

指定難病の遺伝学的検査に関するガイドライン

日本人類遺伝学会・日本遺伝カウンセリング学会・日本遺伝子診療学会

I 総論

1. 本ガイドライン作成の背景

難病には、単一の遺伝子異常等が原因となる遺伝性疾患が多く含まれている。遺伝子配列解析技術の革新に伴い、診断に必要な遺伝学的検査が明らかになるとともに、多数の新規の指定難病の診断基準が確立された。

遺伝学的検査は指定難病の診断において重要な検査方法となっていることから、診断基準のうち遺伝学的検査の実施が必要となっている指定難病について、累次の診療報酬改定により保険適用の対象疾患として追加されてきている。

しかし、指定難病には、臨床症状が類似する疾患が多数存在しており、臨床症状や生化学検査や画像検査の結果に基づく情報のみによっては、遺伝学的検査を行うべき指定難病かどうか特定できない場合がある。この場合、指定難病の診断に当たって複数の検査の実施を要し、これに伴い、確定診断まで非常に長い期間を要する患者が多数存在している。

こうしたなか、次世代シーケンサー等の遺伝子解析手法の発展により、複数の遺伝子を同時に解析することが可能となってきている。

難病領域においても、臨床症状が類似した複数の疾患の可能性が疑われる場合であって、単一の遺伝子疾患を想定した遺伝学的検査の実施が困難なときなどにおいて、次世代シーケンサー等の手法を用いて複数の指定難病に係る遺伝子領域を解析することにより、早期の確定診断につながることを期待されている。他方で、これまで「具体的にどのような患者に対して、どのような場合に、複数の遺伝子疾患に対する遺伝子解析を行うことが医学的に適切か」について必ずしも統一した見解が示されてこなかったところである。

このような中、令和5年度に入り、厚生労働省科学研究難治性疾患政策研究事業「指定難病の普及・啓発に向けた包括的研究」（研究代表者 和田隆志）において、わが国における難病の医療提供体制等も踏まえた複数の遺伝子疾患に対する遺伝子解析の在り方に関する研究が進められ、複数の遺伝子疾患に対する遺伝子解析が特に有効である

と考えられる類型について、考え方が整理された。これを受け、難病領域の遺伝子診療を担う3学会（日本人類遺伝学会、日本遺伝カウンセリング学会、日本遺伝子診療学会）において集中的な検討を重ねた結果、難病領域の遺伝子診療を担う関係職種を対象とした「指定難病の遺伝学的検査に関するガイドライン」（以下「本ガイドライン」という。）を策定することとなった。

本ガイドラインは、臨床症状が類似する指定難病の遺伝学的検査に関する考え方について、現時点における最新の知見をとりまとめたものである。

具体的な構成としては、

- ・ 臨床症状が類似した複数の指定難病が疑われる場合に診断を行う上で重要と思われる主たる臨床症状の組み合わせに対して、鑑別疾患として考慮すべき指定難病のリストを例示している。
- ・ また、鑑別診断を進める際に考慮すべき個別の疾患の臨床症状や一般的な検査所見も併せて示している。
- ・ さらに、これらの臨床所見のみでは鑑別が困難になりうる疾患の組み合わせや非典型的な症例の存在を示すことで、複数の疾患に係る遺伝学的検査の実施の必要性を判断する際の考え方を示している。

一般に、同一の指定難病であっても、患者ごとにその臨床症状は多様である。また、同一の難病患者においても、その臨床症状は経時的に変化する。このため難病領域の複数の遺伝子疾患に対する遺伝子解析を行う医師等は、本ガイドラインを形式的に当てはめるのではなく、本ガイドラインの考え方を踏まえつつ、医学的判断に基づいて、柔軟に検査の要否を判断することが期待される。また、検査を行う医師は、実施した難病領域の複数の遺伝子疾患に対する遺伝子解析の医学的必要性について診療録に記載すべきである。

なお、本ガイドラインに示すリスト等については、今後、医学的な知見が集積された場合、関係学会の検討を経たうえで、必要に応じて見直されることが想定されていることを申し添える。

2. 本ガイドライン参照時の留意点

最新の検査技術を臨床現場に実装するに当たっては、患者の利益が最大限となるように留意しつつ、本ガイドラインを活用し、指定難病を対象とする遺伝学的検査による医療の質を保証することが望まれる。また、本ガイドラインを踏まえて、適切に遺伝学的な検査を実施するにあたっては、難病ゲノム医療を統括する部門が設置されている施設において、複数の遺伝子疾患に対する遺伝子解析について、十分な経験を有している臨床遺伝専門医の指示のもと、検査が行われることが求められる。また、遺伝カウセ

リングおよび検査を実施したのちのフォローアップについて、適切に行われる体制が組み立てられていることが必要になる。

なお、本ガイドラインを参照して、複数の指定難病に係わる遺伝学的検査を実施する際には、各種法令等やガイドライン・ガイダンスを遵守されたい。

遺伝学的検査においては日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」（2022年3月改定）が、さらに検査の実施において医療法等に示された検査の品質・精度の基準を確保するには、「難病領域の診療における遺伝学的検査の指針」（2021年3月31日）、「日本人類遺伝学会・日本遺伝カウンセリング学会・日本遺伝子診療学会希少疾患分野における次世代シーケンサーを使用した網羅的遺伝子解析のバリエーション解釈に係るガイダンス」（2023年10月5日）、「医療情報システムの安全管理に関するガイドライン」等を踏まえることが必要となる。

また、本ガイドラインを参照して複数の指定難病に係わる遺伝学的検査を実施する際には、使用する機器について、「医療機器のサイバーセキュリティの確保に関するガイダンス」において求められる対応がとられている。

また、難病患者の将来の良質且つ適切な医療を確保する観点から、当該検査の実施によって得られた解析結果については、適切な同意の取得を前提として、必要に応じて、公的データベース等への登録を行うこと等も検討すること。

また、本ガイドラインは必要に応じて、適宜見直しが行なわれ、鑑別診断が困難である複数の指定難病に係わる遺伝学的検査の実施が患者に益すると考えられる疾患のリストの追加を行う余地がある。

