

Table 1 Number of clients visiting the Division of Clinical and Molecular Genetics, Shinshu University Hospital, for predictive genetic testing.

Disease	Number of clients	Predictive tests performed	Positive for disease-causing mutations
FAP	30	22	11
HD	16	3	0
SCD	14	6	1
[MJD/SCA3]	[5]	[2]	[0]
[SCA6]	[3]	[2]	[0]
[DRPLA]	[2]	[2]	[1]
[Unknown]	[4]	[0]	[0]
DM1	9	7	0
ALS1	3	0	0
AD	1	0	0
Total	73	38	12

FAP, familial amyloid polyneuropathy; HD, Huntington’s disease; SCD, spinocerebellar degeneration; MJD/SCA3, Machado-Joseph disease/spinocerebellar ataxia type 3; SCA6, spinocerebellar ataxia type 6; DRPLA, dentatorubral-pallidoluysian atrophy; DM1, myotonic dystrophy type 1; ALS1, familial amyotrophic lateral sclerosis type 1; AD, Alzheimer’s disease

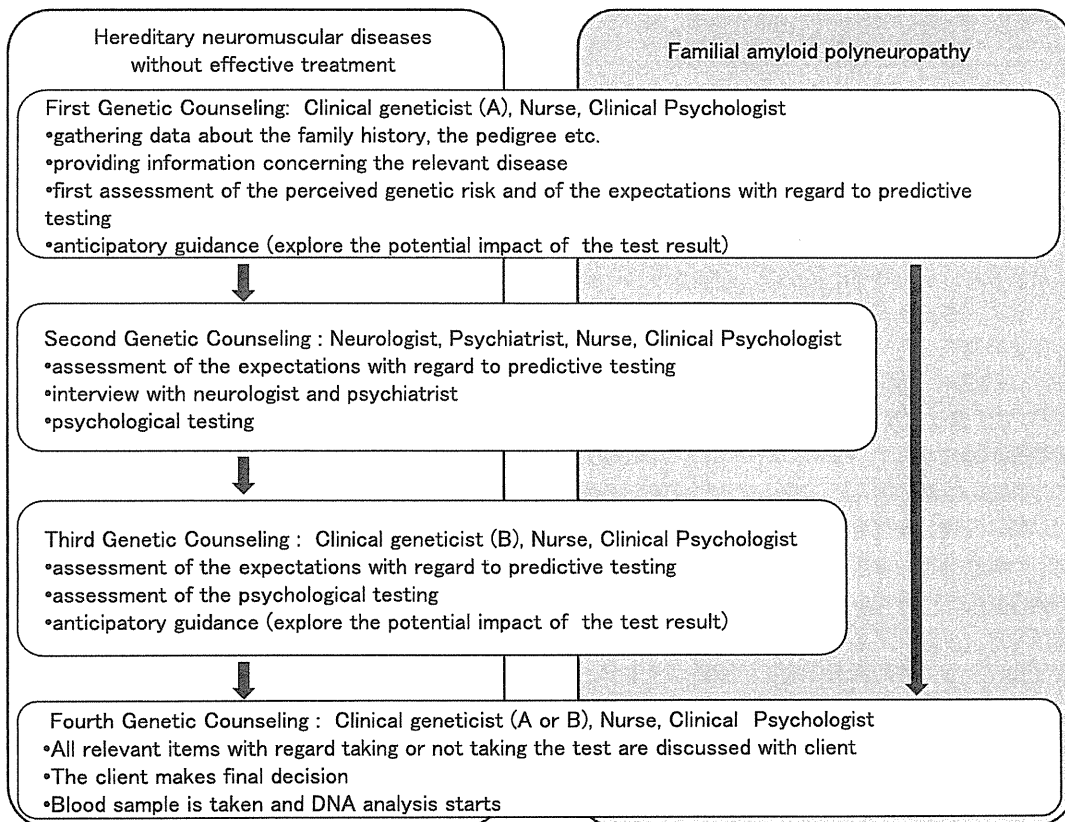


Fig. 1 Outline of the guideline for predictive genetic testing of hereditary neuromuscular diseases developed at Shinshu University Hospital.

存在を知ってから実際に医療機関を受診するまでの期間、医療機関初診から発症前診断を受けるまでの期間と遺伝カウンセリング回数、転帰について情報を収集し解析した。なお、

1999年以降の遺伝カウンセリングは、当院で独自に作成した「遺伝性神経筋疾患に対する遺伝カウンセリングおよび発症前遺伝子診断の指針」²³⁾に沿っておこなった (Fig. 1)。す

