

学会学術集会. 平成 19 年 11 月 16-17 日 札幌

3) 絵野沢 伸. 患者、患者家族のリスクマネジメント. 医療の質・安全学会第 2 回学術

集会. 平成 19 年 11 月 23-25 日 東京

4) 絵野沢 伸. バイオインフォマティクスと再

生医療. 近畿大学生物理工学部 大学院インターフェース分野特別講義 平成 20 年 1 月 17 日 和歌山県紀ノ川市

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

遺伝子解析研究成果の啓発法の検討

一家族性アミロイドポリニューロパチーの遺伝子診断ガイドライン作成に向けて—

分担研究者 安東由喜雄 熊本大学大学院医学薬学研究部病態情報解析学

研究協力者 柗中智恵子 熊本大学医学部保健学科

研究要旨 熊本大学医学部家族性アミロイドポリニューロパチー(FAP)グループの診療の現状をもとに、生体肝移植および遺伝子診断について文献に基づいた検討を加え、遺伝子診断ガイドライン(自主ルール)を作成した。今回作成したガイドラインでは、これまでの研究で課題であった発症前遺伝子診断の際の県外患者への具体的な支援方法、ドナー候補者に対する「知る権利」と「知らないでいる権利」の保証、ドナーの自発性の判定と発症前遺伝子診断の意思決定との関連の把握と支援、診断確定後の治療法、特に肝臓移植選択のための意思決定支援方法、さらに県外在住で症状が進行した患者に対する家族を含めた支援体制について言及した。

研究要旨 熊本大学医学部家族性アミロイドポリニューロパチー(FAP)グループの診療の現状をもとに、生体肝移植および遺伝子診断について文献に基づいた検討を加え、遺伝子診断ガイドライン(自主ルール)を作成した。今回作成したガイドラインでは、これまでの研究で課題であった発症前遺伝子診断の際の県外患者への具体的な支援方法、ドナー候補者に対する「知る権利」と「知らないでいる権利」の保証、ドナーの自発性の判定と発症前遺伝子診断の意思決定との関連の把握と支援、診断確定後の治療法、特に肝臓移植選択のための意思決定支援方法、さらに県外在住で症状が進行した患者に対する家族を含めた支援体制について言及した。

A. 研究目的

我々の研究の最終目的は、熊本大学における家族性アミロイドポリニューロパチー(familial amyloid polyneuropathy: FAP)の遺伝子診断ガイドライン(自主ルール)を作成することである。そのため、まずFAP診療の現状と問題点を整理した⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾。また、FAPグループでは、根治療法を確立するために、診療を受けている患者・家族の協力を得て研究を進展させている状況にある。そこで、遺伝性疾患の診療と研究を行っている医師が遺伝子解析研究を

する上で、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(以下、三省指針と略す)をどのようにとらえているか質問紙調査によって医師の認識を調査した⁽⁴⁾。

これらの結果を踏まえ、根治療法が確立していないFAPの臨床現場では、根治療法の確立に向けて常に研究的側面がつきまとうことは否めないが、FAPにおける遺伝子診断については、発症前遺伝子診断、疾患確定のための遺伝子診断という2つの側面で検討する必要があることを確認した。さらに、F

AP特有の課題として、FAPの進行を止める有効な治療法として肝臓移植が実施されていることよって起こっている、ドナー候補となるための発症前遺伝子診断について検討することが大変重要であることを再認識した。

以上の背景をもとに、本研究では、遺伝子診断および生体肝移植に関する文献に基づいた検討を行い、各々の課題に対する対応策を包含させたFAPの遺伝子診断ガイドラインを作成することを目的とした。

B. 研究方法

1. 生体肝移植に関する文献より、日本におけるドナーの位置づけを明確にする。
2. 遺伝医学・遺伝医療に関するガイドライン等を熟読し、FAPの遺伝子診断ガイドラインを作成するために必要な内容および項目（要件、手順など）を抽出する。
3. これまでの研究結果に文献に基づいた検討を加え、FAPにおける発症前遺伝子診断、ドナー候補となるための遺伝子診断、確定診断のための遺伝子診断の課題を明確にする。
4. 下記のプロセスを踏まえ、課題への対応策を包含したFAPの遺伝子診断ガイドラインを作成する。
 - 1) FAPグループにてガイドライン(案)を発表(平成19年12月14日)し、検討した上で修正する。
 - 2) 修正案をもとに第8回熊本遺伝カウンセリング研究会(平成20年1月9日)でガイドライン(修正案)を発表し、FAP専門医・臨床遺伝専門医・神経内科医・看護職・心理職・生命倫理関係職種にて検討した上で再修正する。

C. 結果およびD. 考察

1. 日本における生体肝移植ドナーに関する文献に基づいた検討

脳死をヒトの死とみなす臓器移植法が制定(1997年)されたが、日本では脳死による臓器移植の実施率は諸外国に比較すると大変低い⁽⁵⁾。本来、生体肝移植は、脳死状態からの臓器移植ができないことが正当性の主とした根拠とされてきたが、法制定の時点ですでに脳死肝移植までのつなぎではなく独立した治療法としての性格を備えていた。さらに、1998年からは一部の疾患が健康保険適応(FAPも先天代謝性肝疾患として認可された)となり、2004年には保険適応疾患が拡大されたことなどから、生体肝移植数は飛躍的に増大している⁽⁶⁾。

ドナーについては、これまで小児の「胆道閉鎖症」で行われてきた親から子への移植の枠から拡大し、きょうだい、配偶者に範囲が拡大されてきた。日本移植学会倫理指針(2003年10月改正)では、ドナーを「親族に限定する。親族とは6親等以内の血族と3親等以内の姻族を指すものとする」といったように、民法上の親族規定に則って規定している⁽⁷⁾。また、親族に該当しない場合の対応についても述べられているものの、多くの医療機関では、2親等から4親等の親族がドナーになっている現状が報告されている⁽⁸⁾。親族に限定したドナーの考え方には、早くから疑義を唱えている人たちも多く、移植が「家族愛」で語られることによって、ドナーもレシピエントもその他の家族成員も、自ら苦悩を背負い、家族の内外から圧力を受け、さらに家族外部からの援助を断ち切られてしまう場合がある。一部の家族は「家族愛」の逆説で、より追い込まれた状況に陥る場合があることが考えられる⁽⁹⁾。

