

遺伝カウンセリングと医療倫理

井原 健二

大分大学小児科

はじめに

遺伝要因が病気の発症原因に関わる疾患は、染色体異常症、単一遺伝子病、多因子遺伝疾患に大別されるが、染色体異常症の頻度は生産児1,000人あたり約7人(0.7%)、単一遺伝子病は生涯にわたると約1~2%、多因子遺伝病は小児期のみでも約5%の罹患率と推定されている。臨床検査の中でも特殊検査に位置づけられる遺伝学的検査は、診療の必要に応じて実施することが原則であるが、各疾患の特性を踏まえた上で検査の時期(日歳、月齢または年齢)を考慮する必要がある。遺伝学的検査が病状や臨床検査に先行する発症前診断や出生前診断では、臨床遺伝専門医等による遺伝カウンセリングを含めた慎重な対応が求められる。現在我が国で実施されている保険診療検査を含めた遺伝学的検査について現状を概説し、将来の遺伝医療と医療倫理の在り方を展望する。

1. 診療現場の遺伝学的検査

一般に遺伝学的検査とは、分子遺伝学的検査(DNA/RNA検査)、染色体検査、遺伝生化学的検査を指す。生殖細胞系列の細胞や組織についてこれらの検査を行う場合には、2011年の日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」を遵守する必要がある¹⁾。特に遺伝学的検査およびその結果に基づいてなされる診断の確定には、その特性を十分考慮する必要性が明記されている(図1)。

2. 国内の診療に用いる遺伝学的検査の歴史

末梢血リンパ球を用いた染色体核型を調べる染色体検査が臨床検査として健康保険適用となったのが1974年であり、現在はG分染法に加えてFISH法やSKY法まで

解析手法が広がり、遺伝医療の基本検査として臨床の現場で定着している。一方で遺伝子検査は、疾患の病因と病態を解析する基礎研究の中で実施されてきた歴史があり、そのほとんどは大学や研究施設において施行され、解析費用は文部科学省科学研究費、厚生労働省科学研究費補助金や日本医療研究開発機構(AMED)研究費などが主な財源である。その結果、遺伝子検査により診断が確定し、さらに治療法の選択や予後予測にも必要不可欠な検査となった稀少難病も多く、研究事業としては大きな成果を上げてきた。その反面、研究期間が終了した疾患に関する遺伝学的検査については徐々に実施施設が減少し、国内で実施が困難となった場合も少なくなく、臨床の現場に問題が生じてきた。そのため2007年にNPO法人オーファンネット・ジャパンが設立され、診療に必要な遺伝学的検査が非保険検査として実施できる体制が整備された。そして次世代シーケンサーが登場し、遺伝子解析のスピードと費用と精度が飛躍的に向上した²⁾。この技術革新を背景に公益財団法人かずさDNA研究所が診療のための遺伝学的検査を幅広く整備し、2017年7月に日本衛生検査協会の衛生検査所に登録された。平成30年度改定で保険診療として認められた多くの疾患の遺伝学的検査に加えて、他の多種類の遺伝性疾患の非保険検査を安定的に実施できる体制が確立されており、さらに検査実施可能な遺伝子の種類は日々増加している。今後、指定難病や小児慢性特定疾病の適正な運用に向けて、保険診療として実施可能な遺伝学的検査の疾患数がさらに増加すると予想される。

3. 遺伝学的検査と遺伝カウンセリング

すべての遺伝学的検査では、被検者及びその血縁者の遺伝学的情報を取扱うことから検査の実施及び受託に当たり十分な配慮が求められる。一般社団法人日本衛生検査所協会では、「遺伝学的検査受託に関する倫理指針」(<http://www.jrcla.or.jp/info/info/280414-2.pdf>)を整備し適正かつ円滑な運用に努めている。例えば、かずさDNA研究所に遺伝学的検査を依頼する場合は各医療機関との間に契約を締結しておく必要があるが、その契約

連絡先：井原健二、大分大学小児科
〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘1丁目1番地
TEL：097-586-5834
FAX：097-586-5839
E-mail：k-ihara@oita-u.ac.jp

