

令和4年度厚生労働行政推進調査事業費補助金（厚生労働科学特別研究事業）
「遺伝子関連・染色体検査」の精度の確保にかかる基準の明確化に関する研究
分担研究報告書

「難病領域の遺伝学的検査の精度の確保：現状と今後の展望」

研究協力者 難波 栄二 鳥取大学研究推進機構 特任教授

研究要旨

本研究では、難病領域の遺伝学的検査実施施設（7施設：うち1施設は難病領域の検査はなかった）に対し書面ならびに聞き取り調査を実施し、精度の確保等に関する現状を把握し、今後の対応について検討した。これらの施設で実施している検査の総数は465項目、総検査実施数は20,839件であった。頻度が高い疾患（先天異常、先天性難聴など）の遺伝学的検査の実施数が多い傾向があったが、疾患頻度は低い画期的な核酸医薬や遺伝子治療などが保険収載された脊髄性筋萎縮症の遺伝学的検査の実施数が多かった。検査の人員は施設ごとに様々であったが、採算が合わない中、最小限の人数で実施しているとの意見が多かった。従事する人員の資格では、臨床検査技師が最も多く、学会等が認定する遺伝子分析科学認定士、ジェネティックエキスパート、認定遺伝カウンセラー[®]などの資格を有する者もいた。遺伝の知識やバックグラウンドのある認定遺伝カウンセラー[®]などは、遺伝学的検査のコーディネーターとして活躍できるとの意見もあった。すべての施設で、遺伝関連学会や施設外での研修会を利用して職員の研修を行っており、それに加え検査の精度管理に対しては施設内での打ち合わせや研修会などを実施していた。この教育・研修体制には標準化を望む声もあり今後の検討課題と考えられた。検査の品質・精度の確保に関しては、外部精度管理はCAPサーベイが広く利用されていた。しかし、その費用の負担は大きく、日本の実情に合わない面や実施後コメントの遅さなどもあり、日本での外部精度管理体制の構築を望む声が強かった。精度管理に用いる標準物質の提供、外部精度管理調査の代替法に関する客観的な担保を求める声もあった。第三者認定・認証に関しては1施設を除き、ISO15189取得済み／取得予定となっており、規模の小さなアカデミア施設での対応は今後の課題と考えられた。今後は、次世代シーケンサーによる難病領域の網羅的な遺伝学的検査が中心となってゆくが、非常に多くの遺伝子バリエーションから効率的に解析し結果報告書を作成するには、新たなソフトウェアなどを効率的に利用した柔軟な体制が必要となる。この柔軟な体制に対応するためには、米国のように第三者認証による十分な品質・精度をもつ検査室の体制を整え、体外診断用医薬品・医療機器（IVD・MD）として開発する場合に比べて、比較的柔軟な対応が可能である自家調製検査法（LDT）での実施が望ましいと考えられた。また、結果報告書から最終的に正しい診断を導くには、疾患や検査のみならず遺伝関連を含めた専門家による難病エキスパートパネル（仮称）の体制が必要と考えられる。この検査は、質の高い検査が可能であり、がん領域とも整合性のある十分な保険点数が確保され、第三者認証された高い検査の品質・精度をもつ検査室にて、LDT検査として実施されることが望まれる。

A. 目的

難病領域には多くの遺伝病が存在し、診断には遺伝学的検査が重要であるが、従来その検査は研究の一貫として研究室で実施されることが多かった。一方、ゲノム医療推進を目的として、検体検査の精度の確保に関する医療法等が一部改正され、2018年に施行された。これをきっかけに、我々は厚生労働科学研究の一つとして診療における難病領域の遺伝学的検査についての体制とその充実について検討し、「難病領域の診療における遺伝学的検査の指針」（2021年3月31日）（以下、「指針」）を作成し公表した（参考資料1）。

また、難病領域の遺伝学的検査の保険収載が進められ、令和4年度には新たに51の検査項目が追加され、現在191の検査項目が保険収載されている（D006-4 遺伝学的検査）。さらに、2021年10月には、微細な染色体の変化を網羅的に検出できる「マイクロアレイ染色体検査」が保険収載となり、先天異常の診断に用いられるようになっている。現在、さらに多くの難病の診断が可能となる、次世代シーケンサーによる網羅的

な遺伝学的検査の保険収載が検討されている。

しかし、難病領域においては、疾患の数は数千と非常に多いが、一つ一つの疾患の患者数は非常に少ないという特殊性があり、技術や採算性などの課題があり衛生検査所での対応が進まなかった。また、改正医療法等の要求事項に個別の研究室で対応するには負担が大きく、診療に用いる遺伝学的検査を研究室で実施することが困難となった。そこで、一部の大学やナショナル・センター、複数の登録衛生検査所の献身的な努力により検査体制が構築され、保険収載された検査項目のほとんどに対応できるようになってきた。

また、難病領域の疾患の特殊性（前述）から、体外診断用医薬品・医療機器（IVD・MD）を開発することは極めて困難であり、世界的にも自家調製検査法（LDT）による遺伝学的検査が普及している。日本においても「マイクロアレイ染色体検査」を除いては、IVD・MDによる遺伝学的検査はない。これまで保険収載されてきた遺伝学的検査は、「難病の患者に対する医療等に関する法律」（難病法）（平成26年5月30日）で定義された指定難病が中心となっている。

このように、難病領域においてはLDTによる多くの遺伝学的検査が診療に用いられており、これらの検査の品質・精度の確保について検討してゆくことが必要となる。欧米では、国際規格ISO15189や米国病理学会（CAP）などの認定、また米国におけるCLIA法（臨床検査室改善法）による認証制度によって、検査を実施する施設の品質・精度を確保し、LDTによる遺伝学的検査も診療に用いられている。日本では、欧米の体制を参考に、外部精度管理体制や第三者認証など遺伝子関連・染色体検査の品質・精度確保について検討を開始したところである。難病領域の特殊性を考慮し、日本の現状に即し、十分な検査の品質・精度の確保ができる方針を検討することが必要である。

そこで、本研究では難病領域の診療における遺伝学的検査を実施している検査施設の現状を把握するための調査を実施した。難病領域の遺伝学的検査を提供している施設は限られることから、書面のみならず聞き取り調査も実施し、施設の要望なども含めた調査とした。

B. 方法

(1) 調査対象施設

難病領域における検体検査の精度管理体制の整備に資する研究班（厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 平成30年度から令和2年度）作成のホームページ

（<http://www.kentaikensa.jp/1391/15921.html>）より、遺伝学的検査を提供している施設（登録衛生検査所6施設、アカデミア（大学附属病院とナショナル・センター）2施設）を選定した。具体的なリストを以下に示す。

1. 国立研究開発法人 国立成育医療研究センター衛生検査センター先天性疾患遺伝学的検査部門
2. 国立大学法人 信州大学医学部附属病院 遺伝子医療研究センター
3. 株式会社 エスアールエル
4. 株式会社 LSI メディエンス
5. 公益財団法人 かずさDNA研究所 遺伝子検査室（かずさ遺伝子検査室）
6. 株式会社 ビー・エム・エル
7. 株式会社 ファルコバイオシステムズ
8. 株式会社 保健科学研究所

(2) 調査期間

I：書面調査は2022年9月2日から9月16日の期間で実施した。

II：聞き取り調査は2022年10月27日から12月21日までの間で、1施設1時間程度で個別に実施した。

(3) 調査方法

I. 書面調査

施設の担当者へ質問用紙（wordファイル）をメールにて送付し回答を求めた。調査に協力するかどうかは施設の自由意志に委ね、質問用紙（wordファイル）をメールにて返送することをお願いした。

II. 聞き取り調査

書面調査で回答をいただいた施設の担当者と難波、足立がZOOMにて面談した。

(4) 調査内容

I. 書面調査

主に検体検査実施項目・実施数、検査にかかる内部精度管理・外部精度管理調査の実施状況等を問う内容で構成した。

- ① 自施設で実施している難病領域の「遺伝子関連・染色体検査」の検査項目、検査方法
- ② ①の検査項目毎の月間または年間の検査実施数（概数）
月間の場合：2022年6月実施分、年間の場合：2021年度実施分（2021年4月1日から2022年3月31日）
- ③ 遺伝学的検査にかかる精度の確保（内部精度管理実施状況）について
- ④ 遺伝学的検査にかかる人員、精度確保に関する人員・体制について
- ⑤ 遺伝学的検査にかかる外部精度管理調査について
（評価プログラムの受検の有無、種類・項目、受検費用など）
- ⑥ 遺伝学的検査にかかる第三者認定・認証について
（第三者認定・認証取得の有無、認定・認証名）
- ⑦ 遺伝学的検査にかかる精度確保（外部精度管理評価、第三者認定・認証）について（自由記載）
- ⑧ 難病領域の遺伝学的検査に関する課題などについて（自由記載）
- ⑨ 難病領域の網羅的遺伝学的検査を保険収載することについて（自由記載）