さらに、生体肝移植において、ドナーの保護は最優先されることである。前述した日本移植学会倫理指針には、「提供は本人の自発的意思によって行われるべきものであり、報酬を目的とするものであってはならない。」「提供意思が他からの強制でないことを家族以外の第三者が確認をする。『第三者』とは移植医療に関与していない者で、提供者本人の

権利保護の立場にあるものを指す」ことが明記してある。しかし、その一方でドナーを保護するためのシステムが十分機能しているとはいえないことも指摘されている。特に、指針にも規定されているように、臓器を提供するという意思がほんとうにドナーの自発性によるものであるかを第三者が十分確認できるのか疑義が唱えられている⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾。

2. 遺伝医学・遺伝医療に関するガイドラインに関する文献に基づいた検討

遺伝医学・遺伝医療に関する倫理原則については、ベルモントレポート(1979年)⁽¹²⁾をはじめ、1990年に入り様々なガイドラインが策定された(表1)。今回FAPの遺伝子診断ガイドラインを作成するにあたっては、遺伝学的検査について記載されている「ハンチントン病の分子遺伝学的な発症前診断におけるガイドライン」⁽¹³⁾、「遺伝医学と遺伝サービスにおける倫理的諸問題に関して提案された国際的ガイドライン」⁽¹⁴⁾、「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 2000年版」⁽¹⁵⁾、「遺伝性神経筋疾患に対する遺伝カウンセリングおよび発症前遺伝子診断の指針(平成14年3月10日第3回改訂)」⁽¹⁶⁾、「遺伝学的検査に関するガイドライン」⁽¹⁷⁾「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取り扱いのためのガイドライン」⁽¹⁸⁾、「独立専門家グループによる25の提言」⁽¹⁹⁾を参考にした。

遺伝情報は、その個人の情報だけでなく、血縁者の情報も含んでいることから、究極の個人情報ともいわれている。しかし、遺伝学的検査の進歩と疾患治療法や予防策の双方が平行して進展していないという事実があるため、遺伝学的検査をヒトの保健向上に貢献させるためには、科学的な観点からは勿論のこと、倫理的・法的・社会的な立場から検討しなければならない⁽²⁰⁾。「遺伝医学と遺伝サービスにおける倫理的諸問題に関して提案された国際的ガイドライン」では、生命倫理の4原則である自律尊重

(respect for autonomy) ・ 無危害 (non-maleficence) ・ 恩恵 (beneficence) ・ 正義 (justice)⁽²¹⁾の考えが遺伝サービスの基盤に置かれている。そして、遺伝カウンセリングや遺伝テスト・遺伝スクリーニングについてもこの4原則と照らし合わせながら論述されている。さらに、これらのガイドラインに共通して論じられていることは、インフォームド・コンセントや遺伝カウンセリング(表2)⁽²²⁾の重要性であった。ただし、遺伝学的検査の実施を前提に遺伝カウンセリングが行われるのではなく、遺伝カウンセリングの実施後に遺伝学的検査の実施可否は判断されなければならない。そのため、「遺伝学的検査を実施しない」とする選択肢も提示しなければならない。つまり、遺伝カウンセリング制度の中に遺伝学的検査という選択肢が存在するのであり、遺伝カウンセリングが十分行われるような体制作りが必須条件であることが示唆されていた⁽²³⁾。

次に、「知らずにいる権利」または「知らないでいる権利」について検討した。岩江は、「遺伝学的情報の取り扱いを巡る倫理問題」の論考の中で、「遺伝学的検査の結果情報を巡っては、従来から『医師による守秘義務解除と血縁者への警告義務』を論点に議論されてきたが、この議論では、血縁者にリスク情報を警告することが利益であると解釈されている。しかし、『遺伝的リスクを示唆する情報を聞かされることによる苦痛』という血縁者の不利益については踏み込んで議論されてこなかった」と指摘している⁽²⁴⁾。そして、これまでは「血縁者の遺伝的リスクを示唆する情報を『知る/知らずにいる』権利も、血縁者自身の遺伝学的検査結果を『知る/知らずにいる』権利も、同じ血縁者の『知る/知らずにいる権利』として一括されてきたところに問題がある」と指摘している⁽²⁵⁾。これまでの守秘義務解除を論点とする議論は、患者の自己情報コントロール権の尊重を原則としてきたが、血縁者の自己情報コントロール権を確保するためには、血縁者に遺伝カウンセリングの初期段階から参加し

てもらうことが必要なのではないかと述べている。そのためにも、血縁者を含めた遺伝医療の当事者が合意形成できる場を整備しなければならない。さらに、遺伝カウンセリングにおいては、患者の自己決定権だけで解決できない問題について、ある程度のパターンナリズムを發揮せざるを得ず、通常のパターンナリズムとは一線を画した遺伝医療におけるパターンナリズムの概念を構築する必要があると示唆している⁽²⁶⁾。

3. FAPにおける遺伝子診断の課題

1) 発症前遺伝子診断の課題

FAPの遺伝子診断法は1984年に確立しており、1996年には遺伝子を用いなくても血清学的に診断可能な質量分析法も確立した。このような現状の中で、FAPの発症前遺伝子診断については、1997年日本国内でいち早く熊本大学が独自のガイドラインを作成⁽²⁷⁾し、自主規制のもと実施してきた経緯がある。その後、2003年に遺伝関連10学会のよるガイドライン⁽²⁸⁾が作成され、我々もこのガイドラインを遵守した診療活動を行っている。

しかし、我々のFAP専門外来には、近年全国から訪れる患者が急増している。そのため、物理的・経済的に何度も来院することが困難な場合も少なくない。対応策として、初回の外来受診後は電話やメールを活用しているが、電話では表情がわからなかったり、メールでは言葉のニュアンスが伝わらなかったりすることがある。信州大学の指針⁽²⁹⁾には、遺伝子診断の実施手順が明確に記載されているが、我々の外来への来院患者には、今後県外から受診する患者・家族の比重が益々大きくなることが予測されるため、今回の自主ルールにはその対応を考慮した内容を盛り込む必要がある。

