

154 徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症 155 ランドウ・クレフナー症候群

○ 概要

1. 概要

徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症は、焦点性発作ならびに一見全般性の発作(片側あるいは両側性の間代発作、強直間代発作、欠神発作)を生じ、徐波睡眠時に広汎性棘徐波が持続性に出現し、知的・認知機能の退行の形をとる神経心理学的障害を伴うことが特徴である。関連症候群に、広汎性棘徐波が優勢に出現する部位に対応して、聴覚性言語障害を主徴とするランドウ・クレフナー症候群がある。

2. 原因

本疾患の 30～60%に神経放射線学的異常があり、多種の病変を認めるが、発病にかかわる機序は不明。遺伝子については、現時点において、直接に本疾患との関連が明らかになった遺伝子はない。

3. 症状

下記の発作と、運動・高次機能障害を認める。

1) 臨床発作型

発作は、焦点性運動発作と、転倒につながることもある脱力あるいは非定型欠神発作、陰性ミオクローヌス、焦点性非運動発作である。

2) 運動障害・高次脳機能障害

発症前の神経心理学的機能と運動機能は、基礎疾患のない患者では正常が多い。しかし、徐波睡眠時に広汎性棘徐波が持続性に出現後からは、IQ の著しい低下、言語障害、時間・空間の見当識障害、行動変化(多動、攻撃性、衝動性)、注意力低下、意志疎通困難、学習障害、運動失調を含む運動障害、構音障害、嚥下障害などがみられる。広汎性棘徐波が優勢に出現する部位に対応して、聴覚失認に基づく聴覚性言語障害を主徴とするもの(ランドウ・クレフナー症候群)がある。

4. 治療法

発作に対し、抗てんかん薬(バルプロ酸、ベンゾジアゼピン、エトスクシミド)やホルモン剤をはじめ種々の薬物が用いられる。各種治療に関わらず、脳波の徐波睡眠時の広汎性棘徐波が持続性の発現・持続に伴って神経心理学的退行あるいは停滞がみられる。病変がある場合は外科的治療も考慮する。

5. 予後

一部では、脳波改善後も、発作が稀発だが残存する。ただし、発作消失と脳波の改善がみられた患者においても、運動・高次脳機能障害の予後は良くない。行動障害や知的レベルの低下、言語聴覚障害、運動障害が残存することが多い。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
100人未満(徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症)
100人未満(ランドウ・クレフナー症候群の総数)
2. 発病の機構
不明(先天性あるいは早期の後天性脳病変がみられることはあるが発病にかかわる機序は不明。遺伝子異常が関係するという報告もあり。)
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(運動・高次機能・行動障害が残ることが多い。)
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
精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分、及び障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1級程度の場合	1～5全て
2級程度の場合	3～5のみ
3級程度の場合	4～5のみ

○ 情報提供元

「希少てんかんに関する包括的研究」

研究代表者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 客員研究員 井上有史

分担研究者 埼玉県立小児医療センター 神経科科長 菊池健二郎

研究協力者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 小児科医長 池田浩子

<診断基準>

徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症及びランドウ・クレフナー症候群の診断基準

1) 徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症

A. 症状

1. 焦点性発作
2. 片側または両側性の間代発作、強直間代発作
3. 非定型欠神発作
4. 脱力発作
5. 陰性ミオクローヌス
6. 種々の程度の運動障害(失行、運動失調、構音障害など)、高次脳機能障害(知的障害、言語障害、時間・空間の見当識障害、注意障害、学習障害など)、行動障害(多動、攻撃性、衝動性など)がみられる。

B. 検査所見

1. 血液・生化学的検査: 特異的な所見なし
2. 画像検査: MRI にて多様な病変がみられることあり
3. 生理学的検査: 脳波で、徐波睡眠(non-REM)期に持続性に出現する両側広汎性の棘徐波の割合(棘徐波の出現持続時間/non-REM 睡眠時間)が高い(50%以上)。
4. 病理検査: 特異的な所見なし
5. 運動・高次脳機能検査: 運動検査、聴覚言語機能を含む高次脳機能検査および行動評価により種々の程度の障害を認める。

C. 鑑別診断

中心一側頭部棘波を伴う良性小児てんかん(BCECT)、レノックス・ガストー症候群を鑑別する。

D. 遺伝学的検査

直接に本症候群との関連を明らかにした報告は現時点ではない。*SRPX2*、*ELP4*、*GRIN2A* が関連するとの報告がある。

E. 診断のカテゴリー

小児期の患者でA. 症状のうち1項目以上あれば診断を疑い、B. 検査所見3、5の双方を満たす場合に確定する。

2)ランドウ・クレフナー症候群

A. 症状

1. 発症前の発達 は正常。
2. 聴覚失認、語聲などの聴覚言語障害が思春期まで(概ね2～10歳)に発症。
3. 言語能力の退行(感覚失語、時に全失語にいたる)。一部の症例では一過性の改善を示すこともある。
4. てんかん発作の合併は70～80%で、発作頻度は少ない。多くは焦点性発作を呈する。
5. 認知障害、行動障害を伴うこともある。

B. 検査所見

1. 脳波検査では棘波、棘徐波を、両側性、全般性に認める。焦点性異常の側性は一定せず、多焦点を呈することが多く、局在は側頭葉が高頻度である。徐波睡眠期はてんかん性発射の頻度が増し、両側性棘徐波が持続して、徐波睡眠期の85%以上を占めることもある。
2. 頭部画像検査では視察的評価における形態的な異常を認めないが、機能検査により非対称性、側頭葉の異常が認められることがある。
3. 神経心理検査で聴覚失認、言語障害を認める。

C. 鑑別診断

中心一側頭部棘波を伴う良性小児てんかん、レノックス・ガストー症候群、側頭葉てんかんを鑑別する。非てんかん性疾患としては、末梢性難聴、心理的要因、脳血管障害後遺症などによる失語症、自閉症などと鑑別する必要がある。

D. 診断のカテゴリー

発達が正常な児童にA. 症状2、3を認め、B. 検査所見1で確定する。

<重症度分類>

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分、および障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級(※1)	能力障害評価(※2)
1級程度の場合	1～5全て
2級程度の場合	3～5のみ
3級程度の場合	4～5のみ

「G40 てんかん」の障害等級(※1)の等級を確認し、能力障害評価(※2)の該当性を確認する。

※1 精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分

てんかん発作のタイプと頻度	等級
ハ、ニの発作が月に1回以上ある場合	1級程度
イ、ロの発作が月に1回以上ある場合	
ハ、ニの発作が年に2回以上ある場合	2級程度
イ、ロの発作が月に1回未満の場合	
ハ、ニの発作が年に2回未満の場合	3級程度

「てんかん発作のタイプ」

- イ 意識障害はないが、随意運動が失われる発作
- ロ 意識を失い、行為が途絶するが、倒れない発作
- ハ 意識障害の有無を問わず、転倒する発作
- ニ 意識障害を呈し、状況にそぐわない行為を示す発作

※2 精神症状・能力障害二軸評価 (2)能力障害評価

○判定に当たっては以下のことを考慮する。

- ①日常生活あるいは社会生活において必要な「支援」とは助言、指導、介助などをいう。
- ②保護的な環境(例えば入院・施設入所しているような状態)でなく、例えばアパート等で単身生活を行った場合を想定して、その場合の生活能力の障害の状態を判定する。

1	<p>精神障害や知的障害を認めないか、または、精神障害、知的障害を認めるが、日常生活および社会生活は普通にできる。</p> <p>○適切な食事摂取、身の清潔保持、金銭管理や買い物、通院やでき、服薬、適切な対人交流、身の安全保持や危機対応、社会的手続きや公共施設の利用、趣味や娯楽あるいは文化的社会的活動への参加などが自発的にできるあるいは適切にできる。</p> <p>○精神障害を持たない人と同じように日常生活及び社会生活を送ることができる。</p>
2	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に一定の制限を受ける。</p> <p>○「1」に記載のことが自発的あるいは概ねできるが、一部支援を必要とする場合がある。</p> <p>○例えば、一人で外出できるが、過大なストレスがかかる状況が生じた場合に対処が困難である。</p> <p>○デイケアや就労継続支援事業などに参加する者、あるいは保護的配慮のある事業所で、雇用契約による一般就労をしている者も含まれる。日常的な家事をこなすことはできるが、状況や手順が変化したりすると困難が生じることがある。清潔保持は困難が少ない。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。自発的な行動や、社会生活の中で発言が適切にできないことがある。行動のテンポはほぼ他の人に合わせることもできる。普通のストレスでは症状の再燃や悪化が起きにくい。金銭管理は概ねできる。社会生活の中で不適切な行動をとってしまうことは少ない。</p>
3	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする。</p> <p>○「1」に記載のことが概ねできるが、支援を必要とする場合が多い。</p> <p>○例えば、付き添われなくても自ら外出できるものの、ストレスがかかる状況が生じた場合に対処することが困難である。医療機関等に行くなどの習慣化された外出はできる。また、デイケアや就労継続支援事業などに参加することができる。食事をバランスよく用意するなどの家事をこなすために、助言などの支援を必要とする。清潔保持が自発的かつ適切にはできない。社会的な対人交流は乏しいが引きこもりは顕著ではない。自発的な行動に困難がある。日常生活の中でその発言が適切にできないことがある。行動のテンポが他の人と隔たってしまうことがある。ストレスが大きいと症状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理ができない場合がある。社会生活の中でその場に適さない行動をとってしまうことがある。</p>
4	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する。</p> <p>○「1」に記載のことは常時支援がなければできない。</p> <p>○例えば、親しい人との交流も乏しく引きこもりがちである、自発性が著しく乏しい。自発的な発言が少なく発言内容が不適切であったり不明瞭であったりする。日常生活において行動のテンポが他の人のペースと大きく隔たってしまう。些細な出来事で、病状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理は困難である。日常生活の中でその場に適さない行動をとってしまいがちである。</p>
5	<p>精神障害、知的障害を認め、身の回りのことはほとんど出来ない。</p> <p>○「1」に記載のことは支援があってもほとんどできない。</p> <p>○入院・入所施設等患者においては、院内・施設内等の生活に常時支援を必要とする。在宅患</p>

者においては、医療機関等への外出も自発的にできず、付き添いが必要である。家庭生活においても、適切な食事を用意したり、後片付けなどの家事や身の清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。

※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。

156 レット症候群

○ 概要

1. 概要

1966年 Andreas Rett(ウィーンの小児神経科医)により初めて報告された疾患である。本症は神経系を主体とした特異な発達障害である。初発症状は乳児期早期に外界への反応の欠如、筋緊張低下であるが、それらの症状が軽微なため異常に気付かないことが多い。乳児期後半以後、手の常同運動を主体とする特徴的な症状が年齢依存性に出現する。治療法は現時点では対症療法のみである。原因遺伝子は Methyl-CpG-binding protein2 遺伝子 (*MECP2*)である。*MECP2* の基礎的研究が進められているが、レット症候群の病態解明までには至っていない。

