

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

早老症の診断基準策定に向けた臨床研究

研究分担者 井原 健二 大分大学医学部 小児科学 教授

研究要旨

Hutchinson-Gilford 早老症症候群 (HGPS) は遺伝性早老症の中でも最も症状が重篤な疾患である。生後半年～2 年より水頭症様顔貌、禿頭、脱毛、小顎、強皮症を呈し平均寿命は 13 歳と報告されている。全世界でおよそ 150 症例が報告されているが、日本人患者の実情やその臨床的特徴は明らかでない。平成 24～27 年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業））「早老症の病態解明、診断・治療法の確立と普及を目的とした全国研究」（研究代表者：横手幸太郎）による全国一次、二次アンケート調査結果に加えて国内の学会報告の抄録を調査し国内の診断確定例数を明確にした。さらに HGPS 患者の臨床症状の出現時期等を中心とした三次調査を行い計 8 例に関する臨床所見を集計し、欧米からの論文報告を参照し我が国の HGPS 診断基準（改訂案）策定を行った。平成 28 年度は策定した HGPS 診断基準（改訂案）をさらに見直し、HGPS 診断基準（最終案）を策定した。また、本疾患の指定難病登録に向けた要望書作成に関与した。

A. 研究目的

Hutchinson-Gilford 早老症症候群 (HGPS) は遺伝性早老症の中でも最も症状が重篤な疾患である。生後半年～2 年より水頭症様顔貌、禿頭、脱毛、小顎、強皮症を呈するが、精神運動機能や知能は正常である。脳梗塞、冠動脈疾患、心臓弁膜症、高血圧、耐糖能障害、性腺機能障害を合併し平均寿命は 13 歳と報告されている。原因は LMNA 遺伝子異常による。近年 G タンパク質のファルネシル化抑制剤治療が期待されており早期診断と早期治療介入が予後の改善に重要な疾患である。HGPS はこれまで全世界でおよそ 150 症例が報告されているが、日本人患者の実情やその臨床的特徴は明らかでない。

超稀少疾患である HGPS について、我が国の患者の実態を把握するため、平成 24, 25 年度厚生労働

科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業））「早老症の病態解明、診断・治療法の確立と普及を目的とした全国研究」（研究代表者：千葉大学大学院医学研究院細胞治療内科学教授 横手幸太郎）により全国の 200 床以上の病院（1173 施設）の小児科を対象に疫学調査が行われた。（参考資料①）一次スクリーニング調査と二次詳細調査の結果、診断症例は男性 3 名女性 2 名（不明 1 名）疑い症例は男性 3 名女性 5 名（不明 1 名）の計 15 名であった。15 名中 5 名（男性 2 名女性 3 名）の臨床所見を得た。また死亡 3 名、1 名存命中、1 名不明であった。

平成 26 年度は、一次、二次調査で報告された患者情報を整理し他疾患の可能性のある症例を除外するとともに二次調査未回答と HGPS 診断未確定例（疑い例）について追加調査を行った結果、

計 10 例の国内症例を確認した。うち 1 例は調査に同意が得られなかったため、最終的に男性 4 例女性 5 例の計 9 例の HGPS 診断確定例を確認した。臨床情報を整理し HGPS 診断基準案を作成した。

平成 27 年度は、作成した診断基準案の妥当性を評価するため、二次調査を行った 9 例の HGPS 症例に対して三次調査を実施し 8 例の詳細な臨床データを得た。(参考資料②③) その結果をもとに HGPS 診断基準(改訂案)を策定した。(参考資料④)

今回、策定した HGPS 診断基準(改訂案)についてさらに当班会議で検討を行い、HGPS 診断基準(最終案)を策定した。また、本疾患の指定難病登録へ向けた要望書の作成を行った。

