

特集 2 ゲノム研究成果の臨床還元—課題と未来—

3. ゲノム医療から望まれる精神科医のリテラシー

石黒 浩毅^{1~3)}

抄録: 精神疾患のゲノム解明が進むことにより、疾患への偏見回避や治療・予防法の革新が期待できる。一方でゲノム情報は個人やその血縁者などに発症の不安を与える可能性もあり、その取り扱いには精神科医療ならびに精神保健や支援が望まれる。遺伝子・染色体疾患患者の精神症状に対する小児期医療から成人期医療へのトランジション問題とコモンディゼイズである精神疾患の遺伝相談について、精神科医に求められるリテラシーを概説する。

日本生物学的精神医学会誌 33 (3) : 129-132, 2022

Key words : genetic counseling, transition from pediatric medicine, neurodevelopmental disorders, prenatal genetic testing, chromosomal diseases, heredity of psychiatric disorders, multifactorial genetic disease

かつて狂気とされていた精神疾患は、ゲノム解明が進むことにより疾患への偏見を変え、根治治療ならびに発症予防法の確立が期待されている。しかし多因子疾患である精神疾患は遺伝要因と環境要因の相互作用にて発症に至ることから、発症を個々の疾患感受性遺伝子から予測することは困難である。そのため現代医療ではゲノム情報に基づく向精神薬開発は未だ行われておらず、代謝系酵素遺伝子の遺伝学的検査による既存の向精神薬の種類と用量の選択が実装されつつあるに留まる。研究では個人が有する疾患感受性遺伝子における遺伝子変異の総数をポリジェニックリスクスコア (polygenic risk scores : PRS) として発症リスクを評価する方法が提唱されているが^{5, 9)}、PRS 高値にて必ずしも発症するとは限らず PRS 低値が非発症を保証するものではないことから、がんなど他の疾患におけるゲノム医療と比較してもプレシジョンメディシンの実現は早晚困難であると言わざるを得ない。

ゲノム医療以外ではすでに、精神保健の専門家である精神科医の活動の幅は広がっている。わが国の

緩和ケア診療加算 (2002 年) に「精神症状緩和担当医師」参加が義務付けられて身体疼痛管理中心であった緩和ケアに精神科医が参加するようになり、身体科治療中患者の精神症状に対して精神科医が身体科主治医の援助を行うコンサルテーションリエゾンサービス (CLS) が行われている。緩和ケアや CLS において精神科医は、患者自身の精神医学的評価と治療・心理支援だけでなく、患者の社会・人間関係を支援することが期待されている^{1, 10, 11)}。これらの医療が発展してきたように、ゲノム医療においても精神科医がなすべきことは多い。

本稿では「ゲノム医療におけるクライアントへの心理支援」、「神経発達症を罹患する遺伝子・染色体疾患のクライアントに対する切れ目のない支援；小児期医療から成人期医療へのトランジション」ならびに「精神科診療における精神疾患の遺伝相談」について概説し、ゲノム医療から望まれる精神科医のリテラシーについて紹介する。

Literacy required of psychiatrists from the perspective of genomic medicine

1) 山梨大学大学院総合研究部 医学域 精神神経医学講座 (〒409-3821 山梨県中央市下河東 1110) Hiroki Ishiguro : Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medicine, University of Yamanashi. 1110 Shimokato, Chuo, Yamanashi 409-3821, Japan

2) 山梨大学医学部附属病院 がん相談支援センター (〒409-3821 山梨県中央市下河東 1110) Hiroki Ishiguro : Cancer Counseling and Support Center, Hospital, University of Yamanashi. 1110 Shimokato, Chuo, Yamanashi 409-3821, Japan

3) 山梨大学医学部附属病院 遺伝子疾患診療センター (〒409-3821 山梨県中央市下河東 1110) Hiroki Ishiguro : Center for Genetic Medicine, Hospital, University of Yamanashi. 1110 Shimokato, Chuo, Yamanashi 409-3821, Japan

【石黒 浩毅 E-mail : hishiguro@yamanashi.ac.jp】

1. 遺伝学的検査における精神科医療

a. 遺伝学的検査と心理支援

ヒトの遺伝子関連検査の1つである遺伝学的検査は、生殖細胞系列の遺伝子変異を解析することにより疾患の原因や薬物代謝能力や効果を検証し、個人の識別に関する遺伝情報を検出する。遺伝学的検査で得られる情報は個人が生まれつき持つ生涯変化しないもの、および血縁者が共有する可能性のあるものであるため、遺伝子・染色体疾患や遺伝性（家族性）腫瘍では特に慎重に扱うべき情報であり、遺伝情報を扱う際には遺伝カウンセリングが必須となる。精神疾患など多因子疾患の発症リスクの遺伝情報についても、ゲノム情報蓄積とともに遺伝カウンセリングの機会が増えと考えられる。

