

染色体又は遺伝子に変化を伴う症候群における
小児慢性特定疾患治療研究事業の見直しに関する検討

研究分担者：小崎 健次郎 (慶應義塾大学医学部小児科学 臨床遺伝学センター 教授)

研究要旨 小児慢性特定疾病の登録管理データの解析結果、ならびにこれまでの研究成果、厚生労働省の検討委員会における方針等を踏まえて、厚生労働省、日本小児科学会小児慢性疾患委員会および関連学会・研究会と連携しながら、小児慢性特定疾病治療研究事業の対象の見直し案、医療意見書の改定案に関して検討した。

本分担研究報告書では、染色体又は遺伝子に変化を伴う症候群に関する研究について報告する。

研究協力者:

掛江 直子 (国立成育医療研究センター
小児慢性特定疾病情報室長・
生命倫理研究室長)
盛一 享徳 (国立成育医療研究センター)
茂木 仁美 (国立成育医療研究センター)
白井 夕映 (国立成育医療研究センター)
森 臨太郎 (国立成育医療研究センター
政策科学研究部長)
横谷 進 (国立成育医療研究センター
副院長)
日本小児科学会 小児慢性疾患委員会

A. 研究目的

小児慢性特定疾患治療研究事業においては本研究では、客観的な基準と社会における情勢に基づき、小児慢性特定疾病治療研究事業が適正かつ公平・公正に運用されるために、主として医学的な立場から専門的情報を示すことを目的とした。

B. 研究方法

本研究は、以下に示す検討体制により、以下に示すプロセスにて実施された。

- 1) 平成 25 年 3 月に「小児慢性疾患委員会」が、日本小児科学会のもとに設置された。この委員会は、小児の慢性疾患を扱う関連分科会・研究会、および関係する外科系の学会などから推薦を受けた代表者で構成され、その構成員の多くが本研究班の研究分担者も務めている。
- 2) この「小児慢性疾患委員会」により、以下の 4 項目について、全体的な方向性が検討された。すなわち、社会保障審議会・児童部会小児慢性特定疾患児への支援の在り方に関する専門委員会で示された「慢性疾患を抱える子どもとその家族への支援の在り方 (中間報告)」を基本とし、厚生労働省母子保健課等と連携することにより、検討が進められた。

1. 旧制度において名称が不適切な対象疾患の洗い出しと整理
2. 旧制度における対象基準と合致する重症度の整理
3. 各対象疾患に対する適切な大分類・細分類名の選択

4. 新規対象疾患の列挙と各々に4要件に適合する根拠

3) 本分担研究においては、「小児慢性疾患委員会」における全体の方向性を踏まえ、小児慢性特定疾病の登録管理データの解析結果やこれまでの研究成果、社会的情勢も勘案し、日本小児遺伝学会における専門家集団を形成して、上記の4項目について具体的な作業を行った。

4) 専門家集団から洗い出された疾患や項目のリストに関して、再び小児慢性疾患委員会において点検した。こうして日本小児科学会小児慢性疾患委員会と本研究班の連携により最終的な項目案を作成した。

(倫理面への配慮)

本研究は理論的研究であり、公開されている情報のみを利用したため、特別な倫理的配慮は必要ないものと判断した。

C. 研究結果と考察

検討の結果を、項目ごとに得られた情報に考察を付して以下に示す。

1) 旧制度において名称等が不適切な対象疾患の洗い出しと整理

染色体又は遺伝子に変化を伴う症候群は、多発奇形症候群ないし先天異常症候群と呼ばれる疾患群である。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ことから、新しい疾患群として追加された。

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。

今回新たに新設された疾患群であり内包さ

れる疾患は全て新規追加疾患であるため、本項に該当する整理の対象になる疾患はなかった。

2) 旧制度における対象基準に基づいた新制度における対象基準の整理 (表2参照)

検査方法の進歩や小児特異的な病態生理の解明に加えて新制度における考え方に基づいて、新しい対象基準を検討し、その結果を表2に示した。

染色体又は遺伝子に変化を伴う症候群は、今回新たに新設された疾患群であるが、特に起こりやすい合併症として、神経系、循環器系、呼吸器系、腫瘍系等の5つの症状や治療状態が考えられることから、これらを踏まえた対象基準を作成した。

3) 対象疾患に対する適切な大分類・細分類名の整理

1)に記載したような疾患概念の変化を考慮しつつ、すべての告示疾患の名称について再検討した。その結果を、新たに導入する「大分類名」および「細分類名」に正確に反映させて、合理的な疾患名を提示した。

染色体又は遺伝子に変化を伴う症候群では、実際の臨床現場に則した細分類病名を採用した。

4) 新規対象疾患の列挙と四要件との適合性の評価 (表4参照)

