

細分課題3.

臨床遺伝学資料の蓄積と保存

和歌山県立医大

半田順俊

研究目的

資料の蓄積と保存は自然科学のみならず、あらゆる学問、文化の基盤であり、技術発展の基礎である。わが国では一般にこのことが軽視され、大学などでも資料の保存は決して積極的には行なわれていない。そして、それは単なる経済的理由によるだけでもない。成功、失敗とにかくわらず、科学技術にかゝわる経験の蓄積が、1950年代、1960年代の科学技術の世界的な躍進に寄与したことは、かのP B Reportの例をみれば明らかである。本研究では、臨床遺伝学という新しい学問、かつ将来は臨床医学の最も重要な分野であり、またその中心に位置するであらう学問の範囲の中で、あるいは制限の中で、現在および将来、あるいは過去の資料の中で、いかなる資料がいかなる方法で蓄積され、また利用されることによって、国民の健康の保持に役立たせうるかを検討することを目的とした。

研究方法

資料の収集、保存および利用に関する諸外国における実情を文献その他の情報から入手し、その目的や方法を検討し、また、資料収集のうち、特に遺伝相談に関する文献を具体的に収集し、その経過中に生じ、あるいは発見された諸種の問題点を検討した。

研究結果と考案

I. 臨床遺伝学資料の範囲と意味

臨床遺伝学において必要とする資料が何かを考えることは、臨床遺伝学を定義することによって可能となる。臨床遺伝学が直接対応する異常や疾患は、ふつう遺伝性疾患と呼ばれるが、大倉が常に用いる表現、すなわち、"遺伝学的

にその原因を考慮すべき異常や疾患” ということになると、その範囲は非常に拡大される。感染症、薬物や化学物質などに対する感受性、あるいは悪性腫瘍などを考えてゆけば、臨床遺伝学は臨床医学のすべてにかゝわる学問であり、いわゆる基礎医学もその中に包含されることになる。既にドイツの医学教育では、臨床遺伝学が臨床医学の core として認識されていることを思うと、これは当然なことというべきである。医師国家試験において、皮膚科や泌尿器よりウエイトは大きく、小児科に匹敵する重要な分野として取り扱われている。ECFMG においても遺伝性疾患に関する出題比率は 3～5% を超えていた。

すなわち、広い意味でいえば、臨床遺伝学にかかわる資料とは、医学の資料そのものであるといって過言ではない。しかし、現在の段階で、範囲を狭めても、なお決して狭いものではありえないものである。

また、資料とは何か、何を意味するかという問題であるが、臨床遺伝学の属性の故に、また特に新しい学問であるが故に、これまで日常的に用いられる言葉として、莫然とした意味でしか認識してこなかった資料の内容を明確にしておく必要がある。

臨床遺伝学において必要とする資料の内容は次のようないくつかに大別することができる。すなわち、

- 1) 異常や疾患に関する臨床医学的資料
 - 2) 異常や疾患に関する臨床遺伝学的資料
 - 3) 遺伝相談に必要とする医学的、遺伝学的資料
 - 4) これらの資料を支えるためのより基礎的な資料
- などである。

これらの資料を別の観点から分けると、特に 1) - 3) に関しては、

- a) 印刷、刊行された文献等の資料
- b) 観察記録（いわゆる raw material）

とがある。

II. 臨床遺伝学における資料の特殊性

臨床遺伝学において必要とする資料および臨床遺伝学自身が独自の立場で保有する。あるいはその分野の中で発生または作成される資料そのものは、他のいかなる自然科学の領域におけるものと基本的に異なるものではない。しかし、

