

常染色体潜性遺伝 (劣性遺伝) 病における 保因者検査の現状とELSI

A Current State and ELSI of Carrier Screening for Autosomal Recessive Disease

鈴木 将平

Shohei SUZUKI

●国立国際医療研究センター
臨床研究統括部

河村 裕樹

Yuki KAWAMURA

●一橋大学

高島 響子

Kyoko TAKASHIMA

●国立国際医療研究センター
臨床研究統括部

荒川 玲子

Reiko ARAKAWA

●国立国際医療研究センター
病院 臨床ゲノム科

松井 健志

Kenji MATSUI

●国立がん研究センター
がん対策研究所

山本 圭一郎

Keiichiro YAMAMOTO

●国立国際医療研究センター
臨床研究統括部

■KEY WORDS 非発症保因者遺伝学的検査 (non-manifesting carrier detection)
キャリアスクリーニング (carrier screening)
拡張保因者検査 (expanded carrier screening: ECS)
常染色体潜性遺伝 (劣性遺伝) 病 (autosomal recessive disease: ARD)
倫理的・法的・社会的問題 (ELSI)

要 旨

常染色体潜性遺伝 (劣性遺伝) 病は、同じ遺伝子変異を持っている非発症の保因者同士が子どもをもうけた場合、4分の1の確率で子どもが重篤な症状を発症する。そのため、1970年代以降、欧米等では子どもの疾患のリスクを事前に把握するために、特定の民族・地域集団に対する保因者検査が実施されてきた。近年では、遺伝子解析技術が高度化したことで、一般人口を対象に拡張した保因者検査が行われつつある。本稿ではこうした背景を踏まえて、(1) 保因者検査をめぐる歴史と国際的な動向の紹介、(2) 日米の方針の比較、(3) 先行研究の論点整理を行う。その上で、一般人口向けの保因者検査が商業目的に限らず医学的理由等から導入され得ることを指摘し、保因者検査のELSIについて日本でも議論を蓄積していく必要性があることを述べる。

SUMMARY

The carrier of the genetic mutation of autosomal recessive disease is not affected by the disease. However, if two individuals who are gene carriers and have the same genetic mutation become a couple and have a child, the child has a one-in-four chance of developing severe symptoms of the disease. Consequently, since the 1970s in the United States as well as other countries, carrier screening has been conducted for specific ethnic and regional groups in an endeavor to know the risk of the disease beforehand. Recently, genetic analysis technology has become more advanced and the scope of carrier screening has been expanded to include the general population. The purpose of this paper is three-fold. First, the history and international trends of carrier

screening are reviewed. Second, the guidelines for carrier screening employed in Japan and the United States are compared. Third, a summary of the ELSIs of gene carrier screening that have been discussed in previous studies are provided. Since carrier screening for the general population can also be introduced in Japan, not only for commercial purposes but also for medical reasons, it would be important to have open discussions on the ELSIs for gene carrier screening in Japan as well.

緒言

常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)病(Autosomal Recessive Disease: ARD)は、常染色体上の一対の遺伝子のうち、片方にのみ変異を持っている本人は非発症であるが、同じ変異を持つ保因者同士が子どもを持つと4分の1の確率で両親から遺伝子変異を受け継ぎ、その子どもは発症者となる。嚢胞性線維症(Cystic Fibrosis: CF)、脊髄性筋萎縮症(Spinal Muscular Atrophy: SMA)等が代表的である。この時、日本ではARD等の遺伝子変異を持っているが将来的に発症する可能性がほとんどない者を「非発症保因者」、非発症保因者を特定するための検査を「非発症保因者遺伝学的検査」と呼ぶ¹⁾。

近年、検査技術の高度化に伴い、ARD等の疾患をもつ子どもの出生確率を予め知るための遺伝学的検査が問題になっている。例えば、2017年に読売新聞は、日本に拠点を置く民間企業が将来生まれる子どもの遺伝性疾患の発症確率を予測する検査ビジネスを計画していることを報じた(以下、「冒頭記事」)²⁾。同計画は、カップルの唾液から遺伝情報を調べ、将来生まれる子どものARDや顕性遺伝(優性遺伝)病を含む1,050種の疾患リスクを把握するものであった。しかし、将来の子どもの発症可能性を知ることが生命の選択に繋がり得るだけでなく、意図せずカップル自身の将来発症可能性がある遺伝性疾患や変異が判明すること、遺伝子情報の管理が提携米国企業により行われること、遺伝カウンセリング体制の不備等の問題が指摘され、日本人類遺伝学会、日本産科婦人科学会、日本遺伝カウンセリング学会、日本家族性腫瘍学会等9学会・団体が「商業主義に基づく取り組み」として反対声明を発表した³⁾。その結果、同社は計画を撤回した。本報道にあるように、この検査が子どものARDの確率