3. 本ガイドラインの対象疾患

本ガイドラインは、診断基準において遺伝学的検査が必須となっている指定難病（臨床症状や他の検査等では診断がつかない場合に必須である指定難病を含む。）を対象としている。すなわち、「複数の指定難病に係る遺伝学的検査」の実施目的は、専ら指定難病の確定診断を行うものであり、探索的な目的で当該検査を使用すべきではない。

目次

Ⅱ 各論

1. 筋力低下群
2. 成長障害・知的障害・特徴的な顔貌群
3. 知的障害・てんかん群
4. 心筋症群（主として成人発症もの）
5. タンパク尿群
6. 発熱・炎症・皮疹・骨関節症候群

II 各論

1. 筋力低下群

(1) 「筋力低下群」に分類される主要な臨床症状、徴候の例

哺乳力低下、呼吸障害、複視、眼瞼下垂、眼球運動障害、顔面筋力低下、巨舌、嚥下障害、構音障害、上肢挙上困難、翼状肩甲、手指巧緻運動障害、握力低下、起立困難、ガワース徴候、トレンデレンブルグ徴候、歩行障害、動揺性歩行、鶏歩、階段昇降困難、筋萎縮・肥大、偽性肥大、腱反射低下、ミオトニア、パラミオトニア、関節拘縮・過伸展、側彎、易疲労性

(2) 遺伝学的検査の実施が必須となっている指定難病

先天性筋無力症候群、ベスレムミオパチー、過剰自己貪食を伴うX連鎖性ミオパチー、筋強直性ジストロフィー、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、ベッカー型筋ジストロフィー、非ジストロフィー性ミオトニー症候群、先天性ミオパチー、縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー

(3) 「筋力低下群」に分類される疾患の臨床症状

● 筋力低下の症状を呈する疾患については、診察の中で経過、発達歴の聴取と丁寧な身体所見の評価の過程で疑われる。基本的な神経学的診察を行い、関節拘縮、肩甲帯筋萎縮、斧様顔貌、偽性肥大（下腿等）、精神発達遅滞等の有無により鑑別を行う。なお、ライフステージ毎に筋力低下を疑う契機となる臨床症状は異なってくることに留意されたい。

- ・ 乳幼児期：哺乳力低下、嚥下障害、呼吸困難、運動機能獲得の遅延
- ・ 学童期：動揺性歩行、易転倒性、筋硬直現象
- ・ 成人期：複視、構音障害、嚥下障害、筋硬直現象、上肢挙上障害、握力低下、起立困難、歩行速度の遅延、つまづき、階段昇降困難、呼吸困難

● 「筋力低下群」に分類される疾患の臨床症状の臨床症状の例

・ 先天性筋無力症候群

出生直後に泣く力や母乳を吸う力が弱いこと等の軽度の筋力低下の症状から、呼吸困難による人工呼吸器の装着が必要になる程度の重度の筋力低下まで認められる。これらの症状がいったん軽快し、幼少児

期に再度、持続的な筋力低下や、運動するにつれて筋力が弱くなる筋無力症状が出る。

- ・ **ベスレムミオパチー**

乳幼児期に発症し、緩徐に進行する近位筋優位の筋力低下と筋萎縮に加え、比較的早期から手指・肘関節・足関節などの屈曲拘縮を伴う。

- ・ **過剰自己貪食を伴う X 連鎖性ミオパチー**

発症は幼児期に下肢近位筋の筋力低下と筋萎縮に気づかれるが、症状は軽度である。

- ・ **筋ジストロフィー**

運動機能低下を主症状とするが、病型により発症時期や臨床像、進行速度は多様である。幼小児期発症の筋ジストロフィーでは一定の年齢まで運動機能発達を認めるが、健常者に比べその獲得速度が遅く獲得機能の程度も低い。ジストロフィン異常症や肢帯型は動揺性歩行などの歩容異常、階段昇降困難、易転倒性といった歩行障害で発症する。顔面肩甲上腕型では上肢挙上困難、筋強直性ジストロフィーはミオトニア現象や握力低下などで発症する。

- ・ **先天性ミオパチー**

新生児期ないし乳児期から筋力、筋緊張低下を示し、経過は緩徐ながら進行性の経過をたどる。

- ・ **非ジストロフィー性ミオトニー症候群**

発症は 10 歳以下であり、病初期には筋力低下・筋萎縮を認めない。縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチーは、発症年齢は 15 歳から 40 歳までが多く、5~20 年の経過で歩行不能となることが多い。

- ・ **ベスレムミオパチー**

乳幼児期に発症し、緩徐に進行する近位筋優位の筋力低下と筋萎縮に加え、比較的早期より手指・肘関節・足関節などの屈曲拘縮を伴う。

(4) 主要な検査所見

① 血液学的検査

- 血清 CK 値：CK 値の上昇は、筋ジストロフィー、縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー、ベスレムミオパチー、過剰自己貪食を伴う X 連鎖性ミオパチーなどで認めるが、筋ジストロフィーにおいては病状が進行すると CK が低下することや、先天性筋無力症候群においてはほとんどの場合血清 CK は正常であるが、一部の病型において CK 値の上昇をみとめることに留意する必要がある。

② 生理学的検査

● 針筋電図

- ・ 筋原性変化：筋ジストロフィー、ベスレムミオパチー、縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー、過剰自己貪食を伴うX連鎖性ミオパチー
- ・ ミオトニー放電：筋強直性ジストロフィー、非ジストロフィー性ミオトニー症候群

③ 病理学的検査

- 筋生検はその特徴的な所見により、確定診断の一助になるが、筋生検において障害されている筋組織が適切に採取できていない場合、病理学的な判断が困難であることや非特異的な所見があることに留意する必要がある。

- ・ 縁取り空胞を伴う筋線維：
縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー、先天性筋無力症候群をはじめとした幅広い疾患で認められる所見である。
- ・ 筋内鞘間質増生を伴う慢性筋原性変化：
ベスレムミオパチーやウルリッヒ病において認める所見である。

