

＜教育講演 10＞

神経変性疾患の遺伝子診断—臨床的有用性をどう評価するか？—

吉田 邦広

(臨床神経, 48 : 884—887, 2008)

Key words : 神経変性疾患, 遺伝子診断, 遺伝カウンセリング, 臨床的有用性

1. 遺伝子診断を取り巻く社会・医療情勢

分子遺伝学の進展により, 数多くの遺伝性疾患において, その原因遺伝子が同定され, 遺伝子診断が可能になっている。また Duchenne/Becker 型筋ジストロフィーや家族性アミロイドーシスなど一部の神経疾患をふくめて, いくつかの疾患ではすでに遺伝子検査が保険に収載されている。

一方, 日常診療における遺伝子診断の普及につれて, 種々の倫理的・法的・社会的問題が取り沙汰されるようになり, 遺伝カウンセリングのニーズが格段に高まってきた。そのような背景をもとに, 遺伝学的検査の適切な臨床応用を目指して, 日本人類遺伝学会など遺伝医学関連 10 学会による「遺伝学的検査に関するガイドライン」(2003 年 8 月, 以下, 10 学会のガイドライン)が策定された¹⁾。また全国の大学病院を中心に遺伝カウンセリングを専門的にこなう遺伝子医療部門が整備されてきた。さらに遺伝カウンセリングを担う人材の育成, 確保を目的に非医師の認定遺伝カウンセラー (日本人類遺伝学会, 日本遺伝カウンセリング学会による認定) も増えつつある。

10 学会のガイドラインは, 現在, 診療における遺伝子診断のガイドラインとしてはもっとも広く普及しているものである。このガイドラインはヒト生殖細胞系列における遺伝子変異, 染色体異常に関する検査を対象にしたものである¹⁾。したがってウイルスなど外来微生物の存在診断, 腫瘍組織における体細胞遺伝子変異の解析, 親子鑑定などの法医学的な検査は対象外である。このガイドラインでは遺伝学的検査の実施においては, 検査前後の遺伝カウンセリングの重要性が明記されている。遺伝カウンセリングとは, 「遺伝性疾患の患者・家族またはその可能性のある人(クライアント)に対して, 生活設計上の選択を自らの意思で決定し行動できるよう臨床遺伝学的診断をおこない, 遺伝医学的判断に基づき遺伝予後などの適切な情報を提供し, 支援する医療行為である」とされる¹⁾。行為の主体は, クライアントと遺伝カウンセリング担当者との対話である。一方的な情報提供ではなく, クライアントの語りじつくりと耳を傾けることが心理的な支援にもつながる。実際の神経内科の診療においては, 遺伝子診断に際しての遺伝カウンセリングがもっとも一般的なものである。

2. 遺伝子医療における神経変性疾患

遺伝子医療において, 神経疾患は小児の染色体異常や多発奇形/精神発達遅滞症候群, 悪性腫瘍と並んで主要な対象疾患である (Fig. 1)。その理由は単に神経内科領域には遺伝性疾患の頻度や種類が多いということのみではない。対象となる神経疾患の大半は, 病態的にみれば変性疾患であるが, 神経変性疾患の特性がよりきめ細かい遺伝カウンセリングを必要とする状況をもたらすからである。

実際の遺伝子医療の現場でよく遭遇する神経変性疾患に共通した特性として, 以下の点が重要と思われる。

1) 中年期以降に発病する。このことは患者の診断の時点で, すでに子や孫の世代に遺伝的リスクが伝わっている可能性を意味する。

2) 慢性進行性の運動障害や知能・精神障害を主症状にする。このことはしばしば患者自身からのインフォームド・コンセントの取得を困難にする。受診に介護者を必要とすることも多いので患者と家族を別々にした遺伝カウンセリングがおこなにくいという事情もある。

3) 有効な予防法や治療法がない疾患が多い。このことから臨床的にはほぼ診断が確定的であるばあいには遺伝子検査により診断を確定する意味(臨床的有用性)は何かを明確にする必要がある。さらに患者の確定診断が, より難しい対応を迫られる家系内血縁者の発症前診断や出生前診断につながる可能性がある。神経疾患の発症前診断に関しては, 2006 年に全国の遺伝子医療部門へのアンケート調査を実施したところ, 2004 年 4 月～2006 年 3 月の間にこの課題に関連して遺伝子医療部門を受診された方は 46 施設 322 名(家族性アミロイドポリニューロパチーは除く)に上っていた (Fig. 2)²⁾。

