

臨床医のために

遺伝子診療のめざすもの

渡辺 淳^{1,2)} 右田 真^{1,3)} 渡辺 裕子^{1,4)} 島田 隆^{1,2)}¹⁾日本医科大学付属病院遺伝外来²⁾日本医科大学学生化学第 2 教室³⁾日本医科大学付属病院小児科, ⁴⁾同看護部

Perspective of clinical genetics

Atushi Watanabe^{1,2)}, Makoto Migita^{1,3)}, Yuko Watanabe^{1,4)} and Takashi Shimada^{1,2)}¹⁾Division of Genetic Counselling, Nippon Medical School Main Hospital²⁾Department of Biochemistry and Molecular Biology, Nippon Medical School³⁾Department of Pediatrics and ⁴⁾Department Nursing, Nippon Medical School Main Hospital

はじめに

最近の分子遺伝学の進歩により、数多くの疾患遺伝子が発見され、種々の遺伝子解析技術が開発されるようになった。遺伝子が関連する疾患（遺伝子病）は、従来考えられていた生下時に発症する先天代謝異常から、成人になってから発症する生活習慣病（成人病）にまで広がってきている。さらに遺伝子検査は、日常医療においても疾病の確定診断、病型分類、また治療方針の決定に使用されるようになってきた。しかし、遺伝子情報が急激に刷新され、遺伝子検査のできる疾患の幅が広がることで新たな問題が生じてきている。特に、親から子に遺伝する疾患（遺伝病）における遺伝子検査の場合、検査を受けた者（被検者）の遺伝情報はその家族、血縁者の遺伝情報を含むことから、検査後に新たな問題が被検者の家系に広がる可能性が高く、検査への対応を慎重に検討しなくてはならない。

われわれは、これらの問題に対処すべく平成 10 年 4 月より日本医科大学付属病院において遺伝子診療に取り組んでおり、ここでは現状を報告する。

1. 遺伝子診療とは

遺伝情報は、同一個体で不変であり、家系内では何らかの割合で共有している。そのため、遺伝病の遺伝子検査は他の検査と異なり、被検者の検査は 1 度ですむ。また、遺伝子変異確定後には、家系内の人々に被検者の有する同一変異を簡易に調べることができる。すなわち、検査が可能となったとき、家系内の人々に対して発症する前にその疾患が現れる可能性が予測できる（発症前診断）。しかし、遺伝子検査ができる疾患

のなかには現在のところ治療法がないものも知られており、これらの疾患に対する遺伝子診断施行の是非は意見が分かれている。さらに、遺伝外来を受診する者（以下、受診者）がいるまわりの環境や抱えている問題は個々のケースでは異なり、受診者およびその家族は知る権利とともにそれを拒否する権利（知らないでいる権利・知りたくない権利）も有しており、いずれも尊重されなければならない。

このような倫理的問題に配慮しつつ、遺伝子情報を適切に医療の場に利用していく包括的診療システムが遺伝子診療である。遺伝子診療を進めていく上で最も重要なことは、受診者・当事者（患者・家族）の自発性と自己決定を尊重することである。現在遺伝子診療に関するガイドラインは、1「遺伝カウンセリング・出生前診断に関するガイドライン」（日本人類遺伝学会、平成 6 年）、2「遺伝性疾患の遺伝子診断に関するガイドライン」（日本人類遺伝学会、平成 7 年）、3「遺伝医学と遺伝サービスにおける倫理的諸問題に関して提案された国際的ガイドライン」（WHO、1995、1998）がある。

2. 日本医科大学における遺伝子診療

日本医科大学付属病院では平成 10 年 4 月より遺伝子診療に取り組んでいる。われわれの遺伝子診療は先に述べた遺伝子診療に関するガイドラインに則って行っている。遺伝子診療遺伝外来は、予約制で毎週火曜日の午後、付属病院小児科外来で行っている（図 1）。現在、遺伝外来は医師 3 名（うち 1 名は日本人類遺伝学会臨床遺伝学指導医、1 名は同認定医、1 名は日本臨床遺伝学会遺伝相談認定医師カウンセラー）と看護婦 1 名が従事している。遺伝外来を受診される方には原

