

指定難病に係る新規の疾病追加について 情報提供のあった疾病（個票）

（第54回指定難病検討委員会において検討する疾病）

番号	疾病名	疾患群候補	ページ数
1	LMNB1 関連大脳白質脳症	神経・筋疾患	1
2	COL4A1/ COL4A2 関連脳小血管病	神経・筋疾患	8
3	神経核内封入体病 Neuronal intranuclear Inclusion disease (NIID)	神経・筋疾患	15
4	NMDA 受容体抗体脳炎	神経・筋疾患	22
5	MOG 抗体関連疾患	神経・筋疾患	28
6	スティッフパーソン症候群	神経・筋疾患	35
7	痙攣性発声障害	神経・筋疾患	40
8	遺伝子異常による発達性てんかん性脳症	神経・筋疾患	47
9	視床下部過誤腫症候群	神経・筋疾患	55
10	筋萎縮性側索硬化症/パーキンソン認知症複合 (ALS/PDC)	神経・筋疾患	61
11	フォン・ヒッペル・リンドウ病 von Hippel-Lindau disease (VHL 病)	神経・筋疾患 (染色体・遺伝子異常、消化器疾患、内分泌疾患、腎・泌尿器疾患、聴覚・平衡機能疾患、視覚疾患)	66
12	PURA 関連神経発達異常症	神経・筋疾患 (染色体・遺伝子異常)	74
13	完全型房室中隔欠損症 (完全型心内膜床欠損症)	循環器疾患	81
14	川崎病性巨大冠動脈瘤	循環器疾患	90
15	ホルト・オーラム症候群	循環器疾患 (骨・関節疾患)	98
16	遺伝的インスリン抵抗症	代謝疾患	106
17	極長鎖アシル-CoA 脱水素酵素 (very long-chain acyl-CoA dehydrogenase; VLCAD) 欠損症	代謝疾患	111
18	中性脂肪蓄積心筋血管症 (TGCV)	代謝疾患 (循環器疾患)	119

LMNB1 関連大脳白質脳症

○ 概要

1. 概要

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

2. 原因

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

3. 症状

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

4. 治療法

原因が不明であるため根本的な治療法はない。症状に応じた対症療法が行われる。

5. 予後

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

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

100 人未満

2. 発病の機構

不明(LMNB1 発現量の増加による機序が想定される)

3. 効果的な治療方法

未確立(対症療法のみ)

4. 長期の療養

必要(進行性である。)

5. 診断基準

あり(研究班作成の診断基準)

6. 重症度分類

機能的評価 Barthel index: 85 点以下を対象とする

○ 情報提供元

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

研究代表者 新潟大学脳研究所脳神経内科 教授 小野寺理

日本神経学会

<診断基準>

Definite と Probable を対象とする。

A. 症状・臨床所見

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

B. 検査所見

1. 頭部MRIで下記の所見を認める(注2)
 - a. 両側対称性の大脳白質病変
 - b. 両側対称性の中小脳脚病変

C. 遺伝学的検査および家族例

1. LMNB1遺伝子の変異(重複または上流領域の欠失)
2. 家族歴がある(家系内に発症がみられる)(注3)

D. その他

(特になし)

E. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

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

F. 診断のカテゴリー

Definite: A-1+A-2かつB-1-aを満たし、C-1を満たすもの

Probable: A-1+A-2+B-1-a+B-1-b+C-2を満たすが、遺伝学的検査は実施していないもの

Possible: A-2のうちa-cのいずれか1つ+B-1-bを満たすが、遺伝学的検査は実施していないもの

G. 参考事項

注1: 40歳代から50歳代の発症が多い。ただし、LMNB1の病的なコピー数変化を認めた例は、34歳から61歳と幅が広い。発症前は発育発達に問題なく、社会生活が可能であることが多い。

注2: 大脳白質病変は初期には散在性のこともあるが、やがて融合し、左右対称性の白質変化を呈する。前頭葉・頭頂葉優位で、側脳室近傍の白質は保たれる傾向がある。中小脳脚病変は病初期から信号変化を認めることが多いが、信号変化の程度は症例間での差が大きい。なお、延髄から頸髄にかけての錐体路病変を認め

る症例も存在する。

注3: 家族歴が明かでない *de novo* 変異と考えられる孤発例が少数報告されている。しかし、ほとんどは常染色体顕性(優性)遺伝性形式であり、浸透率はほぼ 100%と考えられている。

注4: 近年、成人発症進行性白質脳症の原因遺伝子として、LMNB1 の他、LAMB1 なども報告されている点に留意する。

<重症度分類>

機能的評価: Barthel Index が 85 点以下を対象とする。

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

<対象となる者の割合>

上記<重症度分類>を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)は70%である。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

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	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当、非該当	備考
1 発病の機構が明らかでない (「指定難病の検討について」の6ページ参照)	原因が不明又は病態が未解明な疾病である(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左記に該当するものとする)。	該当	
	『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』ではない。	該当	
	ウイルス等の感染が原因となつて発症する疾病ではない。 ※ただし、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	該当	
	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ではない。	該当	
2 他の施策体系が樹立されていない (「指定難病の検討について」の7～9ページ参照)	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(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る)ではない。 ※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。)	該当	
3 治療方法が確立していない (「指定難病の検討について」の10ページ参照)	以下のいずれかの場合に該当するものを対象とする。 ①対症療法や症状の進行を遅らせる場合を含めて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、生涯にわたり、継続的な治療が必要である。 ただし、根治のための治療方法がなく、継続的な治療が必要な疾病であっても、一般と同等の社会生活を送ることが可能である場合には、該当しないものとする。 ※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。	該当	
4 長期の療養を必要とする (「指定難病の検討について」の11～12ページ参照)	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	該当	
	『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)』ではない	該当	
	『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』ではない	該当	
	『軽症者の多い疾病』ではない (＜重症度分類＞を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)を自由記載欄に記載のこと)	該当	
5 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない (「指定難病の検討について」の13ページ参照)	「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」に達しない。 ※指定難病検討委員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。	該当	
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 (「指定難病の検討について」の14～15ページ参照)	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、客観的な指標である。 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、専門家の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のもので、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。	該当	
7 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている (承認を得られている場合は、学会名をご記載ください)	疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。 主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。	該当	学会名: 日本神経学会 承認日: 2023年4月15日

診断基準の検討に当たっては、以下の事項に留意する		該当、非該当	自由記載による回答(必要な場合)
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。	該当	
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。	該当	
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。	該当	

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		該当、非該当	自由記載による回答(必要な場合)
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、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。	該当	
2	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。	該当	
3	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。	該当	
4 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ない場合は、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。	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。	該当	
	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。	非該当	
5 重症度分類は関係学会においてすでに承認されている (承認を得られている場合は、学会名をご記載ください)	疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。 主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。	該当	学会名: 日本神経学会 承認日: 2023年4月15日

■ 参考項目

質問	該当、非該当	自由記載による回答(必要な場合)
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	非該当	
2 過去に本委員会で指定難病の要件を満たしていないと判断された疾病については、満たしていないとされた要件に対する新たな知見がある。 (具体的な情報について、ご記載ください)	非該当	
3 ICD10(もしくは11)またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード	該当	ICD-10: E75.2, Orphanet: 99027 *ICD-10およびOrphanetでの疾患名は「Adult-onset autosomal dominant demyelinating leukodystrophy」です。
4 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	非該当	
5 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	非該当	
6 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	非該当	
7 小児慢性特定疾病に指定されているか	非該当	
8 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計	該当	10名(遺伝学的検査により当研究班で把握している人数です)
9 医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特種な検査が含まれるか (もしあれば、検査名をご記載下さい)	該当	LMNB1の遺伝学的検査
10 次のうち、どの疾患群に該当するか(神経・筋疾患、代謝疾患、染色体・遺伝子異常、免疫疾患、循環器疾患、消化器疾患、内分泌疾患、血液疾患、腎・泌尿器疾患、呼吸器疾患、皮膚・結合組織疾患、骨・関節疾患、聴覚・平衡機能疾患、視覚疾患)	該当	神経・筋疾患

COL4A1/COL4A2 関連脳小血管病

○ 概要

1. 概要

COL4A1/ COL4A2 関連脳小血管病は、本疾患の原因遺伝子である *COL4A1* もしくは *COL4A2* 遺伝子の変異をもつ常染色体優性遺伝形式の脳小血管病である。様々な程度の孔脳症、眼症状、腎症状、心症状、筋症状など全身所見を伴うことが特徴的である。発症年齢、症候、画像所見など表現型は極めて多様と考えられ、同一家系内でも表現型が大きく異なる場合がある。

2. 原因

COL4A1 もしくは *COL4A2* 遺伝子の異常により起こる。*COL4A1* と *COL4A2* 遺伝子はIV型プロコラーゲン α 1鎖と α 2 鎖をそれぞれコードしている。IV型コラーゲンはシートを形成する膜型コラーゲンであり基底膜の主要な構成成分である。IV型コラーゲン α 1鎖と α 2 鎖は 2:1 でヘテロ3量体を形成する。特に triple helix domain (Gly-X-Y) の繰り返しは3重らせん構造に重要な部位であるが、このグリシン(Gly)が他のアミノ酸に置換される病的変異が多く報告されている。その他にも各種の変異型が報告されている。本症は de novo 変異が多いため、家族歴がない場合にも注意が必要である。異常なヘテロ3量体が細胞内に蓄積すること、正常なヘテロ3量体が細胞外で減少することなどが病態として想定されている。表現型の多様性から、*COL4A1* もしくは *COL4A2* 遺伝子の異常以外の発症要因が存在すると考えられている。

3. 症状

脳小血管病変による脳出血や脳梗塞、白質脳症、脳動脈瘤、孔脳症、片頭痛、けいれん、認知症、精神症状、運動障害など多様な神経症候が報告されている。神経以外の症候として、眼症候(白内障、網膜血管の蛇行、Axenfeld-Rieger 症候群)、腎症候(腎嚢胞、血尿、腎不全)、筋症候(筋クランプ、高 CK 血症)、不整脈、溶血性貧血を伴う場合がある。なお、長期間無症候である症例も報告されており留意が必要である。

4. 治療法

根治的治療はなく、対症療法が主体である。高血圧の管理、禁煙を行い、頭部外傷や抗凝固療法を避け、脳出血のリスクを軽減する。

5. 予後

個々の症例により多様である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

100 人未満

2. 発病の機構

詳細不明 (IV型コラーゲン α 1鎖/ α 2 鎖の蓄積や減少が想定されている)

3. 効果的な治療方法

確立された治療法はない。

4. 長期の療養

必要(進行性である。)

5. 診断基準

あり(研究班作成の診断基準あり)

6. 重症度分類

modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

情報提供元

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

研究代表者 新潟大学脳研究所脳神経内科 教授 小野寺理

日本神経学会

<診断基準>

Definite と Probable を対象とする。

A. 症状・臨床所見

1. 主要神経症候

- a. 脳出血(深部もしくは脳葉)による症候
- b. 脳梗塞(明確な心原性脳塞栓症を除く)による症候
- c. 白質脳症による症候(けいれん、精神症状、認知症、運動障害など)

2. 神経以外の症候

- a. 眼症候(白内障、網膜血管の蛇行、Axenfeld-Rieger症候群)
- b. 腎症候(腎嚢胞、血尿、腎不全)
- c. 筋症候(筋クランプ、高CK血症)
- d. 溶血性貧血

B. 検査所見

1. 脳MRI所見

- a. 脳梗塞
- b. 脳出血
- c. 白質信号変化
- d. 脳動脈瘤
- e. 孔脳症・裂脳症

C. 遺伝学的検査

1. *COL4A1*遺伝子もしくは*COL4A2*遺伝子に、過去に病原性があると報告されているバリエントもしくは病因として確実性の高いバリエントを認める(ACMGガイドライン2015でPathogenicのバリエント)。

2. *COL4A1*遺伝子もしくは*COL4A2*遺伝子に、病原性が示唆されているバリエントを認める(ACMGガイドライン2015でLikely pathogenicのバリエント)

3. *COL4A1*遺伝子もしくは*COL4A2*遺伝子に、病原性が判定不能なバリエントを認める(ACMGガイドライン2015でUncertain significanceのバリエント)

4. *COL4A1*遺伝子もしくは*COL4A2*遺伝子の解析は行われていない

D. その他

(特になし)

E. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

白質ジストロフィー(副腎白質ジストロフィー、異染性白質ジストロフィーなど)、CADASIL、HTRA1関連脳小血管病、RVCLなど、脳血管障害を生じる他の病態が否定的である。

F. 診断のカテゴリー

Definite: A-1のうち1項目以上 + Bのうち1項目以上 + C-1 + Eを満たすもの

Probable1: A-1もしくはA-2のうち2項目以上(A-1のうち1項目以上含む) + Bのうち1項目以上 + C-2 + Eを満たすもの

Probable2: A-1もしくはA-2のうち4項目以上(A-1のうち1項目以上含む) + Bのうち2項目以上 + C-3 + Eを満たすもの

Possible: C-2もしくはC-3もしくはC-4 + Eを満たすが、DefiniteもしくはProbable1に該当しないもの

G. 参考事項

注1: 同一家系内でも多彩な所見を呈し得る

<重症度分類>

以下の modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。の場合を対象とする。

日本版 modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書		
modified Rankin Scale		参考にすべき点
0	全く症候がない	自覚症状及び他覚徴候が共にない状態である
1	症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状及び他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2	軽度の障害: 発症以前の活動が全て行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3	中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4	中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5	重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である
6	死亡	

日本脳卒中学会版

食事・栄養 (N)

0. 症候なし。

1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。
3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。

4. 補助的な非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)を必要とする。
5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

呼吸 (R)

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

<対象となる者の割合>

上記<重症度分類>を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)は 40%である。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

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	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当、非該当	備考
1 発病の機構が明らかでない （「指定難病の検討について」の6ページ参照）	原因が不明又は病態が未解明な疾病である(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左記に該当するものとする)。	該当	
	『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』ではない。	該当	
	ウイルス等の感染が原因となって発症する疾病ではない。 ※ただし、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	該当	
	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でない二次性の疾病ではない。	該当	
2 他の施策体系が樹立されていない （「指定難病の検討について」の7～9ページ参照）	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（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る）ではない。 ※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。）	該当	
3 治療方法が確立していない （「指定難病の検討について」の10ページ参照）	以下のいずれかの場合に該当するものを対象とする。 ①対症療法や症状の進行を遅らせる場合を含めて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、生後により、継続的な治療が必要である。 ただし、根治のための治療方法がなく、継続的な治療が必要な疾病であっても、一般と同等の社会生活を送ることが可能である場合には、該当しないものとする。 ※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まないものとする。	該当	
4 長期の療養を必要とする （「指定難病の検討について」の11～12ページ参照）	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療することなく生理にわたり症状が持続又は潜在する	該当	
	『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）』ではない	該当	
	『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』ではない	該当	
	『軽症者の多い疾病』ではない （＜重症度分類＞を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)を自由記載欄に記載のこと）	該当	
5 患者数が本邦において一定の人数（注）に達しない （「指定難病の検討について」の13ページ参照）	「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」に達しない。 ※指定難病検討委員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。	該当	
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 （「指定難病の検討について」の14～15ページ参照）	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、客観的な指標である。 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となるので、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。	該当	
7 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている （承認を得られている場合は、学会名をご記載ください）	疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。 主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。	該当	学会名：日本神経学会 承認日：2023年4月15日

診断基準の検討に当たっては、以下の事項に留意する	該当、非該当	自由記載による回答（必要な場合）
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。	該当	
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。	該当	
3 診断基準の中に不整合、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。	該当	

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	該当、非該当	自由記載による回答（必要な場合）
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、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。	該当	
2 治療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。	該当	
3 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。	該当	
4 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。	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。 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。	該当 非該当
5 重症度分類は関係学会においてすでに承認されている （承認を得られている場合は、学会名をご記載ください）	疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。 主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。	該当 学会名：日本神経学会 承認日：2023年4月15日

■ 参考項目

質問	該当、非該当	自由記載による回答（必要な場合）
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	非該当	
2 過去に本委員会で指定難病の要件を満たしていないと判断された疾病については、満たしていないとされた要件に対する新たな知見がある。 （具体的な情報について、ご記載ください）	非該当	
3 ICD10（もしくは11）またOrphanet（オーファネット）における表記名およびコード	該当	Orphanet: 477759 (COL4A1 or COL4A2-related cerebral small vessel disease) *ICDコードはありません
4 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	非該当	類縁疾患ではありませんが、COL4A1遺伝子変異による疾患として、神経細胞移動異常症（指定難病138）がございました
5 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	非該当	
6 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	非該当	
7 小児慢性特定疾病に指定されているか	非該当	ただし、COL4A1遺伝子変異による疾患として、裂脳症（小児慢性特定疾病89）がございました
8 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計	該当	7名（当研究班で把握している人数です）
9 医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特設検査が含まれるか （もしあれば、検査名をご記載ください）	該当	COL4A1、COL4A2遺伝子は、かずさ遺伝子検査室が実施しております「皮下梗塞と白質脳症を伴う常染色体優性脳動脈症（CADASIL）」の検査項目に含まれています。本検査の適応疾患に、COL4A1/COL4A2関連脳小血管病を追加していただきたく存じます。
10 次のうち、どの疾患群に該当するか（神経・筋疾患、代謝疾患、染色体・遺伝子異常、免疫疾患、循環器疾患、消化器疾患、内分泌疾患、血液疾患、腎・泌尿器疾患、呼吸器疾患、皮膚・結合組織疾患、骨・関節疾患、聴覚・平衡機能疾患、視覚疾患）	該当	神経・筋疾患

神経核内封入体病 Neuronal intranuclear Inclusion disease (NIID)

○ 概要

1. 概要

神経核内封入体病 (Neuronal intranuclear inclusion disease : NIID)は、長らく共通する病理組織学的な特徴に基づいて提唱されてきた神経変性疾患である。H&E 染色標本にてエオジン好性に染色され、抗ユビキチン抗体もしくは抗 p62 抗体により陽性に染色される核内封入体が、中枢神経系および末梢神経系の神経細胞、glia 細胞、Schwann 細胞さらに一般臓器の細胞の核内に広く認められる神経変性疾患とされてきた。当初は NIID 症例ごとに異なる臨床症候が報告されていたため臨床診断は困難とされ、多くの症例が剖検で NIID と診断される状況であった。

2011 年に皮膚生検が NIID の生前診断に有効であると報告された後、頭部 MRI 画像上で白質脳症を呈し、DWI (Diffusion weighted image) 画像にて、大脳の皮髄境界が高信号を呈するといった特徴的な所見を呈する高齢発症の認知症例が多く診断されるようになっていく。2019 年には、NIID の原因として *NOTCH2NLC* 遺伝子の GGC リピート配列の延長が報告され、遺伝子解析での診断が可能となっている。発症年齢については、小児発症例から 60 代以降の高齢発症例まで幅広く報告されている。高齢発症で認知症および白質脳症を呈する症例が大多数を占めているが、比較的若年発症で末梢神経障害および筋力低下を呈する症例、亜急性の脳炎様症状を呈する症例をはじめ、多彩な症状を呈する症例が報告されている。

2. 原因

NIID は神経系の細胞および一般臓器の細胞の核内に広く核内封入体を認めることを特徴とする。*NOTCH2NLC* 遺伝子の GGC リピート配列の延長が原因とされているが、リピートの延長が認められていても発症しない症例も報告されており、現在も、封入体や遺伝要因を手がかりに発症機序および原因については研究が進められている。

3. 症状

NOTCH2NLC 遺伝子の GGC リピート配列の延長を認めた NIID 150 例の解析では、初発症状として、もの忘れを主訴とする群、筋力低下が前景となる群、さらに、もの忘れあるいは筋力低下が前景に立たない NIID 症例群の 3 群が認められているが、いずれの群においても、末梢神経障害および自律神経障害を伴う症例が多い。

もの忘れを初発症状に受診する症例は、平均発症年齢は 60 代後半で、縮瞳、失調、膀胱機能障害、遷延する意識障害などが高頻度に認められている。また、意識障害、発熱、頭痛および嘔吐を呈する亜急性の脳炎様の症状を認める症例もある。

筋力低下群については、発症年齢が平均で 20 代後半と、他の群に比べて低いかわりに、病期の長い傾向が認められている。四肢筋力低下、感覚障害、縮瞳、膀胱機能障害、嘔吐発作などが認められる。末梢神経障害に伴う症候に加えて自律神経障害に伴った症候が多く認められている。

もの忘れあるいは筋力低下が前景に立たない NIID 症例群では、平均発症年齢は 60 代後半で、脳炎様症状が初発症状であった例が大半である。脳炎様症状、意識障害、失調、縮腫、膀胱機能障害などが認められる。

4. 治療法

根本的な治療法はない。神経因性膀胱、振戦、痙攣等の症状に対しては、それぞれ対症療法が行われる。脳炎様の症状の出現と同時に、著明な脳浮腫とガドリニウム造影所見を MRI 上で認めた症例では、ステロイドパルス療法を行って、脳浮腫の軽減および意識レベルの改善が得られた症例も認めている。

5. 予後

神経核内封入体病の症状は、多くの症例については緩徐に進行する。もの忘れで発症する群については、発症後5年程度で、体幹失調から自立歩行が困難となるとともに、高次機能障害、失語等が顕著となり、最終的には臥床状態に至る。四肢筋力低下で発症する群については、10 年単位で徐々に全身の筋力低下、筋萎縮が進行し、10～30 年の経過で臥床状態となる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 460 人

2. 発病の機構

不明

3. 効果的な治療方法

未確立

4. 長期の療養

要

5. 診断基準

あり

6. 重症度分類

Modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養の評価スケール、障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」精神障害の評価スケール、能力障害の評価スケール、のいずれかが 3 以上を対象とする。

○ 情報提供元

神経核内封入体病(NIID)の臨床疫学調査および疾患概念確立研究班

研究代表者 愛知医科大学 加齢医科学研究所 曾根淳

我が国における神経核内封入体病患者の実態調査および診療ガイドライン作成に向けた調査研究研究班

研究代表者 愛知医科大学 加齢医科学研究所 曾根淳

日本神経学会により承認

<診断基準>

Definite と Probable を対象とする。

神経核内封入体病 Neuronal intranuclear Inclusion disease (NIID)の診断基準

A. 症状・臨床所見

1. 認知機能障害
2. 筋力低下
3. 自律神経障害(神経因性膀胱、縮瞳($\leq 2.0\text{mm}$)、反復性嘔吐発作、反復性失神発作のいずれか1つ以上)
4. 小脳性あるいは／および感覚性運動失調
5. 急性から亜急性に出現する意識障害

B. 検査所見

1. 頭部 MRI 画像で白質脳症を認め、かつ拡散強調画像にて皮髄境界に沿った異常高信号を認める
2. 末梢神経伝導検査で運動神経伝導速度(MCV)の低下*¹

C. 病理所見*²

1. 皮膚組織において、HE染色でエオジン好性に染色され、ユビキチンもしくはp62陽性に染色される核内封入体を、脂肪細胞、汗腺細胞、線維芽細胞の3種類すべての細胞種において認める。
2. 中枢神経組織の神経細胞およびグリア細胞において、あるいは末梢臓器の神経組織あるいは皮膚、骨格筋以外の非神経組織の細胞に、HE染色でエオジン好性に染色され、ユビキチンもしくはp62陽性に染色される核内封入体を多数認める。

D. 遺伝学的検査

NOTCH2NLC 遺伝子の変異(GGC 繰り返し配列の延長)を認める*³

E. 鑑別診断

遠位型ミオパチー(指定難病 30)の眼咽頭遠位型ミオパチー(Oculopharyngodistal myopathy:OPDM)が鑑別できる。

F. 診断のカテゴリー

Definite: Aの1項目以上+Bの1項目以上を満たし、Cの1項目以上+D+Eを満たす

Probable: Aの3項目以上+Bの2項目以上+Cの1項目以上を満たす

Aの3項目以上+Bの1項目以上+D および Eを満たす

Possible: Aの2項目以上+Bの1項目以上を満たし、Cの1項目以上満たす

Aの2項目以上+Bの1項目以上+D および Eを満たす

G. 参考事項

*1 MCVについては、正中神経 50.2 m/s, 尺骨神経 48.8m/s, 脛骨神経 39.9 m/s 以下が MCV 低下の指標である。

*2 神経核内封入体病では、核内封入体は、中枢および末梢神経細胞、グリア細胞および皮膚、腎臓などの一般臓器の細胞に広く分布するといった特徴的な分布を示すとされている。

*3 NOTCH2NLC 遺伝子のリピート配列については、CGG と表記する場合もある。

<重症度分類>

Modified Rankin Scale(mRS)、食事・栄養の評価スケール、障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」精神障害の評価スケール、能力障害の評価スケール、のいずれかが 3 以上を対象とする。

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書		
modified Rankin Scale		参考にすべき点
0	全く症候がない	自覚症状及び他覚徴候がともにない状態である
1	症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状及び他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2	軽度の障害: 発症以前の活動が全て行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3	中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4	中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5	重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である
6	死亡	

食事・栄養の評価スケール

0. 症候なし。

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

精神症状

- 1: 症状がまったくないか、あるいはいくつかの軽い症状が認められるが日常生活の中ではほとんど目立たない程度である。
- 2: 精神症状は認められるが、安定化している。意思の伝達や現実検討も可能であり、院内の保護的環境ではリハビリ活動等に参加し、身辺も自立している。通常の対人関係は保っている。
- 3: 精神症状、人格水準の低下、認知症などにより意思の伝達や現実検討にいくらかの欠陥がみられるが、概ね安定しつつあるか、または固定化されている。逸脱行動は認められない。または軽度から中等度の残遺症状がある。対人関係で困難を感じることもある。
- 4: 精神症状、人格水準の低下、認知症などにより意思の伝達か判断に欠陥がある。行動は幻覚や妄想に相当影響されているが逸脱行動は認められない。あるいは中等度から重度の残遺症状（欠陥状態、無関心、無為、自閉など）、慢性の幻覚妄想などの精神症状が遷延している。または中等度のうつ状態、そう状態を含む。
- 5: 精神症状、人格水準の低下、認知症などにより意思の伝達に粗大な欠陥（ひどい減裂や無言症）がある。時に逸脱行動が見られることがある。または最低限の身辺の清潔維持が時に不可能であり、常に注意や見守りを必要とする。または重度のうつ状態、そう状態を含む。
- 6: 活発な精神症状、人格水準の著しい低下、重度の認知症などにより著しい逸脱行動（自殺企図、暴力行為など）が認められ、または最低限の身辺の清潔維持が持続的に不可能であり、常時厳重な注意や見守りを要する。または重大な自傷他害行為が予測され、厳重かつ持続的な注意を要する。しばしば隔離なども必要となる。

能力障害

- 1: 精神障害あるいは知的障害を認めない、あるいは精神障害あるいは知的障害を認めるが、日常生活および社会生活は普通に出来る。
- 2: 精神障害あるいは知的障害を認め、日常生活または社会生活に一定の制限を受ける。
- 3: 精神障害あるいは知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする。
- 4: 精神障害あるいは知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する。
- 5: 精神障害あるいは知的障害を認め、身の回りのことはほとんどできない。

<対象となる者の割合>

上記<重症度分類>を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)は 29%である。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