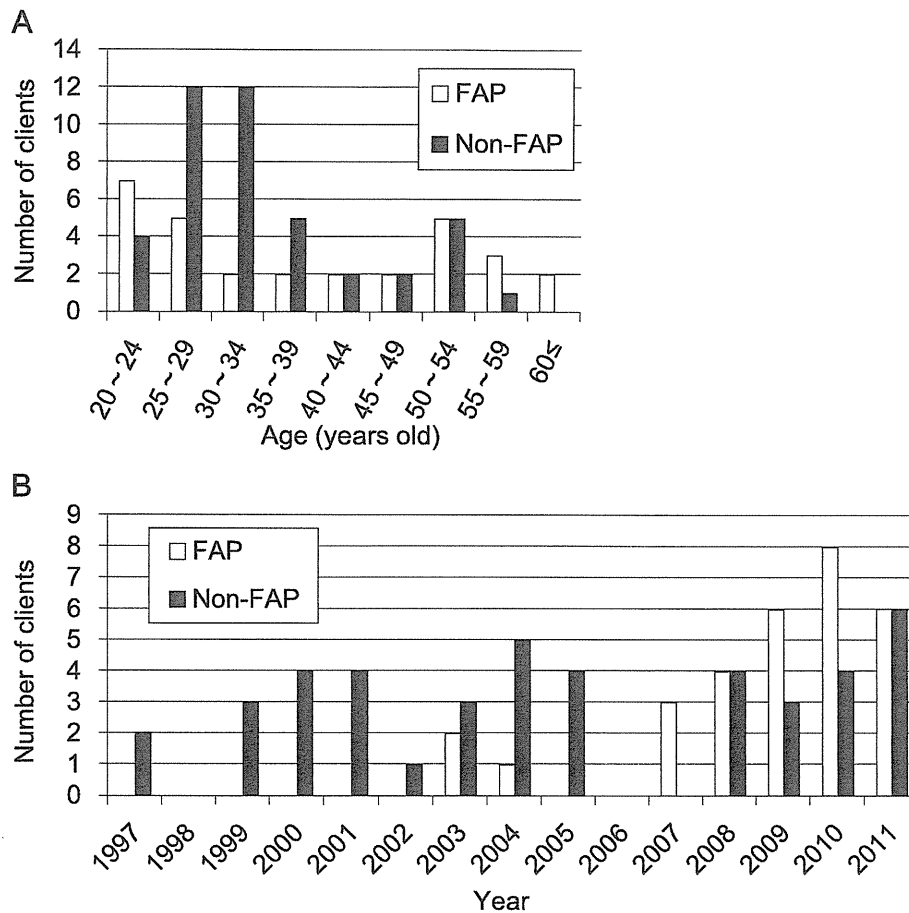


Fig. 2 Distribution of clients who requested presymptomatic genetic testing separated by age (A) and period (B). White bars indicate familial amyloid polyneuropathy (FAP). Black bars indicate non-FAP (Huntington's disease, spinocerebellar degeneration, myotonic dystrophy type 1, amyotrophic lateral sclerosis type 1, and Alzheimer's disease).

なわち、HD などの有効な治療法や予防法が存在しない疾患の発症前診断は、基本的にカウンセリングチームによる遺伝カウンセリングを最低 4 回施行した後に実施した。一方、肝移植という有効な原因療法が存在する FAP では、発症前診断の事前遺伝カウンセリング回数を最低 2 回とした (Fig. 1)。FAP と FAP 以外の疾患との間の発症前診断の実施率は χ^2 検定で、医療機関初診から発症前診断を受けるまでの期間は Mann-Whitney 検定で統計学的に解析した。統計学的解析には統計ソフト SPSS Ver.18 for Windows をもちい、 $p < 0.05$ で有意差ありと判定した。本研究および本研究の論文発表は信州大学医学部医倫理委員会の承認をえた。

結 果

クライアントは男性 37 名、女性 36 名で男女差はみとめず、20~30 歳代のクライアントが全体の 67.1% を占めた (Fig. 2A)。73 名のうち 39 名は未婚者、34 名は既婚者であり、既婚者のうち 29 名はすでに子どもをもうけていた。クライアントの

居住地は、長野県内が 26 名 (35.6%)、関東地方が 20 名 (27.4%)、中部地方が 17 名 (23.3%)、近畿地方が 6 名 (8.2%)、北海道・東北地方が 4 名 (5.5%) であり、調査期間全体を通して県内からだけでなく県外からも多くのクライアントが受診していた。クライアント数は年々増加傾向にあり、2008 年以降では初診に限っても年間 10 人前後が受診していた (Fig. 2B)。

発症前診断の存在を知った契機は、発症者の主治医や身近な医療者 (医師、看護師、保健師など) からの情報提供がもっとも多く 30 名 (41.1%) であった。一方で、インターネットなどで当該疾患に関する情報を自ら収集する中で発症前診断の情報をえた者が 19 名 (26.0%)、当院に受診経験のある家族から情報をえた者が 16 名 (21.9%) 存在し、医療者以外から情報をえたクライアントが約半数を占めた (Table 2)。発症前診断を希望した動機は、有効な原因療法が確立されている FAP と FAP 以外の疾患ではことなる傾向を示した。FAP では、「自身の発症が心配」がもっとも多く 15 名であった。クライアントは神経内科専門医が診察し、明らかに FAP

Table 2 Source of information concerning predictive genetic testing.