2. 原因

本症の原因遺伝子として Xq28 に連鎖する Methyl-CpG-binding protein2 遺伝子 (*MECP2*)が見つかった。その後、臨床的典型例において、レット症候群の 80~90%に *MECP2* の変異がみられることが分かった。一方、レット症候群の数%を占める非典型例では *CDKL5*、*FOXG1* の変異が見つかった。

3. 症状

本症の発症は乳児期早期にあり、睡眠、筋緊張の異常、姿勢運動の異常、ジストニア、側弯、情動異常、知的障害、てんかんなどの症状が年齢依存性に出現することを特徴とする。乳児期から、日中の睡眠時間が長く、外界からの刺激に対する反応に欠けることがある。運動発達は寝返りの獲得から遅れることが多く、独歩も遅れることが多く、生涯不能の例もある。乳児期後半にそれまで獲得した手の機能の消失と特異的な手の常同運動が出現する。発症早期の情動異常は自閉症との類似性があり、乳児期後半から知的障害が前面に出現し、最重度の知的障害を呈することが多い。また、頭囲の拡大は乳児期後半より停滞し、幼児期には小頭を呈することが多い。てんかん発作、特異な呼吸を呈してくることもある。小児期から思春期にかけて、突然死の発生も知られている。

4. 治療法

根本的治療法がないため、治療は対症療法である。本症の重要な病態である移動運動や姿勢の異常に対する理学療法、手の常同運動に対して病態に沿った適切な上肢機能の指導なども必要である。情緒面の問題、知的障害に対す種々の工夫、療育等も重要である。常同運動、異常呼吸に対して薬剤療法も試みられてきているが、有効なものはない。側弯が進行した場合、側弯矯正の手術が行われることがある。

5. 予後

精神・神経系を中心とした全身性の進行性疾患である。生命予後は、感染症や誤嚥性肺炎、QT 延長の不整脈などの合併症による。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和元年度医療受給者証保持者数)

100人未満

2. 発病の機構

未解明(遺伝子異常によるとされるが詳細な病態は未解明。)

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(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

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分、及び障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1級程度の場合	1～5全て
2級程度の場合	3～5のみ
3級程度の場合	4～5のみ

○ 情報提供元

「レット症候群の診断と予防・治療法確立のための臨床および生物科学の集学的研究」

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(確定診断例及び臨床診断例)を対象とする。

臨床的診断基準を満たし(Definite)、原因遺伝子変異が同定されれば確定診断例とする。変異を認めない場合もあり、臨床的診断基準(Definite)を満たせば臨床診断例とする。

レット症候群の診断基準

A. 主要症状

乳幼児期～小児期早期に以下の症状が出現する。

1. 目的のある手の運動機能を習得した後に、その機能を部分的、あるいは完全に喪失すること。
2. 音声言語を習得後に、その機能を部分的、あるいは完全に喪失すること。
3. 歩行異常:歩行障害、歩行失行。
4. 手の常同運動:手をねじる・絞る、手を叩く・鳴らす、口に入れる、手を洗ったりこすったりするような自動運動。

B. 典型的レット症候群診断のための除外基準

1. 明らかな原因のある脳障害(周産期・周生期・後天性の脳障害、神経代謝疾患、重度感染症など)による脳損傷。
2. 生後6か月までに出現した精神運動発達の明らかな異常。

C. 非典型的レット症候群診断のための支持的症状

1. 覚醒時の呼吸異常
2. 覚醒時の歯ぎしり
3. 睡眠リズム障害
4. 筋緊張異常
5. 末梢血管運動反射異常
6. 側弯・前弯
7. 成長障害
8. 小さく冷たい手足
9. 不適切な笑い・叫び
10. 痛覚への反応の鈍麻
11. 目によるコミュニケーション、じっと見つめるしぐさ

D. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

アンジェルマン症候群、ピット・ホプキンス症候群、自閉症スペクトラム症(障害)などの発達障害

E. 遺伝学的検査

1. *MECP2* 遺伝子変異
2. *CDKL5* 遺伝子検査

3. *FOXP1* 遺伝子検査

※その他、従来から発達障害の原因遺伝子として報告されていた遺伝子異常でレット症候群類似の臨床像を呈する事が報告されている。

診断のカテゴリー

Definite: 以下のいずれかを満たす場合。

- ① 典型的レット症候群の診断要件: Aのすべての項目+Bのすべての項目を満たすこと+Dの鑑別ができること+回復期や安定期が後続する退行期があること。
- ② 非典型的レット症候群の診断要件: Aのうち2項目以上+Bのすべての項目を満たすこと+Cのうち5項目以上を満たすこと+Dの鑑別ができること+回復期や安定期が後続する退行期があること。
- ③ 確定診断の要件: ①あるいは②を満たし、遺伝学的検査で MECP2 遺伝子や CDKL5 遺伝子、FOXP1 遺伝子などの遺伝子変異を認めること。

Probable: Aのうち2項目以上。

<重症度分類>

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分、及び障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級(※1)	能力障害評価(※2)
1級程度の場合	1～5全て
2級程度の場合	3～5のみ
3級程度の場合	4～5のみ

「G40 てんかん」の障害等級(※1)の等級を確認し、能力障害評価(※2)の該当性を確認する。

※1 精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分

てんかん発作のタイプと頻度	等級
ハ、ニの発作が月に1回以上ある場合	1級程度
イ、口の発作が月に1回以上ある場合	
ハ、ニの発作が年に2回以上ある場合	2級程度
イ、口の発作が月に1回未満の場合	
ハ、ニの発作が年に2回未満の場合	3級程度

「てんかん発作のタイプ」

- イ 意識障害はないが、随意運動が失われる発作
- 口 意識を失い、行為が途絶するが、倒れない発作
- ハ 意識障害の有無を問わず、転倒する発作
- ニ 意識障害を呈し、状況にそぐわない行為を示す発作

※2 精神症状・能力障害二軸評価 (2)能力障害評価

○判定に当たっては以下のことを考慮する。

- ①日常生活あるいは社会生活において必要な「支援」とは助言、指導、介助などをいう。
- ②保護的な環境(例えば入院・施設入所しているような状態)でなく、例えばアパート等で単身生活を行った場合を想定して、その場合の生活能力の障害の状態を判定する。

1	<p>精神障害や知的障害を認めないか、または、精神障害、知的障害を認めるが、日常生活及び社会生活は普通にできる。</p> <p>○適切な食事摂取、身の清潔保持、金銭管理や買い物、通院や服薬、適切な対人交流、身の安全保持や危機対応、社会的手続きや公共施設の利用、趣味や娯楽あるいは文化的社会的活動への参加などが自発的にできるあるいは適切にできる。</p> <p>○精神障害を持たない人と同じように日常生活及び社会生活を送ることができる。</p>
---	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

2	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に一定の制限を受ける。</p> <p>○「1」に記載のことが自発的あるいは概ねできるが、一部支援を必要とする場合がある。</p> <p>○例えば、一人で外出できるが、過大なストレスがかかる状況が生じた場合に対処が困難である。</p> <p>○デイケアや就労継続支援事業などに参加する者、あるいは保護的配慮のある事業所で、雇用契約による一般就労をしている者も含まれる。日常的な家事をこなすことはできるが、状況や手順が変化したりすると困難が生じることがある。清潔保持は困難が少ない。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。自発的な行動や、社会生活の中で発言が適切にできないことがある。行動のテンポはほぼ他の人に合わせることができる。普通のストレスでは症状の再燃や悪化が起きにくい。金銭管理は概ねできる。社会生活の中で不適切な行動をとってしまうことは少ない。</p>
3	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする。</p> <p>○「1」に記載のことが概ねできるが、支援を必要とする場合が多い。</p> <p>○例えば、付き添われなくても自ら外出できるものの、ストレスがかかる状況が生じた場合に対処することが困難である。医療機関等に行くなどの習慣化された外出はできる。また、デイケアや就労継続支援事業などに参加することができる。食事をバランスよく用意するなどの家事をこなすために、助言などの支援を必要とする。清潔保持が自発的かつ適切にはできない。社会的な対人交流は乏しいが引きこもりは顕著ではない。自発的な行動に困難がある。日常生活の中で発言が適切にできないことがある。行動のテンポが他の人と隔たってしまうことがある。ストレスが大きいと症状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理ができない場合がある。社会生活の中でその場に適さない行動をとってしまうことがある。</p>
4	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する。</p> <p>○「1」に記載のことは常時支援がなければできない。</p> <p>○例えば、親しい人との交流も乏しく引きこもりがちである、自発性が著しく乏しい。自発的な発言が少なく発言内容が不適切であったり不明瞭であったりする。日常生活において行動のテンポが他の人のペースと大きく隔たってしまう。些細な出来事で、病状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理は困難である。日常生活の中でその場に適さない行動をとってしまいがちである。</p>
5	<p>精神障害、知的障害を認め、身の回りのことはほとんどできない。</p> <p>○「1」に記載のことは支援があってもほとんどできない。</p> <p>○入院・入所施設等患者においては、院内・施設内等の生活に常時支援を必要とする。在宅患者においては、医療機関等への外出も自発的にできず、付き添いが必要である。家庭生活においても、適切な食事を用意したり、後片付けなどの家事や身の周りの清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。</p>

※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。

157 スタージ・ウェーバー症候群

○ 概要

1. 概要

スタージ・ウェーバー症候群は、頭蓋内の軟膜毛細血管奇形と、顔面のポートワイン母斑、眼の緑内障を有する神経皮膚症候群の一つであり、難治性てんかん、精神発達遅滞、運動麻痺、視力・視野障害、片頭痛などが問題となる。

2. 原因

原因不明。近年、*GNAQ* 遺伝子の変異が報告され、病態への関与が推定されている。*GNAQ* 遺伝子変異は頭蓋内軟膜毛細血管奇形及びポートワイン母斑(毛細血管奇形)の発生に関連するものと考えられる。*GNAQ* 遺伝子変異は皮質静脈の形成不全や毛細血管奇形下脳実質の皮質形成にも関与することが示唆されるが確定的ではない。

3. 症状

頭蓋内軟膜毛細血管奇形、ポートワイン母斑(毛細血管奇形)、緑内障の三所見が重要。臨床的には難治性てんかん、精神発達遅滞、片麻痺の出現、視力・視野障害及び片頭痛が問題になる。難治性てんかんは約 50%が抗てんかん薬ではコントロール不良であり、てんかん外科治療も考慮される。10~20%は内科的治療と外科治療を行っても極めて難治に経過する。

精神発達遅滞は約 30~60%に見られ、てんかん発作の重症度及び頭蓋内軟膜毛細血管奇形の範囲に比例する。注意欠如多動症は小児の 40%に、精神症状は成人の 50%におよぶ。

頭蓋内軟膜毛細血管奇形下の脳皮質が虚血に陥るため運動麻痺などの局所症状を呈することもある。

緑内障は 30~70%にみられるが、原因は様々な説があり明確ではない。顔面ポートワイン母斑を認める例や頭蓋内軟膜毛細血管奇形が前方に位置する例で著明となり、失明などが問題となる。脈絡膜血管腫は 40~50%にみられ、視力低下および視野欠損の原因になる。

