

## 188 多脾症候群

## 189 無脾症候群

## ○ 概要

## 1. 概要

内臓が左右対称性に形成される臓器錯位症候群のうち右側相同又は左側相同を呈する症候群。それぞれを無脾症候群又は多脾症候群という。ここでは、内臓が左右反転する内臓逆位は含まないものとする。無脾症候群では、通常脾臓は欠損している。50～90%に先天性心疾患を合併する。合併心奇形は、単心房、共通房室弁、単心室、総肺静脈還流異常、肺動脈閉鎖(狭窄)などが多い。多脾症候群では通常脾臓は分葉して複数認め、50～90%に先天性心疾患を合併する。合併心奇形は、奇静脈結合、下大静脈欠損、心房中隔欠損、両大血管右室起始症などが多い。

重症細菌性感染症(特に肺炎双球菌)に罹患しやすく、感染症での突然死もある。合併する心奇形によるが、単心房、単心室、肺動脈狭窄の組み合わせが多く高度のチアノーゼを呈し、生涯、心不全が持続し、予後が悪い。

## 2. 原因

多くは原因不明。*connexin* 遺伝子、ホメオボックス遺伝子などの関与が考えられている。

## 3. 症状

無脾症候群では心内合併奇形として、両側上大静脈、単心房、共通房室弁、単心室、心房中隔欠損、心内膜床欠損、肺動脈狭窄、両大血管右室起始症、総肺静脈還流異常、動脈管開存など多彩なものを認める。多脾症候群では、両側上大静脈、下大静脈欠損、単心房、単心室、心房中隔欠損、心内膜床欠損、肺動脈狭窄、両大血管右室起始症、肺高血圧など多彩なものを認める。

症状は、主として合併する心奇形によるが、当初は肺血流の状況に大きく影響される。肺血流減少型が多く、その場合チアノーゼが高度。共通房室弁逆流で、高度心不全を来すことがある。肺血流増加型は、肺高血圧となる。

無脾症候群では、肺炎球菌、インフルエンザ桿菌による髄膜炎、敗血症に罹患しやすく、ときに致命的で、突然死となる。感染性心内膜炎のリスクも高い。腸回転異常、総腸間膜症などによる腸閉塞、胆道閉鎖などを合併することもある。

多脾症候群では、合併する心奇形によるが、当初は肺血流の状況に大きく影響される。すなわち肺血流増加型では多呼吸・ほ乳不良などを認め、早期に肺高血圧を来す。肺血流減少型ではチアノーゼを呈する。心内奇形なしの場合や心房中隔欠損のみの場合があるが、その場合には無症状である。洞徐脈、房室解離、発作性上室性頻脈などの不整脈を呈することも多い。腸回転異常、総腸間膜症などによる腸閉塞、胆道閉鎖などを合併することもある。

## 4. 治療法

根治療法はない。合併心奇形に対する治療を行う。最終的には2心室修復は困難で、Fontan 手術となることが多い。細菌感染症に対するワクチン接種を行う。

多脾症候群では、洞機能不全などの不整脈に対する治療も必要となる。

## 5. 予後

生命予後は合併心奇形による影響が大きい。重症感染症も大きな予後規定因子である。予後不良の疾患である。

### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 2,000 人(無脾症候群及び多脾症候群の合計。)
2. 発病の機構  
不明
3. 効果的な治療方法  
未確立(手術も含め対症療法のみである。)
4. 長期の療養  
必要(ずっと症状は持続する。)
5. 診断基準  
あり
6. 重症度分類  
New York Heart Association 分類を用いて II 度以上を対象とする。

### ○ 情報提供元

「内臓錯位症候群研究班」

研究代表者 東京女子医科大学 教授 中西敏雄

### <診断基準>

それぞれ Definite を対象とする。

#### 無脾症候群の診断基準

##### A.

1. 両側上大静脈、単心房、共通房室弁、単心室、心房中隔欠損、心内膜床欠損、肺動脈狭窄、両大血管右室起始症、総肺静脈還流異常、動脈管開存などの先天性心疾患を有する。

##### B.

1. 胸部エックス線: 対称肝を呈する。気管支は両側 eparterial bronchus (肺動脈が気管支と並走する) となる。
2. 血液像: 末梢赤血球に Howell-Jolly 小体を認める。
3. 心臓カテーテル検査: 心房造影による心耳形態(両側右心耳構造)、肺動脈造影により肺動脈と気管支の位置関係(両側 eparterial bronchus)を確認できる。
4. 造影 CT: 肺動脈と気管支の位置関係(両側 eparterial bronchus)を確認できる。
5. 画像診断: 脾臓を認めない。

### <診断のカテゴリー>

Definite: Aの1を満たし、Bのうち1項目以上を満たすもの。

#### 多脾症候群の診断基準

##### A.

1. 両側上大静脈、下大静脈欠損、単心房、単心室、心房中隔欠損、心内膜床欠損、肺動脈狭窄、両大血管右室起始症、肺高血圧などの先天性心疾患を有する。

##### B.

1. 胸部エックス線: 気管支は両側 hyperarterial bronchus (肺動脈が気管支を乗り越える) となる。
2. 心臓超音波検査: 下大静脈欠損兼奇静脈結合を認める。
3. 心臓カテーテル検査: 心房造影による心耳形態(両側左心耳構造)、肺動脈造影により肺動脈と気管支の位置関係(両側 hyperarterial bronchus)を確認できる。
4. 造影 CT: 肺動脈と気管支の位置関係(両側 hyperarterial bronchus)を確認できる。
5. 画像診断で、複数の脾臓を認める。

### <診断のカテゴリー>

Definite: Aの1を満たし、Bのうち1項目以上を満たすもの。

<重症度分類>

New York Heart Association(NYHA)分類を用いて II 度以上を対象とする。

**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 <sub>2</sub> )
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6~7 METs」をおおよその目安として分類した。

※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。

## 190 鰓耳腎症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

鰓耳腎(Branchio-oto-renal: BOR)症候群は、頸瘻・耳瘻孔・外耳奇形などの鰓原性奇形、様々なタイプの難聴、腎尿路奇形を3主徴とする症候群である。時に顔面神経麻痺を認めることがあるが、一般に知的発達は正常である。本症候群では難聴への早期介入が患者の言語発達を改善し、また腎症状の重症度が生命予後を左右する。

