



## 難病の遺伝学的検査について

医療法人晴顕会大谷病院 副院長／  
鳥取大学研究推進機構 特任教授・名誉教授

なん ば えい じ  
難 波 栄 二  
Eiji NANBA

### はじめに

難病はまれな疾患であり、単一遺伝子病（遺伝病）が多い。日本では、「難病患者に対する医療等に関する法律」（難病法）が公布されており、現在 338 の疾患が指定難病として認定され、医療費助成の対象となっている<sup>1)</sup>。しかし、遺伝子病の種類は数千種類もあり、指定難病に入らない難病も多い。

遺伝病の原因を明らかにするための遺伝子解析研究は、分子生物学の技術が発展してきた 1980 年代から始まった。当初は、一つの疾患の原因遺伝子を見つけることは研究者の一生の研究目標であり、高度な研究として行われてきた。しかし、2000 年代後半に登場した次世代シーケンサー（NGS）はこの分野に大きな変革をもたらし、遺伝病の原因遺伝子の解明は飛躍的に進歩した。日本においても、NGS を使った未診断疾患イニシアチブ（IRUD）プロジェクトが 2015 年から開始され、多くの未診断の患者さんの原因が明らかになり、大きな成果が挙げられた<sup>2,3)</sup>。また、この NGS 技術は多くの遺伝子を網羅的に解析することができるため、多くの種類がある難病の遺伝学的検査には極めて有用な方法であり、世界的にも普及してきている。

難病の遺伝子解析研究は主治医や患者さんの協力が必須であり、患者さんのインフォームド・コンセントの取得や、検体の採取は病院で行われることが多い。また研究結果により、患者さんの診断がつくことも少なくなく、研究というよりも診療ととらえられることも多かった。

一方、ゲノム医療推進のために、遺伝学的検査などの品質・精度の確保の向上を目指した対応が、臨床検査の分野において進められている。2018 年 12 月には、このための法律改正が行われ、改正医療法

等が施行された<sup>4)</sup>。そして、遺伝学的検査のみならず、すべての検体検査に対して、新たな品質・精度の確保が求められるようになった。この法律改正により、病院等で実施する診療のための検査の規則が定められたために、それまで主に研究室で実施されてきた難病の遺伝子解析研究の結果は、直接診療に用いることが難しくなった。私はこの改正医療法に結びつく厚生労働省の検討会に参加する機会を得た。そして、難病の遺伝学的検査の新たな体制を検討するために、「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」（難波班）<sup>5)</sup> を立ち上げた。

本稿ではこれらの経緯を説明し、難波班の最終成果である「難病領域の診療における遺伝学的検査の指針」<sup>6)</sup> などについて概説する。

### I. 難病法と指定難病<sup>1)</sup>

1972 年、当時原因不明の難病であったスモン病など 4 種類の疾患に対して、医療費助成などを目的に難病対策要綱が策定された。その要綱において、難病は「(1) 原因不明、治療方針未確定であり、かつ、後遺症を残す恐れが少なくない疾病、(2) 経過が慢性にわたり、単に経済的な問題のみならず介護等に著しく人手を要するために家族の負担が重く、また精神的にも負担の大きい疾病」と定義された。その後、医療費助成の難病は 56 疾患まで拡大したが、難病の数は非常に多く、対象疾患の大幅な拡大などの見直しが必要となった。そして、2014 年 5 月、新たに「難病患者に対する医療等に関する法律」（難病法）が公布された。この法律においては、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を難病と定義するとともに、難病の

うち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条件を満たす「指定難病」を定義し、難病医療費助成の対象とした。「指定難病」と認定された疾患数は、2015年1月には110となり、その後も拡大し、2019年7月には333、現在(2022年10月)は338になっている。