- ・生涯変化しないこと。
- ・血縁者間で一部共有されていること。
- ・血縁関係にある親族の遺伝型や表現型が比較的正確な確率で予測できること。
- ・非発症保因者（将来的に発症する可能性はほとんどないが、遺伝子変異を有しており、その変異を次世代に伝える可能性のある者）の診断ができる場合があること。
- ・発症する前に将来の発症をほぼ確実に予測することができる場合があること。
- ・出生前診断に利用できる場合があること。
- ・不適切に扱われた場合には、被検者および被検者の血縁者に社会的不利益がもたらされる可能性があること。

図1 遺伝情報の特徴

要件として「医療機関は遺伝カウンセリングを提供できる体制を整え必要に応じて臨床遺伝専門医による遺伝カウンセリングを実施する」ことが求められている。この遺伝カウンセリング体制は、染色体検査などを実施する場合にも必要であるが、実際は診療の現場の運用に任されている現状である。

4. 遺伝カウンセリング

一般的な染色体検査に比べ、遺伝子検査の場合には遺伝性疾患を確定診断し治療にも直結すると同時に、検査結果が多くの血縁者に直接関連する可能性があるため、遺伝カウンセリング体制の適正な運用が求められている。この遺伝カウンセリングには視点により異なる定義があるが、日本医学会による「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」によると「疾患の遺伝学的関与について、その医学的影響、心理学的影響および家族への影響を人々が理解し、それに適応していくことを助けるプロセスである¹⁾。このプロセスには、(1) 疾患の発生および再発の可能性を評価するための家族歴および病歴の解釈、(2) 遺伝現象、検査、マネジメント、予防、資源および研究についての教育、(3) インフォームド・チョイス（十分な情報を得た上での自律的選択）、およびリスクや状況への適応を促進するためのカウンセリング、などが含まれる」と定義されている。これは米国の遺伝カウンセラー学会の定義に沿った解釈である²⁾。

医療機関の臨床遺伝部門が担当する遺伝カウンセリングの相談内容には、①遺伝的再発に関する相談：同じ疾患を持つ子が生まれる確率など、②出生前診断、発症前診断に関する相談：羊水・絨毛検査、神経難病や癌の遺伝子検査など、③遺伝病そのものについての相談：遺伝の仕組み、診断、治療、将来の生活設計に関すること、④先天奇形、染色体異常などに関する相談：診断と診断

告知、養育と療育に関すること、⑤結婚に関する相談：いとこ結婚、家系に遺伝性疾患のある人との結婚、など多岐にわたる。臨床遺伝専門医や認定遺伝カウンセラーなどの臨床遺伝を専門とするスタッフが、各種の遺伝性疾患を扱う診療科の医師、看護師、検査技師、臨床心理士とともに、多様な相談に対応している。遺伝学的検査を実施する医療施設に対して、適切な遺伝カウンセリングの実施体制の整備等の遺伝子医療の充実が社会から求められたことを背景に、2003年に全国遺伝子医療部門連絡会議が設立された。遺伝子医療部門の存在する高度医療機関（大学病院、臨床遺伝専門医研修施設等）の代表者により構成され、わが国の遺伝子医療の充実・発展のための活動を継続している⁴⁾。

5. 遺伝学的検査の取り扱い¹⁾

遺伝学的検査は、推定患者に対する遺伝学的診断の場合と、非発症保因者診断、発症前診断、出生前診断を目的に実施する検査に大別される。すでに発症している患者を対象とした遺伝学的検査は、主に臨床的に可能性が高いと考えられる疾患の確定診断や、検討すべき疾患の鑑別診断を目的として行われる。遺伝学的検査はその分析的妥当性、臨床的妥当性、臨床的有用性などを確認したうえで、臨床的および遺伝医学的に有用と考えられる場合に実施する。検査実施に際しては、検査前の適切な時期にその意義や目的の説明を行うことに加えて、結果が得られた後の状況、および検査結果が血縁者に影響を与える可能性等についても説明し、被検者がそれらを十分に理解した上で検査を受けるか否かについて本人が自律的に意思決定できるように支援する必要がある。十分な説明と支援の後には、書面による同意を得ることが推奨される。これら遺伝学的検査の事前の説明と同意・了解（成人におけるインフォームド・コンセント、未成年者等におけるインフォームド・アセント）の確認は、原

則として主治医が行う。

非発症保因者診断、発症前診断、出生前診断を目的に行われる遺伝学的検査は、事前に適切な遺伝カウンセリングを行った後に実施する。遺伝カウンセリングは、当該疾患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。遺伝カウンセリングの内容について、記載内容がプライバシー等を損なうおそれがある場合には、通常の診療録とは切り離して記載・保存するなど、慎重な対応が求められる。

6. 小児の内分泌代謝疾患における対象疾患⁵⁾

小児期の遺伝性内分泌代謝疾患には多因子遺伝病の範疇に含まれる疾患や体質も多い。一方で単一遺伝子病については、各疾患の頻度は高くなくともその種類は非常に多い。また染色体異常に伴う症候群が内分泌疾患を合併する場合も少なくなく、また診断を確定する事により治療介入ができる疾患がある。このように、外傷後やビタミン欠乏症などほぼ環境要因のみで起こる疾患を除き、大多数の内分泌代謝疾患は、広義の遺伝性疾患に分類される事になる。

日常診療の中で遺伝学的検査を考慮する場合に小児が成人の疾患と大きく異なる点は、年齢（日歳・月齢）の要素を考慮する必要がある事である。また遺伝学的検査が、疾患の確定のみならず治療に直結する検査もある。そこで、小児の年齢と検査時期、遺伝学的検査の臨床検査の中の位置づけ、遺伝学的検査が直結する治療法、の3つの側面から検査を考える必要がある。いずれの疾患も診察による理学所見と体系的な臨床検査により診断を進めることが原則であり、遺伝子検査がこれらに先行する場合（発症前診断や胎内診断など）では、臨床遺伝専門医などによる遺伝カウンセリングが必要である。

小児期の内分泌代謝性疾患においては、多因子遺伝病に分類される疾患や体質、例えば体質性思春期遅発や家族性低身長、家族性肥満などは小児科の診療でも日常的に経験する。また自己免疫性内分泌疾患、例えばバセドウ病や橋本病などの甲状腺疾患は遺伝率が高い疾患として知られている。このように遺伝因子が家族集積の原因そのものである疾患もあるが、食習慣や感染症などの家族内の共通の環境因子が家族性発症に関わる病態にも留意が必要である。また診療の現場では、病気や体質が家族に伝達されてしまうというネガティブな側面を強調するよりも、家族は似ている点をポジティブに伝える事が遺伝の説明として大切な場合がある。

- | |
|------------------------|
| ①自律尊重 (Autonomy) |
| ②無危害 (Non-maleficence) |
| ③善行 (Beneficence) |
| ④正義 (Justice) |

図2 医療倫理の4原則

7. 医療倫理と遺伝医療

遺伝医療の実践においてクライアントに対する倫理的な配慮が不可欠であることは論を待たない。飛躍的に発展を遂げている遺伝子解析技術は今後さらに大きく医療に寄与することが予見できる状況では、正しい説明とその理解に基づく同意（インフォームドコンセント）は遺伝医療の基本である。一方で、遺伝情報の特性として、血縁者間で一部共有されていることから、得られた個人の遺伝学的情報が血縁者のために有用な可能性がある場合は、積極的に血縁者への開示を考慮すべきとされている。

次に、遺伝医療における医療倫理を考えてみる。抽象的な概念である医療倫理を議論する前に「医療倫理の4原則」を整理する。4つの原則とは①自律尊重 (Autonomy)、②無危害 (Non-maleficence)、③善行 (Beneficence)、④正義 (Justice) である⁶⁾。これは1979年に T. L. Beauchamp と J. F. Childress が提唱し、現在まで医療の基本理念として広く知られている（図2）。以下、概要を解説すると、

- ① 自律尊重の原則による医療者の責務とは、患者が診断と治療を受けるかどうかの決定を下すために必要な情報を開示し、患者が自ら自律的な決定を促進することである。自己決定できない人（子どもや知的障害者等）には人として適切な保護を与える事を含む。
- ② 無危害の原則による医療者の責務とは、侵襲的医療行為をできるだけ回避することである。これは肉體面への危害のみならず精神的あるいは社会的に侵襲を受ける可能性がある行為を避けることを含む。
- ③ 善行原則とは他人の利益のために行為すべきであるという道徳的責務である。すべての医療行為は、患者個人の利益のみならず、社会全体の利益、社会福祉への貢献も含めて行動する点も含有する。
- ④ 正義原則による医療者の責務とは、医療行為に根拠のない差別を設けないことであるが、疾患の重症度

や期待される効果の大きさ等に応じた医療資源の配分を認めること（分配的正義）、被害者への正当な補償（補償的正義）を含む。

8. 遺伝子検査の特殊性

遺伝医療を実施する前提として、医療倫理の4原則に沿うことが大原則である。しかしながら、遺伝学的検査には他の臨床検査と大きく異なる以下の特殊性に注意が必要である。

- ① 遺伝情報は一生変化しない。そのためライフステージのどの時期に施行しても原則として同一の結果となる。一般的な臨床検査ではその時の症状や治療法により大きく変化するが、遺伝情報は不変であり、そのため発症前、出生前でも正確に病気を診断し予後を予測することも可能である。
- ② 遺伝情報は家族間で共有されている。そのため、個人の遺伝情報は潜在的に家系内で共有された情報である。そのため個人の意向を尊重しその情報を完全に機密にすることが、その家系内の構成員に不利益を生じさせる可能性がある。一方で、知りたくない場合でも、情報を知ってしまう場合がある。

遺伝医療の特殊性を考えるため、実際の小児例を呈示する。

【患者】 6歳6カ月 女児

【主訴】 低身長

【家族歴】 身長 父155cm, 母153cm 他, 特記事項なし。

【現病歴】 生来、発達の遅れを指摘されたことはない。4歳10カ月時に低身長の相談で前医受診し身長 91.4cm (-3.2SD)であった。5歳10カ月時の計測で身長96.4cm (-3.3SD)、成長率5.0cm/年のため精査目的に〇〇病院小児科を受診した。

【現症】 顔貌異常なし、プロポーション異常なし、翼状頸なし、外表奇形なし、心肺腹部所見に異常なし

【スクリーニング検査（一般検査・内分泌検査）】 明らかな異常所見なし。

【染色体核型】 46, XX, t(2;16)(q37.1;q23)

【染色体検査の解釈】 2番染色体長腕q37.1と16番染色体長腕q23を切断点とする相互転座

この女児にはTurner症候群を疑う所見は低身長以外に認めなかったが、主治医は両親に説明の上で末梢血を用いた染色体検査を施行した結果、予測外の常染色体相互転座保因者であることが明らかになった。この結果に主治医から両親に以下のように結果を説明した。

「お子さんの染色体の一部は特別な型でした」

「この特別な型の染色体と低身長との直接の関係は、医学的に証明されていません」

「お子さんの染色体はご両親のどちらかに由来している可能性もありますので、両親の染色体検査を調べることもできます」

この結果の説明の後、数カ月後に両親は担当医に以下のように伝えた。

「夫婦で話し合いをしました。今回の結果は『知らなかったこと』にしたいと思います」

この患者さんからの教訓としてTurner症候群を念頭に置いた染色体検査で、予期しない染色体核型が見つかること可能性を再認識した。その一方で、知りえた子どもの染色体核型の結果を、いつ、どのような形で児に伝えていくのか、あるいは伝えない選択をするのか、遺伝学的検査に潜む課題が垣間見えた。

9. 遺伝医療に潜在するコンフリクト

前述の女児は、Turner症候群を疑い施行した染色体検査で、均衡型と推定される常染色体相互転座が明らかになった。6歳の児の遺伝学的検査を行うため、その代諾者である両親の承諾の上で施行した検査結果である。そのため結果を「知らなかった」ことにした両親の判断には、医療上また倫理的に特段の問題はないと思われる(図3)。一方で、知らされなかった児が、将来、不妊症や不育症の悩みを抱える、また不均衡型染色体異常児を授かる可能性がある。

医療倫理の4原則について両親とその子どもに分けて再検討すると小児の遺伝医療には両親と子どもに明確なコンフリクトが存在することがわかる(図4)。遺伝情報は一生不変の個人情報であるが、検査を実施すると判断し、その結果を把握した上で、さらにそれを将来的に子どもに説明する当事者は、遺伝情報を一部共有する両親である。そのため、子どもは自分の重大な個人情報保護されない可能性が生じる。この事は遺伝医療の現場、特に小児期や周産期の遺伝医療において留意しなければならないピットフォールである。

10. 最後に

遺伝性疾患を診断し、さらに重症度や治療適応を推定するための遺伝学的検査は、指定難病や小児慢性特定疾病等の社会福祉政策の適正な実施のために、今後さらに重要性が高まることが予想される。保険診療の範囲で実

医療倫理の四原則	両親と患児（6歳女児）
①自律尊重（Autonomy）	代諾者（両親）の同意
②無危害 （Non-maleficence）	採血の痛み（患児）のみ
③善行（Beneficence）	診断の確定と診断後の治療
④配分的正義（Justice）	保険診療として標準的な検査

図3 医療倫理の四原則に従い施行した、6歳女児に対する染色体検査

医療倫理の四原則	両親	患児（6歳女児）
①自律尊重（Autonomy）	親権（代諾者）の判断	今は未成年だが将来、事実を知る権利
②無危害 （Non-maleficence）	直接の負担はない	将来、不妊や染色体異常児を持つ可能性あり
③善行（Beneficence）	知りたくなかった情報からの解放	知らないことが幸せかどうかは不明
④配分的正義（Justice）	該当しない	該当しない

図4 両親と本人（6歳女児）に潜在する遺伝学的検査のコンフリクト

施可能な疾患数も大幅に増加する方向性である。今後ますます適正な遺伝学検査の実施と、その解釈や家族への説明を含めた遺伝カウンセリングが必要となるケースが、診療の様々な場面で増えることが予想される。さらに最近、がんゲノム情報に基づくがん治療薬の開発が急速な進展を見せている。がん細胞の遺伝子パネル検査で見いだされた遺伝子変異のなかに、患者が生まれながらにもつ遺伝子変異（生殖細胞系列変異）も検出される。つまり重大な意義を持ち次世代に伝達される遺伝子変異が一定の確率で同定される事になる。これらの遺伝子解析結果を正しく判定し患者とその家族に適切に説明することは、遺伝カウンセリングを担当する臨床遺伝専門医のみならず、胎児から成人まで全年齢層の患者の診療に関わる、すべての医療者に求められる。

引用文献

1. 福嶋義光, 鎌谷直之, 小杉眞司, 他 (2011) 日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」. 日本遺伝カウンセリング学会誌32, 67-78.
2. Biesecker LG, Green RC (2014) Diagnostic clinical genome and exome sequencing. N Engl J Med. 370, 2418-2425.
3. Resta R, Biesecker BB, Bennett RL, Blum S, Hahn SE, Strecker MN, Williams JL (2006) A new definition of Genetic Counseling: National Society of Genetic Counselors' Task Force report. J Genet Couns. 15, 77-83.
4. 福嶋 義光, 吉田 邦広, 櫻井 晃洋, 涌井 敬子, 和田 敬仁, 古庄 知己, 玉井 真理子 (2004) 全国遺伝子医療部門連絡会議開催の意義. 日本遺伝カウンセリング学会誌25, 47
5. 井原健二 (2018) 遺伝カウンセリング (2) 小児科の立場から. 日本内分泌学会編, 内分泌代謝科専門医研修ガイドブック第4版, 診断と治療社, 東京, pp. 81-82.
6. 水野俊誠 (2017) 医療倫理の四原則. 稲葉一人編, 入門・医療倫理 (改訂版), 勁草書房, 東京, pp. 57-72.