

ジストロフィン異常症保因者の 遺伝カウンセリング・健康管理の実態に関する調査

小林 道雄^{1)*} 石崎 雅俊²⁾ 足立 克仁³⁾ 米本 直裕⁴⁾
松村 剛⁵⁾ 豊島 至¹⁾ 木村 円⁴⁾

要旨：ジストロフィン異常症の女性保因者（変異保有者）の疫学研究に展開することを目的に、全国遺伝子医療部門連絡会議に加盟する 104 施設に遺伝カウンセリング・健康管理に関するアンケートを行い 51 施設より回答を得た。2013 年度に保因者の遺伝カウンセリングは 21 施設、57 名、遺伝学的検査は 15 施設、37 名に行われていた。保因者の健康問題や発症リスクについては 20 施設で説明されていたが、心筋症・心不全や定期健診について助言していた施設はそれぞれ 14 施設であった。女性保因者に関する最新の正確な疫学研究に基づくエビデンスが、患者家族、医療者、社会に広く共有され理解されることが望ましい。

（臨床神経 2016;56:407-412）

Key words：デュシェンヌ型筋ジストロフィー、保因者、遺伝カウンセリング、遺伝子診断、健康管理

はじめに

デュシェンヌ型筋ジストロフィー (Duchenne muscular dystrophy; DMD)/ベッカー型筋ジストロフィー (Becker muscular dystrophy; BMD) は X 染色体連鎖遺伝形式の疾患で、最近の本邦における調査によると DMD の約 60%、BMD の約 90% が保因者である母からの遺伝であった¹⁾。保因者は発症しないと誤解されやすいが、骨格筋症状、心筋症、知的障害や学習障害などの中枢神経症状、周産期の心筋症増悪などが起こることがあり、その頻度は欧州では骨格筋障害 3%~26%、高 CK 血症 53%~66%、拡張型心筋症 8~18%²⁾、本邦では高 CK 血症 82%、心機能障害 50% と報告されている³⁾。保因者の拡張型心筋症は、治療で予後の改善が見込まれる⁴⁾が、死亡例も報告⁵⁾⁶⁾されており、適切に管理することが重要である。運動負荷後の心エコーで左室駆出分画の低下や局所的な壁運動異常がみられる例が多く⁷⁾、加齢とともに心筋症の頻度が高くなるといわれ⁸⁾、心電図が正常なことや骨格筋症状のないこともある⁹⁾、など注意すべきことが多い。妊娠・出産後に心筋症や骨格筋症状が増悪・発症した症例も報告されている^{10)~12)}。しかし、これらの点も含め正確な疫学研究に基づくエビデンスは極めて乏しい。

DMD は、集学的医療の効果により生命予後がこの 30 年間で 15 年近く改善され¹³⁾¹⁴⁾、死亡時平均年齢は 30 歳を超え、40 歳以上の患者も少なくない¹⁴⁾。携帯型医療機器の普及や医療・福祉制度の改善により人工呼吸器装着後も在宅で生活する患者が増えている¹⁵⁾。一方、高度な介護を要する患者が長期間在宅で過ごせるようになったことは、主たる介護者である母親の高齢化と介護負担増加をもたらしている。このため、母親が長く健康であることが DMD 患者・家族全体の QOL にとって重要な課題になっている¹⁶⁾。

我々は、「国際協調に基づく臨床研究基盤としての神経筋疾患ナショナルレジストリーの活用と希少な難治性疾患への展開を目指した研究」班 (Remudy 班) のサブグループ研究として、保因者や母親の抱える問題を明らかにし、これをもとに適切な介入を計ることを検討している。Remudy には、2015 年 11 月末日現在、1,465 名のジストロフィン異常症 (DMD/BMD) 患者が登録されている¹⁷⁾。このシステムを利用して我が国における保因者 (女性ジストロフィン異常症患者) の疫学、エビデンスを得て次回の診療ガイドラインの改定に反映させ、DMD 患者および保因者である母親の QOL の改善につなげたいと考えている。

