

染色体遺伝子検査の 分かりやすい説明ガイドライン Ⅱ

独立行政法人福祉医療機構長寿社会福祉基金（一般分）
平成19年度助成金事業

介護予防のためソーシャルワーク従事者等への予防や
判断情報伝達・知識の向上事業

平成20年3月1日
日本染色体遺伝子検査学会

目次

執筆者一覧	1 頁
はじめに	清水信義 2 頁
日本染色体遺伝子検査学会のガイドラインに期待	田中雅子 3 頁
第 1 章 染色体遺伝子検査を受けるにあたっての考え方	
1 節 染色体遺伝子検査における遺伝カウンセリング	5 頁
1. 遺伝学的検査と遺伝カウンセリングを理解して頂くために	
1) 遺伝カウンセリングってなんですか？	
2) 遺伝カウンセリングと IC(Informed consent = インフォームドコンセント)の違いはどんなこと？	
3) 医師が行う遺伝カウンセリングと遺伝カウンセラーが行う遺伝カウンセリングはどこが違うの？	
4) 遺伝カウンセラーに紹介してしまうと、主治医としての立場はどうなるのか？	
5) 染色体検査・遺伝子検査と遺伝カウンセリングの関係ってどんなこと？	
6) 遺伝学的検査の問題点	
7) 遺伝子検査と染色体検査	
8) 遺伝カウンセリングはだれが担当するの？	
9) 遺伝カウンセリングの中身はどうなっているの？	
2. 遺伝学的検査の進め方と遺伝カウンセリング	
1) 遺伝学的検査の IC(インフォームド・コンセント)	
2) 診断告知と遺伝カウンセリング	
3. 領域別の遺伝カウンセリングの特徴	
1) 目的に応じた遺伝学的検査と遺伝カウンセリング	
2) 遺伝カウンセリングはどこで受けられるの？	
2 節 法律と倫理	22 頁
1. 利用者主役の遺伝子検査のために	
1) 医療の主役は患者と利用者	
2) 法律での検査の位置づけ	
3) 医療の理念	
4) 検査は医療の入り口	
2. 検査に当たる専門職	
1) 検査に携わる臨床検査技師	
2) 検査に当たる専門職は団体を作って研鑽	
3. 患者情報の保護	
1) 患者の検査情報は厳格に保護	
2) 検査の費用	
3) 遺伝カウンセリングの評価導入	
4) 検査に伴う事故と安全対策	
5) 検査の基本は患者の安心・安全	
3 節 日本の医療の概要	27 頁
1. 日本の医療提供の基本は国民皆保険と自由開業医制度	
2. 日本の医療関係者は 250 万人	
3. 日本の医療は世界最高水準	
4. 医療を担う人材の養成確保が最重要	
5. 医療を運営する 40 兆円の費用を国民皆保険で確保	
6. 医療の課題は高齢者医療費の増大	
7. 医療改革で利用者の視点を重視した提供体制へ	
8. これからの医療は利用者主役と安全対策	

第2章 染色体遺伝子検査の技術

1 節 染色体・遺伝子とは	31 頁
1. はじめに	
2. 遺伝子とは	
3. DNA とは	
4. 染色体とは	
5. 染色体異常	
6. ゲノムとは	
2 節 染色体検査	41 頁
1. 染色体検査とは	
2. 染色体検査の適応	
1) 生殖細胞系列の染色体異常が疑われるとき	
2) 体細胞の染色体異常が疑われるとき	
3. 検体別の培養法の実際	
1) 末梢血	
2) 羊水細胞	
3) 絨毛細胞	
4) 骨髄液	
5) リンパ節	
6) 腫瘍組織	
4. 培養後の検査の流れ	
5. 検査結果の見方	
1) 染色体の形態	
2) 正常変異または染色体異形性	
3) 代表的な染色体異常	
6. 検査の問題点と今後の展望	
3 節 FISH検査	52 頁
1. FISH 検査とは	
2. 測定原理	
3. FISH 検査の実際	
1) 標本の作製	
2) ハイブリダイゼーション	
3) 検査に要する日数	
4. プローブの種類と用途	
5. FISH 検査の適応	
1) 先天異常の検査	
2) 羊水検査	
3) 白血病や悪性リンパ腫の検査	
4) 固形腫瘍の検査	
6. 検査の問題点と今後の展望	
4 節 遺伝子検査	59 頁
1. 遺伝子検査とは	
1) 遺伝子検査の目的と従来の検査との違い	
2) 遺伝子検査が必要な場合	
2. 遺伝子検査	
1) 検査の分類	
2) 遺伝子検査の対象は DNA と RNA	
3) 遺伝子検査の流れ	
4) 検体の取り扱い	
5) 核酸の抽出	

6) 核酸の増幅	
7) 核酸の検出(同定)	
3. 造血器腫瘍の遺伝子検査	
1) はじめに	
2) 検査の現状	
4. 検査の問題点と今後の展望	
第3章 腫瘍の染色体遺伝子検査	
1 節 急性白血病	73 頁
1. 白血病とは	
2. 白血病の検査	
1) 理学的検査	
2) 血液検査	
3. 急性白血病とは	
4. 急性白血病の病型分類	
5. 急性白血病の染色体異常	
6. 急性白血病の治療方法	
7. 検査の問題点と今後の展望	
2 節 慢性白血病	80 頁
1. 慢性白血病とは	
2. 慢性骨髄性白血病(CML)	
1) 症状	
2) 診察所見	
3) 検査所見	
4) 診断	
5) 治療	
6) 予後	
3. フィラデルフィア染色体	
1) Ph 染色体発見の歴史	
2) 染色体の分析	
3) 遺伝子の解析と治療の進歩	
4. 慢性リンパ性白血病(CLL)	
1) 症状	
2) 診察所見	
3) 検査所見	
4) 診断	
5) 治療	
6) 予後	
3 節 小児白血病	88 頁
1. 小児白血病とは	
2. 小児白血病の染色体異常の特徴	
3. 微小残存病変(MRD)とは	
4. 小児白血病の染色体異常	
1) 急性骨髄性白血病(AML)	
2) 急性リンパ性白血病(ALL)	
3) 乳児白血病(11q23 転座型白血病)	
5. 検査の問題点と今後の展望	
4 節 悪性リンパ腫	96 頁
1. 悪性リンパ腫とは	
2. 悪性リンパ腫の診断	
1) 悪性リンパ腫の検査	

- 2) 悪性リンパ腫の分類
- 3) 染色体遺伝子検査
- 4) ウイルス検査
- 5) 免疫表現型検査
- 3. 悪性リンパ腫の染色体遺伝子異常
 - 1) 成熟 B 細胞性腫瘍
 - 2) 成熟 T 細胞性, NK 細胞腫瘍
- 4. 検査の問題点と今後の展望
- 5 節 がんの遺伝子変異103 頁
 - 1. はじめに
 - 2. 遺伝の形式
 - 3. 遺伝子の発現様式
 - 4. 生殖細胞系列の変異と体細胞系列の変異
 - 5. 家族性腫瘍
 - 6. 検査の問題点と今後の展望
- 6 節 家族性大腸がん108 頁
 - 1. はじめに
 - 2. 家族性腺腫性ポリポーシス(FAP)
 - 1) APC 遺伝子
 - 2) APC 遺伝子の遺伝子検査
 - 3. 遺伝性非ポリポーシス大腸癌 (HNPCC)
 - 1) DNA 修復遺伝子
 - 2) DNA 修復遺伝子の遺伝子検査
 - 3) マイクロサテライト不安定性 (MSI) と検査
 - 4. 検査の問題点と今後の課題
- 7 節 多発性内分泌腫瘍症 2 型・家族性甲状腺髄様がん120 頁
 - 1. はじめに
 - 2. 原因遺伝子: RET
 - 3. 遺伝子診断
 - 4. 遺伝子検査
 - 1) ダイレクトシーケンス
 - 2) PCR-RFLP
 - 5. 検査の問題点と今後の展望
- 8 節 家族性乳がん128 頁
 - 1. はじめに
 - 2. 原因遺伝子
 - 1) BRCA1 遺伝子
 - 3. BRCA1, BRCA2 の遺伝子検査
 - 1) 検査の背景
 - 2) 検査方法
 - 3) 委託検査
 - 4. 問題点と今後の展望
- 9 節 固形がんにおける分子標的治療薬と染色体・遺伝子検査頁138 頁
 - 1. がんの特徴と良性腫瘍との比較
 - 2. 分子標的治療薬
 - 3. Her2/neu 乳がんの遺伝子発現検査
 - 1) 検体及び検査法
 - 2) 結果の解釈
 - 3) 今後の展望
 - 4. c-kit, PDGFR α 消化管間質腫瘍の遺伝子発現検査

1) 検体及び検査法	
2) 結果の解釈	
3) 今後の展望	
5. EGFR 肺がんの遺伝子変異の検査	
1) 検体および検査法	
2) 結果の解釈	
3) 今後の展望	
6. 検査の問題点と今後の展望	
10 節 血友病	153 頁
1. はじめに	
2. 血友病の診断	
1) 出血症状	
2) 凝血学的検査	
3) 家族歴	
3. 遺伝子診断(遺伝学的検査)	
1) 責任遺伝子と遺伝子変異	
2) 遺伝子診断(遺伝学的検査)	
4. おわりに	
第4章 遺伝病や遺伝素因による病気の染色体遺伝子検査	
1 節 代謝異常 先天性代謝異常を追加執筆中 2 ページ程度	162 頁
1. はじめに	
2. 先天代謝異常症	
1) 分類と頻度	
2) 先天代謝異常症の症状	
3) 先天性代謝異常症の診断と治療	
3. 先天代謝異常症の遺伝子診断	
1) 遺伝子診断法	
2) 遺伝子診断の利点	
3) 遺伝子診断の問題点	
2 節 糖尿病	170 頁
1. 糖尿病って遺伝する?	
2. 糖尿病の成因別分類と遺伝	
1) 1型糖尿病	
2) 2型糖尿病	
3) 単一の遺伝子異常による糖尿病	
3. 代表的な単一遺伝子異常による糖尿病	
1) インスリン抵抗性が増大する遺伝子異常	
2) インスリン分泌が低下する遺伝子異常	
4. 糖尿病と遺伝との関係で、覚えておいて欲しいこと	
5. 追補 最近新たに分かった糖尿病のリスク遺伝子	
1) KATP チャンネル	
3 節 アルツハイマー病	176 頁
1. はじめに	
2. 病理学的所見	
3. 原因遺伝子	
1) アミロイド前駆体蛋白 (APP) 遺伝子	
2) プレセニリン 1 (PS1)	
3) プレセニリン 2 (PS2)	
4) アポリポ蛋白 E (apoE) 遺伝子	
5) その他	

目次

- 4. 遺伝子検査
 - 1) APP 遺伝子
 - 2) APOE
- 5. 今後の展望
- 6. おわりに

第5章 質問にお答えして

1. 検査についてのQ&A	182 頁
2. 遺伝カウンセリングに関するQ&A	186 頁
3. 医療従事者のためのQ&A	187 頁
索引	190 頁
委員名簿	193 頁
ガイドラインに関するご意見ご提言の送付先(FAX用紙)	194 頁
日本染色体遺伝子検査学会概要	195 頁
日本染色体遺伝子検査学会会則	196 頁
入会申し込み書	198 頁
あとがき	199 頁

執筆者一覧(執筆順 敬称略)

第1章 染色体遺伝子検査を受けるにあたっての考え方

- 四元淳子 お茶の水女子大学大学院遺伝カウンセリングコース学生・認定遺伝カウンセラー
千代豪昭 お茶の水女子大学大学院遺伝カウンセリングコース教授
森山幹夫 厚生労働省国立看護大学校教授

第2章 染色体遺伝子検査の技術

- 小亀圭司 日本染色体遺伝子検査学会理事長
曾根美智子 国立病院機構香川小児病院検査科病理主任
南木 融 筑波大学附属病院検査部技師長

第3章 腫瘍の染色体遺伝子検査

- 清水雅代 財団法人倉敷中央病院臨床検査科副主任
松野一彦 北海道大学医学部保健学科教授
岩井艶子 国立病院機構香川小児病院遺伝科医長
佐藤悦子 雪ノ聖母会聖マリア病院中央臨床検査センター染色体遺伝子検査室
長屋清三 名古屋市立大学大学院医学研究科上級主任
市川 明 栃木県立がんセンター臨床検査部
須貝幸子 財団法人癌研究会有明病院遺伝子診断部
柴田典子 愛知県がんセンター中央病院臨床検査部
篠澤圭子 東京医科大学血液凝固異常症遺伝子研究寄附講座講師
天野景裕 東京医科大学臨床検査医学講座講師, 同血液凝固異常症遺伝子研究寄附講座
福武勝幸 東京医科大学臨床検査医学講座主任教授,
同血液凝固異常症遺伝子研究寄附講座

第4章 遺伝病や遺伝素因による病気の染色体遺伝子検査

- 伊藤道徳 国立病院機構香川小児病院副院長
横田一郎 国立病院機構香川小児病院臨床研究部長
渡部弘美 国立病院機構新潟病院研究検査科
中島 孝 国立病院機構新潟病院副院長

序 文

ゲノムから見た染色体遺伝子検査の現状と展望

清水信義

慶應義塾大学先導研・GSP センター

ヒトの設計図とも言える「ゲノム」は 30 億塩基対からなる DNA であり、その塩基配列に人間の構築と生命の営みのための遺伝情報が格納されている。また、遺伝子 DNA の塩基の変化によってつくられるタンパク質の働きが変わったり失われたりする。そのことが多くの病気の発症につながることも広く知られている。ヒトゲノムには現在 23,000 の遺伝子が同定されており、そのうち約 5,000 が先天性疾患の原因になるといわれている。また、一生の間に孤発的に生ずる染色体や遺伝子の変異もあり、多くの癌の発症と関連することが知られている。さらに、ヒトゲノム 30 億の塩基配列には個人差(SNP で代表される)があり、古くからいわれる体質に相当するため生活習慣病の重要な遺伝因子と考えられている。

近年、我が国は世界でも稀な高齢社会を体験している。健康で元気な長寿社会は誰もが望むところであろうが、現実には加齢によって生じるさまざまな身体的な障害が老人を襲っており、大きな社会問題となっている。従って、老化の予防や障害の治療、介護のための医療技術の開発・改良と効果的な実施が求められている。このような時機に、「染色体遺伝子検査の分かりやすい説明ガイドライン」が昨年刊行されたが、早くも内容が補填されることは関係者の誠意の表れと素直に敬意を表したい。本ガイドラインは医師、看護師、臨床検査技師などに限らず、介護やリハビリの現場で活躍されているソーシャルワーカーや療法士などの方々の、遺伝子・染色体と病気との関連に関する医学的知識の向上に役立つものと期待される。具体的には、先天異常や腫瘍、代謝異常、糖尿病などに注目して、病院で実施されている染色体と遺伝子に関する検査の実際を紹介している。また、検査を施す側と検査を受ける側の関係に触れる課題などを、現場に即して分かりやすく解説している。これらの検査項目は永年かかって確立されたものに限定されており、それらを実践してきたベテランが記述しているのできわめて実用的である。今回、高齢発症のアルツハイマー病などに関する項目も若干追加されている。これらは一部で特殊検査として行なわれているが、未だ確定診断法が確立されていない。

未曾有のヒトゲノム解読の成果によって、遺伝子検査や染色体検査に関する情報や技術が格段に進歩した。FISH 法による染色体の解析、PCR による遺伝子の増幅、BAC マイクロアレイによる染色体セグメントの増減、DNA チップによる SNP 解析など枚挙に暇がない。いずれにしても、

本ガイドラインで述べられているような、検査の結果が明瞭確実であり予防や治療効果が期待される技術に関しては、今後も開発改良が繰り返され、より高精度、高速、低価格になって汎用性が高まり社会貢献すると期待できる。一方、生活習慣病のような多因子疾患に関しては、遺伝子変異と発症の相関関係が現状では不十分であるため直ちに実用は不可能であり、コストの問題も含めて、個人に合わせたテーラーメイド医療の時代の到来はほど遠いと考えられる。そもそも「生活習慣」で一括りにできる病気である限り、若い時から生活習慣に気配りし、病の兆しが現れたら早速改善の努力をすればよい。一方、アルツハイマー病やパーキンソン病などに関しては、若年発症の原因遺伝子の解明が急激に進展しており、その成果に基づいて高齢発症の病理や分子機構も推論できるようになりつつある。いずれは遺伝子検査の項目に組み入れられるであろう。

昨年、WHO の支援で「国際バリオーム計画」立ち上げの呼びかけが始まった。「バリオーム: Variome」とはヒト遺伝子の塩基配列レベルでの多様性 (Variation) の総体を示す新造語であり、その中には変異や SNP が含まれる。地球人類 60 億の人々の遺伝子における人種差や個人差を系統的に解析して、疾患と遺伝子多様性の相関を徹底的に追究することによって、健康と福祉の医療を画期的に向上できると考えられている。さらに、得られた結果をデータベース化し、全世界の医療関係者が必要に応じてアクセスできるネットワークシステムを構築するという、壮大な目標を掲げた国際協力事業である。現状では、各国の行政に支援を訴える活動が続けられているが、我が国からも一刻も早い支援が望まれる。いずれにしても、このような新しい角度からの基礎医学研究が展開されることによってより多くの疾患原因遺伝子が同定され、その限りにおいて染色体遺伝子検査の適用範囲も拡大すると期待される。しかしながら、何よりも大切なのは染色体遺伝子検査によって疾患の予防や治療の方針が決まることであろう。さらに、真に薬効があり副作用のない薬剤の選択が可能になることであろうが、残念ながら現状ではそのような例はさほど多くない。関係者の一層の努力が望まれる。

日本染色体遺伝子検査学会のガイドラインに期待

田中雅子

社団法人日本介護福祉士会名誉会長

社団法人日本介護福祉士会は、平成 6 年の発足以来、日本の介護の向上・発展のために努力してきた。介護福祉士制度ができて 20 年以上になり、介護福祉士の国家資格を持つ者も 70 万人近くにもなろうとしている。常に介護の第一線で活動する介護福祉士にとって技能の向上と生涯にわたる研修が不可欠である。

高齢化を迎え、糖尿病をはじめとする生活習慣病やがんなどの早期診断に染色体・遺伝子検査は威力を発揮する。その検査の意味するところは患者御本人や御家族のみならず介護にあたる者にとっても、より良い介護を提供するために必要なことである。

平成 18 年度から、厚生労働省と独立行政法人福祉医療機構の基金助成を受けて、日本染色体遺伝子検査学会の事業「染色体遺伝子検査の分かりやすい説明ガイドライン」作成・普及事業が行われている。多くの関係者のご尽力とご協力により事業が進んでいることは、高齢者介護の向上にとって意義のあることである。