● 個別の疾患の所見、その他

- ・ 過剰自己貪食を伴うX連鎖性ミオパチーは、軽度～中等度の筋線維径の大小不同がみられ、壊死・再生線維は認められない。
- ・ 先天性筋無力症候群の生検骨格筋病理では、管状凝集体、縁取り空胞等の所見を認めることがあるがこれらは必発の所見ではない。
- ・ 筋ジストロフィーは、筋生検よりも遺伝学的検査が鑑別を行う場合優先される場合がある。

(5) 遺伝学的検査について

筋力低下を伴う上記疾病について、臨床症状、血液検査、生理学的検査、病理学的検査等から特定の指定難病の遺伝学的検査を選択することが困難を伴う場合には、臨床的に疑われる複数の疾患に係る遺伝学的検査の実施を考慮する。（別添参照）

<参考>

先天性筋無力症候群の手引き

筋強直性ジストロフィー診療ガイドライン 2020

自己貪食空胞性ミオパチー診療の手引き

筋ジストロフィーの病型診断を進めるための手引き

「指定難病に係る診断基準及び重症度分類等について」（平成 26 年 11 月 12 日付け健発 1112 第 1 号厚生労働省健康局長通知）

2. 成長障害・知的障害・特徴的な顔貌群

(1) 主要な臨床症状、徴候

成長障害（低身長または過成長）・知的障害・特徴的な顔貌

(2) 遺伝学的検査の実施が必須となっている指定難病

ルビンシュタイン・テイビ症候群、CFC 症候群、コストロ症候群、チャージ症候群、ウィーバー症候群、コフィン・ローリー症候群、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、ロスムンド・トムソン症候群、歌舞伎症候群、ソトス症候群、ヌーナン症候群、ヤング・シンプソン症候群、スミス・マギニス症候群、先天異常症候群

(3) 臨床症状

- 成長障害（低身長または過成長）・知的障害・特徴的な顔貌を呈する疾患については、診察の中で経過、発達歴の聴取と丁寧な身体所見の評価の過程で疑われる。基本的な全身の外表面の形態学的な診察を行い、特徴的な顔貌や四肢の形態異常・知的障害の有無により鑑別を行う。ライフステージ毎に成長障害（低身長または過成長）・知的障害を疑う契機となる臨床症状は異なってくる。

乳幼児期：哺乳力低下、嚥下障害、呼吸困難、運動機能獲得の遅延

学童期：学習障害、言語の遅れ

- 個別の疾患の臨床症状

- ・ **ルビンシュタイン・テイビ症候群**

乳幼児期に発症し、低身長・知的障害、特徴的な顔貌（眼陰裂斜下・鼻翼より下方に伸びた鼻中隔）と幅広い拇指趾を呈する。

- ・ **CFC 症候群**

乳幼児期に発症し、低身長・知的障害、特徴的な顔貌（相対的大頭症、眼陰裂斜下）、脆弱でカールした毛髪、湿疹・角化異常・魚鱗癬などの皮膚症状を呈する。ときに先天性心疾患、肥大型心筋症を呈する。

- ・ **コストロ症候群**

乳幼児期に発症し、低身長・知的障害、特徴的な顔貌（相対的大頭症、眼陰裂斜下）、カールしていて疎な毛髪柔らかく緩い皮膚、手足の深いしわを呈する。先天性心疾患、肥大型心筋症を呈することがある。

- ・ **チャージ症候群**

乳幼児期に発症し、低身長・知的障害、特徴的な顔貌（非対称な顔貌）、

難聴、気管食道瘻、後鼻孔閉鎖ないし口蓋裂・虹彩・網膜・脈絡膜・乳頭のコーポーマ(欠損)を呈する。先天性心疾患、肥大型心筋症を呈することがある。

- ・ **ウィーバー症候群**

乳幼児期に発症し、高身長・知的障害、特徴的な顔貌（平坦な後頭、眼裂斜下、大きな耳、長い鼻中）、屈指、関節拘縮を呈する。先天性心疾患・側弯を呈することがある。

- ・ **コフィン・ローリー症候群**

乳幼児期に発症し、低身長・知的障害、特徴的な顔貌（眼瞼斜下、丸い鼻先を含む特徴的な顔貌）、比較的幅広い近位から遠位にかけて狭くなる際立った先細りの指を呈する。音や触覚などの急な刺激で意識消失を伴わない脱力発作を呈することがある。

- ・ **モワット・ウィルソン症候群**

乳幼児期に発症し、低身長・知的障害、特徴的な顔貌（内側部が濃い眉毛、吊り上がった耳たぶ、尖った顎）、巨大結腸症（ヒルシュスプルング病）や重度の便秘を呈することがある。

- ・ **ATR-X 症候群**

乳幼児期に発症し、低身長・知的障害、特徴的な顔貌（顔面中心部の低形成、上向きの鼻孔、厚い下口唇）を呈し、突然の笑い発作や指をこする（pill-rolling）などの行動異常を呈することもある。

- ・ **コフィン・シリス症候群**

乳幼児期に発症し、低身長・知的障害、特徴的な顔貌（疎な頭髪、濃い眉と睫毛、厚い口唇）、手足の第5指の爪及び末節骨の無～低形成を呈する。先天性心疾患、摂食障害、胃腸の異常、泌尿器の異常、脳奇形とけいれん、視覚異常、難聴を呈することがある。

- ・ **ロスムンド・トムソン症候群**

乳幼児期に発症し、低身長、日光過敏性紅斑、多形皮膚萎縮症、骨格異常、若年性白内障、特徴的な顔貌（前頭部の突出、鞍鼻）を呈する。知的障害を呈することがある。

- ・ **歌舞伎症候群**

乳幼児期に発症し、低身長・知的障害、特徴的な顔貌（下眼瞼外側の外反・切れ長の眼瞼裂）、大きな耳介変形）、指尖部の隆起を呈する。先天性心疾患、腎尿路異常を呈することがある。