ただし、保因者の問題はセンシティブな点が多く、また筋

*Corresponding author: 国立病院機構あきた病院神経内科 [〒 018-1393 秋田県由利本荘市岩城内道川字井戸ノ沢 84-40]

¹⁾ 国立病院機構あきた病院神経内科

²⁾ 国立病院機構熊本再春荘病院神経内科

³⁾ 国立病院機構徳島病院神経内科

⁴⁾ 国立精神・神経医療研究センター

⁵⁾ 国立病院機構刀根山病院神経内科

(Received January 6, 2016; Accepted March 18, 2016; Published online in J-STAGE on May 21, 2016)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-000865

疾患の専門的な知識も必要であるため、遺伝医療関係者と筋疾患を専門とする臨床医が協力して、遺伝カウンセリングや健康管理へのコンセンサスをつくっていくことが大切である。そこで今回、研究の第一段階として、遺伝医療従事者に対して、保因者・母親への対応の現状を確認し、今後の調査をすすめていくうえでの配慮に関する助言を得、かつ情報共有を目的にアンケート調査を行った。

対象及び方法

全国遺伝子医療部門連絡会議に加盟する 104 施設に、遺伝カウンセリング担当者を対象とした郵送によるアンケート調査を行った。2013 年 4 月 1 日～2014 年 3 月 31 日の間に実施されたジストロフィン異常症/保因者の遺伝カウンセリング、遺伝学的検査・診断の件数を尋ね、実際の説明において、母親・女性同胞が保因者である可能性について、保因者の健康問題・発症リスクとその内容について説明したか、保因者の妊娠・出産において特別な注意を払うこと、保因者の定期検診や定期受診など健康管理についてアドバイスをしたかを質問した。また、保因者についての調査を行う上で配慮すべき点や保因者研究への協力の可否についても質問した (Table 1)。本研究は、国立病院機構あきた病院倫理審査委員会の承認を得て行われた (承認番号 26-6、承認日 2014 年 10 月 10 日)。

結 果

51 施設より回答が得られた (回収率 49%, 51/104)。このうち 40 施設が大学病院で、5 施設が一般の総合病院、4 施設が小児専門病院で、筋ジストロフィーを主に診療する病棟を持つ旧国立療養所系の病院は 2 施設のみであった。1 年間で遺伝カウンセリングが行われていた施設数と新規相談者数は、DMD/BMD に対しては 18 施設、計 108 名、保因者に対しては 21 施設、計 57 名で、1 年間で遺伝学的検査が行われた施設数と新規症例数は、DMD/BMD に対して 16 施設、計 72 名、保因者に対して 15 施設、37 名であった。遺伝カウンセリングが行われていた 23 施設のうち、母親・女性同胞が保因者である可能性については 22 施設 (96%, 22/23) で、母親・保因者の健康問題・発症リスクについては 20 施設 (87%, 20/23) で説明されていた。そのうち骨格筋症状が 19 施設 (83%, 19/23)、血清 CK 高値と心筋症・心不全はそれぞれ 14 施設 (61%, 14/23)、中枢神経症状は 3 施設 (13%, 3/23) で説明されていた。妊娠出産について特別な注意を払うようなアドバイスは、11 施設 (48%, 11/23) で行われていた。しかしその内容はほとんどが出生前診断についての話で、心筋症の管理や麻酔の際の注意などを説明しているという回答はなかった。定期検診などの健康管理についてのアドバイスは 14 施設 (61%, 14/23) で行われていたが、成人病検診や人間ドックなどの健康診断をすすめるとの回答が 10 施設 (43%, 10/23) と多く、自施設や専門機関の受診をすすめるのはそれぞれ 5 施設 (22%, 5/23) と少なかった (Fig. 1)。今

