

FIG. 1. Survival curves. A vertical axis shows numbers of survivors. A transverse axis shows days after birth. A: Survival curves for Group 1, 2, 3, and 4. B: Survival curves for Groups 1 and 2 [palliative surgery group] and Groups 3 and 4 [radical surgery group].

would contribute to longer survival in patients with trisomy 18 and EA.

The data in the current study were obtained from two children's hospitals in Japan, where surgeons and neonatologists proposed the most effective treatment (surgical procedure, respiratory support, mainly pharmacological cardiovascular support, and other neonatal intensive care) that they considered when they saw each patient, for the purpose of establishment of enteral feeding, discharge, and longer survival. All the parents consented the proposals and no patients had withdrawal care or comfort care in this study period. NCH proposed a two-stage operation with the first procedure as gastrostomy and the second as esophago-esophagostomy with TEF division from 1993 to 2003 and only TEF division from 2003. CHAHSC proposed a two-stage operation with gastrostomy and jejunostomy followed by esophago-esophagostomy with TEF division in the early period and then a one-stage operation with gastrostomy and esophago-esophagostomy with TEF division. As a result, intervention for EA was retrospectively classified into four types (Group 1–4). Thus, the classification would reflect not only the severities of non-EA complications including congenital heart defects accompanied by heart failure and pulmonary hyper-

tension but also surgical strategy for each patient depending on the hospital and the period, irrespective of severity of non-EA complications.

Patients included in each group are characterized as follows. There were only two patients (Patients 1 and 10) who could indeed be judged as "lethal." They could not survive past the first operation because of uncontrollable respiratory failure due to pulmonary hypoplasia in Patient 1, and sudden cardiac arrest due to primary pulmonary hypertension in Patient 10. *Group 1*: Patients in Group 1 only had the first palliative operation (gastrostomy with/without jejunostomy), and died before the second radical operation because of progressive heart failure and/or pulmonary hypertension due to large left-to-right shunts. *Group 2*: Two patients in Group 2, both in NCH from 2003, underwent gastrostomy and TEF division in two stages according to the institutional strategy. Patient 8 from CHAHSC underwent gastrostomy and TEF division in one stage because esophago-esophagostomy was not available due to the long gap between the upper and lower esophagus. All three patients died of progressive heart failure and/or pulmonary hypertension due to large left-to-right shunts. *Group 3*: Nine patients in Group 3 survived past the one-stage radical operation of esophago-esoph-

agostomy with TEF division. Five of them died within 30 days after the operation (progressive heart failure and/or pulmonary hypertension due to large left-to-right shunts in four and heart failure and renal failure due to coarctation of the aorta in one). The other four patients who survived past the neonatal period finally died of progressive heart failure and/or pulmonary hypertension due to large left-to-right shunts. Thus, the differences between the five non-survivors and the four survivors might be related mainly to their cardiovascular conditions, namely, differences in the severities of original cardiac lesions in view of developing heart failure and pulmonary hypertension and/or differences in intra- and post-operative cardiac management. *Group 4*: Three patients in Group 4 survived past 1 year, and two could be discharged home. Deaths of the four patients in Group 4 were associated with cardiac problems. Patient 20 might have survived longer if his postoperative course had not been complicated by mediastinitis.

Patients in Group 4 showed the longest survival with the median survival time as 518 days (range, 32–1786 days), followed by those in Group 2 with the median survival time as 106 days (range, 47–172 days), those in Group 3 with the median survival time as 25 days (range, 2–694 days), and those in Group 1 with the median survival time as 16 days (range, 1–133 days). We compare those who had radical surgery (Groups 3 and 4) with those who didn't (Groups 1 and 2). Survival rate at age 1 year was 27% (4/15) in Groups 3 and 4 and 0% (0/9) in Groups 1 and 2, and the median survival time was 56 days in Groups 3 and 4 and 31 days in Groups 1 and 2 (Fig. 1B). Most importantly, patients with trisomy 18 and EA could not survive long without radical surgery for EA. Factors in prognostic difference between patients in Group 3 (one-stage operation) and those in Group 4 (two-stage operation) is discussed as follows: firstly, patients in Group 3 might have severer non-EA complications, especially congenital heart defects accompanied by heart failure and pulmonary hypertension. However, no apparent difference of non-EA complications was noted (Table I), except Patient 10 who had fatal pulmonary hypertension leading to sudden death on the next day of radical surgery. Secondly, a one-stage operation on the 0–3 days after birth might be too invasive for potentially unstable cardiopulmonary status, especially persistent pulmonary hypertension, in any patients with trisomy 18 complicated by typical left-to-right shunts. The inter-operative period between the first gastrostomy and the second esophago-esophagostomy with TEF division might have been meaningful in careful assessment of patients' physical conditions (reduction of pulmonary hypertension could be expected) and appropriate treatment for patients with unstable cardiopulmonary conditions.

