

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）  
 （総合）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発症前遺伝子診断・着床前遺伝学的検査に関する考察、 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、患者・家族のカウンセリングを実施してきた。致死性家族性不眠症（FFI）の複数の相談事例から、難治性不眠症のある人々がインターネット情報を見て自身がFFIに罹患していると誤って強く思い込むケースがあることが示唆された。今後、プリオン病の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。

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は、日本では実施例は少ないと思われるが希望する人はいる。遺伝性プリオン病を次世代に伝えないようにするための着床前遺伝学的検査（PGT-M）に関しては、日本産科婦人科学会の改定見解が2022年1月に発表され、状況によっては遺伝性プリオン病のPGT-M実施が認められる可能性が出てきた。PGT-Mを考慮する場合、その前の段階として、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、発症前遺伝学的検査やPGT-Mの選択肢を、人々に対してどのように提示していくか、関係者の間で議論を深め、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、遺伝性プリオン病患者・家族の支援として、遺伝性プリオン病家系における発症前遺伝学的検査、着床前遺伝学的検査（PGT-M）に関して、国内外の現状の情報を収集、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、遺伝性プリオン病患者・家族の支援において、これまで相談に対応してきた状況を踏まえつつ、アットリスク者（疾患が遺伝している可能性のある者）における発症前遺伝学的検査、および、次世代に遺伝性プリオン病を伝えないようにする手段としてのPGT-Mに関して、国内外の論文報告、学会指針等の情報を収集、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

令和3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だと思いついてしまうと、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) 遺伝性プリオン病の発症前遺伝学的検査、および、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。病的バリエーションを受け継いだ人における発症率 (浸透率) はバリエーションによって大きく異なり、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。これらの状況を踏まえ、遺伝性プリオン病の発症前遺伝学的検査、着床前遺伝学検査 (PGT-M) について論点整理を行った。

### (2) -① 遺伝性プリオン病の発症前遺伝学的検査

プリオン病患者の血縁者が、患者のプリオン病が遺伝子検査により遺伝性と診断された、あるいは家族歴などから遺伝性が疑われる状況で、自分や他の血縁者にプリオン病に遺伝しているかどうか心配で相談されるケースが散見される。発症者の遺伝学的検査が終了している場合は、疾患が遺伝している可能性のある血縁者 (アットリスク者) の発症前の遺伝学的検査は技術的に可能だが、発症前遺伝学的検査を行うかどうかについては様々な考え方があり、医学的な治療・予防につながる発症前遺伝学的検査に対応している医療機関は一般的に少なく、有症者の診療とは異なる扱いとなっている。アットリスク者であっても遺伝しているかどうかは調べないでおく権利は「知らないでいる権利」 (right not to know) と呼ばれるが、本人の意思により調べても調べなくてもよいとする欧米の考え方とは異なり、日本では対応する医療機関によっては知らないでおくことのメリットを強調して発症前遺伝学的検査を思いとどまらせる方向で話をしている場合もある。

しかし、様々な理由から、自分に遺伝しているかどうかははっきりさせたいと発症前遺伝学的検査

を希望される人もいる。そうした人々が発症前遺伝学的検査を利用してプリオン病が遺伝しているとわかった際に、症状がなくても任意加入の生命保険等の加入や支払いなどのトラブルになる可能性を考慮して、検査前に保険の整理をお勧めすることもある。発症前遺伝学的検査を実施している施設では通常、3~4回の遺伝カウンセリング後に検査を実施していることが多く、精神科医の検査前面談を義務付けている医療機関もある。

これまでの経験から、留意すべきポイントをまとめると、検査を受けるか検討中の人においては、結果が陽性だったら受け止める心の準備はできているかをよく考えていただき、極端な例では自殺をしたくなったりする人もいることも話して、たとえ結果が陽性であってもそれを人生設計に有用な形で活かしていく手段として発症前遺伝学的検査をとらえていただくように話していくことが重要と思われた。また、陽性結果を得た人は、その人の子孫への遺伝の問題に直面するが、その状況を受け止められるか、既に生まれている子どもがいる場合に、その子どもにいつ、どのように話をしていくかなどについても話し合う。今後の結婚や出産、就労の決断に影響する可能性、就労上の差別に合わないような準備、秘密の保持のあり方などについても話し合う。さらには、たとえば遺伝性プリオン病患者の子どもが複数いる場合、きょうだい間で検査するかしないかの状況が異なったり、検査を受けた後の結果がきょうだいによって違う可能性を想定して、お互いの気遣いや軋轢が生じるかもしれない (サバイバーズ・ギルトなど) といったことについても、事前に想像していただきよく考えていただくことも大切であると考えられた。

GSSなど浸透率の高い遺伝性プリオン病家系のアットリスク者が、はっきりさせたい気持ちと、知るのが怖い気持ちの間で葛藤をかかえ、発症前遺伝学的検査を受けるかどうか悩んでいるケースは少なくない。こうした人々は症状のある患者ではないため医療機関とつながっていない場合も少なくないが、これらの人々に対する支援の充実は今後の課題である。また、浸透率の低いバリエーションが伝わる家系においては、発症前遺伝学的検査を行って陽性でも疾患発症率は低く、しかし発症するかどうかの予測は困難であることから、発症前遺伝学的検査の意義は低いが、こうした状況の人々の心中は複雑であるし、医療者側としてもすっきりした情報提供ができない状況で、どのような支援のあり方が望ましいか検討することも今後の課題である。

最後に、今後、発症前遺伝学的検査後に陽性結

果を得た人、すなわち現時点で症状はないが将来遺伝性プリオン病を発症する可能性のある人に対して、どのような医療的管理、経過観察、ひいては予防的手段を講じていくことが望ましいかについても、考えていくことが必要と思われた。

## (2) -② 遺伝性プリオン病のPGT-M

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。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)。改定見解では、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の、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。

なお、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あり、こうした状況は今後しばらく続くであろうと考えられる。しかし、PGT-Mをこそそと内緒で行う状況は理想的ではない。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考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ことがない、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ない」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の実施例が増加しつつある欧米では、PGT-Mの前に必要になる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を検討するような状況が増えくると、それにもなって、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前項に述べたが、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が大きく異なることは、発症前遺伝学的検査を行うかどうかを左右する因子のひとつであるが、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も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」と間違っと思ってしまうことが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が遺伝している可能性があるという状況は、大変な心理的負担につながる。遺伝しているかはっきりさせたい

という気持ちもあれば、知るのが怖い気持ちもあるであろう。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。日本では、サーベイランス事業推進により、遺伝性プリオン病がある程度きちんと見つかるようになってきているが、血縁者における発症前遺伝学的検査やPGT-Mの選択肢の話し合いは発展途上である。しかし、欧米では発症前遺伝学的検査やPGT-Mの実施例は、少数ではあるが確実に増えてきており、今後日本においても患者・家族の選択肢をどのように整備するか、早急に検討していくことが必要であり、同時に、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。さらには、遺伝子状態による就労や就学、保険加入・支払いなどにおける差別を防ぐ法律などの整備も検討していかねばならない。

#### 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を行い、インターネットでプリオン病の情報を発信する際に留意すべき状況を報告した。

また、遺伝性プリオン病患者・家族に対する支援の一環として、発症前遺伝学検査、および、PGT-Mの現状と今後に向けての論点整理を行った。日本において、今後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. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

なし

#### G. 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