

遺伝カウンセリング: HSAN IV は常染色体劣性の遺伝形式をとる。片親性ダイソミーが報告されている。保因者であることが判明している両親の子供の場合、25%の確率で本症を発症し、50%の確率で無症候性の保因者となる。子供が本症を発症せず、保因者にもならない確率は25%である。家族内で疾患の原因となる変異が同定された場合、本症のリスクを有する家族の保因者検査およびリスクの高い妊婦の出産前検査を実施することが可能である。

## 診断

### 臨床診断

遺伝性感覚・自律神経性ニューロパチーIV型[HSAN IV; 先天性無痛無汗症(CIPA)としても知られている]は、以下の事項の確認により臨床的に診断される:

- 痛覚と温度覚に影響を及ぼす重篤な感覚消失
  - 疼痛刺激(針による刺激; アキレス腱、睾丸、茎状突起・乳様突起、上眼窩縁への強い圧力)に対する反応の欠如
  - 高温と低温に対する知覚の低下については、温度覚に関する標準化された検査法を用いた定量評価、または熱傷に気付かなかったという病歴
- リン酸ヒスタミンの皮内注射後における軸索紅斑反応の欠如。通常、0.1 mL のリン酸ヒスタミン溶液(1/10000 希釈溶液または濃度 0.275 mg/mL のリン酸ヒスタミン溶液)を皮内注射すると、初期局所領域に紅斑が出現し、さらに3~5分以内には、辺縁不整の広範な紅斑に囲まれた膨疹が中心部に認められる。HSAN の場合、膨疹周囲の辺縁は鮮明である。

注: (1)ヒスタミン試験は迅速、比較的経済的、高感度である。(2)ヒスタミン試験のみを実施しても、各種の HSAN 型を識別することはできない;ただし、他の臨床所見を考慮すれば、ヒスタミン試験は患者を分類するのに有用である。

- 発汗消失。発汗を調節する節後交感神経コリン作動性経路の異常は、以下の試験で同定することが可能である：
  - 定量的軸索反射性発汗試験(QSART)。本試験では、一定の陽極電流(2 mA)を用いて皮膚を介してイオン導入されたアセチルコリン(Ach)が、エクリン汗腺による発汗を惹起し、節後交感神経発汗刺激性軸索を活性化する。軸索反射仲介による発汗反応は、湿度計と分泌型の汗腺細胞の検出によって定量される。
  - 交感神経性皮膚反応(SSR)。汗腺および隣接する表皮組織の一時的な電気活動によるSSRは、交感神経汗腺運動線維、すなわち節前 B 神経線維と節後無髄 C 神経線維の興奮および連続放電を惹起する刺激によって誘発される。このような刺激として、電気刺激、聴覚刺激、吸気性の息切れが挙げられる。通常、SSR は手背と足背から同時に記録される。

重篤な学習障害と認知障害の発生頻度は高い[Indo 2002]が、全ての患者に認められるわけではない [Ohto et al 2004; Oddoux et al, 発表予定]。

## 検査

### 組織病理学的検査

- 皮膚生検。表皮におけるエクリン汗腺神経支配と小神経線維の欠損
- 腓腹神経生検。大径神経線維の数は正常であるが、有髄小径線維と無髄小径線維の数は減少している

### 分子遺伝学的検査

遺伝子。 *NTRK1* (*TRKA*)は、HSAN IV との関連性が知られている唯一の遺伝子であり[[Indo et al 1996](#)]、正確に分類された全ての HSAN IV 症例に共通している。

#### 臨床的検査

- 遺伝子配列の解析。 *NTRK1* のコーディング領域および隣接するイントロン領域の配列を決定することにより、疾患を引き起こす変異の 90%以上を検出することが可能である [[Oddoux et al, 発表予定](#)]。この推定は、HSAN IV の臨床診断基準を満たしていた患者、あるいは臨床型の特徴はオーバーラップしていたが、HSAN IV 症例として分類されなかった患者を含む約 75 名の配列解析の結果に基づいている。
- *NTRK1* の遺伝子座の連鎖解析が実際に応用され成功している[[Shatzky et al 2000](#)];しかしながら、連鎖解析は慎重に使用しなければならない。  
[International HapMap Consortium \(国際 HapMap コンソーシアム\)](#) [[2003](#)] のデータでは、遺伝子が組み換えを起こしやすい部位に位置付けられていることが判明しており、不確実な結果あるいは不正確な結果の確率が予想をはるかに上回っている。

