

指定難病に係る新規の疾病追加
（令和 10 年度適用分）について
研究班から情報提供のあった疾病（個票）
（第 68 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	ADSS1 ミオパチー	神経・筋疾患	1
2	遺伝子異常による発達性てんかん性脳症	神経・筋疾患	8
3	視床下部過誤腫症候群	神経・筋疾患	34
4	GRIN 関連神経発達異常症	神経・筋疾患	40
5	ROHHAD 症候群	内分泌疾患 (神経疾患、呼吸器疾患、免疫疾患)	46
6	VEXAS 症候群	染色体・遺伝子異常 (免疫疾患、血液疾患、呼吸器疾患、皮膚・結合組織疾患、骨・関節疾患、視覚疾患)	51
7	TAFRO 症候群	免疫疾患 (血液疾患)	58
8	ホルト・オーラム症候群	循環器疾患 (骨・関節疾患)	65
9	QT 延長症候群	循環器疾患 (染色体・遺伝子異常)	71
10	カテコラミン誘発多形性心室頻拍	循環器疾患 (染色体・遺伝子異常)	79
11	中性脂肪蓄積心筋血管症	循環器疾患 (代謝疾患)	84
12	不整脈原性右室心筋症	循環器疾患	90
13	視床下部性肥満	内分泌疾患	97
14	先天性高インスリン血症	内分泌疾患	104
15	特発性周辺部角膜潰瘍	視覚疾患	109

ADSS1 ミオパチー

○ 概要

1. 概要

ADSS1 ミオパチーは、*ADSS1* 遺伝子がコードする、アデノシン三リン酸(ATP: Adenosine Triphosphate) *de novo* 合成経路の筋肉特異的アデニロコハク酸合成酵素の機能異常による ATP 供給障害を原因とする常染色体潜性筋疾患である。当初は ADSSL1 ミオパチーと呼ばれたが、遺伝子名が *ADSSL1* から *ADSS1* に変更されたことから、ADSS1 ミオパチーと呼ばれるようになっている。本疾患は当初 2016 年に韓国より遠位型ミオパチーとして報告されたが、2020 年に報告された日本人 63 名の本疾患患者では、遠位型と言える例は 1/3 に留まり、むしろ近位筋や、舌、咬筋、横隔膜、傍脊柱筋など広範な筋に症状を認めた。本疾患は、ATP 供給障害による筋の易疲労性など代謝性疾患としての側面を有する一方で、進行性の筋力低下・筋萎縮を来すいわゆるミオパチーとしての特徴もある。また病理学的にはネマリン小体が出現するなど先天性ミオパチー的な所見も呈する。従って、遠位型ミオパチー、代謝性ミオパチー、先天性ミオパチーなど多彩な疾患カテゴリーに分類されてしまう可能性があり注意が必要である。

2. 原因

ADSS1 ミオパチーは、*ADSS1* 遺伝子の両アレル性変異による常染色体潜性筋疾患である。*ADSS1* 遺伝子は、ATP *de novo* 合成経路の中でアデニルサクシネート合成の初期反応としてイノシン酸からアデニロコハク酸への転換を触媒する、アデニロコハク酸合成酵素の筋肉特異的アイソザイムをコードしている。本酵素は、運動などによる骨格筋の急激なエネルギー需要の高まりに対する大量のアデニンヌクレオチド供給を担うと考えられており、ADSS1 ミオパチーにおける筋の易疲労性はこの ATP 産生の障害に起因するものと考えられる。

7 家系 9 名の韓国患者、59 家系 63 名の日本人患者で共通する創始者変異として *ADSS1*(NM_152328) の c.781G>A と c.919delA を複合ヘテロ接合体で認めており、全例の少なくとも一つのアレルでこれらのバリエーションを有する(韓国の論文では上記バリエーションを、c.910G>A と c.1048delA として別表記(NM_199165)されている。)

3. 症状

1) 骨格筋の易疲労性とそれに伴う急激な運動困難

日本人 63 名の調査では、乳幼児期の運動発達は正常に経過しているが、小児期より筋の易疲労性が認められる。特に、咬筋の易疲労性から食事の際に顎が疲れると訴えることもある。小児期時点では日常生活動作に問題がないが、短距離走、縄跳び、跳び箱での跳躍、鉄棒、球技などの運動が著しく苦手である。特筆すべきは徒競走では極端に走るのが遅く常に最下位であるが、軽いジョギングや水泳など、瞬間的なエネルギー消費量の高くない持続的運動はしばしば可能であることから、当初は筋疾患の存在に気付けないことが多い。

2) 進行性の筋力低下・筋萎縮

最初に筋力低下を訴えるのは平均 24.6±11.4 歳で、多くが下肢の筋力低下を示し、階段昇降や立ち上

がりの困難さを訴え、緩徐進行性である。本疾患は当初遠位型ミオパチーとして報告されたが、日本人患者の調査では約半数で下肢近位筋と下肢遠位筋の両方が同等に障害され、残りはどちらか一方が障害されている。頸部及び体幹部の筋力低下がみられる患者は 2/3 程度であるが、明らかな側彎としては指摘されていないことが多い。握力はほとんどの患者で有意に低く(平均 7.4 ± 5.0 kg)年齢と負の相関がある。咀嚼筋及び嚥下筋の障害により、幼少期から始まる著明な咀嚼機能障害を伴う嚥下障害を 1/3 の患者で認める。そのうち胃瘻造設例は数例である。8割以上の患者で腹部 CT にて横隔膜の萎縮を認める。20 歳代以降の 2/3 の患者で%肺活量が平均 $69.0 \pm 22.9\%$ 程度と軽度低下している。約1割の患者が CO_2 貯留により人工呼吸器のサポートを必要とする。思春期以降の患者では、嚥下・呼吸機能の定期的検査が求められる。

筋病理は、筋線維間網の乱れを伴う非特異的な筋原性変化を呈するが、詳細に検索すると、ネマリン小体を伴う筋線維が必ず認められる。中心核線維、脂質滴が増加した筋線維、縁取り空胞もしばしば認められる。

3) 心症状

心電図検査や心臓超音波検査にて左室肥大を 1/4 の患者で認める。この所見は、心筋の中で左心室が最もエネルギー要求が高いことで説明できる。年齢とともに緩徐に進行していく四肢筋力低下とは異なり、左室肥大は思春期以降に発生する。また、最重症例では 20 歳で明らかな筋力低下が起こる前に、左室肥大を伴う進行性心不全を発症している。思春期以降、心機能に関する定期的な検査が必要である。

4. 治療法

転倒による外傷、嚥下障害による誤嚥性肺炎、心筋症による左室不全などに対して、対症療法を行う。

5. 予後

本疾患は小児期から骨格筋の易疲労性を呈し、思春期から成人期にかけて筋力低下が顕在化し、その後も長期にわたり緩徐に進行する。日本人 63 例の調査では、筋力低下を自覚する年齢は平均 24.6 ± 11.4 歳であり、進行に伴って階段昇降や立ち上がりが困難となる。長期的な歩行予後が確認できた 4 例では、30 歳代に杖歩行となり、その後 40～50 歳代に歩行不能となった。

また、四肢及び体幹の筋力低下のみならず、咀嚼・嚥下機能、呼吸機能及び心機能の障害を合併する。日本人患者の調査では、約 3 分の 1 に咀嚼機能障害を伴う嚥下障害を認め、進行例では胃瘻造設を必要とする。8 割以上に横隔膜萎縮を認め、20 歳代以降では約 3 分の 2 で肺活量低下を認め、約 1 割では二酸化炭素貯留のため人工呼吸器による呼吸管理を必要とする。また、約 4 分の 1 に左室肥大を認め、重症例では 20 歳代から進行性心不全を呈することがある。

現時点で疾患の進行を抑制する根本的治療法は確立しておらず、小児期から成人期以降にわたり症状が持続・進行する。このため、運動機能に加え、栄養・嚥下機能、呼吸機能及び心機能について長期にわたる定期的評価を要し、病状に応じてリハビリテーション、栄養管理、胃瘻による経管栄養、呼吸管理及び心不全治療等の継続的な医学的管理を必要とする。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

100 人程度(2020 年の国立精神・神経医療研究センター筋レポジトリにおける調査では日本人 59 家系 63 例を確認している。また、東北大学東北メディカル・メガバンク機構(ToMMo)の日本人集団全ゲノム解析データベースにおける主要な創始者バリエーションのアレル頻度からも、本邦において 100 人規模の患者が存在すると推定される。)

2. 発病の機構

不明(*ADSS1* 遺伝子の両アレル性病的バリエーションが原因であることは明らかとなっているが、*ADSS1* 機能異常から進行性の筋線維障害に至る病態機序の全容は解明されていない。)

3. 効果的な治療方法

未確立(根本的治療法なし。)

4. 長期の療養

必要(小児期から症状を呈し、思春期から成人期以降に進行性の筋力低下を来し、筋萎縮を伴うことがある。さらに、進行に伴い歩行障害、嚥下障害、呼吸機能障害及び心機能障害を生じ得る。根本的治療法は確立しておらず、長期にわたり継続的な医学的管理を必要とする。)

5. 診断基準

あり(日本神経学会・日本小児神経学会承認済)

6. 重症度分類

Barthel Index を用いて、85 点以下を対象とする。

○ 情報提供元

「希少難治性筋疾患に関する調査研究」

研究代表者 東北大学大学院医学系研究科神経内科学 教授 青木正志

<診断基準>

Definite と Probable を対象とする。

A. 臨床的特徴

- a. 骨格筋の易疲労性
- b. 進行性の筋力低下(筋萎縮を伴うことがある。)

B. 筋生検所見

筋原線維間網の乱れがあり、ネマリン小体を伴う筋線維を認める。

C. 遺伝学的評価

ADSS1 遺伝子に病的バリエーションが両アレル性に存在する。

D. 鑑別診断

臨床的鑑別

- ・先天性ミオパチー
- ・遠位型ミオパチー
- ・筋ジストロフィー(先天性、肢体型)

病理学的鑑別

- ・ネマリン小体を来す他のミオパチー
- ・中心核を来す他のミオパチー

<診断のカテゴリー>

Definite1 : Aの b とCを満たし、D を除外できる。

Definite2 : Aの a とBかつCを満たし、D を除外できる。

Probable : Aの a とCを満たし、D を除外できる。

<参考事項>

臨床的特徴

- ・幼児期の成長発達は正常に経過するが、同級生との徒競走で極端に走るのが遅く常に最下位である。
- ・小児期には、疲れやすいといった自覚症状はあるものの、日常生活動作は可能である。
- ・多くの場合、思春期以降に進行性の筋力低下が出現し、筋萎縮を伴うことがある。
- ・著明な握力低下を認める。
- ・歩行可能な時期の血清 CK 値は、軽度高値(概ね 1,000 IU/L 以下)を示す。

筋病理所見

- ・筋線維内にネマリン小体を認める。
- ・内在核(中心核)を有する筋線維を認める例もある。
- ・筋原線維の乱れを伴う筋線維を認める。
- ・筋線維内に脂肪滴を認める例もある。

- ・筋線維内に縁取り空胞を認める例もある。

<重症度分類>

機能的評価: Barthel Index

85 点以下を対象とする。

	質問内容	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	45 m 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
	45 m 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 45 m 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

※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、特段の規定がない場合、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 （「指定難病の要件について」の4ページ参照）	「原因が不明又は病態が未解明な疾病である。」もしくは「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である。」のいずれかである。	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 （「指定難病の要件について」の5～7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、その患者の一生涯について施策が行われているものではないことから、他の施策体系が樹立しているものとして一律に取り扱うことは行わず、個別に検討する。）	該当	
3	治療方法が確立していない （「指定難病の要件について」の8ページ参照）	以下の場合には該当しない。 ①根治のための治療方法がある場合。 ・ただし、仮に根治のための治療方法があっても、必要に応じて当該治療方法の有効性および安全性等を考慮して、本要件に該当するか判断する ・なお、機会が限定的であることから、臓器移植を含む移植医療や研究段階の治療方法については、現時点で根治のための治療方法には含めないこととする。 ②対症療法や進行を遅らせる治療方法等により、一般と同等の社会生活を送ることが可能である。	該当	
4	長期の療養を必要とする （「指定難病の要件について」の9～10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	
		診断時点では必ずしも日常生活に支障のある症状を認めないが、致死的な合併症を発症するリスクが高い疾病については、 ①致死的な合併症を発症するリスクが若年で通常より著しく高いこと ②致死的な合併症を発症するリスクを軽減するための治療として、侵襲性の高い治療（例：アフエーリシス治療）を頻回かつ継続的に必要とすること のいずれかを満たす。	該当	※こちらの項目は、【診断時点では必ずしも日常生活に支障のある症状を認めないが、致死的な合併症を発症するリスクが高い疾病】に該当する場合のみ回答。
		『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	80%
5	患者数が本邦において一定の人数（注）に達しない （「指定難病の要件について」の11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 （「指定難病の要件について」の12ページ参照）	①客観的指標がある。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学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、日本小児神経学会 承認日：2026年7月25日、2026年8月10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。	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学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、日本小児神経学会 承認日：2026年7月25日、2026年8月10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	非該当	
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	
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	
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	

遺伝子異常による発達性てんかん性脳症

○ 概要

1. 概要

発達性てんかん性脳症 (developmental and epileptic encephalopathy: DEE) とは、難治性てんかん発作、てんかん性脳波異常、及び発達の停滞・退行を特徴とする重篤な神経発達疾患である。特に遺伝子異常による DEE は、主として新生児期から乳幼児期に発症し、薬剤抵抗性てんかんを呈することが多い。てんかん発症前から発達の遅れを認めたり、発症後に発達の停滞あるいは退行を来すことがあり、これらの障害は経過とともに顕在化・重症化する。病態には、原因となる遺伝学的異常そのものに加え、頻回のてんかん発作や持続するてんかん性脳波異常による脳の発達への影響が関与しており、両者が相互に発達に影響を及ぼすものと考えられている。

Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) では、2026 年 5 月現在 121 の DEE 関連遺伝子が登録されているが、本疾患では、既に指定難病の対象となっている疾患の原因遺伝子及び臨床像がこれらに一致する病型を除外した、36 遺伝子を対象とする。なお、本疾患は 36 遺伝子を原因とする疾患を包括するものではなく、36 遺伝子に関連する疾患のうち、共通する DEE の表現型を呈する患者を対象とする。

2. 原因

発達の停滞あるいは退行、てんかん発症に関しては、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つの要因が想定されているが、発症機序については十分には解明されていない。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全般的発達遅滞、神経学的合併症の原因と推測され、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関与する遺伝子が、疾患原因遺伝子として同定されている。

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、全てに共通する特徴として、難治性のてんかん発作とてんかん性脳波異常、発達の停滞あるいは退行、及び多彩な神経学的合併症を認める。てんかんの発作型や脳波所見は多様であり、新生児期から乳幼児期に発症する薬剤抵抗性てんかんを呈することが多い。脳波所見は経時的に変化することがあり、一部の患者ではてんかん発症初期に脳波異常を認めない場合もあるが、経過中に背景活動の異常や高度のてんかん性異常を認めることが多い。発達異常の程度は様々であるが、多くの患者に全般的発達遅滞、知的障害、運動機能障害を認める。また、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、多彩な神経学的・全身性合併症を伴う。

4. 治療法

現在疾患特異的な治療法はなく、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。てんかんに対しては薬剤抵抗性の場合がほとんどであり、抗てんかん発作薬は多剤併用となることが多い。薬物療法に不応の場合にはケトン食療法、迷走神経刺激療法などが行われることもある。身体合併症や発達に対しては早期からリハビリテーションや療育などの介入を開始する

5. 予後

予後は原因遺伝子に関連する因子と、てんかんに関連する因子(てんかん発症年齢や発作型、脳波異常の程度、てんかん罹病期間など)の両者が関与する。てんかんの重症度が高い症例は発作や合併症による死亡率も高い。てんかん性脳症の要素が高い場合には、てんかんがコントロールされることで一定の発達や生活の改善が得られる場合もある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 3,000 人

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障害の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い。)

4. 長期の療養

必要(てんかん発作はしばしば新生児～乳児期より出現し、発達は停滞又は退行する。その後も知的発達症・運動機能障害・神経発達症などが残存し、成人期にいたるまで継続した医療的・社会的支援を必要とし、自立した生活が困難な症例も少なくない。)

5. 診断基準

あり(研究班作成の診断基準あり。日本小児神経学会、日本てんかん学会承認済み)

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」を用いて該当する患者を対象とする。

○ 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ケアシステムの研究」

研究代表者 NHO 静岡・てんかん神経医療センター 院長 臼井直敬

研究分担者 NHO 長崎医療センター 医長 本田涼子

研究分担者 東京都医学総合研究所脳・神経科学研究分野 プロジェクトリーダー 佐久間啓

研究分担者 昭和医科大学医学部小児科学講座 教授 加藤光広

<診断基準>

Definite を対象とする。

遺伝子異常による発達性てんかん性脳症は病型により臨床像が異なるため、共通する事項と各病型の診断基準について以下に記載する。

遺伝子異常による発達性てんかん性脳症に共通する事項を以下に示す。

A. 症状・臨床所見

1. 新生児期～幼児期に発症する難治性のてんかん発作
2. 知的もしくは運動発達の停滞や退行
3. 筋緊張異常、不随意運動、運動障害などの神経学的異常や行動異常

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を認めない。
2. 画像検査: 頭部 MRI は正常のこともあるが、大脳萎縮、脳梁菲薄化、髄鞘化異常など非特異的な所見を認めることがある。
3. 生理学的検査: 脳波検査にて、背景活動の徐波化や、多焦点性もしくは全般性のてんかん性放電を認める。これらの所見は経過により変化することがある。

C. 遺伝学的検査: 別表1に示す 36 遺伝子に病的又は病的疑いのバリエントを認める。

D. 鑑別診断

1. 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(画像検査や代謝スクリーニング検査などで鑑別し除外する)。
2. 症状が類似する既存のてんかん性脳症の診断基準を満たす症例は、Cの遺伝学的検査で異常を認めた場合でも除外する(遺伝性ジストニア、ドラベ症候群、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、環状 20 番染色体症候群、PCDH19 関連症候群、徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん、レット症候群、結節性硬化症、アンジェルマン症候群、進行性ミオクロヌステんかん、先天異常症候群、先天性グリコシルホスファチジルイノシトール(GPI)欠損症)。
なお、ウエスト症候群、大田原症候群、早期ミオクロニー脳症などの年齢依存性てんかん症候群については、本疾患の経過中にその診断基準を満たすことがあるため、これらの臨床診断のみをもって本疾患を除外しない。本疾患の診断基準を満たす場合には「遺伝子異常による発達性てんかん性脳症」の診断を優先する。

<診断のカテゴリー>

Definite: Aの3項目とBの3項目と、別表2に示すいずれかの病型に矛盾しない臨床症状及びCを満たし、かつDの鑑別疾患を全て除外したもの

対象遺伝子一覧(別表1)と各病型の特徴(別表2)については以下のとおり。

● 別表1:対象遺伝子一覧

1)	ARX (DEE1)	13)	KCNB1 (DEE26)	25)	CYFIP2 (DEE65)
2)	STXBP1 (DEE4)	14)	DNM1 (DEE31A)	26)	PACS2 (DEE66)
3)	SPTAN1 (DEE5)	15)	KCNA2 (DEE32)	27)	CACNA1E (DEE69)
4)	KCNQ2 (DEE7)	16)	EEF1A2 (DEE33)	28)	PHACTR1 (DEE70)
5)	ARHGEF9 (DEE8)	17)	ALG13 (DEE36)	29)	GABRG2 (DEE74)
6)	PNKP (DEE10)	18)	CACNA1A (DEE42)	30)	SMC1A (DEE85)
7)	SCN2A (DEE11)	19)	GABRB3 (DEE43)	31)	PPP3CA (DEE91)
8)	SCN8A (DEE13)	20)	SYNJ1 (DEE53)	32)	CHD2 (DEE94)
9)	GNAO1 (DEE17)	21)	HNRNPU (DEE54)	33)	ATP1A3 (DEE99)
10)	GABRA1 (DEE19)	22)	CNPY3 (DEE60)	34)	KCNC2 (DEE103)
11)	SLC35A2 (DEE22)	23)	SCN3A (DEE62)	35)	ATP6V0A1(DEE104)
12)	HCN1 (DEE24)	24)	RHOBTB2 (DEE64)	36)	DEPDC5 (DEE111)

● 別表2:各病型の特徴

各病型に関わる事項を以下に示す。

1)DEE1

1. 概要

ARX 遺伝子異常による疾患スペクトラムには、てんかんを伴わない知的発達症から DEE まで多彩な表現型が含まれる。DEE1は、そのうち乳児期早期に短い強直発作で発症し、サプレッション・バーストを特徴とする脳波異常と精神運動発達の停滞あるいは退行を呈する重篤な神経発達疾患である。

2. 特徴的な臨床症状

- ・ 新生児期～乳児期早期からの発症する難治性てんかん。
- ・ 強直発作、てんかん性スパズムを主体とする。
- ・ 重度の知的障害を呈し、発達の停滞あるいは退行を認める。
- ・ 進行性小頭症や痙攣性四肢麻痺、舞踏運動・ジストニアなどの不随意運動を伴うことがある。
- ・ 男性患者で小陰茎などの性器異常を認めることがある。

3. 特記すべき検査所見

脳波では乳児早期にはサプレッション・バーストを認め、経過中にヒプスアリスミアへ移行することが多い。頭部 MRI は発症初期には正常のこともあるが、経過とともにびまん性脳萎縮を呈する場合がある。一部症例では基底核異常や無脳回症を認める。

4. 遺伝学的特徴

X 連鎖性潜性遺伝形式をとり、多くは男性患者にヘミ接合性の病的バリエントを認める。女性保因者でも症候性となることがある。

(遺伝子座 Xp22.13、原因遺伝子 ARX、MIM#308350 、遺伝子 MIM#300382)。

2)DEE4

1. 概要

STXBP1 遺伝子異常による疾患スペクトラムには、てんかんを伴わない神経発達症から DEE まで多彩な表現型が含まれる。DEE4は、そのうち乳児期早期に強直発作を主体とする難治性てんかんで発症し、重度の全般的発達遅滞や運動障害、不随意運動など呈する DEE phenotype である。

2. 特徴的な臨床症状

- ・ 乳児期早期に発症する、強直発作を主とした多彩な難治性のてんかん発作を認める。
- ・ 重度～最重度の全般的発達遅滞を伴うことが多い。
- ・ 痙性麻痺あるいは筋緊張低下、振戦・ジスキネジアなどの不随意運動、行動異常を伴うことがある

3. 特記すべき検査所見

脳波でサプレッション・バースト、ヒプスアリスミア、多焦点性のてんかん性放電などを認めうる。頭部 MRI では特異的な所見はないが、大脳萎縮、髄鞘化遅延、脳梁の菲薄化などを認めることがある。

4. 遺伝学的特徴

常染色体顕性遺伝形式をとり、多くは de novo のヘテロ接合性病的バリエントを認める。
(遺伝子座 9q34.11、原因遺伝子 *STXBP1*、MIM#612164、遺伝子 MIM#602926)

3)DEE5

1. 概要

SPTAN1 遺伝子異常による疾患スペクトラムには、てんかんを伴わない発達性脳症から DEE まで多彩な表現型が含まれる。そのうち、DEE5は乳児期早期に強直発作又はてんかん性スパズムで発症する難治性てんかんと全般的発達遅滞を特徴とする DEE phenotype である。

2. 特徴的な臨床症状

- ・ 乳児期早期よりてんかん性スパズム、強直発作、欠神発作、ミオクロニー発作、全般強直間代発作など多彩な発作症状を認め、難治性に経過する。
- ・ 重度の全般的発達遅滞、筋緊張低下、進行性小頭症、痙性四肢麻痺を伴うことが多い。
- ・ ミオクローヌスやジスキネジアなどの不随意運動、運動失調、眼振・斜視、視覚性注意障害などを伴うことがある。

3. 特記すべき検査所見

脳波ではヒプスアリスミア、時にサプレッション・バーストを認める。頭部 MRI で髄鞘形成不全、びまん性大脳萎縮、白質の容量低下、脳梁の菲薄化などの非特異的な所見や、橋小脳低形成を認めることがある。

4. 遺伝学的特徴

常染色体顕性遺伝形式をとり、多くは de novo のヘテロ接合性病的バリエントを認める。
(遺伝子座 9q34.11、原因遺伝子 *SPTAN1*、MIM#613477、遺伝子 MIM#182810)

