



疾患概念と病型

SMAは、脊髄の前角細胞の変性による筋萎縮と進行性筋力低下を特徴とする下位運動ニューロン病である。体幹、四肢の近位部優位の筋の脱力、筋萎縮を示す。SMAの分類¹⁾としては、発症年齢、臨床経過に基づき、I型、II型、III型、IV型に分類される。III型に関しては、Zerresら³⁾が3歳未満の発症をIII a型、3歳以上の発症をIII b型としている。一方、IV型は、成人期に発症し、進行が緩徐、呼吸障害や嚥下障害はまれである⁴⁾。I型、II型、III型の大部分およびIV型の一部でSMN遺伝子変異を認める。各型について以下に述べる。

I型：重症型，急性乳児型，ウェルドニヒ・ホフマン(Werdnig-Hoffmann)病

筋力低下が重症で全身性である。妊娠中の胎動が弱い例も存在する。発症は生後6カ月まで。発症後、運動発達は停止し、体幹を動かすこともできず、筋緊張低下のために体が柔らかいフロッピーインファントの状態を呈する。肋間筋に対して横隔膜の筋力が維持されているため吸気時に腹部が膨らみ胸部が陥凹する奇異呼吸を示す。支えなしに座ることができず、哺乳困難、嚥下困難、誤嚥、呼吸不全を伴う。舌の線維束性収縮がみられる。深部腱反射は消失、上肢の末梢神経の障害によって、手の尺側偏位と手首が柔らかく屈曲する形のwrist dropが認められる。人工呼吸管理を行わない場合、死亡年齢は平均6～9カ月であり、24カ月までにほぼ全例が死亡する。

II型：中間型，慢性乳児型，デュボビッツ(Dubowitz)病

発症は1歳6カ月まで。支えなしの起立、歩行ができないが、座位保持が可能である。舌の線維束性収縮、手指の振戦がみられる。腱反射は減弱または消失。次第に側弯が著明になる。II型のうち、より重症な症例は呼吸器感染に伴って、呼吸不全を示すことがある。

III型：軽症型，慢性型，クーゲルベルグ・ウェランダー(Kugelberg-Welander)病

発症は1歳6カ月以降。自立歩行を獲得するが

次第に転びやすい、歩けない、立てないという症状が出てくる。後に、上肢の挙上も困難になる。

IV型：成人発症型

発症を20歳以上⁵⁾、30歳以上⁴⁾、35歳以上⁶⁾とする報告がある。小児期や思春期に筋力低下を示すIII型の小児は側弯を示すが、成人発症のSMA患者では側弯は生じない。それぞれの型のなかでも臨床的重症度は多様であり分布は連続性である。



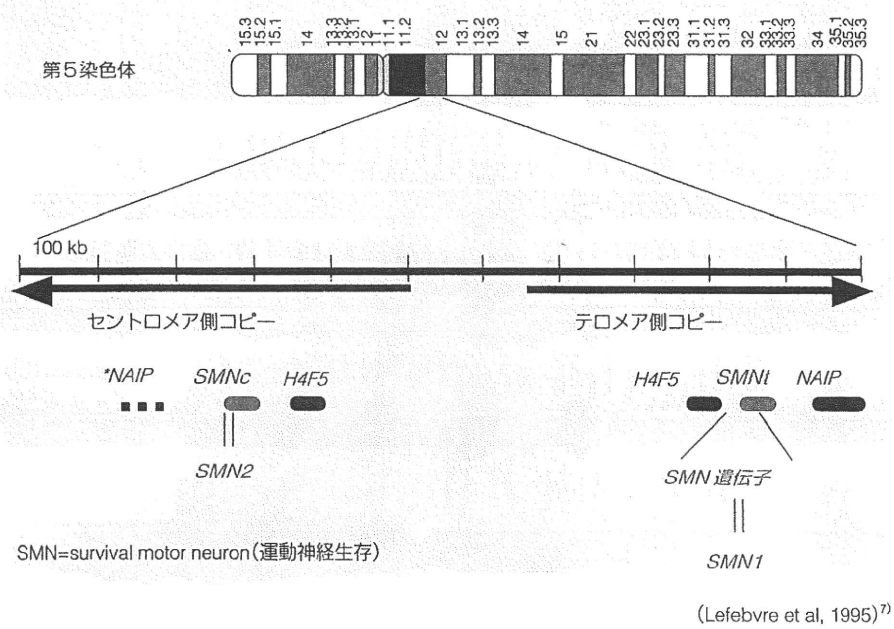
脊髄性筋萎縮症の遺伝子、遺伝子診断

SMAの原因遺伝子はSMN1遺伝子⁷⁾であり、第5染色体長腕5q13に存在し、同領域に向反性に重複した配列のSMN2遺伝子も存在する(図3)。SMN1遺伝子は両親から欠失を受け継いだ欠失により発症する場合が多い。SMN1遺伝子の下流にはNAIP(neuronal apoptosis inhibitory protein)遺伝子⁸⁾が存在する。NAIP遺伝子配列の一部はウイルスによって生じる昆虫の細胞のアポトーシスを抑制する蛋白質と同一性を示しているため、SMAの病因が神経細胞のアポトーシスと関連する可能性が考えられている。

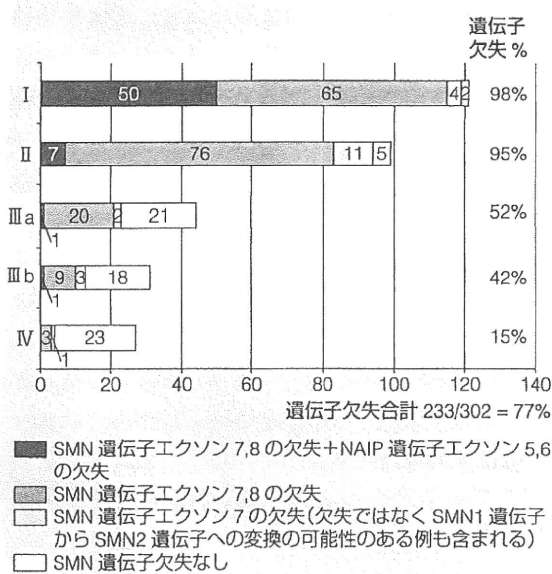
SMAの遺伝子が明らかになったことによって遺伝子診断が可能になり、臨床症状や経過からSMAの可能性がある場合に、筋電図や筋生検等の侵襲的な検査より優先して実施し、確定診断をすることが可能になった^{9,10)}。筆者らはSMA 302家系のうち233家系(77%)、I型101家系中99家系(98%)、II型99家系中94家系(95%)、III a型44家系中23家系(52%)、III b型31家系中13家系(42%)、IV型27家系中4家系(15%)にSMN1遺伝子のエクソン7,8の両者またはエクソン7のみの欠失を認めた(図4)。NAIP遺伝子のエクソン5,6の欠失は筆者らの結果では、302家系中59家系(20%)、I型50/101家系(50%)、II型7/99家系(7%)、III a型1/44家系(2%)、III b型1/31家系(3%)、IV型0/27家系であり、これらの例はSMN遺伝子も欠失していた。

一方、SMN1遺伝子のエクソン7のみが欠失し

■ 図3 SMAの原因遺伝子 SMN 遺伝子



■ 図4 SMAにおけるSMN 遺伝子欠失とNAIP 遺伝子欠失(自験例)



SMA I型, II型, III a型, III b型, IV型におけるSMN 遺伝子欠失とNAIP 遺伝子欠失を示す割合(横軸は例数, 図のなかの数字は各型における実数)

ているSMAのII型とIII型において, SMN1 遺伝子のエクソン7の1塩基がSMN2 遺伝子のエクソン7の配列と同様に変換されていたことが明らかになった¹⁰⁾。したがって, SMN1 遺伝子のエクソン7は欠失していたのではなく遺伝子変換されており, 重症なI型ではホモ接合性にSMN1 遺伝子のエクソン7とエクソン8の欠失を有しているが, 軽症のII型, III型ではSMN1 遺伝子のエクソン7がSMN2 遺伝子のエクソン7に変換されることによって症状が軽症である例も存在する。

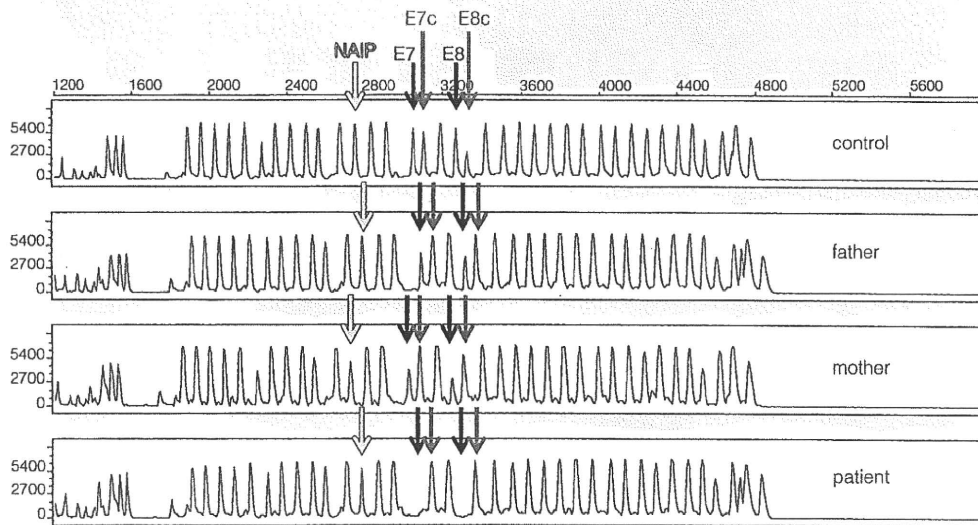
最近, 図5のようにMultiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) 法によって, 遺伝子量も明らかにできるようになり, 保因者診断も可能となってきている。



