

厚生科学研究費補助金

ヒトゲノム・再生医療等研究事業

成人発症の遺伝性神経筋疾患に対する発症前遺伝子診断の  
社会的影響に関する研究

(H10-ゲノム-002)

平成 12 年度 総括研究報告書

主任研究者 池田 修一

平成 13 (2001) 年 3 月

厚生科学研究費補助金

ヒトゲノム・再生医療等研究事業

成人発症の遺伝性神経筋疾患に対する発症前遺伝子診断の  
社会的影響に関する研究

(H10-ゲノム-002)

平成 12 年度 総括研究報告書

主任研究者 池田 修一

平成 13 (2001) 年 3 月

## 目 次

### I. 総括研究報告書

- 成人発症の遺伝性神経筋疾患に対する発症前遺伝子診断の社会的影響に ..... 1  
関する研究  
池田 修一

### II. 分担研究報告書

1. 家族性アミロイドポリニューロパチーにおける発症前遺伝子診断の意義 ..... 5  
とその社会的影響（第三報）  
池田 修一
2. 遺伝性神経筋疾患における出生前および発症前遺伝子診断の現状と ..... 9  
問題点  
—信州大学医学部附属病院遺伝子診療部の事例における検討—  
吉田 邦広
3. 国立精神・神経センターにおける遺伝カウンセリング外来の開設 ..... 14  
久保田 健夫
4. 難治性神経疾患の発症前遺伝子診断とカウンセリング ..... 19  
玉井 真理子

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ..... 25

### IV. 研究成果の刊行物・別刷

# I . 総括研究報告書

## 成人発症の遺伝性神経筋疾患に対する 発症前遺伝子診断の社会的影響に関する研究

主任研究者 池田修一 信州大学医学部教授

研究要旨：成人発症の遺伝性神経筋疾患に対する発症前遺伝子診断の社会的影響を知ることが目的として、本学附属病院遺伝子診療部を過去に受診した相談者を対象に発症前遺伝子診断を希望する理由、検査結果を知らされた後の生活状況の変化について検討した。家族性アミロイドポリニューロパチー(FAP)の発症前遺伝子診断を受けた者は42名であり、11名が陽性で、この中の10名の経過観察が可能であった。本検査を契機に3名でFAPの発病が見出され、肝移植の治療を受けた者が2名いた。また1名は結婚後妊娠・出産した。他の6名中3名は既婚者であるが、家庭生活上大きな変化は生じていない。FAP以外の疾患としてはDuchenne/Becker型筋ジストロフィー3名、筋緊張性ジストロフィー4名、遺伝性脊髄小脳変性症5名、Huntington病1名、家族性Alzheimer病1名が遺伝相談の対象となった。この中でDuchenne/Becker型筋ジストロフィー保因者3名、筋緊張性ジストロフィー1名において出生前遺伝子診断の依頼があり、これを実施した。遺伝病に対する遺伝相談とそれに関連した発症前遺伝子診断は社会的要請事項であるとの認識を得た。

キーワード：遺伝性神経筋疾患、遺伝相談、発症前遺伝子診断、社会的影響

### [研究組織]

池田修一（信州大学医学部教授）  
吉田邦広（信州大学医学部医学部附属病院遺伝子診療部助教授）  
久保田健夫（国立精神・神経センター 神経研究所、疾病研究第2部室長）  
玉井真理子（信州大学医療技術短期大学部助教授）

### A. 研究目的

近年分子生物学的手法の著しい進歩に

より多くの遺伝性神経筋疾患の原因遺伝子が次々と同定され、また同時にこれらの疾患の確定診断に際しては遺伝子診断が日常診療の場において多用されている。その結果、医師がこれらの疾患の患者ならびにその家系内要員に対して病状を説明する時には必ず遺伝子診断の意義を概説するようになった。またこの数年間、新聞、テレビを中心とする種々な報道機関が遺伝子診断に関連したテーマを頻回に扱うようになった。こうした社会環境

の中で遺伝性神経筋疾患の発症前遺伝子診断を希望して来院する人が年々増加しており、我々はこの要望に答えざるを得ない状況にある。しかし遺伝子解析技術の飛躍的な進歩に比して、発症前遺伝子診断を代表とする個人の遺伝情報を適切に臨床応用するための倫理的ならびに社会的諸問題の検討は未だ行われていない。

本研究では申請者らが既に数年前から実施している家族性アミロイドポリニューロパチー(FAP)を中心とする成人発症の遺伝性神経筋疾患に対する発症前遺伝子診断ならびに遺伝相談の社会的影響を長期的経過観察から明らかにすることを目的とする。特に本年度は上記疾患の発症前遺伝子診断で陽性の結果を知った人のその後の社会生活状況について検討を行った。

## B. 研究方法

信州大学医学部附属病院では平成8年5月より内部処置として遺伝子診療部を開設して院内外の遺伝相談に対応している。対象者は平成8-12年の5年間に自らの意思でFAPを含む遺伝性神経筋疾患の発症前遺伝子診断を希望して来院したクライアントである。