B. 研究方法

(1) HGPS 診断基準(最終案)の策定

前年度策定した HGPS 診断基準(改訂案)の見直しを行った。主症状は前回同様① 出生後の重度の成長障害(生後 6 か月以降の身長と体重が-3SD 以下) ② 白髪または脱毛、小顎、老化顔貌、突出した眼、の 4 症候中 3 症候以上 ③ 頭皮静脈の怒張、皮下脂肪の減少、強皮症様変化 の 3 症候中 2 症候以上 ④ 四肢関節拘縮と可動域制限 としたが、「確実例(definite)」と診断するためには、遺伝学的検査による HGPS に特徴的とされる LMNA 遺伝子変異 G608G(コドン 608[GGC] > [GGT])の確認が必須とした。LMNA 遺伝子(検査)を含む遺伝学的検査を受けていないまたは検査を受けたが変異が見つからないが、主症状のすべてを満たす場合は「ほぼ確実例(probable)」とした。さらに、参考所見として、
a) 胎児期には成長障害を認めない b) 精神発達遅滞を認めない を追加した。

(2) 指定難病登録に向け要望提出
二次調査、三次調査で成人例を認めたことを受け、

指定難病登録のための要望書作成に関わった(慶應義塾大学小崎健次郎教授が提出)。

(倫理面への配慮)

本研究の実施に際してはヘルシンキ宣言を遵守し個人のプライバシーに配慮した情報収集を行った。患者および患者家族から調査に関する同意が得られなかった場合には調査対象から除外した。本研究は大分大学医学部臨床研究倫理委員会で審議され、2015 年 10 月 16 日付け承認(承認番号:919)を受けた後に調査を施行した。

C. 研究結果

(1) HGPS 診断基準(最終案)

診断基準(最終案)を策定した(参考資料⑤)
確実例(definite)

主症状の 1 つ以上を満たし、かつ原因遺伝子(LMNA 遺伝子)に G608G(コドン 608[GGC] > [GGT])陽性変異を認める場合。

ほぼ確実例(probable) :

LMNA 遺伝子(検査)を含む遺伝学的検査を受けていないまたは検査を受けたが変異が見つからないが、主症状のすべてを満たす場合。

主症状

- ① 出生後の重度の成長障害(生後 6 か月以降の身長と体重が-3SD 以下)
- ② 白髪または脱毛、小顎、老化顔貌、突出した眼、の 4 症候中 3 症候以上
- ③ 頭皮静脈の怒張、皮下脂肪の減少、強皮症様変化 の 3 症候中 2 症候以上
- ④ 四肢関節拘縮と可動域制限

参考所見

- a) 胎児期には成長障害を認めない
- b) 精神発達遅滞を認めない

(2) 指定難病登録に向け要望提出
指定難病登録のため、要望提出を行った。(参考

資料⑥)

D. 考察

HGPS (OMIM # 17667)は、1886年に Jonathan Hutchinson と 1897年 Hasting Gilford が報告したことから命名された疾患である。その頻度は400～800万人に1名とされるが、これまで殆どの症例は欧州や米国から報告されている。遺伝形式は新生突然変異による常染色体優性遺伝である。原因遺伝子は Eriksson らによって核内中間フィラメントの一種である lamin A をコードする LMNA における変異であることが明らかにされた。大多数の患者ではエクソン 11 内の点突然変異(G608G, GGC>GGT) が生じ、スプライシング異常に伴い、N 末の 50 アミノ酸が欠損した変異 Lamin A タンパク (progerin) が生じる。変異タンパク progerin は、翻訳後のプロセッシング異常に伴いタンパクのファルネシル化が持続し、核膜や核内マトリックスに異常を生じる。

近年 G タンパク質のファルネシル化抑制剤治療が期待されており早期診断による早期治療介入が予後の改善に重要な疾患である。HGPS はこれまで全世界でおよそ 150 症例が報告されているが、日本人患者の実情やその臨床的特徴は明らかでなかった。

前年度の調査で、計 8 例 (男性 4 名女性 4 名) の詳細な臨床データを得た。身体的な特徴としては、小顎症、老化顔貌、突出した眼、頭皮静脈の怒張、皮下脂肪の減少、四肢関節拘縮と可動域制限についてはすべての症例で、強皮症様変化や禿頭についてもほぼすべての症例で認め、診断時の有用な所見と考えられた。動脈硬化性疾患による重篤な脳血管障害や心血管疾患は 4 例に認められ、生命予後を規定する重要な合併症と推定された。一方、腫瘍の合併例は 27 歳女性の甲状腺癌、骨肉腫 1 例であった。腫瘍性病変に関してこれまで

