

表 2.1 ポイント誤差を許した場合の一致率

会話	流涎	嚥下	書字	食事
80%	90%	94%	92%	94%
着衣	入浴	寝返り	転倒	すくみ
94%	100%	92%	90%	92%
歩行	ふるえ	感覚症状		
94%	90%	71%		

付表

UPDRS パート 2 日本語訳

1. 自分の話し方

- 0 まったく問題ない。
- 1 少し問題がある。完全にわかってもらえる。
- 2 中くらいに問題がある。自分の話を時々聞き返される。
- 3 かなり問題がある。よく聞き返される。
- 4 とても問題がある。ほとんどわかってもらえない。

2. よだれ

- 0 まったく問題ない。
- 1 少し問題がある。睡眠中に時々よだれがでる。
- 2 中くらいに問題がある。日中にもよだれがでる。
- 3 かなり問題がある。日中にしばしばよだれがでる。
- 4 よだれがとても多い。ハンカチが常に必要。

3. 飲み込み

- 0 まったく問題ない。
- 1 まれにむせることがある。
- 2 時々むせる。
- 3 やわらかい食事にしないと飲み込めない。

- 4 食べ物が飲み込めない、チューブが必要。

4. 字を書く

- 0 まったく問題ない。
- 1 書くのが少し遅いか、書いた文字が少し小さい。
- 2 書くのが遅いか、書いた文字が小さい。
- 3 とても問題がある。自分の書いた文字は読めない。
- 4 自分の書いた文字はほとんど読めない。

5. はしなどを使っての食事

- 0 まったく問題ない。
- 1 少しゆっくりできごちないが全て一人でできる。
- 2 ゆっくりできごちない。食べ物を切るときは人に手伝ってもらふことがある。
- 3 食べ物を切るのには人に頼むが、その他は自分でできる。
- 4 自分では食べられない。人に食べさせてもらう必要がある。

6. 着替え

- 0 まったく問題ない。
- 1 ゆっくりだが自分で着られる。
- 2 ボタンをとめる、くつひもを結ぶ、腕をそでに通すなど、時に人の手助けが必要。
- 3 自分でできる部分もあるがかなり手助けが必要。
- 4 自分一人ではできない。

7. 入浴・トイレ

- 0 まったく問題ない。
- 1 ややおそいが全て自力でできる。
- 2 入浴は一部手助けが必要。洗顔・トイレはとても遅い。
- 3 洗顔・歯みがき・整髪・トイレに手助けが必要。
- 4 ぼうこうにカテーテル（管）が必要な状

態。

- 4 とても高度：大部分の日常生活動作をさまたげる。

8.寝返り

- 0 まったく問題ない。
- 1 少し遅いが自分でできる。
- 2 寝返りやふとんを直すのは一人でどうにかできるが努力を要する。
- 3 寝返りやふとんの直しをしようとするが一人ではできない。
- 4 自分では全くできない。

9.ころぶこと

- 0 まったくない。
- 1 まれにある。
- 2 まれにあるが、一日一回以内。
- 3 平均して日に一度ころぶ。
- 4 一日に一回以上ころぶ。

10.歩行中のすくみ

- 0 まったくない。
- 1 歩行中まれにある。歩きはじめのときにすくむこともある。
- 2 歩行中時々すくむ。
- 3 しばしば、すくみ、そのために時々ころぶ。
- 4 すくみのためにしばしばころぶ。

11.歩行

- 0 まったく問題ない。
- 1 軽度の障害、手を振らないか足を引きずることがある。
- 2 中程度の障害があるが、手助けは不要。
- 3 高度の障害があり、手助けが必要。
- 4 手助けがあっても歩行は不可能。

12.ふるえ

- 0 まったくない。
- 1 軽度：時に見られる程度。
- 2 中程度：気になる程度のふるえがある。
- 3 高度：ふるえがかなりの日常生活動作のさまたげとなる。

13.しびれ・痛み

- 0 まったくない。
- 1 時にしびれ感、ピリピリ感、軽い鈍痛を感じる。
- 2 しばしばしびれ感、ピリピリ感、鈍痛を感じるが、気にさわるほどではない。
- 3 しばしば痛みを感じる。
- 4 耐えられないほどの痛みを感じる。

厚生科学研究費補助金（特定疾患患者のQOLの向上に関する研究事業）
分担研究報告書

筋萎縮性側索硬化症(ALS)の緩和ケア(BiPAPを中心に)
—国立療養所神経内科協議会のアンケートから—

分担研究者 難波 玲子 国立療養所南岡山病院神経内科医長

研究要旨:ALSにおけるTIPPVの最終的自己決定の時期およびBiPAPの適応と意義についてのコンセンサスの形成に役立てるために、国立療養所神経内科医師にアンケート調査を行った。TIPPVについては、患者の意思が明確であれば死の直前の選択を含め尊重するとの考えがほとんどであった。BiPAPの適応に関しては球麻痺の軽い場合との条件付きが多く、気切をしない場合の緩和ケア、TIPPVの猶予期間としての意義を認めている。しかし、BiPAPの場合、球麻痺や呼吸障害の進行によりいずれは呼吸苦がくることが予測され、TIPPV選択の問題、選択しない場合の緩和ケアなどが課題となる。

A. 研究目的

筋萎縮性側索硬化症(ALS)患者の人工呼吸器装着において、気管切開下侵襲的人工呼吸(TIPPV)の際、どの時点の自己決定を尊重するか、また非侵襲的人工呼吸(NIPPV)のBiPAPの筋萎縮性側索硬化症(ALS)への適応と意義についてのコンセンサス形成に役立てることを目的に行った。

B. 研究方法

国立療養所神経内科協議会を構成している38施設を対象に、郵送によるアンケート調査にて、1)TIPPVを拒否していた患者で呼吸障害が悪化し死を目前にしたモデルを設定し、どの時点の自己決定を尊重するか、2)ALSにおけるBiPAPの適応と意義、について質問を行った。回答は38施設中29施設(回答率76.3%)であった。
(倫理面への配慮)ALS患者の人工呼吸器装着のインフォームドコンセント(IC)や意義に関して医療者側の認識を問う研究で、患者・家族への不利益はないと考える。

C. 研究結果

1. TIPPVの自己決定の時期に関して

- (1) 何回もの確認で装着を拒否していた患者が著しい呼吸困難に陥り死が差し迫ったとき、再確認を患者・家族に行うが24施設(82.8%)、再確認はしないが4施設(13.8%)、家族にのみ再確認が1施設(3.4%)であった。
- (2) 患者自身から呼吸器を着けたいとの申し出があった場合は全施設が患者自身に再確認し、yesの合図の場合、27施設は装着の方向で準備すると答え、正常な判断ではないと患者・家族に説明するが1施設であった。

2. BiPAPの適応と意義に関して

- (1) ALSへの適応があると回答したのは26施設(89.7%)、ないが3施設(10.3%)であった。多くの施設がその適応は

球麻痺が軽い場合という条件を挙げた。

- (2) BiPAPの意義として(複数回答)、気管切開をしない人の緩和ケアが17(58.6%)、TIPPVの時期を遅らせるが13(44.8%)、その他8施設(27.6%)であった。
- (3) 適応がないの理由としては、一時期しか対応できない、球麻痺のため換気が不十分、マスクが鬱陶しいが各1施設であった。

D. 考察

1. TIPPVの自己決定の時期に関して

TIPPVを拒否していた患者が呼吸障害が悪化し死を目前にして装着を希望した際に、その判断をどう解釈するかは非常に難しい問題であるが、患者の意思が明確であれば患者の自発的意思を最後まで尊重する考えが普及していると考えられた。

2. BiPAPの適応と意義

緩和ケア・TIPPVの猶予期間としてBiPAPの意義を認め、適応ありとの考えが大多数であるが、球麻痺が軽度との条件を挙げる施設が多かった。しかし、球麻痺や呼吸筋麻痺が進行し呼吸苦をきたし、いずれはBiPAPの限界がくることが予測され、TIPPVを拒否している場合は呼吸苦などの終末期の苦痛の緩和が課題となるであろう。

E. 結論

ALSにおいて、TIPPV装着についての患者の意思確認は最後まで十分に行いその意思を尊重すべきとの考えが大多数を占めた。また、BiPAP装着にも肯定的で意義を認める医師が大多数であるが、球麻痺や呼吸筋麻痺の進行により限界がくると予測され、TIPPVを選択するかどうかのIC、しない場合の苦痛の緩和が課題となるであろう。

神経難病患者の在宅ケア導入における難病コーディネーターの必要性に関する研究

分担研究者 熊本 俊秀 大分医科大学医学部内科第三助教授

研究要旨：特定機能病院である大学病院におけるケアの支援体制づくりの一環として、退院間近の神経難病患者3例について、コーディネート・チームによる在宅ケア導入支援を試みた。在宅療養可能と判断された患者では医師側からの「ケア処方箋」、看護側からの「看護ケア処方箋」を用いることで、容易に在宅移行が可能であったが、困難と判断された患者の支援については検討の余地が残った。特定機能病院としての大学病院において、個々の患者の状態を把握し、各関連機関との連携のとれた支援体制を構築するために、神経難病コーディネーターの有用性が示唆された。

A. 研究目的

特定機能病院としての大学病院には、治療を中心とした“cure”の実績はあっても、在宅支援を含めた“care”の経験は少なく、制度的にも十分な体制は確立されていない。大学病院におけるcareの支援体制づくりの一環として、入院中の神経難病患者を対象に、医療スタッフで構成されたコーディネート・チームによる在宅導入支援を試み、その有用性、問題点、専任の神経難病コーディネーターの必要性を検討した。

B. 研究方法

大分医科大学医学部附属病院（大学病院）第三内科病棟に入院中の退院間近の神経難病患者を対象とした。専任の医師3名、看護婦3名でコーディネート・チームを編成し、対象患者の退院前に、主治医、担当看護婦を交えた事例検討を行った。在宅療養可能例については、医師および看護婦が各々作成した個人別「ケア処方箋」および「看護ケア処方箋」を基に、地域の療養支援機関やスタッフと連絡を取り、受け入れ体制を整えた。

C. 研究結果

【症例1】52歳、女性。Turner症候群および運動感覚ニューロパチー。

検討結果：ADLは、日常生活障害度評価基準（ISS）で44/60点と悪く、殆ど全介護の状態。介護力の点では、本人は独身で、主介護者となる実姉は仕事を持ち、家庭もあり不十分。身体障害者手帳を申請し、医療費のバックアップ等を図ったが、経済的側面でも問題があり、現時点での在宅療養は不可能と判断された。

【症例2】64歳、男性。進行性核上性麻痺。

検討結果：ISSは9/60点と良好で、仕事（理容業）に関して以外、殆ど自立。妻とは死別し、入院を契機に長男夫婦と同居。主介護者は長男夫婦となるが、現在介護の必要性はない。経済的にも問題なく、本人の意欲も十分で、在宅療養可能と判断され、ケア処方箋、看護ケア処方箋を近医に送り、リハビリの継続で、在宅療養とした。