4)DEE7

1. 概要

KCNQ2 遺伝子異常による疾患スペクトラムには、自然終息性新生児てんかんから重篤な DEE まで幅広い表現型が含まれる。DEE7 は、そのうち新生児期を含む乳児早期に治療抵抗性のてんかん発作で発症し、全般的発達遅滞と持続する神経学的異常を呈する重篤な神経発達疾患である。

2. 特徴的な臨床症状

- ・しばしば生後 14 日以内に発症する、著しく頻発する強直発作を特徴とする。
- ・発作は初期には薬剤抵抗性だが、年齢とともに軽快し 3～4 歳までに寛解することがある。
- ・無呼吸や異常な発汗、流涎などのなどの自律神経症状を伴うことがある。
- ・筋緊張低下、ジストニア、痙性四肢麻痺などを呈することが多い。

3. 特記すべき検査所見

脳波では初期にはサプレッション・バーストを示すが、後に多焦点性てんかん性放電へと移行することがある。頭部 MRI では淡蒼球など基底核の T1/T2 高信号、視床病変、髄鞘化異常を認めることがあり、加齢とともに目立たなくなる場合がある。

4. 遺伝学的特徴

常染色体顕性遺伝形式をとり、多くは *de novo* のヘテロ接合性病的バリエーションによる。

(遺伝子座 20q13.33、原因遺伝子 *KCNQ2*、MIM#613720、遺伝子 MIM#602235)

5) DEE8

1. 概要

ARHGEF9 遺伝子異常による疾患スペクトラムには知的障害や自閉スペクトラム症、多動・行動異常などの発達性脳症から DEE まで幅広い表現型が含まれる。そのうち、DEE8 は出生直後から乳児期に発症する難治性てんかんと重度の発達障害、過剰驚愕症などを特徴とする DEE phenotype である。

2. 特徴的な臨床症状

- ・刺激で誘発される強直発作や焦点意識減損発作、過剰驚愕反応などを認める。
- ・重度の知的障害、運動障害、運動失調、感覚過敏、下肢痙性を伴うことがある。

3. 特記すべき検査所見

脳波で睡眠時持続性棘徐波、側頭部棘波を認めることがある。頭部 MRI で特異的な所見はないが、多小脳回を認めた例の報告がある。

4. 遺伝学的特徴

X 連鎖性遺伝形式をとる。*ARHGEF9* 遺伝子の病的バリエーションを認める。女性保因者においても症候性となる場合がある。

(遺伝子座 Xq11.1、原因遺伝子 *ARHGEF9*、MIM#300607、遺伝子 MIM#300429)

6) DEE10

1. 概要

PNKP 遺伝子異常による疾患スペクトラムには乳児期から難治性発作を呈する DEE 型と、比較的発作制御が良好だが進行性に小脳萎縮・末梢神経障害を伴う型が含まれる。DEE10 は乳児期に発症する難治性てんかん発作、全般的発達遅滞、小頭症を特徴とする DEE phenotype である。

2. 特徴的な臨床症状

- ・ 生下時より小頭症を認めることが多く、経過とともに進行する。
- ・ 治療抵抗性の焦点性意識減損発作を認める。
- ・ 重度知的障害、多動などの行動障害、低身長、運動失調を認めることが多い。
- ・ 筋萎縮、反射消失、軸索性又は脱髄性多発ニューロパチーを伴うことがある。

3. 特記すべき検査所見

頭部 MRI で脳回異常、脳室拡大、脳梁の菲薄化、進行性小脳萎縮を認めることがある。

4. 遺伝学的特徴

常染色体潜性遺伝形式をとる。*PNKP* 遺伝子のホモ接合性又は複合ヘテロ接合性病的バリエントを認める。

(遺伝子座 19q13.33、原因遺伝子 *PNKP*、MIM#613402、遺伝子 MIM#605610)

7) DEE11

1. 概要

SCN2A 遺伝子異常による疾患スペクトラムには、自然終息性家族性新生児乳児てんかんから DEE、自閉スペクトラム症や知的発達症まで多彩な表現型が含まれる。DEE11 は、そのうち生後数日～数か月以内に発症する難治性のてんかんと全般的発達遅滞を呈する重篤な神経発達疾患である。

2. 特徴的な臨床症状

- ・ 強直発作を主とした、多彩な発作症状を認める。遊走性焦点発作を認めることもある。
- ・ 重度の全般的発達遅滞を呈する。
- ・ 筋緊張低下、不随意運動、錐体路徴候、運動失調、眼球上転発作などを伴うことがある。

3. 特記すべき検査所見

脳波ではサプレッション・バースト、多焦点性の棘波・棘徐波、全般性棘徐波、ヒプスアリスミア、背景活動の徐波化などを認めることがある。頭部 MRI では白質容量低下、髄鞘化異常、基底核・脳幹信号異常、大脳萎縮、脳梁低形成、石灰化などが報告されている。

4. 遺伝学的特徴

常染色体顕性遺伝形式をとる。多くは *de novo* のヘテロ接合性病的バリエントを認める。てんかん発症が新生児期～乳児期早期の場合は機能獲得型のことが多く、ナトリウムチャンネル遮断薬に反応する例が報告されている。発症が遅い場合機能喪失型であることが多い。

(遺伝子座 2q24.3、原因遺伝子 *SCN2A*、MIM#613721、遺伝子 MIM#182390)

8) DEE13

1. 概要

SCN8A 遺伝子異常による疾患スペクトラムには、知的発達症や自閉スペクトラム症、不随意運動から重篤な DEE まで多彩な表現型が含まれる。そのうち DEE13 は主に乳児期早期に発症する難治性のてんかんと、著しい発達退行や知的障害を呈する DEE phenotype である。

2. 特徴的な臨床症状

- ・ 新生児～乳児期早期に発症する多彩なてんかん発作。
- ・ 重度～最重度知的障害、進行性小頭症を認めることがある。

- ・筋緊張低下、協調運動障害や平衡障害、自閉スペクトラム症、常同運動などを伴うことがある。
- ・まれに若年期突然死(SUDEPを含む)が報告されている。

3. 特記すべき検査所見

脳波は初期には正常のこともあるが、徐々に多焦点性棘波や全般性棘徐波複合、前頭部優位の全般性棘波、びまん性徐波化、ヒプスアリスミアなどを呈するようになる。頭部 MRI では発症初期には正常所見のことが多いが、経過中に大脳萎縮を認めることが多い。小脳萎縮や髄鞘化遅延を認めることがある。

4. 遺伝学的特徴

常染色体顕性遺伝形式をとる。多くは de novo のヘテロ接合性病的バリエントを認める。バリエントによって機能獲得型又は機能喪失型があり、機能獲得型バリエントではより重症のてんかん性脳症を呈する傾向がある。

(遺伝子座 12q13.13 原因遺伝子 *SCN8A* MIM#:614558 遺伝子 MIM#:600702)

9) DEE17

1. 概要

GNAO1 遺伝子異常による疾患スペクトラムには、DEE が主症状の表現型から不随意運動が主症状とする表現型まで多彩な表現型が含まれる。そのうち DEE17 は、新生児～乳児期早期に発症する難治性てんかん発作と全般的発達遅滞を呈する DEE phenotype である。

2. 特徴的な臨床症状

- ・強直発作、焦点意識減損発作が多い。
- ・重度の全般的発達遅滞を呈することが多い。
- ・ジストニアや舞踏アテトーゼなどの不随意運動、手の常同運動、筋緊張低下、小頭症を伴うことがある。

3. 特記すべき検査所見

脳波ではサプレッション・バーストやヒプスアリスミア、多焦点性鋭波、徐波バーストなどの異常を示すことが多い。頭部 MRI では大脳萎縮、進行性大脳萎縮、髄鞘化遅延、薄い脳梁など非特異的な所見を認めることがある。

4. 遺伝子診断

常染色体顕性遺伝形式をとる。多くは de novo のヘテロ接合性病的バリエントを認める。

(遺伝子座 16q13、病因遺伝子 *GNAO1*、MIM#615473、遺伝子 MIM#139311)

10) DEE19

1. 概要

GABRA1 遺伝子異常による疾患スペクトラムには、発達異常を伴わない特発性全般てんかんから DEE まで多彩な表現型が含まれる。DEE19 は、そのうち生後1年以内に多彩なてんかん発作で発症し、難治性てんかんと発達の停滞あるいは退行を呈する重篤な神経発達疾患である。発作はしばしば発熱により誘発され、てんかん重積状態を伴うことが多い。

2. 特徴的な臨床症状

- ・多彩なてんかん発作を呈し、発作は発熱で誘発されやすくてんかん重積を伴うことが多い。

- ・ 発達の停滞あるいは退行を認め、重症例では全般的発達遅滞を呈する。
- ・ 筋緊張低下、視神経萎縮、摂食障害、小頭症を伴うことがある。

3. 特記すべき検査所見

脳波では全般性又は焦点性てんかん性放電を認める。頭部 MRI は正常な場合が多いが、上衣下結節、脳梁菲薄化、灰白質・白質容量減少、大脳萎縮などを認める場合がある。

4. 遺伝学的特徴

常染色体顕性遺伝形式をとる。主に de novo のヘテロ接合性病的バリエントを認める。
(遺伝子座 5q34、原因遺伝子 *GABRA1*、MIM#615744、遺伝子 MIM#137160)

11) DEE22

1. 概要

SLC35A2 遺伝子異常による疾患スペクトラムにはてんかんを伴わない知的発達症や成長障害から DEE まで幅広い表現型が含まれる。そのうち、DEE22 は乳児期早期に難治性てんかんと発達の停滞あるいは退行を呈する DEE phenotype である。先天性糖鎖修飾異常に起因する脳萎縮、小脳萎縮、髄鞘化遅延などの脳構造異常に加え、骨格異常や感覚器障害などの全身症状を伴うことがある。

2. 特徴的な臨床症状

- ・ 主に乳児期に発症する難治性てんかん。
- ・ てんかん性スパズムで発症することが多い。
- ・ 筋緊張低下、発達の停滞あるいは退行、小頭症、歩行障害、痙性麻痺を伴うことがある。
- ・ 皮質性視覚障害、眼振、感音難聴、四肢短縮、側弯症、関節拘縮、手指異常、粗な顔貌なども報告されている。

3. 特記すべき検査所見

脳波ではヒプスアリスミアやびまん性棘徐波複合、全般性棘波・鋭波などの脳波異常を示すことが多い。頭部 MRI ではびまん性の大脳萎縮、小脳萎縮又は小脳低形成、脳梁菲薄化、髄鞘化遅延、白質異常などを認める。一部の症例では、軽度の皮質形成異常 (mild malformation of cortical development with oligodendroglial hyperplasia in epilepsy: MOGHE) を認めることがある。血液・生化学検査では糖鎖トランスフェリン (carbohydrate-deficient transferrin) 異常、N 結合型糖鎖におけるガラクトース及びシアル酸欠損を認めるが、年齢とともに正常化することがある。その他、肝トランスアミナーゼ上昇、プロテイン S 低値、凝固異常を認めることがある。また、線維芽細胞を用いた機能解析で UDP-ガラクトース輸送能の低下が確認されることがある。

4. 遺伝学的特徴

X 連鎖顕性遺伝形式をとる。主に de novo のヘテロ接合性又はヘミ接合性病的バリエントによる。体細胞モザイクによる症例も報告されている。
(遺伝子座 Xp11.23、原因遺伝子 *SLC35A2*、MIM# 300896、遺伝子 MIM#: 314375)

12) DEE24

1. 概要

HCN1 遺伝子異常による疾患スペクトラムには、発熱性けいれんを伴う全般てんかんプラス (GEFS+) か

ら DEE まで多彩な表現型が含まれる。DEE24 は、そのうち乳児期に発症する難治性てんかんと重度の全般的発達遅滞を特徴とする DEE phenotype である。

2. 特徴的な臨床症状

- ・ 主に新生児期～乳児期に発症する。
- ・ 発作は初期には発熱によって誘発されることが多く、てんかん重積状態が生じることがある。
- ・ その後は無熱時にも多彩な発作型を呈し、難治に経過する。
- ・ 重度の全般的発達遅滞、自閉スペクトラム症、行動異常、運動失調、皮質視覚障害、聴覚障害、小頭症などを伴うことがある。

3. 特記すべき検査所見

脳波では多焦点性又はびまん性のてんかん性放電を認める。頭部 MRI は正常のことが多いが、非特異的な白質異常を認めることがある。

4. 遺伝学的特徴

常染色体顕性遺伝形式をとる。多くは de novo のヘテロ接合性病的バリエントによる。

(遺伝子座 5p12、原因遺伝子 *HCN1*、MIM#615871、遺伝子 MIM#602780)

13) DEE26

1. 概要

KCNB1 遺伝子異常による疾患スペクトラムには、てんかんを伴わない発達性脳症から DEE まで多彩な表現型が含まれる。DEE26 は、そのうち主に乳児期から幼児期に発症する難治性の多彩なてんかん発作と、重度の全般的発達遅滞、特に言語発達障害及び行動異常を特徴とする DEE phenotype である。発達の遅れはてんかん発症に先行することがある。

2. 臨床症状

- ・ 主に乳児期～幼児期にてんかんを発症する。
- ・ 焦点発作、全般強直間代発作、てんかん性スパズム、強直発作、欠神発作など、多彩な発作型を呈する。
- ・ 乳幼児期には発作が頻発し、難治性に経過する。年齢とともに発作が軽減することがある。
- ・ 全般的発達遅滞を認め、特に言語発達が著しく障害されることがある。発達遅滞はてんかん発症以前から認められる場合がある。
- ・ 自閉スペクトラム症、易刺激性、注意障害などの行動・精神症状、筋緊張低下、運動失調、痙性、常同運動を伴うことがある。

3. 特記すべき検査所見

脳波では背景活動の徐波化、多焦点性又はびまん性のてんかん性放電を認め、睡眠中にてんかん性放電が著明に増加することがある。てんかん性スパズムを呈する症例ではヒプスアリスミアを認めることがある。頭部 MRI は正常のことが多いが、軽度の大脳又は小脳萎縮、白質異常、海馬の容積減少などの非特異的な異常を認めることがある。

4. 遺伝学的特徴

常染色体顕性遺伝形式をとる。主に de novo のヘテロ接合性病的バリエントによる。

(遺伝子座 20q13.13、原因遺伝子 *KCNB1*、MIM# 616056、遺伝子 MIM# 600397)

14) DEE31A

1. 概要

DNM1 遺伝子異常による疾患スペクトラムには、てんかんを伴わない神経発達症から DEE まで多彩な表現型が含まれる。DEE31A は、そのうち乳児期早期から全般的発達遅滞を認め、多くは生後数か月から数年で多彩な難治性てんかんを発症し、発達はさらに停滞あるいは退行する DEE phenotype である。一部の患者では外表奇形や皮質性視覚障害を伴うことがある。

2. 特徴的な臨床症状

- ・ 乳児期早期にてんかん性スパズム、非定型欠神発作、強直間代発作、脱力発作、ミオクロニー発作、焦点性意識減損発作など多彩な発作型で発症し、難治性に経過する。
- ・ 重度から最重度の全般的発達遅滞・知的障害を認め、特に言語発達が高度に障害される。
- ・ その他筋緊張低下、歩行不能又は失調歩行、行動異常、自傷、固視不良、皮質性視覚障害、顔貌・手指などの軽度奇形を伴うことがある。

3. 特記すべき検査所見

脳波では背景活動の徐波化や多焦点性のてんかん性放電、ヒプスアリスミアなどを認めることがある。頭部 MRI は正常のことが多いが、びまん性大脳萎縮を認めることがある。脳組織ではシナプス小胞異常を伴うシナプス病変が報告されている。

4. 遺伝学的特徴

常染色体顕性遺伝形式をとる。主に de novo のヘテロ接合性病的バリエントを認める。
(遺伝子座 9q34.11、原因遺伝子 *DNM1*、MIM#616346、遺伝子 MIM#602377)

15) DEE32

1. 概要

KCNA2 遺伝子異常による疾患スペクトラムには GEFS+ から DEE まで多彩な表現型が含まれる。DEE32 は、そのうち 生後早期には発達はおおむね正常であるが、乳児期に熱性けいれんやミオクロニー発作などで発症し、その後発達の停滞や退行を来して全般的発達遅滞を呈する DEE phenotype である。発作は小児期に寛解することもあるが、神経学的障害は残存する。

2. 特徴的な臨床症状

- ・ てんかん発症は主に乳児期である。
- ・ 熱性けいれんを契機として、片側間代発作、ミオクロニー発作、ミオクロニー脱力発作、焦点性意識減損発作、全般強直間代発作、欠神発作など多彩な発作型を認める。
- ・ 知的障害に加え、運動失調、歩行困難、巧緻運動障害、振戦、構音障害、ミオクローヌスが残存する。

3. 特記すべき検査所見

脳波では多焦点性あるいは全般性のてんかん性放電を認める。頭部 MRI は正常のことが多い。

4. 遺伝学的特徴

常染色体顕性遺伝形式をとる。主に de novo のヘテロ接合性病的バリエントを認める。
(遺伝子座 1p13.3、原因遺伝子 *KCNA2*、MIM#616366、遺伝子 MIM#176262)

16) DEE33

1. 概要

EEF1A2 遺伝子異常による疾患スペクトラムには、神経発達症から DEE まで多彩な表現型が含まれる。DEE33 は、そのうち乳児期早期に発症する難治性てんかんと重度の全般的発達遅滞を特徴とする DEE phenotype である。知的障害、言語発達障害、自閉スペクトラム症などを伴う。

2. 特徴的な臨床症状

- ・ 主に乳児期早期にミオクロニー発作、欠神発作、全般強直間代発作などの多彩な発作型で発症し、難治性てんかんを呈する。
- ・ 新生児期より筋緊張低下を認めることがある。
- ・ 重度の全般的発達遅滞に加え、筋緊張低下、協調運動障害、運動失調、歩行獲得の遅延、自閉スペクトラム症などの行動異常を伴うことがある。
- ・ 後天性小頭症を認めることがある。

3. 特記すべき検査所見

脳波では多焦点性のてんかん性放電やヒプスアリスミア、サプレッション・バーストなどの異常を示すことがある。頭部 MRI は正常なことが多い。

4. 遺伝学的特徴

常染色体顕性遺伝形式をとる。主に de novo のヘテロ接合性の病的バリエントを認める。

(遺伝子座 20q13.33、原因遺伝子 *EEF1A2*、MIM# 616409、遺伝子 MIM# 602959)

17) DEE36

1. 概要

ALG13 遺伝子は N 結合型糖鎖合成に関与し、その病的バリエントによる疾患スペクトラムには、てんかンを伴わない神経発達症から DEE まで幅広い表現型が含まれる。DEE36 は、そのうち乳児期早期にてんかん性スパズムで発症する難治性てんかんと、重度の全般的発達遅滞、特に著しい言語発達障害を特徴とする DEE phenotype である。一部の症例では先天性糖鎖異常症に関連する所見を認める。患者の多くは女性である。

2. 特徴的な臨床症状

- ・ 主に乳児期早期にてんかん性スパズムで発症し、その後、複数の発作型を呈することがある。
- ・ 重度の全般的発達遅滞、著しい言語発達障害、筋緊張低下、歩行獲得困難又は重度の運動障害を認める。
- ・ 小頭症、皮質視覚障害、視神経萎縮、眼振、斜視などの眼症状、哺乳障害、胃食道逆流症、側弯症、骨量減少、感音難聴、睡眠障害、自傷行為、特徴的顔貌、手指異常などを伴うことがある。

3. 特記すべき検査所見

脳波ではヒプスアリスミアや多焦点性又は全般性のてんかん性放電を認める。頭部 MRI では正常のことが多いが、びまん性大脳萎縮、脳梁低形成、髄鞘化遅延、白質異常などの非特異的所見を認めることがある。トランスフェリン糖鎖解析は正常のことが多いが、一部の症例では CDG-I 型に一致する軽度の異常を認める。糖鎖異常は一過性で、経過中に正常化することがある。

4. 遺伝学的特徴

X連鎖顕性遺伝形式をとる。患者の多くは女性で、主に de novo のヘテロ接合性病的バリエーションを認める。まれに男性のヘミ接合性病的バリエーションによる症例も報告されている。

(遺伝子座 Xq23、原因遺伝子 *ALG13*、疾患 MIM# 300884、遺伝子 MIM# 300776)

18) DEE42

1. 概要

CACNA1A 遺伝子異常による疾患スペクトラムには、発作性運動失調症、家族性片麻痺性偏頭痛、脊髄小脳失調症などから DEE まで多彩な表現型が含まれる。DEE42 は、そのうち生後数時間から数日の間に多彩なてんかん発作で発症する難治性てんかんと全般的発達遅滞を特徴とする DEE phenotype である。

2. 特徴的な臨床症状

- ・主に生後数時間から数日で発症する。
- ・ミオクロニー発作、強直間代発作、強直発作などで発症し、遊走性焦点発作やてんかん重積を認める。
- ・全般的発達遅滞、あるいは発達の停滞・退行を認める。
- ・軸性の筋緊張低下、四肢筋緊張亢進、ジストニアやアテトーゼ、腱反射亢進、振戦、運動失調、異常眼球運動、拘縮、自閉スペクトラム症などを伴うことがある。

3. 特記すべき検査所見

脳波では背景脳波の徐波化や多焦点性又は全般性のてんかん性放電を認める。頭部 MRI は正常であることが多いが、小脳萎縮や低形成を認めることがある。

4. 遺伝学的特徴

常染色体顕性遺伝形式をとる。主に de novo のヘテロ接合性病的バリエーションを認める。

(遺伝子座 19p13.13、原因遺伝子 *CACNA1A*、MIM#617106、遺伝子 MIM#601011)

19) DEE43

1. 概要

GABRB3 遺伝子異常による疾患スペクトラムには、てんかんを伴わない知的発達症、熱性けいれん・GEFS+、欠神てんかんなどの全般てんかんから DEE まで幅広い表現型が含まれる。DEE43 は、そのうち主に乳児期に多彩なてんかん発作で発症する難治性てんかんと、全般的発達遅滞を特徴とする DEE phenotype である。

2. 特徴的な臨床症状

- ・主に乳児期に発症する難治性てんかんを呈する。
- ・熱性けいれんで発症することがあり、てんかん性スパズム、焦点発作、強直発作、ミオクロニー発作、欠神発作、全般強直間代発作など多彩な発作型を呈する。
- ・全般的発達遅滞を認める。発作発症前の発達が正常の場合もある。
- ・摂食困難、体幹の筋緊張低下、四肢の筋緊張亢進、運動失調、ジスキネジア、片麻痺、自閉スペクトラム症、注意欠如・多動症、攻撃性、常同行動、衝動性などを伴うことがある。

3. 特記すべき検査所見

脳波では背景活動の徐波化、ならびに焦点性、多焦点性又は全般性のでんかん性放電を認め、ヒプスアリスミアを認めることもある。頭部 MRI は正常のことが多い。

4. 遺伝学的特徴

常染色体顕性遺伝形式をとる。主に de novo のヘテロ接合性病的バリエントを認めるが、家族性の症例も報告されている。

(遺伝子座 15q12、原因遺伝子 *GABRB3*、MIM#617113、遺伝子 MIM#137192)

20) DEE53

1. 概要

SYNJ1 遺伝子異常による疾患スペクトラムには、若年発症パーキンソン病(PARK20)から DEE まで幅広い表現型が含まれる。DEE53 は、そのうち乳児期に難治性てんかんで発症し、筋緊張低下、重度の全般的発達遅滞、進行性の痙性四肢麻痺を呈する DEE phenotype である。

2. 特徴的な臨床症状

- ・ 主に乳児期に発症する難治性てんかん。
- ・ 強直発作、強直間代発作、ミオクロニー発作、てんかん性スパズムなど多彩な発作型を呈する。
- ・ 重度の全般的発達遅滞、筋緊張低下、進行性の痙性四肢麻痺を認める。

3. 特記すべき検査所見

脳波では背景活動の徐波化、多焦点性のでんかん性放電、ヒプスアリスミアなどを認めることがある。頭部 MRI は正常のことが多いが、脳梁菲薄化や白質異常、髄鞘化遅延、脳萎縮などの非特異的な所見を認めることがある。

4. 遺伝学的特徴

常染色体潜性遺伝形式をとる。ホモ接合性又は複合ヘテロ接合性病的バリエントを認める。

(遺伝子座 21q22.11、原因遺伝子 *SYNJ1*、MIM#617389、遺伝子 MIM#604297)

