

総論

基本理念

1 神経内科診療における遺伝子診断の意義

遺伝性神経疾患の多くについて、その病因遺伝子が同定され、神経内科診療において遺伝子診断の持つ役割が大きくなっている。われわれ神経内科医は、このような状況にあって、遺伝子診断が、目の前の患者にとって、どのように役立つか、診断、治療においてどのような意義があるのか、という点を明確にして、診療に臨む必要がある。

神経疾患における遺伝子診断は、特定の遺伝子、染色体を対象に、ヒト生殖細胞系列における疾患特異的な変異の有無を検査することである。その目的は、疾病の確定診断(あるいは鑑別診断、除外診断)である。一般に診療現場における遺伝子診断の役割は、幅が広い。診療の一環として診断を確定するという場合、すなわち一般検査と同等ないしその延長上として位置づけることができるものや、発症前診断のように遺伝カウンセリングの役割が大きい場合などさまざまであると考えられる。診断の確定は、診療において根幹をなすものである。神経疾患では、遺伝子診断を行って初めて診断が確定できる疾患が少なからずあり、神経内科診療において遺伝子診断の占める意義、役割は大きい。一方、臨床的に可能性が高いと考えて遺伝子診断を行った場合であっても、結果としてはその疾患が除外されることになる場合も少なくなく、遺伝子診断は、鑑別診断を進める上での重要な検査のひとつとして位置づけられる。さらに重要なこととして、診断の確定により、その疾患に関する、症状や臨床経過、予後、治療法、療養上の対処方法、遺伝に関する情報など、多くの有用な情報が提供できる。最近では、酵素補充療法をはじめとして、治療法が確立されつつある遺伝性疾患も増えてきている。

疾患によっては、変異の種類に基づき、病型の特徴、臨床重症度、治療に対する反応性の違いなどの予測が可能な場合もある。逆に、副腎白質ジストロフィーのように遺伝子変異の種類によって病型を予測できない疾患もあり、その限界点についても認識しておく必要がある。このように、遺伝子診断の実施にあたってはその意義、有用性及び限界をよく把握して進める必要がある。

神経疾患の中には神経難病と呼ばれる疾患が少なくなく、患者、家族にとって療養の上でさまざまな負担が大きい。患者にとって、遺伝子診断は、診断が確定するという期待がある一方、診断そのものに対する不安が同居していることも多く、家族に対する心配ということもある。こうした患者、家族の心理面での葛藤などの特徴を深く理解し、十分な傾聴と共感の上に立って、診療を進めることが肝要である。このような過程で提供される医療の質が、患者と家族を支えていく。このような面にも十分な配慮を払って、遺伝子診断

を進めていくことが、われわれ神経内科医にとって重要である。

2 遺伝子診断の際の留意点

遺伝子診断によって明らかにされる遺伝情報は家族・血縁者に一定の割合で共有されている(共有性)。また遺伝子情報は生涯にわたって変わることがない(不変性)。このことから家系内で疾病の原因となる遺伝子変異が同定されている場合、同一疾患を発症する可能性(遺伝的リスク)を共有する、疾患を発症していない、あるいは発症について未知の家族・血縁者が、結婚、育児、就業などに関する意思決定など、将来の人生設計のための情報を得ることを目的に遺伝子診断を希望することがあり得る。これらの疾患を発症していないあるいは発症について未知の者に対する遺伝子診断には発症前診断、保因者診断、出生前診断が含まれる。

3 遺伝カウンセリングの重要性

遺伝情報は、高度の個人情報であり、診療の一環といえども、遺伝情報を取得するにあたっては、本人の自己決定権、プライバシーの保護、守秘義務など十分な配慮が必要である。診療の一環として診断を確定するために遺伝子診断を行う場合であっても、診断を確定するという点だけでなく、遺伝子診断をすることは家系全体を診断するということも含んでいる。そのため遺伝子診断を行うに際しては、十分に遺伝カウンセリングの要点を理解しておく必要がある。遺伝子診断の意義についての十分な説明を行うには、対象とする疾患についての専門的な理解と臨床遺伝学的な理解との2点が常に重要である。いずれの点も十分に踏まえて遺伝子診断を進めなければならないが、診療における確定診断を目的とした遺伝子診断では前者の持つ意味が特に大きく、神経内科医が中心的な役割を果たす必要がある。神経内科の対象とする疾患についての遺伝カウンセリング全体においても神経内科専門医が積極的に関わることは、よりよい全人的な診療を実現する上で重要である。必要に応じて臨床遺伝専門医や遺伝カウンセラーなどの遺伝医学の専門家と連携してチーム診療を進めることも、有効なアプローチである。

遺伝子診断の目的と概要

1 遺伝子診断の適応

神経疾患の遺伝子診断の適応となるのは、臨床的に発症していることが明らかな個人の確定診断(あるいは鑑別診断, 除外診断)である。

本ガイドラインの範囲を越えるが, 家系内の未発症者・非発症者に対する遺伝子検査が適応となる場合があり, それらには発症前診断, 保因者診断, 出生前診断が含まれる。

2 遺伝子診断の実施において配慮すべき点

神経疾患の遺伝子診断の実施にあたっては, 検査を受ける人(被検者)に, 疾患に関する医学的なこと, 遺伝に関すること, 遺伝子診断の目的, 得られる情報とその有用性, 限界などについて十分な説明を行い, 理解を得た上で, 被検者の自由意思を尊重することが最も重要である。さらに, 遺伝子診断の結果は被検者本人のみならず, 家族ないし血縁者にも関係することから, 被検者の家族ないし血縁者への配慮も重要である。配慮すべき点を整理すると次のようになる。

- (1) 遺伝子診断に際しては, 遺伝子診断によりその疾患の診断を確定できること(科学的妥当性), その結果に基づき臨床的に有用な情報を提供できること(臨床的有用性)について説明できることが必要である。特に, 診断が確定することにより, 臨床症状, 経過, 予後, 治療法, 療養上の留意点, 遺伝などの疾患に関する多くの有用な情報を提供できることを説明する。
- (2) 診断を進めようとする疾患の概要とともに, その疾患の遺伝形式などの遺伝に関する基本的な情報をわかりやすく説明する。また遺伝子診断によって得られる遺伝情報は家族・血縁者に一定の割合で共有され(共有性), 特に, 成人期に発症する常染色体優性遺伝性疾患や X 連鎖疾患の場合には, 発症のリスクを有する血縁者がいる可能性のあること, また遺伝情報は生涯にわたって変わることがないこと(不変性)を, わかりやすく説明し, 十分な理解を得た上で, 被検者のインフォームド・コンセントを得て行う。
- (3) 遺伝子診断の結果の開示は直接面談にて行うことが望ましい。また結果の説明は文書を用いて行うようにする。診断結果の開示後も, 必要に応じて継続的なフォローや遺伝カウンセリングを行う(第9章)。
- (4) 未成年者や, 成人であっても被検者の意思決定能力が十分でないと判断される場合

は、遺伝子診断に際しては、代諾者からインフォームド・コンセントを得なければならない。代諾者は被検者の将来にわたる利益を最大限に保護するように努めなければならない(第5章)。

3 神経疾患の遺伝子診断において特に配慮すべき点

神経内科疾患の遺伝子診断については、以下の神経疾患の特性を理解した上での説明が重要となる。

- (1) 有効な予防法や治療法が確立されていない疾患が多い。
- (2) 成人発症の疾患が多いため、診断の時点で子や孫の世代で変異を受け継いでいる人がいる場合がある。
- (3) 神経疾患によっては、病因遺伝子が多数に上り(遺伝的異質性)、遺伝子診断を行うために、多数の病因遺伝子の変異の有無を網羅的に解析する必要がある。そのため、検査の実施そのものが技術的に容易でない場合がある。また、疾患によっては、全ての病因遺伝子が同定されているとは限らないために、遺伝子変異を確定できない場合もあり得る。その疾患の診断にとって遺伝子診断がどの程度の臨床的有用性があるのかを把握する必要がある。
- (4) 意識障害、精神発達遅滞、認知症(痴呆)や精神症状を呈する疾患では患者自身に対する有効な遺伝カウンセリングは困難である。

これらのことはいずれも医師、及び患者・家族が遺伝子診断を躊躇する要因になり得る。遺伝子診断を行う際には、その臨床的意義をそれぞれの疾患、患者・家族毎によく考えて対処する必要がある。特に(1)、(2)に関連して、患者の確定診断が家系内の血縁者についての発症前診断、保因者診断、出生前診断につながる可能性があることを理解しておく。このことは患者の遺伝子診断結果を誰に開示するかという問題と密接に関連する。遺伝子診断結果の開示は原則として検査前に遺伝カウンセリングを受けた者に限るのが望ましく、そのことは検査前の説明ないし遺伝カウンセリング時に明確に伝えておくべきである。

(3)に関しては、個々の疾患毎に遺伝子診断により、どの程度の割合で確定診断に至るかの情報があれば、おおよその見通しを検査前に伝えることができ、有益である。患者及び家族にそのような情報を提供するためにも、分子遺伝学的に多様な疾患群では日本人における各疾患の頻度が明らかな場合はあらかじめ知っておく必要がある。

(4)に関しては、家系内のキーパーソンの見極めが重要である。遺伝カウンセリングはキーパーソンを中心に行い、したがって結果の開示もキーパーソンに対して行う。キーパーソンは通常は患者の配偶者か、親ないしは子であるが、個々の事例・家系毎に慎重に見極める必要がある。代諾に関しては、基本的にキーパーソンが行うと考えられるが、具体的に代諾者をどのように選定するかについては、第5章参照。

神経内科疾患では、たとえ確実な予防法や治療法がなくても多くの場合、種々の対症療法が可能である。また特定疾患申請や身体障害者申請などいろいろな社会的資源、制度の

活用に向けた支援ができる。遺伝に関する説明ないし遺伝カウンセリングにおいては、遺伝子診断後の医学的なフォローアップや支援体制についての方針、患者団体等の情報などを患者及び家族に伝えておくことも重要である。

4 診療における個人情報の保護

診療上知り得た個人情報は守秘義務の対象であり、適切に保管、管理しなくてはならない。遺伝子診断により得た情報も同等に守秘義務の対象である。遺伝子診断の結果については、診療録に記載し、他の診療上得られた情報と同様に守秘義務の対象として、適切に保管、管理を行う。なお、電子カルテにおいては、適切なアクセス制限を設けることをはじめとして、一般より厳格な運用も考慮する必要性が生じる場合もある。また、被検者の家族ないし血縁者、他の医療機関関係者など、被検者以外からの問い合わせがあった場合は、被検者の同意の有無を確認することが原則であるが、このような場合についての開示条件については、「遺伝学的検査に関するガイドライン」(遺伝医学関連 10 学会) [A12] が参考となる。

なお、遺伝カウンセリングが主たる目的の場合には、診療上の情報について、診療録を別にして管理するなどの配慮を行っている医療機関が多い。

5 保険収載されている遺伝子診断

2008 年(平成 20 年)4 月の時点で保険収載されている遺伝子診断のうち、神経内科に関連する疾患としては以下のものがある。

- デュシェンヌ型及びベッカー型筋ジストロフィー
- 福山型先天性筋ジストロフィー
- 家族性アミロイド多発ニューロパチー(家族性アミロイドーシス)
- 脊髄性筋萎縮症
- 中枢神経白質形成異常症(ペリツェウス・メルツバッハー病)
- ライソゾーム病(ムコ多糖類症Ⅰ型、ムコ多糖類症Ⅱ型、ゴーシェ病、ファブリ病、ボンペ病)

デュシェンヌ型及びベッカー型筋ジストロフィー、福山型先天性筋ジストロフィーの遺伝子診断は 2006 年(平成 18 年)4 月から保険収載され、2,000 点に設定されている。2008 年(平成 20 年)4 月から、上記の疾患が対象となり、さらに検体検査判断料として、臨床遺伝学に関する十分な知識を有する医師が患者またはその家族に対し当該検査の結果に基づいて療養上の指導を行った場合に、遺伝カウンセリング加算(500 点)を請求できることとなった。遺伝カウンセリング加算に関する施設基準として、

- (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。
- (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。

を満たす場合に、遺伝カウンセリング加算の施設基準に係る届出を行う。なお、検査の実施にあたっては、「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン」(厚生労働省) [A07] 及び「遺伝学的検査に関するガイドライン」(遺伝医学関連 10 学会) [A12] を遵守することが付記されている。

6 発症前診断、保因者診断、出生前診断について

発症前診断、保因者診断、出生前診断は、それぞれ診断の時点では症状のない未発症者、非発症者、発症しているか不明な胎児を対象としたものである。発端者の遺伝子情報をもとに、家系内の血縁者が診断の対象になる。いずれも被検者自身、あるいは被検者の子孫における将来の発症を予測する、または回避することを目的として行われる。疾患についての医学的な情報、遺伝に関する情報などの説明を含めて、十分な遺伝カウンセリングと心理的社会的支援が行えるなど、より専門性の高い体制のもとで対応すべき問題である。臨床遺伝医学について経験の乏しい場合は、所属医療機関の臨床遺伝医学の専門的知識及び経験を有する臨床遺伝医学専門医などとの連携、臨床遺伝医学診療部門への紹介、臨床遺伝医学診療部門のある他の医療機関への紹介など、適切な専門的対応にゆだねることが推奨される。「遺伝学的検査に関するガイドライン」(遺伝医学関連 10 学会) [A12] などが参考となる。

1) 発症前診断

神経疾患の中で発症前診断の対象となり得るのは、

- (1) 単一遺伝子疾患であること
- (2) 成人発症であること
- (3) 浸透率がほぼ 100% と考えられること

などの要件を満たす疾患の場合である。ハンチントン病、常染色体優性脊髄小脳運動失調症、筋強直性ジストロフィーなどがその例である。発症前診断では、被検者に対して、十分に時間をかけて遺伝カウンセリングを行い、被検者の自発的意思を明確に確認しておくことが前提である。また、診断結果の告知後も継続的な心理的支援が不可欠である。神経疾患の発症前診断の結果については、第三者に提供されることがないように厳格に管理する必要がある。未成年者に対する発症前診断は、有効な予防法や治療法があり本人にとって有用性が高いと考えられる場合には積極的に考慮する。

神経疾患の発症前診断については、次のような要件を満たすことが必要である。

- (1) 被検者は正常の判断力、理解力を有する成人であること
- (2) 周囲等からいかなる強制もなく、被検者が自発的に発症前診断を希望していること
- (3) 原則として、同一家系内の罹患者において、病因となる遺伝子変異が確定していること
- (4) 被検者は当該疾患の遺伝形式、臨床症状、予後、遺伝子診断の意味などの特徴をよく理解していること

- (5) 検査結果が陽性あるいは陰性であった場合の自分自身・家族の将来に対して十分な見通しを持っていること、すなわち十分な予備的ガイダンス(anticipatory guidance)がなされていること
- (6) 診断結果告知後に臨床心理的、社会的支援を行う医療機関が利用できること

2) 保因者診断

ここで言う保因者とは、常染色体性劣性疾患の発症者の親や X 連鎖劣性疾患の女性保因者などのように、遺伝子変異、染色体異常などの生殖細胞系列の異常を有しながら、現在及び将来にわたって無症状である個人を指す。神経疾患でよく遭遇するのは、デュシェンヌ型及びベッカー型筋ジストロフィーや球脊髄性筋萎縮症など X 連鎖劣性疾患における女性保因者の診断である。

