

2) 胎児異常の診断技術の向上に関する研究

I. はじめに

胎児異常の出生前診断は、近年の医療機器の進歩・改良と、細胞遺伝学・免疫学・生化学・分子生物学などの進歩に伴い飛躍的に診断可能な疾患が増加し、その診断精度も向上している。出生前診断の目的は異常胎児の発見ばかりではなく、基礎疾患を持つ家系の調査や異常児妊娠の既往をもつ場合の正常胎児の確認をするという積極的な側面をも持っている。現在行なわれている出生前診断の方法と概要、問題点を報告する。

II. 出生前診断法

出生前診断法には、画像診断による形態学的異常を発見する方法と、染色体異常や遺伝子病などDNA自体の異常を個々の細胞レベルで発見する細胞遺伝学的方法ならびに生化学的方法などがある(表1)。

1. 形態学的診断法

超音波断層法は近年のめざましい改良と普及により、妊婦検診において日常的検査とみなされている。すでに正常妊娠における胎児各部位の標準発育計測値や予測胎児体重計算式が発表されていて、妊娠の診断から流産・胎状奇胎などの異常妊娠、子宮内胎児発育遅延まで診断可能である。超音波断層法の利点は非侵襲的手法である点に加え、簡便かつリアルタイムに胎児の状態を観察できる点にある。すなわち、胎児各部位の形態ばかりではなく胎児の行動も捉えることができ、検者の判断により胎児全体の様子から四肢末端にいたるまで精査することができる。胎児X線撮影、羊水胎児造影、X線CT、MRI-CTなど他の画像診断法は、超音波断層法によって疑われた胎児異常を確認する目的で実施されることが多い。X線CTは解像力にすぐれているが、X線の被曝、横断面しか撮影できないこと、連続した画像が得にくいことなどが短所である。最近産科での適用が進んで

いるMRI-CTはX線の代わりに電磁波を用い水平断・冠状断・矢状断・斜位断などいろいろな断面で観察できる。しかし、胎児への安全性がまだ確立していないこと、撮影に長時間を要し胎児の動きに影響され鮮明な画像が得られないことがしばしばあることなど解決すべき問題点もまだ多い。

これらの診断法を組み合わせると胎児異常が診断されているが、一般に異常が発見される時期は遅く、妊娠中期から後期にかけてである。また、検者の経験・技量や超音波断層法によるスクリーニングに要する時間的問題などが胎児異常の発見率に影響を与えている。しかし、次に述べる細胞遺伝学的方法に比べ全症例に対し検査が実施可能なことと、特殊な設備を必要としない点において超音波断層法はすぐれている。

2. 細胞遺伝学的診断法

画像診断法が胎児に表現された形態学的異常を発見する方法であるのに対し、細胞遺伝学的方法は細胞レベルで異常を検索する方法である。すなわち、胎児細胞もしくは胎児と発生を同じくする細胞を採取し、染色体分析、DNA分析、HLAタイピングなどにより胎児異常の有無を検査する診断法である。

a. 検体採取法

i) 羊水穿刺(amniocentesis)

遺伝病の診断を目的とした羊水穿刺は1950年代から行われ¹⁾、その後の細胞遺伝学・生化学・免疫学・分子生物学の発達と超音波断層法の普及により、診断の精度ならびに安全性の向上がめざましい。羊水穿刺による胎児・母体への影響は感染、出血、胎児損傷などが考えられるが危険率は1%以下²⁾であり、われわれの経験でも危険性はほとんど見当たらない³⁾。羊水には胎児由来の浮遊細胞とそれらの細胞から分泌される各種酵素、蛋白などが含まれている。したがって、羊水中の細胞を培養することにより染色体や酵素などの分析が

