

既存の指定難病に含まれるものとして検討する疾病（個票）

先天性両側性傍シルビウス裂症候群

○ 概要

1. 概要

大脳外側に位置するシルビウス裂周辺の構造異常（多くは多小脳回）もしくは機能異常により、構語障害、嚥下困難をきたし、てんかん発作、上肢優位の痙性麻痺、知能障害、高次脳機能障害を併発する難治性疾患である。病名は、1993年にKuznieckyらが報告した先天性両側性傍シルビウス裂症候群に由来するが、それ以前から類似例が様々に報告されている。先天性両側性傍シルビウス裂症候群、先天性核上性球麻痺、非定型良性小児部分てんかん、小児悪性ローランド・シルビウスてんかん、ランドー・クレフナー症候群、中心・側頭部に棘波をもつ良性小児てんかんの6疾患は、いずれも主病変部位が脳の中心溝（ローランド溝）もしくはシルビウス裂の近傍に存在し小児期発症であることが共通である。このうち、中心・側頭部に棘波をもつ良性小児てんかんは、治療反応性および予後は良好であり、難治性疾患には含まれない。先天性両側性傍シルビウス裂症候群はMRIもしくはCTで脳構造異常が必発であり、原則として画像検査で脳構造異常がみられない他の難治性4疾患（先天性核上性球麻痺、非定型良性小児部分てんかん、小児悪性ローランド・シルビウスてんかん、ランドー・クレフナー症候群）とは異なる。

2. 原因

構造異常としては、先天性の脳回形成異常である多小脳回の報告が多く、その原因として胎児期のサイトメガロウイルス感染、染色体微細欠失のほか、最近では特定の遺伝子異常がみついている。その他、周産期脳障害、脳血管障害、自己免疫、変性疾患などによる局在性の病変によっても類似症をきたす。

3. 症状

偽性球麻痺症状として嚥下、摂食、会話、唾液コントロールが障害され、誤嚥や咀嚼しないで飲み込む、不明瞭な発音、ろれつが回らない話し方、流涎などがみられる。

4. 治療法

言語療法、摂食訓練、運動療法などの機能訓練が行われる。てんかん発作に対しては主として薬剤治療が行われるが、脳磁図などによりてんかん発作焦点の同定が行われた場合は、外科治療の適応となる。

5. 予後

てんかん発作（失立発作、非定型欠神発作、局所性運動発作）を高率に併発する。また、上肢優位の痙性麻痺（つっぱり、不器用）の他、病変部位の広がりによって精神運動発達遅滞が顕著となり、四肢麻痺や重度精神遅滞、自閉症を併発することもある。

○ 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（ごく一部で原因遺伝子解明）

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(先天異常で生涯持続)
5. 診断基準
あり(研究班作成)
6. 重症度分類
重症児に関する大島分類、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、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」

○ 情報提供元

「傍シルビウス裂症候群の実態調査と診断基準の作成に関する研究」(H23 - 難治 - 一般 - 060)

「傍シルビウス裂症候群の病態に基づく疾患概念の確立と新しい治療法の開発に関する研究」

(H24 - 難治等(難) - 一般 - 075)

研究代表者 山形大学医学部小児科学講座 講師 加藤光広

ヘルマンスキーパドラック症候群合併間質性肺炎

○ 概要

1. 概要

ヘルマンスキーパドラック症候群(HPS)は、1959年にチェコスロバキアの内科医、Hermansky と Pudlakにより初めて報告され、全身性白皮症、出血傾向、全身のセロイドリポフスチン沈着を特徴とする常染色体劣性遺伝を示す疾患である。その後、本疾患に高率に間質性肺炎が合併することが明らかとなった。

2. 原因

本症候群がリソソーム、メラノソーム、血小板濃染顆粒、II型肺胞上皮細胞に含まれるラメラ小体などの細胞内小器官の機能障害や膜蛋白輸送障害に基づく疾患であることが明らかとなり、その原因遺伝子としてヒトにおいては、HPS1~8の8種類が報告されている。

