

小児慢性特定疾病における遺伝学的検査

研究分担者 黒澤 健司（神奈川県立こども医療センター遺伝科）

研究要旨

令和4年度診療報酬改定により、D006-4 遺伝学的検査の適用疾患数は191まで拡大した。これは指定難病の約8割に相当するが、小児慢性特定疾病を単位とすると、その適用割合は56%となる。根拠法の異なる小慢疾病の診断の手引きから、実際に遺伝学的検査が適用となる疾病を検討した結果、少なくとも29疾患は遺伝学的検査が診断確定に必須でありながら保険適用となっていなかった。今後の小慢疾病の遺伝学的検査の在り方が課題である。

A. 研究目的

日本における難病の医療体制は、根拠法の違いにより指定難病と小児慢性特定疾病とがある。この難病医療の難しさは、診断そのものを得ることから始まる。これまでの検討からわかったことは、指定難病あるいは小児慢性特定疾病、いずれも遺伝性疾患が5割超を占めるという事実である。令和4年度診療報酬改定により、D006-4 遺伝学的検査の適用疾患数は191まで拡大した。指定難病338疾患のうち遺伝性疾患（いわゆるメンデル遺伝病）は全体の2/3に相当する186疾患あり、保険適用となったのは145疾患で、対象疾患の約8割に相当する。この指定難病145疾患のうち112疾患は小児慢性特定疾病でもある。これまでの展開は、各研究班、学会、厚生労働省担当部署の理解と尽力によるところが大きい。疾患単位（特に指定難病単位）で拡大をしてきたことは、新規責任遺伝子への対応が可能で柔軟性を保てる。新規の指

定難病の多くは、遺伝性疾患で、かつ小児慢性特定疾病を兼ねる場合が多く、これまで課題となってきた指定難病と小慢疾病のギャップを埋めることができる。一方で、保険適用は指定難病を中心として拡大したが、小児慢性特定疾病単独として検査の保険適用が難しい状態が続く。理想は、網羅的な遺伝学的検査の臨床導入である。このような時期に令和3年にマイクロアレイ染色体検査（令和4年からはD006-26染色体構造変異解析）が保険適用となった。基本的にマイクロアレイ染色体検査は全ゲノム領域を対象とし、結果はデータとして返却されるので、医療サイドには適切に解釈を行い伝える役目がある。網羅的な遺伝学的検査を医療として行うためには、いくつかの課題を整理し解決しなければいけないが、もし可能となれば、小児慢性特定疾病も正確な診断による診療が進むはずである。小児慢性特定疾病における遺伝学的検査の現状を各疾病の「概要」と「診断の手引き」を参考に整理し、検討した。

B. 研究方法

対象は、小児慢性特定疾病 788 疾患で、その「概要」と「診断の手引き」における遺伝学的検査について確認した。「概要」と「診断の手引き」は、小児慢性特定疾病情報センター (<https://www.shouman.jp>) を参照した。精査の基準としては、「概要」と「手引き」における責任遺伝子の明記の有無、遺伝学的検査の内容、遺伝学的検査の位置づけ

(診断に必須であるのか、それとも診断における参考情報であるのか) を重視して区別した。遺伝学的検査の適応は、日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」(2022年3月改定)を参考とし、分析的妥当、臨床的妥当性、臨床的有用性の3点を満たすか否かを評価の基準とした。特に、分析的妥当性については、国内衛生研究所での検査精度が担保された体制の有無を重視し、かずさDNA研究所かずさ遺伝子検査室での検査体制

(<https://www.kazusa.or.jp/genetest/>)などを参照した。指定難病と小児慢性特定疾病は告示病名と分類が一部異なり、さらにD006-4の遺伝学的検査の対象となる疾患名は、指定難病名とは限らず、指定難病の1病型であることなどもあることから、慎重に検査適用の有無について精査を行った。

C. 研究結果

指定難病 338 疾患中、原因遺伝子あるいは染色体構造変化が明記されている遺伝性疾患は 186 疾患 (55%) で、そのうち遺伝学的検査が保険収載となっている疾患は指定難病を単位とすると 145 疾患 (78%) であった。一方で小慢疾病から遺伝学的検査の適用や実態を検討すると、788 疾患中 404 疾患 (51%) が遺伝性疾患で、このうち 270 疾患は指定難病でもあった。小慢疾病を単位とすると、この

