

指定難病 資料

320 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

概要

1. 概要

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。GPI が欠損するとこれらの全ての蛋白質が細胞表面に発現できない。現在までに 27 個の遺伝子が GPI アンカー型蛋白質の生合成や、修飾に必要であることがわかっている。最近、これらの遺伝子の変異による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(Inherited GPI deficiency: IGD)が次々と見つかり、現在までに 15 種類の遺伝子による IGD が報告されている。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ると思われる。

2. 原因

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。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. 症状

必須症状は、精神・運動発達の遅れで、多くはてんかンを伴う。大田原症候群・ウエスト症候群など乳児早期発症の難治性てんかんと診断された患者のなかにも見つかり、他によく見られる特徴として顔貌異常(両眼解離、 TENT 状の口)、手指・足趾の異常(末節骨の短縮、爪の欠損等)、難聴、その他の奇形(肛門・直腸の異常、ヒルシュスプルング病、水腎症等)等がある。一部の患者では高 ALP 血症がみられるので、診断の良い指標となっている。末梢血顆粒球のフローサイトメトリー検査で GPI アンカー型タンパク質である CD16 の発現低下があることで診断が確定するが、責任遺伝子の同定のためにターゲットエクソームあるいは全エクソーム解析による遺伝子解析を必要とする。

4. 治療法

IGD にみられるてんかんの原因の一つとして、神経細胞表面に発現する ALP の発現低下によりビタミン B₆ の脱リン酸化がおこらないため、細胞内に取り込めないことがあげられる。細胞内のビタミン B₆ が欠乏すると、神経細胞の興奮を押さえる GABA 合成が低下するので痙攣発作がおこる。リン酸化のないビタミン B₆ (ピリドキシン)の投与がてんかん発作に有効な症例がある。その他にも有効な補充療法の開発にむけて研究が行われている。

5. 予後

遺伝子異常による疾患で、発生初期からの発達異常を伴うので根本治療は今のところない。症状の程度は軽度の知的障害等から、最重度は多臓器の奇形や難治性てんかん、重度の精神・運動発達の遅れを呈して新生児・乳児期に死亡する。また胎内死亡の症例も報告されている。最重度の症例以外の多くは成人期まで生存し、痙攣のコントロール等の対症療法を中心とする長期の療養を要する。

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
未解明(遺伝子異常による疾患であるが病態については未解明)
3. 効果的な治療方法
未確立(根本的な治療法はない。種々の対症療法。ピリドキシンの補充療法が有効な症例がある。)
4. 長期の療養
必要(発症後、生涯にわたって治療の継続を要する。)
5. 診断基準
あり(学会承認の診断基準)
6. 重症度分類
Barthel Index を用いて、85 点以下を対象とする。

情報提供元

「先天性 GPI 欠損症の症例登録システムの構築と実態調査及び早期診断法の確立」

代表者 大阪大学微生物病研究所 准教授 村上良子

「先天性 GPI 欠損症の診療ガイドラインの整備と病態解析及び治療法の開発」

代表者 大阪大学微生物病研究所 准教授 村上良子

< 診断基準 >

Definite、Probableを対象とする。

A. 症状

1. 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。

2. 他に頻度の高い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¹

その他の奇形：肛門・直腸の異常、無ガングリオン性巨大結腸、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

高アルカリホスファターゼ血症

B. 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)にて基底核に高信号、進行性の小脳萎縮、髄鞘化の遅延

C. 遺伝学的検査

GPIアンカー型タンパク質の生合成および発現・修飾・輸送に關与する遺伝子(*PIGA*、*PIGY*、*PIGQ*、*PIGH*、*PIGC*、*PIGP*、*PIGL*、*PIGW*、*PIGM*、*PIGX*、*PIGV*、*PIGN*、*PIGB*、*PIGQ*、*PIGF*、*PIGG*、*PIGZ*、*PIGK*、*PIGT*、*PIGS*、*GPAA1*、*PIGU*、*PGAP1*、*PGAP2*、*PGAP3*、*PGAP5*、*PGAP6* 等のいずれかに変異を認める。)

