

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

成人期の医療体制の整備に関する調査研究

分担研究者： 羽田 明 （千葉大学大学院医学研究院公衆衛生学）

ゲノム解析技術の急速な進展とコストの低減に伴って、遺伝医療の現場で診断のための網羅的遺伝子検査が技術的に可能になってきた。これを背景に平成30年度診療報酬の改定がおこなわれ、遺伝学的検査の保険点数が発表された。しかし、現場の判断で検査提出を行うには複雑で、適切な検査オーダー体制とするには課題が多い。そこで、千葉県を単位とした地域遺伝医療体制での運用方針を検討した。

A．研究目的

ゲノム解析技術の急速な進展とコストの低減に伴って、遺伝医療の現場で診断のための網羅的遺伝子検査が技術的に可能になってきた。これを背景に平成30年度診療報酬の改定がおこなわれ、遺伝学的検査の保険点数が発表された。しかし、現場の判断で検査提出を行うには複雑で、適切な検査オーダー体制とするには課題が多い。そこで、千葉県を単位とした地域遺伝医療体制での運用方針を検討した。様々な状況で医療資源の無駄な消費を抑制しつつ、遺伝医療現場のニーズに的確にこたえる遺伝医療体制を構築することが目的であり、構築後は全国レベルでのモデルとなることを目指す。

B．研究方法

本研究では、遺伝医療の現場として、分担者が関与している千葉県こども病院遺伝科、千葉大学医学部附属病院遺伝子診療部での状況を分析した。これにより現場でのニーズを分類し、それぞれのニーズに応えることができる遺伝学的検査を想定した。

遺伝学的検査を担当する機関としては、公益財団法人かずさDNA研究所を想定し、同研究所の小原収副所長と実現可能性のあるシステム構築へ向けた議論を進めた。

その間、診療報酬点数表の改訂が検討され、平成30年度4月1日に実施された。この改訂された点数表の資料ではD006-4遺伝学

的検査の項目が大きく改訂された。そこで、この区分と遺伝医療現場での遺伝子疾患診断に向けたニーズとの整合性を検討し、現時点で妥当と考えられる検査体制をまとめた。

（倫理面への配慮）

本研究の遺伝医療の現場とした千葉県こども病院遺伝科、千葉大学医学部附属病院遺伝子診療部は千葉県の遺伝医療の最前線を担っている機関であり、臨床遺伝専門医、認定遺伝カウンセラーをはじめ多くの関連職種とのチーム医療を実施してきた。その為、遺伝学的検査を実施する前の十分な遺伝カウンセリングを徹底し、検査実施の有無を含め被験者の自立性を最優先にする倫理的対応をしている。また、探索的検査に関しては各機関の倫理審査委員会に申請し、承認を受けた後に実施している。

C．研究結果

上記遺伝医療現場の遺伝学的検査ニーズとして、現状での対応状況の有無を考慮しなければ、大きく以下の4つに状況を想定することができる。臨床診断に基づいた保険診療として認められた疾患の確定診断につながるオーダー、未診断の症例で、診断候補を挙げることができる疾患のオーダー、診断候補が絞り切れないが、既知疾患を対象とした探索的な網羅的解析のオーダー、遺伝子疾患が想定されるが、既知疾患の網羅的解析で結果が得られなかった場合の全エクソンを対象とした網羅的解

析のオーダー，である．

今回の診療報酬の改定では，D006-4遺伝学的検査は現場のニーズに応えるべく大きな改訂が実施された．まず，遺伝学的検査は，1.処理が容易なもの 3,880点，2.処理が複雑なもの 5,000点，3.処理が極めて複雑なもの 8,000点の3区分に分けられた．対応する遺伝性疾患は，ア～エの疾患分類ごとに，どの疾患が3区分のどれにあたるかを具体的な疾患名を記載の上，適応できるようになった．

遺伝学的検査解析機関としてかずさDNA研究所が保険診療の検査解析機関として稼働するためには，衛生検査所として登録される必要がある．そこで，千葉県に対して申請していたが，平成29年8月に認められた．これはその当時の診療報酬点数では，民間の検査会社が収益を上げることが難しく，遺伝学的検査も一部を除いてオーダーする事さえできなかった状況を克服するものであった．しかし，公益財団法人とはいえ，かずさDNA研究所での解析で赤字になることは避けなければならないので，その為の技術開発は小原副所長の下，綿密に進められた．その結果，今回，保険診療として認められた遺伝性疾患に関しては，対応できるようになった．今回の診療報酬の改定で想定していたよりも高い点数がついたことで，やりくりがさらに容易となり，解析範囲も広げることができる余地ができた．実際の解析は，臨床の担当医が想定される疾患群ごとに解析遺伝子群をまとめ，その遺伝子群の解析のためハイブリッドキャプチャー法で網羅的に解析するという手法をとった．ただし，この遺伝子群をすべて詳細に解析していくのはコスト面から無理であるため，臨床からオーダーする際，解析遺伝子を数個以内に指定し，その結果のみを返却する方式とした．また，疾患の診断に関しては解析機関が判断することはなく，オーダーした遺伝医療機関の担当医師が責任を持つこととした．

