

遺伝性神経疾患の遺伝カウンセリングと発症前診断

中村 勝哉¹⁾²⁾* 関島 良樹²⁾

要旨：近年の遺伝子解析技術の進歩により、様々な遺伝性神経疾患の正確な診断が可能になっている。さらに、遺伝性 ATTR アミロイドーシス、脊髄性筋萎縮症、デュシェンヌ型筋ジストロフィーでは、核酸医薬などの画期的な疾患修飾療法が登場しており、脳神経内科医にとって発症前診断への対応を含めた遺伝医療の知識と実践能力の重要性が増している。遺伝性神経疾患の患者のみならず、患者家族に対する遺伝カウンセリングの必要性も今後更に高まると考えられ、人材育成を含めた遺伝カウンセリング体制の整備が急務である。

(臨床神経 2021;61:588-593)

Key words：遺伝性疾患、発症前診断、ハンチントン病、アミロイドーシス、遺伝カウンセリング

はじめに

近年、次世代シーケンサー (Next Generation Sequencer) に代表される遺伝子解析技術の革新を背景に、遺伝性疾患の原因遺伝子が次々に単離されるようになった。臨床現場においては、従来の解析手法では診断が困難であった原因遺伝子が巨大な疾患や、遺伝的多様性の顕著な疾患 (遺伝性痙性対麻痺や脊髄小脳変性症などの候補遺伝子が多数ある疾患) の診断などに活用されている。また、指定難病の対象疾患を中心に多くの遺伝性神経疾患の遺伝学的検査が保険収載され、脳神経内科の臨床において、遺伝子診断が一層身近なものになりつつある¹⁾。さらに、遺伝性 ATTR (ATTRv) アミロイドーシス (旧名: 家族性アミロイドポリニューロパチー)、脊髄性筋萎縮症 (spinal muscular atrophy, 以下 SMA と略記)、デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対する核酸医薬など、画期的な新規医薬品が実用化されている^{2)~6)}。これらの疾患では、適切な遺伝学的検査によって患者個々人の遺伝的背景を明らかにし、早期に治療介入することで、生命・社会的予後を劇的に改善させることが可能となっている⁷⁾⁸⁾。

こうした診断および治療法の進歩により、遺伝医療の知識と実践能力は、脳神経内科医において必須になると予想される。一方で、遺伝学的検査は (1) 生涯変化しない (不変性)、(2) 将来の疾患発症を予測しうる (予測性)、(3) 家族・血縁者に一定の割合で共有される (共有性) といった他の臨床検査とは異なる特徴を持つ。このため、医学的意義のみで実施の可否を判断するのではなく、検査を受ける者 (受検者) が、検査結果が自身や家族にどのような心理・社会的影響を

及ぼすか、などを検査前によく理解するためのプロセスが必須である^{9)~11)}。また、遺伝子解析手法はより複雑となっており、その実施の目的や検査技術の限界などを、受検者が検査前に充分理解することが、結果開示後の齟齬や諸問題の発生を避ける上でも重要である¹⁰⁾¹¹⁾。本稿では、神経疾患における遺伝カウンセリング、特に来談者 (クライアント) に心理・社会的負担が生じやすい発症前診断の現状と展望について概説する。

遺伝カウンセリングとは

上述したように遺伝情報は血縁者に共有されるため、患者のみならず疾患に関連した問題・心配を抱える家族も遺伝カウンセリングの対象となる。このため、遺伝カウンセリングでは対象者を 'クライアント' と呼んでいる。遺伝カウンセリングは医療面接の一手法であり、クライアントが医学情報を充分に理解し、深い納得のもとでの意思決定を支援する目的に行われる、医療者とクライアントの対話のプロセスである¹²⁾。遺伝カウンセリングでは、クライアントが理解できるように正確な医学情報を提供する '情報提供' と、疾患の遺伝的要因がもたらす心理的・社会的影響に関するクライアントの理解と適応を支援する '心理・社会的支援' を、両輪として心がける必要がある¹⁰⁾¹¹⁾。遺伝カウンセリングに携わる医療者は、中立的な立場で、かつ共感的・受容的な態度でクライアントに対応し、同時に、医学知識や経験を踏まえ、社会通念や倫理規範にも配慮のもと、クライアントの意思決定を支援していくことが求められる¹⁰⁾¹²⁾。脳神経内科領域において