を予測するものだったのであれば、その狙いは非発症保因者遺伝学的検査であったことになる。紙面では、妊娠前のこうした検査について、米国産科婦人科学会(American College of Obstetricians and Gynecologists: ACOG)が同年3月に「妊娠前に受けることでカップルの選択肢が広がる」と述べたことについて触れ、「個人の自己決定を重んじる米国の文化が背景にある」と紹介している。一方で、こうした検査を「文化的背景が異なる日本にそのまま導入すれば混乱は必至」²⁾との専門家の意見も紹介している。少なくとも、子どものARD等の確率を知るための遺伝学的検査に関しては、学会声明にもあるように倫理的・社会的な問題が十分に検討されていない状況にある³⁾。

そこで本稿では、ARD等の遺伝学的検査をめぐる今後生じうる倫理的・法的・社会的課題(ELSI)への対応に向けて、国際的動向、日米ガイドラインの状況、先行研究の論点を整理し、日本でもそのELSIに関する議論が必要であることを述べる。尚、検査対象者や疾患の範囲、アプローチが国内外で多様であるため、主にARD等の遺伝子変異を次世代に伝達する可能性がある非発症の者を「保因者」と表記し、生殖に関する情報を得る目的で保因者か否かを知るために成人を対象として行われる遺伝学的検査を広く「保因者検査」と表記する。本稿は以下の通り進める。第2節では1970年代から2020年代までの保因者検査の歴史的展開について整理する。第3節では現在の日米における提言及びガイドラインから各々の保因者検査の特質を整理し、第4節では先行研究で論じられている近年の拡張保因者検査の課題を検討する。最後に、以上の検討を踏まえて、今後の保因者検査をめぐるELSIの国内議論の必要性を述べる。

1. 保因者検査の概要と歴史

(1) 民族・地域集団対象の保因者検査

歴史的に保因者検査は、1970年代以降に特定の民族や地域集団に多く見られる遺伝性疾患を対象として開始された。これを集団的保因者検査 (Population-based Carrier Screening: PBCS) と呼ぶ。例えば、ロシア西部やポーランド等の東欧に出自をもつアシュケナージ系ユダヤ人 (Ashkenazi Jews: AJ) に高頻度にみられるテイ・サックス病 (Tay-Sachs Disease: TSD) のPBCSがある。本疾患の保因者は、北米人では250~300人当りに1人であるが、AJでは30人当りに1人、ユダヤ人家系では出生率が1/3600とされる先天性代謝異常症である。この出生率の高さは同族内結婚の慣行にあるとされる⁴⁾。現在まで根本治療はなく、乳児期発症の重篤なケースでは、生後3~6か月で神経変性がみられ、やがて自発的な呼吸や嚥下が困難となり、2~4年以内に死亡する⁵⁾。1970年代初頭、北米で血清による保因者の検査方法が確立され、ワシントンDCやボルチモア、トロントのユダヤ人コミュニティを通じて集団的な検査が実施された^{6), 7), 8)}。1970年代からの30年間に世界で200万人以上のAJが検査を受け、6.5万人以上の保因者が発見された。そして、保因者同士の結婚の回避、出生前検査や中絶等により、2007年の時点で北米のAJにおける罹患児は10人未満にまで減少したという⁹⁾。

この他、対症療法のある疾患のPBCSには、鎌状赤血球貧血 (Sickle Cell Anemia: SCA)、サラセミア (地中海貧血) を対象にしたものがある。SCAはアフリカ系アメリカ人の約10人当りに1人が保因者とされ、遺伝子変異自体はマラリアへの耐性と考えられているが、罹患した場合、貧血や血管閉塞、感染症、臓器不全を発症する。米国では1970年代初頭、13州で小児や結婚前カップルを対象とした検査プログラムが実施されたが、人種差別や優生学との懸念から当初は黒人コミュニティに受け入れられず、現在に至るまで、罹患児の減少にはあまり効果が挙げられていないという⁹⁾。また、サラセミアは、地中海沿岸諸国やインド、中国、東南アジア諸国の一部でみられる赤血球異常による貧血で、重症では5年以内に死亡する。特にβサラセミアに関しては世

界で毎年7万人の罹患児が誕生し、これらの国でPBCSが行われてきた⁵⁾。例えば、1970年代初頭のイタリア・サルデーニャ島では、250人に1人の割合で罹患児が誕生し、医療資源が圧迫されていた⁹⁾。そこで、医師から住民に対して遺伝カウンセリングや生殖医療に関する情報提供、サラセミアに関する学校教育が行われてきた¹⁰⁾。胎児の罹患が分かった場合、ほとんどの夫婦が中絶を選択し、罹患児は1992年の時点で4,000人に1人の割合にまで減少した⁹⁾。同じく地中海のキプロスでも、βサラセミアの保因者頻度が7人当り1人と高く、イタリアと同様に経済的な問題となっていたことから、結婚前カウンセリング、保因者検査、出産・中絶の意思決定支援が政策に盛り込まれた¹¹⁾。

以上のように、1970年代以降に行われてきた集団的な保因者検査では、特定の民族や地域に出自がある人々の間で多く見られる遺伝性疾患を対象に、保因者の特定、結婚の回避、出生前診断や中絶が併せて行われてきた。

