

難病研究班における遺伝学的検査の現状ならびに保険収載に関する調査研究

研究分担者 足立 香織
鳥取大学 研究推進機構 研究基盤センター・助教

研究要旨

難病の遺伝学的検査を診療の場に拡大するための情報収集として、難病対策委員会、医療機関、研究室、難病研究班、ナショナルセンターなどの状況調査ならびに保険収載に関する調査を行った。難病研究班の診断基準に遺伝学的検査が記載されていたのは165疾患（保険収載済59疾患、未収載106疾患）（平成31年3月時点）衛生検査所等で遺伝学的検査の対応が可能な疾患は80疾患（令和元年7月時点）であった。難病研究班では148項目（129疾患）の遺伝学的検査が実施されており、そのうち72疾患は研究室内でのみ実施されていた（令和元年5月時点）。個別調査を行った109疾患の遺伝学的検査では、年間検査数は3,000～4,000件（3年間で11,000件程度）陽性数は3年間で2,000件程度（陽性率18%）であった。令和2年度診療報酬改定では関係学会等からの要望を元に検討を行い、確定診断に必須の遺伝学的検査として新たに52疾患（72項目）が追加された。

A. 研究目的

研究の一環として実施されてきた難病の遺伝学的検査を診療の場に拡大するためには、現場での状況を詳細に調査することが必要であり、さらに保険収載の拡大を行うことが求められている。

本研究では、厚生労働省健康局難病対策課とも連携して難病研究班から情報を収集し、遺伝学的検査の保険収載への妥当性についての検討を行う。医療機関、研究室、難病研究班、ナショナルセンター、難病対策委員会などの状況調査を行い、難病の遺伝学的検査体制を充実させることを目的とした。

B. 研究方法

1. 指定難病の診断基準と遺伝学的検査に関する調査

指定難病となっている333疾患に関して、難病情報センター（<https://www.nanbyou.or.jp/>）に記載されている診断基準に必要な遺伝学的検査について調査を行った。さらに、これらの遺伝学的検査を診療における検査として実施可能かどうか検討した。具体的には、衛生検査所6社（エスアールエル、LSIメディエンス、かずさ遺伝子検査室、ビー・エム・エル、ファルコバイオシステムズ、保健科学研究所）および信州大学医学部附属病院での実施を検討した。これには、本班で実施したWebアンケートのデータも参考にした。

2. 保険収載拡大に向けた難病研究班等からの情報収集

令和2年度診療報酬改定に向けて関係学会等取りまとめられた対象疾患（123疾患）（分担研究報告書（堤）参照）に関しての妥当性や実施状況を

把握するために、難病研究班等の関係者から情報収集を行った。

[調査内容]

(1) 検体検査（確定診断につながる検査）の実施数（陰性も含めた数）および診断につながった（陽性）数（検査実施数、陽性の数）をお教えください（過去3年分）（検査が複数ある場合には、種類ごとにご回答下さい）

(2) 検体検査により診断された患者の実数（過去3年分）

(3) 検体検査を実施することなく診断が確定した患者数（過去3年分）（診断根拠ごとにご回答下さい。例：臨床症状、画像診断など）

(4) 診断基準に記載されている検査のうち、染色体・遺伝子の解析「以外」の方法を用いた検査（画像診断、酵素活性、病理検査、ELISA、質量分析等）があればお教えください。また、その検査は、保険収載されていますでしょうか？

1（PCR直接シーケンス法、NGS、FISH、MLPA等）

3. 保険収載のための訪問調査等

検査の保険収載に関して、以下の2施設を訪問した。

1) 遺伝性神経変性疾患の検査に関する情報を得るため、国立病院機構S病院を訪問した。（2019年9月10日）また、当該疾患関連の研究者とWeb会議を行い、情報を収集した。（2020年3月24日）

2) 腎・泌尿器の稀少難治性疾患群に関して、国立

K大学を訪問し、検査についての情報を得た。(2019年11月1日)

4. 令和2年度診療報酬改定に関する情報提供

令和2年度診療報酬改定に関して、遺伝学的検査が実施可能な施設を調査し、その内容を研究班ホームページに掲載した。

5. 登録衛生検査所等の検査体制拡充に関する検討

衛生検査所登録を持つT社(2019年12月24日)ならびに衛生検査所4社(2020年1月21日)から情報を収集し、検査体制拡充に関する検討を行った。

6. 難病対策委員会の情報収集

難病対策委員会委員長との面談を行った。(2019年7月26日)

