

神経疾患の 遺伝子診断ガイドライン **2009**

監修 日本神経学会

編集 「神経疾患の遺伝子診断ガイドライン」作成委員会

神経疾患の遺伝子診断ガイドライン 2009

発行 2009年10月1日 第1版第1刷©

2011年6月1日 第1版第2刷

監修 日本神経学会

編集 「神経疾患の遺伝子診断ガイドライン」作成委員会

発行者 株式会社 医学書院

代表取締役 金原 優

〒113-8719 東京都文京区本郷 1-28-23

電話 03-3817-5600(社内案内)

印刷・製本 三美印刷

本書の複製権・翻訳権・上映権・譲渡権・公衆送信権(送信可能化権を含む)
は(株)医学書院が保有します。

ISBN978-4-260-00945-4

JCOPY 〈社)出版者著作権管理機構 委託出版物〉

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。
複写される場合は、そのつど事前に、(社)出版者著作権管理機構
(電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, info@jcopy.or.jp)の
許諾を得てください。

監修 日本神経学会

編集 「神経疾患の遺伝子診断ガイドライン」作成委員会

委員長

辻 省次 東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻神経内科学 教授

副委員長

戸田 達史 神戸大学大学院医学研究科内科学講座神経内科学分野 教授

委員

青木 正志 東北大学大学院医学系研究科神経・感覚器病態学講座神経内科学分野 教授

後藤 順 東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻神経内科学 講師

斎藤加代子 東京女子医科大学附属遺伝子医療センター 所長・教授

佐々木秀直 北海道大学大学院医学研究科神経病態学講座神経内科学分野 教授

長谷川一子 国立病院機構相模原病院神経内科 医長

福島 義光 信州大学医学部遺伝医学・予防医学講座 教授

中川 正法 京都府立医科大学大学院医学研究科神経内科学 教授

中島 孝 国立病院機構新潟病院 副院長

吉田 邦広 信州大学医学部神経難病学講座 特任教授

評価・調整委員

金澤 一郎 国立精神・神経センター 名誉総長

佐古田三郎 国立病院機構刀根山病院 院長

西澤 正豊 新潟大学脳研究所臨床神経科学部門神経内科学分野 教授

編集事務 後藤 順・市川弥生子(東京大学大学院・神経内科学)

神経疾患治療ガイドライン改訂版および 遺伝子診断ガイドラインの発行について

日本神経学会

代表理事 葛原 茂樹

ガイドライン統括委員長 清水 輝夫

日本神経学会では、当時の柳澤信夫理事長の提唱に基づき、2001年5月と7月の理事会で主要な神経疾患について治療ガイドラインを作成することを決定し、2002年に「慢性頭痛」、「パーキンソン病」、「てんかん」、「筋萎縮性側索硬化症(ALS)」、「痴呆性疾患」、「脳血管障害」の6疾患についての「治療ガイドライン2002」を発行しました。

2002年の発行からかなりの期間が経過し、新しい知見も増えてきていることから、2008年5月と7月の理事会で、それらの改訂を行うことを決定し、直ちに作業を開始しました。今回は、前回の発行以降に治療上の新知見や変化が加わった「慢性頭痛」、「パーキンソン病」、「てんかん」、「認知症」、「脳血管障害」の5疾患に、今回から参加することになった「多発性硬化症」を加えた6疾患の治療ガイドライン改訂委員会、および新規に作成する「遺伝子診断」のガイドライン作成委員会が発足しました。

今回の治療ガイドラインの作成にあたっては、本学会としてすべての治療ガイドラインについて一貫性のある委員会構成を行い、利益相反に関しても、本学会として適切な指針を定めた上で委員会構成を行うようにしました。そのために、理事長のもとに統括委員会を置き、その下に各ガイドライン(改訂)委員会を設置しました。各委員会の委員長(他学会と合同の委員会を作っているものについては本学会から参加する担当理事)は、理事長が理事の中から指名し、各委員長あるいは担当理事から委員候補者を推薦していただきました。推薦された委員候補者には、利益相反について所定の様式に従って自己申告していただき、審査委員会の審査と勧告に従って各委員会委員長と調整した上で、理事会で承認するという手順で決定致しました。なお、それぞれの委員会は、委員、研究協力者、評価・調整委員から構成されています。

