

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
総括研究報告書

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

研究代表者 難波 栄二

鳥取大学 研究推進機構 研究基盤センター・教授

### 研究要旨

2018年12月の検体検査の精度管理に係る医療法の改正をきっかけに、医療における難病領域の検査実施体制を整備することが喫緊の課題である。本年度は、グランドデザインを検討し工程表を作成した。そして、ホームページを作成し、問い合わせ窓口をつくり、シンポジウムを開催し情報の周知を図った。かずさDNA研究所、信州大学医学部などの検査実施体制を充実させ、鳥取大学医学部では保険診療で実施できる76疾患すべての遺伝学的検査を委託可能とした。今後は、アンケート調査も実施し、欧米の情報を収集し国際的に通用する精度管理による遺伝学的検査体制を構築し、保険診療で実施可能な遺伝学的検査を充実させ、難病領域の診療に貢献してゆく。

### 研究分担者

小原 収 かずさDNA研究所・ゲノム事業推

進部・副所長 兼 ゲノム事業推進部長

堤 正好 株式会社エスアールエル・マーケ  
ティング部疾患領域課・課員

宮地 勇人 東海大学・医学部基盤診療学系  
臨床検査学・教授

中山 智祥 日本大学・医学部病態病理学系  
臨床検査医学分野・教授

古庄 知己 信州大学・学術研究院医学系  
（医学部附属病院/遺伝子医療研究セン  
ター）・教授・センター長

要 匡 国立成育医療研究センター・ゲノム  
医療研究部・部長

原田 直樹 京都大学・iPS細胞研究所・准  
教授

足立 香織 国立大学法人鳥取大学・研究推  
進機構・助教

佐藤 万仁 国立成育医療研究センター・ゲ  
ノム医療研究部・室長

### A. 研究目的

ゲノム医療の推進は、我が国の健康・医療戦略にとって重要であり、ゲノム医療実現推進協議会において方針が議論され、平成28年10月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公表した「ゲノム医療等の実現・発展のための具体的方策について」において、「遺伝子関連検査の品質・精度の確保について、諸外国と同様の水準を満たすことが必要である」と指摘されている。さらに、この指摘に基づき、「検体検査の精度管理等に関する検討会」が開催され、平成30年3月に検体検査の精度管理等に関する検討会とりまとめ（とりまとめ）さらにそれに基づいた厚生労働省令第93号が平成30年7月27日に公布された。また、ゲノム委両日現推進協議会の平成29年度報告の中においても、「省令に定める遺伝子関連検査等を実施する場合の基準を周知し、基準を満たす実施体制

の整備を行う」ことが今後の課題として記載されている。

そして、遺伝子関連検査（以下、検査）の品質・精度の新たな基準が平成 30 年 12 月から施行された。この内容では医療機関における検査実施体制の具体的基準が設定され、今後は難病領域においても欧米諸国と同等の精度管理が求められている。今回の改正医療法等には、1) 検体検査の分類の見直し、2) 医療機関（歯科医療機関、助産所を含む）で実施する検体検査の精度管理の確保の方法、3) 衛生検査所、ブランチラボにおける検体検査の精度の確保の方法、4) 遺伝子関連検査・染色体検査の精度確保の方法などが示された。特に、遺伝子関連検査・染色体検査においては、これらに加えて業務経験を有する医師あるいは専門知識・経験を有する責任者を配置し、内部精度管理の実施・適切な研修の実施が必要となる。外部精度管理調査の受験に関しては自施設以外の施設と検査検体を作りとりして相互確認などの暫定的な方法が示された。検査施設の第三者認定に関しても、国内の体制が整っていないことから勸奨とされたが、将来的には欧米と同じ水準の第三者認定を目指すことが必要となっている。今回、医療機関での検体検査の精度の確保の方法が医療法等ではじめて明示されたことにより、医療機関ではない研究室等の対応が大きな課題として浮上した。

これに対して、研究で実施する検査と診療の用に供する検査を切り分け、研究結果の返却においては、研究結果であること、診療の用に供する場合は、別途精度が確保された臨床検査の実施が必要との方針（案）が京都大学の小杉眞司教授から示され、2018 年 10 月 10 日第 63 回日本人類遺伝学会において、難波は「稀少難病の遺伝学的検査に関する新たな精度管理について」の表題で現状の説明と今後の遺伝学的検査等の精度管理の基本的方針（案）の講演を行った。この中で、研究で実施する検査と診療の用に供する検査を切り分け、研究結果の返却においては、研究結果であること、診療の用に供する場合は、別途精度が確保された臨床検査の実施が必要との方針（案）を提案した。

