

## Review Article – Full Translation

# 遺伝子治療の倫理的側面と血友病：果たして必然的な将来の治療か？

## Gene therapy ethics and haemophilia: an inevitable therapeutic future?

D. Dimichele, F. G. Miller and J. J. Fins

Division of Hematology/Oncology, Department of Pediatrics; Division of Medical Ethics, Departments of Public Health and Medicine, Weill Medical College of Cornell University, New York, NY, USA

**要約：**血友病は早くから、遺伝子導入技術が利用できる理想的疾患と考えられてきた。この10年間、血友病を対象とした遺伝子導入実験が遺伝子治療全体の進歩において大きな役割を果たしてきたことは事実である。科学の進歩というものは必然的に遅く、成功は稀であり、血友病遺伝子治療に対するこのような期待はこの分野の研究者らにとって大きなプレッシャーとなってきた。また、このような期待は遺伝子治療が若年血友病患児の治療における必然的ゴールであるという考えを助長する結果となった。我々は本稿において、遺伝子治療がもたらす利益、

許容可能なリスク、予想される患者のニーズ、コストという観点から、この考え方そして血友病の遺伝子治療に関する倫理的側面について考察を加える。また、この患者群を対象とした将来の試験および遺伝子導入技術導入のための枠組みを提示する。遺伝子治療の恩恵を受けることができる人達、特に若年血友病患児をもつ両親および患児自身の声を含めて、今後この問題に関するオープンな議論が推奨される。

**Key words：** 遺伝子治療, 血友病, 血友病治療, 医療倫理

## 緒言

W. French Anderson は次のように主張した — 「血友病において遺伝子治療が成功しないのであれば、他のほとんどの疾患においても遺伝子治療は成功しないであろう」<sup>(1)</sup>。この10年間、血友病における遺伝子導入実験が遺伝子治療全体の進歩に大きく寄与してきたことは事実である。科学の進歩は必然

的に遅く、成功は稀であるが、血友病遺伝子治療に対するこのような期待はこの分野の研究者らにとって大きなプレッシャーとなってきた。また、このような期待は、遺伝子治療が若年血友病患児の治療における必然的ゴールであるという考えを助長する結果となった。我々は本稿において、遺伝子治療がもたらす利益、許容可能なリスク、予想される患者のニーズ、コストという観点から、この考え方そして血友病遺伝子治療に関する倫理的側面について考察を加える。さらに、この患者群を対象とした将来の試験および遺伝子導入技術導入のための枠組みを提示する。遺伝子治療により恩恵を受けることができる人達、特に若年血友病患児をもつ両親および患児自身の声を含めて、この問題に関するオープンな議論が今後必要である。

**Correspondence:** Donna Dimichele, New York Presbyterian Hospital-Weill Medical Center, 525 East 68th Street, P695 New York, NY 10021, USA.  
Tel.: +1 212 746 3418; fax: +1 212 746 8986;  
e-mail: dmdimich@med.cornell.edu

*Haemophilia* (2003), 9, 145–152  
©Blackwell Publishing Ltd.

## 背 景

当初から血友病は遺伝子導入技術が利用できる理想的疾患と考えられてきた。この理由として以下の要素が挙げられる (i) 多くの細胞種が生物学的活性のある凝固因子の合成能力を有する (ii) 治療の選択幅が広く遺伝子発現の厳格なコントロールが不要である (iii) 凝固因子の標準的定量法により治療の有効性を直接的に評価できる (iv) ヒト臨床試験の前に大小の動物モデルで安全性と有効性を評価できる<sup>(2,3)</sup>。

当初予想された通りこれまでの報告では、血友病 A (HA) および血友病 B (HB) の動物モデルにおいて遺伝子導入の有効性と安全性が証明され、これらには血友病 A・B ノックアウトマウス、HA ウサギ、HB イヌおよび HA 霊長類などが含まれる<sup>(3,4)</sup>。1991年に上海において血友病 B の兄弟 2 例に対して初めての対ヒト臨床遺伝子導入実験が行われて以来、血友病 A では安全性に関する第 I 相試験が 2 件、血友病 B では同様の 1 件の研究が既に完了している<sup>(3)</sup>。さらに、現在、血友病 A および血友病 B に対する有効性と安全性に関する第 I 相・第 II 相試験がそれぞれ 1 件進行しており<sup>(3)</sup>、血友病 A に関する第 2 の臨床第 II 相試験が最終計画段階にある (Roth 博士からの私信)。これらの試験では、レトロウイルスやアデノ関連ウイルス、gutless adenoviral vectors を用いた *in vivo* 技術や、*in vitro* でのプラスミド DNA の導入も利用されている<sup>(3)</sup>。安全性に関しては、これまでのところ重大な問題は認められていない。意図的に治療用量以下のベクターが利用されているが、いずれの試験においても一過性の有効性が認められている。しかし、用量と治療反応との間に相関はみられていない<sup>(3)</sup>。

これらの研究者らはこうした結果を、原則的証明という点において“promising”と表現している。しかしながら、共通して言えることは、治療成功というレベルには達していないという点である。