Source of information	Number of clients	(%)
Information from healthcare professional (primary physician of the patient, etc.)	30	(41.1)
Information from non-healthcare professional	35	(47.9)
[Information from the Internet]	[19]	(26.0)
[Information from family members]	[16]	(21.9)
Unknown	8	(11.0)

Table 3 Reasons for wanting the predictive genetic testing.

	FAP		*Non-FAP	
	Number of clients	Predictive test performed (%)	Number of clients	Predictive test performed (%)
Need for certainty or the reduction of uncertainty and anxiety	10	6 (60.0)	14	8 (57.1)
With concern for development of the disease of one's own.	15	15 (100.0)	4	2 (50.0)
To make future plans (carrier, financial, family, or other aspects)	5	4 (80.0)	13	4 (30.8)
With concern for children's risk	7	5 (71.4)	9	2 (22.2)
Decisions about marrying or not	0	—	12	5 (41.7)
Desire to have children	0	—	8	4 (50.0)
Advised to take a test by other family members	3	3 (100.0)	4	1 (25.0)
Other reasons	4	1 (25.0)	5	0 (0.0)

FAP, Familial amyloid polyneuropathy; *Non-FAP includes Huntington's disease, Spinocerebellar degeneration, Myotonic dystrophy type 1, Familial amyotrophic lateral sclerosis type 1 and Alzheimer's disease

の発症がうたがわれる症例は発症前診断から除外したが⁸, 自身の発症を心配して受診した15名中8名は, 下痢, しびれなどの症状を過去に自覚していた。次いで, 「自分への遺伝の有無をはっきりさせたい」が10名, 「子どもへの遺伝が心配」が7名存在した。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」が14名でもっとも多かった。この他, 「仕事をふくめた自身の人生設計のため」が13名, 「自身に結婚の予定があり, その前に遺伝の有無をしらべておきたい」が12名, 「子どもへの遺伝が心配」が9名, 「育児希望」が8名存在した (Table 3)。

発症前診断の情報をえてから医療機関を受診するまでの期間は, 6ヵ月以内がもっとも多く73名中39名 (FAP 20名, FAP以外の疾患19名)であった (Fig. 3)。このうち3ヵ月以内に受診したクライアントは27名 (FAP 18名, FAP以外の疾患9名)であり, 全体の37.0%を占めた (Fig. 3)。他の医療機関からの紹介で当院を受診したクライアントは20名存在し, 紹介理由は発症前診断に対する遺伝カウンセリングの対応をおこなっていないが10名, 遺伝カウンセリングはおこなっているが発症前診断の実施はおこなっていないが10名であった。

実際に発症前診断を受けたのは, FAPでは30名中22名 (73.3%)で, 陽性者および陰性者はそれぞれ11名であった (Table 1)。陽性者に対しては, 遺伝カウンセリングチームによる年1回程度のフォローアップがおこなわれており, 現在までに発症前診断による大きな心理的不利益はみとめられて

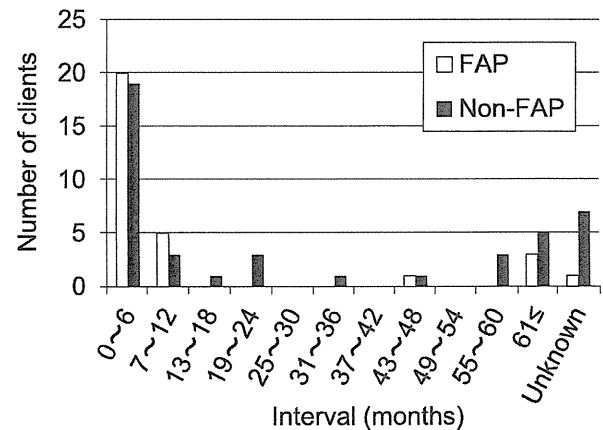


Fig. 3 Interval between becoming aware of predictive genetic testing and first visit to the medical institution.

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).

いない。発症前診断後にアミロイド沈着が確認されたクライアントは1名存在し, 現在脳死肝移植待機の状態となっている。一方, FAP以外の疾患では, 発端者の遺伝子変異が確認されており発症前診断の実施が可能であったのは43名中38名であった (Table 1)。この内, 実際に発症前診断を受けた

