

## 血友病 A の出生前診断

### II. 胎児血採血による妊娠中期出生前診断

(分担研究：遺伝性疾患をもつ小児の生活管理・指導に関する研究)

福井 弘、神末政樹、藤原利治、田中一郎、嶋 緑倫、  
是沢光彦\*、松本雅彦\*\*、鈴木 薫\*\*\*、吉岡 章

要約：血友病 A 保因者妊婦 33 例について、まず、胎児の性別診断を行った。CVS/Yプローブ RFLP または羊水穿刺/染色体分析のいずれかにより 33 例中 10 例が女兒と診断され、妊娠を継続した。男児 23 例は 19～21 週に超音波断層誘導下に妊婦経腹壁的胎児肝(一部臍帯)採血を行い、0.5～1.5 ml の胎児血を得た。第 VIII 因子活性と抗原量を定量し、6 例は血友病 A と診断され、人工妊娠中絶後確認された。17 例は非血友病と診断され、出生した。本法による出生前診断はほぼ安全、確実に行えるものと考えられる。

見出し語：血友病 A、第 VIII 因子、出生前診断、胎児血採血

#### 1. はじめに

血友病 A は伴性劣性遺伝病であるがゆえに本人はもとよりその血族の結婚、家族計画には種々の困難を伴う。したがって、遺伝相談と保因者診断、出生前診断は本症の生活管理と指導上極めて重要である。昨年度の RFLP を利用した保因者診断に続いて、本年度は血友病 A 出生前診断の実際として、I. RFLP を利用した妊娠早期出生前診断(前述)と II. 胎児血採血による妊娠中期出生前診断を重点的に実施した。

われわれの血友病 A 出生前診断のフローチャートは図 1 のごとくである。保因者と診断された妊婦が出生前診断を希望すると、まず、問題の家系において上記 I が可能か否かが検討される。RFLP が not

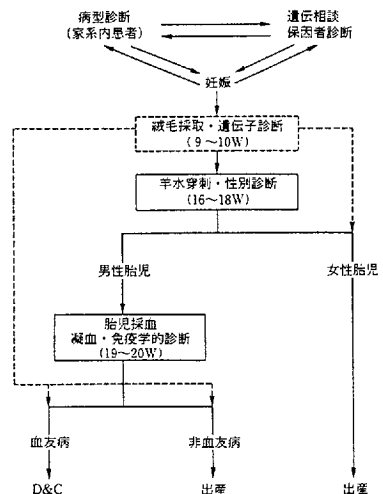


図1 奈良医大グループ(奈良医大小児科, 国立大阪病院小児科, 大阪市立母子センター産婦人科, 筑波大産婦人科)の血友病遺伝相談, 出生前診断システム。  
破線は 1987 年より導入した DNA 診断

奈良県立医科大学小児科 (Department of Pediatrics, Nara Medical University)、

\* 筑波大学産婦人科、\*\* 大阪市立母子センター産婦人科、\*\*\* 名古屋市立大学産婦人科

informative であった場合または妊娠 11 週以降と時的に I が不能な場合に妊娠中期に胎児血採血を実施することになる。

胎児採血の血友病出生前診断への導入は 1979 年英国の King's College と University of Wales のグループにより、また、米国では Yale University と University of Connecticut のグループにより開始され、欧米ではすでに 200 例を越す実績がある。本邦ではわれわれのグループが 1985 年より開始した。本法の実際とその問題点について報告する。

## 2. 対 象

1985 年 4 月から 1990 年 12 月の間に家系調査、凝血・免疫学的測定 (第 VIII 因子 / von Willebrand 因子) および DNA 解析により予め保因者と診断された妊婦 33 例で、そのうち CVS / Y プローブ RFLP または羊水穿刺 / 染色体分析のいずれかによってその胎児が男児と判明した 23 例。

## 3. 方 法

### 1) 胎児採血法

超音波断層誘導下に 19~21 週の妊婦から経腹壁的胎児採血を行った。抗凝固剤として 1~2/10 容の 3.8% クエン酸ナトリウムを用いた。21~23 G の PTC 針を用いて胎児肝または臍帯から胎児血 0.5~1.5 ml を得た。血漿は分離後 -80°C に凍結し、ドライアイス詰めで当科に輸送された。赤血球は Ht (%) とサイズ分析 (純粋胎児血の同定) に用いた。