(2) 対象集団・疾患の拡張

1990年代に入ると、民族集団における遺伝性疾患の保因者頻度が明らかになるにつれ、検査の対象となる集団や疾患の拡張が進むようになる。この拡張がとりわけ顕著に見られた米国では、複数の民族集団における特定の疾患の保因者を把握するための汎民族的 (Pan-ethnic) 保因者検査が、CFを対象に開始された¹²⁾。CFは先天性代謝異常症で、出生後に胎便性イレウス (腸閉塞) の他、呼吸器不全、栄養失調による成長障害、男性の場合は精管欠損による無精子症がみられる。根本治療は確立されておらず、対症療法が行われている⁵⁾。米国では、CFの保因者頻度がAJで24人当り1人と最も高く、次いで非ヒスパニック系白人 (北欧系に多いとされる)、ヒスパニック系、アフリカ系、アジア系 (順に、25人、58人、61人、94人当り1人) と続き、特定の民族集団に限らず分布している¹²⁾。このように汎民族的保因者検査は、特定の疾患に関係する幅広い集団を対象にした保因者検査であることが特徴である。但し、これは多民族国家である米国に固有のアプローチであった可能性も考えられる。

これに対し、2000年代以降になると、次世代シー

ケンサー (Next Generation Sequencing: NGS) 等の検査技術の高度化に伴い遺伝子の広範囲の分析が可能となり、高リスク集団に特有の疾患だけでなく、拡張保因者検査 (Expanded Carrier Screening: ECS) と呼ばれる一般人口を対象とした幅広い疾患の保因者検査が構想されるようになった。特にCFのように民族的背景と保因者頻度の関係が多様である場合、一般的な項目を設定し包括的な検査を行うことで、低リスクの一般人口の保因者を検出することができる。現在までに、100以上のARDや、X連鎖疾患の保因者を検査することが可能となっており⁵⁾、検出される疾患や遺伝子変異の数は今後更に増加すると見込まれている。

2015年の欧州遺伝学会では遺伝学者、医療関係者、人文科学者等41名の専門家がECSの公共政策としての利点や問題点を議論している¹³⁾。利点としては、自分の遺伝情報を知ることで生殖をめぐる自律的な選択が可能になること、病気の子どもの負担を減らせること、家族の負担が軽減されること、検査や情報へのアクセスが公平になること、医療費を削減できること、遺伝情報を知りたい人にとって有益であること、一般市民や医療従事者の遺伝学的知識が向上することが挙げられている。問題点としては、検査に対する圧力やスティグマが助長される可能性があること等が挙げられている。また、運用上の課題として、検査の対象や時期・内容、経済的評価といった問題が議論された¹³⁾。

2020年時点で豪州、英国、米国では民間企業がECSを提供し、オランダでは大学病院が希望者に対して試験的に提供している¹⁴⁾。冒頭記事で紹介したように、米国を中心として民間企業による検査が普及しつつあり、医療機関を介さずに直接消費者に販売するDTC (Direct To Consumer) による保因者検査も登場してきている¹⁴⁾。ある調査では2017年時点で、ウェブ上でECSを提供していることが分かる検査会社は世界に18社あり、米国に14社、カナダに2社、スペインとアラブ首長国連邦に各1社存在する¹⁵⁾。米国では2015年時点で年間400万人の妊婦の内20万人がECSを利用したと推測されている¹⁶⁾。

豪州では政府が大規模な遺伝学的研究を政策に掲げ、「Genomics Health Futures Mission」の中で保

因者検査の導入が検討されている¹⁷⁾。2017年にはSMA¹⁸⁾ の子どもを亡くした夫婦の働きかけを受け、政府は最大1万組のカップルを対象にARDやX連鎖疾患を含む750種類の重篤な疾患の保因者検査を行う「Mackenzie's Mission」を立ち上げた¹⁹⁾。同事業では、保因者検査の有効性、検査を受ける動機や心理的な影響、倫理的、経済的、制度的課題の把握が目指されている。この他、欧州系住民と少数民族の間の医療サービスやアクセス可能性を公平にするため、アボリジニやトレス海峡諸島民の遺伝性疾患や変異を把握することが試みられている²⁰⁾。一般的なECSは、欧州系住民を対象に設計されているため、少数民族に固有の遺伝子変異によって生じる疾患を見逃してしまう恐れがあるからである。このように、一般人口に検査対象を拡張すると同時に、かつてのPBCSの要素も併存している。豪州では、これまで明らかにされていなかった集団の保因者頻度や遺伝性疾患のリスクの分布を把握するという医学的・政策的理由で、ECSが推進されていると言える。

以上の通り、保因者検査は、特定の民族集団にみられる遺伝性疾患を対象としたものから、近年はより多くの疾患並びに一般人口・低リスク集団へその対象を拡張していると言える(表1)。冒頭記事の例は、ARDを含めた1050種類の疾患や変異が対象とされていたことから、民間企業によるECSであったと考えられる。

