

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頻回の脱力あるいは強直性の要素をもつ非定型欠神発作、陰性ミオクローヌスである。

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、エトスクシミンド)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

約 400 人(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	1～5すべて
2級程度	3～5のみ
3級程度	4～5のみ

○ 情報提供元

「希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究」

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 院長 井上有史

## <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、語聾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	能力障害評価
1級程度	1～5すべて
2級程度	3～5のみ
3級程度	4～5のみ

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
- 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

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。

## 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* の変異が見ついている。

#### 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  
約 1,000 人
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	1～5すべて
2級程度	3～5のみ
3級程度	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 を対象とする。

### 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. *FOXG1* 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。

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。

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。

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	能力障害評価
1級程度	1～5すべて
2級程度	3～5のみ
3級程度	4～5のみ

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
- 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

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たしやすい。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たしやすい。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、脳内の軟膜血管腫と、顔面のポートワイン斑、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、運動麻痺などが問題となる。

#### 2. 原因

胎生初期の原始静脈叢の退縮不全と考えられているが、その原因が不明。

近年、*GNAQ* 遺伝子の変異が報告されたために、何らかの遺伝子異常が推定されている。しかしながら、*GNAQ* 遺伝子の変異は軟膜血管腫及びポートワイン斑(毛細血管奇形)の発生に関連するものと考えられ、スタージ・ウェーバー症候群の特徴である皮質静脈の形成不全を説明し得るものではない。

#### 3. 症状

軟膜血管腫、ポートワイン斑(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、精神運動発達遅滞、片麻痺の出現及び緑内障が問題になる。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、てんかん外科治療が考慮される。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 50~80%に見られ、てんかん発作の重症度及び軟膜血管腫の範囲に比例する。

軟膜血管腫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。緑内障は静脈血のうっ滞のために眼圧が上昇すると考えられ、血管腫が前方に位置する例では失明などが問題となる。

#### 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%の症例で効果が認められる。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が行われる。広範に軟膜血管腫の存在する場合には手術治療も困難である。広範囲の軟膜血管腫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することがある。

顔面のポートワイン斑(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。

緑内障には内科的及び外科的治療があるが、進行性であるため、効果に乏しい。

#### 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、広範な軟膜血管腫をもつ例では、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  
約 1,000 人
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能障害が約 80%の例で見られる。)
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  
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	1～5すべて
2級程度	3～5のみ
3級程度	4～5のみ

○ 情報提供元

「希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究」

研究代表者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター院長 井上 有史

「難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究」

研究代表者 聖マリアンナ医科大学 放射線医学 画像診断部門・IVR 部門 病院教授 三村 秀文

「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 久留米大学医学部皮膚科学教室 教授 橋本 隆

研究分担者 聖マリアンナ医科大学 皮膚科准教授兼遺伝診療部副部長 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. 症状

1. てんかん
2. 精神運動発達遅滞
3. 片頭痛
4. ポートワイン斑(毛細血管奇形)
5. 緑内障

#### B. 検査所見

##### 1. 画像検査所見

MRI:ガドリニウム増強において明瞭となる軟膜血管腫、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

CT:脳内石灰化

SPECT: 軟膜血管腫部位の低血流域

FDG-PET: 軟膜血管腫部位の糖低代謝

##### 2. 生理学的所見

脳波:患側の低電位徐波、発作時の律動性棘波又は鋭波

#### C. 鑑別診断

その他の神経皮膚症候群

#### D. 遺伝学的検査

*GNAQ* 遺伝子の変異

## <診断のカテゴリー>

出生時よりA4ポートワイン斑(毛細血管奇形)を認め、2歳までにA5緑内障、B1を認める場合に確定診断される(Definite)。

全てがそろわない場合にはA4ポートワイン斑(毛細血管奇形)、A5緑内障、B1のいずれかを満たし、遺伝子変異を有する場合に確定診断される(Definite)。

<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、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	1～5すべて
2級程度	3～5のみ
3級程度	4～5のみ

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
- 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

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。

## 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、てんかんや精神発達遅滞、自閉症などの行動異常や、上衣下巨細胞性星細胞腫(SEGA)、腎血管筋脂肪腫、リンパ脈管筋腫症(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起こる遺伝病で、常染色体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 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、自閉症、精神発達遅滞、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、歯のエナメルピッチングや骨硬化像、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、特にモンロー孔付近の腫瘍が急速に増大し(SEGA)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 のために気胸を繰り返すことがある。

