

ポストゲノム時代の次世代予

○西堀眞弘（東京

防診断学確立に向けての提言

医科歯科大検査部）

【目的および方法】

ヒトの遺伝子は受精時に確定し原則として終生不变であり、その検査は直接病因につながり治療法を演繹的に追究できるため、特に各種疾病の発症リスクの診断に大きな貢献が期待される。しかし、これまで主として治療医学に焦点を当ててきた臨床検査とは次元の異なる情報が大量に得られるため、従来の診断学の体系をそのまま当てはめることは困難である。そこで、遺伝子検査の特徴とその臨床的な意義を分析し、次世代の予防診断学に求められる要件を明らかにする。

【結果】

- [1] SNPs等の遺伝子検査による発症リスク診断は次の特徴を持つ。
 - (a) 潜在的市場規模の大きさから既に莫大な先行投資がなされ、IT技術を駆使して網羅的なデータベースが蓄積されつつあるため、リスク検出に関する感度・特異度、陽性予測値・陰性予測値、検査前確率、尤度比等の指標が、従来の臨床検査とは比較にならない程、極めて正確に得

られる可能性が高い。

- (b) リスクの判明から実際に健康障害が発生するまでの期間が著しく長いことがある。
- (c) 対処法のないリスクが判明する可能性が少くない。
- (d) リスクを血縁者と潜在的に共有しているため、個人だけの問題では収まらない。
- (e) 単因子低頻度疾患の場合とは異なり、誰でも多少とも何らかのリスクは持っているため、人類全体がかかわる社会問題となる。
- (f) 各個人ごとに膨大な種類の、大小様々な発生確率を持つリスクが一時に判明し、従来の理論や常識では全体像の把握や妥当な対処が困難と考えられる。

[2] したがって、既に発生した健康障害の原状回復が最大の目的であった従来の医療とは異なり、(1) 本人の予後、(2) 医療行為に起因するリスクの少なさ、(3) 本人の満足度、(4) 本人の後悔の少な

き、（5）精神的・肉体的苦痛の少なさ、（6）精神・身体活動の制約の少なさ、（7）経済的負担および逸失利益の少なさ、（8）医師の自己評価、（9）医師の後悔の少なさ、（10）医師の客観評価といった、はるかに多様な価値を追求することが求められる。

[3] 医学的判断を裏付ける従来の理論のうち、Evidence Based Medicine (EBM) はおもに（1）と（2）に注目した理念であり、医師によつては（8）、（9）および（10）を追求する手段との考え方もありうる。一方医学判断学はおもに（1）を最大にしてコストを最小にする選択肢を明らかにする方法として用いられている。したがつて現時点ではこれら（1）～（10）を総合的に扱えるモデルはない。

【考察】

医学判断学の判断樹の考え方を応用すれば、先にあげた要素の指標化とそれぞれの関係の関数化を行なったうえで、あらゆる選択肢を想定し、例えば（1）を最優先にするにはどれを選択すべきか、とか、あるいはその選択では（4）はどうか、などの条件を与えることにより、ある程度再現性のある意思決定支援モデルが確立できる可能性がある。このようなモデルは専門的判断を下す医師にとって必要なだけでなく、各々の当事者が自らの運命を正確に理解し、後悔のない選択を下せるよう支援するためにも、不可欠になると考えられる。

なお、この発想に基づき現在「健康リスク総合評価プロット法による意志決定支援システム」を開発中なので、そのプロトタイプ出力を図1～3に示し、ご批判を仰ぎたい。言うまでもなく、提示例は疾患や検査の特性および予防措置の有効性について多くの仮定を前提としているので、その条件が変われば実際に得られる結果は大きく異なる。

この方法を用いて、当事者と医師の両者の視点から見たさまざまな価

値判断を一覧にすると、ある選択の価値の見え方が立場によって大きく異なること、そして従来のいわゆるエビデンスと比較し、実際の臨床現場での判断材料に近い印象を受けることがわかる。

この例では、発症リスク予知精度の低い検査が陽性であった場合、当事者の立場では、予防措置により得られる軽減効果よりも、それに伴う当事者の負担がかなり大きく感じられ、なかなか踏み切れないが、医師の立場としては、放置することに大きな抵抗を感じること、そして発症リスク予知精度が著しく高い遺伝子検査の場合には、当事者から見ても予防措置に伴う多少の負担を顧みなくなる程、放置のリスクが大きいことが、ある程度うまく再現されている。