報告が少なかったが、HGPS の平均寿命(12-13 歳)を超えた症例については、早老症に伴う合併症として注意する必要性が示唆された。

LMNA 遺伝子の変異 : G608G は HGSP に特徴的な遺伝子変異であり、Eriksson et al. (2003) の報告では 20 例中 18 例、Cao and Hegele (2003) でも 7 例中 5 例に本変異を認めていることから LMNA 遺伝子 G608G 変異の HGSP 診断に関する感度・特異度ともに極めて高いとされている。一方、これらの論文で 1 例ずつ同じコドンの異なる変異 (G608S) を認めており、また LMNA 遺伝子内の別の型の変異 (複合ヘテロ接合) でも酷似した表現型を認めたとする報告が散見される点も留意する必要がある。LMNA 遺伝子変異により臨床症状を呈する疾患群はラミノパチーと総称され、10 以上の疾患が知られている。遺伝子型と表現型 (疾患) には高い相関があるが、一方で疾患がオーバーラップする場合もあり G608G 以外の LMNA 遺伝子変異の場合、遺伝子型のみでは HGPS の診断を誤る可能性もある。

HGPS 患者三次調査の結果は、欧州の HGPS 患者に関する論文や総説で記されている特徴的な臨床表現型とほぼ合致しており、今回の調査結果、欧米の報告をもとに診断基準策定を行った。「確実例 (definite)」と診断するためには、遺伝学的検査による HGPS に特徴的とされる LMNA 遺伝子変異 G608G (コドン 608[GGC] > [GGT]) の確認を必須項目とし、LMNA 遺伝子 (検査) を含む遺伝学的検査を受けていないまたは検査を受けたが変異が見つからないが、主症状のすべてを満たす場合は「ほぼ確実例 (probable)」とした。今回の調査対象 8 例のうち LMNA 遺伝子変異 G608G の確認されている症例は 4 例と半数で、残りの 4 例は未実施であった。

今回策定した HGPS 診断基準 (最終案) は平成 28 年度の日本小児遺伝学会で承認された (理事

長：慶應義塾大学小崎健次郎教授）。そして指定難病の認定に向けて要望書を提出した。今後は、平成 29 年度日本小児科学会学術集会において口演発表を予定し、また英文論文を投稿中である。今後、さらに症例を蓄積し、感度特異度の高い診断基準へと発展させていくため、検討を重ねていく必要がある。

E. 結論

平成 24～27 年度に実施した HGPS 全国疫学調査結果をもとに HGPS 診断基準を策定した。超稀少疾患のため、引き続き症例を蓄積し、診断基準の見直しを継続していく必要がある。また、長期生存例の医療支援、治療法研究のため指定難病登録に向けた働きかけを継続する。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし（現在投稿中）

2. 学会発表
なし（平成 29 年度発表予定）

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

ハッチソン・ギルフォード・プロジェリア症候群 (二次調査用紙)

症例者1名(1症例)につき、用紙1枚となります。

※複数の症例者が確認されている場合、お手数ではございますが、この用紙をコピーし、症例欄にチェックを入れ、ご記載頂きますようお願い申し上げます。

施設/診療科名: 千葉大学医学部附属病院 内科

001-9999-99

症例欄

症例1 症例2 症例3 症例4 症例5 症例6

記載者御氏名: _____

- 現在通院中の患者である
- 疑いがある患者である
- 過去5年以内に通院された患者

症例者の性別

- 男性
- 女性

症例者の最終診察時の年齢

() 歳
亡くなっている場合は、死亡時の年齢() 歳

身体的特徴	徴候の有無	発症年齢
1. 身長及び体重		身長()cm 体重()kg
2. 早老様顔貌 ・白髪または脱毛 ・前額突出・小顎症 ※目の異常突出およびまたは小さい「くちし状」鼻	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	
3. 皮膚の変化 ・萎縮 ・潰瘍	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> あり(□上肢/□下肢) <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	() 歳 () 歳
4. 足の変化 ・鶏眼や胼胝 ・扁平足 ・足趾の変形	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	() 歳 () 歳 () 歳
5. 白内障	<input type="checkbox"/> あり(□片側/□両側) <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	() 歳