## II. 検体検査の精度管理に関する検討会と法律の改正

日本では2014年度、首相が主導する健康・医療戦略推進本部が発足し、ゲノム医療の推進はその中の重要な課題の一つとなり、「ゲノム医療実現推進協議会」が設置された(現在の「ゲノム医療協議会」)<sup>7)</sup>。この体制が発足して間もなく、「ゲノム医療実現推進協議会」の下に「ゲノム情報を用いた医療等の実用化推進タスクフォース」が置かれ、ゲノム医療の具体的なロードマップが策定された。このロードマップの中において、ゲノム医療における遺伝学的検査などの精度管理においては、諸外国と同様の水準を満たすことが必要と内容が示された<sup>8)</sup>。諸外国では、外部精度管理の体制を充実させ第三者認定を義務化するなど、遺伝学的検査の品質・精度の確保が図られていた。

そして、遺伝学的検査の品質・精度の確保を諸外国に近づけることなどを目的に、2017年10月から2018年3月にかけて「検体検査の精度管理等に関する検討会」(検討会)(厚生労働省医政局)が開催された<sup>9)</sup>。この検討会では、医療法等で定義されている検体検査の取り扱いについて検討された。検体検査の分類の中には遺伝学的検査という項目はないが、遺伝学的検査は、検体検査の項目である遺伝子関連検査などのうち、個人の情報を扱う上で、その特性に基づいた配慮が求められるものである<sup>10)</sup>。従って、検体検査の中の遺伝子関連検査・染色体検査や生化学遺伝学的検査の内容が遺伝学的検査に該当する。

私は難病の代表として、この検討会に参加した。この検討会では、諸外国と同様の水準を満たす遺伝子関連検査の品質・精度のあり方に加えて、医療機関及び衛生検査所等の受託者が行う検体検査の精度

管理のあり方、医療技術の進歩に合わせた検体検査の分類などの課題について検討が行われた。そして、この検討会の取りまとめ<sup>11)</sup>に基づき医療法等が改正され、2018年12月1日より施行された(改正医療法等)<sup>4)</sup>。以下に今回の改正医療法等の主な内容について述べる。

### 1. 検体検査の分類の見直し

検体検査の分類は、まず一次分類があり、その下に二次分類が定められている。今回の見直しにおいて、遺伝子関連検査などの品質・精度の向上を目的に、新たに一次分類の中に遺伝子関連検査・染色体検査の項目が創設された。そして、それまでは微生物学的検査、血液学的検査、病理学的検査などの一次分類の下にあった遺伝子や染色体関連の項目は、遺伝子関連・染色体検査の一次分類に移され、「病原体核酸検査」、「体細胞遺伝子検査」、「生殖細胞系列遺伝子検査」、「染色体検査」などの二次分類として整理された。これにより、遺伝子関連・染色体検査に含まれる検査は、他の一次分類の検査の項目よりも、より高いレベルの品質・精度の確保を求めることが可能になった。

### 2. 遺伝子関連検査・染色体検査の精度の確保の方法

新たに一次分類となった遺伝子関連検査・染色体検査は、他の検査よりもより高いレベルの品質・精度の確保が求められることになった。この内容としては、専門知識・経験を有する責任者の配置、他の分類の検査では努力義務になっている内部精度管理の実施や適切な研修の義務化がある。外部精度管理調査の受験に関しては、日本ではその実施体制が十分に確保されていないことから、努力義務にとどまった。また、諸外国では義務化されている検査施設の第三者認定は、国内の体制が整っていないことから勧奨とされた。改正医療法施行後も、外部精度管理調査の実施体制の充実や第三者認定の義務化に向けた検討が、厚生労働科学研究として続けられている。この2021年度の検討内容の報告書はホームページ上で公開されており<sup>12)</sup>、さらに2022年度も、引き続き検査施設の第三者認定などについて検討が続けられている。

### 3. 医療機関等での検体検査の品質・精度の確保

今回の改正で、初めて医療機関、歯科医療機関、助産所（医療機関等）が自ら実施する検体検査の精度確保の方法が、法的に示された。それまでも病院等での検体検査は、医行為の一つとして適正に実施されていたが、改めて検体検査の実施場所として研究室の文言はないことが認識された。

