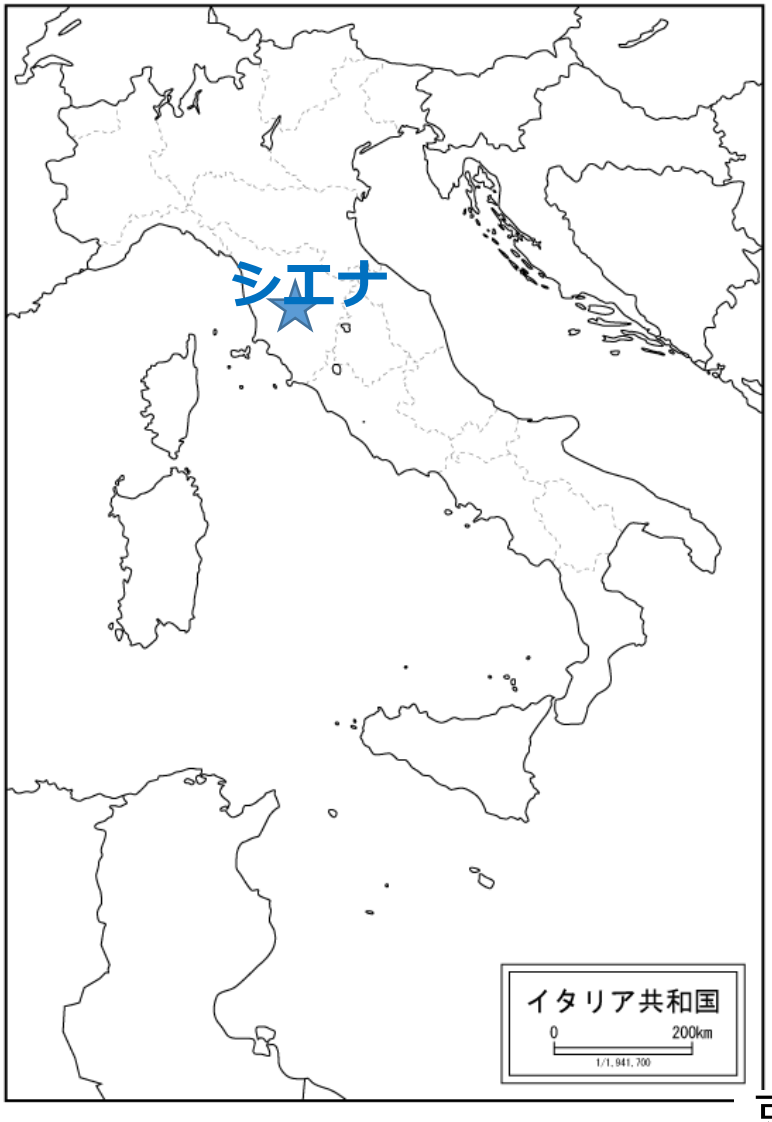
海外視察報告

イタリア：Siena大学病院 Genetica Medica



京大病院　遺伝子診療部　　鳥嶋雅子
京都大学大学院医学研究科　中川奈保子

Siena大学病院 Genetica Medica　入り口

Siena大学病院研修スケジュール

1日目
9:30~12:30　シエナ大学病院と京大病院の紹介
12:30~13:30　小児科とのカンファレンス
13:30~14:00　病院見学
14:00~14:30　教授とディスカッション
14:45~17:00　シエナ市議会議員と副市長さんと面会

2日目
9:00~13:00　遺伝カウンセリング陪席
13:00~14:00　がんの遺伝子解析担当者に質問タイム
14:00~15:00　ランチ
15:00~16:00　臨床遺伝専門医に質問タイム
16:00~16:40　ラボ見学

遺伝医療部門の教授と事務局長

Prof. Alessandra Renieri:
Chief of Medical Genetics Depertment

Dr. Enrico Volpe:
Financial Manager of SIENA University Hospital

お世話になったMedical Geneticsの方々

iPS細胞の研究者：

Dr. Liaria Meloni (researcher Medical Genetics)

Assistant Prof. Elisa Frullanti:

Prof. Francesca Mari :

シエナ市役所

シエナ市議会議員さんと

Genetica Medica　入り口

遺伝カウンセリング（以下GC）の概要

- 担当医：臨床遺伝専門医4名、研修医4名、
  遺伝カウンセラーはいない！
- GC担当者：医師が1人で担当する
- 時間：2時間枠（1時間は記録作成の時間）
- GC件数：８件/日、小児科とがん領域が多い
- GC料金：大人の難病、１～６歳、がんは無料
  いとこ婚の相談等は有料（高額ではない）
- 予約の手順：主治医から予約希望連絡があり。
  クライエントへのfirst contactはGC当日
  家系情報は当日クライエントに確認

