

13

染色体又は遺伝子に変化を伴う 症候群

13.染色体又は遺伝子変化を伴う症候群

1

目次

1. 疾患群の概要
2. 「疾病の状態の程度」について
 - 表1 対象疾病一覧
 - 表2 疾病の状態の程度と対象基準
3. 対象疾病の並びについて
4. 代表的な疾病と疾病の状態の程度および申請時の注意

13.染色体又は遺伝子変化を伴う症候群

2

1. 疾患群の概要

「染色体又は遺伝子に変化を伴う症候群」は、医学的・学術的に「先天異常症候群」と呼称されるものである。

先天異常は、単一特定の臓器のみに異常を認める場合と、複数臓器に異常を認める場合に大別され、後者は多発奇形症候群ないし先天異常症候群と呼ばれている疾患群である。

多発奇形症候群・先天異常症候群は、正しく病名診断を行うことによって合併症の発症を予見し、発症の回避ないし症状の軽減が期待できる一方で、生命の維持に関わる合併症を伴うことも少なくない。

2. 疾病の状態の程度について

疾病の状態の程度

対象となる疾病名（対象疾病）と対象となる範囲（疾病の状態の程度）が、厚生労働省告示で定められている。

対象疾病であり、かつ「疾病の状態の程度」に該当する場合に、小児慢性特定疾病対策による医療費助成の対象となる。

染色体又は遺伝子に変化を伴う症候群では、6種類の基準が組み合わされて「疾病の状態の程度」として示されている。

対象疾病ごとに、基準の組合せが異なっている（表1）。

2. 疾病の状態の程度について

疾病の状態の程度 と 対象基準

一部の対象疾病では、告示における「疾病の状態の程度」について、厚生労働省通知により、運用の際の解釈が示されている場合がある。認定審査は、「疾病の状態の程度」及び この通知解釈文に基づいて行われる。

本スライドでは、「疾病の状態の程度」に「運用解釈」を反映させたものを「対象基準」として示している（表2）。

13.染色体又は遺伝子変化を伴う症候群

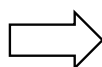
5

3. 対象疾病の並びについて

厚生労働省告示における疾病の並びは、類似する対象疾病ごとに「区分」が設けられており、告示における疾病は、区分および疾病名が五十音順に並んでいる。小児慢性特定疾病情報センターでは、区分=大分類、疾病名=細分類と呼びかえ、臨床上の利便性に配慮した並びとしている。

大分類に含まれるが、疾病名が明示されていない疾病については、「○から○○に掲げるもののほか、□□」等の表記となっている包括的病名を選択する。

厚生労働省告示		
区 分	告示番号	疾 病 名
白血病	70	急性巨核芽球性白血病
白血病	71	急性骨髄性白血病、最未分化
白血病	72	急性骨髄単球性白血病
白血病	73	急性赤白血病
白血病	74	急性前骨髄球性白血病
白血病	75	急性単球性白血病
白血病	76	若年性骨髄単球性白血病
白血病	77	成熟B細胞急性リンパ性白血病
白血病	78	成熟を伴う急性骨髄性白血病
白血病	79	成熟を伴わない急性骨髄性白血病
白血病	80	前駆B細胞急性リンパ性白血病
白血病	81	T細胞急性リンパ性白血病
白血病	82	NK（ナチュラルキラー）細胞白血病
白血病	83	慢性骨髄性白血病
白血病	84	慢性骨髄単球性白血病
白血病	85	70から84までに掲げるもののほか、白血病