2. 保因者検査に関するガイドライン

(1) 米国ACOGの提言

前節で、特定の民族・疾患を対象としたPBCSから、汎民族的保因者検査、ECSへと対象が拡張していったことを確認したが、米国ではこれら全てを含めた保因者検査の提言として、ACOGの「遺伝性疾患のキャリアスクリーニング」(691号)がある(表2)²¹⁾。

691号では、保因者検査によって遺伝性疾患のリスクを把握し、妊娠や出産、出生後の治療等に関する選択肢を確保することができることとされている。対象疾患として、掲載順にSMA、CF、ヘモグロビン血症(SCA、サラセミア等)、脆弱X症候群、東欧・中欧系ユダヤ人の遺伝的疾患、TSDが挙げられ、

表1 保因者検査の種類と拡張

種類	時期	代表的疾患	対象集団・地域	方法
集団的保因者検査 (Population-based Carrier Screening: PBCS)	1970年代～	テイ・サックス病 (TSD) サラセミア 鎌状赤血球症 (SCA)	アッシュケナージ系ユダヤ人 (AJ) 地中海地域 アフリカ系アメリカ人	生化学 (血清)
汎民族的保因者検査 (Pan-ethnic Carrier Screening)	1990年代～	嚢胞性線維症 (CF)	非／アッシュケナージ系ユダヤ人	生化学 +DNA
拡張保因者検査 (Expanded Carrier Screening: ECS)	2010年代～	多数の疾患	一般人口 少数民族 (保因者頻度・リスク分布の測定)	DNA (NGS) +生化学

NGS: 次世代シーケンサー, DNA: デオキシリボ核酸

表2 ACOG提言 (691号)²⁾ (概要抜粋)

- すべての妊婦に対して保因者検査 (genetic carrier screening) の情報が提供されるべきである。患者 (patient) は、カウンセリング後に検査を拒否することもできる。
- 保因者検査とカウンセリングは妊娠前に行うのが理想的である。
- 保因者 (carrier) であることが判明した場合、パートナーもカウンセリングを受けた後で検査を提供されるべきである。出生前診断の意思決定までの時間が限られている場合、患者とパートナーが同時に検査を行うことを推奨する。
- パートナーの両方が保因者である場合、カウンセリングが提供されるべきである。疾患をもつ子どものリスクを減らすために出生前診断や生殖技術が検討されるべきである。
- 保因者であることが判明した場合、親族にも同じ変異のリスクがあるため、リスクと保因者検査の利用可能性を患者から伝えるよう奨励されるべきである。産婦人科医や医療提供者はこの情報を患者の許可なく開示してはならない。
- 患者の家族歴、可能であればパートナーの先天的リスクを入手することが重要である。家族歴には家族の民族的背景や血縁関係を含めるべきである。家族歴がある場合、特定の疾患に関する検査が提供されるべきであり、カウンセリングによる利益が得られる場合がある。
- 特定の疾患を対象にした保因者検査はその人の生涯に一度だけ行われるべきで、結果は患者の健康記録に保存されるべきである。遺伝学的検査の進歩は著しく、追加の変異が新たな検査項目に含まれるからである。再検査するかどうかは、変異を特定するために再検査することの利益についてもっともよく評価することができる遺伝学の専門家のガイダンスを受けようとして決定すべきである。
- 出生前の保因者検査は新生児スクリーニングに取って代わるものではなく、新生児スクリーニングもまた出生前の保因者検査の潜在的価値に取って代わるものではない。
- もし患者が、利用可能でほかのスクリーニングよりも合理的な特定の疾患ベースの保因者検査を希望する場合は、リスクと利益、検査の限界について説明を受けた上で、希望する検査が (民族や家族歴にかかわらず) 患者に提供されるべきである。
- 個々の疾患ベースの保因者検査のコストが、商業的に流通しているECSよりも高額であることがある。保因者検査の方針を選択するとき、患者と医療制度にとってのコストが考慮されるべきである。

個別の推奨事項が示されている。691号の前提方針を整理した「遺伝医学の時代におけるキャリアスクリーニング」(690号)ではECSも有効な選択肢とさ

れ、含めるべき疾患の基準として、次の点が挙げられている。①保因者頻度が100人当たり1人以上 (= 4万人当たり1人以上の有病率)、②明確に定義さ

れた表現型を有する、③生活の質に有害な影響を与える、④認知障害・身体障害を引き起こす、⑤外科的・医学的介入を要する、⑥人生の早い時期に発症する（成人後発症の疾患は含めるべきではない）、である¹²⁾。

690号に記載された保因者頻度では、SMAやCF、赤血球症のSCAやサラセミアは、特定の民族集団の頻度が確認されている一方で、一般人口では「不明」となっている¹²⁾。

