

難病領域における検体検査の精度確保に関するアンケート調査

研究分担者 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

研究要旨

平成30年12月1日に第8次改正医療法が施行され、ゲノム医療の実用化に向けた遺伝子関連検査の精度確保等に対する取り組みの一つとして、検体検査における精度管理の基準の明確化がなされた。難病の多くは遺伝性疾患であり、研究や医療の現場において今回の法改正が及ぼす影響は大きい。現在の問題と今後の課題とを明らかにするため、難病領域の研究機関や医療機関、検査機関を対象としたアンケート調査を実施した。分析の結果、同法の施行から約1年4か月が経過したが、依然として検体検査の多くは大学研究室等により研究の一環として実施されていた。このままでは検査の持続的な実施は困難となることが予想され、結果的に患者の不利益となる可能性が考えられた。解決のためには遺伝学的検査等の保険収載の拡大が急務であるが、国内の検査の実情を考慮すると、改正医療法等の内容や運用についてもさらなる検討が必要である。

A. 研究目的

難病の多くは遺伝性疾患であり、その診断には遺伝学的検査が必要となる。しかし遺伝性疾患は対象疾患数で7,000ほど、原因遺伝子数で4,000以上と極めて多く、かつ疾患当たりの患者数がん等に比べて非常に少ないことから、総合的な検査を実施することは困難である。

さらに本邦においては医療費助成制度の対象となる指定難病は現時点で333疾患（令和元年7月1日にそれまでの331疾患に2疾患が追加）と限定的であり、これらを診断するための遺伝学的検査のうち公的保険が適用される保険収載されたものは139疾患（令和2年3月5日にそれまでの75疾患に64疾患が追加）に留まっている。このため医療機関や検査業者の参入は少なく、多くの検査は大学等の研究機関が独自に研究費を調達し、研究の一環として実施されてきた。

一方欧米においては近年のゲノム医療の潮流にいち早く対応し、既に関係する法律の整備や公的支援の提供、検査機関の認定、情報の共有等が進められており、必要な検査が医療機関や検査業者、研究機関等で幅広く行われている。

このような状況の中、平成30年12月1日に第8次改正医療法が施行され、遺伝子関連検査等の検体検査の精度確保に関する基準が明確化された。同改正においては検査の実施主体（および実施場所）は、医療機関（医療機関内）、委託業者（医療機関内のブランチラボ）、および委託業者（衛生検査所）と定められ、また、責任者の設置、各種標準作業書・日誌等の作成等の要件が設けられる等、これまでの実情から大きな変更が見られた。

本研究においては、難病領域における検体検査に携わる医療機関、検査業者、研究機関等の関係者に対してアンケート調査を実施することにより、改正医療法施行後の状況を把握し、ゲノム医療の実現に向けた今後の課題を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

オンラインアンケート調査を実施し、その集計結果を分析した。アンケートにはオンラインアンケートプラットフォームとして定評のあるSurveyMonkey (<https://www.surveymonkey.com/>) を利用した。

アンケート調査は、第8次改正医療法が施行された平成30年12月1日から約1年4か月後の令和3年3月26日から、約1か月間にわたって実施した。今回のアンケート調査は昨年度（同法施行後約5か月後の平成31年4月26日からの約1か月間にわたって）実施したアンケート調査に次ぐ2回目のものであり、同法の施行直後からの状況の変化を見るものである。

アンケートの実施にあたっては、前回同様、本研究班のウェブサイト (<http://www.kentaikensa.jp/>) で案内するとともに、厚生労働省難治性疾患政策研究事業、同難治性疾患克服研究事業、日本医療研究開発機構難治性疾患実用化研究事業等の難病研究班、および関連学会に広く周知した。また、令和3年2月27日に開催したオンラインシンポジウムの参加者にも声掛けした。

（倫理面への配慮）

本研究の研究対象や研究方法等は「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」を始めとした一連の倫理指針のいずれにも該当せず、倫理面への特段の配慮は必要としない。

C. 研究結果

アンケート調査への参加者数は188名であった。うち162名からは参加者の属性に関する以下の設問への回答を得た。

先立って開催したオンラインシンポジウムへの参加の有無については、回答者の85.81%は当日に参加（75.93%）するか後日に視聴（9.88%）していた。不参加者は14.20%で、シンポジウムの開催自体を知らない者はいなかった。

