

## —特集 [患者さんの生活の質 (QOL) 向上を目指して！—自由診療を中心に (6)]—



## 自由診療で行う遺伝学的検査

山田 岳史<sup>1,2</sup> 山口 達郎<sup>2</sup> 上原 圭<sup>1,2</sup> 佐原 知子<sup>2</sup>  
平岡さゆり<sup>2</sup> 三宅 秀彦<sup>2</sup> 吉田 寛<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 日本医科大学消化器外科

<sup>2</sup> 日本医科大学遺伝診療科

## はじめに

遺伝医学が進歩し、単一遺伝子疾患では原因遺伝子同定に基づく病態解明と治療法開発に貢献している。多因子疾患では発症に関わる遺伝要因の解明や、薬物応答に関係する個体差の解明など、幅広く医学・医療の分野に応用可能な成果をもたらしている。また、悪性疾患では腫瘍細胞が有する体細胞変異により治療法が異なることがある。したがって、今後、遺伝子関連検査（遺伝学的検査、体細胞遺伝子検査および病原体遺伝子検査）を行うことで利益が得られる症例の増加が予想される。現在、遺伝子関連検査が保険適用とされている疾患が増加しつつあるが、いまだ保険適用とされていない疾患は数多く、また未発症者の遺伝学的検査（生殖細胞系列遺伝子検査）は保険適用とされていない。したがって遺伝子関連検査における自由診療が果たす役割は小さくない。本稿では、遺伝性疾患および悪性疾患における保険適用とされた遺伝子関連検査の現状と、自由診療の必要性について概説する。

## ゲノム医療と遺伝学的検査

ゲノムとは、遺伝子「gene」と、すべてを意味する「-ome」を合わせた造語で、その生物種が持つ遺伝子のフルセットを指すが、DNAそのもの、あるいはDNAに含まれる遺伝情報全体を指すこともある。ゲノム情報は体をつくるための、いわば設計図のようなもので、それらを網羅的に調べ、その結果をもとにして、より効率的・効果的に病気の診断と治療などを行うのがゲノム医療である。

遺伝学的検査は、特定の染色体や遺伝子について、病的バリエーションが存在しないかどうかを調べる検査である。遺伝性疾患の有無、薬剤に対する代謝異常、被検者とその血縁者の遺伝情報・家系情報を解析する発症前診断、がんや生活習慣病などにかかりやすいかどうかの診断など、予防医学を前提としたものにまでその役割を拡大してきている。しかし、遺伝学的検査は

その特性から、遺伝性疾患を有する可能性があるすべての患者に強制するものではなく、施行するにあたっては表1に示す遺伝情報の特性を考えた上で判断する必要がある。

## バリエーション (variant) と変異

遺伝情報の多様性を反映して出現する個々の『多様性』を示す用語として、以前は変異 (mutant) が用いられてきたが、現在はバリエーションと呼ぶ。バリエーションとは、単に標準的ヒトゲノム配列とは異なることを意味し、病的な意義の有無にふれていない。臨床的に病的意義がある場合には pathogenic (病的)、病的意義がない場合には benign (病的でない) と呼び病的意義が明らかでないバリエーションは variant of uncertain significance (VUS) という。

## 遺伝子多型 (genetic polymorphism) と VUS

ヒト遺伝子の塩基配列には個人差があり、個体間の塩基配列の違いは1,000塩基に1カ所程度 (0.1%) と考えられている。一般集団中で100人に1人 (1%) 以上の頻度で認められる遺伝子バリエーションは遺伝子多型 (genetic polymorphism) と呼ばれ、大部分は病的意義のないものであるが、一部が比較的低リスクの、単一あるいは多因子遺伝疾患の原因となる場合がある。一方、既知の遺伝性疾患の原因遺伝子に1%以下の低頻度で認められる変異の多くは検査会社の報告書でVUSとして取り扱われる場合が多い。遺伝性乳癌卵巣癌の原因遺伝子であるBRCA1/BRCA2では、VUSの頻度は6.5%と報告されている。

## 血縁者の遺伝学的検査

遺伝学的検査は、治療にはもちろん予防医学においてもその有用性は大きい。顕性遺伝形式をとる疾患では、発症者の第1度近親者が病的バリエーションを有する可能性は50%である。遺伝性悪性腫瘍のほとんどは顕