D. 鑑別診断

先天性GPI欠損症が原因でない大田原症候群、ウエスト症候群、ヒルシュスプルング病

< 診断のカテゴリー >

Definite: 1) Aの1 + Bの1 + Cを満たすもの

2) Bの1を満たさないが、Aの1 + Aの2のうち1項目以上 + Cを満たすもの*

Probable: Aの1 + Bの1を満たすもの

*備考: 病型によっては(PGAP1、PGAP3、PIGG 欠損症など) Bの1を満たさないものがあるので、

Aの1に加え、Aの2のうち1項目以上を満たしていれば遺伝子診断を行う。

この病型については診断のために遺伝子解析が必須である。

<重症度分類>

Barthel Index で 85 点以下を対象とする。

	質問内容	点数
1 食事	自立、自助具などの装着可、標準的時間内に食べ終える	10
	部分介助(たとえば、おかずを切って細かくしてもらう)	5
	全介助	0
2 車椅子からベッドへの移動	自立、ブレーキ、フットレストの操作も含む(歩行自立も含む)	15
	軽度の部分介助または監視を要する	10
	座ることは可能であるがほぼ全介助	5
	全介助または不可能	0
3 整容	自立(洗面、整髪、歯磨き、ひげ剃り)	5
	部分介助または不可能	0
4 トイレ動作	自立(衣服の操作、後始末を含む、ポータブル便器などを使用している場合はその洗浄も含む)	10
	部分介助、体を支える、衣服、後始末に介助を要する	5
	全介助または不可能	0
5 入浴	自立	5
	部分介助または不可能	0
6 歩行	45m以上の歩行、補装具(車椅子、歩行器は除く)の使用の有無は問わず	15
	45m以上の介助歩行、歩行器の使用を含む	10
	歩行不能の場合、車椅子にて45m以上の操作可能	5
	上記以外	0
7 階段昇降	自立、手すりなどの使用の有無は問わない	10
	介助または監視を要する	5
	不能	0
8 着替え	自立、靴、ファスナー、装具の着脱を含む	10
	部分介助、標準的な時間内、半分以上は自分で行える	5
	上記以外	0
9 排便コントロール	失禁なし、浣腸、坐薬の取り扱いも可能	10
	ときに失禁あり、浣腸、坐薬の取り扱いに介助を要する者も含む	5
	上記以外	0
10 排尿コントロール	失禁なし、収尿器の取り扱いも可能	10
	ときに失禁あり、収尿器の取り扱いに介助を要する者も含む	5
	上記以外	0

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者については、医療費助成の対象とする。

指定難病 調査票

臨床調査個人

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

新規
更新

基本情報

受給者番号					
姓(かな)	名(かな)				
姓(漢字)	名(漢字)				
郵便番号	住所				
生年月日	西暦	年	月	日	性別 1.男 2.女
出生市区町村					
出生時氏名(変更のある場合)	姓(かな)	名(かな)			
	姓(漢字)	名(漢字)			
家族歴	1.あり 2.なし 3.不明 発症者続柄 1.父 2.母 3.子 4.同胞(男性) 5.同胞(女性) 6.祖父(父方) 7.祖母(父方) 8.祖父(母方) 9.祖母(母方) 10.いとこ 11.その他 続柄()				
発症年月	西暦	年	月		
社会保障	介護認定	1.要介護	2.要支援	3.なし	要介護度 1 2 3 4 5
生活状況					
移動の程度	1.歩き回るのが問題はない 2.いくらか問題がある 3.寝たきりである				
身の回りの管理	1.洗面や着替えに問題はない 2.いくらか問題がある 3.自分でできない				
ふだんの活動	1.問題はない 2.いくらか問題がある 3.行うことができない				
痛み/不快感	1.ない 2.中程度ある 3.ひどい				
不安/ふさぎ込み	1.問題はない 2.中程度 3.ひどく不安あるいはふさぎ込んでいる				

診断基準に関する事項

A. 症状(該当する項目に☐を記入する)

1. 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がある	1.あり 2.なし 3.不明
てんかんを伴う 家族性に見られる	
2. 他に頻度の高い症状	
新生児期、乳児期早期発症の難治性てんかん	1.あり 2.なし 3.不明
顔貌異常	1.あり 2.なし 3.不明
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	1.あり 2.なし 3.不明
末節骨の短縮 爪の欠損、低形成	
その他の奇形	1.あり 2.なし 3.不明
肛門、直腸の異常 ヒルシュスプルング病 無ガングリオン性巨大結腸 水腎症 心奇形 その他 ()	
難聴・眼、視力の異常	1.あり 2.なし 3.不明
難聴 眼、視力の異常	
皮膚の異常	1.あり 2.なし 3.不明
魚鱗癬 その他 ()	
筋・関節の異常	1.あり 2.なし 3.不明
筋緊張低下 関節拘縮 四肢の短縮	
高アルカリホスファターゼ (ALP) 血症	1.あり 2.なし 3.不明

B. 検査所見 (該当する項目に☑を記入する)

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	1.該当 2.非該当 3.不明
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)	1.あり 2.なし 3.不明
X線写真:手指・足趾の末節骨欠損	1.あり 2.なし 3.不明
聴性脳幹反応 (ABR) の異常	1.あり 2.なし 3.不明
脳 MRI:拡散強調画像 (DWI) にて基底核に以下の症状が見られる	1.あり 2.なし 3.不明
高信号、進行性の小脳萎縮 髄鞘化遅延	