本症の分子遺伝学的検査について、[表 1](#)に要約した。

表 1. 遺伝性感覚・自律神経性ニューロパチーIV型で使用される分子遺伝学的検査

遺伝子記号	検査法	検出される変異	検査法による変異検出頻度 <sup>1</sup>	検査の利用性
<i>NTRK1</i>	配列解析	配列変化 <sup>2,3</sup>	>99%	臨床 <b>Testing</b>

1. 痛覚と温度覚の障害ならびに無汗を呈する患者の場合。

2. イスラエル・ベドウィン系の患者では、p.Pro621SerfsX12 の変異が 89%を占めている [Shatzky et al 2000]。

3. 日本人の患者では、p.Arg554GlyfsX104 の変異が 50%以上、p.Phe284TrpfsX36 の変異が 13%、p.Asp674Tyr の変異が 10%を占めている[Indo 2001]。

検査結果の解釈。配列解析結果を解釈する際に考慮しなければならない問題については、[here\(ここ\)](#)をクリックして頂きたい。

## 検査手順

発端者の診断は、主に痛覚・温度覚の障害および無汗症の臨床所見によって下される。診断は分子遺伝学的検査によって確認される[Indo 2001, Indo 2002]。

リスクのある親族の保因者診断には、家系内の疾患を引き起こす変異を事前に同定することが必要である。

注: 本症が稀であること、未知の臨床的意義を有する変異を検出する確率について考慮すると、保因者の配偶者が HSAN IV の家族歴をもたない場合、この配偶者の完全な遺伝子配列解析を実施することは推奨されない。

リスクを有する妊婦を対象とした出産前診断については、家系内の疾患を引き起こす変異を事前に同定することが必要である[Oddoux et al, 発表予定]。

## 遺伝学的に関連する疾患

個々の遺伝性感覚・自律神経性ニューロパチー(HSANs)を分類するために使用されている臨床診断基準についての議論から、*NTRK1* の変異が HSAN V とも関連している可能性が示唆されている [Houlden et al 2001]。

HSAN V と診断された少年が、*NTRK1* 変異のホモ接合体であったという所見から、HSAN IV と HSAN V が対立遺伝子疾患である可能性が示唆される[Houlden et al 2001];しかしながら、他に同様の症例は報告されていない。HSAN V に罹患しているも *NTRK1* の変異がない小児が報告されていることから、一部の患者では、他の単一の遺伝子あるいは他の複数の遺伝子が疾患を引き起こしている可能性が示唆される[Toscano et al 2002]。

*NTRK1* と *TPM3*、*TPR*、*TFG* のいずれかの間における遺伝子再配列の結果として発生する構成的なチロシンキナーゼ活性を引き起こす体細胞機能獲得型変異は、甲状腺乳頭癌において報告されている[Greco et al 2004, DeLellis 2006]。 *NTRK1* の構成的活性化は、神経芽細胞腫におけるスプライス変異の発現パターンの変化の結果として検出され[Tacconelli et al 2004]、乳癌および前立腺癌では、神経成長因子による自己分泌刺激の誘導で検出される[Djakiew et al 1991, Dolle et al 2004]。

## 臨床像

### 自然経過

遺伝性感覚・自律神経性ニューロパチーIV型(HSAN IV)に特徴的な痛覚と温度覚に影響を及ぼす重篤な感覚消失と発汗障害は、小児の定期予防接種として実施される注射等の疼痛刺激に対して適切に反応しないことで小児期から明らかである。発汗は、正常な体温維持に重要な役割を果たすため、高温環境条件下では、発汗しないことによって体温調節が障害され、発熱エピソードを繰り返しやすくなる [Loewenthal et al 2005]。新生児における異常高熱が、本症の最初の徴候となる可能性がある。

