

# 指定難病の遺伝学的検査と保険収載の調査研究ならびにNGS遺伝子パネルの検討

研究分担者 足立 香織  
鳥取大学 研究推進機構 研究基盤センター・助教

## 研究要旨

今後の遺伝学的検査体制を検討するための基礎資料とすることを目的として、指定難病で必要とされる遺伝学的検査と保険収載の状況について調査を行った。指定難病の「診断基準」に遺伝学的検査が記載されていたのは168疾患、参考として遺伝学的検査が記載されていたのは23疾患であった。確定診断のために遺伝学的検査が必須とされているものの、保険未収載となっているのが49疾患であった。これらに記載の遺伝学的検査について、疾患の原因遺伝子としてのべ915遺伝子が挙がり、次世代シーケンサー（NGS）による遺伝子パネルを構築する場合には、のべ888遺伝子が候補遺伝子となることが確認された。指定難病における遺伝学的検査の保険収載にあたっては、網羅的な検査への移行や、解析手法に見合った保険点数の見直しも必要と考えられた。また、遺伝学的検査の実施においては研究者と検査実施施設との連携が必要であり、両者を繋ぐ人材や組織体が必要と考えられる。

## A. 研究目的

令和2年度診療報酬改定では、確定診断に必要な遺伝学的検査として新たに52疾患（72項目）が追加された。指定難病の診断基準において遺伝学的検査が必須と記載されている疾患は、令和2年度までにはほぼ保険収載されたと推測される。しかし、診断基準に遺伝学的検査の必要性が明示されていなかったために保険収載から外れた指定難病や、実際には遺伝学的検査が可能な指定難病が埋もれている可能性がある。本研究ではこれらを調査し、今後の遺伝学的検査体制を検討するための基礎資料とすることを目的とした。

また、保険収載がなされた後には、検査を実施する場所（施設）が医療機関や研究室から衛生検査所等へ移る場合がある。研究として確立した検査技術やノウハウを移管する際の手順や課題について調査し、検討を行う。

## B. 研究方法

### 1. 指定難病の遺伝学的検査に関する調査

指定難病333疾患に関して、難病情報センター (<https://www.nanbyou.or.jp>) から情報を収集・分析した。疾患及び遺伝子に関しては、GeneReviews (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/>)、ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>) 及び OMIM (<https://www.omim.org/>) の情報も参考とした。

### 2. 令和2年度に保険収載された遺伝学的検査の検査体制構築に関する調査

令和2年度に保険収載された指定難病の遺伝学的検査のうち、ウンフェルリヒト・ルンドボルグ病 (U

nverricht-Lundborg病、以下ULD) (指定難病309 進行性ミオクローヌステんかん) 及び角膜ジストロフィー (指定難病332 膠様滴状角膜ジストロフィー) の検査体制構築に関して、研究室と衛生検査所の双方から情報を収集した。

### (倫理面への配慮)

本研究は検体検査の体制整備に関する研究であり、特定の研究対象者に対する研究は実施しない。そのため、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針、その他関連する倫理指針には該当しない。

## C. 研究結果

### 1. 指定難病の遺伝学的検査に関する調査

1) 各指定難病の「診断・治療指針(医療従事者向け)」ページにある「診断基準」に遺伝学的検査が記載されていたのは168疾患であった。このうち、確定診断に必須とされていたのは160疾患、必須ではないのが8疾患であった。診断基準には記載されていないが、概要や参考情報として遺伝学的検査が記載されていたのは23疾患であった。

これらの疾患について、遺伝学的検査の保険収載状況（令和2年度まで）は以下の通りであった。

表 指定難病における遺伝学的検査の保険収載状況 (疾患数)

	収載済み	未収載
診断基準に遺伝学的検査の記載があり、		
- 確定診断に必須	111	49
- 必須ではない	0	8
概要や参考情報として遺伝学的検査が記載	1	22

2) 1) で記載のあった遺伝学的検査について、難病情報センターならびにGeneReviewsの情報から、疾患の原因遺伝子を列挙した。令和2年3月時点の情報から、のべ915遺伝子が挙げられた。

これらの遺伝学的検査を次世代シーケンサー(NGS)を用いて行う(遺伝子パネルを構築する)と仮定して、GeneReviews, ClinVar, OMIMの情報を参考に検討を行った。現在最も使用されているショートリード型のNGSでは解析が難しい「リピート伸長」や「Copy Number Variation (CNV)」、解析には多くのカバレッジを必要とする「体細胞変異」、診断基準に記載されているがOMIMやClinVarで病原性が確認できなかった遺伝子等を除外すると、のべ888遺伝子が遺伝子パネルの候補に挙げられた。詳細については別表を参照。

## 2. 令和2年度に保険収載された遺伝学的検査の検査体制構築に関する調査

1) 指定難病309 進行性ミオクローヌスてんかんにはULD、ラフォラ病及び良性成人型家族性ミオクローヌスてんかんが含まれる。良性成人型家族性ミオクローヌスてんかんは現時点では原因遺伝子は不明であるが、ULDでは*CSTB*遺伝子、ラフォラ病では*EPM2A*遺伝子及び*NHLRC1*遺伝子にバリエーションが見出される。ラフォラ病のバリエーションはSNV (Single Nucleotide Variation) 及びShort Insertion/Deletion (InDel) が85%以上を占める(GeneReviewsの情報による)ことから、サンガー法やNGSを用いた、塩基配列の解析による検査が可能である。一方、ULDのバリエーションは、*CSTB*遺伝子のドデカマーリピート(CCC-CGC-CCC-GCG)の延長が90%を占める。従来より、リピート伸長の検出はPCR法(フラグメント解析)やサザンブロット法で行われており、特にショートリード型のNGSでは解析することが出来ない。

ULDの検査体制について検討するため、本疾患の遺伝子解析を研究として実施してきたK大学の研究者及び衛生検査所の関係者と3回のオンライン会議を行い、以下の点について情報収集ならびに情報共有を行った。

- ・ 解析手法
- ・ 想定される検査依頼数
- ・ 結果の判定について
- ・ 精度管理の方法について
- ・ 倫理審査について(陽性コントロール検体の提供に関して)
- ・ TAT (Turn Around Time, 結果報告までの所要日数) について

2) 角膜ジストロフィーの遺伝子解析は、2008年に先

進医療として承認され、4つの医療機関で実施されてきた。令和2年度にD006-20 角膜ジストロフィー遺伝子検査として保険収載されたことにより、先進医療は終了した。衛生検査所での検査実施体制を検討するため、本疾患の遺伝子解析を研究として実施してきたO大学の研究者及び衛生検査所の関係者とオンライン会議を行い、以下の点について情報収集ならびに情報共有を行った。

- ・ 解析手法
- ・ 陽性コントロール検体の提供に関して
- ・ 結果の解釈への協力について

## D. 考察

### 【指定難病における遺伝学的検査の保険収載】

指定難病の診断基準において遺伝学的検査が必須と記載されている疾患は、令和2年度までにはほぼ保険収載されたと推測されていたが、49疾患の遺伝学的検査が未収載であったことが判明した。診断基準の見直し等によるもののほか、関係学会等からの保険収載要望から漏れていることも推測され、多方面からの検討が必要と考えられる。

ヒトゲノムプロジェクトの成果によりヒトゲノム配列が公開され、さらにNGS技術の発展により、特定の研究者の技術でしか解析ができない時代から、NGSを用いて多くの遺伝子を一度に解析する時代へ移行した。保険収載項目についても、疾患単位から網羅的な検査への移行を検討すべき時期が来ているように考えられる。

NGSでは一度に多くの遺伝子が解析できる点において、患者さんあたりの検査実施回数を減らし、診断率が上がる等の利点が考えられる。その一方で、NGS1回あたりの解析コストは従来の手法に比べるとかなり高額で、サンガー法を基準に策定されると推測されるD006-4 遺伝学的検査の保険点数(3,880点、5,000点、8,000点)での実施は困難である。仮に今後、NGS解析を中心とした検査が拡大されるのであれば、持続可能な検査体制を維持するためにも、NGS解析に係るコストに見合った保険点数への見直しが必要と考えられる。

### 【NGSを用いた遺伝子パネルの構築と課題】

NGSによる網羅的遺伝子解析は技術的には可能であり、指定難病についても原因遺伝子(今回の調査ではのべ888遺伝子)を一度に解析することによって、前述の通り、患者さんが得られる利点は大きいと推測される。

東北メディカルメガバンクの資料(<https://www.megabank.tohoku.ac.jp/activity/result/8kjpn>、下図)によると、NGSで全エクソーム解析を行った場合、患者さん一人につき、疾患原因のバリエーション候補が

10万以上検出される。そこから病的意義のあるバリエントに絞り込んだ後、さらにデータベース等の利用により、100~200程度まで絞り込むことは可能であるが、最終的に原因を1つに特定するには、患者さんの臨床情報と既報論文等との比較、ならびに臨床遺伝専門医などの専門家による評価が不可欠である。IRUDプロジェクト等の研究では、患者さんの検体と共に臨床情報の提供を受け、評価の際に利用することが可能であるが、衛生検査所では基本的に臨床情報の提出を受けないため、最後の特定の手順は主治医（検査依頼元）へ委ねざるを得ない。これを解決する一案として、本研究班では「難病エキスパートパネルを備えた難病ゲノム医療拠点病院（仮称）」の検討を行った。詳細については総合研究報告書を参照されたい。

2019年から保険診療として実施されているがん遺伝子パネル検査でも、がんゲノム医療中核拠点病院及びがんゲノム医療拠点病院にエキスパートパネルが設置されている。がんのエキスパートパネルでは、検出されたバリエントの意義の検討に加え、そのバリエントに対応する治療薬や治験にアクセスできるかどうかを主な検討事項となる。一方、難病では治療薬や治験が存在する疾患は限られており、エキスパートパネルの役割としては、検出されたバリエントの意義の検討及び疾患原因の特定に重点が置かれることが予想される。さらに、NGSの技術的な検出限界を理解し、臨床的に当該疾患が疑われる場合には、NGSだけではなく他の解析手法を検討することも必要と考えられる。同じ「エキスパートパネル」でもその役割は若干異なり、求められるスキルが異なる可能性を考慮する必要がある。また、難病の場合にはその検討過程において、研究班や当該疾患の専門家へのアクセスや連携が必要となる場合があり、こういった役割もエキスパートパネルが担うことが期待される。



図 8.3KJPNを利用したバリエントの絞り込み例（東北メディカルメガバンクより引用）

### 【保険収載後の対応と課題】

研究として研究室で実施されていた検査は、保険

収載された後、診療の用に供するためには医療機関あるいは衛生検査所での実施が求められる。研究室から衛生検査所等への技術移管は、これまで個人を頼って行ってきたものと推定される。また、遺伝学的検査においては、検査結果の解釈に難渋する例も決して少なくなく、検査実施施設と研究者とが連携し、研究として蓄積された知見を活用する体制が必要である。検査実施施設と研究者を繋ぐ役割を担う、人材や組織体の設置が必要と考えられる。