7. 医療機関ならびに研究室等の現状調査

1) 医療機関の現状調査

公立基幹病院であるOセンターを訪問し、調査を行った。(2019年7月26日)

2) 研究室の現状調査

先天代謝異常症の遺伝学的検査を実施している私立J大学を訪問し、現状調査を行った。(2019年9月9日)

3) ナショナルセンターの現状調査

Sセンターを訪問し、センターならびに研究室の現状調査を行った。(2020年3月5日)

(倫理面への配慮)

本研究は検体検査の体制整備に関する研究であり、特定の研究対象者に対する研究は実施しない。そのため、ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針、その他関連する倫理指針には該当しない。

C. 研究結果

1. 指定難病の診断基準と遺伝学的検査に関する調査

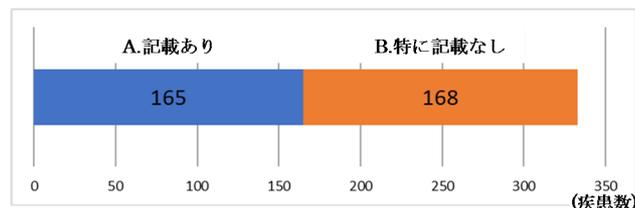
1) 診断基準に遺伝学的検査(遺伝子関連検査(遺伝子・染色体の検査))の必要性が記載されていたのは165疾患であった(図1 a)。このうち、平成31年3月時点で遺伝学的検査が保険収載されていたのは59疾患、未収載が106疾患であった(図1 b)。

保険未収載 106疾患のうち、関係学会等から保険収載要望として挙がっていた123疾患と合致したのは52疾患で、71疾患については診断基準に遺伝学的検査の必要性が記載されていない、あるいは指定難病となっていない小児慢性特定疾病等であった。

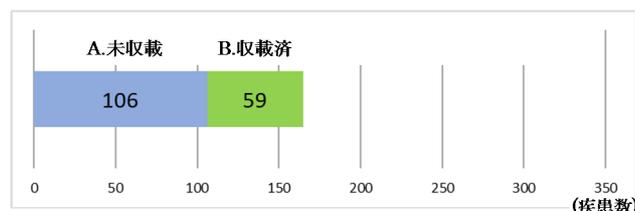
遺伝子関連検査以外の検査項目として、抗体検査、生化学検査、病理学的検査、質量分析等が挙げられていた。

図1 診断基準に記載されている遺伝学的検査および保険収載について

a) 診断のための遺伝学的検査(遺伝子・染色体の検査)



b) 遺伝学的検査の保険収載状況(平成31年3月時点)



2) 衛生検査所6社および信州大学医学部附属病院において遺伝学的検査の対応が可能な疾患は、令和元年7月時点で80疾患であった。

疾患単位で比較すると、1あるいは2施設で検査対応可能なものが多く、5施設において対応可能なものは1疾患のみであった。

検査対応可能な施設数	対象疾患数
1施設のみ	32
2施設	36
3施設	9
4施設	2
5施設	1

1施設あたりの検査対応可能な疾患数は0~51疾患と幅があった。

施設	検査対応可能な疾患数
A施設	51
B施設	45
C施設	20
D施設	14
E施設	11
F施設	3
G施設	0

実施している検査項目は遺伝子検査が最も多く116件、次いで染色体検査が24件、その他(質量分析、酵素活性測定、生化学検査)が4件であった。

3) 本会で実施したWebアンケート(2019年4月26日~5月31日に実施)のデータから、難病研究班で遺伝学的検査を実施する場合の実施場所について分析を行った。

総回答数（対象疾患）129疾患

実施場所	対象疾患数
医療機関内で実施	57
研究室内で実施	104
医療機関・研究室の両方で実施	32

このことから、研究室内でのみ遺伝学的検査を実施しているのは72疾患であった。

また、研究室で実施している検査項目として回答があったのは148件であった。

研究室で実施している検査項目（回答数 148件）

検査項目	件数
遺伝子検査	88
その他 (内訳)	60
生化学検査	28
病理検査	12
フローサイトメトリー	9
抗体検査	6
上記以外	5

2. 保険収載拡大に向けた難病研究班等からの情報収集

遺伝学的検査の保険収載が要望されている123疾患について調査を行い、84名から計109疾患に関して回答があった。

1) 検査方法としては、特定の遺伝子に対する遺伝子検査が最も多く、52疾患であった。手法としてPCR直接シーケンス法、MLPA法、メチル化解析、リピート数解析が挙げられた。