遺伝カウンセリング（以下GC）の概要

- 同伴者：家族以外にも親友などの場合あり
- GC記録：病院の共有カルテ（電子カルテ）と Genetica Medica専用カルテ(PCに保存) の2種類がある
  - ＊病院の電子カルテには必要な情報のみ公開（紹介元の医師との情報共有や、確定診断後の他診療科への紹介など）
  - ＊Genetica medica専用カルテは患者の会話内容も記録
- 院外紹介：Rett症候群とalport症候群の中心的な施設であるため、院外から患者が集まる

GC前に遺伝担当看護師が準備している内容

- 遺伝子診療部の看護師が担当（2018年からスタートするGCコースに在籍予定）
- GCには同席せず
- 予約が入った段階で、緊急かどうか、疾患名など確認し、日程調整する
- 遺伝子診療部パソコン（部内のみで共有するカルテ）にカルテのたたき台を作成しておく

CGのセッション前に看護師担当内容

- 予約段階で作成していた仮カルテをもとに、当日個人情報を追記し、パソコン内で作成する
- 名前やパーソナルデータの確認（出生地、学歴、職業、居住地、マイナンバーなど）
- 結婚している場合はパートナーのデータも確認
- 同伴者の名前（家族の場合は、出生地、学歴、職業、居住地などを確認するが、親友の場合は名前のみ）
- 何回目の来談か
- 遺伝カウンセリング紹介者名（どの国、どの病院、どの診療科からか）

がんクリニカルシークエンスにおける Secondary Findings（以下SF）

- がんClinical sequenceはPathology が担当しており、 Genetica Medicaでは行っていない（GCはgermline解析のみ担当）
- SFが疑われた段階でGenetica Medicaに紹介され、germlineの検査をするかどうかのGCを実施している
- 事前のSFに関する説明は、Genetica Medicaでは担当していない

がんのgermline遺伝子解析

- Germlineの遺伝子解析は、
  右表のセットがある：

*BRCA1/2*セット
Lynch症候群セット
GISTセット
APC
RET
*TP53*と*PTEN*セット
50遺伝子パネル

- 遺伝学的検査（以下GT）料金は、疾患により異なる（*BRCA*は発病者は無料、家族は一部自己負担あり）
- 変異同定後のサーベイランスは、Lynch症候群は保険でカバーされるがHBOCは保険適応ではない
- RRMとRRSOは保険適応（血縁者も同様）

小児領域のExome解析におけるSF

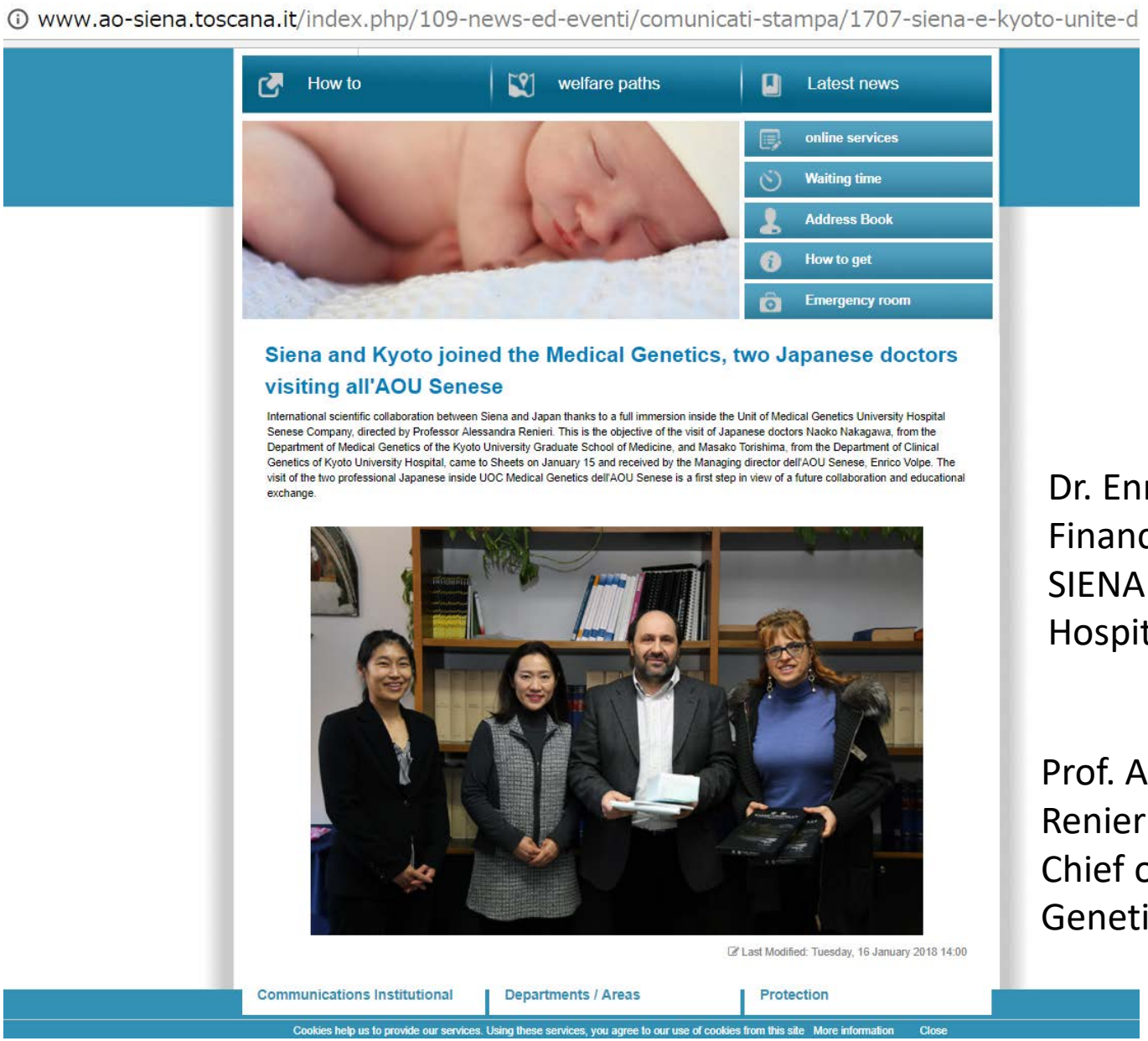
- 両親それぞれから同意を得て実施
- SFは、スタッフ間で検討し、actionable mutationのみ返却
- 同意書の項目
  ①息子/娘の遺伝子解析のための採血を認めるか
  ②遺伝学的検査に同意するか
  ③SFの可能性があることを理解したか
  ④遺伝性疾患の治療法は将来改善される可能性があり、exome解析の結果が将来actionableになったら連絡することを理解したか
  ⑤匿名化したエクソーム解析の結果を研究者とシェアすることを理解したか
  ⑥子どもの治療に影響することなく、いつでも取り下げられる
  ⑦質問をいつでもしてよい