*Corresponding author: 信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センター [〒 390-8621 松本市旭 3-1-1]

¹⁾ 信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センター

²⁾ 信州大学医学部内科学第三教室

(Received February 26, 2021; Accepted April 13, 2021; Published online in J-STAGE on August 26, 2021)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001608

求められる遺伝カウンセリングは時代とともに変化しており、有効な疾患修飾療法が確立している遺伝性疾患では、患者本人はもちろんのこと、家系員の早期治療介入を見据えた対応が求められる。また、網羅的遺伝子解析が行われるようになった結果、臨床症状からは疑われていなかった疾患に関連する所見（偶発的所見/二次的所見）が見出されることがあり、これらの取り扱いも新たな問題として注目されている。複雑化する遺伝子解析技術を適切に医療に用いるために、検査前の情報提供や結果開示、長期に渡るサーベイランスおよび治療など、遺伝カウンセリングに求められる役割は大きい。

研究の一環として一部の施設でのみ行われることが多かった遺伝学的解析が、多くの遺伝性神経疾患において保険収載されたことにより、脳神経内科医が遺伝カウンセリングを必要とする機会が増加すると予想される。日本医学会の「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」では、遺伝カウンセリングに関する基礎知識・技能は全ての医師が習得しておくことが望ましく、必要に応じて専門家による遺伝カウンセリングが可能な施設で紹介するよう示されている¹²⁾。本邦においては、全国遺伝医療部門連絡会議のホームページ (<http://www.idenshiiryoubumon.org/search/>) で、専門的な遺伝カウンセリングが可能な施設が検索可能である¹³⁾。信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センターに脳神経内科医から紹介される事例は、①遺伝性神経疾患が疑われる患者の遺伝子診断の支援、②既に他施設で診断された患者への心理・社会的支援、③遺伝性神経疾患の at risk 者（家系内に遺伝性疾患の罹患者がいて、当該者にも一定の遺伝リスクのあるもの）に対する正確な医学情報の提供や発症前診断の相談対応、など多岐にわたる¹⁴⁾。いずれの場合も、多忙で緊急対応が多い脳神経内科外来では時間を割いた対応が容易でないと推察される。現在健康な at risk 者に対する遺伝カウンセリングは、保険診療の対象外となることも多く、遺伝診療部門との連携が、医師・クライアント双方のメリットとなることが多い。

発症前診断とは

発症前診断とは、① at risk 者に対して、②まだ発症が確認されない時点で、③将来の発症の危険性を判定する、遺伝学的検査を指す¹⁰⁾¹¹⁾。発症前診断の主な対象は、成人期以降に発症する、遺伝性神経疾患や遺伝性腫瘍である。自己決定権保護の観点から発症前診断は基本的に成人を対象としており、未成年者に対する発症前診断は、若年期からの早期治療介入や予防が有用な一部の疾患に限られている。

診断・治療の進歩が著しい遺伝性腫瘍分野では、罹患者の治療法選択のためだけでなく、二次癌の予防・サーベイランス、そして at risk 者の予防・サーベイランスを目的とした医療介入が実践されている。一方、ハンチントン病 (Huntington's disease, 以下 HD と略記) や家族性筋萎縮性側索硬化症に代表される遺伝性神経疾患の多くは有効な予防法や疾患修飾療法が未確立であり、罹患者の心理的負荷が問題となってい

