

＜シンポジウム (1)-3-3＞神経筋疾患における発症前遺伝子診断の現状と課題

臨床遺伝専門医の立場から考える発症前遺伝子診断の現状と課題

吉田 雅幸¹⁾

要旨：近年のゲノム解析研究の成果によって、神経難病の原因遺伝子の解明が相次ぎ、疾患の確定診断に大きく貢献しているだけでなく、患者の家系内血縁者の遺伝的リスクについても検討可能な状況が生まれている。しかし、すでに発症している患者の確定診断と、未発症の家系内血縁者の発症前遺伝子診断とでは、患者・家族の精神的ストレスや医療者の対応などの面で大きくことなるため、未発症の家系内血縁者を対象とした発症前遺伝子診断のハードルは低くない。当該患者の受診を端緒とし、遺伝子検査による発症者の確定診断から家族への説明を経て、家族の発症前診断にいたる過程には神経内科医、臨床遺伝専門医、看護職をはじめ多くの医療者が関わっている。これら様々な局面でわれわれが直面する問題もまた多様である。

(臨床神経 2013;53:1006-1008)

Key words：発症前遺伝子診断、遺伝カウンセリング、臨床遺伝専門医

東京医科歯科大学遺伝子診療外来における 発症前遺伝子診断

東京医科歯科大学における遺伝子診療外来は平成 16 年に臨床遺伝専門医研修施設に認定され、これまで臨床活動を続けてきた。われわれの施設の特徴は、遺伝子診療外来専任スタッフ以外の診療各科の遺伝専門医も実際の診療に参加し、毎月定例開催されるカンファレンスでは全症例について情報共有と診断・治療方針についてのディスカッションをおこなっている。神経難病についての発症前遺伝子診断は本外来の開設当初から神経内科学教室と取り組んできたテーマであり、様々な議論を経て下記に示す手順で実施している。

発症前遺伝子診断の手順

実施要件 まず、発症前遺伝子診断を考える上で検討すべき問題（課題）を Fig. 1 に示す 3 つととらえ、これを実施要件とした。そして、臨床遺伝専門医および神経内科専門医がこれらについて必要性ならびに妥当性をみとめた症例について当院での実施の可能性を検討することとした。

まず、医学的要件としては、被験者が当該疾患の at risk であること、さらに、遺伝子解析により明確に発症の危険性の有無が判定できることが挙げられる。被験者の risk 算定は疾患の遺伝形式からおこなうことはできるが、実際には遺伝子検査の結果については、表現型との間に解離がみられることがある症例もあり、実際のカounseling は必ずしも容易でないことが多い。被験者要件としては、未発症であること、自発的な意思に基づき遺伝子検査を希望していること、さら

I. 医学的要件

II. 被験者の要件

III. 支援体制の要件

2名以上の神経内科専門医が必要性を認め、さらに臨床遺伝専門医及び遺伝看護師・認定遺伝カウンセラーなどを含め、遺伝子診療外来カンファレンスにて多側面から十分に吟味し、妥当性の検証がなされていること

東京医科歯科大学における神経・筋疾患発症前遺伝子診断倫理指針

Fig. 1 発症前遺伝子診断の実施要件。

に検査後におきる心理面をふくむ様々な影響を受けとめられる人格を有することを挙げている。このような意味で未成年の発症前遺伝子検査は現在おこなっていない。支援体制については医療側の支援体制としては遺伝子診療外来をはじめ神経内科・精神科と連携をとり診断後のフォローアップをおこなうこととしている。また、被験者にもパートナーや家族などからの支援が確保されていることを確認して発症前診断に臨むことにしている。

実際の臨床事例

実際に依頼があった際の進め方であるが、神経内科からの依頼という形で遺伝子診療外来のカンファレンスで問題点などの抽出をおこない、被験者に対するカウンセリングをおこ

¹⁾ 東京医科歯科大学遺伝子診療外来〔〒 113-8519 東京都文京区湯島 1 丁目 5-45〕
(受付日：2013 年 5 月 29 日)

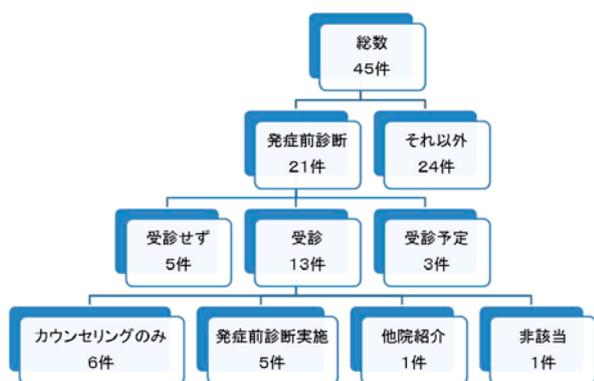


Fig. 2 神経・筋疾患の遺伝子診療外来への相談案件.