疼痛知覚が低下しない領域はなく、脳神経および内臓感覚にも影響が及ぶ[Yagev et al 1999, Shorer et al 2001]。自傷行為は一般的に認められる。軟部組織(舌、口唇、頬粘膜)の咬傷や瘢痕をはじめとする口腔内の自傷はとくに一般的である。乳児の口腔内の自傷で特徴的なのは舌潰瘍である。多くの乳児患者は、最初の切歯萌出時から指先を噛み始める。

X線写真で、反復する骨折、関節変形、関節脱臼、骨髄炎、虚血性壊死、先端骨溶解(acro-osteolysis)の所見が認められる[Schulman et al 2001]。骨折は治療が遅延し、とくに体重を支える大関節は外傷を繰り返し、シャルコー関節(神経障害性関節症)に至る可能性が高い。骨髄炎も頻発する。

無汗症は、体幹と上肢では本疾患の100%に認められるが、他の身体領域では症状が多様である[Ismail et al 1998, Axelrod 2002]。

通常、皮膚は乾燥し、手掌は苔癬化している；爪は栄養障害を呈している；頭皮は乏毛状態を示す。

一般に、言語は明確である。出生後の数年間には、低緊張が高頻度で認められるが、成長と共に筋力と筋緊張が正常化する；腱反射は正常である[Axelrod 2002]。概念的思考と抽象的な論理における欠陥が明らかである。大多数の患者に重篤な学習障害が認められるため、一部の研究者は、HSAN IV型が認知障害によって特徴付けられると述べている[Indo 2002]。

多動と情緒不安定が一般的に認められる；患者の約50%に激しい怒りがみられる。

患者の大多数が、涙液の基礎分泌量の低下によって点状表層角膜症に至り、角膜潰瘍と角膜感染が発生しやすい状態となっている[Yagev et al 1999, Amano et al 2006]。

その他の自律神経性変化は軽度であるか、観察されない：

- 過剰流出または感情的な流涙は正常である。
- 代償性頻脈を伴う起立性低血圧が認められる場合があるが、突発性高血圧は観察されない。したがって、HSAN IVにおける血圧の異常は、交感神経機能障害というよりも、廃用性委縮あるいは体力減退に伴う症状であることが示唆される[Axelrod 2002]。
- 消化器の運動障害は軽度であるか、観察されない。
- 嘔吐は本症の特徴ではない。
- 周期的クリーゼは発生しない。
- 低酸素血症および高炭酸ガス血症に対する非感受性は認められていない。

一部の患者において、副腎機能の低下およびブドウ糖負荷に対する初期インスリン反応の異常が観察されている[Toscano et al 2000, Schreiber et al 2005]。

各機能の予後は、発現の程度および二次的な臨床障害をコントロールする能力によって決定される。

### 神経生理学検査

- 電気刺激や機械刺激による運動・感覚神経伝導速度の測定など従来の電気生理学的検査は、一般に正常で、これは体性感覚誘発電位、視覚誘発電位、脳幹誘発電位についても同様である[Shatzky et al 2000, Shorer et al 2001]。
- 微小神経電図法により、低閾値の機械受容器に接続する A-ベータ感覚線維からの神経活動を示すことが可能である;しかしながら、疼痛と皮膚の交感神経 C 線維の神経活動は欠如している[Indo 2002]。
- 正常対照において耐え難い疼痛を惹起する神経内電気刺激が疼痛感覚を誘発することはない。

神経病理学検査により、腓腹神経および橈骨神経の皮枝を含む感覚神経内の無髄線維数と小径有髄線維数の減少を証明することが可能である[Swanson et al 1965, Goebel et al 1980, Itoh et al 1986]。

### 皮膚の検査

- 組織検査により、汗腺、皮脂腺、毛包が正常であることが証明される。
- 渡銀染色の光学顕微鏡検査により、皮膚神経の数と外観が正常であることが示される。
- 電子顕微鏡検査により、無髄汗腺運動線維の喪失を伴うエクリン汗腺の神経支配の欠如が明らかにされる。この所見から、無汗症が説明付けられるものと思われる[Langer et al 1981]。
- 免疫組織化学検査により、皮膚と汗腺の神経支配の欠損が証明される。皮膚における C 線維と A-デルタ線維の欠如は、腓腹神経生検における無髄線維と小径有髄線維の喪失と一致し[Nolano et al 2000]、無汗症に加えて疼痛に対する非感受性の形態学的根拠を提供している。また、Nolano et al [2000] は、血管および立毛筋に至る真皮線維のほぼ完全な欠損についても報告している。