21) DEE54

1. 概要

HNRNPU 遺伝子異常による疾患スペクトラムには、てんかんを伴わない神経発達症から DEE まで幅広い表現型が含まれる。DEE54 は、そのうち主に乳児期に発症する難治性てんかん、全般的発達遅滞、自閉スペクトラム症、及び攻撃性や常同行動などの行動異常を特徴とする DEE phenotype である。初期には発作は発熱に伴うことがあり、その後、無熱性発作を反復することが多い。

2. 特徴的な臨床症状

- ・ 主に乳児期に発症する難治性てんかん。
- ・ 発熱に伴う発作で発症することがあり、その後、強直発作、脱力発作、非定型欠神発作、ミオクロニー発作、全般強直間代発作など多彩な無熱性発作を呈する。非けいれん性てんかん重積状態を認めることもある。
- ・ 全般的発達遅滞、筋緊張低下、運動発達遅滞、自閉スペクトラム症、注意欠如・多動症、攻撃性や常同行動などの行動異常を認めることがある。摂食障害、側弯症、特徴的顔貌、心奇形を伴うことがあ

る。

3. 特記すべき検査所見

脳波では背景活動の徐波化、全般性のてんかん性放電を認める。頭部 MRI は正常のことも多いが、髄鞘化遅延や脳室拡大、脳梁低形成、小脳低形成などを認めることがある。

4. 遺伝学的特徴

常染色体顕性遺伝形式をとる。主に de novo のヘテロ接合性病的バリエントを認める。
(遺伝子座 1q44、原因遺伝子 *HNRNPU*、MIM#617391、遺伝子 MIM#602869)

22) DEE60

1. 概要

DEE60 は *CNPY3* 遺伝子異常により、乳児期早期に発症する難治性てんかんと重度の全般的発達遅滞を特徴とする DEE phenotype である。頭部 MRI では脳萎縮や海馬回転異常を認めることがある。

2. 特徴的な臨床症状

- ・ 主に乳児期早期に、てんかん性スパズム、ミオクロニー発作など多彩な発作型で発症する難治性てんかん。
- ・ 重度の全般的発達遅滞、著しい言語発達障害、運動発達遅滞、痙性四肢麻痺を呈することがある。

3. 特記すべき検査所見

脳波ではヒプスアリスミアのほか、多焦点性又は全般性のてんかん性放電を認めることがある。頭部 MRI ではびまん性脳萎縮と海馬回転異常を認めることがあり、経過とともに脳萎縮が進行する症例も報告されている。

4. 遺伝学的特徴

常染色体潜性遺伝形式をとる。ホモ接合性又は複合ヘテロ接合性病的バリエントを認める。
(遺伝子座 6p21.1、原因遺伝子 *CNPY3*、疾患 MIM# 617929、遺伝子 MIM# 610774)

23) DEE62

1. 概要

SCN3A 遺伝子異常による疾患のスペクトラムには、軽度の神経発達症や脳形成異常を主体とする表現型から DEE まで幅広い表現型が含まれる。乳児期早期に発症する難治性てんかんと重度の全般的発達遅滞を特徴とし、筋緊張低下、運動障害、脳形成異常などを伴う DEE phenotype である。

2. 特徴的な臨床症状

- ・ 新生児期から乳児期早期に発症する難治性てんかンを呈し、強直発作、焦点発作、てんかん性スパズムなど多彩な発作型を認める。
- ・ 重度の全般的発達遅滞、筋緊張低下、運動発達障害を認め、進行性小頭症、痙性四肢麻痺を伴うことがある。
- ・ 自律神経症状、口腔運動障害、異常不随意運動、皮質視覚障害などを伴うことがある。

3. 特記すべき検査所見

脳波ではサプレッション・バースト、多焦点性てんかん性放電、ヒプスアリスミアなどを認めることがある。頭部 MRI は正常のこともあるが、多小脳回などの皮質形成異常や脳梁菲薄化・低形成を認めることが

ある。

4. 遺伝学的特徴

常染色体顕性遺伝形式をとる。主に de novo のヘテロ接合性病的バリエントを認める。

(遺伝子座 2q24.3、原因遺伝子 *SCN3A*、MIM#617938、遺伝子 MIM#182391)

24) DEE64

1. 概要

RHOBTB2 遺伝子異常による疾患スペクトラムには、てんかんを伴わない知的発達症や、発作性のジストニアや片麻痺などの運動異常症を主症状とするものから DEE まで幅広い表現型が含まれる。DEE64 は、そのうち乳児期に発症する難治性てんかん、全般的発達遅滞を特徴とし、発作性運動異常や脳症様エピソードを伴うことがある DEE phenotype である。

2. 特徴的な臨床症状

- ・ 多くは 1 歳未満に発症し、焦点発作、全般強直間代発作など多彩な発作型を呈する。
- ・ 発熱などを契機に意識障害が遷延する脳症様のエピソードや、てんかん重積状態を呈することがある。
- ・ 全般的発達遅滞、筋緊張低下、舞踏運動やジストニアなどの不随意運動、後天性小頭症を認めることがある。
- ・ てんかん発症あるいは悪化や脳症様エピソードに伴って発達の退行を認めることがある。

3. 特記すべき検査所見

脳波では背景活動の徐波化や焦点性、多焦点性又は全般性のもてんかん性放電を認めることがある。頭部 MRI は正常のこともあるが、髄鞘形成遅延、脳梁菲薄化、脳室拡大、大脳萎縮、小脳低形成などの非特異的な所見を認めることがある。

4. 遺伝学的特徴

常染色体顕性遺伝形式をとる。主に de novo のヘテロ接合性病的バリエントを認める。

(遺伝子座 8p21.3、原因遺伝子 *RHOBTB2*、MIM#618004、遺伝子 MIM#607352)

25) DEE65

1. 概要

CYFIP2 遺伝子異常による疾患スペクトラムには、てんかんを伴わない神経発達症から DEE まで幅広い表現型が含まれる。DEE65 は、そのうち主に乳児期早期に発症する難治性てんかんと重度の全般的発達遅滞を特徴とする DEE phenotype である。

2. 特徴的な臨床症状

- ・ 主に乳児期早期に発症し、てんかん性スパズム、焦点発作、ミオクロニー発作、全般強直間代発作など多彩な発作型を呈する。
- ・ 重度の全般的発達遅滞、筋緊張低下を認め、視機能異常や後天性小頭症を伴うことがある。

3. 特記すべき検査所見

脳波ではサプレッション・バースト、ヒプスアリスミア、多焦点性のもてんかん性放電などを認めることがある。頭部 MRI は正常なこともあるが、経過と共に大脳萎縮や小脳萎縮が進行することがある。

4. 遺伝学的特徴

常染色体顕性遺伝形式をとる。主に de novo のヘテロ接合性病的バリエントを認める。
(遺伝子座 5q33.3、原因遺伝子 *CYFIP2*、MIM#618008、遺伝子 MIM#606323)

26) DEE66

1. 概要

DEE66 は *PACS2* 遺伝子異常により、主に新生児期に発症する難治性てんかんと全般的発達遅滞、筋緊張低下を特徴とし、小脳形成異常を伴うことが多い DEE phenotype である。

2. 特徴的な臨床症状

- ・ 主に新生児期に発症し、焦点発作を主体として、両側強直間代発作、強直発作、ミオクロニー発作など多彩な発作型を認める。てんかん重積状態を呈することもある。
- ・ 発作は新生児期から乳児期には難治性であるが、年齢とともに軽減することがある。
- ・ 全般的発達遅滞、筋緊張低下、自閉スペクトラム症、皮質性視覚障害、特徴的顔貌などを伴うことがある。

3. 特記すべき検査所見

脳波では焦点性又は多焦点性のてんかん性放電を認め、発作時には焦点性又は全般性の電位減衰を伴うことがある。頭部 MRI では正常なこともあるが、小脳虫部低形成などの小脳形成異常を認めることが多い。

4. 遺伝学的特徴

常染色体顕性遺伝形式をとる。主に de novo のヘテロ接合性病的バリエントを認める。
(遺伝子座 14q32.33、原因遺伝子 *PACS2*、MIM#618067、遺伝子 MIM#610423)

27) DEE69

1. 概要

CACNA1E 遺伝子異常では主に DEE phenotype を呈するが、一部ではてんかん発作を伴わない知的発達症も報告されている。DEE69 は、そのうち主に乳児期早期に発症する難治性てんかんと重度の全般的発達遅滞、筋緊張低下を特徴とする DEE phenotype である。

2. 特徴的な臨床症状

- ・ 主に乳児期早期に発症する難治性てんかんであり、てんかん性スパズム、焦点発作、全般発作など多彩な発作型を呈する。てんかん発症後に発達の停滞あるいは退行を認めることがある。
- ・ 重度の全般的発達遅滞を呈し、特に言語及び運動発達が高度に障害される。筋緊張低下や痙攣性四肢麻痺を伴うことがある。
- ・ ジストニア、ミオクローヌスなどの不随意運動、常同運動、大頭、先天性関節拘縮、皮質性視覚障害などを伴うことがある。

3. 特記すべき検査所見

脳波ではサプレッション・バースト、ヒプスアリスミア、多焦点性てんかん性放電を示すことがある。頭部 MRI は正常のことも多いが、大脳萎縮、脳梁菲薄化、白質容量減少、非特異的白質異常などを認めることがある。

4. 遺伝学的特徴

常染色体顕性遺伝形式をとる。主に de novo のヘテロ接合性病的バリエントを認める。
(遺伝子座 1q25.3、原因遺伝子 *CACNA1E*、MIM# 618285、遺伝子 MIM# 601013)

28) DEE70

1. 概要

PHACTR1 遺伝子異常では DEE phenotype のほか、てんかんを伴わない知的発達症も報告されている。
DEE70 は、そのうち乳児期早期に発症する難治性てんかんと重度の全般的発達遅滞を特徴とする DEE phenotype である。

2. 臨床症状

- ・ 主に乳児期早期にてんかん性スパズムで発症する。
- ・ 重度の全般的発達遅滞を呈し、特に言語発達が高度に障害される。てんかん発症後に発達の停滞や退行を認めることがある。
- ・ 痙性四肢麻痺、関節拘縮を伴うことがあり、重症例では歩行を獲得しないことがある。小頭症、側弯症、停留精巣なども報告されている。

3. 特記すべき検査所見

脳波ではヒプスアリスミアや多焦点性てんかん性放電を認めることがある。頭部 MRI は正常の場合もあるが、大脳萎縮や髄鞘化遅延など非特異的な所見を認めることがある。

4. 遺伝学的特徴

常染色体顕性遺伝形式をとる。主に de novo のヘテロ接合性病的バリエントを認める。
(遺伝子座 6p24.1、原因遺伝子 *PHACTR1*、疾患 MIM# 618298、遺伝子 MIM# 608723)

29) DEE74

1. 概要

GABRG2 遺伝子異常による疾患スペクトラムには、熱性けいれんや GEFS+などの比較的軽症のてんかんから DEE まで幅広い表現型が含まれる。DEE74 は、そのうち主に乳児期早期に多彩な発作型で発症する難治性てんかんと、重度の全般的発達遅滞を特徴とする DEE phenotype である。

2. 特徴的な臨床症状

- ・ 主に乳児期早期に発症する難治性てんかんを呈し、てんかん性スパズム、ミオクロニー発作、強直発作、脱力発作、欠神発作、全般強直間代発作など多彩の発作型を認める。経過とともに複数の発作型を呈することが多い。
- ・ 重度の全般的発達遅滞を呈し、特に言語及び運動発達が高度に障害され、発語を獲得しないことがある。
- ・ 筋緊張低下、異常眼球運動、不随意運動を伴うことがある。

3. 特記すべき検査所見

脳波ではヒプスアリスミアや多焦点性てんかん性放電を認めることがある。頭部 MRI 正常のこともあるが、大脳萎縮や髄鞘化遅延などの非特異的な所見を認めることがある。

4. 遺伝学的特徴

常染色体顕性遺伝形式をとる。DEE74 では主に de novo のヘテロ接合性病的バリエーションを認める。
(遺伝子座 5q34、原因遺伝子 *GABRG2*、疾患 MIM# 618920、遺伝子 MIM# 137164)

30) DEE85

1. 概要

SMC1A 遺伝子異常による疾患スペクトラムには、Cornelia de Lange 症候群と DEE を含む異なる表現型が知られている。DEE85 は、そのうち主に乳児期に発症する難治性てんかんと重度の全般的な発達遅滞、発語不良又は欠如を特徴とする DEE phenotype であり、特徴的顔貌や正中脳奇形を伴うことがある。

2. 特徴的な臨床症状

- ・ 主に乳児期に発症する難治性てんかンを呈し、全般強直間代発作や焦点発作、てんかん性スパズムなどを認める。発作は群発する傾向があり、てんかん重積状態を呈することがある。
- ・ 重度の全般的発達遅滞を呈し、特に言語発達が高度に障害され、発語を獲得しないことがある。発作群発に伴い発達の停滞あるいは退行を認めることがある。
- ・ 特徴的顔貌を認めることがあり、先天性心疾患、口蓋裂などの先天異常を伴うことがある。

3. 特記すべき検査所見

頭部 MRI は正常の場合もあるが、脳梁菲薄化や全前脳胞症などの正中脳奇形を認めることがある。

4. 遺伝学的特徴

X 連鎖性遺伝形式をとる。DEE85 は主に女性に認められ、多くは de novo のヘテロ接合性病的バリエーションによる。機能喪失型バリエーションが多く、X 染色体不活化の偏りが表現型に影響する可能性がある。
(遺伝子座 Xp11.22、原因遺伝子 *SMC1A*、MIM#301044、遺伝子 MIM#300040)

31) DEE91

1. 概要

PPP3CA 遺伝子異常による疾患スペクトラムには、神経発達症から DEE まで多様な表現型が含まれる。DEE91 は、そのうち主に乳児期に発症する難治性てんかんと重度の全般的発達遅滞を特徴とする DEE phenotype である。発達遅滞はてんかん発症以前から認められることがあり、発症後にさらに発達の停滞あるいは退行を呈することがある。

2. 特徴的な臨床症状

- ・ 主に乳児期に発症する難治性てんかンを呈し、てんかん性スパズム、焦点発作、強直発作、ミオクロニー発作、全般強直間代発作、欠神発作、脱力発作など多彩な発作型を認める。
- ・ 重度から最重度の全般的発達遅滞・知的障害を呈し、特に言語発達が高度に障害される。発達遅滞はてんかん発症前から認められることがあり、発症後に発達の停滞あるいは退行を呈することがある。
- ・ 筋緊張低下、不随意運動、痙攣性四肢麻痺、皮質性視覚障害などを伴うことがある。特徴的顔貌や先天異常を認める場合がある。

3. 特記すべき検査所見

脳波では背景活動の徐波化、多焦点性又は全般的なてんかん性放電、ヒプスアリスミアなどを認めるこ

とがある。頭部 MRI は正常のことも多いが、非特異的な脳構造異常を認めることがある。

4. 遺伝学的特徴

常染色体顕性遺伝形式をとる。主に de novo のヘテロ接合性病的バリエントを認める。バリエントの種類や遺伝子内の位置によって臨床的重症度が異なることが報告されている。

(遺伝子座 4q24、原因遺伝子 *PPP3CA*、MIM#617711、遺伝子 MIM#114105)

32) DEE94

1. 概要

CHD2 遺伝子異常による疾患スペクトラムには知的発達症から DEE まで幅広い表現型が含まれる。

DEE94 は、そのうち主に乳児期から小児期早期に発症する難治性てんかんと全般的発達遅滞を特徴とする DEE phenotype であり、ミオクロニー発作や光過敏性を高頻度に認める。

2. 特徴的な臨床症状

- ・ 主に乳児期から小児期早期に発症する難治性てんかみを呈し、ミオクロニー発作、欠神発作、脱力発作、強直発作、全般強直間代発作など多彩な発作型を認める。てんかん重積状態を呈することがある。
- ・ 光過敏性を高頻度に認め、光刺激により発作が誘発されることがある。
- ・ 全般的発達遅滞・知的障害を認め、発達の停滞あるいは退行を呈することがある。自閉スペクトラム症、注意欠如・多動症などの行動・精神症状を伴うことがある。

3. 特記すべき検査所見

脳波では背景活動の徐波化、多焦点性又は全般性のてんかん性放電を認め、光刺激により光突発反応を認めることがある。ヒプスアリスミアを呈する場合もある。頭部 MRI は正常のことが多いが、非特異的な異常を認めることがある。

4. 遺伝学的特徴

常染色体顕性遺伝形式をとる。主に de novo のヘテロ接合性病的バリエントを認める。

(遺伝子座 15q26.1、原因遺伝子 *CHD2*、MIM#615369、遺伝子 MIM#602119)

33) DEE99

1. 概要

ATP1A3 遺伝子異常による疾患スペクトラムには、小児交互性片麻痺、発作性運動異常、失調症などの神経疾患から DEE まで幅広い表現型が含まれる。DEE99 は、そのうち主に乳児期から幼児期に発症する難治性てんかんと重度の全般的発達遅滞を特徴とする DEE phenotype である。

2. 特徴的な臨床症状

- ・ 主に乳児期から幼児期に発症する難治性てんかみを呈し、焦点発作、間代発作、強直発作、遊走性焦点発作、強直間代発作などの多彩な発作型を認める。
- ・ 無呼吸、強直姿勢、眼球偏位などの発作性症状を伴うことがある。
- ・ 重度の全般的発達遅滞を呈し、発語不良又は欠如、筋緊張低下、四肢麻痺、ジスキネジア、眼振などを伴うことがある。

3. 特記すべき検査所見

脳波では背景活動の徐波化、多焦点性てんかん性放電を認め、サプレッション・バーストを認めることもある。頭部 MRI は正常のこともあるが、大脳萎縮、多小脳回などの非特異的な脳構造異常を認めることがある。

4. 遺伝学的特徴

常染色体顕性遺伝形式をとる。主に de novo のヘテロ接合性病的バリエントを認める。

(遺伝子座 19q13.2、病因遺伝子 *ATP1A3*、MIM#619606、遺伝子 MIM#182350)

34) DEE103

1. 概要

KCNC2 遺伝子異常による疾患スペクトラムには、全般てんかんや焦点てんかんから DEE まで多様な表現型が含まれる。DEE103 は、そのうち主に乳児期に発症する難治性てんかんと全般的発達遅滞を特徴とする DEE phenotype である。

2. 特徴的な臨床症状

- ・ 主に乳児期に発症する難治性てんかんを呈し、焦点発作、強直発作、ミオクロニー発作、欠神発作など多彩な発作型を認める。
- ・ 全般的発達遅滞・知的障害を呈し、言語発達及び運動発達が高度に障害されることがある。
- ・ 筋緊張低下、痙性、運動失調、自閉スペクトラム症、注意欠如・多動症などを伴うことがある。

3. 特記すべき検査所見

脳波では背景活動の徐波化、多焦点性・全般性のてんかん性放電を認め、サプレッション・バーストやヒプスアリスミアを認めることがある。頭部 MRI は正常のことが多いが、びまん性大脳萎縮など非特異的な異常を認めることがある。

4. 遺伝学的特徴

常染色体顕性遺伝形式をとる。主に de novo のヘテロ接合性病的バリエントを認める。

(遺伝子座 12q21.1、病因遺伝子 *KCNC2*、MIM#619913、遺伝子 MIM#176256)

35) DEE104

1. 概要

ATP6V0A1 遺伝子異常に伴う疾患スペクトラムには、知的発達症から DEE まで幅広い表現型が含まれる。DEE104 は、そのうち乳児期早期に発症する難治性てんかんと重度の全般的発達遅滞を特徴とする DEE phenotype である。

2. 特徴的な臨床症状

- ・ 主に乳児期早期に発症する難治性てんかんを呈し、てんかん性スパズム、焦点発作、全般強直発作又は全般強直間代発作などの多彩な発作型を認める。
- ・ 重度の全般的発達遅滞・知的障害、筋緊張低下、運動発達障害を認める。自閉スペクトラム症、注意欠如・多動症、運動失調、ミオクローヌスなどを伴うことがある。
- ・ 小頭症、特徴的顔貌、側弯症、エナメル質形成不全、視神経萎縮を伴うことがある。

3. 特記すべき検査所見

脳波では背景活動の徐波化、焦点性又は多焦点性のてんかん性放電を認めることがある。頭部 MRI で

は脳萎縮、小脳萎縮、脳回異常、白質異常などを認めることがあり、経過とともに脳萎縮が進行する症例もある。

4. 遺伝学的特徴

常染色体顕性遺伝形式をとる。主に *de novo* のヘテロ接合性病的バリエントを認める。

(遺伝子座 17q21.2、原因遺伝子 *ATP6V0A1*、MIM#619970、遺伝子 MIM#192130)

36) DEE111

1. 概要

DEPDC5 遺伝子異常による疾患スペクトラムには、比較的軽症の焦点てんかんや家族性焦点てんかん、皮質形成異常を伴うてんかんから DEE まで幅広い表現型が含まれる。DEE111 は、そのうち両アレル性 *DEPDC5* 病的バリエントにより、乳児期早期に発症する難治性てんかん、重度の全般的発達遅滞、筋緊張低下、著しい運動・言語発達障害を呈する DEE phenotype である。先天性大頭症と多小脳回を伴うことが多い。

2. 特徴的な臨床症状

- ・ 主に乳児期早期に発症する難治性てんかんを呈し、焦点発作、てんかん性スパズム、強直間代発作など多彩な発作型を認める。てんかん重積状態を呈することもある。
- ・ 重度から最重度の全般的発達遅滞を呈し、粗大運動発達及び言語発達が著しく障害され、発語を獲得しないことがある。筋緊張低下と先天性大頭症を伴うことが多い。
- ・ 摂食困難、視覚障害、眼奇形、先天性心疾患、好中球減少に伴う反復感染などを伴うことがある。

3. 特記すべき検査所見

脳波では背景活動の徐波化や多焦点性てんかん性放電を認めることがある。頭部 MRI では両側性の多小脳回を高頻度に認め、前頭葉、頭頂葉、シルビウス裂周囲に目立つことがある。基底核や脳梁の形態異常、橋低形成を伴うこともある。

4. 遺伝学的特徴

常染色体潜性遺伝形式をとる。両アレル性の病的バリエント(ホモ接合性又は複合ヘテロ接合性)を認める。*DEPDC5* 関連疾患の多くはヘテロ接合性病的バリエントによる常染色体顕性焦点てんかんを呈するが、DEE111 は両アレル性病的バリエントによる重症表現型である。

(遺伝子座 22q12.2-q12.3、原因遺伝子 *DEPDC5*、MIM#620504、遺伝子 MIM#614191)

＜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	能力障害評価
1 級程度	1-5 全て
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	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。 ○ 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	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。

	○「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	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。 ○「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	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。 ○「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	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。 ○「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。

※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、特段の規定がない場合、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、その患者の一生涯について施策が行われているものではないことから、他の施策体系が樹立しているものとして一律に取り扱うことは行わず、個別に検討する。）	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	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：日本てんかん学会、日本小児神経学会 承認日：2026年7月29日、2026年7月31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	脳波検査、遺伝学的検査
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	診断基準の中に不全会、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	<診断基準> Definiteを対象とする

	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。	該当	
		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：日本てんかん学会、日本小児神経学会 承認日：2026年7月29日、2026年7月31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	令和5年、令和6年度に新規申請
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	診断基準について、各遺伝子について個別に作成した
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	非該当	
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	18 脊髄小脳変性症、140 ドラバ症候群、142 ミオクロニー欠神てんかん、143 ミオクロニー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 早期ミオクロニー脳症、148 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん、150 環状20番染色体症候群、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、156 レット症候群、201 アンジェルマン症候群、309 進行性ミオクローヌステんかん、310 先天異常症候群
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、保険適外の特典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

視床下部過誤腫症候群

○ 概要

1. 概要

視床下部過誤腫症候群は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である。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症、神経発達症、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（てんかん発作を引き起こす性質）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、知的発達症、神経発達症などは、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推定されているが、実際には二次性てんかん原性の局在を推定することは困難であることが多く、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。笑い発作以外にも様々なてんかん発作（焦点起始・全般起始発作など。以下、非笑い発作と表現する）を高率に合併する。また、約半数に知的発達症、神経発達症、行動異常を伴う。神経発達症、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。併発する神経発達症、行動異常もてんかん発作の消失に伴い改善することはあるが消失することは少なく、知的発達症とともに根本的な治療法はない。

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。しかし、視床下部過誤腫症候群の要素となる笑い発作以外の非笑い発作には効果が少なくなり、発作消失率は5～7割ほどとなる。特に罹患歴が長期化した成人例では、非笑い発作に対する外科的治療の効果は乏しくなる傾向にあり、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。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は改善することが多いが、知的発達症、神経発達症については、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く、長期にわたる支援が必要となる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