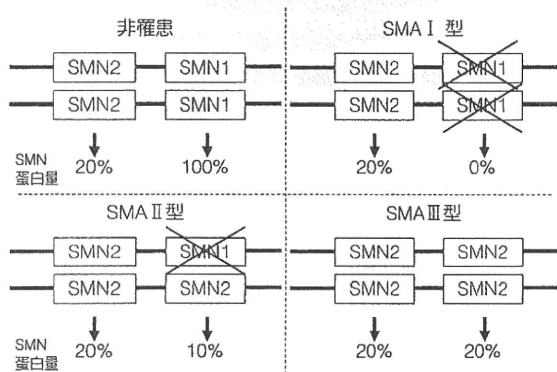
SMAの臨床的多様性と遺伝子の多様性

SMAのI型からIV型の臨床像の幅については, 図6のようにSMN蛋白質の発現量, すなわちSMN2 遺伝子がどの程度, SMN蛋白質を産生するかで説明できる。臨床像が軽症の場合, SMN

■ 図5 Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA)法による SMA の遺伝子診断



■ 図6 SMA の型による症状の差の説明



(Wirth et al, 2006)¹¹⁾

遺伝子欠失ではなく遺伝子変換により SMN1 遺伝子が SMN2 遺伝子になること、すなわち SMN2 遺伝子の遺伝子産物の量が多くなっている。正常では SMN 蛋白量が 120% であるとすると、SMA I 型は 20%、II 型は 30%、III 型は 40% と考えられ、臨床症状の重症から軽症の幅の説明となっている¹¹⁾。

SMA に似ているが、典型的 SMA とは異なった病因、病態の疾患が存在する。染色体 5q のマーカーに連鎖しておらず、また SMN 遺伝子の欠失も示さず、SMA プラスバリエントというカテ

ゴリーに入る例が存在している¹²⁾。これらには、SMA + 横隔膜麻痺、SMA + オリーブ橋小脳低形成、SMA + 先天性関節拘縮等があり、これらの遺伝子は染色体 5q13 にはない。また、常染色体優性遺伝形式の SMA の報告もあるが、この遺伝子も第 5 染色体にはない。このうち、SMA + 横隔膜麻痺の遺伝子は染色体 11q13.2-q13.4 に存在する免疫グロブリン・結合蛋白 2 (IGHMBP2)、SMA + 先天性関節拘縮は染色体 5q35 のマーカーとの連鎖が報告されている。さらに IV 型については、複数の病因が考えられる。そのひとつとして、上肢の遠位筋優位な Duchenne-Aran 型、distal SMA、progressive muscular atrophy とされる症例の存在があり、Vesicle-associated membrane protein-associated protein B/C が原因遺伝子の ALS である Finkel type SMA (ALS8) との異同が興味深い。

治療と医療管理

SMA に対する根本的な治療は、いまだ確立していない。しかし、効果が期待できる治療法の研究開発は、主に海外で盛んに行われている。SMN2 遺伝子の exon 7 のスプライシングパター

ンを変えることにより SMN2 由来の全長 mRNA を増やす方法, SMN の転写のレベルを全体的に上げる方法, SMN 蛋白を安定化させる方法, 変性した運動ニューロンを幹細胞によって修復する方法等が, 研究されている。

SMA は現在の社会的環境では日常生活の多くの活動を他人に頼らなければならない疾患である一方, 患児はしばしば高度な能力を有し, 正常の心臓機能を示している。適切な道具や訓練により, 彼らは高いレベルの教育を受け, 収入を得る職業につき, 社会的に満足のいく生活を送ることが可能である。彼らの能力を発揮できる環境を整備していくことが必要である。

(1) 呼吸

SMA の I 型, II 型の患児の最大の問題は呼吸器感染や誤嚥に伴う呼吸不全である。I 型は気管内挿管と人工呼吸管理を行わなければ死亡する疾患である。呼吸不全状態において積極的に医療行為を受けるか否かに関しては両親と主治医が悩む深刻な問題である。子どもに気管切開を行い人工呼吸器をつけるということは, 両親に苦痛を与えるものでもある。人工呼吸器は近年の進歩により, コンパクトで便利になり人工呼吸管理を受けつつ病院で生活をしたり, 在宅にて QOL の向上を目指している I 型の患児も増加している。座位保持が可能な II 型の患児は, 呼吸不全状態のために気管内挿管と人工呼吸管理が必要になっても, 永続的な使用とはなりにくい。また, 肺の低換気を示す II 型の患児が, 鼻マスクを用いた BI-PAP の使用によって, 換気の改善による呼吸不全の治療と予防ができるようになりつつある。インフルエンザの予防接種等, 呼吸器感染の予防も積極的にすべきである。

(2) 理学療法

I 型で人工呼吸管理を受けている患児や II 型で車いすの生活をしている患児は, 関節の拘縮に対して予防が必要である。II 型では座位の保持が可能であるが, 次第に側弯や関節拘縮が著明になるために, III 型では起立や歩行が困難になった場合も, リハビリテーションによる拘縮の予防が必要である。わが国でも, 主に II 型では側弯に対

して, 手術的治療として脊柱癒合術が行われ始めている。呼吸器感染時には, カフマシンの使用や, 肺の理学的療法によって排痰ドレナージを行う。

(3) 移動

I 型, II 型では一人で起立や歩行が不可能であり, 車いすが必要である。しかも, 上半身の力がないので必然的に手動ではなく電動の車いすを必要とする。欧米では 2~3 歳で電動車いすを安全に動かすことを教えており, これによって家や外で家族や友達と一緒に活動できるようになる。



患者サポート組織

SMA の人々を取り巻く環境を快いものにして, 共に支え合う場をもつことを目的として, 1999 年 10 月に「SMA 家族の会」(<http://www5a.biglobe.ne.jp/~sma-HP/>) が結成され, 全国レベルの活動をしている。



おわりに

脊髄前角細胞の変性による筋萎縮と筋力低下を特徴とする常染色体劣性遺伝病である SMA の臨床, 原因遺伝子, 遺伝子診断に関する臨床的意義に関する最近の知見を述べた。小児期発症例の I 型, II 型では SMN 遺伝子のホモ接合性欠失は SMA 患者の 90% 以上で認めている。3 歳未満発症の III a 型より 3 歳以上の発症の III b 型のほうが SMN 遺伝子欠失の割合は低く, 成人発症例である IV 型では, さらに SMN 遺伝子欠失例は少なかった。成人発症の SMA IV 型の成因は遺伝子学的にも heterogenous であると推定される。NAIP 遺伝子欠失は, IV 型では認められなかった。小児期発症の SMA において SMN 遺伝子の役割を明らかにすることは本症の治療法の開発においても重要である。また, 成人発症の SMA の原因は解明されていない。脊髄の細胞レベルにおける SMN 遺伝子の発現, その機能の解明とともに, 成人発症の SMA の臨床の分析と成因の究明が求められる。また, 成人発症の SMA の原因は解明されていない。脊髄の細胞レベルにおける SMN

遺伝子の発現, その機能の解明, 成人発症の SMA の臨床の分析と成因の究明とともに, 治療法の開発およびよりよい医療管理が求められる。

文献

- 1) Munsat TL : Workshop report. International SMA Collaboration. *Neuromusc Disord* 1 : 81, 1991.
- 2) 斎藤加代子 : 脊髄性筋萎縮症の臨床の分析と遺伝子解析 . 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)神経変性疾患に関する調査研究班 平成 21 年度研究報告書(印刷中), 2010.
- 3) Zerres K, Rudnik-Schoneborn S : Natural history in proximal spinal muscular atrophy. Clinical analysis of 445 patients and suggestions for a modification of existing classifications. *Arch Neurol* 52 : 518-523, 1995.
- 4) Zerres K et al : Genetic basis of adult-onset spinal muscular atrophy. *Lancet* 346 : 1162, 1995.
- 5) Brahe C et al : Genetic homogeneity between childhood-onset and adult-onset autosomal recessive spinal muscular atrophy. *Lancet* 346 : 741-742, 1995.
- 6) Pearn JH et al : A clinical and genetic study of spinal muscular atrophy of adult onset. *Brain* 101 : 591-606, 1978.
- 7) Lefebvre S et al : Identification and characterization of a spinal muscular atrophy - determining gene. *Cell* 80 : 155-165, 1995.
- 8) Roy N et al : The gene for neuronal apoptosis inhibitory protein is partially deleted individuals with spinal muscular atrophy. *Cell* 80 : 167-178, 1995.
- 9) 斎藤加代子・他 : 脊髄性筋萎縮症の臨床と分子遺伝学 . 東女医大誌 70 : 2-9, 2000.
- 10) Ito M et al : Phenotype-Genotype correlation in Japanese spinal muscular atrophy patients : Analysis of DNA and mRNA of the SMN gene. *J Tokyo Wom Med Univ* 74 : 167-178, 2004.
- 11) Wirth B et al : Mildly affected patients with spinal muscular atrophy are partially protected by an increased SMN2 copy number. *Hum Genet* 119 : 422-428, 2006.
- 12) Rudnik-Schöneborn S et al : Clinical spectrum and diagnostic criteria of infantile spinal muscular atrophy : Further delineation on the basis of SMN gene deletion findings. *Neuropediatrics* 27 : 8-15, 1996.

