

## MECP2 重複症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

MECP2 重複症候群は、2005年に初めて報告された疾患で乳児期早期からの筋緊張低下、重度の知的障害、運動発達遅滞、反復する感染症および薬剤抵抗性てんかんを特徴とする。

#### 2. 原因

X染色体上にあるMECP2遺伝子を含む領域の重複による。同じアレル上で重複することが多いが、転座例も報告されている。男性の浸透率は100%である。メカニズムの詳細は不明であるが、MECP2遺伝子領域の重複を含むX染色体アレルは偏った不活化を受けるため、女性では無症候性キャリアとなることが多い。一方、不均衡型転座やX染色体不活化異常による女性患者も報告されている。

#### 3. 症状

乳児期早期からの筋緊張低下、重度の知的障害と運動発達遅滞、自閉的行動特性、進行性痙性麻痺、反復性感染症(呼吸器感染症や尿路感染症など)および薬剤抵抗性てんかんを特徴とする。進行性痙性麻痺は、下肢優位で年齢に伴い進行する。てんかん発作は、幼児期以降に発症し、治療抵抗性であることが多い。

その他に、消化器症状(重度の便秘、胃食道逆流)や特徴的な顔貌(落ちくぼんだ目、眼間開離、広い鼻梁、小さな口、テント状の口、大きな耳)などを認める。免疫系の異常(IgA欠損症、IgG2欠乏症)が併存する例も知られている。

#### 4. 治療法

治療方法は確立しておらず、対症療法と療育が重要となる。てんかん発作に対しては、抗てんかん発作薬(抗発作薬)による薬物治療が行われるが、一部は薬剤抵抗性である。繰り返す感染症に対する治療、消化器症状に対する対症療法などが行われる。

#### 5. 予後

神経症状は進行性であり、てんかんの合併が神経学的予後に影響を及ぼす。繰り返す感染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  
約 50 人
2. 発病の機構  
不明(分子病態として、MECP2 遺伝子の過剰発現があるが、その発症病態は不明である。)
3. 効果的な治療方法  
未確立(各症状の対症療法のみ。)
4. 長期の療養  
必要(重度な知的障害と運動発達障害に加えて、反復性感染症や薬剤抵抗性てんかんのため頻回な入退院を要する。また、成人では重症化し、死亡率が高い。)
5. 診断基準  
あり
6. 重症度分類  
Barthel Index を用いて 85 以下を対象とする。

○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業「MECP2 重複症候群及び FOXP1 症候群、CDKL5 症候群の臨床調査研究」研究班

研究代表者: 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター 研究員 伊藤雅之

日本小児神経学会

当該疾病担当者: 共同研究推進委員会 委員長 森本昌史

## <診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

### A. 症状

(主項目)

1. 重度の知的障害
2. 乳児期からの筋緊張低下
3. 繰り返す感染(易感染性)
4. 幼児期以降の薬剤抵抗性てんかん
5. 消化器症状(重度の便秘、嘔吐、胃食道逆流)
6. 特徴的な顔貌(落ちくぼんだ目、眼間開離、広い鼻梁、小さな口、テント状の口、大きな耳)と身体(細長い指と細長い爪)

(副項目)

7. 男児(男性)
8. アデノイド肥大
9. 手・腕の常同運動
10. 進行性の痙性麻痺

### B. 鑑別診断

アンジェルマン症候群、レット症候群、CDKL5 欠損症、FOXG1 症候群、ATR-X 症候群、L1 症候群、Lowe 症候群、Coffin-Lowry 症候群、Allan-Dudley-Herndon 症候群、Renpenning 症候群、Juberg-Marsidi 症候群など他の精神運動発達遅滞を伴う疾患。

### C. 遺伝学的検査

MECP2 遺伝子の数的異常(定量 PCR、MLPA、アレイ CGH、FISH を組み合わせた検査による)。

## <診断のカテゴリー>

Definite: Aの(主項目)のうち4項目以上かつ B の鑑別疾患を除外し、C を満たすもの。

Aの(主項目)のうち3項目かつ(副項目)のうち3項目かつ B の鑑別疾患を除外し、C を満たすもの。

Probable: Aの(主項目)のうち4項目以上かつ B の鑑別疾患を除外したもの。

Aの(主項目)のうち3項目かつ(副項目)のうち3項目かつ B の鑑別疾患を除外したもの。

### D. 参考事項

血液・生化学的検査所見: 低 IgA 血症、低 IgG2 血症。

<重症度分類>

Barthel Index を用いて 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(歩行自立も含む)	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