未診断プロジェクト

- イタリアでも、何年も前から実施
- Network for Italian Genom（NIG）がある
- バイオバンクで検体を保存
- シエナ大学では解析は実施しておらず、DNAを送付
- 血液で実施出来ないときは、尿や唾液からDNA抽出
- Multiple congenital anomalies、てんかん、自閉症、白血病、RETT（Like）が多く、がんは少ない
- exome解析を実施し、検出されなかったらwhole genome解析を実施する

シエナ大学のHPで紹介されました

http://www.ao-siena.toscana.it/index.php/109-news-ed-eventi/comunicati-stampa/1707-siena-e-kyoto-unite-dalla-genetica-medica-due-dottoresse-giapponesi-in-visita-all-aou-senese



Dr. Enrico Volpe:
Financial Manager of SIENA University Hospital

Prof. Alessandra Renieri:
Chief of Medical Genetics Deprtment

スペイン：

Department of Genetics, Health Research Institute-Jimenez Diaz Foundation University Hospital (IIS-FJD)

京大病院　遺伝子診療部　　鳥嶋雅子

京都大学大学院　医学研究科　　中川奈保子

スペイン：Jimenez Diaz病院研修スケジュール

1日目
8：00～　教授と自己紹介と予定の確認
8：30～9：30　小児神経・Molecular・遺伝診療部のカンファレンス
9：30～10：30　教授とディスカッション
10：30～12：00　臨床遺伝専門医
12：00～13：00　exome解析担当者（ biologist）
13：00～14：00　PGDの解析担当者（ biologist ）
14：00～15：00　ランチ
15：00～16：00　ラボ見学

2日目
8：30～10：00　遺伝子診療部のミーティング
10：00～10：30　カフェタイム
10：30～11：00　Jiménez D’iaz病院の概要（教授より）
11：00～12：00　京大病院と遺伝子診療部の概要プレゼン
12：00～13：30　解析担当者との話

Jiménez D'iaz病院　遺伝医療部門　カルメン教授

スペイン語通訳　　カルメン先生

Jiménez D'iaz病院　遺伝子診療部の特徴

- 遺伝カウンセリングはがんが多く、その他に知的障害や眼科（RPなど）も多い。心臓や神経疾患、難聴も実施している。
- Jiménez D'iaz病院は、マドリッドで一番PGDが多いという特徴がある