表1 遺伝情報の特殊性

1	生涯変化しない
2	血縁者間で一部共有される
3	血縁関係にある親族の遺伝型や表現型が比較的正確な確率で予測できる
4	非発症保因者（将来的に病的バリエーション（変異）に起因する疾患を発症する可能性はほとんどないが、当該病的バリエーション（変異）を有しており、次世代に伝える可能性のある者）の診断ができる場合がある
5	発症する前に将来の発症の可能性についてほぼ確実に予測することができる場合がある
6	出生前遺伝学的検査や着床前遺伝学的検査に利用できる場合がある
7	不適切に扱われた場合には、被検者および被検者の血縁者に社会的不利益がもたらされる可能性がある
8	あいまい性が内在している（あいまい性とは、結果の病的意義の判断が変わりうること、病的バリエーション（変異）から予測される、発症の有無、発症時期や症状、重症度に個人差がありうること、医学・医療の進歩とともに臨床的有用性が変わりうること等である）

性遺伝形式であるため、近親者が遺伝学的検査を受ける意義は大きい。しかしながら、血縁者の遺伝学的検査はすべて自由診療で行われる。発症者と同じ病的バリエーションのみを検査するため、原因遺伝子すべてを調べるよりも低額であるが、50,000円程度が必要である。

同じ病的バリエーションを有する親子であっても、表現型が異なることもあるため<sup>1</sup>、起こりうる疾病すべてを想定してサーベイランスを行う必要がある。

#### 保険適用とされている遺伝学的検査

遺伝学的検査は遺伝性疾患が疑われる場合に行うものとし、原則として患者1人につき1回に限り算定できる。ただし、2回以上実施する場合は、その医療上の必要性について診療報酬明細書の摘要欄に記載する必要がある。令和2年度診療報酬改定により140疾患において遺伝学的検査が保険適用とされたが、令和4年度診療報酬改定により191疾患に増加した（表2）。しかし、原因遺伝子が明らかにされている遺伝性疾患はOnline Mendelian Inheritance in Man (OMIM) ウェブサイトによると、約5,700あり、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外である。191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。

保険適用とされている遺伝学的検査は、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）の3つに分類されている。指定難病338疾患のうち一部の疾患では、客観的診断基準として遺伝学的検査が求められるよう

になり、医療費助成のために遺伝学的検査が必須とされる疾患もある。遺伝性疾患でありながら、血縁者に罹患者がいない場合も少なくないため、遺伝学的検査の意義は大きい。当科でも血縁者に罹患者がいない Ehlers-Danlos syndrome（常染色体顕性遺伝疾患）を2例経験している<sup>2,3</sup>。しかし、338疾患の2/3を占める遺伝性疾患の中で1/3で遺伝学的検査が保険適用になっていない。

#### がんゲノム医療

2019年より包括的がんゲノムプロファイリング検査を用いたがんゲノム医療が保険適用となった。対象は希少がん、原発不明がん、小児がんなどの標準治療がない固形がん、あるいは局所進行もしくは転移が認められ標準治療が終了した（もしくは終了が見込まれる）固形がんである。検査は、がんゲノム医療中核拠点病院、拠点病院、連携病院などの指定病院でのみ受けられることができる。

現在、腫瘍組織を用いる FoundationOne<sup>®</sup> CDx がんゲノムプロファイル（がんに関連する324遺伝子を調べる）と OncoGuide<sup>™</sup> NCC オンコパネル（がんに関連する124遺伝子を調べる）、血液を用いる FoundationOne<sup>®</sup> Liquid CDx がんゲノムプロファイル、Guardant360 CDx、GenMineTOP が保険適用とされているが、PleSSision-Panel 検査や PleSSision-Exome 検査が保険適用外で、自由診療として行われている。PleSSision-Panel 検査は OncoGuide<sup>™</sup> NCC オンコパネルとほぼ同数のがんに関連した145遺伝子を調べるが、PleSSision-Exome 検査ではヒトのほぼすべての遺伝子（約2万種類）を調べる。

本検査を受けることで、7~13%の患者が治療薬を見つめることができる一方で、約5%の患者が遺伝性腫瘍の可能性を指摘される。本邦の大腸癌患者では MSH2, MLH1, MSH6, PMS2, 等の Lynch syndrome