【症例3】66歳、男性。脊髄小脳変性症。

検討結果：在宅移行時、ISSは32/60点。妻との二人暮らしで主介護者は妻であるが、入浴、外出時以外には介護は必要なかった。しかし現在、症状の進行と共に介護度が増し、種々の問題が出現してきていた。

D. 考察

検討症例が少なくまだ不十分ではあるが、次のことが推察された。(1)在宅療養可能と判断された患者では、その導入は「ケア処方箋」、「看護ケア処方箋」を用い比較的スムーズであった。在宅療養が困難と判断された患者の支援については検討の余地が残る。(2)在宅療養中に起こってきた病状進展に伴う問題へ対応できず、昨年報告した看護外来等での難病コーディネーターの必要性が考慮された。(3)コーディネート・チームには、医師、看護婦のみでなく、理学療法士、医療関係者などの参加も必要と思われた。

E. 結論

特定機能病院である大学病院にて、在宅療養時の患者の状態を把握し、各機関との連携をとるために、神経難病コーディネーターの有用性が存在するものと考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

2. 学会発表

1) 三宮邦裕、熊本俊秀、津田富康：筋萎縮性側索硬化症(ALS)における病名告知および症状説明の現状：患者家族に対するアンケート調査から。第48回日本神経学会総会、1999、東京

2) Nurusako T, Kumamoto T, Sannomiya K, et al.: Neurological abnormalities in cognitively impairment but not demented elderly. 10th Asian Oceanian Congress of Neurology, 2000, Manila

厚生科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）

分担研究報告書

在宅神経難病患者の療養支援における特定機能（専門）病院の役割

分担研究者 熊本俊秀 大分医科大学医学部第三内科助教授

研究要旨 神経難病患者の在宅療養支援における大学附属病院などの特定機能病院（専門病院）のあり方を明らかにする目的で、患者および医療従事者にアンケート調査を行うと共に大分県難病地域医療ネットワーク事業に参加し、専門的立場から検診、医療相談、教育活動、治療、ケアの再評価、修正およびケアの助言と支援を行った。しかし、これまで特定機能病院には療養支援の実績が少なく、その方法論や体制は不十分で、その確立と実質的な専門的立場からの地域ケア・システムへの介入が望まれる。

A. 研究目的

特定機能病院である大学附属病院（大学病院）でも比較的早期の神経難病患者の診断、治療に関わることが多いが、患者、家族のQOLを向上させるためには、日常診療の一環として在宅を含む療養支援への積極的な取り組みが必要である。我々は、これまで神経難病患者の療養支援における専門病院のあり方を action research の手法を用いて検討してきたが、今回はその取り組みの一部を紹介し、大学病院、特定機能病院の役割を考察した。

B. 研究方法

(1) 過去に大分医科大学病院第三内科病棟に入院し、退院後フォロー出来ていない難治神経筋疾患患者95人に対し、その後の経過、現在の医療受給状況、神経内科専門医の定期診察の必要性の有無などについて、また、当院勤務の医師、看護婦に対し、大学病院などの特定機能病院が、難病患者の在宅療養支援に介入する必要性についてアンケート調査を行った。

(2) 大分県下の5保健所（中津、日田、玖珠、佐伯、国東）における難病地域支援ネットワーク事業に積極的に参加し、所轄地域在住の神経難病患者を対象に療養支援介入を試みた。

C. 研究結果

(1) アンケート調査では、神経内科専門医のいない地域に在住する多くの神経難病患者が、専門医の定期的な検診と指導を希望し、一方、多くの専門医がそうした患者への関わりを必要と答えた。(2) 各保健所毎のネットワーク事業に参加し、神経難病患者を対象とした1) 難病検診・個別相談会、2) 巡回訪問検診、3) 神経難病学習会、4) ボランティア研修会、5) 在宅療養支援計画、などを支援した。対応した神経難病患者数は1年間に延べ52人であった。検診後は全例について事例検討会を行い、治療、ケアの再評価および修正を行い、保健婦、主治医を介して患者および家族に対応した。必要な患者に対しては主治医

の了解を得た上で、当病院で診断、治療を行った。

D. 考察

専門医による検診は、とくに専門医がいない、あるいは医療機関から遠く離れた地域在住の在宅患者には有用であった。こうした中で大学病院などの特定機能病院の役割は、あくまでも専門的な立場から1) 在宅神経難病患者に対する検診、医療相談、2) 患者、主治医、保健婦など医療情報の提供、3) 診断、治療、ケアの再評価と修正およびケアへの助言と支援、4) 精査、治療の必要な患者に対する高度先進医療などの医療サービス、5) 保健所、病院、市町村など地域療養支援組織との連携などが挙げられる。しかし、これまで特定機能病院には療養支援の実績が少なく、その方法論や体制は不十分で、その確立と実質的な専門的立場からの地域ケア・システムへの参加が望まれる。

E. 結論

神経難病の診断、治療に主に関わることの多い専門病院や特定機能病院においても専門的立場から care に関わる必要がある。しかし、専門病院にはそれに対する基準化された方法論や体制がなく、在宅難病患者への療養支援が強化される今日、その確立は極めて重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

2. 学会発表

- 1) 三宮邦裕、熊本俊秀、津田富康：筋萎縮性側索硬化症 (ALS) における病名告知および症状説明の現状：患者家族に対するアンケート調査から、第48回日本神経学会総会、1999、東京
- 2) Narusako T, Kumamoto T, Sannomiya K, et al.: Neurological abnormalities in cognitively impairment but not demented elderly. 10th Asian Oceanian Congress of Neurology, 2000, Manila

厚生科学研究費補助金（厚生省特定疾患対策研究事業）
（分担）研究報告書

筋萎縮性側索硬化症療養者の看護ケアの基準化に関する研究
—嚥下障害進行期の看護—

（分担）研究者 牛込三和子 （財）東京都医学研究機構 東京都神経科学総合研究所
副参事研究員

研究要旨：ALS 101例の経管栄養法の実施状況、10例の嚥下障害の経過と支援に関して記録等より資料を収集した。経管栄養法実施者は53例（101例中52.5%）、経管栄養開始までの期間は、平均±SDで球麻痺型27.7±15.7か月（16例）、上下肢型59.9±46.9か月（37例）、10例の分析では、病初期より嚥下障害の徴候があったが看護支援は充分ではなく、著しい体重減少等の症状出現後に定期的な訪問看護を開始した。支援は、呼吸や運動機能状態も加味した食形態や姿勢の工夫であった。嚥下障害発現初期からの看護支援、支援方法のさらなる開発と評価の重要性が示唆された。

A. 研究目的

筋萎縮性側索硬化症（以下、ALSという）療養者の嚥下障害看護の基準化に資することを目的に、嚥下障害の経過と看護、経管栄養法の実施状況について調べた。

B. 研究方法

1) 経管栄養法実態調査：対象は昭和55年～平成11年11月現在の都立神経病院在宅診療室ALS登録者101例で、基本属性、初発症状、経管栄養法実施状況に関して、記録、医療職への面接から資料を収集した。

2) 事例研究：同10例を対象に、嚥下障害の症状や徴候、支援に関して調査した。（倫理面への配慮）：1)に関しては、数値データを解析の対象としており、個人が特定されることはなく、倫理面の問題はないものと考えられる。2)に関しては、個人が特定されないように、情報の提示方法に留意し、詳細な経過を提示した2例に関しては、公表内容に関する承諾を得た。

C. 研究結果および考察

1) 実態調査：経管栄養法実施者は53例（101例中52.5%）、球麻痺型16例、上下肢型37例で、以下平均±標準偏差で、経管栄養法開始までの期間、実施期間は、球麻痺型27.7±15.7か月、25.2±36.9か月、上下肢型59.9±46.9か月、52.5±61.8か月で、診断当初より嚥下障害の進行速度を把握し、適時支援を行うことの重要性が示唆された。2) 事例研究：10例（上下肢型6例、球麻痺型4例）中、経管栄養法開始前から訪問看護

を受けていた者7例で、理由は、呼吸困難や著しい体重の減少であった。2事例の経過分析では、病初期より「舌がうまく動かない、かむのがだるい、食事で疲れる」などの症状が出現していたが、看護支援は充分ではなかった。体重減少等健康問題出現後の支援は、呼吸や運動機能を加味した食形態や姿勢の工夫であった。また1事例は経管栄養法導入前の8か月で体重が47kgから41.5kg（減少率11.7%）に減少していた。経口摂取に対する希望も考慮しながら、間断的経管栄養法の適応等に関しての検討、支援方法のさらなる開発と評価の重要性が示唆された。

D. 結論

ALS101例の経管栄養法実態調査と10例の嚥下障害支援経過の分析から、病初期からの嚥下障害のモニターと看護、支援方法の蓄積と評価の重要性が示唆された。

E. 研究発表

1. 論文発表

・牛込三和子他：神経系難病における在宅療養継続に関連する要因の研究、日本公衆衛生雑誌 47(3)印刷中 2000.3.

2. 学会発表

・牛込三和子他：医療依存度の高い状態の人々（難病・癌末期など）の地域ケアコーディネーションシステムの検討、第22回日本プライマリ・ケア学会、プライマリ・ケア 22 Suppl:100, 1999.6

厚生科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）
分担研究報告書

神経難病患者・家族のサポートグループ・ガイドライン作成に向けて
—地域支援施設の心理的支援の現状と援助介入モデルのポイント—

分担研究者 後藤清恵（厚生連長岡中央病院 臨床心理士）

分担研究者 福原信義、中島孝、石田千穂、
波多腰峰子、高津由子（国立療養所犀潟病院）
小林量作（国立療養所犀潟病院附属リハビリ
テーション学院）

A. 研究目的

昨年度の班研究に引き続き、地域支援施設を含む神経難病患者・家族のサポートシステムの構築を検討する。新潟県下の地域支援施設のスタッフに向け質問紙による調査を行い、心理的支援の必要度と、いかなる困難さが現存しているかを把握、その結果に基づき試案として介入モデルを示したい。本研究は各支援施設で実施可能なサポートグループマニュアルの作成を目指すものである。

B. 研究方法

1. 新潟県下の地域支援施設にスライドの内容の質問紙を送付、その集計と分析を行った。送付数は200、施設内の複数のスタッフの回答を得て、返却部数は129施設460部であった。

2. 国立療養所犀潟病院において、入院・在宅のサポートグループを2週間に1回実施し、サポートグループの構成、グループのプロセス（成長）、援助の役割等の検討を行った。