### E. 結論

指定難病の診断基準において必要とされる遺伝学的検査と、これらの保険収載の状況を調査した。NGSによる遺伝子パネルを構築する場合には、のべ888遺伝子が候補遺伝子となることを確認した。将来、難病において網羅的遺伝子解析を診療として行う場合には、エキスパートパネルの設置と役割について検討が必要と考えられた。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

Adachi K, Satou K, Nanba E. Online Questionnaire on Genetic Testing for Intractable Diseases in Japan: Response to and Issues Associated with the Revised Medical Care Act. *J Hum Genet.* (in press)

#### 2. 学会発表

足立香織、佐藤万仁、小原收、堤正好、宮地勇人、中山智祥、古庄知己、要匡、原田直樹、奥山虎之、後藤雄一、黒澤健司、難波栄二. 難病領域の遺伝学的検査体制に関するアンケート調査. 第43回日本小児遺伝学会学術集会. 2021年1月、Webオンライン開催

### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

#### 1. 特許取得

なし

#### 2. 実用新案登録

なし

#### 3. その他

なし

別表 指定難病のNGS（遺伝子パネル）候補遺伝子一覧

「診断状況への記載状況」の記号

○：記載あり/必須

\*：記載あり/必須ではない

#：記載なし、概要・参考情報などに記載

指定難病 告示番号	病名	診断基準への 記載状況	保険収載 (令和3年3月時点)	NGS（遺伝子パネル）候 補遺伝子	NGS（遺伝子パネル）の 対象外とする遺伝子
1	球脊髄性筋萎縮症	○	○		AR（リピート解析）
2	筋萎縮性側索硬化症	#	未	SOD1	
3	脊髄性筋萎縮症	○	○	SMN1,IGHMBP2	
4	原発性側索硬化症				
5	進行性核上性麻痺				
6	パーキンソン病				
7	大脳皮質基底核変性症				
8	ハンチントン病	○	○		HTT（リピート解析）
9	神経有棘赤血球症	○	○	VPS13A, XK	
10	シャルコー・マリー・トゥース病	○	未	PMP22,MPZ,GJB1,EGR2, ARHGEF10,PRX,LITAF,N EFL,GDAP1,MTMR2,SH3 TC2,SBF2,NDRG1,MFN2, RAB7,GARS,HSPB1,HSP B8,LMNA,DNM2,YARS,A ARS,KARS,APTX,SETX,T DP1,DHH,GAN1,KCC3	
11	重症筋無力症				
12	先天性筋無力症候群	○	○	CHRNA1,CHRNA1,CHRNA1, D,CHRNE,COLQ,AGRN,L RP4,MUSK,LABM2,RAPS N,DOK7,CHAT,SCN4A,GF PT1,DPAGT1,ALG2,ALG1 4,PLEC,PREP	
13	多発性硬化症／視神経脊髄炎				
14	慢性炎症性脱髄性多発神経炎／多巣性運動ニューロパチー				
15	封入体筋炎				
16	クロウ・深瀬症候群				
17	多系統萎縮症				
18	脊髄小脳変性症(多系統萎縮症を除く。)	○	○	SPTBN2,PRKCG,ITPR1	ATXN1,ATXN2,ATXN3, CACNA1A,ATXN7,ATXN 8,ATXN10,TBP,BEAN,N OP56,ATN1（リピート 解析）
19	ライソゾーム病	○	○	GBA,SPD1,NPC1,NPC2,G LB1,HEXA,GALC,ARSA,S UMF1,ASAH1,IDUA,IDS, GNS,HGSNAT,NAGLU,S GSH,GALNS,ARSB,GUSB ,HYAL1,NEU1,PPCA,GNP TAB,MAN2B1,MANBA,FU CA1,AGA,NAGA,GAA,LIP A,LAMP2,SLC17A5,CLN1 ,CLN2,CLN3,CLN5,CLN6, CLN7,CLN8,CLN10,GLA, CTNS	
20	副腎白質ジストロフィー	○	○	ABCD1	
21	ミトコンドリア病	○	未		ミトコンドリアDNA
22	もやもや病				
23	プリオン病	○	○	PRNP	

指定難病 告示番号	病名	診断基準への 記載状況	保険収載 (令和3年3月時点)	NGS (遺伝子パネル) 候 補遺伝子	NGS (遺伝子パネル) の 対象外とする遺伝子
24	亜急性硬化性全脳炎				
25	進行性多巣性白質脳症				
26	HTLV-1関連脊髄症				
27	特発性基底核石灰化症	○	未	<i>SLC20A2, PDGFRB, PDGF B</i>	
28	全身性アミロイドーシス	○	○	<i>TTR, GSN</i>	
29	ウルリッヒ病	○	未	<i>COL6A1, COL6A2, COL6A 3</i>	
30	遠位型ミオパチー	○	未	<i>DYSF, GNE, ANO5, TIA1, M YH7, CAV3, MATR3, VCP, N EB, TTN, MYOT, LDB3, CR YAB, DES, FLNC</i>	
31	ベスレムミオパチー	○	未	<i>COL6A1, COL6A2, COL6A 3</i>	
32	自己貪食空胞性ミオパチー	○	未	<i>LAMP2, VMA21</i>	
33	シュワルツ・ヤンペル症候群	○	未	<i>HSPG2, LIFR</i>	
34	神経線維腫症	#	未	<i>NF1, NF2</i>	
35	天疱瘡				
36	表皮水疱症	○	○	<i>KRT5, KRT14, PLEC, LAM C2, LAMB3, LAMA3, COL1 7A1, ITGA6, ITGB4, COL7A 1, FERMT1</i>	
37	膿疱性乾癬 (汎発型)	#	未	<i>IL36RN</i>	
38	スティーヴンス・ジョンソン症候群				
39	中毒性表皮壊死症				
40	高安動脈炎				
41	巨細胞性動脈炎				
42	結節性多発動脈炎				
43	顕微鏡的多発血管炎				
44	多発血管炎性肉芽腫症				
45	好酸球性多発血管炎性肉芽腫症				
46	悪性関節リウマチ				
47	バージャー病				
48	原発性抗リン脂質抗体症候群				
49	全身性エリテマトーデス				
50	皮膚筋炎/多発性筋炎				
51	全身性強皮症				
52	混合性結合組織病				
53	シェーグレン症候群				
54	成人スチル病				
55	再発性多発軟骨炎				
56	ペーチェット病				
57	特発性拡張型心筋症				
58	肥大型心筋症	○	未	<i>MYBPC3, MYH7, TNNT3, T NNT2, ACTC1, MYL2, MYL 3, TPM1, PLN, ALPK3, ACT N2, CSRP3, TNNC1, JPH2</i>	
59	拘束型心筋症				
60	再生不良性貧血				
61	自己免疫性溶血性貧血				
62	発作性夜間ヘモグロビン尿症				
63	特発性血小板減少性紫斑病				
64	血栓性血小板減少性紫斑病				

