資料 4. 指定難病個票

告示番号 シャーフ・ヤング(Schaaf-Yang)症候群

○ 概要

1. 概要

シャーフ・ヤング(Schaaf-Yang)症候群は精神運動発達遅滞、新生児期の筋緊張低下、乳児期の哺乳不良、遠位側優位の関節拘縮、などを特徴とする先天異常症候群であり、インプリンティング(刷り込み)遺伝子である *MAGEL2* の病原性変異が原因である。2022 年の全国調査では約 30 例が報告されている。哺乳不良、呼吸障害などのために早期から生涯にわたって医療管理を必要とする。

2. 原因

15 番染色体 q11-q13 に位置する刷り込み遺伝子 *MAGEL2* の変異により発症する。*MAGEL2* は親由来特異的に遺伝子発現が決定されるゲノムインプリンティング現象の対象となる遺伝子であり、神経細胞では父由来アリルのみが発現している。*MAGEL2* 遺伝子の機能については不明な点が多い。遺伝形式は常染色体顕性(優性)遺伝であり、父親アリルに生じる新生突然変異(*de novo* 変異)の頻度が高いが、保因者の父親(父親の変異は母親由来)からの遺伝の可能性もある。

3. 症状

発達遅滞、新生児期の筋緊張低下、乳児期の哺乳不良、遠位側優位の関節拘縮、特徴的顔貌(浅い鼻唇溝、大きな耳)など

4. 治療法

有効な治療法は確立していない。哺乳・嚥下障害では、経管栄養・胃瘻造設を考慮する。呼吸障害には酸素療法、非侵襲的人工換気、気管切開を考慮する。種々の合併症に対する対症療法が行われる。

5. 予後

有意語獲得は困難な場合が多いが、適切な療育訓練で一定の理解力促進は可能である。歩行機能獲得に至らない例もあり、各種バギーや車いすの作成が必要になる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和●年度医療受給者証保持者数)

100 人未満

2. 発病の機構

不明

3. 効果的な治療方法

未確立

4. 長期の療養

必要(慢性の経過をとる。)

5. 診断基準

あり

6. 重症度分類

あり

○ 情報提供元

「Schaaf-Yang 症候群の診療および遺伝学的診断ガイドラインの作成とレジストリー作成と自然歴に関する研究班」

研究代表者　名古屋市立大学大学院医学研究科新生児・小児医学分野　教授　氏名　齋藤伸治

＜診断基準＞

Definite と Probable を対象とする。

A. 症状・臨床所見　:本欄に入りうる内容:症状、神経所見、合併、発症時期、臨床経過

1. 主要臨床症状

a. 精神運動発達遅滞

b. 新生児期の筋緊張低下

c. 乳児期の哺乳不良(しばしば経管栄養を必要とする)

d. 遠位側優位の関節拘縮

2. しばしば認める症状・所見

a. 自閉スペクトラム症

b. 特徴的な顔貌(浅い鼻唇溝、大きな耳)

c. 睡眠時無呼吸

d. 低身長(しばしば成長ホルモン分泌不全が認められる)

e. 体温調整障害

f. 呼吸障害 (しばしば新生児期から乳児期に気管内挿管、人工換気を必要とする)

g. 便秘

h. 胃食道逆流症

i. 脊柱側弯症

j. 斜視などの眼科的異常

k. 性腺機能低下症(特に男児)

l. 小さな手足

B. 遺伝学的検査

父親アリル由来 *MAGEL2* 遺伝子の病原性変異の存在 (現時点で、遺伝学的検査は確定診断に必須)

C. 診断のカテゴリー

Definite:1-a と 1-d に加えて 1-b もしくは 1-c を認め、B を満たす場合。

Probable: 1-a に加えて、1-b もしくは 1-c もしくは 1-d を認め、B を満たす場合。

D. 参考事項

- 当初 Prader-Willi 症候群(PWS)を疑われたが、遺伝学的解析によって否定された症例がしばしば認められる。
- PWS の症状と比較すると、過食や乳児期以降の体重増加が少なく、発達の遅れは重度なことが多い。
- 日本人では感染症を契機に脳症に類似した退行を示す症例が報告されている

＜重症度分類＞

小児では下記とする。

基準（ア）、基準（イ）、又は基準（ウ）を満たす場合

【基準（ア）】

症状として、けいれん発作、意識障害、体温調節異常、骨折又は脱臼のうち一つ以上続く場合であること。

【基準（イ）】

治療で強心薬、利尿薬、抗不整脈薬、抗血小板薬、抗凝固薬、末梢血管拡張薬又は β 遮断薬のうち一つ以上が投与されている場合であること。

【基準（ウ）】

治療で呼吸管理（人工呼吸器、気管切開術後、経鼻エアウェイ等の処置を必要とするものをいう。）、酸素療法又は胃管、胃瘻、中心静脈栄養等による栄養のうち一つ以上を行う場合であること。

