

厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患政策研究事業）
 分担研究報告書
 研究課題：プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究

**遺伝性プリオン病の着床前遺伝学的検査をめぐる状況（続報）、
 および、プリオン病相談事例からの考察**

研究協力者：田村智英子 FMC東京クリニック

研究要旨

プリオン病の患者・家族の心理的・社会的支援に関する検討の一環として、プリオン病患者・家族のカウンセリングを実施してきたが、本年度は、これまでで少なかった遺伝性プリオン病の一種である致死性家族性不眠症（FFI）の複数の相談事例から、難治性の不眠症のある人々がインターネット情報を目にして自身がFFIに罹患していると強く思い込み疾患を否定してもなかなか納得してもらえないケースがあることが示唆された。今後、インターネット情報配信時には、そうした誤解を引き起こさないような配慮が必要と思われる。

また、遺伝性プリオン病家系における着床前遺伝学的検査（PGT-M）に関して、日本産科婦人科学会の改定見解が2022年1月に発表され、成人発症性の疾患を対象外とすることについて「原則」という文言が入ったことにより、状況によっては例外的に遺伝性プリオン病のPGT-Mが日本産科婦人科学会の審査で認められる可能性が出てきた。今後も情報を注視していく必要がある。また、PGT-Mを考慮する場合、その前の段階として、遺伝性プリオン病の未発症アトリスク者における発症前遺伝学的検査の相談も増えることが予想される。今後、関係者の間で、臨床現場におけるPGT-Mや発症前遺伝学的検査の対応の仕方について議論を深め、情報を共有していくことが望ましいと考えられる。

A. 研究目的

プリオン病の患者・家族の心理的・社会的支援に関する検討の一環として、プリオン病患者・家族のカウンセリングを実施しながら、そこから浮かび上がってくる情報を整理してきた。そうした中で得られた情報として、インターネット情報の影響について情報を共有する。また、遺伝性プリオン病家系における着床前遺伝学的検査（PGT-M）に関する国内の新たな状況について、情報と論点を整理する。

B. 研究方法

プリオン病患者・家族の支援に関して、これまで相談に対応してきた状況を踏まえつつ、相談事例から知ることができた課題についてまとめた。

また、遺伝性プリオン病のPGT-Mに関して、国内外の情報を昨年度に引き続き収集、論点整理を行った。

（倫理面への配慮）

今回は、論点整理なので、個人情報を取り扱っていない。個別の相談事例を振り返って論点を抽出する際には、個人情報を削除して、異なる症例であっても共通して考慮可能な論点にのみ注目した。

C. 研究結果

（1）FFIの相談事例とインターネット情報の関連について

本年度、これまでほとんど相談がなかった致死性家族性不眠症（FFI）の相談が3件あった。いずれも、難治性不眠症の患者で、インターネット検索をしたら自分の症状がFFIに合致する、自分はFFIに違いないと思うが医師がとりあってくれない、神経内科受診したがプリオン病ではないと言われたといった相談であった。問題点としては、①これらの人々はいわゆる心気症（身体症状または身体機能に対する誤った解釈に基づき、重病にかかっているのではないかという恐怖や考えにとらわれてしまう障害で、適切な医学的評価や説明を受けても、自分が疾患を有しているという考えが持続する）に近い状況にあると思われ、医学的にプリオン病が否定されても納得できない状態が続いており、支援や対応が難しい、②難治性不眠症の人たちが目にして飛びついてしまうようなFFIの情報がインターネット上に存在していると思われた、という2点があげられた。心気症傾向のある人は、いったん自身がFFIだと思い込んでしまうと、検査を重ねて医学的に診断し疾患を否定しても納得していただくことが非常に難しい。したがって、プリオン病の専門的な情報発信の際には、②のような状況を引き起こさ

ないような配慮がなされることが望ましいと考えられた。

(2) プリオン病の着床前遺伝学的検査 (PGT-M) について

遺伝性プリオン病は、プリオン蛋白遺伝子 (*P RNP*) における病的バリエーションの存在が生殖細胞系列 (germline) の細胞に認められる状況で、臨床病態により、遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病 (GSS)、致死性家族性不眠症 (FFI) などの名称で呼ばれている。これらの遺伝性プリオン病は、常染色体顕性遺伝 (優性遺伝) 形式をとり、病的バリエーションは親から子へ1/2の確率で伝わる。