#### 4. 治療法

現在確立されている治療法はほとんどが対症療法である。てんかんに対しては抗てんかん薬や時に病巣の外科的切除が行われる。腎の血管筋脂肪腫に対しては 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(mTORC1 阻害剤)、腎腫瘍に対しては薬物療法(mTORC1 阻害剤)、カテーテル治療(動脈塞栓術)又は手術が行われる。肺 LAM に対してはホルモン療法などが試みられるが確立された方法はない。

## 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。腎腫瘍や肺 LAM は重度になると生命予後に関与することが多い。何れの症状に対する治療法も対症療法であり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

約 4,000～12,000 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対症療法はあるが、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、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いずれかの1項目についてグレード3又は2項目についてグレード2以上を対象とする。

### ○ 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 (2012)

#### (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 で同定されれば、結節性硬化症の確定診断に十分である。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<sup>\*1</sup>
7. 上衣下結節
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<sup>\*2</sup>
11. 血管筋脂肪腫(2つ以上)<sup>\*2</sup>

##### 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

### 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>

Definite: 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>

重症度分類を用いていずれかの1項目についてグレード3又は2項目についてグレード2以上を対象とする。

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(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。)
	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・抗腫瘍薬内服療法)	自覚症状があり、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
	歯のエナメルピットイング	なし	あり(経過観察)		あり(治療が必要)。機能障害を残す

※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

### ○ 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。結合組織が脆弱になることにより、大動脈瘤や大動脈解離、高身長、側弯等の骨格変異、水晶体亜脱臼、自然気胸などを来す。

#### 2. 原因

常染色体優性遺伝病であり、約 75%は両親のいずれかが罹患し、約 25%は突然変異で起こる。原因遺伝子は、フィブリリン1、TGF  $\beta$ 受容体1、2が判明しているが、それら以外の未解明の原因遺伝子の存在も疑われている。細胞骨格の構成物質であるフィブリリン1の異常により、全身の結合組織が脆弱になるとともに、TGF  $\beta$ シグナル伝達の過剰活性化が脆弱化に関与していることも指摘されている。

#### 3. 症状

大動脈瘤破裂や大動脈解離により突然死を来すことがある。突然死を来さなくても、大動脈弁閉鎖不全により心不全や呼吸困難を呈したり、大動脈解離ではショックに陥ることがある。骨格病変としては高身長、長指、側弯、漏斗胸などの胸郭形成不全等を呈する。その他、水晶体亜脱臼により視力の低下、自然気胸により呼吸困難などを呈する。

#### 4. 治療法

大動脈瘤、大動脈解離に対しては、人工血管置換術を行う。水晶体亜脱臼、重度の側弯、漏斗胸などに対しても手術が行われる。大動脈瘤、解離に対しては、降圧ならびに心拍数減少の目的にて、 $\beta$ ブロッカーによる薬物療法が行われてきたが、最近の TGF  $\beta$ の過剰活性化の知見から、TGF  $\beta$ を抑制する作用を有するアンジオテンシン受容体拮抗薬の投与が行われることもある。

#### 5. 予後

主に心血管系の合併症により生命予後が左右される。

- ・解離性大動脈瘤は致命的となりうる。
- ・マルファン症候群における動脈の拡張は年齢とともに進行する。
- ・動脈瘤が拡大するにつれて、二次的な大動脈弁閉鎖不全を引き起こす場合がある。
- ・二次的に左心室の拡張や心不全を招く。

## ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 15,000～20,000 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
    - 1)～2)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)大動脈基部病変( $Z \geq 2$ )が認められる場合

## ○ 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

「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、臨床診断例を対象とする。

下記の主要臨床症状のうちいずれか1つを認め、原因遺伝子(*FBN1*、*TGFBR1*、*TGFBR2*、*SMAD3*、*TGFB2*、*TGFB3* 遺伝子等)に変異を認めればマルファン症候群と診断が確定する。遺伝子診断が未実施ないし遺伝子変異を認めない場合もあり、下記の主要臨床症状のうち2項目を満たすか、マルファン症候群の家族歴を有して主要臨床症状1つを満たせば臨床診断される。

#### 主要臨床症状

1. 過伸展を伴う長い指、側弯、胸部変形等を含む身体所見
2. 水晶体亜脱臼・水晶体偏位等を含む特徴的眼科所見
3. 大動脈基部病変(20歳以上では大動脈基部径(バルサルバ洞径)の拡大がZスコア $\geq 2.0$ 、20歳未満ではZスコア $\geq 3.0$ ) (※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)

