

'23

編入学

小論文 1

(医学部医学科)

注 意 事 項

1. 試験開始の合図があるまで、この問題冊子を開いてはいけません。
2. 問題冊子は1冊(9頁)、解答用紙は4枚、下書用紙は3枚です。落丁、乱丁、印刷不鮮明の箇所等がある場合には申し出てください。
3. 氏名と受験番号は解答用紙の所定の欄に記入してください。
4. 解答は指定の解答用紙に記入してください。
 - (1) 文字はわかりやすく、横書きで、はっきり記入してください。
 - (2) 解答の字数に制限がある場合には、それを守ってください。
 - (3) ローマ字、数字を使用するときは、マス目にとらわれなくてもかまいません。
5. 解答用紙は持ち帰ってはいけません。
6. 問題冊子と下書用紙は持ち帰ってください。

以下の文章を読んで、問1～問4に日本語で答えなさい。*1～*8のついた語句には文末に注釈があります。

2013年から始まったNIPT (Non-Invasive Prenatal genetic Testing) をきっかけに、出生前診断が話題になっている。母体からの採血だけで胎児の染色体の病気がわかるという。しかし、病気がわかったからといって、その胎児にはなにかメリットがあるのだろうか？ 出生前診断で人は幸せになれるのだろうか？

出生前診断と中絶

羊水細胞を用いた胎児の染色体分析は1960年代に実用化され、以後胎児の染色体異常を早期に検出する目的で行われている。結果として産む・産まないの判断材料としての意味を持つものとなり、生命の選択と言われている。産まない判断には人工妊娠中絶が伴う。人工妊娠中絶は母体保護法の下で行われるが、胎児の疾患を理由とした中絶は規定されておらず、経済的理由を援用した中絶が行われている。もちろん、疾病を持った児を産むことに何ら規制はないが、産んだら自ら育てることが必然である。社会的な支援が十分でなく、親がすべての責任を背負い込む社会環境で、その選択肢は現実的と言えるだろうか？ また、病気とわかってその子を産むのは無責任だとする考え方もあるように感じられる。一方、日本産科婦人科学会では、「出生前に行われる遺伝学的検査に関する見解」を出し、その適応と考え方を示しているが、そこからは少なくとも疾患を有する胎児の排除が目的ではないことが読み取れる。

遺伝性疾患に対する出生前診断

出生前診断には遺伝性疾患に対するものと、染色体疾患に対するものがある。遺伝性疾患で出生前診断の対象となるものは、主に常染色体潜性（劣性）遺伝性疾患とX連鎖性遺伝性疾患である。多くの場合、先行する妊娠・出産で児に該当する遺伝性疾患を指摘されたカップルが対象となる。

遺伝性疾患の出生前診断は、疾患の原因となる遺伝子変異が同定されている場合に、同じ変異が胎児に認められるかどうかによって行われる。したがって発端者の臨床診断と遺伝子変異の同定が必要である。まず①発端者の遺伝子診断、次に②両親（X連鎖

性の場合は母親)の遺伝子検査(保因者診断)が行われる。妊娠成立後、③胎児組織の採取を行う。この時胎児からの細胞採取法として絨毛生検(妊娠11週~14週)と羊水穿刺(妊娠15週~18週)が行われる。④胎児診断に要する期間は2週間程度で、検査結果をカップルに報告し、以後の妊娠分娩の判断材料に供する。対象となるカップルには②まで済ませた上で妊娠に臨んでもらいたいが、実際には妊娠してから相談に訪れることも少なくなく、①~④を同時並行で進めざるを得ない場合もある。

最近の変化としては、遺伝性疾患の診断にMulti-gene Panel^{*1} や未診断疾患イニシアチブ^{*2} が行われることによって、遺伝子診断が臨床診断に先行する状況がある。また侵襲的な検査に代わってcell-free DNA (cfDNA) や母体血中胎児有核赤血球を利用した、母体からの採血で可能な検査の開発が進んでいる。胎児の検体を受け付けない検査会社が多かったが、大学の研究室をベースにした新興の検査会社が出生前診断のみならず着床前診断も積極的に受け入れはじめ、出生前診断のみならず、着床前診断も現実的な選択肢になってきている。