難病の診療を行っているかについては回答者の62.96%は何らかの形で携わっていた。内訳として40.1

2%は所属する診療科で診療を行っており、22.22%は遺伝子診療科で診療を行っており、32.72%は遺伝カウンセリングを行っていた（複数選択可）。

難病の研究への参加については回答者の61.72%は現在あるいは過去に何らかの研究に参加していた。その内訳は29.63%がIRUD、22.84%がAMED、29.01%が厚労省事業、22.84%がその他であった（複数選択可）。

検査の実施状況については回答者の45.68%は外部施設への委託も含め自施設内で検査を実施しており、一方で36.42%は外部施設への委託のみで実施していた。残り17.90%は自施設での実施も外部への委託もしていなかった。

外部施設への委託も含め自施設内で検査を実施していると回答したうちの56名（以下、実施施設）から、自施設での検査について以降の設問への回答を得た。

検査の環境としては回答者の35.71%は検査を研究として実施しており、16.07%は診療として実施していた。残り48.21%は研究と診療の両方で検査を実施していた。

検査の対象とする疾患数（あるいは検査項目数）については、51.79%以上は10疾患（あるいは10検査項目）以上の検査を行っており、一方で次いで17.86%は1疾患（あるいは1検査項目）のみを対象としていた。

遺伝学的検査の方法としては回答者の100%が遺伝子解析を実施しており、次いで30.36%が染色体検査（ただしFISH法、マイクロアレイ法によるものはなし）、23.21%が生化学的検査、19.64%が病理学的検査を実施していた（複数選択可）。遺伝子解析の内訳としては、サンガー法による遺伝子あるいはバリエーション単位のシーケンス解析が87.50%と最も多く、次いで次世代シーケンサーによる網羅的解析が58.93%、PCR法（リアルタイムPCR法は除く）が50.00%等となっていた（複数選択可）。

検査の実施場所としては回答者の89.29%は研究室内で検査を行っており、30.36%は医療機関内で行っていた（複数選択可）。

検査費用の確保の手段については回答者の37.50%から48.21%は何らかの研究費から検査費用を確保しており、一方で28.57%は保険診療から、17.86%は機関からの支援を受けて、10.71%は患者・家族から徴収する等していた（複数選択可）。研究費の内訳は厚労省研究費が48.21%、AMEDが44.64%、文科省研究費が41.07%、その他が37.50%となっていた（複数選択可）。

検査の精度確保については回答者の82.14%が研究としての水準で実施していると答え、一方で26.79%が改正医療法の水準で実施していると答えた（複数選択可）。

回答者の80.36%は自施設での検査の他に外部への委託もしており、19.64%は自施設でのみ行っていた。

外部への検査の委託のみを行っていると回答した91名（以下、委託施設）から、外部へ委託している検査に関する以下の設問への回答を得た。

保険収載されている遺伝学的検査の委託先として、89.01%はかすさDNA研究所、48.35%はそれ以外の登録衛生検査所、26.37%は医療機関、23.08%は大学研究室へ委託するなどしていた（複数選択可）。また3.30%は海外施設への委託を行っていた（複数選択可）。

保険収載されていない遺伝学的検査の委託先として、69.23%が大学研究室、63.74%がかすさDNA研

究所、40.66%が医療機関、28.57%がかすさDNA研究所以外の登録衛生検査所へ委託するなどしていた（複数選択可）。また13.19%は海外施設への委託を行っていた（複数選択可）。

検査の対象とする疾患数（あるいは検査項目数）については、53.85%が10疾患（あるいは10検査項目）以上の検査を委託しており、一方で次いで10.99%は5疾患（あるいは5検査項目）を対象としていた。

遺伝学的検査の方法としては回答者の98.90%が遺伝子解析を実施しており、次いで39.56%が染色体検査、21.98%が生化学的検査、10.99%が病理学的検査を実施していた（複数選択可）。

検査費用の確保の手段については回答者の12.09%から30.77%は何らかの研究費から検査費用を確保しており、一方で60.44%は保険診療から、17.58%は機関からの支援を受けて、38.46%は患者・家族から徴収する等していた（複数選択可）。研究費の内訳は厚労省研究費が23.08%、AMEDが26.37%、文科省研究費が12.09%、その他が30.77%となっていた。また、研究参加のため費用の負担がないとの回答が28.57%あった（複数選択可）。