詳細に検討すると、やはり他とはいささか異なる問題も存在する。列記すると以下の如きものである。

- 1) 臨床遺伝学が対象とする異常や疾患は臨床医学の全域に及び、かつ、症候群が多いために診断に当って臨床医学全般の知識の総合が不可欠である。
- 2) 遺伝性疾患の種類は極めて多く、メンデル式遺伝をするものだけでも2811種類がMc Kusick (1978) によってリスト・アップされている。しかし、一般的にいって、個々の疾患の頻度は極めて低く、したがって症例報告はあっても、総括的な研究が行ないにくい。
- 3) 個体に関する観察記録や情報のみでは十分でなく、家系資料を必ず伴なう必要がある。
- 4) 遺伝相談において必要とする臨床遺伝学的情報は、これまでの臨床医学における研究ではまったく関心の外におかれ、あるいはほとんど必要としなかったものである。
- 5) 臨床医学的観察結果を臨床遺伝学的な資料とするための、極めて基礎的な知識、例えば動、植物に関する遺伝学的研究から生じた資料なども不可欠である。
- 6) 遺伝ということの理由から、個体ならびに家族についての情報の秘密保持が、他の場合よりはるかに厳重であることが要求される。
- 7) いわゆる人種差はもちろん、地方差があるため、それぞれについての資料、情報を必要とする。

これらを端的にまとめると、

- a) 非常に集めにくい資料である。
- b) 必要性が臨床医学の領域でまだ十分に認識されているといいがたい。
- c) これまでに当然集められているべきと思われる資料が集められていなかつたり、廃棄されてしまっている（今後集めにくい）ものが少なくない。
- d) 集めることに抵抗がある。
- e) いろいろの面で秘密の保持が強く要求される。

III. 蓄積すべき資料の種類と内容

具体的に収集、蓄積すべき資料には、次のようなものがあることは、前年度までの研究で明らかにしたところである。すなわち、a) 文献、b) 技術情報 c) 症例、d) 家系資料、e) 遺伝相談例、f) 確認個体のレジスターなどである。

IV. 資料の収集の方法

1. 1. 文 獻

情報化社会と称される今日、その急激に増大する情報を的確に把握し、目的に供することは至難な技といわざるをえない。定期、不定期を問わず、あらゆる刊行物に公表された論文、資料、情報を収集し、分類し、選択し、特に利用に耐える形態で整理、保存することは、個人的にはもちろん、組織的に行なうことすら容易ならぬ事業である。

本研究において、大倉班員が古くから行なってきた遺伝相談に関する文献の収集を拡大し、積極的に情報収集を行ないながら、具体的に可能な方法を検討した結果、まず以下のような問題点が明らかとなった。

- 1) わが国における医学図書館の蔵書（定期刊行物を含む）は、その種類にかなりかたよりがあり、すなわち、収集の方針が米、英、独、佛の出版物に重点がおかれる傾向が強く、また、一般的利用度の高い分野に集中し、しかも、同一機関内での重複購入のため、種類が少ない傾向にあり、さらに重大な欠点として、定期刊行物やシリーズではバックナンバーが揃っておらず、中止や中断、あるいは紛失、すなわち欠落がかなり多い。
- 2) 別刷、パンフレット、報告書類の収集が十分でなく、分類、整理、保存も悪く、利用が困難である。まったく死蔵されているものも少なくない。
- 3) 訓練された *medical Librarian* がほとんどないため、文献検索が機能的でない。
- 4) 特に、人類遺伝学、臨床遺伝学に関する図書、雑誌の収集が行なわれていない。某国立大学医学部図書館では、この関係の雑誌は一誌も購入されていない事実があった。

また、しばしば部門独自の収集が行なわれ部外に知られていない場合もあり、個人的な利用しか可能でないことがある。

- 5) 人類遺伝学、臨床遺伝学、図書分類のシステムの中ではいまだに独立していないため、しばしば他項目に分類されており、検索に極めて困難を伴う。

このような条件の中で、臨床遺伝学に関する文献検索および収集での問題点には次のようなものがある。

- 1) 欧文の論文などは抄録誌や *computer search* によって比較的容易に検

索しうるが、日本語で発表された論文の発見と収集はかなり困難である。医学中央雑誌でも遺伝は独立して分類されてはいないし、掲載される数も多くはない。

大学の紀要等に発表されたものの検索はことに困難である。

- 2) 国内外を問わず、政府や公私の多くの機関、施設、団体から刊行される不定期刊行物、報告書、パンフレットなどの収集、特に配布の限定された報告書、文書類の入手が困難である。
- 3) Computer search を含め、速報誌、抄録誌からの検索では、著者や発行所（者）の氏名、所在地などが不明で、入手しがたい場合がある。
- 4) 上記 2) のような資料は、しばしば個々の研究者その他の関係者によって私蔵され、一般的に利用できない場合があると同時に、したがって保存が悪く散逸、紛失しているものがかなり多い。