染色体疾患に対する出生前診断

染色体疾患は大きく構造異常と数的異常とに分けられ、その出生前診断は、遺伝子疾患の場合と少し様相が異なる。構造異常は遺伝性疾患と同様、家族歴(流産の多発、染色体構造異常を有する児の妊娠・出産など)をきっかけとして出生前診断へ至る。一方、染色体数的異常を有する児の妊娠は、すべてのカップルから生じ得る偶発的な事象である。染色体数的異常を持つ児を妊娠する可能性は、妊娠女性の年齢などによって異なる。胎児の染色体疾患は、G分染法^{*3} で診断される。胎児細胞採取法として絨毛生検や羊水穿刺が行われるが、こうした検査には少なからず流産の危険性が存在する(絨毛生検: 1%, 羊水穿刺: 0.3%)。羊水検査は主に35歳以上での妊娠で、カップルの希望がある場合に行われることが多い。

30歳の女性が胎児のダウン症(T21: Trisomy 21)^{*4} について検査を希望したとする。この女性がT21を持つ児を妊娠する可能性は0.1%である。羊水検査で流産を生じる可能性が0.3%であることを考えると、検査を行うことは胎児への害が大きいことになる。このような場合、母体年齢以外にも胎児がT21を持っている可能性を評価できる方法があれば、羊水検査を選択する手がかりとしての利用価値がある。

母体血清マーカー検査は母体血液中の物質の微妙な差を利用した非侵襲的検査である。胎児がT21, Trisomy 18 (T18)^{*5}, 開放性神経管奇形^{*6}を持つ確率を算出する。また妊娠初期超音波検査は胎児後頸部浮腫を始めとする非特異的な胎児所見（ソフトマーカー）から胎児の染色体数的異常の確率を算出する非侵襲的検査である。これらの検査では母体年齢による確率をベースにしており、感度は80%程度とされている。

検査会社から出されたデータ資料を基に、先程の30歳の妊婦の場合を再考する。血清マーカー検査において30歳における妊娠での陽性率は3%程度であることから、97%の妊婦は羊水検査を回避できることになる。陽性者がT21を持つ児を妊娠している確率は8/308である。羊水検査の対象者が減ることで検査に伴う流産も減少する。一方、陰性判定となった者の中にT21を持った児が見つかる可能性はおよそ0.02%（9692人に2人）である。

高齢妊娠の場合はどうだろうか。40歳の妊婦で血清マーカー検査を受ける場合を考えてみよう。陽性率は30%に上るため、70%は羊水検査を避ける判断ができるが、なお多数が羊水検査の対象となる。反対に陰性判定の中でT21を持った児が見つかる可能性は約0.3%（6950人に20人）であり、陰性判定でもなお羊水検査を考慮する余地があると言える。つまり、T21を持つ児を妊娠する可能性が高い集団には、より精度が高い検査が必要とされるのである。

NIPTによる変化

NIPTはその要求にかなう検査となりうる。NIPTの背景にあるのはヒトゲノム計画によるヒト遺伝子配列の解読と、母体血中cfDNAに胎児成分が検出されるという現象である。cfDNAの塩基配列を解読すると、由来する染色体を同定できる。母体血液中から回収した数百万～1千万のcfDNAの由来を同定し、染色体の相対量を検討する。T21を持つ児を妊娠している場合は、21番染色体に由来するcfDNAの量が増加する。短い遺伝子配列を大量に同時並行に配列決定する次世代シーケンス技術が登場したことで、検査として実用化された。

検査会社から出されたデータ資料によると、NIPTのT21に対する感度は99.1%、特異度は99.9%とされる。上記の40歳妊婦でNIPTを用いた場合、陽性率が1%強であることから、羊水検査の対象者は減少し、合併症による流産数も減少する。陰性判定の児が

