

指定難病として検討する疾患
(個票)

「2 - 1 結節性硬化症」から

「2 - 4 3 脆弱 X 症候群関連疾患/脆弱 X 症候群」

まで

2-1 結節性硬化症

○ 概要

1. 概要

結節性硬化症(TSC)は、原因遺伝子 *TSC1*、*TSC2*の産生蛋白であるハマルチン、チュベリンの複合体の機能不全により、下流のマンリアンターゲットオブラパマイシン(mTOR)の抑制がとれるために、癲癇や精神発達遅滞、自閉症などの行動異常や、上衣下巨細胞性星細胞腫(SEGA)、腎血管筋脂肪腫、LAM、顔面の血管線維腫などの過誤腫を全身に生じる疾患である。

2. 原因

結節性硬化症は9番の染色体上にある *TSC1*遺伝子か 16番の染色体状にある *TSC2* 遺伝子の異常によっておこる遺伝病で、常染色体優性遺伝と呼ばれる遺伝形式をとる。

TSC1 遺伝子、*TSC2* 遺伝子はそれぞれハマルチン、チュベリンと呼ばれる蛋白質をつくる。ハマルチン、チュベリンはそれぞれの作用と同時に共同でその下流にある mTORC1 を抑制している。従って *TSC1* 遺伝子、*TSC2* 遺伝子の異常によりそれぞれがつくるタンパク質が異常になると mTORC1 の抑制がうまくいかずに、mTORC1 が活性化される結果次に示すような種々の症状が出現すると考えられている。

3. 症状

結節性硬化症の症状はほぼ全身にわたり、各症状の発症時期、程度も種々である。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。20歳以上の特に女性に問題となる肺 LAM や肺の MMPH、さらに 40 代以降に増加する消化管の腫瘍や子宮の病変などがある。その他爪囲線維腫やシャグリンパッチ、歯のエナメルピッティングや骨硬化像、肝の腫瘍や卵巣膿腫などもしばしば認められる。合併症として、脳の腫瘍、特にモンロー孔付近の腫瘍が急速に増大し(SEGA)モンロー孔をふさいで水頭症を呈することがある。血管成分の多い腎の血管筋脂肪腫が増大すると、時に破裂を引き起こすことがある。また、腫瘍が増大してくると、時に悪性化が生ずることもある。肺 LAM の為に気胸を繰り返すことがある。

4. 治療法

現在確立されている治療法は殆どが対症療法である。てんかんに対しては抗癲癇薬や時に病巣の外科的切除が行われる。腎の血管筋脂肪腫に対しては TAE(経動脈塞栓術)、や外科手術による切除、皮膚の腫瘍に対してはレーザー、液体窒素を用いた冷凍凝固術や外科手術を行う。脳腫瘍に対しては手術または薬物療法(mTOR 阻害剤)、腎腫瘍に対しては薬物療法(mTOR 阻害剤)、カテーテル治療(動脈塞栓術)または手術が行われる。肺 LAM に対してはホルモン療法などが試みられるが確立された方法はない。

5. 予後

神経症状は社会生活を送るのに大きな問題となる。腎腫瘍や肺 LAM は重度になると生命予後に関与することが多い。何れの症状に対する治療法も対症療法であり現時点では根本的な治療がないため、生涯にわたる加療が必要となる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 4,000~12,000 人

2. 発病の機構

不明（遺伝子異常によるが、各症状の発症のメカニズムは不明である。）

3. 効果的な治療方法

未確立（腫瘍の外科的切除や薬物による対症療法はあるが、根本的な治療方法は未確立である。）

4. 長期の療養

必要（遺伝子異常で発症し、治療法が無いため、生涯疾患が持続する）

5. 診断基準

あり（学会承認の診断基準あり）

6. 重症度分類

研究班で作成した重症度分類を用いていずれかの1項目についてグレード3、または2項目についてグレード2以上を対象とする。

○ 情報提供元

「神経皮膚症候群に関する診療科横断的検討による科学的根拠に基づいた診療指針の確立」

研究代表者 神戸大学大学院医学研究科内科系講座皮膚科学分野 教授 錦織 千佳子

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

結節性硬化症の診断基準

TSC Clinical Consensus Guideline for Diagnosis (2012)

(1) 遺伝学的診断基準

TSC1 または TSC2 遺伝子の病因となる変異が正常組織からの DNA で同定されれば、結節性硬化症の確定診断に十分である。病因となる変異は、TSC1 または TSC2 タンパクの機能を不活化したり(例えば out-of-frame 挿入・欠失変異やナンセンス変異)、タンパク産生を妨げる(例えば大きなゲノム欠失)ことが明らかに変異、あるいはタンパク機能に及ぼす影響が機能解析により確立しているミスセンス変異と定義される。それ以外の TSC1 または TSC2 遺伝子の変化で機能への影響がさほど確実でないものは、上記の基準を満たさず、結節性硬化症と確定診断するには不十分である。結節性硬化症患者の 10~25%では一般的な遺伝子検査で変異が同定されず、正常な検査結果が結節性硬化症を否定する訳ではなく、結節性硬化症の診断に臨床的診断基準を用いることに何ら影響を及ぼさない事に留意すべきである。

遺伝子診断を受けていないものもしくは検査を受けたが変異が見つからなかった場合

(2) 臨床的診断基準

A. 大症状

1. 脱色素斑(長径 5mm 以上の白斑3つ以上)
2. 顔面血管線維腫(3つ以上)または前額線維性局面
3. 爪線維腫(2つ以上)
4. シャグリンパッチ(粒起革様皮)
5. 多発性網膜過誤腫
6. 皮質結節または放射状大脳白質神経細胞移動線*1
7. 上衣下結節
8. 上衣下巨細胞性星細胞腫
9. 心横紋筋腫
10. 肺リンパ管平滑筋腫症*2
11. 腎血管筋脂肪腫(2つ以上)*2

B. 小症状

1. 金平糖様白斑
2. 歯エナメル小窩(3つ以上)
3. 口腔内線維腫(2つ以上)
4. 網膜無色素斑
5. 多発性腎嚢胞
6. 腎以外の過誤腫

C. 注釈

- *1 皮質結節と放射状大脳白質神経細胞移動線の両症状を同時に認めるときは1つと考える。
- *2 肺リンパ管平滑筋腫症と腎血管筋脂肪腫の両症状がある場合は確定診断するには他の症状を認める必要がある。

<診断のカテゴリー>

Definite: 臨床的診断基準のうち大症状2つ、または大症状1つと2つ以上の小症状のいずれかを満たす。

Probable: 大症状1つ、または小症状2つ以上のいずれかが認められる。

小症状1つだけの場合は、遺伝学的診断基準を満たすこと。

<重症度分類>

重症度分類を用いていずれかの1項目についてグレード3、または2項目についてグレード2以上を対象とする。

症状		グレード			
		0	1	2	3
神経症状	SEN/SEGA	なし	SEN あり	SEGA あり(単発かつ径1cm 未満)	SEGA あり(多発または径1cm 以上)
	てんかん	なし	あり(経過観察)	あり(抗てんかん薬内服治療)	あり(注射、食事、手術療法)
	知的障害	なし	境界知能	軽度～中等度	重度～最重度
	自閉症・発達障害	なし	ボーダー	軽度～中等度	重度～最重度
皮膚症状	顔面血管線維腫	なし	皮膚症状はあるが社会生活が可能	社会生活に支障をきたす(治療が必要)	社会生活に著しい支障をきたす(治療が必要)
	爪囲線維腫				
	シャーグリン				
	白斑				
心症状	心横紋筋種	なし	あり(経過観察)	あり(心臓脈管薬内服治療)	あり(注射、カテーテル、手術療法)
腎	腎血管筋脂肪腫	なし		あり(単発かつ径3cm 未満)	あり(多発または径3cm 以上)
	腎嚢胞				
	腎悪性腫瘍	なし			あり
肺	LAM	なし	検査で病変は認めるが、自覚症状がなく、進行がないもしくはきわめてゆっくりである。(経過観察)	自覚症状が有り治療が必要(酸素療法、ホルモン薬・抗腫瘍薬内服療法)	自覚症状があり、肺移植などの外科的治療が必要
	MMPH	なし	あり		
その他	肺外 LAM	なし	あり(経過観察)	あり(治療が必要)	あり(治療に抵抗性)
	肝臓、卵巣などの腎以外の臓器の嚢腫。PEComa	なし	あり(経過観察)	あり(治療が必要)	悪性化
	眼底の過誤腫	なし	あり(経過観察)	あり(治療が必要)	機能障害を残す
	歯のエナメルピットイング	なし	あり(経過観察)		あり(治療が必要)。機能障害を残す

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

2-2 色素性乾皮症

○ 概要

1. 概要

色素性乾皮症は、日光過敏症状を呈し、露出部皮膚の乾燥、色素沈着を呈し、皮膚癌を高率に発生する遺伝疾患である。A～G 群、V(バリエント)型の 8 つのサブグループに分けられ、タイプにより様々な神経症状を来すこともある全身疾患である。

2. 原因

現在 A～G 群、V 型の全ての原因遺伝子が判明している。A～G 群の遺伝子は、紫外線によって生じた DNA 損傷を修復する過程に必要な蛋白を作り、V 型の遺伝子は損傷乗り越え複製に必要な蛋白を作る。色素性乾皮症では、これらの遺伝子の欠損により、傷をもった遺伝子が増えてしまうことにより、発癌に至ると考えられている。しかし、強い日焼け症状の出現、多形皮膚萎縮についての発症機序は不明である。また合併する神経症状の出現の理由も不明である。

表 1 色素性乾皮症の原因遺伝子とその臨床ならびに細胞学的特性

相補性群	原因遺伝子	臨床症状			細胞学的特性	
		皮膚症状		神経症状	UDS (%)	紫外線致死感受性 (D ₀) (J/m ²)
		光線過敏	皮膚癌 (BCC 初発平均年齢)			
A	<i>XPA</i> 9q34.1 (31kD)	+++	9.7	++	< 5	0.4
B	<i>XPB/ERCC3</i> 2q21 (89kD)	++	+	- ~ ++	3~7	
C	<i>XPC</i> 3q25 (106kD)	++	14.0	-	10~20	1.0
D	<i>XPD/ERCC2</i> 19q13.2 (87kD)	++	38.0	- ~ ++	20~50	0.77
E	<i>DDB2</i> 11q12-p11.2 (48kD)	+	38.3	-	40~60	2.2~2.4
F	<i>XPF</i> 16p13.13 (126kD)	+	43.7	- ~ +	10~20	1.7~2.2
G	<i>ERCC5</i> 13q33 (133kD)	+	32	+	< 5	0.6
V	<i>POLH</i> 6p21.1-6p12 (83kD)	+	41.5	-	75~100	2.4~4.5

UDS: unscheduled DNA Synthesis 不定期 DNA 合成能

3. 症状

各群によって症状は異なる。本邦で最も多い A 群では、乳児期より高度の日光過敏性があり、成長に伴い露光部皮膚の乾燥、雀卵斑様色素斑が目立ち、早い例では 10 歳頃から皮膚癌の発生がみられる。神経症状は、3 歳頃から出現し、20 歳ごろには高度の歩行障害、誤嚥等が頻発する。聴力障害も 5-6 歳ころから現れる。いずれのタイプも放置すると小児期から青年期に皮膚がんを発症する。

4. 治療法

根本的治療法はいまだ確立されておらず、皮膚科、小児科・神経内科、眼科、耳鼻科、整形外科、歯科、泌尿器科など多診療科の医師がチームを組んで、遮光指導、皮膚がんチェック、補聴器装用、リハビリ指導などの患者ケアにあたる。家庭、学校を含め日常生活空間で窓ガラスに紫外線カットフィルムを貼る。外出時には、帽子、衣類、サンスクリーン剤による徹重な遮光を行なう。個々の皮膚がんはステージ、発症部位、個数等に応じて外科的切除、抗がん剤の外用などを選択する。

5. 予後

生命予後を決めるのは神経症状であるが、遮光が適切に行なわれなければ全患者が若年で皮膚がんを発症するため、生涯にわたる遮光を余儀なくされ、QOL は著しく低下する。診断が遅かった症例では、顔面の皮膚がんの断続的な外科的切除を強いられ、整容面でも QOL は著しく低下する。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
約 300～600 人
2. 発病の機構
不明(遺伝子異常による)
3. 効果的な治療方法
未確立(対症療法のみで、根本的な治療法は未確立である)
3. 長期の療養
必要(症状は進行性で、生涯治療継続が必要)
4. 診断基準
あり(研究班作成/日本皮膚科学会に承認を申請中)
5. 重症度分類
研究班作成の診断基準でステージ2以上を対象とする

○ 情報提供元

「神経皮膚症候群に関する診療科横断的検討による科学的根拠に基づいた診療指針の確立」

研究代表者 神戸大学大学院医学研究科内科系講座皮膚科学分野 教授 錦織 千佳子

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

色素性乾皮症の診断基準

A 症状

1. 臨床的光線過敏の慢性期の症状(年齢に比して著明な露光部に限局した特徴的な色素斑:皮膚萎縮、毛細血管拡張などをともなう事もある)小児期から露光部(顔面・手背・頸部・耳介)に限局して広範囲に30個以上の色調が不均一で大小不同の茶褐色か黒褐色の色素斑が生じる)。
2. 臨床的光線過敏の急性期症状(注)→サンバーン様皮疹(健常人が日焼けしない量の紫外線により水疱形成を伴う高度の浮腫性紅斑を生じ、炎症のピークが3-4日後となる)
3. 50歳以前に露光部の皮膚がん(基底細胞癌、有棘細胞癌、悪性黒色腫など)が多発する。
4. 原因不明の進行性脳・神経障害(難聴・歩行障害など)

B 検査所見

1. 末梢神経障害(深部腱反射の低下、末梢神経伝導検査での異常)
2. 患者細胞での DNA 修復試験での異常所見(紫外線致死感受性試験で高感受性、紫外線照射後の不定期 DNA 合成能の低下)
3. 患者細胞での紫外線感致死高感受性、または、カフェイン存在下での感受性増強
4. 聴力障害(聴性脳幹反応での I・II 波の異常、オーディオグラムでの聴力レベルの低下)

C 鑑別診断

ポルフィリン症、遠山対側性色素異常症など、ゴルリン症候群などを鑑別する。

D 遺伝学的検査

1. XPA, XPB, XPC, XPD, XPE, XPF, XPG, XPV 遺伝子の変異

<診断のカテゴリー>

definite XP:

- (1)A の症状を認める、または家族内発症から疑い、遺伝子検査で XP 関連遺伝子に病的変異が同定された場合
- (2)A 症状の1、2、3、のいずれかがあり、B-2 を満たし、遺伝的相補性試験により既知の XP 遺伝子導入により修復能が回復するが、遺伝子検査で XP 関連遺伝子の病的変異が未確定あるいは遺伝子解析未実施の場合

probable XP

- (1) A 症状の4のみがあり、B-2 を満たし、遺伝的相補性試験により既知の XP 遺伝子導入により修復能が回復するが、遺伝子検査で XP 関連遺伝子の病的変異が未確定あるいは遺伝子解析未実施の場合
- (2) A 症状の1、2、3、の全てを満たす場合

possible XP

- (1) A 症状の4のみがあり、B-2 を満たし、遺伝的相補性試験により既知の XP 遺伝子導入により修復能が回復しない、もしくは遺伝的相補性試験未実施の場合
- (2) A 症状の1、2の全てを満たす場合
- (3) A 症状の1、2のいずれかのみを満たすが、同様症状を呈する疾患が否定される場合
- (4) A 症状の1、2、3、4のいずれかを満たし、同朋が XP と診断されている場合

<重症度分類>

ステージ2以上を医療助成の対象とする。

XP 重症度評価のための指標

皮膚症状(D)

異常なサンバーン:0. なし、3. あり

雀卵斑様皮疹:0. なし、1. 軽度(鼻梁部から頬部のみ)、2. 中等度(顔面の広い範囲に拡大)、
3. 重度(顔面の広い範囲に加えて頸、肩にも拡大)

皮膚癌:0. なし、3. あり(単発)、5. あり(多発)

皮膚外症状(N)

聴力:0. 正常、1. 低下(補聴器なし)、3. 低下(補聴器必要)

移動:0. 障害なし、2. 歩行障害、3. 車いす、4. ねたきり

知的機能:0. 正常、2. 障害あり、3. 日常生活困難

嚥下・呼吸機能:0. 正常、3. 時にむせる、4. 嚥下困難・呼吸困難、5. 気管切開・胃瘻

XP 重症度スコア

D1 スコア0～2: early cutaneous XP

D2 スコア3～5: pre-severe cutaneous XP

D3 スコア6～: severe cutaneous XP

N(0): no neurological symptoms

N1 スコア 0: early neurological XP

N2 スコア 1～4: progressing neurological XP

N3 スコア 5～: advanced neurological XP

XP 重症度分類

ステージ1: D1+N(0)

ステージ2: D2+N(0) D1+N1

ステージ3: D3+N(0) D1+N2 D2+N1

ステージ4: any D+N3、D3+any N

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

2-3 先天性魚鱗癬

○ 概要

1. 概要

先天性魚鱗癬は、先天的異常により胎児の時から皮膚の表面の角層が非常に厚くなり、皮膚のバリア機能が障害される疾患。出生時、あるいは、新生児期に、全身または広範囲の皮膚が厚い角質に覆われている。

先天性魚鱗癬は、以下の4細分類を含む概念である。

細分類1: ケラチン症性魚鱗癬 (表皮融解性魚鱗癬 (優性・劣性)、表在性表皮融解性魚鱗癬を含む)

細分類2: 道化師様魚鱗癬

細分類3: 道化師様魚鱗癬以外の常染色体劣性遺伝性魚鱗癬 (先天性魚鱗癬様紅皮症、葉状魚鱗癬を含む)

細分類4: 魚鱗癬症候群 (ネザートン症候群、シェーグレン・ラルソン症候群、KID (keratitis-ichthyosis-deafness) 症候群、ドルフマン・シャナリン症候群、中性脂肪蓄積症、多発性スルファターゼ欠損症、X連鎖性劣性魚鱗癬症候群、IBID (ichthyosis, brittle hair, impaired intelligence, decreased fertility and short stature)、Trichothiodystrophy、毛包性魚鱗癬、CHILD (congenital hemidysplasia, ichthyosiform erythroderma or nevus, and limb defects) 症候群、Conradi-Hünemann-Happle 症候群を含む)

2. 原因

皮膚最表面の表皮を作っている細胞(表皮細胞)の分化異常、脂質の産生、代謝、輸送の異常、皮膚バリアの形成障害により、皮膚表面の角層が著明に厚くなることによる。

3. 症状

胎児期から皮膚表面の角層が厚くなり、出生時から新生児期に、全身、または、広い範囲で皮膚表面が非常に厚い角質物質に覆われる。重症例では、眼瞼、口唇がめくれ返り、耳介の変形も認められる。皮膚に水疱形成がある例、新生児期に死亡する例、皮膚以外の臓器に異常を認める例もある。

4. 治療法

根治療法はない。皮膚には、保湿剤やワセリン等の外用による対症療法を行う。重症例では、新生児期は、輸液・呼吸管理、正常体温の維持、皮膚の感染のコントロール等の保存的治療を行う。新生児期からのレチノイド全身投与療を行うこともある。

5. 予後

ごく一部の重症例で新生児期、乳幼児期の死亡例があるものの、基本的には生命予後は良好である。学童期に至るまでに症状が軽快する例もあるが、多くの症例で生涯にわたり症状は持続する。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
約 200 人
2. 発病の機構
不明(遺伝子異常等による)
3. 効果的な治療方法
未確立(対症療法のみである)
4. 長期の療養
必要(ほとんどの症例で終生症状は持続する)
5. 診断基準
研究班作成の診断基準あり
6. 重症度分類
魚鱗癬重症度スコアシステム等を用いて、重症例を対象とする

○ 情報提供元

「稀少難治性皮膚疾患調査研究班」

研究代表者 慶應義塾大学医学部 教授 天谷雅行

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

先天性魚鱗癬は、以下の4細分類を含みそれぞれ後述の疾患を包含する。

細分類 1: ケラチン症性魚鱗癬 (表皮融解性魚鱗癬 (優性・劣性)、表在性表皮融解性魚鱗癬を含む)

細分類 2: 道化師様魚鱗癬

細分類 3: 道化師様魚鱗癬以外の常染色体劣性遺伝性魚鱗癬 (先天性魚鱗癬様紅皮症、葉状魚鱗癬を含む)

細分類 4: 魚鱗癬症候群 (ネザートン症候群、シェーグレン・ラルソン症候群、KID (keratitis-ichthyosis-deafness) 症候群、ドルフマン・シャナリン症候群、中性脂肪蓄積症、多発性スルファターゼ欠損症、X連鎖性劣性魚鱗癬症候群、IBID (ichthyosis, brittle hair, impaired intelligence, decreased fertility and short stature)、Trichothiodystrophy、毛包性魚鱗癬、CHILD (congenital hemidysplasia, ichthyosiform erythroderma or nevus, and limb defects) 症候群、Conradi-Hünemann-Happle 症候群を含む)

先天性魚鱗癬の診断基準

先天性魚鱗癬は、皮膚最表面の表皮を作っている細胞(表皮細胞)の分化異常、脂質の産生、代謝、輸送の異常、皮膚のバリア機能が障害されることにより、胎児の時から皮膚の表面の角層が非常に厚くなり、出生時、あるいは、新生児期に、全身または広範囲の皮膚が厚い角質に覆われる疾患である。重症例では、眼瞼、口唇がめくれ返り、耳介の変形も認められる。皮膚に水疱形成がある例、新生児期に死亡する例、皮膚以外の臓器に異常を認める例もある。

診断に際して重要な臨床所見と検査所見、鑑別すべき疾患を以下に示す。

<主症状、および、主要検査所見>

A. 臨床的に、出生時から新生児期に、全身、または、広い範囲の皮膚が厚い角質物質で覆われている。

B. 皮膚病理検査にて表皮角層の肥厚を認める。

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

後天性魚鱗癬、皮膚リンパ腫、尋常性魚鱗癬等の出生時・新生児期に症状を認めない遺伝性魚鱗癬、魚鱗癬以外の疾患に続発する紅皮症

D. 遺伝学的検査所見

病因として、ABCA12、TGM1、ALOX12B、ALOXE3、CYP4F22、NIPAL4、PNPLA1、CERS3、KRT1、KRT10、KRT2、ALDH3A2 (FALDH)、ABHD5 (CGI-58)、SUMF1、SPINK5、ERCC2、ERCC3、GJB2、STS、MBTPS2、EBP、NSDHL のいずれかの遺伝子の変異を有する。

<参考症状>

1. 眼瞼外反
2. 口唇の突出開口
3. 耳介の変形
4. 皮膚の亀裂
5. 手指の拘縮
6. 難聴(KID (keratitis-ichthyosis-deafness)症候群でみられる)
7. 痙性四肢麻痺(シェーグレン・ラルソン症候群でみられる)
8. 精神発達遅滞(シェーグレン・ラルソン症候群、ドルフマン・シャナリン症候群、中性脂肪蓄積症、多発性スルファターゼ欠損症、IBID (ichthyosis, brittle hair, impaired intelligence, decreased fertility and short stature)、毛包性魚鱗癬でみられる)
10. アトピー性皮膚炎様症状(ネザートン症候群でみられる)
11. 脱毛、乏毛、毛髪異常(KID (keratitis-ichthyosis-deafness)症候群、IBID (ichthyosis, brittle hair, impaired intelligence, decreased fertility and short stature)、Trichothiodystrophy、毛包性魚鱗癬、CHILD (congenital hemidysplasia, ichthyosiform erythroderma or nevus, and limb defects)症候群でみられる)
12. 角膜炎(KID (keratitis-ichthyosis-deafness)症候群でみられる)
13. 羞明(毛包性魚鱗癬でみられる)
14. 骨格異常(CHILD (congenital hemidysplasia, ichthyosiform erythroderma or nevus, and limb defects)症候群、Conradi-Hünemann-Happle 症候群でみられる)
15. 歯牙の異常

<参考検査所見>

1. 血液・生化学的検査所見
 - 1) 肝機能障害(ドルフマン・シャナリン症候群、中性脂肪蓄積症でみられる)
 - 2) 高IgE血症(ネザートン症候群でみられる)
 - 3) 末梢血顆粒球系の細胞内の脂質滴(Jordan's anomaly) (ドルフマン・シャナリン症候群、中性脂肪蓄積症でみられる)
2. 皮膚病理所見
 - 1) 表皮細胞の錯角化
 - 2) 表皮有棘層上層の顆粒変性(ケラチン症性魚鱗癬でみられる)
 - 3) 真皮浅層の炎症性細胞浸潤

<診断のカテゴリー>

Definite(確定診断例):AおよびBを満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外し、Dを満たすもの

Probable(臨床的にほぼ確定症例):AおよびBを満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

Possible(疑診例):AおよびBを満たすもの

<重症度分類>

以下に示す重症例を対象とする(詳細はさらに後述)。

1. 魚鱗癬重症度スコアシステムを用いて最終スコアで判定した重症例。

- 1) 軽症: 25 点未満、
- 2) 中等症: 25 点以上 36 点未満
- 3) 重症: 36 点以上

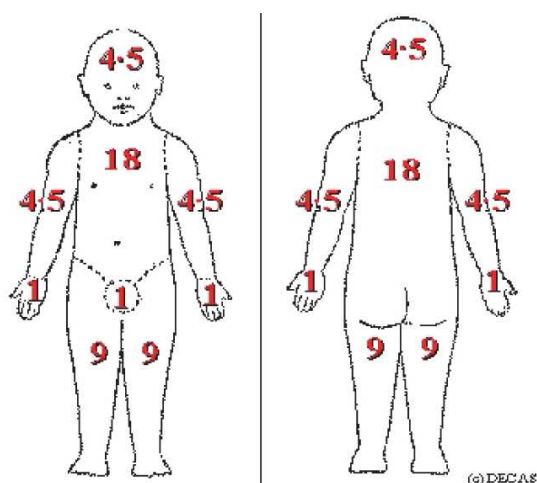
2. 細分類 1 のケラチン症性魚鱗癬で、水疱形成が著しく、水疱、びらんが体表面積の5%以上を占める症例、および、細分類 2 の道化師様魚鱗癬の症例(出生時からほぼ全身に板状の厚い鱗屑を認め、重篤な眼瞼の外反、口唇の突出開口が見られる)の場合は、重症例とする。

3. 他臓器病変併存例

皮膚以外の臓器に日常生活に支障をきたすレベルの異常がある場合(感音性難聴、視覚障害、痙性四肢麻痺、四肢の短縮、骨格異常、精神発達遅滞、重症肝障害、肝硬変)も、重症例とする。

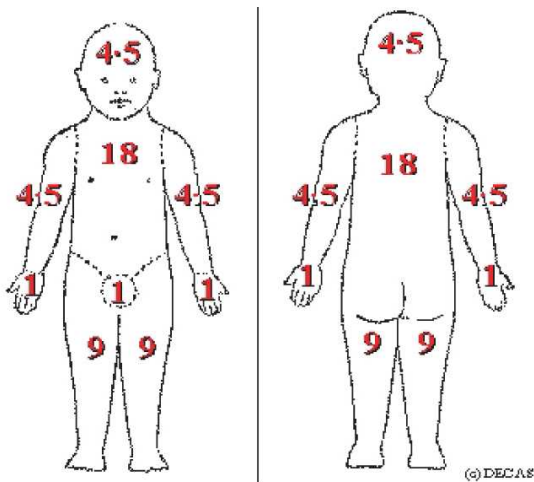
1. 魚鱗癬重症度スコアシステム

(a) 鱗屑を認める範囲



範囲: A= % (0~100%)

(b) 紅班を認める範囲



範囲: B= % (0~100%)

(c) そう痒 VAS スコア(最近3日間の平均) C= (0~10)

0(かゆみなし) _____ 10(想像できる最高のかゆみ)

(d) 皮膚の痛み VAS スコア(最近3日間の平均) D= (0~10)

0(痛みなし) _____ 10(想像できる最高の痛み)

(e) 以下の10種の症状の重症度スコアの合計 E= (以下の10項目のスコアの合計点; 0~60)

(1) 鱗屑:体

0: なし

1: 軽度(薄い鱗屑)

3: 中等度(肉眼で見える鱗屑)

6: 重度(厚い鱗屑)

(2) 鱗屑:頭

0: なし

1: 軽度(薄い鱗屑)

3: 中等度(肉眼で見える鱗屑)

6: 重度(厚い鱗屑)

(3) 掌蹠の角化

- 0: なし
- 1: 軽度(あまりはっきりしない程度)
- 3: 中等度(はっきりと分かる程度)
- 6: 重度(亀裂を伴う)

(4) 紅班(最も代表的な部位)

- 0: なし
- 1: 軽度
- 3: 中等度
- 6: 重度

(5) 皮膚の亀裂(掌蹠は除く)

- 0: なし
- 1: 亀裂はあるが、痛みはない(1カ所のみ)
- 3: 亀裂はあるが、痛みはない(数カ所)
- 6: 痛みを伴う亀裂がある(1カ所、あるいは、数カ所)

(6) 硬直:手

- 0: なし
- 1: 片手の2本の指には硬直あり
- 3: 片手の全ての指に硬直あり
- 6: 両手に硬直あり

(7) 硬直:足

- 0: なし
- 1: 片足の2本の趾には硬直あり
- 3: 片足の全ての趾に硬直あり
- 6: 両足に硬直あり

(8) 機能障害

- 0: なし
- 1: 頸部の回旋、前屈の障害
- 3: 内側へ湾曲した肩
- 6: 上肢、あるいは、下肢の機能障害(部位はどこでも良い)

(9) 眼瞼

0: 眼瞼外反を認めない

1: 上眼瞼、あるいは、下眼瞼のみの眼瞼外反がみられる

3: 眼瞼閉鎖不全あり(瞼が閉じることができない): 細い隙間が常に開いている。

6: 眼瞼閉鎖不全あり(瞼が閉じることができない): 広い隙間が常に開いている。

(10) 口(口角の亀裂は除く)

0: 魚鱗癬の影響はない

1: 軽度の口唇の突出開口(口唇の外反)を認める

3: 特徴的な口唇の突出開口(口唇の外反)を認める

6: 開口制限がある(口を十分に開くことが出来ない)

魚鱗癬重症度スコアシステム: 最終スコア=A/10 + B/10 + C + D + E = (0~100点)

2. 水疱形成が著しい場合、および、道化師様魚鱗癬の場合は、重症例とする。

(1)水疱形成が著しい場合とはケラチン症性魚鱗癬において、体表面積のおよそ5%以上に水疱形成を認める場合である。

(2)道化師様魚鱗癬は、出生時よりほぼ全身に板状の厚い鱗屑を認め、重篤な眼瞼の外反、口唇の突出開口が見られるという特徴を持つ。

3. 他臓器病変併存例

以下(1)~(5)のいずれかを満たす場合を対象とする。

(1)聴覚障害: 70dB以上の感音性難聴(良聴耳で判断)