【遺伝性疾患の臨床】

日常診療に必要な臨床遺伝学と遺伝カウンセリング

齋藤加代子

キーワード●遺伝形式、遺伝カウンセリング、臨床遺伝専門医、遺伝子検査

■はじめに

分子遺伝学の進歩は、医療において疾患の原因遺伝子の同定、発症メカニズムの解明、治療法の開発などの進歩をもたらし、遺伝子変異により重症度の判定を下し、適切な治療の方針を立てることに貢献できるようになった。遺伝子検査が保険収載され、遺伝性疾患における診断のための遺伝子検査は、一般診療の診断プロセスに含まれはじめた。その際、まず必要となる遺伝医学的な説明は疾患の遺伝形式についてであり、一般診療に携わる者も、遺伝子検査・染色体検査を実施する場合には臨床遺伝の知識が要求される。

また、遺伝に関する説明や遺伝カウンセリングは、診断が確定したうえで、さらに継続して実施されることが必要である。Duchenne型筋ジストロフィーなどのX連鎖劣性遺伝性疾患、筋強直性ジストロフィーやハンチントン病などの常染色体優性遺伝性疾患では、患者の確定診断が家系全体の診断をも意味すること、次の世代にも発症者が出現する可能性があることから、家族や血縁者についても遺伝カウンセリングが求められることが少なくない。

Ⅰ 検査の説明時に、まず配慮をすること

検査を受ける患者本人に、意思決定能力が十

分でない場合には、その意思を代弁できる代諾者に対して、疾患に関する医学的情報、遺伝形式、遺伝子検査の目的、検査の有用性と限界などについて分かりやすく十分な説明を行い、理解を得たうえで、その自由意思を尊重することが最も重要である。さらに、遺伝子検査・染色体検査の結果は本人のみならず、家族・血縁者にも関係することから、家族・血縁者への配慮をする。必要に応じて臨床遺伝専門医や認定遺伝カウンセラーなどの遺伝医学の専門家への紹介を行い、遺伝カウンセリングの機会を提供する用意があることを説明する。

Ⅱ 遺伝カウンセリングとは

「遺伝カウンセリング」について、UNESCOの「ヒト遺伝情報に関する国際宣言(2003)」第11条では、「健康に関わる重要な意味を持つ可能性がある遺伝学的検査(遺伝子検査・染色体検査)を行おうとする場合、当事者が遺伝カウンセリングを適切な方法で受けられるようにすべきである。遺伝カウンセリングは非指示的であり、文化的に適合したものであり、かつ当事者の最大の利益と一致したものであるべきである」としている¹⁾。

遺伝医学関連学会による「遺伝学的検査に関するガイドライン」²⁾でも、遺伝子検査における遺伝カウンセリングの重要性を述べている。遺

Clinical Genetics and Genetic Counseling in Clinical Practice

Kayoko Saito : Institute of Medical Genetics, Tokyo Women's Medical University

東京女子医科大学附属遺伝子医療センター所長・教授

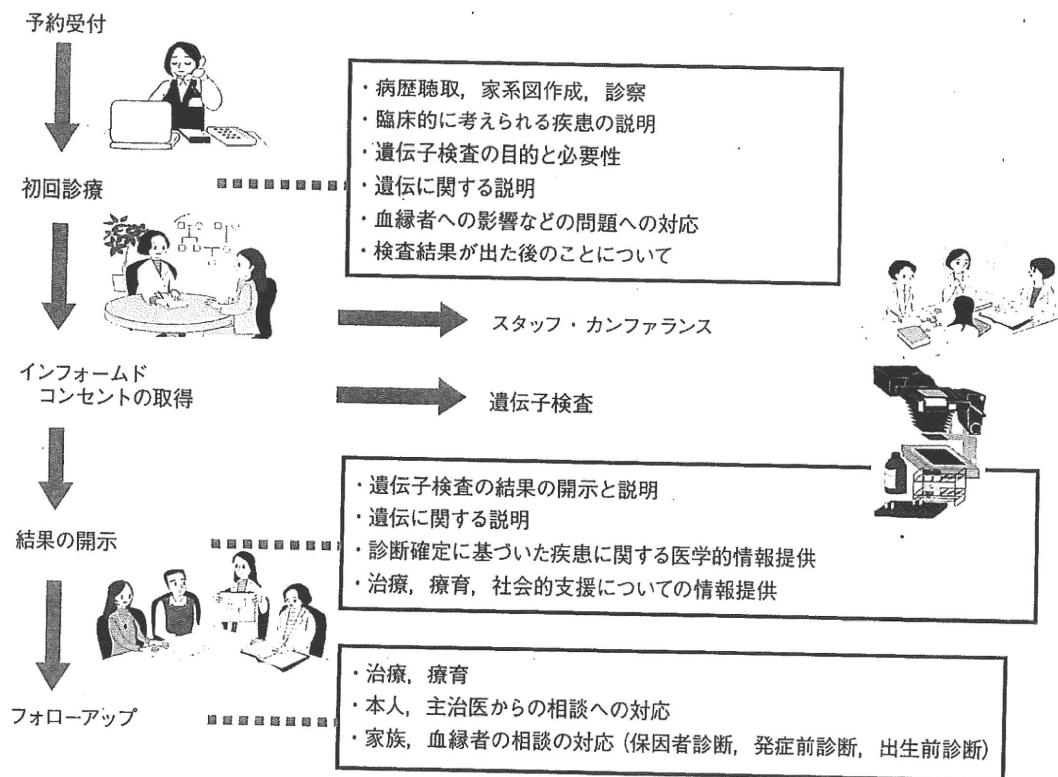


図1 チーム医療としての遺伝カウンセリング
(東京女子医科大学附属遺伝子医療センターホームページ <http://www.twmu.ac.jp/IMG/> より引用, 改変)

伝カウンセリングでは、①当事者がよく理解したうえで、その遺伝的問題に対処できるように医学情報を提供し、②罪の意識を取り除き、③個人やカップルが親となることへの目標に到達できるように援助する。遺伝性疾患の遺伝カウンセリングに当たる者は、疾患に対する正しい知識と情報を入手し、患者とその家族の遺伝に関する疑問に正確に答えることが必要である。

遺伝カウンセリングは、臨床遺伝学の専門的知識・経験をもち、遺伝カウンセリングに習熟した臨床遺伝専門医（日本人類遺伝学会と日本遺伝カウンセリング学会の共同認定の専門医）などにより、被検者の心理状態を常に把握しながら行われ、本人および家族の心理・社会的支援を行うために、主治医と共に、認定遺伝カウンセラー、遺伝専門の看護師、臨床心理専門職、ソーシャルワーカーなどと協力して、チーム医療として実施されている（図1）。クライアント

と遺伝カウンセリング担当者との良好な信頼関係に基づき、コミュニケーションが行われ、この過程で心理的・精神的援助がなされる。

III Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) の例

本章では DMD の例を挙げて、検査の実施と遺伝カウンセリングについて述べる。

図2の3歳の男児(IV-2)のかかりつけ医からの紹介を受けて、遺伝カウンセリングが始まった。患児の父親(III-1)は32歳、母(III-2)は29歳。母の弟(III-3)は6歳時に筋生検によりDMDと診断され、10歳から車椅子の生活となり、心不全にて22歳で死亡した。患児の母の叔父(II-5)も18歳で死亡した。

1. 臨床診断

筋ジストロフィーでも型が異なると遺伝形式は異なる。遺伝性疾患の遺伝カウンセリングに

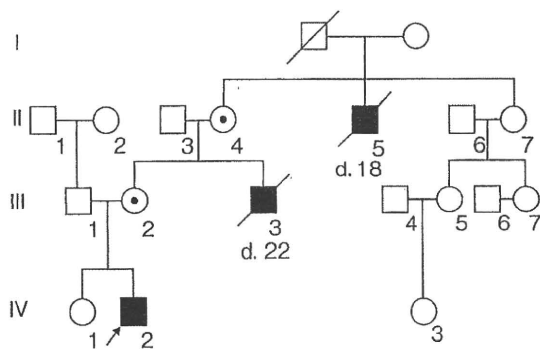


図2 Duchenne型筋ジストロフィーの例一家系図

において、正確な診断は必須事項である。臨床診断が異なると当然ながら遺伝子検査によって変異が見出されず、また遺伝形式も異なるため、遺伝カウンセリングは誤った方向へ行ってしまふ。

DMDでは、家系図の分析、病歴、臨床所見(筋力低下、筋萎縮、筋肥大、徒手筋力テスト、深部腱反射など)、血清CK(creatine kinase)値によって、臨床的に診断が可能である。家系内の罹患者が死亡している場合や移動が困難である場合には、全身が分かる写真も有用である。家系内の罹患者における遺伝子検査がすでに行われ、確定診断の情報が得られる場合も増えてきており、発端者やその両親へのインフォームドコンセントの下に、遺伝子解析結果などの医学情報の提供を担当医に依頼することもある。

図2の例では、かかりつけ医からの診療情報と診察所見から、患児(IV-2)はDMDと臨床診断した。本例のように家系図から患児の母親が保因者と確定される場合もあり、患児の診断が、その母親の保因者診断となる場合も少なくない。このことが、遺伝子検査における検査前の十分な遺伝カウンセリングの必要性の理由でもある。

2. 遺伝形式の診断—家系図の作成

家系図の作成は遺伝性疾患の診療の基本である³⁾。できるだけ詳しく、3世代くらいは遡って情報を得ることが望ましい。家系図を分析する

ことにより遺伝形式が分かり、疾患の診断がなされたり、否定されたりする。

たとえば、各世代の男女に同様の疾患の患者が認められるとき、常染色体性劣性遺伝は否定される。また、母親を介して疾患が遺伝していることが考えられるとき、X連鎖性疾患やミトコンドリア病を考える。父と息子が同様の疾患であるとき、X連鎖性の疾患は否定される。図2からはII-4、III-2が保因者であることは確定的であるが、III-5は保因者であるか否か家系図からは判定できない。

3. インフォームドコンセント

文書により、疾患に関する医学的・医療的情報、遺伝形式、遺伝子検査の目的、検査の有用性と限界などについて十分な情報を提供し、遺伝子診断の説明を行う。被検者または代諾者(小児では主に両親)がDMDについて十分に理解していない可能性もあるため、DMDに関する説明や医療の進歩の現状についての情報提供は重要である。

