

## 網膜ジストロフィにおける遺伝学的検査のガイドライン

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する調査研究班（研究代表者：坂本泰二） 網膜ジストロフィにおける遺伝学的検査のガイドライン作成ワーキンググループ

責任者：池田康博（宮崎大学医学部眼科学）

グループメンバー：堀田喜裕（浜松医科大学眼科学）、近藤寛之（産業医科大学眼科学）、西口康二（名古屋大学医学部眼科学）、前田亜希子（神戸アイセンター病院）、藤波芳（東京医療センター）、大石明生（長崎大学医学部眼科学）、三宅正裕（京都大学医学部眼科学）、秋山雅人（九州大学大学院医学研究院眼病態イメージング講座）

### はじめに

網膜ジストロフィ（inherited retinal dystrophy; IRD）は遺伝子異常に起因する家族性の網膜疾患の総称である。IRDの原因となる遺伝子を同定することは適切な診断を行い、遺伝カウンセリングを提供するだけでなく、遺伝子治療をはじめとする遺伝子特異的な治療を実施するために必須である。また、原因遺伝子の同定は疾患の予後予測だけでなく、的確な社会的援助や医療の質の向上に役立つことが期待される。そのためには眼科診療でIRDに対する遺伝学的検査が、多くの患者を対象に適正に行われることが重要である。一方、遺伝子解析技術の発展は目覚ましく、遺伝子診断方法も進化を続けている。このような背景のためにIRDにおける遺伝学的検査について具体的な対応を示すことが必要である。本ガイドラインは、遺伝学的検査によるIRD診療の充実とゲノム医療の発展に寄与することを目的とし、IRDの遺伝学的検査について診療での手順と対応を示す。

### I. 本ガイドラインの適応範囲

遺伝子検査には、診療行為（自由診療を含む）の一環として行われる遺伝学的検査、研究として行われる遺伝子解析、DTC（Direct-to-consumer）遺伝子検査等が含まれる。本ガイドラインは、診療行為として遺伝学的検査を行う場合を対象とする。研究として行われている遺伝子解析等は、生命・医学系倫理指針「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」（参考資料1）に従って実施する必要があるが、本ガイドラインの対象外とする。また、DTC遺伝子検査についても、診療に用いるには科学的根拠に乏しく、本ガイドラインの対象とはしない。

自由診療における遺伝学的検査に対する考え方については、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「難病領域における検体検査の精度管理体制の整備に資する研究班」作成の「難病領域の診療における遺伝学的検査の指針」（参考資料 2）を参照する。

## II. IRD 遺伝学的検査

### 1. 検査の概要

遺伝学的検査とは、診療に用いることを目的とした検査であり、研究として実施される遺伝子解析とは区別される。IRD遺伝学的検査としては、サンガー法、遺伝子パネル検査、全エクソーム解析、全ゲノム解析などを含む。IRD遺伝子パネル検査は、検査の対象とする遺伝子を決め、次世代シーケンサー（next generation sequencer; NGS）を用いて解析する方法である。ゲノム解析によって得られたバリエーション<sup>注1</sup>の解釈については、遺伝医療に関わる様々な専門家で構成される会議体（エキスパートパネル）で遺伝学的検査の結果を包括的に検討することが考えられる。

<sup>注1</sup>バリエーション：同じ遺伝子でもその配列は人によって異なる。疾患の原因となるDNAの配列変化を変異、疾患を起こさない配列変化を多型と呼んでいたが、Variant of uncertain significance（VUS）と言って、判断が困難な配列変化も少なからず存在する。こうした配列変化をまとめてバリエーションと呼んでいる。

### 2. 対象と適応に関する考え方

臨床症状から、IRD と診断されているか、もしくは疑われている患者において、眼科医が、疾患原因遺伝子情報による診断の確定が必要と判断した場合、また臨床症状の類似する自己免疫性網膜症などの続発性網膜変性との鑑別に必要な場合に、遺伝学的検査を行うことが適当である。臨床症状からの診断は、「網膜色素変性診療ガイドライン」（参考資料 3）、「黄斑ジストロフィ診療ガイドライン」（参考資料 4）、「アッシャー（Usher）症候群診断基準」（参考資料 5）を参照する。

### 3. 患者が未成年者の場合の対応

#### (1) 患者本人に検査に関する意思決定能力がある場合

16歳以上で理解能力が十分であると判断されれば、代諾者の同意を得た上で、原則として本人からもインフォームド・コンセントを得ることとする。

## (2) 患者本人に検査に関する意思決定能力がない場合

患者が16歳未満の場合には、代諾者から同意を取得する。同時に、患者本人の理解力に応じて、インフォームド・アセント取得が検討されることが望ましい。患者が7歳以上の場合には、インフォームド・アセントの取得を検討し、文書によるアセント取得は概ね中学生以上で行われることが原則である（参考資料6）。検査の内容が理解できる段階や意思決定ができる段階になった時点で、検査の内容・結果について説明と相談の機会が設けられるべきである。