Management of neonates with trisomy 18 has long been discussed from an ethical point of view. Traditional ways of managing patients with this syndrome had been a noninterventional approach, meaning avoidance of emergency surgery [Bos et al., 1992; Paris et al., 1992], labeling this condition as “lethal” or these patients as “hopeless” beings. For the last two decades, however, trends in neonatal intensive care have resulted in the attachment of greater importance to parental decision-making, seeking the “best interest of the child” [Carey, 2010]. Currently, a balanced approach is recommended when counseling families of neonates with this syndrome, comprising the presentation of

accurate figures for survival; avoidance of language that assumes outcome such as “lethal,” “hopeless,” or “incompatible with life”; accurate communication of developmental outcomes that does not presuppose a family's perception of quality of life; and recognition of the family's choice, whether it be comfort care or interventions [Carey, 2012]. In Japan, trisomy 18 had been classified, together with trisomy 13, into a condition in which no additional treatments were considered, but ongoing life-supporting procedures or routine care (temperature control, enteral nutrition, skin care, and love) were not withdrawn [Nishida et al., 1987]. This categorization had a considerable influence on the field of neonatology in Japan, but no legal or social obligation. Thus, babies with trisomy 18 have actually been managed according to an individual policy at each hospital [Kosho, 2008]. The categorization had a harmful effect on physicians in terms of inflexible and paternalistic attitudes toward parents of neonates with severe disorders/disabilities, especially trisomy 18 and trisomy 13. Thus, in 2004, a research project founded by the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan proposed guidelines entitled “Guidelines for Healthcare Providers and Parents to Follow in Determining the Medical Care,” which presented a general principle of coping with families of neonates with severe disorders/disabilities, stressing the importance of frank discussion and equal communication between medical staff members and families to seek the “best interests of the babies” [Kosho, 2008]. An increasing number of hospitals have followed the guideline, and important evidences about specific intensive treatments for patients with trisomy 18 have been published recently from single or multiple institutions in Japan: cardiac surgery [Kaneko et al., 2008, 2009; Kobayashi et al., 2010; Maeda et al., 2011] and treatment of seizures [Kumada et al., 2010, 2013]. A recent support group-based study from Japan showed that children with trisomy 18 could live longer and be discharged home through standard intensive treatment such as cesarean and respiratory support, achieve slow but constant psychomotor maturation if they survive, and interact with their families; and that the parents could adapt well [Kosho et al., 2013]. Positive parental feelings have also been demonstrated in several studies from US [Walker et al., 2008; Bruns, 2010; Janvier et al., 2012]. Based on these findings, an intensive approach in the care of children with trisomy 18, adjusted to individual physical conditions and considering parental feelings, can be justified [Kosho et al., 2013]. Two-stage operation would be preferable in management of EA in patients with trisomy 18 in that the inter-operative period could be spent for frank discussion with the parents in view of considerable informed consent seeking “the best interest of the child”.

This study has several limitations. First, the number of patients included is small. Second, patient grouping/classification according to the intervention-type is retrospective, not prospective with appropriate randomization as discussed above. Third, the period during which the patients included in this study spans over 20 years. During these years, there could have been considerable changes in the systems or management of the neonatal intensive care units or in the surgical techniques or devices. These limitations are inevitable in discussing management of rare diseases, but could be critical for meaningful generalization. For the readers to interpret the data fairly, we present the detailed clinical background of each patient in Table I. Also, we thoroughly describe how patients received each

intervention for EA and carefully discuss relationship between intervention and prognosis.

In conclusion, EA with TEF would not be an absolute poor prognostic factor in patients with trisomy 18 under a medical environment where radical surgery including esophago-esophagostomy and TEF division and concurrent intensive cardiac management are available. Such an intensive approach could be justified based on increasing evidences about efficacy of intensive treatment, slow but constant development in survivors, and positive parental feelings. Currently, the authors propose a two-stage operation (gastrostomy followed by esophago-esophagostomy and TEF division) in that the inter-operative period could be meaningful in careful assessment of patients' physical conditions, appropriate treatment for patients with unstable cardiopulmonary conditions, and frank discussion with the parents in view of considerable informed consent seeking "the best interest of the child." This information is crucial when counseling parents whose child is prenatally or postnatally diagnosed with trisomy 18 with EA and who are considering the options regarding intensive treatment of their child.

## ACKNOWLEDGMENTS

We thank all medical staff members who provided support to the patients and their families in Nagano Children's Hospital and Central Hospital, Aichi Human Service Center. We express particular respect for Dr. Ishizone, former manager of the Department of Surgery and ex-director of Nagano Children's Hospital, and Prof. Tamura, former manager of the Department of Neonatology and ex-director of Nagano Children's Hospital, who established a unique baby- and family-centered intensive care system.