このような問題をより具体的に示すために Fig. 3 に事例を呈示した。これらの事例は, 年齢や家族構成などは変えてあるが, 実際に過去に当院の遺伝子診療部で対応した事例に基づいたものである。進行性の不随意運動を呈し, Huntington 病 (HD) がうたがわれた 65 歳男性 (Fig. 3A, B), 多彩, かつ難治性のてんかん発作, 精神運動発達遅滞, 小脳失調を呈し, 歯状核赤核・淡蒼球ルイ体萎縮症 (DRPLA) がうたがわれた 5 歳男児 (Fig. 3C), 将来の娘の出生前診断を想定して, 自身

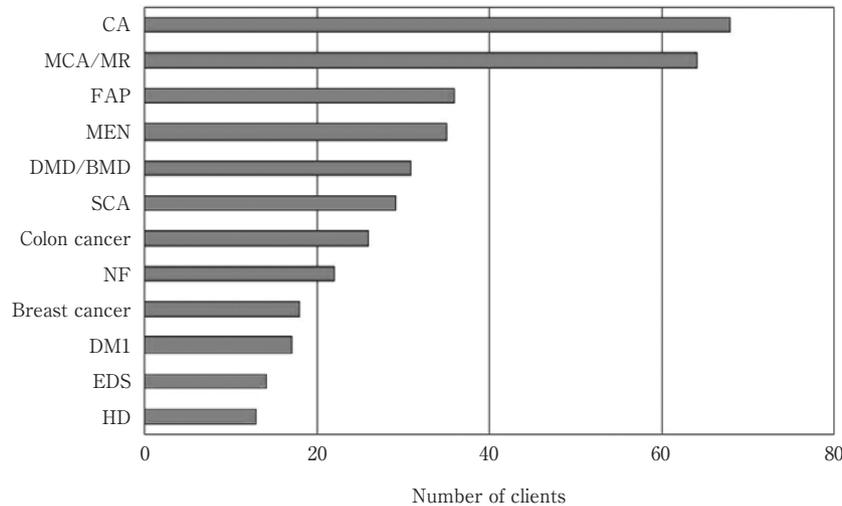


Fig. 1 The clients who visited genetic counseling clinic at Shinshu University Hospital during the period from May 1996 to March 2005.

CA, Chromosomal abnormalities; MCA/MR, multiple congenital anomalies/mental retardation of unknown etiology; FAP, familial amyloid polyneuropathy; MEN, multiple endocrine neoplasia; DMD/BMD, Duchenne/Becker muscular dystrophy; SCA, spinocerebellar ataxia; NF, neurofibromatosis; DMI, myotonic dystrophy; EDS, Ehlers-Danlos syndrome; HD, Huntington's disease

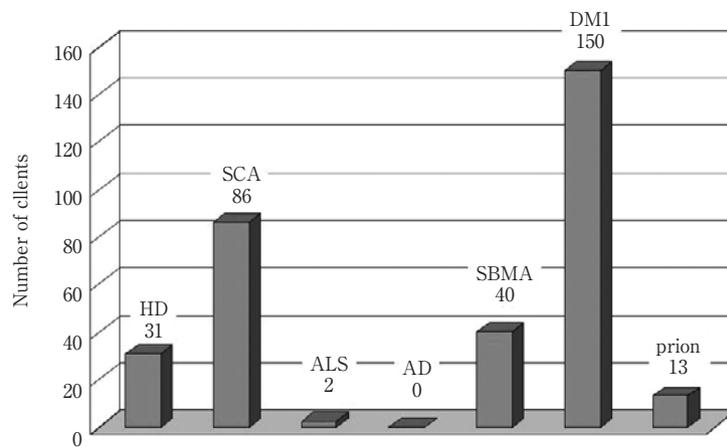


Fig. 2 The clients who visited genetic counseling clinic with an interest or a request for predictive genetic testing for neurological diseases during the period from April 2004 to March 2006 (total responding, 46 hospitals).