次いで、次世代シーケンサー（NGS）が46疾患であった。（内訳はパネル解析：30疾患、記載なし：12疾患、エクソーム解析：3疾患、全ゲノム/エクソーム解析/パネル解析/RNA-Seq：1疾患）

研究班として把握していない・調査したことがないとの回答が11疾患あった。

2) 過去3年の検査実施数は年度により増減はあるものの、年間検査数として3,000～4,000件、3年間の合計は11,000件程度と推定される（「過去数年～数十年の合計検査数」との報告を除外したことによる推定）。疾患により、年間検査数0件～400件程度と幅が大きい。

陽性数は3年間合計で2,000件程度（陽性率18%）と推定される。

また、検体検査を実施することなく診断が確定した患者数は年間20～30名程度で、診断根拠は「臨床症状」との回答が大半であった。

3) 診断基準に記載されている検査のうち、染色体・遺伝子の解析「以外」の方法を用いた検体検査として以下が挙げられた。保険収載されているのは9項目（ ）であった。

- ・ GCMSを用いた脂肪酸分析（ ）
 - ・ メチル化解析（ ）
 - ・ 血中・尿中アミノ酸分析（ ）
 - ・ ECLIA（遊離サイロキシン、TSH）（ ）
 - ・ プロテインC活性（ ）
 - ・ プロテインS活性（ ）
 - ・ 髄液/血漿グリシン濃度（ ）
 - ・ 先天性代謝異常症検査（ ）
 - ・ HVAと5HIAAの両方の測定（ ）
 - ・ 質量分析
 - ・ フローサイトメトリー
 - ・ 血中サイトカイン測定
 - ・ 血中AADC活性の測定
 - ・ 血清テネイシン分析
 - ・ 赤血球アデノシンデアミナーゼ活性（eADA）と赤血球還元型グルタチオン（GSH）の同時測定
 - ・ PIP 25-phosphatase活性
 - ・ 染色体脆弱試験
 - ・ 酵素活性
 - ・ 肝組織を用いたグリシン開裂酵素活性測定
 - ・ 抗CFH抗体（ELISA）検査
 - ・ 抗GM-CSF自己抗体
 - ・ GM-CSSによるSTAT-5リン酸化解析
 - ・ STAT3リン酸化アッセイ
 - ・ 尿検査（クレアチン、クレアチニン、グアニジノ酢酸の測定）
 - ・ 尿中リジルピリジノリン/ヒドロキシピリジノリン分析
 - ・ 尿中デルマタン硫酸分析
- 培養皮膚線維芽細胞中の 型プロコラーゲン、型プロコラーゲン生化学分析

3. 保険収載のための訪問調査等

別添資料 3.1) 遺伝性神経変性疾患、3.2) 腎・泌尿器の稀少難治性疾患群

4. 令和2年度診療報酬改定に関する情報提供
研究班ホームページに情報を掲載した。

保険収載されている遺伝学的検査 (D006-4)

<http://www.kentaikensa.jp/1391/15921.html>

保険収載されている遺伝学的検査 (D006-4)

(黄色背景は令和2年度診療報酬改定分)

区分	検査名	実施施設
ア	PCR法、DNAシーケンス法、FISH法又はサザンブロット法による場合に算定できるもの	Kz Bm I s Sr
イ	PCR法による場合に算定できるもの	Kz Bm I s Sr
ウ	ア、イ及びエ以外のもの	Bm I s Sr
エ	別に厚生労働大臣が定める施設基準に適合しているものとして地方厚生(支)局長に届け出た保険医療機関において検査が行われる場合に算定できるもの	Bm I s Sr
オ	臨床症状や他の検査等では診断がつかない場合に、別に厚生労働大臣が定める施設基準に適合しているものとして地方厚生(支)局長に届け出た保険医療機関において検査が行われる場合に算定できるもの	Kz Bm I s Sr