可能である。また羊水上清から直接診断可能な疾患もある。羊水診断の問題点は、羊水量などとの関連から多くは妊娠16週以降に実施されること、診断確定までにとときにはターミネーションの時期を逸することなどである。酵素・蛋白の検索も羊水・羊水細胞内で表現されているものに限られる。しかし、羊水中の α -fetoprotein, ビリルビン様物質などの測定も同時に可能で、得られる情報の多様性・正確さならびに安全性から以下に述べるDNA診断法の進歩と相まって、羊水検査は出生前診断において最も重要な検査法と考えられる。

ii) 絨毛採取 (chorionic villus sampling)

絨毛組織は胎児初期発生において栄養胚葉から発生する組織で、胎児と同一の遺伝構成とされている。1980年頃から絨毛採取による出生前診断が広く試みられるようになり、染色体分析、各種酵素の分析、DNA診断などの検体採取法として注目されている。利点として妊娠初期(7~11週)に実施可能であること、検体量が10~30mgで複数の分析が可能であること、絨毛細胞は細胞分裂の頻度が高く染色体を直接観察できることなどがあげられる。本邦でも1985年以来、絨毛採取が出生前診断に用いられるようになってきた^{4), 5)}。

高精度超音波断層法の併用と採取カテーテルの開発により、流産などの危険性は著しく低下してきている。欧米の報告などから流産率は4%前後(表2)と推測されるが、絨毛採取時期(7~11週)以降の自然流産率は2%程度であるので、この方法による直接の流産率は1~2%と推定される。絨毛の採取方法としてはカテーテル法と鉗子法があり、採取経路には経頸管的方法と経腹的方法などがある。経腹的方法は最近になり実施されるようになったが、週数の進んだ症例にも適用可能で羊水穿刺と同様に感染の危険性も少ないと考えられている。

本法の問題点は、母体細胞の混入、胎盤染色体のモザイク性⁶⁾、酵素発現時期、母児間輸血などである。

iii) 胎児採血法 (fetal blood sampling)

胎児採血の方法には、超音波ガイド下の臍帯穿刺法・肝臓血管穿刺法・選択的胎盤血管穿刺法などがある⁷⁾。また最近ではカラードップラー下に実施され、正確性・安全性も向上してきている。一過性の徐脈、穿刺部位からの出血、卵膜破綻などが問題とされている⁸⁾。流産の危険率は2%以下(表3)とされているが、異常胎児に施行されている場合が多く実際の危険性はより低いものと考えられる。胎児採血により診断可能な疾患は、染色体異常、遺伝子異常などの他に血液疾患、非免疫性胎児水腫、胎児感染症などがあげられる。同時に胎児の状態を多角的に把握できる利点もある。ただし、1回に採血可能な血液量は胎児の週数にもよるが少量であるから効率のよい検査計画をたてる必要がある。

b. 検査法

i) 染色体分析

1970年頃からの染色体分析法の発達とともに染色体の詳細な分析が可能となってきた。

21-トリソミー、18-トリソミー、13-トリソミー、ターナー症候群など多くの先天異常と染色体異常との関連が明らかとなっている。

高齢妊婦(35歳以上)では高い染色体異常発生率が観察され、異常児出産既往のある夫婦では染色体異常保因の頻度が高い。

検体として羊水細胞、絨毛細胞、胎児血液リンパ球などが利用され、培養法、染色体分析法はほぼ確立している。染色体分析で問題となるのは、核型のモザイク、両親には見られない転座などの異常が見出された場合である。染色体分析の際には培養などによるartifactを必ず考慮に入れておく必要がある。頻度は少ないが絨毛細胞による直接的染色体分析と培養後の分析で結果が異なる場合(表4)があり⁹⁾、絨毛・胎児間の発生学的相違や胎盤の特殊性が考えられている^{6), 10)}。また胎児血液といえども全身の染色体構成を示すとは限らないので胎児染色体モザイクの場合は注意を要する。できれば数種の検体からの染色体分析結果をもとに確定診断を下すのが望ましい。染色体分