脊髄小脳変性症（SCD）入院・在宅グループ：女性8名 男性1名 計9名

パーキンソン病入院・在宅グループ：女性7名 男性4名 計11名

C. 研究結果

1. 質問紙の集計結果は以下の通りである。

1) スタッフの担当患者の平均は4.9名

2) 県下の患者状況は、SCD160名、パーキンソン病237名、ALS112名、その他312名である。

3) スタッフの内訳は、看護婦149名、保健婦77名、ヘルパー147名である。

4) 心理的支援における困難さは、どの職種においても、①支援の内容、②病気の知識にあった。

5) 心理的支援としてサポートグループへの関心があり、有効であると考えつつ、開始できない理由には、

①グループの作り方がわからない

②グループの進め方がわからない

③通所の負担を配慮して

の順であった。

2. 国立療養所犀潟病院で実施しているSCDとパーキンソン病のサポートグループの検討

1) 内容の検討

類似点 ①発病経過と症状の共有

②病者として生きる葛藤

相違点 ①SCDグループでは、遺伝を巡る葛藤と家族関係の苦悩

2) グループダイナミクスの検討

①SCDグループは、2～3人で個別の会話が頻発、他者の話に耳を傾けるよりは、自分を表現することがより活発であった。

②パーキンソングループでは、「抱える器」をグループメンバー全体が内包していた。メンバーは語る人の話に集中し、それに関係したコメントをするという形で展開した。

D. 考察

神経難病患者の地域支援施設の現状は、心理的支援の必要を痛感し、問題意識を持ちつつ、その展開への物理的困難さがあり、また、指針と手がかりを得られない状況にあった。スタッフの人的・時間的問題をかんがみる時、個別の心理的支援を大切な土台としつつも、サポートグループという支援方法は、スタッフと患者・家族の両方に有益であると考える。

昨年度の発表でも示したように、心理的支援モデルは、医学モデルや教育モデルのように因果律を背景としていない。スタッフの開かれた態度と共に、患者・家族の病いの経験に耳を傾け、病いによってもたらされる問題、悩みへの取り組みを模索する。更に、サポートグループは、多数の人々と共に、幾重にもその作業を行うことのできる場と言っている。「人間の成長は、障害を共同体として克服することによって成される。」という基本的考えを中核にするものである。

QOLに配慮した神経難病の遺伝子診断ガイドライン作成に関する研究

分担研究者 伊藤 道哉 東北大学大学院医学系研究科医療管理学分野

研究要旨

ALS等遺伝子検査ガイドラインの作成と普及に関する課題を明らかにすることを目的として各種疾患の遺伝子検査ガイドライン等の収集と精査、海外ガイドラインの翻訳を行った。特に、遺伝子検査のインフォームドコンセントのあり方について検討した。「ALS等神経難病に関する調査」（98年8月、国内・国際調査）の遺伝子検査に関する結果をさらに分析した。

その結果神経難病に関する遺伝子診断技術の急速な進歩に即応し、患者・家族のQOLに資する医療を提供するためには、より具体的な「ALS等神経難病遺伝子診断ガイドライン」と医師・患者用手引きの作成に、厚生省特定疾患難病患者の生活の質（QOL）向上に関する研究班が当たるべきであると判断された。

A. 研究の目的

1) 発症前遺伝子診断ガイドラインの作成の必要性

神経難病の中には、現在のところ有効な治療法はないにもかかわらず、遺伝子解析技術の進歩によって、ハンチントン病（HD）、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、脊椎小脳変性症（SCD）、等遺伝子素因診断がある程度可能となった疾患が増えつつある。また、一部には出生前診断が可能な疾患もある。今後診断技術が益々向上し、遺伝子診断の対象となる疾患は増えるであろうと予想される。しかし、遺伝カウンセリングの体制は極めて不備であり、検査を受けること、検

2) 発症後遺伝子診断ガイドラインの作成

また、臨床上発症後の遺伝子診断が、治療法の選択や患者の予後等を媒介変数として、患者QOLに直接関係してくる脊椎小脳変性症（SCD）等について、発症後遺伝子診断を行う場合の倫理的、社会的、法的側面の問題点を考慮した発症後遺伝子診断ガイドラインを作成する。

いわゆる遅発性遺伝子疾患の発症前診断には、家族性腫瘍のようにある程度予防および早期治療の可能な疾患と、神経難病のように予防・治療が極めて困難な疾患とがある、家族性が疑われる神経疾患の発症前診断を行なう場合には、家族性腫瘍の発症前遺伝子診断以上の倫理的、社会的、法的側面に対する配慮が必要である。伊藤は、家族性腫瘍の発症前遺伝子診断ガイドライン作成に倫理委員として関わるうちに、特に神経難病の遺伝子診断ガイドラインの必要性を痛感し、この研究に応募するに至った。また、昨年伊藤らが行ったALS患者および担当医師に対する国内・国際調査の結果、欧米に比べると割合で約3分の1と実施は少ないものの、既に発症前遺伝子診断が行われて

査結果を伝えること、およびフォローアップが患者・家族のQOLにどのような影響をもたらすかについての研究もほとんどなされていない。ちなみに家族性腫瘍の遺伝子素因診断に関しては、ハンチントン病遺伝子診断ガイドラインをも踏まえた実施ガイドラインが行われているが、遺伝子診断のもたらす患者QOLへの影響についての研究は、サイコオンコロジーの分野でもようやく緒についたばかりである。そこで、神経難病の遺伝子検査・遺伝子診断の倫理的、社会的、法的側面の問題点を考慮した、患者QOLの向上を目指した発症前遺伝子診断ガイドライン作成を行う。

おり、その一方でわが国患者の遺伝子診断に対する不安も無視できないことが分かった。さらに、民間企業がインターネットを通じて、カウンセリング体制が欠落したまま米国検査会社に委託する形で、安易に発症前診断の受注を開始している。このような状況では、患者の不安や絶望につながり、著しくQOLを低下させることにもなりかねない。そこで、厚生省研究班として、臨床に資するガイドラインを作成することが焦眉の急である。ガイドラインに則った研究・診療が行われることは、患者の権利を最優先にした医療の実践に他ならず患者のQOL向上に繋がる。

平成11年12月19日内閣総理大臣決定において、新しいミレニアム（千年紀）の始まりを目前に控え、人類が直面している課題に答え、新しい産業を生み出す大胆技術革新に取り組むこととし、これを新しい千年紀のプロジェクト、すなわち「ミレニアム・プロジェクト」とすることとされている。

ミレニアム・プロジェクトは、今後の我が国の経済社会に重要な情報化、高齢化、環境対応の三分野

について、技術革新を中心とした産学官共同の事業として実施される。

厚生省は、高齢化に対応したミレニアム・プロジェクトの一つとして、痴呆、がん、糖尿病、高血圧などの病気に関連する遺伝子を解明し、病気の予防、治療法などの確立、画期的な新薬の開発などの推進を目指して、「遺伝子解析による疾病対策・創薬推進事業」を実施する。

プロジェクトの目標は、2004年度を目途に、痴呆、がん、糖尿病、高血圧等の高齢者の主要な疾患の遺伝子の解明に基づくオーダーメイド医療を実現し、画期的な新薬の開発に着手することである。

本研究に関連する、痴呆（アルツハイマー病等）等神経疾患については、ア. 疾患関連遺伝子・薬剤反応性関連遺伝子を合わせて20以上発見すること。イ. 患者個人に対する最適な投薬等による治療成績の向上を図ること。ウ. 重症化を遅延させて、痴呆の推計入院患者数を20%削減する等の画期的な新薬の開発に着手することが目標となっている。なお、本事業の実施に当たって、生体試料の提供を通じて研究に参加する者の人権の保護に十分な配慮を行うことが求められる。したがって、本研究はまさしく、喫緊の課題に取り組む基礎研究である。

B. 研究方法

(1) この研究に関する国内・国外における研究状況及びこの研究の特色・独創的な点

米国では Promoting Safe and Effective Genetic Testing in The United States, Final Report of The Task Force on Genetic Testing, 1997 (Holtzman 1997, 濃沼信夫 2000 (伊藤, 濃沼らによって翻訳, 厚生科学研究所より本年出版予定))がある。

英国では Advisory Committee on Genetic Testing の下記の資料がある。

1. Code of Practice and Guidance on Human Genetic Testing Services Supplied Direct to Public (1997 Sep)
2. Report on Genetic Testing for Late Onset Disorders (1998 July)
3. Advice to Research Ethics Committees (1998 Oct)

ハンチントン病の遺伝子検査のためのガイドライン (1994年改訂) 米国 HD 協会と IHA/WFN HD のガイドライン 2 種も国際ハンチントン協会とはかり紹介する。

わが国では、現在検討中のものを含め、以下のようなガイドラインが行われようとしている。

- イ. 日本人類遺伝学会理事会倫理審議委員会：遺伝学的検査に関するガイドライン (第2版 2000)
- ロ. 家族性腫瘍研究会倫理委員会：家族性腫瘍における遺伝子診断の研究とこれを応用した診療に関する

るガイドライン (案) (第5版 1998)

ハ. 厚生省ミレニアムガイドライン：平成11年度厚生科学研究費補助金厚生科学特別研究事業「遺伝子解析による疾病対策・創薬等に関する研究における生命倫理問題に関する調査研究」遺伝子解析研究に付随する倫理問題等に対応するための指針 (未定稿 2000)

ニ. 科技庁遺伝子憲法：科学技術会議生命倫理委員会ヒトゲノム研究小委員会：ヒトゲノム研究に関する生命倫理についての基本ライン (未定稿 2000)

しかし、神経難病の発症前遺伝子診断ガイドライン、発症後遺伝子診断ガイドラインに関して、わずかに信州大学遺伝子診療部における、神経難病発症前遺伝子診断の内規があるものの非公開であり、全国レベルのガイドラインは皆無に等しく、本研究は文字通り嚆矢となる。

伊藤等は、家族性腫瘍研究会会員及び癌学会会員を対象に1997年に実施した、がん素因遺伝子診断の実施に関する調査結果と、同じく伊藤等が1998年に実施した神経難病に関する遺伝子検査・遺伝子診断実施状況の調査についての結果を比較検討し、ガイドラインを厚生省研究班が作成すべきことを確認した (伊藤道哉 1999)。家族性腫瘍研究会倫理委員として「家族性腫瘍における遺伝子診断の研究とこれを応用した診療に関するガイドライン (案)」を作成し、5度にわたって改訂した。それを踏まえて、上に列挙したものを含め、国外のガイドライン等関連文献の収集・整理・翻訳を行った。

倫理面への配慮

国外ガイドライン等関連資料の正確な紹介を行い、それら資料を踏まえ、さらに人類遺伝学会、家族性腫瘍研究会等の遺伝子診断ガイドラインを参考に、「神経難病の発症前遺伝子診断ガイドライン (案)」および「神経難病の発症後遺伝子診断ガイドライン (案)」を作成する。案を専門家に示し、改訂を行う。

ガイドラインそのものが、被検者、患者の人権擁護のためであり、本研究は、神経難病に関する遺伝子診断の、倫理的、法的、社会的役割を明らかにする意味を持つ。被検者、患者の人権を尊重するために、カウンセラーの育成、社会差別や障害の排除、被検者及び家族の社会的支援等、法的・行政的・経済的措置の早期実現の基として、ガイドラインの作成こそが喫緊の課題であり、それを本研究は目指している。

