

# 13

## 染色体又は遺伝子に変化を伴う 症候群

1

### 目次

1. 疾患群の概要
2. 「対象疾病」「疾病の状態の程度」および「対象基準」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. 申請時の注意点ー疾患群内共通ー

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。

3

## 2. 「対象疾病」「疾病の状態の程度」 および「対象基準」について

- 対象となる疾病名（対象疾病：表1）と、対象となる範囲（疾病の状態の程度：表2）は、厚生労働省告示で定められている。
- 小児慢性特定疾病対策による医療費助成の対象は、**対象疾病であり、かつ、「疾病の状態の程度」に該当する場合**である。
- 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（運用解釈）が示されている場合がある。各自治体での認定審査は、両者に基づいて行われる。
- 本スライドでは「疾病の状態の程度」と、これに運用解釈を反映させた「対象基準」を表2に示す。

4

## 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			対象疾病		
大分類	細分類	対象基準	大分類	細分類	対象基準
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 (Coffin-Lowry) 症候群	染A	染色体又は遺伝子に変化を伴う症候群	11 4p-症候群	染C
	2 ソトス (Sotos) 症候群	染B		12 18トリソミー症候群	染C
	3 スミス・マガニス (Smith-Magenis) 症候群	染C		13 13トリソミー症候群	染C
	4 ルビンシュタイン・テイビ (Rubinstein-Taybi) 症候群	染B		14 ダウン (Down) 症候群	染B
	5 歌舞伎症候群	染C		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 (Williams) 症候群及びブラダー・ウィリ (Prader-Willi) 症候群を除く。)	染B
	6 ウィーバー (Weaver) 症候群	染B		16 GFC (cardio-facio-cutaneous) 症候群	染B
	7 コルネリア・デランゲ (Cornelia de Lange) 症候群	染C		17 マルフアン (Marfan) 症候群	染F
	8 ベックウィズ・ヴィーデマン (Beckwith-Wiedemann) 症候群	染D		18 ロイス・ディーツ (Loeys-Dietz) 症候群	染F
	9 アンジェルマン (Angelman) 症候群	染E		19 カムラティ・エンゲルマン (Camurati-Engelmann) 症候群	染E
	10 5p-症候群	染C		20 コステロ (Costello) 症候群	染B

本講座では、便宜上、対象基準にアルファベット名をつけて、表1と表2を対応させている。対象基準の詳細は、後のスライド表2を確認のこと。

5

## 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			対象疾病		
大分類	細分類	対象基準	大分類	細分類	対象基準
染色体又は遺伝子に変化を伴う症候群	21 チャージ (CHARGE) 症候群	染C	染色体又は遺伝子に変化を伴う症候群	31 ヤング・シンプソン症候群	染H
	22 ハーランマン・ストライフ (Hallermann-Streiff) 症候群	染G		32 VATER症候群	染I
	23 色素失調症	染A		33 MECP2重複症候群	染E
	24 アントレー・ピクスラー症候群	染G		34 武内・小崎症候群	染C
	25 ファイファー症候群	染E		35 染色体又は遺伝子異常を伴い特徴的な形態的異常の組み合わせを呈する症候群 (厚生労働省健康・生活衛生局長の定めるものに限る。)	染B
	26 コフィン・シリス症候群	染C		※令和3年11月1日時点の該当疾病は以下の通り。 ・バインブリッジ・ロバース症候群 ・ヴィーデマン・スタイナー症候群 ・コーエン症候群 ・ビット・ホブキンス症候群	
	27 シンプソン・ゴラビ・ペーメル症候群	染D			
	28 スミス・レムリ・オピッツ症候群	染C			
	29 メビウス症候群	染E			
	30 モワット・ウィルソン症候群	染C			

6

## 表2 疾病の状態の程度と対象基準 (染色体又は遺伝子に変化を伴う症候群)

次のスライド以降、表2中「基準（ア）」「基準（イ）」「基準（ウ）」及び「基準（エ）」とは、それぞれ次の表の右欄に掲げる基準をいう。

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
基準（イ）	次の①又は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
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
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。

7

## 表2 疾病の状態の程度と対象基準 (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	対象基準	
基準（ア）を満たす場合	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	染A
基準（ア）、基準（イ）、基準（ウ）又は基準（エ）を満たす場合	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 又は、 次の①又は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 又は、 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 又は、 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。	染B

8

**表2 疾病の状態の程度と対象基準** (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	対象基準	
基準（ア）、基準（イ）又は基準（ウ）を満たす場合	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 又は、 次の①又は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 又は、 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	染C
基準（ウ）又は基準（エ）を満たす場合	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 又は、 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。	染D

9

**表2 疾病の状態の程度と対象基準** (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	対象基準	
基準（ア）又は基準（ウ）を満たす場合	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 又は、 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	染E
基準（イ）を満たす場合 又は大動脈瘤破裂の場合若しくは破裂が予想される場合	次の①又は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 又は、 大動脈瘤破裂の場合若しくは破裂が予想される場合	染F
基準（ウ）を満たす場合	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	染G

10

**表2 疾病の状態の程度と対象基準** (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	対象基準
基準（ア）又は基準（イ）を満たす場合	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 又は、次の①又は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
基準（ア）、基準（イ）若しくは基準（ウ）を満たす場合又は排尿排便障害がみられる場合	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 又は、次の①又は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 又は、 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 又は、 排尿排便障害がみられる場合

11

### 3. 申請時の注意点—疾患群内共通—

#### 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。

12

### 3. 申請時の注意点—疾患群内共通—

#### 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。

13

### 3. 申請時の注意点—疾患群内共通—

#### 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）。

14

### 3. 申請時の注意点—疾患群内共通—

#### 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。**

15

### 3. 申請時の注意点—疾患群内共通—

#### 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。

16

### 3. 申請時の注意点—疾患群内共通—

#### 包括的病名の選択について

「〇〇から●●までに掲げるもののほか、・・・」といった形式の包括的病名を選択する際は、具体的な確定診断名を別途記載しなければならない。

#### 包括的病名の「常染色体異常」について

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プラダー・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」を指す。

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

17

### 3. 申請時の注意点—疾患群内共通—

- 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。また、本疾患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。
- 循環器疾患を合併している場合には、合併症の記載欄に慢性心疾患群の医療意見書と同等の項目の記載が必要とされる。従って、申請する疾病の医療意見書に、慢性心疾患の医療意見書を添付する。
- 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）。

18

### 3. 申請時の注意点ー疾患群内共通ー

- 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。
- 多くの患者や家族は、「染色体」や「遺伝子」についての理解が十分でないことがあるので、染色体検査では、遺伝子の異常については判定ができない点など、分かりやすく丁寧に説明する。

以上で本講座は終了です。 19