

研修医のための教育講座

3. 遺伝診療と神経疾患

西 郷 和 真

近畿大学医学部内科学教室 (神経内科部門)

はじめに

最近の20年あまりの間の分子生物学の進展により神経疾患の原因遺伝子が数多くクローニングされ、この医科学の功績により今まで原因不明であった多くの神経疾患の原因遺伝子や関連遺伝子の異常が病因に関連していることが報告されてきた。特に、パーキンソン病や脊髄小脳変性症を始めとする神経変性疾患は、今までは臨床症状や頭部MRI検査による画像の違いなどによる分類を行ってきた。しかし、類似した臨床症状、画像所見でも、異なった遺伝子の異常によることが認められるようになり、遺伝学的な分類も併用して行われるようになってきている。このように今まで遺伝性疾患は極めて「まれ」な疾患であると考えられてきたものが、実際には、遺伝的に同胞家系で患者が存在せず一見すれば孤発性発症と考えられた神経疾患の中でも遺伝子検査をすることにより、遺伝子の異常が見つかる場合があるため、遺伝診断の持つ重要性が注目されてきている。

しかし、遺伝医学の進展に比べて倫理的側面が軽視されてきたことから、安易に遺伝子検査をすることで、起こる倫理的な問題が明らかになってきた。この反省から遺伝子診断を行う場合に、必要に応じて遺伝カウンセリングを導入する施設が増えてきている。治療法のない遺伝性神経変性疾患をかかえる家系は、結婚、妊娠を契機に兄弟、親族、パートナーとの間で遺伝子を引き継ぐ可能性がトラブルの原因となることがある。(実際には引き継ぐかどうかの正確な情報もない場合も多い)。

そのような無用のトラブルを避けるため、近年は遺伝子診断を行う時は、その意義について説明を行い、その内容を文書で同意取得することが求められている。さらに心理的な支援の必要な症例に遺伝カウンセリングを行うことは、患者ならびにその家族や親族にとっても必要な情報を提供する場であるとともに、その後の医療をスムーズに行う上でも必要になってきている。加えて「患者の知る権利」、「知らないでいく権利」との整合性をとることもわれわ

れ医療者に課せられた問題である。以上のようなことをふまえて現状を本文1)~6)で概説したい。

一般医師として知っておくべき遺伝性疾患の診察手順について1)~4)で述べた。このことは神経内科疾患に限らず、遺伝性疾患を診療するすべての診療科で必要となる内容であり、知っておくべき情報と考えられる。

- 1) 遺伝子診断の適応
- 2) 家系図の書き方、リスク評価
- 3) 遺伝子診断の実際的な方法と手順
- 4) 遺伝カウンセリング
- 5) 特に神経疾患の遺伝子診断について留意する点。
- 6) 発症前診断、保因者診断、出生前診断について

1) 遺伝子診断の適応

遺伝性神経疾患の遺伝子診断実施にあたっては、遺伝子診断により確定診断のできる科学的な妥当性と患者に疾患の有用な情報を提供できる有用性があげられる。特に、臨床症状や経過や予後を予測し患者に還元できることが重要である。一方、遺伝子診断をしなくとも、家族歴や臨床的経過など他の検査から診断可能な場合もあり、その適応については熟慮する。

具体的には、神経内科疾患の中でもハンチントン病¹⁾をはじめとするCAGリピート病は症例数全体を分析すれば、伸長したCAGリピート数と発症年齢や重症度の間にきれいな負の相関関係(表現促進現象)が観察されるが、同じリピート数であっても、個別の症例は発症年齢、重症度にかかなりの多様性がみられることがある。また遺伝性プリオン病では、遺伝子異常があるとしても、必ず発症する訳ではなく浸透率の違いに留意する。ミトコンドリア病では、母性遺伝形式をとり一般のメンデル遺伝形式とは異なる。さらに、副腎白質ジストロフィーのように遺伝子変異から臨床病型を予測できない疾患もあるため、疾患ごとに遺伝子と病因との正確な関係を知っ