## REFERENCES

- Bos AP, Broers CJ, Hazebroek FW, van Hemel JO, Tibboel D, Wesby-van Sway E, Molenaar JC. 1992. Avoidance of emergency surgery in newborn infants with trisomy 18. *Lancet* 339:913–915.
- Bruns DA. 2010. Neonatal experiences of newborns with full trisomy 18. *Adv Neonatal Care* 10:25–31.
- Carey JC. 2010. Trisomy 18 and trisomy 13 syndromes. In: Cassidy SB, Allenson JE, editors. *Management of genetic syndromes*, 3rd edition. New York: Wiley-Liss. pp 807–823.
- Carey JC. 2012. Perspectives on the care and management of infants with trisomy 18 and trisomy 13: Striving for balance. *Curr Opin Pediatr* 24:672–678.
- Edwards JH, Harnden DG, Cameron AH, Crosse VM, Wolff OH. 1960. A new trisomic syndrome. *Lancet* 1:787–789.
- Embleton ND, Wyllie JP, Wright MJ, Burn J, Hunter S. 1996. Natural history of trisomy 18. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 75:F38–F41.
- Janvier A, Farlow B, Wilfond BS. 2012. The experience of families with children with trisomy 13 and 18 in social networks. *Pediatrics* 130:293–298.
- Kaneko Y, Kobayashi J, Yamamoto Y, Yoda H, Kanetaka Y, Nakajima Y, Endo D, Tsuchiya K, Sato H, Kawakami T. 2008. Intensive cardiac management in patients with trisomy 13 or trisomy 18. *Am J Med Genet Part A* 146A:1372–1380.
- Kaneko Y, Kobayashi J, Achiwa I, Yoda H, Tsuchiya K, Nakajima Y, Endo D, Sato H, Kawakami T. 2009. Cardiac surgery in patients with trisomy 18. *Pediatr Cardiol* 30:729–734.
- Kobayashi J, Kaneko Y, Yamamoto Y, Yoda H, Tsuchiya K. 2010. Radical surgery for a ventricular septal defect associated with trisomy 18. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 58:223–227.
- Kosho T. 2008. Invited comment: Care of children with trisomy 18 in Japan. *Am J Med Genet Part A* 146A:1369–1371.
- Kosho T, Nakamura T, Kawame H, Baba A, Tamura M, Fukushima Y. 2006. Neonatal management of trisomy 18: Clinical details of 24 patients receiving intensive treatment. *Am J Med Genet Part A* 140A:937–944.
- Kosho T, Kuniba H, Tanikawa Y, Hashimoto Y, Sakurai H. 2013. Natural history and parental experience of children with trisomy 18 based on a questionnaire given to a Japanese trisomy 18 parental support group. *Am J Med Genet Part A* 161A:1531–1542.
- Kumada T, Nishi R, Higashi T, Oda N, Fujii T. 2010. Epileptic apnea in a trisomy 18 infant. *Pediatr Neurol* 42:61–64.
- Kumada T, Maihara T, Higuchi Y, Nishida Y, Taniguchi Y, Fujii T. 2013. Epilepsy in children with trisomy 18. *Am J Med Genet Part A* 161A:696–701.
- Maeda J, Yamagishi H, Furutani Y, Kamisago M, Waragai T, Oana S, Kajino H, Matsuura H, Mori K, Matsuoka R, Nakanishi T. 2011. The impact of cardiac surgery in patients with trisomy 18 and trisomy 13 in Japan. *Am J Med Genet Part A* 155A:2641–2646.
- Nishida H, Yamada T, Arai T, Nose K, Yamaguchi K, Sakamoto S. 1987. Medical decision making in neonatal medicine. *J Jpn Soc Perinat Neonat Med* 23:337–341 (in Japanese).
- Paris JJ, Weiss AH, Soifer S. 1992. Ethical issues in the use of life-prolonging interventions for an infant with trisomy 18. *J Perinatol* 12:366–368.
- Pinheiro PF, Simões e Silva AC, Pereira RM. 2012. Current knowledge on esophageal atresia. *World J Gastroenterol* 18:3662–3672.
- Poenaru D, Laberge JM, Neilson IR, Guttman FM. 1993. A new prognostic classification for esophageal atresia. *Surgery* 113:426–432.
- Rasmussen SA, Wong LYC, Yang QY, May KM, Friedman JM. 2003. Population-based analysis of mortality in trisomy 13 and trisomy 18. *Pediatrics* 111:777–784.
- Spitz L, Kiely EM, Morecroft JA, Drake DP. 1994. Oesophageal atresia: At-risk groups for the 1990s. *J Pediatr Surg* 29:723–725.
- Sugio K, Koshinaga T, Hoshino M, Inoue M, Goto H, Ikeda T, Hagiwara N. 2006. Study of 24 cases with congenital esophageal atresia: What are the risk factors? *Pediatr Int* 48:616–621.
- Walker LV, Miller VJ, Dalton VK. 2008. The health-care experiences of families given the prenatal diagnosis of trisomy 18. *J Perinatol* 28:12–19.
- Waterston DJ, Carter RE, Aberdeen E. 1962. Oesophageal atresia: Tracheo-oesophageal fistula. A study of survival in 218 infants. *Lancet* 1:819–822.