一般に保因者診断は、被検者が保因者であるかどうかを明らかにし、将来、子孫が同じ疾患に罹患する可能性を予測するために行われる。ただし、疾患によっては、男性罹患者に比べて軽症のことが多いが、保因者で発症する(manifesting carrier)こともあり得る。この場合は、保因者診断は将来の生殖行動に関する意思決定を行うための情報を得るという目的にとどまらず、被検者本人の健康管理上の情報を得るという目的も付加される。

将来の自由意思(選択の自由、自己決定権)の保護という観点から、未成年者に対する保因者診断は原則として行わない。

3) 出生前診断[A12, A13]

重篤な疾患に対しては、出生前診断が考慮される場合がある。ただし重篤度の判断には明確な基準はなく、また出生後の病状、経過を出生前に正確に予測することも困難なことが多い。出生前診断の適応に関しては、生命予後のみならず、日常生活障害度や認知・精神機能障害の程度などを総合的に勘案し、かつ社会的常識・通念に照らして判断することが重要である。出生前診断は神経内科医のみならず、産婦人科医、新生児科医、臨床遺伝専門医、認定遺伝カウンセラー、臨床心理士など他科医、他職種との密接な連携を必要とする問題である。遅発性の遺伝性疾患についての出生前診断は、日本においては適応外とされている。

また、生殖補助医療技術の進歩により、いくつかの遺伝性疾患、染色体異常では、着床前診断(受精卵診断)が技術的には可能になっている。着床前診断は体外受精した受精卵が卵割を始め、4細胞期あるいは8細胞期になったとき、そのうちの1細胞を用いて遺伝子解析を行い、異常がなければ、その受精卵を子宮に着床させ、妊娠を成立させようとするものである。日本では、日本産科婦人科学会の承認が得られた場合に、研究としての位置づけで、いくつかの施設で実施されているに過ぎない。

遺伝子診断に際して 確認すべき点と進め方

本ガイドラインは、患者に対する遺伝子診断を主な対象とし、日常診療の中で、神経内科医が遺伝子診断を適切に行うためのガイドラインである。神経疾患の診断を進めていく上で、いくつかの疾患の可能性を考慮して、複数の疾患の遺伝子診断を行う必要がある場合や、遺伝子診断によって初めて診断が確定できる疾患が少なくなく、遺伝子診断の日常診療の中での重要性は大きい。しかしながら、診断過程での遺伝子診断の位置づけや遺伝子診断の目的とするところは様ではない(補足参照)。また、神経内科医の診療の場は、個人医院から、臨床遺伝医療部門を有する大学附属病院などまで、さまざまであり、個々の神経内科医の経験、特に臨床遺伝学に関する経験、実績も異なっている。さらに、遺伝子診断を受ける患者(被検者)及びその家族の、検査前の理解、受け止め方もさまざまである。

このように、多くの異なる条件のもとで、遺伝子診断を含む神経内科診療が適切に実践され、最良の医療が提供されなければならない。すべての場合を尽くし、それぞれに沿った完璧な手引きないし指針を示すことは困難であるが、日常診療において遺伝子診断を適切に行うために、事前に確認すべき点、実際の進め方、そして臨床遺伝の専門家との連携の3つの点について、それぞれの要点をまとめた。

【補足】

神経内科診療における遺伝子診断には、色々な場合があり、患者の診断ということでも一律ではない。患者の診断プロセスという視点で、遺伝子診断を整理理解しておくことは、実際に遺伝子診断の適応を考えたときに、どのような点に配慮しなければならないか、どのように進めていったらよいかということを考える上で、ポイントのひとつとなる。実際には、さらに、臨床遺伝学的問題の特性、遺伝子診断そのものの特性、患者(場合によっては、及び家族)の心理などのポイントを考え合わせて、実際の遺伝子診断を進めていくことになる。

診断プロセスにおける遺伝子診断を考えるには、臨床場面における診断の流れという点と遺伝子診断の目的という点の2つの観点から整理して考えることができる。診断の流れという観点については、患者の呈している症候や検査所見等の臨床像(遺伝学的に言えば表現型)と家族歴がポイントとなる。医師は、患者の臨床像から、まず間違いのない確定診断と考えてよいか、鑑別診断の観点から可能性をそれなりに高いと考えてよいか、可能性は低いが除外診断のためには必要と考えてよいか、遺伝子診断の適応を考える。さらに、家族歴の有無により、どのような可能性が高いかを判断する。明確な家族歴があれ

ば、遺伝性疾患としての鑑別を考えるし、家族歴が明らかでなければ、臨床像から遺伝性疾患を含め、どのような疾患の可能性が高いか考える。以上のような流れで、遺伝子診断の適応を考えていく。

もうひとつの観点、遺伝子診断の目的は、以下のように整理することが可能と考えられる。

(1) 遺伝性疾患の確定診断

(2) 遺伝性疾患の鑑別診断、すなわち可能性のある遺伝性疾患の中でどのタイプであるかの診断

(3) 孤発性疾患である可能性は高いが、遺伝性疾患のこと(不完全浸透、新生突然変異など)もあり、疾患原因遺伝子の変異の有無を検索

(4) 孤発性疾患を疑っている状況での、遺伝性疾患の除外診断

(1)、(2)は、基本的に遺伝性疾患の確定診断ないし遺伝性疾患の中での鑑別診断を念頭に置いている。(3)、(4)では、遺伝性疾患の可能性は高く考えておらず、特に(4)では、ほとんど可能性はないものと考えている場合もある。

以上について、あるひとつの疾患についての遺伝子診断を想定して、多少複雑にはなるが、図1のように整理することができる。上から下に診断の流れを遺伝子診断の結果も含め、場合分けして示した。家族歴がない場合については、2つの場合として、cとdとを合わせることも考えられるが、遺伝子診断の目的に合わせて、3つに場合分けをした。遺伝子診断の目的(2)は、家族歴のない場合にもまたがっている。常染色体劣性遺伝形式、X連鎖劣性遺伝形式の疾患やミトコンドリア病などでは、家族歴を認めないことは、遺伝形式からして必ずしも稀なことではなく、さらに常染色体優性遺伝形式の疾患においても、不完全浸透や新生突然変異あるいは何らかの理由によって家族歴がはっきりしない場合もあり、家族歴が明らかでないことで、直ちに、遺伝性疾患を除外することにはならない。

以上より、図1では、遺伝子診断を5つに場合分け(a-e)した。それぞれの場合に、遺伝子診断の結果がどうであるかを考察しておく。aは、確定診断のついている家系における新たな発症者についての遺伝子診断で、一般に100%陽性と考えてよい。bは、疾患・病態によって異なるが、少なくとも遺伝性で、場合によっては100%陽性となることもあり得るし、異なる原因遺伝子があつて(遺伝的異質性)、その中での鑑別診断が必要になる場合である。cについても、疾患あるいは病態によって異なり、場合によっては100%陽性となることもあり得るし、遺伝的異質性を考える必要のある場合、さらに孤発性疾患の可能性を考える必要のある場合などがあるが、少なくとも、遺伝性疾患である可能性を高く考えている場合である。dは、一部遺伝性疾患である可能性が考えられるが、大概是孤発性疾患の可能性を考える場合で、遺伝子診断による陽性率は、それほど高くない。eは、もっぱら除外診断で、陽性となる可能性はむしろないか極めて低いと考えている場合であるが、注意を要するのは、決して陽性となる確率は0ではなく、確率は低いものの、陽性となることがあることを認識しておくべきことである。具体的な陽性率について根拠を持って示すことができるわけではないが、例として遅発性の成人発症の変性疾患を考え

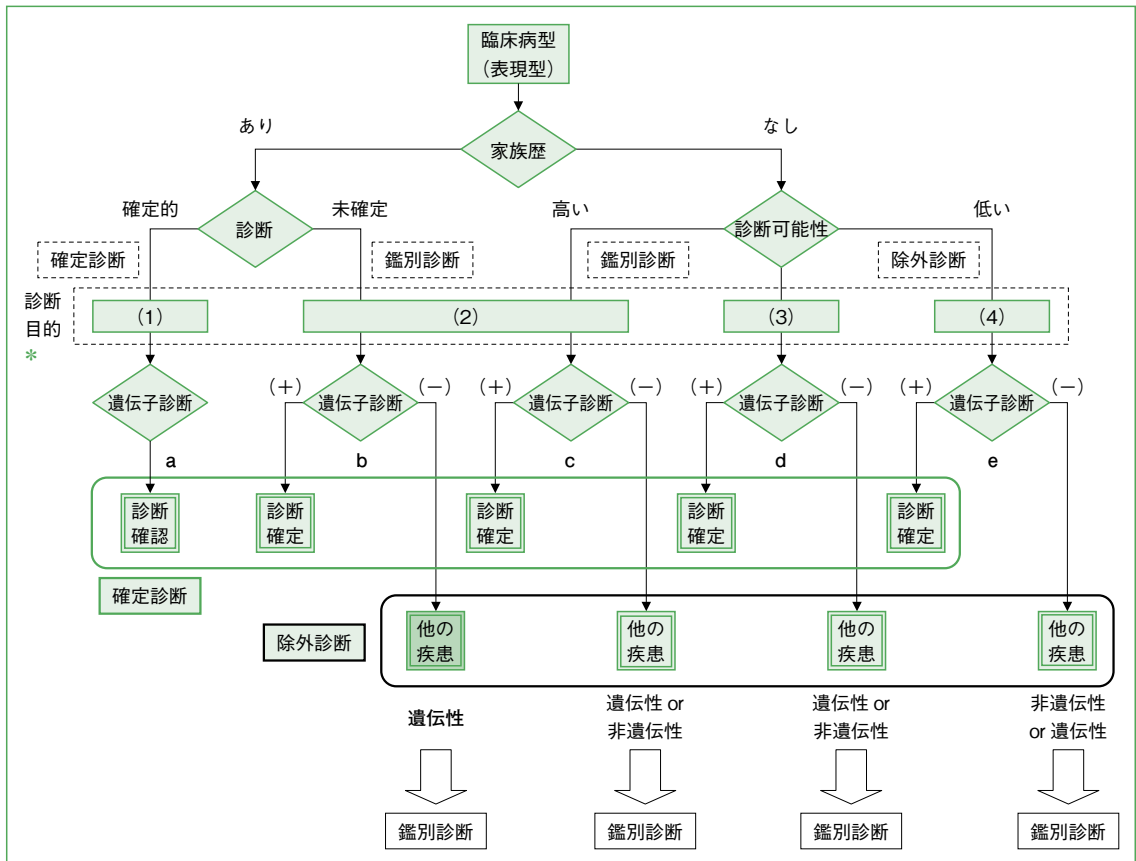


図1 遺伝性疾患の診断の流れと遺伝子診断の目的

* : (1) 遺伝性疾患の確定診断。(2) 遺伝性疾患の鑑別診断, すなわち遺伝性疾患の中でどのタイプであるかの診断。(3) 孤発性疾患である可能性は高いが, 遺伝性疾患のこと(不完全浸透, 新生突然変異など)もあり, 疾患原因遺伝子の変異の有無を検索。(4) 孤発性疾患を疑っている状況での, 遺伝性疾患の除外診断。

ると, 疾患により異なり, 数%あるいはそれ以上の高い水準の場合もあるが, 最低限でも0.1-1.0%程度の水準を想定しておくことが, 实际的ではないかと思われる。

実際にa-eのどの場合に相当するかは, 個々のケースごとに異なっている。しかし, ある程度は疾患によっての対応を考えることもできる。遅発性の成人発症の変性疾患を例として考えれば, dに当てはまる場合が多いと考えられる。脊髄小脳変性症(第11章), 筋萎縮性側索硬化症, パーキンソン病(Parkinson disease), アルツハイマー病(Alzheimer disease), クロイツフェルト・ヤコブ病(第11章)などが挙げられる。ただし, 脊髄小脳変性症では, 遺伝性の病型を考えた場合には, a-cのいずれかと考えたほうが妥当であり, 多系統萎縮症や皮質性小脳萎縮症を考えた場合には, dまたは場合によってはeが相当すると言ったほうが, より正確かも知れない。一方, ハンチントン病(第11章)は, 一般にaまたはbの場合が多いが, eのような場合に診断されることもあり得る。家族歴がなく, 高齢発症の舞蹈病様の不随意運動を呈し, 画像診断にて尾状核の萎縮も顕著でなく, 老年舞蹈病や遅発性ジスキネジアなどを疑った症例で, 稀ではあるが, 除外診断のた

めに行った遺伝子診断で、ハンチントン病と判明することもある。

以上、見てきたように、遺伝子診断は、いかなる場合でも結果が陽性となり得ることを認識しておく必要がある。しかしながら、医師は、どのような疾患の可能性を高く考えるかで、臨床遺伝学的問題に対する配慮の程度が変わり得る。患者(及び家族)は、まず家族歴がなければ、遺伝学的問題を認識しておらず、遺伝性疾患の可能性を説明されて、初めて認識することが多いと思われる。逆に、場合によっては、誤った考えにとらわれて、不安を抱くこともある(孤発性と判断されるにもかかわらず、遺伝性に違いないと強く信じ込む場合など)。遺伝子診断によってもたらされる結果と、医師の遺伝子診断に際しての配慮、患者(及び家族)の認識、理解とが必ずしも一致しないことがあり得ることは、十分に注意しておかねばならない。

1 神経内科医が遺伝子検査を行う前に確認すべき点

遺伝性疾患の診療、遺伝子診断を考慮する際には、常に「遺伝」に関連したさまざまな問題について配慮しておくべきで、遺伝子診断についてはどんな場合でも、陽性となり得ることがあり、陽性となる可能性が皆無であることはあり得ないこと、疾患の確定診断においては、遺伝子診断を含め、適切に診断を進める責務があることを認識、理解しておくことが、神経内科医としての必要条件(minimal requirement)である。

本章の冒頭に述べたごとく、さまざまな条件のもとで、遺伝子診断を進める必要があり、もちろん、単に検査が可能であるということのみで安易に行うべきでないことは言うまでもないが、過度に慎重になりすぎることも、適切な診療という点から問題がある。以下の要点を踏まえ、臨床遺伝学的な点も含めた神経内科診療として最良の医療を患者(被検者)に提供するために、遺伝子診断に際して、神経内科医の責務と、他の専門医など(臨床遺伝専門医など)との連携などを検討し、個々の患者に対する診療を進めることが肝要である。

1) 家族歴について

i) 精度の高い家族歴、正確な家系図は、遺伝性疾患を考える場合に極めて重要である。

言うまでもなく、複数の発症者が家系内にいれば、遺伝性疾患であることを強く示唆している。遺伝形式ごとの特徴は第8章参照。

ii) 家系内に複数の発症者が確認できない(家族歴が確認できない)からといって、遺伝性疾患の可能性は除外できない。常染色体性劣性遺伝、X連鎖劣性遺伝、母系遺伝においては、必ずしも稀とは言えない。また常染色体優性遺伝においても、不完全浸透の変異や新生突然変異などや、十分な情報が得られない場合などがある。

iii) 家系図は、患者(被検者)以外の誰に同じ疾患を発症し得る可能性があるか(遺伝予後、再発危険率)を考える上で重要である〔5)項参照〕。

2) 遺伝子診断について

- i) 臨床経過、症状、遺伝子診断以外の諸検査によって、診断の確度がどの程度であるかによって、遺伝子診断の持つ重みが異なる。遺伝子診断によって初めて確定診断のできる疾患も少なくなく、また鑑別上、複数の遺伝子診断を行う必要がある疾患群もある。
- ii) 遺伝子診断に基いて、診断がどの程度まで確定的になるのかによって、診断確定への期待度は異なってくる。
- iii) 確定診断自体大きな意味があるが、確定診断によって、当該疾患の診療上多くの情報を提供できる点で意義がある。さらに根本的治療等の診療上のメリットがある場合には、その必要性は高くなる。
- iv) 具体的にどこで遺伝子検査が可能か、検査費用はどの程度であるかを知っておく必要がある。