① 処理が容易なもの 3,880点
② 処理が複雑なもの 5,000点
③ 処理が極めて複雑なもの 8,000点

実施施設
Kz かずさ遺伝子検査室 Bm 保健科学研究所 Bm BML Eo FALCO I s LSIメディアエンス Sr SRL

① 処理が容易なもの 3,880点

算定区分	疾患名	実施施設
ア	デュシェンヌ型筋ジストロフィー	Kz Bm I s Sr
	ベッカー型筋ジストロフィー	Kz Bm I s Sr
	家族性アミロイドーシス	Bm I s Sr
イ	球脊髄性筋萎縮症	Bm I s Sr
ウ	筋性ジストロフィー	Bm I s Sr
	先天性聴覚	Bm
エ	ライソゾーム病(ムコ多糖症Ⅰ型、ムコ多糖症Ⅱ型、ゴーシェ病、ファブリ病及びポンペ病を含む。)	Kz I s
	胎児X染色体	Bm I s I s Sr
オ	TNF受容体関連周期性発熱群	Kz
	中核-西村症候群	Kz
	家族性地中海熱	Kz

遺伝学的検査 検索システム

<http://www.kentaikensa.jp/search/>

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

研究代表者挨拶 本研究班について 検体検査の精度管理 遺伝学的検査実施施設 お問い合わせ リンク

トップ > 遺伝学的検査 検索システム

遺伝学的検査 検索システム

検索して絞り込んだ結果を表示します

キーワードから難病の各疾患に関する情報を検索できます。

すべて 検査項目 疾患 遺伝子 実施施設

すべて 検索

5. 登録衛生検査所等の検査体制拡充に関する検討

別添資料 5. 登録衛生検査所等の検査体制拡充に関する検討

6. 難病対策委員会の状況

別添資料 6. 難病対策委員会の状況の調査

7. 医療機関ならびに研究室等の現状調査

1) 医療機関

別添資料 7.1) 公立基幹病院Oセンターの現状と意見交換

2) 研究室

別添資料 7.2) 私立J大学での意見交換

3) ナショナルセンター

別添資料 7.3) ナショナルセンターの現状調査

D. 考察

【診断基準について】

令和2年度診療報酬改定では52疾患の遺伝学的検査が追加された。関係学会等から保険収載要望として挙がっていた52疾患のうち、先天性副腎皮質酵素欠損症(指定難病81)ならびにダイヤモンド・ブラックファン貧血(指定難病284)は保険収載とならなかった。これらの疾患の診断基準では、確定診断のために遺伝学的検査が必須とはなっていない。遺伝学的検査を必須とすると診断される患者が限定される可能性があることから、すべての遺伝学的検査を確定診断のための必須項目とすることは難しいが、遺伝学的診断を今後拡充するためには、診断基準の記述形式や均てん化についても検討する必要があるかもしれない。

また、令和2年度診療報酬改定で遺伝学的検査が保険収載されたのは指定難病に限られており、小児慢性特定疾病の遺伝学的検査はいずれも保険収載とならなかった。小児慢性特定疾病については児童福祉法が根拠法であることから、福祉としての要件が大きく、遺伝学的検査の必要性を明記することは難しい面がある。「福祉・医療支援」と「遺伝学的検査の保険収載」の優先度や指定難病との関係について、関係学会等での継続した検討が必要と思われる。

【遺伝学的検査の実施場所について】

研究結果1.1)「診断基準に遺伝学的検査の必要性が記載されており」、1.2)「衛生検査所等で検査の受託を行っておらず(令和元年7月時点)」、1.3)「研究室内でのみ遺伝学的検査を実施している」、つまり「診断基準で遺伝学的検査が必要となっているものの、研究室でしか遺伝学的検査を実施していない」のが15疾患あった。令和2年度診療報酬改定において、この15疾患すべて遺伝学的検査が保険収載されたことから、検査結果を診療の用に供するためには今後、衛生検査所等で遺伝学的検査を行う必要がある。

「医療機関、衛生検査所等における検体検査に関する疑義解釈資料(Q&A)」(平成30年11月29日付け厚生労働省医政局総務課・地域医療計画課事務連絡)Q4-2にも明記されている通り、研究室で保険診療の検体検査を実施することは難しい。その一方で、研究として確立した検査技術やノウハウを衛生検査所等へ移管するには、個人的なつてに頼るしかないのが実情である。そういった橋渡しを担うシステムの構築や手順の策定が必要と思われる。