### 2) 第 VIII 因子測定法

第 VIII 因子活性 (FVIII:C) : 第 VIII 因子欠乏血漿を基質とした一段法。第 VIII 因子抗原 (FVIII:Ag) : 重症血友病 A に発生した高力価同種抗体 (インヒビター)

を用いた二抗体法による IRMA または ELISA。

## 3. 結 果

### 1) 正常胎児血漿中の第 VIII 因子

血友病 A 出生前診断とは別の目的で検索した在胎週数のほぼ一致した 10 例の胎児血漿中の FVIII:C は健康成人の平均 100 u/dl に対し、 $46.6 \pm 17.5$  u/dl (24~83), FVIII:Ag は  $30.1 \pm 11.0$  u/dl (15~55) であった。Ht は  $35.0 \pm 1.1\%$  (33~37) であった。

### 2) 実際の症例

症例 1 (図 2) : 発端者 (I-1) は中等症血友病 A。クライアント (II-1) はその娘で、確実保因者の妊婦である。羊水検査で男児と判明し、20 週に胎児肝穿刺にて得られた胎児血漿中の FVIII より非血友病と診断した。妊娠を継続し、40 週に満期正常分娩にて男児出生。臍帯血および新生児血漿中の FVIII:C より正常と確認された。

症例 2 (図 3) : 発端者 (II-3) は重症血友病 A であるが、その FVIII:Ag は 17.5 u/dl (A<sup>R</sup>, 後述) の変異病型である。クライアント (II-2) はその母で確実保因者である。胎児は男児と判明し、21 週の胎児血漿 FVIII は著明低値で、患児と診断した。中絶胎児の臍帯血中の FVIII も同様であった。

症例 3 (図 4) : 発端者 (II-1) は重症血友病 A。クライアント (II-2) はその妹で潜在保因者。妊娠早期の FVIII/vWF の測定値から保因者と診断された。胎児は男児と判明し、20 週に胎児肝採血を実施した。FVIII:C < 1 u/dl と血友病を疑わせたが、FVIII:Ag は約 30 u/dl と正常であった。発端者の FVIII:Ag が 1 u/dl 以下であることから、この FVIII:Ag は胎児由来と考えられた。一方、FVIII:C の低下は、採血困難による血液凝固の結果見かけ上生じたものと判断し、妊娠

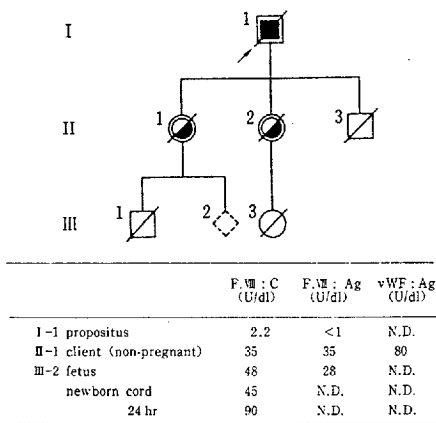


図2 症例 1

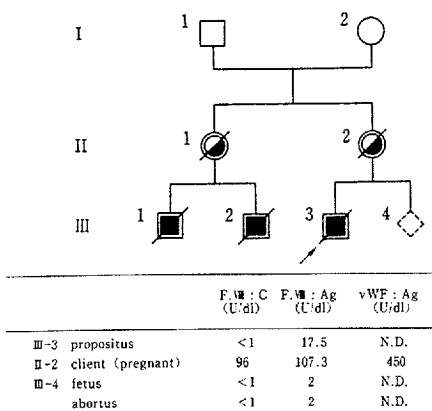
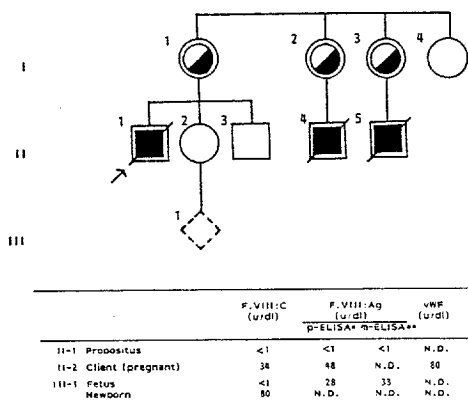


図3 症例 2



\* Enzyme-linked immunosorbent assay using polyclonal antibody to F.VIII  
 \*\* Enzyme-linked immunosorbent assay using monoclonal antibody to F.VIII