このように科学的には不確かな点があるにもかかわらず、「遺伝子治療」の概念は血友病コミュニティの一部のメンバーから急速に支持を得ている。米国の血友病患者団体である National Hemophilia Foundation は遺伝子治療の研究を血友病医療の優先

事項として哲学的、経済的に支持する旨を既に表明している。さらに、マスコミ報道や経済支援を求める刊行物では、血友病患者のうち若年の患児が、この“必然的”技術の意図された受益者としてしばしば据えられている。

この技術が必然であるか否かは倫理的疑問のあるところである。マサチューセッツ工科大学の Charles Weiner 博士 (Program of Science, Technology and Society) は著書のなかで以下のように述べている — 「何かが“必然”であるという独断的考えは受動性と盲従を助長する。一方、この考えは研究者が研究を進める上で、研究に対する世論から研究者を遮断し、結果として有意義で活発な公的議論を抑制してしまう。議題は既にテーブルの上であり、活発な公的議論と、その議論への社会全体の参加を要求している」<sup>(5)</sup>。今回我々は、評価可能な利益、リスク、考え得る若年患児および将来出生する患児のニーズに焦点を当てながら遺伝子治療の必然性に関する倫理分析を行うが、これらは Weiner 博士の前述の指摘に沿うものであると我々は考える。

## 遺伝子治療における選択

### 利益：最終ゴールは利益をもたらすのか？

血友病患児の治療において遺伝子治療がもたらす利益を評価する上で我々がまず行うべきことは、血友病以外の遺伝子疾患で現在までに蓄積された科学的経験を復習することである。先天性遺伝子疾患に対する遺伝子治療が開発される背景には、致命的疾患をもつ乳幼児を治癒させるという情熱が主な原動力となってきたことは確かである<sup>(6,7)</sup>。実際、W. French Anderson 博士および Alain Fischer 博士の研究チームが行った血友病患児に対する遺伝子治療の研究では、明らかに救命的効果が得られることが示された。1990年、Anderson 博士は Ashanthi DeSilva (4歳女児) に自己白血球を投与した。この白血球にはアデノシンデアミナーゼ遺伝子が導入されており、重症複合免疫不全症 (SCID) であったこの女児の治療を目的としての投与であった<sup>(6)</sup>。また、この女児は米国国立衛生研究所 (NIH) の Recombinant DNA Advisory Committee (RAC) が承認した最初

の遺伝子導入臨床試験における被験者であった。2000年にはFischer博士らが先天性X連鎖遺伝性SCIDに罹患したフランスの患児5例に治療を行い、うち4例で成功した<sup>(7)</sup>。これらの症例では、一部のサイトカイン受容体に共通の $\gamma$ -鎖を発現するレトロウイルスベクターが用いられ、造血幹細胞にこれらが導入された。

先述の2つの研究には10年の時間差があるが、この間に世界中で4,000例を超える患者を対象とした400件以上の臨床遺伝子治療試験が行われた。しかし、治療により改善が認められた報告はほとんどなく、標的とした遺伝子疾患の「治癒」を報告した研究は1つもない<sup>(8, 9)</sup>。一方、1999年には使用したベクターが直接的原因である小児の死亡事例が1件発生し、大きく報道された<sup>(10)</sup>。この死亡例の報を聞いたLewis博士（医療遺伝学者）(Children's and Women's Hospital, バンクーバー)は次のように記した——「遺伝子治療の研究のゴールそしてその進め方をより注意深く定義する必要性、そしてそれがいかに急務であるかが、これほど悲劇的にそして明確に示されたことはない」<sup>(11)</sup>。

これらの忌わしい経験を踏まえて、この21世紀において、特に血友病患児の治療における遺伝子治療の有益性そしてゴールはどのように、より明確に定義されるのであろうか？研究者によっては、この疾患のいくつかの問題点を考慮して、遺伝子的治療（すなわち、遺伝子の修復）を検討することから始めるかもしれない。また、ある研究者は遺伝子を改変して疾患の表現型を重症から軽症に軽減する治療法を検討するかもしれない。凝固因子製剤による定期補充療法（予防投与療法）は、一度発生すると永続的ケアを必要とする筋骨格系障害のリスクを著明に低下させるが、頻繁に輸注を行う必要があるため簡便ではなく、費やす時間も多くコンプライアンスが問題となる<sup>(12-14)</sup>。また、定期補充療法により最も利益を受ける若年患児では静脈アクセスが制約されるため、中心静脈カテーテルの留置が必要となる<sup>(15)</sup>。カテーテルの使用は、しばしば出血や感染症、血栓症などの合併症の原因となる<sup>(16, 17)</sup>。また、定期補充療法により重症出血のリスクは軽減できるが、この治療法では凝固因子のレベルを常時維持することが