片頭痛は 30~45%に認められる。片頭痛に伴った一過性視症状や運動麻痺がみられることがある。

4. 治療法

難治性てんかんに対しては、抗てんかん薬による治療が行われ、約 50~60%の症例で効果を認めるが、薬剤抵抗性を示す場合が少なくない。抗てんかん薬の効果が認められない患者に対しては焦点切除術も考慮される。広範に頭蓋内軟膜毛細血管奇形の存在する場合には手術治療も困難である。広範囲の頭蓋内軟膜毛細血管奇形による難治性てんかんに対しては多脳葉切除(離断)術や半球離断術が行われるが、その後に運動麻痺を後遺症として残すことがある。

顔面のポートワイン母斑(毛細血管奇形)に対してはレーザー治療が行われており、一定の効果を認める。

緑内障に対する内科的治療の効果は限定的である。通常は隅角切開術や線維柱帯切開術が行われる。しかし効果は症例によっては乏しく、線維柱帯切開術やインプラント手術などの追加を要することがある。

5. 予後

てんかん発作は抗てんかん薬治療と手術治療によりコントロールされる例もあるが、広範な頭蓋内軟膜毛細血管奇形をもつ例では、発作を完全に抑制する有効な方法がない。精神運動発達遅滞は軽度のものから重度のものまで様々であるが、てんかん発作の抑制が予後良好因子になる。緑内障は漸次進行性であり、時に失明を来す。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和元年度医療受給者証保持者数)
100人未満
2. 発病の機構
不明(遺伝子異常が推定されている。)
3. 効果的な治療方法
未確立(根治治療はない。対症的にてんかんに対する内科的治療及び外科治療が行われている。)
4. 長期の療養
必要(てんかん治療の継続、軽度のものまでを含めると知的障害が約60%の例でみられる。)
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
以下に示すいずれかを満たす際に対象とする。
 - a. 精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分、及び障害者総合支援法における障害支援区分、「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1級程度の場合	1～5全て
2級程度の場合	3～5のみ
3級程度の場合	4～5のみ

- b. 運動麻痺: modified Rankin Scale 3以上に該当する患者を対象とする。
- c. 視力・視野障害: II度、III度、IV度の者を対象とする。

○ 情報提供元

「稀少てんかんに関する包括的研究」

研究代表者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター客員研究員 井上 有史
研究分担者 順天堂大学脳神経外科前任准教授 菅野 秀宣
研究協力者 東北医科薬科大学医学部皮膚科学教授 川上 民裕

<診断基準>

Definite(確定診断例)を対象とする。

スタージ・ウェーバー症候群の診断基準

A 基本所見

1. MRI上の頭蓋内軟膜毛細血管奇形
2. 顔面ポートワイン母斑(毛細血管奇形)
3. 脈絡膜血管腫又は緑内障

B. 症状

1. てんかん
2. 精神運動発達遅滞
3. 運動麻痺
4. 視力・視野障害
5. 片頭痛

<診断のカテゴリー>

Definite(確定診断例):Aの1又は2を含む1項目以上を満たし、かつBの2項目以上を有するもの。

C. 参考所見

1. 画像検査所見

- ① MRI:ガドリニウム増強において明瞭となる頭蓋内軟膜毛細血管奇形、罹患部位の脳萎縮、患側脈絡叢の腫大、白質内横断静脈の拡張
- ② CT:脳内石灰化
- ③ SPECT: 頭蓋内軟膜毛細血管奇形部位の低血流
- ④ FDG-PET: 頭蓋内軟膜毛細血管奇形部位の低糖代謝

2. 生理学的所見

脳波:患側の徐波、又はてんかん性活動

<重症度分類>

以下に示す a、b、c のいずれかを満たす場合に対象とする。

a. てんかん及び精神運動発達遅滞

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分、及び障害者総合支援法における障害支援区分、精神症状・能力障害二軸評価を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級(※1)	能力障害評価(※2)
1級程度の場合	1～5全て
2級程度の場合	3～5のみ
3級程度の場合	4～5のみ

「G40 てんかん」の障害等級(※1)の等級を確認し、能力障害評価(※2)の該当性を確認する。

※1 精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分

てんかん発作のタイプと頻度	等級
ハ、ニの発作が月に1回以上ある場合	1級程度
イ、ロの発作が月に1回以上ある場合	
ハ、ニの発作が年に2回以上ある場合	2級程度
イ、ロの発作が月に1回未満の場合	
ハ、ニの発作が年に2回未満の場合	3級程度

「てんかん発作のタイプ」

- イ 意識障害はないが、随意運動が失われる発作
- ロ 意識を失い、行為が途絶するが、倒れない発作
- ハ 意識障害の有無を問わず、転倒する発作
- ニ 意識障害を呈し、状況にそぐわない行為を示す発作

※2 精神症状・能力障害二軸評価

(2)能力障害評価

○判定に当たっては以下のことを考慮する。

- ①日常生活あるいは社会生活において必要な「支援」とは助言、指導、介助などをいう。
- ②保護的な環境(例えば入院・施設入所しているような状態)でなく、例えばアパート等で単身生活を行った場合を想定して、その場合の生活能力の障害の状態を判定する。

1	<p>精神障害や知的障害を認めないか、又は、精神障害、知的障害を認めるが、日常生活及び社会生活は普通にできる。</p> <p>○適切な食事摂取、身の清潔保持、金銭管理や買い物、通院や服薬、適切な対人交流、身の安全保持や危機対応、社会的手続きや公共施設の利用、趣味や娯楽あるいは文化的社会的活動への参加などが自発的にできるあるいは適切にできる。</p> <p>○精神障害を持たない人と同じように日常生活及び社会生活を送ることができる。</p>
2	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に一定の制限を受ける。</p> <p>○「1」に記載のことが自発的あるいは概ねできるが、一部支援を必要とする場合がある。</p> <p>○例えば、一人で外出できるが、過大なストレスがかかる状況が生じた場合に対処が困難である</p> <p>○デイケアや就労継続支援事業などに参加する者、あるいは保護的配慮のある事業所で、雇用契約による一般就労をしている者も含まれる。日常的な家事をこなすことはできるが、状況や手順が変化したりすると困難が生じることがある。清潔保持は困難が少ない。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。自発的な行動や、社会生活の中で発言が適切にできないことがある。行動のテンポはほぼ他の人に合わせることができる。普通のストレスでは症状の再燃や悪化が起きにくい。金銭管理は概ねできる。社会生活の中で不適切な行動をとってしまうことは少ない。</p>
3	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする。</p> <p>○「1」に記載のことが概ねできるが、支援を必要とする場合が多い。</p> <p>○例えば、付き添われなくても自ら外出できるものの、ストレスがかかる状況が生じた場合に対処することが困難である。医療機関等に行くなどの習慣化された外出はできる。また、デイケアや就労継続支援事業などに参加することができる。食事をバランスよく用意するなどの家事をこなすために、助言などの支援を必要とする。清潔保持が自発的かつ適切にはできない。社会的な対人交流は乏しいが引きこもりは顕著ではない。自発的な行動に困難がある。日常生活の中での発言が適切にできないことがある。行動のテンポが他の人と隔たってしまうことがある。ストレスが大きいと症状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理ができない場合がある。社会生活の中でその場に適さない行動をとってしまうことがある。</p>
4	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活又は社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する。</p> <p>○「1」に記載のことは常時支援がなければできない。</p> <p>○例えば、親しい人との交流も乏しく引きこもりがちである、自発性が著しく乏しい。自発的な発言が少なく発言内容が不適切であったり不明瞭であったりする。日常生活において行動のテンポが他の人のペースと大きく隔たってしまう。些細な出来事で、病状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理は困難である。日常生活の中でその場に適さない行動をとってしまいがちである。</p>
5	<p>精神障害、知的障害を認め、身の回りのことはほとんどできない。</p> <p>○「1」に記載のことは支援があってもほとんどできない。</p> <p>○入院・入所施設等患者においては、院内・施設内等の生活に常時支援を必要とする。在宅患者においては、医療機関等への外出も自発的にできず、付き添いが必要である。家庭生活において</p>

	も、適切な食事を用意したり、後片付けなどの家事や身の清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。
--	-----------------------------------------------------

b. 運動麻痺

下記の modified Rankin Scale (mRS)にて3以上の者を対象とする。

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	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

c. 視力・視野障害

下記の重症度分類のⅡ度、Ⅲ度、Ⅳ度の者を対象とする。

I度: 矯正視力 0.7 以上、かつ視野狭窄なし

Ⅱ度: 矯正視力 0.7 以上、視野狭窄あり

Ⅲ度: 矯正視力 0.7 未満、0.2 以上

Ⅳ度: 矯正視力 0.2 未満

注1: 矯正視力、視野ともに、良好な方の眼の測定値を用いる。

注2: 視野狭窄ありとは、中心の残存視野がゴールドマン I-4 視標で 20 度以内とする。

注3: 視野検査は、ゴールドマン視野計及び自動視野計又はこれに準ずるものによる。

※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。

158 結節性硬化症

○ 概要

1. 概要

結節性硬化症(tuberous sclerosis complex:TSC)は、原因遺伝子 *TSC1*、*TSC2*の産生タンパクであるハマルチン、チュベリンの複合体の機能不全により、下流の mTORC1 の抑制がとれるために、てんかんや知能、行動などの障害(結節性硬化症関連神経精神障害:TAND)や、脳の上皮下巨細胞性星細胞腫(SEGA)、腎の血管筋脂肪腫、肺のリンパ管筋腫症(lymphangiomyomatosis: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番の染色体上にある *TSC2* 遺伝子の異常によっておこる遺伝病で、常染色体顕性遺伝(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タンパク質をつくる。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 mTOR 複合体 1(mTORC1)を抑制している。したがって *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、自閉スペクトラム症、知的発達症、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 multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia (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、歯のエナメルピットイングや骨硬化像、肝の腫瘍や卵巣嚢腫などもしばしば認められる。合併症として、脳の腫瘍(SEGA)、特にモンロー孔付近の腫瘍が急速に増大し、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 のために労作時呼吸困難、気胸を生じることがある。

4. 治療法

てんかんに対しては薬物療法(抗てんかん薬、mTORC1 阻害剤エベロリムス)や脳神経外科手術が行われる。腎の血管筋脂肪腫に対してはエベロリムス、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 mTORC1 阻害剤シロリムスの局所塗布剤(外用)、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又は薬物療法(エベロリムス)、腎腫瘍に対しては薬物療法(エベロリムス)、カテーテル治療(動脈塞栓術)又は手術、肺 LAM に対しては薬物療法(シロリムス)などが行

われる。2019 年より結節性硬化症随伴病変に対するエベロリムス(mTORC1 阻害剤)治療が認可された。本治療は結節性硬化症治療に十分な知識及び経験を有する医師のもとで行われることが望ましい。