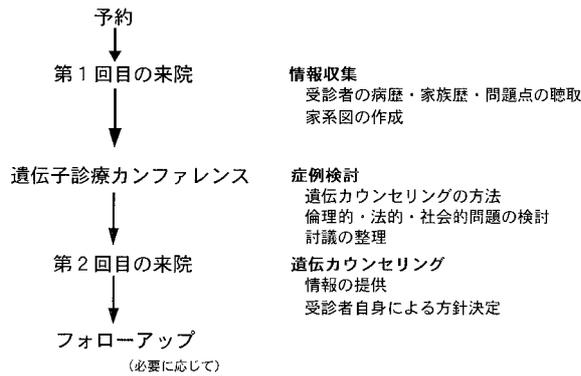


図1 遺伝子診療の流れ

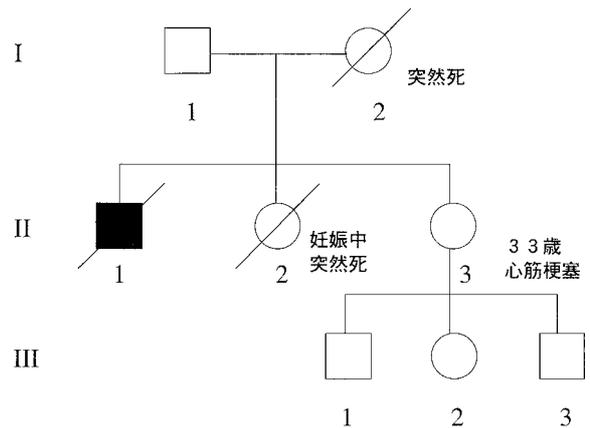


図2 家系図

則として最低2回外来にきていただくこととしている。すなわち、初回外来時には受診者から情報(病歴、家系図の作成など)を収集し、受診者が抱えている問題点を明らかにしていく。初回外来の後、複数の関係者が話しあうカンファレンス(遺伝子診療カンファレンス)を開き、倫理面など個々の例での問題点の検討を行い、討議の内容を整理する。2回目以降の外来では、受診者が自ら理解のうえ意志決定できるように情報の提供などを行い、場合に応じて外来は継続的に行うこととしている。経過中に得られた遺伝外来ならびに遺伝子検査の情報は本人以外には漏れることのないよう配慮し、いつでも外来受診ができるよう診療録の長期保存ができる体制を組んでいる。また、遺伝子検査は、遺伝外来の過程で遺伝子検査が本人・家族に有用な情報をもたらすと考えられ、かつ本人が希望した場合、インフォームド・コンセントを得た上で実施している。現在(平成11年5月)までに、Gaucher病、MEN(多発性内分泌腺腫症)IIB型(2家系)、Ehlers-Danlos症候群IV型の計4例の遺伝子検査を施行した。

3. 遺伝子診療の実際: Ehlers-Danlos 症候群(EDS) IV型を例として

次にわれわれの経験した Ehlers-Danlos 症候群(EDS) IV型を例として遺伝子診療の実際に関して考えてみたい。

EDSIV型(MIM 130050)*は血管型 EDSともいわれ、他の EDS と異なり管腔臓器や大血管の破裂を合併し突然死をきたすことがある、予後不良な常染色体優性遺伝形式を呈する遺伝病である。EDSIV型の責任遺伝子として III型コラーゲン(COL3A1)遺伝子が知られている。(*MIMは Mendelian Inheritance in Man(ヒトの遺伝病カタログ)の略。遺伝病の最新の情報はインターネットを通して知ることができる。アドレス