図4 症例 3

を継続した。新生児の FVIII:C は正常で、われわれの判断が正しかったことが証明された。

### 3) 診断例のまとめ

全胎児33例中女兒と判明したのは10例、男児は23例であった。この偏りは、予め、男児と判定された後の紹介例が含まれているためである。女兒はそのまま妊娠を継続し、全例出生した。男児23例中6例が血友病と診断され、人工妊娠中絶された。このうち5例の流産胎児血から患者と確認された。1例は採血が行われなかった。男児23例中17例が非血友病と診断され、妊娠を継続した。このうち1例の妊婦は後に風疹に罹患し、胎児は人工妊娠中絶されたが、残る16例は全例出生後に非血友病と確認された。

男児23例中の血友病：非血友病の比は約1：8で、本来の比1：1に比べて非血友病が多かった。そこで、これの predictive accuracy を分析したところ表1のごとく理論値と一致した。

### 4) 合併症・副作用

胎児採血を実施した23例において流産傾向や血腫形成などの合併症は一例もなかった。また、流産胎児二例の病理解剖所見でも異常所見はなかった(佐賀医科大学病理 宮原晋一助教授)。

### 5. まとめ

本診断法は、保因者妊婦が胎児診断を強く希望し、かつ、胎児が男児と判定された場合に行うものである。血友病と診断されると両親の判断に基づいて人工妊娠中絶により出生を未然に防ぐことができる。

本法の利点は RFLP が not informative であったり、妊娠早期の CVS が不能な症例でも可能な点である。一方、問題点としては、妊娠中期の胎児採血には一定(数%以下)のリスク(流産など)を伴うことである。

幸い、23例中副作用や合併症はなかった。もう一点は不適正な胎児採血による誤診断である。採血時の羊水混入や採血困難は胎児血を容易に血清化させ、見かけ上FⅧ:Cを上昇させたり、低下させたりしうる。この場合、症例3のようにFⅧ:Cは診断根拠とはなり得ない。すなわち、血友病Aの大部分を占めるA<sup>-</sup>家系(FⅧ:Ag<1u/dl)ではFⅧ:Agの実測値が極めて有用である。また、症例2のようなA<sup>R</sup>家系やA<sup>+</sup>家系(FⅧ:Ag正常)では患者胎児でもFⅧ:Agが陽性を示すことから診断上留意を要する。

CVS/RFLPによる妊娠早期診断と胎児採血/FⅧ

定量による妊娠中期診断は、互いに相補関係にあるのでこの両者を用いることによって血友病A出生前診断はほぼ安全、確実に行えるものと考えられる。

参 考 文 献

- 1) 吉岡 章:臨床病理 臨増 特集73号: 63-78, 1987
- 2) 西村拓也 他:臨床遺伝研究 11: 1-9, 1989
- 3) 吉岡 章:臨床遺伝研究 10: 90-100, 1989
- 4) 吉岡 章:小児科学年鑑 1989 9: 67-74, 1989
- 5) 吉岡 章 他:血液と脈管 20: 368-373, 1989

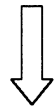
表 1 Predictive accuracy of prenatal tests for hemophilia A using fetal blood sampling in the second trimester (NMU; 1985.4.1.- 1990.12.31.)

| Carrier status    | Total number | Expected number of carriers | Hemophilic fetuses expected | Hemophilic fetuses observed |
|-------------------|--------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Obligate          | 11           | 11                          | 2 - 3                       | 3                           |
| Probable (p>0.5)  | 9            | 5 - 9                       | 1 - 3                       | 1                           |
| Potential (p≤0.5) | 13           | 0 - 7                       | 0 - 2                       | 2                           |
| Total             | 33           |                             |                             | 6                           |



## 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



要約:血友病 A 保因者妊婦 33 例について、まず、胎児の性別診断を行った。CVS/Y プローブ RFLP また羊水穿刺/染色体分析のいずれかにより 33 例中 10 例が女児と診断され、妊娠を継続した。男児 23 例は 19~21 週に超音波断層誘導下に妊婦経腹壁的胎児肝(一部臍帯)採血を行い、0.5~1.5ml の胎児血を得た。第 因子活性と抗原量を定量し、6 例は血友病 A と診断され、人工妊娠中絶後確認された。17 例は非血友病と診断され、出生した。本法による出生前診断はほぼ安全、確実に出来るものと考えられる。