(2)視覚障害: 両眼の矯正視力が0.3未満

(3)精神発達遅滞: IQ70未満

(4)肝障害: Child-Pugh分類で、クラスBに該当する場合

<Child-Pugh 分類>

	1 点	2 点	3 点
肝性脳症	なし	軽度 (I ・ II)	昏睡 (III 以上)
腹水	なし	軽度	中程度以上
血清アルブミン値	3.5g/dℓ超	2.8~3.5 g/dℓ	2.8g/dℓ未満
プロトロンビン時間	70%超	40~70%	40%未満
血清総ビリルビン値	2.0 mg/dℓ未満	2.0~3.0 mg/dℓ	3.0 mg/dℓ超

Child-Pugh 分類クラス	Child-Pugh 合計スコア
クラス A (軽度)	5～6点
クラス B (中等度)	7～9点
クラス C (重度)	10～15点

(5)四肢麻痺などの運動障害: Barthel Indexで 85 点以下

○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(たとえば、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(非行自立も含む)	15
	軽度の部分介助または監視を要する	10
	座ることは可能であるがほぼ全介助	5
	全介助または不可能	0
3 整容	自立(洗面、整髪、歯磨き、ひげ剃り)	5
	部分介助または不可能	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
	全介助または不可能	0
5 入浴	自立	5
	部分介助または不可能	0
6 歩行	45m以上の歩行、補装具(車椅子、歩行器は除く)の使用の有無は問わず	15
	45m以上の介助歩行、歩行器の使用を含む	10
	歩行不能の場合、車椅子にて 45m以上の操作可能	5
	上記以外	0
7 階段昇降	自立、手すりなどの使用の有無は問わない	10
	介助または監視を要する	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、坐薬の取り扱いも可能	10
	ときに失禁あり、浣腸、坐薬の取り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、収尿器の取り扱いも可能	10
		ときに失禁あり、収尿器の取り扱いに介助を要する者も含む	5
		上記以外	0

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

2-4 家族性良性慢性天疱瘡

○ 概要

1. 概要

家族性良性慢性天疱瘡(ヘイリー・ヘイリー病)は、常染色体優性遺伝を示す先天性皮膚疾患で、生下時には皮膚病変はなく青壮年期に発症することが多い。腋窩・陰股部・頸部・肛門などの間擦部に小水疱やびらん、痂皮を形成するが、より広範囲に皮膚病変を形成することもある。通常、予後良好な疾患であるが、夏季に悪化し、紫外線曝露や機械的刺激、二次感染が増悪因子になることがある。病理組織学的には、表皮基底層直上から上層の棘融解が特徴的である。責任遺伝子は ATP2C1 である。

2. 原因

本症の責任遺伝子である ATP2C1 遺伝子は、ゴルジ体膜上の secretory pathway calcium -ATPase 1 (SPCA1) というカルシウムポンプをコードする。SPCA1 は Ca や Mg をゴルジ体へ輸送する機能を持ち、細胞質およびゴルジ体のホメオスタシス維持に関与している。ダリエ病と同様に常染色体優性遺伝する機序として、カルシウムポンプ蛋白の遺伝子異常によってハプロ不全が起こり、正常アレル由来遺伝子産物の発現が更に低下し生じるとされるが、細胞内カルシウムの上昇と皮膚病変の関係は明らかではなく、表皮細胞内に水疱を形成する機序も明らかにされていない。

3. 症状

生下時には皮膚病変はなく、青壮年期になると腋窩・鼠径・頸部・肛門周囲などの間擦部を中心に、小水疱やびらんを生じ、症状は慢性に経過する。温熱・紫外線・機械的刺激・感染などが増悪因子となる。ときに、より広範囲に皮膚病変が拡がることもあり、胸部・腹部・背部などに拡大する。また、夏季に増悪し、冬季に軽快する傾向がある。発汗時に増悪する。しばしば、皮膚病変部に、ヘルペスウイルスや細菌感染を合併する。広範囲・重篤になったときは著明な疼痛を示し QOL が低下する。合併症として、皮膚症状に細菌・真菌・ウイルスなどの感染症を併発することがある。皮膚病変の癌化は認められない。しかしながら、皮膚病変が広範囲・重篤になったときは著明な疼痛を示し QOL が低下する。高度の湿潤状態の皮膚病変では、ときに、悪臭を呈することがある。全身の細胞の細胞内カルシウムの上昇が存在する可能性があるが、他臓器病変は一般的に認められない。

4. 治療法

局所のステロイド軟膏や活性型ビタミン D3 軟膏外用やレチノイド、免疫抑制剤などの全身療法が文献的に使用されているが、効果に一定の知見はない。対症療法が主体であり、根治療法は見出されていない。二次的な感染症を生じたときには、抗真菌薬、抗菌薬、抗ウイルス薬を使用する。最近、異常な変異部を取り除くように mutation read through を起こさせる治療として、suppressor tRNA による遺伝子治療やゲンタマイシンなどの薬剤投与が試みられている。

5. 予後

長期にわたり皮膚症状の寛解・再燃を繰り返す事が多い。比較的長期間の寛解状態を示すことや、加齢に伴い軽快傾向がみられるものもある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
約 300 の本邦報告例(正確な患者数の統計はない)
2. 発病の機構
不明(ATP2C1 遺伝子が責任遺伝子として同定されている)
3. 効果的な治療方法
未確立(対症療法のみである)
4. 長期の療養
必要(寛解・再燃を繰り返す)
5. 診断基準
あり(研究班作成の診断基準あり)
6. 重症度分類
研究班作成の重症度分類を用いて、「重症」を対象とする。

○ 情報提供元

「皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究班」

研究代表者 久留米大学皮膚細胞生物学研究所 教授 橋本 隆

<診断基準>

確診例を対象とする。

家族性良性慢性天疱瘡(ヘイリー・ヘイリー)診断基準

I. 診断基準項目

A. 臨床的診断項目

1. 主要項目

- a. 頸部や腋窩, 鼠径部, 肛囲などの間擦部位に, 小水疱と痂皮を付着したびらん性ないし浸軟性紅斑局面を形成する。
皮疹部のそう痒や肥厚した局面に生じた亀裂部の痛みを伴うこともある。
- b. 青壮年期に発症後, 症状を反復し慢性に経過する。
20~50 歳代の発症がほとんどである。
皮疹は数ヵ月~数年の周期で増悪, 寛解を繰り返す。
- c. 常染色体優性遺伝を示す(注: 本邦の約 3 割は孤発例)。

2. 参考項目

- a. 増悪因子と合併症の存在
高温・多湿・多汗(夏季), 機械的刺激, 細菌・真菌・ウイルスによる二次感染。
- b. その他の稀な症状の存在
爪甲の白色縦線条, 掌蹠の点状小陥凹や角化性小結節, 口腔内~食道病変。

B. 病理診断項目

1. 光顕上, 表皮マルピギー層の基底層直上を中心に棘融解による表皮内裂隙を形成する。裂隙中の棘融解した角化細胞は少数のデスモソームで緩やかに結合しており, 崩れかけたレンガ壁 dilapidated brick wall と表現される。
ダリエ病で見られる異常角化細胞[顆粒体 (grains)]がまれに出現する。
棘融解はダリエ病に比べて表皮中上層まで広く認められることが多い。
2. 直接蛍光抗体法で自己抗体が検出されない。

II. 遺伝子診断

病因となる遺伝子変異が, *ATP2C1* の遺伝子検査により確認される。

変異には多様性があり, 遺伝子変異の部位・種類と臨床的重症度との相関は明らかにされていない。

2. 診断

確診:以下の1)または2)のいずれかを満たしたものを確診とする。

- 1)臨床的診断項目Aの主要項目1の a, b, c を全て満たし, かつ病理診断項目 B の 1, 2 の両方を満たすもの。
- 2)臨床的診断項目Aの主要項目1の a を満たすもののうち, 病理診断項目 B の 1, 2 の両方を満たし, かつ遺伝子変異陽性のもの。

但し, 発症初期で臨床症状の軽微なものは疑診とし, 後日, 増悪・再燃時に明確な所見が得られた時に確診とする。

注) 間擦部に皮疹を生じる脂漏性皮膚炎や乾癬, 白癬・皮膚カンジダ症・伝染性膿痂疹・ヘルペスなどの感染性皮膚疾患, 乳房外パジェット病, 尋常性天疱瘡, 増殖性天疱瘡, ダリエ病などが除外できるものとする。

<重症度分類>

研究班作成の重症度分類を用いて、「重症」を対象とする。

スコア	皮疹面積 ^{注1}	皮疹部の症状 ^{注2} および悪臭	治療 ^{注3} による改善効果と経過
0	1%未満	なし	軽快（再燃なし）
1	1%以上5%未満	軽度（一時的）	改善効果あり（増悪期間：罹患期間の50%未満）
2	5%以上10%未満	中等度（頻繁）	改善効果あり（増悪期間：罹患期間の50%以上）
3	10%以上	重度（常時） 日常・社会生活の障害 ^{注4}	改善効果なし
	（ 点）	（ 点）	（ 点）

注

- 1) 増悪時の皮疹が体表面積に占める割合（％）。
- 2) 皮疹部の疼痛やそう痒，二次感染によるものを含む。
- 3) ステロイドやダプソン，レチノイドなどによる内服治療および外科的切除など現時点でのあらゆる手段を用いたものを含む。
- 4) 整容上の問題で身体的，精神的な著しい制約を受ける場合を含む。

上記3項目のスコアの合計点数により判定する。

8点以上：重症

3～7点：中等症

2点以下：軽症

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

2-5 類天疱瘡(後天性表皮水疱症を含む)

○ 概要

1. 概要

表皮基底膜構成タンパクに対する自己抗体(IgG)によって、表皮下水疱をきたす自己免疫性水疱症。全身の皮膚および粘膜に、水疱やびらんを生じる。類天疱瘡には、水疱性類天疱瘡(主に皮膚に症状)と粘膜類天疱瘡(主に粘膜に症状)の亜型が存在する。後天性表皮水疱症は、水疱性類天疱瘡と臨床症状が類似しており、病理学的所見、蛍光抗体法所見から両疾患を鑑別することは困難であり、現時点では同一の疾病として取り扱う。

2. 原因

表皮-真皮間はヘミデスモゾーム構成タンパクと関連分子によって強固に結合しており、その接合を担うタンパクに対し自己免疫反応が生じることで、発症する。水疱性類天疱瘡ではBP180やBP230、粘膜類天疱瘡ではBP180やラミニン332、後天性表皮水疱症ではVII型コラーゲンを標的とする自己抗体が検出され、水疱形成に関与すると考えられている。これら自己抗体が産生される機序は未だ不明である。

3. 症状

水疱性類天疱瘡は高齢者に発症することが多く、体幹四肢などでに癢疹を伴う浮腫性紅斑や緊満性水疱、びらんが多発する。粘膜疹の頻度は高くないが、約20%の患者は口腔等に水疱やびらんを生じる。粘膜類天疱瘡では主に眼粘膜や口腔粘膜に水疱やびらんが生じるが、咽頭や喉頭、食道、鼻腔内、外陰部、肛門の粘膜が侵されることもある。びらんが上皮化した後に瘢痕を残すことがある。後天性表皮水疱症は、四肢の外力のかかる部位を中心に水疱、びらんを生じることが多いが、水疱性類天疱瘡と鑑別することは困難である。水疱、びらんが上皮化した後に、瘢痕形成や稗粒腫の形成をきたし、爪の脱落が見られることもある。

4. 治療法

重症度により治療方針を決定する。中等症以上では副腎皮質ステロイドの全身投与を要する。症状がコントロールされた後、投与量を緩徐に減量する。難治例では、免疫抑制薬の併用や、血漿交換、ステロイドパルス療法などを要する。

5. 予後

副腎皮質ステロイド全身投与に対する反応は比較的良好であるが、治療抵抗性で難治の場合もある。副腎皮質ステロイドの減量に伴う再燃もしばしばみられ、長期間にわたる治療が必要となる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約7,100人(類天疱瘡(水疱性類天疱瘡と粘膜類天疱瘡を含む):約6850人、後天性表皮水疱症:約250)

人)

2. 発病の機構

不明(表皮基底膜部タンパクに対する自己抗体が検出されるが、その産生が誘発される機構は不明)

3. 効果的な治療方法

未確立(根治療法は確立されていない)

4. 長期の療養

必要(再燃を繰り返すことが多い)

5. 診断基準

あり(研究班作成の診断基準あり)

6. 重症度分類

BPDAI(Bullous pemphigoid disease area index)を用いて中等症以上を対象とする

○ 情報提供元

「稀少難治性皮膚疾患調査研究班」

研究代表者 慶應義塾大学医学部 教授 天谷雅行

「皮膚の遺伝関連性稀少難治性疾患群の網羅的研究」

研究代表者 久留米大学皮膚細胞生物学研究所 教授 橋本 隆

<診断基準>

Definite を対象とする。

類天疱瘡(後天性表皮水疱症を含む)の診断基準

A 臨床的診断項目

1. 皮膚に多発する、癢痒性紅斑
2. 皮膚に多発する、緊満性水疱およびびらん
3. 口腔粘膜を含む粘膜部の非感染性水疱およびびらん

B検査所見

1. 病理組織学的診断項目
 - 1) 表皮下水疱を認める。
2. 免疫学的診断項目
 - 1) 蛍光抗体直接法により、皮膚の表皮基底膜部に IgG、あるいは補体の沈着を認める。
 - 2) 蛍光抗体間接法により、血中の抗表皮基底膜部抗体(IgG)を検出する。あるいは ELISA(CLEIA)法により、血中の抗 BP180 抗体(IgG)、抗 BP230 抗体(IgG)あるいは抗 VII 型コラーゲン抗体(IgG)を検出する。

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

表皮水疱症、虫刺症、蕁麻疹様血管炎、ポルフィリン症、多形紅斑、薬疹、アミロイドーシス、水疱型エリテマトーデス

<診断のカテゴリー>

Definite: 以下の①又は②を満たすもの

- ①: Aのうち1項目以上かつB-1かつB-2のうち1項目以上を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの
- ②: Aのうち1項目以上かつB-2の2項目を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

<重症度分類>

BPDAI を用いて中等症以上を対象とする。

皮膚	びらん／水疱	膨疹／紅斑
部位	点数	点数
頭部・顔面	0・1・2・3・5・10	0・1・2・3・5・10
頸部	0・1・2・3・5・10	0・1・2・3・5・10
胸部	0・1・2・3・5・10	0・1・2・3・5・10
左上肢	0・1・2・3・5・10	0・1・2・3・5・10
右上肢	0・1・2・3・5・10	0・1・2・3・5・10
手	0・1・2・3・5・10	0・1・2・3・5・10
腹部	0・1・2・3・5・10	0・1・2・3・5・10
陰部	0・1・2・3・5・10	0・1・2・3・5・10
背部・臀部	0・1・2・3・5・10	0・1・2・3・5・10
左下肢	0・1・2・3・5・10	0・1・2・3・5・10
右下肢	0・1・2・3・5・10	0・1・2・3・5・10
足	0・1・2・3・5・10	0・1・2・3・5・10
合計	／120	／120

粘膜	びらん／水疱
部位	点数
眼	0・1・2・5・10
鼻腔	0・1・2・5・10
頬粘膜	0・1・2・5・10
硬口蓋	0・1・2・5・10
軟口蓋	0・1・2・5・10
上歯肉	0・1・2・5・10
下歯肉	0・1・2・5・10
舌	0・1・2・5・10
口腔底	0・1・2・5・10
口唇	0・1・2・5・10
後咽頭	0・1・2・5・10
外陰部	0・1・2・5・10
合計	／120

皮膚：びらん／水疱

- 0点 = なし
 - 1点 = 1～3個 かつ 長径1cm以上の皮疹はない
 - 2点 = 1～3個 かつ 長径1cm以上の皮疹が1個以上
 - 3点 = 4個以上 かつ 長径2cm以上の皮疹はない
 - 5点 = 4個以上 かつ 長径2cm以上の皮疹が1個以上
 - 10点 = 4個以上 かつ 長径5cm以上の皮疹が1個以上または領域の全体に認める
- 注：上皮化した部分は含まない

皮膚：膨疹／紅斑

- 0点 = なし
 - 1点 = 1～3個 かつ 長径6cm以上の皮疹はない
 - 2点 = 1～3個 かつ 長径6cm以上の皮疹が1個以上
 - 3点 = 4個以上 あるいは 長径10cm以上の皮疹が1個以上
 - 5点 = 4個以上 かつ 長径25cm以上の皮疹が1個以上
 - 10点 = 4個以上 かつ 長径50cm以上の皮疹が1個以上または領域の全体に認める
- 注：炎症後の色素沈着は含まない

粘膜：びらん／水疱

- 0点 = なし
- 1点 = 1個
- 2点 = 2～3個
- 5点 = 4個以上 または 長径2cm以上の粘膜疹が2個以上
- 10点 = 領域の全体に認める

下記①～③でそれぞれ判定を行い、最も高い重症度を採用する。

① 皮膚：びらん／水疱の合計スコア

- 1. 軽症 ≤ 14 点
- 2. 中等症 15～34点
- 3. 重症 ≥ 35 点

② 皮膚：膨疹／紅斑の合計スコア

- 1. 軽症 ≤ 19 点
- 2. 中等症 20～34点
- 3. 重症 ≥ 35 点

③ 粘膜：びらん／水疱の合計スコア

- 1. 軽症 ≤ 9 点
- 2. 中等症 10～24点
- 3. 重症 ≥ 25 点

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

2-6 特発性後天性全身性無汗症

○ 概要

1. 概要

発汗を促す環境下(高温、多湿)においても、発汗がみられない疾患を無汗症という。まれな疾患で発症率は明らかでない。無汗のため、皮膚は乾燥し、時にはコリン性蕁麻疹を合併することもある。また、高温の環境下において体温調節ができず熱中症を容易に発症し発熱、脱力感、疲労感、めまい、動悸さらには意識障害など重篤な症状が出現することもある。このため、夏には外出できなくなるなどの生活の制限がありQOLが著しく損なわれる疾患である。無汗症は先天性と後天性に分類され先天性無汗症は先天性無痛汗症、Fabry 病などがある。一方、後天性全身性無汗症の原因はエクリン汗腺の異常、交感神経の異常、自己免疫性疾患、薬剤などによる続発性の発汗障害と原因不明の特発性後天性全身性無汗症に分類されている。特に、特発性後天性全身性無汗症は現在、診断基準、治療法も確立されてなく治療に苦慮する疾患であった。特発性後天性全身性無汗症は、特発性分節型無汗症と idiopathic pure sudomotor failure(IPSF)などに分類されているが、その病態は明らかにされていない。

2. 原因

特発性後天性全身性無汗症(AIGA)は血中の IgE が高値で全身性ステロイド投与により軽快することが知られているため、エクリン汗腺のアセチルコリン受容体に対する自己免疫疾患である可能性が推測されている。現在、特発性後天性全身性無汗症の病態を解明するためエクリン汗腺における水チャネルのアクアポリン5(AP5)の動態、発現を分子生物学的に解析する。さらに、AP5の発現レベルの解析、AP5, アセチルコリン受容体に対する自己抗体を免疫ブロット法で解析、電気生理学的手法によっても病態を解明する。

3. 症状

発汗の欠如のため、皮膚は常時乾燥し、時には痛みを伴いコリン性蕁麻疹を発症することもある。無汗症の最も大きな問題点は無汗のため、高温の環境下において容易に熱中症を発症し発熱、脱力感、疲労感、めまい、動悸さらには意識障害など重篤な症状が出現することもあるため、夏には外出できなくなるなどの生活の制限がありQOLが著しく損なわれる疾患である。

4. 治療法

ステロイドパルス療法、ステロイド内服療法、免疫抑制剤などを行っているが十分に確立されているとは言えず、長期にわたり熱中症を繰り返すことがある。

5. 予後

初期にはステロイドパルス療法で軽快することも多いが、発症後期間が経過している症例では無効のこともある。ステロイドパルス療法で寛解した後も再発の可能性がある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
145 症例(5年間全国大学病院)
2. 発病の機構
不明
3. 効果的な治療方法
未確立(ステロイドパルス療法)
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)
6. 重症度分類
温熱発汗試験を施行して無・低汗病変部の面積を評価して重症度を評価し、重症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「特発性後天性全身性無汗症の病態解析及び治療指針の確立」
班研究代表者 防衛医大 皮膚科教授 佐藤貴浩

<診断基準>

特発性後天性全身性無汗症(AIGA)の診断基準

A: 明らかな原因なく後天性に非髄節性の広範な無汗/減汗(発汗低下)を呈するが、発汗以外の自律神経症候および神経学的症候を認めない。

B: ヨードデンプン反応を用いたミノール法などによる温熱発汗試験で黒色に変色した領域もしくはサーモグラフィによる高体温領域が全身の25%以上の範囲に無汗/減汗(発汗低下)がみられる。

参考項目

1. 発汗誘発時に皮膚のピリピリする痛み・発疹(コリン性蕁麻疹)がしばしばみられる。
2. 発汗低下に左右差なく、腋窩の発汗ならびに手掌・足底の精神性発汗は保たれていることが多い。
3. アトピー性皮膚炎は AIGA に合併することがあるので除外項目には含めない。
4. 病理組織学的所見: 汗腺周囲のリンパ球浸潤、汗腺の委縮、汗孔に角栓なども認めることもある。
5. アセチルコリン皮内テストもしくは QSART で反応低下を認める。
6. 抗 SS-A 抗体陰性、抗 SS-B 抗体陰性、外分泌腺機能異常がないなどシェーグレン症候群は否定する。

A+Bをもって AIGA と診断する。

AIGA の鑑別・検査

温熱発汗試験:

人工気象室や、簡易サウナ、電気毛布などを用いて加温により患者の体温を上昇させ発汗を促し、無汗部位を観察する。ミノール法¹⁾、ラップフィルム法、アリザリン法などを用いると無汗部をより明瞭に評価できる。正常人では 15 分程度の加温により全身に発汗を認める。一方、AIGA では、非髄節性かつ広範に無汗を認めるが、顔面、頸部、腋窩、手掌、足底などはしばしば発汗が残存する。

薬物性発汗試験:

AIGA の病巣診断に用いられる。

・局所投与: 5%塩化アセチルコリン(オビソート®: 0.05~0.1ml)を皮内注射する。正常人では数秒後より立毛と発汗がみられ、5~15分後までに注射部位を中心に発汗を認める。汗腺障害による AIGA では発汗を認めない。

定量的軸索反射性発汗試験(QSART: quantitative sudomotor axon reflex tests):

アセチルコリンをイオントフォーシスにより皮膚に導入し、軸索反射による発汗のみを定量する試験。AIGA では、発汗が誘発されない。

皮膚生検(光顕・電顕):

AIGA のうち、特発性純粋発汗不全(IPSF)では光顕上、汗腺に顕著な形態異常を認めないが、汗腺周囲にリンパ球浸潤を認めるときがある。また特発性汗腺不全では汗腺分泌細胞の膨化、角層の過角化などがみられる

場合がある。

血清総IgE値測定：

IPSF では血清総 IgE 値が高値の場合がある。

サーモグラフィー：

温熱発汗試験と併せて、サーモグラフィーを施行すると、発汗のない部位に一致して体温の上昇が認められる。

<重症度分類>

更新時には温熱発汗試験を施行して無・低汗病変部の面積を評価して重症度を評価し、重症以上を対象とする。

項目 スコア	無汗・低汗病変部の面積*
スコア0	25%未満
スコア1	25%以上－50%未満
スコア2	50%以上－75%未満
スコア3	75%以上

軽 度：0－1点
中等度：2点
重 症：3点

表：AIGAの重症度判定基準

*：温熱発汗試験施行時に判定する。

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

2-7 眼皮膚白皮症

○ 概要

1. 概要

出生時より皮膚、毛髪、眼のメラニン合成が低下ないし消失することにより、全身の皮膚が白色調、青から灰色調の虹彩、視力障害、白から茶褐色あるいは銀色の頭髪を呈する。

2. 原因

メラニン合成に関わる遺伝子変異によって発症する常染色体劣性遺伝性疾患である。非症候型の眼皮膚白皮症は 7 型、症候型の Hermansky-Pudlak 症候群は 9 型、Chediak-Higashi 症候群、Griscelli 症候群は 3 型まで原因遺伝子が同定されている。今後さらなる新規遺伝子の同定がなされると予想される。

3. 症状

非症候型・症候型とも全身の皮膚が白色調、青から灰色調の虹彩、矯正不能な視力障害や眼振等の眼症状、そして白から茶褐色あるいは銀色の頭髪を呈する。さらに症候型はそれぞれの疾患に随伴する全身症状(出血傾向、免疫不全、神経症状など)があり、さらに中高年に高率に間質性肺炎や肉芽腫性大腸炎を合併する。

4. 治療法

紫外線を遮光したり、サングラスを使用などの生活指導により症状の悪化を予防したり遅らせたりということを行うものの、確立された治療法は全くない。また、症候型ではそれぞれの随伴する症状に対する対症療法を行う。

5. 予後

白色調の皮膚は光発がんを誘発しやすい。また、いくつかの遺伝子多型は悪性黒色腫(非露光部を含む。)の疾患関連遺伝子である。眼症状は網膜の障害により弱視に至りうる。症候型はそれぞれの疾患に随伴する全身症状(出血傾向、免疫不全、神経症状など)があり、それらにより予後が規定される。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 5000 人 (2,800-11,200 人)

2. 発病の機構

不明(遺伝子異常によるものとされている。)

3. 効果的な治療方法

未確立(確立された治療法は全くない。)

4. 長期の療養

必要(発症後、生涯にわたって持続する。)

5. 診断基準

あり(研究班作成の診断基準あり)

6. 重症度分類

研究班作成の重症度分類を用いて、A. あるいは B. を満たす場合を重症とし、対象とする。

情報提供元

「稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班」

研究代表者 慶應義塾大学医学部皮膚科 教授 天谷雅行

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

I. 眼皮膚白皮症の診断基準

A 症状

(皮膚症状)

1. 皮膚が色白であり、日焼け(tanning)をしない。
2. 生下時より毛髪の色調が白色、淡黄色、黄色、淡い茶色、銀灰色のいずれかである。

(眼症状)

3. 虹彩低色素が観察される。
4. 眼振が観察される。

B 検査所見

1. 眼底検査にて、眼底低色素や黄斑低形成が観察される。
2. 視力検査にて、矯正不可能な低視力がある。

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

まだら症、脱色素性母斑、尋常性白斑、炎症後脱色素斑

D 遺伝学的検査

1. *TYR, P, TYRP1, SLC45A2, SLC24A5, C10orf11, HPS1, AP3B1, HPS3, HPS4, HPS5, HPS6, DTNBP1, BLOC1S3, PLDN, LYST, MYO5A, RAB27A, MLPH* 遺伝子の変異

<診断のカテゴリー>

Definite: A-1, -2 と B-1 をすべて満たし、さらに A-3, -4, B-2 のいずれか 1 つ以上を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外し、Dを満たすもの

Probable: A-1, -2 と B-1 をすべて満たし、さらに A-3, -4, B-2 のいずれか 1 つ以上を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

Possible: A-1, -2 と B-1 を満たすもの

II. 病型診断(眼皮膚白皮症のうちどの病型であるか)の診断基準

A. 眼皮膚白皮症の診断基準で、Definiteか、Probableであること

B. 出血傾向がある場合

1. 血液検査により血小板機能異常を認める

C. 毛髪の色が銀灰色(silver-gray)の特異な光沢をしめす場合

1. 白血球内部の巨大顆粒を認める

2. 皮膚病理組織で色素細胞に巨大メラノソームを認める

D. 遺伝子診断により以下のいずれかの遺伝子に病的変異が明らかであること

非症候型: *TYR, P, TYRP1, SLC45A2, SLC24A5, C10orf11,*

症候型

ヘルマンスキー・パドラック症候群: *HPS1, AP3B1, HPS3, HPS4, HPS5, HPS6, DTNBP1, BLOC1S3, PLDN,*

チェディアック・東症候群: *LYST,*

グリセリ症候群: *MYO5A, RAB27A, MLPH*

診断: Aを満たし、さらに下記を満たす場合、病型を診断できる。

1. B-1を認める場合、あるいはDを満たす場合、ヘルマンスキー・パドラック症候群と診断する。
2. C-1, -2 をともに認める場合、あるいはDを満たす場合、チェディアック・東症候群と診断する。
3. C-1, -2 をいずれも認めない場合、あるいはDを満たす場合、グリセリ症候群と診断する。
4. BとCを共に認めない場合、あるいはDを満たす場合、非症候型の眼皮膚白皮症と診断する。

なお、眼皮膚白皮症は以下のように分類される。

非症候型(メラニン減少に伴う症状のみを呈するタイプ): 眼皮膚白皮症(狭義)

症候型(全身症状を合併するタイプ): ヘルマンスキー・パドラック症候群、チェディアック・東症候群、グリセリ症候群

<重症度分類>

A. 症候型の眼皮膚白皮症(ヘルマンスキー・パドラック症候群、チェディアック・東症候群、グリセリ症候群)と診断され、以下の症状のうち少なくとも一つを満たす場合。

1. ヘルマンスキー・パドラック症候群

矯正不能な視力障害(両眼視力がそれぞれ 0.3 以下)、血小板機能障害による出血、汎血球減少、炎症性腸疾患、肺線維症、

2. チェディアック・東症候群

急性増悪状態(発熱と黄疸をともない、肝脾腫、全身のリンパ節腫脹、汎血球減少、出血傾向をきたした病態)、繰り返す全身感染症、神経症状(歩行困難、振戦、末梢神経障害)

3. グリセリ症候群

てんかん、筋緊張低下、末梢神経障害、精神発育遅滞、汎血球減少、繰り返す全身感染症

B. 非症候型の眼皮膚白皮症と診断され、さらに両側の視力がそれぞれ 0.3 以下であり、矯正不能である。

判定:

A. あるいは B. を満たす場合、重症とする。

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

2-8 肥厚性皮膚骨膜炎

○ 概要

1. 概要

ばち指、長管骨を主とする骨膜性骨肥厚、皮膚肥厚性変化(頭部脳回転状皮膚を含む)を3主徴とする遺伝性疾患である。1868年、Friedreich が3徴を有する症例を最初に記載した。その後、種々の名称で報告されてきた当該疾患は1935年 Touraine らによって臨床垂型を用いた本症の概念が確立した。

2. 原因

Uppal ら(2008)が、HPGD(PGE2分解酵素)遺伝子、Zhang ら(2011)がSLCO2A1(プロスタグランジン輸送蛋白)遺伝子の遺伝子異常を見出し、PGE2過剰症であることがあきらかになった。海外例では、HPGD 遺伝子変異例は、先天性ばち指家系が報告されている、SLCO2A1に比べ乳幼児期から動脈管開存や、頭蓋骨癒合遅延といった特徴的な症状を示す。

3. 症状

男性症例では思春期に発症し、3主徴がおおよそ20歳までにそろそろ。

多岐にわたる合併症があり、皮膚では脂漏・油性光沢(69%)、ざ瘡(65.5%)、多汗症(34.5%)、眼瞼下垂、リンパ浮腫。関節症状としては関節痛(51.7%)、関節腫脹(42.4%)、関節水腫(24.2%)など。その他、胃・十二指腸潰瘍(9.4%)、非特異性多発性小腸潰瘍、低カリウム血症(9.1%)、貧血(18.2%)、発熱(15.6%)などがある。

