

(1) ハンター症候群の遺伝子診断と遺伝カウンセリング

7家系、13名の遺伝子解析を行った。発端者の遺伝子診断が7例、保因者診断が6例であった。点変異が5家系で見られた。

アミノ酸が置換されるミスセンス変異が4例で、詳細は、エクソン3のC690G (P120R)が1家系、エクソン9のG1265A (C422T)が2家系、エクソン7のA989G (Q310P)が1例であった。エクソン3とエクソン9のミスセンス変異は既に報告のある変異であったが、エクソン7の変異は以前に報告のない変異であった。エクソン7の変異については、血縁関係のない日本人の100人の解析で同様の変異を検出できなかったことから、多型の可能性は低く疾患関連の遺伝子変異と考えた。また、エクソン9の変異は、以前に重症型ハンター症候群の遺伝子変異として報告された変異であるが、今回解析した2例とも知的障害を伴わない軽症型であり、遺伝子型と表現型に解離が認められた。4例中、2例で母親が保因者であることが確認された。エクソン3とエクソン9に変異を認めるおのおの1例であった。

ナンセンス変異が1例で認められた。エクソン3の、C514T (R172X)変異であり、過去に報告のあるもので、母親は保因者で表現型は重症型であった。

エクソン9の4塩基が欠失しフレームシフトを生じる症例を1例認めた。これは、以前に報告のない変異で、母親は保因者ではなかった。また、IDS遺伝子とIDS-2遺伝子の相同組み換えが原因と考えられる症例を1例認めた。

7家系中、6家系の遺伝子解析にあたって、国立成育医療センターで検査前後に遺伝カウンセリングを行った。遺伝子診断を希望したすべての家族で、母親あるいは発端者に姉妹がいて、その保因者診断を希望し来院していた。発端者の姉妹はすべて未成年であり、検査前遺伝カウンセリングを行った結果、全例で、保因者診断を当面行わないという結論になった。

2. X染色体連鎖性複合型免疫不全症候群 (X-linked SCID) の出生前遺伝子診断

妊娠早期のX-linked SCIDの保因者およびその配偶者に、胎児造血幹細胞移植について説明した。CVSによる遺伝子診断が前提となることを遺伝カウンセリングで説明した。遺伝子診断の結果は女性保因者であり、胎児造血幹細胞移植の対象とはならないことを説明した。

D. 考察

(1) ハンター症候群の遺伝カウンセリングの必要性について

ハンター症候群の遺伝子変異はホットスポットが存在せず、症例ごとにすべてのエクソンの網羅

的解析が必要とされている。今回の7例の解析でも6種類の遺伝子変異が検出された。しかも、2例は未報告の変異であり、本症の遺伝子診断は過去の報告例の解析だけでは不十分であることが示された。ハンター症候群の遺伝子解析は、家族内の保因者診断には必須の検査である。しかし、保因者はとくに症状を呈することがないため、小児期に両親の希望により保因者診断を行うことは、通常妥当とは考えられていない。保因者診断は、本人が成人とな、自らの意思でおこなうことが適切と考えられる。今回、検査前遺伝カウンセリングで発端者の両親にその点を説明したところ、全例で未成年の検査を保留することとなり、検査前遺伝カウンセリングの有用性が示される結果となった。

(2) X-linked SCID の出生前遺伝子検査について

胎児造血幹細胞移植は一部の遺伝性疾患の先端的治療法としてその開発が期待され、成育医療センターでは積極的な導入を検討している。この治療法的前提として、胎児の出生前診断が必要になる。遺伝子検査の場合、女兒の保因者の診断も同時に行われてしまうので、告知の方法も含めた事前の遺伝カウンセリングで検討する必要がある。

E. 結論

昨年度、小児周産期の遺伝子診断体制を確立を目的として、遺伝子検査実施規定を策定し、本年度は規程に準拠した遺伝子診断および遺伝カウンセリングを行った結果、改めて、検査前遺伝カウンセリングの重要性が示された。遺伝子診断は先端的胎児医療に伴い、出生前診断としての活用も今後重要になっていく可能性が高く、今後更なる遺伝カウンセリングを担う人材の育成・教育が必要である。

F. 健康危険情報 特になし。

C. 研究発表

1. 論文発表

1. Fujimoto Y, Okuyama T, Iijima M, Tanaka T, Reiko Horikawa R, Yamada K, Ogata T. Genitourinary phenotype in XX patients with distal 9p monosomy. *Molecular Genetics and Metabolism* 2004;82:173-9.