析では、さまざまな染色体異常の診断が可能であり、胎児異常が疑われる場合には検査項目に加えるべきである。

ii) DNA 診断法

従来から遺伝病と考えられていた疾患の一部で、異常蛋白や異常代謝産物などが同定され、それらをもとに DNA レベルでの遺伝子の変異が明らかにされつつある。出生前診断への適応は小児・成人の場合と同様で、①病因となる遺伝子と変異が同定されている場合その変異を直接検出する方法(表5)、②病因となる遺伝子を用いて検出される DNA 多型を利用する方法(表6)、③病因となる遺伝子に連鎖した DNA 領域を利用し、出現する DNA 多型との関連に基づいて診断する方法(表7)がある。

DNA 診断には一般にサザンブロット法が用いられ、検出はオートラジオグラフィで行なわれている。本邦では、血友病 A・B、Duchenne 型筋ジストロフィー症、21-水酸化酵素欠損症、Lesch-Nyhan 症候群、オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症、hypophosphatasia などの DNA 診断が可能である(表8)。DNA 自体の構造変化を検索する方法であるから、目的とする遺伝子が発現されていない細胞を用いても診断可能なことが最大の利点である。問題点は、①検査に十分な DNA を抽出するためには多量の細胞($10^6 \sim 10^7$ 個)が必要であること、②プローブの標識のために同位元素が必要であること、③検出までに7~10日が必要となることなどである。したがって検体採取方法には、得られる細胞が少数である羊水穿刺法よりはむしろ絨毛採取法が用いられている。現在、世界的規模でヒト遺伝子地図の作成が進行中である。遺伝子のクローニングが進みまた他の遺伝子との関連が確認されれば、今後ますます診断可能な遺伝子病が増加するであろう。しかし現在用いられている DNA プローブのほとんどは欧米で作成されたものであり、人種の違いから本邦での適用に若干の不都合を生じる場合がある。わが国での使用に適する各種プローブの作成などの

基礎的研究が今後必要と思われる。最近、遺伝子 DNA の多型のほかにミニサテライト DNA の多型が見出され、DNA フィンガープリントと名づけられた¹¹⁾。このミニサテライト DNA の多型を用いれば卵性診断が可能であり、胎児間輸血症候群などに応用される。

iii) PCR 法 (polymerase chain reaction)

DNA 診断の一つであるが、耐熱性の DNA ポリメラーゼを用いて DNA の特定領域を無限に増幅する方法である(図1)¹²⁾。塩基配列の判明している遺伝子の5'側、3'側をそれぞれ認識するプライマーを作製し、反応液の加熱・冷却を繰り返すことにより短時間のうちに目的の DNA もしくは RNA 断片の増幅を行う。得られた試料を直接あるいは制限酵素で処理したあとに電気泳動し、その断片の長さから当該遺伝子の有無や塩基の変異を判定する。本法の特徴は、試料が微量化され、手技全体が簡略・迅速化され、放射性同位元素によるプローブの標識が省略できることである。この方法によれば、わずかに1個の細胞からでも DNA が増幅でき、体外受精卵の遺伝子の異常の発見¹³⁾、母体血中に流入した胎児細胞からの胎児性別判定などが可能となる。欧米では、cystic fibrosis、 β -サラセミア、血友病などへの応用が進んでいて、今後本邦での研究・実施が期待される。

iv) HLA タイピング

21-水酸化酵素欠乏症の出生前診断に HLA タイピングと染色体分析を併用し、胎内治療に成功した報告がある¹⁴⁾。DNA 診断が可能となった現在では意義は少ないものの、間接的に診断する方法として他疾患にも応用される可能性がある。

3. 酵素分析法

先天性代謝異常は特定の酵素の遺伝的欠損に基づくものである。現在多くの代謝異常が診断可能となっている(表9-10)が、診断は羊水穿刺や絨毛採取で得られた培養細胞の酵素活性を測定する方法が主として用いられ、ときに羊水中のアミノ酸あるいは有機酸の分析が併用されている。DNA を用いた診断法とはことなり、診断可能な

