(2018.3.25 修正)

(2019.5.26 修正)

(2020.2.23 修正)

(2024.7.21 改訂)

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。日本医学会が、この時代的背景を考慮して、医師等が国民により良い医療を提供するために、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、すべての医療従事者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です。

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、小児医療における遺伝学的検査・診断について、日本医学会の分科会である日本小児科学会がガイドラインを補足する必要があります。

3. 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、疾患に関連するヒト生殖細胞系列(*)における遺伝子のバリエーション(*)もしくは染色体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、保因者遺伝学的検査(***)、発症前遺伝学的検査、易罹患者遺伝学的検査、出生前遺伝学的検査、着床前遺伝学的検査、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。

(*) ヒト生殖細胞系列とは、次世代に遺伝する可能性がある細胞の系譜をさします。具体的には、ある個人の精子や卵子のもとになる細胞から次世代のもとになる精子や卵子までの全ての段階の細胞を指しています。生殖細胞系列にある遺伝的な変化は次世代に、あるいは血縁のある人々に同じ変化が共有される可能性があります。

(**) 生殖細胞系列にある遺伝情報の変化（主としてDNAの配列変化）を生殖細胞系列バリエーション(Germline variant)と呼びます。この用語は、腫瘍などにおける家族で共有することのない体細胞バリエーション(Somatic variant)と対比して用いられます。

(***) 生殖細胞系列のバリエーションについて、血縁のある家族が同じ変化をもつかどうかを検討する検査を保因者遺伝学的検査と呼びます。保因者は疾患を発症せず、またその子も発

症しない場合があるものの、一部あるいは例外的には同じ疾患を発症する場合があります、その検査の結果情報は慎重に取り扱う必要があります。

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に記載されていない小児科領域の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、その実施方法および説明内容（注意点）

(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

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）が望ましいとあります。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・アセントを取得することが望ましいとし、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・コンセントを取得することを考慮してください。なお、いずれの場合でも、保護者からは、インフォームド・コンセントを取得する必要があります。

（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、ひとつの目安を示します。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ます。また、その旨を診療録に記載します。被検者が概ね中学生かそれより上の年齢であって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・アセントを得る努力をします。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・コンセントを取得します。なお、どの場合でも保護者からは、インフォームド・コンセントを取得する必要があります。

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いいのでしょうか？

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し実施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として小児期に行うべきではありませんが、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、本人への開示の希望が確認された場合は、16 歳以上 18 歳未満の年齢に達したときに、本人の同意書への署名および保護者の了解のもとに本人へも開示を行うことを考慮します。

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、染色体疾患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の子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こ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、出生前診断の結果、罹患児の妊娠継続の中断につながる可能性があるため慎重に対応する。

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、すなわち遺伝子の病的バリエーション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。しかし、当該疾患と遺伝子のバリエーションの関係が完全には解明されていない場合があります。研究的要素がある遺伝学的検査や遺伝子解析が行われる場合には、各種の指針の適用を十分検討してください。

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（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、特定の資格は必要ではありませんが、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ってください。これに対して、当該疾患と遺伝子のバリエーション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人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針の適用となる場合には、倫理委員会へ申請してください。

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。

また、この一環として、出生前コンサルト小児科医制度（*）を発足しました。

（*）出生前コンサルト小児科医は、NIPT（non-invasive prenatal genetic testing）をはじめとする出生前検査について、検査を受けるべきかどうか悩む妊婦や、検査を受けた後の妊婦の相談を受けることができる小児科専門医です。出生前検査の対象となる染色体疾患等について、診療実績・専門知識などを有しており、前述の日本医学会の出生前検査認証制度等運営委員会による認証制度を支援する役割を持ちます。詳しくは、同制度のペー

ジ (https://www.jpeds.or.jp/modules/activity/index.php?content_id=419) にあります制度構想の経緯

(https://www.jpeds.or.jp/uploads/files/20220228_NIPT_seido_kakuritsu.pdf)、また同制度の Q and A (https://www.jpeds.or.jp/modules/members/index.php?content_id=141) を参照ください。

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。このような検討は、希少疾患や診断困難な疾患の診断率を向上させ質の高い医療提供に役立ちます。しかし、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。さらに、こうした解析の結果は、いまだ情報の蓄積が十分ではなく解釈にはあいまいさが残ります。経験豊富な専門家とともに、臨床症状との整合性を確認して慎重に実施する必要があります。

12. 新型出生前検査 (NIPT) とはどのようなものですか？

NIPT (non-invasive prenatal genetic testing) は、母体血を用いて胎児への侵襲なく遺伝学的情報を検討する検査です。従来からの胎児細胞を直接検討する検査との対比から新型出生前検査と称する場合があります。NIPT は次世代シーケンスの技術を応用し、現在、常染色体の異数性、すなわち、13 トリソミー、18 トリソミー、21 トリソミーの 3 種類の染色体疾患について調べるものが実施されています。検査の正確性の担保や、検査前後の包括的な支援体制が必要であり、日本では、2013 年に日本医学会が実施施設を認定する最初の制度ができ、認定を受けた施設で臨床研究として行われるようになりました。現在は、臨床研究が終了し、臨床検査として実施されています。2022 年 7 月に、新たに、出生前検査認証制度等運営委員会による認証制度が開始され、認証された医療機関および検査分析機関において行われています。NIPT を含む出生前検査は、胎児の状況を把握し、将来への予測と、家族形成の在り方を支援する目的で、妊娠・出産に関する包括的な支援の一環として提供されるべきものです。障害のある人が障害のない人と同等に生活し、ともにいきいきと活動できる社会を目指すというノーマライゼーションの理念をふまえれば、出生前検査はスクリーニングとして一律に実施するべきものではありません。妊婦とご家族が熟慮、判断ができるよう適切な時期に十分な説明を受け、検査がどのようなものであるか理解し、対象となる染色体異数性について知った上で検査を希望する者だけに実施されます。NIPT で得られる結果はこれまでの母体血を用いた検査方法より高い確度をもったものですが、その結

果は確定的ではなく、陽性であった場合でも胎児の診断には不十分です。陽性の結果では、確認のための羊水染色体検査が必要です。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。小児科医はこどもの代弁者として、それぞれのケースに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¹⁾。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²⁾で行うか、あるいは衛生検査所に委託すること、という通達が出されました。衛生検査所には検査会社が含まれます。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³⁾。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

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。