

## 綜 説

## 遺伝性疾患の発症前診断の現状

中 村 勝 哉<sup>1)2)</sup>

- 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

## Presymptomatic Genetic Testing and Management of Individuals at Risk

Katsuya NAKAMURA<sup>1)2)</sup>

- 1) *Center for Medical Genetics, Shinshu University Hospital*  
 2) *Department of Medicine (Neurology and Rheumatology),  
 Shinshu University School of Medicine*

**Key words:** hereditary diseases, presymptomatic testing, Huntington's disease, Amyloidosis, genetic counseling

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

## I はじめに

遺伝子診断によって得られる遺伝情報は, (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大きく異なる特徴を持つ。このため, 患者本人への対応はもちろんのこと, 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的リスクがある者)への対応に際しては, 対象となる疾患の専門的・臨床遺伝学的な理解に加え, 社会通念や倫理規範にも十分に配慮しながら来談者の心理・社会的支援を行うなど, いわゆる遺伝カウンセリング・マインドを持った対応が求められる。

次世代シーケンサー(Next Generation Sequencer)は, ランダムに切断されたDNA塩基配列を同時並行的に決定することができる, ハイスループットな遺伝子解析機器であるが, こうした近年の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遺伝子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(候

補遺伝子が多数ある疾患。(例)マルファン症候群およびその類縁疾患, 脊髄小脳変性症など)が疑われた患者の遺伝学的検査に用いられるなど, 多くの遺伝性疾患患者の正確な診断が可能になった。さらに, 「難病の患者に対する医療等に関する法律」に基づき指定される, いわゆる指定難病の対象疾患を中心に, 遺伝学的検査が保険収載された疾患が増加傾向にあるなど, 臨床現場において, 遺伝子診断が一層身近なものになりつつある。また治療開発においては, 一部の遺伝性疾患に対する分子シャペロン療法や核酸医薬品など, 従来ないアプローチで医薬品が上市されるなど, 原因療法の開発研究も進みつつある<sup>1)</sup>。

こうした診断法と治療法の進歩により, 従来とは異なる遺伝学的アプローチが試み始められている。すなわち, 一部の疾患においては, 患者個人の人々の遺伝学的背景に基づき, 適切な医療介入を早期に開始することで, その生命・社会的予後を劇的に改善する可能性が示されている。一方で, 遺伝学的検査には上述した他の臨床検査とは異なる特徴を持つがゆえに, 遺伝学的検査を受ける医学的意義のみならず, 検査を受ける者やその家族へ, 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適切な臨床遺伝学的アプローチが必須である<sup>2)3)</sup>。また, 進歩する一方の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ためのプロセスが, 結果開示後の齟齬

別刷請求先: 中村勝哉 〒390-8621  
 松本市旭3-1-1 信州大学医学部附属病院  
 遺伝子医療研究センター  
 E-mail: katsuya@shinshu-u.ac.jp

や問題を回避する上でも重要である<sup>3)</sup>。本稿では、こうした遺伝カウンセリングの中でも、特に来談者（クライアント）に特に心理・社会的負担が生じやすい発症前診断の現状と、当院での取り組みに焦点を当て、述べたい。

## II 遺伝カウンセリングとは

遺伝カウンセリングとは、医療面接の一手法である。対象者は、遺伝のメカニズムが関与する疾患や体質について、さまざまな問題・心配を抱える方やその家族であり、必ずしも罹患者に限らないことから、‘クライアント’と呼んでいる。遺伝カウンセリングでは、クライアントの目的に応じて、相手が理解できるようにわかりやすく、正確な医学情報を提供する‘情報提供’と、クライアントの気持ちに配慮しながら、疾患の遺伝的要因がもたらす医学的、心理的、家族的、社会的影響に対して、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<sup>2)3)</sup>。

遺伝カウンセリングは、クライアントが医学情報を十分に理解し、深い納得のもとで意思決定することを支援する目的に行われる、医療者と来談者の対話のプロセスである。このため、遺伝カウンセリングに携わる医療者には中立的な立場で来談者の自律的な意思決定を支援する態度が求められる。一方で、当事者である来談者のみが望ましいと感じる意思決定をするのではなく、医療者がもつ医学的な知識や経験を踏まえ、社会通念や倫理規範にも十分な配慮をもとに意思決定を支援することも同時に期待されている<sup>2)3)</sup>。