3) 同意について

- i) 遺伝子検査について、患者(被検者)の自律的な意思に基づく判断によって同意が得られるか確認する必要がある。親や配偶者等の患者(被検者)以外の周囲の人々の希望が強く、患者(被検者)が強制的に同意してしまったりしていないことを確認しておく必要がある。

4) 心理的影響について

- i) 診断の受容に関連した心理的影響は、基本的に他の場合と共通の点も多いが、遺伝性疾患であることに伴う、自らの不安や患者(被検者)以外の家族の遺伝についての不安などへの配慮が必要である。
- ii) 診断や家族の遺伝に関連して、家族内の人間関係の問題などについての配慮が必要である。

5) 家族の遺伝について〔1)項参照〕

- i) 家系内に、将来発症する可能性が想定される場合には、特に、そのことを含めて、十分に説明し、理解を得るようにする必要がある。この点の配慮が十分でないと、遺伝子診断が確定してから、対応に苦慮する場合が生じ得る。
- ii) 家族の遺伝に関連して、例えば発症前診断などに関する相談などを希望する場合があります、そうした事柄への配慮が必要である〔7)項、第2、9章参照〕。
- iii) 家族歴がはっきりせず、患者・家族に遺伝性疾患の可能性についての認識が乏しい場合には、さらに注意が必要である(補足参照)。遺伝子診断にあたっては、いかなる場合でも、遺伝性の疾患の診断がつくことがあり得ることを、事前に十分説明し、理解を得ておくことが必要である。

6) 遺伝子診断結果の説明(第7章参照)

- i) 主治医(神経内科医)が直接、面談の上、患者(被検者)に診断結果の説明を行うのが、原則的なあり方である。
- ii) 患者(被検者)が成人であるが、理解能力、意思決定能力が十分でなく、同意が代諾者によりなされている場合には、代諾者に対して行う。
- iii) 患者(被検者)が未成年の場合には、代諾者(親権者など)と、理解力の備わっている年齢に達している場合には、被検者本人に対して行う。

7) 臨床遺伝専門医や臨床遺伝医療部門などとの連携(3. 参照)

以上の要点を踏まえた上で、次節に従い、遺伝子診断を進める。

2 神経内科診療における遺伝子診断の進め方

前節の諸点を踏まえ、遺伝子診断の進め方を図2とともに以下に示す。以下に示した診断の流れは、プロトタイプとして示しており、後述するように状況に応じて、遺伝学的事項に関する主だった部分の説明のタイミングを変更して行うほうが適切な場合もある。

最も基本的な臨床遺伝学なこととしては、当該疾患の遺伝形式、すなわち常染色体優性遺伝、常染色体劣性遺伝、X連鎖劣性遺伝、母系遺伝のそれぞれについて十分な説明ができること、遺伝子診断はいかなる場合、すなわちどんなに可能性が低いと考えられる場合でも陽性となることがあり得ることを前提とすべきこと、遺伝子検査の具体的な結果を正しく理解し、説明できること、家族の遺伝の問題等について専門的な対応が進められる道筋を考えておくこと、が挙げられ、身につけておくべきことである。

1) 遺伝子診断についての説明

- i) 神経疾患の臨床診断についての説明をする。
- ii) 遺伝子診断の目的と必要性の説明をする(第2章)。
 - ・ 確定診断または除外診断のために遺伝子診断を行う必要性についての説明。
 - ・ 遺伝子診断の精度や限界についての説明。
 - ・ 診断確定によって提供できる医学的情報の説明。
- iii) 疾患の遺伝形式及び患者本人・家族にとって遺伝がどのように関係するのかの説明をする(第8章)。
 - ・ 常染色体優性遺伝の場合の説明。
 - ・ 常染色体劣性遺伝の場合の説明。
 - ・ X連鎖劣性遺伝の場合の説明。
 - ・ 母系遺伝の場合の説明。
- iv) 遺伝子診断の結果の説明、診断後の継続的なフォロー、遺伝カウンセリングについての説明をする(第2, 9章)。

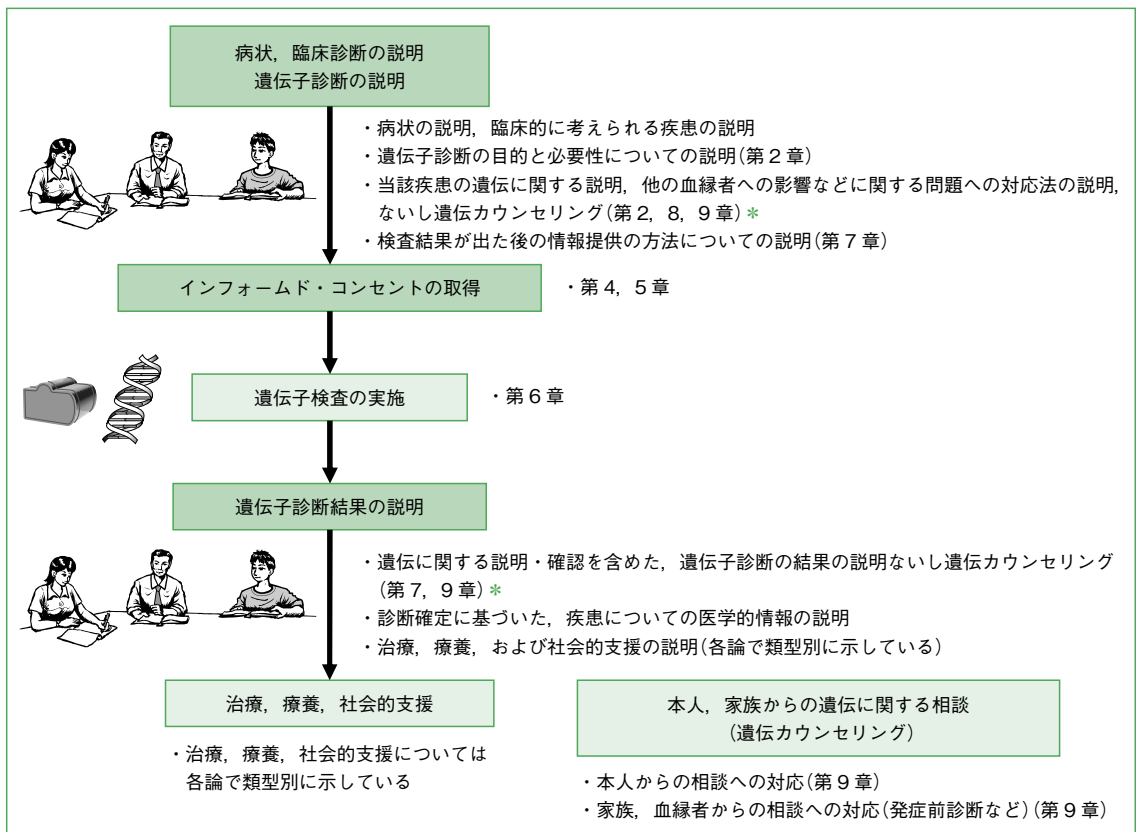


図2 遺伝子診断の流れ

*：遺伝学的説明をどの段階で、どの程度行っていくかは、ケース・バイ・ケースで適切に対応する必要がある。臨床像や家族歴から遺伝性疾患であることが強く疑われるときには、当初からある程度の説明をしていくのが原則であり、遺伝性疾患の可能性が低く、除外診断を目的としている場合は、可能性を説明するのみで、結果が出てから詳しい説明を行っていくことも考えられる。

v) 得られた遺伝情報の守秘についての説明をする。

2) インフォームド・コンセントの取得(第4、5章)

3) 遺伝子診断のための検体採取及び検査依頼(第6章)

4) 遺伝子検査(第6章)

5) 結果の説明と、遺伝に関する説明ないし遺伝カウンセリング

- ・得られた遺伝子検査の結果を本人に書面で説明する(第7章)。
- ・遺伝カウンセリングの希望などへの対応を説明ないし紹介する(第9章)。

6) 診療録への記載

- ・遺伝子診断の結果、その説明内容、患者の理解や希望などについて、診療録に記載する。

本章の冒頭に述べたごとく、遺伝子診断の目的はさまざまで、診断の確認を目的としたものから、遺伝性疾患の可能性も低く、もっぱら除外診断を目的とする場合まであり得る(補足参照)。ここに示した進め方は、基本的には遺伝性疾患である可能性が高い場合を想定しており、後者の場合には、むしろ、検査によって遺伝性の疾患が見つかることがあるといった程度の説明を検査前に行い、もし診断が確定した場合に、そのときに遺伝学的な説明を詳しく行うようにすることがよいこともある。また、患者(被検者)の受け止め方あるいは関心などによって、どの段階で何を説明しておくべきかを、配慮する必要もある。患者(被検者)の診断をまず確実にして、その上で遺伝などの詳しいことを聞きたいという場合もあろうし、可能性が少しでもあるのであれば、遺伝のことについてあらかじめ説明を受けたいということもある。

3 神経内科医の責務と臨床遺伝専門医や臨床遺伝医療部門との連携

神経内科医(主治医)の責務の範囲、臨床遺伝専門医などとの連携の必要性およびその範囲を、一律に示すことはできない。個々の状況に応じて、全体として最良な医療を患者及びその家族に提供できるよう、これらを設定することが重要である。以下に基本的な考え方を示す。

- (1) 確定診断のための遺伝子診断は、神経内科医(主治医)が主体的に責務を果たすのが原則である。神経疾患の診断を確定するという段階においては、診療上の意義を患者に十分に説明すること、同時に適切な遺伝に関する説明ないし遺伝カウンセリングを提供することが重要であり、いずれに対しても神経内科医が積極的に関与することが求められる。特に、疾患に関する医学的な情報の提供、診療における遺伝子診断の意義については、主治医である神経内科医からの説明が必須である。
- (2) 診療の体制や神経内科医の経験・実績等のさまざまな条件から、確定診断のための遺伝子診断について、臨床遺伝専門医等との連携をはかることがあり得る。このような場合、連携を密にすること、情報を十分に共有して、将来の診療につなげていくようにすることが重要である。
- (3) 患者(被検者)から、臨床遺伝学的な専門的な対応が望ましいと考えられる相談(結婚、妊娠、子どもについての心配など)があった場合には、臨床遺伝専門医や臨床遺伝医療部門への紹介等、専門的な二次ないし三次の遺伝カウンセリング(第9章)にて、対応するのが原則である。
- (4) 本ガイドラインの範囲を越えるが、発症前診断、保因者診断、出生前診断など非罹患者についての遺伝子診断は、専門的な二次ないし三次の遺伝カウンセリング(第9章)にて、対応するのが原則である。
- (5) 臨床遺伝医療部門における神経内科が対象とする疾患についての遺伝カウンセリング全体について、神経内科医が積極的に関わることも重要である。

インフォームド・コンセント

1 インフォームド・コンセントとは

インフォームド・コンセント (informed consent) は、医療における患者の自律性の尊重という倫理的な使命を果たすためのものである。歴史的には、アメリカ合衆国において、さまざまな医療裁判を通じて、20 世紀後半に定式化されてきたものである。国によっては制定法として規定されているが、日本においては、制定法による規定は行われておらず、より良い医療の提供に資するために、インフォームド・コンセントを普及・定着させる方策は国や関係団体の積極的な取り組みによって推進するものとして位置づけられている [A05, A10]。

インフォームド・コンセントは、単に署名による同意を得るためだけのものではなく、患者の自己決定権に基づいたより良い医療を実現するための医療者・医師と患者との間の重要なコミュニケーション・対話の方途である。その概念的な枠組みは、一般的な能力を有する患者と医療者・医師との間で、患者の現在の医学的問題について客観的な正しい理解・認識を共有し、その上に立って、医療者・医師が、当該の医学的問題に関わる診療行為について、その意義、具体的方法、便益と潜在的なものをも含めたリスク、限界、他の選択肢を、一般的な能力を有する患者に十分理解できる仕方で説明し、当該診療行為を拒否しても診療・ケア全体について不当な扱いを受けないことを保障し、文書の署名による患者自身の自律的同意を求めるものである。

2 遺伝子診断におけるインフォームド・コンセント

遺伝子診断を行う際には、神経内科診療上の意義についての十分な説明と、遺伝医学、遺伝カウンセリングなど包括的遺伝医学診療の両面に対して十分に配慮する必要がある。一般に遺伝子診断は、確定診断を目的とする以外にも、発症前診断、易罹患性(疾患感受性)診断、薬理遺伝学的診断、保因者診断、出生前診断とさまざまで、それぞれにおいて、遺伝子診断の診療的意義、倫理的問題、遺伝カウンセリングの重点、インフォームド・コンセントの内容が異なってくる。いずれの場合も、遺伝子診断の結果が個体において受精時より生涯不変であり(不変性)、同時に血縁者と共有されている情報である(共有性)という特徴は共通している。

本ガイドラインの目的としている確定診断のための遺伝子診断を中心に、インフォームド・コンセントにおける説明に含まれるべき内容として最低限の要点としては、以下のよ

うに箇条書きにまとめられる。

- (1) 遺伝子診断(遺伝子検査, 遺伝学的検査)は, 患者(被検者)の自律的な自己決定(自由意思)に基づいて行われること。
- (2) 遺伝子診断の目的, 診療上の意義。
- (3) 検査法のわかりやすい説明と, 検査結果の確実性(正しい予測の可能性), 検査の限界。
- (4) 検査に伴う苦痛, 伴いうる危害。
- (5) 遺伝子診断結果の患者(被検者)自身と家族・血縁者における意味。すなわち, 社会的・心理的影響も含めた遺伝医学的意味。
- (6) 検査結果の管理と開示について。
- (7) 患者(被検者)の選択肢と他の方策。
- (8) 患者(被検者)がいかなる決定を下しても, 患者(被検者)及び家族は診療において何ら不当な扱いを受けないこと。

