

第 103 回日本精神神経学会総会

教育講演

精神科臨床における遺伝カウンセリング

尾崎 紀夫 (名古屋大学大学院医学系研究科精神医学分野)

<索引用語: 遺伝カウンセリング, ゲノム, 環境, 心理教育, リエゾン・コンサルテーション医学>

<Key words: genetic counseling, genome, environment, psychoeducation, liaison consultation psychiatry>

はじめに: 遺伝カウンセリングの現状と
精神科医との関わり

かつて、遺伝について話したり、遺伝医学研究を実行することに、精神科医がためらいを感じていた時期があったように思う。当時、「遺伝」は「確率論的な事象」であるにもかかわらず、「決定論的な事象」と誤解され、その結果、「宿命を明らかにしてどうなるのか」と考えられていたのではないだろうか。

その後、ヒトゲノムシーケンスの解読が進み、遺伝医学はゲノム医学へと様相を新たにした。その結果、遺伝医学研究の主たる対象は単一遺伝子疾患であったが、現在、ゲノム医学の研究対象は遺伝因と環境因の双方が発症に関与する多因子疾患へと広がっている¹⁾。このゲノム医学の発展とともに、それがもたらす社会への影響を考慮した対策が重要視され²⁾、アメリカ合衆国政府はヒトゲノム解析予算の3~5%を倫理・法・社会問題の解決にあてており、中でも、遺伝カウンセリング制度の充実が特筆すべきものである。

この遺伝カウンセリングの重要性を、今から30年以上前の1975年に、アメリカ人類遺伝学会

は認識していた(表1)³⁾。この古典的な定義は現在も通用するものだが、表現を変えると、遺伝カウンセリングとは「患者、家族に対し、ゲノム医学の正確な情報を伝えることによって、彼らの問題理解を促し、それに基づいたクライアント自身の判断による決定を支え、加えて不安や精神的困難に対して援助する医療行為」と言えよう。

現在、遺伝カウンセリングの必要性が増してい

表1 遺伝カウンセリングの定義 (アメリカ人類遺伝学会, 1975)

- ・ 患者自身や家族が以下のことをできるように援助
- 1. 診断結果、及びその疾患の経過、可能な治療方法など医学的事実の理解
- 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に関する理解
 - 疾患の再発リスクがある場合、対処方法としてどのような選択肢があるかを理解
 - 再発リスクと家族の考えに基づき、その家族にとって最適と思われる行動を選択し、そしてその決断に沿って実際に行動すること
 - 疾患遺伝子を持つ家族が発症した場合、および疾患の再発リスクがある場合、できうる限り最良の調整を行うこと

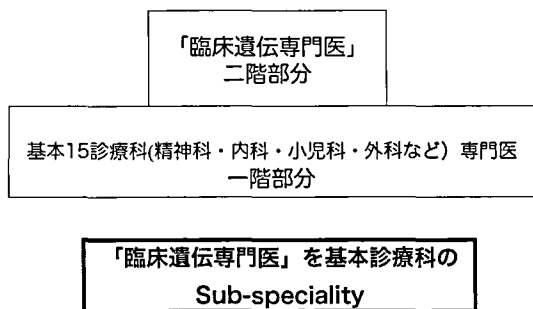


図1 「臨床遺伝専門医」の位置付け

る背景に、以下の状況が考えられる。第一に、ゲノム医学情報が拡大するとともに、インターネット等には多様な情報が氾濫し、患者、家族は容易に情報を得ることができる様になっている。さらに、患者主体の医療やインフォームドコンセントを重視する方向から、医療機関でゲノム医学情報を得る機会も増えている。この様に、患者、家族は様々な形で情報を得る機会が増えたが、彼らが得る情報の中には、不正確である場合や誤っているものも多い。また、たとえ正しい情報を得ていても、その情報の意味を正しく理解して役立てることは容易ではない。すなわち、情報量の増加によって、患者、家族は不安や精神的困難に陥る可能性が増していると言える。

本邦においては、残念なことに、正確なゲノム医学情報を伝え、十分な理解を促すべき遺伝カウンセリング体制に関して、以下に紹介するアメリカと比較して、十分と言えないのが現状である。

アメリカの遺伝カウンセリング体制は、約1000人の遺伝医学専門医以外に、国家資格として認定された非医師の遺伝カウンセラー（修士課程で専門教育を受け認定試験に合格）が2000人以上、遺伝看護師が約400人いるという人的構成である。一方、日本は、日本人類遺伝学会及び日本遺伝カウンセリング学会が共同して認定している臨床遺伝専門医が603名（2006年1月現在）おり、人口比を考えるとアメリカにひけをとらないが、非医師の遺伝カウンセラーは2006年から

試験制度が開始され、漸く10名が認められた段階であり、遺伝看護師にあたるものもほとんどいない。したがって、我が国の患者、家族が正確なゲノム医学情報を得ることができず混乱していても、それを支援する人的体制が不備な状況もあり、精神医学的な問題に発展することもある。