まず，臨床現場ニーズの に相当する疾患でオーダーしてみたところ，検査試料の処理，運搬，オーダーおよび解析，その結果の返却など，各ステップに関して想定通

り運用でき，迅速に解析結果も得られた．その結果，診断を確定することができ，医学的管理を含めた遺伝医療を順調に進めることができるようになった．また，想定した疾患で原因となる病的variantが検出できなかった場合，解析されたデータの二次利用申請をかずさDNA研究所にオーダーし，最初に依頼した遺伝子以外に考えうる遺伝子を追加して解析依頼するという手法をとっている．これが可能であるのは，最初の解析により，次世代シーケンサー(NGS)によるraw dataは既に取得してあるので，追加の解析オーダーがあった場合は，NGSを新たに稼働させることなく，データ解析で結果が出せる事が背景にある．もちろん追加のデータ情報処理作業にかかるコストがかかるが，これをどのように見積もるかも課題となることがわかった．今回の検討中も，この流れによって確定診断に至ったものもある．

次にニーズの に関する疾患に関して，運用したが， でのオーダーで解析遺伝子を数個に絞らず，解析依頼遺伝子を増やすのみで対応できることが分かった．

ところで上記ニーズでは分類が難しいが，遺伝医療の現場で診断をする場合，これまでも使われてきたものとして染色体検査がある．ダウン症をはじめとする染色体異常の臨床診断に基づくG分線法による染色体検査，22q11.2欠失症候群，Williams症候群などの微細ゲノムコピー数異常が想定される場合のFISH法などはすでに臨床検査会社に対応している．しかし，臨床診断ができない場合のゲノムワイドのコピー数異常検出にはゲノムアレイ解析をする必要があり，臨床的には重要なステップである．しかしまだ，保険診療としては認められていないのでこの部分は今後の課題である．

ニーズ に関しては，原因遺伝子の判明している既知疾患の網羅的解析キットを利用する必要がある．またこの解析で原因となる疾患が検出できなかった場合は，患者および両親のトリオを対象とした全エクソーム解析が選択肢となる．しかしこの両者のニーズに対して，現在の保険診療では対応できない．当事者に支払いを求めるとい

う選択肢も考えられるが、現場の感覚としては相当にハードルが高い。これらのニーズへの対応は今後の課題となる。

#### D. 考察

わが国では、これまで診療報酬点数が低すぎたため、民間の検査会社がその点数で受託する遺伝学的検査の対象疾患は一部に限られていた。我々は公益財団法人がずさDNA研究所の小原収副所長と遺伝学的検査のあり方を検討してきた。技術開発の結果、改定前の点数でも、ある程度受託検体数が見込めれば何とか継続的に運用できる目処を立てることができていた。今回の改定で点数が増えたこと、読み替え可能な診断名も掲載されたことなどから、今後のわが国の遺伝医療の現場での診断に大きな後押しとなった事は間違いない。

しかし、解決すべき課題も当然のことながら多い。以下に記載する。

疾患の分類と検査の選択肢が必ずしも実態を反映しているとは言えない。例えば3.処理が極めて複雑なものに分類される疾患の中には数個の遺伝子解析で診断に至るものも含まれるので、このような疾患のみを受託する検査会社が出てきて、困難でコストがかかるものが置き去りにされる可能性がある。

「先天異常症候群」、「遺伝性自己免疫疾患及びエプスタイン症候群」のような分類は、現場で診断を求める場合、この診断名に読み替えることでオーダーできる疾患が多いので有益と思われる。一方、しっかりした見識で使わなければ無駄な医療費が消費される結果となり得る。

これらをどのように解決していくかはわが国遺伝医療にとって極めて重要である。これからも技術面で急速に進歩していくことは間違いないので、その進歩を取り入れ、比較的短いサイクルで診療報酬点数の見直しをしていくことが重要と思われる。また、遺伝学的検査をオーダーできる施設要件をしっかりと策定することは極めて重要である。遺伝学的検査は、臨床遺伝に関する

専門的な知識がなければその結果を正確に把握することができない。オーダーを出す側が、得られた結果を正確に理解できない状態では、不適切な結果返却により、むしろ当事者の害になることが十分に考えられる。臨床遺伝専門医、認定遺伝カウンセラーの存在はもちろん不可欠であるが、チーム医療が不可欠な遺伝医療において医療機関の十分な認識とサポート、これを可能にする診療報酬などに継続的な見直し作業が必要である。

また、少なくとも県レベルでの医療機関での遺伝リテラシー向上に努めることが重要で、千葉県では千葉大学附属病院、千葉県がんセンター、千葉県こども病院、国立千葉東病院、それにちば県民保健予防財団などが参加する千葉県遺伝医療研究会をその場としている。

#### E. 結論

地域遺伝医療体制を構築する上で、臨床現場でニーズに従った遺伝学的検査体制が極めて重要な位置づけとなる。さいわい、平成30年度4月1日から実施された診療報酬点数の改定により、遺伝学的検査に関する点数が増え、内容も拡充されてきたことは極めて重要な流れである。これらの検査を受託する検査会社が増える可能性もあり、これまでのように点数だけは決まっているが、実際の検査が実施できないという状況は改善される見通しとなった。しかし一方、オーダーする医療機関の要件を明確に決め、その質を担保する事は、医療資源を適切に使うこと、当事者に害となることを防ぐなどの意味で極めて重要である。

#### F. 研究発表

1. 論文発表  
なし。
2. 学会発表  
なし

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

なし