

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

指定難病制度の公平性を担保するための方法論の開発

平成 28 年度 総括研究報告書

研究代表者 千葉 勉

平成 29 (2017) 年 3 月

目 次

I . 研究班名簿

. 総括研究報告

指定難病制度の公平性を担保するための方法論の開発

千葉 勉 -----1

資料 1 指定難病の要件について -----15

資料 2 現時点で指定難病の要件を満たしていないと
考えられる疾病一覧(案) -----23

資料 3 指定難病検討資料作成のためのチェックリスト -----27

資料 4 「臨個票 (= 指定難病 DB)のあり方」に関する資料 -----29

資料 5-1 臨床調査個人票の例：ミトコンドリア病 -----33

資料 5-2 臨床調査個人票の例：多発血管性肉芽腫症 -----45

資料 5-3 臨床調査個人票の例：先天性無痛無汗症 -----57

. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----63

. 学会発表に関する一覧表 -----71

平成28年度「指定難病制度の公平性を担保するための方法論の開発（横串班）」研究班名簿

	研究者名	所属機関	役職
研究代表者	千葉 勉	京都大学医学研究科消化器内科学・消化器内科学	名誉教授
研究分担者	島津 章	国立病院機構京都医療センター・内分泌代謝学	センター長
	天谷 雅行	慶應義塾大学医学部皮膚科・皮膚科学	教授
	小崎 健次郎	慶應義塾大学医学部・臨床遺伝学・小児科学・分子遺伝学	教授
	堀江 稔	滋賀医科大学内科学講座・循環器・呼吸器学	教授
	伊藤 俊之	滋賀医科大学医学部臨床教育講座・消化器内科学	教授
	西村 正治	北海道大学大学院医学研究科内科学講座・呼吸器内科学分野 呼吸病態生理学	教授
	楠 進	近畿大学医学部・神経内科学	教授
	松山 晃文	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 創薬資源部・再生医療・規制科学	部長
	井田 博幸	東京慈恵会医科大学小児科学講座・小児科学	教授

指定難病制度の公平性を担保するための方法論の開発

研究代表者 千葉 勉 京都大学大学院医学研究科消化器内科学講座 名誉教授

研究要旨

平成 27 年から施行された「難病法」に基づき指定難病は平成 29 年度には 330 疾患になる予定である。こうした指定難病の増加に伴い、指定難病選定の公平性や、各指定難病間の診断基準や重症度分類の整合性・公平性の担保が問題となりつつある。一方指定難病制度の開始に伴って、その運用上様々な問題が浮上してきている。そこで本研究では、指定難病の各疾患について、横串で俯瞰することで、各疾患間の公平性を担保した難病施策を継続するためのデータを収集し、指定難病制度の運用上の改善を目指して、その問題点を検討し、新たな施策を提言することを目的とした。その結果、1) 今後の円滑な指定難病追加のために、大きな疾患単位を一つの疾患単位（群）としてくることが必要である、2) 指定難病の要件として、「腫瘍性疾患」「感染症」は基本的に対象外であるが、これらの疾患には多様性が存在するため、細部についてはさらに検討が必要である、3) 小児慢性特定疾病で、指定難病の要件に該当する可能性のある疾患については、様々な角度からの検討が必要である、と確認された。さらに、4) 第 4 次指定難病検討のための情報収集について、その診断基準や重症度分類作成のための標準フォーマットやチェックリストが検討された。さらに 5) 指定難病の診断に必須の検査（特に遺伝子検査）について、「必須検査」の考え方、保険収載も含めて、その運用について様々な意見が提起された。

<研究分担者>

島津 章：国立病院機構京都
医療センター・センター長

天谷 雅行：慶應義塾大学医学部
皮膚科・教授

小崎 健次郎：慶應義塾大学医学部
臨床遺伝学・小児科学
分子遺伝学・教授

堀江 稔：滋賀医科大学内科学講座
循環器、呼吸器学・教授

伊藤 俊之：滋賀医科大学医学部
臨床教育講座・教授

西村 正治：北海道大学大学院医学研究
科内科学講座・呼吸器内科学
分野・教授

楠 進：近畿大学医学部・神経内科学
教授

松山 晃文：国立研究開発法人医薬基盤・
健康・栄養研究所 創薬資源
部・再生医療・規制科学・部
長

井田 博幸：東京慈恵会医科大学小児科学講
座・教授

A. 研究目的

平成 27 年から施行された「難病法」に基づき指定難病は平成 28 年度には 306 疾病となり、平成 29 年度には 330 疾患となる予定である。こうした指定難病の増加に伴い、指定難病選定の公平性や、各指定難病間の診断基準や重症度分類の整合性・公平性の担保が問題となりつつある。指定難病は、先天性疾患、神経疾患、免疫疾患など、その種類が極めて多岐に及ぶため、各疾患間の整合性、公平性を確保することは、困難であると同時に、極めて重要である。一方指定難病制度の施行に伴って、その運用上様々な問題も浮上してきている。そこで本研究では、指定難病の各疾患について、横串で俯瞰することで、各疾患間の公平性を担保した難病施策を継続するためのデータを収集し、指定難病制度の運用上の改善を目指して、その問題点を検討し、新たな施策を提言することを目的とした。

B. 研究方法

1. 円滑な指定難病追加のための準備

あ) 適切な疾病単位のとらえ方の整理

現状のルールでは、「一定の客観的指標を伴う診断基準を満たす患者の集合を一つの疾病単位とすべき」とあり、「多くの傷病が入りうる病態を指すものは適切とは言えない。また、重症例や難治例等一つの疾病単位の一部を切り出した病名は適切ではない」とされている。しかし研究班や学会間でそのコンセプトは必ずしも統一されていないのが現状である。この点については、臨床調査個人票の記載や、都道府県による判定の事務手続きの効率化等のため、包含関係にある疾病や類縁疾病等は、統合した疾病単位とすべきという意見もあるなど、捉え方の整理が必要

である。このため疾患単位の考え方を整理し、指定難病をいくつかの疾患単位としてとらえることについての問題点について検討をおこなった。

い) 指定難病該当疾患の考え方の整理

指定難病制度では、感染症、がん(腫瘍性疾患)、さらに薬剤投与によって生じた疾患などは、除外するとしている。しかしながらこれらの疾患の中には、様々な理由から、指定難病として検討すべき疾患も存在する。そこで上記の「除外疾患」との切り分けについて様々な角度から検討をおこなった。さらに来年度以降も小児慢性特定疾病が指定難病にも指定される可能性があるが、例えば、小児糖尿病と成人糖尿病との切り分け、などの問題が懸念されている。そこで小児慢性特定疾病から指定難病への移行についての問題点を検討した。

2. 第 4 次指定難病の検討に資する情報収集を円滑におこなうための、診断基準や重症度分類を作成する際の標準フォーマットやチェックリストの作成

新たな指定難病を検討する際、各疾患研究班等から提供された情報に基づいて検討を実施しているが、研究班によっては「指定難病の要件」を十分理解していないケースも見受けられる。実際に各研究班から提出される情報の質にはかなりの差があり、その整理に多大の労力が費やされている。このため、より効率的に情報収集するためのチェックリストの作成の検討を行うとともに、情報収集する際の問題点について検討した。

3. 重症度分類の観点からみた日常生活障害、社会生活障害の考え方の整理

日常生活障害、社会生活障害は、患者の重症度と深く結びついているが、重症

度については、各疾病単位の間で考え方にギャップも存在する。そこで特に日常生活障害の観点から、整合性のとれた重症度分類のあり方について検討した。

4. 指定難病の診断に必要な検査についての整理

指定難病の診断基準として遺伝子検査が医療費助成を受けるための必須要件となっているものについては、今回保険収載された。しかしながらコマーシャルレベル（衛生検査所）で検査が可能な遺伝子は10数個しかないのが現況であり、難病の診断に支障をきたしうる。そこでこうした難病の指定要件に必要な検査の施行体制について、調査し解決法を検討した。

C. 研究結果、および D. 考察

1. 円滑な指定難病追加のための準備

あ) 適切な疾患単位のとらえ方の整理

(1) 大きな疾患単位を一つの難病として大きくするのはどうか

疾患単位としては、病因・病態でくくる方法と、データベースを構築するのに便利なくくり方をする方法などがあるが（例えば重症度の判定方法や治療方法など）、やはり病因・病態を中心として、亜分類として大きくするのが適切であると考えられた。そしてその際の留意点として、以下の点が指摘された。

- (a) 多くの疾患をひとまとめにすると、患者数が増えることが想定されるが、当面は、人口の0.1%程度を上回ることが想定される疾患はない。
- (b) 一方で、患者数が非常に少ない疾患の場合は、むしろ大きな疾患単位の中に入れるほうが適切である。
- (c) 疾患単位として大きくくくると、

ある疾病が指定難病であるかどうか、見出しにくく、申請しようとする患者、指定医の利便性に問題が生じる可能性があるが、これについては、充実した索引などを作成すれば問題は解決される。

(d) いくつかの疾病を大きくくくると、臨床調査個人票、重症度分類などが共用できず煩雑になることも予想されるが、この点については、必ずしもすべて統一させる必要はなく、可能な限り統一していく、という方策でよい。

(e) 病名として ICD10 や医学会の用語集にできるだけ合わせる努力は必要であるが、必ずしもそれにこだわる必要はない。またオーファネットのような、国際基準とのすりあわせも重要であるが、必ずしも本制度の目的と合致しているわけではないので、無理に整合性を合わせる必要はない。

（一方で、国際比較、のための資料とするための方策は今後検討する必要がある）

(f) さしあたって、遺伝性自己炎症疾患、先天異常症候群、染色体異常症、先天代謝異常症、などは、大きくくくりすることが可能と考えられた。同一の疾患単位に含まれる疾病が多数となることも想定されるため、申請者や指定医の利便性を考慮した表記を工夫することも必要である。

(2) 同一疾病内において複数の病型が存在する場合は一つの疾患単位とすべきかどうか

例えば高チロシン血症については3種類あり、現在別々の指定難病となっている。これらは「高チロシン血症」という意味では共通しているが、まったく別の疾病である。し

たがって一概に病名のみでまとめる、のには問題もあるが、その点からはっきりと分かる形で記載しておけば、同一疾患としてまとめてもよいと思われた。ただ高チロシン血症では、すべて同じ臨床調査個人票を用いているが、これについては、一つの疾患単位の中で別の個人票があってもよいと思われる。一方で、この点に関して、「何のために一つの疾患とするのか」という意見もあるが、実際の運用上、指定難病の疾病数が多すぎると、書類等も多くなり判定の作業も煩雑になるため、都道府県の負担軽減、という行政上の意向もくむべきと思われた。

(3) 発症に関連する遺伝子が共通の場合 は一つの疾患としてまとめて いか

例として、非特異性多発性小腸潰瘍症と肥厚性皮膚骨膜炎は、同じ prostaglandin transporter の同じコドンの変異なので、これらは同一疾患単位として扱うことも考慮される。ただし同じ遺伝子の変異であっても、変異部位が異なっており、その結果フェノタイプが異なる場合は、この考え方は必ずしも適応できないと思われる。例えば同じ遺伝子の異常でも gain of function mutation と loss of function mutation では、まったく別の疾患である点が指摘された。

い) 指定難病該当疾患の考え方の整理

(1) 「前がん病変」の考え方の整理

がんの発症が何%か、で分ける事は実際には不可能である。それよりも、がんそのものと直接的に関

連しない病態が病像のかなりの部分をしめ、かつその部分が指定難病の要件を満たす場合は、難病として考慮してもよいと考えられた。

(2) 感染症について

現在、感染が関与する疾患として HAM (HTLV 関連脊髄症)、SSPE (亜急性硬化性全脳炎)、PML (進行性多巣性白質脳症) が指定難病となっている。一方慢性活動性 EB ウィルス感染症 (CAEBV) やキャッスルマン病などは指定難病とはなっていない。これらの切り分けについては、指定難病の要件では「ただし、ウィルス等の感染が契機となって発症するものであって、一般的に知られた感染症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、個別に検討を行うものとする」となっている。この点については、まず、a) 「ウィルス感染そのものが直接臓器侵襲を起こすのではなく、免疫系の変調などを介して病態が生じるものについては必ずしも感染症として扱わない」という考え方も成り立つ。b) 一方、latent infection (ウィルスの増殖はない)か、lytic infection (ウィルスの増殖状態)で切り分ける方法、あるいは、c) 全身性、局所性 (脳内) と分ける方法も考えられる。さらに、d) 血中にウィルスが存在するかしないか、で切り分けることも考えられる。この点、SSPE、PMLは血中にウィルスは存在せず、一方 CAEBV は末梢血中の感染細胞及び血清中に「感染性」のウィルスが存在している。一方 HAM では末梢血中の CD4T 細胞にウィルスが存在しているが、血清中には

ウィルスは存在しない。また e) 治療に、抗ウィルス薬を使用するかどうか、で切り分ける手もあるかもしれない。

(3) 小児期に発症する難病と、成人期の疾患で病像が重なる疾患の切り分けについて

- (a) 小児慢性特定疾患で、成人に移行した患者の救済への配慮が必要である。
- (b) 治療を続けなければ病状が進行し、生活に障害をきたす疾患であって、指定難病に該当するかについて検討する際には、国際的な基準等と整合性が取れた診断基準が用いられているかどうか、国内関連学会や研究班内でのコンセンサスがえられているかどうかなど考慮が必要である。
- (c) 小児期に発症し、継続治療が必要であるが、治療を続けている限り進行しない疾患（ホルモン補充療法や酵素補充療法など）については、考慮する必要がある。
- (d) 小児慢性特定疾病と、成人に発症する疾患が、ほぼ同じ疾患と考えられる場合は一つの疾患としてくくることが検討されるのではないかと（成人スチール病と全身型若年性特発性関節炎）。
- (e) 小児慢性特定疾病の 1 型糖尿病と成人発症 1 型糖尿病、などをどのように切り分けるのかは検討課題である。発症機序の違いなど、成人発症例とは「異なる要素」が大きく、異なる疾病として取り扱うことが妥当とされた場合には成人疾患との切り分けも可能かも知れない。

2. 第 4 次指定難病の検討に資する情報収集を円滑におこなうための、

診断基準や重症度分類を作成する際の標準フォーマットやチェックリストの作成

チェックリストについて、特に必須項目については、指定難病の要件（大原則）に合致しているかどうかのチェックが簡便にできるように工夫すべきである。また参考項目としては、疾病の一部を切り出したような申請もあることから、ICD10 に病名として表記されているかどうか、あるいはオーファネットに病名として登録されているかどうかを確認できるような工夫が必要である。

また、すでに指定難病に指定されている疾病の類縁疾患かどうか、さらに、指定されていない疾患との類似性や、類縁疾患を対象とした研究班がないか、などについてもチェックできる方策が必要である。さらに小慢からの移行かどうかをチェックすることによって、上記 1. い) (3) のような論点をあらかじめ検討してもらうリストの作成が必要と考えられた。

一方、病名については、ICD10 など国際的な病名に合わせる事が望まれるが、ICD10 のみではカバーできない部分もあるので、オーファネットと両方加味して病名を検討すべきと思われた。

さらに、「有効な治療法がない」、という指定難病の要件については、現在かなりの数の指定難病は、すでに治療法が確立してきているのではないかとの指摘があった。この点については、代表的には、1～数回の手術によって治癒するような疾患はまず除外すべきであり、また降圧剤や血糖降下剤などの投与によって良好にコントロール可

能な疾患は検討課題と考えられた。

3. 重症度分類の観点からみた日常生活障害、社会生活障害の考え方の整理

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、医学的な観点から反映させて定めること、2) 疾患ごとに作成されている重症度分類等では日常生活又は社会生活への支障の程度が明らかではない場合、または、重症度分類がない場合は、疾患領域等ごとに作成されている重症度分類等を、疾患の特性に応じて用いること、3) 客観的な評価が可能な重症度分類とすること、4) 既存の指定難病との整合性を考慮して定めること、などが考えられた。

4. 指定難病の診断に必要な検査についての整理

あ) 遺伝子検査の保険収載と検査の実施について

医療費助成を受けるために必須の遺伝子検査については今回保険適応として追加された。しかしながら、その中でコマーシャルレベル（衛生検査所）で検査が可能な遺伝子は10数個しかないのが現況である。この要因としては、1年に数検体しか依頼がないようなものが多く、ペイしない、あるいは精度管理ができないという点がある。さらに現在一律保険点数が3,880点であり、ほとんど収益とはならないことも要因としてあげられる。今回これらの点も踏まえて、厚労省で、遺伝子検査について各研究班にアンケート調査を施行したが、その結果、現在多くの遺伝子検査

