

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

ハッチンソン・ギルフォード症候群：国内全国調査とアジア症例の検討

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

ハッチンソン・ギルフォード症候群(HGPS)は遺伝性早老症の中でも特に症状が重篤な疾患で、全世界でおよそ 350～400 症例が報告されている。HGPS の典型的症状として、生後半年～2 年より水頭症様顔貌、禿頭、脱毛、小顎、皮膚の強皮症様変化を呈する。典型的症状を示す古典型 HGPS では、LMNA 遺伝子の G608G 変異を有し、脳梗塞、冠動脈疾患、心臓弁膜症、高血圧を早期に発症し、平均寿命は 14.6 歳と報告されている。平成 24～28 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)により国内の HGPS 症例について一次、二次調査、詳細な臨床データを得るための三次詳細調査を行い計 8 例に関する臨床所見を集計した。さらに、欧米からの論文報告を参照し、我が国の HGPS 診断基準策定を行い、日本小児遺伝学会理事会で診断基準の承認を受けた。平成 29 年度はアジアの国々から論文報告されている HGPS 症例を検索し、アジアにおける古典型 HGPS の臨床像について検討を行い、国内症例における臨床像とあわせ、論文報告を行った。また、本疾患の指定難病登録に向けた要望を継続して行った。

A. 研究目的

ハッチンソン・ギルフォード症候群(HGPS)は遺伝性早老症の中でも特に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 14.6 歳と報告されている。LMNA 遺伝子の G608G 変異を有し典型的症状を示す古典型 HGPS の他、LMNA 遺伝子上の異なった変異を有し、共通の臨床症状を示す HGPS 非典型例も数多く報告されている。

HGPSはGタンパク質のファルネシル化抑制剤治療の効果が期待されており、現在米国の Progeria

Research Foundation を中心に治験が進行中である。これまでは対症療法が中心であったが、早期診断と早期治療介入により、予後の改善が期待されている疾患である。

HGPS は全世界でおよそ 350～400 症例が報告されているが、これまで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。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 24～28 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を実施(参考資料①)。一次スクリーニング調査の結果、診断症例は男性 3 例女性 2 例(不明 1 例)、疑い症例は男性 3 例女性 5 例(不明 1 例)の計 15 例であった。

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ため、二次調査を行った結果、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。

さらに、9 例の HGPS 症例に対して三次詳細調査を実施し 8 例の詳細な臨床データを得た。その結果をもとに、欧米からの症例報告を参考にし、HGPS 診断基準を策定し、小児遺伝学会理事会において承認を得た(参考資料②)。

今回、さらに多くの症例を検討し、診断基準の妥当性を判断するため、アジアにおける HGPS 症例を追加し、遺伝学的検査により診断の確定した古典型 HGPS の臨床症状について検討を行った。また、本疾患の指定難病登録へ向けた要望を行った。

B. 研究方法

(1) アジアにおける古典型 HGPS 症例の検索

PubMed、Web of Science、EMBASE を用い、東アジア圏を中心に HGPS 症例の報告されている論文検索を行った。対象は、インド、インドネシア、カンボジア、シンガポール、スリランカ、タイ、韓国、中国、ネパール、パキスタン、バングラディッシュ、東ティモール、フィリピン、ブータン、ブルネイ、ベトナム、マレーシア、モルディブ、モンゴル、ラオスとし、遺伝学的検査により古典型 HGPS の原因となる LMNA 遺伝子 G608G 変異を有する症例を抽出した(参考資料①)。

(2) 日本国内、アジアの古典型 HGPS 症例の臨床像の検討

これまでの国内調査で把握している HGPS 症例のうち、遺伝学的検査により古典型 HGPS と診断確定している 4 例と、今回の調査により把握したアジアの古典型 HGPS 症例の臨床像を検討した。

(3) 指定難病登録に向け要望提出

国内症例で成人例を認めたことを受け、指定難病登録のため、要望提出を行った。

(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) アジアにおける古典型 HGPS 症例の検索

2017 年 5 月時点で、アジアにおける 30 例の HGPS 症例に関する論文を確認した。しかし、遺伝学的検査により LMNA 遺伝子の G608G 変異の確認している症例は韓国 1 例、中国 2 例の計 3 例のみであった。