II. 聞き取り調査

書面の各項目の内容についての確認と詳細についての質問を行い、さらに今後の検査実施についての要望についても聞き取りを行った。

III. 追加調査

検査の体制についての追加の情報として、以下の内容をメールで各施設に問い合わせた。

- 1) 遺伝学的検査の責任者の資格と役割を具体的に教えてください。
- 2) 遺伝学的検査の品質・精度の確保に関して特別な体制を整えていれば教えてください。（例：検査の品質・精度の確保のための部署を設定しているなど、その具体的な活動なども教えてください。）

C. 結果

I. 書面調査

アンケートを依頼した8施設のうち7施設より回答が得られた（回収率87.5%）。そのうち1施設については【D006-4】遺伝学的検査および【D006-26】染色体構造変異解析の項目のみの回答であった。

回答のうち、遺伝性腫瘍の遺伝学的検査等については、我々の方で除外して集計した。具体的に除外した項目は、以下である。「がん関連遺伝子のシングルサイト解析」、「甲状腺髄様癌（RET）」、「RET 変異解析（甲状腺髄様癌）」、「甲状腺髄様癌 RET 解析」、「RET 遺伝子変異解析」、「フォン・ヒッペル・リンドウ病 VHL 解析」、「VHL 遺伝子解析」、「APC 遺伝子シーケンス解析」、「ヒト遺伝子単一エクソン解析」、「網膜芽細胞腫（RB1）」、「多発性内分泌腫瘍症 1 型（MEN1）」、「多発性内分泌腫瘍症 1 型 MEN 解析」、「MEN1 遺伝子解析」。

さらに、内容が不明である「自費各種検査」も集計から除外した。そのために、1施設については難病の実績は0となるが、検査の体制や精度の確保についての内容について参考になるために記載した。

同じ疾患でも、その解析方法が異なる場合があるため、同一疾患の遺伝学的検査であっても実施施設が異なる場合には、それぞれ1項目として集計を行った。また、染色体分析と遺伝子解析の方法について分けて集計を行った。

検査項目と実施数は、年間（2021年4月1日から2022年3月31日）の報告で分析を行った。そのために、対象期間が月間（2022年6月）の報告である検査項目数44項目、実施数293件は分析対象外とした。

1. 検査実施施設と遺伝学的検査の項目数

施設ごとの「遺伝子関連・染色体検査」の検査項目数を表1にまとめた。「染色体分析」を実施しているのは3施設のみであった。「遺伝子解析」の検査項目が最も多い施設では343項目、最も少ない施設では0項目であった。

また、検査項目を、健康保険法（2022年4月1日時点）により収載されている項目（保険収載）、未収載（自由診療）の項目に分類した。「染色体分析」の検査項目はすべて保険収載されていた。「遺伝子解析」で保険収載されている検査は、最も多い施設では212項目であり、最も少ない施設では0項目であった。保険未収載（自由診療）の遺伝学的検査は、最も多い施設で108項目、最も少ない施設は0項目であった。

2. 検査方法（解析方法）

遺伝学的検査項目の検査方法（解析方法）を表2にまとめた。検査方法は、遺伝子解析はPCR法（フラグメント解析、Invader法、Restriction fragment length polymorphism (RFLP)法、Long-PCR、メチル化解析）、ダイレクトシーケンス法（サンガー法）、次世代シーケンス法（NGS法）、サザンブロット法、Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA)法、Methylation specific multiplex ligation-dependent probe amplification (MS-MLPA)法に分け、染色体解析はアレイ Comparative genomic hybridization (CGH)法、G分染法、Fluorescence in situ hybridization (FISH)法に区分した。遺伝子解析で最も多かった検査方法はNGS法で412件であり、少なかったのはPCR法（RFLP法）の1件であった。染色体分析ではFISH法が23件と多く、アレイCGH法が3件、G分染法が2件であった。

3. 検査項目と実施件数

検査項目と実施件数を表3-1、3-2、図1にまとめた。

検査項目の総数は「遺伝子解析」で440項目、「染色体分析」で25項目であり、検査実施件数の総数は「遺伝子解析」で15,524件、「染色体分析」で5,315件であった。

1項目あたりの検査実施数の最大は2,800件/年であり、先天性疾患（検査方法：G分染法）の項目であった。また、検査実施数が10件未満の項目は「遺伝子解析」で286項目、「染色体分析」で3項目あり、その内、年間実施件数が1件または0件の検査項目は「遺伝子解析」184項目であった。

また、保険収載済の検査項目は「遺伝子解析」で307項目、「染色体分析」で25項目あり、その実施件数は「遺伝子解析」で13,619件、「染色体分析」で5,315件であった。保険未収載の検査項目は「遺伝子解析」110項目、実施件数は854件であった。この110項目のうち108項目、814件を1施設で実施していた。回答に保険収載/未収載の記載がなかった検査項目（その他に計上）は23項目、実施数は1,051件であった。

4. 遺伝学的検査の内部精度管理実施状況

遺伝学的検査にかかる内部精度管理実施状況について表3にまとめた。

内部精度管理はすべての施設で実施されていた。使用している陽性/陰性コントロールとして、市販品4施設、過去の検体3施設、ヘルシーボランティアの検体1施設であった。2施設では、入手元の記載がなかった（その他に計上）。また、内部精度管理を実施する頻度は、1回/測定（3施設）、1回/Run（1施設）、1回/5Run（1施設）、1回/月（1施設）、1回/年（1施設）であった。

5. 遺伝学的検査及び精度確保に関する人員

遺伝学的検査及び精度確保に関する人員についてまとめた（表4-1、4-2）。

1施設の検査にかかる人員配置は最大65人（登録衛生検査所）、最小3人（アカデミア）であった。また、1施設における資格及び有資格者数では、最も多かったのは臨床検査技師35人、最も少なかったのは獣医師、薬剤師、認定染色体遺伝子検査師（遺伝子）、遺伝子分析科学認定士（初級）各1人であった。

有資格者が在籍する施設数で比較すると、最も多かったのが臨床検査技師で7施設（いずれの施設にも在籍）、最も少なかったのは獣医師、衛生検査技師、薬剤師、臨床細胞遺伝学指導士、認定染色体遺伝子検査師（遺伝子）、遺伝子分析科学認定士（初級）、遺伝子分析科学認定士で各1施設のみの在籍であった。

6. 遺伝学的検査にかかる外部精度管理調査

外部精度管理調査の受検状況について表5にまとめた。外部精度管理調査を受検している施設は6施設（86%:6/7）であり、未受検施設は1施設（14%:1/7）であった。受検している外部精度評価プログラムは、CAPサーベイ（米国病理学会（College of American Pathologists）が実施する国際臨床検査成績評価プログラム）が6施設（100%:6/6）であり、施設間クロスチェックは2施設（33%:2/6）であった。また、CAPサーベイと施設間クロスチェックの両方を受検している施設は2施設（33%:2/6）であった。CAPサーベイに関して回答が得られた4施設において、CAPサーベイの評価プログラム受検項目数は、1施設あたり最大12項目、最小3項目であった。また、外部精度管理調査に関して回答が得られた6施設において、1施設における評価プログラム受検費用は、最大7,500千円、最小350千円（1\$=150円にて換算）であった。

外部精度管理調査の受検における困難な点として、「（受検）費用が高額であること」、「CAPサーベイ以外に利用できるプログラムがない」、「CAPサーベイの提供項目で全てカバーしていないこと」などの記載があっ

た。また、受検していない理由として、「受託を開始したばかりであること」、「今後 CAP サーベイなどの外部精度管理評価プログラムを受検する予定であること」が記載されていた。

7. 遺伝学的検査にかかる第三者認定・認証

第三者認定・認証取得状況について表 6 にまとめた。

第三者認定・認証を取得している施設は 5 施設 (71%:5/7) であり、取得していない施設は 2 施設 (29%:2/7) であった。第三者認定・認証の種類は、ISO15189 (国際標準化機構 (International Organization for Standardization) による国際規格) が 5 施設 (100%:5/5)、CAP 認定が 4 施設 (80%:4/5)、CLIA 認証 (Clinical Laboratory Improvement Amendments 法 (CLIA 法) に基づく認証) は 1 施設 (20%:1/5) であった。ISO15189・CAP 認定・CLIA 認証は 1 施設 (20%:1/5)、ISO15189・CAP 認定は 3 施設 (60%:3/5) であった。

8. 遺伝学的検査にかかる精度確保 (外部精度管理評価、第三者認定・認証) について (自由記載)

外部精度管理評価、第三者認定・認証についての自由記載を表 7 にまとめた。

9. 難病領域の遺伝学的検査に関する課題などについて (自由記載)

難病領域の遺伝学的検査に関する課題についての自由記載を表 8 にまとめた。

10. 難病領域の網羅的遺伝学的検査の保険収載することについて (自由記載)

