

5) 遺伝性腫瘍の易罹患性 (susceptibility)
に関する遺伝子診断の倫理的諸問題

国立小児病院血液腫瘍科 恒 松 由記子

Ethical, Legal and Social Issues in Genetic Testing for
Cancer Susceptibility in Familial Cancer

Yukiko TSUNEMATSU

*Division of Hematology/Oncology,
National Children's Hospital*

Recent advance in molecular biology have led to the identification of several inherited cancer susceptibility genes. The pre-symptomatic testing is expected to reduce cancer morbidity and mortality by preventive interventions, early detection and adequate management.

But this new predictive tests may raise ethical, legal and social issues (ELSI) in association with the right to control private information and confidentiality. The implications of test results are enormous, not only for the individuals but also for relatives who share the same genetic legacy and the whole society.

Genetic testing for cancer susceptibility should generally be performed only in the context of long-term studies which are designed to measure the medical and psychological effectiveness.

The Ethical Subcommittee in Japanese Society of Familial Tumors is now elaborating the guidelines for the research on genetic testing for familial tumors in order to support the individuals or families who are the subjects of the research on the clinical applications and to protect their human rights.

Current standards for contents and process of informed consent and core elements in obtaining consent for DNA sample storage in medical research were listed up.

Key words: Genetic for cancer susceptibility, Cancer genetics, Genetic counseling, ELSI, Familial tumors
遺伝性腫瘍の易罹患性, 腫瘍遺伝学, 遺伝カウンセリング, 倫理的諸問題,
家族性腫瘍

Reprint requests to:
Dr. Yukiko TSUNEMATSU,
Division of Hematology/Oncology,
National Children's Hospital,
3-35-31 Taishido, Setagaya-ku, Tokyo
154-8509, Japan

別刷請求先:
〒154-8509 東京都世田谷区太子堂 3-35-31
国立小児病院血液腫瘍科 恒松由記子

はじめに

遺伝子診断も日常遭遇する疾患を予知する段階に入り、より正確な診断、治療そして、プライマリーケアにおける予防戦略への有用性が期待されている。

しかし、遺伝子検査により、ヒトの DNA から個人の遺伝的特質を解析し疾患につながる遺伝情報を取得するにあたっては、個人のプライバシー原則に関連して多くの倫理的問題がある。

米国ではヒトゲノムプロジェクトの研究予算の 3～5 %が計画段階から倫理的・法的・社会的問題 ELSI (ethical, legal, social issues または implication) の解決にむけられてきた。遺伝性のがんにおける発病前診断の ELSI は、まず、P53germ-line mutation を持つ家系における ELSI の諸問題を、臨床家、遺伝疫学者、分子生物学者、倫理学者、心理学者、教育学者、行政官、患者代表などが参加する学際的な会議が開かれて討議された。その際、晩期に発病し治療方法のないハンチントン病の遺伝子診断における経験者も会議に参加した。その後、大腸がん、乳がんなどありふれたがんに関連する遺伝子が相次いで発見されて、遺伝子診断の ELSI に関する多数の実践経験が報告されてきた。そこでは、がんの易罹悪性に関する遺伝子診断は現在のところ “academic research environments” の中で行われることが勧告され、臨床的应用については慎重な態度で検討されてきた。

最近になり、アメリカ臨床がん学会 (ASCO) は、「遺伝子検査・診断のカウンセリングの経験が蓄積されてきている。まだ、重要な研究が残されているがすでに検査会社や大学で検査が行われ始めている。」という情勢分析から、ASCO 会員はじめ、がんの臨床と臨床研究に携わる一般医が遺伝子診断を十分理解し行っていくために声明を出した。そして「学会員は遺伝性のがんとその遺伝子診断について、その便益と限界、診断の手法、予防的手段とその適応家族についてよく知るべきである」ことを強調した。

ここでは、家族性腫瘍の研究や診療に際して、またその遺伝子診断に関連した ELSI について解説したい。

I 倫理学とバイオエシックス

医療倫理における基本原理として autonomy, beneficence, nonmaleficence, justice があげられている。ヒポクラテスの時代から、医師は患者のために最善を尽くし (beneficence) 害を与えず (nonmaleficence)

