

5) 「国立成育医療センター遺伝診療科の活動」

国立成育医療センター遺伝診療科 奥山 虎之

国立成育医療センターは2003年3月に開院した小児・周産期を専門とする医療施設で、わが国で5番目のナショナルセンターである。成育医療は従来の小児医療の枠をこえ、小児慢性疾患のキャリアオーバー症例の診療や次世代の健全な育成をも視野に入れた医療であるため、「遺伝子診療」は重要な部門のひとつである。国立成育医療センターの遺伝診療科は、開院と同時に新設された診療科で、医師3名（医長1、医員1、レジデント1）、専属の看護師1名および遺伝カウンセラー1名（非常勤）から構成されている。医長と医員は臨床遺伝専門医（医長は指導医）であり、遺伝カウンセラーは、わが国でただ一人の米国での遺伝カウンセラー資格を有している。

遺伝診療科は、小児期の先天異常症、奇形症候群、染色体異常症の診療やフォローアップのほか、遺伝病の既往のある家族の出生前診断、家族性腫瘍や成人期発症の神経疾患の発症前遺伝子診断など遺伝子診断やそれに伴う遺伝カウンセリングを中心に活動している。

当院の特徴のひとつは、ほぼ完全なペーパーレス電子カルテシステムを採用していることである。このシステムは、カルテに記載された個人の診療情報が漏洩する恐れが比較的高いことである。そこで、遺伝診療科が中心になり、医療情報室や運営部と協力して遺伝子に関連した個人情報電子カルテから切り離し遺伝診療科で独自に保管するシステムを構築した。

当センターでは、遺伝子検査規程を策定し、平成15年6月より施行している。これは、最近発表された10学会合同の「遺伝学的検査に関するガイドライン」に準拠した形で、国立成育医療センター全体で行なわれるすべての遺伝学的検査を施行できるようにするためにそのプロセスを規程したものである。この規程では、遺伝子検査がカウンセラーの自発的意思に基くものか、被験者が小児の場合に代諾で検査を行なうことが妥当であるかなどの問題について遺伝診療科が事前のカウンセリングで確認することをすべての遺伝子検査について義務づけている。

周産期医療を行なう当センターでは、出生前診断に伴う問題はきわめて重要である。最近、胎児診療科と遺伝診療科が共同して、出生前遺伝子診断およびそれに伴う遺伝カウンセリングのフローを決めた。現在、出生前遺伝子検査のマニュアル作成を進めている。

第1回 全国遺伝子医療部門連絡会議 出席者名簿

所 属 施 設	氏 名
北海道大学 医学部附属病院 臨床遺伝子診療部	山田 秀人
旭川医科大学 附属病院 遺伝子診療カウンセリング室	蒔田 芳男
東北大学 医学部附属病院 遺伝科	松原 洋一
山形大学 医学部附属病院 医学部情報構造統御学講座皮膚科学分野	三橋 善比古
群馬大学 大学院医学系研究科 小児生体防御学	鬼形 和道
群馬大学 大学院医学系研究科病態制御内科学	山田 正信
自治医科大学 遺伝カウンセリング室	桃井 真里子
自治医科大学 遺伝カウンセリング室	山形 崇倫
自治医科大学 遺伝カウンセリング室	久米 晃啓

獨協医科大学病院 循環器内科	小林 直彦
獨協医科大学病院 産婦人科	渡辺 博
獨協医科大学病院 臨床検査医学	菱沼 昭
千葉大学 医学部附属病院 検査部	野村 文夫
筑波大学 附属病院 臨床医学系	小野寺 雅史
杏林大学 医学部附属病院 小児科	小野 正恵 (別所主任教授 代理)
慶應義塾大学病院 産婦人科	末岡 浩
昭和大学 産婦人科	関沢 明彦
東京大学 医学部附属病院 神経内科	後藤 順
東京医科歯科大学大学院 血流制御内科学	吉田 雅幸
東京医科歯科大学大学院 保健衛生学科	小笹 由香
東京医科大学 附属病院 総合情報部情報システム室 小児科	沼部 博直
東京医科大学 附属病院 小児科	大屋敷 一馬
東京女子医科大学 小児科	大澤 真木子
東京女子医科大学 遺伝子医療センター (仮称)	斉藤 加代子
日本大学 医学部 先端医学講座受容体生物学部門	中山 智祥
日本医科大学 附属病院 遺伝診療科	渡邊 淳
北里大学病院 遺伝診療部	高田 史男 分担研究班員
北里大学病院 遺伝診療部	野崎 祐子
聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院 産婦人科	林 和彦
東邦大学 医学部附属大森病院 心臓血管外科	渡邊 善則
横浜市立大学 医学部 産婦人科	平原 史樹 分担研究班員
岐阜大学 医学部医学教育開発研究センター	鈴木 康之
富山医科薬科大学 医学部附属病院 輸血・細胞治療部	安村 敏
浜松医科大学 量子子医学研究センター 遺伝子診療部	森脇 真一
名古屋市立大学 大学院医学研究科 産科婦人科学	種村 光代
京都大学 医学部附属病院 遺伝子診療部	小杉 眞司
京都府立医科大学 附属病院 遺伝子診療部	谷脇 雅史
京都府立医科大学 附属脳・血管系老化研究センター 神経内科	中川 正法 分担研究班員
奈良県立医科大学 附属病院 小児科	田中 一郎
大阪大学 医学部附属病院 小児科	酒井 規夫
大阪市立大学 医学部附属病院 大学院医学研究科発達小児医学	田中 あけみ
神戸大学 大学院医学系研究科成育医学講座小児科学	松尾 雅文
兵庫医科大学病院 臨床遺伝部	澤井 英明
川崎医療福祉大学 医療福祉学部保健看護学科	黒木 良和
島根大学 医学部 臨床遺伝診療部	並河 徹
広島大学 医学部・歯学部附属病院周産母子センター	三春 範夫
山口大学 医学部附属病院遺伝診療部	日野田 裕治
山口大学 医学部附属病院遺伝子診療部	武藤 正彦