は <http://www3.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/>)。

症例は43歳男性(図2家系図の II 1)。反復する気胸、創傷治癒遅延、心筋梗塞、特異的顔貌および家族歴から臨床的に EDS IV型と診断された。母(図2 I 2)、妹(図2 II 2)は突然死しており、もう一人の妹(遺伝外来受診者、図2 II 3)は33歳妊娠中に心筋梗塞を発症している。この疾患の遺伝子診断を行うため、患者由来の線維芽細胞より total RNA を抽出し、RT-PCR の後 COL3A1 遺伝子の triple helix 領域全域を含む約 3 kb (3,000 塩基対) に対し、直接塩基配列決定(direct sequencing)を行った。症例は、GGC が GAC と1つの塩基が変化し、877番目のグリシンがアスパラギン酸に変わる(Gly 877 Asp)変異 COL3A1 遺伝子を、1対ある遺伝情報のうち片方に(ヘテロに)有していた。EDS IV型は常染色体優性遺伝形式であることから、この家系では1/2の確率で症例の同胞ならびに子が同一変異を有し発症する可能性がある。変異確定後に同一変異(Gly 877 Asp)の有無が簡易に確認できる制限酵素断片長多型(RFLP)法を開発した。

遺伝子診断後、遺伝外来スタッフと主治医を含めた各科専門医による遺伝子診療カンファレンスを行った。そこでは、1) 遺伝外来受診者(図2 II 3)への説明方法、2) 発症前診断の意義、3) 遺伝外来受診者の子供達(図2 III 1 2 3)への対応、4) 遺伝外来受診者の夫への対応などの問題が議論された。特に遺伝外来受診者にとって発症前検査となる遺伝子検査に関しては、「現在のところ突然死を予防できないので、陽性である可能性を考えると遺伝子検査を行うことは、意味がないか、あるいは有害になるのではないか」という意見が出た反面、「遺伝子検査を受け EDS IV型であることが明らかになれば、侵襲的検査を避けたり、消化管手術を行う際により適切な方法を選択することが可能である」という情報が得ることができる」という意見

も得られた。このように、結果に対して1人で考えると単一な考えしか得られずパターンリズムになりやすい点を避けるためにも、遺伝子診療では複数で討論しあう遺伝子診療カンファレンスは重要である。

今回のケースでは、遺伝外来受診者自身は現在症状もないため、始めから突然死の可能性を強調することはせず、主治医の先生のご協力を頂き、今後の継続した外来を通して状況を少しずつ把握してもらうことを目指している。

4. 臨床遺伝学教育の必要性

最近、社会での遺伝に対する関心が高まってきている。今後、ときにわれわれ医療関係者にとって対応がせまられ、遺伝医学が必要となる場面が多くなることが予測される。米国では遺伝医学は国家試験(USMLE)の科目として取り上げられ、米国人類遺伝学会(ASHG)はその教育目標を掲げている。近年、本邦においても医学教育における臨床遺伝学の必要性が論じられているが、現在のところほとんど行われていない。さらに、遺伝病の範囲が広がることで、遺伝医学はほとんどすべての臨床各科に関連し、医師のみならず看護職・臨床検査職の方々にも遺伝医学を理解することは要求されることとなるであろう。卒後教育としての遺伝医学教育はこれからの重大な課題である。われわ

れは数年前より講義(第2生化学・小児科学)、学部3年に行う自主学習ならびに、毎週火曜日朝に行っている教科書や疾患をテーマにした臨床遺伝カンファレンスなどを通して、臨床遺伝学の教育を試みている。さらに、本年より開始された新カリキュラムでは、4年生に対し臨床遺伝学の教育を行うことになっている。

おわりに

遺伝子診療は、まだ始まったばかりで問題点は山積みしている。しかし、21世紀に向けて、「医療の場で患者やその家族にとって遺伝子情報が混乱せず適切な方たちが役立つものになるシステム」は必要となるであろう。今後、先生方のご協力、ご指導のもと遺伝子診療をさらに内容を充実できるよう努力していく所存である。遺伝子診療に関心のある方は是非ご意見、ご参加をいただきたくご連絡をお願い致します。

最後に、遺伝子診療カンファレンスに参加いただいた先生方ならびに遺伝外来の発足に際し、ご尽力いただいた小児科学教室 故山本正生前主任教授に深謝いたします。

(受付: 1999年6月21日)

(受理: 1999年6月29日)