4. 治療法

対症療法が試みられている。一時期関節症にコルヒチンが用いられたが、効果は十分ではなかった。最近では1例報告でビスフォスフォネートと関節滑膜除去術などが試みられている。顔面皮膚皺壁や脳回転様頭皮には形成外科的なアプローチが試みられている。今のところ発症を遅らせるような治療法はない。

5. 予後

10数年進行した後に症状がいったん安定する症例もあるが50代も未だ進行する症例もある。女性例は40代に3主徴がすべてそろわずに発症する症例がある。この間に続発する合併症としてリンパ浮腫は長期臥床を引き起こし、非特異性多発性小腸潰瘍は大量出血による手術例もある。皮膚肥厚が進行すると眼瞼下垂を併発し、手術療法の適応となる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

100人未満

2. 発病の機構

不明(HPGD、SLCO2A1遺伝子の関連が示唆されている)

3. 効果的な治療方法

未確立(対症療法のみである)

4. 長期の療養

必要(進行性である)

5. 診断基準

あり(研究班作成の診断基準あり)

6. 重症度分類

以下の認定基準のいずれかを満たす場合を対象とする。

認定基準1 「皮膚肥厚」で重症度4かつ「関節症状」で重症度3を認める場合

認定基準2 「リンパ浮腫」で3または4、「低カリウム血症」、
「非特異性多発性小腸潰瘍」のいずれかを満たす

○ 情報提供元

「稀少難治性皮膚疾患調査研究班」

研究代表者 慶應義塾大学医学部 教授 天谷雅行

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

肥厚性皮膚骨膜炎の診断基準

A 症状

1. 太鼓ばち状指(ばち指)
2. 長管骨を主とする骨膜性骨肥厚
3. 皮膚肥厚性変化
4. 頭部脳回転状皮膚

B 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

- ①2 次性肥大性骨関節症(secondary hypertrophic osteoarthropathy):基礎疾患は表1を参照
- ②成長ホルモン過剰症および先端肥大症
- ③骨系統疾患
 - ③-1 高アルカリフォスファターゼ血症
 - ③-2 骨幹異形成症(Camurati-Engelmann 病)

C 遺伝学的検査

1. HPGD, SLC02A1 遺伝子の変異

D 合併症(括弧内は 2011 年全国調査結果より)

<皮膚症状> 脂漏・油性光沢(69%)、ざ瘡(65.5%)、多汗症(34.5%)、脂漏性湿疹(16.7%)

<関節症状> 関節痛(51.7%)[運動時関節痛(30.3%)、安静時関節痛(9.1%)]、関節腫脹(42.4%)、関節水腫(24.2%)、
関節の熱感(9.1%)、骨折歴(6.3%)

<その他> 貧血(18.2%)、発熱(15.6%)、胃・十二指腸潰瘍(9.4%)、低カリウム血症(9.1%)、自律神経症状(9.1%)、易疲労性(6.1%)、思考力減退(3%)

<診断のカテゴリー>

Definite

完全型:Aのうち4項目すべてを満たすもの

不全型:A1~3 すべてがみられ、B①に該当する基礎疾患を除外したもの

Probable

初期型:A1、3 を満たし B の鑑別すべき疾患を除外し、C を満たすもの

Possible

Aのうち2項目以上を満たし B の鑑別すべき疾患を除外したもの

診断に際しての諸注意

- 「不全型」「初期型」は年余にわたり進行し、「完全型」に移行することがあるため遺伝子診断が有用であるが、症状がそろうまで「完全型」とは呼ばない。
- D 合併症は診断の参考になるが確定診断に用いてはならない。

表1. 二次性肥大型骨関節症の原因疾患

1. 呼吸器疾患	3. 消化器疾患
原発性肺癌	潰瘍性大腸炎
胸膜腫瘍	クローン病
縦隔腫瘍	アメーバ性腸炎
転移性胸腔内腫瘍	横隔膜下膿瘍
肺膿瘍	特発性脂肪便
気管支拡張症	スプルー
慢性気管支炎	小腸腫瘍
ニューモシスチス肺炎	多発性大腸ポリープ
間質性肺炎・肺線維症	大腸腫瘍
塵肺症	肝硬変
肺結核症	肝腫瘍
縦隔内ホジキン病	原発性細胆管性肝硬変
サルコイドーシス	二次性肝アミロイドーシス
嚢胞性線維症	胆道閉塞症
2. 心血管疾患	4. 内分泌疾患
チアノーゼを伴う先天性心疾患	甲状腺切除術後
動脈管開存症	甲状腺機能亢進症
感染性心内膜炎	副甲状腺機能亢進症
心横紋筋肉腫	5. その他
大動脈瘤	下剤常用者
	妊娠

<重症度分類>

認定基準を用いて以下を対象とする。

認定基準1	「皮膚肥厚」で重症度4かつ「関節症状」で重症度3を認める場合
認定基準2	「リンパ浮腫」で3または4、「低カリウム血症」、「非特異性多発性小腸潰瘍」のいずれかを満たす

症状	重症度の段階	重症度	状態	認定基準
皮膚肥厚	5	0	皮膚肥厚がない	1
		1	前額に皮膚肥厚がある	
		2	前額に皮膚肥厚があり、しわが深い	
		3	前額に皮膚肥厚があり、かつ頭部脳回転状皮膚がある	
		4	重症度3を満たし、頭部脳回転状皮膚病変部に脱毛斑がある または、中程度の眼瞼下垂*がある	
関節症状	4	0	関節水腫なし、可動域制限なし	1
		1	関節水腫：あり、可動域制限なし	
		2	関節水腫：あり、可動域制限あり	
		3	罹患関節の運動時痛あり	
リンパ浮腫	5	0	下腿の腫脹、浮腫はない	2
		1	下腿の腫脹、浮腫があるが、正座はできる	
		2	下腿の腫脹、浮腫があり、正座ができない	
		3	皮膚潰瘍を生じたことがある、または蜂窩織炎の既往がある(1年以内)。	
		4	難治性(保存的治療に抵抗性)の皮膚潰瘍、あるいは反復する蜂窩織炎(1年以内に複数回)がある。	
低カリウム血症			代謝性アルカローシスを伴う低カリウム血症(3 mEq/L 未満)と診断される	2
非特異性多発性小腸潰瘍			非特異性多発性小腸潰瘍と診断される*	2

*診断基準は、「非特異性多発性小腸潰瘍」の診断基準による。

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

2-9 弾性線維性仮性黄色腫

○ 概要

1. 概要

弾性線維性仮性黄色腫(PXE)は、弾性線維に変性・石灰化が生じ組織障害をひきおこす。そのため皮膚、眼、心・血管、消化管に多彩な症候を呈する常染色体劣性の遺伝性疾患である。

2. 原因

弾性線維性仮性黄色腫(PXE)の原因遺伝子 *ABCC6* は 16 番染色体に位置し、その遺伝子産物は MRP6 とよばれる。本分子は輸送膜タンパク質 ABC 群に属し、この群の分子異常は代謝性疾患をはじめとした種々の疾患の原因となっている。しかしながら MRP6 は現在のところ生理的に輸送される基質が判明しておらず、MRP6 分子異常が弾性線維に変性・石灰化をもたらす詳しい機構は不明な点が多い。

3. 症状

弾性線維性仮性黄色腫(PXE)は、以下の症状を呈する。

皮膚：仮性黄色腫：多発性扁平黄白色丘疹・局面が、頸部、大関節屈側部位に 10 代より生じ、徐々に増悪する。ときに皮膚の弾性が失われ太い皺、弛緩した皮膚となる。その他の症状：変性した弾性線維の経表皮排出により、ざ瘡様丘疹、蛇行性穿孔性弾性線維症などがみられる。

眼：網膜に亀裂が入り、オレンジ皮様変化（梨子地眼底）、血管様線条（色素線条）を呈する。引き続き同部位に出血・血管新生が発生し、視野欠損、視力障害を生じる。

心・血管：血管壁の中膜弾性板に変性・石灰化を生じ、血管内腔の狭小化による虚血障害を呈する。間歇跛行、狭心症、心筋梗塞、脳梗塞、消化管出血などを発症する。

4. 治療法

1) 皮膚：皮膚病変を整容的また精神的問題と捉え悩んでいる患者が多い。しかしながら皮膚病変を完全に消失させる確実な方法は無いため、希望に応じて、形成的手術を含めた対症療法を行う。

2) 眼：出血・血管新生に対しレーザー治療を試みるも、効果は一定しない。薬物療法は未だ困難である。

3) 心、血管：動脈硬化が多発性、また広い範囲に起こるなどの問題に対して、動脈硬化症に準じた薬物治療、ステント留置、血管置換術など対症療法を行う。

4) 消化管出血：動脈性出血に対し、内視鏡による止血術など対症療法を行う。

5. 予後

皮膚は緩やかではあるが進行性であるため、黄白色斑、大きな皺が機能不全と共に精神的負担をもたらす。視力障害は一旦発症すると進行性で、回復は困難であり、日常生活に支障をきたす。心・血管虚血性障害では、多発性に血管狭窄が生じ、そのため経時的な治療が必要となる。消化管は、出血への迅速な対応が必要となる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
約 300 人
2. 発病の機構
不明（遺伝子異常が指摘されているが詳細は不明）
3. 効果的な治療方法
未確立（進行をとめることは困難であり、対症療法のみである）
4. 長期の療養
必要（進行性である。皮膚、眼、心・血管疾患などがある）
5. 診断基準
あり（日本皮膚科学会承認の診断基準あり。）
6. 重症度分類
研究班作成の重症度分類を用いて、皮膚、眼、心・血管、消化管のうち、いずれかの病変で重症を有する症例を対象とする。

○ 情報提供元

「稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班」

研究代表者 慶應義塾大学医学部皮膚科 教授 天谷雅行

<診断基準>

確実例であり除外すべき疾患を除外したものを対象とする。

弾性線維性仮性黄色腫

2014年改訂版基準

[診断基準]

A.診断項目

- ① 皮膚病変がある
- ② 皮膚病理検査で弾性線維石灰化をともなう変性がある
- ③ 網膜血管線条(色素線条)がある
- ④ *ABCC6* 遺伝子変異がある

B.診断

- I. 確実:(①または②)かつ ③
- II. 疑い:(①または②)のみ、または③のみ

注意: 1) II「疑い」に④遺伝子変異を証明出来た場合は確実とする。

2) 以下の疾患を完全に除外できること。

類似皮膚症状を呈するもの: PXE-like papillary dermal elastolysis、D-penicillamine 内服

網膜色素線条を呈するもの: 骨 Paget 病、鎌状赤血球症、Ehlers-Danlos 症候群、鉛中毒、外傷

脈絡膜新生血管を生じるもの: 加齢黄斑変性、変性近視

消化管粘膜病変を呈するもの: 胃・十二指腸潰瘍

[解説]

① 皮膚病変

10~20代で頸部、腋窩、鼠径部、肘窩、膝窩、臍周囲に好発する集簇性または線条に分布する黄白色丘疹で、癒合して局面となる場合もある。口唇粘膜に黄白色斑が認められる。皮疹を見慣れていない場合、また非典型皮疹(ざ瘡様丘疹、暗赤色班、弛緩した皮膚など)の場合は、正確な診断のためには必ず組織検査を併用しなければならない。

② 病理像

皮疹のある部位から組織検査を行う。HE染色で、真皮中層~下層に好塩基性に染色される石灰沈着を伴う変性弾性線維を認める。Von Kossa染色等で石灰沈着を証明することは早期病変の診断ならびに鑑別診断にきわめて有用である。皮疹が無い場合は、ブラインドで頸部、腋窩など好発部位より組織検査を行い、石灰沈着をVon Kossa染色等で証明する。

③ 網脈絡膜病変

Bruch膜の断裂に伴い網膜血管線条(色素線条)を呈し、それに続発して網膜下出血や脈絡膜新生血管を生じ

ることがある。その結果、重篤な視野欠損や視力障害をはじめとした種々の視機能障害をきたしうる。眼底にはオレンジ皮様変化(梨子地眼底)を認める症例もある。

④ 遺伝子診断

常染色体劣性遺伝形式をとる。長崎大学では代表的原因遺伝子である *ABCC6* 変異部位同定を行っている。長崎大学皮膚科のホームページにリンクを設けて医師からの依頼を随時受け付けている。

<http://www.med.nagasaki-u.ac.jp/dermtlgy/>

⑤ 循環器病変

中血管の中膜弾性線維の変性・石灰沈着を生じ、虚血性障害を引き起こす。間欠性跛行、冠動脈疾患、脳梗塞、高血圧などが起こる。一般的な動脈硬化症と比べて特異的症状はないものの PXE ではその頻度は高く、特に若年時から発症することがあるので注意を要する。

⑥ 消化管病変

消化管出血、なかでも動脈性出血が特徴的である。胃粘膜下に異常動脈網、異常走行、動脈瘤が内視鏡ならびに造影CT検査で認められる。

<重症度分類>

重症度分類を用いて、皮膚、眼、心・血管、消化管のうち、いずれかの病変で重症を有する症例を対象とする。

重症度分類

軽 症	S0-1,	E0-1,	CV (Co0, Pe0-1, He0, Br0-1) ,	GI0
中等症	S2,	E2,	CV (Co1, Pe2, He1, Br2) ,	GI1
重 症	S3,	E3,	CV (Co2-3, Pe3, He2-3, Br3) ,	GI2

皮膚病変 S

- S0 なし
- S1 黄白色丘疹
- S2 黄白色丘疹の癒合した局面
- S3 弛緩し垂れ下がった皮膚

眼病変 E

- E0 矯正視力 0.7 以上、かつ異常視野欠損なし
- E1 矯正視力 0.7 以上、かつ異常視野欠損あり
- E2 矯正視力 0.7 未満、0.3 以上、かつ異常視野欠損あり
- E3 矯正視力 0.3 未満、かつ異常視野欠損あり

注：矯正視力、視野ともに、良好な方の眼の測定値を用いる。

心・血管病変 CV

Co) 冠動脈疾患

- Co0 狭心痛の出現なし
- Co1 激しい労作にて、狭心痛あり（負荷心電図にて異常あり。）
- Co2 軽労作にて、狭心痛あり
- Co3 心筋梗塞の発症/既往

Pe) 末梢動脈

- Pe0 症状なし
- Pe1 冷感やしびれ感あり 脈の触知が弱い
- Pe2 間欠性跛行あり
- Pe3 安静時疼痛や皮膚潰瘍/壊死あり

He) 心不全

He0 症状なし

He1 激しい労作にて、呼吸困難や動悸が出現する

He2 軽労作にて、呼吸困難や動悸が出現する

He3 安静時にも、呼吸困難や動悸が出現する

Br) 脳卒中

Br0 明らかな障害が無い（介護区分：自立）

Br1 日常の身体活動は介助なしに行える（介護区分：要支援1-2）

Br2 日常の身体活動に部分的な介助を要する（介護区分：要介護1-2）

Br3 日常の身体活動の全てに介助が必要である（介護区分：要介護3以上）

消化管病変 GI

GI0 異常なし

GI1 内視鏡検査を施行し粘膜下の血管異常

または造影CTでの異常動脈網や動脈瘤などの形成あり

GI2 上部消化管からの動脈性出血またはその既往あり

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

2-10 マルファン症候群

○ 概要

1. 概要

大動脈、骨格、眼、肺、皮膚、硬膜などの全身の結合組織が脆弱になる遺伝性疾患。結合組織が脆弱になることにより、大動脈瘤や大動脈解離、高身長、側弯等の骨格変異、水晶体亜脱臼、自然気胸などを来す。

2. 原因

常染色体優性遺伝病であり、約75%は両親のいずれかが罹患し、約25%は突然変異で起こる。原因遺伝子は、フィブリリン1、TGF β 受容体1、2が判明しているが、それら以外の未解明の原因遺伝子の存在も疑われている。細胞骨格の構成物質であるフィブリリン1の異常により、全身の結合組織が脆弱になるとともに、TGF β シグナル伝達の過剰活性化が脆弱化に関与していることも指摘されている。

3. 症状

大動脈瘤破裂や大動脈解離により突然死を来すことがある。突然死を来さなくても、大動脈弁閉鎖不全により心不全や呼吸困難を呈したり、大動脈解離ではショックに陥ることがある。骨格病変としては高身長、長指、側弯、漏斗胸などの胸郭形成不全等を呈する。その他、水晶体亜脱臼により視力の低下、自然気胸により呼吸困難などを呈する。

4. 治療法

大動脈瘤、大動脈解離に対しては、人工血管置換術を行う。水晶体亜脱臼、重度の側弯、漏斗胸などに対しても手術が行われる。大動脈瘤、解離に対しては、降圧ならびに心拍数減少の目的にて、 β ブロッカーによる薬物療法が行われてきたが、最近のTGF β の過剰活性化の知見から、TGF β を抑制する作用を有するアンジオテンシン受容体拮抗薬の投与が行われることもある。

5. 予後

主に心血管系の合併症により生命予後が左右される。

- ・解離性大動脈瘤は致命的となりうる。
- ・マルファン症候群における動脈の拡張は年齢とともに進行する。
- ・動脈瘤が拡大するにつれて、二次的な大動脈弁閉鎖不全を引き起こす場合がある。
- ・二次的に左心室の拡張や心不全を招く。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
約 15,000～20,000 人
2. 発病の機構
不明(原因不明または病態が未解明)
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(発症後生涯継続または潜在する)
5. 診断基準
あり(学会承認の診断基準有り)
6. 重症度分類
 1. 小児例(18才未満)
小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。
 2. 成人例
 - 1) ～2)のいずれかに該当する者を対象とする。
 - 1) 先天性心疾患があり、薬物治療・手術によっても NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。
 - 2) 大動脈基部病変($Z \geq 2$)が認められる場合

○ 情報提供元

「マルファン症候群の診断基準に関する調査研究班」研究班

研究代表者 平田 恭信 東京大学医学部附属病院・循環器内科 特任准教授

「先天異常症候群の登録システムと治療法開発をめざした検体共有のフレームワークの確立」

研究代表者 小崎健次郎 慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター 教授

「国際標準に立脚した奇形症候群領域の診療指針に関する学際的・網羅的検討」

研究代表者 小崎健次郎 慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター 教授

「小児慢性特定疾患の登録・管理・解析・情報提供に関する研究」

研究代表者 松井陽 国立成育医療研究センター 病院長

<診断基準>

下記の主要臨床症状のうちいずれか1つを認め、原因遺伝子 (*FBN1*, *TGFBR1*, *TGFBR2*, *SMAD3*, *TGFB2* 遺伝子等) に変異を認めればマルファン症候群と診断が確定する。遺伝子診断が未実施ないし遺伝子変異を認めない場合もあり、下記の主要臨床症状のうち2項目を満たすか、マルファン症候群の家族歴を有して主要臨床症状1つを満たせば臨床診断される。

I. 主要臨床症状

1. 過伸展を伴う長い指、側弯、胸部変形等を含む身体所見
2. 水晶体亜脱臼・水晶体偏位等を含む特徴的眼科所見
3. 大動脈基部病変(20歳以上では大動脈基部径(バルサルバ洞径)の拡大がZスコア ≥ 2.0 、20歳未満ではZスコア ≥ 3.0)

<重症度分類>

1. 小児例(18才未満)

小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。

2. 成人例

1)~2)のいずれかに該当する者を対象とする。

1) 先天性心疾患があり、薬物治療・手術によってもNYHA分類でⅡ度以上に該当する場合。

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。安静時また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」をおよその目安として分類した。

2) 大動脈基部病変(Z≥2)が認められる場合*)。

注釈*) 大動脈基部病変: 大動脈基部径(バルサルバ洞径)の拡大(Zスコアで判定)、または大動脈基部解離

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

2-11 エーラス・ダンロス症候群

○ 概要

1. 概要

エーラス・ダンロス症候群(EDS)は、皮膚、関節、血管など全身的な結合組織の脆弱性に基づく遺伝性疾患である。その原因と症状から、6つの主病型(古典型、関節型、血管型、後側彎型、多発関節弛緩型、皮膚脆弱型)に分類されており、全病型を合わせた推定頻度は約1/5000人とされている。さらに、最近、難治性疾患克服研究事業研究班において見出し、疾患概念を確立した「D4ST1欠損に基づくEDS(DDEDS)」を含め、新たな病型が発見されている。

2. 原因

コラーゲン分子またはコラーゲン成熟過程に関与する酵素の遺伝子変異に基づく。古典型はV型コラーゲン(*COL5A1*、*COL5A2*)遺伝子変異により、血管型EDSはⅢ型コラーゲン(*COL3A1*)遺伝子変異より、後側彎型EDSはコラーゲン修飾酵素リジルヒドロキシラーゼ(*PLOD*)遺伝子変異により、多発関節弛緩型EDSはI型コラーゲン(*COL1A1*、*COL1A2*)遺伝子変異により、皮膚脆弱型はプロコラーゲンI N-プロテナーゼ(*ADAMTS2*)遺伝子変異により、DDEDSは*CHST14*遺伝子変異により発症する。しかし、それぞれの遺伝子変異がどのような機序で多系統の合併症を引き起こすのか、治療につながる詳細な病態は不明である。

3. 症状

古典型においては、皮膚の脆弱性(容易に裂ける、萎縮性瘢痕をきたす)、関節の脆弱性(柔軟、脱臼しやすい)、血管の脆弱性(内出血しやすい)、心臓弁の逸脱・逆流、上行大動脈拡張を呈する。関節型EDSにおいては、関節の脆弱性が中心(脱臼・亜脱臼、慢性疼痛)である。血管型EDSにおいては、動脈解離・瘤・破裂、腸管破裂、子宮破裂といった重篤な合併症を呈するとともに、小関節の弛緩、特徴的顔貌、皮下静脈の透見などの身体的特徴がある。DDEDSでは、進行性結合組織脆弱性(皮膚過伸展・脆弱性、全身関節弛緩・慢性脱臼・変形、巨大皮下血腫、心臓弁の逸脱・逆流、難治性便秘、膀胱拡張、眼合併症など)および発生異常(顔貌の特徴、先天性多発関節拘縮など)を伴う特徴的な症状を呈する。

4. 治療法

古典型EDSにおける皮膚、関節のトラブルに対しては、激しい運動を控えることやサポーターを装着するなどの予防が有用である。皮膚裂傷に対しては、慎重な縫合を要する。関節型EDSにおいては、関節を保護するリハビリテーションや補装具の使用、また疼痛緩和のための鎮痛薬の投与を行う。血管型EDSの動脈病変については、定期的な画像検査・発症時の慎重な評価と治療を行う(できる限り保存的に、進行性の場合には血管内治療を考慮)。最近、 β 遮断薬セリプロロールの動脈病変予防効果が期待されている。腸管破裂の発症時には、迅速な手術が必要である。DDEDSにおいては、定期的な骨格系(側彎、脱臼)の評価、心臓血管の評価、泌尿器系、眼科の評価、必要に応じた整腸剤・緩下剤内服などが考慮される。

5. 予後

患者は、小児期・若年成人期から生涯にわたり、進行性の結合組織脆弱性関連症状(皮膚・関節・血管・内臓の脆弱性、疼痛など)を有し、QOL の低下を伴う。古典型 EDS では、反復性皮膚裂傷、全身関節脱臼、疼痛により QOL が低下する。関節型 EDS では、時に進行性の全身関節弛緩による運動機能障害、反復性脱臼、難治性疼痛、自律神経失調症、過敏性腸炎症状、慢性呼吸不全により、著しい QOL の低下を伴う(車椅子、寝たきり)。血管型 EDS では、動脈解離・瘤・破裂を中心に、腸破裂、妊娠中の子宮破裂など臓器破裂による若年成人死亡の危険性が高い。欧米の大規模調査では、20 歳までに 25%が、40 歳までに 80%が生命に関わる重大な合併症を生じ、死亡年齢の中央値は 48 歳である。DDEDS では、進行性全身骨格変形による運動機能障害・反復性巨大皮下血腫により著しい QOL の低下を伴う(車椅子、寝たきり)。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
約 20,000 人
2. 発病の機構
不明(コラーゲン分子・修飾酵素の遺伝子変異によるが全貌は不明、関節型では原因遺伝子も不明)
3. 効果的な治療方法
未確立(血管型 EDS ではセリプロロールの動脈病変予防効果が期待。他病型では対症療法のみである)
4. 長期の療養
必要(全病型において進行性である)
5. 診断基準
あり(国際専門家会議による診断基準及び研究班作成の診断基準あり)
6. 重症度分類
 1. 小児例(18 才未満)
小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。
 2. 成人例
 - 1)~3)のいずれかに該当する者を対象とする。
 - 1)先天性心疾患があり、薬物治療・手術によっても NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。
 - 2)(当該疾病が原因となる解離や梗塞などの)動脈合併症や消化管を含む臓器破裂を1回以上発症した場合。
 - 3)患者の手掌大以上の皮下血腫が年間5回以上出現した場合。

○ 情報提供元

「エーラス・ダンロス症候群(主に血管型および新型)の実態把握および診療指針の確立」(EDS 班)

研究代表者: 信州大学医学部附属病院遺伝子診療部・准教授・古庄知己

「デルマタン 4-O-硫酸基転移酵素-1 欠損に基づくエーラス・ダンロス症候群の病態解明と治療法の開発」

研究代表者: 信州大学医学部附属病院遺伝子診療部・准教授・古庄知己

「国際標準に立脚した奇形症候群領域の診療指針に関する学際的・網羅的検討」

研究代表者 小崎健次郎 慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター 教授

<診断基準>

以下のいずれかの病型として確定診断された場合を対象とする。

1. 古典型エーラス・ダンロス症候群の診断基準

A. 症状を複数認めることにより古典型エーラス・ダンロス症候群を疑い、Bに該当する場合、古典型エーラス・ダンロス症候群と確定診断される。

A. 症状

<大基準>皮膚過伸展性、広い萎縮性瘢痕、関節過動性

<小基準>スムーズでベルベット様の皮膚、軟属腫様偽腫瘍、皮下球状物、関節過動性による合併症(捻挫、脱臼、亜脱臼、扁平足)、筋緊張低下・運動発達遅滞、内出血しやすい、組織過伸展・脆弱性による合併症(裂孔ヘルニア、脱肛、頸椎不安定性)、外科的合併症(術後ヘルニア)、家族歴

B 遺伝学的検査

COL5A1、*COL5A2* 遺伝子等の変異(古典型 EDS)

2. 関節型エーラス・ダンロス症候群の診断基準

A. 症状を複数認めることにより関節型エーラス・ダンロス症候群を疑い、Bに該当する場合、関節型エーラス・ダンロス症候群と確定診断される。

A. 症状

<大基準>全身性関節過動性、柔らかい皮膚、皮膚・関節・血管・内臓脆弱性なし <小基準>家族歴、反復性関節(亜)脱臼、慢性疼痛(関節、四肢、背部)、内出血しやすい、機能的腸疾患(機能的胃炎、過敏性腸炎)、神経因性低血圧・起立性頻脈、高く狭い口蓋、歯芽密生

B 遺伝学的検査

TNXB 遺伝子等の変異(関節型 EDS の少数例)

3. 血管型エーラス・ダンロス症候群の診断基準

A. 症状を複数認めることにより血管型エーラス・ダンロス症候群を疑い、BもしくはCに該当する場合、血管型エーラス・ダンロス症候群と確定診断される。

A. 症状

<大基準>動脈破裂、腸管破裂、妊娠中の子宮破裂、家族歴

<小基準>薄く透けた皮膚、内出血しやすい、顔貌上の特徴、小関節過動性、腱・筋肉破裂、若年発症静脈瘤、内頸動脈海綿静脈洞ろう、(血)気胸、慢性関節(亜)脱臼、先天性内反足、歯肉後退

B. 検査所見

生化学所見: 培養皮膚線維芽細胞中のⅢ型プロコラーゲン産生異常

C 遺伝学的検査

COL3A1 遺伝子等の変異

4. 後側彎型エーラス・ダンロス症候群の診断基準

A. 症状を複数認めることにより後側彎型エーラス・ダンロス症候群を疑い、BもしくはCに該当する場合、後側彎型エーラス・ダンロス症候群と確定診断される。

A. 症状

後側彎型 EDS:

<大基準>皮膚脆弱性・過伸展性、全身関節弛緩、筋緊張低下、進行性側彎、眼球破裂(強膜脆弱性)

<小基準>広い萎縮性瘢痕、マルファン症候群様の体型、中等度サイズ動脈の破裂、運動発達遅滞

B. 検査所見

1. 生化学所見: ①尿中リジルピリジノリン/ヒドロキシリジルピリジノリン比上昇

C. 遺伝学的検査

PLOD 遺伝子等の変異

5. 多発関節弛緩型エーラス・ダンロス症候群の診断基準

A. 症状を複数認めることにより多発関節弛緩型エーラス・ダンロス症候群を疑い、BもしくはCに該当する場合、多発関節弛緩型エーラス・ダンロス症候群と確定診断される。

A. 症状

<大基準>反復性亜脱臼を伴う重度全身性関節過動性、先天性両側股関節脱臼

<小基準>皮膚過伸展性、組織脆弱性(萎縮性瘢痕を含む)、内出血しやすい、筋緊張低下、後側彎、骨密度低下

B. 検査所見

生化学所見: I 型プロコラーゲンプロセッシングの異常

C. 遺伝学的検査

COL1A1、COL1A2 遺伝子等の変異

6. 皮膚脆弱型エーラス・ダンロス症候群の診断基準

A. 症状を複数認めることにより皮膚脆弱型エーラス・ダンロス症候群を疑い、BもしくはCに該当する場合、皮膚脆弱型エーラス・ダンロス症候群と確定診断される。

A. 症状

<大基準>重度の皮膚脆弱性、垂れ下がりゆるんだ皮膚

<小基準>内出血しやすい、前期破水、大きいヘルニア(臍、そけい)

B. 検査所見

生化学所見: I型プロコラーゲンプロセッシングの異常

C. 遺伝学的検査

ADAMTS2 遺伝子等の変異

7. デルマトン 4-O-硫酸基転移酵素-1 欠損型エーラス・ダンロス症候群の診断基準

A. 症状を複数認めることによりデルマトン 4-O-硫酸基転移酵素-1 欠損型エーラス・ダンロス症候群を疑い、BもしくはCに該当する場合、デルマトン 4-O-硫酸基転移酵素-1 欠損型エーラス・ダンロス症候群と確定診断される。

A. 症状

D4ST1 欠損に基づくEDS:

<大基準>顔貌上の特徴(大きい大泉門, 眼間開離, 眼瞼裂斜下, 青色強膜, 短い鼻, 低形成の鼻柱, 低位かつ後傾した耳介, 高口蓋, 長い人柱, 薄い上口唇, 小さい口, 小さく後退した下顎)、骨格症状(内転母指、内反足を含む多発関節拘縮)

B. 検査所見

2. 生化学所見: 尿中デルマトン硫酸欠乏

3. 病理所見: 電顕にてコラーゲン細線維のパッキング不全

C. 遺伝学的検査

CHST14 遺伝子等の変異

<重症度分類>

1. 小児例(18才未満)

小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。

2. 成人例

1)～3)のいずれかに該当する者を対象とする。

1)先天性心疾患があり、薬物治療・手術によっても NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。

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。安静時また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) (当該疾病が原因となる解離や梗塞などの)動脈合併症や消化管を含む臓器破裂を1回以上発症した場合。

