

# 13 染色体又は遺伝子に変化を伴う症候群

## 概要

先天異常の患者は、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る。後者は、従来多発奇形症候群（multiple malformation syndrome）ないし先天異常症候群（congenital malformation syndrome）と呼ばれていた疾患群である。多発奇形症候群・先天異常症候群については、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ことから、今般、小児慢性特定疾病リストにおいて新しく大分類病名として加えた。多発奇形症候群・先天異常症候群の多くで染色体異常や遺伝子変異が原因となっていることから、「染色体又は遺伝子に変化を伴う症候群」と呼称することとした。

※なお、遺伝子は染色体よりはるかに小さいため、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。

## 染色体に変化を伴う症候群（染色体異常による先天異常症候群）

染色体に変化を伴う症候群は染色体検査によって診断される。通常ヒトの細胞は46本の染色体をもつ。染色体検査によって、染色体の数の変化および構造の変化が検出できる。下記の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。

### 【G banding 法・G 分染法（保険収載）】

- ・ 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。

### 【FISH 法（一部、保険収載）】

- ・ 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。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（保険収載されていない）】

- ・ 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・重複については正常人においても認められることがある（偽陽性）。

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、上記の染色体検査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、染色体異常によって発症しているが、小児慢性特定疾病対策においては「染色体又は遺伝子に変化を伴う症候群」ではなく、それぞれ「内分泌疾患」「慢性心疾患」の疾患群に含むこととした。

上記の症候群に含まれないが、G 分染法・FISH 検査・マイクロアレイ染色体検査等により常染色体（1 番染色体～22 番染色体）に疾患の原因となる異常が同定された場合には「その他の常染色体異常症」に含まれる。表 1 に示す 5 つの対象基準のうち該当する対象基準を満たす場合に小児慢性特定疾病の対象となる。

## 遺伝子に変化を伴う症候群（遺伝子異常による先天異常症候群）

### 【遺伝子検査（保険収載されていない）】

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。

## その他

### 【DNA メチル化検査（保険収載されていない）】

- ・ 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。

検査で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には「その他の常染色体異常症」に含むこととする。表1に示す5つの対象基準のうちの該当する対象基準を満たす場合に小児慢性特定疾病の対象となる。

## 「染色体又は遺伝子に変化を伴う症候群」が疑われる場合の診察法について

先天異常を認めた場合、全身をくまなく診察した上で、ある一箇所の解剖学的部位だけに奇形が局在するのか、それとも解剖学的に離れた複数の部位に、複数の奇形が分布するのかを判断する。後者の場合「染色体又は遺伝子に変化を伴う症候群」を考慮する。出生週数や年齢に比して成長障害や過成長があるか、身体各部の均整はどうか（手足は短くないか、頭囲が大きくないか等）、左右の非対称はないか、筋緊張の異常はないか、その他、皮膚の色調、色素斑の有無、毛髪・爪の状態にも注意する。頭蓋と顔面、眼、鼻、上下顎、口、口腔（舌、歯、歯肉、口蓋）、耳、頸、胸郭・体幹、四肢、爪、関節、皮膚・毛、腹部、外陰部といった観察の順序を決めておくとよい。「染色体又は遺伝子に変化を伴う症候群」においては中枢神経奇形、先天性心疾患、消化管奇形、呼吸器系奇形、腎・尿路・性器奇形、耳鼻科・眼科疾患等の合併頻度が高い。必要に応じて各診療科と協調するとともに、腹部超音波検査・心臓超音波検査を行う。実際の先天異常の組み合わせによって、細分類病名について臨床診断を行い、染色体検査や遺伝子検査を実施する。

## 新規追加疾病

番号	疾病名	番号	疾病名
1	コフィン・ローリー症候群	11	4p-症候群
2	ソトス症候群	12	18トリソミー症候群
3	スミス・マギニス症候群	13	13トリソミー症候群
4	ルビンシュタイン・テイビ症候群	14	ダウン症候群
5	歌舞伎症候群	15	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。）
6	ウィーバー症候群	16	CFC 症候群
7	コルネリア・デランゲ症候群	17	マルファン症候群
8	ベックウィズ・ヴィーデマン症候群	18	コステロ症候群
9	アンジェルマン症候群	19	チャージ症候群
10	5p-症候群		