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。脳、腎、肺腫瘍は重度になると生命予後に関与することが多い。胎児期から成人期まで年齢依存性に症状が変化する上、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(令和元年度の医療受給者証保持者数)
757 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治療はあるが、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、根本的な治療法が無いため、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、グレード3が1項目以上、又はグレード2が2項目以上の場合を対象とする。

○ 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 を対象とする。

結節性硬化症の診断基準

TSC Clinical Consensus Guideline for Diagnosis

(1) 遺伝学的診断基準

TSC1 又は *TSC2* 遺伝子の病因となる変異が正常組織からの DNA で同定される。

※病因となる変異は、*TSC1* 又は *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)ことが明らかな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* 又は *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)又は前額線維性局面
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. 皮質結節又は放射状大脳白質神経細胞移動線*¹
7. 上衣下結節(2つ以上)
8. 上衣下巨細胞性星細胞腫
9. 心横紋筋腫
10. 肺リンパ脈管筋腫症*²
11. 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

7. 骨硬化性病変

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 肺リンパ脈管筋腫症と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>

Definite1: 遺伝学的診断基準を満たす。

Definite2: 臨床的診断基準のうち大症状2つ又は大症状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つ又は小症状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>

下記の重症度分類を用いて、グレード3が1項目以上、又はグレード2が2項目以上の場合を対象とする。

グレード		0	1	2	3
症状					
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(多発又は径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(mTORC1阻害剤内服療法、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(多発又は径3cm以上)	あり(多発又は径3cm以上で、過去1年以内に破裂や出血の既往がある*3。)
	腎嚢胞		あり(治療の必要なし)	あり(多発又は治療の必要あり)	
	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、ホルモン薬内服療法など)	自覚症状があり、mTORC1阻害剤内服療法や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、過誤腫、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itting	なし	あり(経過観察)		あり(治療が必要)。機能障害を残す

*1 すでに治療(手術又は mTORC1 阻害剤)が行われ、治療の効果により現在は径1cm 未満であるが、今後も治療の継続が必要な場合を含む。

*2 すでに治療(mTORC1 阻害剤、レーザー、手術)が行われ、治療の効果により現在は社会生活への支障が著しくはないが、今後も治療の継続が必要な場合を含む。

*3 すでに治療(手術、動脈塞栓術又は mTORC1 阻害剤)が行われ、治療の効果により現在は径3cm 未満であるが、今後も治療の継続が必要な場合を含む。

※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。

167 マルファン症候群/ロイス・ディーツ症候群

○ 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。動脈瘤・解離などの心血管症状、側弯等の骨関節症状、水晶体偏位等の眼症状、などを来すが、特に、大動脈解離は時に命にかかわる重篤な合併症である。FBN1 遺伝子異常によるマルファン症候群と、TGF β 関連遺伝子異常によるロイス・ディーツ症候群に大別される。

2. 原因

常染色体顕性遺伝(優性遺伝)病であり、マルファン症候群では約 75%、ロイス・ディーツ症候群では約 25%が親からの遺伝で発症し、残りは新生変異による。マルファン症候群の原因遺伝子は FBN1、ロイス・ディーツ症候群の原因遺伝子は、TGFB1、TGFB2、SMAD3、TGFB2、TGFB3、SMAD2 が判明しているが、他の原因遺伝子の存在も疑われる。

3. 症状

若年性の大動脈瘤・解離、骨関節症状が両疾患に共通する主症状である。動脈瘤破裂や大動脈解離は、突然死のリスクがあり、もっとも重篤な合併症である。その他、大動脈弁閉鎖不全・僧帽弁閉鎖不全による心不全や不整脈も問題となる。骨関節症状としては側弯、漏斗胸などの胸郭異常が問題となる。その他、水晶体偏位による視力低下、自然気胸による呼吸困難などを呈する。

1. マルファン症候群

大動脈基部拡張・解離、水晶体偏位、高身長・細長い指・漏斗胸・鳩胸・側弯などの特徴的骨格病変を三主徴とする。大動脈基部拡張や僧帽弁逸脱の多くは小児期より認めるが、心臓弁閉鎖不全等による心雑音や心不全症状、大動脈解離などで顕在化する。水晶体偏位・脱臼はマルファン症候群に特徴的で診断的価値が高い。

2. ロイス・ディーツ症候群

種々の血管系症状(大動脈瘤・解離、中小動脈瘤、動脈蛇行、先天性心奇形)と骨関節症状(漏斗胸・鳩胸、側弯、関節過可動性、先天性内反足、頭蓋骨縫合早期癒合、頸椎不安定性、眼間開離等)を高頻度で認めるが、個人差が大きい。動脈瘤は大動脈以外に、頭頸部、胸部、腹部の分枝中小動脈等にも生じ、早期に解離に至る場合もある。

4. 治療法

進行性の血管病変(動脈瘤・解離)に対しては人工血管置換術などが行われる。血管病変の進行抑制のため、 β 遮断薬やアンジオテンシン受容体拮抗薬などの薬物療法が行われる。重度の大動脈弁閉鎖不全、僧帽弁閉鎖不全は、弁形成術あるいは弁置換術の適応となる。眼病変、骨格病変、気胸に対しては、対症療法と必要に応じた手術が行われる。

5. 予後

心血管系合併症により生命予後が左右されるが、病変は年齢とともに進行する。

- ・解離性大動脈瘤は致命的となりうる。
- ・二次的に左心室の拡張や不整脈を認め、心不全につながる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和元年度医療受給者証保持者)

849 人

(推定患者数 約 15,000~20,000 人(このうち 3,000 人~4,000 人はロイス・ディーツ症候群))

2. 発病の機構

不明(原因不明又は病態が未解明)

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(発症後生涯継続又は潜在する。)

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 歳未満)

1)~3)のいずれかに該当する者

1)現在の治療で、強心薬、利尿薬、抗不整脈薬、抗血小板薬、抗凝固薬、末梢血管拡張薬、降圧剤のいずれかが投与されている場合

2)大動脈基部拡張($Z \geq 3$)が認められる場合

3)動脈瘤・解離・破裂を認める場合

2. 成人例

1)~5)のいずれかに該当する者を対象とする。

1)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)大動脈基部拡張($Z \geq 2$)が認められる場合

3)動脈瘤・解離を認め、手術が検討されている場合

4)大動脈解離や人工血管置換術等により、継続治療と生活制限が必要な場合

5)骨格病変等により modified Rankin Scale (mRS) 3 以上と判定される場合

○ 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 東京大学医学部附属病院・循環器内科 特任准教授 平田恭信

「ロイス・ディーツ症候群の診断・治療のガイドライン作成および新規治療法の開発に向けた臨床所見の収集と治療成績の検討に関する研究班」

研究代表者 国立循環器病研究センター研究所分子生物学部室長森崎裕子

「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 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

「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 慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター 教授 小崎健次郎

<診断基準>

Definite を対象とする。

(1) マルファン症候群の診断基準

改訂 Ghent 診断基準(2010)に準じて確定診断を行う

A. 症状・所見・家族歴

- ① 大動脈基部病変*(※術後症例の基部病変については術前の状態に遡って診断することが可能)
- ② 水晶体偏位(脱臼・亜脱臼)
- ③ *FBN1* 遺伝子変異**
- ④ 身体所見スコア(7ポイント以上)***

B. 検査所見など

*大動脈基部病変: CT・MRI・心臓超音波検査等による画像検査で確認された大動脈基部の拡張(大動脈基部(バルサルバ洞部)径の Z スコア ≥ 2.0 、ただし 20 歳未満の家族例(下記 ii)に該当)では Z スコア ≥ 3.0)又は解離を合併する。

**マルファン症候群の病因と判断される *FBN1* の病原性バリエーションの同定。

***身体所見スコアのポイント(合計 20 ポイント中 7 ポイント以上で陽性)

- ・ 手首サイン+親指サイン - 3 (どちらかの場合 - 1)
- ・ 鳩胸 - 2 (漏斗胸あるいは胸郭非対称の場合 - 1)
- ・ 後足部変形 - 2 (扁平足のみの場合 - 1)
- ・ 気胸 - 2
- ・ 脊髄硬膜腔拡張 - 2
- ・ 寛骨臼突出 - 2
- ・ 上節/下節比の減少+指極長/身長比の増加(強度側弯のない場合) - 1
- ・ 側弯あるいは胸腰椎後弯 - 1
- ・ 肘関節の伸展制限 - 1
- ・ 特徴的顔貌(長頭症、眼球陥凹、眼瞼裂斜下、頬骨低形成、下顎後退、のうち 3 つ以上) - 1
- ・ 皮膚線条 - 1
- ・ 近視($< -3D$) - 1
- ・ 僧帽弁逸脱症(形式を問わない) - 1

C. 鑑別診断

ロイス・ディーツ症候群、家族性大動脈瘤・解離、血管型エーラス・ダンロス症候群、シュプリンツェン・ゴールドバーク症候群。

<診断のカテゴリー>

i) 家族歴がない場合(発端者)の診断

Definite1: A-①とA-②、又はA-①とA-③のいずれかを満たす場合。

Definite2: A-①とA-④を満たし、Cを除外した場合。

Definite3: A-③の遺伝子変異が大動脈病変と関連があることが証明されている場合には、A-②とA-③を満たす場合。

ii) 家族歴がある場合(上記の i) により個別に診断された発端者を家族に有する)

Definite4: A-①、A-②、又は A-④のいずれかを満たす場合。

(2)ロイス・ディーツ症候群の診断基準

Definite を対象とする。

臨床所見および遺伝学的検査により診断を確定する (MacCarrick G et al, Genet Med. 2014) (Loeys BL et al. ,GeneReviews™, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1133/>)

A. 症状および所見

1. 大動脈基部の拡張(大動脈基部(バルサルバ洞部)径の Z スコア ≥ 2.0)又は解離(※術後症例の基部病変については術前の状態を遡って診断することが可能)
2. 心血管系所見(大動脈瘤・解離、分枝動脈の蛇行・瘤・解離)
3. 骨格系所見(漏斗胸又は鳩胸、側彎、関節過可動性、先天性内反足、頸椎不安定性などのいずれか)
4. 特徴的顔貌(眼間開離・二分口蓋垂、口蓋裂、頭蓋骨縫合早期癒合などのいずれか)
5. 皮膚所見(血管透過性、易出血性、ヘルニアなどのいずれか)

B. 遺伝学的検査

TGF β シグナル伝達系に関係する遺伝子(*TGFBR1*、*TGFBR2*、*SMAD3*、*TGFB2*、*TGFB3*、*SMAD2*のいずれか)に病原性バリエントを認める。

C. 鑑別診断

マルファン症候群、家族性大動脈瘤・解離、血管型エーラス・ダンロス症候群、シュプリンツェン・ゴールドバーグ症候群、皮膚弛緩症、ターナー症候群、線維筋性異形成、高安動脈炎