C. 遺伝学的検査 (該当する項目に☑を記入する)

遺伝子検査の実施	1.実施 2.未実施
<i>PIGA PIGY PIGQ PIGH PIGC PIGP PIGL PIGW PIGM PIGX PIGV PIGN PIGB PIGO</i>	
<i>PIGF PIGG PIGZ PIGK PIGT PIGS GPAA1 PIGU PGAP1 PGAP2 PGAP3 PGAP5 PGAP6</i>	
その他 ()	

D. 鑑別診断

以下の疾病を鑑別し、全て除外できる。除外できた疾病には☑を記入する。	1.全て除外可 2.除外不可 3.不明
先天性 GPI 欠損症が原因でない 大田原症候群 ウエスト症候群 ヒルシュスプルング病	

<診断のカテゴリー> (該当する項目に☑を記入する)

Definite 1: Aの1+ Bの1+ Cを満たすもの
Definite 2: Bの1を満たさないが、Aの1+ Aの2のうち1項目以上+ Cを満たすもの
Probable: Aの1+ Bの1を満たすもの

いずれにも該当しない

症状の概要、経過、特記すべき事項など

--

治療その他

薬剤療法			
ビタミン B ₆ (ピリドキシン)	1.実施 2.未実施	治療効果	1.改善 2.不変 3.悪化 4.不明
その他	1.実施 2.未実施	薬物名 ()	治療効果 1.改善 2.不変 3.悪化 4.不明

重症度分類に関する事項

Barthel Index	
食事	1.自立、自助具などの装着可、標準的時間内に食べ終える(10点) 2.部分介助(たとえば、おかずを切って細かくしてもらう)(5点) 3.全介助(0点)
車椅子からベッドへの移動	1.自立、ブレーキ、フットレストの操作も含む(歩行自立も含む)(15点) 2.軽度の部分介助または監視を要する(10点) 3.座ることは可能であるがほぼ全介助(5点) 4.全介助または不可能(0点)
整容	1.自立(洗面、整髪、歯磨き、ひげ剃り)(5点) 2.部分介助または不可能(0点)
トイレ動作	1.自立(衣服の操作、後始末を含む、ポータブル便器などを使用している場合はその洗浄も含む)(10点) 2.部分介助、体を支える、衣服、後始末に介助を要する(5点) 3.全介助または不可能(0点)
入浴	1.自立(5点) 2.部分介助または不可能(0点)
歩行	1.45m以上の歩行、補装具(車椅子、歩行器は除く)の使用の有無は問わず(15点) 2.45m以上の介助歩行、歩行器の使用を含む(10点) 3.歩行不能の場合、車椅子にて45m以上の操作可能(5点) 4.上記以外(0点)
階段昇降	1.自立、手すりなどの使用の有無は問わない(10点) 2.介助または監視を要する(5点) 3.不能(0点)
着替え	1.自立、靴、ファスナー、装具の着脱を含む(10点) 2.部分介助、標準的な時間内、半分以上は自分で行える(5点) 3.上記以外(0点)
排便コントロール	1.失禁なし、浣腸、坐薬の取り扱いも可能(10点) 2.ときに失禁あり、浣腸、坐薬の取り扱いに介助を要する者も含む(5点) 3.上記以外(0点)
排尿コントロール	1.失禁なし、収尿器の取り扱いも可能(10点) 2.ときに失禁あり、収尿器の取り扱いに介助を要する者も含む(5点) 3.上記以外(0点)
合計点数	/100点

人工呼吸器に関する事項(使用者のみ記入)

使用の有無	1.あり								
開始時期	西暦	年	月	離脱の見込み	1.あり 2.なし				
種類	1.気管切開孔を介した人工呼吸器 2.鼻マスク又は顔マスクを介した人工呼吸器								
施行状況	1.間欠的施行 2.夜間に継続的に施行 3.一日中施行 4.現在は未施行								
生活状況	食事	自立	部分介助	全介助	車椅子とベッド間の移動	自立	軽度介助	部分介助	全介助
	整容	自立	部分介助/不可能		トイレ動作	自立	部分介助	全介助	
	入浴	自立	部分介助/不可能		歩行	自立	軽度介助	部分介助	全介助
	階段昇降	自立	部分介助/不可能		着替え	介助			
	排便コントロール	自立	部分介助	不能	排尿コントロール	自立	部分介助	全介助	
	ル	自立	部分介助	全介助		自立	部分介助	全介助	

医療機関名	指定医番号
医療機関所在地	電話番号 ()
医師の氏名	印 記載年月日：西暦 年 月 日 自筆または押印のこと

- ・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ありません。
(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ります。)
- ・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か月間で最も悪い状態を記載してください。
- ・診断基準、重症度分類については、「指定難病に係る診断基準及び重症度分類等について」(平成 年 月 日健発 第 号健康局長通知)を参照の上、ご記入ください。
- ・審査のため、検査結果等について別途提出をお願いすることがあります。