社会保障審議会・児童部会 小児慢性特定疾患児への支援の在り方に関する専門委員会による「慢性疾患を抱える子どもとその家族への支援の在り方(中間報告)」で示された4要件(①慢性に経過する、②生命を長期にわたって脅かす、③長期に生活の質を低下させる、④長期の高額な医療の負担が続くこと)に合致する、旧制度には含まれていなかった疾患の候補を、広く検索した。医学的な判断に加えて社会的な情勢を踏まえて、それらの候補を十分に検討した結果、新規対象疾患と

して表 4 に示したような疾患が挙げられた。

染色体又は遺伝子に変化を伴う症候群は、上記の 4 つの要件を満たすと判断された計 19 疾患を新たに対象疾患として追加し構成された。

D. 結論

日本小児科学会の小児慢性疾患委員会、関連学会・分科会と本研究班が緊密な連携を取ることで、広く多様な領域の多数の疾患に関して、短い期間で可能な限り幅広い総意形成を実現し、客観的な基準と社会における情勢に基づいて、専門的情報を示すことができた。この成果は、小児慢性特定疾病治療研究事業の適正かつ公正な運用に資することが期待される。

一方では、多くの関係者の高い使命感とほとんど無償の時間外労働によって支えられた結果であるとの指摘もある。このような大きな政策転換においては、基礎情報の整理など長期の準備が必要となるため、本事業を含めて、今後の成育医療における政策転換においては、少なくとも 3 年以上かけた入念な準備期間と体制整備が必要であることが改めて認識された。

E. 参考文献

社会保障審議会児童部会 小児慢性特定疾患児への支援の在り方に関する専門委員会「慢性疾患を抱える子どもとその家族への支援の在り方（報告）」平成 25 年 12 月
http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12601000-Seisakutoukatsukan-Sanjikanshitsu_Shakaihoshoutantou/0000032599.pdf

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表13-2

大分類		細分類		改定案	
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 (Coffin-Lowry) 症候群	先A	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 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
1	染色体又は遺伝子に変化を伴う症候群	2	ソトス (Sotos) 症候群	先A又は先B 又は先C 又は先D	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 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 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 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。 以上の何れかを満たす場合
1	染色体又は遺伝子に変化を伴う症候群	3	スミス・マジニス (Smith-Magenis) 症候群	先A又は先B 又は先C	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 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 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 以上の何れかを満たす場合
1	染色体又は遺伝子に変化を伴う症候群	4	ルビンシュタイン・テイビ (Rubinstein-Taybi) 症候群	先A又は先B 又は先C 又は先D	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 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 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 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。 以上の何れかを満たす場合
1	染色体又は遺伝子に変化を伴う症候群	5	歌舞伎症候群	先A又は先B 又は先C	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 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 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 以上の何れかを満たす場合

表13-2 (続き)

大分類		改定案		対象基準
		細分類		
1	染色体又は遺伝子に変化を伴う症候群	6	ウィーバー (Weaver) 症候群	<p>先A又は先B 又は先C 又は先D</p> <p>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 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 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 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。 以上の何れかを満たす場合</p>
1	染色体又は遺伝子に変化を伴う症候群	7	コルネリア・デランゲ (Cornelia de Lange) 症候群	<p>先A又は先B 又は先C</p> <p>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 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 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 以上の何れかを満たす場合</p>
1	染色体又は遺伝子に変化を伴う症候群	8	ベックウィズ・ヴィーデマン (Beckwith-Wiedemann) 症候群	<p>先C又は先D</p> <p>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 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。 以上の何れかを満たす場合</p>
1	染色体又は遺伝子に変化を伴う症候群	9	アンジェルマン (Angelman) 症候群	<p>先A又は先C</p> <p>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 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 以上の何れかを満たす場合</p>
1	染色体又は遺伝子に変化を伴う症候群	10	5p-症候群	<p>先A又は先B 又は先C</p> <p>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 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 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 以上の何れかを満たす場合</p>

表13-2 (続き)

大分類		細分類		対象基準	
1	染色体又は遺伝子に変化を伴う症候群	11	4p-症候群	先A又は先B 又は先C	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 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 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 以上の何れかを満たす場合
1	染色体又は遺伝子に変化を伴う症候群	12	18トリソミー症候群	先A又は先B 又は先C	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 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 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 以上の何れかを満たす場合
1	染色体又は遺伝子に変化を伴う症候群	13	13トリソミー症候群	先A又は先B 又は先C	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 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 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 以上の何れかを満たす場合
1	染色体又は遺伝子に変化を伴う症候群	14	ダウン (Down) 症候群	先A又は先B 又は先C 又は先D	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 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 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 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。 以上の何れかを満たす場合
1	染色体又は遺伝子に変化を伴う症候群	15	9から14に揃っているもののほか、常染色体異常 (ウリアムズ (Williams) 症候群及びワター・ウィル (Prader-Willi) 症候群を除く。)	先A又は先B 又は先C 又は先D	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 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 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 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。 以上の何れかを満たす場合