具体的な説明にあたって参考となるように, 説明文書の文例を例示した(20頁)。

【補足】

- (1) 世界保健機構(WHO)は, 「遺伝医学における倫理的諸問題の再検討」(2002年) [\[A01\]](#)において, 診療における遺伝学的検査と研究における遺伝学的検査を行う場合とについて, インフォームド・コンセントにおいて提供すべき情報をまとめている。その中で, 社会的・心理的な問題では, こうむりうる不利益(リスク)として, 健康保険・生命保険への加入, 雇用, 学校や養子縁組での差別などの可能性も含め, 説明に含めるべきとしている。また, 遺伝子検査結果, 親子関係の問題が判明することもあり得ることも説明の内容として含めるべきものとしている。これらの点をインフォームド・コンセントの説明の内容としてどのように含めるのか, 診療の中でどのように注意を払って, 診療を進めるかについては議論のあるところで, 本文においては明示していない。純粹に診療のプロセスとしての遺伝子診断と社会において検討すべき課題とを区別して考えることに留意し, これらの点について慎重な配慮をしておく必要がある。
- (2) 出生前診断以外の遺伝子診断においては, 末梢静脈血, 口腔頬粘膜スワブ, 爪, 毛髪が検体採取に用いられるが, 末梢静脈血が最も一般的な方法である。静脈血採血では, 採血針刺入時の傷及び疼痛以外に, リスクとして, 出血や皮下出血, 感染, 消毒剤や手袋などに対するアレルギー反応, 末梢神経損傷, 血管迷走神経反射や心因反応による気分不快, 眩暈感, 失神を伴う。出生前診断において, 産科的に羊水穿刺あるいは絨毛採取による検体採取が行われ, 母体及び胎児へのリスクを伴う。
- (3) 遺伝子診断の結果は, 患者(被検者)にとっての“究極のプライバシー”であるとともに, 血縁者と共有する情報でもある。該当する血縁者から開示を求められた場合, 原則的に患者(被検者)は, 秘匿のみを第一に考えるのではなく, むしろ必要に応じた開示に応ずることへの理解も必要である。

(4)大学の附属病院などでは、診断のみならず、研究への参加を同時に呼びかける場合があるが、独立して研究目的のインフォームド・コンセントを取得して行う。研究協力の諾否に関わらず、患者が診療診断において不当な扱いを受けないことを保証するのは当然のことである。研究に関しては、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」(三省指針)等[A06]を遵守しなければならない。

3 インフォームド・コンセントの実施にあたって

一般にインフォームド・コンセントにおいて同意を与えるのは、理解力、判断力の備わった意思決定能力のある成人とされている。遺伝子診断の目的によって対象は異なるが、確定診断を目的とした遺伝子診断では、能力のある成人ばかりなく、未成年や成人でも知的障害や精神障害、意識障害など意思決定能力を欠いた状態の成人などが対象となり得る。これらについては、次章(第5章)参照。

インフォームド・コンセントの実施にあたっては、説明内容を示した文書と同意書を用意しておくことが有用である。参考文例(20, 22頁)を添付した。説明のための文書は、簡潔で一般成人に十分理解できる言葉で作成されたものが推奨される。場合によっては、詳細な専門的な説明文書を同時に用意しておくことや、未成年に対して遺伝診断を行う場合には、対象者に合わせた説明のための資料を用意しておくことも有用と考えられる。これらは、インフォームド・コンセントを得るための説明時に使うための補助資料であるとともに、後から説明内容を確認するための資料として活用できる。あらかじめ被検者に配布し読んでおいてもらうことによって、よりインフォームド・コンセントを得るための説明を円滑にでき、被検者の理解をより深いものにすることも期待できる。

同意書は、

- (1)適切な説明が行われ、説明内容を理解していることの確認
- (2)具体的な遺伝子診断の内容
- (3)患者(被検者)の同意の署名
- (4)説明・同意取得者の署名

の4つの部分を含むのが、基本的な構成である。(1)については、機械的、形式的手続きにならないように注意する必要がある。説明項目を挙げ、それぞれについてチェックして確認する書式が、簡潔で明確な形式である。(2)については、検査する遺伝子を限定することが基本となる。しかしながら、疾患によっては、特定の遺伝子に限定することが必ずしも容易でなく、疾患名として対応することのほうが、診断を進めていく上で便宜上理にかなっていることもあり得る。状況に応じて、診断過程における透明性、利便性、経済性を十分勘案して検査範囲を考慮する必要がある。同意書の書式の参考例を添付した(22頁)。

同意書は、診療録とともに保管管理するとともに、写しを患者(被検者)に渡す。また、同一機関で検査を行う場合、写しを検査部署において保管管理すれば、実際の検査にあたって同意内容を確認できる。

(参考説明文書例)

遺伝子診断をお受けになるに際して

遺伝子診断をお受けになるに際して、あらかじめ知っておいていただきたいことをわかりやすくまとめました。担当者からの説明の参考にしていただき、ご不明な点、疑問な点につきまして、どんなことでもお尋ね下さい。十分に内容をご理解していただいてから、遺伝子診断を受けることについて、お決め下さい。

よりよい診療を進めるため、特に診断を確実にするために、医学的見地から遺伝子診断の必要性が高く、意義があると考えています。最終的に遺伝子診断を「受ける」、「受けない(見合わせる)」のいずれの選択をされても、今後の診療において最善を尽くしていくことに変わりはありません。

△△△△病と遺伝子診断

△△△△病は、XXXX や□□□□などの症状を特徴として、YY 歳ごろに病気の始まりに気づかれることの多い病気です。これまでの経過、症状、診察、検査結果、ご家族に関することなどから、あなたの病気が、△△△△病である可能性が高い(or △△△△病や同じような症状などの特徴を持った別の病気の可能性がある)と、考えています。

△△△△病は、遺伝性の病気で、これまでの研究によって、▽▽▽▽と名づけられている遺伝子に原因があることがわかっています。現在の検査技術によって▽▽▽▽遺伝子について、病気を起こす場合と起こさない場合との違いを直接調べることができます。この検査による△△△△病についての診断が遺伝子診断です。病気の診断は、さまざまな観点から行うことができ、遺伝子診断のみが絶対的なものというわけではありませんが、病気の根本的原因について直接調べるので、診断について、とても確実なことが言えるのです。

実際の診断にあたっては、普通に採血して検査を受けられるように、10 mL 程度(5-20 mL)の採血をさせていただいて、その血液で検査を行います。したがって、体へのご負担は、通常病院で行っている採血による検査と同じです。検査自体は、血液のなかの白血球から、遺伝子の働きを担っているデオキシリボ核酸(DNA)を取り出して、分析します。

なお、遺伝子診断さえ行えば、何もかもすべてわかるということでは必ずしもありませんので、その点、誤解されないようご注意下さい。

遺伝子診断の結果について

遺伝子診断の結果について、一般的なこととして、よくご理解いただきたいことがあります。私たちヒトの体は、約 60 兆個の細胞から成り立っています。ひとつひとつの細胞には核と呼ばれる部分に、約 2 万数千といわれる遺伝子のセットが共通して収納されています。この遺伝子のセットは、それぞれの細胞がそれぞれどのように働くかということをすべて書き込んだ設計図のようなもので、それぞれの細胞は、例えば神経細胞なら神経細胞、筋肉の細胞なら筋肉の細胞に必要な設計図の部分を

使って、それぞれの役目を果たしています。体を作っている約 60 兆個の細胞は、もともとたったひとつの受精卵と呼ばれる細胞が分裂を繰り返して、細胞の数を増やしていった出来上がったもので、どの細胞も受精卵と同じ遺伝子のセットを持っています。したがって、遺伝子診断は、体の設計図の一部を明らかにするということになります。これまでの説明から、血液を調べることで神経系の病気のことがわかる理由がご理解いただけたと思います。とても大事なことは、遺伝診断の結果によってわかった内容(情報)が一生変わらない大事な個人情報であるということです。

ここまで説明いたしましたのは、ひとりひとりの遺伝子診断の結果についての大切な特徴で、さらに、遺伝子診断の結果については、ご家族に関わる大事な内容であるという特徴があります。遺伝子は原則一対(同じものを 2 個)として、細胞は持っています。実際は、一対のうちの一方はお父様から、もう一方はお母様から受け継いでいます(遺伝しています)。そして、一対のうちのどちらか一方をあなたのお子さんに引継ぎます(遺伝します)。このことからわかりますことは、遺伝子診断の結果は、あなた自身の情報であると同時に、血縁の方々の情報でもあるということです。ご家族の病気に関係したご相談や診断について、とても参考になる重要な情報になります。そのような場合には、協力できるように配慮していただくのが望ましいと思われます。

もっと詳しいことを知りたい場合は、担当者にさらにお尋ね下さい。臨床遺伝医学の専門家を紹介することもできます。また、中学高校の理科や生物の教科書などの遺伝に関連した単元や、一般向けに書かれた遺伝子やゲノム、DNA についての書物を参考にご相談いただくのもさらに理解を深めていただくのに役に立つと思います。

遺伝子診断結果の取り扱い・保存管理・開示

遺伝子診断の結果の取り扱い・保存管理及び開示については、一般の診療情報と同様、個人情報保護及び守秘義務の原則にのっとり適切に行われますが、一般の診療情報にも増して、慎重に行うように配慮しています。

以上の説明を踏まえて、遺伝子診断をお受けになる場合は、同意書の必要項目をご記入の上、ご署名下さい。

神経学県遺伝市ガイドライン 1-1-1

〇〇〇〇病院 神経内科
診断 太郎

(参考同意書例)

遺 伝 子 診 断 同 意 書

〇〇〇〇病院 △△△殿

私, _____ (氏名) は, 遺伝子診断について, _____ (説明者) より説明を受け, 確認のためのチェック (□) をつけました点について理解いたしました。

- ☐ 検査の目的
- ☐ 検査によってわかること及び検査の限界
- ☐ 検査結果の個人及び家族に対する意味
- ☐ 検査を行った場合と行わなかった場合の違い
- ☐ 検査に伴う身体的負担
- ☐ 検査結果の保管及び開示について

以上を踏まえ, 私は, _____ (遺伝子名または病名) の遺伝子診断の実施に同意いたします。

同意日: _____ 年 月 日

患者署名: _____ (印) 住所: _____

代諾又は

代書者署名: _____ (印) 住所: _____

患者との関係: _____ 代諾・代書理由: _____

説明・同意

取得者署名: _____ (印) 所属: _____

代諾同意を必要とする 患者についての遺伝子診断

1 一般的な考え方(成人の場合) [A20]

遺伝子(DNA)検査などに代表される遺伝医学的な検査が、診断過程において必要であるが、医学的な内容に関する患者の意思決定能力・同意能力が十分でないため、患者自身が検査についてのインフォームド・コンセントを行えない場合、代諾同意が必要となる。

患者が、有効なインフォームド・コンセントを与えることができないことが、診療面で判断される場合に、患者の推定される意思・利益を代弁できる人を選定し、代諾同意を求める。代諾者による同意が必要となるのは、満20歳未満の未成年の場合と、満20歳以上の成人で、意識障害、精神障害、精神発達遅滞、認知症などのうち、医学的内容に関して同意能力が十分でないと判断される場合である。未成年については、次項参照。

遺伝医学的検査は患者本人に対する診療であるが、家族・血縁者の遺伝情報も同時に明らかになる特徴があり、誰に知る権利があるかなど、問題は複雑である。この場合には、自律尊重、無危害、仁恵、正義の生命医学倫理の四原則[A11]を適用して考えることができる。自律尊重原則が適応できない場合には、他の3原則で判断する。家族・血縁者などに対する影響を同時に配慮する必要がある。

医療行為の代理決定に関しては、法的に明確な規定はない。患者に対してチーム医療によるサポート体制を充実させる中で、血縁者、家族及び保護者などとコミュニケーションを深め、患者(被検者)の家族構成や置かれている状況等を考慮して、患者の推測される意思や利益を代弁できると考えられる人を代諾者として選定する。以下は3省合同の、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を踏まえた代諾者の候補だが、結果が告知される診療の場合は家族の重要性が増す。

- 患者の配偶者、成人の子、父母、成人の兄弟姉妹もしくは孫、祖父母、同居の親族またはそれらの近親者に準ずる人
- 親権者、任意後見人、法定後見制度における後見人、保佐人、補助者など

代諾者に、遺伝医学的検査の必要性についての説明を行い、代諾同意を得て検査を行っていく。

遺伝子診断結果などの説明や情報提供に関しては、家族間や血縁者に問題や不安が生じたり不利益が生じたりしないように最大限努めなければならない。そのためには、遺伝情報の管理を徹底する必要があるだけでなく、家族、血縁者に対する遺伝カウンセリング及び心理サポートを含む包括的な支援体制を保障していく必要がある。

表 1 年齢区分別の同意権者と賛意(アセント)

年齢区分	同意権者	本人の同意能力	署名
乳幼児期	代諾者	なし。	代諾者の署名, 年月日記載。
学童期～中学校入学まで	代諾者	理解力はあるが同意能力はなし。賛意(アセント)。	可能な限り小児被検者本人の署名, 年月日記載。口頭の場合は, 同意文書に本人の賛意が得られたことを記載。
中学生以上 満 20 歳未満	代諾者	理解力はあるが同意能力はなし。賛意(アセント)。	賛意の署名, 年月日記載。
成人 (満 20 歳以上)	本人	あり。	本人の署名, 年月日記載。

2 未成年者(小児)に対する遺伝子診断 [A16, A17, A18, A19]

小児の遺伝子診断においては, 以下のことに配慮し, 本人および両親に対する十分な説明ないし遺伝カウンセリングに基づいて検討しなければならない。

- (1) 常に小児の最善の利益と福祉(well-being)を考えること
- (2) 小児は認識力や判断力において連続的に発達をしていくことを理解し, 意思決定能力を判断して対応すること
- (3) 小児は家族関係のネットワークの一員であり, 家族(保護者)の責務と小児自身の権利と自律を尊重して対応すること
- (4) 医療者は小児の代弁者(advocacy)となること

1) 本人に対する医療上の利益を目的とする遺伝子診断

未成年者(小児)において, 本人に対する医療上の利益があり(仁恵), その目的が本人の遺伝性疾患の治療・管理であり, 治療・管理の方法の有効性が確立している場合には, 本人に代わって検査の実施を承諾することのできる地位にある者の代諾に基づいて遺伝子診断を実施する。

2) インフォームド・コンセントとインフォームド・アセント(informed assent)

本人に自発的なインフォームド・コンセントをする能力がない場合, 本人の福祉を第一に考えて決断しなければならない。小児が, 遺伝子診断についての決定に賛意を表することができる場合(およそ中学生以上)には, 法的な資格のある代諾者(親, 保護者)からの同意のほか, さらに小児の賛意(インフォームド・アセント)を得ることを要する(表 1)。思春期には, 遺伝子診断のもたらす個別のリスクとメリットを評価する能力がある者もいる。青年期には, 保因者のことや子を産むかどうかの選択に関する情報に純粋な関心を持つ段階にある。ただし, 家族・同年代の者からの強制や, 差別, 自己イメージの変化に耐えられないことも起こり得る。小児の被検者から賛意を得た場合に, 理解力に応じて(概

ね中学生以上)、同意の署名と年月日を小児の被検者本人が記載する。一般に、7歳以上であれば、年齢に応じた言葉や説明に対して理解が可能である。署名が得られない場合、口頭の場合には、代諾者の同意文書に、本人から賛意が得られたことを記載する。

3) 成人になって発症する疾患の遺伝子診断(発症前診断)

本人にとって医療上の利益があることが遺伝子診断の第一の根拠であり、治療法または予防法が確立されていない成人期以後に発症する遺伝性疾患において、小児期に遺伝子診断を行う正当性はない。心理的・社会的利益を目的とする場合においても、結果が陽性であった場合に、それに伴う不利益に対応し、利益を実現させる精神的成熟が達成されていない小児については、原則としてなされるべきではない。未発症において診断をすることが本人の治療または予防につながる遺伝性疾患(副腎白質ジストロフィーなど)については、発症前の遺伝子診断の意義がある。