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	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当、非該当	備考
1 発病の機構が明らかでない (「指定難病の検討について」の6ページ参照)	原因が不明又は病態が未解明な疾病である(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左記に該当するものとする)。	該当	
	『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』ではない。	該当	
	ウイルス等の感染が原因となって発症する疾病ではない。 ※ただし、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	該当	
	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でない二次性の疾病ではない。	該当	
2 他の施策体系が樹立されていない (「指定難病の検討について」の7～9ページ参照)	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(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る)ではない。 ※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。)	該当	
3 治療方法が確立していない (「指定難病の検討について」の10ページ参照)	以下のいずれかの場合に該当するものを対象とする。 ①対症療法や症状の進行を遅らせる場合を含めて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、生涯にわたり、継続的な治療が必要である。 ただし、根治のための治療方法がなく、継続的な治療が必要な疾病であっても、一般と同等の社会生活を送ることが可能である場合には、該当しないものとする。 ※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。	該当	
4 長期の療養を必要とする (「指定難病の検討について」の11～12ページ参照)	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	該当	
	『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)』ではない	該当	
	『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』ではない	該当	
	『軽症者の多い疾病』ではない (＜重症度分類＞を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)を自由記載欄に記載のこと)	該当	
5 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない (「指定難病の検討について」の13ページ参照)	「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」に達しない。 ※指定難病検討委員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。	該当	
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 (「指定難病の検討について」の14～15ページ参照)	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、客観的な指標である。 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のもので、iの合意を得ることを目指しているなどに相当すると認められるもの。	該当	
7 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている (承認を得られている場合は、学会名をご記載ください)	疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。 主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。	該当	学会名: 日本神経学会 承認日: 2023年 6月 14日

診断基準の検討に当たっては、以下の事項に留意する	該当、非該当	自由記載による回答(必要な場合)
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。	該当	
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。	該当	
3 診断基準の中に不典型、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。	該当	

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	該当、非該当	自由記載による回答(必要な場合)
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、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。	該当	
2 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。	該当	
3 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。	該当	
4 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。	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。 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。	該当 非該当
5 重症度分類は関係学会においてすでに承認されている (承認を得られている場合は、学会名をご記載ください)	疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。 主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。	該当 学会名: 日本神経学会 承認日: 2023年 6月 14日

■ 参考項目

質問	該当、非該当	自由記載による回答(必要な場合)
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難病疾患か	該当	
2 過去に本委員会で指定難病の要件を満たしていないと判断された疾病については、満たしていないとされた要件に対する新たな知見がある。 (具体的な情報について、ご記載ください)	該当	日本神経学会から承認を得た
3 ICD10(もしくは11) またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード	該当	ICD-10:G258, ORPHA2289
4 既に指定難病に指定されている疾病の難病疾患か	非該当	
5 指定難病には指定されていない疾病で難病疾患はあるか	非該当	
6 本症および難病疾患を対象とする研究班や研究グループは他に存在するか	非該当	
7 小児慢性特定疾病に指定されているか	非該当	
8 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計	非該当	
9 医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特種な検査が含まれるか (もしあれば、検査名をご記載下さい)	該当	NOTCH2NL2遺伝子検査
10 次のうち、どの疾患群に該当するか(神経・筋疾患、代謝疾患、染色体・遺伝子異常、免疫疾患、循環器疾患、消化器疾患、内分泌疾患、血液疾患、腎・泌尿器疾患、呼吸器疾患、皮膚・結合組織疾患、骨・関節疾患、聴覚・平衡機能疾患、視覚疾患)	該当	神経・筋疾患

NMDA 受容体抗体脳炎

○ 概要

1. 概要

N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体抗体脳炎は、3 ヶ月以内に急速に進行する新たな神経・精神症候と NMDA 受容体を標的とする自己抗体によって生じる自己免疫介在性脳炎・脳症である。本邦の自己免疫介在性脳炎・脳症のうち、最も頻度の高い疾患である。多くは若年女性に発症するが、乳児から高齢者まで幅広い年齢に分布する。急性期免疫治療が奏功する予後良好な群がある一方、再発を繰り返し、認知機能障害や行動異常をはじめとした症候を残し、慢性の経過を呈する群がある。

2. 原因

NMDA 受容体を標的とする自己抗体 (IgG 型 GluN1 抗体) が原因となり、NMDA 受容体に関連するシナプス伝達が障害され、急速に進行する神経・精神症候を呈する。

3. 症状

3 ヶ月以内に急速に進行する新規の神経・精神症候を呈する。精神・行動異常もしくは認知機能障害、言語促拍、発語量低下、無言をはじめとした言語障害、けいれん発作、運動異常 (ジスキネジアもしくは筋強剛・姿勢異常など)、意識レベルの低下、自律神経障害もしくは中枢性低換気などの臨床症候を呈し、約 7 割は集中治療室での治療が必要である。記憶力障害、注意力障害を含めた認知機能障害、精神・行動異常が長期に遷延することがある。全患者の約 8 割が女性である。卵巣奇形腫を併発することがあるが、多くは良性である。

4. 治療法

急性期および維持期においてエビデンスの確立した治療法はない。急性期の治療として、ステロイドパルス療法、免疫グロブリン大量静注療法 (IVIg)、血液浄化療法による免疫修飾療法が行われることが多い。これらの治療に抵抗する場合、リツキシマブ、シクロホスファミド静注療法が行われることがある。けいれん発作には抗てんかん薬を、精神症候には向精神薬をはじめとした対症療法が行われることがある。呼吸障害、重度の自律神経障害には全身管理が必要である。腫瘍を併発する場合には外科的治療などを行う。免疫修飾療法、対症療法、全身管理、リハビリテーションなどを集学的に行う。

5. 予後

急性期の免疫修飾療法により、発症から 24 ヶ月間に modified Rankin Scale (mRS) が 2 以下に改善する症例は約 8 割である。急性期に呼吸不全により死亡に至ることがある。長期的に、記憶力障害、注意力障害を含めた認知機能障害、精神・行動異常が遷延し、免疫抑制療法による維持療法を要することが多い。再発率は 20-25%とされているが、これまでの報告では観察期間が十分ではなく、長期的な再発率は明らかにされていない。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
約 600 人
2. 発病の機構
不明
3. 効果的な治療方法
未確立（急性期にステロイドパルス療法、IVIg、血液浄化療法が行われるが、有効性は確立していない。
症候が遷延する例、難治例、再発例がある。）
4. 長期の療養
必要（根治療法がない）
5. 診断基準
あり
6. 重症度分類
modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが 3 以上
を対象とする。

<対象となる者の割合>

上記<重症度分類>を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)は 95%である。

○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業 「神経免疫疾患領域における難病の医療水準と患者の QOL 向上に資する研究」
研究代表者 千葉大学大学院医学研究院脳神経内科学 教授 桑原聡
研究分担者(幹事) 新潟大学大学院医歯学総合研究科医学教育センター・脳神経内科 准教授 河内泉
承認学会名 日本神経学会

<診断基準>

Definite を対象とする。

A 症状・臨床所見

1. 精神・行動異常もしくは認知機能障害、2. 言語障害（言語促拍、発語量低下、無言）、3. けいれん発作、4. 運動異常、ジスキネジアもしくは筋強剛・姿勢異常、5. 意識レベルの低下、6. 自律神経障害もしくは中枢性低換気（注 1）

B 検査所見

NMDA 受容体抗体（IgG 型 GluN1 抗体）を認める（注 2）

C 鑑別診断

中枢神経感染症、敗血症性脳症、代謝性脳症、薬剤性脳症、脳血管障害、腫瘍性疾患、クロイツフェルト・ヤコブ病、てんかん性疾患、リウマチ性疾患（中枢神経ループス、サルコイドーシスなど）、クライネ・レヴィン症候群、ウイルス関連急性脳症（小児）、ミトコンドリア病、先天性代謝異常症（小児）、原発性中枢神経系血管炎、ラスマツセン脳炎

D 診断のカテゴリー

Definite: A のうち 1 項目以上、かつ B を満たし C の鑑別すべき疾患を除外したもの

E 参考事項

（注 1）3 ヶ月以内に急速に進行する新規症候である。

（注 2）NMDA 受容体抗体は脳脊髄液で陽性を確認すべきである（cell-based assay）。血清のみで NMDA 受容体抗体が陽性の場合（cell-based assay）、初代海馬培養細胞を用いた免疫細胞染色法もしくは脳凍結切片を用いた免疫組織化学法を追加すべきである。

（注 3）単純ヘルペス脳炎の数週間後に発症することがある。

（注 4）奇形腫を合併することがある。

（注 5）下記の異常な検査所見を示すことがある。

1. 脳波検査の異常（焦点性あるいはびまん性の基礎波活動の徐波化または乱れ、てんかん性発射もしくは extreme delta brush）、2. 脳脊髄液検査の異常（細胞増多もしくはオリゴクローナルバンド陽性）

（注 6）modified Rankin Scale（mRS）を小児で判定する際には以下を目安とする。

1 年齢相当の活動が可能で発達は正常、2 同年齢の児と同等に自立している、3 低年齢の児では軽度の運動機能障害があるが十分な運動発達を認める。

<重症度分類>

modified Rankin Scale（mRS）、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが 3 以上を対象とする。

modified Rankin Scale	参考にすべき点
0_ まったく症候がない	自覚症状および他覚徴候がともにない状態である
1_ 症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2_ 軽度の障害: 発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3_ 中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4_ 中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5_ 重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である
6_ 死亡	

日本脳卒中学会版

食事・栄養 (N)

0. 症候なし。

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

呼吸 (R)

0. 症候なし。

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

<対象となる者の割合>

上記<重症度分類>を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)は 95%である。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

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	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当, 非該当	備考
1 発病の機構が明らかでない (「指定難病の検討について」の6ページ参照)	原因が不明又は病態が未解明な疾病である(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左記に該当するものとする)。	該当	
	『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』ではない。	該当	
	ウイルス等の感染が原因となって発症する疾病ではない。 ※ただし、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	該当	
	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でない二次性の疾病ではない。	該当	
2 他の施策体系が樹立されていない (「指定難病の検討について」の7～9ページ参照)	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(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る)ではない。 ※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。)	該当	
3 治療方法が確立していない (「指定難病の検討について」の10ページ参照)	以下のいずれかの場合に該当するものを対象とする。 ①対症療法や症状の進行を遅らせる場合を含めて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、生運にわたり、継続的な治療が必要である。 ただし、根治のための治療方法がなく、継続的な治療が必要な疾病であっても、一般と同等の社会生活を送ることが可能である場合には、該当しないものとする。 ※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まないものとする。	該当	
4 長期的療養を必要とする (「指定難病の検討について」の11～12ページ参照)	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運にわたり症状が持続又は潜在する	該当	
	『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)』ではない	該当	
	『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』ではない	該当	
	『軽症者の多い疾病』ではない (<重症度分類>を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)を自由記載欄に記載のこと)	該当	対象となる患者: 95% (2022年度 全国臨床疫学調査 [NMDA受容体抗体脳炎])
5 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない (「指定難病の検討について」の13ページ参照)	「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」に達しない。 ※指定難病検討委員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。	該当	
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 (「指定難病の検討について」の14～15ページ参照)	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、客観的な指標である。 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となるので、iの合意を得ることを目指しているなどに相当すると認められるもの。	該当	
7 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている (承認を得られている場合は、学会名をご記載ください)	疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。 主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。	該当	学会名: 日本神経学会

診断基準の検討に当たっては、以下の事項に留意する	該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)
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。	該当	
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。	該当	
3 診断基準の中に不整合、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。	該当	

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	該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)	
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、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。	該当		
2 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。	該当		
3 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。	該当		
4 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。	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。	該当	
	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。	該当	
5 重症度分類は関係学会においてすでに承認されている (承認を得られている場合は、学会名をご記載ください)	疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。 主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。	該当	学会名: 日本神経学会

■ 参考項目

質問	該当, 非該当	自由記載による回答(必要な場合)
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	該当	自己免疫介在性脳炎・脳症
2 過去に本委員会で指定難病の要件を満たしていないと判断された疾病については、満たしていないとされた要件に対する新たな知見がある。 (具体的な情報について、ご記載ください)	該当	自己免疫介在性脳炎・脳症は広義の概念であり、複数の病態を含むため、今回の申請においては特異抗体(NMDA受容体抗体陽性)によって規定された均一な疾患である「NMDA受容体抗体脳炎」として申請する
3 ICD10(もしくは11) またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード	該当	G048_抗NMDA受容体脳炎
4 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	非該当	
5 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	非該当	
6 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	非該当	
7 小児慢性特定疾病に指定されているか	該当	自己免疫介在性脳炎・脳症
8 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計	非該当	
9 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、検査名をご記載ください)	該当	NMDA受容体抗体
10 次のうち、どの疾患群に該当するか(神経・筋疾患、代謝疾患、染色体・遺伝子異常、免疫疾患、循環器疾患、消化器疾患、内分泌疾患、血液疾患、腎・泌尿器疾患、呼吸器疾患、皮膚・結合組織疾患、骨・関節疾患、聴覚・平衡機能疾患、視覚疾患)	該当	神経・筋疾患

MOG 抗体関連疾患

○概要

1. 概要

MOG 抗体関連疾患 (myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: MOGAD) は、髄鞘構成蛋白の1つの MOG に対する自己抗体 (MOG 抗体) が原因となって生じる中枢神経の炎症性脱髄疾患である。MOG 抗体は MOG 分子を膜表面に発現した細胞を用いた測定法 (cell-based assay: CBA) で同定され、視神経、大脳白質、大脳皮質、大脳基底核、脳幹、脊髄などで炎症を生じる。約半数の症例で再発を認め、難治例も認められる。小児発症では急性散在性脳脊髄炎 (acute disseminated encephalomyelitis: ADEM) と診断されることが多い。多発性硬化症や視神経脊髄炎とは異なる疾患概念である。

2. 原因

自己免疫的な機序が病態に関与していると考えられており、MOG 抗体が抗体依存性あるいは補体依存性に中枢神経の髄鞘を傷害することで炎症が生じると考えられている。

3. 症状

視神経炎は経過の中で MOGAD の 80% に認められるとされ、MOGAD の 35% は視神経炎単独で発症し、多くが眼痛を伴う。MOGAD の視神経炎は左右同時に生じることがあり、眼底における乳頭浮腫が特徴的である。脊髄炎は経過の中で約 50% に認められる。小児では発症時に ADEM と診断されることが多く、ADEM で発症する 40% で痙攣を伴っている。成人ではしばしば痙攣を伴う大脳皮質脳炎を認めることがある。頭痛を伴い、髄膜炎の症状を呈することがある。

4. 治療法

急性期には、ステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾロンによる大量静注療法) が適用される。難治例に血漿浄化療法や免疫グロブリン大量静注療法を追加することで回復が良くなることもある。再発予防には経口のステロイド剤 (プレドニゾロンなど) や免疫抑制剤 (アザチオプリンなど) が用いられることが多く、小児では間歇的免疫グロブリン大量静注療法もよく用いられる。

5. 予後

約半数の MOGAD は再発せずに单相性の経過を取る。急性期治療への反応性は比較的良好であり、後遺症なく回復することも多い。一方で、再発を繰り返し、徐々に障害が蓄積していくこともあり、再発予防治療が必要となる。

○要件の判定に必要な事項

1. 患者数 (令和 4 年度全国疫学調査)

1695 人

2. 発病の機構

不明 (自己免疫機序を介した炎症により脱髄が起こると考えられている)

3. 効果的な治療法

未確立 (根治療法なし)

4. 長期の療養

必要(单相性のことも多いが、再発を繰り返す場合は障害が蓄積し長期療養を必要とする)

5. 診断基準

あり

6. 重症度分類

総合障害度(EDSS)に関する評価基準を用いて EDSS 4.5 以上、又は視覚の重症度分類においてⅡ度、Ⅲ度、Ⅳ度の者を対象とする。

○情報提供元

「神経免疫疾患のエビデンスに基づく診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者 QOL の検証研究班」

研究代表者 千葉大学大学院医学研究院脳神経内科学 教授 桑原聡

研究分担者 東北医科薬科大学医学部脳神経内科学 教授 中島一郎

承認学会名 日本神経学会

<診断基準>

A の少なくとも 1 つ、B、E のすべてを満たすものを対象とする。なお、B1 において MOG 抗体が高力価陽性であれば、B2 支持的臨床画像的特徴は不要である。

A. 症状・臨床所見

1. 視神経炎
2. 脊髄炎
3. 急性散在性脳脊髄炎
4. 単巢性ないし多巢性病変による脳症状
5. 脳幹ないし小脳による脳症状
6. 痙攣発作をしばしば伴う大脳皮質性脳炎

B. 検査所見

1. MOG 抗体検査陽性 (CBA 法)
 - a. 血清高力価※陽性 (支持的臨床画像的特徴は不要)
 - b. 血清低力価陽性 (支持的臨床画像的特徴 1 つ以上)
 - c. 血清陽性 (定性) (支持的臨床画像的特徴 1 つ以上)
 - d. 血清陰性・脳脊髄液陽性 (支持的臨床画像的特徴 1 つ以上)

※高力価: Fixed CBA 法で 100 倍希釈以上。

2. 支持的臨床画像的特徴
 - a. 視神経炎
 - (ア) 両側同時に発症する視神経炎
 - (イ) 長大な視神経炎 (視神経全長の半分以上を占める)
 - (ウ) 視神経周囲鞘の造影効果
 - (エ) 視神経乳頭浮腫
 - b. 脊髄炎
 - (ア) 長大な脊髄病変
 - (イ) 中心性の脊髄病変 (H 字徴候)
 - (ウ) 脊髄円錐部病変
 - c. 脳・脳幹症候群
 - (ア) 多発性の境界不明瞭な T2 高信号病変 (テント上・テント下白質)
 - (イ) 深部灰白質病変
 - (ウ) 境界不明瞭な T2 高信号病変 (橋、中小脳脚、延髄)
 - (エ) 皮質病変 (髄膜造影効果を局所性・高度に認める場合あり)

C. 遺伝学的検査

該当なし

D. その他

該当なし

E. 鑑別診断

多発性硬化症/視神経脊髄炎、腫瘍、梅毒、脳血管障害、頸椎症性ミエロパチー、脊髄空洞症、脊髄小脳変性症、HTLV-1 関連脊髄症(HAM)、膠原病、シェーグレン症候群、神経ベーチェット、神経サルコイドーシス、ミトコンドリア脳筋症、進行性多巣性白質脳症

F. 診断のカテゴリー

A の少なくとも 1 つ、B、E のすべてを満たすものを MOG 抗体関連疾患と診断する。なお、B1 において MOG 抗体が高力価陽性であれば、B2 支持的臨床画像的特徴は不要である。

G. 参考事項

該当なし

<重症度分類>

<総合障害度(EDSS)の評価基準> EDSS4.5以上を対象とする。

EDSS	0	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0	4.5	5.0	5.5	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	9.0	9.5	10		
E D S S と F S 組 合 わ せ	FS0	8コ	7コ	6コ	7コ	6コ	7コ	4 ~ 5 コ	5 ~ 6 コ	3コ	7コ	7コ	7コ	7コ	7コ	7コ	7コ	7コ	7コ	7コ	7コ	FS0
	FS1	*	1コ*	2コ*	7コ	6コ	7コ	4 ~ 5 コ	5 ~ 6 コ	3コ	7コ	7コ	7コ	7コ	7コ	7コ	7コ	7コ	7コ	7コ	7コ	7コ
	FS2				1コ	2コ	3 ~ 4 コ	1 ~ 2 コ	5コ	8コ 組合 わせ (3.5 越) ↑	8コ 組合 わせ (4.0 越) ↑	8コ 組合 わせ (4.0 越) ↑	8コ 組合 わせ (4.0 越) ↑									FS2
	FS3				1コ	2コ	1コ	2コ						↓ 3コ 以上 組合 わせ	↓ 3コ 以上 組合 わせ							FS3
	FS4								1コ	1コ				**↓ 2コ 以上 組合 わせ	↓ 2コ 以上 組合 わせ	↓ 数コ 組合 わせ	↓ 数コ 組合 わせ	↓ ほとん ど組合 わせ	↓ ほとん どすべ て組合 わせ			FS4
	FS5										1コ	1コ										FS5
	FS6																					FS6

*他に精神機能は1(FS)でもよい **非常に希であるが錐体路機能5(FS)のみ

<EDSS 評価上の留意点>

○EDSS は、多発性硬化症により障害された患者個々の最大機能を、神経学的検査成績をもとに評価する。

○EDSS 評価に先立って、機能別障害度(FS)を下段の表により評価する。

○EDSS の各グレードに該当する FS グレードの一般的な組合せは中段の表に示す。歩行障害がない(あっても>500m 歩行可能)段階の EDSS は、FS グレードの組合せによって規定される。

○FS および EDSS の各グレードにびつたりのカテゴリーがない場合は、一番近い適当なグレードを採用する。

<参考, 機能別障害度(FS:Functional system)の評価基準>

F S	錐体路機能	小脳機能	脳幹機能	感覚機能	膀胱直腸機能	視覚機能	精神機能	その他	
0	◎ 正常	◎ 正常	◎ 正常	◎ 正常	◎ 正常	◎ 正常	◎ 正常	◎ なし	
1	① 異常所見あるが障害なし	① 異常所見あるが障害なし	① 異常所見のみ	① 1~2 肢 振動覚または描字覚の低下	① 軽度の遅延・切迫・尿閉	① 暗点があり、 矯正視力 0.7 以上	① 情動の 変化のみ	① あり	
2	② ごく軽い障害	② 軽度の失調	② 中等度の眼振 軽度の他の脳 幹機能障害	② 1~2 肢 軽度の触・痛・位置覚の低下 中等度の振動覚の低下 3~4 肢 振動覚のみ低下	② 中等度の遅延・切 迫・尿閉 希な尿失禁	② 悪い方の眼に暗点あり、 矯正視力 0.7~0.3	② 軽度の 知能低下		
3	③ 軽度~中等度の 対麻痺・片麻痺 高度の単麻痺	③ 中等度の脳幹また は四肢の失調	③ 高度の眼振 高度の外眼筋麻痺 中等度の他の脳幹 機能障害	③ 1~2 肢 中等度の触・痛・位置覚の低下 完全な振動覚の低下 3~4 肢 軽度の触・痛覚の低下 中等度の固有覚の低下	③ 頻繁な失禁	③ 悪い方の眼に大きな暗点 中等度の視野障害 矯正視力 0.3~0.2	③ 中等度の 知能低下		
4	④ 高度の対麻痺・片麻痺 中等度の四肢麻痺 完全な単麻痺	④ 高度の四肢全部の 失調	④ 高度の構音障害 高度の他の脳幹機 能障害	④ 1~2 肢 高度の触・痛覚の低下 固有覚の消失(単独 or 合併) 2 肢以上 中等度の触・痛覚の低下 3 肢以上 高度の固有覚の消失	④ ほとんど導尿を要 するが、直腸機能は 保たれている	④ 悪い方の眼に高度視野障害 矯正視力 0.2~0.1 悪い方の眼は[grade 3]で 良眼の視力 0.3 以下	④ 高度の 知能低下 (中等度の 慢性脳微候)		
5	⑤ 完全な対麻痺・片麻痺 高度の四肢麻痺	⑤ 失調のため協調 運動全く不能	⑤ 嚥下または構音全 く不能	⑤ 1~2 肢 全感覚の消失 頸以下 中等度の触・痛覚の低下 ほとんどの固有覚の消失	⑤ 膀胱機能消失	⑤ 悪い方の眼の矯正視力 0.1 以下 悪い方の眼は[grade 4]で 良眼の視力 0.3 以下	⑤ 高度の痴呆 高度の慢性 脳微候		
6	⑥ 完全な四肢麻痺			⑥ 頸以下 全感覚消失	⑥ 膀胱・直腸機能消失	⑥ 悪い方の眼は[grade 5]で 良眼の視力 0.3 以下			
?	? 不明	? 不明	? 不明	? 不明	? 不明	? 不明	? 不明	? 不明	
X	小脳機能: 脱力(錐体路機能[grade 3]以上)により判定困難な場合、grade とともにチェックする。					視覚機能: 耳側蒼白がある場合、grade とともにチェックする。			

<視覚の重症度分類>

重症度分類のⅡ度、Ⅲ度、Ⅳ度の者を対象とする。

I度: 矯正視力 0.7 以上、かつ視野狭窄なし

Ⅱ度: 矯正視力 0.7 以上、視野狭窄あり

Ⅲ度: 矯正視力 0.7 未満、0.2 以上

Ⅳ度: 矯正視力 0.2 未満

注1: 矯正視力、視野ともに、良好な方の眼の測定値を用いる。

注2: 視野狭窄ありとは、中心の残存視野がゴールドマン I-4 視標で 20 度以内とする。

<対象となる者の割合>

上記<重症度分類>を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)は 50%である。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

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	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当、非該当	備考
1 発病の機構が明らかでない (「指定難病の検討について」の6ページ参照)	原因が不明又は病態が未解明な疾病である(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左記に該当するものとする)。	該当	
	『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』ではない。	該当	
	ウイルス等の感染が原因となって発症する疾病ではない。 ※ただし、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	該当	
	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ではない。	該当	
2 他の施策体系が樹立されていない (「指定難病の検討について」の7～9ページ参照)	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(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る)ではない。 ※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。)	該当	
3 治療方法が確立していない (「指定難病の検討について」の10ページ参照)	以下のいずれかの場合に該当するものを対象とする。 ①対症療法や症状の進行を遅らせる場合を含めて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、生涯にわたり、継続的な治療が必要である。 ただし、根治のための治療方法がなく、継続的な治療が必要な疾病であっても、一般と同等の社会生活を送ることが可能である場合には、該当しないものとする。 ※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。	該当	
4 長期の療養を必要とする (「指定難病の検討について」の11～12ページ参照)	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	該当	
	『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)』ではない	該当	
	『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』ではない	該当	
	『軽症者の多い疾病』ではない (＜重症度分類＞を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)を自由記載欄に記載のこと)	該当	
5 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない (「指定難病の検討について」の13ページ参照)	「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」に達しない。 ※指定難病検討委員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。	該当	
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 (「指定難病の検討について」の14～15ページ参照)	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、客観的な指標である。 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のもので、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。	該当	
7 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている(承認を得られている場合は、学会名をご記載ください)	疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。 主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。	該当	学会名：日本神経学会

診断基準の検討に当たっては、以下の事項に留意する	該当、非該当	自由記載による回答(必要な場合)
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。	該当	
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。	該当	
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。	非該当	

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	該当、非該当	自由記載による回答(必要な場合)
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、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。	該当	
2 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。	該当	
3 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。	該当	
4 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。	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。 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。	非該当 非該当
5 重症度分類は関係学会においてすでに承認されている(承認を得られている場合は、学会名をご記載ください)	疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。 主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。	学会名：日本神経学会

■ 参考項目

質問	該当、非該当	自由記載による回答(必要な場合)
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	非該当	
2 過去に本委員会で指定難病の要件を満たしていないと判断された疾病については、満たしていないとされた要件に対する新たな知見がある。(具体的な情報について、ご記載ください)	非該当	
3 ICD10(もしくはI11) またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード	該当	8A41.1
4 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	該当	「多発性硬化症/視神経脊髄炎」の類縁疾患
5 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	非該当	
6 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	該当	厚生労働省難病性疾患等政策研究事業・神経免疫疾患領域における難病の医療水準と患者のQOL向上に資する研究(23FC1009)
7 小児慢性特定疾病に指定されているか	非該当	
8 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計	非該当	
9 医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特種な検査が含まれるか(もしあれば、検査名をご記載下さい)	該当	血清MOG抗体、髄液MOG抗体
10 次のうち、どの疾患群に該当するか(神経・筋疾患、代謝疾患、染色体・遺伝子異常、免疫疾患、循環器疾患、消化器疾患、内分泌疾患、血液疾患、腎・泌尿器疾患、呼吸器疾患、皮膚・結合組織疾患、骨・関節疾患、聴覚・平衡機能疾患、視覚疾患)	該当	神経・筋疾患

スティッフパーソン症候群

○ 概要

1. 概要

スティッフパーソン症候群(stiff-person syndrome: SPS)は典型的には体幹を主部位として、間歇的に筋硬直や筋痙攣が発生し、さらには全身へと症状が進行する疾患である。病型として、古典型、限局型、SPS-plusがある。

2. 原因

自己免疫異常による中枢神経における抑制性神経伝達の低下(主に GABA の不足)によると考えられ、数種類の自己抗体が原因物質とされているが、抗体が検出されない症例もある。グルタミン酸脱炭酸酵素 (glutamate decarboxylase: GAD)に対する抗体(GAD 抗体)やグリシン受容体 (Glycine receptor: GlyR)に対する抗体(GlyR 抗体)が検出されることが多い。また稀ではあるが、SPS は、腫瘍の発生に伴い併発することもある。腫瘍としては乳癌、胸腺腫、ホジキンリンパ腫、肺癌などの合併が報告されている。

