



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かりに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い、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 歳の子どもの臨床症状をみとめないばあいの 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の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

- 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.
- 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>.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Cannella M, Simonelli M, D'Alessio C, et al. Presymptomatic tests in Huntington's disease and dominant ataxias. *Neurol Sci* 2001;22:55-56.
- 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>, Kunihiko 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>2)5)</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

## SHORT COMMUNICATION

# Follow-up nationwide survey on predictive genetic testing for late-onset hereditary neurological diseases in Japan

Keiko Tanaka<sup>1</sup>, Yoshiki Sekijima<sup>2,3</sup>, Kunihiro Yoshida<sup>4</sup>, Mariko Tamai<sup>2</sup>, Tomoki Kosho<sup>2</sup>, Akihiro Sakurai<sup>1</sup>, Keiko Wakui<sup>1</sup>, Shu-ichi Ikeda<sup>3</sup> and Yoshimitsu Fukushima<sup>1,2</sup>

A follow-up nationwide survey on predictive genetic testing for late-onset neurological diseases in Japan was conducted. A questionnaire was sent to 89 institutional members of the Japan's National Liaison Council for Clinical Sections of Medical Genetics, and was returned by 60 (67.4%). A total of 301 clients with an interest in predictive testing were accumulated from April 2006 to March 2011. The greatest interest was shown for spinocerebellar degeneration (SCD,  $n = 110$ ), followed by myotonic dystrophy type 1 (DM1,  $n = 69$ ), Huntington's disease (HD,  $n = 52$ ) and familial amyloid polyneuropathy (FAP,  $n = 35$ ). The ratios of clients who actually underwent predictive testing were: SCD, 21.8%; DM1, 39.1%; HD, 26.9%; and FAP, 74.3%, indicating that predictive testing was conducted very cautiously for untreatable neurological diseases in Japan. Clinical geneticists were predominantly involved in genetic counseling, whereas the participation of non-medical doctor (non-MD) staff, including nurses, clinical psychologists and genetic counselors, was not common. Lack of non-MD counseling staff was one of the most serious issues in conducting predictive testing, which has not been improved since the previous survey performed in 2006. Institutional arrangements, such as revision of medical insurance system regarding genetic testing and counseling, might be necessary to resolve this issue.

*Journal of Human Genetics* (2013) 0, 000–000. doi:10.1038/jhg.2013.34

**Keywords:** clinical geneticist; clinical psychologist; genetic counseling; genetic counselor; hereditary neurological diseases; predictive genetic testing

## INTRODUCTION

In recent years, clinical sections of medical genetics and genetic counseling have been set up all over Japan. At present, there are 99 institutions, including all 80 university hospitals, with genetic counseling departments that have become members of the Japan's National Liaison Council for Clinical Sections of Medical Genetics (JNLCCSMG). The JNLCCSMG was established in 2003 for the purpose of cooperation between clinical sections of medical genetics in university hospitals and other core medical institutions (<http://www.idenshiiryoubumon.org>).

Predictive genetic testing is a matter of great concern for at-risk relatives of patients with late-onset hereditary neurological diseases, and is one of the most controversial topics in clinical genetics. In 2006, we performed the first nationwide survey on this issue in Japan;<sup>1</sup> however, little is known about the global situations and problems regarding predictive testing after 2006. Here we report the results of a follow-up nationwide survey on predictive genetic testing for late-onset hereditary neurological diseases in Japan.

## MATERIALS AND METHODS

A questionnaire was sent to 89 institutional members of the JNLCCSMG (all institutional members of the JNLCCSMG on 15 August 2011). The questionnaire contained seven questions as shown in Table 1. The chief person responsible for the genetic counseling department in each hospital was asked to fill out the questionnaire. This study was approved by the Ethical Committee of Shinshu University School of Medicine.

## RESULTS

The questionnaire was returned by 67.4% ( $n = 60$ ) of the hospitals surveyed. Of the 60 hospitals, 41 (68.3%) had clients with an interest in predictive testing for late-onset neurological diseases during the period from April 2006 to March 2011 (Table 1, Q1). Attitudes toward predictive testing for neurological diseases in each hospital were as follows: 22 (36.7%) hospitals provide both genetic counseling and testing, 30 (50%) hospitals provide genetic counseling only and 8 (13.3%) hospitals do not provide genetic counseling or testing (Table 1, Q2).

