

難病の保険収載遺伝学的検査の実態と課題

研究分担者 黒澤 健司
神奈川県立こども医療センター 内科系専門医療部門遺伝科 部長

研究要旨

遺伝学的検査の保険適用は令和2年度診療報酬改定により140疾患となった。対象は、客観的な診断基準が確立している指定難病が中心となっている。適用要件に、1) 分析的妥当性、2) 臨床的妥当性、2) 臨床的有用性、の3点が重視されている。それでもなお、指定難病333疾患のうちの約2/3を占める遺伝性疾患のうち、1/3で遺伝学的検査が保険適用となっていない。学会も含めた体制として診断基準における遺伝学的検査の位置づけの再検討、遺伝子パネル解析の導入などが重要で、さらに各医療施設単位としては、パネルから網羅的解析にも対応可能な施設内体制の整備が課題と考えられる。

A. 研究目的

保険収載となった遺伝学的検査の歴史は浅く、十数年が経過したばかりである。最初に保険収載となったのは、平成18年の進行性筋ジストロフィー症のDNA検査で、その後、2年ごとに改定がなされ、令和2年度診療報酬改定で140疾患（群）の遺伝学的検査が医療としての保険収載となった。この間に、遺伝カウンセリング加算も設定された。遺伝カウンセリングがあって、初めて遺伝学的検査の結果が意義あるものになるともいえる。

しかし、依然として多くの遺伝性疾患の遺伝学的検査は保険適用となっていない。原因遺伝子と症状が明らかにされている遺伝病は Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) ウェブサイトによると、約5700ある。日本で保険適用となっているのはこの中の一部なので、今進められているゲノム医療の実現までにはかなりの道のりがある。この140疾患の多くは国が定める指定難病である。難病は、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、という4つの条件を必要としているが、指定難病にはさらに、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条件が加わる。指定難病333疾患のうち遺伝性疾患、遺伝的背景を原因とする疾患は約180ある。また、遺伝病の多くは、先天性の疾患でもあり、結果として小児慢性特定疾病として挙げられているものが少なくない。小児慢性特定疾病は762疾患あり、そのうち遺伝的要因が発症に関連する疾患は約半数に及ぶ。つまり、遺伝学的検査が保険適用となった疾患は、遺伝性疾患の極めてごく一部で、さらに指定難病のなかの遺伝性疾患の約2/3、小児慢性特定疾病全体から見

と一部にとどまっている。その希少性や診断の難しさから、多くの疾患では、大学研究室での研究として遺伝子解析がなされてきた。しかしこの状態では、遺伝学的検査で得られる客観的に正しい診断のもとで始まる医療の恩恵をうけることができるのは、遺伝性疾患患者の一部にとどまる。保険収載遺伝学的検査の現状と課題についてまとめた。

B. 研究方法

遺伝学的検査の保険収載の実態を、指定難病333疾患および、小児慢性特定疾病762疾患から検討した。疾患の概要および診断基準は、難病情報センターウェブサイト (<https://www.nanbyou.or.jp/>)、小児慢性特定疾病情報センターウェブサイト (<https://www.shouman.jp/>) を参考とした。遺伝性疾患の有無、具体的な原因遺伝子の記載の有無、遺伝学的検査の診断基準における位置づけ、などを確認した。さらに、公開されている中央社会保険医療協議会総会資料を参照した。また、各学会からの遺伝学的検査の適応拡大に関する提案については、内科系学会社会保険連合ウェブサイト (<https://www.naihoren.jp/>) での公開情報を参照した。

（倫理面への配慮）

個人情報取得はなく、利益相反のない状況で調査を行った。

C. 研究結果

1) 遺伝性疾患の割合
指定難病333疾患中、遺伝性疾患は約180（6割）におよび、小児慢性特定疾病も762疾患中400以上（6割）に及んだ。このうち、遺伝学的検査が2020年度現在、既に保険収載となった指定難病は、上述の180疾患中2/3に相当する約110疾患以上に及んだ。依然として遺伝学的検査が保険収載となっていない指定難病は約60疾患に及んだ。

2) 遺伝学的検査が適用とならない理由
本来遺伝性疾患であり、遺伝学的検査が必要であるにも関わらず、遺伝学的検査は保険適用となっていない理由を各疾患の概要ならびに診断基準の記述内容から検討した。その結果、明らかに遺伝学的検査が診断確定に重要であるにも関わらず、診断基準に遺伝学的検査が必須と明記されていない疾患が目立った。遺伝学的検査が、あくまでも診断確定において参考としての位置づけであり、診断確定の必須条件になっていないものが少なくなかった。また、遺伝学的異質性が高い(原因遺伝子が多く列挙しきれない)疾患では、原因遺伝子の明示がなされておらず、結果として遺伝学的検査の適用が査定できない疾患もあった。