#### 2. 原因

常染色体優性遺伝形式をとる遺伝性疾患である。腎臓、第2鰓弓に発現する *EYA1* 遺伝子の変異が約40%の頻度で認められる。*SIX1*、*SALL1*、*SIX5* 遺伝子変異も原因であるが、極めて頻度は低い。約半数で原因遺伝子が不明である。

#### 3. 症状

頸瘻・耳瘻孔・外耳奇形などの鰓原性奇形、難聴、腎尿路奇形を3主徴とする。一般に知的発達は正常である。本症候群は先天性の高度難聴や小児期腎不全の重要な原因であり、小児高度難聴の約2%を占めるとされている。鰓原性奇形、難聴のみを呈することもあり、同一家系内で同じ遺伝子変異を持つ場合でも、その表現型はさまざまであることが多い。難聴は伝音性、感音性、混合性いずれのタイプもとり、治療可能なことも少なくない。そのため早期診断が重要である。腎症状はみられないこともあるが、重症な腎低形成のために生後早期に死亡した例もある。

#### 4. 治療法

特異的な治療法はない。先天性難聴に対しては、補聴器装着や人工内耳造設を行うことで聴力が改善することがある。腎不全に進行した場合には、透析や腎移植が必要である。頸瘻孔・耳瘻孔などに感染を繰り返す場合には、瘻孔切除術を行う。

#### 5. 予後

予後はさまざまであるが、腎障害が最も重要である。聴力異常への早期介入により、言語発達の改善も期待できる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 300 人
2. 発病の機構  
不明(遺伝子の異常等が示唆されている。)
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(難聴と腎障害が長期間持続する。)
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聴覚で高度難聴以上又は②CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合を対象とする。

○ 情報提供元

「腎・泌尿器系の希少難治性疾患群に関する調査研究班」

研究代表者 神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学分野 教授 飯島一誠

## <診断基準>

### 鰓耳腎(BOR)症候群の診断基準

#### 主症状

1. 第2鰓弓奇形(鰓溝性瘻孔あるいは鰓溝性嚢胞がある。鰓溝性瘻孔は胸鎖乳突筋の前方で、通常は頸部の下方1/3の部位の微小な開口。鰓溝性嚢胞は胸鎖乳突筋の奥で、通常は舌骨の上方に触知する腫瘤。)
2. 難聴(程度は軽度から高度まで様々であり、種類も伝音難聴、感音難聴、混合性難聴のいずれもありうる。)
3. 耳小窩(耳輪の前方、耳珠の上方の陥凹)、耳介奇形(耳介上部の欠損)、外耳、中耳、内耳の奇形(※参考所見)、副耳のうち1つ以上。
4. 腎奇形(腎無形成、腎低形成、腎異形成、腎盂尿管移行部狭窄、水腎症、膀胱尿管逆流症、多嚢胞性異形成腎など)

#### 遺伝子診断

1. *EYA1*又は*SIX1*に病原性のある変異を認める。

#### ※参考所見

1. 外耳道奇形(外耳道閉鎖、狭窄)
2. 中耳奇形(耳小骨の奇形、変位、脱臼、固着。中耳腔の狭小化、奇形)
3. 内耳奇形(蝸牛低形成、蝸牛小管拡大、前庭水管拡大、外側半規管低形成)

## <診断のカテゴリー>

以下の①又は②を鰓耳腎(BOR)症候群と診断する。

- ① 家族歴のない患者では、主症状を3つ以上、または、主症状を2つ以上でかつ遺伝子診断されたもの。
- ② 一親等に家族歴のある患者では、主症状を1つ以上でかつ遺伝子診断されたもの。

いずれの場合であっても、鰓耳腎(BOR)症候群と同様の徴候を示す他の多発奇形症候群は除外する(タウンズブロックス(Townes-Brocks)症候群、チャージ症候群、22q11.2欠失症候群など)。



<重症度分類>

以下のいずれかを満たす場合を対象とする。

① 聴覚で高度難聴以上

- 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。

②腎:CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合。

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 <sup>2</sup> )	G1	正常又は高値	≥90	緑	黄	オレンジ
	G2	正常又は軽度 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。

## 191 ウェルナー症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

1904年にドイツの医師オットー・ウェルナーにより初めて報告された常染色体劣性の遺伝性疾患。思春期以降に、白髪、白内障などさまざまな老化徴候が出現することから、代表的な「早老症候群」の一つに数えられている。ウェルナー症候群(Werner syndrome)は白内障や白毛、脱毛など、実年齢に比べて「老化が促進された」ように見える諸症状を呈することから“早老症”と呼ばれる。

思春期以降に発症し、がんや動脈硬化のため40歳半ばで死亡する常染色体劣性疾患で、日本の推定患者数は約2,000名であり、世界の報告の6割が日本人であり我が国に多いとされる。原因遺伝子が1994年に同定されたが、早老機序は未解明、根治療法も未確立であり、多くの患者が、難治性皮膚潰瘍に伴う下肢切断や悪性腫瘍、糖尿病のため、生命の危機又は死を免れても重篤な後遺症に苦しんでいる。

#### 2. 原因

第8染色体短腕上に存在するRecQ型のDNAヘリカーゼ(WRNヘリカーゼ)のホモ接合体変異が原因と考えられている。しかし、何故この遺伝子変異が、本疾患に特徴的な早老症状、糖尿病、悪性腫瘍などをもたらすかは未解明である。

#### 3. 症状

20歳代以降、白髪・脱毛などの毛髪変化、白内障(両側性の場合が多い)、高調性の嚙声、腱など軟部組織の石灰化、皮膚の萎縮や角化・潰瘍、四肢の筋・軟部組織の萎縮、高インスリン血症を伴う耐糖能障害、性腺機能低下症などが出現する。また、低身長である場合が多い。

#### 4. 治療法

根本的治療法は未開発である。白内障は通常手術を必要とする。糖尿病に対しては一般にチアゾリジン誘導体が著効を示す。高LDLC血症にはスタチンが有効である。四肢の難治性皮膚潰瘍に、保存的治療が無効な場合には、他部位からの皮膚移植を検討する。

#### 5. 予後

死亡の二大原因は動脈硬化性疾患と悪性腫瘍であり、平均死亡年齢が40歳代半ばと言われてきたが、最近の研究により平均寿命が10年以上延長していることが示された。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 2,000 人
2. 発病の機構  
不明(RecQ 型の DNA ヘリカーゼ(WRN ヘリカーゼ)が原因遺伝子として同定されたが、早老機序は未解明。)
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(発症後生涯持続する。)
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  
ウェルナー症候群の重症度分類を用いて、3度以上を対象とする。

