

総 説

[東女医大誌 第83巻 臨時増刊号]
〔頁 E651～E655 平成25年7月〕

脊髄性筋萎縮症の遺伝カウンセリング

東京女子医科大学附属遺伝子医療センター

ウラノ マリ サイトウ カヨコ
浦野 真理・斎藤加代子

(受理 平成25年3月12日)

Genetic Counseling of Spinal Muscular Atrophy

Mari URANO and Kayoko SAITO

Institute of Medical Genetics, Tokyo Women's Medical University

In recent years, significant progress has been made in molecular genetics, and researchers have identified many gene mutations responsible for diseases. The range of useful information in genetic counseling has increased not only for definitive diagnosis but in terms of medical treatment and prevention. Additionally, gene information is now applicable to prenatal diagnosis. Thus, it has become more important to provide appropriate genetic counseling. We herein describe genetic counseling for spinal muscle atrophy.

Key Words: spinal muscular atrophy, genetic counseling, prenatal diagnosis, self-determination

はじめに

分子遺伝学の目覚ましい進歩により、多くの遺伝性疾患の原因遺伝子が特定されてきた。遺伝学的検査による確定診断により、罹患者の自然歴や予後が推定できるようになった。原因遺伝子を特定する意味だけでなく、治療や予防に有用な情報の範囲が増加したため、適切な遺伝カウンセリングの提供がますます重要になり、十分な情報提供の元に自己の治療に役立つ選択が可能になっていくと考えられる。

本稿では、脊髄性筋萎縮症 (spinal muscular atrophy : SMA) の遺伝カウンセリングについて述べる。

1. 遺伝カウンセリングとは

遺伝カウンセリングとは、National Society of Genetic Counselors によって「疾患の医学的心理的、家族的影響を理解し、それに適応できるように援助するプロセスである。このプロセスは以下の3つの事項を統合したものである。」と定義されている¹⁾。

①疾患の発生もしくは再発の可能性を評価するための家族歴と解釈

②遺伝、検査、マネジメント、予防、資源および研究についての教育

③リスクもしくは状況に対するインフォームドチョイス（説明を受けた上で選択同意）と、適応を促進するカウンセリング

つまり、遺伝カウンセリングは、ある遺伝性疾患に関して、どのくらいの発症リスクがあるか、または再発のリスクがあるかなどについての情報を求める患者（クライエント）が心の負担や重荷を感じることなく、様々な情報を得て、自己決定できるようになることが重要と考えられている。

その過程では、クライエントにはチームで関わることが望ましく、臨床遺伝専門医や遺伝カウンセラー、看護師、心理士などの臨床遺伝専門職は心理的、社会的な支援を通して、クライエントへの援助を行うことを求められている。

例えば、再発のリスクの受け止め方は人によって異なる。受け止める背景には、その人の教育や文化的背景、数学的確率の理解度、不安になりやすさなどの性格傾向によって影響を受ける。ある染色体異常の児をもつ母親は、再発率は一般人のリスク(3～5%)より数倍くらい高くなると伝えられた。ある母親は「そんなにリスクが高くては、とても次の子は望めません。」と答えたが、別の母親は「一般人とも

Genetic counseling	Process
appointment ↓	major complaint, point to be checked for accompanying person, gathering information about their disease
pre-counseling meeting ↓	preparations for the institution which can possibly carry out the genetic testing
date of first visit ↓	genetic information on proband, plus clinical features, pedigree construction, family tree construction, providing information to the patient about medical genetics
staff conference ↓	case conference
after the 2nd visit ↓	supplementary information on the proband, provide information to the patient about medical genetics
follow-up care	

Fig. 1 Process of Genetic counseling

そんなに違わないので安心しました。」と話した。

このようにリスクの捉え方、解釈の仕方は人それぞれで、それゆえに遺伝カウンセリングの展開は家族ごとに違ってくる。そこで、様々な職種がチームで関わることによって、多様なクライエントの価値観、解釈にきめ細やかな対応が可能になると考えられる。

通常、遺伝カウンセリングはFig.1のような流れで行われる。

まず、遺伝カウンセリングではクライエントがどんな相談で来院したかを把握するのが重要である。ときには漠然とした不安を持って来院することもあるが、そのようなときにはクライエントの不安に共感しつつ、問題点を明確にする必要がある。

本人とその家族の遺伝学的情報を聴取し、家系図をまとめる。家系図では、医学的な情報の収集のみならず、家族の情緒的な交流の度合いなども推し量れることもあり、その後のカウンセリングには有用な情報をもたらすことが多い。

次に家系や疾患の情報を収集した上で重要なのはやはり診断の確定である。診断が正しくなければ、その後の方向性も変わってくるので留意する。

その後、遺伝的なリスク、対応などの情報提供を行うが、クライエントの理解度を確認しながら行うのが望ましい。また医学的な情報のみではなく、心理社会的な支援の状況などを加えながら伝えることが大切である。

