

187 歌舞伎症候群

○ 概要

1. 概要

1981年に我が国で見いだされた先天異常症候群である。患者の切れ長の目をもつ顔貌が歌舞伎役者の隈取に似ることから歌舞伎症候群と命名された。国内外から約400例の報告があり、推定罹病率は1/32,000程度とされている。ほとんどが孤発例で家族例は極めて少数である。

2. 原因

臨床的に歌舞伎症候群と診断された患者の約70%に*KMT2D*遺伝子(*MLL2*遺伝子)の変異が認められる。*KMT2D*遺伝子(*MLL2*遺伝子)はヒストンメチル化酵素(H3K4)であり、歌舞伎症候群はヒストンメチル化異常症と考えられる。*KDM6A*遺伝子の変異を有する患者も報告されている。

3. 症状

主な症状として以下の様なものが挙げられる。

(1) 特徴的な顔貌(100%)

下眼瞼外側1/3の外反・切れ長の眼瞼裂(ほぼ100%)、外側1/2が疎な弓状の眉、先端がつぶれた鼻、短い鼻中隔、突出した大きな耳介変形

(2) 骨格系の異常(92%)

指短縮(特にV指、中節骨短縮)、脊柱側弯、椎体矢状裂、肋骨異常など

(3) 軽度～中等度の精神発達の遅れ(92%)

(4) 生後始まる成長障害(低伸長)(88%)

(5) 皮膚紋理異常(90%)

指尖部の隆起(finger pad)

4. 治療法

てんかんに対しては必要に応じて薬物療法、心疾患に対しては必要に応じて手術や薬物療法を行う。

5. 予後

主に難治性けいれんの併存及び合併する心疾患により生命予後が左右される。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
約 3,000～4,000 人
2. 発病の機構
不明(遺伝子異常が関与している。)
3. 効果的な治療方法
未確立(本質的な治療法はない。種々の合併症に対する対症療法。)
4. 長期の療養
必要(発症後生涯継続又は潜在する。)
5. 診断基準
あり(学会承認の診断基準あり。)
6. 重症度分類
 1. 小児例(18 歳未満)
小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。
 2. 成人例
成人例は、1)～3)のいずれかに該当する者を対象とする。
 - 1)難治性てんかんの場合。
 - 2)先天性心疾患があり、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。
 - 3)気管切開、非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)、人工呼吸器使用の場合。

○ 情報提供元

「ゲノム異常症としての歌舞伎症候群原因遺伝子同定と遺伝子情報に基づく成長障害治療可能性の研究開発班」

研究代表者 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 教授 吉浦孝一郎

「先天異常症候群の登録システムと治療法開発をめざした検体共有のフレームワークの確立」

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

「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

「小児慢性特定疾患の登録・管理・解析・情報提供に関する研究」

研究代表者 国立成育医療研究センター 病院長 松井陽

<診断基準>

確定診断例及び臨床診断例を対象とする。

主要臨床症状1より歌舞伎症候群が疑われ、原因遺伝子(*KMT2D*遺伝子(別名:*MLL2*遺伝子)・*KDM6A*遺伝子等)に変異を認めれば歌舞伎症候群と診断が確定する。変異を認めない場合もあり、乳・幼児期から下記の症状を全て満たせば臨床診断される。

I. 主要臨床症状

1. 下眼瞼外側 1/3 の外反・切れ長の眼瞼裂を含む特徴的な顔貌
2. 指尖部の隆起
3. 精神発達遅滞

<重症度分類>

1. 小児例(18歳未満)

小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。

2. 成人例

1)～3)のいずれかに該当する者を対象とする。

1)難治性てんかんの場合:主な抗てんかん薬2～3種類以上の単剤あるいは多剤併用で、かつ十分量で、2年以上治療しても、発作が1年以上抑制されず日常生活に支障を来す状態(日本神経学会による定義)。

2)先天性心疾患があり、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 ₂)
I	6METs 以上	基準値の 80%以上
II	3.5~5.9METs	基準値の 60~80%
III	2~3.4METs	基準値の 40~60%
IV	1~1.9METs 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。

3) 気管切開、非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)、人工呼吸器使用の場合。

※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。