## 特集 保護者への説明マニュアル

## Ⅱ. 検査に対する説明マニュアル

## 遺伝子検査

かわ  
川 目ひろし  
裕

東北大学東北メディカル・メガバンク機構遺伝子診療支援・遺伝カウンセリング分野

要

旨

遺伝子検査は、親にとっては初めて聞くことが多く、理解もむずかしい。そのため遺伝子検査前の説明と遺伝カウンセリングが重要となる。遺伝情報の特殊性を理解しながら、検査の目的、限界、結果の解釈やその意義について、遺伝子変化は誰でも有していることを前提にしながら、親と協働して遺伝子検査を進める。必要に応じて遺伝医療の専門家と連携して行う。

Key

words

遺伝学的検査, インフォームドコンセント, 遺伝カウンセリング, 偶発的所見

## はじめに

「遺伝子検査」には、病原体遺伝子検査（病原体核酸検査）、腫瘍細胞に特有な遺伝子を検査するようなヒト体細胞遺伝子検査も含まれるが、ここでは、その人が本来有している遺伝情報、生殖細胞系列における遺伝子の検査、すなわち「遺伝学的検査」における遺伝子検査について述べる。

## 遺伝子検査で明らかになる遺伝情報の特徴

一般の貧血の有無や肝機能などの他の検査と異なり、遺伝子検査で明らかになる情報の特徴として、以下があげられる。遺伝情報は血縁者で共有されているので、その結果が、望むと望まないにかかわらずその親や子、同胞に影響を与えることがある。生殖細胞系列の遺伝情報は、生涯変化しないので、いつ検査をしても結果は変わらない。発症者への診断治療など直接の有益性を考慮して行われる場合と、まったく健康な血縁者が検査を

考慮する場合（保因者診断や発症前診断）のあること、そして機密性の高い個人情報であること、これらの特徴を十分に理解したうえで検査に臨む必要がある。

## 遺伝子検査の目的：遺伝学的検査のふたつのパラダイム

遺伝子検査を行うにあたって2つのパラダイムがある。1つは、検査を受ける対象の診断の確定、それに応じた治療・健康管理の決定、原因の判明など、検査を受ける当事者の直接的な有益性を目的として行う「診断・治療パラダイム」の場合、もう一方は、疾患を有する本人に、医療面において直接的な利益はないが、将来の予測や見通しや、また家系内にも有益な情報をもたらすような「遺伝カウンセリングパラダイム」の場合である。保因者診断、発症前診断、出生前診断も原則、後者に含まれる。日本医学会のガイドラインでは、前者の遺伝学的検査は、主治医が責任をもって行うことができると述べられており、後者は、遺伝

カウンセリングが必須であるとされている<sup>1)</sup>。臨床の現場で遺伝子検査を検討する場合には、必ずどちらの目的、状況での検査であるのかを認識することは重要かつ有用である。

## 遺伝子検査の方法と解釈

### 1. 遺伝子検査の方法

遺伝子検査の方法は、日々、技術の進歩がある。検査の方法は、ポリメラーゼ連鎖反応 (poly-

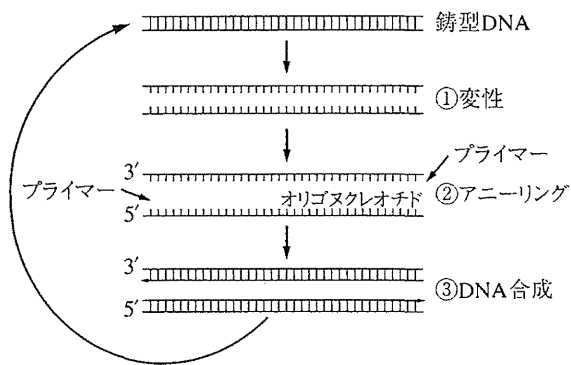


図1 PCR (ポリメラーゼ連鎖反応)  
(文献2)より改変して引用)

一对のプライマーの間にはさまれるDNA断片を酵素により増幅する反応。①→②→③をくり返す

merase chain reaction:PCR) 法とその応用による解析法、DNAシーケンス法、サザンブロット法が一般的である。PCRとは、目的とするDNA領域を簡便に増幅する方法である(図1)<sup>2)</sup>。その応用としてPCR-RFLP (PCR-restriction fragment length polymorphism) 法、MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification) 法、メチレーションPCR法などがある。DNAシーケンス法は、PCR法で増幅したある遺伝子領域の塩基配列を調べ、参照配列と比べてその違いの有無を検索する。DNA塩基配列を調べる方法には、一般的にはSanger法<sup>3)</sup>が用いられる。最近、北米では、塩基配列の解析に、次世代シーケンサーが用いられ始めている。複数同時に疾患遺伝子の塩基配列の解析を行うパネル遺伝子検査や、全エクソンを網羅的に解析するエクソーム解析なども臨床で行われているが、わが国では、研究としての枠組みで行われている。