また、DMDの遺伝子検査では、ジストロフィン遺伝子のエクソンレベルの欠失や重複を示す家系においては、健康保険の適用となる遺伝子診断の精度は高く、迅速な診断ができるが、点変異を含む微小変異の症例も約3割に認められ、採血による遺伝子検査には限界もある。その場合には筋生検を行い、骨格筋由来のmRNAからcDNAを合成し、塩基配列の決定を行う。これらの話し合いの後に、被検者または代諾者の自己決定の下で同意書に署名を得る。

4. スタッフ・カンファランス

以上のような臨床情報を基に、図1のように、スタッフが話し合い、情報を共有し、今後の方針を考察する。

5. 遺伝子検査

図2のケースでは、multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA)法を実施し、コントロールと比較をする。患児はエクソン41、42、43の欠失を示し(図3)、DMDの確定

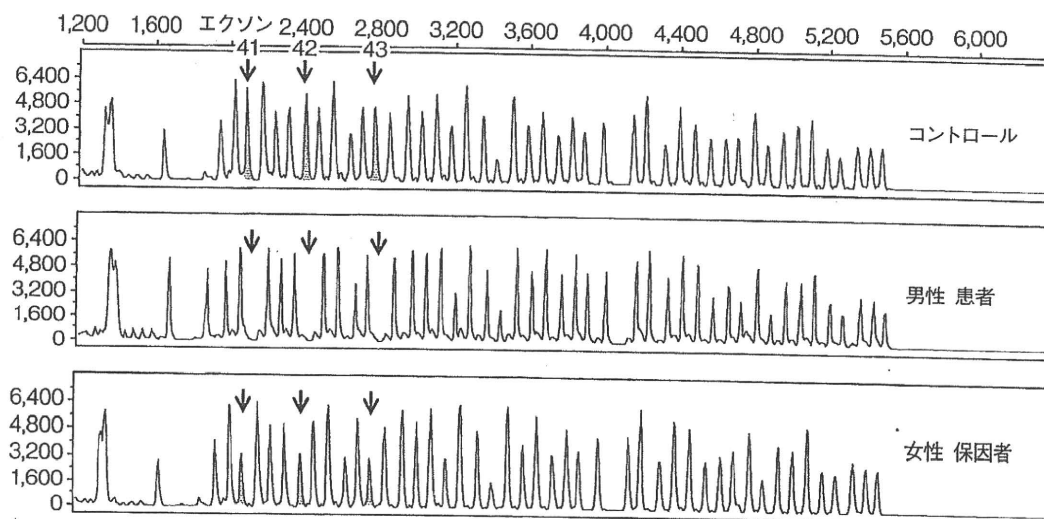


図3 Duchenne型筋ジストロフィーの例—MLPA法

診断となった。

6. 遺伝子検査後のフォローアップ

以上のように、遺伝カウンセリングにおいて、患者とその家族のニーズにある程度応えることができても、遺伝性疾患は治療不可能なものが多い。最新の遺伝子研究や治療研究の進歩に関する情報を提供するとともに、その家系における遺伝医学的な問題に応えることも必要である。

本家系では、母の従妹である III-5 が保因者診断を希望した。図3のMLPA法により保因者診断も可能である。保因者である場合は図3の下端のようにエクソン41, 42, 43が非保因者の1/2量となる。保因者であると診断されたケースにおいては、その女性の妊娠において、遺伝カウンセリングを通して、できる限りの援助を行うことを話し⁴⁾、疾患をもって生まれた場合の子どものケア、サポート体制についても説明する。患者会などの情報も役立つ。また、出生前診断に関するガイドラインについて解説し、絨毛穿刺、羊水穿刺による遺伝子検査、受精卵診断としての着床前遺伝子検査について解説し、その女性の自己決定をサポートしていく

ことが重要である。

■ おわりに

遺伝子検査においては、疾患に関する医学的情報、遺伝形式、検査の目的、検査の有用性と限界などについて十分な説明を行い、理解を得たうえで、その意思を尊重することが重要である。さらに、遺伝子検査の結果は本人のみならず、家族・血縁者にも関係する。必要に応じて臨床遺伝専門医や認定遺伝カウンセラーなどの遺伝医学の専門家への紹介を行い、遺伝カウンセリングの機会を提供することが望まれる。

..... 文 献

- 1) UNESCO: ヒト遺伝情報に関する国際宣言 (2003). <http://www.unesco.org/ibc/>
- 2) 遺伝医学関連学会: 遺伝学的検査に関するガイドライン (平成15年8月). <http://www.congre.co.jp/gene/11guideline.pdf>
- 3) Bennett RL, Steinhaus KA, Uhrich SB, et al: Recommendations for standardized human pedigree nomenclature. *Am J Hum Genet* 1995; 56: 745-752.
- 4) 會田信子, 齋藤加代子原案監修: 遺伝カウンセリングの実際—Duchenne型筋ジストロフィーの保因者を例として (DVD). 医学映像教育センター, 東京, 2009.

検査時期による遺伝学的検査と問題点

保因者診断と遺伝カウンセリング

Carrier diagnosis and genetic counseling

齋藤加代子

Key words : 家系図, 保因者, 遺伝子検査, 遺伝カウンセリング, 臨床遺伝専門医

はじめに

近年の遺伝医学分野における目覚ましい進歩により、ヒトゲノムの解析が進み、疾患の遺伝子が同定され、疾患の発症機序が明らかになるとともに、多くの遺伝性疾患の遺伝子診断が可能になった。また、遺伝子変異の状態により臨床的な重症度の判定を下し、適切な治療や療育の方針を立てることに貢献ができるようになりつつある。遺伝子診断は、疾患の確定診断、発症前診断、保因者診断、出生前診断などに利用される。疾患の確定診断を行い、明確な診断がつくことによって、治療につながる疾患も出てきた。例えば、小児大脳型副腎白質ジストロフィーにおいて発症前や発症後早期の造血幹細胞移植による症状の改善や進行の停止が期待でき、早期に診断を確定することが有効である。一方、いまだ治療法がない疾患の確定診断、発症前診断、保因者診断、出生前診断において、様々な倫理的社会的問題が生じうる。したがって、遺伝子診断は一般の臨床検査と同格には扱えず、遺伝カウンセリングの中の一つの行為として位置付けられる。

保因者であるか否かは、疾患によっては家系図、診察、生化学検査、病理組織学的検査でわかることもあるが、遺伝子検査による保因者診

断によって正確な判定ができるようになってきた。重篤な疾患を有する児を出産した両親、X連鎖性の難治性疾患の患児の血縁の女性は自分がその疾患の遺伝子変異を有するか、自分の子はその疾患に罹患するか悩む。このようなクライアントに対して、正確な情報提供、保因者診断を受けるか否かの意思決定におけるサポート、遺伝子検査の実施、検査結果の開示とその後のケアを含むフォローアップのシステムが保因者診断における遺伝カウンセリングである。

1. 保因者診断

a. 家系図からの保因者診断

家系図の聴取は遺伝子医療において非常に重要である¹⁾。図1の副腎白質ジストロフィーの例のように、男性患者の母親で、その男性同胞(兄弟)に罹患者がいる場合など、家族歴から確実に保因者としか考えられない場合を絶対的保因者(obligate carrier)という。時に、X連鎖劣性遺伝病の保因者で、症状を呈することがあり、manifesting carrierという。Duchenne型筋ジストロフィー(DMD)では患者の母親や姉妹が筋症状を呈することがある。

b. 遺伝子検査による保因者診断

遺伝子医療の現場において、遺伝子検査の目的の多くは患者本人の確定診断である。患者本

Kayoko Saito: Institute of Medical Genetics, Tokyo Women's Medical University 東京女子医科大学附属遺伝子医療センター

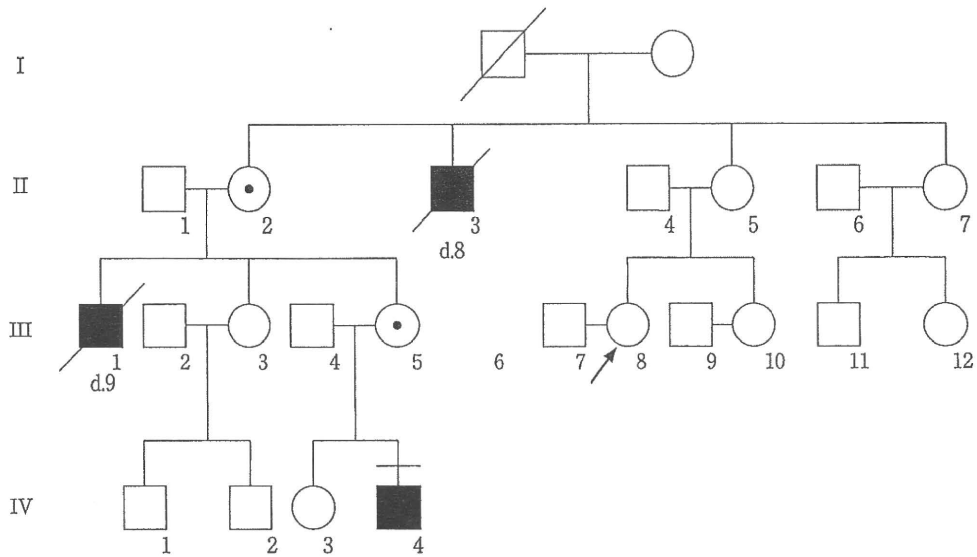


図1 副腎白質ジストロフィーの家系図

III-8: クライエント25歳。従姉から遺伝学的検査を勧められて来院。

II-3: 小学校低学年で発症し、8歳で死亡。

III-1: 6歳時ALDを発症。9歳にて死亡。

IV-4: 現在9歳。8歳で発症し、骨髄移植を受けている。遺伝子変異同定。

人の遺伝子変異が同定されると、遺伝子情報をもとに、その家系の血縁者が患者と同じ遺伝子変異を有しているか、すなわち保因者診断、発症前診断、更には出生前診断の対象となりうる。これらは患者本人の確定診断のための遺伝子検査に比して、被検者は診断の時点では症状のない未発症者または発症しているか不明な胎児を対象としたものである。いずれも被検者自身、あるいは被検者の子孫における将来の発症を予測する、または回避することを目的として行われる。疾患についての医学的な情報、遺伝に関する情報などの説明を含めて、十分な遺伝カウンセリングと心理的社会的支援が行えるなど、より専門性の高い体制のもとで対応すべき問題である。遺伝カウンセリングを含む遺伝子医療を実施している本学遺伝子医療センターにおいて、遺伝子検査の申し込みを受けた内訳を図2に示す。保因者診断はDMDが最も多かったが、常染色体劣性遺伝性疾患である福山型筋ジストロフィーや脊髄性筋萎縮症でも申し込みがあった。DMDにおける保因者診断は先に述べた家系図による診断のほか、①血清 creatine ki-