1990年~2000年代はサンガー法による塩基配列解析が主流であり、1疾患につき1~数遺伝子を解

析していたところ、次世代シーケンサーの登場により、一度に多数の遺伝子を解析した後、データ解析によって特定の遺伝子やバリエーションを絞り込むことが可能となった。つまり、検査が「疾患」単位でなく「検査手法」単位で集約することが可能となっており、サンガー法または次世代シーケンサーを検査手法とする疾患については、衛生検査所等への技術移管は比較的容易と推測される。ただし、検査技術の移管・集約化は容易であるものの、検査結果の評価や解釈については研究で得られた知見やノウハウが引き続き必要であり、その移管は難しいことを留意しておくべきである。

一方、研究結果2.3)で示した「染色体・遺伝子の解析「以外」の方法」については、それぞれの検査手法が異なることから集約化は難しいと推測される。これらの検査方法が診断における唯一の方法なのか、あるいは代替法により診断が可能なのかといった、さらなる精査が必要と考える。仮に、診断における唯一の方法とすれば、衛生検査所等への技術移管の検討と共に、研究結果7.3) Sセンターでの取り組みに示されるような「研究室の衛生検査所登録」、あるいは病院施設への組み込み等を検討して頂く必要もあるかもしれない。

難病研究班への訪問調査では、遺伝学的検査を行うことが患者・検体を集めることと直結しており、それが絶たれると研究が進まなくなるのでは、という懸念が多く寄せられた。また、検査結果の解釈を難病研究班や専門家などが担った方が良いという意見もあった。難病研究班では研究により、臨床症状や検査結果解釈に関する知見を蓄積している。一方、衛生検査所では検査受託の際に臨床症状を集めることはなく、特に遺伝子・染色体の検査に関しては検査結果の解釈（遺伝子やバリエーションの絞り込み）には限界がある。遺伝学的検査の実施場所はしかるべき施設へ移管しつつ、結果解釈については難病研究班と連携して行い、それぞれの特長を生かすことが最善と考えられる。

【臨床的妥当性について】

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）では「すでに発症している患者の診断を目的として行われる遺伝学的検査」として、「遺伝学的検査は、その分析的妥当性、臨床的妥当性、臨床的有用性などを確認した上で、臨床的および遺伝医学的に有用と考えられる場合に実施する」とされている。さらに、「臨床的妥当性とは、検査結果の意味付けが十分になされていることを意味しており、感度（疾患があるときの陽性率）、特異度（疾患がないときの陰性率）、疾患の罹患率、陽性的中率、陰性的中率、遺伝型と表現型の関係などの情報に基づいて評価される」

とある。

臨床的妥当性を検討するためには、「検査実施総数」「陽性数」の把握が必須であり、今回の調査（研究結果2.2）により、計109疾患での概数が判明した。客観的な指標となり得る数値であり、定期的にこれらのデータを収集する仕組みや体制を構築することが望まれる。

E . 結論

遺伝学的検査の保険収載に向けた調査を実施した。また、令和2年度に保険収載された52疾患（72項目）の検査体制の情報を提供した。遺伝学的診断を今後拡充するためには、難病の診断基準の検討も必要である。また、衛生検査所における実施体制の充実を図ることにより、研究室の負担を軽減することも必要と考えられた。

F . 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H . 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

3. 保険収載のための訪問調査等

1) 遺伝性神経変性疾患

2019年9月10日、国立病院機構S病院

医師1名、技術職員1名、当研究班から2名が参加し、情報交換を行った。

- ・ S病院では当該疾患の検査は行っていない。検査を依頼するユーザーとしての立場。
- ・ リpeat病の検査では、検査法が違つるとリpeat数がずれるため、標準化しにくいのではないか。
- ・ 海外の検査会社に依頼すると確実に結果が返ってくるので、そちらを選ぶ先生も多いようだ。
- ・ 国内では対応していないが、リpeat病の患者さんが台湾で出生前診断を受けた例がある。
- ・ 神経変性疾患の領域では次々と新しい遺伝子が見つかるため、検体が集まらなかつたと研究にならない。外注検査に出しても良いが、検査会社がデポジットを研究用に渡してくれると良い。
- ・ 難病プラットフォームでは、理研がサンプルを保管することになっている。それを難病研究班へ再配分してもらえると良いのだが。
- ・ 特定の病型では1家系1変異で、サンプルを集めないと研究にならない。
- ・ 神経変性疾患の診断基準では、遺伝子変異の確定をdefiniteとしている(そうしないと、有象無象の疾患が入り込んでしまうため)。それなのに、遺伝子検査が保険診療で出来ないとは何事か、との患者さんからの声がある。
- ・ 研究者を説得するには、海外の実情を説明するのが良いかもしれない。検査がきちんとして行われることが患者さんを守り、主治医を守ることになる。