- ・ **ソトス症候群**

乳幼児期に発症し、過成長・知的障害、特徴的な顔貌（大頭・長頭、前額・下顎の突出、眼瞼裂斜下、眼間開離）、骨年齢促進を呈する。先天性心疾患、先天性腎・尿路異常、脊柱側彎、てんかん発作を呈することがある。

- ・ **ヌーナン症候群**
乳幼児期に発症し、低身長、特徴的な顔貌（眼間開離・眼瞼裂斜下・眼瞼下垂）を呈する。先天性心疾患、心筋症、胸郭異常、停留精巣、知的障害を呈することがある。
- ・ **ヤング・シンプソン症候群**
乳幼児期に発症し、低身長・知的障害、特徴的な顔貌（眼瞼裂狭小、仮面様顔貌、小さな口）、弱視・鼻涙管閉塞、内反足などの骨格異常を呈する。甲状腺機能低下症や外性器異常を呈することがある。
- ・ **スミス・マギニス症候群**
乳幼児期に発症し、低身長・知的障害、特徴的な顔貌（短頭を伴う平坦な顔、テント状の上口唇）を呈する。先天性心疾患、難治性てんかん、自傷行為、睡眠障害を呈することがある。
- ・ **先天異常症候群**
コルネリア・デランゲ症候群は、乳幼児期に発症し、低身長・知的障害、特徴的な顔貌（眉毛癒合、長い人中又は薄い上口唇、長い睫毛）を呈する、小肢症・第5指短小又は乏指症を呈する。スミス・レムリ・オピッツ症候群は、乳幼児期に発症し、低身長・知的障害、特徴的な顔貌（小頭症・眼瞼下垂）、第2趾と第3趾の合趾症を呈する。眼瞼下垂・口唇口蓋裂を呈することもある。

(4) 主要な検査所見

① 血液検査

- **マイクロアレイ染色体検査**
ルビンシュタイン・テイビ症候群、スミス・マギニス症候群、先天異常症候群において、微細欠失等の異常を認める場合がある。臨床症状から1p36欠失症候群、4p欠失症候群、5p欠失症候群等、ウィリアムズ症候群（7p11.2欠失症候群）、22q11.2欠失症候群の染色体微細欠失が疑われる場合は、マイクロアレイ染色体検査を先行して実施する。
- **個別の疾患の検査所見**
 - ・ スミス・レムリ・オピッツ症候群では血中7-デヒドロコレステロールの上昇を認める。
 - ・ ATR-X症候群では α サラセミアの所見（末梢血液のBrilliant Cresyl Blue染色によるゴルフボール様に染色される封入体を含む赤血球の存在）認めることがある。

② 画像検査

● 脳 MRI・CT 検査

前頭葉容積の低下等、非特異的な所見を認めることがあるが、進行性であることはまれである。

● 個別の疾患の所見

成長障害・知的障害・特徴的な顔貌群の多くで先天性心疾患や先天性腎泌尿器の形成異常を認めることがある。先天性心疾患や先天性腎泌尿器の形成異常そのものが診断に結び付くことは少ないが、予後を規定する因子となりうるので、必要に応じてスクリーニングを行う。特にヌーナン症候群・CFC 症候群・コストロ症候群では肺動脈弁狭窄や肥大型心筋症に留意する。

(5) 遺伝学的検査について

成長障害・知的障害・特徴的な顔貌を伴う上記疾病について、臨床症状、画像検査等から特定の指定難病の遺伝学的検査を選択することが困難を伴う場合には、臨床的に疑われる複数の疾患に係る遺伝学的検査の実施を考慮する。
(別添参照)

<参考>

先天性異常症候群、成長に応じた診療のポイントと政策的支援の手引き

「指定難病に係る診断基準及び重症度分類等について」(平成 26 年 11 月 12 日付け健発 1112 第 1 号厚生労働省健康局長通知)

3. 知的障害・てんかん群

(1) 主要な臨床症状、徴候

知的障害、てんかん

(2) 遺伝学的検査の実施が必須となっている指定難病

ドラベ症候群、PCDH19 関連症候群、脳クレアチン欠乏症候群、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、グルコーストランスポーター1欠損症

(3) 臨床症状

- 知的障害・てんかんを呈する疾患については、診察の中で経過、発達歴の聴取と丁寧な身体所見・神経学的所見の評価の過程で疑われる。基本的な神経学的診察を行い、性別、てんかん発作の種別や頻度、随伴する発熱の有無、手の常同運動の有無、発達の退行の有無により鑑別を行う。

● 個別の疾患の臨床症状

・ ドラベ症候群

1歳未満に発症し、全身又は半身けいれん発作、焦点性発作、ミオクロニー発作、非定型欠神発作などがみられ、発熱や入浴による誘発、光や図形に対する過敏性がみられる。けいれん重積ないしは群発を起こしやすい。

・ PCDH19 関連症候群

正常又は軽度の運動発達の遅れを有する乳幼児期の女兒に、発熱・感染症等を契機にてんかんを発症する。てんかん発作は一度出現すると高率に群発し（日に何度も繰り返す。）、以降もしばしば発熱などに伴い頑固な発作群発を繰り返す疾患である。発症後は、しばしば知的障害が進行し、自閉、多動、種々の精神症状を伴うことも多い。発作型は焦点性発作や全身けいれん（強直、強直間代）が主体で、ミオクロニー・欠神・脱力発作や15分以上遷延する発作は稀である。

