

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Kuru S, Sakai M, Konagaya M, Yoshida M, Hashizume Y, Saito K	An autopsy case of spinal muscular atrophy type III (Kugelberg-Welander disease)	Neuropathology	29	63-67	2009
松尾真理、浦野真理、斎藤加代子	遺伝子変異と遺伝カウンセリング	日本臨床	67(6)	1191-1196	2009
斎藤加代子、伊藤万由里	脊髄性筋萎縮症の遺伝子診断	神経内科	69(6)	528-532	2008
斎藤加代子	遺伝性神経筋疾患の遺伝カウンセリング	難病と在宅ケア	15(9)	15-18	2009
Atsuta N, Watanabe H, Ito M, Tanaka F, Tamakoshi A, Nakano I, Aoki M, Tsuji S, Yuasa T, Takano H, Hayashi H, Kuzuhara S, Sobue G, Research Committee on the Neurodegenerative Diseases of Japan.	Age at onset influences on wide-ranged clinical features of sporadic amyotrophic lateral sclerosis.	Neurol Sci.	Jan15:276	163-169	2009

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
中野今治	運動ニューロン疾患	高久史麿、尾形悦郎、黒川 清、矢崎義雄 監修	新臨床内科学 第9版	(株)医学書院	東京	2009	1202-1208

IV. 研究成果の刊行物・別刷

Case Report

An autopsy case of spinal muscular atrophy type III (Kugelberg-Welander disease)

Satoshi Kuru,¹ Motoko Sakai,¹ Masaaki Konagaya,¹ Mari Yoshida,² Yoshio Hashizume² and Kayoko Saito³

¹Department of Neurology, Suzuka National Hospital, Suzuka-shi, Mie, ²Department of Neuropathology, Institute for Medical Science of Aging, Aichi Medical University, Aichi and ³Institute of Medical Genetics, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan

We report an autopsy case of a 67-year-old man clinicogenetically diagnosed as having spinal muscular atrophy (SMA) type III (Kugelberg-Welander disease), showing slowly progressive muscle wasting and weakness of the extremities. His brother showed similar manifestations. Autopsy revealed neuronal loss and severe gliosis in the anterior horns of the spinal cord, a marked neurogenic change of skeletal muscles and mild degeneration of cardiomyocytes. Chromatolytic change was seen in the anterior horn, but not in the Clarke's and thalamic nuclei. The anterior spinal roots were atrophic, and there was loss of myelinated fibers with abundant glial bundles. In addition, degeneration was also observed in the posterior column and dentate nucleus. The pathological features were essentially similar to those of SMA I. Chronic change was prominent while acute change was mild in degree, corresponding to a very long clinical course.

Key words: chromatolytic change, glial bundles, gliosis, spinal muscular atrophy type III.

INTRODUCTION

Spinal muscular atrophy (SMA) is an hereditary neurodegenerative disease which mainly affects the lower motor neurons. It is divided into three types according to the age of onset and severity: type I (Werdnig-Hoffmann disease: WHD), type II (the intermediate form) and type III (Kugelberg-Welander disease: KW).¹ Furthermore, SMA type III is subdivided into two groups, IIIa and IIIb, based

on whether the onset is before or after 3 years.² Genetic linkage analysis showed that SMA map to 5q11.2–13.3. Among four genes identified in this region, it is now clear that the telomeric survival motor neuron (SMN) gene (*SMN1*) is the SMA-causative gene. The centromeric SMN gene (*SMN2*) and the neuronal apoptosis inhibitory protein (NAIP) gene (*NAIP*) were candidates as SMA modifier genes.³ However, the molecular basis of the pathomechanism and phenotypic variation in SMA remains unclear. It is hypothesized that additional copies of *SMN2* could compensate for the loss of *SMN1* in SMA II and III. The advances in genetics have made it easy to distinguish SMA III from adult-onset sporadic or other hereditary motor neuron diseases, such as bulbospinal muscular atrophy and familial amyotrophic lateral sclerosis. There have been only a limited number of postmortem studies on SMA II and III so far. This is the first autopsy report of clinicogenetically confirmed SMA III.

CLINICAL SUMMARY

The patient was a 67-year-old man at death. His parents were not consanguineous, and his younger brother has shown similar clinical symptoms. He was unable to keep up with his friend at play and was aware of hand tremor during childhood. At the age of 14 years, he began to show a tendency to fall. Thereafter, there was slow but progressive deterioration in his motor function. He became unable to walk at age 50, when he fractured his shoulder due to a fall. At age 63, he was admitted to our hospital. On admission, neurological examination revealed a symmetrical weakness of the extremities with moderate atrophy, which was prominent in the proximal portion, and hypertrophy of calves. Gynecomastia was absent. Fasciculation was observed in the hands. The deep tendon reflexes were absent and plantar responses were flexor. There was no

Correspondence: Satoshi Kuru, MD, Department of Neurology, Suzuka National Hospital, 3-2-1, Kasado, Suzuka-shi, Mie 513-8501, Japan. Email: kuru@suzuka.hosp.go.jp

Received 19 October 2007; revised 5 February 2008; accepted 7 February 2008.

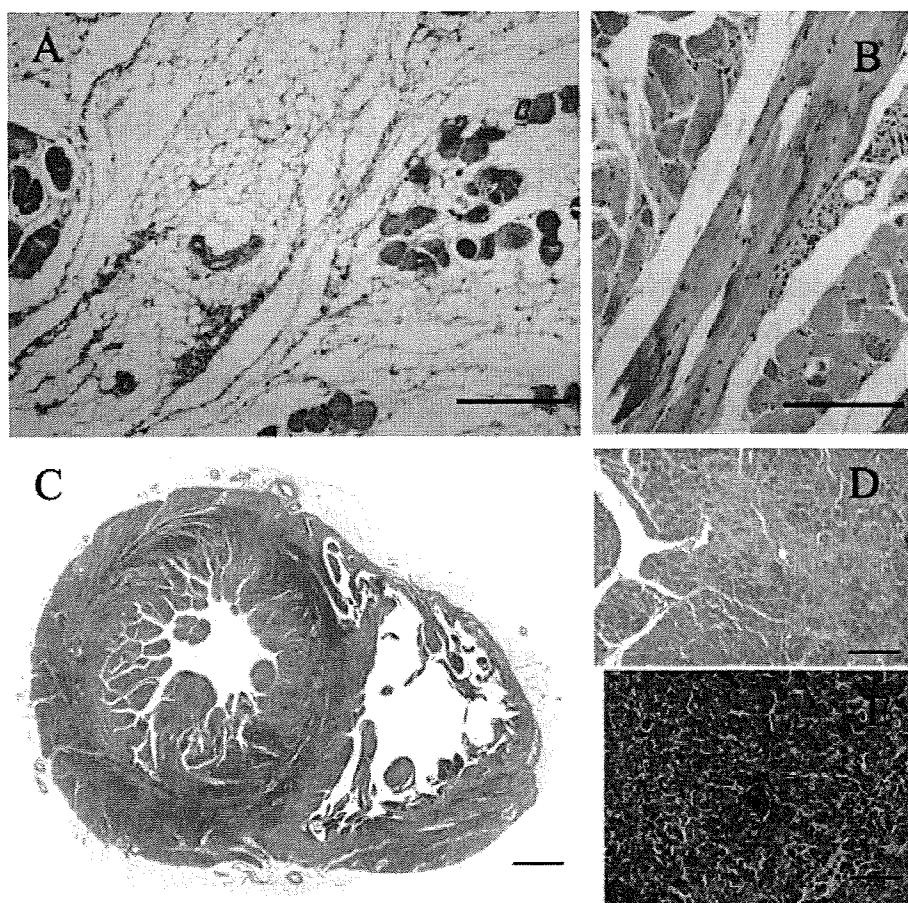


Fig. 1 (A) Iliopsoas muscle showing severe group atrophy and fatty cell infiltration. Bar = 0.5 mm. (B) Large group atrophy was found in tongue muscle. Bar = 200 μ m. (C) Bilateral ventricular dilatation was observed in the heart. Bar = 0.5 mm (D, E) Mild myocardial fibrosis was found. Bar = 100 μ m. (A–D) HE stain; (E) Azan stain.

intellectual impairment, pyramidal and cerebellar signs and sensory disturbances. At age 67, he developed dysphagia and required tube-feeding, and suffered from respiratory arrest due to asphyxia by sputum. He died after mechanical ventilation over 8 days.

A cranial CT scan obtained at age 65 showed a small infarct at the left corona radiata. Electrocardiogram was normal and echocardiogram revealed ventricular enlargement and diffuse hypokinesia. Electromyography showed a neurogenic pattern. Routine blood tests were not remarkable, including creatine kinase.

DNA analyses

Using the PCR method from a previous study,⁴ DNA analyses were performed in the present case and in his younger brother. In both cases, deletions of exons 7 and 8 in *SMN1* were detected, while those of exons 5 and 6 in *NAIP* were not detected.

PATHOLOGICAL FINDINGS

Autopsy was conducted 12 h after death. All organs were fixed in formalin and embedded in paraffin, after

which 7- μ m-thick sections were prepared. The brain and spinal cord were processed with HE, KB, Bodian's and Holzer staining. Immunohistochemical studies were performed on 7- μ m-thick paraffin-embedded sections using the following antibodies: mouse monoclonal antibody to a phosphorylated neurofilament (pNF) epitope (SMI31, Sternberger-Meyer Immunocytochemicals Inc., 1:2500), polyclonal antibodies against ubiquitin (Dako, Jarrettsville, MD, US; 1:400), CD68 (Dako, Glostrup, Denmark; 1:600) and GFAP (Dako, Glostrup, Denmark; 1:2000).