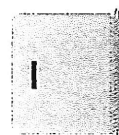
nase(CK)値の高値、②生検筋における抗ジストロフィン抗体を用いた免疫組織化学染色(図3)におけるモザイク状の陰性筋細胞の存在、③遺伝子検査がある。ここでは遺伝子検査の実例を示す(図4)。

1) 定量的PCR法(gene dose測定法)

PCR法により増幅した産物を gene scan によって定量する方法である。内部コントロールと面積の比較によって検討をする。保因者である場合は発端者における欠失 exon の gene dose は、非保因者の1/2量となる。図4-aに示す症例では、II-3が示していたジストロフィン遺伝子 exon 53, 54の欠失を、II-4の女性は示していないことから、保因者ではないと結論できる。

2) Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA)法²⁾

DMDの79個のexonを同時に増幅し遺伝子欠失、重複を面積で比較評価できる方法である。図4-bに示すように罹患男性はexon 41, 42, 43の遺伝子欠失を示し、その家系の女性において検査したところ、コントロールの1/2の遺伝子量を示したため、保因者であると判定した。



A
総
論

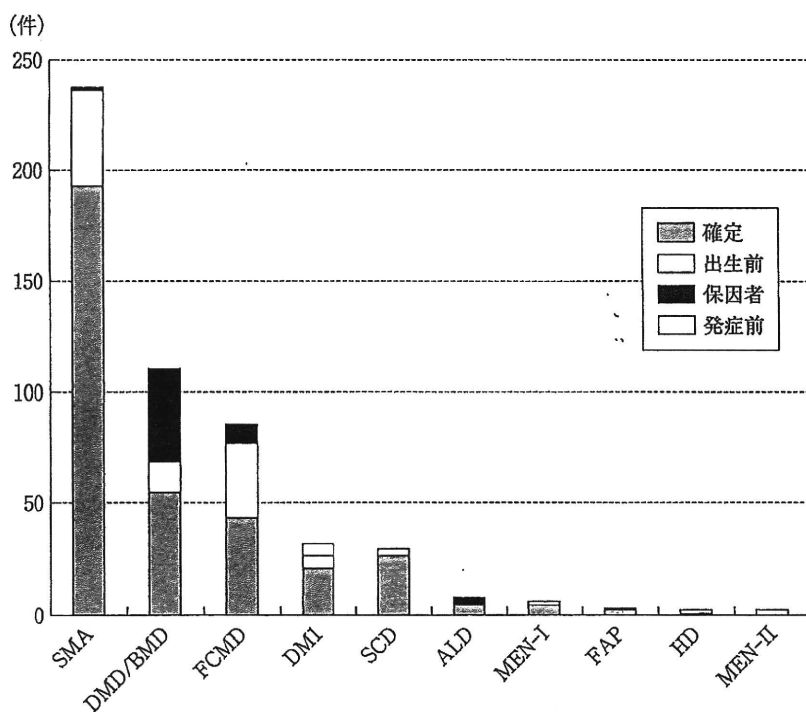


図2 東京女子医科大学遺伝子医療センターにおける遺伝子検査の
申し込みの内訳(2004.5.1-2008.4.30まで)(n=516件)

SMA: 脊髄性筋萎縮症, DMD: Duchenne型筋ジストロフィー, BMD: Becker型筋ジストロフィー, FCMD: 福山型筋ジストロフィー, DM1: 筋強直性ジストロフィー, SCD: 脊髄小脳変性症, ALD: 副腎白質ジストロフィー, MEN-I: 多発性内分泌腺腫瘍症1型, FAP: 家族性ポリポーシス, HD: Huntington病, MEN-II: 多発性内分泌腺腫瘍症2型.

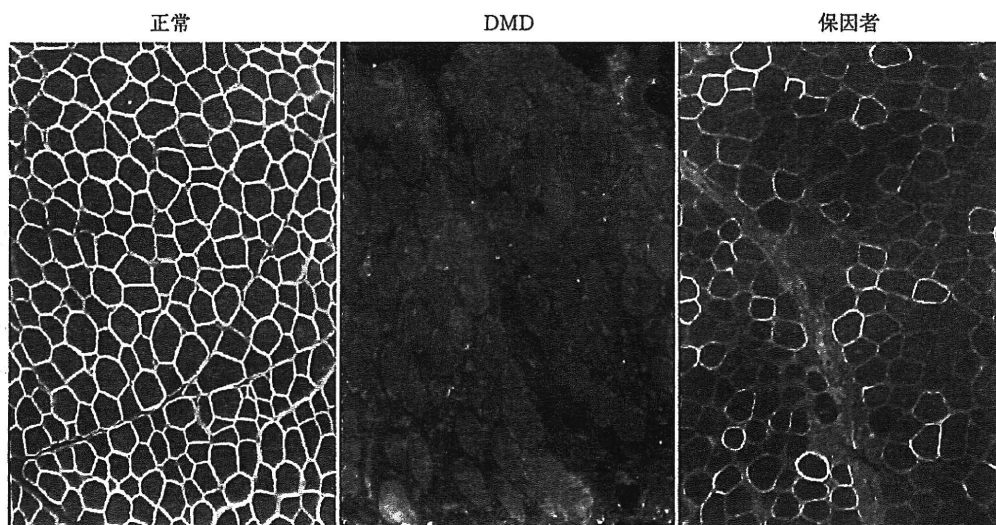


図3 生検筋組織における抗ジストロフィン抗体を用いた免疫組織化学染色

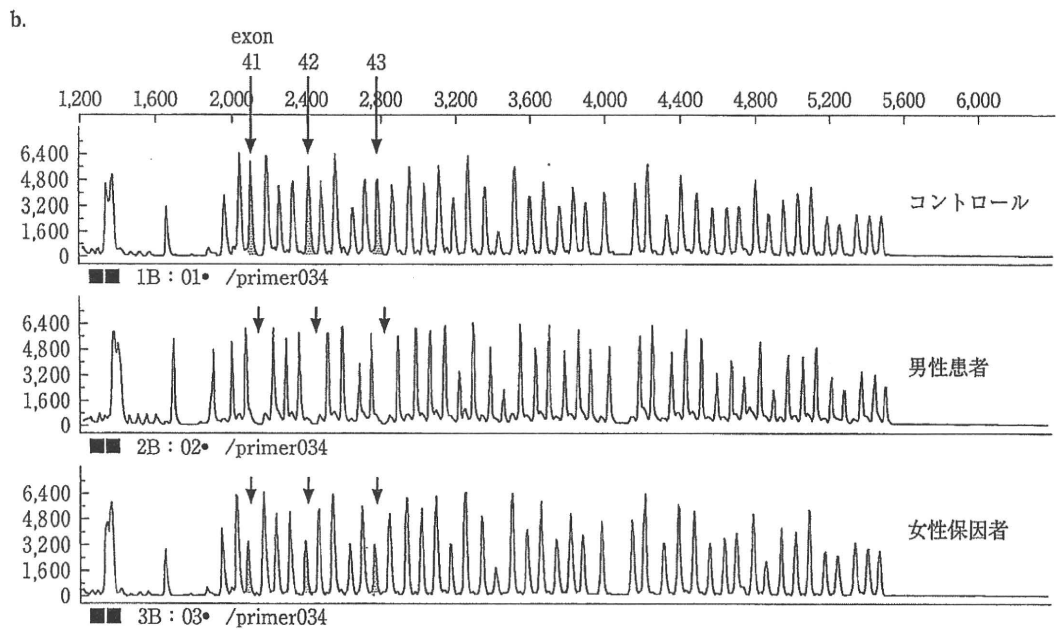
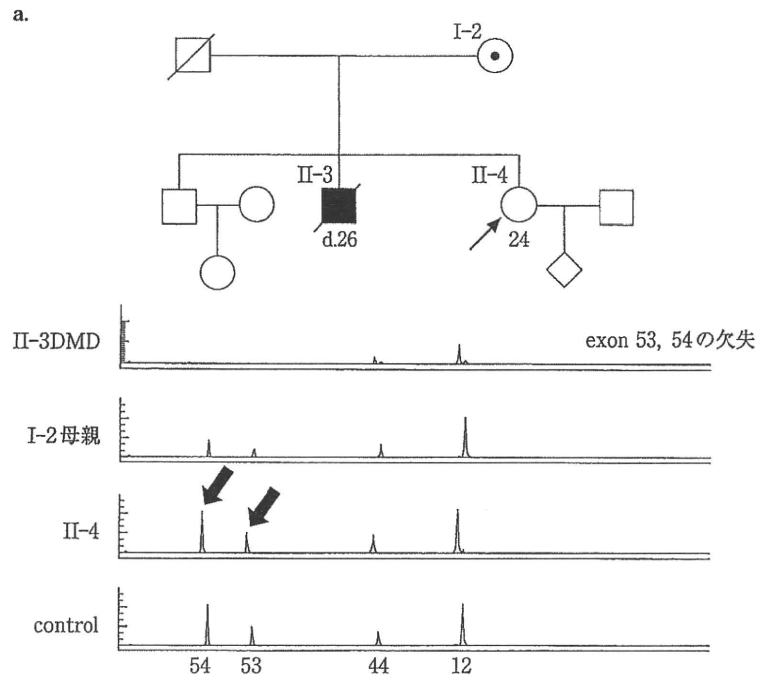
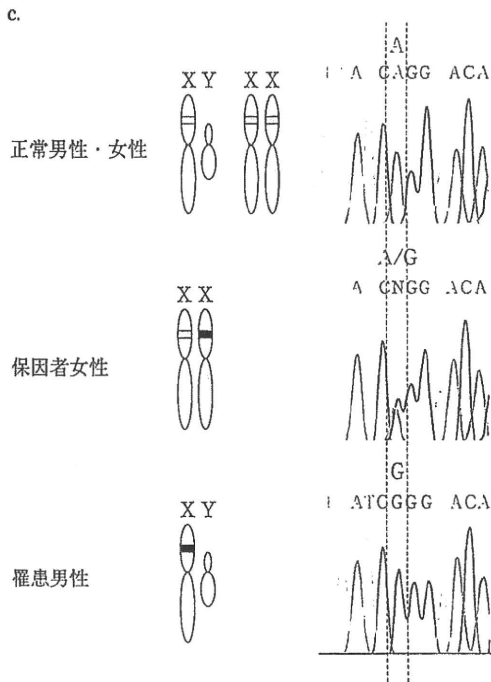


