

## 資料

### 小児慢性特定疾病 疾患概要

疾患群	神経・筋疾患群
大分類（区分）	先天性グリコシルホスファチジルイノシトール（GPI）欠損症
-細分類（疾病名）	先天性グリコシルホスファチジルイノシトール（GPI）欠損症
細分類（よみ）	せんてんせいぐりこしるほすふぁちじるいのしとーるけっそんしょう
細分類（英名）	Inherited GPI deficiency (IGD)

#### 1 概念・定義

糖脂質からなる GPI アンカーは、ほ乳類の細胞においては 150 種以上の蛋白質の膜結合に用いられている。これら種々の GPI アンカー型タンパク質は小胞体でタンパク質部分と GPI アンカーが別々に合成されて結合し、小胞体やゴルジ体で修飾されて、細胞膜表面に輸送されるが、先天的な遺伝子変異によりこの過程に異常が生じるのが、先天性 GPI 欠損症 (IGD) である。

IGD では、知的障害が必発であり、難治性てんかんや顔貌・消化管・腎尿路系・手指・足趾などの形態異常、難聴などを呈する。重症例では、重度心身障害児・者となる。診断には、顆粒球のフローサイトメトリー、遺伝子検査が必要である。従来 Mabry 症候群として知られていた、高アルカリホスファターゼ (ALP) 血症、精神運動発達遅滞・てんかんを呈する疾患が IGD であることが明らかになっているが、今後もオーバーラップする疾患が見つかってくると考えられる。

#### 2 病因

GPI が欠損すると 150 種以上の GPI アンカー型蛋白質が細胞表面に発現できないので GPI 生合成遺伝子の完全欠損は胎生致死になる。IGD は 27 個の GPI 生合成や修飾に関わる遺伝子のうちのどれかが様々な程度に活性が低下した部分欠損症である。現在までの 17 種の遺伝子欠損による IGD が報告されている。症状は細胞膜上の GPI アンカー型蛋白質の発現低下や構造異常によって起こり、変異遺伝子やその活性低下の程度により多様な症状を示す。症状のうち、てんかんの原因の一つとして GPI アンカー型蛋白質である ALP の発現低下が挙げられる。

### 3 疫学

研究班が把握している国内症例は 25 家系 33 人であるが、IRUD や他のプロジェクトの遺伝子解析により診断された症例は把握できていないのでさらに増加していると考えられる。海外症例を含めると現在までに 148 家系、216 例の IGD 症例がある。

### 4 臨床症状

#### 主症状

周産期異常を伴わない知的障害があり、多くは運動発達の遅れ、てんかんを伴い時に家族性に見られる。

他に頻度の高い症状や重要な症状として以下の症状がある。

新生児期、乳児期早期発症の難治性てんかん

顔貌異常：両眼解離、幅の広い鼻梁、長い眼裂・テント状の口、口唇・口蓋裂、耳介の形態異常

手指、足趾の異常：末節骨の短縮、爪の欠損・低形成

その他の奇形：肛門・直腸の異常、ヒルシュスプルング病、水腎症、心奇形など

難聴、眼・視力の異常

皮膚の異常：魚鱗癬など

筋緊張低下、関節拘縮、四肢の短縮

易感染性

### 5 検査所見

1. 多くは末梢血顆粒球のフローサイトメーター解析によりCD16の発現低下を示す。

2. 以下の検査所見が見られることがある。

高アルカリホスファターゼ（ALP）血症（年齢別正常値の上限を超える）

手指・足趾のX線写真で末節骨欠損

聴性脳幹反応（ABR）の異常

脳MRIの拡散強調画像（DWI）、あるいはT2強調画像にて基底核・脳幹の高信号領域、進行性の小脳萎縮、髄鞘化の遅延

3. GPIアンカー型タンパク質の生合成および発現・修飾・輸送などに関与する遺伝子のいずれかに変異をみとめる。

## 6 診断の際の留意点

責任遺伝子の種類や、活性低下の程度によって症状はさまざまである。主症状に加えてその他の症状が一つ以上認められる場合には末梢血顆粒球のフローサイトメーター検査と遺伝子検査を行う。顆粒球の CD16 の有意な低下を認められるか、遺伝子検査により GPI アンカー型タンパク質の生合成および発現・修飾・輸送などに関与する遺伝子のいずれかに変異をみとめたばあいに、IGD と診断する。