## III 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こと、を目的に行う遺伝学的検査を指す<sup>3)</sup>。未成年者に対する発症前診断は、早期治療介入や疾病予防が有用な疾患などを除けば、自己決定権の保護の観点から、成人に達するまでは行わないことが多い。このため、成人発症の遺伝性腫瘍や遺伝性神経疾患などが主な対象となる。成人期発症の疾患であっても、早期に診断することにより、予防や治療に対する何らかの医療的介入が有効となる遺伝性腫瘍やファブリー病などの疾患と、有効な予防法や原因療法が確立していない疾患ではその重みが大きく異なる。ハンチントン病や家族性アルツハイマー病に代表される遺伝性神経疾患の多くは後者であり、こうした疾患に対する発

症前診断の結果によって、被験者が受ける心理的影響は計り知れない。このため、予防法、治療法が確立していない遺伝性疾患に対する発症前診断は、検査の対象となる疾患の医学的要件、来談者の理解度や支援体制の状況を考慮し、慎重に対応する必要がある。また、診断前後の十分な遺伝カウンセリングと心理・社会的支援は必須であり、日本神経学会による「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<sup>3)4)</sup>。

治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、その目的が来談者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、難治性疾患の発症前診断の場合には、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、当事者である来談者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」を導くことが重要であろう<sup>3)</sup>。

## IV 難治性疾患に対する発症前診断による心理的影響～ハンチントン病を例に

ハンチントン病は、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などを特徴とする緩徐進行性の難治性疾患である。遺伝形式は、常染色体優性遺伝性疾患で、浸透率がきわめて高いことが知られている。西ヨーロッパを中心に患者数が多く、1993年にはハンチンチン遺伝子内の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、これまで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。病態に迫る基礎医学、疫学研究は進められているが、現在に至るまで、疾患の進行を抑制しうる有効な治療法は開発されていない<sup>5)</sup>。

ハンチントン病では、運動・精神に進行性の障害を来すことから、患者は発症により、こ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。同様に、自身がハンチントン病の at risk 者であることを知っている家系員は、身体的にも社会的にも「いずれ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。発症前診断は、このような状況にある at risk 者が、自身が将来発症するのか、発症しないのかを明らかにする行為である。

筆者らは、発症前診断を受けることにより、自身の

遺伝情報を「知ること」により生じる心理的影響に関して、以下の様に考え遺伝カウンセリングに臨んでいる<sup>3)</sup>。まず、メリットとして、被験者が「発症するかどうか分からない」といった不確実な状況にあることによって生じる不安やストレスから解放されることが挙げられる。さらに、「結婚・子供・仕事・財産管理など、将来設計の判断基準になる」など被験者の将来設計に有用な情報となりうる可能性がある。さらに、結果が陰性であった場合には、「自身や自分の子供が罹患するかもしれない」といった不安からも解放される。一方、結果判明後にみられる、好ましくない被験者の反応・行動としては、「検査以前と同じ社会的活動が継続できない」、「自殺などの破滅的行為に至る」などが挙げられる。Almqvistら<sup>6)</sup>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。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」などに代表される、家族との関係性の変化による葛藤がみられることも挙げられる。一方、発症前診断を希望して来談したにもかかわらず、遺伝カウンセリングを通じて最終的には「知らないこと」、または「今は調べないこと(保留)」を選択

した at risk 者もしばしば経験する。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を持て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・行動の変容がみられる来談者もあることから、時間と回数をかけた十分な遺伝カウンセリングが特に必要な分野といえる。

At risk 者の中には、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、同程度には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がみられる。田中らは1997年1月から2011年12月までの15年間に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名の来談者が、発症前診断の情報を知り得てから6か月以内に医療機関を受診していると指摘している<sup>7)</sup>。これは、多くの来談者が、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が充分でないまま来談していると想定され発症前診断に関する遺伝カウンセリングにおいては、検査結果が陽性であった場合、陰性であった場合、いずれの場合にも被験者自身におき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(図1)。