T21を持っている可能性は9891人に1人である。このようにNIPTを用いることによって、高齢妊娠などハイリスクと考えられる妊婦にも羊水検査を避ける判断が可能となるのである。

日本でのNIPTは、2013年から開始された。採血のみで行えることから安易な実施が懸念され、遺伝カウンセリングを行う体制が整った施設で行う臨床研究という形をとった。20万円を越す検査であるにもかかわらず、検査件数は順調に増加し、年間1.3万件に達している。検査実施施設は日本医学会の施設認定を受ける必要があり、当初15施設であったが、2019年7月現在92施設である。それでもいまだに地域差があり、実施施設が存在しない県もある。対象となる妊婦は高齢妊娠やT21児を妊娠した事がある女性などに限られる上、検査までに複数回の受診が必要であり、夫婦揃って遺伝カウンセリングを受けるなどの制約がある。NIPTを含め出生前診断の持つ意味を理解し、利用しないことも含めて適切な出生前診断の利用を考える上で設けられた必要な手間であり、実際にこのプロセスを経たカップルからの評価は概ね好意的なものであった。ところが、検査の適応にならない、あるいは時間の都合がつかないなどの理由からこうしたプロセスを回避したい動機があり、日本医学会の認定を受けない、いわゆる認可外施設が出現する事態となっている。認可外施設は2016年頃から出現し、産婦人科、小児科、臨床遺伝のバックグラウンドを持つ医師が在籍していないことが多い。NIPTコンソーシアム^{*7}では遺伝カウンセリングの重要性を指摘している。認可外施設では遺伝カウンセリングの提供のみならず、異常な結果が得られた場合の適切な対応と心理的なフォローが十分ではない事例が見受けられている。

新たな倫理的課題

日本における年間出生数は100万人前後である。2009年における35歳以上での分娩の割合は22.5%、羊水穿刺の件数は1.4万件、血清マーカー検査は2万件であった。2015年における35歳以上での分娩の割合は28.1%、羊水穿刺は2万件、血清マーカー検査は3.35万件、NIPTは認定施設だけで1.3万件にのぼる。単純に考えれば、2009年から2015年までの間に、出生前診断を受ける妊婦の数は2倍に増えていることになる。それでも高齢妊娠のほとんどで検査がおこなわれているというわけではない。NIPTを始めとする出生前診断の需要はこれからも伸びてゆくことが予想される。

技術的にNIPTは常染色体数的異常の3疾患（T21, T18, Trisomy 13^{*8}）だけではなく、性染色体の数的情報、流産の原因となる染色体異常、一部の染色体微小欠失症候群まで検出可能であり、欧米では実施されている。母体血中cfDNAを用いて1600万塩基以上の重複・欠失を検出する検査も実用化されており、さらには胎児の単一遺伝子疾患の診断も具体性を帯びてきている。

こうした中、日本産科婦人科学会ではNIPT施設要件の変更を計画している。2019年5月に公表された内容では、従来の認定施設は基幹施設として位置づけられ、更に母体保護法指定医の在籍や、連携施設からの症例受け入れや遺伝診療に関する会議の開催が求められている。また産婦人科医で研修を受けたものが検査を実施できる連携施設が新たに設定された。検査実施施設の拡大を狙ったものと考えられるが、一方で連携施設にも侵襲的検査への対応や母体保護法指定医の在籍が求められるなど、検査実施施設拡大の実効性には疑問符がつく。NIPTコンソーシアムが中間報告で取り上げた出生前診断の全体像が把握できるような登録制度の必要性や、社会福祉の充実、遺伝学的な教育の充実を求める意見に応える施策は盛り込まれていなかった。