表13-2 (続き)

大分類		改定案		対象基準
		細分類		
1	染色体又は遺伝子に変化を伴う症候群	16	CFC (cardio-facio-cutaneous) 症候群	<p>先A又は先B 又は先C 又は先D は先D</p> <p>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 治療で強心薬、利尿薬、抗不整脈薬、抗血小板薬、抗凝固薬、未梢血管拡張薬又はβ遮断薬のうち一つ以上が投与されている場合 治療で強心薬、利尿薬、抗不整脈薬、抗血小板薬、抗凝固薬、未梢血管拡張薬又はβ遮断薬のうち一つ以上が投与されている場合 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。 以上の何れかを満たす場合</p>
1	染色体又は遺伝子に変化を伴う症候群	17	マルファン (Marfan) 症候群	<p>先B又は先E</p> <p>治療で強心薬、利尿薬、抗不整脈薬、抗血小板薬、抗凝固薬、未梢血管拡張薬又はβ遮断薬のうち一つ以上が投与されている場合 大動脈瘤破裂の場合若しくは破裂が予想される場合 以上の何れかを満たす場合</p>
1	染色体又は遺伝子に変化を伴う症候群	18	コストロ (Costello) 症候群	<p>先A又は先B 又は先C 又は先D</p> <p>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 治療で強心薬、利尿薬、抗不整脈薬、抗血小板薬、抗凝固薬、未梢血管拡張薬又はβ遮断薬のうち一つ以上が投与されている場合 治療で強心薬、利尿薬、抗不整脈薬、抗血小板薬、抗凝固薬、未梢血管拡張薬又はβ遮断薬のうち一つ以上が投与されている場合 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。 以上の何れかを満たす場合</p>
1	染色体又は遺伝子に変化を伴う症候群	19	チャージ (CHARGE) 症候群	<p>先A又は先B 又は先C</p> <p>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 治療で強心薬、利尿薬、抗不整脈薬、抗血小板薬、抗凝固薬、未梢血管拡張薬又はβ遮断薬のうち一つ以上が投与されている場合 治療で強心薬、利尿薬、抗不整脈薬、抗血小板薬、抗凝固薬、未梢血管拡張薬又はβ遮断薬のうち一つ以上が投与されている場合 以上の何れかを満たす場合</p>

表13-4

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 (Coffin-Lowry) 症候群
1	染色体又は遺伝子に変化を伴う症候群	2 ソトス (Sotos) 症候群
1	染色体又は遺伝子に変化を伴う症候群	3 スミス・マギス (Smith-Magenis) 症候群
1	染色体又は遺伝子に変化を伴う症候群	4 ルビンシュタイン・テイビ (Rubinstein-Taybi) 症候群
1	染色体又は遺伝子に変化を伴う症候群	5 歌舞伎症候群
1	染色体又は遺伝子に変化を伴う症候群	6 ウィーバー (Weaver) 症候群
1	染色体又は遺伝子に変化を伴う症候群	7 コルネリア・デランゲ (Cornelia de Lange) 症候群
1	染色体又は遺伝子に変化を伴う症候群	8 ヘックウィス・ヴィーデマン (Beckwith-Wiedemann) 症候群
1	染色体又は遺伝子に変化を伴う症候群	9 アンジェルマン (Angelman) 症候群
1	染色体又は遺伝子に変化を伴う症候群	10 5p-症候群
1	染色体又は遺伝子に変化を伴う症候群	11 4p-症候群
1	染色体又は遺伝子に変化を伴う症候群	12 18トリソミー症候群
1	染色体又は遺伝子に変化を伴う症候群	13 13トリソミー症候群
1	染色体又は遺伝子に変化を伴う症候群	14 ダウン (Down) 症候群
1	染色体又は遺伝子に変化を伴う症候群	15 9から14に掲げるもののほか、常染色体異常 (ウリアムズ (Williams) 症候群及び ピラダマー・ウィリ (Prader-Willi) 症候群を除く。)
1	染色体又は遺伝子に変化を伴う症候群	16 CFC (cardio-facio-cutaneous) 症候群
1	染色体又は遺伝子に変化を伴う症候群	17 マルファン (Marfan) 症候群
1	染色体又は遺伝子に変化を伴う症候群	18 コステロ (Costello) 症候群
1	染色体又は遺伝子に変化を伴う症候群	19 チャージ (CHARGE) 症候群