(2) 日本のガイドライン及び2017年遺伝医学関連学会声明

日本では、米国のように集団的な保因者検査は行われていない。非発症保因者遺伝学的検査に関しては、2003年に遺伝医学関連10学会が「遺伝学的検査に関するガイドライン」（2022年廃止）²²⁾、2011年に日本医学会が「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」（2022年改訂）²³⁾を公表した。これらのガイドラインでは、同意取得や個人情報の保護、試料の取扱い、遺伝カウンセリング等、保因者検査を含めた遺伝学的検査の問題が包括的に扱われており、保因者検査に関する記述は表3の通りである。

また、2011年ガイドラインに基づき、2017年の民間企業によるECSに対して関連学会からの声明が発表されている³⁾。声明では、「倫理的側面、科学的側面及び臨床応用上の諸課題」として7点挙げており、第一に「非発症保因者診断は、患者ではない人を対象に実施されるものであり、安易に実施されるべきではない」とする。第二に、サラセミアやTSDに対する諸外国の保因者検査は、「地域集団の特性を踏まえて実施されたもの」であり、日本での実施は「そのような背景もなく、必然性が不明である」と述べる。更に、遺伝情報が「生命の選択や家族関係の破綻に至る可能性」、遺伝カウンセリング体制の不備、ARD以外の変異も検出され得ること、検出できる疾患の範囲についての妥当性・意義が不明であること、二次的所見への対応や、臨床研究としての体制の問題について指摘している。技術的に可能であっても、倫理的・社会的な問題が十分検討されていないこと、社会的な混乱を招く可能性があることから、安易に実施されるべきではないと

結論している。

2017年の遺伝医学関連学会声明³⁾の後に発表された、NGSによる網羅的遺伝学的検査の実施や結果の解釈、二次的所見への対応等をまとめたガイドラインでは、「非発症保因者診断に利用できる所見が得られた場合でも、患者本人・家族の健康管理に直接有益な所見とは現時点ではいいにくいいため、原則開示対象としない」²⁴⁾とある。

(3) 保因者検査に対する方針の日米比較

日米の保因者検査の方針について違いを3点指摘できる。第一に、検査におけるアプローチの違いである。第2節で見たように、米国では1970年代以降のPBCSに始まり、現在では一般人口で保因者頻度が「不明」とされる疾患に関してECSを含めた検査が推奨されている。本稿ではこれを保因者頻度が多様であることをふまえた「先制方式」と呼ぶ。日本では保因者検査が全く行われてこなかったという訳ではなく²⁵⁾、「患者がいる場合」²²⁾、つまり家系内で「発症者の遺伝学的検査で変異が確認されている」場合には行われてきた²⁶⁾。これを、発症者から遡って保因者を特定する「遡及方式」と呼ぶ。

第二に、対象者や検査の位置づけの違いである。ACOG提言では、保因者検査や遺伝カウンセリングを推奨する対象は、妊婦であれパートナーであれ、保因者か否かに関わらず「patient」として位置づけられている。即ち、米国では何らかの医学的対応が必要な存在として捉えられている可能性がある。一方で、日本のガイドラインや遺伝医学関連学会声明では、保因者検査は「患者ではない人を対象に行われる遺伝学的検査」とされ、発症前診断や出生前診断と同様に、「検査を受ける時点では、患者ではないので、通常の医療の対象とはな」ってこなかった²⁷⁾。

第三に、検査対象の疾患範囲の違いである。米国では多くの遺伝子変異を対象にしたECSも利用可能であるが、ACOG提言690号では、検査に含めるべき疾患に基準（保因者頻度や重症度）を設けている¹²⁾。一方、日本ではそうした基準はない。

以上のように、日米ではARDに関する歴史的背景の違いもあり、保因者検査を通常の医療とするかどうかをめぐって違いがある。特に日本では民間企

表3 日本における保因者検査のガイドライン（抜粋）

「遺伝学的検査に関するガイドライン」（2003年⇒2022年3月に廃止）²²⁾

V. 目的に応じた遺伝学的検査における留意点

2. 保因者〔注7〕の判定を目的とする遺伝学的検査

- (1) 遺伝学的検査は、家系内に常染色体劣性遺伝病やX連鎖劣性遺伝病、染色体不均衡型構造異常の患者がいる場合、当事者が保因者であるかどうかを明らかにし、将来、子孫が同じ遺伝病に罹患する可能性を予測するための保因者検査として行われることがある。
- (2) 保因者検査を行うにあたっては、被検者に対して、その検査が直接本人の健康管理に役立つ情報を得る目的のものではなく、将来の生殖行動に役立つ可能性のある情報を得るために行われるものであることを十分に説明し、理解を得なければならない。
- (3) 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。
- (4) 保因者検査を行う場合には、担当医師及び関係者は、診断の結果明らかになる遺伝的特徴に基づいて、被検者及びその血縁者並びに家族が差別を受ける可能性について十分に配慮しなければならない。