後調査を行う上での注意事項については、18 施設 (35%, 18/51) から意見があった。対象者へ自責感や罪悪感を持たせないようにする、知らないでいる権利を尊重しながら調査をすすめるなどの配慮が必要、幼少期や思春期は調査をすべきでないなどの意見や、家族で夫婦関係がこじれたりするケースもあるので注意を要するとのコメントに加えて、多職種での連携が大切であるという意見や、「保因者 = 発症リスク無し」という誤解を解いていく方向性に賛同するというコメントがあった。保因者研究への協力については、24 施設 (47%, 24/51) が可能、23 施設 (45%, 23/51) が困難で、他の 4 施設 (8%, 4/51) は内容や条件によるとの回答であった。

考 察

全国遺伝子医療部門連絡会議は、遺伝子医療部門の存在する高度医療機関により構成されすべての医療機関が加盟しており、遺伝学的検査および遺伝カウンセリング等の遺伝子医療の充実・発展、遺伝子医療が抱える種々の問題解決のための活動を行っている¹⁸⁾。一方筋ジストロフィー病棟を持つ国立病院機構所属 26 施設および国立精神・神経医療研究センターの計 27 施設では、約 700 人の DMD 入院患者を診療している¹⁹⁾が、全国遺伝子医療部門連絡会議に加盟しているのは 4 施設のみである²⁰⁾。今回全国遺伝子医療部門連絡会議の約半数の施設から返答があったことは、一定の関心を得られたものと思われ、多くの施設から今後の調査の進め方についても示唆をいただいたこと、約半数の施設から今後の調査に協力可能という回答が得られたことは、遺伝子医療の専門家と筋ジストロフィーを専門とする臨床医の間の情報共有のために大変意義深いことと考えられる。

オランダでは、285 人の DMD あるいは BMD 患者の親族 546 人 (母 252 人、祖母 65 人、姉妹または母方のおば 229 人) が遺伝学的検査を受けていたと報告されている²¹⁾。イギリスでは、DMD 544 家系で保因者の可能性のある 2,066 人中 1,093 人が遺伝学的検査を受けていた²²⁾。どちらも男性患者のおよそ 2 倍の数の女性に検査が行われているが、今回の我々の調査では、保因者の遺伝学的検査の件数は DMD/BMD 患者数の約半分であり、単純な比較は困難だが、日本の現状は前 2 国に比べてかなり少ない可能性がある。保因者の遺伝学的検査や遺伝カウンセリングは、オランダでは健康保険法 (zorgverzekeringswet)、イギリスでは国民保険サービス (National Health Service) による保険診療として行われており (Dr. Annemieke Aartsma-Rus, Dr. Hanns Lochmuller との私信)、遺伝学的検査が多く行われている一因となっている。本邦でも十分な経済的、社会心理的サポートが望まれる。このほか保因者の遺伝学的検査件数が少ない理由として、遺伝学的検査に対する態度の国民性の違い、保因者が遺伝学的検査を受けようとしても家系内発症者の遺伝学的診断が不確かなために受けられない可能性、発症リスクを踏まえた説明が十分でないことが考えられる。なお我が国では MLPA 法によるジストロフィン遺伝子検査が一般診療として外来主治医による説

Table 1 Questionnaire items.

Please respond based on practices at your institution.

1. Please enter the number of dystrophinopathy (Duchenne/Becker muscular dystrophy) patients who received genetic counseling and/or genetic testing/diagnosis at your institution between 1 April 2013 and 31 March 2014 (the approximate number is fine).

Genetic counseling: () patients/year (number of new clients)

Genetic testing/diagnosis: () patients/year (number of new patients)

2. Please enter the number of dystrophinopathy (Duchenne/Becker muscular dystrophy) carriers who received genetic counseling and/or genetic testing/diagnosis at your institution between 1 April 2013 and 31 March 2014 (the approximate number is fine).

Genetic counseling: () carriers/year (number of new clients)

Genetic testing/diagnosis: () carriers/year (number of new carriers)

For items 3–6, responses should be based on actual counseling sessions by a genetic counselor with genetic counseling experience with dystrophinopathy/carriers.

(This includes cases where the attending physician or other healthcare professional, not the counselor, has informed the patient/carrier.)

3. Do you explain the possibility of the mother/female siblings being carriers?

Yes No Yes, but not in every case.

4. Do you explain potential health problems/risk of onset faced by the mother/carrier?

Yes No Yes, but not in every case.

If yes, what risks do you mention?

Elevated serum CK level

Musculoskeletal disorders (e.g., myalgia, muscular weakness, impaired motor function)

Cardiomyopathy/heart failure

Central nervous system manifestations (e.g., intellectual impairment, impaired development)

Other (open response)

5. Do you advise carriers to pay special attention during pregnancy/delivery?

Yes No Yes, but not in every case.

If yes, what kind of advice do you give? (Open response)

6. Do you advise carriers regarding health management such as regular medical checkups and hospital visits?

Yes No Yes, but not in every case.

If yes, what kind of advice do you give?

Regular medical checkups (e.g., screenings for lifestyle-related diseases, complete medical checkups)

Regular visits to specialists (other institutions)

Regular visits to your institution

Other (open response)

7. Do you have any advice for us regarding, for example, matters that should be taken into account when conducting surveys on carriers (open response)?

8. Are you able to help us with carrier research?

Yes No

明のもと実施されていることも少なくなく、今回の調査には反映されていない可能性もある。

今回の調査で、母親・保因者の健康問題、発症リスクについてはある程度説明されていたものの、心筋症のリスクや定期的な専門家への受診の必要性については説明されていない

こともあった。こういった説明を十分に行い実際の受診・診療につなげていくことは今後の課題である。また、上述のように、保因者の心筋症の管理は臨床的意義が大きくかつ注意すべき点多いので、筋ジストロフィーの心筋症に詳しい循環器内科医や専門の神経内科医が積極的に遺伝カウンセリング

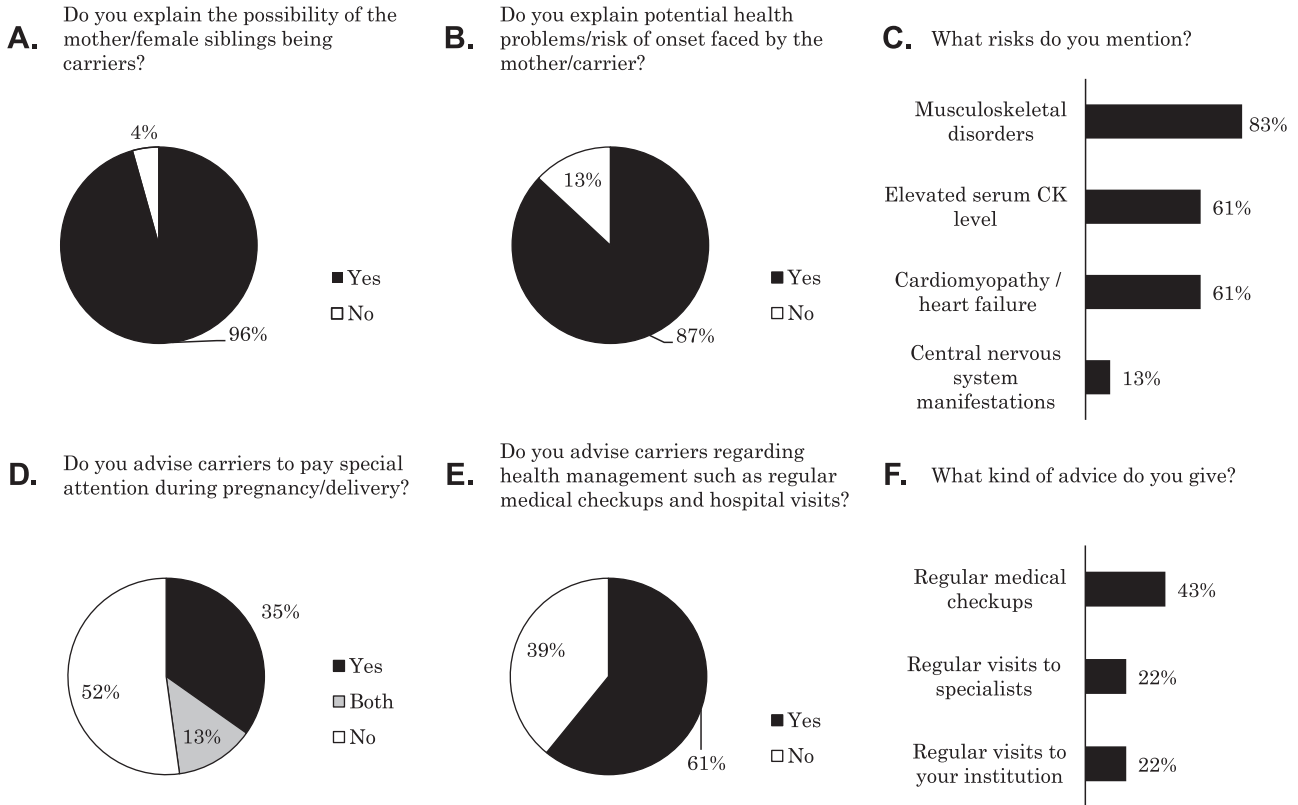


Fig. 1 Results of the questionnaire survey.

The questionnaire items and the results are shown ($n = 23$). The possibility of being a carrier and skeletal muscle symptoms were explained well (A)–(C). On the other hand, quite a few institutions did not explain cardiomyopathy, the risk in the perinatal period, and the need for regular checkups (C)–(F). Black, gray, and white indicate “Yes,” “Both,” and “No,” respectively.

グに当たる担当者との情報共有を行い、保因者である母親や同胞の健康管理に関わっていくことが重要である。

平成 27 年 7 月から筋ジストロフィーが国の指定難病に加えられ、女性ジストロフィン異常症も診断基準、重症度基準を満たせば認定可能となった²³⁾。さらに、神経筋疾患患者登録 Remudy では、遺伝学的検査によって診断が確定された保因者の登録をすすめ保因者の疫学を解明する方向で研究を進めている。これらのシステムがうまく活用できれば、女性ジストロフィン異常症の有病率、症状の発生頻度、予後などについてこれまでより高いレベルのエビデンス構築ができると期待される。一方、今回のアンケートでは、患者や家族へ十分な配慮が必要だという意見も多かった。さらに幅広く専門家や患者家族の意見をもとに慎重に調査をすすめていく必要があると考えている。

なお、今回はジストロフィン異常症の母親の健康管理という視点からの調査だったため、男性ジストロフィン異常症の家族歴がない女性ジストロフィン異常症患者は、今回の調査に反映されていない可能性がある。家族歴がない女性筋疾患患者の約 12% がジストロフィン異常症であったとの報告もあり²⁴⁾、無視できない重要な問題と考えている。現在進行中の神経筋疾患患者登録 Remudy の協力医師・医療機関を対象

とする調査では、家族歴の有無に関わらずに女性ジストロフィン異常症患者の情報が集まっており、今後、さらに議論を進め疫学研究の実施体制を検討したい。

本研究をまとめるにあたって「保因者」という言葉はもう使うべきではないというエキスパートからの助言があった。これは「保因者」に病気の責任を押しつけるニュアンスがあること、「保因者」は患者では無く発症しないという誤解を招くことを鑑みてのことであるが、今回のアンケートは「保因者」という言葉を使ってすでに実施していたため、本論文ではそのまま使用した。なお、代わりの用語としては「保因者」を「変異保有者」あるいは「ヘテロ接合体」に、「発症保因者」を「女性ジストロフィン異常症患者」に置き換えるのがよいのではという意見や、「異常」という言葉は避けて「女性ジストロフィン症」とするべきだという意見があった。女性患者が指定難病に含まれることになったことは、女性ジストロフィン異常症/保因者の問題について考える重要な機会を与えているものと思われる。上述したような負のイメージが払しょくされるよう社会に働きかけていくことが大切であり、適切な用語についても議論が深まることが期待される。

結 語

今回の調査によって、DMD/BMD 保因者に対する遺伝カウンセリングの際に、遺伝形式や骨格筋症状の可能性についてはよく説明されているが、心筋症や中枢神経症状の可能性、麻酔を含めた出産時の注意点などの健康管理に関する情報が十分に伝えられていないケースがあることもわかった。保因者の調査については心理・社会的な背景から特別の配慮が必要であり、遺伝医療の専門家と筋ジストロフィーを専門とする臨床医が保因者の健康管理に関して十分な情報共有を行っていく必要がある。そのためにもデュシェンヌ型筋ジストロフィー診療ガイドラインの改訂時の参考となる我が国における女性ジストロフィン異常症の疫学・自然歴に関するエビデンスが集積されることが重要である。

謝辞：本アンケートにご協力いただきましたみなさま、調査を了承くださいました全国遺伝子医療部門連絡会議理事会のみなさまに深謝いたします。本研究は、「国立精神・神経医療研究センター 精神・神経疾患研究開発費 26-7」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、団体はいずれもありません。

文 献

- Lee T, Takeshima Y, Kusunoki N, et al. Differences in carrier frequency between mothers of Duchenne and Becker muscular dystrophy patients. *J Hum Genet* 2014;59:46-50.
- デュシェンヌ型筋ジストロフィー診療ガイドライン作成委員会編. デュシェンヌ型筋ジストロフィー診療ガイドライン 2014. 東京：南江堂；2014. p. 25-30.
- 足立克仁. Duchenne 型筋ジストロフィー女性保因者の症状発現—骨格筋、心筋と中枢神経—. *医療* 2006;60:603-609
- Bushby K, Muntoni F, Bourke JP. 107th ENMC international workshop: the management of cardiac involvement in muscular dystrophy and myotonic dystrophy. 7th-9th June 2002, Naarden, the Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2003;13:166-172.
- 足立克仁, 岩瀬 俊, 赤池雅史ら. Duchene 型女性保因者における心臓 MRI ガドリニウム遅延造影と下腿筋 CT. *医療* 2013;67:63-69.
- Schade van Westrum SM, Hoogerwaard EM, Dekker L, et al. Cardiac abnormalities in a follow-up study on carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neurology* 2011;77:62-66.
- Weiss RM, Kerber RE, Jones JK, et al. Exercise-induced left ventricular systolic dysfunction in women heterozygous for dystrophinopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:848-853.
- Politano L, Nigro V, Nigro G, et al. Development of cardiomyopathy in female carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophies. *JAMA* 1996;275:1335-1338.
- Grain L, Cortina-Borja M, Forfar C, et al. Cardiac abnormalities and skeletal muscle weakness in carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophies and controls. *Neuromuscul Disord* 2001;11:186-191.
- Soltanzadeh P, Friez MJ, Dunn D, et al. Clinical and genetic characterization of manifesting carriers of DMD mutations. *Neuromuscul Disord* 2010;20:499-504.
- Cheng VE, Prior DL. Peripartum cardiomyopathy in a previously asymptomatic carrier of Duchenne muscular dystrophy. *Heart Lung Circ* 2013;22:677-681.
- Hori H, Maeda Y, Ishizaki M, et al. A carrier with de novo Mutation in the dystrophin gene whose myopathic symptoms became seriously progressive after pregnancy and delivery. *Muscle Nerve* 2015;52:913-914.
- 小牧宏文. Duchenne 型筋ジストロフィーの生命予後は改善しているのか？*神経内科* 2013;79:165-167.
- 齊藤利雄, 冨田羅勝義, 川井 充. 国内筋ジストロフィー専門入院施設における Duchenne 型筋ジストロフィーの病状と死因の経年変化 (1999 年～2012 年). *臨床神経* 2014;54:783-790.
- 松村 剛, 齊藤利雄, 藤村晴俊ら. Duchenne muscular dystrophy 患者の経時的死因分析. *臨床神経* 2011;51:743-750.
- 石崎雅俊, 上山秀嗣, 小林道雄ら. ジストロフィン異常症 (Duchenne 型/Becker 型筋ジストロフィー) の母親, 女性患者が有する問題について. *難病と在宅ケア* 2015;21:34-37.
- 神経・筋疾患患者登録 Remudy [Internet]. 東京：国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター；2015 Dec 3 [cited 2015 Dec 25]. Available from: <http://www.remudy.jp/dystrophinopathy/regist/status/index.html>
- 櫻井晃洋, 渡辺 淳. 全国遺伝子医療部門連絡会議報告. 日遺伝カウンセリング会誌 2012;33:137-138.
- 齊藤利雄. 臨床研究基盤としての筋ジストロフィー病棟データベース構築に関する研究. 精神・神経疾患研究開発費, 国際協調に基づく臨床研究基盤としての神経筋疾患ナショナルレジストリーの活用と希少な難治性疾患への展開を目指した研究班, 平成 26 年度研究報告書. 2015 (in press).
- 全国遺伝子医療部門連絡会議維持機関会員施設名簿 [Internet]. 長野：全国遺伝子医療部門連絡会議事務局；2014 Nov 26. [cited 2015 Dec 25]. Available from: <http://www.idenshiiryoubumon.org/list/index.html>
- Helderman-van den Enden AT, van den Bergen JC, Breuning MH, et al. Duchenne/Becker muscular dystrophy in the family: have potential carriers been tested at a molecular level? *Clin Genet* 2011;79:236-242.
- McGowan R, Challoner BR, Ross S, et al. Results of Duchenne muscular dystrophy family screening in practice: leaks rather than cascades? *Clin Genet* 2013;83:187-190.
- 難病情報センター. 平成 27 年 7 月 1 日から難病法の施行の指定難病 筋ジストロフィー [Internet]. 東京：公益財団法人 難病医学研究財団；[cited 2015 Dec 25]. Available from: <http://www.nanbyou.or.jp/entry/4147> Japanese.
- Hoffman EP, Arahata K, Minetti C, et al. Dystrophinopathy in isolated cases of myopathy in females. *Neurology* 1992;42:967-975.

Abstract

Survey on genetic counseling and health management for symptomatic and asymptomatic female dystrophinopathy carriers in Japan today

Michio Kobayashi, M.D., Ph.D.¹⁾, Masatoshi Ishizaki, M.D., Ph.D.²⁾,
Katsuhito Adachi, M.D., Ph.D.³⁾, Naohiro Yonemoto, M.P.H.⁴⁾,
Tsuyoshi Matsumura, M.D., Ph.D.⁵⁾, Itaru Toyoshima, M.D., Ph.D.¹⁾ and En Kimura, M.D., Ph.D.⁴⁾

¹⁾Department of Neurology, National Hospital Organization Akita National Hospital

²⁾Department of Neurology, National Hospital Organization Kumamoto Saishunso National Hospital

³⁾Department of Neurology, National Hospital Organization Tokushima National Hospital

⁴⁾National Center of Neurology and Psychiatry

⁵⁾Department of Neurology, National Hospital Organization Toneyama National Hospital

To clarify the current status of genetic counseling and health monitoring for symptomatic and asymptomatic female carriers of dystrophinopathy (Duchenne muscular dystrophy (DMD) and Becker muscular dystrophy (BMD)), we sent out questionnaires to 104 member institutions of The Japan's National Liaison Council for Clinical Sections of Medical Genetics, and responses were received from 51 institutions. Between April 2013 and March 2014, 57 carriers at 21 institutions received genetic counseling, and 37 carriers at 15 institutions underwent genetic screening for DMD/BMD mutations. At the 23 institutions that gave genetic counseling, 20 (87%) informed carriers of possible health problems, 14 (61%) informed carriers of cardiomyopathy and heart failure, and 14 (61%) advised carriers about regular medical checkups. Evidence based on accurate and up-to-date epidemiological studies of female carriers is needed and should be widely shared with the families, medical providers, and society.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2016;56:407-412)

Key words: Duchenne muscular dystrophy, carrier, genetic counseling, genetic diagnosis, health management