愛媛大学 医学部 老年医学	三木 哲郎
高知医科大学 医学部 泌尿器制御学教室	執印 太郎
久留米大学 小児科	芳野 信
熊本大学 医学部附属病院 小児科	三淵 浩
長崎大学 医学部附属病院 遺伝カウンセリング室	近藤 達郎 分担研究班員
鹿児島大学病院 遺伝子治療研究推進準備室 遺伝カウンセリング室	阿南 隆一郎
国立成育医療センター 遺伝診療科	奥山 虎之
国立成育医療センター 遺伝診療科	小須賀 基通
国立成育医療センター 遺伝診療科	田村 智英子
国立循環器病センター 研究所バイオサイエンス部	森崎 隆幸
国立国際医療センター 研究所 遺伝子診断治療開発研究部	加藤 規弘
国立がんセンター 腫瘍ゲノム解析・情報研究部	吉田 輝彦
国立精神・神経センター 神経研究所	後藤 雄一
栃木県立がんセンター研究所 がん遺伝子研究室・がん予防研究室	菅野 康吉 分担研究班員
信州大学 医学部 社会予防医学講座遺伝医学分野	福嶋 義光 分担研究者・事務局
信州大学 医学部附属病院 遺伝子診療部	吉田 邦広 事務局
信州大学 医学部 社会予防医学講座遺伝医学分野	櫻井 晃洋 事務局
信州大学 医学部 社会予防医学講座遺伝医学分野	涌井 敬子 事務局
信州大学 医学部 社会予防医学講座遺伝医学分野	和田 敬仁 事務局
信州大学 医学部 保健学科	玉井 真理子 事務局
日本人類遺伝学会 理事長	松田 一郎
日本遺伝カウンセリング学会 理事長（代理）	藤田 潤
日本遺伝子診療学会 理事長	上田 國寛

おわりに

今回の全国遺伝子医療部門連絡会議は1回目としては、予想以上に多くの施設から御参加いただき、大変有意義な情報交換が行えたと思う。第1回連絡会議は、すでに遺伝子医療部門を立ち上げている施設からの現状と問題点について御発表いただき、施設間相互の情報交換を行うとともに、特にこれから遺伝子医療部門を立ち上げようとしている施設に有用な情報提供を行いたいという目的のために企画された。アンケートのコメントにもあったように、すでに遺伝子医療部門を立ち上げている施設にとっては、あまり新しい情報は得られなかったかもしれないが、来年度に計画した第2回の会合に約90%の参加者が「参加する、あるいは、可能な限り参加する」との回答が得られたことから推察できるように、このような連絡会を組織することの意義は大きいと考える。今後、この連絡会が中心となって、人員確保の問題、診療収支、遺伝子検査にかかる費用、行政への働きかけなど、各施設の遺伝子医療部門が直面している共通の問題の解決の糸口を探していきたい。

（福嶋義光）

「全国遺伝子医療部門連絡会議」

開催についての申しあわせ事項

目的： ゲノム時代に必須の遺伝子医療（遺伝カウンセリング、遺伝学的検査等）の発展
遺伝子医療をめぐる問題についての情報の共有
各施設間の情報交換，意見交換

出席者： 遺伝子医療部門の存在する高度医療機関（特定機能病院など）からの代表者および本会の趣旨
に賛同する者

活動： 原則として年1回，連絡会議を開催する。
遺伝子医療の充実に務め，普及・啓発活動を行う

事務局： 信州大学医学部社会予防医学講座遺伝医学分野
〒390-8620 長野県松本市旭 3-1-1
電話：0263-37-2618 FAX：0263-37-2619
E-mail：iden2@sch.md.shinshu-u.ac.jp

当番施設： 連絡会議の時に次年度の当番施設を決定する。当番施設は事務局と連携をとり，連絡会議を
開催する。

会費： 当面，会費徴収は行わない。

2003年11月29日（土）第1回全国遺伝子医療部門連絡会議にて承認

平成 15 年度厚生科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

遺伝子医療の基盤整備に関する研究（主任研究者：古山順一）
分担研究課題：産科診療における遺伝カウンセリング体制の構築に関する研究

分担研究者 左合治彦 国立成育医療センター 胎児診療科

研究協力者：鈴木薫（名古屋市立大学）、平原史樹（横浜市立大学）、片山進（高木病院）、
上原茂樹（東北公済病院）、奥山和彦（札幌市立病院）、三春範夫（広島大学）、種村光代（名
古屋市立大学）、山中美智子（神奈川県立こども医療センター）

研究要旨

産婦人科専門医でかつ臨床遺伝専門医を有するものを対象としてアンケート調査を行い、その詳細な解析により我国の産科診療における遺伝カウンセリングの現状を明らかにした。産婦人科専門医でかつ臨床遺伝専門医が産科診療における遺伝カウンセリングの担い手であり、大多数が遺伝カウンセリングに関わっているが、能力を十分発揮する環境は整っていない。一般市民や医師への啓蒙、他科の臨床遺伝専門医との連携、遺伝カウンセリングの全国ネットワーク作りの推進が産科診療における遺伝カウンセリング体制の構築に重要である。