3. 症状

成人に発症し、初期には体幹筋や四肢近位筋の筋硬直や限局性筋痙攣(痛みを伴うことがある)が発作的に出現し、数週から数カ月で全身に波及する。SPS の 30%は手足の非対称、もしくは片側の筋硬直や筋痙攣で初発する。臨床病型としては、①体幹を主体とし、全身に症状が波及する古典型、②下肢に比較的限局する限局型、③強直とミオクローヌスを伴う脳幹症状随伴型である progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus (PERM)などを含む SPS-plus が知られている。

4. 治療法

免疫グロブリン大量静注療法、血液浄化療法、ステロイド、タクロリムスなどの免疫抑制剤、リツキシマブがある。大半が、免疫グロブリン大量静注療法の反復治療など継続的な免疫療法を要する。対症療法として、筋肉を弛緩させる薬(ジアゼパム、バクロフェンなど)を使用する。傍腫瘍神経症候としての SPS である場合、腫瘍の治療も並行して行う必要がある。

5. 予後

メイヨークリニックの報告では歩行に支障がある modified Rankin scale (mRS) 4 以上の GAD 抗体陽性例 SPS 患者の長期予後について調査が行われているが、対症療法や単独の免疫療法では、mRS に大きな変化はみられていないことから、長期にわたる治療を要すると考えられる。本邦で行われた疫学調査では、GAD 抗体陽性例の治療後 mRS の中央値は 2、GlyR 抗体陽性例の治療後 mRS の中央値は 0.5 と、GlyR 抗体陽性例の方が予後良好であった。また、GAD 抗体陽性例については、約 3 割の患者で治療後の mRS が 3 以上であり、予後不良であるケースも存在した。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(2018年全国調査の結果)

257人

2. 発病の機構

GAD抗体やGlyR抗体が関与するとされているが、抗体も検出されず原因が特定されない場合もある。
稀に傍腫瘍症候群として発症する。

3. 効果的な治療方法

未確立(免疫療法の継続が有効な症例もあるが、難治性、慢性進行性のことが多い)

4. 長期の療養

必要

5. 診断基準

あり

6. 重症度分類

あり(modified Rankin scaleを用いて3以上を対象とする)

○ 情報提供元

「神経免疫疾患領域における難病の医療水準と患者のQOL向上に資する研究班」

研究代表者 千葉大学病院脳神経内科 教授 桑原聡

研究分担者 徳島大学病院脳神経内科 教授 和泉唯信

研究協力者 徳島大学病院脳神経内科 准教授 松井尚子

承認学会名: 日本神経学会

<診断基準>

Definite と Probable を対象とする。

スティッフパーソン症候群

A. 症状・臨床所見

1. 四肢および体幹筋における進行性の筋硬直

(支持所見) 腹部および胸腰部の傍脊柱筋は好発部位であり、体の回転と屈曲が困難となる。
ただし、下肢のみに症状が限局することもある。

2. 筋硬直に重なって現れる不規則な痙攣

(支持所見) 予想外の音、触覚型の刺激、感情的な動揺により誘発される。
発作性の痙攣は耐え難い痛みを伴うことがある

3. 弛緩できない作動筋と拮抗筋の連続共同収縮

4. 随意運動が困難となるが、原則として運動・感覚系は正常*

*脳幹症状(眼球運動障害、難聴、構音・嚥下障害など)やミオクローヌスを伴うことがある

B. 検査所見

1. 自己抗体の存在**

2. 表面筋電図・針筋電図検査による作動筋と拮抗筋の連続共同収縮時の持続性・反復性筋放電の確認

3. ジアゼパム投与後もしくは睡眠による筋硬直もしくは表面筋電図・針筋電図の筋放電の改善

**自己抗体 (GAD、amphiphysin、gepherin、 γ -aminobutyric acid A (GABA-A) receptor (GABAaR)、GlyR などに対する自己抗体)

<以下は参考所見>

・GAD 抗体陽性 SPS では、1 型糖尿病患者で検出されるような低力価の抗-GAD 抗体とは対照的に高力価の GAD 抗体が検出されることが多い

・GAD 抗体陽性 SPS では、髄腔内での抗体産生を確認することが重要である

・その他の自己免疫疾患(甲状腺炎など)、1 型糖尿病を合併することがある

C. 鑑別診断

筋硬直と筋痙攣を症状とする他の疾患(アイザックス症候群、ジストニア、McArdle 病、startle disease、心因性運動異常症、皮膚硬化を伴う結合組織疾患など)

F. 診断のカテゴリー

Definite: 臨床基準と検査所見のすべてを満たし、C の鑑別すべき疾患を除外

Probable: 臨床基準の全てと検査所見の 2 項目を満たし、C の鑑別すべき疾患を除外

Possible: 臨床基準の全てと検査所見のうち 1 項目を満たし、C の鑑別すべき疾患を除外***

***検査所見の 1 項目は、自己抗体の存在もしくは自己抗体が陰性である場合、電気生理検査による作動筋と拮抗筋の連続共同収縮時の持続性・反復性筋放電の確認が望ましい

Definite、probable を SPS と診断する

<病型>

古典型:体幹を主体とし、全身に症状が波及する古典型 SPS

限局型:下肢に比較的限局、stiff-limb 症候群(SLS)ともいう

SPS-plus:progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus (PERM):強直とミオクローヌスを伴う脳幹症状随伴型などを含む

<重症度分類>

modified Rankin scale を用いて 3 以上(以下)を対象とする。

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

<対象となる者の割合>

上記<重症度分類>を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)は 90%である。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

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	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当,非該当	備考
1 発病の機構が明らかでない (「指定難病の検討について」の6ページ参照)	原因が不明又は病態が未解明な疾病である(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左記に該当するものとする)。	該当	
	『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』ではない。	該当	
	ウイルス等の感染が原因となって発症する疾病ではない。 ※ただし、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	該当	
	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二次性の疾病ではない。	該当	
2 他の施策体系が樹立されていない (「指定難病の検討について」の7～9ページ参照)	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(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る)ではない。 ※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、その患者の一生運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。)	該当	
3 治療方法が確立していない (「指定難病の検討について」の10ページ参照)	以下のいずれかの場合に該当するものを対象とする。 ①対症療法や症状の進行を遅らせる場合を含めて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、生涯にわたり、継続的な治療が必要である。 ただし、根治のための治療方法がなく、継続的な治療が必要な疾病であっても、一般と同等の社会生活を送ることが可能である場合には、該当しないものとする。 ※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。	該当	
4 長期の療養を必要とする (「指定難病の検討について」の11～12ページ参照)	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療することなく生涯にわたり症状が持続又は潜在する	該当	
	『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)』ではない	該当	
	『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』ではない	該当	
	『軽症者の多い疾病』ではない (＜重症度分類＞を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)を自由記載欄に記載のこと)	該当	
5 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない (「指定難病の検討について」の13ページ参照)	「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」に達しない。 ※指定難病検討委員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。	該当	
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 (「指定難病の検討について」の14～15ページ参照)	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、客観的な指標である。 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のもので、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。	該当	
7 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている (承認を得られている場合は、学会名をご記載ください)	疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。 主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。	該当	学会名：日本神経学会

診断基準の検討に当たっては、以下の事項に留意する	該当,非該当	自由記載による回答(必要な場合)
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。	該当	
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。	該当	
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。	非該当	

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	該当,非該当	自由記載による回答(必要な場合)
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、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。	該当	
2 治療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。	該当	
3 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。	該当	
4 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。	非該当	
重症度分類は関係学会においてすでに承認されている (承認を得られている場合は、学会名をご記載ください)	該当	学会名：日本神経学会

■参考項目

質問	該当,非該当	自由記載による回答(必要な場合)
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	該当	平成28年指定難病検討委員会
2 過去に本委員会が指定難病の要件を満たしていないと判断された疾病については、満たしていないとされた要件に対する新たな知見がある。 (具体的な情報について、ご記載ください)	該当	ペフィングバンプ症候群の診断基準に重症度分類は神経免疫項にて作成し、2018年に全国調査を実施。これに基づき患者数は国内257名と推定され、臨床像を明らかにし、論文発表を行った(Matsui N, et al. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2023; 32(7): e200165.) また、診断基準と重症度分類については、日本医学会の分科会から承認を得た。疾患の主原因となる、GAD抗体は商業ベースで測定可能、グリシン受容体(GlyR)抗体は新潟大学の田中恵子先生がCell based assay (CBA) 法による測定法を確立され、検体の依頼があれば測定可能な状況となっている。
3 ICD10(もしくは11) またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード	該当	ICD10: G25.82.
4 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	非該当	
5 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	非該当	
6 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	該当	難治性疾患等政策研究事業 神経免疫疾患領域における難病の医療水準と患者のQOL向上に資する研究(23FC1009)
7 小児慢性特定疾病に指定されているか	非該当	
8 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計	非該当	
9 医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特異な検査が含まれるか (もしあれば、検査名をご記載下さい)	該当	GAD抗体、GlyR抗体、amphiphysin抗体、GABAa受容体抗体検査
10 次のうち、どの疾患群に該当するか(神経・筋疾患、代謝疾患、染色体・遺伝子異常、免疫疾患、循環器疾患、消化器疾患、内分泌疾患、血液疾患、腎・泌尿器疾患、呼吸器疾患、皮膚・結合組織疾患、骨・関節疾患、聴覚・平衡機能疾患、視覚疾患)	該当	神経・筋疾患

痙攣性発声障害

○ 概要

1. 概要

痙攣性発声障害は、内喉頭筋の不随意収縮により、発話における音声の異常をきたす疾患である。症状として、多くは不随意的、断続的な発話の途絶が反復してみられる。病型は内転型、外転型、および両者の症状が混在するもの(混合型)がある。内転型は声門閉鎖筋の不随意収縮による声門の過閉鎖をきたして、「過緊張性」または「努力性」等と表現される声質と発話中の音声途絶や不自然で唐突な声の高さの変化を特徴とする。外転型は声門開大筋の不随意収縮による声門の開大をきたして、「気息性」と表現される囁き様の発声や音声途絶の反復を特徴とする。内転型が90~95%と大多数を占め、外転型は約5%、混合型は極めて稀である。

2. 原因

声帯の内転や外転、緊張の調節などに関わる内喉頭筋の不随意的、断続的な筋緊張による。大脳基底核の機能異常による局所性ジストニアと考えられているが、本症の正確な原因は不明である。

3. 症状

内転型では発声時に声帯が不随意的、断続的に内転することで発声時の呼気流が遮断され、声の途切れや詰まりを呈する。また、努力性発声や高度の力み発声をきたす。外転型では声帯が発声時に不随意的、断続的に開大することで、息漏れ声、声の翻転、失声などの症状を呈する。いずれの場合も円滑に会話することができず、コミュニケーション機能が著しく障害される。

4. 治療法

本疾患に対する根本的治療法はない。保存的治療法としては発声時の喉頭の緊張を軽減する発声訓練(音声治療)や筋緊張緩和薬投与などがあるが、いずれも有効性に関する確たるエビデンスはない。外科的治療法として内転型に対しては、内喉頭筋の一つである甲状披裂筋の切除術や発声時の声帯の過閉鎖を軽減するためのチタンブリッジを用いた甲状軟骨形成術2型などがある。外転型に対して外科的治療法はない。ボツリヌス毒素の内喉頭筋への注入療法は海外では最も広く行われている治療法であるが、治療効果の持続は数カ月であり、反復治療が必要である。

5. 予後

呼吸機能や嚥下機能など、発声以外の喉頭機能は正常である。その他の全身的合併症はないが、発声障害のために患者は他人との接触を避けたり、家に引きこもったりするなどのうつ状態を呈することもあるが、自然軽快する例は報告がない。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

国内で約4,500~9,000人

2. 発病の機構

不明(局所性ジストニアが本態であるとする見解が多い)

3. 効果的な治療方法

未確立(症状改善を期待できる治療法のみ)

4. 長期の療養

必要(ボツリヌス毒素の内喉頭筋への注入療法は3ヶ月毎の加療が必要である)

5. 診断基準

あり(「痙攣性発声障害の診断基準および重症度分類の策定に関する研究」班で作成し、日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会・日本音声言語医学会で承認)

6. 重症度分類

痙攣性発声障害の診断基準および重症度分類(音声言語医学会)を用いて中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業 「痙攣性発声障害疾患レジストリ開発と運用に関する研究」

研究代表者 高知大学 教授 兵頭政光

難治性疾患政策研究事業 「痙攣性発声障害疾患レジストリ開発と運用に関する研究」

研究代表者 名古屋市立大学 准教授 讃岐徹治

難治性疾患政策研究事業 「痙攣性発声障害疾患レジストリを利用した診断基準及び重症度分類の妥当性評価と改訂に関する研究」

研究代表者 名古屋市立大学 准教授 讃岐徹治

難治性疾患政策研究事業 「痙攣性発声障害の疾患レジストリを活用した診療ガイドライン作成研究」

研究代表者 名古屋市立大学 准教授 讃岐徹治

日本音声言語医学会

当該疾病担当者 高知大学 教授 兵頭政光

<診断基準>

痙攣性発声障害を対象とする

【診断基準】 必須条件(以下のすべてを満たすこと)

- 1) 発声器官に器質的病変や運動麻痺を認めない
- 2) 呼吸や嚥下など発声以外の喉頭機能に明らかな異常を認めない
- 3) 発症前に明らかな身体的・心因的な原因がない
- 4) 症状が6カ月以上持続する
- 5) ジストニアを除く神経・筋疾患を有しない

<確実例>

必須条件をすべて満たし、以下のいずれかに該当する

- 1) 主要症状を3つ以上認め、かつ「5. 鑑別疾患」を否定できる
- 2) 主要症状を3つ以上認め、かつ「2. 参考となる所見」または「3. 発声時の所見」のいずれかを3つ以上認める

<疑い例> 必須条件をすべて満たし、以下のいずれかに該当する

- 1) 主要症状を3つ以上認めるが、鑑別疾患を否定できない
- 2) 主要症状を2つ認め、かつ「2. 参考となる所見」または「3. 発声時の所見」または「4. 治療反応性」のいずれかを2つ以上認める

1. 主要症状

発声時、特に発話時に正常音声に混在して以下の音声症状を呈し、動作特異性、定型性、感覚トリックなどの臨床的特徴を有する

内転型

- 1) 不随意的、断続的な発声時の声のつまり
- 2) 不随意的、断続的な声の途切れ
- 3) 非周期的な声のふるえ
- 4) 努力性発声(のど詰め発声など)

外転型

- 1) 不随意的、断続的な氣息性嘔声
- 2) 不随意的、断続的な声の抜けや失声
- 3) 不随意的、断続的な声の翻転(声の裏返り)
- 4) 無力性発声(囁き声様など)

混合型

- 1) 内転型、外転型の両方の症状を併せもつ

2. 参考となる所見

- 1) 話しにくい特定の語がある(内転型:母音で始まる語など、外転型:サ行やハ行など)
- 2) 高音での発声、発話時には音声症状が軽減ないし消失する
- 3) 笑い声、泣き声、囁き声、裏声、歌声では主症状が軽減あるいは消失する
- 4) 電話での会話、大人数の前で発言するなど精神的緊張やストレスを伴う場面で音声症状が悪化する

3. 発声時の所見

1) 喉頭内視鏡所見

音声症状に同期して発声中に不随意的、断続的な声帯の内転、あるいは外転がみられる

2) 内喉頭筋以外の所見

発話動作特異的に不自然な喉頭の下降や挙上、頸位・姿勢の異常などの不随意運動がみられる

3) 感覚トリック

喉に手を当てる、ガムを噛む、首を少し傾げる、喉頭粘膜の表面麻酔などにより音声症状が一時的に軽減する

4. 治療反応性

- 1) ボツリヌストキシンの甲状披裂筋／後輪状披裂筋への注入により主要症状が改善する
- 2) 適切な音声治療を一定期間行っても主症状が消失しない

5. 鑑別疾患

疾患名	鑑別のためのポイント
本態性音声振戦症	4-5Hz の周期的な声のふるえがみられ、特に母音の持続発声で顕著である 裏声発声でも声のふるえが改善しない
過緊張性発声障害	発症後の経過において症状が一時期、寛解することがある音声治療によって改善することが多い
心因性発声障害	精神的ストレスなどの誘因が関与する急激に発症する 緊張に伴い音声症状が極端に変動する 音声治療、心理療法または薬物療法により正常発声の誘導が可能である
吃音	語頭を中心に発語困難がみられる音声および構音動作の途絶、音の引き伸ばし、繰り返しがあ

診断基準の要約

	確実例		疑い例	
	○		○	
必須条件	○		○	
1. 主要症状	3 項目以上		3 項目以上	2 項目
2. 参考となる所見	—	3 項目以上	—	2 項目以上
3. 発声時の所見	—		—	
4. 治療反応性	—	—	—	—
5. 鑑別診断	全て否定	—	—	—

<重症度分類>

主観的重症度と客観的重症度を以下の基準にしたがって評価する。主観的重症度は VHI とあわせて、音声障害による社会的・心理的支障度により評価する。そして、両者の組み合わせにより総合的重症度分類を行う。総合的重症度分類をもって「痙攣性発声障害の重症度分類」とする。

<主観的重症度>

1) Voice Handicap Index (VHI)

24 点以下:0 点

25~49 点:1 点

50~74 点:2 点

75 点以上:3 点

2) 社会的・心理的支障度

会話に支障なく、通常の社会生活ができる 0 点

会話に支障はあるが、通常の社会生活ができる 1 点

会話に支障があり、社会生活上何らかの制限がある 2 点

例) 電話での応対が困難、または業務の制限がある

会話に支障があり、社会生活上明らかな不利益がある(あった) 3 点

例) 会話や人付き合いを避けるようになった。仕事をやめたり変えたりした。就学・就職をあきらめた。

軽 度: 1)と2)の合計点が 0~2 点

中等度: 同上 3、4 点

重 度: 同上 5、6 点

<客観的重症度>

規定文朗読、および自由会話による検者の他覚的評価により行う。規定文としては以下の文などを用いる。他覚的評価は検者によるVAS (Visual analogue scale) 評価を参考にしてもよい。

1) 内転型

「雨がやんだら海にもぐろう」または「山の上には青い屋根の家がある」

2) 外転型

「本屋と花屋は通りを隔てて反対側にあります」または「ささやくような浅瀬のせせらぎに誘われる」

朗読や会話は概ね円滑で明瞭である 0 点

(VAS: 0-25mm/100mm)

朗読や会話に円滑性や明瞭度をやや欠く (VAS: 26-50mm/100mm)	1 点
朗読や会話に円滑性や明瞭度を欠き、聴き取りづらい (VAS: 51-75mm/100mm)	2 点
朗読や会話の円滑性や明瞭度が著しく障害され、非常に聴き取りづらい (VAS: 76-100mm/100mm)	3 点

軽 度: 0~1 点
 中等度: 2 点
 重 度: 3 点

<総合的重症度>

主観的重症度と客観的重症度の組み合わせにより、以下の表にしたがって総合的重症度を判定する。

総合的重症度の分類基準
 主観的重症度(1)と2)の合計

		0	1, 2	3, 4	5, 6
客 観 的 重 症 度	0				
	1		軽症		
	2		中等症		
	3			重症	

<対象となる者の割合>

痙攣性発声障害患者レジストリ集計より、軽症(25.9%)、中等症(42.0%)、重症(32.1%)

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

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	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当、非該当	備考
1 発病の機構が明らかでない （「指定難病の検討について」の6ページ参照）	原因が不明又は病態が未解明な疾病である(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左記に該当するものとする)。	該当	
	『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』ではない。	該当	
	ウイルス等の感染が原因となって発症する疾病ではない。 ※ただし、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	該当	
	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でない。	該当	
2 他の治療体系が確立されていない （「指定難病の検討について」の7～9ページ参照）	厚生労働省において難病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（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る）ではない。 ※ただし、機能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ないとしても、疾病を単位とした施策が講じられていない場合は、他の治療体系が確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、他の治療体系が確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。）	該当	
3 治療方法が確立していない （「指定難病の検討について」の10ページ参照）	以下のいずれかの場合に該当するものを対象とする。 ①対症療法や症状の進行を遅らせる場合を含めて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っても、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、生理にわたり、継続的な治療が必要である。 ただし、根治のための治療方法がなく、継続的な治療が必要な疾病であっても、一般と同等の社会生活を送ることが可能である場合には、該当しないものとする。 ※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まないこととする。	該当	
4 長期の療養を必要とする （「指定難病の検討について」の11～12ページ参照）	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療することなく生理にわたり症状が持続又は潜在する	該当	
	『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（急性性疾患等）』ではない	該当	
	『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』ではない	該当	難病性疾患政策研究事業「聴覚性発声障害の疾患レジストリを活用した診療ガイドライン作成研究」で聴覚性発声障害患者の日常生活と社会福祉ニーズに対するアンケート調査結果を実施し、患者の金銭的負担、コミュニケーション障害、病状に対する先行きの不安をうかがう結果となった。医療費助成制度の構築や、医療者のみならず一般の方への疾病の理解が望まれた。
	『軽症者の多い疾病』ではない （＜重症度分類＞を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)を自由記載欄に記載のこと）	該当	重症度分類を用いた場合、対象となる患者（中等症以上）はおおよその割合は74.1%である。
5 患者数が本邦において一定の人数（注）に達しない （「指定難病の検討について」の13ページ参照）	『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」に達しない。 ※指定難病検討委員会が議論を行う時点で入手可能な最近の情報に基づいて計算する。	該当	4,500～9,000人
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 （「指定難病の検討について」の14～15ページ参照）	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、客観的な指標である。 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のもので、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。	該当	診断基準として、専門医の聴覚印象を指標としており、AMED難病性疾患実用化研究事業「聴覚性発声障害レジストリを活用した診断基準及び重症度分類のバリデーション評価研究」は、レジストリ登録されている症例から聴覚印象評価（主要症状）が診断方法として妥当であるとした。2) 聴覚性発声障害患者の日常生活と社会福祉ニーズに対するアンケート調査結果を実施し、患者の金銭的負担、コミュニケーション障害、病状に対する先行きの不安をうかがう結果となった。医療費助成制度の構築や、医療者のみならず一般の方への疾病の理解が望まれた。
	上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている （承認を得られている場合は、学会名をご記載ください）	疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。 主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。	該当

質問	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当、非該当	自由記載による回答（必要な場合）
1 必要な検査を列挙し、満たすべき検査項目などについても具体的に記載すること。	診断基準の検討に当たっては、以下の事項に留意する	該当	必須条件（以下のすべてを満たすこと） 1)発声器官に器質的病変や運動障害を認めない 2)呼吸や嚥下など発声以外の喉頭機能に明らかな異常を認めない 3)発症前に明らかな身体的・心因的な原因がない 4)症状が6カ月以上持続する 5)ジストニアを除く神経・筋疾患を有しない ＜確実例＞ 必須条件をすべて満たし、以下のいずれかに該当する 1)主要症状を2つ以上認め、かつ「5. 鑑別疾患」を否定できる。 2)主要症状を2つ以上認め、かつ「2. 参考となる所見」または「3. 発声時の所見」のいずれかを3つ以上認める。
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。		該当	1.主要症状 発声時、特に発話時に正常発声に混在して以下の首音声像を呈し、動作特異性、定型性、感覚トリックなどの臨床的特徴を有する。 内転型 1)不随意的、断続的な発声時の声のつまり 2)不随意的、断続的な声の途切れ 3)非高調的な声のふるえ 外転型 1)不随意的、断続的な気息性喘声 2)不随意的、断続的な声の抜けや失声 3)無力性発声（囁き声様など） 混合型 内転型、外転型の両方の症状を併せもつ 2.参考となる所見 1)話にくい特定の語がある（内転型：母音で始まる語など、外転型：サ行やハ行など）。 2)高音での発声、発話時には首音声像が軽減ないし消失する（内転型）。 3)不随意的、断続的な声の騒動（声の裏返り）がある（外転型）。 4)笑い声、泣き声、囁き声、裏声では主症状が軽減あるいは消失する。 5)電話での会話、大人数の前で発言するなど精神的緊張やストレスを伴う場面で首音声像が悪化する。 3.発声時の所見 1)喉頭内視鏡所見 首音声像に同期して発声中に不随意的、断続的な声帯の内転、あるいは外転がみられる。 2)感覚トリック 喉に手を当てる、ガムを噛む、首を少し傾げる、喉頭結膜の表面麻酔などにより首音声像が一時的に軽減する。 4.治療反応性 1)ボツリヌストキシンの甲状線状筋/後輪状筋への注入により主要症状が改善する。 2)適切な首音声治療を一定期間+行っても主症状が改善しない。 *：喉頭マッサージ、SOVT、複式呼吸、リラクゼーションなどを1～1.5ヶ月程度（4～5セッション）
3 診断基準の中に不整合、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。		該当	＜疑い例＞ 必須条件をすべて満たし、以下のいずれかに該当する 1)主要症状を2つ以上認めるが、鑑別疾患を否定できない。 2)主要症状を1つ認め、かつ「2. 参考となる所見」または「3. 発声時の所見」または「4. 治療反応性」のいずれかを2つ以上認める。

質問	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当、非該当	自由記載による回答（必要な場合）
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、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。	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	該当	主観的重症度と客観的重症度を以下の基準にしたがって評価する。主観的重症度はVHIとあわせて、首音声像による社会的・心理的支障により評価する。そして、両者の組み合わせにより総合的重症度分類を行う。総合的重症度分類をもって、「聴覚性発声障害の重症度分類」とする。
2 治療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。		該当	
3 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。		該当	
4 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。	臓器領域ごとに作成されている重症度分類等や、疾病の特性に応じて用いる。 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。	該当	
5 重症度分類は関係学会においてすでに承認されている （承認を得られている場合は、学会名をご記載ください）	疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。 主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。	該当	学会名：日本耳鼻咽喉頭頸部外科学会 承認日：2023年2月

■参考項目

質問	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当、非該当	自由記載による回答（必要な場合）
1 これまでに指定難病検討委員会が検討された疾病又は難病疾病か		該当	
2 過去に本委員会で指定難病の要件を満たしていないと判断された疾病については、満たしていないとされた要件に対する新たな知見がある。 （具体的な情報について、ご記載ください）		該当	1) 診断基準として、専門医の聴覚印象を指標としており、AMED難病性疾患実用化研究事業「聴覚性発声障害レジストリを活用した診断基準及び重症度分類のバリデーション評価研究」は、レジストリ登録されている症例から聴覚印象評価（主要症状）が診断方法として妥当であるとした。2) 聴覚性発声障害患者の日常生活と社会福祉ニーズに対するアンケート調査結果を実施し、患者の金銭的負担、コミュニケーション障害、病状に対する先行きの不安をうかがう結果となった。医療費助成制度の構築や、医療者のみならず一般の方への疾病の理解が望まれた。
3 ICD10（もしくはI11）またOrphanet（オーファネット）における表記名およびコード		該当	J383、G248
4 既に指定難病に指定されている疾病の種類疾病か		非該当	
5 指定難病には指定されていない疾病で難病疾病はあるか		非該当	
6 本症および難病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		該当	AMED難病性疾患実用化研究事業「聴覚性発声障害レジストリを活用した診断基準及び重症度分類のバリデーション評価研究」班
7 小児慢性特定疾病に指定されているか		非該当	
8 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計		非該当	
9 医療費助成を受けるために必須だが、保険適外の特種な検査が含まれるか （もしあれば、検査名をご記載ください）		非該当	
10 次のうち、どの疾患群に該当するか（神経・筋疾患、代謝疾患、染色体・遺伝子異常、免疫疾患、循環器疾患、呼吸器疾患、皮膚・結合組織疾患、骨・関節疾患、聴覚・平衡機能疾患、視覚疾患）		該当	神経・筋疾患