・ 脳クレアチン欠乏症候群

脳内クレアチン欠乏により、知的障害、言語発達遅滞、てんかんなどを発症する疾患群である。クレアチン生合成の異常並びにクレアチン輸送障害により発症する。

乳幼児期に発症し、軽度～重度の知的障害、言語発達遅滞、けいれん、運動異常（失調歩行・ジストニア）を呈する。

- ・ **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**
乳幼児期から知的障害、言語発達遅滞、てんかんなどを発症する疾患群である。糖脂質からなる GPI アンカーは、ほ乳類の細胞においては 150 種以上のタンパクの膜結合に用いられ、GPI が欠損するためにこれらタンパクが細胞表面に発現できず、神経系を含む全身に異常をきたす。神経系以外の症状として手指・足趾の異常（末節骨の短縮、爪の欠損等）、難聴、その他の形態異常（肛門・直腸の異常、ヒルシュスプルング病、水腎症等）等があるが、一部の症例に限られる。
- ・ **結節性硬化症**
胎生期から乳児期に出現する心臓の横紋筋腫、出生時より認められる皮膚の白斑、乳幼児期から出現するてんかん、自閉症、精神発達遅滞、顔面の血管線維腫、乳児期から幼児期にかけて問題になることの多い脳腫瘍、眼底の過誤腫、小児期から思春期に著明になる腎の血管筋脂肪腫や嚢腫を呈する。
- ・ **グルコーストランスポーター1 欠損症**
乳児期早期発症の難治性てんかん（発作型は全般性強直間代、ミオクロニー、非定型欠神、定型欠神、脱力、部分発作とさまざまである。）発作性異常眼球運動発作、乳児期の筋緊張低下、発達遅滞、痙性麻痺、ジストニアをみとめる。

(4) 主要な検査所見

① 血液学的検査

● マイクロアレイ染色体検査

臨床症状から 1p36 欠失症候群、4p 欠失症候群、アンジェルマン症候群、MECP2 重複症候群などの染色体構造変異が疑われる場合は、マイクロアレイ染色体検査を先行して実施する。

● 個別の疾患の所見

・ 脳クレアチン欠乏症候群

尿、血清、髄液中のクレアチン、クレアチニン及びグアニジノ酢酸の異常高値ないし低値が認められる（疾患原因遺伝子による）

・ 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

高 ALP 血症が診断の契機となりうるが、一部の患者に限られる。

・ グルコーストランスポーター1 欠損症

血糖値は正常だが、髄液検査で髄液糖 40mg/dL 以下、髄液糖／血糖比 0.45 以下、髄液乳酸値は正常～低下を示す。

② 生理学的検査

● 脳波

1 回の通常脳波検査だけでは診断ができない場合もあり、睡眠賦活を含めた複数回の脳波検査が必要となる

● 個別の疾患の所見

・ ドラベ症候群

脳波では背景活動の徐波化、広汎性多棘徐波、多焦点性棘波が年齢に伴って消長する。

・ PCDH19 関連症候群

発作頻度は患者により多様であるが、多くは幼児期までが月～数か月単位と多く、その後徐々に減少し、思春期以後には寛解する例が多い。発作間欠期脳波ではしばしば焦点性棘波や鋭波、基礎波や背景活動の徐波化がみられる。

・ グルコーストランスポーター1 欠損症

背景脳波の徐波化（発作間歇期）を認め、食後グルコース静注により脳波異常が改善する。

③ 画像検査

● 頭部 CT/MRI

てんかんと診断する際には MRI または CT 検査を行う必要がある。特に部分てんかんが疑われる場合には、MRI 検査が有用である。

● 個別の疾患の所見

・ PCDH19 関連症候群は、頭部 CT/MRI は基本的に正常であり、ドラベ症候群についても発症早期の頭部 MRI は正常であることに留意する。

・ 先天性グリコシルホスファチジルイノシトール（GPI）欠損症では脳 MRI の拡散強調画像（DWI）にて基底核に高信号、進行性の小脳萎縮、髄鞘化の遅延を認めることがある。

・ 結節性硬化症では、脳 MRI で皮質結節や上衣下結節を認める。

・ グルコーストランスポーター1 欠損症では、大脳萎縮、髄鞘化遅延など非特異的所見を認める。

(5) 遺伝学的検査について

知的障害、てんかんを伴う上記疾病について、臨床症状、血液検査、生理学的検査、画像検査等から特定の指定難病の遺伝学的検査を選択することが困難を伴う場合には、臨床的に疑われる複数の疾患に係る遺伝学的検査の実施を考慮する。（別添参照）

<参考>

日本神経学会 てんかん診療ガイドライン 2018

てんかんの難病ガイド

「指定難病に係る診断基準及び重症度分類等について」（平成 26 年 11 月 12 日付け健発 1112 第 1 号厚生労働省健康局長通知）

4. 心筋症群（主として成人発症のもの）

(1) 主要な臨床症状、徴候

食欲不振、動悸、労作時/安静時息切れ、労作時/安静時胸部圧迫感、チアノーゼ、呼吸困難、起坐呼吸、浮腫、体重増加、易疲労感、胸痛、めまい、失神、不整脈

(2) 遺伝学的検査の実施が必須となっている指定難病（D006-4 収載疾患のみ）

ライソゾーム病（ファブリー病及びポンペ病）、肥大型心筋症

(3) 臨床症状

- 心筋症群に属する疾患については、病勢に応じて心不全症状を示す（* 1心不全の重症度分類を示す）。身体所見や病歴の丁寧な聴取により早期に心不全病態を疑い治療介入することは可能である一方、心臓以外の表現型が乏しい上記(2)疾患に対する鑑別を一般身体所見や心電図、心エコー検査や胸部 X 線写真等で行うことは極めて困難である。

* 1心不全の重症度 NYHA 分類

クラス I :

心疾患はあるが身体活動に制約はなく、通常の労作では疲労感、動悸、呼吸苦が生じない状態。

クラス II :

身体活動に軽度の制約があり、安静時には苦痛はないが、通常の身体活動が疲労感、動悸、呼吸苦を認める状態。

クラス III :

身体活動に高度の制約があり、安静時に苦痛はないが、通常以下の身体活動で疲労感、動悸、呼吸苦を認める状態。

クラス IV :

いかなる身体活動も苦痛を伴う状態。安静時にも疲労感や呼吸苦がある、または少しでも身体活動を行うと苦痛が増加する状態。

● 個別の疾患の臨床症状

・ ライソゾーム病（ファブリー病）

ファブリー病では、心臓（心肥大、不整脈、弁膜症）に加えて、末梢神経（四肢末端痛）、皮膚（被角血管腫）、自律神経（低汗症・無汗症）、眼（角膜混濁）、消化器（腹痛、下痢、便秘）、耳（難聴）、脳（精神症状、脳血管障害）、腎臓（蛋