疾患は羊水細胞ないし絨毛細胞で表現される酵素の欠損に限られる。酵素の種類によっては発現される時期が限られているものもあり、検体採取時期が重要となる場合がある。また、非ケトーシス型高グリシン血症のように、羊水細胞では診断不可能だった疾患が絨毛細胞では診断可能となるなど新たに診断できる疾患も増えている¹⁵⁾。PCR法を用いれば細胞内のメッセンジャーRNAを同定することも可能で、今後の研究がまたれる。

Ⅲ. 母体血中 AFP 測定による胎児異常のマス・スクリーニング

以上述べてきた検査法・診断法は、超音波断層法を除きルーチンに全妊婦に適用されるものではない。超音波断層法にしても検者の経験・技量により異常発見の時期や率が左右される。したがって、胎児異常の発見率の向上のためには客観的かつ効果的スクリーニングシステムの導入が必要と思われる。欧米では先天異常の出生前スクリーニングのマーカーとして母体血中 α -fetoprotein (AFP) が広く用いられている。

中枢神経管異常胎児 (NTD) を有する母体血清中の AFP は正常妊婦の AFP に比べ高値を示すと報告¹⁶⁾されて以来追試が行われ、とりわけ妊娠16～18週時点での母体血中 AFP 値が胎児異常のよい指標となることが見出された。AFP が高値を示す胎児異常は中枢神経系疾患ばかりではなく、腎疾患、ターナー症候群、13-トリソミーなど多数にのぼっている¹⁷⁾。また AFP が低値を示す場合には、ダウン症候群や18-トリソミーなどの異常が報告されている¹⁸⁾。血中 AFP 値異常症例には引き続き羊水染色体検査、DNA 診断、画像診断などが行なわれ効率的に胎児異常が見出されている。本邦に導入するには未だ多くの問題点が指摘されるが、このような胎児異常マス・スクリーニングシステムの確立が今後必要であると考えられる。

Ⅳ. おわりに

以上、分担研究課題「胎児異常の管理指針」の

中の「胎児異常の診断技術の向上に関する研究」を担当するにあたり、初年度の報告として出生前診断法の概要ならびに若干の問題点を簡潔にまとめた。今後の2年間に、これら診断法の臨床応用、基礎的研究、文献的考察を含め総合的に研究を進める所存である。

文 献

1. Bevis, D. C. A. : The antenatal prediction of hemolytic disease of the newborn. *Lancet*, 1:395-398, 1952.
2. Hanson, F. W., Tennant, F. R., Zorn, E. M., Samuels, S. : Analysis of 2136 genetics amniocenteses: experience of a single physician. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 152:345-352, 1988.
3. 藤本征一郎, 花谷 馨 : 羊水検査による染色体分析—1,011例の分析より—。産婦人科治療, 58:703-709, 1989.
4. 佐藤孝道, 香山文美, 岡井 崇, 他 : 経腔的絨毛採取より胎児染色体分析を行なった1例。産婦人科の実際, 34:1105-1109, 1985.
5. 八神喜昭, 鈴森 薫 : 妊娠初期絨毛組織採取による遺伝病の出生診断。産婦人科の実際, 35:799-804, 1986.
6. Kalousek, D. K., Dill, F. J. : Chromosomal mosaicism confined to the placenta in human conceptions. *Science*, 221:665-667, 1983.
7. 是澤光彦 : 胎児採血による出生前診断。周産期医学, 17:47-52, 1987.
8. Daffos, F., Capella-Pavlovsky, M., Forestier, F. : Fetal blood sampling during pregnancy with use of a needle guided by ultrasound: a study of 606 consecutive cases. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 153:655-660, 1988.
9. Eiben, B., Hansen, S., Knipping, J., Massenber, R., Goebel, R., Hammans, W. :