### 2. 結果の解釈と変異の命名法

遺伝子検査の結果の解釈には、専門性が必要である。現在、検査会社にて行われている遺伝子検

表1 遺伝子変異の記載法

- ・変異は、ゲノムDNA、コーディングDNA配列、ミトコンドリアDNA、またはタンパク質において、それぞれg、c、m、またはpを前につけて表記する。
- ・塩基置換は、その遺伝子における塩基の番号→もともとの塩基→>→新しい塩基の順に記載する。
- ・ゲノムDNA、コーディングDNAでは、塩基をあらわす文字は、大文字で示し、mRNAでは小文字で示す。
- ・塩基の欠失は、del、重複は、dup、挿入は、insを用いる。
- ・タンパク質の変化は、ミスセンス変異は、正しいアミノ酸→その残基番号→置換されたアミノ酸を記述する。
- ・ナンセンス変異は、塩基番号の後に\*を用いる。
- ・コーディングDNAでは、翻訳開始コドンATGのAを+1とし、その1塩基上流を-1とする。この場合、0はない。
- ・タンパク質では、アミノ末端側のメチオニンの位置を+1とする。

例

g.423G>C

ゲノム配列上の423番目のGがCに置換

c.23G>C

コーディングDNA上の23番目のGがCに置換

c.13del (c.13delG)

コーディングDNA上の13番目の塩基Gが一塩基欠失

g.307\_308del (g.307\_308delTG)

ゲノムDNA上の307番と308番のTGの2塩基の欠失

c.13dup (c.13dupG)

コーディングDNA上の13番目の塩基Gが重複

g.451\_452insGAGA

ゲノムDNA上の451番の後に、GAGAの4塩基の挿入

p.Trp26Cys (p.W26C)

タンパク質の26番目のアミノ酸トリプトファンが、システインに置換

p.Trp26\* (p.W26\*)

タンパク質の26番目のアミノ酸トリプトファンが、終止コドンに変化

p.Arg97Hisfs\*5 (p.Arg97fs)

タンパク質の97番目のアミノ酸アルギニンが、ヒスチジンに置換し、フレームシフトによって生じた新しい翻訳枠から5番目に終止コドン

査については、結果にはその解釈が記載されていることが多いが、十分でない場合もあり、できる限り臨床遺伝専門医や遺伝子解析の専門家にコンサルトしながら、家族への説明に望むことがよい。検査結果の遺伝子変異の記載は、国際的な標準的記載法が用いられる<sup>4)</sup>。変異の記載例を表1に例示する。

## 検査前の遺伝カウンセリング

遺伝カウンセリングとは、クライアントとその家族の様々な目的に合わせて、相手が理解できるように、また相手の心理的側面を配慮しながら、最新で正確な医学的情報の提供を行い、その情報を理解したクライアントの意思決定を支援するプロセスである<sup>5)</sup>。遺伝子検査前の遺伝カウンセリングや検査の説明は、その家族の心理社会的な側面に十分な配慮をしながら、家族が納得して、すなわち家族との「協働作業」として検査を進めることが望ましい。以下に家族との話し合い・説明のポイントを示す。

### 1. 診断の意義の共有

最も大事なことは、遺伝子検査による“診断が得られる意味”の共有である(表2)。しかし、ときに親は、診断がついて先の見通しがわかることに恐れや不安、また疾患を否定したいという両価的な気持ちを有することがあり、配慮が必要である。

### 2. 検査の限界

遺伝的異質性のある疾患(未知の遺伝子も含む複数の遺伝子が責任遺伝子として知られている場合)の検査には、検査が陰性であったからといっ

て疾患が否定されるわけでない。このことは、しばしば家族にとって理解しづらいため、検査前に十分に説明する。また、遺伝子変異が見出されても、それが本当に疾患を引き起こしているかわからない場合もある。そして、さらなる家系の成員の検査などが必要になることがある。

### 3. 親が罹患者、あるいは保因者の可能性

疾患によっては親が罹患者や保因者である可能性についても、検査前の遺伝カウンセリングには必須である。

事前に親と話し合っておくこととして表3にまとめる。遺伝学的検査の検査前の説明事項を網羅した例として、先にあげたガイドラインの末尾に掲載されており参考となる<sup>1)</sup>。