※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。

## 線毛機能不全症候群(カルタゲナー(Kartagener)症候群を含む。)

### ○ 概要

#### 1. 概要

線毛機能不全症候群(primary ciliary dyskinesia:PCD)は、線毛に関連する遺伝子の病的バリエントで起こる遺伝性疾患であり、慢性鼻副鼻腔炎、気管支拡張症、内臓逆位の3徴候とする Kartagener 症候群を含む。患者の多くは咳嗽を主訴とし、慢性鼻副鼻腔炎、滲出性中耳炎、気管支拡張症、不妊を発症し、呼吸器感染を繰り返して、時に呼吸不全をきたし、肺移植の適応となる。診断は運動線毛の電子顕微鏡検査、線毛に関連する遺伝学的検査、鼻腔一酸化窒素産生量測定などによりなされる。

#### 2. 原因

線毛の構造蛋白や線毛の組み立てなどに関連する遺伝子の病的バリエントを原因とする。この 20 年間に原因遺伝子が次々に解明され、現時点ではおよそ 50 の原因遺伝子が同定されている。これらの遺伝子の病的バリエントは線毛運動や線毛形成を障害し、気道、耳管の粘液線毛輸送機能を破綻させる。また、精子の鞭毛の運動障害をきたす。一部は胎児の一次線毛の運動障害を引き起こし、内臓逆位や先天性心疾患の原因となる。これまでに報告された遺伝子のバリエントは人種や国により多様である。同じ原因遺伝子を持つ患者でも、障害される臓器や重症度が異なる。

#### 3. 症状

主な症状は湿性咳嗽を主とする呼吸器症状である。発症年齢は出生直後からみられることも、生後数年でみられることもある。症状は年齢により若干異なる。線毛機能不全症候群を疑う徴候を以下に示す。

1. 新生児では多呼吸、咳嗽、肺炎、無気肺がみられ、成人では気管支拡張症・細気管支炎をきたす。
2. さまざまな重症度の慢性鼻副鼻腔炎をきたす。
3. 滲出性中耳炎あるいはその後遺症がみられる。
4. 内臓逆位あるいは内臓錯位がみられることがある。
5. 男性不妊症がみられる。
6. 同胞に線毛機能不全症候群を疑う家族歴がある。

#### 4. 治療法

現在のところ根本的な治療法は無く、呼吸器の管理と呼吸器感染症に対する治療が中心となり、生涯気道クリアランス療法や運動療法を含む呼吸リハビリテーション、急性増悪を含む感染症管理、感染予防および喫煙を含めた環境改善の指導を継続する必要がある。治療の目標は、増悪を予防し、疾患の進行を遅らせることにより QOL を保つことである。このために、気道クリアランス療法(ACT)や運動療法などの呼吸リハビリテーション、急性増悪を含む感染症管理、感染予防および喫煙を含めた環境改善の指導を行う。重症化した場合には肺移植が必要となる。男性不妊に対しては、卵細胞質内精子注入法(intracytoplasmic sperm injection: ICSI、いわゆる顕微授精)を行うことにより高率に授精することが可能となる。

## 5. 予後

重症度により異なる。適切に管理されれば呼吸機能障害の進行は阻止できるが、全体としてみると一秒率は年齢とともに徐々に低下する。呼吸器感染を繰り返して時に呼吸不全をきたし、重症例では肺移植の適応となる。診断困難で、かつ稀な疾患なので、専門の施設での診断、治療、経過観察が大切である。

### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 5000 人未満
2. 発病の機構  
不明(線毛に関連する遺伝子の病的バリエントが主な原因であるが、原因遺伝子不明で病態形成の機序に不明な部分も多い。)
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(進行性であり、生涯治療を継続する必要がある。)
5. 診断基準  
あり
6. 重症度分類  
重症度分類を用いて重症度 III 度以上を対象とする。

### ○ 情報提供元

「びまん性肺疾患に関する調査研究班」

研究代表者 浜松医科大学内科学第二講座 教授 須田隆文

日本鼻科学会「線毛機能不全症候群の診療の手引き作成委員会」

委員長 三重大学大学院医学研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科 教授 竹内万彦

「日本鼻科学会」

「日本呼吸器学会」

「日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会」

「日本小児呼吸器学会」

### <診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

#### A 主要項目

1. 新生児では多呼吸、咳嗽などの呼吸器症状、肺炎、無気肺のいずれか。  
成人では気管支拡張症、あるいは細気管支炎。
2. 慢性鼻副鼻腔炎
3. 滲出性中耳炎あるいはその後遺症
4. 内臓逆位あるいは内臓錯位
5. 男性不妊症
6. 同胞に線毛機能不全症候群を疑う家族歴
7. 線毛機能異常(鼻粘膜または気管支粘膜の生検で上皮細胞を採取して高速ビデオ顕微鏡で線毛の動きの異常を認めるか、あるいは電子顕微鏡で微細構造の異常を認める)

#### B 遺伝学的検査

線毛機能不全症候群に関連する遺伝子 (*ARMC4*, *CCDC39*, *CCDC40*, *CCDC65*, *CCDC103*, *CCDC114*, *CCDC151*, *CCNO*, *CFAP57*, *CFAP221*, *CFAP298*, *CFAP300*, *DNAAF1*, *DNAAF2*, *DNAAF3*, *DNAAF4*, *DNAAF5*, *DNAH1*, *DNAH5*, *DNAH8*, *DNAH9*, *DNAH11*, *DNAI1*, *DNAI2*, *DNAJB13*, *DNAL1*, *DRC1*, *GAS2L2*, *GAS8*, *HYDIN*, *LRR56*, *LRR6*, *MCIDAS*, *NEK10*, *NME5*, *NME8*, *RSPH1*, *RSPH3*, *RSPH4A*, *RSPH9*, *SPAG1*, *SPEF2*, *STK36*, *TP73*, *TTC12*, *TTC25*, *ZMYND10*) の両アレルに病原性変異を認める。あるいは *FOXJ1* では片アレルに病原性変異を認める。あるいは *OFD1*, *PIH1D3*, *RPGR* では、女性では両アレルに、男性では1つのアレルに病原性変異を認める。

#### C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

嚢胞性線維症、原発性免疫不全症候群

### <診断のカテゴリー>

Definite: A の1~6のうち少なくとも1つを満たし、かつ B のうち少なくとも1つを満たし、かつ C の鑑別すべき疾患を除外したもの

Probable: A の1~6のうち少なくとも1つおよび A の7を満たし、かつ C の鑑別すべき疾患を除外したもの



### <重症度分類>

以下の重症度分類を用いて、重症度 III 度以上を対象とする。

重症度	対標準1秒量(%FEV <sub>1</sub> )*
I	%FEV <sub>1</sub> ≥ 90%
II	90% > %FEV <sub>1</sub> ≥ 70%
III	70% > %FEV <sub>1</sub> ≥ 40%
IV	40% > %FEV <sub>1</sub>

\* 対標準1秒量(%FEV<sub>1</sub>)=予測1秒量に対する比率

18歳以上の成人では、各医療施設で汎用されている日本呼吸器学会肺生理専門委員会(2001)の予測式をもとに算出する。

予測1秒量 FEV<sub>1</sub>(L) の計算式は次の通り (H:身長 cm、A:年齢 歳)

男性:  $0.036 \times H - 0.028 \times A - 1.178$

女性:  $0.022 \times H - 0.022 \times A - 0.005$

6歳以上 18歳未満の小児では日本小児呼吸器学会肺機能委員会が 2008 年に策定した日本人小児スパイログラム基準値をもとに算出する。

日本人小児の FEV<sub>1</sub>(L) の基準値は次の通り(A:年齢(歳)、H:身長(m))

男児:  $3.347 - 0.1174 \times A + 0.00790 \times A^2 - 4.831 \times H + 2.977 \times H^2$  (自由度修正済み決定係数: 0.9189)

女児:  $1.842 + 0.00161 \times A^2 - 3.354 \times H + 2.357 \times H^2$  (自由度修正済み決定係数: 0.8572)

※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。

## TRPV4 異常症

### ○ 概要

#### 1. 概要

カルシウムイオン透過性チャンネルである *TRPV4* (transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 4) の遺伝子異常によって発症する症候群で、①変容性骨異形成症 Metatropic dysplasia、②脊椎骨端骨幹端異形成症 Maroteaux 型(偽性 Morquio 症候群 2 型) Spondyloepimetaphyseal dysplasia, Maroteaux type (pseudo-Morquio syndrome type 2)、③脊椎骨幹端異形成症 Kozlowski 型 Spondylometaphyseal dysplasia, Kozlowski type、④短体幹症 Brachyolmia, autosomal dominant type、⑤短指を伴う家族性指関節症 Familial digital arthropathy with brachydactyly 等が含まれる。いずれの疾患においても扁平椎、関節の腫大および拘縮、低身長などを共通の表現型とする。重症度は様々であるが、四肢および脊柱の変形、早発性の変形性関節症や変形性脊椎症に対する整形外科的な対応を要することが多い。

#### 2. 原因

*TRPV4* の機能獲得型変異により内軟骨性骨化が障害されることにより発症すると考えられているが、発症メカニズムの詳細は明らかではない。また、遺伝子変異と表現型との関連に関しても不明な点が多い。