- Translocation trisomy 21 in CVS not found in embryoblast : three different cell lines in CVS, amnion- and placental culture. *Prenat. Diag.*, 9:365-367, 1989.
10. Simoni, G., Gimelli, G., Cuoco, C., Terzoli, G. L., Rosella, F., Romitti, L., Dalpro, L., Nocera, G., Tibiletti, M. G., Tenti, P., Fraccaro, P. (1985) : Discordance between prenatal cytogenetic diagnosis after chorionic villi sampling and chromosomal constitution of the fetus. In : Fraccaro, M., Simoni, G., Brambati, B. (Eds). *First Trimester Fetal Diagnosis*, Heidelberg : Springer-Verlag, 137-143.
 11. Jeffreys, A. J. : Hypervariable minisatellite regions in human DNA. *Nature*, 317: 818-819, 1985.
 12. Saiki, R. K., Gelfand, D. H., Stoffel, S. et al. : Primer - directed enzymatic amplification of DNA with a thermostable DNA polymerase. *Science*, 239:487-491, 1988.
 13. Coutelle, C., Williams, C., Handyside, A. L., Hardy, K., Winston, R., Williamson, R. : Genetic analysis of DNA from single human oocytes : a model for preimplantation diagnosis of cystic fibrosis. *Brit. Med. J.*, 299:22-24, 1989.
 14. 鄭 城子, 藤田敬之助, 一色 玄, 志村研太郎, 北村吉宗 : 21-hydroxylase 欠損症の羊水細胞でのHLA型による出生前診断. *ホルモンと臨床*, 35:295-298, 1987.
 15. 多田啓也, 早坂 清, 笛木 昇, 相川純一郎 : 先天性代謝異常症の出生前診断の進歩. *小児科診療*, 35:1549-1555, 1988.
 16. Block, D. J. H., Bolton, A. E., Monaghan, J. M. : Prenatal diagnosis of anencephaly through maternal serum alpha-fetoprotein measurement. *Lancet*, 2:923-924, 1973.
 17. Main, D. M., Mennuti, M. T. : Neural tube defects : issues in prenatal diagnosis and counselling. *Obstet. Gynecol.*, 67:1-16, 1986.
 18. Markatz, I. R., Nitowsky, H. M., Macri, J. N. et al. : An association between low maternal serum α -fetoprotein and fetal chromosomal abnormalities. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 148:886-894, 1984.

表1 出生前診断法

I. 形態学的診断法

- ① 超音波断層法
- ② CT
- ③ MRI
- ④ 羊水胎児造影法

II. 細胞遺伝学的診断法

- ① 染色体分析
- ② DNA診断
 - a) direct gene analysis
 - b) RFLPs
 - (Southern blot 法
 - PCR 法
- ③ 酵素分析
- ④ HLAタイピング

検体採取方法

- i) 羊水穿刺(amniocentesis)
- ii) 胎児採血(fetal blood sampling)
- iii) 絨毛採取(chorionic villus sampling)

表2 Trans-Cervical & Trans-Abdominal Approach of CVS

	Cervical	Abdominal	total
Case No.	581	575	1158
Fetal Age(days)	67.3±3.5	67.1±13.1	
Amount of Sample	30.6±18.1mg	24.0±13.2mg	
Bleeding	5.9%	2.3%	
Fetal Loss(<28W)	4.0%	3.2%	

表3 Fetal Blood Sampling (USA National Registry)

Total	3002 procedures on 2501 patients
Success Rate	5.9% failure of blood sampling on first attempt
Fetal Losses	36 fetal Losses(1.19%/procedure , 1.43%/pat)

Causes of fetal loss

chorioamnionites	17
rupture of membrane	6
bleeding	5
bradycardia	3
thrombosis	1
unknown	4

total 36

表4 Cytogenetic results and number of metaphases analysed

	46,XY	46,XY,-21, +t(21q;21q)	47,XY, +t(21q;21q)	47,XY,+mar
CVS	—	50	1	—
Amnion	73	—	—	—
Lymphocytes	100	—	—	—
Placenta	—	—	—	50

(Eiben, et al. 1989)