2020年3月24日、Web会議(遺伝性神経変性疾患関連)

国立大学の研究者4名、当研究班から3名が参加し、情報交換および検討を行った。

- ・ 令和2年度診療報酬改定において、遺伝性神経変性疾患の遺伝学的検査が保険収載された。その体制をどうするか、研究とどう繋げるか議論したい。
- ・ T大学では家族性神経変性疾患、K大学では神経変性疾患の代謝酵素、H大学では特定の病型の遺伝子解析を行ってきた。
- ・ いずれの大学も実施場所が研究室であることから、保険診療としての検査提供は難しいとの考え。研究としては継続していきたい意向。検査会社が受託して頂けるのであれば、それで良い。
- ・ T大学では疾患コンソーシアムを運用しており、遺伝子診断実施の有無に関わらず相談が来る状況。臨床症状に応じて遺伝子解析を行い、一部、エクソーム解析も実施してきた。当該疾患群の陽性率は3%程度と考えられる。特定の病型においては診断確定は治療に非常に役立つが、それ以外のものは治療にはそれほど役立たず、陽性率も低い。
- ・ 現在は疫学研究として情報を保管しており、今後は陽性例のレジストリも行いたい。
- ・ かずさ遺伝子検査室で検査対応が可能であることから、レジストリ登録や研究での解析に関して、報告書へ記載を行うこととする。

2) 腎・泌尿器の稀少難治性疾患群

2019年11月1日、国立K大学

医師2名、当研究班から2名が参加し、情報交換を行った。

- ・ 研究費で検査を実施している。
- ・ 腎疾患について、全国から検体を受け付けている。検体を大学へ直送してもらい、NGS解析、マイクロアレイ、MLPA等の検査を実施している。
- ・ 遺伝性腎疾患(400~500件/年)の検査は診断目的+研究(治療法の開発)として行っている。衛生検査所で保険診療による検査ができるようになれば有り難いが、その一方、検体が収集できないことにより研究要素が無くなるのは困る。
- ・ 衛生検査所で検体検査(検体輸送・検体分離も含む)を行い、データと検体は研究用として大学へ送ってもらうというやり方もあるのではないか。

- ・ 米国では、研究の結果を患者さんへ返すためには論文を書いて認められた上で、CLIA ラボで確認してから結果を返している。
- ・ 外部精度管理について：国立I大学とクロスチェックを行うことができるかもしれない。ただし、先方では検査項目が限られている。
- ・ エキスパートパネルについて：検査結果（バリエーション表記）がわかる人が少ない。エキスパートパネルの中にそういったことがわかる人が1人しかいないと、その人の意見に流されてしまう。診療科ごとの専門委員会がもっと充実すると良い。
- ・ シングルサイトの検査が保険収載されると良い。
- ・ 疾患単位ではなく、横断的に保険収載してほしい。

5. 登録衛生検査所等の検査体制拡充に関する検討

2019年12月24日、T社

T社3名、当研究班から6名が参加し、情報交換を行った。

- ・ 検体検査の受託対応はかずさ遺伝子検査室へ一極集中している。他の衛生検査所にも割り振れないか。
- ・ 解析結果の解釈をどうするか。
- ・ 難病の検査により診断はできるが、治療法が無いのでは？ 家族への影響がある。治療薬も開発されつつある。
- ・ がんではC-CATを研究に役立てる仕組みだが、難病でも保険収載に加えて研究に役立てることを考えているのか？ そこまで決まっていない。また、難病の場合はバリエーションの評価が難しい。データを集めることが難病研究班のアイデンティティとなっていた面があり、データを手放したくない。
- ・ 研究としての検体輸送では、一般の宅配業者を利用し、温度帯（冷蔵・冷凍）を確認している。臨床検査になるとしたら、業者指定になる。

