

233 ウォルフラム症候群

○ 概要

1. 概要

若年発症の糖尿病が初発症状となり、次いで視神経萎縮により視力障害を来す。この2つの特徴的な症候の合併により診断される。常染色体劣性遺伝性疾患。

糖尿病と視神経萎縮に加えて内分泌代謝系、精神神経系を広範に障害し、尿崩症、難聴、尿路異常、多彩な神経・精神症状などを合併する。主要徴候を英語で現したときの頭文字を取って DIDMOAD 症候群と呼ばれることもある。

2. 原因

原因遺伝子 *WFS1* が 1998 年に同定され、遺伝子診断が可能になった。日本人の患者では約 60% にこの遺伝子に変異が同定されている。*WFS1* 遺伝子にコードされる蛋白、WFS1 蛋白 (wolframin) は主に細胞内小器官である小胞体に存在し、この蛋白を欠損する細胞は小胞体ストレスに脆弱であることが示されている。また、インスリンを分泌する膵臓の β 細胞では小胞体に加えてインスリン分泌顆粒にも存在していることが最近明らかになっている。しかしながらこの蛋白の機能や、症候の発症メカニズムについては依然不明な点が多い。

WFS1 遺伝子に変異が同定できないウォルフラム (Wolfram) 症候群患者も存在し、多様性がある。最近、*WFS2* として *CISD2* 遺伝子が同定されたがヨルダン以外の患者での報告はない。

3. 症状

典型例では 10 歳前後に発症するインスリン依存性の糖尿病が初発症状となる。やや遅れて視神経萎縮による視力障害が発症し、失明に至りうる。この2つの徴候の合併によりウォルフラム症候群の診断がなされている。その他、中枢性尿崩症、聴力障害 (感音性難聴) や尿路異常 (水腎症、尿管の拡大)、神経症状 (脳幹・小脳失調、けいれん)、精神症状 (抑鬱、双極性障害など) を種々の組み合わせで合併し、これらの症候に伴う多彩な症状を呈する。

症候は一般に進行性であるが、症例あるいは病期により、一部の症候のみを呈する場合がある。

尿路異常に伴う腎不全や、加えての神経症状を誘因とする種々の感染症などが生命予後を決定しうる。

4. 治療法

糖尿病に対してはインスリン療法、尿崩症に対してはデスマプレッシンの投与が行われる。その他、必要な対症療法、支持療法が行われる。根本的な治療は確立されていない。

5. 予後

症状は進行性である。糖尿病、尿崩症に対しては、障害インスリンや抗利尿ホルモンの投与が必要である。失明に至視力低下、難聴、神経症状が患者の生活の質を低下させる。尿路異常に伴う腎不全や、加えての神経症状を誘因とする種々の感染症 (誤嚥性肺炎など) などが生命予後を決定しうる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
約 200 人
2. 発病の機構
不明(常染色体劣性遺伝。*WFS1* 遺伝子変異によるものが 60~70%。)
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
視覚障害: 良好な方の眼の矯正視力が 0.3 未満、
または、modified 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 以上を対象とする。

○ 情報提供元

「Wolfram 症候群の実態調査に基づく早期診断法の確立と診療指針作成のための研究」班
研究代表者 山口大学大学院医学系研究科病態制御内科学 教授 谷澤幸生

＜診断基準＞

診断例を対象とする。

主要項目

1. 糖尿病(通常、30歳未満で発症し、インスリン依存状態に至る。)
2. 視神経萎縮
3. 遺伝子診断により、*WFS1* 遺伝子に変異が証明される。

参考項目

1. 感音性難聴
 2. 中枢性尿崩症
 3. 尿路異常(水腎症、尿管の拡大、無力性膀胱など)
 4. 神経症状(脳幹・小脳失調、ミオクローヌスなど)
 5. 精神症状(うつ、情動障害など)
- <診断のカテゴリー> 主要項目1から3のうち2つ以上を満たすことにより診断する。
 - 視神経萎縮は、徐々に進行する両眼の視力障害と、眼底検査での視神経乳頭蒼白所見をもって診断する。中心フリッカー検査での閾値低下・視野検査での暗点や視野欠損を参考とする。
 - 参考項目にあげた徴候を種々の組み合わせで合併する。主要項目の1又は2に加えて参考項目のいずれか1つ以上の合併が見られた場合は疑い例としてその他の症状の発現を注意深く観察するとともに、同意取得を得て *WFS1* 遺伝子検査を行うことが望ましい。

注)

- 抗 GAD 抗体は陰性
- 糖尿病は通常インスリン依存状態に至るが、インスリン分泌は完全には廃絶しないことがある。
- 糖尿病網膜症や緑内障などに続発する2次性の視神経萎縮は主要項目から除外する。
- 参考項目を含む主要徴候(尿崩症(Diabetes Insipidus)、糖尿病(Diabetes Mellitus)、視神経萎縮(Optic Atrophy)、難聴(Deafness))の頭文字を取って、DIDMOAD 症候群とも呼ばれる。

<重症度分類>

視覚障害：良好な方の眼の矯正視力が0.3未満。

または、modified 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	まったく症候がない	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	

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。

※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。