

2022年3月15日

## 保険収載されたマイクロアレイ染色体検査（CGH法）の実際と注意点

日本小児内分泌学会 遺伝子診断委員会  
(資料作成 伊達木澄人)

マイクロアレイ染色体検査（CGH法）は以下に示す染色体関連疾患の診断補助検査として2021年10月に保険適用されました。染色体ゲノムのコピー数の変化（copy number variant, CNV）を網羅的に評価する検査であり、本検査によりG-band法に比べてより微細なゲノム欠失や重複が同定可能となります。また本検査で用いられる試薬（GenetiSure Dx Postnatal Assay[アジレント]）は、CNVのみならずコピー数変化のないヘテロ接合性の喪失（LOH, loss of heterozygosity）の検出も可能とします。

本検査の使用に関しては、日本小児遺伝学会、日本先天異常学会、日本人類遺伝学会から、「診療において実施するマイクロアレイ染色体検査ガイダンス」が公表されています（[https://cmg.med.keio.ac.jp/cms/wp-content/uploads/2020/03/microarray\\_guidance.pdf](https://cmg.med.keio.ac.jp/cms/wp-content/uploads/2020/03/microarray_guidance.pdf)）。この中において、検査の実際、適応、限界等、本検査の適正使用に関する提言が出されています。検査をご検討される先生方におかれましてはぜひ一度ご確認ください。

### ○ 対象疾患

以下の疾患およびその類縁疾患の疑いがある患者

※ 保険診療で本検査を行う場合は、以下の疾患病名（疑い）が必要

|                     |                |                    |
|---------------------|----------------|--------------------|
| 15q26 過成長症候群        | 3q29 重複症候群     | 16p12.1 反復性微細欠失症候群 |
| 16p11.2 重複症候群       | 7q11.23 重複症候群  | ルビンシュタイン・テイビ症候群    |
| 16p11.2-p12.2 欠失症候群 | 8p23.1 微細欠失症候群 | スミス・マギニス症候群        |
| 16p11.2-p12.2 重複症候群 | 8p23.1 微細重複症候群 | ソトス症候群             |
| 16p13.11 反復性微細欠失症候群 | 8q21.11 欠失症候群  | 裂手/裂足奇形1           |
| 16p13.11 反復性微細重複症候群 | 9q34 欠失症候群     | ステロイドスルファターゼ欠損症    |
| 17q21.31 反復性微細欠失症候群 | アンジェルマン症候群     | WAGR 症候群           |

|                                  |                                  |                                 |
|----------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|
| 1p36 欠失症候群                       | ATR-16 症候群                       | ウィリアムズ症候群                       |
| 1q21.1 反復性微細欠失症候群                | 22q テトラソミー症候群<br>(キヤットアイ症候群)     | ウォルフ・ヒルシュホーン<br>症候群             |
| 1q21.1 反復性微細重複症候群                | シャルコー・マリー・トゥース<br>病              | Xp11.22 連鎖性知的障害                 |
| 1q21.1 領域血小板減少-橈骨<br>欠損症候群       | 5p-症候群                           | Xp11.22-p11.23 重複症候群            |
| 22q11.2 欠失症候群                    | 遺伝圧脆弱性ニューロパチー                    | MECP2 重複症候群                     |
| 22q11 重複症候群                      | レリー・ワイル症候群                       | ベックウィズ・ヴィーデマ<br>ン 症候群           |
| 22q11.2 遠位欠失症候群                  | ミラー・ディッカー症候群                     | シルバー・ラッセル症候群                    |
| 22q13 欠失症候群 (フェラン・<br>マクダーミド症候群) | NF1 欠失症候群                        | 第 14 番染色体父親性ダイソ<br>ミー (鏡-緒方症候群) |
| 2p15-16.1 欠失症候群                  | ペリツェウス・メルツバッハ病<br>(先天性大脳白質形成不全症) | 第 14 番染色体母親性ダイソ<br>ミー           |
| 2p21 欠失症候群                       | ポトキ・ルプスキ症候群                      |                                 |

### ○検査の実際

本検査は、BML, LSI メディエンス, SRL における受託検査が可能です。施設基準があり、区分番号「D026」検体検査判断料の[注 6] 遺伝カウンセリング加算の施設基準に係る届け出を行っている保険医療機関においてのみ実施可能となります(資料 1)。この要件を満たした医療機関において、対象疾患に対して本検査を行った場合に、D006-4【遺伝学的検査】の「3 処理が極めて複雑なもの」(8000 点)を準用し、患者 1 人につき 1 回に限り算定することが認められます。本検査を実施する場合は、「本検査を実施する医学的な理由」を診療報酬明細書(レセプト)の摘要欄に記載することが求められます。