従来の出生前診断では精度の低さや流産の危険性から、検査を受けるにあたって子どもを持つことの意味を問いかけ、検査を思いとどまらせる役割を果たしていた事が考えられる。NIPTの登場とともに、出生前診断を求める妊婦は急増している。流産のリスクを気にすることなく、胎児の情報が得られるようになったのである。例えるなら、極めてよく当たるおみくじのようなものだろうか。他方、子どもや妊娠に対する意識の変化も感じられる。子どもを産み育てることが無条件に肯定されるわけではなく、子どもを持つことのメリット・デメリットが考えられるようになった。子どもは「かけがえのない大事なもの」から「大事だからこそ選ぶべきもの」、になっているのかもしれない。そうした意識の変化は妊娠に対する戸惑いとして「仮の妊娠」という言葉を生み出した。妊娠はしているけど、産むかどうかはわからない、周りの誰にも妊娠していることを明かせない感覚である。

遺伝子異常と染色体疾患に対する出生前診断の手法は共通のものになりつつある。一つの検査で複数の遺伝子・染色体疾患についての検討が可能になるのもそう遠い将来ではない。やがては、すべての妊婦がNIPTのような検査を希望するようになるのだろうか？ また我々は無条件でそれを提供すべきなのであるだろうか？ 更にいえば、す

すべての妊婦が、遺伝学的な検査で評価可能な胎児の疾患についてのスクリーニング検査を受ける時代がやってくるのだろうか？

胎児の健康への関心は、安心して育てられるかどうか？ という問題でもある。出生前診断による解決は、安心して育てられる環境の代わりに、安心して育てられる児を求めようとする企てとも言えるだろう。しかし出生前診断では胎児の健康状態を明らかにすることはできない。社会学者のTroy Dusterは個人の利益を優先した非強制的な出生前診断と選択的中絶を「裏口からの優生学」と呼んだ。私達は自由意志で出生前診断を望んでいるように見えるが、実は様々な社会的圧力によってそのように仕向けられているのではないか、という疑問が湧いてくる。

出生前診断で人は幸せになれるのだろうか？ 一部の人のにとって、出生前診断はより大きな不都合を避けるために意義があり、必要とされるものと言えるだろう。しかし、それとて大きな葛藤を避けることはできない。不用意な出生前診断の利用は、思いがけない苦悩をもたらす恐れすらあるのである。胎児に対して何かを行う時、目的は何か、得られるものは何か、さらにその行為が児や人類の将来にどんな影響を持つのかを意識することはとても重要である。着床前診断やゲノム編集も同じ視点で考えることができるだろう。

歴史学者のYuval Noah Harariの言を借りれば、「あなた方カップルが直面している真の問題は『私達は（児に）何を望みたいのか？』かもしれない」。それを明らかにするために、遺伝カウンセリングは重要な役割を担い続けるだろう。しかし、出生前診断を社会でどう位置づけていくかは、妊婦のみの問題ではなく、私達一人ひとりがどのような世の中を作りたいのかの問題である。出生前診断を通じて私達が直面している真の問題は「私達は（社会に）何を望みたいのか？」なのではないだろうか。

（小川昌宣著、『最近の出生前診断の変化と多様化する倫理的課題』，小児耳鼻咽喉科（2019）より，一部改変）

注釈

*1 Multi-gene Panel：対象とする疾患に関連する複数の遺伝子を一度に解析する手法のこと。

- *2 未診断疾患イニシアチブ：希少疾患などの原因遺伝子を網羅的遺伝子解析によって同定する試みのこと。
- *3 G 分染法：胎児由来細胞の染色体の構造異常や数的異常を調べる検査法のこと、ギムザ染色を行って、染色体の縞模様のバンドを評価する。
- *4 ダウン症 (T21: Trisomy 21)：通常は2本 (ペア) である21番染色体が1本多く存在し、計3本になることで発症する先天性疾患のこと。
- *5 Trisomy 18 (T18)：18番染色体が3本になることで発症する先天性疾患のこと。
- *6 開放性神経管奇形：染色体の数的異常ではなく、二分脊椎や無脳症などの発生異常のこと。
- *7 NIPT コンソーシアム：NIPT を国内で施行するにあたり、適切な遺伝カウンセリング体制に基づいて検査提供するための、遺伝学的出生前診断に精通した専門家 (産婦人科, 小児科, 遺伝カウンセラー) の自主的組織のこと。
- *8 Trisomy 13：13番染色体が3本になることで発症する先天性疾患のこと。