なう。カウンセリングのなかでは、上記3要件の確認をしながら実施の可能性について複数回のセッションを経て、精神科受診によって被験者の抑鬱傾向やストレス対応性について評価をおこない、倫理審査委員会に申請をおこなう。倫理審査委員会での承認がえられたばあには被験者に再度意思確認をおこない、検査実施にいたる。

このように比較的時間をかけ、何度も被験者およびその家族と面談することによって、検査実施についての被験者を取りまく状況を十分観察しながら検査をすすめることにしている。

Fig. 2に示すように、これまで神経・筋疾患として当外来に相談のあった45症例のなかで発症前診断希望として紹介のあった症例は21例であった。そのなかで実際に発症前診断の実施にいたった症例は5例であり、被験者に十分な説明をおこなっていくなかで被験者自身の発症前遺伝子検査に対する理解・考えも変化していくことがわかる。発症前に遺伝子検査をおこなうことの意義やもたらす影響について通常診療のなかで十分説明することが困難な実態もみえてくる。

本学神経内科専門医へのアンケートから

そこで現実の神経内科診療のなかで担当医がどのように発症前診断について考えているのかを把握するために東京医科

歯科大学脳神経病態学教室の協力のもとアンケート調査を実施した。本アンケートは神経難病患者の実地診療を担っている神経内科の医師を対象に、発症前遺伝子診断について患者・家族から質問された経験やその対応、検査に対する考えなどをしらべ、今後の発症前遺伝子診断のあり方を検討することを目的としたものである。本研究の実施については平成24年度第12回東京医科歯科大学医学部倫理審査委員会で承認されている(承認番号1467番)。97名の医師に質問紙を配布・郵送し、40名から回答をえた(回収率41.2%)。40名の性別は男性34名、女性6名、医師としての経験年数は、5年未満13名、5年以上10年未満8名、10年以上15年未満8名、15年以上20年未満5名、20年以上6名であった。40名中24名(60%)の医師が、患者や家族から発症前遺伝子診断について質問や相談された経験があった。このなかで実際に患者家族の遺伝子検査を実施した経験がある医師は1名のみであった。また、発症前遺伝子診断については賛成27%、反対7%、どちらともいえないが63%と過半数を占めた。今回のアンケートから神経内科医の6割近くが患者あるいは家族から発症前遺伝子診断について相談されていることが明らかになった。

まとめ

精神神経領域の疾患に関する研究が多くの成果を挙げている現在、それらの研究成果をどのように日常臨床に還元していくのかは大きな課題である。原因遺伝子の特定とその発症機序の解明に続く遺伝子診断は確定診断の精度を上げただけでなく、その家族に対する保因者診断や発症前診断としての検査の可能性をも開いている。まだ試みの医療の段階ではあるが、21世紀の医療における遺伝情報の活用例として重要な臨床応用の例と考えられ、今後もさらに調査を続けることで、最適な診療体制の構築に役立てたい。

謝辞：本研究は、文部科学省脳科学研究戦略推進プログラム「カウンセリング手法をもちいた脳科学研究倫理課題の解決支援」の援助によって行われた。

※本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

Abstract**Current status of predictive genetic testing in neurological diseases
—From the stand point of genetic specialist—**Masayuki Yoshida, M.D., Ph.D.¹⁾¹⁾Medical Genetics, Tokyo Medical and Dental University

Although genetic research in neurological diseases has been dramatically advanced, its application to clinical neurology is still limited. Given the increased awareness of genetic testing in neurological diseases such as spinocerebellar ataxia, patients and their relatives' requests for information is increasing. In this report, we provide a framework for assessing genetic risk of neurological diseases in at-risk relatives based on our experience in TMDU medical hospital. Regarding asymptomatic individuals, there are concerns that predictive testing may trigger some unexpected psychological responses, such as severe depression and anxiety. Thus we also conducted a questionnaire for neurologists about predictive genetic testing in their clinic. The obtained results contained the complexed difficulties which can be shared among broader communities of medical specialists.

(Clin Neurol 2013;53:1006–1008)

Key words: predictive genetic testing, genetic counseling, Clinical Geneticist