C. 研究結果

(1) 遺伝性神経変性疾患の概要と QOL の向上のため

に

神経変性疾患は、神経疾患の中でもいったん正常に発達した神経細胞が徐々に障害され、変性して死に至る、原因不明の疾患である。多くは、中年以降老年期にかけての成人発症であり、緩徐に進行する。

患者、家族が切実に希求するのは、なんといても原因究明と治療法の確立である。本年3月10日大阪大医学部の岡野栄之教授（神経機能解剖学）らのグループは、人間の胚性幹細胞（ES細胞）を使って、パーキンソン病など脳神経系の難病治療を目指す基礎研究を実施することを、同学部の倫理委員会に申請した。人間のES細胞を使った研究の申請は、国内では初めてである。岡野教授らは米国の研究者からES細胞の提供を受け、神経細胞に誘導する方法を研究し、さらに、動物を使って神経難病の治療に有効かどうかを確かめる計画である。ただし、人間へ直ちに応用することは、当面想定していないという。画期的治療が現れるまで、あるいは現れても、住み慣れた地域で、満足度の高い生活を続けていくためには、地域特性に応じた、QOLの向上のための支援システムを確立してゆく必要がある。特定疾患患者の生活の質（QOL）の向上に関する研究班の目的の一つは、そのために何が実施可能であり、何が実施困難かをはっきりさせることにある。分担者らは特に、遺伝に関する要因と患者家族のQOLとの関係を研究の主領域とする。

神経変性疾患の大部分は家系内に発症者のいない孤発例であるが、一部はMendelの遺伝が明らかな単一遺伝子病であり、遺伝性神経変性疾患と呼ばれる。変性疾患は、障害される神経細胞あるいは筋細胞の分布パターンと細胞の変性の様式によって特徴づけられている。最近の分子遺伝研究の飛躍的進歩は、遺伝疾患であれば途中の発症過程は不明のままでも、ポジショナルクローニングにより、原因遺伝子の同定を可能にした。今後、遺伝性神経変性疾患を研究して原因遺伝子を同定し、さらにそこから神経細胞死に至る過程を解明することで、臨床症状や病理所見の共通する孤発性生神経変性疾患の発症機序や治療法の解明に役立つことが期待されている。

以下、遺伝性神経変性疾患の中で、代表的な疾患についてQOLの向上の観点から概括する。遺伝子診断の、リスクと、ベネフィットについては、研究として緒についたばかりであり（Bird TD 1995, Thomas DB 1999）、本研究班の意義も大きい。

1. 脊髄小脳変性症

常染色体優性遺伝性のMachado-Joseph病(SCA3)、SCA1、SCA2、SCA6、SCA7、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症(DRPLA)は、原因遺伝子のCAGリピートの異常伸張により発症し、CAGリピート病、あるいは実際に翻訳されるため、ポリグルタミン病と呼ばれる。

他の3塩基配列CCG, CTG, GAAが伸張するものも含め3塩基配列病ともいわれる。従来、遺伝子の変異としては点変異、欠失、重複などが知られていたが、3塩基配列の異常伸張はヒトではじめて知られたまったく新しいタイプの変異である。CAGリピート病の特徴は、世代が進むごとに発症年齢が若年化すること、すなわち表現促進現象であるが、親から子への伝播に際してCAGリピートがさらに伸張することがその機序である。また、リピート数が多いほど発症年齢が若く、症状の程度が重くなることなど、多くのことがリピート数によって説明できることが判明している（Giunti P 1998, Malandrini A 1998, Koeppe AN, 1999, Zoghbi HY 1999）。

実際に変異遺伝子を導入した培養細胞は、リピート数の多いほどまた遺伝子量の多いほど細胞死を来しやすく、CAGリピートの異常伸張そのものが原因であることを示唆している。興味あることに周辺の他の配列をできるだけ削ってCAGリピートのみ近づけたコンストラクトの毒性が最も強い。このことからCAGリピートの部分が切り出されて細胞障害を来すのではないかという仮説が出されている。患者や異常遺伝子を導入した細胞や動物の神経細胞核内にユビキチン化された遺伝子産物を含む封入体が発見され、神経細胞死に関わるものとして注目されている。

SCA6は $\alpha 1A$ -Caチャンネル遺伝子が原因で唯一機能が知られている。ただしCAGリピート数が疾患でも21・33と他疾患では正常範囲内であり、発症機序は必ずしも同じではない可能性がある。

Friedreich失調症は原因遺伝子のGAAリピートの異常伸張や、点変異のホモ、あるいはヘテロの組み合わせで生じる、常染色体劣性遺伝性疾患である（Schuls L, 1997, Moseley ML, 1998）。

上述のように、脊髄小脳変性症は、病型分類の点でも、確定診断後の治療法の選択にしても、遺伝子検査の果たす役割はきわめて大きい。患者QOLの向上の観点では、リハビリテーションの治療計画に基づく、生活設計等意義が大きい。

遺伝子検査については、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症(DRPLA)に関し青柳閣郎らの研究がある。遺伝子検査のもたらす心理的インパクトについては、阿部康二1999らの研究がある。

2. Huntington病, 球脊髄性筋萎縮症

いずれも脊髄小脳変性症と同様CAGリピートの異常伸長により生ずる（Bennett RL, 1993, Brinkman RR, 1999）。後者は伴性劣性遺伝で原因はアンドロゲン受容体遺伝子である。現在、確立された治療法はないが、素因診断による人生設計を希望する方にとっては、遺伝子診断はQOLの向上の観点から容認される場合がある。

Huntington 病遺伝子検査のもたらす心理的インパクトについては、Huggis M 1990, Lipe H 1993, Haydon MR 1995, Almquist EW 1999, Bird TD 1999, Bunday S 1999, Kirkwood SC 1999, Decruyenaere M 1999, Sobel SK 2000 らの研究がある。

3. 筋萎縮性側索硬化症

遺伝性のものの一部において Cu/Zn SOD (SOD1) の 30 種以上の点変異やまれには欠失が原因である。

その変異の種類によって臨床症候や経過が異なる。神経病理所見は、後索・脊髄小脳路の変性や下位運動ニューロン細胞質内の Lewy 小体様ヒアリン封入体の特徴とし、後索型家族性筋萎縮性側索硬化症に相当するものが多い。発症機序について、SOD はスーパーオキシドを不均化する酵素であり、もし活性低下があれば、直接的にあるいは peroxynitrite を介して酸化ストレスを高め細胞障害を来す可能性が高い (Berger MM 2000, Jillian S 1999, Kelly JJ 1999, Traynor BJ 2000)。

実際、患者では SOD 活性が低下しているとの報告が多いが、あまり低下していない症例があることや、むしろ正常以上の SOD 活性を有するトランスジェニックマウスでも運動ニューロンの障害が起きることから、活性低下というよりは変異 SOD1 の存在が神経細胞の変性を惹起すると想定されている。免疫染色により SOD1 が患者の Lewy 小体様封入体の構成成分であることが知られているが、トランスジェニックマウスや変異遺伝子導入培養細胞にも類似の封入体凝集体が出現することから、変異蛋白が細胞骨格異常を来すという機序が考えられている。QOL の向上の観点から、発症前遺伝子診断がもたらすメリットについては、十分な研究がない (Miller RG 2000)。

4. Parkinson 病

ごく一部の常染色体優性遺伝性のもものでは α -synuclein の変異が原因であり、孤発性のももの Lewy 小体も含めその構成成分であることから発症に深く関わりと推測されている。synuclein は老人斑の非アミロイド成分として同定され、正常ではおもにシナプスに発現しているとされているが、本症の発症における役割の解明は今後の課題である。その機序はまだ十分解明されていない。わが国の Lewy 小体を伴わない常染色体劣性遺伝性パーキンソン症の原因遺伝子が同定され perkin と命名され研究が進行中である。QOL の向上の観点から、発症前遺伝子診断がもたらすメリットについては、十分な研究がない。Hutton JT 1999, Stern GM 1999, Feany MB 2000

5. Charcot - Marie - Tooth 病 (CMT) 1A 型, 圧過敏性

ニューロパチー, Dejerine - Sottas 病

髄鞘の異常を来す疾患であり、髄鞘の構成成分である PMP22 遺伝子の重複、欠失などで生じる。(De Jonghe P 1997, Shy ME 1999, Kamholz J 2000) QOL の向上の観点から、発症前遺伝子診断がもたらすメリットについては、十分な研究がない。

(2) QOL に配慮した神経難病の遺伝子診断ガイドライン作成に関する論点

- 1) インフォームドコンセント
- 2) 発症前遺伝子診断, 出生前診断・中絶の問題
- 3) 若年者診断
- 4) 血縁者への遺伝子情報の伝達方法の問題
- 5) 生命保険の問題
- 6) 遺伝子診断によるスクリーニングの問題

これらの諸問題について、問題解決を図るための基本的なステップとして、諸資料を整理することが何より大切となる。

(3) 患者家族の不安からみるガイドラインの必要性

筆者らは、遺伝子診断が患者家族の QOL に与えるインパクトを、調査研究によって明らかにする予定である。1998 年に日本 ALS 協会会員の患者・医師及び、WFN Research Group on Motor Neuron Disease メンバーの医師とその患者を対象に、郵送自計方式で実施した調査の概要は既に報告した (伊藤道哉 1999)。今年度はさらに詳細な分析を加えた。

1. ALS 担当医師 (国外). ALS 担当医師 (国外) 有効回答数 81, 回答率 35.1%. 平均年齢 45.8 ± 9.0 歳, 臨床経験 17.7 ± 9.9 年. 神経内科医 95.0%. ALS 遺伝子検査を「すべての患者に」「一部の患者に実施」を合わせると 62.3%で、「本人にのみ」27.3%, 「本人と家族」70.5%であった。

2. ALS 患者調査 (国内), 有効回答数 663, 回答率 46.1%. 59.8 ± 10.6 歳, 男女比, 13: 7. 不安が強い項目 (6 段階) は「家族の負担」4.3, 「病気の進行」3.9, であった。罹病期間別の不安の程度を解析してみると、「病気の進行」「死ぬこと」「医師から見はなされる」の項目が 1%有意 (分散分析) であり、その他の項目についても罹病期間が長くなればなるほど、不安が低下する傾向がみられた。

遺伝に関連して「家族の ALS 発症」は、平均点で 1.7 と比較的数値は低い。しかし、家族の発症に「全く不安がない」は、49.4%にとどまった。全 ALS 中の家族性 ALS の占める割合は 5・10%であるが、それに比べて、はるかに不安が大きいともいえる。わが国でも、ALS 等遺伝子診断の実

施が今後増えるであろうことは国際調査の結果からも推論される。

しかし現在、神経難病遺伝子診断ガイドラインは皆無に等しく、遺伝相談、カウンセリングの体制も不十分である。本研究班によって、発症前・発症後に関し、神経難病遺伝子診断ガイドラインの策定を早急に行う必要があると考える。