表2 保険承認されている遺伝学的検査

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
算定 区分 疾患名	算定 区分 疾患名	算定 区分 疾患名
ア デュシェンヌ型筋ジストロフィー ベッカー型筋ジストロフィー 家族性アミロイドーシス	ア 福山型先天性筋ジストロフィー 脊髄性筋萎縮症	ア 栄養障害型表皮水疱症 先天性QT延長症候群
イ 球脊髄性筋萎縮症	イ ハンチントン病 網膜芽細胞腫 甲状腺腫様痛 多発性内分泌腫瘍症1型	ウ メーブルシロップ尿症 メチルマロン酸血症 プロピオン酸血症 メチルクロトニルグリシン尿症 MTP(LCHAD)欠損症 色素性乾皮症 ロイスディーツ症候群 家族性大動脈瘤・解離 神経有棘赤血球症 先天性筋無力症候群 原発性免疫不全症候群 ペリー症候群 クルーゼン症候群 ファイファー症候群 アントレー・ビクスラー症候群 タンジール病 先天性赤血球形成異常性貧血 若年発症型両側性感音聴 尿素サイクル異常症 マルファン症候群 血管型エーラスダロス症候群 遺伝性自己炎症疾患 エプスタイン症候群
ウ 筋強直性ジストロフィー 先天性難聴	ウ フェニルケトン尿症 ホモシチン尿症 シトルリン血症(1型) アルギノコハク酸血症 イノ吉草酸血症 HMG血症 複合カルボキシラーゼ欠損症 グルタル酸血症1型 MCAD欠損症 VLCAD欠損症 CPT1欠損症 隆起性皮膚線維肉腫 先天性銅代謝異常症	エ 神経有棘赤血球症 先天性筋無力症候群 原発性免疫不全症候群 ペリー症候群 クルーゼン症候群 ファイファー症候群 アントレー・ビクスラー症候群 タンジール病 先天性赤血球形成異常性貧血 若年発症型両側性感音聴 尿素サイクル異常症 マルファン症候群 血管型エーラスダロス症候群 遺伝性自己炎症疾患 エプスタイン症候群
エ ライゾーム病(ムコ多糖症I型, ムコ多糖症II型, ゴーシェ病, ファブリ病およびポンベ病を含む.) 脆弱X症候群	エ フリオン病 クリオピリン関連周期熱症候群 神経フェリチン症 先天性大脳白質形成不全症(中枢神経白質形成異常症を含む.) 環状20番染色体症候群 PCDH19関連症候群 低ホスファターゼ症 ウィリアムズ症候群 アペール症候群 ロスムンド・トムソン症候群 ブラダー・ウィリ症候群 1p36欠失症候群 4p欠失症候群 5p欠失症候群 第14番染色体父親性ダイソミー症候群 アンジェルマン症候群 スミス・マギニス症候群 22q11.2欠失症候群 エマヌエル症候群 脆弱X症候群関連疾患 ウォルフラム症候群 高IgD症候群 化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ症候群 先天異常症候群	オ ドラベ症候群 コフィン・シリス症候群 歌舞伎症候群 肺胞蛋白症(自己免疫性又は先天性) スーナン症候群 骨形成不全症 脊髄小脳変性症(多系統萎縮症を除く) 古典型エーラス・ダンロス症候群 非典型型溶血性尿毒症症候群 アルポート症候群 ファンコニ貧血 遺伝性鉄芽球性貧血 アラジール症候群 ルビンシュタイン・テイビ症候群 ミトコンドリア病
オ TNF受容体関連周期症候群 中條-西村症候群 家族性地中海熱 ベスレムミオパチー 過剰自己食食を伴うX連鎖性ミオパチー 非ジストロフィー性ミオトニー症候群 遺伝性周期性四肢麻痺 禿頭と変形性脊椎症を伴う常染色体劣性白質脳症 結節性硬化症 肥厚性皮膚骨膜炎	オ セビアプテリン還元酵素欠損症 芳香族L-アミノ酸脱炭酸酵素欠損症 オスラー病 CFC症候群 コステロ症候群 チャージ症候群 リジン尿性蛋白不耐症 副腎白質ジストロフィー ブラウ症候群 瀬川病 鰓耳腎症候群 ヤング・シンブソン症候群 先天性腎性尿崩症 ビタミンD依存性くる病/骨軟化症 ネイルパテラ症候群(爪膝蓋症候群)/ LMX1B関連腎症 グルコーストランスポーター1欠損症 甲状腺ホルモン不応症 ウィーバー症候群 コフィン・ローリー症候群 モワット・ウィルソン症候群 肝型糖原病(糖原病I型, III型, VI型, IXa型, IXb型, IXc型, IV型) 筋型糖原病(糖原病III型, IV型, IXd型) 先天性プロテインC欠乏症 先天性プロテインS欠乏症 先天性アンチトロンピン欠乏症 筋萎縮性側索硬化症 家族性特発性基底核石灰化症 縁取り空砲を伴う遠位型ミオパチー シュワルツ・ヤンペル症候群 肥大型心筋症 家族性高コレステロール血症 先天性ミオパチー 皮膚下梗塞と白質脳症を伴う常染色体優性脳動脈症 神経軸索スフェロイド形成を伴う遺伝性びまん性白質脳症 先天性無痛無汗症 家族性良性慢性天疱瘡 那須・ハコラ病 カーニー複合 ペルオキシソーム形成異常症 ペルオキシソームβ酸化系酵素欠損症 プラスマローゲン合成酵素欠損症 アカタラセミア 原発性高シュウ酸尿症I型 レフサム病	オ 先天性葉酸吸収不全症 異型ボルフィリン症 先天性骨髄性ボルフィリン症 急性間欠性ボルフィリン症 赤芽球性プロトボルフィリン症 X連鎖優性プロトボルフィリン症 遺伝性コプロボルフィリン症 晩発性皮膚ボルフィリン症 肝性骨髄性ボルフィリン症 原発性高カイロミクロン血症 無βリポタンパク血症 タナトフォリック骨異形成症 遺伝性膝炎 嚢胞性線維症 アッシュャー症候群(タイプ1, タイプ2, タイプ3) カナバン病 先天性グリコシルホスファチジルイノシトール欠損症 大理石骨病 脳クレアチン欠乏症候群 ネフロン癆 家族性低βリポタンパク血症1(ホモ接合体) 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症

