

遺伝子検査ネットワークによる小児慢性疾患の診断の質の向上に関する研究

研究分担者 松原 洋一（国立成育医療研究センター 研究所長）

研究要旨 小児慢性特定疾患治療研究事業の対象疾患の中には、遺伝性疾患が多く含まれている。これらの遺伝性疾患の遺伝子診断は、従来の診断方法に比べ侵襲性が低く、簡便かつ迅速に確定診断ができ、治療方針の決定を早期に行うことができる等、利点も多い。本研究では、我が国の遺伝子検査の現状を把握した上で、英国における遺伝子検査ネットワークである UKGTN (United Kingdom Genetic Testing Network) の現状を調査し、今後の我が国における遺伝子検査ネットワークの有用性ならびに実現可能性について検討することとした。

その結果、遺伝子検査の多くが保険適応となっておらず、遺伝子検査へのアクセス権が平等に保障されていない我が国の現状に対し、UKGTN のように国により認定された遺伝子検査拠点を全国に配し、国から検査拠点へ資金援助を行うことにより、遺伝子検査が必要な患者に等しく検査へのアクセス権を保障していく遺伝子検査ネットワークというシステムについては、我が国においても実現可能であり、極めて有用であると判断された。今後は、我が国でも、遺伝子検査ネットワークの構築が望まれるところである。

研究協力者:

橋本 直也（国立成育医療研究センター総合
診療部 レジデント）

掛江 直子（国立成育医療研究センター保健
政策科学研究室長）

検査が診断に用いられるべき疾患に対して遺伝子検査が実施されない現状について調査・検討し、2) 我が国に先行して遺伝子検査を積極的に診断へ導入している英国の遺伝子検査ネットワーク UKGTN (United Kingdom Genetic Testing Network) のシステムを調査し、今後の我が国における遺伝子検査ネットワークの有用性ならびに実現可能性について検討することを目的とする。

A. 研究目的

近年の遺伝子解析研究の進歩によって、遺伝子検査は研究の域を超え、診療のツールへと変化しつつある。このような現状において、小児慢性特定疾患治療研究事業の対象疾患の中には、遺伝性疾患が多く含まれていることから、遺伝子検査がもたらすメリットは大きい。これらの遺伝性疾患の遺伝子診断は、従来の診断方法に比べ侵襲性が低く、簡便に迅速に確定診断でき、治療方針の決定を早期に行うことができる等、利点も多い。また、これらに伴い、医療費抑制効果も期待できる。

本研究では、1) 我が国において本来遺伝子

B. 研究方法

1) 我が国における遺伝子検査の現状と小児慢性特定疾患治療研究事業対象疾患に対する適応

我が国における遺伝子検査の現状については、国内医学関連ジャーナルの文献配信サービスであるメディカルオンライン (Medical*Online) 上にある文献を検索し、我が国の遺伝子検査の現状に関してまとめた。

さらに、小児慢性特定疾患治療研究事業対象疾患に対する適応については、各対象疾患が遺伝性疾患に該当するか否かを調査し、該当する場合はウェブサイトにて情報検索を行い、その原因遺伝子や欧米諸国での検査の可能性等について情報収集を行った。

2) 英国の遺伝子検査ネットワーク UKGTN の実態調査

英国では、時代の要請を受けて、UKGTN と呼ばれる遺伝子検査ネットワークが 2002 年に設立されている。既に 10 年以上の歴史があり、学ぶべき点が多いシステムとなっていることから、本研究では UKGTN を訪問し、実態を調査すると共に、我が国への適応について意見交換を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は理論的研究であり、患者等の個人情報は一切用いないことから、特別な倫理的配慮は必要ないものと判断した。

C. 研究結果

調査の結果は以下の通りである。

1) 我が国における遺伝子検査の現状と小児慢性特定疾患治療研究事業対象疾患に対する適応

我が国において、保険適応となっている遺伝性疾患は 36 疾患にとどまる(表 1)。一方、ベルギーに本拠を置く GENDIA 社が提供している遺伝子検査の項目は 2,000 種類を超えており、検査時には社会保険や個人が加入する医療保険から検査費用が支払われる。

我が国では「高度先進医療としての実績」がある疾患が保険に認められるともいわれているが、1 年に数人以下の稀少遺伝性疾患を高度先進医療に申請する医療機関は皆無である。

保険適応外の遺伝子検査は、一般的に、そ

の遺伝子に関わる研究を行っている研究機関が独自に行っており、研究が終了した時点でその遺伝子検査の提供を継続することは困難となる。基本的に商業ベースでの検査提供はなされておらず、どの機関でどの遺伝子検査が実施可能であるかについて情報を集約化したネットワークは、NPO オーファンネットワークジャパン、臨床遺伝医学情報網(いでんネット)、GENETOPIA 等が存在するものの、全国網羅的、包括的なネットワークはまだない。

また、我が国では、最先端の遺伝子解析技術は体外診断法として薬事承認を取得するためのハードルが高いという背景もある。第三者機関による遺伝子検査の質の保証もなされていない。米国では、修正臨床検査室改善法(検査機関の試験における品質システム要求事項及び規制)(CLIA; Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988)(42 CFR 493)の担当部局の認定が必要であり、英国では UKGTN によって検査の質が評価されているが、我が国では研究者の自助努力にゆだねられている。遺伝子検査の前後において遺伝カウンセリングが必要不可欠であるが、遺伝カウンセリングの体制の整備も遅れている。

なお、既に本研究班で提示されている小児慢性特定疾患治療研究事業の対象となるべき疾患のうち、少なくとも 446 疾患は遺伝子検査が診断に有用である遺伝性疾患であった。

2) 英国の遺伝子検査ネットワーク UKGTN の実態調査

UKGTN は、2002 年に英国にて創設された遺伝子検査ネットワークである。細胞生物学、細胞遺伝学、生化学、遺伝学等を含む専門家らと、臨床医、患者団体等から成る組織であり、主な業務としては、①NHS による健康保険内で遺伝に関する情報を提供する、②英国内で遺伝情報へのアクセス権の平等性を担保する、③ラボにおける遺伝子検査の質を保障する、④新しい遺伝子検査について評価を行い、NHS に助言をする、等が挙げられる。

ネットワーク全体として、3700人以上の専門家が携わり、419疾患（全体の69%）に対して、27のラボがそれぞれに対する唯一の検査機関となっている。

予算は、NHSから配分され、検査機関に対しては、126,000,000ポンド/年、UTGTNの運予算は、500,000ポンド/年である。

遺伝子検査を行うラボは、英国全土に分布しており、主に病院併設のラボが多い。（例えば、小児の代謝疾患については、Manchester RGC (Saint Mary's Hospital 併設)、London GOSH (Great Ormond Street Hospital)、Exeter Exeter Molecular Genetics Laboratory (Royal Devon & Exeter Hospital 併設) などが実施している。)

英国全土からデータを収集しており(表2)、遺伝子検査の件数としては、年間88,890件(2011-2012年)が実施されている。スコットランド地方が、他の地域に比べて、やや多い傾向にある。全遺伝子検査の61%が臨床遺伝医以外の専門医から提出されている。

対象疾患は、疾患数で604疾患、遺伝子数で810、パネルテスト数では12(表3)であった(2013年時点)。

遺伝子検査評価のプロセスは、図1に示した通りであり、ラボが提出し、UKGTNが評価を行う。評価はACCEに則って行われる。

A: analytical validity 測定の正確さ、信頼性
C: clinical validity 表現型の有無、疾患や体質の有無についての検出能力
C: clinical utility 遺伝子検査がその後の経過に良い影響を与える可能性
E: ethical, legal and social implications 倫理、法的、社会的な影響

遺伝子検査は、特定の遺伝子変異を、特定の疾患に対して、特定の母集団の中で、特定の目的のために行うものであり、検査単独で存在する訳ではなく、治療の一連の流れの中にあるという考えに基づいている。