大学の医学部にある研究室などは、病院と同じ建物内または病院の近くに位置しているとしても、厚生局や保健所などに届け出る病院の組織には位置付けられていない場合が多い。このような研究室においては、研究として人の検体を扱うことは可能であるが、診療の用に供する検体検査は実施できない。つまり、研究結果は治療などの根拠にはできず、診療に用いることはできない。今回の医療法等の改正で、改めてこのことが認識され、難病診療のための遺伝学的検査の体制が大きな課題となった。

### 4. 業務委託における検体検査の品質・精度の確保

ブランチラボや衛生検査所などは、従来から受託業者の基準などに従って検体検査を実施してきたが、その基準も改訂された。

## Ⅲ. 「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」(難波班)

平成30年度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」(難波班)は、改正医療法等の施行後における課題を解決するために研究活動を行った（2019年10月30日～2021年3月31日）<sup>5)</sup>。本研究活動の主な内容を下記に述べるが、総括として策定した「難病領域の診療における遺伝学的検査の指針」については後述する。

### 1. 難病班への Web アンケート調査

厚生労働省の難病班等に対して、遺伝学的検査の実施体制等に対する Web アンケートを実施し、その結果を論文にまとめた<sup>13)</sup>。本調査では、日本における難病領域の検査の実態が明らかになるとともに、改正医療法以降は検査の実施場所の確保、品質・精度の確保などの費用や人材の確保が難しくなり、

研究室での遺伝学的検査の実施が困難となったことなどが明らかになった。今後はNGSによる網羅的な遺伝学的検査の保険収載により、難病の新たな遺伝学的検査体制の構築が必要との内容も示された。

### 2. 遺伝学的検査の情報サイトの構築

日本では、主治医が患者さんの遺伝学的診断を実施したい場合には、学会や個人的な繋がりや研究者にアクセスしてきた経緯があり、診療のための遺伝学的検査にアクセスできるインターネット上の情報サイトがなかった。そこで難波班では、米国の Genetic Testing Registry (GTR)<sup>14)</sup> や欧州の EuroGen Test<sup>15)</sup> を参考に、保険収載の遺伝学的検査に関する情報サイトを構築した<sup>16)</sup>。本サイトには検索機能が備わっており、疾患名、遺伝子名など様々なキーワードでの検索が可能であり、その情報を元に検査実施機関へアクセスすることが可能となっている。本サイトは研究班終了後、国立成育医療研究センターゲノム医療研究部（要匡部長、佐藤万仁室長）により維持されてきたが、今後は日本人類遺伝学会に引き継がれ、さらに充実が図られる予定である。

### 3. 遺伝学的検査の保険収載の拡大

近年、難病領域の遺伝学的検査の保険収載が拡大し、令和2年度の診療報酬改定では140疾患が、さらに令和4年度には39疾患（50項目）の検査が追加され、現在150疾患（186項目）の検査が保険収載されている。その詳細については、ホームページを参照していただきたい<sup>17)</sup>。これらの検査の保険収載に際しては、診断基準が策定されている指定難病が対象であり、診断基準での遺伝学的検査の必要性、さらに検査の「分析的妥当性、臨床的妥当性、臨床的有用性」<sup>10)</sup>が検討されている。そして、最終的に指定難病の診断に必須で、実施体制が整っている検査項目が保険収載の対象になった。

一方、保険収載には、薬機法で承認された体外診断用医薬品・機器 (IVD・MD) での検査が必要になる。しかし難病は、疾患数が多いが一つ一つの疾患数が少なく、個別の検査件数が少ないため、個別の検査それぞれでは採算性が低い。そのために、難病の遺伝学的検査では、マイクロアレイ染色体検査を除き、体外診断用医薬品等を用いた検査はほとんど存在しない。しかし、難病では難病法で規定され