ておくことが求められる。実際には以下の表1に示すような疾患が遺伝子検査の対象として、一般医師が遭遇する遺伝性神経内科疾患と考えられる。個別の遺伝性神経疾患に関しては日本神経学会より2009年に発刊された「神経疾患の遺伝子診断ガイドライン」²⁾を参照いただきたい。

近年、遺伝子検査では表2に示すように保険収載されるものの種類が徐々に拡大されつつあるが、神経疾患の一般的な診療の一環として遺伝子診断を行える疾患(表2)は限定されている。今後はさらに多数の神経疾患が保険収載されることにより、経験に基づいて自ら遺伝子診断の適応を判断することや、遺伝子診断の専門家へのコンサルテーションや紹介の機会が増していくと思われ、臨床遺伝医学の基本を押さえておくことは必須である。

表1 実際に一般医師が遭遇する可能性のある代表的な遺伝性神経筋疾患

ハンチントン病
DRPLA (淡蒼球, ルイ体萎縮症)
脊髄小脳変性症
副腎白質ジストロフィー
ミトコンドリア病
シャルコ・マリー・トゥース病 (遺伝性末梢神経障害)
家族性アミロイドポリニューロパチー
筋ジストロフィー
プリオン病 (クロイツフェルト・ヤコブ病)
若年性パーキンソン病
筋萎縮性側索硬化症
家族性痙性対麻痺
デュシェンヌ型筋ジストロフィー
など

表2 遺伝子検査で保険収載されている疾患 (2010)

ア	デュシェンヌ型筋ジストロフィー
イ	ベッカー型筋ジストロフィー
ウ	福山型先天性筋ジストロフィー
エ	栄養障害型表皮水疱症
オ	家族性アミロイドーシス
カ	先天性QT延長症候群
キ	脊髄性筋萎縮症
ク	中枢神経白質形成異常症
ケ	ムコ多糖症I型
コ	ムコ多糖症II型
サ	ゴーシェ病
シ	ファブリー病
ス	ポンペ病
セ	ハンチントン舞踏病
ソ	球脊髄性筋萎縮症

①遺伝病的検査は上記の遺伝子疾患が疑われる場合に行うものとし、患者1人につき1回算定できる。

1回4000点 ②上記に掲げる遺伝学的検査を実施し、その結果について患者又はその家族に対し遺伝カウンセリングを行った場合には、患者1人につき月1回に限り、所定点数に500点を加算できる。

2) 遺伝子診断の実際的な方法と手順

2)-1 家系図の書き方

まず、遺伝疾患と考えられた場合には、その確定診断を行う上でも、病状の進行を予測する上でも、詳細な家系図を記載することが重要となってくる。家系図を書くことで、その遺伝形式を推定できる。たとえば、常染色体優性遺伝であるのか、常染色体劣性遺伝であるのか、あるいは、X染色体劣性遺伝なのかなどの情報が得られる。また家族歴の記載により患者やその家族も記憶が整理されて新たな同胞が見つかる場合もある。

実際に家系図を書くための記号の定義について図1に示したようにアメリカ人類遺伝学会推奨標準化記号を一般的に用いる。よく間違える表現として、死亡した患者を■、●として表現しているカルテを散見するが遺伝医学的には患者本人を示すので注意されたい。また図1のbに示したように世代間をローマ数字でI-2, II-3のように表す。

2)-2 発症リスクの予測と確率⁴⁾ (再発率の推定)

通常の診療において、家族内に遺伝性疾患の患者を持つ場合に、相談者やその子供の発症の可能性について相談されるケースは時々あるが、その説明に苦慮した経験をお持ちの先生方もあるかと思う。このような場合にはBayesの法則が有用である。Bayesの法則は、ある結果(データ)が得られた時、その結果を反映した下での事後確率を求めるのに使われている。