2004-2013年の間、444のgene dossierが評価され、353の新しい遺伝子検査をNHSに提案し、327の検査が実際に開始された(グラフ1)。

遺伝子検査発注の流れは、①General Practitionerが遺伝子検査の必要性を判断→②地域の専門医もしくは臨床遺伝医に相談→③地域の専門医もしくは臨床遺伝医が検査の必要性を判断、UKGTNに検査依頼、となる。結果の受け取りまで、3~6ヶ月を要するが、費用については保険でカバーされるため、被検者の金銭的負担はない。

さらに、UKGTNでは、それぞれの疾患について、遺伝子検査によって削減される費用の計算を行い、報告している。例えば、GSDに関しては、遺伝子検査によって年間で237,405ポンドのコスト削減になると試算されている。

例) GSD typeVIの症例

3歳時に、低身長、体重増加不良を主訴に受診。12年間、従来の方法(肝生検、筋生検、酵素検査等)で精査されたが、確定診断には至らず。16歳時に、糖原病遺伝子のパネルテストを受け、常染色体劣性遺伝のGSD typeVIと診断。
→ 12年間のコスト: 14,797ポンド
→ パネルテストのコスト: 4,860ポンド
結果的に、9,937ポンドのコスト削減になる。より正確な遺伝カウンセリングを家族に行うこともできた。

その他、UKGTNが示しているコスト削減の試算としては、先天性白内障では83,230ポンド/年のコスト削減、脳チャンネル異常症パネルテストでは317,750ポンド/年のコスト削減、認知症パネルテストでは2,050,000ポンド/年のコスト削減、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群では430,950ポンド/年のコスト削減、等が挙げられる。

D. 考察

1) 我が国における遺伝子検査の現状と小児慢性特定疾患治療研究事業対象疾患に対する適応

我が国において遺伝子検査は診療におけるその有用性が大きいにも関わらず、検査へのアクセス権の保障、情報の共有等の面においては欧米諸国に大きく遅れをとっている。その主な原因として、遺伝子検査のほとんどが保険収載されていないこと、遺伝子検査が遺伝子解析研究に依存して実施されるばかりで、遺伝子検査ネットワークが確立されていないことが挙げられる。

保険適応については、我が国の医療制度の中で数千を超す遺伝子検査のすべてが保険収載となることは現実的には考えにくく、適切な価格設定のもと、公的に遺伝子検査を行うというのがより現実的であると考え。したがって、その実現のためには、後者に挙げた遺伝子ネットワークの構築が必要であると考え。

2) 英国の遺伝子検査ネットワーク UKGTN の実態調査

UKGTN は英国全体をカバーした確立された遺伝子検査ネットワークである。gene dossier process をとり、遺伝子検査の質を担保する仕組みが整っている点が非常に素晴らしい。また、遺伝子検査の依頼の際には、専門家の判断が入ることにより、検査機関は不要な遺伝子検査は受けず、必要かつ適切な症例にのみ遺伝子検査が実施されるシステムになっている。

さらに、このような遺伝子検査ネットワークを構築し、遺伝子検査が広く行われるようになったことで、医療コスト削減につながることも実証している。

我が国と英国では保険制度に相違はあるものの、我が国でも遺伝子検査拠点を全国に配し、国の資金援助を受ける等して、類似の遺伝子検査ネットワークを構築、運営していく

ことは、社会における医療コストの配分を変え等々の工夫により実現可能であると考え。

E. 結論

小児慢性特定疾患の中には遺伝性疾患が多く含まれており、この遺伝子検査ネットワークの構築により、患者は迅速に正確な診断を受けることによる恩恵を受けられるであろうし、社会は医療費の削減という恩恵を受ける可能性が示唆された。

我が国では遺伝子検査の多くが保険適応となっておらず、遺伝子検査へのアクセス権が平等に保障されていない現状にあるが、UKGTN のように国により認定された遺伝子検査拠点を配し、国から検査拠点へ資金援助を行うことにより、遺伝子検査が必要な患者に等しく検査へのアクセス権を保障でき、患者にも社会にも恩恵を生み出すことが期待される遺伝子検査ネットワークの構築については、我が国においても実現可能であり、極めて有用であると判断された。今後は、我が国において、遺伝子検査ネットワークの構築が現実のものとなることが期待される。