白尿、腎不全) など多臓器にわたる表現型を認める。また α -ガラクトシダーゼ A 活性が残存するため多臓器の障害は現れず心症状が主となる心ファブリー病という病型も存在する。X連鎖性遺伝のため、男性では症状が顕在化することが多いが女性保因者の場合、明確な表現型を呈さないもしくは軽症である。

- ・ **ライソゾーム病 (ポンペ病 (遅発型))**

遅発型は10歳以降に発症する。60歳代に気付かれる症例もある。遅発型ポンペ病は、酸性 α -グルコシダーゼ (GAA) のバリエーションにより発症し、個人差はあるが筋力の低下や肥大型心筋症などの症状が見られる。重症度にも幅があるものの骨格筋では近位筋優位の筋力低下を来す。骨格筋症状として、運動が下手、脊柱側弯症、腰痛などが認められる。呼吸筋の障害のため、疲れやすい、息切れ、易感染性などの特徴がある。常染色体潜性遺伝形式をとる。

- ・ **肥大型心筋症**

本症では大部分の患者が、無症状か、わずかな症状を示すだけのことが多く、偶然検診で心雑音や心電図異常をきっかけに診断にいたるケースが少なくない。症状を有する場合には、不整脈に伴う動悸やめまい、運動時の呼吸困難・胸の圧迫感などがある。また、重篤な症状である「失神」は不整脈が原因となる以外に、閉塞性肥大型心筋症の場合には、運動時など左室流出路狭窄の程度の悪化に伴う脳虚血によっても生じる。一般的に家族性の肥大型心筋症は常染色体顕性遺伝形式をとる。

(4) 主要な検査所見

① 血液学的検査

- 脳性 Na 利尿ペプチド (BNP) : BNP 値の上昇は一般的に心不全で心臓に圧負荷、容量負荷がかかっている状態で上昇するが非特異的であり、上記(2)の疾患を鑑別することはできない。
- α -galactosidase A 活性 : ファブリー病において男性では、採血で測定される α -galactosidase A 活性の低下を認める。また、血漿、尿、細胞、組織などにおいて α -galactosidase A の基質が蓄積しているため、基質の値が高くなる。一方で女性保因者の場合、採血での α -galactosidase A 活性は、低値を示すものから正常域のものまで多様であり、酵素診断が困難である。
- 酸性 α -グルコシダーゼ (GAA) 酵素活性 : ポンペ病の診断に GAA の酵素活性の測定が行われ、培養皮膚線維芽細胞を用いて実施された場合が最も信頼性が高い。GAA 酵素活性の完全な欠損 (酵素活性は正常対照群の1%未満) は、古典的乳

児発症型ポンペ病と関連がある。GAA 酵素活性の部分的な欠損（酵素活性は正常対照群の 2~40%）は、非古典的乳児発症型および遅発型と関連がある。

② **生理学的検査**：下記検査は不整脈や心機能の評価に有用ではあるものの特異性が低い。ただし下記の通り肥大型心筋症の病型分類においては心エコー所見が有用である場合がある。

● 心電図

● 心エコー：心室中隔の肥大、非対称性中隔肥厚（拡張期の心室中隔厚/後壁厚 ≥ 1.3 ）など心筋の限局性肥大。左室拡張能障害（左室流入血流速波形での拡張障害パターン、僧帽弁輪部拡張早期運動速度の低下）。閉塞性肥大型心筋症では、僧帽弁エコーの収縮期前方運動、左室流出路狭窄を認める。その他、左室中部狭窄、右室流出路狭窄などを呈する場合がある。拡張相肥大型心筋症では、左室径・腔の拡大、左室駆出分画の低下、びまん性左室壁運動の低下を認める。

③ **病理学的検査**

● 肥大型心筋症：心内膜下心筋生検が他の原因による心筋肥大を鑑別する上で有用である。肥大心筋細胞、心筋線維化（線維犯行および間質線維化）、心筋細胞の錯綜配列などが見られる場合がある。

(5) **遺伝学的検査について**

心筋症症状を呈する上記疾患について、臨床症状や生理学的検査などから特定の指定難病の遺伝学的検査を選択することが困難を伴う場合には、臨床的に疑われる複数の疾患に係る遺伝学的検査の実施を考慮する。

5. タンパク尿群

(1) 主要な臨床症状、徴候

血尿、タンパク尿、腎機能低下

(2) 遺伝学的検査の実施が必須となっている指定難病

非典型溶血性尿毒症症候群、アルポート症候群、ネイルパテラ症候群

(3) 臨床症状

- 血尿、タンパク尿を呈する疾患については、学校検尿や三歳時検尿などの検尿で見つかることがある。一方で、非典型溶血性尿毒症症候群では、典型的には急性の血尿、蛋白尿を伴う急性腎障害として発症する。

腎機能低下が進行すると、浮腫や倦怠感、掻痒感等の症状が出現し、末期腎不全に至ると人工透析や腎臓移植が必要になる。

- 個別の疾患の臨床症状

- ・ 非典型溶血性尿毒症症候群 (atypical hemolytic uremic syndrome: aHUS) で見られる主な症状としては、血小板数の減少による出血斑 (紫斑) などの出血症状や溶血性貧血による全身倦怠感、息切れなどである。また、高度の腎不全によって浮腫、乏尿が認められることもある。時に、発熱や精神神経症状などを認める場合がある。消化器症状を呈することもあり、注意を要する。
- ・ アルポート症候群は、病初期には血尿が唯一の症状である。尿蛋白は進行とともに増加してゆき、ネフローゼ症候群を呈することもよくある。進行性の慢性腎炎であり、思春期以後、徐々に腎機能が低下しはじめ、男性患者では10代後半、20代、30代で末期腎不全に至るものが多い。X連鎖型の女性患者は一般に進行が遅く、腎不全に進行することは稀でキャリアーになることが多い。臨床診断に有用な腎外症状として、進行性感音難聴、特徴的眼病変 (前円錐水晶体、後嚢下白内障、後部多形性角膜変性症、斑点網膜など)、びまん性平滑筋腫症があるが、認めないまたはごく軽微なことがあり、留意が必要である。
- ・ ネイルパテラ症候群は爪形成不全、膝蓋骨の低形成あるいは無形成、腸骨の角状突起 (iliac horn)、肘関節の異形成がみられるが、このうちの1つあるいは複数の症状のみを呈する場合がある。約半数に腎症を合併する。症状としては無症候性の蛋白尿や血尿がみられるが、高度蛋白尿やネフローゼ症候群を呈することがある。腎予後については高齢まで比較的保たれる場合