問 1 胎児の出生前診断における NIPT は、従来の出生前診断法に比べてどのような医学的有用性があるか、本文の内容をもとに、300 字以内でまとめなさい。

問 2 胎児の出生前診断はこれまで、実施の是非に関してしばしば議論になっている。その理由について、本文の内容をもとに、(問 2-1) 賛成の立場、(問 2-2) 反対の立場のそれぞれの意見について、各々150 字以内でまとめなさい。

問 3 本文章の発表後の NIPT に関する動きとして、対象となる妊婦の年齢基準を緩和（若年の妊婦にも適用）し、検査を実施できる施設数を拡大する指針が日本医学会から示されている。これにより、(問 3-1) 出生前診断をめぐる状況にどのような変化が予想されるか、また、(問 3-2) この指針に対するあなたの意見について、各々150 字以内で書きなさい。

問 4 遺伝性疾患や染色体疾患といった先天性疾患を持つ人たちを支える社会と医療はどのようにあるべきか、あなたの意見を 300 字以内で書きなさい。

(以下 余白)

'23

編入学

小論文 2

(医学部医学科)

注 意 事 項

1. 試験開始の合図があるまで、この問題冊子を開いてはいけません。
2. 問題冊子は1冊(5頁)、解答用紙は3枚、下書用紙は3枚です。落丁、乱丁、印刷不鮮明の箇所等がある場合には申し出てください。
3. 氏名と受験番号は解答用紙の所定の欄に記入してください。
4. 解答は指定の解答用紙に記入してください。
 - (1) 文字はわかりやすく、横書きで、はっきり記入してください。
 - (2) 解答の字数に制限がある場合には、それを守ってください。
 - (3) ローマ字、数字を使用するときは、マス目にとらわれなくてもかまいません。
5. 解答用紙は持ち帰ってはいけません。
6. 問題冊子と下書用紙は持ち帰ってください。

以下の文章を読んで、問 1～問 4 に日本語で答えなさい。*のついた単語には文末に注釈があります。

As evidenced by the public response to the recommendation to wear masks to help curb the spread of coronavirus disease 2019 (COVID-19), the promulgation* of misinformation can easily undermine health care recommendations. While health misinformation propagated by media coverage, celebrities, and others is widely recognized, how a range of health misinformation undermines the patient-clinician relationship is less understood. This is important to consider given that trust in health professionals has eroded*, as evidenced by recent attacks on physicians promoting public health messaging during the pandemic. This article describes why health misinformation spreads, characterizes a broader set of misinformation types, and discusses solutions to this problem.

According to the proposed psychology underlying “law for rumor,” the strength of a rumor is directly proportional to the ambiguity and importance of the information being spread. Another hypothesis is that rumors spread as a way to soothe* specific anxieties of the spreader. Given the substantial information asymmetry between patients and clinicians, it is no surprise that health misinformation can spread easily. In addition to these fundamental assumptions, social media has become an important trusted channel of health information, thereby making health information of widely varying veracity* and quality readily available to patients and clinicians. With the combination of these factors and with the inherent challenge of processing information and the increasing polarization of the US populace*, a phenomenon of “truth decay” has emerged, characterized by a blurring between opinion and fact, the valuing of personal anecdote* over fact, and diminished trust.

Solving the misinformation problem that may undermine patient-clinician relationships first requires recognizing that there are many forms of health misinformation. While it may be easy to recognize the commercial—or even malicious—intent of unscientific claims founded on pseudoscience, it may be more difficult for patients to discern* the truth when they experience serious health concerns. Junk science, which involves claims made based on fraudulent* or disproven data, may be more difficult to dismiss when presented using scientific terminology, especially when one or

more medical professionals support the claims.