〔注7〕 ここでいう保因者とは遺伝子変異あるいは染色体構造異常を有しているものの、現在及び将来にわたって発症しない者をいう。常染色体劣性遺伝病やX連鎖劣性遺伝病、染色体不均衡型構造異常、及び浸透率の低い常染色体優性遺伝病ではこのような状態が起こり得る。遅発性の常染色体優性遺伝病で遺伝子変異は有しているものの、まだ発症に至らない者については、ここでは未発症者という表現を用いる。

「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年）²³⁾

2. 遺伝学的検査・診断を実施する際に考慮すべき遺伝情報の特性

- ・非発症保因者（将来的に発症する可能性はほとんどないが、遺伝子変異を有しており、その変異を次世代に伝える可能性のある者）の診断ができる場合があること。

3. 遺伝学的検査の留意点

3-2) 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

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、事前に適切な遺伝カウンセリングを行った後に実施する。

3-2)-(1) 非発症保因者診断

非発症保因者診断は、通常は当該疾患を発症せず治療の必要のない者に対する検査であり、原則的には、本人の同意が得られない状況での検査は特別な理由がない限り実施すべきではない。

3-3) 未成年者など同意能力がない者を対象とする遺伝学的検査

（中略）未成年者に対する非発症保因者の診断や、成年期以降に発症する疾患の発症前診断については、原則として本人が成人し自律的に判断できるまで実施を延期すべきで、両親などの代諾で検査を実施すべきではない。

「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」（2022年改定版）¹⁾

2. 遺伝学的検査・診断を実施する際に考慮すべき遺伝情報の特性

- ・非発症保因者（将来的に病的バリエーション（変異）に起因する疾患を発症する可能性はほとんどないが、当該病的バリエーション（変異）を有しており、次世代に伝える可能性のある者）の診断ができる場合があること

3-2) 非発症保因者遺伝学的検査、発症前遺伝学的検査、新生児マススクリーニング検査、出生前遺伝学的検査、着床前遺伝学的検査

3-2)-(1) 非発症保因者遺伝学的検査

非発症保因者遺伝学的検査は、通常は当該疾患を発症せず治療の必要のない者に対する検査であり、原則的には、本人の同意が得られない状況での検査は特別な理由がない限り実施すべきではない。

3-3) 未成年者等や同意能力がない者を対象とする遺伝学的検査

（中略）未成年者に対する非発症保因者の診断や、成年期以降に発症する疾患の発症前診断については、原則として本人が成人し自律的に判断できるまで実施を延期すべきで、両親などの代諾で検査を実施すべきではない。

業の実施計画にそもそも問題があったため、ECSのELSIについては議論されなかったと言える。

3. 先行研究に見るELSIの論点

最後に、保因者検査をめぐるELSIについて、欧米での主な先行研究を参照しながらまとめてみたい。Kraftら²⁸⁾、Roweら²⁹⁾、Sparks³⁰⁾は、先行研究のサーベイに基づいてECSの現状や利点、課題を整理している(表4)。

いずれの先行研究も、ECSが広く提供されることで、特定の民族や家系に限定されない遺伝学的な情報を得ることができ、出生をめぐる「自律的な選択」が可能になり得ること、経済的・心理的負担を軽減しうることを利点として捉えている。これは第2節でも見た通りである。一方で、ECSには懸念される不利益や運用上の課題も多く、大きく3つの課題に分けられる。

第一に、検査方法に関する課題である。ECSは検出される疾患や遺伝子変異の範囲が広く、専門家であっても解釈が難しい場合が考えられる²⁸⁾⁻³⁰⁾。誰

もが何らかの遺伝子変異の保因者である確率が高いのに対し、実際に発症するか、発症するとしてどの程度の症状になるかといった評価が複雑になる可能性がある^{29), 30)}。また、DTCで市販されているECSは、検査へのアクセス可能性を高める上で重要な役割を果たすとみられるが、企業毎に対象疾患や解釈方法が異なり、遺伝カウンセリングも行われなため、消費者が更に他の医学的検査を受けるといった追加の費用や負担が生じる可能性もある^{29), 30)}。

第二に、市民及び専門家の教育と知識に関する課題である。ECSによって誰もが何らかの遺伝子変異を持っていることが通常となり、スティグマを減少させる可能性がある²⁸⁾。一方、検査で全ての変異を特定できるという過度な安心や、逆にリスクを過度に不安視することで心理的な負担が大きくなる恐れ²⁸⁾⁻³⁰⁾がある。加えて、ECSが普及することで検査を受けることへの圧力が生じるとともに、検査を拒否して患児を出産したカップル²⁹⁾や特定の遺伝的条件や障害を持つ人への差別が助長される懸念がある²⁸⁾。また、前述のように、検査の範囲によって

