

## 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

田中 敬子<sup>1)</sup> 関島 良樹<sup>2)4)\*</sup> 吉田 邦広<sup>3)</sup> 水内 麻子<sup>2)</sup>  
山下 浩美<sup>2)</sup> 玉井真理子<sup>2)</sup> 池田 修一<sup>4)</sup> 福嶋 義光<sup>1)2)</sup>

**要旨：** 遺伝性神経筋疾患の発症前診断の現状を明らかにするため、発症前診断を希望し当院を受診した73名(家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) 30名, ハンチントン病 16名, 脊髄小脳変性症 14名, 筋強直性ジストロフィー 9名, 家族性筋萎縮性側索硬化症 3名, アルツハイマー病 1名)を解析した。発症前診断を受けたのは、FAPでは73%、根本的治療がないその他の疾患では42%であり、カウンセリングを介してクライアントの心境や考え方が変化したと考えられた。発症前診断に関する相談は遺伝カウンセリング外来受診の契機になっていることが多く、発症前診断に対応できる遺伝カウンセリング体制の整備が重要と考えられた。

(臨床神経 2013;53:196-204)

**Key words：** 遺伝性神経筋疾患, 発症前診断, 遺伝カウンセリング, 家族性アミロイドポリニューロパチー, ハンチントン病

### はじめに

近年、多くの遺伝性神経筋疾患の原因遺伝子が同定されたことにより、発症者を分子生物学的に正確に診断することが可能となった。更に、遺伝性疾患の分子レベルでの病態解明は新たな原因療法の開発へとつながっており、家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) における肝移植はその1例である<sup>1)2)</sup>。一方で、遺伝性神経筋疾患の多くは依然有効な予防法や原因療法が確立されていない。ハンチントン病(HD)に代表されるこれらの疾患の多くは、常染色体優性遺伝形式をとり、成人以降に発症し慢性進行性の運動・精神障害を主症状にするなどの特性を持つため、これらの疾患に対する発症前診断は慎重に対応すべきである。発症前診断の対応の際には十分な遺伝カウンセリングと心理社会的支援が必要であり、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」<sup>3)</sup>にもその重要性が記載されている。海外では、遺伝性神経筋疾患に対する発症前診断は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<sup>4)</sup>やプロトコル<sup>5)~8)</sup>が提唱されている。また、発症前診断の実施状況や発症前診断がクライアント本人や家族におよぼす影響に関する調査結果も多数報告されている<sup>9)~20)</sup>。一方、

本邦においては、発症前診断に関する相談のために遺伝カウンセリング外来を受診するクライアントは徐々に増加していると思われるが、その現状に関する研究報告は僅かである<sup>21)22)</sup>。

今回われわれは、本邦における遺伝性神経筋疾患の発症前診断の現状を明らかにする目的で、信州大学医学部附属病院遺伝子診療部(以下、当院)を受診したクライアントを解析した。

### 対象・方法

対象は1997年1月から2011年12月までの15年間に、遺伝性神経筋疾患の発症前診断を目的に当院を受診したクライアント89名のうち、詳細な情報収集が可能であった73名。対象疾患は、FAP 30名、HD 16名、脊髄小脳変性症(SCD) 14名(マシヤド・ジョセフ病(MJD/SCA3) 5名、脊髄小脳失調症6型(SCA6) 3名、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症(DRPLA) 2名、病型不明4名)、筋強直性ジストロフィー1型(DM1) 9名、家族性筋萎縮性側索硬化症1型(ALS1) 3名、アルツハイマー病1名(原因遺伝子不明)であった(Table 1)。73名の対象者について、受診記録から後方視的に年齢、性別、家族構成、居住地などの属性、受診の時期、発症前診断の存在を知った契機、発症前診断を希望した動機、発症前診断の

\*Corresponding author: 信州大学医学部附属病院遺伝子診療部 [〒390-8621 長野県松本市旭3丁目1-1]

<sup>1)</sup> 信州大学医学部遺伝医学・予防医学講座

<sup>2)</sup> 信州大学医学部附属病院遺伝子診療部

<sup>3)</sup> 信州大学医学部神経難病学講座

<sup>4)</sup> 信州大学医学部脳神経内科, リウマチ・膠原病内科

(受付日: 2012年3月25日)

Table 1 Number of clients visiting the Division of Clinical and Molecular Genetics, Shinshu University Hospital, for predictive genetic testing.

Disease	Number of clients	Predictive tests performed	Positive for disease-causing mutations
FAP	30	22	11
HD	16	3	0
SCD	14	6	1
[MJD/SCA3]	[5]	[2]	[0]
[SCA6]	[3]	[2]	[0]
[DRPLA]	[2]	[2]	[1]
[Unknown]	[4]	[0]	[0]
DM1	9	7	0
ALS1	3	0	0
AD	1	0	0
Total	73	38	12

FAP, familial amyloid polyneuropathy; HD, Huntington’s disease; SCD, spinocerebellar degeneration; MJD/SCA3, Machado-Joseph disease/spinocerebellar ataxia type 3; SCA6, spinocerebellar ataxia type 6; DRPLA, dentatorubral-pallidolusian atrophy; DM1, myotonic dystrophy type 1; ALS1, familial amyotrophic lateral sclerosis type 1; AD, Alzheimer’s disease