遺伝子変異の検出により発症前に将来の発症をほぼ確実に予測することができる場合があるだけでなく、次世代を含めた血縁者の同じ疾患の発症リスクにも関与することから、出生前を含めた発症前診断に利用できる場合がある。このように遺伝子変異は予防や早期発見に有効利用できるメリットがある一方で、発症可能性について過度の不安を生じさせることもある。例えば、遺伝カウンセリングを伴わない遺伝学的検査により、染色体疾患の疑いや遺伝性腫瘍のリスク情報だけが個人に突きつけられる問題が起こる。そこに生じた不安は個人に放置されるか、一部は遺伝医療を行う医療機関（当院であれば遺伝子疾患診療センター）にて相談されることもある。このように遺伝情報が本人や血縁者に与える不安に対して精神科医のより積極的な関与が求められる。

b. 出生前診断における心理支援

母体血胎児染色体検査（non-invasive prenatal genetic testing：NIPT）とは、妊婦の採血検体を用いた胎児の出生前遺伝学的検査である。胎児への侵襲性がないことから、妊婦がその検査の意義や検査結果の解釈について十分な認識を持たないまま安易に検査を行う可能性がある。「NIPTは人工流産（中絶）、命の選別をする優生学的思考」として消極的であったわが国は、2021年に検査可能医療機関の認定に関与することとしたが、13番染色体、18番染色体、ダウン症として知られる21番染色体のトリソミーのみを判定し、検査には遺伝カウンセリングが必須であるとした。しかし解析技術の進歩は22q11.2欠失症候群（22q11.2DS）を含めた染色体部分欠失症候群も検出可能としており、非認定施設ではこの検査を遺伝カウンセリング不要として国民

へ提供する。非認可施設からは「わが国の遺伝カウンセリングでは染色体疾患の自然歴や社会生活、患者家族の実情などの詳細な遺伝情報を提供しても、染色体異常が検出された母親の心理支援は不十分である」と説明されており、精神科医が遺伝医療において活動することが誤解の解消に大いに寄与する。実際に米国では心理支援を含めたさまざまな支援をNIPT検査陽性の母親へ提供しており、他国に比して人工流産率が低いことが示唆されている⁴⁾。

日本の産科医療学会では重篤な遺伝性疾患や習慣流産に対する受精卵を用いた着床前診断（preimplantation genetic testing：PGT）の運用も始めているが、海外企業ではすでに精神関連疾患などPRS評価のための（PGT-for polygenic disorders：PGT-P）の提供も始めている、近い将来には精神医学会や精神科医の意識改革が求められることとなるかもしれない。

2. 遺伝子・染色体疾患患者の精神科的診療

遺伝子・染色体疾患には知的障害を含む神経発達症を伴うものが少なくない。これら先天性疾患患者には主に身体症状について小児科医療が支援を開始するが、思春期・若年成人（adolescent & young adult：AYA）世代には小児科を離れることで医療支援がなくなる。神経発達症患者はAYA世代にて社会不適応など2次障害を発症することが多いが、遺伝性疾患を理由に精神科医に診療を躊躇されることが散見される。精神科医が遺伝性疾患の身体および精神症状の知識を持つことで、クライアントの医療支援に積極的に寄与することが求められている。

例えば22q11.2DSでは心血管異常や、嚥下を苦手とする鼻咽腔閉鎖不全、甲状腺および低カルシウム血症を生じる副甲状腺機能障害を好発し、それぞれ不安障害、摂食障害、抑うつ症状や不安焦燥感の罹患率を上げている。22q11.2DS患者には幼少期から神経発達症が好発し、AYA世代にて幻覚妄想症状や自発性・社会性低下などの症状を呈することが24%程度と高いことが報告されている^{3, 8, 13)}。この症状のため統合失調症と診断されることが多いが、実臨床ではパレイドリア・幻視、対話性・注釈性・命令性とは異なる幻聴、1次妄想ではなく2次妄想である被害念慮という点において統合失調症の特徴と異なることも多い。さらに自発性低下などは、例えば同じ染色体疾患であるダウン症でも20歳前後に退行様症状（急激退行）が出現することが知られている。その原因は不明であり、安易に統合失調症

	一般集団頻度	一卵性双生児 経験的再発率	第一度近親者 経験的再発率
統合失調症	1%	48	11
双極性障害	0.8%	60	7
自閉症スペクトラム	0.02 ~ 0.05%	1,460 ~ 3,650	84 ~ 210
注意欠陥多動性障害	7 ~ 10%	6 ~ 8	2 ~ 4
うつ病	5 ~ 17%	1.5 ~ 2	1.1 ~ 1.6
強迫性障害	2%	—	4.6
パニック障害	1.7 ~ 3.5%	4	3.5 ~ 7
神経性無食欲症	0.1%	710	41

図1 精神疾患の遺伝学的側面

※経験的再発率：一般集団の頻度に対するリスク比
(文献2を改変)

と診断されて投与された抗精神病薬の効果はあまり期待できず、認知症に用いられる塩酸ドネペジルが著効したとの国内報告がある¹²⁾。海外でも同様の報告があるが、すべての患者に効果があるとは結論が出ず、より多数の治験が必要である^{6, 7)}。筆者の知る限り、22q11.2DSの陰性症状と認知機能障害について塩酸ドネペジルの効果を検証した報告はないが、染色体疾患の退行様症状に対する病理や治療方法の共通性の研究は非常に興味深い。遺伝子診療分野における精神医学は未だ検証不十分であり、生物学的研究とともに精神病理学による疾病研究の重要性が高いと考えている。