無汗症は、おそらく、胸腰部の交感神経性流出からの神経細胞供給の減少に起因するものと考えられる。

剖検により、後根神経節における小型ニューロンの欠損、後根における小線維の欠如、リッサウアー一路の欠損、小線維の欠乏を伴う三叉神経脊髄路のサイズの縮小が証明される[Swanson 1963, Swanson et al 1965]。これらの所見は、一般に、痛覚と温度覚に関与すると考えられている一次求心性系統のほぼ完全な欠損を示している。

## 遺伝子型と臨床型の関連

遺伝子機能を阻害するような同一変異を2個有している患者の間でも、その発現型は多様で幅が認められる[Shatzky et al 2000]ことから、他の遺伝要因や環境要因との相互作用が表現型に寄与している可能性が示唆される。

変異は、タンパク質の細胞内ドメインまたは細胞外ドメインをコードする遺伝子部分に発生し、発現の多様性にさらなる影響を及ぼす可能性がある。複合ヘテロ接合体の患者(2つの異なる異常な *NTRK1* 対立遺伝子が、対をなす染色体上に1つずつ存在する患者)では、通常とは異なる軽微な発現が確認される場合がある[Ohto et al 2004; Oddoux et al, 発表予定]。対立遺伝子の1つが、タンパク質のカルボキシ末端において、遺伝子をコードする部分におけるミスセンス変異である場合、軽微な表現型が観察される。このことから、タンパク質のカルボキシ末端と相互作用するシグナル伝達経路の一部に組織特異性が認められ、この対立遺伝子が、全てではないとしても一部の組織内で機能し、これによって、さらに軽微な発現に至る可能性が示唆される。

## 頻度

HSAN IV の発生頻度は HSAN の中で第2位であり、世界各国で報告されている。

HSAN IV は、日本人とイスラエル・ベドウィン系の人々を除き、大多数の民族において非常に稀な疾患である。日本人とイスラエル・ベドウィン系の人々では、比較的頻度の高い創始者変異が報告されている[Miura et al 2000, Shatzky et al 2000, Indo 2001]:

- 3つの変異(p.Arg554GlyfsX104, p.Phe284TrpfsX36, p.Asp674Tyr)が日本人の HSAN IV 対立遺伝子の約70%を占めている。



- イスラエル・ベドウィン系の人々では、p.Pro621SerfsX12 が HSAN IV 対立遺伝子の 89%を占めている[Shatzky et al 2000, Indo 2001]。

報告症例の半数は、近親婚の両親の間に生まれた子供であった[Axelrod 2002, Indo 2002]。

特異的保因者頻度に関するデータは報告されていない。

## 鑑別診断

本セクションでは障害の遺伝子検査に言及するが、その利用に関する最新情報については、[GeneTests Laboratory Directory](#) を参照して頂きたい。—ED

**遺伝性感覚・自律神経性ニューロパチー(HSANs)**。HSAN IV は、HSANs とよばれる疾患群に属している[Hilz 2002]。5 つのタイプの HSAN が確認されている。HSAN IV は、広範な無汗症と関連する唯一の HSAN である。

**遺伝性感覚性ニューロパチーI 型 (HSAN I)** は、初期の著明な感覚消失と後期の明確な感覚現象(感覚異常、特徴的な「電撃」痛あるいは「うずくような」痛み)によって識別される遺伝性運動感覚性ニューロパチーの軸索型である。感覚の消失によって損傷を負っても痛みを感じない可能性があり、損傷が放置されると治癒が遅延し、遠位部の切断が必要な骨髄炎に至る場合がある。通常、HSAN I は、進行性の感音性難聴と関連している。全ての進行症例において運動障害が認められ、重篤な障害となる可能性がある。20 歳以降の患者では、遠位筋からはじまる萎縮および筋力低下が近位筋にまでおよび、後年には移動に車椅子が必要となる可能性がある。時に、手足の大量発汗が報告され、瞳孔異常の患者はほとんど存在しない;自律神経障害の内臓徴候は認められない。遺伝は常染色体優性である。明確な家族歴を有する人々の約 90% および孤発症例(家系内で単一の症例)の約 10%において、*SPTLC1* の変異が同定されている。