<発症前遺伝子診断の課題のまとめ>

・県外の患者への具体的な支援方法

2) ドナー候補となるための遺伝子診断の課題

生体肝移植医療においてドナーが親族に限定さ

れている限り、ドナーになるために発症前遺伝子診断を行わなければならないのは、本邦ではFAPに特有の現象である。遺伝子診断にしても生体肝移植にしても、本人の自発的意思が重要であるが、本来、自分自身のために発症前遺伝子診断を受けるかどうかを検討しなければならないのに、移植しなければ確実に進行していく家族を前に、発症前遺伝子診断を受けるかどうかを決断しなければならない。患者の症状が進行しており、決断までの時間が限られている場合はさらに思考に余裕がなくなる。自分が遺伝している可能性について、また病気そのものについても「知る権利」もあるが「知らないでいる権利」⁽³⁰⁾もある中で、「知らなければならない」という状況を前提に決断を迫られる可能性がある。

FAPのドナー候補者の場合、発症前遺伝子診断においても、ドナーになるための診断においても二重の意味で自発性が問われており、その自発性を限られた時間の中で、誰がどのように候補者の思いを確認しサポートしていくのか大変重要な課題として残っている(図1)。

<ドナー候補となるための遺伝子診断の課題のまとめ>

・ドナー候補者に対する「知る権利」と「知らないでいる権利」の保証

・ドナーの自発性の判定と発症前遺伝子診断の意思決定との関連の把握と支援

3) 診断確定のための遺伝子診断の課題

診断を確定するための遺伝子診断を行った場合は、患者は結果の告知を受けて、すぐに治療法の選択をすることになる。生体肝移植を希望され、きょうだいや子どもがドナーになる場合は、発症前遺伝子診断を考慮しなければならず、診断確定された患者は、自身の衝撃だけでなく、血縁者への遺伝について否応なし直面することになる⁽³¹⁾。医療関係者の中には、治療法のない遺伝性神経疾患の中で、FAPは肝移植という治療法があるからまだ救われて

いるのではないかという意見を述べる人もいる。確かに、効果的な治療法があるということは大変素晴らしいことである。だが、日本における生体肝移植が親族の善意のもとで行われる以上、「救われる」とは簡単に思えない。患者自身の意思決定支援のために、診断確定後、どのようなサポートを行う必要があるのか明らかにする必要がある。

一方、診断確定後肝移植を希望しない人もいる。近隣在住の場合は、FAP専門外来に定期的に通院してもらっているが、県外の場合、「地元の病院ではFAPのことを知らない医療者が多くて不安だ」という思いをよく聞く。また、家族の中で一人だけ発症している孤発例のようなケースもあり⁽³²⁾、FAPの症状の進行について親の症状から学んでいるということもまったくなく、「これからいったいどうなるのかまったくわからない」というような不安な思いを抱えている場合が多い。FAP専門外来として、このような患者に対してどういった支援体制を構築できるか今後の課題である。

<診断確定のための遺伝子診断の課題のまとめ>

- ・診断確定後の治療法、特に肝臓移植選択のための意思決定支援方法
- ・県外在住で症状が進行した患者に対する家族を含めた支援体制

4. FAPの遺伝子診断ガイドラインの特徴

これまでの研究に基づく課題と文献検討を踏まえて、FAPの遺伝子診断ガイドライン(案)を作成した。具体的な実施手順が示されている信州大学の指針⁽³³⁾と比較することで相違点が明確になるようにした。素案を元に、FAP専門医・臨床遺伝専門医・神経内科医・看護職・心理職・生命倫理関係職種にて検討した結果、様々な意見を吸収し修正ガイドラインを資料1に示した。

各々の遺伝子診断の課題については、生体肝移植および遺伝医療の文献に基づいた検討を踏まえ

ながら、下記に示したような内容で本ガイドラインに組み入れ、FAPの遺伝子診断ガイドラインの特徴として明記した。また、熊本大学医学部附属病院には、信州大学医学部附属病院のような遺伝子診療部は設置されておらず、個々の医師が通常の外来で遺伝医療を担っているという現状がある。遺伝カウンセリングを行う上で、疾患の専門医だけでなく臨床遺伝専門医や精神科医(心理職も含む)等との連携も必要となることから、第8回熊本遺伝カウンセリング研究会での報告は、限られた医療者ではあったにせよFAP専門医以外の医療者にFAPの遺伝医療の現状と課題を知ってもらう良い機会であり、今後の連携と協力体制作りといった観点から大きな進展であったと考える。今後の遺伝カウンセリングの質の向上および熊本大学における遺伝カウンセリング体制の確立に向けて、今回のガイドラインには、<外来終了後、今後の方向性についてFAP専門医複数名および看護師で検討する。必要時は精神科医・臨床心理士・臨床遺伝専門医等と連携する>ことを明記した。

1) 発症前遺伝子診断の課題に対する対応策

- ① 第1回遺伝カウンセリングにおいて、県外からの受診の場合は、希望があれば近隣県の遺伝子診療部の情報を提供する。
- ② 外来受診が困難である場合には、電話やメールによる相談をその都度受け付けることを説明する(連絡先の提示)。

2) ドナー候補となるための遺伝子診断の課題に対する対応策

- ① 第1回遺伝カウンセリングにおいて、<ドナー候補になることを考慮して発症前遺伝子診断を検討する場合の対応>を明記する。
- ② 「知る権利」だけでなく、「知らないでいる権利」もあることを強調する。遺伝する疾患であることを「知ってしまった」という事実に対しては、電話やメールによる対応も含めて精神的なフォロー

を行う。

3) 診断確定のための遺伝子診断の課題に対する対応策

- ① 原則的には、発症前遺伝子診断に則った対応を行うが、初回診察時に遺伝子診断のための採血を行うこともあることから、説明を十分慎重に行うことと、家族成員も含めた支援をする。
- ② 患者の地元の医療機関と連携できるような体制を整備する。
- ③ 患者・家族の療養上の支援に関しては、日本難病医療ネットワークと連携する。

E. 結論

生体肝移植および遺伝子診断について、熊本大学医学部FAPグループの診療の現状をもとに、文献に基づいた検討を加えて、新たな遺伝子診断ガイドライン(自主ルール)を作成した。