## 申請で注意を要する点

- ◆ 腫瘍等を合併する場合、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。各細分類の疾病に関する臨床診断基準を満たし、表1に示す5つの対象基準のうち該当する対象基準を満たす場合に、小児慢性特定疾病の対象となる。
- ◆ 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申請受理の根拠となる合併症・病態とは考えられていない。
- ◆ 染色体又は遺伝子に変化を伴う症候群において、特に起こりやすい合併症として下記の5つの状態もしくは治療状態が考えられる。以下の表1に示す5つの対象基準のうち各疾病に定められた対象基準を満たしている場合に小児慢性特定疾病の対象となる。

表 1. 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

基準 A	症状として、けいれん発作、意識障害、体温調節異常、骨折または脱臼のうちいずれか一つ以上続く場合
基準 B	現在の治療で、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、 $\beta$ 遮断薬のうち一つ以上が投与されている場合
基準 C	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）、酸素療法、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 D	腫瘍等を合併し、組織と部位が明確に診断されている場合。ただし、治療後から5年経過した場合は対象としないが、再発等が認められた場合は、再度対象とする
基準 E	大動脈瘤破裂の場合若しくは破裂が予想される場合

上記に示す合併症が認められるとき、「悪性新生物」「慢性呼吸器疾患」「慢性心疾患」「神経・筋疾患」等の疾病として申請が可能な場合があるが、患者全体を包括して考えたときに染色体又は遺伝子に変化を伴う症候群に該当する場合は、この細分類病名にて申請する。

## 制度改正前との比較で注意を要する点

なし

## 制度改正に伴い対象外となった疾病

なし

## その他（個別疾病の詳細など）

### 1. 18トリソミー症候群

#### ・主要臨床症状

胎児期からの成長障害、身体的特徴（手指の重なり、短い胸骨、揺り椅子状の足等）、先天性心疾患（心室中隔欠損、心房中隔欠損、動脈管開存等の単純な左右短絡疾患が多いが、大動脈狭窄、両大血管右室起始等の複雑型心疾患もある）、肺高血圧、呼吸器系合併症（横隔膜弛緩症、上気道閉塞、無呼吸発作等）、消化器系合併症（食道閉鎖、鎖肛、胃食道逆流等）、泌尿器系合併症（馬蹄腎、水腎症、そけいヘルニア等）、筋骨格系合併症（多指症、合指症、橈

側欠損、関節拘縮、側弯症等)、難聴を伴う。悪性腫瘍(Wilms腫瘍、肝芽腫)を合併することがある。先天性心疾患に基づく左右シャントによりうっ血性心不全および肺高血圧が早期に進展しやすいこと、上気道(小顎等解剖学的問題、嚥下困難、胃食道逆流、感染)・下気道(肺うっ血、感染)病変および無呼吸発作により呼吸不全をきたしやすいことが生命予後に影響するとされる。

18トリソミー症候群であって、表1に示す基準A、基準B、基準Cのいずれかを満たす場合、小児慢性特定疾病の医療費助成の対象となる。

申請にあたり染色体検査による確定診断は必須である。

## 2. ダウン(Down)症候群

### ・主要臨床症状

筋緊張低下、関節弛緩、活気のなさや小頭傾向、後頭部扁平、大泉門開大、丸い顔、平坦な顔、内眼角贅皮、眼瞼裂斜上、短い鼻、下向きの口角、舌挺出、小さい耳、後頸部皮膚のたるみ、単一掌屈曲線、5指短小および内弯、IⅡ趾間解離、脛側弓状紋、発育の遅れを伴う。

その他、下記の症状を伴うことがある。

- ・ 先天性心疾患(心内膜床欠損症や心室中隔欠損症等)
- ・ 消化器疾患(十二指腸閉鎖や鎖肛等)
- ・ 環軸椎(Ⅱ)脱臼
- ・ 一過性骨髄増殖症、白血病等
- ・ 神経系:けいれん発作、20歳代を中心としての社会性に関連する能力の退行様症状
- ・ 眼科:屈折異常、白内障、斜視等
- ・ 耳鼻咽喉科:中耳炎、難聴、閉塞性無呼吸等
- ・ その他:歯科的問題、排尿機能障害、甲状腺機能異常症、性腺機能不全症等

21トリソミー症候群であって、表1に示す基準A~Dのいずれかを満たす場合に、小児慢性特定疾病の医療費助成の対象となる。

申請にあたり染色体検査による確定診断は必須である。