不明

(新規患者数(ただし小児例を含む): 令和4年度 11 人、令和5年度2人、令和6年度2人、令和7年度9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 Sonic hedgehog signal 経路に関わる *GLI3*、*OFD1* などの遺伝子異常の関与が疑われているが、てんかん発症に関わるメカニズムについては十分に解明されていない。さらに、視床下部過誤腫症候群に大きく関わる二次性てんかん原性・てんかん性脳症の発症機構についてもほとんど解明されていない)。

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、知的発達症、神経発達症、行動異常には、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発作薬治療、及び知的発達症、神経発達症、行動異常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。日本てんかん学会、日本小児神経学会、日本神経学会承認済)

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、該当する患者を対象とする。

○ 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 臼井直敬

研究分担者 福岡山王病院 脳神経外科部長・機能脳神経外科センター長 白水洋史

<診断基準>

Definite と Probable を対象とする。

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. 知的発達症、神経発達症
4. 行動異常(攻撃性・暴力性、易刺激性、多動など)

B. 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 強調画像もしくは 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。)

C. 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。

<診断のカテゴリ>

Definite: A-1とBを満たし、かつA-2から4のうち1項目以上を満たすもの

Probable: A-1とBを満たすもの

Possible: B-2を認め、かつAのうち1項目以上を満たすもの

<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、下記の「G40 てんかん」の障害等級に応じた能力障害評価の区分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、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

※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单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	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。 ○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	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。 ○「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。 ○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。

3	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。 ○「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。 ○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	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。 ○「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	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。 ○「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。

※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、特段の規定がない場合、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、その患者の一生理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	<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：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：2023年12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。神経心理検査・発達検査により、知的発達障害を確認。
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。	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)	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：2023年12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	前回の申請では、治療効果があることから、「治療法が確立していない」との要件を満たしていないとの判断であったが、治療効果があるのはこの症候群のうちの一部の症状（笑い発作）であり、症候群に伴う知的発達障害や、そのほかのてんかん発作は難治化する事が多い。
3	ICD 1 0（もしくは1 1）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、保険適外の特珠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

GRIN 関連神経発達異常症

○ 概要

1. 概要

GRIN 関連神経発達異常症は、N-メチル-D-アスパラギン酸(NMDA:N-methyl-D-aspartate)受容体サブユニットをコードする *GRIN* 遺伝子ファミリーの異常に起因する疾患である。*GRIN* 遺伝子ファミリーのうち *GRIN1*、*GRIN2A*、*GRIN2B*、*GRIN2D* の4遺伝子が原因として知られている。主な特徴は、重度の全般的発達遅滞および知的障害、てんかん、筋緊張異常、運動障害、自閉スペクトラム症である。NMDA 受容体は脳内において興奮性神経伝達を担っていることから、神経発達に関連した幅広い症状を認める。症状は小児期から成人期にかけて慢性に経過し、長期にわたり持続する。

2. 原因

NMDA 受容体は、脳内に発現するグルタミン酸受容体の一種であり、リガンド依存性イオンチャネルとして中枢神経系の興奮性神経伝達に重要な役割を担う。同受容体を介したシグナル伝達は、脳の発達、学習、記憶などの高次脳機能に関与している。NMDA 受容体サブユニットをコードする *GRIN* 遺伝子ファミリーのうち、*GRIN1*、*GRIN2A*、*GRIN2B*、*GRIN2D* の4遺伝子が神経発達異常症の原因として知られており、これらの病的バリエーションにより多様な神経発達異常が引き起こされる。

3. 症状

共通する特徴として、乳児期発症の重度全般的発達遅滞あるいは知的障害、薬剤抵抗性てんかん、筋緊張低下、ジストニア・ジスキネジア・舞踏様運動・失調などの運動障害、自閉スペクトラム症があげられる。そのほか、小頭症、皮質性視覚障害、睡眠障害、痙性、常同運動、摂食嚥下障害などを認める。各遺伝子バリエーションにおける臨床的特徴は以下の通りである。

1) *GRIN1*

重度の全般的発達遅滞または知的障害、筋緊張異常、運動障害を来す割合が高く、眼球上転発作(oculogyric crisis)を認めることがある。頭部 MRI 検査では多小脳回などの皮質形成異常や脳梁低形成が報告されている。

2) *GRIN2A*

てんかんを高率に合併し、発作型は焦点発作を認めることが多い。一部の症例では、睡眠時棘徐波活性化を示す発達性てんかん性脳症及びてんかん性脳症やランドウ・クレフナー症候群を呈する。また、構音障害や言語発達遅滞などの言語障害の合併が多いことも特徴とされる。

3) *GRIN2B*

中等度から重度の全般的発達遅滞または知的障害、筋緊張低下、てんかん、ジストニアあるいはジスキネジアなどの運動障害、小頭症などを認める。頭部 MRI 検査では多小脳回などの皮質形成異常、脳梁低形成などを認めることがある。

4) *GRIN2D*

発達性てんかん性脳症 46(DEE46:developmental and epileptic encephalopathy 46)の臨床像を呈する。

乳児期早期に発症する薬剤抵抗性てんかんに加え、重度の全般的発達遅滞または知的障害、筋緊張低下、運動障害、皮質性視覚障害などを認める。4つの遺伝子の中で最も報告数が少なく、まれである。

4. 治療法

現時点で根本的な治療法はなく、対症療法が中心となる。発達の遅れや知的障害に対しては早期からのリハビリテーションや療育を行い、てんかんに対しては抗てんかん発作薬による薬物療法を行う。

5. 予後

合併するてんかんや運動障害などの神経症状および呼吸状態、栄養状態、気道感染や誤嚥性肺炎などが予後を左右する。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 50 人(2026 年時点のてんかん症候群遺伝子解析コホートデータからの研究班推計)

2. 発病の機構

不明(*GRIN* 遺伝子の機能喪失型バリエーションあるいは機能獲得型バリエーションが原因となるが、その発症病態は不明である)

3. 効果的な治療方法

未確立(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

5. 診断基準

あり(研究班作成の診断基準あり。日本小児神経学会、日本てんかん学会承認済)

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、該当する患者を対象とする。

○ 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ケアシステムの研究」

研究代表者 NHO 静岡・てんかん神経医療センター 院長 臼井直敬

研究分担者 国立病院機構西新潟中央病院 医長 小林悠

<診断基準>

Definite を対象とする。

A. 症状・臨床所見

1. 全般性発達遅滞
2. 薬剤抵抗性てんかん
3. 運動障害(ジストニア、ジスキネジア、舞踏様運動、失調など)

B. 遺伝学的検査

GRIN1、*GRIN2A*、*GRIN2B*、*GRIN2D*のいずれかの遺伝子に病的バリエーションが同定される。

C. 鑑別診断

下記の疾患を鑑別する。

ドラベ症候群、環状20番染色体症候群、PCDH19関連症候群、レット症候群、アンジェルマン症候群、進行性ミオクロヌスてんかん、結節性硬化症、モワット・ウィルソン症候群、ATR-X症候群、コフィン・シリス症候群、1p36欠失症候群、4p欠失症候群、ライソゾーム病、ミトコンドリア病、ペルオキシソーム病、グルコーストランスポーター1欠損症、先天性葉酸吸収不全、先天性グリコシルホスファチジルイノシトール欠損症、脳クレアチン欠乏症候群、セピアプテリン還元酵素欠損症、芳香族L-アミノ酸脱炭酸酵素欠損症、MECP2重複症候群、PURA関連神経発達異常症

※睡眠時棘徐波活性化を示す発達性てんかん性脳症及びてんかん性脳症やランドウ・クレフナー症候群を呈する*GRIN2A*関連神経発達異常症は、本疾患の診断基準を満たす場合は本疾患での申請を推奨する。

<診断のカテゴリー>

Definite: Aの2項目以上、かつBを満たし、かつCを除外できる

<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、下記の「G40 てんかん」の障害等級に応じた能力障害評価の区分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	1-5 すべて
2 級程度	3-5 のみ
3 級程度	4-5 のみ

※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、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

※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	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。 ○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	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。 ○「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	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。

	○「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	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。 ○「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	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。 ○「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。

※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、特段の規定がない場合、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

	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、その患者の一生涯について施策が行われているものではないことから、他の施策体系が樹立しているものとして一律に取り扱うことは行わず、個別に検討する。）	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	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. 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ので、i. iの合意を得ることを目指しているなどi. 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。		学会名：日本小児神経学会、日本てんかん学会 承認日：2026年7月29日、2026年7月31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	遺伝学的検査
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。	該当	
		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)		学会名：日本小児神経学会、日本てんかん学会 承認日：2026年7月29日、2026年7月31日

	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I1）またOrphanet（オーファネット）における表記名およびコード	非該当	
4	既に指定難病に指定されている疾病の類縁疾病か	該当	140 ドラバ症候群、150 環状20番染色体症候群、152 PCDH19関連症候群、156 レット症候群、201 アンジェルマン症候群、309 進行性ミオクローヌスてんかん、158 結節性硬化症、178 モワット・ウィルソン症候群、180 ATR-X症候群、185 コフィン・シリス症候群、197 1p36欠失症候群、198 4p欠失症候群、19 ライソソーム病、21 ミトコンドリア病、234 ベルオキシソーム病、248 グルコーストランスポーター1欠損症、253 先天性薬酸吸収不全、320 先天性グリコシルホスファチジルイノシトール（GPI）欠損症、334 脳クレアチン欠乏症候群、319 セビアブデリン還元酵素（SR）欠損症、323 芳香族L-アミノ酸脱炭酸酵素欠損症、339 MECP2重複症候群、343 PURA関連神経発達異常症
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	GRIN2B関連神経発達異常症のみ指定
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	約15名
9	医療費助成を受けるために必須だが、保険適応外の特珠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

ROHHAD 症候群

○ 概要

1. 概要

ROHHAD 症候群は、急性発症型肥満(Rapid-onset obesity)、視床下部機能障害(Hypothalamic)、中枢性低換気(Hypoventilation)、自律神経調節障害(Autonomic Disorder)の臨床症状を特徴とする疾患群である。神経節腫瘍の合併例では ROHHAD-NET 症候群とも呼ばれる。本症候群では神経節腫瘍合併の有無によらず血清中の抗 ZSCAN1 抗体や抗 Na_x 抗体が検出されている。自己免疫的機序により脳室周囲器官の炎症から、多彩な視床下部障害、下垂体機能障害、中枢性低換気、自律神経症状を示す。抗体産生に関する詳細な病因等は不明である。治療法は未確立で、対症療法が中心となる。

2. 原因

原因は不明である。一部の患者の血清中に、抗 ZSCAN1 抗体や抗 Na_x 抗体が検出され自己免疫的機序が示唆されている。抗 ZSCAN1 抗体、抗 Na_x 抗体が陽性となる症例の一部で神経節腫瘍の合併例が報告されているが、神経節腫瘍のない症例もあり、腫瘍性疾患とは言えず、抗体産生の詳細なメカニズムは不明である。

抗体が脳弓下器官などの脳室周囲器官に対して炎症、細胞死を引き起こし、視床下部下垂体障害を惹起することが示唆されている。

現時点、明らかな疾患責任遺伝子は同定されていない。

3. 症状

- 1) 急性発症型肥満: 幼児期から小児期に、明らかな原因なく短期間で急速な体重増加を示すことが多い。肥満は本症候群の代表的症状であるが、発症初期には肥満が明らかでない例もあり、経時的な体重増加や成長曲線の変化を含めて評価する。
- 2) 視床下部・下垂体機能障害: 下垂体ホルモンの障害により多彩な症状を呈する。視床下部障害として視床下部性肥満、体温調節障害等を呈する。
- 3) 中枢性低換気: 慢性的な中枢性低換気を呈する。高 CO₂ 血症から認め、徐々に低酸素血症を伴い、感染症の併発時や長期経過において致命的となる場合がある。
- 4) 自律神経症状: 便秘、多汗、手指冷感、徐脈、体温調節障害、眼振等を慢性的に認める。病初期から認めやすく、非肥満例では本症候群を疑う症状の一つとなる。

4. 治療法

下垂体機能障害に対しては、各ホルモン欠損や異常に対する診断基準及び年齢に応じた適応に基づき下垂体ホルモン補充療法を行う。中枢性低換気ならびに肥満に伴う睡眠時無呼吸症候群に対しては非侵襲的陽圧換気等の人工呼吸管理が中心となる。

一部の重篤な症例において、ステロイドパルス療法や免疫グロブリン治療等の免疫抑制治療を施行した報告があるが、治療法としては確立していない。

5. 予後

長期予後は不明である。中枢性低換気や自律神経障害による徐脈、肥満に伴う肝硬変は生命予後に影響を与える。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和6年度研究班調査)

約 40 人

2. 発病の機構

不明

3. 効果的な治療方法

未確立(本質的な治療法はない。種々の合併症に対する対症療法。)

4. 長期の療養

必要

5. 診断基準

あり(学会及び研究班による診断基準あり。日本先天異常学会から承認済。)

6. 重症度分類

研究班作成の重症度分類で中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「患者との双方向的協調に基づく先天異常症候群の自然歴の収集と recontact 可能なシステムの構築研究班」

「先天異常症候群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」

研究代表者 慶應義塾大学医学部 教授 小崎健次郎

研究分担者 広島市立北部医療センター安佐市民病院小児科・がんゲノム診療科 部長 宇都宮朱里

<診断基準>

Definite と Probable を対象とする。

A. 主症状・臨床所見

1. 急性発症型肥満(※1)
2. 便秘、多汗、手指冷感、徐脈、体温調節障害(※2)などの自律神経症状を慢性的に認める。
3. 慢性的な中枢性低換気症状を認める。
4. 斜視、眼振などの眼科的症状を認める。
5. 発達障害又は精神障害を認める。

* 慢性とは、症状が6ヶ月以上に渡り持続した状態と定義する。

B. 検査所見

1. 2種類以上の成長ホルモン負荷試験において成長ホルモン分泌不全(GHD)を認める。
2. GHD以外の下垂体機能障害が2つ以上ある(高プロラクチン血症、部分的バソプレシン(AVP)低下症(※3)を含む)。
3. 血清Na値が施設基準値より高値又は低値である(※4)。
4. 慢性的に血中CO₂又は経皮CO₂値が施設基準値を超えて高値である。
5. 神経節細胞腫、神経芽細胞腫の合併を認める。

C. その他

血清中の抗ZSCAN1抗体、抗Na_x抗体が陽性である。

D. 鑑別診断

鑑別すべき疾患・病態として、プラダー・ウィリ症候群、先天性中枢性低換気症候群の責任遺伝子である *PHOX2B* バリエントを有する場合、視床下部下垂体部位の腫瘍(頭蓋咽頭腫、胚細胞腫、ランゲルハンス組織球症)を有し外科的治療後の場合が挙げられる。一部の臨床症状が類似しているHIDEA症候群や Burnside-Butler症候群も鑑別すべき疾患となる。

<診断のカテゴリー>

Definite1: Aの3項目以上かつBの3項目以上を満たし、Dを除外できる

Definite2: Aの3項目以上とBの2項目以上かつCを満たし、Dを除外できる

Probable: Aの2項目とBの2項目以上かつCを満たし、Dを除外できる

<参考事項>

※1: 急性発症型肥満とは、概ね6～12 か月以内の短期間に、体重、BMI、又は肥満度が成長曲線で+0.5SD 以上に明らかに増加し、肥満度 20%以上に到達する、又は既存の肥満が成長曲線で+0.5SD 以上に明らかに増悪する状態をいう。

※2: 自律神経症状の体温調節障害とは、通常でも 35 度台の低体温や明らかな感染症などによらない 38 度以上の高体温、反復性の体温変動を示す。

※3: 部分的 AVP 低下症を伴う場合、AVP 濃度の正常範囲については、バゾプレシン分泌低下症の診断と治療の手引き(2023 年度版)を参照する。

※4: Na 値異常は施設基準に基づいて判断するが、施設基準がない場合、高 Na 血症(145 mEq/L 以上)、低 Na 血症(130 mEq/L 未満)を用いる。

<重症度分類>

以下の中等症以上の場合を対象とする。

軽症: 以下の a.、b.、c. を全て認める。

- a. ホルモン補充治療などの薬物治療のみ
- b. 人工呼吸管理は不要
- c. ADL に支障がない

中等症: 以下の a.、b.、c. を全て認める。

- a. 複数の薬物治療によっても症状の進行を認める。
- b. 在宅または施設での人工呼吸管理が必要となる場合
- c. ADL に支障がある場合

重症: 以下の a.、b.、c. を全て認める。

- a. 複数の薬物治療によっても免疫抑制治療を含む集学的治療を必要とする場合
- b. 24 時間継続した人工呼吸管理が必要となる場合
- c. ADL に著しい低下がある、または重度の臓器障害 * により介助を要する場合

* 本症候群に伴う呼吸、循環、体温調節、水・電解質調節その他の臓器・生理機能障害により、生命維持または日常生活の維持のために継続的な医療的介入または介助を必要とする状態

※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、特段の規定がない場合、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、その患者の一生涯について施策が行われているものではないことから、他の施策体系が樹立しているものとして一律に取り扱うことは行わず、個別に検討する。）	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	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	
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：日本先天異常学会 承認日：2026年7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。	学会名：日本先天異常学会 承認日：2026年7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）	非該当	
3	ICD 1 0（もしくは1 1）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	ORPHA:293987
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	15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	ROHHAD関連自己抗体検査（ZSCAN1抗体、Nax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）		内分泌疾患、神経疾患、呼吸器疾患、免疫疾患

VEXAS 症候群

○ 概要

1. 概要

VEXAS 症候群 (vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic syndrome) は成人後期に発症する治療抵抗性の自己炎症症候群である。高熱、皮疹、軟骨炎、肺病変、関節炎などの多彩な全身性炎症症状を呈し、しばしば血球減少や骨髓異形成などの造血障害を伴う。本症は 2020 年に初めて報告されたが、その後の研究により原因遺伝子、特徴的な臨床像及び病理学的所見が明らかとなり、独立した疾患概念として国際的に確立されている。

2. 原因

骨髓の造血系前駆細胞における *UBA1* の後天性体細胞変異 (モザイクで存在する) が関連している。*UBA1* はタンパク質のユビキチン化を開始させる E1 酵素をコードしている。現在明らかにされている症例の多くでは、*UBA1* exon3 の選択的転写開始点であるメチオニン (Met) 41 番あるいはその上流のスプライスサイトに変異が生じており、これにより機能低下型の新規アイソフォームが出現する。病的変異を有する末梢血細胞では、ユビキチン化の低下と自然免疫経路の活性化が認められる。

UBA1 は X 染色体上に位置するため、発症するのはほとんどが男性である。女性では野生型アレルが保護的に働くと推測されており、後天性モノソミー X を保有する患者に報告されている。

なお、*UBA1* の生殖細胞系列の変異は脊髄性筋萎縮症と関連することが報告されているが、VEXAS 症候群の変異とは異なる。

3. 症状

多彩な全身性炎症症状を認めるが、初発時から複数の症状を認めることも、経時的に症状が追加されることもある。皮膚や肺の好中球性炎症、耳介あるいは鼻軟骨炎、眼炎症、血管炎などが多い。

また、様々な血液異常も知られており、大球性貧血、血小板減少、骨髓異形成症候群、多発性骨髓腫や意義不明の単クローン性免疫グロブリン血症などの合併が見られる。骨髓塗抹標本では、骨髓系前駆細胞と赤芽球系前駆細胞の細胞質に特徴的な多発空胞像 (vacuoles) を認めるが、VEXAS 症候群診断において特異度が高い所見ではない。銅欠乏、亜鉛中毒、アルコール乱用、薬剤性などでも出現しうる。

4. 治療法

現時点で、VEXAS 症候群に対する治療法は確立されていない。グルコルチコイドは、治療初期には自己炎症症状に対して有効性を示すが、漸減中の再燃はほぼ不可避で、長期にわたって中等量以上の内服継続を要することが多い。大概は経過とともにグルコルチコイドへの治療反応性は低下し、JAK 阻害剤や抗 IL-6 受容体抗体などの生物学的製剤、メチル化阻害剤を併用するなどの治療強化が試みられている。また、造血幹細胞移植の有効性も示唆されている。骨髓異形成症候群や炎症性消耗などによる血球減少が顕著な場合は、適宜輸血療法を行う。

5. 予後

予後は不明だが、しばしば再燃や合併症を繰り返し、入院あるいは入院に準じた治療強化が必要となる。

UBA1 p.Met41Val 遺伝子型、輸血依存性貧血、中等度以上の血小板減少、典型的なクローン性造血などが、予後不良因子として知られている。骨髓異形成症候群の合併例については、これまでの報告では、改訂国際予後判定システム Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R)において「低リスク」と分類される症例が多く、急性骨髄性白血病(AML)など血液悪性腫瘍への進行リスクは比較的低いとされている。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

1,000 人未満(2026 年 7 月時点、研究班調査による)

2. 発病の機構

不明(*UBA1* の体細胞遺伝子異常が関与しているが、発症機序は依然として不明)

3. 効果的な治療方法

未確立(根本的治療法なし)

4. 長期の療養

必要(再燃と寛解を繰り返し、慢性の経過となる。)

5. 診断基準

あり(研究班が作成する診断基準、日本リウマチ学会・日本小児リウマチ学会承認済)

6. 重症度分類

研究班作成のものを扱い、重症例を対象とする。

○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業「自己炎症性疾患及び類縁疾患に対する診療体制整備、患者登録推進、移行期医療推進、診療ガイドライン確立に関する研究」

研究代表者 京都大学 八角高裕

研究分担者 横浜市立大学 桐野洋平

<診断基準>

Definite を対象とする。

A. 症状・臨床所見

1. 主要項目(*1)

- a. 38℃以上の発熱
- b. 病理学的あるいは画像的に証明された軟骨炎
- c. 病理学的に証明された好中球性皮膚症
- d. 病理学的に証明された白血球破碎性血管炎(*3)
- e. MRI T1 強調画像あるいは CT 画像にて確認された非感染性の眼窩周囲腫脹
- f. 再発性で非感染性の強膜炎、上強膜炎、ぶどう膜炎
- g. グルココルチコイド治療に反応性を示す非感染性の胸部すりガラス影、結節影、又は浸潤影
- h. 誘因のない、もしくは再発性の深部又は表在性静脈血栓症
- i. 4週間以上継続して、少量のグルココルチコイドでは炎症をコントロールできず、グルココルチコイドによる治療継続を必要とする状態。(*2)

2. 副項目

- a. 病理学的に証明された結節性紅斑
- b. 再発性蕁麻疹、または蕁麻疹様皮疹
- c. IL-1 阻害剤に対する注射部位反応
- d. 関節炎
- e. 血管炎(血管サイズは問わない)(*3)
- f. 心膜炎もしくは心筋炎
- g. 滲出性胸水
- h. 精巣炎
- i. 感音性難聴
- j. 非結核性抗酸菌感染症などの非定型もしくは日和見感染症
- k. 病理学的に証明された腎アミロイドーシスを伴うネフローゼ症候群
- l. 病理学的に証明された間質性腎炎

B. 検査所見

血液学的徴候

- a. 大球性貧血あるいは赤血球大球化を認める(*4)
- b. 骨髓異形成症候群あるいは骨髓異形成
- c. 血小板減少(10 万/ μ L 未満)

C. 遺伝学的検査

UBA1 遺伝子の解析を行い、疾患関連性が知られている体細胞変異(*5、6)を同定する

D. 鑑別診断

VEXAS 症候群においては、以下の疾患と類似した臨床像を呈することがあるので、鑑別の際に留意する。

- ・成人スチル病
- ・再発性多発軟骨炎
- ・ベーチェット病
- ・ANCA 関連血管炎
- ・結節性紅斑
- ・器質化肺炎
- ・スウィート症候群
- ・血球貪食症候群
- ・エルドハイム・チェスター病
- ・大動脈炎症候群(巨細胞性動脈炎など)
- ・周期性発熱性疾患(家族性地中海熱、TNF 受容体関連周期性症候群など)
- ・膠原病(全身性エリテマトーデス、関節リウマチなど)
- ・造血器腫瘍(急性骨髄性白血病、悪性リンパ腫など)
- ・感染症

<診断のカテゴリー>

Definite: 以下の1～6のいずれかを満たし、かつCを満たし、Dを十分に除外できるもの
診断にあたっては参考事項に留意すること。

1. A-1を3項目以上満たす。
2. A-1を2項目以上満たし、かつA-2を2項目以上満たす。
3. A-1を2項目以上満たし、かつBを1項目以上満たす。
4. A-1を1項目以上満たし、かつA-2の2項目以上とBの1項目を満たす。
5. A-1を1項目以上満たし、かつBを2項目以上満たす。
6. A-1を認めないが、A-2を2項目以上満たし、かつBを2項目以上満たす。