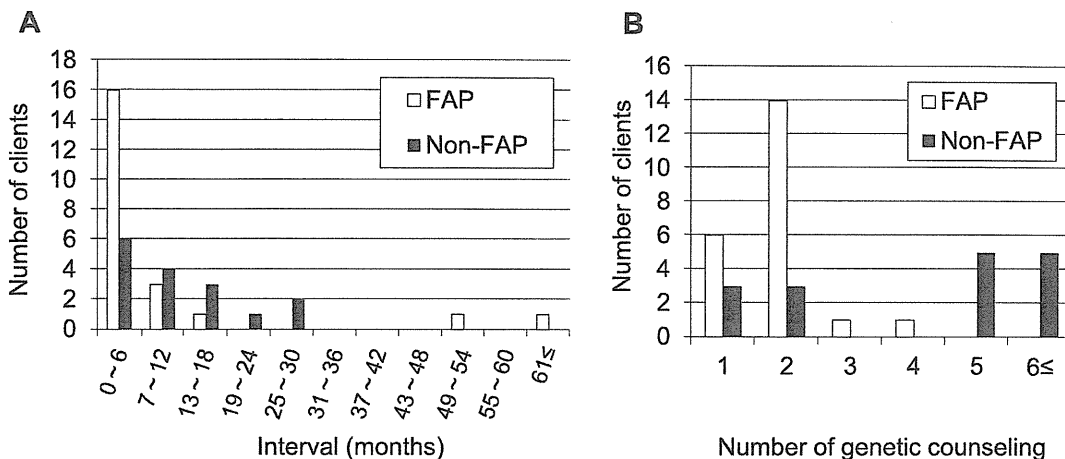


Fig. 4 Interval between first visit to the medical institution and blood withdrawal (A), and number of genetic counseling sessions before blood withdrawal (B).

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²³ 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⁹⁻¹⁶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²¹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²⁴やジフルニサル^{25,26}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²²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¹²⁻¹⁹カウンセリング担当者¹³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%^{15,17,18}、ブラジルで45%¹⁶、フランスで47~57%^{12,19}、ドイツで52%¹³、カナダで75%¹⁴、メキシコで88%²⁰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%¹⁶、フランスで62%¹⁹、イタリアで65.6%¹⁵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¹⁶(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¹⁰。更に、この理由のため当院の指針²³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²³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^{27, 28}。Brunner ら²⁷ は、片親が DM1 患者である 20 ~ 39 歳の子どもが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じりしく増加していた。これは、肝移植の長期的な治療効果のエビデンスが確立^{24, 29, 30}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^{2, 25, 26}。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¹³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²¹、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.
- Dufrasne 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.¹⁾, Yoshiaki Sekijima, M.D., Ph.D.²⁾⁴⁾, Kunihiro Yoshida, M.D., Ph.D.³⁾,
Asako Mizuuchi, M.HSc.²⁾, Hiromi Yamashita²⁾, Mariko Tamai, Ph.D.²⁾,
Shu-ichi Ikeda, M.D., Ph.D.⁴⁾ and Yoshimitsu Fukushima, M.D., Ph.D.²⁾⁵⁾

¹⁾Department of Medical Genetics, Shinshu University School of Medicine

²⁾Division of Clinical and Molecular Genetics, Shinshu University Hospital

³⁾Department of Brain Disease Research, Shinshu University School of Medicine

⁴⁾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 Tanaka¹, Yoshiki Sekijima^{2,3}, Kunihiro Yoshida⁴, Mariko Tamai², Tomoki Kosho², Akihiro Sakurai¹, Keiko Wakui¹, Shu-ichi Ikeda³ and Yoshimitsu Fukushima^{1,2}

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) 58, 560–563; doi:10.1038/jhg.2013.34; published online 2 May 2013

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;¹ 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).

¹Department of Medical Genetics, Shinshu University School of Medicine, Matsumoto, Japan; ²Division of Clinical and Molecular Genetics, Shinshu University School of Medicine, Matsumoto, Japan; ³Department of Medicine (Neurology and Rheumatology), Shinshu University School of Medicine, Matsumoto, Japan and ⁴Department 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; published online 2 May 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 ^a	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 ^b	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 ^b					17
Clinical psychologist					13
Nurse					9
Clinical geneticist ^a					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

^aClinical geneticist indicates a medical doctor who has the 'Japanese Board of Medical Genetics, Clinical Geneticist' certification.

^bGenetic 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,¹ 322 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^{2–12} 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 counselors⁷. 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^{2–11} and 48–87% for SCD^{2,6,11,12}), 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.^{13–15}

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;¹ 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 a Grant-in-aid for Scientific Research (23591237 to YS), Health and Labour Sciences Research Grants for intractable diseases (12103066) and a 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., Genittrini, 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 Vlis, 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 Dufresne, 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).

難治性疾患克服研究事業と遺伝カウンセリング

福島義光

“Research projects for overcoming intractable diseases” and genetic counseling

Yoshimitsu Fukushima

【要旨】

平成 24 年度厚生労働科学研究費補助金の難治性疾患克服研究事業（以下、研究事業）の横断的基盤研究分野の一つとして、「患者および患者支援団体等による研究支援体制の構築に関わる研究」という公募課題が新たに設けられた。

希少難治性疾患研究においては、患者と研究者とが深い信頼関係の基に連携できる体制を構築することが必要である。特に、研究事業に未採択の疾患や未分類の稀少疾患においては、今まで研究推進のための有効な手立てはなかった。そこで私たちは、希少難病患者支援事務局 (SORD) の全面的な協力を得て、患者支援団体、臨床診断支援グループ、遺伝子医療部門、遺伝学的検査部門等のネットワークを構築することにより、従来の疾病中心の考え方から脱却し、患者がたった一人であっても研究を推進することのできる研究支援システムの構築を目指す研究計画を申請し、採択された。