また、遺伝カウンセリングの対象となる疾患は臨床各科に跨っている上に、対象が多因子疾患へと拡大しつつあり、臨床遺伝専門医と言えども各分野を網羅したゲノム医学情報に通暁することは不可能である。この様な状況を反映し、「臨床遺伝専門医は精神科等、各基本診療科専門医を基礎においた、sub-specialityとして捉えるべきである」と位置づけられている（図1）。したがって、精神科を含む各基本診療科専門医を持った上で、遺伝専門医を有する医師が各科バランス良く存在することが必要である。

以上の背景をもとにして、我々精神科医が遺伝カウンセリングに関わる機会も増えている。

第一に、精神科以外の領域で行われている遺伝カウンセリングに、精神科医が、遺伝医療スタッフや一般科の医療スタッフと連携を取って患者に対応する場合がある。例えば、患者、家族にうつ病が生じ、「コンサルテーション・リエゾン精神医療」の一環として、精神科医がうつ病の治療に関わる機会である。

また、精神科医が対象としてきた精神疾患の中で、アルツハイマー型認知症に関しては、単一遺伝子疾患としての家族性アルツハイマー型認知症が含まれることや、多因子疾患であるもののアポリポ蛋白E（APOE）の遺伝子多型が発症に関連することが明らかになり、これらのゲノム情報を扱うことも必要になっている。

さらに、筆者は、精神科患者自身や、その家族から養育や遺伝と精神障害の関係性に関する相談を打ち明けられることがしばしばある。つい先頃も、統合失調症を発症した患者の妻から、「子どもがいるのですが、この病気は遺伝するのでしょうか？」という相談を受けた。多くの精神障害は多因子疾患であるにもかかわらず、「遺伝で決まる

病気]、「親の育て方で決まる病気」といった誤解や偏見が流布され、本人や家族が苦しんでいる場合も多いことを踏まえると、精神障害に関する正確な情報に基づき治療の対応を行う「一般精神科臨床における遺伝カウンセリング」を、全ての精神科医が実行できることが必要であろう。

そこで、本論では、「一般医療における遺伝カウンセリング」に精神科医がどの様に関わるのか、といった点に触れながら、「一般精神科臨床における遺伝カウンセリング」にも言及し、精神科医に必要な遺伝カウンセリングに関する情報について、まとめておくことにする。

なお、症例に関しては、プライバシー保護のため、本論の主旨を損なわない範囲で省略等を加えたものであることをお断りしておく。

遺伝医療スタッフとの連携：

コンサルテーション・リエゾン精神医学の一環

一般医療において遺伝カウンセリングを必要とするケースの中には、すでに精神障害を持っている場合や、ストレスフルな状況下で精神障害が発症する場合（あるいは発症する可能性が高い場合）があり、いずれも精神科医が遺伝医療スタッフと連携して、コンサルテーション・リエゾン精神医学の実践にあたることになる。実際、ハンチントン病の発症前診断に関するガイドラインには、遺伝カウンセリングに関してグループで対応することを必須としているが、そのグループには遺伝医療の専門家や神経内科医に加えて、精神科医が参加すべきことが明記されている¹⁾。

そこで、以下、症例を紹介しながら、この様な場合における精神科医の役割を考えてみたい。

- ・うつ病の治療経過中に息子がミトコンドリア脳筋症を発症した症例

症例：45歳男性、X氏。

A社内の異動により支店から本店へX氏の勤務先が移ったが、実母がくも膜下出血の後遺症で家族による介護を必要とするため単身赴任となった。単身赴任中、業務上の突発事故対応に関わる

負荷が重なり、不眠、抑うつ気分、意欲の低下が出現。精神科受診の結果、うつ病と診断され二ヶ月の休務となった。復職後の経過は順調であったが、X氏の息子（18歳）が突然、視野狭窄とふらつきを訴え、けいれん発作も生じ、B病院受診。DNA検査によりミトコンドリア脳筋症と診断された。主治医からは、予後に関して、今後、認知面でも運動面でも障害が生じる可能性があるが、原因療法はなく対処療法しかないとの説明を受けた。この主治医からの説明を聞いて、X氏、妻とも強いショックを受け、不眠等の症状が再燃し始めていた。X氏はA社内の保健師と相談の上で、A社の産業精神衛生管理医である筆者のもとに来談した。X氏からは「この病気は母方から伝わると息子の主治医に聞いたが、自分の知っている限り妻の家系にこの様な病気のものはいない。本当にその様な病気なのだろうか？」との質問があり、以下の情報を提供した。

提供した情報

ミトコンドリア脳筋症に関する一般的な情報を再確認すると同時に、ミトコンドリア脳筋症は母系性遺伝をとること、さらにミトコンドリアゲノムの異常を持っていても、症状が出ない人もいる場合があること、を伝えた（下記の注釈参照）。