3) 患者の手掌大以上の皮下血腫が年間 5 回以上出現した場合。(ただし、同じ場所に出現した皮下血腫は一旦消失しないものについては1回と数えることとする。また、異所性に出現した場合に同時発症の際は2回まではカウント可とする。)

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

2-12 メンケス病

○ 概要

1. 概要

メンケス(Menkes)病は、銅輸送ATPaseの1つであるATP7A遺伝子異常で、X染色体劣性遺伝性疾患であるので、患者は原則男児である。腸管での銅輸送障害のため、摂取した銅は腸粘膜の蓄積し、体内に輸送されない。その結果、重篤な銅欠乏により、銅酵素活性が低下し、重度の中樞神経障害、血管異常・膀胱憩室・骨粗鬆症等の結合織異常、特徴的頭髪異常などが出現する。神経症状は母体由来の銅が消失する生後2~3か月からは発症する。治療としてヒスチジン銅の皮下注射が行われているが、治療開始が神経症状出現後では神経障害に対して全く効果がない。

2. 原因

ATP7A遺伝子異常によるものとされているが病態が不明な点もある。

3. 症状

重度の中樞神経障害、血管異常・膀胱憩室・骨粗鬆症・骨折等の結合織異常、血管異常による硬膜下出血、特徴的頭髪異常、繰り返す尿路感染症

中樞神経障害は、母体由来の銅が消失する生後2~3か月頃から発症する。

4. 治療法

現在、ヒスチジン銅の皮下注射が行われている。神経症状が出現する前の新生児期に治療を開始すれば、神経障害は予防ないしは軽減できる。しかし、治療開始が、神経症状発症後の場合は、神経障害は全く改善しない。

5. 予後

神経症状が出現する前の新生児期に治療を開始すれば、神経障害は予防ないしは軽減できる。しかし、治療開始が神経症状発症後の場合は、神経障害は全く改善せず、難治性痙攣があり寝たきりで発語も見られない。結合織異常はヒスチジン銅の皮下注射では改善しない。血管異常による出血、呼吸器感染による呼吸障害、膀胱憩室破裂などが致命的になる。多くは幼児期に死亡する。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

100人未満

2. 発病の機構

不明(遺伝子異常が関与)

3. 効果的な治療方法

未確立(ヒスチジン銅の投与でも神経症状が残存することが多い)

4. 長期の療養
必要(進行性である)
5. 診断基準
あり(研究班作成の診断基準あり)
6. 重症度分類
Barthel Indexで85点以下を対象とする。

情報提供元

「Menkes 病・occipital horn 症候群の実態調査、早期診断基準確立、治療法開発班研究班」
研究代表者: 帝京大学病院小児科 客員教授 児玉浩子

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

メンケス(Menkes)病の診断基準

A 症状

いずれも乳幼児期から発生する症状であるとする。

1. 重度の中枢神経障害(著明な発達遅延)
2. 難治性痙攣
3. 頭髪異常(少ない毛、縮れ毛、色素減弱)
4. 硬膜下出血
5. 骨粗鬆症・骨折
6. 繰り返す尿路感染症
7. 筋力低下

B 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見(Cut Off 値を設定)
 - ①血清銅値:30 μ g/dL 以下、セルロプラスミン値:15mg/dL 以下
 - ②血清乳酸・ピルビン酸の上昇
2. 画像検査所見:
 - ①MRA で血管蛇行、MRI で脳萎縮、硬膜下出血のいずれか、
 - ②骨粗鬆症、骨折のいずれか
 - ③膀胱憩室

C 特殊検査

培養皮膚繊維芽細胞の銅濃度の高値

D 鑑別診断:以下の疾患を鑑別する。

ミトコンドリア遺伝子異常症

E 遺伝学的検査

ATP7A 遺伝子の変異

<診断のカテゴリー>

Definite:Aのうち3. を含む2項目以上+Bのうち1.①を含む2項目以上を満たしDの鑑別すべき疾患を除外し、

CまたはEを満たすもの

Probable:Aのうち3. を含む2項目以上+Bのうち1.の双方または、1.の①及び2.の3項目のうち2項目以上を満たしDの鑑別すべき疾患を除外したもの

Possible:Aのうち3. を含む2項目以上+Bのうち1.①を含む2項目以上

<重症度分類>

Barthel Indexで 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(たとえば、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(非行自立も含む)	15
	軽度の部分介助または監視を要する	10
	座ることは可能であるがほぼ全介助	5
	全介助または不可能	0
3 整容	自立(洗面、整髪、歯磨き、ひげ剃り)	5
	部分介助または不可能	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
	全介助または不可能	0
5 入浴	自立	5
	部分介助または不可能	0
6 歩行	45m以上の歩行、補装具(車椅子、歩行器は除く)の使用の有無は問わず	15
	45m以上の介助歩行、歩行器の使用を含む	10
	歩行不能の場合、車椅子にて 45m以上の操作可能	5
	上記以外	0
7 階段昇降	自立、手すりなどの使用の有無は問わない	10
	介助または監視を要する	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、坐薬の取り扱いも可能	10
	ときに失禁あり、浣腸、坐薬の取り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、収尿器の取り扱いも可能	10
	ときに失禁あり、収尿器の取り扱いに介助を要する者も含む	5
	上記以外	0

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

2-13 オクシピタル・ホーン症候群

○ 概要

1. 概要

本症は *ATP7A* 遺伝子異常症で、同じ遺伝子異常疾患である Menkes 病の極軽症型である。後頭骨に角様変化が認められるのが特徴で、本症の名前の由来になっている。銅欠乏による結合織異常が主症状で、皮膚過伸展、血管異常、筋力低下、膀胱憩室などが見られる。発症時期は多くは学童期以降、知能障害は軽度～正常でけいれんはない、頭髪異常は見られないなどの点が Menkes 病と異なり、現時点では両者を統一的に取り扱う疾患概念は確立されていない。現在治療法はない。X 染色体劣性遺伝性疾患で、発症は原則男性である。

2. 原因

銅輸送 ATPase の1つである *ATP7A* 遺伝子異常である。スプライトサイト異状やミスセンス異状で、*ATP7A* の活性がある程度残存していると考えられる。

3. 症状

皮膚過伸展、関節過伸展、血管蛇行などの血管異常、結合織異常による骨粗鬆症や膀胱憩室、筋力低下、歩行障害などを認める。

4. 治療法

有効な治療法はない。

5. 予後

多くは成人まで生存する。膀胱憩室による頻回の尿路感染症、関節過伸展・筋力低下などが徐々に進行し、歩行障害が見られ、日常生活は介護を必要となる場合が多い。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

100 人未満

2. 発病の機構

不明(遺伝子異常による)

3. 効果的な治療方法

未確立(対症療法のみ)

4. 長期の療養

必要(進行性である)

5. 診断基準

あり(研究班作成の診断基準あり)

6. 重症度分類

Barthel Indexで85点以下を対象とする。

○ 情報提供元

「Menkes病・occipital horn症候群の実態調査、早期診断基準確立、治療法開発班研究班」

研究代表者：帝京大学病院小児科 客員教授 児玉浩子

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

オクシピタル・ホーン症候群の診断基準

A 症状

主症状

1. 筋力低下
2. 歩行障害

随伴症状

3. 繰り返す尿路感染症
4. 骨粗鬆症による骨折
5. 関節変形

B 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見
血清銅低値、血清セルロプラスミン低値(施設基準で低値)。
2. 画像検査所見(以下の3項目のうち2項目以上)
頭部側面単純レントゲン撮影で、occipital horn 所見(後頭骨に角様の突起が見られる)、
腹部超音波またはCTで、膀胱憩室
MRAで、血管蛇行所見(MRAです、申し訳ありません)
3. 生理学的所見
骨密度低下
4. 病理所見
皮膚組織所見:結合織異常

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

エーラスダンロス症候群、ミトコンドリア遺伝子異常症

D 遺伝学的検査

1. ATP7A 遺伝子の変異

<診断のカテゴリー>

Definite: Aの1, 2のうち1項目以上+Bのうち2項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外し、Dを満たすもの

Probable: Aの1, 2のうち1項目以上+Bのうち2項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの

<重症度分類>

Barthel Indexで 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(たとえば、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(非行自立も含む)	15
	軽度の部分介助または監視を要する	10
	座ることは可能であるがほぼ全介助	5
	全介助または不可能	0
3 整容	自立(洗面、整髪、歯磨き、ひげ剃り)	5
	部分介助または不可能	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
	全介助または不可能	0
5 入浴	自立	5
	部分介助または不可能	0
6 歩行	45m以上の歩行、補装具(車椅子、歩行器は除く)の使用の有無は問わず	15
	45m以上の介助歩行、歩行器の使用を含む	10
	歩行不能の場合、車椅子にて 45m以上の操作可能	5
	上記以外	0
7 階段昇降	自立、手すりなどの使用の有無は問わない	10
	介助または監視を要する	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、坐薬の取り扱いも可能	10
	ときに失禁あり、浣腸、坐薬の取り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、収尿器の取り扱いも可能	10
	ときに失禁あり、収尿器の取り扱いに介助を要する者も含む	5
	上記以外	0

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

2-14 低ホスファターゼ症

○ 概要

1. 概要

低ホスファターゼ症は、骨レントゲン検査で骨の低石灰化、くる病様変化がみられ、血液検査で血清アルカリフォスファターゼ (ALP) 値が低下するのが特徴である。ALP の活性低下にともない蓄積するピロリン酸が石灰化を障害することや、局所のリン濃度の低下することにより、骨の低石灰化、くる病様変化が引き起こされる。ALP の基質である phosphoethanolamine, inorganic pyrophosphate (ピロリン酸), pyridoxal 5'-phosphate の上昇がみられる。通常、常染色体劣性遺伝性であるが、稀に常染色体優性遺伝性もある。

2. 原因

組織非特異的アルカリホスファターゼ (ALP) の欠損によるとされている。

3. 症状

骨のくる病様変化、低石灰化、骨変形、四肢短縮、頭囲の相対的拡大、狭胸郭、けいれん、高カルシウム血症、多尿、腎尿路結石、体重増加不良、頭蓋縫合の早期癒合、乳歯の早期喪失、病的骨折、骨痛等を認める。

4. 治療法

確立された根本的な治療法はなかったが、ALP 酵素補充療法が開発されつつある。重症型における痙攣はビタミン B6 依存性である可能性が高いため、まず B6 の投与を試みる。乳児型ではしばしば高カルシウム血症がみられ、これに対し、低カルシウムミルクを使用する。

5. 予後

予後は病型により異なる。周産期ないし乳児期に発症して 50% 以下の生存率である重症の病型から、成人において骨折リスクが高まる、生命予後良好な軽症な病型まで幅がある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 100-200 人

2. 発病の機構

不明 (原因は ALP 遺伝子の異常だが、重症度の違いは完全な理解はできていない)

3. 効果的な治療方法

未確立 (対症療法のみ)

4. 長期の療養

必要

5. 診断基準

あり（研究班作成の診断基準あり）

6. 重症度分類

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

情報提供元

「低フォスファターゼ症の個別最適化治療に向けた基礎的・臨床的検討」

研究代表者 大阪大学大学院医学研究科小児科学 教授 大藪恵一

<診断基準>

低フォスファターゼ症と確定診断されたものを対象とする。

低フォスファターゼ症の診断基準

主症状

1. 骨石灰化障害

骨単純X線所見として骨の低石灰化、長管骨の変形、くる病様の骨幹端不整像

2. 乳歯の早期脱落（4歳未満の脱落）

主検査所見

1. 血清アルカリホスファターゼ (ALP) 値が低い（年齢別の正常値に注意）

参考症状

1. ビタミンB6依存性けいれん

2. 四肢短縮、変形

参考検査所見

1. 尿中ホスフォエタノールアミンの上昇（尿中アミノ酸分析の項目にあり）

2. 血清ピロリン酸値の上昇

3. 乳児における高カルシウム血症

遺伝子検査

1. 確定診断、病型診断のために組織非特異的 ALP (*TNSALP*) 遺伝子検査を行う

参考所見

1. 家族歴

2. 両親の血清 ALP 値の低下

診断基準

主症状一つ以上と血清 ALP 値低値があれば本症を疑い遺伝子検査を行い確定診断する。

<重症度分類>

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

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

日本脳卒中学会版

食事・栄養 (N)

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

呼吸 (R)

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

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

2-15 VATER 症候群

○ 概要

1. 概要

VATER 症候群は、V=椎体異常、A=肛門奇形、TE=気管食道瘻、R=橈骨奇形および腎奇形という 5 徴候の頭文字の組み合わせで命名されている。VATER 症候群において、多系統にわたる先天異常が発症する機序は不明である。異常を持つ臓器の発生時期の多くが、原腸形成期であることから、この時期に胚の広い範囲に障害が起きていると推測されている。先天異常に対して外科的治療を進めるとともに、成長発達のフォローが必須である。

2. 原因

VATER 症候群において、多系統にわたる先天異常が発症する機序は不明である。異常を持つ臓器の発生時期の多くが、原腸形成期であることから、この時期に胚の広い範囲に障害が起きていると推測されている。母体糖尿病やトリソミー18 の部分症状として VATER 症候群の症状を呈する可能性があることから、催奇形因子や遺伝子異常など、複数の異なる原因により類似する病態を呈すると考えられている。このため、「症候群」という用語の代わりに「連合」という用語で呼ばれる場合がある。ここで連合とは、高頻度に併存する奇形の組み合わせを指す。

3. 症状

VATER 症候群は、V=椎体異常、A=肛門奇形、TE=気管食道瘻、R=橈骨奇形および腎奇形という 5 徴候の頭文字の組み合わせで命名され「VATER 5 徴候の 3 徴候以上」として診断されることが多い。

4. 治療法

多臓器にわたり障害が発症する機序は全く不明である。発症機序が未解明であることから、効果的な治療法は未確立である。多臓器に合併症をきたすため、生直後から多面的な医療管理を必要とする。乳幼児期早期の生命予後を決めるのは先天性心疾患と呼吸器障害・消化管奇形である。すみやかに食道・気管の異常(食道気管瘻・食道閉鎖)、鎖肛・先天性心疾患の評価と治療を進める。必要に応じて、外科的治療をおこなう。併せて腎機能の評価、橈骨奇形の手術を進める。成長障害を合併することが多く、栄養・成長・リハビリ等の問題について、早期介入・継続的なフォローを必要とする。

5. 予後

生涯にわたり、合併症ごとの継続的な治療とリハビリが必要である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 500 名

2. 発病の機構

不明(催奇形因子や遺伝子異常など、複数の異なる原因により類似する病態を呈する)

3. 効果的な治療方法

未確立(外科的治療、リハビリなど対症療法のみである)

4. 長期の療養

必要(多臓器にわたる対症療法が必要な為)

5. 診断基準

あり(研究班の作成の診断基準あり)

6. 重症度分類

以下の1)～3)のいずれかを満たす場合を対象とする。

1)先天性心疾患があり、薬物治療・手術によってもNYHA分類でⅡ度以上に該当する場合。

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

3)腎:CKD重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合

○ 情報提供元

「VATER症候群の臨床診断基準の確立と新基準にもとづく有病率調査およびDNAバンク・iPS細胞の確立班」

研究代表者 小崎健次郎 慶應大学医学部臨床遺伝学センター 教授

「VATER症候群の臨床診断基準の確立と新基準にもとづく有病率調査およびDNAバンク・iPS細胞の確立」

研究代表者 小崎健次郎 慶應大学医学部臨床遺伝学センター 教授

<診断基準>

VATER の 5 徴 (V=椎体異常、A=肛門奇形・鎖肛・肛門狭窄、TE=気管食道瘻・食道閉鎖、R=橈骨奇形・橈骨欠損、母指低形成、重複母指および腎奇形・腎無形成・腎低形成)のうち、主要な症状を3徴以上呈し、染色体異常症や他の疾患(ファンコニ貧血等)を除外したものをVATER症候群とする。

5徴はそれぞれ以下のように診断する。

①V=椎体異常

単純レントゲン撮像で椎体・形態異常の所見がある。

特に椎体の所見(椎体癒合不全(半椎体・蝶形椎等))が見られることが多い。

②A=肛門奇形

鎖肛 視診にて確認

肛門狭窄 排便障害あり、単純レントゲン撮像で腸管拡張像あり

③TE=気管食道瘻・食道閉鎖

食道造影にて盲端や気管支像を確認

④R=橈骨奇形

橈骨欠損を単純レントゲン撮像で確認、もしくは母指低形成・重複母指を認める

⑤R=腎奇形

腎無形成・腎低形成を腹部超音波検査にて確認

染色体検査により染色体異常症・ファンコニ貧血を除外した上で VATER 症候群と診断する。

<重症度分類>

以下の1)～3)のいずれかを満たす場合を対象とする。

1)先天性心疾患があり、薬物治療・手術によっても NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。

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。安静時また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」をおよその目安として分類した。

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

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

日本脳卒中学会版

食事・栄養 (N)

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

呼吸 (R)

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

3)腎:CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合

CKD 重症度分類ヒートマップ

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

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

2-16 那須ハコラ病

○ 概要

1. 概要

那須ハコラ病(Nasu-Hakola disease)は、多発性骨嚢胞による病的骨折と白質脳症による若年性認知症を主徴とし、DAP12(TYROBP)遺伝子または TREM2 遺伝子の変異を認める常染色体性劣性遺伝性疾患である。1970 年代に、那須毅博士と Hakola 博士により疾患概念が確立され、polycystic lipomembranous osteodysplasia with sclerosing leukoencephalopathy (PLOS�)とも呼ばれている。患者は本邦と北欧(フィンランド)に集積している。本邦における患者数は約 200 人と推定される。

2. 原因

脳のマクログリアや骨の破骨細胞で発現している DAP12(TYROBP)遺伝子または TREM2 遺伝子の機能喪失変異により発症するが、詳細な分子メカニズムは解明されていない。

3. 症状

①無症候期(20 歳代まで)、②骨症状期(20 歳代以降):長幹骨の骨端部に好発する多発性骨嚢胞と病的骨折、③早期精神神経症状期(30 歳代以降):脱抑制・多幸症・人格障害・言語障害などの前頭葉症候・精神症状・てんかん発作、④晩期精神神経症状期(40 歳代以降):進行性認知症を呈する。

4. 治療法

現在、原疾患に対しては有効な治療法がなく、対症療法が主体である。骨折に対する整形外科的治療、精神症状に対する抗精神病薬の投与やてんかん発作に対する抗てんかん薬の投与が行われている。

5. 予後

20 歳代頃から骨折を繰り返す。30 歳代頃から精神神経症状を呈して緩徐に進行し、40-50 歳代に寝たきり状態となり、誤嚥性肺炎を来して死亡する。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 200 人

2. 発病の機構

不明 (DAP12 遺伝子または TREM2 遺伝子のいずれかの機能喪失変異により発症する)

3. 効果的な治療方法

未確立 (対症療法のみである)

4. 長期の療養

必要 (進行性である)

5. 診断基準

あり (研究班作成の診断基準)

6. 重症度分類

Bianchin らの stage(I-IV)分類で、stage II 以上を対象とする。

○ 情報提供元

「那須ハコラ病の臨床病理遺伝学的研究」

研究代表者 明治薬科大学 教授 佐藤 準一

<診断基準>

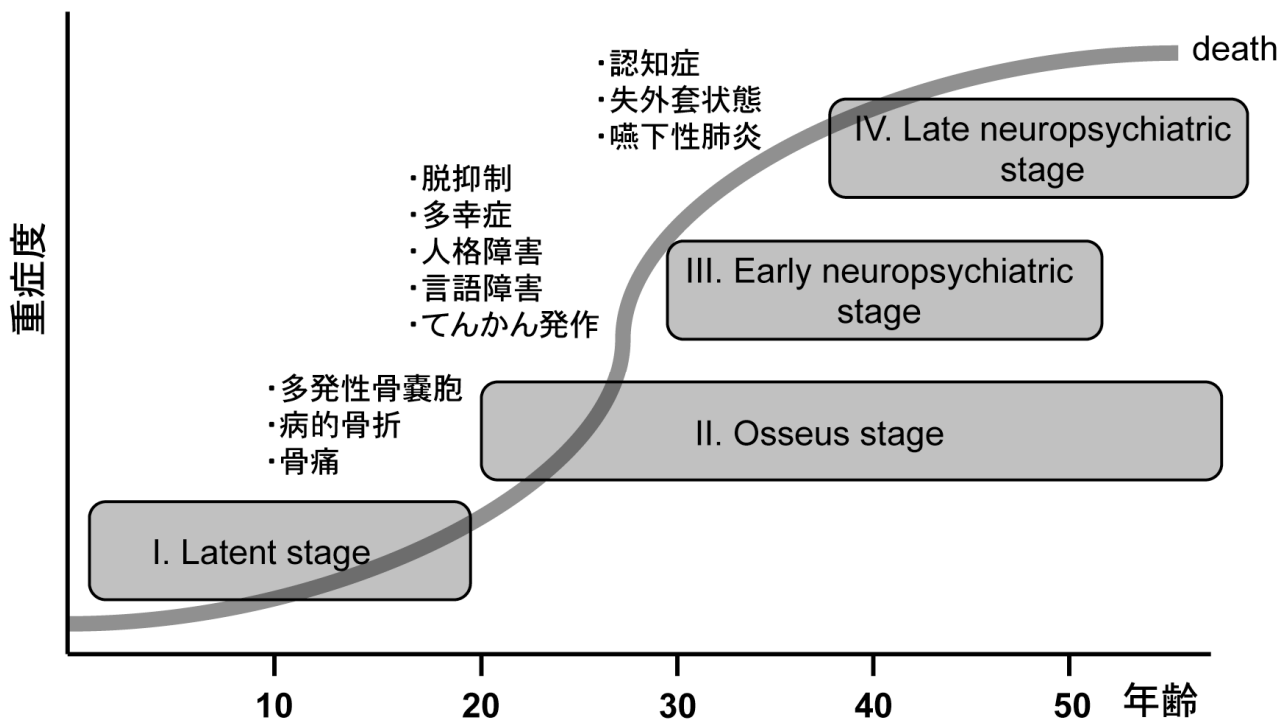
那須ハコラ病の診断基準

主要項目	細目
<p>1. 骨症状・所見：骨嚢胞 (bone cysts)</p> <p>細目(a-e)3項目以上を満たすことが必要</p>	<p>a 長管骨の骨端部に多発し、頭蓋骨や脊椎骨には見られない。</p> <p>b 骨痛を伴い、病的骨折を反復する。</p> <p>c 骨 X 線で多胞性透亮像と骨梁非薄化を認める。</p> <p>d 骨生検で膜嚢胞性変化(lipomembranous osteodysplasia)を認める。</p> <p>e 通常は 20 歳代以降に骨症状を呈する。</p>
<p>2. 精神神経症状・所見：前頭葉症状を主徴とする進行性認知機能障害 (frontal lobe syndrome and progressive dementia)</p> <p>細目(f-k)3項目以上を満たすことが必要</p>	<p>f 脱抑制、多幸、人格変化、行動異常が、認知機能障害に先行する。</p> <p>g 歩行障害、錐体路徴候(痙性、病的反射など)、不随意運動(舞蹈病、ミオクローヌスなど)、てんかん発作を呈することが多い。</p> <p>h 進行期に失外套状態となる。</p> <p>i CT, MRI で前頭葉優位の脳萎縮、脳室拡大、基底核石灰化、び漫性白質病変を認める。</p> <p>j てんかん様異常脳波を認めることがある。</p> <p>k 通常は 30 歳代以降に精神神経症状を呈する。</p>
<p>3. 遺伝子変異：DAP12(TYROBP)遺伝子または TREM2 遺伝子の機能喪失型変異 (loss of function mutation of DAP12 gene or TREM2 gene)</p>	<p>l 通常は欠失または点変異のホモ接合体(homozygote)であるが、複合ヘテロ接合体(compound heterozygote)の場合もある。</p> <p>m 常染色体劣性遺伝の家族歴が明確でないこともある。</p>
<p>上記主要 3 項目のうち、(A)1 と 2 を満たす(臨床 2 項目)または(B)1 と 3 を満たす(臨床 1 項目と遺伝子検査)または (C)2 と 3 を満たす(臨床 1 項目と遺伝子検査)場合は、那須ハコラ病と診断出来る。</p>	

<重症度分類>

Bianchinらの stage(I-IV)分類で、stage II 以上を対象とする。

Bianchinらの那須ハコラ病重症度分類



I 無症候期(20 歳代まで)

II. 骨症状期(20 歳代以降): 長幹骨の骨端部に好発する多発性骨嚢胞と病的骨折

III. 早期精神神経症状期(30 歳代以降): 脱抑制・多幸症・人格障害・言語障害などの前頭葉症候・精神症状・てんかん発作

IV. 晩期精神神経症状期(40 歳代以降): 進行性認知症を呈する。

参考事項: 各ステージは症状により規定されているが、概ね各年代に該当する。通常は骨症状の出現が精神神経症状の出現に先行する。無症状期がI期で、骨症状の出現を認めた時点でII期とする。精神神経症状の出現を認めた時点でIII期とする。日常生活動作(ADL)が全介助となった時点でIV期とする。

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

2-17 ウィーバー症候群

○ 概要

1. 概要

ウィーバー(Weaver)症候群は、出生前からの過成長、特徴的な顔貌、骨年齢促進、軽度～中等度の発達の遅れを呈する症候群である。ほかに、大頭症、低い泣き声、小顎症、臍帯ヘルニア、指・四肢関節伸展・拘縮、余剰皮膚、細く粗な毛髪などの多彩な症状を呈する。

2. 原因

常染色体優性遺伝様式。ほとんどが孤発例である。ヒストンメチル基転移酵素 histone methyltransferase をコードする *EZH2* 遺伝子の突然変異により発症する。

3. 症状

出生前からの過成長、眼間開離を伴う特徴的な顔貌、骨年齢促進、軽度～中等度の発達の遅れを呈する症候群である。ほかに、短頭を伴う大頭症、低い泣き声、小顎症、顎と下唇の間に水平な皺、臍帯ヘルニア、四肢関節伸展・拘縮・彎曲、余剰皮膚、細く粗な毛髪などの症状を呈する。

4. 治療法

対症療法が主となり、屈指、関節拘縮、側弯については整形外科的治療を行う。発達の遅れについては理学・作業・言語療法を行う。てんかんに対しては必要に応じて薬物療法を行い、心疾患に対しては必要に応じて手術や薬物療法を行う。

5. 予後

主に難治性てんかんの併存・合併する心疾患により生命予後が左右される。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

100名未満

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(発症後生涯継続または潜在する)

5. 診断基準

あり(学会により承認された診断基準有り)

6. 重症度分類

1. 小児例(18才未満)

小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。

2. 成人例

1)～3)のいずれかに該当する者を対象とする。

1) 難治性てんかんの場合

2) 先天性心疾患があり、中等症以上に該当する場合

3) 気管切開、非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)、人工呼吸器使用の場合

○ 情報提供元

「国際標準に立脚した奇形症候群領域の診療指針に関する学際的・網羅的検討」

研究代表者 小崎健次郎 慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター 教授

「小児慢性特定疾患の登録・管理・解析・情報提供に関する研究」

研究代表者 松井陽 国立成育医療研究センター 病院長

<診断基準>

原因遺伝子(*EZH2*遺伝子等)に変異を認めればウィーバー症候群と診断が確定する。変異を認めない場合もあり、乳・幼児期より下記の1～4全ての症状があれば臨床診断される。

I. 主要臨床症状

1. 過成長
2. 骨年齢の進行
3. 平坦な後頭、眼裂斜下、大きな耳、長い鼻中を含む特徴的な顔貌(ソトス症候群とは異なり、長頭ではなく短頭である)
4. 精神発達遅滞

<重症度分類>

1. 小児例(18才未満)

小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。

2. 成人例

1)~3)のいずれかに該当する者を対象とする。

1) 難治性てんかんの場合:主な抗てんかん薬2~3種類以上の単剤あるいは多剤併用で、かつ十分量で、2年以上治療しても、発作が1年以上抑制されず日常生活に支障をきたす状態。(日本神経学会による定義)

2) 先天性心疾患があり、薬物治療・手術によってもNYHA分類でⅡ度以上に該当する場合。

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。安静時また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」をおよその目安として分類した。

3) 気管切開、非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)、人工呼吸器使用の場合

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

2-18 コフィン・ローリー症候群

○ 概要

1. 概要

精神発達の遅れ、特徴的顔貌、小頭症、先細りの指など骨格系の特徴を有し、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伴う疾患である。特徴的顔貌や身体所見が診断に有用である。

2. 原因

RPS6KA3 遺伝子が責任遺伝子である。X連鎖性であり、母親が保因者の場合は、同胞の罹患の可能性がある。遺伝子診断で確定できる。

3. 症状

中等度から重度の知的障害を認める。特徴的な顔貌、小頭症、先細りの指など骨格系の特徴を有する。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。これは刺激誘発転倒発作 (SIDAs) とよばれ、発症は4から17歳の間で、平均発症年齢は8.6歳である。SIDAでは、予期せぬ触覚や聴覚の刺激あるいは興奮が、意識消失がないにもかかわらず短時間の虚脱を招く。てんかんとは異なる。また、罹患男性のおよそ14%と罹患女性の5%が、心血管疾患を有している。僧帽弁・三尖弁・大動脈弁の異常、短い腱索、心筋症(心内膜線維弾性症を伴う例もある)を含む心疾患は、寿命を短縮する要因となりうる。半数程度の患者で進行性の脊柱後側弯症が認められ、治療が困難となる場合がある。

4. 治療法

対症療法が行われる。脱力発作には抗てんかん薬などが用いられる。心疾患に対しては必要に応じて手術や薬物療法を行う。

5. 予後

主に心疾患・進行性脊柱後側弯症による呼吸障害・難治性てんかんなどの合併症が生命予後に影響する。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

数万人に1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(発症後生涯継続または潜在する)

5. 診断基準

あり(学会により承認された診断基準有り)

6. 重症度分類

1. 小児例(18才未満)

小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。

2. 成人例

1)～3)のいずれかに該当する者を対象とする。

1)難治性てんかんの場合

2)先天性心疾患があり、薬物治療・手術によっても NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。

○ 情報提供元

「国際標準に立脚した奇形症候群領域の診療指針に関する学際的・網羅的検討」

研究代表者 小崎健次郎 慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター 教授

「小児慢性特定疾患の登録・管理・解析・情報提供に関する研究」

研究代表者 松井陽 国立成育医療研究センター 病院長

<診断基準>

原因遺伝子（*RPS6KA3* 遺伝子等）に変異を認めればコフィンローリー症候群と診断が確定する。変異を認めない場合もあり、乳・幼児期より下記の症状を全て認めれば臨床診断する。

I. 主要臨床症状

1. 眼瞼斜下、丸い鼻先を含む特徴的な顔貌
2. 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
3. 精神発達遅滞

<重症度分類>

1. 小児例(18才未満)

小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。

2. 成人例

1)～3)のいずれかに該当する者を対象とする。

1)難治性てんかんの場合:主な抗てんかん薬2～3種類以上の単剤あるいは多剤併用で、かつ十分量で、2年以上治療しても、発作が1年以上抑制されず日常生活に支障をきたす状態。(日本神経学会による定義)