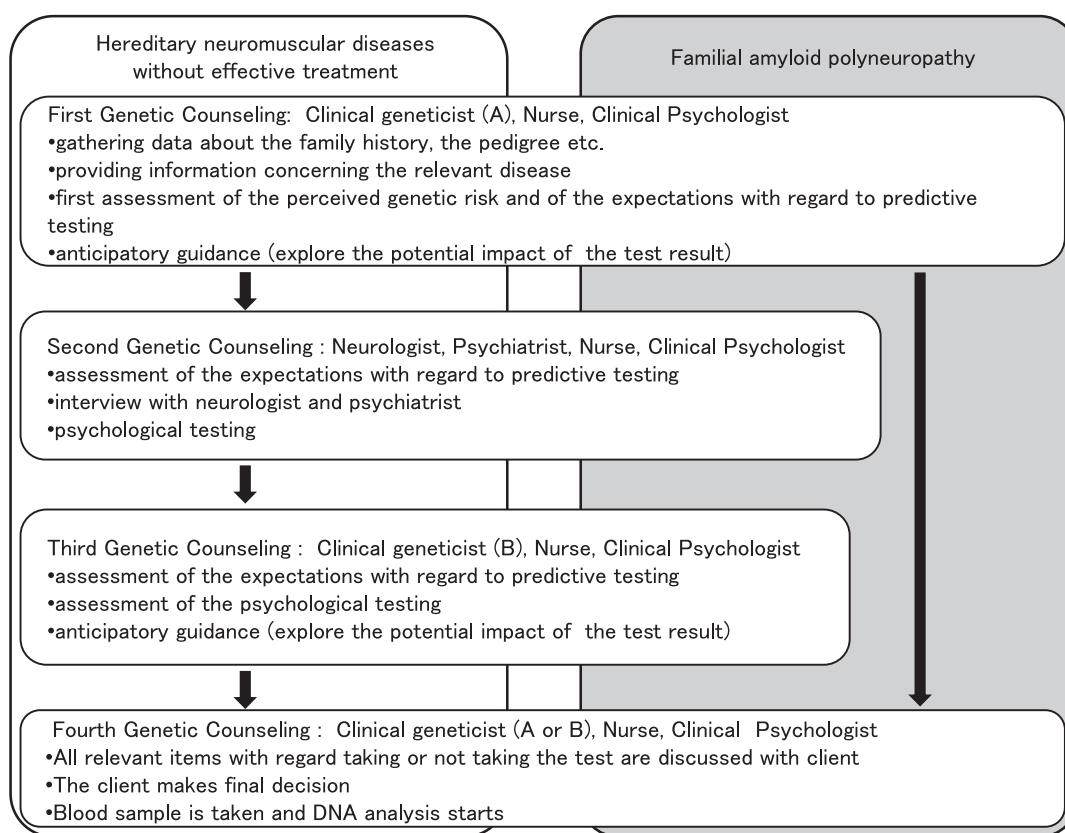


Fig. 1 Outline of the guideline for predictive genetic testing of hereditary neuromuscular diseases developed at Shinshu University Hospital.

存在を知ってから実際に医療機関を受診するまでの期間、医療機関初診から発症前診断を受けるまでの期間と遺伝カウンセリング回数、転帰について情報を収集し解析した。なお、

1999年以降の遺伝カウンセリングは、当院で独自に作成した「遺伝性神経筋疾患に対する遺伝カウンセリングおよび発症前遺伝子診断の指針」<sup>23)</sup>に沿っておこなった (Fig. 1)。す

