

指定難病の検討資料

(病名) 遺伝性毛髪疾患

一、指定された疾病の病名等に関する資料

①当該疾病は行政的に1つの疾病として取り扱うことが適当である(注1)

はい

②別名がある場合は全て記載して下さい

遺伝性毛髪疾患、先天性毛髪奇形、先天性毛髪発育異常

③表記の病名も含めて医学的に最も適切な病名を記載して下さい(注2)

遺伝性毛髪疾患

④主として関係する学会(注3)

日本皮膚科学会

⑤その他関係する学会(注4)

日本小児皮膚科学会、日本小児科学会

(注1)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して、多くの傷病が入りうる病態を指し示すものは適切とは言えない(例:気道狭窄など)。また、重症例や難治例のみの一つの疾病の一部を切り出した病名は適切とは言えない(例:重症腭炎→腭炎とすべき)。

(注2)科学的根拠に基づき最も適切な病名をできる限り日本語提示して下さい。必要に応じて根拠となる日本語の文献を求めます。

(注3)学会として意見を聞く場合に最も適切と考えられる日本医学会の分科会である学会名(主に成人を対象とした学会)を記入して下さい。

(注4)その他関係する学会名を記載して下さい。

二、指定された疾病について、指定難病の要件に関する資料

①悪性腫瘍と関係性について以下のいずれに該当しますか 答(b)

a.悪性腫瘍である b. 全く関係ない c.その他 d.定まった見解がない

※c.を選択した場合は、以下に具体的に記載して下さい(例:前癌病変、悪性腫瘍を含む概念、〇割の患者が合併する、悪性腫瘍の側面がある、悪性腫瘍のリスクが高くなるなど)

答 ()

②精神疾患と関係性について以下のいずれに該当しますか 答(b)

a.精神疾患である b.精神疾患ではない c.その他 d.検討中、定まった見解がない

※c.を選択した場合は、以下に具体的に記載して下さい(例:精神疾患という整理がされることもある、一部に精神疾患を伴うなど)

答 ()

③「発病の機構が明らかでない」ことについて以下のいずれに該当するか 答(e)

- a.外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって発症する
 - b.ウイルス等の感染が原因(□一般的に知られた感染症状と異なる場合はチェック)
 - c.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
 - d.生活習慣が原因とされている
 - e.原因不明または病態が未解明
 - f.検討中、定まった見解がない
- (混在している場合は重複回答可)

④関連因子の有無について以下のいずれに該当するか 答(a)

(関連因子は、原因とは断定されないものの疫学的に有意な相関関係があるもの)

a.遺伝子異常 b.薬剤 c.生活習慣 d.その他 e.特になし

※それぞれの内容を具体的に記載して下さい(例:アルコール摂取によりオッズ比が〇倍になる、遺伝的要因を示唆するデータもあるなど)

答 (病因遺伝子変異が同定されている病型もあるが、それらの病型においても、病因遺伝子変異が臨床症状を呈するメカニズムは完全には解明されていない。)

⑤「治療方法が確立していない」ことについて以下のいずれに該当するか 答(b)

(混在している場合は複数回答可)

- a.治療方法が全くない。
- b.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。
- c.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。
- d.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
- e.定まった見解がない

注)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完治することが可能な治療方法には含めないこととする。

⑥「長期の療養を必要とする」ことについて以下のいずれに該当するか 答(d)

(通常の治療を行った場合に多くの症例がたどる転帰をお答え下さい)

- a.急性疾患
- b.妊娠時など限られた期間のみ罹患
- c.治療等により治癒する
- d.発症後生涯継続または潜在する
- e.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
- f.定まった見解がない

⑦「患者数が本邦において一定の人数に達しないこと」について以下のいずれに該当するか 答(a)

- a.疫学調査等により患者数が推計できる

本邦における患者数の推計: 10,000 人~15,000 人

根拠となった調査: Tanahashi K et al., PLoS One, 9:e89261, 2014 (遺伝子変異の保因者の頻度に基づき、患者数をある程度推計できる。)

- b.本邦での確定診断例は極めて少なく、本邦での症例報告の累計からも、患者数は 100 人未満と予想される。

根拠となった検索: (医中誌などで)〇年~〇年の検索で合計〇例の報告

- c.疫学調査を行っておらず患者数が推計できない
- d.複数の疫学調査があり、ばらつきが多く推計が困難

※なお、この患者数について、難治性などの接頭語を用いて疾患概念の一部を切り分けて患者数を割り出すことは適切ではない。

三、指定された疾病の診断基準、重症度分類等についての資料

①診断基準について以下のいずれに該当するか 答(b 皮膚の遺伝関連性希少

難治疾患群網羅的研究班)

- a.学会で承認された診断基準あり (学会名:○○学会)
- b.研究班で作成した診断基準あり (研究班名:○○の研究班)
- c.広く一般的に用いられている診断基準あり (出典及び活用事例:○○病診断ガイドラインに掲載など具体的に記入)
- d.診断基準未確立または自覚症状を中心とした診断基準しかない

※あるとされる場合はいずれも客観的な指標を伴い文献的根拠のある日本語の診断基準とする。原著が英語論文である場合にはその訳も含めて、日本において広く受け入れられていることを示す必要があります(学会の専門医試験で活用されていたり、ガイドラインに掲載されるなど)。

②重症度分類等について以下のいずれに該当するか 答(b 皮膚の遺伝関連性

希少難治疾患群網羅的研究班)

- a.学会で承認された重症度分類あり
- b.研究班で作成した重症度分類あり
- c.広く一般的に用いられている重症度分類あり
- d.重症度分類がない

※dを選択した場合、利用できる可能性のある指標がありましたらお示し下さい。

答 ()

