

(2018.3.25 修正)

(2019.5.26 修正)

(2020.2.23 修正)

## 遺伝学的検査 Q and A

### 1. 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」とはどのようなものですか？

遺伝子医学の進歩に伴い、遺伝学的検査が日常診療で広く有効に利用される時代となりました。日本医学会は、この時代的背景を考慮して、国民により良い医療を提供するために医師等が医療の場において、遺伝学的検査・診断を適切かつ効果的に実施することが必要と考え、その実施の際に医師等が留意すべき基本的事項と原則を「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」（以下医学会ガイドライン）としてまとめたものです。すなわち、医学会ガイドラインは、各診療科や専門領域に共通する総論的な指針を示しているといえます。

### 2. なぜ、日本小児科学会が医学会ガイドラインを補足する必要があるのですか？

医学会ガイドラインでは、「各医学会分科会が、疾患（群）、領域、診療科ごとのガイドラインやマニュアル等を本ガイドラインの趣旨に則して作成し、医療関係者はそれに従って適切な医療を実施することが推奨される」とあります。すなわち、日本医学会の分科会である日本小児科学会では、小児医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドラインやマニュアル等を作成することが求められているのです。

### 3. 日本医学会ガイドラインにおける“遺伝学的検査”とはどのようなものですか？

遺伝学的検査とは、ヒト生殖細胞系列（\*）における遺伝子変異もしくは染色体異常に関する検査及びそれらに関連する検査を意味しています。医療の場において実施される遺伝学的検査には、すでに発症している患者の診断を目的とした検査のみならず、保因者検査、発症前検査、易罹患性検査、薬理遺伝学検査、出生前検査、先天代謝異常症等に関する新生児マス・スクリーニングなどが含まれます。

（\*）ヒト生殖細胞系列変異(Germline mutation)は、次世代に遺伝する可能性があるため、腫瘍などにおける体細胞変異(Somatic mutation)と対比させるために用いられる。

### 4. 小児科領域で遺伝学的検査を行う際に考慮すべき課題で、医学会ガイドラインで言及されていない問題にはどのようなものがありますか？

医学会ガイドラインは、各診療科や専門領域に共通する総論的な指針ですので、小児科領域に特化された問題については、詳しく記載されていません。医学会ガイドラインに記載されていない課題には以下のようなものがあります。

- (1) インフォームド・コンセントやアセントを取得する年齢および説明内容
- (2) 小児期に保護者等の代諾で実施した遺伝学的検査を本人の成長後に開示する必要性とその方法
- (3) 特定の疾患の発症リスクの高い家系における次子の再発リスクの推定および出生前診断の進め方
- (4) 検査前の倫理委員会での承認の必要性
- (5) 遺伝学的検査としての新生児マス・スクリーニングの位置づけ

## 5. 未成年者などを対象とするインフォームド・コンセントやアセントを必要とする年齢については、どのように考えたらよいのでしょうか？

医学会ガイドラインでは、「未成年者など同意能力がない者を対象とする遺伝学的検査」の項目の中で、検査の実施においては、代諾者の同意を得ることと、被検者の理解度に応じた説明と本人の了解を得ること（インフォームド・アセント）が望ましいとされています。この記載に基づき、日本小児科学会は、概ね小学生及び中学生の年齢の被検者に対して、インフォームド・アセントをとることとし、被検者の状況、理解力、成熟度などを考慮して、最終的には主治医（検査をオーダーする医師）が適切に判断すべきと考えます。また、未成年者であっても、概ね中学生より上の年齢の同意能力のある者からは、インフォームド・コンセントをとることを考慮してください。

なお、保護者に対しては、インフォームド・コンセントをとる必要があります。

（インフォームド・コンセント及びアセントを必要とする年齢について）

以下に、インフォームド・コンセント及びアセントを必要とする年齢について、ひとつの目安を示す。被検者が概ね小学生の年齢の場合には、本人が理解できる範囲でわかりやすい説明をし、インフォームド・アセントを得ることを試みる。また、その旨を診療録に記載する。被検者が概ね中学生かそれより上の年齢で同意能力のない場合には、本人が理解できる範囲でわかりやすい説明をし、インフォームド・アセントを得る。その確認については、文書に同意の署名と年月日も記載することが望ましい。被検者が概ね中学生より上の年齢で同意能力のある場合には、インフォームド・コンセントをとる。なお、保護者からは、インフォームド・コンセントをとる。

