

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

成人期の医療体制の整備に関する調査研究

研究分担者 羽田 明 （千葉大学大学院医学研究院環境健康科学講座公衆衛生学 教授）

研究協力者 小原玲子 （千葉大学大学院医学研究院 修士課程）

研究要旨

先天代謝異常症を含む先天異常患者の多くは、出生直後から様々な医療を要する状態にあり、これに対応するため、多様な診療科が関わる必要がある。その後の長いライフコースにおいて医療のみならず、教育あるいは療育、主に行政を介した福祉、就職支援などの包括的支援体制を構築することは、わが国を成熟した国家として位置づける為には必要不可欠である。本研究では診断することの意義、複数の診療科の連携体制のあり方、成人期の医療体制を含む包括的支援体制に関して考察する。今回は前者の診断に関して、診断未確定の患児をもつ親への調査により、診断確定へのニーズを調査した。その結果、治療などにつながる可能性がほとんどないと考えられる場合でも、ニーズが極めて高い事が明らかになった。この事実は、わが国において、最新の網羅的解析を含めた、全国レベルの診断体制構築が求められている事を示唆している。

A. 研究目的

わが国では、先天代謝異常スクリーニング、陽性例の診断、治療などに関する医療体制は、全国の拠点となる施設を中心に確立し、医療レベルの標準化、均てん化も達成できていると考えられる。しかし、本研究班に課せられた課題である「新しいスクリーニングおよび診断技術への対応」と「生涯にわたる診療体制の確立」へ向けて解決すべき点が多い。本研究ではこの中から、遺伝子レベルでの確定診断に関する有用性、小児期から成人期にかけて医療を含む包括的支援体制に関するあり方について検討することが目的であるが、今回は前者についての報告とする。

B. 研究方法

1. 診療現場での聞き取りとアンケート調査
確定診断をすることの意義を検討するた

めに、診断が未確定である児の保護者に対する聞き取り調査とアンケートを実施した。実施対象は本分担研究者が担当している千葉県こども病院遺伝科外来、千葉大学附属病院小児科外来、当事者グループでの会における参加者である。アンケートの質問事項は、両親の確定診断希望に関わるのではないかと推論した要因とした。具体的にはQ1.アンケート回答者（父または母）、Q2.患児の年齢、Q3.患児の性別、Q4.両親の年齢、Q5.最初に出現した患児の症状、Q6.最初に症状が出現した時期、Q7-1.これまでの受診病院数、Q7-2.これまでの受診診療科数、Q8.現在の通院状況、Q9.現在の患児の発達状況、Q10.受検した遺伝学的検査、Q11.検査内容に関する理解度、Q12.検査結果に関する理解度、Q13.確定診断に関する希望の有無、Q14.最新の遺伝子検査に対する考え、の14項目とした。アンケート実施

に際して引用する参考資料「遺伝学的検査を理解するために知っておきたいDNAのABC」も作成し、調査紙と一緒に配布した。

2. 解析

有意差検定にはマン・ホイットニーU検定を用いて解析した。有意差検定では、回答で「希望している／利用したい」を選択した“ A：希望する群”と、「どちらとも言えない」または「希望しない／利用しない」を選択した“ B：現時点では積極的に希望しない群”の2群に分け、両群間で有意差のある背景要因を探った。数値については、回答で得られた値をそのまま解析に使用した。

さらに、確定診断、最新検査の希望の有無に関して、回答者の属性に何らかの有意性が見られるかどうかを検討した。

C. 研究結果

42名の患児の親に対して参加協力を依頼したが、3名の親からは参加承諾が得られず、調査紙は39名の患児の親に対し配布した。最終的に34名の患児の親から回答を得られたが、3名については両親から別個に回答を得ることができた。患児の情報に関して、回収率は87.2%であった。解析した結果から、1.未確定診断の子をもつ多くの親が、今後も確定診断を受けることを希望していた。2.最新の包括的遺伝子検査を利用しての確定診断については、検査費用の支払い請求の可能性を記載したこともあり、現段階で積極的に希望する人が少なかった。3.背景要因について分析した結果、今後このような遺伝子検査を進めるにあたっては、患児の疾患の重症度、親の年齢、両親の検査に対する意見の一致、が重要な鍵となることが示唆された。

D. 考察

現在、先天代謝異常症を含む先天異常の診断技術の進歩は著しい。従来の新生児代謝異常マスクリーニングにタンデムマス・スクリーニングが導入されたことにより、診断可能な疾患数は急増した。原因不明の知的障害に対する検査も、保険診療である染色体検査から、ゲノムアレイによる微細ゲノムの重複、欠失などのコピー数多型が解析できるようになり、その精度は格段に増加した。ゲノムアレイもBACを使ったアレイからSNPアレイとなり、染色体検査よりも自動化しやすいことから、欧米ではこちらを最初の検査の選択肢とする傾向がある。さらに、次世代シーケンサーの登場によりターゲットを絞った遺伝子配列解析から、疾患を引き起こすことが知られている遺伝子全体の網羅的解析、エクソン全部を対象としたエクソーム解析、さらに全ゲノムを対象とした解析まで、臨床診断レベルとなってきた。もちろん、急激な解析コストの低下があるにしても、実際の臨床診断には誰がコストを負担するにせよ、まだ高価である事、偶発所見をどうするかなどの倫理的問題への対応が残っている。しかし、現時点で確定診断することへの保護者の意識を知ること、網羅的解析における遺伝カウンセリングのあり方を含めて、重要な基盤となる知見と考えられる。

対象疾患は以下の3種類に分けて考えるとわかりやすい。診断が治療に結びつく場合、

既知の疾患と臨床診断されている、あるいは強く疑われている場合で、遺伝子レベルで診断できれば、次子の出生前診断の適応が考えられる場合、診断未確定疾患で診断が治療にも結びつく可能性がほとんどない場合、である。従来の新生児マスクリーニングから陽性例に対して確定診断をしている対象疾患は のグループであり、治療に結びつくことからこの確定診断には異論のないところで

あろう。の疾患群で次子希望のある場合は、診断方法を確立しておくことは遺伝カウンセリングで対応する場合にも、極めて有用である。今回の調査対象疾患はのグループに入るが、両親が若い事から次子希望が強いケースが多い。全員ではないものの多くの当事者で「診断を確定する」事に対するニーズが極めて高い事がわかった。我々の解析でも未確定診断と両親の不安は関連するとの知見を得ており、診断を確定する事が、漠然とした不安や現状に対する疑問を軽減することにつながると考えられる。

臨床診断に至らない孤発例の解析は、最新の解析手法を駆使してもその遺伝子レベルでの診断にたどり着くのは難しいのが現状である。しかしのグループを含めて、引き続き解明に向けて努力することは、両親のニーズから見ても有意義であると言える。一方、十分な解析研究の限界を含めた理解は必須であり、多くの職種が関与するチーム医療はここでも欠かせない。

E. 結論

出生時から幼児期にいたるまでに発症する希少疾患では、例え治療に結びつかなくても

診断を確定するニーズは極めて高い事がわかった。臨床現場での確定診断のニーズに応えるには、多くの検討すべき課題は残っているものの、網羅的な解析を含めたわが国における診断体制のあり方に関する議論は進めていかなければならない。

F. 研究発表

1. 小原令子. 未確定診断のお子さんをもつご両親に向けての冊子作成とアンケート調査. 2014年度 千葉大学大学院医学薬学府修士課程 修士論文として発表

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
- < 引用文献 >
なし

