

令和3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)
「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」
分担研究報告書

「登録衛生検査所が受託している遺伝子関連・染色体検査の実態と課題:アンケート調査を踏まえて」

研究協力者 堤 正好 一般社団法人 日本衛生検査所協会 理事・顧問

研究要旨

一般社団法人 日本衛生検査所協会（以下、日衛協）では、「遺伝学的検査受託に関する倫理指針」¹の普及活動と並行し、遺伝子関連検査が適切に実施されているかを調査するために、日衛協会員への「遺伝子関連検査・染色体検査実施アンケート調査」²を継続して実施し、状況把握に努めてきた。

本アンケートは、昨今著しい進歩を遂げたヒトゲノム・遺伝子解析研究の分野における研究成果がゲノム医療の分野で、具体的には遺伝子関連検査・染色体検査として、いかに臨床の場で活かされているのか、その実態把握も目的としている。

第11回遺伝子関連検査・染色体検査アンケート調査は、令和3年9月に日衛協加盟116社を対象に調査を実施した。調査期間は、令和2年4月1日から令和3年3月31日までとして、前回と同様に「日衛協倫理指針」の対象となる遺伝学的検査（ヒト生殖細胞系列の遺伝子検査）と、「日衛協倫理指針」の対象外となる遺伝子関連検査・染色体検査に区分し、分野別の集計を行ったのでその概要を報告する。

A. 目的

一社)日本衛生検査所協会では、遺伝子関連検査が適切に実施されているかを調査するために、日衛協加盟の検査センターへの「遺伝子関連検査・染色体検査実施アンケート調査」を、1999年実績から継続して実施し、各種遺伝子関連検査の実施状況の把握に努めてきた。調査の中心は、「遺伝学的検査受託に関する倫理指針」(日衛協 平成13年4月策定 平成28年11月24日一部改正)の対象となる遺伝学的検査(ヒト生殖細胞系列遺伝子検査)の実施状況を把握することであり、前回の調査(2018年)結果との比較を行った。

B. 方法

以下の対象で令和2年度の遺伝子関連検査・染色体検査の受託状況に関するアンケート調査を実施した。

- ・調査対象:令和3年9月1日に日衛協に加盟する116社を対象とした。
- ・調査期間:令和2年4月1日から令和3年3月31日までの1ヶ年とした。
- ・調査方法:郵送方式により、アンケート調査票を令和3年9月1日に発送
- ・令和3年11月末日に返却回収というスケジュールで実施した。
- ・調査項目:
 1. 遺伝子・染色体検査全般の実施状況について
 2. 「日衛協倫理指針」の対象となる遺伝学的検査(ヒト生殖細胞系列の遺伝子検査)の実施状況について
 3. 「日衛協倫理指針」の対象外の遺伝子関連検査・染色体検査の実施状況について
 4. 遺伝子関連検査・染色体検査全般に関わる検査方法について
 5. 遺伝子関連検査・染色体検査の受託先について
 6. 遺伝子関連検査・染色体検査全般の専用区域について
 7. 遺伝子関連検査・染色体検査全般の検体保管・廃棄等の取扱規程について
 8. 倫理審査委員会の設置について
 9. 遺伝子関連検査・染色体検査の受託等に関わる自社倫理指針(ガイドライン)について

C. 結果

1. 遺伝子関連検査の年間受託検体数

(1)「日衛協倫理指針」の対象となる遺伝学的検査(ヒト生殖細胞系列の遺伝子検査)の実施状況

令和3年度の年間受託検体数は、

- *「単一遺伝子疾患の診断に関わる遺伝子検査」が11,559件(前回:11,419件)
内訳:保険適用:9,827件(前回:8,388件)、保険適用外:1,732件(前回:3,031件)、
- *「遺伝性腫瘍の診断に関わる遺伝子検査」が1,324件(前回:2,212件)、
- *「生活習慣病等の疾患感受性(易罹患性)診断に関わる遺伝子検査」が532件(前回:9件)、

- *「薬剤応答性診断に関わる遺伝子検査」が87,037件(前回:32,956件)
内訳:保険適用:79,803件(前回:25,915件)、保険適用外:7234件(前回:7,041件)、
- *「その他、個人の体質診断に関わる遺伝子検査」が1,957件(前回:2,132件)
であった。

