

# 小児科診療 UP-to-DATE

2020年3月3日放送

## 保険収載となった遺伝学的検査とその実践

神奈川県立こども医療センター 遺伝科  
部長 黒澤 健司

### 「遺伝学的検査」とは

「遺伝学的検査」とは、生殖細胞系列での遺伝子・ゲノムの検査をさし、がんなどで見られる体細胞変異を検出する検査（体細胞遺伝子検査）とは異なります。また、ウイルスなどの病原体遺伝子検査も含まれません。「遺伝学的検査」とは、単一遺伝子疾患，多因子疾患，薬物等の効果・副作用・代謝，個人識別に関わる遺伝学的検査等，ゲノムおよびミトコンドリア内の原則的に生涯変化しない，その個体が生来的に保有する遺伝学的情報（生殖細胞系列の遺伝子解析より明らかにされる情報）を明らかにする検査です。遺伝学的検査・診断を実施する際には、遺伝情報の特性を十分考慮する必要があります。その特性として、以下のような内容が含まれます（「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」（2011年日本医学会））。

- ・ 生涯変化しないこと。
- ・ 血縁者間で一部共有されていること。
- ・ 血縁関係にある親族の遺伝子型や表現型が比較的正確な確率で予測できること。
- ・ 非発症保因者（将来的に発症する可能性はほとんどないが，遺伝子変異を有しており，その変異を次世代に伝える可能性のある者）の診断ができる場合があること。
- ・ 発症する前に将来の発症をほぼ確実に予測することができる場合があること。

### 「遺伝学的検査」とは

#### 遺伝子関連検査の分類と定義

- 1) 病原体遺伝子検査（病原体核酸検査）  
ヒトに感染症を引き起こす病原体（ウイルスDNAなど）の核酸を検出・解析
- 2) ヒト体細胞遺伝子検査  
癌細胞特有の遺伝子の構造異常等を検出する遺伝子検査および遺伝子発現解析等
- 3) ヒト遺伝学的検査  
単一遺伝子疾患，多因子疾患，薬物等の効果・副作用・代謝，個人識別に関わる遺伝学的検査等，ゲノムおよびミトコンドリア内の原則的に生涯変化しない，その個体が生来的に保有する遺伝学的情報（生殖細胞系列の遺伝子解析より明らかにされる情報）を明らかにする検査

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」2011年2月

- ・ 出生前診断に利用できる場合があること。
- ・ 不適切に扱われた場合には、被検者および被検者の血縁者に社会的不利益がもたらされる可能性があること。

### 遺伝学的検査の保険収載

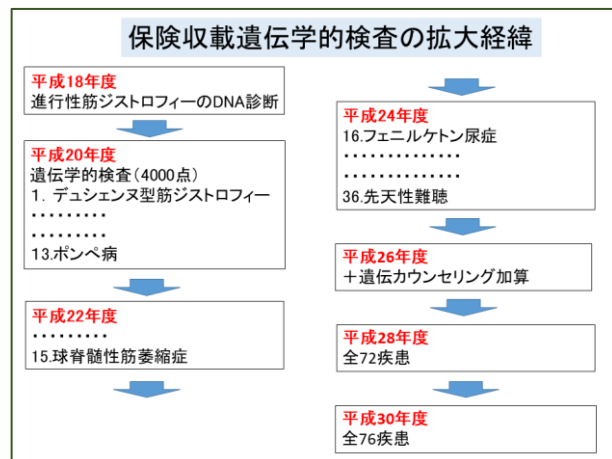
しかし、遺伝学的検査が実際の診療として使われるために保険収載となったのは、まだ十数年ほどの歴史しかありません。

最初に保険収載となったのは、平成 18 年の進行性筋ジストロフィー症の DNA 検査でした。その後、2 年ごとに改定がなされ、平成 30 年には 76 疾患群の遺伝学的検査が医療としての保険収載となりました。この間に、遺伝カウンセリングの加算もなされるようになりました。遺伝カウンセリングとは、疾患の遺伝学的関与について、その医学的影響、心理学的影響および家族への影響を人々が理解し、それに適応してゆくことを助けるプロセスと定義されます。遺伝学的検査の結果が医療として生かされ、患者とその血縁者の意思決定が適切になされるために必要な医療行為でもあります。遺伝カウンセリングがあって、初めて遺伝学的検査の結果が意義あるものになるともいえます。