指定難病 告示番号	病名	診断基準への 記載状況	保険収載 (令和3年3月時点)	NGS (遺伝子パネル) 候 補遺伝子	NGS (遺伝子パネル) の 対象外とする遺伝子
65	原発性免疫不全症候群	○	○	<i>IL2RG,AK2,ADA,RAG1,RA G2,PNP,CD8A,ZAP70,TA P1,TAP2,TAPBP,RFKANK ,CIITA,RFX5,RFKAP,WAS, WIP,ATM,NBN,BLM,DN MT3B,PMS2,RNF168,SM ARCAL1,SPINK5,TBX1,S TAT3,TYK2,SP110,DKC1, TERC,TERT,NHP2,NOPI 0,TINF2,BTK,IGHM,CD79 A,CD79B,IGLL1,BLNK,TN FRSF13B,ICOS,TNFRSF1 3C,CD19,CD81,KRT20,CR 2,CD40LG,AICDA,UNG,L YST,SH2D1A,XIAP,FAS</i>	
66	IgA 腎症				
67	多発性嚢胞腎	#	未	<i>PKD1,PKD2,PKHD1</i>	
68	黄色靭帯骨化症				
69	後縦靭帯骨化症				
70	広範脊柱管狭窄症				
71	特発性大腿骨頭壊死症				
72	下垂体性ADH分泌異常症				
73	下垂体性TSH分泌亢進症				
74	下垂体性PRL分泌亢進症				
75	クッシング病				
76	下垂体性ゴナドトロピン分泌亢進症				
77	下垂体性成長ホルモン分泌亢進症				
78	下垂体前葉機能低下症				
79	家族性高コレステロール血症 (ホモ接合 体)	○	未	<i>LDLR,APOB,PCSK9</i>	
80	甲状腺ホルモン不応症	○	○	<i>THRB</i>	
81	先天性副腎皮質酵素欠損症 (先天性リポ イド過形成症、3β-水酸化ステロイド脱 水素酵素欠乏症、21水酸化酵素欠損症、 11β-水酸化酵素欠損症、17α-水酸化 酵素欠損症、アルドステロン合成酵素欠 損症、POR欠損症)	#	未	<i>STAR,CYP11A,HSD3B2,C YP21A2,CYP11B1,CYP17 A1,POR</i>	
82	先天性副腎低形成症	○	○	<i>NR0B1,NR5A1</i>	
83	アジソン病				
84	サルコイドーシス				
85	特発性間質性肺炎				
86	肺動脈性肺高血圧症	#	未	<i>BMPR2,ACVRL1</i>	
87	肺静脈閉塞症/肺毛細血管腫症				
88	慢性血栓性肺高血圧症				
89	リンパ脈管筋腫症	#	未	<i>TSC1,TSC2</i>	
90	網膜色素変性症	#	未	<i>CRX,GUCA1B,IMPDH1,K LHL7,NR2E3,PRPF3,PRP F8,PRPF31,PRPH2,RHO, RP1,SEMA4A,SNRNP200, TOPORS,ABCA4,CERKL, CNGA1,CRB1,EYS,PDE6 A,PDE6B,RPE65,SAG,US H2A,RP2,RPGR</i>	
91	バッド・キアリ症候群				
92	特発性門脈圧亢進症				

