

Duchenne型筋ジストロフィー保因者の双胎妊娠における出生前診断

杉原 弥香¹⁾・高尾 佳代²⁾・齋藤 渉¹⁾・松本 良¹⁾・鈴木聡一郎¹⁾
松本 桂子¹⁾・田中 圭紀¹⁾・佐野 力哉¹⁾・石田 剛¹⁾・太田 啓明¹⁾
中村 隆文¹⁾・塩田 充¹⁾・升野 光雄²⁾・下屋浩一郎¹⁾

1) 川崎医科大学附属病院 産婦人科
2) 川崎医科大学附属病院 遺伝診療部

Prenatal diagnosis in twin pregnancy in a patient with Duchenne muscular dystrophy

Mika Sugihara¹⁾・Kayo Takao²⁾・Wataru Saito¹⁾・Ryo Matsumoto¹⁾・Soichiro Suzuki¹⁾
Keiko Matsumoto¹⁾・Tamaki Tanaka¹⁾・Rikiya Sano¹⁾・Tsuyoshi Ishida¹⁾・Yoshiaki Ota¹⁾
Takafumi Nakamura¹⁾・Mitsuru Shiota¹⁾・Mitsuo Masuno²⁾・Koichiro Shimoya¹⁾

1) Department of Obstetrics and Gynecology, Kawasaki Medical School Hospital
2) Medical Genetics, Kawasaki Medical School Hospital

Duchenne型筋ジストロフィー（DMD）はX連鎖劣性遺伝性疾患で男子出生3500–5000人に1人の割合で発生する全身の骨格筋が侵される疾患である。筋ジストロフィーの中では最も頻度が高いとされている。遺伝子座Xp21に存在するDMD遺伝子の変異により生じており、2/3は保因者である母親からの変異を受け継ぎ、1/3は新生変異によるものである。DMDは歩行障害が出現し、その後呼吸不全や心筋症を認めるようになるが、発症時期や進行スピードには個人差がある。自然経過による寿命は10歳代後半であったが、集学的治療を行うことによって30歳を超える症例もあり、生命予後は延長している。今回家族歴から保因者診断を行いDMDの保因者であることが診断された女性の一例を経験した。女性は妊娠前からパートナーと共に当院遺伝診療部外来を受診していた。遺伝カウンセリングではDMDについて、妊娠した場合についてなどの説明を行った。3年後に人工授精にて二絨毛膜二羊膜双胎妊娠と診断され、ご夫婦は出生前診断について再度遺伝カウンセリング目的に遺伝診療部外来を受診した。ご夫婦は羊水検査を希望されていたため、検査について説明した上で、一人のみ罹患児であった場合、二人とも妊娠継続をするかまたは今回は二人とも妊娠を中断するかのどちらかを選択肢がないという当院の方針を十分に説明した。遺伝カウンセリングを重ね夫婦間でもよく相談した結果、二人ともがDMD罹患男児以外は妊娠継続すること、二人とも男児の場合以外はDMD遺伝学的検査を施行しないこと、二人が男女の場合は男児のDMD遺伝学的検査は出生後に考えることをご夫婦の意向とした。17週で当院産婦人科に入院、羊水検査を行った。染色体G分染法検査の結果、二人とも46,XXであったため今回の遺伝学的検査はここで終了とし、ご夫婦に結果を伝えた。女性はその後無事に産出し母児とも経過は良好であった。

Duchenne muscular dystrophy (DMD) is an X-linked recessive inherited disorder that affects the skeletal muscles of the whole body and occurs in 1 in 3500 to 5000 males. It is caused by a mutation in the *DMD* gene at locus Xp21, with two-thirds of the patients inheriting a mutation from the carrier mother and one-third due to a *de novo* mutation.

Here, we report the case of a woman who was diagnosed with DMD by molecular genetic testing based on her family history. The woman had been visiting our outpatient department of Medical Genetics with her partner prior to her pregnancy. Three years later, she was pregnant with dichorionic diamniotic twins through artificial insemination; hence, the couple visited the outpatient department of Medical Genetics again for a prenatal diagnosis.