(2) 日本国内、アジアの古典型 HGPS 症例の臨床像の検討

国内 4 例(Case1-4)、韓国 1 例(Case5-6)、中国 2 例(Case7)の臨床像について検討を行った。国内症例については、三次詳細調査の結果を、中国・韓国の症例については、論文中の臨床症状についての記載をもとに検討した(参考資料③)

成長障害

成長障害は国内 4 症例すべてにおいて、出生直後から認められた。うち 3 例は生後 6 か月以内に体重が 3 パーセントイルを下回り、生後 1 年以内に身長も 3 パーセントイルを下回っていた。12 歳以上の Case3、4 において二次性徴期の急峻な体重増加は認められなかった。

身体的特徴

強皮症様皮膚は 7 症例全てで認められ、生後 2 か月以内と早期から認められていた。

骨・関節症状

小顎、関節拘縮を全例で認めた。

脳血管障害・心血管疾患

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、5 歳である Case1 を除き、10~15 歳のすべての国内症例で認められた。脂質異常症、高血圧、糖尿病は、一部の症例で認められるのみであった。

(3) 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④)

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。有病率は約 1800 万人に 1 人と言われている。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。

前年度までの調査で得られた計 8 例 (男性 4 例女性 4 例) の詳細な臨床データのうち、本年度は遺伝学的検査により診断確定している古典型 HGPS の 4 例について、韓国や中国の 3 症例とともに検討を行った。

身体的な特徴は、これまでに欧州や米国から数多く報告されている古典型 HGPS の臨床像と同様であった。強皮症様皮膚は、生後 2 か月以内と早期から認められるため、早期診断のために、重要な所見であると考えられた。

脳血管障害は、国内 10 歳以上の症例 (Case2-4) の全例で認められ、心血管疾患に比し、高頻度であった。これまで、心血管疾患よりも脳血管障害の頻度が高いということは報告されておらず、国内症例の特徴の可能性もあるが、症例数が少ないため、今後の検討課題である。

国内全国調査において、1 例はマスメディアの過剰な取材等の影響で、調査への協力が得られなかった。HGPS 患者の臨床症状に加え、QOL 向上に向けた取り組みも今後必要である。

前年度までの調査で、HGPS 成人例が確認された。成人例は、調査時 27 歳で、甲状腺癌、骨肉腫の合併を認めた。腫瘍性病変に関してこれまで報告が少なかったが、遺伝子変異部位の異なる HGPS 非典型例では、平均寿命の生存が期待でき、早老症に伴う注意すべき合併症も多岐に渡る可能性が示唆される。現在 HGPS は小児慢性特定疾病対象疾患であるが、長期生存例においても、十分な社会的支援が受けられるよう、指定難病への登録に向けた働きかけをさらに継続していく。

E. 結論

平成 24～28 年度に実施した HGPS 全国疫学調査結果に、アジアの古典型 HGPS 症例を加え、その臨床像について検討を行った。欧米からの報告と同様の結果が得られたが、今後は HGPS 非典型例も含め幅広く症例を集積、検討する必要がある。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

1) Sato-Kawano N, Takemoto M, Okabe E, Yokote K, Matsuo M, Kosaki R, Ihara K. The clinical characteristics of Asian patients with classical-type Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *J Hum Genet.* 2017 Dec; 62: 1031-1035.

2. 学会発表

- 1) 川野奈々江, 井原健二, 小崎里華, 松尾宗明, 竹本稔, 横手幸太郎: Hutchinson-Gilford Progeria 症候群の全国調査. 第 120 回日本小児科学会学術集会. 2017. 4. 14. 東京.
- 2) Kawano N, Takemoto M, Yokote K, Matsuo M, Kosaki R, Ihara K. The clinical characteristics of Asian patients with classical-type Hutchinson-Gilford progeria syndrome. 第 62 回日本人類遺伝学会学術集会. 2017. 11. 16. 神戸
- 3) Kawano N, Takemoto M, Yokote K, Matsuo M, Kosaki R, Ihara K. Hutchinson-Gilford progeria syndrome; national Japanese survey and analysis of Asian patients. 第 40 回日本小児遺伝学会学術集会. 2018. 1. 13. 東京.
- 4) Kawano N, Takemoto M, Yokote K, Matsuo M, Kosaki R, Ihara K. Established of a care system aimed at improving QOL of Patients with Hutchinson-Gilford progeria syndrome in Japan. International Meeting on RECQ Helicases and Related Diseases 2018. 16-18 February, 2018, Chiba, Japan