難病領域の網羅的遺伝学的検査 (パネル検査) を保険収載することについて表 9 に自由記載をまとめた。

II. 聞き取り調査

1. 遺伝学的検査の実施体制と費用について

最も実績の多い登録衛生検査所から、具体的な実施体制について以下の内容を聞き取った。

- すべての検査項目を4つのNGSのパネル検査に分け、週に1~2回の定期の実施で対応している。
- パネルに搭載する遺伝子をうまく調整し (検査頻度など)、いずれのパネルもバランスよく利用できるような工夫している。
- 年々依頼件数が増加しており、2021年から2022年度で倍増しているが、さらに効率的な体制構築により、さらに多くの検体への対応が可能。
- 現在の実施件数で、やっと採算ベースに乗ってきている。
- 依頼の7割が保険収載の検査であり、採算を考えると8,000点以上の保険点数が必要である。

登録衛生検査所4施設からは、書面調査以上の内容はほとんどなかったが、件数が少なく採算ベースにならないとの意見が多かった。NGS解析のデータ確認は、サンガー法で実施している施設もあったが、確認不要との意見もあった。アカデミア施設は、実施件数がより少ない傾向であった。検査結果の報告 (Turn Around Time (TAT)) は1ヶ月~3ヶ月程度であり、アカデミア施設においても3ヶ月以内には結果返却が行われていた。

2. 内部精度管理について

事前調査の通り、内部精度管理は精度管理用のコントロールサンプルなどを用いて、すべての施設で実施されていることを確認した。NIST国際標準DNAを測定し、VCFファイルのデータで比較して精度を管理している、との具体的な回答の施設もあった。内部精度管理を検査ごとに実施している施設が多かったが、5回に一度程度の実施施設もあった。

過去の検体などを利用した内部精度管理やブラインドテストなど、外部精度管理受検の代替法と同等の精度管理を内部精度管理と考えて実施する施設もあった。

3. 人員の専門資格について

書面調査からは、実施のための人員やその資格は各施設間で大きな違いがあった。全体としては、採算が合わない中で最小限の人員で実施しており、余裕がないとの意見が多かった。検査に従事する者の資格については書面調査 (表4-2) の通りだが、特定の資格でないと実施できないなど、業務と資格が直接関係している業務はなかった。精度管理は臨床検査技師などの有資格者が行うことが多かった。検査の責任者の資格は重要と考

え、後日追加の質問を行った（Ⅲ. 追加質問、後述）。聞き取りの主な内容は以下である。

- ・ 実施は技術員が対応しており、医師がシステム構築や全体の管理を実施している。
- ・ 遺伝の知識やバックグラウンドを持つ認定遺伝カウンセラーに、受付から検査まで全般の業務をやってもらっている。特に、遺伝子診療部などの遺伝の専門施設（医師、認定遺伝カウンセラーなど）からの問い合わせなど、具体的な検査の問い合わせに適切に対応できて良い。
- ・ 検査の精度管理は有資格者（臨床検査技師等）が対応している。
- ・ 臨床検査技師などの資格はなくても理系出身者（生物、科学、薬学、農学）が業務を行っている。
- ・ 獣医師や薬剤師の資格取得者がいるが、それらの資格でないと実施できない業務ではない。
- ・ 遺伝子と染色体のそれぞれの検査に関わる人員は完全に分かれている。
- ・ 複数の項目を一人の担当で実施する体制である（人員がぎりぎり）。
- ・ 検査報告書は検査担当者が作成するが、それを臨床検査技師が確認（染色体の画像データなど）する体制である。
- ・ 衛生検査技師免許は平成23年度以降は交付されなくなったが、現在も資格としては存在している。

4. 人員の育成や研修と精度管理の体制について

人材育成について、すべての施設が学会や各種研修会などに参加していたが、施設内での研修体制など各施設での対応もあった。また、個人別のブラインド試験などを実施する施設もあった。以下に主な聞き取り内容を記載する。

- ・ IS015189などの勉強会を定期的に開催している。
- ・ 大学院で学位取得を目指している者がいる。
- ・ 学会や各種研修会に参加している。
- ・ 個人別ブラインドQC等による技能評価（「個人別技能評価」）を実施している。
- ・ 「精度管理委員会」やCLIA認定施設として「Laboratory Director Meeting」を設けており、毎月開催している。
- ・ 遺伝子、染色体、病理の部署の担当者が一同に会する会議を開催し、トラブルへの対応方法などを検討している。
- ・ 登録衛生検査所の所属であるが、大学の遺伝学的検査検討会にも参加している。
- ・ 学会や研修会の参加が資格を取得する上での要件となるために、計画的に参加している。
- ・ 検査の品質・精度の確保に関する会議を毎月実施している。
- ・ ジェネティックエキスパートの資格取得の受験を推奨している。
- ・ 品質マニュアルの研修会を年に一度開催している。
- ・ 動画（生命倫理や医療安全も含む）などの教育コンテンツを受講し、研修記録簿を残している。
- ・ 大学の専門講座（クリニカル・シーケンス講座）に衛生検査所などから人員を受け入れ、教育を行っている。
- ・ 事務対応の人員が不足している（アカデミア施設）。

4. 外部精度管理調査について（書面調査6～8）

立ち上がって間もない施設を除き、CAPなどの外部精度管理調査を受けていた。CAPサーベイでは、書面調査で明らかになった費用の問題に加え、施設で実施している検査項目に対応できない、サンプルの課題（日本人ではない）、実施後のコメントが遅い、などの課題があり、日本での外部精度管理体制の構築を望む声が強かった。CAPサーベイで対応できない場合には、施設間クロスチェックも行っていた。また、外部精度管理受検の後の対応などをアドバイスしてくれる体制を望む声もあった。主な回答内容は以下である。

（CAPサーベイに関して）

- ・ 外部精度管理としてCAPサーベイでほぼ対応できている。
- ・ NGSでは、患者さん由来サンプルでなくても、標準サンプルを使った方法論に基づく精度管理が必要と考える（CAP自体もその方法で実施している）。
- ・ CAPサーベイを真似た日本版（CAPサーベイ）で価格が安いものが実施されると良い。

- CAPサーベイの問題点として、5月と11月に実施されるが、結果が返却されるのが2回目のサーベイの実施後になり、1回目の内容が2回目の対応に反映できない。
- CAPサーベイは結果の解釈まで求められる。しかし、日本では登録衛生検査所は結果の解釈を実施していない（できない）ために、差異が出てしまう（解釈ができない）。
- FISHの場合、海外でサンプルが作成され日本に送付されるため、実際の検査実施状況（サンプルを施設で作成など）とは異なっている。
- 検体が外国から来るため、破損していて正しくサーベイできないという事例がある。
- 他施設との比較・評価ができる利点はあるが、米国と日本では実施方法が異なり、米国の実施が多いためSD（標準偏差）から大きく離れるということがある。
- CAPは英語であるが、特段不自由はない。しかし、日本語の方がやり取りもスムーズで、国内の検体での実施となり良いと思う。
- CAPは結果が遅いものと、早いもののばらつきがある。
- 評価用の検体が海外由来であり、日本の現状とは合わない場合があることが課題である。
- CAPサーベイは高額だと思うが、他に選択肢がなく受検している。
- （CAPサーベイ）英語の説明文書なので、結果の誤りなど誘発しかねない危惧がある。
- CAP受検にあたり、CAPサーベイ以外の査察官の費用や宿泊費も支払っており負担となる。国内に外部精度管理の体制があると良い。
- CAPサーベイの報告書にFASTQやVCFのデータが使えると簡単であるが、現実には1遺伝子ごとに報告するので手間がかかっている。
- 検査精度の部署（4～5名）がCAPサーベイの主体となっている。

（CAPサーベイ以外の意見）

- 大きなサーベイでは総括のみの報告となっており、外部精度管理調査を受検した場合のフォロー体制（サーベイ結果の問題点や是正の相談や指導）の仕組みがあると良い。
- 日本の外部精度管理の体制ができるなら、ぜひ作って欲しい。
- 施設には精度管理の部署が設置してあり、そこが英語でCAP等に対応してくれるために、現場（検査室）では日本語で対応できている。
- 標準サンプルとして日本人やアジア人などのサンプルが必要とか考えるが、レジストリにはない（外部精度管理体制などに必要）。
- CAPに変わる精度管理体制が国内でできるなら、ぜひ参加したい。アドバンテージはあると考える。

5. 外部精度管理の代替法について

内部精度管理についての質問に関して、外部精度管理の代替法と同等と考えられる内容があったために、聞き取り調査でその認識について質問した。主な回答内容は以下である。

- クロスチェックが難しい場合にはブラインドサーベイで対応している。
- 代替法で問題点が見つかったとする施設が多い。とりあえず代替法を実施しているという施設が多いのではないかと。
- 客観的な担保が課題である。
- 代替法にはカルテレ뷰というやり方もあるのではないかと。
- 検査がよくなる（是正処置）につながるやり方にすべきだと思う。
- クロスチェックは難しいので、社内でブラインドサーベイを実施している。
- 施設間クロスチェックは、結果が異なった場合に、どの施設が正解かわからない。
- 施設間チェックは、CAPサーベイがやれない時だけで良いのではないかと。
- 今後、CAP、EMQN、施設間クロスチェックなどを予定している。