ガイドライン作成にあたり、関連する他学会との協力は前回の治療ガイドライン2002から実施されておりましたが、今回の改訂ガイドラインではさらにこれが進み、パーキンソン病を除く全疾患について、合同委員会で作成されました。早く合同委員会での作成に賛同いただいた各学会に、この場を借りまして深く感謝いたします。

今回の改訂治療ガイドラインは、前回と同じく evidence-based medicine (EBM) の考え方に基づいて作成されましたが、基本的に Q & A (質問と回答) 方式で記述されていますので、読者には読みやすい構成になっていると思います。回答内容は、エビデンスを精査し、可能な限りエビデンスレベルに基づくガイドラインを示してあります。もちろん、疾

患や症状によっては、エビデンスが十分でない領域もあります。また疾患により、薬物治療や脳神経外科的治療法が確立しているものから、薬物治療に限界があるために非薬物的介入や介護が重要なものまで、治療内容は疾患ごとに様々で、それらのEBMの評価段階も多様です。また、治療目標が症状消失や寛解にある疾患と、症状の改善は難しくQOLの改善にとどまる疾患とでは、治療の目的も異なります。そのような場合であっても現時点で考えられる最適なガイドラインを示してあります。

また、神経内科診療において、遺伝性疾患の診断に対する重要性が増している現状を踏まえ、神経内科医に必要な遺伝子診断のための知識とポイントを、専門家の推奨に基づきまとめた「遺伝子診断ガイドライン」を、このたび新規に作成いたしました。

本ガイドラインは、決して画一的な治療法を示したものではないことにも留意いただきたいと思えます。同一の疾患であっても、最も適切な治療は患者さんごとに異なっていますし、医師の経験や考え方によっても内容は同じではないかもしれません。治療ガイドラインは、あくまで、主体的に治療法を決定する医師がベストの治療法を決定する上での参考としていただけるように、個々の治療薬や非薬物的治療の現状における評価を、一定の方式に基づく根拠をもとに呈示したものであります。

本ガイドラインが、診療現場で活躍する学会員の皆様の診療に有用なものとなることを願っております。神経疾患の治療も日進月歩で発展しており、今後も定期的な改訂が必要です。本学会作成のガイドラインを実地に利用される会員の皆様に活用していただき、さらに学会員の皆様からのフィードバックをいただくことにより、ガイドラインの内容はよりよいものになっていきます。これらのガイドラインが、会員の皆様の日常診療の一助になることを期待しますとともに、次なる改訂に向けてご意見とご批評をお待ちしております。

2009年5月吉日

序

「神経疾患の遺伝子診断ガイドライン」作成委員会

委員長 辻 省次

遺伝性神経疾患の多くで、病因遺伝子が発見され、神経内科の診療における遺伝子診断の役割が大きくなっている。診断を確定することは、診療の根幹をなすものである。神経疾患では、遺伝子診断を行って初めて診断を確定できる疾患が少なからずあり、神経内科診療における遺伝子診断の意義は大きい。さらに重要なこととして、診断の確定により、症状や臨床経過、予後、治療法、療養上の対処方法、その疾患の遺伝に関する事柄など、多くの有用な情報が提供できる。最近では、酵素補充療法をはじめとして、治療法が確立されつつある遺伝性疾患も増えてきている。

一方、遺伝子診断は、患者本人、個人の遺伝情報を扱うということばかりでなく、家族にも関係する遺伝情報を扱うことになるということから、その実施にあたっては、遺伝情報及び遺伝子診断の持つ意義や留意点などを十分理解した上で、適切な説明ないし遺伝カウンセリングを行うことが必要である。

2008年(平成20年)度から、進行性筋ジストロフィーに加え、これまで先進医療で認められていた、家族性アミロイド多発ニューロパチー、脊髄性筋萎縮症、中枢神経白質形成異常症などの遺伝子診断が保険収載されるようになった。あわせて、これらの診断に関連する遺伝カウンセリングに対する診療報酬も保険収載されるようになった。このように、遺伝子診断が保険診療の中においても定着しつつあり、今後、保険収載される遺伝子診断の数は増加していくものと考えられる。このような状況にあって、臨床現場で、われわれ神経内科医が、遺伝子診断を実施していくことの重要性が増しており、神経内科診療の充実・向上に向けて、適切な遺伝子診断を実施するためのガイドラインを、日本神経学会として作成した。