また、各社の「日衛協倫理指針」の対象となる遺伝学的検査(ヒト生殖細胞系列の遺伝子検査)の実施項目数に関しては、6項目から10項目であった分。

なお、単一遺伝子疾患の遺伝子検査については、保険適用外と保険適用に分けてその集計を示した。また、各社が実施する保険適用外の遺伝学的検査で実施件数が多い上位5項目を聞いた。このうちY染色体AZF領域微小欠失を検出する遺伝学的検査は1036件受託されていた。

また、薬剤応答性診断に関する遺伝学的検査に関しては、保険適用と保険適用外項目に分けてアンケートを行い、保険適用外と保険適用に分けてその集計を示した。

(2)「日衛協倫理指針」の対象外の遺伝子関連検査の実施状況

令和3年度の年間受託検体数は、

- *「感染症診断に関わる病原体の遺伝子検査」が19,828,691件(内訳:各種ウイルス関係:9,477,897件(COVID-19:4,833,360件を含む):(前回6,824,998件)
細菌・微生物関係:10,350,794件(保険適用外:8,661,842件)、
- *「白血病・リンパ腫関係の遺伝子検査」が391,031件(内訳:白血病関係の遺伝子検査:355,181件、リンパ腫関係の遺伝子検査:35,850件)(前回:326,851件)、
- *「固形腫瘍の遺伝子検査」が185,314件(前回154,419件)、保険適用の悪性腫瘍遺伝子検査:215,144件、
- *「移植に関わる個人識別等の遺伝子検査(キメリズム検査を含む):30,908件(内訳:キメリズム検査:5,536件+HLA遺伝子検査25,372件)(前回:34,614件)、
- *「親子鑑定に関わる遺伝子検査」が500件(前回:600件)

であった。

親子鑑定に関わる遺伝子検査は、日衛協加盟の登録衛生検査所1社のみの実績であり、我が国で一般消費者向けに提供されている親子(DNA)鑑定遺伝子検査の総数ではない。

固形腫瘍関係の遺伝子検査については、検体種を悪性腫瘍組織(細胞)とリキッドバイオピーに分けて、NGS利用の有無、保険適用の有無を組み合わせ集計した。

(3)「日衛協倫理指針」の対象外の染色体検査の実施状況

令和3年度の年間受託検体数は、

- *「白血病、リンパ腫、固形腫瘍、培養細胞を対象としたG分染法による染色体検査」は166,894件(内訳:保険適用:166,216件、保険適用外:678件)(前回166,554件)、
 - *「白血病、リンパ腫、固形腫瘍、培養細胞を対象としたFISH法による染色体検査」が133,273件(内訳:保険適用:132,613件、保険適用外:660件)(前回129,121件)、
 - *「先天異常・生殖障害の診断に関わるG分染法による染色体検査」が26,204件(内訳:保険適用:24,181件、保険適用外:2,023件)(前回27,555件)、
 - *「先天異常・生殖障害の診断に関わるFISH法による染色体検査」が3,043件(内訳:保険適用:3,027件、保険適用外:16件)(前回4,329件)。
- であった。

(4) 出生前診断に関する遺伝学的検査の実施状況

令和3年度の年間受託数は、

- *「羊水、絨毛、臍帯血を対象としたG分染法による染色体検査」は4,109件(前回:7,253件)、
 - *「羊水、絨毛、臍帯血を対象としたFISH検査」は2,358件(前回2,358件)、
 - *「羊水、絨毛、臍帯血を対象として染色体微細欠失等を調べるマイクロアレイ検査」は27件(前回:70件)、
 - *「血液を対象としたNIPT(無侵襲的出生前遺伝学的検査)」は2,218件(前回:1,214件)
- であった。