注釈：ミトコンドリア遺伝について（図2）

ミトコンドリアは卵子に豊富だが、精子には乏しく、男性がmtDNAを子に伝えることはない。mtDNAは通常すべてが同質（ホモプラスミー）であるが、変異が生じると、通常型mtDNAと変異型mtDNAが同一細胞内に混在する、ヘテロプラスミーをとる。変異型mtDNAの頻度が当初低い場合でも、次世代に伝達され、頻度が高くなる場合がある。また、変異型mtDNAを持つ女性は様々な頻度の変異を子に伝える可能性があり、結果として、同胞間でも臨床症状の重症度に違いを引き起こす可能性がある。したがって、他の家族におけるミトコンドリア異常症再発危険率の推定は困難である。さらに、細胞によっても、臓器によっても変異型mtDNAを含む割合が異なるので、臨床症状は多様な形式をとる。

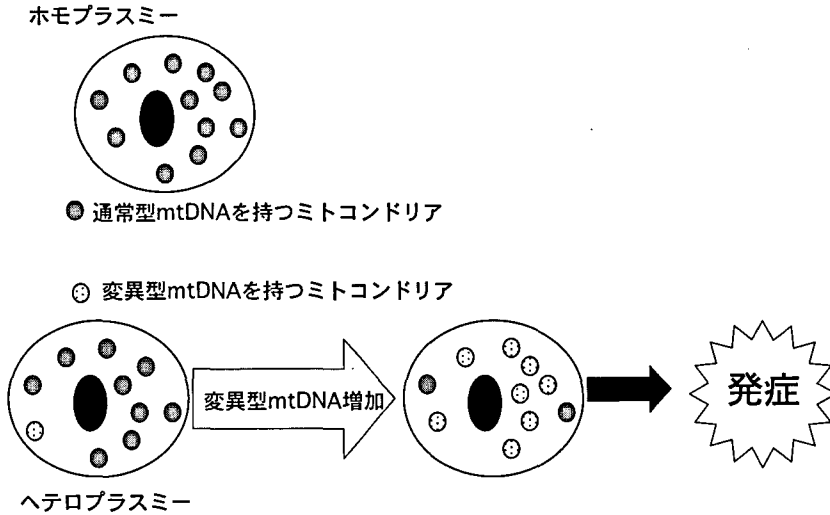


図2 ミトコンドリア遺伝について

その後の対応

ミトコンドリア遺伝が複雑で理解しづらく、「母系遺伝」という言葉にX氏の妻が動揺していることが推測されたので、あらためてX氏と妻が遺伝カウンセリングを受けることが必要と判断した。そこで、遺伝カウンセリングに関して説明し、X氏の同意を得た上でC大学の遺伝診療部門に連絡を取り、紹介した。

X氏と妻の二人でC大学遺伝診療部門において遺伝カウンセリングを受けた。その後、「妻と共に、本疾患を理解した上で、私たち二人で、長男を支えて行くことにした」とX氏は語っていた。また、単身赴任で、週末だけ地元に戻るという状況には困難があるため、X氏の同意のもと、上司とも面談し、地元の支店への再異動を依頼し、再異動となった。

遺伝医療スタッフとのコンサルテーション・リエゾンについて

「肉親が重篤な疾患に罹患する」という心理的誘因によってうつ病等の精神疾患が発症する症例に遭遇することは決してまれではない。X氏のように近親者が遺伝カウンセリングの対象となる

疾患に罹患し、その結果、精神疾患が発症したり、もともと持っていた精神疾患の経過に影響を与える場合がある。したがって、我々精神科医も、遺伝カウンセリングの対象となる疾患をある程度理解した上で、遺伝医療の専門家と連携することが必要となる。X氏の家族が、遺伝カウンセリングを熱心に行っているC大学の近隣に居住しており、遺伝医療スタッフとの協力によって対処できた症例である。

本症例以外で、遺伝医療スタッフとの連携を取った症例としては、例えば、性同一性障害(GID)として精神科医が関わっていたケースに関して、GIDの確定診断のため性染色体検査を行ったところ、染色体異常が見つかることが何度かあった。その際、性分化を専門とする遺伝医療の専門家にコンサルトして、検出された染色体異常の意味を確認しながら、対応することが必要となった。

また、虐待児童への対応をしている中で、常染色体劣性遺伝性疾患の児童が母親から虐待を受けていたケースがあった。このケースは、父親から「お前の血筋が悪いからこんなことになった」とののしられた母親が児童に対する虐待に至ったケ

表2 身体疾患患者に対する精神療法的配慮

身体疾患を持った状況に関する認知 (否定的認知) に 焦点をあてて
— 身体疾患に対する感情 (不安・恐怖) 表現を促す ・ 共感 (validation of perception) 的態度で
— 心理的教育的側面: 現在の身体的状況や今後の治療・ 検査によって引き起こされる身体状態や情緒的 反応を伝える ・ 共感的態度で一般化を
— ストレスとなっている未解決の問題 (家庭内, 職場 での問題) を検討
— 過去の (医療) 体験との関連で, 現在の置かれた状 況を検討する
— 否定的認知に基づく捉え方から, 身体疾患を捉え直す 方向へ
— 障害には必要なサポートを得, 残された機能は発揮 する方向へ