The pathological findings outside the CNS were skeletal muscle atrophy with fatty infiltration. In the iliopsoas muscle, islands of isolated muscle fibers can be seen against a background of fatty tissue (Fig. 1A). In the tongue, fasciculi showing large grouped atrophy were occasionally seen among normal ones (Fig. 1B). The diaphragm was almost preserved. The heart weighed 405 g and showed dilatation of both ventricles with mild myocardial fibrosis (Fig. 1C–E).

The brain was edematous and weighed 1615 g. Coronal section of the brain showed small infarcts in the right putamen. Microscopic examinations revealed

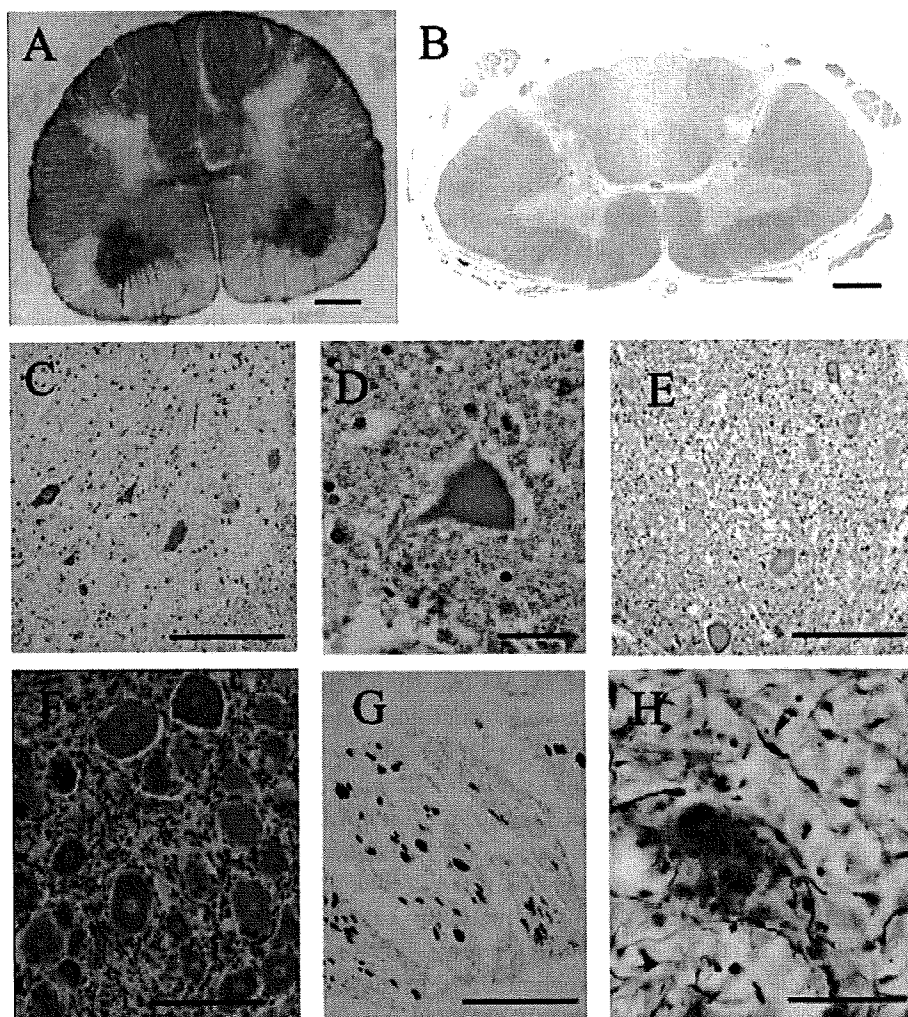


Fig. 2 (A) Fibrillary gliosis was marked at the lumbar segment. Bar = 0.1 mm. (B) Myelin pallor was seen in the fasciculus gracilis of spinal cord C8 level. Bar = 0.1 mm. (C) Neuronal loss was observed in the anterior horns of the spinal cord. Bar = 200 μ m. (D) A chromatolytic motor neuron was observed in the anterior horn. Bar = 50 μ m. (E) pNF-positive structures were found in the peripheral perikarya and proximal neuronal processes of motor neurons. Bar = 200 μ m. (F) Mild loss of neurons with residual nodules was found in the posterior nerve root ganglion. Bar = 100 μ m. (G) Many GFAP-positive glial bundles were found in the proximal portions of the anterior nerve root. Bar = 200 μ m. (H) Grumose degeneration was observed in the dentate nucleus. Bar = 100 μ m. (A) Holzer's stains; (B, C, F) KB stain; (D) HE stain; (E) pNF immunohistochemical stain; (G) GFAP immunohistochemical stain; (H) Bodian's stain.

neuronal loss with a marked gliosis in the anterior horns of the spinal cord (Fig. 2A,C). The formation of empty cell beds was inconspicuous. Most of the remaining neurons were shrunken. A small number of chromatolytic neurons were observed, but they were not enlarged as much (Fig. 2C,D). Neuronophagia was rarely seen. No Bunina bodies were observed. The corticospinal tract was normal. The fasciculus gracilis demonstrated moderate loss of myelinated fibers (Fig. 2B). In Clarke's column, neurons were intact although infiltration of CD-68 positive cells was observed. There were a small number of heterotopic neurons in the anterior funiculus in the thoracic segment of the spinal cord. The posterior nerve root ganglion showed a mild loss of neurons with residual nodules, but no cell colony formation, one of the pathologic features of SMA I, was seen (Fig. 2F). The intermediolateral nucleus and Onuf's nucleus were normal. The anterior nerve roots were atrophic, and there was a loss of myelinated fibers. Glial bundles

were abundant in the proximal portions of the anterior nerve roots of cervical and lumbosacral segments (Fig. 2G).

The normal cortical cytoarchitecture was retained, but some of the cortical neurons appeared atrophic and eosinophilic. Betz cells were preserved. The thalamus, basal ganglia and subthalamic nuclei exhibited no neuronal loss, gliosis or chromatolytic change.

The cerebellar cortex displayed atrophy and neuronal loss in the Purkinje cells and granule cell layers. White matter showed loss of myelinated fibers. The dentate nucleus evidenced a marked neuronal loss with grumose degeneration and severe gliosis (Fig. 2H).

There were no abnormalities in the substantia nigra, locus ceruleus, and cranial nerve nuclei other than the hypoglossal nucleus, in which mild neuronal cell loss was seen.

The antibody preferentially stained the peripheral perikarya and proximal neuronal processes of chemo-

tolytic neurons in the anterior horn (Fig. 2E). There were none of the ubiquitin-positive inclusions.

DISCUSSION

The main pathological finding in the present case is a marked neuronal loss in the anterior horns throughout the length of the spinal cord. The cranial nerve nuclei were relatively preserved. Only the hypoglossal nucleus was mildly affected, which was correlated to the development of dysphagia in the patient's last year of life. Acute changes, such as empty cell bed formation and neuronophagia, and the findings suggestive of maldevelopment, such as heterotopic motor neurons and cell colonies, were rarely seen. On the other hand, chronic change like fibrillary gliosis was prominent. These findings could be explained by the later onset and very long clinical course compared with SMA I. In the present case, onset was at 14 years and death was at 67 years, whereas, in SMA I, the age of onset is generally before 6 months and death generally before 2 years.

The histopathologic tetrad of SMA I consists of chromatolytic neurons, empty cell beds, migratory motor neurons and glial bundles of spinal roots.⁵ Chromatolytic motor neurons (cMN) in our case were not so enlarged, small in number and observed only in the anterior horn. In the case of SMA II reported by Araki,⁶ the occurrence of chromatolytic and ballooned neurons was infrequent. In contrast, cMN in SMA I tend to be markedly ballooned and frequent not only in the anterior horn, but also in Clarke's nucleus, dorsal root ganglion and thalamus.^{5,7} As for immunohistochemical features, cMN in our case showed the accumulation of pNF in the periphery of the cell. None of the motor neurons had ubiquitin-positive inclusions, as observed in SMA I.^{8,9}

The formation of glial bundles was prominent in our case. They were observed in the anterior spinal roots, not in the posterior roots, and were abundant in the lumbar regions, where a loss of neurons in the anterior horn and gliosis were obvious. Such distributions of glial bundles are similar to those of SMA I.¹⁰ Glial bundle formation and anterior horn cell degeneration may be involved in SMA.^{11,12} Glial bundles were characteristic, but not specific to SMA, as they were also found, although to a lesser extent, in various diseases including poliomyelitis and ALS.^{13,14} Currently, it is proposed that glial bundles may not induce retrograde degeneration of the anterior horn cells, may be formed after nerve degeneration, and serve as a guide for regenerating neurites.¹⁵

Neuropathologic changes other than those in motor neurons were found in the posterior column and dentate nucleus. The posterior column change has been described in other SMA III patients. Winder reported a patient with SMA III showing a marked decrease of vibration sense in

the legs.¹⁶ Pathological examination revealed degeneration of the sensory neuron in the lumbar posterior nerve root ganglia with Wallerian degeneration of the fasciculus gracilis. Our case did not show sensory disturbance clinically, and the pathologic change of posterior nerve root ganglia was relatively mild.