## 6. 小児期に実施した遺伝学的検査を本人の成長後に開示する必要性とその方法についてはどのように考えればよいのでしょうか？

保護者等の代諾で小児期に実施した遺伝学的検査は、概ね16歳以上の理解能力が進んだ段階で本人に説明することを原則とします。将来発症することのない保因者診断や成年期以降にのみ発症する可能性のある発症前診断は原則行うべきではないが、意図せず偶然に判明する場合もあるため、そのような場合には、概ね16歳以上の理解能力が進んだ段階で本人がその検査結果の開示を希望するか否かを確認してください。その結果、開示の希望が確認された場合は、16歳以上20歳未満においては、本人の同意書への署名および保護者の

了解のもとに開示を行うことを原則とします。

## 7. 特定の疾患の発症リスクの高い家系における出生前診断を進める際に考慮すべきことにはどのようなことがありますか？

出生前診断には、不特定の妊婦やその配偶者（パートナー）を対象とした場合と、ある特定の疾患のリスクを有する家族だけが対象となる場合があります。前者は、染色体異常児を診断するために行われる胎児由来細胞の染色体検査などであり、後者は、先天代謝異常症などの重篤な単一遺伝子病を生んだことのあるカップルの次の妊娠の際の出生前診断などに相当します。後者については、小児科医の関与が特に必要ですので、以下の点に留意してください。

- (1) 重篤な単一遺伝子病の子どもを生んだカップルに対しては、適切な時期に次の子の希望を確認し、次子の再発リスクについての説明を受けることを勧める。多くの場合、妊娠が確認された後では、出生前診断の希望があっても実施困難になる場合が多いので、時間的余裕が保てるように配慮する。
- (2) 疾患によっては、胎児治療や出生直後からの治療開始により良好な予後が得られる場合もあることを説明する。
- (3) 有効な治療手段がない予後不良な疾患においては、出生前診断の目的が罹患児の場合の人工妊娠中絶につながる可能性があるので慎重に対応する。

## 8. 倫理委員会への申請が必要な場合は、どのような場合でしょうか？

医学会ガイドラインでは、倫理委員会への申請について特に記載はありませんが、日本小児科学会としては、発端者の確定診断等のために「診断的な意義が確立した遺伝学的検査」（後述）を実施する場合は、必ずしも倫理委員会の承認を必要としないと考えます。ただし、倫理委員会への申請については、最終的には個々の施設の判断となりますので、所属する施設の方針に従ってください。

診断の意義がすでに確立した遺伝学的検査とは、遺伝学的検査の臨床的妥当性、すなわち遺伝子変異と疾患発症との関連を明らかにする研究結果があり、さらにその結果が他の研究者により確認されていること、すなわち、ピアレビューのある学術雑誌に複数の科学論文が掲載され、かつ論文等によりその関係が否定されていない、という条件を満たす遺伝学的検査を意味します。

これに対して、当該疾患と遺伝子異常の関係が完全には解明されていない研究的要素がある遺伝学的検査や公的研究費を用いて分析が行われるためにヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する指針の適用となる場合は、倫理委員会への申請を検討してください。

## 9. 遺伝カウンセリングはどのような時に必要となりますか、また誰がすべきでしょうか。

遺伝学的検査は、すでに発症している患者の診断を目的として行われる場合と、疾患を発症していない人を対象として保因者診断・発症前診断・出生前診断を目的として行われる

場合があります。すでに発症している患者の診断を目的として行われる場合は、検査のオーダーを出す医師（日本医学会ガイドラインでは「主治医」と呼んでいます）が、患者や保護者に対してその検査の意義や限界について十分な説明を行ってください。検査の結果、特に心理社会的な支援が必要と判断された場合は、遺伝カウンセリングを考慮してください。また、疾患を発症していない人を対象として保因者診断・発症前診断・出生前診断を目的として遺伝学的検査を行う場合には、検査を行う前から遺伝カウンセリングを実施すべきです。

遺伝カウンセリングを行うにあたって、ある特定の資格が必要なわけではありませんが、日本医学会ガイドラインでは、遺伝カウンセリングを行う際には、当該疾患の診療経験が豊富な医師と遺伝医療に習熟した者が協力してチーム医療として行うことを推奨しています。遺伝カウンセリングを行うにあたっては、主治医は、臨床遺伝専門医や認定遺伝カウンセラーなどの有資格者と共同して行うことを考慮してください。