徴候と所見	徴候の有無	発症年齢
1. 血族結婚	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	
2. 月経の有無	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	() 歳
3. 糖代謝異常 ・境界型糖尿病 ・糖尿病	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	() 歳 () 歳 使用薬剤名()
4. 脂質異常症 〔初診時もしくは治療前〕 ・LDLコレステロール \geq 140mg/dl ・HDLコレステロール $<$ 40mg/dl ・中性脂肪 \geq 150mg/dl	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	() 歳 使用薬剤名()
5. 脂肪肝	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	() 歳
6. 高血圧	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	() 歳 使用薬剤名()
7. 動脈硬化性疾患 ・脳出血 ・脳梗塞 ・狭心症または心筋梗塞 ・閉塞性動脈硬化症	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	() 歳 () 歳 () 歳 () 歳
8. 腫瘍性病変(良性・悪性を含む)	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	() 歳 腫瘍性病変の部位、種類()
9. 骨粗しょう症	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	使用薬剤名()
10. 尿中ヒアルロン酸の増加	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	
11. 遺伝子変異(LMNA変異)	<input type="checkbox"/> 確定済み <input type="checkbox"/> 変異なし <input type="checkbox"/> 未検査	確定済みの場合は、() 遺伝子変異の部位 ()
※確定されていない場合は、当研究班において無料で検査を致します。 <input type="checkbox"/> 希望する <input type="checkbox"/> 希望しない		
12. 尿蛋白の有無	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	

【自由記入欄】 ※その他使用歴のある薬剤がございましたらご記載下さい(成長ホルモンなど)

※ご不明な点がございましたら、ご相談下さい。

Hutchinson Gilford Progeria 症候群 三次調査用紙

施設/診療科名/担当の先生：

症例者の性別 男性 ・ 女性

症例者の年齢 () 歳 最終診察(年 月)