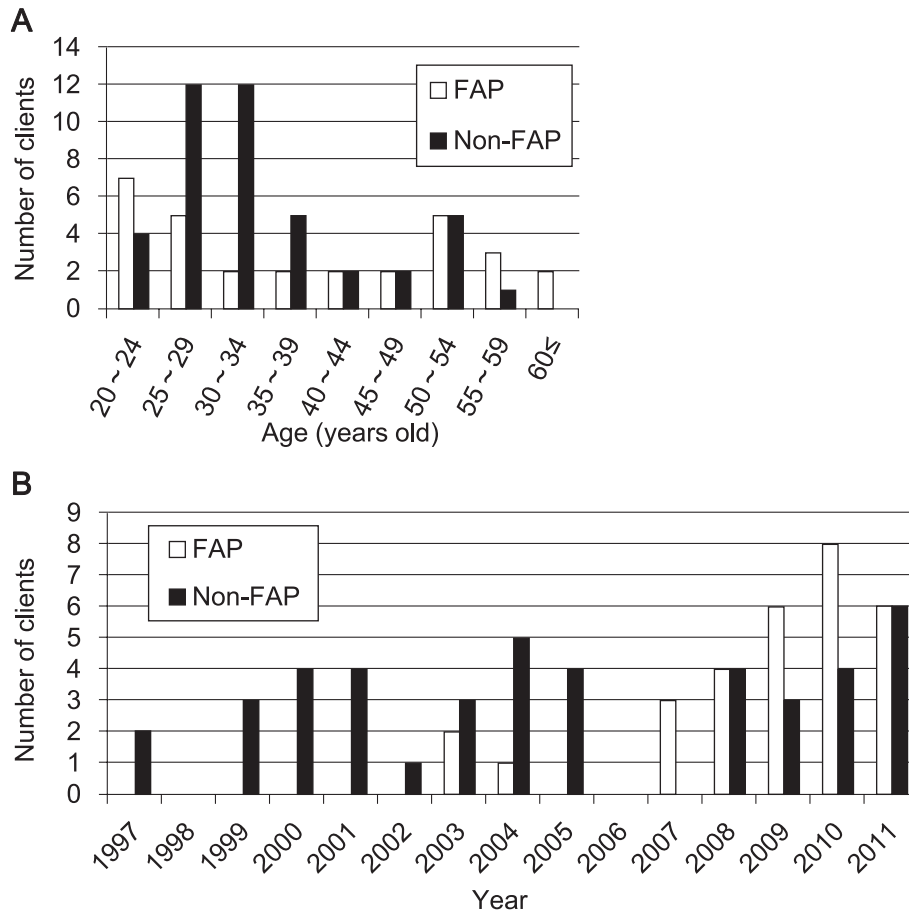


Fig. 2 Distribution of clients who requested presymptomatic genetic testing separated by age (A) and period (B). White bars indicate familial amyloid polyneuropathy (FAP). Black bars indicate non-FAP (Huntington's disease, spinocerebellar degeneration, myotonic dystrophy type 1, amyotrophic lateral sclerosis type 1, and Alzheimer's disease).

なわち、HD などの有効な治療法や予防法が存在しない疾患の発症前診断は、基本的にカウンセリングチームによる遺伝カウンセリングを最低4回施行した後に実施した。一方、肝移植という有効な原因療法が存在する FAP では、発症前診断の事前遺伝カウンセリング回数を最低2回とした (Fig. 1)。FAP と FAP 以外の疾患との間の発症前診断の実施率は  $\chi^2$  検定で、医療機関初診から発症前診断を受けるまでの期間は Mann-Whitney 検定で統計学的に解析した。統計学的解析には統計ソフト SPSS Ver.18 for Windows をもちい、 $p < 0.05$  で有意差ありと判定した。本研究および本研究の論文発表は信州大学医学部医倫理委員会の承認をえた。

## 結 果

クライアントは男性 37 名、女性 36 名で男女差はみとめず、20~30 歳代のクライアントが全体の 67.1% を占めた (Fig. 2A)。73 名のうち 39 名は未婚者、34 名は既婚者であり、既婚者のうち 29 名はすでに子どもをもうけていた。クライアントの

居住地は、長野県内が 26 名 (35.6%)、関東地方が 20 名 (27.4%)、中部地方が 17 名 (23.3%)、近畿地方が 6 名 (8.2%)、北海道・東北地方が 4 名 (5.5%) であり、調査期間全体を通して県内からだけでなく県外からも多くのクライアントが受診していた。クライアント数は年々増加傾向にあり、2008 年以降では初診に限っても年間 10 人前後が受診していた (Fig. 2B)。

発症前診断の存在を知った契機は、発症者の主治医や身近な医療者 (医師、看護師、保健師など) からの情報提供がもっとも多く 30 名 (41.1%) であった。一方で、インターネットなどで当該疾患に関する情報を自ら収集する中で発症前診断の情報をえた者が 19 名 (26.0%)、当院に受診経験のある家族から情報をえた者が 16 名 (21.9%) 存在し、医療者以外から情報をえたクライアントが約半数を占めた (Table 2)。発症前診断を希望した動機は、有効な原因療法が確立されている FAP と FAP 以外の疾患ではことなる傾向を示した。FAP では、「自身の発症が心配」がもっとも多く 15 名であった。クライアントは神経内科専門医が診察し、明らかに FAP

Table 2 Source of information concerning predictive genetic testing.

Source of information	Number of clients	(%)
Information from healthcare professional (primary physician of the patient, etc.)	30	(41.1)
Information from non-healthcare professional	35	(47.9)
[Information from the Internet]	[19]	(26.0)
[Information from family members]	[16]	(21.9)
Unknown	8	(11.0)

Table 3 Reasons for wanting the predictive genetic testing.

	FAP		*Non-FAP	
	Number of clients	Predictive test performed (%)	Number of clients	Predictive test performed (%)
Need for certainty or the reduction of uncertainty and anxiety	10	6 (60.0)	14	8 (57.1)
With concern for development of the disease of one's own.	15	15 (100.0)	4	2 (50.0)
To make future plans (carrier, financial, family, or other aspects)	5	4 (80.0)	13	4 (30.8)
With concern for children's risk	7	5 (71.4)	9	2 (22.2)
Decisions about marrying or not	0	—	12	5 (41.7)
Desire to have children	0	—	8	4 (50.0)
Advised to take a test by other family members	3	3 (100.0)	4	1 (25.0)
Other reasons	4	1 (25.0)	5	0 (0.0)

FAP, Familial amyloid polyneuropathy; \*Non-FAP includes Huntington's disease, Spinocerebellar degeneration, Myotonic dystrophy type 1, Familial amyotrophic lateral sclerosis type 1 and Alzheimer's disease

の発症がうたがわれる症例は発症前診断から除外したが、自身の発症を心配して受診した15名中8名は、下痢、しびれなどの症状を過去に自覚していた。次いで、「自分への遺伝の有無をはっきりさせたい」が10名、「子どもへの遺伝が心配」が7名存在した。FAP以外の疾患では、「自分への遺伝の有無をはっきりさせたい」が14名でもっとも多かった。この他、「仕事をふくめた自身の人生設計のため」が13名、「自身に結婚の予定があり、その前に遺伝の有無をしらべておきたい」が12名、「子どもへの遺伝が心配」が9名、「拳児希望」が8名存在した (Table 3)。