The pathological findings in the cerebrum and cerebellum were difficult to evaluate due to the unfortunate coexistence of anoxic change. The neuronal loss with grumose degeneration and gliosis in the dentate nucleus might not be attributable to anoxia, related to the intrinsic process of SMA, because only a week passed between anoxic event and the patient's death is not enough time to cause such chronic change as severe gliosis. There were no remarkable abnormalities in the thalamus, which is frequently affected in SMA I. Involvement of Betz cells and pyramidal tract, as observed in SMA II,⁶ was not observed.

The present case showed mild cardiomyopathy. His younger brother had severer cardiac involvement and was treated by continuous positive airway pressure.¹⁷ So both the siblings had the same mutations of SMN I and shared cardiomyopathies. Cardiac involvement has been rarely reported in patients with SMA III, and is even one of the SMA exclusion criteria. Tanaka demonstrated myocardial degeneration in a biopsied specimen from a patient with KW.¹⁸ It remains unclear whether the motor neuron disease is pathogenetically related to a cardiomyopathy or not.

Relatively few autopsy cases of SMA III^{16,19-24} have been reported so far, and they were diagnosed clinically and not confirmed genetically. To our knowledge, this is the first autopsy report of clinicogenetically confirmed SMA III. The NAIP gene deletion was undetectable, and the number of copies of *SMN2* was not examined in our case. Since the postmortem findings of SMA I have been well examined, it is important to compare postmortem findings of SMA III to those of SMA I, the severest form of SMA. Our case showed neuropathological changes both similar to and different from those noted in SMA I. Further investigation is warranted to identify the pathological features of SMA III.

REFERENCES

1. Munsat TL. Workshop report: international SMA collaboration. *Neuromuscul Disord* 1991; **1**: 81.
2. Zerres K, Rudnik-Schoneborn S. Natural history in proximal spinal muscular atrophy. *Arch Neurol* 1995; **52**: 518-523.
3. Schmalbruch H, Haase G. Spinal muscular atrophy: present state. *Brain Pathol* 2001; **11**: 231-247.
4. Wirth B, Hert M, Wetter A *et al*. Quantitative analysis of survival motor neuron copies: identification of subtle SMN1 mutations in patients with spinal muscular atrophy, genotype-phenotype correlation, and

- implication for genetic counseling. *Am J Hum Genet* 1999; **64**: 1340–1356.
5. Chou SM, Wang HS. Aberrant glycosylation/phosphorylation in chromatolytic motoneurons of Werdnig-Hoffmann disease. *J Neurol Sci* 1997; **152**: 198–209.
 6. Araki S, Hayashi M, Tamagawa K *et al*. Neuropathological analysis in spinal muscular atrophy type II. *Acta Neuropathol (Berl)* 2003; **106**: 441–448.
 7. Osawa M, Shishikura K. Werdnig-Hoffmann disease and variants. *Handb Clin Neurol* 1991; **15**: 51–80.
 8. Kato S, Hirano A. Ubiquitin and phosphorylated neurofilament epitopes in ballooned neurons of the extraocular muscle nuclei in a case of Werdnig-Hoffmann disease. *Acta Neuropathol* 1990; **80**: 334–337.
 9. Murayama S, Bouldin TW, Suzuki K. Immunocytochemical and ultrastructural studies of Werdnig-Hoffmann disease. *Acta Neuropathol* 1991; **81**: 408–417.
 10. Kumagai T, Hashizume Y. Morphological and morphometric studies on the spinal cord lesion in Werdnig-Hoffmann disease. *Brain Dev* 1982; **4**: 87–96.
 11. Chou SM, Fakadej AV. Ultrastructure of chromatolytic motoneurons and anterior spinal roots in a case of Werdnig-Hoffmann disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1971; **30**: 368–379.
 12. Chou SM, Nonaka I. Werdnig-Hoffmann disease: proposal of a pathogenetic mechanism. *Acta Neuropathol* 1978; **41**: 45–54.
 13. Ghatak NR, Nochlin D. Glial outgrowth along spinal nerve roots in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 1982; **11**: 203–206.
 14. Iwata M, Hirano A. Glial bundle in spinal cord late after paralytic anterior poliomyelitis. *Ann Neurol* 1978; **4**: 562–563.
 15. Yamamoto T, Iwasaki Y, Konno H, Kudo H. Glial bundle formation in spinal roots following experimental neuropathy. *Ann Neurol* 1986; **20**: 267–271.
 16. Winder TR, Auer RN. Sensory neuron degeneration in familial Kugelberg-Welander disease. *Can J Neurol Sci* 1989; **16**: 67–70.
 17. Yasuma F, Kuru S, Konagaya M. Dilated cardiomyopathy in Kugelberg-Welander disease: coexisting sleep disordered breathing and its treatment with continuous positive airway pressure. *Intern Med* 2004; **43**: 951–954.
 18. Tanaka H, Nishi S, Nuruki S, Tanaka N. Myocardial ultrastructural changes in Kugelberg-Welander syndrome. *Br Heart J* 1977; **39**: 1390–1393.
 19. Aberfeld DC, Namba T. Progressive ophthalmoplegia in Kugelberg-Welander disease. Report of a case. *Arch Neurol* 1969; **20**: 253–256.
 20. Gardner-Medwin D, Hudgson P, Walton JN. Benign spinal muscular atrophy arising in childhood and adolescence. *J Neurol Sci* 1967; **5**: 121–158.
 21. Ikuta F, Ohama E, Nakanishi T, Mannen T, Toyokura Y. Postmortem findings in a case of KW disease; presence of underdeveloped schwann cells and axons. In: Japan Medical Research Foundation, eds. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. Tokyo: University of Tokyo Press, 1979; 277–284.
 22. Kohn R. Postmortem findings in a case of Wohlfart-Kugelberg-Welander disease. *Confin Neurol* 1968; **30**: 253–260.
 23. Namba T, Aberfeld DC, Grob D. Chronic proximal spinal muscular atrophy. *J Neurol Sci* 1970; **11**: 401–423.
 24. Paulson GW, Liss L, Sweeney PJ. Late onset spinal muscle atrophy—a sex linked variant of Kugelberg-Welander. *Acta Neurol Scand* 1980; **61**: 49–55.

遺伝子変異と遺伝カウンセリング

松尾真理^{1,2} 浦野真理¹ 斎藤加代子¹

Gene mutation and genetic counseling

^{1,2}Mari Matsuo, ¹Mari Urano, ¹Kayoko Saito

¹Institute of Medical Genetics, Tokyo Women's Medical University

²Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University

Abstract

With the advance of technology of genetic research, a lot of genetic testing has been available as a clinical service. The genetic testing has sometimes been applied to not only diagnosis of a patient, but also pre-symptomatic diagnosis, prenatal diagnosis, carrier diagnosis, and susceptibility diagnosis. Genetic knowledge and psychological support are necessary for the subject for adequate voluntary decision making. Thus genetic counseling by a clinical geneticist or a genetic counselor is very important and must be offered on every genetic testing according to the Guidelines for genetic testing proposed by Genetic-Medicine-Related Societies.

Key words: gene mutation, genetic testing, genetic counseling

はじめに

遺伝医学分野における最近の研究進歩は目覚ましく、2004年にヒトゲノム30億塩基対の解読が終了した。ヒトゲノムに含まれる遺伝子推定数は約2万個とされ、既に約2,500の疾患について原因遺伝子が特定されている。これまで遺伝性疾患の診断は、病歴、臨床症状、生化学検査などから成されていた。しかし遺伝子解析研究の進歩により、遺伝子診断が可能である疾患が急増しており、かつその臨床的有用性が認められている。この結果、疾患の診断確定、継続的な医療管理、適切な遺伝カウンセリングを実施するうえで、遺伝子診断は非常に重要な位置を占めている。また遺伝子診断の際のクライ

エントの自発的な意思決定を支援するためには、すべての遺伝子診断において遺伝カウンセリングが提供されるべきであり、これは遺伝医学関連10学会による「遺伝学的検査に関するガイドライン」¹⁾に記載されているとおりである。

本稿では当センターにおける経験を交えて、遺伝子変異の診断と遺伝カウンセリングについて紹介する。

1. 単一遺伝子病と多因子遺伝病

a. 単一遺伝子病

1つの遺伝子の変異が原因で惹起される疾患を単一遺伝子病という。染色体上の遺伝子の変異により発症する場合(Mendel遺伝病)と、ミトコンドリア遺伝子の変異より発病する病態が