が多いとされるものの、若年から腎機能低下を来し、腎不全に至る症例が一部存在する。

(4) 主要な検査所見

① 尿検査

- 血尿、蛋白尿：非典型溶血性尿毒症症候群、腎症を伴うネイルパテラ症候群、アルポート症候群では、腎系球体の障害に伴い血尿、蛋白尿が出現する。

② 血液学的検査

- 血球数算定：非典型溶血性尿毒症症候群においては、溶血性貧血や血小板減少を呈する。破碎赤血球を伴うことが多い。
- 血清 Cr 高値：非典型溶血性尿毒症症候群、アルポート症候群、腎症を伴うネイルパテラ症候群では、腎機能低下が進行すると、血清 Cr が上昇する。
- 血清 LDH の上昇及び血清ハプトグロビンの著減：非典型溶血性尿毒症症候群で認める。
- 抗 H 因子抗体陽性：後天性の非典型溶血性尿毒症症候群として抗 H 因子抗体陽性例がある。

③ 病理学的検査

- 腎生検はその特徴的な所見により、確定診断の一助になる。しかし、病変の進行度や生検の施行年齢によっては異なる病理所見を呈しえることに留意が必要である。

- 個別の疾患の所見、その他

アルポート症候群は、光学顕微鏡像での疾患特異的所見は明確ではない。電子顕微鏡所見が特異的で、糸球体基底膜の広範な不規則な肥厚と緻密層の網目状変化により診断可能である。良性家族性血尿においてしばしばみられる糸球体基底膜の広範な菲薄化も本症候群においてみられ、糸球体基底膜の唯一の所見の場合があり注意を要する。IV型コラーゲン $\alpha 5$ 鎖染色では、遺伝形式により染色パターンが異なる。X連鎖型男性アルポート症候群では、糸球体基底膜、ポウマン囊基底膜および皮膚基底膜が陰性で、X連鎖型女性アルポート症候群ではモザイク状に陽性になる。常染色体劣性型アルポート症候群では、糸球体基底膜のみが陰性で、ポウマン囊基底膜と皮膚基底膜は陽性である。注意点は、上述は典型的パターンであり

非典型的パターンも存在する。また、全く正常でも本症候群は否定できない。

ネイルパテラ症候群では、組織学的には光学顕微鏡レベルでは特異的な所見はないが、特徴的な所見としては電子顕微鏡所見では糸球体基底膜が不規則に肥厚し、またその緻密層に虫食い像 (moth-eaten appearance) や III 型コラーゲンの沈着を認める。

(5) 遺伝学的検査について

上記疾病について、臨床症状、尿検査、血液検査、病理学的検査等から特定の指定難病の遺伝学的検査を選択することが困難を伴う場合には、臨床的に疑われる複数の疾患に係る遺伝学的検査の実施を考慮する。(別添参照)

<参考>

アルポート症候群診療ガイドライン 2017

溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドライン

「指定難病に係る診断基準及び重症度分類等について」(平成 26 年 11 月 12 日付け健発 1112 第 1 号厚生労働省健康局長通知)

6. 発熱・炎症・皮疹・骨関節障害群

(1) 主要な臨床症状、徴候

発熱（反復性、発作性、遷延性など）、炎症に伴う臓器障害（中枢神経障害、髄膜炎、筋痛、胸痛、腹痛、漿膜炎、脂肪筋萎縮、眼症状、消化管障害、腎障害、肝脾腫など）、皮膚症状（蕁麻疹様皮疹、丘疹、紅斑、壊疽性膿皮症様皮疹、ざ瘡など）、骨関節症状（関節炎、腱鞘炎、変形など）

(2) 遺伝学的検査の実施が必須となっている指定難病

クリオピリン関連周期熱症候群、TNF 受容体関連周期性症候群、ブラウ症候群、家族性地中海熱、高 Ig D 症候群、中條一西村症候群、化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ症候群、遺伝性自己炎症疾患

(3) 臨床症状

発症年齢と臨床症状、徴候は多岐にわたるが、診察の中で、丁寧な病歴の聴取と身体所見の評価の過程で、臨床症状が発症する年齢、発熱を呈する場合は特徴的な発熱様式、発現する臓器障害、皮膚症状、骨関節症状の組み合わせで、各疾患が疑われる。

● 個別の疾患の臨床症状

・ クリオピリン関連周期熱症候群

軽症型の家族性寒冷自己炎症性症候群（Familial cold autoinflammatory syndrome : FCAS）、中等症のマックル・ウェルズ症候群（Muckle-Wells syndrome : MWS）、重症型の慢性乳児神経皮膚関節症候群（Chronic infantile neurologic cutaneous, and articular syndrome : CINCA 症候群）/新生児期発症多臓器系炎症性疾患（Neonatal onset multisystem inflammatory disease : NOMID）の 3 病型に分類される。家族性寒冷自己炎症性症候群は出生直後から 10 歳くらいまでに発疹、関節痛を伴う間欠的な発熱が寒冷によって誘発され、マックル・ウェルズ症候群は数週間周期で繰り返す蕁麻疹様皮疹を伴う発熱が 24~48 時間持続し、CINCA 症候群/NOMID は皮疹、中枢神経系病変、関節症状の 3 主徴が生後すぐに出現し、生涯にわたり持続する。