SMAの相談では、遺伝子による診断確定の希望で来院されることも多いが、「子どもがSMAと診断されているが、次の子どもも同じ症状をもつかどうか心配なので相談したい。」あるいは「兄弟姉妹がSMAと診断されている。自分が保因者かどうか、が知りたい。」といって来院される。遺伝カウンセリン

グで得られた情報を元に遺伝子検査を受ける、受けないなどの選択がスムーズにできるよう支援していくことになる。

2. SMA の遺伝カウンセリング

1) 情報提供

SMAは脊髄前角細胞の消失による筋萎縮と進行性の筋力低下を特徴とする常染色体劣性遺伝性疾患の1つである。SMAの責任遺伝子は染色体長腕5q13に存在し、運動神経生存(survival motor neuron: SMN)遺伝子の欠失により症状がおこる。国際SMA協会により発症年齢、臨床経過に基づいて、I型(重症Werdnig-Hoffman病)、II型(中間Dubowitz病)、III型(軽症Kugelberg-Welander病)、IV型(成人発症)に分類される²⁾。

I型は生後6ヵ月までに発症し、呼吸管理をしなければ2歳までに死亡することが多い。II型は1歳6ヵ月頃までに発症し、坐位保持までは可能であるが、自立歩行は困難である。III型は1歳6ヵ月以降に転びやすい、歩けないなどの症状で気づくが発症年齢は個人差がある。自立歩行を獲得するが、次第に筋力低下、歩行困難が目立つようになる。IV型は成人型で、孤発例が多く、20歳以降、老年にかけて発症する。

小児期発症のSMAの原因遺伝子はSMN1遺伝子で、5番染色体長腕5q13に存在している。両親から受け継いだSMN1遺伝子が欠失していることにより発症する場合が多い。I型、II型では95%以上、III型では40~50%にSMN1遺伝子のexon7, 8の両方もしくはexon7のみの欠失が認められる。常染色体劣性遺伝性形式を取るので、患者の両親から生まれる同胞は25%(1/4)の確率で遺伝子変異を持つ。また症状がない患者の同胞は2/3の確率で保因者の可能性がある。また、次子の出生前診断につい

-
- (1) Prenatal testing and diagnosis options during the first half of pregnancy include cytogenetics, biochemical genetics, molecular genetics, and histopathological methods employing amniotic fluid, villus cells, and other embryonic samples, as well as the physical procedure of ultrasound examination.
- (2) In performing prenatal genetic inspection and diagnosis, care must be taken regarding ethical, including social, concerns. Care must especially be taken in terms of the following points.
- (a) Before prenatal testing, we provide relevant explanations about the possibility of an infant having a disease, the diagnostic limits of laboratory procedures, and risks and adverse effects on the mother and the fetus. We also offer sufficient genetic counseling.
 - (b) Implementation of testing necessitates sufficient fundamental training and must be carried out by obstetricians and gynecologists who have mastered safe and appropriate inspection techniques, or have been given adequate instruction.
- (3) Invasive prenatal testing and diagnosis employing chorionic villus sampling, amniocentesis, and so on, have given couples hope about pregnancy for the following reasons, and can be performed when understanding of the meaning of a test is sufficient.
- (a) When either the husband or the wife is a gene carrier of a chromosome abnormality
 - (b) When there is a past history of having given birth to a child suffering from a chromosome abnormality.
 - (c) In pregnant women of advanced age
 - (d) In pregnant women who are heterozygote carriers of an X-linked hereditary disease associated with a serious illness in the newborn period or during childhood
 - (e) When both the husband and the wife are heterozygotes for an autosomal-recessive-inheritance disease associated with a serious illness in the newborn period or during childhood
 - (f) When either the husband or the wife is a heterozygote with a critical autosomal-dominant-inheritance disease associated with a serious illness in the newborn period or during childhood
 - (g) In addition, when a fetus is suspected to possibly have serious of life-threatening disease.
-

Fig. 2 Prenatal diagnosis (Genetic testing guidelines derived from consensus of ten related societies)

では遺伝子変異が判明している場合には可能になるが、倫理的な問題を含むため、遺伝カウンセリングで十分に話し合う必要がある。

2) 遺伝子による確定診断

SMA の遺伝子による確定診断は臨床診断に基づいて行われる。採血よりリンパ球を取り出し、DNA を抽出して SMN 遺伝子が欠失しているかどうかを調べる。

確定診断を行い、結果開示の遺伝カウンセリングでは、診断を告げられた両親は衝撃を受け、説明がほとんど頭に残らなかつたと後に語ることも多い。両親の受け止めを見ながら、わかりやすい言葉で、段階を踏んで説明していく必要がある。また、SMA の児は知的障害がなく、理解力を備えているので、年齢に即した本人への説明も考慮されなければならない。