A. 研究目的

「産科診療における遺伝カウンセリング」とは、遺伝カウンセリングのうち特に産婦人科医と深い関わりがあるもので、産科診療において直面する遺伝的な問題を取り扱うカウンセリング、すなわち妊娠中の胎児や将来の妊娠（妊娠前）についての遺伝カウンセリングを指す。日常産科診療において遺伝カウンセリングの必要性は年々高くなっている。

我国における産科診療における遺伝カウンセリング体制の確立にあたって、現状を把握することは不可欠である。そこで我国の現状を明らかにするために、産科診療に

における遺伝カウンセリングの中核となる人材である産婦人科専門医でかつ臨床遺伝専門医を有する者を対象としてアンケート調査を行い、詳細な解析を行なったので報告する。

B. 研究方法

昨年度はアンケート調査表を作成し、日本産科婦人科学会専門医でありかつ臨床遺伝専門医である 85 名に郵送した。主な質問事項は回答者の 1)バックグラウンド 2)遺伝カウンセリングの活動内容と体制 3)出生前診断の内容 4)産科・不妊・婦人科診療の内容、などである。今年度はこの

調査結果を詳細に解析した。

C. 結果

アンケート対象者85名に郵送し、退職など住所不明で返送が10名あった。75名のうち55名(73.3%)より回答を得た。

1) 回答者のバックグラウンド

男女比は、男性が87%と大多数を占めた。また年齢では40代が40%で最も多く、次に50代が25%、30代が20%であった。勤務先は大学・大学付属病院(49%)、病院(25%)、周産母子センター(18%)で9割以上を占めた。地域別では関東(47%)、東北(20%)、中部(9%)、九州(9%)、中四国(5%)、北海道(5%)、近畿(4%)で、関東が約半数を占めた。専門領域は周産期(84%)が大多数で、婦人科腫瘍(9%)、不妊(4%)であった。勤務先に遺伝科や遺伝子診療部があるのは31%で、約7割は遺伝科や遺伝子診療部がない施設に勤務している。

2) 遺伝カウンセリング活動内容

48名(87%)が現在実際に遺伝カウンセリングを行っていた。遺伝カウンセリング内容としてもっとも多いものは、出生前診断に関連するものと高齢妊娠であった。次に多いものとして遺伝性疾患罹患、妊娠中の薬剤服用・ウイルス感染・放射線被曝・催奇形性物質、先天異常児出産既往、反復・習慣流産であった。診療形態としては、専門外来(22%)、日常診療科の中で遺伝カウンセリング枠(40%)で、38%は日常診療科の中で行なわれていた。遺伝カウンセリングの年間件数は100件以上が20%あったが、50件以下が64%であった。遺伝カウンセリングを行なう人数はひとり(51%)、チーム

(49%)とほぼ半々であった。チームの人数は3人(52%)、2人(24%)で、2-3人が大多数を占めた。またチームの職種としては看護師、助産師、臨床心理士、産婦人科医、小児科医、臨床遺伝専門医などであった。

3) 出生前診断診療内容

妊娠初期のNuchal translucency計測に関しては、45%が原則的に計測していなかったが、38%はほぼ全例に計測していた。母体血清マーカー検査については、ルーチン検査として用いているものはなく、希望者のみに使用が56%で、以前は使っていたが現在使っていないが18%であった。羊水検査は81%、絨毛検査は36%、臍帯穿刺は52%、遺伝子検査は58%の回答者が現在行なっていた。

4) 産科・不妊・婦人科診療内容

産科診療に関しては回答者の92%が分娩を取り扱っており、67%は人工妊娠中絶を取り扱っていた。不妊治療に関しては、ホルモン療法は回答者の74%、AIHは57%が行なっていたが、IVF-ETは19%、ICSIは11%にすぎなかった。婦人科腫瘍の診療に関しては、婦人科悪性腫瘍の手術(52%)、婦人科悪性腫瘍の化学療法(54%)と約半数の回答者が現在行なっていた。学会については日本産科婦人科学会と日本人類遺伝学会にはほとんどの回答者が参加していた。

5) 意見

多くの回答者より意見を頂いた。意見をまとめると以下のようなになった。①産科診療における遺伝カウンセリングのネットワーク(全国、地方)作りが必要 ②小児科など他科の臨床遺伝専門医との連携が必要 ③遺伝カウンセリングがどういうものかと

いう啓蒙（一般、医師へ）が必要 ④遺伝カウンセリングを行なう人材の確保（遺伝カウンセラーなど） ⑤遺伝カウンセリングの料金設定 ⑥遺伝子診断など出生前診断する施設の確保などであった。

D. 考察

産科診療における遺伝カウンセリングの中核となる人材である産婦人科専門医でかつ臨床遺伝専門医を有する者の背景や遺伝カウンセリング活動、産科・不妊・婦人科診療内容が明らかになった。9割以上が大学、病院、周産母子センターに勤務しており、専門領域は周産期がほとんどで、大病院に勤める産科医が多かった。しかし産科診療のみならず、不妊治療や婦人科腫瘍の診療も約半数が行なっていた。関東地域が約半数を占め、地域差がみられた。9割が現在実際に遺伝カウンセリングを行なっているが、件数は年間50件以下が6割であった。7割は遺伝科や遺伝子診療部がない施設に勤務しており、専門外来や遺伝カウンセリング枠を設けていたのは6割で、4割は日常診療のなかで行なわれていた。半数はひとりで遺伝カウンセリングを行なっていたが、半数は2-3人のチームで行なっていた。

産婦人科専門医でかつ臨床遺伝専門医が産科診療における遺伝カウンセリングの担い手であり、大多数が遺伝カウンセリングに関わっているが、能力を十分発揮する環境は整っていない。遺伝カウンセリングをチームとして専門外来で行なうには、遺伝カウンセリングの料金設定や遺伝カウンセラーなどの人材確保、小児科など他科の臨床遺伝専門医との連携が不可欠である。そ