難病の多くは遺伝性疾患で、欧米諸国では 3,000 種類以上の検査が提供されているが、日本では保険診療、先進医療、登録衛生検査所に対応可能な疾患はわずか 100 程度である。対象遺伝子数が膨大で症例数が希少な難病検査の多くは臨床検査では対応困難で、研究として実施されている。しかし、責任遺伝子が次々と同定され、必要な検査が年々増加するため、研究での対応では限界がある。

そこで、これらの状況を解決するために、本研究を開始した。本研究の目的は、新たな精度管理に対応した、国際的に通用する診療の用に供する難病領域の検査体制を構築し、保険診療での検査を充実させ、難病領域の診療に貢献することである。

本研究は、「検体検査の精度管理等に関する検討会」の構成員である難波栄二が代表者であり、同じく構成員である宮地勇人も分担者となる。日本人類遺伝学会の松原洋一理事長、日本遺伝カウンセリング学会、日本遺伝子診療学会の小杉眞司理事長、全国遺伝子医療部門連絡会議の福嶋義光理事長、AMED ゲノム創薬基盤推進研究推進事業（A-：検査品質・精度確保課題 増井徹教授、A-：ゲノム情報患者還元課題 小杉眞司教授）などが研究協力者として加わり関連学会等との連携を図る。

本研究で遺伝学的検査の新たな実施体制を提案して普及を図ることにより、基礎医学的研究との区分けを明確化することが可能となり、難病研究においては、研究資金が有効に活用されて疾患原因と治療法の探索研究が推進し、研究成果の早期臨床応用が期待される。同時に、研究とシームレスに連携しながら、国際レベルの精度管理基準による診療用検査実施体制の構築が進展され、国民により先進的で安全な医療の提供が可能となることが期待される。

## B．研究方法

最初にグランドデザインを検討し、資料 1 に示す工程表を作成した。これに従って研究を推進する。本年度は、新たな精度管理に関する情報の周知徹底、実態調査と対応、遺伝学的検査体制のモデル構築と普及に加えて、

2019年度以降に実施する予定の国際レベルの検査基準構築（外部精度管理実施体制の具体的な枠組みの検討も含む）に関する予備調査も実施した。

研究代表者、分担者等による研究打合わせ会議ならびに、厚生労働省ならびに国立保健医療科学院班の担当者にも参加いただき班会議を開催して研究の推進について議論した。（打合わせ会議：2018年12月7日と2019年2月4日、班会議：2019年2月11日）。分担研究者（宮地勇人、要匡）は、鳥取大学を訪問し具体的な研究打合わせを行った。

## C. 研究結果

1. 新たな精度管理に関する情報の周知などについて

1) ホームページの開設と情報提供（詳細は分担研究者報告書（足立香織）参照）

2018年12月にホームページを開設し、問い合わせ窓口を設けた。

（<http://www.ketaikensa.jp/>）

2) 学会での周知

2018年12月6日開催の日本遺伝子診療学会遺伝子診断・検査技術フォーラム公開シンポジウム2018「ゲノム医療の社会実装」（東京：参加者300名以上）において、難波栄二が「難病等の希少疾患の遺伝学的検査の継続的実施体制の構築について」の演題で、研究分担者の小原収が「次世代シーケンサー（NGS）による難病等の遺伝学的検査の提供体制について」の演題で発表し情報提供を行った。第41回日本小児遺伝学会（2019年1月）において、小原収が「遺伝子検査の限界と可能性」との演題で発表を行った。

3) 相談への対応

厚生労働省難病対策課からの難病班への送付文（10月31日）に対する難病班からの7件の問い合わせに対し、医療法への対応についての情報提

供などを行った。

4) シンポジウムの開催（資料2）

2019年2月11日に本班主催のシンポジウムを開催した。厚生労働省医政局から検体検査の精度管理についての講演に引き続き、本班の活動の内容、遺伝学的検査実施に関して準備すべき書類、遺伝学的検査の提供体制、などについての講演に引き続き、活発な討論が行われた。さらに、個別相談（2件）にも対応した。参加者は66組織から101名であった。個別相談では、非常に実施回数の少ない酵素活性による検査、質量分析の検体の取り扱いと輸送などの難病領域独自の課題が挙げられた。

