

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部長）

研究要旨

希少難病を多く含む小児慢性特定疾病の遺伝学的検査の状況を検討した。現在まで小慢遺伝性疾患の約 56%が保険適用となっているが、依然として 40%以上は適用となっていない。多数遺伝子を同時解析する技術の適応という視点から遺伝学的検査を見直した。特に診断が難しい希少難病ほど網羅的遺伝学的解析がコスト的にも診断確定率でも優位であることを確認した。適用疾患の厳密な検討は必要であるが、より広い疾患をカバーできる技術の応用も小児慢性特定疾病での遺伝学的検査では重要と考えられた。

研究協力者

黒田友紀子（神奈川県立こども医療センター遺伝科医長）

齋藤洋子（神奈川県立こども医療センター医師）

単独での遺伝学的検査は保険適用となっていない。今回、ゲノム解析技術の普及による全エクソーム解析や全ゲノム解析の医療実装も含め、小慢疾病の遺伝学的検査の方向性について検討した。

A. 研究目的

遺伝学的検査は、生殖細胞系列における疾患発症に関連したバリエーションを検出する際に用いる検査を指す。対象疾患としては、単一遺伝子疾患、多因子疾患、ミトコンドリアゲノムの異常に由来する遺伝性疾患などが上がる。平成 18 年に「進行性筋ジストロフィーの DNA 診断」が保険収載されて以降、保険収載された遺伝学的検査数は拡大し、令和 4 年度の診療報酬改定までで 191 疾患に及んでいる。全体として難病の遺伝学的検査は確実に充実する方向へ向かっているが、多くは指定難病を中心として、希少疾患・遺伝性疾患を多く含む小児慢性特定疾病

B. 研究方法

対象は、神奈川県立こども医療センターを受診した未診断症例 217 例で、そのほとんどが臨床症状のみでは診断確定に至らない症例である（一部、染色体異常等の診断は得られているものの、臨床症状全体がそれまでの臨床検査で説明できない症例も含まれている）。この未診断症例群では、遺伝学的検査の基本的流れとしてマイクロアレイ染色体検査（D006-26 染色体構造変異解析）を前例に実施している。診断確定に至らない場合には、次の解析手法として網羅的な遺伝学的手法（エクソーム解析）を導入し、その診断確定率を評価した。解析にかかる

コスト評価は、エクソーム解析を診療報酬算定 12000 点と仮定し、マイクロアレイ染色体検査 (D006-26 染色体構造変異解析) は、現行の 8000 点としてシミュレーションを行った。

(倫理面の配慮)

ゲノム解析は施設内倫理委員会承認のもとで行われ、解析にあたっては本人(得られない場合には代諾者)より文書による同意書を得たのちに実施した。

C. 研究結果

自験 217 例中、マイクロアレイ染色体検査 (D006-26 染色体構造変異解析) で診断確定は 70 例 (32.2%) で得られた。一般的には 15-20% の診断確定率とされていることと比較すると、一部染色体で確定されながら切断点の詳細検討や由来不明染色体検索症例が混入していることが確定率を引き上げている。この 217 例中未診断例 147 例のうち 90 例がエクソーム解析へ進んだ。エクソーム解析での診断確定は 90 例中 36 例 (40%) であった。一般にエクソーム解析の診断確定率が 35% 前後とされているので、比較的適正に検査適応基準が維持されていた。合計で診断確定は 217 例中 106 例 (48.8%) であった。検査に要した費用コストは、2,816,000 点と推定した。これに対して、ゲノムシーケンス (エクソームシーケンス) を最初から導入すると仮定すると、その検査コストは 2,604,000 点と予想できる。検査としてエクソーム解析を第 1 段階に置くことのほうが、コストや時間が節約できる可能性があることがわかった。

D. 考察

今回、未診断症例を中心に遺伝学的検査のアルゴリズムからコスト算定を推定した。一般的には未診断症例の第 1 段階の遺伝学的検査はマイクロアレイ染色体検査とされていることから対象群をマイクロアレイ染色体受診群として

検討を進めた。マイクロアレイ染色体検査に続くエクソーム解析での診断確定例を繰り入れると、エクソーム解析を第 1 段階で用いた方が時間的にもコスト的にも従来アルゴリズムより節約できる可能性を示すことができた。

このエクソーム解析を遺伝学的検査の第 1 段階に設定し、それが有効となるためにはさらにいくつかの前提が必要になる。第 1 に診断のための遺伝学的検査選択が的確にできる臨床医が検査の枠組みを組み立てる必要がある。従来のパネル検査で可能なものは従来通りで実施する必要がある。第 2 にエクソーム解析などの保険算定を 12000 点と仮定した通り一定の点数が限界であることを理解しておく必要がある。第 3 に、エクソーム解析を確実に進める医療機関の体制がなければならない点上がる。自施設内に解析パイプラインとその担当者、データ管理の専門家などがいて初めて解析が成立することを念頭に置く必要がある。

本研究は、現在まで遺伝学的検査を必要としながらも、保険収載が進まない小児慢性特定疾病を課題としている。個別の疾患適用に関する議論が難しいとすると、網羅的検査の導入による包括的な検査適用の議論も一つの方法となる。ただし、遺伝学的検査はこれまで疾病単位でその保険適用が進められてきたことを考慮すると、一定の対象疾患基準はやはり必要と考えられる。その際に、コストや診断確定率も議論の根拠の一つとなる。また、厳密な適用の議論や施設要件は重要である。今回のシミュレーションは、これらの課題に対する一つの検討にも相当すると考えられた。

E. 結論

小児病院遺伝外来における遺伝学的検査の状況から、網羅的遺伝学的検査の意義を検討した。保険適用とならない小児慢性特定疾病の中の遺伝性希少疾患に対して遺伝学的検査適用

を拡大する方法として比較的広い範囲の複数疾患を対象とする遺伝学的検査の導入も一つの方法かもしれない。適用や施設要件など慎重な議論は必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

黒澤健司 遺伝学的検査の保険収載 遺伝子医学 2023;13:23-32.

黒澤健司 先天異常症候群 小児科臨床 2023;76:193-196.

黒澤健司 新生児成育医学会雑誌 マイクロアレイ染色体検査の原理と臨床応用. 2024;36:2-4.

2. 学会発表

黒澤健司 保険収載された遺伝学的検査 第126回日本小児科学会学術集会 2023. 4. 14-16. 東京

黒澤健司 難病の遺伝学的検査 第65回日本小児神経学会学術集会 2023. 5. 25-27 岡山

黒澤健司 先天異常症候群の診かた考え方（マイクロアレイ染色体検査を手掛かりに） 第56回日本小児内分泌学会学術集会 2023. 10. 20. 大宮

黒澤健司 2 拠点病院での運用実例から議論する：マイクロアレイ染色体検査の臨床実装 第46回日本小児遺伝学会学術集会 2023. 12. 9 沖縄

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。