はかずさ研究所、あるいは難病研究班が行っていることが判明した。しかしながら難病研究班では、研究としての遺伝子検査の意義が薄れてきていることから遺伝子検査についてはあまり積極的におこなわない傾向がでてきており、各疾患研究班のほうからも、遺伝子検査を一元的にやれる体制を検討してほしいという要望があがっている。この点、厚労省としては、指定難病の指定の要件に入っている検査は、どこかで測定が可能という体制の必要性を認識している。

遺伝子検査を衛生検査所が採用しにくい理由の一つとして、結果の解釈を誰がおこなうかがわからない点があげられる。これについては、結果は会社が出すが、解釈をおこなう場所（研究班など）があれば、会社としては検査項目に組み込みやすいと想定される。これと関連して、かずさ研究所では、実際には結果の解釈はできないことがあるので、日本先天代謝異常学会でデータの解釈を行うことを考慮している。このように、遺伝子検査の精度管理、解釈をどこでするか、という問題があり、この点を解決できる制度を構築する必要があると考えられた。

さらに難病の遺伝子の Gene chip のようなものを作る、というアイデアもあるが、これについては、チップについて検討する、あるいは作成する研究班を立ち上げてはどうかとの意見がでた。包括的な遺伝子検査について、日本先天代謝異常学会は先天代謝異常症の新生児マススクリーニング用の遺伝子パネルを作成するなどして、遺伝子診断を領域疾患別におこなう方策をとっている。すでに難聴

の診断などはうまくいっているが、やはり疾患を整理、限定する必要があると考えられる。この問題についても、研究班をつくって検討する必要性も考えられる。

い) 遺伝子検査以外の検査について

例えばライソゾーム病は酵素活性で診断可能であるが、そうしたものはできるだけ遺伝子検査以外のものでも代用する方法が検討されるべきであると思われた（遺伝学的検査と遺伝子検査の差別化）。さらに、遺伝性疾患ではあるが、臨床症状などで確実に診断できるものもある。また、ある疾患の一部の症例は、臨床症状などで診断が可能であるが、他の症例はやはり遺伝子検査が必要、というものもある。遺伝子検査の要、不要によって、Probable と definite を分ける方向性も考えられた。この点は遺伝学的な診断と、臨床的な診断を分けている疾病もあり、全体として、どのように整合性をつけていくか論点となった。

全体を通して、各研究班に、診断基準の要件となっている検査の保険収載状況を確認して頂く必要性が確認された。さらに、遺伝子検査以外で診断可能なものについても十分に検討すべきと考えられた。その際に、厚労省の意向をしっかりと伝えて依頼する必要がある。

E. 結論

1. 今後の円滑な指定難病追加のために、いくつかの類縁疾患を一つの疾患単位としてくくる必要があると考えられた。
2. 指定難病の要件として、「腫瘍性疾患」「感染症」は基本的に対象外であるが、これらの疾患には多様性が存

在するため、細部についてはさらに検討が必要であると考えられた。

3. 小児慢性特定疾患で、指定難病の要件に該当する可能性のある疾患については、様々な角度からの検討が必要であると考えられた。

4. 第4次指定難病検討のための情報収集について、その診断基準や重症度分類作成のための標準フォーマットやチェックリストが検討された。

5. 指定難病の診断に必須の検査（特に遺伝子検査）について、必須検査の考え方、保険収載の必要性など、その運用について様々な意見が提起された。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

[論文発表]

1. Koyasu et al. Evaluation of tumor-associated stroma and its relationship with tumor hypoxia using dynamic contrast-enhanced CT and 18F-misonidazole PET in murine tumor models. *Radiology* 2016 Mar;278(3):734-41.
2. Kurita A, Kodama Y, Nakamoto Y, Isoda H, Minamiguchi S, Yoshimura K, Kuriyama K, Sawai Y, Uza N, Hatano E, Uemoto S, Togashi K, Haga H, Chiba T: Impact of EUS-FNA for preoperative para-aortic lymph node staging in patients with pancreatobiliary cancer. *Gastrointest Endoscopy* 2016 (in press)
3. Shiokawa M, Kodama Y, Kuriyama K, Yoshimura K, Tomono T, Morita T, Kakiuchi N, Matsumori T, Mima A, Nishikawa Y, Ueda T, Tsuda M, Yamauchi Y, Minami R, Sakuma Y, Ota Y, Maruno T, Kurita A, Sawai Y, Tsuji Y, Uza N, Matsumura K, Watanabe T, Notohara K, Tsuruyama T, Seno

- H, Chiba T: Pathogenicity of immunoglobulin G in patients with IgG4-related disease. *Gut* 65:1322-1332:2016
4. Watanabe T*, Sadakane Y, Yamaga N, Sakurai T, Ezoe H, Kudo M, Chiba T, Strober W. Nucleotide-binding oligomerization domain 1 acts in concert with the cholecystokinin receptor agonist, cerulein, to induce IL-33-dependent chronic pancreatitis. *Mucosal Immunol* 9:1234-1249:2016
 5. Tanaka A, Tazuma S, Okazaki K, Nakazawa T, Inui K, Chiba T, Takikawa H: Clinical features, treatment response, and outcome of IgG4-related sclerosing cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017 (in press)
 6. Umehara H, Okazaki K, Kawano M, Mimori T, Chiba T. How to diagnose IgG4-related disease (Correspondence). *Ann Rheum Dis* 2017 (in press).
 7. Umehara H, Okazaki K, Nakamura T, Nakamura-Satoh T, Nakajima A, Kawano M, Mimori T, Chiba T. Current approach to the diagnosis of IgG4-related disease – Combination of comprehensive diagnostic and organ-specific criteria. *Mod Rheum* doi.org/10.1080/14397595.2017.1290911:2017.
 8. Yoshida K, Ishii K, Shimizu A, Yokouchi M, Amagai M, Shiraishi K, Shirakata Y, Stanley JR, Ishiko A. Non-pathogenic pemphigus foliaceus (PF) IgG acts synergistically with a directly pathogenic PF IgG to increase blistering by p38MAPK-dependent desmoglein 1 clustering. *J Dermatol Sci*. 85 (3).197-207.2017/03
 9. Kumagai Y, Umegaki-Arao N, Sasaki T, Nakamura Y, Takahashi H, Ashida A, Tsunemi Y, Kawashima M, Shimizu A, Ishiko A, Nakamura K, Tsuchihashi H, Amagai M, Kubo A. Distinct phenotype of epidermolysis bullosa simplex with infantile migratory circinate erythema due to frameshift mutations in the V2 domain of KRT5. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 31.e224-272.2016/10
 10. 高橋勇人、天谷雅行. 天疱瘡におけるデスモグレイン 3 特異的 T 細胞の臓器を越えた病原的役割. *医学のあゆみ* .259 (2).159-164.2016/10
 11. Fujii Y, Matsumoto Y, Hayashi K, Ding WG, Tomita Y, Fukumoto D, Wada Y, Ichikawa M, Sonoda K, Ozawa J, Makiyama T, Ohno S, Yamagishi M, Matsuura H, Horie M, Itoh H. Contribution of a KCNH2 variant in genotyped long QT syndrome: Romano-Ward syndrome under double mutations and acquired long QT syndrome under heterozygote. *J Cardiol*. in press. 2016
 12. Shirai Y, Goya M, Ohno S, Horie M, Doi S, Isobe M, Hirao K. Elimination of ventricular arrhythmia in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia by targeting “catecholamine-sensitive area”: a dominant-subordinate relationship between origin sites of bidirectional ventricular premature contractions. *PACE*. in press. 2016
 13. Ichikawa M, Ohno S, Fujii Y, Ozawa J, Sonoda K, Fukuyama M, Kato K, Kimura H, Itoh H, Hayashi H, Horie M. Multigenerational inheritance of long QT syndrome type 2 in a Japanese family. *Internal Med*. 55.259-262.2016
 14. Chen J, Makiyama T, Wuriyanghai Y, Ohno S, Sasaki K, Hayano M, Harita T, Nishiuchi S, Yamamoto Y, Ueyama T, Shimizu A, Horie M, Kimura T. Cardiac sodium channel mutation associated with epinephrine-induced QT prolongation and sinus node dysfunction. *Heart Rhythm*. 13.289-298.2016.
 15. Sonoda K, Ohno S, Otsuki S, Kato K, Fukuyama M, Yagihara N, Watanabe H, Hayashi H,

- Minamino T, Horie M. Quantitative analysis of PKP2 and neighbouring genes in a patient with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy caused by heterozygous PKP2 deletion. *Europace*. in press.2016.
16. Baruteau AE, Perryd JC, Sanatanie S, Horie M, Walshg EP, Dubin AM. Evaluation and management of bradycardia in neonates and children. *European Journal of Pediatrics*. 175.151-161.2016.
 17. Freyermuth F, Rau F, Kokunai Y, Linke T, Sellier C, Nakamori M3 Kino Y, Arandel L, Jollet A, Thibault C, Philipps M, Vicaire S, Jost B, Udd B, Day JW, Duboc D, Wahbi K, Matsumura T, Fujimura H, Mochizuki H, Deryckere F, Kimura T, Nukina N, Ishiura S, Lacroix V, Campan-Fournier A, Navratil V, Chautard E, Auboeuf D, Horie M, Imoto K, Lee KY, Swanson MS, Lopez de Munain A, Inada S, Itoh H, Nakazawa K, Ashihara T, Wang E, Zimmer T, Furling D, Takahashi MP, Charlet-Berguerand N. Splicing misregulation of SCN5A contributes to cardiac-conduction delay and heart arrhythmia in myotonic dystrophy. *Nature Communications*. 7.11067.2016.
 18. Hayashi K, Konno T, Fujino N, Itoh H, Sakata K, Tada H, Tsuda T, Nagata Y, Teramoto R, Tanaka Y, Fujii Y, Imi-Hashida Y, Saito T, Kawashiri M, Ohta K, Horie M, Yamagishi M. Impact of Updated Diagnostic Criteria for Long QT Syndrome on Clinical Detection of Diseased Patients: Results from Study of Patients Carrying Gene Mutations. *JACC Clin Electrophysiol*. 2.279-287.2016.
 19. Itoh H, Crotti L, Aiba T, Spazzolini C, Denjoy I, Fressart V, Hayashi K, Nakajima T, Ohno S, Makiyama T, Wu J, Hasegawa K, Mastantuono E, Dagradi F, Pedrazzini M, Yamagishi M, Berthet M, Murakami Y, Shimizu W, Guicheney P, Schwartz PJ, Horie M. The Genetics Underlying Acquired Long QT Syndrome. Impact on genetic screening. *European Heart Journal* .37.1456-1464.2016.
 20. Fukuyama M, Ohno S, Makiyama T, Horie M. Novel SCN10A Variants Associated with Brugada Syndrome. *Europace* .18.905-911.2016.
 21. Horie M. Molecular Genetics Have Opened a New Era for Arrhythmia Research, but also Pandora's Box?. *Journal of Arrhythmia* .32.313-314.2016.
 22. Juang J-M, Horie M . Genetics of Brugada syndrome. *Journal of Arrhythmia*.32.418-425.2016.
 23. Ohno S. The genetic background of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Journal of Arrhythmia*.32.398-403.2016.
 24. Fujii Y, Itoh H, Ohno S, Murayama T, Kurebayashi N, Aoki H, Blancard M, Nakagawa Y, Yamamoto S, Matsui Y, Ichikawa M, Sonoda K, Ozawa T, Ohkubo K, Watanabe I, Guicheney P, Horie M . A type 2 ryanodine receptor variant associated with reduced Ca²⁺ release and short-coupled torsade de pointe ventricular arrhythmia. *Heart Rhythm* .14.98-107.2016.
 25. Yagihara N, Watanabe H, Barnett P, Duboscq-Bidot L, Thomas AC, Yang P, Ohno S, Hasegawa K, Kuwano R, Chatel S, Redon R, Schott JJ, Probst V, Koopmann TT, Bezzina CR, Wilde AA, Nakano Y, Aiba T, Miyamoto Y, Kamakura S, Darbar D, Donahue BS, Shigemizu D, Suda M, Sato A, Minamino T, Endo N, Shimizu W, Horie M, Roden DM, Makita N. Variants in the SCN5A promoter associated with various arrhythmia phenotypes. *JAHA*. 5(9).2016.
 26. Ozawa J, Ohno S, Hisamatsu T, Itoh H, Makiyama T, Suzuki H, Saitoh A, Horie M. Pediatric cohort with long QT syndrome: KCNH2 mutation carriers have late onset but severe symptoms. *Circulation*

- Journal .80.696-702.2016.
27. Turker I, Makiyama T, Vatta M, Sohma Y, Itoh H, Ueyama T, Shimizu A, Ai T, Horie M. A novel SCN5A variant associate with drug-induced Brugada Syndrome. *Plos ONE* .11.e0161872.2016.
 28. Ichikawa M, Aiba T, Ohno S, Shigemizu D, Ozawa J, Sonoda K, Fukuyama M, Itoh H, Minamoto Y, Tsunoda T, Makiyama T, Tanaka T, Shimizu W, Horie M .Phenotypic variability of ANK2 mutations in patients with inherited primary arrhythmia syndromes. *Circulation Journal*.80.2435- 2442.2016.
 29. Sasaki K, Makiyama T, Yoshida Y, Wuriyanghai Y, Kamakura T, Nishiuchi S, Hayano M, Harita T, Yamamoto Y, Kohjitani H, Hirose S, Chen J, Itoh H, Kawamura M, Ohno S, Takeuchi A, Matsuoka S, Miura M, Sumitomo N, Horie M, Yamanaka S, Kimura T. Patient-specific Human Induced Pluripotent Stem Cell Model Assessed with Electrical Pacing Validates S107 as a Potential Therapeutic Agent for Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *PlosOne*.11.e016479 5.2016.
 30. Wu J, Ding W-G, Horie M .Molecular pathogenesis of long QT syndrome type 1. *Journal of Arrhythmia* .32.381-388.2016.
 31. Noguchi A, Kato M, Kono M, Ohmura K, Ohira H, Tsujino I, Oyama-Manabe N, Oku K, Bohgaki T, Horita T, Yasuda S, Nishimura M, Atsumi T. Bi-ventricular interplay in patients with systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension: Detection by cardiac magnetic resonance. *Mod Rheumatol*.27(3).481-488.2016.
 32. Sato T, Tsujino I, Sugimoto A, Nakaya T, Watanabe T, Ohira H, Suzuki M, Konno S, Oyama-Manabe N, Nishimura M .The effects of pulmonary vasodilating agents on right ventricular parameters in severe group 3 pulmonary hypertension: a pilot study. *Pulm Circ*.6(4).524-531.2016.
 33. Suzuki M, Makita H, Konno S, Shimizu K, Kimura H, Kimura H, Nishimura M .Asthma-like features and clinical course of chronic obstructive pulmonary disease. An analysis from the Hokkaido COPD cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*.194(11).1358-1365.2016.
 34. Nishimura M .Similarities and differences between East and West in COPD. *Respirology*.21(8).1340-1341.2016.
 35. Shimizu K, Seto R, Makita H, Suzuki M, Konno S, Ito YM, Kanda R, Ogawa E, Nakano Y, Nishimura M .Computed tomography (CT)-assessed bronchodilation induced by inhaled indacaterol and glycopyrronium/indacaterol in COPD. *Respir Med*.119.70-77.2016.
 36. Manabe O, Yoshinaga K, Ohira H, Masuda A, Sato T, Tsujino I, Yamada A, Oyama-Manabe N, Hirata K, Nishimura M, Tamaki N. The effects of 18-h fasting with low-carbohydrate diet preparation on suppressed physiological myocardial (18)F-fluorodeoxyglucose (FDG) uptake and possible minimal effects of unfractionated heparin use in patients with suspected cardiac involvement sarcoidosis. *J Nucl Cardiol*.23(2).244-252.2016.
 37. Kuwahara M, Samukawa M, Ikeda T, Morikawa M, Ueno R, Hamada Y, Kusunoki S. Characterization of the neurological diseases associated with Mycoplasma pneumoniae infection and anti-glycolipid antibodies. *J Neurol*.264.467-475.2016.
 38. Morikawa M, Kuwahara M, Ueno R, Samukawa M, Hamada Y, Kusunoki S. Serological study using glycoarray for detecting antibodies to glycolipids and glycolipid complexes in immune-mediated neuropathies. *J Neuroimmunol*.301.35-40.2016.
 39. Hirano M, Oka N, Hashiguchi A,