小児慢性特定疾病情報センター 疾患一覧		
大分類		細分類
1	白血病	1 前駆B細胞急性リンパ性白血病
1	白血病	2 成熟B細胞急性リンパ性白血病
1	白血病	3 T細胞急性リンパ性白血病
1	白血病	4 急性骨髄性白血病、最未分化
1	白血病	5 成熟を伴わない急性骨髄性白血病
1	白血病	6 成熟を伴う急性骨髄性白血病
1	白血病	7 急性前骨髄球性白血病
1	白血病	8 急性骨髄単球性白血病
1	白血病	9 急性単球性白血病
1	白血病	10 急性赤白血病
1	白血病	11 急性巨核芽球性白血病
1	白血病	12 NK（ナチュラルキラー）細胞白血病
1	白血病	13 慢性骨髄性白血病
1	白血病	14 慢性骨髄単球性白血病
1	白血病	15 若年性骨髄単球性白血病
1	白血病	16 1から15までに掲げるもののほか、白血病

13.染色体又は遺伝子変化を伴う症候群

6

表 1 対象疾病一覧 (染色体又は遺伝子に変化を伴う症候群)

対象疾病			疾病の状態の程度	対象疾病			疾病の状態の程度		
大分類	細分類			大分類	細分類				
1	染色体又は遺伝子に変化を伴う症候群	1	コフィン・ローリー症候群	染A	1	染色体又は遺伝子に変化を伴う症候群	10	5 p-症候群	染A又は染B 又は染C
		2	ソトス症候群	染A又は染B 又は染C又は 染D			11	4 p-症候群	染A又は染B 又は染C
		3	スミス・マギニス症候群	染A又は染B 又は染C			12	18トリソミー症候群	染A又は染B 又は染C
		4	ルビンシュタイン・ティピ症候群	染A又は染B 又は染C又は 染D			13	13トリソミー症候群	染A又は染B 又は染C
		5	歌舞伎症候群	染A又は染B 又は染C			14	ダウン症候群	染A又は染B 又は染C又は 染D
		6	ウィーバー症候群	染A又は染B 又は染C又は 染D			15	9から14までに掲げるもののほか、常染色体異常(ウィリアムズ症候群及びブリーダー・ウィリ症候群を除く。)	染A又は染B 又は染C又は 染D
		7	コルネリア・デランゲ症候群	染A又は染B 又は染C			16	CFC症候群	染A又は染B 又は染C又は 染D
		8	バックウィズ・ヴィーデマン症候群	染C又は染D			17	マルファン症候群	染B又は染E
		9	アンジェルマン症候群	染A又は染C			18	ロイス・ディーツ症候群	染B又は染E

13.染色体又は遺伝子変化を伴う症候群

7

表 1 対象疾病一覧 (染色体又は遺伝子に変化を伴う症候群)

対象疾病			疾病の状態の程度	対象疾病			疾病の状態の程度		
大分類	細分類			大分類	細分類				
1	染色体又は遺伝子に変化を伴う症候群	19	カムラティ・エンゲルマン症候群	染A又は染C	1	染色体又は遺伝子に変化を伴う症候群	28	スミス・レムリ・オピッツ症候群	染A又は染B 又は染C
		20	コステロ症候群	染A又は染B 又は染C又は 染D			29	メビウス症候群	染A又は染C
		21	チャージ症候群	染A又は染B 又は染C			30	モワット・ウィルソン症候群	染A又は染B 又は染C
		22	ハーラマン・ストライフ症候群	染C			31	ヤング・シンプソン症候群	染A又は染B
		23	色素失調症	染A			32	VATER症候群	染A又は染B 又は染C又は 染F
		24	アントレー・ピクスラー症候群	染C			33	MECP2重複症候群	染A又は染C
		25	ファイファー症候群	染A又は染C			34	武内・小崎症候群	染A又は染B 又は染C
		26	コフィン・シリズ症候群	染A又は染B 又は染C					
		27	シンプソン・ゴラビ・ペーメル症候群	染C又は染D					

13.染色体又は遺伝子変化を伴う症候群

8

表2 疾病の状態の程度を構成する基準と対象基準における基準
(染色体又は遺伝子に変化を伴う症候群)