D. 考察

QOL に配慮した神経難病の遺伝子診断ガイドライン作成に関する以下の論点について具体的に考察を加えた。

1) インフォームドコンセント

インフォームドコンセント (IC) とは、患者および被検者本人が、医療措置について必要かつ十分な説明を受け、十分に理解した上での選択・同意・拒否である。

IC は、医療従事者・研究者と患者・被検者との間のコミュニケーションのプロセスを前提としており、単に医療行為の説明をしたり、治療や検査に対する同意を得ることのみを指すものではない。医療従事者・研究者は、患者・被検者が医療措置を受けるかどうか判断するのに必要な情報を、理解できる言葉で説明しなければならない。患者・被検者は、納得のいくまで質問し、内容を理解した上で、医療措置を受けるか否かを自由意思によって決定し、この自己決定は最大限尊重されなければならない。

分子遺伝学の進歩に即応し、患者家族の QOL 向上のため、「ALS 等神経難病遺伝子診断ガイドライン」の作成と普及に、本研究班が当たるべきである。本年度筆者らは、遺伝子診断に関する各種ガイドラインを収集精査した。特に IC について、骨格を以下のように捉えることとした。

1. 事前に目的・方法などを説明し、被検者の自由意思による同意を得る。
2. 原則として当該疾患の病名・病態・予後を被検者に知らせる。
3. 被検者に拒否権・撤回権があることを明示する。
- 4 被検者本人・家族に不利益がおよぶ可能性を明示する。
5. 遺伝子診断が研究的側面を含むことを被検者に説明する。
6. 被検者に同意能力がない場合は、本人の最善の利益を保護する代理人から同意を得る。
7. 被検者は検査結果を知ること知らされないでいることも選択できる。

筆者がその作成と改定に直接関わった、家族性腫瘍研究会ガイドライン (各論) では、説明事項として以下の要素を挙げる。

2-2-3 [説明事項]

対象者に対する口頭および文書による説明には、以下の事項が含まれていなければならない。

- i. 調べようとしている疾患の概要
- ii. 遺伝子検査の研究的側面
- iii. 遺伝子検査の目的
- iv. 遺伝子検査の方法
 - ・採取する試料および採取量
 - ・定期健康診断等が行なわれる場合は、その期間や追跡方法など
- v. 遺伝子検査の不確実性
 - ・偽陽性、偽陰性の意味、確定的な結果がでない可能性など
 - ・遺伝子に異常が見つかったも、必ずしも発症が正確に予想できるわけではないこと
 - ・責任遺伝子がまだ一部しか同定されていない場合は、陰性でも遺伝性であることが否定できないので、臨床症状などからハイリスクであることが疑われる場合は、定期健康診断などがすすめられること
- vi. 予想されるリスクと不利益
 1. 陽性という結果が得られたとき：
 - ・精神的打撃を受ける可能性があること
 - ・情報が漏洩した場合には、社会的差別を受ける可能性があること
 - ・家族との軋轢を生ずる可能性があること
 - ・子どもに遺伝する可能性があること
 2. 陰性という結果が得られたとき：将来的にもがんを発症しないという誤解を招く危険があること
保因家系で陰性だった場合、家系内の保因者との間に軋轢を生ずる可能性があること
- vii. 予想される利益
 1. 陽性という結果が得られたとき：
 - ・陽性と確定して、不確実性の不安から解放されること
 - ・発症のリスクを予測できること
 - ・予防的措置 (禁煙や特定の薬物の回避、定期健康診断の受診など) を選択できること
 - ・専門のカウンセラーによるカウンセリングが受けられること
 2. 陰性という結果が得られたとき：
 - ・陰性と確定して、不確実性の不安から解放されること
 - ・遺伝的素因をもたず、子どもにも遺伝しないことがわかること
- viii. 他者に対する利益

・医学的知見の獲得

ix. 遺伝子検査を受けなかったときに予想される利益と不利益

・不確実性の不安が残ることなど

x. その家族性腫瘍の浸透率

xi. 被検者を特定する記録の機密性と守秘される範囲

・被検者を特定する記録情報は守秘されること

・誰が結果および記録を見るのかということ

・検査結果や採取された血液サンプルなどの試料がどんな形でどこで利用されるかということ

・研究結果を学会や学術雑誌に公表する際も、個人や家系を特定する情報は守秘されること

xii. サンプルが他の研究に使用されることが予測される場合は、サンプルを二次的に使用してもよいかどうか

xiii. 将来新たに健康上の重要な情報（予防法などの医療措置を受けるかどうか、子どもを持つかどうかなど、ライフスタイルの選択にかかわるような情報）がみつかった場合、知らせて欲しいか否か

xiv. 遺伝子検査を受けるか否か、および研究への参加は自由であること研究への参加や検査を受けることを拒否しても不利益を受けないこと

xv. 遺伝子の異常が見つかったときに知らせてもらわないこともできること

・結果を知らされない場合には、その後の医療措置が行なわれにくくなること

xvi. リスクが高いという結果が得られたとき、親族に連絡して良いかどうか

xvii. 検査の費用（研究費による負担、保険適応の有無、自己負担分など）

xviii 相談や質問をするときの問い合わせ先

xix. 責任者の氏名、連絡先

2) 発症前遺伝子診断

発症前遺伝子診断に関しては、

1) 血縁者への遺伝子情報の伝達方法の問題、

2) 若年者診断の問題、

3) 生命保険加入の問題、

4) 出生前診断・人工妊娠中絶の問題、

等が検討されなければならない。

とりわけ、1) 血縁者への遺伝子情報の伝達については、

1. 遺伝情報開示の責任がどの程度発端者にあると考えるのか、

2. そのことを指示的に伝えるのかまたは非指示性を貫いてカウンセリングの過程で一緒に考えるのか、

3. 本人家族親族の状況・事情がどうなのか、

4. 守秘義務の解除をどうする、

5. 誰がどの時点でいかにだれにどれだけ開示するのか

等について、明確な指針を示す必要がある。

家族性腫瘍研究会ガイドライン（各論）では〔個別の対応〕として、以下のような配慮を求める。

「遺伝子検査の対象者が、同一家系内に複数いる場合であっても、遺伝子検査や関連する必要事項の説明および同意の取得は個別に行なわれなければならない。

ただし、被検者本人が他者の同席を希望した場合は、この限りではない。」

また、人類遺伝学会ガイドラインでは、「17. 出生前検査については現在の診断技術及び遺伝医学知識を考慮して、付記されるような見解の提示が可能である。診断後の対応については被検者の意向を尊重し、カウンセラーはこの意思決定に関与してはならない。なお、診断後、被験者が決断した内容の如何に拘わらず、必要に応じて、被験者およびその家族を精神的、社会的に支援する態勢を整えておくことが望まれる。」

米国 NIH ガイドライン (Holtzman NA 1997, 濃沼信夫 2000) では、守秘義務の中で、親族にいかに知らせるべきかについて、以下のような見解を示している。

「医療担当者は、被保険者の許可なくしては、家族に知らせてはならない義務がある。ただし極端な状況においては別である。

医療従事者による家族への情報の提供に関して、本特別委員会は、医学および生物医学・行動科学研究における倫理問題の研究に関する大統領委員会と医学研究所 (Institute of Medicine) による提言に同意する。この提言によれば、家族への情報の提供が許されるのは、理にかなった説得が十分行われたにも関わらず被検者（試料提供者）がそれを拒否している場合、情報を与えることができなければ、差し迫った深刻で取り返しのつかない被害を近親者に及ぼす可能性が高い場合、そして情報を得ることにより近親者がそうした害に気づくことができる場合である。検査結果が、近親者にとって深刻な意味を持つ場合には、担当者に説明の義務がかかってくる。担当者は被検者（試料提供者）に対し、何故近親者に情報を伝えなければならないかを説明し、情報を伝えること自体が不当な損害を相手に与えることの無いよう、いかにその情報を近親者に伝えるかについて相談に乗ることが必要である。不注意により、情報が漏れることが無いよう、細心の注意を払うことが必要である。

最近、米国人類遺伝学会の小委員会も近親者に対する情報の提供に関して、われわれと同様の方針を承認しているが、同時に「患者に対し、検査結果が意味するものと、近親者のリスクに関して、告知す

ることは、医療担当者の義務である。検査を行う前に、また、被検者（試料提供者）が検査結果を近親者に伝えることを拒否する場合にも、この検査結果が家族に対して意味するものを、告知する義務は、最も重要である」としている。本特別委員会は、担当者は被検者（試料提供者）に対し、担当者自身が定義するところの極限の状況を除いては、決して勝手に担当者が被検者（試料提供者）の家族に検査結果を伝えることはないことを、明らかにすることも、その義務の一部であると考えている。検査を受けることを考えている者が結果を家族に知らせたくないと考えた場合は、担当者がそれを知らせる、という印象が残ると、検査を拒否する者が出て来ると思われる。このことは、近親者への情報の提供を否定するのみならず、検査を依頼した本人にも影響を与えることになる。担当者は、近親者への告知を行う極限の状況に関しても、はっきりと説明する必要がある。」

3) 若年者診断の問題

若年者診断についても、親が検査を望み、子が検査を拒んでいる状況、逆に、子が検査を望み、親が検査に反対している場合の対応等様々な問題が山積している（Wertz DC 1994, Goldstein S 1999, Royal College of Paediatrics and Child Health: Ethics Advisory Committee 2000）。

未成年者をどのように年齢区分するかこれも大きな問題である。

ちなみに、厚生省石原班（筋ジス研究第3班 筋ジストロフィーの遺伝相談及び全身的病態の把握と対策に関する研究）では、イ. 6才未満、ロ. 6才以上11才未満、ハ. 11才以上16才未満、ニ. 16才以上20才未満の4群に分けて考えることを検討している（丸山英二、白井泰子、斉藤有紀子 私信 1999）。

ミレニアムガイドライン（未定稿）では、「(5・1・3・2) ヒト由来試料等提供者が未成年者であるときは、親権者等の代諾者がインフォームドコンセントを与えるものであること。ただし、未成年者が16歳以上である場合には、親権者等の代諾者とともに、その未成年者本人のインフォームドコンセントも必要であること。また、未成年者が16歳未満の場合であっても、その未成年者本人に十分な説明を行い、できる限りその未成年者からもヒト由来試料等提供の同意が与えられるように努めなければならない。」としている。

日本人類遺伝学会倫理審議委員会「遺伝医学的検査に関するガイドライン(案)」では、「8. 自主性に基づいて決定を行う権能がないと判断され、代理人により決定される場合、それは被験者の利益を保護するものでなければならない。したがっ