<sup>1</sup>Department of Medical Genetics, Shinshu University School of Medicine, Matsumoto, Japan; <sup>2</sup>Division of Clinical and Molecular Genetics, Shinshu University School of Medicine, Matsumoto, Japan; <sup>3</sup>Department of Medicine (Neurology and Rheumatology), Shinshu University School of Medicine, Matsumoto, Japan and <sup>4</sup>Department of Brain Disease Research, Shinshu University School of Medicine, Matsumoto, Japan  
Correspondence: Dr Y Sekijima, Division of Clinical and Molecular Genetics, Shinshu University School of Medicine, 3-1-1 Asahi, Matsumoto 390-8621, Japan.  
E-mail: sekijima@shinshu-u.ac.jp

Received 6 December 2012; revised 3 April 2013; accepted 11 April 2013

**Table 1 Questionnaire and results regarding predictive genetic testing for hereditary late-onset neurological diseases**

Q1 Have you had clients who visited your hospital with an interest in or requesting predictive genetic testing for late-onset neurological diseases during the period from April 2006 to March 2011? (total responding = 60)					
Yes					41
No					19
Q2 Does your hospital provide genetic counseling and/or testing for late-onset neurological diseases? (total responding = 60)					
Provides both genetic counseling and testing					22
Provides genetic counseling only					30
Does not provide genetic counseling or testing					8
Q3 What kinds of diseases were your clients interested in? Please indicate the numbers of families, clients, predictive tests performed and positive for disease-causing mutations for each disease (total responding = 41)					
Disease	Number of hospitals	Number of families	Number of clients	Predictive tests performed	Positive for disease-causing mutations
Spinocerebellar degeneration	29	97	110	24 (21.8%)	8
Myotonic dystrophy type 1	21	59	69	27 (39.1%)	15
Huntington's disease	22	46	52	14 (26.9%)	6
Familial amyloid polyneuropathy	7	24	35	26 (74.3%)	10
Amyotrophic lateral sclerosis	7	10	12	0 (0%)	0
Spinal and bulbar muscular atrophy	6	9	9	0 (0%)	0
Alzheimer's disease	3	4	4	1 (25%)	1
Facioscapulohumeral muscular dystrophy	2	4	4	0 (0%)	0
Parkinson's disease	1	1	3	0 (0%)	0
Adrenoleukodystrophy	1	1	1	1 (100%)	0
Frontotemporal dementia and parkinsonism	1	1	1	0 (0%)	0
Unknown	1	1	1	0 (0%)	0
Q4 How much did the following professions contribute to the counseling sessions of such clients? Please select the most appropriate percentage among the following: a: 0%, b: 0–25%, c: 25–50%, d: 50–75% and e: 75–100% ('0%' indicates no participation and '100%' indicates full-time participation in the counseling sessions) (total responding = 48)					
	0%	0–25%	25–50%	50–75%	75–100%
Clinical geneticist <sup>a</sup>	2	4	4	9	29
Neurologist	16	14	5	4	9
Psychiatrist	40	8	0	0	0
Nurse	28	9	3	2	6
Clinical psychologist	32	6	3	2	5
Genetic counselor <sup>b</sup>	44	2	0	0	2
Q5 What is the reason for being unable to provide genetic counseling and/or testing? (multiple answers allowed) (total responding = 35)					
Insufficiency of genetic counseling system in the hospital (go to Q6)					28
No clients interested in or requesting predictive genetic testing for neurological diseases (go to Q7)					12
Taking an opposing position on predictive genetic testing for late-onset, neurological diseases (go to Q7)					3
Not enough experience to provide genetic counseling and/or testing (go to Q7)					2
Q6 What kind of genetic counseling system is insufficient in your hospital? (multiple answers allowed) (total responding = 28)					
Genetic counseling staff					20
Genetic counselor <sup>b</sup>					17
Clinical psychologist					13
Nurse					9
Clinical geneticist <sup>a</sup>					8
Psychiatrist					6
Neurologist					5
Medical social worker					1
Time for clinical practice of genetic counseling					7
Genetic testing system					5

**Table 1 (Continued)**

Q7 What do you think are the most important requirements for maintaining genetic counseling for such clients? Please select the three most important requirements from the following and rank them in the order of their importance, (1st) being most important (total responding = 60)

	1st	2nd	3rd	Rank unknown
Genetic counseling staff	28	9	8	6
Understanding and recognition of clinical genetics by the general	10	5	9	3
Genetic testing system	6	10	11	1
Administrative support for genetic counseling	4	8	5	3
Time and space for clinical practice of genetic counseling	2	14	12	4
Cooperation with the other hospitals	2	4	2	4
Others	1	2	2	0

<sup>a</sup>Clinical geneticist indicates a medical doctor who has the 'Japanese Board of Medical Genetics, Clinical Geneticist' certification.