今後、全国遺伝子医療部門連絡会議維持機関会員施設と連携することにより、全国的な遺伝カウンセリング体制を整備し、本研究を推進していきたい。

キーワード：難治性疾患克服研究事業 research projects for overcoming intractable diseases, 遺伝カウンセリング genetic counseling, 希少難病患者支援事務局 (SORD) The Supporting Organization for patients of rare diseases (SORD), ネットワーク構築 networking, 未診断希少難病 undiagnosed rare diseases

はじめに

希少難治性疾患の種類は 5000 ～ 7000 存在し、少なくとも 70% 程度は遺伝子の変化によるものと考えられている。

希少難治性疾患対策として、個々の疾患ごとに研究を推進することは極めて重要であるが、現在、難治性疾患克服研究事業に採択されている疾患は 300 程度であり、その他の疾患の研究は重点的には進められていないのが現状である。希少難治性疾患研究をさらに推進するためには、従来の研究事業では採択されていない疾患や未分類の疾患を含め網羅的に希少難病患者の臨床情報を収集し、臨床的診断を行い、既知の疾患ではないことを従来の遺伝学的検査により否定した上で、次世代遺伝子解析装置による解析・研究に移行させることが有効であると考えられる。

今回著者らは、平成 24 年度厚生労働省難治性疾患克

信州大学医学部遺伝医学・予防医学講座
信州大学医学部附属病院 遺伝子診療部
Department of Medical Genetics, Shinshu University School of Medicine
Division of Clinical and molecular Genetics, Shinshu University Hospital

平成 24 年 10 月 15 日受理

服研究事業として、「疾病中心から患者中心の希少難治性疾患研究を可能とする患者支援団体と専門家集団とのネットワーク構築」を申請し、採択された。本稿では、その概要を紹介するとともに、難病対策における遺伝カウンセリングの重要性について述べる。

1. 厚生労働省・難治性疾患克服研究事業

本事業の目的は、厚生労働省によれば「原因が不明で、根本的な治療法が確立しておらず、かつ後遺症を残すおそれが少なくない難治性疾患のうち、患者数が少なく研究の進みにくい疾患に対して、重点的・効率的に研究を行うことにより進行の阻止、機能回復・再生を目指した診断・治療法の開発を行い、患者のQOLの向上を図ること」である。現在、本事業で取り上げられている約300の疾患・疾患群のうち、2/3以上の疾患・疾患群には明らかな単一遺伝子疾患が含まれているが、厚生労働省の難治性疾患の定義にはgenetic disease（遺伝性疾患）の概念がなく、遺伝カウンセリングの必要性が謳われていない。

平成23年度に公募された「1. 難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業（1）希少難治性疾患の迅速な原因究明及び治療法開発に関する研究」で初めて、公募要項の中に「希少難治性疾患の原因の多くは遺伝子異常に関連する疾病であることが明らかになっているものの、これまで網羅的に遺伝子解析を行い、原因遺伝子を同定することは困難であった」と、難治性疾患における遺伝子解析の重要性が記載されるようになった。

平成24年度の難治性疾患克服研究事業の公募課題として、「横断的基盤研究分野 ④患者および患者支援団体等による研究支援体制の構築に関わる研究」があり、その目的は次のように記載されている。「希少難治性疾患の特徴として、その希少性がゆえに患者数が少ないことから、治療法の開発等研究の最大の障害要因となりうる。そのため、患者団体、もしくは患者支援団体等により効率的かつ自発的な患者レジストリの構築を行い、患者の情報のみならず疾患背景や治療経過などを独自に収集し、自らの疾患の分析を行うと同時に希少性疾患に係る研究者、研究班を支援していく体制の構築を目的とした研究を行う」。

そこで著者らは次項に述べる研究計画を申請した。

2. 「疾病中心から患者中心の希少難治性疾患研究を可能とする患者支援団体と専門家集団とのネットワーク構築」

(1) 背景・目的

著者らは、今までに全国遺伝子医療部門連絡会議 < <http://www.idenshiiryoubumon.org/> > を組織化するなど遺伝子医療（遺伝カウンセリングおよび遺伝学的検査）体制の全国的な整備を行うとともに、希少難病患者支援団

体と深い信頼関係を築いてきた。

NPO 法人希少難病患者支援事務局（SORD） < <http://www.sord.jp/> > は希少難病患者・家族間のコミュニティー形成、および希少難病の研究推進を目的に2008年に設立された非営利団体で、全国にいる希少難治性疾患患者の参加を促している。SORDには難治性疾患克服研究事業の対象になっていない希少難治性疾患患者がすでに300名以上登録されている。

本研究の目的は、SORD、遺伝子医療（遺伝カウンセリング）部門、遺伝学的検査部門、拠点研究班、およびその他の研究班など、希少難治性疾患研究の推進に必要な部門間の有機的連携ネットワークシステムを構築し、すべての領域にわたる難治性疾患の研究を推進させるための基盤を構築することである。