2020年1月21日

衛生検査所4社10名、当研究班から5名が参加し、情報交換を行った。

- ・ 来年度に保険収載項目が増える見込みだが、改正医療法に叶う受け皿がない。かずさ遺伝子検査室で実施している検査を他の衛生検査所へ広げられないか。
- ・ 商業ベースで実施するには知財をクリアする必要がある、その分のコストが上乘せになる。
- ・ 精度管理をどうやっていくか。 開発段階では難病研究班から陽性検体を提出してもらうことになるが、市販細胞株や標準物質等で良いと思う。外部精度管理については、現時点では何もない。
- ・ 解析パイプライン（Hotspotのみを検出するのか、低頻度バリエーションまで報告するのか）を明確にする必要がある。
- ・ 使用するパネルは各社共通となるのか？ 頻繁に依頼が出る検査と、稀な検査のTATは同じ。そのため、かずさ遺伝子検査室では頻繁に依頼が出る検査に稀な検査を混ぜ込んで実施している。ターゲットとなる遺伝子以外は見ないようなパイプラインも必要。CNV (Copy number variation) については精度管理ができないため、現在は報告していない。
- ・ ただでさえ少ない件数を5社で分けるとさらに少なくなってしまう、やっていけない。5社が連携しつつ、かずさ遺伝子検査室への窓口となる（二次委託）ことではどうか。ロジスティクスの問題もある。 運送業として新たに許可を取る必要がある。容器が各社で異なる。トラッキングシステムも異なる。ただ、そこさえクリアすればOK。
- ・ 特許に関して、どの程度確認すべきか？ LDTであっても特許の確認は必要。IVDとLDTでは全く異なる。体制を作ることが先であれば、検査項目ごとに検討することになる。現在の保険点数では、知財のことは考慮されていない。
- ・ まずは53疾患の検査稼働体制の検討を、連携してやってみた方が良い。
- ・ 二次委託する場合、かずさ遺伝子検査室で精度管理をどのようにやっているか、各社が知る必要がある。学ぶべきところは参考にする。

6. 難病対策委員会の情報収集

2019年7月26日

厚生科学審議会疾病対策部会難病対策委員会委員長、当研究班から3名が参加し、意見交換を行った。

- ・ 診断基準に遺伝学的検査が入っている疾患については、保険診療あるいは難病の枠組みで検体検査を実施するのが理想。
- ・ 遺伝子検査が必要な疾患が増えたが、日本国内では実施できない検査も多い。そのため、診断基準の必須項目から遺伝子検査を外し、現在はAまたはBという形になっている。
- ・ 診断基準、重症度分類が疾患ごとにバラバラであり、簡素化、均てん化することが望ましい。そのためには、大学の専門家等からの意見としてエビデンスがあると良い。個別に例外規定を設けるなどして、最大公約数を見つけることが重要。
- ・ 診断基準の簡素化・均てん化のためには、ひな形を提示できると良い。ただし、ダブルスタンダードとなることを避けるため、国際基準とかけ離れているのは困る。
- ・ 指定難病のデータベース構築と活用について：医療費助成がないために、軽症患者が登録しないという課題がある。厚生労働省の臨床調査個人票や、各コホートが保有するデータベースを活用できると良い。

7. 医療機関ならびに研究室等の現状調査

1) 公立基幹病院 O センターの現状と意見交換

2019年7月26日、O センター

医師3名、臨床検査技師1名、当研究班から2名が参加し、情報交換を行った。

- ・ O センターでは2018年度に27疾患の遺伝子検査、網羅的遺伝子解析（CGH アレイ）、染色体検査（FISH 法）DNA 保存等、計589件の検査を実施した。
- ・ 保有機器は次世代シーケンサー、マイクロアレイスキャナ、キャピラリーシーケンサー等。
- ・ 院外からの検査依頼も受けているが、基本的には来院する大阪市民へ検査を提供するという立場。
- ・ 専属の臨床検査技師3名で対応している。
- ・ 保険収載済みの検査項目については費用を徴収している。
- ・ 精度管理については、今年度からCAPに参加している。
- ・ 検査実施場所についてはISOのエリア管理に準拠して行っているが、エリアを分けることは困難なため、クリーンベンチを活用している。