4) 保因者診断

保因者診断は、その検査が直接本人の健康管理に役立つ情報を得る目的のものではなく、将来の生殖行動に役立つ可能性のある情報を得るために行われるものである。将来の自由意思の保護という観点から、小児に対する保因者診断は基本的に行われるべきではない。

遺伝子検査法(遺伝学的検査)と結果の解釈

遺伝学的検査には、血液型検査をはじめさまざまな検査法が含まれるが、今日最も広範囲な領域において発展し、重要性を増しているのは、遺伝子ないしゲノムを直接検査する遺伝子(DNA)検査であり、臨床の有用性が極めて高い。本章においては、ゲノムを直接検査する、染色体検査と遺伝子(DNA)検査についての概要と、検査結果の解釈の要点を示す。

1 染色体検査

1) 染色体検査の目的

染色体検査はゲノム DNA の大きな量的変化[コピー数、遺伝子量(gene dosage)]や再構成・構造変化(転座など)の有無をスクリーニングするのに極めて有効な検査法である。通常 5~10 Mb 以上の量的変化・構造変化を検出できる。白血病における染色体再構成など後天的に生じる染色体の変化を確認する場合を除けば、染色体検査は主に次のような場合に考慮される。

- (1) 多発奇形、発達遅滞、成長障害などがあり、ダウン症候群(Down syndrome; 21 番トリソミー)などの染色体異常症(常染色体の量的不均衡)が疑われる場合
- (2) 低身長、性腺低形成、二次性徴遅延、不妊症などがあり、ターナー症候群(Turner syndrome)やクラインフェルター症候群(Klinefelter syndrome)など性染色体異常が疑われる場合
- (3) 稀な例であるが、隣接遺伝子症候群によるグリセロールキナーゼ欠損症、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、先天性副腎低形成の合併例や、転座によるデュシェンヌ型筋ジストロフィーの女性例などがあり、そうした異常が疑われる場合もある

2) 染色体検査の方法

染色体検査は主な民間の検査センターで保険診療として実施可能である。通常、ヘパリン血 5 mL 程度を用いて、リンパ球培養を行い、染色体標本作成後、ギムザ染色(Giemsa staining; G 分染法)により染色体を観察する。ブラダー・ウィリー症候群(Prader-Willi syndrome)、アンジェルマン症候群(Angelman syndrome)、ウィリアムズ症候群(Williams syndrome)、22q11.2 欠失症候群などの微細欠失症候群、およびシャルコー・マリー・トゥース病 1A 型(Charcot-Marie-Tooth disease 1A; CMT1A)における *PMP22* 遺伝子重複、ペリツェウス・メルツバッハー病(Pelizaeus-Merzbacher disease)における

PLP1 遺伝子重複などの微細重複では、診断用プローブを用いた蛍光インサイチュアハイブリダイゼーション (fluorescence *in situ* hybridization; FISH) 法による解析が可能である。また、研究レベルではあるが、染色体標本の作成を必要としないアレイ比較ゲノムハイブリダイゼーション (comparative genomic hybridization; CGH) 法により、通常の染色体検査では検出することのできない微細欠失や微細重複を観察することが可能となっている。

3) 染色体検査結果の解釈

染色体検査の限界を熟知した上で、結果を解釈する必要がある。詳細は省くが、染色体検査結果を解釈する際、ホームページ「染色体異常をみつけたら」[C04]などが極めて有用である。

2 遺伝子(DNA)検査

1) 検体試料の採取と検査依頼

さまざまな組織が遺伝子検査のための試料となりうるが、末梢静脈血が用いられることが一般的である。抗凝固剤[クエン酸ナトリウムまたはエデト酸ナトリウム(日本薬局方名。慣用名；エチレンジアミン四酢酸[EDTA]二ナトリウム)]の入った採血管で採血し、全血で5-10 mL程度(成人)あれば、十分な検査が可能である(幼小児など、必要に応じてさらに少ない採血量でも分析は可能である)。血液細胞(白血球)よりDNAを抽出し、検査する。採血した検体は室温で数日そのまま保存可能ではあるが、採血法、検体の保存法や期間、提出法については、検査を実施する研究室、検査会社の指示に従うことが、勧められる。

2) 検査法

具体的な検査法については、本ガイドラインの範囲を越えるものであり、表2に挙げるもの等多岐にわたり、進歩も速く、詳細には立ち入らない。検査にあたっては、具体的に該当するそれぞれの検査法についてよく理解しておくことが重要である。そのことによって、検査結果を正しく解釈し、適切に診断を行うことができる。また検査法の限界も理解することができる。

3) 単一遺伝子疾患の病因となる代表的な突然変異

遺伝子検査結果を理解するためには、単一遺伝子病における病因となる代表的な突然変異(mutation)を理解しておく必要がある。

(1) 一塩基置換による点突然変異(point mutation)

DNAの塩基配列に変化がおき、その部分の3つの塩基の組み合わせ(トリプレット；triplet)で指定されるアミノ酸暗号であるコドン(codon)が別のアミノ酸をコードするようになることをミスセンス変異(missense mutation)と呼んでいる(図3)。その変化に

表2 遺伝子検査法

Genomic Southern hybridization
 Allele specific hybridization
 PCR RFLP
 SSCP
 DHPLC
 DDGE
 Array CGH
 Direct sequencing
 Microarray sequencing
 Fragment analysis
 Multiple ligation probe amplification
 Quantitative PCR
 etc.

RFLP ; restriction fragment length polymorphism
 SSCP ; single strand conformation polymorphism
 DHPLC ; denaturing high performance liquid chromatography
 DDGE ; denaturing gradient gel electrophoresis
 CGH ; comparative genomic hybridization

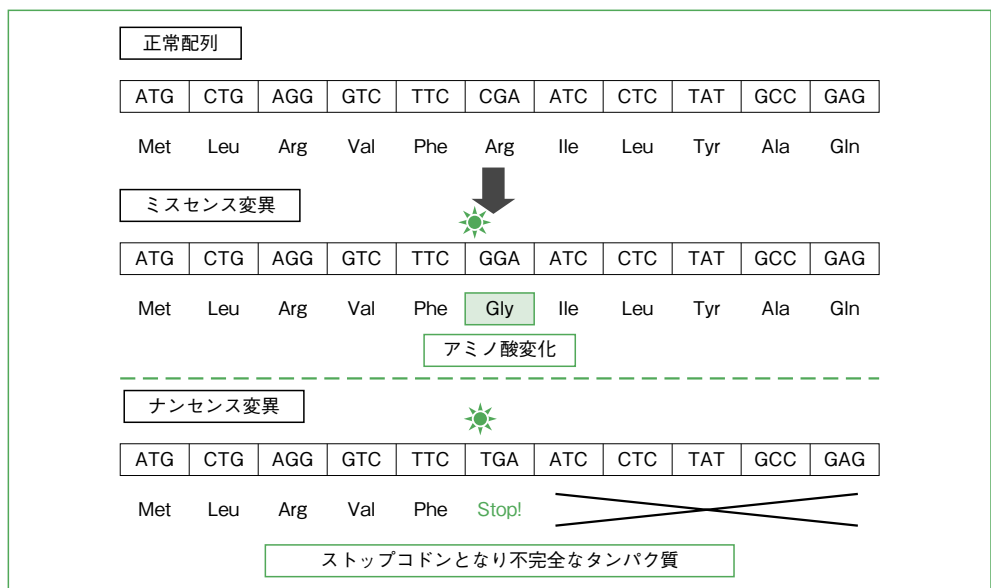


図3 点突然変異：一塩基置換によるミスセンス変異とナンセンス変異

よって終止(ストップ)コドンになるときをナンセンス変異(nonsense mutation)と呼んでいる(図3)。遺伝子にはさまざまな多型(polymorphism)が存在しており、たとえ塩基配列決定法(シーケンス法)などでミスセンス変異が同定されたとしてもそれが必ずしも疾患の原因とは限らないので注意が必要である。

点突然変異がスプライシング部位におけるとスプライシング異常をきたすこともある(図4)。

特に遺伝子が大きい場合などは、原因遺伝子のすべてをスクリーニングすることによ

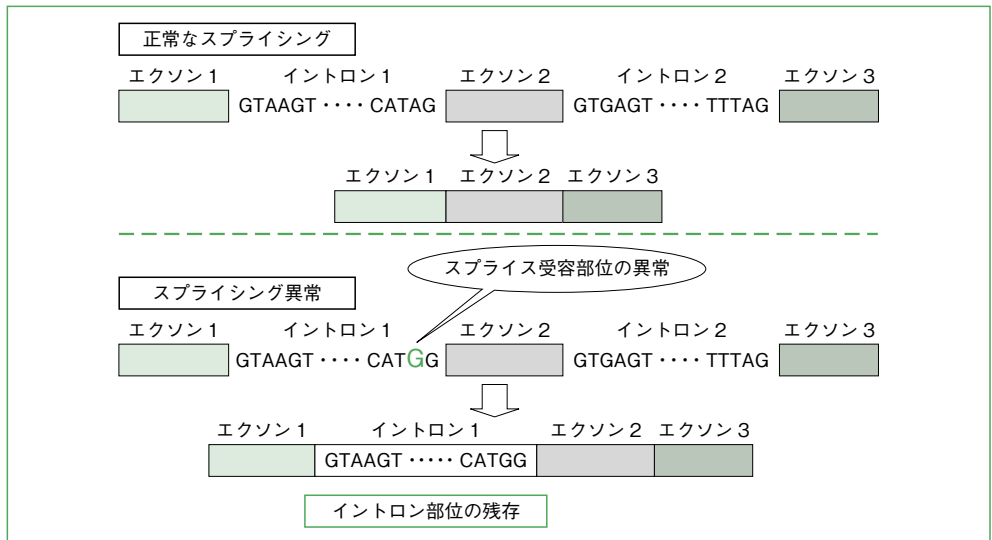


図4 点突然変異：一塩基置換によるスプライシング異常

り点突然変異を同定することには膨大な労力を要するため、遺伝子や目的により遺伝子診断が必要かどうかを良く吟味する必要がある。

点突然変異は、一般的に認められる変異で、さまざまな疾患の原因となっている。*SOD1* の変異による家族性筋萎縮性側索硬化症をはじめ、枚挙に暇がない。

(2) 欠失・挿入 (deletion/insertion; indel), コピー数変異 (copy number variation; CNV)

欠失には遺伝子そのものあるいは一部の欠失がある。コドンは必ず3塩基ごとの読み枠で連続的に読まれるため、3の倍数以外の塩基欠失・挿入はトリプレットとしての読み枠(フレーム)が全く変わってしまう。これをフレームシフト (frame shift) 変異と呼んでいる。

欠失の例としては、デュシェンヌ型筋ジストロフィー(第10章)や常染色体劣性若年性パーキンソニズム (autosomal recessive juvenile parkinsonism; ARJP) などがあり、多くの症例の原因となっている。

挿入の一種と考えられるが、遺伝子の一部または全体が重複する変異も知られている。デュシェンヌ型筋ジストロフィーや常染色体劣性若年性パーキンソニズムでは、欠失ほど多くはないが、遺伝子の一部の重複が認められる。遺伝子全体の重複としては、シャルコー・マリー・トゥース病1A型の *PMP22* の重複などが上げられる。

上記に示した変異は、コピー数変異(多型)と呼ばれる変異として考えることもできる。検出には、サザンブロット法やFISH, アレイCGHなどを用いる必要がある。

福山型先天性筋ジストロフィーでは *FKTN* 遺伝子の3'非翻訳領域における3kbのレトロトランスポゾンの挿入変異が日本人の福山型先天性筋ジストロフィーに特有に認められ、創始者効果と考えられている(第10章)。

(3) 反復配列数の変化(第11章)

ハンチントン病は、*HTT* 遺伝子のエクソン1に位置するCAG三塩基反復配列(triplet repeat)の異常伸長が原因である。常染色体優性遺伝性脊髄小脳運動失調症の中でも脊髄小脳運動失調症1型(SCA1)、脊髄小脳運動失調症2型(SCA2)、マシャド・ジョセフ病(MJD)、歯状核赤核・淡蒼球ルイ体萎縮症(DRPLA)、脊髄小脳運動失調症7型(SCA7)、脊髄小脳運動失調症17型(SCA17)は、エクソン領域のCAG三塩基反復配列が異常伸長するので、CAGリピート病と称される。異常伸長の反復回数によって遺伝子診断が行われるが、病的対立遺伝子(病的アレル)と正常対立遺伝子(正常アレル)の間に、中間対立遺伝子(中間アレル; intermediate allele)の存在が知れており、解釈には注意が必要である。また、伸長した反復配列が親から子に伝えられる場合に世代間で伸長し、表現促進現象をきたすことがある。

3 遺伝子検査結果の解釈

1) 遺伝子検査の検査としての特徴

遺伝子検査は、原理的には、疾患の原因であるゲノムの変異そのものを検出しようとするものである。目的が達成されていれば、特異度(specificity)が高い。もちろん、検査法により変異が直接的でなく、間接的な検出法による場合など、特異度を高くできない要因は存在する。例として、特定の一塩基置換による変異を考えてみる。直接塩基配列決定法などで、その塩基の配列について決定的なことが言える方法であれば、技術的問題がなければ、検査の陽性結果は変異そのものであるから、偽陽性(false positive)ということは原理的にはなく、特定の変異についての検出に限定すれば、特異度は100%となる。しかし、SSCPやDHPLCなどで検出しようとした場合には、近傍に疾患とは無関係な中立的な変異が存在しても陽性となり、偽陽性は無視できない頻度で観察される。遺伝子検査にて、目的とする疾患の原因となる変異をもれなく同定することができれば、感度は大変よく、偽陰性(false negative)を0%とできるが、同定できる変異が一部であれば、感度はその分低くなる。例えば、ジストロフィンの遺伝子検査のように、診断レベルで行われている検査法では、60-70%しか遺伝子診断では確定できない、ウィルソン病においても80%程度である。以上は、単独の遺伝子のみを対象とした例であるが、複数の病因遺伝子の種類がある場合(遺伝的異質性)、すなわち脊髄小脳変性症やシャルコー・マリー・トゥース病などのように、臨床的には必ずしも病型を特定できず、複数の原因遺伝子が同定され、さらに未知のものも含まれているものでは、容易に予測されるように遺伝子診断の感度は低くなる。特別な場合として、ミトコンドリアDNAの変異では、ヘテロプラスミーのため、解析を行う組織の選択によって感度が異なることも考慮しておく必要がある。

遺伝子診断にあたって重要な点は、ひとつは遺伝子検査によって検出されるゲノムの変異がすべて病因となるとは限らないことを理解しておくことで、どのような変異が病因、すなわち病的な“突然変異”となるのか理解しておくことである。もうひとつは、施行す

る検査法にて、病因となる変異のうちどこまで同定できるのか、同定できないものがあるのかないのか、すなわち検査方法としての限界を理解しておくことである。

遺伝子診断は、検査結果として病因となる遺伝子型が同定されれば確定診断が得られるが、病因となる遺伝子型が同定されなかった場合には、一概に診断を除外することができるわけではない。

2) 変異と病因的意義

遺伝子検査は、該当する遺伝子について、それぞれの対立遺伝子(アレル)が正常(野生型)あるいは標準(基準)となる遺伝子あるいは塩基配列との違い(変異)がないか、あるとすればどのようなものであるかを同定する検査である。その上で、遺伝子型を記載することが検査の実際である。該当遺伝子型の病因的意義を診断することが遺伝子診断である。