不可能であるため、創傷性出血に対して完璧とは言えない。

第二の問題点として、中等症～重症の血友病A患者の33%では凝固因子の補充により第VIII因子(FVIII)に対する同種抗体（インヒビター）が発生することが挙げられる<sup>(18)</sup>。これら中和抗体の半分以上は力価が高く、既往反応を示し凝固因子の補充を無意味なものとする<sup>(19, 20)</sup>。このような患者では血友病に起因する疾患の罹患率および死亡率が増大する<sup>(21)</sup>。これらの抗体を根絶するには、免疫寛容導入療法の一環として高用量の凝固因子製剤を長期間にわたり頻繁に（しばしば毎日）輸注する必要がある<sup>(22, 23)</sup>。言うまでもないことかもしれないが、遺伝子治療によりインヒビターの発生が回避できるか否かは現時点ではほとんど明らかではない。ただ、抗原提示に関する免疫学的研究からは、個体が外因性蛋白に曝露された場合、主要組織適合遺伝子複合体（MHC）Class II分子の関与からMHC Class I分子の関与へと切り替えられるが、MHC Class II分子が関与した場合とMHC Class I分子が関与した場合では免疫反応が極めて異なることが示唆されている<sup>(2)</sup>。

第三に、定期補充療法や免疫寛容導入療法のように高用量の凝固因子製剤を必要とする治療を長期に行った場合、凝固因子製剤（血漿由来製剤および遺伝子組換え型製剤の両者を含む）の供給がしばしば不足し、枯渇する可能性もあることが示されている。さらに、これらの補充療法は極めてコスト高な血友病治療にかかるコストの90%以上を占めている<sup>(24)</sup>。最も新しい世代の遺伝子組換え型凝固因子製剤で体重10 kgの1歳児を治療した場合、年間コストは定期補充療法で72,000ドル、免疫寛容導入療法で875,000ドルと推定されている。こうしたコストは加齢とともに増大し、一生涯を考えた場合、法外なコストとなる<sup>(25)</sup>。また、特に患者の家族そして社会全体が、優れているがコスト高であるこれらの標準治療の継続を支持できるかどうかは不明である。この問題は、血友病治療に関連する多くの倫理的ジレンマの1つにすぎない。例えば、世界の血友病患者の80%は、凝固因子製剤のコストが高いため、これらの治療が受けられず、受けられたとしても非常に限られたものになっている<sup>(26)</sup>。

第四に、インヒビターのない患者では一生涯における重症または致命的出血の累積リスクは小さいが、可能性としては否定できないため、患児、両親、そして兄弟の精神的不安は絶えることがないことが挙げられる<sup>(27)</sup>。遺伝子治療にはかなりのリスクが伴い、コスト高であるかもしれないが、この問題だけを考慮しても罹患者全例に遺伝子治療を実施することが正当化されるのではないだろうか。

これらのことを考え合わせると、今日の血友病患児の治療における遺伝子治療の目標は、(i) 静脈アクセスを必要としない効果的な出血予防 (ii) インヒビター発生の回避 (iii) 治療コストの大幅削減 (iv) 疾患が致命的であることに起因する精神的不安の軽減である。

しかし、これらのゴールを達成するためには、遺伝子治療によって得られる利益を最大限に引き出すための治療のタイミングも重要である (Table 1)。例えば、胎児は治療対象として最適であるかもしれない。胎児に対する遺伝子導入が成功すれば、治療コストは最大限に削減され、疾患に起因する精神的負担は完全に回避されると予想される。重要なことは、出生前早期に遺伝子治療を行うことにより、頭蓋内出血の神経性合併症を防げること、そしてFVIIIやFIXに対する自然免疫寛容の誘導に役立つ可能性があることである<sup>(28)</sup>。しかし、胎児に対する遺伝子導入は道徳的、倫理的および法的に重大な問題が伴う。多くの国々においては胎児を対象とした研究に関して様々な

法的制限があるが、これらの法律により *in utero* での遺伝子導入の実験は制限される可能性がある<sup>(29)</sup>。また、同等に重要な事項として、多くの国々においてヒト生殖細胞遺伝子関連の遺伝子治療 (HGGT) が法的に禁じられていることが挙げられる。さらに、これらの法令に加え、HGGTに関する多くの倫理的問題が未だ十分に検討・解決されていない<sup>(29, 30)</sup>。したがって、たとえ胎児への介入が技術的に可能であっても、生殖細胞系遺伝子に関連する遺伝子導入を避けるために胎児の十分な発達を待たなければならないが、アネルギーを誘導して同種抗体の発現を刺激しないよう早期に行われなければならないであろう<sup>(31)</sup>。さらに、血友病をもつ出生児の30%は本疾患の家族歴のない親から出生するが、これらの胎児に対してはこのような治療は不可能である。

一方、乳幼児や10歳未満の小児については遺伝子導入を検討することができる。この場合、最適患者の選択および介入時期の決定に際しては、以下の治療目標を考慮しなければならない——(i) 遺伝子的・免疫学的にインヒビターの発現リスクのあることが証明された乳児におけるインヒビター発生の予防または免疫寛容の導入 (ii) 乳幼児において初回関節内出血の発生時においてこの介入が定期補充療法の代替療法となること (iii) 疾患による精神的負担が最も重くなると同時に、遺伝子導入実験や遺伝子治療に同意できる小児期の後期における対処。治療コストの削減幅は必然的に、遺伝子治療実施時の患者の年齢と負の相関関係にある。