6. 第三者認証・認定について

第三者認証に関して、アカデミア施設を除きほとんどの施設が対応できていた。以下に主な聞き取り調査の内容について記載する。

- ・ 検査機関の費用負担が大きい。
- ・ 書類や日々の記録など、管理のための負担も大きい。
- ・ 書面調査でも挙げたが、国や学会からの基準を示して欲しい。
- ・ 国内にEQAが設置され、グローバルに通用するものであれば、それを取得しても良い。
- ・ ISO15189を取得していれば、LDTでも検査（保険収載）がOKと考えてはどうか。
- ・ ISO15189が義務化されても特に問題はない。
- ・ 病院全体でISO15189を取得しているので問題はない。
- ・ 病院ではISO15189を取得しているが、遺伝学検査を実施している場所が離れているために独自に取得する必要がある。しかし、物理的な面（人員、費用）からハードルが高い。
- ・ 企業ベースでの機器の精度管理は費用が高い。これらを利用するのは現実的ではない。
- ・ 医療機関の検査の入札に必要な条件になっている場合がある。

7. 難病遺伝学的検査の課題と網羅的遺伝学的検査などの保険収載について

網羅的遺伝学的検査の先鞭となるマイクロアレイ染色体検査も参考になるとの意見があった。保険点数など様々な課題について意見があった。以下に具体的内容を記載する。

- ・ マイクロアレイ染色体検査は、当初の想像よりも保険点数が低かったという感想がある（網羅的解析では、より高い点数を望む）。
- ・ NGSなどでは効率化のためにサンプル収集が必要になるが、一定数まで待つとTAT（結果返却）が遅くなる。しかし、コンパクトなNGSは割高で、保険点数が見合わないのではないか。
- ・ 結果に直接関わるパイプラインなどがバージョンアップする場合に、そのバージョンアップの基準などがないのが悩ましい（VUSがPathogenicに変わるなどあり）。
- ・ 各施設で利用するパイプラインなどのバージョンアップのタイミングが異なると、結果が異なる事例が生じるのではないかと危惧する。
- ・ 検体が多い場合には点数が8,000点でも何とかなるが、検体数が少ない場合には保険点数が低いと運用が困難である。
- ・ NGSの検査がペイできるだけの保険点数が必要。2万点程度が妥当ではないか。
- ・ 保険診療にはそぐわないのではないか。小さめのパネル検査が運用上では良い。
- ・ NGSでなくても、MLPAなど小さなロットで検査をすると現在の保険点数（5,000点程度）では予算が苦しい。
- ・ アcademiaで衛生検査所登録をしているのは、腫瘍の検査もやっているからであり、難病だけでは難しいかもしれない。
- ・ NGSで試薬ロットが変わった場合に、検査結果がどうなるか確認ができない。

8. バリエントの評価や結果の解釈に関して

日本ではバリエントの評価などの解釈は、衛生検査所では実施していない（できない）。これに対しては、専門家にコンサルトする体制などをとっている施設もある。一方、アカデミア施設では専門家がいるために、バリエント評価や結果解釈を積極的に行っていた。また、最近開始されたマイクロアレイ染色体検査の体制や、さらにはがんゲノム医療における体制（エキスパートパネル）を参考にしてはとの意見もあった。以下に具体的内容を記載する。

- ・ 検査結果に専門家の先生からのコメントが入る体制が必要である。
- ・ マイクロアレイ染色体検査については、小児遺伝学会・検査会社などが参加したコンソーシアムが作られており、報告書などの検討などを開始している。
- ・ アcademia施設で専門家がいるので、検査結果に専門的なコメントを入れることができる。また、非典型的な結果などの場合、研究としても対応できるメリットがある。
- ・ （マイクロアレイ染色体検査）結果について、検査会社側ではソフトウェアの使い方等の案内にとどまり、解釈についてはコメントできないとの回答をしている。
- ・ 結果解釈については、ACMGガイドラインに準拠し、週に1度の検討会で専門家の意見を聞きながら行っている（アカデミア施設）。

- ・ バリエント評価について、一週間に一度の定期的な会議などで検討している（アカデミア施設）。
- ・ アカデミア施設では身近に専門家がいるので、解釈も迅速にでき 2~4 週間で報告が可能となっている。かかる時間の大半は、サンプルが集まるまで待つ時間である（アカデミア施設）。
- ・ 医師、臨床検査技師が集まる結果検討会を開催している（アカデミア施設）。
- ・ バリエント解釈は毎週定期的な検討会を開催している（アカデミア施設）。
- ・ 遺伝性腫瘍のように、大学の先生などにコンサルトできる体制があると良い。その場合に顧問料も含めて費用が捻出できる体制が必要。
- ・ 結果解釈については、顧問の先生方の意見を伺うことがある。
- ・ がん領域のエキスパートパネルは難病の体制でも参考になると思う。
- ・ がんゲノム医療のように、エビデンスのある評価をつけることが検査会社でも必要ではないか。

9. 難病領域での LDT 検査の必要性について

難病では世界的にも IVD による検査がなく、多数の難病遺伝学的検査に対応するためには LDT 検査が必要と考えられる。今回の聞き取り調査においても、LDT 検査の保険収載が望まれ、そのために日本版 CLIA などを望む声もあった。以下に具体的内容を記載する。

- ・ IVD での体制では限界で、LDT での対応が必要である。しかし、日本で LDT の精度管理体制（CLIA のような）を整えるのはかなりの努力が必要と思う。
- ・ 検査が LDT で実施できるよう、試薬や機器など明確な基準を示して欲しい。
- ・ LDT 検査が認められることは良いが、精度管理をきちんと行うことが前提になる。
- ・ IVD での承認が必要だと難病の検査はやりにくい。
- ・ 日本版 CLIA を作って欲しい。
- ・ 日本版 CLIA ができると良いのではないか。
- ・ 検査施設の認定（日本版 CLIA）が必要ではないか。
- ・ 難病領域では IVD になっていない試薬がほとんどであり、保険収載のために薬事承認を得てゆくのは難しく、網羅的解析が保険収載されるのは困難ではないか。

10. その他の聞き取り調査の意見

その他の意見として、ネットワーク化やきめ細かい検査情報の提供などの意見もあった。以下に具体的内容を記載する。

- ・ 検査の入り口のところで、つまり、どの検査を選んだら良いかなどの部分を支援する体制も必要と思う。
- ・ 検査の試薬が高額なために導入できない一部の検査法があり、患者数に見合った点数や現状に合わせるために都度の見直しなどもして欲しい。
- ・ 検査センターのネットワーク化や役割分担が必要ではないか：(例) 自社が NGS の測定を実施し、解析や別の会社が担当する場合などはネットワークの整備が必要と考える（C-CAT のような）
- ・ 診療目的で実施する遺伝学的検査はすべて保険収載してもらいたい。
- ・ 遺伝性腫瘍と保険点数など違い過ぎている（遺伝性腫瘍の保険点数が高い）。整合性がある体制にしてほしい。
- ・ アカデミア施設では人件費分の捻出ができない状況で、社会的な使命があり実施している。

III 追加調査

1. 遺伝学的検査の責任者の資格と役割について

- ・ 登録衛生検査所

【資格】 臨床検査技師（専任）

【役割】 遺伝子関連・染色体検査の測定標準作業日誌の最終確認、上記検査の精度管理図・精度管理表等・精度管理に関する帳票の最終確認、検査担当者の教育（現在は遺伝子関連・染色体検査独自の品質指標設定について取り進め）など

・登録衛生検査所

① 管理者

【資格】 臨床検査技師

② 精度管理責任者

【資格】 指導監督医が兼務

③ 遺伝子関連・染色体検査の精度の確保に係る責任者

【資格】 「(2)以下の者のうち、検査業務について3年以上の実務経験及び精度管理について3年以上の実務経験を有する者」で分子生物学分野の博士号を有する研究者

・登録衛生検査所

① 遺伝学的検査の検査責任者

【資格】 検査室管理主体となる管理職（現在、遺伝子に関する研究や検査に20年以上携わり、PhDも取得）。

【役割】 検査業務に関する監督・管理、検査品質に関する監督・管理、安全衛生に関する監督・管理、教育に関する監督・管理。検査の品質に関しては、検査における技術的な問題の解決、外部精度管理及び内部精度管理による検査品質のモニタリング、検査員の力量評価など。

・登録衛生検査所

① 遺伝学的検査の責任者

【資格】 理学部修士（検査技師などの国家資格はなし）

【役割】 人員の教育計画、人員の力量評価、検査性能のモニタリング、検査の性能仕様の選定及び検証、技能試験（外部サーベイ）や代替性能評価試験の成績評価、検査システムによる結果報告の検証、SOPのレビュー、アドバイスサービス