ースで, 遺伝医療スタッフと連携を取り, 児童の両親に対する遺伝カウンセリングを実施することになった。

遺伝カウンセリングの周辺で生じる精神医学的問題に対処するためには, 遺伝医療の専門家と精神科医の協力関係を構築することが必須であるが, その際, 精神科医は, 身体疾患患者一般に対する精神療法的配慮に準ずる点に留意することが必要であろう¹¹⁾。

すなわち, 遺伝カウンセリングの対象となる患者・家族は, 往々にして抑うつ的になり, 否定的認知が前景化し, その結果, 身体疾患とそれを取り巻く状況を否定的に捉えていることが多い。彼らへの対応の第一歩は, 最も心配し不安になっている身体疾患に関する感情の表出を促し, 患者・家族の体験や感じ方を聞くことである。治療者は彼らの体験や感じ方を受け, 「この様な状況であれば, この様な感情を抱くことも無理のないことであること (validation of perception)」を伝える。また, 身体疾患や今後の治療・検査によって引き起こされる身体状況や情緒的反応を伝えるが, この際も, 共感的に一般化しながら伝えることが重要である。

この「validation of perception」という概念は,

近年, 精神療法の分野で使われており, 「患者の体験や感情をそれと認めて肯定する。患者の感情体験の中で『なるほど』, 『無理もない』と治療者の心の中に感じられたもの, つまり共感できた事柄について, その正当性を治療者が認めて患者に伝える」ことを意味している。その結果, 患者の適応的な側面を支持強化することを企図した精神療法的配慮である⁹⁾。治療者が, この様に「なるほど」, 「無理もない」と思えるには, 治療者自身もゲノム情報を含む身体, 脳, 心理社会的側面といった多様な引き出しを持つことが必要ではないだろうか。

さて, 身体疾患に関する話題を中心にしながら患者との関係性の構築がある程度進んだ後に, 身体疾患以外に負荷となっている問題の整理を行い, 過去の医療における体験が現在受けている医療上の体験に影響を与えている可能性も患者と確認する。

以上の過程を経る中で, 患者が否定的に捉えてきた身体疾患を新たな視点で捉え直し, 自らの障害を認めて, 必要なサポートを得ながら, 残されている機能が発揮できる方向で取り組むことが重要である (表2)。

一方, 筆者が遺伝医療の専門家と連携をして感じる危惧は, 「患者・家族の自己決定を重んじる」を前提として遺伝カウンセリングが行われていることに由来するのか, 患者・家族にうつ病等の精神障害が生じている可能性を顧慮していない場合が見受けられる点である。精神科医は, 「患者の状態を評価し, 現在の状態に見合った問題から解決できるように手助けする」ということを基本にしているが, 一般の遺伝カウンセリングでは, 患者・家族の評価は行わないのが原則の様である。遺伝カウンセリングの対象となる患者・家族の評価や, 精神障害を伴っている場合の対応については, 今後, 精神科医の関わりが一層必要な分野ではないだろうか?

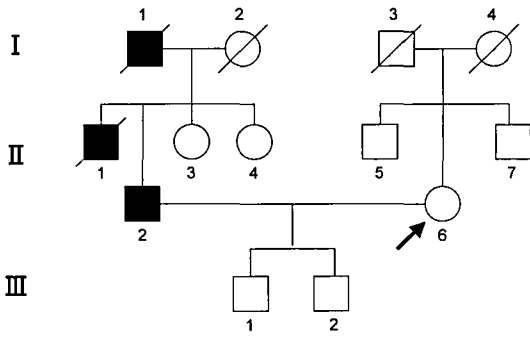


図3 家族内発症アルツハイマー型認知症の家系図

ゲノム研究の進展により生じている

アルツハイマー病の遺伝カウンセリング

精神障害の中でも、アルツハイマー病には単一遺伝子疾患であることが判明して「遺伝子診断」も可能になっている場合がある。また、多因子疾患である孤発例もAPOEの遺伝子多型が発症関連因子であることが確定している⁴⁾。

その結果、「遺伝子診断」を希望するケースや、自分自身のAPOE遺伝子多型の結果を知ったために混乱しているケースも見受けられ、精神科医が遺伝カウンセリングを行うべき場面が生じている。

- ・家族内発症アルツハイマー病の夫を持つ妻から、息子の遺伝子診断の適否に関する相談を受けた症例

症例：54歳女性、Y氏。

夫は会社勤務を精励してきたが、56歳頃から物忘れが目立つようになった。会社でも些細な間違いを繰り返していたようだが、Y氏自身も夫が家庭内で物忘れをよくすることに気づく様になった。会社の上司の薦めもあり、Y氏とともに夫は病院を受診し、若年性アルツハイマー病との診断が下った。その後、2年の間に夫の認知症は進行し、排尿、排便の介護も必要となり、家庭内での介護にY氏も限界を感じていた。夫の家族には、夫の兄や父親が同じように50歳代から60歳代前半で発症しており、「遺伝性があるのでは