### 資料 1. D026【検体検査判断料】の「遺伝カウンセリング加算」の施設基準

(1) 遺伝カウンセリングを要する診療に係る経験を 3 年以上有する常勤の医師が 1 名以上配置されていること。なお、週 3 日以上常態として勤務しており、かつ、所定労働時間が週 22 時間以上の勤務を行

っている非常勤医師（遺伝カウンセリングを要する診療に係る経験を3年以上有する医師に限る）を2名以上組み合わせることにより、常勤医師の勤務時間帯と同じ時間帯にこれらの非常勤医師が配置されている場合には、当該基準を満たしていることとみなすことができる。

（2）遺伝カウンセリングを年間合計20例以上実施していること

#### 補足1 区分番号「D026」検体検査判断料「注6」

別に厚生労働大臣が定める施設基準に適合しているものとして地方厚生局長等に届け出た保険医療機関において、区分番号D006-4に掲げる遺伝学的検査、区分番号D006-20に掲げる角膜ジストロフィー遺伝子検査又は遺伝性腫瘍に関する検査（区分番号D006-19に掲げるがんゲノムプロファイリング検査を除く。）を実施し、その結果について患者又はその家族等に対し遺伝カウンセリングを行った場合には、遺伝カウンセリング加算として、患者1人につき月1回に限り、1,000点を所定点数に加算する。

#### ○ マイクロアレイ染色体検査の限界

本検査の限界として、以下が挙げられます。

- 1) 構造異常（転座、逆位など）や欠失・重複の位置は検出できない。
- 2) 点変異やメチル化、遺伝子発現の異常は検出できない。
- 3) 低頻度モザイクの検出は困難
- 3) 多倍体の検出は困難
- 4) プローブが配置されていない領域のCNVは検出できない。

本アレイの解像度中央値は約150kb。臨床的に重要な領域のプローブ間隔およそ25kb。

- 5) 報告される最小領域以下のCNVは報告されない。

最小報告領域はGain（重複）については20kbおよび5プローブ、Loss（欠失）については10kbおよび5プローブであり、これらの条件を下回る微小なコピー数バリエーションについては報告されません。必要に応じてMLPA法やカスタムアレイを用いたCGH解析の追加、研究機関への解析依頼をご検討ください。また報告されるLOHの最小領域は5Mbおよび100SNPです。

#### ○ 結果の解釈、患者・家族への報告・説明についての注意点

本検査は網羅的遺伝学的検査の一つであり、検査実施前には、患者とその家族に十分な説明と同意取得を行うことが必須です。また結果報告に際しては、結果の意義のみならず、血縁者に対する影響に配慮しつつ、遺伝カウンセリングを通じて、心理社会的支援を継続してください。

病的意義の判定、構造異常を含む病態を明らかにするためには、G分染法、FISH法、両親のマイクロアレイ染色体検査、メチル化解析等の追加の遺伝学的検査が必要となること

があります。これらの検査の必要性や結果の解釈に関しては、主治医と臨床遺伝専門医との連携のもとで行い、患者および家族・血縁者に対して丁寧な説明をすることが望まれます。

※ 解析受託機関からの報告書は、コピー数変化 (Gain/Loss) や LOH の領域のみ記載されており、その病的意義や結果の解釈は付随しません。その病的意義の解釈は各施設に在籍する臨床遺伝専門医との連携のもとで各種データベースを用いてご自身で行う必要があります。日本小児遺伝学会では本検査の結果解釈の補助ソフトウェアツールを公表しています。詳細は学会ホームページをご参照ください (<https://plaza.uminac.jp/p-genet/>)。

なお、日本小児内分泌学会では学会員に対して、かずさ DNA 研究所で解析した遺伝子検査結果の解釈についてのコメントを提供するサービスを行っています。しかしながら、マイクロアレイ染色体検査の結果については本サービスを行っておりませんのでご了承くださいますようお願い申し上げます。

#### 補足 2 CNV の病的意義の検討に利用可能なデータベース

○ DECIPHER: <https://www.deciphergenomics.org/>

本検査の結果に記されている座標番号は GRCh37 を元に表記されています。一方、DECIPHER の座標は GRCh38 で設定されているため、DECIPHER での検索の際は補正を表す” grch37” を先頭に入力して実行する必要があります。

○ UCSC genome browser: <http://genome.ucsc.edu/index.html>