② 「検体検査を行う部門」の精度管理責任者

【資格】 臨床検査技師

③ 「遺伝子関連検査・染色体検査部門」の精度管理責任者

【資格】 専門知識と経験を有する者

・登録衛生検査所

① 検査実施部署の責任者（遺伝子関連検査）

【資格】 臨床検査技師 / 認定血液検査技師

【役割】 組織マネジメント（労務管理/予算管理など）、部署担当検査項目の技術・品質管理全般（係る責任を担う）（検査全般における顧客対応、検査過誤・苦情対応、内部・外部精度管理の実施など）、技術責任者としての役割（QMSに基づく検査室の運営、検査方法の確立と妥当性の確認、所属従業員の教育訓練・力量評価）

② 検査実施部署の責任者（染色体検査）

【資格】 臨床検査技師 / 臨床細胞遺伝学認定士・指導士 / 認定臨床染色体遺伝子検査士

【役割】 ① 検査実施部署の責任者（遺伝子関連検査）の役割に同じ

③ 遺伝子関連検査・染色体検査の精度の確保に係る責任者（法的役割）

【資格】 臨床検査技師

【役割】 遺伝子関連・染色体検査分野における以下の内容について、内容把握並びに助言・指導を行うとともに、管理者・指導監督医への報告等の役割を担う（顧客対応記録（アドバイスサービス）、過誤・苦情記録（苦情処理台帳、内部・外部精度管理実施内容の評価、継続的な教育・訓練の実施状況、技能評価記録など）。また、委託元からの要請に対して適切に検査結果及び関連する情報の報告が行われるよう、必要な確認を行うとともに、検査担当者の指導監督を行う。

④ 精度管理責任者（法的役割）

【資格】 臨床検査技師

【役割】 登録衛生検査所における精度管理業務全般を担う（精度管理状況の把握と精度管理の充実を図るために必要な措置等の管理者への報告、精度管理の評価と検査業務に対する改善指示、各作業日誌や台帳及び精度管理に関する書類の点検と整備、検査項目ごとの検査担当者の技能評価状況の確認、精度管理

委員（法的には精度管理担当者）等の統括と指導、精度管理が日々、組織的かつ効果的に行われることの確保)

・医療機関（アカデミア）

【資格】 臨床遺伝専門医

【役割】 関係者との調整（臨床検査部遺伝子検査室、病院事務、関係企業、受託施設）、各種会議体の主催（解析前週間ミーティング、講座ミーティングなど週1回、検証会議を月1回）、院内検査フローの確立（難病遺伝学的検査に対して）、検査体制の構築（新規パネルの提案、外部精度管理の提案など）、結果解釈と報告書（バリエーションの絞り込み・評価確認、臨床症状との整合性の確認、報告書の承認）、スタッフ等の教育など

・医療機関（アカデミア）

① 管理者：

【資格】 医師

【役割】 衛生検査センター全体（がん部門と先天性疾患部門）の監督責任

② 指導監督医：設置なし

③ 精度管理責任者：医師 衛生検査センター全体（がん部門と先天性疾患部門）の精度管理の監督
精度管理責任者（遺伝子関連・染色体検査）：臨床検査技師 遺伝学的検査部門の精度管理の監督
遺伝学的検査部門の責任者は臨床検査技師の資格を有する。同部門における標準作業書作成、日常的な構造設備点検の監督、臨床検査報告書の最終確認、委託元施設との契約を担っている。また、精度管理責任者（遺伝子関連・染色体検査）として、遺伝学的検査部門の精度管理についても監督している。

2. 遺伝学的検査の品質・精度の確保に関して特別な体制について

検査の品質・精度の確保に関する体制について、以下の特別な体制を整えているとの回答が2施設から得られた。具体的には以下である。

- ・ 「カイゼン・解析」という部署を設けて対応している。
- ・ 遺伝学的検査だけでなく、受託している臨床検査全体の品質を確保するための部署を設置しており、現在6名で業務を行っている。主な業務は検査の「精度管理」と「外部監査対応」であり、「精度管理」には、内部精度管理と外部精度管理があるが、内部精度管理は、管理試料などを用いて検査精度に問題がないかを確認している。外部精度管理に関しては現場と連携しCAPサーベイ実施（やりとり）などに対応している。
- ・ 「外部監査対応」としては、保健所立入検査、医療関連サービスマーク、ISO15189、CAPの監査準備や是正処置対応を行うなど、品質保証体制の事務局業務を実施している。

D. 考察

1. 難病領域の遺伝学的検査の現状

日本において難病領域の遺伝学的検査実施施設は限られており、今回の調査は7施設ではあるが、非常に多くの検査が実施されていることが把握でき、日本の現状を十分に反映する調査と考えられた。7施設のうち1施設は難病領域の遺伝学的検査は実施していなかった。また、実施施設のうち検査項目が50項目以下である検査施設は4施設（最小3項目（1施設））であり、検査項目が50項目より多い検査施設は2施設（最大345項目（1施設））であった（表1）。このことから、日本における難病領域の遺伝学的検査は1施設に集中しており、かなりの偏りがある。

疾患の数は非常に多いが、一つ一つの疾患の患者数は非常に少ないという難病の特徴から、異なる多くの疾患の検査を一度に実施できるNGSを用いた検査が最も多く用いられていた（68.7%（412件/600件））（表2）。今後も、さらにNGSによる検査が拡大すると考えられる。一方、現在のNGSでは検査が実施できない、リピート延長を伴う疾患（脆弱X症候群など）やインプリンティング疾患（Prader-Willi症候群/ Angelman症候群など）に対するリピート長やメチル化の検査、さらに酵素欠損など蛋白の機能検査が必要な疾患がある。実施件数が少ないこれらの疾患に対する検査を効率的に実施することが今後の課題として残る。

今回調査した7施設の総検査項目（2021年4月1日から2022年3月31日）は465項目、総検査実施数は

20,839件であった(表3-1)。検査実施数で最も多かったのはG分染法による先天性疾患(ダウン症候群、知的障害、先天異常、不妊など先天的な染色体異常が原因である疾患)2,800件であった。これは、古くから行われている検査であり、出生児全体の5%以上にあるとされる先天異常に広く用いられるためと考えられた。

2番目に多かったのは、脊髄性筋萎縮症(SMA)の遺伝子解析1,518件であった。本疾患の発生率は低い(出生2万人に1人程度)が、近年、画期的な核酸医薬や遺伝子治療などが開発・薬事承認され、保険収載されたことが背景にある。画期的な治療法によって診断の重要性が高まり、遺伝学的診断が急速に広まった例であり、難病領域において遺伝学的診断とともに新たな治療法の開発が非常に重要であることを示している。

次に多かったのは、先天性難聴の遺伝子解析1,235件であった。先天性難聴は、1,000人に1~2人の頻度であり、全国の自治体で新生児難聴スクリーニングが実施されており、その医療体制が整っている。さらに、本遺伝学的検査は比較的早期(2012年)に保険収載されたことなどが背景にある。難聴の原因となる遺伝子は1,000以上と多く、保険収載の検査では、疾患の原因となるエビデンスが確立した遺伝子バリエーションのみを検査している。しかし、この検査で診断がつかない場合も多く、その場合にはNGSによる遺伝子解析研究にアクセスできる体制となっている。この体制は他の難病の遺伝学的検査にも参考になり、さらに充実した体制を構築するために必要と考えられた。

また、検査項目465項目のうち289項目は実施件数が年間10件未満であり、184項目は0件または1件であったことから、検査項目は多いが、1項目あたりの検査数が非常に少ないという難病の遺伝学的検査の特徴が明らかになった(表3-1、表3-2)。

2. 遺伝学的検査にかかる体制

(遺伝学的検査に関わる人員について)

遺伝学的検査にかかる人員について、登録衛生検査所(最大65人、最小10人)と医療機関(アカデミア)(共に3人)では配置人員に差があり、登録衛生検査所間においても差があった(表4-1)。聞き取り調査からは、採算が合わない中で最小限の人数で実施しているとの内容であった。採算については、診療報酬の点数と大きく関係しており後述する。医療機関(アカデミア)では、疾患の専門家(医師)が在籍しており、依頼医(主治医)との遺伝学的検査の結果解釈など連携がスムーズでありメリットがある。

最も多い人員は検査の実際を担う臨床検査技師であり、医師、獣医師、薬剤師などの資格を持つ者をはじめ、公益社団法人日本臨床検査同学院が認定する遺伝子分析科学認定士(初級)、日本人類遺伝学会が認定する臨床細胞遺伝学認定士、日本遺伝子診療学会が認定するジェネティックエキスパート、日本人類遺伝学会/日本遺伝カウンセリング学会が認定する認定遺伝カウンセラー[®]なども少数ではあるが遺伝学的検査に従事していた(表4-2)。これらの資格により業務を分けることは少ないが、遺伝の知識やバックグラウンドのある認定遺伝カウンセラー[®]が検査のコーディネーターで重要な役割を果たしている例などもあった。追加調査にて遺伝学的検査の責任者と役割についても確認を行ったが、臨床検査技師が多く、医療機関(アカデミア)では医師が多かった。