<sup>b</sup>Genetic counselor indicates a non-medical doctor who has the 'Japanese Board of Medical Genetics, Certified Genetic Counselor' certification. The certificates are given by the Japan Society of Human Genetics and the Japanese Society for Genetic Counseling.

In total, 301 clients from 257 families were reported from the 41 hospitals during the study period. The greatest interest was shown with regard to SCD (97 families, 110 clients), followed by DM1 (59 families, 69 clients), HD (46 families, 52 clients) and FAP (24 families, 35 clients). The remaining clients were interested in amyotrophic lateral sclerosis, spinal and bulbar muscular atrophy, Alzheimer's disease, facioscapulohumeral muscular dystrophy, Parkinson's disease, adrenoleukodystrophy and frontotemporal dementia and parkinsonism. The numbers of clients who actually underwent predictive genetic testing were as follows: SCD, 24 (21.8%); DM1, 27 (39.1%); HD, 14 (26.9%); FAP, 26 (74.3%); Alzheimer's disease, 1 (25%); and adrenoleukodystrophy, 1 (100%). No clients interested in amyotrophic lateral sclerosis, spinal and bulbar muscular atrophy, facioscapulohumeral muscular dystrophy, Parkinson's disease and frontotemporal dementia and parkinsonism underwent predictive genetic testing (Table 1, Q3).

During the period of the survey, clinical geneticists were predominantly involved in genetic counseling, as they participated in  $\geq 50\%$  of the total counseling sessions in 38 of the 48 hospitals (79.2%). Neurologists participated to a certain degree in counseling sessions in 32 hospitals (66.7%). The contribution of psychiatrists was much smaller, as they participated in counseling sessions only in eight hospitals (16.7%). The participation of non-medical doctor (non-MD) staff was not common, as nurses, clinical psychologists and genetic counselors were involved in 20 (41.6%), 16 (33.3%) and 16 (33.3%) hospitals, respectively (Table 1, Q4).

Insufficiency of genetic counseling system, especially the lack of non-MD counseling staff, was the most serious obstacle to genetic counseling and/or testing in most hospitals (Table 1, Q5–7).

## DISCUSSION

In a previous nationwide survey in Japan,<sup>1</sup> 322 clients (excluding FAP) visited hospitals with an interest in predictive testing for late-onset neurological diseases between April 2004 and May 2006 (161 clients per year). Surprisingly, the number of clients excluding FAP substantially decreased between April 2006 and March 2011, as only 266 clients visited the genetic counseling department (53 clients per year). A possible explanation for the decrease is that a large number of university hospitals and other core medical institutions had opened clinical sections of medical genetics in the early 2000s and clients who had been seeking predictive testing visited hospitals between 2004 and 2006.

In the present study, the ratio of predictive genetic test usage was surveyed for the first time in Japan. Attitude toward predictive testing varies among counties<sup>2–12</sup> because of culture, nationality, religion and

availability of genetic counseling and testing systems. In addition, decision-making by clients in predictive genetic testing is largely influenced by their counselors<sup>7</sup>. In Japan, the ratios of predictive test usage in HD (26.9%) and SCD (21.8%) were much lower than those in other countries (36–88% for HD<sup>2–11</sup> and 48–87% for SCD<sup>2,6,11,12</sup>), indicating that Japanese counselors and clients took a cautious approach toward predictive testing in untreatable neurological diseases. In addition to the Japanese culture and nationality, an insufficient psychological support system after predictive testing is considered to be an important reason for the low ratio of predictive test usage in Japan. In contrast to HD and SCD, most (74.3%) clients interested in FAP actually underwent predictive testing in Japan, suggesting that the availability of disease-modifying therapy promoted the usage of testing.<sup>13–15</sup>

The present study showed that the respondents felt lack of non-MD counseling staff was one of the most serious issues in providing predictive testing for neurological diseases in Japan. This issue was also noted in the previous survey;<sup>1</sup> however, the situation has not improved since then. Institutional arrangements, such as revision of the medical insurance system regarding genetic counseling and testing, might be necessary to resolve this issue.

There are two limitations that need to be acknowledged regarding the present study. The first limitation concerns the attitude to predictive testing. Both counselor's and client's attitude to predictive testing are influenced by various factors, such as age, sex, family composition, educational background, disease type and religion. However, we did not survey such factors in this study. The second limitation is that we did not survey actual hereditary risk in each client. These issues need to be analyzed in future follow-up studies.

## CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflicts of interest.

## ACKNOWLEDGEMENTS

We are grateful to the respondents who participated in this study. This work was supported by Health and Labour Sciences Research Grants for intractable diseases (12103066) and Grant-in-Aid for Scientific Research (KAKENHI 23613004).

- 1 Yoshida, K., Wada, T., Sakurai, A., Wakui, K., Ikeda, S. & Fukushima, Y. Nationwide survey on predictive genetic testing for late-onset, incurable neurological diseases in Japan. *J. Hum. Genet.* **52**, 675–679 (2007).
- 2 Mariotti, C., Ferruta, A., Gellera, C., Nespolo, C., Fancellu, R., Genitrini, S. *et al*. Predictive genetic tests in neurodegenerative disorders: a methodological approach integrating psychological counseling for at-risk individuals and referring clinicians. *Eur. Neurol.* **64**, 33–41 (2010).



- 3 Cannella, M., Simonelli, M., D'alessio, C., Pierelli, F., Ruggieri, S. & Squitieri, F. Presymptomatic tests in Huntington's disease and dominant ataxias. *Neurol. Sci.* **22**, 55–56 (2001).
- 4 Mandich, P., Jacopini, G., Di Maria, E., Sabbadini, G., Abbruzzese, G., Chimirri, F. *et al.* Predictive testing for Huntington's disease: ten years' experience in two Italian centres. *Ital. J. Neurol. Sci.* **19**, 68–74 (1998).
- 5 Gargiulo, M., Lejeune, S., Tanguy, M. L., Lahlou-Laforet, K., Faudet, A., Cohen, D. *et al.* Long-term outcome of presymptomatic testing in Huntington disease. *Eur. J. Hum. Genet.* **17**, 165–171 (2009).
- 6 Goizet, C., Lesca, G. & Durr, A. Presymptomatic testing in Huntington's disease and autosomal dominant cerebellar ataxias. *Neurology* **59**, 1330–1336 (2002).
- 7 Bernhardt, C., Schwan, A. M., Kraus, P., Epplen, J. T. & Kunstmann, E. Decreasing uptake of predictive testing for Huntington's disease in a German centre: 12 years' experience (1993–2004). *Eur. J. Hum. Genet.* **17**, 295–300 (2009).
- 8 Maat-Kievit, A., Vegter-Van Der Vliis, M., Zoetewij, M., Losekoot, M., Van Haeringen, A. & Roos, R. Paradox of a better test for Huntington's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **69**, 579–583 (2000).
- 9 Dufrasne, S., Roy, M., Galvez, M. & Rosenblatt, D. S. Experience over fifteen years with a protocol for predictive testing for Huntington disease. *Mol. Genet. Metab.* **102**, 494–504 (2011).
- 10 Alonso, M. E., Ochoa, A., Sosa, A. L., Rodriguez, Y., Chavez, M., Boll, C. *et al.* Presymptomatic diagnosis in Huntington's disease: the Mexican experience. *Genet. Test Mol. Biomarkers* **13**, 717–720 (2009).
- 11 Rodrigues, C. S., De Oliveira, V. Z., Camargo, G., Osorio, C. M., De Castilhos, R. M., Saraiva-Pereira, M. L. *et al.* Presymptomatic testing for neurogenetic diseases in Brazil: assessing who seeks and who follows through with testing. *J. Genet. Couns.* **21**, 101–112 (2012).
- 12 Paneque, M., Lemos, C., Escalona, K., Prieto, L., Reynaldo, R., Velazquez, M. *et al.* Psychological follow-up of presymptomatic genetic testing for spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2) in Cuba. *J. Genet. Couns.* **16**, 469–479 (2007).
- 13 Takei, Y., Ikeda, S., Ikegami, T., Hashikura, Y., Miyagawa, S. & Ando, Y. Ten years of experience with liver transplantation for familial amyloid polyneuropathy in Japan: outcomes of living donor liver transplantations. *Intern. Med.* **44**, 1151–1156 (2005).
- 14 Sekijima, Y., Dendle, M. A. & Kelly, J. W. Orally administered diflunisal stabilizes transthyretin against dissociation required for amyloidogenesis. *Amyloid* **13**, 236–249 (2006).
- 15 Tojo, K., Sekijima, Y., Kelly, J. W. & Ikeda, S. I. Diflunisal stabilizes familial amyloid polyneuropathy-associated transthyretin variant tetramers in serum against dissociation required for amyloidogenesis. *Neurosci. Res.* **56**, 441–449 (2006).