のためには一般市民や医師への遺伝カウンセリングの啓蒙が重要である。地域格差を解消し、産科診療における遺伝カウンセリングを推進するためには遺伝カウンセリングの全国ネットワーク作りが重要である。

E. 研究発表

論文発表

- 1) 左合治彦、林 聡、和知敏樹、和田誠司、尾見裕子、北川道弘：胎児期に発生した疾患の遺伝カウンセリングと予後 四肢骨格．周産期医学 2003, 33:1129-1132.
- 2) 左合治彦、林 聡、和知敏樹、和田誠司、尾見裕子、北川道弘：高年妊娠と胎児異常．産婦人科の実際 2003, 52:1431-1438.
- 3) 左合治彦、林 聡：胎児診療 胎児診断と胎児治療（特に胎児手術）．助産師 2003, 57:35-39
- 4) 左合治彦：内視鏡による胎児手術．医学のあゆみ 2003, 207:409-413.
- 5) 林 聡、左合治彦、北川道弘：心疾患胎児の FHR．産婦人科の実際 2003, 52:451-457.
- 6) 和田誠司、左合治彦、北川道弘：ハイリスク分娩における難産因子の評価帝王切開既往経膈分娩．産科と婦人科 2003, 70:927-930.
- 7) 牧野郁子、左合治彦、北川道弘：異常妊娠・合併症妊娠の管理 双胎間輸血症候群 discordant twin の管理と治療法．産婦人科の実際 2003, 52:1865-1872.
- 8) 小澤伸晃、左合治彦、尾見裕子、和田誠司、林聡、高橋重裕、塚本桂子、伊

藤裕司、北川道弘、名取道也：出生前に診断が困難であったWolf-Hirschhorn症候群（4p16.3欠失症）の1例．日本新生児学会雑誌 2003, 39:536-541

- 9) 櫻井美樹、林聡、左合治彦、山本阿紀子、松本隆万、和田誠司、尾見祐子、塚原優己、久保隆彦、北川道弘、名取道也：内臓錯位症候群の出生前診断．日産婦東京地方部会誌 2003; 52: 204-208.
- 10) 櫻井美樹、林聡、左合治彦、松本隆万、和田誠司、尾見祐子、塚原優己、久保隆彦、北川道弘、名取道也：出生前に診断されたガレン静脈瘤の1例．日産婦東京地方部会誌 2003; 52: 331-336.

資料1. 産科診療における遺伝カウンセリングシステム構築のためのアンケート調査結果

御自身のことについてお答えください。

1. 性別
 - a. 男 48名 (87%)
 - b. 女 7名 (13%)
2. 年齢
 - a. 24-30才 0名
 - b. 31-40才 11名 (20%)
 - c. 41-50才 22名 (40%)
 - d. 51-60才 14名 (25%)
 - e. 61才以上 8名 (15%)
3. 勤務先
 - a. 大学・大学附属病院 27名 (49%)
 - b. 周産母子センター (大学以外) 10名 (18%)
 - c. 病院 14名 (25%)
 - d. 診療所 3名 (5%)
 - e. その他 1名 (2%)
4. 勤務先の地域 (都道府県名)
 - a. 北海道 3名 (5%)
 - b. 東北 11名 (20%)
 - c. 関東 26名 (47%)
 - d. 中部 5名 (9%)
 - e. 近畿 2名 (4%)
 - f. 中国・四国 3名 (5%)
 - g. 九州 5名 (9%)
5. 専門領域 (主なもの一つに)
 - a. 周産期 46名 (84%)
 - b. 不妊 2名 (4%)
 - c. 婦人科腫瘍 5名 (9%)
 - d. その他 (更年期など) 2名 (4%)
6. 勤務先に遺伝科や遺伝子診療部がありますか
 - a. ある 17名 (31%)
 - b. ない 38名 (69%)

遺伝カウンセリングについてお答えください。

8. 遺伝カウンセリングを行なっていますか。

- | | |
|------------------------|-----------|
| a. 現在行なっている | 48名 (87%) |
| b. 以前行なっていたが現在は行なっていない | 6名 (11%) |
| c. 行なったことがない | 1名 (2%) |

遺伝カウンセリングを行なっている方にお尋ねします。

9. 遺伝カウンセリングの内容について、多いもの4項目をお答えください。

- | | |
|---|-----|
| a. 高齢妊娠 | 40名 |
| b. 出生前診断に関連するもの
(胎児超音波検査の異常所見、母体血清マーカー検査異常、羊水検査・絨毛検査に
おける染色体異常など) | 43名 |
| c. 妊娠中の薬剤服用・ウイルス感染・放射線被曝・催奇形性物質 | 19名 |
| d. 反復・習慣流産 | 14名 |
| e. 不妊症、生殖補助医療 | 4名 |
| f. 先天異常児出産既往、死産既往 | 17名 |
| g. 遺伝性疾患罹患、近親者に遺伝性疾患罹患患者 | 21名 |
| h. 近親結婚 | 0名 |
| i. その他 (_____) | 0名 |

10. 遺伝カウンセリングの診療形態はどのようなものですか

- | | |
|-----------------------------------|-----------|
| a. 日常診療の中で行なっている | 19名 (38%) |
| b. 日常診療科のなかで独立した遺伝カウンセリングの枠を設けている | 20名 (40%) |
| c. 遺伝科、遺伝子診療部などの専門外来で行なっている | 11名 (22%) |
| d. その他 (_____) | |
| 記載なし | 5名 |