HD, Huntington's disease; SCA, spinocerebellar ataxia; ALS, amyotrophic lateral sclerosis; AD, Alzheimer's disease; SBMA, spinal bulbar muscular atrophy; DMI, myotonic dystrophy; prion, prion disease

の遺伝子診断を希望された Becker 型筋ジストロフィー (BMD) の 58 歳男性 (Fig. 3D) である。HD の症例では 2 つのばあいを想定した。常染色体優性遺伝性の家族歴が明らかで HD が強くうたがわれるばあい (A) と家族歴が明らかではないばあい (B) である。A のばあいでは、さらに遺伝子検査をして診断を確定する意義をどう考えるか、について医療者の明確なスタンスが求められる。B ではまったく遺伝性疾患を想定していないであろう家族への心理的影響は少ない。DRPLA うたがいの患児の症例では、患児の確定診断が両親 (とくに父親) の発症前診断とほぼ同義になってしまう。同

様の問題は、先天型筋強直性ジストロフィーと母親との間にもしばしばみられる。BMD の症例では、すでに筋生検 (ジストロフィン染色) で診断が確定的であり、遺伝子診断は将来の娘の出生前診断を想定したものである。つまり被検者自身にはほとんど遺伝子診断によるメリットはない。しかも出生前診断の対象となるのが、一般通念上、決して生命予後的には重篤とはいいがたい BMD である。いずれの事例においても患者の遺伝子診断がどういう臨床的有用性を持つのか、診断結果が家族、家系内血縁者にどのような影響をもたらすのか、を十分に考えた上で対応することが必要である。

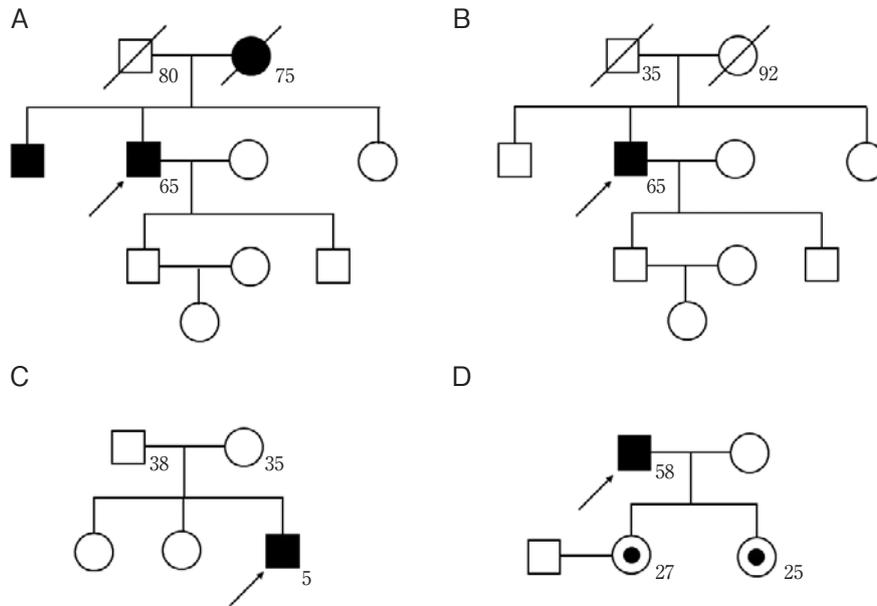


Fig. 3 Representative family trees for neurological diseases.

The numbers indicate the ages of the individuals. The patients who were seeking genetic testing are shown by the arrows. A & B, Huntington's disease; C, dentatorubral-pallidoluysian atrophy (DRPLA); D, Becker muscular dystrophy

「確定診断をえる」ということは多くの医師が遺伝子診断をおこなう最大の動機である。診療の基本は正しい診断であり、これ自体はまったく正当な動機である。ただし、遺伝子情報が生涯変わることなく(不変性)、かつ一定の割合で家系内血縁者に共有されている(共有性)という事実に対する配慮を欠けば、後で種々の問題が生じかねない。

3. 神経変性疾患の遺伝子診断に際しての留意点

神経変性疾患の遺伝子診断に際しては、このような特性を十分に認識した上で遺伝カウンセリングをおこなうことが求められる。十分、かつ偏りのない医学的情報を提供し、その上で遺伝子診断を受けるかどうかは被検者の自発的な意思決定に任せる。検査前の遺伝カウンセリングにおいては、以下の点にとくに配慮すべきであると考えられる。