指定難病 告示番号	病名	診断基準への 記載状況	保険収載 (令和3年3月時点)	NGS（遺伝子パネル）候 補遺伝子	NGS（遺伝子パネル）の 対象外とする遺伝子
93	原発性胆汁性肝硬変				
94	原発性硬化性胆管炎				
95	自己免疫性肝炎				
96	クローン病				
97	潰瘍性大腸炎				
98	好酸球性消化管疾患				
99	慢性特発性偽性腸閉塞症				
100	巨大膀胱短小結腸腸管蠕動不全症				
101	腸管神経節細胞減少症				
102	ルビンシュタイン・テイビ症候群	○	○	CREBBP,EP300	
103	CFC症候群	○	○	KRAS,BRAF,MAP2K1,MAP2K2	
104	コストロ症候群	○	○	HRAS	
105	チャージ症候群	○	○	CHD7	
106	クリオピリン関連周期熱症候群	○	○	NLRP3	
107	若年性特発性関節炎				
108	TNF受容体関連周期性症候群	○	○	TNFRSF1A	
109	非典型型溶血性尿毒症症候群	○	○	CFH,CFI,CD46,C3,CFB,THBD,DGKE	
110	ブラウ症候群	○	○	NOD2	
111	先天性ミオパチー	○	未	ACTA1,NEB,KLHL40,KLHL41,TPM3,TPM2,TNNT1,CFL2,KBTBD13,LMOD3,RYR1,SEPN1,MTM1,DNM2,BIN1,RYR1,CCDC78,MYF6,SPEDG,TPM3,RYR1,ACTA1	
112	マリネスコ・シェーグレン症候群	○	未	SIL1	
113	筋ジストロフィー	○	○	DMD,MYOT,LMNA,CAV3,DNAJB6,DES,TNPO3,HNRNPDL,CAPN3,DYSF,SGCG,SGCA,SGCB,SGCD,TCAP,TRIM32,FKRP,TTN,POMT1,ANO5,FKTN,POMT2,POMGNT1,DAG1,PLAEC,DES,TRAPPC11,GMP,CRPPA,POMGNT2,B4GAT1,LARGE1,DPM1,DPM2,B3GALNT2,RXYLT1,POMK,ALG13,ITGA7,LAMA2,COL6A1,COL6A2,COL6A3,SELENON,FHL1,DNM2,CHKB,DUX4,SMCHD1,DMPK,CNBP,EMD,SYNE1,SYNE2,TMEM43,PABPN1	
114	非ジストロフィー性ミオトニー症候群	○	未	CLCN1,SCN4A	
115	遺伝性周期性四肢麻痺	○	未	CACNA1S,SCN4A,KCNJ2,KCNJ5	
116	アトピー性脊髄炎				
117	脊髄空洞症				
118	脊髄髄膜瘤				
119	アイザックス症候群				

指定難病 告示番号	病名	診断基準への 記載状況	保険収載 (令和3年3月時点)	NGS (遺伝子パネル) 候 補遺伝子	NGS (遺伝子パネル) の 対象外とする遺伝子
120	遺伝性ジストニア	○	○	<i>DYT1,GCH1,THAP1,PNK D,SGCE,ATP1A3,SLC2A1, PANK2,PLA2G6,CP,FA2H</i>	
121	神経フェリチン症	○	○	<i>FTL</i>	
122	脳表ヘモジデリン沈着症				
123	禿頭と変形性脊椎症を伴う常染色体劣性 白質脳症	○	未	<i>HTRA1</i>	
124	皮質下梗塞と白質脳症を伴う常染色体優 性脳動脈症	○	未	<i>NOTCH3</i>	
125	神経軸索スフェロイド形成を伴う遺伝性 びまん性白質脳症	○	未	<i>CSF1R</i>	
126	ペリー症候群	○	○	<i>DCTN1</i>	
127	前頭側頭葉変性症	#	未	<i>MAPT,TARDBP,PGRN</i>	
128	ピッカースタッフ脳幹脳炎				
129	痙攣重積型 (二相性) 急性脳症				
130	先天性無痛無汗症	○	未	<i>NTRK1,NGF,SCN9A</i>	
131	アレキサンダー病	○	未	<i>GFAP</i>	
132	先天性核上性球麻痺				
133	メビウス症候群				
134	中隔視神経形成異常症/ドモルシア症候 群	#	未	<i>HESX1,SOX2</i>	
135	アイカルディ症候群				
136	片側巨脳症				
137	限局性皮質異形成				
138	神経細胞移動異常症	*	未	<i>PAFAH1B1,DCX,TUBA1A ,COL4A1</i>	
139	先天性大脳白質形成不全症 (ペリツェウ ス・メルツバッハ病、ペリツェウス・メ ルツバッハ様病1、基底核及び小脳萎縮 を伴う髄鞘形成不全症、18q欠失症候群、 アラン・ハーンドン・ダドリー症候群、 HSP60 シャペロン (chaperon) 病、サラ 病、小脳萎縮と脳梁低形成を伴うび慢性 大脳白質形成不全症、先天性白内障を伴 う髄鞘形成不全症、失調、歯牙低形成を 伴う髄鞘形成不全症、脱髄型末梢神経障 害、中枢性髄鞘形成不全症、ワーデン バーグ症候群、ヒルシュスプルング病)	○	○	<i>PLP1,GJC2,TUBB4A,SLC 16A2,HSPD1,SLC17A5,P OLR3A,POLR3B,POLR1C, FAM126A,SOX10</i>	
140	ドラベ症候群	○	○	<i>SCN1A,SCN1B,SCN2A,G ABRG2</i>	
141	海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかん				
142	ミオクロニー欠伸てんかん				
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	*	未	<i>STXBP1,ARX</i>	
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	*	未	<i>KCNT1,SCN1A,PLCB1,S CN8A,TBC1D24,SLC25A2 2</i>	
149	片側痙攣・片麻痺・てんかん症候群	*	未	<i>SCN1A,CACNA1A</i>	
150	環状20番染色体症候群	○	○		
151	ラスムッセン脳炎	#	未	<i>CTLA4,PDCD1</i>	
152	P C D H19関連症候群	○	○	<i>PCDH19</i>	