亡くなっている場合は死亡時の年齢 () 歳

診断時の年齢 () 歳() か月

■ 成長障害の有無

出生時 在胎週数() 身長() cm 体重() g

生後 1 か月時の身長() cm 体重() g

(可能ならば) 生後 2 か月時の身長() cm 体重() g

生後 4 か月時の身長() cm 体重() g

現在(最終診察時)の身長() cm 体重() kg

成長曲線 有 ・ 無

⇒ 有の場合はお手数ですが成長曲線のコピーを送付願います

■ 皮膚の変化

色素沈着 有 () か月/() 歳～ ・ 無 ・ 不明

強皮症様変化 有 () か月/() 歳～ ・ 無 ・ 不明

禿頭 有 () か月/() 歳～ ・ 無 ・ 不明

頭皮静脈の怒張 有 () か月/() 歳～ ・ 無 ・ 不明

皮下脂肪の減少 有 () か月/() 歳～ ・ 無 ・ 不明

皮膚のたるみ 有 () か月/() 歳～ ・ 無 ・ 不明

■ 骨、骨格の変化

四肢関節拘縮・可動域制限 有 () か月/() 歳～ ・ 無 ・ 不明

指遠位部の腫脹・下垂 有 () か月/() 歳～ ・ 無 ・ 不明

指骨融解像 有 () か月/() 歳～ ・ 無 ・ 不明

外反股 有 () か月/() 歳～ ・ 無 ・ 不明

■ 顔、頭部の変化

老化容貌 有 () か月/() 歳～ ・ 無 ・ 不明

突出した眼 有 () か月/() 歳～ ・ 無 ・ 不明

小顎 有 () か月/() 歳～ ・ 無 ・ 不明

口唇周囲の蒼白 有 () か月/() 歳～ ・ 無 ・ 不明

大泉門閉鎖遅延 有 () か月/() 歳～ ・ 無 ・ 不明

■合併症

2次性徴の有無	有 ()か月/()歳～	・ 無	・ 不明
月経の有無(女性の場合)	有 ()か月/()歳～	・ 無	・ 不明
糖代謝異常			
境界型	有 ()か月/()歳～	・ 無	・ 不明
糖尿病	有 ()か月/()歳～	・ 無	・ 不明
使用薬剤	有 () ()か月/()歳～	・ 無	・ 不明
脂質異常症			
LDL コレステロール ≥ 140 mg/dl	有 ()か月/()歳～	・ 無	・ 不明
HDL コレステロール < 40 mg/dl	有 ()か月/()歳～	・ 無	・ 不明
中性脂肪 ≥ 150 mg/dl	有 ()か月/()歳～	・ 無	・ 不明
使用薬剤	有 () ()か月/()歳～	・ 無	・ 不明
脂肪肝	有 ()か月/()歳～	・ 無	・ 不明
高血圧	有 ()か月/()歳～	・ 無	・ 不明
使用薬剤	有 () ()か月/()歳～	・ 無	・ 不明
脳出血	有 ()か月/()歳～	・ 無	・ 不明
脳梗塞	有 ()か月/()歳～	・ 無	・ 不明
狭心症または心筋梗塞	有 ()か月/()歳～	・ 無	・ 不明
閉塞性動脈硬化症	有 ()か月/()歳～	・ 無	・ 不明
弁膜症	有 ()か月/()歳～	・ 無	・ 不明
	有の場合 部位、程度()		
腫瘍性病変	有 ()か月/()歳～	・ 無	・ 不明
	有の場合 部位、種類()		
骨粗鬆症	有 ()か月/()歳～	・ 無	・ 不明
	有の場合 骨密度値()g/cm ² YAM 値の()%		・ 不明

■(死亡の場合) 死亡時年齢 () 歳

死因 ()

■遺伝子変異

確定済 ・ 変異なし ・ 未検査

確定済の場合は、遺伝子変異の部位 (G608G / その他())

■その他追加情報がありましたら、下記に記載をお願いします

ご協力ありがとうございました

参考資料③

	佐賀 症例1	九大 症例2	愛知 症例3	鳥取 症例4	九州病院 症例5	大分 症例6	埼玉 症例7	金沢 症例8
性別	女性	男性	女性	女性	男性	男性	男性	女性
年齢	5歳	10歳	15歳	17歳		15歳	9歳	27歳
死亡時年齢		10歳			4歳	15歳	9歳	
診断時年齢	0歳5か月	0歳8か月	1歳0か月	6歳5か月	2歳6か月	2歳7か月	出生時	5歳
色素沈着	無	不明	不明	無	有	有	有	
強皮症様変化	有	有	有	有	有	有	有	有
禿頭	有	有	有	有	有	有	無	有
頭皮静脈の怒張	有	有	有	無	有	有	有	
皮下脂肪の減少	有	有	有	有	有	有	有	有
皮膚のたるみ	有	不明	有	有	有	有	有	
四肢関節拘縮・可動域制限	有	有	有	有	有	有	有	有
指遠位部の腫脹・下垂	無	不明	不明	不明	有	不明	不明	有
指骨融解像	不明	不明	不明	不明	有	不明	不明	無
外反股	不明	不明	不明	不明	有	有	無	有
老化顔貌	有	有	有	有	有	有	有	有
突出した眼	有	有	有	有	有	有	有	有
小顎	有	有	有	有	有	有	有	有
口唇周囲の蒼白	有	不明	不明	不明	無	有	不明	
大泉門閉鎖遅延	不明	有	不明	不明	有	不明	有	
2次性徴	無	不明	無	無	無	不明	無	
月経	無		無	無	無			有
糖代謝異常								
境界型	無	不明	無	不明	無		不明	不明
糖尿病	無	不明	無	無	無	有	無	有
使用薬剤			無	無		メルビン		ベイスン
脂質異常症								
高LDL	無	無	無	有	無	有	無	不明
低HDL	不明	無	有	有	無	有	無	有
高中性脂肪	無	無	有	有	無	有	有	有
使用薬剤	プラバスタチン	無	無	無		ユベラニコチン	ベザフィブラー	無
脂肪肝	無	不明	無	不明	有	有	不明	不明
高血圧	無	不明	無	不明	有	有	無	有
使用薬剤				無	セバミット ベルジピン	レニベース		ディオバン
脳出血	無	有	無	不明	有	有	無	無
脳梗塞	無	有	有	不明	有	有	無	無
狭心症/心筋梗塞	無	無	有	不明	無	無	無	無
閉塞性動脈硬化症	無	無・不明	無	不明	有	有	不明	無
弁膜症	無	無	有	不明	無	有	不明	無
腫瘍性病変	無	無	無	不明	無	無	無	有(脛骨肉腫 甲状腺癌)
骨粗鬆症	無	不明	不明	不明	有	不明	不明	不明
骨密度					不明			
遺伝子検査	G608G変異	G608G変異	G608G変異	未検査	未記載	G608G変異	未検査	未検査