実施施設か委託施設かに関わらず、検査結果に関する以下の質問について83名からの回答があった。

検査結果に関する検討については73.49%が責任者または専門医が報告書の確認を行っていると回答し、44.58%は複数人数による検討会を行っており、30.12%では検査担当者がそのまま報告書を作成していた（複数選択可）。

検査結果の解釈について89.16%は悩むケースがあった、40.96%は相談したことがある等と回答した（複数選択可）。一方で2.41%は悩んだことがない、33.73%は相談を受けたことがある等と回答した（複数選択可）。

次世代シーケンサーを用いた検査の検討については34.94%が複数の専門家による検討会を実施し報告書を作成している一方で、32.53%は特別な報告書は作成せず委託先からの報告書をそのまま利用していると回答した（複数選択可）。

次世代シーケンサーを用いた検査の説明については62.65%では主治医が、60.24%では遺伝子診療科等の専門診療科が患者に説明を行っていた（複数選択可）。

検査の内容や結果の解釈についての連携先については、43.37%はIRUD事業、40.96%は関係学会、21.69%はAMED研究班、16.87%はナショナルセンター等と回答した（複数選択可）。また26.51%は連携したことがないと回答した（複数選択可）。

研究として行われた検査を診療に用いる場合、63.86%では必ずカルテに記載する、22.89%では場合によって記載すると回答した。一方で、1.20%はカルテには記載せず、12.05%では分からないと回答した。またこの場合、16.87%では必ず、28.92%では場合によっては登録衛生検査所で確認検査を実施していると回答した。一方で、45.78%は確認検査を実施しておらず、8.43%は分からないと回答した。

患者情報の収集や登録について60.24%は自施設や研究班で実施しており、14.46%は難病プラットフォームへ、10.84%はMGeNDへ、32.53%はその他の施設や研究班への登録を行ったことがあると回答した（複数選択可）。また、6.02%は登録を行いたい準備が整っていない、9.64%は登録先が分からない等の回答があった（複数選択可）。

改正医療法については37.35%では内容を理解し対

応が出来ていると回答し、54.22%では内容は理解しているがまだ対応ができていないと回答した。7.23%では改正内容を教えてほしいとの回答であった。

改正医療法の施行後に困ったこととしては、42.17%は人材の不足、31.33%では書類の対応が困難、同率で内部精度管理の対応が困難、24.10%では外部精度管理の対応が困難、22.89%では設備の不足、14.46%では報告書の作成に苦労した等との回答があった（複数選択可）。一方で31.33%困ったことは特にないと回答した（複数選択可）。

また、本研究班が作成した、難病領域における検体検査の精度管理に関する情報を発信するウェブサイトへのアクセスに関する設問については、回答者の56.19%がアクセスしたことがあると回答した。

ウェブサイト訪問者が閲覧したことのあるコンテンツでは、72.58%では保険収載されている遺伝学的検査のページ、59.68%では遺伝学的検査対象疾患・実施機関検索のページ、35.48%では検体検査の精度管理の説明のページ等と回答した（複数選択可）。

難病の遺伝学的検査の保険収載の拡大を目指して本研究班で草案を作成している「指定難病遺伝子パネル検査」の提案については、回答者のうち90.48%が本案に賛成である一方、7.62%は本案が理解できない、1.90%は本案に反対であると回答した。

また、指定難病以外の小児慢性特定疾病などでは、遺伝学的検査の保険収載が困難な状況にあることについて、回答者のうち62.86%ではその背景について理解できるとあった一方、13.33%では分からない、23.81%ではその背景について納得できないとの回答があった。

D. 考察

本アンケート調査の回答者の85.81%は先立って開催されたシンポジウムにも参加しており、難病領域における検体検査の精度確保における課題についての関心が高いことが示された。

回答者の62.96%は何らかの診療に携わっており、同様に61.72%は何らかの研究に参加していた。また、外部委託も含め自施設で検査を実施している機関（実施施設）の35.71%は研究のため、16.07%は診療のため、残りの48.21%は研究と診療との両方の目的で検査を実施していた。今回の医療法の改正により、検査の実施主体たりえるのは、医療機関、または医療機関内にブランチラボを持つか衛生検査所として登録された委託業者であることがあらためて明確化されたが、実際には研究機関が研究の一環あるいはその延長として検査を実施していることが依然として多いことが明らかとなった。この点に関しては、保険収載されている疾患数が少ないことが大いに関係していると思われる。