< 註 >

- (1) <ワークショップ> 遺伝子解析研究成果を研究と臨床に活かすための課題-家族性アミロイドポリニューロパチーを通して-、平成 17 年度厚生科学研究費補助金ヒトゲノム・再生医療等研究事業「タスクフォースによる先端医学と社会の調和のための基盤整備」遺伝子解析研究成果の啓発法の検討報告書、2006
- (2) 安東由喜雄、終中智恵子: 遺伝子解析研究成果の啓発法の検討、厚生労働科学研究補助金ヒトゲノム・再生医療等研究事業「タスクフォースによる先端医学と社会の調和のための基盤整備」平成 17年度総括・分担研究報告書、18-26、2006
- (3) 終中智恵子、安東由喜雄: 家族性アミロイドポリニューロパチー診療における看護師の役割と課題、日本難病看護学会 5(1) 33-42、2007
- (4) 安東由喜雄、終中智恵子: 遺伝子解析研究成

果の啓発法の検討-「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」についての医師の意識調査-、厚生労働科学研究補助金ヒトゲノム・再生医療等研究事業「タスクフォースによる先端医学と社会の調和のための基盤整備」平成 18 年度総括・分担研究報告書、13-27、2007

- (5) 日本臓器移植ネットワーク <http://www.jotnw.or.jp/> の移植に関するデータ集によると、1997 年から 2008 年 1 月までの死体(脳死および心停止)肝移植は 38 例実施されたことが報告されている。
- (6) 日本肝移植研究会の報告では、1964~2005 年までに 3783 例の生体肝移植が実施されている。肝移植症例登録報告: 移植、41(6) 599-608
- (7) 日本移植学会倫理指針: <http://www.asas.or.jp/jst/news/ethicalguide02.htm> 1994 年 11 月に制定され 2003 年 10 月に改正された。
- (8) 菅原寧彦: ドナーに関する倫理的問題-移植医の立場から、ジュリスト増刊号、ケーススタディ生命倫理と法、100-102、有斐閣、2004
- (9) 家族社会学研究 14(2) 2003 にて<「家族愛」の名のもとに: 生体肝移植をめぐる>と題して小特集が組まれている。武藤香織: 「家族愛」の名のもとに-生体肝移植と家族-、128-138 鈴木清子: 患者・家族からみた生体肝移植医療、139-147 細田満和子: 生体肝移植医療-不確実性と家族愛による擬制-、148-156 清水準一: 生体肝移植におけるトピックとドナー調査にみる今後の課題、157-161
- (10) 堀田義太郎: 生体臓器提供の倫理問題、医学哲学医学倫理、第 24 号、31-41、2006
- (11) 青野透: 生体肝移植の適応拡大-臓器移植法改正論議の前提として、金沢法学、41(2)、1999
- (12) The Belmont Report: Office the Secretary, Ethical Principles and Guidelines for the

- Protection of Human Subjects of Research, The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research, April 18, 1979
- (13) 日本ハンチントン病ネットワーク
<http://homepage1.nifty.com/JHDN/diagnostic.html>
- (14) 遺伝医学と遺伝サービスにおける倫理的諸問題に関して提案された国際的ガイドライン (Proposed International Guidelines on Ethical Issues in Medical Genetics and Genetic Services), WHO, 1998 (松田一郎監修、福嶋義光編集、日本語訳: 松田一郎、友枝かえで 編集協力: 小児病院臨床遺伝懇話会)
- (15) 「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 2000 年版」、家族性腫瘍研究会倫理委員会
<http://www.k3.dion.ne.jp/~jsft/guid.htm>
- (16) 「遺伝性神経筋疾患に対する遺伝カウンセリングおよび発症前遺伝子診断の指針(平成 14 年 3 月 10 日第 3 回改訂)」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/guideline/guideline.htm>
- (17) 遺伝学的検査に関するガイドライン(遺伝関連学会: 日本遺伝カウンセリング学会、日本遺伝子診療学会、日本産科婦人科学会、日本小児遺伝学会、日本人類遺伝学会、日本先天異常学会、日本先天代謝異常学会、日本マススクリーニング学会、日本臨床検査医学会、家族性腫瘍研究会)、2003
<http://www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/idennet/idensoudan/guideline/geneguide.doc>
- (18) 医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取り扱いのためのガイドライン
<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2004/12/h1227-6.html>
- (19) 25 recommendations on the ethical, legal and social implications of genetic testing 2004
http://ec.europa.eu/research/conferences/2004/genetic/pdf/recommendations_en.pdf
- (20) 松田一郎: 遺伝学的検査の倫理的、法的、社会的問題、遺伝医学 5(3)、442-447、2003
- (21) R.R.Faden & T.L.Beauchamp: A History and Theory of Informed Consent 酒井忠昭・秦洋一訳 インフォームド・コンセント みすず書房 1994
- (22) 遺伝カウンセリングの定義はいつか示されているが、比較的引用されるものは、以下のものである。Ad Hoc Committee on Genetic Counseling: Genetic Counseling. Am J Hum Genet, 27, 240-242, 1975
- (23) 岩江荘介: 遺伝学的情報の取り扱いを巡る倫理問題-遺伝学的検査を中心に-, 医学哲学医学倫理、第 24 号、42-54、2006
- (24) 岩江 2006 前掲書 42-43
- (25) 岩江 2006 前掲書 48
- (26) 岩江 2006 前掲書 49 その他、武藤香織: 「知らないでいる権利」を行使するために、科学、74(5)、641-644、2004 では、「知らないでいる権利」を行使するためには、まず自分が遺伝的なリスクを持つという真実と直面する必要があるが、真実を知る機会やそのための支援は十分であるとはいえないと述べている。さらに、生命倫理と法、Jurist 増刊号、2004 中の Case1 遺伝病の告知では、医学、社会学、法学の立場からハンチントン病の事例に対してコメントしている。その中で、家族・親族への告知を誰がどのようにするのか論じられていることに加えて、社会学者としての武藤は、確定診断のための遺伝子診断が行われた場合の診断を受けた本人に対してのサポートが重要であることを明確に示してい

る。

(27) 武藤香織、阿久津撰、髙島次郎、米本昌平：
「家族性アミロイドポリニューロパチー(FAP)の発
症前診断に対するガイドライン」日本の遺伝病
研究と患者・家族のケアに関する調査-家族性
アミロイドポリニューロパチー(FAP)を対象に-、
Studies 生命・人間・社会 No.4 79-84、2000