### 4. 書面によるインフォームドコンセント

最終的に遺伝子検査は、書面によって同意を得る。例として、宮城県立こども病院にて用いている遺伝子検査の説明書、同意書をあげる(図2、

表3 遺伝子検査前に家族とともに話合うこと

- ・ どうしてその遺伝子検査が必要なのか
- ・ 遺伝子検査で何がわかるのか? 何はわからないのか?
- ・ 疾患の診断の意義について
- ・ 陽性の場合、陰性の場合、それぞれの意義とその後の影響
- ・ 疾患名が診断できても、成長・発達の予後など確実な診断はできないこと
- ・ 多くの疾患の遺伝子検査において、変異陽性率は100%以下である
- ・ 変異が見出されない場合のあること
- ・ 変異が認められなかったといって診断が否定されるわけではない
- ・ 変異が認められても病的意義が不明で、確定しない場合もある
- ・ 確定のために、さらなる遺伝子検査や家系内の検査が必要なこともある
- ・ 疾患によって親が罹患者であったり、保因者である可能性
- ・ 結果が得られた際、その後の同胞や親の検査、出生前診断に関しての実現性や見通し
- ・ 目的外の結果が判明する可能性(偶発的所見)
- ・ 結果の伝え方についてについて日程や誰が聞くかを決めておく
- ・ 疾患感受性遺伝子の検査の場合、その解釈と意義

表2 診断の意義

1. 疾患の自然歴に応じて健康管理が可能となる(anticipatory guidance)
2. 原因がわかる。“どうして?”という疑問に答えられる
3. 同じ疾患を有する子どもや家族と知り合える機会(家族会など)ができる
4. 次子、あるいは家系内での再発率が明らかになる

遺伝性疾患に関する遺伝子検査についての説明書

遺伝子とは

遺伝子とは人間の身体をつくる設計図に相当するもので、ヒトには約3万個の遺伝子があると考えられています。人間の身体は、細胞とよばれる基本単位からなっています。この細胞の核とよばれる部分に染色体があり、この中のDNAが遺伝子として働いています。人間の身体は、この遺伝子の指令に基づいて、かたち作られ、機能し、かつ維持されています。

遺伝性疾患とは

遺伝性疾患とは、上で説明したような染色体や遺伝子の異常によっておこる病気（体質）をいいます。遺伝性疾患には単一遺伝子疾患・多因子遺伝疾患・染色体異常などがあり、染色体や遺伝子の変異を親がもっている（いわゆる遺伝する）場合と、親自身には全く変異がないにもかかわらず、突然変異によって精子や卵子の遺伝子・染色体に変異が生じ病気になる場合とがあります。

遺伝子検査とは

子どもさんの病気（体質）が遺伝性疾患であると考えられたとき、その疾患の原因遺伝子がわかっている場合は遺伝子を調べることでその疾患であるかどうかをはっきりさせることができます。はっきりさせることにより、その疾患にあった適切な治療法の選択や合併症の早期発見、予防、治療など対策を講じることができます。また疾患の種類によっては、子どもさんだけではなく、あなた自身や兄弟、親戚などに同じ疾患があるかどうか、また次子が同じ病気を有するかどうかを調べることも可能になります。さらに将来、疾患の原因究明につながることも考えられます。子どもさんのもっている病気の原因遺伝子の検査を行います。検査の方法の限界、遺伝子の種類などによって、検査をおこなっても、遺伝子に変化（変異）が見出されない場合のあることが知られています。この場合、必ずしも病気の診断が覆ることはありません。

検査に必要なもの

検査に必要なものは、（血液、約\_\_\_\_\_mL）です。血液中の白血球という細胞からDNAをとりだして病気に関係した遺伝子の変化の有無を調べます。

検査を受ける側の権利

遺伝子検査を受けるかどうかは自由意志によるものであり、検査をする側から強制されるものではありません。検査の目的と内容をよく理解した上で判断して下さい。検査により変化が見つかった場合は、十分なカウンセリング（病気に対する適切な対処の方法や生活指導などを含めた十分な疾患についての説明）を受けることができます。なお、この検査についてご不明の点がございましたら、担当医または看護婦にいつでもご質問下さい。

また、一旦、検査に同意された場合でも、いつでも、取り消しをご希望されるときはお申し出ください。結果判明後であっても結果の開示説明を受けたくないという場合もお申し出ください。

秘密保持について

検体と診療情報は、分析前に、住所・氏名などを削り、新しく符号をつけます（匿名化）。解析結果の説明の場合などには、この符号を氏名に戻す操作を行います。遺伝子検査の結果は、基本的な個人情報の一つであり厳重に保護されるべきものです。検査結果は厳重に保管され秘密は厳守されます。結果によっては、医学の発展に寄与する研究成果となることがあります。その際、検査結果が学術論文や学会で報告される場合でもプライバシーの保護が優先され、検査を受けた人が特定されることはありません。