患者は一切を医師に任せる倫理観が続いていた。それが患者の自由意志 (autonomy) が第一番に重要視され、社会的な公正・平等 (justice, equity) が加わった背景には 2 つある。1 つは人体実験を規制するヘルシンキ宣言の流れであり、もう一つはアメリカでの介入的な医科学研究に対する患者の権利運動の高まりの流れであり、バイオエシックスという言葉も 1970 年代にアメリカで生まれた。バイオエシックスは先端医科学技術の急速な発展にともなって出現した新しい問題、たとえば DNA 研究、出生前診断、遺伝相談、臓器移植等に直面して、伝統的な医の倫理の枠組みを越えて他の関連分野の専門や、患者や家族、さらには一般人も組み入れて、共通の価値基準や合意をつくりだそうという試みから始められた。バイオエシックスは単に先端医療についての道徳上・倫理上の価値判断の妥当性の是非を取り扱う応用倫理学にとどまるものではなく、人権運動に根ざした公共政策づくりまでを含む学問の枠組みを越えた概念でここに justice の重要性がでてくる。ヒトのがんへのリスクを個別化して予防する目的を射程にのべた家族性腫瘍の研究ではこのような学際的・政策志向的な倫理課題の立て方が必要である。

倫理にはまた、特殊な職業団体の振舞いの規則を意味する用法があり、種々のガイドラインはこのようなものに当たる。

II familial cancer risk management

家族性腫瘍の臨床では通常の遺伝学で扱う「リスク」や「可能性」の確率論の他にがんの易罹悪性という特殊な概念の正しい把握や一般人口での年齢別累積罹患率や環境的ハイリスク者などの理解が必要である。また、家族性腫瘍は疾患毎に (あるいは各遺伝子毎に) 事情が異なり、発がんリスクにある臓器が異なれば、発症年齢も異なり、遺伝子によって対処の方法が異なるので、カウンセリングプログラムも均一にはならない。また、遺伝子検査の前に身体所見をとってがんがすでに存在するかどうかを確認する必要がある。家族性腫瘍に関わる医師やカウンセラーは問題になっている家族性腫瘍の遺伝学と腫瘍学の他に疫学・医療判断学の知識を充分持つ必要がある。遺伝子診断で陽性になったものをフォローアップしてがんの発生を予防する効果的で経済的に実行可能なプログラムがなければ遺伝子診断の有用性はない。

このようなリスクアセスメントを含むカウンセリングは familial cancer risk management と呼ばれている。表 1 に家族性腫瘍におけるカウンセリングと IC

表1 家族性腫瘍の遺伝カウンセリングとインフォームド・コンセントの説明内容³⁾⁴⁾²²⁾

1. カウンセリングを行う資格：十分に遺伝医学、腫瘍学の知識経験をもつ習熟したカウンセラーによって行われることが望ましい
2. カウンセリングの態度：わかりやすく・患者の身になって・正確に・科学的に行うべきである。患者の心理的状態の観察を十分に行うこと
3. 遺伝カウンセリングの倫理：指示でなく、クライアントの自発性を尊重すること。社会的文化的背景を熟知すること。得られた個人情報を守秘すること
4. 検査前の説明内容：①疾患の本態と重症度、②健康・生命の将来予測、③これから行う検査の意義、研究側面、信頼性と限界、④家族歴に照らし合わせて最新の医学情報でクライアント、子どもやその他の家族の遺伝的状態の診断、浸透率、新生突然変異などの説明を行う、⑤テストの結果心理的に落ち込むことがあることの説明、⑥陽性の場合に医療的なサービスが受けられるか？⑦将来の生命保険加入、雇用や結婚の際などに個人的・社会的烙印を押されることにはならないか？⑧家系内での守秘の限界と葛藤が生ずる可能性、⑨費用について（検査料、今後の検診）、⑩残りの試料の廃棄または利用について
5. 遺伝子診断の前後にカウンセリングを行い、結果については知らないでいる自由があることを確認する
6. 診断結果が得られたあとに再びクライアントの家系に照らし合わせて①遺伝的易罹患性の正確な診断、②浸透率、生命予後の減少の予測、③家系に同一疾患が再発するリスク、④新生突然変異の説明、⑤陰性であっても腫瘍発生のリスクは一般集団と同様であることを説明する
7. 今後の支援体制、フォローアップ期間について誠意をもって説明する
8. がん登録、家系がん登録、DNA バンクへの登録の許可

