

## 指定難病の検討資料

(病名) カウデン症候群

### 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 (不要な選択肢を消去して下さい)

②別名がある場合は全て記載して下さい

PTEN 過誤腫症候群、Cowden 病

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)

カウデン症候群

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、日本脳神経外科学会

(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(c)

- 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 (悪性腫瘍の側面がある)

### 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(c)

- 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 (一部に精神疾患を伴う)

### 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(f)

- 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 (PTEN 遺伝子異常)

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(c)

- 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: 人

根拠となった調査: \_\_\_\_\_

- 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) ○年～○年の検索で合計○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(c)

- a.学会で承認された診断基準あり（学会名:〇〇学会）
- b.研究班で作成した診断基準あり（研究班名:〇〇の研究班）
- 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:〇〇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)。

Eng C. J Med Genet 37:828-30 2000

<http://grj.umin.jp/grj/pten.htm>

#### 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)

- 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

b:（研究班名:平成26-27年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服政策研究事業「皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究」班）

※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。

### 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。

## Cowden 症候群(病名)

### ○ 概要

#### 1. 概要

Germline *PTEN* 遺伝子変異により生じ、全身の過誤腫を特徴とする。PTEN hamartoma tumor syndrome (PTHS) の一つ (PTHS=CS+Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome (BRRS: 巨頭症、下顎突出、消化管ポリポージス、脂肪腫、陰茎亀頭色素斑)+Proteus syndrome (PS: 骨、皮膚異常成長)+Proteus-like syndrome)。常染色体優性遺伝

#### 2. 原因

*PTEN* という 10q23.3 に位置する癌抑制遺伝子の変異による。

#### 3. 症状

顔面の外毛根鞘腫、肢端角化症、口腔粘膜乳頭腫、粘膜病変、Lermitte-Duclos disease (Cowden の部分症状。小脳症状、けいれん、小脳異形成性 Gangliocytoma) を特徴とする。また、全消化管にわたる過誤腫性ポリポージス(大きさ数ミリメートルまで)、食道の白色扁平ポリポージスもともなう。悪性腫瘍としては乳腺、甲状腺、子宮内膜、腎臓に生じることがある。

#### 4. 治療法

なし。

#### 5. 予後

悪性腫瘍の合併が高率に起こるため、Cancer surveillance が重要となる。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

不明

#### 2. 発病の機構

未解明

#### 3. 効果的な治療方法

未確立

#### 4. 長期の療養

必要

#### 5. 診断基準

あり

#### 6. 重症度分類

あり。以下で作成。9点以上を重症とする。(研究班名:平成 26-27 年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服政策研究事業「皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究」班)

○ 情報提供元

研究班名:平成 26-27 年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服政策研究事業「皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究」班

当該疾病担当者 大阪市立大学大学院医学研究科皮膚病態学 教授 鶴田大輔

{臨床的診断基準}

疾患特異的項目(皮膚粘膜病変)

- 1 顔面の外毛根鞘腫
- 2 肢端角化症
- 3 乳頭腫病変
- 4 粘膜病変

大項目

- 1 乳癌
- 2 甲状腺癌(非髓様癌。特に濾胞腺癌)
- 3 巨頭症
- 4 子宮内膜癌
- 5 Lhermitte-Duclos 病 (LDD)(小脳異形成性神経節細胞腫を特徴とする。)

小項目

- 1 良性甲状腺病変(甲状腺腺腫、多結節性甲状腺腫)
- 2 精神遅滞
- 3 消化管過誤腫性ポリープ
- 4 脂肪腫
- 5 乳房線維嚢胞性疾患
- 6 線維腫
- 7 泌尿生殖器系腫瘍あるいは泌尿生殖器系奇形

- ☆ 診断基準のうち疾患特異的項目を持つ患者では、①6個以上の顔面の丘疹で、3個以上は病理組織学的に外毛根鞘腫と確認されているか、②病理組織学的に外毛根鞘腫と確認された顔面の丘疹かつ口腔粘膜乳頭腫症の合併か、③口腔粘膜乳頭腫症と肢端の角化症の合併あるいは、④6個以上の掌蹠の角化症がある場合に診断される。
- ☆ 疾患特異的項目をもたない場合には、①大項目を2つ以上有し、なおかつそのうち1つは巨頭症か Lhermitte-Duclos 病である、あるいは②大項目を1つおよび小項目を3つ以上有する場合、③小項目を4つ以上有する場合に診断される。
- ☆ 家族内に1人が上記の、Cowden 症候群の診断基準を満たす場合、他の親族も下記のいずれかを満たせば Cowden 症候群と診断できる。①疾患特異的項目の一つ、②大項目の一つ以上、③小項目二つ以上、④Bannayan-Riley-Ruvalcaba 症候群(巨頭症、消化管ポリポース、脂肪腫、陰茎亀頭の色素斑を特徴とする)の病歴
- ☆ 遺伝学的に *PTEN* 遺伝子異常を認めた場合、カウデン症候群として診断可能とする。

### {重症度基準}

- 1 顔面の外毛根鞘腫の個数(9以下:0点、10-19:1点、20以上:2点)
- 2 肢端角化症の個数(9以下:0点、10-19:1点、20以上:2点)
- 3 口腔粘膜乳頭腫あるいは粘膜病変の有無(無:0点、有:1点)
- 4 乳癌、甲状腺癌、巨頭症、子宮内膜癌、Lhermitte-Duclos 病のいずれかの有無  
(無:0点、有:3点)
- 5 Bannayan-Riley-Ruvalcaba 症候群の病歴の有無(無:0点、有:3点)
- 6 良性甲状腺病変、精神遅滞、消化管過誤腫性ポリープ、脂肪腫、乳房線維嚢胞性疾患、線維腫、泌尿生殖器経腫瘍/奇形のいずれかの有無(無:0点、有:2点)

重症度:1-6の合計

4以下:軽症

5-8:中等症

9以上:重症

※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。