遺伝子異常による発達性てんかん性脳症

○ 概要

1. 概要

特定の遺伝子異常に起因して発症する、難治性のてんかん発作と高度の脳波異常に、精神運動発達遅滞を伴う疾患群である。基礎にある遺伝的要因自体と、それに伴う頻発なてんかん活動の両者が、ともに患者の発達の遅れや退行の原因となっている。てんかんは主に新生児～乳児の小児期に発症する重症のてんかん症候群を呈する。発症後に発達の停滞または退行に気づかれる場合もあるが、多くはてんかん発症前から遅れを認めている。

2. 原因

発達性てんかん性脳症の30～50%が単一遺伝子の de novo 病理性変異に起因することが明らかになっている。分子遺伝学的基盤に伴う脳の構造や機能の変化が、生後早期からのてんかんと精神運動発達遅滞、神経学的併存症の原因である。神経細胞の移動・増殖・組織化、シナプス形成、イオンチャネル、神経伝達物質受容体、トランスポーター、細胞代謝、細胞内輸送、シグナル伝達、ミトコンドリア機能など様々な機能に關与する遺伝子が、疾患原因遺伝子として同定されている。

単一遺伝子の病理性変異を原因とする発達性てんかん性脳症は1人/2000出生の頻度で発生するとされており、日本での発症数は年間約400人程度と推定されるが、未診断例も多いと推測される。疾患原因遺伝子は100以上同定されており、遺伝的異質性が高いため個々の遺伝子それぞれの発生率はさらに低い。Online Mendelian Inheritance in Man(OMIM)では、2023年10月時点で発達性てんかん性脳症の原因遺伝子が111個登録されている。次世代シーケンサーを用いた全エクソーム解析などの普及に伴い、今後も原因遺伝子は増えるものと推定される。

発達に関しては、遺伝子変異による直接的な影響と、頻発するてんかん活動に伴う停滞あるいは退行という2つの要素が、それぞれ独立して關与している。

3. 症状

それぞれの原因遺伝子によって、幅広い遺伝子-表現型スペクトラムを有するが、すべてに共通する症状は、1)てんかん発作と2)頻発する脳波上のてんかん活動、3)発達や認知・行動面の問題の3つである。

てんかんの発作型は一様ではなく、焦点性・全般性いずれの発作型も有する可能性がある。発作は頻回で、薬剤抵抗性である。発作間欠期において脳波上でのてんかん性放電が頻発しており、正常の脳活動が阻害されている。早期乳児発達性てんかん性脳症や、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん、乳児てんかん性スパズム症候群などの難治性の脳波臨床的特徴を呈する症例の他に、特異的な発作型や脳波所見を示さず臨床的に分類不能な症例がある。精神運動発達遅滞はほとんどの患者にみられ、中等度～重度であることが多い。患者の多くが運動機能障害、自閉スペクトラム症、行動障害、精神症状、睡眠障害、言語障害、呼吸障害、消化器障害など、さまざまな合併症を有している。

4. 治療法

現在根本的な治療法はない。疾患特異的な治療法はほとんどなく、てんかんなどの個々の症状を対象とした対症療法のみである。イオンチャネルを標的としたいくつかの治療法、たとえば *SCN2A* や *SCN8A*、*KCNQ2* 遺伝子変異に対するナトリウムチャネル阻害薬などは、部分的に有効性を示す場合もある。その他ケトン食療法、迷走神経刺激療法などの緩和的な外科治療が行われることもある。発達に対しては早期よりリハビリテーションや療育などの介入を開始される。呼吸障害に対しては人工呼吸管理、消化器障害に対しては経管栄養を要することがある。

5. 予後

てんかんは薬剤抵抗性の場合がほとんどであり、年齢と共に自然軽快することは稀である。中等度～重度の知的発達症や運動機能障害、神経発達症を高率に伴うため、自立した生活を送ることは期待できない。肺炎や誤嚥などの合併は生命予後を左右する。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

患者数: 推定 約 7,000 人(発症数は年間約 50 人と推定されるが、未診断例も多いと考えられる)

2. 発病の機構

不明(遺伝学的機序とてんかんによる脳の発達プログラムの阻害の2つの要因が推測されているが、発症機序については十分には解明されていない。)

3. 効果的な治療方法

未確立(対症療法のみ。疾患特異的な治療はなし。)

4. 長期の療養

必要(てんかん発作はしばしば新生児期～乳児期より出現し、発達は停滞または退行する。その後も知的発達症・運動機能障害・神経発達症などが成人期にいたるまで残存し、自立した生活を送ることが出来ない。)

5. 診断基準

あり(研究班作成の診断基準あり。)

6. 重症度分類

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

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1 級程度	1-5 すべて
2 級程度	3-5 のみ
3 級程度	4-5 のみ

○ 情報提供元

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

研究代表者 NHO 静岡・てんかん神経医療センター 院長 今井克美

日本小児神経学会

日本てんかん学会

日本神経学会

<診断基準>

Definite と Probable を対象とする。

A. 症状・臨床所見

1. 小児期に発症するてんかん発作。
2. 筋緊張の異常や知的障害、行動異常などの神経学的異常がみられる。
3. てんかん発症前からの発達の遅れ、または発症後の発達の停滞・退行。

B. 検査所見

1. 血液・生化学的検査:てんかん発作の原因となる特異的所見なし。
2. 画像検査:てんかん発作の原因となる特異的所見なし。
3. 生理学的検査:発作間欠期脳波で焦点性もしくは全般性てんかん性放電を認める。

C. 遺伝学的検査

Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM)に発達性てんかん性脳症(PS308350)として登録されている原因遺伝子に病原性のある変異を有する。

D. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

構造的要因、感染性要因、代謝性要因、免疫性要因による発達性てんかん性脳症。

症状が類似する既存の指定難病(ミオクロニー欠神てんかん、ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん、レノックス・ガストー症候群、ウエスト症候群、大田原症候群、早期ミオクロニー脳症、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん、ドラベ症候群、PCDH19関連症候群、レット症候群、アンジェルマン症候群、進行性ミオクローヌステんかん)。

E. 診断のカテゴリ

Definite1:Aの3項目とBの3項目とCを満たし、Dの鑑別疾患を全て除外したもの。

Probable1:Aの3項目とCを満たし、Dの鑑別疾患を全て除外したもの。

Probable2:Aの3項目とBの3項目を満たし、Dの鑑別疾患を全て除外したもの。

<重症度分類>

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

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1 級程度	1-5 すべて
2 級程度	3-5 のみ
3 級程度	4-5 のみ

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分

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

「てんかん発作のタイプ」

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

精神症状・能力障害二軸評価 (2)能力障害評価

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

1	<p>精神障害や知的障害を認めないか、または、精神障害、知的障害を認めるが、日常生活および社会生活は普通に出来る。</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 適切な食事摂取、身の清潔保持、金銭管理や買い物、通院や服薬、適切な対人交流、身の安全保持や危機対応、社会的手続きや公共施設の利用、趣味や娯楽あるいは文化的社会的活動への参加などが自発的に出来るあるいは適切に出来る。 ○ 精神障害を持たない人と同じように日常生活及び社会生活を送ることが出来る。
---	---

2	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に一定の制限を受ける。</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 「1」に記載のことが自発的あるいは概ね出来るが、一部支援を必要とする場合がある。 ○ 例えば、一人で外出できるが、過大なストレスがかかる状況が生じた場合に対処が困難である。 ○ デイケアや就労継続支援事業などに参加するもの、あるいは保護的配慮のある事業所で、雇用契約による一般就労をしている者も含まれる。日常的な家事をこなすことは出来るが、状況や手順が変化したりすると困難が生じることがある。清潔保持は困難が少ない。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。自発的な行動や、社会生活の中で発言が適切に出来ないことがある。行動のテンポはほぼ他の人に合わせることが出来る。普通のストレスでは症状の再燃や悪化が起きにくい。金銭管理は概ね出来る。社会生活の中で不適切な行動をとってしまうことは少ない。
3	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする。</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 「1」に記載のことが概ね出来るが、支援を必要とする場合が多い。 ○ 例えば、付き添われなくても自ら外出できるものの、ストレスがかかる状況が生じた場合に対処することが困難である。医療機関等に行くなどの習慣化された外出はできる。また、デイケアや就労継続支援事業などに参加することができる。食事をバランスよく用意するなどの家事をこなすために、助言などの支援を必要とする。清潔保持が自発的かつ適切にはできない。社会的な対人交流は乏しいが引きこもりは顕著ではない。自発的な行動に困難がある。日常生活の中での発言が適切にできないことがある。行動のテンポが他の人と隔たってしまうことがある。ストレスが大きいと症状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理ができない場合がある。社会生活の中でその場に適さない行動をとってしまうことがある。
4	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。 ○ 例えば、親しい人との交流も乏しく引きこもりがちである、自発性が著しく乏しい。自発的な発言が少なく発言内容が不適切であったり不明瞭であったりする。日常生活において行動のテンポが他の人のペースと大きく隔たってしまう。些細な出来事で、病状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理は困難である。日常生活の中でその場に適さない行動をとってしまいがちである。
5	<p>精神障害、知的障害を認め、身の回りのことはほとんど出来ない。</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。 ○ 入院・入所施設等患者においては、院内・施設内等の生活に常時支援を必要とする。在宅患者においては、医療機関等への外出も自発的にできず、付き添いが必要である。家庭生活においても、適切な食事を用意したり、後片付けなどの家事や身の周りの清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。

<対象となるものの割合>

上記<重症度分類>を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)は99%である。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

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	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当、非該当	備考
1 発病の機構が明らかでない （「指定難病の検討について」の6ページ参照）	原因が不明又は病態が未解明な疾病である(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左記に該当するものとする)。	該当	
	「外傷や薬物の作用など、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」ではない。	該当	
	ウイルス等の感染が原因となって発症する疾病ではない。 ※ただし、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	該当	
	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ではない。	該当	
2 他の治療体系が確立されていない （「指定難病の検討について」の7～9ページ参照）	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（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る）ではない。 ※ただし、横断的に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、他の治療体系が確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、他の治療体系が確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。）	該当	
3 治療方法が確立していない （「指定難病の検討について」の10ページ参照）	以下のいずれかの場合に該当するものを対象とする。 ①対症療法や症状の進行を遅らせる場合を含めて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、生理にわたり、継続的な治療が必要である。 ただし、根治のための治療方法がなく、継続的な治療が必要な疾病であっても、一般と同等の社会生活を送ることが可能である場合には、該当しないものとする。 ※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。	該当	
4 長期的療養を必要とする （「指定難病の検討について」の11～12ページ参照）	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理にわたり症状が持続又は潜在する	該当	
	「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）」ではない	該当	
	「症状が軽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」ではない	該当	
	「軽症者の多い疾病」ではない （＜重症度分類＞を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)を自由記載欄に記載のこと)	該当	99%
5 患者数が本邦において一定の人数（注）に達しない （「指定難病の検討について」の13ページ参照）	「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」に達しない。 ※指定難病検討委員会で議論を行う時点で入手可能な最近の情報に基づいて計算する。	該当	約7000人
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 （「指定難病の検討について」の14～15ページ参照）	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、客観的な指標である。 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、専門機関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るもので、ⅰの合意を得ることを目指しているなどに相当すると認められるもの。	該当	
7 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている （承認を得られている場合は、学会名をご記載ください）	疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。 主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。	該当	学会名：日本小児神経学会、日本てんかん学会 承認日：2023/12/26 学会名：日本神経学会 承認日：2024/1

診断基準の検討に当たっては、以下の事項に留意する		該当、非該当	自由記載による回答（必要な場合）
1	必要な検査を列挙し、満たすべき検査項目などについても具体的に記載すること。	該当	遺伝子検査、脳波検査
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。	該当	
3	診断基準の中に不整合、疑い等が含まれる場合には、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。	該当	<p><診断基準> DefiniteとProbableを対象とする。 A. 症状・臨床所見 1. 新生児期～乳児期に発症する焦点発作または全発作。 2. 生下時より筋緊張の異常や姿勢異常などの神経学的異常がみられる。 3. てんかん発症前からの発達の遅れ、または発症後の発達の停滞・進行。 B. 検査所見 1. 血液・生化学的検査：特異的所見なし。 2. 画像検査：MRIにて非特異的な大脳白質の容積低下がみられることがある。 3. 生理学的検査：発作間欠期脳波ではバーストサプレッション、びまん性の徐波化を伴う多焦点性てんかん性放電のいずれかを認める。 C. 遺伝学的検査 Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM)にて発症性てんかん性脳症の原因遺伝子として登録されている遺伝子の検査を行い、病原性のある変異が同定される。 D. 鑑別診断 以下の疾患を鑑別する。 構造的要因、感染性要因、代謝性要因、免疫性要因による発症性てんかん性脳症。 ミオクローニウスてんかん、ミオクローニウス脱力発作を伴うてんかん、レノックス・ガストー症候群、ワエストー症候群、大田原症候群、早期ミオクローニウス脳症、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん、ドラバ症候群、PCDH19関連症候群、レット症候群、アンジェルマン症候群。 E. 診断のカテゴリー Definite1：Aの3項目全てかつCを満たし、Dの鑑別疾患を全て除外したもの。 Definite2：Bの3かつCを満たし、Dの鑑別疾患を全て除外したもの。 Probable：Aの2項目以上かつBの3を満たし、かつCを満たし、Dの鑑別疾患を全て除外したもの。</p>

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		該当、非該当	自由記載による回答（必要な場合）
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、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。	該当	
2	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。	該当	
3	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。	該当	
4	疾病ごとに作成されている重症度分類等では日常生活や社会生活への支障の程度が明らかでない場合、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。	該当	
	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。 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。	該当	
5	重症度分類は関係学会においてすでに承認されている （承認を得られている場合は、学会名をご記載ください）	該当	学会名：日本小児神経学会、日本てんかん学会 承認日：2023/12/26 学会名：日本神経学会 承認日：2024/1

■参考項目				
質問	該当、非該当	自由記載による回答（必要な場合）		
1	これまで指定難病検討委員会が検討された疾病又は関連疾病か	非該当		
2	過去に本委員会が指定難病の要件を満たしていないと判断された疾病については、満たしていないとされた要件に対する新たな知見がある。	非該当		
3	ICD10（もしくは11）またOrphanet（オーファネット）における表記およびコード	非該当		
4	既に指定難病に指定されている疾病の類似疾病か	該当	18 脊髄小脳変性症、111 先天性ミオパチー、140 ドラバ症候群、142 ミオクローニウスてんかん、143 ミオクローニウス脱力発作を伴うてんかん、144 レノックス・ガストー症候群、145 ワエストー症候群、146 大田原症候群、147 早期ミオクローニウス脳症、148 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん、150 環状20染色体体症候群、152 PCDH19関連症候群、154 後発難聴持続性難聴を示すてんかん、156 レット症候群、201 アンジェルマン症候群、309 進行性ミオクローニウスてんかん、310 先天性異常症候群	
5	指定難病には指定されていない疾病で関連疾病はあるか	該当	PURA関連神経発達異常症、GRIN2B関連神経発達異常症、小児交互性片麻痺	
6	本症および関連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	非該当		
7	小児慢性特定疾病に指定されているか	非該当		
8	患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計	非該当		
9	医療費助成を受けるために必須だが、保険適応以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）	該当	遺伝子検査	
10	次のうち、どの疾患群に該当するか（神経・筋疾患、代謝疾患、染色体・遺伝子異常、免疫疾患、循環器疾患、消化器疾患、内分泌疾患、血液疾患、腎・泌尿器疾患、呼吸器疾患、皮膚・結合組織疾患、骨・関節疾患、聴覚・平衡機能疾患、視覚疾患）	該当	神経・筋疾患	

視床下部過誤腫症候群

○ 概要

1. 概要

先天性病変である視床下部過誤腫により引き起こされる病態。笑い発作という特異なてんかん発作と、思春期早発症を特徴とする。視床下部過誤腫によるてんかんでは、笑い発作の他にも様々なてんかん発作を合併し、また半数以上に知的発達障害、独特な行動異常(攻撃性、易刺激性、多動など)を併発し、特徴的な症候群を呈する。

2. 原因

視床下部過誤腫は先天性病変で、脳形成異常の一種であり、胎生 35~40 週にはすでに発生し始めていると言われる。視床下部過誤腫の発生には、ある種の遺伝子異常(GLI3, OFD1など)が関与していると言われるが、完全には解明されていない。視床下部過誤腫がどのようにしててんかん原性(てんかんを発生する能力)を獲得するかは解明されていないが、視床下部過誤腫内部に発生したてんかん性放電が、接続する視床下部を介して脳内の笑いに関するネットワークにてんかん性放電が伝播し、笑い発作を生じる事がわかっている。その他の発作や、知的障害・行動異常などは、そこからさらに様々な部位の脳に影響が及んだ結果とされており、二次性てんかん原性・てんかん性脳症の形成がなされるとすいていされているが、完全には解明されていない。

3. 症状

てんかんと思春期早発症が特徴である。てんかんは、笑い発作という特異なてんかん発作が最も特徴的である。その他にも高率に様々な焦点起始・全般起始発作を合併する。また、約半数に知的発達障害、行動異常を伴う。行動異常は、攻撃性・暴力性、易刺激性、多動などを特徴とする。

4. 治療法

視床下部過誤腫によるてんかん、特に笑い発作は極めて薬剤抵抗性である。従って、笑い発作に対して、外科的治療が適応となる。脳腫瘍ではないため、増大したり、周囲に浸潤することはなく、全摘出する必要はない。視床下部過誤腫を視床下部から離断することでてんかん性放電の伝播を遮断し、てんかん発作を抑制することを目的とする手術が望まれる。近年では、その低侵襲性、正確性、治療効果などから、定位的焼灼手術が主流となっている。笑い発作以外のてんかん発作も外科治療に反応することがあるが、反応しない場合には、長期的な抗てんかん薬治療の継続が必要となる。

5. 予後

笑い発作は、定位的焼灼術により7~9割は消失する。いったん笑い発作の消失が得られれば、効果はほとんどの場合で永続する。笑い発作以外の発作も5~7割ほど消失するが、残存してしまった場合には薬剤抵抗性に経過することがほとんどで、長期にわたる抗てんかん薬の服薬が必要となる。特に、罹患歴が長期化した成人例では、非笑い発作が手術に反応しない傾向が高くなる。発作残存例では、頻度は不明

だが、生涯にわたり突然死のリスクを伴う。発作が消失すれば、行動異常も改善することが多い。知的発達障害は、中等度以上の障害がある場合には、改善することは困難である。特に成人例ではほとんど改善の見込みはない。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

不明

(参考値:国立病院機構西新潟中央病院における新規患者数;令和2年度8人,令和3年度10人,令和4年度12人)

2. 発病の機構

十分には解明されていない(視床下部過誤腫の発生には GLI3、OFD1 などの遺伝子異常の関与が疑われている。二次性てんかん原性・てんかん性脳症の発症機構は十分に解明されていない。)

3. 効果的な治療方法

一部確立(笑い発作には手術。残存した非笑い発作、知的発達障害には、効果的な治療がなく、薬物療法、対症療法の対象となる。)

4. 長期の療養

必要(長期にわたる抗てんかん薬治療、および知的発達障害に対するケアが必要。)

5. 診断基準

あり(稀少てんかんのレジストリ構築による総合的研究班作成の稀少てんかん診療指標)

6. 重症度分類

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

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1 級程度	1-5 すべて
2 級程度	3-5 のみ
3 級程度	4-5 のみ

○ 情報提供元

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

研究代表者 国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター 院長 今井克美

研究分担者 国立病院機構西新潟中央病院 脳神経外科医長・視床下部過誤腫センター長 白水洋史

日本小児神経学会

日本てんかん学会

日本神経学会

<診断基準>

Definite と Probable を対象とする。

視床下部過誤腫症候群の診断基準

A. 症状・臨床所見

1. 笑い発作
2. 種々の焦点起始・全般起始発作
3. 知的発達障害
4. 行動異常(攻撃性・暴力性、易刺激性、多動など)

B. 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見

視床下部過誤腫に特異的な所見はない。思春期早発症がある場合には、LH や FSH の高値を認める(診断は思春期早発症に準ずる)。

2. 画像検査所見

頭部 MRI により、視床下部に付着する腫瘍性病変を確認する。付着側は、片側、両側いずれもありうる。信号強度は均一であることがほとんどで、T1 強調画像でやや低信号、T2 強調画像/FLAIR 画像で等信号からやや高信号を呈することが多い。造影効果は認めることはなく、造影検査は基本的には不要である。極めて稀ではあるが、内部に嚢胞や石灰化を伴うこともある。

3. 生理学的所見

脳波でてんかん性の異常を認める事がある。所見は、局在性、全般性など様々で、特異的な所見はない。異常が認められるのは全体の半数程度であり、脳波異常がないからと言っててんかんを否定できない。

4. 病理所見

正常に近い神経細胞、グリア細胞を認めるのみである。

5. 神経心理検査

年齢、発達の具合に応じた発達検査、知能検査を行い、発達障害・知的機能障害の程度を判定する。

C. 遺伝学的検査

基本的には必要としない。

D. その他

E. 鑑別診断

1. その他のてんかん(前頭葉てんかん、側頭葉てんかん、頭頂葉てんかんなど)

笑い発作があり、視床下部過誤腫と思われる画像所見がはっきりしない場合は、これらの焦点性てんかんも疑う必要がある。

2. その他の腫瘍性病変(神経膠腫、頭蓋咽頭腫など)

通常、その他の腫瘍性病変で笑い発作を呈することはなく、鑑別は容易である。

F. 診断のカテゴリー

Definite: A-1 + B-2があり、A-1以外の A のうち1項目以上を満たすもの

Probable: A-1 + B-2があるもの

Possible: B-2があり、Aのうち1項目以上を満たすもの

G. 参考事項

<重症度分類>

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

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1 級程度	1-5 すべて
2 級程度	3-5 のみ
3 級程度	4-5 のみ

<対象となる者の割合>

上記<重症度分類>を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)は 60%である。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

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	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当、非該当	備考
1 発病の機構が明らかでない (「指定難病の検討について」の6ページ参照)	原因が不明又は病態が未解明な疾病である(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左記に該当するものとする)。	該当	
	『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』ではない。	該当	
	ウイルス等の感染が原因となって発症する疾病ではない。 ※ただし、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	該当	
	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でない二次性の疾病ではない。	該当	
2 他の施策体系が樹立されていない (「指定難病の検討について」の7～9ページ参照)	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(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る)ではない。 ※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。)	該当	
3 治療方法が確立していない (「指定難病の検討について」の10ページ参照)	以下のいずれかの場合に該当するものを対象とする。 ①対症療法や症状の進行を遅らせる場合を含めて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、生涯にわたり、継続的な治療が必要である。 ただし、根治のための治療方法がなく、継続的な治療が必要な疾病であっても、一般と同等の社会生活を送ることが可能である場合には、該当しないものとする。 ※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。	該当	
4 長期の療養を必要とする (「指定難病の検討について」の11～12ページ参照)	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	該当	
	『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)』ではない	該当	
	『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』ではない	該当	
	『軽症者の多い疾病』ではない (＜重症度分類＞を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)を自由記載欄に記載のこと)	該当	<重症度分類>を用いた場合、約60%。
5 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない (「指定難病の検討について」の13ページ参照)	「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」に達しない。 ※指定難病検討委員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。	該当	詳細は不明だが、年間10人前後と推定される。
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 (「指定難病の検討について」の14～15ページ参照)	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、客観的な指標である。 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のもので、iの合意を得ることを目指しているなどに相当すると認められるもの。	該当	
7 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている (承認を得られている場合は、学会名をご記載ください)	疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。 主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。	該当	学会名：①日本てんかん学会、②日本小児神経学会、③日本神経学会 承認日：①②2017年3月、③2024年1月

診断基準の検討に当たっては、以下の事項に留意する	該当、非該当	自由記載による回答(必要な場合)
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。	該当	MRIで視床下部過誤腫の存在を確認
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。	該当	
3 診断基準の中に不典型、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。	非該当	

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	該当、非該当	自由記載による回答(必要な場合)	
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、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。	該当		
2 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。	該当		
3 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。	該当		
4 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。	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。	該当	
	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。	該当	
5 重症度分類は関係学会においてすでに承認されている (承認を得られている場合は、学会名をご記載ください)	疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。 主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。	該当	学会名：①日本てんかん学会、②日本小児神経学会、③日本神経学会 承認日：①②2017年3月、③2024年1月

■ 参考項目

質問	該当、非該当	自由記載による回答(必要な場合)
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	非該当	
2 過去に本委員会で指定難病の要件を満たしていないと判断された疾病については、満たしていないとされた要件に対する新たな知見がある。 (具体的な情報について、ご記載ください)	該当	「過誤腫」という疾患名から、脳腫瘍と想定されていたようであるが、個票に記載しているとおり、先天性疾患であり脳腫瘍ではない。
3 ICD10(もしくは11) またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード	該当	ICD-10: Q858, G405 Orpha: ORPHA86906
4 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	非該当	
5 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	非該当	
6 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	非該当	
7 小児慢性特定疾病に指定されているか	該当	68 視床下部過誤腫症候群
8 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計	該当	年間1～2名前後
9 医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特種な検査が含まれるか (もしあれば、検査名をご記載下さい)	非該当	
10 次のうち、どの疾患群に該当するか(神経・筋疾患、代謝疾患、染色体・遺伝子異常、免疫疾患、循環器疾患、消化器疾患、内分泌疾患、血液疾患、腎・泌尿器疾患、呼吸器疾患、皮膚・結合組織疾患、骨・関節疾患、聴覚・平衡機能疾患、視覚疾患)	該当	神経・筋疾患

筋萎縮性側索硬化症/パーキンソン認知症複合 (ALS/PDC)

○ 概要

1. 概要

紀伊半島南部は、グアム島とともに筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の世界的な多発地域として知られている。これらの地域には、パーキンソニズムと認知症を主症状とする特異な神経変性疾患であるパーキンソン認知症複合 (parkinsonism-dementia complex, PDC) が多発しており、ALSと密接な関連がある。(1)地域性:紀伊半島南部の和歌山県から三重県にまたがる、牟婁郡とその周辺地域(具体的には、和歌山県田辺市から三重県松阪市を結んだライン以南)の居住者、あるいは居住歴のあるもの。(2)臨床病型と臨床症状:臨床病型には、ALS型とPDC型がある。ALS型は、筋萎縮、線維束性収縮、腱反射亢進、Babinski徴候などの上位と下位の運動ニューロン障害症状を示し、古典的なALSと異なるところはない。PDC型は、パーキンソニズム(無動、筋強剛を主徴とし、時に振戦を伴いL-dopaへの反応は不良)と認知症(意欲低下を主体とした前頭葉皮質下性認知症症状)を単独、もしくは複合して示す。PDC型にALS症状を合併することがある。(3)神経病理学的所見:ALS型では典型的ALS所見を認める。PDC型では黒質変性、基底核変性を認める。神経原線維変化の出現量は、PDC型では大量であり、ALS型では少ない。好発部位は、脳幹被蓋の諸核、黒質、マイネルト核、間脳、側頭葉内側部で、分布は加齢性変化を超えて広範囲である。PDC型の中にも、典型的ALS病変を認める症例がある。アミロイド老人斑を伴う症例があるが、主体はタウ蛋白の蓄積である。

2. 原因

これまでに、遺伝説、環境因説(微量ミネラル/重金属説、ソテツに含まれる神経毒説)、ウイルス説などが提唱されたが、確立したものはない。ALS/PDC の中枢神経系には、異常にリン酸化されたタウ蛋白が多量に蓄積しており、神経細胞死との関連が推察されている。また、前頭側頭型脳変性症と筋萎縮性側索硬化症で同定された TDP-43 蛋白質とパーキンソン病に出現する α -synuclein 蛋白質の蓄積も確認されている。