○ 情報提供元

「早老症の実態把握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 細胞治療内科学講座 教授 横手幸太郎

## <診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

### ウェルナー症候群の診断基準

#### 診断のカテゴリ

Definite(確定): 主要徴候の全て、または、3つ以上の主要徴候に加え遺伝子変異を認めるもの。

Probable(疑い): 主要徴候の1、2に加えて主要徴候やその他の徴候から2つ以上。

#### A. 症状

---

##### I. 主要徴候 (10歳以後 40歳まで出現)

---

1. 早老性毛髪変化(白髪、禿頭等)
2. 白内障(両側)
3. 皮膚の萎縮・硬化(鶏眼や胼胝等)、難治性潰瘍形成
4. 軟部組織の石灰化(アキレス腱等)
5. 鳥様顔貌

---

##### II. その他の徴候と所見

---

1. 音声の異常(かん高いしわがれ声)
2. 糖、脂質代謝異常
3. 骨の変形などの異常(骨粗鬆症等)
4. 非上皮生腫瘍又は甲状腺癌
5. 血族結婚
6. 早期に現れる動脈硬化 (狭心症、心筋梗塞等)
7. 原発性性腺機能低下
8. 低身長及び低体重

---

##### III. 遺伝子変異

---

1. RecQ 型の DNA ヘリカーゼ遺伝子 (*WRN* 遺伝子) の変異

#### B. 検査所見

1. 画像検査所見 両側アキレス腱部の石灰化(火焰様とも表現される特徴的な石灰化様式を呈する。)

#### C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

ハッチンソン・ギルフォード症候群(Hutchinson-Gilford progeria syndrome)、

ロースムンド・トムスン症候群(Rothmund-Thomson syndrome)、ブルーム症候群(Bloom syndrome)

(上記の疾患は早老様症状が一般的にウェルナー症候群より若年から発症し、さらに我が国においては非常に稀な疾患である。)

#### D. 遺伝学的検査

RecQ 型の DNA ヘリカーゼ遺伝子 (*WRN* 遺伝子) の変異

### <重症度分類>

3度以上を対象とする。

#### ウェルナー症候群の重症度分類

1度:皮膚の硬化や萎縮が四肢のいずれかにみられるが、日常生活への影響はまだ極めて軽微。

2度:皮膚の硬化や萎縮が四肢のいずれかにみられるが、まだ障害は軽く、日常生活は多少の不自由はあっても従来通り可能であり、歩行障害はないか、あっても軽微である。

3度:日常生活は自立しているが、皮下の石灰化、皮膚潰瘍<sup>注1)</sup>等による疼痛のために日常生活の制約をうけている。

4度:下肢に強い症状があり、自立歩行は不可能。介助により歩行や外出を行う。日常生活でも部分的介助を要する。

5度:ベッド又は車椅子の生活でほとんど寝たきり。全面的介助を要する。もしくは悪性腫瘍を発症している<sup>注4)</sup>。

注1)皮膚潰瘍(治療後瘢痕を含む):ウェルナー症候群は、四肢末梢における皮膚の硬化・萎縮に伴い、下腿や足部、肘部に皮膚潰瘍を好発する。皮膚の萎縮、線維芽細胞の老化による再生能力の低下や血行障害のため、保存的にも観血的にも治癒の困難な場合が多い。疼痛や関節可動域の低下により、下肢潰瘍は歩行障害をもたらす、肘部潰瘍は食事や洗顔に支障を来すなど、日常生活動作が著しく制限される。潰瘍部への感染併発により、しばしば四肢切断に至る。

注2)難治性潰瘍のため四肢切断に至った場合は4度以上に分類される。

注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。

注4)ウェルナー症候群では、若年より悪性腫瘍(固形ならびに造血器腫瘍)を高率に発症し、その日常生活活動度と生命予後を左右する。

#### ※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。

## 192 コケイン症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

コケイン症候群(Cockayne syndrome:CS)は紫外線性 DNA 損傷の修復システム、特にヌクレオチド除去修復における転写共益修復(転写領域の DNA 損傷の優先的な修復)ができないことにより発症する常染色体劣性遺伝性の早老症である。1936年にイギリスの小児科医 Cockayneにより「視神経の萎縮と難聴を伴い発育が著明に低下した症例」として最初に報告された。日光過敏症、特異な老人様顔貌、皮下脂肪の萎縮、低身長、著明な栄養障害、視力障害、難聴なども伴う稀な疾患で、常染色体劣性形式で遺伝する。CSの本邦での発症頻度は2.7/100万人である。

#### 2. 原因

CSの責任遺伝子はヌクレオチド除去修復系に関わる *CSA*(5q12.1)、*CSB*(10q11.23)、色素性乾皮症(xeroderma pigmentosum:XP)B・D・G群の原因である *XPB*(2q14.3)、*XPD*(19q13.32)、*XPG*(13q33.1)の5つである。本邦CS患者の責任遺伝子は55%がCSA、30%がCSBであり、XP遺伝子関連は15%である。これらの遺伝子異常により何故CSに老人様顔貌、発育不全、栄養障害、眼症状などの多彩な臨床症状が起きるのかは未だに不明である。

#### 3. 症状

光線過敏症、特有の早老様顔貌(小頭、目のくぼみ、皮下脂肪萎縮)、著明な発育・発達遅延、網膜色素変性、感音性難聴など多彩な症状を呈する。各種症状は乳児期に出現し年齢とともに進行する。CTでは脳幹(特に基底核)の石灰化、MRIでは脱髄性変化がみられる。CSは臨床的にI型(古典型)、II型(先天性、生下時から著明な発育障害あり)、III型(遅発型、成人発症)の3型に分類される。その他、色素性乾皮症(xeroderma pigmentosum:XP)との合併型(XP/CS)もある。本邦で見られるCSはほとんどがI型症例である。典型例(古典型)では著明な発育不全、重篤な栄養障害がみられ、思春期までに完全に失明し聴力を失う。関節の拘縮、筋緊張は年齢とともに徐々に進行する。患児は10歳を超えれば歩行困難で車椅子生活となり、思春期には経口摂取が困難となり経鼻栄養や胃瘻が必要になる。う歯も好発する。転倒による外傷に加え15歳前後からは腎障害、肝機能障害、心血管イベント、高血糖、呼吸器系・尿路系感染症の合併に留意する。