表3 BRCA1/2の遺伝学的検査が保険適用とされている患者

1	転移性、再発もしくはHER2陰性の術後薬物療法の適応となる乳癌患者
2	初発の進行卵巣癌患者
3	治療不能な膵癌患者
4	転移性去勢抵抗性前立腺癌患者
5	遺伝性乳癌卵巣癌症候群が疑われる乳癌もしくは卵巣癌患者

表4 どのような乳癌患者にBRCA遺伝学的検査を推奨するか？

1	検査を検討している本人の乳癌の罹患状況を問わず、血縁者がすでにBRCA1/2に病的バリエーションをもっていることがわかっている
2	45歳以下で診断された乳癌
3	60歳以下でサブタイプがトリプルネガティブと診断された乳癌
4	両側または片側に2個以上の原発性乳癌を診断された
5	男性で乳癌と診断された
6	血縁者（第三度近親者以内）に乳癌または卵巣癌、膵癌患者がいる
7	HER2陰性の手術不能または転移再発乳癌でオラパリブの投与が検討されている
8	がんゲノムプロファイリング検査の結果、BRCA1/2の病的バリエーションを生まれつきもっている可能性がある

の原因遺伝子や、遺伝性乳癌卵巣癌症候群の原因遺伝子であるBRCA1, BRCA2, Li-Fraumeni症候群の原因であるTP53に病的バリエーションが見つかることが多い<sup>4</sup>。BRCA1またはBRCA2に病的バリエーションを有する場合には、乳癌、卵巣癌以外にも前立腺癌、膵癌、食道癌、胃癌、胆管癌等のリスクが高いことも報告されており<sup>5</sup>、血縁者が、がん発症リスクを知るために遺伝学的検査を受ける意義は大きい<sup>6</sup>が、これらはすべて自由診療の対象となる。

#### 遺伝性腫瘍

遺伝性腫瘍が疑われる患者に対する遺伝学的検査で最も多いのは遺伝性乳癌卵巣癌に対するBRCA1/2の検査である。BRCA1/2の遺伝学的検査が保険適用とされる条件を表3に示す。すべての卵巣癌患者がBRCA1/2遺伝学的検査の対象となるが、乳癌患者では表4に示した条件があてはまる患者のみが保険適用となり、その他の患者でBRCA1/2の遺伝学的検査を行う場合には自由診療である。

遺伝性(家族性)大腸腺腫症(Familial adenomatous polyposis: FAP)は大腸に多数のポリープを認める遺伝性疾患であるが、典型例では大腸に100個以上認めるため、遺伝学的検査は必須ではない。しかし、これら典型例で、APCに病的バリエーションが同定されるのは60%である<sup>6</sup>。ポリープが20個以上あるが100個以内の場合にはAttenuated typeのFAPが疑われ、家族歴の聴取とともに責任遺伝子であるAPCやMUTYHの遺伝学的検査が有用であることがあるが、これらの