対象となる疾患数（あるいは検査項目数）は実施施設、委託施設ともに半数以上（それぞれ51.79%、53.85%）が10疾患以上を扱っている一方、実施施設では次いで1疾患が多く（17.86%）、委託施設では5疾患が多かった（10.99%）。いずれの場合でも、実際に検査を行っている施設は、多数の疾患を扱えるところと、少数の疾患を扱えるところとに二極化されていることが分かった。疾患や検査項目の種類や特殊性、研究費獲得の有無などがその要因となっていると考えられる。

遺伝学的検査の方法としては実施施設、委託施設ともに、そのほとんどで遺伝子解析を実施していた

（それぞれ100%、98.90%）。実施施設で行われている遺伝子解析では、サンガー法による遺伝子あるいはバリエーション単位のシーケンス解析が87.50%と最も多く、次いで次世代シーケンサーによる網羅的な解析が58.93%、PCR法が50.00%となっていた（複数選択可）。既知の原因遺伝子・バリエーションの検出にはサンガー法やPCR法が使用される一方、日々同定される新規遺伝子・バリエーションへの対応やその新規探索を目的として次世代シーケンサーによる網羅的解析が行われていると推察される。

検査費用の確保の手段については、実施施設では何らかの研究費によるところが大きい（AMEDが44.64%、厚労科研費が48.21%、文科科研費が41.07%、その他が37.50%）一方で、少なからず（28.57%）保険診療からも確保されていた（複数選択可）。対して委託施設では大半（60.44%）が保険診療から確保しつつも、多く（AMEDが26.37%、厚労科研費が23.08%、文科科研費が12.09%、その他が30.77%）では研究費も利用していた（複数選択可）。現状では公的な研究費にも深く依存しており、さらに多くの疾患が保険収載されることが期待される。さらに直接的あるいは間接的な、検査自体への支援も必要であると思われる。

実施施設では、検査の精度確保について82.14%が研究としての水準で対応していると回答しており、改正医療法で規定された水準で実施していると回答した26.79%を大きく上回った（複数選択可）。精度の確保に必要な水準は明確化されたが、大半の実施施設では様々な理由により依然としてこれを満たすことが出来ない状況にあることが浮き彫りとなった。

また実施施設の大半を占める80.36%では外部の施設への検査の委託も行っていた。

委託施設では、保険収載されている遺伝学的検査の委託先としてはかずさDNA研究所（89.01%）が最も多く、次いでその他の衛生検査所（48.35%）、医療機関（26.37%）、大学研究室（23.08）となっていた（複数選択可）。一方で保険収載されていない検査については大学研究室（69.23%）が最も多く、次いで同程度でかずさDNA研究所（63.74%）、医療機関（40.66%）、その他の衛生検査所（28.57%）となっていた（複数選択可）。保険収載されておらず営業ベースでの検査が困難なものについては大学研究室が底支えしているのが実情である。またかずさDNA研究所は保険収載の有無に関係なく多くの検査を請け負っているが、一極集中した形となっており、持続的な検査の提供という点では代替機関がないことに不安が残る。さらに、保険収載のある検査では3.30%、保険収載のない検査では実に13.19%の施設で海外施設への委託を行っていた。今後の状況によってはさらに多数の検体や検査が海外へ流出する可能性も十分に考えられ、国内の研究や医療、産業の影響が懸念される。この点からも、より多くの疾患や検査が早急に保険収載されることが望まれる。

以降では実施施設か委託施設かには無関係な項目について考察する。

検査結果の内容については大半（73.49%）が責任者や専門医が報告書の確認を行っており、さらに半数（44.58%）では複数人数による検討会も行っているなど、検査結果の品質が大きく問われていた（複数選択可）。一方で検査担当者がそのまま報告書を作成している場合も少なくなかった（30.12%）。また、次世代シーケンサーを用いた検査の結果については

多くの場合(34.94%)で複数の専門家による検討を行っている一方で、同程度の割合(32.53%)で委託先からの報告書をそのまま利用していた(複数選択可)。またその結果の説明については主治医が対応するとの回答と遺伝子診療科等の専門診療科が対応するとの回答が同程度(それぞれ62.65%、60.24%)であった。さらに検査結果の解釈については回答者のほとんど(89.16%)が悩むことがあったと回答している。今回の改正医療法により、遺伝子関連検査の責任者の配置、内部精度管理や適切な研修の実施義務、外部精度管理受検(あるいは代替方法として施設間における検査結果の相互確認)の努力義務等の基準が設けられたが、現状ではまだ十分に対応できているとは言えない。