Target	Pros	Cons
Fetus	↓ Birth-related ICH Induce tolerance ↓↓↓ COC	Avoid HGGT 30% HA/HB without family hx
Infant	Avoid inhibitor/arthropathy ↓↓↓ COC ↓ Psychological burden (parents)	Inability to consent/assent
Toddler	Avoid arthropathy ↓ COC; ↓ psychological burden (parents)	Inhibitor risk not avoided Inability to consent/assent
Older child/teen	↓ Psychological burden (child)  Ability to give consent/assent	Inhibitor risk and arthropathy not avoided

**Table 1.** The timing of gene transfer therapy intervention.

ICH, intracranial haemorrhage; COC, cost of care; HGGT, human germ line gene therapy; HA, haemophilia A; HB, haemophilia B.

## リスク：許容性の評価

遺伝子治療によりもたらされる利益にばかり注目していると、遺伝子治療の研究に伴うリスクに対する注意が不十分となる危険性がある。血友病患者に対する遺伝子治療の安全性については、Highにより端的にまとめられている<sup>(2)</sup>。幼児の場合、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）や肝炎ウイルスの宿主感染などの影響は比較的限られていると考えられる。しかし、前項で述べたように、インヒビターの発症は、この感受性の高い患者集団において重大な問題となり得る。また、最も重要なことは、レシピエントのゲノム中にランダムに遺伝子が組み込まれる可能性や、生殖細胞系遺伝子の不注意な導入などによる短期的・長期的リスクについてはほとんど明らかにされていないことである。SCID 患児を対象に Fischer らが行った遺伝子導入の研究は、遺伝子導入後わずか3年で初期の研究段階で治療が行われた1例にリンパ球増殖性疾患が発生し、フランスそして米国において既に研究が中断され、これについては *New York Times* でも報じられた（2002年10月4日付）。成人血友病患者においては、究極的にはこうした合併症のリスクを評価するだけでも、試験において遺伝子導入後何年もの追跡調査が必要と考えられる。小児において成人とは異なるリスクがあるか否かについても、今後20～30年の研究が必要であろう。これらの問題は、遺伝子治療の最終的なリスク-利益分析においてすべて考慮されなければならない。

さらに、このリスク-利益分析は現在の治療標準に基づいて行われるべきである。故 Jesse Gelsinger の例、特に Jesse が罹患していた遺伝性疾患と血友病との間に認められた類似点は、こうした前方視的リスク-利益分析の重要性を如実に示している。1999年9月、Jesse Gelsinger は University of Pennsylvania で実施された遺伝子治療の試験に参加し死亡した<sup>(10)</sup>。Jesse の家族、治験担当医、研究機関および遺伝子治療の研究を進める関係諸機関にとって彼の死亡は驚きであるとともに悲劇であった。

Jesse の遺伝性疾患は直ちに致命的なものではなく、彼のもつ代謝疾患には安全な代替薬物療法があったことから、次のような倫理的論争を呼んだ<sup>(32)</sup>。

Jesse は、他の X 連鎖性疾患としてオルニチントランスカルバミラーゼ欠乏症 (OTC) に罹患していた。重症の変異型 OTC に罹患して生まれてくる新生児は出生直後に死亡し、Jesse に施行された遺伝子治療は究極的にはこれらの新生児に対して行われることが意図されて開発された治療であったが、Jesse はこれらの新生児とは異なり、軽症 OTC であった。軽症と判断された理由は、臨床症状が食事制限およびアンモニアを制限する薬物療法によって良好に管理できたためであった。しかし、軽症 OTC も比較的手間のかかる予防的治療を継続しなければ依然死亡する危険性がある。軽症 OTC は、適切な治療を行わなければ余命を短縮させ、これは予防的介入により容易に改善し得るという点で、臨床的に“重症”血友病と類似している。

重症血友病と診断されれば、間歇的または生涯の苦難が強られる可能性が高いのは疑いの余地がない。しかし、世界の血友病患者の20%は安全かつ有効な凝固因子製剤による補充療法により、最も重症型でも死に至ることはなくなり、これらの患者は将来において遺伝子治療によりもたらされる利益に最も浴することができると考えられる。血漿由来凝固因子製剤が開発され、これらの製剤を介したウイルス感染が広まった以前は、先進国における重症血友病患者の推定平均余命は健常男性の平均余命と同等であった<sup>(33)</sup>。HIV/肝炎ウイルス伝播の時代が終わった現在では、最も重症である患者の平均余命は健常男性よりわずかに低い程度と推定されるまでに回復した<sup>(34)</sup>。さらに、多くの先進国では、安全で有効性の高い遺伝子組換え型凝固因子製剤による補充療法が利用可能となり、今や小児および多くの成人血友病患者に対する標準的治療となっている<sup>(35)</sup>。ウイルスに対する安全性の飛躍的向上と、遺伝子工学により凝固因子製剤は無限に供給可能であるという噂を根拠として、医師や患者は出血治療というよりも、むしろ出血予防という観念を急速に支持するようになってきている<sup>(35)</sup>。このようなことから、現在の血友病患児の大部分は、関節障害をもたらす関節血腫のない健全な筋骨格を期待するようになった<sup>(36)</sup>。このように、現在の平均的重症血友病患者は、幾分煩わしい人生ではあるかもしれないが、健常者