3) 小児慢性特定疾病の場合
小児慢性特定疾病では、診断基準の体裁をとらず、「診断の手引き」としての体裁となっていた。これは、小児慢性特定疾病が、児童福祉法(平成27年1月改正)を背景とし、①慢性に経過する疾病であること、②生命を長期に脅かす疾病であること、③症状や治療が長期にわたって生活の質を低下させる疾病であること、④長期にわたって高額な医療費の負担が続く疾病であること、という4つの条件を満たし、社会保障審議会が疾患認定を行っている状況に由来する。令和2年度診療報酬改定での、遺伝学的検査適用3要件の「臨床的妥当性」は中医協総会資料では「厚生労働科学研究班による調査研究を踏まえ、厚生科学審議会疾病対策部会で決定された客観的な診断基準において、当該疾患の診断のために必須の検査として位置づけられており、臨床的妥当性は確認されている」とこととされている。法的背景が異なる小児慢性特定疾病は、「診断のてびき」であり、上記の「臨床的妥当性」を満たさないという理由が成立してしまう。

4) その他
小児慢性特定疾病では、遺伝学的検査が診断に必須との記述は限られていた。また、指定難病と疾患が重なるものの、疾患名としては異なり、結果として対象遺伝子が同一でありながら、指定難病とは異なる疾患名であることもあった。疾患分類が指定難病と小児慢性特定疾病で異なると、その検査適用で解釈が異なる可能性も生じ、適用が難しくなる可能性があった。

D. 考察

遺伝学的検査の保険適用は、難病医療を行う上で極めて重要であり、医療の出発点であるにも関わらず、その適用疾患は依然として限定的である。今回その現と課題をまとめた。対策としては以下の内容があげられる。

1) 指定難病での診断基準の見直し
診断基準における遺伝学的検査の位置づけを明確

にする必要がある。診断確定に不可欠な場合には、「参考」ではなく、診断基準に明確に記載する必要がある。

2) 指定難病と小児慢性特定疾病の疾患分類の整理
指定難病と小児慢性特定疾病の病名の一致がなく同一でありながら、含まれる小項目が異なっているものがあり、遺伝学的検査の適用を検討するうえで極めて混乱をきたす。指定難病と小児慢性特定疾病の病名分類の統一が理想である。

3) 保険適用を疾患名で行うことの限界
平成18年に進行性筋ジストロフィー症のDNA診断から現在まで、その保険適用は「疾患名」で行われてきた。上述の指定難病と小児慢性特定疾病との混乱、同一遺伝子が別疾患責任遺伝子として登録される現実など、遺伝性疾患では十分起こり得る事態に、病名単位での適用認定の限界が来ていることは明らかである。

4) 遺伝子パネル検査の導入
上記を考慮すると、疾患単位ではなく疾病領域ごとの遺伝子パネル検査の導入が医療として導入しやすいことが見えてくる。パネルは、拡張性があり、鑑別疾患も含めて解析ができ、臨床では有用性が高い。コストや労力の面でも有意な理由があげられる。これまで、上げてきた課題の解決方法として有力と考えられる。ただし、ここで想定する遺伝子パネル検査は、数百遺伝子を対象とすることから、その結果解釈では、極めて専門的な知識と経験を必要とする。したがって、このパネル検査の導入では施設の体制も含めた施設認定の問題も念頭に置く必要がある。

E. 結論

遺伝学的検査の保険適用は令和2年度診療報酬改定により140疾患となった。しかし、指定難病333疾患のうちの約2/3を占める遺伝性疾患のうち、1/3で遺伝学的検査が保険適用となっていない。学会も含めた体制として診断基準における遺伝学的検査の位置づけの再検討、遺伝子パネル解析の導入などが重要で、さらに各医療施設単位としては、パネルから網羅的解析にも対応可能な施設内体制の整備が課題と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 黒澤健司、熊木達郎 遺伝情報を小児科診療に役立てよう 小児内科 2020;52:1004-1009.

2) 黒澤健司 社会保険診療報酬改定(2020年度)における遺伝学的検査の適用拡大(算定要件の拡大)について 臨床病理レビュー 2020;165:8-13.

3) Nishimura N, Murakami H, Hayashi T, Sato H, Kurosawa K. Multiple craniosynostosis and facial dysmorphisms with homozygous IL11RA variant caused by maternal uniparental isodisomy of chromosome 9 [published online ahead of print, 2020 Apr 10]. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2020;10.1111/cga.12371. doi:10.1111/cga.12371

4) Nishimura N, Kumaki T, Murakami H, Enomoto Y, Tsurusaki Y, Tsuji M, Tsuyusaki Y, Goto T, Aida N, Kurosawa K. Expanding the phenotype of COL4A1-related disorders-Four novel variants. Brain Dev. 2020 Jun 18:S0387-7604(20)30150-9.

2. 学会発表

1) 黒澤健司 難病の遺伝学的検査の体制 第27回日本遺伝子診療学会大会 2020.9.10-12

2) 黒澤健司 拡大した難病の保険収載遺伝学的検査とマイクロアレイ染色体検査の臨床実装 難病医療における遺伝学的検査の現状と課題 2021.2.27 ウェビナー

3) 黒澤健司 先天異常の診かたと考え方 第29回日本形成外科学会基礎学術集会 2020.10.8-9. 横浜

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
該当なし

2. 実用新案登録
該当なし

3. その他
該当なし