る^{14)~16)}。無症状遺伝子変異キャリアの心理的影響に関して多数の研究結果が報告されており¹⁷⁾、Hubers らの前向き疫学調査では、登録時に 2,106 人中 169 人 (8.0%) に希死念慮を認め、4 年間の希死念慮の累積発生率は 9.9% と報告されている¹⁸⁾。発症前診断に際しては、こうしたクライアントの心理的負荷を踏まえ、検査の対象となる疾患の特徴や、クライアントの理解度や支援体制を考慮して、慎重に対応する必要がある。診断前後の遺伝カウンセリングを通じた心理・社会的支援は必須であり、日本神経学会の「神経疾患の遺伝子診断ガイドライン 2009」にもその重要性が記載されている¹⁹⁾。有効な疾患修飾療法のない疾患に対する発症前診断を目的とした遺伝カウンセリングにおいても、その目的がクライアントの自律的な意思決定を支援することであるのは、他の遺伝カウンセリングと変わりはない。しかし、後述する発症前診断に関連した好ましくない意思決定・行動を回避するために、当事者であるクライアントのみが望ましいと感じるのではなく、エビデンスや過去の経験をもとに、医療者も納得できる意思決定へと「行動変容」を導くことも意識すべきである¹⁰⁾¹¹⁾。

難治性神経疾患の発症前診断～ハンチントン病を例に

HD は、成人期に発症し、緩徐進行性の舞踏運動などの不随意運動、認知症・性格変化を中心とする精神症状を特徴とする常染色体優性遺伝性疾患である²⁰⁾。1993 年にハンチントン遺伝子 (*HTT*) 内の CAG リピートの延長が原因であることが同定され遺伝学的検査が可能になったことから、全世界で最も多くの発症前診断が行われてきた遺伝性難治性疾患の一つである¹⁷⁾²¹⁾。病態に迫る基礎医学、疫学研究は進められているが、疾患の進行を抑制しうる有効な治療は実用化されていない²⁰⁾。

運動・認知機能に進行性の障害を来すことから、HD 患者は、発症によりそれまで築いてきた生活基盤や人生設計の変更を余儀なくされる。浸透率がきわめて高いため、身体的にも社会的にも「自分も将来患者と同じ状況になるかもしれない」といった不安を感じながら生活している at risk 者も多い。米国では 1967 年に患者団体である the Committee to Combat Huntington's Disease (CCHD) が設立されているが、1975 年に CCHD 会員を対象に実施された調査研究では、at risk 者の発症前診断への高い関心が示されていた²²⁾。しかし、1993 年の *HTT* 同定以降の調査で、多くの国において実際の受検率は予測より低いことが明らかになった。この要因の一つに受検後に生じる理的負荷が挙げられる。Almqvist らは発症前診断を受けた 4,527 名中 44 名 (陽性者: 37 名 (2.0%), 陰性者: 7 名 (0.3%)) に破滅的行為がみられたと報告している¹⁷⁾。陰性であった場合でも、survivor's guilt といわれる「陽性者に対して感じる罪の意識」に代表される、家族との関係性の変化による葛藤がみられることにも注意を要する¹⁷⁾。

こうした背景のもと、1994 年に HD の at risk 者を対象とした発症前診断の実施のためのガイドラインが、1998 年に HD

第1段階
<ul style="list-style-type: none"> ・発端者および家系内血縁者の情報収集 ・遺伝子解析により明確に発症の可能性が判定できる状況か確認 ・疾患の概要(遺伝形式, 臨床症状, 臨床経過など)を説明 ・結果陽性であった場合, 陰性であった場合, 各々に想定される利益・不利益の明確化 ・予備的ガイダンス(anticipatory guidance)を行う ・来談者本人の自発的な意思により, 発症前診断を希望しているか確認
第2段階
<ul style="list-style-type: none"> ・発症前診断の意思を再確認 ・精神科医による面談 ・心理試験にてストレス耐性や抑うつ傾向の有無などの評価
第3段階
<ul style="list-style-type: none"> ・第1段階, 第2段階とは異なるカウンセリング担当医師による遺伝カウンセリング ・発症前診断の意思を再々確認 ・予備的ガイダンス(anticipatory guidance)が充分なされているか確認 ・遺伝子検査の承諾書(同意書を渡す)
第4段階
<ul style="list-style-type: none"> ・発症前遺伝子診断の意思を最終確認, 同意書の記入 ・採血
第5段階
<ul style="list-style-type: none"> ・結果開示 ・(陽性であった場合)継続的な遺伝カウンセリングの体制の確認

Fig. 1 信州大学医学部附属病院における難治性遺伝性疾患に対する発症前診断の手順.