【参考文献】

- 1) 松原洋一：稀少遺伝性疾患の遺伝子診断．小児科診療 72(1): 139-144. 2009
- 2) 辻省次：遺伝子診断の ABC．神経治療 30(5): 597. 2013
- 3) 松原洋一：存亡の危機に瀕する稀少遺伝性疾患の遺伝子検査．医学のあゆみ 225(9): 840-844. 2008
- 4) 小杉眞司：遺伝カウンセリングと情報ネットワーク．ゲノム医学 3(1): 91-95. 2003
- 5) 菅野康吉：家族制腫瘍-遺伝子診断の実施の方法と問題点．Biotherapy 25(1): 565-573. 2011
- 6) 宇佐見真一：難聴の遺伝子診断．

- Audiology Japan. 54: 44-55. 2011
- 7) UK Genetic Testing Network: UKGTN celebrating 10 years. 2012
 - 8) UK Genetic Testing Network: Genetic testing for neurological conditions meeting report. 2013
 - 9) UK Genetic Testing Network: UKGTN Guide to centres with specialist expertise for rare genetic disorders. 2013
 - 10) Mark Kroese et al.: How can genetic tests be evaluated for clinical use? Experience of the UK Genetic Testing Network. European Journal of Human Genetics 15: 917-921. 2007
 - 11) UK Genetic Testing Network: Molecular genetic test activity rates in the United Kingdom 2011/12

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

【参考 Website】

- 1) GENDIA (for GENetic DIAgnostic Network) <http://www.gendia.net>
- 2) UKGTN <http://ukgt.nhs.uk>
- 3) Genetics Home Reference <http://ghr.nlm.nih.gov>
- 4) The Genetic Testing Registry <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/>
- 5) Prevention Genetics <https://www.preventiongenetics.com>
- 6) 滋賀医科大学医学部附属病院 臨床遺伝相談科
http://www.shiga-med.ac.jp/hospital/doc/department/department/clinical_heredit/

表 1. 我が国における保険適応の遺伝子検査対象疾患

1. デュシェンヌ型筋ジストロフィー	2. ベッカー型筋ジストロフィー	3. 福山型先天性筋ジストロフィー
4. 栄養障害型表皮水疱症	5. 家族性アミロイドーシス	6. 先天性 QT 延長症候群
7. 脊髄性筋萎縮症	8. 中枢神経白質形成異常症	9. ムコ多糖病 I 型
10. ムコ多糖病 II 型	11. ゴーシェ病	12. ファブリ病
13. ポンペ病	14. ハンチントン舞蹈病	15. 球脊髄性筋萎縮症
16. フェニルケトン尿症	17. メープルシロップ脳症	18. ホモスチン脳症
19. シトルリン血症	20. アルギノコハク酸血症	21. メチルマロン酸血症
22. プロピオン酸血症	23. イソ吉草酸血症	24. チルクロトニルグリシン血症
25. HMG 血症	26. 複合カルボキシラーゼ血症	27. グルタル酸血症 I 型
28. MCAD 欠損症 I 型	29. VLCDA 欠損症	30. MTP (LCHAD) 欠損症
31. CPT1 欠損症	32. 筋強直性ジストロフィー	33. 隆起性皮膚繊維肉腫
34. 先天性銅代謝異常症	35. 色素性乾皮症	36. 先天性難聴

※ web site 6) より

表 2. 2011-2012 年の 1 年間で UKGTN を通して行われた遺伝子検査の数 (地域別)
(/100,000 人)

地域名	年齢調整後	検査実数
ENGLAND	143	136
SCOTLAND	219	204
NORTHERN IRELAND	157	155
WALES*	不明	127
UK	145	142

* Wales は 2010-2011 年のデータを使用

※ web site 11) より

表 3. UKGTN で承認されているパネルテスト (2013 年)