In addition to easily recognized types of intentional misinformation undermining patient-clinician relationships, health misinformation can also stem unintentionally from the process of scientific discovery. The incremental nature of science leads to a constant stream of studies and evidence that can conflict with prior studies. The challenge in replicating science and limitations of study design can be difficult to understand. What could have been evidence-based last year may be overturned by a more robust study this year. While this differs from the intentional spread of inaccurate information, it is just as likely to be a potential source of health misinformation at the point of care.

Two other types of health misinformation further complicate the patient-clinician encounter: misapplication of evidence and relying on clinical recommendations from sources that are not trustworthy. In the first instance, clinicians may inappropriately recommend evidence-based clinical practices to patients for whom the evidence does not apply, failing to account for clinical heterogeneity and context. In the second instance, the same scientific findings may be interpreted differently by different groups. While this may represent experts with divergent opinions, it is possible that vested interests* and conflict of interest* are perpetuating misinformation.

Perhaps the most important approach for addressing misinformation in the patient-clinician relationship is better education of both parties about the need to evaluate sources of information carefully. Patient groups have an important role in educating patients about how science is evolving, the need to ask informed and engaged questions of health care professionals, and the importance of sharing trustworthy sources of health information. For instance, Consumer Reports and the American Association of Retired Persons have been major allies in educating patients about affordability and avoiding wasteful treatments, a strategy that may reduce inappropriate care. For clinicians, this means using up-to-date high-quality evidence that applies to their patient, getting trained in “what” to communicate and the “why” that will improve trust, and fostering proper communication of scientific messages.

Clinicians also could establish themselves as trusted voices on channels accessible to patients and the public to address misinformation. For example, when a celebrity entrepreneur stated on Twitter, “If you can afford to have your blood tested for everything available, do it quarterly so you have a baseline of your own personal health,” a community of individual physicians responded on social media to alert others that this

thinking was incorrect and could lead to unnecessary and costly workups*. With the increasing power of social media and celebrity opinion, clinicians must learn to engage broadly as stewards of correct information.

In addition to clinicians and patients, health systems should ensure clinicians are using the most updated evidence. In lieu of traditional Continuing Medical Education that might not yield practice change alone, effective strategies could include clinical decision support systems and targeted detailing. Communities could be engaged through community health needs assessments, or structured inquiry of key health needs and issues for community members. The results can inform identification of both messages and messengers that could effectively address health misinformation circulating in a community. Moreover, through partnering with local community resources, such as public libraries and trusted community leaders, communities can be partners in helping to address medical misinformation.

Through better understanding of types of health misinformation that may undermine the patient-clinician relationship, solutions that engage both patients and clinicians can be designed and implemented to guard against this increasingly common concern that could lead to patient harm.

(Arora VM, Madison S & Simpson L. Addressing Medical Misinformation in the Patient-Clinician Relationship. JAMA 324, 2367–2368 (2020)より、一部改変)

注釈

promulgation 普及

erode 蝕まれる、浸食される

soothe 静める、和らげる

veracity 正確さ

populace 大衆

anecdote 逸話、秘話

discern 見抜く

fraudulent 欺瞞的な、不正な

vested interest 既得権益

conflict of interest 利益相反、利害の対立

workup 精密検査

問 1 医療における misinformation は何故広がりやすいのか、本文ではどのように説明されているか 200 文字以内で書きなさい。

問 2 Pseudoscience と Junk science 以外に、misinformation の分類には何があるか。本文中で説明されているものを 3 つ挙げて、それぞれ 60 文字以内で説明しなさい。

問 3 糖尿病を患っているあなたの伯父（65 歳）が、「新型コロナウイルスワクチンの副作用で死んでいる人がいると聞いたので、ワクチンは打ちたくない」と言っています。何故、伯父はこのような考えていると思いますか。また、伯父にどのように説明しますか。本文の内容を踏まえて、400 文字以内で書きなさい。

問 4 misinformation を解消するために、(問 4-1) 医師または患者などの個人として、(問 4-2) 国や行政または学会などの団体として、どのようなことができますか。それぞれについて、できることの内容を一つ挙げ、40 文字以内で書き、それを行う理由を 100 文字以内で書きなさい。

(以下余白)