<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)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。

2)大動脈基部病変(Z≥2)が認められる場合\* )。

注釈\*) 大動脈基部病変:大動脈基部径(バルサルバ洞径)の拡大(主要臨床症状3に示す Z スコアで判定)又は大動脈基部解離。

※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、6つの主病型(古典型、関節型、血管型、後側彎型、多発関節弛緩型、皮膚脆弱型)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。さらに、最近、難治性疾患克服研究事業研究班において見出し、疾患概念を確立した「D4ST1欠損に基づくEDS (DDEDS)」を含め、新たな病型が発見されている。

#### 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。古典型は V 型コラーゲン (*COL5A1*, *COL5A2*) 遺伝子変異により、血管型 EDS は III 型コラーゲン (*COL3A1*) 遺伝子変異より、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 (*PLOD*) 遺伝子変異により、多発関節弛緩型 EDS は I 型コラーゲン (*COL1A1*, *COL1A2*) 遺伝子変異により、皮膚脆弱型はプロコラーゲン I N-プロテイナーゼ (*ADAMTS2*) 遺伝子変異により、DDEDS は *CHST14* 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。

#### 3. 症状

古典型においては、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。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。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。DDEDS では、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。

#### 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、 $\beta$ 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。DDEDS 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。

#### 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。DDEDS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  
約20,000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(国際専門家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)~3)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。)

#### ○ 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

「デルマトン4-*O*-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>

以下のいずれかの病型として確定診断された場合と、古典型エーラス・ダンロス症候群については臨床診断された場合を対象とする。

### 1. 古典型エーラス・ダンロス症候群の診断基準

A. 症状の大基準を全て認める場合、古典型エーラス・ダンロス症候群と臨床診断する。

A. 症状の大基準のうち2項目を有することより古典型エーラス・ダンロス症候群を疑い、Bに該当する場合も、古典型エーラス・ダンロス症候群と診断が確定する。

#### A. 症状

<大基準>皮膚過伸展性(※別表1参照)、萎縮性瘢痕(※別表1参照)、関節過動性(※別表2参照)

<参考所見:小基準>スムーズでベルベット様の皮膚、軟属腫様偽腫瘍、皮下球状物、関節過動性による合併症(捻挫、脱臼、亜脱臼、扁平足)、筋緊張低下・運動発達遅滞、内出血しやすい、組織過伸展・脆弱性による合併症(裂孔ヘルニア、脱肛、頸椎不安定性)、外科的合併症(術後ヘルニア)、家族歴

#### B. 遺伝学的検査

*COL5A1*、*COL5A2* 遺伝子等の変異(古典型 EDS)

### 2. 関節型エーラス・ダンロス症候群の診断基準

A. 症状を複数認めることにより関節型エーラス・ダンロス症候群を疑い、Bに該当する場合、関節型エーラス・ダンロス症候群と確定診断される。

#### A. 症状

<大基準>全身性関節過動性(※別表2参照)、柔らかい皮膚、皮膚脆弱性なし、関節脆弱性なし、血管脆弱性なし、内臓脆弱性なし。

<小基準>家族歴、反復性関節(亜)脱臼、慢性疼痛(関節、四肢、背部)、内出血しやすい、機能的腸疾患(機能的胃炎、過敏性腸炎)、神経因性低血圧・起立性頻脈、高く狭い口蓋、歯芽密生

#### B. 遺伝学的検査

*TNXB* 遺伝子等の変異

(現在は、関節型 EDS の少数例のみに上記の遺伝子の変異を認める。)

### 3. 血管型エーラス・ダンロス症候群の診断基準

A. 症状を複数認めることにより血管型エーラス・ダンロス症候群を疑い、BもしくはCに該当する場合、血管型エーラス・ダンロス症候群と確定診断される。

#### A. 症状

<大基準> 動脈破裂、腸管破裂、妊娠中の子宮破裂、家族歴

<小基準> 薄く透けた皮膚、内出血しやすい、顔貌上の特徴、小関節過動性、腱・筋肉破裂、若年発症静脈瘤、内頸動脈海綿静脈洞ろう、(血)気胸、慢性関節(亜)脱臼、先天性内反足、歯肉後退

#### 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* 遺伝子等の変異

### 4. 後側彎型エーラス・ダンロス症候群の診断基準

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

後側彎型 EDS:

