

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

ハッチンソン・ギルフォード症候群：国内全国調査とアジア症例の検討

研究分担者

井原 健二 大分大学医学部・小児科学・教授
小崎 里華 国立成育医療研究センター・生体防御系内科部遺伝診療科・診療部長
松尾 宗明 佐賀大学・医学部小児科学・教授

研究要旨：ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群(Hutchinson-Gilford progeria syndrome：HGPS, OMIM 176670)は、1886年に Jonathan Hutchinson と 1897年に Hasting Gilford が報告したことから命名された疾患である。遺伝性早老症の中でも症状が特に重篤な疾患であり、出生後より重度の成長障害、脱毛、小顎、老化顔貌、皮下脂肪の減少、強皮症様変化、四肢関節の拘縮を呈する。動脈硬化性疾患の合併が必発で平均寿命は 14.6 歳と報告されている。全世界で 350～400 人の HGPS 患者が報告されている。平成 24～29 年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業))「早老症の病態解明、診断・治療法の確立と普及を目的とした全国研究」(研究代表者：横手幸太郎)により国内の HGPS 症例について全国調査を行いさらにアジアの国々から論文報告された HGPS 症例を検索し、アジアにおける古典型 HGPS の臨床像を明らかにした。さらに、欧米からの論文報告を参照し我が国の HGPS 診断基準策定を行い、日本小児遺伝学会理事会で診断基準の承認を受けた。平成 30 年度は、本疾患の亜分類を整理し指定難病登録のため準備と申請を行った。2019 年 2 月に指定難病に追加する事が内示された。それを受けて厚生労働省難病対策課の指示により臨床調査個人票を策定した。2019 年 5 月に指定難病追加の告示予定で、2019 年夏から適用が開始される見込みである。

A. 研究目的

ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群(Hutchinson-Gilford progeria syndrome：HGPS, OMIM 176670)は、1886年に Jonathan Hutchinson と 1897年に Hasting Gilford が報告したことから命名された疾患である。遺伝性早老症の中でも症状が特に重篤な疾患であり、出生後より重度の成長障害、脱毛、小顎、老化顔貌、皮下脂肪の減少、強皮症様変化、四肢関節の拘縮を呈する。動脈硬化性疾患の合併が必発で平均寿命

は 14.6 歳と報告されている。全世界で 350～400 人の典型 HGPS 患者が報告されており、NPO 法人の Progeria Research Foundation (<https://www.progeriaresearch.org/>) には 2018 年 5 月の時点で 114 人の典型 HGPS 患者が登録されている

今回、ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群の診断基準を策定し、指定難病への指定に向けて診断分類を整理する。また指定難病登録のための臨床調査個人票を策定する。

B. 研究方法

1. ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群の診断分類について整理した。これまで Lamin A 関連疾患を 5 つのカテゴリーに分類し定義する診断分類が提唱されている。

- (1) Progerin 産生典型遺伝型を保有する HGPS
- (2) Progerin 産生非典型遺伝型を保有する HGPS
- (3) Progerin 非産生型早老様ラミノパチー
- (4) 非早老様ラミノパチー
- (5) 非ラミノパチー早老様症候群

これらの病因と病態は以下の通りである。

(1) 典型 HGPS

LMNA 遺伝子のエクソン 11 内の点突然変異 c. 1824C>T (p. Gly608Gly) が原因である。典型的な臨床表現型の HGPS 患者の約 9 割がこの病的バリエーションを保有し典型に分類される。この変異によりスプライシング異常が生じ、N 末の 50 アミノ酸が欠損した変異 Lamin A タンパク (progerin) が合成される。変異タンパク Progerin は、翻訳後のプロセッシング異常に伴いタンパクのファルネシル化が持続し、核膜や核内マトリックスに異常を生じると推定されている。