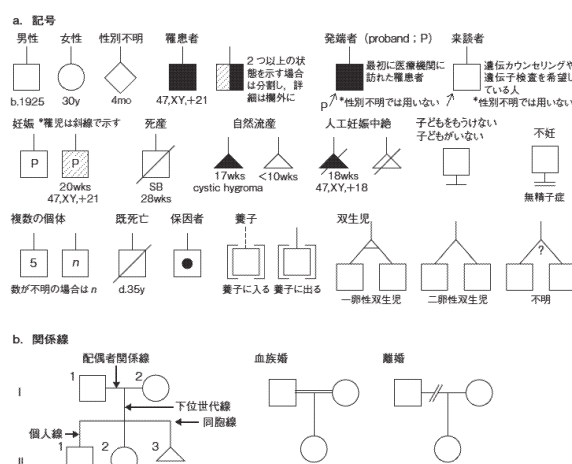


図1 遺伝学的家系図作成のための記号と関係図(文献3)改変

定理はイギリスの牧師 Thomas Bayes によって 18 世紀後半に発見された。この計算法はまず事前確率（当初の段階での過程がどの程度の確率でおこるか）を算出しさらに全体確率や事後確率を得るというものである。

1) 通常の見解はある個人（相談者）について、ある疾患の保因者である場合と、保因者ではない場合の 2 種類であるが、時に aa Aa AA の 3 種類について考えなければならない場合もある。

2) それぞれに対して（事前確率：prior probability）を当てはめ、その合計は 1 となる。

3) 追加する条件があるかどうか考える（条件確率：conditional probability）

4) 事前確率 × 条件確率 = 事後確率（複合確率：joint probability）を求める

5) それぞれの条件確率をすべての条件確率の和で除す（事後確率：posterior probability）の Bayes の法則を使うリスク評価の一例を以下の 2 つの事例⁵⁾で示す。

たとえば、図 2 に示すような常染色体劣性遺伝形式の先天代謝異常症の家系がある。この家系 II-2 の相談者が結婚するにあたり、自分の子供が疾病するリスクを相談されるケースは、よく遭遇する。この場合、両親が保因者であること、II-2 が発症していない場合を考える。すなわち常染色体劣性遺伝形式のとり（患者：保因者：正常）=（1：2：1）場合のうち、II-2 が保因者となる場合は、2/3（保因者/保因者+正常）となる。また、この先天代謝異常疾患の日本人における保因者の頻度を 1/200 とすると（II-3 の保因者の頻度）その次世代では 1/4 が罹患するため次世代に罹患する確率は $2/3 \times 1/200 \times 1/4 = 1/1200$ となる。

ただし実際の臨床では、その他の不確実な要素もあるため完全ではないことも患者に説明する。

次に、実際に神経遺伝性疾患で見られる遅発性の常染色体優性遺伝病であるハンチントン病や脊髄小脳変性症などの場合について検討してみよう。（実際に臨床の場面で、以下のケースの遺伝子診断を行うことは発症前診断となり、倫理的な面から慎重を要する。）

図 3 に示したように II-2 の相談者は、自分自身が病気になる可能性を知りたいと遺伝相談に来談した。この遅発性の常染色体優性遺伝病の浸透率が 60 歳までに発症する可能性を 75% であるとした場合に II-2 が遺伝子を受け継いでいるかどうかを Bayes の法則を用いて検討する。

