄に掲げる疾病名に改正し、同表の右欄に掲げる別紙のとおり診断基準及び重症度分類等を改正し、また、表2の中欄のとおり新規疾病を追加し、同表の右欄に掲げる別紙のとおり診断基準及び重症度分類等を新設し、令和7年4月1日以降に行われる支給認定から適用することとしたので通知する。

貴職におかれては御了知のうえ、貴管内関係者及び関係団体に対する周知方につき配慮されたい。

表 1

(旧)	(新)	変更点
63 特発性血小板減少性紫斑病	63 免疫性血小板減少症	別紙 1
154 徐波睡眠期持続性 ^{きよく} 棘徐波を示すてんかん性脳症	154 睡眠時 ^{きよく} 棘徐波活性化を示す発達性てんかん性脳症及びてんかん性脳症	別紙 2

表 2

(旧)	(新)	変更点
(新規追加)	342 LMNB1 関連大脳白質脳症	別紙 3
(新規追加)	343 PURA 関連神経発達異常症	別紙 4
(新規追加)	344 極長鎖アシル-CoA 脱水素酵素欠損症	別紙 5
(新規追加)	345 乳児発症 STING 関連血管炎	別紙 6
(新規追加)	346 原発性肝外門脈閉塞症	別紙 7
(新規追加)	347 出血性線溶異常症	別紙 8
(新規追加)	348 ロウ症候群	別紙 9

63 免疫性血小板減少症

○ 概要

1. 概要

本疾患は、血小板膜蛋白に対する自己抗体が発現し、血小板に結合する結果、主として脾臓における網内系細胞での血小板の破壊が亢進し、血小板減少を来す自己免疫性疾患である。最近、欧米において本症は、一次性免疫性血小板減少症(primary immune thrombocytopenia)と呼ばれることが多い。種々の出血症状を呈する。通常、赤血球、白血球系に異常を認めず、骨髄での巨核球産生能の低下も見られない。ITP の診断は今でも除外診断が主体であり、血小板減少をもたらす基礎疾患や、薬剤の関与を除外する必要がある。血小板減少とは、血小板数 10 万/ μL 未満をさす。最近では、ITP においては血小板破壊亢進のみならず、血小板産生も抑制されていることが明らかにされている。血小板自己抗体が骨髄巨核球にも結合し、血小板の産生障害を引き起こしていると考えられる。

2. 原因

病因は不明であり、抗体産生機序は明らかにされていない。小児 ITP ではウイルス感染や予防接種を先行事象として有する場合がある。

3. 症状

小児 ITP では、ウイルス感染が多くの場合先行し、急激に発症し数週から数か月の経過にて自然治癒することが多い。急激に血小板が減少する場合には、出血症状も高度であることが多い。一方、血小板数が徐々に減少し、推定発病から6か月以上、年余にわたって慢性的に持続する場合は、発症時期が不明なことが多い。臨床症状は出血症状であり、主として皮下出血(点状出血又は紫斑)を認める。歯肉出血、鼻出血、下血、血尿、頭蓋内出血なども起こり得る。これらの出血症状は何ら誘因がなく起こることが多く、軽微な外力によって出血しやすい。一般的に出血傾向が明らかになるのは、血小板数5万/ μL 以下である。血小板数が1万~2万/ μL 以下に低下すると、口腔内出血、鼻出血、下血、血尿、頭蓋内出血などの重篤な出血症状が出現する。これらの症状を呈した場合は入院の上、副腎皮質ステロイドやガンマグロブリン大量療法に加え、血小板輸血も考慮する。一方、患者によっては血小板3万/ μL 以下であっても、軽度の出血傾向しか呈さない症例もあり、この場合は外来での観察で充分である。

4. 治療法

ピロリ菌が陽性の場合、まず除菌療法を行うことを推奨している。一方、除菌療法の効果のない場合やピロリ菌陰性患者では、第一選択薬は副腎皮質ステロイドとなる。副腎皮質ステロイドは網内系における血小板の貪食および血小板自己抗体の産生を抑制する。

発症後6か月以上経過し、ステロイドの維持量にて血小板を維持できない症例、ステロイドの副作用が顕著な症例は積極的に脾摘を行う。脾摘が無効の時、ステロイド抵抗性で脾摘が医学上困難である場合にはトロンボポエチン受容体作動薬の適応となる。

その他の治療としては、ガンマグロブリン大量静注療法は一過性ではあるが高率に血小板数の増加が期待され、外科的手術時、分娩時、重篤な出血時など緊急に血小板増加が必要時には有用である。重篤な出血が認められる場合には血小板輸血も考慮される。

さらに、ITP の治療を行う上における治療の目標は、危険な出血を防ぐことにある。薬の副作用の観点から、血小板数を3万/ μL 以上に維持するのに必要な最小限の薬剤量の使用に留めるべきであることを成人 ITP 治療の参照ガイドでは推奨している。

5. 予後

小児 ITP では、大部分が6か月以内に自然に血小板数が正常に戻る 경우가多く、慢性化するものは 10% 程度。成人慢性 ITP では、約 20%は副腎皮質ステロイドで治療が期待されるが、多くは副腎皮質ステロイド依存性であり、ステロイドを減量すると血小板数が減少してしまうため長期のステロイド治療が必要となる。脾摘により、ITP の約 60%がステロイドなしでも血小板数 10 万/ μL 以上を維持できるようになる。ただし、それでも残りの約5~20%は治療に抵抗性(あるいは難治性)で、出血に対する嚴重な管理が必要。血小板数が3万/ μL 以上を維持できれば、致命的な出血を来して死亡する例はまれであり、重篤な出血は血小板数3万/ μL 未満の症例に見られることがある(多くは1万/ μL 未満の症例)。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成 25 年度医療受給者証保持者数)
24,956 人
2. 発病の機構
不明
3. 効果的な治療方法
未確立(多くはステロイド依存性)
4. 長期の療養
必要(多くは長期のステロイド治療が必要。)
5. 診断基準
あり(現行の特定疾患治療研究事業の診断基準を研究班にて改訂)
6. 重症度分類
研究班の ITP の重症度分類を用いて StageII 以上を対象とする。

○ 情報提供元

「血液凝固異常症に関する調査研究」

研究代表者 金沢大学大学院医薬保健学総合研究科 教授 森下英理子

<診断基準>

1. 自覚症状・理学的所見

出血症状がある。出血症状は紫斑(点状出血及び斑状出血)が主で、歯肉出血、鼻出血、下血、血尿、月経過多なども見られる。関節出血は通常認めない。出血症状は自覚していないが血小板減少を指摘され、受診することもある。

2. 検査所見

(1)末梢血液

①血小板減少

血小板 $100,000/\mu\text{L}$ 以下。自動血球計数のときは偽血小板減少に留意する。

②赤血球及び白血球は数、形態ともに正常、ときに失血性または鉄欠乏性貧血を伴い、また軽度の白血球増減を来すことがある。

(2)骨髄

①骨髄巨核球数は正常ないし増加

巨核球は血小板付着像を欠くものが多い。

②赤芽球および顆粒球の両系統は数、形態ともに正常

顆粒球／赤芽球比(M/E比)は正常で、全体として正形成を呈する。

(3)免疫学的検査

血小板結合性免疫グロブリンG(PAIgG)増量、ときに増量を認めないことがあり、他方、免疫性血小板減少症以外の血小板減少症においても増加を示しうる。

3. 血小板減少を来たしうる各種疾患を否定できる。※

4. 1及び2の特徴を備え、さらに3の条件を満たせば免疫性血小板減少症の診断を下す。除外診断に当たっては、血小板寿命の短縮が参考になることがある。

※血小板減少を来す他の疾患

薬剤または放射線障害、再生不良性貧血、骨髄異形成症候群、発作性夜間血色素尿症、全身性エリテマトーデス、白血病、悪性リンパ腫、骨髄癌転移、播種性血管内凝固症候群、血栓性血小板減少性紫斑病、脾機能亢進症、巨赤芽球性貧血、敗血症、結核症、サルコイドーシス、血管腫などがある。感染症については、特に小児のウイルス性感染症やウイルス生ワクチン接種後に生じた血小板減少は免疫性血小板減少症に含める。

先天性血小板減少症としては、ベルナール・スーリエ(Bernard-Soulier)症候群、ウイスコット・オールドリッチ(Wiskott-Aldrich)症候群、メイ・ヘグリン(May-Hegglin)症候群、カサバツハ・メリット(Kasabach-Merritt)症候群などがある。

5. 参考事項

1. 症状及びび所見

A. 出血症状

「出血症状あり、なし」及び「出血症状」は認定基準判断材料とはしない。

B. 末梢血所見

- 「白血球形態異常あり」あるいは「赤血球形態異常あり」の場合は、白血病、骨髄異形成症候群(MDS)鑑別のため骨髄検査を求める。
- 「白血球数」が 3,000/ μ L 未満の場合あるいは 10,000/ μ L 以上の場合、白血病や再生不良性貧血あるいは MDS 鑑別のため骨髄検査を求める。
- 「MCV(平均赤血球容積)」が、110 以上の場合骨髄検査を求める。
- 「血小板数」は、10 万/ μ L 以下が ITP 認定のための絶対条件である。
- 「白血球分画」で好中球が 30%未満あるいはリンパ球が 50%以上の場合、骨髄検査を求める。

C. その他、参考となる検査所見

- その他、参考となる検査は免疫性血小板減少症(ITP)認定に必須の検査ではない。検査成績が不明又は未回答であっても認定可とする(抗血小板自己抗体検査、網状血小板比率、トロンボポエチン値は、いずれも保険適用外の検査であり、多くの施設で実施は困難であるため)
 - 「抗血小板自己抗体検査」が陽性の場合、ITP の可能性が非常に高い。陰性の場合も ITP を否定できないので認定可とする。
 - 「網状血小板比率」が高値の場合、ITP の可能性が高い。正常の場合も ITP を否定できないので認定可とする。
 - 「トロンボポエチン値」は、高値、正常どちらであっても認定可とする。
 - 「HBs 抗原」、「抗 HCV 抗体」が陽性の場合、鑑別診断の項で肝硬変を鑑別できるとしている場合は認定可とする。
 - 「ヘリコバクター・ピロリ菌」は、陽性、陰性いずれでも認定可とする。
- 「骨髄検査」については検査手技などにより有核細胞数や巨核球数が低値となることがあるので、有核細胞数や巨核球数が低値であっても ITP 認定可とする。
- 「骨髄所見」で異型細胞が存在している場合は認定できない。
- 「骨髄染色体検査所見」において MDS でしばしば認められる染色体異常(5q⁻、-7、+8、20q⁻)などを認めるときは、認定できない。