(2) Progerin 産生非典型遺伝型を保有する HGPS 非典型 HGPS の臨床的な特徴は 典型 HGP に類似するが、LMNA 遺伝子の典型病的バリエーション (c. 1824C>T) 以外で、Progerin を産生するエクソン 11 またはイントロン 11 の病的バリエーションが原因である。c. 1821G>A (p. Val607Val), c. 1822G>A (p. Gly608Ser), c. 1968+1G>A, c. 1968+2T>A, c. 1968+5G>C などが報告されている。

(3) Progerin 非産生型早老様ラミノパチー 典型または非典型 HGPS と表現型が部分的に重なるが、異なる疾患として分類される。

①Progerin 非産生の LMNA 遺伝子病的バリエーションヘテロ接合体、もしくは②LMNA 遺伝子以外の病的

バリエーションによる。①LMNA 遺伝子の病的バリエーションとして、c. 433G>A (p. Glu145Lys)、c. 1771T>A (p. Cys591Ser)、c. 1868C>G (p. Thr623Ser) などが報告されている。②として ZMPSTE24 遺伝子異常症が報告されている。ZMPSTE24 は Lamin A タンパク質の翻訳後修飾に関わる亜鉛メタロプロテアーゼをコードするためその異常によりプレ Lamin A 分子の過剰が起こり早老様の表現型を呈する。

(4) 非早老様ラミノパチー

核ラミナを構成するラミンは核内膜タンパク質と結合し、多様な細胞機能に関与している。LMNA 遺伝子を含めた核ラミナを構成する分子の遺伝子変異による病態はラミノパチーと総称され、10 以上の疾患の原因となる。骨格筋・心筋の筋ジストロフィー、脂肪異常栄養症や糖尿病、骨格形成異常、皮膚または神経障害、大脳白質ジストロフィー、および早老症などの多種多様な臨床症状を有する。

(5) 非ラミノパチー早老様症候群

早老症特有の臨床表現型を部分的に有する多様な症候群であり、Wiedemann-Rautenstrauch 症候群、肢端先端早老症、Cockayne 症候群、Berardinelli-Seip 先天性脂肪萎縮症、Werner 症候群、Ehlers-Danlos 症候群 (D4ST-1 欠損型[古庄型]) などが含まれる。

C. 研究結果

研究班で作成した診断基準をもとに、上述の (1) ~ (5) について診断妥当性を検討した。その結果、(1) (2) は診断可能であり (3) ~ (5) は HGPS から除外されると結論した。

次に、指定難病の要件の判定に必要な以下の事項を確認した。

1. 患者数：100 人未満
2. 発病の機構：不明 (LMNA 遺伝子の関連が示唆されている)

3. 効果的な治療方法：未確立（対症療法のみである）

4. 長期の療養：必要（進行性である）

5. 診断基準：あり（研究班作成の診断基準）

6. 重症度分類

1) 心症状があり、薬物治療・手術によっても NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。

2) ①modified Rankin Scale (mRS)、②日本脳卒中学会による食事・栄養、③日本脳卒中学会による呼吸、のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

D. 考察

LMNA 遺伝子 G608G 変異は典型 HGSP 診断に必須である。一方、イントロン 11 内の progerin 産生型変異による非典型 HGPS や、LMNA 遺伝子内の別の型の変異でも酷似した表現型を認める症例の存在する事には注意が必要である。なお、我が国の HGPS 診断基準（日本小児遺伝学会承認）は、臨床症状と遺伝学的検査を組み合わせで判定し、「Definite」と「Probable」の基準を設けている。この基準によりの確に診断できると結論した。

また我々の全国調査ならびに文献検査により、我が国において 20 歳以上の 2 症例が明らかになった。長期生存例においても、十分な社会的支援が受けられるよう、指定難病への登録に向けて申請を行い、2019 年 2 月に指定難病への追加の内示を受けた。

次に疾患登録のための臨床調査個人票を策定した。この調査表では、診断根拠となる大症状（4 項目）についてはそれぞれの項目を最初に確認した年齢を記載し、また小症状（2 項目）は該当の有無、遺伝学的検査は実施の有無と LMNA 遺伝子に G608G（コドン 608[GGC] > [GGT]）変異を認めるか否かを記載する事とした。また主要な合併症（7 項目）については診断名と発症年齢、治療法