疾病の状態の程度を構成する<基準>等		対象基準を構成する<基準+運用解釈>	
基準 (ア)	症状として、けいれん発作、意識障害、体温調節異常、骨折又は脱臼のうち一つ以上続く場合	同左	染A
基準 (イ)	治療で強心薬、利尿薬、抗不整脈薬、抗血小板薬、抗凝固薬、末梢血管拡張薬又はβ遮断薬のうち一つ以上が投与されている場合	次の①および②に該当する場合 ① 治療で強心薬、利尿薬、抗不整脈薬、抗血小板薬、抗凝固薬、末梢血管拡張薬又はβ遮断薬のうち一つ以上が投与されている場合 ② 医療意見書を作成する医師が、①に掲げる薬物療法と同等の薬物療法（アンギオテンシン受容体拮抗薬（ARB）、アンギオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬等）であると判断する場合	染B
基準 (ウ)	治療で呼吸管理（人工呼吸器、気管切開術後、経鼻エアウェイ等の処置を必要とするものをいう。）、酸素療法又は胃管、胃瘻、中心静脈栄養等による栄養のうち一つ以上を行う場合	同左	染C
基準 (エ)	腫瘍を合併し、組織と部位が明確に診断されている場合であること。ただし、治療から5年を経過した場合は対象としないが、再発などが認められた場合は、再度対象とする。	同左	染D
	大動脈瘤破裂の場合若しくは破裂が予想される場合	同左	染E
	排尿排便障害がみられる	同左	染F

13.染色体又は遺伝子変化を伴う症候群

9

4. 代表的な疾病の申請時の注意点

染色体異常による先天異常症候群

染色体異常による先天異常症候群は染色体検査によって診断される。染色体検査には複数の検査法が存在するが、それぞれ検出範囲・検査限界が異なる。

ダウン症候群、18トリソミー症候群、13トリソミー症候群、5p-症候群、4p-症候群は、**G banding (G分染) 法** によって検出される。

5p-症候群、4p-症候群、ソトス症候群等、ルビンシュタイン・テイビ症候群、ベックウィズ・ヴィーデマン症候群、アンジェルマン症候群等の疾病は、**FISH 法** や **マイクロアレイ染色体検査法** で確定診断される場合がある。

なお、プラダー・ウィリ症候群とウィリアムズ症候群は、各々内分泌疾患群、慢性心疾患群での申請となる。

13.染色体又は遺伝子変化を伴う症候群

10

4. 代表的な疾病の申請時の注意点

G banding (G分染) 法

検出範囲：染色体を特殊な染色で処理した後、顕微鏡により観察する検査法で、1回の染色体検査により46本すべての染色体を調べることができる。染色体の数の異常や構造の異常を検出する。

検査限界：感度は数メガベース（数百万核酸塩基対）にとどまり、小さな欠失は検出できない。つまり染色体検査の結果が正常であっても、染色体よりさらに小さな構成単位である遺伝子に異常がないとは判定できない。

多くの患者や家族は、「遺伝子」と「染色体」について理解や区別が十分ではないので、その違いを丁寧に説明する等の配慮を要する。

4. 代表的な疾病の申請時の注意点

FISH法

検出範囲：G banding 法よりも小さな欠失・重複を検出できる。

検査限界：特定の染色体領域に含まれる欠失・重複を検出するため、検査依頼者が疾患に応じて、調べるべき染色体領域を決めなければならない。
また調べた領域外の異常は検出できない。