## 7 治療

### 対症療法

抗てんかん薬、筋弛緩薬、消化管運動改善薬など

経管栄養、呼吸補助（気管切開、喉頭離断、在宅人工呼吸）

手術（口唇・口蓋裂修復術、鎖肛修復術、無神経節腸管切除術・口側正常腸管肛門吻合術など）

理学療法、作業療法、言語療法

### ビタミン B6 補充療法

（今後 活性化葉酸、ビタミン B1）

## 8 合併症

難治性てんかん、ヒルシュスプルング病、口唇・口蓋裂、難聴、魚鱗癬、脂質異常、先天性心疾患、水腎症、鎖肛、骨の異常

## 9 予後

小脳萎縮や白質変性症など神経症状は生後も進行することがある。生命予後は臓器の奇形や皮膚のバリア機能、易感染性、難治性てんかんの有無によるが、これらは責任遺伝子の種類と、変異による活性低下の程度に大きく依存する。精神運動発達については、重度に遅れている症例が多い。

## 10 成人期以降の注意点

成人期まで達した症例に関しては、まだ報告数が少ないので現状は不明であるが、てんかんと重度精神運動発達遅滞を有する症例が多く、多くは経済的自立・就労は不可能であると考えられる

## 11 参考文献

Tanigawa et al. Phenotype-genotype correlations of PIGO deficiency with variable phenotypes from infantile lethality to mild learning difficulties. *Hum Mutat.* 2017 Jul;38(7):805-815.

Murakami Y, Kinoshita T. Inherited GPI deficiencies: a new disease with intellectual disability and epilepsy. *No To Hattatsu.* 2015 Jan;47(1):5-13. Review.

Kuki I et al. Vitamin B6-responsive epilepsy due to inherited GPI deficiency. *Neurology.* 2013 Oct 15;81(16):1467-9.

## 小児慢性特定疾病 診断の手引き

疾患群	神経・筋疾患群
大分類（区分）	先天性グリコシルホスファチジルイノシトール（GPI）欠損症
細分類（疾病名）	先天性グリコシルホスファチジルイノシトール（GPI）欠損症
状態の程度	運動障害、知的障害、意識障害、自閉傾向、行動障害（自傷行為又は多動）、けいれん発作、皮膚所見（疾病に特徴的で、治療を要するものをいう。）呼吸異常、体温調節異常、温痛覚低下、骨折又は脱臼のうち一つ以上の症状が続く場合

「状態の程度」に合致する具体的な対象範囲	
どのような症状がある者を小慢対象とすべきか	<p>通常、国が定める対象範囲である「状態の程度」は意図的に漠然とした記載となっています。この文言に矛盾しない医学的に助成を受ける必要があると思われる対象者について、具体的に記載をお願いいたします。</p> <p>先天性 GPI 欠損症を有する患者で、</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>実用的な独歩が不可能な運動障害(独歩可能距離が平坦地で 1km 未満)を呈する場合 <ul style="list-style-type: none"> <li>軽度知的障害以下の知的障害</li> <li>日常的な社会生活・学業生活・職業に影響が及ぶ自閉性・多動・注意欠陥・行動障害などの発達障害関連症状を認める場合</li> <li>年 1 回以上のてんかん発作</li> <li>治療を要する皮膚症状</li> <li>呼吸不全、誤嚥性肺炎などで在宅人工呼吸、気管切開などの呼吸補助を要する場合 <ul style="list-style-type: none"> <li>嚥下困難のために経管栄養を要する場合</li> <li>呼吸異常、体温調節異常、心拍・血圧調節異常、睡眠リズム障害など、自律神経障害のある場合</li> <li>骨粗鬆症、股関節脱臼、側弯などの整形外科的合併症を有する場合</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>

