

血友病 B 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)

福井 弘, 山本和邦, 阪井利幸, 中 宏之,
西村拓也, 松井 晶¹, 飯田悦郎², 谷本光音³,
松本雅彦³, 是沢光彦⁴, 吉岡 章

要約： 血友病 B 保因者妊婦 6 例の 11 胎児について出生前診断を行った。まず、胎児の性別診断を CVS / Y プローブ RFLP または羊水穿刺 / 染色体分析により行い、11 例中 4 例が女児と診断され、妊娠を継続した。うち 2 例は予め Percoll 密度勾配法 / AIH による男女生み分け例である。男児 7 例のうち 3 例は出生前診断を行うことなく人工妊娠中絶された。4 例中 2 例は胎児血採血により血友病と診断され、中絶された。2 例は非血友病と診断され、妊娠を継続した。うち 1 例は出生後正常と確認されたが、残る 1 例は血友病 B であった。

見出し語： 血友病 B, 第 IX 因子, 出生前診断, 男女生み分け, 胎児血採血

1. はじめに

血友病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¹⁾。昨年度の血友病 A 出生前診断に続いて本年度は血友病 B 出生前診断について報告する。

血友病 B は血友病 A の約 1/5 の頻度であることと既報告のごとく数種の制限酵素による第 IX 因子遺伝子内多型を利用した保因者診断率が極めて低い～皆無であることから²⁾ 実際の出生前診断はほとんど行われていないのが実情である。

2. 対象

1984 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 6 名の妊婦の延べ 11 胎児である。原則として吉岡 章 が予め面談して遺伝相談を行った。

3. 方法

- 1) 性別診断：血友病 A の場合と同じく、妊娠早期の CVS / Y 染色体特異プローブ RFLP または妊娠中期の羊水穿刺 / 染色体分析のいずれかによった。
- 2) 胎児血採血：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³⁾。抗凝固剤と

奈良県立医科大学小児科 (Department of Pediatrics, Nara Medical University), (1)伊勢崎市民病院小児科, (2)荻窪病院産婦人科, (3)名古屋大学第 1 内科, (4)大阪市立母子センター産婦人科, (5)神奈川県立こども医療センター産婦人科

して1/10～2/10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0.5～1.0 mlを得た。血漿は分離後-80℃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(%)と血球サイズ分析(純粋胎児血の同定)に用いられた⁴⁾。

3) 第IX因子測定法

第IX因子活性(FIX:C): 第IX因子欠乏血漿を基質とした一段法。

第IX因子抗原(FIX:Ag): 抗ヒト第IX因子ポリクローナルまたはモノクローナル抗体を用いたサンドウィッチ法によるELISA⁵⁾。

4) 男女生み分け: 不連続Per coll 密度勾配法による慶応大学産婦人科方式によった。

4. 妊娠中期胎児の血中第IX因子

血友病Bとは無関係の中期中絶胎児(妊娠中の胎児採血例を含む)10例のFIX:C, FIX:AgおよびウシPTとHt値を予め検討した(表1)。昨年度報告した胎児の第VIII因子値に比較してはるかに低いことから胎児診断はやや困難なことが予想された。

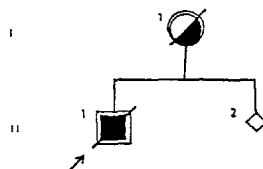
表1 妊娠中期正常胎児の血漿第IX因子とウシ脳PT (N=10)

	週数	Ht (%)	FIX:C (u/dl)	FIX:Ag (u/dl)	ウシPT (sec)
Mean	21.0	34.5	6.8	6.2	73.2
S.D.	3.0	1.2	2.8	2.7	9.0
Range	17-26	33-37	3.5-12	3-9.5	62-89 (45-57)*