2. 鑑別診断

鑑別診断の項で「鑑別できない」と記載されている時は、ITP と認定できない。

3. 現在までの治療

「治療の有無」、「実施した治療」は、ITP 認定の判断材料とはしない。

<重症度分類>

重症度基準で StageII 以上を対象とする。

(血小板)

免疫性血小板減少症重症度基準

血小板数 ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	臨床症状			
	無症状	皮下出血* ¹	粘膜出血* ²	重症出血* ³
$5 \leq < 10$	I	I	II	IV
$2 \leq < 5$	II	III	IV	V
< 2	III	IV	IV	V

* 1 皮下出血: 点状出血、紫斑、斑状出血

* 2 粘膜出血: 歯肉出血、鼻出血、下血、血尿、月経過多など

* 3 重症出血: 生命を脅かす危険のある脳出血や重症消化管出血など

※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。

154 睡眠時棘徐波活性化を示す発達性てんかん性脳症およびてんかん性脳症 155 ランドウ・クレフナー症候群

○ 概要

1. 概要

睡眠時棘徐波活性化を示す発達性てんかん性脳症およびてんかん性脳症は、焦点性発作ならびに一見全般性の発作(片側あるいは両側性の間代発作、強直間代発作、欠神発作)を生じ、徐波睡眠時に広汎性棘徐波が持続性に出現し、知的・認知機能の退行の形をとる神経心理学的障害を伴うことが特徴である。関連症候群に、広汎性棘徐波が優勢に出現する部位に対応して、聴覚性言語障害を主徴とするランドウ・クレフナー症候群がある。

2. 原因

本疾患の 30～60%に神経放射線学的異常があり、多種の病変を認めるが、発病にかかわる機序は不明。遺伝子については、現時点において、直接に本疾患との関連が明らかになった遺伝子はない。

3. 症状

下記の発作と、運動・高次機能障害を認める。

1) 臨床発作型

発作は、焦点性運動発作と、転倒につながることもある脱力あるいは非定型欠神発作、陰性ミオクローヌス、焦点性非運動発作である。

2) 運動障害・高次脳機能障害

発症前の神経心理学的機能と運動機能は、基礎疾患のない患者では正常が多い。しかし、徐波睡眠時に広汎性棘徐波が持続性に出現後からは、IQ の著しい低下、言語障害、時間・空間の見当識障害、行動変化(多動、攻撃性、衝動性)、注意力低下、意志疎通困難、学習障害、運動失調を含む運動障害、構音障害、嚥下障害などがみられる。広汎性棘徐波が優勢に出現する部位に対応して、聴覚失認に基づく聴覚性言語障害を主徴とするもの(ランドウ・クレフナー症候群)がある。

4. 治療法

発作に対し、抗てんかん薬(バルプロ酸、ベンゾジアゼピン、エトスクシミンド)やホルモン剤をはじめ種々の薬物が用いられる。各種治療に関わらず、脳波の徐波睡眠時の広汎性棘徐波が持続性の発現・持続に伴って神経心理学的退行あるいは停滞がみられる。病変がある場合は外科的治療も考慮する。

5. 予後

一部では、脳波改善後も、発作が稀発だが残存する。ただし、発作消失と脳波の改善がみられた患者においても、運動・高次脳機能障害の予後は良くない。行動障害や知的レベルの低下、言語聴覚障害、運動障害が残存することが多い。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

100 人未満(睡眠時棘徐波活性化を示す発達性てんかん性脳症およびてんかん性脳症)

100 人未満(ランドウ・クレフナー症候群の総数)

2. 発病の機構

不明 (先天性あるいは早期の後天性脳病変がみられることはあるが発病にかかわる機序は不明。遺伝子異常が関係するという報告もあり。)

3. 効果的な治療方法

未確立(対症療法のみ。)

4. 長期の療養

必要(運動・高次機能・行動障害が残ることが多い。)

5. 診断基準

あり(研究班作成の診断基準あり。)

6. 重症度分類

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

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

○ 情報提供元

「希少てんかんに関する包括的研究」

研究代表者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 院長 今井克美

睡眠時棘徐波活性化を示す発達性てんかん性脳症およびてんかん性脳症

研究協力者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 小児科医長 大谷英之

ランドウ・クレフナー症候群

研究協力者 埼玉県立小児医療センター 神経科 菊池健二郎

<診断基準>

睡眠時棘徐波活性化を示す発達性てんかん性脳症およびてんかん性脳症及びランドウ・クレフナー症候群の診断基準

1) 睡眠時棘徐波活性化を示す発達性てんかん性脳症およびてんかん性脳症

A. 症状

1. 焦点性発作
2. 片側または両側性の間代発作、強直間代発作
3. 非定型欠神発作
4. 脱力発作
5. 陰性ミオクローヌス
6. 種々の程度の運動障害(失行、運動失調、構音障害など)、高次脳機能障害(知的障害、言語障害、時間・空間の見当識障害、注意障害、学習障害など)、行動障害(多動、攻撃性、衝動性など)がみられる。

B. 検査所見

1. 血液・生化学的検査: 特異的な所見なし
2. 画像検査: MRI にて多様な病変がみられることあり
3. 生理学的検査: 脳波で、徐波睡眠(non-REM)期に持続性に出現する両側広汎性の棘徐波の割合(棘徐波の出現持続時間/non-REM 睡眠時間)が高い(50%以上)。
4. 病理検査: 特異的な所見なし
5. 運動・高次脳機能検査: 運動検査、聴覚言語機能を含む高次脳機能検査および行動評価により種々の程度の障害を認める。

C. 鑑別診断

中心一側頭部棘波を伴う良性小児てんかん(BCECT)、レノックス・ガストー症候群を鑑別する。

D. 遺伝学的検査

直接に本症候群との関連を明らかにした報告は現時点ではない。*SRPX2*、*ELP4*、*GRIN2A* が関連するとの報告がある。

E. 診断のカテゴリー

小児期の患者でA. 症状のうち1項目以上あれば診断を疑い、B. 検査所見3、5の双方を満たす場合に確定する。

2)ランドウ・クレフナー症候群

A. 症状

1. 発症前の発達は正常。
2. 聴覚失認、語聾などの聴覚言語障害が思春期まで(概ね2～10歳)に発症。
3. 言語能力の退行(感覚失語、時に全失語にいたる)。一部の症例では一過性の改善を示すこともある。
4. てんかん発作の合併は70～80%で、発作頻度は少ない。多くは焦点性発作を呈する。
5. 認知障害、行動障害を伴うこともある。

B. 検査所見

1. 脳波検査では棘波、棘徐波を、両側性、全般性に認める。焦点性異常の側性は一定せず、多焦点を呈することが多く、局在は側頭葉が高頻度である。徐波睡眠期はてんかん性発射の頻度が増し、両側性棘徐波が持続して、徐波睡眠期の85%以上を占めることもある。
2. 頭部画像検査では視察的評価における形態的な異常を認めないが、機能検査により非対称性、側頭葉の異常が認められることがある。
3. 神経心理検査で聴覚失認、言語障害を認める。

C. 鑑別診断

中心一側頭部棘波を伴う良性小児てんかん、レノックス・ガストー症候群、側頭葉てんかんを鑑別する。非てんかん性疾患としては、末梢性難聴、心理的要因、脳血管障害後遺症などによる失語症、自閉症などと鑑別する必要がある。

D. 診断のカテゴリー

発達が正常な児童にA. 症状2、3を認め、B. 検査所見1で確定する。

<重症度分類>

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

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

「G40 てんかん」の障害等級(※1)の等級を確認し、能力障害評価(※2)の該当性を確認する。

※1 精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分

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

「てんかん発作のタイプ」

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

※2 精神症状・能力障害二軸評価 (2)能力障害評価

○判定に当たっては以下のことを考慮する。

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

1	<p>精神障害や知的障害を認めないか、または、精神障害、知的障害を認めるが、日常生活および社会生活は普通にできる。</p> <p>○適切な食事摂取、身の清潔保持、金銭管理や買い物、通院やでき、服薬、適切な対人交流、身の安全保持や危機対応、社会的手続きや公共施設の利用、趣味や娯楽あるいは文化的社会的活動への参加などが自発的にできるあるいは適切にできる。</p> <p>○精神障害を持たない人と同じように日常生活及び社会生活を送ることができる。</p>
2	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に一定の制限を受ける。</p> <p>○「1」に記載のことが自発的あるいは概ねできるが、一部支援を必要とする場合がある。</p> <p>○例えば、一人で外出できるが、過大なストレスがかかる状況が生じた場合に対処が困難である。</p> <p>○デイケアや就労継続支援事業などに参加する者、あるいは保護的配慮のある事業所で、雇用契約による一般就労をしている者も含まれる。日常的な家事をこなすことはできるが、状況や手順が変化したりすると困難が生じることがある。清潔保持は困難が少ない。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。自発的な行動や、社会生活の中で発言が適切にできないことがある。行動のテンポはほぼ他の人に合わせることができる。普通のストレスでは症状の再燃や悪化が起きにくい。金銭管理は概ねできる。社会生活の中で不適切な行動をとってしまうことは少ない。</p>
3	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする。</p> <p>○「1」に記載のことが概ねできるが、支援を必要とする場合が多い。</p> <p>○例えば、付き添われなくても自ら外出できるものの、ストレスがかかる状況が生じた場合に対処することが困難である。医療機関等に行くなどの習慣化された外出はできる。また、デイケアや就労継続支援事業などに参加することができる。食事をバランスよく用意するなどの家事をこなすために、助言などの支援を必要とする。清潔保持が自発的かつ適切にはできない。社会的な対人交流は乏しいが引きこもりは顕著ではない。自発的な行動に困難がある。日常生活の中で発言が適切にできないことがある。行動のテンポが他の人と隔たってしまうことがある。ストレスが大きいと症状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理ができない場合がある。社会生活の中でその場に適さない行動をとってしまうことがある。</p>
4	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する。</p> <p>○「1」に記載のことは常時支援がなければできない。</p> <p>○例えば、親しい人との交流も乏しく引きこもりがちである、自発性が著しく乏しい。自発的な発言が少なく発言内容が不適切であったり不明瞭であったりする。日常生活において行動のテンポが他の人のペースと大きく隔たってしまう。些細な出来事で、病状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理は困難である。日常生活の中でその場に適さない行動をとってしまいがちである。</p>
5	<p>精神障害、知的障害を認め、身の回りのことはほとんど出来ない。</p> <p>○「1」に記載のことは支援があってもほとんどできない。</p> <p>○入院・入所施設等患者においては、院内・施設内等の生活に常時支援を必要とする。在宅患</p>