2)先天性心疾患があり、薬物治療・手術によっても NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。

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。安静時また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」をおよその目安として分類した。

3) 気管切開、非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)、人工呼吸器使用の場合

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

2-19 有馬症候群

○ 概要

1. 概要

有馬症候群は、1971年に有馬正高により報告された疾患で、乳児期早期より重度精神運動発達遅滞、先天性視覚障害、嚢胞腎(ネフロン癆)、眼瞼下垂、小脳虫部欠損、下部脳幹形成異常を呈し、腎透析などを行なわないと小児期までに死亡する常染色体劣性遺伝性疾患である。

2. 原因

CEP290 遺伝子の特定の変異が原因であるが、その発症病態は不明である。

3. 症状

乳児期早期より精神運動発達遅滞、網膜欠損、嚢胞腎(ネフロン癆)、眼瞼下垂、小脳虫部欠損、下部脳幹形成異常を呈し、未治療の際には腎障害のため小児期までに死亡する。また合併症として、感染症、誤嚥性肺炎などがあり、日常的に注意が必要である。

4. 治療法

現在のところ根本的治療法はない。従って治療は対症療法のみであり、理学療法を中心とした療育が重要である。

5. 予後

未治療の場合には、腎不全のため小児期までに死亡する。腎透析や腎移植により、成人中年期の報告がある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

100人未満

2. 発病の機構

不明(遺伝子異常による)

3. 効果的な治療方法

未確立(対症療法のみである)

4. 長期の療養

必要(進行性である)

5. 診断基準

あり(研究班作成の診断基準あり)

6. 重症度分類

①～③のいずれかに該当する者を対象とする。

- ①modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上
- ②腎障害: CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合
- ③視覚障害: 良好な方の眼の矯正視力が0.3未満の場合

○ 情報提供元

「有馬症候群の疫学調査および診断基準の作成と病態解明に関する研究」
研究代表者 国立精神・神経医療研究センター 室長 伊藤雅之

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

有馬症候群の診断基準

A 主要症状

- ① 重度の精神運動発達遅滞
- ② 小脳虫部欠損・低形成(脳幹部の形態異常を伴うことがある)
- ③ 乳幼児期から思春期に生ずる進行性腎機能障害
- ④ 病初期からみられる視覚障害(網膜部分欠損などを伴うことあり)
- ⑤ 片側あるいは両側性の眼瞼下垂様顔貌(症状の変動があることがある)

B 参考所見

1 臨床所見

- ① 顔貌の特徴 : 眼瞼下垂、眼窩間解離、鼻根扁平、大きな口。
- ② 病初期から脱水、成長障害、不明熱をみることがある。

2 検査所見

- ① 血液検査 : 貧血、高 BUN、高クレアチニン血症。
- ② 尿検査 : 低浸透圧尿、高 β 2マイクログロブリン尿、NAG 尿。
- ③ 網膜電位(ERG)検査 : 反応消失または著減。
- ④ 頭部 CT、MRI 検査 : 小脳虫部欠損・低形成、脳幹低形成。
- ⑤ 腎 CT、MRI、超音波検査 : 多発性腎嚢胞。
- ⑥ 腎生検 : ネフロン癆。
- ⑦ 腹部エコー検査 : 脂肪肝、肝腫大、肝硬変などの肝障害。

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

ジュベール症候群、セニオール・ローケン症候群、COACH 症候群。

D 遺伝学的検査

繊毛に関する 24 遺伝子 (INPP5E, TMEM216, AHI1, NPHP1, CEP290, TMEM67, RPGRIP1L, ARL13B, CC2D2A, CXORF5, TTC21B, KIF7, TCTN1, TMEM237, CEP41, TMEM138, C5ORF42, TCTN3, ZNF423, TMEM231, EXOC8, NPHP4, IQCB1, SDCCAG8) が知られている。

<診断のカテゴリー>

Definite: Aのうち5項目すべてを満たし、Cを除外したもの。

Probable: Aのうち①と②+Bのうち臨床症状①+検査所見4項目以上を満たし、Cを除外したもの。

<重症度分類>

以下①～③のいずれかに該当する者を対象とする。

①modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上

②腎障害:CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合

③視覚障害: 良好な方の眼の矯正視力が0.3未満の場合

①modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

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

日本脳卒中学会版

食事・栄養 (N)

0. 症候なし。

1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。

2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。

3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。

4. 補助的な非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)を必要とする。

5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

呼吸 (R)

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

②腎障害:CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合

CKD 重症度分類ヒートマップ

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

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

2-20 モワット・ウイルソン症候群

○ 概要

1. 概要

モワット・ウイルソン症候群は、特徴的顔貌、重度から中等度の知的障害と小頭症を3主徴とする奇形症候群である。転写因子である ZEB2 遺伝子の片側のアリルの機能喪失型変異で発症する。通常、発語は見られず、歩行開始も3歳以降である。てんかん、巨大結腸症、先天性心疾患などの合併が見られる。食事、排せつなど日常生活の介護が終身必要である。

2. 原因

両親から受け継いだ2個の ZEB2 遺伝子の中の1個の機能が喪失して(機能喪失型変異)で発症する。しかし、ZEB2 遺伝子によって引き起こされる病態は不明である。

3. 症状

特徴的顔貌(内側部が濃い眉毛、吊り上がった耳たぶ、尖った顎)は100%、重度から中等度の知的障害は100%、小頭症が約80%の患者に見られる。さらに、てんかんは約70%、先天性心疾患、巨大結腸症(ヒルシュスプルング病)、停留精巣や尿道下裂などの腎・泌尿生殖器の奇形と脳梁の形成異常が約半数の患者に見られる。

4. 治療法

先天性心疾患、巨大結腸症、尿道下裂などの先天奇形は外科的に治療を行う。バルプロ酸ナトリウムは約半数てんかんに有効である。幼少期からの積極的な療育や訓練で身振りや指さしでのコミュニケーションが向上する場合もある。

5. 予後

出生時の先天奇形の手術を行うと生命予後は比較的良好であり、40歳代の患者もいる。平均寿命は不明である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 1,000 人

2. 発病の機構

不明(ZEB2 遺伝子の関連が示唆されている)

3. 効果的な治療方法

未確立(対症療法のみである)

4. 長期の療養

必要(重度知的障害と発達遅滞があり、改善しない)

5. 診断基準

あり(平成21年度難治性疾患克服研究事業:Mowat-Wilson 症候群の臨床診断の確立と疾患発症頻度の調査の診断基準)

6. 重症度分類

1)～3)のいずれかに該当する者を対象とする。

- 1) 難治性てんかんの場合
- 2) 先天性心疾患があり、中等症以上に該当する場合。
- 3) 気管切開、非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)、人工呼吸器使用の場合

○ 情報提供元

「Mowat-Wilson 症候群の臨床診断の確立と疾患発症頻度の調査」

「Mowat-Wilson 症候群の診断法の確立と成長発達に伴う問題点とその対策に関する研究」

研究代表者 愛知県心身障害者ころに一発達障害研究所 副所長兼遺伝学部長 若松延昭

<診断基準>

モワット・ウイルソン症候群の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

A 症状

Major Criteria

1. 重度(中等度)精神運動発達遅滞(必須)
2. 特徴的な顔貌(必須):下記の3項目の内の2項目以上
 - ア)特徴的耳介形態(前向きに持ち上がった耳たぶ。中央が陥凹した耳たぶ)
 - イ)特徴的眼周囲所見(眼間開離、中央部が濃い眉毛)
 - ウ)特徴的頭部形態(細長い顔、尖ったあご、目立つ鼻柱)
3. 小頭症

Minor Criteria

1. 巨大結腸症(ヒルシュスプルング病)、難治性便秘
2. 細長い手指と四肢
3. 成長障害
4. 脳梁形成異常
5. 先天性心疾患
6. てんかん
7. 腎泌尿器奇形

参考所見

1. 中耳炎
2. 側弯症

B 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見:異常なし
2. 画像検査所見:脳 MRI で約半数の患者に脳梁の形成異常が見られる。
3. 生理学的所見:報告なし。
4. 病理所見:報告なし。
5. 知能検査(IQ、DQ):重度あるいは中等度知的障害。

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

1) Goldberg-Shprintzen megacolon 症候群:常染色体劣性の疾患であり, 病因遺伝子は 10q22.1 に局在する KIAA1279 遺伝子である。

2) Angelman 症候群, 1p36 欠失症候群, Rubinstein-Taybi 症候群:これらの疾患は, 精神遅滞が重度で言葉がなく, 下顎が目立ち, 歩容(不安定な歩き方)の点で Mowat-Wilson 症候群に類似している。しかし, Mowat-Wilson 症候群とは特徴的顔貌の有無で容易に鑑別できる。

D 遺伝学的検査

1. 片方の ZEB2(別名、ZFHX1B、SIP1)遺伝子に機能消失性変異(欠失、ナンセンス変異、フレームシフト変異)が同定されれば、確定診断とする。

<診断のカテゴリー>(Major Criteria の1と2の 2項目は、全症例に認められる)

Definite: Major Criteria のうち3項目、あるいは、Major Criteria のうち 2項目と Minor Criteria 3項目以上を満たし、Cを除外し、Dを満たすもの。

Probable: Major Criteria のうち3項目、あるいは、Major Criteria のうち 2項目と Minor Criteria 3項目以上を満たし、Cを除外したもの。

Possible: Major Criteria のうち 2項目と Minor Criteria 2項目以下を満たすもの。

<重症度分類>

1)～3)のいずれかに該当する者を対象とする。

1) 難治性てんかんの場合: 主な抗てんかん薬2～3種類以上の単剤あるいは多剤併用で、かつ十分量で、2年以上治療しても、発作が1年以上抑制されず日常生活に支障をきたす状態。(日本神経学会による定義)

2) 先天性心疾患があり、NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。

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。安静時また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」をおよその目安として分類した。

3) 気管切開、非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)、人工呼吸器使用の場合

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

2-21 ウィリアムズ症候群

○ 概要

1. 概要

ウィリアムズ(Williams)症候群は、特徴的な妖精様顔貌、精神発達の遅れ、大動脈弁上狭窄および末梢性肺動脈狭窄を主徴とする心血管病変、乳児期の高カルシウム血症などを有する隣接遺伝子症候群。症状の進行を認める疾患であり、加齢によりとくに精神神経面の問題、高血圧が顕著になる。これらの症状に対し、生涯的に医療的、社会的介入が必要である。

2. 原因

染色体 7q11.23 微細欠失が病因である。エラスチン(ELN)など以下に挙げる遺伝子を含めて、7q11.23 領域(20 余の遺伝子が座位する)の複数の遺伝子の欠失(ヘテロ接合)により発症する隣接遺伝子症候群と考えられる。微細欠失は、FISH 法により ELN 遺伝子を含むプローブで検出できる。

3. 症状

子宮内発育遅延を伴う成長障害、精神発達の遅れ(表出能より認知能の問題が目立つ、特に視覚性認知障害あり、多動・行動異常あり)、妖精様顔貌: elfin face(太い内側眉毛、眼間狭小、内眼角贅皮、腫れぼったい眼瞼、星状虹彩、鞍鼻、上向き鼻孔、長い人中、下口唇が垂れ下がった厚い口唇、開いた口など)、社交的で、多弁な性格、外反母趾、爪低形成、歯牙低形成・欠損、低い声を認める。先天性心疾患(大動脈弁上狭窄、末梢性肺動脈狭窄など)、高カルシウム血症、腎動脈狭窄、冠動脈狭窄、泌尿器疾患(石灰化腎、尿路結石、低形成腎、膀胱憩室、膀胱尿管逆流など)を合併する。成人期は、高血圧、関節可動制限、尿路感染症、消化器疾患(肥満、便秘、憩室症、胆石など)が問題となる。突然死や麻酔関連死が報告されている。

4. 治療法

乳児期には、嘔吐、便秘、哺乳不良、コリックによる体重増加不良を認め、筋緊張低下、雷などの音に過敏な場合(聴覚過敏)が多い。中耳炎を繰り返す。約 50% に鼠径ヘルニアを認め、手術を必要とする。

独歩は平均で 21 ヶ月、発語が 21.6 ヶ月と遅れを認める。SVAS:大動脈弁上部狭窄症(64%)、PPS:末梢性肺動脈狭窄(24%)、VSD:心室中隔欠損(12%)などの心疾患のを認め、18% で手術が必要である。SVAS は進行性であるが、PPS は改善することが多い。

IQ は平均 56 である。視空間認知障害、特異的認識パターンを認める。注意欠陥障害を 84% で認める。微細運動を必要とする活動が苦手。共動性斜視や遠視等視覚障害および音への過敏性なども目立つ。不正咬合。エナメル形成不全等がみられる。夜尿、便秘が多い。頻尿もすべての年齢層で認められる。関節可動制限が進行し、つま先歩行、脊椎前彎がみられる。

成人期には、先天性心疾患に加え高血圧(22 歳以上の 60%)が認められる。脳血管障害発作にも注意が必要である。慢性便秘、胆石、結腸憩室などの消化器症状や肥満がみられ、尿路感染症を繰り返す。進行性関節可動制限(90%)、脊椎前彎、側彎が認められる。

全年齢を通じてビタミン D を含む総合ビタミン剤の投与には注意が必要である。また、麻酔中の突然死の報告があり、心臓カテーテル検査や外科手術に際しては、注意を要する。乳児期から聴覚、視覚の試験を随時行い、言語療法等のサポートを行う。不明熱の際には尿路感染症の可能性が常にある。

5. 予後

大動脈弁上狭窄・末梢性肺動脈狭窄など、さまざまな部位の血管狭窄を呈するため、心血管と高血圧に対する定期的なフォローアップが必要である。重症の大動脈弁上狭窄には手術が考慮される。心筋梗塞による突然死のリスクがあるため、特に流出路の狭窄と心筋肥大がある症例には注意する。麻酔時に起きることもある。また、大動脈弁閉鎖不全が 20%程度に、僧帽弁逸脱が 15%程度の患者に起きる。

50%程度の患者に高血圧が発症するが、そのリスクは加齢とともに上昇する。腎血管性高血圧により発症しているときには、腎動脈形成術を行う。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

発生頻度は 2 万人に 1 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(発症後生涯継続または潜在する)

5. 診断基準

あり(学会承認の診断基準あり)

6. 重症度分類

1. 小児例(18 才未満)

小児慢性疾病の状態の程度に準ずる。

2. 成人例

・先天性心疾患があり、薬物治療・手術によっても NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。

○ 情報提供元

「染色体微細構造異常による発達障害の実態把握と疾患特異的 iPS 細胞による病態解析・治療法開発」

研究代表者 山本 俊至 東京女子医科大学統合医科学研究所 准教授

「小児慢性特定疾患の登録・管理・解析・情報提供に関する研究」

研究代表者 松井陽 国立成育医療研究センター 病院長

「国際標準に立脚した奇形症候群領域の診療指針に関する学際的・網羅的検討」

研究代表者 小崎健次郎 慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター 教授

<診断基準>

乳幼児期からの成長障害・低身長、精神発達遅滞、妖精様顔貌: elfin face(太い内側眉毛、眼間狭小、内眼角贅皮、腫れぼったい眼瞼、星状虹彩、鞍鼻、上向き鼻孔、長い人中、下口唇が垂れ下がった厚い口唇、開いた口など)によりウィリアムズ症候群を疑い、以下を実施。

FISH 法により ELN 遺伝子を含むプローブで、7q11.23 微細欠失を認める場合、ウィリアムズ症候群と確定診断する。

<重症度分類>

1. 小児例(18才未満)

小児慢性疾病の状態の程度に準ずる。

2. 成人例

下記に該当する者を対象とする。

- ・先天性心疾患があり、薬物治療・手術によっても NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。

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。安静時また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」をおよその目安として分類した。

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

2-22 ATR-X 症候群

○ 概要

1. 概要

ATR-X(X連鎖 α サラセミア・精神遅滞)症候群 X染色体に局在する *ATR*X 遺伝子を責任遺伝子とする、X染色体連鎖性精神遅滞症候群の一つ。男性で発症し、重度の精神運動発達遅滞、 α サラセミア(HbH病)、特徴的な顔貌、外性器異常、骨格異常、独特の行動・姿勢異常を特徴とする。

2. 原因

*ATR*X 遺伝子がコードしている *ATR*X タンパクは、クロマチンリモデリングタンパクと考えられている。ATR-X 症候群においては、エピジェネティクス制御機構の破綻による、 α グロビン遺伝子を含む複数の遺伝子発現異常が多彩な症状を呈する原因と想定されているが、そのメカニズムは不明である。

3. 症状

(1)精神運動発達の遅れ、(2)特徴的顔貌、(3)外性器異常、(4)骨格異常、(5)特徴的な行動・姿勢の異常:自分の口に手を入れて嘔吐を誘発、斜め上を見上げ、手のひらを上に向け、顎を突き上げる、あるいは首をしめる仕草を好む、(6)自閉症的な症状:視線を合わせにくい、常同運動、(7)消化器系の異常:胃食道逆流、空気嚥下症、イレウス、便秘、(8)検査所見: α サラセミア(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)

4. 治療法

対症療法が主体となる

てんかんに対しては抗けいれん薬の投与。嚥下障害に対しては理学療法、経管栄養、胃瘻造設などの対応。胃食道逆流に対しては手術を要する。停留精巣に対しては手術を要する。精神運動発達に対しては理学療法や作業療法、言語療法を要する。生活全般において、生涯、支援を必要とする。先天性心疾患に対しては手術あるいは内科的治療、呼吸障害に対しては酸素投与、気管切開、人工呼吸などを考慮する。

5. 予後

合併症の有無による。先天性心疾患による心不全の有無、呼吸障害や栄養状態の程度が予後を左右する。一般人口にくらべて、平均寿命は短いことが予想されるが、データは無い。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

100人未満

2. 発病の機構

未解明(遺伝子異常が関与)

3. 効果的な治療方法
未確立(対症療法のみである)
4. 長期の療養
必要(生涯にわたり、療育や生活全般にわたる介助を必要とする)
5. 診断基準
あり(研究班作成の診断基準)
6. 重症度分類
 1. 小児例(18才未満)
小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。
 2. 成人例
 - 1)～3)のいずれかに該当する者を対象とする。
 - 1)難治性てんかんの場合。
 - 2)先天性心疾患があり、NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。
 - 3)modified Rankin Scale(mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上の場合。

○ 情報提供元

「ATR-X 症候群ネットワークジャパン」

研究代表者 京都大学大学院医学研究科医療倫理学・遺伝医療学分野 准教授 和田敬仁

<診断基準>

ATR-X 症候群の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

A. 必発症状・所見(>90%)

1. 男性患者
2. 重度精神運動発達
3. 特徴的顔貌

顔面中心部の低形成(鼻孔が上向き、厚い下口唇、鼻根部が平低、三角口、すき間の空いた門歯)、
小頭、耳介低位

B. 高頻度に認める症状・所見(50%以上)

新生児期

哺乳障害(経管栄養を必要とする)、筋緊張低下

外性器の異常

小精巣、停留精巣、小陰茎、女性外性器様

消化器系の異常

空気嚥下症、嘔吐、胃食道逆流、便秘、イレウス、流涎過多

骨格の異常

先細りの指、第5指短指症、指関節の屈曲拘縮

発育 低身長

姿勢・運動の異常

手を口に突っ込み嘔吐を誘発

突然の笑い発作、感情の高ぶり

自閉症様:視線を合わそうとしない

常同運動:指をこする(pill-rolling)、

姿勢:斜め上を見上げる、顎を手のひらを返して突き上げる、あるいは首をしめるような仕草

自傷行為

C. しばしば認める症状・所見(50%以下)

中枢神経 てんかん

心臓 心奇形

腎臓 奇形

眼科 白内障、斜視

その他 原因不明の脳症、

全く食事を受け付けなくなる発作を周期的に繰り返す

無呼吸、チアノーゼ発作

膝をまげた小刻み歩行、脊柱を前彎した独特の歩き方(歩行獲得例)

D. その他の参考所見

家族歴 X 連鎖性遺伝を疑わせる家族歴

(男性同胞、あるいは母方を介した家系に罹患した患者が存在)

(約 1/3 は患者の新規突然変異; 2/3 は母親が変異の保因者)

E. 検査所見

1. Brilliant Cresyl Blue 染色による HbH の封入体をもつ赤血球の存在(陽性率は約 80%)

2. 頭 MRI; 脳の構造異常(脳萎縮、脳梁欠損症)、白質の信号異常、髄鞘化遅延、白質脳症、進行性の脳萎縮

3. ATRX 遺伝子変異の存在

(現時点で、ATRX 遺伝子変異が確定された場合のみ確定診断される)

F. 鑑別すべき疾患

1. 染色体異常症(微細構造異常)

2. 先天性代謝疾患(アミノ酸、有機酸、乳酸・ピルビン酸、血液ガス、生化学検査など)

3. 重度精神遅滞や自閉症を呈する全ての疾患

脆弱 X 症候群

アンジェルマン症候群

コフィン・ローリー症候群

Smith-Lemli-Opitz 症候群

FG 症候群

ATR-16 症候群

【注意点】

症状は年齢、成長、発達とともに変化するので経時的な観察が必要。

<診断のカテゴリー>

Definite: A の3つを認め、E の3を満たす場合

Probable: A の3つを全て満たし、E の1を満たし、F の鑑別すべき疾患を除外した場合

Possible: A の3つを全て満たすが、F の鑑別すべき疾患を除外した場合

Questionable: A のいずれかを満たし、E の3を満たす。(遺伝子変異の意義について検討が必要な非典型例)

<重症度分類>

1. 小児例(18才未満)

小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。

2. 成人例

1)～3)のいずれかに該当する者を対象とする。

1) 難治性てんかんの場合:主な抗てんかん薬2～3種類以上の単剤あるいは多剤併用で、かつ十分量で、2年以上治療しても、発作が1年以上抑制されず日常生活に支障をきたす状態。(日本神経学会による定義)

2) 先天性心疾患があり、NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。

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。安静時また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」をおよその目安として分類した。

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

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

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

日本脳卒中学会版

食事・栄養 (N)

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

呼吸 (R)

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

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

2-23 症候群性頭蓋縫合早期癒合症

○ 概要

1. 概要

頭蓋・顔面骨縫合早期癒合をきたす疾患群であり、頭蓋・顔面の異常、頸部・気管の異常および四肢の異常を認め、疾患ごとに症状が異なる。代表的な疾患を挙げるとクルーゾン症候群、アペール症候群、ファイファー症候群、アントレー・ビクスラー症候群などがある。

2. 原因

クルーゾン症候群は主に fibroblast growth factor receptor2 (FGFR2)の遺伝子異常が原因であり、主に FGFR2 の IgⅢa/cドメインに集中している。アペール症候群は約 5つの FGFR2 変異が報告されており、主に IgⅡドメインの変異 Ser252Try が 2/3、IgⅢドメインの変異 Pro253Arg が約 1/3 に認められる。ファイファー症候群は主に FGFR2 の IgⅢドメインに集中しており、FGFR 1 の変異 Pro252Argも認められる。アントレー・ビクスラー症候群は主に POR(Cytochrome P450 oxidoreductase)の変異である。しかし、いずれも詳細な発症の機序は不明である。

3. 症状

(1) 共通する症状

- 1.頭蓋 頭蓋縫合早期癒合、水頭症、キアリ奇形
- 2.顔面 眼球突出、上顎骨低形成、上気道閉塞、後鼻孔狭窄/閉塞、巨舌、外耳道狭窄/閉鎖、伝音性難聴
- 3.頸部 脊髄空洞症、軸椎脱臼、頸椎癒合、喉頭気管奇形
- 4.精神運動発達遅滞

(2) 疾患ごとの症状

アペール症候群は全例に骨性合指/趾症を認め、心疾患と肩/肘関節形成不全を認めることがある。ファイファー症候群は臨床症状から3つの病型に分類され、1型の症状は軽度で、2および3型では、水頭症、眼球突出が著しく肘関節拘縮も合併し、2型は、クローバーリーフ頭蓋が認められる。アントレー・ビクスラー症候群は四肢と外性器に異常を認める。

4. 治療法

対症療法である外科的治療が主体である。乳幼児期から成人期まで複数回の手術を要し、10回以上の手術を行うこともある。主な手術は、頭蓋形成術、V-P シャント術、後頭下減圧術、気管切開術、顔面形成術、後鼻孔狭窄/閉塞解放術、環軸椎固定術、合指症分離術、口蓋形成術などである。

5. 予後

予後を左右する因子として水頭症、キアリ奇形、脊髄空洞症、上気道閉塞、環軸椎脱臼、喉頭気管奇形などが挙げられ、重症度と外科的治療に依存する。持続的な疾患であり、重症例では生活面で長期にわたり支障を来す。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 900 名

2. 発病の機構

不明(遺伝子異常を原因とするが、発症機構の詳細は不明である)

3. 効果的な治療方法

未確立(対症療法のみであり、早期かつ包括的な治療を要する)

4. 長期の療養

必要(長期かつ複数回にわたる外科治療のための療養を要する)

5. 診断基準

あり(研究班作成の診断基準あり)

6. 重症度分類

以下のいずれかを満たす場合を対象とする。

- ①modified Rankin Scale(mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上。
- ②視覚障害: 視覚障害: 良好な方の眼の矯正視力が 0.3 未満
- ③聴覚障害: 高度難聴以上

○ 情報提供元

「症候性頭蓋縫合早期癒合症(クルーゾン/アペール/ファイファー/アントレー・ビクスラー症候群)に対する治療指針の作成および新規治療法の開発に関する研究」

研究代表者 神奈川県立こども医療センター形成外科 部長 小林真司

<診断基準>

それぞれの症候群において確定診断例を対象とする。

症候性頭蓋縫合早期癒合症の診断基準

本症は症候群ごとに、さらに同じ症候群でも症状が異なることから、以下により総合的に診断する。確定診断は遺伝学的検査による。

クルーゾン症候群

(1) 症状

1. 頭蓋 頭蓋縫合早期癒合、水頭症、キアリ奇形
2. 顔面 眼球突出、斜視、上顎骨低形成、上気道閉塞、後鼻孔狭窄/閉塞、外耳道狭窄/閉鎖、伝音性難聴
3. 頸部 脊髄空洞症、環軸椎脱臼、頸椎癒合、喉頭気管奇形
4. 四肢 臨床上的表現型において指趾の異常はないことが原則であるが、橈尺骨癒合や表現型の異なる亜型が存在する。
5. 精神運動発達遅滞を認めることがある。

(2) 検査所見

1. 画像検査所見

単純頭部 X 線写真、CT、MRI、脳血流シンチグラフィ、頭部 X 線規格写真、オルソパントモ写真などで頭蓋内圧亢進、頭蓋縫合早期癒合、顔面骨の低形成を認める。

2. 眼科的所見

視力、眼球突出度、両眼視機能、眼底検査などで頭蓋内圧亢進、斜視、眼球突出を認める。

3. 耳鼻科的所見

単純頭部 X 線写真、CT、ポリソムノグラフィなどで上気道閉塞を認める。聴力検査、CT、鼓膜所見などで滲出性中耳炎、外耳道狭窄/閉鎖を認める。

(3) 遺伝学的検査

ほとんどが FGFR2 の IgIIIa/c ドメイン(エクソン 7-9)に集中している。また、皮膚に黒色表皮症(acanthosis nigricans)を伴うクルーゾン症候群では、FGFR3 遺伝子の transmembrane domain に異常(FGFR3:Ala391Glu)が認められる。

アペール症候群

(1) 症状

1. 頭蓋 頭蓋縫合早期癒合、水頭症、キアリ奇形
2. 顔面 眼球突出、斜視、高口蓋、口蓋裂、上顎骨低形成、上気道閉塞、後鼻孔狭窄/閉塞、外耳道狭窄/閉鎖、伝音性難聴
3. 頸部 脊髄空洞症、環軸椎脱臼、頸椎癒合、喉頭気管奇形
4. 四肢 骨性合指/趾症、肩関節形成不全、肘関節形成不全
5. 心・血管 ファロー四徴症など先天性心疾患
6. 精神運動発達遅滞を認めることがある。

(2) 検査所見

クルーゾン症候群に準ずる。

(3) 遺伝学的検査

約 5 つの FGFR2 変異が報告されているが、Ig IIドメインの変異 Ser252Try が 2/3、Ig IIIドメインの変異 Pro253Arg が約 1/3 に認められ、他の変異はまれである。

ファイファー症候群

(1) 症状

1. 頭蓋 頭蓋縫合早期癒合、水頭症、キアリ奇形
2. 顔面 眼球突出、斜視、幅広く平坦な鼻根、小さな鼻、耳介低位、上顎骨低形成、上気道閉塞、後鼻孔狭窄/閉塞、外耳道狭窄/閉鎖、伝音性難聴
3. 頸部 脊髄空洞症、環軸椎脱臼、頸椎癒合、喉頭気管奇形
4. 四肢 幅広で短く外反した母指/趾、皮膚性合指、肘関節拘縮
5. 重症例では精神運動発達遅滞を認める。

(2) 検査所見

クルーゾン症候群に準ずる。

(3) 遺伝学的検査

FGFR 1 の変異 Pro252Arg、FGFR2 では Ig IIIドメインに集中している。FGFR2 遺伝子内の変異の一部はクルーゾン症候群と同一の異常である。

アントレー・ビクスラー症候群

(1) 症状

1. 頭蓋 頭蓋縫合早期癒合を認める。
2. 顔面 西洋梨様と表現される鼻、耳介奇形、外耳道閉鎖、上顎低形成、後鼻孔狭窄を認める。
3. 四肢 クモ状指、上腕骨・橈骨の骨性癒合、多発関節拘縮
4. 腎・泌尿器生殖器 先天性副腎皮質過形成を認めることがある。女兒では外性器の男性化、男児では外性器の発育不全を来す。
5. 精神運動発達遅滞を認めることがある。

(2) 検査所見

1. 画像検査所見 クルーゾン症候群に準ずる。
2. 血液検査所見 17α 水酸化酵素/17,20-lyase および 21 水酸化酵素の複合的機能低下を認める。
3. 尿検査所見 尿中ステロイドホルモンの異常を認める。

(3) 遺伝学的検査

POR(Cytochrome P450 oxidoreductase)異常あるいは稀に FGFR2 異常を認める。

<重症度分類>

以下のいずれかを満たす場合を対象とする。

- ①modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上。
- ②視覚障害： 視覚障害： 良好な方の眼の矯正視力が0.3未満
- ③聴覚障害： 高度難聴以上

- ①modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上。

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

日本脳卒中学会版

食事・栄養 (N)

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

呼吸 (R)

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

③聴覚障害: 以下の3 高度難聴以上

- 0 25dBHL 未満(正常)
- 1 25dBHL 以上40dBHL 未満(軽度難聴)
- 2 40dBHL 以上70dBHL 未満(中等度難聴)
- 3 70dBHL 以上90dBHL 未満(高度難聴)
- 4 90dBHL 以上(重度難聴)

※500、1000、2000Hz の平均値で、聞こえが良い耳(良聴耳)の値で判断

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

2-24 コフィン・シリス症候群

○ 概要

1. 概要

コフィン・シリス症候群(Coffin-Siris 症候群)は、1970年に Coffin と Siris により初めて報告された先天異常症候群であり、重度の知的障害、成長障害、特徴的な顔貌(疎な頭髪、濃い眉と睫毛、厚い口唇など)、手足の第5指の爪および末節骨の無～低形成を主徴とする疾患である。