Following repeated genetic counseling, both of them decided to continue with the pregnancy. *DMD* genetic testing is not needed unless both fetuses are male; however, if it is a boy and a girl, *DMD* genetic testing is considered for the boy after birth. Result of the chromosome G banding test showed that both fetuses were 46,XX, and the patient subsequently gave birth.

キーワード：Duchenne型筋ジストロフィー、出生前診断、遺伝カウンセリング、双胎妊娠、羊水検査

Key words：Duchenne muscular dystrophy, prenatal diagnosis, genetic counseling, twin pregnancy, amniocentesis

緒 言

Duchenne型筋ジストロフィー（DMD）はX連鎖劣性遺伝性疾患で男子出生3500–5000人に1人の割合で発生する全身の骨格筋が侵される疾患である。筋ジストロフィーの中では最も頻度が高いとされている。遺伝子座Xp21に存在するDMD遺伝子の変異により生じており、2/3は保因者である母親からの変異を受け継ぎ、1/3は新生変異によるものである。DMDは歩行障害が出現し、その後呼吸不全や心筋症を認めるようになるが、発症時期や進行スピードには個人差がある。自然経過による寿命は10歳代後半であったが、集学的治療を行うことによって30歳を超える症例もあり、生命予後は延長している¹⁾。

今回家族歴から保因者診断を行いDMDの保因者であることが診断された女性が、人工授精にて二絨毛膜二羊膜双胎妊娠となった症例を経験した。双胎妊娠におけるDMDの出生前診断について検討していきたい。

症 例

妊娠歴

1 妊 0 産。

家族歴・現病歴

クライアントには二人の兄弟がおり、二人ともがDuchenne型筋ジストロフィーを発症した。兄の症状は重く10代で死亡し、弟は気管切開を行い療養型病院に入院中であった。弟はDMD遺伝学的検査（MLPA法、株式会社エスアールエル）で複数のエクソン欠失と診断されている。

家族歴があることから自身の状態について詳しく知りたいと3年前に神経内科で保因者診断のDMD遺伝学的検査（MLPA法、株式会社LSIメディエンス）を行い、DMD保因者と診断されていた。血清CKは基準値内であった。

遺伝カウンセリング

クライアントは保因者であることが診断された後、パートナーと共に当院遺伝診療部外来を受診した。来談目的は、自身が妊娠した場合の子供やその次の世代への影響について知りたいであった。「子供の頃、どうして自分だけ我慢しないといけないのかと思った。障害のない子がほしい。検査で異常があれば、その子はあきらめる。」という意向であった。母親が保因者である場合、生まれてくる子が男児であれば1/2の確率で罹患、女児であれば1/2の確率で保因者となることを説明した。またDMDに対しては疾患の重症度を考慮して出生前診断を行うことも可能であり、羊水検査、絨毛検査、

着床前診断といった方法があることも2回にわたる遺伝カウンセリングで情報提供を行った。その時点ではすぐの挙児希望はなかったため、妊娠を考えるタイミングで再度遺伝カウンセリングを受けることを勧めた。

3年後、クライアントは人工授精にて妊娠成立した。妊娠8週で二絨毛膜二羊膜双胎妊娠と診断され出生前診断について再度遺伝カウンセリング目的に遺伝診療部外来を受診した。夫婦は絨毛検査ではなく羊水検査を希望していた。また一人のみ罹患児であった場合、二人とも妊娠継続するかまたは今回は二人とも妊娠を中断するかのどちらかし選択肢がないことを十分に説明した。その上で双胎妊娠の羊水検査は手技的に困難な場合があるため、検査について当院産婦人科へコンサルトがなされた。今回のケースについて遺伝診療部カンファレンスを行い、二人の遺伝学的検査結果が不一致で一人のみ罹患児であった場合に夫婦にどのように伝え、理解を得るかを再度検討した。遺伝診療部カンファレンス後、夫婦に第4回目の遺伝カウンセリングを行った。当院としての方針は前回遺伝カウンセリングの時と変わらず一人のみ罹患児であった場合、罹患児のみを選択的に妊娠中断することはできないことを伝えた。夫婦は前回遺伝カウンセリング後に話し合い、二人ともがDMD罹患男児以外は妊娠継続すること、二人とも男児の場合以外はDMD遺伝学的検査を施行しないこと、二人が男女の場合は男児のDMD遺伝学的検査は出生後に考えることを意向とした。また検査の際に行う性別診断のための染色体G分染法では21トリソミー、18トリソミー、13トリソミー、性染色体異常、構造異常などが分かることも説明したところ、それらの結果開示も希望された。当院では重篤な遺伝性疾患における遺伝学的検査による出生前診断は、医療倫理委員会の承認（医倫-0193）を得て行っている。