て、治療法、または予防法が明らかでない成人期以後に発症する遺伝性疾患について、小児期に遺伝子検査を行うのは避けるべきである。」との判断を示している。

また「15. 単一遺伝病のみならず、家族性腫瘍や多因子遺伝病にあっても、得られた個人情報や血縁者での発生予防や治療に確実に役立つ情報として利用できるのであれば、血縁者へ情報を開示し、その者が遺伝カウンセリングを受けられるように、被験者本人に勧める。遺伝情報を伝えることで患者の血縁者が蒙る重大な被害が確実に防止できると判断され、且つ、その血縁者からの情報開示の要望があり、さらに繰り返し被験者を説得しても同意が得られない場合、診断、予防、治療に限り情報を開示することは倫理的に許容される。しかし、情報を開示するか否かの判断はカウンセラー個人の見解によるのではなく、所轄の倫理委員会などにゆだねられるべきである。」としている。

家族性腫瘍研究会ガイドライン（各論）では以下のような配慮を求めている。

「2-2-8-1 未成年者に対する遺伝子検査

遺伝子検査は、被検者が未成年者であっても同意能力のある場合には、本人の同意を得て行なうものとする。未成熟等の理由で被検者本人に同意能力がない場合には、遺伝子検査が被検者本人に対して直接的利益となると見なされる場合に、親権者の同意を得て行なうことができる。例えば、本人に同意能力が備わるまで遺伝子検査を行なわないことで本人の得られる利益が著しく減少すると判断されるような場合がこれにあたる。未成年者に対しては、同意能力がある場合はもちろん、同意能力がない場合でも、本人の理解の程度に応じた説明がなされなければならない。」

米国 NIH ガイドライン（Holtzman NA 1997, 濃沼信夫 2000）では、こどもに対する遺伝子検査に関して、以下のような対応を求める。

「成人に達してから発症する遺伝病の検査を、こどもに対して実施するのは、そのこどもに対する直接的な医療上の利益が明らかであり、かつ成人に達するまで検査を差し控えることで、その利益が失われてしまう場合に限られる。「時宜を得た医学上の利益を、こどもが得ることができるこそ、こどもや大人に対する遺伝子検査を正当化できる最大の理由である」という点で、特別委員会は、米国人類遺伝学会や米国臨床遺伝学医師会と意見を同じくする。こどもの健康状態に関し、白黒がはっきりしない状態で生活を送ることが、いかに大変であるかは理解するものの、そうした困難は、こどもが将来大人になってから、遺伝子検査を受けることに関して自分自分で決心することができる可能性を取り上げてしまう理由とはな

らない、と特別委員会は考える。しかし(例えば家族性大腸腺腫症の場合のように)、陰性の検査結果が得られた時には、その後の定期的な診察・検査を受けずに済むという利益がその遺伝子検査を十分に正当化する場合もあることを、特別委員会は理解している。もちろん、この場合、逆に検査結果が陽性であっても、通常、治療はより年を経てから行われるということも考慮に入れても、である。加えて、特別委員会は、法的な成人という概念は少々恣意的なものであると考えている。例えば、特定の遺伝病に苦しんでいる家族がおり、その家族内の成人たちが遺伝子検査を受けようとする時、十代の後半にさしかかっている者たちは、やはり将来の不確実さや不安を軽減するために、自ら検査を受けたいと申し出るかも知れない。遺伝子検査が十代の子どもやさらに幼い子どもたちにはいかなる利益や不利益をもたらすかに関する研究が少しも行われていないという現状は、彼らにとって全く不幸である。検査そのものの信頼性や臨床的な有用性に関する問題のみならず、こうした問題に対する社会心理学的研究も積極的に推し進める必要がある、とわれわれは信じている。しかし、そうした研究により否定的な研究結果が出て来ないうちは、心理面での利益を仮定して、若年者に対して遺伝子検査を行うべきではない。」

神経難病の場合、治療法、予防法が明らかでないものがほとんどであり、より精緻なガイドラインを提示することが求められる。そこで、神経難病遺伝子診断を若年者に行う場合の指針を本研究班が示していかなければならない。

カウンセリングの非指示性について、特に神経難病遺伝子診断において、明確な治療法のないままに診断を行うことのメリットデメリットをはっきりさせた上で、今後検討されるべき問題である(Mischler EH 1998, Eiwyn G 2000, 千代豪昭 2000)。

日本人類遺伝学会倫理審議委員会:遺伝医学的検査に関するガイドラインでは以下のように、カウンセリングの要件を定めている。

「1. 遺伝カウンセリングは十分な遺伝医学的知識・経験をもち、カウンセリングに習熟した遺伝カウンセラーにより行われるべきである。

2. 遺伝カウンセラーはできる限り、正確で最新の情報を来訪者(以下クライアントという)に提供するように努めなければならない。これには疾患の頻度、自然歴、再発率(遺伝的予後)、さらに保因者検査、出生前検査、発症前検査、易罹患性検査などの遺伝学的検査についての情報が含まれる。遺伝性疾患は同一疾患であっても、その遺伝子変異、臨床像、予後、治療効果、などは異質性に富んでいることが多く、遺伝カウンセリングに携わるも

のはこれらに十分に留意しなければならない。

3. これらの説明にあたっては、遺伝カウンセラーはできる限りクライアントに理解可能な平易な言葉で行う。クライアントの依頼があれば、またその必要があると判断された場合は、クライアント以外の人物の同席を考慮する。説明内容は病歴簿に記載し、一定期間保存する。

4. 遺伝カウンセリングでは、検査の目的、方法、内容(メリットおよびデメリット)、精度、特に不可避な診断限界、および実施にあたっての危険性などの情報は正確に、被検者に伝えられなければならない。説明は口頭に加えて、各疾患ごとに文書を用いて行い、遺漏なきように努める。」

米国 NIH ガイドライン (Holtzman NA 1997, 濃沼信夫 2000) では、遺伝カウンセリングに関して、以下のような対応を求める。「生殖に関する決定に助言を与える検査に関しては、個人もしくは夫婦の信念および価値観が、最も尊重されるべきであり、この姿勢を貫くためには、指示的な態度を取らないことが重要である。インフォームドコンセントを得る過程を通じて、この指示的な態度を取らず、両親の自発的な決心を優先するという姿勢を確立できる。」

5) 生命保険の問題

米国 NIH ガイドライン (Holtzman NA 1997, 濃沼信夫 2000) では、守秘義務として以下の配慮を厳しく求める。

「遺伝子検査を、いかなる目的に用いる場合でも、情報の機密性を維持することは、欠かせないものである。

(1) 検査結果は、あらかじめ被検者(試料提供者)が情報の開示に関して同意した相手以外には、決して知らせてはならない。こうした情報を伝える手段に関しては、その資格のない個人や機関に検査結果が入手されてしまう可能性が最も少ない手段を選ぶべきである。いかなる場合でも、被検者(試料提供者)により書かれた同意書なくして、照合表の添付された検査結果が雇い主や保険業者、あるいは政府の機関といった外部の者たちの手に渡ることがあってはならない。年少者に関して得られた同意書は、本人が成人に達すれば失効する。

検査結果が明記されていない個人や機関に渡るとは決してない、ということが保証されなければ、保険に加入できなくなったり、職場を追われたりすることなどを恐れて、遺伝子検査を拒否する者が出ると考えられる。照合表なしの集計された検査結果を、統計を取ったり計画を立てるために、政府機関に報告することは差し支えないと考えられる。」

人類遺伝学会ガイドラインでは「遺伝カウンセリングおよび遺伝学的検査などの遺伝医療に関与する

者は、それを受ける者(以下被験者)ならびにその家族の人権を守り、被験者らが特定の染色体核型、特定の変異遺伝子を保有するが故に不当な差別を受けることがないように、また、必要に応じて適切な医療及び支援を受けることができるように努めるべきである。遺伝学的検査に関しては、被験者自身の決定を尊重しなければならない。」として、差別を排除する姿勢を示している。

米国では、2月8日に、クリントン大統領が、連邦政府職員の採用や昇進に当たり、遺伝情報による差別を禁止する大統領令に署名した。さらに、Daschle, Slaughter 両議員が1999年に提出した、民間企業において遺伝情報による雇用、昇進の差別を禁止する法案にも強い指示を示した。

情報開示の方向と、プライバシー保護が錯綜する中で、生命保険加入制限等、遺伝情報による神経難病患者の実態を調査し、精緻なガイドラインを本研究班が整備してゆくことが重要となる。

6) 遺伝子診断によるスクリーニングの問題

米国 NIH ガイドライン (Holtzman NA 1997, 濃沼信夫 2000) では、新生児スクリーニングに関して、以下のような対応を求める。

「(1)新生児スクリーニングに関し、インフォームドコンセントを取得しない場合は、そのスクリーニングが臨床検査として妥当なものであり、かつ臨床的にも有用であることが確立されていなければならない。また、スクリーニングの意味する内用を理解するに十分な情報を両親に提供しなければならない。NIH 本特別委員会は、そのスクリーニングにより同定される患児の予後を改善するための手法が、既に安全かつ有効であると証明されていることをもって、その検査は「臨床的に有用である」と定義する。新生児スクリーニングにおいて、スクリーニングを受けた乳児が、鎌状赤血球貧血や他の遺伝病の保因者(ヘテロ接合体)であると判ることは、将来そのような病気の子どもが生まれるリスクが高いということとその両親に教えてくれるものの、スクリーニングを受けた乳児に直接的な利益をもたらすわけではない。

したがって、こうしたリスクを持つ両親を同定するために新生児スクリーニングを利用し、あらかじめ(スクリーニングを実施する前に)両親に対し、その意図を伝え、インフォームドコンセントを書類として得た上で行わなければならない。もちろん、本特別委員会は、新生児スクリーニングのプログラムが、早期の診断と予防的治療法の開発により、多くの遺伝病に関し、その重荷を有意に軽減していることを認めている。しかし、検査の妥当性の検討が十分でなく、その臨床的な問題点を軽減したり予防したりする手法が確立されないうちに、新生児スクリ

ーニングに用いられる場合もある。最近、開催された嚔胞性纖維症に関する共通の認識を育てるための会議では、新生児に対して嚔胞性纖維症のスクリーニングを日常的に行うことを正当化するだけの証拠は得られていない、と結論している。

(2)その疾患を診断するための新生児スクリーニングは存在するものの、その検査の妥当性や、臨床的な有用性が証明されていない場合には、検査の実施に先だって、親よりインフォームドコンセントを得て、書類として残すことが必要となる。特別委員会は、新生児スクリーニングのために収集されたサンプルが、新たな検査法の開発のための重要な資源となることも、認識している。被検者(試料提供者)である新生児を同定できるこれらのサンプルに氏名を始めとする情報が附属する場合には、両親のインフォームドコンセントを得る必要があると、特別委員会は信じる。」

わが国において、遺伝子検査によるマススクリーニングが妥当性を持つかどうかは今後大いに議論されるべき事柄であり、海外においても実に慎重な議論が繰り返されている(Beauchamp DE 1999)。特に遅発性の神経難病に関して、発症前にスクリーニングを行うことの意味はきわめて少ないと考える。