#### 4. 治療法

CSは単一遺伝子疾患であるため根治的治療法はない。CSは紫外線からの遮光、補聴器や眼鏡の使用に加え、栄養障害、感染、腎障害、肝障害、糖尿病などに対する対症療法が行われている。関節の拘縮、筋緊張に対してはリハビリが有用である。

#### 5. 予後

CS患者は経過中重篤な栄養障害、感染症や腎障害を合併しやすく、予後はIII型を除いて極めて不良で

ある。I型 CS は 15～20 歳、II 型 CS、XP 合併型は5歳までに死亡することが多い。極めて稀な III 型 CS では 60 歳生存例もある。患者予後は腎障害、心血管イベント、呼吸器系・尿路系感染の進行度、重度による。

○ 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(遺伝子異常によるとされている。)
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(10 歳を超えれば歩行困難で車椅子生活となり、徐々に聴力、視力を失い、経口摂取も困難となる。)
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  
CS 重症度分類を用いて Grade2以上を対象とする。

○ 情報提供元

「皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究」

研究代表者 久留米大学皮膚細胞生物学研究所教授 橋本隆



## <診断基準>

確定診断例を対象とする。

## コケイン症候群の診断基準

### ①CS の各種症状

#### 主徴候

##### (1) 著明な成長障害

- ・2歳で身長、体重、頭囲が5パーセンタイル以下。
- ・2歳以降はさらにパーセンタイル値が減少する。I型、XP 合併型では生後1歳前後から、II型では出生時から確認できるが、III型では成人期以降に出現あるいはみられないこともある。

##### (2) 精神運動発達遅滞

- ・言葉や歩行の発達が極めて遅いなどで気づかれる。

##### (3) 早老様の特徴的な顔貌\*<sup>1</sup>

- ・2歳前後で傾向が始まる、III型ではみられない場合あり。

##### (4) 日光過敏症状

- ・臨床像はサンバーン様の紅斑、浮腫、水疱形成。
- ・既往歴含む、思春期以降は軽減傾向あり。

#### 副徴候\*<sup>2</sup> (乳児期には稀で幼児期以降に始まることが多い。)

(5) 大脳基底核石灰化、(6) 感音性難聴、(7) 網膜色素変性症

#### その他の徴候 (年齢とともに出現、進行するが、CS に対する特異性は低い。)

(8) 白内障 (II型では生下時から)、(9) 足関節拘縮 (II型では生下時から)  
(10) 視神経萎縮 (II型では生下時から)、(11) 脊椎後弯、(12) 齲歯、(13) 手足の冷感  
(14) 性腺機能低下、(15) 睡眠障害、(16) 肝機能障害、(17) 耐糖能異常

#### 予後に影響する合併症

(18) 腎機能障害、(19) 呼吸器感染、(20) 外傷、(21) 心血管障害

<診断のカテゴリー>

前述の症状の中で(1)～(4)のうち2項目以上の主徴候があれば CS を鑑別疾患として検討する。

A. 遺伝子検査で CS 関連遺伝子に病的変異\*<sup>3</sup>が同定される:CS と確定診断(Definite)

B. 遺伝子検査で CS 関連遺伝子の病的変異\*<sup>3</sup>が未確定あるいは遺伝子解析未実施の場合

a. 症状(1)～(4)のうち2項目以上あり、DNA 修復試験\*<sup>4</sup>での異常所見(修復能の低下があり、その低下は既知の CS 関連遺伝子\*<sup>3</sup>導入で相補あり)を認めれば CS と確定診断する(Definite)。

b. 主徴候(1)～(4)を全てみだし、DNA 修復試験での異常所見(修復能の低下があり、その低下は既知の CS 関連遺伝子導入で相補せず、あるいは相補性試験未実施)を認めれば CS と確定診断する(Definite)。

c. DNA 修復試験未実施の場合

以下の1)に加え、2)又は3)があれば DNA 修復試験が未実施であっても CS と確定診断できる(Definite)。

1)主徴候(1)～(4)全て、副徴候(5)～(7)のうち2項目以上。

2)その他の臨床所見、血液・画像など各種データで他疾患(色素性乾皮症、ポルフィリン症など)が否定される。

3)同胞が同様の症状から CS と確定診断されている

\* 1 くぼんだ眼と頬、鳥の嘴様の鼻など一見老人様に見える顔貌

\* 2 副徴候に関して、(5)～(6)は典型例では2歳前後までには確認できるが、(7)は年長になって出現することが多い。

\* 3 CS 関連遺伝子とは *CSA*(5q12.1)、*CSB*(10q11.23)、*XPB*(2q14.3)、*XPD*(19q13.32)、*XPG*(13q33.1)

\* 4 DNA 修復試験:紫外線感受性試験、宿主細胞回復を指標にしたDNA 修復能測定、相補性試験、紫外線照射後 RNA 合成試験など

### <重症度分類>

CS 重症度分類を用いて Grade2以上を対象とする。

CSの進行の速さは前述の疾患概要に示した臨床型分類に一致する。すなわち、III型は思春期以降発症で進行も緩徐であり、I型はCSの典型型で2歳頃からCS症状を示し始め、学童期以降は重症化する。II型は出生時から様々な症状を呈し、XP合併型も出生後の症状の進行が速く合併症も早期に出現するため、予後は極めて不良である。以下の重症度分類は全てのCS病型に適応できる。

### CS 重症度評価のためのスコアシート

各種所見					点数
日光過敏	正常:0	あり:1			
視力	正常:0	低下(眼鏡不要):1	低下(眼鏡必要):2		失明:6
聴力	正常:0	低下(補聴器不要):1	低下(補聴器必要):2		聴力なし:6
知的機能	正常:0		障害あり(日常生活可能):2		日常生活困難:6
移動	障害なし:0		歩行障害(車椅子不要):2	車椅子:3	
食事	経口摂取可能:0				経口摂取不可能:6
腎障害	なし:0				あり:6
総計					

### CS 重症度分類

CS 重症度	CS 重症度スコアの総計	stage of CS
Grade 1 (pre-severe)	0~2	early CS
Grade 2 (severe)	3~5	progressing CS
Grade 3 (very severe)	6以上	advanced CS