- Ueno S, Sakamoto H, Takashima H, Higuchi Y, Kusunoki S, Nakamura Y. Histopathological features of a patient with Charcot-Marie-Tooth disease type 2U/ AD-CMTax-MARS.J Peripher Nerv Syst. 21.370-374.2016.
40. Misawa S, Sato Y, Katayama K, Nagashima K, Aoyagi R, Sekiguchi Y, Sobue G, Koike H, Yabe I, Sasaki H, Watanabe O, Takashima H, Nishizawa M, Kawachi I, Kusunoki S, Mitsui Y, Kikuchi S, Nakashima I, Ikeda S, Kohara N, Kanda T, Kira J, Hanaoka H, Kuwabara S; Japanese POEMS Syndrome for Thalidomide (J-POST) Trial Study Group. Safety and efficacy of thalidomide in patients with POEMS syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial.Lancet Neurol. 15.1129-1137.2016.
41. Saito Y, Akazawa-Ogawa Y, Matsumura A, Saigoh K, Itoh S, Sutou K, Kobayashi M, Mita Y, Shichiri M, Hisahara S, Hara Y, Fujimura H, Takamatsu H, Hagihara Y, Yoshida Y, Hamakubo T, Kusunoki S, Shimohama S, Noguchi N.Oxidation and interaction of DJ-1 with 20S proteasome in the erythrocytes of early stage Parkinson's disease patients.Sci Rep.6.30793.2016.
42. Tanaka K, Nakayasu H, Suto Y, Takahashi S, Konishi Y, Nishimura H, Ueno R, Kusunoki S, Nakashima K. Acute Motor-dominant Polyneuropathy as Guillain-Barré Syndrome and Multiple Mononeuropathies in a Patient with Sjögren's Syndrome. Intern Med.55.2717-2722.2016.
43. Saigoh K, Yoshimura S, Izumikawa T, Miyata S, Tabara Y, Matsushita T, Miki T, Miyamoto K, Hirano M, Kitagawa H, Kira JI, Kusunoki S. Chondroitin sulfate β -1,4-N-acetylgalactosaminyltransferase -1 (ChGN-1) polymorphism; association with progression of multiple sclerosis.Neurosci Res.108.55-59.2016.
44. 島津 章 .序論 —新しい「難病法」と指定難病—. 最新医学.71(10)1897-1898.2016.
45. 柳瀬敏彦、大菌恵一、島津 章 .座談会：我が国の内分泌代謝領域における指定難病の現状と今後. 最新医学.71(10)1899-1907.2016.
- [学会発表]
1. Shiokawa M. Is Serum IgG In Patients With AIP Pathogenic? International Symposium on IgG4-RD & Fibrosis. 2017/2/18. Hawaii
 2. 塩川雅広、児玉裕三、千葉勉. IgG4 関連疾患における IgG の病原性と標的抗原の解明. J D D W 2016 第 24 回日本消化器関連学会週間・ワークショップ. 2016/11/5.神戸
 3. 塩川雅広、児玉裕三、垣内伸之、友野輝子、松森友昭、上田樹、津田喬之、西川義浩、山内雄揮、佐久間洋二郎、栗山勝利、宇座徳光、妹尾浩、千葉勉. 自己免疫性膵炎における IgG の病原性と抗原同定. 第 33 回日本胆膵病態・生理研究会. 2016/6/11.大阪
 4. Kuriyama K, Kodama Y, Shiokawa M, Kakiuchi N, Matsumori T, Mima A, Tomono T, Nishikawa Y, Tsuda M, Ueda T, Yamauchi Y, Sakuma Y, Ota Y, Maruno T, Uza N, Seno H, Chiba T. Biphasic Role of Hes1 in Pancreatic Development.. Digestive Disease Week 2016・口演 . 2016/5/22. San Diego, California, USA
 5. Sakuma Y, Kodama Y, Matsumori T, Tomono T, Kakiuchi N, Mima A, Yamauchi Y, Nishikawa Y, Tsuda M, Ueda T, Kuriyama K, Maruno T, Ota Y, Shiokawa M, Tsuji Y, Uza N, Watanabe T, Nakase H, Seno H, Chiba T. Chemokine CXCL16 Plays a Critical Role in the Development of Severe Acute Pancreatitis. Digestive Disease Week 2016・ポスター. San Diego, California, USA
 6. Shiokawa M, Kodama Y, Kuriyama K, Tomono T, Morita T, Kakiuchi N, Matsumori T, Mima A, Nishikawa Y, Ueda T, Tsuda M, Yamauchi Y, Sakuma

- Y, Ota Y, Maruno T, Uza N, Seno H, Chiba T. Pathogenic Role of IgG in Patients With IgG4-Related Disease on Neonatal Mice. Digestive Disease Week 2016・ポスター. San Diego, California, USA
7. 塩川雅広、児玉裕三、千葉勉. IgG4 関連疾患における IgG の病原性と標的抗原の解明. 第 102 回日本消化器病学会総会・ワークショップ. 2016/4/21 東京
 8. Sonoda K, Ohno S, Ozawa J, Hayano M, Ichikawa M, Ito H, Makiyama T, Horie M. Copy Number Variations in SCN5A associated with Brugada Syndrome. ESC CONGRESS 2016 .Rome, Italy.2016/8/26-9/1
 9. Ohno S, Wu J, Mizusawa Y, Sonoda K, Itoh H, Makiyama T, Horie M. Triple mutations in three major genes for long QT syndrome are very rare and cause complicated phenotypes with ventricular arrhythmia. ESC CONGRESS 2016 .Rome, Italy.2016/8/26-9/1
 10. Shimamoto K, Aiba T, Ishibashi K, Kamakura T, Wada M, Miyamoto K, Inoue-Yamada Y, Okamura H, Nagase S, Noda T, Kamakura S, Miyamoto Y, Horie M, Shimizu W, Kusano K. Clinical characteristics and long-term prognosis of patients with genotype-unknown long-QT syndrome. ESC CONGRESS 2016 .Rome, Italy.2016/8/26-9/1
 11. Sonoda K, Ohno S, Ozawa J, Hayano M, Ito H, Makiyama T, Horie M. Copy number variations in SCN5A associated with Brugada syndrome. ESC CONGRESS 2016 Rome, Italy.2016.8.26-9.1
 12. Ohno S, Ozawa J, Fujii Y, Itoh H, Horie M. Specific phenotypes caused by RYR2 mutations relate with bradycardia but not with mutation locations in RYR2. ESC CONGRESS 2016 .Rome, Italy.2016.8.26-9.1
 13. Fukuyama M, Ohno S, Ichikawa M, Makiyama T, Horie M. Rare single nucleotide polymorphism of scn10a in patients with inherited primary arrhythmia syndromes. ESC CONGRESS 2016 .Rome, Italy.2016.8.26-9.1
 14. Fujii Y, Itoh H, Ohno S, Blancard M, Aoki H, Nakagawa Y, Yamamoto S, Matsui Y, Ichikawa M, Sonoda K, Ozawa T, Ohkubo K, Watanabe I, Guicheney P, Horie M. RYR2 mutations underlying in patients with short-coupled variant of torsade de pointes. ESC CONGRESS 2016 .Rome, Italy.2016.8.26-9.1
 15. Taniguchi T, Shiomi H, Morimoto T, Furukawa Y, Nakagawa Y, Horie M, Kimura T. Incidence of heart failure hospitalization in patients with ST-segment elevation myocardial infarction who underwent primary percutaneous coronary intervention. ESC CONGRESS 2016 .Rome, Italy.2016.8.26-9.1
 16. Ozawa J, Ohno S, Toyoda F, Itoh H, Fukuyama M, Harita T, Makiyama T, Hiroshi Suzuki, Akihiko Saitoh, Matsuura H, Horie M. A novel CACNA1C mutation identified in a patient with atypical Timothy syndrome exerts both loss- and gain-of-function effects on Cav1.2. ESC CONGRESS 2016 .Rome, Italy.2016.8.26-9.1
 17. Ohno S, Wu J, Sonoda K, Itoh H, Makiyama T, Horie M. Triple mutations in three major genes for long QT syndrome are very rare but produce severe phenotypes. ESC CONGRESS 2016 .Rome, Italy.2016.8.26-9.1
 18. Fukuyama M, Ohno S, Ichikawa M, Makiyama T, Horie M. Rare Single Nucleotide Polymorphism of SCN10A in Patients with Inherited Primary Arrhythmia Syndromes. ESC CONGRESS 2016 .Rome, Italy.2016.8.26-9.1
 19. Ohno S, Ozawa J, Fujii Y, Itoh H, Horie M. Specific Phenotypes Caused by RYR2 Mutations Relate with Bradycardia but not with Mutation Locations in RYR2. ESC CONGRESS 2016 .Rome, Italy.2016.8.26-9.1
 20. Fukumoto D, Ohno S, Wada Y,

- Fujii Y, Ichikawa M, Ito H, Ding WG, Matsuura H, Horie M. KCNH2 mutation in patients with long QT syndrome type 2. 9th APHRS Scientific Session. Korea. 2016.10.12-15
21. Ichikawa M, Aiba T, Ohno S, Shigemizu D, Ozawa J, Sonoda K, Fukuyama M, Itoh H, Miyamoto Y, Tsunoda T, Makiyama T, Tanaka T, Shimizu W, Horie M. Various ANK2 mutations in patients with inherited primary arrhythmia syndromes..10th APHRS Scientific Session. Korea. 2016.10.12-16
22. Takayama K, Ohno S, Wada Y, Horie M. Non desmosomal mutations detected in Japanese patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. 10th APHRS Scientific Session. Korea. 2016.10.12-16
23. Ohno S. The RYR2 Mutations Identified Not Only in CPVT But Also Short Coupled Variant of Torsade De Pointes and LQTS. 10th APHRS Scientific Session. Korea. 2016.10.12-16
24. Wada Y, Ohno S, Aiba T, Horie M. A Unique Genetic Background and Prognostic Impact on Non-Caucasian ARVD/C Probands. AHA2016. New Orleans. 2016.11.12-16.
25. Hirano M, Nakamura Y, Saigoh K, Sakamoto H, Ueno S, Suzuki H, Kusunoki S. Genetic analyses and counselling of sporadic amyotrophic lateral sclerosis in Japan. 141st Annual Meeting of American Neurological Association, Baltimore, USA. Oct 16-18, 2016
26. Kusunoki S, Kuwahara M, Samukawa M, Morikawa M, Ueno R, Hamada Y. Antiglycolipid antibodies in neurological diseases subsequent to Mycoplasma pneumoniae infection. 141st Annual Meeting of American Neurological Association, Baltimore, USA, Oct 16-18, 2016
27. Hirano M, Isono C, Sakamoto H, Ueno S, Kusunoki S, Nakamura Y. Comparison of improvement in swallowing functions between patients with Parkinson's disease treated with rotigotine and those with levodopa. 141st Annual Meeting of American Neurological Association. Baltimore, USA. Oct 16-18, 2016
28. 桑原基、鈴木秀和、吉良潤一、楠進。免疫療法を施行した抗 Neurofascin 155 IgG4 抗体陽性 CIDP2 例における臨床経過と抗体価の推移。第 34 回日本神経治療学会総会。米子。2016 年 11 月 3 日～5 日
29. 宮本勝一、鈴木秀和、三井良之、楠進。グラチラマー酢酸塩を連日投与できなかった症例。第 34 回日本神経治療学会総会。米子。2016 年 11 月 3 日～5 日

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

該当なし

指定難病の要件について

難病の定義

難病

- 発病の機構が明らかでなく
- 治療方法が確立していない
- 希少な疾病であって
- 長期の療養を必要とするもの

患者数等による限定は行わず、他の施策体系が樹立されていない疾病を幅広く対象とし、調査研究・患者支援を推進

例：悪性腫瘍は、がん対策基本法において体系的な施策の対象となっている

指定難病

難病のうち、以下の要件の全てを満たすものを、患者の置かれている状況からみて
良質かつ適切な医療の確保を図る必要性が高いものとして、厚生科学審議会の意見を聴いて厚生労働大臣が指定

医療費助成の対象

- 患者数が本邦において一定の人数^(注)に達しないこと
- 客観的な診断基準(又はそれに準ずるもの)が確立していること

(注)人口のおおむね千分の一(0.1%)程度に相当する数と厚生労働省令において規定している。

指定難病の要件について<1>

(1) 「発病の機構が明らかでない」ことについて

- 以下のように整理する。
 - ①原因が不明又は病態が未解明な疾病が該当するものとする。
 - ②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、①に該当するものとする。
 - ③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な場合は、①に該当しないものとする。
 - ④ウイルス等の感染が原因となって発症する疾病については、原則として①に該当しないものとする。ただし、ウイルス等の感染が契機となって発症するものであって、一般的に知られた感染症状と異なる発症形態を示し、症状が出現する機序が未解明なものなどについては、個別に検討を行うものとする。
 - ⑤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は、原則として①に該当しないものとして、原疾患によってそれぞれ判断を行うものとする。

指定難病の要件について<1>

補足1「他の施策体系が樹立していない」ことについて

- 以下のように整理する。
 - ① 難病の要件に含まれている基本的な考え方は、他の施策体系が樹立していない疾病を広く対象とするものとされている。
 - ② 「他の施策体系が樹立している疾病」とは、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で、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り、難病法にいう難病として想定していない。
 - ③ ただし、横断的に疾病の症状や病態の一部に着目した施策が体系的に講じられていたとしても、疾病を単位とした施策が講じられていない場合は、他の施策体系が樹立しているものとして一律には取り扱わず、個別に検討する。(例えば、小児慢性特定疾病対策の対象疾病は、小児期に限って施策が行われており、疾病を単位として、その患者の一生涯について施策が行われているものではないことから、他の施策体系が樹立しているものとして一律に取り扱うことは行わず、個別に検討する。)

3

指定難病の要件について<1>

補足2 がんについて

- がんについては、「がん対策基本法」及び「がん登録等の推進に関する法律」(平成28年1月1日施行)を中心に、難病対策とは別の施策体系が講じられている。
- がんの定義は、学会等の統一された見解はないが、「がん登録等の推進に関する法律」第2条第1項において、「悪性新生物その他の政令で定める疾病」とされており、同法施行令第1条で、以下の疾病が規定されている。
 - (1) 施行令第1条関係(がんの範囲)
 - 「がん」の定義として、次に掲げるものを規定すること。
 - ・悪性新生物及び上皮内がん(ただし、以下に掲げるものを除く。)
 - ・髄膜又は脳、脊髄、脳神経、その他の中枢神経系に発生した腫瘍
 - ・消化管間質腫瘍
 - ・一部の卵巣腫瘍
- このため、「がん登録等の推進に関する法律」で「がん」と定義された疾病については、「他の施策体系が樹立しているもの」として取り扱う。
- ただし、複数の疾病が併存して発生する症候群についてはがんを合併するものであっても、がんによらない他の症状が指定難病の要件を満たす場合には、その症候群について指定難病として取り扱う。

4

指定難病の要件について<1>

補足3 精神疾患について

- 精神疾患については、体系的な施策として障害者総合支援法における精神通院医療の制度を実施しており、その対象範囲となる疾病はICD10においてFでコードされている疾病及びG40でコードされている疾病(てんかん)とされている。
- これを踏まえ、障害者総合支援法における精神通院医療の対象となる疾病は、基本的に指定難病の要件を満たさないものとする。
- ただし、複数の疾病が併存して発生する症候群については、精神症状やてんかん症状を合併するものであっても、精神症状やてんかん症状によらない他の症状が指定難病の要件を満たす場合には、その症候群について指定難病として取り扱うこととする。

5

指定難病の要件について<2>

(2) 「治療方法が確立していない」ことについて

- 以下のいずれかの場合に該当するものを対象とする。
 - ① 治療方法が全くない。
 - ② 対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあるが、根治のための治療方法はない。
 - ③ 一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、継続的な治療が必要である。
- 治療を終了することが可能となる標準的な治療方法が存在する場合には、該当しないものとするが、臓器移植を含む移植医療については、機会が限定的であることから現時点では根治のための治療方法には含めないこととする。

6

指定難病の要件について<3>

(3) 「長期の療養を必要とする」ことについて

- 以下のように整理する。
 - ① 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場合を該当するものとする。
 - ② 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)は該当しないものとする。
 - ③ 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については、該当しないものとする。

7

指定難病の要件について<3>

補足4 致死的な合併症(心筋梗塞等)を発症するリスクが高い疾病について

- 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については、致死的な合併症を発症するリスクがある場合であっても、基本的に「長期の療養を必要とする」という要件に該当しないものとする。
- しかしながら、遺伝性脂質代謝異常症のように、心筋梗塞等の致死的な合併症を発症するリスクが著しく高く、そのリスクを軽減するためにアフェレーシス治療等の侵襲性の高い治療を頻回かつ継続的に必要としている疾病がある。
- したがって、診断時点では必ずしも日常生活に支障のある症状を認めないが、致死的な合併症を発症するリスクが高い疾病については、
 - ① 致死的な合併症を発症するリスクが若年で通常より著しく高いこと
 - ② 致死的な合併症を発症するリスクを軽減するための治療として、侵襲性の高い治療(例:アフェレーシス治療)を頻回かつ継続的に必要とすることを満たす場合は、「長期の療養を必要とする」という要件に該当するものとする。

