

1) はじめに

2006年4月、医科診療報酬点数表に、生殖細胞系列遺伝子検査（遺伝学的検査）の項目が本邦で初めて保険収載された。対象疾患はデュシェンヌ型、ベッカー型そして福山型の各筋ジストロフィーの3つであり、PCR法を用い診断目的に遺伝学的検査を実施した場合、患者1人につき1回2,000点を算定できるとされた。それまで遺伝学的検査は保険診療下で実施されておらず、研究の一環として実施する場合はほとんどであったため、保険収載されたことはわが国の遺伝医療の発展において、大きな出来事であった。それから12年が経過した2018年4月、遺伝学的検査が保険収載された疾患は70にのぼる。遺伝子解析技術や医療の急速な発展に伴い、原因不明だった疾患の原因遺伝子が次々と明らかになり、遺伝学的検査が徐々に臨床現場に根付きつつある今、日常診療に必要な遺伝学の基礎を整理したい。

2) ゲノムと遺伝子の関係

ゲノム (genome) とは、生物にとって必要な遺伝情報の総称であり、遺伝子 (gene) と染色体 (chromosome) の2つを合成した言葉である。2003年に約30億対のヒトゲノムが初めて解読され、ヒトが持つゲノム情報は99.5%以上共通しているが、残りの0.1～0.4%は個人によってそれぞれ異なることが明らかとなった。遺伝情報は4種の塩基からなり、塩基配列は“DNA”と称される。DNAはヒストンに巻きつき凝集され、“染色体”の構造をとる。また、ゲノム上にはヒトの体を構成するタンパク質の設計図にあたる“遺伝子”が存在し、全ゲノムに占めるその割合はたかだか約2%である。

3) 遺伝学的検査

日常診療で実施される遺伝子関連検査は、下記の3種類に分類される。

- ①病原体遺伝子（核酸）関連検査
- ②体細胞遺伝子検査

③生殖細胞系列遺伝子検査：遺伝学的検査

これらの中で、①はB型肝炎ウイルスなどの病原体の遺伝子検査を、②はがん組織などの病理学的変化のある部位を対象とした検査である。遺伝医療を行う上で最も慎重に取り扱う必要があるのが、③の生殖細胞系列遺伝子検査：遺伝学的検査である。遺伝学的検査は、いわゆる“遺伝”する変化を見出す検査であり、ヒトをつくる全ての細胞に共通して起こる遺伝子変化を対象とするため、遺伝情報の特徴（不変性・共有性・予見性）に十分配慮した上で施行しなければならない。そのため、その目的および対象者を明確にする必要があり、2011年に公表された「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」¹を参考に重要な点を下記にまとめた。

a. すでに発症している患者の診断を目的とする場合
すでに発症している患者を対象とした遺伝学的検査（確定診断、鑑別診断）は、分析的妥当性、臨床的妥当性、臨床的有用性などを確認した上で実施する。この遺伝学的検査には既に保険収載されている検査や、学会ガイドライン等に記載があるなど医学的に確立している検査が該当し、探求的な検査は該当しない。検査は原則として主治医が行うべきとされているが、検査実施前に、検査の意義や目的、結果が得られた後の状況、血縁者に与える影響等について説明し、被検者が十分に理解したことを確認する必要がある。同意は書面により得ることが推奨される。また、必要に応じ遺伝カウンセリングが受けられる体制を整えておかなければならない。すでに保険収載されている遺伝学的検査についても、患者1人につき月1回の遺伝カウンセリング加算が認められている。

b. 現段階で未発症である者の診断を目的とする場合
一方、患者以外を対象とする、非発症保因者診断、発症前診断、出生前診断を目的に行われる遺伝学的検査は、適切な遺伝カウンセリングを必ず実施した後に、十分な配慮の上で施行されるべきとされている。また、非発症保因者診断や成年期以降に発症する疾患の発症前診断は、原則として本人が成人し、自律的に判断できる時期になるまでは実施を延期すべきであり、本人以外の希望で実施すべきではないとされる。

c. 薬理遺伝学検査

薬理遺伝学検査は、薬物の効果や副作用予測を目的とした検査である。例として、イリノテカンの副作用予測のために実施されるUGT1A1遺伝子多型解析等が挙げられる。当検査も生殖細胞系列の遺伝情報を扱う遺伝学的検査に該当するが、診療上有益な情報を含むため、通常の診療情報と同等に扱うことが可能である。