### i) FAPと遺伝性筋疾患家系のメンバーに対する遺伝相談

面接により発病者を含む家族構成、本遺伝子診断を希望する理由、本遺伝子診断が実施可能であることを知った経緯を聞く。その後両疾患について書面で詳細なインフォームドコンセントを2回以上行った。これらの疾患に対する遺伝相談ならびに発症前遺伝子の実施の妥当性については、遺伝子診療部の定期的な全体ミーティングで検討した。この際、個人

への倫理的配慮が十分保たれているかどうかを重視した。

### ii) DNA診断法

FAPの原因遺伝子として最も頻度の高いMet30TTR(N末端から30番目のvalineがmethionineに置換していることを示す)遺伝子をPCR-RFLPで検索し、それ以外の異常はTTR遺伝子の全exonをdirect DNA sequenceすることで対応した。またTTR遺伝子の異常に対応して血清中に異常TTRが存在するかどうかをMALDI/TOF mass spectrometryで検索した。遺伝性神経筋疾患の中でDuchenne型筋ジストロフィー(DMD)/Becker型筋ジストロフィー(BMD)疑い例ではdystrophin遺伝子の欠損の有無をSouthern blot法ならびにPCR法で検索した。また筋緊張性ジストロフィー疑い例ではmyotonic kinase遺伝子のCTG repeat数を、遺伝性脊髄小脳変性症、Huntington病では原因遺伝子のCAG repeat数を検索した。DNA診断法の結果は第3回目の面接時に本人に直接口答で伝えた。

## C. 結果

### i) FAPに対する発症前遺伝子診断

過去5年間にFAP家系の45名(男性16名、年齢20-52歳、女性26名、年齢22-56歳)が遺伝相談に来院した。一回目のカウンセリング後3名(男性2名、女性1名)は発症前遺伝子診断を希望しないことを表明し、残り42名に対して本遺伝子診断を実施した。この内11名(全員女性、年齢21-46歳)が陽性であった。今年度はこれら11名の現在の社会的状況を調査して、発症前遺伝子診断の影響を検討した。11名中10の追跡調査が可能であった。39歳女性は2年後嘔吐発作で発

病し、直ちに夫をドナーとして生体肝移植を受け、現在普通の社会生活を送っている。32歳と31歳の女性は本遺伝子検査を契機に発病していることが判明し、前者は父親をドナーとして生体肝移植を受け、後者は脳死体からの肝移植を希望して待機中である。21歳女性は本検査2年後結婚して女兒を出産している。残り6名のうち3名は未婚者であり、2名は結婚を躊躇するとのことであった。他の3名は既婚者であり、家庭・職場環境のいずれにも変化を生じていない。

#### ii) FAP以外の遺伝性神経筋疾患に対する発症前遺伝子診断

Duchenne/Becker型筋ジストロフィー3名、筋緊張性ジストロフィー4名、遺伝性脊髄小脳変性症5名、Huntington病1名、家族性Alzheimer病疑い1名の合計14名が遺伝相談の対象となった。この中でDuchenne/Becker型筋ジストロフィー保因者3名、遺伝子診断で確定している筋緊張性ジストロフィー1名の計4名において5回の出生前遺伝子診断の依頼があった。Duchenne型筋ジストロフィー保因者の27歳女性では家系内患者の遺伝子異常が同定されておらず、胎児の性別診断しか行わなかった。その結果、男児であることが判明したが、最終的にはクライアント夫婦の判断で人工妊娠中絶に至った。Becker型筋ジストロフィー保因者である29歳女性では2回目の妊娠12週で来院された。本例では2年前の1回目の妊娠時には医学部倫理委員会の承認を得て、緊急避難的措置として子宮内胎児の遺伝子診断を行い、健常女兒を得ている。今回は2回目であるため遺伝子診療部内のメンバーの意見が分かれて、期限内に全員の意見統一を見ることができ

なかった。このため本院では出生前遺伝子診断を実施できないことをクライアント夫婦に伝えて、苦肉の選択として他施設を紹介した。結果的には健常女兒を出産したようである。他の2例は胎児に遺伝子異常が見られず、無事出産した。残り1例は現在胎児の遺伝子を検索中である。

発症前遺伝子診断を希望したのは10名であり、このうちの1名は母親がAlzheimer病であったというだけで遺伝歴が不明瞭であったため、適応外とした。残り9名中2名は現在遺伝カウンセリングを継続しており、7名（筋緊張性ジストロフィー3名、遺伝性脊髄小脳変性症4名）において発症前遺伝子診断を実施した。この中で23歳男性の歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症遺伝子が陽性であった。告知以後約1年半の定期的面談を実施しているが、通常の世界生活では著変が見られない。