図 4 DMD における遺伝子検査による保因者診断

a: 定量的 PCR 法 (gene dose 測定法)

b: multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA)

c: 塩基配列決定法



また、脊髄性筋萎縮症の患児の血縁者の保因者診断においても MLPA 法は有効である。

3) 塩基配列決定法

血液または筋組織から mRNA を調製後、cDNA として、ジストロフィン遺伝子の全領域をカバーするプライマーを設計して、RT-PCR 法によって増幅し、塩基配列決定(シーケンス)する。図 4-c では、正常では A(アデニン)であるところが、罹患男性では G(グアニン)となっていた。その家系の女性において、A と G の両者が認められ、保因者であると判定した。

2. 保因者診断における遺伝カウンセリング

保因者診断は、遺伝性疾患において家系内に常染色体劣性遺伝病や X 連鎖劣性遺伝病の患者がいる場合、当事者が保因者であるかどうかを明らかにして、将来、子孫が同じ遺伝病に罹患する可能性を予測する目的でなされる。すなわち、DMD の manifesting carrier のように症状を有する場合は、本人の確定診断による健康管理の目的を有するが、多くの保因者診断は、被検者に対して本人の健康管理の情報というより、子孫の遺伝性疾患の罹患の予測の情報を得るた

めに行われるものである。保因者診断によって被検者が保因者であると確定した場合、被検者が妊娠したときに自身の子がその疾患に罹患しているか否か出生前診断を希望しうる。したがって、対象となる疾患が出生前診断の適応となるのか、十分な考慮が必要となる。このことを十分に説明し、理解を得ることを保因者診断の遺伝カウンセリングにおいて心がける必要がある。将来の自由意思の保護という観点から、小児に対する保因者診断は基本的に行われるべきではない。

「遺伝カウンセリング」について、UNESCO の「ヒト遺伝情報に関する世界宣言(2003)」⁹⁾第 11 条では「健康に関わる重要な意味を持つ可能性がある遺伝学的検査を行おうとする場合、当事者が遺伝カウンセリングを適切な方法で受けられるようにすべきである。遺伝カウンセリングは非指示的であり、文化的に適合したものであるべきである。」と述べている。

遺伝カウンセリングでは、①当事者が情報に基づいて決定できるように、個人やカップルに対し、選択肢や医学知識について理解を深めるために援助し、②当事者がよく理解したうえで、その遺伝的問題に対処していくように援助する。また、③罪の意識を取り除き、④個人やカップルが親となることへの目標に到達できるように援助する。遺伝性疾患の遺伝カウンセリングに当たる者としては、疾患に対する正しい知識と情報を入手し、患者とその家族の遺伝に関する疑問に正確に答えることが必要である。

遺伝医学関連学会による「遺伝学的検査に関するガイドライン(2003.5)」¹⁰⁾でも「遺伝学的検査は臨床のおよび遺伝医学的に有用と考えられる場合に考慮され、総合的な臨床遺伝医療の中で行われるべきである。遺伝学的検査を行う医療機関においては、遺伝カウンセリングを含めた総合的な臨床遺伝医療を行う体制が用意されていなければならない」としている。すなわち、遺伝学的検査は、十分な遺伝カウンセリングを行った後に実施することが必要である。遺伝カウンセリングは、臨床遺伝学の専門的知識・経

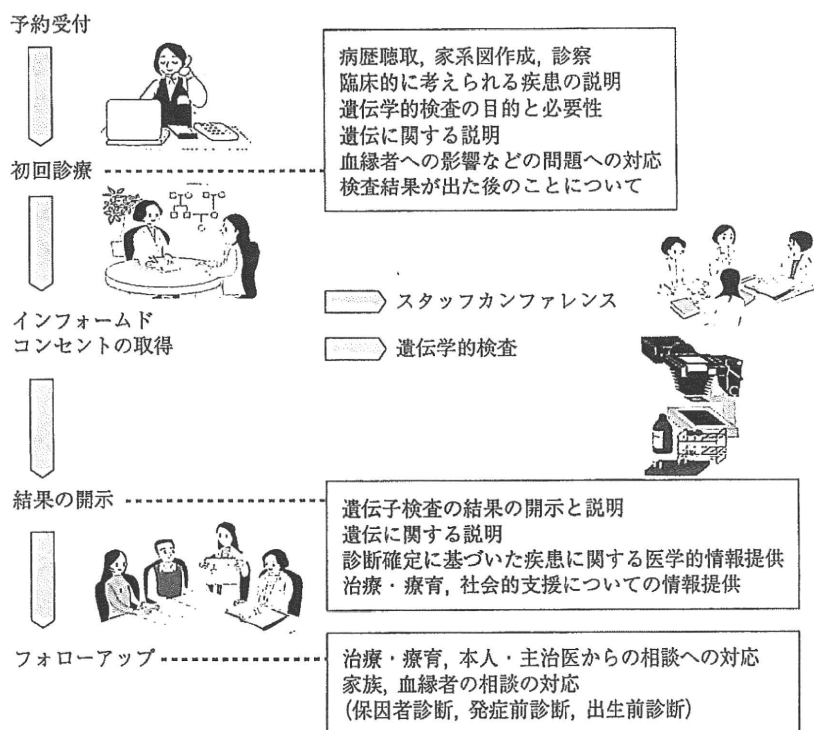


図5 遺伝カウンセリングの流れ

験をもち、遺伝カウンセリングに習熟した臨床遺伝専門医(日本人類遺伝学会と日本遺伝カウンセリング学会の共同認定の専門医)などにより被検者の心理状態を常に把握しながら行われるべきである。遺伝カウンセリング担当者は、本人および家族などの心理社会的支援を行うために、臨床心理専門職、遺伝看護師、ソーシャルワーカーなどと協力をして、チーム医療として実施することが望ましい(図5)。遺伝子の中には個人の生命現象のほとんどすべての情報が含まれており、遺伝子情報には厳しい守秘義務

が付随する。また、遺伝性疾患に関する知識の普及は他の疾患に比べて低い。遺伝カウンセリングに当たる者は、疾患の頻度、疾患の自然歴、再発危険性(遺伝的予後)、遺伝子診断のもつ意義などについて正確で新しい知識を有し、その内容を本人と家族に理解できる言葉で説明することが求められる。そして、それぞれの家族のニーズに対応する関連情報を提供し、本人や家族がその内容を理解したうえで意思決定できるように、高い倫理観をもってサポートすることが大切である。

■ 文 献

- 1) Bennett RL, et al: Recommendations for standardized human pedigree nomenclature. *Am J Hum Genet* 56: 745-752, 1995.
- 2) Lalic T, et al: Deletion and duplication screening in the DMD gene using MLPA. *Eur J Hum Genet* 13: 1231-1234, 2005.
- 3) UNESCO: ヒト遺伝情報に関する世界宣言(2003). <http://www.unesco.org/ibc/>
- 4) 遺伝医学関連学会: 遺伝学的検査に関するガイドライン(2003). <http://www.congre.co.jp/gene/guideline.html>

脊髄性筋萎縮症(SMA)の遺伝子診断法

東京女子医科大学附属遺伝子医療センター所長 さいとう かよこ
齋藤 加代子



脊髄性筋萎縮症(SMA)は、脊髄の前角細胞の変性による筋萎縮と進行性筋力低下を特徴とする下位運動ニューロン病で、体幹、四肢の近位部優位の筋の脱力、筋萎縮を示します。発症年齢、臨床経過に基づき、小児期発症のⅠ型、Ⅱ型、Ⅲ型（3歳未満の発症をⅢa型、3歳以上の発症をⅢb型）と、成人発症のⅣ型に分類されます。1993年に、SMAの遺伝子が第5番染色体の5q13に存在することが推定され、1995年にフランスとカナダの2つの研究室から別々にSMAの候補遺伝子に関する論文が発表されました。フランスグループの女性研究者 Lefebvreと Melkiらは、この領域にsurvival motor neuron (SMN)遺伝子を同定しました(図1)。一方、カナダグループのRoyと MacKenzieらは neuronal apoptosis inhibitory protein (NAIP)遺伝子をSMAの候補遺伝子として発表しました。その後の数年間で、多くのSMA患者においてSMN遺伝子とNAIP遺伝子が調べられ責任遺伝子はSMN遺伝子であり、NAIP遺伝子は修飾遺伝子であることが明らかになりました。