<大基準> 皮膚脆弱性・皮膚過伸展性(※別表1参照)、全身関節弛緩、筋緊張低下、進行性側彎、眼球破裂(強膜脆弱性)

<小基準> 萎縮性瘢痕(※別表1参照)、マルファン症候群様の体型、中等度サイズ動脈の破裂、運動発達遅滞

#### 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* 遺伝子等の変異

### 5. 多発関節弛緩型エーラス・ダンロス症候群の診断基準

A. 症状を複数認めることにより多発関節弛緩型エーラス・ダンロス症候群を疑い、BもしくはCに該当する場合、多発関節弛緩型エーラス・ダンロス症候群と確定診断される。

#### A. 症状

<大基準> 反復性亜脱臼を伴う重度全身性関節過動性(※別表2参照)、先天性両側股関節脱臼

<小基準> 皮膚過伸展性(※別表1参照)、組織脆弱性(萎縮性瘢痕(※別表1参照)を含む)、内出血しやすい、筋緊張低下、後側彎、骨密度低下

#### B. 検査所見

生化学所見: 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* 遺伝子等の変異

6. 皮膚脆弱型エーラス・ダンロス症候群の診断基準

A. 症状を複数認めることにより皮膚脆弱型エーラス・ダンロス症候群を疑い、BもしくはCに該当する場合、皮膚脆弱型エーラス・ダンロス症候群と確定診断される。

A. 症状

<大基準> 重度の皮膚脆弱性、垂れ下がりがゆるんだ皮膚

<小基準> 内出血しやすい、前期破水、大きいヘルニア(臍、そけい)

B. 検査所見

生化学所見: 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

*ADAMTS2* 遺伝子等の変異

7. デルマタン 4-O-硫酸基転移酵素-1 欠損型エーラス・ダンロス症候群の診断基準

A. 症状を複数認めることによりデルマタン 4-O-硫酸基転移酵素-1 欠損型エーラス・ダンロス症候群を疑い、BもしくはCに該当する場合、デルマタン 4-O-硫酸基転移酵素-1 欠損型エーラス・ダンロス症候群と確定診断される。

A. 症状

D4ST1 欠損に基づく EDS:

<大基準> 顔貌上の特徴(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)、骨格症状(内転母指、内反足を含む多発関節拘縮)

B. 検査所見

生化学所見: 尿中デルマタン硫酸欠乏

病理所見: 電顕にてコラーゲン細線維のパッキング不全

C. 遺伝学的検査

*CHST14* 遺伝子等の変異

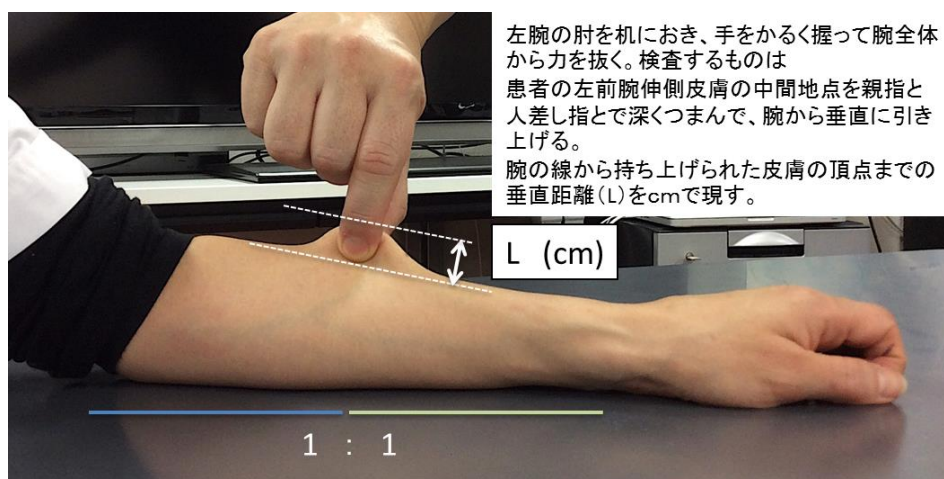
別表1: 皮膚過伸展評価

1) 皮膚過伸展 L (cm)	
0点	3.0cm未満
1点	3.0以上-4.0 cm未満
2点	4.0以上-5.0 cm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)～3)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 <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。

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。)