E. 結論

先行研究を網羅的に精査し、神経難病の発症前及び発症後の遺伝子検査ガイドラインの必要性について、様々な角度から検討を加えた。遺伝子検査一般についてのガイドラインは、厚生省のいわゆる「ミレニアムガイドライン」や「科学技術会議生命倫理委員会ヒトゲノム研究小委員会：ヒトゲノム研究に関する生命倫理についての基本ライン、平成12年1月28日」を基礎とする、いわゆる「遺伝子憲法」の制定等が進められている。これらを踏まえて、神経難病の発症前及び発症後の遺伝子検査について、各論的なより精緻なガイドラインがもとめられることとなる。治療法の確立されていない神経難病について、遺伝子検査を行うことは、患者・家族の人権の保護の観点から、特に慎重な配慮が必要である。

さらに遺伝子検査と患者家族のQOLの関係は、必ずしも明らかではなく、今後の精査が不可欠である。したがって、特定疾患患者家族のQOL向上のために、より精緻なガイドラインの整備と、遺伝子検査が患者家族のQOLにもたらすインパクトを解明することこそが焦眉の急であり、それに本研究班が引き続き取り組むことが喫緊の課題である。

文献

・Almqvist EW, Bloch M, Brinkman R, et al. A worldwide assessment of the frequency of suicide,

- suicide attempts or psychiatric hospitalization after predictive testing for Huntington disease. *Am J Hum Genet* 1999; Vol. 64; pg. 1293
- Alzheimer's screening? Not yet say physicians *Clinica: World Medical Device News, Richmond*; May 20, 1996, Iss. 706; pg. p. 18, 1 pgs
 - Arikawa E, Hoffman EP, Kaido M, et al. :The frequency of patients with Dystrophin abnormalities in a limb-girdle patient population. *Neurology* 1991; Vol. 41; pg. 1491
 - Beauchamp DE, Steinbock B: *New Ethics for the Public's Health*, Oxford University Press, 1999.
 - Bennett, RL: *The Practical Guide to the Genetic Family History*, Wiley, 1999.
 - Bennett RL, Bird TD, Teri L: Offering predictive testing for Huntington disease in a medical genetics clinic: Practical applications. *J Genet Counseling* 1993; Vol. 2; pg. 123
 - Berger MM, Kopp N, et al. : Detection and cellular localization of enterovirus RNA sequences in spinal cord of patients with ALS, *Neurology*, Jan 2000, Vol. 54; pg. 20
 - Billings PR, Kohn MA, de Cuevas M, et al. : Discrimination as a consequence of genetic testing. *Am J Hum Genet* 1992; Vol. 50; pg. 476
 - Bioprocess technology; *Applied Genetics News, Stanford*; Jan 1995; Vol. 15, Iss. 6; pg. pp. 1
 - Bird TD, Bennett RL: Why Do DNA Testing? Practical and ethical implications of new neurogenetic tests. *Ann Neurol* 1995; Vol. 38; pg. 141
 - Bird TD. Outrageous fortune: The risk of suicide in genetic testing for Huntington disease. *Am J Hum Genet* 1999; Vol. 64; pg. 1289
 - Bonn D; Anticipating the future by counting DNA triplet repeats ; *Lancet* ; Mar 15 1997; Vol. 349, Iss. 9054; pg. 782
 - Brinkman RR, Mezei MM, Theilmann J, et al. The likelihood of being affected with Huntington disease by a particular age, for a specific CAG size. *Am J Hum Genet* 1997; Vol. 60; pg. 1202
 - Bunday S; Few psychological consequences of presymptomatic testing for Huntington disease; *Lancet* Jan 4 1997; Vol. 349, Iss. 9044 pg. 4
 - Byrne TN., EC. Benzel, SG. Waxman: *Diseases of the Spine and Spinal Cord*, Oxford University Press, 2000.
 - Carter D., Murphy D. : *Molecular neuroscience*, Longman, 1999.
 - Cohen WR. : *Complications of Pregnancy*, Lippincott, 2000.
 - De Jonghe P, Timmerman V, Nelis E, et al. Charcot-Marie-Tooth Disease and related peripheral neuropathies. *J Peripheral Nerv Syst* 1997; Vol. 2; pg. 370
 - Decruyenaere M, Evers-Kiebooms G, et al. : Psychological functioning before predictive testing for Huntington's disease, *J Med Genet*, Vol. 36. 1999, pg. 897
 - Edwards RB: *Advances in Bioethics*. Vol. 5, JAI Press, 1999.
 - Elwyn G, Gray J, Clarke A: Shared decision making and non-directiveness in genetic counselling. *J Med Genet* 2000; Vol. 37; pg. 135
 - Faraone SV, Tsuang MT, Tsuang DW: *Genetics of Mental Disorders*, Guilford Press, 1999.
 - Feany MB, Bender WW: A Drosophila model of Parkinson's disease, *Nature*, Mar 23 2000, Vol. 404, pg. 394
 - Flusberg HT: *Neurodevelopmental Disorders*, MIT Press, 1999.
 - Garvican L; Effectiveness of genetic testing in certain diseases must be evaluated ; *BMJ*; Aug 8 1998; Vol. 317, Iss. 7155; pg. 417
 - Gharehbaghi-Schnell B, Finsterer J, Korschineck I, et al. : Genotype-phenotype correlation in myotonic dystrophy. *Clin Genet* 1998; Vol. 53; pg. 20
 - Giunti P, Sabbadini G, et al. : The role of the SCA2 trinucleotide repeat expansion in 89 autosomal dominant cerebellar ataxia families, Frequency, clinical and genetic correlates, *Brain*; 1998; Vol. 121; pg. 459
 - Goetz ChG, Pappert EJ: *Textbook of Clinical Neurology*, W. B. Saunders, 1999.
 - Goldstein S, Cecil R; *Handbook of Neurodevelopmental and Genetic Disorders in Children*, Guilford Press, 1999.
 - Gottweis H: *Governing Molecules*, MIT Press, 1998.
 - Guidelines for the molecular genetics predictive test in Huntington's disease. *Neurology* 1994; Vol. 44; pg. 1533
 - Hannun YA., Boustany RM: *Apoptosis in Neurobiology*, CRC Methods in Neuroscience, 1999.
 - Hayden MR, Bloch M, Wiggins S. : Psychological effects of predictive testing for Huntington's disease. *Behav Neurol Movement Disord* 1995; Vol. 65; pg. 201
 - Holtzman NA, Watson MS: *Promoting Safe and Effective Genetic Testing in the United States*, Final Report of the Task Force in Genetic

Testing, NIH, 1997, Reprinted by Johns Hopkins University Press, 1997.

• Huggins M, Bloch M, Kanani S, et al. :Ethical and legal dilemmas arising during predictive testing for adult-onset disease: The experience of Huntington disease. *Am J Hum Genet* 1990; Vol. 47; pg. 4

• Hull DL., Ruse M: The Philosophy of Biology, Humphreys M; DNA profiling of detained patients; *Lancet* Mar 7 1998; Vol. 351, Iss. 9104; pg. 760

• Hutton JT, Dippel RL: Careing for the Parkinson Patient, Golden Age Books, 1999.

• Jillian S. Parboosingh, Vincent Meininger, Diane McKenna-Yasek; Robert H. Brown, Jr, Guy A. Rouleau: Deletions Causing Spinal Muscular Atrophy Do Not Predispose to Amyotrophic LaterALSclerosis, *Archives of Neurology* : Jun 1999, Vol. 56 ,pg. 71

• Jenkinson C, Fitzpatrick R, Brennan C, Swash M: Evidence for the validity and reliability of the ALS assessment questionnaire: The ALSAQ-40, *Amyot Lat Scler* 1999; Vol. 1, pg. 33

• Jones KJ, Kim SS, North KN: Abnormalities of dystrophin, the sarcoglycans, and laminin a2 in the muscular dystrophies. *J Med Genet* 1998; Vol. 35; pg. 379

• Kamholz J, Menichella D, et al. 'Charcot-Marie-Tooth disease type 1, Molecular pathogenesis to gene therapy, *Brain* 2000; Vol. 123; pg. 222

• Kelly JJ: Amyotrophic LaterALSclerosis: A Synthesis of Research and Clinical Practice , *Archives of Neurology*: November 1999, Vol. 56 ,pg. 1418

• Kendall PC., Butcher JN., Holmbeck GN.: Handbook Research Methods in Clinical Psychology , 2nd ed., Wiley, 1999.

• Kirkwood SC, Siemers E, Stout JC, et al.: Longitudinal Cognitive and Motor Changes Among Presymptomatic Huntington Disease Gene Carriers, *Archives of Neurology*: May 1999 , Vol. 56 ,pg. 56

• Koppen AH, Dickson AC, et al.: Synapses in the Hereditary Ataxias, *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*: July 1999; Vol. 58; pg. 748

• Kuska B: New diagnostic criteria for HNPCC are on the way; *Journal of the National Cancer Institute*; Jan 1 1997; Vol. 89, Iss. 1; pg. 11

• Levy-Lahad E, Bird TD. : Genetic factors in Alzheimer's disease: A review of recent advances. *Ann Neurol* 1996; Vol. 40 ; pg. 829

• Lipe H, Schultz A, Bird TD: Risk factors for

suicide in Huntington's disease: A retrospective case controlled study. *Am J Med Genet* 1993; Vol. 48; pg. 231

• Malandrini A, Galli L, et al. : CAG Repeat Expansion in an Italian Family with Spinocerebellar Ataxia Type 2 (SCA2): A Clinical and Genetic Study, *Eur Neurol* 1998; Vol. 40; pg. 164

• Marshall E; Gene tests get tested; *Science* Feb 7 1997; Vol. 275 Iss. 5301; pg. 782

• McGleen T, Wiesing U, Ewald F: Genetics and Insurance, BIOS, 1999.

• Merz JF; Testing for Alzheimer's ; *Science*; Aug 28 1998; Vol. 281, Iss. 5381; pg. 1288

• Metcalfe J : The Brain: Degeneration, Damage and Disorder, Springer, 1998.

• Mischler EH; Cystic fibrosis newborn screening: impact on reproductive behavior and implications for genetic counseling. ; *Pediatrics*; Jul 1998; Vol. 102, Iss. 1; pg. 44

• Miller RG, Anderson FA, et al. : The ALS Patient Care Database, GoALS, design, and early results, *Neurology*, Jan 2000, Vol. 54 ; pg. 53

• Moseley ML, Benzow KA, Schut LJ, Bird TD, et al. : Incidence of dominant spinocerebellar and Friedreich triplet repeats among 361 ataxia families. *Neurology* 1998; Vol. 51; pg. 1666

• Moulton G; Surgeons have critical role in genetic testing decisions, medical, legal experts say ; *Journal of the National Cancer Institute*; Jun 3 1998; Vol. 90, Iss. 11; pg. 804

• Mueller S : Interdisciplinary Approaches to Gene Therapy, Legal, Ethical and Scientific Aspects, Springer, 1997.