Grade 2 以上を重症とする。

### ※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。

## 193 プラダー・ウィリ症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

1956 年内分泌科医のプラダーと神経科医のウィリが合同で発表した先天異常症候群である。15 番染色体長腕の異常による視床下部の機能障害のため、満腹中枢をはじめ体温、呼吸中枢などの異常が惹起される。頻度は、1万人から1万5千人に1人とされ、人種差はないとされている。

#### 2. 原因

15 番染色体長腕上の刷り込み遺伝子の障害で、欠失型、片親性ダイソミー型、刷り込みセンターの異常など3つの病因が考えられている。現在では、メチレーション試験により、99%以上の確定診断が可能である。遺伝子異常は、15 番染色体 15q11-q13 領域の欠失(70%)、同領域の母性ダイソミーUPD(25~28%)、同領域のメチル化異常(2~5%)とされる。病因の違いで多少の臨床症状に差は出るが、原則同様と考えてよい。

#### 3. 症状

内分泌・神経の症状を有する先天異常症候群であり、内分泌学的異常(肥満、低身長、性腺機能障害、糖尿病など)、神経学的異常(筋緊張低下、特徴的な性格障害、異常行動)がみられる。他に、小さな手足、アーモンド様の目、色素低下など身体的な特徴を示す。臨床症状の特徴は、年齢毎に症状が異なることである。乳児期は、筋緊張低下による哺乳障害、体重増加不良、幼児期から学童期には、過食に伴う肥満、思春期には二次性徴発来不全、性格障害、異常行動、成人期には、肥満、糖尿病などが問題となる。

#### 4. 治療法

現在まで治療の根幹は、①食事療法、②運動療法、③成長ホルモン補充療法、④性ホルモン補充療法、⑤精神障害への対応の5つである、①から④までの治療は、ほぼ世界的に認容されている。⑤に関しては、今後の課題である。

#### 5. 予後

主に肥満に関連した心血管障害・睡眠時無呼吸・糖尿病が生命予後に影響を与える。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 1,000 人
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)  
小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。
  2. 成人例  
成人例は、以下の1)～2)のいずれかに該当する者を対象とする。
    - 1)コントロール不能な糖尿病もしくは高血圧。
    - 2)睡眠時無呼吸症候群の重症度分類において中等症以上の場合

○ 情報提供元

「Prader-Willi 症候群の診断・治療指針の作成研究班」

研究代表者 獨協医科大学越谷病院 教授 永井敏郎

「ゲノムインプリンティング異常症5疾患の実態把握に関する全国多施設共同研究」研究班

研究代表者 東北大学大学院医学系研究科 教授 有馬隆博

「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

「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

### <診断基準>

Definite を対象とする。

#### 主要所見

ゲノム刷り込み現象プラダー・ウィリ(Prader-Willi)症候群

プラダー・ウィリ症候群に対する DNA 診断の適応基準

#### 診断時年齢 DNA 診断の適応基準

- |        |  |
|--------|--|
| 出生～2歳  | 1. 哺乳障害を伴う筋緊張低下  |
| 2～6歳   | 1. 哺乳障害の既往と筋緊張低下<br>2. 全般的な発達遅延  |
| 6～12歳  | 1. 筋緊張低下と哺乳障害の既往(筋緊張低下はしばしば持続)<br>2. 全般的な発達遅延<br>3. 過食(食欲亢進、食べ物への異常なこだわり)と<br>中心性肥満(適切な管理がなされない場合)                         |
| 13歳～成人 | 1. 知的障害、通常は軽度精神遅滞<br>2. 過食(食欲亢進、食べ物への異常なこだわり)と<br>中心性肥満(適切な管理がなされない場合)<br>3. 視床下部性腺機能低下、そして／もしくは、典型的な行動の問題<br>(易怒性や強迫症状など) |

### <診断のカテゴリー>

【Definite】: 下記の①又は②に該当する場合

①プラダー・ウィリ症候群責任領域を含むプローブを用いた FISH 法で欠失を認める。

②第 15 染色体近位部のインプリンティング領域(PWS-IC)のメチレーション試験で異常(過剰メチル化)が同定されること。

## <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)~2)のいずれかに該当する者を対象とする。

1)コントロール不能な糖尿病もしくは高血圧

2)睡眠時無呼吸症候群の重症度分類において中等症以上の場合

・コントロール不能な糖尿病とは、適切な治療を行っていてもHbA1c(NGSP値) $>8.0$ 、コントロール不能な高血圧は、適切な治療を行っていても血圧 $>140/90$ mmHgが3か月以上継続する状態を指す。

・睡眠時無呼吸症候群の定義:

一晩(7時間)の睡眠中に30回以上の無呼吸(10秒以上の呼吸気流の停止)があり、そのいくつかはnon-REM期にも出現するものを睡眠時無呼吸症候群と定義する。1時間あたりでは、無呼吸回数が5回以上(AI $\geq 5$ )で睡眠時無呼吸症候群とみなされる。

・睡眠時無呼吸症候群の重症度分類:

睡眠1時間あたりの「無呼吸」と「低呼吸」の合計回数をAHI(Apnea Hypopnea Index)=無呼吸低呼吸指数と呼び、この指数によって重症度を分類する。なお、低呼吸(Hypopnea)とは、換気の明らかな低下に加え、動脈血酸素飽和度(SpO<sub>2</sub>)が3~4%以上低下した状態又は覚醒を伴う状態を指す。

軽症	$5 \leq \text{AHI} < 15$
中等症	$15 \leq \text{AHI} < 30$
重症	$30 \leq \text{AHI}$

(成人の睡眠時無呼吸症候群 診断と治療のためのガイドライン 2005)

※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。



## 195 ヌーナン症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

ヌーナン(N Noonan)症候群は、細胞内の Ras/MAPK シグナル伝達系にかかわる遺伝子の先天的な異常によって、特徴的な顔貌、先天性心疾患、心筋症、低身長、胸郭異常、停留精巣、知的障害などを示す常染色体優性遺伝性疾患である。

#### 2. 原因

ヌーナン症候群類縁疾患の原因遺伝子として、これまでに RAS/MAPK シグナル伝達経路に関与する分子である *PTPN11*、*SOS1*、*RAF1*、*RIT1*、*KRAS*、*BRAF*、*NRAS*、*SHOC2*、*CBL* 遺伝子等の先天的な異常が報告されている。しかしながら、約 40%の患者ではこれらの遺伝子に変異を認めず、新規病因遺伝子が存在すると考えられている。