## 4. 検査の実施体制について

IRD 遺伝学的検査は、1) 遺伝カウンセリング体制を有する、2) 遺伝学的検査の対象となる疾患についての診療実績を有する、3) 患者や家族にゲノム医療に関する情報をわかりやすく提供できる体制を有する、4) 遺伝学的検査について適切な医学的解釈をするエキスパートパネルを有する、または、緊密に連携をとれる施設で行うべきである。

一方で、遺伝学的検査の結果は遅滞なく患者に返却されることが望ましい。そのため、各都道府県単位で実施可能な体制の整備をすすめることが望ましい。日本眼科学会が実施施設を指定するなど、今後体制が整備されていく可能性がある。

## 5. 個人情報の保護

IRD 遺伝学的検査で取り扱う個人情報については、「個人情報の保護に関する法律」（「個人情報保護法」）、関連法規等を遵守する。

## III. 検査実施前の準備

IRD 遺伝学的検査前には、患者への説明を準備し、適切な過程を経てインフォームド・コンセントを取得する必要がある。遺伝学的検査の意味や、検査をうけることによる利益と不利益は、検査前に主治医や主治医に代わる者から患者に十分に説明されるべきである。検査を受けることは患者自身が決定する。この決定過程を助ける場として、遺伝カウンセリングを実施することが推奨される。遺伝カウンセリングの実施にあたっては、IRD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。遺伝情報は、診療科間、および医療従事者間で患者のプライバシー保護に十分に留意する形で適切に共有され、長期間保持される必要があり、遺伝学的検査の結果や遺伝カウンセリングの内容も、原則として他の診療情報と同様に、診療記録に記載する。（参考資料7）。

## 1. 遺伝カウンセリング

遺伝カウンセリングとは、遺伝性疾患において患者とその家族が疾患の医学的影響（診断、経過、治療など）や遺伝学的影響（遺伝形式、発症リスクなど）を理解し、適切な対応を自ら決定し、実行することを支援するコミュニケーションプロセスであり、遺伝学的検査の過程において重要な役割を担うことが期待される。

IRDの遺伝学的検査前に実施される遺伝カウンセリングにおいては、検査の利益と不利益について説明と相談を行い、患者が自らの意思で検査を「受ける」か「受けない」か、選択できるように援助することが求められる。また、検査後の遺伝カウンセリングでは、患者や家族が結果を正しく理解することを助けるだけでなく、開示された結果から生じうる心理・社会的影響の検討が行われることが望ましい。検出されたバリエントに関連する発症リスク評価では、未発症者への対応も含めて、適切な医学的管理の機会を得られるよう情報提供することも大切である。

## 2. インフォームド・コンセント

遺伝学的検査の実施を検討する際には、患者が検査を受けるかどうかを判断するために十分な情報が提供されるべきである。患者の理解を促すために補助資料などを使用することも有用である。検査の説明と同意の取得は主治医が行い、遺伝カウンセラーがその補助を行ってもよい。

## 3. 説明における留意点

### (1) 検査の目的と意義

IRD遺伝学的検査は、ゲノム解析によって疾患の原因となるバリエントを調べて診断を支援し、患者の視機能予後に関する情報提供、より正確な遺伝カウンセリング、視機能予後を踏まえた就学や就労等における社会的援助の提供、臨床試験や見込まれる治療についての情報提供へ繋げ、IRD患者に対する診療の質向上を目指す。

### (2) IRD遺伝学的検査の利益と限界

IRD遺伝学的検査を実施することで、疾患原因遺伝子が判明し、治療法や対象となる臨床試験についての情報を得られる可能性がある。しかし、IRD遺伝学的検査をしても原因となるバリエントが同定されない場合もある。想定される当該疾患原因遺伝子の病的バリエントが検出されないことは、臨床診断を否定する根拠にならない。解析に用いた検体の品質や量によっては、解析自体が不成功に終わる可能性もある。また、疾患の

原因となるバリエント（病的バリエント）が検出され、治療法の報告がある場合でも、国内での薬事承認状況等により治療法として選択できないこともある。こうしたことについて事前に十分な説明を行い、IRD遺伝学的検査を希望するかどうかを検討する必要がある。

患者が遺伝学的検査を受けないことを選択した場合でも、その後の診察や医療機関との関係において不利益が生じないことを、主治医らは患者に説明する必要がある。

### (3) 検査方法

IRDの遺伝学的検査には通常血液を用いるが、今後は唾液等も使われる可能性がある。ただし、輸血や骨髄移植などの既往がある場合には、患者の血液には患者以外のゲノムが混入している可能性があるので注意する必要がある。