者においては、医療機関等への外出も自発的にできず、付き添いが必要である。家庭生活においても、適切な食事を用意したり、後片付けなどの家事や身の清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。

※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。

342 LMNB1 関連大脳白質脳症

○ 概要

1. 概要

LMNB1 関連大脳白質脳症は、中枢神経系の大脳白質を病変の主座とする神経変性疾患である。本症は Autosomal Dominant Adult-Onset Demyelinating Leukodystrophy (ADLD) とも呼ばれることがある。常染色体顕性(優性)遺伝形式をとるが、孤発例も存在する。1984 年にアイルランド系アメリカ人の家系が最初に報告されたが、世界各地において発症を認める。LMNB1 関連大脳白質脳症は、遺伝学的検査による診断が可能となる以前は本症の確定診断が困難であったが、原因遺伝子が同定されて以降、確定診断例が蓄積している。

2. 原因

LMNB1 関連大脳白質脳症の原因として LMNB1 重複変異あるいは LMNB1 のエンハンサー領域の欠失が同定されている。いずれの場合も中枢神経系の LMNB1 発現量は増加しており、LMNB1 タンパクの産生増加が疾患の原因と考えられている。

3. 症状

常染色体顕性(優性)遺伝性疾患である。発症年齢は平均 47.5 歳(35~61 歳に分布)、40 歳・50 歳代に発症が多い。発達に異常はなく、発症前の社会生活は通常正常である。死亡時年齢は 58.7 歳(45~75 歳に分布)である。初発症状は自律神経障害や錐体路徴候が多いが、認知機能障害で発症する例もある。主症状は自律神経障害、錐体路徴候、失調、認知機能障害である。発熱や感染症の合併などにより一過性に症状増悪を来すことがある。

4. 治療法

原因が不明であるため根本的な治療法はない。症状に応じた対症療法が行われる。

5. 予後

緩徐進行性の経過である。発症から死亡までの年数は平均 12 年(1~20 年に分布)である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

100 人未満

2. 発病の機構

不明(LMNB1 発現量の増加による機序が想定される)

3. 効果的な治療方法

未確立(対症療法のみ)

4. 長期の療養

必要(進行性である。)

5. 診断基準

あり(研究班作成の診断基準)

6. 重症度分類

機能的評価 Barthel Index:85 点以下を対象とする

○ 情報提供元

「治験を目的とした、成人発症白質脳症のレジストリーと評価方法に関する研究班」

研究代表者 新潟大学脳研究所脳神経内科 教授 小野寺理

<診断基準>

Definite と Probable を対象とする。

A. 症状・臨床所見

1. 20歳以上の発症
2. 下記の臨床症状
 - a. 自律神経障害
 - b. 錐体路徴候
 - c. 失調
 - d. 認知機能障害

B. 検査所見

頭部MRIで下記の所見を認める

1. 両側対称性の大脳白質病変
2. 両側対称性の中小脳脚病変

C. 遺伝学的検査及び家族歴

1. LMNB1遺伝子の変異(重複又は上流領域の欠失)
2. 家族歴がある(家系内に発症がみられる)

D. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

血管性認知症、多発性硬化症、白質ジストロフィー(副腎白質ジストロフィー、異染性白質ジストロフィーなど)

<診断のカテゴリー>

Definite: A1かつA2の2つ以上の症状かつB1を満たし、C1を満たす

Probable: A1かつA2の2つ以上の症状かつB1かつB2かつC2を満たすが、遺伝学的検査は実施していない

Possible: A2のうちaからcのいずれか1つ、かつB2を満たすが、遺伝学的検査は実施していない

<参考事項>

・40歳代から50歳代の発症が多い。ただし、LMNB1の病的なコピー数変化を認めた例は、34歳から61歳と幅が広い。発症前は発育発達に問題なく、社会生活が可能であることが多い。

・大脳白質病変は初期には散在性のこともあるが、やがて融合し、左右対称性の白質変化を呈する。前頭葉・頭頂葉優位で、側脳室近傍の白質は保たれる傾向がある。中小脳脚病変は病初期から信号変化を認めることが多いが、信号変化の程度は症例間での差が大きい。なお、延髄から頸髄にかけての錐体路病変を認める症例も存在する。

・家族歴が明らかでない *de novo* 変異と考えられる孤発例が少数報告されている。しかし、ほとんどは常染色体顕性(優性)遺伝性形式であり、浸透率はほぼ100%と考えられている。

<重症度分類>

機能的評価: Barthel Index が 85 点以下を対象とする。

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

※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。

343 PURA関連神経発達異常症

○ 概要

1. 概要

5q.31.3 領域にある *PURA* 遺伝子のヘテロ接合性の病原性変異を原因とする重度の知的及び運動発達の遅れを特徴とする先天異常症候群である。他に筋緊張低下、低体温、傾眠、摂食障害、吃逆過多、無呼吸やてんかん、非てんかん性の異常運動(ジストニアなど)、視覚障害を認める。*PURA* 遺伝子は全身の細胞で DNA の複製の調節に関与しており、特に中枢神経の正常発達に不可欠と考えられている。ほかに、先天性心疾患、尿路奇形、骨格異常、内分泌異常などを合併することもある。多臓器にわたる症状は小児期以降も軽快せず、成人期以降も持続する。

2. 原因

5q.31.3 領域にある *PURA* 遺伝子のヘテロ接合性の病的バリエーションないしは同領域の染色体微細欠失を原因とする。

3. 症状

重度の精神発達遅滞、筋緊張低下、てんかんを認める。眼振や斜視、無呼吸発作・低換気、先天性心疾患、哺乳不良・摂食障害、嚥下障害、胃食道逆流、便秘など。骨格では、側弯や股関節脱臼などを認める。

4. 治療法

対症療法が中心となる。早期からのリハビリテーションや療育の参加は重要。摂食障害や哺乳障害などには経管栄養も考慮する。また、逆流や誤嚥性肺炎などを繰り返す場合には胃ろう造設も考慮する。てんかんに対しては抗てんかん薬を用いる。無呼吸や換気障害では、呼吸モニターを行う。

5. 予後

合併するてんかんなどの神経症状及び無呼吸発作や低換気などの呼吸障害、気道感染などが予後を左右する。成人期以降は、栄養管理や関節拘縮、側弯の進行、てんかん発作の変化、気道感染に注意する。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 100 人

2. 発病の機構

不明(*PURA* 遺伝子の機能喪失変異ないしはハプロ不全が原因であるが、その発症病態は不明である。)

3. 効果的な治療方法

未確立(各症状の対症療法のみ。)

4. 長期の療養

必要(多臓器にわたる症状は小児期以降も軽快せず、成人期以降も持続する。)

5. 診断基準

あり

6. 重症度分類

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

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

○ 情報提供元

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「先天異常症候群のライフステージ全体の自然歴と合併症の把握:Reverse phenotyping を包含したアプローチ」

研究代表者 慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター 教授 小崎健次郎

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「稀少てんかんの診療指針と包括医療の研究」

研究代表者 NHO 静岡てんかん・神経医療センター 院長 今井克美

<診断基準>

Definite を対象とする。

A. 症状

(主項目)

1. 筋緊張低下
2. 重度精神運動発達遅滞
3. 摂食障害・胃食道逆流

(副項目)

4. 嗜眠傾向
5. 低体温
6. 痙攣発作
7. 新生児期低換気

B. 遺伝学的検査

PURA 遺伝子の病原性変異

C. 鑑別診断

下記の疾患を鑑別する。

先天性中枢性低換気症候群、プラダー・ウィリ症候群、下肢優位常染色体顕性脊髄性筋萎縮症 I 型 (OMIM 158600)/遠位性常染色体潜性脊髄性筋萎縮症 I 型(OMIM 604320)、新生児期の筋強直性ジストロフィー、神経伝達物質病、レット症候群、ピット・ホプキンス症候群、アンジェルマン症候群

<診断のカテゴリー>

Definite: Aの(主項目)の3項目全てを満たし、かつBを満たし、かつCの鑑別すべき疾患を除外する

Probable: Aの(主項目)の3項目全てかつ(副項目)のうち2項目以上を満たし、かつCの鑑別すべき疾患を除外する

<参考事項>

・常染色体顕性、*PURA* 遺伝子の一部もしくは全てを含む 5q31.3 領域の非反復性欠失(10%)、de novo 突然変異であるが、罹患者の両親は生殖細胞モザイクの可能性(経験的には 1%未満と推定)がある。

<重症度分類>

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

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

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分

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

「てんかん発作のタイプ」

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

精神症状・能力障害二軸評価 (2)能力障害評価

○判定に当たっては以下のことを考慮する。

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

1	<p>精神障害や知的障害を認めないか、又は、精神障害、知的障害を認めるが、日常生活及び社会生活は普通に出来る。</p> <p>○適切な食事摂取、身の清潔保持、金銭管理や買い物、通院や服薬、適切な対人交流、身の安全保持や危機対応、社会的手続きや公共施設の利用、趣味や娯楽あるいは文化的社会的活動への参加などが自発的に出来る、あるいは適切に出来る。</p> <p>○精神障害を持たない人と同じように日常生活及び社会生活を送ることが出来る。</p>
2	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に一定の制限を受ける。</p> <p>○「1」に記載のことが自発的あるいはおおむね出来るが、一部支援を必要とする場合がある。</p>