2. 遺伝子・染色体の検査方法

各社で用いられている遺伝子関連検査及び染色体検査の検査方法としては、

- 遺伝子構造解析は35社、そのうちPCR等核酸増幅技術が14社と最も多く、シーケンシング法に関しては、NGSが4社、サンガー法が6社で活用されていた。
- 遺伝子発現解析は18社、RT-PCR法が17社と多数で、白血病関係のキメラmRNAでの活用が進んでいると考えた。
- 染色体解析は18社、G分染法6社、FISH法4社、高精度分染法4社であった。

なお、今回の11回アンケート調査より検査方法の分類を、以下のごとく、I. 遺伝子構造解析、II. 遺伝子発現解析、III. 染色体解析、IV. その他の4分野に集約した。

<検査方法>第11回

I. 遺伝子構造解析

1. PCR等核酸増幅技術、2. シーケンシング法(NGS)、3. シーケンシング法(サンガー法)、4. サザンハイブリダイゼーション等、5. マイクロアレイ法(構造解析目的)、6. MLPA法

II. 遺伝子発現解析

7. RT-PCR等核酸増幅技術(リアルタイムPCRを含む)、8. シーケンシング(NGS)、9. マイクロアレイ法(遺伝子発現解析目的)、10. 空間遺伝子発現解析(In situ ハイブリダイゼーション法など)

III. 染色体解析

11. G分染法、12. FISH法、13. SKY法 M-FISH法など、4. 高精度分染法 15.アレイCGH法

IV. 16.その他

3. 遺伝子検査の受託先

遺伝子関連検査・染色体検査を受託している53社のうち9社は医療機関以外から受託しており、受託先としては大学等研究施設、製薬会社及び食品会社等であった。

4. 遺伝子関連検査・染色体検査全般の専用区域と検査終了後の検体保管・廃棄等の取扱規程について

遺伝子関連検査・染色体検査を受託している53社のうち遺伝子関連検査専用区域を有すると回答した施設は38社であり、検査終了後の検体保管・廃棄等の取扱規程を有している施設は38社であった。

5. 倫理審査委員会の設置等

「倫理審査委員会」が設置されていると回答した施設は、53社のうち11社であり、「遺伝子・染色体検査の倫理指針(ガイドライン)等自主規範」を設けていると回答した施設は13社であった。

D. 考察

今回、日衛協加盟の116社(令和2年9月1日時点)を対象に、第11回遺伝子関連検査・染色体検査アンケート調査(対象期間:令和2年4月1日～令和3年3月31日)を実施した。その結果、71社(61.2%)から回答があり、遺伝子関連検査・染色体検査を受託している施設は53社であった。

各社の遺伝子関連検査・染色体検査の受託状況を、「日衛協倫理指針」の対象となる遺伝学的検査(ヒト生殖細胞系列の遺伝子検査)と、「日衛協倫理指針」の対象外の遺伝子関連検査・染色体検査に区分し、分野別の集計を行った。

その結果、日衛協倫理指針の対象となる「単一遺伝子疾患の診断に関わる遺伝子検査」は11,559件であり、前回の11,419件と比べて微増であった。なお、令和2年度の診療報酬改訂により、保険適用疾患が140項目と大幅に増加したが、これらの多くは指定難病に関わる遺伝学的検査であった。

保険適用のD006-4遺伝学的検査のうち、従来から実施検査数の多い疾患に変化はなく、筋ジストロフィー(デュシャンヌ型・ベッカー型合計):455件(2018年:395件)、家族性アミロイドーシス:615件(2018年:234件)、脊髄性筋萎縮症(spinal muscular atrophy: SMA):1161件(2018年:775件)、筋強直性ジストロフィー(2018年:773件):792件、先天性難聴:1140件(2018年:1501件)、若年発症型両側性感音難聴:146件(2018年:16件)、脆弱X症候群:204件(2018年:355件)、プラダー・ウィリア症候群:478件(2018年:666件)、22q11.2欠失症候群:410件(2018年:500件)などであった。

なお、脊髄性筋萎縮症に関しては、近年経口治療薬が開発されるなど、単一遺伝子疾患分野においても診断から治療につながるなど新たな展開となりつつあることから実施検査数も増大した。

他の疾患について2018年度と2020年度の検査数を比較すると、例えばMTP(LCHAD)欠損症は、2018年度は301件、2020年度は0件、原発性免疫不全症は、2018年度は355件、2020年度は0件のように2020年度に検査の実績がない疾患があったが、理由は不明である。