【結語】

ポストゲノム時代に急拡大が予想される、発症リスクの遺伝子診断のメリットを引き出し、かつ無用な混乱を回避するためには、次世代の予防診断学の確立が急務である。

[図1] 健康リスク総合評価プロット法による意志決定支援システム

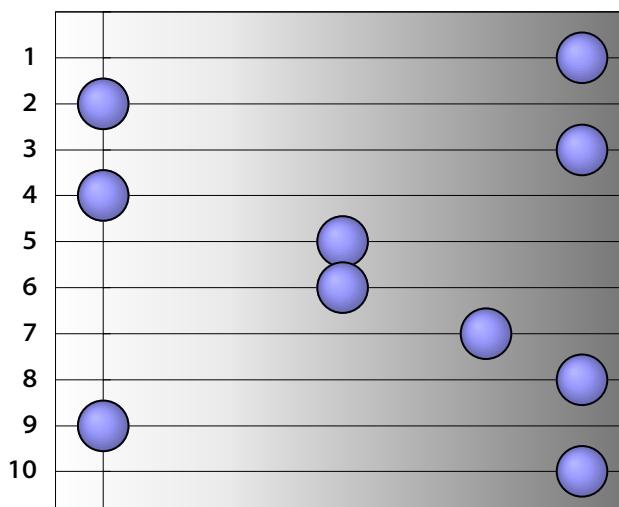
★縦軸の数字は下記に示す価値の種類を示す

- 1 本人の予後 (良好な程左にプロット)
- 2 医療行為に起因するリスク (大きい程右にプロット)
- 3 本人の満足度 (良好な程左にプロット)
- 4 本人の後悔 (大きい程右にプロット)
- 5 精神的・肉体的苦痛 (大きい程右にプロット)
- 6 精神・身体活動の制約 (大きい程右にプロット)
- 7 経済的負担および逸失利益 (大きい程右にプロット)
- 8 医師の自己評価 (良好な程左にプロット)
- 9 医師の後悔 (大きい程右にプロット)
- 10 医師の客観評価 (良好な程左にプロット)

★横軸は縦軸の位置から右にある程喪失価値が大きいことを示す

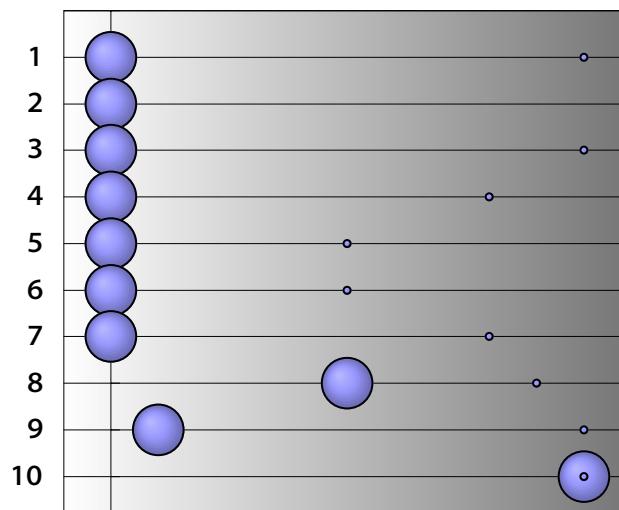
★球の大きさは価値喪失の実現確率を示す

【発症後治療開始前のモデル（=従来型医療の初期状態）】



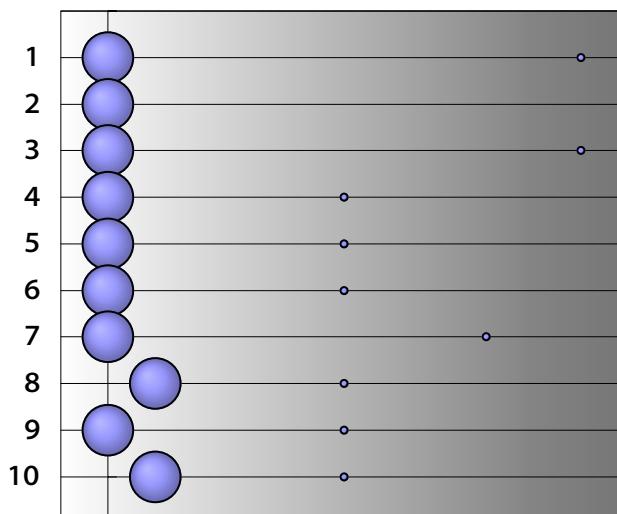
- 放置すれば予後不良
- 放置すれば医原性リスクはゼロ
- 発症すれば満足度は最低
- 後悔は何らかの選択の結果から生じる
- 本人の個人的・社会的状況による
- 本人の個人的・社会的状況による
- 発症すれば労働が妨げられ治療費がかかる
- 医師として放置はあり得ない
- 後悔は何らかの選択の結果から生じる
- 何らかの対処がなければ医師の評価はゼロ