染色体遺伝子検査は、研究の進歩とあいまって急速に臨床の場で重要性を増しており、診療報酬でも評価され、また遺伝子カウンセリングも新たに診療報酬上認められたと伺っている。社会保障制度は少しずつ改正されてきているのである。

介護福祉士制度も、日本介護福祉士会の長年の要望が実現し平成 19 年 12 月に社会福祉士・介護福祉士法が改正されて、介護福祉士になるためには必ず国家試験に合格することとされた。介護の向上のために制度も改革されていくのである。

介護や医療における主役は利用者であり、最終意思決定者は患者さんである。高齢者や介護を受ける方が患者さんになった場合に、検査や診断および治療の説明を良く理解することは必要不可欠であるが、染色体遺伝子検査の説明は一般的な医療提供者にとっても難しく、患者さんは大きな不安を抱えることがあるであろう。高齢者では、その間に認知症に至ったり、認知症が進んだりする場合があります。介護が必要となる原因の一つとなっているのではないかと。従って、まずは医師のみならず、看護師やソーシャルワーク従事者が、遺伝子医療にまつわる諸問題に精通していることが、強く望まれるとしてこのガイドライン改訂版策定された。意思決定のための正確な情報を、患者さんに分かりやすく提供する必要があるとの編集基本理念は意義がある。高齢患者などを支援する目的のために、コ・メディカル・スタッフ、ソーシャルワーク従事者に理解してもらえれば素晴らしいことである。

これからも染色体遺伝子検査の精度管理や標準化をさらに推進し、安心・安全な介護や医療を利用者に提供できるようになることを願うものである。

第1章 染色体遺伝子検査を受けるにあたっての考え方

1節 染色体遺伝子検査における遺伝カウンセリング

四元 淳子 お茶の水女子大学大学院遺伝カウンセリングコース学生・認定遺伝カウンセラー

千代 豪昭 お茶の水女子大学大学院遺伝カウンセリングコース教授

1. 遺伝学的検査と遺伝カウンセリングを理解して頂くために

1) 遺伝カウンセリングってなんですか？

「カウンセリング」とは、クライアント¹の心理的・行動的問題の解決や予防を目標とする心理的支援です。クライアント自身が納得し、自らの意志で様々な決定や行動をできるように援助するのがカウンセラーの役目となります。遺伝性疾患は発病のメカニズムや血縁を通じての遺伝の問題など、患者やクライアントにとって理解が難しいことが多く、そのことがクライアントの自律的な決定を困難なものにしています。また、治療法が確立されていない疾患も多いため、クライアントの決断には患者としての医学的な問題だけでなく、家族全体にとっての社会的・倫理的な問題など、深刻な問題が関わることが少なくありません。このような背景から遺伝カウンセリングという専門的な医療サービスが生まれました。とくにミレニアムの時代に入って、遺伝医学は急速に発達し、遺伝カウンセリングは医学のあらゆる領域で欠かすことの出来ない医療サービスになってきました。

遺伝カウンセリングは、第二次世界大戦後に遺伝医学の発展とともに医療現場に登場し、その初期には医師がカウンセラー役を兼務していました。近年、医療思想そのものが患者中心の医療やチーム医療をめざすようになったことも影響して、遺伝カウンセリングも単なる情報提供だけでなく、カウンセリングを応用した高度の専門性が要求されるようになりました。専門職の遺伝カウンセラーが養成されるようになった背景です。現在の遺伝カウンセリングは、患者や家族の生き方まで含めた極めて人間的なテーマを扱います。遺伝カウンセリングが必要とされる状況は様々ですが、その中でも染色体・遺伝子検査を代表とする遺伝学的検査に伴う遺伝カウンセリングは、その実施回数も多く、遺伝医療のなかでも重要な役割を担っています。

医療のあらゆる分野で、先端技術を応用した遺伝学的検査が発達し、最近では、ますます身近で一般的になってきている遺伝子・染色体検査ですが、「遺伝子」という言葉の氾濫とは裏腹に、

¹ クライアント: 遺伝カウンセリングにおいては、本人もしくは家族の遺伝学的問題の相談に訪れた人をクライアントとよぶ。

一般にはまだまだ誤解や理解不足なことも多いのが現状です。遺伝学に関する不十分な教育もあいまって、「遺伝」という現象に対し、「なにか特別で恐ろしいもの」、といったイメージを持つ人も少なくありません。「疾患の遺伝や原因」ということばかりがクローズアップされて、遺伝子の変化による「多様性」という大切な側面については忘れられがちです。また、遺伝学的検査の前にインフォームドコンセントが必要なのはもちろんですが、場合によっては遺伝カウンセリングが必要なケースもあるでしょう。ここでは染色体・遺伝子検査の実施の際に、遺伝カウンセリングが関わることの多い代表的な疾患や状況を例に、どのように遺伝カウンセリングを行ったらよいかについて考えていきたいと思えます。

2) 遺伝カウンセリングと IC(Informed consent=インフォームドコンセント)の違いはどんなこと？

患者中心の医療思想の普及により、IC(インフォームド・コンセント)は日常の医療行為のなかに取り入れられています。ICと遺伝カウンセリングはどう異なるのでしょうか。ICは主治医と患者の間の医療契約の一部をなすものです。患者にはICを受ける権利があり、主治医はICを行う義務があります。遺伝カウンセリングは、患者と主治医の医療契約とは別の契約であり、患者の主体的な意思により行われるものです。わかりやすく言えば、ICは診療費のなかに含まれますが、遺伝カウンセリングは別料金なのです。患者は自らの意思で遺伝カウンセリングを受ける権利があり、専門職が対応しなくてはなりません。主治医は患者に、希望すれば遺伝カウンセリングを受けることができることを伝えなくてはなりません。遺伝カウンセリングが普及していないわが国の現況では、この区別が曖昧ですが、遺伝子検査が普及してきた現在では専門的な遺伝カウンセリングをどう提供するかが大きな課題になっています。

染色体・遺伝子検査が行われる際にもインフォームドコンセントは必ず必要です。実は、染色体検査が臨床検査として登場した1970年代にはICという概念はまだ医療現場で普及していませんでした。一部の小児科医達は、染色体検査は遺伝カウンセリングの窓口を通して行なうべきだと主張していましたが、実際には染色体検査は医療現場でルーチン検査として普及していった経過があります。このために、遺伝カウンセリングはもちろん、ICさえも十分に行われないままに染色体検査がオーダーされたり、ICと遺伝カウンセリングの役割の誤解が原因で、現場で色々なトラブルが起こったりという経緯がありました。今後、遺伝子検査の急速な普及が予想されますが、このあたりの対策をきっちりつけておかないと大変なことになります。

ICの説明に際しては、検査の目的、方法、予想される検査結果、内容(想定される利益・不利益を含む)、精度、選択肢、実施上の危険性などについての正確な情報を遺漏なく、かつクライアントが理解できるよう文書を用いてわかりやすく行わなければならないとされています。次世代に受け継がれることのないがんなどの体細胞変異についての遺伝学的検査などの場合は、通常のICで問題ないと考えられますが、染色体異常や遺伝性疾患の場合は、遺伝情報を家族内で共

有しているため、問題は本人だけに止まりません。遺伝情報という最高にデリケートな個人情報の取り扱いには、細心の注意と配慮をもって臨まなければならない所以です。

遺伝カウンセリングでは、遺伝医学的知見や情報をもとに、様々な情報提供を行います。クライアントの心理社会的な側面にも最大限の注意を払うことが要求されます。ここがICとの大きな違いです。遺伝カウンセリング担当者とクライアントの間で繰り返される、動的で教育的かつ心理的なプロセスに必要なのは、EBMに基づく遺伝医学情報は当然としても、何よりもまずコミュニケーションなのかもしれません。

3) 医師がおこなう遺伝カウンセリングと遺伝カウンセラーがおこなう遺伝カウンセリングはどこが違うの？

世界的に見ても、遺伝カウンセリングの黎明期の時代は、医師が遺伝カウンセリングを行っていました。しかし、1990年代ころから欧米先進国では、専門職の遺伝カウンセラー（非医師）が遺伝カウンセリングを担当するようになりました。医師がカウンセラーの場合、該当する遺伝性疾患について医学情報や治療情報に明るいという利点があります。しかし、遺伝性疾患の場合、専門医が担当する医学領域だけの問題解決では、必ずしもクライアントの利益に結びつかないことがあります（とくに治療困難な領域）。心理的な援助、家族関係への介入、社会適応を目指した援助などは、どちらかという医師にとっては不得手な領域かもしれません。また、多忙な医師が十分な時間をとって対応することは不可能です。さらに、倫理的問題がからむ場合は、主治医と患者の医療契約のなかで主治医が中立的な意見を述べることはかなり難しい場合があります。インフォームド・コンセントとの項で説明したとおり、遺伝カウンセリングは主治医と患者の医療契約とは独立した立場でセカンドオピニオン的に行なったほうが、倫理的中立性を保ちやすいのです。このような背景からも専門職の遺伝カウンセラーの必要性が生れてきました。

当然ながら、診断や治療が重要なテーマとなる場合や高度な医学情報の提供が必要となる場合には、専門医や臨床遺伝専門医の役割は大きなものがあります。このような場合には、遺伝カウンセラーは医師と協働し、チームの一員として遺伝カウンセリングに参加する訓練を受けています。質の高い遺伝医療はチーム医療なしには提供できません。各科の専門医、臨床遺伝専門医、遺伝カウンセラー、その他の臨床遺伝に特化した医療従事者が連携し、それぞれの役割を果たさなくてはなりません。全国で開設が続いている遺伝子診療部門はこのような目的をもっています。遺伝カウンセリングとは疾患や遺伝情報を提供するだけの行為ではないという点をご理解頂ければ、専門職の遺伝カウンセラーの役割を理解して頂けるのではないかと思います。

4) 遺伝カウンセラーに紹介してしまうと、主治医としての立場はどうなるのか？

遺伝カウンセラーは「医療を提供する立場」ではありません。患者さん（カウンセラーにとってはクライアント）が「良い医療を受け、質の高い日常生活を送れるように援助する立場」なのです。で

すから、遺伝カウンセラーは主治医と患者との関係を特に大切にしますし、時には強化することも行ないます。治療が困難な難病の場合、色々な「風聞」にまどわされて医療機関を渡り歩く患者さんは少なくありませんが、これは患者さんにとって決して良いことではありません。遺伝カウンセラーはカウンセリングの内容をクライアントの許可をとった上で主治医にきちんと報告します。場合によっては医療情報(とくに遺伝子情報は現場の医師にとって収集が必ずしも容易ではありません)を揃えたり、情報に基づいて今後の治療についてのクライアントの希望を主治医に伝えたりしますが、決して主治医をないがしろにすることはありません。わが国の医療では患者との間に第三者が介入することを嫌がる医師が少なくありませんが、遺伝医療は医師1人で対応するより、遺伝カウンセラーというコメディカル・スタッフを上手に使った方が質の高い医療を提供できるという典型ではないかと思われます。

5) 染色体検査・遺伝子検査と遺伝カウンセリングの関係ってどんなこと？

染色体検査と遺伝子検査はいずれも「遺伝学的検査」と呼ばれます。先に解説したように染色体検査が保険適応となって医療現場に登場した時代は、まだ遺伝カウンセリングが普及していませんでした。このために染色体検査は一般のルーチン検査として普及してきた背景があります。本質的には染色体検査も遺伝子検査と同様に遺伝カウンセリングが必要な背景を持っています。このガイドラインでは「遺伝学的検査」として扱い、それぞれの遺伝カウンセリング上の特徴を解説します。

6) 遺伝学的検査の問題点

近年、様々な遺伝性疾患の責任遺伝子が明らかにされてきたことにより、多くの単一遺伝子病の保因者診断や発症前診断が可能となってきました。また、出生前診断にも遺伝子検査が応用されるようになり、染色体の微細欠失や構造異常などの検出を可能とした CGH アレイなどの技術も新たに加わってきました。遺伝子診断により、精度の高い情報提供が可能となった一面もありますが、多くの遺伝性疾患に対しての根本的な治療法や予防法はまだ確立されていません。そのような状況だからこそ、遺伝学的検査を行う際には、その目的を明らかにし、方法・限界・精度などを周到に検討したうえで適切な検査方法を選ぶことはもちろん、検査の結果もたらされるクライアントとその家族への影響についても十分な配慮が求められます。遺伝情報はその人固有の情報であると同時に家族で共有する情報でもあるという、とてもデリケートで難しい側面があります。たとえ、発症者の確定診断のための遺伝学的検査であっても、結果的にその情報が、血縁者に影響をもたらす可能性があることを忘れてはいけません。

7) 遺伝子検査と染色体検査

遺伝子検査の実施にあたっては、各種ガイドラインでも事細かに規定され、医療者の意識も高いようですが、はたして染色体検査についてはどうでしょうか。当然ですが「遺伝学的検査に関わるガイドライン」ではその二つとも対象とされています。しかしながら、ともすると遺伝子検査ばかり

が注目され、染色体検査は忘れられがちです。染色体検査は保険の対象となっているため、診療の流れの中でルーチンで行われることが多く、医療者の間では重要な遺伝学的検査であるという意識が乏しいのかもしれませんが。染色体は遺伝子の担体であり、当然ですが重要な遺伝学的情報を含んでおり、染色体検査の実施にあたっては遺伝子検査と同等の注意が必要です。遺伝学的検査が行われる際には、「遺伝医学に習熟した医師、あるいは医療従事者が協力して遺伝カウンセリングを実施しなければならない」と「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」にあるように、染色体検査も遺伝子検査と同様に十分な配慮のもとで行われる必要があります。例えば、ルーチンで行われることの多いダウン症を含む先天異常の確定診断のための染色体検査も、結果が出てからどう両親に説明をするかを考えるのではなく、まず十分な遺伝カウンセリングを行ったうえで染色体検査を実施し、結果を説明する必要があるでしょう。

8) 遺伝カウンセリングはだれが担当するの？

ガイドラインの定義によれば、遺伝カウンセリングの実施にあたっては、「遺伝医学に関する十分な知識を有し、遺伝カウンセリングに習熟した医師、あるいは医療従事者が協力して実施しなければならない」とあります。現在の遺伝医療の現場で、遺伝カウンセリングを担当しているのは主に、臨床遺伝専門医ですが、2005年から「認定遺伝カウンセラー」の資格認定制度が始まり、今後10年位の間は何百人もの専門職遺伝カウンセラーが医療に参入します。認定遺伝カウンセラーは、臨床遺伝専門医や他科の医師、ソーシャルワーカー、看護師、臨床心理士など他の医療職と連携しながら、遺伝医療の専門職として患者さんやその家族のサポートにあたります。

♡ コラム1 「簡単な遺伝学的検査の弊害？」

かつて染色体検査や遺伝子検査は、検査を行うためには専門的な知識や技術が必要で、専門機関で検査が施行されていました。現在では検査会社にオーダーするだけで「簡単に」検査が行える時代になりました。技術の進歩は医学の進歩に欠かせないものですが、かえって問題も起ってきました。「発達の遅れがあるから、とりあえず染色体検査を行っておこう」とか、「メンデル遺伝病の可能性があるので遺伝子検査をしよう」と言った具合です。大部分の「がん」のように体細胞突然変異に由来する疾患では、遺伝学的検査が「診断学的」な意味があります。しかし、生殖細胞突然変異（いわゆる遺伝性疾患）に由来する場合は、遺伝学的検査は家族に共有する遺伝子（または染色体）変異を診断することになります。その結果は患者本人の診断に役立っても、家族や親族に深刻な問題を引き起こします。検査を行う前に、予期される問題に対応する準備を充分に行っておかねばなりません。これが遺伝カウンセリングの役割の一つです。笑い話ではないのですが、結果が出てから主治医が慌てるケースが少なくありません。また、「遺伝子で診断できるから、遺伝の専門家の意見など聞く必要がない」、あるいは「家系図を書いて考える時間があったら、遺伝子検査をオーダーしたほうが早い」といった意見が聞かれることがあります。これは全くの暴論です。近い将来には診断を目的とした「網羅的なスクリーニング遺伝子検査」が実用になる可能性があります。現時点では遺伝性疾患を絞り込んだ上で検査しないと、遺伝子変異が見つかる可能性は少ないのです。また、遺伝子変異が見つかったとしても、その臨床的な意義が不明なものが多く、無駄な検査になってしまうことも少なくありません。このような「もしかしたら当たるかも知れない」的な検査が、患者や家族を不幸のどん底に突き落とすことが多いのです。染色体検査でもルーチンの検査では異常が見つからず、特殊な検査が必要なものが少なくありません。遺伝学的検査は臨床遺伝の専門家や遺伝カウンセラーが主治医や患者と連携して慎重に行うべき検査なのです。さらに「メンデル遺伝病などの遺伝学的検査の場合、確率的な議論よりもまず遺伝子検査、という意見もあるかもしれませんが、現状ではまだ危険な考えかもしれません。遺伝子検査は家系分析その他の遺伝学的状況証拠から、変異遺伝子を持っている、または持っていない可能性が高い場合に選択されるべきであり、安易な検査は時間とお金の無駄にもなりかねないのです。

9) 遺伝カウンセリングの中身はどうなっているの？

(1) わかりやすい情報提供

遺伝カウンセリングには、遺伝医学的情報と社会・情報資源に関する2つの情報提供があり、それぞれとても重要な意味をもちます。遺伝カウンセリング担当者は常に正確で最新の関連情報をクライアントに提供するように努めなければなりません。しかしながらいくら大切とは言え、やみくもに情報を一方通行的にしゃべり続けてはいけません。心理カウンセリングでもよく言われていることですが、人はレディネス（話を聞く準備）ができていないと、せっかくの情報も耳に入らず、理解は

期待できないものなのです。ただでさえ難しい用語だらけの遺伝医療において、クライアントに理解してもらうことがどんなに難しいかということをもっと理解しておかなければなりません。

遺伝カウンセリングの一般的構成

1. 症例に応じた事前準備
2. 面接の導入（自己紹介・目的の確認）
3. 家族歴と病歴の聴取，診断の確認
4. 個々のケースに応じたリスク評価
5. 遺伝に関する情報の提供（遺伝状況・遺伝確率等）
6. 疾患の説明（自然歴・治療法等）
7. 遺伝学的検査の選択肢について→検査後、結果について
8. 心理社会的状況・家族状況のアセスメント、適切な介入と心理職・ソーシャルワーカー等への紹介
9. 養育・社会資源・患者会などについての情報
10. まとめとフォローアップ