**遺伝学的検査・診断を実施する際に考慮すべき遺伝情報の特性**

- ・ 生涯変化しないこと。
- ・ 血縁者間で一部共有されていること。
- ・ 血縁関係にある親族の遺伝型や表現型が比較的正確な確率で予測できること。
- ・ 非発症保因者(将来的に発症する可能性はほとんどないが、遺伝子変異を有しており、その変異を次世代に伝える可能性のある者)の診断ができる場合があること。
- ・ 発症する前に将来の発症をほぼ確実に予測することができる場合があること。
- ・ 出生前診断に利用できる場合があること。
- ・ 不適切に扱われた場合には、被検者および被検者の血縁者に社会的不利益がもたらされる可能性があること。

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」2011年2月



しかし、依然として多くの遺伝性疾患の遺伝学的検査は保険適応となっていない。そもそも「遺伝病」とは一体どれくらいの数があるのでしょうか？ 原因遺伝子と症状が明らかにされている遺伝病は Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) ウェブサイトによると、約 5,700 あります。日本で現在保険適応となっているのはこの中の 80 未満ですから、今進められているゲノム医療の実現までにはかなりの道のりがあることがわかります。この 76 疾患の多くは国で指定された指定難病です。難病は、1) 発病の機構が明らかでなく、2) 治療方法が確立していない、3) 希少な疾患であって、4) 長期の療養を必要とするもの、という 4 つの条件を必要としています。指定難病にはさらに、5) 患者数が本邦において一定の人数(人口の約 0.1%程度)に達しないこと、6) 客観的な診断基準(またはそれに準ずるもの)が成立していること、という 2 条件が加わっています。現在指定難病は 333 疾患が告示されています。この 333 の指定難病のうち遺伝性疾患、遺伝的背景を原因とする疾患は約 180 以上あります。さらに、遺伝病の多くは、先天性の疾患でもあり、結果として小児慢性特定疾病として挙げられているものが少なくありません。現在、小児慢性特定疾病は 819 疾患あり、そのうち遺伝的要因が発症に関連する疾患は約半数を

占めます。しかし、実際にはこれまで述べてきた通り、保険適応となったのは、指定難病で遺伝性疾患の約 1/3、小児慢性特定疾病では一部にとどまっています。その希少性や診断の難しさから、多くの疾患では、大学研究室での研究として遺伝子解析がなされてきました。しかしこの状態では、遺伝学的検査で得られる客観的に正しい診断のもとで始まる医療の恩恵をうけることができるのは、遺伝性疾患患者の一部にとどまることになります。

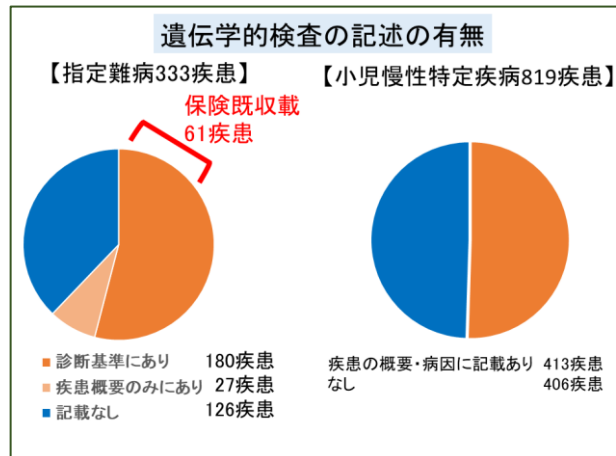
一方で、検査精度が保障されていない遺伝学的検査や、診断においてその位置づけが明確でない遺伝学的検査は、臨床検査としては成立しません。遺伝学的検査が実施されるのは、1) 分析的妥当性、2) 臨床的妥当性、3) 臨床的有用性、の 3 点が明確にされていることが条件になります。この 3 つの要件が揃っている疾患の遺伝学的検査は、今後、保険適応となることが期待されています。

### 遺伝学的検査での注意事項

以上は遺伝学的検査の日本の医療のなかでの歴史と位置づけですが、実際の医療として実施する場合の医療サイドの準備についても見て行きたいと思います。検査を実施する際のガイドラインについては最初に述べました。実際の遺伝学的検査での注意事項です。第 1 は臨床診断が適切になされていること、第 2 は検査の限界を十分把握しておくこと、第 3 は得られた結果と実際の臨床症状に矛盾がないか判断できることです。

#### 【適切な臨床診断】

第 1 の点は当然ではありますが、遺伝性疾患ではこの臨床診断が極めて難しく、経験ある専門家の意見が極めて有力な手掛かりになることが少なくありません。臨床診断が明確でない場合には、検査ばかりが増えて、一向に診断確定に至らないという事態にもなってしまいます。これは医療の無駄につながり、患者との信頼関係にも影響します。例として先天異常症候群の一つであるアンジェルマン症候群の遺伝学的検査があがります。アンジェルマン症候群は、失調歩行、重度の知的障害、てんかん、特徴的な行動特性を合併します。発症メカニズムは複雑で、患者の約 7 割が染色体 15q11.2 の微細欠失によるため FISH 法で診断を行います。しかし、3 割は診断が確