1.2. 文献収集の方法

このような条件のなかで、文献の収集、保存をいかに行なうかの方法であるが、少なくとも至急行なうべきものがいくつかある。

- 1) 医学図書館のすべてが、人類遺伝学、臨床遺伝学に関する定期刊行物を揃えることは、将来はともかく現在では経済的にも不可能であり、必ずしも必要とはいえない。しかし、地域的にセンターとなる図書館を設定し、これらを常備し、Contentsの配布やコピー・サービスを行なう。
- 2) 全国的なサービスの可能な組織を中央化して設置し、既に散逸のおそれのある文献、資料類の収集と、今後の収集を行なう。
- 3) これらの間で、Computer による情報検索の末端利用や電話ファックス（ファクシミリ）の利用で、効率よく、効果的な情報交換システムを作成する。
- 4) 専門のmedieal librarian の養成や、彼らによる文献収集と同時に、研究者による文献収集と、評価を行なうシステムを作り、情報選択の機能を組織化させる。
- 5) これらの事業は当分の間は国家的な財政援助を要し、もし、愛益者負担によってこれらシステムの運営が可能になれば、民営に移すことも可能である。

2.1. 技術情報と技術

遺伝性疾患は一般にその頻度が低いため、あらゆる医療機関が常にそれらの

診断のための検査技術に関する知識と技術をもっているわけではないし、またその必要もない。しかし、その技術を必要とした時に、患者への対応が十分にできる時間以内に、必要な情報を得ることは決して容易なことではない。

また、技術はその方法を文献的に知ることは可能でも、実際にその技術によって検査を行ない、診断するには、経験を必要とし、即席の技術では目的を果たすことは困難であり、時に誤ちを犯すことになる。

2.2. 技術情報の収集と提供

多様な遺伝性疾患の診断に関する検査、診断、さらに治療技術の開発は、そのすべてについて常にコンスタントに行なわれているわけではない。研究者の関心も変化するし、また研究結果が散発的に現われる場合も少なくない。一方、一応は完成した検査技術であっても、それが一般の成書に記載されていないため、かなり古い文献を検索しなければならない場合がある。

このため、これらの情報を“直ちに利用に耐える内容を、利用に応じうる（すなわち）直ちに提供できる）形態”で、収集し、整理し、保存するシステムを確立しなければならない。この場合も、発生頻度、 $1/50.000$ ないし、 $1/100.000$ といった疾患では、大部分の都道府県は多くて1年に2～3回、少なければ数年に1例しか現われない。とすれば、情報提供の任にあたるべき機関は、全国に1ヶ所あれば十分である。

2.3. 技術の保存と提供

このような条件、すなわち我が国での年間発生数が300程度、あるいはそれ以下ならば、1～数ヶ所の専門機関が集中的に検査に対応すれば十分であって、個々の診療機関が検査を行なう必要は必ずしもあるとはいえない。研究的に行なう場合も、中央化されていれば、その機関を利用する方が研究効率も高いといえよう。とすれば、いかなる機関がいかなる検査能力を持ち、いかなる協力ないしサービスが行なわれるかという up to dateな情報を提供する組織あるいは機関が設立されることが望まれる。

しかし、これも現在関心のもたれている異常や疾患については可能でも、研究者の関心が他に向けられるとその専門機関でさえ検査ができなくなる場合もあり、コンスタントに熟練した技術を提供、保存し得る機関は絶対に必要であると考えられる。

もちろん、このような機関が閉鎖的、独専的に検査等を行なうという意味ではない。これまで、まれな遺伝性疾患の診断などは、大学病院やその他の専門病院で高度の技術を有する機関のみが行なうもの、行ない得るものと考えられがちであった。しかし、これら病院も更に細かく専門化してくるし、一方、既に一般病院においてもこれらの診断や鑑別診断上の必要から、必要な情報の入手を望んでいる。個々に情報検索を行なう努力は、医師等の負担を増すばかりでなく、国家的にみても経済的負担も決して軽くはないのである。