遺伝子ないしゲノムの変異がすべて、病因的意義を有しているわけではなく、正常(中立)多型や病因的意義を有さない(中立的な)稀な変異(*private or rare variant*)であることもあり、吟味を要する。一般論として、変異が病因的意義を有するかどうかについては、病因的意義の確認されている既報告の変異かどうか、変異の位置、変異の種類、疾患(表現型)との共分離の有無、一般集団での頻度、表現型を説明しうる機序の実験的証明の有無などから評価される。より詳細には、専門書を参考とすべきであるが、代表的な変異については、前項に示されている。各疾患について、それぞれの疾患についての論文、総説、教科書、データベース等にて、どのような変異が疾患の原因となっているか情報を得ることができる。

遺伝子変異と遺伝子検査法との関係は、病因的意義のある変異のうち特定のもののみを検出する検査法(図 5A)、さまざまな変異を検出するが、すべての病因的意義のある変異を検出するわけではない検査法(図 5B)、病因的意義のある変異は特定の変異のみで、それを検出する検査法(図 5C)、すべての変異を検出できる検査法(図 5D)の4通りに概念的に整理できる。検査法としては、Dのような方法が存在すれば、検査結果より遺伝子型を判定し、有効度 100% の遺伝子診断が可能であるが、現実的には、A または B にあたる検査法が一般的である。A の例としては、特定の病因としての意義付けの確立している変異についての検査、例えば、特定の点変異についての RFLP 法による検査が挙げられる。直接塩基配列決定(シーケンス)法を用いた検査法は、疾患及び検査のデザインによるが、一般的には B に対応する検査法と考えておく必要がある。特定の部位の変異と疾患とが 1 対 1 の対応にある場合は必ずしも一般的ではないが、ハンチントン病などのトリプレットリピート病はこの場合に相当し、例外的ではあるが C の検査法に相当する。各々の疾患及び検査法について、上記の関係を理解しておくことが重要である。

遺伝子検査によって明らかにされた変異についての解釈は、すでに病因的意義付けの確立しているものについては、解釈は容易である。それ以外の場合は、一般的な原則に即して病因的意義付けの有無についておおよその判断の可能なものと必ずしもそうでないものが存在する。その場合には、検査機関・ラボあるいは、専門的知識を有している者に相談することが勧められる。

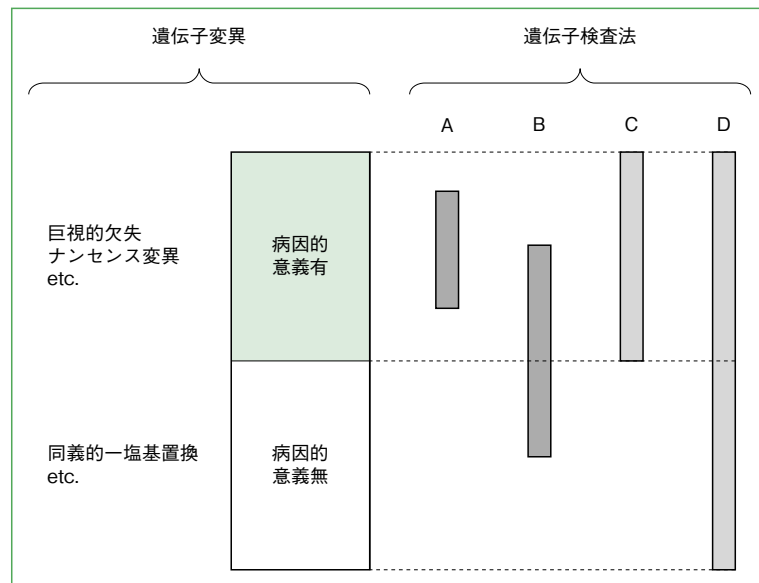


図5 遺伝子検査法と遺伝子変異との関係の概念図

遺伝子検査法と遺伝子変異との関係をノモグラムとして模式化した。左半に、ある疾患の原因遺伝子の変異についての病因的観点からの分類と、代表的な変異の例を示した。右半は、当該遺伝子の変異の検査法で、4つのカテゴリーに分類した。A：特定の病因的意義のある変異のみを検出する検査法。B：さまざまな変異を検出できるが、すべての病因的意義のある変異を検出できるわけではない検査法。C：病因的意義のある変異は特定の変異のみで、それを検出する検査法。D：すべての変異を検出できる検査法。例は本文参照。

3) 遺伝子検査で、病因的変異が検出されなかった場合

遺伝子検査で、病因的変異が検出されなかった場合にはいくつかの可能性があることを十分理解しておく必要がある。除外診断できることもあるが、必ずしも除外できるわけではなく、以下のような可能性がある。

- (1) 原因となっている変異が検査法の対象としている範囲外のため検出されていない。
- (2) 原因となっている変異を方法論的に原理的に検出できない。
- (3) 他の病因遺伝子が存在する(遺伝的異質性)。
- (4) 遺伝的原因によらない(表現型模写)。

遺伝子検査結果の説明

遺伝子検査の結果の解釈については、前章(第6章)に述べた。結果についての適切な解釈に基づき、患者(被検者)の診断の対象としている疾患の遺伝子座についての遺伝子型を判定し、診断について説明する。

1 患者(被検者)への説明の要点

結果の説明にあたっては、患者(被検者)の知識や理解力に即した説明を行うことが求められる。説明の内容が、専門的すぎたり、複雑で過多になりすぎないように注意する必要がある。結果のエッセンスを患者(被検者)ができるだけ直感的に理解、把握できるよう心がけ、具体的な検査結果は専門的なものであるが、わかりやすく説明し、理解を得るようにすることが肝要である。

検査結果の説明にあたっては、検査結果の内容のみを説明するのではなく、患者(被検者)の疾患、病態との関係と遺伝学的事項との関係において説明し、理解を得ることが重要である。最低限、理解を得る必要がある事項は、以下の点である。

1) 遺伝子是一对(ペア)で存在し、そのうちの一方が親から子に伝わる

すなわち、メンデルの法則のうち分離の法則の核心である。説明には、染色体との関連で説明することもできる。X連鎖劣性疾患では、性決定との関連で説明する必要がある。このことに関連して、遺伝形式(常染色体性優性遺伝、常染色体性劣性遺伝、X連鎖劣性遺伝)が説明でき、遺伝の形式(様式)が理解でき、疾患についての家族の関係が説明できる。

ミトコンドリアDNAの変異による疾患では、核遺伝子による疾患とは異なった遺伝形式(母系遺伝)で、それにあった説明を行う。

2) 遺伝子は、DNA(デオキシリボ核酸)といわれる細長い糸状の物質で、文章のように生命活動をつかさどる情報が書き込まれているものである

たとえば、磁気テープやビデオテープ、映画フィルムなどを使うことができる。文章に使われている文字(アルファベット)は、グアニン(G)、アデニン(A)、チミン(T)、シトシン(C)の4つの塩基が相当し、ひとつひとつの文章が遺伝子に相当している。エクソン・イントロン構造や、次項とも関連するが、コドンについての簡単な説明など、疾患の病因となっている変異の性質に応じて説明を付け加える。DNAの二重螺旋構造など

は、必ずしも必須の事項ではないが、DNAの二重螺旋模型を使って説明する場合には、混乱をきたさないように丁寧な説明が必要である。

遺伝子検査は、一対(2つ)の遺伝子(対立遺伝子、アレル)の各々の塩基配列あるいは構造を明らかにする検査である。検査結果より、該当遺伝子についての遺伝子型を決定して、臨床像(表現型)との対応を判断するのが遺伝子診断である。遺伝子型に応じて、確定診断、除外診断、遺伝子型・表現型相関等についてわかりやすく説明する。

3) 遺伝子(DNA)には、生命活動をつかさどる情報が書き込まれているが、その主だったものは、生命活動を主に直接担っているタンパク質のアミノ酸の配列情報で、遺伝子に変異があると、タンパク質の働きに問題をきたして支障すなわち病気を起こしてくるすなわち、分子生物学のセントラルドグマの要点である。分子細胞生物学的病態や生化学的異常等が明らかになっている疾患では、それらとの関連をわかりやすく説明し、病態についての理解を得るようにする。

各々の疾患に応じて、さまざまな変形・追加などが必要であり、説明の実行には工夫がある。説明を行うにあたっては、模式図などを使うことも有用である。また家系図は、家族歴の記録など診療の記録において有用なばかりでなく、遺伝学的な事項を説明するにも、現実に即した明瞭な説明を行うことができ、有用である。

2 関連した説明事項

他章(第3, 9-12章)などに説明されていることが多いが、必要に応じて、検査結果の説明と関連して以下の説明、紹介を行うことが有益である。

- (1) 確定診断に基づいた、疾患についての医学的情報
- (2) 疾患での変異の全体や、遺伝子型・表現型相関
- (3) 治療、療養に関すること
- (4) 公的補助、公的支援制度、サポートグループについての情報
- (5) 患者(被検者)本人や家族、血縁者の遺伝に関連した相談に対する対応

3 未成年者(小児)に対する説明

未成年者(小児)に対する結果の説明・開示については、第5章で述べた年齢区分に従って行う。賛意を得ている場合には、検査結果を知るか、知らないでいるかを本人に選択させることができる。結果の説明は、小児の理解力に合わせて行う。そのタイミングは個々において慎重になされるべきであり、代諾者(親、保護者)と相談をしつつ実施する。

家系図の書き方

遺伝性疾患の診断やその予後を判定するためには、詳細な家系図を作成することが必要である。家族歴を聴取する意義としては、

- (1) 正確な診断の助けとなる。
 - (2) 正確に家系内の誰に、同一疾患を発症するリスクがどの程度あるか(遺伝予後、再発危険率)を推定することができる。
 - (3) 遺伝性疾患の発症前診断や発症予防が可能となる。
- などが挙げられる。

1 遺伝形式と家系図の具体的な記載例

遺伝形式毎に、具体的な家系を用いて、家系図の書き方を、図 6-9 に示す。基本的なところを説明すると、家系図は必ず古い世代を上新しい世代を下に記す。日本ではしばしば左から右に向かって書いてある家系図を見かけるが、国際的に通用しているように、上から下を書くことが望ましい。世代番号を、ローマ数字で左端に示し、同一世代においては、左から同胞を出生順に配置し、配偶者を加え、左から番号を振るようにする。発症者を黒く塗りつぶす。死者は斜線で示す。発端者(proband, propositus)に P を附して矢印で示す。

1) 常染色体優性遺伝(図 6)

常染色体優性疾患が疑われる場合は親、子、同胞(兄弟姉妹)の情報がとくに重要である。患者から子に 1/2(50%)の確率で伝わる。患者の両親が正常と思われる場合でも軽微な症状がないかどうか詳細に検討する必要がある。表現度の差の大きな疾患があるので注意が必要である。患者が生まれたときの両親の年齢を聞いておくことも重要である。父親の年齢が高くなると常染色体優性疾患の突然変異率が高くなる。また、遅発性すなわち成人になってから発症する遺伝病では、若年死亡の場合、問題とする疾患を発症していなかったからといって、遺伝子変異がなかったとはいえない。したがって、死亡した人の死亡時の年齢を聞いておくことも重要である。

2) 常染色体劣性遺伝(図 7)

常染色体劣性疾患が疑われる場合は、夫婦間に血縁関係(血族結婚、近親婚)がないかどうかを必ず記載する。血縁関係にある場合には夫婦間は二重線で結ぶ。夫婦間に血縁関係

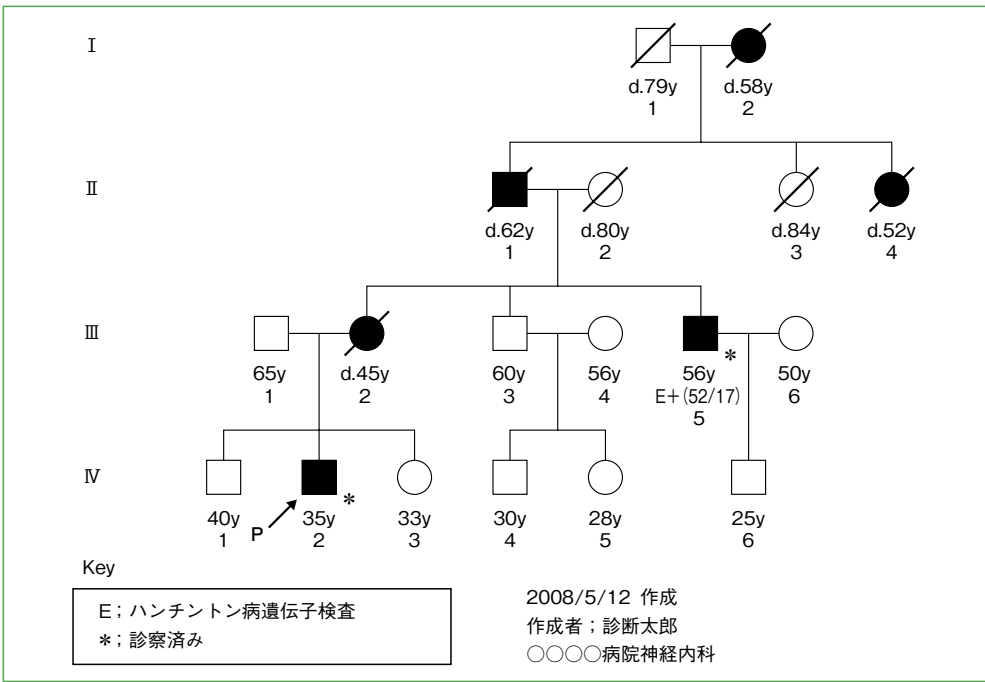


図6 常染色体優性遺伝(ハンチントン病の例)

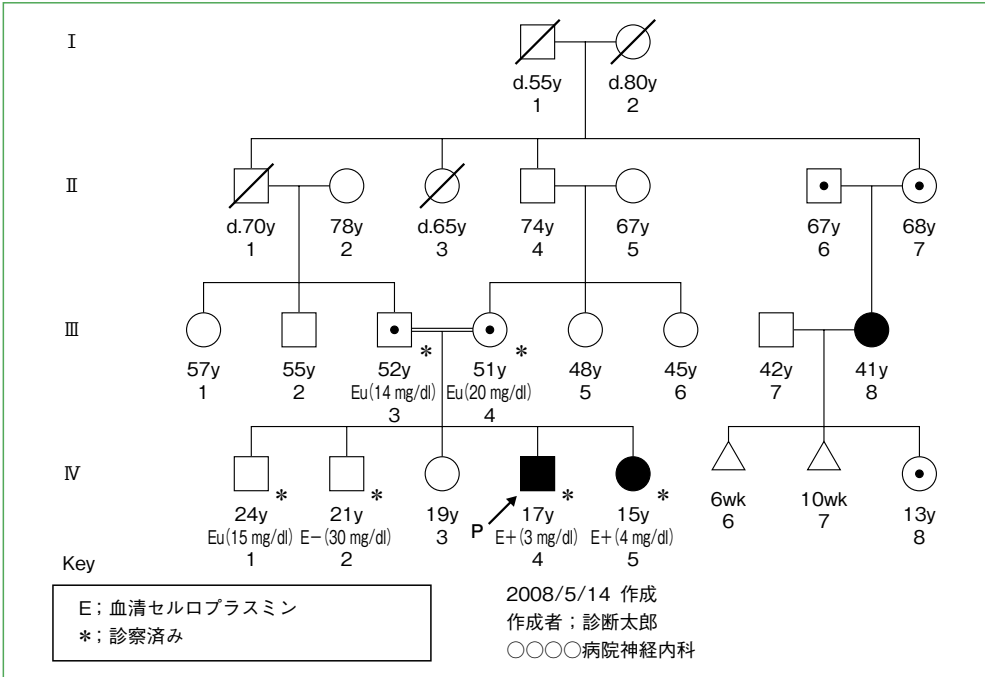


図7 常染色体劣性遺伝(ウィルソン病の例)