【検査前確率3%の疾患の予防介入前のモデル（=予防医学における初期状態）】



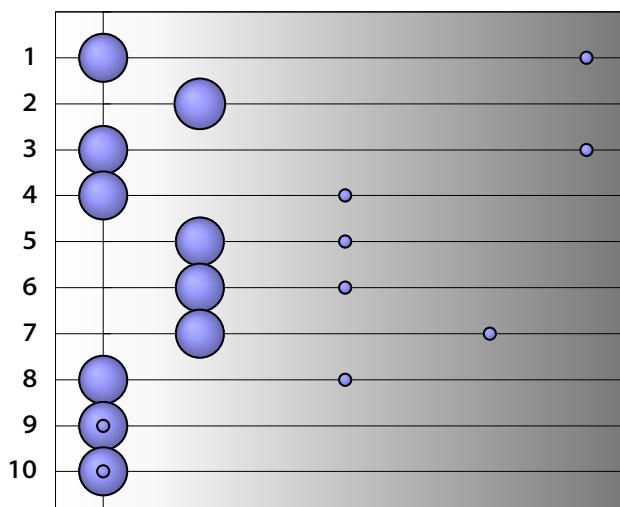
- 発症する確率は低いがその場合は予後不良
- 放置すれば医原性リスクはゼロ
- 発症すれば満足度は最低
- 自ら放置を選択した分後悔を割り引く
- 本人の個人的・社会的状況による
- 本人の個人的・社会的状況による
- 発症すれば労働が妨げられ治療費がかかる
- 発症しなくても放置は医師に好まれない
- 発症しなくても多少後悔は残る
- 既知のリスクを放置すれば医師の評価はゼロ

[図2] 従来の検査による発症リスク予知（発症確率5倍）
【陰性であった場合】



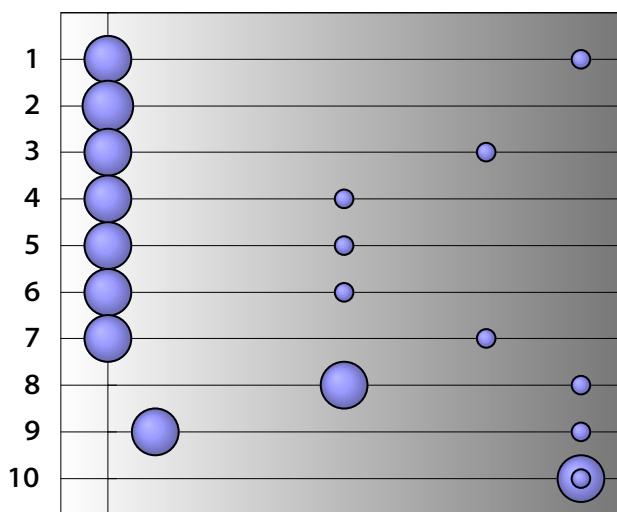
発症する確率は殆ど変わらない
放置すれば医原性リスクはゼロ
発症すれば満足度は最低
運が悪いと諦められる分後悔を割り引く
本人の個人的・社会的状況による
本人の個人的・社会的状況による
発症すれば労働が妨げられ治療費がかかる
放置してもある程度理由付けができる
言い訳ができる分後悔を割り引く
放置する根拠がある

【陽性であったためリスク半減の予防措置を受ける場合】



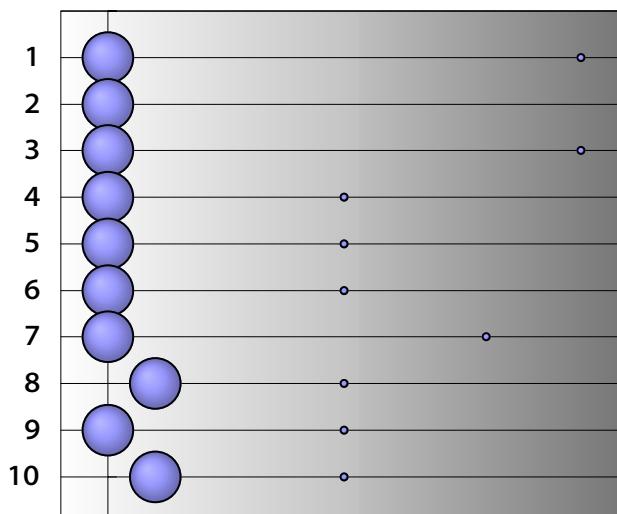
発症すれば予後不良
ある程度の医原性リスクは不可避
発症すれば満足度は最低
最前を尽くしたことで後悔を割り引く
予防措置による苦痛
予防措置による制約
予防措置の費用
最前を尽くしたことで満足度は高い
最前を尽くしたことで後悔はゼロ
最前を尽くしたことで評価は高い