<診断のカテゴリー>

・家族歴がない場合

Definite1: A-1、又は A-2～A-5のうち2つ以上を認め、かつ、B で当該遺伝子に病原性変異をみとめる。

・家族歴がある場合(上記により個別に診断された発端者を家族に有する)

Definite2: B の遺伝学的検査で発端者と同じ遺伝子変異をみとめる。

Definite3: A-1 を認め(ただし 20 歳未満の家族例では Z スコア ≥ 3.0 を拡張あり、とする)、C を除外した場合。

<重症度分類>

1. 小児例(18歳未満)

1)～3)のいずれかに該当する者

1)現在の治療で、強心薬、利尿薬、抗不整脈薬、抗血小板薬、抗凝固薬、末梢血管拡張薬、降圧剤のいずれかが投与されている場合

2)大動脈基部拡張($Z \geq 3$)が認められる場合

3)動脈瘤・解離・破裂を認める場合

2. 成人例

1)～5)のいずれかに該当する者を対象とする。

1)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	6METs 以上	基準値の 80%以上
II	3.5～5.9METs	基準値の 60～80%
III	2～3.4METs	基準値の 40～60%
IV	1～1.9METs 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)大動脈基部拡張($Z \geq 2$)が認められる場合。

- 3) 動脈瘤・解離を認め、手術が検討されている場合
- 4) 大動脈解離や人工血管置換術等により、継続治療と生活制限が必要な場合
- 5) 骨格病変等により modified Rankin Scale (mRS)* 3 以上と判定される場合

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らない状態である
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	

※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。

168 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 (Ehlers-Danlos syndrome: 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、13 の病型 (古典型、類古典型、心臓弁型、血管型、関節 (過可動) 型、多発関節弛緩型、皮膚脆弱型、後側彎型、脆弱角膜症候群、脊椎異形成型、筋拘縮型、ミオパチー型、歯周型) に分類されており、全病型を合わせた推定頻度は約 1/5,000 人とされている

病型	遺伝形式	原因遺伝子	頻度
古典型 EDS (Classical EDS; cEDS)	AD	<i>COL5A1, COL5A2</i> 等	1/20,000
類古典型 EDS (Classical-like EDS; clEDS)	AR	<i>TNXB</i>	稀
心臓弁型 EDS (Cardiac-valvular EDS; cvEDS)	AR	<i>COL1A2</i>	稀
血管型 EDS (Vascular EDS; vEDS)	AD	<i>COL3A1</i> 等	1/50,000
関節 (過可動) 型 EDS (Hypermobile EDS; hEDS)	AD	不明	1/5,000-20,000
多発関節弛緩型 EDS (Arthrochalasia EDS; aEDS)	AD	<i>COL1A1, COL1A2</i>	稀
皮膚脆弱型 EDS (Dermatosparaxis EDS; dEDS)	AR	<i>ADAMTS2</i>	稀
後側彎型 EDS (Kyphoscoliotic EDS; kEDS)	AR	<i>PLOD1, FKBP14</i>	稀
脆弱角膜症候群 (Brittle cornea syndrome; BCS)	AR	<i>ZNF469, PRDM5</i>	稀
脊椎異形成型 EDS (Spondylodysplastic EDS; spEDS)	AR	<i>B4GALT7, B3GALT6, SLC39A13</i>	稀
筋拘縮型 EDS (Musculocontractural EDS; mcEDS)	AR	<i>CHST14, DSE</i>	稀
ミオパチー型 EDS (Myopathic EDS; mEDS)	AD, AR	<i>COL12A1</i>	稀
歯周型 EDS (Periodontal EDS; pEDS)	AD	<i>C1R, C1S</i>	稀

表: 2017 年に発表されたエーラス・ダンロス症候群 (EDS) の国際分類・命名法。AD: 常染色体顕性遺伝 (優性遺伝)、AR: 常染色体潜性遺伝 (劣性遺伝)。

2. 原因

コラーゲン分子又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 EDS は V 型コラーゲン遺伝子 (*COL5A1, COL5A2*)、I 型コラーゲン遺伝子 (*COL1A1*)、*AEBP1* 遺伝子の変異により、類古典型 EDS はテネイン遺伝子 (*TNXB*) 変異、心臓弁型 EDS は I 型コラーゲン遺伝子 (*COL1A2*) 変異、血管型 EDS は III 型コラーゲン遺伝子 (*COL3A1*) 変異より、多発関節弛緩型 EDS は I 型コラーゲン遺伝子 (*COL1A1, COL1A2*) 変異により、皮膚脆弱型 EDS はプロコラーゲン I N-プロテイナーゼ遺伝子 (*ADAMTS2*) 変異により、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遺伝子 (*PLOD*) 変異

または *FKBP14* 遺伝子変異、脆弱角膜症候群は *ZNF469* 遺伝子または *PRDM5* 遺伝子変異、脊椎異形成型 EDS は *B4GALT7* 遺伝子、*B3GALT6* 遺伝子、または *SLC39A13* 遺伝子変異、筋拘縮型 EDS はデルマタン 4-O-硫酸基転移酵素遺伝子 (*CHST14*) またはデルマタン硫酸エピメラーゼ遺伝子 (DSE) 変異、ミオパチー型 EDS はⅩⅦ型コラーゲン遺伝子 (*COL12A1*) 変異、歯周型 EDS は *C1R* 遺伝子または *C1S* 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。原因遺伝子が同定されていない関節型 EDS の病態は全くわかっていない。

3. 症状

古典型 EDS においては、皮膚の脆弱性(容易に裂ける、萎縮性瘢痕を来す)、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。類古典型 EDS においては、柔らかい感触の皮膚、萎縮性瘢痕を伴わない皮膚過伸展性、全身関節過可動、易出血性を呈する。心臓弁型 EDS においては、重度進行性の心臓弁異常、皮膚過伸展性、萎縮性瘢痕、薄い皮膚、易出血性、関節過可動を呈する。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。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。多発関節弛緩型 EDS においては、先天性両側股関節脱臼、反復性(亜)脱臼を伴う重度全身関節過可動、皮膚過伸展性を呈する。皮膚脆弱型 EDS においては、皮膚裂傷を伴う皮膚脆弱性、手首・足首の皮膚弛緩、手掌の皺、重度易出血性、臍ヘルニア、四肢短縮を伴う成長障害、組織脆弱性に関連した出生前後の合併症を呈する。後側彎型 EDS においては、先天性筋緊張低下、先天性・早期発症側彎、(亜)脱臼を伴う全身関節過可動を呈する。脆弱角膜症候群においては、薄い角膜、早期発症進行性円錐角膜・球状角膜、青色強膜を呈する。脊椎異形成型 EDS においては、低身長、筋緊張低下、四肢彎曲を呈する。筋拘縮型 EDS においては、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)及び発生異常(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。ミオパチー型 EDS においては、先天性筋緊張低下・筋萎縮、近位関節拘縮、遠位関節過可動を呈する。歯周型 EDS においては、早期発症重度難治性歯周炎、歯肉欠損、脛骨前面斑を呈する。

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。筋拘縮型 EDS 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。他病型においても、同様に合併症に対する対症療法を行う。

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。筋拘縮型EDS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(令和元年度医療受給者証保持者数)
144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(対症療法が中心である。)
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(国際専門者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歳未満)
小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。
 2. 成人例
 - 1)~4)のいずれかに該当する者を対象とする。
 - 1)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)患者の手拳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回までカウント可とする)。
 - 4)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

「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4-〇硫酸基転移酵素-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 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

<診断基準>

1. 古典型エーラス・ダンロス症候群(常染色体顕性遺伝(優性遺伝))の診断基準
Definite、Probable を対象とする。

A. 症状

<大基準>

1. 皮膚過伸展性(※別表1参照)・萎縮性瘢痕(※別表1参照)、
2. 関節過動性(※別表2参照)

<小基準>

1. 易出血性
2. 柔らかい皮膚
3. 皮膚脆弱性(裂傷しやすい)
4. 軟属腫様偽腫瘍
5. 皮下球状物
6. ヘルニア
7. 内眼角贅皮
8. 関節過可動による合併症(捻挫、脱臼・亜脱臼、疼痛、扁平足)
9. 家族歴

B. 遺伝学的検査

COL5A1、*COL5A2*、*COL1A1*、*AEBP1* 遺伝子等の病原性変異

<診断のカテゴリー>

Definite: A 症状のうち2つ以上を認め※、Bに該当する場合

Probable: A 症状のうち、大基準の全て、及び小基準のうち3つ以上を認める場合

※大基準、小基準のいずれの項目でも可とする。

2. 類古典型エーラス・ダンロス症候群(常染色体潜性遺伝(劣性遺伝))の診断基準

Definite を対象とする。

A. 症状

<大基準>

1. ベルベット状の感触を伴うが萎縮性瘢痕を伴わない皮膚過伸展性
2. 反復性関節脱臼(肩、足首など)を伴うこともあれば、伴わないこともある全身関節過可動
3. 易出血性

<小基準>

1. 足の変形(幅広く肉付きのよい足先、過剰皮膚を伴った短趾症、扁平足、外反母趾、圧迫性丘疹)

2. 心不全を伴わない下肢の浮腫
3. 軽度の遠位および近位筋力低下
4. 軸索型ポリニューロパチー
5. 手足の筋萎縮
6. 早老症様の手、マレット指、屈指症、短指症
7. 膣・子宮・直腸脱

B. 検査所見

生化学所見: 血清テネイシンの欠損

C. 遺伝学的検査

TNXB 遺伝子等の病原性変異

<診断のカテゴリー>

Definite1: A 症状のうち2つ以上を認め※、Bに該当する場合

Definite2: A 症状のうち2つ以上を認め※、C に該当する場合

※大基準、小基準のいずれの項目でも可とする。

3. 心臓弁型エーラス・ダンロス症候群(常染色体潜性遺伝(劣性遺伝))の診断基準

Definite を対象とする。

A. 症状

<大基準>

1. 重度で進行性の心臓弁(大動脈弁、僧帽弁)に関する問題
2. 皮膚過伸展性・萎縮性瘢痕・薄い皮膚・易出血性
3. 関節過可動(全身性または小関節に限局)

<小基準>

1. 鼠径ヘルニア
2. 胸郭変形(特に漏斗胸)
3. 関節脱臼
4. 足変形(扁平足、外反扁平足、外反母趾)

B. 遺伝学的検査

COL1A2 遺伝子等の病原性変異

<診断のカテゴリー>

Definite: A 症状のうち2つ以上を認め※、Bに該当する場合

※大基準、小基準のいずれの項目でも可とする。

4. 血管型エーラス・ダンロス症候群(常染色体顕性遺伝(優性遺伝))の診断基準

Definite を対象とする。

A. 症状

<大基準>

1. 若年性動脈破裂
2. 腸管破裂
3. 妊娠中の子宮破裂
4. 頸動脈海綿静脈洞ろう
5. 家族歴

<小基準>

1. 易出血性
2. 薄く静脈が透見される皮膚
3. 顔貌上の特徴
4. 特発性(血)気胸
5. 末端早老症
6. 先天性内反足
7. 先天性股関節脱臼
8. 小関節の過可動
9. 腱・筋肉破裂
10. 円錐角膜
11. 歯肉後退・脆弱性
12. 若年発症静脈瘤