参考資料④

HGPS 診断基準（平成 27 年度改訂案）

診断基準：以下の①または②に当てはまる

①遺伝学的検査：

LMNA 遺伝子：

G608G (コドン 608[GGC] > [GGT])陽性

②臨床診断：以下 A-D のすべての徴候を認める

A：重度の成長障害

(生後 6 か月以降の身長と体重が-3SD 以下)

B：白髪または脱毛、小顎症、老化顔貌、突出した眼、の 4 症候中 3 症候以上

C：頭皮静脈の怒張、皮下脂肪の減少、強皮症様変化、の 3 症候中 2 症候以上

D：四肢関節拘縮と可動域制限

③参考所見

a) 胎児期には成長障害を認めない

b) 精神発達遅滞を認めない

参考資料⑤

HGPS 診断基準（平成 28 年度最終案）

確実例（definite）

主症状の 1 つ以上を満たし、かつ原因遺伝子（LMNA 遺伝子）に G608G（コドン 608[GGC] > [GGT]）陽性変異を認める場合。

ほぼ確実例（probable）：

LMNA 遺伝子（検査）を含む遺伝学的検査を受けていないまたは検査を受けたが変異が見つからないが、主症状のすべてを満たす場合。

主症状

- ① 出生後の重度の成長障害（生後 6 か月以降の身長と体重が -3SD 以下）
- ② 白髪または脱毛、小顎、老化顔貌、突出した眼、の 4 症候中 3 症候以上
- ③ 頭皮静脈の怒張、皮下脂肪の減少、強皮症様変化 の 3 症候中 2 症候以上
- ④ 四肢関節拘縮と可動域制限

参考所見

- a) 胎児期には成長障害を認めない
- b) 精神発達遅滞を認めない

参考資料⑥

指定難病の検討資料

(病名) ハッチンソン・ギルフォード症候群

一、指定された疾病の病名等に関する資料

①当該疾病は行政的に1つの疾病として取り扱うことが適当である(注1)

はい

②別名がある場合は全て記載して下さい

プロジェリア症候群

③表記の病名も含めて医学的に最も適切な病名を記載して下さい(注2)

ハッチンソン・ギルフォード症候群

④主として関係する学会(注3)

日本小児科学会、日本先天異常学会、日本人類遺伝学会

⑤その他関係する学会(注4)

日本小児遺伝学会

(注1) 一定の客観的指標を伴う診断基準を満たす患者の集合を一つの疾病単位として、多くの傷病が入りうる病態を指し示すものは適切とは言えない(例: 気道狭窄など)。また、重症例や難治例のみの一つの疾病の一部を切り出した病名は適切とは言えない(例: 重症肺炎→肺炎とすべき)。

(注2) 科学的根拠に基づき最も適切な病名をできる限り日本語提示して下さい。必要に応じて根拠となる日本語の文献を求めます。

(注3) 学会として意見を聞く場合に最も適切と考えられる日本医学会の分科会である学会名(主に成人を対象とした学会)を記入して下さい。

(注4) その他関係する学会名を記載して下さい。

二、指定された疾病について、指定難病の要件に関する資料

①悪性腫瘍と関係性について以下のいずれに該当しますか 答(c)

a. 悪性腫瘍である b. 全く関係ない c. その他 d. 定まった見解がない

※c.を選択した場合は、以下に具体的に記載して下さい(例: 前癌病変、悪性腫瘍を含む概念、〇割の患者が合併する、悪性腫瘍の側面がある、悪性腫瘍のリスクが高くなるなど)

