

## 家族性アミロイドポリニューロパチー（FAP）の 遺伝子診断ガイドライン作成に向けて

柊中智恵子<sup>1)</sup> 安東由喜雄<sup>2)</sup>

### In Preparation for Creating Guidelines for Genetic Diagnosis of Familial Amyloidotic Polyneuropathy (FAP)

Chieko Kuginaka<sup>1)</sup> Yukio Ando<sup>2)</sup>

**Abstract** : Firstly, we conducted research into literature on living donor liver transplantation and genetic diagnosis taking into consideration our present clinical situation at the Familial Amyloidotic Polyneuropathy (FAP) group at the Kumamoto University Hospital.

Based on this research, we drafted genetic diagnosis guidelines (self-regulations). The following points are referred to in the draft guidelines:

- ① A detailed support program for patients from outside of the Prefecture when they are diagnosed genetically prior to the appearance of symptoms.
- ② Ensuring that donor candidates have 'right to know' and 'right not to know'.
- ③ Necessity to determine if there is any connection between donors' spontaneous judgment and their decision to consent to a genetic diagnostic testing prior to the appearance of symptoms, and to support them.
- ④ Treatment after confirmation of the diagnosis, in particular, how to support the patients in regard to liver transplantation.
- ⑤ Support system for advanced stage patients and their family members living outside of the Prefecture.

**Key words** : Familial Amyloidotic Polyneuropathy (FAP), Genetic Diagnosis, Guidelines, Liver Transplantation, Counseling

### I. はじめに

家族性アミロイドポリニューロパチー(familial amyloid polyneuropathy : 以下、FAPと略す)は、全身性アミロイドーシスの中に位置づけられている常染色体優性の遺伝性疾患である。FAP

患者は、一般的に20~30歳代で自律神経障害(下痢と便秘、陰萎など)と感覚障害(下肢末梢の自発痛、しびれなど)で発症することが多く、その後、各臓器障害が出現し、腎不全・心不全・感染症などにより、発症後約10~15年で死亡する<sup>1)2)</sup>。患者は、様々な臨床症状に苦しむことに加えて、遺

1) 熊本大学医学部保健学科

2) 熊本大学大学院医学薬学研究部病態情報解析学

伝性であることから、家庭内での軋轢や結婚忌避等社会的にも苦悩が大きい<sup>3)</sup>。

日本では、熊本県と長野県に多いとされてきたFAPであるが、遺伝子解析の進歩によって、近年では、FAP I型と呼ばれる127個のアミノ酸から構成されるトランスサイレチン(TTR)の30番目のバリンがメチオニンに変異(ATTR Val30 Met)したタイプの他にも、世界では90以上の変異が発見されている<sup>4)</sup>。それらの内、日本では現在20以上の変異が明らかにされ、発症年齢も20~30歳代から70歳代までと様々であり、患者は全国に存在していることが明らかになってきた<sup>5) 6) 7)</sup>。そのため、熊本大学医学部附属病院には、近年ますます全国から来院する患者が急増している。

FAPの診断を確定するためには、臨床診断とともに遺伝子診断が必要になる。また、最近では、発症する前に遺伝子変異があるかどうかを知りたいと、発症前遺伝子診断を希望する人も増えてきた。さらに、FAPの有効な対症療法として肝臓移植<sup>8)</sup>が実施されており、患者が移植を希望した場合、ドナー候補者の中には発症前遺伝子診断が必要となる人がいる。このように、我々は様々な立場・状況の患者・家族を受け入れていることから、遺伝子診断に関する診療やケアを見直す目的で現状を整理し、課題を明らかにした<sup>9) 10)</sup>。

遺伝子診断については、各学会等で倫理指針が提唱されており、神経筋疾患の発症前遺伝子診断に関しては、その診断の重大性から独自にガイドラインを作成して運用している医療機関もある<sup>11)</sup>。FAPは、肝臓移植を念頭に置いた診療を行うからこそ、移植の時期を逸さないように、確定診断のための遺伝子診断を慎重に行なわなければならない。発症前遺伝子診断においては、所謂発症前という意味と、ドナー候補という意味での2つの状況に対して充分考慮した対応を検討しなければならない。