#### D. 考察

本研究を計画する段階で最も危惧された事柄は、成人発症の遺伝性神経筋疾患に対する発症前遺伝子診断は社会的に何らかの有害事象を引き起こす可能性があることであった。具体的には遺伝子診断陽性の結果を知ったクライアントが自分の将来を悲観して自殺する、結婚を控える、または既婚者が離婚に発展するなどであった。

今回の検討では陽性者の経過観察期間が3年間と短いこと、陽性者の数も十数名と少ないこともあって結論論を出すには至らなかった。しかし全体的な印象としては発症前遺伝子陽性を知った人は以外なほど冷静であった。おそらくクライ

アトは来院前に自分なりに病気に対する知識を十分理解していたものと推測される。一部の被検者は今後結婚適齢期を迎えるため、必要な遺伝相談を繰り返し行って対応したいと考えている。一方、子宮内胎児を対象とした出生前遺伝子診断については、今回一部の例で疑わしい場合には人工妊娠中絶至ることがあった。いずれにしてもこうした発症前遺伝子診断、出生前遺伝子診断の適応については専門医、学会内部でも意見の統一をみておらず、今後一層の検討が必要であることを痛感した。

#### E. 結論

1. 成人発症の遺伝性神経筋疾患においてその発症前遺伝子診断、子宮内胎児の遺伝子診断に関する社会的要請は高い。
2. 本遺伝子診断を実施するに当たってはしっかりした遺伝カウンセリングの体制作りを行い、また十分なインフォームドコンセントを事前に施行す

る必要がある。

3. 成人発症の遺伝性神経筋疾患に対する発症前遺伝子診断は現時点では社会的に有害事象を引き起こしていない。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

以下に掲載する分担研究者の報告を参照。

#### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許状況  
なし。
2. 実用新案登録  
なし。
3. その他  
なし。



## II. 分担研究報告書

## 家族性アミロイドポリニューロパチーにおける 発症前遺伝子診断の意義とその社会的影響（第三報）

分担研究者 池田修一 信州大学医学部教授

研究要旨：過去5年間に家族性アミロイドポリニューロパチー(FAP)家系の42名（男性16名、年齢20-52歳、女性26名、年齢22-56歳）に対して発症前遺伝子診断を行い、この内11名（全員女性、年齢21-46歳）が陽性であった。今年度はこれら11名の現在の社会的状況を調査して、発症前遺伝子診断の影響を検討した。11名中10の追跡調査が可能であった。39歳女性は2年後嘔吐発作で発病し、直ちに夫をドナーとして生体肝移植を受け、現在普通の社会生活を送っている。32歳と31歳の女性は本遺伝子検査を契機に発病していることが判明し、前者は父親をドナーとして生体肝移植を受け、後者は脳死体からの肝移植を希望して待機中である。21歳女性は本検査2年後結婚して女兒を出産している。残り6名のうち3名は未婚者であり、2名は結婚を躊躇するとのことであった。他の3名は既婚者であり、家庭・職場環境のいずれにも変化を生じていない。FAPに対する発症前遺伝子診断は病気の早期発見・早期治療の観点で有用である。一方、未婚者にとっては結婚、妊娠に躊躇を生じる場合がありうるが、本診断の結果を契機に離婚、自殺などの社会的有害事象は起っていない。事前に十分なインフォームドコンセントを行い、その後しっかりとしたfollow-up体制を持って本検査を行えば、FAPに対する発症前遺伝子診断はクライアントに有益な結果をもたらす可能性が高いと結論される。

キーワード：家族性アミロイドポリニューロパチー、トランスサイレチン遺伝子、発症前遺伝子診断、遺伝相談、社会的影響

### A. 研究目的

家族性アミロイドポリニューロパチー(FAP)は多発神経炎と自律神経障害を主徴とし、進行すると心臓・腎臓などの多くの内臓器官も障害される遺伝性全身性アミロイドーシスである。本疾患の遺伝形式は常染色体優性であり、大部分の患

者は20-40歳代で発病して、平均余命は約10年と短い。本疾患の原因はアミロイド前駆蛋白であるトランスサイレチン(TTR)遺伝子の一塩基置換であり、この異常はPCR法を用いた簡便なDNA診断法、mass spectrometryによる血清TTRの分析などにより容易に同定出来る。

一方、FAP の治療法については異常 TTR の産生臓器である肝臓を移植により正常肝にすることで血清中からアミロイド前駆蛋白である異常 TTR が消失することが判明し、肝移植は FAP の根治療法として定着しつつある。こうした状況の中で最近、FAP の家系内メンバーが自らの意志で本疾患の発症前遺伝子診断を希望して来院する機会が増えている。

そこで本研究ではこうした遺伝相談を希望するクライアントの i) 遺伝的背景、ii) 本遺伝子診断を希望するに至った動機ならびにその情報源、iii) 遺伝子診断陽性者のその後の社会生活上の変化、の 3 点について明らかにすることを目的とする。昨年度までに i-ii の項目を明らかにすることが出来たため、本年度は iii について検討した。

## B. 研究方法

過去過去 5 年間に FAP 家系の 42 名(男性 16 名、年齢 20-52 歳、女性 26 名、年齢 22-56 歳) に対して発症前遺伝子診断を行い、この内 11 名(全員女性、年齢 21-46 歳) が陽性であった。これら 11 名は可能な限り 6 ヶ月ごとに定期診察を行い、また同時に腹壁脂肪の吸引生検を施行してアミロイド沈着の有無を検討した。さらにインタビューにて現在の家庭・職場を中心とする社会的状況を調査し、発症前遺伝子診断のその後の人生に対する影響を検討した。

## C. 研究結果

11 名中 10 の追跡調査が可能であった。39 歳女性は 2 年後嘔吐発作で発病し、直ちに夫をドナーとして生体肝移植を受け、現在普通の社会生活を送っている。32 歳

と 31 歳の女性は本遺伝子検査を契機に症状は軽微だが FAP を発病していることが判明した。前者はその後父親をドナーとして生体肝移植を受け、現在は社会復帰を果たしている。後者は脳死体からの肝移植を希望して待機中である。上記 3 名以外の 7 名は follow-up 期間中無症状であり、また生検組織上もアミロイド沈着は見られなかった。21 歳女性は本検査 2 年後結婚して妊娠、子宮内胎児に対する遺伝子診断の相談には来院したが、最終的には本法を実施せず女児を出産している。残り 6 名のうち 3 名は未婚者であり、2 名の 20 歳代女性は遺伝子診断陽性を知って以来結婚を躊躇するとのことであった。その主な理由は将来 FAP を発病することの不安と結婚相手に迷惑をかけることになるであった。他の 3 名はいずれも 40 歳代の既婚者であり、家庭・職場環境のいずれにも変化を生じておらず、検査前と同様の社会生活を営んでいる。

## D. 考察

昨年度までの研究で、FAP に対する発症前遺伝子診断を希望する主な理由は将来に対する漫然とした不安感であり、結婚または妊娠を前提とする例は全体の 2 割程度であった。遺伝的背景としては全員が両親または同胞内に発病者がいた。また発症前遺伝子診断を含めて本疾患に関する情報の入手は、新聞・テレビなどのマスコミ報道、インターネットなどが多く、家系内で正確な情報が伝えられていることが以外と少ないことが判明した。

本年度はこの発症前遺伝子診断がクライアントのその後の人生にどのような影響を与えているかを検討した。陽性者 3 名は本検査を契機として FAP の発病が早

期に診断され、内2名は生体肝移植の治療を受けて社会復帰を果たしており、本検査は有用であったと考えられる。一方、検査を受けた時未婚であった20歳代女性3名中2名は結婚に対して躊躇するようになっており、両者からは「この病気のことをこれ以上知りたくない」、「検査を受けたことを後悔している」などの発言があった。おそらく本検査を希望するクライアントの多くが陰性の結果を期待しており、陽性の結果を得た者は落胆感が強く、また同時に将来の発病に対する不安感が一層増強するものと考えられる。これらの点は検査後の定期的な遺伝相談で十分なケアをしていく必要があると感じられた。

#### E. 結論

FAP に対する発症前遺伝子診断は病気の早期発見・早期治療の観点で有用である。一方、未婚者にとっては結婚、妊娠に躊躇を生じる場合がありうるが、本診断の結果を契機に離婚、自殺などの社会的有害事象は起っていない。本遺伝子診断は積極的に推進すべき医療ではなく、あくまでもクライアントが自らの意志で強く希望する場合に限るべきである。この場合事前に十分なインフォームドコンセントを行い、その後しっかりとした follow-up 体制を持って本検査を行えば、FAP に対する発症前遺伝子診断はクライアントに有益な結果をもたらさう。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Ishikawa S, Tachibana N, Tabata K, Fujimori N, Hayashi R, Takahashi J, Ikeda S, Hanyu N: Muscle CT scan findings in McLeod syndrome and chorea-acanthocytosis. *Muscle Nerve* 23: 1113, 2000.
2. Misu K, Hattori N, Ando Y, Ikeda S, Sobue G: Anticipation in early-but not late-onset familial amyloid polyneuropathy (TTR Met30) in Japan. *Neurology* 55: 452, 2000.
3. Ishikawa S, Ishikawa M, Tokuda T, Yoshida K, Wakui K, Matsuura S, Ohara S, Sekijima Y, Hidaka E, Fukushima Y, Shigeta H, Komatsu K, Ikeda S: Japanese family with an autosomal dominant chromosome instability: a new neurodegenerative disease? *Am J Med Genet* 94: 265, 2000.
4. Yazaki M, Tokuda T, Nakamura A, Higashikata T, Koyama J, Higuchi K, Harihara Y, Baba S, Kametani F, Ikeda S: Cardiac amyloid in patients with familial amyloid polyneuropathy consists of abundant wild-type transthyretin. *Biochem Biophys Res Commun* 274: 702, 2000.
5. Kaneko K, Takei Y, Ikeda S, Matsunami H, Lynch S: Bilirubin adsorption therapy and subsequent liver transplantation cured severe bilirubin encephalopathy in a long-term survival patient with Crigler-Najjar disease type I. *Internal Medicine* 39: 961, 2000.
6. Yazaki M, Takei Y, Katoh M, Ikeda S: Postmortem findings in two familial amyloidosis patients with transthyretin variant Asp38Ala. *Amyloid: Int J Exp*