マイクロアレイ染色体検査

検出範囲：G banding 法、FISH 法では検出できない微細な染色体の欠失や重複が検出可能である。FISH 法と異なり全染色体を同時に解析可能である。

検査限界：均衡型転座は検出できない。非常に微小な欠失・重複については健常人においても認められることがある（偽陽性）。

4. 代表的な疾病の申請時の注意点

遺伝子検査

特定の遺伝子内の塩基配列の異常を検出する方法である。従来用いられているSanger 法による解析法と、近年開発された次世代シーケンサー法による解析法がある。

前者の場合、限られた数の遺伝子のみを解析対象となるが、後者の場合、数十ないし数百の遺伝子を解析対象とすることができる。

検出範囲：一塩基の違いまで検出することができる。

検査限界：患者の発症原因が、検査の対象となる遺伝子でなければ、異常は検出されない。

また疾患発症の原因となる変化が遺伝子の翻訳領域（タンパクをコードする領域）外にある場合や、欠失・重複が大きな場合には検出できない。

すなわち **遺伝子検査の感度は 100% ではない。**

4. 代表的な疾病の申請時の注意点

DNA メチル化検査

インプリンティング異常が示される場合、プラダー・ウィリ症候群、アンジェルマン症候群、ベックウィズ・ヴィーデマン症候群は合併症に応じて、小児慢性特定疾病の対象となる。その他の疾患の原因となるインプリンティング異常が同定された場合は、「その他の常染色体異常症」に含まれ、表2に示す 染A～染D の4つの対象基準のうち、いずれかに該当する場合には、小児慢性特定疾病の対象となる。

検出範囲：インプリンティング異常（メチル化異常・片親性ダイソミー）を検出できる。

検査限界：遺伝子検査と異なり、遺伝子配列の変化は検出できない。

4. 代表的な疾病の申請時の注意点

- 告示疾病名「1から6までに掲げるもののほか、常染色体異常（ウィリアムズ症候群及びブラダー・ウィリ症候群を除く。）」の「常染色体異常」とは、常染色体の構造的異常又は機能的な異常が染色体検査（分染法）、FISH染色体検査、マイクロアレイ染色体検査、DNAメチル化検査等の検査で確認され、臨床症状と矛盾しない場合とする。

4. 代表的な疾病の申請時の注意点

- 染色体又は遺伝子に変化を伴う症候群における対象基準は、すべて症状や治療内容に関する基準であるため、疾病名に該当するのみの場合には医療費助成の対象とはならない。
- 循環器疾患を合併している場合には、慢性心疾患群の医療意見書の項目と同等の内容を記載する必要がある。
- 「疾病の状態の程度」の「基準（イ）治療で強心薬、利尿薬、抗不整脈薬、抗血小板薬、抗凝固薬、末梢血管拡張薬又はβ遮断薬のうち一つ以上が投与されている場合であること。」に掲げる薬物療法のいずれにも該当しない薬物療法を行っている場合であって、医療意見書を作成する医師が、「疾病の状態の程度」に掲げる薬物療法と同等の薬物療法（アンギオテンシン受容体拮抗薬（ARB）、アンギオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬等）であると判断する場合は、医療費助成の対象として差し支えない。

4. 代表的な疾病の申請時の注意点

- 腫瘍等を合併する場合、積極的治療終了から5年経過した場合は小児慢性特定疾病の医療費助成の対象外となる（申請継続についての詳細は悪性新生物に準じる）。
- 遺伝学的検査が実施可能な場合には遺伝子診断が望ましいが、遺伝子診断の実施が難しい場合には臨床症状から診断する。なお典型症例でも遺伝子変異を認めない場合があり、遺伝子診断の結果が陰性である場合には、判断には注意を要する。遺伝子診断が未実施であったり、遺伝子診断で変異が同定されなかったりする場合には、出来るだけ詳細に臨床症状を申請書に記載する。必要な検査の実施や診断が困難で、医療意見書を十分に記載出来ない場合には、小児慢性特定疾病に対する地域の医療提供体制や、未診断疾患イニシアチブ（IRUD）等の全国的な医療支援体制を活用できる。
- 染色体又は遺伝子に変化を伴う症候群には精神発達遅滞を合併する疾患が含まれるが、精神発達遅滞自体は小児慢性特定疾病の対象基準の根拠となる合併症・病態ではないので留意すること。