

遺伝性プリオン病の発症前診断と着床前診断の現状と考察

研究協力者：田村智英子 FMC東京クリニック 医療情報・遺伝カウンセリング部

研究要旨

遺伝性プリオン病患者・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、アットリスク者（疾患が遺伝している可能性のある者）における発症前診断（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着床前診断に関して、話し合いの中から一般化できる状況を抽出、整理し、国内外の情報も加えて考察した。

遺伝性プリオン病の発症前遺伝学的検査や着床前診断は、欧米やアジア先進国では少しずつ実施されており、希望する人が利用可能な選択肢となりつつある。一方日本においては、実施例はかなり少ないと思われ、臨床現場における取り扱い方針やノウハウなどは固まっていない。しかし、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。そうした中で、発症前遺伝学的検査や着床前診断の選択肢を患者・家族に対する支援の中で利用できる選択肢として位置づけていく方向性は、検討に値すると考えられる。同時に、遺伝子の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。

A. 研究目的

これまで、プリオン病患者・家族の心理カウンセリング、遺伝カウンセリングを行う中で、遺伝性プリオン病家系における発症前診断（遺伝学的検査）、着床前診断に関する相談事例が増えてきたため、そうした状況について情報を整理することで、今後の支援に役立てることを目的とした。

B. 研究方法

遺伝性プリオン病患者・家族の支援に関連して、発症前遺伝学的検査や着床前診断について相談があった事例から一般化できる状況を抽出、整理し、国内外の情報も収集した上で、考察を加えた。

（倫理面への配慮）

個人情報取り扱いしていない。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

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の確率で伝わるが、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。

こうした中、遺伝性プリオン病家系の未発症アットリスク者から発症前遺伝学的検査に関する相談の中で、一般化できる状況を抽出し、まとめた。

（1）遺伝性プリオン病の発症前遺伝学的検査について話し合いを希望する人々の背景

遺伝性プリオン病患者の血縁者が、自分にプリオン病が遺伝しているかどうか知るための発症前遺伝学的検査を考える背景には、結婚や育児計画を考えるため、人生設計を考えるためといったことのほか、親や兄弟姉妹の発症をきっかけとして自分自身の状況を知りたい、知ることを検討したいという声も少なからずあった。結婚や育児計画に際しては、結婚する側の責任として調べておきたい、遺伝していたら結婚をやめるといふ人もいれば、結婚相手や、相手の家族に要求されて検査を考えていたり、遺伝性プリオン病家系であることを理由に相手の親族から結婚に反対されたので検査してプリオン病が伝わっていないことを証明して結婚したいという人もいた。あるいは、

検査結果によらず結婚することは決めているが、調べておきたいという人や、結婚はするが遺伝していたら拳児をやめるといった人もいた。欧米ではここで、遺伝していたら着床前診断や出生前診断を利用するという選択肢も提示しやすいが、日本では遺伝性プリオン病の着床前診断や出生前診断は、法律で禁止されているわけではないがほとんど実施されていないと思われ、今後の選択肢の充実が求められる状況であった。

(2) 遺伝性プリオン病の発症前遺伝学的検査に関する話し合いの内容

遺伝カウンセリングの中では、まず、疾患についての基本情報の復習を行うことが多い。プリオン病の自然歴、診断、治療の実際や、遺伝性プリオン病の遺伝形式、浸透率などについても説明する。有症者が早く死亡していたり、遠方に住んでいたりと、相談者が疾患についてよく知らないケースも散見されるほか、家族に有症者がいる人と、その結婚相手やパートナーとの間で、知識量に差がある場合も少なくないため、こうした情報提供は有意義と思われた。