¹東京女子医科大学附属遺伝子医療センター ²東京女子医科大学 小児科

含まれる。Mendel 遺伝病の場合、常染色体優性遺伝、常染色体劣性遺伝、X連鎖性の遺伝形式をとる。単一遺伝病における遺伝学的検査としては、確定診断、発症前診断、保因者診断、出生前診断などがある。家系内にある疾患を有する発端者がいる場合がほとんどであり、その診断確定や、自身の次の子どもにも同様の疾患が出るのか、発端者の子どもにも同じく体質が伝わるのか、他の親族への影響はどうか、など具体的な検査動機があることが多い。確定診断につながる遺伝子検査であれば有効な治療法が確立されていなくても、自然歴情報を入手することで医療管理方針決定が可能となり、その他の無駄な検査を回避できるなどメリットがあるため、被検者が未成年であっても検査の適応となる場合がほとんどである。一方で、発症前診断、保因者診断の場合には、症状がない個人が検査の対象となるため、被検者の‘知る権利’と‘知らない権利’を守るためには、発症時に有効な治療法が確立されている疾患の場合を除いて未成年者の検査は回避されるべきである。更に成人であっても、本人の自発的意思に基づいているか、時期や状況が妥当か、フォローアップ体制が整っているかなど、万全の体制で臨む必要がある。着床前診断を含む出生前診断の場合には、検査を希望し同意する親と被検者である胎児の立場が異なるため、検査の実施にあたっては疾患ごとの議論と症例ごとの慎重な対応が必要不可欠となる。

b. 多因子遺伝病

複数の遺伝子の変異と環境要因が相互に影響して惹起される疾患を多因子遺伝病という。多因子遺伝病は質的形質(先天奇形や糖尿病など)と量的形質(高血圧、高脂血症、肥満など)に分けられる。多因子遺伝病に関する遺伝学的検査としては、易罹病性検査、素因検査がある。臨床現場での運用に際しては、その分析的および臨床的妥当性と、臨床的有用性が明確であることが必要不可欠となる。適切な運用により個別化健康増進が可能となる一方で、適切な遺伝カウンセリングが提供されずに検査のみが先行してしまう場合や、妥当性・有用性が不明瞭な場

合など問題点が少なくない。

2. 遺伝子検査

一般的な遺伝子検査について、検出可能な遺伝子変異ごとに簡単に触れる。

a. 一塩基から数百塩基の変異

一塩基から数百塩基の変異(置換、欠失、挿入)を検出するためには、従来の遺伝子検査としては polymerase chain reaction (PCR) シーケンシング法が一般的である。これは、遺伝子のエキソン部分やエキソンイントロン境界を PCR 法で増幅し、その塩基配列を解読する方法である。検体数や解析エキソン数が多い場合には、denaturing high-performance liquid chromatography (DHPLC) 法でまずスクリーニングし、変異が予測されるものについてシーケンシングを実施するとコスト、検査時間、マンパワーを削減できる。

b. 数 kb から数 Mb の微細なコピー数変化

1kb を超える欠失または重複など DNA コピー数の変化は、上記のシーケンシング法では検出困難となる。この場合には、サザンブロット法、FISH 法、CGH 法が適応となる。また、最近 multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) 法が開発され、特に Duchenne 型筋ジストロフィの診断(図 1)や染色体サブテロメア領域の欠失解析など、広く用いられるようになった。

c. 数 Mb 以上の比較的大きなコピー数変化

数 Mb を超える欠失または重複など DNA コピー数の変化については、これまでどおり G 分染法など染色体分析が適応となる。臨床症状から欠失または重複の部位が予測される場合には、FISH 法が実施される。

3. 遺伝カウンセリング

‘遺伝カウンセリング’について、UNESCO の‘ヒト遺伝情報に関する世界宣言(2003)’²⁾第 11 条項では‘健康にかかわる重要な意味をもつ可能性がある遺伝学的検査を行おうとする場合、当事者が遺伝カウンセリングを適切な方法で受けられるようにするべきである。遺伝カウンセ

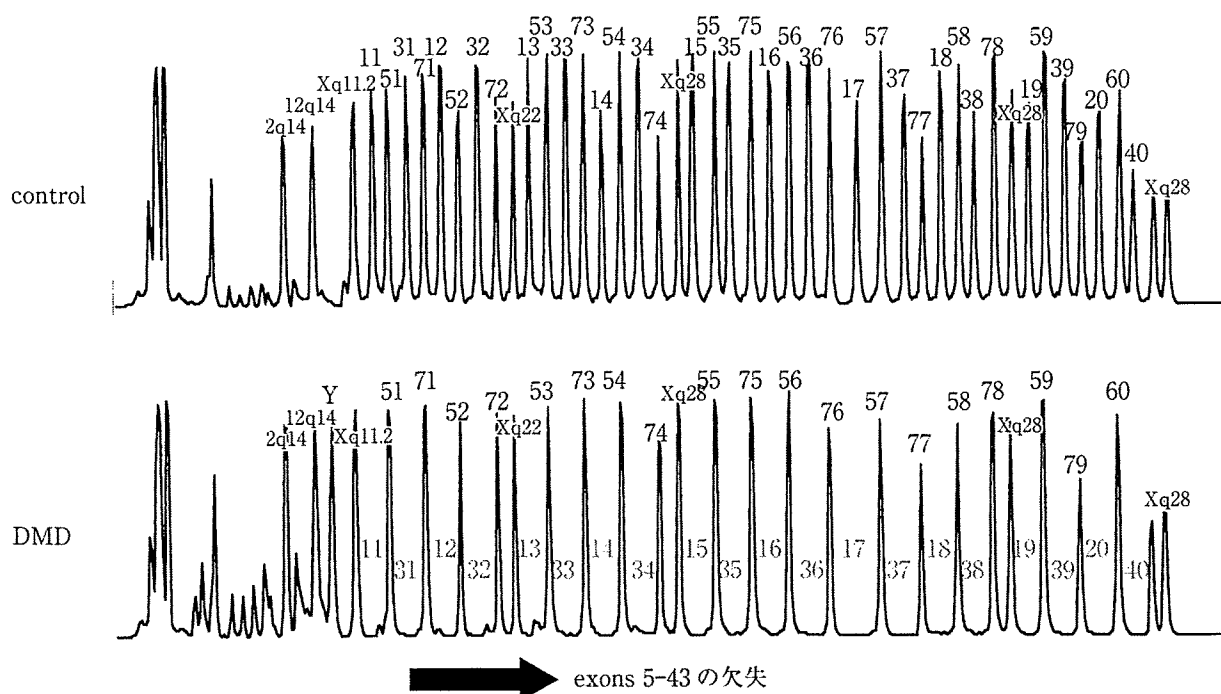


図1 Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA)法による
Duchenne型筋ジストロフィ(DMD)の遺伝子診断

リングは、非指示的であり、文化的に適合したものであり、かつ当事者の最大の利益と一致したものであるべきである」と述べている。遺伝カウンセリングでは、自身または家族の遺伝に関する問題を抱えるクライアントに対して、①臨床診断とリスク評価、情報収集を行い、②意思決定の際に必要な情報提供を行い、③自発的なその人本来の意思決定ができるよう支援していくことが必要である。

図2に当センターにおける遺伝カウンセリングの流れを示す。遺伝カウンセリングには、臨床遺伝専門医と臨床心理士が毎回同席している。臨床遺伝専門医が主に、問診、診察、医学的情報の説明など遺伝カウンセリングの進行を担当し、臨床心理士はクライアントの心理状態の評価、社会背景の把握、メールや電話を介した綿密な関係性構築を担当する。当センター開設後に経験した遺伝カウンセリングの対象疾患を図3に示した。また、その相談内容は確定診断が44.2%、出生前診断が26.6%、発症前診断が10.3%、保因者診断が7.6%、易罹病性診断が0.7%、その他10.6%であった。遺伝カウンセ

リングの過程で更に遺伝学的検査に至った症例数は733例であった(図4)。該当疾患は非常に多岐にわたり、相談内容に関してもクライアントごとに状況が全く異なる。これらの遺伝カウンセリングに適切かつ柔軟に対応するためには、普段から最新の遺伝情報にアクセスし、臨床心理職、遺伝看護師、ソーシャルワーカーなどと協力して、チーム医療として実施することが望ましい。

おわりに

平成20年度の診療報酬の改定に伴い、指定の13疾患について遺伝子検査と、それに伴う遺伝カウンセリング加算(1回のみ)が保険収載された(表1)。しかしこれらのごく一部の疾患を除いた遺伝性疾患の遺伝子検査は、保険医療の対象外であり、検査会社による商業的検査提供もなされていない。このため現時点で遺伝性疾患の遺伝学的検査の多くは、一部の研究機関のボランティアで支えられている状況である。しかし、先端医療としての遺伝子解析研究が終了した後に、これらの施設にボランティア検査