2) 私立 J 大学での意見交換

2019年9月9日、J 大学

医師6名、当研究班から2名が参加し、情報交換を行った。

- ・ J 大学では、先天代謝異常症の酵素活性測定を研究として行ってきた。医療法の改正を受け、検査実施場所を中央検査部へ移せないか検討中であった。今回の意見交換により、まずは数例、衛生検査所へ検査を出してみる事となった。
- ・ 検査項目によっては、衛生検査所を出た検査結果をそのまま返却してしまうと、主治医には結果解釈が難しいのではないか。結果解釈（エキスパートパネル）が必要ではないか。
- ・ 保険診療ではどの医師でも検査が出せる体制となっており、問題とならないか。検査を出す際に臨床遺伝専門医番号を必須としている衛生検査所もある。こういった体制をユニバーサルな形に出来ると良い。
- ・ これまで「診断（検査を行うこと）」と「患者さんを集めること」が紐付いていたため、診断（検査）を行わなくなると患者さん（患者情報）が集まらなくなるのでは、との不安がある。検査ができるからその病院に行く、ではない。相談できる先生がいる病院であることが重要。
- ・ 早期診断が求められる疾患があり、外注検査では間に合わない可能性がある。特別に早く検査は、衛生検査所と別途契約を行うやり方もあるかもしれない。費用はかかるが、診断が確定すると、その治療により病院の収益を上げる、という考え方も出来る。

3) ナショナルセンターの現状調査

2020年3月5日、Sセンター・研究所

研究者2名、事務職員1名、当研究班から3名が参加し、情報交換を行った。

【「衛生検査センター」の設置について】

- ・ 従来より小児血液・腫瘍研究部において、他の医療機関および院内からの受託として白血病の確定診断を行うための腫瘍マーカー検査などを行っていたことから、当該場所（研究所6階の一部）を「衛生検査センター」として衛生検査所登録を行った。登録にあたっては、場所と機器の位置を申請した。
- ・ 同じ機器を使うことに関して、研究と診療の切り分けはどのように行うのか？ 保健所に対して、切り分けが難しいと説明し了解を得た。
- ・ まずは腫瘍マーカー検査の部分で登録を行った。その他の場所については追加登録で対応する予定。説明会を開き、追加登録対象について研究所内で調査を行った。
- ・ 場所ごとに登録料がかかる。研究所全体を登録するのは、それ以外の業務も行っているために現実的ではない。ただし、登録する場所が各階に渡っているため、ワンフロアに集約できないかという要望もある。
- ・ 「検査案内書」「測定標準作業書」「検査機器保守管理標準作業書」「精度管理標準作業書」「検体処理標準作業書」等は事務から依頼し、担当の先生方が作成することとした。
- ・ 内部精度管理について、標準物質をどうするかで困っていた。かずさ遺伝子検査室より、プラスミドを使ったらよいとアドバイスを頂いた。
- ・ 外部精度管理はクロスチェックとした。
- ・ 登録にかかった期間は（担当者が集中して業務を行った上で）約1ヶ月。ブランチラボが既に病院内にあるので、それを参考にした。全く何もない状態だと、もっと時間がかかるかもしれない。
- ・ 登録は理事長名で行った。個別の担当者ではなく、機関として登録している。
- ・ 監査については、東京都は件数が多いことから、2年に1回程度の見込み。
- ・ 登録衛生検査所としては、保険収載項目のみ扱う予定。研究項目は除外する。研究的な検査は先進医療として申請する予定。

【研究室の視察（保険収載された疾患の検査）】

- ・ 現在は研究ベースで全国から検体を受け付けている。
- ・ 検体到着後、専用の台帳に記録。匿名化番号を割り付け、検体のほか、依頼書、関係資料、宅急便の送付状等に同一の匿名化番号を記録して保管。DNA抽出を行った後、それぞれの疾患別に担当グループへ検体を引き渡す。
- ・ 本検査は、メチル化を測定する特殊な技術を用いている。
- ・ メチル化比率が確定している標準物質を定期的に流し、精度管理を行っている。
- ・ 現在はFISH解析はほとんど行っておらず、メチル化解析とCGHアレイのみを実施。
- ・ 特殊な技術はなく、衛生検査所でも対応が可能。衛生検査所で行う場合はMS-MLPAで実施することになると思う。ただ、依頼検体は多くなく、他の類似疾患を合わせても総件数が少ないことから、引き受けないのではないかと。