正常成人対照

5. 実際の症例

症例1(図1): クライアントは第1子に血友病B患者を持つ妊婦で、第2子妊娠に際して出生前診断を希望した。この妊婦は非妊娠時にすでにFIX:Cの低値(30～40 u/dl)より保因者と診断されていた。第1子はFIX:C 2.5 u/dl, FIX:Ag 100 u/dl, ウシ脳トロンボプラスチンを用いたプロトロンビン時間(PT)が126秒(対照57秒)と延長する変異病型(血友病BM, Hougie & Towmey 1967)であった。胎児は羊水検査で男児と判明し、妊娠21週に胎児肝採血が行われた。胎児血漿中のFIX:Cは3.6 u/dl(Ht 35%のsample 2), FIX:Agは4.8 u/dlと低値ではあったが、一応、この胎児期の正常範囲であった。また、ウシ脳PTは軽度延長するも、正常範囲内であったことより、非血友病と診断して妊娠を継続した。出生後の臍帯血中のFIX:C, FIX:Agはそれぞれ55, 30 u/dlと正常であった⁶⁾。

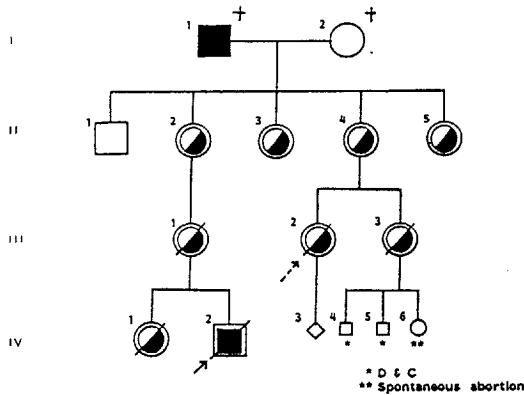


	Ht (%)	F.IX:C (u/dl)	F.IX:Ag (u/dl)	Ox-brain PT (sec)
II-1 Propositus		2.5	100	126(57)*
I-1 Client at non-pregnant state at 11 w of pregnancy		30-40	100	79(57)*
II-2 Fetus				
Sample 1	15	18.0	2.0	74(31.5)*
Sample 2	35	3.6	4.8	71(31.5)*
Newborn		55.0	30.0	

*Normal adult control

図1

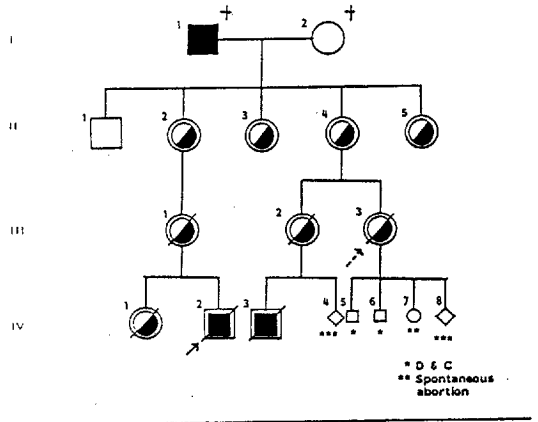
症例2(1)(図2):クライアント(Ⅲ-2)は確実保因者を母に持つ潜在保因者であるが、非妊娠時にFIX:C, FIX:Agがそれぞれ52, 58 u/dlと低下することより保因者と診断されていた。発端者である母方甥(Ⅳ-2)はFIX:C, FIX:Agがそれぞれ1~1.6, 11~20 u/dlの中等症血友病B^R例であった。胎児は男児で、血中FIX:C, FIX:Agはそれぞれ8, 2 u/dlであった。Ht 21%と低値であったことから本来のFIX:Agは3~3.5 u/dl程度含有するものと考え、一応、非血友病と診断して妊娠を継続した。出生後のFIX:C, FIX:Agはそれぞれ2, 10 u/dlと血友病であった。これは唯一の誤診例であった。



	F.IX:C (u/dl)	F.IX:Ag (u/dl)
IV - 2 Propositus	1 - 1.6	11 - 20
III - 2 Client (non-pregnant)	52	58
IV - 3 Fetus	8	2
Newborn	2	10