と同様の長い人生を望めるようになった。

このように優れた標準的治療が利用可能であるだけに、遺伝子導入研究、ひいては遺伝子治療に伴うリスクの評価が極めて重要になってくる。Murdoch Children's Research Institute（メルボルン、オーストラリア）の医療倫理学者であるJulian Savulescu博士は、Jesseの死後に書いた論説のなかで次のように述べている——「…一般的に、倫理委員会はインフォームドコンセントに重点を置き過ぎ、研究への参加に伴うリスク・有害事象を最小限にとどめることについては十分な注意が払われていない」<sup>(37)</sup>。Savulescu博士のこの論説はUniversity of PennsylvaniaのBioethics Centerの所長であるArt Caplan博士の推奨事項に対して言及したものである。Caplan博士は、OTCの試験においては致命的に疾患の影響を受けている新生児よりも、年長で比較的軽症である症例を組み入れるべきであるとし、この理由として、年長の被験者からは同意を得られることが多いことを挙げている。他の生命倫理学者は、遺伝子治療と遺伝子導入とは無関係な代替療法との間で、安全性と有効性を比較することの重要性を強調している<sup>(32, 38)</sup>。血友病について考えた場合、患者は健常者と同等の寿命が期待でき、安全かつ有効な代替療法が存在する。したがって、これまでに述べてきたような反省事項は十分に留意すべきである。理論的には、今日そして近未来の小児における遺伝子治療のリスク-利益分析の結果は、Jesseの場合と全く差はないと考えられる。実際、Jesseと同様に、現在の血友病患児を対象に遺伝子導入研究ひいては遺伝子治療を行った場合、関連する合併症により失うものが非常に多いと考えられる。このようなことから、小児を対象とした臨床試験をデザインする場合、あるいは小児に対する治療の安全性・有効性等を検討する場合は、その初期段階から安全性に関する基準を高く設定しなければならない。

## ニーズ：若年・健康血友病患児の視点

これまでの節では遺伝子治療のリスク-利益分析について考察してきたが、この節では、最も若年の血友病患児そして患児の両親らの視点に立って、これらの人々のニーズについて考察を加える。これら

の人々の視点は、より年長の血友病患者そして彼らのケアに当たっている血友病医の視点とは異なっている可能性がある。例えば、若年血友病患児またはその家族は、まず最初に、重症～やや重症の血友病を「身体的障害」または「機能障害」と考えるべきかどうかを疑問に思うかもしれない。現在提供されている標準的治療そして患児とその両親に現在ルーチンに伝えられているQOLに関する情報を考慮すると、先述の問いの答えは後者の方がより正確であると考えられる。University of Osloの医療倫理学者であるReindal博士が提唱した身体障害のモデルでは、「機能障害」は“機能しない”または“機能するが困難を伴う”と定義されている<sup>(39)</sup>。「機能障害」が「身体障害を引き起こしている」のかどうかは、その疾患のみならず、このような身体的制限を軽減し得る技術が不足していることにより生じる新たな制限や障害にも依存している。Reindalのモデルでは研究および資源の投資は必ずしも“治療”そのものにつながるわけではなく、むしろこれらの障害を軽減するための技術につながる。

この理論が実際に血友病に適用可能であるのであれば、限られた研究費の大部分を遺伝子治療のみに充てることが賢明なのか否かという疑問が生じる。今日、多くの親は胎児が血友病に罹患していることを承知で出産するが、一部の新生児は重症である。人工妊娠中絶が選択あるいは検討されることは稀である。両親のこのような自信が、現在の治療レベルの高さに基づくものであるのか、子供の世代において血友病には「治療」がもたらされるという希望的観測に基づいているのかは不明である。さらに、若い両親や患児は遺伝子導入研究の進捗に関して質問することが多いとともに、経口または長期作用型の凝固因子製剤などのより効果的な新しい治療薬や、血友病に伴う日常的制限を軽減する新しい技術、すなわち埋め込み型持続輸注ポンプなどの開発状況により注目している。

実際、遺伝子治療への期待についてはマスメディアにより広くそして繰り返し取り上げられてきたが、血友病医の日常診療からみると、現在の血友病患児の両親はより懐疑的にみていることが示唆される。Kellyは遺伝子治療に関する自身の著書のなかで、

研究者として、そして12歳になる血友病児の父として以下のように記述している——「血友病コミュニティは情報収集に積極的であり、血液および血液製剤の安全性などといった医学的懸案事項、そして製剤選択などのような患者側の懸案事項についての情報は常によく収集している。しかし、遺伝子治療の問題についてはより集中的な検討が必要である」<sup>(40)</sup>。さらに彼は、血友病コミュニティが、近い将来、遺伝子治療を血友病の治療法として考慮するのか、そしていつそれを決定するのかについて多くの複雑な疑問に直面するであろうと記している。最後に、「遺伝子治療は血友病医療全体に影響するため、遺伝子治療の将来を見据え、批判的視点からその経過を見守る必要がある」と注意を促している<sup>(40)</sup>。

