

## 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

小児慢性特定疾病は、遺伝的背景を発症の原因とする疾患が約6割におよび、遺伝学的検査がその重要な役割を担う。疾患の「概要」および「診断の手引き」から、小慢疾病の遺伝学的検査に関する課題をまとめた。その結果、①領域ごとに「手引き」における遺伝学的検査の重視の度合いが異なる、②制度の特性上、「症状」が疾病名とされているものが少なくない、③令和3年度新規追加29疾患中、遺伝学的検査が診断に必要な疾患は18疾患に及ぶ、④IRUD等で診断される超希少な小児先天異常疾患の扱い、などが課題として上がった。今後の方向として、「概要」や「診断の手引き」の書式の指定難病との統一や、難病領域の保険収載遺伝学的検査の新しい枠組みの構築が期待される。

### A. 研究目的

遺伝性疾患をOMIMで調べると、単一遺伝子疾患だけでも6000を超える。現在保険適用となっている疾患病名（告示病名）は令和2年度診療報酬改定後の適用告示病名数（約140）であるので、保険収載となっているのは遺伝性疾患（あるいは、難病）全体のごく一部である。指定難病333疾患（令和3年11月より338疾患）のうち遺伝性疾患は約6割に及び、また、小児慢性特定疾病762疾患（令和3年11月より788疾患）においても遺伝的要因が発症に関連する疾患は半数を超える。依然として多くの指定難病、小児慢性特定疾病の遺伝学的検査が保険適用となっていない。この理由は、遺伝学的検査の適用の定義である分析的妥当性、臨床的妥当性、臨床的有用性などが確認でいない、

定義されていない疾患が含まれていることに由来する。今後、遺伝学的検査の保険収載適用拡大のためには、こうした3条件を整えてゆく必要がある。

しかし、遺伝学的検査の適応を考える上で念頭に置くもうひとつの点があり、それは指定難病と小児慢性特定疾病という2つの難病医療に関する法的基盤に由来する。現在まで、遺伝学的検査の保険適用（保険収載）は、指定難病を中心になされてきている。遺伝学的検査の適応において、指定難病と小児慢性特定疾病が異なる事態が生じている。今回、この実態を把握するために、小児慢性特定疾病における遺伝学的検査の位置づけや遺伝性疾患の割合について検討を加えた。

## B. 研究方法

対象は、令和3年度末までに告示された小児慢性特定疾病788疾患で、令和3年11月1日以前の762疾患と追加された26疾患（群）である。小児慢性特定疾病センター（www.shouman.jp）に公開されている各疾病の「概要」ならびに「診断の手引き」を参照し、遺伝性疾患であるか、原因遺伝子が明示されているか、遺伝学的検査が診断方法の一つとして記述されているかを確認、集計した。

## C. 研究結果

令和3年11月1日以前の762疾患では、メンデル遺伝病が391疾患（51.3%）、メンデル遺伝病も含む疾患概念として記述されている疾患57疾患（7.5%）であった。さらにこの遺伝的背景が発症に関与する疾患のうち357疾患（91.3%）で、遺伝学的検査が「診断の手引き」に記載されていた。疾患領域別に検討すると、領域により大きな差も目立った。8. 先天代謝異常症、13. 染色体又は遺伝子に変化を伴う症候群、14. 皮膚疾患群、15. 骨系統疾患、はいずれもほぼ全疾患が遺伝性疾患と考えられた。ほかに、50%以上の疾患が遺伝性疾患ないしは遺伝的背景を原因として発症する群は、5. 内分泌疾患、9. 血液疾患、10. 免疫疾患、11. 神経・筋疾患が上がった。令和3年11月に拡大された26疾患群では、15疾患が遺伝学的検査を診断に必要とする疾患であった。令和3年11月に追加された指定難病5疾患は、いずれも遺伝性疾患であった。令和3年11月以前までの疾患について検討すると、保険適用となっている（D006-4 遺伝学的検査として規定）疾患は111疾患あり、このうち92疾患は指定難病を兼ねて、19疾患は小児慢性特定疾病でない指定難病であった。つまり、小児慢性特定疾病だけの疾患で、遺伝学的検査が適応とされる疾患はなかった。

## D. 考察

遺伝学的検査を手掛かりに課題として見えてきた問題は、①領域ごとに「手引き」における遺伝学的検査の重視の度合いが異なり、指定難病と不一致を生じる疾患もある、②制度の特性上、「症状名」が疾病名とされているものが少なくない、③令和3年度新規追加26疾患中、遺伝学的検査が診断に必要な疾患は15疾患（群）におよぶ、④IRUD等で診断される超希少な小児先天異常疾患の扱い、が上がる。対応としては、「概要」や「診断の手引き」の形式の指定難病との統一、成人症例の実態の把握（「超希少」が総体として小児に劣らないほど成人にも多いことを示して行く）などがあがる。令和6年度診療報酬改定へ向けて、疾患名で拡大してきた遺伝学的検査の保険適用には、限界が来ている。次世代シーケンサーの長所である網羅性（指定難病も小慢疾病も）を遺伝学的検査の枠組みに用いるデザインが必要かもしれない。

## E. 結論

遺伝学的検査の実態を手掛かりとして、小児慢性特定疾病の在り方を検討した。次世代シーケンサーによる網羅的な遺伝学的検査が普及することにより指定難病、小児慢性特定疾病という枠組みではなく、希少疾患という形で診断が成されてくるケースが今後増える可能性がある。疾病の制度・建付けも含めた議論が今後期待される。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

黒澤健司 遺伝学的検査 小児保健ガイドブック 診断と治療社 秋山千枝子、五十嵐隆、岡明、平岩幹夫編集 p197-200. 2021. 4. 22  
黒澤健司 保険収載されている遺伝学的検査 小児内科 2022;54(2):319-324.

Kumaki T, Enomoto Y, Aida N, Goto T, Kurosawa K. Progression of cerebral and cerebellar atrophy in congenital contractures of limbs and face, hypotonia, and developmental delay [published online ahead of print, 2021 Oct 29]. *Pediatr Int.* 2021;10.1111/ped.14734.

## 2. 学会発表

黒澤健司 診療で用いるマイクロアレイ染色体検査 第 61 回日本先天異常学会学術集会 2021. 8. 7-8. 東京 ウェブ

黒澤健司 マイクロアレイ染色体検査 第 66 回日本人類遺伝学会 2021. 10. 14-16. 横浜 ウェブ

黒澤健司 令和 4 年度診療報酬改定に向けた課題と取り組み（難病等の遺伝学的検査が関わる領域） 第 66 回日本人類遺伝学会 2021. 10. 14-16. 横浜 ウェブ

## G. 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