ている指定難病の認定に必要な遺伝学的検査は、体外診断用医薬品等を用いない検査方法であっても、例外的に保険収載が行われてきている。

#### IV. 「難病領域の診療における遺伝学的検査の指針」(「指針」)<sup>6)</sup>

「指針」では、基本方針として、診療に用いる遺伝学的検査と研究室で実施される遺伝子解析を明確に分ける方針を示した(図1)。そして、診療における遺伝学的検査の実施、研究室での改正医療法等に適合した遺伝学的検査、研究の結果を診療の用に供するための対応、検査の費用などについてできるだけ具体的に記載した。また、「欧米と日本の検査の品質・精度確保の体制」の項目を注として入れ、欧米と日本の体制の違いを説明した。難病の診療に携わる方々にはぜひご一読いただきたい。難病の遺伝学的検査は従来研究室での実施が中心であったため、研究室での対応や研究の結果を診療にどのように用いるかについては、問合せを多くいただいた。これらの対応についても指針に記載しているが、以下に説明を追加しておく。

##### 1. 診療に用いる遺伝学的検査を研究室などで実施するには

診療の用に供する検体検査が実施できる施設は医

療法等で定められており、研究所や研究室はその対象外である。そのため、研究室等で診療に用いる検体検査を実施するためには、その検査実施場所が病院の組織の一部として位置づけられている必要がある。また、その実施には医療機関での実施と同様に表で示す対応が必要となる(表)。従来から病院の検査室などで実施してきた遺伝学的検査については対応可能であろうが、大学等の研究室ではこれら対応は容易ではない。また、医療機関と物理的に離れている研究所などは、病院の組織として位置づけることはできない。その場合には、衛生検査所として登録することにより、診療に用いる遺伝学的検査を実施することは可能となる。衛生検査所の登録に関しては、「臨床検査技師等に関する法律」等に定められている手続きに従って、所在地の都道府県等に申請することが必要である。この衛生検査書登録の申請には、改正医療法等で定められた内容に従って体制を整え、各種書類を作成して申請することが必要である。さらに、登録後も検査の品質・精度確保に関する作業が必要となり、研究室には人的にも物理的にも大きな負担が生じることになる。そのため、研究と診療への対応を明確に分け、研究については今までどおりの体制で実施し、診療に用いる遺伝学的検査については、すでに診療の検査体制が整っている医療機関の検査部門や衛生検査所へ移管することが実際的ではないだろうか。

施行前	研究	ゲノム・遺伝子解析研究、遺伝学的検査	診療
改正医療法等施行(2018年12月)			
施行後	ゲノム・遺伝子解析研究		診療の用に供する 遺伝学的検査
	明確に分けることが必要		
実施主体	研究機関、研究協力機関、 試料・情報の提供を行う機関の 研究者等		医療機関の各診療科、遺伝子 診療部門の主治医等
実施場所	研究所、大学研究室、医療機関 など		医療機関内検査部門、ブラン チラボ、衛生検査所
規制	人を対象とする生命科学・医学 系研究に関する倫理指針		改正医療法等

図1 改正医療法等施行における遺伝学的検査体制の違い  
(文献6)の図1より転載)