発症前診断の情報をえてから医療機関を受診するまでの期間は、6ヵ月以内がもっとも多く73名中39名 (FAP 20名、FAP以外の疾患19名)であった (Fig. 3)。このうち3ヵ月以内に受診したクライアントは27名 (FAP 18名、FAP以外の疾患9名)であり、全体の37.0%を占めた (Fig. 3)。他の医療機関からの紹介で当院を受診したクライアントは20名存在し、紹介理由は発症前診断に対する遺伝カウンセリングの対応をおこなっていないが10名、遺伝カウンセリングはおこなっているが発症前診断の実施はおこなっていないが10名であった。

実際に発症前診断を受けたのは、FAPでは30名中22名 (73.3%)で、陽性者および陰性者はそれぞれ11名であった (Table 1)。陽性者に対しては、遺伝カウンセリングチームによる年1回程度のフォローアップがおこなわれており、現在までに発症前診断による大きな心理的不利益はみとめられて

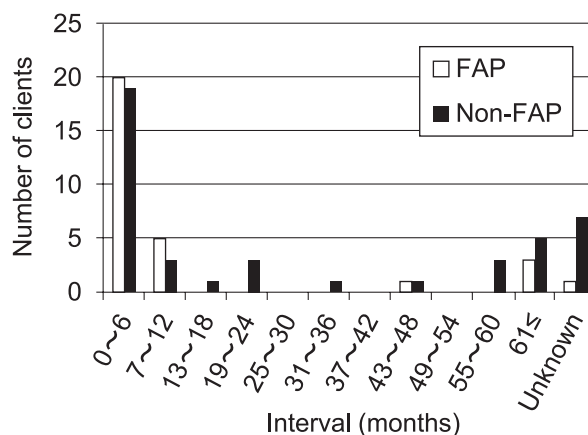


Fig. 3 Interval between becoming aware of predictive genetic testing and first visit to the medical institution.

White bars indicate familial amyloid polyneuropathy (FAP). Black bars indicate non-FAP (Huntington's disease, spinocerebellar degeneration, myotonic dystrophy type 1, amyotrophic lateral sclerosis type 1, and Alzheimer's disease).

いない。発症前診断後にアミロイド沈着が確認されたクライアントは1名存在し、現在脳死肝移植待機の状態となっている。一方、FAP以外の疾患では、発端者の遺伝子変異が確認されており発症前診断の実施が可能であったのは43名中38名であった (Table 1)。この内、実際に発症前診断を受けた

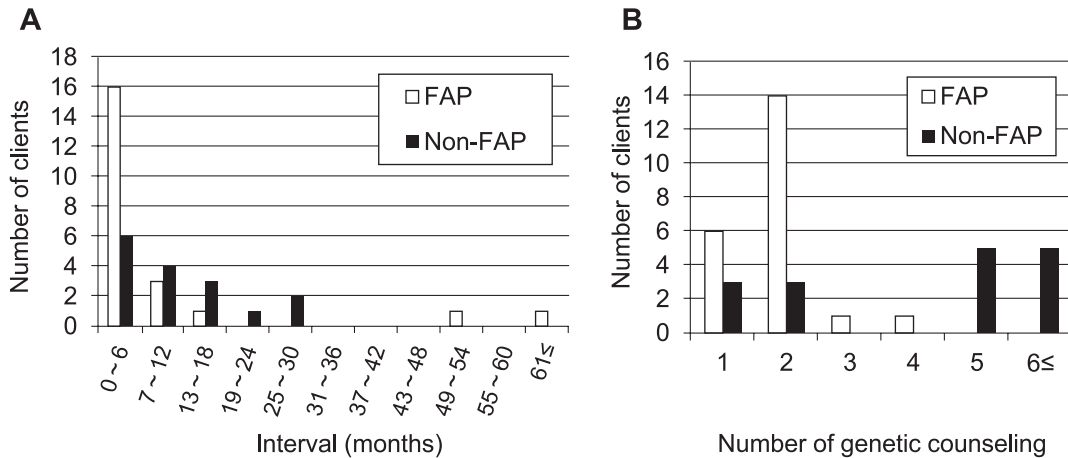


Fig. 4 Interval between first visit to the medical institution and blood withdrawal (A), and number of genetic counseling sessions before blood withdrawal (B).

White bars indicate familial amyloid polyneuropathy (FAP). Black bars indicate non-FAP (Huntington's disease, spinocerebellar degeneration, myotonic dystrophy type 1, amyotrophic lateral sclerosis type 1, and Alzheimer's disease).

のは 16 名 (42.1%) のみであり, FAP にくらべて有意に少なかった ( $p=0.01$ ). 疾患別の内訳は, HD で 16 名中 3 名 (18.8%), 病型が特定できている SCD で 10 名中 6 名 (60.0%), DM1 で 9 名中 7 名 (77.8%) が発症前診断を受け, ALS1 で発症前診断を受けた者はいなかった. FAP 以外の疾患で発症前診断を受けた 16 名のうち, 陽性者は DRPLA の 1 名のみであった (Table 1). DRPLA の発症前診断陽性者に対しては, 当院で年 2 回の遺伝カウンセリングチームによるフォローアップがおこなわれている. 現在, 発症前診断の実施から 13 年が経過しているが, 日常生活および社会生活に対する悪影響や大きな心理的不利益はみとめられていない.

発症前診断を希望した動機別に発症前診断の実施率を検討すると, FAP では自身の発症を心配して受診したばあいとくに実施率が高く, 全員が発症前診断を受けていた. 一方, FAP 以外の疾患では, 「自分への遺伝の有無をはっきりさせたい」という動機のクライアントの実施率が比較的高く, 「子どもへの遺伝が心配」や「家族の勧め」という動機で受診したクライアントの実施率が低い傾向がみとめられた (Table 3).

医療機関の初診から発症前診断を受けるまでの期間の中央値は, FAP では 1.5 ヶ月で 6 ヶ月以内の実施が 22 名中 16 名 (72.7%) であった. 一方, FAP 以外の疾患では初診から発症前診断までの期間の中央値は 8.3 ヶ月と有意差はみとめなかった ( $p=0.063$ ) が FAP にくらべて長い傾向があり, 6 ヶ月以降に発症前診断を受けた者が過半数を占めた (16 名中 10 名, 62.5%, Fig. 3A). 遺伝カウンセリング回数を見ると, FAP では 2 回の遺伝カウンセリング後に発症前診断を受けた者がもっとも多く 14 名で, 1 回が 6 名, 3 回が 1 名, 4 回が 1 名であった (Fig. 4B). 1 回の遺伝カウンセリングで発症前診断を受けた 6 名中 4 名は過去に下痢やしびれなどの症状を自覚していたため, 発症を心配して検査を受けていた. FAP 以外の疾患では, 発症前診断を受ける前の遺伝カウンセリ

ング回数 1 回が 3 名, 2 回が 3 名, 5 回が 5 名, 6 回以上が 5 名であった (Fig. 4B). 遺伝カウンセリング回数が 4 回未満のケースには, 当院の指針<sup>23)</sup> 作成前に受診したクライアントや高齢の DM1 の at risk 者で変異アレルを有している可能性がきわめて低いと考えられたクライアントがふくまれていた.

調査時点で, 発症前診断を希望して当院を受診したものの発症前診断を受けていないクライアントは 73 名中 35 名 (FAP 30 名中 8 名, FAP 以外の疾患 43 名中 27 名) 存在した. FAP の 8 名では, 「発症前診断は受けない」と決めた者が 1 名, 保留者が 2 名, 2 年以上受診が途絶えている者が 1 名, 発症前診断を希望して遺伝カウンセリング継続中の者が 4 名であった. FAP 以外の疾患の 27 名では, 「発症前診断は受けない」と決めた者が 3 名, 保留者が 11 名, 2 年以上受診が途絶えている者が 5 名, 遺伝カウンセリング継続中の者が 2 名, その他 (発症者の遺伝情報が同定できない, 精神疾患を有しているなどの理由で適応外となったケース) が 6 名であった. 「発症前診断は受けない」または「保留」との意思を示した理由としては, 「遺伝カウンセリングを通して自分への遺伝の有無を知らなくても生活できると思うようになった」, 「遺伝カウンセリングを受け, じっくり考えようと思った」など心境の変化に加え, 「予定していた結婚がなくなり, 受ける必要がなくなった」など自身のおかれた状況の変化を挙げたクライアントも存在した.

調査期間の前半 (1997~2004 年) と後半 (2005~2011 年) を比較すると, FAP において発症前診断を受けたのは前半で 3 名中 2 名 (66.7%), 後半で 27 名中 20 名 (74.1%) であり, 発症前診断を実際に受けるクライアント数は近年増加していた. 一方, FAP 以外の疾患では前半で 17 名中 11 名 (64.7%), 後半で 21 名中 5 名 (23.8%) が発症前診断を受けており, 発症前診断の実施率は低下傾向にあった.

## 考 察

海外の報告<sup>9)~16)</sup>では、発症前診断を希望して受診するクライアントは20~30歳代が多く、受診の主な理由は、当該疾患の遺伝リスクを明らかにするため、子どもを持つかどうかを決めるため、将来設計のためなどと報告されている。今回の当院での解析結果も同様であり、20~30歳代のクライアントが67.1%を占めた (Fig. 2A)。これは、この年代は結婚や妊娠・出産などを考える時期にあたり、パートナーに対する責任や子どもへの遺伝を心配して受診したと考えられた。また、20~30歳代は親世代の症状が顕在化する時期でもあり、親の発症が契機となり自身や子どもへの遺伝を心配して受診するケースも多かった (Table 3)。また今回の解析では50歳代にクライアントの第2のピークが存在していた (Fig. 2A)。これらのクライアントは20~30歳代の子どもの有しており、子どもの結婚や妊娠・出産にあたり、自身の発症前診断を実施しておく必要があると考え受診していた。

発症前診断を希望して当院を受診したクライアントの居住地は64.4%が長野県外であり、居住地近くで発症前診断の対応可能な施設をみつけられず、インターネットなどを通じて自ら情報をえて当院を受診したケースがめだつた (Table 2)。また、相談した近隣の医療機関で発症前診断の対応をおこなう環境が整っていないために当院へ紹介されるクライアントも多かった。現在、遺伝カウンセリング専門部門を有する全国遺伝子医療部門連絡会議の維持機関会員施設は全国に96存在し、各都道府県に分布している。このことを考え合わせると、潜在的なクライアントに対しどこに行けば発症前診断に対する遺伝カウンセリングを受けられるのかの情報を医療サイドから積極的に発信することが重要と考えられた。また、Yoshidaら<sup>21)</sup>が2006年に実施した調査では、遺伝カウンセリング専門部門を有している施設においても、遺伝性神経筋疾患の発症前診断に対応できる体制が十分でないことが明らかになっており、発症前診断の実施をふくめた遺伝カウンセリングが可能な施設を増やすことも必要と考えられた。今回の解析で長野県外からのクライアントが多かった特殊要因として、当院でFAPに対する肝移植治療<sup>24)</sup>やジフルニサル<sup>25)26)</sup>などの新規治療の臨床試験が実施されており、これらを希望して長野県外から受診した患者にat riskの親族に対する発症前診断の情報提供をおこなっていることも影響していたと考えられた。

今回の解析で、クライアントの多くは発症前診断の存在を知ってから3ヵ月以内に医療機関を受診していたことが明らかになった (Fig. 3)。これは、発症前診断の情報をえて「すぐに検査を受けなければいけない」という思いに駆られて受診したためと考えられる。しかし、実際に発症前診断にいたったのはFAPで73.3%、FAP以外の疾患では42.1%であり (Table 1)、有効な原因療法の有無により差はあるものの、遺伝カウンセリングを通して多くのクライアントの心境に変化がみとめられた。この要因としては、(1)発症前診断の存在を知って間もなく受診したクライアントに対し遺伝カウンセ

リングをおこないながら時間を置くことにより、冷静さを取りもどす環境が提供されたこと、(2)遺伝カウンセリングにより発症前診断を受ける意義や診断後の生活について十分に検討する機会をえたことなどが考えられた。Abeら<sup>22)</sup>は、本邦における遺伝性神経筋疾患に対する遺伝学的検査の心理的影響を検討している。この調査には合計45名のSCA、家族性ALS、HD家系のat risk者に対する発症前診断もふくまれており、12名が陽性であったが、発症前診断の結果にかかわらず心理的に大きな不利益はなかったと報告している。この要因として、発症前診断前後に十分な遺伝カウンセリングがおこなわれたことが挙げられており、遺伝性神経筋疾患に対する発症前診断の際には、十分に時間をかけて遺伝カウンセリングをおこない、クライアントが発症前診断を受ける意義やその影響を冷静に検討できる環境を提供することが重要であると考えられた。

発症前診断の実施率は各国間や<sup>12)~19)</sup>カウンセリング担当者<sup>13)</sup>によって大きくことなることが報告されている。HDにおける発症前診断の実施率は、イタリアで36~57%<sup>15)17)18)</sup>、ブラジルで45%<sup>16)</sup>、フランスで47~57%<sup>12)19)</sup>、ドイツで52%<sup>13)</sup>、カナダで75%<sup>14)</sup>、メキシコで88%<sup>20)</sup>と報告されており、当院での発症前診断の実施率(18.8%)はこれらにくらべ低い傾向がみとめられた。一方、SCDにおける発症前診断の実施率は、ブラジルで48.4%<sup>16)</sup>、フランスで62%<sup>19)</sup>、イタリアで65.6%<sup>15)</sup>と報告されており、当院の実施率(60%)と同程度であった。FAPにおける発症前診断の実施率に関する報告は僅かであるが、当院での実施率(73%)はブラジルからの既報告<sup>16)</sup>(37.5%)にくらべ高率であった。発症前診断の実施率はクライアント側の要因(国民性、文化、宗教など)による影響も大きいと考えられるが、当院では遺伝カウンセリング担当者がHDの発症前診断に対してより慎重な姿勢で対応している可能性も考えられた。

上述した発症前診断の実施率以外にもFAPとFAP以外の疾患ではいくつかの点でことなる傾向を示した。FAPでは他の疾患にくらべ、初診から発症前診断を受けるまでの期間が短く、事前遺伝カウンセリング回数が少ない傾向がみとめられた。これは、FAPでは肝移植という有効な原因療法が存在し、発症前診断の結果を自身の健康管理に生かすことが可能であることが大きな要因と考えられた<sup>10)</sup>。更に、この理由のため当院の指針<sup>23)</sup>を簡略化し発症前診断の事前遺伝カウンセリング回数を最低でも2回 (Fig. 1)としている影響も推測された。また、FAPでは下痢やしびれなど誰もが日常経験しうる症状が初発症状となるばあいもあるため、専門医の判断としてFAPの初発症状とは考えにくいものこれらの症状を過去に自覚し発症を心配して受診したクライアントに対し1回の事前カウンセリングで発症前診断を実施したケースがあったことも影響していた。一方、FAP以外の疾患では依然有効な原因療法が存在しないため、1999年以降は当院の指針<sup>23)</sup>に沿って最低でも4回事前カウンセリング (Fig. 1)をおこなっていることから、遺伝カウンセリングの期間・回数ともに多くなっていたと考えられた。

発症前診断の結果は、FAP では検査を受けたクライアントの半数が陽性であったが、FAP 以外の疾患で発症前診断を受けた 16 名のうち陽性者は DRPLA での 1 名のみと極端に少なかった (Table 1)。これは、実際に発症前診断を受ける時点で当該疾患の発症をうたがわせる症状をみとめないことから、変異アレルを有している確率がすでに 50% よりも低いクライアントが多かったことを反映していると考えられた。とくに DM1 では 20 歳以降でミオトニアや顔面筋の筋力低下などの臨床症状をみとめないばあひ、DMPK 遺伝子変異を有している確率はかなり低下しているのではないかと推測された<sup>27)28)</sup>。Brunner ら<sup>27)</sup> は、片親が DM1 患者である 20 ~ 39 歳の子どもが臨床症状をみとめないばあひの DM1 の遺伝リスクは 8.3% であると報告しており、本研究でも DM1 の発症前診断を受けた 7 名全員が陰性であった (Table 1)。

調査期間の前半 (1997 ~ 2004 年) と後半 (2005 ~ 2011 年) の比較では、FAP において発症前診断を実際に受けるクライアント数がいちじるしく増加していた。これは、肝移植の長期的な治療効果のエビデンスが確立<sup>24)29)30)</sup> されたことに加え、新規治療研究の臨床応用が進んだ影響が大きいと考えられた<sup>2)25)26)</sup>。一方、FAP 以外の疾患における発症前診断の実施率は近年低下傾向にあった。海外からも同様の報告<sup>13)</sup> があり、HD に代表される有効な原因療法が存在しない疾患に対する発症前診断について、クライアントおよび遺伝カウンセリングを担当する医療者がより慎重に考慮するようになったことが影響していると考えられた。当院を受診する遺伝性神経筋疾患家系の at risk 者は近年増加傾向にあり、そのほとんどが発症前診断に関連した相談である。発症前診断に関する相談は遺伝カウンセリング外来を受診する契機となることが多く、多職種で構成される発症前診断に対応できる遺伝カウンセリング体制を整えることが重要である。本邦においては、遺伝カウンセリングスタッフ、とくに認定遺伝カウンセラー、臨床心理士、遺伝カウンセリング専門看護師などの非医師スタッフの不足が従来から指摘されているが<sup>21)</sup>、課題は解決されていない。このような状況を改善させるためには、遺伝学的検査、遺伝カウンセリング、発症前診断に関連する診療報酬の改訂に加え、リスクマネジメントの観点から病院機能評価に遺伝カウンセリングスタッフに関する項目をもうけるなど、何らかの制度設計が必要であると考えられた。

謝辞：本研究は文部科学省科学研究費助成事業 (学術研究助成基金助成金) 「トランスサイレチンアミロイドーシスの早期診断および新規の非侵襲的治療の確立」の補助を受けておこなった。

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

## 文 献

1) Holmgren G, Steen L, Ekstedt J, et al. Biochemical effect of liver transplantation in two Swedish patients with familial amyloidotic polyneuropathy (FAP-met30). *Clin Genet* 1991;40:242-246.

2) Sekijima Y, Yoshida K, Tokuda T, et al. Familial Transthyretin Amyloidosis (January 2012) in: GeneReviews at GeneTests: Medical Genetics Information Resource [database online]. Copyright, University of Washington, Seattle. 1993-2012. Available at <http://www.genetests.org>.

3) 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. 東京: 医学書院; 2009. p7-8.

4) 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* 1994;44:1533-1536.

5) Nance MA, Leroy BS, Orr HT, et al. Protocol for genetic testing in Huntington disease: three years of experience in Minnesota. *Am J Med Genet* 1991;40:518-522.

6) Craufurd D, Tyler A. Predictive testing for Huntington's disease: protocol of the UK Huntington's Prediction Consortium. *J Med Genet* 1992;29:915-918.

7) Benjamin CM, Adam S, Wiggins S, et al. Proceed with care: direct predictive testing for Huntington disease. *Am J Hum Genet* 1994;55:606-617.

8) Decruyenaere M, Evers-Kiebooms G, Boogaerts A, et al. Predictive testing for Huntington's disease: risk perception, reasons for testing and psychological profile of test applicants. *Genet Couns* 1995;6:1-13.

9) Decruyenaere M, Evers-Kiebooms G, Boogaerts A, et al. Partners of mutation-carriers for Huntington's disease: forgotten persons? *Eur J Hum Genet* 2005;13:1077-1085.

10) Rolim L, Leite A, Ledo S, et al. Psychological aspects of pre-symptomatic testing for Machado-Joseph disease and familial amyloid polyneuropathy type I. *Clin Genet* 2006;69:297-305.

11) Robins Wahlin TB. To know or not to know: a review of behaviour and suicidal ideation in preclinical Huntington's disease. *Patient Educ Couns* 2007;65:279-287.

12) Gargiulo M, Lejeune S, Tanguy ML, et al. Long-term outcome of presymptomatic testing in Huntington disease. *Eur J Hum Genet* 2009;17:165-171.

13) Bernhardt C, Schwan AM, Kraus P, et al. Decreasing uptake of predictive testing for Huntington's disease in a German centre: 12 years' experience (1993-2004). *Eur J Hum Genet* 2009;17:295-300.

14) Dufresne S, Roy M, Galvez M, et al. Experience over fifteen years with a protocol for predictive testing for Huntington disease. *Mol Genet Metab* 2011;102:494-504.

15) Mariotti C, Ferruta A, Gellera C, et al. Predictive genetic tests in neurodegenerative disorders: a methodological approach integrating psychological counseling for at-risk individuals and referring clinicians. *Eur Neurol* 2010;64:33-41.

16) Rodrigues CS, de Oliveira VZ, Camargo G, et al. Presymptomatic testing for neurogenetic diseases in Brazil: assessing who seeks and who follows through with testing. *J Genet Couns* 2012;21:101-112.

17) Cannella M, Simonelli M, D'Alessio C, et al. Presymptomatic tests in Huntington's disease and dominant ataxias. *Neurol Sci* 2001;22:55-56.

18) Mandich P, Jacopini G, Di Maria E, et al. Predictive testing for

- Huntington's disease: ten years' experience in two Italian centres. *Ital J Neurol Sci* 1998;19:68-74.
- 19) Goizet C, Lesca G, Durr A. Presymptomatic testing in Huntington's disease and autosomal dominant cerebellar ataxias. *Neurology* 2002;59:1330-1336.
  - 20) Alonso ME, Ochoa A, Sosa AL, et al. Presymptomatic diagnosis in Huntington's disease: the Mexican experience. *Genet Test Mol Biomarkers* 2009;13:717-720.
  - 21) 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.
  - 22) Abe K, Itoyama Y. Psychological consequences of genetic testing for spinocerebellar ataxia in the Japanese. *Eur J Neurol* 1997;4:593-600.
  - 23) 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.
  - 24) Takei Y, Ikeda S, Ikegami T, et al. Ten years of experience with liver transplantation for familial amyloid polyneuropathy in Japan: outcomes of living donor liver transplantations. *Intern Med* 2005;44:1151-1156.
  - 25) Sekijima Y, Dendle MA, Kelly JW. Orally administered diflunisal stabilizes transthyretin against dissociation required for amyloidogenesis. *Amyloid* 2006;13:236-249.
  - 26) Tojo K, Sekijima Y, Kelly JW, et al. Diflunisal stabilizes familial amyloid polyneuropathy-associated transthyretin variant tetramers in serum against dissociation required for amyloidogenesis. *Neurosci Res* 2006;56:441-449.
  - 27) Brunner HG, Smeets HJ, Nillesen W, et al. Myotonic dystrophy. Predictive value of normal results on clinical examination. *Brain* 1991;114:2303-2311.
  - 28) Fokstuen S, Myring J, Evans C, et al. Presymptomatic testing in myotonic dystrophy: genetic counselling approaches. *J Med Genet* 2001;38:846-850.
  - 29) Shimojima Y, Morita H, Kobayashi S, et al. Ten-year follow-up of peripheral nerve function in patients with familial amyloid polyneuropathy after liver transplantation. *J Neurol* 2008;255:1220-1225.
  - 30) Tsuchiya A, Yazaki M, Kametani F, et al. Marked regression of abdominal fat amyloid in patients with familial amyloid polyneuropathy during long-term follow-up after liver transplantation. *Liver Transpl* 2008;14:563-570.



## Abstract

**Current status of the predictive genetic testing for hereditary neurological diseases in Shinshu University Hospital**

Keiko Tanaka, M.HSc.<sup>1)</sup>, Yoshiki Sekijima, M.D., Ph.D.<sup>2)4)</sup>, Kunihiro Yoshida, M.D., Ph.D.<sup>3)</sup>,  
Asako Mizuuchi, M.HSc.<sup>2)</sup>, Hiromi Yamashita<sup>2)</sup>, Mariko Tamai, Ph.D.<sup>2)</sup>,  
Shu-ichi Ikeda, M.D., Ph.D.<sup>4)</sup> and Yoshimitsu Fukushima, M.D., Ph.D.<sup>1)2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Medical Genetics, Shinshu University School of Medicine

<sup>2)</sup>Division of Clinical and Molecular Genetics, Shinshu University Hospital

<sup>3)</sup>Department of Brain Disease Research, Shinshu University School of Medicine

<sup>4)</sup>Department of Medicine (Neurology & Rheumatology), Shinshu University School of Medicine

The current status of predictive genetic testing for late-onset hereditary neurological diseases in Japan is largely unknown. In this study, we analyzed data from 73 clients who visited the Division of Clinical and Molecular Genetics, Shinshu University Hospital, for the purpose of predictive genetic testing. The clients consisted of individuals with family histories of familial amyloid polyneuropathy (FAP;  $n=30$ ), Huntington's disease (HD;  $n=16$ ), spinocerebellar degeneration (SCD;  $n=14$ ), myotonic dystrophy type 1 (DM1;  $n=9$ ), familial amyotrophic lateral sclerosis type 1 (ALS1;  $n=3$ ), and Alzheimer's disease (AD;  $n=1$ ). Forty-nine of the 73 (67.1%) clients were in their twenties or thirties. Twenty-seven of the 73 (37.0%) clients visited a medical institution within 3 months after becoming aware of predictive genetic testing. The most common reason for requesting predictive genetic testing was a need for certainty or to reduce uncertainty and anxiety. The decision-making about marriage and having a child was also a main reason in clients in the twenties and thirties. The numbers of clients who actually underwent predictive genetic testing was 22 of 30 (73.3%) in FAP, 3 of 16 (18.8%) in HD, 6 of 10 (60.0%) in SCD, 7 of 9 (77.8%) in DM1, and 0 of 3 (0%) in ALS1 (responsible gene of the disease was unknown in 4 SCD patients and an AD patient). The percentage of test usage was lower in untreatable diseases such as HD and SCD than that in FAP, suggesting that many clients changed their way of thinking on the significance of testing through multiple genetic counseling sessions. In addition, it was obvious that existence of disease-modifying therapy promoted usage of predictive genetic testing in FAP. Improvement of genetic counseling system to manage predictive genetic testing is necessary, as consultation concerning predictive genetic testing is the main motivation to visit genetic counseling clinic in many at-risk clients.

(Clin Neurol 2013;53:196-204)

**Key words:** hereditary neurological diseases, predictive genetic testing, genetic counseling, familial amyloid polyneuropathy, Huntington's disease

---