

## ○ 概要

## 1. 概要

角膜実質にアミロイドが沈着することにより、眼痛などの不快感とともに著明な視力低下を来す疾患。常染色体劣性遺伝を示唆する家族歴(兄弟姉妹間の家系内発症、両親の血族婚など)を認める遺伝性角膜ジストロフィーで、*TACSTD2* 遺伝子の両アレルの機能喪失性変異による角膜上皮バリア機能の破綻が原因とされる。

## 2. 原因

責任遺伝子である *TACSTD2* 遺伝子の両アレルの機能喪失によって疾患が生じ、片アレルだけが異常の場合には発症しない。本疾患では角膜上皮のバリア機能が著しく低下しており、これにより、涙液中のたんぱく質等が角膜組織内に侵入してアミロイドを形成し、発症すると考えられている。

## 3. 症状

基本的に生涯にわたって角膜上皮下にアミロイドの沈着が進む進行性の疾患である。発症が早い症例では 10 歳前後から、羞明、流涙及び異物感を訴え、その際、角膜中央に透明なアミロイドの小隆起を認めることがある。その後、加齢とともに、アミロイド沈着数、大きさが増していき、灰白色から黄色の沈着となり、視力に障害が起こる。通常、成人期以降には瞼裂部を主体にこの沈着が角膜の大部分を覆い、周辺部からの血管侵入、著明な視力低下及び眼痛を来し、その他整容的な問題も引き起こすことで患者の QOL を大きく低下させる。以上が本疾患における症状の典型例であるが、本疾患においては臨床像に大きな揺らぎがあり、他の角膜アミロイドーシスや帯状角膜変性などによく似た臨床像を示すことがある。この場合は後述の遺伝子診断が有用であることが多い。

## 4. 治療法

角膜の透明性を回復するための角膜移植が行われるが、角膜移植を行っても角膜混濁の再発率は 100%であり、再発した角膜混濁の治療のために、生涯にわたって数年ごとの角膜移植が必要である。また、混濁を外科的処置以外で除去する方法は知られていない。

## 5. 予後

角膜疾患の中では予後が悪い疾患の一つである。視力維持のために若年から生涯にわたり角膜移植を繰り返す必要がある。本疾患による角膜混濁だけでなく、角膜移植の合併症や移植後の緑内障の発症により失明に至る場合も多い。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 400 人
2. 発病の機構  
不明(TACSTD2 の機能欠損により上皮バリア機能が破綻すると推定されている。)
3. 効果的な治療方法  
未確立(視機能の向上を目指して角膜移植を含めた角膜手術を行うが、再発は必発である。)
4. 長期の療養  
必要(若年期から重篤な視力障害に至り、頻繁に再発するため、角膜移植は有効ではない。)
5. 診断基準  
あり(希少難治性角膜疾患の疫学調査研究班で作成し、日本眼科学会にて承認されている。)
6. 重症度分類  
膠様滴状角膜ジストロフィーの重症度評価を用いて III 度以上を対象とする。

○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業「角膜難病の標準的診断法および治療法の確立を目指した調査研究班」  
研究代表者 大阪大学 教授 西田 幸二

日本眼科学会

理事長 筑波大学 教授 大鹿 哲郎

## <診断基準>

Definite を対象とする。

### 膠様滴状角膜ジストロフィーの診断基準

#### A. 症状

1. 視力低下
2. 羞明
3. 異物感
4. 流涙

#### B. 検査所見

1. 両眼の角膜中央部から瞼裂に灰白色隆起性の角膜上皮直下のアミロイド沈着物の集簇(桑の実状と呼ばれる)を認める。
2. 透過性の亢進から角膜上皮障害がないにもかかわらず、フルオレセイン染色後数分後に蛍光が観察される delayed staining を認める。
3. 角膜周辺部に表層の血管侵入を認める。

#### C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

1. 二次性アミロイドーシス(注1)
2. Climatic droplet keratopathy(注2)