表 医療機関での検体検査の実施に関する対応

1. 検査の実施場所
  - 1) 病院の検査部等(医療機関内)
  - 2) 研究施設(病院の組織の一部として位置づけられている)\*
2. 構造設備と責任者
  - 1) 構造設備の基準は求めないが、バイオセーフティに配慮)#&
  - 2) 検査全般の精度の確保に係る責任者の設置#
  - 3) 遺伝子関連・染色体検査に係る責任者の配置&
3. 各種標準作業書、作業日誌、台帳関連
  - 1) 標準作業手順書\*:「検査機器保守管理標準作業手順書」、「測定標準作業書」の作成#&
  - 2) 作業日誌:「検査機器保守管理作業日誌」、「測定作業日誌」の作成#&
  - 3) 台帳:「試薬管理台帳」、「統計学的精度管理台帳」(内部精度管理台帳)、外部精度管理台帳の作成#&
4. 内部精度管理、外部精度管理調査の受験、適切な研修
  - 1) 内部精度管理の実施##&
  - 2) 適切な研修の実施##&
  - 3) 外部精度管理調査の受験##
  - 4) 外部精度管理調査の受験およびその代替方法&&
  - 5) 第三者認定(ISO15189等)&&&

\*当該研究施設のうち検体検査を行う区域が、都道府県等の申請する当該病院等の建物の構造の中に含まれていること及び当該検体検査について病院等の管理者及び検体検査の精度の確保に係る責任者の権限が及ぶこと等により、病院の組織の一部として位置づけられている必要がある。

\*\*既存のマニュアル等の活用が可能

#義務, ##努力義務(遺伝子関連検査・染色体検査以外の検査)

&義務, &&努力義務, &&&勸奨(遺伝子関連検査・染色体検査)

(文献6)の表より転載)

## 2. 研究としての遺伝学的検査の実施

研究として実施してきた遺伝学的検査を、診療の用に供する検査として提供するには前述のような対応が必要となる。一方、研究においては「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」(令和3年3月23日、令和4年3月10日一部改正:文部科学省、厚生労働省、経済産業省)<sup>18)</sup>が定められており、この中では、研究により得られた結果等に関しては、研究対象者が遺伝情報の開示を希望する場合には、原則として開示することが定められている。その場合に、その情報の精度や確実性について考慮することが本倫理指針において求められており、研究対象者に研究室での研究結果を開示する場合には、その結果が研究での結果であり、診療に用いる検査の品質・精度の確保は行われていないことを明示する必要がある。

この研究結果は診療録に記載することは可能であり、診療にとって有用な参考情報となることが多い。しかし、この研究結果を治療など診療の根拠として用いる場合には、改めて衛生検査所などで診療に用いる品質・精度の確保ができていない検査を実施する必要がある。遺伝病の原因は遺伝子の1,2箇所的病的バリエーションであることが多く、この部分だけを

衛生検査所などで確認(シングルサイト検査)することにより、診療の根拠として用いることが可能である。難病の治療法は進歩しており、酵素補充療法、シャペロン療法、遺伝子治療など画期的な治療法が次々に登場している。この治療を実施するための遺伝学的検査には、その検査の品質・精度の確保が必要であることを、難病診療に携わる医療者全員が理解しておくことが必要である。

## 3. 保険収載を目指した難病パネル検査(案)

NGSによる網羅的遺伝子解析を実施する未診断疾患イニシアチブ(IRUD)において、未診断の患者さんの診断率が40%を超えており、このNGSによる網羅的遺伝学的検査は、難病診断の画期的な診断法となり得る可能性が示されている。しかし、IRUDは研究プロジェクトであり、そのまま診療における遺伝学的検査としては使うことはできない。品質・精度を確保した新たな検査体制を別途構築することが必要であり、その新たな検査を保険収載することが強く望まれる。

難波班では、診療における網羅的遺伝学的検査体制として、保険収載を目指した難病パネル検査(案)を策定し、それをを用いた難病の遺伝学的検査体制(案)を示した(図2)。日本では、保険収載の検査