以上の背景をもとに、本研究は生体肝移植および遺伝子診断について文献学的検討を行い、FAPの遺伝子診断の課題への対応策を包含させた自主

ルールとしての新たな遺伝子診断ガイドライン(案)を作成することを目的とした。

## II. ガイドライン(案)の作成手順

1. 日本における生体肝移植ドナーについて文献学的に現状を把握した。
2. 遺伝医学・遺伝医療に関するガイドライン等を精読し、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を確認した。
3. FAP診療の現状に、上記の文献学的検討を加え、FAPにおける発症前遺伝子診断、ドナー候補となるための発症前遺伝子診断、確定診断のための遺伝子診断の3つの課題を明確にした。
4. 明らかになった課題に対する対応策を包含したFAPの遺伝子診断ガイドライン(案)を、下記のプロセスを踏んで作成した。
  - 1) FAPグループ内でガイドライン(案)を報告(平成19年12月14日)し、検討した上で修正した。
  - 2) 上記修正案をもとに、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した。

## III. ガイドライン(案)作成の経過

1. 日本における生体肝移植ドナーに関する文献学的検討

脳死をヒトの死とみなす臓器移植法が制定(1997年)され、すでに10余年が経過したが、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<sup>12)</sup>。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を実施の正当性の主とした根拠としてきたが、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から、生体肝移植数は飛躍的に増大した<sup>13)</sup>。

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<sup>14)</sup>。また、親族に該当しない場合の対応について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<sup>15) 16)</sup>。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い。移植が「家族愛」で語られることによって、ドナーを志願しない家族がいると、周囲から愛情が足りないと非難されたり、その家族自身もそう思うようになったりする。また移植をしないと死ぬかもしれないのに、家族の誰もがドナーを志願しないと、移植を必要とする人は自分が愛されていないのではないかと複雑な気持ちになる。さらに、臓器提供は「家族であるなら当然」という圧力に転化されることもあり、海外渡航移植費用のための募金活動などが非難される地域もある。このように、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<sup>17)</sup>。近年では、「現在または過去における実質的な共同生活に裏付けられた感情的・精神的共感関係」といった親等制限ではない新たな概念も提示されるようになった<sup>18)</sup>。

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サポート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、本当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<sup>19) 20)</sup>。

## 2. 遺伝医学・遺伝医療ガイドラインに関する文献学的検討

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)<sup>21)</sup>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(案)を作成するにあたっては、「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」<sup>24)</sup>、「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」<sup>25)</sup>、「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」<sup>26)</sup>、「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)」<sup>27)</sup>「遺伝学的検査に関するガイドライン」<sup>28)</sup>「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」<sup>29)</sup>、「独立専門家グループによる25の提言」<sup>30)</sup>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

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	出典先	発表年度
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)	日本医師会訳	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)	日本医師会訳	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)	日本医師会訳	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<sup>23)</sup>、臨床倫理学入門(福井次矢他編集、医学書院、2003)<sup>23)</sup>より引用 一部改変

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<sup>31)</sup>。そのためにも、生命倫理の原則である自律性の尊重・善行・公正<sup>32)</sup>の考えを遺伝サービスの基盤に置くことが大切であり、各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<sup>33)</sup>(表2)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<sup>35)</sup>。

遺伝カウンセリングにおいて、時に逡巡することは、「知る権利」と「知らないでいる権利」についてである<sup>36)</sup>。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、血縁者が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、血縁者自身が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されている<sup>38)</sup>。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。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、ある程度のパターナリズムを発揮せざるを得ず、通常のパターナリズムとは一線を画した遺伝医療におけるパターナリズムの概念を構築する必要がある<sup>39)</sup>。

### 3. FAPにおける遺伝子診断の課題

#### 1) 発症前遺伝子診断について

FAPの遺伝子診断法は1984年に確立し、2008年4月から保険診療として認可された。1996年には遺伝子を用いなくても血清学的に診断可

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<sup>30)</sup>

(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<sup>30)</sup>)

能な質量分析法も確立されている。診断法の確立に伴い、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<sup>40)</sup>し、自主規制のもと検査を実施してきたという経緯がある。その後、2003年に遺伝関連10学会によるガイドライン<sup>41)</sup>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、我々の外来には、近年全国から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患者も少なくない。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、電話では相手の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。今後、県外から受診する患者・家族の割合がますます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と考えた。