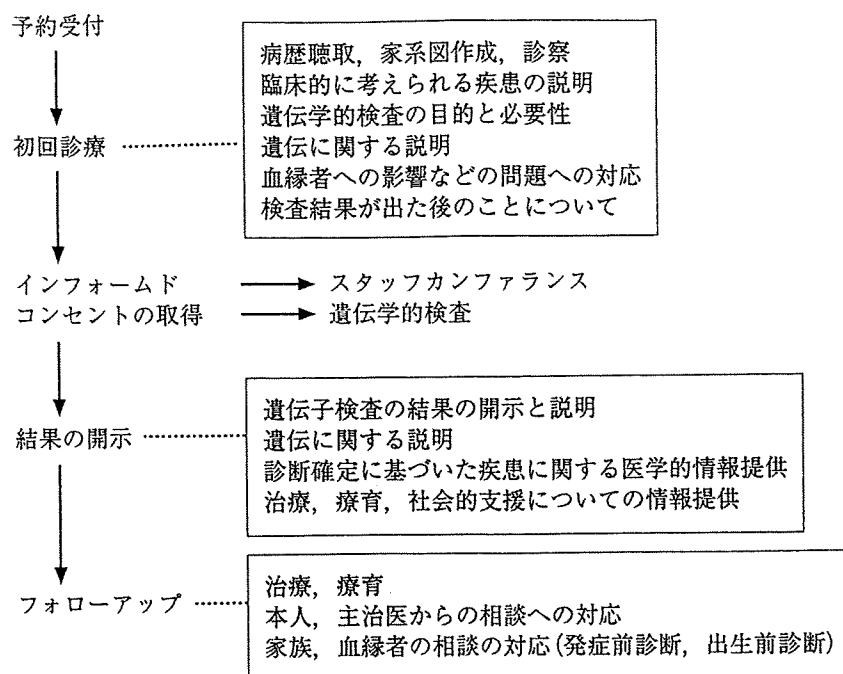


図2 東京女子医科大学附属遺伝子医療センターにおける
遺伝カウンセリングの流れ

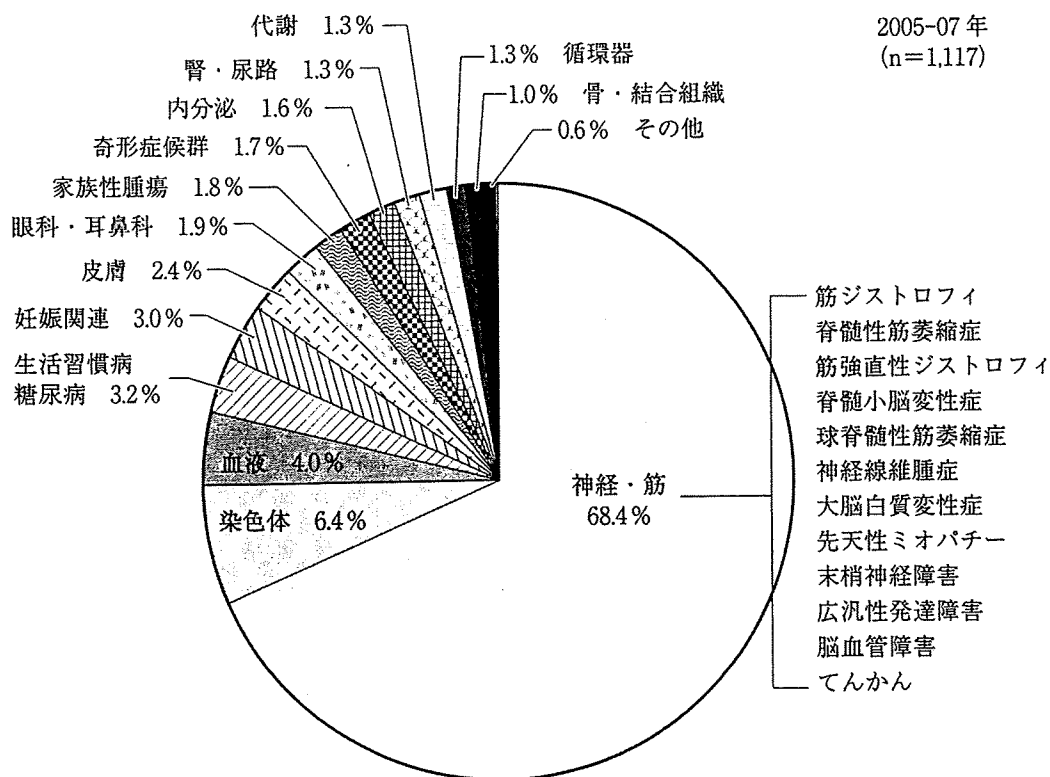


図3 東京女子医科大学附属遺伝子医療センターにおける
遺伝カウンセリングの対象疾患のまとめ

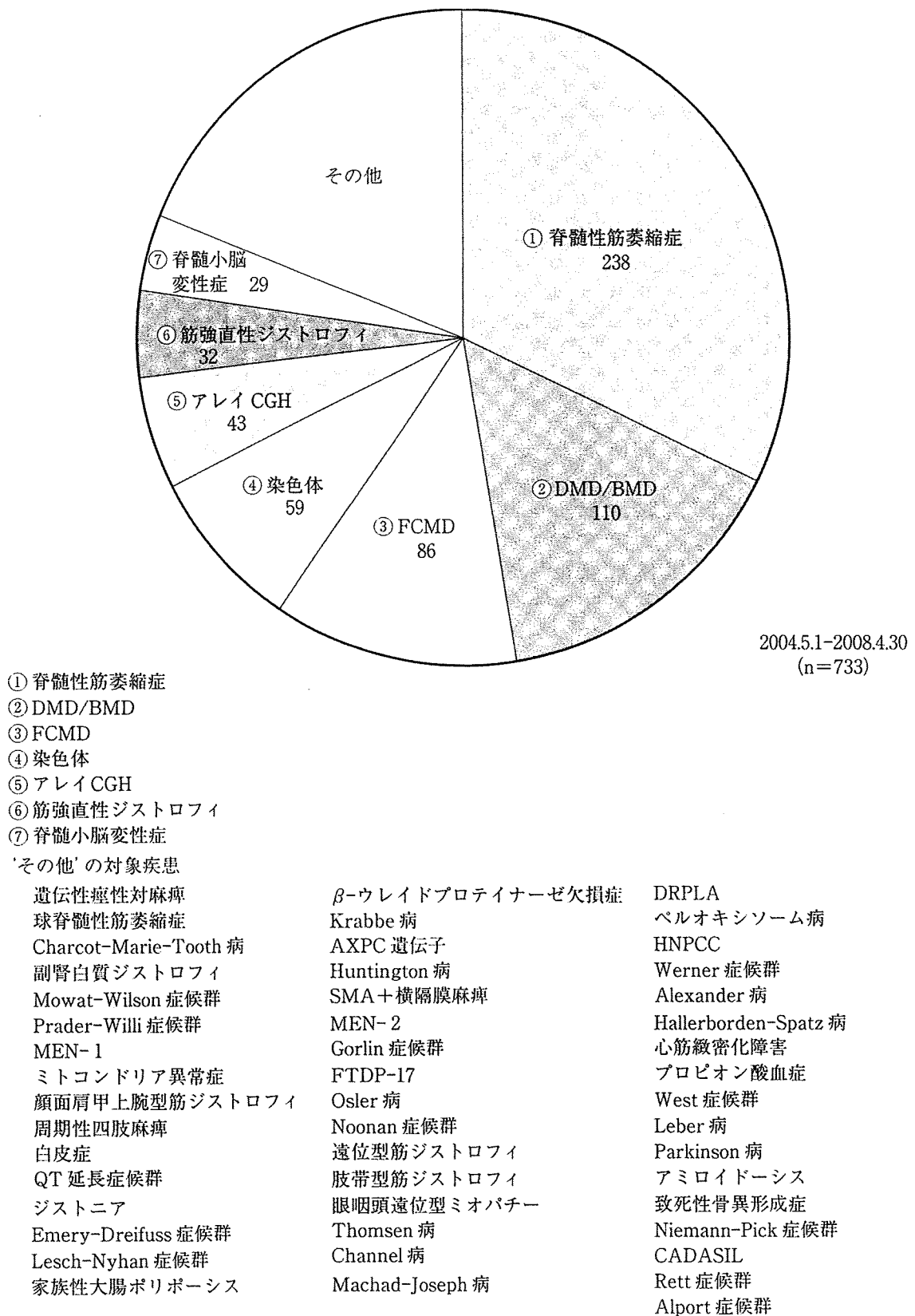


図4 東京女子医科大学附属遺伝子医療センターにおける遺伝学的検査実施数

表 1 平成 20 年度診療報酬改定内容

- ・ 遺伝病的検査の普及に適切に対応するため、遺伝病的検査を行う場合に、臨床遺伝学の専門的知識を持つ医師が、本人または家族に対して心理社会的支援を行った場合の評価(加算)を創設する。
500 点
- ・ 遺伝病的検査は以下の遺伝子疾患が疑われる場合に行うものとし患者 1 人につき 1 回算定できる。
2000 点

Duchenne 型筋ジストロフィ	中枢神経白質形成異常症
Becker 型筋ジストロフィ	ムコ多糖症 I 型
福山型先天性筋ジストロフィ	ムコ多糖症 II 型
栄養障害型表皮水疱症	Gaucher 病
家族性アミロイドーシス	Fabry 病
先天性 QT 延長症候群	Pompe 病
脊髄性筋萎縮症	

を継続して強いことは現実的に困難である。
また遺伝学的検査の際の遺伝カウンセリングが
検査結果開示時のただ 1 回の面談で終了するこ
とは現実的に皆無であり、これも現状にそぐわ

ない。我が国における遺伝性疾患の診断検査お
よび遺伝カウンセリングの基盤整備と更なる発
展のために、現状改革が急務であり望まれる。

参考文献

- 1) 遺伝医学関連 10 学会：遺伝学的検査に関するガイドライン，2003 <http://www.congre.co.jp/gene/guideline.html>
- 2) UNESCO：ヒト遺伝情報に関する世界宣言，2003 <http://www.unesco.org/ibc/>



脊髄性筋萎縮症の遺伝子診断*

● 斎藤加代子** / 伊藤万由里**

Key Words : spinal muscular atrophy, spinal progressive muscular atrophy, lower motor neuron disease, survival motor neuron, neuronal apoptosis inhibitory protein