例えば、遺伝学的検査には、生殖細胞系列の遺伝子変化を調べるものと、がんなど体細胞の遺伝子変化を調べるものがありますが、クライアントはその二つを混同している可能性があります。遺伝の現象を理解するのに不可欠である体細胞の遺伝子変化と生殖細胞系列の遺伝子の変化の違いについて、正しくかつ分かりやすく説明しようとするとはとても難しいものです。遺伝カウンセリングでは図を用いて説明したりします(図 1)。

(2) 遺伝確率の伝え方

人は物事を理解したり判断したりする時に、一般的に自分の身近な事象を参考にしがちです。遺伝確率を理解する時も、同じ数値であったとしても、人によって受け取り方は様々です。例えば、身近に先天異常の患者さんがいないような場合は、先天異常がとても特別で自分とは関係のない病気であると思っている人が多いようです。実際には、先天異常は新生児の死因のおよそ 1/3 を占めるということを、ほとんどの人が知りません。どれくらいのリスクと思うかとクライアントに聞いてみると、ゼロに近い数値が返ってくるかもしれません。現実には、100 人に数人の割合で先天異常の子どもが生まれています(知的障害など出生直後に診断できない先天的な障害や、発症に時間がかかる遺伝性疾患を含めると 20 人に1人くらいに増加します)、誰でも常染色体劣性遺伝病の遺伝子変化を 10 個くらいは持っていると考えられます。先天異常や遺伝子の変化というものは誰にでも起こりうることだということをもっと理解してもらうことが大切なのです。

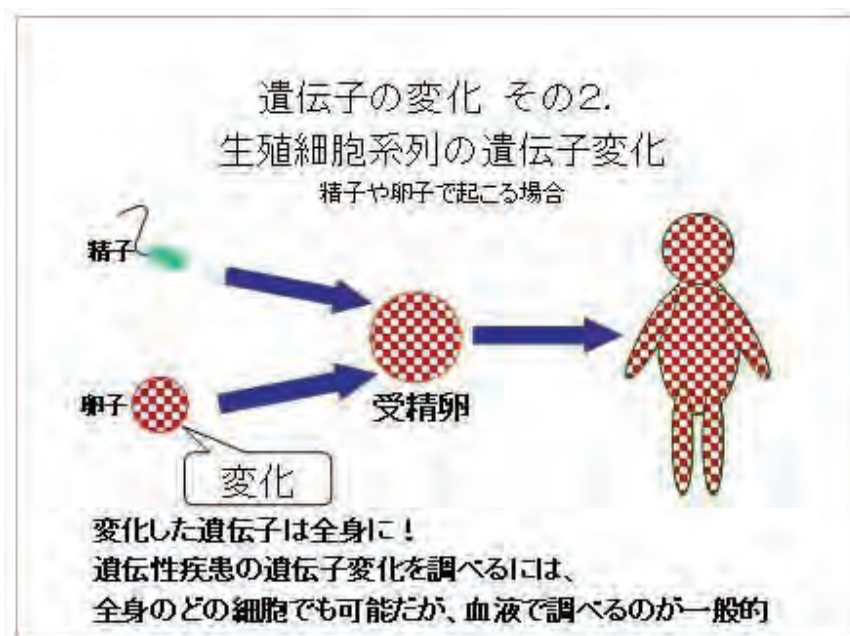
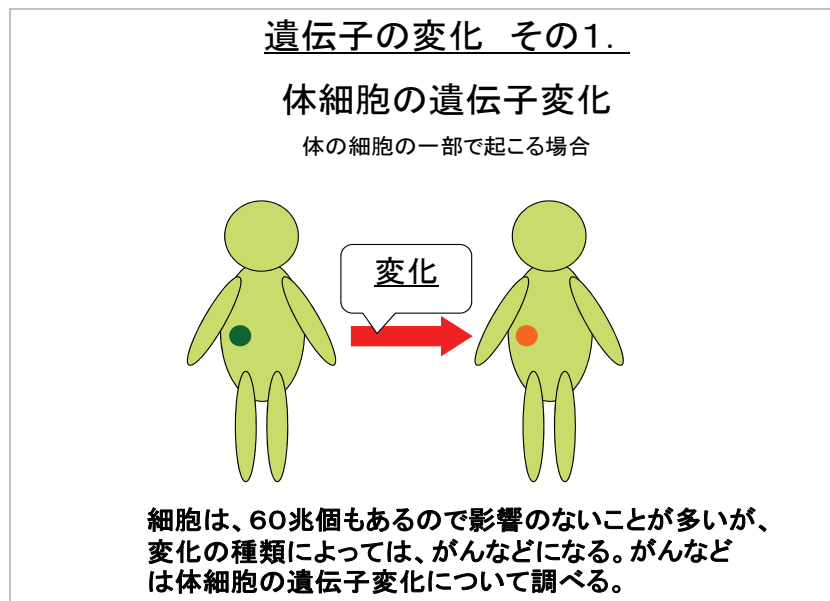


図1 体細胞の遺伝子変化と生殖細胞系列の遺伝子の変化の違い

メンデル遺伝病や染色体構造異常の場合、理論的に分離の法則に従う分離比が計算できますので、理論的再発率を求めることができます。しかしながら、ヒトでは理論的分離比を乱す様々な要因が関与しますので、実際には理論値どおりにいかないことがあります。そこで臨床の現場では経験的再発率を用いることが多くなります。経験的再発率は、遺伝性疾患が集積している家系を多数解析した結果得られた数値です。

(3) 遺伝カウンセラーの態度と心理社会的援助

すべての遺伝カウンセリングに有効な特定の理論や技法はありませんが、一般に参考にされることが多いのが、ロジャーズのクライエント中心療法です。なかでもロジャーズが初期に提唱した非

指示的カウンセリングスタイルが、遺伝カウンセリングの目指すクライアントの自律的意思決定によくなじむので、参考にされることが多くなっているようです。もちろん、非指示的であるということはいくまでもクライアントを尊重するということであり、クライアントを突き放したり、遺伝カウンセラーが責任を回避するためのものではありません。また、「非指示的」ということは、カウンセラーが自分の意見を何も言ってはならない、ということではありませんが、カウンセラーの発言は影響力が強いと考えられるので、うかつな一言がクライアントの意思決定を左右しかねないということに、十分注意する必要がありますでしょう。

また、遺伝カウンセリングを行ううえで、なによりもまず大切なのは、遺伝カウンセリング担当者とクライアントとの信頼に満ちた良好なカウンセリング関係です。ロジャーズは、カウンセラーとクライアントの間の相互関係の確立、つまり「治療的雰囲気」をもった関係が必要であるとのべています。それは、たんに「温かく信頼に満ちた関係」というものではなく、「クライアントが安心して自由に表現し、自分の問題を吟味し、自分で意思決定するのを許す、恐怖感のない、温かい」関係であり、それは同時に「専門的関係」でもあるといえます。

さらに、遺伝的問題がもたらす様々な心理社会的問題に対しては、遺伝カウンセリング担当者、心理職、看護職、ソーシャルワーカーなどが協力し、チームで取り組む姿勢が必要となってきます。遺伝カウンセリングは、一回の面談だけで終了というのではなく、必要があればいつでも対応できるという、クライアントに開かれた姿勢が重要となります。

先天異常に関する様々な確率

1. 配偶子における染色体異常発生頻度
精子(9~15% 構造異常(80%以上) > 数の異常(20%以下)
卵子(20%以上 構造異常(5%) < 数の異常(95%)
2. 初期自然流産胎児 (全妊娠の14~15%が自然流産, もっと多いという意見あり)
染色体異常 53.9%(梶井 1979)
内容:トリソミー(50%), Xモノソミー(20%), 三倍体(17%), 構造異常(3.9%)
3. 周産期死亡における染色体異常発生頻度 約6%(18, 13トリソミーなど)
4. 新生児集団における染色体異常
約0.63%(黒木 1987)
1~1.3%(分染法によるスクリーニング検査)
内容:性染色体異常(38%), 常染色体異常で数の異常(21%), 不均衡型構造異常(11%), 均衡型構造異常(30%)
5. IUGR(子宮内発育遅滞)集団の染色体異常頻度(8.65%)は一般新生児集団に比較して 13.8倍(内訳:18トリソミー(5.3%), 21トリソミー(2.2%)など)
6. 全妊娠の7.84%は染色体異常, うち生きて生れるのは0.63%だから
染色体異常の93%は淘汰(流死産)を受けていることを理解しよう!

☝ コラム2 「転座保因者の親から染色体異常が生まれる確率」

少し古い遺伝学の教科書には、相互転座保因者から染色体異常の子どもが生まれる確率を、配偶子ができるときの減数分裂の組み合わせから理論的に求める方法が書かれていますが、実は、「理論的間違い」が多くみられます。その多くは、交互分離と隣接1型分離によりできる4種類の配偶子しか考慮していないものです。ダウン症の転座保因者からダウン症の子どもが生まれる確率は、「モノソミーは流産するから、正常核型と転座保因者とダウン症の原因となる3種類の配偶子が同確率は理論的に1/3である」などと書かれています。実際には、転座保因者からは、隣接1型分離、隣接2型分離、3:1分離など多様な配偶子ができることがわかっています。さらに大切なのは、染色体異常をもった受精卵は、発生途上で流産することが多いということです。この流産率がダウン症の子どもが生まれる確率を左右しているのです。

経験的に、母親が転座保因者(相互転座)の場合、ダウン症の子どもが生まれる確率は10%前後であることが知られています。この事実から、正常核型と相互転座の受精卵が流産する確率を0.1とすると、ダウン症の受精卵が流産する確率は0.8と計算できます。すなわち、正常核型、転座保因者、ダウン症の受精卵ができる確率が同じと考えると、ダウン症の子どもが生まれる確率は $0.2 / (0.9 + 0.9 + 0.2) = 0.1$ (10%)となるからです。その他の染色体異常の流産率は極めて高いと考えれば無視できます。父親が転座保因者の場合、経験的にはダウン症の子どもが生まれる確率は5%ですが、おそらく転座染色体をもった精子が受精過程で淘汰を受けるのではないかと説明されています。

要するに、経験的な確率と合致しない理論的な確率は、理論として完成されていないので、実際に用いてはいけないということなのです(その意味で、EBM的な根拠を確認しなければなりません。臨床遺伝専門医や遺伝カウンセラーはこのようなデータを持っています)。

ダウン症以外にも、染色体転座保因者には多くの種類があり、染色体異常の子どもが生まれる確率が問題になることは珍しくありません。個々の染色体異常は頻度が低いので、経験的な確率がわからない場合も多々あります。このような場合には、生まれる可能性のある染色体異常についてはある程度予測ができますが、実際に生まれる確率についてはそれぞれの受精卵の流産率がわからないので正確な計算はできません。流産率を無視して計算することもあります。生まれる確率の最大値と考えるべきで、実際にはそれより低くなります。臨床遺伝専門医は染色体異常の臨床像や、専門的な知識を総合して推測を行うので、安易に経験的に考えるのではなく、専門医にリファーすべきでしょう。

染色体異常に関しては一般に知られていないことで、もう一つ重要な事実があります。男性や女性の配偶子の染色体検査を行うと、誰でも10~20%の配偶子に染色体異常が見つかるのです。これらの染色体異常をもった配偶子も受精に関与するので、初期の段階ではかなり多数の受精卵に染色体異常がみられると考えられています(50%以上の頻度を推定する報告もあります)。実際には、染色体異常が生まれる一般頻度は新生児の1%前後なので、ほとんどの染色体異常をもった胚は流産しているのです(臨

床的に確認できる流産は 15%程度ですが、多くの流産は、母親本人も気づかない妊娠初期に起きています).

誰でもベースにはさまざまな染色体異常が高い頻度で起こっていて、そのうえに転座保因者が原因となる染色体異常が加わるわけです。理論確率を求めることが困難であるということをご理解いただけたと思います。薬や放射線の影響で、染色体異常が心配だと遺伝カウンセリングに訪れるクライアントがいます。誰でも染色体異常の受精卵は頻繁にできているわけで、個人のレベルで、どの染色体異常が環境要因に誘発されたものかを特定することは、特定の染色体異常をのぞいて不可能に近いのです。

2. 遺伝学的検査の進め方と遺伝カウンセリング

1) 遺伝学的検査の IC(インフォームド・コンセント)

一般の臨床検査と同様に遺伝学的検査でも検査を行う前には IC をとることが重要ですが、遺伝学的検査では特に次のような点が重要です。

(1) 検査の信頼性についての説明

遺伝子変異が直接発病に結びつく場合と、確率的にしか診断できない場合があります。また、研究レベルでは変異の診断が可能であっても、臨床検査のレベルでは検査ができないものも少なくありません。染色体検査でもルーチン検査では肉眼的に異常を確認するには限界があるし、FISHのようにDNA変異の検出を併用したものでも、変異によっては診断できないものもあるからです。また、異常をもった細胞系列が染色体モザイクの場合は、細胞の種類により異常が認められない場合があります。染色体の変異でも症状発現に関与する変異と臨床的な意味がない異形との判定が難しいものがあります。1度の検査で診断が確認できない場合や、診断された変異の意味を確認するために肉親の検査が必要になる場合があります。特に遺伝子検査の場合、変異の種類によっては臨床検査では難しいことがあります。変異が多い部分をピックアップして検査し、変異が見つからない場合には遺伝子の全領域の塩基配列を決定する(シーケンシング)必要が生じることがありますが、これは健康保険の適応外になることもあり、診断結果が出るのに時間がかかる場合があります。そのような場合には、遺伝子診療部などのある専門的な診断施設を紹介する場合があります。あらかじめ伝えておく必要があります。遺伝学的検査は「異常がある」ことを診断するのは比較的容易ですが、「異常が無い」ことを診断することは困難な場合があります。

(2) 被験者だけでなく、家族の同意の確認したほうがよい場合

特に子どもの検査の場合、母親だけでなく父親の同意も確認します。遺伝子変異は、被験者だけでなく両親や罹患者の遺伝子検査が必要となる場合が少なくないからです。染色体検査も de

novo の変異か遺伝性のものか確認が必要になる場合があります、微細な構造異常はキャリアである親の分析が有力な情報を提供する場合があります。

(3) 遺伝子変異も染色体変異も一生変らない情報であることの理解

変異そのものは治療することは困難(遺伝子治療はまだ研究途上)であること、遺伝子変異・染色体異常は治療や社会適応が困難な疾患の原因となることが多ただけでなく、被験者の診断により、血縁者が同じ変異を持っている可能性が生まれることについて、理解してもらう(親族に不安・不利益がふりかかる可能性)必要があります。

(4) 異常と診断された場合の対応

もし、遺伝学的検査で異常が診断された場合、予想される結果、その対応の見込みについて十分な情報提供する(治療だけでなく、社会適応に関する情報も必要)。この説明は診療時間が限られていたり、専門が異なる医師は省略しがちであるが、検査を行うかどうか患者が決定するために「最も必要な情報」となります。

(5) 意志決定

本人や親族の将来に関する重要な検査なので、充分考えてから検査を行うかどうか決定させること。家族の決定を援助するのが遺伝カウンセラーの重要な役割なので家族に希望を聞き、希望があれば遺伝カウンセリングを予約します。

2) 診断告知と遺伝カウンセリング

(1) 診断告知の目的

診断告知は診断過程だけでなく、告知行為そのものがクライアントの健康に深くかかわると考えられます。それは、予後の悪い病気などの告知は、告知そのものがクライアントにとっては苦痛を伴う行為であり、医学的な知識・技術・経験に裏付けされた告知技術によりその苦痛は最小限におさえられるかもしれないこと、さらに、クライアントにとっての医師からの告知は、自らの状況を受容する過程の第一歩であり、自分の病気を正しく理解することが治療をすすめていくうえで必須の条件となるからです。診断告知は医師の専任業務であり、その責任はとても重いといえます。

(2) 方法

遺伝科や遺伝子診療部など、チームで遺伝医療を行っている現場では、主治医が告知や医療情報を提供したところで退席し、あとを遺伝カウンセラーが引き継ぐというスタイルを採用しているところが多くあります。その場合でも、遺伝カウンセラーは主治医の診断告知に立ち会うのが一般的です。機械的に役割分担するのではなく、さりげなくでも確実にクライアントの支援ができるような工夫が必要でしょう。

(3) 遺伝カウンセラーを上手に使うために

遺伝カウンセラーは主治医とクライアントの良好な関係のためにも一役買います。通常、遺伝カウンセラーが直接診断告知を行うことはありませんが、方法で述べたように、その場に立ち会い、その後のフォローにあたることも重要な仕事になります。遺伝カウンセラーは、主治医や認定遺伝専門医から診断の告知を受けたクライアントに対し、その後の理解の整理や心的動揺への対処、さらなる情報提供とサポートを行います。限られた時間の中で、ただでさえ難しい遺伝に関する話を直ちに理解することは難しいものです。そのため、それを補ったりおさらいをしたり、主治医には聞きにくい質問に応じたりすることも必要になりますが、それは良好な主治医と患者の関係を支援することにもなるのです。遺伝カウンセラーによる補助的医療行為が、診断告知の質を大きく高めることになるからです。また、遺伝カウンセラーの守秘義務は当然のことながら、厳密な倫理綱領に基づき、プライバシーの保護と個人の尊厳に最大限の配慮をしながらクライアントのサポートにあたります。

3. 領域別の遺伝カウンセリングの特徴

1) 目的に応じた遺伝学的検査と遺伝カウンセリング

(1) 発症者本人を対象とする遺伝学的検査

発症者の確定診断のために行われる場合にも、医学的必要性があるからといって簡単に行っていいというものではありません。結果的に、その情報が血縁者に与える影響についての十分な遺伝カウンセリングが必要です。また、血縁者の発症前診断や保因者診断等を行う目的で、発症者の遺伝情報が必要になる場合がありますが、得られた情報が血縁者に利用されてはじめて意味があること、遺伝子の変化が見つからなくても臨床診断は変わらないことなどについて十分な説明が必要となります。

(2) 出生前診断

メンデル遺伝病や染色体異常などの子どもが生まれるリスクの高い妊婦を対象に、羊水検査や絨毛検査などにより胎児由来の組織・細胞を得て遺伝学的検査を行います。最近では、一般の妊婦検診での超音波診断で異常を指摘され、はからずも出生前診断に至るというケースがとて多くなっています。遺伝学的検査で異常が認められた場合には、少なからず人工妊娠中絶が考慮されることとなりますが、現在日本には胎児条項は存在せず、母体保護法による合法的理由づけにより行われているのが現状です。遺伝カウンセリングでは、クライアントの自律的意思決定のために、方法や費用、検査のリスク、診断可能な医療機関といった出生前診断に関する情報提供を行います。人工妊娠中絶をどうするか、といった重要な場面では、クライアント夫婦間、さらにその産科主治医とよく相談したうえで決断してもらおうようなサポートをします。出生前診断は、検査から