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 遺伝子等の病原性変異

<診断のカテゴリー>

Definite1: A 症状のうち2つ以上を認め※、Bに該当する場合

Definite2: A 症状のうち2つ以上を認め※、Cに該当する場合

※大基準、小基準のいずれの項目でも可とする。

5. 関節(過可動)型エーラス・ダンロス症候群(常染色体顕性遺伝(優性遺伝))の診断基準
Probable を対象とする。

基準1: 全身関節過可動(※別表2参照)

基準2. 以下の症状(A~C)のうち2つ以上認める。

症状A: 全身性の結合組織疾患を示す症状(合計5項目以上)

1. 柔らかい皮膚
2. 軽度の皮膚過伸展性
3. 皮膚線条
4. 踵における両側の圧迫性丘疹
5. 反復性または多発性の腹壁ヘルニア(臍、鼠径部、前脛部など)
6. 2か所以上の萎縮性瘢痕
7. 骨盤臓器脱(直腸脱、子宮脱)
8. 歯の叢生、高くまたは狭い口蓋
9. 細長い手指(両側 wrist sign 陽性、両側 thumb sign 陽性)
10. 長い腕
11. 軽度以上の僧帽弁逸脱
12. 大動脈基部拡張(Z score > +2)

症状B: 家族歴(本診断基準を独立に満たす1人以上の一度近親罹患者を含む)

症状C: 筋骨格系の合併症(少なくとも1項目が必須)

1. 毎日繰り返され、最低3か月以上持続する四肢筋骨格系の疼痛
2. 3か月以上持続する慢性で広範囲な疼痛
3. 外傷のない状態での関節脱臼の反復または明らかな関節の不安定さ(a または b)
 - a. 同一関節における3回以上の非外傷性脱臼または2つの異なる関節において異なる時に生じた2回以上の非外傷性脱臼
 - b. 外傷とは無関係な2つの部位における医学的に確定した関節不安定性

基準3. 以下全ての項目を満たす。

1. 異常な皮膚脆弱性がないこと。あれば他病型を考慮する。
2. 自己免疫性リウマチ性疾患を含め、他の先天性疾患または後天性の結合組織疾患を否定すること。後天性の結合組織疾患(全身性エリテマトーデス、リウマチ性関節炎など)の患者において、関節型 EDS も有すると診断するためには、基準2の症状Aと症状Bを必要とする。この場合、基準2の症状Cは数えない。
3. 筋緊張低下および/または結合組織弛緩による関節過可動をも含む鑑別診断を除外すること。例えば、神経筋疾患(ミオパチー型 EDS、ベツレム型ミオパチーなど)、他の遺伝性結合組織疾患(他の EDS 病型、ロイス・ディーツ症候群、マルファン症候群など)、および骨系統疾患(骨形成不全症など)など。これらの疾患の除外は、経過、身体所見、および/または分子遺伝学的検査に基づく。

Probable: 基準1および基準2および基準3を満たす場合。

6. 多発関節弛緩型エーラス・ダンロス症候群(常染色体顕性遺伝(優性遺伝))の診断基準

Definite を対象とする。

A. 症状

<大基準>

1. 先天性両側股関節脱臼
2. 多発(亜)脱臼を伴う重度の全身性関節過可動(※別表2参照)
3. 皮膚過伸展性(※別表1参照)

<小基準>

1. 筋緊張低下
2. 後側彎
3. 放射線学的に診断された骨密度低下
4. 萎縮性瘢痕(※別表1参照)を含む組織脆弱性
5. 易出血性

B. 検査所見

生化学所見: 培養皮膚線維芽細胞で確認された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* 遺伝子等の病原性変異

<診断のカテゴリー>

Definite1: A 症状のうち2つ以上を認め※、Bに該当する場合

Definite2: A 症状のうち2つ以上を認め※、Cに該当する場合

※大基準、小基準のいずれの項目でも可とする。

7. 皮膚脆弱型エーラス・ダンロス症候群(常染色体潜性遺伝(劣性遺伝))の診断基準

Definite を対象とする。

A. 症状

<大基準>

1. 先天性または出生後の皮膚裂傷を伴う顕著な皮膚脆弱性
2. 出生時または乳児早期に明らかな、またはその後の小児期に生じる顔貌上の特徴
3. 手首や足首における皮膚の折れ込みを生じるような弛緩した、ほとんどたるんだ皮膚
4. 手掌の皺が増加
5. 重度の易出血性を呈し、皮下血腫・出血の危険がある
6. 臍ヘルニア

7. 出生後の成長障害
8. 短い四肢・手足
9. 結合組織脆弱性による出生前後の合併症

<小基準>

1. 柔らかい皮膚
2. 皮膚過伸展性(※別表1参照)
3. 萎縮性瘢痕(※別表1参照)
4. 全身性関節過可動(※別表2参照)
5. 臓器脆弱性に関連した合併症(膀胱破裂、横隔膜破裂、直腸脱)
6. 運動発達遅滞
7. 骨量減少
8. 多毛
9. 歯の異常
10. 屈折異常(近視、乱視)
11. 斜視

B. 遺伝学的検査

ADAMTS2 遺伝子等の病原性変異

<診断のカテゴリー>

Definite: A 症状のうち2つ以上を認め※、Bに該当する場合

※大基準、小基準のいずれの項目でも可とする。

8. 後側彎型エーラス・ダンロス症候群(常染色体潜性遺伝(劣性遺伝))の診断基準

Definite を対象とする。

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

<大基準>

1. 先天性筋緊張低下
2. 先天性または早期発症後側彎(進行性または非進行性)
3. (亜)脱臼を伴う全身性関節過可動(特に肩、股、膝)(※別表2参照)

<小基準>

1. 皮膚過伸展性(※別表1参照)
2. 易出血性
3. 中等サイズの動脈破裂・瘤
4. 骨量減少・骨粗鬆症

5. 青色強膜
6. ヘルニア(臍、鼠径)
7. 胸郭変形
8. マルファン症候群様体型
9. 先天性内反足
10. 屈折異常(近視、遠視)

<原因遺伝子特異的な小基準>

1. *PLOD* 遺伝子

- ①皮膚脆弱性(易出血性、裂けやすい、創傷治癒不良、広い萎縮性瘢痕)
- ②強膜および眼球脆弱性・破裂
- ③小角膜
- ④顔貌上の特徴

2. *FKBP14* 遺伝子

- ①先天性聴力障害(感音性、伝音性、混合性)
- ②毛包性角化症
- ③筋萎縮
- ④膀胱憩室

B. 検査所見

生化学所見: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、*FKBP14* 遺伝子等の病原性変異

<診断のカテゴリー>

Definite1: A 症状のうち2つ以上を認め※、Bに該当する場合

Definite2: A 症状のうち2つ以上を認め※、Cに該当する場合

※大基準、小基準のいずれの項目でも可とする。

9. 脆弱角膜症候群(常染色体潜性遺伝(劣性遺伝))の診断基準

Definite を対象とする。

A. 症状

<大基準>

1. 薄い角膜、破裂することもしないこともある(角膜中心部の厚さはしばしば<400 μm)
2. 早期発症進行性円錐角膜
3. 早期発症進行性球状角膜
4. 青色強膜

<小基準>

1. 破裂の既往としての角膜摘出または角膜瘢痕
2. 角膜間質の進行性欠損(特に角膜中心部)
3. 強度近視、眼軸長は正常または中等度増加
4. 網膜剥離
5. 聾(しばしば伝音性・感音性両方の要素を有する混合性、進行性、しばしば高音部が低下)
6. 張力に乏しい鼓膜
7. 股関節の異形成
8. 乳児期の筋緊張低下(有する場合も軽度)
9. 側彎
10. 細長い手指
11. 遠位関節の過可動
12. 扁平足、外反母趾
13. 手指の軽度拘縮(特に第5指)
14. 柔らかくベルベット状の皮膚、薄く透けた皮膚

B. 遺伝学的検査

ZNF469、*PRDM5* 遺伝子等の病原性変異

<診断のカテゴリー>

Definite: A 症状のうち2つ以上を認め※、Bに該当する場合

※大基準、小基準のいずれの項目でも可とする。

10. 脊椎異形成型エーラス・ダンロス症候群(常染色体潜性遺伝(劣性遺伝))の診断基準

Definite を対象とする。

A. 症状

<大基準>

1. 低身長(小児期に顕著)
2. 筋緊張低下(先天性重症から晩期発症軽症まで)
3. 四肢彎曲

<小基準>

1. 皮膚過伸展性、柔らかい皮膚、薄く透けた皮膚
2. 扁平足
3. 運動発達遅滞
4. 骨量低下
5. 認知発達遅滞

<原因遺伝子特異的な小基準>

1. *B4GALT7* 遺伝子

- ① 橈尺骨癒合
- ② 両側肘関節拘縮または肘関節可動域制限
- ③ 全身関節過可動
- ④ 手掌の単一屈曲線
- ⑤ 顔貌上の特徴
- ⑥ 重度の遠視
- ⑦ 角膜混濁

2. *B3GALT6* 遺伝子

- ① 後側彎(先天性または早期発症、進行性)
- ② 関節過可動、全身性または遠位関節に局限、脱臼を伴う
- ③ 関節拘縮(先天性または進行性、特に手)
- ④ 手指の特徴(細長い、先細り、へら状、幅広い末節を伴う)
- ⑤ 先天性内反足
- ⑥ 顔貌上の特徴
- ⑦ 歯の脱臼・異形成
- ⑧ 特徴的 X 線所見
- ⑨ 特発性の多発骨折を伴う骨粗鬆症
- ⑩ 上行大動脈瘤
- ⑪ 肺低形成、拘束性肺疾患

3. *SLC39A13* 遺伝子

- ① 青色強膜を伴い突出した眼
- ② 細かい手掌の皺
- ③ 母指球筋緊萎縮、先細りの手指
- ④ 遠位関節の過可動
- ⑤ 特徴的 X 線所見

B. 遺伝学的検査

B4GALT7、*B3GALT6*、*SLC39A13* 遺伝子等の病原性変異

<診断のカテゴリー>

Definite: A 症状のうち2つ以上を認め※、Bに該当する場合

※大基準、小基準のいずれの項目でも可とする。

11. 筋拘縮型エーラス・ダンロス症候群(常染色体潜性遺伝(劣性遺伝))の診断基準

Definite を対象とする。

A. 症状

<大基準>

- ①先天性多発関節拘縮、特に母指の内転・屈曲拘縮および/または内反足
- ②頭蓋顔面の特徴(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、長い人中、薄い上口唇、小さい口、小さく後退した下顎)、出生時または乳児早期に明らか
- ③特徴的皮膚所見、過伸展性、易出血性、萎縮性瘢痕を伴う脆弱性、手掌の過剰な皺

