

胎児皮膚生検による遺伝性皮膚疾患の出生前診断

(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)

清水 宏¹，岡田 節男²，鈴森 薫²

要約：遺伝性疾患の出生前診断は、おもに羊水あるいは絨毛などにより染色体異常症、先天代謝異常症を対象として展開されてきた。しかし、遺伝性皮膚疾患のなかにも重篤、難治性で、かつ生命予後の不良な疾病の存在が指摘されていた。今回、われわれは新しい診断技術である胎児皮膚生検を試み出生前診断に成功した。対象となった疾患は先天性表皮水疱症1例と白皮症の1例である。

見出し語：出生前診断，遺伝性皮膚疾患，胎児皮膚生検，先天性表皮水疱症，白皮症

【はじめに】先天異常の出生前診断には、羊水検査、絨毛検査、胎児採血などにより胎児由来の細胞の染色体分析や酵素活性の測定がひろく行なわれている。しかし、これらの検査に異常を認めず、また異常を見つける方法のない先天性疾患も少なくない。とくに先天性皮膚疾患のなかには胎児皮膚生検によってのみ出生前診断が可能なものはいくつか知られている。最近、欧米では先天性魚鱗癬、水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症、先天性表皮水疱症、あるいは白皮症を皮膚生検により出生前診断することに成功している。これらの疾患の多くは常染色体劣性遺伝形式をとり、全く正常な両親から突然罹患児が出生する例が殆どである。常染

色劣性遺伝であるために、罹患児をもつ夫婦が再度妊娠した場合、胎児が罹患している危険率は1/4ということになる。本報告では、先天性表皮水疱症、ならびに白皮症の出生前診断の実例について述べる。

【先天性表皮水疱症の出生前診断】先天性表皮水疱症は主として先天性素因に基づき、比較的軽微な機械的刺激に対して皮膚あるいは粘膜に水疱を生ずる一群の疾患である。本症は水疱が生ずる部位により、単純型、接合部型、栄養障害型の3型に大別され、さらに臨床症状などを含め種々の病型に分類されている。しかし、いずれの病型においても有効な治療法のないのが現状である。先天

¹慶応義塾大学医学部皮膚科 (Dept. Dermatology, Keio University)

²名古屋市立大学医学部産科婦人科 (Dept. Obstet. Gynecol. Nagoya City University)

性表皮水疱症の最重症型であるHerlitz致死型と汎発性栄養障害型は早期に死亡するか、あるいは延命しても日常生活を送るのに困難なほどの重篤な臨床症状を呈し、患児のみならず家族をも巻き込んだ社会問題となることも多い。最近、本症における皮膚基底膜抗原タンパクのいくつかの異常も解明されてきた。GB3抗原がHerlitz致死型の皮膚で、LH7.2抗原が汎発性栄養障害型の皮膚でそれぞれ特異的に欠如しており、モノクローナル抗体がこれらの重症型の先天性表皮水疱症の出生前診断にも応用できることも明らかとなった。自験例を供覧する。32歳の妊婦で、1990年に第1子を出産したが、出生児には全身に水疱、ピラン、潰瘍を認め、皮膚症状は徐々に増悪した。水疱形成部の皮膚から得られた組織は、電顕的にlamina lucidaすなわち接合部型の解離であった。また、GB3モノクローナル抗体による検索では、患児の皮膚基底膜にはGB3抗原が完全に欠如していることが証明され、Herlitz致死型先天性表皮水疱症と確診された。各種治療にもかかわらず患児は生後3カ月にて死亡した。1992年2月、母親は2度目の妊娠に気づいた。その時点で遺伝相談を受け、出生前診断の施行を希望した。1992年5月、妊娠19週の時点で経腹壁的に胎児皮膚生検を行った。数個の皮膚断片を採取し、その一部は電顕用に、残りはOCTに包埋し蛍光抗体法の基質に供した。電顕写真では胎児皮膚に表皮真皮境界部の解離はなく、何ら異常を認めなかった。生検胎児皮膚を基質として基底膜のGB3抗原の発現の有無を蛍光抗体間接法により検索したが、GB3抗原は正常に発現されていた。以上の所見より正常と判定した。その後の妊娠経過には異常なく、妊娠40週に正常分娩