<参考事項>

- * 1. VEXAS 症候群では発症年齢が 40 歳以上で、CRP 等の急性期炎症反応上昇が1ヶ月以上遷延する症例が多いことに留意すべきである。希少な小児例も報告されている。
- * 2. 本項における少量のグルココルチコイドとは、プレドニゾロン換算で 10 mg/日以下を指す。
- * 3. 病理学的に証明された白血球破砕性血管炎を主要項目として利用する患者の場合、この副項目を追加するためには、異なるサイズの血管炎が存在しなければならない。
- * 4. 葉酸又はビタミン B12 欠乏を伴わず、MCV $\geq$ 98 fL を2回以上認める。
- * 5. 疾患関連性が確定された *UBA1* 遺伝子の病的変異(p.Met41Val、p.Met41Leu、p.Met41Thr、c.118-

1G>C、c.118-2A>G、c.118-9_118-2del、p.Tyr55His、p.Ser56Phe、p.Gly477Ala、p.Ala478Ser、p.Asp506Asn、p.Asp506Gly、p.Ser621Cys)をさす。疾患と関連する *UBA1* 遺伝子の病的変異が検出されない場合は VEXAS 症候群とは診断できない。

- * 6. 女性症例の場合は、必要に応じて X モノソミーであることを確認する。X モノソミーでない患者で上記 *UBA1* 遺伝子の病的変異を保有していても VEXAS 症候群を発症しないことが報告されているため、VEXAS 症候群の診断には慎重を期す。

<重症度分類>

1～3のうちのいずれかを満たす場合を対象とする。

- 適切な医学的管理を行っても、以下の表に示す本症に起因する炎症症状または臓器障害が1項目以上持続し、プレドニゾロン換算で10 mg/日以下に減量できず、なおかつCRP1 mg/dL以上が持続する状態。

38℃以上の発熱
耳介もしくは鼻軟骨炎
非感染性の胸部すりガラス影、結節影、または浸潤影
関節炎
誘因のない、もしくは再発性の血栓症(表在性血栓性静脈炎、深部静脈血栓症、または動脈血栓症)
結節性紅斑様皮疹、再発性蕁麻疹様皮疹、または好中球性皮膚症
再発性で非感染性の眼病変(強膜炎、上強膜炎、またはぶどう膜炎)
血管サイズは問わない血管炎
非感染性眼窩周囲陥腫脹

- 本症に伴う造血障害により、高度の貧血(Hb 8.0 g/dL 未満)、又は高度の血小板減少(血小板数 2 万/ μ L 未満)を認める(赤血球製剤2単位/月以上又は血小板製剤 10 単位/月以上の輸血継続、あるいはこれに相当する高度な血球減少が4ヶ月以上持続する状態)。
- 本症に伴う炎症症状、造血障害、又は臓器障害により、modified Rankin Scale(mRS)が3以上。ただし、VEXAS 症候群と直接関係しない併存疾患等による ADL 低下は除く。

日本版 modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書		
modified Rankin Scale		参考にすべき点
0	まったく症候がない	自覚症状及び他覚徴候がとみにない状態である
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	

※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、特段の規定がない場合、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 （「指定難病の要件について」の4ページ参照）	「原因が不明又は病態が未解明な疾病である。」もしくは「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である。」のいずれかである。	該当	UBA1の後天性バリエントが原因であることが判明しているが、炎症が惹起される機序は不明である。
		『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 （「指定難病の要件について」の5～7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、その患者の一生涯について施策が行われているものではないことから、他の施策体系が樹立しているものとして一律に取り扱うことは行わず、個別に検討する。）	該当	
3	治療方法が確立していない （「指定難病の要件について」の8ページ参照）	以下の場合には該当しない。 ①根治のための治療方法がある場合。 ・ただし、仮に根治のための治療方法があっても、必要に応じて当該治療方法の有効性および安全性等を考慮して、本要件に該当するか判断する ・なお、機会が限定的であることから、臓器移植を含む移植医療や研究段階の治療方法については、現時点で根治のための治療方法には含めないこととする。 ②対症療法や進行を遅らせる治療方法等により、一般と同等の社会生活を送ることが可能である。	該当	
4	長期の療養を必要とする （「指定難病の要件について」の9～10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	
		診断時点では必ずしも日常生活に支障のある症状を認めないが、致死的な合併症を発症するリスクが高い疾病については、 ①致死的な合併症を発症するリスクが若年で通常より著しく高いこと ②致死的な合併症を発症するリスクを軽減するための治療として、侵襲性の高い治療（例：アフレレーシス治療）を頻回かつ継続的に必要とすること のいずれかを満たす。		※こちらの項目は、【診断時点では必ずしも日常生活に支障のある症状を認めないが、致死的な合併症を発症するリスクが高い疾病】に該当する場合のみ回答。
		『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	93%
5	患者数が本邦において一定の人数（注）に達しない （「指定難病の要件について」の11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	令和8年5月時点で1,000人未満と推定される。
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 （「指定難病の要件について」の12ページ参照）	①客観的指標がある。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学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：日本リウマチ学会/日本小児リウマチ学会 承認日：2024年11月30日/2026年7月12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	精度管理の成されたUBA1遺伝子検査で病原性の証明された/バリエント陽性であることが必要
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	不全型、疑い例等は含まれない（事務局追記）

	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。	該当	再生不良性貧血の準じて輸血依存を定義
		該当	modified Rankin scaleを用いる
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：日本リウマチ学会/日本小児リウマチ学会 承認日：2024年11月30日/2026年7月12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	本邦レジストリ研究で、VEXAS症候群の疾患活動性指標を定義し、重症度に反映させた（Rheumatology, doi:10.1093/rheumatology/keae530）
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	ORPHA:596753 ICD-10: M35.8
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	再発性多発軟骨炎(指定難病55)、巨細胞性動脈炎(指定難病41)、成人スチル病(指定難病54)、パーチエット病(指定難病56)
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	スウィート症候群、骨髓異形成症候群、ぶどう膜炎
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	確定診断例はほぼ成人である
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）	該当	UBA1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	染色体・遺伝子異常、免疫疾患、血液疾患、呼吸器疾患、皮膚・結合組織疾患、骨・関節疾患、視覚疾患

TAFRO 症候群

○ 概要

1. 概要

TAFRO 症候群は、原因不明の全身性炎症性疾患であり、血小板減少(Thrombocytopenia)、全身浮腫・体腔液貯留(Anasarca)、発熱(Fever)、骨髄細網線維化又は腎機能障害(Reticulin fibrosis/Renal insufficiency)、臓器腫大(Organomegaly)の頭文字をとって命名された症候群である。2010 年に高井らにより本邦で初めて報告され、その後本邦を中心に世界各国で症例が蓄積されてきた。サイトカインストーム(特にインターロイキン-6(IL-6:Interleukin-6)、血管内皮増殖因子(VEGF:vascular endothelial cell growth factor)の過剰産生)を背景に、急速進行性の血小板減少、難治性の体腔液貯留、急性腎障害をきたし、適切な免疫抑制療法を行わなければ多臓器不全により致死的経過をたどる予後不良な疾患である。リンパ節生検では特発性多中心性キャッスルマン病(iMCD:idiopathic multicentric Castleman disease)と類似する組織所見を示すことがあるが、臨床経過、検査所見、治療反応性、予後において典型的な iMCD とは異なる病像を呈する。すなわち、①症候に共通性・普遍性があること、②しばしば急性に発症し、重症化して予後不良となりうること、③積極的な免疫抑制治療が有効であること、④リンパ節腫大が目立たないか、あるいは伴わないために既存のリンパ増殖性疾患とは異なる疾患概念であることから、独立した疾患単位として国際的にも認知されている。

2. 原因

本症の発症機序は明らかでない。IL-6、VEGF をはじめとする炎症性サイトカインの過剰産生によるサイトカインストームが病態の中心と考えられているが、その上流の原因(ウイルス感染、自己免疫、遺伝的素因等)は未解明である。ヒトヘルペスウイルス8型感染、悪性腫瘍、自己免疫疾患、感染症、IgG4 関連疾患などの既知の原因疾患は除外される。家族集積性は報告されておらず、特定の遺伝子異常も同定されていない。

3. 症状

急性～亜急性に発症し、発熱、全身倦怠感、体重増加(浮腫による)、腹部膨満(腹水)、呼吸困難(胸水)を呈する。検査上、進行性の血小板減少、急性腎障害、低アルブミン血症、CRP の著明高値、アルカリフォスファターゼ高値、可溶性 IL-2 受容体の上昇を認める。骨髄では巨核球数の増加と細網線維の増加(細網線維症)が特徴的である。リンパ節腫大は軽度にとどまることが多い。重症例では播種性血管内凝固症候群(DIC)、腎不全、心嚢液貯留に伴う心タンポナーデ、重症感染症を合併し、しばしば多臓器不全に陥る。

4. 治療法

確立された標準治療は存在しない。第一選択としてグルココルチコイド(副腎皮質ステロイド)大量療法(プレドニゾン 1 mg/kg/日又はメチルプレドニゾンパルス療法)が用いられ、研究班での集積データで

は実臨床におけるグルココルチコイド使用率は 96.2%、トシリズマブ使用率は 46.2%である。グルココルチコイド抵抗性又は依存性例に対しては、抗 IL-6 受容体抗体(トシリズマブ)、シクロスポリン、リツキシマブ、トロンボポエチン受容体作動薬、mTOR 阻害薬、シクロホスファミド等が使用される。ただし TAFRO 症候群ではトシリズマブの効果は明らかでなく、IL-6 以外の病態関与が示唆されている。トシリズマブは TAFRO 症候群に対する保険適用はないことに留意が必要である。重症例では血漿交換、持続的血液濾過透析、人工呼吸管理を要する。寛解導入後も再燃を繰り返す例があり、長期の免疫抑制療法継続が必要となる。

5. 予後

本邦の多施設レジストリデータによると、未介入の TAFRO 症候群は急速に多臓器不全へ進行し、発症後数ヶ月以内の早期死亡率が高いことが明らかとなっており、適切な免疫抑制療法により寛解が得られる例もあるが、5年生存率は 66.5%と報告された。0 点から 12 点にスコアリングされる重症度は軽症(Grade 1: 0-4 点)、中等症(Grade 2: 5-6 点)、やや重症(Grade 3: 7-8 点)、重症(Grade 4: 9-10 点)、最重症(Grade 5: 11-12 点)に分類されるが、本邦の多施設後方視的研究では、診断時重症度は Grade 2 以上が 92.3%、Grade 4 以上が 26.9%を占め、研究班で集積した文献報告された 176 症例の解析でも Grade 2 以上が 96.6%、Grade 4 以上が 36.4%を占め、軽症例は極めて少ない。急性期治療により腎機能は改善することが多いが、一過性においても透析に至る腎不全は、多施設後方視的研究では、診断時 Grade 3 で 42.9%、Grade 4 以上で 57.1%、研究班で集積した文献報告された 176 症例の解析でも診断時 Grade 3 で 22.4%、Grade 4 以上で 56.8%であり、重症度に応じて急性腎障害が顕著に増加する。そこでは死亡率も解析され、極めて少数の診断時重症度が Grade 1 でも 6 例中 2 例は診断後 12 ヶ月以内に死亡しており、診断後に急速に重症化することが示唆される。診断後 12 ヶ月時点での生存率は Grade 1-3 で 86.8%、Grade 4/5 で 64.3%であり、診断時の重症度には関係なく、早期死亡率が高いことが、本疾患の特徴として明らかとなった。原疾患の進行及び日和見感染症が主要な死因である。急性期を乗り越えた後も再燃や慢性的な臓器障害(腎機能障害、慢性炎症)が残存することが多く、長期にわたる免疫抑制療法と医療管理を要する。早期診断と適切な治療導入が予後改善の鍵である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

2019 年に報告された石川県を観察拠点として実施された本邦の疫学調査では、TAFRO 症候群の年間罹患率は人口 100 万人あたり 0.9~4.9 人(年間罹患数 110~502 例)、全国有病者数は 860~7,240 人と推計されている。

2. 発病の機構

IL-6 と VEGF を中心とする多彩なサイトカインネットワークが病態を駆動しているが発病の機構は不明である。

3. 効果的な治療方法

グルココルチコイド(副腎皮質ステロイド)、トシリズマブ、シクロスポリン、リツキシマブ等が用いられるが根治療法はなく未確立である。

4. 長期の療養

必要(急性期治療後も再燃予防のために長期の免疫抑制療法が必要であり、慢性腎機能障害等の臓器障害が残存することが多い)

5. 診断基準

あり(TAFRO 症候群診断基準 2015 年作成、2019 年改訂・新規疾患;TAFRO 症候群の確立のための研究 正木班 日本リウマチ学会、日本血液学会、日本リンパ腫学会承認済)

6. 重症度分類

TAFRO 症候群重症度分類(正木班 2015 年作成、2019 年改訂)を用いる。初診時に重症度が低い場合でも早期死亡率が高いこと、Grade4以上で急性腎障害が顕著に増加することから、新規申請の場合は全例を、継続申請の場合は Grade4以上を、医療費助成の対象とする。

○ 情報提供元

「キャスルマン病、TAFRO 症候群、類縁疾患の診療ガイドラインの策定や更なる改良に向けた国際的な総意形成を踏まえた調査研究」研究班

研究代表者 長崎大学感染症研究出島特区 特区長 川上純

<診断基準>

Definite を対象とする。

A. 症状・臨床所見

1. 体液貯留(胸・腹水、全身浮腫)
2. 原因不明の発熱(37.5℃以上)

B. 検査所見

1. 血小板減少(治療開始前血小板数 10 万/ μ L 未満)
2. 炎症反応陽性(血清 CRP 2 mg/dL 以上)
3. 小項目
 - a. リンパ節生検でキャッスルマン病様所見
 - b. 骨髓線維化(細網線維化又は骨髓巨核球増加)
 - c. 軽度の臓器腫大(肝腫大または脾腫大またはリンパ節腫大)
 - d. 進行性の腎障害

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別し、除外する。

1. 悪性腫瘍: 悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、中皮腫など
2. 自己免疫疾患: 全身性エリテマトーデス、ANCA 関連血管炎など
3. 感染症: 抗酸菌感染、リケッチア感染、ライム病、重症熱性血小板減少症候群など
4. POEMS 症候群
5. IgG4 関連疾患
6. 肝硬変
7. 血栓性血小板減少性紫斑病/溶血性尿毒症症候群

<診断のカテゴリー>

Definite1: A-1、A-2、B-1を全て満たし、かつ B-3を2項目以上満たし、Cを除外できるもの

Definite2: A-1、B-1、B-2を全て満たし、かつ B-3を2項目以上満たし、Cを除外できるもの

<参考事項>

- ・TAFRO 症候群では、多クローン性高 γ グロブリン血症は稀である。
IgG が 3,000mg/dLを超えることは稀であり、超えている症例はむしろ iMCD の重症型を考慮する。
- ・明らかな M タンパクは認めない。M タンパクを認める症例は、POEMS 症候群との鑑別が問題となる。
POEMS 症候群では多発ニューロパチーが必須であり、その有無が鑑別のために重要である。
- ・血清 LDH は低下～正常値内に留まる症例が多く、増加する事は稀である。
LDH が増加している症例は悪性リンパ腫の可能性が高く、可溶性 IL-2 レセプターなどその他の腫瘍マーカー

一、画像所見の再確認が必要である。特に血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫は同様の徴候を呈しうするため、可能性が否定できなければ積極的に骨髓穿刺・生検、ランダム皮膚生検を行う事を推奨する。

- ・血清 ALP は高値を呈する例が多い。
- ・肝脾腫は CT 画像で評価できる程度のものが多く、巨大なものは悪性リンパ腫などを疑う所見である。
- ・リンパ節腫大は直径 1.5 cm 未満程度のものが多く、大きなリンパ節病変は悪性リンパ腫などを疑う所見である。
- ・自己免疫疾患の除外鑑別のために、RF、抗核抗体、抗 SS-A 抗体、MPO-ANCA (P-ANCA)、PR3-ANCA (C-ANCA) は検索すべきであり、必要に応じてその他の特異的自己抗体を追加検索する。
- ・結核など抗酸菌感染症の除外も重要である。結核感染症を除外するため、結核菌特異的インターフェロン- γ 産生能 (クオンティフェロン®) あるいは T-SPOT 法、胸水中 ADA 測定などを推奨する。
- ・胸水や腹水穿刺では著明な全身浮腫に伴い、基準上は漏出性と判断される例も多い。しかし、胸水や腹水中の IL-6、VEGF などのサイトカインは血中濃度よりも高値を示し、漿膜炎が起こっている根拠と考えられている (IL-6、VEGF 測定は保険未承認)。
- ・悪性リンパ腫などの悪性疾患を除外するために、生検可能なリンパ節がある場合は生検するべきである。

<重症度分類>

新規申請の場合は全例を対象とする。

継続申請の場合は Grade4 以上を対象とする。

1 は合計点、2-4 は最も高い点を用い、各症候の合計点で分類する。

合計 12 点満点とし、重症度を分類する。

1. 体液貯留 …… 合計3点満点

画像上で明らかな胸水: 1 点

画像上で明らかな腹水: 1 点

身体所見上明らかな全身性浮腫 (圧痕あり): 1 点

2. 血小板減少 …… 3点満点

血小板数 (最小値) 10 万/ μ L 未満: 1 点

血小板数 (最小値) 5 万/ μ L 未満: 2 点

血小板数 (最小値) 1 万/ μ L 未満: 3 点

3. 原因不明の発熱/炎症反応高値 …… 3点満点

発熱 37.5°C 以上 38.0°C 未満又は CRP 2 mg/dL 以上 10 mg/dL 未満: 1 点

発熱 38.0°C 以上 39.0°C 未満又は CRP 10 mg/dL 以上 20 mg/dL 未満: 2 点

発熱 39.0°C 以上又は CRP 20 mg/dL 以上: 3 点

4. 腎障害 …… 3点満点

GFR 60 mL/min/1.73 m²未満: 1点

GFR 30 mL/min/1.73 m²未満: 2点

GFR 15 mL/min/1.73 m²未満 又は 血液透析を要する: 3点

0-4点: 軽症(Grade1)

5-6点: 中等症(Grade2)

7-8点: やや重症(Grade3)

9-10点: 重症(Grade4)

11-12点: 最重症(Grade5)

※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、特段の規定がない場合、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、その患者の一生涯について施策が行われているものではないことから、他の施策体系が樹立しているものとして一律に取り扱うことは行わず、個別に検討する。）	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	本邦の疫学調査から患者数は860～7,240人、年間罹患数は110～502人である。疾患特性から新規申請（ほぼ新規発症と想定される）は全員、継続申請はGrade 4以上（疫学調査では36.4%）を提案している。そこで対象となる患者数は、新規申請は年間罹患数の最大値から最大で500人、継続申請は患者数の最大値の36.4%から、最大で2,630人となり、年間で最大3,130人と計算される。
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なので、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：日本リウマチ学会、日本血液学会、日本リンパ腫学会 承認日：2026年7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	不全型、疑い例等は含まれない（事務局追記）

	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。	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)	該当	学会名：日本リウマチ学会、日本血液学会、日本リンパ腫学会 承認日：2026年7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	ORPHA:457077
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	特発性多中心性キャッスルマン病（指定難病 331）とは臨床検査値（IgG著明高値 vs TAFRO症候群は正常）・臨床経過（慢性 vs TAFRO症候群は急性/亜急性）・生命予後（良好 vs TAFRO症候群は死亡率高い）・治療反応性（トシリズマブが奏功 vs TAFRO症候群は有効性低い）が異なる独立した疾患単位として国際的に認知されている。
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	免疫疾患

ホルト・オーラム症候群

○ 概要

1. 概要

ホルト・オーラム症候群は、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）を伴う症候群である。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 85%の患者に見出される。

3. 症状

（1）母指や橈骨を主体とする上肢の先天性異常（左側に多いが、右側や両側のことがある。

100%に認められる）

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・肩関節の異常及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（約 90%に認められる。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（約 30%に認められる。洞性徐脈、心房不整脈、房室ブロックなど）などが見られる。

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

生命予後は、先天性心疾患により左右される。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は不良である。

手や上肢の障害は再建手術後も生涯にわた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 0.7～1.0 人の割合）

EUROCAT（欧州先天異常レジストリ）の 1991-2011 年の間に、出生 5,017,781 に対して 37 例の発症あり、10 万人に対して 0.7 人の割合として報告されている（Orphanet J Rare Dis. 2014 Oct 25;9:156.）。また、GeneReviews（2025 年）には、本症の発生頻度は 10 万人に 0.7-1.0 人と記載されている（<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513339/>）。

2. 発病の機構

不明

3. 効果的な治療方法

未確立（本質的な治療はない。種々の合併症に対する対処療法のみ。）

4. 長期の療養

必要（生涯にわたり継続する）

5. 診断基準

あり（日本小児循環器学会承認済）

6. 重症度分類

あり

○ 情報提供元

「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、円滑な移行医療、成人期以降の予後改善を目指した総合的研究」

研究代表者：国立循環器病研究センター 小児循環器内科 黒寄健一

<診断基準>

Definiteを対象とする。

A. 症状・臨床所見

1. 母指や橈骨を主体とする上肢の先天性異常
2. 先天性心疾患
3. 不整脈

B. 検査所見

1. X線検査

母指を主体とする手指骨、手根骨、橈骨など上肢骨の形成異常を認める。
(尺骨、上腕骨、鎖骨、肩甲骨などの異常を伴うこともある。)

2. 心臓超音波生理機能検査もしくは心臓 MRI 検査

心房中隔欠損、心室中隔欠損、房室中隔欠損などの先天性心疾患を認める。

3. 心電図検査

洞徐脈、心房性不整脈、房室ブロックなどの不整脈所見を認める。

C. 遺伝学的検査

TBX5 の遺伝子変異を認める。

D. 家族歴

第1度近親者（2親等以内の血縁者）にA-2又はA-3を認める。

E. 鑑別診断

沖広症候群 (Duane-radial 症候群)、Fanconi 貧血、VACTERL 連合、Townes-Brocks 症候群、血小板減少-橈骨欠損症候群 (TAR 症候群) など他の身体器官の異常を合併する疾患。

<診断のカテゴリー>

Definite1 : A-1を認め、同時に A-2、A-3、D の一つ以上を認め、E を除外できるもの。

Definite2 : A-1かつ C を認め、A-2、A-3、D の一つ以上を認めるもの。

(A の臨床所見は、B の検査で確認されたものとする。)

<重症度分類>

NYHA 心機能分類II度以上又は modified Rankin Scale (mRS) の評価スケール3以上を対象とする。

1. 心機能障害による重症度分類

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

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	

※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、特段の規定がない場合、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 （「指定難病の要件について」の4ページ参照）	「原因が不明又は病態が未解明な疾病である。」もしくは「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である。」のいずれかである。	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 （「指定難病の要件について」の5～7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、その患者の一生涯について施策が行われているものではないことから、他の施策体系が樹立しているものとして一律に取り扱うことは行わず、個別に検討する。）	該当	
3	治療方法が確立していない （「指定難病の要件について」の8ページ参照）	以下の場合には該当しない。 ①根治のための治療方法がある場合。 ・ただし、仮に根治のための治療方法があっても、必要に応じて当該治療方法の有効性および安全性等を考慮して、本要件に該当するか判断する ・なお、機会が限定的であることから、臓器移植を含む移植医療や研究段階の治療方法については、現時点で根治のための治療方法には含めないこととする。 ②対症療法や進行を遅らせる治療方法等により、一般と同等の社会生活を送ることが可能である。	該当	①も②も該当しません。
4	長期の療養を必要とする （「指定難病の要件について」の9～10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	
		診断時点では必ずしも日常生活に支障のある症状を認めないが、致死的な合併症を発症するリスクが高い疾病については、 ①致死的な合併症を発症するリスクが若年で通常より著しく高いこと ②致死的な合併症を発症するリスクを軽減するための治療として、侵襲性の高い治療（例：アフレネシス治療）を頻回かつ継続的に必要とするものいずれかを満たす。	該当	※こちらの項目は、【診断時点では必ずしも日常生活に支障のある症状を認めないが、致死的な合併症を発症するリスクが高い疾病】に該当する場合のみ回答。
		『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	合併する重症心疾患の頻度（約20％）、重度な上肢の異常（20％）から考慮し、両者の合併例を考慮して約30％と推計します。
			該当	
5	患者数が本邦において一定の人数（注）に達しない （「指定難病の要件について」の11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	10万人に0.7-1人と推定されています。 EUROCAT（欧州先天異常レジストリ）の1991-2011年の間に、出生5,017,781に対して37例の発症あり、10万人に対して0.7人の割合として報告されています（Orphanet J Rare Dis. 2014 Oct 25;9:156.） また、ほとんどの成書には、10万人に1人と記載されています。
6	客観的な診断基準（又はそれに準ずるもの）が確立している （「指定難病の要件について」の12ページ参照）	①客観的指標がある。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学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：2026年7月28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。	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	上記質問に対する答えと併記していいか不明でしたが、該当とさせていただきます。
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学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：2026年7月28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	昨年提出
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	Hoit-Uram syndrome (ORPHA:392, ICD-10: Q87.2, ICD11-LD2E.1Y)
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	心臓-手 症候群
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	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	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

