

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

モワット・ウィルソン症候群患者における小児慢性特定疾病医療費助成制度及び難病
医療費助成制度の対象基準についての検討

研究分担者 水野 誠司
愛知県医療療育総合センター 発達障害研究所 遺伝子医療研究部 非常勤研究員

研究要旨

数多くの先天性の遺伝子疾患を対象とした医療費助成制度として児童福祉法を根拠法とした小児慢性特定疾病医療費助成制度と障害者総合支援法を根拠法とした難病医療費助成制度（指定難病）がありそれぞれに事業の対象となる基準が定められている。対象基準は疾患群に対して共通である場合が多い。モワット・ウィルソン症候群においてその疾患特異的な臨床症状が基準に反映されているかを検討するために、実際の申請状況は考慮せず、対象患者の臨床症状及びADLを元に対象基準を満たしている患者を検討した。結果として頻度最も高いてんかんや疾患特異的所見の一つと考えられる体温調節異常が基準を満たし対象患者の9割は助成制度の対象となることが確認された。

研究協力者

稲葉美枝 愛知県医療療育総合センター中央病院小児内科部 部長

A. 研究目的

モワット・ウィルソン症候群は複数の先天的、後天的な疾患を合併し生涯にわたり医療を必要とする疾患であるため、児童福祉法及び障害者総合支援法を根拠法として小児慢性特定疾病医療費助成制度及び難病医療費助成制度の対象疾病と定められている。いずれも正確な診断の他に、助成制度の対象となるための重症度等の要件が定められている。重症度分類などの要件は同様の他疾患と共通であるが一方で希少遺伝性疾患は各々に疾患特異的な合併症もある。今回把握できるモワット・ウィルソン症候群患者を対象に、各々の現在の病態や日常生活活動度から判断して対象基準を満たしているかどうかについて検討した。

B. 研究方法

分担研究者の所属する施設に通院歴があり診療録に記録のある患者を対象に、調査時点における医療の状況及び診療録から把握できる日常生活の状況を元に、下記の小児慢性特定疾病医療費助成制度及び難病医療費助成制度の対象基準を満たすか否かについて調べた。

対象：モワット・ウィルソン症候群と診断されている患者 25名（遺伝学的診断例 23名、臨床的診断例 2例）
遺伝学的検査等

I.小児慢性特定疾病医療費助成制度事業における対象基準
基準（ア）、基準（イ）又は基準（ウ）を満たす場合

【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であること。

【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。

【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であること。

II. 難病医療費助成制度における対象基準を示す重症度分類

1) ～3) のいずれかに該当する者を対象とする。

1) 難治性てんかんの場合：主な抗てんかん薬2～3種類以上の単剤あるいは多剤併用で、かつ十分量で、2年以上治療しても、発作が1年以上抑制されず日常生活に支障をきたす状態（日本神経学会による定義）。

2) 先天性心疾患があり、NYHA 分類でII度以上に該当する場合。

NYHA 分類

3) 気管切開、非経口的栄養摂取（経管栄養、中心静脈栄養など）、人工呼吸器使用の場合。

（倫理面への配慮）

現行のヒトを対象とした医学研究の倫理指針を遵守して臨床情報を収集した。

C. 研究結果

i) 小児慢性特定疾病医療費助成制度の対象基準
基準（ア） 11名*／12名
基準（イ） 0名／15名
基準（ウ） 0名／15名
全体 11名／15名

* けいれん発作10名、けいれん発作＋体温調節異常1名

ii) 難病医療費助成制度の対象基準

重症度分類 1) 12名／13名
重症度分類 2) 0名／13名
重症度分類 3) 0名／13名
全体 12名／13名

D. 考察

小児慢性特定疾病制度においては、対象となる18歳以下の小児の12例中11例（92%）が対象基準を満たし、その全例がけいれん発作を有していた。対象を満たさない1例はけいれん発作のない症例であった。対象症例の中に体温調節異常の診療録記載のある症例が1例認められた。モワット・ウィルソン症候群においては、外胚葉の発生異常が病態の一つとされており発汗異常や体温調節異常も疾患特異症状の一つと考えられる。