#### 3. 症状

変容性骨異形成症は出生時には四肢短縮型低身長を呈するが、成長とともに脊柱変形が増悪して体幹短縮型低身長に変容する。尾骨部に認める尻尾のような皮膚のヒダは臨床的特徴である。胸郭は狭く、呼吸障害のため致死性となる重症例もある。四肢の大関節は著明に腫大して可動域制限をきたす。脊柱変形は進行性で治療に抵抗する。環軸椎不安定性による脊髄症を生じることがある。X 線所見としては、ダンベル状の長管骨、鉾槍状の腸骨、著しい扁平椎などが特徴である。脊椎骨端骨幹端異形成症 Maroteaux 型(偽性 Morquio 症候群 2 型)は低身長、手指・足趾の短縮、扁平椎などを呈するが、脊柱変形は軽度なことが多い。手指では早発性の変形性関節症を生じる。脊椎骨幹端異形成症 Kozlowski 型は体幹短縮型低身長を呈し、樽状の胸郭、脊柱変形、関節拘縮、下肢変形などを特徴とする。X 線所見としては扁平椎が著明で、椎体の前後径および左右径は増大し、正面像で椎体辺縁が椎弓根より著しく外方に存在する(open staircase appearance)。短体幹症も体幹短縮型低身長を呈するが、扁平椎の程度は強いが四肢の短縮は軽度なことが特徴である。短指を伴う家族性指関節症では脊柱や四肢に明らかな病変を認めず、手指の変形性関節症が進行する。

#### 4. 治療法

根本的な治療法はなく、小児期には進行性の下肢および脊柱変形に対する装具療法や手術治療が行われる。また、重症例の変容性骨異形成症では酸素投与などの呼吸管理を要することがある。成人期では早発性の変形性脊椎症、変形性関節症などに対する整形外科的な対症治療が必要となる。変形性脊椎症に随伴する腰背部痛だけでなく、著しい脊柱変形や環軸椎不安定性に伴い脊髄症が発症して四肢の疼痛、筋力低下、知覚障害、痙性などを生じることがある。また、下肢の荷重関節(股・膝・足関節)では加齢とともにしばしば変形性関節症を発症し、当該関節の疼痛、可動域制限やそれに伴う歩行障害により日常生活動作の低下を招く。変形性脊椎症、変形性関節症ともに早発性のため治療期間は長期化し、薬物治療、理学療法、装具治療など保存的治療に抵抗する場合には手術的加療(脊椎除圧固定術、人工関節置換術など)を要する。

#### 5. 予後

最重症型の変容性骨異形成症は周産期致死性であるが、それ以外の疾患での生命予後は良い。しかし、加齢に伴い変形性脊椎症および変形性関節症は重症化するため、関節機能が失われるとともに移動能力や日常生活動作は低下する。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

約 100 人未満

#### 2. 発病の機構

不明(TRPV4の機能獲得型変異により発症するが、詳細なメカニズムは解明されていない。)

#### 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(早発性の症状が持続するため、長期の継続的療養が必要である。)

#### 5. 診断基準

あり

#### 6. 重症度分類

modified Rankin Scale(mRS)を用いて、3点以上を対象とする。

### ○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業「先天性骨系統疾患の医療水準と患者 QOL の向上を目的とした研究」班 研究代表者 大阪大学 准教授 窪田拓生

日本整形外科学会 鬼頭浩史

## <診断基準>

Definite を対象とする。

### A 症状

1. -3SD 以下の体幹短縮型低身長
2. 脊柱変形
3. 四肢大関節の腫大
4. 四肢大関節の拘縮
5. 手指関節の腫大
6. 手指関節の拘縮
7. 尾骨部の皮膚ヒダ

### B 検査所見

#### 単純 X 線所見

- (1) ダンベル状の長管骨
- (2) 鉾槍状の腸骨
- (3) 脊柱後側弯 (Cobb 角 20 度以上)
- (4) 扁平椎および終板不整
- (5) 椎体の open staircase appearance
- (6) 手指関節の変形性関節症変化

### C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

軟骨無形成症、脊椎骨端異形成症、偽性軟骨無形成症、Kniest 骨異形成症、進行性偽性リウマチ様骨異形成症

### D 遺伝学的検査

TRPV4 遺伝子の病原性変異

## <診断のカテゴリー>

Definite1 : Aのうち 4 項目以上かつBのうち 4 項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したものの

Definite2:Aのうち 2 項目以上かつ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のうち 3 項目以上かつBのうち 3 項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したものの

## <重症度分類>

modified Rankin Scale(mRS)の評価スケールを用いて、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	

### ※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。