2. 実態調査と大型プロジェクトへの対応

1) 検査実施施設の訪問調査（詳細は分担研究者報告書（原田直樹）参照）

診療の用に供する遺伝学的検査の集約が見込まれる検査施設、および網羅的ゲノム解析や複雑なエピゲノム解析を研究として実施し、一次的な診断機能を担っている代表的な研究機関を対象として訪問調査を行った。この結果、次世代シーケンサー（NGS）を使用したパネルシーケンス検査が特定の施設に集約され、臨床応用が進められていることが明らかになった。また研究として実施した網羅的なゲノム解析結果を診療情報とする具体的な手順が共通認識化されつつあり、研究の結果を適切に利用する方向性も確認できた。

2) 大型プロジェクトにおける遺伝学的検査の対応（詳細は分担研究者報告書（要匡）参照）

「希少・未診断疾患イニシアチブ（IRUD）」および「オミックス解析を通じて希少難治性疾患の医療に貢献する基盤研究（オミックス解析拠点）」などの国の大型プロジェクトにおける解析の検討を行った。

結果、両者ともに研究として解析が行われており、研究として明確な記載等が行われるように周知した。

3) アンケート調査の準備(詳細は分担研究報告書(佐藤万仁)参照)

希少疾患・難治性疾患の検査の大半は大学等の研究室において実施されているのが現状である。対象疾患や検査方法、実施場所、費用負担、精度担保等は各研究室で様々であり、実施体制の詳細を把握することが必要である。また、難病領域の診療に携わっている医療者などの遺伝学的検査の依頼や要望などの把握も必要と考えられる。そこで、オンラインアンケートの実施を計画した。まず、オンラインアンケートの素案を作成し、対象者に周知し、本番調査へ向けた検討のためコメントの受付を開始した。実際のオンラインアンケートは2019年4月～5月の予定である。

### 3. 遺伝学的検査体制のモデル構築と普及

1) かずさDNA研究所での対応(詳細は分担研究報告書(小原収)参照)

かずさDNA研究所では、これまでの10年以上に亘る難病研究班との共同臨床研究において遺伝子解析を担当してきた実績を元に、厚生労働省難病研究班などからの依頼により遺伝学的検査体制を構築している。本年度は、ファイファー症候群、クルーゾン症候群、アントレー・ビクスラー症候群、アペール症候群、ロスモンド・トムソン症候群、ペリー症候群、PCDH19関連症候群、コルネリア・デランゲ症候群、さらに、QT延長症候群などの保険診療の遺伝学的検査への対応などを含む20症候群の遺伝学的検査体制を構築し受け入れを開始した。さらに、網羅的パネル遺伝子診断における精度管理のための標準品についての検討も実施した。

2) 信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センターでの対応(詳細は分担研究報告書(古庄

知己)参照)

信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センターでは、次世代シーケンサーを活用した遺伝学的検査(クリニカルシーケンス)体制を整備してきた。本年度、同院臨床検査部と協力して、保険収載されている全ての遺伝学的検査(NGSで解析できるもの)および保険収載はされていないが指定難病など臨床的有用性が指摘されている遺伝学的検査(自費)に対応できる体制を構築した。具体的には、SOPを用いた工程管理、内部制度管理(サンガー法での検証を含む)エキスパート会議の開催、電子カルテと連動した診療への親和性を考慮し体制を構築した。これにより、診療としての遺伝学的検査(クリニカルシーケンス)を全国に展開していく方向性が築かれた。

3) 鳥取大学医学部附属病院における保険診療で実施可能な76疾患の検査体制

登録衛生検査所に加え、前述1)のかずさDNA研究所、さらに2)信州大学医学部附属病院での遺伝学的検査体制の充実により、鳥取大学医学部附属病院では保険診療で実施可能な76疾患の検査が院内のすべての科からオーダーできる体制を整えた(資料3)。これにより、電子カルテからこの76疾患すべての検査が保険診療としてオーダーできることが可能となった。