(羊水検査の場合多くは妊娠 15-16 週で検査し、結果は 17-18 週)中絶可能な時期が 22 週までという時間的な制約と、妊婦の肉体的・精神的ダメージなど様々な問題をはらんでいます。また、命の選別になるのではないかと、といった倫理的な側面からの問題も議論がつきません。クライアントに対しては、羊水検査などの遺伝学的検査にはそれぞれ限界があり、全ての疾患をスクリーニングできる万能な検査ではないということも理解してもらう必要がでるでしょう。

(3) 保因者診断

遺伝子変異があっても、発病しておらず、将来にわたって発症することのない人を保因者といいます。クライアント本人のためではなく、将来、子孫が同じ疾患にかかる可能性を予測するため、生殖行動に役立つ可能性のある情報を得るために行う検査です。家系内に、常染色体劣性遺伝病やX連鎖劣性遺伝病、染色体不均衡型構造異常の患者がいる場合に保因者診断の対象となります。しかしながら、常染色体劣性遺伝病の場合は、近親婚でもないかぎり、保因者診断を行っても、意味のないことになってしまいます。また、小児に対する保因者診断は、本人の自由意思の尊重という観点から基本的に行われるものではありません。

(4) 発症予測を目的とする遺伝学的検査における遺伝カウンセリング

①ハンチントン病の発症前検査

ハンチントン病に代表されるような、治療法や予防法のない遅発型の遺伝性疾患の場合は、発症前診断の希望があっても、その実施の前には特に慎重な遺伝カウンセリングの実施が望まれます。ハンチントン病は、成人後に発症する常染色体優性遺伝の神経難病ですが、家族に罹患者がいる場合、自分も同じ病気かもしれないと疑い、発症前診断を希望するクライアントが数多くいらっしゃいます。倫理的な観点からみても、例えば、①クライアント本人の希望であるか(検査を希望する背景を正確に探ることができるか)②本人の疾患の理解や検査の意味、起こりうる事態の理解について十分な時間をかけた遺伝カウンセリングが可能か③フォローが可能か④良い結果であった場合の本人の罪悪感に対する対処ができるか⑤プライバシーの保護、就職、雇用および昇進、保険加入の問題、などが挙げられます。その他、倫理委員会の手続きなどが必要となってくる場合もあるでしょう。

②家族性腫瘍の易罹患性検査

ハンチントン病とは対照的に、治療法があるHNPCC²(遺伝性非ポリポーシス大腸がん)などの家族性腫瘍の場合には、遺伝学的検査を行うメリットは大きくなります。しかしながら、臨床的診断

² HNPCC : 遺伝性非ポリポーシス大腸がん (Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer : HNPCC, または HNPCC-Lynch 症候群ともいう) は、大腸がんをはじめとて、子宮内膜がん(子宮体がん)、胃がんなどの発症リスクが高まる遺伝性の疾患。その頻度は大腸がん全体のおよそ1%~5%。また、この体質は、親から子へ2分の1の確率(50%)で遺伝する(常染色体優性遺伝)が、体質が遺伝してもがんを発症しない人もいる。

にもかかわらず遺伝子検査で変異が同定できない場合には、遺伝子検査を受ける前と状況はなんら変わりません。そのため遺伝子検査の限界についてあらかじめきちんと説明することが必要となります。遺伝子検査で遺伝子変異が同定された場合には、早期診断、早期治療などのメリットがあるので、遺伝情報を血縁者に伝えるというクライアントの協力が必要となるでしょう。

多因子疾患などに対する易罹患性検査を行う場合も同様に、検査の確度、特異度、陽性・陰性結果の正診率などが十分なレベルにあることを確認しなければなりません。また、遺伝子変異が同定されても、その発症は疾患により一様でないこと、さらに遺伝子変異が見つからなかった場合でも発症の可能性は否定できないことについての十分な説明が必要になります。

(5) 生活習慣病の遺伝カウンセリング

従来は一部の奇形や体質性疾患を量的形質と考えて、多因子遺伝病モデルから再発確率を予想し遺伝カウンセリングを行ってきました。近年はヒトゲノムの一塩基変異(SNPs)が疾患の易罹患性や体質に結びつくとの考えから広く遺伝子診断に利用されるようになりました。これらの変異の多くは疾患遺伝子本体の異常ではなく、誰にでも見つかる「遺伝子多型」と呼ばれるもので、ヒトゲノムが解読された現在、一定の塩基配列のなかに高い頻度(1,000塩基に1ヵ所、1ゲノム中に300万ヵ所)で見つかることがわかっています。疾患の発病には多くの遺伝学的な過程があると考えられますが、このような多型がどのように発病に関与しているかほとんどわかっていません。一般的に「ある多型」を持っている人は、「ある疾患に罹患するオッズ比が高い」と表現しますが、同じ多型を持っていても発症しない個体も必ず見られます。また、その多型を持っていない個体の発症も見られます。スクリーニングの立場からはハイリスク集団をとらえる方法として有効なことがあります。個別の診断に用いるには注意が必要です。とくに最近、膨大な数のSNPs変異と疾患の関係が報告されていて、一部の検査は商品化されつつありますが、素人考えで「遺伝子の診断だから信頼性が高い」と判断すると大変なことになります。研究者はこれらの「遺伝子診断」については慎重に対応するようにと警告を発しています。これらの検査情報をどう利用したらよいかも遺伝カウンセラーの役割です。

♡ コラム3「着床前診断」

不妊治療の技術向上に伴い、最近では着床前診断についての議論もさかんに行われています。そんな中でつい先日、大変興味深い報告がありました。それはASRM(アメリカ生殖医療学会)より、着床前スクリーニング(PGS)³の有効性は認められないという見解が出されたというものでした(2007)。これまでのデータを総合すると、遺伝的背景のない人、例えば、高齢妊娠や妊娠不成功、習慣流産などが背景にある人々にPGSを行っても、その生産率には有意差が認められず、染色体の数的異常により流産を繰り返している人

³ PGS : Preimplantation genetic screening (着床前スクリーニング)

の流産率にも有意差は認められない、という結論になったというのです。これはつまり、染色体の数的異常のある胚は妊娠早期に淘汰されるので、生産率や流産率には影響しない、ということの意味なのでしょう。一方、ASRM は、通常の PGD⁴、すなわち、遺伝性疾患や染色体の転座保因者など、なんらかの遺伝学的背景がある人における着床前診断に関しては有用であるとしています。ASRM としては、現段階において PGS は科学的に「無意味」なことであるという見解を示したことになりますが、それは命の選別になるから行わないといった倫理的な結論ではないことに注意しなければなりません。しかしながらこれは、妊娠前の胚の段階での操作であれば、児の選別には当たらないのでやりたければやってもいいのではないかという安易な着床前診断の実施について、警鐘を鳴らす意味もあるのではないかと思います。

2) 遺伝カウンセリングはどこで受けられるの？

最近では遺伝子診療科や遺伝科といった遺伝診療部門を開設している病院が増えてきました。以下に、遺伝カウンセリングが受けられる施設と最新の遺伝医学情報等を入手できる web サイト情報をご紹介します。

(1) いでんネットでは、遺伝相談施設（カウンセラー）の紹介をしています。

☆いでんネット(臨床遺伝医学情報) <http://www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/idennet/> 京都大学医学部附属病院遺伝子診療部を中心に運用されているサイトで、遺伝相談施設の紹介や遺伝学的検査施設の紹介、各種ガイドライン、クライアントへの説明資料などが見られます。一部の情報に関してはあらかじめ登録し、ID・パスワードの発行を受けておく必要がありますが、医療関係者であれば、サイト内の医療関係者用データベース利用登録・変更ページ：<http://www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/idennet/DB/regist.html> から新規ユーザー登録が可能です。

☆ Genetopia(信州大学医学部附属病院遺伝子診療部)

<http://genetopia.md.shinshu-u.ac.jp/genetopia/index.htm> 信州大学遺伝子診療部によって運営されているサイト。遺伝に関する各種情報が掲載されており、患者も医療者向けの内容を閲覧することができます。Gene Reviews を和訳した日本語版遺伝性疾患情報を掲載しているので、多くの遺伝カウンセラーに利用されています。

☆ 染色体異常をみつけたら <http://www16.ocn.ne.jp/~chr.abn/> 山口大名誉教授の梶井正先生が、染色体を専門としない医師でも理解できるように作ったサイト。細胞遺伝学に関する基礎から応用までのあらゆる情報が充実しています。

⁴ PGD : Preimplantation genetic diagnosis (着床前診断)

☆ GeneTests <http://plaza.umin.ac.jp/~GC/> では, Gene Reviews の最新版を見ることができます.

☆ OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=omim> は, あらゆる遺伝性疾患の総合カタログです.

遺伝カウンセラーについては, 認定遺伝カウンセラー制度委員会のホームページ <http://plaza.umin.ac.jp/~GC/> で, 各大学の認定遺伝カウンセラー養成コースの情報をみることができます.

参考図書

- (1) 千代豪昭:「遺伝カウンセラー」:真興交易(株)医学出版部,東京,2006
- (2) 千代豪昭:「悪い知らせの伝え方」臨床眼科:医学書院,2007
- (3) 千代豪昭:「遺伝カウンセリング 面接の理論と技術」,医学書院,東京,2000
- (4) 新川詔夫,福嶋義光:「遺伝カウンセリングマニュアル改訂第2版」,南江堂,東京,2003
- (5) 「遺伝医学における倫理諸問題の再検討」WHO,2000(松田一郎監修,福嶋義光編集)
- (6) 渡辺三枝子:「カウンセリング心理学」,ナカニシヤ出版,2000
- (7) 水谷修紀:「遺伝診療をとりまく社会」,ブレーン出版,東京,2007

2 節 法律と倫理

森山幹夫 厚生労働省国立看護大学校教授

1. 利用者主役の遺伝子検査のために

1) 医療の主役は患者と利用者

病院に行く、検査を受ける、というとそれだけで緊張してしまうのに、遺伝子検査を受けるというと、何かことさら特別なことのように身構えてしまうこともあると思います。しかし、これらの検査は自分の命と健康のために真実を知る第一歩なのです。自分の健康を守るために検査が行われるのです。そもそも検査を含めた医療全体は、患者と利用者のためにあります。利用者を傷病から回復させるために医療が存在するのであって、医療のために患者がいるのではありません。そのために国家は医療体制を作り、医療保険制度で患者の経済的負担を軽減し、医師や臨床検査技師などの専門職種の資格化を法律で定めて安心できる高度な医療を担当させているのです。日本の医療の全体像については、この節の最後に参考として付けています。

2) 法律での検査の位置づけ

医療の中心は患者であることは、医療法の中でも明確に位置づけられています。例えば医療法では、第1条の2の第1項において患者・利用者すなわち医療を受ける者の意向を十分に尊重することが規定されています。そのために、医療を受ける者が適切に選択するように支援することと、医療の安全を確保することが法律によって第一に求められています。医療の究極目的は医療を受ける患者や利用者の利益の保護、および良質かつ適切な医療を効率的に提供することにあります。検査は医療の一部であり、医療の入り口で重要な役割を果たすので、当然にこれらの原理の下に行われるものです。

3) 医療の理念

医療は、前に述べたように、患者の利益の保護のためにあり、そのために、利用者の選択と医療安全を守ることが医療法に規定されるまでになりました。医療においては、これを実現するために医療関係者の倫理の保持、機能分担と連携、地域と医療機関のスムーズな接続が求められています。

医療法第1条の2の第1項において、医療は生命の尊重と個人の尊厳の保持を目的として定められています。研究開発や医学技術の発展のために患者がいるのではありません。このことは医療研究の倫理を定めたヘルシンキ宣言においても高らかにうたわれています。したがって、医療の担い手たる医療職と医療を受ける者との信頼関係がなければならないことが医療法上も規定されています。そこで医療に携わる者には、単に医療法および臨床検査技師等に関する法律などを遵守するだけでなく、さらに上の高い倫理により行動することが求められているのです。

4) 検査は医療の入り口

利用者主役の医療を提供するための入り口となるのが検査です。患者が病院に行って医師の診察を受ける時に、様々な症状を訴え、あるいは外見から判断して、医師は診断するのに必要な検査を考えます。そしてどのような検査をするかを決定すると、検査伝票で必要な指示を出し検査が行われます。これが臨床検査の始まりです。医師はこのような検査結果から得られた情報を判断して病気を診断し、治療方針を決定し、治療に取り掛かるのです。検査はこのような一連の治療過程の最初の入り口であり、そのほかにも、病気の経過観察、治療効果の判定、自覚していない隠れた病気の早期発見などにも威力を発揮します。

2. 検査に当たる専門職

1) 検査に携わる臨床検査技師

遺伝子や染色体に関わる検査をしているのは大部分が臨床検査技師です。臨床検査技師は、臨床検査技師等に関する法律に基づき、昭和45年にできた制度です。臨床検査技師は、厚生労働大臣の免許を受けて、臨床検査技師の名称を用いて、遺伝子などの検体検査はもちろん、微生物学的検査、免疫学的検査、血液学的検査、病理学的検査、寄生虫学的検査、生化学的検査、心電図検査、脳波検査、超音波検査などを行う専門資格です。検体だけでなく、患者の身体に直接接触する生理学的検査等は、安全のために無資格者にはできませんが、法律で技能を認められた臨床検査技師にはできるのです。

臨床検査技師になるためには、大学を始め文部科学大臣が指定した学校、または厚生労働大臣が指定した臨床検査技師養成所において3年以上の知識技能を修得した者が、臨床検査技師国家試験を受けて合格した場合に厚生労働大臣の免許が与えられます。現在、全国で16万人が臨床検査技師の資格を持っており、年間1800人が養成されています。このような厳格な資格制度の下で患者の検査に当たっており、検査精度の維持・向上には国を挙げて取り組んでい

ます。また、法律で業務が臨床検査技師しかできないようになっていて、医療機関も安全には最善の努力を払っており、患者の身体に触れる検査を行えるのは医師と看護師と臨床検査技師だけです。

2) 検査に当たる専門職は団体を作って研鑽

このように医療分野の検査に重要な役割を果たす臨床検査技師は、厚生労働省医政局所管の社団法人日本臨床検査衛生検査技師会を組織し、専門職として資質の向上と技能の研鑽に努めています。技能だけでなく、倫理規定を定めて患者の視点に立った検査をしています。倫理規定では具体的に、会員は、臨床検査の担い手として国民の医療および公衆衛生の向上に貢献すること、学術の研鑽に励み高い専門性を維持することに努めること、適切な臨床検査情報の提供と管理に努め人権の尊重に徹すること、医療人として医療従事者相互の調和に努め社会福祉に貢献すること、組織人として会の発展と豊かな人間性の涵養に努め国民の信望を高めることと規定されています。検査技能も最新の学問水準を取り入れており、関係する学会である日本染色体遺伝子検査学会とも連携し、常に最高水準の検査を行うように努めています。また、日本染色体遺伝子検査学会では、高度な技能を持つ検査技師を対象に年に一度認定試験を行い、合格者は日本でもトップレベルの染色体分析一般技術を有する者として、最先端の分野で活躍しています。

3. 患者情報の保護

1) 患者の検査情報は厳格に保護

検査の結果は患者のプライバシーであり、刑法や臨床検査技師法、個人情報保護法などにより、治療を行う者以外は見ることはできないようになっているほか、厳重に保護されて外部からアクセスできない仕組みになっています。しかも個人情報保護法では、患者のデータは患者自身の情報であり、患者は知ることができることになっています。

2) 検査の費用

検査は医療の入り口であり重要な役割を果たすものです。日本の医療保険の対象となる国民医療費は 32 兆 5000 億円といわれていますが、検査に要する費用はおおよそその1割にも相当します。基本的には検査の費用も医療保険の対象となるので、他の医療費全体と合わせて 3 割の自己負担で済みますし、一か月の金額が高額になると、一定限度額(8 万円程度)の負担で済むように医療保険制度で患者の経済的面も守られています。

さらに、平成 20 年 4 月から改定された診療報酬においても、生活を重視した医療を実現するために、検査の評価体系も見直されました。基本的な考え方は、医療の根幹をなすのは各種検査であり、診断や治療に必須のものであること、したがって、その質の確保は重要な課題であることです。そこで、検査の迅速性や 24 時間対応等について重点的な評価をしています。例えば、外来において患者に一定の検体検査の結果について、その日のうちに説明した上で文書により情報を提供した場合の外来迅速検体検査加算を 5 倍に引き上げました。さらに、検体検査管理加算(Ⅲ)という一番上位の点数がとれる要件を厳格化し、常勤の臨床検査技師が 4 名以上いることなど臨床検査技師の役割を大きく評価しています。

3) 遺伝カウンセリングの評価導入

また、今度の診療報酬改定では遺伝カウンセリングの評価も導入されました。日本染色体遺伝子検査学会始め関係者の努力が実現したものです。医療機関が、遺伝学的検査を行う場合には、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、遺伝カウンセリングを実施する必要があることから、遺伝カウンセリングについて、各医療保険の診療報酬での支払いを認めるものです。

具体的には、検体検査判断料の中に、遺伝カウンセリングに係る加算を月 1 回 5000 円として新たに創設し、遺伝カウンセリングを要する治療に十分な経験を持つ常勤の医師が遺伝病的検査を実施し、その結果について患者やその家族に対し情報提供を行う際に、遺伝カウンセリングを実施した場合に算定され支払われます。

遺伝カウンセリングの実施に当たっては、厚生労働省の医療・介護関係事業者における個人情報取扱いのためのガイドライン(平成 16 年 12 月)及び関係学会による遺伝学的検査に関するガイドラインを遵守することは言うまでもありません。

4) 検査に伴う事故と安全対策

検査に伴う事故などがあった場合は、その程度により損害を補填することになります。また、事故情報や安全対策については、医療法に基づく都道府県医療事故安全センターに情報を提供し相談することができます。これまでの検査などの事故やヒヤリハットした事例は、財団法人日本医療機能評価機構の報告書に実例が載っているので参考になさってください。

基本的には、ヒューマンエラーは人間の力では完全には防げないということを認識し、危険な要素を分散し、個人の力ではなく組織で対応することです。そして過去の事故例を見ると、一定のパターンがあることが分かったので、ひとつひとつ確実に要素を排除していくことです。

5) 検査の基本は患者の安心・安全

検査の基本はあくまで、医療の安全と患者の安心を守ることにあります。このことを基本に検査に携わり、患者・ご家族の期待に応え、介護予防や介護の重篤化の防止に貢献し、国民医療の向上と、明るい長寿社会の実現に向けて進んでいかなければなりません。

3 節 日本の医療の概要

森山幹夫 厚生労働省国立看護大学校教授

2008 年版

1. 日本の医療提供の基本は国民皆保険と自由開業医制度

日本の医療は、国民皆保険制度と自由開業医制度により、誰もが差別なく最高水準の医療サービスを受けられることになっている。医療により、人々が死の恐怖から逃れ、あるいは疾病や傷害から健康を取り戻し、質の高い生活を送ることができること、さらに優れた医術や看護によって最後の瞬間まで輝く人生を送ることは素晴らしいことであり、金銭には換えがたい絶大な効果を挙げている。

2. 日本の医療関係者は 250 万人

日本は医師法や医療法などに基づき、医師などの専門職が自由開業の診療所と地域医療計画に基づく病院を中心に国民に医療を提供している。

○臨床検査技師 15.8 万人, 衛生検査技師 13.4 万人, 医師 27.8 万人, 歯科医師 9.7 万人, 薬剤師 23 万人, 看護職 130 万人など 20 数職種総計 250 万人が働いている。

○病院 9,000 か所, 診療所 9.7 万か所, 歯科診療所 6.7 万か所, 薬局 5 万か所である。また, 病院病床は 163 万床で, うち一般病床 90 万床, 療養型 36 万床, 精神 35 万床, 結核 1.2 万床である。診療所病床は 17 万床である。療養型は減少傾向である。

3. 日本の医療は世界最高水準

- 病気やけがをしても治るという安心は心の支えである。
- 平均寿命は女性 85.81 歳, 男性 79.00 歳など世界最高水準。
- 新生児死亡率千対 1.8, がん治癒率の向上など世界最高の評価は多い。
- 認知症や寝たきりにならないで生活できる健康寿命も延伸している。
- 誰もが公平に医療を受けることができる。
- 医療保険で一定の質が確保される。
- 医療保険で比較的低い自己負担で医療を受けることができる。

- 医療保険で診療側も安心して診療することができる。
- 患者が自由に医療機関を選ぶことができる。
- 医療機関を利用する人は1日平均で外来患者 650 万人, 入院患者 137 万人である。

4. 医療を担う人材の養成確保が最重要

臨床検査技師	56 校一学年養成	1800 人	国家試験合格率 74.7%
医師	80 校一学年養成	7700 人	国家試験合格率 90.6%
歯科医師	29 校一学年養成	2700 人	国家試験合格率 74.2%
保健師	183 校一学年養成	12000 人	国家試験合格率 79.0%
助産師	147 校一学年養成	1800 人	国家試験合格率 94.3%
看護師	1077 校一学年養成	54000 人	国家試験合格率 90.6%
准看護師	312 校一学年養成	14000 人	知事試験合格率 80%台
薬剤師	48 校一学年養成	8700 人	国家試験合格率 74.3%
歯科衛生士	142 校一学年養成	8500 人	国家試験合格率 93.8%
社会福祉士	300 校一学年養成	30000 人	国家試験合格率 27.4%

5. 医療を運営する 40 兆円の費用を国民皆保険で確保

- 日本で医療に要する費用約 36 兆円と推計。周辺合わせて 40 兆円。最大 55 兆円
- うち保険や税が対象とする国民医療費 32 兆 4000 億円(うち高齢者医療 13 兆 5000 億円 42%)
内訳は、健保 30%,国保 26%,高齢者 40%,税 4%である。
- うち自己負担を除いた社会保障給付費 26 兆円(社会保険料が 61%, 税金が 28%を分担)
- 社会保障給付としての医療費は国民総所得の7%。20 年後には 11%。
- なお, 社会保障給付は, 年金 46 兆円, 介護5兆円など総計 86 兆円。
- 医療保険に加入している人は 1 億 2634 万人。
被用者保険に 7872 万人
政府管掌健康 3676 万人
組合健康保険 3168 万人(1635 組合)
各種共済 1001 万人
船員保険 23 万人
国民健康保険に 4763 万人(市町村国保 1834, 国保組合 165)

○公費負担医療として、生活保護や障害者自立支援、感染症などの諸法律に基づくものがある。

○医療費の内訳は、内容では、循環器疾患 23%、新生物 11%、呼吸器疾患 9%、筋骨格疾患 8%、消化器 7%などであり、行為別では、入院 24%、投薬 20%、診察 11%、歯科 10%、検査 9%などであり、検査が大きな役割を持つ。

6. 医療の課題は高齢者医療費の増大

○医療費総額は世界第 2 位、1 人あたり医療費は第 16 位、対GDP比は第 18 位。

○病床数が多く、入院期間が長い。

○老人医療費の増大により世代間の給付と負担の公平が課題。

○医療安全の徹底。

○インフォームドコンセントやEBM, カルテ開示, 個人情報保護などの課題。

○受診しやすいため外来診療の比率が高い。

7 医療改革で利用者の視点を重視した提供体制へ

○医療保険改革

平成 15 年 4 月から被保険者本人負担を 3 割にするなど医療保険改革を行い、平成 20 年 4 月から高齢者医療確保法により、75 歳以上の者を対象にした新しい医療保険制度がスタート。給付と負担の見直しや社会保険庁の改革などで再編成、診療報酬の在り方の見直しなど医療保険改革が進められている。

○医療提供体制の改革

患者の視点を尊重して、情報提供の推進、安全・安心医療の再構築、質が高く効率的な医療提供体制の整備、医療を担う人材確保と資質向上、技術開発など生命の世紀の医療を支える基盤の整備を推進している。

8. これからの医療は利用者主役と安全対策

○医療改革の柱はクリティカルパスを使いこなし、入院期間短縮と患者満足度向上。

○医療はそもそも危険な行為の集合であり、医療安全と危機管理は医療の根本。

○リスクマネジメントができる専門職の資質の向上が基本的要素。

I 染色体遺伝子検査を受けるにあたっての考え方

- 利用者主役と医療安全を推進するためにも患者の視点に立ってものごとを見ることが求められている。
- 国民が求めるものは安心・安全な医療であり、人々の目の前に皆さん方の活躍を見せて、国民の理解が得られるようにすることが大事。
- 医療に関する情報提供や、個人情報保護、質の高い医療、新しい医療技術・医薬品などの開発を推進していくことにしている。
- その中核は医療を担う人材の確保と資質の向上である。チーム医療を進める上で緊急の課題であり、生涯を通じる研修の役割は大きい。
- 国立病院も平成 16 年度に独立行政法人に移行し、経営努力が報われる運営体系になった。

第2章 染色体遺伝子検査の技術

1 節 染色体と遺伝子

小亀圭司 日本染色体遺伝子検査学会理事長

1. はじめに

“遺伝子”とか“DNA”とかいう言葉は、今日、医学や生物学の専門用語から飛び出し、私たちの身の回りで極めて日常的な言葉として市民権を得た感があります。「遺伝子組換え」、「遺伝子検査」、「遺伝子治療」、「ゲノム」といった用語が、巷に氾濫し、“遺伝子”や“DNA”はすっかり一般の人たちに浸透したように思えます。しかしながら、これらの言葉が正しく理解されているかと言えば、“ノー”と言わざるを得ません。かつてないほど、遺伝子やDNAが注目を集めてきていますが、さまざまな「誤解」や「偏見」が生まれてきているのも事実です。高校の生物学の時間を思い出して、「遺伝子」や「DNA」と聞いただけでアレルギー反応が出る人も少なくないと思いますが、「遺伝子医療の時代」を生きる皆様に、是非、そのアレルギーを克服していただきたいと、切に願うものです。2003年4月、ヒトゲノムの解読が完了しました。これによる、医学的、生物学的分野での飛躍的な進歩が期待されています。例えば、個人の体質に合わせた治療法(テーラーメイド)医療の確立、遺伝情報をもとにした薬の開発(ゲノム創薬)などです。この一方、遺伝子検査の脱医療・市場化がさまざまな問題を提起し始めています。

2. 遺伝子とは

「鳶が鷹を産む」という諺がありますが、これは生物学的にあり得ないことです。鳶と鷹は別種で、猫が虎を、チンパンジーがヒトを産めないのと同じ道理です。一見、姿形が似ていてもその生物種には固有の染色体、つまり種固有の遺伝子を持っているのです。子供の顔や姿形が親に似ているのは、親の持つ遺伝子が精子と卵子を通して子供に伝えられるからです。遺伝子とは、「個々の遺伝形質を規定するDNA分子の一定の領域上に配列された、親から子へ、細胞から細胞へと伝えられる単位」と定義されています。これをもう少し分子生物学的表現に変えると、「生物学的情報を含んでいるDNAの特定の部分で、RNAあるいはポリペプチド分子を指令する部分」ということとなります。さらに言葉を換えて言えば、“全ての生物に共通した言語で記述された、生命活動というドラマのシナリオ”が遺伝子だと表現することができます。この地球上の生物は、膜で囲まれ

た核を持たない原核生物と、膜で囲まれた核を持つ真核生物に大別できます。真核生物の遺伝子はエクソンとイントロンと呼ばれる2つの領域から成り立っています(図1)。

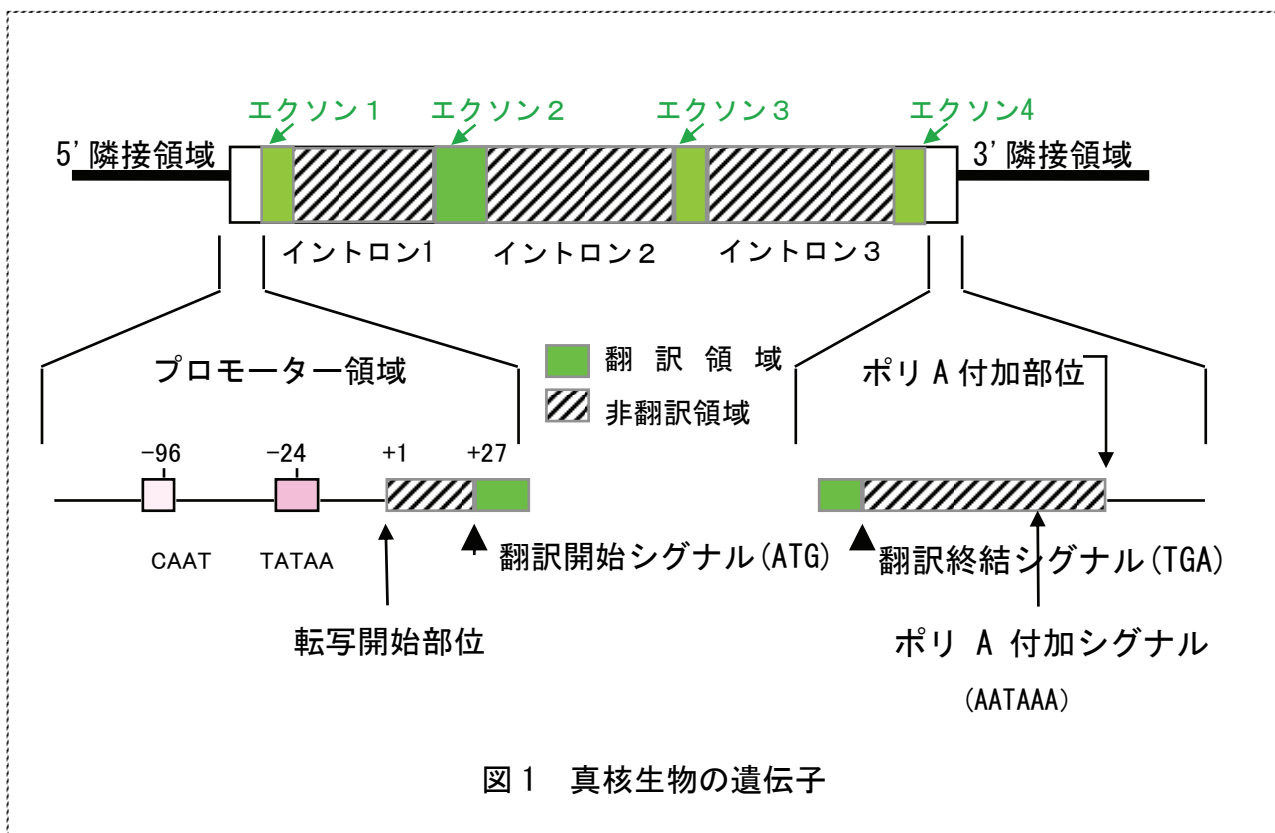


図1 真核生物の遺伝子

遺伝子は、細胞の核の中の染色体上に直列的に局在しています。一つの遺伝子として働いている塩基のつらなりは、数千から数万で、これらが約30億塩基対の中に点在しています。遺伝子として働いている部分は、全体の約3%程度だと推測されています。遺伝子はタンパク質をつくるプログラムなのですが、どのタンパク質をどんなタイミングでどれだけの量をつくるかを指示しているプログラムなのです。DNAに書かれたプログラムを基にしてタンパク質が作られ、そのタンパク質によって形質が発現します(図1)。DNAの塩基対の結合が離れて2本のヌクレオチド鎖になります。1本の鎖を鋳型にして mRNA⁵が合成され、DNAの遺伝情報が写し取られます。この過程を転写といいます。次に、このmRNAは核膜孔を通して細胞質へ出て、タンパク質合成の場であるリボソームに移動します。イントロン部分は、この過程で切り捨てられ成熟したmRNAとなります。これをスプライシングと言います。リボソームは、mRNAに並んでいる塩基配列をもとに、その情報(コドン)に対応したアミノ酸(重合してペプチド)へと“翻訳”されます。このとき、アミノ酸を運んで来るのが

⁵ mRNA: 核内でDNAの片方の鎖を鋳型にして作られます。DNAの情報を写し取り(転写)、その情報を細胞質のリボソームに伝達する働きをしています。

tRNA です。この重合したペプチドは、細胞質でさまざまな修飾を受けた後に、機能的なタンパク質に成長します(図 2)。遺伝性疾患の原因となり得る遺伝子塩基の変化を遺伝子変異と言いますが、それには、点突然変異⁶、欠失と挿入⁷、遺伝子変換⁸、反復配列数の変化⁹などがあります。

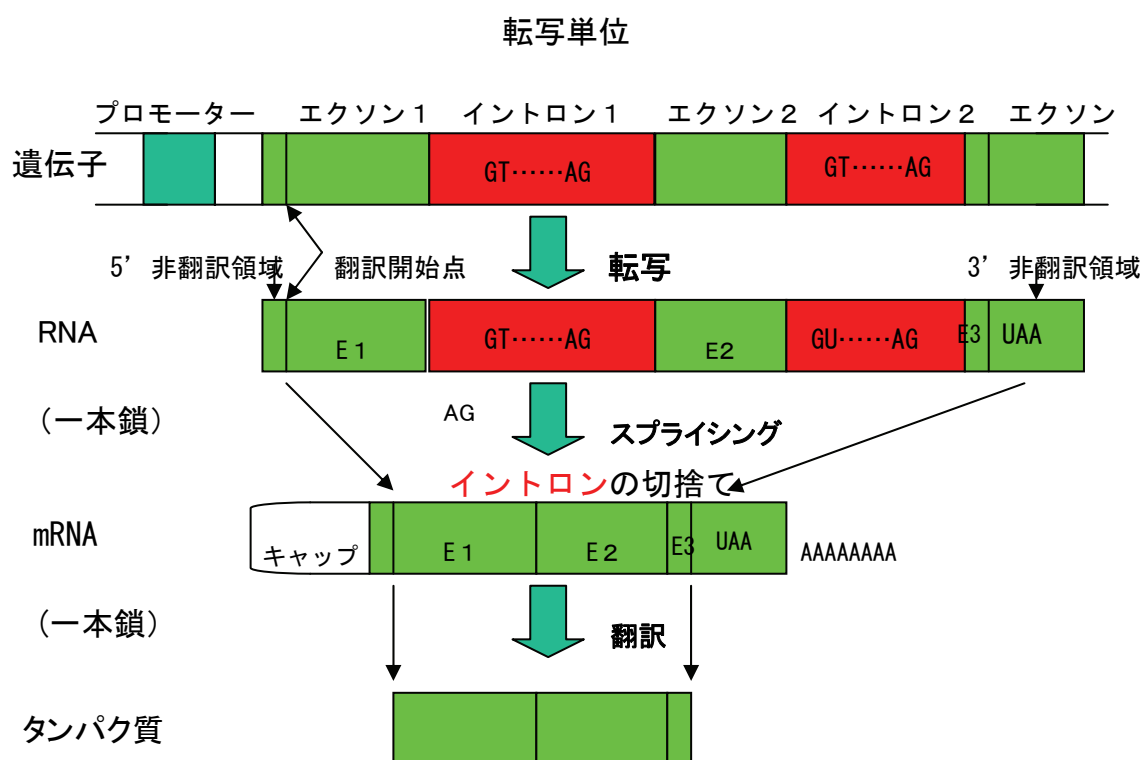


図 2 遺伝子情報の流れ

さてここで、最近では新聞でも目にする機会の多くなった遺伝子診断について簡単に触れておきます。遺伝子 (DNA) 診断は、ここ数年で飛躍的な普及を見せ、臨床の場で必要不可欠なものになりつつあります。遺伝性疾患、腫瘍性疾患、感染症などに臨床応用されています。感染症の診

⁶点突然変異:塩基置換とも呼ばれ、一つのヌクレオチドに起きた突然変異のこと。例えば、TTC→TCA のような変異をいいます。

⁷欠失と挿入:1 個から数十個の塩基がなくなったり、付加したりする遺伝子変異。

⁸遺伝子変換:遺伝子間の非相同的交換。ゲノム DNA 上の相同性の高い領域間で、一方の配列が他方に置き換わる現象。

⁹反復配列数の変化:ゲノム DNA 上に繰り返し出現する塩基配列の総称で、2塩基の繰り返しのような単純な構造のものから数 kbp におよぶものまであります。哺乳類、特にヒトでは全ゲノム DNA 配列の 50%以上が反復配列です。

断への応用が最も多いのですが、悪性腫瘍、特に白血病やリンパ腫の病型分類に有力な武器となることから、この方面での検査件数も確実に増加しています。また、遺伝性疾患の遺伝子検査もヒトゲノム解析の進歩とあいまって、種々の疾患での診断法が確立されつつあります。遺伝子診断によってその疾患が 100%診断可能だと思われがちですが、必ずしもそうではありません。それは、民族の違いにより遺伝子変異の場所が違うなどの幾つかの原因があります。遺伝性疾患は生まれつきの非常に珍しい疾患だと思われがちですが、高血圧や糖尿病などの生活習慣病やがん、アレルギー疾患など、一生の間には 7 割近くの人が遺伝的な要因が絡む病気を発症するといわれています。ヒトゲノム解読の完了を受けて、多因子遺伝病(複数の遺伝子異常と環境要因により発症する疾患)の遺伝的要因を解明するための研究が盛んに行われています。その一方、究極のプライバシーである遺伝情報の漏洩による「遺伝子差別」が問題になっています。また、インターネットなどで「体質検査」の名のもと、医学的な証拠が不確かな遺伝子検査が、野放しに受託検査がされている問題がクローズアップされています。経済産業省や厚生労働省などの省庁をはじめ関連学会などが個人遺伝情報保護ガイドラインを作成し、個人遺伝情報の利用の可能性と保護の必要性を策定しています。脱医療や市場規模の拡大は、医学的な証拠が確立されていない遺伝学的な検査の蔓延につながる危険を孕んでいます。それだけに検査に対する適切なインフォームドコンセントや検査の品質管理の重要性がますます増しています。

3. DNA とは

スミソニアン博物館の T.L.Erwin は、「この地球上には 3,000 万種の生物が生息している」と予測しています。この多種多様な生物はすべて細胞を基本単位とし、一般的には DNA→RNA→タンパク質の、いわゆるセントラルドグマ(中心教義)¹⁰を生命活動の原則としています(図 2 を参照)。タンパク質は 20 種のアミノ酸のポリペプチド結合によってできあがっています。その存在様式を規定している元締めこそ DNA ですから、DNA が“生命の究極分子”だと言われるゆえんです。DNA (deoxyribonucleic acid; デオキシリボ核酸)という物質は、単に親子が似ているとか似ていないとかいう、いわゆる“遺伝に関わるもの”と、“遺伝子”は同じだと思われがちですが、それだけではありません。DNA は生命の根源的な働きに関与しているのです。DNA 分子はタンパク質分子同様、巨大な分子です。中心線(架空のもの)の周りを二本のテープがらせん状に取り巻き、その内側には塩基の腕が伸びて、お互いに手をつないだような構造をしています(図 3)。テープを形作って

¹⁰ セントラルドグマ(中心教義):DNA の塩基配列が mRNA に写し取られ、tRNA を介してアミノ酸を結びつけてタンパク質が合成されます。この DNA→RNA→タンパク質の流れで、遺伝的な特性が伝えられる図式のこと。

るのが糖(デオキシリボース)とリン酸で、横棒に相当するのが塩基です。この構成単位を「ヌクレオチド¹¹」と呼びます(図 4)。化学構造による制約(化学結合するための手が 2 本か 3 本か)から、一方がアデニン(A)なら他方はチミン(T)、グアニン(G)ならシトシン(C)としか対をなしません。

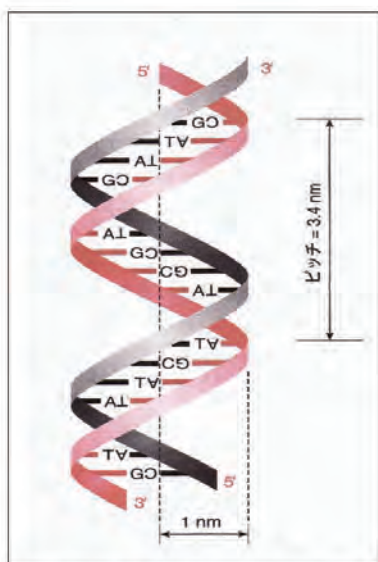


図 3 二重らせん構造をした DNA

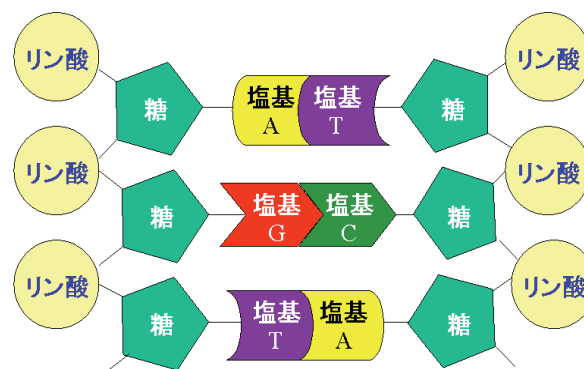


図 4 DNA の基本構成と結びつき方

塩基配列は、アミノ酸がどのような順序でどれだけ並ぶかを規定しています。アミノ酸は 4 種の塩基の 3 つの組み合わせ(トリプレットまたはコドン)で決まります。私たちが使っている言語の単語では、何文字もの単語がありますが、遺伝情報の単語は、4 文字中の 3 文字の組合せと決まっています。その理由は、20 種のアミノ酸を規定するのに 2 文字では少な過ぎ(16 通り)、4 文字では多すぎる(256 通り)と言うことなのです。「64 通りでも多過ぎるじゃないか」と言われるのもごもつとも。一つのアミノ酸に対して、複数のコドンが対応しているのです。「ことば」と「げんご」のように同義語として使われているもの、「ここから転写を開始しなさい」という“開始コドン”や、「ここで翻訳終わり」という“終始コドン”などの単語もあるのです。このようなコドンによって指定されたアミノ酸が順々に結合して、最終的に 1 個のタンパク質ができあがります。1 本の DNA の中には、種類の違うタンパク質の遺伝情報がいくつも格納されています。そして、細胞内ではこの遺伝子の情報に基づいてタンパク質が作られるのです(図 1 参照)。テープレコーダーで音楽を再生すること

¹¹ ヌクレオチド*:核酸の構成単位。塩基(DNA では A, T, G, C, RNA では T の代わりに U)に五炭糖(DNA ではデオキシリボース, RNA ではリボース)とリン酸が結合した分子のこと。

を思い浮かべて下さい。核の中にある染色体はカセットに、その中にある DNA はテープに相当します。テープには情報(曲)が入っていて、その情報は mRNA に読み取られて核の外(細胞質)に持ち出され、小胞体¹²に付着する音楽再生器(リボソーム¹³:タンパク質合成工場)で曲を再生します。このようにして遺伝子は、転写→翻訳→発現の過程を経てその使命を果たしています。遺伝情報には個体から個体への情報伝達の側面と、そこに書かれたシナリオを基に個体の生命活動を維持する情報発現の側面(タンパク質合成)があります。この二つの情報の流れが、生命の起源を出発点として、生物種の進化をもたらしてきたと考えられます。

4. 染色体とは

細胞分裂の際、核の内部で糸状に解けてネットワーク状の構造をとっている DNA(染色質:クロマチン;chromatin)がヒストンやその他の核タンパク質に巻きついて凝縮し、1万倍に圧縮された棒状の構造体となります。これが染色体(クロモソーム;chromosome)です。遺伝子は、DNAのほんの一部ですが、DNAがまとまった塊が染色体ですから、「染色体は遺伝子の運び屋」だと言うことができます。染色体は、細胞分裂中期に凝縮して染色性が増すために光学顕微鏡での観察が容易になります。一般的には、この時期の染色体を対象にして染色体分析が行われます。

ヒトの染色体の数が46だと分かったのは、1956年のことですから、今からほんの50年前のことなのです。その後、ダウン症、クラインフェルター症、ターナー症などの染色体異常に起因する症候群が次々に発見され、臨床遺伝学の礎を築くことになりました。染色体研究が臨床と結びつくことで、技術的改良や簡易化に拍車がかかり、さらに新しい方法が次々に編み出されていきました。それらの詳細は多くの専門書に譲りますが、その間、数度の国際会議で、ヒト染色体の命名記載法の標準化が諮られました。技術的な進歩や命名法の標準化によって、染色体検査は多様な役割を担うようになりました(「染色体検査」参照)。

¹²小胞体*:真核生物の細胞小器官の一つで、一重の生体膜に囲まれた板状あるいは網状の膜系。電子顕微鏡による観察でその存在が明らかにされました。多数のリボソームが付着した粗面小胞体と、表面にリボソームのない滑面小胞体があります。粗面小胞体ではタンパク質が合成されます。

¹³リボソーム*:細胞内小器官の一つで、タンパク質とリボソーム RNA(rRNA)からできている小さな球状の粒子。あらゆる細胞内に存在するタンパク質合成の場。

ヒトの染色体は22種類の常染色体とXとYの2種類の性染色体に分類されます。生殖細胞(精子と卵子)を除いて、体細胞は2倍体であり、同じ種類の常染色体を2本ずつ、性染色体を2本(女性はXとX, 男性はXとY)の合計46本の染色体を持っています。生殖細胞は1倍体(半数体)で、常染色体を1本ずつ、性染色体を1本の合計23本の染色体を持っています。染色体の数や形は生物種に特有で、ヒトでは23本の染色体に2万強の遺伝子を分担していることとなります。平均すると1本の染色体は1,000個ぐらいの遺伝子を担っている計算となります。どの染色体にどんな遺伝子が載っているかは、きっちり決まっています。例えば、ABO式血液型の遺伝子は9番染色体に、ロドプシンの遺伝子は3番染色体に、というように決まっています。

染色体の機能としては、①個体の発達の間、遺伝物質を永続的に保持すること、②親子代々で遺伝物質を攪拌すること、の二つを挙げることができます。1970年代になって分染法と呼ばれる染色法が次々に開発され、客観的な分類同定が可能になりました。現在、どこの検査室でもG-分染法と呼ばれる染色方法を用いて染色体分析を行っていますが、形態分類による各染色体の特徴を念頭に置いておくことは大切です。この分染法によって染め分けられる濃淡の縞模様を“バンド”と呼んでいます。分裂中期染色体の550バンド期で見られる1本のバンドは平均約6MbのDNAに相当します。

5. 染色体異常

染色体検査の役割は、形態学的解析から分子細胞遺伝学的な解析を補助的な手段として応用するようになって、益々広がりを見せています。染色体異常のタイプについては表1に示しました。新生児における染色体異常の頻度は約0.6%で、このうち臨床症状を伴う異常症例は約0.3%と報告されています。均衡型と呼ばれる転座の保因者は、これまでの報告から約0.16%存在すると推測されます。現在、染色体検査の結果は、ISCN(An International System for Human Cytogenetic Nomenclature)1995並びにISCN 2005に則った核型記載を行い、適当なコメントが記されて主治医に報告されます。一般的には、光学顕微鏡で観察できるほどの大きさ(≧約4Mb)のDNAに欠失や付加があった場合を染色体異常と呼んでいます。これは全身の細胞で見られる先天異常と小さな細胞集団や組織で見られる獲得(後天)異常に分けられます。さらに、ヒトの染色体異常は、数的異常と構造的異常に分けられます。遺伝子異常が設計図のミスプリントだとすれば、数的染色体異常は設計図の枚数の違い、構造的染色体異常は設計図の破損に相当します。設計図にはシナリオが書かれていますので、設計図が過剰だったり、破損したりすると膨大な数の遺伝子の異常がまとまって発生します。シナリオが多過ぎても少な過ぎても支障があるのです。

表 1 染色体異常の種類とその例

数的異常	高倍数体	3 倍体 69,XXX(3n) (流産胎児などで見られる) 4 倍体 92,XXYY(4n) (流産胎児などで見られる)
	トリソミー	47,XX,+21 21 番染色体のトリソミー(ダウン症候群) 47,XY,+8 8 番染色体のトリソミー(MDS)*
	モノソミー	45,X X 染色体のモノソミー(ターナー症候群) 45,XY,-7 7 番染色体のモノソミー(MDS)
	モザイク	47,XXY/46,XY 正常と XXY の細胞が混在(クラインフェルター症候群) 46,XX/47,XX,+21 正常と 21 トリソミーの細胞が混在(ダウン症候群)
構造異常	欠失	46,XX,del(5)(p15.2p15.3) 5 番の p15.2→p15.3 の欠失(猫鳴き症候群) 46,XY,del(5)(q13q33) 5 番長腕の q13q33 部位が欠失(MDS)
	逆位	46,XY,inv(14)(q11q32) 14 番染色体 q11→q32 部位で逆位(T-CLL)* 46,XX,inv(16)(p13q22) 16 番染色体 p13→q22 部位で逆位(ANLL-M4)*
	重複	46,XX,dup(1)(q22q25) 1 番染色体 q22 と 25 の部分が正位で重複 46,XY,dup(4)(q35.2q31.2) 4 番染色体 q35.2 と q31.2 の部分が逆位で重複
	挿入	46,XY,ins(2)(p13q21q31) 2 番染色体の p13 部位に q21→q31 部位が挿入 46,XX,ins(5;2)(p14;q22q32) 2q22→2q32 の部分が 5p14 の部位に挿入
	相互転座	46,XY,t(9;22)(q34;q11) 9 番染色体の q3 と 22 番染色体の q11 とで転座(CML)* 46,XX,t(15;17)(q22;q11) 15 番染色体 q22 と 17 番染色体 q11 とで転座(ANLL-M3)*
	全腕転座	46,XX,t(1;3)(p10;q10) 1p が 3q と動原体で融合, さらに 1q と 3p が融合 46,XY,der(1;7)(q10;p10) 1q が 7p と動原体で融合, さらに 1p と 3q が融合
	ロバートソン 転座	45,XY,der(13;21)(q10;q10) 13/21 転座保因者 46,XX,der(13;21)(q10;q10),+21 13/21 転座型ダウン症候群
	同腕 染色体	46,X,i(X)(q10) X 長腕の同腕染色体(ターナー症候群) 46,XY,t(9;22)(q34;q11),i(17)(q10) 17 番長腕の同腕染色体(CML の急性転化時)
	二動原体 染色体	45,XX,dic(13;15)(q22;q24) 13q22 と 15q24 で切断・再結合(動原体が 2 個) 46,X,idic(Y)(q12) Yq12 で姉妹染色分体間で切断・再結合(同腕二動原体染色体)
	環状 染色体	46,XX,r(2)(p21q31) 2 番染色体 p21 と q31 で切断・再結合(環状の染色体) 46,XY,r(18)(p11q23) 18 番 p11 と q23 で切断・再結合(18 リング症候群)
	マーカ ー 染色体	47,XY,+mar 1 本の由来不明の構造的異常染色体が過剰 48,X,(X;18)(p11;q11),+2mar t(X;18)転座とマーカ-染色体を 2 本持つ

MDS(骨髄異形成症候群), T-CLL(T 細胞性-慢性リンパ性白血病), ANLL(急性非リンパ性白血病), CML(慢性骨髄性白血病)

6. ゲノムとは

ゲノムとはすべての遺伝子とすべての遺伝子間領域を含む、細胞のすべての DNA の内容のことです。ヒトゲノムと言えば、ヒトの遺伝情報の全て、つまりヒトをヒトにするための設計図だといえます。この言葉は、遺伝子(gene)と染色体(chromosome)から合成された言葉 genome なのです。ヒトの細胞にはゲノムと呼ばれる一揃えの染色体 DNA と、その他にミトコンドリア DNA が存在します。ミトコンドリア DNA は 16569 塩基対の環状 DNA で、ミトコンドリアの中に多数存在しています。ヒトゲノムは 30 億塩基対 (10^9bp) あり、23 分子(1 番～22 番までの常染色体を各々 1 本と、X か Y の性染色体を 1 本)の線状 DNA に分かれて染色体を形成しており、最も大きいもの(No.1)が 2 億 7,900 万塩基対で、最も小さいもの(No.21)が 4,500 万塩基対です。精子や卵子から DNA を抽出してその全長を推定すると、1塩基対間の距離が 0.34nm ($0.34 \times 10^{-9}\text{m}$) ですから $0.34 \times 10^{-9} \times 3 \times 10^9 = 1.02\text{m}$ ということになります。白血球などから DNA を抽出してつなぎ合わせると、ゲノムを 2 セット持っていますから実に 2m 近くになります。

米国を中心に、先進国がヒトゲノムを全て解読してヒトの遺伝情報を明らかにし、医学などの分野で役立てようとする国際計画が 1984 年に提案され、1991 年からスタートしました。2000 年 6 月 26 日にドラフト配列の解読を終了、2003 年 4 月 15 日、日米欧他 6 カ国は 30 億個(塩基対)の塩基配列のうち解読不能の 1%を除き、99.99%の精度で解読したと宣言しました。その時点では、遺伝子数は約 32,000 個と報告されました。しかし、このヒトゲノム解読完了後の 2004 年 10 月、より正確な構造および遺伝子組成などの特徴を解明した結果、遺伝子数は約 22,000 個であり、その中にはマウスやラットにはない遺伝子(免疫, 臭覚, 生殖関連)が含まれることや、ヒトにおいて機能を失った遺伝子も発見されました。そして 2006 年 5 月に 26,800 個の遺伝子の存在を想定するに至りました。2 個と数えられていた遺伝子が 1 個と判明した例や、遺伝子に似ているが、タンパク質を作らない偽遺伝子だった例もあって、遺伝子の数の増減がありました。ヒトゲノム地図が公表され、1,000 個の遺伝子が病気に関連していることが明らかになりました。ヒトとチンパンジーのゲノム DNA の差は約 1%, 人間の個体差は 0.1%といわれています。DNA の塩基配列のたった 1 文字の違いがアミノ酸の違いとなり、その 1 個のアミノ酸の違いがタンパク質の違いにつながることもあるのです。ショウジョウバエの遺伝子数が約 1 万 4,000 なので、「私たちはハエの倍しかないのだよな！」なんて嘆いた人も多かったのではないのでしょうか。大腸菌が 4,300, その 10 倍もありません。いや、そういう見方をするなら、マウスは人間と同じくらいの遺伝子数を持ち、フグにしても負けず劣らずの遺伝子数を持つのです。農業生物資源研究所などの研究チームが、イネゲノムの解読に取り組んでいます。イネの総塩基対は 3 億 9,000 万で、約 4 万個の遺伝子を持つと

報告されています。これからすると、人間よりイネの遺伝子の方が多くなります。我々より多くの遺伝子を持った命が田圃ですくすくと育っている、というのは何とも愉快的気がします。田圃を飛び交う昆虫や水の中の魚たちも、それほど極端に遺伝子数が変わるはずもなく、つまりはみんな同じ仲間なのです。生物の複雑さが遺伝子の数と相関しない理由は、全て解明されているわけではありませんが、遺伝子の数の多寡が生物の進化と直結しているとは言い難いということです。

平成 18 年 4 月 14 日、文部科学省は平成 18 年度(第 47 回)科学技術週間にあたり、『一家に1枚ヒトゲノムマップ「ここまでわかった!! ヒトゲノム」』と題して、遺伝子の名前、位置、詳細などを地図にまとめたポスターを配布しています。Web サイト(<http://www.lif.kyoto-u.ac.jp/genomemap/>)からダウンロードすることもできます。

遺伝子医療は、その広がりとともに種々の問題も含んでいます。診断結果の解釈の問題、そして出生前遺伝子診断で特に問題となる倫理的・社会的な問題があります。現在、コマーシャルベースで遺伝子検査が行われていますが、人権問題ともからんで今後議論を呼びそうです。このような状況の中で、医師はもちろんのこと、看護師、ソーシャルワーカー、臨床検査技師などのメディカル・スタッフが遺伝子医療にまつわる諸問題に精通していることが強く望まれます。

参考図書

- (1) 外村晶 編:染色体異常 ヒトの細胞遺伝学, 朝倉書店, 東京, 1979
- (2) 古庄敏行 監修・編集:臨床染色体診断法, 金原出版, 東京, 1996
- (3) 田中一郎:よくわかる遺伝学 染色体と遺伝子, サイエンス社, 東京, 1999
- (4) 阿部達生:造血器腫瘍アトラス 形態 免疫 染色体と遺伝子, 日本医事新報社, 東京, 2000
- (5) 清水信義:ゲノムを極める, 講談社, 東京, 2004
- (6) 野口哲典:DNA・ヒトゲノムはわかるとおもしろい, インデックスコミュニケーションズ, 東京, 2004

2 節 染色体検査

曾根美智子 国立病院機構香川小児病院研究検査科病理主任

1. 染色体検査とは

染色体は細胞周期の分裂期に見られ、色素に良く染まることから染色体(クロモソーム: chromosome)と名付けられています。各々の染色体は長大な1本の DNA 分子からなり、蛋白質との複合体を作って複雑な形に折りたたまれて細胞核の中に収まっています。核内の DNA-蛋白質複合体がクロマチンと呼ばれます。DNA は細胞周期ごとに1回複製されて、2個の娘細胞に1組ずつ分けられますが、移動に適した最もコンパクトな形態となったものが染色体です。体の細胞は母親由来と父親由来の23組の相同染色体から成り立ち、それぞれの相同染色体は正確に複製されて2つの娘細胞ができます(図1)。

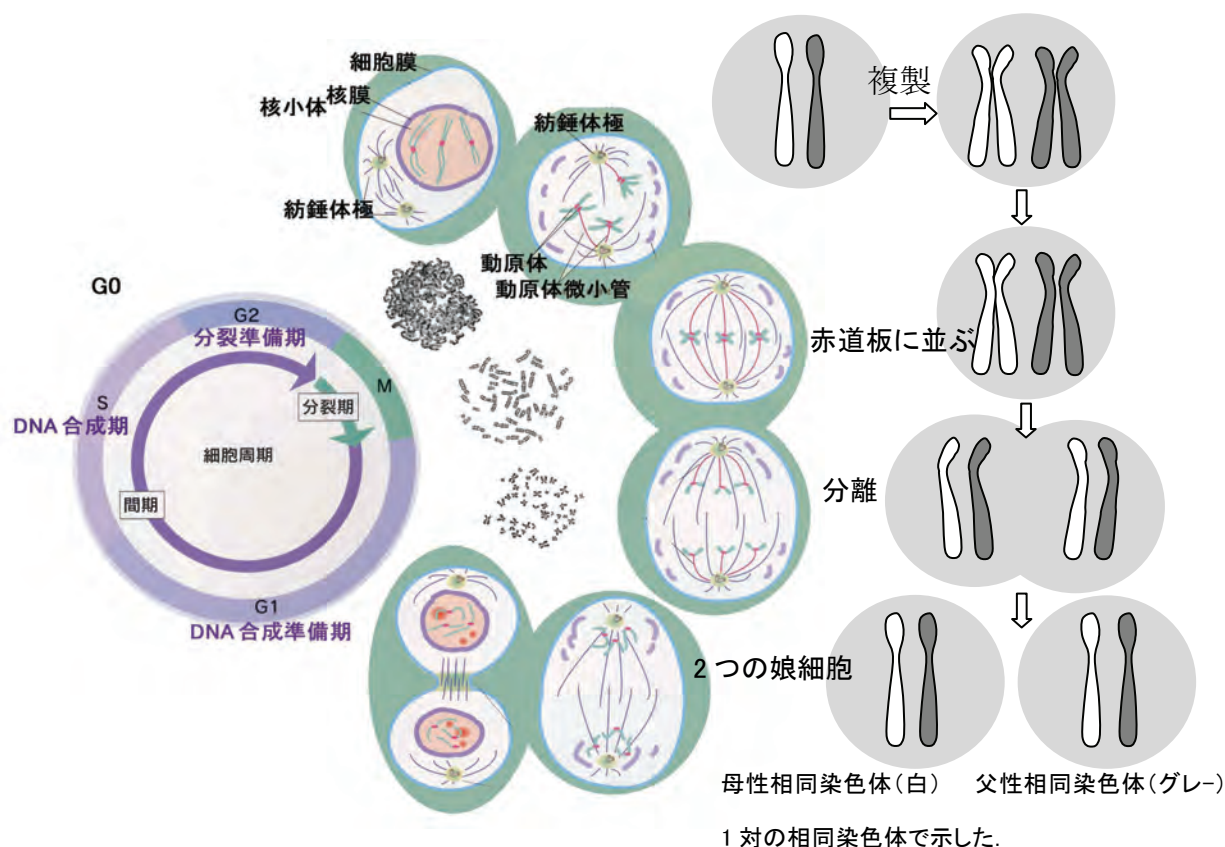


図1 体細胞の分裂周期と分裂期の染色体 および体細胞分裂概念図(右)

染色体を次の世代に引き継ぐときには減数分裂を行って染色体数が半減されます(図2)。

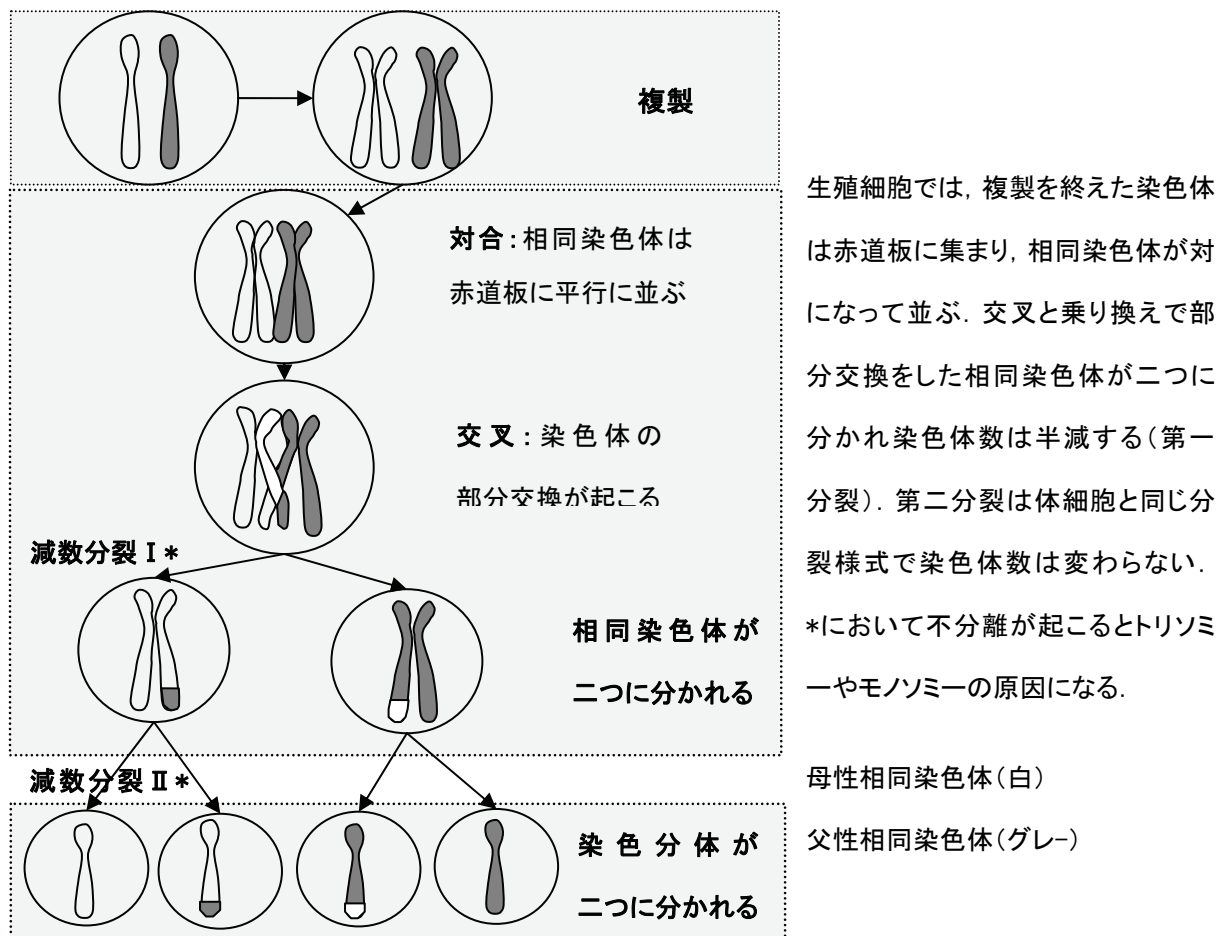


図2 減数分裂概念図

染色体を検査するには分裂中期核を増やし、核の中からスライドガラスの上に染色体を取り出す必要があります。検査を行うために採血しますが、白血球も体の他の細胞も、ひとつの受精卵から受け継いだ同じ染色体を持ちます。この検査は生殖細胞系列の染色体検査と呼ばれ、ヒトが生まれながら持っている染色体を調べています。一方、腫瘍では遺伝子変化が起こっているのは体の細胞の中でも腫瘍細胞だけです。白血病などにおいては、病気の型に特異的な染色体異常が数多く見つかっており、染色体検査は診断と治療、予後判定のために欠かせない検査となっています。こうした検査は体細胞の染色体検査と呼んで、生殖細胞系列の染色体検査とは目的や対象が全く違うために区別されます。しかし検査そのものの手法は同じですから、ここでは染色体検査全般について触れています。

2. 染色体検査の適応

1) 生殖細胞系列の染色体異常が疑われるとき

- (1) 多発奇形, 発達遅滞, 成長障害などの先天異常が疑われる場合
- (2) 染色体異常保因者の検索
子供に転座や重複, 欠失などの異常を認めた場合, 異常を同定するための両親の染色体検査
- (3) 生殖障害の検索
不妊症などの原因として性染色体異常症が疑われる場合
- (4) 出生前診断
妊娠前半(妊娠 20 週以内)に妊婦が希望される場合
- (5) 周産期の管理
妊娠後半の胎児に染色体異常が疑われる所見が認められた場合
- (6) 流・死産の原因検索

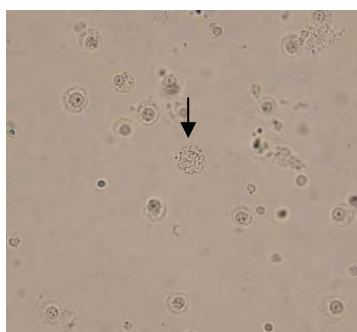
2) 体細胞の染色体異常が疑われるとき

- (1) 白血病, 悪性リンパ腫やがんなどにおける初期診断と治療方針の決定, および予後の推測
- (2) 微小残存病変のモニタリング
- (3) 異性間骨髄移植後の定着確認

3. 検体別の培養法の実際

1) 末梢血

生殖細胞系列の染色体検査には, 通常末梢血の染色体検査を行います. 血液凝固阻止剤としてヘパリン(ヘパリンナトウムまたはノボヘパリン)が入った採血管を使用し, 1~5ml 無菌的に採血(10-20 単位/ml)します. 分裂刺激剤である PHA を加えた培養液で培養すると, 白血球の中の T リンパ球は静止期より細胞周期に入ります. 3 日目に紡錘糸形成阻害剤を加え, さらに 1~2 時間培養すると分裂期で止まった細胞が集積します(図 3). これを集めて取り出して分析します.

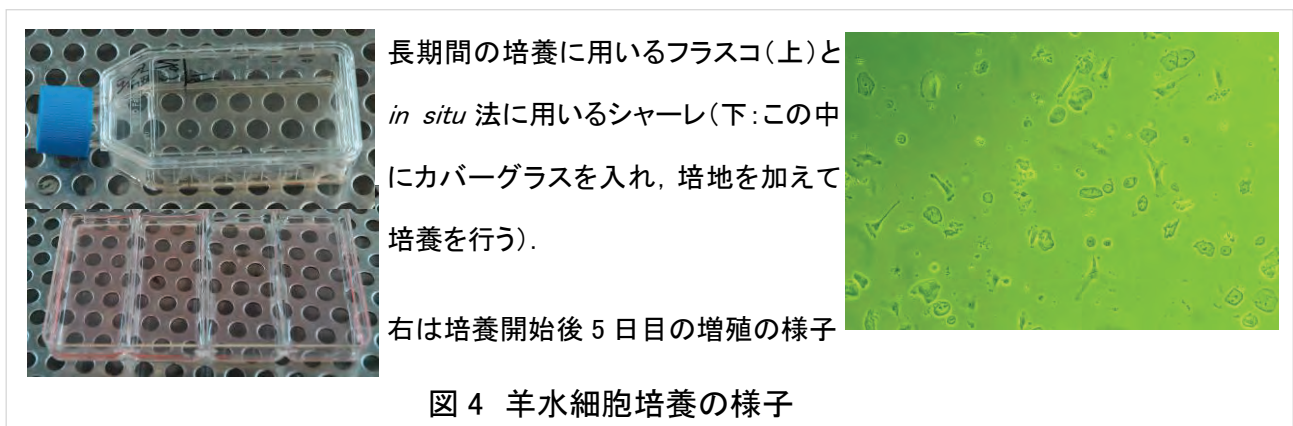


(左)末梢血液や骨髄液などは浮遊培養をおこなう。(右)末梢血培養 3 日目に紡錘糸形成阻害剤を加えて 90 分経過した細胞の様子. 分裂期で止まった細胞は丸く光って見える↓. 核膜が消失中の染色体が見えるものもある.

図 3 末梢血培養の様子

2) 羊水細胞

出生前診断には、通常羊水の染色体検査を行います。羊水細胞は胎児皮膚、羊膜に由来し、一部に胎児の口腔、呼吸器系、消化器系、泌尿器系の剥奪した細胞が混在しています。妊娠 14～18 週頃腹壁から超音波で胎児の様子を観察しながら細い針を刺して 10～20ml 採取します。特殊な培地を使用し、専用の容器、専用培地を用いて 10 日前後培養して細胞を増殖させます(図 4)。細胞の増殖状態を倒立顕微鏡で観察しながら、細胞が増えたら(10 日前後)紡錘系形成阻止剤を加えて細胞分裂を止めます。増殖させた細胞を剥離して、末梢血と同様の処理を行い分析します。出生前診断では、胎児に異常が発見された場合に、妊婦や夫婦が自立的な意思決定を行うための十分な時間が必要となります。人工中絶も考慮しうるのは妊娠 22 週までなので時間的な制約があります。周産期の管理を目的とした羊水細胞の染色体分析では、週数が多くなれば細胞も増えますが死滅した細胞も多くなるので 33 週以上では培養の成功率が低くなります。



3) 絨毛細胞

絨毛は初期絨毛膜採取法(CVS: Chorionic Villi Sampling)による出生前診断のために採取します。CVSの特徴は妊娠 7 週から 11 週に行われ、妊娠 2 ヶ月半で結果が得られ、採取した細胞がそのまま DNA 分析に適しているなどの特徴があります。CVS は現在、限られた施設だけで実施されています。他に流産の原因を調べるために、自然流産絨毛の染色体検査を行います。絨毛は鉗かメスで細かく切り刻み、コラゲナーゼ処理した後にカバーガラスやフラスコに定着培養します。細胞の増殖状態を倒立顕微鏡で観察しながら、細胞が増えたら(10 日前後)紡錘系形成阻止剤を加えて細胞分裂を止めます(図 5)。子宮内胎児死亡例や娩出後、長い時間が経過した絨毛の場合には、培養しても増殖が見られない場合があります。

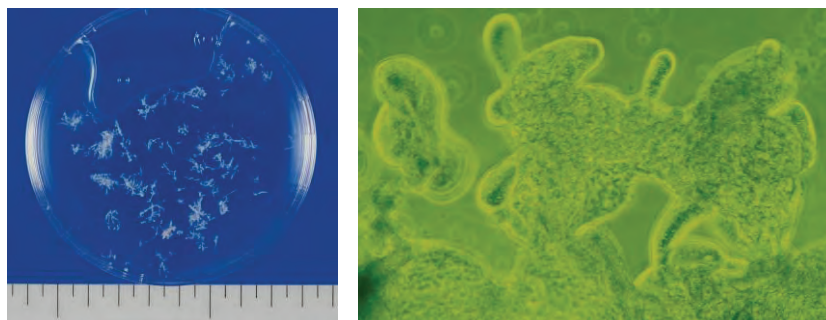


図 5-1 絨毛は生理食塩水に浮かべると羽毛のような形状をしている(左). 倒立顕微鏡像(100倍)(右).

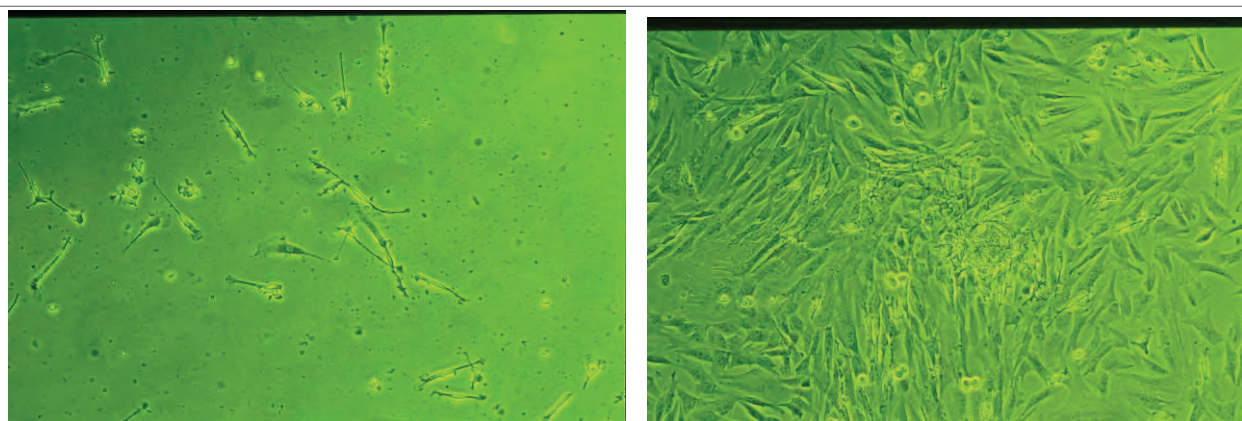


図 5-2 流産絨毛培養 4 日目(左). 培養 10 日目(右). 大きなコロニーがいくつか形成されたら, 細胞を集める. 右図で丸く光って見える細胞が分裂期の細胞.

4) 骨髓液

白血病や再生不良性貧血などの確定診断のために, 骨髓液の染色体検査を行います(「白血病」参照). 胸骨または骨盤部分の骨に局所麻酔した後, 骨髓穿刺用の針を用いて骨の中から骨髓血を 0.5~2ml 採取します. 骨髓血は分裂増殖が盛んな細胞が多いため, 刺激剤を加えず通常 24 時間培養をします.

5) リンパ節

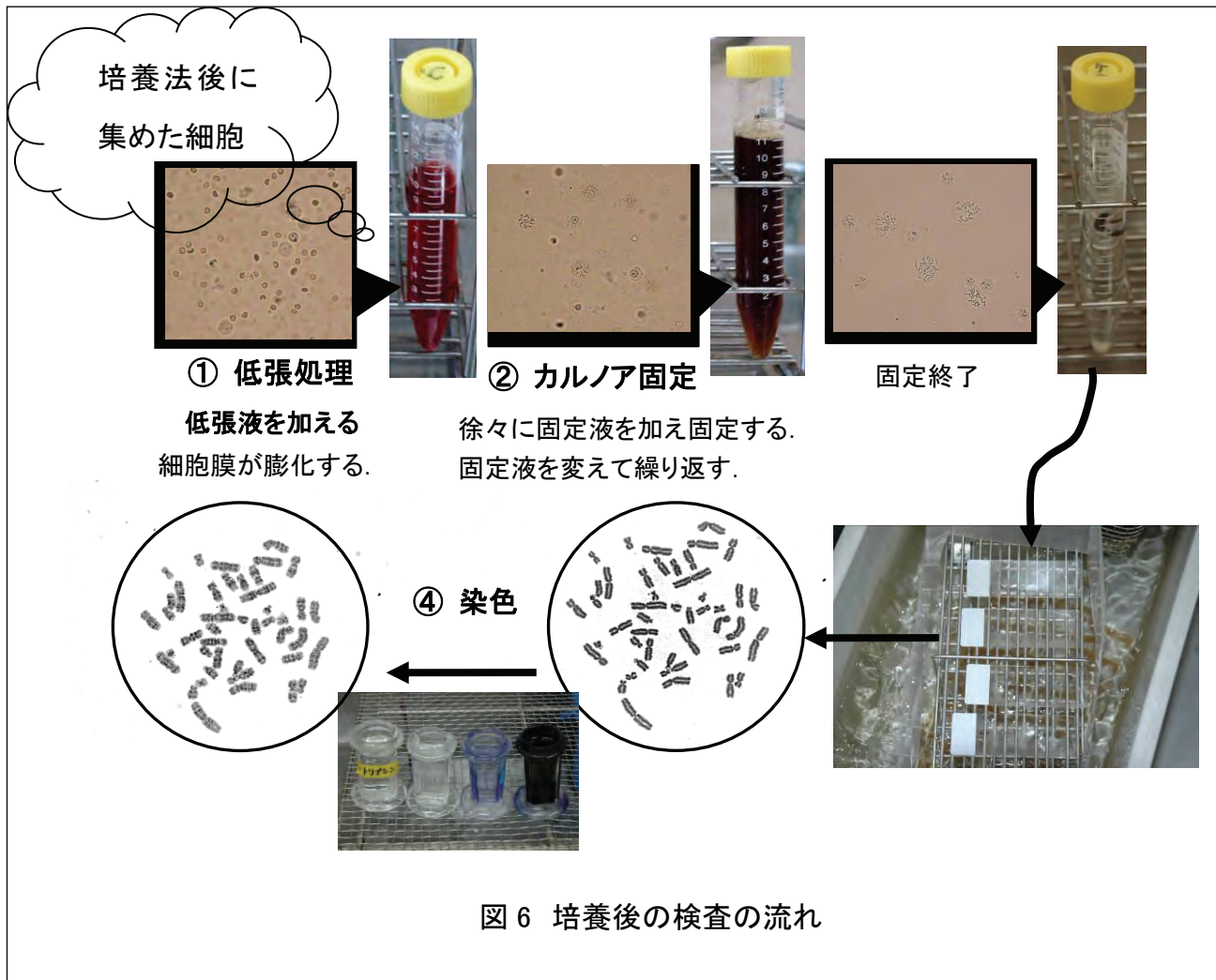
悪性リンパ腫の検索のためにリンパ節の染色体検査を行います(「悪性リンパ腫」参照). 麻酔後組織を採取します. 5×5mm 以上の組織片を鉗かメスで細かく切り刻み培養します.

6) 腫瘍組織

一部の腫瘍特異的染色体異常が分かっている腫瘍では, 腫瘍組織の染色体検査を行います. 固形腫瘍の検索のために麻酔後組織を採取します. 5×5mm 以上の組織片を鉗かメスで細かく切り刻み培養します. 細胞の増殖状態を顕微鏡で観察しながら, コロニーが大きく育った頃に細胞を集めます.

4. 培養後の検査の流れ

顕微鏡で見えている染色体は、細胞分裂を止めた細胞を集め低張処理・固定処理後にスライドガラスの上に撒き、染色したものです。染色体検査の流れを図6に示しました。検体によって培養法は異なりますが、培養後の検査の流れは同じです。



その後、画像を解析し核型を決定します(図7)。画像解析には染色体画像解析装置を用いることが多くなってきました。染色体画像解析装置は顕微鏡からパソコンに、①染色体をデジタル画像として取り込み、②画像処理で背景から染色体だけを差別化して取り出し、③フリーハンドのマウス操作で切り離しを行って染色体を一本一本に分けて、④画像解析ソフトにより染色体の番号認識をさせるものです。画像解析ソフトは染色体のバンドが鮮明で、重なりがなくまっすぐならば、効率良く短時間に染色体を並べることができます。しかしながら、曲がったり重なったりした染色体の並べ替えは不得手ですから、使用と判定は必ず専門の技術者が行わなければなりません。

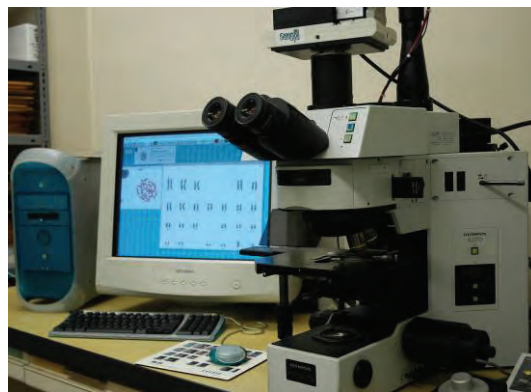
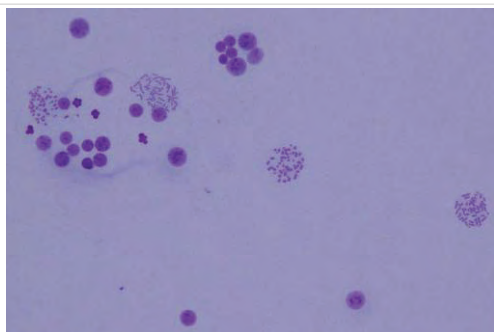


図 7-1 顕微鏡の弱拡大で見たギムザ染色標本(左).
分析に適した細胞は 1,000 倍にして写真撮影して分析するか, 染色体画像解析装置で分析する.



図 7-2 取り込んだ原画像(左), 処理後の画像(中左), マウスを使ったフリーハンドの切り離し(中右)と, 重なり処理(右)

5. 検査結果の見方

1) 染色体の形態

染色体の大きさや形態はまちまちのようですが, 染色体の相対的長さ, 着糸点の位置特徴をもとに, 22 対の常染色体と 1 対の性染色体とに分けることができます(図 8). 染色体に見える縞模様は G バンドと呼ばれます. 濃い G バンド領域は DNA の AT に富み, 白く抜けているバンド領域は GC に富んでおり, 白くぬけている領域に遺伝子がより多く分布しています. G バンドパターンは各々の染色体に特有ですから, バンドパターンを基にして個々の染色体の同定と, 染色体の構造異常が分かります. 各染色体は着糸点を基準に短腕 p と長腕 q に分けられ, それぞれは, バンドを基準に 1~4 領域に大区分され, 着糸点に近い方から 1,2,3,4 と命名されています. このバンド番号で染色体の位置が正確に表現できるように国際的に決められています (ISCN: An International System for Human Cytogenetic Nomenclature (2005)).



図 8 正常核型 個々の染色体の父性相同染色体と母性相同染色体は同じバンドパターンを示すが、個々のバンドパターンはそれぞれに特有である。染色体は大きさの順に並んでいる。それぞれの形の特徴から、中部着糸型(1,3, 19,20 番), 次中部着糸型(4-12 番, 16-18 番, X), 端部着糸型(13-15 番, 21,22 番, Y)に分けられる。また, 1-3 番を A 群, 4-5 番を B 群, 6-12 番を C 群, 13-15 番を D 群, 16-18 番を E 群, 19-20 番を F 群, 21-22 番を G 群と分けて呼ぶこともある。

2) 正常変異または染色体異形性

染色体には特定の遺伝疾患には関連しない、さまざまな変異が健常者においても認められます。セントロメアやサテライトストーク、およびサテライトなどのヘテロクロマチン領域の大きさ、位置や数には誰でも個体差(変異)があります。特に 9 番染色体や 1 番染色体, Y 染色体長腕の Q 染色で光る領域の正常変異がよく知られています。

3) 代表的な染色体異常

染色体異常は大きく数的異常と構造異常に分けられます(「第 2 章 1 節 表 1 参照」。数的異常はおもに減数分裂時の不分離により異数性を持った配偶子の受精により起こりますが、接合体形成後に不分離が起きるとモザイクとなります。良く知られている数的異常を示しました(図 9)。構造異常には転座, 欠失, 重複, 逆位, 同腕染色体, リング染色体などが知られています。生殖細胞系列のいくつかの構造異常を示しました(図 10)。腫瘍ではしばしば転座が原因となっており、鍵となる増殖抑制遺伝子の構造または発現パターンのいずれかを変えることが知られていますので、それぞれの章を参照してください。

6. 検査の問題点と今後の展望

近年、臨床医学の分野で染色体検査が広く普及しています。染色体診断は先天異常や出生前診断、白血病や固形腫瘍などの診断において重要であり、検査数も増加しています。染色体検査は保険適応の検査であるためにスクリーニング的に用いられる傾向がありますが、明確な目的を持って検査が選択される必要があります。特に生殖細胞系列の染色体検査では、結果が患者だけでなく家族にも影響する場合がありますので、事前の十分なインフォームドコンセントが必要です。その際、希望すれば遺伝カウンセリングが受けられる体制が整った施設で、検査を受ける方が納得のいく形で検査されることが大切です。

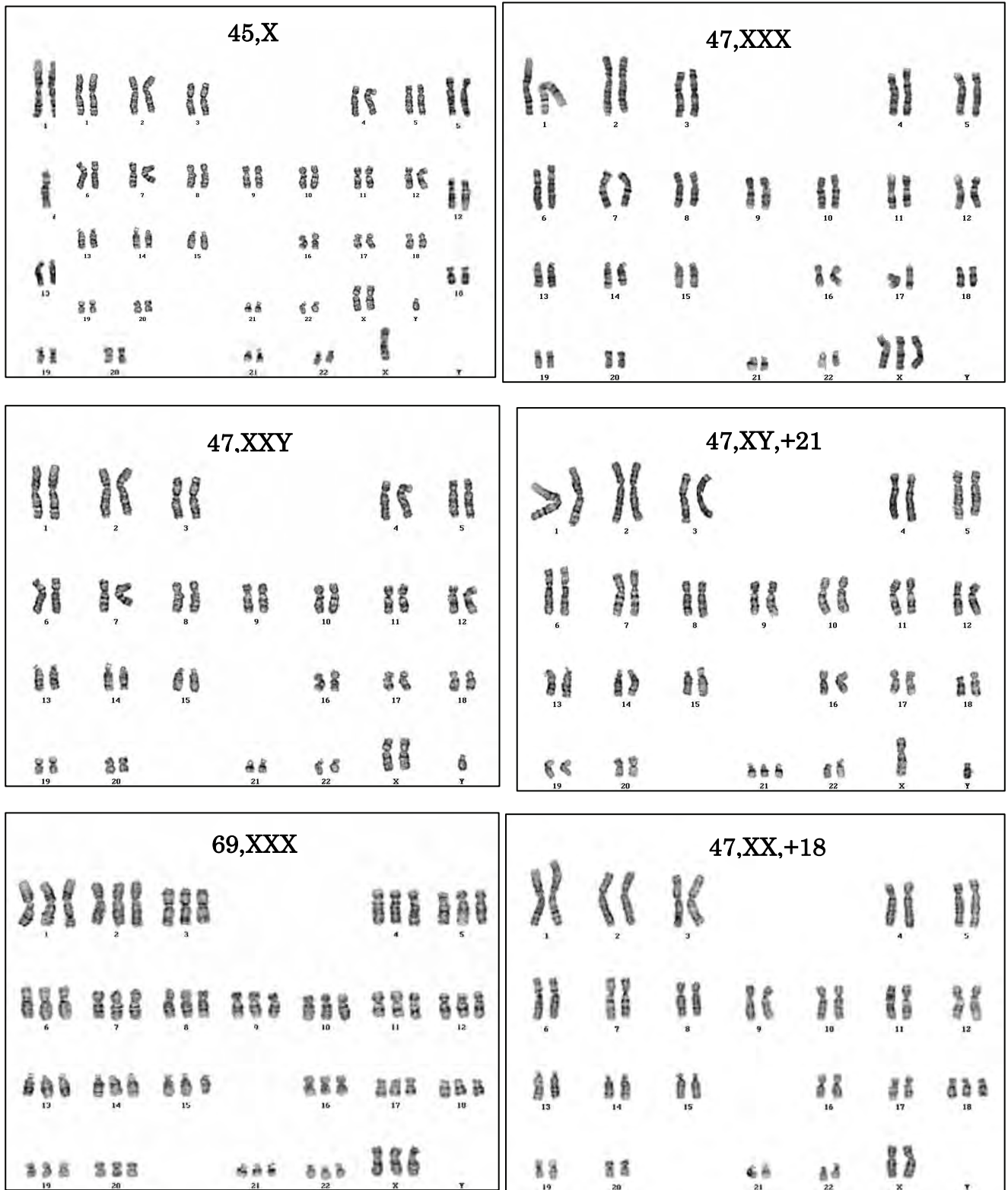
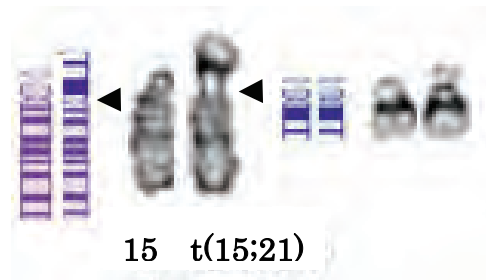
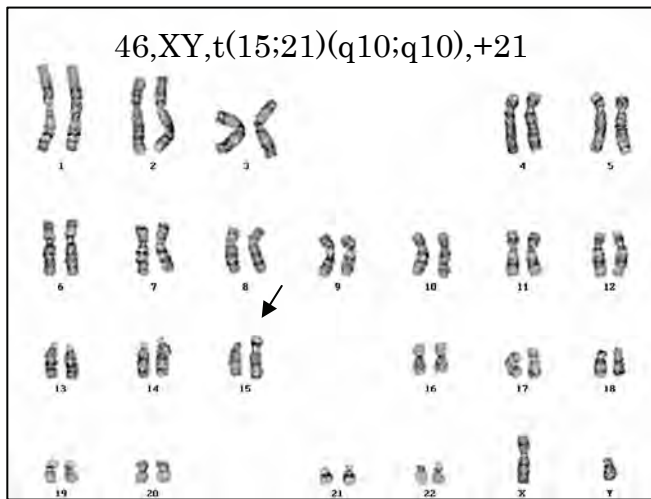
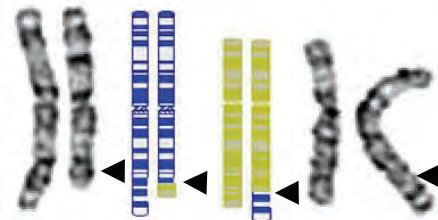
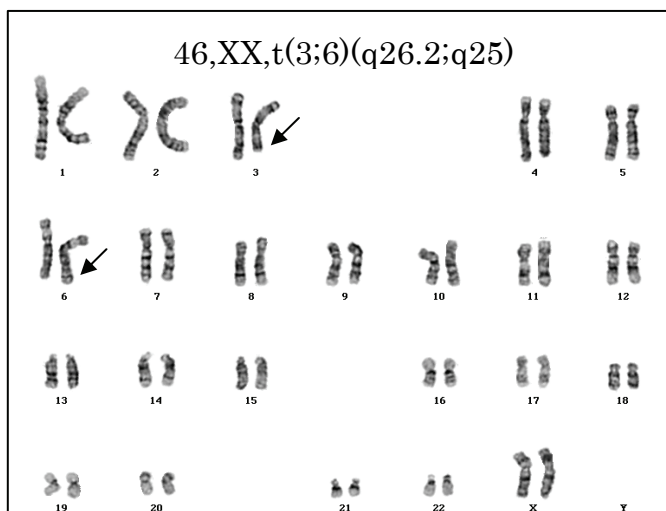


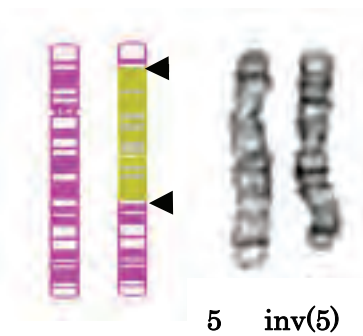
図 9 数字は染色体の総数. “,”に引き続いて性染色体の構成が書かれている. 数の増加は“+”を付けて表される. 常染色体のトリソミーは+を付けて表され, 先天異常では+13, +18, +21 がみられる. 69,XXX は三倍体とよび, 流産絨毛の染色体分析で見られることがある.



端部着糸型染色体(13-15, 21,22)で起こる特殊な転座をロバートソン型転座と呼ぶ。セントロメアで切断と再結合が生じている。



2つの染色体で切断と再結合が起きている相互転座



セントロメアを挟んで長腕と短腕の間で生じている腕間逆位

図 10 構造異常 ロバートソン転座(上), 均衡型相互転座(中), 腕間逆位(下)