5) Ihara K, Sato-Kawano N, Takemoto M, Okabe E, Yokote K, Matsuo M, Kosaki R. The clinical characteristics of Asian patients with classical-type Hutchinson-Gilford progeria syndrome. International Meeting on RECQ Helicases and Related Diseases 2018. 16-18 February, 2018, Chiba, Japan

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

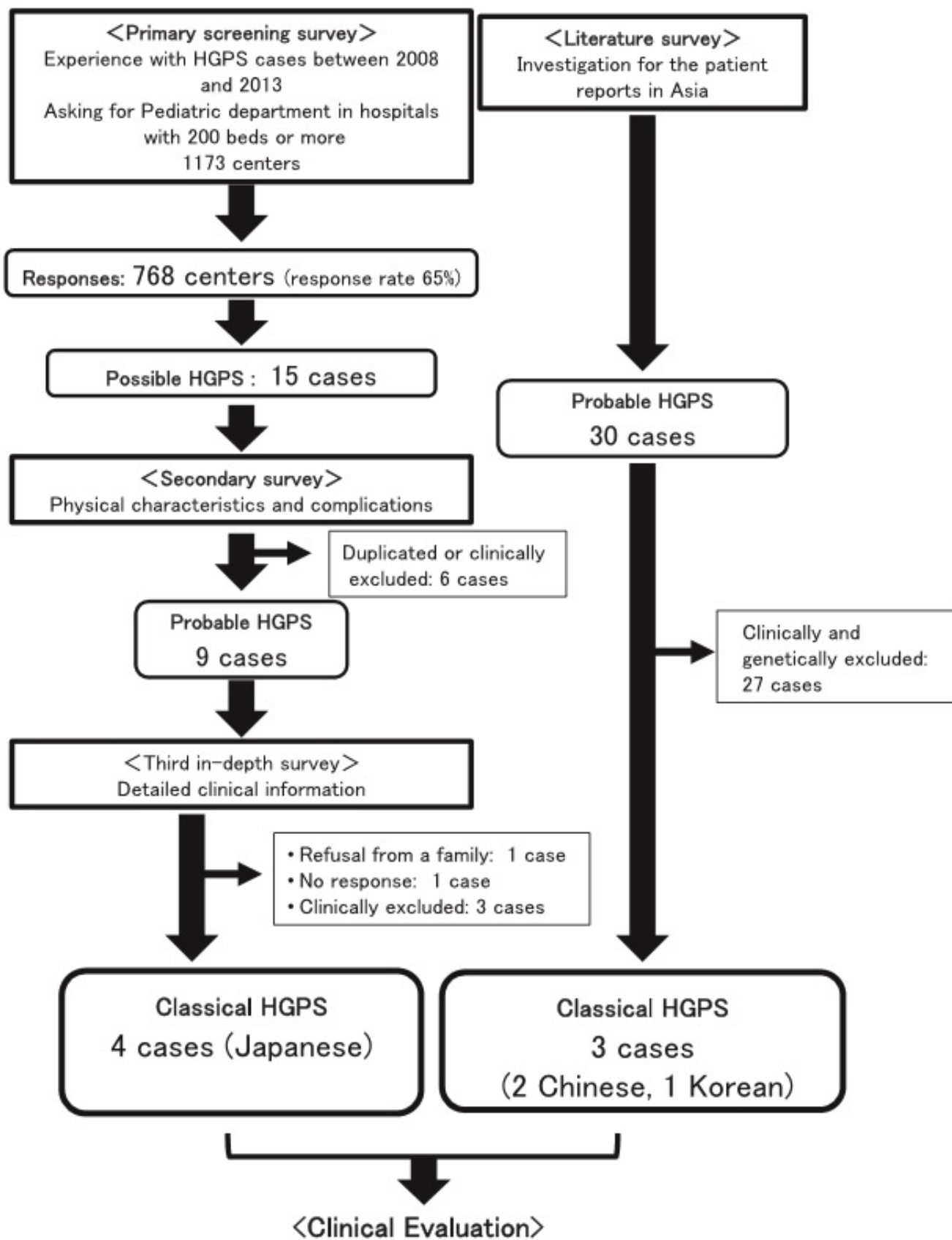
2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