蛋白質は細胞の核に存在し、RNAの代謝のプロセスにおいて必要な物質であることが分かってきています。

SMAの遺伝子診断

SMAの遺伝子が明らかになったことによって遺伝子診断が可能になり、臨床症状や経過からSMAの可能性がある場合に、筋電図や筋生検などの侵襲的な検査より優先して実施し、確定診断をすることが可能になりました。SMAの罹患者は、両親から遺伝子変異を受け継いでいることが多いですが、そ

SMN遺伝子

SMAの原因遺伝子はSMN1遺伝子であり、その上流に向反性に重複した配列のSMN2遺伝子が存在しています(図1)。SMN1遺伝子の下流にNAIP遺伝子が存在しています。修飾遺伝子であるNAIP遺伝子配列の一部はウイルスによって生じる昆虫の細胞のアポトーシスを抑制する蛋白質と同一性を示しているため、SMAの病因が神経細胞のアポトーシスと関連する可能性が考えられています。SMN

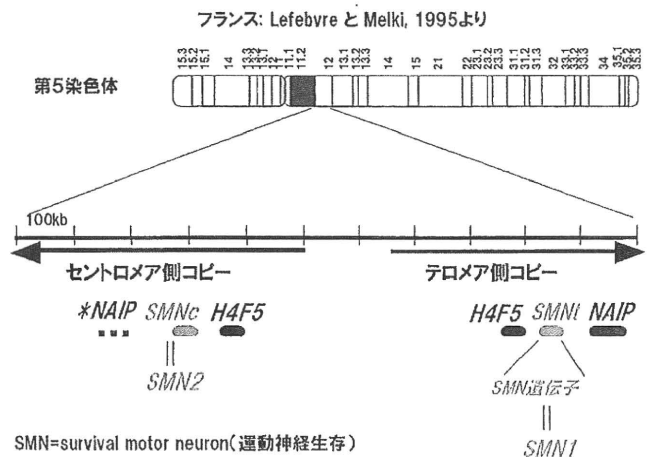


図1 SMAの原因遺伝子 SMN遺伝子
上段に第5染色体、下段に染色体5q13.1における遺伝子地図を示す。

の多くは両親からそれぞれSMN1遺伝子の欠失を受け継いでいます。このことをホモ接合性の遺伝子欠失といいます。

我々はSMA322家系のうち253家系(79%)、I型121家系中119家系(98%)、II型99家系中94家系(95%)、IIIa型44家系中23家系(52%)、IIIb型31家系中13家系(42%)、IV型27家系中4家系(15%)にSMN1遺伝子のエクソン7,8の両者またはエクソン7のみの欠失を認めました(図2)。NAIP遺伝子のエクソン5,6の欠失は我々の結果では、302家系中59家系(20%)、I型50/101家系(50%)、II型7/99家系(7%)、IIIa型1/44家系(2%)、IIIb型1/31家系(3%)、IV型0/27家系であり、これらの例はSMN遺伝子も欠失していました。

一方、SMN1遺伝子のエクソン7のみが欠失しているSMAのII型とIII型において、SMN1遺伝子のエクソン7の1塩基がSMN2遺伝子のエクソン7の配列と同様に交換されていたことが明らかになりました。これは、SMN1遺伝子のエクソン7は欠失していたのではなく遺伝子交換されていたことを意味します。つまり、重症なI型、II型ではホモ接合性にSMN1遺伝子のエクソン7とエクソン8の欠失を有していますが、軽症のII型、III型ではSMN1遺伝子のエクソン7がSMN2遺伝子のエクソン7に変換されることによって症状が軽症である例も存在します。

最近、図3のようにMultiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA)法によって、遺伝子量も明らかにできるようになり、保因者診断も可能となってきています。

SMAの臨床的多様性と遺伝子的多様性

SMAのI型からIV型の臨床像の幅については、図4のようにSMN蛋白質の発現量、すなわちSMN2遺伝子がどの程度、SMN蛋白質を産生するかで説明できます。臨床像が軽症の場合、SMN遺伝子欠失ではなく遺伝子交換によりSMN1遺伝子がSMN2遺伝子になること、すなわちSMN2遺伝子の遺伝子産物の量が多くなっています。正常ではSMN蛋白質量が120%であるとする、SMA I型は20%、II型は30%、III型は40%と考えられ、臨床症状の重症から軽症の幅の説明となります¹⁰⁾。

SMAの症状を示しますが、典型的SMAとは異

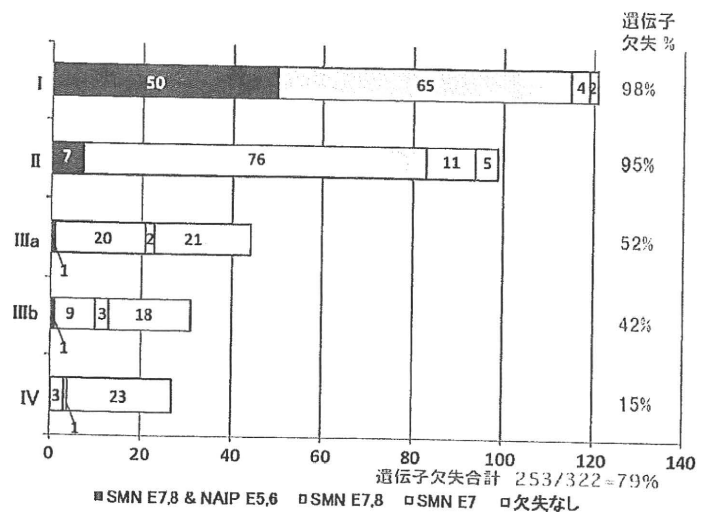


図2 SMAにおけるSMN遺伝子欠失とNAIP遺伝子欠失(自験例)

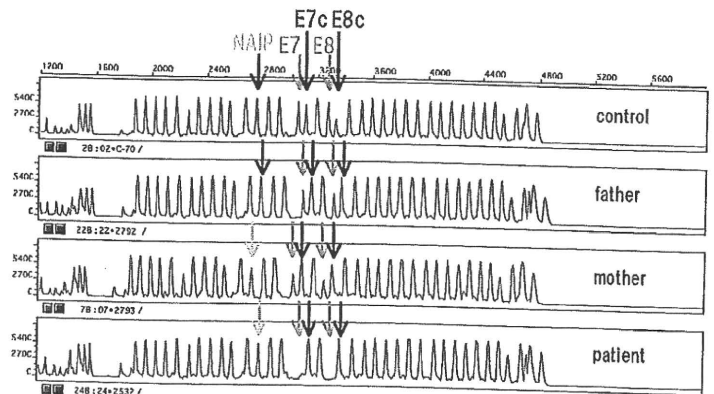


図3 Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA)法によるSMAの遺伝子診断

なった病因、病態の疾患が存在します。染色体5qのマーカーには連鎖しておらず、またSMN遺伝子の欠失も示さず、SMA プラスバリエーションというカテゴリーに入る例が存在しています¹²⁾。これらには、SMA+横隔膜麻痺、SMA+オリブ橋小脳低形成、SMA+先天性関節拘縮などがあり、これらの遺伝子は染色体5q13にはありません。また、常染色体性優性遺伝形式のSMAの報告もありますが、この遺伝子も第5染色体にはありません。このうち、SMA+横隔膜麻痺の遺伝子は染色体11q13.2-q13.4に存在する免疫グロブリン・結合蛋白2 (IGHMBP2) が原因遺伝子であること、SMA+先天性関節拘縮は染色体5q35に存在することが報告されています。さらにIV型については、複数の病因が考えられます。上肢の遠位筋優位なDuchenne-Aran型、遠位型

SMA、進行性筋萎縮症 (progressive muscular atrophy) とされる症例が存在しています。最近、ALS 8型として知られる Finkel type SMA が上位運動ニューロンの症状を示さず、原因遺伝子が Vesicle-associated membrane protein-associated protein B/C であることが明らかになり、IV型の原因遺伝子のひとつであるかも知れません。

遺伝子診断の保険収載

脊髄性筋萎縮症の遺伝子検査は、筋ジストロフィーの遺伝子検査と共に2008年に保険収載されました。遺伝子は両親、兄弟姉妹、子供などの血縁者で共有しています。さらに一生涯、不変です。遺伝子検査を受けるときには、その意味を十分に理解する必要があります。これを遺伝カウンセリングといいます。

おわりに

SMN蛋白質は、主にSMN1 遺伝子から合成され、SMN 2 遺伝子の大半は、エクソン7がスプライシングによって飛ばされてしまうために遺伝子産物

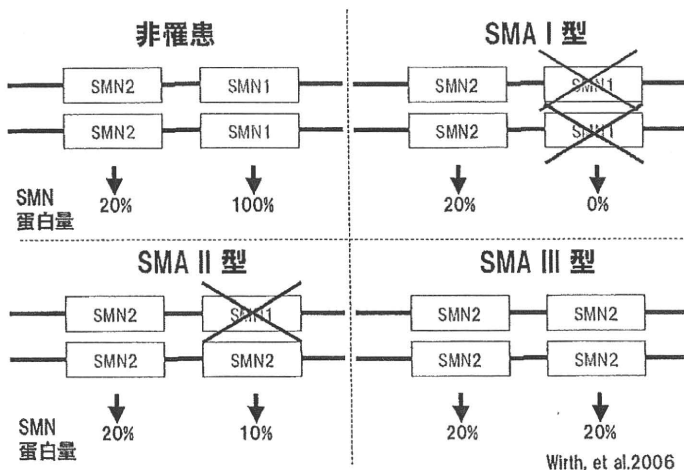


図4 SMAの型による症状の差の説明 (Wirth, et al.2006より)

としてのSMN蛋白質の合成には少量しか関与していません。その意味で、SMN 2 遺伝子のエクソン7がスプライシングを受けないようにさせる物質が治療薬の発見の鍵と考えられています。正確な診断のための遺伝子診断から、根本治療のための遺伝子診断へ発展する可能性が期待されます。