2. Fukami M, Horikawa R, Nagai T, Tanaka T, Naiki Y, Sato N, Okuyama T, Nakai H, Soneda S, Tachibana K, Matsuo N, Sato S, Homma K, Nishimura G, Hasegawa T, Ogata T. Cytochrome P450 oxidoreductase gene mutations and Antley-Bixler syndrome with abnormal genitalia and/or impaired steroidogenesis: molecular and

clinical studies in 10 patients. J Clin Endocrinol Metab. 2005 Jan;90(1):414-26. Epub 2004 Oct 13.

3. 奥山虎之 他。内分泌疾患の診療とカウンセラーの資格と責任 ホルモンと臨床 52, 79-88, 2004

2. 学会発表

1. Fukuhara Y, Okuyama T, et al. Long-term behavioral improvement after intra-cerebral transplantation of neural stem cells into the mice with mucopolysaccharidosis VII. 10th annual meeting of the gene therapy 2004, 8月5日、東京

D. 知的財産権の出願・登録
本年度は特に予定していない。

東京医科大学病院における遺伝子診療体制の整備とその問題点について

分担研究者 奥山虎之 国立成育医療センター 遺伝診療科

研究要旨：東京医科大学病院においては、1994年以降10年余にわたって遺伝外来を設置し、遺伝カウンセリングならびに遺伝子診療を実施してきた。独立診療科としての「遺伝子相談室」の名称を経て、2004年からは「遺伝子診療室」として独自の運用規定を設けて、東京医科大学におけるヒト遺伝子解析研究におけるインフォームドコンセント実施部署ならびに個人情報管理部署としての役割も果たしている。現在整備中の諸点ならびに運用にあたっての問題点について報告する。

研究協力者

沼部博直 東京医科大学医療情報学講座講師
東京医科大学病院遺伝子診療室長

っている。また、カウンセリングやインフォームドコンセントの取得の過程で生じる個人情報を保護する、あるいは匿名化を行うといった個人情報管理責任をも負うことがある。

A. 背景および研究目的

東京医科大学病院においては、1991年に当時研究協力者が在籍していた国立小児病院小児医療研究センター先天異常研究部研究員として第1回遺伝医学セミナーに参加し講習を修了した後、1994年に東京医科大学小児科学講座医局長として約2週間におよぶ第9回欧州医学遺伝学校講習を修了したことを契機に、同年、小児科に遺伝外来を設置し、以後、主に小児遺伝性疾患のカウンセリングならびに診療を実施してきた。

その後、小児のみならず成人の相談も増加したこと、臨床遺伝専門医制度の発足に伴い研修施設の認定条件として独立した遺伝子診療部門の設置が必須となったことより、院内措置により「遺伝子相談室」の名称での独立診療部門としての運用を経て、2004年からは「遺伝子診療室」として正式に東京医科大学病院内の診療部門としての運用を行っている。

運用にあたっては、独自の運用規定を制定し、これに基づいて行っているが、整備運用にあたっての問題点も少なくない。これらにつき、以下に報告する。

B. 研究方法ならびに結果

1. 大学病院における遺伝子診療部門の位置付け
大学病院において遺伝子診療部門はクライアントのカウンセリングならびに診療を行うという純粋な医療部門としての役割と、大学内で行われるヒト遺伝子解析研究におけるインフォームドコンセントの取得を補助したり、遺伝子診断そのものを行うといった研究部門としての役割も担

2. 遺伝子診療部門への参加人員

東京医科大学病院における遺伝子診療部門には常勤の責任者として室長1名が設置されているが、他の要員は原則として兼任となっている。医師に関しては、腫瘍遺伝学を専門とする臨床遺伝専門医のほか、各診療科のうち遺伝医学の研究ならびに臨床遺伝学的診療を行っている医師の複数の参加を得ているが、比較的若年の医師が多いため、転勤なども多く、安定した定員での運用は困難である。

看護師に関しては、遺伝子医療に興味を持つ看護師の不定期な介助によっているが、看護師の教育に関しては、東海大学健康科学部より遺伝看護学を専門とする溝口満子教授の遺伝子診療部門への参加を得て行っている。