の核になるものを示した。

Ⅲ 家族性腫瘍の研究や診療に特有の倫理問題

家族性腫瘍における主要な ELSI はプライバシー権と守秘義務すなわち個人情報、特に遺伝情報のコントロール権に関連するものである。プライバシーは通常個人によってコントロールされるものであり、守秘義務とは個人のプライバシーを手中にしている人によってコントロールされる性格のものである。ここでいうプライバシー権とは一人にしておいてもらう権利という消極的なものではなく、他人が自己に関する情報を利用することができる程度を決定する権利を自己が有しているという、積極的な意味合いである。ところが我が国では、がんの告知がなされないことが多いので、家族性腫瘍の検査もすでにがんを発症している個人の検査は本人の同意が得られず家族による代諾が簡単になされる傾向がある。わが国は高度情報化社会でありながらまだ国民の、個人情報保護に対する権利意識が弱くこれを保護する制度が確立されていない。

1. がん登録、DNA データバンクのデータ保護と自己情報へのアクセス権、家系登録ネットワークシステム

家族性腫瘍の研究で今もっとも必要とされていることは、日常診療のレベルで遺伝子検査が用いられているも

のから未知の家族性腫瘍に至るまで大規模な登録が行われ、アカデミックな研究的环境のもとでシステマチックに臨床記録・遺伝疫学的家系解析・予後追跡調査とが DNA 解析と照合されて、わが国におけるがん予防に実際に役に立つ情報が蓄積されることである。

登録の種類によらず登録室ではデータの機密性が厳重に保たなければならない。データバンクに登録された個人の遺伝情報の保護は、個人参加の原則、すなわち自己の情報へのアクセス権に裏打ちされたものでなければならない。すなわち自己に関するデータをいつでも知る権利（アクセス権）はその個人だけにあり、異議があるときには消去・修正・完全化・補正させる権利で、これが重要なプライバシー保護手段である。

2. 研究段階での検体採取

現在では研究段階の遺伝子診断でも IC を行うべきで新薬の治験の場合より厳重であるべきともいわれている。研究の全容と対象者の選定についてわかりやすく説明する必要がある。また、すでに標準化されている検査でも追跡調査研究への参加を依頼することが必至である。

3. 家系内の人間関係

遺伝性疾患における遺伝情報は被検者のみならず家系全体に共有されていることから検査結果を伝えたり、検査の対象を家系内に広げるに当たっては、とくに慎重な配慮が必要である。クライアントとその家族およびその

表 2

DNA のソースとしての試料や検査結果情報は
普通の検査試料とどこが違うか？

- ①DNA (情報) は個人を特定する情報 (源) であるから、これにアクセスする権利、破棄する権利は本来個人にあり、個人の許可なく第3者がアクセスできない
- ②本人がまだ見ぬ未来の予測は本人は知りたくないかもしれないので許可なく取得したり解説すべきでない
- ③検査結果は変更、変動の余地がなく不変である
- ④漏洩すると社会的差別を受け不利益を被る可能性がある
- ⑤遺伝情報は家族全体に還元されるべきであると同時に、家系に共有されているので個人の自律性が阻まれたり、守秘に関する問題を含む

親族に遺伝子検査を行うことが彼らの健康上明らかに有益であると考えられる場合でも、原則としてクライアントから家族および親族に伝えられるようにするべきである。

4. 遺伝子検査を子どもや判断能力のない成人に行う場合

欧州会議バイオエシックス条約草案やアメリカ人類遺伝学会の勧告によると、被検者が未成年者の場合あるいは同意能力がない成人の場合にも能力に応じた IC が必要であることが謳われている。未成年者については、遺伝子検査が成人までに行なわれなければ、得られるであろう利益が得られなくなると認められる場合に限り、検査の実施が認められる。その場合、何歳で誰からどの様に本人に結果を開示するかを決めておかないと、成人に達してもかつての保護者が結果を保持することになる。

5. 保存されている試料からの検査

今まで、多くの遺伝子研究はすでに採取されている DNA ソースとなる試料から行われてきた。しかし、一般市民を含んだ学際的な会議を経て、米国では、DNA ソースは他の材料に比べ、表2に示すように sensitive (取り扱いに注意を要する) であるので、たとえ、保存されているものでも、匿名のサンプル以外は IC が必要であるというコンセンサスが得られた。各施設でのサンプルの余りの利用や、多施設間での利用についても予め IC が必要である。しかし、DNA データバンクを利用した研究のための新しい規制は、遺伝情報の収集・保存・利用にともなって生じる個人のプライバシーと自由への侵害を最小に抑えることが重要であるが、社会的に有用