QT 延長症候群

○ 概要

1. 概要

QT 延長症候群 (LQTS: Long QT Syndrome) は、心電図上 QT 時間が延長することによって、Torsades de Pointes (TdP) と呼ばれる多形性心室頻拍、心室細動 (VF: Ventricular Fibrillation) が誘発され、心臓突然死の原因となる遺伝性不整脈である。小児期から成人期まで幅広い年齢にて発症する。約 7 割に原因遺伝子が同定されるが、特に有症状やハイリスク例では生涯治療継続が必要である。

2. 原因

約 7 割に心筋のイオンチャネルやその関連蛋白の遺伝子異常を認め、そのほとんどがカリウムチャネルに関連する *KCNQ1*、*KCNH2* 遺伝子の機能低下型バリエント、及びナトリウムチャネルに関連する *SCN5A* 遺伝子の機能獲得型バリエントによって、心筋細胞の活動電位が延長し、早期後脱分極から致死性不整脈 (TdP や VF) を生じる。

先天性 LQTS は遺伝形式から常染色体顕性 (優性) 遺伝形式の Romano-Ward 症候群 (RWS) と、先天性聾を伴い常染色体潜性 (劣性) 遺伝形式の Jarvelli and Lange-Nielsen 症候群 (JLNS) に分けられるが、先天性 LQTS の多くは RWS である。先天性 LQTS と臨床診断される患者の 7 ～ 8 割に原因遺伝子が同定され、そのほとんど (90%) が *KCNQ1* (LQT1)、*KCNH2* (LQT2)、*SCN5A* (LQT3) である。また上記 3 遺伝子に加えて *CALM1* ～ *3* が先天性 LQTS の原因遺伝子として重要である (表 1)。さらに *TRDM* はホモ接合体の場合に原因の可能性があり、*KCNQ1*、*KCNE1* は JLNS、*KCNE1*、*KCNE2* は後天性 LQTS の原因と考えられる。*CACNA1C* の一部のバリエント (G406R や G402S など) は Timothy 症候群 (TS)、*KCNJ2* は Andersen-Tawil 症候群 (ATS) の原因として重要である。*CACNA1C* のその他の病的バリエントも非 TS 型 LQTS の原因となるが、エビデンス的にはやや劣る。

先天性 LQTS の浸透率は 100% ではなく、病的バリエントを有するが心電図上 QT 延長を生じない例もある。また同じ遺伝子でもバリエント毎に QT 延長の程度や症状の有無などが異なる。遺伝型でイオンチャネルの機能異常は異なり、心筋カリウムチャネルの遺伝子である *KCNQ1*、*KCNH2*、*KCNJ2* では機能低下・喪失型、心筋ナトリウムチャネルの遺伝子である *SCN5A* や Ca チャネルの遺伝子である *CACNA1C* では機能獲得型のバリエントが原因である (表 1)。*SCN5A* では、機能獲得型バリエントの表現型は LQTS だが、機能低下・喪失の場合は Brugada 症候群や洞不全症候群、進行性心臓伝導障害などになる。さらに *SCN5A*-E1784K のように機能獲得型と喪失型の両方の特徴を持つバリエントがあり、同一家系内でも表現型が LQTS と Brugada 症候群や伝導障害等が混在することもある。

先天性 LQTS の病的バリエントのタイプはミスセンス、ナンセンスやフレームシフトなど多彩である。必ずしもバリエントの種類は疾患の重症度に関連しないが一部のバリエント (*KCNQ1*-A341V や、*SCN5A*-V411M など) では重症化リスクが高いことが知られている。最近の知見からは、遺伝型やバリエントの種類によってリスク層別化も可能になりつつある。

3. 症状

遺伝型により異なるが、意識消失(失神)又はVFによる心停止を認める。LQT1、LQT2では主に運動あるいは情動ストレスなど交感神経緊張時に多形性心室頻拍(TdP)から心室細動を生じ、心臓突然死を来す。LQT3では安静・睡眠中に致死性不整脈を発症するが多い。多くは40歳までに発症し診断年齢のピークは10～20歳だが、成人以降に診断される場合も少なくない。学童期に発症の多くは学校検診により診断に至るのに対し、成人以降では初発が失神発作や心室細動・心停止であることも珍しくない。なお非発作時には明らかな臨床所見に乏しい。稀に精神発達遅延を合併することもある。

心電図上QT間隔の延長が診断に極めて重要であるが、全ての症例でQT延長が顕在化しているとは限らない。LQTSのリスクスコア(表2)では、安静時QTc:450～459ms(男性)で1点、460～479msで2点、 ≥ 480 msで3点とQT間隔の延長度によって診断確定の3.5点に近づく、さらに運動負荷後QTc ≥ 480 msや、T波形態(ノッチ有無)やT波交替現象、年齢不相応の徐脈、なども診断に有用である。

画像診断(CT・MRI)、心臓超音波検査、血液・尿検査、神経学的検査、病理・組織所見では明らかな異常を認めない。

4. 治療法

遺伝型により異なるが、一般的には β 遮断薬や抗不整脈薬(メキシレチン、ベラパミルなど)の内服によって発作をある程度抑制可能である。しかし完全ではなく、根治のための治療法はない。さらに高リスク例(VF 蘇生後など)については植込み型除細動器(ICD)も適用があるが、ICD 植込みによる合併症や予後についても明らかではない。

5. 予後

正確な予後は不明である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

正確な数字は不明

一般に2、500人に1人(0.04%)の有病率とされる。

根拠: わが国の小中学生7、961人を対象としたコホート研究では、先天性LQTS 確定(LQTS スコア ≥ 3.5)が3人(0.038%)であった。また、イタリアの心電図スクリーニングと遺伝学的検査の結果では、LQTSは新生児約2、000人に1人(0.05%)であった(いずれも2009年の論文による)。

「遺伝性QT延長症候群研究班」(厚労科研難治性疾患政策班・相庭)では約4、000人を登録済。
(2025年3月時点)

2. 発病の機構

不明。心筋イオンチャネルをエンコードする遺伝子の異常が原因であるが、遺伝型不明例も2～3割認められる。心筋イオンチャネルやその関連蛋白の機能異常による、心筋活動電位の延長と再分極のばらつきが増大によって、TdPを惹起し失神発作や心室細動に移行すると突然死の原因となると考えられている。

3. 効果的な治療方法

遺伝型によって異なる。一般的には日常生活において激しい運動や精神的ストレスを回避する。 β 遮断薬やメキシレチン等の内服も有効である。植込み型除細動器 (ICD) については心室細動・心停止による突然死を防止する効果は期待できるが、心室不整脈そのものを抑制するわけではなく、ICD による合併症もある。

4. 長期の療養

基本的に発症後も治癒することではなく、 β 遮断薬あるいはメキシレチン等の長期にわたる内服継続が必要で、生涯にわたり「突然死」リスクを伴い患者の心理的負担は大きい。また心室細動・心停止蘇生後患者では ICD 植込みが推奨されるが、ICD の誤作動、精神的不安、長期 ICD 留置によるデバイス感染、リード不全などの合併症の頻度も多い。いずれの治療も生涯にわたり継続が必要である。

5. 診断基準

あり(日本循環器学会承認済)

6. 重症度分類

研究班作成の重症度分類で重症(1～3のいずれかを満たすもの)を対象とする。

○ 情報提供元

「小児から成人期発症遺伝性 QT 延長症候群とその類縁疾患の突然死予防に関する研究班」

研究代表者 国立循環器病研究センター 臨床検査部長 氏名 相庭武司

研究分担者 滋賀医科大学循環器内科 助教 加藤浩一

岡山大学大学院循環器内科 教授 森田宏

金沢大学大学院病態検査学 准教授 林研至

鹿児島医療センター小児科 医師 二宮由美子

群馬大学大学院循環器内科 助教 長谷川寛

(他 14 施設)

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

1. QT 延長をきたす二次性因子(※)が存在しない状況で先天性 LQTS リスクスコア(表 2) ≥ 3.5 の場合
2. 先天性 LQTS 遺伝子に明らかな病的バリエントを認める場合
3. QT 延長をきたす二次性因子(※)が存在しない状況で、繰り返し記録した 12 誘導心電図で、Bazett の補正式で求めた $QTc \geq 500$ msec を示す場合
4. LQTS 原因遺伝子に病的バリエントを認めず、QT 延長をきたす二次性因子が存在しない状況で説明のつかない失神を認める症例において、繰り返し記録した 12 誘導心電図で、 QTc 480～499 msec を示す場合

※QT 延長をきたす二次性因子

1. 薬剤

a) 抗不整脈薬

Ia 群(キニジン、ジソピラミド、プロカインアミド、シベンゾリンなど)

Ic 群(プロパフェノン、フレカイニドなど)

III 群(ソタロール、ニフェカレント、アミオダロンなど)

IV 群(ベプリジル)

b) 抗菌薬・抗真菌薬(マクロライド系、ニューキノロン系、ST 合剤、イトラコナゾール、フルコナゾールなど)

c) 抗 COVID-19 薬(ヒドロキシクロロキン、クロロキンなど)

d) 抗ヒスタミン薬(テルフェナジン*、アステミゾール*、シフェンヒドラミンなど)

e) 胃酸分泌抑制薬(シメチジン*、ファモチジン)

f) 消化管運動促進薬(シサプリド*)

g) 抗高脂血症薬(プロブコール)

h) 向精神薬(ハロペリドール、クロルプロマジン、スルトプリド、三環系抗うつ薬、エスシタロプラム、スルピリド、ドネペジルなど)

i) 抗不安薬(選択的セロトニン再取り込み阻害薬など)

k) 抗がん剤(ドキシソルビシン、チロシンキナーゼ阻害薬、三酸化ニヒ素など)

l) 利尿薬(低 K⁺血症を惹起するループ利尿薬、サイアザイド系利尿薬、甘草など)

2. 徐脈性不整脈

房室ブロック、洞不全症候群、short-long-short シークエンスをとまなう期外収縮など

3. 電解質異常

低 K⁺血症、低 Mg²⁺血症、低 Ca²⁺血症

4. 心疾患

心不全、急性心筋梗塞、肥大型心筋症(HCM)、たこつぼ型心筋症など

5. 頭蓋内病変

脳出血、脳梗塞、くも膜下出血、頭蓋内手術後など

6. 代謝異常

甲状腺機能低下症、神経性食思不振症

*:販売中止

表1: 先天性QT延長症候群の原因遺伝子

遺伝子	表現型	機能異常	LQTS 中の保有率	LQTS 原因遺伝子としての確実性
<i>KCNQ1</i>	LQTS(LQT1) JLNS	IKs(↓)	40 ~ 55% <1%	確実
<i>KCNH2</i>	LQTS(LQT2)	IKr(↓)	30 ~ 45%	確実
<i>SCN5A</i>	LQTS(LQT3)	INa(↑)	5 ~ 10%	確実
<i>CALM1</i>	LQTS(LQT14)	Calmodulin / おもに ICaL(↑)	まれ<1%	確実
<i>CALM2</i>	LQTS(LQT15)		まれ<1%	確実
<i>CALM3</i>	LQTS(LQT16)		まれ<1%	確実
<i>TRDN</i>	LQTS(LQT17)	Triadin / おもに ICaL(↑)	きわめてまれ <1%	可能性- 大
<i>KCNE1</i>	LQTS(LQT5)、 JLNS、	a-LQTS IKs(↓)	<1%	限定的(JLNS では確実、a-LQTS では確実性- 大)
<i>KCNE2</i>	a-LQTS	IKs(↓)、 IKr(↓)	<1%	懐疑的(a-LQTS では確実性- 大)
<i>KCNJ2</i>	ATS(LQT7)	IK1(↓)	2~ 3%	限定的(ATS では確実)
<i>CACNA1C</i>	TS、 非 TS-LQTS(LQT8)	ICaL(↑)	1~2%	確実性 -中(TS では確実)

JLNS: Jervell and lange-Nielsen 症候群、a-LQTS: 後天性LQTS、ATS: Andersen-Tawil 症候群、TS: Timothy 症候群

(Wilde AAM、et al. 2022 74)を参考に作成)

表2. 先天性 QT 延長症候群リスクスコア

			点数
心電図所見	QT 間隔の延長 (QTc) * 1	≥ 480 ms	3
		460 ~ 479 ms	2
		450 ~ 459 ms (男性)	1
	運動負荷後 44 分の QTc ≥ 480 ms		1
	TdP * 2		2
	視覚可能な T 波オルタナンス		1
	Notched T 波 (3 誘導以上)		1
	年齢不相応の徐脈 * 3		0.5
臨床症状	失神 * 2	ストレス時	2
		非ストレス時	1
	先天性難聴		0.5
家族歴 * 4	確実な先天性 LQTS * 5 の家族歴		1
	30 歳未満での突然死の家族歴		0.5

点数の合計により、≥3.5 点：診断確実、1.5 ~ 3 点：疑診、≤1 点：可能性が低い、に分類される。

* 1 治療前あるいは QT 延長を引き起こす因子がない状態で記録し、Bazett の補正式を用いて QTc を算出する。

* 2 TdP と失神が両方ある場合は計 2 点

* 3 各年齢の安静時心拍数の 2 パーセンタイル値を下回る場合

* 4 両方ある場合は計 1 点

* 5 LQTS スコア ≥ 3.5 の家族歴

(Schwartz PJ、Crotti L. Circulation 2011; 124: 2181–2184. より)

<診断のカテゴリー>

Definite: 1 又は 3 のいずれかを満たす場合

Probable: 2 又は 4 のみ満たす場合

<参考事項>

・鑑別診断

1. 血管迷走神経失神
2. 起立性低血圧
3. 不整脈源性右室心筋症
4. カテコラミン誘発多形性心室頻拍
5. 肥大型心筋症
6. てんかん

7. 虚血性心疾患
8. たこつぼ心筋症

<重症度分類>

重症(1～3のいずれかを満たすもの)を対象とする。

中等症(4のみ)、軽症(5のみ)は対象としない。

- 1) 心イベント(心室細動・心停止、それに伴う失神)既往例、ICD 植込み後の患者
- 2) $QTc \geq 500$ ms の患者
- 3) β 遮断薬による治療にも関わらず失神を繰り返す患者
- 4) LQT1で膜貫通領域の変異、LQT2で膜貫通ポア領域のミスセンス変異の患者
- 5) $QTc < 500$ ms で上記のいずれにも該当しない患者

※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、特段の規定がない場合、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 （「指定難病の要件について」の4ページ参照）	「原因が不明又は病態が未解明な疾病である。」もしくは「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である。」のいずれかである。	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 （「指定難病の要件について」の5～7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、その患者の一生進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 （「指定難病の要件について」の8ページ参照）	以下の場合には該当しない。 ①根治のための治療方法がある場合。 ・ただし、仮に根治のための治療方法があっても、必要に応じて当該治療方法の有効性および安全性等を考慮して、本要件に該当するか判断する ・なお、機会が限定的であることから、臓器移植を含む移植医療や研究段階の治療方法については、現時点で根治のための治療方法には含めないこととする。 ②対症療法や進行を遅らせる治療方法等により、一般と同等の社会生活を送ることが可能である。	該当	②および③に該当します
4	長期の療養を必要とする （「指定難病の要件について」の9～10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	
		診断時点では必ずしも日常生活に支障のある症状を認めないが、致死的な合併症を発症するリスクが高い疾病については、 ①致死的な合併症を発症するリスクが若年で通常より著しく高いこと ②致死的な合併症を発症するリスクを軽減するための治療として、侵襲性の高い治療（例：アフエーリシス治療）を頻回かつ継続的に必要とすること のいずれかを満たす。	該当	※こちらの項目は、【診断時点では必ずしも日常生活に支障のある症状を認めないが、致死的な合併症を発症するリスクが高い疾病】に該当する場合のみ回答。
		『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	全体の約30%と推定
5	患者数が本邦において一定の人数（注）に達しない （「指定難病の要件について」の11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 （「指定難病の要件について」の12ページ参照）	①客観的指標がある。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学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：日本循環器学会 承認日：2018年5月10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	安静時心電図：QTc≥500ms
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	QT延長リスクスコア≥3.5点
3	診断基準の中に不全型、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	疑い例：LQTSスコア1.5～3.0点、不全型：遺伝子異常を有する無症状かつQTc<480ms など。

	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	潜在する突然死リスクは生涯にわたり継続し、内服加療、ICD治療、生活制限などが必要
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	植込み型除細動器（ICD）植込み例や、薬物治療抵抗性を勘案して重症度を設定した
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	QTc≥500msはハイリスクに分類されている
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	
		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)	該当	学会名：日本循環器学会 承認日：2024年2月12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	ICD 1 0（もしくは1 1）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	I458
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	カテコラミン誘発多形性心室頻拍
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、染色体・遺伝子異常

カテコラミン誘発多形性心室頻拍

○ 概要

1. 概要

カテコラミン誘発多形性心室頻拍(CPVT:Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia)は運動あるいは情動ストレスがきっかけとなり、多形性心室頻拍を惹起し失神発作や心停止をきたす稀な遺伝性不整脈である。多くが20歳までに発症し、初発が心停止や突然死であることもある。小児から成人期の心臓突然死の原因として重要である。非発作時には明らかな臨床所見に乏しい。稀に精神発達遅延を合併することもある。

2. 原因

原因遺伝子は患者の約6～7割に心筋リアノジン受容体(RyR)の遺伝子 *RYR2* の病的バリエント(主に機能獲得型)を認め、その他に *CASQ2* や *TRDN*、*TECRL* のバリエントも稀だが報告がある。一方、病態は必ずしも十分解明できておらず、心筋細胞内の筋小胞体におけるリアノジン受容体からのカルシウム(Ca)放出異常が原因と考えられている。運動や過度のストレスによる交感神経緊張によって、心室性不整脈を生じ、さらに心室細動に移行すると心停止、突然死をきたす。

3. 症状

運動や情動刺激時の意識消失(失神)又は心室細動(VF:Ventricular Fibrillation)による心停止を認める。未治療の場合、半数以上が発作を起こすと考えられる。発作回数(頻度)についてデータはないが、年1～2回程度と推定される。

安静時心電図では約20%の症例で洞徐脈が認められ、一部の症例で明らかなU波が認められる。心房細動や洞不全症候群などの上室不整脈が16～26%の症例で認められる。負荷心電図では典型例では運動(又はカテコラミン負荷)により心拍数が120/分以上を維持すると、単形性心室期外収縮(PVC:Premature Ventricular Contraction)が出現し、運動を継続した場合、多形性VT、二方向性VTが出現する。きわめて速いVT・VFが誘発されると失神を引き起こす。このような運動時に二方向性VTを認めた場合には、CPVTの診断的価値が高い。

画像診断(CT・MRI)、心臓超音波検査、血液・尿検査、神経学的検査、病理・組織所見では明らかな異常を認めない。

4. 治療法

根治のための治療法はない。激しい運動や精神的ストレスを回避する。 β 遮断薬内服やフレカイニドの長期にわたる内服によりある程度発作を抑制できるが、完全ではない。高リスク例(VF蘇生後など)については植込み型除細動器(ICD)が勧められ、ICDにより心室細動・心停止による突然死を防止する効果は期待できるが、心室不整脈そのものを抑制するわけではなく、ICD植込みによる合併症や予後についても明らかではない。

5. 予後

正確な予後は不明。ただし無治療では 10 年生存率が 60%程度と推定されている。

基本的に治癒することはない、生涯にわたり発症すなわち突然死のリスクを伴い、心理的負担は大きい。
また心室細動・心停止蘇生後患者では ICD 植込みが勧められるが、ICD 留置による合併症の頻度も多い。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

正確な数字は不明。約 500～600 人と推定される。

根拠: 国循・滋賀医大のレジストリで CPVT と確実に診断されたケースは 300～400 例であり(2025 年時点)、また日本循環器学会 JROAD/JROAD-DPC の登録病名(2001～2023 年)から CPVT を抽出したところ 79 例(56 施設)であったことから 500～600 例と推定される。しかし未診断で突然死しているケース(実数は不明)も相当数あると予想される。以上から少なくとも「患者数」としては 1,000 人を下回っていると推定。

2. 発病の機構

約 6～7 割の患者に原因遺伝子が同定されるが、病態の解明は不十分である。

3. 効果的な治療方法

未確立(根治のための治療法はない。)

4. 長期の療養

未治療の場合、半数以上が発作を起こすと考えられる。内服継続や ICD 植込みが勧められるがいずれの治療も生涯にわたり継続が必要である。

5. 診断基準

あり(日本循環器学会承認済)

6. 重症度分類

研究班作成の重症度分類で 1 又は 2 を対象とする。

○ 情報提供元

「カテコラミン誘発多形性心室頻拍の早期診断と 突然死予防に関する研究班」

研究代表者 国立循環器病研究センター 臨床検査部長 相庭武司

研究分担者 埼玉医科大学国際医療センター小児心臓科 客員教授 住友直方
滋賀医科大学循環器内科 助教 加藤浩一

<診断基準>

Definite を対象とする。

1. 器質的心疾患を認めず、心電図が正常な 40 歳未満の症例で、運動もしくはカテコラミン投与により、他に原因が考えられない二方向性心室頻拍(VT)、多形性心室期外収縮(PVC)が誘発される。
2. 患者(発端者)もしくはその家族(3 親等内)に CPVT に関連する遺伝子の病的バリエントを認める。
3. 患者(発端者)の家族(3 親等内)に、心疾患を認めないにもかかわらず、運動により多形性 PVC、二方向性 VT もしくは多形性 VT が誘発される。
4. 器質的心疾患、冠動脈疾患を認めず、心電図が正常な 40 歳以上の症例で、運動もしくはカテコラミン投与により、他に原因が考えられない二方向性 VT、多形性 PVC が誘発される。

<参考所見>

1. 遺伝学的検査

- (1) *RYR2* 遺伝子の病原性バリエント、60～70%、常染色体顕性遺伝、1q43、家族歴は比較的少ない
- (2) *CASQ2* 遺伝子の病原性バリエント、1%程度、常染色体潜性遺伝、1p13.1、家族歴は極めてまれ
- (3) *TECRL* 遺伝子の病原性バリエント、1%以下、常染色体潜性遺伝、4q13.1、家族歴は不明
- (4) *CALM1* 遺伝子の病原性バリエント、1%以下、常染色体顕性遺伝、14q32.11、家族歴は不明
- (5) *TRDN* 遺伝子の病原性バリエント、1%以下、遺伝形式不明(孤発例)、6q22.31、家族歴は不明

2. 鑑別診断

- (1) 先天性QT延長症候群
- (2) 不整脈原性右室心筋症
- (3) 血管迷走神経性失神
- (4) てんかん
- (5) 特発性心室頻拍

<診断のカテゴリー>

Definite: 1～3の1項目以上を満たすもの

Probable: 4を満たすもの

不全型: 2のみを満たすもの

<重症度分類>

1または2を満たすものを対象とする。

1. 心停止・心室細動の蘇生後
2. 不整脈性失神を認め、十分な薬物治療後も失神の再発を認める
3. 不整脈性失神を認めるが、薬物治療後は無症状で経過
4. 無症状だが運動負荷検査等で2方向性あるいは多形性心室頻拍を認める発端者
5. 無症状の家族で非発症の遺伝子変異の保因者