	<p>○例えば、一人で外出できるが、過大なストレスがかかる状況が生じた場合に対処が困難である。</p> <p>○デイケアや就労継続支援事業などに参加するもの、あるいは保護的配慮のある事業所で、雇用契約による一般就労をしている者も含まれる。日常的な家事をこなすことは出来るが、状況や手順が変化したりすると困難が生じることがある。清潔保持は困難が少ない。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。自発的な行動や、社会生活の中で発言が適切に出来ないことがある。行動のテンポはほぼ他の人に合わせることができる。普通のストレスでは症状の再燃や悪化が起きにくい。金銭管理はおおむね出来る。社会生活の中で不適切な行動をとってしまうことは少ない。</p>
3	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする。</p> <p>○「1」に記載のことがおおむね出来るが、支援を必要とする場合が多い。</p> <p>○例えば、付き添われなくても自ら外出できるものの、ストレスがかかる状況が生じた場合に対処することが困難である。医療機関等に行くなどの習慣化された外出はできる。また、デイケアや就労継続支援事業などに参加することができる。食事をバランスよく用意するなどの家事をこなすために、助言などの支援を必要とする。清潔保持が自発的かつ適切にはできない。社会的な対人交流は乏しいが引きこもりは顕著ではない。自発的な行動に困難がある。日常生活の中で発言が適切にできないことがある。行動のテンポが他の人と隔たってしまうことがある。ストレスが大きいと症状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理ができない場合がある。社会生活の中でその場に適さない行動をとってしまうことがある。</p>
4	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する。</p> <p>○「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。</p> <p>○例えば、親しい人との交流も乏しく引きこもりがちである、自発性が著しく乏しい。自発的な発言が少なく発言内容が不適切であったり不明瞭であったりする。日常生活において行動のテンポが他の人のペースと大きく隔たってしまう。些細な出来事で、病状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理は困難である。日常生活の中でその場に適さない行動をとってしまいがちである。</p>
5	<p>精神障害、知的障害を認め、身の回りのことはほとんど出来ない。</p> <p>○「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。</p> <p>○入院・入所施設等患者においては、院内・施設内等の生活に常時支援を必要とする。在宅患者においては、医療機関等への外出も自発的にできず、付き添いが必要である。家庭生活においても、適切な食事を用意したり、後片付けなどの家事や身の周りの清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。</p>

※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。

344 極長鎖アシル-CoA 脱水素酵素欠損症

○ 概要

1. 概要

極長鎖アシル-CoA 脱水素酵素 (very long-chain acyl-CoA dehydrogenase; VLCAD) 欠損症は脂肪酸代謝異常症の代表的な疾患の1つである。本疾患ではミトコンドリアでの脂肪酸β酸化が障害されるためエネルギー需要の多い脳や、脂肪酸β酸化が盛んな心臓、骨格筋、肝臓などが障害されやすい。発熱や運動などのエネルギー需要が増大した時や、下痢・嘔吐・飢餓などのエネルギー摂取が低下した際に重篤な低血糖や横紋筋融解症などをきたすことが多い。脂肪酸代謝異常症の一群の中でも、成人患者が多く報告されている。

VLCAD 欠損症は常染色体潜性(劣性)遺伝疾患で、その臨床像は幅広い。発症時期によって症候が異なる傾向がある。新生児期もしくは乳児期早期から重度の心筋症や低血糖をきたし、生命予後の改善が困難である症例から、乳幼児期に重度の低血糖や Reye 様症候群、乳幼児突然死症候群(SIDS)様症状で発症する症例、幼児期以降から成人期に発症し、横紋筋融解症や筋痛、筋力低下が中心となる症例もある。本疾患は新生児マススクリーニング(NBS)の対象疾患であるが、NBS では発見されない症例もある。

NBS 発見例の中には、これまでの発症例では見られない病的バリエーションを持つ患者が発見されるようになった。このような患者がいつ頃、どのような症状で発症するのかは明らかでない。いずれの病型においても、現時点では根本的な治療はなく、飢餓を避けながら特殊治療ミルクである必須脂肪酸強化 MCT フォーミュラーや、自費で購入している MCT(中鎖脂肪酸)オイルやパウダーの摂取といった食事・生活指導や、運動制限による代謝不全発作の予防が試みられているが症候のコントロールは困難である。

我が国における NBS からの結果では、9.3 万人に 1 人の発見頻度と報告されている。

2. 原因

VLCAD をコードする遺伝子である *ACADVL* 遺伝子の異常による。遺伝子型と表現型のある程度の相関が指摘されている。新生児期発症型ではナンセンス変異やフレームシフトなど残存酵素活性をもたない変異が多く、残存酵素活性をもつミスセンス変異は乳幼児期以降に発症するケースが多いが、特に筋症状を中心として、その発症や進行の機序は十分に解明されていない。また、p.C607S に代表される NBS 開始後に高頻度に発見されるバリエーションについても病態における意義が十分に解明されていない。

3. 症状

本疾患の臨床像は幅広い。新生児期もしくは乳児期早期から発症する場合は、重度の心筋症や低血糖が見られる。乳幼児期は重度の低血糖や Reye 様症候群、SIDS 様症状で発症する事が多い。幼児期以降から成人期には横紋筋融解症や筋痛、筋力低下などの骨格筋症状を中心に発症する事が多いが、心筋症やそれに伴う不整脈が見られる症例もある。筋症状や心筋症状のコントロールは、各種の治療を行っていてもしばしば困難である。

4. 治療法

根治的な治療法は確立しておらず、食事指導・生活指導により異化亢進のエピソードを回避すること、骨格筋、心筋への過度の負荷を避けることを原則とする。食事療法では、必須脂肪酸強化 MCT フォーミュラーや MCT オイルの使用、長鎖脂肪酸の制限が推奨されている。薬物治療としては L-カルニチン投与、ベ

ザフィブラート投与などが行われることがあるが、それらの効果は限定的である。その他は対症的な治療にとどまり根本的な治療はない。特に筋症状や心筋症状については治療にも関わらずコントロールが困難であることも多い。

5. 予後

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

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

1,340 人

新生児マススクリーニングの成果からは 9.3 万出生に 1 人との報告あり。新生児発症型は我が国では稀であるので、乳幼児期発症型、遅発型がほとんどであると仮定して計算した。

このうち、成人期中等度以上の重症度となる患者は少なく見積もって 60%程度と推定される。

2. 発病の機構

病態の解明が不十分である。ACADVL 遺伝子の先天性異常が原因であるが、遺伝子型に対応する臨床像についても不明な点が多い。また、成人期において特に問題となる、筋症状の発病メカニズムは未解明である。

3. 効果的な治療方法

未確立。(中鎖脂肪酸(MCT)の積極的摂取ならびに長鎖脂肪酸の摂取制限といった食事療法、ならびに運動制限などで、ある程度の病状コントロールは出来ることが多いが、根本的な治療ではなく、症候のコントロールが困難な例が多い。近年、海外において奇数鎖中鎖脂肪酸(Triheptanoin)による有効性が示されたが、これも症候の軽減に留まっている。)

4. 長期の療養

必要(潜在的な低血糖、心筋症や横紋筋融解などのリスクが常にある。これらは治療中であっても感冒や長時間の飢餓、運動などで発作が誘発される。また、治療を行っていても筋痛や筋力低下等により生活の制限が生じる場合も少なくないことから、生涯にわたる治療を要する。)

5. 診断基準

あり(研究班が作成し、日本先天代謝異常学会が承認した診断基準)

6. 重症度分類

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

○ 情報提供元

厚生労働科学研究費 難治性疾患政策研究事業

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

研究代表者 熊本大学大学院生命科学研究部小児科学講座 教授 中村公俊

研究分担者 島根大学医学部附属病院検査部 講師 小林弘典

<診断基準>

Definite を対象とする。

A 症状

1. 意識障害、けいれん

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

2. 心筋症状

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

3. 不整脈

心筋症に伴うことが多い。

4. 肝腫大

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

5. 骨格筋症状

ミオパチー、筋痛、易疲労性を呈する事が多い。本疾患ではしばしば横紋筋融解症を来す。

6. 消化器症状

乳幼児期発症型において、低血糖時に嘔吐が主訴になることがある。

7. 発達遅滞

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

B 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見

a. 低～非ケトン性低血糖: 低血糖時に遊離脂肪酸/総ケトン体モル比 > 2.5 または遊離脂肪酸/3 ヒドロキシ酪酸モル比 > 3.0

b. 肝逸脱酵素上昇

c. 高 CK 血症

d. 高アンモニア血症

2. 血中アシルカルニチン分析

ろ紙血または血清アシルカルニチン分析で C14:1 及び C14:1/C2 比の上昇

3. 脂肪酸代謝能検査

末梢血リンパ球や培養皮膚線維芽細胞を用いた酵素活性測定や機能解析で、VLCAD 酵素活性の低下を示す所見を呈する。

4. 病理所見

筋生検において、赤筋を中心に赤色ぼろ繊維や Oil red O 染色で強反応が見られる。疾患特異的ではないが、脂肪酸代謝異常症を強く疑う所見である。

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

インフルエンザ脳症などを含むウイルス性の急性脳症/脳炎、高インスリン性低血糖症、心筋症(二次性、肥大型、特発性拡張型、拘束型など)、ミオパチーをきたす他の筋疾患、他の脂肪酸代謝異常症。

D 遺伝学的検査

ACADVL 遺伝子に病原性変異を認める。

<診断のカテゴリー>

Definite 1: A の 1 項目以上または B1 の 1 項目以上または B4 を認め、かつ B2 を認め、C の鑑別すべき疾患を除外し、B3 または D を満たす