遺伝子診療部　入り口

遺伝子診療部　受付

遺伝子診療部　待合室

ÁREA DE GENÉTICA Y GENÓMICA
SERVICIO DE GENÉTICA
SECRETARÍA
ATENCIÓN A PACIENTES
おもちゃ

laboratory

遺伝カウンセリング（以下GC）の概要

GC体制　遺伝カウンセラーはいない！

- 外来枠：1日に4名の臨床遺伝専門医が診察
- GC担当者：医師が1人で担当
- GC料金：保険の場合と私費の場合あり

遺伝子診療部への来談経緯

- 主治医からの紹介が多い（保険）
- プライベートな保険の時はクライエントからdirectに予約することもある

来談から遺伝カウンセリングまでの流れ

- どんな症状の人もまずは臨床症状を診察（全てが遺伝性ではない）
- 次に家系情報を確認し、孤発例か家族性かなど情報を得て、どのパネルを使って遺伝学的検査をするか検討する

遺伝カウンセリング（以下GC）の概要

診療科間連携

- 小児神経科とのミーティング（6週間に1回）
- 眼科とのミーティング（頻度不明）
- 遺伝子診療部のミーティング（毎週金曜日の朝）

電子カルテ

- 電子カルテは患者自身が自分で、リアルタイムでみることができ、どんな研究が進んでいるかも見ることができる
- EU加盟国は個人情報が厳しく守られており、2018年からさらに厳しくなる
- 遺伝学的検査を実施する際には同意書が必要（臨床検査だけでなく研究も）

遺伝子解析結果の取り扱い

- サイファー、ClinGen, OMIN, PubMed, Orpfan Net, HGMDなどを利用し、症状とGeneで病的かどうか調べる
- Exome解析で、約4800遺伝子からクライエントの症状にあった遺伝子（例えば眼科の網膜色素変性なら205遺伝子セット）を解析する。
- 変異同定されなければ、臨床遺伝専門医と協議し、臨床症状から追加すべき解析遺伝子を選んで、更なる分析を行う
- 遺伝子診療部内でのみ参照可能な頁に、私見・推測などを記載して共有

遺伝子解析結果の取り扱い

- 解析担当者が報告書を作成した後、MDがチェック
- 報告書はessential な患者用と、フルテキストの医療者用の２種類をクライエントに渡す
- 報告書は全診療科が閲覧できるよう電子カルテに保存（診断に応じたフォローアップができるようにするため）
- 病的変異かどうかわからない場合は、報告書に「2年後に確認しましょう」と記載しておく
- DNA抽出可能となった時代から全てのDNAを保存
- 電子カルテ情報は、氏名、家系番号、診察券番号等の個人情報

SF（Secondary Findings）の対応

- exome解析をしているが、臨床症状と関連のある遺伝子しか見に行かないので、臨床検査ではSFはない
- がんのクリニカルシークエンス（体細胞）遺伝子解析は、遺伝子診療部は関与しておらず、germlineの可能性がでた段階でGCに紹介される
- 研究として遺伝子解析した場合にのみSFが生じる可能性がある

PGD（ Preimplantation Genetic Diagnosis ）

実績

- 2008年からPGDを実施。
- マドリッドでPGDできるのはJimenez Diaz 病院だけ
- 2008年～2016年で402ケース実施（妊娠率は27.5%）
- 2017年は70ケース実施、1/3が相互転座での適応。90%が保険適応

料金

- 保険の場合、試薬などの薬剤費のみを一部自己負担
- 私費の場合、8000～10000ユーロ（100～140万円）

対象疾患

- リストは特にない

PGDの適応範囲

Legal criteria

1. 重篤
2. 治療法がない
3. 早期発症

- legal criteriaに該当する場合は、審査なしでPGD適応
- legal criteriaに該当しない場合（低浸透率や早期発症ではない疾患）であっても、国の委員会に申請して承認されればPGD適応

PGD保険適応の範囲

Economic criteria

1. 40歳まで
2. PGD3回まで
3. 健康な子どもがいない

PGD承認された症例に関して

- economic criteriaを満たしている場合は、保険適応
- Economic criteriaを満たしていない場合（40歳以上、PGD4回目以上、健康な子どもがいる場合）は、私費での実施となる

NIPT

- 全妊婦に対し、NTと母体血清のβHCG, PAPPで児異常の確率を計算し、1/50-1/250に対してNIPTを実施 (拒否は可能)
- GCは遺伝子診療部ではなく産婦人科医で実施
- 保険で実施するNIPTは、13、18、21トリソミーが対象
- 私費で実施するNIPTは、9. 13. 16. 21. 22. Y, micro deletion（Yは性別選択のため）
- 妊娠22週までなら中絶可能
- 陰性結果の場合は、電話で伝える
- 胎児の状態がSevereな場合は、来院して説明する

説明すべき項目とクライエントに伝えて欲しい内容を遺伝子診療部の解析担当者が産婦人科医に指示する