

血友病A出生前診断の総括 (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,
中 宏之, 西村拓也, 是沢光彦¹⁾, 松本雅彦²⁾, 鈴木 薫³⁾,
吉岡 章

要約：過去7年間に血友病A保因者妊婦42例の54胎児について出生前診断を行った。胎児性別診断は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た。妊娠早期にCVS/RFLPを行った12例の内訳はSouthern blot 8例, PCR 4例であった。妊娠中期の性別診断にて女兒と判明し, 妊娠を継続したのは14例, 男児28例であった。このうち20例は胎児採血にて非血友病と診断, 妊娠を継続し, 出生後確認された。残る8例が患者であった。このうち1例は一旦非血友病と診断された(誤診例)のものであった。

見出し語：血友病A, 第Ⅷ因子, 出生前診断, 胎児採血, CVS (chorionic villus sampling), RFLP (restriction fragment length polymorphism), Southern blot, PCR (polymerase chain reaction)

1. はじめに

血友病の遺伝相談と出生前診断は, その生活管理と生活指導上極めて重要である。我々は一昨年度に血友病の保因者診断を, 昨年度には血友病Aの妊娠早期診断および妊娠中期出生前診断を, そして本年度は血友病Bの出生前診断のまとめと血友病AのCVS/PCRを用いた出生前診断を報告した。加えて, これまでの血友病の出生前診断の総括を行う。

2. 対象と方法

1985年4月1日から1991年12月31日の間に予め保因者と診断された42例の54胎児である。方法はすべて既述の方法によった。

奈良県立医科大学小児科 (Department of Pediatrics, Nara Medical University), ¹⁾ 神奈川県立こども医療センター産婦人科, ²⁾ 大阪市立母子センター産婦人科, ³⁾ 名古屋市立大学産婦人科

3. 成績

全胎児54例中性別診断のみを実施したのは14例で, 全例女兒であった。妊娠中期の胎児採血例が28例, 妊娠早期のCVS/RFLPが12例であった(表1)。

表1 Summary of prenatal diagnosis for hemophilia A
(NMC: 1985.4.1. - 1991.12.31.)

No. of pregnancy	54 (42 women)
No. of sex diagnosis only	14
No. of fetal blood sampling	28
No. of CVS/RFLP	12

妊娠中期診断例は42例で, 女兒は前述のごとく14例, 全例妊娠を継続し, 無事女兒を出産した。男児は28例で, 全例胎児採血が行われた。うち8例は患者で, 1例を除いて全例人工妊娠中絶され

た。この1例は、一旦、非血友病と診断され出生したが、後に血友病Aと診断された唯一の誤診例(症例E.M.)であった(後述)。20例は非血友病と診断され、妊娠を継続した(表2)。

表2 Summary of prenatal diagnosis for hemophilia A using fetal blood sampling in the second trimester (NMC: 1985.4.1. - 1991.12.31.)

No. of pregnancy	42 (38 women)
No. of female fetus (All went to term)	14
No. of male fetus	28
No. of affected fetus (All but one* were artificially aborted)	8 (1)*
No. of non-affected fetus (All but one** went to term)	20 (1)**

* This fetus was once diagnosed as non-affected, then went to term, but the newborn was identified as a hemophilic.

** This fetus was artificially aborted, because his mother had suffered from rubella after fetal blood sampling.

妊娠早期診断例は12例で、うち8例はSouthern blot法にて、4例はPCR法にて診断された。前者の8例中7例が女兒で、5例は非保因者、2例は保因者であった。男児は1例で、患者と診断され、人工妊娠中絶された。後者の4例中3例が女兒で、2例は保因者と診断されたが、1例は未定である。男児は1例で患者と診断され、中絶された(表3)。

表3 Summary of prenatal diagnosis for hemophilia A using CVS/RFLP in the first trimester (NMC: 1987.4.1. - 1991.12.31.)

No. of pregnancy	12 (11 women)
Southern blot	8
No. of female fetus (not carrier 5, carrier 2)	7
No. of male fetus (non-affected 0, affected 1)	1
PCR	4
No. of female fetus (not carrier 0 or 1, carrier 3 or 2)	3
No. of male fetus (non-affected 0, affected 1)	1

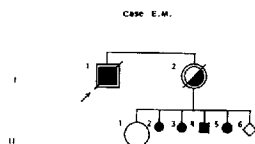
男児30例中の血友病:非血友病の比は1:2で、本来の比1:1に比べて非血友病が多かった。そこで、血友病A出生前診断のpredictive accuracyを分析したところ理論値と一致した(表4)。

症例E.N.(図1):クライアントは重症血友病Aの兄を持つ潜在保因者であるが、すでに凝血学的

表4 Predictive accuracy of prenatal diagnosis for hemophilia A (NMC: 1985.4.1 - 1991.12.31.)

Carrier status	Total number	Expected number of carriers	Hemophilic fetuses expected	Hemophilic fetuses observed
Obligate (p=1.0)	16	16	4	5
Probable (p>0.5)	18	9-18	3-5	2
Potential (p<0.5)	20	0-10	0-3	3
Total	54			10

に保因者と診断されている。第1子は女兒、第2〜5回目の妊娠は人工妊娠中絶している。第6回目の妊娠にあたり、出生前診断を希望した。RFLPはnot informative, 羊水分析にて男児と判明し、胎児採血を行なった。FVIII:C < 1 u/dl, FVIII:Ag 4.2 u/dl, トロンビン時間 > 300秒, Ht約15%であった。以上より胎児血は血清化しており、活性値は参考にならないが、抗原量はHt補正をすれば8〜10 u/dlになると判断し、おそらく非血友病であろうと診断した。しかし、新生児期に血友病であることが判明した。

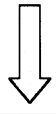


	Sex diagnosis by amniocentesis	F.VIII:C (u/dl)	F.VIII:Ag (u/dl)	Thrombin time (sec)
I-1	Propositus	<1	<1	---
I-2	Client (pregnant)	76	40	---
II-1-4	Fetus	---	---	---
II-1-6	Fetus Newborn	<1	4.2	>300(19.2)

図1

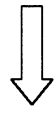
4. 考察

今後さらに診断技術の向上を計る必要があるが、CVS/RFLPによる妊娠早期診断と胎児採血による妊娠中期診断は、お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出生前診断はさらに発展しうるものと考えられる。



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:過去7年間に血友病A保因者妊婦42例の54胎児について出生前診断を行った。胎児性別診断は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た。妊娠早期にCVS/RFLPを行った12例の内訳はSouthern blot 8例,PCR4例であった。妊娠中期の性別診断にて女兒と判明し,妊娠を継続したのは14例,男児28例であった。このうち20例は胎児採血にて非血友病と診断,妊娠を継続し,出生後確認された。残る8例が患者であった。このうち1例は一旦非血友病と診断された(誤診例)ものであった。