### コストは？

これまでに述べてきた倫理的問題に加え、もう1つの複雑な問題は「治癒」にかかる遺伝子治療のコストである。遺伝子導入の研究者である James Wilson 博士は、1999年に発表した論説のなかで、稀少疾患に対する遺伝子治療のコストについて述べている。この論説は、遺伝子治療が商業的に導入可能になったとしても、患者人口が少ないために製薬会社は利益を見込めない。仮に1回の注射で生涯の治癒が得られるのであれば、なおさらであることを示唆している<sup>(41)</sup>。しかし、この推測は血友病には全く当てはまらない。現在凝固因子製剤を供給している一部の製薬会社は、既に遺伝子治療の研究に投資している。食事療法や安価な薬剤で治療可能な他の稀少疾患とは異なり、血友病の治療コストは高く、現在も上昇している。最終的に遺伝子治療のコストは、第二世代および第三世代の遺伝子組換え型凝固因子製剤による補充療法の患者1人当たりの生涯コストを考慮して設定されるであろう。この金額は優に100万ドルを超え、製薬会社はこれを商業的好機と捉えるであろう。血友病コミュニティおよびその出資者にとって重要な問題は、最終的なコストが高すぎるか否かである。現在我々は、ウイルスに対する安全性、筋骨格系の合併症および手術時における定期補充療法、インヒビター除去、急性出血の治療などを行うためのコストを払っているが、前述の疑問に対する答え

を出す場合は、これらのことを考慮しなければならない。これまで血友病コミュニティは治療そして研究のために多くの出資を依頼してきた。今後願わくは、このコミュニティが遺伝子治療にかかる費用以上の出資を要求することである。

### 結論：今後の展望

よく言われることは、これまでの遺伝子導入研究により、遺伝子治療が多なる臨床的利益をもたらすことが示されてきたが、実際の利益が目に見えてもたらされたことが未だほとんどないことである<sup>(38, 42)</sup>。プロトコルのデザインについて、動物モデルによる前臨床データの不足や被験者選択の適切性の問題、リスク最小化の失敗、対照群の欠如などの問題が指摘されている。

また、遺伝子治療の研究者の名声は、次のような出来事によって一部で汚されてしまうこととなった  
① これらの試験に関連する金銭的利益  
② 利害が衝突する可能性があることについて試験参加者に明確に伝えなかった  
③ 有害事象の報告が多数遅れた(ベクターとは無関係の死亡事例を含む)<sup>(11, 38, 43-50)</sup>。

遺伝子導入の研究を進めるためには、関連するこれらの問題をすべて明確にしなければならない。研究者および倫理学者は、これらの問題のうち緊急を要するものを既に特定している。彼らは、遺伝子導入が全く新しく研究困難な分野であり、ここ5~10年というタイムスパンでは多くの奇跡は望めないという現実を正直にそして前向きに一般に伝える必要があることを強調している<sup>(38)</sup>。また、血友病患者を研究に組み入れた場合、これらの患者集団は現時点では予期できない合併症などにより多くを失う可能性があるため、リスクを最小化し利益を最大とするために研究対象症例の選択には十分な注意を払うよう警告している。さらに、Verma 博士は、研究参加への同意を得るプロセスにおいては最大限の情報が提供されるべきであることを強調している。実施されている試験や発生している有害事象(これはより重要である)に関するバイアスのない最新の情報を提供するために、オンブズマンや知識豊富なスタッフによるホットラインを開設し患者を保護すること

も重要であろう<sup>(38, 51)</sup>。

Kingらは、同意を得るプロセスにおいて誤解を招きかねない言葉を明確に表現する必要性を指摘している。例えば、遺伝子導入は現時点では実験的性質が極めて強いことから、「治療」ではなく「研究」と記述されるべきであろう。また、参加者は「患者」ではなく「被験者」と記載されなければならない<sup>(52-54)</sup>。さらに、小児を遺伝子導入研究（突き詰めて言えば遺伝子治療）の標的とするのであれば、患児とその両親に十分な説明を行って理解してもらうこと、そして両親からインフォームドコンセントを得るとともに、可能であれば患児からも同意を得る必要がある<sup>(29)</sup>。最も重要なことは、臨床試験が遺伝子治療の効果と現在の標準的治療によって得られる効果とを比較できるようデザインされ、さらに被験者の長期追跡が行われることである<sup>(11, 38, 55)</sup>。