1) どういう目的で遺伝子検査をおこなうかを明確にする。これは検者(医療者)が遺伝子診断の臨床的有用性を認識し、かつそれを被検者(その家族)に対して伝えることができないなければならない。

2) 検査前の遺伝カウンセリングの過程で誰に結果を開示するかをみきわめておく。とくに被検者に認知症や精神異常があるばあいには、このみきわめが検査後のトラブルを回避する上で重要である。

3) 検査後にどういった社会心理支援が必要となるか、あるいは提供できるかを考えておく。具体的には患者の検査結果が、その家族・血縁者にどのような影響をもたらすかについて想像することが重要である(たとえ結果的にそういうことがおこらなくても)。

4. おわりに—神経内科医の果たす役割—

神経内科診療において、遺伝子診断の有用性はうたがう余地がない。ただし、医学研究ではなく、診療における検査である以上、結果を開示することが原則である。遺伝子情報は、他の臨床検査情報とことなり、生涯変わることがなく、かつ一定の割合で家系内血縁者に共有されている。検者および被検者が、この点に十分に配慮した上で、遺伝子診断の臨床的有用性を明確に認識できることが望ましい。今後、遺伝子診断に関わる神経内科医師自らが、その臨床的有用性を高めるという意識を持つことが重要である。そのためには以下のような点を提言したい。

・ 遺伝性疾患を診る機会の多い神経内科医はもっと遺伝カウンセリング・マインドを身につける。遺伝カウンセリング・マインドとはクライアントとの対話に際して、積極的傾聴と共感的理解という態度を示すことである。

・ 遺伝カウンセリングにおける情報提供をより充実させるために、遺伝的異質性の高い疾患群における疾患頻度データの集積、遺伝性疾患の自然史研究、予防法や治療法の開発研究、被検者の心理評価などにもっと眼を向けるべきであろう。

・ 遺伝子医療部門(あるいは他職種)と連携する、あるいは有効に活用する仕組みを作る。他職種と連携することは医師の負担を軽減できるのみならず、クライアントの心理支援や心理学的評価をおこなう上でも有効な手段であると考えられる。

・ 頻度の高い主要な神経疾患を盛り込んだ神経内科独自の遺伝子診断ガイドラインを神経学会主導で作成する。この点に関しては、2008年5月現在、作業が進行中である。

文 献

- 1) 日本人類遺伝学会ホームページ <http://www.jshg.jp/resources/data/10academies.pdf>
- 2) Yoshida K, Wada T, Sakurai A, et al: Nationwide survey on predictive genetic testing for late-onset, incurable neurological diseases in Japan. *J Hum Genet* 2007; 52: 675—679

Abstract

How do we manage genetic testing for neurodegenerative diseases?

Kunihiro Yoshida, M.D.

Department of Medicine (Neurology and Rheumatology), Shinshu University School of Medicine

With an expanding knowledge about the genetic bases of diseases, genetic testing has become popular in clinical practice. There is no doubt that genetic testing is a powerful diagnostic tool for neurodegenerative diseases, but patient's test results can have a psychosocial impact on both the patient and their relatives. Test results may reveal a genetic risk to family members, and prompt them to have predictive or prenatal genetic testing. Thus, genetic counseling should be carefully conducted along with genetic testing, even for symptomatic individuals. During pre-test counseling sessions, we should clarify the clinical benefits and disadvantages of testing and whom the test results are disclosed to. Post-test follow-up will be needed to help the patient and their relatives cope with the test results. To provide effective psychosocial support, neurologists need to cooperate with clinical psychologists and genetic counselors. Furthermore, neurologists involved in genetic testing are required to have much more information on disease frequency, natural course, and therapeutic options for neurodegenerative diseases in order to enhance the clinical benefits of genetic testing. The guideline for the genetic testing for neurological diseases will shortly be recommended by the Japanese Society of Neurology to its members.

(Clin Neurol, 48: 884—887, 2008)

Key words: neurodegenerative disease, genetic testing, genetic counseling, clinical benefit