2. 原因

ほとんどが孤発例であるが、家族例や同胞例の報告も散見されるため、常染色体優性遺伝、常染色体劣性遺伝の両方の遺伝形式が想定されている。常染色体優性遺伝形式をとる原因遺伝子として、*SMARCB1*、*SMARCA4*、*SMARCE1*、*ARID1A*、*ARID1B*、*PHF6*、*SOX11* が同定されている。そのうち *SMARCB1*、*SMARCA4*、*SMARCE1*、*ARID1A*、*ARID1B* はクロマチン再構成因子として知られる SWI/SNF 複合体のサブユニットをコードし、本症候群の病態に SWI/SNF 複合体異常が深く関与すると考えられている。

3. 症状

重度の精神発達の遅れ、成長障害、特徴的な顔貌(疎な頭髪、濃い眉と睫毛、厚い口唇など)、手足の第5指の爪および末節骨の無～低形成を主徴とし、心疾患を合併する。

4. 治療法

てんかんに対しては必要に応じて薬物療法、心疾患に対しては必要に応じて手術や薬物療法を行う。

5. 予後

主に難治性てんかんの併存および合併する心疾患により生命予後が左右される。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

100人未満

2. 発病の機構

不明(ただし、疾患責任遺伝子として *SMARCB1*、*SMARCA4*、*SMARCE1*、*ARID1A*、*ARID1B*、*PHF6*、*SOX11* の7遺伝子が報告されている。)

3. 効果的な治療方法

未確立(対症療法のみ)

4. 長期の療養

必要(症状が不可逆的変化もしくは進行性である)

5. 診断基準

あり(研究班作成の診断基準あり)

6. 重症度分類

以下の1)～3)のいずれかを満たす場合を対象とする。

- 1) 難治性てんかんの場合
- 2) 先天性心疾患があり、薬物治療・手術によっても NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。
- 3) 気管切開、非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)、人工呼吸器使用の場合

○ 情報提供元

「コフィン・サイリス症候群の分子遺伝学的解析と診断・治療法の開発研究班」

研究代表者 横浜市立大学 准教授 三宅紀子

「国際標準に立脚した奇形症候群領域の診療指針に関する学際的・網羅的検討」

研究代表者 慶應義塾大学 小崎健次郎

<診断基準>

原因遺伝子(*ARID1A* 遺伝子、*ARID1B* 遺伝子、*SMARCB1* 遺伝子、*SMATCA4* 遺伝子、*SMARCE1* 遺伝子、*PHF6* 遺伝子、*SOX11* 遺伝子等)のいずれかに変異を認めればコフィン-シリス症候群と診断が確定する。変異を認めない場合もあり、乳・幼児期よりAの大基準を全て認めれば臨床診断する。

A. 臨床症状

大基準:

1. 第5指爪と末節骨の低～無形成
2. 発達遅滞、知的障害(軽度～重度)
3. 顔貌上の特徴

特徴の強い(coarseness)顔貌を呈する場合もあれば(古典型/A型)、それほど特徴の強くない場合もある(バリエーション型/B型)が以下を参照。

- ・濃い眉毛と長い睫毛～薄く細く弓状の眉毛
- ・幅広い鼻梁・鼻先
- ・厚い上下口唇を伴った幅広い口～薄い上口唇

小基準:

4. 外胚葉系の異常(多毛、濃い眉毛、長い睫毛、頭髪は薄い)
5. 成長障害(小頭症、子宮内発育遅延、低身長、体重増加不良、反復性感染症)
6. 臓器異常(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)

B 遺伝学的検査

ARID1A 遺伝子、*ARID1B* 遺伝子、*SMARCB1* 遺伝子、*SMATCA4* 遺伝子、*SMARCE1* 遺伝子、*PHF6* 遺伝子、*SOX11* 遺伝子に変異を認める。

<重症度分類>

1)～3)のいずれかに該当する者を対象とする。

1) 難治性てんかんの場合: 主な抗てんかん薬2～3種類以上の単剤あるいは多剤併用で、かつ十分量で、2年以上治療しても、発作が1年以上抑制されず日常生活に支障をきたす状態。(日本神経学会による定義)

2) 先天性心疾患があり、薬物治療・手術によっても NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。

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。安静時また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」をおよその目安として分類した。

3) 気管切開、非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)、人工呼吸器使用の場合

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

2-25 ロスムンド・トムソン症候群

○ 概要

1. 概要

ロスムンド・トムソン症候群は、小柄な体型、日光過敏性紅斑、多形皮膚萎縮症、骨格異常、若年性白内障を特徴とする常染色体劣性の遺伝病である。類縁疾患としてRAPADILINO症候群、バレー・ジェロルド症候群があるが、同じ遺伝子座に異常を認めることから現時点では当該疾患に含めて取り扱う。

2. 原因

DNAの複製・修復に関与するヘリカーゼタンパク RecQL4 の異常により、発症する。病因遺伝子は明らかになっているが、その機能については、不明な点が残されている。

3. 症状

特徴的な皮膚所見が乳児期から認められる。浮腫性紅斑から毛細血管拡張、皮膚萎縮、色素沈着をきたす。特に、日光に暴露される箇所に強い。水疱を形成することもある。疎な毛髪、眉毛が認められる。前頭部の突出、鞍鼻などの顔面や拇指、橈骨の欠損など骨格の異常を示す。爪の形成不全がある。歯の異常も伴う。両側性の若年性白内障、生下時からの低身長、性腺機能低下も伴う。知的には正常なことが多い。さらに、癌腫(特に、骨肉腫、皮膚扁平上皮癌)を合併することが多い。皮膚症状を認めない場合をRAPADILINO症候群、頭蓋骨早期癒合、狭頭、短頭などを来す場合をバレー・ジェロルド症候群としている。

4. 治療法

皮膚科、眼科、整形外科、小児科などが連携して治療にあたる必要がある。皮膚病変に関しては日光暴露をさける。皮膚萎縮症部位のレーザー治療により、毛細血管の拡張は改善する。白内障に対しては外科的治療が行われる。齲歯が起きやすいため、口腔内病変を定期的にチェックする。骨格の異常に対しては、対症療法が主体となる。また、骨肉腫の発症を含めた注意深い観察が必要である。定期的な検診により癌腫の発生を早期に発見し、外科的切除、抗がん剤による治療を行う

5. 予後

多形皮膚萎縮症があり、日光暴露により悪化するため避ける必要がある。若年性の白内障により繰り返す治療が必要となり、骨欠損等の骨格異常に対しては、リハビリテーションなどが必要となる。その他骨肉腫や癌腫の早期発見や治療を行う必要があり、生命予後はこれらによる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

100 人未満

2. 発病の機構

不明(遺伝子異常が関与しているも詳細は不明)

3. 効果的な治療方法
未確立(対症療法のみ)
4. 長期の療養
必要(様々な病変に対する治療が継続する)
5. 診断基準
あり(研究班作成の診断基準あり)
6. 重症度分類
modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

情報提供元

「遺伝子修復異常症(Bloom 症候群、Rothmund-Thomson 症候群、RAPADILINO 症候群、Baller-Gerold 症候群)の実態調査、早期診断法の確立に関する研究」

研究代表者 国立病院機構長良医療センター 臨床研究部長 金子英雄

<診断基準>

確定診断された例を対象とする。

研究班作成の診断基準

A 症状

1. 多形皮膚萎縮症
2. 低身長
3. 骨格異常
4. 日光過敏症
5. 毛髪異常
6. 若年性白内障
7. 乳児期の難治性下痢
8. 爪異常
9. その他:毛細血管拡張症、色素沈着、成長遅延、性腺機能低下、角化異常

B 検査所見

1. FISH検査 (8番染色体の異常)
2. 皮膚生検 組織を免疫染色しRecQL4タンパク欠損を検出

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

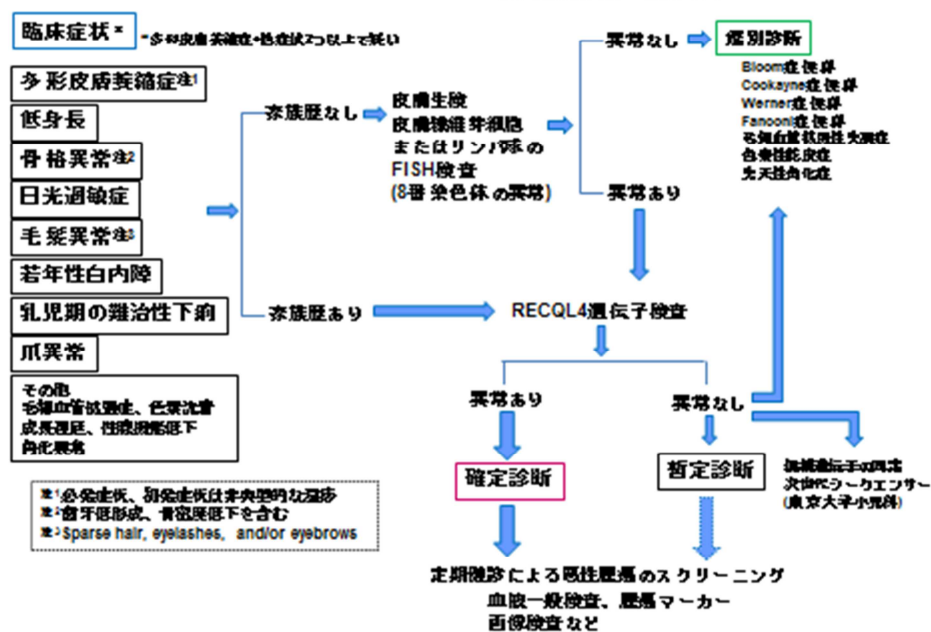
ブルーム症候群、コケイン症候群、ウェルナー症候群、ファンコニー症候群、毛細血管拡張性運動失調症、色素性乾皮症、先天性角化症、アクロゲリア

D 遺伝学的検査

1. RecQL4遺伝子の変異

A の症状を複数認め、C を鑑別し、D の遺伝子異常を認めた場合に確定診断する。

Rothmund-Thomson症候群診断指針



<重症度分類>

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

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

日本脳卒中学会版

食事・栄養 (N)

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

呼吸 (R)

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

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

2-26 歌舞伎症候群

○ 概要

1. 概要

1981年に我が国で見いだされた先天異常症候群である。患者の切れ長の目をもつ顔貌が歌舞伎役者の隈取に似ることから歌舞伎症候群と命名された。国内外から約400例の報告があり、推定罹病率は1/32,000程度とされている。ほとんどが孤発例で家族例は極く少数である。

2. 原因

臨床的に歌舞伎症候群と診断された患者の約70%に*KMT2D*遺伝子(*MLL2*遺伝子)の変異が認められる。*KMT2D*遺伝子(*MLL2*遺伝子)はヒストンメチル化酵素(H3K4)であり、歌舞伎症候群はヒストンメチル化異常症と考えられる。*KDM6A*遺伝子の変異を有する患者も報告されている。

3. 症状

(1) 特徴的な顔貌(100%)

下眼瞼外側1/3の外反・切れ長の眼瞼裂(ほぼ100%)、外側1/2が疎な弓状の眉、先端がつぶれた鼻、短い鼻中隔、突出した大きな耳介変形

(2) 骨格系の異常(92%)

指短縮(特にV指、中節骨短縮)、脊柱側弯、椎体矢状裂、肋骨異常など

(3) 軽度～中等度の精神発達の遅れ(92%)

(4) 生後始まる成長障害(低伸長)(88%)

(5) 皮膚紋理異常(90%)

指尖部の隆起(finger pad)

4. 治療法

てんかんに対しては必要に応じて薬物療法、心疾患に対しては必要に応じて手術や薬物療法を行う。

5. 予後

主に難治性けいれんの併存および合併する心疾患により生命予後が左右される。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約3,000～4,000人

2. 発病の機構

不明(遺伝子異常が関与している)

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(発症後生涯継続または潜在する)

5. 診断基準

あり(学会承認の診断基準あり)

6. 重症度分類

1. 小児例(18才未満)

小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。

2. 成人例

成人例は、1)～3)のいずれかに該当する者を対象とする。

1) 難治性てんかんの場合。

2) 先天性心疾患があり、薬物治療・手術によっても NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。

3) 気管切開、非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)、人工呼吸器使用の場合

○ 情報提供元

「ゲノム異常症としての歌舞伎症候群原因遺伝子同定と遺伝子情報に基づく成長障害治療可能性の研究開発班」

研究代表者 吉浦孝一郎 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 教授

「先天異常症候群の登録システムと治療法開発をめざした検体共有のフレームワークの確立」

研究代表者 小崎健次郎 慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター 教授

「国際標準に立脚した奇形症候群領域の診療指針に関する学際的・網羅的検討」

研究代表者 小崎健次郎 慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター 教授

「小児慢性特定疾患の登録・管理・解析・情報提供に関する研究」

研究代表者 松井陽 国立成育医療研究センター 病院長

<診断基準>

主要臨床症状 1 より歌舞伎症候群が疑われ、原因遺伝子 (*KMT2D* 遺伝子 (別名: *MLL2* 遺伝子)・*KDM6A* 遺伝子等) に変異を認めれば歌舞伎症候群と診断が確定する。変異を認めない場合もあり、乳・幼児期から下記の症状を全て満たせば臨床診断される。

I. 主要臨床症状

1. 下眼瞼外側 1/3 の外反・切れ長の眼瞼裂を含む特徴的な顔貌
2. 指尖部の隆起
3. 精神発達遅滞

<重症度分類>

1. 小児例(18才未満)

小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。

2. 成人例

1)～3)のいずれかに該当する者を対象とする。

1) 難治性てんかんの場合:主な抗てんかん薬2～3種類以上の単剤あるいは多剤併用で、かつ十分量で、2年以上治療しても、発作が1年以上抑制されず日常生活に支障をきたす状態。(日本神経学会による定義)

2) 先天性心疾患があり、薬物治療・手術によってもNYHA分類でⅡ度以上に該当する場合。

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。安静時また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」をおよその目安として分類した。

3) 気管切開、非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)、人工呼吸器使用の場合

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

2-27 内臓錯位症候群

○ 概要

1. 概要

内臓が左右対称性に形成される臓器錯位症候群のうち右側相同または左側相同を呈する症候群。無脾症または多脾症ともいわれる。ここでは、内臓が左右反転する内臓逆位は含まないものとする。無脾症では、通常脾臓は欠損している。50-90%に先天性心疾患を合併する。合併心奇形は、単心房、共通房室弁、単心室、総肺静脈還流異常、肺動脈閉鎖(狭窄)などが多い。多脾症では通常脾臓は分葉して複数認め、50-90%に先天性心疾患を合併する。合併心奇形は、奇静脈結合、下大静脈欠損、心房中隔欠損、両大血管右室起始症などが多い。

重症細菌性感染症(特に肺炎双球菌)に罹患しやすく、感染症での突然死もある。合併する心奇形によるが、単心房、単心室、肺動脈狭窄の組み合わせが多く高度のチアノーゼを呈し、生涯、心不全が持続し、予後が悪い。

2. 原因

多くは原因不明。*connexin* 遺伝子、ホメオボックス遺伝子などの関与が考えられている。

3. 症状

無脾症では心内合併奇形として、両側上大静脈、単心房、共通房室弁、単心室、心房中隔欠損、心内膜床欠損、肺動脈狭窄、両大血管右室起始症、総肺静脈還流異常、動脈管開存、など多彩各者なものを認める。多脾症では、両側上大静脈、下大静脈欠損、単心房、単心室、心房中隔欠損、心内膜床欠損、肺動脈狭窄、両大血管右室起始症、肺高血圧、など多彩なものを認める。

症状は、主として合併する心奇形によるが、当初は肺血流の状況に大きく影響される。肺血流減少型が多く、その場合チアノーゼが高度。共通房室弁逆流で、高度心不全をきたすことがある。肺血流増加型は、肺高血圧となる。

無脾症では、肺炎球菌、インフルエンザ桿菌による髄膜炎、敗血症に罹患しやすく、ときに致命的で、突然死となる。感染性心内膜炎のリスクも高い。腸回転異常、総腸間膜症などによる腸閉塞、胆道閉鎖などを合併することもある。

多脾症では、合併する心奇形によるが、当初は肺血流の状況に大きく影響される。すなわち肺血流増加型では多呼吸・ほ乳不良などを認め、早期に肺高血圧をきたす。肺血流減少型ではチアノーゼを呈する。心内奇形なしの場合や心房中隔欠損のみの場合があるが、その場合には無症状である。洞徐脈、房室解離、発作性上室性頻脈などの不整脈を呈することも多い。腸回転異常、総腸間膜症などによる腸閉塞、胆道閉鎖などを合併することもある。

4. 治療法

根治療法はない。合併心奇形に対する治療を行う。最終的には2心室修復は困難で、Fontan手術となることが多い。細菌感染症に対するワクチン接種をおこなう。

多脾症では、洞機能不全などの不整脈に対する治療も必要となる。

5. 予後

生命予後は合併心奇形による影響が大きい。重症感染症も大きな予後規定因子である。予後不良の疾患である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
約 2,000 人
2. 発病の機構
不明
3. 効果的な治療方法
未確立(手術も含め対症療法のみである)
4. 長期の療養
必要(ずっと症状は持続する)
5. 診断基準
あり
6. 重症度分類
New York Heart Association 分類を用いてⅡ度以上を対象とする。

○ 情報提供元

「内臓錯位症候群研究班」

研究代表者 東京女子医科大学 教授 中西敏雄

<診断基準>

Definite を対象とする。

内臓錯位症候群の診断基準

無脾症の診断基準

A

1. 両側上大静脈、単心房、共通房室弁、単心室、心房中隔欠損、心内膜床欠損、肺動脈狭窄、両大血管右室起始症、総肺静脈還流異常、動脈管開存、などの先天性心疾患を有する。

B

1. 胸部エックス線: 対称肝を呈する。気管支は両側 eparterial bronchus (肺動脈が気管支と並走する)となる。
2. 血液像: 末梢赤血球に Howell-Jolly 小体を認める。
3. 心臓カテーテル検査: 心房造影による心耳形態(両側右心耳構造)、肺動脈造影により肺動脈と気管支の位置関係(両側 eparterial bronchus)を確認できる。
4. 造影 CT: 肺動脈と気管支の位置関係(両側 eparterial bronchus)を確認できる。
5. 腹部 CT ないしエコー: 脾臓を認めない。

<診断のカテゴリー>

Definite: 1+Aの1を満たし、Bのうち1項目以上を満たすもの

多脾症の診断基準

A

1. 両側上大静脈、下大静脈欠損、単心房、単心室、心房中隔欠損、心内膜床欠損、肺動脈狭窄、両大血管右室起始症、肺高血圧などの先天性心疾患を有する。

B

1. 胸部エックス線: 気管支は両側 hyperarterial bronchus (肺動脈が気管支を乗り越える)となる。
2. 心臓超音波検査: 下大静脈欠損兼奇静脈結合を認める。
3. 心臓カテーテル検査: 心房造影による心耳形態(両側左心耳構造)、肺動脈造影により肺動脈と気管支の位置関係(両側 hyperarterial bronchus)を確認できる。
4. 造影 CT: 肺動脈と気管支の位置関係(両側 hyperarterial bronchus)を確認できる。
5. 画像診断で、複数の脾臓を認める。

<診断のカテゴリー>

Definite: 1+Aの1を満たし、Bのうち1項目以上を満たすもの

<重症度分類>

New York Heart Association(MYHA)分類を用いてⅡ度 以上を対象とする。

NYHA 分類

I 度	心疾患はあるが身体活動に制限はない。 日常的な身体活動では疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生じない。
Ⅱ 度	軽度から中等度の身体活動の制限がある。安静時また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」をおよその目安として分類した。

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

2-28 鰓耳腎症候群

○ 概要

1. 概要

鰓耳腎(Branchio-oto-renal (BOR))症候群は、頸瘻・耳瘻孔・外耳奇形などの鰓原性奇形、様々なタイプの難聴、腎尿路奇形を3主徴とする症候群である。時に顔面神経麻痺を認めることがあるが、一般に知的発達には正常である。本症候群では難聴への早期介入が患者の言語発達を改善し、また腎症状の重症度が生命予後を左右する。

2. 原因

常染色体優性遺伝形式をとる遺伝性疾患である。腎臓、第2鰓弓に発現する EYA1 遺伝子の変異が約40%の頻度で認められる。SIX1、SALL1、SIX5 遺伝子変異も原因であるが、極めて頻度は低い。約半数で原因遺伝子が不明である。

3. 症状

頸瘻・耳瘻孔・外耳奇形などの鰓原性奇形、難聴、腎尿路奇形を3主徴とする。一般に知的発達は正常である。本症候群は先天性の高度難聴や小児期腎不全の重要な原因であり、小児高度難聴の約2%を占めるとされている。鰓原性奇形、難聴のみを呈することもあり、同一家系内で同じ遺伝子変異を持つ場合でも、その表現型はさまざまであることが多い。難聴は伝音性、感音性、混合性いずれのタイプもとり、治療可能なことも少なくない。そのため早期診断が重要である。腎症状はみられないこともあるが、重症な腎低形成のために生後早期に死亡した例もある。

4. 治療法

特異的な治療法はない。先天性難聴に対しては、補聴器装着や人工内耳造設を行うことで聴力が改善することがある。腎不全に進行した場合には、透析や腎移植が必要である。頸瘻孔・耳瘻孔などに感染を繰り返す場合には、瘻孔切除術を行う。

5. 予後

予後はさまざまであるが、腎障害が最も重要である。聴力異常への早期介入により、言語発達の改善も期待できる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約300人

2. 発病の機構

不明(遺伝子の異常等が示唆されている)

3. 効果的な治療方法

未確立(対症療法のみ)

4. 長期の療養

必要(難聴と腎障害が長期間持続する)

5. 診断基準

あり(研究班作成の診断基準あり)

6. 重症度分類

①聴覚で高度難聴以上または②CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合を対象とする。

情報提供元

「腎・泌尿器系の希少難治性疾患群に関する調査研究班」

研究代表者 神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学分野 教授 飯島一誠

<診断基準>

鰓耳腎(BOR)症候群の診断基準

主症状

1. 第2鰓弓奇形（鰓溝性瘻孔あるいは鰓溝性嚢胞がある。鰓溝性瘻孔は胸鎖乳突筋の前方で、通常は頸部の下方1/3の部位の微小な開口。鰓溝性嚢胞は胸鎖乳突筋の奥で、通常は舌骨の上方に触知する腫瘤。）
2. 難聴（程度は軽度から高度まで様々であり、種類も伝音難聴、感音難聴、混合性難聴のいずれもありうる。）
3. 耳小窩（耳輪の前方、耳珠の上方の陥凹）、耳介奇形（耳介上部の欠損）、外耳、中耳、内耳の奇形（※参考所見）、副耳のうち1つ以上
4. 腎奇形（腎無形成、腎低形成、腎異形成、腎盂尿管移行部狭窄、水腎症、膀胱尿管逆流症、多嚢胞性異形成腎など）

遺伝子診断

1. EYA1もしくはSIX1に病原性のある変異を認める

※参考所見

1. 外耳道奇形（外耳道閉鎖、狭窄）
2. 中耳奇形（耳小骨の奇形、変位、脱臼、固着。中耳腔の狭小化、奇形）
3. 内耳奇形（蝸牛低形成、蝸牛小管拡大、前庭水管拡大、外側半規管低形成）

<診断のカテゴリー>

以下の①または②を鰓耳腎(BOR)症候群と診断する。

- ①家族歴のない患者では、主症状を3つ以上、もしくは2つ以上でかつ遺伝子診断されたもの。
- ②一親等に家族歴のある患者では、主症状を1つ以上でかつ遺伝子診断されたもの。

いずれの場合であっても、BOR症候群と同様の徴候を示す他の多発奇形症候群は除外する（Townes-Brocks症候群、チャージ症候群、22q11.2欠失症候群など）。

<重症度分類>

以下のいずれかを満たす場合を対象とする。

①聴覚で高度難聴以上

- 0 25dBHL 未満(正常)
- 1 25dBHL 以上40dBHL 未満(軽度難聴)
- 2 40dBHL 以上70dBHL 未満(中等度難聴)
- 3 70dBHL 以上90dBHL 未満(高度難聴)
- 4 90dBHL 以上(重度難聴)

※500、1000、2000Hz の平均値で、聞こえが良い耳(良聴耳)の値で判断

②腎:CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合

CKD 重症度分類ヒートマップ

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

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

2-29 ウェルナー症候群

○ 概要

1. 概要

1904年にドイツの医師オットー・ウェルナーにより初めて報告された常染色体劣性の遺伝性疾患。思春期以降に、白髪、白内障などさまざまな老化徴候が出現することから、代表的な「早老症候群」の一つに数えられている。ウェルナー症候群(Werner syndrome)は白内障や白毛、脱毛など、実年齢に比べて「老化が促進された」ように見える諸症状を呈することから“早老症”と呼ばれる。

思春期以降に発症し、がんや動脈硬化のため40歳半ばで死亡する常染色体劣性疾患で、日本の推定患者数は約2,000名、世界の報告の6割が日本人と我が国に多い。原因遺伝子が1994年に同定されたが、早老機序は未解明、根治療法も未確立であり、多くの患者が、難治性皮膚潰瘍に伴う下肢切断や悪性腫瘍、糖尿病のため、生命の危機または死を免れても重篤な後遺症に苦しんでいる。

2. 原因

第8染色体短腕上に存在するRecQ型のDNAヘリカーゼ(WRNヘリカーゼ)のホモ接合体変異が原因と考えられている。しかし、何故この遺伝子変異が、本疾患に特徴的な早老症状、糖尿病、悪性腫瘍などをもたらすかは未解明である。

3. 症状

20歳代以降、白髪・脱毛などの毛髪変化、白内障(両側性の場合が多い)、高調性の嚙声、腱など軟部組織の石灰化、皮膚の萎縮や角化・潰瘍、四肢の筋・軟部組織の萎縮、高インスリン血症を伴う耐糖能障害、性腺機能低下症などが出現する。また低身長である場合が多い。

4. 治療法

根本的治療法は未開発である。白内障は通常手術を必要とする。糖尿病に対しては一般にチアゾリジン誘導体が著効を示す。高LDLC血症にはスタチンが有効である。四肢の難治性皮膚潰瘍に、保存的治療が無効な場合には、他部位からの皮膚移植を検討する。

5. 予後

死亡の二大原因は動脈硬化性疾患と悪性腫瘍であり、平均死亡年齢が40歳代半ばと言われてきたが、最近の研究により平均寿命が10年以上延長していることが示された

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約2,000人

2. 発病の機構

不明(RecQ型のDNAヘリカーゼ(WRNヘリカーゼ)が原因遺伝子として同定されたが、早老機序は未解

明。)

3. 効果的な治療方法
未確立(対症療法のみ)
4. 長期の療養
必要(発症後生涯持続する)
5. 診断基準
あり(研究班作成の診断基準あり)
6. 重症度分類
ウエルナー症候群の重症度分類を用いて、3度以上を対象とする。

情報提供元

「研究代表者 千葉大学大学院医学研究院 細胞治療内科学講座 教授 横手幸太郎」

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

ウェルナー症候群の診断基準

診断方法

Definite(確定): 主要徴候の全てもしくは3つ以上の主要徴候に加え、遺伝子変異を認めるもの

Probable(疑い): 主要徴候の1、2に加えて主要徴候やその他の徴候から2つ以上。

A 症状

I 主要徴候 (10才以後 40才まで出現)

1. 老年性毛髪変化 (白髪、禿頭など)
2. 白内障 (両側)
3. 皮膚の萎縮・硬化 (鶏眼や胼胝等)、難治性潰瘍形成
4. 軟部組織の石灰化 (アキレス腱等)
5. 烏様顔貌

II その他の徴候と所見

1. 音声の異常(かん高いしわがれ声)
2. 糖、脂質代謝異常
3. 骨の変形などの異常 (骨粗鬆症等)
4. 非上皮生腫瘍または甲状腺癌
5. 血族結婚
6. 早期に現れる動脈硬化 (狭心症、心筋梗塞等)
7. 原発性性腺機能低下
8. 低身長及び低体重

III 遺伝子変異

1. RecQ 型の DNA ヘリカーゼ遺伝子 (WRN 遺伝子) の変異

B 検査所見

1. 画像検査所見 両側アキレス腱部の石灰化 (火焰様とも表現される特徴的な石灰化様式を呈する)

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

Hutchinson-Gilford progeria syndrome、Rothmund-Thomson syndrome、Bloom syndrome

(上記の疾患は老年様症状が一般的にウェルナー症候群より若年から発症し、さらに我が国においては非常に稀な疾患である。)

D 遺伝学的検査

1. RecQ 型の DNA ヘリカーゼ遺伝子 (WRN 遺伝子) の変異

<重症度分類>

3度以上を対象とする。

ウェルナー症候群の重症度分類

- 1 度: 皮膚の硬化や萎縮が四肢のいずれかにみられるが、日常生活への影響はまだ極めて軽微。
- 2 度: 皮膚の硬化や萎縮が四肢のいずれかにみられるが、まだ障害は軽く、日常生活は多少の不自由はあっても従来通り可能であり、歩行障害はないか、あっても軽微である。
- 3 度: 日常生活は自立しているが、皮下の石灰化、皮膚潰瘍^{注1)}等による疼痛のために日常生活の制約をうけている。
- 4 度: 下肢に強い症状があり、自立歩行は不可能。介助により歩行や外出を行う。日常生活でも部分的介助を要する。
- 5 度: ベッドまたは車椅子の生活でほとんど寝たきり。全面的介助を要する。もしくは悪性腫瘍を発症している。^{注4)}

注1) 皮膚潰瘍(治療後瘢痕を含む): ウェルナー症候群は、四肢末梢における皮膚の硬化・萎縮に伴い、下腿や足部、肘部に皮膚潰瘍を好発する。皮膚の萎縮、線維芽細胞の老化による再生能力の低下や血行障害のため、保存的にも観血的にも治癒の困難な場合が多い。疼痛や関節可動域の低下により、下肢潰瘍は歩行障害をもたらし、肘部潰瘍は食事や洗顔に支障をきたすなど、日常生活動作が著しく制限される。潰瘍部への感染併発により、しばしば四肢切断に至る。

注2) 難治性潰瘍のため四肢切断に至った場合は4度以上に分類される。

注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者については、医療費助成の対象とする。

注4) ウェルナー症候群では、若年より悪性腫瘍(固形ならびに造血器腫瘍)を高率に発症し、その日常生活活動度と生命予後を左右する。

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

2-30 コケイン症候群

○ 概要

1. 概要

コケイン症候群(Cockayne syndrome ; CS)は紫外線性 DNA 損傷の修復システム、特にヌクレオチド除去修復における転写共益修復(転写領域の DNA 損傷の優先的な修復)ができないことにより発症する常染色体劣性遺伝性の早老症である。1936年にイギリスの小児科医 Cockayne により「視神経の萎縮と難聴を伴い発育が著明に低下した症例」として最初に報告された。日光過敏症、特異な老人様顔貌、皮下脂肪の萎縮、低身長、著明な栄養障害、視力障害、難聴なども伴う稀な疾患で、常染色体劣性形式で遺伝する。CSの本邦での発症頻度は2.7/100万人である。