#### 3. 症状

眼間開離・眼瞼裂斜下・眼瞼下垂等を含む特徴的な顔貌、先天性心疾患、心筋症、低身長、胸郭異常、停留精巣、知的障害などが認められる。ときに白血病や固形腫瘍を合併する。

#### 4. 治療法

ヌーナン症候群における心血管系異常の治療は特別なものではなく、ヌーナン症候群でない先天性心疾患と同様である。出血傾向を呈する患者では凝固因子欠乏症・血小板凝集異常のいずれも起こることがあり、原因に応じた治療が必要である。

#### 5. 予後

主に合併する心疾患が生命予後に影響を与える。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 600 人
2. 発病の機構  
不明(遺伝子異常の関与が示唆されているが詳細は不明)
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 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  
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

「分子診断に基づくヌーナン症候群の診断基準の作成と新規病因遺伝子の探索」  
研究代表者 東北大学大学院医学系研究科・遺伝病学分野 准教授 青木洋子

「分子診断に基づくヌーナン症候群の診断・治療ガイドライン作成と新規病因遺伝子探索」  
研究代表者 東北大学大学院医学系研究科・遺伝病学分野 教授 松原洋一

「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

「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

### <診断基準>

確実なヌーナン症候群及び確定診断されたヌーナン症候群を対象とする。

### ヌーナン症候群診断基準

#### 主要所見

症状	A=主症状	B=副次的症状
1. 顔貌	典型的な顔貌	本症候群を示唆する顔貌
2. 心臓	肺動脈弁狭窄、閉塞性肥大型心筋症および／またはヌーナン症候群に特徴的な心電図所見	左記以外の心疾患
3. 身長	3パーセンタイル未満	10パーセンタイル未満
4. 胸郭	鳩胸／漏斗胸	広い胸郭
5. 家族歴	第1度親近者に確実なヌーナン症候群の患者あり	第1度親近者にヌーナン症候群が疑われる患者あり
6. その他	次の全てを満たす(男性):精神遅滞、停留精巣、リンパ管形成異常	精神遅滞、停留精巣、リンパ管形成異常のうち1つ

### <診断のカテゴリー>

確実なヌーナン症候群:

- 1Aと、2A～6Aのうち1項目以上を満たす場合
- 1Aと2B～6Bのうち2項目以上を満たす場合
- 1Bと、2A～6Aのうち2項目以上を満たす場合
- 1Bと、2B～6Bのうち3項目以上を満たす場合

確定診断されたヌーナン症候群

上記確実なヌーナン症候群の要件を満たし、*PTPN11*などのRAS/MAPKシグナル伝達経路のヌーナン症候群責任遺伝子群に変異が同定された場合

参考)上記の診断クライテリアは主観的判断の要素が大きく、臨床遺伝専門医による診断が推奨される。

遺伝子変異の検出率は、既知遺伝子全てを調べても約60%にとどまる。

<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

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 <sub>2</sub> )
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。

※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。

## 196 ヤング・シンプソン症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

ヤング・シンプソン (Young-Simpson) 症候群は、1) 特徴的な顔貌、2) 精神発達の遅れ: 中等度から重度、3) 眼症状: 眼瞼裂狭小を必須として付随する弱視・鼻涙管閉塞など、4) 骨格異常: 内反足など、5) 内分泌学的異常: 甲状腺機能低下症、6) 外性器異常、などを特徴とする先天異常症候群でヒストンアセチル化酵素 KAT6B の異常を原因とするとされている。現在まで 30 例近くの報告が確認されている。羊水過多、新生児期の哺乳不良など、早期から生涯にわたっての医療管理を必要とする。国内でも、遺伝学的検査が可能となり、変異陽性例が報告されている。

#### 2. 原因

2011 年にヒストンアセチル化酵素 KAT6B の異常が原因であることが判明した (Clayton-Smith, 2011; Simpson, 2012; Campeau, 2012)。現在まで 30 例近くの報告が確認されている。しかし、多臓器にわたる病態のメカニズムは、ほとんど解明されておらず、今後の課題でもある。

#### 3. 症状

診断基準は、以下の主要6症状からなる。1) 特徴的な顔貌、2) 精神発達の遅れ: 中等度から重度、3) 眼症状: 眼瞼裂狭小を必須として付随する弱視・鼻涙管閉塞など、4) 骨格異常: 内反足など、5) 内分泌学的異常: 甲状腺機能低下症、6) 外性器異常: 主に男性で停留精巣および矮小陰茎。補助項目として、羊水過多、新生児期の哺乳不良、難聴、行動特性、泌尿器系異常、遺伝子診断により KAT6B 遺伝子に疾患特異的変異を検出することがあげられる。

主な合併症として、約7割で羊水過多を認める。新生児期の特徴は、出生後の軽度呼吸障害があり、哺乳障害はほぼ必発である。哺乳力が弱く、鼻からよくミルクが出てくるなどといった症状に加えて、体幹の反り返りが強くて直接授乳(母乳)が困難なことが多い。筋緊張の低下や後弓反張も認める。眼瞼裂は狭小でほとんど目は開けない。哺乳不良を多く認めるが、経管栄養が行われた場合には体重増加不良は目立たなくなる。身長は正常かやや低い傾向にある。

感覚器としては、強度の弱視、難聴は多く、医療管理が必要な程度のもが多く、成人期の QOL に影響しうる合併症である。機能的な問題点としててんかんの合併がある。精神発達の遅れは中等度から重度で、表出言語は極めて乏しく、理解言語と表出言語の差が大きい。

#### 4. 治療法

対症療法が中心となっている。内反足では固定の他に手術治療を選択することも少なくない。先天性心疾患についても同様である。眼科的評価は不可欠で、鼻涙管閉塞に対する処置や屈折異常に対する眼鏡処方なども必要である。早期の療育参加やリハビリテーションは重要である。甲状腺機能低下症に対しては甲状腺ホルモン投与などが必要。聴覚評価に基づき、補聴器も検討する。生涯にわたる医療管理はよりよい生活のために必要とされている。

## 5. 予後

先天性心疾患やてんかん、新生児・乳児期の気道感染などの合併症管理による。また、感覚器合併症(眼科的合併症・難聴)も根治は不可能である。精神発達の遅れについては、療育・リハビリテーション等の早期からの介入が予後に影響を与える。