Definite 2(新生児マススクリーニング等による発症前型): B2 を認め、C の鑑別すべき疾患を除外し、B3 または D を満たす

Probable 1: A の 1 項目以上または B1 の 1 項目以上または B4 を認め、かつ B2 を認める

Probable 2(新生児マススクリーニング等による発症前型): B2 を認める

<重症度分類>

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

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

- IV **現在の精神運動発達遅滞、神経症状、筋力低下についての評価(以下の中からいずれか1つを選択する)**
- a 異常を認めない 0
 - b 軽度の障害を認める (目安として、IQ70 未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害) 1
 - c 中程度の障害を認める (目安として、IQ50 未満や自立歩行が不可能な程度の障害) 2
 - d 高度の障害を認める (目安として、IQ35 未満やほぼ寝たきりの状態) 4
- V **現在の臓器障害に関する評価(以下の中からいずれか1つを選択する)**
- a 肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない 0
 - b 肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある
(目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの) 1
 - c 肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある
(目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの) 2
 - d 肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である
(目安として、それぞれの臓器の機能不全を認めるもの) 4
- VI **生活の自立・介助などの状況(以下の中からいずれか1つを選択する)**
- a 自立した生活が可能 0
 - b 何らかの介助が必要 1
 - c 日常生活の多くで介助が必要 2
 - d 生命維持医療が必要 4

総合評価

I から VI までの各評価及び総点数をもとに最終評価を決定する。

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

注意

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

345 乳児発症 STING 関連血管炎

○ 概要

1. 概要

自己炎症疾患は、自然免疫の制御異常による過剰な炎症性サイトカインの産生を特徴とする疾患で、様々な組織や臓器病変を呈する。2011年に遺伝性自己炎症疾患として、I型インターフェロノパチーの概念が提唱された(1)。乳児発症 STING 関連血管炎 (Stimulator of interferon genes (STING)-associated vasculopathy with onset in infancy: SAVI) は I 型インターフェロノパチーに分類され、発症年齢は新生児期から成人期まで様々だが、通常乳児期早期から発症する。乳児期早期から全身性の炎症、皮膚血管炎、間質性肺疾患を特徴とする。2014年に STING をコードする *STING1* 遺伝子の機能獲得変異が原因であることが明らかになった(2)。本疾患は、乳児期早期からの症状に対して治療介入が求められるが、従来の免疫抑制薬や副腎皮質ステロイドによる治療効果は限定的であり、呼吸器合併症に関連して致命的な経過をとることが多い。現在、新たな治療法が開発されている。

2. 原因

インターフェロン (IFN) 遺伝子刺激因子 (Stimulator of interferon genes: STING) は、*STING1* 遺伝子によってコードされるタンパクで、I 型 IFN シグナルの活性化に介在する。STING は通常、ウイルスや細菌由来の二本鎖 DNA を細胞質内で感知するセンサーの補助因子として作用する。細胞がウイルスの侵入やサイトカインの刺激を受けると、STING を介して I 型 IFN が産生され、周辺の細胞では IFN 誘導性遺伝子 (IFN-stimulated genes: ISGs) の転写が促進され、抗ウイルス活性が誘導される。乳児発症 STING 関連血管炎では、STING の機能獲得変異によって I 型インターフェロン産生が亢進する。STING の恒常的な活性化によって血清インターフェロン α が上昇すると、T 細胞では STAT1 のリン酸化が亢進し ISGs の転写が誘導される。乳児発症 STING 関連血管炎の大半は *STING1* のヘテロ接合性機能獲得変異が原因となるが(2)、ホモ接合性変異によって、慢性的に STING が活性化する症例も存在するため(7)、遺伝子型と表現型についてさらなる検討を要する。

3. 症状

乳児発症 STING 関連血管炎では、一般的に乳児期早期から全身性の炎症が遷延し、様々な臓器が障害される。乳児期から間質性肺疾患を発症し、肺線維症や肺気腫を合併することがある。間質性肺疾患は本疾患の約 85%にみられ、生命予後に影響する重篤な合併症である。皮疹は、約 80%に合併し、手指や足指など指趾先端に紅斑や紫斑がみられ、潰瘍や指趾壊疽、爪欠損を伴うことがある。また、耳や鼻、頬部など顔面に紅斑や紫斑が現れ、中央部が潰瘍化することもある。I 型 IFN の持続的な過剰産生のため微熱を繰り返し、高熱を伴うこともある。約半数の症例でみられるが、症状は多様であり、発熱のトリガーや熱型などの詳細はわかっていない。関節炎は、約 35%の症例でみられ、5 歳あるいはそれ以前の早い時期に発症する。また、その他の症状として、肺炎や皮膚感染症などの感染症は約 26%の頻度で報告されており、臓器障害あるいは全身性の免疫異常、副腎皮質ステロイドや免疫抑制薬による医原性など複数の原因が疑われるが、詳細な機序は不明である。自己免疫との関連が示唆される症状として、それぞれ 10%未満の頻度で自己免疫性甲状腺炎、腎炎、筋炎がみられる。肝炎や胆管炎などの肝胆管異常が約 4%で報告されている。

4. 治療法

現時点で、SAVI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や免疫調節薬、免疫グロブリン療法、アスピリンなどによる治療は、無効あるいは部分的な改善にとどまる。JAK 阻害薬(Baricitinib)は、細胞内でSTAT1のリン酸化を抑制し、ISGsの転写を低下させる分子標的薬である。本剤によって、発熱発作の軽減、皮膚所見の著明な改善、間質性肺疾患の疾患活動性の低下が報告されている。

5. 予後

発症月齢の中央値は約8.5ヶ月であり、生涯にわたり治療を要する。間質性肺疾患により、在宅酸素療法や呼吸器管理が必要になることもある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和3年度医療受給者証保持者数)
10人未満
2. 発病の機構
不明(STINGの機能獲得変異によってI型インターフェロン産生が亢進する)
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
5. 診断基準
あり(研究班作成)
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 久留米大学小児科 教授 西小森隆太

<診断基準>

Definite と Probable を対象とする。

A. 症状・臨床所見

1. 原因不明の間質性肺疾患または肺線維症
2. 皮膚症状(凍瘡様皮疹、紅斑)または爪の欠損／形成異常(爪床毛細血管の不整や毛細血管係蹄の消失がみられる。)
3. 乳児期から繰り返す発熱

B. 検査所見

炎症反応(CRPまたは赤血球沈降速度)が施設基準値以上

C. 遺伝学的検査

STING1に疾患関連遺伝子変異を認める

D. 鑑別診断

他の I 型インターフェロノパチー、若年性特発性関節炎、特発性間質性肺炎、全身性強皮症、若年性皮膚筋炎、混合性結合組織病、全身性エリテマトーデス、サルコイドーシス、サイトメガロウイルス肺炎、ランゲルハンス細胞組織球症、リンパ脈管筋腫症など

<診断のカテゴリー>

Definite: A の 2 項目以上を認め、B と C を満たす

Probable: A の 1 もしくは 2 を認め、C を満たし、D を除外出来る

<参考事項>

- ・関節炎、甲状腺炎、糸球体腎炎、脳血管障害を伴うこともある。
- ・末梢血で、IgG 高値、自己抗体(抗核抗体、抗リン脂質抗体)陽性、I 型 IFN 高値などがみられる。
- ・間質性肺疾患は両側性に認められ、蜂巣肺や傍気管リンパ節の腫脹を伴うこともある。本疾患に合併する間質性肺疾患に特徴的な CT 所見はないが、膠原病に関連する間質性肺疾患や既知の遺伝性間質性肺疾患(サーファクタント代謝異常やマクロファージ機能異常に伴う間質性肺疾患、肺胞蛋白症)を除く。

<重症度分類>

以下のいずれかに該当する症例を対象とする。

- 1) modified Rankin Scale (mRS) が3以上
- 2) 呼吸評価スケールが3以上
- 3) 皮膚障害評価スケールが3以上

日本版 modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書	
modified Rankin Scale	参考にすべき点

0	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	

呼吸評価スケール

0. 症候なし

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

皮膚障害評価スケール

0. 症候なし

1. 手指・足趾、その他の皮膚に凍瘡様皮疹を認める
2. 手指・足趾に潰瘍形成を認める
3. 手指・足趾に壊疽、爪の欠損を認める
4. 手指・足趾の壊疽、爪の欠損を 10 指趾以上に認める
5. すべての手指・足趾に、壊疽、爪の欠損を認める

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

346 原発性肝外門脈閉塞症

○ 概要

1. 概要

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

2. 原因

原発性肝外門脈閉塞症の病因は未だ不明であるが、血管形成異常、血液凝固異常、骨髄増殖性疾患の関与が推定されている。

3. 症状

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

4. 治療法

閉塞した門脈を根本的に開通させる方法はない。予後を最も左右するものは、消化管静脈瘤出血である。出血例に対しては内視鏡的止血術(硬化療法、結紮術)を行い、止血困難な場合には緊急手術も考慮する。未出血の予防例でも易出血性の食道胃静脈瘤に対しては、内視鏡的治療、または予防手術を考慮する。しかし、手術を行う場合は、血行動態を検討して術式を選択することが重要である。側副血行路によって肝内門脈血流が保たれていることも多く、安易に手術を施行すると肝への門脈血流が無くなるため注意を要する。

5. 予後

3~7年生存率は90~98%、10年生存率は69~86%と報告されており、比較的生命予後は良い。消化管静脈瘤出血のコントロールが肝要である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(2015年の全国疫学調査より推定)

770人(95%信頼区間:610-930人)

2. 発病の機構

不明(血管形成異常、血液凝固異常、骨髄増殖性疾患の関与が推定されている)

3. 効果的な治療方法

未確立(消化管静脈瘤など門脈圧亢進症に対する治療が主体)

4. 長期の療養

必要(根本的な治療法がない)

5. 診断基準

あり(研究班が作成し、学会が承認した診断のガイドライン)