**遺伝性感覚性ニューロパチーII 型(HSAN II) (Morvan 病;アクロジストロフィーニューロパチー)**。症状は、乳児期または幼児期に発生する。患者には末端無汗症;潰瘍、爪周囲炎、ひょう疽、あるいはその他の手指や足趾の栄養性変化;その他の自律神経機能障害(緊張性瞳孔、口腔運動失調、消化器の運動障害による便秘、膀胱機能障害、間欠熱、知覚障害、低緊張、無呼吸)が認められる。認識されない損傷や神

経障害性関節症(シャルコー関節)が発生する。腱反射の低下や消失を除き、全身の神経学的検査は正常である。遺伝は常染色体劣性である。

**HSAN III 型(家族性自律神経失調症; FD)**は、小径有髄ニューロンと無髄ニューロンに影響を及ぼす発達障害であり、本障害の結果として感覚障害や自律神経機能障害に至る。症状は出生時から存在しており、哺乳力低下と低緊張が初期徴候である。感覚機能障害は痛覚と温度覚に影響を及ぼすが、HSAN IVほど重篤な影響を及ぼすわけではなく、手足には障害がない。自律神経障害の結果として、感情的な流涙の欠如、口腔運動失調、起立性低血圧と突発性高血圧を伴う心血管不安定性が発生する。患者は、悪心を伴う周期性嘔吐、嘔気、流涎過多、喀痰分泌過多、高血圧、頻脈、皮膚のまだら縞様の紅斑を呈するケースが多い。臨床診断基準として、流涙の欠損、深部腱反射の消失、舌の茸状乳頭の欠損が挙げられる。遺伝は常染色体劣性である。FDは *IKBKAP* (RefSeq [NM\\_003640.3](#))の変異によって発生するが、最も一般的なものは、イントロン 20 (c.2204+6T>C) における組織特異性ミスプライシング変異である [Anderson et al 2001, Slauchaupt et al 2001]。患者の 99%以上がアッシュケナージ系ユダヤ人であり、c.2204+6T>C 変異のホモ接合体である。

**HSAN IV** は遺伝性感覚・自律神経性ニューロパチーIV型またはCIPAであり、今回の *GeneReview* のテーマである。

**HSAN V** は痛覚の選択的消失によって特徴付けられる、触知刺激、振動刺激、熱刺激に対する反応は正常である。その他の神経学的検査は正常である。スウェーデンの大家系で血族婚の両親に生まれ、HSAN Vの重篤な症状を呈する小児3名は、*NGFB* の変異を有するホモ接合体であった [Einarsdottir et al 2004]。遺伝は常染色体劣性である。

## 臨床的マネージメント

### 最初の診断に続いて行う評価

遺伝性感覚・自律神経性ニューロパチーIV型(HSAN IV)と診断された患者における疾患の罹患範囲を確立するため、下記の評価を実施することが望ましい:

- 四肢と荷重関節のX線検査

- 角結膜炎を検出するための眼科検査
- 歯科検査

## 症状に対する治療

本疾患の治療は支持療法の持続であり、治療は次の方向で進められる：(1)重篤／重度の変形を引き起こす可能性のある自傷および整形外科領域の問題の発生を防止すること、(2)異常高熱を抑制すること。支援を提供し、乳児期および初期幼児期に発見された行動遅滞、発達遅滞、運動遅滞に対する治療を推進することが重要である。また、学齢期の小児や思春期の青少年には教育支援や社会支援を提供することも重要である。

異常高熱。体温の急激な上昇には、アセトアミノフェンおよび／またはイブプロフェンの使用が有効であり、水浴または冷却用ブランケットで覆うことによって直接体温を低下させることも可能である[[Axelrod 2002](#)]。

### 整形外科領域

- 未認識の損傷の初期徴候について、慎重な評価を毎日実施することが重要である。
- 荷重関節の損傷を防止するため、足関節に装具が必要となる場合がある。
- 術後期間には、偶発的な骨折を回避するため、十分な鎮静が必要である。