2020年度に保険適用となり検査数の多かった疾患は、ソス症候群:158件、骨形成不全症:250件、脊髄小脳変性症(多系統萎縮症を除く):601件があげられ、保険適用の拡大により、これら疾患の診断に遺伝学的検査が有効に活用されたことが明らかとなった。

なお、保険適用外の遺伝学的検査関連では、Y染色体AZF領域微小欠失を検出する遺伝学的検査は1036件受託されていたが、その後KIT製造事業者によりIVD化され製造販売承認が取得された。すなわち、遺伝学的検査の検査対象者が少ないとされる単一遺伝子疾患患者を対象とする検査分野においても、月当たり100件程度の検査数が見込める場合には、IVD化され保険適用に進む可能性が示唆された。

遺伝性腫瘍の診断に関わる遺伝子検査は、前回2212件から、1,342件と減少した。検査数減少の理由としては、がん遺伝子パネル検査の普及によって、2次的所見として遺伝性腫瘍の原因遺伝子の病的バリエーション(変異)が検出されることにより、個別の遺伝性腫瘍の診断のための遺伝学的検査を実施しなくなった可能性があると考えた。

「薬剤応答性診断に関わる遺伝子検査」は、保険適用外の項目は7,234件(前回7,041件)から微増した。なお、保険適用のUGT1A遺伝子多型検査は33,960件と前回調査時の24,508件から大幅に増加し、新たに保険適用となったNUDT15遺伝子多型検査は、前回1,407件から22,309件と急増した。また、新たに保険適用となったBRCA1/2遺伝子検査は23,465件であった。なお、保険適用と保険適用外の合計受託数では79,803件と前回調査時の32,956件を大きく上回ったが、その背景には、現在進められているがんゲノム医療の進展により、抗がん剤の効果や副作用を事前に予測することができる薬剤応答性診断に関わる遺伝子検査が広く利用されるようになったものと考えている。

今回のアンケート調査で、「生活習慣病等の疾患感受性(易罹患性)診断に関わる遺伝子検査」が532件(前回:9件)、「その他、個人の体質診断に関わる遺伝子検査」が1,957件(前回:2,132件)となった。

一方、「日衛協倫理指針」の対象外の遺伝子関連検査・染色体検査に関しては、以下のような傾向が明らかとなった。「感染症診断に関わる病原体の遺伝子検査」は、前回6,824,998件から大幅に増加し19,828,691件であった。この内訳は、各種ウイルス関係が9,477,897件(COVID-19:4,833,360件を含む)、細菌・微生物関係:10,350,794件(保険適用外:8,661,842件)であった。このうち、2020年にはじまったCOVID-19感染症の拡大がCOVID-19の各種核酸検査を急増させたことは明確である。一方、細菌・微生物関係の核酸検査では、保険適用外の核酸検査が8,661,842件であった。

これはこれまでのアンケート調査で集計値に反映されていなかった腸内細菌病原微生物の核酸検査が今回はじめて集計値に加算されたためと考えられる。

次に、「白血病・リンパ腫関係の遺伝子検査」は、今回391,031件と、前回の326,851件から大幅に増加した。この増加は、保険適用の白血病・リンパ腫関連の遺伝子検査の約7.5万件の増加分が大きく影響していた。本分野は、遺伝子関連検査・染色体検査が臨床の場に導入された当初より、検査結果を有効に活用した診断法の確立、分子標的治療薬等による白血病・リンパ腫の新たな治療法の開発、さらにそれら確立された治療法の効果をモニタリングするために各種遺伝子検査が反復利用されることから、実施件数が増大しているものと考えた。

さらに、「固形腫瘍関係の遺伝子検査」は、185,314件(前回15,419件)もしくは213,145件(前回168,719件)であり急増した。これは、「薬剤応答性診断に関わる遺伝子検査」と同様に現在進められているがんゲノム医療の進展による影響が大きいものと考えた。また、がん遺伝子パネル検査の普及により、NGSの活用が進んでいること、また保険適用の対象の拡大・変更による実施検査数の増加があることがうかがわれた。