表5 病因となる遺伝子と変位が同定され、変異を直接検出する方法で診断可能となった遺伝性疾患

病 気 (26種)	変異検出プローブ
軟骨形成不全症	collagen (type II)
アデノシンデアミナーゼ欠損症	adenosine deaminase
副腎過形成症候群	steroid 21-hydroxylase
家族性アミロイドーシス	prealbumin (transthyretin)
アンチトロンビンIII欠損	antithrombin III
α_1 アンチトリプシン欠損症	synthetic oligonucleotide
アテローム動脈硬化症	apolipoprotein A-1
絨毛性成長ホルモン欠損症	chorionic somatomotropin
糖尿病	insulin
Ehlers-Danlos 症候	$\alpha 1 (I)$ collagen
第X因子欠乏症	factor X
成長ホルモン欠乏症	growth hormone
血友病A	factor VIII and synthetic oligonucleotide
血友病B	factor IX
高胎児ヘモグロビン血症	β -globin
高コレステロール血症	low density lipoprotein receptor
HPRT 欠損症	HPRT
IgG κ 欠損症	immunoglobulin C κ
Lesch-Nyhan 症候群	HPRT
白血病、リンパ腫	T-cell antigen receptor
Marfan 症候群	$\alpha 2 (I)$ collagen
Ornithine Transcarbonylase 欠損症	ornithin, transcarbonylase
骨形成不全症	pro $\alpha 1 (I)$ collagen
フェニールケトン尿症	phenylalanine hydroxylase
鎌状赤血球貧血	β -globin synthetic oligonucleotide
地中海貧血、サラセミア	α -and β -globin synthetic oligonucleotide

表6 病因となる遺伝子を用いて検出される多型を利用して
診断可能になった遺伝病

病 気 (19種)	多型検出用プローブ
α_1 アンチトリプシン欠損症	α_1 -antitrypsin
アポリポ蛋白C II欠損症	apolipoprotein CII
アテローム動脈硬化症	apolipoprotein A-1
カルバミルリン酸合成酵素欠損症	carbaryl phosphate synthetase
糖尿病(II型)	insulin
成長ホルモン欠乏症	growth hormone
血友病A	factor VIII
血友病B	factor IX
甲状腺機能低下症	thyroglobulin
高コレステロール血症	low-density lipoprotein gene
高脂血症	apolipoprotein A-1
高トリグリセリド症	apolipoprotein A-1
鎌状赤血球貧血	β -globin
Lesch-Nyhan症候群	HPRT
Ornithine Transcarbamylase欠損症	ornithine transcarbamylase
骨形成不全症、I型、IV型	pro $\alpha 2$ (I) collagen
フェニールケトン尿症	phenylalanine hydroxylase
β サラセミア	α and β -globin
血栓症	antithrombin III

表7 DNA多型との関連に基づく診断が可能となった遺伝病

病 気 (21種)	多型検出用プローブ
adrenoleukodystrophy	St 14
囊腫性腎疾患	α -globin
Alport症候群様遺伝性腎炎	DXS 3, DXS 1
Charcot-Marie-Tooth病	DXYS 1
choridemia	DXYS 1
囊胞性線維症	LAM 4-917, c-met, pj. 3. 11, T-cell receptor beta, α -2 (I) collagen
fragile X精神発達遅延症候群	factor IX, St 14, DXS 15
血友病A	DX 13, St 14
Hunter病	DXS 15, DXS 52, F 9, F 8
Huntington 舞踏病	G 8
高コレステロール血症	low density lipoprotein receptor
Menkes kinky hair	LI. 28
Becker型筋ジストロフィー	782, λ RC 8, 99.6, D. 2, 754, OTC, LI. 28, C 7
Duchenne型筋ジストロフィー	782, λ RC 8, 99.6, D. 2, 754, OTC, LI. 28, C 7
筋緊張性ジストロフィー症	complement C 3 gene, D 19 S 7, apolipoprotein CII gene
ニューロパチー (X-linked)	DXYS 1
Norrie's disease	LI. 28
眼白皮症 (X-linked)	DXS 85
骨形成不全症IV型	pro α 2 (I) collagen
色素性網膜症	LI. 28, DXS 7, LI. 28, λ RC 8, DXS 85, DXS 16
steroid-sulphatase-X-linked ichthyosis	λ RC 8