3. 症状

紀伊半島の ALS の臨床像は、基本的にその他の地域の通常の ALS と大差がない。すなわち、球麻痺、四肢筋萎縮、錐体路徴候が主症状で、病期の進行とともに呼吸筋麻痺が出現する。発症年齢は、平均 60.0 歳で、球麻痺で発症するものが多い。一方、PDC の平均発症年齢は 66.5 歳で、主症状は、物忘れや意欲低下を主徴とする認知症とパーキンソン症状で、多くの症例で運動ニューロン徴候を合併する。ALS/PDC 症例の 約 80%に ALS もしくは PDC の家族歴がある。

4. 治療法

有効な治療法はない。L-dopa は、一部の症例のパーキンソン症状に対して有効なことがある。ALS 症状に対しては、リルゾールやエダラボンを使用する。認知症状に対しては、コリンエステラーゼ阻害薬やグルタミン酸 NMDA 受容体拮抗薬が有効な場合がある。

5. 予後

ALS では球麻痺や呼吸筋麻痺が進行し罹病期間は約3年である。PDC では次第に認知障害や運動機能障害が進行し罹病期間は平均 7 年 6 ヶ月である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 130 人 (2015 年全国疫学調査)

2. 発病の機構

不明

3. 効果的な治療方法

未確立(根治的治療法はない。)

4. 長期の療養

必要(進行性の経過をとる。)

5. 診断基準

あり

6. 重症度分類

研究班による ALS/PDC 重症度分類を用いて、Ⅲ以上を対象とする。

○ 情報提供元

「神経変性疾患領域における難病の医療水準の向上や患者の QOL 向上に資する研究班」

研究代表者 東京大学大学院 医学系研究科 神経内科学 教授 戸田達史

承認学会名 日本神経学会

<診断基準>

Definite と Probable を対象とする。

1) 筋萎縮性側索硬化症/パーキンソン認知症複合 (ALS/PDC)

A. 症状・臨床所見

臨床病型には、ALS型とPDC型がある。

ALS型は、筋萎縮、線維束性収縮、腱反射亢進、Babinski徴候などの上位と下位の運動ニューロン障害症状を示し、古典的なALSと異なるところはない。

PDC型は、パーキンソニズム(無動、筋強剛を主徴とし、時に振戦を伴いL-dopaへの反応は不良)と認知症(意欲低下を主体とした前頭葉皮質下性認知症症状)を単独、もしくは複合して示す。PDC型にALS症状を合併することがある。

B. 検査所見

神経病理学的所見:ALS型では典型的ALS所見を認める。PDC型では黒質変性、基底核変性を認める。神経原線維変化の出現量は、PDC型では大量であり、ALS型では少ない。好発部位は、脳幹被蓋の諸核、黒質、マイネルト核、間脳、側頭葉内側部で、分布は加齢性変化を超えて広範囲である。PDC型の中にも、典型的ALS病変を認める症例がある。アミロイド老人斑を伴う症例があるが、主体はタウ蛋白の蓄積である。

C. 遺伝学的検査

ALS/PDC症例の約80%にALSもしくはPDCの家族歴がある。原因遺伝子は不明である。

D. その他

E. 鑑別診断

筋萎縮性側索硬化症(ALS) パーキンソン病

F. 診断のカテゴリー

1. 紀伊半島南部の和歌山県から三重県にまたがる、牟婁郡とその周辺地域(具体的には、和歌山県田辺市から三重県松阪市を結んだライン以南)の居住者、あるいは居住歴のあるもの。2.病型としては、a. ALS type: 古典的 ALS の臨床像を呈する。b. PDC type: 進行性のパーキンソニズム (L-dopa 反応不良)および認知症 (早期から意欲低下が目立つ)、のいずれかあるいは、複合症状を示す。c. ALS/PDC type:aとbの合併。3. ALS/PDCの家族歴がある。(家族歴は、ALSのみの場合、PDCのみの場合あるいは両者の場合を問わない)4.神経病理学的には、a. 古典的なALS病理 +大脳皮質、脳幹に加齢性変化を超えて広く出現する神経原線維変化。b. 黒質変性、基底核変性+大脳皮質、脳幹に加齢性変化を超えて広く出現する多数の神経原線維変化。c. a+b.Possible(1+2a)、(1+2b)のいずれかを満たすProbable(1+2c)、(1+2a+3)、(1+2b+3)のいずれかを満たすDefinite(Possible or Probable) かつ(4のa、b、cのいずれかに該当)

G. 参考事項

ガムと紀伊半島の ALS/PDC 脳内に蓄積するタウ蛋白質について Cryo 電顕による解析を行った結果、従来想定されていたアルツハイマー病型ではなく慢性外傷性脳症/亜急性硬化性全脳炎と同一の高次構造であることが明らかとなった。(PNAS 2023) この所見は、ALS 型、PDC 型に共通であり、また、ガムと紀伊半島の ALS/PDC で一致した結果であった。このことから ALS/PDC が孤発性 ALS やパーキンソン病、そのほかのタウオパチーとは異なる特有の疾患であることが明らかとなった。

<重症度分類>

以下のⅢ以上の場合を対象とする

- I 日常生活は自立しており、発病前の社会生活を維持できている。
- II 日常生活は不自由があるものの自立している。社会生活上、就労や家事等が困難である。
- III 屋外歩行には装具あるは介助者による支えが必要である。日常生活にも部分的に介助を要する。
- IV ベッド上または車椅子生活だが、意思疎通可能で、介助により摂食や排泄ができる。
- V ほぼ寝たきりで全面的介助が必要。

<対象となる者の割合>

上記<重症度分類>を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)は 30%である。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

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	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当、非該当	備考
1 発病の機構が明らかでない (「指定難病の検討について」の6ページ参照)	原因が不明又は病態が未解明な疾病である(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左記に該当するものとする)。	該当	
	『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』ではない。	該当	
	ウイルス等の感染が原因となって発症する疾病ではない。 ※ただし、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	該当	
	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でない二次性の疾病ではない。	該当	
2 他の施策体系が樹立されていない (「指定難病の検討について」の7～9ページ参照)	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(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る)ではない。 ※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。)	該当	
3 治療方法が確立していない (「指定難病の検討について」の10ページ参照)	以下のいずれかの場合に該当するものを対象とする。 ①対症療法や症状の進行を遅らせる場合を含めて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、生じにわたり、継続的な治療が必要である。 ただし、根治のための治療方法がなく、継続的な治療が必要な疾病であっても、一般と同等の社会生活を送ることが可能である場合には、該当しないものとする。 ※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まないものとする。	該当	
4 長期の療養を必要とする (「指定難病の検討について」の11～12ページ参照)	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療することなく生じにわたり症状が持続又は潜在する	該当	
	『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)』ではない	該当	
	『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』ではない	該当	
	『軽症者の多い疾病』ではない (＜重症度分類＞を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)を自由記載欄に記載のこと)	該当	
5 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない (「指定難病の検討について」の13ページ参照)	「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」に達しない。 ※指定難病検討委員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。	該当	
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 (「指定難病の検討について」の14～15ページ参照)	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、客観的な指標である。 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のもので、iの合意を得ることを目指しているなどに相当すると認められるもの。	該当	
7 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている(承認を得られている場合は、学会名をご記載ください)	疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。 主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。	該当	学会名: 日本神経学会 承認日: 2014年1月24日

診断基準の検討に当たっては、以下の事項に留意する	該当、非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1 必要な検査を列挙し、満たすべき検査項目などについても具体的に記載すること。	非該当	MRI, SPECT, DAT scan, MIBGの結果は非特異的なので参考所見であり数値化は困難。診断根拠は臨床症状(ALS、パーキンソン症状、認知症の組み合わせ)に加えて地域性と家族歴が決め手となる。なおtau PETは診断に有効な手段である。
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。	該当	
3 診断基準の中に不整合、疑い例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。	非該当	

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	該当、非該当	自由記載による回答(必要な場合)	
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、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。	該当		
2 治療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。	該当		
3 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。	該当		
4 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。	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。	非該当	
	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。	非該当	
5 重症度分類は関係学会においてすでに承認されている(承認を得られている場合は、学会名をご記載ください)	疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。 主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。	該当	学会名: 日本神経学会 承認日: 2014年1月24日

■ 参考項目

質問	該当、非該当	自由記載による回答(必要な場合)
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	非該当	
2 過去に本委員会で指定難病の要件を満たしていないと判断された疾病については、満たしていないとされた要件に対する新たな知見がある。(具体的な情報について、ご記載ください)	非該当	
3 ICD10(もしくは11) またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード	該当	G12.2 運動ニューロン疾患、G22 他に分類される疾患におけるパーキンソン症候群、G31.8 神経系のその他の明示された変性疾患
4 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	非該当	
5 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	非該当	
6 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	非該当	
7 小児慢性特定疾病に指定されているか	非該当	
8 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計	非該当	
9 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)	非該当	
10 次のうち、どの疾患群に該当するか(神経・筋疾患、代謝疾患、染色体・遺伝子異常、免疫疾患、循環器疾患、消化器疾患、内分泌疾患、血液疾患、腎・泌尿器疾患、呼吸器疾患、皮膚・結合組織疾患、骨・関節疾患、聴覚・平衡機能疾患、視覚疾患)	該当	神経・筋疾患

フォン・ヒッペル・リンドウ病 von Hippel-Lindau disease (VHL 病)

○概要

1. 概要

フォン・ヒッペル・リンドウ(VHL)病は常染色体顕性遺伝を示し、浸透率がほぼ 100%の希少難病である。脳脊髄血管芽腫、網膜血管腫、膵病変、腎病変、褐色細胞腫、内リンパ嚢腫瘍、精巣上体嚢胞腺腫などを合併する症候群である。小児期から中高年にかけて、生涯にわたって全身に発症を繰り返し複数回の手術を要する。四肢の運動および知覚麻痺、めまい、視覚障害、聴覚障害など QOL の低下が著しく、腎機能障害、糖尿病、副腎不全なども引き起こす。治療は対症療法のみであり、身体機能の温存には、一生涯にわたり検査を行い、適切な時期での治療介入を行うことが必須となる。多臓器に病変がおよぶため、疾患としての全容が明らかにされていない。

2. 原因

染色体3番短腕 25-26 にある *VHL* 遺伝子異常による蛋白機能の不活性化により引き起こされると考えられている。*VHL* 遺伝子蛋白は hypoxia inducible factor (低酸素誘導因子)などいくつかの蛋白の分解に関与しているが、その他にも多くの機能があるとされており、*VHL* 遺伝子蛋白の機能の不活性化により発症する様々な病態とその発症機構は未だ不明である。

3. 症状

脳脊髄血管芽腫は主に神経症状(頭痛、嘔気・嘔吐、めまい、歩行困難、肢体の疼痛・運動異常・感覚異常など)、網膜血管腫は視力低下、視野障害、歪視など、内リンパ嚢腫瘍(内耳)では、難聴、耳鳴り、めまいなど、腎腫瘍は腎機能低下による腎不全症状、副腎褐色細胞腫はカテコールアミン産生による高血圧、動悸、頻脈、胸痛、顔面蒼白、発汗、不安感、便秘など消化器症状や心不全などに加えて摘出による副腎機能不全、膵腫瘍は膵機能低下による症状(消化酵素分泌の低下による消化不良、体重減少、インスリン分泌低下による糖尿病)を引き起こす。いずれの病変も多発性、再発性に発症する。発症年齢は小児期から中高年までと一生涯であるが、20~40 代での発症が最も多い。脳脊髄、眼、耳、膵、精巣は良性腫瘍であり、腎腫瘍は腎細胞癌であるが3cm以内で治療介入を行えば良性腫瘍と同等に生命予後は良好である。いずれの腫瘍も多発性再発性で複数回の治療を要することから、全身臓器の機能温存が非常に困難であり、QOL が低下することが問題点となる。

4. 治療法

いずれの疾患も根治的な治療法はなく、また発症予防法もない。対症的な外科的治療が適応となるが、多発性再発性であるため機能温存のために、適切な時期での治療介入が必要である。膵機能低下に対しては、インスリン補充療法や、副腎機能低下については、ステロイド補充療法、腎機能低下に対しては血液透析が必要となる場合がある。

5. 予後

VHL 病における各病変の進行は緩徐であり、複数の診療科で定期検査を継続し適切な時期に治療を行えば生命予後自体は保たれる。しかし、多臓器において多発性再発性であり、各臓器への頻回の外科的治療による機能障害が複数臓器において同時進行的に発生するため、QOL は著しく低下する。

○要件の判定に必要な事項

1. 患者数
約 2,000 人
2. 発病の機構
不明 (VHL 遺伝子異常による蛋白機能の不活性化との関連が示唆されている)
3. 効果的な治療方法
未確立 (対症療法のみである)
4. 長期の療養
必要 (生涯にわたり、多発性・再発性であり、複数臓器の機能低下のため長期療養が必要である)
5. 診断基準
あり
6. 重症度分類
あり

○情報提供元

「フォン・ヒッペル・リンドウ病における実態調査・診療体制構築とQOL向上のための総合的研究」班
《研究代表者》

京都大学大学院医学研究科 眼科学 教授 辻川明孝

《承認学会》

日本脳神経外科学会、日本眼科学会、日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会、日本膵臓学会、日本神経内分泌腫瘍研究会、日本泌尿器科学会、日本インターベンショナルラジオロジー学会、日本小児内分泌学会、日本人類遺伝学会

<診断基準>

Defenite を対象とする。

A. 症状・臨床所見:

頭痛、嘔気・嘔吐、歩行困難、肢体の疼痛・運動異常・感覚異常、視力低下、視野欠損、歪視、難聴、耳鳴り、めまい、高血圧、動悸、頻脈、胸痛、顔面蒼白、発汗、不安感、黄疸、腹痛、便秘などの消化器症状、血尿、側腹部違和感、不妊症、陰嚢違和感・疼痛

B. 検査所見

①～②いずれかに該当するものを、フォン・ヒッペル・リンドウ病と診断する。

①VHL病の家族歴が明らかな場合

以下 (a)～(g)いずれか1病変以上を発症

- a. 中枢神経系血管芽腫
- b. 網膜血管腫
- c. 腎細胞癌
- d. 褐色細胞腫／パラガングリオーマ
- e. 膵腫瘍(膵神経内分泌腫瘍または多発膵嚢胞)
- f. 精巣上体嚢胞腺腫
- g. 内リンパ嚢腫瘍(内耳)

②VHL病の家族歴がはっきりしない場合

1. ～2. いずれかを満たすもの

1. (a)～(g)のいずれか2病変以上を発症、ただし(a)中枢神経系血管芽腫または(b)網膜血管腫いずれかを必ず含む
2. (a)～(g)のいずれか1病変以上を発症し、かつ、VHL遺伝子に生殖細胞系列のヘテロ接合性病的バリエーションを認める

C. 遺伝学的検査

VHL遺伝子の病原性変異

D. 診断のカテゴリー

Definite: A. 症状の1項目以上を満たし、かつ、B. ①または②いずれかに該当するもの

<重症度分類>

【神経系】【耳】【眼】【腎臓】【膵臓】【副腎】のうち、1つ以上の領域で『重症』、もしくは2つ以上の領域で『中等症』と判定された場合を対象とする。

【神経系】

modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、3となっているものが1つでもあれば、『重症』とする。いずれか2以上が1つでもあれば、『中等症』とする。

● modified Rankin Scale (mRS)

日本版 modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書		
modified Rankin Scale		参考にすべき点
0	まったく症状がない	自覚症状および他覚徴候が共にない状態である
1	症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2	軽度の障害: 発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3	中等度の障害: 何かしらの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4	中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5	重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である
6	死亡	

日本脳卒中学会版

● 食事・栄養 (N)

0. 症候なし。

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

● 呼吸 (R)

0. 症候なし。

1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。

3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

【耳】

A、B、Cの3項目の全てが4点を『重症』、3点以上を『中等症』とする。

A: 平衡障害・日常生活の障害

0点: 正常

1点: 日常活動が時に制限される（可逆性の平衡障害）

2点: 日常活動がしばしば制限される（不可逆性の軽度平衡障害）

3点: 日常活動が常に制限される（不可逆性の高度平衡障害）

4点: 日常活動が常に制限され、暗所での起立や歩行が困難（不可逆性の両側性高度平衡障害）

注）不可逆性の両側性高度平衡障害とは、平衡機能検査で両側の半規管麻痺を認める場合。

B: 聴覚障害

0点: 正常

1点: 可逆的（低音部に限局した難聴）

2点: 不可逆的（高音部の不可逆性難聴）

3点: 高度進行（中等度以上の不可逆性難聴）

4点: 両側性高度進行（中等度以上の両側性不可逆性難聴）

注）中等度以上の両側性不可逆性難聴とは、純音聴力検査で平均聴力が両側 40dB 以上で 40dB 未満に改善しない場合。

C: 病態の進行度

0点: 生活指導のみで経過観察を行う。

1点: 可逆性病変に対して保存的治療を必要とする。

2点: 保存的治療によっても不可逆性病変が進行する。

3点: 保存的治療に抵抗して不可逆性病変が高度に進行し、侵襲性のある治療を検討する。

4点: 不可逆性病変が高度に進行して後遺症を認める。

【眼】

『重症』: 良好な方の眼の矯正視力が 0.3 未満

『中等症』: 両眼が罹患しており、少なくとも一方の眼の矯正視力が 0.3 未満

【腎臓】

『重症』: CKD 重症度分類ヒートマップで赤の部分

『中等症』: CKD 重症度分類ヒートマップで、GFR 区分が G3b、蛋白尿区分が A1

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

【脾臓】

『重症』:インスリンを用いても血糖コントロールが不良

『中等症』:血糖コントロールにインスリンが必要

【副腎】

以下の4項目のうち、少なくとも1項目以上を満たすものを『重症』とする。

1. 「血中コルチゾールの低下を認める」

血中コルチゾール基礎値4μg/dL 未満

2. 「負荷試験への反応性低下」

迅速 ACTH 負荷(250μg)に対する血中コルチゾールの反応 15μg/dL 未満

3. 「何らかの副腎不全症状がある」

以下に示すような何らかの副腎不全症状がある。

特徴的な色素沈着、半年間で5%以上の体重減少、低血圧、脱毛、低血糖症状、消化器症状(悪心、嘔吐など)、精神症状(無気力、嗜眠、不安など)、関節痛、過去1年間に急性副腎皮質不全症状に伴う入院歴がある。

4. 「ステロイドを定期的に補充している者」

<対象となる者の割合>

上記<重症度分類>を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)は約 20%であると推定する。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。)

2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。

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	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当、非該当	備考
1 発病の機構が明らかでない （「指定難病の検討について」の6ページ参照）	原因が不明又は病態が未解明な疾病である(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左記に該当するものとする)。	該当	
	『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』ではない。	該当	
	ウイルス等の感染が原因となって発症する疾病ではない。 ※ただし、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	該当	
	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でない二次性の疾病ではない。	該当	
2 他の施策体系が樹立されていない （「指定難病の検討について」の7～9ページ参照）	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（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る）ではない。 ※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、小児期に限って実施が行われており、疾病を単位として、その患者の一生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。）	該当	
3 治療方法が確立していない （「指定難病の検討について」の10ページ参照）	以下のいずれかの場合に該当するものを対象とする。 ①対症療法や症状の進行を遅らせる場合を含めて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、生理にわたり、継続的な治療が必要である。 ただし、根治のための治療方法がなく、継続的な治療が必要な疾病であっても、一般と同等の社会生活を送ることが可能である場合には、該当しないものとする。 ※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。	該当	
4 長期の療養を必要とする （「指定難病の検討について」の11～12ページ参照）	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理にわたり症状が持続又は潜在する	該当	
	『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）』ではない	該当	
	『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』ではない	該当	
	『軽症者の多い疾病』ではない （＜重症度分類＞を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合（％）を自由記載欄に記載のこと）	該当	本研究班のコホート調査では、重症33% 中等症20%であった。
5 患者数が本邦において一定の人数（注）に達しない （「指定難病の検討について」の13ページ参照）	「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」に達しない。 ※指定難病検討委員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。	該当	
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 （「指定難病の検討について」の14～15ページ参照）	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、客観的な指標である。 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となるので、iの合意を得ることを目指しているなどに相当すると認められるもの。	該当	
7 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている （承認を得られている場合は、学会名をご記載ください）	疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。 主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。	該当	学会名(承認日): 日本脳神経外科学会(令和5/2/20)、日本眼科学会(令和5/5/19)、日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会(令和5/2/17)、日本神経学会(令和5/2/8)、日本神経内分泌腫瘍研究会(令和5/3/29)、日本泌尿器科学会(令和5/2/17)、日本小児内科学会(令和5/2/14)、日本小児内分泌学会(令和5/3/17)

診断基準の検討に当たっては、以下の事項に留意する	該当、非該当	自由記載による回答（必要な場合）
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。	該当	
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。	該当	
3 診断基準の中に不整合、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。	該当	

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	該当、非該当	自由記載による回答（必要な場合）	
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、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。	該当		
2 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。	該当		
3 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。	該当		
4 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。	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。	該当	
	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。	該当	
5 重症度分類は関係学会においてすでに承認されている （承認を得られている場合は、学会名をご記載ください）	疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。 主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。	該当	学会名(承認日): 日本脳神経外科学会(令和5/2/20)、日本眼科学会(令和5/5/19)、日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会(令和5/2/17)、日本神経学会(令和5/2/8)、日本神経内分泌腫瘍研究会(令和5/3/29)、日本泌尿器科学会(令和5/2/17)、日本小児内科学会(令和5/2/14)、日本小児内分泌学会(令和5/3/17)

■ 参考項目

質問	該当、非該当	自由記載による回答（必要な場合）
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	該当	
2 過去に本委員会で指定難病の要件を満たしていないと判断された疾病については、満たしていないとされた要件に対する新たな知見がある。 （具体的な情報について、ご記載ください）	該当	今回、他の指定難病の重症基準（視覚障害、聴覚、腎機能障害等）に準拠した重症度分類を新たに設定し、他の指定難病の重症度分類の面から鑑みても、VHL病患者の一定数が重症の基準に合致する事が示された。
3 ICD10（もしくは11）またOrphanet（オーファネット）における表記名およびコード	該当	ICD10コード：Q858
4 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	非該当	
5 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	非該当	
6 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	非該当	
7 小児慢性特定疾病に指定されているか	該当	
8 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計	非該当	
9 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、検査名をご記載ください）	非該当	

PURA関連神経発達異常症

○ 概要

1. 概要

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

2. 原因

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

3. 症状

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

4. 治療法

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

5. 予後

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

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 100 人

2. 発病の機構

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

3. 効果的な治療方法

未確立(各症状の対症療法のみ。)

4. 長期の療養

必要(多臓器にわたる症状は小児期以降も軽快せず、成人期以降も持続する。)

5. 診断基準

あり

6. 重症度分類

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

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

○ 情報提供元

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

研究代表者 慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター 教授 小崎健次郎

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

研究代表者 NHO 静岡てんかん・神経医療センター 院長 今井克美

日本小児神経学会

日本てんかん学会

日本神経学会

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

A. 症状

(主項目)

1. 筋緊張低下
2. 重度精神運動発達遅滞
3. 摂食障害・胃食道逆流

(副項目)

4. 嗜眠傾向
5. 低体温
6. 痙攣発作
7. 新生児期低換気

B. 遺伝学的検査

PURA 遺伝子の病原性変異

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

C. 鑑別診断

下記の疾患を鑑別する。

先天性中枢性低換気症候群、Prader-Willi 症候群、下肢優位常染色体優性脊髄性筋萎縮症 I 型 (OMIM 158600)/遠位性常染色体劣性脊髄性筋萎縮症 I 型(OMIM 604320)、新生児期の筋強直性ジストロフィー、神経伝達物質病、Rett 症候群、Pitt-Hopkins 症候群、Angelman 症候群

<診断のカテゴリー>

Definite: Aの(主項目)の3項目すべてを満たし、かつBを満たし、かつCの鑑別すべき疾患を除外したもの

Probable: Aの(主項目)の3項目すべてかつ(副項目)のうち2項目以上を満たし、かつCの鑑別すべき疾患を除外したもの

<重症度分類>

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

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

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

※1 精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分

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

「てんかん発作のタイプ」

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

※2 精神症状・能力障害二軸評価 (2)能力障害評価

○判定に当たっては以下のことを考慮する。

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

1	<p>精神障害や知的障害を認めないか、又は、精神障害、知的障害を認めるが、日常生活及び社会生活は普通に出来る。</p> <p>○適切な食事摂取、身の清潔保持、金銭管理や買い物、通院や服薬、適切な対人交流、身の安全保持や危機対応、社会的手続きや公共施設の利用、趣味や娯楽あるいは文化的社会的活動への参加などが自発的に出来る、あるいは適切に出来る。</p> <p>○精神障害を持たない人と同じように日常生活及び社会生活を送ることが出来る。</p>
---	---

2	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に一定の制限を受ける。</p> <p>○「1」に記載のことが自発的あるいはおおむね出来るが、一部支援を必要とする場合がある。</p> <p>○例えば、一人で外出できるが、過大なストレスがかかる状況が生じた場合に対処が困難である。</p> <p>○デイケアや就労継続支援事業などに参加するもの、あるいは保護的配慮のある事業所で、雇用契約による一般就労をしている者も含まれる。日常的な家事をこなすことは出来るが、状況や手順が変化したりすると困難が生じることがある。清潔保持は困難が少ない。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。自発的な行動や、社会生活の中で発言が適切に出来ないことがある。行動のテンポはほぼ他の人に合わせることができる。普通のストレスでは症状の再燃や悪化が起きにくい。金銭管理はおおむね出来る。社会生活の中で不適切な行動をとってしまうことは少ない。</p>
3	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする。</p> <p>○「1」に記載のことがおおむね出来るが、支援を必要とする場合が多い。</p> <p>○例えば、付き添われなくても自ら外出できるものの、ストレスがかかる状況が生じた場合に対処することが困難である。医療機関等に行くなどの習慣化された外出はできる。また、デイケアや就労継続支援事業などに参加することができる。食事をバランスよく用意するなどの家事をこなすために、助言などの支援を必要とする。清潔保持が自発的かつ適切にはできない。社会的な対人交流は乏しいが引きこもりは顕著ではない。自発的な行動に困難がある。日常生活の中で発言が適切にできないことがある。行動のテンポが他の人と隔たってしまうことがある。ストレスが大きいと症状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理ができない場合がある。社会生活の中でその場に適さない行動をとってしまうことがある。</p>
4	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する。</p> <p>○「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。</p> <p>○例えば、親しい人との交流も乏しく引きこもりがちである、自発性が著しく乏しい。自発的な発言が少なく発言内容が不適切であったり不明瞭であったりする。日常生活において行動のテンポが他の人のペースと大きく隔たってしまう。些細な出来事で、病状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理は困難である。日常生活の中でその場に適さない行動をとってしまいがちである。</p>
5	<p>精神障害、知的障害を認め、身の回りのことはほとんど出来ない。</p> <p>○「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。</p> <p>○入院・入所施設等患者においては、院内・施設内等の生活に常時支援を必要とする。在宅患者においては、医療機関等への外出も自発的にできず、付き添いが必要である。家庭生活においても、適切な食事を用意したり、後片付けなどの家事や身の周りの清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。</p>

<対象となるものの割合>

上記<重症度分類>を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)は100%である。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