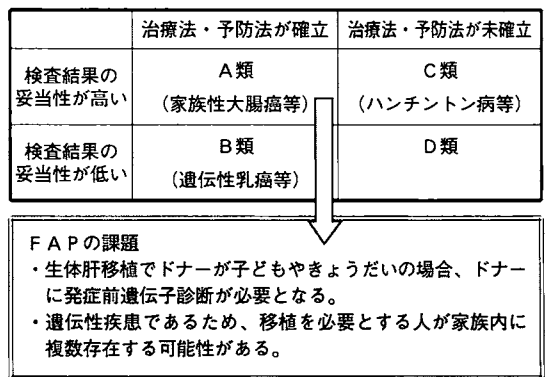
2) ドナー候補となるための発症前遺伝子診断について

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はずが、移植しなければ確実に悪化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当人の苦悩は察するに余りある。患者の症状が進行しており、移植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「知る権利」もあるが「知らないでいる権利」もある中で、「知らなければならない」ということを前提に早急に決断を迫られるという現実が存在する。

さらに、家系内に移植を必要とする複数の患者

が同時に存在する可能性があること、将来的に発症する可能性のある子どもがいることなどから、誰のドナーになるのかという苦渋の選択を迫られている。

FAPのドナー候補者の場合、<自分がドナーになるのか>ということだけでなく<誰のドナーになるのか>ということと<発症前遺伝子診断を受けるか>という「三重の自発性」が問われており、限られた時間の中で、ドナー候補者の思いや自発性をどのように確認しサポートしていくのが大変重要な課題である(図1)。



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<sup>42)</sup>

図1 遺伝学的検査の実施条件とFAPの特徴

3) 確定診断のための遺伝子診断について

診断を確定するための遺伝子診断を行った場合、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。肝臓移植を希望すれば、現在の日本では生体肝移植にならざるを得ない。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、診断を確定された患者は、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に直面することになる<sup>43)</sup>。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は肝臓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もある。確かに、他の神経疾患に比べると、効果的な対症療法があるということは大変素晴らしいことである。しかし、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。患者である親が、子どもやきょうだいに対して、相手に発症前遺伝子診断の重責を背負わせてまで移植を受ける意義があるのだろうかと悩んでいる。また、家系内に他にも発症する可能性のある人がいる場合は、自分よりもその人のために肝臓を残しておいてもらいたいと切願する患者もいる。このように大きく揺れ動く思いを抱える患者の意思決定支援のために、確定診断後はその思いに添いながら、共感しつつ思いを受け止めていくことが重要となる。

一方、確定診断後、肝臓移植を希望しない人もいる。近隣在住の場合は、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」という思いを語る人が多い。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<sup>44)</sup>、FAPの症状の進行について親の闘病から学んでいることもなく、「これからいったいどうなるのかまったくわからない」という将来への不確実さに伴う不安な思いを抱えている場合が多い。FAPグループとして、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。

#### 4. FAPの遺伝子診断ガイドラインの特徴

生体肝移植および遺伝医療に関する文献学的検討と診療の課題を踏まえて、FAPの遺伝子診断ガイドライン(案)を作成した。検討段階では、具体的な実施手順が示されている信州大学医学部附属病院遺伝子診療部の指針<sup>45)</sup>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したガイドライン(案)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。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となり、今後の連携と協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(案)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) 発症前遺伝子診断に対する新たな対応策

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可能な限り来院を勧めるが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発症前遺伝子診断に対する新たな対応策

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＞を明記した。

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に対する新たな対応策

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。

#### IV. おわりに

熊本大学医学部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て、FAPグループの自主ルールとして新たな遺伝子診断ガイドライン(案)を作成した。

発症前遺伝子診断については、県外の患者への具体的な支援方法を検討した。ドナー候補となるための発症前遺伝子診断については、ドナー候補者に対する「知る権利」と「知らないでいる権利」の保障について言及し、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を行なうことを明記した。さらに、診断確定のための遺伝子診断については、診断を確定するためであっても家系への影響の大きさを考えて慎重に対応することと、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について検討した。また、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の確立について検討した。

本ガイドラインは、現段階ではFAPグループ内の自主ルールという意味において「案」とした。今後は、さらに検討を加え、熊本大学倫理委員会に申請していく予定である。

なお、本研究は、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」(主任研究者：自治医科大学 小林英司 平成17～19年度)における分担研究班「遺伝子解析研究