があると常染色体劣性遺伝による疾患である可能性が高くなる。患者の両親は、一般的にいずれも保因者である。同胞は、 $1/4$ (25%)の確率で発症し、 $1/2$ (50%)の確率で保因者である。通常次世代には発症する可能性は低い。最近では核家族が多くなり、先代にさかのぼって家族歴を聴取するのが困難になりつつあるが、両親の出身地を聞いておくとの程度類推できることがある。

3) X連鎖劣性遺伝(図8)

X連鎖劣性疾患を対象とするときは、特に母方の家系の男性について詳しい情報を集める必要がある。男性患者の母親で、母親の男性同胞(兄弟)に罹患者がいる場合など、家族歴から、確実に保因者としか考えられない場合を絶対的保因者(obligate carrier)という。

ときに、X連鎖劣性疾患の保因者で、症状を呈することがあり、マニフェスティングキャリアー(manifesting carrier)という。デュシェンヌ型筋ジストロフィーで患児の母親が筋症状を呈することがある。エメリ・ドレフェス症候群やファブリ病では、生命予後に関わる障害を呈することがある。

稀な遺伝形式としてX連鎖優性疾患も存在する。レット症候群(Rett syndrome)がその例で、この場合、男児は致死性的障害を呈することが多い。

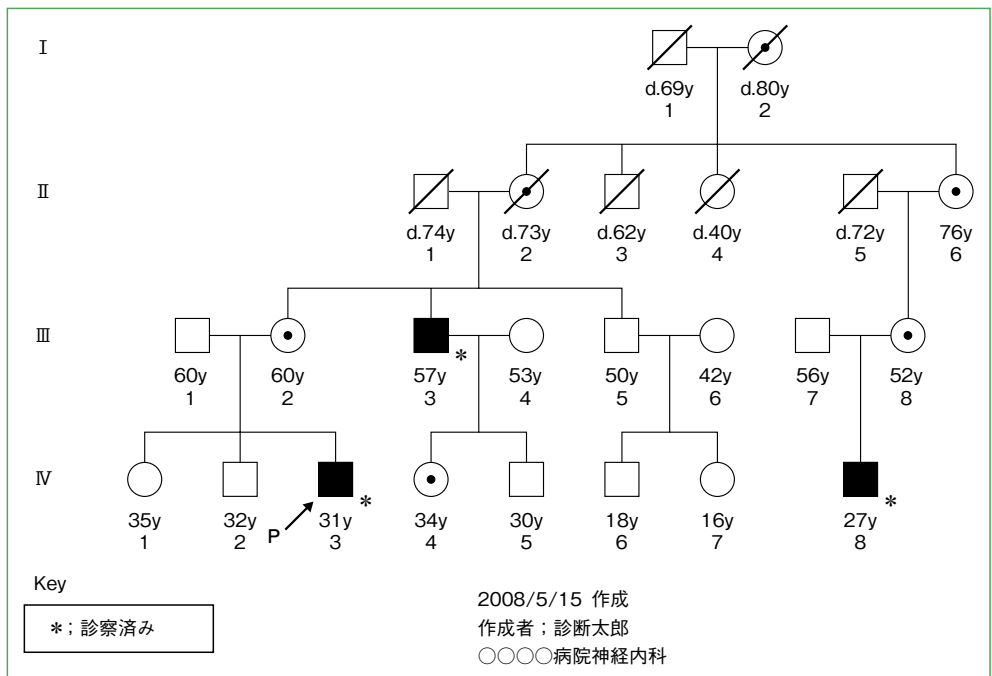


図8 X連鎖劣性遺伝(球脊髄性筋萎縮症の例)

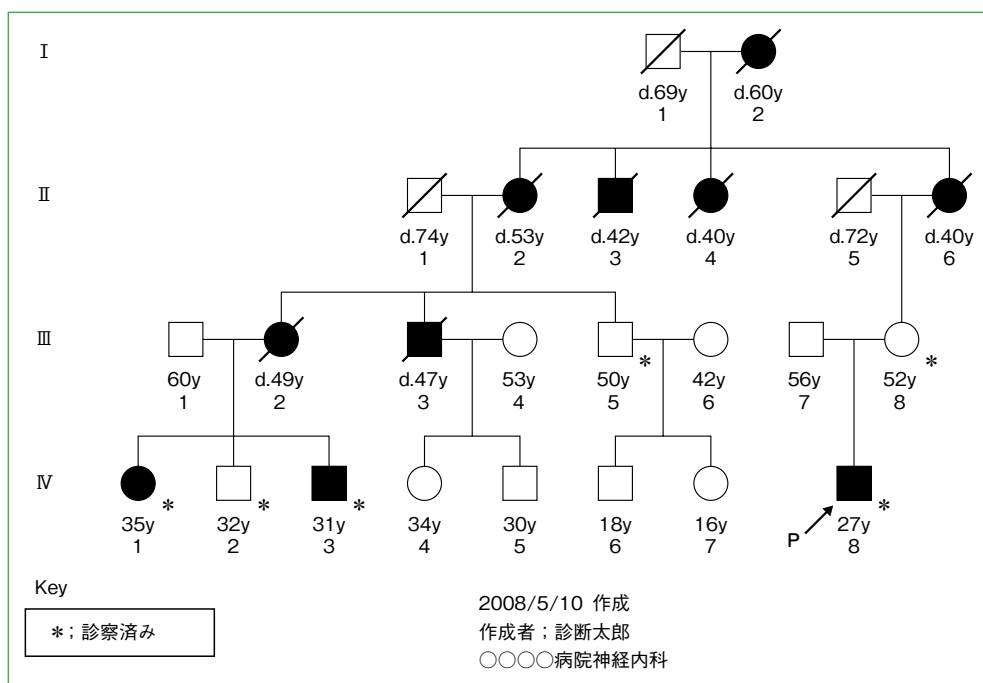


図9 母系遺伝 (MELAS の例)

4) 母系遺伝(図9)

母系(ミトコンドリア)遺伝では、母親が患者である場合には子のすべてに変異遺伝子が遺伝するが、ヘテロプラスミーのため発症するものと発症しないものとがいる。父親が患者の場合には、子には一切変異遺伝子は遺伝せず、発症するものはいない。

進行性外眼筋麻痺やカーンズ・セイヤー症候群は、ミトコンドリア DNA の欠失などによる疾患であるが、一般に孤発性で、遺伝しない。家族内でミトコンドリア DNA の欠失などを繰り返す家系もあるが、これらは γ DNA ポリメラーゼなど核遺伝子の変異によるもので、核遺伝子の変異による遺伝形式を取る(第10章)。

2 家系図記載法

日本には家系図記載についての共通した規約は存在しないが、アメリカ遺伝医学協会 (American College of Medical Genetics; ACMG)/アメリカ人類遺伝学会 (American Society of Human Genetics; ASHG) で標準化が提唱された家系図に用いられる記号と記載法 [B01, B02] (図10-13) が、一般的によく用いられている。記号等の使い方についての詳細な説明が示されている。

a. 家系図に用いられる一般的記号の定義

	男	女	性別不明	解 説
個 体	 1925 年生	 30 歳	 4 月	表現型による性別・生年・年齢を記載
罹患者				黒く塗りつぶし, 詳細は欄外に記載
				2 つ以上の状態を示すときは分割
複数の個体	 5	 5	 5	正常者のみ 罹患者はグループ化しない
数不明の個体	 n	 n	 n	
既死亡者	 35 歳没	 4 月没		† は用いない 死亡年齢を記載
死 産 (stillbirth)	 SB 28 週	 SB 30 週	 SB 34 週	在胎週数を記載
妊 娠 (pregnancy)	 LMP: 7/1/94	 20 週		最終月経日 (LMP), 在胎週数を記載 斜線は罹患胎児を示す
発端者 (proband)	 P →	 P →	 P →	最初に医療機関に訪れた罹患者
クライアント	 ↗	 ↗		遺伝カウンセリングを希望している人

b. 分娩に至らなかった妊娠の記載法

	男	女	性別不明	解 説
自然流産児	 男	 女	 ECT	ECT は子宮外妊娠を示す。性別がわかる場合は記載
罹患自然流産児			 16 週	在胎週数がわかる場合は記載
妊娠中絶 (TOP)				termination of pregnancy
妊娠中絶した罹患個体				

(つづく)

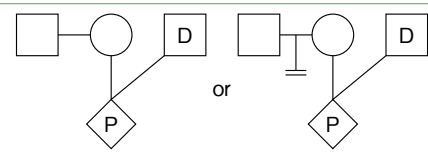
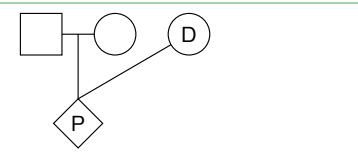
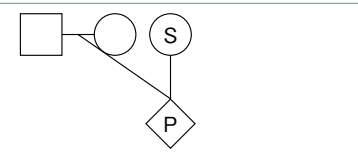
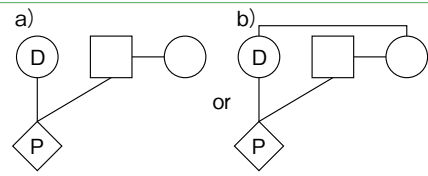
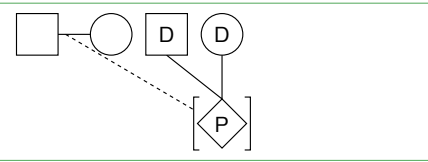
図 10 アメリカ人類遺伝学会推奨標準化家系図の記号および記載法 (a-d)

c. 関係線の定義

1. 配偶者関係線 3. 同胞線 2. 下位世代線 4. 個人線		可能ならば夫を妻の左側に記載, 同胞は出生順に左から右に記載, 分娩に至らなかった個体の個人線は短く						
関係線		離婚した場合は配偶者関係線を途中で区切る 遺伝的評価に影響がなければ過去のパートナーは記載する必要はない						
血族結婚		二重線で記載。家系図で関係が明らかでない場合は関係線の上にその関係(たとえば third cousin: またいとこの子ども同士)を記載						
生物学的親子関係								
双 胎	<table><tr><td>一卵性</td><td>二卵性</td><td>卵性不明</td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table>	一卵性	二卵性	卵性不明				
一卵性	二卵性	卵性不明						
家族歴不明								
子供のいない家族								
理由がわかれば記載		精管切除 卵管結紮						
不 妊								
理由がわかれば記載		無精子症 子宮内膜症						
養 子								

d. 遺伝的評価 検査結果の記載法	
診察済個体	
非罹患保因者	
診察時に非発症 または未発症個体	
検査結果が 決定的でない (uninformative evaluation)	
検査結果陽性 (positive evaluation)	

図 10 アメリカ人類遺伝学会推奨標準化家系図の記号および記載法 (a-d) (つづき)

出産のシナリオ	備考
1. 精子提供者 	妻が精子の提供者の精子によって妊娠している場合。妊娠している女性と精子の提供者の間には、婚姻関係を示す横線は引かない。レズビアン関係の場合は、男性パートナーの箇所を女性パートナーに代える。
2. 卵子提供者 	妻が提供を受けた卵子と夫の精子によって妊娠している場合。
3. 代理母 	夫婦の配偶子によって代理母が妊娠している場合。
4. 卵子も提供した代理母 	夫の精子による受精, 代理母が a) は血縁関係のない女性の場合, b) は妻の姉妹の場合。
5. 計画的な養子縁組 	代理母の卵子と精子提供者の精子で妊娠することを代理母と契約した夫婦の場合。

定義

卵子もしくは精子の提供者 (egg or sperm donor, D)。

代理母 (surrogate, S)。

卵子の提供者が代理母である場合は卵子の提供者として記す。

胎児のシンボルと血統の線は妊娠している女性のシンボルの下に記す。

家族歴の情報は精子、卵子の提供者や他の家族歴を知っている縁者からも集める。

図 11 生殖技術が適応された妊娠に関する記号と定義

定義	記号	例
1. 評価・検査結果の記入		身体所見が正常で, fragile X 症候群の検査結果が陰性の女性 (表現型が正常で検査結果が陰性)。  E-
2. 保因者 (将来も発症しないと考えられる個体)		身体所見が正常で, fragile X 症候群の pre-mutation を保有している女性 (表現型が正常で検査結果が陽性)。  E+ (100n/35n)
3. まだ発症していない将来が発症する可能性の高い保因者		身体所見は正常であるが, ハンチントン病の DNA 診断の結果が陽性の 25 歳の男性。  25y E+ (45n/18n)
4. 検査を行ったが有用な情報が得られなかった場合	 Eu	身体所見は正常で, ハンチントン病の DNA 診断を行ったが情報が得られず (E ₁), 脳の MRI 検査 (E ₂) でも異常がなかった 25 歳の男性。  25y E ₁ u (36n/18n) E ₂ -
5. 検査の結果が陽性であった罹患者 (E+)	 E+	嚢胞性線維症で, 突然変異の検索がなされ 1 つの突然変異のみ同定できている場合。  E+ (ΔF508) Eu  E+ (ΔF508/u)  18wk E+ (tri 18)