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	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当、非該当	備考
1 発病の機構が明らかでない (「指定難病の検討について」の6ページ参照)	原因が不明又は病態が未解明な疾病である(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左記に該当するものとする)。		
	『外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって発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』ではない。	該当	
	ウイルス等の感染が原因となつて発症する疾病ではない。 ※ただし、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	該当	
	明らかでない(原疾患) によって引き起こされることが明らかでない二次性の疾病ではない。	該当	
2 他の治療体系が樹立されていない (「指定難病の検討について」の7～9ページ参照)	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(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る)ではない。 ※ただし、横断的に発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、他の治療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、その患者の一生運について施策が行われているものではないことから、他の治療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。)	該当	
	以下のいずれかの場合に該当するものを対象とする。 ①対症療法や症状の進行を遅らせる場合を含めて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、生理にわたり、継続的な治療が必要である。 ただし、根治のための治療方法がなく、継続的な治療が必要な疾病であっても、一般と同等の社会生活を送ることが可能である場合には、該当しないものとする。 ※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。	該当	
4 長期の療養を必要とする (「指定難病の検討について」の11～12ページ参照)	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療することなく生理にわたり症状が持続又は潜在する	該当	
	『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)』ではない	該当	
	『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』ではない	該当	
	『軽症者の多い疾病』ではない (＜重症度分類＞を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)を自由記載欄に記載のこと)	該当	100%
5 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない (「指定難病の検討について」の13ページ参照)	「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」に達しない。 ※指定難病検討委員会が議論を行う時点で入手可能な最近の情報に基づいて計算する。	該当	約100人
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 (「指定難病の検討について」の14～15ページ参照)	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、客観的な指標である。 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、専門家の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のもので、ⅰの合意を得ることを目指しているなどに相当すると認められるもの。	該当	
7 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている (承認を得られている場合は、学会名をご記載ください)	疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。 主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。	該当	学会名: 日本小児神経学会、日本てんかん学会 承認日: 2023/12/26 学会名: 日本神経学会 承認日: 2024/1

診断基準の検討に当たっては、以下の事項に留意する			該当、非該当	自由記載による回答(必要な場合)
1	必要な検査を列挙し、満たすべき検査項目などについても具体的に記載すること。	該当		遺伝子検査 PURA遺伝子に病的変異
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。	該当		
3	診断基準の中に不典型、疑い明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。	該当		Definite, Probable を対象とする。 A. 症状(主項目) 1. 筋緊張低下 2. 重度精神運動発達遅滞 3. 摂食障害・胃腸逆流 (副項目) 4. 夜間結核 5. 低体温 6. 痙攣発作 7. 新生児期低換気 B. 遺伝学的検査 PURA遺伝子の病理性変異 常染色体顕性、PURA遺伝子の一部もしくはすべてを含む5q31.3領域の非反復性欠失(10%)、de novo突然変異であるが、罹患者の両親は生体細胞モザイクの可能性(経験的には1%未満と推定)がある。 C. 鑑別診断 下記の疾患を鑑別する。 先天性中脳性低換気候群、Prader-Willi症候群、下肢低位常染色体顕性脊髄性筋萎縮症Ⅰ型(OMIM 158600)/遠位性常染色体顕性脊髄性筋萎縮症Ⅱ型(OMIM 604320)、新生児期の筋強直性ジストロフィー、神経伝達物質病、Rett症候群、Pitt-Hopkins症候群、Angelman症候群 <診断のカテゴリー> Definite: Aの(主項目)の3項目すべてを満たし、かつBを満たし、かつCの鑑別すべき疾患を除外したもの Probable: Aの(主項目)の3項目すべてかつ(副項目)のうち2項目以上を満たし、かつCの鑑別すべき疾患を除外したもの

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			該当、非該当	自由記載による回答(必要な場合)
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、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。	該当		
2	治療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。	該当		
3	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。	該当		
4	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。	該当		
	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。 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。	該当		
5	重症度分類は関係学会においてすでに承認されている(承認を得られている場合は、学会名をご記載ください)	該当		学会名: 日本小児神経学会、日本てんかん学会 承認日: 2023/12/26 学会名: 日本神経学会 承認日: 2024/1

■ 参考項目			
質問	該当、非該当	自由記載による回答(必要な場合)	
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	非該当	小児慢性特定疾病で承認済	
2 過去に本委員会が指定難病の要件を満たしていないと判断された疾病については、満たしていないとされた要件に対する新たな知見がある。 (具体的な情報について、ご記載ください)	非該当		
3 ICD10(もしくは11) またはOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード	該当	ORPHA:438213, ICD-10: G40.4	
4 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	該当	120 遺伝性ジストニア、142 ミオクローニク・アキゼン・アキゼン、143 ミオクローニク・脱力発作を伴うてんかん、144 レノックス・ガストー症候群、145 ウエスト症候群、146 大田原症候群、 147 早期ミオクローニク・脳症、148 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん、152 PCDH19関連症候群、154 徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症、156 レット症候群、309-01 進行性ミオクローニク・アキゼン(ワンフェルリヒト・ランドホルク病)、309-02 進行性ミオクローニク・アキゼン(ラフォール病)	
5 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	該当	分類不能な発達性てんかん性脳症(遺伝子異常による発達性てんかん性脳症)、遺伝性驚愕病	
6 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	非該当		
7 小児慢性特定疾病に指定されているか	該当	72 PURA関連神経発達異常症	
8 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計		30名	
9 医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特種検査が含まれるか (もしあれば、検査名をご記載ください)		遺伝子検査	
10 次のうち、どの疾患群に該当するか(神経・筋疾患、代謝疾患、染色体・遺伝子異常、免疫疾患、循環器疾患、消化器疾患、内分泌疾患、血液疾患、腎・泌尿器疾患、呼吸器疾患、皮膚・結合組織疾患、骨・関節疾患、聴覚・平衡機能疾患、視覚疾患)		神経・筋疾患、染色体・遺伝子異常	

完全型房室中隔欠損症(完全型心内膜床欠損症)

○ 概要

1. 概要

胎生期の心内膜床形成癒合不全により心房中隔一次孔欠損と心室中隔欠損を伴い、共通房室弁口を形成する。共通前尖の形態により、A, B, C の 3 型に分類され(Rastelli 分類)、A 型では共通前尖が右室側に入らず、腱索は心室中隔や円錐部乳頭筋に結合、B 型は腱索が右室心尖部の乳頭筋と結合、C 型は共通前尖の腱索は心室中隔と結合せず、右室乳頭筋に結合する(free-floating)。基本病態は心房位と心室位における左右短絡と房室弁の形態異常に基づく種々の程度の房室弁閉鎖不全であり、心室中隔欠損が大きな場合には肺高血圧を合併する。乳児期から重篤な心不全症状を呈し、多汗、多呼吸、哺乳不良、体重増加不良等を認める。乳児期早期に two-patch 法または one-patch 法による心内修復術を行う。

2. 原因

ダウン症候群の 40-45%では先天性心疾患を合併するがそのうち 45%は房室中隔欠損である。一方、房室中隔欠損の 50%はダウン症候群である。内臓心房錯位症候群にも高率に合併する。

3. 症状

乳児期から重篤な心不全症状を呈し、多汗、多呼吸、哺乳不良、体重増加不良等を認める。気道感染は重症化しやすく、生命予後を左右することがある。多量の左右短絡によって重度の肺高血圧を呈し、生後6ヵ月ごろから肺血管閉塞性病変が進行する。肺血管閉塞性病変、左側房室弁閉鎖不全、合併先天性心疾患の有無などが予後を左右する。

心内修復術後は生涯にわたる定期的な経過観察を行う。特に遺残短絡、房室弁閉鎖不全、房室弁狭窄、心不全、肺高血圧、左室流出路狭窄には留意が必要である。不整脈、特に房室伝導遅延は年齢とともに頻度が高くなる、心電図とホルター心電図による房室伝導の定期的な評価が必要である。

4. 治療法

心不全に対しては、利尿薬、血管拡張薬の投与を行い、内科的にコントロールする。

内科的コントロールで改善が見られない症例では、心臓外科治療により修復する。乳児期早期に two-patch 法または one-patch 法による心内修復術を行う。左室低形成、重複弁口、共通房室弁の左側成分が低形成などの例では乳児期早期に肺動脈絞扼術を行った後に心内修復術を行うこともある。

術後遠隔期に再手術を要する主な病態は、左側房室弁閉鎖不全、遺残短絡、左室流出路狭窄である。また、左側房室弁狭窄、右側房室弁逆流及び狭窄、洞機能不全や房室ブロックによる徐脈が手術適応になることもある。初回手術後に再手術を必要とするのは 15%前後、再手術を複数回必要とする症例も少なくない。

5. 予後

乳児期早期に心内修復術を行えば一般に予後は良好であるが、房室弁機能異常(閉鎖不全と狭窄)が予後を左右することがある。術後遠隔期に僧帽弁閉鎖不全が悪化して、人工弁置換術が必要になることがある。心内

修復術が6カ月以後となった場合には遺残肺高血圧に注意が必要である。また、肺血管閉塞性病変が不可逆性の Eisenmenger 症候群では外科治療の適応はない

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

完全型房室中隔欠損は先天性心疾患全体の2%を占める。毎年発症数約250名である。心疾患を持つ21トリソミーの患者の約40%は本症である。

2. 発病の機構

胎生初期の心臓形態形成において、心ループ形成が進行するにつれて、房室管および円錐部に相当する心筋細胞は、対側の心内膜細胞に向かって上皮-間葉形質転換を引き起こすシグナルを放出する。この分子を感知した心内膜細胞は、上皮構造を崩して心ゼリー内部に潜り込み、分裂増殖を繰り返すとともに豊富な細胞外基質を分泌し、流入路で心内膜床組織を形成する。心内膜床組織は上下左右4つの隆起から成り立ち、そのうちの上下心内膜症が発達すると、当初楕円形であった房室口はH字型に変形する。時期を同じくして、原始右室が発達して膨隆すると、心室中隔は相対的に左方に、房室口は右方に移動し、房室は心室中隔に騎乗して、その右側において右心房と右心室が交通するようになる。最終的に、上下の心内膜床が癒合して右側で新たに三尖弁を形成するとともに、もともとあった左側部分は僧帽弁へと分化する。これらの過程のうち、特に上下の心内膜床組織の癒合が完全に行われないと、完全型心内膜床欠損が発症する。

成人期以降での房室弁閉鎖不全は、共通前尖・後尖は、正常の僧帽弁尖と比べて弁輪や弁尖の形態が異なることに加え、弁下組織の異常も伴い、初回手術で分割形成しても正常の僧帽弁機能は保てないために発症する。

3. 効果的な治療方法

大量の短絡と心不全症状がみられる症例では、利尿薬およびアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬を投与する。完全型房室中隔欠損症は、ほとんどの患児に心不全と発育不良がみられ、また肺高血圧の発生を予防するため、生後3-6カ月以内に修復を行う。両心室の大きさが十分にあり、他に異常がない患者では、中心部の大きな欠損(一次孔型ASDおよび流入部VSDの合併)を閉鎖するとともに、共通房室弁を2つの独立した弁になるように再建する。残存する異常として、右房室弁逆流、左または右房室弁狭窄、大動脈弁下狭窄などがある。開心術による修復のタイミングを遅らせるための姑息的処置として肺動脈絞扼術が用いられることもあり、特に早産児や、低年齢または低体重での完全修復を行うリスクを高める合併症のある患児が適応である。右室低形成または左室低形成のいずれかを伴う不均衡型(unbalanced)房室中隔欠損症の患者では、一般に二心室修復術が施行できず、Glenn手術などの段階的手術を要し、最終的には単心室循環であるFontan手術を実施する。

4. 長期の療養

必要:小児期に行われる心内修復手術後に中等度から高度の房室弁閉鎖不全を遺残した症例、もしくは僧帽弁もしくは三尖弁の一方に有意な狭窄を遺残した症例では、成人期以降に慢性心不全、肺高血圧、うっ血肝

をきたし、長期の療養を必要とする。

5. 診断基準

あり 日本循環器学会、日本小児循環器学会、小児慢性特定疾病情報センター

以下の 1),2)のいずれかの基準を満たす者を definite とする。

- 1) 断層心エコーおよびドップラ断層にて、心房中隔一次孔欠損、流入部型心室中隔欠損、閉鎖不全を伴う共通房室弁を認める。
- 2) 心血管造影にて、心房中隔一次孔欠損、心室中隔欠損、および左心室造影にて左室流出路が細長く延長した“goose-neck sign”を認める。

6. 重症度分類

- 1) 心機能障害による重症度分類。

NYHA 心機能分類を用いてII度以上を対象とする。

NYHA 分類

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

NYHA: New York Heart Association

NYHA 分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

NYHA 分類	身体活動能力 (Specific Activity Scale; SAS)	最大酸素摂取量 (peakVO ₂)
I	6 METs 以上	基準値の 80% 以上
II	3.5 ~ 5.9 METs	基準値の 60 ~ 80%
III	2 ~ 3.4 METs	基準値の 40 ~ 60%

IV	1～1.9 METs 以下	施行不能あるいは基準値の40%未満
----	---------------	-------------------

※NYHA 分類に厳密に対応する SAS はないが、

「室内歩行2METs、通常歩行 3.5METs、ラジオ体操・ストレッチ体操4METs、速歩5～6METs、階段6～7METs」をおおよその目安として分類した。

2) 精神運動発達障害による分類

modified Rankin Scale (mRS)の評価スケールを用いて、3以上を対象とする。

日本版 modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書		
modified Rankin Scale		参考にすべき点
0	全く症候がない	自覚症状及び他覚徴候が共がない状態である
1	症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状及び他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2	軽度の障害: 発症以前の活動が全て行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3	中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4	中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5	重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である
6	死亡	

○ 情報提供元

- 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業(2021-2023年度)「先天性心疾患を主体とする小児期発症の心血管難治性疾患の救命率の向上と生涯にわたる QOL 改善のための総合的研究」研究代表者 国立循環病研究センター小児循環器内科部 医長 大内秀雄

- 2) 日本循環器学会ガイドライン 2022年改訂版 先天性心疾患術後遠隔期の管理・侵襲的治療に関するガイドライン(大内秀雄、河田政明)
https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2022/03/JCS2022_Ohuchi_Kawada.pdf
- 3) 日本循環器学会ガイドライン 2018年改訂版 先天性心疾患並びに小児期心疾患の診断検査と薬物療法ガイドライン(安河内聰)
https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/02/JCS2018_Yasukochi.pdf
- 4) 日本循環器学会ガイドライン 2017年改訂版 成人先天性心疾患診療ガイドライン(市田蒔子)
https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2017/08/JCS2017_ichida_h.pdf

承認学会名: 日本小児循環器学会

<診断基準>

以下の 1),2)のいずれかの基準を満たす者を definite とする。

- 1) 断層心エコーおよびドップラ断層にて、心房中隔一次孔欠損、流入部型心室中隔欠損、閉鎖不全を伴う共通房室弁を認める。
- 2) 心血管造影にて、心房中隔一次孔欠損、心室中隔欠損、および左心室造影にて左室流出路が細長く延長した“goose-neck sign”を認める。

<重症度分類>

1) 心機能障害による重症度分類。

NYHA 心機能分類を用いてII度以上を対象とする。

NYHA 分類

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

NYHA: New York Heart Association

NYHA 分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

NYHA 分類	身体活動能力 (Specific Activity Scale; SAS)	最大酸素摂取量 (peakVO ₂)
I	6 METs 以上	基準値の 80% 以上
II	3.5 ~ 5.9 METs	基準値の 60 ~ 80%
III	2 ~ 3.4 METs	基準値の 40 ~ 60%
IV	1 ~ 1.9 METs 以下	施行不能あるいは基準値の 40% 未満

※NYHA 分類に厳密に対応する SAS はないが、

「室内歩行2METs、通常歩行 3.5METs、ラジオ体操・ストレッチ体操4METs、速歩5~6METs、階段6~7METs」

をおおよその目安として分類した。

2) 精神運動発達障害による分類

modified Rankin Scale (mRS)の評価スケールを用いて、3以上を対象とする。

日本版 modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書		
modified Rankin Scale		参考にすべき点
0	全く症候がない	自覚症状及び他覚徴候が共にない状態である
1	症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状及び他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2	軽度の障害: 発症以前の活動が全て行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3	中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4	中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5	重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である
6	死亡	

<対象となる者の割合>

上記<重症度分類>を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)は5%である。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であ

って、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

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

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	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当、非該当	備考
1 発病の機構が明らかでない (「指定難病の検討について」の6ページ参照)	原因が不明又は病態が未解明な疾病である(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左記に該当するものとする)。	該当	
	『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』ではない。	該当	
	ウイルス等の感染が原因となって発症する疾病ではない。 ※ただし、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	該当	
	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でない二次性の疾病ではない。	該当	
2 他の施策体系が樹立されていない (「指定難病の検討について」の7～9ページ参照)	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(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る)ではない。 ※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。)	該当	
3 治療方法が確立していない (「指定難病の検討について」の10ページ参照)	以下のいずれかの場合に該当するものを対象とする。 ①対症療法や症状の進行を遅らせる場合を含めて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、生涯にわたり、継続的な治療が必要である。 ただし、根治のための治療方法がなく、継続的な治療が必要な疾病であっても、一般と同等の社会生活を送ることが可能である場合には、該当しないものとする。 ※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。	該当	
4 長期の療養を必要とする (「指定難病の検討について」の11～12ページ参照)	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	該当	
	『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)』ではない	該当	
	『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』ではない	該当	
	『軽症者の多い疾病』ではない (＜重症度分類＞を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)を自由記載欄に記載のこと)	該当	
5 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない (「指定難病の検討について」の13ページ参照)	「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」に達しない。 ※指定難病検討委員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。	該当	
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 (「指定難病の検討について」の14～15ページ参照)	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、客観的な指標である。 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のもので、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。	該当	
7 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている (承認を得られている場合は、学会名をご記載ください)	疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。 主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。	該当	学会名：日本小児循環器学会 承認日：2014.10.6

診断基準の検討に当たっては、以下の事項に留意する	該当、非該当	自由記載による回答(必要な場合)
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。	該当	
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。	該当	
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。	該当	

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	該当、非該当	自由記載による回答(必要な場合)	
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、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。	該当		
2 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。	該当		
3 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。	該当		
4 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。	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。	該当	
	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。	該当	
5 重症度分類は関係学会においてすでに承認されている (承認を得られている場合は、学会名をご記載ください)	疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。 主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。	該当	学会名：ニューヨーク心臓協会(NYHA心機能分類) 承認日：1964

■ 参考項目

質問	該当、非該当	自由記載による回答(必要な場合)
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	非該当	
2 過去に本委員会で指定難病の要件を満たしていないと判断された疾病については、満たしていないとされた要件に対する新たな知見がある。 (具体的な情報について、ご記載ください)	非該当	今回が初回申請
3 ICD10(もしくは11)またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード	該当	Complete Atrioventricular Septal Defect (ORPHA:1329, ICD-10: Q21.2, ICD-11: LA87.43)
4 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	非該当	
5 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	該当	不完全型房室中隔欠損
6 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	非該当	
7 小児慢性特定疾病に指定されているか	該当	
8 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計	非該当	
9 医療費助成を受けるために必須だが、保険適外の特異な検査が含まれるか (もしあれば、検査名をご記載下さい)	非該当	
10 次のうち、どの疾患群に該当するか(神経・筋疾患、代謝疾患、染色体・遺伝子異常、免疫疾患、循環器疾患、消化器疾患、内分泌疾患、血液疾患、腎・泌尿器疾患、呼吸器疾患、皮膚・結合組織疾患、骨・関節疾患、聴覚・平衡機能疾患、視覚疾患)	該当	循環器疾患

川崎病性巨大冠動脈瘤

○ 概要

1. 概要

乳幼児期発症の川崎病に罹患した結果生じた巨大冠動脈瘤であり、小児慢性特定疾患「川崎病性冠動脈瘤」が成人期に移行した疾患である。川崎病性巨大冠動脈瘤は、現在の新規発症の川崎病中約 0.1%の頻度で合併しており、幼小児期から突然死予備軍として通院加療が続けられ、内服薬治療と定期的な画像診断、心臓カテーテル検査が必要であり、ときに外科的治療による入院生活を強いられる。自覚症状はないまま管理は継続され学校・社会生活の制約を受け、QOL が低下する。さらに、若年成人の急性冠症候群や虚血が証明されない不整脈によると推測される院外心停止が発生する場合がある。

2. 原因

川崎病によりもたらされた冠動脈炎の結果、動脈構築が全層性、全周性に傷害され動脈瘤が形成される。巨大瘤を形成した場合、遠隔期における瘤の退縮は稀で血栓性内腔閉塞や狭窄性病変へ進展する危険が高い。

3. 症状

冠動脈瘤自体は通常無症状であるが、瘤に血栓が生じ閉塞、あるいは内膜肥厚が進展し狭窄すると虚血性心疾患が惹起され、胸痛、腹痛、呼吸困難、嘔気、顔色不良、ショックとなり治療が遅れば死亡する。しかし、特に右冠動脈では冠動脈瘤内血栓形成によって完全閉塞しても小児では無症状で経過することも多い。

4. 治療法

冠動脈瘤合併症例に対する血栓予防には成人期にも抗血小板薬、抗凝固薬の内服を行う。抗血小板薬は瘤の大きさに関わらず全例に使用する。抗凝固薬の適応は中等瘤から巨大冠動脈瘤形成例、急性心筋梗塞既往例、そして拡張した冠動脈内に血栓様エコーを認める場合である。抗血小板薬と抗凝固薬の併用は出血性合併症の危険性があり、併用に関するエビデンスは確立していない。心筋虚血を伴う冠動脈狭窄・閉塞例はカテーテル治療やバイパス手術の適応となるが、長期予後については明らかでない点が多い。一般に、動脈硬化危険因子を有する成人の冠動脈疾患患者に対して、アンジオテンシン受容体拮抗薬や HMG-CoA 還元酵素阻害薬などの投与が考慮されるが、川崎病性冠動脈瘤に対するこれらの薬剤の有効性については今後の検討課題である。冠動脈瘤合併アスピリン内服患者の出産は全国で数十例報告されている。妊娠前からワルファリン内服を行っていた症例では妊娠中に未分画ヘパリンへの変更も考慮されるようになったが治療指針はなく、その管理には集学的対応が求められる。

5. 予後

巨大冠動脈瘤を形成した場合、血栓による急性冠閉塞、虚血性心疾患の危険が高く生涯にわたる管理が必要となる。心筋梗塞は川崎病患者の 0.01%に合併する。最近の疫学研究は、血栓・狭窄・閉塞をきたした冠動脈イベントの出現率は小瘤、中等瘤、巨大瘤の順に、10 年で 0%、5%、30%、20 年で 0%、10%、40%と、大きな瘤ほど成人期における心合併症が多い。巨大瘤内に生じる血栓は高齢者の粥状動脈硬化症で生じるそれとは形成

機序が異なる可能性があるが、詳細は明らかにされていない。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

1,000～1,500 人（現在、川崎病の年間新規発症患者数は約 15,000 人。このうち、巨大瘤発生頻度は 0.11%。一方、急性期治療法確立以前の巨大瘤発生頻度は約 1%と推定。成人期川崎病既往患者は累計約 160,000 人であることから上記患者数を推計。）

2. 発病の機構

川崎病により引き起こされた冠動脈炎のために動脈構築が破壊され瘤が生じる。巨大瘤を生じた場合、石灰化や血栓形成、狭窄性病変が生じやすく虚血性心疾患をもたらす。

3. 効果的な治療方法

冠動脈瘤を残した場合の標準的薬物治療は確立しているが、巨大瘤に対する治療は未確立である。冠動脈瘤に対するカテーテル治療やバイパス手術の長期予後も明らかでない。

4. 長期の療養

必要（虚血性心疾患の発症予防、治療による出血性合併症の管理が必要）

5. 診断基準

あり 日本循環器学会「川崎病心臓血管後遺症の診断と治療に関するガイドライン」の診断基準。

<診断基準>

以下の基準を満たす者を definite とする。

- 1) 18 歳以上の川崎病既往者である。
- 2) 川崎病の急性期に巨大冠動脈瘤と診断され、その後も巨大冠動脈瘤が持続している。

6. 重症度分類

1) 冠動脈瘤の大きさから見た重症度分類

日本循環器学会「川崎病心臓血管後遺症の診断と治療に関するガイドライン」に示す巨大瘤を対象とする。

川崎病冠動脈病変の重症度評価（日本循環器学会）による巨大瘤を対象とする。

急性期（川崎病発症後 1 カ月まで）の冠動脈病変の定義

Z スコアを用いた評価を原則とし、

- ・ 小瘤 (sAN) + 2.5～+ 5 未満
- ・ 中等瘤 (mAN) + 5.0～+ 10.0 未満
- ・ 巨大瘤 (gAN) + 10.0 以上

注1) Z スコアによる評価が困難で、内径の絶対値による評価を行う場合、

5歳未満においては、

- ・ 小瘤 3 mm ≤ 内径 < 4 mm

- ・ 中等瘤 4 mm ≤ 内径 < 8 mm
- ・ 巨大瘤 8 mm ≤ 内径

5歳以上においては、Zスコアによる評価を原則として用いる(絶対値で定義すると過大評価となる)。

- ・ 巨大瘤の絶対値による定義は、5歳以上でも内径8mm以上とする。

2) 心機能障害による重症度分類。

NYHA 心機能分類を用いてII度以上を対象とする。

NYHA 分類

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

NYHA: New York Heart Association

NYHA 分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

NYHA 分類	身体活動能力 (Specific Activity Scale; SAS)	最大酸素摂取量 (peakVO ₂)
I	6 METs 以上	基準値の 80% 以上
II	3.5 ~ 5.9 METs	基準値の 60 ~ 80%
III	2 ~ 3.4 METs	基準値の 40 ~ 60%
IV	1 ~ 1.9 METs 以下	施行不能あるいは基準値の 40% 未満

※NYHA 分類に厳密に対応する SAS はないが、

「室内歩行2METs、通常歩行 3.5METs、ラジオ体操・ストレッチ体操4METs、速歩5~6METs、階段6~7METs」をおおよその目安として分類した。

○ 情報提供元

- 1) 難治性疾患実用化研究事業 診療に直結するエビデンス創出研究「川崎病に伴う冠動脈後遺症の成人期の予後と移行医行医療の実態に関する研究」 課題 ID:20314313
- 2) 厚生労働科学研究費補助金 疾病・障害対策研究分野 難治性疾患政策研究「先天性心疾患を主体とする小児期発症の心血管難治性疾患の生涯にわたる QOL 改善のための診療体制の構築と医療水準の向上に向けた総合的研究」 課題番号 H30-難治等(難)-一般-010
- 3) 日本循環器学会 2020 年改訂版「川崎病心臓血管後遺症の診断と治療に関するガイドライン」
https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/02/JCS2020_Fukazawa_Kobayashi.pdf
- 4) 日本川崎病学会「川崎病診断の手引き 改訂第6版(2019 年)」
<https://jskd.jp/wp-content/uploads/2022/10/tebiki201906.pdf>

承認学会名: 日本川崎病学会

<診断基準>

以下の基準を満たす者を definite とする。

- 1) 18 歳以上の川崎病既往者である。
- 2) 川崎病の急性期に巨大冠動脈瘤と診断され、その後も巨大冠動脈瘤が持続している。

<重症度分類>

川崎病冠動脈病変の重症度評価(日本循環器学会)による巨大瘤を対象とする。

急性期(川崎病発症後 1 カ月まで)の冠動脈病変の定義

Z スコアを用いた評価を原則とし、

- ・ 小瘤(sAN) + 2.5 ~ + 5 未満
- ・ 中等瘤(mAN) + 5.0 ~ + 10.0 未満
- ・ 巨大瘤(gAN) + 10.0 以上

注2) Z スコアによる評価が困難で、内径の絶対値による評価を行う場合、

5歳未満においては、

- ・ 小瘤 3 mm ≤ 内径 < 4 mm
- ・ 中等瘤 4 mm ≤ 内径 < 8 mm
- ・ 巨大瘤 8 mm ≤ 内径

5歳以上においては、Zスコアによる評価を原則として用いる(絶対値で定義すると過大評価となる)。

- ・ 巨大瘤の絶対値による定義は、5歳以上でも内径8mm以上とする。

<対象となる者の割合>

上記<重症度分類>を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)は 0.1-0.2%である。

(第 25 回川崎病全国調査成績より)

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

川崎病診断の手引き 改訂第6版

日本川崎病学会、特定非営利活動法人日本川崎病研究センター
厚生労働科学研究 難治性血管炎に関する調査研究班
初版 1970年9月、改訂1版 1972年9月、改訂2版 1974年4月、改訂3版 1978年8月
改訂4版 1984年9月、改訂5版 2002年2月、改訂6版 2019年5月