指定難病 告示番号	病名	診断基準への 記載状況	保険収載 (令和3年3月時点)	NGS (遺伝子パネル) 候 補遺伝子	NGS (遺伝子パネル) の 対象外とする遺伝子
153	難治頻回部分発作重積型急性脳炎				
154	徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん 性脳症	#	未	SRPX2,ELP4,GRIN2A	
155	ランドウ・クレフナー症候群				
156	レット症候群	#	未	MECP2,CDKL5,FOXP1	
157	スタージ・ウェーバー症候群	○	未		GNAQ (体細胞変異)
158	結節性硬化症	#	未	TSC1,TSC2	
159	色素性乾皮症	○	○	XPA,ERCC3,XPC,ERCC2, DDB2,ERCC4,ERCC5,PO LH	
160	先天性魚鱗癬	○	未	ABCA12,TGM1,ALOX12B, ALOXE3,CYP4F22,NIPAL 4,PNPLA1,CERS3,KRT1, KRT10,KRT2,ALDH3A2,A BHD5,SUMF1,SPINK5,ER CC2,ERCC3,GJB2,STS,M BTPS2,EBP,NSDHL,SLC 27A4	
161	家族性良性慢性天疱瘡	○	未	ATP2C1	
162	類天疱瘡 (後天性表皮水疱症を含む。)				
163	特発性後天性全身性無汗症				
164	眼皮膚白皮症	○	未	TYR,OCA2,TYRP1,SLC45 A2,SLC24A5,LRMDA,HP S1,AP3B1,HPS3,HPS4,H PS5,HPS6,DTNBP1,BLO C1S3,BLOC1S6,LYST,MY O5A,RAB27A,MLPH	
165	肥厚性皮膚骨膜炎	*	未	HPGD,SLCO2A1	
166	弾性線維性仮性黄色腫	○	未	ABCC6	
167	マルファン症候群	○	○	FBN1,TGFBR1,TGFBR2,S MAD3,TGFB2,TGFB3	
168	エーラス・ダンロス症候群	○	○	COL5A1,COL5A2,TNXB,C OL3A1,PLOD1,COL1A1,C OL1A2,ADAMTS2,CHST1 4	
169	メンケス病	○	○	ATP7A	
170	オクシピタル・ホーン症候群	○	○	ATP7A	
171	ウィルソン病	○	○	ATP7B	
172	低ホスファターゼ症	○	○	ALPL	
173	V A T E R 症候群				
174	那須・ハコラ病	○	未	TYROBP,TREM2	
175	ウィーバー症候群	○	○	EZH2	
176	コフィン・ローリー症候群	○	○	RPS6KA3	
177	ジュベール症候群関連疾患	*	未	AHI1,ARL13B,B9D1,B9D2 ,C2CD3,CPLANE1,CC2D2 A,CEP41,CEP104,CEP120 ,CEP290,CSPP1,IFT172,I NPP5E,KATNIP,KIAA058 6,KIF7,MKS1,NPH1,NP HP4,IQCB1,OFD1,PDE6D ,POC1B,RPGRIP1L,TCTN 1,TCTN2,TCTN3,TMEM6 7,TMEM107,TMEM138,T MEM216,TMEM231,TME M237,TTC21B,ZNF423	

指定難病 告示番号	病名	診断基準への 記載状況	保険収載 (令和3年3月時点)	NGS (遺伝子パネル) 候 補遺伝子	NGS (遺伝子パネル) の 対象外とする遺伝子
178	モワット・ウィルソン症候群	○	○	ZEB2	
179	ウィリアムズ症候群	○	○		
180	ATR-X症候群	○	○	ATRX	
181	クルーゾン症候群	○	○	FGFR2,FGFR3	
182	アペール症候群	○	○	FGFR2	
183	ファイファー症候群	○	○	FGFR1,FGFR2	
184	アントレー・ビクスラー症候群	○	○	POR,FGFR2	
185	コフィン・シリズ症候群	○	○	SMARCB1,SMARCA4,SMARCE1,ARID1A,ARID1B,PHF6,SOX11	
186	ロスムンド・トムソン症候群	○	○	RECQL4,ANAPC1	
187	歌舞伎症候群	○	○	KMT2D,KDM6A	
188	多脾症候群				
189	無脾症候群				
190	鰓耳腎症候群	○	○	EYA1,SIX1,SALL1,SIX5	
191	ウェルナー症候群	○	未	WRN	
192	コケイン症候群	○	未	ERCC8,ERCC6,ERCC3,ERCC2,ERCC5	
193	ブラダー・ウィリ症候群	○	○		
194	ソトス症候群	○	○	NSD1	
195	ヌーナン症候群	○	○	PTPN11,SOS1,RAF1,RIT1,KRAS,BRAF,NRAS,SHOC2,CBL	
196	ヤング・シンプソン症候群	○	○	KAT6B	
197	1p36欠失症候群	○	○		
198	4p欠失症候群	○	○		
199	5p欠失症候群	○	○		
200	第14番染色体父親性ダイソミー症候群	○	○		
201	アンジェルマン症候群	○	○	UBE3A	
202	スミス・マギニス症候群	○	○	RAI1	
203	22q11.2欠失症候群	○	○		
204	エマヌエル症候群	○	○		
205	脆弱X症候群関連疾患	○	○		
206	脆弱X症候群	○	○		
207	総動脈幹遺残症				
208	修正大血管転位症				
209	完全大血管転位症				
210	単心室症				
211	左心低形成症候群				
212	三尖弁閉鎖症				
213	心室中隔欠損を伴わない肺動脈閉鎖症				
214	心室中隔欠損を伴う肺動脈閉鎖症				
215	ファロー四徴症				
216	両大血管右室起始症				
217	エプスタイン病				
218	アルポート症候群	○	○	COL4A5,COL4A3,COL4A4	
219	ギャロウェイ・モワト症候群				
220	急速進行性糸球体腎炎				
221	抗糸球体基底膜腎炎				
222	一次性ネフローゼ症候群				
223	一次性膜性増殖性糸球体腎炎				
224	紫斑病性腎炎				
225	先天性腎性尿崩症	○	○	AVPR2,AQP2	
226	間質性膀胱炎 (ハンナ型)				
227	オスラー病	○	○	ENG,ACVRL1,SMAD4	