#### D. 眼外合併症

なし

#### E. 遺伝学的検査

*TACSTD2* 遺伝子に異常を認める。(注3)

## <診断のカテゴリー>

Definite:

- ・Dを満たし、Aのいずれかを認め、Bの1を認め、Cの鑑別すべき疾患を除外できる症例
- ・Dを満たし、Aのいずれかを認め、Bの2または3を認め、Eを認め、Cの鑑別すべき疾患を除外できる症例(注4)

#### 注釈

- 注1. 睫毛乱生症や眼瞼内反症により睫毛が角膜上皮に接触する場合や、円錐角膜の突出の頂点付近の角膜上皮直下のアミロイドを認める場合があり、本疾患の角膜所見に類似する場合がある。
- 注2. 40 歳以上の男性に多く、黄色から灰白色の隆起状角膜病変により視力が低下する疾患。通常砂漠や極寒地域に見られ、紫外線や乾燥が原因と考えられている。
- 注3. *TACSTD2* はシングルエクソン遺伝子であり、検索が容易であること、また、本邦患者において同祖性が存在し Q118X 変異(創始者変異)が病因染色体の 80%以上を占めること、さらに、非典型例もこの創始者変

異により発症することから診断的価値は高い。

注4. 本症においては、Bの1は非常に特徴的な所見であり、診断に苦慮することはない(典型例)。

Bの1を認めない非典型例においては、A～Cのいずれかの組み合わせとEの遺伝子検査を持って診断する。

## <重症度分類>

以下でⅢ度以上の者を対象とする。

- I 度:罹患眼が片眼で、僚眼(もう片方の眼)が健常なもの
- II 度:罹患眼が両眼で、良好な方の眼の矯正視力 0.3 以上
- III 度:罹患眼が両眼で、良好な方の眼の矯正視力 0.1 以上、0.3 未満
- IV 度:罹患眼が両眼で、良好な方の眼の矯正視力 0.1 未満

- 注1. 健常とは、矯正視力が 1.0 以上であり、視野異常が認められず、また、眼球に器質的な異常を認めない状況である。
- 注2. I~III 度の例で、続発性の緑内障等で良好な方の眼の視野狭窄を伴った場合には、1段階上の重症度分類に移行する。
- 注3. 視野狭窄ありとは、中心の残存視野がゴールドマン I/4 視標で 20 度以内とする。
- 注4. 乳幼児等の患者において視力測定ができない場合は、眼所見等を総合的に判断して重症度分類を決定することとする。

## ※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。

## ○ 概要

## 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 歳と報告されている。

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、成人例も含まれる。国内で 20 歳を超えた生存例が報告されている。成人期の合併症で頻度が高いものとしては、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を持つ。

## 2. 原因

現在のところ *LMNA* 遺伝子の変異が同定されている。大多数の患者では、エクソン 11 内の点突然変異 (G608G, GGC>GGT) による。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と推定されている。

## 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する。年齢を重ねるとともに、老化に伴う多彩な臨床徴候を呈する。

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る。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ある。

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る。

## 4. 治療法

現時点では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。

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る。

## 5. 予後

10 歳代で患者の多くが死亡する。生命予後は極めて不良であるが、20 歳以上の生存例が報告されている。

○ 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  
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(進行性である。)
5. 診断基準  
あり(研究班作成の診断基準)
6. 重症度分類
  - 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
  - 2) ①modified Rankin Scale (mRS)、②日本脳卒中学会による食事・栄養、③日本脳卒中学会による呼吸、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。

○ 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, 28 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 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

当該疾病担当者 大分大学医学部小児科学講座 教授 井原 健二

平成 29 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)「早老症の医療水準や QOL 向上を目指す集学的研究」

研究代表者 千葉大学 大学院 医学研究院 内分泌代謝・血液・老年内科学 教授 横手 幸太郎

当該疾病担当者 大分大学医学部小児科学講座 教授 井原 健二

### <診断基準>

Definite 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



<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。安静時又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: 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5~6METs、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	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。