な遺伝情報の、医学的・疫学的な利用を認めるものでなければならない。

おわりに

家族性腫瘍研究会では遺伝性のがんについても他の遺伝病と共通した部分もあるが、多くの異なった点もあるので遵守すべきガイドラインを別個に作成する必要があると考えて、家族性腫瘍研究会倫理委員会の中に学際的なワーキンググループを作り、ガイドライン作成をすすめている。

家族性腫瘍のマネジメントやリスクアセスメントをおこない家族の QOL を上げ、これをもがん予防への道につなげるためには、バックグラウンドが医師とは異なる遺伝カウンセラーの養成が急務である。今年の夏にわが国で最初の遺伝カウンセリングセミナーが淡路島の津名町で開催される予定である。

参 考 文 献

- 1) Harper, P.: Genetic testing, common diseases and health service provision. *Lancet* 346: 1645~1646, 1995.
- 2) Li, F.P. et al.: Recommendations on predictive testing for germ line p53 mutations among cancer-prone individuals. *J Natl Cancer Inst* 84: 1156~1160, 1992.
- 3) Bowles, B.B. and Garber, J.: Testing and Counseling adults for heritable cancer risk. *JNCI Monographs* No.17 1995. pp115~121.
- 4) American Society of Clinical Oncology: Statement of the American Society of Clinical Oncology. Genetic testing for cancer susceptibility.: *J Clin Oncol* 14 (5): 1730~1736, 1996.
- 5) Beauchamp, T. and Childress, J.: Principles of Biomedical Ethics, 4 th ed.: Oxford University Press: New York.
- 6) Gillon, R.: Ethical Issues in Familial Cancer Management eds. Weber, W. et al CRC Press, Boca Raton, 1995.
- 7) 木村利人: いのちを考える. 日本評論社, 1987.
- 8) エンゲルハルト H.T. 監訳, 加藤尚武・飯田亘之: バイオエシックスの基礎づけ 朝日新聞社 589, 1989.
- 9) 米本昌平: バイオエシックス 講談社現代新書 講談社, 1989.
- 10) Peters, J.A. and Stopfer, J.E.: Role of the genetic

- counselor in familial cancer. *Oncology*. 159~175, 1996.
- 11) 厚生省医務局医事課監訳: アメリカ大統領生命倫理総括レポート. 篠原出版, 1984.
 - 12) 堀部政男: プライバシーと高度情報化社会 (岩波新書) 岩波書店, 1989.
 - 13) Lynch, P.M.: Legal aspects in Familial Cancer Management eds. Weber, W. et al CRC Press 1996.
 - 14) 恒松由記子: Li-Fraumeni 症候群と p53 germ-line mutation. *CRC 3*: 288~300, 1993.
 - 15) ASHG: Statement on informed consent for genetic research. *Amer J Hum Genet* 59: 471~474, 1996.
 - 16) World Health Organization: Guidelines on ethical issues in medical genetics and the provision of genetics services. 1995.
 - 17) Strong, L.C. and Marteau, T.: Evaluating children and adolescents for heritable cancer risk. *JNCI Monographs No.17* 1995. pp 111~113.
 - 18) ASHG/ACMG Report: Points to Consider. Ethical, Legal, and Psychosocial implications of genetic testing in children and adolescents. *Amer J of Hum Genet* 57 (5): 1233~1241, 1995.
 - 19) Pokolski, R.: Genetic information and life insurance. *Nature* 376 (6): 13~14, 1995.
 - 20) Clayton, E.W.: Informed consent for genetic research on stored tissue samples. *JAMA* 274: 1786~1792, 1995.
 - 21) Annas, G.J.: Privacy rules for DNA databanks. *JAMA* 270 (19): 2346~2350.
 - 22) Schnaider, K.A.: Counseling about Cancer: Strategies for Genetic Counselors Graphic Illusions, 1994.

司会 恒松先生, ありがとうございます。遺伝倫理に関する問題をたくさんご指摘いただきましたが, この機会にどうぞディスカッションをお願いしたいと思います。いかがでしょうか。

岡田 いずれも大変納得できるお話ばかりで, 大変ありがとうございます。アメリカでも日本でもそうですが, 今まで遺伝子診断をはじめ, bioethics については, 有識者が集まってかくあるべきだという議論が中心に行われてきました。果たしてそれだけでよいのかという疑問があるわけです。たとえば, 何年前かにアメリカで,