※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、特段の規定がない場合、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 （「指定難病の要件について」の4ページ参照）	「原因が不明又は病態が未解明な疾病である。」もしくは「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である。」のいずれかである。	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 （「指定難病の要件について」の5～7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、その患者の一生進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 （「指定難病の要件について」の8ページ参照）	以下の場合には該当しない。 ①根治のための治療方法がある場合。 ・ただし、仮に根治のための治療方法があっても、必要に応じて当該治療方法の有効性および安全性等を考慮して、本要件に該当するか判断する ・なお、機会が限定的であることから、臓器移植を含む移植医療や研究段階の治療方法については、現時点で根治のための治療方法には含めないこととする。 ②対症療法や進行を遅らせる治療方法等により、一般と同等の社会生活を送ることが可能である。	該当	
4	長期の療養を必要とする （「指定難病の要件について」の9～10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	
		診断時点では必ずしも日常生活に支障のある症状を認めないが、致死的な合併症を発症するリスクが高い疾病については、 ①致死的な合併症を発症するリスクが若年で通常より著しく高いこと ②致死的な合併症を発症するリスクを軽減するための治療として、侵襲性の高い治療（例：アフエーリシス治療）を頻回かつ継続的に必要とすること のいずれかを満たす。	該当	※こちらの項目は、【診断時点では必ずしも日常生活に支障のある症状を認めないが、致死的な合併症を発症するリスクが高い疾病】に該当する場合のみ回答。
		『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	重症度分類で対象となる患者（重症度1または2）の割合(%)は50％と推定。
5	患者数が本邦において一定の人数（注）に達しない （「指定難病の要件について」の11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 （「指定難病の要件について」の12ページ参照）	①客観的指標がある。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なので、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学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：日本循環器学会 承認日：2018年5月10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	心電図における2方向性心室頻拍
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	潜在する突然死リスクは生涯にわたり継続し、内服加療、ICD治療、生活制限などが必要
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	植込み型除細動器（ICD）植込み例や、薬物治療抵抗性を勘案して重症度を設定した
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。	非該当	
		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：日本循環器学会 承認日：2024年2月12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	I472
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	先天性QT延長症候群
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	
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、保険適応外の特典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	循環器疾患、染色体・遺伝子異常

中性脂肪蓄積心筋血管症

○ 概要

1. 概要

中性脂肪蓄積心筋血管症(TGCV:Triglyceride deposit cardiomyovasculopathy)は、2008 年に我が国の心臓移植待機症例から見出された心血管疾患である。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:triglyceride)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不全症状、狭心症状、不整脈症状、全身倦怠感等が出現する。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、冠攣縮を持つ場合も多い。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。2013～2018 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又は外科的な標準治療を行うが、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、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)。2025 年 12 月 18 日、大阪大学医学部附属病院が再指定を受けて開発が継続されている。

5. 予後

2026 年6月までに診断された 1,206 例中、174 例が既に死亡している。死亡例のほとんどは心臓死又は

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

1,032 名 令和8年6月末現在。(TGCV 研究班による調査)

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(日本核医学会、中性脂肪学会、日本冠疾患学会、日本心血管インターベンション治療学会承認済)

6. 重症度分類

あり。研究班作成の重症度分類を用いて中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「中性脂肪蓄積心筋血管症研究班」

研究代表者 大阪大学大学院薬学研究科 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

特定非営利活動法人 日本冠疾患学会

一般社団法人 日本心血管インターベンション治療学会

<診断基準>

Definite を対象とする。

中性脂肪蓄積心筋血管症の診断基準(日本循環器学会心不全診療ガイドライン 2025 年改訂版より抜粋)

A. 必須項目

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

B. 大項目

1. 左室駆出率 40%未満
2. びまん性冠動脈硬化(※6・7)
3. 典型的 Jordans 異常(※8)

※1 ^{123}I -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推奨論文を参照すること。

※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面積が 50%以上を陽性とする。

※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 心筋中性脂肪含有量 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 冠攣縮誘発試験によるびまん性冠攣縮は本項目に合致する。

※8 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 $1\ \mu\text{m}$ 以上の明瞭な空胞が複数存在する。

<診断のカテゴリー>

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項目以上を満たすもの

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

<参考事項>

・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(薬剤性又は透析関連)、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)

<重症度分類>

中等症以上を対象とする。

軽症 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障害(*1)を認める。

重症 以下のいずれかを満たすもの。

1. 1年以内に TGCV を原因とする入院歴(*2)がある。

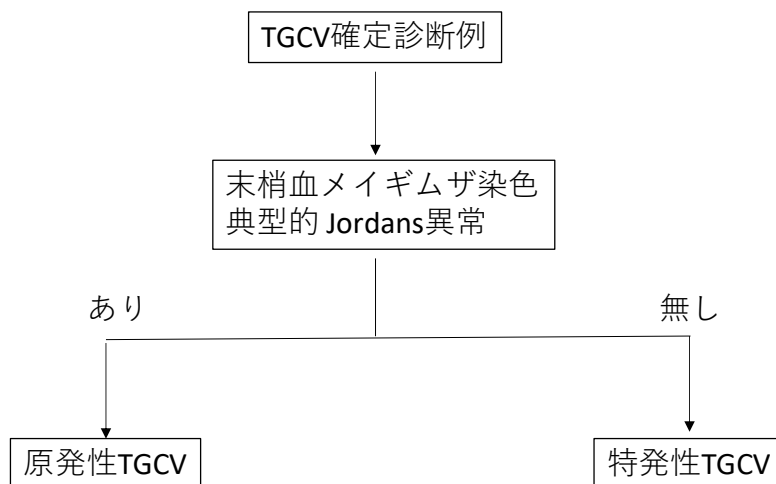
2. 原発性 TGCV(*3)である。

*1 臓器機能障害:心不全(NYHA2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(*PNPLA* 遺伝子変異を伴う)

*2 検査入院は除く。

*3 厚生労働省難治性疾患政策研究事業 中性脂肪蓄積心筋血管症研究班 TGCV 確定診断例 (Definite TGCV) の分類アルゴリズムを用いて分類する。

TGCV確定診断例（Definite TGCV）の分類アルゴリズム



典型的Jordans異常：

末梢血スメア標本のメイギムザ染色等により顆粒球のほとんどすべて(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。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。

※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、特段の規定がない場合、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 （「指定難病の要件について」の4ページ参照）	「原因が不明又は病態が未解明な疾病である。」もしくは「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である。」のいずれかである。	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 （「指定難病の要件について」の5～7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、その患者の一生涯について施策が行われているものではないことから、他の施策体系が樹立しているものとして一律に取り扱うことは行わず、個別に検討する。）	該当	
3	治療方法が確立していない （「指定難病の要件について」の8ページ参照）	以下の場合には該当しない。 ①根治のための治療方法がある場合。 ・ただし、仮に根治のための治療方法があっても、必要に応じて当該治療方法の有効性および安全性等を考慮して、本要件に該当するか判断する ・なお、機会が限定的であることから、臓器移植を含む移植医療や研究段階の治療方法については、現時点で根治のための治療方法には含めないこととする。 ②対症療法や進行を遅らせる治療方法等により、一般と同等の社会生活を送ることが可能である。	該当	
4	長期の療養を必要とする （「指定難病の要件について」の9～10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	
		診断時点では必ずしも日常生活に支障のある症状を認めないが、致死的な合併症を発症するリスクが高い疾病については、 ①致死的な合併症を発症するリスクが若年で通常より著しく高いこと ②致死的な合併症を発症するリスクを軽減するための治療として、侵襲性の高い治療（例：アフレネシス治療）を頻回かつ継続的に必要とするものいずれかを満たす。	非該当	※こちらの項目は、【診断時点では必ずしも日常生活に支障のある症状を認めないが、致死的な合併症を発症するリスクが高い疾病】に該当する場合のみ回答。
		『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	おおよその割合(%)は90%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 （「指定難病の要件について」の11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 （「指定難病の要件について」の12ページ参照）	①客観的指標がある。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学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、同 中性脂肪学会、同 日本心血管インターベンション治療学会、特定非営利活動法人 日本冠疾患学会 承認日：それぞれ2022年4月4日、2021年2月15日、2024年5月31日、2024年3月21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。		
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学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：一般社団法人 日本核医学会、同 中性脂肪学会、同 日本心血管インターベンション治療学会、特定非営利活動法人 日本冠疾患学会 承認日：それぞれ2022年4月4日、2021年2月15日、2024年5月31日、2024年3月21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	日本冠疾患学会と日本心血管インターベンション治療学会から学会承認を得た。一般社団法人 日本循環器学会/日本心不全学会合同心不全診療ガイドラインに2025年3月に掲載された。日本冠疾患学会公式雑誌 J Coron Artery Dis並びに日本心臓病学会公式雑誌 J CardiolにInvited review articleとして掲載された。
3	ICD110（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 中性脂肪蓄積心筋血管症, ORPHA Code: 692305, TGCV全体; 原発性TGCV, 565612, 特発性TGCV, 692296
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	日本心臓核医学会BMIPPワーキング
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	循環器疾患)、代謝疾患

不整脈原性右室心筋症

○ 概要

1. 概要

不整脈原性右室心筋症 (ARVC: arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy) は、右心室を中心に脂肪変性・線維化が進行し、右室起源の心室不整脈及び心不全を生じる進行性疾患である。好発年齢は 30 代から 40 代とされているが、心室不整脈を 10 代で発症し、突然死をきたすこともある。

2. 原因

細胞間接着斑デスモソームに関連する遺伝子のヘテロ接合性バリエントもしくは遺伝子複合バリエントの関与が示唆されている。非デスモソーム遺伝子バリエントを原因とする場合や、遺伝子バリエントが同定されない症例もあり、原因不明の症例も少なくない。

3. 症状

心室期外収縮の多発や心室頻拍による動悸、ふらつき、失神などを認める。心室の構造的変化が軽度もしくは明らかな心機能低下がない時期から致死性不整脈を発症し、突然死をきたしうる。

心室の機能障害が進行すると心不全による呼吸困難、倦怠感、浮腫などの低灌流及びうっ血による症状をきたす。心不全は不可逆性、かつ進行性であり、既存の薬物治療では進行を予防できない。

日本人において最も多く認められるデスモグレイン 2 (DSG2: desmoglein-2) バリエントにより発症する ARVC では、左室機能障害を伴いやすく、心不全による死亡、心臓移植を必要とするリスクが高い。

4. 治療法

ARVC に特異的な治療はない。競技スポーツなどの過激な運動は禁止する。致死的な心室不整脈に対しては β 遮断薬、アミオダロンなどの抗不整脈薬、カテーテルアブレーション、植込み型除細動器による治療が行われる。心不全に対しては標準薬物治療が行われ、心不全が重症の症例では、強心薬や補助人工心臓を用いた治療が行われる。根治的療法は心臓移植以外にはない。

5. 予後

2015 年の欧米のコホートでは、ARVC 患者 416 名の 7 年間の追跡で、持続性心室頻拍の発症率は 69%、心臓移植の実施は 4%、死亡は 6% と報告されている。我が国のコホートでは、ARVC 患者 254 名の 10 年間の追跡で、持続性心室頻拍・心室細動の発症率は 46%、心不全入院は 14% とされる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

およそ 2,000 から 3,000 人 (2024 年に実施した特発性心筋症の診断・ゲノム情報利活用に関する調査研究 (全国アンケート調査で回答を得た、1 年間で診療した特発性心筋症症例数と臨床個人調査票記載数等) の結果から、およそ 2,000 から 3,000 人と推定)。

2. 発病の機構

不明(心筋の細胞間接着斑デスモソームに関連する遺伝子バリエントが主な病因であると考えられている)

3. 効果的な治療方法

未確立

4. 長期の療養

必要(不整脈、心不全はコントロールが困難であり、生涯にわたる療養を要する。)

5. 診断基準

あり(日本循環器学会承認済)

6. 重症度分類

研究班作成の重症度分類を用いて中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業「心筋症ゲノム医療基盤の構築に向けた研究」班

研究代表者 大阪大学 教授 坂田泰史

研究分担者 高知大学 教授 北岡裕章

国立循環器病研究センター 研究部長 大野聖子

福井大学 教授 大谷朋仁

信州大学 教授 桑原宏一郎

大阪急性期・総合医療センター 主任部長 小垣滋豊

大阪大学 准教授 肥後修一郎

<診断基準>

Definite を対象とする。

A. 右室全体あるいは局所の機能障害と構造的変化

1. 大基準

- (1) 心臓超音波検査で局所の右室の無収縮・奇異性収縮もしくは瘤を認め、下記1つ以上を満たす
 - ・拡張末期に右室流出路が傍胸骨長軸像で 32 mm 以上又は 19 mm/m^2 以上
 - ・拡張末期に右室流出路が傍胸骨短軸像で 36 mm 以上又は 21 mm/m^2 以上
 - ・右室面積変化率が 33%以下
- (2) MRI で局所の右室の無収縮・奇異性収縮もしくは右室収縮の非同期を認め、下記1つ以上を満たす
 - ・右室拡張末期容積が 110 mL/m^2 以上(男性)、 100 mL/m^2 以上(女性)
 - ・右室駆出率 40%以下
- (3) 右室造影で局所の右室の無収縮・奇異性収縮もしくは瘤を認める

2. 小基準

- (1) 心臓超音波検査で局所の右室の無収縮・奇異性収縮を認め、下記1つ以上を満たす
 - ・拡張末期に右室流出路が傍胸骨長軸像で 29 mm 以上 32 mm 未満又は 16 mm/m^2 以上 19 mm/m^2 未満
 - ・拡張末期に右室流出路が傍胸骨短軸像で 32 mm 以上 36 mm 未満又は 18 mm/m^2 以上 21 mm/m^2 未満
 - ・右室面積変化率が 33%より大きく、40%以下
- (2) MRI で局所の右室の無収縮・奇異性収縮もしくは右室収縮の非同期を認め、かつ下記1つを満たす
 - ・右室拡張末期容積が 100 mL/m^2 以上 110 mL/m^2 未満(男性)、 90 mL/m^2 以上 100 mL/m^2 未満(女性)
 - ・右室駆出率 40%より大きく、45%以下

※単位における m^2 は、体表面積を指す。

B. 右室壁の組織学的特徴

1. 大基準

右室組織標本の 1 つ以上で線維化組織への置換を認め、残存心筋が計測解析で 60%未満あるいは定性的に推定 50%未満(心内膜心筋生検組織での脂肪置換の有無は問わない)

2. 小基準

右室組織標本の1つ以上で線維化組織への置換を認め、残存心筋が計測解析で 60～75%あるいは定性的に推定 50～65%(心内膜心筋生検組織での脂肪置換の有無は問わない)

C. 心電図での再分極異常(年齢>14 歳(14 歳を超える場合)に評価する。)

1. 大基準

QRS 幅が 120 ms 以上の完全右脚ブロックを認めず、右室前胸部誘導 V1～V3あるいはそれを超えた誘導で陰性 T 波を認める。

2. 小基準

- (1) 完全右脚ブロックを認めず、右室前胸部誘導 V1～V2あるいは V4～V6で陰性 T 波を認める。
- (2) 完全右脚ブロックを認め、かつ右室前胸部誘導 V1～V4で陰性 T 波を認める。

D. 心電図での脱分極・伝導異常

1. 大基準

(1) 右室前胸部誘導 V1～V3におけるイプシロン波(QRS 波の終わってから T 波の始まりの間の再現性のある低振幅波)を認める。

2. 小基準

- (1) 安静時心電図 QRS 時間<110 ms かつ、加算平均心電図の心室遅延電位で下記の 1 つ以上を満たす。
 - ・filtered QRS duration ≥ 114 ms
(フィルタ後 QRS 持続時間が 114 ms 以上)
 - ・40 μ V 未満の duration of terminal QRS ≥ 38 ms
(QRS 終末部において 40 μ V 未満の低電位の持続時間が 38 ms 以上)
 - ・root-mean-square voltage of terminal 40ms ≤ 20 μ V
(QRS 終末部 40 ms で記録された電位の 2 乗の平均値の平方根が 20 μ V 以下)
- (2) 完全右脚ブロックを認めず、V1～V3のいずれかで S 波最深点から QRS 終末(R'を含む)までの終末伝播時間(TAD) ≥ 55 ms

E. 不整脈

1. 大基準

上方軸(Ⅱ、Ⅲ、aVF 誘導が陰性又は不定で、aVL 誘導が陽性)の左脚ブロック型非持続性あるいは持続性心室頻拍を認める。

2. 小基準

- (1) 下方軸(Ⅱ、Ⅲ、aVF 誘導が陽性で、aVL 誘導が陰性)又は不定軸を示す左脚ブロック型の右室流出路由来の非持続性あるいは持続性心室頻拍を認める。
- (2) ホルター心電図で 500 回/24 時間以上の心室期外収縮を認める。

F. 家族歴、遺伝情報

1. 大基準

- (1) ARVC と診断(*1)された第1度近親者が存在する。
- (2) ARVC に関連する遺伝子における病的バリエント(*2)を認める。

2. 小基準

- (1) ARVC と診断(* 3)された第1度近親者が存在する。
- (2) 35 歳未満で突然死をきたした ARVC が疑われる第1度近親者が存在する。
- (3) ARVC と診断(* 1)された第2度近親者が存在する。

* 1: 2010 年 Task Force Criteria、2022 年改訂版 不整脈の診断とリスク評価に関するガイドラインの診断基準、又は本診断基準で診断されたもの。剖検もしくは外科手術で病理学的に診断されたもの。

* 2: PKP2、DSG2、DSC2、JUP、DSP、TMEM43、PLN、FLNC、DES、LMNA

(2024 年改訂版心臓血管疾患における遺伝学的検査と遺伝カウンセリングに関するガイドラインより)

ARVC に関連する遺伝子における病的バリエーションの同定を臨床診断に用いる場合は、患者本人への結果開示が必要となることを鑑み、原則として遺伝カウンセリングの実施、遺伝学と循環器学の専門家によって構成されたチームによって実施される遺伝学的検査の解釈を必要とする。

* 3: * 1 以外の診断基準に基づいて診断されたもの

【鑑別診断】

不整脈原性右室心筋症の診断においては鑑別診断が重要である。形態学的に類似するアスリート心臓、心内シャント疾患、肺高血圧症、神経筋疾患、心臓サルコイドーシス、心筋炎、虚血性心疾患などを除外する。左室にも病変がみられる病型は拡張型心筋症(DCM)と類似しており、鑑別困難なことが多く、遺伝学的解析などの情報や家族歴、臨床表現型などから総合的に診断し鑑別する。

<診断のカテゴリー>

Definite1: 大基準を2項目以上満たすもの

Definite2: 大基準を1項目かつ小基準を2項目以上満たすもの

Definite3: 小基準を4項目以上満たすもの

Borderline1: 大基準を1項目かつ小基準を1項目以上満たすもの

Borderline2: 小基準を3項目以上満たすもの

Possible1: 大基準を1項目満たすもの

Possible2: 小基準を2項目満たすもの

大基準、小基準は、上記AからFの6項目において、全て異なるカテゴリーから判定する。

<重症度分類>

中等症以上を対象とする。

重症度分類	活動度制限	不整脈	心不全や不整脈のため入院歴 (過去1年間)	家族歴・ 遺伝情報 ¹⁾	判定基準
軽症	なし (NYHA I)	なし 又は散発する 心室又は心房 期外収縮		なし	中等症の基準を満たさない

中等症	軽度 (NYHA II)	非持続性心室頻拍 ²⁾ 又は上室性頻脈性不整脈	1回 又は補助人工心臓装着中、心臓移植後 ³⁾ のいずれか	あり	4項目のいずれかを満たす。 ただし、補助人工心臓装着中又は心臓移植後の場合はNYHA I 又は II であること
重症	中等度～重度 (NYHA III～IV)	持続性心室頻拍又は心室細動、ICD 植込み術後	2回以上 又は補助人工心臓装着中、心臓移植後 ³⁾ のいずれか		3項目のいずれかを満たす。 ただし、補助人工心臓装着中又は心臓移植後の場合はNYHA III であること
最重症	重度 (NYHA IV)		2回以上 又は持続静注からの離脱不能、補助人工心臓の適応又は装着中、心臓移植の適応又は実施後 ³⁾ 、のいずれか		2項目ともに満たす

1. 家族歴・遺伝情報は、診断基準 大基準(※)を満たすもの
2. 非持続性心室頻拍:3連発以上で持続が 30 秒未満のもの
3. 補助人工心臓装着中及び心臓移植後の患者は中等症以上の重症度とし、最終的な重症度は活動制限などの状態で判断する。

※大基準

(1)ARVC と診断(* 1)された第1度近親者が存在する。

(2)ARVC に関連する遺伝子における病的バリエント(* 2)を認める。

* 1:2010 年 Task Force Criteria、2022 年改訂版 不整脈の診断とリスク評価に関するガイドラインの診断基準、又は本診断基準で診断されたもの。剖検もしくは外科手術で病理学的に診断されたもの。

* 2:PKP2、DSG2、DSC2、JUP、DSP、TMEM43、PLN、FLNC、DES、LMNA

(2024 年改訂版心臓血管疾患における遺伝学的検査と遺伝カウンセリングに関するガイドラインより)

ARVC に関連する遺伝子における病的バリエントの同定を臨床診断に用いる場合は、患者本人への結果開示が必要となることを鑑み、原則として遺伝カウンセリングの実施、遺伝学と循環器学の専門家によって構成されたチームによって実施される遺伝学的検査の解釈を必要とする。

※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、特段の規定がない場合、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

	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、その患者の一生涯について施策が行われているものではないことから、他の施策体系が樹立しているものとして一律に取り扱うことは行わず、個別に検討する。）	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	不整脈原性右室心筋症と診断された場合、おおよそ90%以上の症例が、中等症以上と診断されると考えられる。
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：日本循環器学会 承認日：2026年6月12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：日本循環器学会 承認日：2026年6月12日

	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	「診断に関し客観的な指標による一定の基準が定まっている」について 不整脈原性右室心筋症に対しては、画像診断を含む臨床データ、ゲノム解析に基づくバリエーションデータが数多く蓄積され、海外のガイドライン、日本循環器学会ガイドラインともに、明確な診断基準が確立されてきました。申請個票では、これら診断基準を踏襲し、診断基準策定ワーキングでの議論を行い、客観的な指標による基準を策定しました。 「長期の療養を必要とする」について 不整脈原性右室心筋症は、主に遺伝子バリエーションを原因とし、心筋の脂肪変性、線維化をきたし、致死性不整脈および心不全を発症する進行性疾患です（JACC Clin Electrophysiol. 2022 Apr;8(4):533-553）。致死性不整脈に対しては、薬物治療やアブレーション治療、植込み型除細動器の植込み術が行われますが、不整脈のコントロールは困難で、長期にわたる療養が必要です。心不全は不可逆性、かつ進行性であり、既存の薬物治療では進行を予防できず、生涯にわたる療養が不可欠で、心臓移植が必要なこともあります。欧米のコホートでは、416名の7年間の追跡で、持続性心室頻拍の発症率は69%、心臓移植の実施は4%、死亡は6%と報告されています（Circ Cardiovasc Genet. 2015;8:437-446）。長期経過では致死性不整脈が高頻度に出現し、日本人コホートでも6.4年の追跡期間中に70%以上で重篤な心室性不整脈が認められています（Mol Genet Genomic Med. 2017 Nov;5(6):639-651）。また約10年の観察で心不全入院は約26%に発生し、死亡リスクの著明な上昇と関連することが報告されています（Int J Cardiol. 2017. PMID: 28465114）。より多数の症例を対象とした我が国のコホートでは、254名の10年間の追跡で、持続性心室頻拍・心室細動の発症率は46%、心不全入院は14%とされます。特に、日本人において最も多く認められるDSG2/バリエーションにより発症する不整脈原性右室心筋症では、左室機能障害を伴いやすく、心不全による死亡、心臓移植を必要とするリスクが高いことが明らかとなっています（Eur J Heart Fail. 2019 Jun;21(6):792-800, Circulation. 2025 Apr 29;151(17):1213-1230）。従って、不整脈原性右室心筋症は、突然死および慢性心不全進行の双方のリスクを有し、長期にわたる継続的な医療管理を必要とする疾患です。
3	ICD 1 0（もしくは1 1）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: I42.8 ORPHA:293910
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	番号：91
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、保険適応外の特典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	循環器疾患

視床下部性肥満

○ 概要

1. 概要

視床下部には食欲やエネルギー消費を制御するニューロンが存在し、これらのニューロンは、レプチンやGLP-1などの末梢組織由来のホルモンや神経ペプチド、栄養素、自律神経求心路などからのシグナルを受容し、食欲やエネルギー消費を制御している。そのため視床下部が器質的あるいは機能的に障害されるとエネルギーの摂取と消費のバランスの調整が破綻し、肥満発症の原因になると考えられている。