PANEL TEST (TOTAL 12)	NUMBER OF CONDITIONS TESTED	NUMBER OF GENES TESTED
Cardiomyopathy	5	28
Dementia	25	16
Neuropathy, epilepsy & spastic paraplegia	233	124
Congenital cataract	206	108
Joubert & related syndromes	3	18
Parkinson disease	8	6
Brain channelopathy	21	11
Muscle channelopathy	9	5
Steroid resistant nephrotic syndrome	15	16
Entire mitochondrial genome	10	37
Mitochondrial DNA depletion syndrome	15	13
Conditions that cause progressive external ophthalmoplegia with mitochondrial DNA deletions	8	13

※ Dr Mark Kroese によるプレゼンテーション “UKGTN Genetic Test Evaluation Process” より、本人の許可を得て転載

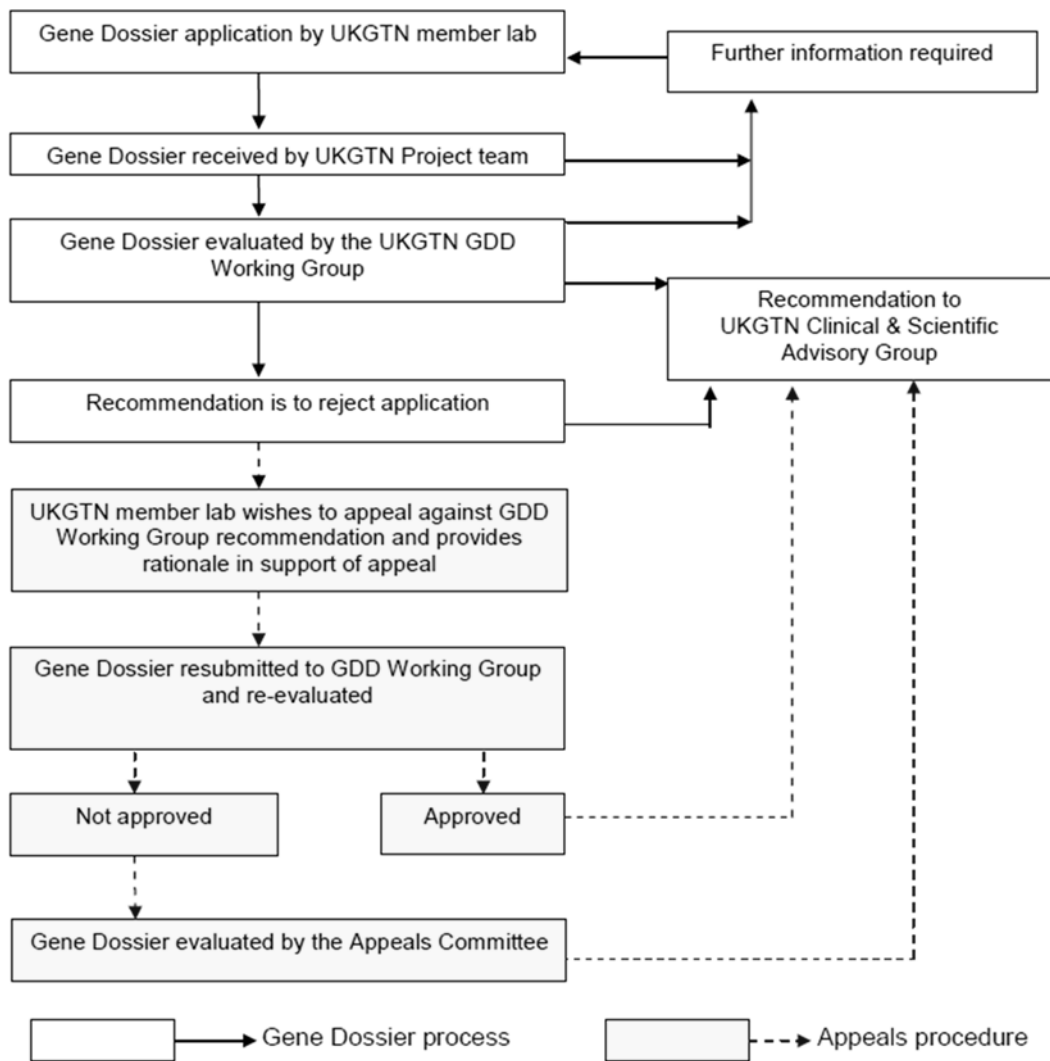
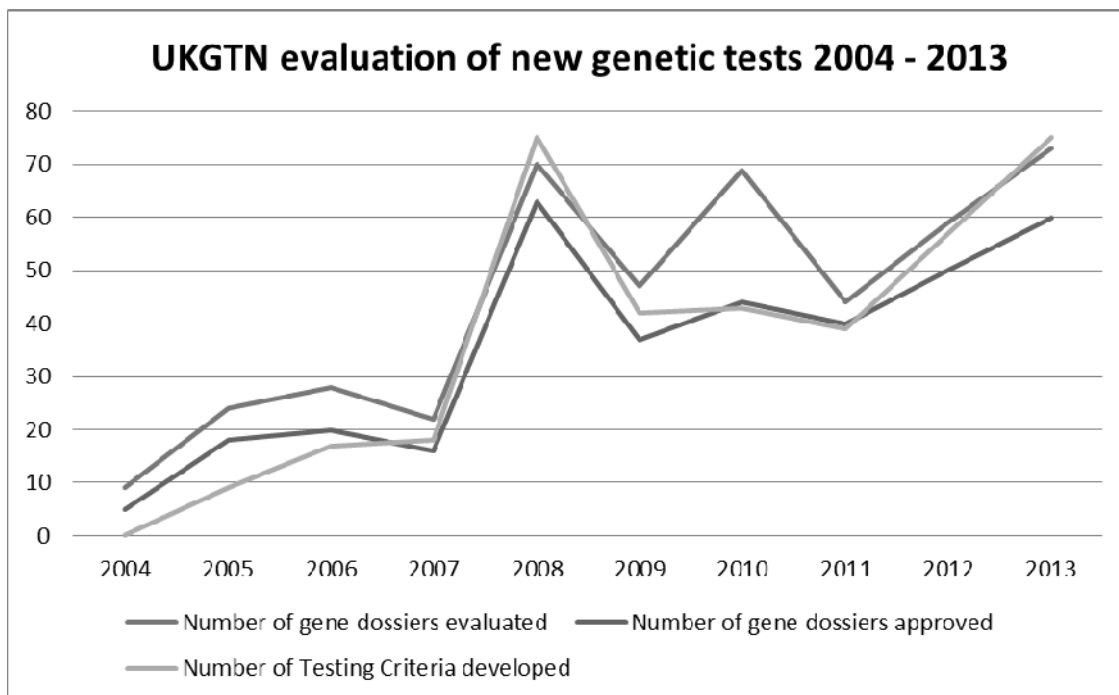