本ガイドラインは、われわれ神経内科医が、適切に遺伝子診断を進める上で役に立つガイドラインを目指している。通常、診療のガイドラインは、その科学的エビデンスを明示し、推奨レベルを示すのが基本的なスタイルである(“evidence-based”)が、遺伝子診断のガイドラインにおいては、そのようなスタイルは当てはまりにくく、専門家による推奨(“expert recommendation”)というスタイルをとっている。本ガイドラインは、神経内科診療において遺伝子診断を適切に実施していく上で、神経内科医が理解しておくべき点を整理して示し、質の高い診療実現のために、遺伝子診断をどのように役立てるかという点を基本指針として作成した。臨床的に遺伝ないし遺伝子に関連する問題に対処する場合、遺伝カウンセリングの重要性を認識しておく必要があるが、本ガイドラインは、遺伝カウンセリングそのもののガイドラインではない。専門性の高い遺伝カウンセリングが必要とされる場合には、所属医療機関の臨床遺伝医学の専門的知識及び経験を有する臨床遺伝専

門医などとの連携，臨床遺伝医学診療部門への紹介，臨床遺伝医学診療部門のある他の医療機関への紹介など，適切な対応が推奨される。

今後，神経内科診療における遺伝子診断の役割はさらに大きくなっていくと予測される。たとえば，本ガイドラインでは取り上げていないが，個人の体質にあわせた薬効の最適化，薬剤の副作用回避などを目的とした薬理遺伝学(pharmacogenetics;PGt)的検査が，一部の医療機関では実施され始めており，近い将来に診療に広く取り込まれていくものと予測される。

ゲノム医科学の研究の進歩は，技術面での進歩ともあいまって，現在なお目覚しいものがあり，さらに多くの遺伝性疾患の病因遺伝子の解明が進むと期待される。孤発性疾患についても，疾患の発症に関わる遺伝子(疾患感受性遺伝子と呼ばれる)の探索が活発に行われており，孤発性疾患の発症機序に関する理解が深まると期待される。このような疾患感受性遺伝子に関する遺伝情報を診療の中に位置づけていくには，さらなる研究の発展を待つ必要があるが，神経内科診療における遺伝子診断の役割は，病態機序に基づく治療法開発の発展とともに，拡大していくものと期待される。遺伝子解析技術の面でも，研究の発展により新しい遺伝子診断法が導入されつつあり，このような点についても注目していく必要がある。

本ガイドラインの総論では，神経内科診療において，遺伝子診断をよりよく進めるために，神経内科医が，遺伝学や遺伝カウンセリングについて把握しておくべきことについて重点を置いた。各論では，個別の疾患については，すべての疾患を網羅していないが，代表的な疾患を取り上げて，類型別に整理し，解説している。診療現場では保険収載されていない疾患に対する遺伝子診断のニーズも高いと考えられるので，保険収載された疾患に限らず幅広く取り上げている。なお，巻末には，遺伝性神経疾患の分子遺伝学についての最新の情報を表形式で紹介してある。また，遺伝子検査を実際に施行するにあたって参考となるよう，遺伝子検査を行っている機関についての情報も，掲載許可の得られる範囲で巻末に紹介してある。

本ガイドラインが，神経内科医が遺伝子診断を進める上で有用なものとなり，神経内科診療が充実することを委員一同望んでいる。

2009年8月吉日

前 文

1. 本ガイドラインは、利益相反状態について日本神経学会の承認のもと作成されている。
2. 著作権は、日本神経学会に帰属する。許可なく転載等を禁ずる。
3. 遺伝子診断には、さまざまな診療場面における遺伝子検査を用いた診断が含まれるが、本ガイドラインは、特に断らない限り、神経内科診療において行われる、患者(発症者)の確定診断あるいは鑑別・除外診断のための遺伝子診断を対象としている。