遺伝学的検査は自由診療である。

#### 周産期医療における自由診療

周産期医療と関連した保険適用されている代表的な遺伝学的検査として、産前産後染色体検査(POC)とY染色体微小欠失検査がある。POCの保険適用は、自然流産の既往のある患者が対象となり、施設要件がある。Y染色体微小欠失検査は、生殖補助医療を受けている不妊症の男性患者に対して、精巣内精子採取術の適応の判断を目的として実施できる。一方、自由診療で行われている検査として、着床前診断や出生前診断がある。これらの検査は主に染色体疾患が対象となっているが、家族歴などリスクのあるカップルに対しては遺伝子解析が用いられる。他の自由診療の検査としては常染色体潜性遺伝病の保因者をあらかじめ調べるcarrier screeningがあり<sup>7</sup>、海外では消費者直販型遺伝子検査、いわゆるDTC(direct to consumer)遺伝子検査として販売されている国もある。これらの検査はカップルの妊娠や出産における意思決定に役立つ可能性をもつが、必ずしも受けなくてはならない検査とも言いがたい。したがって、後述する遺伝カウンセリングの実施が必要と考えられる。

#### 遺伝カウンセリング

『医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン』(2022年版)には、“遺伝学的検査・診断に際して、必要に応じて適切な時期に遺伝カウンセリングを実施する。遺伝カウンセリングは、情報提供だけで

はなく、患者・被検者等の自立的選択が可能となるような心理的社会的支援が重要であることから、当該疾患の診療経験が豊富な医師と遺伝カウンセリングに習熟した者が協力し、チーム医療として実施することが望ましい。”と記載されており、遺伝学的検査を受けるすべての患者が遺伝学的検査を受ける前後に遺伝カウンセリングを受けることが推奨されている。しかし、未発症者の遺伝カウンセリングは自由診療である。

未発症であるがゆえに、遺伝学的検査を受けるべきかどうかを判断するために、専門家から遺伝学的検査を受けることのメリットとデメリット、受けないことのメリットとデメリットに関する十分な説明が必要とされている。

### おわりに

近年の遺伝学的検査の進歩には目を見張るものがあるが、まだまだ患者の健康にとって有用な検査の多くが自由診療であり、未発症血縁者の検査はすべて自由診療である。古くから『予防に優る治療なし』と言われるが、類縁疾患の遺伝学的検査を含めたパネル検査により疾患リスクを有する未発症者を拾い上げ、効率よくサーベイランスが行えるような医療体制が一日でも早く整うことを期待している。

Conflict of Interest：開示すべき利益相反はなし。

### 文献

1. Kananazawa Y, Yamada T, Yamaguchi T, et al: A novel germline SMAD4 variant detected in a Japanese family with juvenile polyposis syndrome and hereditary hemorrhagic telangiectasia. Japanese

journal of clinical oncology 2023; 53: 275-279.

2. Kakinuma D, Yamada T, Kanazawa Y, Matsuno K, Sahara T, Yoshida H: A case of vascular Ehlers-Danlos syndrome with a ruptured hepatic artery after surgical treatment of peritonitis caused by the perforation of the colon. Surgical case reports 2021; 7: 74.
3. Kanaka S, Yamada T, Matsuda A, et al: Successful multidisciplinary management of vascular Ehlers-Danlos syndrome. Clinical journal of gastroenterology 2022; 15: 146-150.
4. Fujita M, Liu X, Iwasaki Y, et al: Population-based Screening for Hereditary Colorectal Cancer Variants in Japan. Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association 2022; 20: 2132-2141.
5. Momozawa Y, Sasai R, Usui Y, et al: Expansion of Cancer Risk Profile for BRCA1 and BRCA2 Pathogenic Variants. JAMA oncology 2022; 8: 871-878.
6. Grover S, Kastrinos F, Steyerberg EW, et al: Prevalence and phenotypes of APC and MUTYH mutations in patients with multiple colorectal adenomas. JAMA: the journal of the American Medical Association 2012; 308: 485-492.
7. American College of Obstetricians and Gynecologists: Committee Opinion 691 Carrier Screening for Genetic Conditions. <https://www.acog.org/-/media/project/acog/acogorg/clinical/files/committee-opinion/articles/2017/03/carrier-screening-for-genetic-conditions.pdf> Accessed Oct 1 2023.

(受付：2023年10月15日)

(受理：2023年11月7日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的で、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。