次世代に遺伝性プリオン病が伝わるのを避ける方法のひとつとして、体外受精や顕微授精を経て得られた胚の遺伝学的検査を実施して、その結果により遺伝性疾患が伝わっていない胚を選択して子宮に移植する着床前遺伝学的検査 (PGT-M) がある。5日目まで培養した胚盤胞の栄養外胚葉から数個細胞を生検して調べる方法でのPGT-Mは既に臨床応用されており、欧米やアジア先進国では一般的な臨床検査として商業的に生検後の細胞の解析を受託する検査機関が複数存在、誤判定を減らす技術的工夫も積み重ねられつつある。

遺伝性プリオン病のPGT-M報告としては、米国のGSS家系にて26歳のときに発症前遺伝学的検査を受け自身もF198Sを有することを知った人が、PGT-MによりGSS非罹患胚を子宮に移植し3人の子どもをもうけたケースが2014年に報告されたのが最初であると思われる (Uflacker A, et al. JAMA Neurol 71(4): 484-6, 2014)。その後実施件数は少しずつ増えていると思われ、現在では、たとえば英国では、遺伝性プリオン病のPGT-Mは国が実施を認めた検査として位置づけられ、子どもの数などの条件付きではあるが、国の医療費で利用可能である。

一方日本では、PGT-Mに関する法律は存在しないが、日本産科婦人科学会のルールによる制限があり、PGT-Mは必ず体外受精・顕微授精を必要とし、生殖医療の専門家が日本産科婦人科学会の見解に基づいて診療を実施することが求められることから、必ずしもPGT-Mが利用しやすい状況にはない。日本産科婦人科学会は、これまで、小児期発症の重篤な遺伝性疾患に限定してPGT-M実施を認めてきたため、遺伝性プリオン病のように主に成人後に発症する疾患においては、日本産科婦人科学会が認める形でのPGT-Mは実施できない状況が続いていたことを昨年度報告した。

しかし、2022年1月、日本産科婦人科学会は、

PGT-Mについて、改訂見解を発表した (同学会の倫理委員会内、重篤な遺伝性疾患を対象とした着床前遺伝学的検査に関する審査小委員会のサイトに掲載されている)。改訂見解では、PGT-M実施を認める状況に関する文言が「原則、成人に達する以前に日常生活を強く損なう症状が出現したり、生存が危ぶまれる状況になり、現時点でそれを回避するために有効な治療法がないか、あるいは高度かつ侵襲度の高い治療を行う必要がある状態」となった。この文章は一見以前と変わらず小児期発症の疾患でなければ実施が認められないように見えるが、以前の見解にはなかった「原則」という言葉が入ったことから、例外的に認められる事例があるかもしれない余地を想像させ、成人発症疾患でも状況によりPGT-M実施が可能になるかもしれないと、関係する医療者が話をしている状況である。なお、PGT-M実施施設が1例ごとに日本産科婦人科学会に申請、承認を得なければならない状況は以前と変わらないが、これまで申請されたことがない疾患が初めて申請された場合、日本産科婦人科学会の小委員会の判断のみではなく、当該疾患の専門家を招いた個別審査会で審議される仕組みもあらたにつくられた。一度個別審査会が非承認とした場合は、その決定はくつがえせないで、個別審査会に招かれた専門家の発言は需要であるが、今後、遺伝性プリオン病のPGT-Mが審査にあがってきたときに、個別審査会で当該疾患はPGT-M実施対象として認めるべきという意見を述べることで、日本における遺伝性プリオン病のPGT-M実施の道が開ける可能性もある。

ただし、昨年度も報告したように、人々が海外に渡航する形でPGT-Mを利用したり、日本国内において生殖医療機関が学会ルールでは認められないPGT-Mを内緒で実施したりしている状況も今後しばらく続くであろうと考えられる。そうした状況は望ましいことではないが、遺伝性プリオン病家系の人々が、プリオン病という重篤な疾患を子どもに伝えたくないと思えることは自然な流れであり、今後、プリオン病の専門家と日本産科婦人科学会のPGT-Mのルールを決めている人々の間で情報交換や話し合いが行われていくことが必要ではないかと思われる。

PGT-Mに関しては、胚を選別するというのに対して強固な反対意見もある一方で、遺伝性疾患家系の当事者がPGT-M利用を切に願っているケースもあり、反対派と賛成派の議論がまとまることは難しく、欧米では、こうしたPGT-Mは、強制されるものではなく、希望する人が選ぶことができる選択肢として位置づけられている。日本においてどのような位置づけとしていくかは今