四、指定された疾病について、概要などのとりまとめられた資料

別紙様式に従って記入をお願いいたします。

遺伝性毛髪疾患

○ 概要

1. 概要

遺伝性毛髪疾患は先天的に毛髪に何らかの異常を来す疾患群であり、500 種類以上の異なる疾患が知られており、さまざまな毛髪外症状を呈する症候性の群と毛髪症状のみが主症状である非症候性の群に大別される。症候性の本症では、主に毛髪外症状の種類や程度が患者の生命予後、QOL や重症度の決定に重要な役割を果たし、また、既に難病指定されている疾患も複数存在する。一方、非症候性の本症では、生命予後に直接的に及ぼす影響はないものの、毛髪異常が患者の QOL を著しく低下させる決定的な因子となっている。これらのことから、非症候性の本症に焦点を絞り調査研究を進め、難病指定を目指している。

2. 原因

毛包の構造蛋白、転写因子、シグナル伝達系の構成分子をコードするさまざまな遺伝子の変異により発症する。

3. 症状

①頭髪が過度に縮れて成長が数センチで止まってしまう縮毛症、または、捻転毛などの縮毛症に類似した毛髪奇形、②頭髪が容易に切れてしまう脆弱毛、③頭髪数が正常よりも少ない乏毛症の3つが主症状であり、①～③は混在しうる。毛髪症状は、頭髪だけでなく全身の毛髪に認められることもある。

4. 治療法

ミノキシジル(一般用医薬品)の外用がある程度進行を遅らせることがあるものの、有効な治療法は存在しないため、多くの患者が義髪を着用して社会生活を送っているのが現状である。

5. 予後

幼少期と同様の症状が持続することもあるが、ほとんどの患者では加齢とともに脱毛が進行する。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 10,000 人～15,000 人

2. 発病の機構

一部解明済み(LIPH, LPAR6, DSG4, KRT81, KRT83, KRT86, KRT71, KRT74, KRT25, HR, U2HR, EPS8L3, CDSN, APCDD1, RPL21, SNRPE の遺伝子変異)、一部不明

3. 効果的な治療方法

未確立(対症療法のみである)

4. 長期の療養

必要(ほとんどの症例で、症状が持続もしくは悪化する)

5. 診断基準

あり(皮膚の遺伝関連性希少難治疾患群網羅的研究班作成の診断基準)

6. 重症度分類

皮膚の遺伝関連性希少難治疾患群網羅的研究班作成の重症度分類を用いて、中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「皮膚の遺伝関連性希少難治疾患群網羅的研究」

代表者 久留米大学皮膚細胞生物学研究所 教授 橋本 隆

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

遺伝性毛髪疾患の診断基準

A 症状

[主症状]

1. 縮毛症または縮毛症に類似した毛髪奇形
(縮毛症は頭髪が過度に縮れていることが特徴で、更に、多くの患者では成長が数センチで止まってしまう)
2. 脆弱毛(頭髪が軽い外的刺激で容易に切れてしまうことが特徴)
3. 乏毛症(頭髪数が正常よりも少ない、または頭髪が正常よりも細いために頭皮が見えやすい状態)

[副症状]

4. 毛孔に生じうる随伴症(毛孔性紅斑、毛孔性苔癬など)
5. 乾燥肌またはアトピー性皮膚炎
6. 爪の変形(匙状爪、爪甲肥厚など)

B 検査所見

頭髪の肉眼所見

頭髪数が正常に比べ 80%未満、または、頭髪の成長の限界が 15 cm 未満。

1. 画像検査所見
頭髪の光学顕微鏡または走査電子顕微鏡による観察で、毛髪奇形が認められる。
2. 病理所見
毛包のミニチュア化や毛包内における毛髪形成異常が認められる。

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

円形脱毛症、男性型脱毛症

D 遺伝学的検査

1. *LIPH, LPAR6, DSG4, KRT81, KRT83, KRT86, KRT71, KRT74, KRT25, HR, U2HR, EPS8L3, CDSN, APCDD1, RPL21*, または *SNRPE* 遺伝子の変異

<診断のカテゴリー>

Definite: Aの主症状のうち1項目以上および B の 1 項目以上を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外し、D を満たすもの

Probable: Aの主症状のうち1項目以上および B の 1 項目以上を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

Possible: Aの主症状のうち1項目以上を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

<重症度分類>

皮膚の遺伝関連性希少難治疾患群網羅的研究班作成の重症度分類を用いて重症度を決定する。本疾患が、容易にいじめや登校拒否などにつながり、患者の精神的負担が極めて大きいことを考慮し、中等症以上を対象とする。

項目 スコア	毛髪成長の限界	頭髪の密度（数）*	毛髪症状の罹患部位	毛髪以外の皮膚症状
スコア 0	15 cm 以上	80%以上		なし
スコア 1	10 cm 以上～ 15 cm 未満	50%以上～80%未満 または 数は正常だが、毛髪が 細いために頭皮が見 えやすい状態。	頭髪のみ	治療が不要な程度
スコア 2	5 cm 以上～ 10 cm 未満	25%以上～50%未満	頭髪＋顔面の毛髪 または 頭髪＋体幹・四肢の毛髪	保湿剤や角質溶解剤 が必要な程度
スコア 3	5 cm 未満	25%未満	全身の毛髪	ステロイド外用剤や 抗アレルギー剤が必 要な程度
	(点)	(点)	(点)	(点)

上記の 4 項目の合計スコアにより判定

- 7 点以上:重症
- 4～6 点:中等症
- 3 点以下:軽症

(注) 肉眼所見で明確に密度を決定できない場合は、ダーモスコープで頭皮を観察し、毛髪が認められる毛孔の数の割合から算定する(例:20個の毛孔の中で毛髪が認められるものが8個の場合は $8/20=40\%$)

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