平成 年 月 日

説明者 \_\_\_\_\_  
宮城県立こども病院総合診療科 臨床遺伝外来

図2 遺伝子検査の説明書

図3)、実際には、この説明書の他に図を用いたり、追記したりして用いている。

5. 結果説明の伝え方

陽性の結果については、簡潔にはっきりと伝える。「残念ながら……」「申し訳ないですが……」「悪い結果でした……」などの医療者の価値観の入った言葉は、親にとって不快であるので避ける。両親そろって、プライバシーの保てる静かな場所で、時間をとって説明する<sup>6)</sup>。

小児科診療における遺伝子検査の留意点

1. 小児の保因者診断と発症前診断

保因者診断は、生殖年齢になって必要な情報を得るものであって、本人のその時点での健康管理などに直接的な利益をもたない診断である。したがって、現在、小児期の保因者診断は行わないという原則がある<sup>17)</sup>。

小児期の保因者診断の利点として、時間をかけて段階的に保因者であることの適応ができる、家族の中で生殖年齢に至るまでオープンに話ができる、両親にとって、子どもが保因者であるかどうか

遺伝子検査同意書	
(疾患名) _____	に対する遺伝子の検査について、
医師 _____	から説明を受けました。
この検査を受けることに同意いたします。	
遺伝子検査施行施設・者	
住所:	
○プライバシーが完全に保護され個人が特定されることがないことを条件に、今後の病気の解明および治療法の確立のための医学研究に必要なサンプルとして、採取した検体を保存・使用することに同意 (します, しません)。	
平成 年 月 日	
検査受ける本人の氏名:	
代理人氏名:	
(本人以外の場合は、本人との関係: _____)	
住所 〒 _____	
連絡先 _____	
説明を行った医師名:	
病院名: 宮城県立こども病院総合診療科 臨床遺伝外来	
住所: 〒989-3126 宮城県仙台市青葉区落合4丁目3-17	
電話: TEL:022-391-5111(代表)/FAX:022-391-5118(代表)	

図3 遺伝子検査の同意書

かの不安の解消などがあげられる。一方で、小児期の保因者診断の課題は、子どもの自立的検査の機会 (future autonomy) を奪うことが最も重要な点としてあげられる。さらに、子育てへの影響 (常に保因者であるという前提で子育てにかかわることから母子関係に影響する、いわゆる vulnerable child 症候群)、子ども本人の自尊心の障害、多感な思春期では、成人で知るよりも心理的に傷つきやすいなどが指摘されている。

しかしながらその両親は、自分たちの子どもが保因者であるか否かを知っておきたいとしばしば思う。遺伝子検査の対象は子どもであるが、真のクライアントは両親である。なぜ保因者診断を求めているのか、その思いを聴く遺伝カウンセリングが必要である。

小児の発症前診断については、治療法・予防的介入がない疾患については、未発症の場合、原則、行わない。遺伝性腫瘍など発症年齢に多様性があり、小児期から治療や健康管理が可能なものにつ

いては、十分な遺伝カウンセリングのもと検討される<sup>1)</sup>。

## 2. 遺伝子検査の受け入れ先

わが国では、遺伝学的検査として35疾患が保険収載されている<sup>8)9)</sup>。これらの疾患においても、酵素活性の測定などに生化学的検査も含まれているが、一般の検査会社においても対応が可能となっており、検査の際には、遺伝カウンセリング加算を算定できる。しかし、多くの遺伝性疾患は、いまだ検査会社では対応は不可能である。欧米と異なり、わが国の遺伝子検査が、臨床と研究の明確な枠組みがなく行われている実情があり、多くの疾患が、該当疾患の研究を行っている大学や研究施設で対応されている現実がある。この場合、あくまで研究の枠組みで検査が行われるので、精度や結果回付までの所用日数などは様々であるという大きな課題がある。



### 3. 分析的妥当性, 臨床的妥当性, 臨床的有用性の確認

分析的妥当性とは, 検査方法が確立しており, 再現性の高い結果が得られるなど精度管理が適切に行われていることを意味している。臨床的妥当性とは, 検査結果の意味づけが十分になされていることを意味しており, 感度 (疾患があるときの陽性率), 特異度 (疾患がないときの陰性率), 陽性的中率, 陰性的中率や遺伝型と表現型の関係などの情報に基づいて評価される。臨床的有用性とは, 検査の対象となっている疾患の診断がつけられることによる臨床医療上の有益性のあることを意味する。各遺伝子検査に応じて, これらの点を十分に事前に調べて理解をして, そのうえで家族への説明が必要である。とくにその検査の臨床的妥当性と臨床的有用性についての情報は説明の際に重要である<sup>1)</sup>。