成人においては1）～2）のいずれかに該当する者を対象とする。

1） 精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分及び障害者総合支援法における障害 支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1級程度	1～5全て
2級程度	3～5のみ
3級程度	4～5のみ

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分

てんかん発作のタイプと頻度	等級
ハ、ニの発作が月に1回以上ある場合	1級程度
イ、ロの発作が月に1回以上ある場合 ハ、ニの発作が年に2回以上ある場合	2級程度
イ、ロの発作が月に1回未満の場合 ハ、ニの発作が年に2回未満の場合	3級程度

「てんかん発作のタイプ」

イ意識障害はないが、随意運動が失われる発作

ロ意識を失い、行為が途絶するが、倒れない発作

ハ意識障害の有無を問わず、転倒する発作

ニ意識障害を呈し、状況にそぐわない行為を示す発作

精神症状・能力障害二軸評価（2）能力障害評価

〇判定に当たっては以下のことを考慮する。

①日常生活あるいは社会生活において必要な「支援」とは助言、指導、介助などをいう。

②保護的な環境(例えば入院・施設入所しているような状態)でなく、例えばアパート等で単身生活を行った場合を想定して、その場合の生活能力の障害の状態を判定する。

1	精神障害や知的障害を認めないか、または、精神障害、知的障害を認めるが、日常生活および社会生活は普通に出来る。 ○　適切な食事摂取、身辺の清潔保持、金銭管理や買い物、通院や服薬、適切な対人交流、身辺の安全保持や危機対応、社会的手続きや公共施設の利用、趣味や娯楽あるいは文化的社会的活動への参加などが自発的に出来るあるいは適切に出来る。 ○　精神障害を持たない人と同じように日常生活及び社会生活を送ることが出来る。
2	精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に一定の制限を受ける。 ○　「1」に記載のことが自発的あるいは概ね出来るが、一部支援を必要とする場合がある。 ○　例えば、一人で外出できるが、過大なストレスがかかる状況が生じた場合に対処が困難である。 ○　デイケアや就労継続支援事業などに参加するもの、あるいは保護的配慮のある事業所で、雇用契約による一般就労をしている者も含まれる。日常的な家事をこなすことは出来るが、状況や手順が変化したりすると困難が生じることがある。清潔保持は困難が少ない。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。自発的な行動や、社会生活の中で発言が適切に出来ないことがある。行動のテンポはほぼ他の人に合わせることができる。普通のストレスでは症状の再燃や悪化が起きにくい。金銭管理は概ね出来る。社会生活の中で不適切な行動をとってしまうことは少ない。
3	精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする。 ○　「1」に記載のことが概ね出来るが、支援を必要とする場合が多い。 ○　例えば、付き添われなくても自ら外出できるものの、ストレスがかかる状況が生じた場合に対処することが困難である。医療機関等に行くなどの習慣化された外出はできる。また、デイケアや就労継続支援事業などに参加することができる。食事をバランスよく用意するなどの家事をこなすために、助言などの支援を必要とする。清潔保持が自発的かつ適切にはできない。社会的な対人交流は乏しいが引きこもりは顕著ではない。自発的な行動に困難がある。日常生活の中での発言が適切にできないことがある。行動のテンポが他の人と隔たってしまうことがある。ストレスが大きいと症状の再燃や悪化を来たしやすい。金銭管理ができない場合がある。社会生活の中でその場に適さない行動をとってしまうことがある。
4	精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する。 ○　「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。 ○　例えば、親しい人との交流も乏しく引きこもりがちである、自発性が著しく乏しい。自発的な発言が少なく発言内容が不適切であったり不明瞭であったりする。日常生活において行動のテンポが他の人のペースと大きく隔たってしまう。些細な出来事で、病状の再燃や悪化を来たしやすい。金銭管理は困難である。日常生活の中でその場に適さない行動をとってしまいがちである。
5	精神障害、知的障害を認め、身の回りのことはほとんど出来ない。 ○　「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。 ○　入院・入所施設等患者においては、院内・施設内等の生活に常時支援を必要とする。在宅患者においては、医療機関等への外出も自発的にできず、付き添いが必要である。家庭生活においても、適切な食事を用意したり、後片付けなどの家事や身辺の清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。

2) modified Rankin Scale（mRS）、食事・栄養、呼吸、循環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。

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共にない状態である
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	

日本脳卒中学会版

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。

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。

循環（C）

	活動度制限	不整脈	BNP（pg/mL）	LVEF
0	症状無し	無し	＜20pg/mL	
2	NYHA I	散発する心室・上室性期外収縮、I 度房室ブロック	20～50pg/mL	＞55%
3	NYHA II	非持続性心室頻拍又は心房細動など、上室性頻脈性不整脈、II 度房室ブロック、洞不全症候群	50～100pg/mL	40～55%
4	NYHA III	持続性心室頻拍又は心室細動、完全房室ブロック	＞100pg/mL	20～40%
5	NYHA IV			＜20%

活動制限、不整脈、BNP、LVEF のうち最大の点数を採用する。

※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。