8

指定難病の要件について<4>

(4) 「患者数が本邦において一定の人数に達しないこと」について

- 「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」について、以下のように整理する。
 - ① 本検討会で議論を行う時点で入手可能な直近の情報に基づいて、計算する。
※本邦の人口は約1.27億人、その0.1%は約12.7万人(「人口推計」(平成26年1月確定値)(総務省統計局)から)
 - ② 当面の間は、0.15%未満を目安とすることとし、具体的には患者数が18万人(0.142%)未満であった場合には「0.1%程度以下」に該当するものとする。
 - ③ この基準の適用に当たっては、上記を参考にしつつ、個別具体的に判断を行うものとする。
- 患者数の取扱いについては、以下のよう整理する。
 - ① 希少疾患の患者数をより正確に把握するためには、(a)一定の診断基準に基づいて診断された当該疾患の(b)全国規模の(c)全数調査という3つの要件を満たす調査が望ましいものとする。
 - ② 医療費助成の対象疾患については、上記3つの要件を最も満たし得る調査として、指定難病患者データベース(仮称)に登録された患者数(※)をもって判断するものとする。
※ 医療受給者証保持者数と、医療費助成の対象外であり指定難病データベースに登録されている者の数の合計
 - ③ 医療費助成の対象疾患ではない場合などは、研究班や学会が収集した各種データを用いて総合的に判断する。当該疾患が指定難病として指定された場合には、その後、指定難病患者データベースの登録状況等を踏まえ、本要件を満たすかどうか、改めて判断するものとする。

9

指定難病の要件について<5>

(5) 「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こと」について

- 以下のように整理する。
 - 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、客観的な指標とする。
 - 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。この場合、関連学会等の取りまとめ状況を適宜把握する。

指定難病の要件について<5>

補足5 小児慢性特定疾病の診断の手引きについて

- 小児慢性特定疾病の診断に関しては、日本小児科学会が主体となり作成した「診断の手引き」がある。この「診断の手引き」の多くは、主として小児科の医師が、小児を対象として診断を可能にするという観点で取りまとめられたものとされている。
- この「診断の手引き」については、成人を対象とした診断基準を基に小児に対する診断基準としての適否の検討を行ったものや、小児にのみ用いられることを前提とした診断基準として取りまとめられたものなどがある。
- そのため、指定難病の要件である診断基準の有無の検討に当たり、小児慢性特定疾病の診断で用いられている「診断の手引き」のみを根拠とする場合には、成人に適用したならば「認定基準についての考え方」(P13～14)を満たすかどうか、個別に検討を行うこととする。

11

認定基準についての考え方<1>

- 医療費助成の対象患者の認定基準については、確立された対象疾病の診断基準とそれぞれの疾病の特性に応じた重症度分類等を組み込んで作成し、個々の疾病ごとに設定する。
- これらの認定基準については、検討時点において適切と考えられる基準を設定するとともに、医学の進歩に合わせて、必要に応じて適宜見直しを行う。
- 診断基準の検討に当たっては、以下の事項に留意する。
 - 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 診断基準の中に不全型、疑い例等が含まれる場合については、それぞれの定義を明確にし、医学的に治療を開始することが妥当と判断されるものが認定されるようにすること。

認定基準についての考え方<2>

- 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。
 - 「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。
 - 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。
 - 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。
 - 疾病ごとに作成されている重症度分類等では日常生活若しくは社会生活への支障の程度が明らかではない場合、又は、重症度分類等がない場合は、以下のような対応を検討する。
 - ① 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。
※例：心、肺、肝、腎、視力、聴力、ADL等
 - ② 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。
※例：家族性高コレステロール血症（ホモ接合体）

現時点で指定難病の要件を満たしていないと考えられる疾病一覧(案)

「発病の機構が明らかでない」との要件を満たしていないと考えられる疾病
 ※他の施策体系が樹立している疾病を含む
 ※提出資料から十分な情報が得られないものも含む

番号	病名	番号	病名
A-1	Birt-Hogg-Dube(バード・ホッグ・デュベ)症候群(BHD)	A-21	先天性サイトメガロウイルス感染症
A-2	Cowden症候群	A-22	先天性サイトメガロウイルス感染症による難聴
A-3	EBウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症	A-23	先天性トキソプラズマ感染症
A-4	Gorlin症候群	A-24	多発性内分泌腫瘍症1型
A-5	Pendred症候群	A-25	多発性内分泌腫瘍症2型
A-6	Peutz-Jeghers症候群	A-26	多発性軟骨性外骨腫症
A-7	異形成性腫瘍	A-27	デスモイド線維腫症
A-8	外耳、中耳奇形に伴う難聴	A-28	特発性角膜内皮炎
A-9	家族性腺腫性ポリポーシス	A-29	内軟骨腫症
A-10	家族性大腸腺腫症	A-30	フォン・ヒッペル・リンドウ病
A-11	褐色細胞腫・パラガングリオーマ	A-31	副腎性クッシング症候群
A-12	過敏症候群/薬剤性過敏症候群	A-32	蚊刺過敏症
A-13	急性壊死性脳症	A-33	疱疹状皮膚炎
A-14	自己免疫介在性脳炎・脳症	A-34	マツキーン・オルブライト症候群
A-15	四肢形成不全	A-35	慢性移植片対宿主病
A-16	視床下部過誤腫	A-36	慢性活動性EBウイルス感染症
A-17	若年性ポリポーシス症候群	A-37	ムンブス難聴
A-18	種痘様水疱症	A-38	優性遺伝形式をとる遺伝性難聴
A-19	小児期発症急性肝不全(昏睡型)	A-39	ランバート・イートン筋無力症
A-20	成人型ランゲルハンス細胞組織球症(LCH)	A-40	劣性遺伝形式をとる遺伝性難聴

「治療法が確立していない」との要件を満たしていないと考えられる疾病
 ※提出資料から十分な情報が得られないものも含む

番号	病名
B-1	肝内結石症

「長期の療養を必要とする」との要件を満たしていないと考えられる疾病
 ※提出資料から十分な情報が得られないものも含む

番号	病名	番号	病名
C-1	17β-ヒドロキシステロイド脱水素酵素欠損症	C-19	化膿性汗腺炎
C-2	2型コラーゲン異常症関連疾患	C-20	ガラクトキナーゼ欠損症
C-3	3-ヒドロキシ-3-メチルグルタルルCoA合成酵素欠損症(HMG-CoA合成酵素欠損症)	C-21	カムラティ・エンゲルマン症候群
C-4	3-ヒドロキシ-3-メチルグルタルルCoAリアーゼ欠損症	C-22	偽性軟骨無形成症
C-5	3-メチルクロトニルCoAカルボキシラーゼ欠損症	C-23	偽落屑角膜炎
C-6	46, XX精巣性分化疾患	C-24	ロー顔一指症候群I型
C-7	5α-還元酵素欠損症	C-25	クリグラ・ナジャー症候群
C-8	Fuchs角膜内皮変性症	C-26	グルココルチコイド抵抗症
C-9	HSD10病	C-27	劇症肝炎
C-10	Mayer-Rokitansky-Küster-Häuser症候群	C-28	限局性強皮症
C-11	QT延長症候群/先天性QT延長症候群	C-29	甲状腺中毒性クリーゼ
C-12	QT短縮症候群(SQTS)	C-30	高メチオニン血症
C-13	TRPV4異常症	C-31	ゴールデンハー症候群
C-14	アロマターゼ過剰症	C-32	極長鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症
C-15	アロマターゼ欠損症	C-33	混合性性腺異形成症
C-16	アンドロゲン不応症	C-34	色素失調症
C-17	遺伝性毛髪疾患	C-35	シスチン尿症
C-18	カテコラミン誘発多形性心室頻拍	C-36	酒皰・鼻瘤

「長期の療養を必要とする」との要件を満たしていないと考えられる疾病(続き)
 ※提出資料から十分な情報が得られないものも含む

C-37	小児悪性ローランド・シルビウスてんかん	C-53	膠様滴状角膜炎
C-38	腎血管性高血圧(線維筋性異形成による)	C-54	乳酸上昇を伴い脳幹・脊髄を含む白質脳症
C-39	進行性家族性肝内胆汁うっ滞症	C-55	ピールズ症候群
C-40	進行性心臓伝導障害	C-56	微絨毛封入体病
C-41	スクシニル-CoA:3-ケト酸CoAトランスフェラーゼ(SCOT)欠損症	C-57	ビットホブキンス症候群
C-42	精巣形成不全	C-58	非定型良性小児部分てんかん
C-43	先天性胆道拡張症	C-59	不整脈源性右室心筋症
C-44	先天性門脈欠損症	C-60	フリーマン-シェルドン症候群
C-45	早期再分極症候群	C-61	ブルガダ症候群
C-46	ターナー症候群	C-62	フルクトース-1, 6-ビスホスファターゼ欠損症
C-47	中鎖アルシルCoA脱水素酵素欠損症	C-63	ホスホエノールビルビン酸カルボキシキナーゼ欠損症
C-48	点状軟骨異形成症(ペルオキシソーム病を除く。)	C-64	ホモシチン尿症
C-49	特発性周辺部角膜潰瘍	C-65	ラーセン症候群
C-50	特発性心室細動	C-66	卵精巢性性分化疾患
C-51	トリーチャー-コリンズ症候群	C-67	卵巣形成不全
C-52	軟骨低形成症		

「患者数が本邦において一定の人数に達しない」との要件を満たしていないと考えられる疾病
 ※提出資料から十分な情報が得られないものも含む

番号	病名	番号	病名
D-1	萎縮型加齢黄斑変性	D-5	原発性アルドステロン症
D-2	円錐角膜	D-6	特発性正常圧水頭症
D-3	外リンパ瘻	D-7	突発性難聴
D-4	強度近視性網膜脈絡膜萎縮	D-8	ペルーシド角膜辺縁変性

「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」との要件を満たしていないと考えられる疾病
 ※提出資料から十分な情報が得られないものも含む

番号	病名	番号	病名
E-1	Auditory Neuropathy	E-27	好酸球性筋膜炎
E-2	Auditory neuropathy spectrum disorder	E-28	周期性嘔吐症候群
E-3	ICE症候群	E-29	周産期心筋症
E-4	Idiopathic Slow Transit Constipation	E-30	収縮性心膜炎
E-5	Kenny-Caffey症候群	E-31	症候群性難聴
E-6	TAFRO症候群	E-32	掌蹠角化症
E-7	インスリン受容体異常症	E-33	小児期発症1型糖尿病
E-8	ウェーバー・クリスチャン病(Weber-Christian病)	E-34	心筋緻密化障害
E-9	エルドハイム・チェスター病	E-35	新生児糖尿病
E-10	家族性滲出性硝子体網膜症	E-36	新生児ヘモクロマトーシス
E-11	カロリ病	E-37	腎性低尿酸血症
E-12	肝外門脈閉塞症	E-38	心内膜線維弾性症
E-13	関節型若年性特発性関節炎	E-39	スティッフパーソン症候群(全身硬直症候群)
E-14	乾癬性関節炎	E-40	成因不明肝硬変症
E-15	肝内胆管減少症	E-41	声門下狭窄症
E-16	眼類天疱瘡	E-42	先天性角膜ジストロフィ
E-17	稀少部位子宮内膜症	E-43	先天性肝線維症
E-18	偽性低アルドステロン症	E-44	先天性高インスリン血症
E-19	キャッスルマン病	E-45	先天性腎尿路異常(CAKUT)
E-20	急性肺炎後遺症	E-46	先天性胆汁酸代謝異常症
E-21	急性帯状潜在性網膜外層症	E-47	先天性嚢胞性肺疾患
E-22	急性低音障害型感音難聴	E-48	線毛不動症候群(カルタゲナー-Kartagener症候群を含む)
E-23	痙攣性発声障害	E-49	短腸症
E-24	血小板無力症	E-50	中枢末梢連合脱髄症
E-25	硬化性萎縮性苔癬	E-51	特発性肝内胆管減少症
E-26	膠原線維系球体沈着症: Collagenofibrotic Glomerulopathy	E-52	特発性両側性感音難聴

「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」との要件を満たしていないと考えられる疾病(続き)
 ※提出資料から十分な情報が得られないものも含む

E-53	乳児特発性僧帽弁腱索断裂	E-61	肺胞微石症
E-54	尿細管性アシドーシス	E-62	ハッチンソン・ギルフォード症候群
E-55	ネフロン癆	E-63	肥厚性硬膜炎
E-56	脳クレアチン欠乏症候群	E-64	びまん性特発性骨増殖症
E-57	嚢胞様黄斑浮腫(特発性傍中心窩毛細血管拡張症)	E-65	ベルナル・スーリエ(Bernard-Soulier)症候群
E-58	バーター症候群/ギッテルマン症候群	E-66	ミトコンドリア遺伝子変異による難聴
E-59	ハーラマン・ストライフ症候群	E-67	メニエール病
E-60	肺動静脈瘻	E-68	ロウ症候群

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

参考項目

	質問	はい	いいえ	自由記載での回答
1	これまでに指定難病検討委員会で検討された疾病又は類縁疾病か			
2	ICD10(あるいは11)あるいはOrphanet(オーファネット)における表記名は	/	/	
3	既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か			
4	指定難病には指定されていない疾病で類縁疾病はあるか			
5	本症および類縁疾病を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか			
6	小児慢性特定疾病に指定されているか			
7	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)			

1. 臨個票の構成と課題

①共通項目	内容	課題
基本情報	氏名、住所、家族歴、発症年月、 社会保障の有無、生活状況	
人工呼吸器の使用	使用有りの場合、人工呼吸器装着 者の負担上限額	旧帳票では、あり・なしの表記。新帳票で は「あり」のみの選択（2年前の疾病対 策課の指示で「あり」のみの表記）

②受給認定に関する項目	内容	課題
A.臨床所見	局長通知に記載の診断項目	(1)認定項目と調査項目が混在[44 他多数] (2)該当・非該当・不明の選択で詳細所見 を記載できない。 (3) 臨床所見、検査所見の項目が少なすぎ るものがある。
B.検査所見	同上	(1)認定項目と調査項目が混在[59 他多数] (2)局長通知の診断基準の検査項目をその まま転記しているが、それに含まれる具 体的な検査数値を書く欄がないものが ある [234,263,314] (3)OCR になって基準値の幅を記載する スペースがない [42,49,54,81 他多数] (4)同一検査の臨床検査値の単位統一が一 部できていないため疾患をまたがった 統計解析ができないケースがでてくる 可能性がある。(例：呼吸器 VCの単位 が L 又は mL) [プロトロンビン時間、血 清フェリチン、FVC、クレアチンキナ ーゼ]
C.遺伝学的検査	変異遺伝子名のチェック 染色体異常の有無 *23 プリオン病の場合は具体的 なアミノ酸変異の記載欄あり *113 筋ジストロフィー、275 タ ナトフォリッはク詳細を記載	(1)具体的な変異塩基の記載がない [多数] (2)診断基準の必須項目ではない場合もあ り(確定診断には不要の場合又は単に調 査項目の場合) [60,62,133,138 など] (3)ゲノムデータベースとの連携も検討課 題 (4)遺伝学的検査は定義として、遺伝子・ 染色体検査だけでなくタンパク質、抗体 価、免疫組織染色も含まれる。後者は B 検査所見に記載する様式になっている。
D.鑑別診断	局長通知に記載の鑑別診断	(1)局長通知に記載が無い疾病がある

		<p>[21,112,203 他多数]</p> <p>(2)局長通知と臨個票で記載疾病が異なる [1,137,227 など]</p> <p>(3)すべて除外できる場合、複数の鑑別疾患を一つずつチェックするのが手間 [18(25 回), 109(35 回)、262(28 回)など]</p>
<診断のカテゴリー>	局長通知の診断基準	<p>(1) 局長通知に「診断する」としか書かれておらず、Definite、Probable、Possible のいずれに相当するのかが分からない疾患 [1,5,36]</p> <p>(2)<診断のカテゴリー>が新規と更新の項目を必要とするのに、A 臨床所見などで「新規のみ」の項目しかないケースがあり、更新時に<診断のカテゴリー>をチェックできない疾病が数疾病あり [2,11,14,27,29 他多数]</p> <p>(3)<診断のカテゴリー>の判定文で初めて症状又は検査値が言及される場合がある (A、B に記入欄がない) [111,156,193,265 など]</p>
重症度分類	局長通知の重症度分類	<p>(1)疾病毎の重症度分類の取り扱いに差がある[多: 21,35,158 少: 130,289,302]</p> <p>(2)直近 6 ヶ月間で最低の状態を記載することになっているが、疾患によっては 6 ヶ月と規定していない[232,288,293 など]</p> <p>(3)評価日を記入する欄をつくってほしいという要望がある[1,141,240 他多数]</p> <p>(4)重症度分類に BI を用いている疾患の場合、人工呼吸器の生活状況の項目と重複する[8,114,327 他多数]</p>