の遺伝学的検査実施のためのガイドラインが公表され²³⁾²⁴⁾, 今日でも参照されている²⁵⁾²⁶⁾. これらの発症前診断ガイドラインでは, 遺伝形式や再発率を含む正確な医学情報や, 予測される検査結果とその解釈についての情報提供, 検査前後の心理学的評価と心理・社会的支援, 結果告知後の継続した遺伝カウンセリングの重要性が記載されている²⁵⁾. さらに, 神経学的診察は発症前診断のプロセスの一部としての側面もあり, 遺伝カウンセリングに脳神経内科医が関わることの重要性も述べられている²⁷⁾.

本邦における難治性遺伝性神経疾患の発症前診断に関するコンセンサスは確立していないが, 信州大学では後述する独自のプロトコルを用いて対応している¹⁰⁾¹¹⁾ (Fig. 1). 当院では, 発症前診断を希望して来談したにもかかわらず, 最終的には「調べない」, または「今は調べない (保留)」を選択する at risk 者をしばしば経験する. 遺伝カウンセリングを通じて, 「将来発症することを知ったうえで生活が続けるのは心理的負担が大きい」, 「確実な治療法がなく, 結果を知っても自身の健康管理に役立てることが出来ない」というように, 意識・行動に変容がみられるクライアントも多いことから, 時間と回数を十分にかけた遺伝カウンセリングが必要であると考えている¹⁰⁾¹¹⁾. 自身が期待する「良い結果」と, 期待しない「悪い結果」について, 同程度に受容する準備が出来ていないまま発症前診断を希望している事例を経験することも多い. 発症前診断を目的に信州大学医学部附属病院を受診した 73 名中 39 名が, 発症前診断の情報を得てから 6 か月以内に医療機関を受診しており²⁸⁾. 多くのクライアントが, 事実の見落とし, 過度な一般化, 誤った価値観など, 認知の歪み

を解消する時間を十分持てないまま来談していると想定される. そこで, 当院では, 発症前診断が陽性および陰性であった場合にクライアント自身に起こりうる変化を検査実施前に自身で具体的にイメージすること (予備的ガイダンス) を重視している (Fig. 1, 2). しかし, どんなに心の準備が出来ていると考えられた被験者であっても, 「悪い結果」を知らされた際には, 自身が想像していた以上に抑うつ的な気分になる可能性がある. そのため, 診断結果告知後および発症後の被験者の支援のあり方を, 検査前に確認しておくべきである¹⁰⁾.

有効な疾患修飾療法が存在する疾患に対する発症前診断の実際

近年の治療研究の進歩により, ATTRv アミロイドーシスや SMA など, 発症前または発症早期の医療介入が有効な疾患が増加傾向にある. ATTRv アミロイドーシスは, トランスサイレチン遺伝子 (*TTR*) の変異に起因する常染色体優性遺伝性疾患である. 遺伝子変異により TTR 蛋白が変性・凝集し, 形成されたアミロイドが末梢神経や心臓など全身に沈着することにより臓器不全に至る. 以前は本症に対する有効な治療法は全く存在しなかったが, 1990 年代から肝移植が行われるようになり, 現在ではその有効性が確立している. さらに, 2013 年に TTR 四量体安定化薬であるタファミジスが, 2019 年には RNA 干渉を活用した核酸医薬であるパチシランが承認され, 本症は代表的な治療可能な遺伝性神経疾患となっている²⁾.