3. 症状

1.) 皮膚症状

白皮症の程度は種々で、毛髪の色は白~茶褐色まで変化に富む。紫外線への感受性が高いため、日焼けにより皮膚は褐色調を呈し、年齢とともに白皮症は目立たなくなる。また、扁平上皮癌や基底細胞癌などの皮膚癌が起こりやすい。

2) 眼症状

虹彩の色素脱失により、眼は青色を呈し、個々の症例により程度に差はあるものの、必ず認められる所見である。網膜上皮の色素低下により視神経の発達が障害され、しばしば弱視が認められる。また、高頻度に水平眼振や斜視を合併する。

3) 出血傾向

幼少時から鼻出血が高頻度に見られ、抜歯や外傷後の止血困難や月経過多などの既往歴を有する。

4) 全身臓器の障害

全身臓器、特に骨髄、肝臓、脾臓などの網内系マクロファージや腎尿細管にセロイド様色素沈着を高度に認める。このセロイド様色素沈着がどのような臨床的意義を有するかは明らかではないが、下痢や下血などクローン病類似の症状を呈する肉芽腫性大腸炎や、間質性腎炎、心筋症などの報告もある。さらに本邦ではHPS患者の約70%に間質性肺炎を合併し、最も重要な予後不良因子となっている。

4. 治療法

出血傾向に対しては、血小板輸血とDDAVP(酢酸デスマプレシン)の投与が有効である。間質性肺炎に対しては対症療法が中心となり、ステロイド剤、免疫抑制剤は無効である。最近、%FVC > 50%の比較的早期のヘルマンスキーパドラック症候群合併間質性肺炎患者において、抗線維化剤であるピルフェニドンがplacebo群に比べてFVC, FEV1, TLCならびにDLcoの年間減少率を約8%抑制したと報告された。

5. 予後

予後は未だ極めて不良であり、終末期の患者においては、肺移植も考慮されるべきである。

○ 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
常染色体劣性遺伝で、リソソーム、メラノソーム、血小板濃染顆粒、II型肺胞上皮細胞に含まれるラメラ小体などの細胞内小器官の機能障害や膜蛋白輸送障害に基づく疾患であることが明らかとなり、その原因遺伝子としてヒトにおいては、HPS1～8の8種類が報告されている。
3. 効果的な治療方法
未確立
4. 長期の療養
必要
確立された治療法はなく、対症療法のみである。予後は未だ極めて不良であり、進行性に悪化し終末期の患者においては、肺移植も考慮されるべきである。
5. 診断基準
なし
6. 重症度分類
なし。患者の実態調査報告がない。

○ 情報提供元

ヘルマンスキー・パドラック症候群(Hermansky-Pudlak Syndrome; HPS)を理解するために・・・〔暫定版〕
千葉大学大学院医学研究院公衆衛生学
千葉大学医学部附属病院遺伝子診療部(遺伝カウンセリング室)
千葉県こども病院遺伝科(非常勤)
小児科専門医・臨床遺伝専門医(指導医) 石井拓磨先生

「厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業 びまん性肺疾患に関する調査研究班」

「日本医療研究開発機構研究費難治性疾患実用化研究事業 びまん性肺疾患に対するエビデンスを構築する新規戦略的研究班」

研究代表者 本間栄 東邦大学医学部内科学講座呼吸器内科学分野(大森) 教授

シュバツハマン・ダイヤモンド症候群

○ 概要

1. 概要

シュバツハマン・ダイヤモンド症候群は、膵外分泌異常と造血不全による血球減少を主徴とする常染色体劣性遺伝先天性骨髄不全症である。骨格異常、肝障害等造血器以外の臓器の異常を伴うことも多く、骨髄異形成症候群および急性骨髄性白血病を発症しやすい。

2. 原因

本症候群と診断された患者の 90%に *SBDS* 遺伝子の両アリル変異が認められる。*SBDS* はリボソーム生成に関与しており、ダイヤモンド・ブラックファン貧血など他の骨髄不全も、リボソーム関連遺伝子の異常によっておこることから、*SBDS* 変異によるリボソーム生成異常が病態に関与していると考えられている。