書籍紹介

在宅医療こそ私の歩む道

松尾 美由起；著

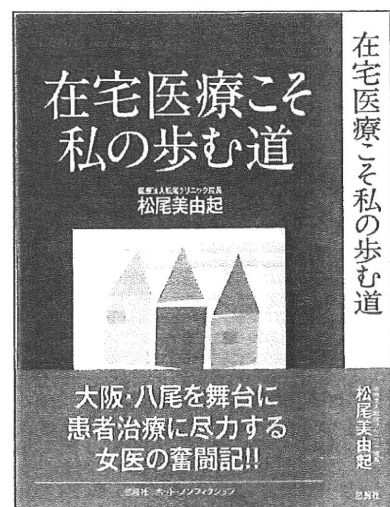
著者は広島大学医学部を卒業して、シュバイツァー博士に憧れ寒村僻地の医師を目指し淀川キリスト教病院と八尾徳洲会病院で勤務医としてがむしゃらに働いた。12年後都心部でも医療にかかれぬ、病院に来ることが出来ない人たちがいることが分かり、八尾駅前松尾クリニックを開業し今年25周年を迎えた。

心と心が触れあう在宅医療・在宅ケアの徹底的な普及を図り、患者会

「松樹会」を組織している。ある末期患者宅にピアノがあったのでショパンのノクターンを演奏プレゼントし、その患者は「死ぬときは先生の腕の中で死にたい」と言っていたが、容態悪化の知らせを受け、診察のために身体を抱きかかえたところ、そのまま亡くなった。文字通りの死であったという。

- ◆仕様；四六判、上製、192頁
- ◆定価；本体1,600円＋税
- ◆発行；(株)悠飛社
- ◆問合先；電話03-5327-6052

FAX03-5327-6053



【シンポジウム2-4】

遺伝子検査結果の電子化

福島武春¹⁾, 齋藤加代子²⁾, 菅野仁²⁾, 川島眞³⁾, 肝付浩一郎⁴⁾

はじめに

医療情報電子化の流れは、世界的には先進諸国によるEHR (Electronic Health Record: 電子健康記録) の国家プロジェクト化が進み、国内においても、緩慢ではあるが電子カルテの普及による医療情報の電子化が進み、情報の共有化、閲覧の容易性の面では一定の評価が得られている。しかし、電子情報の再利用容易性は情報漏洩の危険性も増大させるため、紙媒体に比べ、より厳格な管理が求められている。

また、医療分野は、『個人情報保護に関する基本方針』や厚生労働省『医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン』等において、個人情報の性質や利用方法等から、特に厳格で適正な取扱いをする必要がある分野の一つであると指摘されている。なかでも、遺伝子検査等により得られた遺伝子情報は漏洩した場合の影響が特に大きく、取り扱いについては、UNESCOの『ヒト遺伝子情報に関する国際宣言』や遺伝子関連10学会による『遺伝子検査に関するガイドライン』等の指針を参考とし、特に厳格に取り扱う必要がある。

当院でも2010年4月までは、遺伝子情報は電子化せず、紙媒体を金庫保管しており、情報のアクセス速度や閲覧空間の面で制約が大きかった。

しかし、今回、電子化の利点を生かしながら、一般医療情報との分離保管、個人識別情報の暗号化および復号化、利用者や情報の秘匿レベルに応じた閲覧制限等の課題を解決し、遺伝子検査結果および遺伝カウンセリング記録等の電子カルテ上での運用を開始したので報告する。

1. 当院における電子カルテ化

当院では創立100周年事業の一環として外来センターを建築し、2003年6月に建物の運用開始とほぼ同時に日立製作所製の外来電子カルテを導入した。病棟の電子カルテ化は2007年9月より2008年2月までの半年間をかけ、段階的に実施した。

(1) 電子カルテの利点と注意点

電子カルテ化の利点として情報の登録・参照の観点からは、

- ・カルテ、看護記録、検査結果等の医療記録が一元化される。
- ・複数の医療関係者がほぼ同時に様々な場所で同一患者の医療記録の登録、参照が可能となる。
- ・可読性が向上する。

等があげられるが、反対に、

- ・患者カルテを簡単に参照できてしまう。
- ・大量のデータを保存しているため、情報流出のリスクは高い。

等のより注意が必要となる点もある。

(2) 電子カルテで取り扱いの難しい情報

このような特性もあり、電子カルテ化を進めていく中で

ア、神経精神科のカルテはドメスティック・バイオレンス関連の情報も扱うため、閲覧制限をしたい。

イ、芸能人、スポーツ選手、政治家等の知名人のカルテの閲覧制限を行いたい。

ウ、職員の当院受診が激減したため、職員カルテの閲覧制限を行いたい。

エ、遺伝子情報はUNESCOの「ヒト遺伝子情報に関する国際宣言」や遺伝子関連10学会による『遺伝子検査に関するガイドライン』等の指針もあり、電子カルテに記載できない。

等の意見があり、医療情報の取り扱いを審議する会議で検討の結果、ア～ウについては診療の質の確保の方が重要との考えから閲覧制限は設けないこととなった。しか

1) 東京女子医科大学情報システム部

2) 東京女子医科大学附属遺伝子医療センター

3) 東京女子医科大学附属病院中央検査部

4) 日立製作所

平成22年8月2日受理

し、エについてはガイドラインに則り、電子カルテでは取り扱わず、診療科に施錠棚を設け台帳管理の元、紙カルテを保管している。(それぞれの科の考えの元、分散管理されている)

2. 遺伝子検査結果の電子化

電子カルテ稼働から6年が経過した2009年3月に、中央検査部で新たな遺伝子検査の開始に当たり、該当の遺伝子検査項目の結果を電子カルテに表示する事は問題ではないかとの指摘があった。それと同時に根本的に医療(遺伝子検査等)情報の取り扱いを見直していく必要があるのではないかとの意見も有り、遺伝子医療センター、中央検査部、医療記録管理室、情報システム部、関連診療科医師等で委員会を設置し、遺伝子検査・情報の扱いについて検討を開始した。

2010年4月、約1年間の検討期間を経て遺伝子検査結果の電子カルテでの参照を開始した。

(1) 電子カルテとのデータ分離

遺伝子関連10学会による『遺伝子検査に関するガイドライン』の、「一般医療情報と、特定の個人に連結された遺伝学的情報とは、原則として区別して保管されるべきである。」に従い、遺伝子情報は電子カルテのデータベースとは物理的にも論理的にも分離し、暗号化した上、保存することとした。参照時には、電子カルテに記録されたデータの所在情報(URL)を元にアクセスすることとした。

(2) オーダ、検査結果、カウンセリング記録、経過記録それぞれの取り扱いについて

検査オーダや検査結果を踏まえて記載される経過記録は特別な取り扱いはせず通常の電子カルテ情報と同様に電子カルテ上に表示される。検査結果および遺伝カウンセリング記録は紙媒体をスキャンし遺伝子情報管理システムに取り込み、電子カルテからは一定の認証を経て参照を行うこととした。経過記録のうち特に秘匿する必要がある場合も同様に、経過記録用紙に記載の上、スキャン取り込みし、一定の認証を経て参照を行うこととした。

(3) 遺伝情報の取り扱いレベルの検討について

遺伝子情報はA、B、C、Xに分類することとした。Aは単一遺伝子疾患、染色体異常が該当し、メンデル遺伝に関わるハンチントン病、筋ジストロフィー、ダウン症候群など50%または25%の確率で親から子へ遺伝する疾患と、癌、糖尿病、高血圧、肥満など生活習慣病を含む多因子疾患、Bは薬理ゲノム、薬理遺伝子、Cは癌細胞の特性評価、体細胞遺伝子検査、感染症の存在診断、Xは親子鑑定など法医学分野で、電子カルテに載せるべきではないものとした。

次に、これらのレベルに応じて電子カルテでは

レベルA：電子カルテシステムで特定職員がIDとパスワードを入力することで参照可。

レベルB：電子カルテシステムで特定職種または特定職員がIDとパスワードを入力することで参照可。

レベルC：電子カルテシステムで通常通り参照可とした。

また、IDとパスワードは、レベル毎に下記とした。

レベルA：電子カルテのIDと遺伝子情報管理システムで登録したパスワード

レベルB：電子カルテのIDとパスワード

(4) Webサーバでの取り扱い

当院の電子カルテでは障害時用に参照専用のシステムがあり、このシステムはWebアプリケーションとして実装されている。したがって、専用端末以外からもWebブラウザ経由で参照可能であり、遺伝子情報を参照可能とするには情報管理の観点から問題があるため、参照不可とした。

(5) 暗号化と復号化

遺伝子関連10学会による『遺伝子検査に関するガイドライン』では、「遺伝学的検査の一部を他の検査機関・施設に委託するときには、試料を事前に匿名化し、個人識別情報を秘匿しなければならない」と規定されており、オーダされた項目が外注検査対象項目であれば、検体採取容器および依頼状を匿名化する必要がある。

当院では、患者情報の一部を用い暗号ラベルを出力し、これを検体採取容器と依頼状に貼付することとした。検査結果が返信されてきたときには、暗号化されたIDを元に復号ラベルを出力貼付し、遺伝子情報管理システムにスキャン取り込みを行うこととした。

結果が返信されてくる前に、臨床サイドより問い合わせがあった場合の対応として、暗号引き当てツールも作成し、外注先へのスムーズな問い合わせが行える仕組みも構築した。

3. 最後に

今回のシステム開発は1年間議論のうえ、日立製作所と共同で構築してきたが、Webシステムへの対応、電子カルテから直接入力した記録の秘匿化など課題も残した。しかし、情報管理の安全性を確保した上で、情報参照の即時性を確保できたことは大きな成果である。

4. 参考ガイドライン

(1)「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」

(平成12年5月30日通知)