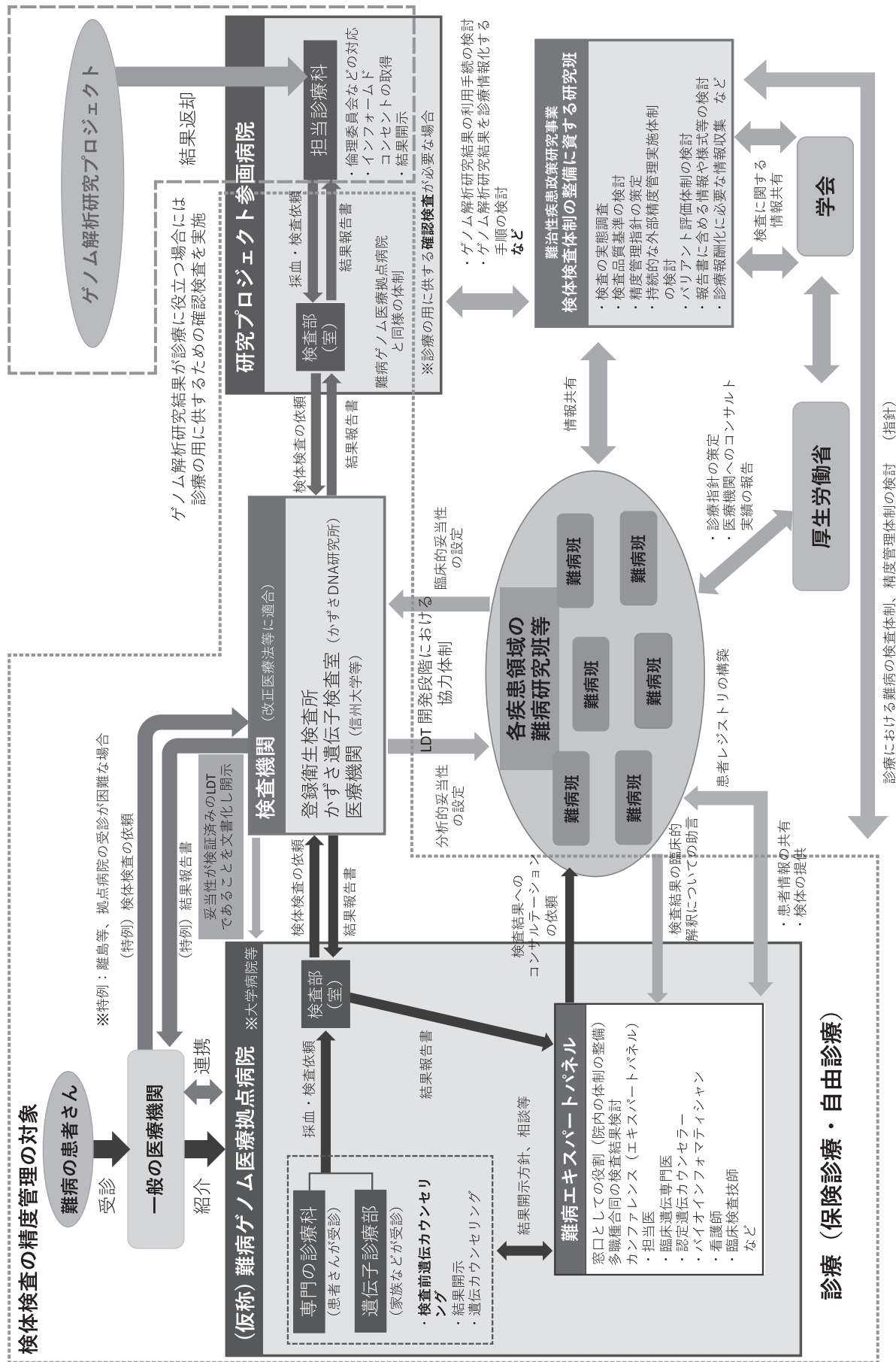


図2 難病の遺伝学的検査体制 (案)  
(文献6)の図2を転載)

は IVD・MD での実施が必要となるが、難病の特殊性を考慮し、解析プログラムのみを IVD・MD で開発する案を考えた。その検査の結果解釈には検査、遺伝情報、遺伝カウンセリングなど様々な分野の専門家の協力が必要となるために、この検査は難病エキスパートパネルを備えた（仮称）難病ゲノム医療拠点病院での実施を想定している。