希少難治性疾患の研究を進めるためには、疾患ごとのアプローチでは限界がある。研究推進を願う希少難治性疾患患者が一人でもいれば、その疾患の研究が進められる体制を構築することが理想である。希少難治性疾患の原因の多くは遺伝子の変化が関係しており、次世代遺伝子解析装置の登場により、少人数であっても原因遺伝子を同定することが可能となった。本研究は、難治性疾患克服研究としてdisease-orientedの研究から、真に患者・当事者が願っているpatient-orientedの研究へのパラダイムシフトを促すものである。

(2) 研究計画（図1）

1) 希少難病患者支援団体における患者登録

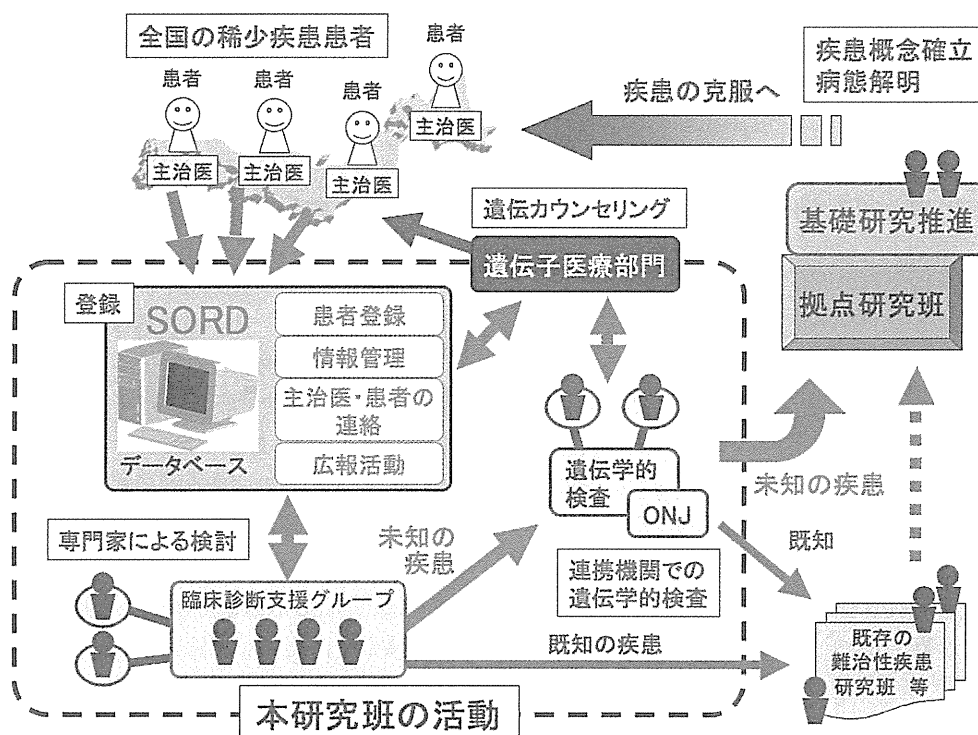
NPO 法人希少難病患者支援事務局（SORD）ではすでに、基本的な患者登録システムを構築しているため、本研究で既存の登録システムに研究支援の側面をもたせるとともに、フォーラム開催、HPなど様々な広報活動により登録患者数を増加させる。研究を実施する際に必要となるインフォームドコンセントの取得、患者の個人情報管理、および患者と主治医との連絡をSORDが行う。

2) 登録された患者の臨床診断

本研究では、希少難治性疾患のうち、①生殖細胞系列遺伝子変異によると考えられる遺伝性疾患、および②原因不明の多発奇形・精神遅滞（MCA/MR）を対象とする。

臨床診断支援グループは、多領域にわたる希少難治性疾患の診療・研究を行っている医師（研究協力者）により構成され、SORDから提供される基本情報をもとに一例ごとに臨床診断、鑑別診断のために必要な検査項目、不足する情報等について検討する。必要な場合には、SORDを介し、患者本人あるいは患者の主治医から詳細な情報を得て、確定診断のための方向性を定める。最終的に既知の遺伝性疾患が疑われ、遺伝学的検査の実施が必要となった場合には、SORDに生体試料採取の手配を依頼し、遺伝学的検査部門に検査を依頼する。

図1 研究計画の概要



3) 遺伝カウンセリングの実施

遺伝子医療部門では、希少難治性疾患患者の診断に必要な遺伝学的検査が考慮された場合の遺伝カウンセリングを担当する。全国遺伝子医療部門連絡会議には全ての大学病院を含む99の医療施設が登録(2012年10月現在)されており、このネットワークを通じて全国から登録される希少難治性疾患患者・家族に対する遺伝カウンセリングの実施を依頼する。

4) 遺伝学的検査の実施

遺伝学的検査部門は、既設の難治性疾患克服研究事業で採択されている研究班、およびNPO法人オーファンネット・ジャパン(ONJ) < orphan-net@onj.jp >等よりなる。ONJは全国の希少遺伝性疾患に対する遺伝学的検査提供施設の連携、および検査を依頼する医療機関との間のコーディネートを行うことを目的に、2007年に設立された非営利団体で、国内外の検査機関、研究機関との連携により、約2000種類の遺伝学的検査の実施が可能である。