一方で難病医療費助成制度においては小児慢性特定疾病医療費助成制度に比べて制度の対象基準の臨床所見の幅が狭く、てんかんと診断されないけいれん発作やコントロールされている

状態のてんかんにおいては対象とならないため、小児例においては対象患者が減少し、成人例においては全例てんかんとして治療されているにもかかわらず1例は対象を外れた。

難病医療費助成制度においては基準2)の先天性心疾患および3)の医療的ケアを対象症状とした症例は、今回の対象には存在しなかった。

モワット・ウィルソン症候群においては約半数に先天性心疾患が合併するが、今回の対象症例においてはいずれも小児期に治療を受け対象基準をみたす生活制限のある例はいなかった。

今回の対象の全例が療育手帳を取得しており、成人例の全例が身体障害者手帳を取得しているため障害者医療の医療費支援制度を受けている。小児慢性及び指定難病の2制度の申請の有無は今回確認していないが、対象患者の9割は基準を満たしていることが確認された。

小児慢性特定疾病においては、医療費助成以外にも相互交流事業や介護支援事業等複数の事業が想定されており、特に稀少疾患においてはそれらを有効に活用することで疾患特異的な支援につながると考えられる。

E. 結論

モワット・ウィルソン症候群の確定診断患者において小児～成人例において9割が小児慢性特定疾病医療費助成制度もしくは難病医療費助成制度の対象基準を満たしていた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Minatogawa M, Tsuji T, Inaba M, Kawakami N, Mizuno S, Kosho T. Atypical Sotos syndrome caused by a novel splice site variant. *Hum Genome Var.* 2022;9(1):41.
- 2) Narita K, Muramatsu H, Narumi S, Nakamura Y, Okuno Y, Suzuki K, Hamada M, Yamaguchi N, Suzuki A, Nishio Y, Shiraki A, Yamamori A, Tsumura Y, Sawamura F, Kawaguchi M, Wakamatsu M, Kataoka S, Kato K, Asada H, Kubota T, Muramatsu Y, Kidokoro H, Natsume J, Mizuno S, Nakata T, Inagaki H, Ishihara N, Yonekawa T, Okumura A, Ogi T, Kojima S, Kaname T, Hasegawa T, Saitoh S, Takahashi Y. Whole-exome analysis of 177 pediatric patients with undiagnosed diseases. *Sci Rep.* 2022;12(1):14589.
- 3) Nishi E, Takenouchi T, Miya F, Uehara T, Yanagi K, Hasegawa Y, Ueda K, Mizuno S, Kaname T, Kosaki K, Okamoto N. The novel and recurrent variants in exon 31 of CREBBP in Japanese patients with Menke-Hennekam

syndrome. Am J Med Genet A.
2022;188(2):446-53.

- 4) Fujimoto M, Nakamura Y, Iwaki T, Sato E, Ieda D, Hattori A, Shiraki A, Mizuno S, Saitoh S. Angelman syndrome with mosaic paternal uniparental disomy suggestive of mitotic nondisjunction. J Hum Genet. 2023;68(2):87-90.

2. 学会発表

- 1) 上原朋子、稲葉美枝、水野誠司 ,
DYRK1A遺伝子の機能低下は熱性痙攣の発症とその重篤化に関与する , 日本人類遺伝学会第67回大会, 横浜市, 2022.12.17, 国内
- 2) 鈴木康予、野村紀子、山田健一郎、山田裕一、福田あゆみ、星野恭子、稲葉美枝、水野誠司、若松延昭、林 深、
Mowat-Wilson症候群の原因遺伝子ZEB2のイントロンバリエントが及ぼすRNAスプライシングへの影響, 日本人類遺伝学会第67回大会 , 横浜市, 2022.12.17, 国内
- 3) 稲葉美枝、上原朋子、梅村綾子、山本ひかる、水野誠司、小崎健次郎, KIAA0753の複合ヘテロ変異を同定した一女兒例の経過とCiliopathyとしての評価, 日本人類遺伝学会第67回大会 , 横浜市, 2022.12.17, 国内

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし