

国際医療福祉大学大学院 医療福祉倫理特論 第10回
2007年11月28日(水) 19:40~21:10 (秋学期)
青山サテライトキャンパス

遺伝のイメージと倫理

千葉大学大学院 医学薬学府 医学系修士課程 医科学専攻 応用医科学コース
(認定遺伝カウンセラー養成コース)

千葉大学大学院医学研究院公衆衛生学
千葉大学医学部附属病院遺伝カウンセリング室
千葉県こども病院遺伝科 (非常勤)

石井拓磨



遺伝は特別なものではない

遺伝とは（遺伝カウンセリングも！）・・・

決して一部の特殊な家系（家族）やカップル
ではなく全ての人に関係するもっと身近なもの

遺伝病や先天異常は・・・

いかに医学が進歩しても

決してなくすことなどできない

遺伝要因と環境要因



遺伝の関与する疾患の拡がり

「生まれつき」から「遅発性疾患」へ

「特殊な疾患」から「Common Disease」へ

先天異常の発生頻度と成因

形態的異常（外表～内臓など）

から機能的異常（代謝異常～その他）まで

原 因	発生頻度（割合）
単一遺伝子異常	約 1.0 %（15～20%）
染色体異常 （微細欠失症候群＝隣接遺伝子症候群を含む）	約 0.6 %（5～10%）
その他	約3～4%
環境要因（外因）	
母体要因（母体疾患）	（3～4%）
感染	（2～3%）
子宮内機械的原因	（1～2%）
化学物質（薬物など）・物理的影響（放射線・高温）	（<1%）
原因不明（多因子遺伝病を含む）	（65～70%）
合計	約 5 %弱

※重度精神遅滞（IQ<50）の半数弱が遺伝子や染色体に起因する

乳児の死亡原因

順位	死 因	割合
1.	先天異常	35.4%
2.	出産時外傷等	18.1%
3.	不慮の事故	5.5%
4.	心疾患	4.2%
5.	敗血症	3.7%
6.	肺炎・気管支炎	2.2%
7.	未熟児	1.6%
	(以下省略)	

(1995年度)

あなたも先天性疾患の当事者

☆遺伝子の数（推定）
25000～30000程度？

☆遺伝疾患（現在）
6500以上

『うちの家系にはいない』



『人類みな保因者』

『突然変異は常に生じている』

『生物進化の代償』

患者頻度と保因者頻度の関係
(常染色体劣性遺伝疾患)

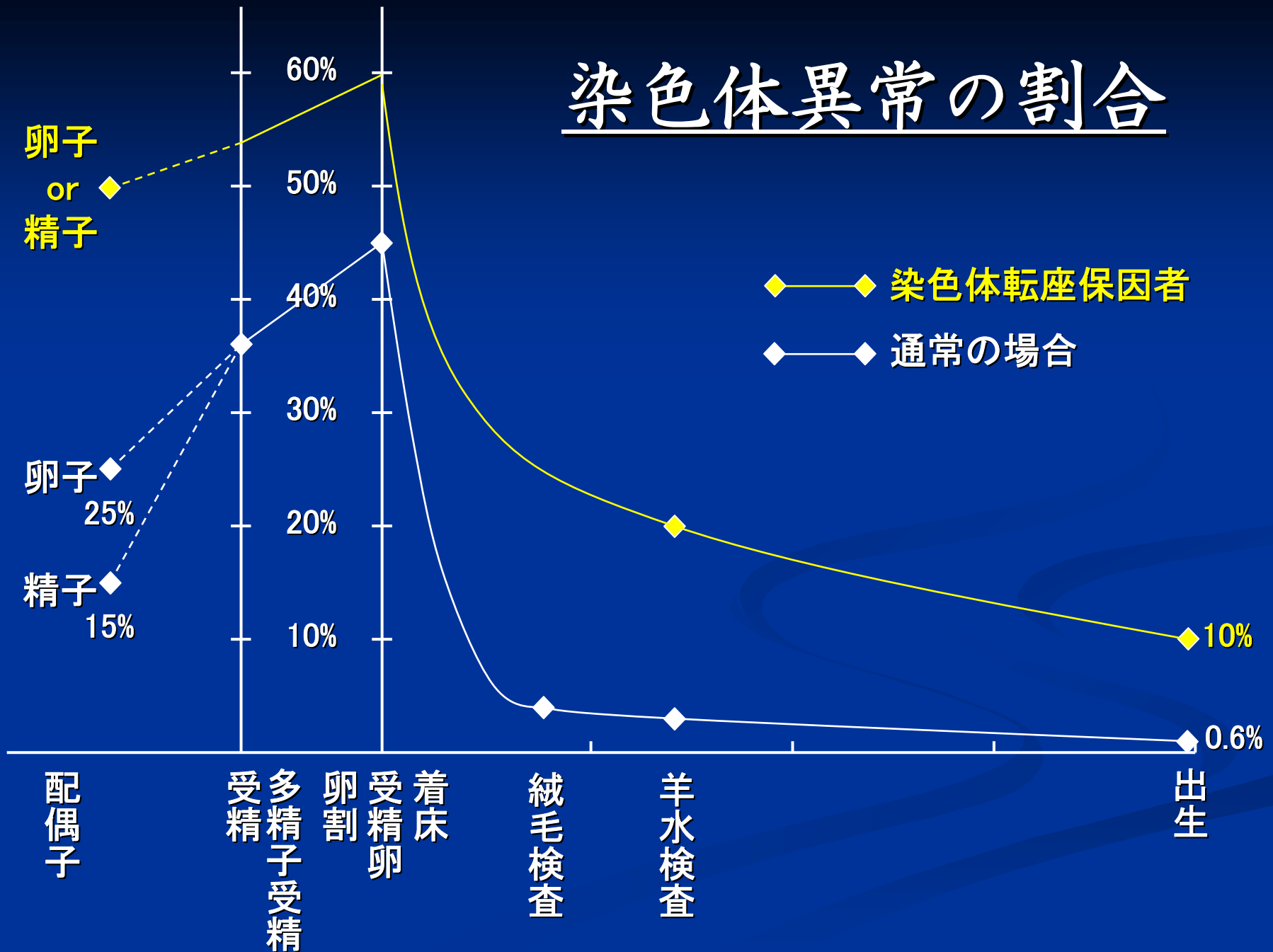
患者頻度	保因者頻度
1/1600	1/20
1/2700	1/30
1/6400	1/40
1/10000	1/50
1/22500	1/75
1/40000	1/100
1/62500	1/125
1/90000	1/150
1/122500	1/175
1/160000	1/200
1/1000000	1/500

染色体異常の胎内淘汰率

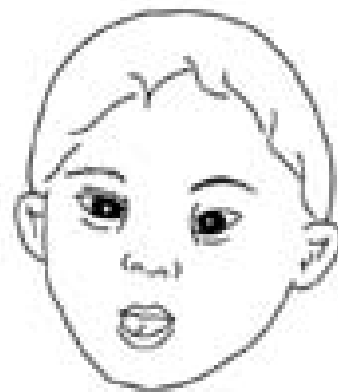
染色体異常の種類	胎内淘汰率(%)
常染色体トリソミー	97
+ 2 1	79
+ 1 3	98
+ 1 8	94
X染色体モノソミー	99.7
3倍体	99.8
染色体構造異常	58
全染色体異常	94

(認知された全妊娠から推定)

染色体異常の割合



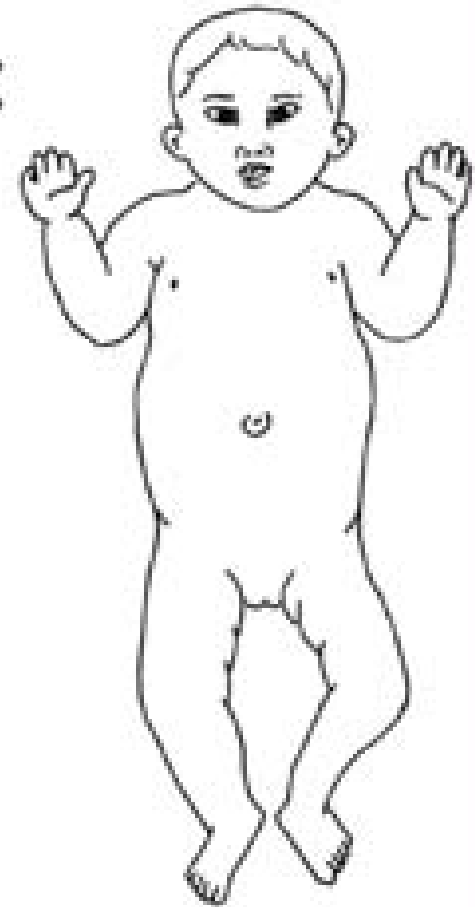
21 trisomy = Down syndrome



短頸，平板な顔貌，瞼裂斜上，
内眼角贅皮，鞍鼻，低位耳介，
折れ曲がった小さな耳介，
舌嚢出，小さな口

発育不全，筋緊張低下

先天性心疾患，臍ヘルニア，
巨大結腸，骨盤変形，
十二指腸・小腸閉鎖

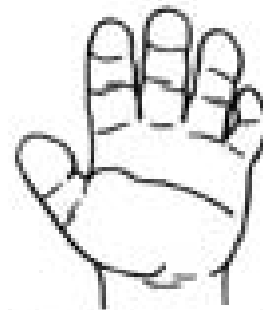


normal

21 trisomy

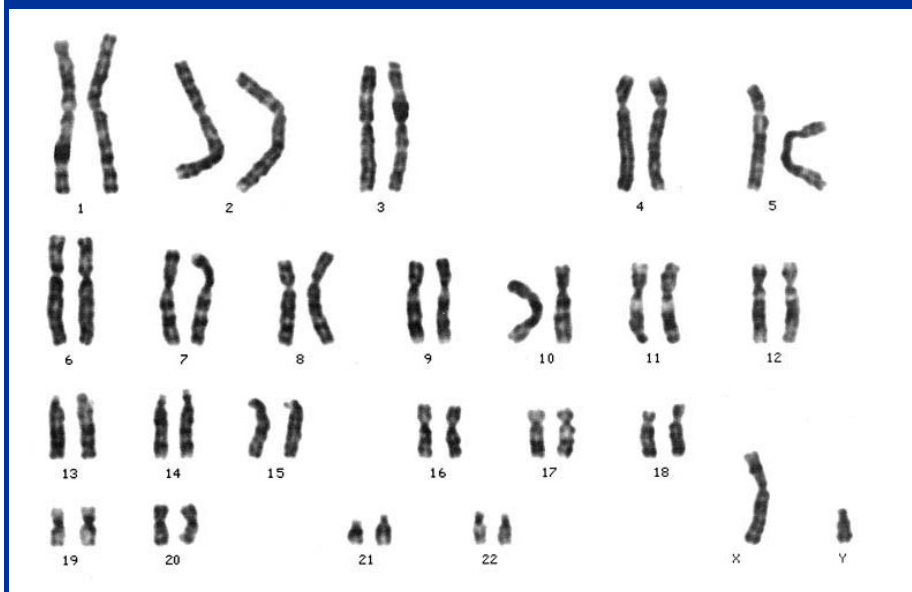
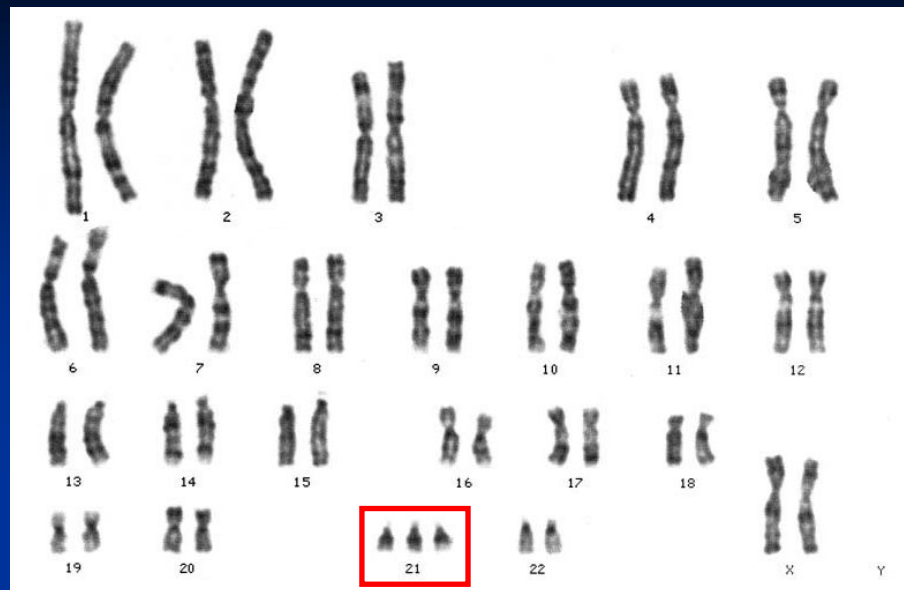
13 trisomy など

足底母趾球部弓状紋

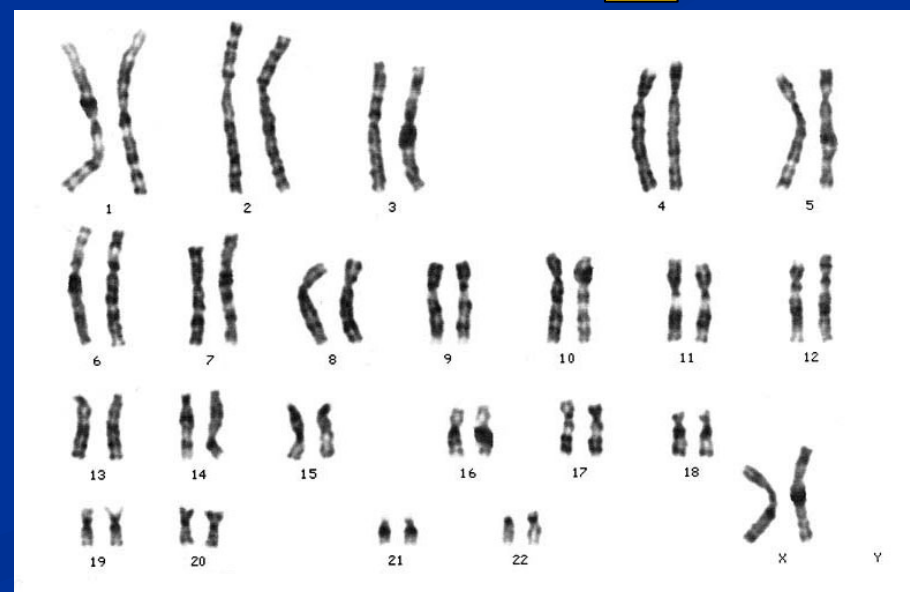


短い指，幅広い手
猿線・第V指内彎
第V指単一屈曲線

トリソミー型（標準型） — 約95%



お父さん



お母さん

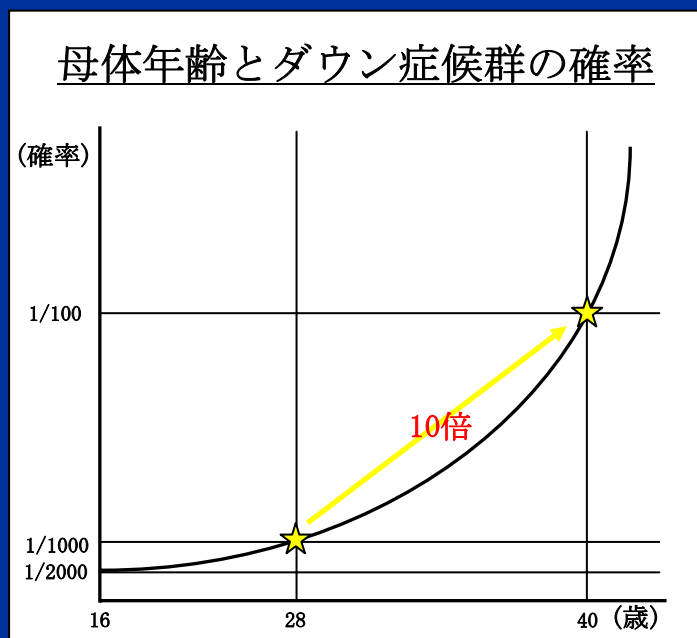
お母さんに責任があるわけではありません！



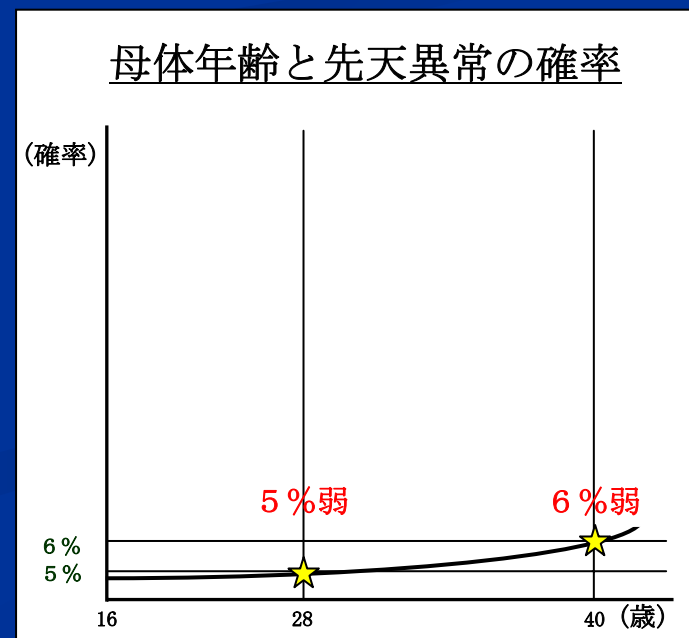
精子は選択が働く。

卵子は選択が働かない。

誤ったイメージ



正しいイメージ



出生前診断と着床前診断

～ 基礎とその問題点 ～

非侵襲的検査

1. 胎児超音波検査（最近は3Dや4Dも・・・）

→**健診のつもりが胎児診断に！**

（**喜びから絶望への大きなギャップ！**）

ときに**不確実な状態**を診断！

ときに**軽微な問題点**を診断！

実施する産科医自体が問題点を認識していない

（単なるサービス業務？？？）

2. 母体血清マーカー検査

→**確率を推定する検査**という難しさ

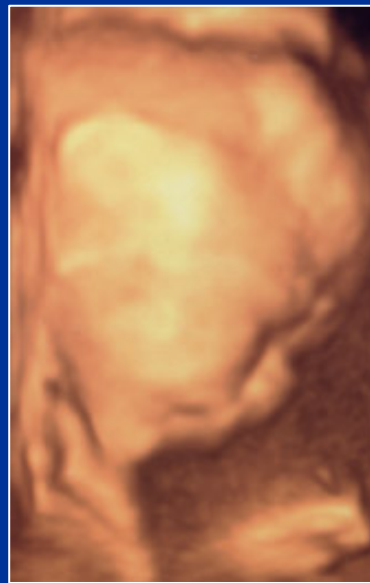
マススクリーニング検査としての誤った利用

3. MRIなどの他の胎児画像検査

4. 母体血中胎児細胞を用いた各種検査（研究的）

3D (4D) 胎児超音波検査

何でも（動いて）見える
＝何でも見えてしまう！



NT (Nuchal Translucency)



NTの測定方法

〔The Fetal Medicine Foundation (FMF) の推奨する方法〕

- ・ 妊娠11週0日～13週6日、頭殿長（CRL）が45～84 mmの間に超音波検査にて測定。
- ・ 測定は経膈・経腹どちらでも構わないが、胎児の頭頸部を十分に拡大した状態で行うことが重要。
- ・ 胎児と羊膜の区別をすること。
- ・ 正中矢状断かつNeutral Positionであること。
- ・ 最も厚い部分を測定する。少なくとも2回は測定し、より厚い方を採用する。
- ・ CaliperはOn-to-onに置いて測定する。

産婦人科医の技術レベルは（大変残念ながら）様々

正しく測定されていない場合も少なくない

NTの解釈

- ・報告によりCut-off値の設定(多くは2.0~4.0mm)や測定方法が異なる。染色体異常率も11.4~87.5%と様々。
- ・それなりに厚い場合は、例え染色体異常を認めなくても流死産率が高いが、正常児である場合も決して少なくない。
- ・心血管系異常、横隔膜ヘルニア、臍ヘルニア、骨格異常、様々な遺伝疾患などの報告がされている。
- ・それほど厚いとは言えない場合は、後に消退し、結局正常児であることも少なくないが、正常児であるとも限らない。

胎児の予後の正確な推定は多くの場合不可能

母体血清マーカー検査

厚生科学審議会先端医療技術評価部会

出生前診断に関する専門委員会

「母体血清マーカー検査に関する見解（主旨）」

（1999年）

母体血清マーカー検査には、十分な説明が行われていない傾向があること、胎児に疾患がある可能性を**確率**で示すものに過ぎないこと、**胎児の疾患の発見を目的としたマススクリーニング検査**として行われる懸念があることといった特質と問題があること等から、医師は妊婦に対し本検査の情報を積極的に知らせる必要はなく、本検査を勧めるべきでもない。

侵襲的検査

1. 絨毛検査 (9～10週)
→ 1～3%の流産の可能性
その他の胎児異常の可能性
多くの試料の採取が可能
早く結果がわかる？
2. 羊水検査 (15～16週)
→ 0.5%の流産の可能性
3. 胎児採血 (18週以降)
→ 臍帯 (・肝臓)
止血困難も！
4. 胎児組織生検
→ 皮膚など

羊水染色体検査の問題点

1. 正常・異常の他に「**不明**」が少なからずある検査
→**モザイク**や**de novoの均衡型相互転座**など
2. **Placental mosaicism**の可能性
→胎児採血を行っても正確には診断できない
3. 多くは追加検査が簡単にできない
→検体の保存がなされていない
時間的な制約の存在
4. **母体細胞の混入**の可能性
5. 染色体異常以外は診断できない

全てがはっきりするわけではない

検査前の説明が適切に行われていないことが少なくない

出生前遺伝子診断・酵素診断の問題点

1. 技術的限界

→ 各種の疑陽性・偽陰性が生じ得る
結果が出るとは限らない
多くは家系特異的な検査になる

2. 正常対照を必要とする場合がある

→ 正式に正常対照を入手することが不可能な場合

3. 多くは追加検査が簡単にできない

→ 検体の保存がなされていない
時間的な制約の存在

4. 対象疾患以外は診断できない

全てがはっきりするわけではない

検査前の説明が適切に行われていないことが少なくない

着床前診断

- ・ **体外受精**が必要
→それなりのリスクをとまなう
- ・ **割球診断**と**極体診断**
- ・ 遺伝子診断は場合によっては可能
- ・ 酵素診断は不可能
→**技術的限界**が存在する
- ・ **妊娠中絶を回避できる＝命の選別を避けられる？**

各種の生殖補助医療技術との関連も考慮すべき

遺伝学的検査に関するガイドライン（抜粋）

（遺伝医学関連10学会；平成15年8月）

歴史的経緯を経てこのガイドラインが制定された

V. 目的に応じた遺伝学的検査における留意点

5. 出生前検査と出生前診断

- (1) 妊娠前半期に行われる出生前検査及び診断には、羊水、絨毛、その他の胎児試料などを用いた細胞遺伝学的、遺伝生化学的、分子遺伝学的、細胞・病理学的方法、及び超音波検査などを用いた物理学的方法などがある。
- (2) 出生前検査及び診断として遺伝学的検査及び診断を行うにあたっては、倫理的及び社会的問題を包含していることに留意しなければならない、とくに以下の点に注意して実施しなければならない。
 - (a) 胎児が罹患児である可能性（リスク）、検査法の診断限界、母体・胎児に対する危険性、副作用などについて検査前によく説明し、十分な遺伝カウンセリングを行うこと。
 - (b) 検査の実施は、十分な基礎的研修を行い、安全かつ確実な検査技術を習得した産婦人科医により、またはその指導のもとに行われること。

- (3) 絨毛検査、羊水検査など、侵襲的な出生前検査・診断は下記のような場合の妊娠について、夫婦からの希望があり、検査の意義について十分な理解が得られた場合に行う。
- (a) 夫婦のいずれかが、染色体異常の保因者である場合
 - (b) 染色体異常症に罹患した児を妊娠・分娩した既往を有する場合
 - (c) 高齢妊娠の場合
 - (d) 妊婦が新生児期もしくは小児期に発症する重篤なX連鎖遺伝病のヘテロ接合体の場合
 - (e) 夫婦のいずれもが、新生児期もしくは小児期に発症する重篤な常染色体劣性遺伝病のヘテロ接合体の場合
 - (f) 夫婦のいずれかが、新生児期もしくは小児期に発症する重篤な常染色体優性遺伝病のヘテロ接合体の場合
 - (g) その他、胎児が重篤な疾患に罹患する可能性のある場合

- (4) 重篤なX連鎖遺伝病のために検査が行われる場合を除き、**胎児の性別を告げてはならない。**
- (5) 出生前診断技術の精度管理については、常にその向上に努めなければならない。
- (6) 母体血清マーカー検査の取り扱いに関しては、厚生科学審議会先端医療技術評価部会出生前診断に関する専門委員会による「母体血清マーカー検査に関する見解」、日本人類遺伝学会倫理審議委員会による「母体血清マーカー検査に関する見解」、及び日本産科婦人科学会周産期委員会による報告「母体血清マーカー検査に関する見解について」を十分に尊重して施行する。
- (7) 着床前検査及び診断は、**極めて高度な知識・技術を要する未だ研究段階にある遺伝学的検査を用いた医療技術**であり、倫理的側面からもより慎重に取り扱われなければならない。実施に際しては、日本産科婦人科学会会告「着床前診断に関する見解」に準拠する。

御両親（特に母親）の幸福追求権や自己決定権
（生む生まないの選択）

胎児の幸福追求権や生存権（自己決定権は？）
（生まれてくる権利）

→生まれてこない権利は？

Wrongful Birth 訴訟について

遺伝カウンセリング

欧米の遺伝カウンセリングの定義

古くは1947年の Reed S C の定義に始まり、公私様々な20余りの定義がなされてきた。

1970年代中程に、ある程度まとめられたが、1980～90年代も論議が続けられ、2000年代に入り、再定義が進んでいる。

Committee of American Society of Human Genetics (ASHG) による定義 (1974)

Genetic counseling is a **communication process** which deals with human problems associated with the occurrence, or the risk of occurrence, of a genetic disorder in a family. This process involves an attempt by one or more appropriately trained persons to help the individuals or family to (1) comprehend the medical facts, including the diagnosis, probable course of the disorder, and the available management; (2) appreciate the way heredity contribute to the disorder, and the risk of recurrence in specified relatives; (3) understand the alternatives for dealing with the risk of recurrence; (4) choose the course of action which seems to them appropriate in view of their risk, their family goals, and their ethical and religious standards, and to act in accordance with that decision; and (5) to make the best possible adjustment to the disorder in an affected family member and/or to the risk of recurrence of that disorder.

The genetic Counseling Definition Task Force of National Society of Genetic Counselors (NSGC) による新しい定義 (2006.5.19)

Genetic counseling is the **process of helping people** understand and adapt to the medical, psychological and familial implications of genetic contributions to disease. This process integrates the following:

- Interpretation of family and medical histories to assess the chance of occurrence or recurrence.
- Education about inheritance, testing, management, prevention, resources and research.
- Counseling to promote informed choices and adaptation to the risk or condition.

日本にも様々な定義があるにはあるが？

遺伝カウンセリングとは「**遺伝に関わる様々な悩みを抱えて混乱状態にあるクライアントに対峙し、その悩みが生じた原因を深く掘り下げて考え、多くは遺伝に関する知識不足や誤解などのために不相応に大きくなってしまっている不安をせめて本来の状態にまで小さくし、クライアントが望む限り、継続的に支える究極のチーム医療**」であり、遺伝子診断とは「状況に応じて適応が考慮される遺伝カウンセリングにおける**選択肢の1つ**」に過ぎない。

「非指示的」という原則は基本的には大切にしなければならないが、クライアントが判断したり、現在の状態から一步を踏み出すためには「**支持的**」であることが必要である。

単にクライアントの質問に「答える」のではなく、クライアントの不安に「**応える**」ことこそが求められる。

臨床現場では生命倫理学・法学・臨床心理学・臨床遺伝学が複雑に絡み合い、それらの原理・原則や、指針やガイドラインなどを単に適用するだけでは、問題の解決は図れない。**一分野に固執しない、しかし、決して場当たりのではないしっかりとした総合的判断**が求められる。

遺伝カウンセリング

遺伝医学的情報の提供＋心理社会的支援
(クライアントの本心の発露が不可欠)



クライアントを支えること
クライアントの不安に応えること
(遺伝子診断は選択肢の1つ)
(遺伝病の防止が目的ではない)

遺伝医学の進歩にともないニーズは近年急激に増加

遺伝カウンセリング

The diagram consists of three concentric ellipses. The outermost ellipse is yellow and contains the text '遺伝カウンセリング' (Genetic Counseling). Inside it is a yellow ellipse containing the text '臨床遺伝医療' (Clinical Genetic Medicine). The innermost ellipse is white and contains the text '各科の医療' (General Medicine). The ellipses overlap, indicating that Genetic Counseling and Clinical Genetic Medicine encompass General Medicine.

臨床遺伝医療

各科の医療

もはや医学・医療の中のみに位置付けられない

遺伝カウンセリング

臨床遺伝医療

遺伝医学

人類遺伝学

臨床医学

生命倫理学

社会学

法

宗教学

学

言語学

カウンセリング

臨床心理学

心理学

教育学

臨床心理士（心理カウンセラーなど）
やソーシャルワーカーが
直接的・間接的に果たす役割も大きい

遺伝カウンセリングチームの重要な一部と
しての存在

忌憚のない意見をぶつけ合える関係が重要

非常に高度なチーム医療

クライアントの『希望』が『本心』とは限らない

次子の出生前診断の希望

『死産を含めて亡くなった前児やその事実を受容できない苦悩』や『児の療育に対する不安や医療・福祉に対する不満』などの現れ？

『出生前診断によって健康な子どもが持てさえすれば私たちはきっと幸せになれる』と思い込んでいるだけなのだとすれば？（医療従事者も思い込んでいる？）

クライアントの表面的な希望のみを信じて出生前診断の是非だけを論じても全く無意味！

念願の子どもができたとたん、障害のある子どもの療育を放棄してしまったり、夫婦の共通の目標がなくなり、離婚してしまうこともあり得る。

適切な心理支援が欠かせない

自分自身や子供の保因者診断や発症前診断の希望

『自分自身を不安から救って欲しいという心の叫び』

クライアントの表面的な希望のみを信じて保因者診断や
発症前診断の是非だけを論じても全く無意味！

心理支援拔きの保因者診断や発症前診断などあり得ない

本音が語れないこともある

母親（妻）は、父親（夫）や舅及び姑と一緒にでは本音が語りにくい。

面倒を見てもらっている立場の人は、面倒を見ている立場の人の前では本音が語りにくい。

子は親の前では本音が語りにくい。

本音を引き出すための上手な対応が不可欠

クライアント自身が本心に気が付いていないこともある

倫理的に出生前診断の実施が難しい疾患

「倫理的に許されないという説明がクライアントに与える影響」を正しく認識する必要がある。

→クライアントが自身を非倫理的と認識してしまわぬように・・・（例：血友病）。

罹患可能性が極めて少ない場合は、実施するというのも一つの選択肢として考慮すべきでは？

→再発率や診断の是非ではなく、クライアントに生じる結果を重視すべきでは？

女性発症があり得る X連鎖遺伝疾患の保因者診断の是非は？

他にもいろいろな問題がある！！！！

- ・ 各種生殖補助医療技術を巡る諸問題
→代理母・精子バンク・卵子バンクなど
- ・ 臨床研究と臨床医療のジレンマ
- ・ 宗教的な理由による子どもの輸血拒否
- ・ 海外での臓器移植（募金で事は済まない）
→（当事者以外の）募金は助ける人の選択に手を貸す行為に過ぎない！？
- ・ 同胞を救うための選択的妊娠
- ・ 遺伝子診断における血縁者間の意思の対立
→一卵性双生児のジレンマ（三つ子以上も同様）
表現促進現象のある疾患のジレンマ
現状では事実上血縁者からの生体臓器移植しか治療法のない疾患の
発症前診断
胎児に関する決定における父母の意見の対立（胎児の意見は？）
・・・・・・・・などなど

医学の進歩は、必ずしも幸福につながるとは限らない。
新たな混乱や恐怖や苦しきも生じているのが現実。

法律やガイドラインは解決してくれない

（不文律や試案なども含めて）宣言・法律等・ガイドライン・指針・・・などは非常にたくさんあります。

国（地域）や文化を越えて普遍的なものもあればそうではないものもあります。

それら同士もぶつかりあいます。

さらには生命倫理学・臨床医学・法学・臨床心理学などの原理・原則が様々にぶつかりあいます。

加えて社会情勢は時々刻々と変化します。

相手（患者さんとその御家族など）も時々刻々と変化します。

現場はそれでも常に決断が必要とされる世界なのです。

遺伝学的検査をする前に

- ・ 検査の目的は何か？
- ・ メリットは何か？
- ・ デメリットは何か？
- ・ 誰に影響するのか？
- ・ 誰が話し合い誰が決めるのか？
- ・ 提示する必要があるのか？
- ・ 今実施する必要があるのか？

医師が診断を確定して安心するための検査ではない！

患者や家族が希望したから・・・はもう言い訳にすらならない！

医師とは・・・？

人を傷つける職業

編著

野村文夫

【千葉大学医学研究院分子病態解析学教授】

羽田 明

【千葉大学医学研究院公衆衛生学教授】

チーム医療のための 遺伝カウンセリング入門



詳しくはこの本で・・・

I. 総論

1. 遺伝カウンセリング
とは何か？
2. 関係する職種の役割と
現状及び将来展望
- 8) その他の職種

II. 実践

3. 出生前診断分野の
遺伝カウンセリング

IV. 資料

3. サポートグループ
4. 役立つサイト集

・・・参照

定価4,800円＋税

ISBN978-4-498-00846-5

アルビニズム (Albinism ; 白皮症)

- ・ 先天的に全身の皮膚、頭髮、眉毛、睫毛、虹彩、脈絡膜等のメラニン色素の欠如または減少を来す
(メラニンはチロジンからチロジナーゼなどの作用によって合成される)
- ・ 生涯変わらない～徐々に色素が産生されるまで様々
- ・ 眼皮膚型白皮症とまだら症と眼白皮症に分類される
- ・ 眼皮膚型白皮症は次の3型などに分類されている
 1. チロジナーゼ関連型 (チロジナーゼ遺伝子)
 2. P 遺伝子関連型 (P 遺伝子)
 3. チロジナーゼ関連蛋白型 (複数の遺伝子)
- ・ 性差はなく発生頻度は1～2万人に1人
- ・ 黒人はチロジナーゼ陽性型の頻度が陰性型の頻度より高く、白人では同数、日本人での頻度は不明

- ・ いずれも常染色体劣性遺伝形式をとる
 - 両親は普通で、親類にもいないことが多い
 - 兄弟姉妹の再発率は $1/4$
 - 次世代再発率は特別な場合を除き問題にならない
- ・ 日本人に多い変異があるらしいが、特別な場合を除き臨床的有用性に乏しいため遺伝子検査はあまり積極的に実施されていない
- ・ 眼症状—羞明・眼振・視力障害（弱視）
 - サングラス・眼鏡などの装用
- ・ 皮膚症状—日光による紅斑（日焼け）
 - と型により多少の色素沈着
 - 皮膚癌になる程度は白色人種＋ α 程度
 - 色素性乾皮症（XP）とは異なる
 - 遮光措置（服・傘・フィルム・クリームなど）
- ・ 特別な場合を除き知能は正常

専門医から見て・・・

- ・ 眼症状の程度が軽ければ生活上の不自由さは少ない
- ・ 学校などで無理矢理髪を染めさせられることがある
- ・ 最近「父方の曾祖父が外国人系だったらしい」ということでうまくいくこともある
- ・ 皮膚癌になる程度に関する誤解が大きい
- ・ 特別な場合を除き次世代が同じになる可能性はほとんどないのだが・・・

実際の状況については御本人たちより・・・