今後は、高度化する難病の遺伝学的検査においては、人員の増員に加えてジェネティックエキスパート、認定遺伝カウンセラー[®]などの高度な遺伝的知識をもつ者の役割を踏まえた体制も必要かもしれない。

(研修体制と人員の育成について)

聞き取り調査にて、研修体制や人員の育成についての具体的な情報を各施設から得た。研修については、すべての施設で学会等の外部での研修を行っており、検査の精度管理に対して施設内で定期的な研修会や打ち合わせを開催している施設も多かった。

具体的な学会の活動としては、日本人類遺伝学会ではマイクロアレイ染色体検査などのウェビナーやWebCastを作成し、動画による教育コンテンツなどを提供している。また、日本遺伝子診療学会が実施する臨床遺伝情報検索講習会など、遺伝学的検査に直接関係する講習会なども開催している。高度化する遺伝学的検査に対応するために、学会での研修の役割はさらに高まるが、検査の精度管理等に関しては各施設での対応が必要と考えられた。

これらの研修や人員の育成に関する対応は、各施設で手探りの状況と考えられ、今後は具体的な教育内容やそのプログラムなどを示してゆく必要がある。

2. 検査の品質・精度の確保とその体制について

(内部精度管理)

難病の遺伝学的検査においては、陽性や陰性コントロールの標準品が少なく、過去の陽性患者検体なども用い工夫していることが示された（表3）。NGSを使った検査では、NIST 国際標準 DNA などの利用もあった。しかし、難病の多くは疾患頻度が非常に少ないために陽性検体は限られ、陽性検体を用いた実施には限界がある。過去の検体を使った内部精度管理は、外部精度管理受検の代替法とも共通しており、後述する。

また、内部精度管理の実施頻度は検査頻度とも関連しており、検査の実施頻度の少ない検査は内部精度管理の実施頻度も少なくなり、検査頻度が少ない難病の遺伝学的検査の精度管理には課題がある。

この解決方法の一つとして、実績の多い登録衛生検査所では、頻度が異なる検査項目を4つのNGSパネルに搭載し検査することにより、定期的（週に1~2回の頻度）に検査が実施できる体制を構築している。このように、NGSを用いた網羅的解析法を導入することにより、稀な遺伝病の遺伝学的検査の質も担保できる可能性がある。

（外部精度管理調査の体制）

外部精度管理調査は改正医療法等では努力義務となっているが、6施設（85.7%：6/7）がCAPサーベイを利用していた（表5）。しかし、難病関連の遺伝学的検査項目のすべてが本サーベイで提供されておらず、費用負担が大きいとの声も多かった。さらに、日本人のサンプルでない、実施後のコメントが遅いなど課題があり、日本での外部精度管理体制の構築が強く望まれていた。

NGS法を用いた網羅的な遺伝学的検査では、一つ一つの遺伝子の検査ではなく、使用している検査方法に対する技能試験の方が良いのではないかとの意見がある。これは、実施している疾患によらずNGS法全体の質を評価し、外部精度管理調査を実施するものである。多くの難病の遺伝学的検査の質を担保するには有力な方法と考えられる。

CAPサーベイが利用できない場合には、施設クロスチェックや、過去のサンプルを用いたブラインドサーベイなどの代替法を用いている施設もあった。代替法に関しては客観的な担保が問題になるとの意見があり、モデルを示す必要があると考えられた。

（第三者認定・認証）

第三者認定・認証については、改正医療法等では勸奨であるが、5施設（71.4%：5/7）がISO15189認定・認証を取得しており、うち4施設は、CAP認定（CAP-LAP）も取得していた（表6）。第三者認定・認証を取得していない登録衛生検査所においても、今後これらの取得を進めるとの方針があり、難病領域の遺伝学的検査においても対応が進んできていると考えられた。しかし、アカデミア施設など検査施設の規模が小さい場合、第三者認定・認証の取得、維持は人員や費用の面で困難と考えられる。大学病院の検査室などと連携することによりISO15189に対応している施設もあるが、今後の課題と考えられる。

4. LDT検査の必要性和バリエーションの評価や結果の解釈に対する体制について

網羅的な方法が導入されてきている難病領域の遺伝学的検査においては、解析データの品質・精度の確保、さらに診断に結びつく結果報告書の作成が課題となっている。日進月歩で進歩する網羅的遺伝学的検査においては、そのデータ解析のソフトなども進歩しており、それらに対応できる品質・精度の確保が求められる。聞き取り調査においても、バリエーション評価や結果解釈については専門的な体制が必要であることが明らかとなった。保険収載においてはIVD・MDでの解析手法が一般的に求められるが、難病領域の遺伝学的検査においては世界的にIVD・MDでの開発は少ない。日本ではマイクロアレイ染色体検査がIVD・MDとして開発され、保険収載されており先例となっているが、結果報告書ではCNV(Copy number variant)を報告するのみである。最終的な診断のために、専門的な知識を持つ者によるデータベースの検討が必要であり、最終的には主治医、臨床遺伝の専門家、検査の専門家、認定遺伝カウンセラー[®]などで検討できる体制（仮称：難病エキスパートパネル）が望まれている。NGS法においても、候補となる遺伝子バリエーションから診断を行うには同様の体制が必要と考えられる。難病の遺伝学的検査では多くの遺伝子を対象としてNGS法で解析するために、その遺伝子バリエーションの解析方法は日進月歩で進歩している。最新のソフトウェアなども利用した解析方法を柔軟に利用することも考える必要がある。聞き取り調査においては、米国のように第三者認証などで検査室の質の担保することにより、LDTでの遺伝学的検査の保険収載を望む声があった。

具体的な体制については、厚生労働科学研究費補助金（地域医療基盤開発推進研究事業）「検体検査の精度の確保等に関する研究」（研究代表者 矢富裕）の分担報告書「難病領域における検査：精度の確保を中心に」（研究協力者 難波栄二）の中に示しているのを参考にしてもらいたい（参考資料2）。

5. 難病領域の遺伝学的検査の保険収載の課題

難病領域の網羅的遺伝学的検査の先鞭となるマイクロアレイ染色体検査の保険点数は、現行では 8,000 点になっている。しかし、この点数はがんゲノムプロファイリング検査 (44,000 点) や BRCA1/2 遺伝子検査 (20,200 点) などの遺伝性腫瘍の検査よりかなり低い。今後、NGS 法を用いた難病の遺伝学的検査の保険収載には、がん領域とも整合性があり、その検査の質が十分に担保できる保険点数が必要であり、聞き取り調査でも強く訴える意見があった。

国では全ゲノム解析実行計画が行われており、その成果として NGS を用いた網羅的遺伝学的検査が難病領域に導入され保険収載されることが期待されている。今回のアンケート調査の結果を元に、十分に品質・精度が確保された体制の元に、LDT 技術も利用しながら難病領域の遺伝学的検査が普及することが望まれる。

本報告書は、鳥取大学研究推進機構研究基盤センター 足立香織准教授、同大学院医学系研究科医科学専攻博士前期課程2年生 弓掛辰洋氏の多大なる協力を得て作成した。

D. 参考資料

1. 難病領域の診療における遺伝学的検査の指針 (2021 年 3 月 31 日) 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「難病領域における検体検査の精度管理体制の整備に資する研究班」(研究代表 難波栄二) [<http://www.kentaikensa.jp/1478/17041.html>]
2. 「難病領域の遺伝学的検査の精度管理と保険収載」厚生労働科学研究成果データベース：検体検査の外部精度管理調査における組織構築に向けた研究 (研究代表 矢富裕) [<https://mhlw-grants.niph.go.jp/project/156024>]

E. まとめ

1. 難病領域の遺伝学的検査の現状を把握するために 7 施設 (登録衛生検査所 5 施設、医療機関 (アカデミア) 2 施設) に対して書面ならびに聞き取りのアンケート調査を実施した。
2. これらの検査の総項目数は 465 項目、総検査実施数は 20,839 件であった。
3. 実施数が多い項目は、先天異常を対象とする染色体 G 分染法、脊髄性筋萎縮症、先天性難病などであった。
4. 頻度が高い疾患 (先天異常、先天性難聴など) の遺伝学的検査の実施数が多い傾向があったが、疾患頻度は低い画期的な核酸医薬や遺伝子治療などが保険収載された脊髄性筋萎縮症の遺伝学的検査の実施数が多かった。
5. 検査の人員は施設ごとに様々であったが、採算が合わない中、最小限の人数で実施しているとの意見が多かった。
6. 従事する人員の資格では、臨床検査技師が最も多く、学会等が認定する遺伝子分析科学認定士、ジェネティックエキスパート、認定遺伝カウンセラー[®]などの資格を有する者もいた。
7. 遺伝の知識やバックグラウンドのある認定遺伝カウンセラー[®]などは、遺伝学的検査のコーディネーターとして活躍できるとの意見もあった。
8. すべての施設で、遺伝関連などの学会や研修会を利用して従事する職員の研修等を行っており、それに加え、検査の精度管理などに対しては施設内での打ち合わせや研修会などを実施していたが、標準的な教育や研修体制が必要と考えられた。
9. 外部精度管理は CAP サーベイが広く利用されていたが、費用の負担が大きく、日本の実情に合わない面や実施後コメントの遅さなどから、日本での外部精度管理体制を望む声が強かった。
10. 精度管理に用いる標準物質の提供、外部精度管理調査の代替法に関する客観的な担保を求める声があった。
11. 第三者認定・認証に関しては 1 施設を除き、ISO15189 取得済み/取得予定となっていたが、規模の小さなアカデミア施設での対応は課題と考えられた。
12. NGS による難病領域の網羅的な遺伝学的検査は、多くの遺伝子が対象となり、その解析方法も日進月歩で進歩するために、第三者認証による検査室の品質・精度の確保の体制を整え、LDT での実施が望ましいと考えられた。
13. 遺伝子バリエーションの評価と結果の解釈が課題となるが、多くの専門家による難病エキスパートパネル (仮称) が必要と考えられた。
14. NGS による網羅的遺伝学的検査の保険収載は、がん領域とも整合性のある保険点数を確保し、質の高い