これに対して、当該疾患と遺伝子異常の関係が完全には解明されていない研究的要素がある遺伝学的検査や公的研究費を用いて分析が行われるためにヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する指針の適用となる場合は、倫理委員会への申請を検討してください。

#### **10. 小児科学会としての遺伝医療の教育・啓発活動について教えてください。**

医学会ガイドラインでは、各医学会分科会に対して、「それぞれの領域の疾患に関する遺伝医療や遺伝カウンセリングのあり方について教育・啓発を行うこと」が望まれています。日本小児科学会は日本医学会分科会のひとつとして、倫理委員会の中に設置された遺伝学的検査検討小委員会が中心となり、遺伝医療の教育・啓発活動を推進してまいります。

#### **11. マイクロアレイ染色体検査や次世代シーケンスなどの網羅的検査を行う上で注意すべきことがありますか？**

特定の染色体や遺伝子だけをターゲットとせず、全て、あるいは非常に多くのターゲットを一度に網羅的に調べることができるマイクロアレイ染色体検査や次世代シーケンスなど、新しい技術による検査が診療の場でも用いることができるようになりつつあります。実施にあたっては、これらの網羅的な検査にも限界があること、その一方で検査前には予測しなかった結果が意図せず偶発的に見つかる可能性があることに対して十分配慮する必要があります。

#### **12. 新型出生前診断とはどのようなものですか？**

新型出生前診断(NIPT)は、母体血を用いた胎児の染色体検査を行い、13 トリソミー、18 トリソミー、21 トリソミーの3種類の染色体異常の有無を調べるものです。次世代シーケンスを応用した検査です。現在、遺伝カウンセリングに関する臨床研究として日本産科婦人科学会が中心となって立ち上げたNIPTコンソーシアムを中心として進められています。分娩時35歳以上の高年妊娠の場合など、対象者が制限されています。適切な時期に遺伝カウンセリングを受けたのち、希望者だけに実施されます。得られる結果の精度はこれまで

の母体血を用いた検査方法より高いですが、確定的ではなく、陽性であった場合には確認のための羊水染色体検査が必要となります。NIPTが目的としている3種の染色体疾患はすべて小児科医が診療の対象としている疾患です。こどもの代弁者であるという小児科医の立場を自覚したうえで、それぞれのケースに応じて、慎重に対応する必要があります。

### 13. 2018年12月の改正医療法の施行によって、研究室等で実施している遺伝学的検査にどのような制約がかかりますか？

医療法の一部改正により、2018年12月1日より遺伝子関連検査・染色体検査における精度の確保のために設けるべき基準が定められました<sup>1)</sup>。これに伴い、「診療の用に供する検査」は精度管理等が制度的に行われている医療機関の中央検査室等<sup>2)</sup>で行うか、あるいは衛生検査所（いわゆる検査会社）に委託すること、という通達が出されました。ただ、小児科領域における希少疾患の遺伝学的検査は、それを専門とする大学やナショナルセンターなどの研究室で診療と研究の両方の目的で行われてきたのが実態です。通達は、倫理委員会が承認し、研究目的で行われた解析結果を、インフォームド・コンセントに基づいて開示することまで規制するものではありません。ただし、検査部門で行われているような精度管理が制度的に行われているものではないことを明記して報告するよう求められています<sup>3)</sup>。上記のほかに、検査を実際に提供する研究室が、組織的に医療機関の中央検査室等の一部となり、医療法に準拠した検体検査として実施する方法もあります。

1) 厚労省の下記ホームページを参照

[https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage\\_02251.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_02251.html)

<https://www.mhlw.go.jp/content/10800000/000402691.pdf>

2) 行政の監査対象となる病院の臨床検査部門であり、(1) 個々の検査について標準手順書が作られていること、(2) 定期的な精度管理が実行されていること、(3) 作業日誌や台帳が作成されていることが求められます。

3) 例文として「本検査は、医療法が定める検体検査の基準を満たしていません。したがって、本検査の結果は、直接診療に用いるのではなく、あくまで診療の参考として使用してください。なお、本報告書を診療録に添付することは可能です。詳細は、検査実施者にお尋ねください。」など。