<小基準>

- ①反復性・慢性脱臼
- ②胸郭変形(平坦、漏斗胸)
- ③脊椎変形(側彎、後側)
- ④独特な手指の形態(先細り、細長い、円筒状)
- ⑤進行性足変形(外反足、扁平足、凹足)
- ⑥巨大皮下血腫
- ⑦慢性便秘
- ⑧結腸憩室
- ⑨気胸・血気胸
- ⑩腎結石・膀胱結石
- ⑪水腎症
- ⑫男児の停留精巣
- ⑬斜視
- ⑭屈折異常(近視、乱視)
- ⑮緑内障・眼圧上昇

B. 検査所見

生化学所見:尿中デルマトン硫酸欠乏

C. 遺伝学的検査

CHST14、*DSE* 遺伝子等の病原性変異

<診断のカテゴリー>

Definite1: A 症状のうち2つ以上を認め※、Bに該当する場合

Definite2: A 症状のうち2つ以上を認め※、Cに該当する場合

※大基準、小基準のいずれの項目でも可とする。

12. ミオパチー型エーラス・ダンロス症候群(常染色体顕性遺伝(優性遺伝)または潜性遺伝(劣性遺伝))の診断基準

Definite を対象とする。

A. 症状

<大基準>

1. 先天性筋緊張低下および/または筋萎縮、年齢に伴い改善
2. 近位関節拘縮(膝、股、肘)
3. 遠位関節過可動

<小基準>

1. やわらかい皮膚
2. 萎縮性瘢痕
3. 運動発達遅滞
4. 筋生検でミオパチー所見

B. 遺伝学的検査

COL12A1 遺伝子等の病原性変異

<診断のカテゴリー>

Definite: A 症状のうち2つ以上を認め※、Bに該当する場合

※大基準、小基準のいずれの項目でも可とする。

13. 歯周型エーラス・ダンロス症候群(常染色体顕性遺伝(優性遺伝))の診断基準

Definite を対象とする。

A. 症状

<大基準>

1. 早期発症(小児期または思春期)の重度かつ難治性の歯周炎
2. 歯肉欠損
3. 脛骨前面斑
4. 家族歴、1度近親者の罹患(臨床的診断基準を満たす)

<小基準>

1. 易出血性
2. 関節過可動、ほとんどが遠位関節
3. 皮膚過伸展性および脆弱性、異常な瘢痕形成(広く、萎縮性)
4. 感染の頻度増加
5. ヘルニア
6. マルファン症候群様体型
7. 末端早老症
8. 血管が目立つ

B. 遺伝学的検査

C1R、*C1S* 遺伝子等の病原性変異

<診断のカテゴリー>

Definite: A 症状のうち2つ以上を認め※、Bに該当する場合

※大基準、小基準のいずれの項目でも可とする。

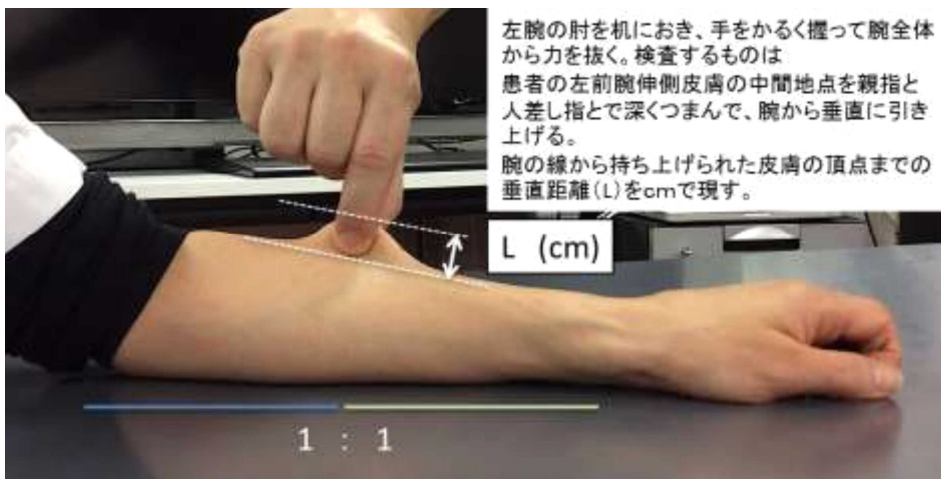
別表1: 皮膚過伸展評価

1) 皮膚過伸展 L (cm)	
0点	3.0cm未満
1点	3.0以上-4.0cm未満
2点	4.0以上-5.0cm未満
3点	5.0cm以上
2) 萎縮性瘢痕 (外傷を受けやすい四肢、顔面前額の隆起しない 長径1cm以上の白色萎縮性瘢痕)	
0点	なし
1点	1-2個
2点	3-5個
3点	6個以上

診断基準:

皮膚過伸展と萎縮性瘢痕を合計して4点以上を陽性とする。

なお、前腕皮膚過伸展テストを行う際は、下記の通り実施する。



別表2：関節過動性（Beightonによる関節可動性亢進 判定基準）

関節/所見	陰性	片側	両側
手関節の過伸展により手指と前腕が平行になる	0	1	2
拇指の過屈曲による前腕との接触	0	1	2
肘関節の10度以上の過伸展	0	1	2
膝関節の10度以上の過伸展	0	1	2
膝伸展位で脊柱を前屈させ手掌が床につく	0	1	

5点以上で関節可動性亢進とみなされる。

<重症度分類>

1. 小児例(18歳未満)

小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。

2. 成人例

1)～4)のいずれかに該当する者を対象とする。

1)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	6METs 以上	基準値の 80%以上
Ⅱ	3.5～5.9METs	基準値の 60～80%
Ⅲ	2～3.4METs	基準値の 40～60%
Ⅳ	1～1.9METs 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) 患者の手拳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回までカウント可とする。)

4) 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	自覚症状及び他覚徴候がともにならない状態である
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	

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。

※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。

172 低ホスファターゼ症

○ 概要

1. 概要

低ホスファターゼ症は、骨の低石灰化、くる病様変化、骨変形などを認め、血清アルカリホスファターゼ (ALP) 値の低下を特徴とする骨系統疾患である。乳歯早期脱落などの歯科症状やけいれんを認める場合もある。ALP の活性低下にともない石灰化阻害物質であるピロリン酸が蓄積し、局所のリン濃度が低下することにより、骨石灰化障害が引き起こされる。ALP の基質であるホスホエタノールアミン、ピロリン酸、ピリドキサル 5'-リン酸の上昇がみられる。常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)性を示す場合が多いが、軽症例の中には常染色体顕性遺伝(優性遺伝)性を示す家系も存在する。

2. 原因

組織非特異型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

生命予後不良な重症例に対してアルカリホスファターゼ酵素補充薬の投与が行われる。軽症例に対する酵素補充療法の有効性は確立していないが、骨症状や筋力低下など本疾患に基づく症状が存在する場合には改善が期待できる。歯科的管理や合併症に対する外科的治療が必要になる場合もある。重症例におけるけいれんはビタミン B₆ 依存性である可能性が高いので、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を認め、これに対し低カルシウムミルクの使用などのカルシウム摂取制限が行われるが、骨症状を悪化させる可能性があるため、酵素補充療法を併用する。

5. 予後

予後は病型により異なる。酵素補充療法が行われなければ周産期重症型はほぼ全例、乳児型は約半数が早期に死亡する。成人型などの軽症型の生命予後は良好であるが、身体機能や生活の質に影響する合併症は起こりえる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和元年度医療受給者証保持者数)

100人未満

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 大藺恵一

<診断基準>

低ホスファターゼ症と確定診断されたもの(Definite)を対象とする。

低ホ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. 尿中ホスホ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

遺伝学的検査

確定診断、病型診断のために組織非特異型 ALP (TNSALP) 遺伝子の病原性変異を確認する

参考所見

1. 家族歴
2. 両親の血清 ALP 値の低下

診断のカテゴリー

主症状1つ以上と血清 ALP 値低値があれば本症を疑い、遺伝子検査により病原性変異を確認し確定診断する(Definite)。

<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。

※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。

177 ジュベール症候群関連疾患

○ 概要

1. 概要

ジュベール症候群は、1969年に小脳虫部欠損と筋緊張低下、失調、発達の遅れ、眼球運動異常などを呈する疾患として報告された。その後、網膜異常、腎嚢胞、肝障害、口腔周囲、指(趾)などの幅広い臨床症状を伴うことが報告され、この疾患群には放射線学的な脳幹の形成異常(MTS: Molar Tooth Sign)を共通に有する特徴があることがわかった。そのため、このジュベール症候群を含む一連の疾患群を、ジュベール症候群とその関連疾患(JSRD)と呼ぶようになった。ジュベール症候群は、原因遺伝子の違いから28亜型に分類されている(JBTS1(OMIM: 213300)~JBTS28(OMIM: 617121))。その臨床的特徴は、脳画像のMTSと、様々な程度に知的障害、運動障害、視覚障害、肝障害、腎障害などを呈することである。成人では、肝障害、腎障害の管理が必要である。JSRDには、有馬症候群(OMIM: 243910)、セニオール・ローケン症候群(OMIM: 266900)、COACH症候群(OMIM: 216360)、口-顔-指症候群(OMIM: 258860)などが含まれる。有馬症候群では、知的障害、運動障害、視覚障害、腎障害を小児期早期から合併し、成人では、腎不全のため腎透析ないし腎移植が必要であり、最重症型である。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、腎透析などを行わないと小児期までに死亡する常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)性疾患である。セニオール・ローケン症候群では、Leber先天盲、網膜変性症、ネフロン癆、腎障害を小児期より合併し、成人では視覚障害(失明を含む。)と腎不全の管理が必要である。COACH症候群では、精神遅滞、小脳失調、脈絡膜欠損、肝線維症を合併し、成人では肝線維症による静脈瘤の出血や肝不全、腎不全の管理が必要である。口-顔-指症候群では、口蓋裂などの口腔異常、顔面と指(趾)奇形、広範な脳形成異常(全前脳胞症、視床下部や下垂体の異形成)を合併する。成人では知的障害に起因する生活支援が必要である。口-顔-指症候群の一部はX染色体潜性遺伝(劣性遺伝)であるが、他はいずれも常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)性疾患である。

2. 原因

繊毛に関する48遺伝子(*AHI1*, *ARL13B*, *ARL3*, *ARMC9*, *B9D1*, *B9D2*, *C2CD3*, *CC2D2A*, *CELSR2*, *CEP41*, *CEP104*, *CEP120*, *CEP164*, *CEP290*, *CLUAP1*, *CPLANE1(C5ORF42)*, *CSPP1*, *EXOC8*, *FAM149B1*, *HYLS1*, *IFT172*, *INPP5E*, *KATNIP(KIAA0556)*, *KIAA0586*, *KIAA0753*, *KIF7*, *MKS1*, *NPHP1*, *NPHP4*, *NPHP5(IQCB1)*, *OFD1(CXORF5)*, *PDE6D*, *PIBF1*, *RPGRIP1L*, *SUFU*, *TCTN1*, *TCTN2*, *TCTN3*, *TMEM67*, *TMEM107*, *TMEM138*, *TMEM218*, *TMEM216*, *TMEM231*, *TMEM237*, *TOGARAM1*, *TTC21B*, *ZNF423*)異常が原因であるが、その発症病態は不明である。有馬症候群では*CEP290*遺伝子の特定の変異が主な原因であるが、その発症病態は不明である。