指定難病 告示番号	病名	診断基準への 記載状況	保険収載 (令和3年3月時点)	NGS (遺伝子パネル) 候 補遺伝子	NGS (遺伝子パネル) の 対象外とする遺伝子
228	閉塞性細気管支炎				
229	肺胞蛋白症 (自己免疫性又は先天性)	#	○	<i>SFTPB,SFTPC,ABCA3,CSF2RA,CSF2RB</i>	
230	肺胞低換気症候群	○	未		<i>PHOX2B</i> (リピート解析)
231	$\alpha$ 1-アンチトリプシン欠乏症	*	未	<i>SERPINA1</i>	
232	カーニー複合	○	未	<i>PRKAR1A</i>	
233	ウォルフラム症候群	○	○	<i>WFS1,CISD2</i>	
234	ペルオキシソーム病 (副腎白質ジストロフィーを除く。)	○	未	<i>PEX1,PEX2,PEX3,PEX5,PEX6,PEX10,PEX12,PEX13,PEX14,PEX16,PEX19,PEX26,PEX7,ACOX1,HSD17B4,SCP2,AMACR,GNPAT,AGPS,PHYH,AGXT,CAT</i>	
235	副甲状腺機能低下症				
236	偽性副甲状腺機能低下症	○	未	<i>GNAS</i>	
237	副腎皮質刺激ホルモン不応症	○	○	<i>MC2R,MRAP,NNT,TXNRD2,AAAS</i>	
238	ビタミンD抵抗性くる病/骨軟化症				
239	ビタミンD依存性くる病/骨軟化症	○	○	<i>CYP27B1,VDR</i>	
240	フェニルケトン尿症	○	○	<i>PAH</i>	
241	高チロシン血症1型	#	未	<i>FAH</i>	
242	高チロシン血症2型	#	未	<i>TAT</i>	
243	高チロシン血症3型	#	未	<i>HPD</i>	
244	メープルシロップ尿症	○	○	<i>BCKDHA,BCKDHB,DBT</i>	
245	プロピオン酸血症	○	○	<i>PCCA,PCCB</i>	
246	メチルマロン酸血症	○	○	<i>MMUT,MMAA,MMAB,MADHC</i>	
247	イソ吉草酸血症	○	○	<i>IVD</i>	
248	グルコーストランスポーター1欠損症	○	○	<i>SLC2A1</i>	
249	グルタル酸血症1型	○	○	<i>GCDH</i>	
250	グルタル酸血症2型	○	○	<i>ETFA,ETFB,ETFDH</i>	
251	尿素サイクル異常症	○	○	<i>CPS1,OTC,ASS1,ASL,ARG1,NAGS</i>	
252	リジン尿性蛋白不耐症	○	○	<i>SLC7A7</i>	
253	先天性葉酸吸収不全	#	未	<i>SLC46A1</i>	
254	ポルフィリン症	○	未	<i>HMBS,CPOX,PPOX,FECH,UROD,UROS,ALAS2</i>	
255	複合カルボキシラーゼ欠損症	○	○	<i>HLCS,BTD</i>	
256	筋型糖原病	○	○	<i>GYS1,GAA,AGL,GBE1,PYGM,PFKM,PHKB,PGK1,PGLYCAM2,LDHA,ALDOA,ENO3,PGM1,GYG1</i>	
257	肝型糖原病	○	○	<i>G6PC1,SLC37A4,AGL,PYGL,PHKA2,PHKG2,PHKB,GBE1</i>	
258	ガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ欠損症	#	未	<i>GALT</i>	
259	レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ欠損症	○	未	<i>LCAT</i>	
260	シトステロール血症	○	未	<i>ABCG5,ABCG8</i>	
261	タンジール病	○	○	<i>ABCA1</i>	
262	原発性高カイロミクロン血症	○	未	<i>LPL,APOC2,GPIHBP1,LMF1,APOA5</i>	
263	脳腱黄色腫症	○	未	<i>CYP27A1</i>	

指定難病 告示番号	病名	診断基準への 記載状況	保険収載 (令和3年3月時点)	NGS (遺伝子パネル) 候 補遺伝子	NGS (遺伝子パネル) の 対象外とする遺伝子
264	無βリポタンパク血症	○	未	MTTP	
265	脂肪萎縮症	○	未	AGPAT2,BSCL2,CAV1,CAVIN1,LMNA,PPARG,AKT2,ZMPSTE24,CIDEC,PLI1,PSMB8	
266	家族性地中海熱	○	○	MEFV	
267	高IgD症候群	○	○	MVK	
268	中條・西村症候群	○	○	PSMB8	
269	化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ症候群	○	○	PSTPIP1	
270	慢性再発性多発性骨髄炎				
271	強直性脊椎炎				
272	進行性骨化性線維異形成症	○	未	ACVR1	
273	肋骨異常を伴う先天性側弯症				
274	骨形成不全症	○	○	COL1A1,COL1A2,COL1A2,IFITM5,SERPINF1,CRTAP,P3H1,PPIB,SERPINH1,FKBP10,SP7,BMP1,TMEM38B,WNT1	
275	タナトフォリック骨異形成症	○	未	FGFR3	
276	軟骨無形成症	○	○	FGFR3	
277	リンパ管腫症/ゴーハム病				
278	巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変)				
279	巨大静脈奇形(頸部口腔咽頭びまん性病変)				
280	巨大動静脈奇形(頸部顔面又は四肢病変)				
281	クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群	#	未	RASA1	
282	先天性赤血球形成異常性貧血	○	○	CDAN1,SEC23B,KLF1,GATA1	KIF23 (OMIMで確認できないため)
283	後天性赤芽球癆				
284	ダイヤモンド・ブラックファン貧血	*	未	RPS7,RPS10,RPS17,RPS19,RPS24,RPS26,RPS27,RPS29,RPL5,RPL11,RPL26,RPL27,RPL35A,GATA1	
285	ファンconi貧血	○	○	FANCA,FANCB,FANCC,BRCA2,FANCD2,FANCE,FANCF,FANCG,FANCI,BRIP1,FANCL,FANCM,PALB2,RAD51C,SLX4,ERCC4,RAD51,BRCA1,UBE2T	
286	遺伝性鉄芽球性貧血	○	○	ALAS2,SLC25A38,PUS1,ABCB7,GLRX5,SLC19A2	ミトコンドリアDNA
287	エプスタイン症候群	○	○	MYH9	
288	自己免疫性出血病XIII				
289	クロンカイト・カナダ症候群				
290	非特異性多発性小腸潰瘍症	#	未		SLCO2A1 (OMIMで確認できないため)
291	ヒルシュスブルグ病(全結腸型又は小腸型)				
292	総排泄腔外反症				
293	総排泄腔遺残				
294	先天性横隔膜ヘルニア				
295	乳幼児肝巨大血管腫				

