

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）

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。これは、ゲノム医学研究とゲノム解析技術の急速な進展に伴うコストの低減を背景として、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とへの対応である。しかし臨床現場から診断目的の遺伝子検査を発注する場合、従来の臨床検査とは異なる多くの解決すべき課題がある。そこで、千葉県を単位とした地域遺伝医療体制での運用を試験的に実施し、抽出された課題とその対応を検討した。

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、平成30年4月1日から実施された。内容としてD006-4遺伝学的検査の項目における改訂が主要な部分である。

しかし、臨床各科から遺伝子検査を発注する場合、検査前の遺伝カウンセリング体制、解析結果がどのような内容となるのか検査前に想定できるか、解析結果は複数の多型に関する記載となる場合が多く、それぞれどのように解釈して、疾患との関連をクライアントに説明できるか、など従来の臨床検査とは大きく異なり、これらを適切に運用できる状況にするには多くの課題が立ちはだかっている。これらの課題へ適切に対応できる体制構築が、今後のわが国の遺伝医療には欠かせない。そこで、千葉県内で試験的に運用し、発生した課題ごとに対応を検討することとした。最終的に我が国全体における質の高い遺伝医療体制構築に貢献することを目的とする。今年度は保健収載された遺伝子検査に絞って検討した。

B. 研究方法

本研究では、次の4項目に分けて検討した。

1. 遺伝子検査前の遺伝カウンセリングと発注体制の検討
2. 遺伝子解析検査の実施
3. 解析結果の報告様式と内容の検討
4. 遺伝子検査提出施設からの問い合わせへの対応

1. 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。
2. 遺伝学的検査を担当する機関として、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。
3. 解析結果報告書の項目と、結果の解釈を記載するコメント内容を検討した。
4. 遺伝子検査の発注前、報告後の問い合わせに対する対応方法に関して検討した。

（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。

C. 研究結果

1. 遺伝子検査前の遺伝カウンセリングと発注体制の検討

遺伝子検査を発注する前に、遺伝カウンセリングは必須である。検査前にどのような結果が返ってくる可能性があるか臨床遺伝専門医、認定遺伝カウンセラーを中心とする遺伝医療スタッフ(GC)が説明し、それぞれの結果が出た場合、クライアント(患者)がどのように受け止めどのように対応するかを想定し、クライアントが十分、理解したことを確認した上で遺伝子検査を実施する必要がある。この手順が欠けた状態で実施した場合、クライアントに便益と同時に害となる場合もあり、適切な医療とは言えなくなる。遺伝子検査の結果によっては治療などのない場合もありうる。本当にクライアントが検査を必要と考えているのかを当事者自らが問い直す過程が必要となる場合さえある。深刻な結果が予想される場合は、検査前の臨床心理士による複数回のカウンセリングも必要となる。遺伝子診療部ではハンチントン病などの治療法のない神経疾患の場合にこのような対応をしている。もちろん大部分はここまで必要はないが、少なくともこのような状況に対応できる施設が中心となる必要があると思われる。臨床各科から直接、解析機関に発注したケースも経験したが、上の手順を踏むことは外来の場では難しく、千葉大では遺伝子診療部を、千葉県こども病院では遺伝医療センターに集約して対応することが妥当と考えられた。

2. 遺伝子解析検査の実施

現在、千葉県には遺伝子解析実施施設としてかずさDNA研究所がある。保険収載された遺伝子検査であっても、この点数で収益を上げることは少なくとも現状では至難であると考えられる。その為、ほとんどの

臨床検査会社は検査を受託できないのが現状である。かずさDNA研究所は千葉県が出資している公益財団法人であり、小原収副所長の奔走により、2018年8月に衛生検査書登録された。高収益を上げる必要はないが、コスト割れになることは防ぎ、持続性のある安定した体制が不可欠である。

コスト割れを防ぐため、十分なリード数を確保した上で、次世代シーケンサー(NGS)のみの結果を返却することとした。また、ローデータから専用に構築したパイプラインをとおり、ClinVarなどのデータベース照合までの結果をまとめることとした。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、臨床から遺伝子検査を発注する際、解析遺伝子を保健収載されたものに限り、その結果のみを返却する方式とした。NGSの場合は、対象としたパネルに掲載された疾患遺伝子の解析結果も得られるため、必要な場合は追加解析することが可能なように設定した。原則として、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。

