

## 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の実装研究を経て、有料事業とし、2022年度からは原発性免疫不全症を追加して運用している。また、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一部の解析結果へのコメント記載を担当するとともに、新規検査項目の提案と今後の課題を検討してきた。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20歳代以降の患者が、合計10名を越えた。障害者年金の更新、就労支援、精神的なサポートに加え、生活習慣病などへの対応のハブとして機能している。

### 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）、千葉大学医学部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、福祉施策の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

財団では千葉県全体を対象としたNBSの新規追加項目として2020年度に研究助成を得て脊髄性筋萎縮症(SMA)の実装研究を行った。既存のNBSは財団の検査施設でタンデムマス、内分泌検査を実施してきたが、新規項目は定量PCRによる遺伝子検査であり、財団では対応できないため、かずさDNA研究所に検査の実施を委託した。

その結果、特に問題なくろ紙血を受け取ってから1週間程度で結果を返却する体制が構築できた。2021年4月からは有料事業として運用している。さらに、2022年4月からは追加費用の請求なしで原発性免疫不全症(PID)を対象としたスクリーニングも実施している。経過中および今後の課題を抽出する。

#### 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きた。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年度に千葉こどもから財団へ3名の移行を手始めとして、毎年、成人移行期医療の対象者を増やしてきた、現時点で対象者は10名を超えた。当初、想定した役割は、千葉こどもでは20歳時点で申請する障害者年金申請書(精神)を長期間の診療情報をういて記載するが、その後の更新には対応できないため、この更新作業を担う事

であった。しかし、実際に運用をしてみると他にも多くの役割があることが分かってきたのでこれらの課題と対策をまとめる。

#### (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。今後、年金申請書などの書類作成には、それまでの医療情報が必要であるが、当事者が関与した共有システムが必要と思われる。

### C. 研究結果

#### 1. NBS追加項目の事業化

2021年4月から、既存のNBSにSMAのスクリーニングを有償事業として追加実施した。千葉県、千葉市から既存のろ紙血使用を認められたことから、検査自体は極めてスムーズに進んだ。2022年4月からは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、検査での追加負担はほとんどない。同キットによる検査実績データを利用して0.3%をカットオフ値とし、運用を開始した。検査で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を構築できた。

検査を無料提供していた際は既存NBSスクリーニング対象者を分母として計算すると90%近くの参加率であったが、有料となった後は40%強の検査実施で推移していることは課題である。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、治療につなぐことができた。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、有病率1-2万人にひとりという想定はほぼ妥当と考えられる。この機会に周知を諮ることを目的とし、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/10<sup>5</sup>cells)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ことがあったが、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、再採血してカットオフ値を下回った方は全員、紹介とすることとした。また、低出生体重が影響する例もあるが、紹介は現時点で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2021年度、400件を超え、その後も同レベルで推移している。また、遺伝医療の現場から新規の対象疾患として、Holt-Oram症候群、Treacher Collins症候群などの追加を依頼し検査が開始された。また、全国からの診断項目追加の要望がある場合は、相談があり、結果として血友病、サラセミア、ポルフィリア原発性肺高血圧症など続々と新規項目が追加されている。この実績を基に厚生労働省が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

2021年度の千葉こどもから財団に移行し

た患者は、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。その後、18p-症候群、Bardet-Biedl症候群、クラインフェルター症候群、ダウン症、22q11.2欠失症候群などが追加され、10例を超えた。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、肥満等を原因とする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

現時点でNBSの対象疾患としてSMAとPIDの2疾患を追加する事ができた。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いると考えている。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。

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。

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。全国レベルでみると、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、どのよう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点に関して研究期間中の進展をまとめた。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、残された課題の解決を目指したい。

#### 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 印刷中

## 2. 学会発表

- 九州新生児スクリーニング研究会（同報告集・2020年7月19日開催）
- 第65回日本人類遺伝学会，脊髄性筋萎縮症の千葉県新生児マススクリーニングへの新規導入．2020年11月18日-12月2日開催
- 第48回日本マススクリーニング学会シンポジウム：新しいスクリーニングに向けた課題と提言．脊髄性筋萎縮症スクリーニングの試み 2021年9月17日
- 山形小児神経研究会 SMA の新生児マススクリーニングへの組入れと課題．2021年12月10日
- 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

1. 特許取得  
なし.
2. 実用新案登録  
なし.
3. その他  
なし.