

- 181 クルーゾン症候群
- 182 アペール症候群
- 183 ファイファー症候群
- 184 アントレー・ビクスラー症候群

## ○ 概要

### 1. 概要

頭蓋・顔面骨縫合早期癒合を来す疾患群であり、頭蓋・顔面の異常、頸部・気管の異常及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 *Ser252Trp* 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、小脳扁桃下垂
- 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及び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 シヤント術、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、小脳扁桃下垂、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 人(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・ビクスラー症候群の合計)

#### 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。

### 症候群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、小脳扁桃下垂
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ー、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ー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、小脳扁桃下垂
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、IgIIドメインの変異 *Ser252Trp* が2/3、IgIII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、小脳扁桃下垂、クローバーリーフ頭蓋
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 IgIII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たす。
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  $17\alpha$ 水酸化酵素/17,20-lyase 及び 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：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

- 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。

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

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 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

## ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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