信州大学医学部附属病院では, 1998 年の遺伝子診療部開設

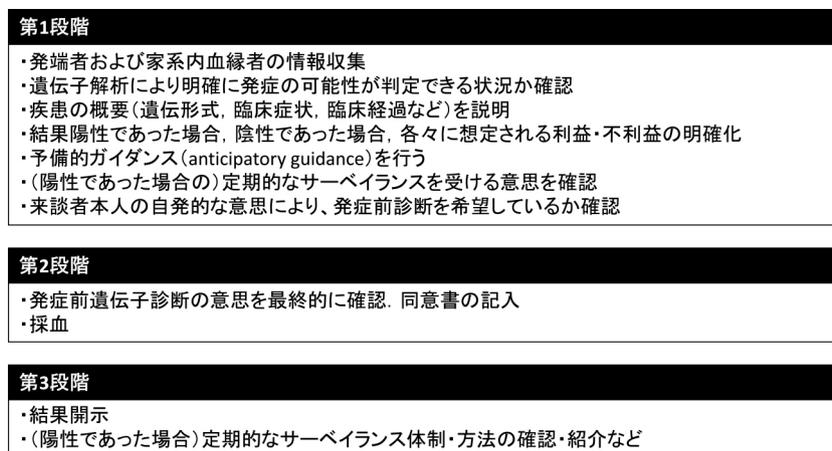


Fig. 2 信州大学医学部附属病院における治療法の存在する遺伝性疾患に対する発症前診断の手順.

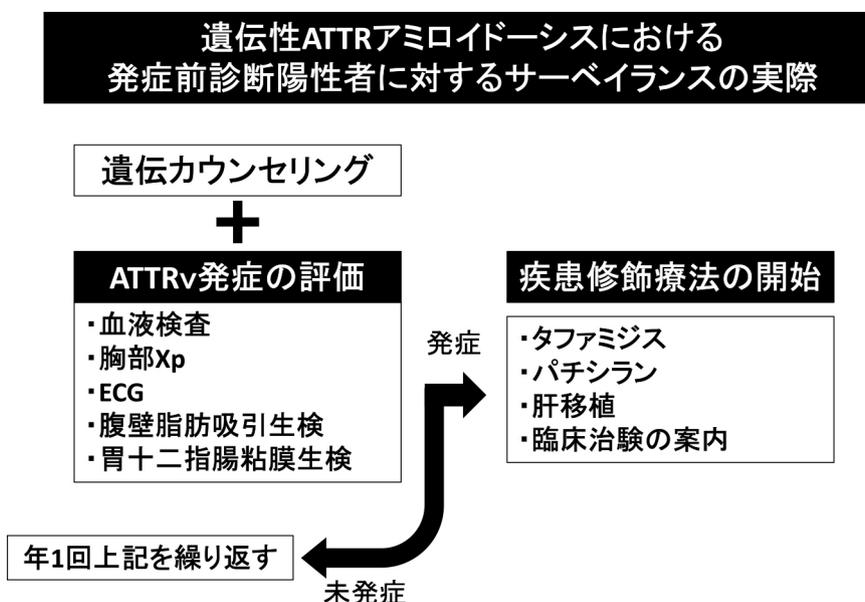


Fig. 3 トランスサイレチン型家族性アミロイドーシスにおける発症前診断陽性者のサーベイランスの手順.

以降、継続して ATTRv アミロイドーシスの遺伝カウンセリングを担当してきた。開設当初は生体部分肝移植のドナー候補者の発症前診断および遺伝カウンセリングが主であったが、その後の治療開発の進捗に伴いクライアント数や来談の目的が変遷してきた。1998～2019年の間に103名がATTRvアミロイドーシスの発症前診断に関連した遺伝カウンセリングを希望し来談しているが、このうち79名(76.7%)が実際に発症前診断を受検し、変異陽性は34名(43.0%)、陰性は45名(57.0%)であった。Tanakaらの本邦における調査によると、発症前診断を希望して受診したクライアントのうち実際に受検した者の割合は、HDで27%、脊髄小脳変性症で22%、筋強直性ジストロフィーで39%であり、ATTRvアミロイドーシスでは他の神経筋疾患と比較して発症前診断を受検するクライアントが圧倒的に多い²⁹⁾。