このような相互利用を含めた機関は今後の医療では不可欠となるであろう。

3.1. 症例の蓄積

臨床遺伝学に関する資料の蓄積として最も基本的であり、かつ重要なものの一つは、個々の症例に関する資料である。特に遺伝性疾患はその頻度の低さから、1人の研究者が多数の症例を観察し、家系資料と共に報告することは極めてまれである。多くは症例あるいは家系の1例報告に留まらざるをえない。これだけでは臨床遺伝学的に必要とする十分な資料とはなりえない。このような資料の蓄積が臨床遺伝学の発展に寄与すると同時に、国民へ還元すべき資料へと昇華しうるのである。

3.2. 症例報告の蓄積

たとえば日本人にのみ存在するとされる *dyschromatosis symmetrica hereditaria* (対側性色素異常症) は 1924 年に Toyama が発表して以来現在までに文献上は 30 数例が報告されたに過ぎず、1952 年に一度まとめられて以来、現在これらの全資料の再検討が行なわれているが、この場合の文献収集に要した時間は莫大なものであった。このような目的のためにも、症例に関する報告は分類、集積しておく必要がある。これは文献の収集、保存と同じであるが、こゝで問題となるのは疾患別の分類保存における分類法である。WHO の I C D A はほとんど役に立たないのは衆知の事実であり、また McKusick のカタログだけでも完全ではない。分類法は国際的な問題であるが、これへの対応もわが国として考えておかねばならない。

3.3. 症例の観察記録の蓄積と保存

症例報告はそれなりに重要な資料であるが、一般的にいと臨床遺伝学上必要な、あるいは固有の情報が含まれていない場合が決して少なくない。すなわ

ち、臨床医学的関心が中心である。また、印刷紙面の制約もあり、臨床遺伝学的情報は軽視され、あるいは除外されがちである。

上記の *dyschronatosis* の場合にも、家系資料については十分な情報の含まれぬものも多く、たとえば近親婚の有無すら記載のないものが少なくない。症例を蓄積し、再検討を重ねること、特に知識の発展に従ってこれを繰り返すことは、特に症例数の少ない、すなわちまれな疾患については重要なことである。

この目的のためには、いわゆる生資料 *raw material*、観察資料（病歴、検査報告書、X線フィルム、その他）の保存が極めて重要なことである。場合によつては、血液や尿の凍結保存、組織標本、臓器標本も必要である。このような資料の蓄積は臨床遺伝学のみならず医学、生物学の広い分野で必要とするものであるが、わが国では病理学関係における臓器、組織の保存以外にはほとんど顧みられていないし、病歴等の保存も決して十分とはいえない。特に個々の医師、研究者によって収集された情報の記録等は、ほとんど常に個人の所有であり、個人の研究資料としてしか認識されないのが一般である。既にこのようにして収集された資料が散逸したり、中には定年退職時に家系資料と共に焼却された例さえある。また、折角保存されながら研究機関内において、無用の資料として廃棄されたりしている。

また、まだあまり知られていないが銀の不足とその価格高騰に伴い、使用するX線フィルムの回収が極めて積極的に行なわれ始め、法で定められた保存期間を超えたものはぞくぞく回収されている。これによつて、貴重なフィルムが消失してゆくことも注意すべきである。

これらの保存において、最も注意し、重要なことは個人およびその家族についての情報の秘密保持である。秘密保持が十分に行なわれ、かつ法的に問題がない、あるいは問題とならないような条件を設定した上で、資料の保存を行なう方法は、基本的には、

- 1) 資料そのものは各医療、研究機関の責任において保存、整理し、一定の機関（ないし組織）に、一定内容を報告し、その機関が分類、記録しておく。
- 2) 全資料を一定の機関において保存、管理する。

の二つの方法に大別できる。厳密には同じでないにしても、特定の疾患に関し

てはわが国でも 1) の方法で資料の集約的な把握が行なわれているし、2) に近い方法での資料の収集も行なわれている。

特定の疾患に関しては、上記いずれの方法でも不可能ではないが、この場合もかなり限定された期間でしか収集も保存も行なわれない恐れが十分にある。すなわち、1人あるいは複数の熱心な研究者がいて、その時期に多くの研究者が関心を持っている期間ということである。永続的とはいわぬにしても、ごく限られた条件以外には 20 年以上の継続はほとんど望めないと思われる。