<b>第1段階</b>
発端者および家系内血縁者の医学情報を収集する 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か確認する 疾患の概要(遺伝形式、臨床症状、臨床経過など)について説明する 検査結果が陽性であった場合、陰性であった場合それぞれに想定される不利益を具体的に説明する 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する
<b>第2段階</b>
発症前診断の意思を再確認する 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について評価する
<b>第3段階</b>
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り、遺伝カウンセリングを行う 発症前診断の意思を再々確認する 予備的ガイダンス(anticipatory guidance)が充分なされているか確認する 遺伝子検査の承諾書(同意書を渡す)
<b>第4段階</b>
発症前遺伝子診断の意思を最終的に確認する 承諾書の署名を確認した後、採血する
<b>第5段階</b>
結果を聞くかどうか、意思を確認する 結果開示を行う (陽性であった場合)継続的な遺伝カウンセリングの体制を確認する

図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

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事例がある。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等を、検査前に確認しておくべきである<sup>3)</sup>。

## V 原因療法が存在する疾患に対する発症前診断の実際

トランスサイレチン型家族性アミロイドーシス（別名：家族性アミロイドポリニューロパチー（FAP））は、トランスサイレチン遺伝子の変異に起因する常染色体優性遺伝性疾患である。トランスサイレチン蛋白にミスフォールディングが生じた結果、蛋白が不溶化し、生じたアミロイド蛋白が末梢神経、心臓、腎臓など全身に沈着、臓器不全に至る。1993年より本邦でも肝移植術が行われているが、手術の侵襲性、年齢、ドナー不足などの理由により適応外となる患者が多いことが長年の課題であった<sup>8)</sup>。しかし、2013年にトランスサイレチン蛋白四量体安定化薬が承認され、2019年にはRNA干渉を活用した核酸医薬品が承認されるなど、疾患の進行を抑制する治療法の進歩が著しい疾患の一つである<sup>1)</sup>。今後、FAP同様に多くの難治性遺伝性疾患において、分子シャペロン療法や核酸医薬品など、新規治療薬の臨床応用が期待され、遺伝カウンセリング領域においては、FAPにおいてみられた変化が今後の他疾患への応用に重要な示唆を与えられよう。

当センターでは、1998年に遺伝子診療部（当時）として開設以降、継続してFAP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遺伝カウンセリングが課題であり、その後の治療開発の進捗により、来談者数や目的が変遷してきた。当センターでのFAPに関する遺伝カウンセリングを目的とした年間来談者数は $9.0 \pm 5.3$ 名（mean  $\pm$  SD）、来談目的は発症前診断が96名、診断確定が44名、情報収集が21名、などであった。発症前診断を目的に来談した96名のうち76名（79.2%）が、発症前診断を受検し、変異陽性32名（42.1%）、陰性44名（57.9%）であった<sup>9)</sup>。Tanakaら<sup>10)</sup>の本邦における調査によると、来談者のうち実際に発症前診断を受検した者の割合は、ハンチントン病の27%、脊髄小脳変性症の22%、筋強直性ジストロフィーの39%であり、他の神経筋疾患と比較して発症前診断を受検する来談者が

多いことが特徴である。

遺伝カウンセリングに際しては、治療法が存在する疾患であるが、受検者に検査後の心理的影響や自己イメージの変化は起こり得るため、他疾患に対する発症前診断時と同様に、特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。一方で、FAPの、心・腎・末梢神経障害は不可逆的であるため、発症早期に上述した原因療法のいずれかを速やかに開始することが望ましいのは論をまたない。しかし、FAP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ことから、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健康管理上の選択肢の一つとなっている。実際、生体肝移植療法が唯一の原因療法であった開設時から2006年までと、当院にて分子シャペロン療法の臨床研究が開始された2007年以降での比較では、年間来談者数が $4.4 \pm 2.2$ 名 vs.  $12.5 \pm 4.2$ 名、発症前診断目的の来談者数が、 $0.7 \pm 0.7$ 名 vs.  $7.3 \pm 4.0$ 名といずれも増加している。FAPに関する遺伝カウンセリングにおいては、長期にわたるサーベイランス（図2）と治療の早期導入など、将来の医療介入を見据え、来談者と医療者が目的を共有し、長期にわたり継続する定期的なサーベイランスと、発症後に引き続き治療への動機づけも、遺伝子医療部門が果たすべき重要な役割だと考えている。