臨床診断支援グループで遺伝学的検査が必要と判断された場合には、すでに研究班が存在するものについては研究班と連携し、必要に応じて遺伝学的検査を行う。研究班がない場合には、ONJに遺伝学的検査を依頼することを考慮する。

遺伝学的検査の結果、既知の遺伝性疾患であることが判明した場合には、遺伝子医療部門において、遺伝カウ

セリングを患者・家族に行う中で検査結果が伝えられ、今後の医療・ケアに役立てる。

5) 他の研究班との連携

遺伝学的検査の結果、既知の遺伝性疾患ではなく、次世代遺伝子解析装置による解析・研究を行う意義があると考えられる場合には、拠点研究班にサンプルおよび臨床データを送り、解析を依頼する。

6) 広報活動

難病患者および一般市民を対象に、難病フォーラムを開催するとともに、HPにより広く本研究班の活動内容を広報する。研究者を対象に、日本遺伝カウンセリング学会、日本人類遺伝学会、日本遺伝子診療学会等を通じて、研究実施可能な遺伝性疾患の情報(サンプルの種類、臨床情報、等)を伝え、研究を促進させる。

おわりに

本研究では、希少難病支援団体(SORD)の全面的な協力を得て、SORDに登録されている患者の臨床情報を臨床診断支援グループの医師が検討し、診断の方向性を定める。既知の疾患を否定するために適宜、遺伝学的検査が行われ、真に次世代遺伝子解析装置を用いた研究にふさわしいサンプルが拠点研究班に提供され、難治性疾患の遺伝学的研究が飛躍的に進むことが期待される。臨床診断支援、遺伝学的検査、遺伝カウンセリングなど希少難治

性疾患研究に必須の全国的ネットワーク構築を目的とする
本研究を成功させるためには、全国の遺伝カウンセリング

担当者の協力が必須である。日本遺伝カウンセリング学会
員各位に格別のご支援、ご協力をお願いする次第である。

希少難病患者として望むこと

中岡亜希

Aki Nakaoka

私は現在、希少難病患者支援事務局(SORD-ソルド)で、患者の代表として、副代表を務めさせていただいております。私たちがいる希少難病という世界にも、遺伝の問題に悩む患者やご家族はたくさんおられます。本日は希少難病という視点から、僭越ながら私自身の経験を通してお話をさせていただけたらと思っております。

私も現在車椅子の生活を送っており、また希少難病患者の一人です。病気の名前は遠位型ミオパチー。全身の筋力が萎縮していく進行性の難病です。告知を受けたのは今から11年前、2001年のちょうど6月頃で、25歳の時でした。この2、3年前から何となく体調の異変を感じてはいたものの、まさかこんな大層な病気だとは思いませんでしたので、単なる運動不足ぐらいにしか捉えていませんでした。しかし、みるまに指先の力が入りにくくなり、少し歩いただけで滝のような汗と息切れが止まらない、といった変化に戸惑い、病院へ駆け込んでから、様々な検査の末、聞いたこともない病気の宣告を受けることになったのです。

まず当然ながら打ちのめされたのは、薬がない病気だということ、そして症状はどんどん進行していき、やがては寝たきりになるだろうという現実でした。どんなに辛いことがあると、自分の人生なのだから、どうにかして前向きに明るく生きていこうと努力しても、日々病気は悪化していくばかり。体の変化に心が追いついていかず、前を向いては落ち込むことの繰り返しでした。現実を受け入れるには、やはり時間がかかりました。そんな状態ですので、自分の病気がいったいどういうものなのかということを知ろうとい

う心の余裕は、はじめは持てませんでした。

しかしそのうち時間が経つにつれ、少しずつ知りたいと思うようになった時、珍しい病だと聞いてはいたものの、専門家がどこにいるのか、研究はされているのか、自分と同じ病気の人はいらぬのか、いないのか、いるならどこにいるのか。そういった情報を見つけることは、なかなかできませんでした。そうやって初めて、自分が背負うことになった病気や希少難病というものが一体どういうものなのかを、知らされることになったのです。

私の病気の場合は幸いにして、専門家の医師がおられ、少しずつではあるけれど研究もされていることを知りました。それは本当に嬉しいことでしたが、更に知らされたのは、仮に研究がうまくいっても患者数の少ない希少難病薬は採算面から製薬が難しいという現実。それを変えるために私は、当時やっとの思いで出会うことのできた同病の患者さんたち十数名と共に患者会を立ち上げたのです。国に難病として認めてもらうため。研究費が足らずに立ち往生する現状を何とか後押ししてもらうため。

しかし患者会としての活動をすればするほど、知らされたのは、これらの問題が自分の病気だけのものじゃないということでした。世の中には何千という希少難病が存在し、その中で国が難病と認め研究支援をしているのは僅か360疾患ほどだけ。中には研究すらされていない病気がたくさん存在するという。そこから、現在のSORD、希少難病患者支援事務局を立ち上げるに至ったわけです。