2. 原因

CSの責任遺伝子はヌクレオチド除去修復系に関わる *CSA*(5q12.1)、*CSB*(10q11.23)、色素性乾皮症(xeroderma pigmentosum ; XP)B・D・G群の原因である *XPB*(2q14.3)、*XPD*(19q13.32)、*XPG*(13q33.1)の5つである。CS患者の責任遺伝子は25%が *CSA*、75%が *CSB* であり、XP遺伝子関連は非常に稀である。これらの遺伝子異常により何故CSに老人様顔貌、発育不全、栄養障害、眼症状などの多彩な臨床症状が起きるのかは未だに不明である。

3. 症状

光線過敏症、特有の早老様顔貌(小頭、目のくぼみ、皮下脂肪萎縮)、著明な発育・発達遅延 網膜色素変性、感音性難聴など多彩な症状を呈する。各種症状は乳児期に出現し年齢とともに進行する。CTでは脳幹(特に基底核)の石灰化、MRIでは脱髄性変化がみられる。CSは臨床的にI型(古典型)、II型(先天性、生下時から著明な発育障害あり)、III型(遅発型、成人発症)の3型に分類される。その他、色素性乾皮症(xeroderma pigmentosum ; XP)との合併型(XP/CS)もある。本邦でみられるCSはほとんどがI型症例である。典型例(古典型)では著明な発育不全、重篤な栄養障害がみられ、思春期までに完全に失明し聴力を失う。関節の拘縮、筋緊張は年齢とともに徐々に進行する。患児は10歳を超えれば歩行困難で車椅子生活となり、思春期には経口摂取が困難となり経鼻栄養が必要になる。う歯も好発する。転倒による外傷に加え15歳前後からは腎障害、肝機能障害、心血管イベント、高血糖、呼吸器系・尿路系感染症の合併に留意する。

4. 治療法

CSは単一遺伝子疾患であるため根治的治療法はない。CSは紫外線からの遮光、補聴器や眼鏡の使用に加え、栄養障害、感染、腎障害、肝障害、糖尿病などに対する対症療法が行われている。関節の拘縮、筋緊張に対してはリハビリが有用である。

5. 予後

CS患者は経過中重篤な栄養障害、感染症や腎障害を合併しやすく、予後はIII型を除いてきわめて不良

である。I 型 CS は 15～20 歳、II 型 CS、XP 合併型は 5 歳までに死亡することが多い。極めて稀な III 型 CS では 60 歳生存例もある。患者予後は腎障害、心血管イベント、呼吸器系・尿路系感染の進行度、重度による。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
100 人未満
2. 発病の機構
不明(遺伝子異常によるとされている)
3. 効果的な治療方法
未確立(対症療法のみである)
4. 長期の療養
必要(10 歳を超えれば歩行困難で車椅子生活となり、徐々に聴力、視力を失い、経口摂取も困難となる)
5. 診断基準
あり(研究班作成の診断基準あり)
6. 重症度分類
CS 重症度分類を用いて Grade 2 以上を対象とする。

○ 情報提供元

「皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究」

研究代表者 久留米大学医学部教授 橋本 隆

<診断基準>

確定診断例を対象とする

コケイン症候群の診断基準

①CS の各種症状

主徴候

(1) 著明な成長障害

- ・2歳で身長、体重、頭囲が 5 パーセントイル以下
- ・2歳以降はさらに パーセントイル値が減少する。I 型、XP 合併型では生後1歳前後から、II 型では出生時から確認できるが、III 型では成人期以降に出現あるいはみられないこともある)

(2) 精神運動発達遅延

- ・言葉や歩行の発達が極めて遅いなどで気づかれる

(3) 早老様の特徴的な顔貌

- ・2歳前後で傾向が始まる、III 型ではみられない場合あり

(4) 日光過敏症状 (別図2)

- ・臨床像はサンバーン様の紅斑、浮腫、水疱形成
- ・既往歴含む、思春期以降は軽減傾向あり

副徴候 * 2 (乳児期には稀で幼児期以降に始まることが多い)

(5) 大脳基底核石灰化(別図3)、(6) 感音性難聴、(7) 網膜色素変性症

その他の徴候(年齢とともに出現、進行するが、CS に対する特異性は低い)

(8) 白内障(II 型では生下時から)、(9) 足関節拘縮(II 型では生下時から)
(10) 視神経萎縮(II 型では生下時から)、(11) 脊椎後弯、(12) 齲歯、(13) 手足の冷感
(14) 性腺機能低下、(15) 睡眠障害、(16) 肝機能障害、(17) 耐糖能異常

予後に影響する合併症

(18) 腎機能障害、(19) 呼吸器感染、(20) 外傷、(21) 心血管障害

CS の診断基準（確定診断のためのガイドライン）

前述の症状の中で(1)～(4)のうち2項目以上の主徴候があれば CS を鑑別疾患として検討する。

- A. 遺伝子検査で CS 関連遺伝子に病的変異 * 3 が同定される: CS と確定診断
- B. 遺伝子検査で CS 関連遺伝子の病的変異 * 3 が未確定あるいは遺伝子解析未実施の場合
 - a. 症状(1)～(4)のうち2項目以上あり、DNA 修復試験 * 4 での異常所見(修復能の低下があり、その低下は既知の CS 関連遺伝子 * 3 導入で相補あり)を認めれば CS と確定診断する
 - b. 主徴候(1)～(4)をすべてみたし、DNA 修復試験での異常所見(修復能の低下があり、その低下は既知の CS 関連遺伝子導入で相補せず、あるいは相補性試験未実施)を認めれば CS と確定診断する
 - c. DNA 修復試験未実施の場合
 - 1)主徴候(1)～(4)すべて、副徴候(5)～(7)のうち 2 項目以上
 - 2)その他の臨床所見、血液・画像など各種データで他疾患(色素性乾皮症、ポルフィリン症など)が否定される
 - 3)同胞が同様の症状から CS と確定診断されている
 - 1)に加え 2)もしくは 3)があれば DNA 修復試験が未実施であっても CS と確定診断できる

* 1 くぼんだ眼と頬、鳥の嘴様の鼻など一見老人様に見える顔貌

* 2 副徴候に関して、(5)～(6)は典型例では2歳前後までには確認できるが、(7)は年長になって出現することが多い。

* 3 CS 関連遺伝子とは *CSA*(5q12.1)、*CSB*(10q11.23)、*XPB*(2q14.3)、*XPD*(19q13.32)、*XPG*(13q33.1)

* 4 DNA 修復試験: 紫外線感受性試験、宿主細胞回復を指標にした DNA 修復能測定、相補性試験、紫外線照射後 RNA 合成試験など

<重症度分類>

CS 重症度分類を用いて Grade 2 以上を対象とする。

CS の進行の速さは前述の疾患概要に示した臨床型分類に一致する。すなわち、Ⅲ型は思春期以降発症で進行も緩徐であり、Ⅰ型は CS の典型型で 2 歳頃から CS 症状を示し始め、学童期以降は重症化する。Ⅱ型は出生時から様々な症状を呈し、XP 合併型も出生後の症状の進行が速く合併症も早期に出現するため、予後はきわめて不良である。以下の重症度分類はすべての CS 病型に適応できる。

CS 重症度評価のためのスコアシート

各種所見					点数
日光過敏	正常:0	あり:1			
視力	正常:0	低下(眼鏡不要):1	低下(眼鏡必要):2		失明:6
聴力	正常:0	低下(補聴器不要):1	低下(補聴器必要):2		聴力なし:6
知的機能	正常:0		障害あり(日常生活可能):2		日常生活困難:6
移動	障害なし:0		歩行障害(車椅子不要):2	車椅子:3	
食事	経口摂取可能:0				経口摂取不可能:6
腎障害	なし:0				あり:6
総計					

CS 重症度分類

CS 重症度	CS 重症度スコアの総計	stage of CS
grade 1 (pre-severe)	0~2	early CS
grade 2 (severe)	3~5	progressing CS
grade 3 (very severe)	6 以上	advanced CS

Grade 2 以上を重症とする。

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

2-31 プラダー・ウィリ症候群

○ 概要

1. 概要

1956年内分泌科医のプラダーと神経科医のウィリが合同で発表した先天異常症候群である。15番染色体長腕の異常による視床下部の機能障害のため、満腹中枢をはじめ体温、呼吸中枢などの異常が惹起される。頻度は、10,000から15,000人に1人とされ、人種差はない。

2. 原因

15番染色体長腕上の刷り込み遺伝子の障害で、欠失型、片親性ダイソミー型、刷り込みセンターの異常など3つの病因が考えられている。現在では、メチレーション試験により、99%以上の確定診断が可能である。遺伝子異常は、15番染色体 15q11-q13 領域の欠失(70%)、同領域の母性ダイソミーUPD(25-28%)、同領域のメチル化異常(2-5%)とされる。病因の違いで多少の臨床症状に差は出るが、原則同様と考えてよい。

3. 症状

内分泌・神経の症状を有する先天異常症候群であり、内分泌学的異常(肥満、低身長、性腺機能障害、糖尿病など)、神経学的異常(筋緊張低下、特徴的な性格障害、異常行動)がみられる。他に、小さな手足、アーモンド様の目、色素低下など身体的な特徴を示す。臨床症状の特徴は、年齢毎に症状が異なることである。乳児期は、筋緊張低下による哺乳障害、体重増加不良、幼児期から学童期には、過食に伴う肥満、思春期には二次性徴発来不全、性格障害、異常行動、成人期には、肥満、糖尿病などが問題となる。

4. 治療法

現在まで治療の根幹は、①食事療法、②運動療法、③成長ホルモン補充療法、④性ホルモン補充療法、⑤精神障害への対応、の5つである、①から④までの治療は、ほぼ世界的に認容されている。⑤に関しては、今後の課題である。

5. 予後

主に肥満に関連した心血管障害・睡眠時無呼吸・糖尿病が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

約 1,000 人以下

2. 発病の機構

不明(原因不明または病態が未解明)

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(発症後生涯継続または潜在する)

5. 診断基準

あり(学会承認の診断基準有り)

6. 重症度分類

1. 小児例(18才未満)

小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。

2. 成人例

成人例は、以下の1)～2)のいずれかに該当する者を対象とする。

1)コントロール不能な糖尿病もしくは高血圧

2)睡眠時無呼吸症候群の重症度分類において中等症以上の場合

○ 情報提供元

「Prader-Willi 症候群の診断・治療指針の作成研究班」

研究代表者 永井敏郎 獨協医科大学越谷病院 教授

「ゲノムインプリンティング異常症5疾患の実態把握に関する全国多施設共同研究」研究班

研究代表者 有馬隆博 東北大学大学院医学系研究科 教授

「先天異常症候群の登録システムと治療法開発をめざした検体共有のフレームワークの確立」

研究代表者 小崎健次郎 慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター 教授

「小児慢性特定疾患の登録・管理・解析・情報提供に関する研究」

研究代表者 松井陽 国立成育医療研究センター 病院長

<診断基準>

確定診断例を対象とする。

主要所見

ゲノム刷り込み現象 Prader-Willi 症候群

Prader-Willi 症候群に対する DNA 診断の適応基準

診断時年齢 DNA 診断の適応基準

- | | |
|---------|--|
| 出生～2 歳 | 1. 哺乳障害を伴う筋緊張低下 |
| 2～6 歳 | 1. 哺乳障害の既往と筋緊張低下
2. 全般的な発達遅延 |
| 6～12 歳 | 1. 筋緊張低下と哺乳障害の既往(筋緊張低下はしばしば持続)
2. 全般的な発達遅延
3. 過食(食欲亢進、食べ物への異常なこだわり)と
中心性肥満(適切な管理がなされない場合) |
| 13 歳～成人 | 1. 知的障害、通常は軽度精神遅滞
2. 過食(食欲亢進、食べ物への異常なこだわり)と
中心性肥満(適切な管理がなされない場合)
3. 視床下部性腺機能低下、そして／もしくは、典型的な行動の問題
(易怒性や強迫症状など) |

【確定診断】: 下記の①または②に該当する場合

①プラダー・ウィリ症候群責任領域を含むプローブを用いた FISH 法で欠失を認める。

②第 15 染色体近位部のインプリンティング領域(PWS-IC)のメチレーション試験で異常(過剰メチル化)が同定されること

<重症度分類>

1. 小児例(18才未満)

小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。

2. 成人例

1)～2)のいずれかに該当する者を対象とする。

1)コントロール不能な糖尿病もしくは高血圧

2)睡眠時無呼吸症候群の重症度分類において中等症以上の場合

・コントロール不能な糖尿病とは、適切な治療を行っていてもHbA1c(NGSP値) >8.0 、
コントロール不能な高血圧は、適切な治療を行っていても血圧 $>140/90$ mmHg
が3ヶ月以上継続する状態を指す。

・睡眠時無呼吸症候群の定義:

一晩(7時間)の睡眠中に30回以上の無呼吸(10秒以上の呼吸気流の停止)があり、そのいくつかはnon-REM期にも出現するものを睡眠時無呼吸症候群と定義する。1時間あたりでは、無呼吸回数が5回以上(AI ≥ 5)で睡眠時無呼吸症候群とみなされる。

・睡眠時無呼吸症候群の重症度分類:

睡眠1時間あたりの「無呼吸」と「低呼吸」の合計回数をAHI(Apnea Hypopnea Index)=無呼吸低呼吸指数と呼び、この指数によって重症度を分類する。なお、低呼吸(Hypopnea)とは、換気の明らかな低下に加え、動脈血酸素飽和度(SpO₂)が3～4%以上低下した状態、もしくは覚醒を伴う状態を指す。

軽症	$5 \leq \text{AHI}$ < 15
中等症	$15 \leq \text{AHI}$ < 30
重症	$30 \leq \text{AHI}$

(成人の睡眠時無呼吸症候群 診断と治療のためのガイドライン 2005)

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

2-32 ソトス症候群

○ 概要

1. 概要

ソトス (Sotos) 症候群は、NSD1 遺伝子の機能異常による大頭、過成長、骨年齢促進、発達の遅れ、痙攣、心疾患、尿路異常、側彎などを呈する先天異常症候群

2. 原因

NSD1 遺伝子 (5 番染色体長腕 5q35 領域に座位) のハプロ不全による。NSD1 遺伝子を含む染色体微細欠失型 (Low copy repeat によるゲノム病) と NSD1 遺伝子内変異型とに分けられる。欠失型と変異型とでは一部症状の差異が指摘されている。

3. 症状

大頭、過成長、骨年齢促進、発達の遅れ

ソトス症候群は、典型的な顔貌、過成長 (身長ないし頭囲 $\geq +2SD$)、精神発達の遅れを特徴とする。主な特徴は、行動障害、高頻度に先天性心疾患、先天性腎・尿路異常、脊柱側彎、てんかん発作である。

4. 治療法

てんかん、腎疾患に対しては必要に応じて薬物療法、心疾患に対しては必要に応じて手術や薬物療法を行う。

5. 予後

主に、心疾患、腎疾患、難治性てんかんが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
約 2500 人
2. 発病の機構
不明(遺伝子異常による)
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(発症後生涯継続または潜在する)
5. 診断基準
あり(学会承認の診断基準あり)
6. 重症度分類
 1. 小児例(18才未満)
小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。
 2. 成人例
成人例は、1)～4)のいずれかに該当する者を対象とする。
 - 1) 難治性てんかんの場合。
 - 2) 先天性心疾患があり、薬物治療・手術によっても NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。
 - 3) 気管切開、非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)、人工呼吸器使用の場合
 - 4) 腎不全を伴う場合。CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合。

○ 情報提供元

「ソス症候群のスクリーニング・診断システム確立班」

研究代表者 富田 博秋 東北大学大学院 医学系研究科 精神・神経生物学分野 准教授

「ソス症候群のスクリーニング・診断システムの開発と実用化研究班」

研究代表者 富田 博秋 東北大学大学院 医学系研究科 精神・神経生物学分野 准教授

「先天異常症候群の登録システムと治療法開発をめざした検体共有のフレームワークの確立」

研究代表者 小崎健次郎 慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター 教授

「国際標準に立脚した奇形症候群領域の診療指針に関する学際的・網羅的検討」

研究代表者 小崎健次郎 慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター 教授

「小児慢性特定疾患の登録・管理・解析・情報提供に関する研究」

研究代表者 松井陽 国立成育医療研究センター 病院長

<診断基準>

臨床診断例、確定診断例を対象とする

ソトス症候群の診断基準

主要臨床症状1～3を認め、原因遺伝子(*MSD1* 遺伝子等)に点変異を認めるか、*MSD1*を含む5番染色体長腕に欠失を認める場合に、ソトス症候群と診断が確定する。変異や欠失を認めない場合もあり、下記の症状のうち1～4を全て満たす場合に本症候群と臨床診断される。

I. 主要臨床症状

1. 乳・幼児期の大頭症($\geq 2SD$)
2. 乳・幼児期の過成長($\geq 2SD$)
3. 頭が大きく長頭、大きい手足、前額・下顎の突出、高口蓋、眼瞼裂斜下、両眼隔離を含む特徴的な顔貌
4. 精神発達遅滞

<重症度分類>

1. 小児例(18才未満)

小児慢性特定疾病における状態の程度に準ずる。

2. 成人例

以下の1)~4)のいずれかに該当する者を対象とする。

1) 難治性てんかんの場合: 主な抗てんかん薬2~3種類以上の単剤あるいは多剤併用で、かつ十分量で、2年以上治療しても、発作が1年以上抑制されず日常生活に支障をきたす状態。(日本神経学会による定義)

2) 先天性心疾患があり、薬物治療・手術によってもNYHA分類でⅡ度以上に該当する場合。

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。安静時また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。

3) 気管切開、非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)、人工呼吸器使用の場合

4) 腎不全を伴う場合。

腎:CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合

CKD 重症度分類ヒートマップ

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

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

2-33 ノーナン症候群

○ 概要

1. 概要

ノーナン(N Noonan)症候群は、細胞内の Ras/MAPK シグナル伝達系にかかわる遺伝子の先天的な異常によって、特徴的な顔貌、先天性心疾患、心筋症、低身長、胸郭異常、停留精巣、知的障害などを示す常染色体優性遺伝性疾患。

2. 原因

ノーナン症候群類縁疾患の原因遺伝子として、これまでに RAS/MAPK シグナル伝達経路に關与する分子である PTPN11、SOS1、RAF1、RIT1、KRAS、BRAF、NRAS、SHOC2、CBL 遺伝子等の先天的な異常が報告されている。しかしながら、約 40%の患者ではこれらの遺伝子に変異を認めず、新規病因遺伝子が存在すると考えられている。

3. 症状

眼間開離・眼瞼裂斜下・眼瞼下垂等を含む特徴的な顔貌、先天性心疾患、心筋症、低身長、胸郭異常、停留精巣、知的障害などが認められる。ときに白血病や固形腫瘍を合併する。

4. 治療法

ノーナン症候群における心血管系異常の治療は通常と同様である。出血傾向を呈する患者では凝固因子欠乏症・血小板凝集異常のいずれも起こることがあり、原因に応じた治療が必要である。

5. 予後

主に合併する心疾患が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

約 600 人

2. 発病の機構

不明(遺伝子異常の關与が示唆されているが詳細は不明)

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(発症後生涯継続または潜在する)

5. 診断基準

あり(学会承認の診断基準あり)

6. 重症度分類

1. 小児例(18才未満)

小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。

2. 成人例

先天性心疾患があり、薬物治療・手術によっても NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。

○ 情報提供元

「分子診断に基づくヌーナン症候群の診断基準の作成と新規病因遺伝子の探索」

研究代表者 青木 洋子 東北大学大学院医学系研究科・遺伝病学分野 准教授

「分子診断に基づくヌーナン症候群の診断・治療ガイドライン作成と新規病因遺伝子探索」

研究代表者 松原 洋一 東北大学大学院医学系研究科・遺伝病学分野 教授

「国際標準に立脚した奇形症候群領域の診療指針に関する学際的・網羅的検討」

研究代表者 小崎健次郎 慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター 教授

「小児慢性特定疾患の登録・管理・解析・情報提供に関する研究」

研究代表者 松井陽 国立成育医療研究センター 病院長

＜診断基準＞

確実なヌーナン症候群及び確定診断されたヌーナン症候群を対象とする。

ヌーナン症候群診断基準

主要所見

症状	A=主症状	B=副次的症状
1 顔貌	典型的な顔貌	本症候群を示唆する顔貌
2 心臓	肺動脈弁狭窄、閉塞性肥大型心筋症および／またはヌーナン症候群に特徴的な心電図所見	左記以外の心疾患
3 身長	3 パーセンタイル未満	10 パーセンタイル未満
4 胸郭	鳩胸／漏斗胸	広い胸郭
5 家族歴	第1度親近者に確実なヌーナン症候群の患者あり	第1度親近者にヌーナン症候群が疑われる患者あり
6 その他	次の全てを満たす(男性):精神遅滞、停留精巣、リンパ管形成異常	精神遅滞、停留精巣、リンパ管形成異常のうち1つ

＜診断のカテゴリー＞

確実なヌーナン症候群:

- a. 1A と、2A～6A のうち 1 項目以上を満たす場合
- b. 1A と 2B～6B のうち 2 項目以上を満たす場合
- c. 1B と、2A～6A のうち 2 項目以上を満たす場合
- d. 1B と、2B～6B のうち 3 項目以上を満たす場合

確定診断されたヌーナン症候群

上記確実なヌーナン症候群の要件を満たし、PTPN11 などの RAS/MAPK シグナル伝達経路のヌーナン症候群責任遺伝子群に変異が同定された場合

参考) 上記の診断クライテリアは主観的判断の要素が大きく、臨床遺伝専門医による診断が推奨される
遺伝子変異の検出率は、既知遺伝子すべてを調べても約60%にとどまる。

<重症度分類>

1. 小児例(18才未満)

小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。

2. 成人例

先天性心疾患があり、薬物治療・手術によっても NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。

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。安静時また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」をおよその目安として分類した。

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

2-34 ヤング・シンプソン症候群

○ 概要

1. 概要

ヤング・シンプソン (Young-Simpson) 症候群は、1) 特徴的な顔貌、2) 精神発達の遅れ: 中等度から重度、3) 眼症状: 眼瞼裂狭小を必須として付随する弱視・鼻涙管閉塞など、4) 骨格異常: 内反足など、5) 内分泌学的異常: 甲状腺機能低下症、6) 外性器異常、などを特徴とする先天異常症候群でヒストニアセチル化酵素 KAT6B の異常を原因とするとされている。現在まで 30 例近くの報告が確認されている。羊水過多、新生児期の哺乳不良など、早期から生涯にわたっての医療管理を必要とする。国内でも、遺伝学的検査が可能となり、変異陽性例が報告されている。

2. 原因

2011 年にヒストニアセチル化酵素 KAT6B の異常が原因であることが判明した (Clayton-Smith, 2011; Simpson, 2012; Campeau, 2012)。現在まで 30 例近くの報告が確認されている。しかし、多臓器にわたる病態のメカニズムは、ほとんど解明されておらず、今後の課題でもある。

3. 症状

診断基準は、以下の主要 6 症状からなる。1) 特徴的な顔貌、2) 精神発達の遅れ: 中等度から重度、3) 眼症状: 眼瞼裂狭小を必須として付随する弱視・鼻涙管閉塞など、4) 骨格異常: 内反足など、5) 内分泌学的異常: 甲状腺機能低下症、6) 外性器異常: 主に男性で停留精巣および矮小陰茎。補助項目として、羊水過多、新生児期の哺乳不良、難聴、行動特性、泌尿器系異常、遺伝子診断により KAT6B 遺伝子に疾患特異的変異を検出することがあげられる。主な合併症として、約 7 割で羊水過多を認める。新生児期の特徴は、出生後の軽度呼吸障害があり、哺乳障害はほぼ必発。哺乳力が弱い、鼻からよくミルクが出てくるなどといった症状に加えて、体幹の反り返りが強くて直接授乳(母乳)が困難。筋緊張低下・後弓反張も認める。眼瞼裂狭小でほとんど目は開けない。哺乳不良を多く認めるが、経管栄養が行われた場合には体重増加不良は目立たない。身長は正常かやや低い傾向にある。感覚器: 強度の弱視、難聴は多く、医療管理が必要な程度のもので多く、成人期の QOL に影響しうる合併症である。機能的な問題点としててんかんの合併がある。精神発達の遅れは中等度から重度で、表出言語は極めて乏しく、理解言語と表出言語の差が大きい。

4. 治療法

対症療法が中心。内反足では固定の他に手術治療を選択することも少なくない。先天性心疾患についても同様である。眼科的評価は不可欠で、鼻涙管閉塞に対する処置や屈折異常に対するの眼鏡処方なども必要。早期の療育参加やリハビリテーションは重要である。甲状腺機能低下症に対しては甲状腺ホルモン投与などが必要。聴覚評価に基づき、補聴器も検討する。生涯にわたる医療管理はよりよい生活のために必要。

5. 予後

先天性心疾患やてんかん、新生児・乳児期の気道感染などの合併症管理による。また、感覚器合併症(眼的合併症・難聴)も根治は不可能である。精神発達の遅れについては、療育・リハビリテーション等の早期からの介入が予後に影響を与える。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 100 人

2. 発病の機構

不明(KAT6B 遺伝子の関連が示唆されている)

3. 効果的な治療方法

未確立(対症療法のみである)

4. 長期の療養

必要(多くの症状が継続する)

5. 診断基準

あり(学会承認の診断基準あり)

6. 重症度分類

以下の1)～3)のいずれかに該当する者を対象とする。

- 1) 難治性てんかんの場合。
- 2) 先天性心疾患があり、薬物治療・手術によっても NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。
- 3) 気管切開、非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)、人工呼吸器使用の場合。

○ 情報提供元

「ヤング・シンプソン症候群の診断基準作成と実態把握に関する研究」

研究代表者 黒澤健司 地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立こども医療センター遺伝科 部長

「ヤング・シンプソン症候群の病態解明と医療管理指針作成に関する研究」

研究代表者 黒澤健司 地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立こども医療センター遺伝科 部長

「ヤング・シンプソン症候群の病因・病態解明と治療法開発のための基盤整備に関する研究」

研究代表者 黒澤健司 地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立こども医療センター遺伝科 部長

「先天異常症候群の登録システムと治療法開発をめざした検体共有のフレームワークの確立」

研究代表者 小崎健次郎 慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター 教授

「国際標準に立脚した奇形症候群領域の診療指針に関する学際的・網羅的検討」

研究代表者 小崎健次郎 慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター 教授

<診断基準>

原因遺伝子(*KAT6B*等)に変異を認めればヤング・シンプソン症候群と診断が確定する。変異を認めない場合もあり、下記の症状の組み合わせがあれば臨床診断される。

A 主要臨床症状

1. 眼瞼裂狭小と膨らんだ頬からなる特徴的な顔貌
2. 精神遅滞:中等度から重度
3. 眼症状:眼瞼裂狭小を必須として付随する弱視・鼻涙管閉塞など
4. 骨格異常:内反足など
5. 内分泌学的異常:甲状腺機能低下症
6. 外性器異常:主に男性で停留精巣および矮小陰茎

主要臨床症状のうち1-3を必須とし、4項目以上を満たす場合にヤング・シンプソン症候群と臨床診断

<重症度分類>

1)～3)のいずれかに該当する者を対象とする。

1) 難治性てんかんの場合: 主な抗てんかん薬2～3種類以上の単剤あるいは多剤併用で、かつ十分量で、2年以上治療しても、発作が1年以上抑制されず日常生活に支障をきたす状態。(日本神経学会による定義)

2) 先天性心疾患があり、薬物治療・手術によっても NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。

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。安静時また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。

3) 気管切開、非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)、人工呼吸器使用の場合

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

2-35 1p36 欠失症候群

○ 概要

1. 概要

1番染色体短腕末端 1p36 領域の欠失によっておこる染色体異常症候群である。成長障害、重度精神発達遅滞、難治性てんかんなどの症状を来す。

2. 原因

先天的な要因による1番染色体短腕末端の欠失が原因である。1番染色体短腕末端の欠失が単独で突然起こる場合と、両親のうち一方の均衡転座が原因となる不均衡転座による場合がある。

3. 症状

成長障害、重度精神発達遅滞、難治性てんかんなどが主な症状である。落ちくぼんだ眼、尖った顎などの特徴的な顔貌もほぼ全例に認められる。乳児期には筋緊張低下、哺乳不良が認められることがある。合併症として先天性心疾患、難聴、斜視、白内障、肥満、稀に神経芽細胞腫を生じることがある。

4. 治療法

根本的な治療法はない。ただし、発達の遅れや筋緊張低下に対して、乳幼児期早期からの療育訓練により症状の緩和が得られる可能性がある。けいれん発作に対しては、抗けいれん剤による加療によって寛解が得られる可能性があり、発達予後の改善にも有効である。また、患者家族にとっては、遺伝学的診断に基づく遺伝カウンセリングが欠かせない。

5. 予後

精神発達遅滞は治癒することなく生涯にわたって持続する。てんかん発作の予後にはばらつきがあり、寛解が得られる場合もあれば、生涯にわたって持続する場合もある。先天性心疾患を合併している場合には、その治療の成否が生命予後に影響する。100人中2人程度で原因不明の突然死の報告があり、注意を要する。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 100 人

2. 発病の機構

不明(1番染色体短腕末端から2Mb前後の領域を欠失すると主な症状を引き起こすと考えられているが、原因遺伝子は特定されていない。)

3. 効果的な治療方法

未確立(根本的な治療法はない)

4. 長期の療養

必要(生涯にわたり症状が持続)

5. 診断基準

あり(研究班が作成した診断基準あり[日本小児遺伝学会承認申請中])

6. 重症度分類

以下の1)～3)のいずれかに該当する者を対象とする。

1) 難治性てんかんの場合。

2) modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上の場合。

3) 先天性心疾患があり、NYHA分類でⅡ度以上に該当する場合。

情報提供元

「1p36 欠失症候群の実態調査と合併症診療ガイドライン作成」

研究代表者 東京女子医科大学 准教授 山本 俊至

<診断基準>

Definiteを対象とする。

1p36 欠失症候群の診断基準

A 症状

【大症状】

- I. 精神発達遅滞(IQ 70 未満)
- II. 特徴的顔貌(まっすぐな眉毛、落ち窪んだ眼、眼間狭小、尖った顎)
- III. てんかん発作(てんかん発作のタイプは様々であり、點頭てんかんを生じる場合もある。)

*I、II は必須項目。III は必須ではない。

【小症状】(合併しうる症状)

- I. 先天性心奇形や心筋症などの心疾患
- II. 大脳皮質の形成障害
- III. 口唇・口蓋裂、軟口蓋裂とそれによる鼻咽腔閉鎖不全
- IV. 大泉門の閉鎖遅延
- V. 指趾の変形
- VI. 甲状腺機能低下
- VII. 視力調節障害
- VIII. 難聴
- IX. 尿道下裂
- X. 肥満
- XI. その他