## VI 発症前診断の実施手順

原因療法が存在しない疾患の発症前診断を希望する来談者への対応は、海外では1990年代から一般的になっており、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<sup>11)12)</sup>。当センターでは、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、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いる<sup>3)</sup>。遺伝カウンセリングにあたっては、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、発症前診断はあくまで「来談者が抱える遺伝に関する問題を解決するための選択肢の一つ」として位置づけ、来談者の抱えている問題を傾聴し、「自らが発症するかもしれない」という確率の状況を受容するために、発症前診断以外の方法を含め支援していく事を心がけている。遺伝カウンセリングは、4段階に分けて行い、各段階において、疾患が発症前診断の対象となるかどうか、来談者の理解度（疾患について、検査を行った場合のメ

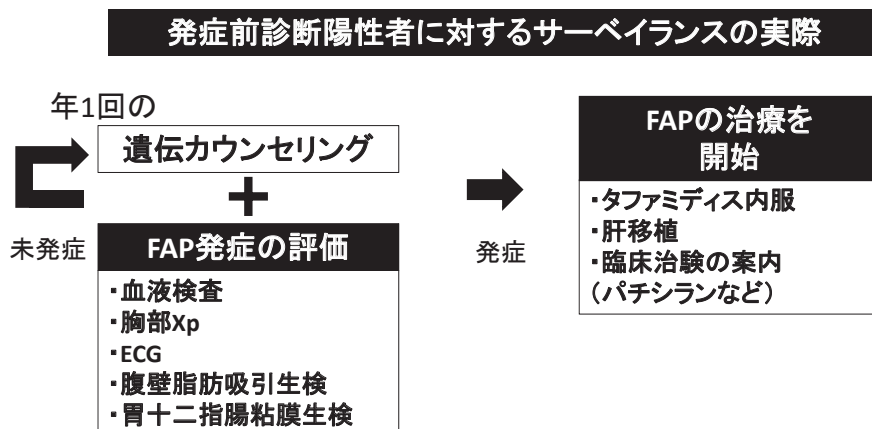


図2 トランスサイレチン型家族性アミロイドーシスにおける発症前診断陽性者のサーベイランスの手順

第1段階
発端者および家系内血縁者の医学情報を収集する 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か確認する 疾患の概要(遺伝形式, 臨床症状, 臨床経過など)について説明する 検査結果が陽性であった場合、陰性であった場合それぞれに想定される不利益を具体的に説明する 予備的ガイダンス(anticipatory guidance)を行う 定期的なサーベイランス方法を受けることが可能か確認する 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する
第2段階
発症前遺伝子診断の意思を最終的に確認する 承諾書の署名を確認した後、採血する
第3段階
結果を聞くかどうか、意思を確認する 結果開示を行う (陽性であった場合)定期的なサーベイランス方法の確認・紹介など

図3 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

リット・デメリット, 検査を行わなかった場合のメリット・デメリットなど), および検査を行う時期の適切性などをチーム内で検討している(図1)。当センターでは, 原因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付けており, 医療チームの総意が重要と考えている<sup>3)</sup>。

一方, FAPなど, at risk 者の健康管理を目的とした発症前診断においては, 臨床遺伝専門医, 認定遺伝カウンセラーを中心としたチームで対応するが, 3段階で対応している(図3)。FAPにおいても, 来談当日に検査を行わないのは, 予備的ガイダンスを重視しているからである。遺伝カウンセリングの1例を図4にまとめた。多くの来談者は, 来談当日に採血することを望むが, 上記のステップを通じて, 疾患の理解やサーベイランスの方法(図2), 治療の実際, 遺伝学