3. コモンディーズである精神疾患の 遺伝相談

日常診療でも精神疾患の遺伝の可能性について相談を受けることは少なくない。しかし旧優生保護法にて精神科疾患への偏見・差別があった歴史からか、精神科医がこの相談に明確に答えることを躊躇することは少なくないと思われる。多因子疾患では経験的再発率が次世代など第一度近親者の発症リスクとして用いられ、精神疾患の遺伝率は低くないことが示唆される(図1)。遺伝性疾患に比べて精神疾患の有病率は低くないことから、第一度近親者である次世代が同じ疾患を発症する可能性(再発率)は、例えばうつ病であれば最大17%に再発率1.6を掛けると27.2%となりいわゆる単一遺伝病と同等程度に無視できる数字ではない。しかしうつ病などの発症には環境要因も大きく関与しており、優生学的偏見を助長させない説明(臨床遺伝専門医であれば遺伝カウンセリング)方法の確立が急務である。現在国内で、精神科専門医として臨床遺伝専門医を担う医師は13名(全体1,651名中)であるが、今後を

担う精神科医師のより積極的な研究や活動を期待したい。

本論文に記載した筆者の研究に関してすべて倫理的配慮を行っている。開示すべき利益相反は存在しない。

文 献

- 1) 秋月伸哉(2007) II. 緩和ケアにおけるコンサルテーション活動の専門性 2. 緩和ケアチームで活動する医師の役割と実際 2) 精神科担当医の立場から. ホスピス緩和ケア白書 2007 (日本ホスピス・緩和ケア研究振興財団「ホスピス緩和ケア白書」編集委員会編). pp28-30.
- 2) Barondes SH (1999) Report of the National Institute of Mental Health's Genetics Workgroup. *Biol Psychiatry*, 45 : 559.
- 3) Fung WL, Butcher NJ, Costain G, et al (2015) Practical guidelines for managing adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Genet Med*, 17 (8) : 599-609.
- 4) Hill M, Barrett A, Choolani M, et al (2017) Has noninvasive prenatal testing impacted termination of pregnancy and live birth rates of infants with Down syndrome? *Prenat Diagn*, 37 (13) : 1281-1290.
- 5) Ikeda M, Saito T, Kanazawa T, et al (2021) Polygenic risk score as clinical utility in psychiatry : a clinical viewpoint. *J Hum Genet*, 66 (1) : 53-60.
- 6) Johnson N, Fahey C, Chicoine B, et al (2003) Effects of donepezil on cognitive functioning in Down syndrome. *Am J Ment Retard*, 108 (6) : 367-372.
- 7) Livingstone N, Hanratty J, McShane R, et al (2015) Pharmacological interventions for cognitive decline in people with Down syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, 10 : CD011546.
- 8) Matsuoka R, Kimura M, Scambler PJ, et al (1998)

- Molecular and clinical study of 183 patients with conotruncal anomaly face syndrome. *Hum Genet*, 103 (1) : 70-80.
- 9) Murray GK, Lin T, Austin J, et al (2021) Could Polygenic Risk Scores Be Useful in Psychiatry? A Review. *JAMA Psychiatry*, 78 (2) : 210-219.
- 10) 大島京子 (1995) コンサルテーション・リエゾンサービス. *medicina*, 32 (6) : 1153-1155.
- 11) Stiefel F, Die Trill M, Berney A, et al (2001) Depression in palliative care : a pragmatic report from the Expert Working Group of the European Association for Palliative Care. *Support Care Cancer*, 9 : 477-488.
- 12) 多田春香, 老谷嘉樹, 鈴木恵子, 他 (2017) ダウン症候群における社会性に関連する能力の退行様症状に対し塩酸ドネペジルが著効したダウン症候群の14歳女児例. *東女医大誌*, 87 (1) : E114 ~ E117.
- 13) Van L, Boot E and Bassett AS (2017) Update on the 22q11.2 deletion syndrome and its relevance to schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry*, 30 (3) : 191-196.

■ ABSTRACT

Literacy required of psychiatrists from the perspective of genomic medicine

Hiroki Ishiguro

- 1) *Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medicine, University of Yamanashi*
2) *Cancer Counseling and Support Center, Hospital, University of Yamanashi*
3) *Center for Genetic Medicine, Hospital, University of Yamanashi*

Advances in the researches regarding genome for psychiatric disorders would be expected to avoid prejudice against the mental illness and to innovate treatment and prevention against the disorders. Genomic information, on the other hand, may raise significant concerns about the potential onsets of individuals and their relatives as well. Therefore, the handling of the genomic information requires the utmost care with psychiatric care and psychological support and assurance. This review also outlines the transitional medicine from pediatric to adult care for the psychiatric symptoms of patients with hereditary and chromosomal disorders, and in general the literacy required of psychiatrists regarding genetic counseling for psychiatric disorders as common diseases.

(Japanese Journal of Biological Psychiatry 33 (3) : 129-132, 2022)