3) 出生前診断について

本邦では、出生前診断は遺伝関連 10 学会（2003 年 5 月）に作成されたガイドライン³⁾に基づき、実施範囲が決定される。ガイドラインでは以下のように定義されている（Fig. 2）。

SMA ではガイドラインの (e) に相当し、重篤と考えられる I 型、II 型が本学倫理委員会でも審議を通過している。しかし、そこには倫理的な問題が含まれていることを忘れてはならない。ガイドラインで乳児期、小児期に発症する重篤な疾患、と定義さ

れているが、実際にはっきりとした線引きは存在しない。重篤という観点については家族、特に両親の想いは様々である。III 型や IV 型は出生前診断の対象にはなっていないが、ある地方在住の SMA III 型の家族は、出生前診断について話を聞きたいと来院した。この家族にとっては、家業を継ぐ後継者としては障害がない子でないと困る、と出生前診断を切望した。遺伝カウンセリングの中で、III 型は出生前診断のガイドラインに合致せず、本学倫理委員会を通過していないこと、また成人に達し社会で活躍している方が多いことなどの説明を受けた。両親は数回の遺伝カウンセリングで出生前診断は実施できないことを納得した。この両親のように、医療に関する自己決定は容易ではない。生命倫理の課題が含まれていることが多いため、意思決定においての困難さが増す。そのため、問題解決のための遺伝カウンセリングが重要な意味をもつと考えられる。

さらに、出生前診断を実施し、児が遺伝子変異を有していない場合にはその後の妊娠を継続できるが、児が病気であると判明した場合には、子どもをあきらめるのか、あるいは病気と知って子どもを迎えるのか、重い選択を迫られることになる。また、人工妊娠中絶術を受けた母親は通常の分娩とは異なり、大きなストレスを抱える。中絶後の女性の心理的な葛藤は中絶のすぐ後で大きく、たいていの女性は時間を経て弱まるが、何人かの女性は苦悩の状態

が続くとしている⁴⁾。中絶した悲しみ(grief)からの回復には十分な時間がかけられることが大切である。このように出生前診断の遺伝カウンセリングに際しては、夫婦あるいは家族が納得のいく決定を支え、その後の心理的葛藤にも援助をすることが重要になるだろう。

3. 遺伝カウンセリングの実際

症例：SMA I型の児を亡くした夫婦

家族歴：神経筋疾患の既往がある家系員はなし。

家族：夫30代、妻30代、血縁関係はなし。

第一子の経過：在胎週数41週3日、遷延分娩、帝王切開にて出生した。体重3,200g。生下時より四肢の動きが少ないと感じていた。6ヶ月時、筋力低下、運動発達遅滞などを指摘され、地元の大学病院を受診した。精査入院し、SMAが疑われ、東京女子医科大学附属遺伝子医療センターに遺伝子検査の依頼があった。検査の結果、SMN遺伝子の欠失が認められた。診断後、徐々に呼吸困難症状が出現し、呼吸不全により1歳4ヶ月時死亡した。次子の希望があることから主治医より紹介され、当センターに来院した。

遺伝カウンセリング初回（臨床遺伝専門医と筆者らは毎回同席）：児が亡くなつて約4ヶ月後に夫婦で来院した。臨床遺伝専門医により、疾患のこと、遺伝と遺伝子、次子の出生前診断について説明を受けた。児の経過を話すときにも母はすぐに涙を見せ、まだ情緒的に不安定である様子が見受けられた。夫婦でよく話し合い、次回、出生前診断についての考えを伺うことになった。

スタッフカンファレンスでは、児が亡くなつて日が浅く、両親が児の亡くなつたことの受け入れにはほど遠い状態であることが懸念された。ここですぐに出生前診断を行つて、もし次の子が罹患だった場合、心理的な負担が大きいと思われた。時間をかけた方がよいだろうということになり、心理の継続面接も勧めてみる。

2回目：初回から2ヶ月後に夫婦で来院した。出生前診断を希望したいと話した。しかし、「診断は受けたいが、もし結果が病気だった場合に、命の選別をすることになるのではないか。迷いもある。でも前の子どものときと同じようなつらい思いはしたくない。」と話した。夫婦は、事前の検査はしておきたいとのことで、多型解析のための同意書を作成し、採血を行つた。

3回目：夫婦で来院し、多型解析の結果を聞いた。

夫婦の気持ちを出生前診断の前に整理することを提案し、心理面接も個別に行った。

4回目：初回から2年後、妊娠の連絡を受けた。遺伝カウンセリング終了後、妻のみ心理面接を行う。子どもが病気だった場合にどうするか、という点について話を聞いた。出生前診断を受けるということで、夫婦の意見は一致したということであった。もし、病気だった場合に、母は覚悟をしているようではあったが、戸惑いもある様子だった。