最も望ましい方法は、大別すれば上記の 2 方法になるが、具体的に実行するにしても、両者を折衷した形態になると考えられるが、いずれにせよこのような資料の収集は決して容易ではない。経済的理由もさることながらわが国では、本来国民の財産とも考えられるこのような資料も、えてして個人の所有物とみなす考えが強いことと、全般的に資料の蓄積とその利用に熱心ではないからである。

特定の数種の疾患に限定しても、直ちにこのような資料の収集と保存を開始すべきであり、具体的方法の検討に入るべきである。

4. 家系資料

臨床遺伝学上の資料であるから、ほとんど常に家系資料を伴うものである。同胞 2 人の記録が、二つの症例報告として別個に存在しても本来は意味がない。カナダの British Columbia の B C H S R で行なわれているような Record Linkage を加味した形態の家系資料の収集は極めて重要であることはいうまでもない。特に、ある時期に研究目的で収集された家系資料が、研究の終了によって反古と化してしまう例もまれでない。後になって同一家系を調査する場合に、これらの資料があればいかに有益かは言をまたないし、今後核家族化が進むにつれ、古い世代の情報を得ることが至難に、あるいは不可能になることは自明のことである。このためにも現在資料の収集、保全を早急に計画することが望ましい。

また、遺伝相談においても、同一家系の全体が把握された場合と、その一部しか把握されぬ場合とでは遺伝的危険率の推定に大きな差の生ずることもあり、相互に利用しうるような形態で、家系資料の集中的保存、管理の方法を講じる必要がある。具体的な方法として、最も大きな問題はおそらく家系図の Com-

puter への入力の方法であろうが、これを含め技術的問題は今後の検討にまつものである。

5. 遺伝相談例

遺伝相談例の記録は一般に十分なものではない。しかし、組織的に遺伝相談が行なわれるようになって家系資料も含めて保存、蓄積すべき内容となりつゝある。これらの資料はこれを研究的に用いてよいかなど倫理的な問題があるにせよ、遺伝相談によって最も重要な情報である危険率、ことに経験的危険率（再発危険率）に関する情報をえる基本的な資料なのである。

また、これも論理的ならびに法的に十分な検討は必要であるが、中央化した up to date な記録の集約が必要とされる場合がある。すなわち、同一家族が個々に別のカウンセラーに相談し、あるいは同一人が複数のカウンセラーに相談することにより、わずかであってもニュアンスの異なる説明やアドバイスを受けることによって時に大きな混乱を与えていた場合がある。カウンセラーの間で厳重な秘密保持をはかった上で正しい情報をクライアントに与える目的での組織も考慮しておく必要がある。

6. 1. 確認個体のレジスター

医学の発展の歴史の中で、特定の疾患について患者の登録あるいは状態の登録ということが、本態の解明、分布、治療、予防に大きな寄与としてきた。

医学に関連したさまざまな type のレジスターが世界中で行なわれ、特に多いのは悪性腫瘍に関するものであるが、E, B, Hook は Cummulative Index medicus (CIM) によると 1972～1974 年の間に世界中で 112 のレジスターが報告されていると述べている。

遺伝性疾患についても既に genetic register としてかなり大規模な組織的活動が海外でいくつか行なわれている。また、目的、方法、問題点についての多くの検討も行なわれている。このような register は古く Davenport が Eugenic Record Office (New York) で行なったものや、Kemp が Copenhagen で始めたものがある。現在行なわれているこの種のレジスターには以下のものがある。

- 1) British Columbia Health Surveillance Registry (BCHSR)
(Vancouver, Canada)

- 2) Register for the Ascertainment and Prevention of Inherited Disease (RAPID) (Edinburgh, G. B.).
- 3) Medical Genetics Acquisition Data Transmission System (MEGADATS) (The Indiana University Human Genetics Center, Indiana. U.S.A.)
- 4) The Belgian National Genetic Register (Leuven, Belgium).
- 5) The Danish Cytogenetic Central Register
- 6) The Edinburgh Register of Abnormal Human Karyotypes.
- 7) Inter-regional chromosome Registry System (ICRS) アメリカで Oregon を中心にかなりの規模でレジスターが行なわれている。
- 8) 先天代謝異常その他の screening の資料のレジスターが地域的に行なわれている。