図 12 一般検査, 遺伝学的検査結果等の家系図への記入法

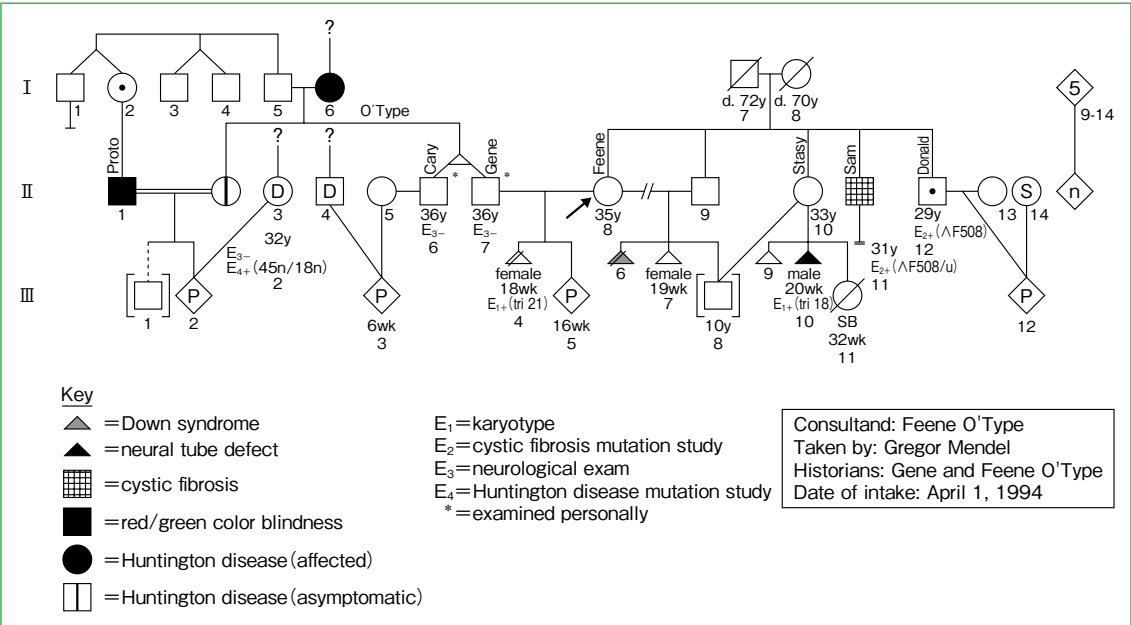


図 13 記載例

遺伝カウンセリング

遺伝カウンセリングとは、遺伝性疾患の患者・家族またはその可能性のある人(クライアント)に対して、生活設計上の選択を自らの意思で決定し行動できるよう臨床遺伝学的診断を行い、遺伝医学的判断に基づき遺伝予後(再発危険率)などの適切な情報を提供し、支援する医療行為である。遺伝カウンセリングにおいてはクライアントと遺伝カウンセリング担当者との良好な信頼関係に基づき、さまざまなコミュニケーションが行われ、この過程で心理的・精神的援助がなされる。遺伝カウンセリングは決して一方的な遺伝医学的情報提供だけではないことに留意すべきである[「遺伝学的検査に関するガイドライン」(遺伝医学関連 10 学会) [\[A12\]](#) 参照]。

【補足】

本章では、より専門的な遺伝カウンセリング一般について詳述している。本章で主に論じられている遺伝カウンセリングと、診療上での確定診断のための遺伝子診断等に伴う遺伝に関する説明ないし遺伝カウンセリングとは、連続的なものとして捉えるべきものであるが、異なる側面も有している。遺伝性疾患に関連する問題を中心に、本ガイドラインの目的とする遺伝子診断と、本章で論じている遺伝カウンセリング等についての関係や、神経内科専門医の位置づけ、役割について、極めて単純化すれば、図 14 のように示すことができる。

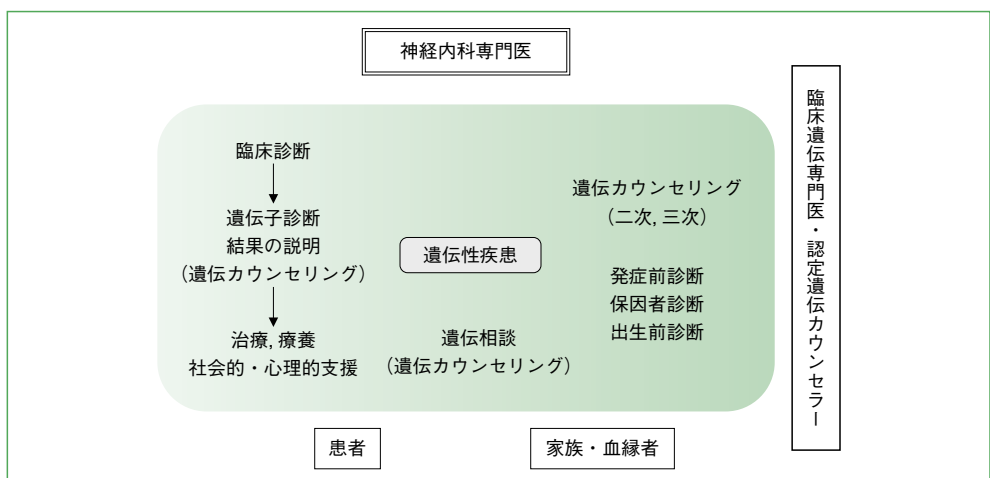


図 14 遺伝性神経疾患の診療

1 遺伝カウンセリングの基本理念

遺伝カウンセリングという医療行為が必要とされる場面は、近年急速にその範囲が増加し、多種多様な遺伝カウンセリングが存在するが、下記の遺伝カウンセリングの基本理念を念頭におくことが重要である。

1) 自発的な遺伝カウンセリングの開始

遺伝カウンセリングは、遺伝的問題で悩む人がその問題解決のために自発的に遺伝カウンセリングを受けることを希望して初めて開始される。社会や他の人が強制的に遺伝カウンセリングを受けさせるようなものではない。自由な意思決定を行うためにもこの原則を守ることが前提である。

2) 開かれた遺伝カウンセリング体制

理想的には、遺伝カウンセリングを受けたい人が、どの地域でも自由に受けられるような体制が用意されるべきである。日本においてもようやく遺伝カウンセリングの重要性が認識されはじめてきており、まだまだ不十分ではあるものの臨床遺伝専門医を目指す医師や遺伝カウンセリングを行う施設が増加してきている。

3) 十分な情報提供

遺伝カウンセリングの中核のひとつは、問題となっている疾患や状態について、わかりやすく十分な情報を伝えることである。この情報提供は一方的なものであってはならない。クライアントの理解力に応じて、最終的な意思決定を行うのに十分な情報を伝える必要がある。神経疾患に関連する遺伝カウンセリングでは、神経内科医の役割は極めて大きい。

4) 得られた情報の完全な開示

遺伝学的検査の結果得られた情報は、原則としてすべてクライアントに開示すべきである。医療サイドがある価値判断のもとに、この情報は伝え、この情報は伝えないなど取捨選択することは、父権主義的(パターナリスティック)な対応にもなりかねない。しかしながら、クライアントの「知る権利」とともに「知らないでいる権利」(「知らされない権利」ともいわれる)も尊重されるべきであり、得られた情報を開示する際には、その点も十分に考慮しなければならない。クライアントにショックを与える可能性のある情報については、その情報を開示した後のフォローアップの方法を考慮しておくことが重要である。

5) 非指示的カウンセリング

自己決定権の尊重の立場から、遺伝カウンセリングは原則として、非指示的であるべきである。当然のことながら、これはクライアントを見放したり、遺伝カウンセリング担当者が、責任を回避するためのものではない。ある価値観を一方的に押し付けることになら

ないようにするという意味である。

6) 心理的援助

遺伝カウンセリングは、単なる情報提供だけになってしまうようでは、まったく不十分である。遺伝的問題がもたらすさまざまな悩みや不安に応える必要があり、患者・クライアントに寄り添う姿勢が求められる(積極的傾聴と共感的理解)。そのためには、神経内科専門医、臨床遺伝専門医などの医師のみならず、認定遺伝カウンセラーや心理職・看護職がチームで取り組むことが極めて有効である。

7) 守秘義務

遺伝カウンセリングの過程で明らかとなる情報、たとえば、家系図、家族歴、診断名、保因者かどうか、将来発病する可能性、障害のある子が生まれる可能性などは、当然、守秘の対象となる。

社会的観点においては、生命保険、疾病保険、学資保険などでは、遺伝情報の開示により、不利益を被ることがないように留意すべきである。

診療に関連して、守秘に関して問題となるのはクライアントから得られた情報が、その家族・血縁者の発症予防や治療に確実に役立つ可能性のある場合である。クライアントの承諾が得られれば問題はないが、承諾が得られない場合、家族・血縁者に開示してよいかが問題となる。予め、血縁者への開示に関しての理解を求めておくことが重要である。開示条件については、「遺伝学的検査に関するガイドライン」(遺伝医学関連10学会) [A12]が参考になる。

8) 生命倫理の尊重

遺伝カウンセリングにおいては、予防法・治療法のない遺伝疾患の発症前診断や、異常が認められた場合には人工妊娠中絶が考慮される出生前診断など倫理的問題を含むケースを扱うことも稀ではない。クライアントが望む医療技術を提供することが、技術的には可能であっても、その技術を医療として提供することが社会一般に受け入れられるものであるかを慎重に検討しなければならない。遺伝カウンセリングを行う際には、遺伝医学に関連した種々の倫理指針、ガイドラインを参考にすべきであるが、同じ疾患であってもそれぞれの事例で、抱えている問題は微妙に異なるため、個々に考えることができる体制を構築しておく必要がある。

2 遺伝カウンセリングの一般的手順

遺伝カウンセリングが必要とされる状況はさまざまであるが、通常、次のようなプロセスで進められる。

- (1) クライアントが悩んでいる問題について、発端者の遺伝医学的診断を行うなど、遺伝学的に正しく評価する。

- (2) 詳細な家系図および家系を構成する人々の臨床症状に関する情報を集める。
- (3) 遺伝的リスクを推定する。
- (4) それぞれの状況に応じた対応方法(遺伝子診断の意義等)についての情報提供を行う。
- (5) クライアントの文化的背景, 理解度を考慮しつつ, 今後の方針についての意思決定の援助を行う。
- (6) すべてのプロセスにおいて, クライアントに対して, 精神的, 心理的サポートを行う。
- (7) 必要に応じて継続的なフォローアップを行う。

3 遺伝カウンセリングの診療体制

一口に遺伝カウンセリングといっても扱われる内容はさまざまであり, 要求される診療体制もさまざまである。医療に一次医療, 二次医療, 三次医療があるように, 遺伝カウンセリングもその扱う内容により, 一次, 二次, 三次と分類し, それぞれに要求される診療体制を考えることが必要である。しかし, これらの分類はあくまでも便宜的なものであり, 遺伝カウンセリングの診療体制を明確に分類することはできない。日本の遺伝カウンセリングの発展のためには, その重要性を認識する人々が個々に臨床遺伝学についての資質を高めるとともに, それぞれの立場で, 可能な限りの診療体制を構築していくことが必要である。

1) 遺伝相談(一次遺伝カウンセリング)

医療としての位置づけがあいまいなものも含まれるので, 一次遺伝カウンセリングとはせず, 単に遺伝相談とするのが適切と思われ, ここでは遺伝相談とする。医療施設の一般外来等で担当医に寄せられる遺伝に関する質問への対応などがこれに含まれる。遺伝相談の最も重要な役割は, 質問の内容を吟味し, 本格的な遺伝カウンセリングが必要かどうかを判断することである。すべての医療関係者は, 意識する, しないにかかわらず, この遺伝相談に遭遇する可能性があり, 最低限の遺伝学的知識を有している必要がある。

2) 二次遺伝カウンセリング

二次遺伝カウンセリングにおいては, 遺伝カウンセリングのトレーニングを受けた医師が, クライアントから家族歴など必要な情報を収集し, 問題となっている状況を遺伝医学的に判断する。必要な場合には遺伝学的検査を施行し, 正確な遺伝医学的診断を行う。その結果を, クライアントの心理的背景も考慮した上で, 今後の方針についての選択肢を含め, クライアントに伝える。他の医療施設との連携で, 発症前診断, 保因者診断, 出生前診断に結びつけることも考えられる。二次遺伝カウンセリングは遺伝カウンセリング担当者の個人的努力で実施可能であり, 多くの遺伝カウンセリングはこれに属する。

3) 三次遺伝カウンセリング

遺伝カウンセリング担当者の個人的努力では対応困難な事例の遺伝カウンセリングが、三次遺伝カウンセリングであり、大学病院の臨床遺伝医療部門(遺伝子診療部など)の組織の体制が整備された部門での対応が求められる。理想とする三次遺伝カウンセリングの体制の要件は次のようなものである。

- (1) 出生前、小児期、成人期のあらゆる遺伝的問題に対応できる臨床遺伝専門医が複数勤務しており、必要な場合には発症前診断、保因者診断、出生前診断などの遺伝学的検査にも対応できる。
- (2) 看護職や心理職も関与するチーム医療の体制がとられている。
- (3) 種々の倫理的問題に対応するため、スタッフカンファレンスがもたれ、必要な場合は倫理委員会に諮問する体制が取られている。
- (4) 臨床遺伝専門医をめざす研修医や学生に対する教育、研修活動も行う。

4 遺伝カウンセリング担当者

遺伝カウンセリング担当者は、正確な遺伝医学の知識を持つことは無論のこと、家族の悩みを理解しクライアントの人権を十分に尊重するような人間性が必要であり、かつ、意思決定に対しては中立性も要求される。

遺伝カウンセリングは、単なる疾患に関する医学的な情報提供ではないため、遺伝カウンセリングを適切に実施するためには、そのためのトレーニングが必要である。「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン」(厚生労働省) [A07] にも、遺伝カウンセリングは、「臨床遺伝学の専門的知識を持ち、本人及び家族等の心理社会的支援を行うことができる者」が行うことを求めている。

日本の医師を対象とする研修システムとしては、日本人類遺伝学会と日本遺伝カウンセリング学会が共同して運営している臨床遺伝専門医制度が、また非医師を対象としたものとしては認定遺伝カウンセラー制度がある。

1) 臨床遺伝専門医

臨床遺伝専門医は、すべての診療科からのコンサルテーションに応じ、適切な遺伝医療を実行するとともに、各医療機関において発生することが予想される遺伝・遺伝子に関係した問題の解決を担う次に示す能力を有する医師である。

- (1) 遺伝医学についての広範な専門知識を持っている。
- (2) 遺伝医療関連分野のある特定領域について、専門的検査、診断、治療を行うことができる。
- (3) 遺伝カウンセリングを行うことができる。
- (4) 遺伝学的検査について十分な知識と経験を有している。
- (5) 遺伝医学研究の十分な業績を有しており、遺伝医学教育を行うことができる。

臨床遺伝専門医は基本領域の学会の認定医・専門医となった後、原則として3年間、研

修施設において多彩な遺伝医療についての研修を行うことにより、認定試験(筆記および口頭試問)の受験資格が得られ、この試験に合格して認定される。臨床遺伝専門医の到達目標の総論、各論、制度規則、認定方法などについては、臨床遺伝専門医制度委員会のホームページ(<http://jbmg.org/>)に掲載されている。

2) 認定遺伝カウンセラー

認定遺伝カウンセラーは、質の高い臨床遺伝医療を提供するために臨床遺伝専門医と協力して働く医療補助者である。遺伝医療は臨床各科とともに、医療資源や心理の専門職、地域の保健や福祉関係者など幅広いチーム連携が必要となる場合が多い。認定遺伝カウンセラーはその一員として、倫理的な独立性を確保するためにも遺伝の専門職として情報提供し、専門的な技術に基づいて遺伝に関する問題に悩むクライアントを援助するのが職務である。日本では2005年(平成17年)度から学会認定(日本人類遺伝学会、日本遺伝カウンセリング学会)による認定遺伝カウンセラー制度が開始され、2008年(平成20年)度までに、40名の認定遺伝カウンセラーが認定されている。米国と同様、大学院修士レベルでの専門知識の習得と実習を経て、認定試験受験資格が与えられる。臨床遺伝専門医と同じ筆記試験問題のほか、遺伝カウンセラーに必要な能力を問う筆記試験と遺伝カウンセリングロールプレイを含む面接に合格し、認定遺伝カウンセラーの資格を得る。2008年(平成20年)度において、認定遺伝カウンセラー養成施設として8つの大学院(信州大学、北里大学、お茶の水女子大学、川崎医療福祉大学、京都大学、近畿大学、千葉大学、東京女子医科大学)が認可されている。詳細は認定遺伝カウンセラー制度委員会ホームページ(<http://plaza.umin.ac.jp/~GC/>)に掲載されている。