診断基準	
A 症状	<p>1. 主症状 周産期異常を伴わない知的障害・運動発達障害(必発)。多くはてんかんを伴い、時に家族性に見られる。</p> <p>2. 他に頻度の高い症状や重要な症状として以下の症状がある。          新生児期、乳児期早期発症の難治性てんかん          顔貌異常：両眼解離・幅の広い鼻梁・長い眼裂・テント状の口・口唇、口蓋裂・耳介の形態異常          手指、足趾の異常：末節骨の短縮・爪の欠損、低形成          その他の奇形：肛門、直腸の異常・ヒルシュスブルング病・水腎症・心奇形など          難聴・眼、視力の異常          皮膚の異常：魚鱗癬など          筋緊張低下、関節拘縮、四肢の短縮          易感染性</p>
B 検査所見	<p>1. 多くは末梢血顆粒球のフローサイトメーター解析によりCD16の発現低下を示す。</p> <p>2. 以下の検査所見が見られることがある。          高アルカリホスファターゼ(ALP)血症(年齢別正常値の上限を超える)          手指・足趾のX線写真で末節骨欠損          聴性脳幹反応(ABR)の異常          脳MRIの拡散強調画像(DWI)あるいはT2強調画像にて基底核・脳幹の高信号領域、進行性の小脳萎縮、髄鞘化の遅延</p>
C 遺伝学的検査等	<p>GPIアンカー型タンパク質の生合成および発現・修飾・輸送に関与する遺伝子(PIGA, PIGY, PIGQ, PIGH, PIGC, PIGP, PIGL, PIGW, PIGM, PIGX, PIGV, PIGN, PIGB, PIGB, PIGO, PIGF, PIGG, PIGZ, PIGK, PIGT, PIGS, GPAA1, PIGU, PGAP1, PGAP2, PGAP3等のいずれかの機能に影響する変異を認める。          (備考)以下の場合に遺伝子解析に進む。          A-1 と B-1 を満たすもの          A-1 を満たし A-2、B-2 のうち合わせて1つ以上を満たす場合</p>

D 鑑別診断	先天性 GPI 欠損症が原因ではない大田原症候群、West 症候群、Lennox-Gastaut 症候群などの難治性てんかん、種々の程度の精神発達遅滞・知的障害、Hirschsprung 病、口唇・口蓋裂
E-1 確実例	A-1 と C を満たすもの
E-2 疑い例	A-1 と B-1 を満たすもの
参考文献	<p>Tanigawa et al. Phenotype-genotype correlations of PIGO deficiency with variable phenotypes from infantile lethality to mild learning difficulties.<u>Hum Mutat.</u> 2017 Jul;38(7):805-815.</p> <p>Murakami Y, Kinoshita T.Inherited GPI deficiencies;a new disease with intellectual disability and epilepsy.No To Hattatsu. 2015 Jan;47(1):5-13. Review.</p> <p>Kuki I et al. Vitamin B6-responsive epilepsy due to inherited GPI deficiency. <u>Neurology.</u> 2013 Oct 15;81(16):1467-9.</p>

## 小児慢性特定疾病 医療意見書

### 医療意見書（項目表）

状態の程度	運動障害、知的障害、意識障害、自閉傾向、行動障害（自傷行為又は多動）、けいれん発作、皮膚所見（疾病に特徴的で、治療を要するものをいう。）、呼吸異常、体温調節異常、温痛覚低下、骨折又は脱臼のうち一つ以上の症状が続く場合
-------	--

1. 臨床所見			
臨床所見（診断時）	症状	知的障害	なし、境界、軽度、中等度、重度、最重度、不明
		発達障害	なし、自閉症スペクトラム、注意欠如多動症、限局性学習症、その他、不明
		発達障害（その他）	<自由記載>
		移動障害	なし、走行、独立歩行、介助歩行、独立位、伝歩、坐位（移動可）、坐位（移動不可）、寝返り、寝たきり、不明
		てんかん	なし、ウェスト症候群、レノックス・ガストー症候群、焦点性てんかん、その他
		顔貌異常	眼角開離、長い眼瞼裂、広い鼻梁、テント状の上口唇、口唇裂、口蓋裂、耳介形態異常、その他
		手指・足趾の異常	末節骨短縮、爪低形成、爪欠損、その他
		その他の奇形	鎖肛、ヒルシュスプルング病、水腎症、心奇形、その他
		聴力異常、視覚異常、目の異常	難聴、視力異常、その他
		皮膚の異常	魚鱗癬、反復性皮下膿瘍、その他
		筋・関節の異常	筋緊張低下、関節拘縮、四肢の短縮
臨床所見（申請時） 診断から3か月以内の場合は記載不要	症状	知的障害	なし、境界、軽度、中等度、重度、最重度、不明
		発達障害	なし、自閉症スペクトラム、注意欠如多動症、限局性学習症、その他、不明
		発達障害（その他）	<自由記載>
		移動障害	なし、走行、独立歩行、介助歩行、独立位、伝歩、坐位（移動可）、坐位（移動不可）、寝返り、寝たきり、不明
		てんかん	なし、ウェスト症候群、レノックス・ガストー症候群、焦点性てんかん、その他