参考資料①



参考資料②

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①

Case	1	2	3	4	5	6	7	Prevalence of symptoms (%)	
Sex	Female	Male	Female	Male	Male	Male	Female		
Ethnicity	Japanese	Japanese	Japanese	Japanese	Korean	Chinese	Chinese		
Gestational age	37 w	38 w	38 w	37 w	Full term	Full term	ND		
Birth height	47 cm	ND	49 cm	45 cm	ND	ND	ND		
Birth weight	2576 g	2580 g	2838 g	2720 g	3350 g	3500 g	ND		
Age at evaluation	5 y	10 y	15 y	15 y	4 y	6 y	8 m		
Age at diagnosis (mean)	0y 5m	0y 8m	1y 0m	2y 7m	ND	ND	ND	(1 y 2m)	
Age at death (mean)	-	10y	—	15y	—	—	—	(12.5y)	
Growth									
Acquired short stature (<3rd percentile)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	ND	6/7	(86%)
Acquired low weight (<3rd percentile)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	ND	6/7	(86%)
Body fat									
Diminished subcutaneous fat	Yes (1 m)	Yes	Yes (10 m)	Yes	ND	Yes	ND	5/7	(71%)
Prominent scalp veins	Yes	Yes	Yes (10 m)	Yes	Yes	Yes	Yes	7/7	(100%)
Prominent eyes	Yes	Yes	Yes (10 m)	Yes	Yes	Yes	ND	6/7	(86%)
Circumoralcyanosis	Yes	ND	ND	Yes	ND	ND	ND	2/7	(29%)
Skin/hair/nails/eyes									
Pigmentation	No	ND	ND	Yes	ND	Yes	ND	2/7	(29%)
Sclerodermatous skin	Yes (1 m)	Yes (2 m)	Yes (2 m)	Yes (0 m)	Yes	Yes (1 m)	Yes (0 m)	7/7	(100%)
Loss of scalp hair	Yes (14 m)	Yes	Yes (10 m)	Yes (2 y)	Yes (1 y)	Yes (1 m)	ND	6/7	(86%)
Oral/dental									
Delayed eruption of primary teeth	ND	ND	ND	ND	ND	Yes	ND	1/7	(14%)
Skeletal system/joints									
Delayed closure of the anterior fontanelle	ND	Yes	ND	ND	Yes	Yes	ND	3/7	(43%)
Micrognathia	Yes	Yes	Yes (1 y)	Yes	ND	Yes	ND	5/7	(71%)
Osteoarthritis	Yes	Yes	Yes	Yes	ND	ND	ND	4/7	(57%)
Coxa valga	ND	ND	ND	Yes	ND	ND	ND	1/7	(14%)
Cardiovascular/neurovascular									
Diabetes	No	ND	Yes	Yes	ND	ND	ND	1/7	(14%)
Dyslipidemia	No	ND	ND	Yes	ND	ND	ND	2/7	(29%)
Hypertension	No		No	ND	ND	ND	ND	0/7	(0%)
Cerebral hemorrhage	No	Yes (10 y)	No	Yes (12y)	ND	ND	ND	2/7	(29%)
Cerebral infarction	No	Yes (7 y)	Yes (6 y)	Yes (9 y)	ND	ND	ND	3/7	(43%)
Ischemic heart disease	No	No	Yes (9 y)	No	ND	ND	ND	1/7	(14%)

Abbreviations: HGPS, Hutchinson-Gilford progeria syndrome; m, months; ND, not determined; y, years.

参考資料④

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、○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 (a)

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。

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

研究代表者 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 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 (peakV _O 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

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 | |

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。

別紙4

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト (参考)

書籍

なし

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sato-Kawano N, Takemoto M, Okabe E, Yokote K, Matsuo M, Kosaki R, <u>Ihara K.</u>	The clinical characteristics of Asian patients with classical-type Hutchinson-Gilford progeria syndrome.	J Hum Genet	62	1031-1035	2017