数が少ないことを理由にして、見過ごしていい問題ではありません。SORDとして活動を始めてみれば、私と同じような経験をし、あるいはもっと過酷な病気と向き合う患者や家族は、溢れかえるほどいました。今もSORDへの登録患者は増える一方です。詳しいSORDの活動内容については、のちほど小泉代表の方からお話いただくことになります。

NPO 法人希少難病患者支援事務局 (SORD-ソルド) 副代表
Vice president, Non-profit Organization The Supporting
Organization for Patients with Rare Disease

平成 24 年 11 月 2 日 受理

患者の声として、そこに共通して言えることは、どの人も皆、行き場がなかったということです。病院へ行っても、専門家がいなければ意味はない。症状はあるのに病名すらつかず、手も足もでない状態で、ただただ何者とも分からない症状と日々向き合いながら苦しむ人。病名がつかなければ、症状はあるのに身体障害者手帳の申請をすることもできず福祉の面でサポートも受けられない人。あるいは聞いたこともない難病というだけで、偏見や差別の目で見られ病気以外のところで苦しまなくてはいけない現実、中には親や親戚にも打ち明けられない人も。

行政へ行ったところで、そこで支援されるのは国が認めた病気だけという現実。なら患者会を作ればいいと思っても、同病患者がどこにいるかも分からない。日本には一人しか確認されていない病気もあります。なら、日本にいないければ、海外へ探しにいけばいいと思っても、知識のない素人が簡単にできることはありません。

そしてまた「遺伝」という問題についても、SORDの中で患者さんやご家族の不安の声は聞こえて参ります。「遺伝について子ども達にどう影響しているのかとても心配だけれど、子ども達まで調べてしまうと、保険に入れなくなってしまったり、将来の生活に不具合がでてくる可能性があるのが怖い」「いろんな事が解明されて行く中で、キャリアだと言う現実が、今後どう影響していくのか知りたい」「遺伝についての詳細が明らかになって行く中で、発病前であれば、今まで通り健康な人としての権利が守られるのが気になる」

希少難病患者に限った悩みではないのかも知れませんが、しかし希少難病患者や家族には、そもそもの病気の情報も少なければ、それを得られる術さえ少ないところから始まります。そんな中で、まず「遺伝カウンセリング」という場所があることも知らなかったという人も数多くいました。正直、私自身もSORDで活動するまで知りませんでした。

私の病気は、常染色体劣性遺伝なので、医師からは子供への遺伝の可能性は1%以下だと聞かされてはいましたが、それでも今なお、子供を持つこと、あるいは結婚への不安をぬぐい去ることはできません。私が遺伝のことについて医師に聞くことができたのは、告知を受けてから何年も経ってからのことでした。それまでは、まず自分の病気自体を受け入れるのに時間がかかったこと、そしてもう一

つは、遺伝について知ることが怖かったからです。遺伝についてきちんと理解の出来る説明をしてくれる医師に出会えるまで時間がかかったこともあり、私も遺伝カウンセリングという場所をもっと早く知っていたら、不安でいる時間も少なくて済んだのかなと思うことがあります。

SORDにおられる患者や家族の中には、病気だけでなく、遺伝という部分でも偏見の目に苦しむ人、またはそういったことを恐れて周りに打ち明けることができなかったという人の声も聞かれます。こういった遺伝の問題も含め、数の論理や制度の谷間に存在することで、なかなか支援の得にくい希少難病。しかし、だからといって手をこまねいて国や行政が動いてくれること、また誰かが研究してくれるのを待っている時間は、私たち患者にはありません。進行性の希少難病が多いからです。

当事者である患者や家族の声が少ないのであれば、その声を集めればいい。疾患ごとには少なくとも、何千疾患あるとも言われる希少難病患者の声を集めれば大きくなるはずですが。人に制度に頼るばかりではなく、自分たちでできることは動いていこう、そういう私たち患者や家族の起こした行動を出来る限りサポートしていこうというのがSORDの存在理由です。

今回、福嶋先生を中心として、適切な対応を受けられない希少難病患者に光を当て、疾患克服に繋げるべく新たな研究事業がたちあがり、そこにSORDの小泉代表も協同研究者の一人として加わることとなりました。

特に選択肢の少ない希少難病患者にとっては、様々な面において、遺伝子診療、遺伝カウンセリング、遺伝カウンセラーという方の存在はとても大きいものだろうと思います。きっとそこから救われる人がたくさんいるはずですが。

まずは何より遺伝カウンセラーの存在を多くの患者や家族に知っていただく必要があります。そしてもう一つ懸念するのは、遺伝カウンセリングの存在を知ったとしても、そこから実際に受診するということは患者や家族にとって、とても勇気がいるものです。そのハードルを低くするためにも、信頼関係を築く必要があると思っております。

その手段の一つとして、是非とも、遺伝カウンセラーの方自らもどんどん積極的に患者会や、あるいは私たちSORDのような団体と関わりを持って頂けたらと、切に願います。