3. 症状

乳幼児期から膵外分泌異常による脂肪便を伴う慢性下痢、体重増加不良があり、好中球が減少していることで気づかれることが多い。好中球減少により感染を繰り返し、貧血、血小板減少がみられ、輸血を要する場合もある。胸郭狭小などの骨格異常、低身長もよくみられる症状である。肝障害、精神発達遅滞、行動異常、歯牙の異常の頻度も高い。

4. 治療法

貧血、血小板減少に対しては必要に応じ輸血を行う。脂肪便が確認されれば、膵酵素補充療法を開始する。骨髄異形成症候群に対しては、造血細胞移植が行われる。急性骨髄性白血病に対して化学療法は病勢のコントロールに有効な場合があるが、通常それだけで寛解を維持することはできず、早期に造血細胞移植を行う。

5. 予後

典型例では乳幼児期から慢性下痢、好中球減少で気づかれる。下痢は年齢が高くなると改善することが多い。骨髄異形成症候群や白血病を発症した場合の予後は不良である。

○ 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(90%に *SBDS* 遺伝子変異を認めるが病態との関連は不明、約 10%は原因遺伝子不明)

3. 効果的な治療方法

未確立(骨髄形成症候群や急性骨髄性白血病に対しては造血細胞移植を要するが予後不良)

4. 長期の療養

必要

5. 診断基準

あり(研究班で作成した診断基準あり)

6. 重症度分類

再生不良性貧血に関しては後天性再生不良性貧血の重症度分類を用いて Stage 2 以上を対象とする。
また、急性骨髄性白血病を発症した場合予後不良であり重症とする。

○ 情報提供元

「先天性骨髄不全症の登録システムの構築と診断ガイドラインの作成に関する研究」

研究代表者 弘前大学大学院医学研究科 教授 伊藤悦朗

分担研究者 静岡県立こども病院血液腫瘍科 科長 渡邊健一郎

分担研究者 東京医科歯科大学発生発達病態学分野 准教授 金兼弘和

先天性角化不全症

○ 概要

1. 概要

テロメア長の維持機能の障害を背景とし、主に皮膚、爪、口腔粘膜に特徴的な所見を有する遺伝性骨髄不全症候群である。

2. 原因

現在までにテロメア長の維持に関連する遺伝子である、*DKC1*、*TERT*、*TERC*、*RTEL1*、*NOP10*、*TINF2*、*CTC1*、*NHP2*、*WRAP53*、*ACD*、*PARN* などの遺伝子異常が原因となっていることが明らかとなっているが、原因遺伝子が同定できない症例も存在する。

3. 症状

典型例では身体的異常は幼少期から出現する。爪の萎縮と皮膚色素沈着が 10 才までに出現し、20 才までに骨髄不全が出現し、30 才までには 90%の症例が骨髄不全を発症する。しかし、症状の種類や、発症時期については患者間で異なり、骨髄不全が初発症状の症例もあれば、爪の変化や皮膚色素沈着が重度であっても骨髄不全をきたさないような症例も存在する。

4. 治療法

根本的な治療法はない。骨髄不全に対する治療としては、ダナゾールなどの蛋白同化ホルモンを投与する。蛋白同化ホルモンの投与により、約半数の患者で一時的な血液学的反応がみられることがある。血液学的反応がみられるまでに2-3ヶ月を要する事もある。重症と判断される場合には、現時点では造血幹細胞移植が唯一の治療であるが、稀な疾患であるため、過去の報告は極めて少ない

5. 予後

死因としては骨髄不全／免疫不全が 60-70%、肺線維症が 10-15%、悪性疾患が 10%とされている。最近の報告では、生存年齢の中央値は 49 才とされている。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 60 人

2. 発病の機構

不明(原因遺伝子の同定にいたらない症例が存在する)

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(研究班作成の診断基準あり)

6. 重症度分類

Stage 2 以上を対象とする。

○ 情報提供元

「先天性角化不全症の効果的診断法の確立と治療ガイドラインの作成に関する研究班」

研究代表者 名古屋大学大学院医学系研究科小児科学 教授 小島勢二