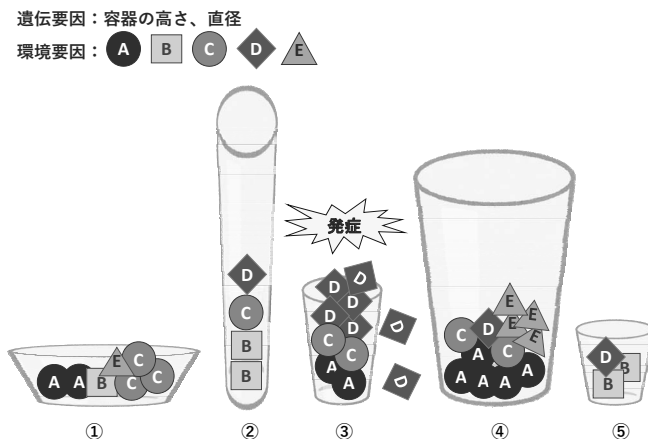
d. 多因子疾患の遺伝学的検査

疾患頻度が高い疾患の多くは多因子疾患であり、遺伝要因と環境要因の相互作用により発症する（図1）。

図1にあるコップ（遺伝要因）から環境要因が溢れた時点が発症となるが、コップがいっぱいになるまでにはある程度の時間が必要である。コップから溢れるまでの時間に何らかの医療介入ができれば発症予防や治療ができる可能性がある。それがいわゆる精密医療（プレジジョンメディシン）となる。近年、

多因子疾患発症への影響が大きい遺伝子変化が数多く同定されているが、発症リスクや表現型を正確に予測することはまだ困難な場合が多いので、現時点においては多因子疾患の遺伝学的検査は日常診療ではまだ実施されていない。近い将来、精密医療としてさまざまな分野で実装されることを期待したい。

図1：遺伝要因と環境要因の関係



4) 家系図の書き方

次に、家系図の書き方について確認する。遺伝医療における家系図は、①診断②予後の評価③治療法の選択④心理社会的支援の選択、につなげるための効率的な情報伝達手段となる。また糖尿病や高血圧等といった疾患頻度が高い疾患にも遺伝要因が影響するため、いわゆる遺伝性疾患のみならず多因子疾患の診療においても家系図が重要な情報となる。しかし、医療者それぞれが異なる表記法を用いて家

系図を記載すると、混乱や誤解を招き、かつ重要な情報を見落としてしまう可能性がある。現在は、米国遺伝カウンセラー学会（National Society of Genetic Counselors）が提唱している表記法¹¹に準じて記載することが望ましいと考えられており、当表記法を以下に示す。

a. 基本的な個体記号（表1）

表1：基本的な個体記号

	男性	女性	性別不明	備考
家系員	□ _{65y}	○ _{30y}	◇ _{3y6m}	年齢は記号の外に記載する。 表現型の性別で記載する。
罹患者	■	●	◆	塗りつぶし又は斜線や水玉を用い区別する。
死亡者	□ _{d.65y} 胃がん	○ _{d.30y}	◇ _{d.3y6m}	死亡原因が判明していれば記載する。 十字(+)は記載しない。
来談者	↗□	↗○		遺伝カウンセリングもしくは遺伝学的検査を希望している家系員
発端者	P _↘ ■	P _↘ ●		来談理由となった家系員中の罹患者 発端者：proband(P)
死産児	□ _{SB} 25w	○ _{SB} 30w	◇ _{SB} 32w	妊娠週数や核型が判明していれば記載する。 死産：stillbirth(SB)
妊娠中	□ _P 25w	○ _P	◇ _P 12w	妊娠週数が判明していれば記載する。 妊娠：pregnancy(P)
自然流産		△ _{7w}		妊娠週数が判明していれば記載する。
人工妊娠中絶		△		
保因者	□ _●			生涯にわたり疾患が発現しないと考えられるが、 変異を保有しており次世代に伝える可能性がある者
未発症変異保有者	○			将来発症する可能性が高い変異保有者
多胎	□□			一卵性は \wedge 二卵性は \vee 卵性不明は $\wedge?$ と記載する。

b. 確認すべき情報

家系図を確認する際は、少なくとも3世代に渡る情報を得る事が望ましい。父方、母方双方の家系情

報を確認することも重要である。また、家系情報は日々変化していくため、定期的に確認し情報更新に務めるべきである。（表2）

表2：確認すべき情報

・現在の年齢、発症年齢、死亡年齢
・死亡した者は死亡原因
・居住地・出身地（出身地が診断のヒントになる事がある）
・近親婚の有無
※上級編として...
・検診の受検状況
・子がいない場合はその原因（不妊or避妊）

c. 家系情報聴取のポイント

家系情報聴取は時間がかかる作業であるが、遺伝学的評価を行う上で極めて重要な情報となる。とくに遺伝性疾患が疑われる場合、当該疾患の遺伝形式から原因遺伝子変化の保因者となり得る他の血縁家系員を予想することもできる。また、遺伝学的評価のみならず、聴取の過程で得られる情報から、情報提供者と家系員との関係性（親密なのか疎遠なのか等）を推測することもでき、その後の支援体制を考慮する上でも有益となる場合がある。ただし、医療情報が付加された家系図は秘匿性の高い要配慮個人情報でもある。そのため管理方法には特段の配慮をすべきである。次項目では遺伝情報の管理方法について確認する。