3. 解析結果の報告様式と内容の検討

報告書は以下の項目として、運用している。

- 医療機関名
- 担当医氏名
- 検体ID
- 検体種別：現状では血液が大部分
- 検体受領日
- 結果報告日
- 検査名(ハイブリッドキャプチャーで対象とする疾患群ごとの名称)
- 遺伝学的検査コード番号(上記検査に対応するコード番号)
- 検査方法：シーケンスする領域、ハイブリッドキャプチャー法によるターゲットNGS法である事、得られた塩基配列の処理法、疾患責任遺伝子で

ある可能性を高めるためのパラメーターなどを記載している。

- 解析遺伝子名
- 解析結果：データベースの照合の結果を記載
- コメント：この部分に、本分担研究者が非常勤医師として勤務している公益財団法人 ちば県民保健予防財団の担当者として、発注者に結果をどのように判断しうるか、候補となり得る解析結果が得られなかった場合も必ずしも解析対象遺伝子が原因ではないとは断定できないことなどのコメントを記載する。
- 参考：用いたバリエーション頻度情報データベース
- 実施施設名：遺伝子解析施設としてかずさDNA研究所遺伝子検査室，報告書作成支援としてちば県民保健予防財団とその担当者の名前を記載。この方式で2018年8月から現在まで，約50例の報告書を作成してきた。その結果，以下のことが明らかになった。
- 千葉県内で遺伝子検査発注者が本分担研究者と面識がある場合は，発注者の遺伝リテラシーを把握しているのでそれに応じたコメントを記載することが可能である。
- しかし，岡山，愛媛，仙台などからの発注で面識がない発注者である場合，どのような記載をすると間違いが起こらないかなどの判断が極めて難しいことが明らかとなった。
- 当初，発注フォーマットに性別記載欄がなく，デュシャン型筋ジストロフィの様なX染色体連鎖遺伝形式の疾患が対象である場合，コメントの記載が困難であった。

4. 遺伝子検査提出施設からの問い合わせへの対応

これまでの試験運用で最大の課題がこの部分である。検査提出前からの問い合わせ，検査結果を返却した場合の問い合わせ，などがかずさDNA研究所遺伝子検査室の担当者に殺到し，これに忙殺される状況とな

ることが頻繁に起こった。解析のみでも過重な仕事量であるので，この部分をどのように対応すべきかが未解決である。

D. 考察

課題1に関して，少なくとも千葉大遺伝子診療部，千葉県こども病院遺伝診療センターを介して発注する場合は，これまでの長い遺伝医療の経験があるため，何ら問題ないことを確認した。しかし，千葉大でも各診療科から直接の発注の場合は対応が難しいことが改めて明らかになった。千葉大の場合は臨床のニーズと齟齬がない範囲で遺伝子診療部に集約して発注することが良いと思われる。しかし，遺伝子診療部のスタッフが限られていることから，発注者を遺伝子診療部のスタッフとして登録してもらい，結果の受け取りを遺伝子診療部に集約することで解決できると判断している。

課題2に関しては，かずさDNA研究所での取り組みにより，現行の保険収載された検査項目に関しては金銭的に何とか成り立つシステムとなった。

課題3に関して，結果にも記載したが，性別の記載がない場合は，結果の判断が難しい事例もあったことから記載法を改定することを検討している。染色体検査の結果を記載する案もあったが，必ずしも染色体検査を遺伝子検査に先立って実施するケースばかりではないため，性別を，男，女，不明の3択とし，不明の場合は自由記載でその状況の記載を求めるのが良いのではと考えている。

課題4が，現状では早急に解決すべきものである。岡山からの結果返却での問い合わせはちば県民保健予防財団の本分担研究者がメールベースで応じることで対応した。県内の面識のある発注者の場合，個別にコメントを記載したためか問い合わせは今のところない。誤った結果の解釈をし，そのままクライアントに返却することが最も避けるべき事態であるが，それを防ぐために慎重を期する記載にすると，その意図が分かりにくくなるというジレンマを抱える。また，今後のことを考えると一人に対応するには無理があるので，有料で問い合わせ

に対応可能な複数のスタッフからなる解析機関のかずさDNA研究所とは独立した組織が必要であると考えている。

また、少なくとも県レベルでの医療機関における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。今後のこの組織を活用して体制整備、臨床現場における遺伝リテラシーの向上を実現したい。

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。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。一方、遺伝子検査を発注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