視床下部性肥満(Hypothalamic Obesity)には、視床下部の器質的病変ないしは物理的損傷により生じる後天性視床下部性肥満と、遺伝学的な原因による先天性視床下部性肥満がある。視床下部性肥満は、2次性(症候性)肥満の1つであり、原発性肥満とは区別される。視床下部性肥満では一般に、抑えることのできない食欲の亢進、安静時エネルギー消費量の低下、あるいはこれら両者を認め、治療抵抗性の肥満を呈する。視床下部に存在しエネルギー代謝中枢を構成するニューロンの近傍には、視床下部一下垂体系を構成するホルモンの分泌細胞や、体温、口渇、血漿浸透圧、睡眠リズム、モチベーション、血圧・脈拍数などの循環器機能などを制御するニューロンが存在することから、視床下部性肥満においては下垂体機能低下症や中枢性尿崩症、種々の生体恒常性機能の異常を併発することがある。

視床下部性肥満では一般的に皮下脂肪、内臓脂肪の両方が増加する。また、肥満度や体格指数(BMI: Body mass index)から推定されるよりも高度のインスリン抵抗性を認めることが多く、糖尿病、脂質異常症などの代謝異常、高血圧、代謝機能障害関連脂肪性肝疾患(MASLD: Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease)、心血管疾患のリスクの増加、QOLの低下や生命予後の悪化などが報告されているが、予後や治療介入の意義に関するエビデンスは不十分である。

2. 原因

視床下部性肥満は、2次性(症候性)肥満の1つであり、原発性肥満とは区別される。後天性視床下部性肥満は視床下部の器質的病変ないしは物理的損傷により生じ、先天性視床下部性肥満は遺伝学的な原因による。

3. 症状

視床下部性肥満では一般に、抑えることのできない食欲の亢進、安静時エネルギー消費量の低下、あるいはこれら両者を認め、治療抵抗性の肥満を呈する。視床下部に存在しエネルギー代謝中枢を構成するニューロンの近傍には、視床下部一下垂体系を構成するホルモンの分泌細胞や、体温、口渇、血漿浸透圧、睡眠リズム、モチベーション、血圧・脈拍数などの循環器機能などを制御するニューロンが存在することから、視床下部性肥満においては下垂体機能低下症や中枢性尿崩症、種々の生体恒常性機能の異常を併発することがある。

4. 治療法

視床下部性肥満に対しては特別な治療法は確立しておらず、原発性肥満症に準じた治療が行われる。成

人ないし小児における原発性肥満症の治療に準じて食事療法、運動療法、行動療法を行う。食行動の異常や睡眠リズムの異常を伴う症例においては、これらに加えて心理カウンセリングを行う。特に過食を認める症例では食事時間を予め定める時間制限食 (Time-restricted feeding) の有効性が提唱されている。

本邦では各薬剤の適用を満たす肥満症に対して、セマグルチド、チルゼパチド、マジンドールが使用されている。視床下部性肥満に対しても、セマグルチドやチルゼパチドの一定の減量効果を示す報告もあるが、前向き介入試験に基づく有効性や安全性は確立していないため、セマグルチドやチルゼパチドの適用基準を満たす視床下部性肥満に対して同薬を使用する場合は減量効果を含めて慎重に経過を見る必要がある。後天性視床下部性肥満に対しては、メラノコルチン 4 型受容体アゴニストであるセトメラノチドを用いた第 III 相臨床試験が国内外で実施され、有効性と安全性が示された。

減量手術が試みられた少数例では、特にバイパス術による一定の減量効果が報告されている。

5. 予後

視床下部性肥満では肥満を背景として、糖尿病、脂質異常症などの代謝異常、高血圧、MASLD、心血管疾患のリスクの増加、QOLの低下や生命予後の悪化などが報告されているが、予後や治療介入の意義に関するエビデンスは不十分である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

4,668-12,395 人 (日本脳腫瘍登録 (BTRJ) の登録データ (2005-2008 年) よりボトムアップ推定を行い、4,668-10,985 人を、日本脳神経外科学会 (JPSN) の登録データ (2009-2015 年) よりトップダウン推定を行い、12,395 人を得た。)

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 (日本内分泌学会承認済)

6. 重症度分類

研究班作成の重症度分類を用いる。

○ 情報提供元

「間脳下垂体機能障害に関する調査研究班」

研究代表者 大阪大学大学院医学系研究科 肥満脂肪病態学寄附講座 寄附講座教授 大月道夫

<診断基準>

後天性視床下部性肥満の Definite と Probable、先天性視床下部性肥満の Definite を対象とする。

1) 後天性視床下部性肥満

A. 主症候

1. 肥満(※1)
2. 視床下部障害が生じたと判断される時期からの体重増加(※2)

B. 副症候

1. 下垂体前葉機能低下症(※3)
2. バソプレシン分泌低下症
3. 体重調節異常以外の視床下部障害の症状・徴候(※4)

C. 検査所見

1. 視床下部の形態学的異常(※5)
2. 視床下部近傍(鞍上部)の形態学的異常(※6)

D. 鑑別診断

1. 体重増加の原因となる、ホルモンの過剰や不足(※7)
2. 薬剤性肥満を疑わせる薬剤の使用歴(※8)

<診断のカテゴリー>

Definite: Aの1と2をともに満たし、かつBのいずれか1項目以上とCの1を満たし、Dを除外できる

Probable: Aの1と2をともに満たし、かつCの1を満たし、Dを除外できる

Aの1と2をともに満たし、かつBのいずれか1項目以上とCの2を満たし、Dを除外できる

Possible: Aの1と2をともに満たし、かつCの2を満たし、Dを除外できる

2) 先天性視床下部性肥満

A. 症状・臨床所見

1. 肥満(※1)
2. 5歳未満に生じる高度肥満(※9)

B. 遺伝学的検査

視床下部機能障害の原因となる遺伝子の病的変異(※10)

C. 鑑別診断

1. 体重増加の原因となる、ホルモンの過剰や不足(※7)
2. 薬剤性肥満を疑わせる薬剤の使用歴(※8)

<診断のカテゴリー>

Definite: Aの1と2、かつBを満たし、Cを除外できるもの

- (※1) 成人では BMI 25 kg/m^2 以上により、小児では肥満度 $\{(\text{実測体重} - \text{標準体重}) / \text{標準体重}\} \times 100 (\%)$ に基づく各年齢における肥満の判定基準により判定する。体格指数による小児肥満の判定については、海外では年齢別男女別 BMI 成長曲線のパーセンタイル値をもとに肥満判定されることが多いが、日本人小児にはその基準が現在のところ存在しない。18歳での肥満(日本人では 25 kg/m^2)に対応するパーセンタイル値を小児肥満のカットオフ値とする方法が海外から報告されており、日本人では、17.5歳における 25 kg/m^2 に対応するパーセンタイルは男児 88 パーセンタイル、女児 90 パーセンタイルである。
- (※2) 視床下部障害の発症ないし診断から1年間の経過で急速かつ顕著な体重増加を認める。典型例においては1年間あたり、成人では5%以上の BMI の増加、小児では BMI 成長曲線上で1SD 以上の増加を認める。小児の肥満度では1年間あたり、進行性肥満の基準である 20%以上の増加を認める。頭蓋内の基質的疾患や損傷を発症する前の体重推移と比較して、体重増加率の傾きが明らかに増大していることを確認できることが望ましい。
- (※3) ACTH、TSH、成長ホルモン、ゴナドトロピンのうち1系統以上の下垂体前葉機能低下症が診断されていること。
- (※4) 行動障害(強迫性障害、ためこみ症、易怒性)、睡眠障害(睡眠時無呼吸、過眠、不眠、早朝覚醒)、体温調節障害(低体温、高体温、体温調節異常)、渴感障害など。
- (※5) 形態学的異常には、間脳下垂体腫瘍(頭蓋咽頭腫、胚細胞腫、下垂体腫瘍など)などの占拠性病変、外傷、炎症、血管障害、などの器質的疾患による異常、あるいはこれらに対する外科療法、放射線療法、化学療法などの治療介入の結果として生じた損傷などが含まれる。これら疾患の存在ないし既往が画像上確認できることが望ましい。
- (※6) 画像検査上、視床下部組織そのものへの形態学的異常の波及を認めない場合であっても、近傍の病変と関連して顕著な体重増加を認めることがありうる。

- (※7) 生理量を超えるグルココルチコイド製剤の投与下の場合や、甲状腺機能低下症、成長ホルモン分泌不全症、性腺ホルモン分泌不全症などを伴う場合は、まず適切なホルモン補充療法を行い、その減量効果の有無を確認した上で改めて診断を考慮する。バソプレシン分泌低下症に渴感障害を合併する場合には、脱水時に体重減少を認める一方、デスモプレシンによる治療時には水中毒で体重増加を来すことがある。
- (※8) 急激な体重増加と同時期に、体重増加を来しやすい薬剤(向精神薬や薬理量のグルココルチコイド製剤など)を使用していないかに留意して病歴を聴取する。
- (※9) 現在のところ、日本には5歳未満の高度肥満の体格指数による定義は存在しないが、母子健康手帳では肥満度 30%以上が「太りすぎ」とされており、判断の目安となる。また、海外では、BMI による肥満のカットオフ値の 120%以上の値や BMI 2SD 値以上を高度肥満としている。したがって、肥満度と BMI を検討して上記の目安から高度肥満を判断する。一般的に、原発性肥満は幼児後期(3~5歳)~学童期以降に体重増加を認めることが多いのに対して、先天性視床下部性肥満においては、より若齢からの過食・体重増加を認めることが多い。
- (※10) 視床下部における機能障害が肥満に関与することが明らかとなっているものが該当する。具体的には、レプチン受容体遺伝子、プロオピオメラノコルチン遺伝子、プロホルモン変換酵素 1 遺伝子、メラノコルチン 4 型受容体遺伝子が含まれる。先天性症候群の中には、視床下部における機能障害が、過食や肥満を引き起こす可能性を指摘されている疾患もある。

＜重症度分類＞

重症を対象とする。

軽症：重症以外

重症：後天性視床下部性肥満

- ・Aの1と2をともに満たし、かつBのいずれか1項目以上とCの1を満たし、Dを除外できる
- ・Aの1と2をともに満たし、かつCの1を満たし、Dを除外できる
- ・Aの1と2をともに満たし、かつBのいずれか1項目以上とCの2を満たし、Dを除外できる

先天性視床下部性肥満

- ・Aの1と2、かつBを満たし、Cを除外できるもの

※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、特段の規定がない場合、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、その患者の一生涯について施策が行われているものではないことから、他の施策体系が樹立しているものとして一律に取り扱うことは行わず、個別に検討する。）	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	100%（事務局追記）
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なので、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：日本内分泌学会 承認日：2026年7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。		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。	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：日本内分泌学会 承認日：2026年7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	E668
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	
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、保険適外の特珠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	内分泌疾患

先天性高インスリン血症

○ 概要

1. 概要

先天性高インスリン血症は、先天性、持続性のインスリン過分泌により症候性の低血糖症をきたす疾患である。

2. 原因

遺伝性。およそ半数は膵 β 細胞上でインスリン分泌の調節を行うATP依存性カリウムチャンネルを構成する SUR1、Kir6.2 サブユニットをコードする *ABCC8*、*KCNJ11* 遺伝子変異による。その他は頻度の低い遺伝子変異による。遺伝学的検査で病的変異が同定されるものは約 50%である。

3. 症状

主に新生児、乳児期に低血糖症状を認めるが、小児期以降の発症例もある。低血糖による症状として、発汗、意識障害、けいれんなどがみられる。低血糖は加齢とともに軽快傾向になることが多いが、成人期にも残存することがある。低血糖や、一部は疾患そのものの性質による神経後遺症を残すことがある。また、治療のために膵垂全摘を行った症例ではインスリン依存性糖尿病を高率に発症するほか、膵外分泌機能低下による消化不良症状をきたす。

4. 治療法

高濃度ブドウ糖の持続静注、持続鼻注・胃瘻による血糖維持の他、内科的治療としてジアゾキシド内服、ソマトスタチン受容体アナログ（オクトレオチド等）皮下注、グルカゴン静注・皮下注が行われる。内科的治療の反応不良例においては、病変が限局型の場合、病変部の膵切除が行われ、びまん性の場合には膵垂全摘が行われる。合併する中枢神経後遺症に対しては、リハビリテーション、生活の介助、けいれん発作時の救急治療のほか、抗けいれん薬の投与が生涯行われる。また、術後の糖尿病を発症した場合には毎日のインスリン投与、合併症に対する治療、急性の高血糖、低血糖に対する治療が行われる。膵外分泌機能低下に対しては消化酵素剤の生涯の内服が行われる。

5. 予後

重症例、管理不良例では神経後遺症の頻度が極めて高い。膵切除により病変が取り切れた場合は治癒する。膵垂全摘を行った症例の多くは加齢にともないインスリン依存性糖尿病を発症する。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 500 人（平成 30 年度厚生労働省研究班全国調査による推計）

2. 発病の機構

不明(インスリン分泌の機能亢進が関与し、複数の責任遺伝子が同定されているが詳細は不明。約半数は原因遺伝子が同定できない)

3. 効果的な治療方法

未確立(高濃度ブドウ糖の持続静注、持続鼻注・胃瘻による血糖維持、ジアゾキシド内服、オクトレオチド皮下注、グルカゴン静注・皮下注によるインスリン分泌抑制が試みられる。難治例では膵垂全摘が行われるが、低血糖の残存や糖尿病の発症をみる)

4. 長期の療養

必要(低血糖に対する治療やその予防、後遺症としての中樞神経症状、膵垂全摘による糖尿病をきたした場合は生涯治療が必要となる)

5. 診断基準

あり(日本小児内分泌学会承認済)

6. 重症度分類

低血糖コントロール状況、合併症及び治療後遺症に基づく研究班作成の重症度分類を用い、中等症以上と判定されるものを対象とする。

○ 情報提供元

「小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の医療水準の向上や患者のQOL向上に資する調査研究」

研究代表者 東北大学大学院医学系研究科小児外科学分野 客員教授 仁尾正記

分担研究者 東海大学医学部医学科外科学系小児外科 教授 渡辺 稔彦

分担研究者 国立成育医療研究センター 内分泌・代謝科 部長 鹿島田 健一

分担研究者 旭川医科大学小児科 講師 鈴木 滋

分担研究者 大阪市立総合医療センター 小児代謝内分泌・腎臓内科 医長 樋口 真司

<診断基準>

Definite と Probable を対象とする。

A. 症状・臨床所見

1. 低血糖による自律神経症状(蒼白、多汗、多呼吸、頻脈、チアノーゼなど)
2. 低血糖による中枢神経症状(哺乳障害、活動性低下、筋緊張低下、嗜眠、無呼吸、異常啼泣、易刺激性、痙攣など)
3. 長期に低血糖が持続することによる健忘症、記憶力低下、知能低下
4. 正常血糖を維持するためのブドウ糖静注量 (mg/kg/min)
 - a. 生後6か月未満: >7
 - b. 生後6か月以降: >3-7
 - c. 成人: >3

B. 検査所見*1、*2

1. 血糖値 <50mg/dL
2. 1と同時に得られた血中インスリン値 >1 μ U/mL *3
3. グルカゴン0.5-1 mg筋注(静注)による血糖値上昇 >30mg/dL

C. 遺伝学的検査*4

1. *ABCC8* 遺伝子または *KCNJ11* 遺伝子の両アレルの病的変異あるいは潜性遺伝の父由来アレルの病的変異あるいは顕性遺伝の片アレルの病的変異
2. *GCK* 遺伝子の両アレルの病的変異
3. *FOXA2*, *GLUD1*, *HADH*, *HK1*, *HNF4A*, *HNF1A*, *SLC16A1*, *USP2* 遺伝子のいずれかの片アレルの病的変異

D. 鑑別診断

以下に示す高インスリン血症

1. 薬剤性高インスリン性低血糖症(インスリン等の抗糖尿病薬過量投与)
2. インスリノーマ
3. インスリン自己免疫症候群(平田病)
4. ダンピング症候群(胃バイパス術後、胃食道逆流噴門形成術後、経管栄養等)

<診断のカテゴリー>

Definite1 : A-1から A-3のいずれか1項目以上とB-1を満たし、かつA-4、B-2、B-3のうち2項目以上を満たし、Dを除外できるもの

Definite2 : A-1から A-3のいずれか1項目以上とB-1を満たし、かつA-4、B-2、B-3のうち1項目以上を満たし、Cのいずれかを遺伝学的に診断したもの

Probable: A-1から A-3のいずれか1項目以上とB-1を満たし、かつA-4、B-2、B-3のうち1項目以上を満たし、Dを除外できるもの

<参考事項>

- *1. 18F-DOPA-PET 検査にて、膵臓に異常集積を局所性あるいはびまん性に認める。
- *2. 膵病理所見において、ランゲルハンス島(ラ島)の過形成、病的ラ島あるいは病的 β 細胞集団、小膵管周辺の β 細胞新生像が認められる。
- *3. 高インスリン性低血糖の場合、血糖 50 mg/dL 未満の時に、血中 3-ヒドロキシ酪酸(β -ヒドロキシ酪酸) <2 mmol/L、血中遊離脂肪酸(FFA、NEFA) <1.5 mmol/L を認める。
- *4. 以下の症候群に伴うことがある(Beckwith-Wiedemann 症候群、Sotos 症候群、PI3K-AKT pathway disorders、Simpson-Golabi-Behmel 症候群、Kabuki 症候群、Costello 症候群、Rubinstein-Taybi 症候群、Coffin-Siris 症候群、CHARGE 症候群、Perlman 症候群、MEHMO 症候群、先天性中枢性低換気症候群、Schaaf-Yang 症候群、Yars-related disease、9p 症候群、Turner 症候群、Usher 症候群、13トリソミー、16q11.2 微小欠失症候群、21トリソミー、PASNA 症候群、Timothy 症候群、Long-QT 症候群、先天性グリコシル化異常症 1a, 1b, 1d, 1t、高チロシン血症 1 型、アデノシンキナーゼ欠損症)

<重症度分類>

中等症以上を対象とする。

軽症: 食事療法のみで血糖値>70 mg/dL を維持できるもの。

中等症: 血糖値>70 mg/dL を維持するために、ジアゾキシドの投与を要するもの。

重症: 以下を1項目以上を満たすもの。

1. 血糖値>70 mg/dL を維持するために、持続ブドウ糖静注、経管栄養、またはソマトスタチン受容体アナログもしくはグルカゴンの投与を要するもの。
2. 先天性高インスリン血症に起因すると考えられる、てんかん又は中等度以上の発達遅滞(発達指数又は知能指数 50 未満)を認めるもの。
3. 先天性高インスリン血症の治療経過中に、永続的にインスリン投与を必要とする糖尿病を来したものの。

※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、特段の規定がない場合、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、その患者の一生涯について施策が行われているものではないことから、他の施策体系が樹立しているものとして一律に取り扱うことは行わず、個別に検討する。）	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	70%
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。	非該当	学会名：日本小児内分泌学会 承認日：2026年7月20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。		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。	非該当	学会名：日本小児内分泌学会 承認日：2026年7月20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	小児内分泌学会、小児外科学会策定のガイドライン発出。全国疫学調査による患者数、予後に関するエビデンス発出。日本小児内分泌学会認定の診断基準、重症度分類策定。
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: E16.1, Orphanet: 657
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、検査名をご記載下さい）	該当	一部の症例で、遺伝子検査、18F-DOPA-PEC-CTが診断、治療法決定に必要なとなる。
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	

特発性周辺部角膜潰瘍

○ 概要

1. 概要

特に全身疾患を伴わずに突然に角膜周辺部の潰瘍をきたす疾患で、一般的には「Mooren 潰瘍」と称される。若年から中高年の片眼又は両眼に発症し、著明な眼表面の炎症を呈するとともに、急速に進行して角膜穿孔をきたす。続発性白内障、続発性緑内障、まれに感染性眼内炎を合併する。視機能の予後は著しく不良であるが、発症頻度が稀なために診断ならびに治療法ともに確立しておらず、発症機序、病態も未解明である。関節リウマチ、多発血管炎性肉芽腫症などの膠原病においても角膜周辺部に潰瘍を生じ、類似の経過をたどる。これらは強膜病変や涙液分泌減少を伴い、特発性周辺部角膜潰瘍とは異なる疾患として区別される。

2. 原因

発症素因として HLA 型との関連が報告されているが、HLA 型は民族による違いが大きく、日本人の特発性周辺部角膜潰瘍に関連する HLA 型は不明である。C型肝炎との関連、寄生虫感染の関与、角膜抗原性への自己免疫の関与を示唆する報告があるが、病態は十分に明らかではない。以上のように、何らかの免疫異常によると考えられるが、発症機序、病態の詳細は不明である。

3. 症状

結膜充血、毛様充血、眼痛、流涙、視力低下などを認める。

4. 治療法

ステロイド剤の点眼、ステロイド剤と免疫抑制剤(シクロスポリン)の内服がある程度有用である。しかしこのような保存治療を行っても急速に進行して、しばしば角膜穿孔に至る。手術治療として上皮移植、ボーマン膜の移植が有用とされるが、その奏功機序は不明である。

5. 予後

高度の角膜潰瘍、角膜穿孔をきたし、また再発性が高く、視機能の予後は不良である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 500～1,000 人(2010 年の患者調査より)

2. 発病の機構

不明(何らかの免疫異常)

3. 効果的な治療方法

未確立(ステロイド点眼など)

4. 長期の療養

必要(発症すると、生涯にわたる眼科通院を要する)

5. 診断基準

あり(日本眼科学会承認済)

6. 重症度分類

研究班作成の重症度分類で、Ⅲ度以上を対象とする。

☐ 情報提供元

「前眼部難病の診断基準および診療ガイドライン策定のための研究班」

研究代表者 大阪大学 教授 西田幸二

<診断基準>

Definite を対象とする。

A. 症状・臨床所見

1. 急性に発症
2. 結膜充血
3. 毛様充血
4. 眼痛
5. 流涙
6. 視力低下

B. 検査所見

1. 輪部に沿って円弧状潰瘍が生じる(以下のa、b、cの2項目以上を満たす)
 - a. 細胞浸潤を伴う
 - b. 潰瘍は急峻な掘れ込みを伴う
 - c. 透明帯を伴わない
2. 輪部に並行して潰瘍が進展する

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

1. 膠原病
2. 兔眼、眼球突出、感染症等に起因する角膜潰瘍
3. カタル性角膜潰瘍(角膜浸潤)

<診断のカテゴリー>

Definite: A-1を満たし、かつ、A-2～A-6のうち1項目以上を満たし、かつ、B-1及びB-2のいずれも満たし、Cを除外できるもの

<重症度分類>

Ⅲ度以上を対象とする。

- I 度 : 罹患眼が片眼のもの
- Ⅱ 度 : 罹患眼が両眼で、良好な方の眼の矯正視力が 0.3 以上のもの
- Ⅲ 度 : 罹患眼が両眼で、良好な方の眼の矯正視力が 0.1 以上、0.3 未満のもの
- Ⅳ 度 : 罹患眼が両眼で、良好な方の眼の矯正視力が 0.1 未満のもの

注1: Ⅱ～Ⅲ度の例で、良好な方の眼の視野狭窄を伴った場合には、1段階上の重症度分類に移行する。

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。

※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、特段の規定がない場合、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	56%程度 京都府立医科大学の症例について確認いたしましたところ、全体の33例45眼中、初診時には両眼性が16例（48%）、片眼性が17例（52%）でした。 片眼性17例のうち4例については初診時から7ヶ月～10年後にもう片眼にも発症し、最終受診時には61%が両眼性となっていました。初診時の平均年齢は56.5歳であることから、余命を30年とすると、最終的に両眼性となる症例の割合は80%程度と推測されます。 本疾患は再発率が高く、次第に重症化することが特徴です。 1年以上の経過を追えた34眼中14眼（41%）に再発をきたし、角膜移植を受けておりました。生涯にわたり発症する疾患であることを考慮すると、長い経過の中で半数以上が両眼に角膜移植を要すると推測され、それらの症例は自然経過では視力0.3未満であると考えられることから、重症度Ⅲ以上と考えられます。 また45眼中11眼（24%）が初診時に角膜穿孔を合併していました。角膜穿孔をきたすと、角膜移植を行っても0.1以下の視力となり、移植を繰り返して完全失明に至ることがある重篤な疾患です。 上記は京都府立医科大学の症例データに基づく推測ですが、当該施設は院内倫理委員会の承認の上、適応外でシクロスポリン内服等を使用していることから、全国規模でみた場合、重症者の割合は大幅に高いと考えられます。 ⇒ 全国では両眼性の割合が80%、角膜移植に至る確率が70%と考えると、全体の56%程度の症例が重症度Ⅲ以上と考えられます。
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：日本眼科学会 承認日：2025/8/15

	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。	学会名：日本眼科学会 承認日：2025/8/15

■ 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	非該当	
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	視覚疾患