11. あなたが行なっている遺伝カウンセリングの年間件数についてお答えください

- | | |
|------------|-----------|
| a. 1-10件 | 5名 (10%) |
| b. 11-30件 | 15名 (29%) |
| c. 31-50件 | 13名 (25%) |
| d. 51-100件 | 8名 (16%) |
| e. 100件以上 | 10名 (20%) |
| 無回答 | 4名 |

12. 遺伝カウンセリングを行なう人数についてお答えください。

- | | |
|--------|-----------|
| a. ひとり | 26名 (51%) |
| b. チーム | 25名 (49%) |

- 2人 6名 (24%)
- 3人 13名 (52%)
- 4人 2名 (8%)
- 5人 3名 (12%)
- 10人 1名 (4%)

職種：看護師、助産師、臨床心理士、産婦人科医、小児科医、臨床遺伝専門医

先生ご自身が行なっている産科診療についてお尋ねします。

15. 現在分娩を取り扱っていますか？

- a. いいえ 4名 (8%)
- b. はい 39名 (92%) (1名分娩数無回答) 施設年間総分娩数
 - 1) 1-100件 4名
 - 2) 101-250件 2名
 - 3) 251-500件 18名
 - 4) 501-1000件 17名
 - 5) 1001件以上 7名

16. 現在人工妊娠中絶を取り扱っていますか？

- a. いいえ 18名 (33%)
- b. はい 37名 (67%)

先生ご自身が行なっている出生前診断についてお尋ねします。

17. 現在妊娠初期に Nuchal translucency を計測していますか？

- a. ほぼ全例に行なっている 20名 (38%)
- b. 希望者のみに行っている 9名 (17%)
- c. 原則的には計測していない 24名 (45%)
- 無回答 2名

18. 現在母体血清マーカー検査を使っていますか？

- a. 現在使っている (ルーチン検査として) 0名
- b. 現在使っている (希望者のみ) 31名 (56%)
- c. 以前使っていたが現在は使っていない 10名 (18%)
- d. 使ったことがない 14名 (25%)

19. 現在羊水穿刺を行なっていますか？

- a. 現在行なっている 44名 (81%)
- b. 以前行なっていたが現在は行なっていない 9名 (17%)
- c. 行なったことがない 1名 (2%)
- 無回答 1名

20. 現在絨毛採取を行なっていますか。

- | | |
|------------------------|-----------|
| a. 現在行なっている | 20名 (36%) |
| b. 以前行なっていたが現在は行なっていない | 16名 (29%) |
| c. 行なったことがない | 19名 (35%) |

21. 現在臍帯穿刺を行なっていますか。

- | | |
|------------------------|-----------|
| a. 現在行なっている | 28名 (52%) |
| b. 以前行なっていたが現在は行なっていない | 13名 (24%) |
| c. 行なったことがない | 13名 (24%) |
| 無回答 | 1名 |

22. 出生前の遺伝子検査（遺伝性疾患）を行なっていますか（他施設依頼を含む）。

- | | |
|------------------------|-----------|
| a. 現在行なっている | 32名 (58%) |
| b. 以前行なっていたが現在は行なっていない | 12名 (24%) |
| c. 行なったことがない | 11名 (24%) |

先生ご自身が行なっている不妊診療についてお尋ねします。

23. 不妊治療としてホルモン療法を行なっていますか。

- | | |
|------------------------|-----------|
| a. 現在行なっている | 39名 (74%) |
| b. 以前行なっていたが現在は行なっていない | 12名 (23%) |
| c. 行なったことがない | 2名 (3%) |
| 無回答 | 2名 |

24. AIHを行なっていますか。

- | | |
|------------------------|-----------|
| a. 現在行なっている | 31名 (57%) |
| b. 以前行なっていたが現在は行なっていない | 18名 (33%) |
| c. 行なったことがない | 5名 (9%) |
| 無回答 | 1名 |

25. IVF-ETを行なっていますか。

- | | |
|------------------------|-----------|
| a. 現在行なっている | 10名 (19%) |
| b. 以前行なっていたが現在は行なっていない | 10名 (19%) |
| c. 行なったことがない | 34名 (63%) |
| 無回答 | 1名 |

26. ICSIを行なっていますか。

- | | |
|------------------------|-----------|
| a. 現在行なっている | 6名 (11%) |
| b. 以前行なっていたが現在は行なっていない | 5名 (9%) |
| c. 行なったことがない | 43名 (80%) |
| 無回答 | 1名 |

先生ご自身が行なっている婦人科腫瘍の診療についてお尋ねします

27. 婦人科悪性腫瘍の手術を行っていますか。

- | | |
|-----------------------|-----------|
| a. 現在行なっている | 28名 (52%) |
| b. 以前行なっていたが現在は行っていない | 25名 (46%) |
| c. 行なったことがない | 1名 (2%) |
| 無回答 | 1名 |

28. 婦人科悪性腫瘍に対する化学療法を行っていますか。

- | | |
|-----------------------|-----------|
| a. 現在行なっている | 29名 (54%) |
| b. 以前行なっていたが現在は行っていない | 24名 (44%) |
| c. 行なったことがない | 1名 (2%) |
| 無回答 | 1名 |

学会活動についてお尋ねします。

29. よく参加される（毎年あるいは1回/2年）学会名についてお答えください。

- | | |
|------------------|-----|
| a. 日本人類遺伝学会 | 47名 |
| b. 日本遺伝カウンセリング学会 | 19名 |
| c. 日本産科婦人科学会 | 50名 |
| d. 日本新生児学会 | 29名 |
| e. 日本周産期学会 | 18名 |
| f. 日本不妊学会 | 17名 |
| g. 日本受精着床学会 | 8名 |
| h. 日本癌学会 | 5名 |
| i. 日本癌治療学会 | 9名 |