・ TNF 受容体関連周期性症候群

典型例は幼児期に発症し、3 日間から数週間と比較的長い期間にわたる発熱発作を平均 5~6 週間の間隔で繰り返す。随伴症状として筋肉痛、結膜炎や眼周囲の浮腫などの眼症状、腹痛などの消化器症状、皮膚症状などを呈する。

・ ブラウ症候群

多くは 4 歳以前に発症し、皮疹（紅潮を伴った充実性丘疹）、関節症状（腱鞘炎）、眼症状（病変は全眼球性に及ぶ）を 3 主徴とするが、これら 3 主徴が

すべて出揃うには時間がかかる。組織学的にはいずれも非乾酪性巨細胞性肉芽腫を特徴とする。

- **家族性地中海熱**

典型例は突然高熱を認め、半日から3日間持続する。発熱間隔は、4週間毎が多い。随伴症状として漿膜炎による腹痛や胸背部痛を呈する。非典型例は、発熱期間が1~2週間のことが多く、関節症状等を伴いやすい。発作時に急性期相タンパク質の高値を認め、間歇期にこれらは陰性化し、無症状である。

- **高IgD症候群**

典型例は乳児期早期より発症し、急性気反応物質の上昇を伴う、反復性あるいは遷延性の発熱発作を認める。発作時にはしばしば皮疹、腹部症状、関節症状を認める。重症例では先天奇形や精神発達遅滞等の中樞神経症状を伴う。

- **中條-西村症候群**

幼小児期に手足の凍瘡様皮疹にて発症し、その後結節性紅斑様皮疹が全身に出没したり、発熱や筋炎症状を繰り返すようになる。低身長など発育障害を呈する症例もある。早期より大脳基底核の石灰化を伴うが、精神発達障害ははっきりしない。次第に特徴的な長く節くれ立った指と、顔面と上肢を主体とする部分的脂肪筋肉萎縮、やせが進行し、手指や肘関節の屈曲拘縮を来す場合がある。

- **化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ症候群**

3歳以下に進行性の化膿性無菌性関節炎として発症し、思春期以降に壊疽性膿皮症様病変、囊腫性ざ瘡（膿疱が目立ちしこりを形成するざ瘡）を呈する。関節炎は再発性、無菌性で、関節腔内には好中球が優位に存在する。壊疽性膿皮症様病変は、炎症性の紅色丘疹、膿疱、結節ではじまり、その後潰瘍化して急速に拡大し、潰瘍底は壊死を起こす。潰瘍が融合し、しばしば蜂巢状又は篩状の瘢痕を生じる。

- **遺伝性自己炎症疾患**

NLR4異常症、ADA2 (Adenosine deaminase 2) 欠損症、エカルディ・グティエール症候群 (Aicardi-Goutières Syndrome : AGS)、A20ハプロ不全症が対象である。NLR4異常症は、長期にわたって継続する周期熱、寒冷蕁麻疹、関節痛、乳児期発症腸炎、脾腫・血球減少・凝固障害といったマクロファージ活性化症候群様兆候など、多彩な症状を呈する。ADA2欠損症は、繰り返す発熱、蔓状皮斑やレイノー症状等の皮膚症状、血管炎による麻痺や痺れなどの神経症状、眼症状（中心静脈閉塞や視神経萎縮、第3脳神経麻痺など）、胃腸炎症状、筋肉痛や関節痛、高血圧、腎障害等が認められ、長期にわたって継続する。エカルディ・グティエール症候群は、神経学的異常、肝脾腫、肝逸脱酵素の上昇、血小板減少といった先天感染症 (TORCH 症候群) 類似の症状の他、易刺激性、間

欠的な無菌性発熱、てんかんや発達退行を中心とした進行性重症脳症の臨床像を呈する。血小板減少、肝脾腫、肝逸脱酵素上昇、間欠的発熱などから不明熱として精査を受けることも多く、手指・足趾・耳などの凍瘡様皮膚病変や全身性エリテマトーデスに類似した自己免疫疾患の合併も認められる。いずれの疾患も生涯にわたり炎症が持続するため、高齢になるほど臓器障害が進行して重症となる。A20 ハプロ不全症は、新生児期から 20 歳頃までの若年期に発症する。重症度は症例ごとに異なるが、周期性発熱あるいは遷延性の発熱、反復性口腔内アフタ、皮疹、関節痛に加え、外陰部潰瘍、消化管潰瘍、ぶどう膜炎といったベーチェット病様の症状を呈する。生涯にわたり炎症が持続し、臓器障害が進行する。また、橋本病や全身性エリテマトーデス、自己免疫性肝炎等の自己免疫疾患の併発もみられる。

(4) 主要な検査所見

① 血液検査

- 急性期相タンパク質上昇：クリオピリン関連周期熱症候群、TNF 受容体関連周期性症候群、ブラウ症候群、家族性地中海熱、高 Ig D 症候群、中條－西村症候群、化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ症候群、遺伝性自己炎症疾患、いずれの疾患においても発熱などに伴い急性期相タンパク質（CRP、血清アミロイド A：SAA など）が上昇する。
- CPK や LDH 高値（中條－西村症候群）、肝逸脱酵素上昇や血小板減少（NLRC4 異常症、エカルディ・グティエール症候群）も認めるが、これらは疾患に特異的な血液検査所見ではない。高 Ig D 症候群では末梢血単核球のメバロン酸キナーゼ活性の低下（10%未満）や発熱発作時の尿中メバロン酸の高値が特徴的である。

② 画像検査

- CT、MRI：各疾患の臓器障害に対応する所見を認める。
- シンチグラフィー：ガリウムシンチで炎症部位、骨シンチで骨関節障害部位が検出される。

(5) 遺伝学的検査について

発熱・炎症・皮疹・骨関節障害を伴う上記疾病について、臨床症状、血液検査、生理学的検査、画像検査等から特定の指定難病の遺伝学的検査を選択することが困難を伴う場合には、臨床的に疑われる複数の疾患に係る遺伝学的検査の実施を考慮する。

（別添）