B 検査所見

上記症状より 1p36 症候群と考えられた患者において、何らかの遺伝学的検査により 1 番染色体短腕サブテロメアの欠失を確認することにより確定される。ただし、テロメアから 1.8~2.2Mb の領域の欠失を含んでいること。これよりテロメア側だけの欠失や、これよりセントロメア側の欠失は除外される。2.2Mb よりセントロメア側だけの欠失は、proximal 1p36 欠失症候群に分類される。

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

Prader-Willi 症候群

D 遺伝学的検査

1. 染色体 1p36 領域の欠失

<診断のカテゴリー>

Definite: Aのうち大症状の I、II を認め、染色体 1p36 領域の欠失を認めたもの。

Possible: Aのうち大症状の I、II を認めたもの。

<重症度分類>

1)～3)のいずれかに該当する者を対象とする。

1) 難治性てんかんの場合: 主な抗てんかん薬2～3種類以上の単剤あるいは多剤併用で、かつ十分量で、2年以上治療しても、発作が1年以上抑制されず日常生活に支障をきたす状態。(日本神経学会による定義)

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

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

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

日本脳卒中学会版

食事・栄養 (N)

0. 症候なし。

1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。

2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。

3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。

4. 補助的な非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)を必要とする。

5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

呼吸 (R)

0. 症候なし。

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

3) 先天性心疾患があり、NYHA分類でⅡ度以上に該当する場合。

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。安静時また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」をおよその目安として分類した。

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

2-36 4p-症候群

○ 概要

1. 概要

4番染色体短腕に位置する遺伝子群の欠失により引き起こされる疾患であり、重度の精神発達の遅れ、成長障害、難治性てんかん、多発形態異常を主徴とする。

2. 原因

染色体検査により4番染色体短腕(4p16.3 領域)に欠失があることが証明されるため、4番染色体短腕に位置する遺伝子群の半数不全(haplo-insufficiency)が原因である。

3. 症状

特徴的顔貌、成長障害、重度の精神発達の遅れ、筋緊張低下、難治性てんかん、摂食障害など

4. 治療法

精神発達の遅れにたいしては、運動発達、認知、言語、社会性の能力を伸ばすための訓練などを行う。けいれんに対しては、抗けいれん薬(バルプロ酸、Ethosuximide、Diazepam 等)の投与を行う。摂食障害に対しては、摂食訓練を行う。また、胃食道逆流症がある場合は胃瘻造設、噴門部縮小術などの外科的治療を行う。心疾患に対しては必要に応じて手術や薬物療法を行う。

5. 予後

主に難治性てんかんの併存および合併する心疾患により生命予後が左右される。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
約 1,000 人以下
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(発症後生涯継続または潜在する)
5. 診断基準
あり(学会承認の診断基準あり)
6. 重症度分類
 1. 小児例(18才未満)
小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。
 2. 成人例
成人例は、1)～3)のいずれかに該当する者を対象とする。
 - 1) 難治性てんかんの場合。
 - 2) 先天性心疾患があり、薬物治療・手術によっても NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。
 - 3) 気管切開、非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)、人工呼吸器使用の場合。

○ 情報提供元

「ウォルフヒルシュホーン症候群を含む)の診断法の確立と患者数の把握に関する研究班」

研究代表者 福嶋 義光 信州大学医学部遺伝医学・予防医学講座 教授

「先天異常症候群の登録システムと治療法開発をめざした検体共有のフレームワークの確立」

研究代表者 小崎健次郎 慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター 教授

「小児慢性特定疾患の登録・管理・解析・情報提供に関する研究」

研究代表者 松井陽 国立成育医療研究センター 病院長

<診断基準>

乳・幼児期から下記の主要臨床症状を全て認め、染色体検査により第4番染色体の4p16.3領域が欠失している場合、4p-症候群と診断する。

主要臨床症状

1. 精神発達遅滞
2. けいれん発作
3. “ギリシャ兵士のヘルメット様”と称される鼻

染色体検査には、ギムザ染色(G-banding)法・4p-症候群責任領域を含むプローブを用いたFISH法もしくはマイクロアレイ染色体検査が用いられる。

<重症度分類>

1. 小児例(18才未満)

小児慢性疾病の状態の程度に準ずる。

2. 成人例

1)～3)のいずれかに該当する者を対象とする。

1) 難治性てんかんの場合:主な抗てんかん薬2～3種類以上の単剤あるいは多剤併用で、かつ十分量で、2年以上治療しても、発作が1年以上抑制されず日常生活に支障をきたす状態。(日本神経学会による定義)

2) 先天性心疾患があり、薬物治療・手術によっても NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。

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。安静時また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」をおよその目安として分類した。

3) 気管切開、非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)、人工呼吸器使用の場合

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

2-37 5p-症候群

○ 概要

1. 概要

5p-症候群は5番染色体短腕の部分欠失に基づく染色体異常症候群の一つである。本症候群の頻度は15,000～50,000出生に1人とされ、また精神発達の遅れを示す患者350人に1人の割合を占めるとされる。小頭症、小顎症、発達の遅れ、筋緊張低下を主徴とする。

2. 原因

本症候群の原因となる染色体構造変化として、85%が5p-症候群責任領域を含む5番染色体短腕の欠失、12%が不均衡型相互転座、5%が二系統の構造異常による染色体モザイク、約1%が両親いずれかの持つ染色体逆位に由来した構造異常による発症とされる。

3. 症状

低出生体重(2,500 g未満)、成長障害、新生児期から乳児期に認める甲高い猫のなき声のような啼泣は高頻度に認められる特徴的所見である。この他に小頭、丸顔、眼間開離、小顎、内眼角贅皮、耳介低位などの顔貌所見や筋緊張低下、精神運動発達の遅れの所見を伴う。思春期から成人期以降では小頭が顕著になり、面長の顔や大きな口などが目立つようになり、筋緊張亢進へと変化するなど、年齢とともに臨床所見の変化を認める。

4. 治療法

年代ごとに注意すべき合併症が異なるため、それに応じた治療、対応が必要となる。新生児期は主に呼吸症状や哺乳障害の治療、成長障害の管理が中心となる。てんかんに対しては必要に応じて薬物療法、心疾患に対しては必要に応じて手術や薬物療法を行う。

5. 予後

主に難治性てんかんの併存および合併する心疾患により予後が左右される。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約1,000人以下(5万出生に1人、おそらく1000人以下と推定される。)

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(発症後生涯継続または潜在する)

5. 診断基準

あり(学会承認の診断基準有り)

6. 重症度分類

1. 小児例(18才未満)

小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。

2. 成人例

成人例は、以下の1)～3)のいずれかに該当する者を対象とする。

1) 難治性てんかんの場合

2) 先天性心疾患があり、薬物治療・手術によっても NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。

3) 気管切開、非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)、人工呼吸器使用の場合

情報提供元

「染色体微細構造異常による発達障害の実態把握と疾患特異的 iPS 細胞による病態解析・治療法開発」研究代表者 山本俊至 東京女子医科大学統合医科学研究所 准教授

「小児慢性特定疾患の登録・管理・解析・情報提供に関する研究」

研究代表者 松井陽 国立成育医療研究センター 病院長

<診断基準>

乳・幼児期から下記の主要臨床症状を全て認め、染色体検査により第5番染色体の5p15領域が欠失している場合、5p-症候群と診断する。

主要臨床症状

1. 新生児期から乳児期に認める甲高い啼泣
2. 小頭症
3. 成長障害

染色体検査には、ギムザ染色(G-banding)法・5p-症候群責任領域を含むプローブを用いたFISH法もしくはマイクロアレイ染色体検査が用いられる。

<重症度分類>

1. 小児例(18才未満)

小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。

2. 成人例

1) ~3)のいずれかに該当する者を対象とする。

1) 難治性てんかんの場合: 主な抗てんかん薬2~3種類以上の単剤あるいは多剤併用で、かつ十分量で、2年以上治療しても、発作が1年以上抑制されず日常生活に支障をきたす状態。(日本神経学会による定義)

2) 先天性心疾患があり、薬物治療・手術によっても NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。

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。安静時また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」をおよその目安として分類した。

3) 気管切開、非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)、人工呼吸器使用の場合

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

2-38 第 14 番染色体父親性ダイソミー症候群

○ 概要

1. 概要

14 番染色体父親性ダイソミー症候群は、14 番染色体長腕の 32.2 領域(14q32.2)に存在するインプリンティング遺伝子の発現異常により生じる。羊水過多、小胸郭による呼吸障害、腹壁異常、特徴的な顔貌を示す。治療法は未確立で、対症療法が中心となる。

2. 原因

14 番染色体父親性ダイソミー:患者の 14 番染色体がともに父親由来であるために正常では父親由来アレルからのみ発現する父性発現遺伝子が過剰発現となり、母性発現遺伝子の発現が消失することにより疾患が生じる。父性発現遺伝子の過剰発現および母性発現遺伝子の消失を引き起こす遺伝学的原因としては母親由来アレル上の 14q32.2 インプリンティング領域を含む微小欠失、14 番染色体がともに父親に由来する 14 番染色体父親性ダイソミー (UPD(14)pat)、UPD(14)pat も微小欠失も認めずメチル化可変領域の過剰メチル化を示すエピ変異がある。微小欠失、ダイソミーは染色体構造異常であるが、エピ変異のメカニズムは不明である。

3. 症状

胎児期は、羊水過多を認める。羊水過多は、妊娠中期から始まり複数回の羊水穿刺を必要とする場合が多い。胎盤の過形成も認められる。出生後はベル型と形容される小胸郭による呼吸障害が認められ、ほとんどの症例で数ヶ月にわたる人工呼吸管理を必要とするが経過とともに胸郭異常は改善する。また、臍帯ヘルニアや腹直筋の離開といった腹壁の異常を認める。前額部突出、眼瞼裂の縮小、平坦な鼻梁、小顎といった特徴的な顔貌を示す。多くの症例で哺乳不良が認められる。長期生存例では精神発達の遅れを認めている。

4. 治療法

対症療法が中心となる。94%で出生直後より人工呼吸管理を必要とする。その後も呼吸障害があれば、人工呼吸管理を必要とする。摂食障害をみとめる場合、経管栄養を行う。経管栄養は、平均 7 か月程度で経口摂取が可能となるが、年余にわたり継続を要する場合もある。巨大な臍帯ヘルニアに対しては外科的治療が選択される。

5. 予後

摂食障害と呼吸障害が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
100人未満
2. 発病の機構
不明(遺伝子異常による)
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(発症後生涯継続または潜在する)
5. 診断基準
あり(学会および研究班による診断基準あり)
6. 重症度分類
 - 1) ~3)のいずれかに該当する者を対象とする。
 - 1) 難治性てんかんの場合
 - 2) 先天性心疾患があり、薬物治療・手術によってもNYHA分類でⅡ度以上に該当する場合。
 - 3) 気管切開、非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)、人工呼吸器使用の場合

○ 情報提供元

「14番染色体父性片親性ダイソミー関連疾患」

研究代表者 鏡 雅代 国立成育医療センター研究所小児思春期発育研究部 研究員

「14番染色体父親性・母親性ダイソミーおよび類縁疾患の診断・治療指針作成」

研究代表者 鏡 雅代 国立成育医療研究センター研究所分子内分泌研究部 室長

「先天異常症候群の登録システムと治療法開発をめざした検体共有のフレームワークの確立」 研究代表者

小崎健次郎 慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター 教授

「国際標準に立脚した奇形症候群領域の診療指針に関する学際的・網羅的検討」

研究代表者 小崎健次郎 慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター 教授

<診断基準>

14 番染色体父親性ダイソミー症候群の診断基準

乳・幼児期からの特徴的な小胸郭を認め、下記の症状より 14 番染色体父親性ダイソミー症候群が疑われる場合、14 番染色体インプリンティング領域内のメチル化可変領域である IG-DMR、MEG3-DMR の高メチル化を認めれば、14 番染色体父親性ダイソミー症候群と診断する。

I 主症状

- ・ 乳・幼児期からの特徴的な小胸郭(コートハンガー型、ベル型)と呼吸障害
- ・ 腹壁の異常(臍帯ヘルニア、腹直筋離開)
- ・ 前額部突出、眼瞼裂狭小、平坦な鼻梁、小顎、前向き鼻孔、突出した人中を含む特徴的顔貌
- ・ 妊娠中羊水過多および胎盤過形成

II 副症状

- ・ 発達遅延
- ・ 摂食障害
- ・ 翼状頸・短頸
- ・ 喉頭軟化症
- ・ 関節拘縮
- ・ 側弯症
- ・ 鼠径ヘルニア

＜重症度分類＞

1)～3)のいずれかに該当する者を対象とする。

1) 難治性てんかんの場合: 主な抗てんかん薬2～3種類以上の単剤あるいは多剤併用で、かつ十分量で、2年以上治療しても、発作が1年以上抑制されず日常生活に支障をきたす状態。(日本神経学会による定義)

2) 先天性心疾患があり、薬物治療・手術によっても NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。

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。安静時また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」をおよその目安として分類した。

3) 気管切開、非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)、人工呼吸器使用の場合

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

2-39 アンジェルマン症候群

○ 概要

1. 概要

重度の精神発達の遅れ、てんかん、失調性運動障害、容易に引き起こされる笑いなどの行動を特徴とする疾患である。15,000 出生に一人くらいの頻度で、日本では 500~1000 人程度が確認されている。

2. 原因

15 番染色体 q11-q13 に位置する刷り込み遺伝子 UBE3A の機能喪失により発症する。UBE3A は神経細胞では母由来アレルのみが発現しており、ゲノム刷り込み現象により発現が制御されている。UBE3A 機能喪失の機序として、母由来染色体 15q11-q13 の欠失、15 番染色体の父性片親性ダイソミー、刷り込み変異、UBE3A の変異が知られている。UBE3A は経験依存的シナプス可塑性に必須の蛋白と考えられており、経験依存的シナプス可塑性の障害が脳障害の主要な原因と考えられている。

3. 症状

重度の精神発達の遅れ、てんかん、失調性運動障害、容易に引き起こされる笑いなどの行動異常、睡眠障害、低色素症、特徴的な顔貌(尖った下顎、大きな口)。

4. 治療法

てんかん発作に対しては抗てんかん薬、睡眠障害に対しては睡眠薬などの対症療法。包括的な療育が望まれる。

5. 予後

主に難治性てんかんの併存が生命予後を左右する。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

500~1000 人程度

2. 発病の機構

不明(原因不明または病態が未解明)

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(発症後生涯継続または潜在する)

5. 診断基準

あり(学会承認の診断基準あり)

6. 重症度分類

1. 小児例(18才未満)

小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。

2. 成人例

成人例は、1)～2)のいずれかに該当する者を対象とする。

1) 難治性てんかんの場合

2) 気管切開、非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)、人工呼吸器使用の場合

○ 情報提供元

「アンジェルマン症候群の病態と教育的対応の連携に関する研究班」

研究代表者 大橋 博文 埼玉県立小児医療センター遺伝科 科長

「ゲノムインプリンティング異常症5疾患の実態把握に関する全国多施設共同研究」

研究代表者 有馬 隆博 東北大学大学院医学系研究科環境遺伝医学総合研究センター 教授

「先天異常症候群の登録システムと治療法開発をめざした検体共有のフレームワークの確立」

研究代表者 小崎健次郎 慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター 教授

「国際標準に立脚した奇形症候群領域の診療指針に関する学際的・網羅的検討」

研究代表者 小崎健次郎 慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター 教授

「小児慢性特定疾患の登録・管理・解析・情報提供に関する研究」

研究代表者 松井陽 国立成育医療研究センター 病院長

<診断基準>

15番染色体の15q11.2-15q11.3領域に欠失・片親性ダイソミー・インプリンティング異常のいずれかを認める、ないし原因遺伝子(*UBE3A* 遺伝子等)に変異を認め、下記の症状3および4を伴う場合、アンジェルマン症候群と診断が確定する。

I. 主要臨床症状

1. 容易に引き起こされる笑い
2. 失調性歩行
3. 下顎突出を含む特徴的な顔貌
4. 精神発達遅滞
5. てんかん発作

<重症度分類>

1. 小児例(18才未満)

小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。

2. 成人例

1)～2)のいずれかに該当する者を対象とする。

1) 難治性てんかんの場合:主な抗てんかん薬2～3種類以上の単剤あるいは多剤併用で、かつ十分量で、2年以上治療しても、発作が1年以上抑制されず日常生活に支障をきたす状態。(日本神経学会による定義)

2) 気管切開、非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)、人工呼吸器使用の場合

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

2-40 スミス・マギニス症候群

○ 概要

1. 概要

17番染色体短腕の中間部欠失による先天異常症候群である。特徴的な顔貌、精神発達の遅れ、先天性心疾患、難治性てんかん、自傷行為、行動異常を呈する。レム睡眠の減少や欠如による睡眠障害を認める患者もいる。

2. 原因

2本の17番染色体の一方で、17p11.2領域の欠失が原因である。欠失領域内のRAI1遺伝子が発症に関与していると考えられているが詳細は不明である。

3. 症状

特徴的な顔貌、精神発達の遅れ、自傷行為、行動異常を呈する。レム睡眠の減少や欠如による睡眠障害を認める患者もいる。約半数の患者で心疾患を認める。

4. 治療法

てんかんに対しては必要に応じて薬物療法、心疾患に対しては必要に応じて手術や薬物療法を行う。

5. 予後

主に難治性てんかんの併存および合併する心疾患が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

100人未満

2. 発病の機構

不明(染色体異常による)

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(発症後生涯継続または潜在する)

5. 診断基準

あり(学会作成の診断基準有り)

6. 重症度分類

1. 小児例(18才未満)

小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。

2. 成人例

以下の1)～3)のいずれかを満たす場合を対象とする。

1) 難治性てんかんの場合

2) 先天性心疾患があり、薬物治療・手術によっても NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合

3) 気管切開、非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)、人工呼吸器使用の場合

○ 情報提供元

「顔面形態異常を伴う先天性奇形症候群(スミスーマゲニス症候群を含む)の 3次元デジタル画像解析の復元データに基づく診断基準の作成と患者数の把握に関する研究班」

研究代表者 奥山 虎之 国立成育医療センター 臨床検査部 部長

「小児慢性特定疾患の登録・管理・解析・情報提供に関する研究」

研究代表者 松井陽 国立成育医療研究センター 病院長

<診断基準>

下記の臨床症状により、スミス・マギニス症候群を疑い、*RAI1* 遺伝子を含む17番染色体短腕に欠失を認める場合か、原因遺伝子(*RAI1* 遺伝子等)に点変異を認めるときに、スミス・マギニス症候群と診断が確定する。欠失や変異を認めない場合には診断不能である。

I. 主要臨床症状

1. 睡眠障害
2. 短頭を伴う平坦な顔を含む特徴的な顔貌
3. 短指
4. 精神発達遅滞

<重症度分類>

1. 小児例(18才未満)

小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。

2. 成人例

1)～3)のいずれかに該当する者を対象とする。

1) 難治性てんかんの場合:主な抗てんかん薬2～3種類以上の単剤あるいは多剤併用で、かつ十分量で、2年以上治療しても、発作が1年以上抑制されず日常生活に支障をきたす状態。(日本神経学会による定義)

2)先天性心疾患があり、薬物治療・手術によっても NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。

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。安静時また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」をおよその目安として分類した。

3) 気管切開、非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)、人工呼吸器使用の場合

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

2-4-1 22q11.2 欠失症候群

○ 概要

1. 概要

22q11.2 欠失症候群は、患者の 80%は先天性心疾患を合併し、胸腺発達遅延・無形成による免疫低下、特徴的顔貌、口蓋裂・軟口蓋閉鎖不全、低カルシウム血症などを主徴とする。4,000~5,000 人に 1 人の頻度で発生する希な疾患である。染色体 22q11.2 の微細欠失が認められ約 30 個以上の遺伝子が欠失しているが、未だ原因不明の疾患である。心疾患は、ファロー四徴症、肺動脈弁欠損、肺動脈閉鎖、主要体肺側副動脈の合併などがあり、手術がしばしば困難で、手術後遠隔期に心不全などによる死亡例もある。さらに、合併する免疫低下、血小板減少、肺高血圧などにより手術死亡の報告もあり、未だ効果的な治療方法は未確立、予後不良の疾患である。患者はたとえ生存しても、発達遅延や精神疾患、統合失調症などによる生活面の長期にわたる支障を来す。

2. 原因

染色体 22q11.2 の微細欠失が認められ約 30 個以上の遺伝子が欠失しているが、未だ原因不明の疾患である。

3. 症状

22q11.2 欠失症候群は、発達遅延、特徴的顔貌、先天性心血管疾患、口蓋裂、胸腺低形成、低カルシウム血症など多様な臨床症状を伴う。

22q11.2 欠失症候群の生命予後に深く関わるのが心血管疾患の重症度であり、ファロー四徴症や大動脈弓離断の合併が多く認められる。チアノーゼ、心不全症状を呈する。重症な心奇形に加え、低身長、血小板減少、汎血球減少、痙攣、斜視、気管支軟化症、脳萎縮、白内障、尖足、側弯症、腎奇形、尿道下裂、鎖肛、鼠径ヘルニアなど 180 以上の臨床症状が報告されている。

4. 治療法

新生児期から個々の症例に適した手術計画を立て、生涯にわたって、臨床症状に基づいた生活指導や治療を続ける必要があるが、病態、最適な手術の組み合わせ、手術時期、手術のリスク、術後の予後については、いまだ不明である。

5. 予後

未だ効果的な治療方法は未確立で、予後不良の疾患である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
約 4,500 人
2. 発病の機構
不明
3. 効果的な治療方法
未確立
4. 長期の療養
必要
5. 診断基準
あり(一般に広く用いられている定義としての基準あり)
6. 重症度分類
New York Heart Association 機能分類を用いて II 度以上を対象とする。

○ 情報提供元

「22q11.2 欠失症候群の原因解明、管理、治療に関する研究」
研究代表者 東京女子医科大学 教授 中西敏雄

<診断基準>

Definite を対象とする。

22q11.2 欠失症候群の診断基準

A 症状

先天性心疾患、胸腺発達遅延・無形成による免疫低下、特徴的顔貌、口蓋裂・軟口蓋閉鎖不全、低カルシウム血症など

B 遺伝学的検査

染色体検査で FISH 法にて 22q11.2 欠失を認める

<診断のカテゴリー>

Definite: Aの症状を複数認めるなどより当該疾患を疑い、Bを満たすもの

<重症度分類>

New York Heart Association 機能分類を用いて II 度以上を対象とする。

NYHA 分類

I 度	心疾患はあるが身体活動に制限はない。 日常的な身体活動では疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生じない。
II 度	軽度から中等度の身体活動の制限がある。安静時また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」をおよその目安として分類した。

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

2-42 エマヌエル症候群

○ 概要

1. 概要

エマヌエル症候群は特異顔貌、口蓋裂、小顎症、先天性心疾患、精神運動発達遅滞を呈する先天性奇形症候群である。22番過剰派生染色体症候群、11/22混合トリソミーなどとも呼ばれており、染色体転座 $t(11;22)$ に由来する22番派生染色体を47本目の染色体として過剰に持つことが本疾患の原因である。近年の分子遺伝学研究的進歩により、本疾患の発生頻度が予想外に高いことがわかってきた。

2. 原因

患者の染色体核型は、47, XX or XY, +der(22)t(11;22)(q23;q11)で、11q23より遠位側と22q11より近位側の混合トリソミーである。その染色体領域にあるどの遺伝子が発病に関わっているのか不明である。

両親のどちらかが均衡型染色体転座 $t(11;22)(q23;q11)$ の無症状保因者であり、患者の過剰22番派生染色体 der(22)は、親の配偶子形成時の第1減数分裂における3:1分離により過剰となる。染色体転座 $t(11;22)(q23;q11)$ 自体は、11q23と22q11にあるpalindromic AT-rich repeatsが精子形成時に十字架型の2次構造をとることで、染色体DNAが切断され、誤ってつなぎかわることにより発生する。

3. 症状

染色体異常による先天性奇形症候群である。特異顔貌(小頭症、耳前の小孔や小突起、眼裂斜上など)、口蓋裂、小下顎(ピエールロバン連鎖)、先天性心疾患(心室中隔欠損、心房中隔欠損、動脈間開存など)、精神運動発達遅延である。子宮内発育不全があり、出生体重はやや小さい。新生児期の呼吸障害、筋緊張低下、哺乳困難の頻度が高く、その後も体重増加不良を呈する。精神運動発達遅延が必発で、多くのマイルストーンは遅れる。先天性股関節脱臼の頻度が高いこともあり、処女歩行も遅れるが、多くは最終的には補助にて歩行が可能である。ある程度の言語は理解可能だが、発語は非常に少ない。合併症として、繰り返す感染症、とくに中耳炎、それに伴う聴力障害、視力障害、難治性けいれんなどがある。

4. 治療法

現時点では対症療法のみである。

5. 予後

予後不良であるが、稀少疾患であるため、成人例のまとまった報告がなく、詳細は不明である。ただ、ダウン症候群よりも先天性心疾患の程度が重く、精神運動発達遅滞の程度も強く、身体障害や知的障害が生涯継続することから、ダウン症候群より平均寿命がはるかに低いと推測される。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

100人未満

2. 発病の機構

不明(染色体異常によるが、その染色体領域にあるどの遺伝子が原因か不明。)

3. 効果的な治療方法

未確立(対症療法のみである)

4. 長期の療養
必要(染色体疾患であり、生下時より発症、生涯継続する)
5. 診断基準
あり(広く一般的に用いられている診断基準あり)
6. 重症度分類
1)~3)のいずれかに該当する者を対象とする。
1) modified Rankin Scale(mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を満たす場合。
2) 難治性てんかんの場合。
3) 先天性心疾患があり、NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。

情報提供元

「エマヌエル症候群の疾患頻度とその自然歴の実態調査班」

研究代表者 藤田保健衛生大学・総合医科学研究所・分子遺伝学研究部門・教授・倉橋浩樹

<診断基準>

子宮内発育不全があり、特異顔貌(小頭症、耳前の小孔や小突起、眼裂斜上など)、口蓋裂、小下顎(ピエールロバン連鎖)、先天性心疾患(心室中隔欠損、心房中隔欠損、動脈間開存など)などから疑い、染色体検査で以下の異常があった場合に診断する。

染色体検査(G分染法)

47,XX or XY,+der(22)t(11;22)(q23;q11.2)

<重症度分類>

1)～3)のいずれかに該当する者を対象とする。

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

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

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

日本脳卒中学会版

食事・栄養 (N)

0. 症候なし。

1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。

2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。

3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。

4. 補助的な非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)を必要とする。

5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

呼吸 (R)

0. 症候なし。

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

2) 難治性てんかんの場合: 主な抗てんかん薬2~3種類以上の単剤あるいは多剤併用で、かつ十分量で、2年以上治療しても、発作が1年以上抑制されず日常生活に支障をきたす状態。(日本神経学会による定義)

3) 先天性心疾患があり、NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合。

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。安静時また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」をおよその目安として分類した。

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

2-43 脆弱 X 症候群関連疾患/脆弱 X 症候群

○ 概要

1. 概要

X 染色体長腕末端部の *FMR1* 遺伝子に存在する 3 塩基 (CGG) 繰り返し配列が、代を経るごとに延長するために発症するトリプレットリピート病の一つである。50 から 200 の CGG 繰り返し配列をもつヒトのなかで、脆弱 X 随伴振戦/失調症候群といった脆弱 X 症候群関連疾患を発症することがある。この CGG 繰り返し配列が 200 を超えると小児期から知的障害や発達障害を伴う、脆弱 X 症候群となる。

2. 原因

染色体 Xq27.3 に存在する *FMR1* 遺伝子の異常により発症する。患者では、遺伝子内の 3 塩基 (CGG) 繰り返し配列が延長している。正常では 50 以下の繰り返し配列数であるが、脆弱 X 症候群関連疾患では 50 ~200 繰り返し配列、脆弱 X 症候群では 200 を超える繰り返し配列が認められる。遺伝子異常により神経細胞の核内に凝集体が形成され、神経細胞の機能障害になることが推測されている。

3. 症状

脆弱 X 症候群関連疾患では、50 歳を過ぎてから、進行性の小脳失調、パーキンソン様症状、認知障害、精神症状などが発症し、その症状は進行する。

脆弱 X 症候群では、男性患者は発達障害や重度の知的障害を伴う。身体的には細長い顔、大耳介、巨大睪丸が特徴とされている。思春期以降、様々な精神症状を呈することも多く、15%から 20%程度の男性患者はてんかんを伴う。関節の過伸展、扁平足、僧帽弁逸脱症、斜視、中耳炎、胃食道逆流症による摂食障害なども合併することがある。

4. 治療法

現在、本質的な治療法は研究段階であり、特別な治療法はまだない。そのため対症療法が中心となり、精神症状に対する向精神薬投与を行ったり、僧帽弁逸脱症、斜視、中耳炎、胃食道逆流症による摂食障害などの症状に応じて個々に対応する必要がある。

5. 予後

発症すると症状は進行し、一生涯生活の障害が続く。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

100 人未満

2. 発病の機構

不明 (*FMR1* 遺伝子の異常が示唆される)

3. 効果的な治療方法
未確立(対症療法のみである)
4. 長期の療養
必要(進行性である)
5. 診断基準
あり(日本小児神経学会及び研究班作成の診断基準あり)
6. 重症度分類
modified Rankin Scale(mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

○ 情報提供元

「日本人脆弱 X 症候群および関連疾患の診断・治療推進の研究班」

研究代表者 鳥取大学 教授 難波 栄二

<診断基準>

Definite を対象とする。

【脆弱 X 症候群関連疾患(脆弱 X 随伴振戦／失調症候群)の診断基準】

A 症状

1. 小脳失調
2. 運動時振戦
3. パーキンソンニズム
4. 認知症
5. 知的障害

B 検査所見

1. MRI 検査にて MCP (middle cerebellar peduncles) 兆候

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

1. パーキンソン病
2. 脊髄小脳変性症
3. ハンチントン病
4. 大脳皮質基底核変性症
5. 進行性核上性麻痺
6. 歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症

D 遺伝学的検査

FMR1 遺伝子の変異 (CGG 繰り返し配列の延長 (50～200 繰り返し)) を証明することが確定診断となる。

<診断のカテゴリー>

Definite: Aのうち1項目以上+Bを満たしCの鑑別すべき疾患を除外し、Dを満たすもの

Definite を対象とする。

【脆弱 X 症候群の診断基準】

A 症状

1. 知的障害(男性では重度、女性は軽度から重度まで幅がある)は必須症状。
2. 顔貌の特徴(大耳介、細長い顔)、巨大睪丸、行動異常(自閉的症候、他動、注意欠陥)、学習障害、関節の過伸展、扁平足などは参考症状。

B 検査所見

遺伝学的検査以外に特徴的な検査所見はない

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

広汎性発達障害、注意欠陥多動障害、Prader-Willi 症候群、他の知的障害

D 遺伝学的検査

1. *FMR1* 遺伝子の変異(CGG 繰り返し配列の延長(通常 200 繰り返し以上))を証明することが確定診断となる。
2. 染色体検査での Xq27.3 の脆弱部位の検出は参考とする(すべての患者で陽性にはならない)。

<診断のカテゴリー>

Definite: A-1 を満たし、D-1 を満たすもの

<重症度分類>

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

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

日本脳卒中学会版

食事・栄養 (N)

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

呼吸（R）

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

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