

## <Top ページ>

### 疾患概要



(写真はプロジェリア研究財団のご厚意によるものです。ダウンロード、コピー、配布や修正を禁止します)

#### 1. 「ハッチンソン・ギルフォード症候群」とはどのような病気ですか

1886年にJonathan Hutchinsonと1897年にHasting Gilfordが報告したことから命名された疾患です。遺伝性早老症の中でも特に症状が重い疾患で、動脈硬化による重篤な脳や心臓の血管障害が10歳台で起こることが多く、平均寿命は14.6歳と報告されています。

#### 2. この病気の患者さんはどのくらいいるのですか

きわめて稀な疾患で、国内で10例程度、全世界で350~400人の患者さんが報告されています。

#### 3. この病気はどのような人に多いのですか

出生後から痩せ気味で皮下脂肪が少なく皮膚が厚く光沢があり、身長体重の伸びが著しく悪く、髪の毛も少なく四肢の関節が少し曲がった状態で十分伸びないのが特徴とされています。

#### 4. この病気の原因はわかっているのですか

典型に分類される患者さんでは、LMNA遺伝子内の点突然変異 c.1824C>T (p.Gly608Gly)によりプロジェリンと呼ばれる異常物質が産生されます。典型的な臨床表現型の患者さんの約9割がこの病的バリエーションを保有しています。患者さんでは、加齢とともにプロジェリンが全身の細胞にたまってきて老化を引き起こすと考えられています。

#### 5. この病気は遺伝するのですか

典型に分類されるほとんどの患者さんはLMNA遺伝子の突然変異が原因のため通常は遺伝しません。LMNA遺伝子を含めた核ラミナを構成する分子の遺伝子変異によるラミノパチーに分類される疾患の場合、タイプにより常染色体劣性や常染色体優性の遺伝形式をとります。

#### 6. この病気ではどのような症状がおきますか

正常新生児として出生しますが、乳児期早期から皮膚が硬く光沢を帯びた感じに変化し、身長体重の伸びの著しい低下が現れてきます。乳幼児期から脱毛、前額突出、小顎等の早老様顔貌、皮膚の萎縮や硬化と関節拘縮（硬くて動きが悪くなること）が観察されるようになります。また、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加齢とともに顕在化し生命予後を規定する重要な合併症です。悪性腫瘍は10歳前後から起こる合併症として重要です。

#### 7. この病気にはどのような治療法がありますか

現時点では確立した治療法はありません。それぞれの症状に対する対症療法が主となりますが、近年Gタンパク質のファルネシル転移酵素阻害薬による治療が海外で試されており一定の効果が報告されています。そしてロナファルニブは、2020年11月米国食品医薬品局（FDA）に医薬品として承認されました。国内の患者さんがこの治療薬を選択することができるように、ロナファルニブの国内承認の申請手続きを進めています。

#### 8. この病気はどのような経過をたどるのですか

典型に分類される患者さんは10歳代でほぼ全例が亡くなってしまうと報告されています。一方で、非典型の患者さんでは40歳以上の長期生存例も報告されていますが、動脈硬化性の血管障害に加え、がんの発生（特に多重がん）に留意する必要があります。

#### 9. この病気は日常生活でどのような注意が必要ですか

それぞれの症状に合わせた社会的サポートを受けて頂くことが大切です。また定期的な検査と予防療法が大切です。

#### 10. この病気に関する資料・関連リンク

NPO法人のProgeria Research Foundationが英語のホームページで詳細な情報・資料を公開しています（<https://www.progeriaresearch.org/>）。

## トピックス

ファルネシル転移酵素阻害薬ロナファルニブは、2020年11月米国食品医薬品局（FDA）に医薬品として承認されました。ハッチンソン・ギルフォード症候群に対して認可された世界で初めての医薬品です。

Leslie B. Gordon 氏らの報告によると、Eiger BioPharmaceuticals 社の薬剤 Zokinvy™（ロナファルニブ）の内服治療により、約2年間の観察期間で有意な死亡率の低下を認めました（3.7% vs 33.3%）（JAMA 2018）。

<2 ページ目>

## ハッチンソン・ギルフォード症候群とは

### 1. 疾患について

#### 1. 概要

遺伝性早老症の中で最も症状が重篤な疾患。生後半年から2年で水頭症様顔貌、禿頭、脱毛、小顎及び強皮症を呈しますが、精神運動機能や知能は正常です。脳梗塞、冠動脈疾患、心臓弁膜症、高血圧、耐糖能障害及び性腺機能障害を合併し平均寿命は14.6歳と報告されています。