検査結果の検討や解釈における連携先としては順にIRUD事業(43.37%)、関係学会(40.96%)、AMED研究班(21.69%)、ナショナルセンター(16.87%)等が挙げられた(複数選択可)。ナショナルセンターの果たすべき役割は決して少なくはないと言える。

研究として実施された検査を医療に用いる場合、多くの施設(63.86%)ではカルテに明記しているが、一方で少なくない施設ではカルテに記載しないこともあり(22.89%)、さらにカルテには明記しないこともあった(1.20%)。研究機関はそれだけでは検査主体にはならないことを考えればカルテへの記載は必須であるが、これも研究と医療との境界が曖昧になっている現状を反映した結果であると思われる。

またこのような場合に衛生検査所等で確認検査を実施している施設は少なく(16.87%)、ほとんどの場合では確認検査は行われぬか(45.78%)、あるいは場合によって行われている(28.92%)。決して大学研究室等における検査の精度確保の水準が衛生検査所等における水準より低いということではないが、前述のような内部精度管理や外部精度管理の徹底が図られるべきだと考える。

患者情報の収集や登録については大半(60.24%)が自施設や研究班での実施に留まっている(複数選択可)。研究成果が医療現場へ反映されることを考えれば、難病領域全体における情報共有が望ましく、実際ががん領域におけるC-CATのような統一の登録先が難病領域にも必要であるとの意見も多かった(27.71%)。

今回の改正医療法の内容についてはほとんど(91.57%)の回答者が理解していると答えたが、うち半数以上(59.21%)では、まだ十分に対応できていないと回答した。また同法の施行後の課題としては、人材の不足が最も多く(42.17%)、次いで事務手続きへの対応(31.33%)、内部精度管理への対応(31.33%)、外部精度管理への対応(24.10%)の他、設備の不足(22.89%)等が挙げられた(複数選択可)。同法の施行から約1年4か月が経過したが、何らかの技術的支援や経済的支援が必要であると思われる。

指定難病との関連性が高い小児慢性特定疾病についても、遺伝学的検査の保険収載が困難な状況であることについて、回答者の多く(62.86%)が理解を示した。

本研究班では難病領域における遺伝学的検査の保険収載の拡大を目指して、「指定難病遺伝子パネル検査」の素案を作成している。同パネルの提案について回答者のほとんど(90.48%)は賛成していた。

また本研究班では、難病領域における検体検査の精度管理に関する情報を発信するウェブサイト

に構築している。アンケート回答者のうち56.19%は同サイトにアクセスしたことがあり、閲覧数の多かったコンテンツは順に、保険収載されている遺伝学的検査のページ(72.58%)、遺伝学的検査の対象疾患・実施施設検索のページ(59.68%)、検体検査の精度管理の説明のページ(35.48%)等であった(複数選択可)。閲覧者の多くが検査の保険収載の有無や検査の実施施設の詳細について興味を持っていることが示された結果となった。

E. 結論

改正医療法の施行から約1年4か月が経過したが、依然として検体検査の多くは大学研究室等において研究の一環として実施されている。

本来臨床検査は医療機関や登録衛生検査所において行われるものであるが、特に難病領域においては、見込まれる検体数、保険収載の有無や保険点数によっては採算が合わず、実施対象とならない疾患も少なくない。大学研究室等ではこのような疾患の検査を支えてきた経緯がある。現在、改正医療法に準拠するために様々な負担が増す一方、検査に充当してきた研究費には限りがある。このままでは検査の持続的な実施は困難となることが予想され、結果的に患者の不利益となる可能性が考えられる。

解決策の一つは遺伝学的検査等の保険収載の拡大であるが、現況を踏まえると過渡的な対策や支援も必要であると思われる。

ゲノム医療の実現へ向けて検体検査の精度管理の確保は最重要事項ではあるが、国内の検査の実情を考慮すると、改正医療法等の内容や運用についてもさらなる検討が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

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. in print.

2. 学会発表

難波 英二, 足立 香織, 佐藤 万仁, 要 匡, 小原 収, 宮地 勇人, 中山 智祥, 古庄 知己, 原田 直樹, 奥山 虎之, 後藤 雄一, 指定難病の検査体制に関するアンケート調査, 第44回日本遺伝カウンセリング学会学術集会(2020年7月, オンライン)。

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