出生前診断

妊娠は順調に経過し、17週で当院産婦人科へ羊水検査目的に入院となった。検査前に母体の全身管理目的として心機能の評価を行ったが明らかな異常は認められなかった。羊水穿刺を行うに当たって胎盤の付着部位や二人の位置関係を経腹超音波にて確認した。また今回確実に別々の羊水腔から羊水を採取していることを確認するために、インジゴカルミン注20mgを検査用に用意した。第1子の羊水穿刺を施行し、羊水採取した後に生理食塩水で希釈したインジゴカルミンを羊水腔に注入した。続いて第2子の羊水穿刺を行い、採取した羊水がインジゴカルミンにより染色されていないことを確認して検査終了とした。

採取された羊水はまずFISH検査で性別の迅速確認を行い、二人とも男児であった場合のみDMD遺伝学的検

査（MLPA法）に進むという方針にしていた。染色体G分染法検査（株式会社OVUS）の結果、二人とも46,XXであったため今回の遺伝学的検査はここで終了とし、ご夫婦に結果を伝えた。

クライアントは32週より切迫早産のため入院し、子宮収縮抑制剤と児の肺成熟目的にステロイドの投与を行った。両児間に体重差はあったが、それ以外に明らかな異常所見はなかったため妊娠37週で選択的帝王切開となった。第1子女児は、Apgar Score 7/9点、臍帯動脈血ガスpH7.244 BE-2.3、第2子女児は、Apgar Score 8/9点、臍帯動脈血ガスpH7.256 BE-3.1で、母児の産褥経過は良好であった。

考 案

DMDと出生前診断

今回DMD保因者の二絨毛膜二羊膜双胎妊娠を経験した。DMDはXp21にあるDMD遺伝子の異常で起こる疾患で、X連鎖劣性遺伝である。男子出生3500-5000人に1人の割合で起こると言われている。DMD遺伝子変異の種類はエクソン単位の欠失、エクソン単位の重複、点変異などの微小変異があり、欠失が約60%、重複が約8%、微小変異が約30%と言われている²⁾。高クレアチンキナーゼ（CK）、筋力低下、歩行障害などで気付かれることが多い。検査としては、採血、筋電図、骨格筋画像診断、遺伝子診断、筋生検などがあるが、確定診断は遺伝子診断または筋生検によって行われる。発症時期や進行の程度には個人差があるが、3-5歳頃より筋力低下を認め、6-7歳頃より歩行障害が目立つようになる。10歳ごろに歩行不能となり、10歳以降に心筋症や呼吸障害を認めるようになると言われている。人工呼吸器の導入など集学的治療により生命予後は延長していると言われるが、根本的な治療法は見つかっていないのが現状である。2020年5月、日本で初めてのDMDの新規治療薬としてエクソンスキッピング治療薬が保険承認された。このことはDMDの患者や家族にとっては非常に意義深いと考える。

DMDに対しては疾患の重症度を考慮して出生前診断が選択肢の一つとして考慮されている。出生前診断には絨毛検査ならびに羊水検査がありDMDの罹患の有無について調べることができる。DMDの出生前診断では性別決定が重要である。性別決定で女兒と判明した場合はその時点でDMD遺伝学的検査を行う必要はないが、男児と判明した場合はDMD遺伝学的検査が必要となる^{3) 4)}。