Clin Invest 7: 270, 2000.

7. 池田修一:家族性アミロイドポリニューロパチーの発生機序と治療法、とくに肝移植を中心に. 医学のあゆみ 195: 735, 2000.
8. 池田修一:アミロイドーシスの診断基準・病型分類・重症度. 内科 85: 1498, 2000.
9. 池田修一: 遺伝性アミロイドーシス. 日本臨床領域別症候群 29: 514, 2000.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許状況  
なし。
2. 実用新案登録  
なし。
3. その他  
なし。

遺伝性神経筋疾患における出生前および  
発症前遺伝子診断の現状と問題点  
—信州大学医学部附属病院遺伝子診療部の  
事例における検討—

分担研究者 吉田 邦広 信州大学医学部附属病院遺伝子診療部助教授

研究要旨:有効な治療法が確立されていない遺伝性神経筋疾患における出生前・発症前遺伝子診断の実態を調査し、その問題点を探るためにこれまでに当院遺伝子診療部を受診されたクライアントをまとめた。家族性アミロイドポリニューロパチーを除く遺伝性神経筋疾患に対する出生前あるいは発症前遺伝子診断を要望されたクライアントは14名であった。このうち出生前診断は4名で述べ5回の依頼があり、発症前診断は10名であった。出生前遺伝子診断に関しては疾患の重篤度判断に客観的な基準を作り得ないこと、時間の制約上、クライアントに対する遺伝カウンセリングや遺伝子診療部スタッフ内での討議が十分にできにくいことが問題であった。発症前遺伝子診断に関しては精神心理的な評価、支援のあり方が課題となった。難治性神経筋疾患に対する出生前・発症前遺伝子診断に関しては現状で受け入れる診療体制を整備している医療機関は限られており、家系内発症者の遺伝子検査を行う際には将来的に家系内メンバーの出生前・発症前遺伝子診断の可能性を想定した上で慎重に対処すべきと考えられる。

A. 研究目的

遺伝子診断の普及は病気の迅速かつ正確な診断という点で臨床現場に革命的な変革をもたらしたが、一方で遺伝子診断に伴う種々の倫理的・法的・社会的な問題が取り沙汰されている。中でも出生前・発症前遺伝子診断（以下、単に出生前・発症前診断と記す）は診断の時点では全く健康な成人や胎児を対象にするという特殊性ゆえにその是非に関しては大きな論議のあるところである。しかしながら出生前・発症前診断は遺伝子診断の

普及により必然的に生じたものであり、遺伝子診断にかかわる医療スタッフが避けては通れない課題である。信州大学医学部附属病院では1996年5月より遺伝子診療部が設置され、現在までに約350名の遺伝性疾患患者およびその家族の遺伝カウンセリングにあたってきた。その中でも出生前あるいは発症前診断を希望して受診されるクライアントは微増しており、それらに対する社会的関心の高まりを反映しているものと考えられる。特に根治的治療法が確立されていない遺伝性神経

筋疾患に対する出生前・発症前診断はクライアントのみならず医療スタッフにとってもきわめて悩ましい問題を内蔵している。このような現状を踏まえて昨年の本報告書では遺伝性神経筋疾患の発症前診断を希望されるクライアントに対する一定の対応指針を作成し、運用を始めたことを記載した。本年度はこれまでに遺伝性神経筋疾患の出生前あるいは発症前診断を希望して当院遺伝子診療部を受診されたクライアントの事例をもとにその現状および問題点について考察した。

## B. 研究方法

対象:1996年5月から2001年2月までに遺伝性神経筋疾患の発症前あるいは出生前診断を希望して当院遺伝子診療部を受診された14名を対象にした。当該疾患はDuchenne/Becker型筋ジストロフィー3名、筋緊張性ジストロフィー4名、脊髄小脳変性症5名、Huntington病1名、Alzheimer病1名であった。長野県外からのクライアントは出生前診断1名、発症前診断4名であった。いずれも20-30歳代の生殖年齢層であった。

このうち出生前診断を希望されたのは臨床遺伝学的に確実と考えられるDuchenne/Becker型筋ジストロフィー保因者3名、遺伝子診断にて確定された筋緊張性ジストロフィー罹患者1名の計4名であり、述べ5回の依頼があった。残りの10名は発症前診断を希望されたクライアントであり、いずれも受診の時点では全く無症状であり、神経学的診察でも異常は見られなかった。個々のクライアントについては複数回の遺伝カウンセリングを行い、かつ遺伝子診療部にて出生前・発症前診断の実施の是非について十

分に協議した。なお同じ遺伝性神経筋疾患でも肝臓移植という治療法が確立されている家族性アミロイドポリニューロパチーに関しては当院ですでに42名が発症前診断を受けている(詳細は別項を参照)。

## C. 研究結果

出生前診断に関しては4名、述べ5回の依頼のうち4回で実施した。この4回のうちDuchenne型筋ジストロフィー保因者の27歳女性においてはすでに死亡している家系内罹患者の遺伝子異常が同定されており、かつクライアント自身の遺伝子検査でも異常を見出せなかったため性別診断しかなし得なかったが、その結果胎児が男児であることが判明したため最終的にクライアント夫婦の判断で人工妊娠中絶に至った。2回は遺伝子異常が見られず引き続き妊娠を継続、無事出産に至った。残りの1回は現在、遺伝子検査を実施中である。出生前診断を適応外と判断した事例はBecker筋ジストロフィー患者を父親に持つ女性であった。この方は約2年前にも出生前診断を希望して受診され当診療部で再三協議し、かつ医学部倫理委員会の承認を得て緊急避妊的に実施し、健常男児を得た経緯があった。2回目に受け入れなかったことについてはいくつかの要因が上げられるが、最も大きな要因はBecker型筋ジストロフィーという疾患の重篤度に関して遺伝子診療部のメンバーの中で前回以上に評価が分かれ、期限内に全員の意見一致を見ることが困難であったことである。このクライアントに関しては当診療部の見解を伝え、苦渋の選択として他施設を紹介し、結果的に出生前診断を受け健常女児を得た。

発症前診断を希望された10名に関して

は結果的に7名で実施し、2名は現在遺伝カウンセリングおよび遺伝子診療部での協議を継続中、1名では適応外と判断した。適応外とした1名は母親がAlzheimer病にて死亡したとのことで自身の結婚に際して発症前診断を希望して受診されたが、家系内発症者が母親以外に確認できず遺伝性がはっきりしないこと、発端者である母親において原因となる遺伝子異常が同定されていないことを理由に発症前診断ができないことを伝えた。遺伝子診断を実施した7名（当該疾患では筋緊張性ジストロフィーが3名、脊髄小脳変性症が4名）においては6名が陰性、1名が陽性であった。

この陽性であった1名は脊髄小脳変性症（歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症）家系の男性であり、結果告知の時点では23歳であった。結果告知以降、現在までに1年5ヶ月が経過するが、定期的な面談では告知前と著変は見られず通常の社会生活を送っている。

#### D. 考察 E. 結論

ヒトゲノム計画の進展に伴ってヒト遺伝子情報が飛躍的に増えることにより今後、臨床現場において遺伝子診断の果たす役割はさらに増大することが予測される。これに伴ってたとえ根治的治療法がない遺伝性神経筋疾患といえども出生前あるいは発症前診断の要望は増加するものと思われる。今回当院遺伝子診療部における出生前・発症前診断の現状をまとめるにあたって最も強く感じたことは、遺伝性神経筋疾患に関して遺伝子診断を実施している医療施設は数多くあってもそれらに対する出生前・発症前診断の要望を持つクライアントに対応すべく診療

体制が確立されている医療施設はきわめて限られているということである。今回まとめた事例を見ても当院にたどり着く前に複数の医療機関を受診し、その要望を受け入れられなかった事例が多く、特に発症前診断に関しては「できる／できない」「してもよい／してはいけない」「する／しない」の判断以前に一方的に医者 の 価値観を押し付けられたり、あるいは断られたりしており、クライアントに必要な情報を提供し、実現可能な選択肢を呈示し、自己意思決定に至るプロセスを支援するという遺伝カウンセリングのあるべき姿とはほど遠い実態が浮き彫りになった。遠方からでも受診されるようなクライアントは長期にわたる熟慮の結果かなり強い要望を持つに至った方々であり、潜在的に出生前あるいは発症前診断に関心を持つ、あるいは希望する方は実際にはかなり多いのではないかと予測される。

次に実際の出生前・発症前診断に際して当診療部内で再三にわたり論議的になった事項について考察する。まず出生前診断に関しては疾患の重篤度を誰がどのように定義するかという問題がある。日本人類遺伝学会が1994年に提唱した出生前診断に関する見解の中にも出生前診断が考慮される妊娠として「重篤な」という表現がいくつか使われているが、重篤度は生命予後や発病時期のみでは判断し切れない部分もあり、個々のクライアントごとに家庭的な状況なども考慮しながら検討せざるを得ないのが現状である。自験例では2回の依頼のうち1回は緊急避難的に実施し、他の1回は他施設を紹介したBecker型筋ジストロフィー保因者



がこの問題の難しさを端的に物語っていた。

出生前診断は人工妊娠中絶と表裏一体をなしており、しかるべき期限内に実施するかどうかの方針を立て、実施する場合には結果を出さなくてはならないという点に対応する医療者にとっても大きなストレスとなる。しかるに妊娠前から相談を受けることはほとんどなく、当診療部で経験した4名のクライアントにおいてもいずれも妊娠8-12週に初診された。家系内発端者あるいはクライアント本人の遺伝子診断を実施する際には将来的に出生前診断の可能性を十分に考慮した遺伝カウンセリングおよび遺伝教育がきわめて重要であり、現在の我が国における遺伝子診断の現場ではこの点がやはり不十分であると思われる。このことは発症前診断に関しても全く同様であり、発端者の遺伝子診断の際には家系内メンバーの発症前診断の可能性は常に念頭に置いておくべきであると考ええる。

発症前診断に関してはクライアントの精神心理学的な評価および支援のあり方が大きな問題と考える。Huntington病の発症前遺伝子検査に関する欧米諸国の大規模共同研究によれば検査前5年間に何らかの精神的トラブルがあったクライアントでは検査後破滅的行為（自殺、自殺未遂、入院を要するような精神異常）に至る頻度が有意に高かったことが報告されている。当診療部では遺伝カウンセリングの際に臨床心理士が同席し、クライアントの遺伝子検査前後の心理的な評価および支援を行っているが、最近では精神神経科の専門医の面談を取り入れている。今後は遺伝子診療において精神科医や臨床心理士が果たすべき役割を明確にし、

体系づけていくことが必要であろう。

遺伝性神経筋疾患の出生前、発症前診断は非常に多くの倫理的・法的・社会的問題を抱えており、日々の外来診療の合間に対応できるような単純な事案ではない。出生前、発症前診断に関しては十分に時間をかけてクライアントに遺伝カウンセリングが行える、さまざまな専門家が集い、その倫理的・法的・社会的問題について討議できる、国内外の施設と協力して精度の高い遺伝子診断技術を提供できる、などいくつかの条件が必須であり、それには適切な遺伝カウンセリングのできる人材の育成と遺伝子診療部のような専門性を持った診療体制を確立することが急務と考えられる。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

##### 論文発表

1. Ghadami M, Makita Y, Yoshida K, Nishimura G, Fukushima Y, Wakui K, Ikegawa S, Yamada K, Kondo S, Niikawa N, Tomita H: Genetic mapping of the Camurati-Engelmann disease locus to chromosome 19q13.1-q13.3. *Am. J. Hum. Genet.* 66: 143-147, 2000.
2. Yoshida K, Kaneko K, Miyajima H, Tokuda T, Nakamura A, Kato M, Ikeda S: Increased lipid peroxidation in the brains of aceruloplasminemia patients. *J. Neurol. Sci.* 175: 91-95, 2000.
3. Hoshi K, Yoshida K, Nakamura A, Tada T, Tamaoka A, Ikeda S: Cessation of cerebral hemorrhage recurrence associated with corticosteroid treatment

in a patient with cerebral amyloid angiopathy. *Amyloid: Int. J. Clin. Invest.* 7: 284-288, 2000.

4. Ishikawa S, Ishikawa M, Tokuda T, Yoshida K, Wakui K, Matsuura S, Ohara S, Sekijima Y, Hidaka E, Fukushima Y, Shigeta H, Komatsu K, Ikeda S: Japanese family with an autosomal dominant chromosome instability syndrome: a new neurodegenerative disease? *Am. J. Med. Genet.* 94: 265-270, 2000.
5. Kinosita A, Saito T, Tomita H, Makita Y, Yoshida K, Ghadami M, Yamada K, Kondo S, Ikegawa S, Nishimura G, Fukushima Y, Nakagomi T, Saito H,

Sugimoto T, Kamegaya M, Hisa K, Murray JC, Taniguchi N, Niikawa N, Yoshiura K: Domain-specific mutations in *TGFBI* result in Camurati-Engelmann disease. *Nature Genet.* 26: 19-20, 2000.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許状況  
なし。
2. 実用新案登録  
なし。
3. その他  
なし。

## 国立精神・神経センターにおける遺伝カウンセリング外来の開設

分担研究者 久保田 健夫 国立精神・神経センター神経研究所室長

研究要旨:ゲノムプロジェクトの進展とともに多数の遺伝性神経筋疾患の責任遺伝子が同定され、この情報をもとに遺伝子診断が行なわれている。成人発症性のものにおいては発症前に診断することも可能となったが、治療法が確立していない神経難病においてはその適用を巡って倫理上の是非が問われている。このような議論をふまえ、昨年信州大学病院遺伝子診療部では、全国に先駆けて発症前遺伝子診断適用指針を作成した。一方、遺伝子研究の成果を生かせる医療の社会的なニーズの高まりから、信州大学のようなシステムティックな遺伝子診療施設の全国的な普及が望まれている。昨年、本研究分担研究者の1人が信州大学より赴任したことを契機に、国立精神・神経センターにも遺伝カウンセリング外来が設置された。現在、発症前遺伝子診断指針を含む信州大学のノウハウを導入した特色ある外来を構築中である。

キーワード：遺伝性神経筋疾患、発症前遺伝子診断、診断適用指針、遺伝子診療

### A. 研究目的（開設の背景）

ゲノムプロジェクトの進展により従来原因不明とされていた遺伝性神経筋疾患の責任遺伝子が次々と明らかになった。これにより遺伝子に基づく正確な診断が可能となり、成人発症性の疾患の場合は発症前の発症予測が可能となった。一方で発症前診断ができる神経筋疾患の多くは、責任遺伝子が判明したにもかかわらず未だ根本的な治療法が確立していない。したがって発症前遺伝子診断に際しては、その正確な発症予測ゆえ、適用の是非が問われている。実際の医療の現場において、治療法が確立していない神経筋疾患の発症前診断を担当する医師は、「診断

を希望する患者の希望に応えたい」という面と「例え患者の希望があっても安易な診断はすべきでない」という面の2つの側面の板挟みとなるジレンマに陥っているのが実情である。このような問題の適切な対応策として信州大学病院遺伝子診療部では、以前より医師以外のスタッフを含めたチームとしての対応を行っていた。これに加え、昨年、発症前遺伝子診断適用基準を作成した。この内容は、診断のメリットや限界について複数の医師と非医師スタッフによる複数回の外来カウンセリングを通じて、遺伝子診断のメリット、デメリットについて十分話し合い、クライアントとの意思の疎通がき

ちんとできているかどうかチェックリストをもとに判断し、その情報をふまえてスタッフカンファランスで適用の是非を議論した上で診断の可否を判断するというものである。信州大学においては、現在この指針の下で遺伝性神経筋疾患の遺伝カウンセリングが実践されている。

一方病気の遺伝や遺伝子に関する情報は、マスコミ等を通じて近年急速に国民に浸透し、遺伝子情報の医療への活用が、医療関係者のみならず広く国民からも望まれるようになってきた。したがって信州大学で始まったシステムティックな遺伝子診療システム体制の、全国の医療機関への普及が望まれている。

以上のような点をふまえ、本研究の共同研究者の1人が東京の国立精神・神経センターに異動したことを機に、同センター内に、信州大学同様のシステムティックな遺伝カウンセリング外来を設置することになった。平成13年より開設された遺伝外来について、以下にその詳細を記す。

## B. 研究方法（開設の計画内容）

対象疾患は、神経センター武蔵病院受診者のうち遺伝カウンセリングが必要な患者とした。

構成員は、医師および非医師とした。医師は日本人類遺伝学会の臨床遺伝認定医とし、非医師としてのスタッフは遺伝医療に重要な心理的なサポートに適する職種として臨床心理士とした。これにより倫理上問題となりうる発症前診断などの際、医師1人が独断で意思決定することがないシステムが形成できると考えた。なお臨床心理士においては遺伝学的知識習得のため、人類遺伝学会もしくは臨床

遺伝学会主催の遺伝カウンセリング講習コースの受講を義務付けることとした。

外来は毎週木曜の午前・午後を開くことにし、その際は前もって紹介医師などから得た患者情報をもとにスタッフカンファランスを開き、カウンセリング内容をあらかじめ討議しておくこととした。

## C. 研究結果（開設の実際）

開設に当たりスタッフは臨床遺伝認定医2名、臨床心理士2名となった。

外来受診患者は、遺伝子診断が当センターで技術的に可能な神経筋疾患患者

（デュシェンヌ型筋ジストロフィー症やミトコンドリア脳筋症など）のほか、責任遺伝子が十分判明していない神経筋疾患・痴呆性疾患（この例にはアルツハイマー病やパーキンソン病など）であった。症例 A

1. 対象：第1子にLowe症候群（多臓器不全症候群）の患者をもつ両親。
2. 情報源：医療機関。具体的には、自宅（長野県内）近くの公立病院の小児科の医師。この医師から第1子がLowe症候群と診断され、責任遺伝子の解明により、遺伝子診断が可能であることを伝えられた。
3. クライアントの理解度：遺伝子診断により胎児期に罹患の有無を調べることについての理解は得られていたが、この疾患の遺伝性（X連鎖劣性遺伝）については漠然と理解しているだけで、正確には理解されていなかった。
4. 出生前遺伝子診断の動機：本症候群は重篤な先天代謝異常症であり幼児期に死亡する場合が多い。従って、第2子は重篤な疾患に罹患していない健常な児を得たいという希望があり、そのた