うち 228 疾患 (56.4%) の遺伝学的検査が既に保険適用となっていたが、176 疾患では保険適用となっていなかった。この保険適用となった 176 疾患のほとんどは指定難病を兼ねる小児慢性特定疾病で、指定難病を兼ねない小慢疾病は、QT 延長症候群と多発性内分泌腫瘍症 1 型であった。実際の診断基準ならびに診断の手引きに遺伝学的検査が診断に必要とされ、分析的妥当性が担保されている小慢疾病は 29 疾患 (アレキサンダー病、レット症候群、先天性魚鱗癬、眼皮膚白皮症、ウェルナー症候群、コケイン症候群、進行性骨化性線維異形成症、進行性白質脳症、常染色体優性尿細管間質性腎疾患、ロウ (Lowe) 症候群、リドル (Liddle) 症候群、カルマン (Kallmann) 症候群、5 α -還元酵素欠損症、17 β -ヒドロキシステロイド脱水素酵素欠損症、アンドロゲン不応症、マッキューン・オルブライト (McCune-Albright) 症候群、C A S K 異常症、D D X 3 X 関連神経発達異常症、G R I N 2 B 関連神経発達異常症、P U R A 関連神経発達異常症、微絨毛封入体病、ベックウィズ・ヴィーデマン (Beckwith-Wiedemann) 症候群、カムラティ・エンゲルマン (Camurati-Engelmann) 症候群、色素失調症、シンプソン・ゴラビ・ベーメル (Simpson-Golabi-Behmel) 症候群、武内・小崎症候群、染色体又は遺伝子異常を伴い特徴的な形態的異常の組み合わせを呈する症候群 (厚生労働省健康局長の定めるものに限る。)、2型コラーゲン異常症関連疾患、ラーセン (Larsen) 症候群) であった。

D. 考察

最近数年の間に「診断基準」(指定難病)および「診断の手引き」(小慢疾病)の改訂が進みつつあり、遺伝学的検査の位置づけが明確になりつつある。これにより、遺伝学的検査

の医療としての必要度が明確にされつつある。研究としての未診断疾患イニシアチブ (IRUD) で検出されたトップ 30 疾患のうち、28 疾患は小慢疾病であることから、小慢疾病の診断に遺伝学的検査は不可欠な臨床検査とも考えられる。今後、診断の手引きにおける遺伝学的検査の必要性をこれまで以上に明確にする必要がある。一方で、個別疾患の議論と並行して、網羅的な遺伝学的解析も小慢疾病などには必要かもしれない。これは、複数の遺伝学的検査を鑑別診断も含めて組み合わせることで、網羅的な解析の方が診断確定に至る確率が高まるからである。合わせて議論を進めてゆくべきかもしれない。

E. 結論

小慢疾病の診断の手引きを基本として、診断に遺伝学的検査が必要だが、保険適用となっていない疾患が 29 疾患あった。根拠法の違いなどの課題は残るものの、難病医療、小児医療全体の課題として取り組むべきと考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

Akahira-Azuma M, Enomoto Y, Nakamura N, Yokoi T, Minatogawa M, Harada N, Tsurusaki Y, Kurosawa K. Novel COL2A1 variants in Japanese patients with spondyloepiphyseal dysplasia congenita. Hum Genome Var. 2022 May 17;9(1):16.

Shono K, Enomoto Y, Tsurusaki Y, Kumaki T, Masuno M, Kurosawa K. Further delineation of SET-related intellectual disability syndrome. Am J Med Genet A. 2022 May;188(5):1595-1599.

黒澤健司 Down 症候群・その他の先天異常症

候群 小児内科 2022;54:1635-1638.

2. 学会発表

黒澤健司 マイクロアレイ染色体検査の臨床応用の実際 第 125 回日本小児科学会学術集会 2022. 4. 17. 福島

黒澤健司 ゲノム医療と保険診療に関する課題 第 7 回クリニカルバイオバンク学会シンポジウム 2022. 7. 9. 岡山

黒澤健司 難病領域の遺伝学的検査—現状と課題 第 29 回日本遺伝子診療学会大会 2022. 7. 16. 金沢

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許情報

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