4) 特殊検査への対応

特殊検査の対応のために先天代謝異常学会からの奥山虎之(国立成育医療研究センター)が2018年度12月から研究協力者として本班へ参加し検討を開始した。

### 4. 諸外国の状況についての情報収集

2019年度に欧米の検査実施施設の訪問調査を実施するための情報収集として、本年度は日本国内で情報を収集した。以下が具体的な

内容である。

1) 2018年12月4日 「英国のゲノム医療の研究開発：実績と今後の展望」(英国大使館)に参加し、Genomics Englandの関係者と懇談することができ、英国の情報収集の足がかりを得ることができた(難波栄二、原田直樹)。

2) 2018年12月15日 第4回日本産科婦人科遺伝子診療学会+第36回日本染色体遺伝子検査学会の共催講演「遺伝学的検査および遺伝カウンセリング精度管理 External Quality Assessment(EQA) for Genomics and Clinical Genetics-ensuring the quality of the entire genetics service. Ros J Hastings (Oxford University Hospital NHS Trust/CEQAS director)」の司会を研究分担者の宮地勇人が行い、難波栄二、原田直樹、要匡が参加した。2019年度実施予定の英国の現地調査についてRos J Hastingsと連携することが確認できた。

3) 2019年1月9日~10日 AMED増井班「パイオバンクの試料と情報の医療に関するセミナー」にて、オーストリアからのAndrea Wutte氏(Head of BBMRI-ERIC)の講演ならびに議論を行い、EUの検体の管理情報の一部の情報を得ることができた。ヨーロッパでは各国の状況により、検体管理の精度などは比較的柔軟に対応しているようであった(難波栄二、原田直樹、宮地勇人、中山智祥)。

4) 2019年3月26日 京都大学小杉研に訪問し、難波班の研究内容を説明するとともにAMED小杉班での海外の調査内容(EUと米国)についての情報を得た(難波栄二)。遺伝診療や遺伝カウンセリングなどの現場での状況を知ることができたが、研究と診療の検査の区別などに関しては現場ではあまり意識されることがないようであった。米国や英国などの遺伝学的検査の体制や精度管理の詳細については現地調査が必要と判断された。

5. 外部精度管理評価等の精度管理に関する検討(詳細は分担研究報告書(宮地勇人、中山智祥、堤正好))

1) 宮地勇人は、日本臨床検査標準協議会 遺伝子関連検査標準化専門委員会の「遺伝子関連検査に関する日本版ベストプラクティス・ガイドライン」および国際規格ISO 15189「臨床検査室-品質と能力に関する要求事項」に基づく外部精度管理調査の代替法の記載に基づき、遺伝子関連・染色体検査における考え方を整理した。

2) 中山智祥は、日本臨床検査自動化学会遺伝子・プロテオミクス技術委員会委員であり、同委員会で実施可能な施設同士で外部精度管理評価を検討した。

3) 堤正好は、(一社)日本衛生検査所協会・遺伝子関連検査受託倫理審査委員会が公表した「遺伝子関連検査の質保証体制についての見解」、別表1「遺伝子関連検査の質保証に関する要件」(平成25年5月23日策定)を見直し、新たに別表2「NGSを用いた遺伝子解析において求められる分析的妥当性に関して考慮すべき事項」を追加し2019年3月に公表した。

(倫理面への配慮)

本研究では、患者さん等の情報は含まれず「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」などに該当する内容は含まれなかった。

## D. 考察

検体検査の精度管理等に関する医療法等が改正され、2018年12月に施行された。これをきっかけとして、以下の理由から患者の診断等を目的とした診療の用に供する遺伝学的検査の実施体制が大きな問題となった。医療における検体

検査に関しては、今回の医療法等改正前から、医療法及びその下位法令により、その実施や委託できる先についての規定があり、診療の用に供する検体検査は病院、診療所、助産所、および衛生検査所、ブランチラボに限られていた。今回の医療法等の改定においても、これについての変更はない。大学等の研究室や研究所は、医療機関ではないために、ヒトの試料を用いて研究を実施することは可能であるが、医療の用に供する検体検査は実施できない定めとなっており、研究室で実施している遺伝学的検査の取り扱いが大きな課題となった。