(28) 遺伝関連学会 2003 前掲書

(29) 信州大学医学部附属病院遺伝子診療部 2002
前掲書

(30) 岩江 2006 前掲書 49、武藤 2004 前掲書

(31) 日本ハンチントン病ネットワークのホームペー
ジの中に、「遺伝子検査を伴う確定診断を見直
してください」という項目があり、確定診断のため
の遺伝子検査について事例をあげて対応への
配慮を述べてある。

(32) 小池 春樹、祖父 江元：非集積地の
ATTRVal30Met 型家族性アミロイドポリニュー
ロパチー、アミロイドーシス基礎と臨床、石原得
博監修、金原出版、142-148、2005

(33) 信州大学医学部附属病院遺伝子診療部 2002
前掲書

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ueda M, Ando Y, Hakamata Y, Nakamura M,
Yamashita T, Obayashi K, Himeno S, Inoue S,
Sato Y, Kaneko T, Takamune N, Misumi S, Shoji
S, Uchino M, Kobayashi E. A novel transgenic rat
with human amyloidogenic transthyretin V30M.
Biochem Biophys Res Commun 352: 299-304,
2007
- 2) Sato T, Susuki S, Suico MA, Miyata M, Ando Y,
Mizuguchi M, Takeuchi M, Dobashi M, Shuto T,
Kai H. ER quality control regulates the fate of

transthyretin variants in the cell. EMBO J 26:
2501-2512, 2007

- 3) Koide-Yoshida S, Niki T, Ueda M, Himeno S, Taira
T, Iguchi-Aruga SM, Ando Y, Ariga H. DJ-1
degrades transthyretin and an inactive form of DJ-1
is secreted in familial amyloidotic polyneuropathy.
Int J Mol Med 19:885-893, 2007.
- 4) Bergström J, Patrosso MC, Colussi G, Salvatore M,
Penco S, Lando G, Marocchi A, Ueda A, Nakamura
M, Ando Y. A novel type of familial transthyretin
amyloidosis, ATTR Asn124Ser, with co-localization
of kappa light chains. Amyloid 14:141-145, 2007.
- 5) Inomata Y, Zeledon ME, Asonuma K, Okajima H,
Takeichi T, Ishiko T, Ando Y. Whole-liver graft
without the retrohepatic inferior vena cava for
sequential (domino) living donor liver
transplantation. Am J Transplant 7:1629-1632,
2007.
- 6) Yamamoto S, Wilczek H. E, Nowak G, Larsson M,
Oksanen A, Iwata T, Gjertsen H, Söderdahl G,
Wikström L, Ando Y, Suhr OB, and Ericzon B-G.
Liver Transplantation for Familial Amyloidotic
Polyneuropathy (FAP): A single center experience
during 16 years. Am J Transplant 7:2597-604,
2007
- 7) Yamashita T, Ando Y, Ueda M, Nakamura M,
Okamoto S, Zeledon ME, Hirahara T, Hirai T,
Ueda A, Misumi Y, Obayashi K, Inomata H,
Uchino M. Effect of liver transplantation on
transthyretin Tyr114Cys-related cerebral amyloid
angiopathy. Neurology 70:123-128, 2008.
- 8) Berk JL, Bisbee AB, Kelly JW, Dyck PJ, Falk RH,
Ando Y, Coelho T, Ikeda S, Merlini G, Suhr OB,
Skinner M, the Diflunisal Investigators Consortium.
Clinical trial for TTR amyloidosis using diflunisal.
In "XIth International Symposium on
Amyloidosis", Skinner M, Berk J, Connors L,
Seldin D (Eds.), CRC Press, New York, p387-389,
2007
- 9) Himeno S, Ueda M, Nakamura M, Yamashita T,
Obayashi K, Sun X, Misumi Y, Shinriki S, Ueda A,
Uji Y, Saito S, Kim J, Meng W, Ando Y. Urinary
transthyretin: a possible biochemical marker in the
early stage of renal dysfunction. In "XIth
International Symposium on Amyloidosis",