③調査研究に関する項目	内容	課題
A.臨床所見	診断基準以外の項目	<p>(1)項目が多い *少なすぎる疾病もある</p> <p>(2)該当・非該当・不明の選択で詳細所見を記載できない</p>
B.検査所見	同上	<p>(1)項目が多い *少なすぎる疾病もある</p> <p>(2)OCR になって基準値の幅を記載するスペースがない。</p>
発症と経過	初発症状、進行状況	<p>診断基準に含む疾病もあり [14,29,31,36,99,100,101,248,277]</p>

治療その他	使用薬剤、施術(気管切開、経管栄養など)	(1)実施の有無と実施日だけで、具体的な効果の記載がない[7,22,87 他多数] あっても、改善・不変・悪化・不明の選択肢程度[多数] (2)実施/使用中か、過去に実施/使用したものかを問う疾患と問わない疾患がある [区別なし：12,17,22 他多数]
-------	----------------------	---

④臨個票以外の課題	課題内容
「その他」「など」の不明確な文言使用	鑑別診断、診断のカテゴリー、重症度基準の判定文では「その他」や「など」など範囲が明確でない文言や、 「QOLの低下」や「抗炎症薬の使用の程度により、ステップアップさせる。」(98)のように判断基準が明確でない表現を入れないよう改善 [51,97,98]
複数の指定難病に含まれる疾病	一つの疾患が複数の指定難病で病型・類縁疾病として扱われている場合がある[19-27 ライソゾーム病(ダノン病) = 32 自己食性ミオパチーの類縁疾病]

【参考資料査】 遺伝学的検査の事例

<一般的事例> 167 マルファン症候群

B. 遺伝学的検査

遺伝子検査の実施	<input type="checkbox"/> 1. 実施	<input type="checkbox"/> 2. 未実施
<input type="checkbox"/> FBN1	<input type="checkbox"/> TGFBR1	<input type="checkbox"/> TGFBR2
<input type="checkbox"/> SMAD3	<input type="checkbox"/> TGFBR2	<input type="checkbox"/> TGFBR3

<詳細例> 113 筋ジストロフィー (一部省略)

E. 遺伝学的検査

1. 遺伝学的検索による責任遺伝子の遺伝子変異 (遺伝子座のみの確定も含む)	<input type="checkbox"/> 1. あり	<input type="checkbox"/> 2. なし	<input type="checkbox"/> 3. 不明
2. 免疫学的検索による責任蛋白質の欠損・異常タンパク質発現	<input type="checkbox"/> 1. あり	<input type="checkbox"/> 2. なし	<input type="checkbox"/> 3. 不明
責任遺伝子(責任蛋白)			
<input type="checkbox"/> DMD (ジストロフィン)	<input type="checkbox"/> MYOT (ミオチリン)	<input type="checkbox"/> LMNA (ラミン A/C)	
<input type="checkbox"/> CAV3 (カベオリン3)	<input type="checkbox"/> DES (デスミン)	<input type="checkbox"/> CAPN3 (カルパイン3)	
<input type="checkbox"/> DYSF (ジスフェルリン)	<input type="checkbox"/> SGCA (サルコグリカン(SG)-α)	<input type="checkbox"/> SGCB (SG-β)	
<input type="checkbox"/> SGCG (SG-γ)	<input type="checkbox"/> SGCD (SG-δ)	<input type="checkbox"/> TTN (タイチン)	
<input type="checkbox"/> ANO5	<input type="checkbox"/> FKTN (フクチン)	<input type="checkbox"/> FKR1	<input type="checkbox"/> POMT1
<input type="checkbox"/> POMT2	<input type="checkbox"/> POMGNT1	<input type="checkbox"/> LAMA2 (ラミニン α2(メロシン))	
遺伝子変異が明らかな場合			
検査法			
変異の詳細			
遺伝形式			
<input type="checkbox"/> X染色体連鎖	<input type="checkbox"/> 常染色体優性遺伝	<input type="checkbox"/> 常染色体劣性遺伝	
変異の詳細	<input type="checkbox"/> 片側アレル	<input type="checkbox"/> 両側アレル	

<改善案> *昨年9月時に難病対策課と検討

【結果】数班の政策研究班に意見を求めたところ、検討が必要ということで採用せず。

遺伝子検査の実施 ※遺伝子変異部位が具体的に分かる場合は、参考データとして下記に記入	1. 実施 2. 非実施
<input type="checkbox"/> peripheral myelin protein 22 (PMP22) <input type="checkbox"/> myelin protein zero (MPZ) <input type="checkbox"/> gap junction protein beta 1 (GJB1) <input type="checkbox"/> early growth response 2 (EGR2) <input type="checkbox"/> ARHGEF10 <input type="checkbox"/> periaxin (PRX) <input type="checkbox"/> lipopolysaccharide-induced TNF-α factor (LITAF)	
<input type="checkbox"/> neurofilament light chain polypeptide (NEFL) <input type="checkbox"/> ganglioside-induced differentiation-associated protein 1 (GDAP1)	
<input type="checkbox"/> myotubularin-related protein 2 (MTMR2) <input type="checkbox"/> SH3 domain and tetratricopeptide repeats 2 (SH3TC2) <input type="checkbox"/> SET-binding factor 2 (SBF2) <input type="checkbox"/> その他()	
変異の位置 (NCBI の RefSeq mRNA を基準とする)	
変異のパターン	<input type="checkbox"/> SNV(single Nucleotide Variation) <input type="checkbox"/> 挿入 <input type="checkbox"/> 欠損 <input type="checkbox"/> その他()
変異塩基 (例: A→G などや挿入・欠損がある塩基を具体的に記載)	

021 ミトコンドリア病

■ 行政記載欄

受給者番号	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <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"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <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	*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

診断

<input type="checkbox"/> 1. 慢性進行性外眼筋麻痺症候群 (OPEO) (カーンズ・セイヤー (Kearns-Sayre) 症候群を含む) <input type="checkbox"/> 2. リー (Leigh) 脳症 <input type="checkbox"/> 3. ミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中様発作 (MELAS) 症候群 <input type="checkbox"/> 4. ミトコンドリア異常を伴うミオクロノステんかん (MERRF) <input type="checkbox"/> 5. レーバー病 <input type="checkbox"/> 6. 生化学的異常が明らかになったミトコンドリア病 (複合体 I、複合体 II 欠損症等) <input type="checkbox"/> 7. 原因不明な高乳酸血症 <input type="checkbox"/> 8. その他 *8 を選択の場合、以下に記入

A. 症状

① 以下の症状を認める	<input type="checkbox"/> 1. 該当	<input type="checkbox"/> 2. 非該当
<input type="checkbox"/> a. 進行性の筋力低下 <input type="checkbox"/> b. 横紋筋融解症 <input type="checkbox"/> c. 外眼筋麻痺		
②-1 以下の中枢神経症状のうち、1つ以上を認める	<input type="checkbox"/> 1. 該当	<input type="checkbox"/> 2. 非該当
<input type="checkbox"/> a. 知的退行 <input type="checkbox"/> b. 記憶力障害 <input type="checkbox"/> c. 痙攣 <input type="checkbox"/> d. 精神症状 <input type="checkbox"/> e. 一過性麻痺 <input type="checkbox"/> f. 半盲 <input type="checkbox"/> g. 皮質盲 <input type="checkbox"/> h. ミオクローヌス <input type="checkbox"/> i. ジストニア <input type="checkbox"/> j. 小脳失調		
②-2 手足のしびれなどの末梢神経障害を認める	<input type="checkbox"/> 1. 該当	<input type="checkbox"/> 2. 非該当
③ 以下の症状を認める	<input type="checkbox"/> 1. 該当	<input type="checkbox"/> 2. 非該当
<input type="checkbox"/> a. 心伝導障害 <input type="checkbox"/> b. 心筋症 <input type="checkbox"/> c. 肺高血圧症などの呼吸器症状 <input type="checkbox"/> d. 糸球体硬化 <input type="checkbox"/> e. 腎尿細管異常 <input type="checkbox"/> f. 強度の貧血 <input type="checkbox"/> g. 中等度以上の肝機能低下 <input type="checkbox"/> h. 凝固能低下		
④ 以下の症状を認める	<input type="checkbox"/> 1. 該当	<input type="checkbox"/> 2. 非該当
<input type="checkbox"/> a. 低身長、甲状腺機能低下症などの内分泌異常 <input type="checkbox"/> b. 糖尿病		
⑤ 以下の症状を認める	<input type="checkbox"/> 1. 該当	<input type="checkbox"/> 2. 非該当
<input type="checkbox"/> a. 強度視力低下、網膜色素変性などの眼症状 <input type="checkbox"/> b. 感音性難聴などの耳症状		

B. 検査所見 *小数点も1文字として記入する

① 血清または髄液乳酸値が高い、またはMRスペクトロスコピーで病変部の乳酸ピークを認める	<input type="checkbox"/> 1. 該当	<input type="checkbox"/> 2. 非該当
血清乳酸値	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg/dL 基準値 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg/dL ~ <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg/dL	
髄液乳酸値	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg/dL 基準値 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg/dL ~ <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg/dL	
② 脳CT/MRIで両側対称性の脳病変を認める	<input type="checkbox"/> 1. 該当	<input type="checkbox"/> 2. 非該当
<input type="checkbox"/> 大脳基底核 <input type="checkbox"/> 脳幹		
所見		

③ 眼底検査所見：以下のいずれかを認める		<input type="checkbox"/> 1. 該当		<input type="checkbox"/> 2. 非該当	
急性期		<input type="checkbox"/> 1. 蛍光漏出を伴わない視神経乳頭の発赤・腫脹		<input type="checkbox"/> 3. 網膜神経線維腫大	
		<input type="checkbox"/> 2. 視神経乳頭近傍毛細血管蛇行		<input type="checkbox"/> 4. 視神経乳頭近傍の出血	
慢性期（視力低下の発症から通常6か月以降）		<input type="checkbox"/> 両眼の視神経萎縮所見			
④ 骨格筋生検や培養細胞または症状のある臓器でミトコンドリアの病理異常を認める		<input type="checkbox"/> 1. 該当		<input type="checkbox"/> 2. 非該当	
所見					
⑤ ミトコンドリア関連酵素の活性低下またはコエンザイムQ10などの中間代謝物の欠乏を認める。またはミトコンドリアDNAの発現異常を認める		<input type="checkbox"/> 1. 該当		<input type="checkbox"/> 2. 非該当	
検査材料		<input type="checkbox"/> 骨格筋		<input type="checkbox"/> 線維芽細胞	
		<input type="checkbox"/> その他			
所見					
血液生化学所見					
検査実施		<input type="checkbox"/> 1. 実施 <input type="checkbox"/> 2. 未実施			
実施日		西暦 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 年 <input type="text"/> <input type="text"/> 月			
赤血球		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ×10 ⁴ /μL		ヘモグロビン <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> g/dL	
白血球		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> /μL		血小板 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ×10 ⁴ /μL	
血糖値		空腹時 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg/dL			
		随時 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg/dL			
		OGTT (2時間値) <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg/dL			
AST		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> IU/L		ALT <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> IU/L	
血中アンモニア値		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> μg/dL		基準値 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> μg/dL	
クレアチニンクリアランス		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mL/min			

血清 ピルビン酸値	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg/dL				
	基準値	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg/dL	～	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg/dL	
髄液 ピルビン酸値	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg/dL				
	基準値	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg/dL	～	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg/dL	
蛋白尿（試験紙法で1+（30mg/dL）以上）	<input type="checkbox"/> 1. 該当		<input type="checkbox"/> 2. 非該当		
血尿（尿沈査で赤血球 5/HPF 以上）	<input type="checkbox"/> 1. 該当		<input type="checkbox"/> 2. 非該当		
汎アミノ酸尿（正常基準値以上）	<input type="checkbox"/> 1. 該当		<input type="checkbox"/> 2. 非該当		
血中尿素窒素の上昇（20mg/dL 以上）	<input type="checkbox"/> 1. 該当		<input type="checkbox"/> 2. 非該当		
クレアチニン値の上昇（2mg/dL 以上）	<input type="checkbox"/> 1. 該当		<input type="checkbox"/> 2. 非該当		

C. 遺伝学的検査

ミトコンドリア DNA の質的、量的異常または ミトコンドリア関連分子の核遺伝子変異を認める		<input type="checkbox"/> 1. 該当		<input type="checkbox"/> 2. 非該当	
実施した場合、各項目を記載する					
実施施設					
<input type="checkbox"/> 1. 組織 *1 を選択の場合、以下に記入 <input type="checkbox"/> 2. 血液					
骨格筋					
1. 点変異	変異部位				
	病因性	<input type="checkbox"/> 確定		<input type="checkbox"/> 疑い	
	変異率	<input type="text"/> <input type="text"/>	.	<input type="text"/>	%
2. 単一欠失	欠失部位または 欠失の大きさ				
	変異率	<input type="text"/> <input type="text"/>	.	<input type="text"/>	%
3. 多重欠失	サザン法での 確認	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし	long PCR 法 での確認	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし

4. 枯渇 (欠乏)	核DNA量との 相対比	<input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> %
	方法	<input type="checkbox"/> PCR法 <input type="checkbox"/> サザン法 <input type="checkbox"/> その他
ミトコンドリア関連分子を コードする核DNA検査		

<診断のカテゴリー>

Definite : A①～⑤のうち1項目あり、かつB①～⑤とCのうち、2項目を満たすもの
(全体で計3項目必要)

Probable : A①～⑤のうち1項目あり、かつB①～⑤とCのうち、1項目を満たすもの (計2項目必要)

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

■ 重症度分類に関する事項

セクション1：日常生活動作 (ADL)	セクション1の平均	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 点
A. 会話	<input type="checkbox"/> 1. 正常 (0点) <input type="checkbox"/> 2. 軽度障害 会話は理解できる (1点) <input type="checkbox"/> 3. 中等度障害 聴きなおされることがある (2点) <input type="checkbox"/> 4. 重度障害 しばしば聴きなおされる (3点) <input type="checkbox"/> 5. 最重度障害 ほとんど内容が聞き取れない (4点)	
B. 嚥下	<input type="checkbox"/> 1. 正常 (0点) <input type="checkbox"/> 2. まれにむせる (1点) <input type="checkbox"/> 3. 時にむせる (2点) <input type="checkbox"/> 4. 刻み食あるいはペースト食 (3点) <input type="checkbox"/> 5. 経管栄養または胃瘻 (4点)	
C. 書字	<input type="checkbox"/> 1. 正常 (0点) <input type="checkbox"/> 2. 軽度障害 わずかに小字あるいはゆっくり書字(1点) <input type="checkbox"/> 3. 中等度障害 小さいが判読可能 (2点) <input type="checkbox"/> 4. 重度障害 すべてではないが大半が判読不能 (3点) <input type="checkbox"/> 5. 最重度障害 ほとんど判読不能 (4点)	

