

## 先天異常症候群領域における小児慢性特定疾患治療研究事業の あり方に関する研究

研究分担者 小崎 健次郎（慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター 教授）

### 研究要旨

19 の先天異常症候群が新たに小児慢性特定疾患として承認された。成人期へトランジション、確定診断のための遺伝子診断の保険化、19 疾患以外の先天異常症候群に対する政策的対応が今後の課題である。

### A. 研究目的

先天異常の患者は、単一特定の臓器のみに異常を認める小児と、複数臓器に異常を認める小児に大別される。後者は従来より多発奇形症候群（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られることとなった。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」という疾患群と呼称することとなった。

新規制度下での運用上の問題を洗い出すとともに、成人期の合併症について検討を行った。

### B. 研究方法

日本小児遺伝学会を中心に診断基準・重症度分類について検討を行った。診断基準については臨床診断を中心としつつ、従来から原因遺伝子として知られているものがある場合には遺伝学的検査についても記載に含んだ。

実際の運用に際して診療上、問題となった点を抽出した。

（倫理面への配慮）

自施設における診療上の問題点の抽出と、文献的検討にとどまっており、特に倫理委員会による承認等は要しない。

### C. 研究結果

「染色体又は遺伝子に変化を伴う症候群」として19 疾患（群）が認められた。

- ① コフィン・ローリー（Coffin-Lowry）症候群
- ② ソトス（Sotos）症候群

- ③ スミス・マギニス (Smith-Magenis) 症候群
- ④ ルビンシュタイン・テイビ (Rubinstein-Taybi) 症候群
- ⑤ 歌舞伎症候群
- ⑥ ウィーバー (Weaver) 症候群
- ⑦ コルネリア・デランゲ (Cornelia de Lange) 症候群
- ⑧ ベックウィズ・ヴィーデマン (Beckwith-Wiedemann) 症候群
- ⑨ アンジェルマン (Angelman) 症候群
- ⑩ 5p-症候群
- ⑪ 4p-症候群
- ⑫ 18 トリソミー症候群
- ⑬ 13 トリソミー症候群
- ⑭ ダウン (Down) 症候群
- 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) 症候群及びプラダー・ウィリ (Prader-Willi) 症候群を除く。)
- ⑯ CFC (cardio-facio-cutaneous) 症候群
- ⑰ マルフアン (Marfan) 症候群
- ⑱ コステロ (Costello) 症候群
- ⑲ チャージ (CHARGE) 症候群

なお、「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) 症候群及びプラダー・ウィリ (Prader-Willi) 症候群を除く。)」においてウィリアムズ (Williams) 症候群及びプラダー・ウィリ (Prader-Willi) 症候群が除かれている理由としては、他の疾患群 (慢性心疾患、内分泌疾患) において、小児慢性特定疾患として認められているためである。

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。5 基準のいずれかに該当する場合に小児慢性特定疾患の申請対象となる。

(第 1 基準) 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

(第 2 基準) 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、β ブロッカーのいずれかが投与されている場合

(第 3 基準) 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

(第 4 基準) 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、再発などが認められた場合は、再度対象とする

(第 5 基準) 大動脈瘤破裂の場合、または破裂が予想される場合

本年度は、成人期合併症について、検討を行った。代表的な疾患として Down 症候群を含む染色体異常症について文献的な検討を行い、トランジションを行う上での留意点について検討した (参考文献参照)。

注意点として、甲状腺機能低下症の併発、抑うつ状態などの精神神経症状の合併、肥満に伴う睡眠時無呼吸、生活習慣病の早期発症が挙げられた。これらの合併症は他の先天異常症候群にも敷衍可能と考えられる。

アンジェルマン症候群とスミス・マギニス症候群については、成人の指定難病に関して、遺伝学的検査が必須とされた。アンジェルマン症候群の 1/4 程度を占めるメチル化異常症やスミス・マギニス症候群の一部を占める RAI1 遺伝子の変異について、保健適応となると期待される。

マルファン症候群やコステロ症候群については、難病指定ないし小児慢性への認定に関わる遺伝外来への受診の希望が増えた。健康保険による遺伝学的検査の実施が不可能である旨を説明したところ、理解が困難であるとの患者家族の意見が聞かれた。アンジェルマン症候群とスミス・マギニス症候群以外の先天異常症候群についても、同様の適応が認められることが期待される。

## D. 考察

今回、19の比較的古典的であり頻度の高い疾患について小児慢性特定疾患に認定されたが、他に多くの、発症頻度が低い先天異常症候群が存在する。これらの疾患に対してどのように行政的なアプローチを行うかが今後の課題である。先天異常症候群については、顔貌等が診断基準に入っており、必ずしも診断されていない患者もいると考えられる。客観的な診断法として遺伝子診断が挙げられるが、公費による遺伝子診断は一般化しておらず、今後の課題である。

さらに、これまでに知られていない先天異常症候群も存在すると考えられる。これらの疾患に対して、小児慢性特定疾患の対象となりがたいのが現状である。未診断疾患イニシアチブ（IRUD）などのプロジェクトを通じて、原因が解明されることが期待される。

## E. 結論

19の先天異常症候群が新たに小児慢性特定疾患として承認された。成人期へトランジション、確定診断のための遺伝子診断の保険化、19疾患以外の先天異常症候群に対する政策的対応が今後の課題である。

## F. 研究発表

1. 論文発表
  - 1) 小崎健次郎。長期予後と成人後の医学的問題：染色体異常症。日医雑誌 143:10:215-2128
2. 学会発表  
なし

## G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得／2. 実用新案登録／3.その他  
いずれも無し