ATTRvアミロイドーシスの心・末梢神経障害は進行すると

不可逆的であるため、発症早期に疾患修飾療法を開始することが望ましいのは論をまたない。本症の初期症状は、しびれ、めまい、下痢など疾患特異的な特徴に乏しいため、at risk者に対する発症前診断は早期治療介入を可能とするための重要な選択肢である。実際、生体肝移植が唯一の疾患修飾療法であった1998年から2006年までと、当院でTTR四量体安定化薬の臨床研究が開始された2007年以降の比較では、年間クライアント数が 4.4 ± 2.2 名 vs 12.2 ± 4.2 名、発症前診断目的のクライアント数が、 0.7 ± 0.7 名 vs 7.3 ± 3.8 名といずれも大幅に増加している。一方で、治療法が存在する疾患であっても、検査後に生じる心理的影響は生じ得る。このため、HDなどに対する発症前診断時と同様に、陽性であった場合の予備的ガイダンスを重視している。また、変異陽性であった場合は、治療の早期導入のために長期にわたる定期的なサーベイランスが必要となる (Fig. 3)。このため、クライアントと

医療者が発症前診断の目的を共有し、適切なサーベイランスと早期治療への橋渡しを見据えた予備的ガイダンスが求められる。

ATTRv アミロイドーシスでは、at risk の家族に積極的に情報提供し、発症前診断による遺伝情報を早期治療介入に結びつけることが可能な時代が到来している。現在、前述した HD を含め様々な遺伝性神経疾患で疾患修飾薬の臨床試験が進行しており、今後病態に基づいた有効な治療法が開発されることが期待される。ATTRv アミロイドーシスで実践されている早期治療介入を見据えた遺伝医療は、将来多くの遺伝性神経疾患のモデルになると考えられる。遺伝子変異キャリアに対しては、長期に渡るサーベイランスおよび治療を継続していくための動機づけや、at risk の家族の意思決定支援など、継続した心理社会的支援が求められる場面も多い。サーベイランスや治療を担当する脳神経内科医と遺伝カウンセリング部門のより密接な連携が求められる。

信州大学における発症前診断の実施手順

有効な疾患修飾療法が存在しない疾患の発症前診断を希望するクライアントへの対応は、海外では 1990 年代から検討されており、発症前診断に対応するためのガイドラインやプロトコルが提唱されてきた^{23)~26)}。信州大学では、これらを参考に独自のプロトコルを作成し、臨床遺伝専門医、脳神経内科医、精神科医、認定遺伝カウンセラー、臨床心理士などがチームを組み発症前診断の遺伝カウンセリングに取り組んできた³⁰⁾。2014 年からはプロトコルを改訂し、遺伝カウンセリングを 5 段階に分けて実施し、各段階において当該疾患が発症前診断の対象となるかどうか、クライアントの理解度（疾患について、検査を行った場合・行わなかった場合のメリット・デメリットなど）、検査を行う時期が適切であるかなどをチーム内で検討している¹¹⁾ (Fig. 1)。単に発症前診断を提供できるかどうかを判断することを目的とするのではなく、「クライアントが発症前診断を希望し、来談に至るまでの背景」も考慮した支援を心がけている。当院では、有効な疾患修飾療法が存在しない疾患に対する発症前診断は「リスクの高い医療行為」と位置づけており、医療チームの総意によって対応することが重要と考えている¹⁰⁾¹¹⁾。尚、上記はあくまで信州大学におけるプロトコルを紹介したものであり、今後、本邦においても議論が進み、有効な疾患修飾療法が存在しない疾患に対する発症前診断に関するコンセンサスが形成されることが期待される。

一方、ATTRv アミロイドーシスなど、at risk 者の健康管理を主な目的とした発症前診断は、臨床遺伝専門医（脳神経内科医）と認定遺伝カウンセラーを中心としたチームが 3 段階で対応している (Fig. 2)。有効な疾患修飾療法が存在する疾患においても来談当日には検査を行わないのは、予備的ガイダンスを重視し、クライアントが十分に検討する時間を確保するためである。遠方からのクライアントなどでは、来談当日に採血を希望する場合もあるが、上記のステップを通じて、