次に、検査を受ける前の心理的、社会的、家族内での準備についても話し合う。基本的には「検査を受けたい」という人はその意思を尊重するが、本人が気づいていないような心理的課題や家庭内の問題などについて事前にふりかえってもらうことが、本人のためになることを理解していただくようにしている。検査を受けるかどうか迷っている人についても同様に、検討事項について整理する。考えていただく内容としては、検査を受ける方本人の心の準備状態、結果を誰と聞くか、結果がわかっただけでは誰に伝えるか、結果を聞くことになる親や兄弟姉妹など周囲の人々の心の準備状況、検査前後でカップル間、親子、兄弟姉妹の関係性が変化する可能性、結果により生活や仕事などの状況が変化する可能性のほか、検査結果によって生命保険や就労不能保険の加入や支払いのトラブルにつながる可能性にも言及し、必要検査前に保険を見直して必要なら加入しておくことなども話し合う。発症前遺伝学検査を考えている人々や家族の心情は個々のケースで様々に入り組んでおり、配偶者のプリオン病が遺伝性だと知っていたら子どもをもうけなかったのにと憤っている親と自分に遺伝しているか知りたい子ども（成人）の感情が交錯していたり、検査したいと思いつつ自分に遺伝していたらどうしようと心配して精神的に不穏な状態になって結果を受け止める自信がないという人や、結婚を機に安易に検査しようと相談におとずれて事の重大さに気づいて愕然とする人などもあった。

遺伝カウンセリングではさらに、結果が陽性であった場合、その人の子孫への遺伝性について考

えて、たとえば結婚しないとか子どもをもうけないといったことを考えているか、あるいは、着床前診断や出生前診断、養子、第三者からの精子・卵子の利用による拳児計画といった選択肢についても、具体的な方法や実施可否、費用の実際についても情報を提供し話し合っている。

次項に述べる着床前診断の実施例が増加しつつある欧米では、着床前診断を前提としたアトリスク者の発症前遺伝学的検査の件数が増加している。一方日本では、成人発症性疾患の着床前診断は、日本産科婦人科学会の見解により認められていないが、今後、日本でも着床前診断が行われるようになってくると、それにともなって発症前遺伝学検査の相談が増える可能性があり、そうした将来の方向性を認識しておくことも重要であると思われた。

(3) 遺伝性プリオン病の着床前診断について

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診断（PGT-M）は、既に確立した技術であり、（現在は、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が主流）、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としては、米国のGSS家系における実施が2014年に報告されたケース（Uflacker A, et al. JAMA Neurol 71(4): 484-6, 2014）が最初と思われるが、その後実施件数は少しずつ増えており、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、着床前診断に関する法律は存在しないが、日本産科婦人科学会の「着床前診断に関する見解」による制限がある。この指針が改訂されたものが2022年1月に公表され、それまでPGT-Mは小児期発症の重篤な遺伝性疾患に限定して実施が認められていたが、その条件について触れた文言において「原則」という語があらたに加わり、PGT-Mの適応は、「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。原則と言う語が入ったことで例外を認めることになるだろうという意見もあり、今後、遺伝性プリオン病やハンチントン病のような成人発症性の遺伝性神経疾患のPGT-Mの実施が認められるようになる可能性もあるかも

しれないが、状況は不透明である。日本の現状では、PGT-M実施に際し個別の症例ごとに日本産科婦人科学会が実施の可否を審査しているが、今後、成人発症性の遺伝性神経疾患のPGT-Mが認められるようになっていくかどうか、状況をウォッチしていく必要があると思われた。

なお、2022年4月から体外受精、顕微授精の基本的な手技に対し健康保険が適用されるようになったが、PGT-Mは健康保険適用外のため、混合診療を避けるためにPGT-M利用を希望する人々は体外受精、顕微授精を私費負担で実施しなければならない。不妊治療の健康保険適用がなかったときには自治体が一部の費用に対して補助金を出す制度があったが、健康保険適用開始にともない自治体の補助金制度が縮小されたため、PGT-M利用者は補助金を使えない形ですべて私費負担で体外受精、顕微授精を利用しなければいけなくなっており、以前にも増して高額な費用負担が生じている問題も、今後対応を検討する必要があると思われた。

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す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も必要ではないかと思われる。

D. 考察

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。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着床前診断の選択肢の話し合いは発展途上である。しかし、欧米では発症前診断や着床前診断の実施例は、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、遺伝子の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。

また、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

があるが、今後、遺伝性プリオン病の着床前診断が日本においても実施しやすくなれば、「遺伝性とわかった場合は、着床前診断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」という話になり、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。

E. 結論

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、着床前診断の現状を整理し、考察を加えた。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. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

〈雑誌〉なし

〈書籍〉田村智英子. 着床前検査・診断. In: 中村靖、田村智英子編. FMCテキストブック. 金原出版. 東京. 2023. p128-159.

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