検査室での LDT 検査で実施されることが望まれる。

表1 施設ごとの「遺伝子関連・染色体検査」の検査項目数
「遺伝子解析」の検査項目数

施設名	(難病関連) 総数	(内訳) 保険収載			(遺伝性腫瘍等) 除外
		収載済	未収載	その他	
登録衛生検査所	343	212	108	23	1
登録衛生検査所	13	12	1	0	3
登録衛生検査所	13	12	1	0	4
登録衛生検査所	12	12	0	0	1
登録衛生検査所	0	0	0	0	3
医療機関 (アカデミア)	89	79	10	0	0
医療機関 (アカデミア)	12	3	9	0	1
合計	482	330	129	23	14

「染色体分析」の検査項目数

施設名	総数	(内訳) 保険収載		
		収載済	未収載	その他
登録衛生検査所	14	14	0	0
登録衛生検査所	12	12	0	0
登録衛生検査所	1	1	0	0
登録衛生検査所	0	0	0	0
登録衛生検査所	0	0	0	0
医療機関 (アカデミア)	0	0	0	0
医療機関 (アカデミア)	0	0	0	0
合計	27	27	0	0

表2 遺伝学的検査項目の検査方法 (解析方法)

「遺伝子解析」		
検査方法 (解析方法)	件	(%)
次世代シーケンサー法 (NGS 法)	412	68.7
ダイレクトシーケンス法 (サンガー法)	112	18.7
PCR (フラグメント解析)	14	2.3
MLPA 法	10	1.7
MS-MLPA 法	9	1.5
サザンブロット法	6	1.0
PCR (メチル化)	3	0.5
PCR (Long-PCR)	3	0.5
PCR (Invader 法)	2	0.3
PCR (RFLP 法)	1	0.2
合計	572	100.0
「染色体分析」		
検査方法 (解析方法)	件	(%)
FISH 法	23	82.1
アレイ CGH 法	3	10.7
G 分染法	2	7.1
合計	28	100.0

表 3-1 検査項目と実施件数（上位 10 項目）

「遺伝子解析」	
検査項目	実施件数/年
1 脊髄性筋萎縮症（SMA）の遺伝子解析	1,518
2 先天性難聴の遺伝子解析	1,235
3 脊髄小脳変性症（SCD）の遺伝子解析	883
4 TTR 遺伝子変異解析	580
5 遺伝性自己炎症疾患遺伝子検査 (panel1)	554
6 家族性アミロイドーシス TTR 解析	460
7 先天性 QT 延長症候群遺伝子解析	455
8 マルファン症候群遺伝子検査	373
9 筋強直性ジストロフィー1（DM1）の遺伝子解析	335
10 DM キナーゼ DNA サザン	300
…	
284～440	0
合計	15,524
「染色体分析」	
検査項目	実施件数/年
1 先天性疾患（G 分染法）	2,800
2 シャルコー・マリー・トゥース病/遺伝性圧脆弱性ニューロパチー（17p12 重複/欠失解析）（FISH 法）	600
3 22 染色体（22q11 欠失）（FISH 法）	420
4 マイクロアレイ染色体検査 構造変異	420
5 15 染色体（プラダーウイリ症候群）（FISH 法）	250
6 5 染色体（ソトス症候群）（FISH 法）	150
7 脆弱 X 染色体（G-band による脆弱 X 染色体の検出）	140
8 7 染色体（ウイリアムス症候群）（FISH 法）	100
9 22q11.2 欠失症候群（FISH 法）	90
10 Down 症候群 21 染色体（21 トリソミー）解析（FISH 法）	60
…	
25 先天性魚鱗癬（X 染色体 STS (Xp22.3 欠失) 解析）（FISH 法）	5
合計	5,315

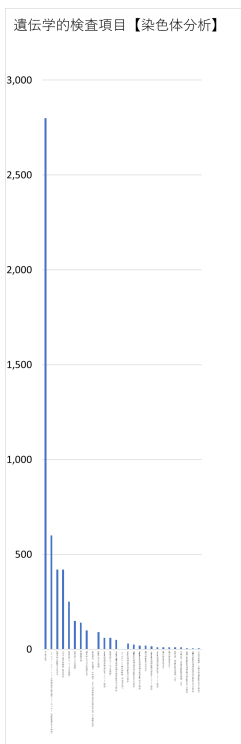
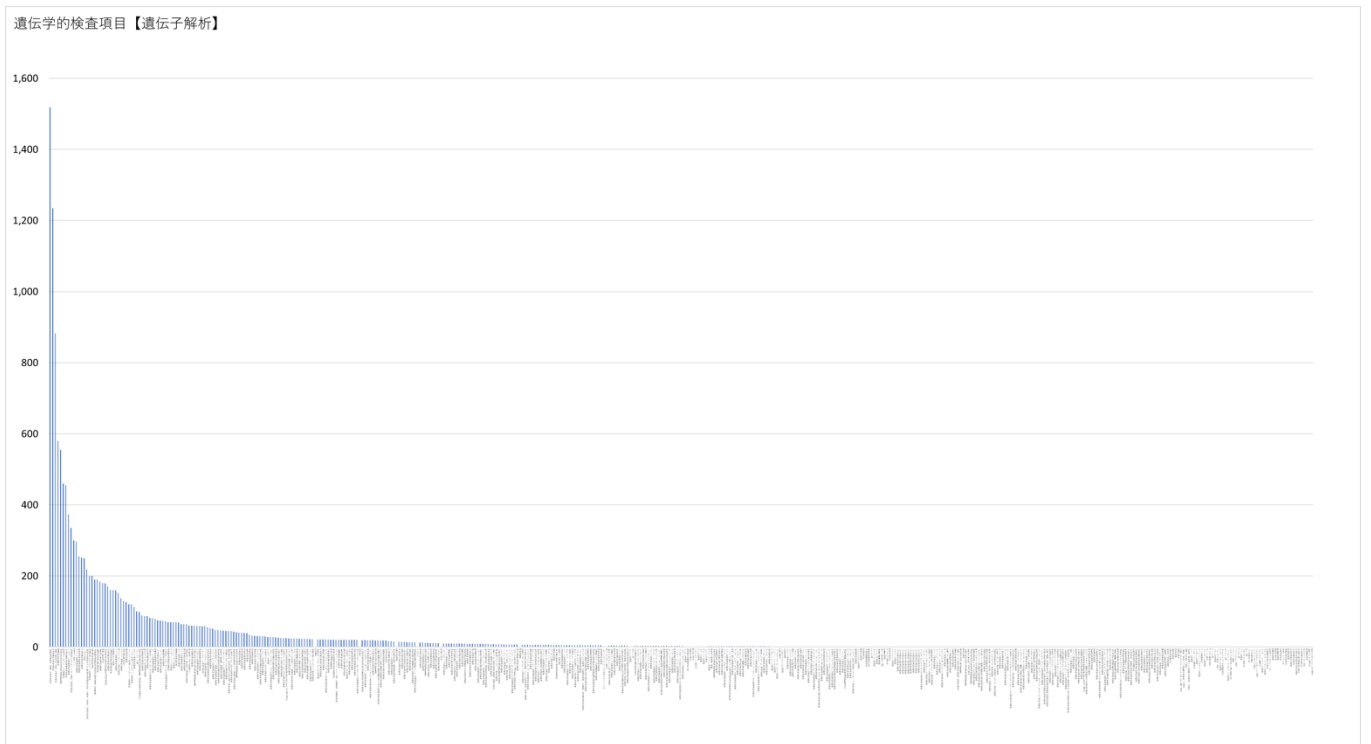
表 3-2 実施件数別 保険収載の状況
 遺伝子解析 (難病関連)

実施件数/年	検査項目数	(内訳) 保険収載		
		収載済	未収載	その他
500 以上	5	5	0	0
100~499	29	26	0	3
10~99	120	89	24	7
2~9	102	52	42	8
1	27	10	12	5
0	157	125	32	0
合計	440	307	110	23
		(計 13,619 件)	(計 854 件)	(計 1,051 件)