1) 事前確率：prior probability

II-2 が保因者の場合 1/2

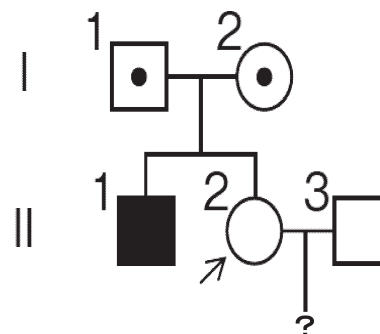


図 2 常染色体劣性遺伝形式の家系のリスク評価

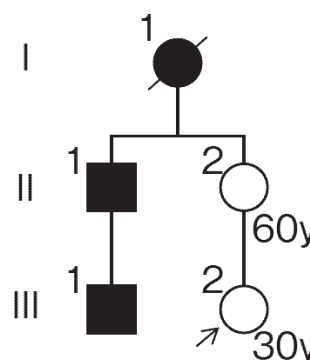


図 3 遅発性常染色体優性遺伝形式のリスク評価

II-2 が保因者でない場合 1/2

2) 条件確率：conditional probability

II-2 が保因者の場合 1/4

（60歳で病気を発症してないので25%の可能性）

II-2 が保因者でない場合 1

3) 複合確率：joint probability

II-2 が保因者の場合 $1/2 \times 1/4$

II-2 が保因者でない場合 $1/2 \times 1$

4) 事後確率：posterior probability

$\frac{1/2 \times 1/4}{1/2 \times 1/4 + 1/2 \times 1}$ となり 1/5 となる。

最終的に II-2 の子供が遺伝子を受け継いでいる確率は $1/5 \times 1/2 = 1/10$ となる。

3) 遺伝子診断の方法と手順

遺伝子診断は、神経内科診療の中で適切に行われるべきである。以前には、臨床症状、画像診断から脊髄小脳変性症と診断されていたものは、現在 20 以上の遺伝子座が知られており、診断確定のためには、多数の遺伝子の解析が必要となっている。しかし、医学研究から見た遺伝子診断を行うことが優先され、倫理面の配慮にかけていたことの反省から 2000 年に遺伝子診断に関連する 10 学会より遺伝子診断におけるガイドラインが策定された。このガイドラインに照らして重要な事項を説明する。遺伝医学関連

10学会とは以下の学会であり、遺伝子検査に関連する疾患は神経内科に限らず広範囲に及び、一般医師もガイドラインの内容を理解する必要がある。

- ①日本遺伝カウンセリング学会 ②日本遺伝子診療学会 ③日本産科婦人科学会 ④日本小児遺伝学会 ⑤日本人類遺伝学会 ⑥日本先天異常学会 ⑦日本先天代謝異常学会 ⑧日本マススクリーニング学会 ⑨日本臨床検査医学会 ⑩日本家族性腫瘍学会

遺伝学的検査の実施の手順

- a. 遺伝学的検査を行う医療機関においては、遺伝カウンセリングを含めた総合的な臨床遺伝医療を行う体制が用意されていなければならないとされ、必要に応じて主治医がコンサルトできる体制が重要である。
- b. 遺伝学的検査及びそれに関連する遺伝カウンセリングなどの遺伝医療に関与する者は、検査を受ける人、血縁者及びその家族の人権を尊重しなければならない。また、被検者及び血縁者が不当な差別（遺伝的差別）を受けることがないように、そして必要に応じて適切な医療及び臨床心理的、社会的支援を受けることができるように努めるべきである。
- c. 遺伝学的検査を実施する場合には、事前に担当医師が被検者から当該遺伝学的検査に関するインフォームド・コンセントを得なければならない。
- d. 遺伝学的検査は次の場合には行わないこともあり得る。
 - (1) 被検者が遺伝学的検査の実施を要求しても、担当医師が、倫理的、社会的規範に照らして検査が妥当でないと判断した場合、もしくは自己の確固たる信条として検査の実施に同意できない場合は、その理由をよく説明した上で、検査の施行を拒否することができる。但し、自己の信条を理由として検査を行わない場合には、他の医療機関を紹介することが考慮されなければならない。
 - (2) 治療法または予防法が確立されていない成人期以後に発症する遺伝性疾患について、小児期に遺伝学的検査を行うことは、基本的に避けるべきである。これは、後述する発症前診断にあたる。
 - (3) 将来の自由意思の保護という観点から、未成年者に対する遺伝学的検査は、検査結果により直ちに治療・予防措置が可能な場合や緊急を要する場合を除き、本人が成人に達するまで保留すべきである。近年、先天代謝異常症の一部で酵素補充療法ができるようになり、このよう