とその実施時期などを記載する欄を作成した。重症度分類に関する事項（直近 6 か月間の最重症時の状態）も別途記載する事とした。

E. 結論

HGPS の診断分類について整理し、前年度までに本研究班で策定した診断基準に基づいた診断の妥当性を検討した。2019 年 2 月に指定難病への追加が承認された。2019 年 5 月に告示予定で、2019 年夏から適用が開始される見込みである。

G. 研究発表

1. 著書発表

井原健二：ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群. 老年医学（上）—基礎・臨床研究の最新動向—, 日本臨床第 76 巻増刊号 5（通巻第 1144 号）pp186-188, 日本臨床社、東京、2018 年 6 月

井原健二：重篤な遺伝性早老症：ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群. 内分泌症候群第 3 版 IV. 別冊日本臨床 領域別症候群シリーズ No 4. pp612-615. 日本臨床社、東京、2019 年 3 月

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

参考資料①

別紙4

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト（参考）

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
井原健二	ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群.	楽木宏実	老年医学(上)―基礎・臨床研究の最新動向―. 日本臨床第76巻増刊号5	日本臨床社	東京	2018年	186-188
井原健二	重篤な遺伝性早老症：ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群.	柳瀬敏彦	内分泌症候群第3版 IV. 別冊日本臨床領域別症候群シリーズ No. 4.	日本臨床社	東京	2019年	612-615

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年

臨床調査個人票

新規 更新

333 ハッチンソン・ギルフォード症候群

■ 行政記載欄

受給者番号	<input type="text"/>	判定結果	<input type="checkbox"/> 認定	<input type="checkbox"/> 不認定
-------	---	------	-----------------------------	------------------------------

■ 基本情報

姓 (かな)				名 (かな)				
姓 (漢字)				名 (漢字)				
郵便番号	<input type="text"/>							
住所								
生年月日	西暦	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	年	<input type="text"/> <input type="text"/>	月	<input type="text"/> <input type="text"/>	日 <input type="text"/> <input type="text"/>	*以降、数字は右詰めで記入
性別	<input type="checkbox"/> 1. 男 <input type="checkbox"/> 2. 女							
出生市区町村								
出生時氏名 (変更のある場合)	姓 (かな)				名 (かな)			
	姓 (漢字)				名 (漢字)			
家族歴	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし <input type="checkbox"/> 3. 不明							
	発症者続柄							
	<input type="checkbox"/> 1. 父 <input type="checkbox"/> 2. 母 <input type="checkbox"/> 3. 子 <input type="checkbox"/> 4. 同胞 (男性)							
	<input type="checkbox"/> 5. 同胞 (女性) <input type="checkbox"/> 6. 祖父 (父方) <input type="checkbox"/> 7. 祖母 (父方)							
<input type="checkbox"/> 8. 祖父 (母方) <input type="checkbox"/> 9. 祖母 (母方) <input type="checkbox"/> 10. いとこ								
<input type="checkbox"/> 11. その他 *11 を選択の場合、以下に記入								
	続柄							
発症年月	西暦	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	年	<input type="text"/> <input type="text"/>	月			

社会保障	
介護認定	<input type="checkbox"/> 1. 要介護 <input type="checkbox"/> 2. 要支援 <input type="checkbox"/> 3. なし
要介護度	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5
生活状況	
移動の程度	<input type="checkbox"/> 1. 歩き回るのに問題はない <input type="checkbox"/> 2. いくらか問題がある <input type="checkbox"/> 3. 寝たきりである
身の回りの管理	<input type="checkbox"/> 1. 洗面や着替えに問題はない <input type="checkbox"/> 2. いくらか問題がある <input type="checkbox"/> 3. 自分でできない
ふだんの活動	<input type="checkbox"/> 1. 問題はない <input type="checkbox"/> 2. いくらか問題がある <input type="checkbox"/> 3. 行うことができない
痛み／不快感	<input type="checkbox"/> 1. ない <input type="checkbox"/> 2. 中程度ある <input type="checkbox"/> 3. ひどい
不安／ふさぎ込み	<input type="checkbox"/> 1. 問題はない <input type="checkbox"/> 2. 中程度 <input type="checkbox"/> 3. ひどく不安あるいはふさぎ込んでいる