### ○ 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(*KAT6B* 遺伝子の関連が示唆されている。)
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(多くの症状が継続する。)
5. 診断基準  
あり(学会承認の診断基準あり。)
6. 重症度分類  
以下の1)～3)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、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。
  - 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。

### ○ 情報提供元

「ヤング・シンプソン症候群の診断基準作成と実態把握に関する研究」

研究代表者 地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立こども医療センター遺伝科 部長 黒澤健司

「ヤング・シンプソン症候群の病態解明と医療管理指針作成に関する研究」

研究代表者 地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立こども医療センター遺伝科 部長 黒澤健司

「ヤング・シンプソン症候群の病因・病態解明と治療法開発のための基盤整備に関する研究」

研究代表者 地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立こども医療センター遺伝科 部長 黒澤健司

「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>

確定診断例及び臨床診断例を対象とする。

原因遺伝子(*KAT6B*等)に変異を認めればヤング・シンプソン症候群と診断が確定する。変異を認めない場合もあり、下記の症状の組み合わせがあれば臨床診断される。

#### A. 主要臨床症状

1. 眼瞼裂狭小と膨らんだ頬からなる特徴的な顔貌
2. 精神遅滞: 中等度から重度
3. 眼症状: 眼瞼裂狭小を必須として付随する弱視・鼻涙管閉塞など
4. 骨格異常: 内反足など
5. 内分泌学的異常: 甲状腺機能低下症
6. 外性器異常: 主に男性で停留精巣及び矮小陰茎

### <診断のカテゴリー>

主要臨床症状のうち1～3を必須とし、4項目以上を満たす場合にヤング・シンプソン症候群と臨床診断。



<重症度分類>

1)～3)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来す状態(日本神経学会による定義)。

2)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 <sub>2</sub> )
I	6METs 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6～7 METs」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。

※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。

## 201 アンジェルマン症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

重度の精神発達の遅れ、てんかん、失調性運動障害、容易に引き起こされる笑いなどの行動を特徴とする疾患である。15,000 出生に一人くらいの頻度で、日本では 500～1,000 人程度が確認されている。

#### 2. 原因

15 番染色体 q11-q13 に位置する刷り込み遺伝子 *UBE3A* の機能喪失により発症する。*UBE3A* は神経細胞では母由来アレルのみが発現しており、ゲノム刷り込み現象により発現が制御されている。*UBE3A* 機能喪失の機序として、母由来染色体 15q11-q13 の欠失、15 番染色体の父性片親性ダイソミー、刷り込み変異、*UBE3A* の変異が知られている。*UBE3A* は経験依存的シナプス可塑性に必須の蛋白と考えられており、経験依存的シナプス可塑性の障害が脳障害の主要な原因と考えられている。

#### 3. 症状

重度の精神発達の遅れ、てんかん、失調性運動障害、容易に引き起こされる笑いなどの行動異常、睡眠障害、低色素症、特徴的な顔貌(尖った下顎、大きな口)などを認める。

#### 4. 治療法

てんかん発作に対しては抗てんかん薬、睡眠障害に対しては睡眠薬などの対症療法が中心となる。包括的な療育が望まれる。

#### 5. 予後

主に難治性てんかんの併存が生命予後を左右する。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
500～1,000 人程度
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)  
小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。
  2. 成人例  
成人例は、1)～2)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) 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。

○ 情報提供元

「アンジェルマン症候群の病態と教育的対応の連携に関する研究班」

研究代表者 埼玉県立小児医療センター遺伝科 科長 大橋博文

「ゲノムインプリンティング異常症5疾患の実態把握に関する全国多施設共同研究」

研究代表者 東北大学大学院医学系研究科環境遺伝医学総合研究センター 教授 有馬隆博

「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

「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

### <診断基準>

Definite を対象とする。

15番染色体の15q11.2-15q11.3領域に欠失・片親性ダイソミー・インプリンティング異常のいずれかを認める、ないし原因遺伝子(*UBE3A* 遺伝子等)に変異を認め、下記の症状3及び4を伴う場合、アンジェルマン症候群と診断が確定する。

#### I. 主要臨床症状

1. 容易に引き起こされる笑い
2. 失調性歩行
3. 下顎突出を含む特徴的な顔貌
4. 精神発達遅滞
5. てんかん発作

## <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)～2)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来す状態(日本神経学会による定義)。

2)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。

## ※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。

## 203 22q11.2 欠失症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

22q11.2 欠失症候群は、患者の 80%は先天性心疾患を合併し、胸腺発達遅延・無形成による免疫低下、特徴的顔貌、口蓋裂・軟口蓋閉鎖不全、低カルシウム血症などを主徴とする。4,000～5,000 人に1人の頻度で発生する希な疾患である。染色体 22q11.2 の微細欠失が認められ約 30 個以上の遺伝子が欠失しているが、未だ原因不明の疾患である。心疾患は、ファロー四徴症、肺動脈弁欠損、肺動脈閉鎖、主要体肺側副動脈の合併などがあり、手術がしばしば困難で、手術後遠隔期に心不全などによる死亡例もある。さらに、合併する免疫低下、血小板減少、肺高血圧などにより手術死亡の報告もあり、未だ効果的な治療方法は未確立、予後不良の疾患である。患者はたとえ生存しても、発達遅延や精神疾患、統合失調症などによる生活面の長期にわたる支障を来す。

#### 2. 原因

染色体 22q11.2 の微細欠失が認められ約 30 個以上の遺伝子が欠失しているが、未だ原因不明の疾患である。

#### 3. 症状

22q11.2 欠失症候群は、発達遅延、特徴的顔貌、先天性心血管疾患、口蓋裂、胸腺低形成、低カルシウム血症など多様な臨床症状を伴う。

22q11.2 欠失症候群の生命予後に深く関わるのが心血管疾患の重症度であり、ファロー四徴症や大動脈弓離断の合併が多く認められる。チアノーゼ、心不全症状を呈する。重症な心奇形に加え、低身長、血小板減少、汎血球減少、痙攣、斜視、気管支軟化症、脳萎縮、白内障、尖足、側弯症、腎奇形、尿道下裂、鎖肛、鼠径ヘルニアなど 180 以上の臨床症状が報告されている。