		顔貌異常	眼角開離、長い眼瞼裂、広い鼻梁、テント状の上 口唇、口唇裂、口蓋裂、耳介形態異常、その他
		手指・足趾の異常	末節骨短縮、爪低形成、爪欠損、その他
		その他の奇形	鎖肛、ヒルシュスプルング病、水腎症、心奇形、 その他
		聴力異常、視覚異常、目の異常	難聴、視力異常、その他
		皮膚の異常	魚鱗癬、反復性皮下膿瘍、その他
		筋・関節の異常	筋緊張低下、関節拘縮、四肢の短縮
<b>2. 検査所見</b>			
検査所見（診断時）	血液検査	血清 ALP	未実施、年齢正常値と比較して 常時高値、時に 高値、正常範囲内、時に低値、常時低値
	画像検査	単純 X 線検査（手指・足趾） 実施時年齢 所見	未実施、実施 末節骨の低形成、欠損 年 月 日 <自由記載>
		MRI 検査（頭部）	未実施、基底核 T2 高信号、脳幹 T2 高信号、基底 核 DWI 高信号、脳幹 DWI 高信号、小脳萎縮、髄鞘 化遅延、その他 年 月 日 <自由記載>
	生理検査	脳波検査	未実施、 suppression-burst パターン、 hyparrhythmia、fast rhythm、全般性遅棘徐波、 全般性異常波、局在性徐波、局在性異常速波、そ の他 年 月 日 <自由記載>
		聴性脳幹反応(ABR)	未実施、所見なし、I 波潜時延長、V 波出現不良 年 月 日 <自由記載>
検査所見（申請時） 診断から 3 か月以 内の場合は記載不要	血液検査	血清 ALP	未実施、年齢正常値と比較して 常時高値、時に 高値、正常範囲内、時に低値、常時低値
	画像検査	単純 X 線検査（手指・足趾） 実施時年齢 所見	未実施、実施 末節骨の低形成、欠損 年 月 日 <自由記載>
		MRI 検査（頭部）	未実施、基底核 T2 高信号、脳幹 T2 高信号、基底 核 DWI 高信号、脳幹 DWI 高信号 小脳萎縮、髄鞘 化遅延、その他 年 月 日 <自由記載>
	生理検査	脳波検査	未実施、 suppression-burst パターン、 hyparrhythmia、fast rhythm、全般性遅棘徐波、 全般性異常波、局在性徐波、局在性異常速波、そ の他 年 月 日 <自由記載>
		聴性脳幹反応(ABR)	未実施、所見なし、I 波潜時延長、V 波出現不良 年 月 日

			<自由記載>
<b>3. その他の所見</b>			
その他の所見（申請時）	合併症	合併症 詳細	なし、あり <自由記載>
	家族歴		
<b>4. 経過</b>			
経過（申請時）	薬物療法	薬物療法 詳細	なし、あり <自由記載>
		呼吸管理	酸素療法
		持続陽圧呼吸	なし、あり
		人工呼吸管理	なし、あり
		気管切開管理	なし、あり
		気管挿管	なし、あり
		経管栄養（腸瘻・胃瘻含む）	なし、あり
	手術	手術 実施日 術式 所見	未実施、実施 年 月 日 <自由記載> <自由記載>
<b>5. 今後の治療方針</b>			
今後の治療方針（申請時）			
		運動部活動	可 条件付可 禁

栄養管理