現在は、心理的フォローに関しては、東京医科大学病院ストレス外来の協力を得て行っているが、今後は心理職の外来への直接の参加も呼びかける予定である。

3. 遺伝子診療部門受診手続き

遺伝子診療部門への受診に際しては、原則として電話予約の上、紹介状を持参してもらうことで対応している。現在の受付は小児科外来受付の医事課員により行われているが、複雑な相談内容であると判断した時点で、室長に電話を回し、簡単な相談内容の聴取を行った上で、予約手続きを行っている。

受診は原則として自費診療となるが、現在、東京医科大学病院では、ほぼ初診料に近い「相談料」の徴収を行っているに過ぎない。現在の診療時

間は最低でも 45 分、通常は 1 時間を越すケースが多いため、8,400 円前後に料金を改定するよう要望中である。

また、混合診療が禁止されていることから、保険適応のある検査を行う場合には、日を改めて来院してもらい、当日は保険診療として検査を行うなどの工夫をしている。

4. 診療時間の調整

現在、東京医科大学病院の遺伝子診療部門の診療は金曜日の午後に限って行われており、週末の学会と重なることが少なくなく、予約が約 3 ヶ月後となってしまうことが多いのが現状である。これでは、比較的緊急性を要求される産科における出生前の相談などには対応しきれない事態が十分考えられるため、これに関しても最低週 2 回、出来れば 3 回の診療が可能となるよう、要望を出している。

5. 診療室の整備

東京医科大学病院遺伝子診療室の備品としては診療机 1 台、椅子 4 台、診察台 1 台、書類キャビネット 2 台（うち 1 台は施錠可能）、診療用コンピュータ 1 台、汎用コンピュータ 1 台、診療用プリンタ 1 台、汎用プリンタ 1 台がある。しかし、個人情報保護のための書類保管には十分な保守性を持っているとは言えないのが現状であり、クライアント病歴の保管にも不安がある。更に、クライアントに提供する資料や、遺伝子診療用の参考文献などを保管することも困難な状態である。

また、密室としてのプライバシーは保てる構造ではあるが、診察室構造のため、落ち着いて話をするには窮屈な部屋であるため、新たな診療室の設置に関しても要望を出しているところである。

新診療室には厳重な施錠可能な金庫型書庫 1 台、書類キャビネット 3 台、応接用テーブルと椅子の設置、書架 3 台の追加設置を行う予定あるほか、絵画などの備品も設置してもらえよう希望している。

6. 電子カルテの導入

現在、東京医科大学病院全体の電子カルテ化が計画され、進行中である。その中で遺伝子診療病歴に関しては、高度の個人情報に掲載されていることから中央病歴システムとしての電子カルテに診療情報を記載することは必ずしも適当ではないと考えている。

そのために、独立した病歴を作成するのが簡単ではあるが、その際には保管に関しては担当部署が行わねばならないこと、また緊急時には、遺伝子診療病歴の記載内容が必要となる可能性もあることなどを考えると、遺伝子診療病歴も電子化しておく必要性も考えられる。

これらの状況をふまえ、東京医科大学遺伝子診療室では、既の実験的に数名の病歴を電子化する作業を開始している。

病院のネットには接続せず、大学内 LAN にはインターネットのウェブページの閲覧に関してのみ接続を許す設定にしてあるコンピュータの中に、ID、パスワードで保護した領域を設け、その中に更に ID、パスワードで保護した病歴を作成するというもので、現在、情報の保護の確実性や利用に際しての利便性などにつき、実証実験中である。

C. 考察

東京医科大学病院においては、小児科において運用していた遺伝外来が発展的に遺伝子診療部門に以降した経緯から、実績年数や来院者数においては他院を越すものがある。しかし、独立診療部門としての運用体制はまだ未熟で既に述べたような多くの問題点があり、種々の要望を行っている最中である。

我々は、これらの問題点を整理すべく、まず遺伝子診療部門の運営指針を作成し、その後にこれを大学・病院上層部にはかることにより隘路を開く方針とした。運営指針では、遺伝子診療部門の設置目的を明確にするとともに、最低限のコストで運用が行えるような体制とし、経営面での理解が得られる内容とした。

しかし、現時点での最大の難点はクライアントが快適に診療やカウンセリングを受けられる部屋の確保である。幸い、大学病院全体が臓器別診療科設置の方向で診療室の再編成を行う方向で動いており、その中で遺伝子診療のためのスペースの確保も考慮されているため、これも実現の方向に向かって動いている。

