

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

地域遺伝医療システムの構築と成人移行期医療の検討および疫学・統計担当

分担研究者： 羽田 明 （千葉大学・予防医学センター・特任教授）

千葉県全体を対象とした新生児マススクリーニングの新規項目として脊髄性筋萎縮症を2021年に有料事業として継続し、2022年度からは原発性免疫不全症を追加負担なしで加え実施した。その結果、脊髄性筋萎縮症では2022年度に2例の陽性者を検出し、迅速に医療機関に紹介、1か月前後での治療に結び付いた。原発性免疫不全症は紹介先である千葉大学附属病院小児科とカットオフ値の妥当性などを検討している。かずさDNA研究所遺伝子検査室と連携し、引き続き保険収載および保険未収載疾患の一部の解析結果へのコメント記載を担当している。成人移行期医療として、千葉県こども病院遺伝科からちば県民保健予防財団遺伝子診療科への成人期移行医療の対象者は10名を越えた。

A. 研究目的

地域遺伝医療システムの構築として、千葉県こども病院遺伝科（以下、千葉こども）、千葉大学附属病院遺伝子診療部、ちば県民保健予防財団遺伝子診療科（以下、財団）に勤務している立場から、当事者の診断、治療、療育、就職、福祉施策との連携とスムーズな利用等における課題を見出し、その解決を模索することが地域遺伝医療システムの構築に資すると考えている。

本研究ではそのうち、診断の面で、1. 千葉県の公的新生児スクリーニング(NBS)の追加項目の実装と事業化、および、2. かずさDNA研究所と連携した遺伝子診断の活用、成人移行期医療として、3. 千葉こどもでフォローしてきた成人期に達した患者の財団への移行の実践に関してまとめることを目的とした。

B. 研究方法

1. NBSの追加項目の事業化

財団では2020年度、千葉県全体を対象としたNBSの新規追加項目として脊髄性筋萎縮症(SMA)の実装研究により体制が構築できたので2021年度は有料の事業として運用した。さらに2022年度からは原発性免疫不全症(PID)を追加負担なしで対象疾患に加えた。その経過で明らかになった課題をまとめる

2. 遺伝子診断体制の整備

かずさDNA研究所遺伝子検査室と連携し保険収載および保険未収載疾患の疾患群のうち、班会議や学会で対応していないものについて、遺伝子検査結果のコメント記載を引き受けている。また、現場で遺伝子検査が必要と思われる疾患に対して積極的に提案し、検査可能項目の拡充に貢献してきた。その経験をもとに今後解決すべき課題を明らかにする。

3. 成人移行期医療の実践

2020年度から成人期に達した当事者の必要と希望に応じて、千葉こどもから財団への成人期移行期医療を実践している。20歳で申請する障害者年金は長期間の診療情報が得られる、千葉こどもで申請してきた。年金の更新申請を初め、成人期医療のハブとしての役割分担に関して検討する。

(倫理面への配慮)

千葉大学医学研究院の生命倫理審査委員会に倫理申請書を提出し、研究承認を受けている。移行期医療を実現するには紹介状だけでは書ききれない情報が必要となる場合もあり、連携において情報共有の方法が今後の課題となる可能性がある。

C. 研究結果

1. NBS追加項目の事業化

SMAスクリーニングの有料事業への移行後、検査自体は極めてスムーズに進んでいる。2022年4月からは原発性免疫不全症(PID)のスクリーニングであるKREC/TRECの測定を検査料同額で追加した。現在使っている検査キットはPerkin Elmer社のNeoMDxであり、このキットはSMAスクリーニングのSMN1遺伝子と原発性免疫不全症スクリーニングのKREC/TRECを同時に定量PCRで判断するものであり、構築した検査フローにおける追加負担はほとんどない。PIDスクリーニングではSMAと異なる点があるので、その対応をしてきた。まず、陽性者が検出された場合の窓口となる紹介先を決める事である。千葉大学附属病院小児科と協議した結果、引き受けてもらう事となった。次にカットオフ値の決定である。これまでの紙血の事前解析のデータを基に、他県の施設での情報も考慮して、とりあえず当初は0.3パーセントイルをカットオフ値とし、運用を開始する事にした。陽性が見つかった場合の引受先医療機関としては、SMAを千葉こども、PIDを千葉大附属病院とし、それぞれ窓口となる医師等を含めて受け入れ体制は整備された。

課題として、検査数は既存NBSスクリーニングのうち、実装研究として無料で検査していた時期の90%の受検者数から約40%強に下落したまま推移している事が挙げられる。この状況を改善するために、追加検査の意義と有用性を広く県民に知ってもらう事が重要だと考えている。これまでSMAスクリーニング開始後、陽性例は出ていなかったが2022年11月と12月に相次いで2例の陽性例が見つかった。事前に整備していた対応フローに従い、千葉こどもへの紹介、産科施設を介しての陽性者当事者への連絡により、速やかに精査、治療につながることができた。2022年12月までのスクリーニング数が4万3千例弱であるので、1-2万人にひとりという想定はほぼ妥当と考えられる。この機会に周知を踏ることを目的とし、2023年2月7日、県庁記者クラブでプレス発表を行った。幸いテレビ局、新聞社など