な早期治療法が可能な場合はこの限りではない。

- e. 遺伝学的検査のための試料は厳格に保管し、また個人識別情報及び検査結果としての個人遺伝学的情報はその機密性を保護しなければならない。
- f. 遺伝学的検査を担当する医療機関及び検査施設は、一般市民に対し、正しい理解が得られるような適切な情報を提供する必要がある。臨床の有用性が確立していない遺伝学的検査は行うべきではない。また遺伝学的検査を行うことを宣伝広告すべきではない。
- g. 検査結果を開示するにあたっては、開示を希望するか否かについて被検者の意思を尊重しなければならない。得られた個人に関する遺伝学的情報は守秘義務の対象になり、被検者本人の承諾ない限り、基本的に血縁者を含む第三者に開示することは許されない。また仮に被検者の承諾があった場合でも、雇用者、保険会社、学校から検査結果にアクセスするようなことがあってはならない。
- h. 遺伝学的検査は、十分な遺伝カウンセリングを行った後に実施し、遺伝カウンセリングは、十分な遺伝医学的知識・経験をもち、遺伝カウンセリングに習熟した専門医や遺伝カウンセラーなどにより被検者の心理状態をつねに把握しながら行われるべきである。

以上のような点に十分注意して遺伝子検査を行うことが、求められているが、現在の一般診療機関では、このような遺伝診療の体制を取れる機関は人材の不足と財源の不足により実際には少ない。この点を改善して行くことが今後の課題となっている。

4) 遺伝カウンセリング

前述の項でも述べたように、遺伝学的検査を行うに当たっては、文書によるインフォームド・コンセントに加えて、遺伝カウンセリングを受ける体制の整備が求められている。

現在、当院には遺伝診療を総合的に扱う組織がなく、各診療科が独自に遺伝学的検査を行ない、遺伝カウンセリングについても、一部必要に応じて外部専門機関に紹介していると推測される。今後、ますます遺伝子研究が進み、遺伝学的治療の開発研究や導入するためには、患者保護の立場からも、当院でも遺伝診療や遺伝カウンセリングを患者が受けることのできる総合的な体制の整備が望まれる。

ただし、遺伝子診断が神経内科医をはじめ、各診療科の専門家の手を離れて行われることは「疾患の治療や療養上の問題」などの観点からもさけるべきであり、各診療科と遺伝医学の専門家の相互協力が

重要であることも理解していただきたい。

5) 遺伝性神経疾患の遺伝診療について留意する点。

神経疾患の中には遺伝子診断を行って初めて診断が確定できる疾患というグループがあり、神経内科診療において遺伝子診断の持つ意義は大きい。他方で臨床的に可能性が高いと考えて遺伝子診断を行った場合でも結果として疾患が除外される場合もあり、遺伝子診断は鑑別診断をすすめる上での重要な検査の1つとしても位置づけられる。このように神経内科疾患は、神経難病と呼ばれるように、まだ根本的な治療法が確立していない疾患が多く含まれるが、何よりも重要な点は、診断を確定することによりその疾患に関する症状や臨床経過、治療法、療養上の対処法など、その疾患に関する正確で有用な情報を、我々医療者が患者に提供できることである。

しかし、倫理的には安易に遺伝子検査をすることで、同時に家族内未発症の保因者に対して知らずに検査したも同然の結果を残してしてしまうこともある。たとえばハンチントン病の家系を事例にあげて説明すると理解しやすい。

事例（図3参照）のような家族の母親60歳が、娘30歳（矢印）の不随意運動について相談受診に来院された。後でよくよく話を聞くと叔父にハンチントン病と診断された患者が存在していたが、遺伝子検査時には、この情報が見過ごされていた。このため、遺伝子検査時には、母親にも発症する可能性についての説明はされていなかった。遺伝子検査の結果は娘にハンチントン病の原因遺伝子の異常がみつかった。これは、そののち母親が発症する可能性がかなり高い事を意味しており、発症前診断をしたも同然の結果となってしまった事例である。

この事例でもわかるように、母親自身が自分の発症についてのリスクの自覚なく、発症前診断をしてしまう事があることを、説明する医師が熟知することが必要である。一見すれば、この母親よりも先に娘が発症することは不思議な気がするが、浸透率や表現促進現象の問題などからある種の遺伝病では起こりえる。さらに、ハンチントン病を始めとする神経難病は中枢神経の変性による認知機能障害をきたし、その治療法のないことから、発症前診断には、十分な倫理的な配慮と遺伝カウンセリングが必要とされている。また遅発性発症で、かつ治療法のない遺伝性神経難病疾患は、親族が結婚、出産する場合にも家族内で問題が生じる事が多い。（遺伝子診断をしなければ、これらの問題は顕在化しない事が多い）