- Skinner M, Berk J, Connors L, Seldin D (Eds.), CRC Press, New York, p146-148, 2007
- 10) Kakizoe N, Ando Y, Kawaji T, Ando E, Sandgren O, Suhr OB, Tanihara H. Unique phenotype of vitreous amyloidosis in different endemic areas. In "XIth International Symposium on Amyloidosis", Skinner M, Berk J, Connors L, Seldin D (Eds.), CRC Press, New York, p149-151, 2007
 - 11) Kim J, Motomiya Y, Nakamura M, Ueda M, Saito S, Misumi Y, Himeno S, Obayashi K, Shinriki S, Meng W, Semba U, Kai H, Ando Y. Role of the C-terminal amino acids in β 2-microglobulin amyloid formation. In "XIth International Symposium on Amyloidosis", Skinner M, Berk J, Connors L, Seldin D (Eds.), CRC Press, New York, p16-18, 2007
 - 12) Misumi Y, Ando Y, Nakamura M, Yamashita T, Himeno S, Ueda M, Obayashi K, Sun X, Saito S, Kim J, Shinriki S, Meng W, Ueda A, Uchino M. An autopsy case of familial amyloidotic polyneuropathy ATTR Val30Met 10 years after liver transplantation: changes in the amount of amyloid deposits in the pancreas. In "XIth International Symposium on Amyloidosis", Skinner M, Berk J, Connors L, Seldin D (Eds.), CRC Press, New York, p169-171, 2007
 - 13) Obayashi K, Yamashita T, Ueda M, Nakamura M, Asonuma K, Inomata Y, Uchino M, Tanaka K, Ando Y. Amyloid neuropathy in a Japanese domino liver-transplanted recipient. In "XIth International Symposium on Amyloidosis", Skinner M, Berk J, Connors L, Seldin D (Eds.), CRC Press, New York, p172-174, 2007
 - 14) Okamoto S, Yamashita T, Ando Y, Nakamura M, Ueda M, Uchino M. Comparison of cardiomyopathy in FAP after orthotopic liver transplantation with those of non-transplanted FAP patients. In "XIth International Symposium on Amyloidosis", Skinner M, Berk J, Connors L, Seldin D (Eds.), CRC Press, New York, p180-181, 2007
 - 15) Saito S, Ando Y, Ueda M, Kim J, Nakamura M, Yamashita T, Obayashi K, Misumi Y, Shinriki S, Himeno S, Meng W, Ishima Y, Akaike T, Otagiri M. Effect of nitric oxide in transthyretin-related amyloidosis. In "XIth International Symposium on Amyloidosis", Skinner M, Berk J, Connors L, Seldin D (Eds.), CRC Press, New York, p185-187, 2007
 - 16) Sato T, Susuki S, Miyata M, Ando Y, Shuto T, Suico MA, Kai H. Inhibition of intracellular tetramerization induces the proteasomal degradation of amyloidogenic transthyretin variants. In "XIth International Symposium on Amyloidosis", Skinner M, Berk J, Connors L, Seldin D (Eds.), CRC Press, New York, p188-190, 2007
 - 17) Shinriki S, Ueda M, Yamashita T, Obayashi K, Sun X, Himeno S, Ueda A, Misumi Y, Saito S, Kim J, Meng W, Shinohara M, Ando Y. Amyloid deposition in the tongue of patients with familial amyloidotic polyneuropathy. In "XIth International Symposium on Amyloidosis", Skinner M, Berk J, Connors L, Seldin D (Eds.), CRC Press, New York, p196-198, 2007
 - 18) Ueda A, Ueda M, Yamashita T, Hirano T, Nakamura M, Misumi Y, Meng W, Ito T, Uchino M, Ando Y. Proliferation of smooth muscle cells in the tunica intima of cerebral vessels in familial amyloidotic polyneuropathy ATTR Y114C. In "XIth International Symposium on Amyloidosis", Skinner M, Berk J, Connors L, Seldin D (Eds.), CRC Press, New York, p202-204, 2007
 - 19) Ueda M, Ando Y, Nakamura M, Yamashita T, Obayashi K, Misumi Y, Shinriki S, Ueda A, Zeledon R ME, Himeno S, Saito S, Kim J, Meng W, Uchino M. FK506 inhibits murine AA amyloidosis without modulating serum SAA levels. In "XIth International Symposium on Amyloidosis", Skinner M, Berk J, Connors L, Seldin D (Eds.), CRC Press, New York, p99-101, 2007
 - 20) Yamashita T, Ando Y, Ueda M, Nakamura M, Okamoto S, Hirahara T, Ueda A, Misumi Y, Obayashi K, Uchino M. Effects of liver transplantation on hereditary cerebral amyloid angiopathy associated with ATTR Y114C. In "XIth International Symposium on Amyloidosis", Skinner M, Berk J, Connors L, Seldin D (Eds.), CRC Press, New York, p211-213, 2007

- 21) Zeledon R, Ando Y, Asonuma K, Nakamura M, Ueda M, Sun X, Fujii J, Inomata Y. Effect of tacrolimus and cyclosporine on transthyretin (TTR) metabolism in rats: a long term analysis. In "XIth International Symposium on Amyloidosis", Skinner M, Berk J, Connors L, Seldin D (Eds.), CRC Press, New York, p214-216, 2007)
- 22) 終中智恵子、安東由喜雄: 家族性アミロイドポリニューロパチー診療における看護師の役割と課題、日本遺伝看護学会誌5(1)33-42頁、2007
- 23) 終中智恵子、森田敏子、渡辺ちず子、安東由喜雄: 家族性アミロイドポリニューロパチー(FAP)患者の看護における基礎的研究-肝臓移植を受けていない患者の看護記録の分析から-、熊本大学医学部保健学科紀要、第4号、23-34、2008
2. 学会発表
- 1) Ando Y : Liver transplantation in hereditary amyloidosis. Symposium on pathology. The 24th World Congress of Pathology and Clinical Medicine, Kuala Lumpur, Malaysia, Aug 20-24, 2007.
- 2) Kim J, Motomiya Y, Nakamura M, Ueda M, Saito S, Misumi Y, Himeno S, Obayashi K, Shinriki S, Meng W, Semba U, Kai H, and Ando Y. Role of the C-terminal amino acids in beta2-microglobulin amyloid formation. 19th FAOBMB Seoul Conference, Seoul, Korea, May 27-30, 2007.
- 3) 植田光晴、安東由喜雄: 遺伝子疾患の画期的診断法の確立と新たな病態解析. 第26回日本臨床化学会夏季セミナー、志摩、Jul 5-7、2007.
- 4) 大林光念、植田光晴、三隅洋平、山下太郎、内野誠、安東由喜雄. 本邦初のドミノ肝移植患者が術後7年目にアミロイドポリニューロパチーを発症した. 第25回日本神経治療学会総会、仙台、June 21-22、2007.
- 5) 植田光晴、安東由喜雄、中村政明、山下太郎、大林光念、植田明彦、三隅洋平、内野誠: 実験的AAアミロイドーシスにおけるFK506投与の遺伝子発現に及ぼす影響. 第48回日本神経学会総会、名古屋、May 16-18、2007.
- 6) 植田光晴、安東由喜雄: 実験的AAアミロイドーシスにおけるFK506投与の遺伝子発現に及ぼす影響. 第51回日本リウマチ学会総会・学術集会、横浜、April 26-29、2007.
- 7) 植田光晴、孟薇、大林光念、堀端洋子、安東由喜雄: 実験的AAアミロイドーシスにおけるFK506のアミロイド抑制効果とT細胞の関与. 第35回日本臨床免疫学会総会、大阪、Oct 19-20、2007.
- 8) 安東由喜雄、植田光晴、山下太郎、三隅洋平、大林光念、川路隆博、安東えい子、谷原秀信. 網膜光凝固術による家族性アミロイドポリニューロパチーの眼症状進行抑制の可能性. 第48回日本神経学会総会、名古屋、May 16-18、2007.
- 9) 安東由喜雄. トランスサイレチン型アミロイドーシスの病態解析と治療. 第54回日本臨床検査医学会学術集会、大阪、Nov 22-25、2007.
- 10) 植田光晴、孟薇、三隅洋平、齋藤史織、大林光念、堀端洋子、中熊るみ、中川邦子、永田四郎、安東由喜雄. SELDI-TOF MSを用いた異型トランスサイレチンの簡便かつ迅速な検出法. 第54回日本臨床検査医学会学術集会、大阪、Nov 22-25、2007.
- 11) 孟薇、植田光晴、大林光念、堀端洋子、安東由喜雄. AAアミロイドーシス惹起マウスの血中にAEF類似因子が存在する. 第54回日本臨床検査医学会学術集会、大阪、Nov 22-25、2007.
- 12) 終中智恵子、安東由喜雄: 「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」についての意識調査、第6回日本遺伝看護学会、2007.
- H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)
1. 特許取得
2. 実用新案登録
- HMGB1のアミロイドーシスへの保護作用(特許出願中)
3. その他