答 (稀に悪性腫瘍を合併する)

②精神疾患と関係性について以下のいずれに該当しますか 答(b)

a. 精神疾患である b. 精神疾患ではない c. その他 d. 検討中、定まった見解がない

※c.を選択した場合は、以下に具体的に記載して下さい(例: 精神疾患という整理がされることもある、一部に精神疾患を伴うなど)

答 ()

③「発病の機構が明らかでない」ことについて以下のいずれに該当するか 答(e)

a. 外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって発症する
b. ウイルス等の感染が原因(□一般的に知られた感染症状と異なる場合はチェック)

- c. 何らかの疾病（原疾患）によって引き起こされることが明らかな二次性の疾病
 - d. 生活習慣が原因とされている
 - e. 原因不明または病態が未解明
 - f. 検討中、定まった見解がない
- （混在している場合は重複回答可）

④関連因子の有無について以下のいずれに該当するか 答（ a ）

（関連因子は、原因とは断定されないものの疫学的に有意な相関関係があるもの）

- a. 遺伝子異常 b. 薬剤 c. 生活習慣 d. その他 e. 特になし

※それぞれの内容を具体的に記載して下さい（例：アルコール摂取によりオッズ比が○倍になる、遺伝的要因を示唆するデータもあるなど）

答（ 染色体異常、遺伝子異常との関連を示唆するデータがある ）

⑤「治療方法が確立していない」ことについて以下のいずれに該当するか 答（ b ）

（混在している場合は複数回答可）

- a. 治療方法が全くない。
- b. 対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあるが、根治のための治療方法はない。
- c. 一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、継続的な治療が必要。
- d. 治療を終了することが可能となる標準的な治療方法が存在する
- e 定まった見解がない

注）移植医療については、機会が限定的であることから現時点では完治することが可能な治療方法には含めないこととする。

⑥「長期の療養を必要とする」ことについて以下のいずれに該当するか 答（ d ）

（通常の治療を行った場合に多くの症例がたどる転帰をお答え下さい）

- a. 急性疾患
- b. 妊娠時など限られた期間のみ罹患
- c. 治療等により治癒する
- d. 発症後生涯継続または潜在する
- e. 症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない
- f. 定まった見解がない

⑦「患者数が本邦において一定の人数に達しないこと」について以下のいずれに該当するか 答（ b ）

- a. 疫学調査等により患者数が推計できる

本邦における患者数の推計： 約 10 人

このうち成人の患者数の推計： 約 1 人

根拠となった調査：難病班全国調査（厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）

「早老症の実態把握と予後改善を目指す集学的研究」班

※大半が 10 台で死亡するが海外では 20 歳を越えての生存例が報告されている

- b. 本邦での確定診断例は極めて少なく、本邦での症例報告の累計からも、患者数は 100 人未満と予想される。また、成人の患者が確認できている。

根拠となった検索：（医中誌などで）○年～○年の検索で合計○例の報告

成人の患者数の推計： _____ 人

- c. 本邦での確定診断例は極めて少なく、本邦での症例報告の累計からも、患者数は100人未満と予想される。成人の患者については確認できていない。
- d. 疫学調査を行っておらず患者数が推計できない
- e. 複数の疫学調査があり、ばらつきが多く推計が困難

※なお、この患者数について、難治性などの接頭語を用いて疾患概念の一部を切り分けて患者数を割り出すことは適切ではない。

三、指定された疾病の診断基準、重症度分類等についての資料

①診断基準について以下のいずれに該当するか 答（ a, b, c ）

- a. 学会で承認された診断基準あり （学会名：日本先天異常学会、日本人類遺伝学会、日本小児遺伝学会）
- b. 研究班で作成した診断基準あり （研究班名：厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）「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」研究班、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 「早老症の実態把握と予後改善を目指す集学的研究」班）
- c. 広く一般的に用いられている診断基準あり （出典及び活用事例：新先天奇形症候群アトラス）
- d. 診断基準未確立または自覚症状を中心とした診断基準しかない