後の検討課題であるが、現在、プリオン病の遺伝子検査受検数が増えない理由のひとつとして、「遺伝性とわかって、不安になるだけで出来る出来ない、結婚や育児計画に影響してしまうだけなので調べないでおいたほうがよいかもしい」という発想がある。これが、「家族のプリオン病が遺伝性とわかった場合は、PGT-Mを利用して子どもには伝えないようにすることができるかもしれない」「わかっておくメリットがあるから親戚にも教えてあげよう」という話になれば、プリオン病患者の遺伝子検査数が増える可能性もあり、プリオン病の病態解明の進歩にもつながるかもしれない。

なお、PGT-M実施例が増加しつつある欧米では、PGT-Mを前提とした未発症アットリスク者の発症前遺伝学的検査の件数が少しずつ増加している。今後、日本でもPGT-Mを検討する状況が増えてくると、それにもなると、遺伝性プリオン病患者の未発症血縁者（アットリスク者）における発症前遺伝学的検査の相談が増える可能性がある。発症前遺伝学的検査の論点は昨年度報告したが、いろいろなポイントについて専門家の間で議論が進み情報が共有されていくことが望ましい。また、遺伝性プリオン病においては、*P^{RNP}*遺伝子の変化（病的バリエーション）の箇所によって、浸透率（実際に症状を発症する率）が大きく異なり、P102L、E200Kのようにほぼ100%発症するものから、M232R、V180Iのように浸透率が1%未満で、家系内罹患者は1人しか観察されない事例が多い状況もある。こうしたことは発症前遺伝学的検査を行うかどうかを左右する状況であるが、浸透率が低くてもPGT-Mは行っておきたいという希望が出てくる可能性も十分考えられる。浸透率が1%未満の遺伝子の変化を調べる発症前遺伝学的検査を行う意義は、その人の将来を知るといった目的においては低いと考えられるが、PGT-M目的であれば発症前遺伝学的検査を行う意義ありとするのか、浸透率1%未満の遺伝子の変化のある胚を排除するPGT-Mも実施する意義がないとするのかといった点についても、容易に結論が出るとは思えないが、そうした論点があることを周辺の医療者が知っておくことは重要である。

D. 考察

インターネット上の情報がたくさん掲載されるようになり、医学的な心配のある人々がインターネット情報を検索し判断に用いるケースは急速に増えている。そうした中で、FFIの情報を目にした難治性不眠症のある人々が自身がFFIだと誤って思い込んでしまうケースを複数経験し

た。心気症傾向のある人々は、一度自分がその病気だと思い込むと、どんなに医学的な検査を重ねて病気はないと伝えても納得してもらえないことが難しいため、最初の時点で「自分はFFIかもしれない」と間違っと思いついておかないような情報発信の工夫が必要である。プリオン病のインターネット情報サイト作成の際に、こうした点にも配慮していくことが望ましいと考えられた。

遺伝性プリオン病家系の人々にとって、プリオン病という治療法のない重篤な疾患は、できれば次世代に伝えたくないと感じるのは当然である。日本でのPGT-M実施は、日本産科婦人科学会の審査上、容易ではないが、2022年1月に発表された日本産科婦人科学会の改定見解により、遺伝性プリオン病のような成人発症性の疾患でも例外的にPGT-M実施が認められる可能性が出てきた。今後の状況を注視するとともに、PGT-Mという選択肢を希望する人々に対する支援、通院や費用負担を減らすための方策の検討など、引き続き議論していく必要がある。また、PGT-Mを前提として、遺伝性プリオン病家系の未発症アットリスク者における発症前遺伝学的検査実施を検討するケースが増えることが予想され、発症前遺伝学的検査の実際についての情報を関係者が共有できる体制づくりも検討していく必要があり、患者・家族との話し合いのポイントや支援のノウハウの蓄積も望まれる。

E. 結論

プリオン病患者・家族に対する支援の一環として、FFIに関する相談事例の振り返りと、日本産科婦人科学会から発表されたPGT-Mに関する改訂見解の中身と今後の見通しについて整理した。着床前、発症前の遺伝学的検査をめぐり、支援のあり方や臨床における取り扱いのノウハウの蓄積、共有が望まれる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