以上の点を踏まえて、遺伝性疾患の診断の手順は、

原則的には病因となる遺伝子変異が同定されることで確定診断が得られることであるが、一方で臨床的には、遺伝子診断が絶対的な遺伝性疾患の診断ではなく、疾患あるいは病態によって、診断過程における遺伝子診断の有用性は異なっており、またその家族への配慮も必要である。

このように(1)遅発性、成人発症の疾患であるため診断の時点で次世代の子孫が変異を受け継いでいる可能性がある。(2)有効な治療法のない疾患が多い。などである。

この図3の症例のように確定診断に遺伝子診断がどれほど役に立つのか、あるいは必要なのかは、個々の患者の疾患ないし病態、家庭事情によってかなり異なっている。この症例のように、十分な家系図を聴取できれば、娘に同様の舞踏病運動が生じた場合に、あえて遺伝子診断しなくてもある程度推測できる。

一方、家族や同胞に全く舞踏病様の不随意運動の者がいなくて診断に苦慮した場合には、十分なインフォームド・コンセントの上、遺伝子診断を行うべきことは、他の遺伝性神経疾患の場合も同様である。しかし、このような除外診断を目的とした場合でも、確定診断になりうる場合のあることは、十分に心得ておかねばならない。

6) 発症前診断と出生前診断について

発症前診断とは病気が発症する前に、遺伝学的に検査を受けることを意味し、家系内に遺伝性神経疾患患者が存在した場合に、その家族における遺伝子異常の有無を調べることである。基本的には、発症していない相談者の遺伝子検査は、健康な人の医療であることを考えるべきであり自費診療となる。さらに治療法のない、遅発性、単一性疾患においては、その相談者個人の知る権利も重要であるが、もし遺伝子検査で異常であった場合に、その後の人生を受け止められる人物であるかなど医療側にも慎重な判断が要求され遺伝医学の専門医療機関に紹介することが勧められる。

遺伝性神経疾患における出生前診断とは、病気が発症する可能性のある患者の胎児において遺伝子検査を行うことであり、一般の超音波検査や羊水染色体検査とは区別して考える。出生前に行う遺伝子検査としては染色体検査以外にも、着床前診断が行われることもあるが、妊娠中絶と密接に関連するという倫理的問題があり一般医師は生殖医療に関する専門の遺伝カウンセリング機関に紹介することを勧める。実際には、デュシェンヌ型筋ジストロフィーや副腎白質ジストロフィーなど小児から発症する障害

の重い疾患について、その適応があるとされている。

おわりに

神経内科の診療現場では、遺伝子診断が必須のものとなってきており、神経内科診療の中で適切に遺伝子診断を実施できる体制の充実が求められるようになってきており当院でもその体制に向けて準備が必要である。一方、遺伝子診断を進める上で、臨床遺伝に関する知識、経験の必要性が高まっており、これをどのように実現していくかが課題となっている。

以上、遺伝子診断の現状の分析と検討課題について概説した。特に指摘しておきたい点は、神経内科医が「診療における遺伝子診断」をいかに適切に患者やその家族に提供していくか、という点であり、この点は各診療科の遺伝性疾患でも同様であると考えられる。

文 献

1. Roos RA (2010) Huntington's disease: a clinical review. Orphanet J Rare Dis 5: 40
2. 日本神経学会監修：神経疾患の遺伝子診断ガイドライン 2009. 医学書院 http://www.neurology-jp.org/guidelinem/sinkei_gl_2009.html
3. Bennett RL, French KS, Resta RG, Doyle DL (2008) Standardized human pedigree nomenclature: update and assessment of the recommendations of the National Society of Genetic Counselors. J Genet Couns 17: 424-433
4. Young ID: Introduction to Risk Calculation in Genetic Counseling. 3rd ed, Oxford University Press, USA, 2006
5. 小杉真司, 小野晶子 (2010) 遺伝性疾患の遺伝形式, 家系図記載の仕方, 発症リスクの予測. 日医師会誌 139: 553-557