難病研究班の全国調査で約10人の患者が確認されており、成人例も含まれます。国内で20歳を超えた生存例が報告されています。頻度が高い合併症としては、脳血管障害、虚血性心疾患及び多重がんがあり、特に脳血管障害については繰り返し発症するという特徴があります。

#### 2. 原因

大多数の患者では、LMNA 遺伝子のエクソン11内の点突然変異（G608G, GGC>GGT）を認めます。スプライシング異常が生じ、N末の50アミノ酸が欠損した変異Lamin Aタンパク（progerin）が合成されます。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<sup>\*注1</sup>が持続し、核膜や核内マトリックスに異常を生じると推定されています。

\*注1：ファルネシル化とは、タンパク質に行われる修飾の一種です（タンパク質修飾にはこの他に「リン酸化」、「アセチル化」、「ユビキチン化」などがあります）。ファルネシル化により、タンパク質の末端には疎水性のプレニル基が結合します。末端が疎水性になったタンパク質は、その疎水性の部分を細胞膜内に挿入するため、タンパク質は細胞膜（細胞の内側）につなぎ留められます。つまり、ファルネシル化されたタンパク質は、細胞の内側の細胞膜上に存在するようになります。

#### 3. 症状

乳児期から全身の老化現象、成長障害及び特徴的顔貌を呈します。年齢を重ねるとともに、老化に伴う多彩な臨床徴候を呈します。

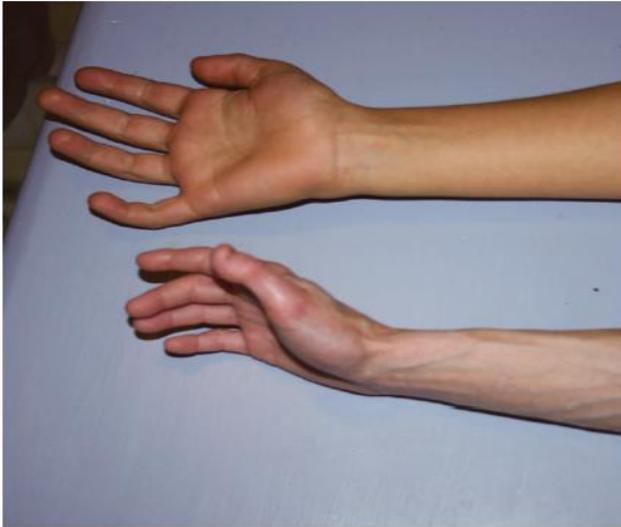
乳幼児期から脱毛、前額突出、小顎等の早老様顔貌並びに皮膚の萎縮、硬化及び関節拘縮がほぼ全例に観察されます。動脈硬化性疾患による重篤な脳血管障害及び心血管疾患は加齢とともに顕在化し、生命予後を規定する重要な合併症です。

10歳以上、特に成人期に至る長期生存例に認められる合併症として悪性腫瘍がありません。

皮膚所見：



關節拘縮：



(写真はプロジェリア研究財団のご厚意によるものです。ダウンロード、コピー、配布や修正を禁止します)

#### 4. 治療法

現時点で国内では確立した治療法はありません。老化に伴う症状に対する対症療法のみです。

近年、Gタンパク質のファルネシル転移酵素 (FT) 阻害剤による治療が海外で試されており一定の効果が報告されています。ファルネシル転移酵素阻害薬ロナファルニブは、2020 年 11 月米国食品医薬品局 (FDA) に医薬品として承認されました。

#### 5. 予後

無治療では 10 歳代で患者の多くが死亡します。生命予後は極めて不良ですが、20 歳以上の生存例も報告されています。

#### Q and A

Q: この疾患を疑う必要があるのはどんな場合ですか？

A: 乳児期に体重と身長伸びが極端に悪く、皮膚が乾燥し関節が硬いなどの症状が現れます。

Q: ハッチンソン・ギルフォード症候群かもしれないと思ったら、どこに相談すればよいですか？

A: 公表されている診療ガイドラインなどに基づいて臨床診断を行うことは全国の医療施設で可能です。しかし稀な病気ですので、実際に診療経験がある医師・医療機関は国内に限られています。この疾患に関する最新の情報や遺伝子検査等の診断については、厚生労働省の早老症研究班の千葉大学(糖尿病・代謝・内分泌内科)、大分大学(小児科)、佐賀大学(小児科)、成育医療研究センター病院(遺伝診療科)などが対応しています。