ご意見をお聞かせください。

30. 産科診療における遺伝カウンセリングで普段困っていること、お気づきの点、システム構築にあたり望むことなど関連することであればなんでも結構ですのでお聞かせください。

平成15年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

遺伝子医療の基盤整備に関する研究（主任研究者：古山順一）
分担研究課題：わが国における稀少遺伝性疾患診断システムの構築

分担研究者 松原洋一 東北大学大学院医学系研究科教授

研究協力者：乾 幸治（いぬいこどもクリニック院長）、遠藤文夫（熊本大学医学部教授）、岡野善行（大阪市立大学大学院医学系研究科講師）、奥山虎之（国立成育医療センター医長）、小崎健次郎（慶應義塾大学医学部助教授）、小杉眞司（京都大学大学院医学研究科教授）、下澤伸行（岐阜大学医学部教授）、難波栄二（鳥取大学医学部助教授）、山口清次（島根医科大学教授）

研究要旨

遺伝性疾患の多くは患者数が少ない稀少疾患であるが、その診断には生化学検査、細胞遺伝学検査、DNA検査などの特殊な遺伝子検査が不可欠である。しかしながら、これらの遺伝子検査は、現在のわが国の医療制度の中では適切に体系づけられておらず、その結果、臨床医療に十分活用されていない。本年度は、各種の遺伝性疾患における遺伝子検査の臨床的有用性を評価し、一般の臨床家に有用なガイドラインを作成するために検討を行った。

研究要旨

遺伝性疾患の多くは患者数が少ない稀少疾患であるが、その診断には生化学検査、細胞遺伝学検査、DNA検査などの特殊な遺伝子検査が不可欠である。しかしながら、これらの遺伝子検査は、現在のわが国の医療制度の中では適切に体系づけられておらず、その結果、臨床医療に十分活用されていない。本年度は、各種の遺伝性疾患における遺伝子検査の臨床的有用性を評価し、一般の臨床家に有用なガイドラインを作成するために検討を行った。

A. 研究目的

わが国の乳幼児の精神身体発達障害において、稀少遺伝性疾患は少なからぬ比重を占めている。しかしながら、稀少遺伝性疾患の診断は、各疾患の頻度の低さ・経済的な観点・診断手技の特殊性などから、商業ベースには乗りにくく、一方これらを研究対象とする研究室が無料で検査提供を行うことにも限界がある。

米国では、稀少疾患に対する遺伝子検査の存続と「質」の確保が遺伝子検査特別委員会最終報告書でも大きく取り上げられており、様々な提案と連邦政府としての支援の必要性が勧告されている。

本研究の目的は、わが国における稀少遺伝性疾患にたいする診断サービスを将来にわたって継続して提供するためのシステム構築を提案するとともに、診断支

援のためのネットワークの作成を行おうとするものである。前年度は、稀少遺伝性疾患に対する遺伝子検査を提供していると思われる全国の主要な研究室・施設に調査票を送付し、わが国における稀少遺伝性疾患にたいする診断サービス提供の実態調査を行った。

今年度は、各種の遺伝性疾患における遺伝子検査の臨床的有用性を評価し、一般臨床家に有用なガイドラインを作成するために検討を行った。

B. 研究方法

稀少遺伝性疾患の中から、現在、臨床的に遺伝子検査が用いられている疾患、疾患関連遺伝子が同定され遺伝子診断の臨床応用が検討されている疾患を選び出した。つぎに、一般臨床家に有用な遺伝子検査ガイドラインを作成するための必要項目、記載内容について討議・検討を行った。

なお、今回の研究は個人を対象としたものではなく、また遺伝子解析研究の倫理指針に抵触する内容はなかった。

C. 研究結果

当初、500種類を超える遺伝性疾患をリストアップしたが、その中から比較的頻度が高くよく知られているもの、遺伝子診断の臨床的有用性が高いと考えられるものなどを中心に取捨選択を行い、81疾患を選定した(表1)。

つぎに、各疾患の遺伝子検査における評価項目について討議を行い、最終的に表2のような共通のフォーマットを用いて記載することに決定した。

評価に際しては、評価者の主観によって判断をおこなうのではなく、これまでに発表された主な文献を網羅的に検討することによって、エビデンスに基づいた判定を行うこととした。また、国際的な標準との比較検討を行うために、以下のウェブサイトを参照することとした：

1) GeneTests

(<http://www.geneclinics.org/>)

2) Human Gene Mutation Database

(<http://archive.uwcm.ac.uk/uwcm/mg/hgmd0.html>)

D. 考察

わが国における稀少遺伝性疾患に対する遺伝子検査の有用性についてエビデンスに基づいた評価はこれまでにない。遺伝性疾患は、その頻度や遺伝子変異について民族差が大きく、欧米人のデータをそのまま日本人症例の遺伝子検査にあてはめることは出来ない。しばしば、遺伝医学を専門としない医師が米国の遺伝子検査施設に日本人患者の遺伝子検査を依頼し、欧米人に頻度の高い変異だけをスクリーニングされるケースがある(たとえば腭嚢胞性線維症)。このような遺伝子検査は無意味である。今後、稀少遺伝性疾患に対する遺伝子検査をわが国に医療として定着させるためには、遺伝子医療体制の充実に加えて、日本人を対象とした遺伝子検査の評価作業が不可欠である。

現在、表2に例示したような評価作業が各遺伝性疾患について進行中である。今後、一通りの作業が終了した段階で、遺伝医療関係者に公開して批判を仰ぐ予定である。最終的には、書籍としての出版あるいはウェブ上での公開などを計画している。