■ 診断基準に関する事項

A. 大症状（いずれの時期でもよい）

1. 出生後の重度の成長障害 (生後6か月以降の身長と体重が-3SD以下)		<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし
		最初に確認した年齢 <input type="text"/> <input type="text"/> 歳 <input type="text"/> <input type="text"/> か月
2. 白髪または脱毛、小顎、老化顔貌、突出した眼の4症候中3症候以上		<input type="checkbox"/> 1. 該当 <input type="checkbox"/> 2. 非該当
白髪または脱毛	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし	最初に確認した年齢 <input type="text"/> <input type="text"/> 歳 <input type="text"/> <input type="text"/> か月
小顎	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし	最初に確認した年齢 <input type="text"/> <input type="text"/> 歳 <input type="text"/> <input type="text"/> か月
老化顔貌	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし	最初に確認した年齢 <input type="text"/> <input type="text"/> 歳 <input type="text"/> <input type="text"/> か月
突出した眼	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし	最初に確認した年齢 <input type="text"/> <input type="text"/> 歳 <input type="text"/> <input type="text"/> か月
3. 頭皮静脈の怒張、皮下脂肪の減少、強皮症様変化の3症候中2症候以上		<input type="checkbox"/> 1. 該当 <input type="checkbox"/> 2. 非該当
頭皮静脈の怒張	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし	最初に確認した年齢 <input type="text"/> <input type="text"/> 歳 <input type="text"/> <input type="text"/> か月
皮下脂肪の減少	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし	最初に確認した年齢 <input type="text"/> <input type="text"/> 歳 <input type="text"/> <input type="text"/> か月
強皮症様変化	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし	最初に確認した年齢 <input type="text"/> <input type="text"/> 歳 <input type="text"/> <input type="text"/> か月

4. 四肢関節拘縮と可動域制限	<input type="checkbox"/> 1. あり		<input type="checkbox"/> 2. なし		
	最初に確認した年齢	<input type="text"/>	<input type="text"/>	歳 <input type="text"/>	<input type="text"/>

B. 小症状

1. 胎児期には成長障害を認めない	<input type="checkbox"/> 1. 該当	<input type="checkbox"/> 2. 非該当
2. 精神発達遅滞を認めない	<input type="checkbox"/> 1. 該当	<input type="checkbox"/> 2. 非該当

C. 遺伝学的検査

遺伝子検査の実施	<input type="checkbox"/> 1. 実施	<input type="checkbox"/> 2. 非実施	
LMNA 遺伝子に G608G (コドン 608[GGC] > [GGT]) 変異を認める	<input type="checkbox"/> 1. 該当	<input type="checkbox"/> 2. 非該当	<input type="checkbox"/> 3. 不明

<診断のカテゴリー>

<input type="checkbox"/> Definite : Aのうち1つ以上+Cを認める
<input type="checkbox"/> Probable: Aの4項目+Bの2項目を認める
<input type="checkbox"/> いずれにも該当しない

症状の概要、経過、特記すべき事項など *250文字以内かつ7行以内

--

■ 合併症

1. 脳梗塞	<input type="checkbox"/> 1. あり		<input type="checkbox"/> 2. なし		<input type="checkbox"/> 3. 不明			
	診断名							
	発症年齢	<input type="text"/>	<input type="text"/>	歳	<input type="text"/>	<input type="text"/>	か月	
	治療の有無	<input type="checkbox"/> 1. あり		<input type="checkbox"/> 2. なし				
	治療法							
	治療効果	<input type="checkbox"/> 1. 改善	<input type="checkbox"/> 2. 不変	<input type="checkbox"/> 3. 悪化	<input type="checkbox"/> 4. 不明			
	実施期間 (自)	西暦	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	年 <input type="text"/>	<input type="text"/>