Q: ハッチンソン・ギルフォード症候群の治療研究について情報を知りたいのですが。

A: 現時点で国内の研究施設が主体となった治療研究はありませんが、海外の施設の国際治験がいくつか進められています。詳細につきましては、Progeria Research Foundationに直接お問い合わせ頂くか、早老症研究班の佐賀大学(小児科学)までお問い合わせください。

## 診断基準と重症度分類

### 1. 診断基準

#### <診断基準>

Definite 及び 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

### 2. 重症度分類

#### <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。
-----	--

<b>II 度</b>	<p>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。</p> <p>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。</p>
<b>III 度</b>	<p>高度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。</p> <p>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。</p>
<b>IV 度</b>	<p>心疾患のためいかなる身体活動も制限される。</p> <p>心不全症状や狭心痛（胸痛）が安静時にも存在する。</p> <p>わずかな身体活動でこれらが増悪する。</p>

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	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5～6 METs、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 全く症候がない	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	

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。

<3 ページ目>  
ハンドブック



プロジェリア ハンドブック  
プロジェリアの子どもたちの家族と医療  
従事者のためのガイド  
第2版

プロジェリア研究財団の使命は、ハッチンソン  
ギルフォード プロジェリア症候群とそれに伴  
う心疾患を含む加齢関連の症状の原因、治療法、  
治癒への道を見つけることです。

さあ一緒に治癒を目指しましょう！

『プロジェリア ハンドブック：プロジェリアを持つ子どもたちの家  
族と医療従事者のためのガイド』第2版

目次

1. プロジェリア：基本事項
2. PRF プログラムとサービス
  - 国際患者レジストリ
  - 診断試験プログラム
  - 医学研究データベース
  - 細胞・組織バンク
  - 研究資金
  - 科学ワークショップ
  - 啓蒙活動
  - ボランティア&募金活動
3. PRF 薬物治療試験
4. 診断、遺伝学、および遺伝カウンセリング

- 5.心臓の健康/心臓病学
- 6.脳/神経/脳梗塞
- 7.救急医療/集中治療
- 8.気道管理/麻酔
- 9.アイケア/眼科学
- 10.聴覚/聴覚学
- 11.口腔ケア/歯科
- 12.皮膚/皮膚科
- 13.骨/整形外科
- 14.理学療法 (PT)
- 15.作業療法 (OT)
- 16.フットケア/足病学
- 17.栄養
- 18.思春期のプロジェリア女性における変化
- 19.正常生体機能
- 20.プロジェリアとの生活：両親からのアドバイス
- 21.学校へ行くこと
- 22.プロジェリアと老化

## プロジェリア研究財団 (Progeria Research Foundation) の紹介



プロジェリア研究財団 (PRF) はプロジェリアの子どもの両親であるレスリー・ゴードン医師、スコット・バーンズ医師、そしてプロジェリアの子どもたちの医師、患者、家族のための医療資源とプロジェリア研究のための資金の必要性を知った熱心な友人や家族により、1999年に米国に設立されました。それ以来、PRFはプロジェリア遺伝子の歴史的発見と最初の治療法の発見を含むこの分野の進歩を促進する原動力となっています。

PRFはプロジェリアの子どもたちを支援するためのプログラムとプロジェリアの研究を行いたい研究者たちの包括的なネットワークを構築しました。PRFはプロジェリアとそれに伴う心臓病を含む加齢に関係した障害の治療法と治療を見つけることに専念している唯一の世界的な非営利組織です。

(写真はプロジェリア研究財団のご厚意によるものです。ダウンロード、コピー、配布や修

正を禁止します)

<4 ページ目>

## 行政情報

### 公費負担医療制度

医療費の負担軽減と稀少疾患や難病に関する調査研究・医療の推進、患者・患者さんの自立支援を推進することを目的に、医療費の全部または一部を国や地方自治体が負担する制度で、医療費助成制度のひとつです。

#### ●小児慢性特定疾病

ハッチンソン・ギルフォード症候群(21)