表1 遺伝医学・遺伝医療に関するガイドライン

	ガイドライン名	出典	年度
1	ベルモントレポート		1979年
2	世界医師会ジュネーブ宣言(ストックホルム修正)	日本医師会誌	1994年
3	ハンチントン病の分子遺伝学的な発症前診断におけるガイドライン	International Huntington Association(IHA)	1994年
4	遺伝カウンセリング・出生前診断に関するガイドライン	日本人類遺伝学会	1994年12月
5	遺伝医学の倫理的諸問題および遺伝サービスの提供に関するガイドライン	WHO	1995年
6	遺伝性疾患の遺伝子診断に関するガイドライン	日本人類遺伝学会	1995年9月
7	家族性アミロイドポリニューロパチー(FAP)の遺伝子診断に対するガイドライン	熊本大学医学部神経内科、第一内科 FAP研究グループ	1997年
8	ヒトゲノムと人権に関する世界宣言	UNESCO	1997年
9	遺伝医学と遺伝サービスにおける倫理的諸問題に関して提案された国際的ガイドライン	WHO	1998年
10	母体血清マーカー検査に関する見解	人類遺伝学会	1998年
11	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	家族性腫瘍研究会	1998年5月
12	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2000年版	家族性腫瘍研究会	2000年
13	遺伝学的検査に関するガイドライン	日本人類遺伝学会	2000年5月
14	企業・医療施設による遺伝子検査に関する見解	日本人類遺伝学会等6学会	2000年5月
15	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	厚生省	2000年5月
16	ヒトゲノム研究に関する基本原則	科学技術会議	2000年6月
17	ヘルシンキ宣言(エジンバラ)	日本医師会誌	2000年10月
18	遺伝性神経筋疾患に対する遺伝カウンセリングおよび発症前遺伝子診断の指針	信州大学医学部附属病院遺伝子診療部	2002年3月
19	ヘルシンキ宣言(ワシントン)	日本医師会誌	2002年10月
20	ヒト遺伝子検査受託に関する倫理指針	日本衛生検査所協会	2004年9月
21	ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	文部科学省、厚生労働省、経済産業省	2004年12月
22	臨床研究に関する倫理指針	厚生労働省	2003年7月
23	遺伝学的検査に関するガイドライン	日本遺伝カウンセリング学会等10学会	2003年8月
24	ヒト遺伝情報に関する国際宣言	UNESCO	2003年10月
25	Review of Ethical Issues in Medical Genetics	WHO	2003年
26	医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取り扱いのためのガイドライン	厚生労働省	2004年12月
27	25 recommendations on the ethical, legal and social implications of testing	ヨーロッパ委員会	2004年
28	Universal Declaration on Bioethics and Human Rights	UNESCO	2005年

いでんネット(臨床遺伝医学情報網)HP、臨床倫理学入門(福井次矢他編集、医学書院、2003)より引用 一部改変

表2 遺伝カウンセリングの定義（アメリカ人類遺伝学会による）

遺伝カウンセリングはコミュニケーションのプロセスであり、家族内で遺伝性疾患が発症したときの問題、あるいは発症リスクにまつわる人間的問題を取り扱うものである。そして適切な訓練を受けた者が、このコミュニケーションのプロセスを通して、個人や家族が以下のことをできるように、援助を試みるものである。

- （1） 診断、考えられる疾患の進行過程、可能な治療法など、医学上の事実を理解すること
- （2） 遺伝と疾患の関係、特定の親族に疾患が再発するリスクを正しく評価すること
- （3） 疾患の再発のリスクがある場合、対処方法にどのような選択肢があるかを理解すること
- （4） リスクおよび家族の考え方を念頭において、その家族にとって最適と思われる行動の方向づけを行い、そしてその決断に沿って実際に行動すること
- （5） 疾患遺伝子を持つ家族が発症した場合、及び疾患の再発リスクがある場合に、可能な範囲で最良の適応反応を示すこと

Ad Hoc Committee on Genetic Counseling : Genetic Counseling. Am J Hum Genet,27,240-242, 1975

（玉井真理子：遺伝カウンセリングに関する提言-「原則」についての「原案」-、信州大学医療技術短期大学部紀要、23、73-81、1997 より引用）

	治療法・予防法が確立	治療法・予防法が未確立
検査結果の 妥当性が高い	A類 (家族性大腸癌等)	C類 (ハンチントン病等)
検査結果の 妥当性が低い	B類 (遺伝性乳癌等)	D類

FAPの課題

- ・生体肝移植でドナーが子どもやきょうだいの場合、ドナーに発症前遺伝子診断が必要となる。
- ・遺伝性疾患であるため、移植を必要とする人が家族内に複数存在する可能性がある。

岩江荘介: 遺伝学的情報の取り扱いを巡る倫理問題-遺伝学的検査を中心に
医学哲学 医学倫理 2006 第24号 42-54 をもとに一部改編

図1 遺伝学的検査の実施条件とFAPの特徴

資料1

家族性アミロイドポリニューロパチー(FAP)に対する遺伝子診断ガイドライン(案)

1. 医学的要件

- 1) 被験者が FAP の at risk であること。

2. 被験者の要件

- 1) 成人であること。
- 2) 検査を受ける明確で自発的な意思・理由があること。
- 3) FAP の 遺伝形式、臨床的特徴及び疾患の症状・予後、遺伝学的検査法などについて理解していること。
- 4) 検査結果が陽性であった場合の心の準備および将来設計などを持っていること。
- 5) 思考および態度に一貫性があり、感情の起伏が激しくないこと。
- 6) 遺伝子診断結果の意味、精神的・社会的な影響、遺伝子検査の限界について理解していること。