保険会社が主催だったと思いますが, 「あなたが遺伝子を調べて将来癌になるかどうか分かる検査ができたら受けたいか」という調査をしたのですが, その結果, 主催者の予測に反して 8 割から 9 割の方が受けたいと答えたという話があります。そんな話を聞きますと, 一般の方がどう思っているかという意見をもっと採り入れなければならないと思います。世間の倫理的な規範は時代とともに変わっていきますので, それを積極的に組み入れる方法があればもっと良いものができるのではないかと思います。少し前に話題になったクローン人間の研究は, すべきでないという見解が政府あるいは科学者の間から出されていますが, これは人類の存亡に関わる話ですから, 有識者や政治家が考えるべき問題ですが, 遺伝子診断の話は少しニュアンスが違うという気がします。その辺, 日本ではどんな議論があるのでしょうか。

恒松 ガイドライン作成の際の討論参加者の中に被検者といういわば当事者の代表が含まれています。私たちは, 大腸 polyposis の患者をサポートするグループを作ってその中でお話をしたり, アンケート調査をしたりしています。私たちの病院は小児病院なので遺伝性の癌はあまりないのですが, 例えばあったときにそれを受けたいかどうか, 私たちの癌患者さんが入院しますと, 組織だけでなく末梢血を germline を調べるために全員取っているのですが, それに関する informed consent も取っています。私たちは患者や親たちにまず癌は遺伝子病であるというレクチャーを常に行っています。最近癌になりやすい体質を調べる遺伝子検査を子どもにすると, あなたは検査をしたいかどうかというアンケートもしました。その後も癌と遺伝, 癌と遺伝子についてレクチャーをするということを繰り返し行って少なくとも癌の子どもを持つ親の Scientific Literacy を上げるような運動をしています。先生のおっしゃるとおりなのですが, 討論会という場ではなかなかしにくいとは思いますが, もう少し公開の場で, 討論する必要がある, 来年の家族性腫瘍研究会の学術集会では次の日に市民公開討論会をする予定です。

司会 日本で社会的コンセンサスというのは非常に曖昧な概念であると思っているのですが, アメリカではこういう形で集まって積極的にコンセンサスを作っていくというやり方の方でして, 大分日本とは持っていく方が違うんだなと思っていますが, 日本でコンセンサスを根付かせるためにはこういう形で公開シンポジウムでやっていくのがよろしいのでしょうか。

恒松 医療者の方でも本当の意味での informed

consent をして患者さんに説明すれば分かってもらえる訳なので、研究が進まないと言う理由で内緒にしまわないで、そのところを少し詳しく説明する、そのためには医者だけではたりなくて、先ほど相田先生がおっしゃったような遺伝子や遺伝病がしっかり分かるようなカウンセラー、遺伝病の通訳者のような人が必要であると思いました。私たちの病院で、薬学出身の（現在は会社にお勤めの方）に患者会で分かりやすく講義をしてもらいました。遺伝カウンセラーの素質について、心理的な部分が強調されすぎている。むしろ遺伝学や分子生物学などの基礎知識を持っている人が必要である。遺伝カウンセラーのバックグラウンドとして看護婦に Science を専攻した人が加わるというのではないかと思います。

司会 そういう遺伝カウンセラーの役割を果たす方は先生の病院にはいらっしゃるのでしょうか。

恒松 私たちの病院には癌の遺伝病はいないし、国家公務員としてケースワーカーや心理の方もいないのですが、秘書兼カウンセラーというのを各科で作っています。

司会 遺伝カウンセラーというのは是非現実になってほしいと思うのですが、相田先生何かございますか。

相田 カウンセリングに関しては学会でカウンセリン

グの講義を医師を対象に行っているのですが、ほかにも、基礎系の方などが講習を受ける場があればと思います。

恒松 わたしが関連している家族性腫瘍研究会では兵庫医大の宇都宮先生の主催で、癌の遺伝カウンセリングセミナーというタイトルで9月のはじめに行われる予定です。

司会 癌の遺伝子診断とか、遺伝相談などについては今後ますますいろいろな問題が出てくるのではないかとと思うのですが、こういうガイドラインが実際に使われる形になってきているのでしょうか。

恒松 （案）を取ろうという話もあったのですが、もう一年寝かせて、いろいろな問題点を指摘してもらってから、一回アンケートを取ったのですが、やはりまた1年後に案を取ろうかと思っています。（案）を取ってもどんどん改訂していかなければならないので、何年度版という格好でやりたいと思っています。

司会 私たちはまだまだこういうことに十分に attention していないところもあり、今日は大切なことを勉強させていただきました。これをきっかけに議論がさらに深まればと思います。ではこれでシンポジウムを閉じたいと思います。