この状況に対して、日本人類遺伝学会をはじめ、日本遺伝子診療学会、日本遺伝カウンセリング学会、全国遺伝子医療連絡会議、さらにゲノム創薬研究の推進に係る課題解決に関するAMED 研究班などの代表者なども加わり議論し、最終的に京都大学の小杉眞司教授から研究と診療の用に供する検査を明確に分ける案が提案された。この案に従って、研究で実施する検査と診療の用に供する検査を切り分け、研究結果の返却においては、研究結果であること、診療の用に供する場合は、別途精度が確保された臨床検査の実施が必要との方針を、2018年10月10日第63回日本人類遺伝学会で難波が提示した。

一方、難病領域では原因遺伝子の解明が進み、世界的には遺伝学的検査が急速に普及してきている。欧米では、5,500を超える数の遺伝性疾患の遺伝学的診断が可能となっている。しかし、日本では難病領域においては、わずか76疾患の遺伝学的検査しか保険収載されておらず、登録衛生検査所ではこのすべての検査に対応していなかった。日本では、難病領域における多くの遺伝学的検査は、大学の研究室や研究所など実施してきた経緯がある。

多くの難病に対して医療を目的とした遺伝学的検査の体制を充実させ、世界的な精度管理体制にも対応してゆくことが喫緊の課題である。そのために、本班では工程表を作成し研究を開始した(資料1)。

まず、保険診療など医療の用に供する検査の提供体制を整えることが必要となる。これに対しては、本年度、かずさDNA研究所、信州大学医学部を中心に遺伝学的検査体制の充実を図り、鳥取大学医学部附属病院では保険診療で実施可能な76疾患のすべての遺伝学的検査を電子カルテから依頼できる体制を構築することができた。この体制を全国に普及させてゆく予定である。今後、登録衛生検査所での受託項目を拡大するなど、医療の用に供する検査体制の充実が必要となる。さらに、難病の診療や研究の重要な拠点となっている、国立成育医療研究センターや国立精神・神経医療センターなどのいわゆるナショナルセンターにおいての医療に向けた検査体制の検討も行う予定である。

今回の医療法の改正では、外部精度管理実施体制では施設間における検査結果の相互確認などの代替え方法が示されており、検査施設の第三者認定の取得に関しては勸奨となった。外部精度管理実施体制については宮地勇人、中山智祥が検討しており、具体的な方法について提示する予定である。また、今後さらに精度管理を充実させてゆくことは重要であるが、分子遺伝学的検査のみならず質量分析、酵素活性、蓄積物質の同定などの特殊検査も多く、検体の取り扱いや輸送など分子遺伝学的検査とは異なり、精度を保つにはより厳密な管理が求められる。このように実施回数も少ない難病領域では通常と同じ臨床検査の精度を保つには限界があり、これらの事情をふまえた検討が必要である。そのためには、欧米の状況を参考にすることも必要となる。本年度は国内で情報を収集したが、検査体制や精度管理に関する情報は十分ではなく、来年度は欧米を訪問し詳細な情報を得る予定である。

保険診療で実施できる検査を拡充することも重要な課題であり、学会、内保連、外保連から厚生労働省への遺伝学的検査の拡充に関

する要望の後押しのため、遺伝学的検査体制の充実に向けた検討を行ってゆく予定である。

## E . 結論

新たな検体検査の精度管理体制に基づく難病領域の検査実施体制を整備することが喫緊の課題であり、このための対応を開始した。本年度は、ホームページを作成し、問い合わせ窓口をつくり、シンポジウムを開催した。研究で実施する検査の整理も行った。かずさDNA 研究所、信州大学医学部などの検査実施体制を充実させ、鳥取大学医学部附属病院では保険診療で実施できる76疾患すべての遺伝学的検査が委託可能となった。外部精度管理評価等の精度管理の検討も行った。今後は、アンケート調査も実施し、欧米の情報を収集し欧米に劣らない遺伝学的検査体制を構築し、保険診療で実施可能な遺伝学的検査を充実させてゆく予定である。

## F . 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

- 1) 難波栄二. 難病等の希少疾患の遺伝学的検査の継続的実施体制の構築について. 遺伝子診断・検査技術推進フォーラム公開シンポジウム2018. 2018年12月 東京
- 2) 難波栄二. 検体検査の精度管理・医療法改正について. 東海・北陸地区ゲノム研修会. 2019年2月 名古屋

## G . 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし