

じて遺伝情報を入手しており、まれなケースを一般化して理解してしまっていた。症例 Dは、看護婦と言う職業柄、遺伝形式や保因者の概念などかなり正確に理解されていた。しかしながら、弟の重篤な疾患経過が血友病の典型的な経過と誤って理解され、今日では薬物でかなり良好にコントロールされている罹患児が多数いることを理解されていなかった。

出生前遺伝子（染色体）診断を受ける動機としては、症例 A, Bでは、第1子が重篤であるが故に次子においては発端者（患児）によって得られた利用し、疾患の有無を確認の上、妊娠を継続したいという主旨であった。症例 Dも、クライアントは弟の苦しみを見てきたことから血友病を重篤な疾患と位置づけて考えていた。出生前遺伝子診断の目的は、症例 A, B, Dの胎児が罹患していることが判明した場合、中絶を選択することを希望しており、症例 Cでは、罹患児であることが判明した場合でも妊娠を継続し、出生前診断の目的は、出産まで心の準備をするためのものと位置づけていた。

現在ゲノムプロジェクトという壮大な遺伝子解析計画が進行中で、それに伴い膨大な遺伝情報・遺伝子情報が主に研究者に供給されている。その一部はマスコミやインターネット等を通じて、社会に供給されている。その際、内容が誇張されたり、正確でないこともあり、ときに一般市民が混乱する場合もあり得る。信州大学附属病院遺伝子診療部は、我が国唯一の遺伝子診療専門の診療科であり、このような誤解を修正する機能も有する必要がある。

一方で、医療側が抱える問題としては、現状では、疾患遺伝子の解明とその疾患

の治療法の方に大きな隔たりがまだあることである。今回提示した症例にはインターネットを通じて遺伝情報を入手した例はなかったが、電話相談症例を含めると、「毛髪の質を遺伝子治療で治したい。テレビを通じて知ったが、信州大学ではそれが可能か」といった現状の医療レベルでは不可能な相談、いわゆるナンセンスコールも少なくなかった。この点においては、遺伝子技術の進歩と医療上可能なこととの隔たりを社会にはっきり死し召しておく必要があると思われた。

今後はひきつづき遺伝子診療部受診者を対象に、インターネットなど今までになかった情報入手経路により遺伝性疾患について知り得た例などを中心に、その内容や理解度について調べて行く予定である。

E. 結論

我々は、信州大学病院遺伝子診療部を受診し遺伝子診断を希望した当事者（クライアント）を対象に、遺伝・遺伝子に関する情報源やその理解などについて調査・検討した。その結果、遺伝・遺伝子に関する情報源は医療機関、一般啓蒙書、職業（看護職）上の知識であり、情報の理解の程度はさまざまであった。遺伝子研究やインターネットなど急速な進歩とともに、今後遺伝・遺伝子に関する誤解が社会に生じる可能性がある。このような中、正しい遺伝情報の普及に努めることも、信州大学病院遺伝子診療部の任務の一つであると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kubota T, Saitoh S, Matsumoto T, Narahara K, Fukushima Y, Jinno Y,

- allele at chromosomal region 11p15 may cause Wiedemann-Beckwith (EMG) syndrome. *Am J Med Genet* 49:378-383, 1994.
- 2) Kubota T, Sutcliffe JS, Aradhya S, Gillissen-Kaesbach G, Christian SL, Horsthemke B, Beaudet AL, Ledbetter DH: Validation studies of SNRPN methylation as a diagnostic test for Prader- Willi syndrome. *Am J Med Genet* 66:77-80, 1996.
 - 3) Kubota T, Aradhya S, Macha M, Smith ACM, Surh LC, Satish J, Verp MS, Nee HL, Johnson A, Christian SL, Ledbetter DH: Analysis of parent-of-origin specific DNA methylation at SNRPN and PW71 in tissues: implication for prenatal diagnosis. *J Med Genet* 33:1011-1014, 1996.
 - 4) Kubota T, Das S, Christian SL, Baylin SB, Herman JG, Ledbetter DH: Methylation-specific PCR simplifies imprinting analysis. *Nat Genet* 16:16-17, 1997.
 - 5) Das S, Kubota T, Song M, Daniel R, Berry-Kravis EM., Prior TW, Popovich B, Rosser L, Arinami T, Ledbetter DH: Methylation analysis of the fragile X syndrome by PCR. *Genetic Test* 3:151-155, 1998.
 - 6) Kubota T, Sakurai A, Arakawa K, Shimazu M, Wakui K, Furihata K, Fukushima Y: Identification of two novel mutations in the OCRL1 gene in Japanese families with Lowe syndrome. *Clinical Genet* 54:199-202, 1998.
 - 7) Ping F, Lev-Lehman E, Tsai T-F, Matsuura T, Benton CS, Sutcliffe JS, Christian S, Kubota T, Halley DJ, Meijers-Heijboer H, Langlois S, Graham JM Jr, Beuten J, Willems PJ, Ledbetter DH, Beaudet AL: The spectrum of mutations in UBE3A causing Angelman syndrome. *Hum Mol Genet* 8:129-135, 1999.
 - 8) Kanai N, Yanai F, Hirose S, Nibu K, Izuhara K, Tani T, Kubota T, Mitsudome A: A G to A transition at the last nucleotide of exon 6 of the gc gene (868G>A) may result in either a splice or missences mutation in patients with X-linked severe combined immunodeficiency. *Hum Genet* 104:36-42, 1999.
 - 9) Kubota T, Nonoyama S, Tonoki H, Masuno M, Imaizumi K, Kojima M, Wakui K, Shimadzu M, Fukushima Y: A new assay for the analysis of X-chromosome inactivation based on methylation-specific PCR. *Hum Genet* 104:49-55, 1999.
 - 10) Wakui K, Tanemura M, Suzumori K, Hidaka E, Ishikawa M, Kubota T, Fukushima Y: Clinical applications of two-color telomeric FISH for prenatal diagnosis: Identification of chorosomal translocation in five families with recurrent miscarriages or a child of multiple congenital anomalies. *J Hum Genet* 44:85-90, 1999.
 - 11) Nakajima K, Sakurai A, Kubota T, Katai M, Mori J, Aizawa T, Fukushima Y, Hashizume K: Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 Concomitant with Prader-Willi Syndrome: Case Report and Genetic Diagnosis. *Am J Med Sci* 317:346-349, 1999.
 - 12) Kubota T, Oga S, Ohashi H, Iwamoto Y, Fukushima Y: Borjeson-Forssman-Lehmann syndrome in a woman with skewed X-chromosome inactivation. *Am J*

- Med Genet 87:258-261, 1999.
- 13) Nishimura G, Kuwashima S, Kohno T, Teramoto C, Hiroshi W, Kubota T. Fetal polycystic kidney disease in oro-facio-digital syndrome type I. *Pediatr Radiol* 29:506-508, 1999.
 - 14) 久保田健夫: 臨床医に必要な遺伝医学—臨床における遺伝医学 (最新遺伝情報へのアクセス). *臨床医* 25:72-72,1999.
 - 15) 久保田健夫: 遺伝外来・遺伝カウンセラー—最新遺伝情報へのアクセス. *小児科診療* 62:1011-1015, 1999.
 - 16) 久保田健夫: インプリンティング遺伝子の新知見 -子育て遺伝子と男女差遺伝子-. *信州医誌* 47:615-616, 1999.
 - 17) 久保田健夫: Methylation-specific PCR (M-PCR 法). 「臨床検査」シリーズ 最新医学講座-遺伝子診断 43:1533-1539, 1999.

G. 知的所有権の取得状況

該当せず.

難治性神経疾患の発症前遺伝子診断における心理的問題

分担研究者 玉井 真理子 信州大学医療技術短期大学部助教授

研究要旨:難治性の遺伝性神経疾患 at-risk 者に対する発症前遺伝子診断に関して、実際に診断を経験した DRPLA 家系兄弟例の兄に対して聞き取り調査を行い、(1) 発症前遺伝子診断の可能性は医療者からではなく家系内でコーディネーター的役割を果たす者から伝えられていたこと、(2) 発症前遺伝子診断の可能性について知ってから妻の妊娠を契機として相談に訪れるまでかなりの逡巡があったこと、などが明らかになった。「わからないままである不安」と「わかってしまう恐怖」のせめぎ合いの中にある難治性神経疾患 at-risk 者に対応できるような、質の高い遺伝カウンセリングの体制整備が急務である。

A. 研究目的

近年の神経内科領域における分子遺伝学的知見の集積はめざましく、難治性神経疾患の原因遺伝子が次々と同定されている。同時に臨床の現場においても、正確な診断、治療方針の決定および予後の判定などにとって、遺伝子診断は必要不可欠なものとなりつつある。そのような中でしばしば問題となるのが、難治性の遺伝性神経疾患 at-risk 者に対する発症前遺伝子診断である。

モデルとして引き合いに出されるのは、ハンチントン病である。アメリカハンチントン病協会（Huntington's Disease Society of America）の発症前遺伝子診断に関するガイドラインは1994年に改訂されているが、

その骨子は以下の通りである（Huntington's Disease Society of America, Newsletter Vol. 7 No. 3, Fall/Winter 1994 より）。

・いかなる発症前遺伝子診断プログラムにおいても検査前および検査後のカウンセリングが組み込まれていることを強く推奨する。ハンチントン病遺伝子の発見は検査のいくつかの側面に変化をもたらしたが、個人や家族がかかえる問題、あるいは倫理的問題は以前と変わらず存在している。したがって、カウンセリングの重要性が減ずることはない。

・発症前遺伝子診断を受けるかどうかの決定は、常に、十分に情報が与えられ、注意深く考えられ、そして自由意思に基づいて選択された個別の決定でなければ

ばならない。検査を受けることを強制されるような状況があってはならない。

・発症前遺伝子診断のプログラムには以下のような構成要素が含まれていなければならない。

－最初の電話による受け付けと検査前のスクリーニング的インタビュー

－遺伝カウンセリング・神経学的評価・心理学的評価のために、個別に行われる検査前の3回の診察あるいは面接

－4回目の面接で結果告知

－検査後のカウンセリング

・発症前遺伝子診断プログラムに参加する人は、検査のためのすべての面接に同伴者（配偶者、親しい友人、ただし兄弟姉妹は不適切）を伴ってくるべきである。

・親が保因者であるかどうかの結果を告知しない出生前診断や例外的な状況をのぞいて、検査前の最初の面接から決定までの間には、少なくとも1ヶ月の期間をおかなければならない。

・未成年者は、検査を受けることがどうしても必要な医学的理由がない限り発症前遺伝子診断の対象にはならない。

・検査の結果は、プログラムに参加した（検査を受けた）当人の文書による同意がない限り誰にも伝えてはならない。

・検査の結果は、個別に伝えられなければならない。郵便や電話を使ってはいけない。

・記録された家族歴があつてハンチントン病の症状がある人に対して確定診断のために検査が提供されることもあるが、臨床神経学的な診察が依然として確かな診断方法である。

・出生前診断を希望する個人やカップルは、妊娠する前に遺伝カウンセリングが受けられるところをさがすべきである。

・検査施設は、匿名のDNAサンプルを受

け付けられないよう望まれる。

B. 研究方法

さて筆者らは、当院遺伝子診療部において、脊髄小脳変性症のひとつであるDRPLA家系の兄弟例（25歳、23歳）を経験した。

妻の妊娠を直接の契機とし発症前遺伝子診断を希望してまず兄が来院し、この兄が「陰性」結果を得た後、弟も来院して発症前遺伝子診断を希望した。未婚の弟の受診動機は「人生設計を考えたい」というものであった。弟の結果は「陽性」であった。

今回この兄とその妻に対して、難治性神経疾患の発症前遺伝子診断を受けるクライアントの心理を理解し、よりよい対応を考えるための基礎資料とする目的で、聞き取り調査（in-depth interview）を行ったので、報告する。弟に関しては、現在も当診療部にて経過観察中であるが、日常生活の上では検査結果告知前と著変は見られていない（詳細については別稿に譲る）。

C. 研究結果

聞き取り調査は、上記家系の兄（「クライアント」とする）とその妻を対象とし、半構成法で行った。聞き取りは筆者を含めて二人で行い、それぞれが筆記にて記録し、聞き取り終了後に相互に補いあつて以下のようにまとめた。聞き取り調査の所要時間は約90分であった。

Q1 遺伝子診断の対象となった病気（病名）は何ですか？また、家族の中でその病気にかかっている方はどなたですか？

A1 脊髄小脳変性症のひとつで、DRPLA。母親（48歳）が2年前に発症。母親の弟（45歳）とその子ども（13歳）が本症。歩き方がおかしい、首がぐらつく、怒りっぽくなった等の症状から、近医を受診し、その後

精神科の単科病院を経て、S病院内科で「髄小脊脳変性症」と診断された。診断がつくまで、怒りっぽくなった母親が父親やクライアントにあたるようになり、家族内でもめ事が増えていた。近医受診から確定診断まで、約3ヶ月。このときすでにクライアントは結婚しており、妻がいた。

Q2 その病気が遺伝性の病気であるということをごどのようにして知りましたか？

A2 2年ほど前、母親の確定診断をしたS病院で、母親の主治医より、父親・弟とともに説明を聞いた際、「髄小脊脳変性症」という病名を告げられた。同時に「遺伝性がある」とも言われた。クライアントは医師から「結婚しているのか？子どもはいるのか？」と聞かれ、遺伝する病気だから（医師は）そんなことを聞くのだろうかと不安に思ったが、結婚はしているが子どもはまだいないことを伝えると、医師はそれ以上は何も言おうとせず、黙ってしまった。医師に対してその場で質問をすることもしなかった。

Q3 その病気に対して遺伝子診断ができることをどのようにして知りましたか？

A3 母親の病名が確定した後で、おじ（母親の弟）といとこ（母親の弟の子ども3人）のうちのひとりも、同じ病気で発症していることを父親から聞いた。母親の病名は、父親を介しておじ夫婦にも伝えられた。おじの妻（「おば」とする）は、母親の診断が確定したことを知ると、クライアント夫婦に対して「病気のことをもっと詳しく知りたいか？知りたければあらためて子ども（いとこ）の主治医に聞いてくる」と言った。わざわざ「病気のことをもっと詳しく知りたいか？」と聞くということは、知ってしまったらショックを受けるようなおそろしい病気なのかとも思った（妻）が、

それでも知らないままでいるよりはいいと思い、いとこの主治医に聞いてきてほしいと頼んだ。そして、このおばから、1) 50%の確率で遺伝する、2) 治療法がない、3) いつ発症するかわからないが、世代を経るごとに発症年齢が低くなる傾向がある、という病気の特徴と、遺伝子を検査すれば発症前診断ができることなどを聞いた。発症していないいとこ2人も発症前診断を受けており、「陰性」の結果を得ていることから、おばからは「遺伝子診断を受けてみたら」とすすめられた。いずれも母親の病名を知った直後のことだった。

Q4 遺伝子診断を受けてみようと考えた動機は何ですか？

A4 遺伝性であっても確率が50%という具体的なことは何も知らなかったので、おばから聞かされたときはショックだった。同時に、そんなに高い確率で伝わるなら、やはり遺伝子診断を受けてみようかとも思った。その一方で、病気の遺伝子をもっているということがわかってしまうのは怖いとも思い、すぐに検査を受ける気にはならなかった。子どもをつくる前までには必ず調べようと、夫婦で話し合っていたが、なかなか踏み切れないままだった。その状態で約1年が経過した。しかし、検査を受ける前に、妻が予定外で妊娠したため、1999年7月初旬にT病院産科を受診して医師に相談し遺伝子診療部を紹介された。病気を子どもに伝えるわけにはいかない、そのためにはまず自分のことをはっきりさせておかなければと思ったのがきっかけである。

Q5 今回の件について、どなたかに相談なさいましたか？

A5 クライアント：相談はしなかったが、父親に検査を受けることにしたと報告し

た。父からは、「検査を受けに行くなら〇〇（弟）も連れていけ」と言われた。弟はじっくり話したことはないが、「（検査を）受けなきゃしょうがない」と言っていたことがあるので、いずれ受けるつもりだと思う。妻：自分の母親に相談したが、「〇〇クン（夫の名前）はきっと大丈夫」と言われた。深刻さがよくわかっていないのかもしれないと思ったが、心配をかけたくないのでそれ以上は何も言わなかった。「陽性」という結果だったら詳しく話そうと思った。

Q6 もし遺伝子検査の結果、陽性（遺伝子に異常がある）と判定されれば発病前に将来、その病気になることを知ってしまうわけですが、その点に関してはどのように考えましたか？

A6 子どもに病気を出したくないと思った。結婚する前だったら、検査を受けて「陽性」であれば結婚しなかったかもしれない。母親といとこを見ているので、子どもが病気になったらかわいそうだと思った。「陽性」であつたら、子どもはかわいそうだがあきらめようと思っていた（受診時、妻妊娠6週）。検査のことを知っているのに、何も調べないで産むのは無責任ではないかと思った（妻）。リスクが50%の子どもをそれとわかっていてこの世に送り出すわけにはいかないと考えた（クライアント）。遺伝子診療部を受診して、出生前診断も技術的には可能であることを始めて知った。「陽性」であれば、あらためて出生前診断を希望していたかもしれないが、あまり具体的には考えていなかった。当初は「陽性」だったら子どもはあきらめるつもりでいたこと、自分の検査結果がどう出るかを考えるだけで精一杯だったことで、出生前診断のことを具体的に考えら

れないでいるうちに自然流産（妊娠8週）ということになってしまった。流産していなければどうしていたか、今考えてもよくわからない。発症するまでは、一生懸命働いてお金を貯めなければ（発症したら妻に養ってもらうことになるかもしれない、まだ家のローンも残っている、など）と思っていた。生命保険にも入れないかもしれないので、地道にお金を貯めようとも思った。好きなことやって暮らすのもいいかもと、夫婦で話したこともあった。検査できることも知らないでいたのならともかく、検査できることを知ってしまった以上、知らないままでいたときの状態にはもどれないと思っている。

Q7 検査結果が出るまでの気持ちと、検査結果を聞いたあとの気持ちは、いかがでしたか？

A7 悪い結果が出たときのことは考えないようにしていた。「陰性」の結果を聞いて安心した。ただ、これから検査を受ける弟のことが心配である。

Q8 今回の件で受診された遺伝子診療部の対応、その他についてお気付きの点はありますか？

A8 検査結果の伝え方が予定とは違っていたので、少し戸惑った。「電話か郵便で伝える、電話するのは夜になると思う」と言われていたが、電話があつたのは朝だったし、検査結果を告げられる前に「もう一度来てもらえますか」と言われたので、最初は悪い結果が出たからもう一度行かなければならないのだと思った。

D. 考察

わずかに1例の調査であり、一般化することは避けたいが、次のようなことが示唆される。

1) 家系内の発症者の病名が家族に伝えられる段階では、病名はともかく、それが遺伝性の疾患であることや、どのような遺伝形式を持つか等についてまで、必ずしも詳しい説明が行われるわけではない。本家系においては、先に発症したおじがいたために、結果的にはおじの妻（おば）がこの家系内でのコーディネーター的役割を果たし、詳しい病気の説明や発症前遺伝子診断の可能性についての情報がクライアント夫婦にも伝えられた。そのような実態は、本邦においては決して珍しいことではないと想像される。しかし、遺伝子診断の話題が一般のマスコミにも登場するようになってきている現在、当事者は様々な情報に否応なく曝され、ときに翻弄されることになる。そして、そのような情報のなかから、必ずしも適切とは言えない情報をランダムに取り込んでしまうことは、十分にあり得ることである。それによって生じる誤解や不安、さらにそれらに基づいて本来の意思決定がゆがめられる可能性（たとえば病気が必ず子どもに伝わると誤解して妊娠・出産をあきらめてしまうなど）を考えると、きわめてリスクが高いと言わざるを得ない。本家系においては、おばが自分の子どもの主治医にあらためて相談したうえでの情報であったために、こうしたリスクは最小限度に押さえられたかもしれないが、遺伝というきわめて微妙な問題を曖昧なままにしておくだけでは、家系内の at-risk 者を守ることはできないだろう。

2) 結婚や妊娠・出産といった人生のイベントに際し、次世代の存在が具体的に迫ってきてはじめて遺伝の問題が気になりはじめ、遺伝カウンセリングの窓口を訪ねてくるクライアントは多い。兄弟のうち最初に発症前遺伝子診断を希望してきた兄も、

妻の妊娠が直接の契機であった。発症前遺伝子診断の可能性があるのか否かについての情報提供は、本来遺伝カウンセリングの窓口の紹介とセットでなされなければならないが、本クライアント夫婦がおばから提供されたのは前者の情報のみで、後者の情報はなかった。妊娠という事実が生じるまでは、「（自分が）病気の遺伝子を持っているということがわかってしまうのはこわい」という気持ちから、具体的な行動は起こせないでいたという背景もあり、妊娠してからの来院となった。こうした逡巡は、病気が重篤であればあるほど起こりうる。「わからないままでの不安」と「わかってしまう恐怖」とのせめぎ合いは、病気が重篤であればあるほど強烈なものとなるからである。こうした気持ちの揺れを理解し納得のいく決定に導くためには、どうしても時間が必要である。むしろ適切な情報を得たうえでの逡巡なら、それは必要なプロセスですらある。発症前遺伝子診断についての情報提供と遺伝カウンセリングの窓口の紹介とが同時になされ、可能な限り妊娠前にカウンセリングが受けられることが理想であろう。

E. 結論

難治性神経筋疾患を、治療法の有無、知的障害症状の有無で四分類すると、DRPLA はハンチントン病と同様に、神経症状とともに知的障害症状が進行しかつ治療法がないという点で最も重篤な疾患に分類されるもののひとつである。本邦においては、家族性アミロイドーシス等、知的障害症状の進行を伴わずかつ一定の治療法がある神経疾患はともかく、DRPLA やハンチントン病の発症前遺伝子診断はほとんど行われていない。わずかに Abe ら（European

Journal of Neurology, 4:593-600, 1997) によってハンチントン病の発症前遺伝子診断で「陽性」となった2例があることが報告されているのみである。もちろん、発症前遺伝子診断、とりわけ難治性神経疾患のそれが安易に行われるべきではないことは言うまでもなく、どんなに慎重であっても慎重でありすぎることはない。しかし、当事者からの強い希望があってもそれに応じないという姿勢だけで、問題が解決するわけではないこともまた事実であろう。

Haydenら (American Journal of Human Genetics, 55:606-617, 1994)は、ハンチントン病の発症前遺伝子診断の意義について、「(疾患遺伝子を有しているという結果が出たとしても) 心配に基づいた将来設計ではなく、事実に基づいた将来設計ができる」と述べている。この「事実に基づいた将来設計ができる」メリットを活かすためには、心理社会的な支援を欠かすことはで

きない。先に述べたような「わからないままに不安」と「わかってしまう恐怖」のせめぎ合いの中にある難治性神経疾患 at-risk 者に対応できるような、質の高い遺伝カウンセリングの体制整備が急務である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 玉井真理子：遺伝カウンセリングと倫理、小児科診療、1999、62(7)：989～993
- 2) 玉井真理子：遺伝医療と倫理—プライマリケアとしての遺伝医療、臨床医、1999、25(6)：1244～1246
- 3) 玉井真理子：出生前診断という視座から見えるもの、発達、1999、80(20)：8～14

F. 知的所有権の取得状況

該当せず。