対象年齢は18才未満です。

診断基準と「疾病の状態の程度」の基準を満たしていると受給が可能です。

複数の医療機関での入院・外来での医療費は合算されます。世帯の所得に応じた自己負担は必要です。指定医療機関での診察が対象です。

小児慢性特定疾病情報センター

[https://www.shouman.jp/disease/details/11\\_07\\_021/](https://www.shouman.jp/disease/details/11_07_021/)

重症患者認定基準

<https://www.shouman.jp/assist/accreditation>

#### ●指定難病

ハッチンソン・ギルフォード症候群(指定難病333)

年齢制限がありません。診断基準や重症度分類の要件があり、受給認定されれば、長期支援が受けられる可能性があります。

世帯の所得に応じた自己負担は必要です。指定医療機関での診察が対象です。

難病情報センター <https://www.nanbyou.or.jp/entry/6013>

指定難病患者への医療費助成制度のご案内

<https://www.nanbyou.or.jp/entry/5460>

重症度分類(概要・診断基準等)

<https://www.nanbyou.or.jp/entry/5466#333>

#### ●身体障害者手帳

身体障害者手帳は、身体の機能に一定以上の障害があると認められた方に交付される手帳です。視覚障害・聴覚又は平衡機能の障害・音声機能、言語機能又はそしゃく機能の障害・肢体不自由・心臓、じん臓又は呼吸器の機能の障害・ぼうこう又は直腸の機能の障害・小腸の機能の障害・ヒト免疫不全ウイルスによる免疫の機能の障害・肝臓の機能の障害がある方が対象です。障害の程度は、障害の種類別に重度の側から1級から6級の等級が定められています。認定には指定医療機関での診察が必要です。

具体的な手続方法等については、お住まいの市町村の担当窓口にお問い合わせください。

厚生労働省 身体障害者手帳

[https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/hukushi\\_kaigo/shougai Shahukushi/shougai shatechou/index.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/hukushi_kaigo/shougai Shahukushi/shougai shatechou/index.html)

概要：

<https://www.mhlw.go.jp/bunya/shougai hoken/shougai shatechou/dl/gaiyou.pdf>

<5 ページ目>

## 症例登録

国内レジストリ：「準備中」

## 国際患者登録

プロジェリアは 2000 万人に 1 人発症すると言われています。プロジェリアは非常に珍しい病気のため、ほとんどの医師はプロジェリアの子どもに出会ったことがありません。さらに、そのような子どもを持つ家族が頼れるような地元の支援もほとんどないのです。PRF の国境を越えた患者登録のサービスは、家族やプロジェリアの子ども、医師や研究者にサービスや情報を提供し、プロジェリアの特性や過程についての理解を深めるために設立されました。プロジェリアの子どもを PRF に登録することで、このハンドブックや臨床試験の機会、最新の研究結果など、患者やその家族にとって有益で新しい情報に素早くアクセスできるようになります。

詳細については [www.progeriaresearch.org/patient\\_registry.html](http://www.progeriaresearch.org/patient_registry.html) をご覧ください。

## 出版物

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.* 62(12):1031-1035, 2017

井原健二：

ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群と老化

老年医学（上）—基礎・臨床研究の最新動向—

日本臨床 76 巻増刊号. pp186-188 （2018 年 6 月）

井原健二：

重篤な遺伝性早老症：ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群

内分泌症候群(第 3 版)

日本臨床 別冊内分泌症候群 IV. pp.612-615 (2019 年 3 月)

井原健二：

核膜蛋白質ラミン A の異常が引き起こす早老症のメカニズム

医学のあゆみ 272(2) 162-167, 2020

**問い合わせ先**

千葉大学大学院医学研究院 内分泌代謝・血液・老年内科学

〒260-8670 千葉県千葉市中央区亥鼻 1-8-1

TEL: 043-226-2092 / FAX: 043-226-2095

大分大学医学部小児科

〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘 1-1

TEL: 097-586-5833 / FAX: 097-586-5839

佐賀大学医学部小児科

〒849-8501 佐賀県佐賀市鍋島 5-1-1

TEL:0952-34-2314 / FAX:0952-34-2064

国立成育医療研究センター病院 生体防御系内科部 遺伝診療科

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

TEL: 03-3416-0181 / FAX: 03-3416-2222