ないか」とY氏は思っている。「自分には、息子が二人おり、彼らも同じ病気になるかもしれないと思うと心配で仕方ない」と、夫の主治医に相談したところ、著者に相談するように言われY氏だけで受診した。

提供した情報

アルツハイマー病の中には、家族性に発症する遺伝性のタイプがある。60歳以下で発症する若年性アルツハイマー病の約10%がこの様な遺伝性であり、そのうちの約70%が、現在の遺伝子診断が可能ではないかと考えられている⁴⁾。したがって、若年発症型アルツハイマー病であっても、遺伝性でないものがほとんどであり、たとえ家族内発症していると言っても、全例遺伝子が確定できるものではない。また、現在、この様な家族性アルツハイマー病の遺伝子診断をしても、何らかの予防法など対策が講じられるわけではない。さらに、遺伝性の若年性アルツハイマー病であることがわかった場合には、本人たちのみならず、多くの家族にも同じ疾患を共有している可能性がわかることになる。その結果、家族の中には検査そのものに対して強い不安を感じる者が出る場合がある。この様な遺伝性アルツハイマー病の現状をY氏に伝え、しばらく自宅を考えてからY氏に再受診してもらうことにした。1週後に受診した時点では、「今、遺伝子診断しても本人たちに得ることがないなら、今回はやめることにしました」とY氏は語っていた。

本例に関する考察

本例に関して聴取し得た家族歴(図3)からすると、常染色体優性遺伝形式の遺伝性アルツハイマー病の可能性が高く、Presenilin (PS) 1, 2やAmyloid beta-Protein Precursor (APP)を対象にした遺伝子診断によって診断が確定する可能性もある。しかしながら、遺伝性アルツハイマー病のように現時点で診断した結果が患者・家族にとって何らかの利益をもたらす可能性が乏しい場合、発症前診断については慎重な態度が必要である。例えば、遺伝性アルツハイマー病と同様に発症年齢が遅く、現時点で発症前診断が治療上の

表3 APOE ϵ 4 の陽性適中率

- ・アルツハイマー病 (AD) の生涯発症率を 3% と仮定し、10000 人の集団を考える (ϵ 4 陽性: AD 40%, Con 10%)

	AD 患者	健常者	合計
全体	300	9700	10000
ϵ 4 陽性	120	970	1090
ϵ 4 陰性	180	8730	8910

- ・ ϵ 4 陽性で AD 発症する確率は $120/1090 = 11\%$
- ・一般の AD 発症率が 3%, 陰性の場合には約 2% であるのと比べ、頻度は高くなるが、約 9 割の人は発症しない。

利益に結びつかないハンチントン病の場合は、国際ハンチントン病学会と国際神経内科学会から発症前遺伝子診断に関するガイドラインが発表されている¹⁾。その中には、遺伝カウンセリング体制が十分に整っている上で、遺伝子診断が「現段階では発症年齢、経過、治療方針に関する有益な情報に結びつかず、臨床上の確定診断にも結びつかない」といった限界を明確化すること、家系内の罹患者の遺伝子型が明確化されている場合に限ること、といった内容であり、遺伝性アルツハイマー病においても適応される部分が多い。

特に、遺伝子検査は「家系内の罹患者の遺伝子型が明確化されている場合に限る」という点に関して補足しておく。PS1 が遺伝性アルツハイマー病の原因遺伝子のうち約 60% と、最も大きな割合を占めているが、PS1 において同定された遺伝子多型は多様である。したがって、病因論的な意義を持つ遺伝子多型が家系内の罹患者で確認されていない場合は、未発症者の PS1 に何らかの多型が同定されても病因論的な意味づけは困難である⁶⁾。

孤発例アルツハイマー病における APOE 遺伝子多型の意義

近年、一般診療の中でも、治療上有用な遺伝子検査が組み入れられつつある。例えば、冠動脈疾患の相対危険度が APOE 遺伝子多型で予測され、治療的介入に有用であることが実証されている。

ところが、APOE 遺伝子多型は、孤発性アルツハイマー病の発症関連遺伝子であることも立証されている。この様な一遺伝子の現象が、多様な臓器の表現型に影響を与える現象を pleiotropy と称するが、この pleiotropy は決してまれなことではない。

APOE 遺伝子多型を冠動脈疾患のリスク同定に使うことがアメリカでは日常的に行われつつあり¹⁰⁾、今後、日本でも汎用される可能性が高い。しかし、冠動脈疾患の予防のために知り得た APOE 遺伝子多型が、アルツハイマー病の発症と関連するということを患者が知ることになり、十分なゲノム医学情報が提供されなければ、患者にとって不安の材料になってしまう。

冠動脈疾患とは無関係に、アルツハイマー病の発症関連遺伝子として APOE 遺伝子多型を知り得るケースも生じている。しかし、APOE 遺伝子多型の情報を知った彼らに、その意味をきちんと伝える、遺伝カウンセリングは十分になされていない。ここで、この APOE 遺伝子多型が、アルツハイマー病発症予測にどれほどの価値を持っているかを確認しておくことにする。