多くのマスコミ関係者の参加を得て、ニュース番組、新聞等で取り上げてもらう事ができた。受検者数増加への効果を期待したい。

PIDの検査であるKRECおよびTRECのカットオフ値を0.3パーセントイルとした場合、KREC 462, TREC 575 (両者とも単位はcopies/10⁵cells)となるが、2023年1月末までKREC3例、TREC7例を精査目的で紹介した。カットオフ値ぎりぎりの場合、申請者の判断により再採血で様子を見るがあったが、その後、数値の下落がみられたため、関係者で打合せを行った。その結果、2023年4月からはKRECは462とそのまま、TRECは400とし、再検してカットオフ値を下回った方は全員、紹介とする、低出生体重が影響する例もあるが、紹介は体重を考慮しないという方針を取り決めた。今後も定期的に打合せを行う事となった。なお、これまで要精検となったものは現時点ですべて一過性であることを確認した。

2. 遺伝子診断体制の整備

かずさDNA研究所遺伝子検査室のコメント記載数は2022年度、ほぼ前年度と同水準で推移している。実績を基に厚生労働省も保険収載を進めている状況で、わが国の難病遺伝子診断システムが急速に充実している状況である。

3. 成人移行期医療の実践

2022年度の千葉こどもから財団に移行した患者は、クラインフェルター症候群1例、ダウン症2例、22q11.2症候群1例、原因不明の奇形症候群1例である。移行した患者のニーズの一つとして障害者年金の更新申請書作成があるが、電子カルテ上で財団医事課に年金申請書の入力ファイルの作成を依頼し、実現した。また、特別障害者手当認定診断書(精神の障害用)の入力ファイルも追加整備され、実際に運用している。他のニーズとして、精神面の不調への対応が多くなってきた。ある程度以上の知的障害では就労支援A型あるいはB型で作業する事が多いが、何らかのイベントを契機に通うことができなくなることがあり、定期

的に相談を受け対応を探っている。順調に仕事を続けている患者では聞き手に回っていることが多い。今後、年齢が上がるにしたがって、生活習慣病の発症などが想定されるが、適切な医療施設を紹介するハブとしての役割が担えるのではないかと考えている。

D. 考察

1. NBS追加項目の事業化

PIDの暫定的なカットオフ値での運用を始め、課題を少しずつ解決してきた。検査施設と窓口となる医療施設が緊密に連携する事の重要性を実感している。

SMAスクリーニングでは陽性例がでたことから、その対応フローも機能する事が明らかとなった。全国においてもSMAの追加運用している自治体が半数近くになったので、わが国における流れは確固たるものとなってきたと考えている。公的支援についても、熊本県が2021年から半額、栃木県が2022年4月から全額の負担を決めたことから、私たちを含めて国、自治体への要請、患者会との連携、国会議員へのアプローチなどの継続が必要と思われる。

2024年度からはSMAおよびPIDの検査を財団内で行うことを目指している。すべての自治体が自前で検査、治療を行うのは現実的ではないので、どの様に複数自治体が連携するかなどは今後も検討していく課題と思われる。

2. 遺伝子診断体制の整備

順調に検査項目も充実し、わが国の現場のニーズに合致した遺伝子診断体制になってきた。これまでは、体制整備の試みとして運用してきたが、検査数が急激に増加していることから、かずさDNA研究所の遺伝子検査室の人員、検査結果のコメント記載の人員などの育成、採用が喫緊の課題となってきた。増えた仕事量を次世代に引き継ぐ体制整備を検討していく必要がある。

3. 成人移行期医療の実践

現在は私が関与している医療施設間で移行期医療の実践を試みているが、年金の更

新申請等にあたっては紹介元の医療機関の情報が必要な場合が予想以上に多い事が分かった。20歳時の初回の障害者年金申請はこれまでの情報を具体的にまとめる必要があるため、千葉こどもで作成するのが適切であると思われる。年金の更新等においても、連携して書類作成をしていくことが必要だと思われる。移行期医療においては現病の基本的理解に加えて、加齢に伴って起こる病態の理解と適切な医療機関につなげるハブとしての役割、精神的なサポートなどが介在機関に求められる。

E. 結論

NBS追加項目の事業化、遺伝子診断体制の整備、成人移行期医療の実践の3点に関して現状の記載と今後の課題をまとめた。いずれも、当初の想定通り、大きな問題はなく運用が進んでいる。今後、現時点で抽出した課題の解決を考えながら進めていきたい。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 羽田 明. 特集：新生児スクリーニング検査の現状と今後の展望. 予防医学ジャーナル 第529号, 2023年

2. 学会発表

- Uda A, Hata A et al. Cost-Effectiveness Analysis of Newborn Screening for Spinal Muscular Atrophy in Japan. 3rd International Scientific Congress on Spinal Muscular Atrophy, October 21-23, 2022, Barcelona, Spain

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。