このように懸案事項が多いことは事実であるが、血友病における遺伝子導入の研究は前へ進めなければならない。この理由は、現在の標準的治療が一時的治療である凝固因子製剤の補充療法に基づくものであり、疾患の原因となっている遺伝子の異常を正常化させる根本的なものではないからである。また、若年患児および将来の患児を対象とした遺伝子治療における現時点での治療目標は、将来異なってくる可能性がある。「必然」という仮説を立てることはできない。しかし、この患者集団に対するこの治療法の必要性を前向きに評価し続けていかなければならないことは極めて明らかである。遺伝子治療の有益性は未だ保証されたものではないが、この評価を行うことにより、医療コミュニティーが遺伝子治療を進めていく義務および道義的責任を負うのかどうか<sup>(56)</sup>、また、血友病患者が今後この治療法を任意または不必要とみなすのかが明らかになると考えられる。この疑問に対する答えは、両者の間のどこかに存在するのであろう。

最も重要なことは、血友病治療の「聖杯」とされる遺伝子導入の価値に関するさらに活発な公の議論が必要なことである。当然のことであるが、この議論には、この技術の意図された受益者、すなわち、若年血友病患児の両親そして可能であれば患児自身の声が含まれるべきである。これらの議論を行うため

には、注意深く収集・分析された評価できるデータが必要である。今日および将来の血友病患児に対する遺伝子導入技術の適用に関する倫理的議論そして決断にはこれらのデータが必要不可欠である。

## 謝 辞

本研究は、Lucius N. Littauer Foundation および Fan Fox and Leslie R. Samuels Foundation から Division of Medical Ethics, Weill Medical College of Cornell University への助成金による支援を受けた。

## References

- 1 Gura T. After a setback, gene therapy progresses ... gingerly. *Science* 2001; **291**: 1692-7.
- 2 High KA. Gene therapy for hemophilia. In: American Society of Hematology Education Program Book. *Hematology* 2000; 252-9.
- 3 White GC. Gene therapy in hemophilia: clinical trials update. *Thromb Haemost* 2001; **86**: 172-7.
- 4 Thompson AR. Gene therapy for haemophilias. *Haemophilia* 2000; **6** (Suppl. 1): 115-19.
- 5 Weiner C. Drawing the line in genetic engineering. *Perspect Biol Med* 2001; **44**: 208-20.
- 6 Anderson WF, Blaese RM, Culver K. The ADA human gene therapy clinical protocol: points to consider response with clinical protocol. *Hum Gene Ther* 1990; **1**: 331-62.
- 7 Cavazzana-Calvo M, Hacein-Bey S, de Saint Basile G et al. Gene therapy of human severe combined immunodeficiency (SCID)-X1 disease. *Science* 2000; **288**: 669-72.
- 8 Verma IM. A tumultuous year for gene therapy. *Moll Threer* 2000; **2**: 415-16.
- 9 Anderson WF. Excitement in gene therapy! *Hum Gene Ther* 2001; **12**: 1483-4.
- 10 Batshaw ML, Wilson JM, Raper S, Yudkoff M, Robinson MD. Recombinant adenovirus gene transfer in adults with partial ornithine transcarbamylase deficiency (OTCD). *Hum Gene Ther* 1999; **10**: 2419-37.
- 11 Lewis MES. Altering the pathway to human gene therapy. *Clin Genet* 2000; **58**: 12-15.
- 12 Astermark J, Petrini P, Tengborn, L, Schulman S, Ljung R, Berntorp E. Primary prophylaxis in severe hemophilia should be started at an early age but can be individualized. *Br J Haematol* 1999; **105**: 1109-13.
- 13 Van den Berg HM, Fischer K, Mauser-Bunschoten EP et al. Long-term outcome of individualized prophylactic treatment of children with severe haemophilia. *Br J Haematol* 2001; **112**: 561-5.