3. 支援体制の要件

- 1) 遺伝子診断後及び発症後、心理的側面などの支援を含むフォローアップをする医療・支援体制(神経内科・精神科・移植外科などとの連携体制)があること。
- 2) 家族の了解が得られていることが望ましい。

4. 実施手順

第1回遺伝カウンセリング(FAP専門医、看護職)

- ・ クライアントからの自発的な発症前診断依頼であるかどうかを確認する。
- ・ 診察を行い、発症していないか確認する。
- ・ 発端者および家系内血縁者の医学情報を収集する(家系図の作成)。
- ・ クライアントの背景(仕事内容など)、発症前遺伝子診断を考えるに至った経緯や動機、今後の見通しなどに関して情報収集する。
- ・ 疾患の概要(遺伝形式、臨床経過、治療、遺伝子診断の意味など)、発症前診断のメリット・デメリットについて説明する(説明書文書あり)。
- ・ 意思確認の際には、最低一度はクライアントのみに対応し意思を確認する。
- ・ 判断能力に疑義がある場合は、精神科と連携をとる。
- ・ 県外からの受診の場合は、希望があれば近隣県の遺伝子診療部の情報を提供する。
- ・ 熊本大学医学部附属病院 FAP 専門外来受診を今後も希望する場合は、複数回(本日も含めて最低2回以上)の受診が必要であることを伝える。
- ・ 外来受診が困難である場合には、電話やメールによる相談を受け付けることを説明する(連

絡先の提示)。

＜ドナー候補になることを考慮して発症前遺伝子診断を検討する場合の対応＞

- ・ 日本移植学会倫理指針(平成15年10月28日改定)に基づき慎重な対応を図る。
- ・ ドナーになること、および発症前遺伝子診断を受けることが本人の自発的意思であるかどうかについて、様々な視点の質問を行いながら確認する(例えば、親族から強要されていないかなど)。
- ・ 「知る権利」もあるが、「知らないでいる権利」もあることを強調する(遺伝する疾患であることを知ってしまったという事実には電話やメールによる対応も含めて精神的フォローを行う)。

＜カンファレンス:外来終了後、今後の方向性について FAP 専門医複数名および看護師で検討する。必要時は精神科医・臨床心理士・臨床遺伝専門医等と連携する＞

第 2 回遺伝カウンセリング(FAP 専門医、看護職、必要時は心理職に同席してもらう)

- ・ 疾患の概要(遺伝形式、臨床症状、臨床経過など)、発症前診断のメリット・デメリットについてどのように受け止めているか確認する(説明文書の内容の理解の再確認)。
- ・ 不足情報の確認を行なう。
- ・ 検査結果が陽性/陰性であった場合の自分自身および家族の心理変化、社会生活上の変化について具体的に想像してもらう。
- ・ 発症前遺伝子診断の意思を再確認する。
- ・ 本人の意思の自発性・検査の目的が明確に確認できれば、遺伝子検査の承諾書(同意書)を渡し、署名を確認した後採血する(必ず同席している医療者全員で確認する)。

＜カンファレンス:外来終了後、今後の方向性について FAP 専門医複数名および看護師で検討する。必要時は精神科医・臨床心理士・臨床遺伝専門医等と連携する＞

第 3～4 回遺伝カウンセリング(FAP 専門医、看護職)

- ・ 発症前遺伝子診断の意思を最終的に確認していく。

5. 実施の際の注意事項

- ① 原則的にはFAP専門医の診察も含めて最低2回以上の遺伝カウンセリングを経て発症前遺伝子診断の意思を十分に確認し、かつFAP研究グループメンバーのカンファレンスで合意を得た後に施行する。必要に応じて医学部倫理委員会の承認を得る。
- ② カウンセリングにおいては「知る権利」とともに「知らないでいる権利」も同等に保証されていることを十分に説明する。
- ③ 各回の遺伝カウンセリングの間は、最低1～2週間空けることが望ましい(クライアントによっては、電話やメールで期日を空けずに連絡がある場合があるためクライアントの気持ちを尊重する)。
- ④ 2回目以降の遺伝カウンセリングの際には同伴者を伴うように示唆する。
- ⑤ 結果は、面談の上本人に対して直接口頭で伝える(本人の同意が得られた場合は同伴者に対しても結果を伝える)。郵送や電話による結果の告知はしない。

⑥ フォローアップカウンセリングについては、クライアントと相談し決定する。

6. 発症前遺伝子診断の結果、陽性と判定された場合の対応

- ・ 原則としてFAP専門外来にて定期的に面談および診察を行い、心理社会的側面を含めた医療支援をしていく。
- ・ 具体的には検査結果告知の後、1週間後、1ヵ月後、3ヵ月後、6ヵ月後に面談ないしは電話によるコンタクトを行う(結果告知後に説明しておく)。これ以降は原則として6ヵ月～1年毎の診察、面談を行う。
- ・ クライアントがいつでも連絡できるよう看護師の連絡先(携帯電話番号、メールアドレス)を再度伝えておく。
(発症前遺伝子診断の結果が陰性であった場合には、検査結果告知後、必要に応じて面談などを行う。)

7. 確定診断のための遺伝子診断実施の際の注意事項

<確定後の治療法、特に肝臓移植選択の意志サポート体制の確立>

- ・ 原則的には発症前遺伝子診断にのっとり対応を行なうが、診断確定の場合は、初回診察時に採血することがあるため、遺伝学的情報、家族成員への影響についての情報提供を十分行なう。
- ・ 治療法として肝臓移植を提示されることがあるため、家族成員を含めた心理的サポートを行う(家族各成員への連絡先の提示など)。

<県外在住の患者に対する家族を含めたフォロー体制の確立>

- ・ 外来受診が頻繁に困難な場合は、電話やメールにて連絡を取り、対応について FAP グループで検討する。
- ・ 熊本大学のFAP専門医と地元の医師が連携をとることができるように、医療者からの医療相談を受け付けるパンフレットを作成する。
- ・ 患者の療養上の支援に関しては、日本難病医療ネットワークと連携する。

平成 20 年 1 月 9 日原案作成