2018 年の改正医療法等の施行により、難病の遺伝学的検査体制を大きく見直すことが必要になった。そのために難波班では、最終的な成果として診療における難病領域の遺伝学的検査の普及のための「指針」を策定した。今後、この「指針」を参考にさせていただき、品質・精度が確保された難病の遺伝学的検査の体制が充実することを願っている。現在、国では全ゲノム解析等実行計画<sup>19)</sup>が進められており、網羅的な遺伝学的検査の社会実装が加速している。今後、網羅的遺伝学的検査の保険収載が行われ、難病の遺伝学的検査がさらに充実してゆくことを期待する。

## 文 献

- 1) 国の難病対策(難病情報センター), <https://www.nanbyou.or.jp/entry/3756>(引用 2022/10/26)
- 2) Takahashi Y, Mizusawa H. Initiative on Rare and Undiagnosed Disease in Japan. JMA J 2021; 4(2): 112-118.
- 3) Takahashi Y, Date H, Oi H, et al. Six years' accomplishment of the Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases: nationwide project in Japan to discover causes, mechanisms, and cures. J Hum Genet 2022; 67(9): 505-513.
- 4) 「医療法等の一部を改正する法律の一部の施行に伴う厚生労働省関係省令の整備に関する省令」(平成30年7月27日厚生労働省令第93号), [https://www.mhlw.go.jp/web/t\\_doc?dataId=00tc3585&dataType=1&pageNo=1](https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00tc3585&dataType=1&pageNo=1)(引用 2022/10/26)
- 5) 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(終了)」, <http://www.kentaikensa.jp/>(引用 2022/10/26)
- 6) 「難病領域の診療における遺伝学的検査の指針」, <http://www.kentaikensa.jp/1478/17041.html>(引用 2022/10/26)
- 7) ゲノム医療協議会, <https://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryou/genome/kaisai.html>(引用 2022/10/26)
- 8) ゲノム情報を用いた医療等の実用化推進タスクフォース, [https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/other-kousei\\_311652.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/other-kousei_311652.html)(引用 2022/10/26)
- 9) 検体検査の精度管理等に関する検討会, [https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/other-isei\\_487624.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/other-isei_487624.html)(引用 2022/10/26)
- 10) 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、2022年3月改定), [https://www.jsog.or.jp/news/pdf/202203\\_guidelines.pdf](https://www.jsog.or.jp/news/pdf/202203_guidelines.pdf)(引用 2022/10/26)
- 11) 検体検査の精度管理等に関する検討会とりまとめ, <https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000200535.html>(引用 2022/10/26)
- 12) 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>(引用 2022/10/26)
- 13) Adachi K, Satou K, Nanba E. Online questionnaire on genetic testing for intractable diseases in Japan: response to and issues associated with the revised medical care act. J Hum Genet. 2021; 66(11): 1043-1051.
- 14) GTR:Genetic Testing Registry, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/>(引用 2022/10/26)
- 15) Javaher P, Kaariainen H, Kristoffersson U, et al. EuroGenetest: DNA-based testing for heritable disorders in Europe. Community Genet. 2008; 11(2): 75-120.
- 16) 遺伝学的検査 検索システム, <http://www.kentaikensa.jp/search/>(引用 2022/10/26)
- 17) 保険収載されている遺伝学的検査(D006-4), 染色体構造変異解析(D006-26), <http://www.kentaikensa.jp/1391/15921.html>(引用 2022/10/26)
- 18) 「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」令和3年3月23日、令和4年3月10日一部改正 文部科学省、厚生労働省、経済産業省, [https://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/n2312\\_01.pdf](https://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/n2312_01.pdf)(引用 2022/10/26)
- 19) 第1回「ゲノム医療推進チーム」(持ち回り開催)資料, [https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage\\_28205.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_28205.html)(引用 2022/10/26)