的検査の限界など, 本人や家族の理解が深まると考えている(図4)。

なお, 発症前診断を受ける時点では, at risk 者には症状がみられないことが前提条件である。つまり, 患者ではないので, 通常の保険診療の対象とはならず, 全例自費診療としている。

## Ⅶ おわりに

現在, 全ての特定機能病院を含む, 全国の125施設に遺伝子医療部門が設置されている。近年の治療法の進歩に伴い, 当センターを受診する遺伝性神経筋疾患家系の at risk 者は増加傾向にあり, 発症前診断に関する相談が契機となることが多い。しかしながら本邦においては, 発症前診断に対応できる専門施設が必ずしも十分でないが, その主な原因として, 特に認定遺

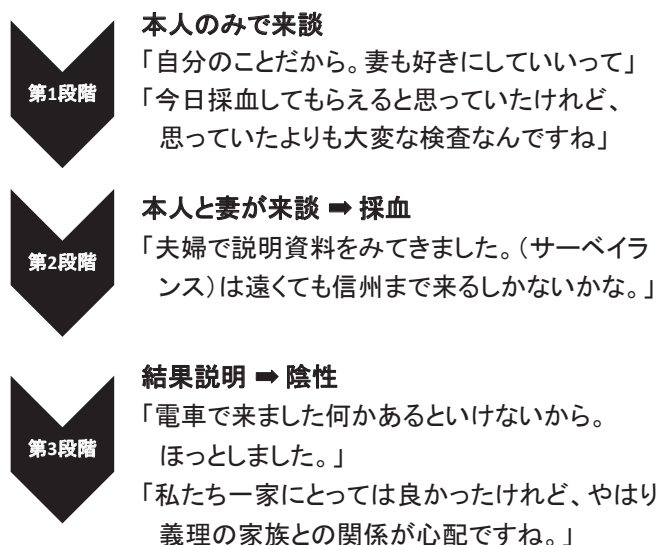


図4 トランスサイレチン型家族性  
 アミロイドーシスの発症前診断  
 の遺伝カウンセリングの例

伝カウンセラー、臨床心理士、遺伝看護専門看護師な  
 どの非医師スタッフが不足しており、潜在的な需要に  
 応じきれていないと思われる。今後、ますます加速す  
 ることが予想されるパーソナルゲノム医療の実践には、  
 さらなる非医師スタッフの充実は必須であり、人材の

育成のための取組みが求められている。

**Conflict of interest**

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。

**文 献**

- 1) 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 35 : 278-282, 2018
- 2) 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. 医学のあゆみ 250 : 343-348, 2014
- 3) 中村勝哉, 吉田邦広：難治性疾患の発症前診断をめぐる. 心の科学 別冊遺伝子診断で知る自己, pp 102-107, 2014
- 4) 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：神経疾患の遺伝子診断ガイドライン, 2009
- 5) Huntington Disease : Gene Review, 2018, accessed 02/01, 2020, at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1305/>
- 6) 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 64 : 1293-1304, 1999
- 7) 田中敬子, 関島良樹, 吉田邦広, 他：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 53 : 196-204, 2013
- 8) Hereditary Transthyretin Amyloidosis : Gene Review, 2018, accessed 02/01, 2020, at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1194/>
- 9) 中村勝哉, 石川真澄, 黄瀬恵美子, 他：当院におけるトランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーの遺伝カウンセリングの状況. 日本遺伝カウンセリング学会誌 40 : 92, 2019
- 10) Tanaka K, Sekijima Y, Yoshida Y, et al: Follow-up nationwide survey on predictive genetic testing for late-onset hereditary neurological diseases in Japan. J Hum Genet 58 : 560-563, 2013
- 11) Guidelines for the molecular genetics predictive test in Huntington's disease. International Huntington Association (IHA) and the World Federation of Neurology (WFN) Research Group on Huntington's Chorea. Neurology 44 : 1533-1536, 1994
- 12) Nance MA, Leroy BS, et al: Protocol for genetic testing in Huntington disease : three years of experience in Minnesota. Am J Med Genet 40 : 518-522, 1991

(R 2. 3. 16 受稿)