本症は、主として 4 歳以下の乳幼児に好発する原因不明の疾患で、その症候は以下の主要症状と参考条 項
とに分けられる。

【主要症状】

1. 発熱
2. 両側眼球結膜の充血
3. 口唇、口腔所見:口唇の紅潮、いちご舌、口腔咽頭粘膜のびまん性発赤
4. 発疹(BCG接種痕の発赤を含む)
5. 四肢末端の変化:
(急性期)手足の硬性浮腫、手掌足底または指趾先端の紅斑
(回復期)指先からの膜様落屑
6. 急性期における非化膿性頸部リンパ節腫脹
 - a. 6つの主要症状のうち、経過中に5症状以上を呈する場合は、川崎病と診断する。
 - b. 4主要症状しか認められなくても、他の疾患が否定され、経過中に断層心エコー法で冠動脈病 変
(内径のZスコア+2.5以上、または実測値で 5歳未満 3.0mm以上、5歳以上4.0mm以上) を呈す
る場合は、川崎病と診断する。
 - c. 3主要症状しか認められなくても、他の疾患が否定され、冠動脈病変を呈する場合は、不全型 川崎
病と診断する。
 - d. 主要症状が3または4症状で冠動脈病変を呈さないが、他の疾患が否定され、参考条項から川 崎病
がもっとも考えられる場合は、不全型川崎病と診断する。
 - e. 2主要症状以下の場合には、特に十分な鑑別診断を行ったうえで、不全型川崎病の可能性を検 討
する。

【参考条項】

以下の症候および所見は、本症の臨床上、留意すべきものである。

1. 主要症状が4つ以下でも、以下の所見があるときは川崎病が疑われる。
 - 1)病初期のトランスアミナーゼ値の上昇
 - 2)乳児の尿中白血球増加
 - 3)回復期の血小板増多
 - 4)BNPまたはNT pro BNPの上昇

- 5)心臓超音波検査での僧帽弁閉鎖不全・心膜液貯留
- 6)胆嚢腫大
- 7)低アルブミン血症・低ナトリウム血症
- 2. 以下の所見がある時は危急度が高い。
 - 1)心筋炎
 - 2)血圧低下(ショック)
 - 3)麻痺性イレウス
 - 4)意識障害
- 3. 下記の要因は免疫グロブリン抵抗性に強く関連するとされ、不応例予測スコアを参考にすることが望ましい。
 - 1) 核の左方移動を伴う白血球増多
 - 2) 血小板数低値
 - 3) 低アルブミン血症
 - 4) 低ナトリウム血症
 - 5) 高ビリルビン血症（黄疸）
 - 6) CRP高値
 - 7) 乳児
- 4. その他、特異的ではないが川崎病で見られることがある所見（川崎病を否定しない所見）
 - 1) 不機嫌
 - 2) 心血管: 心音の異常、心電図変化、腋窩などの末梢動脈瘤
 - 3) 消化器: 腹痛、嘔吐、下痢
 - 4) 血液:赤沈値の促進、軽度の貧血
 - 5) 皮膚:小膿疱、爪の横溝
 - 6) 呼吸器:咳嗽、鼻汁、咽後水腫、肺野の異常陰影
 - 7) 関節:疼痛、腫脹
 - 8) 神経:髄液の単核球増多、けいれん、顔面神経麻痺、四肢麻痺

【備考】

- 1. 急性期の致命率は 0.1%未満である。
- 2. 再発例は3～4%に、同胞例は1～2%にみられる。
- 3. 非化膿性頸部リンパ節腫脹(超音波検査で多房性を呈することが多い)の頻度は、年少児では約65%と他の主要症状に比べて低い、3歳以上では約90%に見られ、初発症状になることも多い。

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	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当、非該当	備考
1 発病の機構が明らかでない (「指定難病の検討について」の6ページ参照)	原因が不明又は病態が未解明な疾病である(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左記に該当するものとする)。	該当	
	『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』ではない。	該当	
	ウイルス等の感染が原因となって発症する疾病ではない。 ※ただし、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	該当	
	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でない二次性の疾病ではない。	該当	
2 他の施策体系が樹立されていない (「指定難病の検討について」の7～9ページ参照)	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(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る)ではない。 ※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。)	該当	
3 治療方法が確立していない (「指定難病の検討について」の10ページ参照)	以下のいずれかの場合に該当するものを対象とする。 ①対症療法や症状の進行を遅らせる場合を含めて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、生涯にわたり、継続的な治療が必要である。 ただし、根治のための治療方法がなく、継続的な治療が必要な疾病であっても、一般と同等の社会生活を送ることが可能である場合には、該当しないものとする。 ※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。	該当	
4 長期の療養を必要とする (「指定難病の検討について」の11～12ページ参照)	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	該当	
	『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)』ではない	該当	
	『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』ではない	該当	
	『軽症者の多い疾病』ではない (＜重症度分類＞を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)を自由記載欄に記載のこと)	該当	
5 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない (「指定難病の検討について」の13ページ参照)	「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」に達しない。 ※指定難病検討委員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。	該当	
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 (「指定難病の検討について」の14～15ページ参照)	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、客観的な指標である。 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のもので、iの合意を得ることを目指しているなどに相当すると認められるもの。	該当	
7 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている (承認を得られている場合は、学会名をご記載ください)	疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。 主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。	該当	学会名: 日本川崎病学会 承認日: 2019.5

診断基準の検討に当たっては、以下の事項に留意する	該当、非該当	自由記載による回答(必要な場合)
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。	該当	
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。	該当	
3 診断基準の中に不典型、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。	該当	

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	該当、非該当	自由記載による回答(必要な場合)	
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、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。	該当		
2 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。	該当		
3 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。	該当		
4 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。	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。	該当	
	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。	該当	
5 重症度分類は関係学会においてすでに承認されている (承認を得られている場合は、学会名をご記載ください)	疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。 主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。	該当	学会名: ニューヨーク心臓協会(NYHA心機能分類) 承認日: 1964

■ 参考項目

質問	該当、非該当	自由記載による回答(必要な場合)
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難病疾病か	非該当	
2 過去に本委員会で指定難病の要件を満たしていないと判断された疾病については、満たしていないとされた要件に対する新たな知見がある。 (具体的な情報について、ご記載ください)	非該当	今回は初回申請
3 ICD10(もしくは11) またOrphanet(オーファネット)における表記およびコード	該当	Kawasaki disease (ORPHA:2331, ICD-10: M30.3, ICD-11: 4A44.5)
4 既に指定難病に指定されている疾病の難病疾病か	非該当	
5 指定難病には指定されていない疾病で難病疾病はあるか	非該当	
6 本症および難病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	該当	自治医科大学公衆衛生学 中村 好一先生
7 小児慢性特定疾病に指定されているか	該当	
8 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計	非該当	
9 医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特異な検査が含まれるか (もしあれば、検査名をご記載下さい)	非該当	
10 次のうち、どの疾患群に該当するか(神経・筋疾患、代謝疾患、染色体・遺伝子異常、免疫疾患、循環器疾患、消化器疾患、内分泌疾患、血液疾患、腎・泌尿器疾患、呼吸器疾患、皮膚・結合組織疾患、骨・関節疾患、聴覚・平衡機能疾患、視覚疾患)	該当	循環器疾患

ホルト・オーラム症候群

○ 概要

1. 概要

母指や橈骨の異常を主体とする上肢の形成異常と、心臓の異常(心房中隔欠損や心室中隔欠損などの先天性心疾患もしくは洞徐脈や房室ブロックなどの刺激伝導系の異常)を伴う症候群。Heart-Hand 症候群(心臓-手症候群)I型とも呼ばれる。

2. 原因

T-box 型転写調節因子である TBX5 をコードする遺伝子 *TBX5*(染色体 12q24)の異常が約 70%の患者に見出される。

3. 症状

(1)上肢の先天性異常(左側に多いが、右側や両側のことがある。)

母指の異常(欠損・低形成性・二分母指・三指節母指)、母指以外の異常(欠指・短指・弯指・多指など)、橈骨の異常(欠損・低形成)、尺骨の異常(欠損・低形成)、橈尺骨癒合、上腕骨の異常(欠損・低形成)、鎖骨・肩甲骨・肩関節の異常および肩関節運動制限などが見られる。そのほか、頭蓋顔面の異常、胸郭の異常(漏斗胸・鳩胸)、椎骨の異常(脊柱側弯)などが見られる。

(2)心臓の先天性異常

先天性心疾患(心房中隔欠損・心室中隔欠損(筋性部欠損が多い)・房室中隔欠損など)、不整脈(洞性徐脈、心房不整脈、房室ブロックなど)

4. 治療法

(1)手の異常

整形外科的な再建手術、理学療法

(2)胸郭や脊柱の異常

装具による矯正、外科手術

(3)心臓の異常

心臓外科手術、カテーテル治療、ペースメーカー装着など

5. 予後

先天性心臓疾患が予後を左右する。多くの症例の心臓異常は心房中隔欠損、心室中隔欠損などの単純性欠損のために、外科(もしくはカテーテル)治療後の生命予後は一般的に良好である。一部の症例では左心低形成などの複雑先天性心疾患を合併することがあり、生活の質や生命予後に影響する。

上肢の障害が重度であると、治療後も生涯に渡り機能不全をきたし、日常生活に支障が生じる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 500 人(出生 10 万人に対して 0.7 人から 1.0 人の割合)

2. 発病の機構

上肢及び心臓(特に左心室及び心室中隔)の形態形成に重要な役割を果たす *TBX5* の遺伝子異常により、母指や橈骨の異常を主体とする上肢の形成異常と心臓の異常(先天性心疾患や刺激伝導系の異常)が発症することが考えられているが、発症メカニズムの詳細は不明である。

3. 効果的な治療方法

1) 手の異常

整形外科的な再建手術、理学療法

2) 胸郭や脊柱の異常

装具による矯正、外科手術

3) 心臓の異常

心臓外科手術、カテーテル治療、ペースメーカー装着など

4. 長期の療養

必要

1) 上肢の機能障害

理学療法を実施する

2) 心臓の異常

病状により運動制限が必要となる

3) 遺伝カウンセリング

遺伝子異常や次世代への影響などについて説明する

5. 診断基準

あり 小児慢性特定疾病情報センター、日本小児循環器学会

1) 上肢の異常(本人)

母指を主体とする手指、手根骨、橈骨の形成異常

2) 心疾患(本人あるいは家族)

先天性心疾患(心房中隔欠損、心室中隔欠損などが)もしくは不整脈(洞徐脈、心房性不整脈、房室ブロックなど)

3) 原則として、他の身体器官の先天異常を合併しない。

4) *TBX5* の遺伝子変異(約 70%に認められる)

- 臨床所見で 1)、2)、3) を伴う場合。

- 臨床所見で 1)もしくは 1)、2)を伴い、遺伝子検査で 4)が認められる場合。
をホルト・オーラム症候群と診断する。

6. 重症度分類

1) 心機能障害による重症度分類。

NYHA 心機能分類を用いてII度以上を対象とする。

NYHA 分類

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

NYHA: New York Heart Association

NYHA 分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

NYHA 分類	身体活動能力 (Specific Activity Scale; SAS)	最大酸素摂取量 (peakVO ₂)
I	6 METs 以上	基準値の 80% 以上
II	3.5 ~ 5.9 METs	基準値の 60 ~ 80%
III	2 ~ 3.4 METs	基準値の 40 ~ 60%
IV	1 ~ 1.9 METs 以下	施行不能あるいは基準値の 40% 未満

※NYHA 分類に厳密に対応する SAS はないが、

「室内歩行2METs、通常歩行 3.5METs、ラジオ体操・ストレッチ体操4METs、速歩5~6METs、階段6~7METs」をおおよその目安として分類した。

2) 上肢の機能障害による重症度分類。

modified Rankin Scale (mRS)の評価スケールを用いて、3以上を対象とする。

日本版 modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書		
modified Rankin Scale		参考にすべき点
0	全く症候がない	自覚症状及び他覚徴候が共にない状態である
1	症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状及び他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2	軽度の障害: 発症以前の活動が全て行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3	中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4	中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5	重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である
6	死亡	

○ 情報提供元

- 1) 小児慢性特定疾病情報センター:99 ホルト・オーラム(Holt-Oram)症候群
https://www.shouman.jp/disease/details_next_2021/04_67_099/
- 2) ホルト・オーラム症候群の会
<https://hos-heart-and-hand.org/>
- 3) MacDermott DA, Fong JC, Basson CT. Holt-Oram Syndrome. Gene Reviews
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513339/>

承認学会名: 日本小児循環器学会

<診断基準>

- 1) 上肢の異常(本人)
母指を主体とする手指、手根骨、橈骨の形成異常
- 2) 心疾患(本人あるいは家族)
先天性心疾患(心房中隔欠損、心室中隔欠損などが)もしくは不整脈(洞徐脈、心房性不整脈、房室ブロックなど)
- 3) 原則として、他の身体器官の先天異常を合併しない。
- 4) *TBX5* の遺伝子変異(約 70%に認められる)
 - 臨床所見で 1)、2)、3) を伴う場合。
 - 臨床所見で 1)もしくは 1)、2)を伴い、遺伝子検査で 4)が認められる場合。
をホルト・オーラム症候群と診断する。

<重症度分類>

心機能障害による重症度分類。

NYHA 心機能分類を用いてII度以上を対象とする。

NYHA 分類

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

NYHA: New York Heart Association

NYHA 分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

NYHA 分類	身体活動能力 (Specific Activity Scale; SAS)	最大酸素摂取量 (peakVO ₂)
I	6 METs 以上	基準値の 80% 以上

II	3.5～5.9 METs	基準値の 60～80%
III	2～3.4 METs	基準値の 40～60%
IV	1～1.9 METs 以下	施行不能あるいは基準値の 40%未満

※NYHA 分類に厳密に対応する SAS はないが、

「室内歩行2METs、通常歩行 3.5METs、ラジオ体操・ストレッチ体操4METs、速歩5～6METs、階段6～7METs」をおおよその目安として分類した。

2) 上肢の機能障害による重症度分類。

modified Rankin Scale (mRS)の評価スケールを用いて、3以上を対象とする。

日本版 modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書		
modified Rankin Scale		参考にすべき点
0	全く症候がない	自覚症状及び他覚徴候が共にない状態である
1	症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状及び他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2	軽度の障害: 発症以前の活動が全て行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3	中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4	中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5	重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である
6	死亡	

<対象となる患者の割合>

上記<重症度分類>を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)は 20%である。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

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	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当、非該当	備考
1 発病の機構が明らかでない (「指定難病の検討について」の6ページ参照)	原因が不明又は病態が未解明な疾病である(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左記に該当するものとする)。	該当	
	『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』ではない。	該当	
	ウイルス等の感染が原因となって発症する疾病ではない。 ※ただし、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	該当	
	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でない二次性の疾病ではない。	該当	
2 他の施策体系が樹立されていない (「指定難病の検討について」の7～9ページ参照)	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(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る)ではない。 ※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。)	該当	
3 治療方法が確立していない (「指定難病の検討について」の10ページ参照)	以下のいずれかの場合に該当するものを対象とする。 ①対症療法や症状の進行を遅らせる場合を含めて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、生涯にわたり、継続的な治療が必要である。 ただし、根治のための治療方法がなく、継続的な治療が必要な疾病であっても、一般と同等の社会生活を送ることが可能である場合には、該当しないものとする。 ※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。	非該当	
4 長期の療養を必要とする (「指定難病の検討について」の11～12ページ参照)	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	該当	
	『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)』ではない	該当	
	『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』ではない	該当	
	『軽症者の多い疾病』ではない (＜重症度分類＞を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)を自由記載欄に記載のこと)	該当	
5 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない (「指定難病の検討について」の13ページ参照)	「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」に達しない。 ※指定難病検討委員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。	該当	
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 (「指定難病の検討について」の14～15ページ参照)	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、客観的な指標である。 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のもので、iの合意を得ることを目指しているなどに相当すると認められるもの。	該当	
7 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている (承認を得られている場合は、学会名をご記載ください)	疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。 主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。	該当	学会名：日本小児循環器学会 承認日：2021.11.1

診断基準の検討に当たっては、以下の事項に留意する	該当、非該当	自由記載による回答(必要な場合)
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。	該当	
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。	該当	
3 診断基準の中に不典型、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。	該当	

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	該当、非該当	自由記載による回答(必要な場合)	
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、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。	該当		
2 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。	該当		
3 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。	該当		
4 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。	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。 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。	該当	
5 重症度分類は関係学会においてすでに承認されている (承認を得られている場合は、学会名をご記載ください)	疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。 主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。	該当	学会名：ニューヨーク心臓協会(NYHA心機能分類) 承認日：1964

■ 参考項目

質問	該当、非該当	自由記載による回答(必要な場合)
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難病疾病か	非該当	
2 過去に本委員会で指定難病の要件を満たしていないと判断された疾病については、満たしていないとされた要件に対する新たな知見がある。 (具体的な情報について、ご記載ください)	非該当	今回が初回申請
3 ICD10(もしくは11) またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード	該当	Holt-Oram syndrome (ORPHA:392, ICD-10: Q87.2, ICD11:LD2F.1Y)
4 既に指定難病に指定されている疾病の難病疾病か	非該当	
5 指定難病には指定されていない疾病で難病疾病はあるか	該当	心臓-手症候群
6 本症および難病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	該当	国立障害者リハビリテーションセンター(研究所), 総長、総長：芳賀信彦先生
7 小児慢性特定疾病に指定されているか	該当	
8 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計	非該当	
9 医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特異な検査が含まれるか (もしあれば、検査名をご記載下さい)	該当	Tbx5遺伝子検査
10 次のうち、どの疾患群に該当するか(神経・筋疾患、代謝疾患、染色体・遺伝子異常、免疫疾患、循環器疾患、消化器疾患、内分泌疾患、血液疾患、腎・泌尿器疾患、呼吸器疾患、皮膚・結合組織疾患、骨・関節疾患、聴覚・平衡機能疾患、視覚疾患)	該当	循環器疾患、骨・関節疾患

遺伝的インスリン抵抗症

○ 概要

1. 概要

1) 遺伝的インスリン抵抗症

遺伝的インスリン抵抗症 (Genetic insulin resistance syndrome) は、遺伝的な原因によるインスリンシグナル伝達障害により、高度にインスリン作用が低下するために生じる。1) インスリン受容体遺伝子 (*INSR*) 異常、2) PI3Kp85 α 遺伝子 (*PIK3R1*) 異常 (SHORT 症候群)、3) その他の遺伝子異常、4) 原因遺伝子未同定に分類される。

2. 原因

インスリン受容体遺伝子または受容体の情報伝達に影響を及ぼす遺伝子の異常によって生じる。1) インスリン受容体遺伝子 (*INSR*) 異常のうち、A 型インスリン抵抗症 (Type A insulin resistance syndrome) は一般的にはヘテロの異常が原因で生じ、その重症型である Donohue 症候群及び Rabson-Mendenhall 症候群は、ホモまたは複合ヘテロの異常が原因で生じることが多い。2) PI3Kp85 α 遺伝子 (*PIK3R1*) 異常 (SHORT 症候群) は、インスリンの代謝調節作用発現に重要な役割を果たす PI3-キナーゼの調節サブユニット (p85 α) をコードする遺伝子の異常で生じる。3) その他の遺伝子異常は極めて稀であるが、Akt2 遺伝子 (*AKT2*) 異常、TBC1D4 遺伝子 (*TBC1D4*) 異常、PKC ϵ 遺伝子 (*PRKCE*) 異常が原因として生じることが知られている。4) 原因遺伝子が同定されていない原因遺伝子未同定の症例も存在する。

3. 症状

インスリン作用障害の程度によって、様々な程度の糖尿病を発症する。糖尿病については、インスリン作用障害が軽微な場合、食事・運動療法でコントロール可能な場合もあるが、重篤な場合は大量のインスリンを使用してもコントロールができず、容易に糖尿病性ケトアシドーシス、高血糖高浸透圧症候群、また、高インスリン血症による二次的代謝異常等に基づく致死性の合併症を併発する。黒色表皮腫、多毛、多嚢胞性卵巣、低出生体重などの特徴的所見を伴う場合がある。また、Donohue 症候群及び Rabson-Mendenhall 症候群では、子宮内発育不全、特徴的顔貌、皮下脂肪減少、歯牙・爪の形成異常、松果体過形成なども伴い、PI3Kp85 α 遺伝子 (*PIK3R1*) 異常 (SHORT 症候群) の場合は、特徴的顔貌、Rieger 奇形などを伴う。

4. 治療法

糖尿病に対しては経口血糖降下薬やインスリンを用いた治療が行われる。経口血糖降下薬やインスリンが効果不十分な例で IGF-1 製剤が効果を示す場合もある。

5. 予後

重症型である Donohue 症候群では新生児期や乳児期に、Rabson-Mendenhall 症候群の場合は小児期に糖尿病性ケトアシドーシスや易感染性による重篤な合併症を併発することにより、死亡する例が多い。A 型インスリン抵抗症や PI3Kp85 α 遺伝子 (*PIK3R1*) 異常 (SHORT 症候群) は、小児期には高インスリン血症を

呈するだけで糖尿病を発症しない例もあるが、成長に伴い糖尿病が出現し、コントロールが困難な糖尿病を伴う場合、通常の糖尿病と同様に、様々な糖尿病の合併症を起こす。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約200人

2. 発病の機構

不明(遺伝子異常によるが、病態の解明は不十分である)

3. 効果的な治療方法

未確立(糖尿病に対して、血糖降下剤またはインスリンで対症的に治療する)

4. 長期の療養

必要(小児期から進行性であることが多く、生涯に亘って糖尿病治療を必要とする)

5. 診断基準

あり(研究班で作成、糖尿病学会にて承認済み、糖尿病 64(11):561~568, 2021)

6. 重症度分類

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

難治性疾患政策研究事業「ホルモン受容機構異常に関する調査研究」研究班

研究代表者 医療法人医誠会医誠会病院 大藺恵一

承認学会名 日本糖尿病学会

<診断基準>

Definite と Probable を対象とする。

1) 遺伝的インスリン抵抗症

定義: 遺伝的な原因によるインスリンシグナル伝達障害により高度のインスリン作用低下を呈する疾患

A. 症状・臨床所見

1. 主要症候

肥満やその他のインスリン抵抗性の原因を伴わない高インスリン血症(空腹時血清インスリン値 30 μ U/mL 以上)

ただし、糖尿病の治療経過などにより、必ずしも30 μ U/mL以上を満たさなくても良い

B. 検査所見

空腹時血清インスリン値 30 μ U/mL以上

ただし、糖尿病の治療経過などにより、必ずしも30 μ U/mL以上を満たさなくても良い

C. 遺伝学的検査

1. インスリン受容体遺伝子または受容体の情報伝達に影響を及ぼす遺伝子(*PIK3R1*、*AKT2*、*TBC1D4*、*PRKCE*など)の病理性変異

D. その他

E. 鑑別診断

脂肪萎縮症

F. 診断のカテゴリー

Definite: A, B を満たし、E の鑑別すべき疾患を除外し、C を満たすもの

Probable: A, B を満たし、E の鑑別すべき疾患を除外したもの

G. 参考事項

1. 以下のような身体所見や臨床的特徴を伴う場合がある。

a. 若年発症の耐糖能障害

b. 黒色表皮腫

c. 多毛

d. 多嚢胞性卵巣

e. 低出生体重

f. Donohue 症候群及び Rabson-Mendenhall 症候群の場合、子宮内発育不全、特徴的顔貌、皮下脂肪減少、歯牙・爪の形成異常、松果体過形成など

g. PI3Kp85 α 遺伝子(*PIK3R1*)変異(SHORT 症候群)の場合、特徴的顔貌、Rieger 奇形など

2. A型インスリン抵抗症を、2型糖尿病と判別するための指標: 空腹時CPR/IRIモル比 5.7未満、OGTT負荷後2時間CPR/IRIモル比 3.4未満

<重症度分類>

軽症：インスリン抵抗性を認めるが糖尿病の薬物治療の必要がないもの

中等症：糖尿病の薬物治療の必要があるもの

重症：糖尿病の治療に1単位/kg/日以上インスリン、あるいはIGF-1の注射を必要とするもの。

上記重症度分類を用いて、中等症以上を対象とする。

<対象となる者の割合>

上記<重症度分類>を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)は80%である。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

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	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当,非該当	備考
1 発病の機構が明らかでない (「指定難病の検討について」の6ページ参照)	原因が不明又は病態が未解明な疾病である(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左記に該当するものとする)。	該当	
	『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』ではない。	該当	
	ウイルス等の感染が原因となつて発症する疾病ではない。 ※ただし、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	該当	
	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でない二次性の疾病ではない。	該当	
2 他の施策体系が樹立されていない (「指定難病の検討について」の7～9ページ参照)	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(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る)ではない。 ※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。)	該当	
3 治療方法が確立していない (「指定難病の検討について」の10ページ参照)	以下のいずれかの場合に該当するものを対象とする。 ①対症療法や症状の進行を遅らせる場合を含めて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つたが、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つたが、生理にわたり、継続的な治療が必要である。 ただし、根治のための治療方法がなく、継続的な治療が必要な疾病であっても、一般と同等の社会生活を送ることが可能である場合には、該当しないものとする。 ※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まないこととする。	該当	
4 長期の療養を必要とする (「指定難病の検討について」の11～12ページ参照)	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理にわたり症状が持続又は潜在する	該当	
	『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)』ではない	該当	
	『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』ではない	該当	
	『軽症者の多い疾病』ではない (＜重症度分類＞を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)を自由記載欄に記載のこと)	該当	＜重症度分類＞を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)は80%である。
5 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない (「指定難病の検討について」の13ページ参照)	「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」に達しない。 ※指定難病検討委員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。	該当	
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 (「指定難病の検討について」の14～15ページ参照)	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、客観的な指標である。 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。	該当	
7 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている (承認を得られている場合は、学会名をご記載ください)	疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。 主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。	該当	学会名：日本糖尿病学会 承認日：2023年2月16日

診断基準の検討に当たっては、以下の事項に留意する	該当,非該当	自由記載による回答(必要な場合)
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。	該当	
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。	該当	
3 診断基準の中に不典型、疑い例等が含まれる場合には、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。	該当	

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	該当,非該当	自由記載による回答(必要な場合)	
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、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。	該当		
2 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。	該当		
3 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。	該当		
4 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ない場合は、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。	臓器領域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。	非該当	
	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。	非該当	
5 重症度分類は関係学会においてすでに承認されている (承認を得られている場合は、学会名をご記載ください)	疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。 主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。	該当	学会名：日本糖尿病学会 承認日：2023年2月16日

■参考項目

質問	該当,非該当	自由記載による回答(必要な場合)
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	非該当	
2 過去に本委員会で指定難病の要件を満たしていないと判断された疾病については、満たしていないとされた要件に対する新たな知見がある。 (具体的な情報について、ご記載ください)	非該当	
3 ICD10(もしくは11) またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード	該当	遺伝的インスリン抵抗症のうち、インスリン受容体異常症については、ICD10でE13とコードされている。
4 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	該当	脂肪萎縮症(指定難病265)
5 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	非該当	
6 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	非該当	
7 小児慢性特定疾病に指定されているか	該当	遺伝的インスリン抵抗症のうち、インスリン受容体異常症は指定されている。
8 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計	非該当	
9 医療費助成を受けるために必須だが、保険適外の特種な検査が含まれるか (もしあれば、検査名をご記載ください)	非該当	遺伝学的検査を受けられない場合でもProbableに該当する。
10 次のうち、どの疾患群に該当するか(神経・筋疾患、代謝疾患、染色体・遺伝子異常、免疫疾患、循環器疾患、消化器疾患、内分泌疾患、血液疾患、腎・泌尿器疾患、呼吸器疾患、皮膚・結合組織疾患、骨・関節疾患、聴覚・平衡機能疾患、視覚疾患)	該当	代謝疾患