D. 食事	<input type="checkbox"/> 1. 正常 (0 点) <input type="checkbox"/> 2. やや緩慢で不器用だが介助不要 (1 点) <input type="checkbox"/> 3. 自分で一口サイズにすることができるが、一部介助は必要 (2 点) <input type="checkbox"/> 4. 一口サイズにすると、自分で食べることはできる (3 点) <input type="checkbox"/> 5. 全介助 (4 点)		
E. 更衣	<input type="checkbox"/> 1. 正常 (0 点) <input type="checkbox"/> 2. やや緩慢で不器用だが介助不要 (1 点) <input type="checkbox"/> 3. 時にボタンや着衣に介助が必要 (2 点) <input type="checkbox"/> 4. 多くの介助を要するが自分でできることもある (3 点) <input type="checkbox"/> 5. 全介助 (4 点)		
F. 洗面・入浴	<input type="checkbox"/> 1. 正常 (0 点) <input type="checkbox"/> 2. やや緩慢で不器用だが介助不要 (1 点) <input type="checkbox"/> 3. 入浴介助が必要あるいは非常に緩慢で時間を要す (2 点) <input type="checkbox"/> 4. 洗顔、歯磨き、風呂場に行くのに介助を要す (3 点) <input type="checkbox"/> 5. 全介助 (4 点)		
G. 発作症状 (片頭痛、痙攣 など)	<input type="checkbox"/> 1. なし (0 点) <input type="checkbox"/> 2. 1 回/月未満 (1 点) <input type="checkbox"/> 3. 1 回/月～1 回/週 (2 点) <input type="checkbox"/> 4. 1 回/週～1 回/日 (3 点) <input type="checkbox"/> 5. 1 回/日以上、痙攣重積 (4 点)		
セクション 2：高次脳機能		セクション 2 の 平均	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 点
A. 記憶力、見当識	<input type="checkbox"/> 1. 正常 (0 点) <input type="checkbox"/> 2. 軽度障害 (日常的に問題にならない程度だが、一部に健忘がある) (1 点) <input type="checkbox"/> 3. 中等度障害 (見当識障害はあるが、簡単な対応はできる) (2 点) <input type="checkbox"/> 4. 重度障害 (時間や場所の見当識障害があり、日常生活が著しく困難) (3 点) <input type="checkbox"/> 5. 最重度障害 (人に対する見当識はあるが、日常生活上の対応能力は皆無) (4 点)		
B. 動機付けと意欲	<input type="checkbox"/> 1. 正常 (0 点) <input type="checkbox"/> 2. 何となく気力がない (1 点) <input type="checkbox"/> 3. 気力がなく、限定した興味 (2 点) <input type="checkbox"/> 4. 気力がなく、日常生活が制限される (3 点) <input type="checkbox"/> 5. どんな作業でも遂行することができない (4 点)		
セクション 3：運動		セクション 3 の平均	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 点
A. 近位筋の筋力 (modified Medical Research Council scale)	<input type="checkbox"/> 1. 正常 (0 点) <input type="checkbox"/> 2. 軽度筋力低下 (MRC4) (1 点) <input type="checkbox"/> 3. 中等度筋力低下、抗重力運動可能 (MRC3) (2 点) <input type="checkbox"/> 4. 重度筋力低下、抗重力運動不能 (MRC2) (3 点) <input type="checkbox"/> 5. 最重度筋力低下 (MRC0～1) (4 点)		

<p>B. 上肢の協調運動 (修正 International Cooperative Ataxia Scale)</p>	<p><input type="checkbox"/> 1. 正常 (0 点) <input type="checkbox"/> 2. 軽度協調障害 (1 点)</p> <p><input type="checkbox"/> 3. 中等度協調障害、書字に影響はあるものの日常生活動作に問題なし (2 点)</p> <p><input type="checkbox"/> 4. 重度協調障害、書字不能 (3 点)</p> <p><input type="checkbox"/> 5. 最重度協調障害、食事摂取不能 (4 点)</p>
<p>C. 歩行</p>	<p><input type="checkbox"/> 1. 全く問題なし (0 点)</p> <p><input type="checkbox"/> 2. 軽度障害、1~2km 歩行で疲労 (1 点)</p> <p><input type="checkbox"/> 3. 中等度障害、健常人について歩くのが困難 (2 点)</p> <p><input type="checkbox"/> 4. 重度障害、100~400m で休息が必要 (3 点)</p> <p><input type="checkbox"/> 5. 最重度障害、10m 以上歩けない (4 点)</p>
<p>D. 中等度の運動・活動 (階段昇降、トイレに 行くなど)</p>	<p><input type="checkbox"/> 1. 制限なし (0 点) <input type="checkbox"/> 2. わずかに制限あり (1 点)</p> <p><input type="checkbox"/> 3. 中等度に制限あり (2 点) <input type="checkbox"/> 4. 高度に制限あり (3 点)</p> <p><input type="checkbox"/> 5. 不可能 (4 点)</p>
<p>セクション 4 : 視覚</p>	<p><input type="checkbox"/> 1. 正常 (0 点) <input type="checkbox"/> 2. 普通の大きさの活字が読めない (1 点)</p> <p><input type="checkbox"/> 3. 標準拡大の活字が読めない (眼鏡が必要) (2 点)</p> <p><input type="checkbox"/> 4. TV をみることができない (3 点)</p> <p><input type="checkbox"/> 5. ADL に著しく影響し、視力がほとんどない (4 点)</p>
<p>セクション 5 : 聴覚</p>	<p><input type="checkbox"/> 1. 25dBHL 以下 (正常) (0 点)</p> <p><input type="checkbox"/> 2. 25~40dBHL (軽度難聴) (1 点)</p> <p><input type="checkbox"/> 3. 40~70dBHL (中等度難聴) (2 点)</p> <p><input type="checkbox"/> 4. 70~90dBHL (高度難聴) (3 点)</p> <p><input type="checkbox"/> 5. 90dBHL 以上 (重度難聴) (4 点)</p> <p>※500、1000、2000Hz の平均値で、聞こえが良い耳 (良聴耳) の値で判断</p>
<p>セクション 6 : 心合併症</p>	<p><input type="checkbox"/> 1. 正常心電図、心エコー (0 点)</p> <p><input type="checkbox"/> 2. 不整脈、軽度左室機能低下 (EF>60%)、無症候性心肥大所見 (1 点)</p> <p><input type="checkbox"/> 3. 心エコーで心筋症所見があつて EF<60%、またはペースメーカー装着 (2 点)</p> <p><input type="checkbox"/> 4. 中等度心筋症 (EF<40~60%) (3 点) <input type="checkbox"/> 5. 重度心筋症 (4 点)</p>

セクション7：腎機能	<input type="checkbox"/> 1. 正常 (0点) <input type="checkbox"/> 2. クレアチンクリアランス<50~90 mL/min (1点) <input type="checkbox"/> 3. クレアチンクリアランス 30~50 mL/min (2点) <input type="checkbox"/> 4. クレアチンクリアランス 10~30 mL/min (3点) <input type="checkbox"/> 5. クレアチンクリアランス<10 mL/min、または透析が必要 (4点)		
セクション8：血液機能	<input type="checkbox"/> 1. 正常 (0点) <input type="checkbox"/> 2. 軽度の貧血 (1点) <input type="checkbox"/> 3. 中等度の貧血 (2点) <input type="checkbox"/> 4. 高度な貧血、または汎血球減少症 (3点) <input type="checkbox"/> 5. 交換輸血、頻回の輸血が必要な貧血 (4点)		
セクション9：肝機能	<input type="checkbox"/> 1. 正常 (0点) <input type="checkbox"/> 2. AST、ALT の軽度上昇 (1点) <input type="checkbox"/> 3. AST、ALT の中等度上昇 (2点) <input type="checkbox"/> 4. AST、ALT の高度上昇、高アンモニア血症または黄疸 (3点)		
評価			
セクション1~3 評価	セクション1~3 評価の平均点	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 点	
	<input type="checkbox"/> 1. 軽症 <input type="checkbox"/> 2. 中等症 <input type="checkbox"/> 3. 重症		
※セクション1~3 評価の平均点は、セクション1、2、3の各々の平均点を加算したものを3で割った値			
セクション4~9 評価	<input type="checkbox"/> 1. 正常 <input type="checkbox"/> 2. 軽症 <input type="checkbox"/> 3. 中等症 <input type="checkbox"/> 4. 重症		
セクション4	<input type="text"/> <input type="text"/> 点	セクション5	<input type="text"/> <input type="text"/> 点
セクション6	<input type="text"/> <input type="text"/> 点	セクション7	<input type="text"/> <input type="text"/> 点
セクション8	<input type="text"/> <input type="text"/> 点	セクション9	<input type="text"/> <input type="text"/> 点
総合評価	<input type="checkbox"/> 1. 軽症 <input type="checkbox"/> 2. 中等症 <input type="checkbox"/> 3. 重症		

■ 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"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
医療機関所在地												
電話番号	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<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。

044 多発血管炎性肉芽腫症

■ 行政記載欄

受給者番号	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <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"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <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	*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

診断

診断年月	西暦 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 年 <input type="text"/> <input type="text"/> 月
------	--

A. 主要所見

(血管炎に起因する所見がある場合に☑する。#は厚生労働省診断基準の主要症状)

更新の場合、最近1年の最重症時の状態を記入する

	最重症時 (更新)	発症から の全経過 (新規)		最重症時 (更新)	発症から の全経過 (新規)
1. 全身症状					
筋痛	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	関節痛 #/関節炎 #	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
38 度以上の発熱 (2 週間以上) #	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	体重減少 (前回評価時または 4 週前より 2kg 以上)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
体重減少 (6 か月以内に 6kg 以上) #	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
2. 皮膚症状					
梗塞	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	紫斑 #	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
潰瘍	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	壊疽	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
他の皮膚症状	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			

3. 粘膜炎・眼症状					
口腔内潰瘍 #	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	陰部潰瘍	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
付属器炎	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	眼痛 #	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
眼球突出 #	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	上強膜炎 #/強膜炎	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
結膜炎/眼瞼炎/ 角膜炎	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	霧視	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ぶどう膜炎	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	突然の視力障害 #	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
網膜病変 (血管炎/ 血栓症/滲出物/出血)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
4. 耳鼻咽喉部症状					
鼻出血 #/鼻腔内痂皮/ 潰瘍/肉芽腫	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	副鼻腔病変	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
膿性鼻漏 #	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	鞍鼻 #	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
声門下狭窄	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	気道閉塞 #	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
嗄声 #	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	伝音性難聴	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
感音性難聴	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	中耳炎 #	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. 呼吸器症状					
喘鳴	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	浸潤影	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
胸水/胸膜炎 #	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	気管内病変 (腫瘍、潰瘍 #)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
喀血/肺胞出血	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	血痰 #	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
咳嗽 #	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	呼吸困難 #	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
人工換気が必要な 呼吸不全	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	間質性肺炎	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
結節/空洞	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
6. 心血管症状					
脈拍欠損	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	心弁膜症	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
心外膜炎	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	虚血性の胸痛	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
狭心症 #	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	心筋梗塞 #	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
心筋症	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	うっ血性心不全	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

7. 腹部症状					
腹膜炎	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	血性下痢/消化管出血 #	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
虚血による腹痛	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
8. 腎症状					
浮腫 #	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	尿蛋白 # >1+または0.2g/24時間	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
血尿 #>2+ または>10RBC/視野	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	高血圧 (拡張期>95mmHg) #	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
急速に進行する 腎不全 #	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
血清クレアチニン値 30%以上の増加、またはCCr25%以上の低下 (前回評価時または4週間前と比較して)				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. 神経症状					
頭痛	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	髄膜炎	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
器質性病変に基づく 認知障害	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	痙攣	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
卒中発作	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	肥厚性硬膜炎	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
脊髄病変 (横断性脊髄炎)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	脳神経麻痺	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
多発性単神経炎 (知覚) #	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	多発性単神経炎(運動) #	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
最重症時の所見は4週間以上持続する活動性病変のみである			<input type="checkbox"/> 1. はい	<input type="checkbox"/> 2. いいえ	
合併症 (自由記載)			<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし <input type="checkbox"/> 3. 不明		
			内容		

B. 検査所見 *小数点も1文字として記入する

尿検査					
病的蛋白尿の 持続	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし <input type="checkbox"/> 3. 不明				
	尿蛋白定性	<input type="checkbox"/> 1. + <input type="checkbox"/> 2. 2+ <input type="checkbox"/> 3. 3+			
血尿	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし <input type="checkbox"/> 3. 不明				
	沈渣: 赤血球	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
細胞性円柱	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし <input type="checkbox"/> 3. 不明				
	種類	<input type="checkbox"/> 1. 赤血球円柱 <input type="checkbox"/> 2. 白血球円柱 <input type="checkbox"/> 3. 顆粒円柱			

血液検査				
ヘモグロビン	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> g/dL	血小板数	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ×10 ⁴ /μL	
白血球数	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> /μL	好酸球数	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> /μL	
CRP	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg/dL	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし <input type="checkbox"/> 3. 不明		
	上昇			
BUN	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg/dL	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし <input type="checkbox"/> 3. 不明		
	上昇			
クレアチニン	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg/dL	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし <input type="checkbox"/> 3. 不明		
	上昇			
	初回評価時	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg/dL		
血清 IgE	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> IU/mL	<input type="checkbox"/> 1. 陽性 <input type="checkbox"/> 2. 陰性 <input type="checkbox"/> 3. 不明		
	基準値	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> IU/mL		
MPO-ANCA	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> IU/mL	<input type="checkbox"/> 1. 陽性 <input type="checkbox"/> 2. 陰性 <input type="checkbox"/> 3. 不明		
	基準値	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> IU/mL		
	結果			
PR3-ANCA	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> IU/mL	<input type="checkbox"/> 1. 陽性 <input type="checkbox"/> 2. 陰性 <input type="checkbox"/> 3. 不明		
	基準値	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> IU/mL		
	結果			
抗 GBM 抗体	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> IU/mL	<input type="checkbox"/> 1. 陽性 <input type="checkbox"/> 2. 陰性 <input type="checkbox"/> 3. 不明		
	基準値	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> IU/mL		
	結果			
画像診断				
胸部画像検査	<input type="checkbox"/> 1. 胸部単純撮影 <input type="checkbox"/> 2. 胸部 CT			

胸部画像所見	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし <input type="checkbox"/> 3. 不明	
	内容	<input type="checkbox"/> 1. 間質性肺炎 <input type="checkbox"/> 2. 浸潤陰影（肺胞出血） <input type="checkbox"/> 3. 結節状陰影 <input type="checkbox"/> 4. その他 *4 を選択の場合、以下に記入
その他の画像所見	画像検査名	
	所見	

病理組織検査（新規）		
検査実施	<input type="checkbox"/> 1. 実施 <input type="checkbox"/> 2. 未実施	
	実施日	西暦 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 年 <input type="text"/> <input type="text"/> 月
部位	<input type="checkbox"/> 1. 上気道 <input type="checkbox"/> 2. 肺 <input type="checkbox"/> 3. 腎 <input type="checkbox"/> 4. その他の部位 *4 を選択の場合、以下に記入	
主たる組織像	巨細胞を伴う壊死性肉芽腫性炎	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし <input type="checkbox"/> 3. 不明
	免疫グロブリン沈着を伴わない壊死性半月体形成腎炎の存在	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし <input type="checkbox"/> 3. 不明
	小・細動脈の壊死性肉芽腫性血管炎	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし <input type="checkbox"/> 3. 不明

C. 鑑別診断（新規）

以下の疾病を鑑別し、全て除外できる。除外できた疾病には☑を記入する。	<input type="checkbox"/> 1. 全て除外可 <input type="checkbox"/> 2. 除外不可 <input type="checkbox"/> 3. 不明
<input type="checkbox"/> 1. 上気道、肺の他の原因による肉芽腫性疾患（サルコイドーシスなど）	
<input type="checkbox"/> 2. 他の血管炎（顕微鏡的多発血管炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、結節性多発動脈炎など）	

<診断のカテゴリー>

- Definite(a) : 上気道 (E)、肺 (L)、腎 (K) のそれぞれ1臓器症状を含め以下の主要症状の3項目以上を示す
- Definite(b) : 以下の主要症状の2項目以上と以下の検査所見 1. ~3. の1項目以上を示す
- Definite(c) : 以下の主要症状の1項目以上と以下の検査所見 1. ~3. の1項目以上および以下の検査所見の 4. を示す

- Probable(a) : 以下の主要症状の2項目以上を示す
- Probable(b) : 以下の主要症状の1項目以上と以下の検査所見 1. ~3. の1項目以上を示す
- Probable(c) : 以下の主要症状のいずれか1項目と以下の検査所見の 4. を示す

いずれにも該当しない

主要症状

- 1. 上気道 (E) の症状 : 鼻 (膿性鼻漏、出血、鞍鼻)、眼 (眼痛、視力低下、眼球突出)、耳 (中耳炎)、口腔・咽頭痛 (潰瘍、嘔声、気道閉塞)
- 2. 肺 (L) の症状 : 血痰、咳嗽、呼吸困難
- 3. 腎 (K) の症状 : 血尿、蛋白尿、急速に進行する腎不全、浮腫、高血圧
- 4. 血管炎による症状
 - 全身症状 : 発熱 (38°C以上、2週間以上)、体重減少 (6か月以内に6kg以上)
 - 臓器症状 : 紫斑、多関節炎 (痛)、上強膜炎、多発性神経炎、虚血性心疾患 (狭心症・心筋梗塞)、消化管出血 (吐血・下血)、胸膜炎

