

## 177 ジュベール症候群関連疾患

### ○ 概要

#### 1. 概要

ジュベール症候群は、1969年に小脳虫部欠損と筋緊張低下、失調、発達の遅れ、眼球運動異常などを呈する疾患として報告された。その後、網膜異常、腎嚢胞、肝障害、口腔周囲、指(趾)などの幅広い臨床症状を伴うことが報告され、この疾患群には放射線学的な脳幹の形成異常(MTS: Molar Tooth Sign)を共通に有する特徴があることがわかった。そのため、このジュベール症候群を含む一連の疾患群を、ジュベール症候群とその関連疾患(JSRD)と呼ぶようになった。ジュベール症候群は、原因遺伝子の違いから28亜型に分類されている(JBTS1 (OMIM: 213300)~JBTS28(OMIM: 617121))。その臨床的特徴は、脳画像のMTSと、様々な程度に知的障害、運動障害、視覚障害、肝障害、腎障害などを呈することである。成人では、肝障害、腎障害の管理が必要である。JSRDには、有馬症候群(OMIM: 243910)、セニオール・ローケン症候群(OMIM: 266900)、COACH症候群(OMIM: 216360)、口-顔-指症候群(OMIM: 258860)などが含まれる。有馬症候群では、知的障害、運動障害、視覚障害、腎障害を小児期早期から合併し、成人では、腎不全のため腎透析ないし腎移植が必要であり、最重症型である。有馬症候群は1971年に有馬正高により報告された疾患で、乳児期早期より重度精神運動発達遅滞、先天性視覚障害、嚢胞腎(ネフロン癆)、眼瞼下垂、小脳虫部欠損、下部脳幹形成異常を呈し、腎透析などを行わないと小児期までに死亡する常染色体劣性遺伝性疾患である。セニオール・ローケン症候群では、Leber先天盲、網膜変性症、ネフロン癆、腎障害を小児期より合併し、成人では視覚障害(失明を含む。)と腎不全の管理が必要である。COACH症候群では、精神遅滞、小脳失調、脈絡膜欠損、肝線維症を合併し、成人では肝線維症による静脈瘤の出血や肝不全、腎不全の管理が必要である。口-顔-指症候群では、口蓋裂などの口腔異常、顔面と指(趾)奇形、広範な脳形成異常(全前脳胞症、視床下部や下垂体の異形成)を合併する。成人では知的障害に起因する生活支援が必要である。口-顔-指症候群の一部はX染色体劣性遺伝であるが、他はいずれも常染色体劣性遺伝性疾患である。

#### 2. 原因

繊毛に関する36遺伝子(*AHI1*, *ARL13B*, *B9D1*, *B9D2*, *C2CD3*, *C5orf42*, *CC2D2A*, *CEP41*, *CEP104*, *CEP120*, *CEP290*, *CSPP1*, *IFT172*, *INPP5E*, *KIAA0556*, *KIAA0586*, *KIF7*, *MKS1*, *NPHP1*, *NPHP4*, *NPHP5 (IQCB1)*, *OFD1 (CXORF5)*, *PDE6D*, *POC1B*, *RPGRIP1L*, *TCTN1*, *TCTN2*, *TCTN3*, *TMEM67*, *TMEM107*, *TMEM138*, *TMEM216*, *TMEM231*, *TMEM237*, *TTC21B*, *ZNF423*)異常が原因であるが、その発症病態は不明である。有馬症候群では*CEP290*遺伝子の特定の変異が主な原因であるが、その発症病態は不明である。

#### 3. 症状

いずれの疾患も、乳児期に筋緊張低下、呼吸障害がみられることが多く、早期より精神運動発達遅滞がみられる。頭部MRIでは、小脳虫部欠損と下部脳幹形成異常(MTS)を呈する。また、網膜欠損・変性、腎嚢胞などがみられることがあり、腎障害は進行性で未治療の際には小児期までに死亡することもある。また、肝障害、口腔内の異常や指の奇形、眼瞼下垂などを合併することがある。

有馬症候群では、腎不全のため腎透析ないし腎移植を要する。セニオール・ローケン症候群では、失明

や腎不全をきたす。COACH 症候群では、肝不全、腎不全に至ることがある。口-顔-指症候群では、知的障害が強い。

#### 4. 治療法

現在のところ根本的治療法はない。従って治療は対症療法のみであり、理学療法を中心とした療育が重要である。成人期では、症状に応じた肝保護療法、肝移植、腎透析、腎移植などが行われる。

#### 5. 予後

生命予後は、腎機能と肝機能障害による。成人期では、肝不全と静脈瘤、腎不全とその合併症による死亡がある。有馬症候群では未治療の場合には、腎不全のため小児期までに死亡する。腎透析や腎移植により、成人中年期の報告がある。

### ○ 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(原因遺伝子が特定されているが、病態は不明である。)

#### 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

①～③のいずれかに該当する者を対象とする。

①modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、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。

②腎障害: CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合。

③視覚障害: 良好な方の眼の矯正視力が0.3未満の場合。

### ○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業「ジュベール症候群およびジュベール症候群関連疾患の診療支援と診療ガイドライン作成・普及のための研究」

研究代表者 国立精神・神経医療研究センター 室長 伊藤雅之

## <診断基準>

### 1) 有馬症候群

Definite、Probable を対象とする。

#### A. 主要症状

- ① 重度の精神運動発達遅滞
- ② 乳幼児期から思春期に生ずる進行性腎機能障害
- ③ 病初期からみられる視覚障害(網膜部分欠損などを伴うことがある)
- ④ 顔貌の特徴: 眼瞼下垂(片側あるいは両側性で症状の変動があることがある。)、眼窩間解離、鼻根扁平、または大きな口を伴うことがある。