極長鎖アシル-CoA 脱水素酵素

(very long-chain acyl-CoA dehydrogenase; VLCAD) 欠損症

○ 概要

1. 概要

極長鎖アシル-CoA 脱水素酵素 (very long-chain acyl-CoA dehydrogenase; VLCAD) 欠損症は脂肪酸代謝異常症の代表的な疾患の一つである。本疾患ではミトコンドリアでの脂肪酸 β 酸化が障害されるためエネルギー需要の多い脳や、脂肪酸 β 酸化が盛んな心臓、骨格筋、肝臓などが障害されやすい。発熱や運動などのエネルギー需要が増大した時や、下痢・嘔吐・飢餓などのエネルギー摂取が低下した際に重篤な低血糖や横紋筋融解症などを来すことが多い。脂肪酸代謝異常症の一群の中でも、成人患者が多く報告されている。

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

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

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

2. 原因

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

3. 症状

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

4. 治療法

根治的な治療法は確立しておらず、食事指導・生活指導により異化亢進のエピソードを回避すること、骨

格筋、心筋への過度の負荷を避けることを原則とする。食事療法では、必須脂肪酸強化 MCT フォーミュラ一や MCT オイルの使用、長鎖脂肪酸の制限が推奨されている。薬物治療としては L-カルニチン投与、ベザフィブラート投与などが行われることがあるが、それらの効果は限定的である。その他は対症的な治療にとどまり根本的な治療はない。特に筋症状や心筋症状については治療にも関わらずコントロールが困難であることも多い。

5. 予後

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

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

1,340 人

新生児マススクリーニングの成果からは 9.3 万出生に一人との報告あり。新生児発症型はわが国では稀であるので、乳幼児期発症型、遅発型がほとんどであると仮定して計算した。

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

2. 発病の機構

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

3. 効果的な治療方法

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

4. 長期の療養

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

5. 診断基準

あり(研究班が作成し、日本先天代謝異常学会が承認した診断基準)

6. 重症度分類

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

○ 情報提供元

厚生労働科学研究費 難治性疾患政策研究事業

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

研究代表者 熊本大学大学院生命科学研究部小児科学講座 教授 中村公俊

研究分担者 島根大学医学部附属病院検査部 講師 小林弘典

承認学会名 日本先天代謝異常学会

<診断基準>

Definite を対象とする。

A 症状

1. 意識障害、けいれん

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

2. 心筋症状

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

3. 不整脈

心筋症に伴うことが多い。

4. 肝腫大

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

5. 骨格筋症状

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

6. 消化器症状

乳幼児期発症型において、低血糖時に嘔吐が主訴になることがある。

7. 発達遅滞

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

B 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見

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

b. 肝逸脱酵素上昇

c. 高 CK 血症

d. 高アンモニア血症

2. 血中アシルカルニチン分析

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

3. 脂肪酸代謝能検査

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

4. 病理所見

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

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

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

D 遺伝学的検査

1. *ACAVDL* 遺伝子に病原性変異を認める。

<診断のカテゴリー>

Possible 1: 発症前型以外では、A の 1 項目以上または B-1 または B-4 を認め、かつ B-2 を認めるもの。

Possible 2: 新生児マススクリーニング等による発症前型においては、B-2 を認めるもの。

Definite 1: 発症前型以外では、A の 1 項目以上または B-1 または B-4 を認め、かつ B-2 を認め、C の鑑別すべき疾患を除外し、B-3 または D を満たすもの。

Definite 2: 新生児マススクリーニング等による発症前型においては、B-2 を認め、C の鑑別すべき疾患を除外し、B-3 または D を満たすもの。

<重症度分類>

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

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

	d	高度の異常値が持続している (目安として 2.0SD 以上の逸脱)	3
IV		現在の精神運動発達遅滞、神経症状、筋力低下についての評価(以下の中からいずれか1つを選択する)	
	a	異常を認めない	0
	b	軽度の障害を認める (目安として、IQ70 未満や補助具などを用いた自立歩行が可能な程度の障害)	1
	c	中程度の障害を認める (目安として、IQ50 未満や自立歩行が不可能な程度の障害)	2
	d	高度の障害を認める (目安として、IQ35 未満やほぼ寝たきりの状態)	4
V		現在の臓器障害に関する評価(以下の中からいずれか1つを選択する)	
	a	肝臓、腎臓、心臓などに機能障害がない	0
	b	肝臓、腎臓、心臓などに軽度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による検査異常を認めるもの)	1
	c	肝臓、腎臓、心臓などに中等度機能障害がある (目安として、それぞれの臓器異常による症状を認めるもの)	2
	d	肝臓、腎臓、心臓などに重度機能障害がある、あるいは移植医療が必要である (目安として、それぞれの臓器の機能不全を認めるもの)	4
VI		生活の自立・介助などの状況(以下の中からいずれか1つを選択する)	
	a	自立した生活が可能	0
	b	何らかの介助が必要	1
	c	日常生活の多くで介助が必要	2
	d	生命維持医療が必要	4

総合評価

I から VI までの各評価及び総点数をもとに最終評価を決定する。

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

注意

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

<対象となる者の割合>

上記<重症度分類>を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)は 60%である。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

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	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当、非該当	備考
1 発病の機構が明らかでない (「指定難病の検討について」の6ページ参照)	原因が不明又は病態が未解明な疾病である(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左記に該当するものとする)。	該当	
	『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』ではない。	該当	
	ウイルス等の感染が原因となつて発症する疾病ではない。 ※ただし、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	該当	
	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でない二次性の疾病ではない。	該当	
2 他の施策体系が樹立されていない (「指定難病の検討について」の7～9ページ参照)	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(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る)ではない。 ※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。)	該当	小児慢性特定疾病の対象疾患である。成人期以降にも治療や療養が必要な疾患であるが、現在は成人期における施策は行われていない。
3 治療方法が確立していない (「指定難病の検討について」の10ページ参照)	以下のいずれかの場合に該当するものを対象とする。 ①対症療法や症状の進行を遅らせる場合を含めて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、生涯にわたり、継続的な治療が必要である。 ただし、根治のための治療方法がなく、継続的な治療が必要な疾病であっても、一般と同等の社会生活を送ることが可能である場合には、該当しないものとする。 ※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まないこととする。	該当	
4 長期の療養を必要とする (「指定難病の検討について」の11～12ページ参照)	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	該当	
	『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)』ではない	該当	
	『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』ではない	該当	
	『軽症者の多い疾病』ではない (「重症度分類」を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)を自由記載欄に記載のこと)	該当	60%程度と推定される
5 患者数が本邦において一定の人数(注)に達しない (「指定難病の検討について」の13ページ参照)	「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」に達しない。 ※指定難病検討委員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。	該当	
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 (「指定難病の検討について」の14～15ページ参照)	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、客観的な指標である。 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るもので、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。	該当	
7 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている (承認を得られている場合は、学会名をご記載ください)	疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。 主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。	該当	学会名: 日本先天代謝異常学会 承認日: 2019/9/20(発行日)

質問	診断基準の検討に当たっては、以下の事項に留意する	該当、非該当	自由記載による回答(必要な場合)
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。	該当	
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。	該当	
3	診断基準の中に不整合、疑い等が含まれる場合には、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。	該当	

質問	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	該当、非該当	自由記載による回答(必要な場合)
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、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。	該当	
2	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。	該当	
3	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。	非該当	
4	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ない場合は、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。	非該当	
	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。 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。	非該当	
5	重症度分類は関係学会においてすでに承認されている (承認を得られている場合は、学会名をご記載ください)	非該当	学会名: 日本先天代謝異常学会 承認日: 2023/1/29

■参考項目

質問	該当、非該当	自由記載による回答(必要な場合)
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	該当	同じ長鎖脂肪酸代謝異常症という範囲では、三頭酵素欠損症(指定難病317)およびカルニチン回路異常症(指定難病316)の中のCPT2欠損症があります。また、脂肪酸代謝異常症のうち、成人期の骨格筋を中心とする臨床像が類似する疾患としてグルタル酸血症2型(指定難病250)が挙げられます。但し、これらの疾患は、神経障害、などで特徴付けられており、症状および予後が極長鎖アシルCoA脱水素酵素(VLCAD)欠損症とは異なる部分も少なくありません。
2 過去に本委員会で指定難病の要件を満たしていないと判断された疾病については、満たしていないとされた要件に対する新たな知見がある。 (具体的な情報について、ご記載ください)	該当	成人期においても症状が継続、潜在し、生涯にわたる治療や療養が必要である患者が少なくないことが明らかになった。
3 ICD10(もしくは11) またOrphanet(オーファネット)における表記名およびコード		VLCAD欠損症 E71.3(ICD-10), SCS2.01(ICD-11), 26793(ORPHA)
4 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	該当	カルニチン回路異常症(指定難病316)の中のCPT2欠損症や三頭酵素欠損症(指定難病317)は同じ長鎖脂肪酸代謝異常症と分類される疾患グループであり、臨床像も類似した部分が多いです。
5 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	該当	中鎖アシルCoA脱水素酵素(MCAD)欠損症は同じ脂肪酸代謝異常症であるが、成人期にほとんど臨床症状を呈さない事から指定難病の対象とされていない。
6 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	非該当	
7 小児慢性特定疾病に指定されているか	該当	
8 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計		
9 医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特種な検査が含まれるか (もしあれば、検査名をご記載下さい)	非該当	必須ではないが重要な検査である脂肪酸代謝検査(酵素活性など)は、現状では保険適応はない。
10 次のうち、どの疾患群に該当するか(神経・筋疾患、代謝疾患、染色体・遺伝子異常、免疫疾患、循環器疾患、消化器疾患、内分泌疾患、血液疾患、腎・泌尿器疾患、呼吸器疾患、皮膚・結合組織疾患、骨・関節疾患、聴覚・平衡機能疾患、視覚疾患)		代謝疾患、に該当すると考えます。

中性脂肪蓄積心筋血管症 (TGCV) (ICD10 コード: E755 I528)

○ 概要

1. 概要

中性脂肪蓄積心筋血管症 (Triglyceride deposit cardiomyovasculopathy, TGCV) は、2008 年に我が国の心臓移植待機症例から見出された新規疾患概念である。2009 年から厚生労働省難治性疾患克服研究事業として研究が進められてきた。心筋細胞、血管平滑筋細胞等において、本来のエネルギー源である中性脂肪 (TG) の分解が何らかの原因で障害されるため、細胞内に TG が蓄積するとともにエネルギー不全 (Energy failure) が生じると考えられている。臓器レベルでは、心筋への TG 蓄積、TG 蓄積型のびまん性冠動脈硬化を来し、患者は成人発症の心不全、冠動脈疾患、心室性不整脈等を呈する。TG が異所的に細胞内に蓄積することが特徴で、血清 TG 値や体格指数 (Body mass index) などは、診断的価値がない。

2. 原因

本症の発症の機構、病態進展機構は未解明である。

3. 症状

生来健康で、青年期から壮年期に心症状、狭心症状等が出現する。発症後、長期の療養が必要で、最近行われた TGCV 患者会のアンケート調査によると平均療養期間は 10 年 (最短 7 か月～最長 27 年) である。進行すると動悸、息切れ、労作時呼吸困難、易疲労感、浮腫、咳、体重増加、頻尿 (特に夜間) などの心不全症状を訴える。重症例では安静時呼吸困難、起座呼吸などを呈する。本症に認められる冠動脈病変は、びまん性であることが特徴であり、狭心症は労作時のみならず安静時や夜間にも生じる。ニトログリセリン錠、亜硝酸薬が奏功しない場合がある。また、不整脈による脈の欠滞、動悸、意識消失発作などを来す場合がある。心肺停止の既往を持つものが多く、突然死例の報告もある。Energy failure に関連する症状として全身倦怠感、寒冷耐性の低下、空腹時の易疲労感を訴える場合がある。その他の臓器細胞障害として、膵外分泌/内分泌細胞、糸球体足細胞、タイプ I 型線維、末梢血顆粒球 (Jordans 異常、後述) 等へ TG 蓄積が報告されている。上述の如く TGCV は、最近、発見された病態であり、認知度が低いため診断遅延、別診断、未診断の問題が存在する。2013 年-2018 年のレジストリ調査では、発症から登録までの期間は約 10 年であった。

4. 治療法

心不全、狭心症、不整脈に対する内科的或いは外科的な標準治療を受けているが、治療抵抗性である。大阪大学医学部附属病院でアカデミア開発された治療薬 CNT-01 (トリカプリン/トリスデカノインを主成分) は、日本医療研究開発機構 (AMED) の難治性疾患実用化研究事業として 3 度の医師主導治験が行われた結果、CNT-01 は、2020 年 6 月 19 日、厚生労働省より先駆け審査指定制度対象品目に指定された (薬生薬審発 0619 第 1 号)。その後、国内製薬企業が開発を承継、希少疾病用医薬品指定も受け、現在、第 IIIb/III 相試験が行われている。

5. 予後

これまで診断された 812 例中、120 例が既に死亡している。死亡例のほとんどは心臓死或いは突然死である。AMED の難治性疾患実用化研究事業として実施されたレジストリ研究の結果、3年生存率、5年生存率はそれぞれ 80.1%、71.8%である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
812 名(内、死亡 120 名) 令和 5 年 12 月末現在。
2. 発病の機構
不明
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。添付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

難治性疾患政策研究事業「中性脂肪蓄積心筋血管症の医療水準と患者 QOL の向上に資する研究」班
研究代表者 大阪大学循環器内科 特任教授 平野賢一

学会承認

一般社団法人 日本核医学会

一般社団法人 中性脂肪学会

<診断基準>

中性脂肪蓄積心筋血管症の診断基準

受給対象は、確定診断(Definite)でかつ後述の重症度分類中等症以上とする。

中性脂肪蓄積心筋血管症 (TGCV) 診断基準	
必須項目：以下のいずれか一つを満たすこと	
1.	心筋BMIPPシンチグラフィにおける脂肪酸代謝障害（洗い出し率10%未満） ^(1, 2)
2.	心筋生体組織診断（生検）における心筋細胞内脂肪蓄積 ⁽³⁾
3.	心臓CT ⁽⁴⁾ 、MRスペクトロスコピー ⁽⁵⁾ における心筋脂肪蓄積
大項目：以下のいずれか一つを満たすこと	
1.	左室駆出率 40%未満
2.	びまん性冠動脈硬化 ⁽⁶⁾
3.	典型的Jordans異常 ⁽⁷⁾
確定診断 (definite)：必須項目と大項目それぞれを少なくとも 1 個満たす場合。	
疑診 (probable)：必須項目を1つでも満たす場合	
脚注	
(1)	BMIPP心筋シンチグラフィの撮像、洗い出し率算出は日本核医学会、日本心臓核医学会の Recommendation paper (Nakajima K, et al. Ann Nucl Med 2023)を参照ください。
(2)	トリカプリン栄養療法、トリスデカノイン製剤において増加することが知られており 診断には摂取/投与以前のデータを採用ください。尚、疾患の重篤性からこれらの治療は継続すること。
(3)	パラフィン切片においてペリリピン2の免疫染色による脂肪蓄積面積が50%以上を陽性とする。 判定困難な場合は、TGCV研究班で解析すること可能である。
(4)	造影前の心臓CTにおいて「貫壁性の低CT値 (35 Hounsfield unit未満)を心筋全体に認めるもの」を陽性とする。
(5)	心筋中性脂肪含量 4.5%以上を陽性とする
(6)	有意狭窄の有無は考慮しない。
(7)	末梢血スメア標本のメイギムザ染色により顆粒球の90%以上に大きさ1μm以上の明瞭な空胞が複数個存在する。 スメア標本や写真の送付で、TGCV研究班で判断することも可能である。
(8)	心臓CT、心臓MRSの撮像プロトコールが必要な場合は、研究班に連絡してください。
(9)	原発性TGCV/特発性TGCVの分類アルゴリズムは別添をご参照ください。
(10)	診断困難例については、研究班に連絡してください。
(11)	研究班連絡先： 〒565-0874 吹田市古江台6-2-3 理化学研究所大阪キャンパス内 大阪大学 CNT（平野賢一）研究室、中性脂肪研究センター TEL/FAX: +06-6872-8215, E-mail: tgrc@cnt-osaka.com

A 症状・臨床所見

成人発症の心不全症状、狭心症状、不整脈症状、全身倦怠感などを呈する。

B 検査所見

1. 脂肪酸代謝シンチグラフィ (BMIPP シンチ)SPECT 画像から算出した洗い出し率 10%未満。

撮像並びに算出は、日本核医学会、日本心臓核医学会から公開されている Recommendation に準じて行うこと。

トリカプリン栄養療法、トリスデカノイン製剤において洗い出し率が増加することが知られており、診断には、これらの摂取・投与前のデータで判断する必要がある。疾患の重篤性からこれらの治療は継続すること。

2. 心筋生検

心筋細胞内脂肪蓄積が重要である。パラフィン切片を用いたペリリピン2染色において脂肪蓄積面積が50%以上を陽性とする。

3. 心臓 CT

造影前の心臓CTにおいて「貫壁性の低 CT 値(35 Hounsfield 未満)を心筋全体に認めるもの」を陽性とする。

4. 心臓 MR スペクトロスコピー

心筋中性脂肪含量 4.5%以上を陽性とする。

5. 左室心拍出量

心臓超音波検査、心臓 CT、血管造影等において 40%未満を陽性とする。

6. びまん性冠動脈硬化

心臓CT、冠動脈造影等においてびまん性冠動脈硬化を認めるものを陽性とする。

本症における TG 蓄積は、冠動脈血管平滑筋細胞や内皮細胞にびまん性に認められることから有意狭窄の有無は考慮しない。

7. 末梢血典型的 Jordans 異常

スメア標本のメイギムザ染色により顆粒球の 90%以上に大きさ $1\mu\text{m}$ 以上の明瞭な空胞が複数個存在するものを陽性とする。

C. 遺伝学的検査

必要としない。

D. その他

該当なし。

E. 鑑別診断

1. 心不全・冠動脈疾患を呈する循環器疾患、特に蓄積性代謝疾患との鑑別が必要である。

①アルコール性心疾患、②神経・筋疾患に伴う心筋疾患、③栄養性心疾患、④代謝性疾患に伴う心筋疾患 (Fabry 病、Pompe 病、Danon 病、ミトコンドリア病、CD36 欠損症など)⑤カルニチン欠乏症(薬剤性或いは透析関連)⑥心外膜脂肪の蓄積

2. 典型的 Jordans 異常を呈する希少難病

Neutral lipid storage disease with ichthyosis (NLSD-I)

カルニチンパルミトイルアシルトランスフェラーゼ欠損症

Neutral lipid storage disease with myopathy (NLSD-M)

F. 診断カテゴリー

Definite: 必須項目のうち少なくとも1項目以上、かつ大項目のうち少なくとも1項目以上

Probable: 必須項目のうち少なくとも1項目以上を満たすが、大項目はいずれも満たさないもの。

G. 参考事項

該当なし。

<重症度分類>

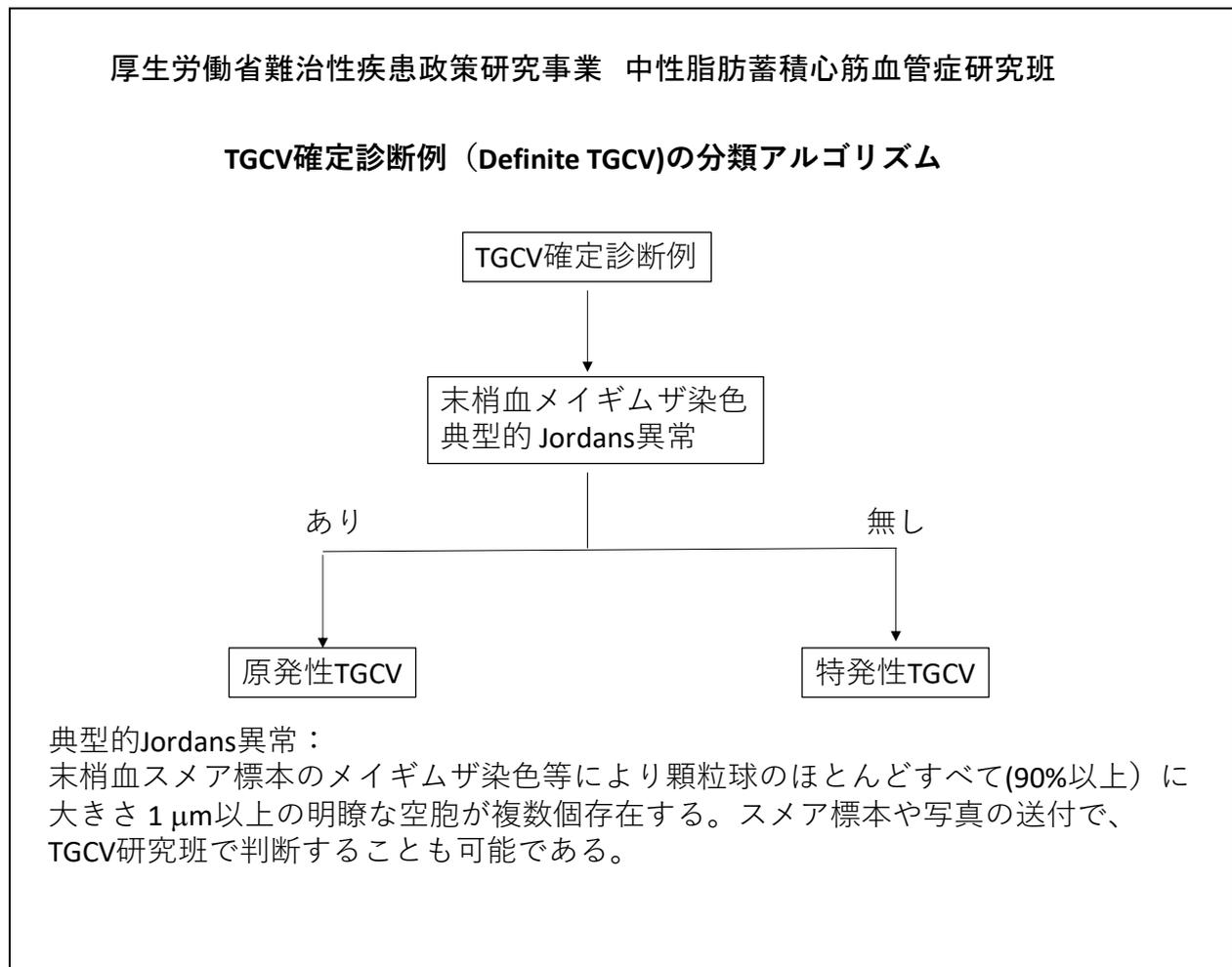
以下の重症度分類を用いて中等症以上を対象とする。

TGCV重症度分類

中等症以上を受給の対象とする

軽症	TGCVと確定診断されるが明らかな臨床症状を認めず日常生活に支障はない。
中等症	TGCVに関連する臨床症状または臓器機能障害 ⁽¹⁾ を認める。
重症	以下のいずれかを満たすもの 1. TGCVを原因とする入院歴 ⁽²⁾ がある。 2. 原発性TGCVである。

(1) 臓器機能障害：心不全 (NYHA 2度以上)、心筋症、不整脈、冠動脈病変、その他の血管病変、骨格筋障害 (PNPLA2遺伝子変異を伴う)
(2) 検査入院は除く。



＜対象となる者の割合＞

上記＜重症度分類＞を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)は 90%である。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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

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	「指定難病の要件について」を踏まえたチェック項目	該当、非該当	備考
1 発病の機構が明らかでない （「指定難病の検討について」の6ページ参照）	原因が不明又は病態が未解明な疾病である(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左記に該当するものとする)。	該当	
	『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』ではない。	該当	
	ウイルス等の感染が原因となって発症する疾病ではない。 ※ただし、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	該当	
	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でない二次性の疾病ではない。	該当	
2 他の施策体系が樹立されていない （「指定難病の検討について」の7～9ページ参照）	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（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る）ではない。 ※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。）	該当	
3 治療方法が確立していない （「指定難病の検討について」の10ページ参照）	以下のいずれかの場合に該当するものを対象とする。 ①対症療法や症状の進行を遅らせる場合を含めて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、生涯にわたり、継続的な治療が必要である。 ただし、根治のための治療方法がなく、継続的な治療が必要な疾病であっても、一般と同等の社会生活を送ることが可能である場合には、該当しないものとする。 ※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。	該当	
4 長期の療養を必要とする （「指定難病の検討について」の11～12ページ参照）	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	該当	
	『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）』ではない	該当	
	『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』ではない	該当	
	『軽症者の多い疾病』ではない （＜重症度分類＞を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)を自由記載欄に記載のこと）	該当	90%
5 患者数が本邦において一定の人数（注）に達しない （「指定難病の検討について」の13ページ参照）	「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」に達しない。 ※指定難病検討委員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。	該当	2023年12月現在、全国38都道府県、96施設において診断。累積診断数が812例、内120例が既に死亡。この38都道府県の人口総和は日本全体の人口の93%を占める。
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 （「指定難病の検討について」の14～15ページ参照）	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、触診等の学的所見も、客観的な指標である。 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のもので、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。	該当	American College of Cardiology, European Society of Cardiology, European Association of Nuclear Medicineの公式雑誌に本診断基準が掲載されている。本症診断の必須項目の一つBMIPP心筋シンチグラフィ洗い出し率算出法に関するRecommendation paperがAnn Nucl Med, Ann Nucl Cardiolに同時出版された。
7 上記6の診断基準は関係学会においてすでに承認されている （承認を得られている場合は、学会名をご記載ください）	疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。 主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。	該当	学会名：一般社団法人 日本核医学会、一般社団法人 中性脂肪学会 承認日：それぞれ2022年4月4日、2021年2月15日

診断基準の検討に当たっては、以下の事項に留意する		該当、非該当	自由記載による回答（必要な場合）
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。	該当	
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。	該当	
3	診断基準の中に不整合、疑い例が含まれる場合には、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。	該当	

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		該当、非該当	自由記載による回答（必要な場合）
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、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。	該当	
2	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。	該当	
3	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。	非該当	
4 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。	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。	非該当	
	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。	非該当	
5 重症度分類は関係学会においてすでに承認されている （承認を得られている場合は、学会名をご記載ください）	疾病の周知の観点から、原則として、日本医学会分科会の承認を得た疾病を検討対象とし、関係する学会に広く承認を得ている。 主に小児期に発症する疾病の診断基準及び重症度分類等について、移行期医療を進める観点からも、成人の診療に関わる診療科の関連学会の承認を得ている。	該当	学会名：一般社団法人 日本核医学会、一般社団法人 中性脂肪学会 承認日：それぞれ2022年4月4日、2021年2月15日

■ 参考項目

質問	該当、非該当	自由記載による回答（必要な場合）
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	該当	
2 過去に本委員会で指定難病の要件を満たしていないと判断された疾病については、満たしていないとされた要件に対する新たな知見がある。 （具体的な情報について、ご記載ください）	該当	上述の2学会から承認を得た。日本冠疾患学会の公式英文誌に診断基準が掲載予定。日本循環器学会心不全ガイドラインへの診断基準掲載が検討中。
3 ICD10（もしくは11）またOrphanet（オーファネット）における表記名およびコード	該当	ICD10コード: E755 I528, ORPHA code: 565612
4 既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	非該当	
5 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	非該当	
6 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	該当	日本動脈硬化化学会中性脂肪ワーキング、日本心臓核医学会BMIPPワーキング、日本循環器学会保険診療委員会
7 小児慢性特定疾病に指定されているか	非該当	
8 患者数の推計が100人未満の場合、成人の患者数の推計	非該当	
9 医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特異な検査が含まれるか （もしあれば、検査名をご記載ください）	非該当	
10 次のうち、どの疾患群に該当するか（神経・筋疾患、代謝疾患、染色体・遺伝子異常、免疫疾患、循環器疾患、消化器疾患、内分泌疾患、血液疾患、腎・泌尿器疾患、呼吸器疾患、皮膚・結合組織疾患、骨・関節疾患、聴覚・平衡機能疾患、視覚疾患）	該当	代謝疾患、循環器疾患