アルツハイマー病の多くは家族性ではなく孤発性である。孤発性アルツハイマー病患者の 40% は、APOE 遺伝子多型の ϵ 4 が陽性であるが、健常群では 10% が陽性であり、 ϵ 4 が孤発性アルツハイマー病の危険因子であることが判明している。 ϵ 4 の頻度の差異ではなく、臨床的に有用な情報 (あるいは患者が知りたい情報) は、現在アルツハイマー病を発症していないが ϵ 4 陽性である場合に、将来アルツハイマー病が発症する確率 (陽性適中率) が判明することである。

そこで、アルツハイマー病の生涯発症率を 3% と仮定し、人口 10000 人の集団を想定して、陽性適中率を計算してみよう (表 3)。

生涯発症率が 3% なので、全 10000 人のうち 300 人がアルツハイマー病患者、残り 9700 人が健常となる。 ϵ 4 陽性がアルツハイマー病患者では 40% なので、120 人、残り 180 人が陰性である。一方、 ϵ 4 陽性が健常では 10% なので、970

人、残り 8730 人が陰性である。

結果的に、ε4 陽性でアルツハイマー病を発症する確率（陽性的中率）は 11 % である。一般のアルツハイマー病発症率の 3 %、陰性の場合の 2 % と比較すると高いが、89 % は発症しないことになる。

一部メディアは、遺伝子検査の「有用性」を過大評価する場合や、検査結果を知ることで不安になる場合を想定せず単純化した報道を行う場合が見られる。さらに、アメリカでは遺伝子検査キットの直接販売すら行われているのが現状である。APOE 遺伝子多型の同定は技術的には簡便なだけに、今後、本邦でも本遺伝子多型が汎用される場合も予測される。しかし、遺伝子多型の同定前も、その検査結果判明後も、その正確な意味づけを患者に伝える遺伝子カウンセリングを抜きにした使用は控えるべきであろう。ちなみにアメリカでは APOE 遺伝子多型のアルツハイマー病に関する陽性適中率の低さから、一般に行うべきではないとの勧告が出されている²⁾。しかし、冠動脈疾患における有用性から予想外の情報として知り得てしまう患者も出た場合、我々精神科医も対応にあたる必要性があらう。

統合失調症に関する遺伝カウンセリング

統合失調症の家族から、しばしば受ける質問は、「この病気は遺伝で起こる病気でしょうか?」、 「親戚から母である私の育て方が悪いから息子がこの病気になったと言われますが、育て方が悪くて病気になったのでしょうか?」といった質問である。すなわち、統合失調症の発症原因に関する、「極端な遺伝因論」と「極端な環境因論」に、患者の家族は悩んでいるのである。

我々、精神科医は日常診療の中で、これらの誤った発症原因論について、正確な情報を提供することが責務と考える。以下、両親の近親婚と統合失調症発症に関して行った遺伝カウンセリングについて紹介して、考察を加える。

・両親の血族結婚と長男の統合失調症発症との因果関係に関する遺伝カウンセリング
症例：56 歳女性、Z 氏。

律儀で几帳面だが、やや神経質なところがある。1 年前に退職した 61 歳の夫と、長男の三人暮らし。夫は頑固で、長男の統合失調症に関する理解が乏しいところが Z 氏にとっては不満である。

Z 氏の長男（相談時 29 歳）は 21 歳発症の妄想型統合失調症。長男は、発症当初は服薬アドヒアランスも悪く、再発と軽快を繰り返していたが、最近では継続的な服薬により幻覚や妄想は概ね消退している。しかし、意欲発動性の低下が著しく、継続的な就労はできず、社会技能訓練には参加できるものの社会復帰の目途は立っていない。Z 氏自身の血族結婚と長男の統合失調症発症との因果関係に関して、Z 氏は長期間悩んできたことを長男の主治医である著者に打ち明けた。Z 氏は、この様な陰性症状も統合失調症が引き起こす症状として捉えてはいるものの、「長男のふがいなさ」には心を痛めている。長男の姿を見るにつけ、「どうしてこの様な病気になったのか。自分と夫が従兄弟同士であるのに結婚したからなのか」と、長い間、Z 氏は考え悩んできた。

提供した情報

統合失調症は「遺伝で決まる病気」という誤解があるが、本疾患が単一遺伝子疾患ではなく多因子疾患であることを説明。健康な従兄弟同士が結婚することによって、疾患が生じる可能性が高くなる単一遺伝子疾患（従兄弟婚でリスクが上がると思われるなら、常染色体劣性遺伝形式）ではない。多因子疾患すなわち、多数の遺伝的因子と環境的因子が重なりあって生じる疾患であり、一つの因子が発症の原因となるものではない。

その後の経過

統合失調症の幻覚・妄想といった陽性症状はある程度改善が見られたものの、意欲発動性の低下等の陰性症状によって社会復帰が果たせない長男の様子を見て、Z 氏は自責的になり、一般的な「統合失調症は遺伝性」との偏見と相まって、自らの婚姻形態へと理屈づけさせる結果となった。