図 1. gene dossier の評価の流れ

※ Dr Mark Kroese によるプレゼンテーション “UKGTN Genetic Test Evaluation Process” より、本人の許可を得て転載

グラフ 1. UKGTN が評価した新しい遺伝子検査の数



※ Dr Mark Kroese によるプレゼンテーション “UKGTN Genetic Test Evaluation Process” より、本人の許可を得て転載

Name of Disease/test:
Steroid Resistant Nephrotic Syndrome; NPSH2 testing

Referrals only will be accepted from one of the following:
 (Please indicate with a tick which category refers to the referrer).

Referrer	Tick if this refers to you.
Paediatric Nephrologist	
Consultant Clinical Geneticist	

Minimum criteria required for testing to be appropriate as stated in the Gene Dossier:

Criteria	Tick if this patient meets criteria
Presence of nephrotic syndrome (Serum albumin < 25g/l and urine albumin > 4 mg/m2/h or urine albumin/creatinine ratio > 100 mg/mmol), that is either:	
1) resistant to treatment with steroids, or	
2) present in the first 3 months of life, or	
3) has a histological picture of FSGS on biopsy.	

If the sample does not fulfil these criteria and you still feel that testing should be performed please contact the Paediatric Nephrology Service at the Royal Manchester Children’s Hospital 0161 727 2357 to discuss testing of the sample.

図 2. 遺伝子検査依頼の例

※ Dr Mark Kroese によるプレゼンテーション “UKGTN Genetic Test Evaluation Process” より、本人の許可を得て転載