自傷。一部の小児の場合、摩擦やかむことで発生する舌や口唇の自傷を防止するため、歯を平滑化するか抜歯する必要がある[[Bodner et al 2002](#)]。

歯。自分で抜歯した結果、あるいは損傷を回避するために予防的に抜歯した結果として、一部の歯が欠損している患者は多い。HSAN IV 患者の場合、早期診断と特異的な歯科ケアが、指先をかむことや口腔顔面症状の防止に有効である[[Bodner et al 2002](#)]。乳歯の萌出直後に始まる指先をかむ行為に対処する場合、指の自己切断等の最悪の事態に至るのを防止するため、歯の先端部の平滑化あるいは抜歯さえも必要となる[[Bodner et al 2002](#)]。(訳注：日本では咬傷を予防する目的で保護プレートを装着し、抜歯を避ける治療法も行われている)

眼。神経栄養性角膜炎はベースラインの水分の減少と角膜感覚鈍麻が併発して引き起こされる頻度の高い合併症であり、瞬目反射および角膜の最適な湿潤が障害される結果となる。治療法として、瞼板縫合術、角膜パッチ移植、角膜形成術、強膜保護コンタクトレンズの装着が挙げられる[Yagev et al 1999]。

行動。とくに易刺激性、多動、衝動性、表出行動は、年齢と共に改善する。抗精神病薬および／または注意欠陥多動性障害(ADHD)治療薬による薬物療法と行動療法を併用することは有効であると思われる。

## 二次病変の予防

周術期は、体温を慎重にモニタリングすることが必要である；患者に保温用ブランケットを用いてはならない。

筋弛緩薬の使用が問題となることはなく、悪性異常高熱とHSANが関連していないことを理解しておく必要がある[Tomioka et al 2002]。

## 経過観察

HSAN IV患者は、総合的ケア、および最適なケアに必要な多様なサブスペシャリティ間の情報交換を推進している医療機関で毎年経過観察を受けるべきである。臨床の専門家としては、眼科医、歯科医、整形外科医が必須である。

## 回避すべき薬剤／環境

- 高温乾燥気候
- 跳躍または運動量の多い活動およびスポーツ
- 術後期間中の不適切な鎮静。末梢痛覚神経線維数の減少は、疼痛を意識的に認知する結果に至るには不適切であるが、疼痛に対する無意識の生理学的反応を誘発するには十分であるかもしれない。したがって、術後期間中に頻脈や高血圧が発生した場合、鎮痛が不適切である可能性を考慮しなければならない。

## リスクのある親族の検査

特定の家系に疾患を引き起こす変異が判明した場合、分子遺伝学的検査を用いてリスクを有する乳児を評価し、本症の患者のモニタリングを行い、高体温および予想される合併症(熱性けいれん等)を回避する。

遺伝カウンセリングの目的でリスクを有する血縁者の検査に関する問題を検討する場合、[Genetic Counseling](#)(遺伝カウンセリング)の項目を参照して頂きたい。

## 研究中の治療法

広範囲にわたる疾患及び病態に関する臨床試験の情報の入手を希望する場合には、[ClinicalTrials.gov](#)(臨床試験関連サイト)にアクセスして検索して頂きたい。注:本症についての臨床試験は実施されていない可能性がある。

## その他

遺伝学の専門家が所属する遺伝クリニックでは、自然歴、治療、遺伝形式、他の家族に対する遺伝リスク、利用可能な消費者向け資料に関する情報を患者個人や家族に提供している。[GeneTests Clinic Directory](#)(GeneTests 臨床ガイド)を参照して頂きたい。

本症を対象とする疾患特異的および／または包括的支援組織に関しては、[Consumer Resources](#)(消費者用資料)を参照して頂きたい。これらの組織は、個人や家族に対して情報、支援、他の患者との交流の機会を提供するために設立されている。

## 遺伝カウンセリング

「遺伝カウンセリングは個人や家族に対して遺伝性疾患の本質、遺伝、健康上の影響などの情報を提供し、彼らが医療上あるいは個人的な決断を下すのを援助するプロセスである。以下の項目では遺伝的なリスク評価や家族の遺伝学的状況を明らかにするための家族歴の評価、遺伝子検査について論じる。この項は個々の当事者が直面しうる個人的あるいは文化的な問題に言及しようと意図するものではないし、遺伝専門家へのコンサルトの代用となるものでもない。」