【陽性であったにも関わらず放置した場合】



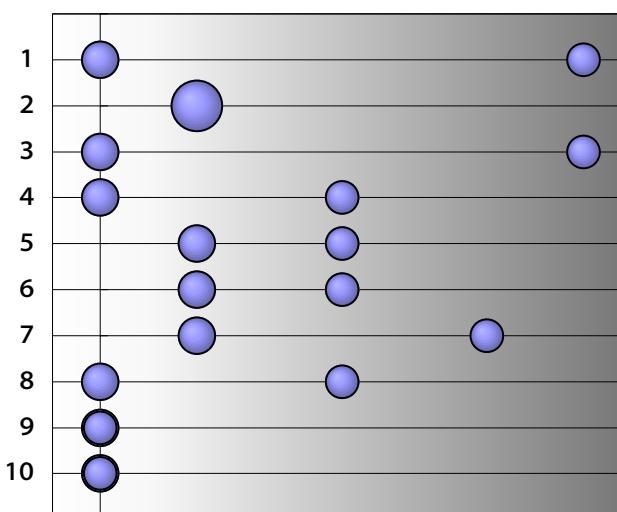
発症すれば予後不良
放置すれば医原性リスクはゼロ
敢えて放置を選択した分満足度を加える
敢えて放置を選択した分後悔を割り引く
本人の個人的・社会的状況による
本人の個人的・社会的状況による
発症すれば労働が妨げられ治療費がかかる
発症しなくても放置はしたくない
発症しなくても多少後悔は残る
既知のリスクを放置すれば医師の評価はゼロ

[図3] 病因遺伝子による発症リスク予知（発症確率90%）
【陰性であった場合】



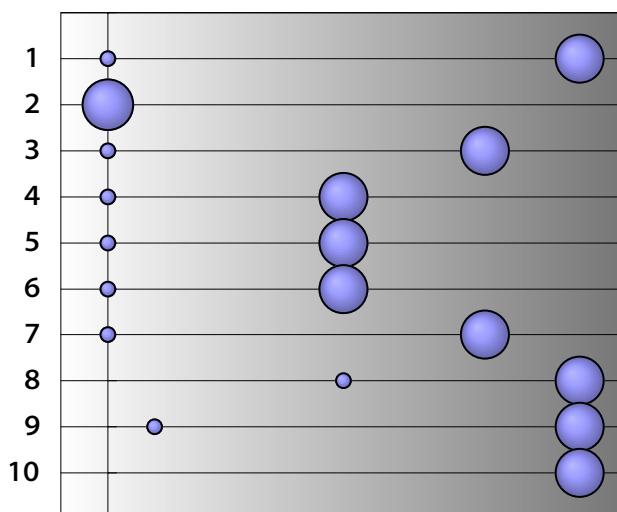
発症する確率は殆ど変わらない
放置すれば医原性リスクはゼロ
発症すれば満足度は最低
運が悪いと諦められる分後悔を割り引く
本人の個人的・社会的状況による
本人の個人的・社会的状況による
発症すれば労働が妨げられ治療費がかかる
放置してもある程度理由付けができる
言い訳ができる分後悔を割り引く
放置する根拠がある

【陽性であったためリスク半減の予防措置を受ける場合】



発症すれば予後不良
ある程度の医原性リスクは不可避
発症すれば満足度は最低
最前を尽くしたことで後悔を割り引く
予防措置による苦痛
予防措置による制約
予防措置の費用
最前を尽くしたことで満足度は高い
最前を尽くしたことで後悔はゼロ
最前を尽くしたことで評価は高い

【陽性であったにも関わらず放置した場合】



発症すれば予後不良
放置すれば医原性リスクはゼロ
敢えて放置を選択した分満足度を加える
敢えて放置を選択した分後悔を割り引く
本人の個人的・社会的状況による
本人の個人的・社会的状況による
発症すれば労働が妨げられ治療費がかかる
発症しなくても放置はしたくない
発症しなくても多少後悔は残る
既知のリスクを放置すれば医師の評価はゼロ