- 14 Hacker MR, Geraghty S, Manco-Johnson M. Barriers to compliance with prophylaxis therapy in hemophilia. *Haemophilia* 2001; 7: 392–6.
- 15 Petrini P. What factors should influence the dosage and interval of prophylactic treatment in patients with severe haemophilia A and B? *Haemophilia* 2001; 7: 99–102.
- 16 Bollard CM, Teague LR, Berry EW, Ockelford PA. The use of central venous catheters (portacaths) in children with haemophilia. *Haemophilia* 2000; 6: 66–70.
- 17 Journeycake JM, Quinn QT, Miller KL, Zajac JL, Buchanan GR. venous thrombosis in children with hemophilia. *Blood* 2001; 98: 1727–31.
- 18 Ehrenforth S, Kreuz W, Scharrer I *et al.* Incidence of development of factor VIII and factor IX inhibitors in haemophiliacs. *Lancet* 1992; 339: 594–9.
- 19 Lusher JM, Roberts HR, Davignon G *et al.* A randomized, double-blind comparison of two dosage levels of recombinant factor VIIa in the treatment of joint, muscle and mucocutaneous haemorrhages in persons with haemophilia A and B, with and without inhibitors. *Haemophilia* 1998; 4: 790–8.
- 20 Penner JA. Haemophilia patients with inhibitors to factor VIII or IX: variables affecting treatment response. *Haemophilia* 2001; 7: 103–8.
- 21 Aledort LM, Cohen M, Hilgartner M, Lipton R. Treatment of hemophiliacs with inhibitors: cost and effect on blood resources. *Prog Clin Biol Res* 1984; 150: 353–65.
- 22 DiMichele DM, Kroner BL. The North American Immune Tolerance Registry: practices, outcomes, outcome predictors. *Thromb Haemost* 2002; 87: 52–7.
- 23 Mariani G, Ghirardini A, Bellocco R. Immune tolerance in hemophilia – principal results from the International Registry. Report of the FVIII and IX Subcommittee. *Thromb Haemost* 1994; 72: 155–8.
- 24 Smith PS, Teutsch SM, Shaffer PA, Rolka H, Evatt B. Episodic versus prophylactic infusions for hemophilia A: a cost-effectiveness analysis. *J Pediatr* 1996; 129: 424–31.
- 25 Rogoff EG, Guirguis HS, Lipton RA *et al.* The upward spiral of drug costs: a time series analysis of drugs used in the treatment of hemophilia. *Thromb Haemost* 2002; 88: 545–53.
- 26 Chandy M. Ethics of haemophilia care in the developing world. *Haemophilia* 2002; 8: 439–40.
- 27 Steinglass P. Psychosocial issues related to prophylactic therapy for hemophilia. *Sem Hematol* 1994; 31: 19–25.
- 28 Kulkarni RM, Lusher JM. Intracranial and extracranial hemorrhages in newborns with hemophilia: a review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999; 21: 289–95.
- 29 Richter G, Bacchetta M. Interventions in the human genome: some moral and ethical consideration. *J Med Philos* 1998; 23: 303–17.
- 30 Resnik DB, Langer PJ. Human germline gene therapy reconsidered. *Hum Gene Ther* 2001; 12: 1449–58.
- 31 Gilchrist GS, Wilke JL, Muehlenbein LR, Danilenko-Dixon D. Intrauterine correction of factor VIII (FVIII) deficiency. *Haemophilia* 2001; 7: 497–9.
- 32 Sugarman J. Ethical considerations in leaping from bench to bedside. *Science* 1999; 285: 2071–2.
- 33 Larsson SA. Life expectancy of Swedish haemophiliacs, 1831–1980. *Br J Haematol* 1995; 59: 593–602.
- 34 Soucie JM, Evatt B, Jackson D. Occurrence of hemophilia in the United States. *Am J Hematol* 1998; 59: 288–94.
- 35 Berntorp E. Progress in haemophilic care: ethical issues. *Haemophilia* 2002; 8: 435–38.
- 36 Nilsson IM, Berntorp E, Ljung R, Lofqvist T, Pettersson H. Prophylactic treatment of severe hemophilia A and B can prevent joint disability. *Sem Hematol* 1994; 31: 5–9.
- 37 Savulescu J. Harm, ethics committees and the gene therapy death. *J Med Ethics* 2001; 27: 148–50.
- 38 Leiden J. Human gene therapy: the good, the bad and the ugly. *Circ Res* 2000; 86: 923–5.
- 39 Reindal SM. Disability, gene therapy and eugenics – a challenge to John Harris. *J Med Ethics* 2000; 26: 89–94.
- 40 Kelley KC. An introduction to gene therapy. *Haemophilia* 2000; 6 (Suppl. 1): 110–14.
- 41 James W. Editorial – Gene therapy for rare diseases. *Nat Genet* 1999; 22: 313–14.
- 42 Rosenberg LE, Schechter AN. Gene therapist, heal thyself. *Science* 2000; 287: 1751.
- 43 Steele FR. A matter of trust. *Mol Ther* 2000; 1: 301.
- 44 Verma IM. Adverse event reporting: essential for science and public trust. *Mol Ther* 2001; 4: 83.
- 45 Friedman T. Changing roles for academia and industry in genetics and gene therapy. *Mol Ther* 2000; 1: 9.
- 46 Fox JL. US plans to protect clinical research participants. *Nat Biotechnol* 2000; 18: 709.
- 47 Kaiser J. FDA to release data on gene therapy trials. *Science* 2001; 291: 572–3.
- 48 Hilts P. Panel seeks better monitoring of experiments using people. *New York Times* 2000; March 2.
- 49 Marshall E. Gene therapy on trial. *Science* 2000; 288: 951–7.
- 50 Woo Savio LC. Policy statement of the American Society of Gene Therapy on reporting of patient adverse events in gene therapy trials. *Mol Ther* 2000; 1: 7.
- 51 Verma IM. Ombudsman or hotline for gene therapy clinical trials? *Mol Ther* 2001; 3: 817–18.
- 52 King NMP. Rewriting the ‘points to consider’: the ethical impact of guidance document language. *Hum Gene Ther* 1999; 10: 133–9.
- 53 Steele FR. Gene therapy on the RAC. *Mol Ther* 2000; 1: 1–2.
- 54 Verma IM. Gene therapy and jurisprudence. *Mol Ther* 2001; 4: 393.
- 55 Birmingham K. Fifteen-year follow up for gene therapy patients. *Nat Med* 2001; 7: 1263.
- 56 Dorff E. Setting moral limits on technology. *Health Progress* 2002; January–February.