1. 脳梗塞	実施期間（至）	西暦 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 年 <input type="text"/> <input type="text"/> 月
2. 冠動脈疾患	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし <input type="checkbox"/> 3. 不明	
	診断名	
	発症年齢	<input type="text"/> <input type="text"/> 歳 <input type="text"/> <input type="text"/> か月
	治療の有無	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし
	治療法	
	治療効果	<input type="checkbox"/> 1. 改善 <input type="checkbox"/> 2. 不変 <input type="checkbox"/> 3. 悪化 <input type="checkbox"/> 4. 不明
	実施期間（自）	西暦 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 年 <input type="text"/> <input type="text"/> 月
	実施期間（至）	西暦 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 年 <input type="text"/> <input type="text"/> 月
3. 心臓弁膜症	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし <input type="checkbox"/> 3. 不明	
	診断名	
	発症年齢	<input type="text"/> <input type="text"/> 歳 <input type="text"/> <input type="text"/> か月
	治療の有無	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし
	治療法	
	治療効果	<input type="checkbox"/> 1. 改善 <input type="checkbox"/> 2. 不変 <input type="checkbox"/> 3. 悪化 <input type="checkbox"/> 4. 不明
	実施期間（自）	西暦 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 年 <input type="text"/> <input type="text"/> 月
	実施期間（至）	西暦 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 年 <input type="text"/> <input type="text"/> 月

4. 高血圧	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし <input type="checkbox"/> 3. 不明	
	診断名	
	発症年齢	<input type="text"/> <input type="text"/> 歳 <input type="text"/> <input type="text"/> か月
	治療の有無	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし
	治療法	
	治療効果	<input type="checkbox"/> 1. 改善 <input type="checkbox"/> 2. 不変 <input type="checkbox"/> 3. 悪化 <input type="checkbox"/> 4. 不明
	実施期間（自）	西暦 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 年 <input type="text"/> <input type="text"/> 月
	実施期間（至）	西暦 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 年 <input type="text"/> <input type="text"/> 月
5. 耐糖能障害	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし <input type="checkbox"/> 3. 不明	
	診断名	
	発症年齢	<input type="text"/> <input type="text"/> 歳 <input type="text"/> <input type="text"/> か月
	治療の有無	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし
	治療法	
	治療効果	<input type="checkbox"/> 1. 改善 <input type="checkbox"/> 2. 不変 <input type="checkbox"/> 3. 悪化 <input type="checkbox"/> 4. 不明
	実施期間（自）	西暦 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 年 <input type="text"/> <input type="text"/> 月
	実施期間（至）	西暦 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 年 <input type="text"/> <input type="text"/> 月

6. 性腺機能障害	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし <input type="checkbox"/> 3. 不明	
	診断名	
	発症年齢	<input type="text"/> <input type="text"/> 歳 <input type="text"/> <input type="text"/> か月
	治療の有無	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし
	治療法	
	治療効果	<input type="checkbox"/> 1. 改善 <input type="checkbox"/> 2. 不変 <input type="checkbox"/> 3. 悪化 <input type="checkbox"/> 4. 不明
	実施期間（自）	西暦 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 年 <input type="text"/> <input type="text"/> 月
	実施期間（至）	西暦 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 年 <input type="text"/> <input type="text"/> 月
7. 悪性腫瘍	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし <input type="checkbox"/> 3. 不明	
	診断名	
	発症年齢	<input type="text"/> <input type="text"/> 歳 <input type="text"/> <input type="text"/> か月
	治療の有無	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし
	治療法	
	治療効果	<input type="checkbox"/> 1. 改善 <input type="checkbox"/> 2. 不変 <input type="checkbox"/> 3. 悪化 <input type="checkbox"/> 4. 不明
	実施期間（自）	西暦 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 年 <input type="text"/> <input type="text"/> 月
	実施期間（至）	西暦 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 年 <input type="text"/> <input type="text"/> 月