にて健常男児を出産した。

【白皮症の出生前診断】白皮症は、常染色体劣性遺伝でメラニン色素形成異常のため、皮膚のみならず眼、毛など全てのメラニン色素が欠如、あるいは減弱する。予後はチロシナーゼ活性の有無に大きく左右されチロシナーゼ活性陽性型では加齢につれメラニン色素の増加が認められるが、活性陰性型では生涯を通じて眼症状など軽快することはない。日本人を含む有色人種では、白皮症は家族を巻き込んだ社会的あるいは精神的ストレスとなることが多い。このために本邦では、すでに白皮症の罹患児をもつ両親が再び妊娠した場合、再発を恐れて妊娠を断念してしまうことが多かった。今回、われわれはチロシナーゼ活性陰性型白皮症の出生前診断を施行するに当たり電顕ドーパ反応を世界で初めて直接生検胎児皮膚に応用し、通常透過電顕所見に加え、胎児皮膚メラノサイトのチロシナーゼ活性の有無を電顕的に証明することにより確実な診断を下すことができた。症例は1982年に第1子を出産したが、出生児には頭髪、皮膚に全く色素が無く、白皮症と診断された。1992年2月、母親は第2回目の妊娠に気づいた。両親は妊娠中絶を強く希望したが、出生前診断の可能性を聴かされ、出生前診断に対して前向きな態度を示すようになった。まず、第1子の検査から胎児診断の適応になるか否かについて検索をすすめた。第1子の皮膚、毛球を採取しチロシナーゼ活性の有無について調べた。毛球部のドーパ反応およびチロジン反応は陰性であった。また電顕的にメラノサイト内にはstage 1、あるいはⅡまでのメラノゾームしか見られず、電顕ドーパ反応においてもこれらのメラノゾームは

stage III、IV へとメラニン化しないため、第1子はチロシナーゼ活性陰性型の白皮症と診断された。この結果から、出生前診断を行うこととなった。1992年6月、経腹壁的に胎児頭部より数個の皮膚片を採取した。電顕所見上、生検胎児皮膚および毛母のメラノサイトには stage I、II までのメラノソームしか見られず、stage III、IV は証明できなかった。また電顕ドーパ反応所見では、胎児皮膚のメラノサイト内のメラノソームはドーパ溶液との反応にもかかわらず、全くメラニン化が進まず、stage I、II のままであり、胎児皮膚にはチロシナーゼ活性が完全に欠如していることが確認された。以上の所見から、胎児はチロシナーゼ陰性型の白皮症に罹患していると診断した。両親は妊娠中絶をつよく希望したため、妊娠20週の時点で処置を行った。中絶された胎児は全身に色素が全く欠如し、頭髪、皮膚は完全に白色であった。また両眼とも網膜色素上皮を含めメラニン色素は完全に欠如していた。また、中絶胎児皮膚についても再度電顕ドーパ反応を施行したが、チロシナーゼ活性は見られなかった。

【おわりに】関連領域の協力により、本邦でも胎児皮膚生検による遺伝性皮膚疾患の出生前診断がようやく臨床的にも実用段階に入った。まだ、実際に診断の適応になる疾患も限られているが、希望する家族はかなり潜在していることが予測され、ひろく各方面に働きかけていくことを考えている。



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: 遺伝性疾患の出生前診断は、おもに羊水あるいは絨毛などにより染色体異常症、先天代謝異常症を対象として展開されてきた。しかし、遺伝性皮膚疾患のなかにも重篤、難治性で、かつ生命予後の不良な疾病の存在が指摘されていた。今回、われわれは新しい診断技術である胎児皮膚生検を試み出生前診断に成功した。対象となった疾患は先天性表皮水泡症 1 例と白皮症の 1 例である。