#### B. 検査所見

- ① 頭部 CT、MRI 所見での神経放射線学的異常: Molar Tooth Sign (MTS) を有する脳幹もしくは小脳虫部の形成異常、または MTS はないが小脳虫部の形成異常がある。
- ② 血液検査: 貧血、高 BUN、高クレアチニン血症
- ③ 尿検査: 低浸透圧尿、高 $\beta$ 2マイクログロブリン尿、NAG 尿
- ④ 網膜電位(ERG)検査: 反応消失または著減
- ⑤ 腎 CT、MRI、超音波検査: 多発性腎嚢胞
- ⑥ 腎生検: ネフロン癆
- ⑦ 腹部エコー検査: 脂肪肝、肝腫大、肝硬変などの肝障害

#### C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

ジュベール症候群、セニオール・ローケン症候群、COACH 症候群

## <診断のカテゴリー>

Definite: Aの4項目全て+B①を満たし、Cを除外したもの

Probable: A①およびA④+B①およびB②からB⑦までの検査所見4項目以上を満たし、Cを除外したもの

## <参考所見>

### 1. 臨床所見

病初期から脱水、成長障害、不明熱をみることがある。

### 2. 遺伝学的検査

原因遺伝子として、これまで *CEP290* 遺伝子の特定の変異が知られている。

## 2) ジュベール症候群関連疾患(有馬症候群を除く)

Definite、Probable を対象とする。

### A. 主要症状

- ①精神運動発達遅滞
- ②筋緊張低下(主に乳児期)または運動失調の存在あるいは既往
- ③異常な呼吸(無呼吸、多呼吸、失調呼吸など)、またはその既往
- ④眼球運動失行・眼振・斜視など眼球運動の異常

### B. 検査所見

頭部 MRI 所見での神経放射線学的異常

- ①Molar Tooth Sign(MTS)を有する脳幹または小脳虫部の形成異常がある。
- ②MTS はないが、小脳虫部の形成異常がある。

### C. 鑑別診断

アーノルド・キアリー奇形、ダンディー・ウォーカー症候群、コーガン症候群、遺伝性および孤発性小脳形成異常、くも膜嚢胞、脊髄小脳変性症を除外する。

### <診断のカテゴリー>

Definite: A①およびA②+B①を満たし、Cを除外したもの

Probable: A①およびA②+A③またはA④+B②を満たし、Cを除外したもの

### <参考所見>

#### 1. 臨床所見

- ①顔貌の特徴: 突出した左右に狭い前額、高い弓状の眉、眼瞼下垂、広い鼻梁、大きな開口した三角の口、舌の突出、軽度の内眼角贅皮、上向きの鼻孔、低位で厚い耳介など
- ②眼障害、腎障害、肝障害、口腔周囲の異常(口唇裂、分葉舌、舌・口唇結節、複数の小帯など)や指の奇形などを合併することがある。

#### 2. 検査所見

- ①血液検査: 貧血、腎機能障害、肝機能障害など
- ②尿検査: 低浸透圧尿、高 $\beta$ 2マイクログロブリン尿など
- ③眼底検査: 脈絡膜・網膜欠損、網膜変性など
- ④網膜電位(ERG)検査: 反応消失または著減
- ⑤腹部画像検査: 腹部 CT、MRI、超音波検査による脂肪肝、肝線維症、肝硬変などの肝障害や多発性腎嚢胞などの腎障害
- ⑥腎生検: ネフロン癆、腎嚢胞などの腎障害
- ⑦脳 MRI: 拡散テンソル画像での上小脳脚や皮質脊髄路における交叉の消失

#### 3. 遺伝学的検査

原因遺伝子として、これまで 35 遺伝子 (*AHI1*, *ARL13B*, *B9D1*, *B9D2*, *C2CD3*, *C5orf42*, *CC2D2A*, *CEP41*, *CEP104*, *CEP120*, *CSPP1*, *IFT172*, *INPP5E*, *KIAA0556*, *KIAA0586*, *KIF7*, *MKS1*, *NPHP1*, *NPHP4*,

*NPHP5 (IQCB1), OFD1 (CXORF5), PDE6D, POC1B, RPGRIP1L, TCTN1, TCTN2, TCTN3, TMEM67, TMEM107, TMEM138, TMEM216, TMEM231, TMEM237, TTC21B, ZNF423*の変異が報告されている。

<重症度分類>

①～③のいずれかに該当する者を対象とする。

①modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、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

②腎障害:CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合

③視覚障害:良好な方の眼の矯正視力が0.3未満の場合

①modified 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	まったく症候がない	自覚症状およ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	自覚症状およ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: 発症以前の活動がすべ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) の評価スケール

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)の評価スケール

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。

②腎障害:CKD 重症度分類ヒートマップ

		蛋白尿区分		A1	A2	A3
		尿蛋白定量 (g/日) 尿蛋白/Cr 比 (g/gCr)		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
				0.15 未満	0.15~0.49	0.50 以上
GFR 区分 (mL/ 分 /1.73 m <sup>2</sup> )	G1	正常または高値	≥90	緑	黄	オレンジ
	G2	正常または軽度 低下	60~89	緑	黄	オレンジ
	G3a	軽度~中等度低 下	45~59	黄	オレンジ	赤
	G3b	中等度~高度低 下	30~44	オレンジ	赤	赤
	G4	高度低下	15~29	赤	赤	赤
	G5	末期腎不全 (ESKD)	<15	赤	赤	赤

※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ヵ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。