### 4. 網羅的遺伝子検査の際の偶発的所見

近年, 全エクソーム解析のようにすべての遺伝子を網羅的に調べて, 診断未定や原因不明の疾患の診断を行うことが可能になっている<sup>10)</sup>。診断が確定したり有益な対応法が見出されるメリットは大きい, 例えば遺伝性乳がん卵巣がん症候群の病的変異なども検出されてしまう。とくに臨床医療の枠組みで用いられる場合には, もし, 対応法・予防法の確立している疾患であれば, その当事者の将来の有益性からは, その想定しなかった結果も知らされるべきであるという考え方があ。一方で, 小児期には発症せず, 親や本人が必ずしも知りたい情報ではない場合, 知らせることにより生涯, 発症のリスクを抱えながら生きてゆくことになる, その負担については計り知れない。欧米でもこれらの偶発的所見 (Incidental findings) の議論が始まっている<sup>11)~14)</sup>。

## 文 献

- 1) 日本医学会: 日本医学会 医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン. 2011  
<http://jams.med.or.jp/guideline/genetics-diagnosis.html>
- 2) 新川則夫, 阿部京子: 遺伝医学におけるライフサイエンスの知識と技術. 遺伝医学への招待改訂第4版, 南江堂, 98-99, 2008
- 3) 福嶋義光・監訳: ヒト分子遺伝学の研究ツール, トンプソン&トンプソン遺伝医学, メディカル・サイエンス・インターナショナル, 45-64, 2009
- 4) Nomenclature for the description of sequence variants.  
<http://www.hgvs.org/mutnomen/>
- 5) National Society of Genetic Counselors' Definition Task Force, Resta R, Biesecker BB et al.: A new definition of Genetic Counseling: National Society of Genetic Counselors' Task Force report. J Genet Couns 15:77-83, 2006
- 6) Skotko BG, Capone GT, Kishnani PS et al.: Postnatal diagnosis of Down syndrome: synthesis of the evidence on how best to deliver the news. Pediatrics 124:e751-e758, 2009
- 7) COMMITTEE ON BIOETHICS, COMMITTEE ON GENETICS, AND, THE AMERICAN COLLEGE OF MEDICAL GENETICS AND, GENOMICS SOCIAL, ETHICAL, and LEGAL ISSUES COMMITTEE. Policy Statement: Ethical and Policy Issues in Genetic Testing and Screening of Children. Pediatrics originally published online, 2013
- 8) 厚生労働省: 診療報酬の算定方法の一部を改正する件 (告示). 検査, 2014  
<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-12400000-Hokenkyoku/0000041345.pdf>
- 9) 厚生労働省: 診療報酬の算定方法の一部改正に伴う実施上の留意事項について (通知). 別添1. D006-4 遺伝学的検査, 2014  
<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-12400000-Hokenkyoku/0000041235.pdf>
- 10) Yang Y, Muzny DM, Reid JG et al.: Clinical whole-exome sequencing for the diagnosis of mendelian disorders. N Engl J Med 369:1502-1511, 2013
- 11) Green RC, Berg JS, Grody WW et al.: ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. Genet Med

- 15:565-574, 2013
- 12) ACMG Updates Recommendation on "Opt Out" for Genome Sequencing Return of Results. [https://www.acmg.net/docs/Release\\_ACMGUpdatesRecommendations\\_final.pdf](https://www.acmg.net/docs/Release_ACMGUpdatesRecommendations_final.pdf)
- 13) Rahimzadeh V, Avar D, Sénécal K et al.: To disclose, or not to disclose? Context matters. Eur J Hum Genet doi [Epub ahead of print], 2014
- 14) Abdul-Karim R, Berkman BE, Wendler D et al.: Disclosure of incidental findings from next-generation sequencing in pediatric genomic research. Pediatrics 131:564-571, 2013

著者連絡先 . . . . .  
〒980-8573 宮城県仙台市青葉区星陵町2-1  
東北大学東北メディカル・メガバンク機構  
遺伝子診療支援・遺伝カウンセリング分野  
川目 裕

### 第44回小児神経学セミナー

会 期	2014年11月1日(土)~3日(月)
会 場	湘南国際村センター(〒240-0198 神奈川県三浦郡葉山町上山口1560-39)
プログラム	見落としてはいけない小児神経の病気 第1日(11月1日) てんかんと発達障害, TORCH症候群など, Clinical Conference 第2日(11月2日) 小児の神経学的診察(ビデオと実習), GLUT1欠損症, 発作性ジスキネジア, NIRSおよび機能画像, 発作時脳波, 小児脳脊髄腫瘍, Group discussion, Clinical Pathological Conference 第3日(11月3日) 小児神経疾患の症候学(ビデオ), Wilson病などの銅代謝異常症, 見逃しやすいライソゾーム病
問合せ先	詳細はセミナーホームページ( <a href="http://child-neuro-jp.org/">http://child-neuro-jp.org/</a> )にてご確認ください 日本小児神経学会事務局 〒162-0055 東京都新宿区余丁町9-4 メディトピア抜弁天5F FAX:03-3351-4067 E-mail:childneuro-jscn@mbr.nifty.com