表8 わが国でDNA診断が可能な遺伝性疾患

血友病A*、B
 Duchenne型筋ジストロフィー*
 21-水酸化酵素欠損症*
 骨形成不全症 II型
 Lesch-Nyhan病*
 両側網膜芽細胞腫
 オルニチン・トランス・カルバミラーゼ欠損症*
 ハイポフォスファタジア

* : わが国で実施されたことが確認されているもの

表9 培養羊水細胞を用いる出生前診断

酵素活性測定	
疾患	欠損酵素
Pompe病	α -グルコシダーゼ
Tay-Sachs病	β -ヘキソサミニダーゼ A
Sandhoff病	β -ヘキソサミニダーゼ A & B
GM ₁ -ガングリオシ ドージス	β -ガラクトシダーゼ
Gaucher病	β -グルコシダーゼ
Niemann-Pick病	スフィンゴミエリナーゼ
異染性ロイコジスト ロフィー症	アリアルスルファターゼ A
Krabbe病	ガラクトセレブロシド- β -ガラクト シダーゼ
Wolman病	酸性リパーゼ
Hurler病	α -イドゥロニダーゼ
Hunter病	イドゥロネートスルファターゼ
Maroteaux-Lamy症 候群	アリアルスルファターゼ B
I-cell	酸性水解酵素
ガラクトース血症	ガラクトース-1-リン酸ウリジル トランスフェラーゼ
メープルシロップ尿 症	分枝鎖ケトン酸脱炭酸酵素
アルギニノコハク酸 尿症	アルギニノコハク酸分解酵素
プロピオン酸血症	プロピオニル CoA カルボキシラーゼ
メチルマロン酸尿症	メチルマロネートムターゼ
MTHF還元酵素欠損症	MTHF還元酵素
アデノシンデアミナ ーゼ欠損症	アデノシンデアミナーゼ
Lesch-Nyhan 症候群	HGPRT