染色体分析

実施件数/年	検査項目数	(内訳) 保険保険		
		収載済	未収載	その他
500 以上	2	2	0	0
100~499	6	6	0	0
10~99	14	14	0	0
2~9	3	3	0	0
1	0	0	0	0
0	0	0	0	0
合計	25	25	0	0
		(計 5,315 件)		

図 1



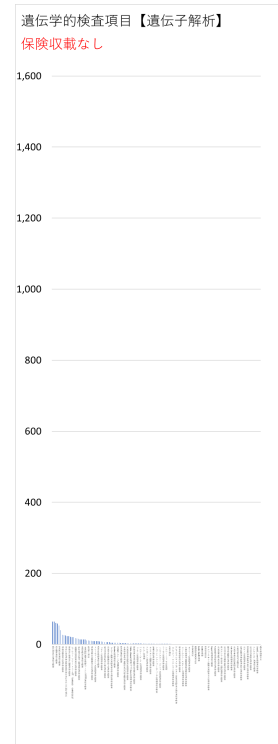
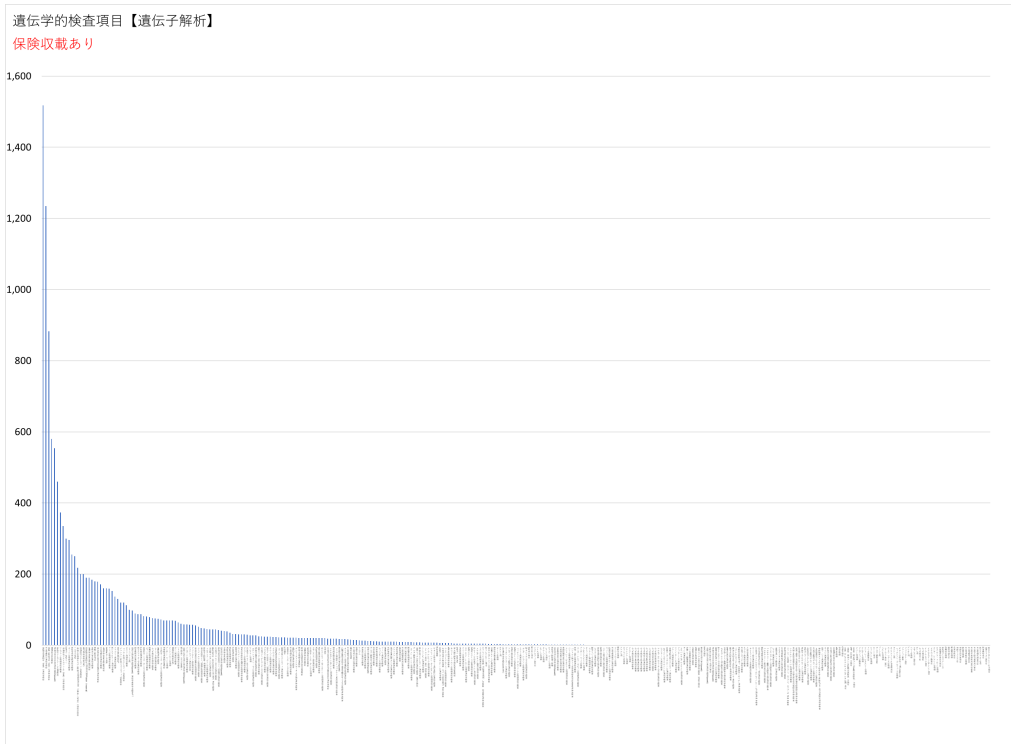


表3 内部精度管理で使用している陽性/陰性コントロール試料

施設名	市販品	過去の検体	健常人*検体	その他
登録衛生検査所	○	○	○	
登録衛生検査所	○			
登録衛生検査所		○		
登録衛生検査所				○
登録衛生検査所				○
医療機関（アカデミア）	○	○		
医療機関（アカデミア）	○			

*ヘルシーボランティア

表4-1 遺伝学的検査及び精度確保に関する人員

施設名	配置人数	(内訳)	
		遺伝子解析	染色体分析
登録衛生検査所	65	25	40
登録衛生検査所	32	7	25
登録衛生検査所	20	20	—
登録衛生検査所	14	14	—
登録衛生検査所	10	10	—
医療機関（アカデミア）	3	3	—
医療機関（アカデミア）	3	3	—

表 4-2 配置されている有資格者

資格	登録衛生検査所				医療機関 (アカデミア)			合計
医師	—	—	—	2	—	1	1	4
獣医師	—	1	—	—	—	—	—	1
臨床検査技師	35	13	2	4	3	1	1	59
衛生検査技師	—	2	—	—	—	—	—	2
薬剤師	—	1	—	—	—	—	—	1
臨床細胞遺伝学指導士	5	—	—	—	—	—	—	5
臨床細胞遺伝学認定士	20	5	—	—	—	—	—	25
認定遺伝カウンセラー®	—	—	1	1	—	—	—	2
認定染色体遺伝子検査師(遺伝子)	1	—	—	—	—	—	—	1
認定染色体遺伝子検査師(染色体)	2	—	1	—	—	—	—	3
遺伝子分析科学認定士(初級)	—	1	—	—	—	—	—	1
遺伝子分析科学認定士	11	—	—	—	—	—	—	11
ジェネティックエキスパート	3	1	4	—	—	—	—	8
遺伝子解析研究者	—	—	—	—	—	1	—	1
事務補助員	—	—	—	—	—	—	1	1

表 5 外部精度管理調査の受検状況

施設名	施設間		
	CAP サーベイ	クロスチェック	その他
登録衛生検査所	○	○	○
登録衛生検査所	○		
登録衛生検査所	○		
登録衛生検査所	○		
登録衛生検査所	○		
医療機関(アカデミア)	○	○	
医療機関(アカデミア)			

表 6 第三者認定・認証の取得状況

施設名	ISO15189	CAP	ISO17025	ISO9001	その他
登録衛生検査所	○	○			○
登録衛生検査所	○	○			
登録衛生検査所	○	○			
登録衛生検査所	○	○			
登録衛生検査所					
医療機関(アカデミア)	○				
医療機関(アカデミア)					

表7 外部精度管理評価、第三者認定・認証について（自由記載）

1	外部サーベイや施設間クロスチェックを行っていない項目の外部精度管理評価ができないことが課題
2	関連学会や団体、日衛協等による外部精度評価実施を推進してほしい
3	国や学会等から明確な実施方法や判定基準を示してほしい
4	国内 EQA 実施機関を設置してほしい
5	小規模な登録衛生検査所では、ISO や CAP 認証の取得そのもの、及びその後の維持が財政的な問題などにより困難
6	外部評価用試料の調達が困難
7	手続きは煩雑だが、実施してみると様々な気づきがあり、有用

表8 難病領域の遺伝学的検査に関する課題について（自由記載）

1	診断目的で行う遺伝学的検査はすべて保険収載してほしい。指定難病以外の疾患の検査も保険収載してほしい。
2	コスト面や採算性、検査効率の観点から、難病領域の遺伝学的検査と精度維持のハードルが高い。これらに見合う、適正な保険点数を付けてほしい。
3	次世代シーケンサーでの解析が効率的だが、費用負担が大きい
4	網羅的遺伝学的検査に集約していくのかもしれないが、従来の疾患特異的な検査のニーズは残ると思う
5	検査実施施設の検索、検査項目選択や結果解釈のコンサルテーションについて、全国レベルでの連携体制が必要
6	難病の各専門家へのアドバイザー受委託体制の強化が必要
7	医療機関、C-CAT、データ解析センター、アドバイザーボード、検査センターのネットワーク化が必要である一方で、インフラ整備への経済的負担をどう支えるのか
8	古典的な方法に頼っている検査もあり、新たな検査法の確立が望まれる

表9 難病領域の網羅的遺伝学的検査（パネル検査）を保険収載することについて（自由記載）

1	網羅的遺伝学的検査の保険収載は今後、必須であると考え
2	検査の効率化や均てん化につながり、新規疾患原因遺伝子の発見にも対応できるため、メリットはあると思う
3	エクソーム/全ゲノムの場合、データの解釈が難しく、二次的所見への対応が必要など、保険診療にはそぐわないと思う
4	「結果の解釈」を含む報告内容の充実化やあり方（どこまでを報告すべきか）、解析パイプライン等バイオインフォマティクス工程の品質担保、測定結果の解釈を患者さんに説明する医師の専門性、等が課題
5	地域ごとの拠点施設を中心に、エキスパートミーティングが必要と思うが、検査結果返却までに要する時間が長くなる
6	検査結果報告書の見方の教育活動推進、さまざまな診療領域への啓発が必要
7	個々の医療機関において、均てん化された仕組みづくり（患者への検査内容の説明や、検査結果の開示についての説明や同意取得）が必要
8	EQA 体制をどのように整備していくか
9	対象疾患や保険点数をどのように設定するのか
10	raw data がどのような形でどこに保存されるのか