6. 重症度分類

研究班作成の重症度分類を用いて重症度Ⅲ以上を対象とする。

○ 情報提供元

「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班

研究代表者 帝京大学医学部内科学講座 教授 田中篤

同研究班 門脈血行異常症分科会・分科会長 東京女子医科大学足立医療センター検査科光学診療部・内視鏡内科 准教授 古市好宏

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

研究代表者 東北大学大学院医学系研究科小児外科学分野 客員教授 仁尾正記

<診断基準>

Definite と Probable を対象とする。

A. 検査所見

1. 一般検査所見

内視鏡検査: 消化管静脈瘤や門脈圧亢進症性胃腸症を認める。

2. 画像検査所見

a. 超音波、CT、MRI、腹腔鏡検査

(ア) 肝門部を含めた肝外門脈が閉塞し著明な求肝性側副血行路の発達を認める。

(イ) 腹腔内に側副血行路を認める。

b. (経動脈性)門脈造影

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

3. 肝臓の肉眼所見

肝門部に門脈本幹の閉塞と海綿状変化を認める。肝表面は概ね平滑である。

B. 鑑別診断

肝硬変症、特発性門脈圧亢進症、バッド・キアリ症候群、寄生虫疾患、肉芽腫性肝疾患、先天性肝線維症、慢性ウイルス性肝炎、非硬変期の原発性胆汁性肝硬変

右記による続発性肝外門脈閉塞症(新生児臍炎、腫瘍、肝硬変や特発性門脈圧亢進症に伴う肝外門脈血栓、胆嚢胆管炎、膵炎、腹腔内手術によるもの)。

<診断のカテゴリー>

Definite: A2a(ア)、A2b、A3のうち 1 項目以上を満たし、かつ、A1、A2a(イ)のうち 1 項目以上を満たし、B の鑑別診断を除外できる

Probable: A2a(ア)、A2b、A3のうち 1 項目以上を満たし、尚かつ B の鑑別診断を除外できる

<参考事項>

症状・臨床所見

1. 進行とともに消化管静脈瘤出血による吐下血を生じるようになる。
2. 脾腫、腹壁皮静脈の怒張、腹部膨満を認める(必須ではない)。
3. 小児発症の場合は、肺病変を伴い低酸素血症をきたすことがあり、バチ状指をみることがある。

一般検査所見

1. 血液検査: 一つ以上の血球成分の減少を示す。
2. 肝機能検査: 軽度異常にとどまることが多い。

画像検査所見

1. 脾臓の腫大を認める。
2. 肝臓表面は正常で肝臓の萎縮は目立たないことが多い。
3. 造影CT で、肝門部領域の造影低下と肝被膜下領域の造影増加を認めることがある。

肝臓の組織所見

肝の小葉構造はほぼ正常に保持され、肝内門脈枝は開存している。門脈域には軽度の炎症細胞浸潤、軽度の線維化を認めることがある。肝硬変の所見はない。

<重症度分類>

成人の場合は1～5のいずれか、小児の場合は1～6のいずれかを満たすものを対象とする。

1. 食道・胃・異所性静脈瘤※1:(++)以上を対象とする。

(+): 静脈瘤を認めるが、易出血性ではない。

(++): 易出血性静脈瘤を認めるが、出血の既往がないもの。易出血性食道・胃静脈瘤とは「食道・胃静脈瘤内視鏡所見記載基準(日本門脈圧亢進症学会)」「門脈圧亢進症取り扱い規約(第4版、2022年)」に基づき、F2以上のもの、またはF因子に関係なく発赤所見を認めるもの。異所性静脈瘤の場合もこれに準じる。

(+++): 易出血性静脈瘤を認め、出血の既往を有するもの。異所性静脈瘤の場合もこれに準じる。

※1 異所性静脈瘤とは、門脈領域の中で食道・胃静脈瘤以外の部位、主として上・下腸間膜静脈領域に生じる静脈瘤をいう。すなわち胆管・十二指腸・空腸・回腸・結腸・直腸静脈瘤、及び痔などである。

2. 門脈圧亢進所見:(++)以上を対象とする。

(+): 門脈圧亢進症性胃腸症※2、腹水、出血傾向、脾腫、貧血のうち一つもしくは複数認めるが、治療を必要としない。

(++): 上記所見のうち、治療を必要とするものを一つもしくは複数認める。

※2 門脈圧亢進症性胃腸症は、組織学的には、粘膜層・粘膜下層の血管の拡張・浮腫が主体であり、門脈圧亢進症性胃症と門脈圧亢進症性腸症に分類できる。門脈圧亢進症性胃症では、門脈圧亢進に伴う胃体上部を中心とした胃粘膜のモザイク様の浮腫性変化、点・斑状発赤、粘膜出血を呈する。門脈圧亢進症性腸症では、門脈圧亢進に伴う腸管粘膜に静脈瘤性病変と粘膜血管性病変を呈する。

3. 身体活動制限:(+)以上を対象とする。

(-): 当該疾患による身体活動に制限がないか、あっても介助を要しないもの

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

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

4. 消化管出血:(+)以上を対象とする。

(+): 現在、活動性もしくは治療抵抗性の消化管出血を認める。

5. 肝不全:(+)以上を対象とする。

(+): 肝不全の徴候は、血清総ビリルビン値 3mg/dl 以上で肝性昏睡度(日本肝臓学会昏睡度分類、第

12 回犬山シンポジウム、1981) II 度以上を目安とする。

6. 成長障害(小児のみ): (++) 以上を対象とする。

(+): 身長 SD スコアが -1.5 SD 以下、 -2.0 SD 未満

(++): 身長 SD スコアが -2 SD 以下、 -2.5 SD 未満

(+++): 身長 SD スコアが -2.5 SD 以下

※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。

347 出血性線溶異常症

○ 概要

1. 概要

遺伝性素因による出血性線溶異常症では、線維素溶解（線溶）制御因子であるプラスミノゲンアクチベーターインヒビター-1 (PAI-1)、 α_2 -プラスミンインヒビター (α_2 -PI、 α_2 -アンチプラスミン: α_2 -AP と同一) 及びトロンボモジュリン (TM) / トロンビン活性化線溶阻害因子 (TAFI) のいずれかの先天的機能不全、あるいはプラスミノゲンアクチベーター (PA) の先天的活性増強により出血傾向あるいは止血不全をきたす。侵襲あるいは月経時の少量の失血後の予期せぬ大出血が特徴であり、欠損因子によっては遷延する出血とともに筋肉・関節内出血や臓器出血なども認める。

なお、原因不明の出血症状を呈する線溶活性促進病態において、PAI-1 低値とともにその活性不全が疑われるにもかかわらず遺伝子異常が指摘されない病態もある。

2. 原因

PAI-1、 α_2 -PI、TM/TAFI のいずれかの単一遺伝子変異により線溶抑制活性不全が生じ、重篤な出血をきたす。いずれも常染色体潜性遺伝形式をとり、ホモ接合体では過度の線溶促進により止血血栓が早期に溶解されて出血をきたす。ヘテロ接合体では各因子の血中濃度は低下するが重篤な出血症状は認めない。

3. 症状

PAI-1 欠乏症では、月経時に超大量出血を認める。その他、流産、外科治療後の後出血や創傷治癒遅延などを認める。 α_2 -PI 欠乏症では、後出血のほか、歯肉出血から関節内出血、骨髓内出血と幅広い重症度を示す。TM 異常症では、繰り返す皮下・筋肉内血腫、卵巣出血や外科侵襲後の出血を認める。

いずれの病態でも線溶活性の促進による出血傾向を疑う一般凝血症検査所見として、理論上は血小板数・プロトロンビン時間 (PT)・活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)・フィブリノゲンは基準値内であると考えられるが、出血病態の程度によりこれらの凝血症検査所見に異常を認めることもある。

4. 治療法

治療法は確立されていない。出血時あるいは出血予防としてトラネキサム酸・新鮮凍結血漿を用い、TM 異常症ではトロンボモジュリンアルファ (保険適用外) が投与される。

5. 予後

出血時にはトラネキサム酸による線溶抑制と新鮮凍結血漿投与、TM 異常症ではトロンボモジュリンアルファ (保険適用外) の投与などによる、出血のコントロール状況が予後を左右する。患者数が限られており長期予後は明らかとなっていない。

○ 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(PAI-1、 α_2 -PI、TM/TAFIいずれかの遺伝子の関連が示唆されている)

3. 効果的な治療方法

未確立(対症療法のみである)

4. 長期の療養

必要(反復性の出血が認められ根治しない)

5. 診断基準

あり(日本血栓止血学会標準化委員会 血栓溶解部会で作成、日本血栓止血学会理事会にて承認)

6. 重症度分類

あり(日本血栓止血学会にて承認済み、重症以上を対象とする)

○ 情報提供元

「血液凝固異常症等に関する研究」

研究代表者 金沢大学 教授 森下英理子

<診断基準>

Definite と Probable を対象とする。

A. 症状

1. いったん止血した後に再出血(後出血)する。
2. 外傷、手術、抜歯、月経時に大量に出血する。
3. 反復性に出血する。

B. 検査所見

1. 血漿 D ダイマーあるいはフィブリン・フィブリノゲン分解産物(FDP)が施設基準値より高値もしくは、血漿プラスミン・プラスミンインヒビター複合体(PIC)が基準値より高値である。
2. 血液凝固第 XIII 因子活性は通常時、基準域内である。
3. a. PAI-1 欠乏症*¹
 - ・血漿ユーグロブリン分画を用いたクロット溶解時間(ECLT)において、Ca²⁺非添加時の ECLT に対して、Ca²⁺添加時の ECLT の差分(変化率)は、-10%以上を示す。
- b. α_2 -PI 欠乏症
 - ・血漿 α_2 -PI 活性(プラスミンインヒビター、アンチプラスミン)が基準値の下限未満である。
- c. TM/TAFI 異常症*²
 - ・血漿クロット溶解時間において carboxypeptidase inhibitor による短縮効果が消失する。

C. 遺伝学的検査

PAI-1 遺伝子 (*SERPINE1*)、 α_2 -PI 遺伝子 (*SERPINF2*)、TM 遺伝子 (*THBD*)、TAFI 遺伝子 (*CPB2*) のいずれかの遺伝子に病原性変異が同定されること