## 遺伝形式

遺伝性感覚・自律神経性ニューロパチーIV型(HSAN IV)は常染色体劣性で遺伝する。

## 患者家族のリスク

### 発端者の両親

- 患児の両親は絶対的なヘテロ接合体であることから、*NTRK1*の疾患を引き起こす変異の単一コピーを保有している。
- ヘテロ接合体(保因者)は無症状である。

### 発端者の同胞

- 常染色体劣性遺伝が証明されている家族では、受胎時において、患者の同胞のそれぞれが、25%の確率で発症し、50%の確率で無症状保因者となり、25%の確率で発症せず、保因者にもならない。
- リスクを有する同胞が発症していないことが判明した場合、この同胞が保因者であるリスクは2/3である。
- 片親ダイソミー(UPD)は、2例報告されている[Miura et al 2000, Indo et al 2001]。発端者がUPDの結果としてHSAN IVに罹患している場合、同胞のリスクが一般集団のリスクを上回ることはない。
- ヘテロ接合体(保因者)は無症状である。

### 発端者の子

- HSAN IV患者の子供は、*NTRK1*の疾患を引き起こす変異のために絶対的ヘテロ接合体(保因者)である。
- HSAN IV患者の配偶者が*NTRK1*の疾患を引き起こす変異の保因者であるリスクは非常に低い。

発端者の他の家族。発端者の両親の同胞については、それぞれが50%のリスクで保因者である可能性がある。

## 保因者診断

家系内で疾患を引き起こす変異が同定された場合、保因者検査を実施してリスクを有する親族を検出することが可能である。既知の保因者の配偶者を対象とする保因者検査については、日本人またはイスラエル・ベドウィン系の人々の場合に考慮しなければならない。しかしながら、他の民族において本症が稀であること、未知の臨床的意義を有する変異体を検出する確率について考慮すると、保因者の配偶者が HSAN IV の家族歴をもたない場合、この配偶者の完全な遺伝子配列解析を実施することは推奨されていない。

日本人あるいはイスラエル・ベドウィン系の人々を除き、この稀な遺伝性疾患についての集団スクリーニングを実施することは適切ではない。

## 遺伝カウンセリングに関連した問題

早期診断と治療の目的でリスクを有する親族の検査について検討する際には、「臨床的マネジメント」の項目の [Testing of Relatives at Risk](#) (リスクのある親族の検査) を参考にしていきたい。

### 家族計画

- 遺伝学的リスク評価や出生前検査の可否などについての議論は妊娠前に行うのが望ましい。
- 保因者の若年成人あるいは保因者のリスクを有する若年成人には、遺伝カウンセリング(子供に対して予想されるリスクの検討および生殖に関する選択肢の検討を含む)を提供することが適切である。

DNA バンクは主に白血球から調製した DNA を将来利用することを想定して保存しておくものである。検査技術や遺伝子、変異、あるいは疾患に対するわれわれの理解が将来さらに進歩すると考えられるので、DNA 保存が考慮される。DNA バンクは特に分子遺伝学的検査の感度が 100% でないような状況においてはことに重要である。DNA バンク・サービスを提供している検査機関のリストについては、[Testing](#) を参照して頂きたい。

## 出生前診断

### 出生前診断

リスクのある妊娠について出生前診断が技術的に可能である。DNA は胎生 16-18 週に採取した羊水中細胞や 10-12 週\*に採取した絨毛から調製する。成人発症型疾患の出生前診断の

希望に対しては注意深い遺伝カウンセリングを必要とする。出生前診断を行う以前に、罹患している家族において病因となる遺伝子変異が同定されている必要がある。

\* 胎生週数は最終月経の開始日あるいは超音波検査による測定に基づいて計算される。  
訳注：日本では本症に対する出生前診断は行われていない。

疾患を引き起こす変異が同定された家族の場合、着床前診断(PGD)を利用することが可能である。PGDを提供している検査機関については、**Testing**を参照して頂きたい。