6.2. レジスターの利用

レジスターが適正に利用された場合に、いかなる利益があるかということであるが、当然のことながら 1) 個体、および 2) 社会に対し直接あるいは間接の利益をもたらすと考えられる。

いかなる利用法があるかということ

- 1) 出現頻度や有病率の推定および比較、これは変異原の存在を示すためのいわゆるモニタリングの一部としても有用である。
- 2) 特殊な医療、保健、福祉サービスの提供
- 3) 遺伝相談
- 4) 遺伝性疾患の本態の解明
- 5) 研究および教育

などがあるが、一言にしていうなら情報源として貴重な役割を示すのである。

6.3. レジスターの形態と問題点

いかなる形態のレジスターがあるかという問題は、いくつかの面から検討されなければならない。問題点を列記すると基本的には、

- 1) a) 法的義務による報告、レジスター
b) 法的義務によらない
- 2) a) レジスターの中央化

- b) 複数の単一レジスター（特定疾患）
- 3) a) 患者名を記入する
- b) 不記名とする

の 3 点があげられる。

いかなるレジスターもこの 3 点の組み合わせのいかんによってその本態を規制することになり、すなわち、目的と方法が制約され、あるいは明確にされることになる。また逆にいえば、いかなる形態をとろうとこの 3 点のいかなる組み合せも無視しえないのである。

次に運営方法であるが、財政基盤を含め

- 4) a) 国公営
- b) 非国公営
- c) 公設一非公営

の 3 方法が考えられる。遺伝性疾患の特殊性を考えれば財政面の支援がいかなる形であれ、運営形態がいかなるものであるにせよ、行政機関が、その内容に（特に個々の記録に）関し、いかなる介入もしてはならないことが前提となる。

6.4. 秘密保持

資料の秘密保持と資料の保護は絶対に守らねばならない。これは行政機関といえども資料の公開を一部なりとも要求してはならない。資料をいかに利用するかの規定は事前に十分に検討し、これを守る倫理を推定し権威ある機構を作るべきである。

結論

臨床遺伝学にかゝわる資料はさまざまな内容のものが収集、整理、保存され、それが国民の 1 人ひとりに、また社会的に利用されるようになることが強く望まれる。これを円滑にまた統制のとれた形態で運営し、その効果を上げるには、臨床遺伝学にかゝわる Core の設立が必要である。この Core は臨床、検査部門を含む医学研究所であると同時に、情報サービスや医師等の再教育、一般国民の啓蒙までを行なう総合的なものであるべきである。

かつて、感染症についていくつかの研究所があり、大きな役割を果したと同様に今後は遺伝性疾患を集中的に研究し、またそれを総合的に支援する意味で

も十分な規模と、円滑な運営の行なわれるかゝる機関の設立を強く要望して結論とする。

文 献

大倉興司：遺伝相談関係文献集(I)，臨床遺伝研究1：78-102，1979

大倉興司：遺伝相談関係文献集(II)，臨床遺伝研究1卷2・3号 印刷中

大倉興司，跡見一子：遺伝的危険率の評価. 臨床遺伝研究1：147-154，
1980

矢橋弘嗣，島 美代：遺伝相談研修実施に伴う危険率評価の変化について.

臨床遺伝研究1：155-161，1980

↓ 検索用テキスト OCR(光学的文書認識)ソフト使用 ↓

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります

研究目的

資料の蓄積と保存は自然科学のみならず、あらゆる学問、文化の基盤であり、技術発展の基礎である。わが国では一般にこのことが軽視され、大学などでも資料の保存は決して積極的には行なわれていない。そして、それは単なる経済的理由によるだけでもない。成功、失敗とにかくわらず、科学技術にかかわる経験の蓄積が、1950年代、1960年代の科学技術の世界的な躍進に寄与したことは、かの PBReport の例をみれば明らかである。本研究では、臨床遺伝学という新しい学問、かつ将来は臨床医学の最も重要な分野であり、またその中心に位置するあらう学問の範囲の中で、あるいは制限の中で、現在および将来、あるいは過去の資料の中で、いかなる資料がいかなる方法で蓄積され、また利用されることによって、国民の健康の保持に役立たせうるかを検討することを目的とした。