※あるとされる場合はいずれも客観的な指標を伴い文献的根拠のある日本語の診断基準とする。原著が英語論文である場合にはその訳も含めて、日本において広く受け入れられていることを示す必要があります（学会の専門医試験で活用されていたり、ガイドラインに掲載されるなど）。

②重症度分類等について以下のいずれに該当するか 答（ a, b ）

- a. 学会で承認された重症度分類あり （同上）
- b. 研究班で作成した重症度分類あり （同上）
- c. 広く一般的に用いられている重症度分類あり
- d. 重症度分類がない

※d. を選択した場合、利用できる可能性のある指標がありましたらお示し下さい。

答（ _____ ）

四、指定された疾病について、概要などのとりまとめられた資料別紙様式に従って記入をお願いいたします。

ハッチンソン・ギルフォード症候群

○ 概要

1. 概要

遺伝性早老症の中でも最も症状が重篤な疾患である。生後半年～2年より水頭症様顔貌、禿頭、脱毛、小顎、強皮症を呈するが、精神運動機能や知能は正常である。脳梗塞、冠動脈疾患、心臓弁膜症、高血圧、耐糖能障害、性腺機能障害を合併する。

2. 原因

現在のところ LMNA 遺伝子の変異が同定されているが発症機序は不明である。

3. 症状

乳児期に全身の老化現象、成長障害、特徴的顔貌を呈する。老化に伴う脳梗塞、冠動脈疾患、心臓弁膜症、高血圧、耐糖能障害等多彩な臨床徴候を呈する。

4. 治療法

確立した治療法はない。老化に伴う症状に対する対症療法のみである。早老に対する根本的な治療法はない。脳血管障害・心血管障害・糖尿病等への対症療法等を行う。

5. 予後

10歳代ではほぼ全例が死亡し、生命予後は極めて不良である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 10 人

2. 発病の機構

不明 (LMNA 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 (発症後生涯継続し、進行性である)

5. 診断基準

あり (研究班が作成し、学会が承認した診断基準あり)

6. 重症度分類

研究班が作成し、学会が承認した重症度分類を用いて、いずれかに相当する場合を対象とする。

○ 情報提供元

日本小児科学会、日本先天異常学会、日本小児遺伝学会

当該疾病担当者 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

平成 26 年度 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)「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

平成 27 年度 厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患等政策研究事業) 「早老症の実態把握と予後改善を目指す集学的研究」班

当該疾病担当者 大分大学医学部小児科学講座 教授 井原 健二

<診断基準>

Definite および Probable を対象とする

A 大症状

1. 出生後の重度の成長障害（生後6か月以降の身長と体重が-3SD以下）
2. 白髪または脱毛、小顎、老化顔貌、突出した眼、の4症候中3症候以上
3. 頭皮静脈の怒張、皮下脂肪の減少、強皮症様変化 の3症候中2症候以上
4. 四肢関節拘縮と可動域制限

B 小症状

1. 胎児期には成長障害を認めない
2. 精神発達遅滞を認めない

C 遺伝学的検査

LMNA 遺伝子に G608G（コドン 608[GGC] > [GGT]）変異を認める

<診断のカテゴリー>

Definite: Aのうち1つ以上+Cを認めるもの。

Probable: Aの4項目+Bの2項目を認めるもの。

<重症度分類>

以下の1) または2) のいずれかを満たすものを対象とする。

- 1) 心症状があり、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。安静時また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	6 METs 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。

2) ①modified Rankin Scale (mRS)、日本脳卒中学会による②食事・栄養、③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。

①日本版 modified Rankin Scale (mRS)

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

modified Rankin Scale

- 0_ まったく症候がない
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 6_ 死亡

参考にすべき点

- 自覚症状および他覚徴候がともにない状態である
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
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
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
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
常に誰かの介助を必要とする状態である。

②日本脳卒中学会版 食事・栄養の評価スケール

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。

③日本脳卒中学会版 呼吸の評価スケール

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、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。