

## <診断基準>

それぞれの症候群において確定診断例を対象とする。

### 症候群性頭蓋縫合早期癒合症の診断基準

本症は症候群ごとに、さらに同じ症候群でも症状が異なることから、以下により総合的に診断する。確定診断は遺伝学的検査による。

#### クルーゾン症候群

##### (1) 症状

1. 頭蓋 頭蓋縫合早期癒合、水頭症、キアリ奇形
2. 顔面 眼球突出、斜視、上顎骨低形成、上気道閉塞、後鼻孔狭窄/閉塞、外耳道狭窄/閉鎖、伝音性難聴
3. 頸部 脊髄空洞症、環軸椎脱臼、頸椎癒合、喉頭気管奇形
4. 四肢 臨床上的表現型において指趾の異常はないことが原則であるが、橈尺骨癒合や表現型の異なる亜型が存在する。
5. 精神運動発達遅滞を認めることがある。

##### (2) 検査所見

###### 1. 画像検査所見

単純頭部 X 線写真、CT、MRI、脳血流シンチグラフィー、頭部 X 線規格写真、オルソパントモ写真などで頭蓋内圧亢進、頭蓋縫合早期癒合、顔面骨の低形成を認める。

###### 2. 眼科的所見

視力、眼球突出度、両眼視機能、眼底検査などで頭蓋内圧亢進、斜視、眼球突出を認める。

###### 3. 耳鼻科的所見

単純頭部 X 線写真、CT、ポリソムノグラフィーなどで上気道閉塞を認める。聴力検査、CT、鼓膜所見などで滲出性中耳炎、外耳道狭窄/閉鎖を認める。

##### (3) 遺伝学的検査

ほとんどが FGFR2 の IgⅢa/c ドメイン(エクソン 7-9)に集中している。また、皮膚に黒色表皮症(acanthosis nigricans)を伴うクルーゾン症候群では、FGFR3 遺伝子の transmembrane domain に異常(FGFR3:Ala391Glu)が認められる。

## アペール症候群

### (1) 症状

1. 頭蓋 頭蓋縫合早期癒合、水頭症、キアリ奇形
2. 顔面 眼球突出、斜視、高口蓋、口蓋裂、上顎骨低形成、上気道閉塞、後鼻孔狭窄/閉塞、外耳道狭窄/閉鎖、伝音性難聴
3. 頸部 脊髄空洞症、環軸椎脱臼、頸椎癒合、喉頭気管奇形
4. 四肢 骨性合指/趾症、肩関節形成不全、肘関節形成不全
5. 心・血管 ファロー四徴症など先天性心疾患
6. 精神運動発達遅滞を認めることがある。

### (2) 検査所見

クルーゾン症候群に準ずる。

### (3) 遺伝学的検査

約5つの FGFR2 変異が報告されているが、Ig IIドメインの変異 Ser252Try が 2/3、Ig IIIドメインの変異 Pro253Arg が約 1/3 に認められ、他の変異はまれである。

## ファイファー症候群

### (1) 症状

1. 頭蓋 頭蓋縫合早期癒合、水頭症、キアリ奇形、クローバーリーフ頭蓋
2. 顔面 眼球突出、斜視、幅広く平坦な鼻根、小さな鼻、耳介低位、上顎骨低形成、上気道閉塞、後鼻孔狭窄/閉塞、外耳道狭窄/閉鎖、伝音性難聴
3. 頸部 脊髄空洞症、環軸椎脱臼、頸椎癒合、喉頭気管奇形
4. 四肢 幅広で短く外反した母指/趾、皮膚性合指、肘関節拘縮
5. 重症例では精神運動発達遅滞を認める。

### (2) 検査所見

クルーゾン症候群に準ずる。

### (3) 遺伝学的検査

FGFR 1 の変異 Pro252Arg、FGFR2 では Ig IIIドメインに集中している。FGFR2 遺伝子内の変異の一部はクルーゾン症候群と同一の異常である。

## アントレー・ビクスラー症候群

### (1) 症状

1. 頭蓋 頭蓋縫合早期癒合を認める。
2. 顔面 西洋梨様と表現される鼻、耳介奇形、外耳道閉鎖、上顎低形成、後鼻孔狭窄を認める。
3. 四肢 クモ状指、上腕骨・橈骨の骨性癒合、多発関節拘縮
4. 腎・泌尿器生殖器 先天性副腎皮質過形成を認めることがある。女兒では外性器の男性化、男児では外性器の發育不全を来す。
5. 精神運動発達遲滯を認めることがある。

### (2) 検査所見

1. 画像検査所見 クルーゾン症候群に準ずる。
2. 血液検査所見  $17\alpha$  水酸化酵素/ $17,20$ -lyase および  $21$  水酸化酵素の複合的機能低下を認める。
- 3 尿検査所見 尿中ステロイドホルモンの異常を認める。

### (3) 遺伝学的検査

POR(Cytochrome P450 oxidoreductase)異常あるいは稀に FGFR2 異常を認める。

## <重症度分類>

以下のいずれかを満たす場合を対象とする。

- ① 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。
- ② 視覚障害：良好な方の眼の矯正視力が0.3未満
- ③ 聴覚障害：高度難聴以上

- ① 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。

### 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)

- 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。

### ③聴覚障害: 以下の3 高度難聴以上

- 0 25dBHL 未満(正常)
- 1 25dBHL 以上40dBHL 未満(軽度難聴)
- 2 40dBHL 以上70dBHL 未満(中等度難聴)
- 3 70dBHL 以上90dBHL 未満(高度難聴)
- 4 90dBHL 以上(重度難聴)

※500、1000、2000Hz の平均値で、聞こえが良い耳(良聴耳)の値で判断

### ※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。