4. 用語及び表記は、以下の通りである。

- 1) 日本語表記を原則とした。

- 2) 用語は原則的に、日本神経学会用語委員会編 神経学用語集改訂第3版に依拠した。

- 3) 他専門分野と神経学用語集とで、表記の異なる用語について、当該専門分野がその用語の使用について主だった分野と考えられる用語については、当該専門分野における用語表記を尊重し、採用した用語もある。

《例》

英文表記	神経学用語集	遺伝学用語	本ガイドライン
X-linked	X染色体連鎖	X連鎖	X連鎖

- 4) 神経学用語集に収載されていない用語については、他専門分野で用いられている等、標準的と考えられる表記を採用した。
- 5) アミノ酸は3文字または1文字、核酸塩基は1文字表記を、生化学命名法に関する国際純正応用化学連合・国際生化学分子生物学連合同委員会(International Union of Pure and Applied Chemistry and International Union of Biochemistry and Molecular Biology Joint Commission on Biochemical Nomenclature; IUPAC-IUB JCBN)に従いを用いた。
- 6) 遺伝子記号及び遺伝子名は、HUGO 遺伝子命名委員会(HUGO Gene Nomenclature Committee; HGNC)によった[C01]。
- 7) 変異表記法は、ヒトゲノム変異学会(Human Genome Variation Society; HGVS)に従った[C08]。ただし、家族性アミロイド多発ニューロパチーにおける *TTR* 遺伝子変異の記載には、慣用的記載を主体に記載した。
- 8) 以下の略号は断りなく用いた。

ABC; ATP binding cassette ATP 結合カセット

ACTH; adrenocorticotrophic hormone 副腎皮質刺激ホルモン

ATP; adenosine 5'-triphosphate アデノシン 5'-三リン酸

CK; creatine kinase クレアチンキナーゼ

x 前文

CT ; computed tomography コンピュータ断層撮影
DNA ; deoxyribonucleic acid デオキシリボ核酸
GTP ; guanosine 5'-triphosphate グアノシン 5'-三リン酸
MRI ; magnetic resonance imaging 磁気共鳴画像
mRNA ; messenger ribonucleic acid 伝令リボ核酸
NADH ; nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate
ニコチン酸アミド・アデニンジヌクレオチドリン酸
PCR ; polymerase chain reaction ポリメラーゼ連鎖反応
RNA ; ribonucleic acid リボ核酸
rRNA ; ribosomal ribonucleic acid リボソームリボ核酸
RT-PCR ; reverse transcription polymerase chain reaction
逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
tRNA ; transfer ribonucleic acid 転移リボ核酸

5. その他

- 1) 主な疾患は、国際疾病分類改訂第 10 版(International Classification of Diseases, Tenth Revision ; ICD-10) コードを示した[C17]。
- 2) 疾患及び遺伝子には、Online Mendelian Inheritance in Man 番号(MIM)を表示した[C02]。

謝 辞

『第12章 治療法が具体化しつつある疾患, 1. 根治を目指した治療が可能となってきた遺伝性神経疾患』の作成にあたり, 東北大学大学院医学系研究科遺伝病学分野の松原洋一, 大浦敏博, 坂本 修, 信州大学医学部附属病院脳神経内科, リウマチ・膠原病内科の矢崎正英の諸氏の助言, 協力をえた。また, 「疾患遺伝子一覧」の作成にあたり, 北原脳神経外科病院神経内科の百瀬義雄, 東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻神経内科学の中原康雄, 三井 純の諸氏の協力をえた。以上をここに明記し, 諸氏に深謝します。

目次

総論

1

第1章 基本理念	2
1. 神経内科診療における遺伝子診断の意義	2
2. 遺伝子診断の際の留意点	3
3. 遺伝カウンセリングの重要性	3
第2章 遺伝子診断の目的と概要	4
1. 遺伝子診断の適応	4
2. 遺伝子診断の実施において配慮すべき点	4
3. 神経疾患の遺伝子診断において特に配慮すべき点	5
4. 診療における個人情報の保護	6
5. 保険収載されている遺伝子診断	6
6. 発症前診断, 保因者診断, 出生前診断について	7
1) 発症前診断	7
2) 保因者診断	8
3) 出生前診断	8
第3章 遺伝子検査に際して確認すべき点と進め方	9
1. 神経内科医が遺伝子検査を行う前に確認すべき点	12
2. 神経内科診療における遺伝子診断の進め方	14
3. 神経内科医の責務と臨床遺伝専門医や臨床遺伝医療部門との連携	16
第4章 インフォームド・コンセント	17
1. インフォームド・コンセントとは	17
2. 遺伝子診断におけるインフォームド・コンセント	17
3. インフォームド・コンセントの実施にあたって	19
参考説明文書例	20
参考同意書例	22
第5章 代諾同意を必要とする患者についての遺伝子診断	23
1. 一般的な考え方(成人の場合)	23
2. 未成年者(小児)に対する遺伝子診断	24
1) 本人に対する医療上の利益を目的とする遺伝子診断	24