表4 先行研究におけるECSに関するELSIの論点

先行研究	利点	課題
Kraft et al. (2019) ²⁸⁾	<ul style="list-style-type: none"> ・アクセスの公平性 ・自律的な意思決定 ・スティグマの減少 ・費用対効果 	<ul style="list-style-type: none"> ・市民の関心が低い可能性 ・医療制度の中で優先順位が低い可能性 ・参加の圧力が生じる恐れ ・スティグマや差別を助長する恐れ ・遺伝カウンセリング体制 ・技術的問題(解釈の難しさ) ・医療制度、法律、経済的動機等社会的背景との関係
Rowe and Wright (2020) ²⁹⁾	<ul style="list-style-type: none"> ・民族や人種に限定しないこと ・患者・臨床医の負担軽減 	<ul style="list-style-type: none"> ・コストの増加 ・遺伝子解析の複雑化 ・疾患の範囲(検出の正確性、解析の複雑さ)、実施方法(評価方法、提供時期、専門家の訓練・人材コスト)、スティグマ、参加の圧力、市民の教育、DTC(規制や利用者のサポート)
Sparks (2020) ³⁰⁾	<ul style="list-style-type: none"> ・家族歴に依存しないこと ・意思決定に利用できる情報の多さ 	<ul style="list-style-type: none"> ・予想外の情報が得られる可能性 ・表現型(遺伝子変異の病原性、発症可能性、発症時期等)に関する不確実性、残存リスク ・遺伝カウンセリング体制、提供時期、家族内の検査、患者の認識(不安)、医療提供者の認識(知識)、心理社会的な影響(健康観、スティグマ・差別)、追加費用等費用対効果

は、得られる情報の解釈が複雑になる恐れがある。そのため、市民の遺伝学的な教育及び専門家の訓練や人材育成が不可欠であり、そのコストも無視できない²⁹⁾。

第三に、コストに関する課題である。ECSは、重篤な疾患を「予防」し、出生後の治療やケアの負担を軽減する点で費用対効果が高い可能性がある¹³⁾。これは、ARD等の保因者である個人や家族、及び医療資源、財政的な観点からの利益と言える。しかし、ECSにどのような費用対効果、経済的価値があるかは、遺伝性疾患の頻度や提供方法、利用者が被る追加の費用や心理的負担³⁰⁾、教育・人材育成のコスト²⁹⁾、国や自治体の医療制度や公衆衛生上の課題²⁸⁾によって大きく異なる。特に、血縁関係にないカップルが保因者同士である可能性は非常に低く、費用対効果の測定が困難である²⁹⁾。また、第一の課題で述べたように、DTCによるECSは高額な追加の費用負担が生じる恐れ等があり²⁹⁾、遺伝性疾患の潜在リスクに対して結果的に費用対効果が高いとは言えない可能性もある。

以上、欧米では、検査方法や遺伝カウンセリング等の臨床的な観点から、医療制度等の政策的観点、DTCも含めて、幅広くECSのELSIに関する議論が蓄積されていると言える。

結語

米国をはじめ、ARDが課題となってきた社会を中心として、検査の対象となる集団や疾患が拡張し、民間による検査も普及しつつあることを確認した。また、日米の保因者検査の方針を比較すると、米国では検査を広く推奨する先制方式が、日本では発端者を起点とする遡及方式が特徴として区別できた。欧米では既にECSの導入に関して先行研究が蓄積され、専門家間で利点や実践上の課題が議論されており、「そもそも行うべきかどうか」ではなく、「どのように実施するか」に関心が払われている状況にあると言える¹³⁾。一方日本では、遺伝医学関連学会声明³⁾に見られたように、ECSの是非に関する倫理的・社会的な問題が十分検討されていないため、現時点では時期尚早であり安易に実施されるべきではないとしているのが現状である。しかし、冒頭記事のように今後ECSが国際的に更に普

及すると仮定した場合、日本では国内でのECSのELSIに関する議論の蓄積がないままに、なし崩し的に対応せざるを得なくなる可能性がある。

第1の理由として、ECS自体の特質が挙げられる。ECSは日本における保因者検査とは異なり、一般人口の幅広い遺伝子変異を対象にした先制方式であり、特定の集団と関連付けられていない潜在的なリスクを特定しようとする試みである。例えば、米国のように一般人口の保因者頻度が不明であるCFやSCA、SMA等がECSの対象になる場合がある^{12)、21)}。また、豪州の政策^{17)、19)}のように、国民の遺伝情報の収集、遺伝性疾患の探索、保因者頻度の推定、検査項目の妥当性の検証、被検者の意識調査、費用対効果の試算等といった名目で試験的に導入される場合もある。即ち、一般人口との関連が不明の疾患のリスクや、何らかの未知の遺伝子変異を持ちうるという理由で誰もが検査の対象になる可能性がある。従って、遺伝医学関連学会が指摘したようなARD等に関する「地域集団の特性」や「背景」が無いこと³⁾は、潜在的なリスクの特定を目的とするECSに対して有効な批判の根拠になりえない可能性がある。

第2の理由として、ECSと関わる国内外の状況が挙げられる。冒頭記事で紹介したように国際的な企業が日本国内にECSを展開する可能性の他にも、ECSの妥当性や有用性を検証するという医学的な関心や、効果的な治療・予防による公的な医療費の削減・財政状況の改善を視野に入れた利活用を考える立場が国内でも出てくる可能性は否定できない。こうしたECSの特質並びに国内外の状況を踏まえ、日本においても実施の是非やそのあり方を議論する必要がある。