検査所見

- 1. E、L、Kの巨細胞を伴う壊死性肉芽腫性炎
- 2. 免疫グロブリン沈着を伴わない壊死性半月体形成腎炎
- 3. 小・細動脈の壊死性肉芽腫性血管炎
- 4. Proteinase 3-ANCA (PR3-ANCA) (蛍光抗体法で cytoplasmic pattern、C-ANCA) が高率に陽性を示す

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

■ 発症と経過 (更新)

最近1年間の変化	<input type="checkbox"/> 1. 原疾患は活動性なく経過し免疫抑制療法等の維持または減量を行った。 <input type="checkbox"/> 2. 原疾患に対し外来で免疫抑制療法を強化した。 <input type="checkbox"/> 3. 原疾患に対し入院で免疫抑制療法を強化した。 <input type="checkbox"/> 4. 合併症のため入院した。 <input type="checkbox"/> 5. その他の変化
	*4 を選択の場合、以下に記入
	*5 を選択の場合、以下に記入

■ 治療その他

薬物療法	
副腎皮質ステロイド	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし <input type="checkbox"/> 3. 不明
	プレドニゾロン換算 最大量 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg/日
ステロイドパルス療法	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし <input type="checkbox"/> 3. 不明
免疫抑制薬	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし <input type="checkbox"/> 3. 不明
	薬剤名 1
	投与方法 <input type="checkbox"/> 1. 経口 <input type="checkbox"/> 2. 静注
	投与量 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg
単位	<input type="checkbox"/> 1. /日 <input type="checkbox"/> 2. /週 <input type="checkbox"/> 3. /2週 <input type="checkbox"/> 4. /月
免疫抑制薬	薬剤名 2
	投与方法 <input type="checkbox"/> 1. 経口 <input type="checkbox"/> 2. 静注
	投与量 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg
	単位

生物学的製剤	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし <input type="checkbox"/> 3. 不明	
	薬剤名	
	投与方法	<input type="checkbox"/> 1. 皮下注 <input type="checkbox"/> 2. 静注
	投与量	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg
	単位	<input type="checkbox"/> 1. /日 <input type="checkbox"/> 2. /週 <input type="checkbox"/> 3. /2 週 <input type="checkbox"/> 4. /月 <input type="checkbox"/> 5. その他 *5 を選択の場合、以下に記入
その他の薬剤 1	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし <input type="checkbox"/> 3. 不明	
	薬剤名	
	投与量	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
	単位	
その他の薬剤 2	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし <input type="checkbox"/> 3. 不明	
	薬剤名	
	投与量	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
	単位	
アフェレーシス		
血漿交換療法	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし <input type="checkbox"/> 3. 不明	
血液透析	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし <input type="checkbox"/> 3. 不明	
その他の治療法 (手術など)	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし <input type="checkbox"/> 3. 不明	
	治療法	

■ 重症度分類に関する事項

多発血管炎性肉芽腫症の重症度分類	
<input type="checkbox"/> 1度	上気道（鼻、耳、眼、咽喉頭など）及び下気道（肺）のいずれか1臓器以上の症状を示すが、免疫抑制療法（ステロイド、免疫抑制薬）の維持量あるいは投薬なしに1年以上活動性の血管炎症状を認めず、寛解状態にあり、血管炎症状による非可逆的な臓器障害を伴わず、日常生活（家庭生活や社会生活）に支障のない患者。
<input type="checkbox"/> 2度	上気道（鼻、耳、眼、咽喉頭など）及び下気道（肺）のいずれか2臓器以上の症状を示し、免疫抑制療法を必要とし定期的外来通院を必要とするが血管炎症状による軽度の非可逆的な臓器障害（鞍鼻、副鼻腔炎など）及び合併症は軽微であり、介助なしで日常生活（家庭生活や社会生活）を過ごせる患者。
<input type="checkbox"/> 3度	上気道（鼻、耳、眼、咽喉頭など）及び下気道（肺）、腎臓障害あるいはその他の臓器の血管炎症候により、非可逆的な臓器障害（※1）ないし合併症を有し、しばしば再燃により入院又は入院に準じた免疫抑制療法を必要とし、日常生活（家庭生活や社会生活）に支障をきたす患者。
<input type="checkbox"/> 4度	上気道（鼻、耳、眼、咽喉頭など）及び下気道（肺）、腎臓障害あるいはその他の臓器の血管炎症候により、生命予後に深く関与する非可逆的な臓器障害（※2）ないし重篤な合併症（重症感染症など）を有し、強力な免疫抑制療法と臓器障害、合併症に対して、3か月以上の入院治療を必要とし、日常生活（家庭生活や社会生活）に一部介助を必要とする患者。
<input type="checkbox"/> 5度	血管炎症状による生命維持に重要な臓器の非可逆的な臓器障害（※3）と重篤な合併症（重症感染症、DICなど）を伴い、原則として常時入院治療による厳重な治療管理と日常生活に絶えざる介助を必要とする患者。これには、人工透析、在宅酸素療法、経管栄養などの治療を必要とする患者も含まれる。

注. 臓器病変の程度

※1：以下のいずれかを認めること
a. 下気道の障害により軽度の呼吸不全（PaO ₂ 60～70Torr）を認める。
b. 血清クレアチニン値が2.5～4.9mg/dL程度の腎不全。
c. NYHA 2度の心不全徴候を認める。
d. 脳血管障害による軽度の片麻痺（筋力4）。
e. 末梢神経障害による1肢の機能障害（筋力3）。
f. 両眼の視力の和が0.09～0.2の視力障害。
※2：以下のいずれかを認めること
a. 下気道の障害により中濃度の呼吸不全（PaO ₂ 50～59Torr）を認める。
b. 血清クレアチニン値が5.0～7.9mg/dL程度の腎不全。
c. NYHA 3度の心不全徴候を認める。
d. 脳血管障害による著しい片麻痺（筋力3）。
e. 末梢神経障害による2肢の機能障害（筋力3）。
f. 両眼の視力の和が0.02～0.08の視力障害。

※3：以下のいずれかを認めること
a. 下気道の障害により高度の呼吸不全 (PaO ₂ 50Torr 未満) を認める。
b. 血清クレアチニン値が 8.0mg/dL 以上の腎不全。
c. NYHA 4 度の心不全徴候を認める。
d. 脳血管障害による完全片麻痺 (筋力 2 以下)。
e. 末梢神経障害による 3 肢以上の機能障害 (筋力 3)、もしくは 1 肢以上の筋力全廃 (筋力 2 以下)。
f. 両眼の視力の和が 0.01 以下の視力障害。

■ 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"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
医療機関所在地												
電話番号	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<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。

130 先天性無痛無汗症

■ 行政記載欄

受給者番号	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <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"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <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. 症状

1. 先天性に全身の以下 a. または b. を示す	<input type="checkbox"/> 1. 該当 <input type="checkbox"/> 2. 非該当 <input type="checkbox"/> 3. 不明
<input type="checkbox"/> a. 温痛覚消失 <input type="checkbox"/> b. 温痛覚低下	
2. 先天性に全身の以下 a. または b. を示す	<input type="checkbox"/> 1. 該当 <input type="checkbox"/> 2. 非該当 <input type="checkbox"/> 3. 不明
<input type="checkbox"/> a. 発汗消失 <input type="checkbox"/> b. 発汗低下	
3. 精神発達遅滞	<input type="checkbox"/> 1. 該当 <input type="checkbox"/> 2. 非該当 <input type="checkbox"/> 3. 不明

B. その他の徴候と所見

1. 乳児期からの不明熱（体温調節障害）	<input type="checkbox"/> 1. 該当 <input type="checkbox"/> 2. 非該当 <input type="checkbox"/> 3. 不明
2. 乳児期からの咬傷	<input type="checkbox"/> 1. 該当 <input type="checkbox"/> 2. 非該当 <input type="checkbox"/> 3. 不明
3. 幼児期以降の以下 a. ～c. などの異常	<input type="checkbox"/> 1. 該当 <input type="checkbox"/> 2. 非該当 <input type="checkbox"/> 3. 不明
<input type="checkbox"/> a. 関節障害 <input type="checkbox"/> b. 骨折 <input type="checkbox"/> c. 骨の変形	

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. 未実施
<input type="checkbox"/> a. NTRK1	<input type="checkbox"/> b. NGF	<input type="checkbox"/> c. SCN9A

<診断のカテゴリー>

<input type="checkbox"/> Definite 1 : 以下のいずれかの場合、遺伝性感覚・自律神経ニューロパチー4型 (先天性無痛無汗症) と診断する <input type="checkbox"/> Aの全てとBの1つ以上を満たす <input type="checkbox"/> Aの1.2. とBの1つ以上を満たす <input type="checkbox"/> Aの1.2. を満たし、Cの a. NTRK1 または b. NGF 遺伝子変異を認める
<input type="checkbox"/> Definite 2 : 以下のいずれかの場合、遺伝性感覚・自律神経ニューロパチー5型と診断する <input type="checkbox"/> Aの1. を満たすがAの2. を満たさず、かつBの2. または3. を満たす <input type="checkbox"/> Aの1. を満たすがAの2. を満たさず、かつCの b. NGF または c. SCN9A 遺伝子変異を認める
<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

■ 臨床所見

脳炎・脳症の既往	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし <input type="checkbox"/> 3. 不明		
	発症時期	西暦	年 月
発達障害	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし <input type="checkbox"/> 3. 不明		
睡眠障害	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし <input type="checkbox"/> 3. 不明		
周期性嘔吐	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし <input type="checkbox"/> 3. 不明		
歯科的管理	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし <input type="checkbox"/> 3. 不明		
	内容		

眼合併症	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし <input type="checkbox"/> 3. 不明	
	内容 (特に角膜の異常)	
皮膚合併症	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし <input type="checkbox"/> 3. 不明	

■ 検査所見 *小数点も1文字として記入する

神経・筋・皮膚生検	<input type="checkbox"/> 1. 実施 <input type="checkbox"/> 2. 未実施 <input type="checkbox"/> 3. 不明	
	実施日	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
	所見	
電気生理学的検査	<input type="checkbox"/> 1. 実施 <input type="checkbox"/> 2. 未実施 <input type="checkbox"/> 3. 不明	
	実施日	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
	所見	
脳MRI 検査	<input type="checkbox"/> 1. 実施 <input type="checkbox"/> 2. 未実施 <input type="checkbox"/> 3. 不明	
	実施日	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
	所見	

■ 発症と経過

両親の近親結婚	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし <input type="checkbox"/> 3. 不明	
	詳細	

■ 重症度分類に関する事項

診断基準自体を重症度分類等とし、診断基準を満たすものを全て対象とする

■ 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"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
医療機関所在地												
電話番号	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<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。

研究成果の刊行に関する一覧表

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	ページ	出版年
鈴木雅、坂手龍一、深川明子(監修:松山晃文)	指定難病の臨床試験に用いられる上市医薬	医薬産業政策研究所	政策研ニュース 50号		東京	39-43	2017
樋野村亜希子、倉田真由美、小原有弘、松山晃文	指定難病はどのように選考されたのか-難病対策の検討委員会における検討過程の要点整理-[後篇]	日本プランニングセンター	月刊 難病と在宅ケア	日本プランニングセンター	千葉	44-47	2017
樋野村亜希子、倉田真由美、小原有弘、松山晃文	指定難病はどのように選考されたのか-難病対策の検討委員会における検討過程の要点整理-[前篇]	日本プランニングセンター	月刊 難病と在宅ケア	日本プランニングセンター	千葉	36-39	2017
鈴木雅、坂手龍一、深川明子(監修:松山晃文)	指定難病に対する臨床試験の実施者	医薬産業政策研究所	政策研ニュース 49号		東京	29-34	2016
鈴木雅、坂手龍一、深川明子(監修:松山晃文)	指定難病情報のデータベースとの連結	医薬産業政策研究所	政策研ニュース 49号		東京	35-46	2016
鈴木雅、坂手龍一、深川明子(監修:松山晃文)	指定難病に対する臨床試験実施状況	医薬産業政策研究所	政策研ニュース 48号		東京	23-27	2016

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
Yoshida K, Ishii K, Shimizu A, Yokouchi M, <u>Amagai M</u> , Shiraishi K, Shirakata Y, Stanley JR, Ishiko A.	Non-pathogenic pemphigus foliaceus (PF) IgG acts synergistically with a directly pathogenic PF IgG to increase blistering by p38MAPK-dependent desmoglein 1 clustering.	J Dermatol Sci	85 (3)	197-207	2017
Kumagai Y, Umegaki-Arao N, Sasaki T, Nakamura Y, Takahashi H, Ashida A, Tsunemi Y, Kawashima M, Shimizu A, Ishiko A, Nakamura K, Tsuchihashi H, <u>Amagai M</u> , Kubo A.	Distinct phenotype of epidermolysis bullosa simplex with infantile migratory circinate erythema due to frameshift mutations in the V2 domain of KRT5.	J Eur Acad Dermatol Venereol	31	e224-272	2016
高橋 勇人、天谷 雅行	天疱瘡におけるデスモグレイン 3 特異的 T 細胞の臓器を越えた病原的役割	医学のあゆみ	259 (2)	159-164	2016
Fujii Y, Matsumoto Y, Hayashi K, Ding WG, Tomita Y, Fukumoto D, Wada Y, Ichikawa M, Sonoda K, Ozawa J, Makiyama T, Ohno S, Yamagishi M, Matsuura H, <u>Horie M</u> , Itoh H	Contribution of a KCNH2 variant in genotyped long QT syndrome: Romano-Ward syndrome under double mutations and acquired long QT syndrome under heterozygote.	J Cardiol		in press	2016
Shirai Y, Goya M, Ohno S, Horie M, Doi S, Isobe M, <u>Hirao K</u>	Elimination of ventricular arrhythmia in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia by targeting “catecholamine-sensitive area”: a dominant-subordinate relationship between origin sites of bidirectional ventricular premature contractions.	PACE		in press	2016
Ichikawa M, Ohno S, Fujii Y, Ozawa J, Sonoda K, Fukuyama M, Kato K, Kimura H, Itoh H, Hayashi H, <u>Horie M</u>	Multigenerational inheritance of long QT syndrome type 2 in a Japanese family.	Internal Med	55	259-262	2016

Chen J, Makiyama T, Wuriyanghai Y, Ohno S, Sasaki K, Hayano M, Harita T, Nishiuchi S, Yamamoto Y, Ueyama T, Shimizu A, <u>Horie M</u> , Kimura T	Cardiac sodium channel mutation associated with epinephrine-induced QT prolongation and sinus node dysfunction.	Heart Rhythm.	13	289-298	2016
Sonoda K, Ohno S, Otsuki S, Kato K, Fukuyama M, Yagihara N, Watanabe H, Hayashi H, Minamino T, <u>Horie M</u>	Quantitative analysis of PKP2 and neighbouring genes in a patient with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy caused by heterozygous PKP2 deletion.	Europace		in press	2016
Baruteau AE, Perryd JC, Sanatanie S, <u>Horie M</u> , Walshg EP, Dubin AM	Evaluation and management of bradycardia in neonates and children.	European Journal of Pediatrics.	175	151-161	2016
Freyermuth F, Rau F, Kokunai Y, Linke T, Sellier C, Nakamori M3 Kino Y, Arandel L, Jollet A, Thibault C, Philipps M, Vicaire S, Jost B, Udd B, Day JW, Duboc D, Wahbi K, Matsumura T, Fujimura H, Mochizuki H, Deryckere F, Kimura T, Nukina N, Ishiura S, Lacroix V, Campan-Fournier A, Navratil V, Chautard E, Auboeuf D, <u>Horie M</u> , Imoto K, Lee KY, Swanson MS, Lopez de Munain A, Inada S, Itoh H, Nakazawa K, Ashihara T, Wang E, Zimmer T, Furling D, Takahashi MP, Charlet-Berguerand N	Splicing misregulation of SCN5A contributes to cardiac-conduction delay and heart arrhythmia in myotonic dystrophy .	Nature Communications.	7	11067	2016
Hayashi K, Konno T, Fujino N, Itoh H, Sakata K, Tada H, Tsuda T, Nagata Y, Teramoto R, Tanaka Y, Fujii Y, Imi-Hashida Y, Saito T, Kawashiri M, Ohta K, <u>Horie M</u> , Yamagishi M	Impact of Updated Diagnostic Criteria for Long QT Syndrome on Clinical Detection of Diseased Patients: Results from Study of Patients Carrying Gene Mutations.	JACC Clin Electrophysiol.	2	279-287	2016