• Nance MA: Clinical aspects of CAG repeat diseases. *Brain Pathol* 1997; Vol. 7; pg. 881

• Nelson N; Cancer Genetics Network gets under way with 5 years of funding ; *Journal of the National Cancer Institute* Jan 1 1997; Vol. 89, Iss. 1; pg. 10

• Nicholi RM: The Harvard Guide to Psychiatry, 3rd ed. Harvard University Press, 1999.

• Nicole Helbecque; The role of a triplet repeat sequence of the very low density lipoprotein receptor gene in plasma lipid and lipoprotein level variability in humans; *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*, Dallas; Nov 1997; Vol

• Nippert I, Neitzel H, Wolff G: The New Genetics; From Research into Health Care, Springer, 1999.

• O'Connor B; More collaboration is needed about

- benefits of new genetic screening tests ; BMJ; Aug 15 1998; Vol. 317, Iss. 7156; pg. 471
- Otabe S; Mutation screening of the human UCP 2 gene in normoglycemic and NIDDM morbidly obese patients: lack of association between new UCP 2 polymorphisms and obesity in FrenchCaucasians.;Diabetes ; May 1998; Vol. 47,Iss. 5; pg. 840
 - Ott J:Analysis of Human Genetic Lincage,3rd ed. Johns Hopkins University Press, 1999.
 - Parboosingh JS, Figlewicz DA, Krizus A, et ALSpinobulbar muscular atrophy can mimic ALS: The importance of genetic testing in male patients with atypical ALS. Neurology 1997; Vol.49; pg. 568
 - Pust SM;Neurogenetics,Oxford University Press, 2000.
 - Rosenberg, RogerN:DNA-triplet repeats and neurologic disease; Editorial; New England Journal of Medicine, Boston;Oct 17, 1996; Vol. 335, Iss. 16; pg.1222, 3 pgs
 - Royal College of Paediatrics and Child Health:Ethics Advisory Committee :Guidelines for the ethical conduct of medical reseachi involving children. Arch Dis Child 2000;Vol.82;pg.177
 - Schuls L, Georgios A, Przuntek H, et al. Friedreich's ataxia: Revision of the phenotype according to molecular genetics. Brain 1997; Vol.120; pg. 2131
 - Shy ME, Kamholz J, LovelaceRE:Charcot - Marie - ToothIDisorders, AnnALS of the New York Academy of Sciences Vol.882, 1999
 - Sobel SK, Cowan DB:Impact of Geentic Testing for Huntington Disease on the Family System, Am J Hum Genet 2000; Vol.90 ; pg. 49
 - Stern GM:Advances Neurology Vol. 80, Parkinson's Disease, Lippincott, 1999.
 - Strachen T, Read AP:Human Molecular Genetics, 2nd. ed. BIOS, 1999.
 - The ad hoc committee on genetic testing/insurance issue. Background statement. Am J Hum Genet 1995; Vol.56 ; pg. 327
 - The Blue Sheet, Chevy Chase; AMA trustees to evaluate genetic testing and insurance issues as directed by assoc. delegates; Drug Research Reports: Jul 3, 1996; Vol. 39, Iss.27; pg. p.10, 4 pgs
 - The Blue Sheet, Chevy Chase; Proposed genetic testing definition of testing considered by ELSI task force; Drug Research Reports: Nov 22, 1995; Vol. 38, Iss. 47; pg. 9
 - The Blue Sheet, Chevy Chase;Virginia, Maryland enact genetic privacy laws, CRG attacks DoD genetic registry in amicus brief; Drug Research Reports: Apr 17, 1996; Vol. 39, Iss. 16; pg. 4
 - Thomas CE, Kalyanaramanan B.:Oxygen RadicALS and the Disease Process, Harwood Academic Press, 1997.
 - Thomas DB:Risks and Benefits of DNA Testing for Neuronetic Disorders, Sem Neurology Vol. 19, pg. 253
 - Thurmon TF:Medical Genetics, Parthenon Publishing, 1999.
 - Toone JR; Early amniocentesis for biochemical genetic prenatal diagnosis ; Lancet; Apr 18 1998; Vol. 351, Iss. 9110; pg. 1207
 - Traynor BJ, Codd MB, Corr B, Forde C, Frost E, Orla Hardiman: Amyotrophic LaterALSclerosis Mimic Syndromes: A Population-Based Study , Archives of Neurology : January 2000, Vol. 57 ,pg.109
 - Trippitelli CL; Pilot study on patients' and spouses' attitudes toward potential genetic testing for bipolar disorder. ; American Journal of Psychiatry Jul 1998; Vol. 155, Iss. 7;pg. 899
 - Wells RD; Triplet repeat diseases in man, microbes, and molecule; American Journalof Psychiatry Jun 1997; Vol. 154, Iss.6; pg. 887
 - Wertz DC, Fanos JH, Reilly PR: Genetic testing for children and adolescents. Who decides? JAMA 1994; Vol. 272 ; pg. 875
 - Wildhagen MF: Costs, effects, and savings of screening for cystic fibrosis gene carriers. ; Journal of Epidemiology & Community Health Jul 1998; Vol. 52, Iss. 7; pg. 459
 - World Medical Device News, Richmond; SKB & Stanford collaborate on genetic screening/genomics; Clinica: Nov 6, 1995, Iss. 679; pg. p. 19
 - Younger DS:Motor Disorders, Lippincott, 1999.
 - Zigmond MJ. et al.:Fundermental Neuroscience, Academic Press, 1999.
 - Zoghi HY, Swaiman KF: Spinocerebellar Degeneration, in Swaiman KF:Pediatric Neurology. Mosby 1999;pg.792
 - 阿部康二: 脊髄小脳変性症の臨床, 新興医学出版社, 1999.
 - 青柳閣郎, 林辺英正, 池内健他: 遺伝子解析により早期に診断し得た歯状核赤核・淡蒼球ルイ体萎縮症の1女児例, 小児科臨床, 52(6), 1999, pg. 1043
 - 遺伝医学的検査に関するガイドライン 日本人類

遺伝学会倫理審議委員会 Journal of Human Genetics, Vol. 45, No. 2, 2000, pp. 3

・伊藤 道哉：神経難病の遺伝子検査・遺伝子診断と患者 QOL に関する研究，厚生省特定疾患調査研究班特定疾患に関する QOL 研究班 平成10年度研究報告書，1999；pg.177.

・Bach JR;大澤真木子訳：神経筋疾患の評価とマネジメントガイド，診断と治療社，1999.

・Holtzman NA;濃沼信夫 監訳：遺伝子検査ガイドライン，厚生科学研究所，2000.

・後藤文夫他：Annual Review 神経 1999，中外医学社，1999.

・後藤文夫他：Annual Review 神経 2000，中外医学社，2000.

・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，2000.

・別冊医学のあゆみ，神経疾患，医歯薬出版，1999.

・別冊日本臨床，神経症候群 2，変性疾患，脱随疾患，中毒性疾患，日本臨床社，1999.

・W.P.Phillips:臨床神経学辞典，医学書院，1999.

F. 研究発表

1. 論文発表

・濃沼 信夫，伊藤 道哉，山崎 壮一郎：遺伝子情報の社会的インパクトに関する研究，第19回医療情報学連合大会論文集，718-719，1999

・N. Koinuma, M. Ito, S. Yamasaki : Perspective on QOL improvement of ALS patients, 6th Annual Conference of the International Society for Quality of Life Research, 3~6 Nov. 1999, Barcelona, Spain, Quality of Life Research, 8 (7), 622, 1999

・伊藤 道哉 他：ALS 遺伝子検査ガイドラインの作成と普及に関する課題。厚生省特定疾患 特定疾患に関する QOL 研究班平成 11 度班会議プログラム，p. 53, 1999.

・伊藤 道哉：ALS 患者の闘病期間と不安に関する研究。日本生命倫理学会第 11 回年次大会プログラム・予稿集，45，1999.

・山崎壮一郎，伊藤道哉，濃沼信夫：遺伝子診断に対する市民の不安。日本生命倫理学会第 11 回年次大会プログラム・予稿集，73，1999.

・伊藤 道哉：チーム医療とクリティカルパス，ブラクティス，16 (4)，388-392

・濃沼 信夫，伊藤 道哉，山崎壮一郎：ALS 医療の現状と課題，日本公衆衛生雑誌，46 (10)，394, 1999.

・伊藤 道哉，山崎壮一郎，濃沼信夫：ALS 遺伝子診断ガイドラインの必要性，病院管理，36 Suppl. 165, 1999.

・山崎壮一郎，伊藤 道哉，濃沼信夫，氏家靖浩：

遺伝子診断についての臨床医の意識，病院管理，36 Suppl. 171, 1999.

・伊藤 道哉：神経難病の遺伝子検査・遺伝子診断と患者 QOL に関する研究，厚生省特定疾患調査研究班 特定疾患に関する QOL 研究班 平成 10 年度研究報告書，177-191, 1999.

・伊藤 道哉：素因遺伝子診断によるがん予防の社会的意味，第 5 回家族性腫瘍研究会市民公開討論会手引き，27-31，1999.

2. 学会発表

・伊藤 道哉：素因遺伝子診断によるがん予防の社会的意味，第 5 回家族性腫瘍研究会市民公開討論会，東京，1999. 6.

・伊藤 道哉：遺伝子素因診断の経済分析，第 2 回東北家族性腫瘍研究会セミナー，仙台，1999. 9.

・伊藤 道哉，山崎壮一郎，濃沼信夫：ALS 遺伝子検査ガイドラインの必要性，第 4 回，日本病院管理学会，千葉，1999. 10.

・山崎 壮一郎，伊藤 道哉，濃沼信夫，氏家靖浩：遺伝子診断についての臨床医の意識，日本病院管理学会，千葉，1999. 10

・濃沼 信夫，伊藤 道哉，山崎壮一郎：ALS 医療の現状と課題，日本公衆衛生学会，大分，1999. 10

・伊藤道哉，山崎 壮一郎，濃沼信夫：ALS 患者の闘病期間と不安に関する研究。日本生命倫理学会第 11 回年次大会，1999. 11.

・山崎 壮一郎，伊藤道哉，濃沼信夫：遺伝子診断に対する市民の不安。日本生命倫理学会第 11 回年次大会，千葉，1999. 11

・濃沼 信夫，伊藤 道哉，山崎 壮一郎：遺伝子情報の社会的インパクトに関する研究，第 19 回医療情報学連合大会，横浜，1999. 11

・伊藤 道哉 他：ALS 遺伝子検査ガイドラインの作成と普及に関する課題。厚生省特定疾患 特定疾患患者の QOL 向上に関する研究班平成 11 度班会議，東京，1999. 12.

・N. Koinuma, M. Ito, S. Yamasaki : Perspective on QOL improvement of ALS patients, 6th Annual Conference of the International Society for Quality of Life Research, 3~6 Nov. 1999, Barcelona, Spain, 1999. 11

伊藤 道哉：神経難病地域支援システムの確立をめざして，平成 11 年度神経難病研修会，佐沼，2000. 3.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 該当なし

2. 実用新案登録 該当なし