本報告論文は、第33回日本生命倫理学会年次大会 公募ワークショップ02「子の遺伝性疾患を知るためのカップルを対象とした保因者検査の現状」における発表に、加筆訂正したものです。

謝辞

本研究は、AMED難治性疾患実用化研究事業(JP22ek0109494)、AMED成育疾患克服等総合研究事業(JP21gk0110046)、JSPS科研費(JP19H01083)による助成を受けた。

文献・注

- 1) 日本医師会. 医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン. 2022.
- 2) 読売新聞2017/5/21朝刊1, 30.
- 3) 日本遺伝カウンセリング学会他. 民間事業者が提供する非発症保因者診断を目的とした臨床研究「夫婦遺伝子スクリーニング検査」についての懸念. 2017.
- 4) 新川詔夫. 遺伝医学への招待 改定第6版. 南江堂, 2020: 71.
- 5) Nussbaum RL, et al. eds. 2016 (トンプソン&トンプソン遺伝医学第2版. メディカル・サイエンス・インターナショナル, 2017: 187, 245, 257, 437-8, 476-7, 538-9, 540-1)
- 6) Kaback MM. Population-based genetic screening for reproductive counseling: the Tay-Sachs disease model. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 192-5.
- 7) Childs B, et al. Tay-Sachs screening: motives for participating and knowledge of genetics and probability. *Am J Hum Genet* 1976; 28: 537-49.
- 8) Lowden JA, et al. Screening for carriers of Tay-Sachs disease: A community project. *Can Med Assoc J* 1974; 111: 229-33.
- 9) Reilly PR. 2015 (オーファン 希少遺伝性疾患の子どもを救うために. アドスリー, 2018: 88-98).
- 10) Cao A, et al. The prevention of thalassemia. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2013; 3: 1-15.
- 11) 松田一郎. 生命医学倫理ノート. 日本評論社, 2004: 5-6.
- 12) American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee Opinion No.690: Carrier Screening in the Age of Genomic Medicine. *Obstet Gynecol* 2017; 129: 35-40.
- 13) Molster CM, et al. Outcomes of an International Workshop on Preconception Expanded Carrier Screening: Some Considerations for Governments. *Front Public Health* 2017; 5: 1-10.
- 14) Delatycki MB, et al. International perspectives on the implementation of reproductive carrier screening. *Prenat Diagn* 2020; 40: 301-10.
- 15) Chokoshvili D, et al. A systematic analysis of online marketing materials used by providers of expanded carrier screening. *Genet Med* 2018; 20: 976-84.
- 16) Lazarin GA, et al. Expanded carrier screening: A review of early implementation and literature. *Semin Perinatol* 2016; 40: 29-34.
- 17) Genomics Health Futures Mission. (<https://www.health.gov.au/initiatives-and-programs/genomics-health-futures-mission> 2022/1/14確認).
- 18) SMAは乳児期発症の場合、筋力低下による呼吸不全等で2年以内に死亡する重篤な遺伝性疾患である。治療薬ヌシネルセンの豪州発売は2018年6月であり、上記事例ではまだ利用可能ではなかったと思われる。
- 19) MACKENZIE'S MISSION. (<https://www.mackenziesmission.org.au/> 2022/1/14確認).
- 20) Eastaerl S, et al. Equitable Expanded Carrier Screening Needs Indigenous Clinical and Population Genomic Data. *Am J Hum Genet.* 2020; 107: 175-82.
- 21) American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee Opinion No.691: Carrier Screening for Genetic Conditions. *Obstet Gynecol* 2017; 129: 41-55.
- 22) 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.
- 23) 日本医師会. 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. 保因者検査に関する改訂は用語の変更のみである。
- 24) ゲノム医療におけるコミュニケーションプロセスに関するガイドライン その2: 次世代シーケンサーを用いた生殖細胞系列網羅的遺伝学的検査における具体的方針【改訂第2版】. 2021.
- 25) 笹谷絵里. 新生児マス・スクリーニングの歴史. 洛北出版, 2019: 82.
- 26) 涌井敬子. 遺伝学的検査. 遺伝医療と倫理・法・社会. メディカル・ドウ, 2007: 105.
- 27) 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Q&A. 2011. 2022年の改訂版Q&Aでは後半の記述は削除されている。
- 28) Kraft SA, et al. The evolving landscape of expanded carrier screening: challenges and opportunities. *Genet Med* 2019; 21: 790-7.
- 29) Rowe CA, et al. Expanded universal carrier screening and its implementation within a publicly funded healthcare service. *J Community Genet* 2020; 11: 21-38.
- 30) Sparks TN. Expanded carrier screening: counseling and considerations. *Hum Genet* 2020; 139: 1131-9.

【原稿受理：2022年1月14日】