D. 遺伝性を示唆する所見

1. 若年性(40 歳以下)発症
2. 発端者と同様の症状を示す患者が家系内に 1 名以上存在

E. 鑑別診断

1. 血小板機能不全による出血*³
2. 凝固因子欠乏による出血*⁴
3. 続発性線溶促進[播種性血管内凝固(外傷、悪性腫瘍などによる)、AL アミロイドーシス、大動脈瘤、急性前骨髄球性白血病など]

<診断のカテゴリー>

Definite: Aの 1 項目以上、かつB1及びB2を全て満たし、Eの鑑別すべき疾患を除外し、かつCを満たす

Probable: Aの 1 項目以上、かつB1及びB2を全て、かつB3のいずれかを満たし、Eの鑑別すべき疾患を除外し、かつDを全て満たす

Possible: Aの 1 項目以上、かつB1及びB2を全て、かつB3のいずれかを満たし、Eの鑑別すべき疾患を除外する。

<参考事項>

- ・*¹血漿トータル PAI-1 (tPA・PAI-1 複合体)は原則として測定すること。
- ・線溶制御因子のなかで、PAI-1 は正常血漿濃度の基準下限値設定がない。したがって PAI-1 低値が PAI-1 欠乏症と混同されている。PAI-1 の線溶抑制活性は ECLT において Ca²⁺ 添加の有無における差分(変化率)で示される。
- ・*²血漿あるいは血清トロンボモジュリンは原則として測定すること。
- ・TM/TAFI 異常症に関して、血漿 TAFI 抗原量・活性値の測定はできないが、活性化 TAFI 阻害作用を有する carboxypeptidase inhibitor の添加により血漿クロット溶解時間が短縮することで TAFI 活性は検出される。
- ・*³可能な範囲で望ましい評価: 出血時間、血小板凝集能検査
- ・*⁴可能な範囲で望ましい評価: 凝固因子(第 II 因子、第 V 因子、第 VII 因子、第 VIII 因子、第 IX 因子、第 X 因子、第 XI 因子)、von Willebrand 因子(VWF)抗原・活性

<重症度分類>

重症出血の a.~d.のいずれかを 1 回以上起こした例を重症例とし対象とする。

1. 重症出血

- a. 致命的な出血
- b. 重要部位、重要臓器の出血(例えば、頭蓋内、脊髄内、眼球内、気管、胸腔内、腹腔内、後腹膜、関節内、心嚢内、コンパートメント症候群を伴う筋肉内出血等)
- c. ヘモグロビン値8g/dL 以下の貧血あるいは2g/dL 以上の急速なヘモグロビン値低下をもたらす出血
- d. 24 時間内に2単位以上の全血あるいは赤血球輸血を必要とする出血

2. 軽症出血*

上記以外の全ての出血**

*: 日本語版簡略版出血評価票(JBAT)も参考にすることを推奨

** : 多発性及び有痛性の出血は、重症に準じて止血治療を考慮すべき

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

348 ロウ症候群

○ 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) biphosphate 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) biphosphateが蓄積すると、細胞骨格のリモデリングや膜輸送に異常を来すと考えられている。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

「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」

研究代表者 北里大学医学部小児科学 教授 石倉健司

<診断基準>

Definite を対象とする。

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 $\mu\text{g}/\text{L}$ 以上

C. 遺伝学的検査

OCRL 遺伝子の病的変異

D. 鑑別診断

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

<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する

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する

<参考事項>

- ・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 $\mu\text{g}/\text{L}$ 以上を呈した。

<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。

1) 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。

CKD 重症度分類ヒートマップ

		蛋白尿区分		A1	A2	A3
		尿蛋白定量 (g/日) 尿蛋白/Cr 比 (g/gCr)		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
				0.15 未満	0.15~0.49	0.50 以上
GFR 区分 (mL/分 /1.73 m ²)	G1	正常又は高 値	≥90	緑	黄	オレンジ
	G2	正常又は軽 度低下	60~89	緑	黄	オレンジ
	G3a	軽度~中等 度低下	45~59	黄	オレンジ	赤
	G3b	中等度~高 度低下	30~44	オレンジ	赤	赤
	G4	高度低下	15~29	赤	赤	赤
	G5	高度低下~ 末期腎不全	<15	赤	赤	赤

2) 視力

視覚障害: 良好な方の眼の矯正視力が 0.3 未満

3) 中枢神経障害

機能的評価: Barthel Index 85 点以下を対象とする。

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

※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。

健 発 1112 第 1 号
平成 26 年 11 月 12 日

[一部改正] 平成 27 年 2 月 2 日 健発 0202 第 10 号
平成 27 年 5 月 13 日 健発 0513 第 1 号
平成 29 年 3 月 31 日 健発 0331 第 5 号
平成 30 年 3 月 19 日 健発 0319 第 1 号
令和元年 6 月 26 日 健発 0626 第 2 号
令和 3 年 10 月 13 日 健発 1013 第 3 号
令和 5 年 10 月 30 日 健生発 1030 第 1 号
令和 6 年 12 月 27 日 健生発 1227 第 3 号

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省健康局長

指定難病に係る診断基準及び重症度分類等について

難病の患者に対する医療等に関する法律（平成 26 年法律第 50 号。以下「法」という。）第 5 条第 1 項に規定する指定難病の診断に関する客観的な指標による一定の基準（以下、「診断基準」という。）及び法第 7 条第 1 項第 1 号の規定に基づき厚生労働大臣が定める病状の程度（以下「重症度分類等」という。）の具体的な運用基準を別添のとおり定め、平成 27 年 1 月 1 日から適用することとしたので通知する。ただし、同法の施行前の準備のために使用することは差し支えない。

別添

診断基準及び重症度分類等

- 1 球脊髄性筋萎縮症
- 2 筋萎縮性側索硬化症
- 3 脊髄性筋萎縮症
- 4 原発性側索硬化症
- 5 進行性核上性麻痺
- 6 パーキンソン病
- 7 大脳皮質基底核変性症
- 8 ハンチントン病
- 9 神経有棘赤血球症
- 10 シャルコー・マリー・トゥース病
- 11 重症筋無力症
- 12 先天性筋無力症候群
- 13 多発性硬化症／視神経脊髄炎
- 14 慢性炎症性脱髄性多発神経炎／多巣性運動ニューロパチー
- 15 封入体筋炎
- 16 クロウ・深瀬症候群
- 17 多系統萎縮症
- 18 脊髄小脳変性症(多系統萎縮症を除く。)
- 19 ライソゾーム病
- 20 副腎白質ジストロフィー
- 21 ミトコンドリア病
- 22 もやもや病
- 23 プリオン病
- 24 亜急性硬化性全脳炎
- 25 進行性多巣性白質脳症
- 26 HTLV-1 関連脊髄症
- 27 特発性基底核石灰化症
- 28 全身性アミロイドーシス
- 29 ウルリッヒ病
- 30 遠位型ミオパチー
- 31 ベスレムミオパチー
- 32 自己貪食空胞性ミオパチー
- 33 シュワルツ・ヤンペル症候群
- 34 神経線維腫症
- 35 天疱瘡
- 36 表皮水疱症

- 37 膿疱性乾癬（汎発型）
- 38 スティーヴンス・ジョンソン症候群
- 39 中毒性表皮壊死症
- 40 高安動脈炎
- 41 巨細胞性動脈炎
- 42 結節性多発動脈炎
- 43 顕微鏡的多発血管炎
- 44 多発血管炎性肉芽腫症
- 45 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症
- 46 悪性関節リウマチ
- 47 バージャー病
- 48 原発性抗リン脂質抗体症候群
- 49 全身性エリテマトーデス
- 50 皮膚筋炎／多発性筋炎
- 51 全身性強皮症
- 52 混合性結合組織病
- 53 シェーグレン症候群
- 54 成人発症スチル病
- 55 再発性多発軟骨炎
- 56 ベーチェット病
- 57 特発性拡張型心筋症
- 58 肥大型心筋症
- 59 拘束型心筋症
- 60 再生不良性貧血
- 61 自己免疫性溶血性貧血
- 62 発作性夜間ヘモグロビン尿症
- 63 免疫性血小板減少症
- 64 血栓性血小板減少性紫斑病
- 65 原発性免疫不全症候群
- 66 IgA 腎症
- 67 多発性嚢胞腎
- 68 黄色靱帯骨化症
- 69 後縦靱帯骨化症
- 70 広範脊柱管狭窄症
- 71 特発性大腿骨頭壊死症
- 72 下垂体性 ADH 分泌異常症
- 73 下垂体性 TSH 分泌亢進症
- 74 下垂体性 PRL 分泌亢進症
- 75 クッシング病
- 76 下垂体性ゴナドトロピン分泌亢進症

- 77 下垂体性成長ホルモン分泌亢進症
- 78 下垂体前葉機能低下症
- 79 家族性高コレステロール血症（ホモ接合体）
- 80 甲状腺ホルモン不応症
- 81 先天性副腎皮質酵素欠損症
- 82 先天性副腎低形成症
- 83 アジソン病
- 84 サルコイドーシス
- 85 特発性間質性肺炎
- 86 肺動脈性肺高血圧症
- 87 肺静脈閉塞症／肺毛細血管腫症
- 88 慢性血栓塞栓性肺高血圧症
- 89 リンパ脈管筋腫症
- 90 網膜色素変性症
- 91 バッド・キアリ症候群
- 92 特発性門脈圧亢進症
- 93 原発性胆汁性胆管炎
- 94 原発性硬化性胆管炎
- 95 自己免疫性肝炎
- 96 クローン病
- 97 潰瘍性大腸炎
- 98 好酸球性消化管疾患
- 99 慢性特発性偽性腸閉塞症
- 100 巨大膀胱短小結腸腸管蠕動不全症
- 101 腸管神経節細胞僅少症
- 102 ルビンシュタイン・テイビ症候群
- 103 CFC 症候群
- 104 コステロ症候群
- 105 チャージ症候群
- 106 クリオピリン関連周期熱症候群
- 107 若年性特発性関節炎
- 108 TNF 受容体関連周期性症候群
- 109 非典型溶血性尿毒症症候群
- 110 ブラウ症候群
- 111 先天性ミオパチー
- 112 マリネスコ・シェーグレン症候群
- 113 筋ジストロフィー
- 114 非ジストロフィー性ミオトニー症候群
- 115 遺伝性周期性四肢麻痺
- 116 アトピー性脊髄炎