### (4) 検査に伴う身体的負担

採血や唾液の採取による身体的負担は、通常軽微である。

### (5) 予期しない遺伝の情報が判明する可能性

遺伝学的検査の対象とする遺伝子を増やすと、患者の生命に関わるようなバリエントが意図せず検出されることがあり、これを偶発的所見もしくは二次的所見（IF/SF<sup>注2</sup>）という。検査の対象とする遺伝子が多い場合には、IF/SFが見つかる可能性があることを患者に説明し、その結果についての意思確認をしておく必要がある。

IF/SFの開示方法については、日本医療研究開発機構ゲノム創薬基盤推進研究事業「医療現場でのゲノム情報の適切な開示のための体制整備に関する研究」（研究代表者：京都大学 小杉眞司）作成「ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言-その1：がん遺伝子パネル検査を中心に（改訂版）」の二次的所見の開示における留意点（参考資料8）を参考にする。

<sup>注2</sup>IF/SF (incidental findings/secondary findings) :本来の検査目的以外で発見される、患者の生命に関わるようなバリエントを偶発的所見(incidental findings)もしくは二次的所見(secondary findings)と言う。ACMG (The American College of Medical Genetics and Genomics)のガイドライン<sup>注3</sup>では、介入できるかどうかによって、病的バリエントが同定された際に患者に告げる事を推奨する遺伝子を挙げている。

<sup>注3</sup>:ACMGガイドライン:2015年にAmerican College of Medical Genetics and Genomics :ACMG) とAssociation for Molecular Pathology :AMP) が作成した臨床遺伝子診断のためのガイドラインで、もともとは臨床検査における遺伝学の専門家の教育資源として開発された (Genetics in Medicine 17(5), 2015)。メンデル遺伝病の原因となる遺伝子バリエントを、バリエントの頻度、タンパク質に与える影響の予測、機能解析情報、家

系内解析等の項目を基準として、バリエーションの病原性を5段階(“pathogenic,” “likely pathogenic,” “uncertain significance,” “likely benign,” “benign”)に分類している。

#### (6) 結果の説明

検査の結果については、開示の希望を本人に再度確認する。本人のみで聞くことも家族等と一緒に聞くことも可能であるが、家族が同席して結果を聞く場合には、その家族は、事前の説明と一緒に聞いた家族であることが望ましい。

#### (7) 検査の費用

主治医らは、検査項目に対して、十分な解析結果が得られない場合でも、費用負担が発生する可能性があることを含め、患者に事前に説明する。

#### (8) 検査に用いたデータ等の取り扱い

ゲノム情報と臨床情報等、検査に用いたデータ等の取り扱いについては、今後議論が必要であり、日本眼科学会や関連学会を中心に検討する予定である。

#### (9) 同意の撤回

患者は検査に同意した後、いつでも同意を撤回することが可能である。ただし、すでに検査が進んでいる場合には、費用の請求を受けることがある。同意を撤回しても、その後の治療や主治医との関係において不利益が生じないことを説明する必要がある。

### IV. 結果判定と開示について

#### 1. 遺伝子バリエーションの医学的・臨床的解釈

IRDの多くは、顕性(優性)遺伝の場合は片アレル性の、潜性(劣性)遺伝の場合は両アレル性のバリエーションによってもたらされる<sup>註4</sup>。検出されたバリエーションの病原性については、現在はACMGのガイドラインを参考にして判断することが多い。しかし、判断が困難なバリエーション(variant of uncertain significance: VUS)や、潜性(劣性)遺伝性疾患における片アレル未検出である場合もある。したがって、遺伝学的検査では、検出された遺伝子バリエーションの病原性について、国内で統一された解釈が行われることが検討されている。すなわち、日本眼科学会や関連学会などが病的バリエーションなどのリストを作成し、それをもとに検討するのである。健常人も病的バリエーションを偶然保有していることがあるため、同定された病的バリエーションと患者のIRDの関連性について判断が必要になる。

遺伝子解析により検出された遺伝子バリエーションの医学的・臨床的解釈は、エキスパートパネルで検討される。エキスパートパネルでは、患者の臨床像を考慮しつつ、「難

病領域の診療における遺伝学的検査の指針」(参考資料 2)などを参考に、得られた解析結果について検討を行う。現状では、病原性があるのかそうでないのか、判断が困難なバリエーション (VUS) も存在する。

バリエーションの医学的・臨床的解釈が施設間で異なる判定となることは、避けられるべきである。国内で統一された解釈になることが望ましく、日本眼科学会などの関連学会が主導するゲノム情報のデータベース構築、病的バリエーションなどに関するリスト作成が検討されている。