また、染色体分野においては、「白血病、リンパ腫、固形腫瘍、培養細胞を対象としたG分染法(166,894件)およびFISH法(133,273件)による染色体検査」は合計300,167件であり、前回の295,675件から増加し、FISH法が多用されていることも確認できた。「先天異常・生殖障害の診断に関わるG分染法(26,204件)およびFISH法(3,043件)による染色体検査」は合計29,247件で、前回調査時の31,884件に比べ減少していた。この理由としては、これまでは診断がつかない先天異常等のために行われたきたG分染法やFISH法に代わってNGSの利活用が進んだことや、国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 (AMED)の主導により進められている未診断疾患イニシアチブ IRUD (Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases)の研究進展による病因解明が進んだためと考えられる。なお、マイクロアレイ染色体検査(染色体構造変異解析)2021年10月保険適用となり、今後の受託数の増加が想定される。

出生前診断に関する遺伝学的検査に関しては、羊水等のG分染法、FISH法、マイクロアレイ法、NIPTをアンケートの対象とした。今回の調査では、羊水、絨毛等を検体とするG分染法、FISH法、マイクロアレイ法、で受託検体数が減少していた。この理由としては、近年新聞等で報道されている日本医学会非認定の産婦人科及び産婦人科以外の美容整形等による制限のないNIPT検査の提供による影響が非常に大きいものと考えた。すなわち非認可施設によるNIPT検査の提供拡大により、付随して実施される羊水染色体検査が日衛協加盟施設外へ移行したためではないかと考えている。また、NIPT検査に関しては、第9回が9,340件、第10回が1,214件、今回第11回が2,218件と推移した。なお、第9回調査後の検査数の激減は、日衛協では受託しないとしている日本医学会「母体血を用いた出生前遺伝学的検査」施設認定・登録部会が認定した施設以外の非認定施設によるNIPT検査の提供による影響が大きく影響しているものと考えられる。

E. まとめ

第11回遺伝子関連検査・染色体検査アンケート調査により、令和2年度(2020年度)に受託された遺伝子関連検査・染色体検査の現状が明らかとなった。

今回の調査により、感染症関係の遺伝子検査の持続的な拡大傾向、がんゲノム医療の進展による各種遺伝子検査の受託への影響、NIPT検査の規制のない拡大等社会的な要因が遺伝子関連検査・染色体検査の実施に大きな影響を与えていることが明確となった。

今回のアンケート調査により、感染症核酸検査分野においては、COVID-19核酸検査が約480万件実施され(2020年度はCOVID-19核酸検査が開始された年度であり、その後2021年度はさらに受託数が増大していると考えられる)、細菌・微生物関係の保険適用外の核酸検査が約850万件実施されていることなどが明らかとなった。

また、がんゲノム医療の進展による各種遺伝子検査の実施への影響が明確で、特に、薬剤応答性診断のための遺伝学的検査の急拡大が顕著であったこと、固形癌や白血病・リンパ腫関係の遺伝子検査の増大も確認できた。

さらに、NIPT検査の規制のない拡大等社会的な要因が、関連する遺伝子関連検査や染色体検査の実施に大きな影響を与えていることも明確となった。

本今回で第11回となり、日衛協加盟事業者の遺伝子関連検査・染色体検査の受託・実施状況を正確に反映しているものであり、その重要性は今後益々高まるものと考えられ、日本衛生検査所協会及び遺伝子関連検査受託倫理審査委員会では今後も調査を継続し、情報発信を通じて我が国の当該分野の発展に貢献できるよう努めてまいり所存である。

なお、今後は日衛協非加盟の事業者による各種遺伝子関連検査の受託・提供状況が明らかになるような制度の構築が求められる。

F. 参考資料

1. 「遺伝学的検査受託に関する倫理指針」(日衛協 平成13年4月策定 平成28年11月24日一部改正)
<http://www.jrcla.or.jp/info/info/281207.pdf>
2. 「第10回遺伝子関連検査・染色体検査実施アンケート調査」(日衛協)
<http://www.jrcla.or.jp/info/info/020713.pdf>