疾患や遺伝学的検査の理解、長期に渡るサーベイランスや治療への動機づけが深まると考えている¹¹⁾。

おわりに

現在、全ての特定機能病院を含む全国の 132 施設に遺伝子医療部門が設置されている¹³⁾。近年、信州大学病院を受診する遺伝性神経疾患の at risk 者数は増加傾向にあり、特に治療法が存在する疾患の発症前診断に関する相談が多い。本邦においては、脳神経内科領域の発症前診断に対応できる専門施設が必ずしも十分でなく潜在的な需要に対応しきれていない。その主な原因は、遺伝医療に精通した脳神経内科医や、脳神経内科疾患に精通した非医師スタッフ（認定遺伝カウンセラー、臨床心理士、遺伝看護専門看護師など）の不足である。脳神経内科領域において、今後ますますパーソナルゲノム医療が加速することが期待され、脳神経内科と遺伝医療の両方に精通した人材の育成、脳神経内科と遺伝子診療部門の連携、遺伝カウンセリング部門同士の知の共有などの取り組みが必要である。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業・組織や団体
○開示すべき COI 状態がある者

中村勝哉、関島良樹：研究費・助成金などの総額：ファイザー株式会社

文 献

- 1) 保険収載されている遺伝学的検査 [Internet]. 米子市：厚生労働科学研究費補助金（難治疾患政策研究事業）難病領域における検体検査の精度管理体制の整備に資する研究班 [cited 2020 Jan 31]. Available from: <http://www.kentaikensa.jp/1391/15921.html>
- 2) 関島良樹. 難治性ニューロパチーの新規治療展望 遺伝性 ATTR アミロイドーシスの病態に基づいた疾患修飾療法の開発. 神経治療学 2018;35:278-282.
- 3) Waddington CM, Benson MD. A review of tafamidis for the treatment of transthyretin-related amyloidosis. *Neurol Ther* 2015;4:61-79.
- 4) Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, et al. Patisiran, an RNAi therapeutic, for hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med* 2018;379:11-21.
- 5) Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, et al. Nusinersen versus Sham Control in infantile-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 2017;377:1723-1732.
- 6) Komaki H, Nagata T, Saito T, et al. Systemic administration of the antisense oligonucleotide NS-065/NCNP-01 for skipping of exon 53 in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Sci Transl Med* 2018;10:eaan0713.
- 7) Grandis M, Obici L, Luigetti M, et al. Recommendations for pre-symptomatic genetic testing for hereditary transthyretin amyloidosis in the era of effective therapy: a multicenter Italian consensus. *Orphanet J Rare Dis* 2020;15:348.
- 8) Ueda M, Sekijima Y, Koike H, et al. Monitoring of asymptomatic family members at risk of hereditary transthyretin amyloidosis for early intervention with disease-modifying