東京医科大学病院においては、遺伝子診療に限らず、各臓器別、疾患別に科の枠を超えた学内の研究会があり、カンファランス方式で症例を検討出来る体制が整っている。遺伝子診療に関しても、定期的なカンファランスを行っているが、今後の症例数の増加に応じて、カンファランス、研究会、講演会などの回数も増やして対応してゆく方針である。

D. 結語

東京医科大学病院遺伝子診療室の整備中の諸点ならびに運営上の問題点につき報告した。施設における遺伝子診療部門の運用に際しての参考となれば幸いである。

2004 年 11 月 16 日（火曜日）

長野県立こども病院遺伝科の遺伝子診療体制の整備と問題点について

長野県立こども病院・総合周産期母子医療センター遺伝科 部長 川目 裕

「背景」

長野県立こども病院・総合周産期母子医療センター遺伝科は、2002年4月に全国の小児専門3次医療施設としては、5番目に、高度、先進的な臨床遺伝医療を行う科として医師1名にて開設された。先天異常を有する子どもの健康管理、遺伝カウンセリングを含めた高度な臨床遺伝医療を行うためには、ハードな面、ソフト面両者で、十分な診療体制の整備が必要である。開設依頼の診療体制の状況を再検討し、問題点と今後の方針を検討した。

「研究方法」

2002年4月の遺伝科開設以後の診療体制について、遺伝科担当看護師・助産師（外来看護部兼務）とともに検討を行った。なお当院遺伝科では、新患者においては、全例、看護師が、問診の段階から関わり、診察中も同席して、その後のフォローを行っている。また出生前の遺伝カウンセリングにおいては全例、遺伝科担当の助産師が、同席しながら関わっている。

「結果・考察」

以下の問題点が指摘された

1. 担当看護師・助産師が外来兼務であるためフォローの段階で継続性が保てないことがある。
2. 他科からの紹介の場合、遺伝科で対応できない目的で受診することがある。
3. 遺伝科がどのような科であるのかなじみがない。
4. 奇形症候群や遺伝性神経筋疾患を含む先天異常について、一般向けのリソースの不足。

各項目のコメント

1. 外来兼務であるために、外来診療が多忙にて看護師の不足から、継続して遺伝科外来に入りフォローすることが難しい。一方で、遺伝科のみの専属ではないので、遺伝科を受診した患者が、他科に受診したときは、その都度、時間は限られているが、話をするという機会は利点である。ひきつづき、外来看護部と話し合いのなかで、システム、体制を考える必要がある。今年には、非医師遺伝カウンセラーの認定制度が発足する。非医師遺伝カウンセラーを病院に整備する枠を設ける必要がある一方で、まったく医学的知識・医療システムの経験のない非医師遺伝カウンセラーの場合、どの部分でチームを組むのか課題が残ると考えられる。
2. 周産期ミーティングなど院内のカンファレンスや他科との症例カンファレンスの機会に遺伝科の機能についての啓発をおこなう。

3. 患者様向けの遺伝科パンフレットを作成し、事前にお渡しするとともに、院内にも掲示。今回、あらたに周産期センター受診者向けのパンフレットも作成。

4. 全国こども病院の遺伝科とも連絡をとりながら、先天異常疾患の家族向け説明書を作成。インターネットで家族会のウェブサイトアクセスや、説明書を外来で印刷できるよう外来診察室に、患者支援システムの設置を申請、設置できた。また、プラダー・ウィリー症候群、CHARGE 症候群、ウィリアムズ症候群、ダウン症候群などの家族と医療者が一同に会しての勉強会を開催し、情報のよりよい理解と共有、啓発をおこなった。

「結論」

現行の一般的な病院システムで、看護師、助産師が臨床遺伝医療に継続的に関わるには、限界がある。システムについての議論を行う必要がある。よりよい臨床遺伝医療が、広く一般社会に知られることによって、さらなる人件費などの予算が生まれ、診療体制の充実が計れると思われる。

ひきつづき、先天異常を有する当事者・家族への丁寧な診療、家族会・サポートグループとの協働とともに、一般社会に向けての啓発が、臨床遺伝診療体制（遺伝子診療体制）の充実に必須である。