- 117 脊髄空洞症
- 118 脊髄髄膜瘤
- 119 アイザックス症候群
- 120 遺伝性ジストニア
- 121 脳内鉄沈着神経変性症
- 122 脳表ヘモジデリン沈着症
- 123 H T R A 1 関連脳小血管病
- 124 皮質下梗塞と白質脳症を伴う常染色体優性脳動脈症
- 125 神経軸索スフェロイド形成を伴う遺伝性びまん性白質脳症
- 126 ペリー病
- 127 前頭側頭葉変性症
- 128 ビッカースタッフ脳幹脳炎
- 129 痙攣重積型(二相性)急性脳症
- 130 先天性無痛無汗症
- 131 アレキサンダー病
- 132 先天性核上性球麻痺
- 133 メビウス症候群
- 134 中隔視神経形成異常症／ドモルシア症候群
- 135 アイカルディ症候群
- 136 片側巨脳症
- 137 限局性皮質異形成
- 138 神経細胞移動異常症
- 139 先天性大脳白質形成不全症
- 140 ドラベ症候群
- 141 海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかん
- 142 ミオクロニー欠神てんかん
- 143 ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん
- 144 レノックス・ガストー症候群
- 145 ウエスト症候群
- 146 大田原症候群
- 147 早期ミオクロニー脳症
- 148 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん
- 149 片側痙攣・片麻痺・てんかん症候群
- 150 環状 20 番染色体症候群
- 151 ラスムッセン脳炎
- 152 PCDH19 関連症候群
- 153 難治頻回部分発作重積型急性脳炎
- 154 睡眠時棘徐波活性化を示す発達性てんかん性脳症及びてんかん性脳症
- 155 ランドウ・クレフナー症候群
- 156 レット症候群

- 157 スタージ・ウェーバー症候群
- 158 結節性硬化症
- 159 色素性乾皮症
- 160 先天性魚鱗癬
- 161 家族性良性慢性天疱瘡
- 162 類天疱瘡(後天性表皮水疱症を含む。)
- 163 特発性後天性全身性無汗症
- 164 眼皮膚白皮症
- 165 肥厚性皮膚骨膜症
- 166 弾性線維性仮性黄色腫
- 167 マルフアン症候群/ロイス・ディーツ症候群
- 168 エーラス・ダンロス症候群
- 169 メンケス病
- 170 オクシピタル・ホーン症候群
- 171 ウィルソン病
- 172 低ホスファターゼ症
- 173 VATER 症候群
- 174 那須・ハコラ病
- 175 ウィーバー症候群
- 176 コフィン・ローリー症候群
- 177 ジュベール症候群関連疾患
- 178 モワット・ウィルソン症候群
- 179 ウィリアムズ症候群
- 180 ATR-X 症候群
- 181 クルーゾン症候群
- 182 アペール症候群
- 183 ファイファー症候群
- 184 アントレイ・ビクスラー症候群
- 185 コフィン・シリス症候群
- 186 ロスマンド・トムソン症候群
- 187 歌舞伎症候群
- 188 多脾症候群
- 189 無脾症候群
- 190 鰓耳腎症候群
- 191 ウェルナー症候群
- 192 コケイン症候群
- 193 プラダー・ウィリ症候群
- 194 ソトス症候群
- 195 ヌーナン症候群
- 196 ヤング・シンプソン症候群

- 197 1p36 欠失症候群
- 198 4p 欠失症候群
- 199 5p 欠失症候群
- 200 第14番染色体父親性ダイソミー症候群
- 201 アンジェルマン症候群
- 202 スミス・マギニス症候群
- 203 22q11.2 欠失症候群
- 204 エマヌエル症候群
- 205 脆弱X症候群関連疾患
- 206 脆弱X症候群
- 207 総動脈幹遺残症
- 208 修正大血管転位症
- 209 完全大血管転位症
- 210 単心室症
- 211 左心低形成症候群
- 212 三尖弁閉鎖症
- 213 心室中隔欠損を伴わない肺動脈閉鎖症
- 214 心室中隔欠損を伴う肺動脈閉鎖症
- 215 ファロー四徴症
- 216 両大血管右室起始症
- 217 エプスタイン病
- 218 アルポート症候群
- 219 ギャロウェイ・モワト症候群
- 220 急速進行性糸球体腎炎
- 221 抗糸球体基底膜腎炎
- 222 一次性ネフローゼ症候群
- 223 一次性膜性増殖性糸球体腎炎
- 224 紫斑病性腎炎
- 225 先天性腎性尿崩症
- 226 間質性膀胱炎(ハンナ型)
- 227 オスラー病
- 228 閉塞性細気管支炎
- 229 肺胞蛋白症(自己免疫性又は先天性)
- 230 肺胞低換気症候群
- 231 α 1-アンチトリプシン欠乏症
- 232 カーニー複合
- 233 ウォルフラム症候群
- 234 ペルオキシソーム病(副腎白質ジストロフィーを除く。)
- 235 副甲状腺機能低下症
- 236 偽性副甲状腺機能低下症

- 237 副腎皮質刺激ホルモン不応症
- 238 ビタミンD抵抗性くる病／骨軟化症
- 239 ビタミンD依存性くる病／骨軟化症
- 240 フェニルケトン尿症
- 241 高チロシン血症1型
- 242 高チロシン血症2型
- 243 高チロシン血症3型
- 244 メープルシロップ尿症
- 245 プロピオン酸血症
- 246 メチルマロン酸血症
- 247 イソ吉草酸血症
- 248 グルコーストランスポーター1欠損症
- 249 グルタル酸血症1型
- 250 グルタル酸血症2型
- 251 尿素サイクル異常症
- 252 リジン尿性蛋白不耐症
- 253 先天性葉酸吸収不全
- 254 ポルフィリン症
- 255 複合カルボキシラーゼ欠損症
- 256 筋型糖原病
- 257 肝型糖原病
- 258 ガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ欠損症
- 259 レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ欠損症
- 260 シトステロール血症
- 261 タンジール病
- 262 原発性高カイロミクロン血症
- 263 脳腱黄色腫症
- 264 無 β リポタンパク血症
- 265 脂肪萎縮症
- 266 家族性地中海熱
- 267 高IgD症候群
- 268 中條・西村症候群
- 269 化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ症候群
- 270 慢性再発性多発性骨髄炎
- 271 強直性脊椎炎
- 272 進行性骨化性線維異形成症
- 273 肋骨異常を伴う先天性側弯症
- 274 骨形成不全症
- 275 タナトフォリック骨異形成症
- 276 軟骨無形成症

- 277 リンパ管腫症／ゴーハム病
- 278 巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変)
- 279 巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)
- 280 巨大動静脈奇形(頸部顔面又は四肢病変)
- 281 クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群
- 282 先天性赤血球形成異常性貧血
- 283 後天性赤芽球癆
- 284 ダイヤモンド・ブラックファン貧血
- 285 ファンコニ貧血
- 286 遺伝性鉄芽球性貧血
- 287 エプスタイン症候群
- 288 自己免疫性後天性凝固因子欠乏症
- 289 クロンカイト・カナダ症候群
- 290 非特異性多発性小腸潰瘍症
- 291 ヒルシュスプルング病(全結腸型又は小腸型)
- 292 総排泄腔外反症
- 293 総排泄腔遺残
- 294 先天性横隔膜ヘルニア
- 295 乳幼児肝巨大血管腫
- 296 胆道閉鎖症
- 297 アラジール症候群
- 298 遺伝性膵炎
- 299 嚢胞性線維症
- 300 IgG4 関連疾患
- 301 黄斑ジストロフィー
- 302 レーベル遺伝性視神経症
- 303 アッシャー症候群
- 304 若年発症型両側性感音難聴
- 305 遅発性内リンパ水腫
- 306 好酸球性副鼻腔炎
- 307 カナバン病
- 308 進行性白質脳症
- 309 進行性ミオクローヌステんかん
- 310 先天異常症候群
- 311 先天性三尖弁狭窄症
- 312 先天性僧帽弁狭窄症
- 313 先天性肺静脈狭窄症
- 314 左肺動脈右肺動脈起始症
- 315 ネイルパテラ症候群(爪膝蓋骨症候群)／LMX1B 関連腎症
- 316 カルニチン回路異常症

- 317 三頭酵素欠損症
- 318 シトリン欠損症
- 319 セピアプテリン還元酵素(SR)欠損症
- 320 先天性グリコシルホスファチジルイノシトール(GPI)欠損症
- 321 非ケトーシス型高グリシン血症
- 322 β -ケトチオラーゼ欠損症
- 323 芳香族L-アミノ酸脱炭酸酵素欠損症
- 324 メチルグルタコン酸尿症
- 325 遺伝性自己炎症疾患
- 326 大理石骨病
- 327 特発性血栓症(遺伝性血栓性素因によるものに限る。)
- 328 前眼部形成異常
- 329 無虹彩症
- 330 先天性気管狭窄症/先天性声門下狭窄症
- 331 特発性多中心性キャッスルマン病
- 332 膠様滴状角膜ジストロフィー
- 333 ハッチンソン・ギルフォード症候群
- 334 脳クレアチン欠乏症候群
- 335 ネフロン癆
- 336 家族性低 β リポタンパク血症1(ホモ接合体)
- 337 ホモシスチン尿症
- 338 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症
- 339 MECP2重複症候群
- 340 線毛機能不全症候群(カルタゲナー症候群を含む。)
- 341 TRPV4異常症
- 342 LMNB1関連大脳白質脳症
- 343 PURA関連神経発達異常症
- 344 極長鎖アシル-CoA脱水素酵素欠損症
- 345 乳児発症STING関連血管炎
- 346 原発性肝外門脈閉塞症
- 347 出血性線溶異常症
- 348 ロウ症候群