E. 結論

わが国における稀少遺伝性疾患に対する遺伝子検査の有用性をエビデンスに基づいて評価することは、遺伝子検査の臨床への適切な導入に大きく役立つものと思われる。ひいては、これらの疾患の早期診断・早期治療につながり、わが国における乳幼児の障害予防と治療に大きく貢献するものと考えられる。

F. 健康危険情報

該当するものはない。

G. 研究発表

論文発表

1. Kudo T, Kure S, Ikeda K, Xia AP,

- Katori Y, Suzuki M, Kojima K, Ichinohe A, Suzuki Y, Aoki Y, Kobayashi T, Matsubara Y.: Transgenic expression of a dominant-negative connexin26 causes degeneration of the organ of Corti and non-syndromic deafness. *Hum Mol Genet* 12:995-1004, 2003.
2. Matsubara Y, Kure S.: Detection of single nucleotide substitution by competitive allele-specific short oligonucleotide hybridization (CASSOH) with immunochromatographic strip. *Hum Mutat* 22:166-172, 2003
 3. Kondoh T, Ishii E, Aoki Y, Shimizu T, Zaitzu M, Matsubara Y, Moriuchi H: Noonan syndrome with leukaemoid reaction and overproduction of catecholamines: a case report. *Eur J Pediatr*. 162:548-549, 2003
 4. Imai Y, Kanno K, Moriya T, Kayano S, Seino H, Matsubara Y, Yamada A.: A missense mutation in the SH3BP2 gene on chromosome 4p16.3 found in a case of non-familial cherubism. *Cleft Palate-Craniofacial Journal* 40:632-638, 2003.
 5. Kayano S, Kure S, Suzuki Y, Kanno K, Aoki Y, Kondo S, Schutte BC, Murray JC, Yamada A, Matsubara Y.: Novel IRF6 mutations in Japanese patients with van der Woude syndrome: two missense mutations (R45Q and P396S) and a 17-kb deletion. *J Hum Genet* 48: 622-628, 2003.
 6. Kanno K, Suzuki Y, Yamada A, Aoki Y, Kure S, Matsubara Y.: Association between nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate and the glutamic acid decarboxylase 67 gene in the Japanese population. *Am J Med Genet* (in press)
 7. Kayano S, Suzuki Y, Kanno K, Aoki Y, Kure S, Yamada A, Matsubara Y.: A significant association between nonsyndromic oral clefts and arylhydrocarbon receptor nuclear translocator (ARNT). *Am J Med Genet* (in press)
 8. Kojima K, Kure S, Kamada A, Hao K, Ichinohe A, Aoki Y, Suzuki Y, Tubota M, Horikawa R, Utumi A, Miura M, Ogawa S, Kanazawa M, Inoguchi M, Hasegawa Y, Narisawa K, Matsubara Y.: Genetic testing of glycogen storage disease type Ib in Japan: mutation spectrum in the *G6PT1* gene and a rapid detection method for a prevalent W118R mutation. *Mol Genet Metab* (in press)
- 学会発表
1. 茅野修史、松原洋一ほか：口唇裂・口蓋裂における AHR, ARNT, CYP1A1 遺伝子多型の関与の検討、日本人類遺伝学会第 48 回大会、長崎、2003.
 2. 鎌田文顕、松原洋一ほか：hCLCA1 遺伝子多型と気管支喘息との相関、日本人類遺伝学会第 48 回大会、長崎、2003.
 3. 一戸明子、松原洋一ほか：グリシン脳症モデルマウスの作成と解析：脳形成異常とけいれん重積、日本人類遺伝学会第 48 回大会、長崎、2003.
 4. 小島加奈子、松原洋一ほか：軽症型高グリシン血症モデルマウスの作成と解析：行動異常と治療実験、日本人類遺伝学会第 48 回大会、長崎、2003.
 5. 楊雪、松原洋一ほか：日本人プロピオン酸血症 31 例における遺伝子解析、日本人類遺伝学会第 48 回大会、長崎、2003.
 6. 松原洋一、呉繁夫：ベッドサイドや外来診療における point-of-care 遺伝子診断のための新しい SNP 検出法 (CASSOH 法) の開発、日本人類遺伝学会第 48 回大会、長崎、2003.
 7. 茅野修史、松原洋一ほか：日本人症候群 (口唇裂・口蓋裂+下口唇ろう孔) 3 家系の遺伝子解析と遺伝カウンセリングの経験、日本人類遺伝学会第 48 回大会、長崎、2003.

8. 新堀哲也、松原洋一ほか：日本人ヌーナン症候群の遺伝子解析、第106回日本小児科学会学術集会、福岡、2003.
9. 菅野貴世史、松原洋一ほか：日本人唇裂・口蓋裂における TGFA, TGFB2, TGFB3 遺伝子の関与の検討、第106回日本小児科学会学術集会、福岡、2003.
10. Matsubara Y: Point-of-care genetic diagnosis: mutation detection by competitive allele-specific short oligonucleotide hybridization (CASSOH) with immunochromatographic strip. VII International Symposium on Mutations in the Genome, Palm Cove, 2003.
11. Matsubara Y: Detection of single nucleotide polymorphism by competitive allele-specific short oligonucleotide hybridization (CASSOH) with immunochromatographic strip. XIX International Congress of Genetics, Melbourne, 2003.
12. Kanno K, Matsubara Y, et al.: Significant association between nonsyndromic oral clefts and arylhydrocarbon receptor nuclear translocator. 53rd Annual Meeting of the American Society of Human Genetics, Los Angeles, 2003.
13. Kamada F, Matsubara Y, et al.: Association of the hCLCA1 gene with bronchial asthma. 53rd Annual Meeting of the American Society of Human Genetics, Los Angeles, 2003.
14. Kayano S, Matsubara Y, et al.: Novel IRF& mutations in Japanese patients with Van der Woude syndrome: two missense mutations (R45Q and P396S) and 1 17-kb deletion. 53rd Annual Meeting of the American Society of Human Genetics, Los Angeles, 2003.
15. Matsubara Y, et al.: Point-of-care genetic testing: rapid detection of single nucleotide polymorphism by competitive allele-specific short oligonucleotide hybridization (CASSOH) with immunochromatographic strip. 53rd Annual Meeting of the American Society of Human Genetics, Los Angeles, 2003.