図2

症例2(2)および症例3(図3):症例2(Ⅲ-2)は上記のごとく第1子に血友病B患者(Ⅳ-3)を出産したことから、次子は是非男女生み分けにて女兒を得たいと希望した。症例3(Ⅲ-3)は症例2の妹で、すでに保因者と診断され、3回の人工および自然流



	Sex diagnosis by amniocentesis/ RFLPs	F.IX:C (u/dl)	F.IX:Ag (u/dl)
IV - 2 Propositus		1 - 1.6	11 - 20
III - 3 Client (non-pregnant)		50	60
IV - 5 Fetus *	Male	--	--
6 Fetus *	Male	--	--
7 Fetus **	Female	--	--
8 Fetus ***	Female	--	--
IV - 4 Fetus ***	Female	--	--

***AIH separated by the method of discontinuous density gradient using Percoll was performed.

図3

産を経験しており、姉同様生み分けによる女兒を希望した。両者とも5~6回の夫婦間人工授精(AIH)後に妊娠に成功し、CVSにて女兒と診断された。ともに満期正常分娩にて予定どおり女兒を出産した。

6. まとめ(表2)と考察

11胎児のうち4例が女兒と診断され、妊娠を継続した。このうち2例は不連続PercoII密度勾配法による男女生み分け法による妊娠で、希望どおり女兒を出産した。本生み分け法は、熱意と根気が必要とするが、伴性劣性遺伝病である血友病においては家族計画上十分導入可能な選択の一つと考えられる。

7例が男児で、うち3例は胎児診断を受けることなく人工妊娠中絶された。これらのうち2例は胎

児診断法が導入される以前の症例であった。4例のうち2例は妊娠中期胎児採血にて血友病Bと診断され、中絶された。共に中絶胎児血漿中の第IX因子定量にて血友病Bと確認された。残る2例は非血友病と診断され、妊娠が継続されたが、1例は正常、1例は血友病B患児であった。後者は血友病B出生前診断の唯一の誤診例であった。この原因としては本家系内患者は異常第IX因子分子を保有する血友病B^R病型であったことが診断を迷わせたものと考えられる。

血友病BのDNA出生前診断は、日本人では制限酵素による遺伝子内RFLPの出現がないことから大きな制約がある²⁾。しかしながら、血友病Bの遺伝子解析は血友病Aよりはるかに進んでおり、すでに388例の報告がある⁷⁾。今後はこの解析済みの遺伝子異常を利用した出生前診断の発展が期待される。

7. 参考文献

- 1) 吉岡 車：日本医事新報 3429:171, 1990
- 2) 西村拓也：奈良医学雑誌 39:531, 1988
- 3) 是沢光彦：産婦人科治療 58:546, 1989
- 4) 吉岡 章 他：血液と脈管 20:368, 1989
- 5) Yoshioka A. et al: Br. J. Haematol. 59:265, 1985
- 6) Yoshioka A. et al: Jpn. J. Human Genet. 33:395, 1988
- 7) Gianelli F. et al: Nucleic Acids Res. 19(Suppl.):2193, 1991

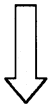
表2 Summary of prenatal diagnosis for hemophilia B
(NMC: 1984.4.1. - 1991.12.31.)

<u>No. of pregnancy</u>	11 (6 women)
┌ <u>No. of female fetus</u> └ (All but one* went to term)	4 (2)**
┌ <u>No. of male fetus</u> └ Artificial abortion	7 3
Fetal blood sampling (non-affected 1, affected 3(1)***)	4

* Spontaneous abortion

** AIH case

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



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B保因者妊婦6例の11胎児について出生前診断を行った。まず,胎児の性別診断をCVS/YプローブRFLPまたは羊水穿刺/染色体分析により行い,11例中4例が女児と診断され,妊娠を継続した。うち2例は予めPeroolI密度勾配法/AIHによる男女生み分け例である。男児7例のうち3例は出生前診断を行うことなく人工妊娠中絶された。4例中2例は胎児血採血により血友病と診断され,中絶された。2例は非血友病と診断され,妊娠を継続した。うち1例は出生後正常と確認されたが,残る1例は血友病Bであった。