- therapies. *J Neurol Sci* 2020;414:1168-13.
- 9) 古庄知己. 遺伝子医療の現状 包括的遺伝子医療の実際 信州大学医学部附属病院遺伝子診療部の取組み. *医のあゆみ* 2014;250:343-348.
 - 10) 中村勝哉, 吉田邦広. 難治性疾患の発症前診断をめぐって. *心の科学 別冊遺伝子診断で知る自己* 2014;102-107.
 - 11) 中村勝哉. 遺伝性疾患の発症前診断の現状. *信州医誌* 2020; 68:125-130.
 - 12) 日本医学会編. 医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン. 2011. p. 1-12.
 - 13) 全国遺伝子医療部門連絡会議 [Internet]. 松本市: 全国遺伝子医療部門連絡会議事務局[cited 2020 Feb 8]. Available from: <http://www.idenshiiryoubumon.org/>
 - 14) Farrer LA. Suicide and attempted suicide in Huntington disease: implications for preclinical testing of persons at risk. *Am J Med Genet* 1986;24:305-311.
 - 15) Solberg OK, Filkuková P, Frich JC, et al. Age at death and causes of death in patients with Huntington disease in Norway in 1986-2015. *J Huntingtons Dis* 2018;7:77-86.
 - 16) Erlangsen A, Stenager E, Conwell Y, et al. Association between neurological disorders and death by suicide in Denmark. *JAMA* 2020;323:444-454.
 - 17) Almqvist EW, Bloch M, et al. A worldwide assessment of the frequency of suicide, suicide attempts, or psychiatric hospitalization after predictive testing for Huntington disease. *Am J Hum Genet* 1999;64:1293-1304.
 - 18) Hubers AA, van Duijn E, Roos RA, et al. Suicidal ideation in a European Huntington's disease population. *J Affect Disord* 2013;151:248-258.
 - 19) 日本神経学会「神経疾患の遺伝子診断ガイドライン」作成委員会編. 神経疾患の遺伝子診断ガイドライン. 2009.
 - 20) Ghosh R, Tabrizi SJ. Huntington disease. *Handb Clin Neurol* 2018;147:255-278.
 - 21) A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. The Huntington's Disease Collaborative Research Group. *Cell* 1993;72:971-983.
 - 22) Stern R, Eldridge R. Attitudes of patients and their relatives to Huntington's disease. *J Med Genet* 1975;12:217-223.
 - 23) International Huntington Association and the World Federation of Neurology Research Group on Huntington's Chorea. Guidelines for the molecular genetics predictive test in Huntington's disease. *J Med Genet* 1994;31:555-559.
 - 24) ACMG/ASHG statement. Laboratory guidelines for Huntington disease genetic testing. The American College of Medical Genetics/American Society of Human Genetics Huntington Disease Genetic Testing Working Group. *Am J Hum Genet* 1998;62:1243-1247.
 - 25) MacLeod R, Tibben A, Frontali M, et al. Recommendations for the predictive genetic test in Huntington's disease. *Clin Genet* 2013;83:221-231.
 - 26) Craufurd D, MacLeod R, Frontali M, et al. Diagnostic genetic testing for Huntington's disease. *Pract Neurol* 2015;15:80-84.
 - 27) Oosterloo M, Bijlsma EK, Verschuuren-Bemelmans CC, et al. Predictive genetic testing in Huntington's disease: should a neurologist be involved? *Eur J Hum Genet* 2020;28:1205-1209.
 - 28) 田中敬子, 関島良樹, 吉田邦広ら. 信州大学医学部附属病院遺伝子診療部における遺伝性神経筋疾患の発症前診断の現状. *臨床神経* 2013;53:196-204.
 - 29) Tanaka K, Sekijima Y, Yoshida K, et al. Follow-up nationwide survey on predictive genetic testing for late-onset hereditary neurological diseases in Japan. *J Hum Genet* 2013;58:560-563.
 - 30) 吉田邦広. 神経疾患における遺伝子診断の問題点と課題. *脳神経* 2001;53:1095-1105.

Abstract

Genetic counseling and predictive testing for hereditary neuromuscular diseases

Katsuya Nakamura, M.D., Ph.D.¹⁾²⁾ and Yoshiki Sekijima, M.D., Ph.D.²⁾

¹⁾ Center for Medical Genetics, Shinshu University Hospital

²⁾ Department of Medicine (Neurology and Rheumatology), Shinshu University School of Medicine

Recent progress in genetic analysis can provide a precision diagnosis for many hereditary neuromuscular diseases in daily practice. Moreover, disease-modifying therapies such as nucleic acid medicine for patients with several neuromuscular diseases (i.e., hereditary ATTR amyloidosis, spinal muscular atrophy, and Duchenne muscular dystrophy) have been approved in Japan. For all neurologists, knowledge and practical skills of genetic counseling, especially predictive testing, will increase in importance. To promote personalized medicine for patients with neuromuscular diseases and their families, it is necessary to develop of genetic counseling systems, including nurturing genetic professionals.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2021;61:588-593)

Key words: hereditary diseases, predictive testing, Huntington's disease, Hereditary ATTR amyloidosis, genetic counseling