指定難病 告示番号	病名	診断基準への 記載状況	保険収載 (令和3年3月時点)	NGS (遺伝子パネル) 候 補遺伝子	NGS (遺伝子パネル) の 対象外とする遺伝子
296	胆道閉鎖症				
297	アラジール症候群	○	○	<i>JAG1,NOTCH2</i>	
298	遺伝性膵炎	○	未	<i>PRSS1,SPINK1,CLDN2,C FTR,CPA1</i>	
299	嚢胞性線維症	○	未	<i>CFTR</i>	
300	IgG 4 関連疾患				
301	黄斑ジストロフィー				
302	レーベル遺伝性視神経症	○	未		ミトコンドリアDNA
303	アッシャー症候群	○	未	<i>MYO7A,USH1C,CDH23,P CDH15,USH1G,CIB2,USH 2A,ADGRV1,WHRN,CLRN 1</i>	
304	若年発症型両側性感音難聴	○	○	<i>ACTG1,CDH23,COCH,KC NQ4,TECTA,TMPRSS3,W FS1</i>	
305	遅発性内リンパ水腫				
306	好酸球性副鼻腔炎				
307	カナバン病	○	未	<i>ASPA</i>	
308	進行性白質脳症	○	未	<i>MLC1,HEPACAM,EIF2B1, EIF2B2,EIF2B3,EIF2B4,EI F2B5,AARS2</i>	
309	進行性ミオクローヌスてんかん	○	○	<i>EPM2A,NHLRC1</i>	<i>CSTB</i> (レポート解析)
310	先天異常症候群	○	○	<i>NIPBL,SMC1A,RAD21,S MC3,HDAC8,DHCR7</i>	<i>EHMT1</i> (マイクロアレ イ推奨)
311	先天性三尖弁狭窄症				
312	先天性僧帽弁狭窄症				
313	先天性肺静脈狭窄症				
314	左肺動脈右肺動脈起始症				
315	ネイルパテラ症候群	○	○	<i>LMX1B</i>	
316	カルニチン回路異常症	○	○	<i>CPT1A,CPT2,SLC25A20, SLC22A5</i>	
317	三頭酵素欠損症	○	○	<i>HADHA,HADHB</i>	
318	シトリン欠損症	○	○	<i>SLC25A13</i>	
319	セピアプテリン還元酵素(SR) 欠損症	○	○	<i>SPR</i>	
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	○	未	<i>PIGA,PIGY,PIGQ,PIGH,PI GC,PIGP,PIGL,PIGW,PIG M,PIGX,PIGV,PIGN,PIGB, PIGO,PIGG,PIGK,PIGT,PI GS,GPA1,PIGU,PGAP1, PGAP2,PGAP3</i>	<i>PIGF,PIGZ,MMPE1,PGA P6</i> (OMIMに登録なし、 ClinVarではCNVでの報 告)
321	非ケトーシス型高グリシン血症	○	○	<i>GLDC,AMT</i>	<i>GCSH</i> (GeneReviewsで は病原性未確認との記 載)
322	β-ケトチオラーゼ欠損症	○	○	<i>ACAT1</i>	
323	芳香族L-アミノ酸脱炭酸酵素欠損症	○	○	<i>DDC</i>	
324	メチルグルコタン酸尿症	○	○	<i>AUH,TAFAZZIN,OPA3</i>	
325	遺伝性自己炎症疾患	○	○	<i>NLRC4,CECR1,TREX1,RN ASEH2A,RNASEH2B,RNA SEH2C,SAMHD1,ADAR,I FIH1,TNFAIP3</i>	
326	大理石骨病	○	未	<i>TCIRG1,CLCN7,OSTM1,T NFSF11,TNFRSF11A,PLE KHM1,CA2,LRP5,IKBKG, FERMT3,RASGRP2</i>	
327	特発性血栓症	○	○	<i>SERPINC1,PROC,PROS1</i>	

指定難病 告示番号	病名	診断基準への 記載状況	保険収載 (令和3年3月時点)	NGS（遺伝子パネル）候 補遺伝子	NGS（遺伝子パネル）の 対象外とする遺伝子
328	前眼部形成異常	#	未	PAX6,PITX2,CYP1B1,FOXC1	
329	無虹彩症	○	未	PAX6	
330	先天性気管狭窄症/先天性声門下狭窄症				
331	特発性多中心性キャスルマン病				
332	膠様滴状角膜ジストロフィー	○	○	TACSTD2	
333	ハッチンソン・ギルフォード症候群	○	○	LMNA	

○ 160疾患      ○ 112疾患      のへ888遺伝子  
 \* 8疾患      未 79疾患  
 # 23疾患