5回目：第二子も病気であることが判明した。結果を医師から伝えられると、涙する。夫婦とも言葉少なく、とてもショックを受けている様子だった。

6回目：人工妊娠中絶術1ヶ月後、母のみ来院した。次の子どもについては怖くて考えられない、夫婦でも話し合いはまだしていないことなどを語った。その後、電話でも話をしたが、少しずつ外出もできるようになり、落ち着いてきているとのことだった。次の子どもについても前向きに考えられるようになったと報告があった。

症例の考察：遺伝学的検査による確定診断が行われることも多くなつたが、その際には検査によってどのようなことが判明するか、家族にはどのような影響があるか、などについても説明を行い、結果が出た際に、自分がどのように考えるか、家族にはどう伝えればよいかなど、シミュレーションできることは重要である。また、遺伝学的検査によって、遺伝子変異が検出されなかつた場合、臨床症状がある場合には診断の否定にはならず、検査が100%検出可能ではないことを検査実施前に十分理解を促すことも必要であろう。

このクライエントのように遺伝学的検査によって診断が確定すれば、次の子どもの出生前診断が可能になるが、倫理的な問題も含まれるため、実施の際には遺伝関連10学会によるガイドラインに即しながら、遺伝カウンセリングを行つていく必要がある。

当センターでは1996年から2010年までにSMA I型、II型の102例66家系、双胎2組を含み、診断対象児は104名について出生前診断を実施した経験がある。診断の結果は104名中、28例(26.9%)が罹患、76例(73.1%)が非罹患であり、常染色体劣性遺伝性疾患の次子再発率から予測される確率に相応している結果となつた。

出生前診断を希望する夫婦は、児には異常がない75%の確率を得たくて来院することが多い。しかし、25%の確率、つまり児に病気があると診断され

る場合が必ずあることに焦点を当てなければならぬ。児に病氣があるという、夫婦にとって悪い知らせ (bad news) を聞くときには不安が生じやすく、内容を聞くのが困難になる⁵⁾。心の準備となる出生前診断を受ける前の遺伝カウンセリングでは、夫婦それぞれの病気に対する考え方や児に対する思いを聞き、また次子が病気だったときの受け止めについて話し合うことが重要になる。つまり、両親が不安や悲しみなどを表出した際に、医療側の対応が可能になるように、出生前診断を実施する以前から、夫婦の考え方や想いを把握しておくことが大切になる。

さらに中絶を前提とするのではなく、児の状態を把握し、出産時の体制を整えるために受けたいという夫婦もいた。また、SMA の子どもを看取ったが、十分なケアができなかつたという思いが強く残った夫婦は、遺伝カウンセリングの中で SMA の児が生まれてくることを望んでいると話した。周囲の反対などもあったが、夫婦の決定としては、出生前診断を受けるのをやめ、調べずに出産を迎えた。このように夫婦の選択は様々であり、その多様な想いに対応していくことが医療側にも求められる。

おわりに

近年、遺伝性疾患の原因遺伝子の同定によって病態の解明も加速している。遺伝子が判明することにより、病態を把握し、臨床的なマネジメントに役立つ情報が得られるが、遺伝子が判明し病気が確定することで新たな悩みを生み出す側面も持っていることを忘れてはならない。治療法の確定していない

疾患の出生前診断では、胎児が疾患を持つかどうか判明するが、その後の夫婦の決定には、命の選別につながる重い選択が含まれている。そのような場合には遺伝カウンセリングのようなコミュニケーションのプロセスが重要になる。正確な情報提供とともに、患者の心情を推し量る姿勢や、配慮をした言葉かけや対応などにも重点を置いたケアの実践はどの医療にも通じる姿勢であろう。

謝 辞

ご指導を賜りました大澤眞木子主任教授に心から深謝申し上げ、本論文を大澤眞木子主任教授退任記念論文として捧げます。

開示すべき利益相反はありません。

文 献

- 1) National Society of Genetic Counselor's Definition Task Force, Resta R, Biesecker BB et al: A new definition of Genetic Counseling: National Society of Genetic Counselors' Task Force report. *J Genetic Couns* 15: 77-83, 2006
- 2) 「脊髄性筋萎縮症診療マニュアル」(SMA 診療マニュアル編集委員会編), 金芳堂, 京都 (2012)
- 3) 「遺伝学的検査に関するガイドライン」, 遺伝医学関連学会, 東京 (2003)
- 4) Lloyd J, Laurence KM: Sequelae and support after termination of pregnancy for fetal malformation. *Brit Med J* 290: 907-909, 1985
- 5) Luba D: Psychosocial Counseling. In A guide to genetic counseling (Wendy RU, Jane LS, Beverly MY eds), pp133-175, Wiley-Blackwell, Hoboken (2009)