Itoh H, Crotti L, Aiba T, Spazzolini C, Denjoy I, Fressart V, Hayashi K, Nakajima T, Ohno S, Makiyama T, Wu J, Hasegawa K, Mastantuono E, Dagradi F, Pedrazzini M, Yamagishi M, Berthet M, Murakami Y, Shimizu W, Guicheney P, Schwartz PJ, <u>Horie M</u>	The Genetics Underlying Acquired Long QT Syndrome. Impact on genetic screening.	European Heart Journal .	37	1456-1464	2016
Fukuyama M, Ohno S, Makiyama T, <u>Horie M</u>	Novel SCN10A Variants Associated with Brugada Syndrome.	Europace	18	905-911	2016
<u>Horie M</u>	Molecular Genetics Have Opened a New Era for Arrhythmia Research, but also Pandora's Box?	Journal of Arrhythmia	32	313-314	2016
Juang J-M, <u>Horie M</u>	Genetics of Brugada syndrome.	Journal of Arrhythmia	32	418-425	2016
Ohno S.	The genetic background of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy.	Journal of Arrhythmia	32	398-403	2016
Fujii Y, Itoh H, Ohno S, Murayama T, Kurebayashi N, Aoki H, Blancard M, Nakagawa Y, Yamamoto S, Matsui Y, Ichikawa M, Sonoda K, Ozawa T, Ohkubo K, Watanabe I, Guicheney P, <u>Horie M</u>	A type 2 ryanodine receptor variant associated with reduced Ca ²⁺ release and short-coupled torsade de pointe ventricular arrhythmia.	Heart Rhythm	14	98-107	2016
Yagihara N, Watanabe H, Barnett P, Duboscq-Bidot L, Thomas AC, Yang P, Ohno S, Hasegawa K, Kuwano R, Chatel S, Redon R, Schott JJ, Probst V, Koopmann TT, Bezzina CR, Wilde AA, Nakano Y, Aiba T, Miyamoto Y, Kamakura S, Darbar D, Donahue BS, Shigemizu D, Suda M, Sato A, Minamino T, Endo N, Shimizu W, <u>Horie M</u> , Roden DM, Makita N	Variants in the SCN5A promoter associated with various arrhythmia phenotypes.	JAHA	5(9)		2016

Ozawa J, Ohno S, Hisamatsu T, Itoh H, Makiyama T, Suzuki H, Saitoh A, <u>Horie M</u>	Pediatric cohort with long QT syndrome: KCNH2 mutation carriers have late onset but severe symptoms.	Circulation Journal	80	696-702.	2016
Turker I, Makiyama T, Vatta M, Sohma Y, Itoh H, Ueyama T, Shimizu A, Ai T, <u>Horie M</u>	A novel SCN5A variant associated with drug-induced Brugada Syndrome	Plos ONE	11	e0161872	2016
Ichikawa M, Aiba T, Ohno S, Shigemizu D, Ozawa J, Sonoda K, Fukuyama M, Itoh H, Minamoto Y, Tsunoda T, Makiyama T, Tanaka T, Shimizu W, <u>Horie M</u>	Phenotypic variability of ANK2 mutations in patients with inherited primary arrhythmia syndromes.	Circulation Journal.	80	2435- 2442	2016
Sasaki K, Makiyama T, Yoshida Y, Wuriyanghai Y, Kamakura T, Nishiuchi S, Hayano M, Harita T, Yamamoto Y, Kohjitani H, Hirose S, Chen J, Itoh H, Kawamura M, Ohno S, Takeuchi A, Matsuoka S, Miura M, Sumitomo N, <u>Horie M</u> , Yamanaka S, Kimura T	Patient-specific Human Induced Pluripotent Stem Cell Model Assessed with Electrical Pacing Validates S107 as a Potential Therapeutic Agent for Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia	PlosOne	11	e0164795	2016
Wu J, Ding W-G, <u>Horie M</u>	Molecular pathogenesis of long QT syndrome type 1	Journal of Arrhythmia	32	381-388	2016
Noguchi A, Kato M, Kono M, Ohmura K, Ohira H, Tsujino I, Oyama-Manabe N, Oku K, Bohgaki T, Horita T, Yasuda S, <u>Nishimura M</u> , Atsumi T	Bi-ventricular interplay in patients with systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension: Detection by cardiac magnetic resonance	Mod Rheumatol	27(3)	481-488	2017

Sato T, Tsujino I, Sugimoto A, Nakaya T, Watanabe T, Ohira H, Suzuki M, Konno S, Oyama-Manabe N, <u>Nishimura M</u>	The effects of pulmonary vasodilating agents on right ventricular parameters in severe group 3 pulmonary hypertension: a pilot study	Pulm Circ	6(4)	524-531	2016
Suzuki M, Makita H, Konno S, Shimizu K, Kimura H, Kimura H, <u>Nishimura M</u>	Asthma-like features and clinical course of chronic obstructive pulmonary disease. An analysis from the Hokkaido COPD cohort study	Am J Respir Crit Care Med	194(11)	1358-1365	2016
<u>Nishimura M</u>	Similarities and differences between East and West in COPD	Respirology	21(8)	1340-1341	2016
Shimizu K, Seto R, Makita H, Suzuki M, Konno S, Ito YM, Kanda R, Ogawa E, Nakano Y, <u>Nishimura M</u>	Computed tomography (CT)-assessed bronchodilation induced by inhaled indacaterol and glycopyrronium/indacaterol in COPD	Respir Med	119	70-77	2016
Manabe O, Yoshinaga K, Ohira H, Masuda A, Sato T, Tsujino I, Yamada A, Oyama-Manabe N, Hirata K, <u>Nishimura M</u> , Tamaki N	The effects of 18-h fasting with low-carbohydrate diet preparation on suppressed physiological myocardial (18)F-fluorodeoxyglucose (FDG) uptake and possible minimal effects of unfractionated heparin use in patients with suspected cardiac involvement sarcoidosis	J Nucl Cardiol	23(2)	244-252	2016
Kuwahara M, Samukawa M, Ikeda T, Morikawa M, Ueno R, Hamada Y, <u>Kusunoki S.</u>	Characterization of the neurological diseases associated with Mycoplasma pneumoniae infection and anti-glycolipid antibodies.	J Neurol.	264	467-475	2017
Morikawa M, Kuwahara M, Ueno R, Samukawa M, Hamada Y, <u>Kusunoki S.</u>	Serological study using glycoarray for detecting antibodies to glycolipids and glycolipid complexes in immune-mediated neuropathies.	J Neuroimmunol.	301	35-40	2016
Hirano M, Oka N, Hashiguchi A, Ueno S, Sakamoto H, Takashima H, Higuchi Y, <u>Kusunoki S</u> , Nakamura Y.	Histopathological features of a patient with Charcot-Marie-Tooth disease type 2U/AD-CMTax-MARS.	J Peripher Nerv Syst.	21	370-374	2016

Misawa S, Sato Y, Katayama K, Nagashima K, Aoyagi R, Sekiguchi Y, Sobue G, Koike H, Yabe I, Sasaki H, Watanabe O, Takashima H, Nishizawa M, Kawachi I, <u>Kusunoki S</u> , Mitsui Y, Kikuchi S, Nakashima I, Ikeda S, Kohara N, Kanda T, Kira J, Hanaoka H, Kuwabara S; Japanese POEMS Syndrome for Thalidomide (J-POST) Trial Study Group.	Safety and efficacy of thalidomide in patients with POEMS syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial.	Lancet Neurol.	15	1129-1137	2016
Saito Y, Akazawa-Ogawa Y, Matsumura A, Saigoh K, Itoh S, Sutou K, Kobayashi M, Mita Y, Shichiri M, Hisahara S, Hara Y, Fujimura H, Takamatsu H, Hagihara Y, Yoshida Y, Hamakubo T, <u>Kusunoki S</u> , Shimohama S, Noguchi N.	Oxidation and interaction of DJ-1 with 20S proteasome in the erythrocytes of early stage Parkinson's disease patients.	Sci Rep.	6	30793	2016
Tanaka K, Nakayasu H, Suto Y, Takahashi S, Konishi Y, Nishimura H, Ueno R, <u>Kusunoki S</u> , Nakashima K.	Acute Motor-dominant Polyneuropathy as Guillain-Barré Syndrome and Multiple Mononeuropathies in a Patient with Sjögren's Syndrome.	Intern Med.	55	2717-2722.	2016
Saigoh K, Yoshimura S, Izumikawa T, Miyata S, Tabara Y, Matsushita T, Miki T, Miyamoto K, Hirano M, Kitagawa H, Kira JI, <u>Kusunoki S</u> .	Chondroitin sulfate β -1,4-N-acetylgalactosaminyltransferase-1 (ChGN-1) polymorphism; association with progression of multiple sclerosis.	Neurosci Res.	108	55-59	2016
島津 章	序論 —新しい「難病法」と指定難病—	最新医学	71(10)	1897-1898	2016
柳瀬敏彦、大藪恵一、 <u>島津 章</u>	座談会：我が国の内分泌代謝領域における指定難病の現状と今後。	最新医学	71(10)	1899-1907	2016

学会発表に関する一覧表

発表者名	演題名	学会名	会場	発表年月日
Sonoda K, Ohno S, Ozawa J, Hayano M, Ichikawa M, Ito H, Makiyama T, <u>Horie M</u>	Copy Number Variations in SCN5A associated with Brugada Syndrome.	ESC CONGRESS 2016	Rome, Italy	2016.8.26-9.1
Ohno S, Wu J, Mizusawa Y, Sonoda K, Itoh H, Makiyama T, <u>Horie M</u>	Triple mutations in three major genes for long QT syndrome are very rare and cause complicated phenotypes with ventricular arrhythmia.	ESC CONGRESS 2016	Rome, Italy	2016.8.26-9.1
Shimamoto K, Aiba T, Ishibashi K, Kamakura T, Wada M, Miyamoto K, Inoue-Yamada Y, Okamura H, Nagase S, Noda T, Kamakura S, Miyamoto Y, <u>Horie M</u> , Shimizu W, Kusano K	Clinical characteristics and long-term prognosis of patients with genotype-unknown long-QT syndrome.	ESC CONGRESS 2016	Rome, Italy	2016.8.26-9.1
Sonoda K, Ohno S, Ozawa J, Hayano M, Ito H, Makiyama T, <u>Horie M</u>	Copy number variations in SCN5A associated with Brugada syndrome.	ESC CONGRESS 2016	Rome, Italy	2016.8.26-9.1
Ohno S, Ozawa J, Fujii Y, Itoh H, <u>Horie M</u>	Specific phenotypes caused by RYR2 mutations relate with bradycardia but not with mutation locations in RYR2.	ESC CONGRESS 2016	Rome, Italy	2016.8.26-9.1
Fukuyama M, Ohno S, Ichikawa M, Makiyama T, <u>Horie M</u>	Rare single nucleotide polymorphism of scn10a in patients with inherited primary arrhythmia syndromes.	ESC CONGRESS 2016	Rome, Italy	2016.8.26-9.1
Fujii Y, Itoh H, Ohno S, Blancard M, Aoki H, Nakagawa Y, Yamamoto S, Matsui Y, Ichikawa M, Sonoda K, Ozawa T, Ohkubo K, Watanabe I, Guicheney P, <u>Horie M</u>	RYR2 mutations underlying in patients with short-coupled variant of torsade de pointes.	ESC CONGRESS 2016	Rome, Italy	2016.8.26-9.1

Taniguchi T, Shiomi H, Morimoto T, Furukawa Y, Nakagawa Y, <u>Horie M</u> , Kimura T	Incidence of heart failure hospitalization in patients with ST-segment elevation myocardial infarction who underwent primary percutaneous coronary intervention.	ESC CONGRESS 2016	Rome, Italy	2016.8.26-9.1
Ozawa J, Ohno S, Toyoda F, Itoh H, Fukuyama M, Harita T, Makiyama T, Hiroshi Suzuki, Akihiko Saitoh, Matsuura H, <u>Horie M</u>	A novel CACNA1C mutation identified in a patient with atypical Timothy syndrome exerts both loss- and gain-of-function effects on Cav1.2.	ESC CONGRESS 2016	Rome, Italy	2016.8.26-9.1
Ohno S, Wu J, Sonoda K, Itoh H, Makiyama T, <u>Horie M</u>	Triple mutations in three major genes for long QT syndrome are very rare but produce severe phenotypes.	ESC CONGRESS 2016	Rome, Italy	2016.8.26-9.1
Fukuyama M, Ohno S, Ichikawa M, Makiyama T, <u>Horie M</u>	Rare Single Nucleotide Polymorphism of SCN10A in Patients with Inherited Primary Arrhythmia Syndromes.	ESC CONGRESS 2016	Rome, Italy	2016.8.26-9.1
Ohno S, Ozawa J, Fujii Y, Itoh H, <u>Horie M</u>	Specific Phenotypes Caused by RYR2 Mutations Relate with Bradycardia but not with Mutation Locations in RYR2.	ESC CONGRESS 2016	Rome, Italy	2016.8.26-9.1
Fukumoto D, Ohno S, Wada Y, Fujii Y, Ichikawa M, Ito H, Ding WG, Matsuura H, <u>Horie M</u>	KCNH2 mutation in patients with long QT syndrome type 2.	9th APHRS Scientific Session	Korea	2016.10.12-15
Ichikawa M, Aiba T, Ohno S, Shigemizu D, Ozawa J, Sonoda K, Fukuyama M, Itoh H, Miyamoto Y, Tsunoda T, Makiyama T, Tanaka T, Shimizu W, <u>Horie M</u>	Various ANK2 mutations in patients with inherited primary arrhythmia syndromes.	10th APHRS Scientific Session	Korea	2016.10.12-16

Takayama K, Ohno S, Wada Y, <u>Horie M</u>	Non desmosomal mutations detected in Japanese patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy.	10th APHRS Scientific Session	Korea	2016. 10. 12-16
Ohno S	The RYR2 Mutations Identified Not Only in CPVT But Also Short Coupled Variant of Torsade De Pointes and LQTS.	10th APHRS Scientific Session	Korea	2016. 10. 12-16
Wada Y, Ohno S, Aiba T, <u>Horie M</u>	A Unique Genetic Background and Prognostic Impact on Non-Caucasian ARVD/C Probands	AHA2016	New Orleans	2016. 11. 12-16
Hirano M, Nakamura Y, Saigoh K, Sakamoto H, Ueno S, Suzuki H, <u>Kusunoki S.</u>	Genetic analyses and counselling of sporadic amyotrophic lateral sclerosis in Japan.	141st Annual Meeting of American Neurological Association,	Baltimore, USA	Oct 16-18, 2016
<u>Kusunoki S</u> , Kuwahara M, Samukawa M, Morikawa M, Ueno R, Hamada Y.	Antiglycolipid antibodies in neurological diseases subsequent to Mycoplasma pneumoniae infection.	141st Annual Meeting of American Neurological Association,	Baltimore, USA	Oct 16-18, 2016
Hirano M, Isono C, Sakamoto H, Ueno S, <u>Kusunoki S</u> , Nakamura Y.	Comparison of improvement in swallowing functions between patients with Parkinson's disease treated with rotigotine and those with levodopa.	141st Annual Meeting of American Neurological Association	Baltimore, USA	Oct 16-18, 2016
桑原基、鈴木秀和、吉良潤一、 <u>楠 進</u> 。	免疫療法を施行した抗Neurofascin 155 IgG4抗体陽性 CIDP2 例における臨床経過と抗体価の推移。	第 34 回日本神経治療学会総会	米子	2016 年 11 月 3 日～5 日
宮本勝一、鈴木秀和、三井良之、 <u>楠 進</u> 。	グラチラマー酢酸塩を連日投与できなかった症例。	第 34 回日本神経治療学会総会	米子	2016 年 11 月 3 日～5 日
宮本勝一、桑原基、鈴木秀和、三井良之、 <u>楠 進</u> 。	フィンゴリモドの服薬回数を減らした多発性硬化症症例。	第 28 回日本神経免疫学会学術集会	長崎	2016 年 9 月 29 日～30 日

山岸祐子、寒川真、桑原基、三井良之、岡伸幸、橋口昭大、高嶋博、楠進。	病理学的に血管炎の合併も認められた FBLN5 遺伝子の異常による Charcot-Marie-Tooth 病の 1 症例	第 27 回日本末梢神経学会学術集会	大阪	2016 年 8 月 26 日~27 日
宮本勝一、玉腰暁子、吉良潤一、藤原一男、松井真、栗山長門、楠進。	視神経炎と脊髄炎を認めない NMOSD の臨床的特徴～全国臨床疫学調査結果より。	第 57 回日本神経学会学術集会	神戸	2016 年 5 月 18 日～21 日
桑原基、森川みゆき、上野莉乃、寒川真、濱田征宏、楠進。	Antibodies to paranodal and juxtapanodal proteins in CIDP and MMN.	第 57 回日本神経学会学術集会	神戸	2016 年 5 月 18 日～21 日