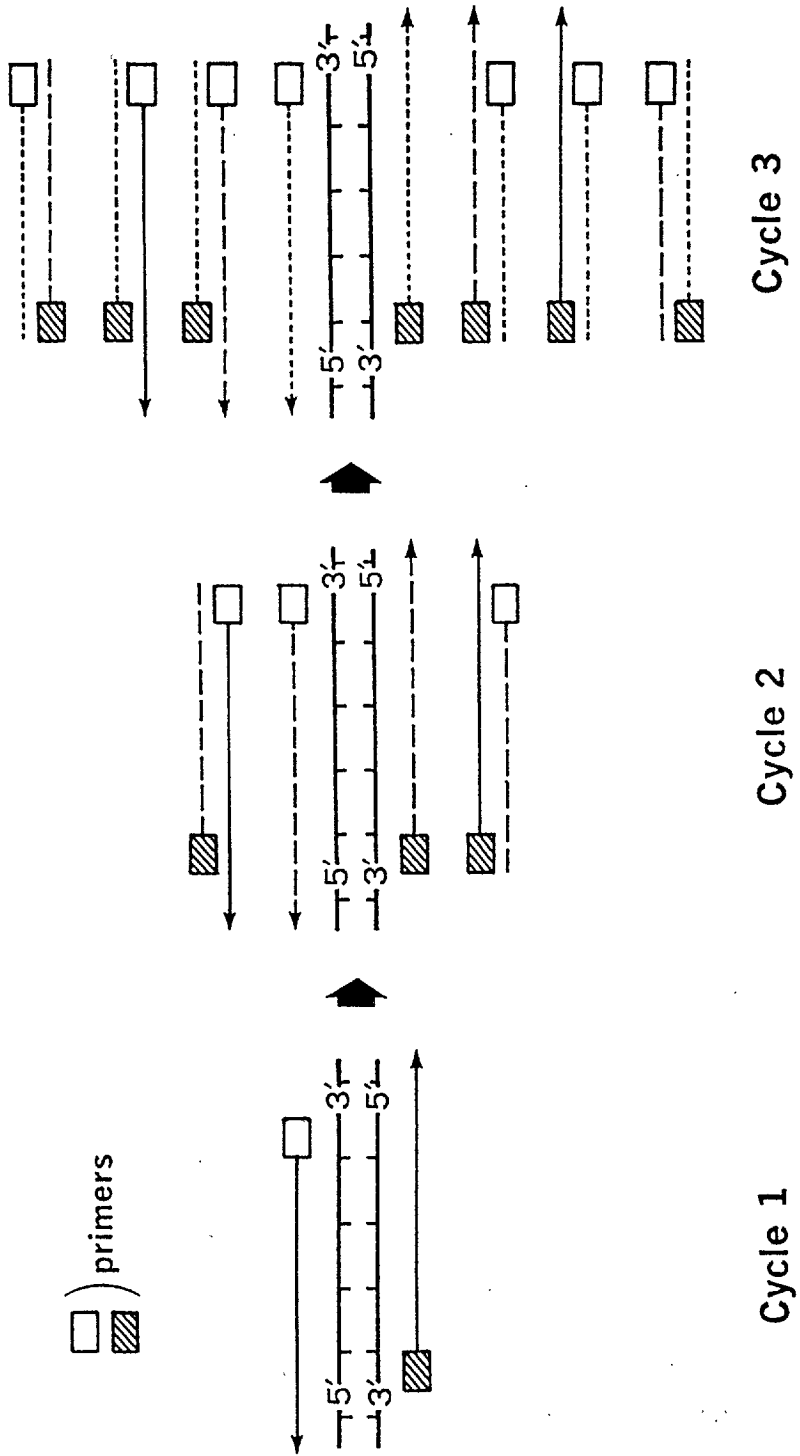
表10 培養羊水細胞を用いる出生前診断

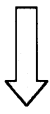
中間代謝物質の蓄積の証明その他	
疾患	方法
ムコ多糖体蓄積症	$^{35}\text{S}\text{O}_4$ の取り込み
シスチン症	放射性シスチンの蓄積
I-cell病	細胞内封入体の証明
Fabry 病	セラミドトリヘキソシドの蓄積
Niemann-Pick病	スフィンゴミエリンの蓄積
Chadiack-Higashi病	リソソームの形態の検討
Menkes病	放射性銅の取り込み
色素性乾皮症	DNA 修復機構の検討

表11 羊水上清を用いた出生前診断

疾患名	異常を示す物質
ムコ多糖体蓄積症	ムコ多糖体排泄量とそのパターン
メチルマロン酸尿症	メチルマロン酸の増加
プロピオン酸血症	プロピオン酸の増加
イソバレリン酸血症	イソバレリルグリシンの増加
アルギニノコハク酸尿症	アルギニノコハク酸の増加
シトルリン血症	シトルリンの増加
I-cell病	酸性水解酵素活性の上昇
Tay-Sachs 病	ヘキソサミニダーゼのパターン

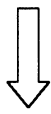
☒ 1 Polymerase Chain Reaction (PCR)





検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



1.はじめに

胎児異常の出生前診断は、近年の医療機器の進歩・改良と、細胞遺伝学・免疫学・生化学・分子生物学などの進歩に伴い飛躍的に診断可能な疾患が増加し、その診断精度も向上している。出生前診断の目的は異常胎児の発見ばかりではなく、基礎疾患を持つ家系の調査や異常児妊娠の既往をもつ場合の正常胎児の確認をするという積極的な側面をもっている。現在行なわれている出生前診断の方法と概要、問題点を報告する。