<p><b>難病の定義(4条件)</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 発病の機構が明らかでなく</li> <li>2) 治療方法が確立していない</li> <li>3) 希少な疾患であって</li> <li>4) 長期の療養を必要とするもの</li> </ol>	+	<ol style="list-style-type: none"> <li>5) 患者数が本邦において一定の人数 (人口の約0.1%程度)に達しないこと</li> <li>6) 客観的な診断基準(またはそれに準ずるもの)が成立していること</li> </ol>
<b>指定難病</b>		
<b>遺伝学的検査実施に必要な内容</b>		
<p><b>分析的妥当性</b> 検査法が確立しており、再現性の高い結果が得られるなど精度管理が適切に行われていることを意味しており、変異があるときの陽性率、変異がないときの陰性率、品質管理プログラムの有無、確認検査の方法などの情報に基づいて評価される。</p>		
<p><b>臨床的妥当性</b> 検査結果の意味付けが十分になされていることを意味しており、感度(疾患があるときの陽性率)、特異度(疾患がないときの陰性率)、疾患の罹患率、陽性的中率、陰性的中率、遺伝型と表現型の関係などの情報に基づいて評価される。</p>		
<p><b>臨床的有用性</b> 検査の対象となっている疾患の診断がつけられることにより、今後の見直しについての情報が得られたり、適切な予防法や治療法に結びつけることができるなど臨床上のメリットがあることを意味しており、検査結果が被検者に与える影響や効果的な対応方法の有無などの情報に基づいて評価される。</p>		

定せず、FISH法で欠失がない場合には、メチレーションPCR法による15番染色体の親由来を確認します。2本の相同染色体のアンジェルマン症候群責任領域のうち両アレルとも父由来パターンであることを証明します。この発症メカニズムはアンジェルマン症候群の約10%を占めます。それでも異常が検出されない場合には責任領域に存在するUBE3A遺伝子の母方アレルの遺伝子異常が疑われるため、UBE3A遺伝子のシーケンス解析が必要になります。UBE3A遺伝子の異常はアンジェルマン症候群患者の約10%を占めます。この3つの検査を同時に済ませる方法はありません。検査を進めてゆく上で、臨床診断が明確であることは重要で、診断に不慣れな場合には、最初のFISH法で異常がないと、それ以上検査を進めることに躊躇してしまいます。適切な臨床診断と疾患ごとの遺伝学的検査のアルゴリズムの理解はとても重要です。

### 【遺伝学的検査の限界】

第2の遺伝学的検査の限界は、ほとんどの疾患の遺伝学的検査に伴う問題です。遺伝学的検査は万能ではなく、検査で異常を検出できない例外症例が必ず潜在していることです。遺伝子の暗号を解読していない部分に原因となる変異があれば、当然診断に至ることは不可能です。予想される遺伝子異常が検出されない場合には、見えていない部分を再度検証する洞察力や別の検査方法の考案実行が求められます。

### 【検査結果と臨床症状の整合性についての判断】

第3の得られた結果と臨床症状の整合性を検討することも、やはり高い専門性を求められます。第1の場合と同じく専門的経験がなければこのステップは難しくなります。

今後、保険収載となる遺伝学的検査はさらに拡大が期待されます。希少難病の医療を進めるうえでそれは不可避の問題です。しかし、一方で、このように高い専門性が求められる医療であることも忘れるわけにはゆきません。つまり、対象疾患が増えれば増えるほど、より多くの専門家が意見を出し合いながら進める医療の体制が必要となるということです。腫瘍関連の専門家ミーティングは、「ボード」と呼ばれますが、ゲノム医療では「パネル」と呼ばれます。遺伝学的検査の拡大に合わせて、検査・診断を行うためのあるべき体制を整えてゆくことも重要と思われれます。

#### まとめ

- 保険収載となった遺伝学的検査は、希少難病・遺伝性疾患の一部であり、今後さらに拡大が期待される
- 遺伝学的検査は、多くの遺伝性希少難病の医療の出発点である
- 考慮すべき点：
  - 適切な臨床診断・評価
  - 検査の限界
  - ガイドラインの遵守
  - 遺伝医療の流れのなかの1つのプロセスとして理解する
  - 結果と臨床症状との整合性
- 専門医療の一つとしてとらえ、チーム(パネルなど)での総合的な協働体制が必要

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>