#### 4. 治療法

新生児期から個々の症例に適した手術計画を立て、生涯にわたって、臨床症状に基づいた生活指導や治療を続ける必要があるが、病態、最適な手術の組み合わせ、手術時期、手術のリスク、術後の予後については、いまだ不明である。

#### 5. 予後

未だ効果的な治療方法は未確立で、予後不良の疾患である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 4,500 人
2. 発病の機構  
不明
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(一般に広く用いられている定義としての基準あり。)
6. 重症度分類  
New York Heart Association 機能分類を用いて II 度以上を対象とする。

○ 情報提供元

「22q11.2 欠失症候群の原因解明、管理、治療に関する研究」  
研究代表者 東京女子医科大学 教授 中西敏雄



<診断基準>

Definite を対象とする。

22q11.2 欠失症候群の診断基準

A. 症状

先天性心疾患、胸腺発達遅延・無形成による免疫低下、特徴的顔貌、口蓋裂・軟口蓋閉鎖不全、低カルシウム血症など

B. 遺伝学的検査

染色体検査で FISH 法にて 22q11.2 欠失を認める。

<診断のカテゴリー>

Definite: Aの症状を複数認めるなどより当該疾患を疑い、Bを満たすもの。

<重症度分類>

New York Heart Association 機能分類を用いて II 度以上を対象とする。

**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 <sub>2</sub> )
I	6METs 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。

※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。

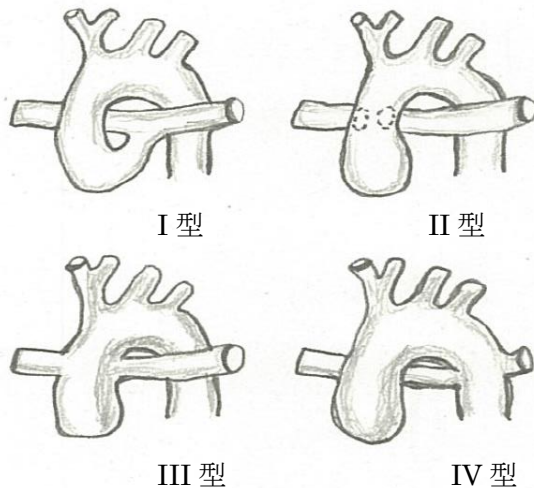
## 207 総動脈幹遺残症

### ○ 概要

#### 1. 概要

大きな心室中隔欠損を有し、左右両心室から単一の動脈に血液を駆出することで、大動脈、肺動脈及び冠動脈に血液を供給する先天性心疾患である。肺高血圧を伴う肺血流増多と、総動脈幹弁形成不全による弁逆流により、出生後ただちに心不全症状を呈することが多い。

Collett and Edwards の分類



#### 2. 原因

両大血管の正常な発生過程においては、右心室原基と大動脈囊の間に発生した円錐動脈幹の左右両側から隆起が出現し、癒合することで円錐動脈幹中隔が形成され、最終的に大動脈と肺動脈に分離する。本症は隆起が形成されないか、または発達が不十分で癒合できず、動脈幹中隔が形成されないことによる。心臓発生異常の起因となる原因は不明である。

#### 3. 症状

新生児期又は乳児期早期に重篤な心不全症状で発症することが多い。症状の重さは肺血流量と総動脈幹弁逆流の程度に依存する。チアノーゼには気づかれない症例もある。総動脈幹弁逆流が多い症例では、反跳脈(bounding pulse)を認める。

#### 4. 治療法

##### 【内科的治療】

薬物による心不全治療を行うが、出生後肺血管抵抗が低下すると肺血流量は増加し、心不全コントロー

ルは困難となる。

#### 【外科的治療】

肺血流増多による肺高血圧及び心不全症例には、姑息手術として肺動脈絞扼術を施行する。最終的な手術として Rastelli 手術を施行する。総動脈幹弁の形態異常が強い症例では弁形成、弁置換手術、ホモグRAFTによる大血管再建術も施行される。心臓移植が必要となる症例もある。

#### 5. 予後

手術を施行しない自然歴は極めて不良のため、新生児期又は乳児期早期の手術が必要である。新生児期の死亡例は多く、姑息手術後の死亡例も少なくない。

#### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 500 人
2. 発病の機構  
不明
3. 効果的な治療方法  
未確立(手術療法も含め根治療法は確立されていない。)
4. 長期の療養  
必要
5. 診断基準  
あり(日本小児循環器学会作成の診断基準あり。)
6. 重症度分類  
NYHA 心機能分類 II 度以上を対象とする。

#### ○ 情報提供元

日本循環器学会、日本小児循環器学会、日本成人先天性心疾患学会

## <診断基準>

### 総動脈管幹遺残症の診断基準

#### 臨床所見

臨床像は肺血流量と総動脈幹弁の逆流の程度による。肺血流量は程度の差こそあれ多くなるため、肺高血圧を伴う心不全症状が主体である。総動脈幹弁逆流により心不全症状は悪化する。チアノーゼは必発であるが、肺血流量の多さで程度は軽くなる。

理学所見としてII音は単一で亢進する。総動脈幹弁逆流のために相対的狭窄ともなり、to and fro murmur が聴取される。

#### 【胸部 X 線所見】

心拡大は必発であるが、肺血流量と総動脈幹弁逆流の程度による。  
心基部は総動脈幹のため狭小化する。

#### 【心電図】

電気軸は正常軸から右軸を呈し、左房負荷所見と右室肥大所見を呈する。

#### 【心エコー図】

- ①総動脈幹は大きな心室中隔欠損の上で、両心室に騎乗する。
- ②肺動脈は総動脈幹から主肺動脈又は左右肺動脈が別々に分枝する。
- ③総動脈幹弁は症例により2弁～6弁とさまざまであるが、程度の差こそあれ弁逆流を認める。

#### 【心臓カテーテル・造影所見】

- ①総動脈幹から上行大動脈及び肺動脈にカテーテルの挿入が可能である。
- ②肺高血圧を呈する。
- ③両心室いずれの造影においても総動脈幹を介して、大動脈と左右の肺動脈が造影される。総動脈幹造影により弁逆流を認める。

#### 【診断のカテゴリー】

心エコー又は心臓カテーテル検査のいずれかにおいて、①～③の全てを満たす場合を総動脈幹遺残症と診断する。

<重症度分類>

NYHA 心機能分類 II 度以上を対象とする。

**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 <sub>2</sub> )
I	6METs 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。

※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。