

333 ハッチンソン・ギルフォード症候群

○ 概要

1. 概要

遺伝性早老症の中で最も症状が重篤な疾患。生後半年から2年で水頭症様顔貌、禿頭、脱毛、小顎及び強皮症を呈するが、精神運動機能や知能は正常である。脳梗塞、冠動脈疾患、心臓弁膜症、高血圧、耐糖能障害及び性腺機能障害を合併し平均寿命は 14.6 歳と報告されている。

難病研究班の全国調査で約 10 人の患者が確認されており、成人例も含まれる。国内で 20 歳を超えた生存例が報告されている。成人期の合併症で頻度が高いものとしては、脳血管障害、虚血性心疾患及び多重がんがあり、特に脳血管障害については繰り返し発症するという特徴を持つ。

2. 原因

約9割の患者は *LMNA* 遺伝子のエクソン 11 内の典型的病的変異(c.1824C>T)による。また非典型的病的変異は *LMNA* 遺伝子のエクソン 11 またはイントロン 11 に位置し、スプライシング異常を生じた結果として産生される変異プレラミン A は ZMPSTE24 エンドペプチダーゼが作用しないためファルネシル化が持続する。この変異プレラミン A はプロジェリンと呼称され、核膜や核内マトリックスに異常を起こす。また *ZMPSTE24* 遺伝子異常により発症する下顎末端異形成症もプレラミン A が過剰となり同様の早老症様の表現型を呈する。

3. 症状

乳児期から全身の老化現象、成長障害及び特徴的顔貌を呈する。年齢を重ねるとともに、老化に伴う多彩な臨床徴候を呈する。

乳幼児期から脱毛、前額突出、小顎等の早老様顔貌並びに皮膚の萎縮、硬化及び関節拘縮がほぼ全例に観察される。動脈硬化性疾患による重篤な脳血管障害及び心血管疾患は加齢とともに顕在化し、生命予後を規定する重要な合併症である。

10 歳以上、特に成人期に至る長期生存例に認められる合併症として悪性腫瘍がある。

4. 治療法

ファルネシル転移酵素阻害剤（希少疾患用医薬品、2024 年本邦承認）による延命効果が報告されている。

5. 予後

10 歳代で患者の多くが死亡する。生命予後は極めて不良であるが、20 歳以上の生存例が報告されている。

○ 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(LMNA 遺伝子等の関連が示唆されている。)
3. 効果的な治療方法
未確立
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
 - 1) 心症状があり、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) ①modified Rankin Scale(mRS)、②日本脳卒中学会による食事・栄養、③日本脳卒中学会による呼吸、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

日本小児科学会、日本先天異常学会、日本小児遺伝学会

当該疾病担当者 慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター教授 小崎健次郎

平成 26 年度「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」研究班

研究代表者 慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター 教授 小崎健次郎

平成 27, 28, 29 年度「早老症の実態把握と予後改善を目指す集学的研究」班

研究代表者 千葉大学 大学院 医学研究院 細胞治療内科学 教授 横手幸太郎

当該疾病担当者 大分大学医学部小児科学講座 教授 井原健二

平成 30, 令和元年, 2 年度 「早老症の医療水準や QOL 向上を目指す集学的研究」

研究代表者 千葉大学 大学院 医学研究院 内分泌代謝・血液・老年内科学 教授 横手幸太郎

当該疾病担当者 大分大学医学部小児科学講座 教授 井原健二

令和 3-5 年度「早老症のエビデンス集積を通じて診療の質と患者 QOL を向上する全国研究」

研究代表者 千葉大学 大学院 医学研究院 内分泌代謝・血液・老年内科学 教授 横手幸太郎

当該疾病担当者 大分大学医学部小児科学講座 教授 井原健二

令和 6 年度「早老症の医療水準向上と予後改善を目指す集学的研究」

研究代表者 千葉大学 大学院 医学研究院 内分泌代謝・血液・老年内科学 講師 前澤善朗

当該疾病担当者 大分大学医学部小児科学講座 教授 井原健二

<診断基準>

Definite 及び Probable を対象とする。

A. 大症状

1. 出生後からの重度の成長障害(生後6か月以降の身長と体重が-3SD 以下)
2. 小児期からの白髪または脱毛、小顎、老化顔貌、突出した眼、の4症候中3症候以上
3. 小児期からの頭皮静脈の怒張、皮下脂肪の減少、強皮症様変化 の3症候中2症候以上
4. 小児期からの四肢関節拘縮と可動域制限

B. 小症状

1. 胎児期には成長障害を認めない。
2. 精神発達遅滞を認めない。

C. 遺伝学的検査

1. *LMNA* 遺伝子にプロジェリンを産生する典型的病的変異※1をヘテロ接合性に認める
2. *LMNA* 遺伝子にプロジェリンを産生する非典型的病的変異※2をヘテロ接合性に認める
3. *ZMPSTE24* 遺伝子に機能喪失型の病的変異をホモ接合性もしくは複合ヘテロ接合性に認める

<診断のカテゴリー>

Definite: Aのうち1つ以上+Cのうち1つを認める

Probable: Aの4項目かつBの2項目を認める

<参考事項>

※1 エクソン 11 の c.1824C>T (p.Gly608=:コドン 608[GGC] > [GGT])を意味する。

※2 エクソン 11 とイントロン 11 のエクソンイントロン接合部周辺の点変異の c.1822G>A (p.Gly608Ser), c.1968+1G>A, c.1968+2T>A, c.1968+5G>C, ミスセンス変異の c.1940T>G (p.Leu647Arg)などが報告されている。

<重症度分類>

以下の1)または2)のいずれかを満たすものを対象とする。

1) 心症状があり、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。安静時又は軽労作時には無症状。 日常労作のうち、比較的強い労作(例えば、階段上昇、坂道歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。 |
| III 度 | 高度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。 日常労作のうち、軽労作(例えば、平地歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。 |
| IV 度 | 心疾患のためいかなる身体活動も制限される。 心不全症状や狭心痛(胸痛)が安静時にも存在する。 わずかな身体活動でこれらが増悪する。 |

NYHA: New York Heart Association

NYHA 分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

| NYHA 分類 | 身体活動能力 (Specific Activity Scale: SAS) | 最大酸素摂取量 (peakVO ₂) |
|---------|--|-----------------------------------|
| I | 6 METs 以上 | 基準値の 80%以上 |
| II | 3.5~5.9 METs | 基準値の 60~80% |
| III | 2~3.4 METs | 基準値の 40~60% |
| IV | 1~1.9 METs 以下 | 施行不能あるいは 基準値の 40%未満 |

※NYHA 分類に厳密に対応する SAS はないが、

「室内歩行2METs、通常歩行 3.5METs、ラジオ体操・ストレッチ体操4METs、速歩5~6METs、階段6~7METs」
をおおよその目安として分類した。

2) ①modified Rankin Scale (mRS)、日本脳卒中学会による②食事・栄養、③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。

①日本版 modified Rankin Scale (mRS)

| 日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書 | | |
|--------------------------------------|--|---|
| modified Rankin Scale | | 参考にすべき点 |
| 0 | 全く症候がない | 自覚症状及び他覚徴候が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 | |

②日本脳卒中学会版 食事・栄養の評価スケール

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。

③日本脳卒中学会版 呼吸の評価スケール

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。

※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。