はじめに

脊髄性筋萎縮症(SMA)は脊髄の前角細胞の変性による筋萎縮と進行性筋力低下を特徴とする常染色体性劣性遺伝病である。SMAの遺伝子同定のためには明確な診断基準と分類を確立することが必要であるという考えのもとに、国際SMA協会が組織され、表1に示す診断基準が作成された¹⁾。さらに2007年には、わが国の厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)神経変性疾患に関する調査研究班において診断基準が作成された²⁾。これを満たすものが典型的SMAであり、とくに小児期発症のSMAにおいては遺伝子的に単一の疾患単位である。一方、成人発症例や表1の除外項目に当てはまるような所見を示す場合、遺伝的に異質である可能性が高い。ここでは遺伝子診断が可能であるSMAとして、*survival motor neuron (SMN)* 遺伝子に変異を示すSMAを中心として臨床的意義を述べる。

疾患概念

SMAは脊髄の前角細胞の変性による筋萎縮と進行性筋力低下を特徴とする下位運動ニューロン病である。体幹、四肢の近位部優位の筋の脱

表1 SMAの診断基準

(1) 国際 SMA 協会の脊髄性筋萎縮症の診断基準 (1991)

- ・ 包含項目
- I. 筋力低下
 - 対称性
 - 近位筋>遠位筋
 - 下肢>上肢
 - 体幹および四肢
- II. 脱神経
 - 舌の線維束性攣縮、手の振戦
 - 筋生検—萎縮筋線維の群
 - 筋電図—神経原性変化
- ・ 除外項目
- 1. 中枢神経機能障害
- 2. 関節拘縮症
- 3. 外眼筋、横隔膜、心筋の障害、聴覚障害、著しい顔面筋罹患
- 4. 知覚障害
- 5. 血清CK値>正常上限の10倍
- 6. 運動神経伝導速度<正常下限の70%
- 7. 知覚神経活動電位の異常

(2) 厚生労働省・神経変性疾患研究班の脊髄性筋萎縮症の診断基準(2006)

A. 臨床所見

- (1) 脊髄前角細胞の喪失と変性による下位運動ニューロン症候を認める。
 - 筋力低下 対称性
 - 近位筋>遠位筋
 - 下肢>上肢
 - 体幹および四肢
 - 筋萎縮
 - 舌、手指の筋線維束性収縮fasciculation
 - 腱反射減弱から消失

* Genetic diagnosis in spinal muscular atrophy.

** Kayoko SAITO, M.D. & Mayuri ITO, M.D.: 東京女子医科大学附属遺伝子医療センター〔〒162-0054 東京都新宿区河田町10-22〕; Institute of Medical Genetics, Tokyo Women's Medical University, Tokyo 162-0054, Japan.

- (2) 下記のような上位運動ニューロン症候は認めない。
痙縮
腱反射亢進
病的反射陽性
- (3) 経過は進行性である。
- B. 臨床検査所見
- (1) 血清creatinine kinase (CK) 値が正常上限の10 倍以下である。
- (2) 筋電図で高振幅電位や多相性電位などの神経原性所見を認める。
- (3) 運動神経伝導速度が正常下限の70%以上である。
- C. 鑑別診断
- (1) 筋萎縮性側索硬化症(ALSの下肢型、脊髄型を鑑別)
- (2) 球脊髄性筋萎縮症
- (3) 脊髄疾患
頸椎症、椎間板ヘルニア、脊髄腫瘍、脊髄空洞症など
- (4) 末梢神経疾患
多発性神経炎(遺伝性、非遺伝性)、多発限局性運動性末梢神経炎、multifocal motor neuropathy など
- (5) 筋疾患
筋ジストロフィー、多発筋炎など
- (6) 感染症に関連した下位運動ニューロン障害
ポリオ後症候群など
- (7) 傍腫瘍症候群
- (8) 先天性多発性関節拘縮症
- <診断の判定>
上記のAおよびBを満たし、Cのいずれでもないものを脊髄性筋萎縮症と診断する。
- <補足項目>
1. 分類
- ・ I 型 Werdnig-Hoffmann 病
生後6カ月までに発症し、座位不可能、人工呼吸器管理をしなければ2歳までに死亡する重症型
 - ・ II 型
1歳6カ月までに発症し、起立または歩行が不可能、2歳以上生存できる中間型
 - ・ III 型 Kugelberg-Welander 病
1歳6カ月以降に発症し、起立または歩行が可能となる軽症型
 - ・ IV 型 脊髄性進行性筋萎縮症
35歳以降に発症し、進行が緩徐、呼吸障害や嚥下障害は稀な成人型
2. I 型, II 型, III 型の大部分および IV 型の一部で SMN 遺伝子変異を認める。
ただし SMN 遺伝子変異を認めない例も、上記の診断判定基準を満たせば脊髄性筋萎縮症と診断する。

力、筋萎縮を示す。発症年齢、臨床経過に基づき、SMAの分類¹⁾としては表1の補足項目に示すように、発症年齢、臨床経過に基づき、I型(OMIM#253300)、II型(OMIM#253550)、III型(OMIM#253400)、IV型(OMIM#27115)に分類される。III型に関しては、Zerresら³⁾が3歳未満の発症をIIIa型、3歳以上の発症をIIIb型と

している。一方、脊髄性進行性筋萎縮症(SPMA)は成人期に発症し、進行が緩徐、呼吸障害や嚥下障害は稀な脊髄性筋萎縮症IV型(OMIM#27115)であり、30歳以上の発症と分類される⁴⁾。したがって、SMA IV型またはSPMAと診断される症例の中にSMN遺伝子変異が原因である症例が含まれる。I型、II型、III型の大部分およびIV型の一部でSMN遺伝子変異を認める。SMAの成人例は、小児期発症のSMA I型、II型、III型が成人に達した例と成人期に発症したIV型から成っている。各型について以下に述べる。

I 型：重症型、急性乳児型、Werdnig-Hoffmann病

筋力低下が重症で全身性である。妊娠中の胎動が弱い例も存在する。発症は生後6カ月まで。発症後に運動発達は停止し、体幹を動かすこともできず、筋緊張低下のために体が柔らかいフロッピーインファントの状態を呈する。肋間筋に対して横隔膜の筋力が維持されているため吸気時に腹部が膨らみ胸部が陥凹する奇異呼吸を示す。支えなしに座ることができず、哺乳困難、嚥下困難、誤嚥、呼吸不全を伴う。舌の線維束性攣縮がみられる。深部腱反射は消失、上肢の末梢神経の障害によって、手の尺側偏位と手首が柔らかく屈曲する形のwrist dropが認められる。人工呼吸管理を行わない場合、死亡年齢は平均6~9カ月であり、18カ月までにはほぼ全例が死亡する。

II 型：中間型、慢性乳児型

発症は1歳6カ月まで。支えなしの起立、歩行ができないが、座位保持が可能である。舌の線維束性攣縮や萎縮、手指の振戦がみられる。腱反射は減弱または消失。次第に側彎が著明になる。II型のうち、より重症な症例は呼吸器感染に伴って呼吸不全を示すことがある。

III 型：軽症型、慢性型、Kugelberg-Welander病

発症は1歳6カ月以降。自立歩行を獲得するが、次第に転びやすい、歩けない、立てないという症状が出てくる。後に、上肢の挙上も困難になる。

IV 型：発症を20歳以上⁵⁾、30歳以上⁴⁾、35歳以上⁶⁾とする報告がある。

小児期や思春期に筋力低下を示すIII型の小児は側彎を示すが、成人発症のSMA患者では側彎は生じない。それぞれの型の中でも臨床的重症度は多様であり、分布は連続性である。

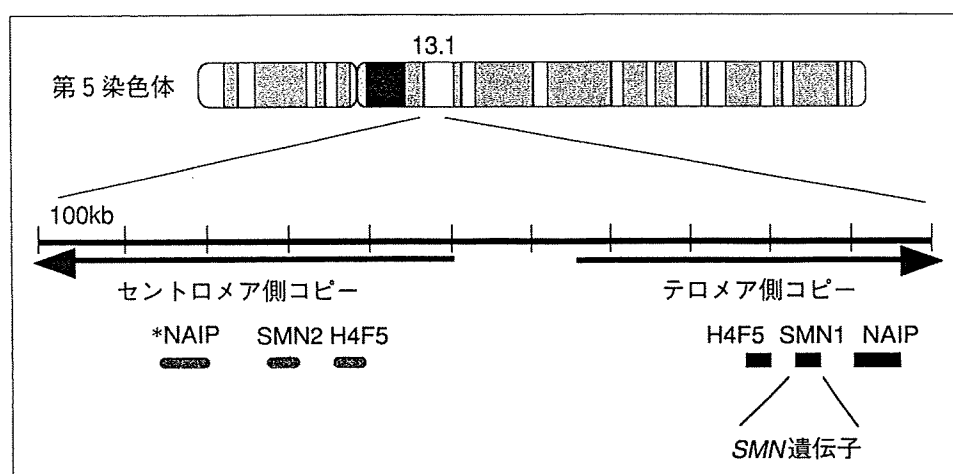


図1 SMA遺伝子領域
上段に第5染色体、下段に染色体5q13.1における遺伝子地図を示す。

SMAの遺伝子について

SMAの原因遺伝子はSMN1(survival motor neuron)遺伝子⁷⁾であり、第5染色体長腕5q13に存在し、同領域に向反性に重複した配列のSMN2遺伝子も存在する(図1)。SMN1遺伝子は両親から欠失を受け継ぎ、ホモ接合性の欠失により発症する人が多い。SMN1遺伝子の下流にはNAIP(neuronal apoptosis inhibitory protein)遺伝子⁸⁾が存在する。NAIP遺伝子配列の一部はウイルスによって生じる昆虫の細胞のアポトーシスを抑制する蛋白質と同一性を示しているため、SMAの病因が神経細胞のアポトーシスと関連する可能性が考えられている。

SMAの遺伝子診断

SMAの遺伝子が明らかになったことによって遺伝子診断が可能になり、臨床症状や経過からSMAの可能性がある場合に、筋電図や筋生検などの小児にとって侵襲的な検査より優先して実施し、確定診断をすることが可能になった⁹⁾¹⁰⁾。SMN1遺伝子とSMN2遺伝子の配列の違いはエクソン7(エクソン=DNAにおいて蛋白質の配列を決める重要な部分)とエクソン8における5塩基のみである。その差を利用して、遺伝子診断としては、SMA患者のDNAにおいて、SMN遺伝子のエクソン7とエクソン8をそれぞれ独立にポリメラーゼ連鎖反応(PCR)増幅し、産物をそれぞれ制限酵素のDra IとDde Iで処理してSMN1

遺伝子とSMN2遺伝子を区別する方法が一般的に用いられる。われわれは、この方法によりSMA 322家系のうち252家系(78%)、I型121家系中119家系(98%)、II型99家系中93家系(95%)、IIIa型44家系中23家系(52%)、IIIb型31家系中13家系(42%)、IV型27家系中4家系(15%)にSMN1遺伝子のエクソン7,8の両者またはエクソン7のみの欠失を認めた(図2)。SMN遺伝子の欠失の割合は、フランス(229例の93%)、イギリス(140例の98%)、オランダ(103例の93%)、スイス(62例の90%)、ベルギー(23例の91%)、トルコ(69例の91%)などのSMA患者の90%以上であり、台湾の89例でも99%である。NAIP遺伝子のエクソン5,6の欠失はわれわれの結果では、322家系中59家系(18%)、I型50/121家系(41%)、II型7/99家系(7%)、IIIa型1/44家系(2%)、IIIb型1/31家系(3%)、IV型0/27家系であり、これらの例はSMN遺伝子も欠失していた(図2)。各国におけるNAIP遺伝子の欠失の割合は、カナダ(110例でI型の45%、IIおよびIII型の18%)、オランダ(103例の37%)、スイス(62例の47%)、トルコ(69例でI型の70%、II型の15%)と高く、台湾では89例中21.3%であった。日本人のSMAにおける欠失領域は諸外国に比してテロメア側には広くないと考えられる。

SMN遺伝子上流にH4F5という遺伝子が存在する(図1)。この遺伝子はSMA I型の15家系中10家系(67%)で欠失しており、II型、III型ではそれぞれ3/15家系(20%)、3/11家系(27%)と欠

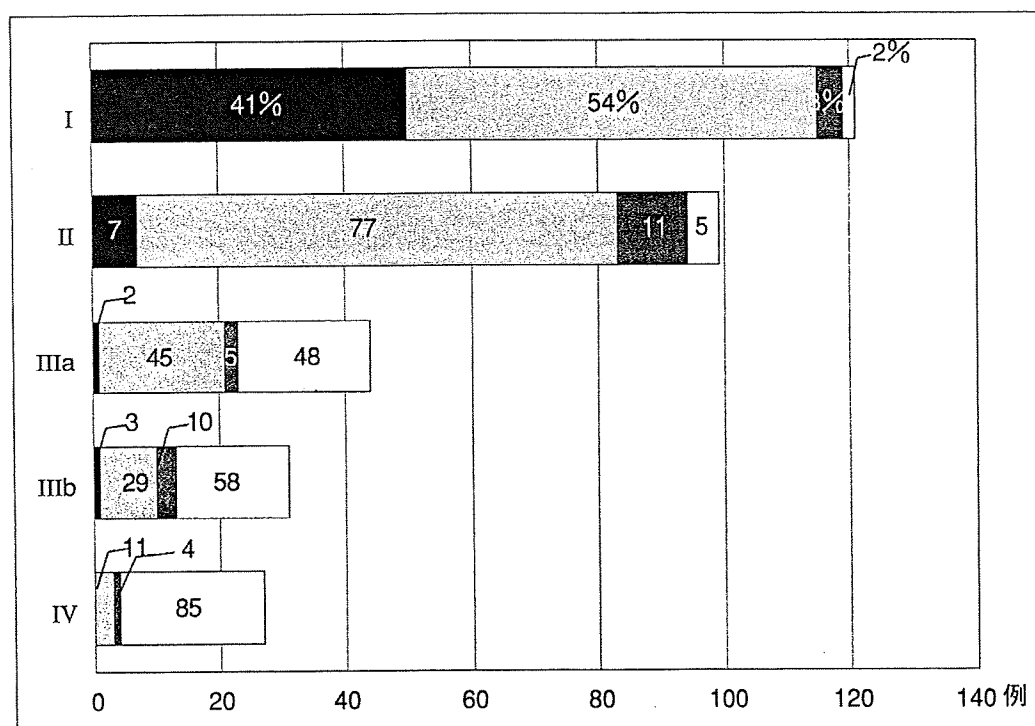


図2 SMAの遺伝子診断(自験例)

SMA I型, II型, IIIa型, IIIb型, IV型におけるSMN遺伝子欠失とNAIP遺伝子欠失を示す割合(横軸は例数, 図の中の数字は各型における%)。

■ SMN遺伝子エクソン7, 8の欠失+NAIP遺伝子エクソン5, 6の欠失, ▨ SMN遺伝子エクソン7, 8の欠失, ▩ SMN遺伝子エクソン7の欠失(欠失ではなくSMN1遺伝子からSMN2遺伝子への変換の可能性のある例も含まれる), □ SMN遺伝子欠失なし。

失頻度が低い。SMAの臨床症状を修飾する遺伝子である。

一方, SMN1遺伝子のエクソン7のみが欠失しているSMAのII型とIII型において, SMN1遺伝子のエクソン7の1塩基がSMN2遺伝子のエクソン7の配列と同様に変換されていたことが明らかになった¹⁰⁾。したがって, SMN1遺伝子のエクソン7は欠失していたのではなく遺伝子変換されており, 重症なI型ではホモ接合性にSMN1遺伝子のエクソン7とエクソン8の欠失を有しているが, 軽症のII型, III型ではSMN1遺伝子のエクソン7がSMN2遺伝子のエクソン7に変換されることによって症状が軽症である例も存在する。

SMAの臨床的遺伝子的多様性

表1に示したSMAの診断基準に基づいて診断した場合, SMAに似ているが, 典型的SMAとは異なった病因, 病態の疾患が存在する。染色体5qのマーカーに連鎖しておらず, また, SMN遺

伝子の欠失も示さず, SMAプラスバリエントというカテゴリーに入る例が存在している¹¹⁾。これらには, SMA+横隔膜麻痺, SMA+オリーブ橋小脳低形成, SMA+先天性関節拘縮などがあり, これらの遺伝子は染色体5q13にはない。また, 常染色体性優性遺伝形式のSMAの報告もあるが, この遺伝子も第5染色体にはない。このうち, SMA+横隔膜麻痺の遺伝子は染色体11q13.2-q13.4に存在する免疫グロブリンμ結合蛋白2(IGHMBP2), SMA+先天性関節拘縮は染色体5q35のマーカーとの連鎖が報告されている。

結 論

脊髄前角細胞の変性による筋萎縮と筋力低下を特徴とする常染色体性劣性遺伝病である脊髄性筋萎縮症(SMA)の臨床, 原因遺伝子, 遺伝子診断に関する臨床的意義に関する最近の知見を述べた。小児期発症例のI型, II型ではsurvival motor neuron (SMN) 遺伝子のホモ接合性欠失はSMA患者の90%以上で認めている。3歳未満発

症のIIIa型より3歳以上の発症のIIIb型の方がSMN遺伝子欠失の割合は低く、成人発症例であるIV型では、さらにSMN遺伝子欠失例は少なかった。成人発症のSMA IV型(SPMA)の成因は遺伝子学的にもheterogenousであると推定される。(NAIP)遺伝子欠失はIV型では認められなかった。小児期発症においても日本人のSMAにおける欠失領域は諸外国に比して、*neuronal apoptosis inhibitory protein (NAIP)* 遺伝子領域を含まないと考えられる。小児期発症のSMAにおいてSMN遺伝子の役割を明らかにすることは本症の治療法の開発においても重要である。また、成人発症のSMAの原因は解明されていない。脊髄の細胞レベルにおけるSMN遺伝子の発現、その機能の解明とともに、成人発症のSMAの臨床の分析と成因の究明が求められる。

文 献

- 1) Munsat TL. Workshop report. International SMA Collaboration. Neuromusc Disord 1991 ; 1 : 81.
- 2) 祖父江 元, 渡辺宏久, 熱田直樹, ほか. 球脊髄性筋萎縮症, 脊髄性筋萎縮症(会). 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)神経変性疾患に関する調査研究班・ワークショップ講演要旨. 2007, <http://plaza.umin.ac.jp/neuro/>
- 3) Zerres K, Rudnik-Schoneborn S. Natural history in proximal spinal muscular atrophy. Clinical analysis of 445 patients and suggestions for a modification of existing classifications. Arch Neurol 1995 ; 52 : 518-23.
- 4) Zerres K, Rudnik-Schoneborn S, Forkert R, et al. Genetic basis of adult-onset spinal muscular atrophy. Lancet 1995 ; 346 : 1162.
- 5) Brahe C, Servidei S, Zappata S, et al. Genetic homogeneity between childhood-onset and adult-onset autosomal recessive spinal muscular atrophy. Lancet 1995 ; 346 : 741-2.
- 6) Pearn JH, Hudgson P, Walton JN. A clinical and genetic study of spinal muscular atrophy of adult onset. Brain 1978 ; 101 : 591-606.
- 7) Lefebvre S, Burglen L, Reboullet S, et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. Cell 1995 ; 80 : 155-65.
- 8) Roy N, Mahadevan MS, McLean M, et al. The gene for neuronal apoptosis inhibitory protein is partially deleted individuals with spinal muscular atrophy. Cell 1995 ; 80 : 167-78.
- 9) 斎藤加代子, 伊藤万由里, 前田由美, ほか. 脊髄性筋萎縮症の臨床と分子遺伝学. 東京女子医科大学雑誌 2000 ; 70 : 2-9.
- 10) Ito M, Saito K, Du J, et al. Phenotype-Genotype correlation in Japanese spinal muscular atrophy patients : Analysis of DNA and mRNA of the SMN gene. J Tokyo Wom Med Univ 2004 ; 74 : 167-78.
- 11) Rudnik-Schneborn S, Forkert R, Hahnen E, et al. Clinical spectrum and diagnostic criteria of infantile spinal muscular atrophy : Further delineation on the basis of SMN gene deletion findings. Neuropediatrics 1996 ; 27 : 8-15.

* * *

遺伝性神経筋疾患の

遺伝カウンセリング

東京女子医科大学附属遺伝子
医療センター 教授

さいとう かよこ
齋藤 加代子



疾患の遺伝に関わる相談、特に患者の家族や血縁者の妊娠や結婚に際しての相談は、従来は主治医が診療の一環として行ってきました。しかし、遺伝子医学の進歩は著しく、それらの進歩を反映した内容であり、かつ自己決定のための医学医療情報提供は心理社会的支援を必要とします。相談の域を超えた遺伝カウンセリングは主治医のみが診療の片手間に行うことは困難であります。遺伝子医学、臨床遺伝学の専門的知識を持ち、本人及び家族等の心理社会的支援を行うことができる者が専任として対応することが必要です。

さまざまな遺伝性疾患の領域において、遺伝カウンセリングでは、

- (1) 当事者が情報に基づいて決定できるように、個人やカップルに対し、選択肢や医学知識について理解を深めるために援助し、
- (2) 当事者がよく理解したうえで、その遺伝的問題に対処していくように支援します。また、
- (3) 罪の意識を取り除き、
- (4) 個人やカップルが親となることへの目標を到達できるように援助します。

日本人類遺伝学会、日本遺伝カウンセリング学会は医師に対しては2002年に「臨床遺伝専門医」制度を、非医師に対しては2005年に「認定遺伝カウンセラー」制度を制定しています。さらに、遺伝専門の看護師、臨床心理専門職、ソーシャルワーカーなどと協力をして、チーム医療として実施することが望ましいと考えられます。ここでは、東京女子医科大学附属遺伝子医療センターにおける遺伝カウンセリングの進め方を示します。

1. 遺伝カウンセリングの進め方(図1)

図1に示すように、遺伝カウンセリングを希望する場合には、電話で予約受付をします。初回の遺伝カウンセリングにおいて、患者とその家族（クライアント）は疾患に関する状況（主治医からの紹介状、患者本人の症状、経過、検査所見など）を呈示し、家族歴を述べます。ここで、家系図は遺伝カウンセリングの基本です。できるだけ詳しく、3世代は遡って情報を得ることが望ましいです。患者本人が受診した場合には、診察をします。遺伝カウンセリングにおいて、疾患の確定診断が重要であることは2008年3月号でも述べましたので参照してください。筋ジストロフィーにおいても、脊髄性筋萎縮症においても、確定診断が違っていると遺伝形式が異なり、また原因の遺伝子変異も同定できません。そして、正確な遺伝カウンセリングが困難になります。

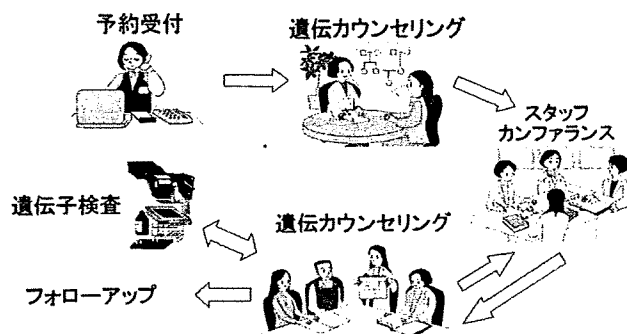


図1

2. 遺伝カウンセリングにおける情報提供

対象とする疾患は、どのような特徴を持っているか、どのように診断をするのか、診断がついたらどのようにするかなどの情報提供を行います。我々は、疾患に関する文書を渡して説明をしています。また、必要に応じて医療社会福祉に関する情報提供またはソーシャルワーカーの紹介をします。

遺伝子検査においては、実施前の十分なインフォームドコンセントを行います。本人の遺伝子検査により確定診断がつき、治療の方針が決まります。一方で、遺伝子変異が明らかになったことは家族もその変異を共有することにもなり得ます。そのため、起こり得ることを予測したり、検査の意義を説明したりすることで、心の準備をしてもらう必要があります。それらを理解した時点で、自己決定に基づいた同意を得る、さらに結果が出た後は、フォローアップし、心のケアをするといった心理社会的支援が大事になってきます。

3. 遺伝カウンセリングの事例（個人

が特定されないように一部変えてあります）

1) 筋強直性ジストロフィー（図2-A）

60歳代の男性A氏が手を握ると開かないこと、歩き始めの一步が出にくい事で、ある病院の神経内科を受診しました。症状と筋電図から筋強直性ジストロフィーと診断され、確定診断のために勧められて、その病院で遺伝子検査を受けました。A氏には、25歳の娘が1人います。この病気は常染色体優性遺伝を示すので、子は50%の確率で罹患します。父親から子への遺伝では症状が強くないことが多いのですが、母親から子へは表現促進現象といって、症状が重くなります。このA氏の場合、娘に遺伝をしているとしても、自分と同じ50歳くらいの発病で、症状も重くなりません。しかし、娘の子供は、生まれたときから先天性筋強直性ジストロフィーになり得ます。この方が検査を受けた施設では、娘への遺伝の可能性については何も触れられず、娘の子供にどういったことが起こり得るかについても何の説明もないまま、遺伝子検査を勧められ、受けました。検査を受けた後、自分でインターネットなどを調べ、

図2-A

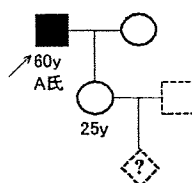


図2-B

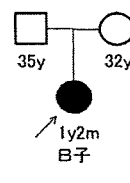


図2-C

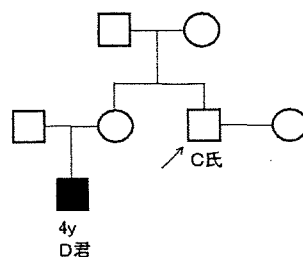


図2

「孫が重症の先天型になるかもしれない。なぜ、自分はよく考えずに、この検査を受けてしまったんだろう、娘にどう説明すればいいのか」と悩み、A氏は妻と共に当センターへ遺伝カウンセリングに来られました。

本来ならば、検査を受ける前に自分および家族にとっての検査の意味を考えることが必要です。妻や娘と話し合うことも必要になります。A氏本人だけの問題ではないのです。

遺伝カウンセリングは、次のようにしました。

- (1) 医学的な情報提供：筋強直性ジストロフィーとはどのような病気か？ その遺伝形式は？ 遺伝子は？ 遺伝子検査はどのようにするのか？ 遺伝子検査の結果の意味は？ などの情報を提供します。
- (2) 臨床心理士がA氏および妻と面接：2人の気持ちを聞き、個別にも面接します。娘との親子の関係なども理解できます。
- (3) 臨床遺伝専門医と臨床心理士が、再度、夫婦と面接をして、2人の考えを聞きます。

このように遺伝カウンセリングとして面接を重ねることによって、A氏は、夫婦でよく話し合う機会ができ、自身で結論を導き出すことができました。夫婦で娘に遺伝子検査の結果を話し、娘自身も当センターに受診をして遺伝カウンセリングを受けることとなりました。

2) 福山型筋ジストロフィー(FCMD) (図2-B)

35歳と32歳の夫婦の長女B子ちゃん（1歳2カ月）は5か月になっても頭がすわらず、1歳で、お座りができるようになりましたが、立たせても足で支えられません。1か月前に38℃の発熱で全身けいれんもありました。頭のMRI検査で異常があるとのことで、福山型筋ジストロフィー(FCMD)が疑われ、某大学