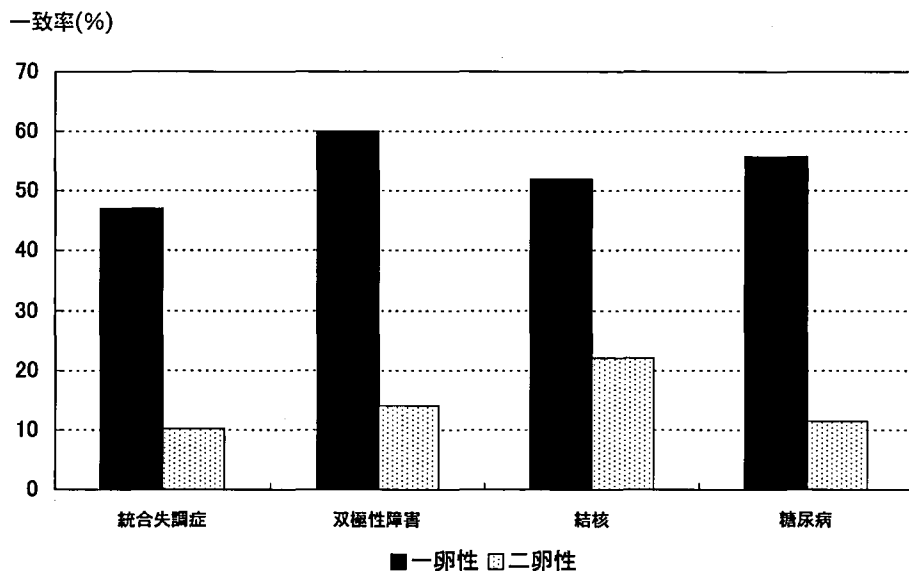


図4 統合失調症等の双生児研究の結果

しかしながら、「統合失調症の多因子性」を理解した上で、長男を支持することを約束してくれた。その後、長男の外来通院中にほとんど毎回Z氏は付き添っており、家庭内での治療協力者として機能している。

本症例に関する考察

統合失調症に関する偏見の中で、「遺伝で決まる病気(単一遺伝子疾患)」との偏見は未だに根強く、そのことを、統合失調症を持つ家族が悩みに思っていることは多い。本症例においては、両親が近親婚であった場合には、自分たちの婚姻と長男の統合失調症発症の因果関係に関して永年悩んでいた様子で、統合失調症に関する偏見・誤解の解消が必要であることを改めて痛感したケースである。

ある疾患に関して、一卵性双生児(MZ:遺伝子は100%共有)と二卵性双生児(DZ:遺伝子の50%を共有)の発症一致率を比較し、遺伝と環境がどのようにその疾患の発症に寄与しているかを検証するのが「双生児研究」である。図4は統合失調症を含むいくつかの疾患に関して、双生児間の発症一致率を比較したものである。ここに

挙げた疾患は、いずれもMZがDZより発症一致率が高いが、MZの場合も一致率は100%ではない。すなわち統合失調症を含むこれらの疾患は、遺伝だけで決まる単一遺伝子疾患ではなく、遺伝と環境の両方が発症に関与している多因子疾患であることを示している。

一般人にとって、糖尿病は食事などの生活習慣、すなわち環境因が関係しているとの考え方が一般的な疾患だが、糖尿病のMZ、DZの一致率は統合失調症や双極性障害に近似している。さらに着目すべきは、感染症である結核の双生児一致率もまた、統合失調症などに近似している点である。結核は、誰しも結核菌が原因であると考えており、遺伝性疾患とは思っていない。しかし、結核菌に曝された人間のうち、結核が発症するものは限られている。双生児研究の結果から、結核にとどまらず様々な感染症(例えばピロリ菌など)の発症にも遺伝因子が関係していることが示されている。さらに、感染症の発症には、疲労や体調不良などの免疫力低下を来す発症直前の環境要素も直接的な原因ではなく「きっかけ」として寄与している

表4 優生保護法（1948年～1996年）

- ・第1条：優生上の見地から不良な子孫の出生を防止し、母性の生命健康を保護
- ・第3条：医師は以下に該当する場合、本人の同意並びに配偶者の同意を得て優生手術を実施可能。但し、未成年者、精神病患者又は精神薄弱者についてはその限りでない
 1. 本人もしくは配偶者が遺伝性精神病質、遺伝性身体疾患もしくは遺伝性奇形、又は配偶者が精神病もしくは精神薄弱を有す
 2. 本人又は配偶者の4親等以内の血族関係にある者が、遺伝性精神病、遺伝性精神病質、遺伝性身体疾患もしくは遺伝性奇形を有す
- ・第14条 医師は以下に該当する場合、本人の同意並びに配偶者の同意を得て人工妊娠中絶を実施可能
 1. 本人又は配偶者が精神病、精神薄弱、精神病質、遺伝性疾患又は遺伝性奇形を有す
 2. 本人又は配偶者の4親等以内の血族関係にある者が遺伝性精神病、遺伝性精神薄弱、遺伝性精神病質、遺伝性身体疾患又は遺伝性奇形を有す