- 2) インフォームド・コンセントとインフォームド・アセント 24
- 3) 大人になって発症する疾患の遺伝子診断(発症前診断) 25
- 4) 保因者診断 25

第6章 遺伝子検査法(遺伝学的検査)と結果の解釈 ————— 26

- 1. 染色体検査 26
 - 1) 染色体検査の目的 26
 - 2) 染色体検査の方法 26
 - 3) 染色体検査結果の解釈 27
- 2. 遺伝子(DNA)検査 27
 - 1) 検体試料の採取と検査依頼 27
 - 2) 検査法 27
 - 3) 単一遺伝子疾患の病因となる代表的な突然変異 27
- 3. 遺伝子検査結果の解釈 30
 - 1) 遺伝子検査の検査としての特徴 30
 - 2) 変異と病因的意義 31
 - 3) 遺伝子検査で、病因的変異が検出されなかった場合 32

第7章 遺伝子検査結果の説明 ————— 33

- 1. 患者(被検者)への説明の要点 33
- 2. 関連した説明事項 34
- 3. 未成年者(小児)に対する説明 34

第8章 家系図の書き方 ————— 35

- 1. 遺伝形式と家系図の具体的な記載例 35
 - 1) 常染色体優性遺伝 35
 - 2) 常染色体劣性遺伝 35
 - 3) X連鎖劣性遺伝 37
 - 4) 母系遺伝 38
- 2. 家系図記載法 38

第9章 遺伝カウンセリング ————— 43

- 1. 遺伝カウンセリングの基本理念 44
 - 1) 自発的な遺伝カウンセリングの開始 44
 - 2) 開かれた遺伝カウンセリング体制 44
 - 3) 十分な情報提供 44
 - 4) 得られた情報の完全な開示 44
 - 5) 非指示的カウンセリング 44

- 6) 心理的支援 45
- 7) 守秘義務 45
- 8) 生命倫理の尊重 45
- 2. 遺伝カウンセリングの一般的手順 45
- 3. 遺伝カウンセリングの診療体制 46
 - 1) 遺伝相談(一次遺伝カウンセリング) 46
 - 2) 二次遺伝カウンセリング 46
 - 3) 三次遺伝カウンセリング 47
- 4. 遺伝カウンセリング担当者 47
 - 1) 臨床遺伝専門医 47
 - 2) 認定遺伝カウンセラー 48

各論

49

第10章 未成年で発症する疾患 50

- 1. デュシェンヌ型筋ジストロフィー及びベッカー型筋ジストロフィー 50
- 2. 福山型先天性筋ジストロフィー 54
- 3. 肢帯型筋ジストロフィー 58
- 4. ジスフェルリノパチー 61
- 5. 遠位型ミオパチー 63
- 6. 筋強直性ジストロフィー1型 66
- 7. ミトコンドリア脳筋症 70

第11章 治療法が未確立の遅発性の疾患 77

- 1. ハンチントン病 77
- 2. 脊髄小脳変性症 80
- 3. プリオン病 93

第12章 治療法が具体化しつつある疾患 100

- 1. 根治を目指した治療が可能となってきた遺伝性神経疾患 100
- 2. 家族性アミロイド多発ニューロパチー 106
- 3. 副腎白質ジストロフィー 111

参考文献 115

- A. 関連ガイドライン等 116
- B. 臨床遺伝医学一般 118
- C. データベース及び関連検索サイト 118
- D. 各論疾患別参考文献 120

用語集	123
疾患遺伝子一覧	137
遺伝子検査実施機関	157
索引	163