※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、骨レントゲン検査で骨の低石灰化、くる病様変化がみられ、血液検査で血清アルカリホスファターゼ (ALP) 値が低下するのが特徴である。ALP の活性低下にともない蓄積するピロリン酸が石灰化を障害することや、局所のリン濃度の低下することにより、骨の低石灰化、くる病様変化が引き起こされる。ALP の基質である phosphoethanolamine, inorganic pyrophosphate (ピロリン酸), pyridoxal 5'-phosphate の上昇がみられる。通常、常染色体劣性遺伝性であるが、稀に常染色体優性遺伝性もある。

#### 2. 原因

組織非特異的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、頭圍の相対的拡大、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

確立された根本的な治療法はなかったが、ALP 酵素補充療法が開発されつつある。重症型における痙攣はビタミン B<sub>6</sub> 依存性である可能性が高いので、まず B<sub>6</sub> の投与を試みる。乳児型ではしばしば高カルシウム血症がみられ、これに対し、低カルシウムミルクを使用する。

#### 5. 予後

予後は病型により異なる。周産期ないし乳児期に発症して 50% 以下の生存率である重症の病型から、成人において骨折リスクが高まる、生命予後良好な軽症な病型まで幅がある。



○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 100～200 人

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:各施設の年齢別正常値で判定するが、成長期の小児の血清 ALP 値が 300IU/L 未満である場合は、本症を疑う必要がある)

### 参考症状

1. ビタミン B<sub>6</sub> 依存性けいれん
2. 四肢短縮、変形

### 参考検査所見

1. 尿中ホスフォ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的 ALP (TNSALP) 遺伝子検査を行う

### 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を行い確定診断する(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染色体劣性遺伝であるが、他はいずれも常染色体劣性遺伝性疾患である。

#### 2. 原因

繊毛に関する36遺伝子(*AHI1*, *ARL13B*, *B9D1*, *B9D2*, *C2CD3*, *C5orf42*, *CC2D2A*, *CEP41*, *CEP104*, *CEP120*, *CEP290*, *CSPP1*, *IFT172*, *INPP5E*, *KIAA0556*, *KIAA0586*, *KIF7*, *MKS1*, *NPHP1*, *NPHP4*, *NPHP5 (IQCB1)*, *OFD1 (CXORF5)*, *PDE6D*, *POC1B*, *RPGRIP1L*, *TCTN1*, *TCTN2*, *TCTN3*, *TMEM67*, *TMEM107*, *TMEM138*, *TMEM216*, *TMEM231*, *TMEM237*, *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、早期より精神運動発達遅滞がみられる。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。口-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

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

## <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 $\beta$ 2マイクログロブリン尿、NAG 尿
- ④ 網膜電位(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

## <診断のカテゴリー>

Definite: Aの4項目全て+B①を満たし、Cを除外したもの

Probable: A①およびA④+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

## <参考所見>

### 1. 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. 遺伝学的検査

原因遺伝子として、これまで *CEP290* 遺伝子の特定の変異が知られている。

## 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。

### <診断のカテゴリー>

Definite: A①およびA②+B①を満たし、Cを除外したもの

Probable: A①およびA②+A③またはA④+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 $\beta$ 2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網膜電位(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

#### 3. 遺伝学的検査

原因遺伝子として、これまで 35 遺伝子(AHI1、ARL13B、B9D1、B9D2、C2CD3、C5orf42、CC2D2A、CEP41、CEP104、CEP120、CSPP1、IFT172、INPP5E、KIAA0556、KIAA0586、KIF7、MKS1、NPHP1、NPHP4、



*NPHP5 (IQCB1)*, *OFD1 (CXORF5)*, *PDE6D*, *POC1B*, *RPGRIP1L*, *TCTN1*, *TCTN2*, *TCTN3*, *TMEM67*, *TMEM107*, *TMEM138*, *TMEM216*, *TMEM231*, *TMEM237*, *TTC21B*, *ZNF423*)の変異が報告されている。

<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. 全面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 <sup>2</sup> )	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、*ZFHX1B*、*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、吊り上がった耳たぶ、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・泌尿生殖器の奇形と脳梁の形成異常が約半数の患者に見られる。

#### 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奇形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  
約 1,000 人
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)～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、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。

#### ○ 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: 常染色体劣性の疾患であり、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)～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 <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。

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。

## 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、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

発生頻度は2万人に1人

#### 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>

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、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)によりウィリアムズ症候群を疑い、以下を実施。

FISH法によりELN遺伝子を含むプローブで、7q11.23微細欠失を認める場合、ウィリアムズ症候群と確定診断する。

<重症度分類>

1. 小児例(18歳未満)

小児慢性疾病の状態の程度に準ずる。

2. 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 <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。