成果の啓発法の検討」(分担研究者：安東由喜雄)の助成を受け実施したものである。

#### 文 献

- 1) Ando Y, Suhr O: Autonomic dysfunction in familial amyloidotic polyneuropathy, *Amyloid*, 5:288-300, 1998.
- 2) 安東由喜雄 他: 家族性アミロイドポリニューロパチー(FAP)患者の自律神経障害と肝移植, *自律神経*, 38:226-232, 2001.
- 3) 柗中智恵子他: 家族性アミロイドポリニューロパチー(FAP)患者・家族の思い-文集の分析より-, *日本遺伝カウンセリング学会誌*, 25(2):67-74, 2004.
- 4) 安東由喜雄他: 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, *日本臨床検査医学会*, 56(2):114-120, 2008.
- 5) 安東由喜雄他: 熊本県の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, 126-133, 金原出版, 東京, 2005.
- 6) 小池春樹他: 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, 142-148, 金原出版, 東京, 2005.
- 7) 安東由喜雄: 家族性アミロイドポリニューロパチーの診療, <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-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」報告書, 2-12, 2006.
- 8) 猪股裕紀洋: 家族性アミロイドポリニューロパチーの診療, <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-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」報告書, 13-26, 2006.
- 9) 柗中智恵子: アミロイドポリニューロパチー患者・家族への遺伝カウンセリングの現状, <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」報告書, 27-40, 2006.
- 10) 柗中智恵子他: 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*, 5(1):33-42, 2007.
- 11) 「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
- 12) 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。
  - 13) 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.
  - 14) 日本移植学会倫理指針:1994年11月に制定され2003年10月に改正された。  
<http://www.asas.or.jp/jst/news/ethicalguide02.htm>
  - 15) 菅原彦彦: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.
  - 16) 丸山英二:生体臓器移植におけるドナーの要件-親等制限, 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(主任研究者:小林英司)平成17年度~19年度総合研究報告書, 27-35, 2008. この論文の中で、慶応義塾大学附属病院、東京大学医学部附属病院、九州大学病院、京都大学医学部附属病院、信州大学医学部附属病院、大阪大学医学部附属病院の例を挙げ、各々の親等制限について論じてある。
  - 17) 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.
  - 18) 丸山, 2008 前掲論文.
  - 19) 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.
  - 20) 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.
  - 21) The Belemont Report:Office the Secretary, Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research, The National Commission for the Protection of Himan Subjects of Biomedical and Behavioral Research, April 18, 1979.
  - 22) いでんネット(臨床遺伝医学情報網):京都大学医学部附属病院遺伝子診療部運営  
[http://www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/idennet/idensoudan/\\_guideline/guideline.html](http://www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/idennet/idensoudan/_guideline/guideline.html)
  - 23) 福井次夫:臨床倫理学入門, 100, 医学書院, 東京, 2006.
  - 24) 日本ハンチントン病ネットワーク  
<http://homepage1.nifty.com/JHDN/diagnostic.html>
  - 25) 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, 福岡義光編集, 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)
  - 26) 「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>
  - 27) 信州大学医学部附属病院遺伝子診療部 前掲
  - 28) 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>
  - 29) 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>
  - 30) 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](http://ec.europa.eu/research/conferences/2004/genetic/pdf/recommendations_en.pdf)
  - 31) 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.
  - 32) R.R.Faden&T.L.Beauchamp:A History and Theory of Informed Consent 酒井忠昭他訳 インフォームド・コンセント, 7-16, みすず書房, 東京, 1994
  - 33) 遺伝カウンセリングの定義はいつくか示されているが、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.
  - 34) 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.
  - 35) 岩江莊介: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.
  - 36) 梶中智恵子:患者の知る権利, 知らないままでいる権利を大切にしながら, 看護学雑誌, 70(2):119-123, 2006.
  - 37) 岩江, 前掲論文 42-43
  - 38) 岩江, 前掲論文 48
  - 39) 岩江, 前掲論文 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の中の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。

- 40) 武藤香織他：「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。
- 41) 遺伝関連学会，前掲
- 42) 岩江，前掲論文 45
- 43) 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。
- 44) 小池，前掲論文
- 45) 信州大学医学部附属病院遺伝子診療部ホームページ，前掲

## 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) 家族の理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。
  - ・可能な限り来院を勧めるが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な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)。
- ④2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則った対応を行

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