と思われる。このような結核（ないし感染症）の発症を例にとると、多様な環境因子と遺伝因子が関与して多因子疾患が発症に至る過程を一般の方にも説明しやすい。

また、「親の育て方で統合失調症が発症する」という極端な環境因論で苦しんでいる家族からの相談も多い。この養育環境と統合失調症発症の因果関係が存在しないことは養子研究によって明らかにされている。すなわち、デンマークで、1923年から1947年の間に生後すぐに養子に出された5438名の集団をもとにした長期にわたる追跡調査の結果によれば、養育環境を統合失調症患者と共有している「統合失調症患者の養子先親族」には統合失調症の発症率が低いことが報告されている⁸⁾。

最後に

本論で述べたように、遺伝カウンセリングに関わる様々な機会は、精神科臨床医にとっても数多い。とりわけ、精神障害に関しては極端な遺伝因論や環境因論が流布されていることも多く、それを解消しつつ、患者、家族を支えることは精神科

医にとって、重要な臨床活動である。

精神障害に関する誤った遺伝因論とそれに基づく優生思想は、1996年に母体保護法施行まで実施されていた優生保護法において端的に表現されていたと言える（表4）。中でも、「精神病患者又は精神薄弱者」であれば、本人の同意がなくとも優生手術が可能であると規定した条文は、言語道断と言わざるを得ない。また、「遺伝性精神病」、「遺伝性精神病質」という表現が使われているが、これが一体どの疾患を指すか、「遺伝性」とは何を意味するかも明らかではない。さらに、「4親等以内」という言葉が使われているが、「親等」というのはあくまで法律用語であり、医学的にゲノムの共有度を表現している言葉ではなく、本来なら「第4度親族（近親）」という表現でなければならない。ここにも、優生保護法の不正確さが表現されている様に思われる。

この様な、誤った法が1996年まで日本で使われていたことに驚きを禁じ得ない。約10年が経過したとは言え、その影響が一般にはまだ強く残っていることを念頭に置き、できるだけ多くの精神科医が遺伝カウンセリングに関心を持ち、遺伝医療の専門スタッフとの連携を取りながら、精神医療の分野でも積極的に関わっていただきたいと思う。

さらに、統合失調症¹³⁾やうつ病¹²⁾の病態を解明し、精神障害に関する正しい理解を進め、新たな治療法を見出すことを企図した研究に、より多くの精神科医が参画することを願う次第である。

文 献

1) Guidelines for the molecular genetics predictive test in Huntington's disease. International Huntington Association (IHA) and the World Federation of Neurology (WFN) Research Group on Huntington's Chorea. Neurology, 44; 1533-1536, 1994

2) Statement on use of apolipoprotein E testing for Alzheimer disease. American College of Medical Genetics/American Society of Human Genetics Working Group on ApoE and Alzheimer disease. JAMA, 274: 1627-1629, 1995

- 3) AdHocCommitteeonGeneticCounseling : Genetic counseling. *Am J Hum Genet*, 27 ; 240-242, 1975
- 4) Campion, D., Dumanchin, C., Hannequin, D., et al. : Early-onset autosomal dominant Alzheimer disease : prevalence, genetic heterogeneity, and mutation spectrum. *Am J Hum Genet*, 65 ; 664-670, 1999
- 5) Collins, F.S., Green, E.D., Guttmacher, A.E., et al. : A vision for the future of genomics research. *Nature*, 422 ; 835-847, 2003
- 6) Croes, E.A., Dermaut, B., van Der Cammen, T. J., et al. : Genetic testing should not be advocated as a diagnostic tool in familial forms of dementia. *Am J Hum Genet*, 67 ; 1033-1035, 2000
- 7) Guttmacher, A.E., Collins, F.S. : Genomic medicine—a primer. *The New Engl J Med*, 347 ; 1512-1520, 2002
- 8) Kety, S.S., Wender, P.H., Jacobsen, B., et al. : Mental illness in the biological and adoptive relatives of schizophrenic adoptees. Replication of the Copenhagen Study in the rest of Denmark. *Archi Gen Psychiatry*, 51 ; 442-455, 1994
- 9) 木村哲也 : 個人精神療法の実際。境界性パーソナリティ障害の精神療法 (成田善弘編)。金剛出版, 東京, p. 117-157, 2006
- 10) McMahon W.M., Baty, B.J., Botkin, J. : Genetic counseling and ethical issues for autism. *Am J Med Genet*, 142 ; 52-57, 2006
- 11) 尾崎紀夫 : コンサルテーション・リエゾン精神医療の実際。精神経誌, 105 ; 1431-1436, 2003
- 12) 尾崎紀夫 : 遺伝と環境がうつ病において果たす役割 : ゲノム医学によるうつ病克服を目指して。脳と精神の医学, 15 ; 38-44, 2004
- 13) 尾崎紀夫, 池田 匡, 高橋長秀 : 統合失調症の分子病態解明に向けた研究の動向。臨床精神医学, 36 ; 25-31, 2007
-