3. 症状

いずれの疾患も、乳児期に筋緊張低下、呼吸障害がみられることが多く、早期より知的障害がみられる。頭部MRIでは、小脳虫部欠損と下部脳幹形成異常(MTS)を呈する。また、網膜欠損・変性、腎嚢胞などがみられることがあり、腎障害は進行性で未治療の際には小児期までに死亡することもある。また、肝障害、口腔内の異常や指の奇形、眼瞼下垂などを合併することがある。

有馬症候群では、腎不全のため腎透析ないし腎移植を要する。セニオール・ローケン症候群では、失明や腎不全をきたす。COACH 症候群では、肝不全、腎不全に至ることがある。ロ-顔-指症候群では、知的障害が強い。

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。成人期では、症状に応じた肝保護療法、肝移植、腎透析、腎移植などが行われる。

5. 予後

生命予後は、腎機能と肝機能障害による。成人期では、肝不全と静脈瘤、腎不全とその合併症による死亡がある。有馬症候群では未治療の場合には、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(令和元年度医療受給者証保持者数)
100人未満
2. 発病の機構
不明(原因遺伝子が特定されているが、病態は不明である。)
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
 - 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

難治性疾患政策研究事業「ジュベール症候群およびジュベール症候群関連疾患の診療支援と診療ガイドライン作成・普及のための研究」

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

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 「先天異常症候群のライフステージ全体の自然歴と合併症の把握: Reverse phenotyping を包含したアプローチ」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

<診断基準>

1) 有馬症候群

Definite、Probable を対象とする。

A. 主要症状

- ① 重度の精神運動発達遅滞
- ② 乳幼児期から思春期に生ずる進行性腎機能障害
- ③ 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がある)
- ④ 顔貌の特徴: 眼瞼下垂(片側あるいは両側性で症状の変動があることがある。)、眼窩間解離、鼻根扁平、または大きな口を伴うことがある。

B. 検査所見

- ① 頭部 CT、MRI 所見での神経放射線学的異常: Molar Tooth Sign (MTS) を有する脳幹もしくは小脳虫部の形成異常、または MTS はないが小脳虫部の形成異常がある。
- ② 血液検査: 貧血、高 BUN、高クレアチニン血症
- ③ 尿検査: 低浸透圧尿、高 β 2マイクログロブリン尿、NAG 尿
- ④ 網膜電図(ERG)検査: 反応消失または著減
- 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

CEP290 遺伝子に変異を認める。

<診断のカテゴリー>

Definite: (1) Aの4項目全てかつB①を満たし、Cを除外したもの

(2) A①および A②またはA④、かつB①およびB②からB⑦までの検査所見4項目以上を満たし、Dを満たすもの

Probable: A①およびA④、かつB①およびB②からB⑦までの検査所見4項目以上を満たし、Cを除外したものの

<参考所見>

臨床所見

病初期から脱水、成長障害、不明熱をみることがある。

2) ジュベール症候群関連疾患(有馬症候群を除く)

Definite、Probable を対象とする。

A. 主要症状

- ①精神運動発達遅滞
- ②筋緊張低下(主に乳児期)または運動失調の存在あるいは既往
- ③異常な呼吸(無呼吸、多呼吸、失調呼吸など)、またはその既往
- ④眼球運動失行・眼振・斜視など眼球運動の異常

B. 検査所見

頭部 MRI 所見での神経放射線学的異常

- ①Molar Tooth Sign(MTS)を有する脳幹または小脳虫部の形成異常がある。
- ②MTS はないが、小脳虫部の形成異常がある。

C. 鑑別診断

アーノルド・キアリー奇形、ダンディー・ウォーカー症候群、コーガン症候群、遺伝性および孤発性小脳形成異常、くも膜嚢胞、脊髄小脳変性症を除外する。

D. 遺伝学的検査

AHI1, ARL13B, ARL3, ARMC9, B9D1, B9D2, C2CD3, CC2D2A, CELSR2, CEP41, CEP104, CEP120, CEP164, CEP290, CLUAP1, CPLANE1(C5ORF42), CSPP1, EXOC8, FAM149B1, HYLS1, IFT172, INPP5E, KATNIP(KIAA0556), KIAA0586, KIAA0753, KIF7, MKS1, NPHP1, NPHP4, NPHP5(IQCB1), OFD1(CXORF5), PDE6D, PIBF1, RPGRIP1L, SUFU, TCTN1, TCTN2, TCTN3, TMEM67, TMEM107, TMEM138, TMEM218, TMEM216, TMEM231, TMEM237, TOGARAM1, TTC21B, ZNF423 遺伝子等の原因遺伝子に変異を認める。

※記載のない原因遺伝子に関しては、下記のサイトを参考いただく。

<https://www.omim.org/entry/213300>

<診断のカテゴリー>

Definite: (1)A①およびA②かつB①を満たし、Cを除外したもの

(2)A①およびA②、かつ A③またはA④かつ B①またはB②を満たし、Dを満たすもの

Probable: A①およびA②、かつA③またはA④かつB②を満たし、Cを除外したもの

<参考所見>

1. 臨床所見

- ①顔貌の特徴:突出した左右に狭い前額、高い弓状の眉、眼瞼下垂、広い鼻梁、大きな開口した三角の口、舌の突出、軽度の内眼角贅皮、上向きの鼻孔、低位で厚い耳介など
- ②眼障害、腎障害、肝障害、口腔周囲の異常(口唇裂、分葉舌、舌・口唇結節、複数の小帯など)や指の奇形などを合併することがある。

2. 検査所見

- ①血液検査:貧血、腎機能障害、肝機能障害など

- ②尿検査: 低浸透圧尿、高β2マイクログロブリン尿など
- ③眼底検査: 脈絡膜・網膜欠損、網膜変性など
- ④網膜電図(ERG)検査: 反応消失または著減
- ⑤腹部画像検査: 腹部CT、MRI、超音波検査による脂肪肝、肝線維症、肝硬変などの肝障害や多発性腎嚢胞などの腎障害
- ⑥腎生検: ネフロン癆、腎嚢胞などの腎障害
- ⑦脳MRI: 拡散テンソル画像での上小脳脚や皮質脊髄路における交叉の消失

<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

①modified 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	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) の評価スケール

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. 全的に非経口的栄養摂取に依存している。

呼吸 (R) の評価スケール

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

		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

※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、直近6ヵ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者については、医療費助成の対象とする。

178 モワット・ウィルソン症候群

○ 概要

1. 概要

モワット・ウィルソン (Mowat-Wilson) 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主徴とする先天異常症候群である。転写因子である *ZEB2* (別名、*ZFH1B*、*SIP1*) 遺伝子の片側のアレ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)発症する。*ZEB2* 遺伝子変異によって脳神経細胞と神経堤細胞の機能に異常をきたすが、その詳細な病態は不明である。

3. 症状

特徴的顔貌(内側部が濃い眉毛、目立つ鼻柱、吊り上った耳たぶ、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・泌尿生殖器の先天異常と脳梁の形成異常が約半数の患者に見られる。学童期以後に低身長と痩せ型の体型が目立つようになる。

4. 治療法

現時点では根本的な治療法はない。先天性心疾患、巨大結腸症、尿道下裂などの先天異常は外科的に治療を行う。バルプロ酸ナトリウムは約半数の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

先天性心疾患などの内部奇形に対する根治的な治療がなされれば生命予後は比較的良好であると考えられる。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(令和元年度医療受給者証保持者数)
100人未満
2. 発病の機構
未解明(遺伝子異常によるとされるが詳細な病態は未解明。)
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(多くの症状が継続する。)
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
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、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。
 - 4)ストーマ・人工肛門を造設している場合

○ 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 愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所 副所長兼遺伝学部長 若松延昭

<診断基準>

モワット・ウィ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、内側が濃い眉毛)
 - 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) ゴールドバーグ・シュプリンツェン巨大結腸 (Goldberg-Shprintzen megacolon) 症候群: 常染色体潜性遺伝 (劣性遺伝) 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) アンジェルマン (Angelman) 症候群、1p36 欠失症候群、ルビンスタイン・ティビ (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) の点でモワット・ウィルソン症候群に類似している。しかし、モワット・ウィルソン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、*ZFH1B*、*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)～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、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	6METs 以上	基準値の 80%以上
II	3.5～5.9METs	基準値の 60～80%
III	2～3.4METs	基準値の 40～60%
IV	1～1.9METs 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)ストーマ・人工肛門を造設している場合。

※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。

179 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、大動脈弁上狭窄及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(stellate iris)、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 か月、発語が 21.6 か月と遅れを認める。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及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。頻尿も全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、脊椎前弯がみられる。

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%)、脊椎前弯、側弯が認められる。

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(令和元年度医療受給者証保持者数)
100 人未満
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(発症後生涯継続又は潜在する。)
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 東京女子医科大学統合医科学研究所 准教授 山本俊至

「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 国立成育医療研究センター 病院長 松井陽

「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 慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター 教授 小崎健次郎

<診断基準>

A. 症状

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(stellate iris)、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)特徴的な心疾患(大動脈弁上部狭窄、末梢性肺動脈狭窄など)、成人期知的障害・社会適応困難、高血圧、耐糖能異常など。

B. 遺伝学的検査

染色体検査で ELN 遺伝子を含むプローブで、FISH 法により 7q11.23 微細欠失を認める。

<診断のカテゴリー>

Definite: Aの症状を複数認めて当該疾患を疑い、Bを満たすもの。

<重症度分類>

1. 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	6METs 以上	基準値の 80%以上
II	3.5~5.9METs	基準値の 60~80%
III	2~3.4METs	基準値の 40~60%
IV	1~1.9METs 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. 小児例(18 歳未満)

小児慢性疾病の状態の程度に準ずる。

・治療中である場合又は第2基準を満たす場合。

第2基準

第2基準	次の①から⑨までのいずれかが認められていること。①肺高血圧症(収縮期血圧40mmHg以上)、②肺動脈狭さく窄症(右室—肺動脈圧較差20mmHg以上)、③2度以上の房室弁逆流、④2度以上の半月弁逆流、⑤圧較差20mmHg以上の大動脈狭さく窄、⑥心室性期外収縮、上室性頻拍、心室性頻拍、心房粗細動又は高度房室ブロック、⑦左室駆出率0.6以下、⑧心胸郭比60%以上、⑨圧較差20mmHg以上の大動脈再狭さく窄
------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

(引用:厚生労働省告示第四百七十五号)

※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。