注<sup>4</sup> 日本医学会から、令和 4 年 1 月 24 日に、「優性遺伝」「劣性遺伝」に代わって、「顕性遺伝」「潜性遺伝」が推奨されること、従来の表記は (優性遺伝)、(劣性遺伝) と括弧書きで表記することを推奨すると連絡があった。以前「優性」「劣性」と表現されていた用語にする、よりの確な推奨用語が報告された。

## 2. 原因遺伝子決定のための家系員解析

遺伝学的検査で得られたバリエーションが、同一染色体上にあるのか、あるいは相補的染色体上に存在するのかを確認する目的や、病的なバリエーションの絞り込みを目的として、家系調査をして、その家系員 (患者血縁者) の遺伝学的検査が必要になることがある。IRD の場合、生殖細胞系列バリエーションを取り扱っており、病的なバリエーションが親族に影響することが大きいので、遺伝学的検査をする場合には、遺伝カウンセリング、十分な説明とインフォームド・コンセントが必要である。患者血縁者の遺伝学的検査を実施する場合には、エキスパートパネルからの助言を参考にすることができる。

## 3. 結果の開示

担当医は、エキスパートパネルの検討結果に基づいて患者への対応を検討する。遺伝学的検査の患者への結果説明は、エキスパートパネルでの議論を参考に、遺伝学的検査が行われた施設の主治医、または主治医に代わる医師が行う。場合によっては、結果の開示前に適切な遺伝カウンセリングを実施する。遺伝形式、視機能予後やそれに応じた医学的・社会的支援、臨床試験または治験など、原因遺伝子に特異的な情報が提供可能な場合には、それらの情報提供が推奨される。遺伝形式については、家族歴から事前の予想が困難であった症例や、検査以前に予測された遺伝形式とは異なる結果が得られた場合には、その意義について慎重な説明が医師や専門家から行われるべきである。なお、今後、遺伝子治療等が保険収載され、治療が受けられるような状況になった場合には、状況に応じて本ガイドラインは改定する。

## おわりに

遺伝子治療や iPS 細胞を用いた網膜再生医療などの研究が進み、これまで治療の存在しなかった IRD に対して治療を行うことが実現しつつある。疾患原因遺伝子の同定は診

断の支援だけでなく、治療方針決定にも有用である。新規の原因遺伝子は毎年のように報告され、その数が増加しているだけでなく、従来は解析が困難であった遺伝子領域についても解析が進んでいる。今後 IRD のゲノムに関する情報はさらに蓄積されるものと予測され、ゲノム情報をどのように、どこまで IRD 医療に応用していくかの議論も必要になっている。眼科臨床の現場でも、次世代シーケンサーを用いたパネル解析をはじめとするさまざまな検査が導入されることが予想される。本ガイドラインでは適切な検査結果の解釈には触れず別に検討することとする。また、眼科領域以外に関連するゲノム情報を共有し利用することなど、幅広い分野での協力体制を構築することも必要になると予想される。本ガイドラインによって IRD の遺伝学的検査が適切な実施され、患者によりよい医療が提供されることを期待する。

### 参考資料

資料 1) 人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針. 文部科学省、厚生労働省、経済産業省 (令和 3 年 3 月 23 日 令和 4 年 3 月 10 日一部改正)

資料 2) 難病領域の診療における遺伝学的検査の指針. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 難病領域における検体検査の精度管理体制の整備に資する研究班 (令和 3 年 3 月 31 日)

資料 3) 網膜色素変性診療ガイドライン. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する調査研究班 網膜色素変性診療ガイドライン作成ワーキンググループ (平成 28 年 12 月 10 日)

資料 4) 黄斑ジストロフィの診断ガイドライン. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する調査研究班 黄斑ジストロフィの診断ガイドライン作成ワーキンググループ (平成 31 年 4 月 10 日)

資料 5) アッシャー症候群診断基準. 平成 22~24 年度厚生労働科学研究補助金 (難治性疾患研究事業) アッシャー (Usher) 症候群に関する調査班

資料 6) 小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスに関する質疑応答集 (Q&A) 平成 13 年 6 月 22 日厚生労働省医薬局審査管理課事務連絡

資料 7) 医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン. 日本医学会 (平成 23 年 2 月 令和 4 年 3 月改定)

資料 8) ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言—その2: 次世代シーケンサーを用いた生殖細胞系列網羅的遺伝学的検査における具体的方針【改訂第2版】  
厚生労働科学研究費補助金 倫理的法的社会的課題研究事業「国民が安心してゲノム医療を受けるための社会実現に向けた倫理社会的課題抽出と社会環境整備」研究班（令和3年9月8日）。