8. その他	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし <input type="checkbox"/> 3. 不明	
	その他の疾患名	
	発症年齢	<input type="text"/> <input type="text"/> 歳 <input type="text"/> <input type="text"/> か月
	治療の有無	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし
	治療法	
	治療効果	<input type="checkbox"/> 1. 改善 <input type="checkbox"/> 2. 不変 <input type="checkbox"/> 3. 悪化 <input type="checkbox"/> 4. 不明
	実施期間（自）	西暦 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 年 <input type="text"/> <input type="text"/> 月
	実施期間（至）	西暦 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 年 <input type="text"/> <input type="text"/> 月

■ 重症度分類に関する事項（直近6か月間の最重症時の状態）

<input type="checkbox"/> 1. 心症状があり、薬物治療・手術によってもNYHA分類でII度以上に該当
<input type="checkbox"/> 2. modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養 (N)、呼吸 (R) のそれぞれの評価スケールを用いて いずれかが3以上
<input type="checkbox"/> いずれにも該当しない

NYHA 分類

<input type="checkbox"/> I 度	心疾患はあるが身体活動に制限はない。日常的な身体活動では疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛（胸痛）を生じない
<input type="checkbox"/> II 度	軽度から中等度の身体活動の制限がある。安静時または軽労作時には無症状。日常労作のうち、比較的強い労作（例えば、階段上昇、坂道歩行など）で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛（胸痛）を生ずる
<input type="checkbox"/> III 度	高度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。日常労作のうち、軽労作（例えば、平地歩行など）で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛（胸痛）を生ずる
<input type="checkbox"/> IV 度	心疾患のためいかなる身体活動も制限される。心不全症状や狭心痛（胸痛）が安静時にも存在する。わずかな身体活動でこれらが増悪する

modified Rankin Scale (mRS)

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

食事・栄養 (N)

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

呼吸 (R)

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

■ 人工呼吸器に関する事項（使用者のみ記入）

使用の有無	<input type="checkbox"/> 1. あり
開始時期	西暦 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 年 <input type="text"/> <input type="text"/> 月
離脱の見込み	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし
種類	<input type="checkbox"/> 1. 気管切開孔を介した人工呼吸器 <input type="checkbox"/> 2. 鼻マスク又は顔マスクを介した人工呼吸器
施行状況	<input type="checkbox"/> 1. 間欠的施行 <input type="checkbox"/> 2. 夜間に継続的に施行 <input type="checkbox"/> 3. 一日中施行 <input type="checkbox"/> 4. 現在は未施行

生活状況	食事	<input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 全介助
	車椅子とベッド間の移動	<input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 軽度介助 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 全介助
	整容	<input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分介助/不可能
	トイレ動作	<input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 全介助
	入浴	<input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分介助/不可能
	歩行	<input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 軽度介助 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 全介助
	階段昇降	<input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 不能
	着替え	<input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 全介助
	排便コントロール	<input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 全介助
	排尿コントロール	<input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 全介助

医療機関名												
指定医番号	<input type="text"/>											
医療機関所在地												
電話番号	<input type="text"/>	*ハイフンを除き、左詰めで記入										
医師の氏名	印 ※自筆または押印のこと											
記載年月日	西暦	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	年	<input type="text"/>	<input type="text"/>	月	<input type="text"/>	<input type="text"/>	日

- ・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ありません。(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りです。)
- ・治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6か月間で最も悪い状態を記載してください。
- ・診断基準、重症度分類については、「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日健発1112第1号健康局長通知)を参照の上、ご記入ください。
- ・審査のため、検査結果等について別途提出をお願いすることがあります。