5) 診療における遺伝情報管理

改正個人情報保護法により、ゲノムデータ（塩基配列を文字列で表記したもの）は個人識別符号と定義された。その一方で、塩基配列に解釈を加え、医学的意味合いを有した遺伝情報や家系図は、要配慮個人情報に位置付けられた。

遺伝情報を、診療録上でどのように扱うかについては、これまでもあらゆる場で議論されている。2014年に、全国の遺伝子医療部門連絡会議の維持会員94施設を対象に実施されたアンケートⁱⁱⁱによると、遺伝医学的検査の結果を一般診療録と切り離して管理している施設は全体の35%を占めた。また、55.5%の施設で遺伝学的検査の結果を電子カルテ上に記載しており、患者を対象とした確定診断および除外診断の結果については全ての施設が記載していた。一方、非発症者を対象とした出生前診断、保因者診断、発症前診断の結果については、施設によって方針が異なっていた。この結果からもわかるように、遺伝情報の管理方法について本邦には統一された規定は存在しない。参考までに、当院での現時点における電子カルテ上での管理方法を紹介すると、患者（発症者）の遺伝学的検査の結果は、原則として通常の検査結果と同様に電子カルテに記載しており、閲覧制限も設けていない。一方で、患者（発症者）以外の未発症者を対象に実施された遺伝学的検査の結果は秘匿情報として取り扱い、遺伝部門に在籍する医療者のみ閲覧が可能としている。ただし、医療上必要な場合には閲覧理由を明示したうえで閲覧す

ることができるようにしている。

遺伝情報の取り扱いは、施設の体制によって大きく異なることが予想されるが、施設としての規則を定め、医療者によって管理方法が異なるというような状況は避けるべきである。

また、なんらかの理由により遺伝学的検査の過程で本来の目的である「一次的所見」ではなく、本来の検査目的ではないが遺伝子解析対象となっていたため「二次的所見」が判明し、それが米国臨床遺伝・ゲノム学会(American College of Medical Genetics and Genomics; ACMG)が開示を推奨する遺伝子の変化など、遺伝情報が提供者等の生命に重大な影響を与え、かつ、有効な対処方法があるものであった場合には、遺伝子診療部門と連携して遺伝カウンセリングを通してその結果を開示することを考慮する。場合によっては倫理委員会等が開示可否の判断を仰ぐ必要もある。現時点における医学的に確立した遺伝学的検査では、偶発的にこのような二次的所見が見出される可能性は極めて稀であると考えられるが、近い将来、保険収載が予定されているがん細胞の体細胞遺伝子変化を検出する目的で実施される遺伝子パネル検査や、難病の診断や治療のために実施される生殖細胞系列の全エクソーム解析や全ゲノム解析では、二次的所見が検出される可能性は少なくないものと推測されている。このような今日のゲノム医療を取り巻く環境に対する医療現場における指針が、内閣官房健康・医療戦略室、厚生労働省、日本医療研究開発機構の意向を受けたミッションとして、ゲノム医療実現推進協議会を中心に近い将来示される予定である。

6) おわりに

遺伝因子が関与しない疾患は外傷性疾患だけであろうと言われているように、どの診療科においても“遺伝”に関わる機会があり、遺伝医療の発展とともにその機会はますます増えることが予想される。これからの遺伝医療に適切に対応できるよう、全ての医療関係者が正しい遺伝リテラシーの下で日常診療を行うことが望まれる。

ⁱ 日本医学会、「医療における遺伝学的検査・診療に関するガイドライン」, 2011

ⁱⁱ Robin L et al. Standardized Human Pedigree Nomenclature: Update and Assessment of the Recommendations of the National Society of Genetic Counselors, *J Genet Counsel*, 17:424-433, 2008

ⁱⁱⁱ 野村文夫他、遺伝情報の取り扱いに関するアンケート結果の報告, *Jpn J Genet Counsel*, 34:123-128, 2013