表1. 遺伝子検査評価の対象として選択した疾患

<p><奇形症候群> Alagille 症候群 Holt-Oram 症候群 Noonan 症候群 Russel-Silver 症候群 Waardenburg 症候群 Angelman 症候群 Apert/Crouzon/Pfeiffer 症候群 Smith-Lemli-Opitz 症候群 Prader-Willi 症候群 Rubenstein-Taybi 症候群 Sotos 症候群</p>	<p>色素性乾皮症 神経線推腫症 Werner 症候群</p>
<p><神経・筋疾患> Duchenne/Becker 型筋ジストロフィー 福山型先天性筋ジストロフィー 筋緊張性ジストロフィー Charcot-Marie-Tooth 病 家族性アミロイドポリニューロパチー Huntington 病 家族性 Parkinson 病 MELAS 型ミトコンドリア脳筋症 脊髄小脳変性症 Fragile X 症候群 Pelizaeus-Merzbacher 病 X 連鎖性水頭症 結節性硬化症</p>	<p><内分泌疾患> 先天性副腎皮質過形成 先天性甲状腺機能低下症</p>
<p><感覚器疾患> 無虹彩 網膜色素変性症 色盲 遺伝性難聴</p>	<p><血液・免疫疾患> 血友病 サラセミア ADA 欠損症 X 連鎖重症複合型免疫不全症</p>
<p><循環器疾患> Williams 症候群 22q11.2 症候群 家族性肥大型心筋症 家族性拡張型心筋症 QT 延長症候群</p>	<p><家族性腫瘍> 家族性腺腫性ポリポーシス 遺伝性非ポリポーシス大腸癌 家族性乳癌 多発性内分泌性腺腫症 von Hippel-Lindau 病</p>
<p><骨・結合組織疾患> 軟骨無形成症 骨形成不全症 Marfan 症候群</p>	<p><代謝性疾患> フェニルケトン尿症 高チロシン血症 高グリシン血症 メープルシロップ尿症 ホモシスチン尿症 オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症 シトルリン血症 II 型 イソ吉草酸血症 メチルマロン酸尿症 プロピオン酸尿症 カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ欠損症 (I/II) グルタル酸尿症 II 型 極長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症 マルチプルカルボキシラーゼ欠損症 Krabbe 病 Gaucher 病 Fabry 病 Tay-Sachs 病 Nieman-Pick 病 ムコ多糖症</p>
<p><皮膚疾患> 白皮症</p>	<p>副腎白質ジストロフィー</p>

糖原病 (I～VIII)	Menkes 症候群
Fanconi-Bickel 症候群	Wilson 病
ガラクトース血症	家族性高コレステロール血症
ポルフィリン症	嚢胞性線維症

表2. 遺伝子検査評価項目

<評価例1>

- 1) 疾患名・関連する病態:
糖原病 Ia 型 (von Gierke 病) (英文名: glycogen storage disease type Ia)
- 2) 遺伝子名 (遺伝子記号): glucose-6-phosphatase (G6PC)
- 3) 遺伝子座位: 17q21
- 4) 疾患概念:
グリコーゲン代謝の異常により、臓器 (主として肝) にグリコーゲンが蓄積する。小児期より低血糖、成長障害、肝腫があり、成人期では肝腺腫 (ときに肝癌)、腎不全、肺高血圧などが認められる。
- 5) 検査法 (臨床的妥当性・有用性が高いものに◎ 印) (診断的中率を記載すること):
 - (a) 生化学的遺伝子検査
 - (1) 化学診断
グルコース負荷試験による乳酸値測定 (しばしば結果判定があいまい)
 - (2) 酵素診断
肝生検による glucose-6-phosphatase 活性測定 (100%の診断率)
 - (b) DNA 検査
 - ◎ (1) 既知の病因遺伝子変異の同定
c. 727g>t 変異の検出が有用: 日本人症例変異アレルの 90%を占める。
このほかに R170X、R83H 変異も含めると診断率は 95%となる。
 - (2) 新しい遺伝子変異の同定
各エキソンのシーケンスが必要
- 6) 遺伝子検査の妥当性・有用性に関するコメント
化学診断・酵素診断は乳幼児にとって侵襲が大きく、ときに危険。日本人で本症が疑われた場合、既知の病因遺伝子変異の同定による DNA 診断を第 1 選択とすべきである。
- 7) 国内における商業的検査の有無
なし
- 8) 本疾患に対する治療法の有無
食事療法
- 9) 文献
- Lei KJ et al. Mutations in the glucose-6-phosphatase gene that cause glycogen

storage disease type 1a. *Science* 262:580-583, 1993.

- Kajihara S et al. Exon redefinition by a point mutation within exon 5 of the glucose-6-phosphatase gene is the major cause of glycogen storage disease type 1a in Japan. *Am J Hum Genet* 57:549-555, 1995.

- Akanuma J et al. Glycogen storage disease type 1a: molecular diagnosis of 51 Japanese patients and characterization of splicing mutations by analysis of ectopically transcribed mRNA from lymphoblastoid cells. *Am J Med Genet* 191:107-112, 2000.