絨毛検査は妊娠10-13週ごろに行われる遺伝学的検査で確定的検査である。羊水検査に比べて妊娠の早い時期に結果を得られること、また採取できる胎児の細胞量が多く遺伝学的検査に向いているなどがメリットである。

逆に流産のリスクは羊水検査よりやや高く1%程度とされている。しかしこの確率については絨毛検査の方が羊水検査より早い週数で実施するため、妊娠初期の自然流産の可能性が加味されており検査の影響だけとは言えない部分も含まれていると考えられる。また胎盤性モザイクと結果が報告された場合、正しい結果を出すためには羊水検査が必要となってくる。

羊水検査は妊娠16-17週ごろに行われる遺伝学的検査で確定的検査である。流産のリスクは約0.1%~0.3%と言われている。絨毛検査より手技が容易なため実施可能施設は多い。絨毛検査、羊水検査ともに確定的検査のため、希望すれば誰でもできる検査ではない。超音波検査、新型出生前診断(NIPT)、母体血清マーカー検査(トリプルマーカー、クアトロテスト)などの非確定的検査で確定的検査の必要性があると判断された場合、または日本産科婦人科学会の「出生前に行われる遺伝学的検査および診断に関する見解」⁵⁾にあるような遺伝性疾患の保因者、染色体異常児出産の既往など限定される。

しかし出生前診断で胎児の異常や予後を知ることは人工妊娠中絶につながる恐れがあり現在も倫理的に様々な問題を含んでいる。母体保護法は胎児異常による人工妊娠中絶を認めていない。出生前診断を契機にした人工妊娠中絶が増えることを防ぐために着床前の受精卵を診断する着床前遺伝子診断(preimplantation genetic diagnosis: PGD)の概念が確立された⁶⁾。着床前診断は体外受精によりできた初期胚の割球を採取し遺伝子診断を行う方法である。この遺伝子診断で移植可能と考えられた胚が母体に移植される。このことにより望まぬ人工妊娠中絶を減らすことができるのではと考えられた。しかし着床前診断も技術面だけでなく、倫理面での難しさが議論されている。日本産科婦人科学会が発表した「着床前診断に関する見解」⁷⁾に基づいて出生前診断よりも厳格な適応の選定、倫理審査を経て慎重に検査は行われている。DMDは重篤な遺伝性疾患の1つとして2004年に初めて着床前診断の実施が承認された。それ以降DMDの着床前診断は出生前診断と同様に保因者にとって選択肢の一つとなっている。着床前診断は2004年から2015年度に計120件が実施されており、対象はDMDを始めとする神経筋疾患が多い。

着床前診断は妊娠前に行うため人工妊娠中絶による精神的、身体的負担は軽減されると思われるが、歴史が浅く、操作した胚を子宮内に戻すことによる出生後の長期的なリスクについては不明であるという点が存在する。

DMD保因者の双胎妊娠における遺伝カウンセリング

クライアントはDMDの家族歴から自身の保因者診断を希望して神経内科を受診した。保因者と診断されてからの遺伝カウンセリングであったが、パートナーとの第

1 回目の遺伝カウンセリングの主な理由は妊娠した場合の子供への影響、さらにはその次の世代への影響について知りたいという趣旨であった。DMDの兄弟の中で、小さい頃から自分ばかりが我慢しなければいけなかったとの思いが強くあった様で、健康な子供が欲しいとの考えは症例にとってはごく自然な思いであったのではないかと考える。その後妊娠、出生前診断を希望して再度遺伝カウンセリングに受診された。最初の2回の遺伝カウンセリングの際に着床前診断についても妊娠前から情報提供を行っていたが、ご夫婦は妊娠後の羊水検査を希望された。

1 回目の遺伝カウンセリングでは健康な子供が欲しいという思いを強く表出していたが、妊娠後に遺伝カウンセリングを重ね、夫婦でも話し合いを重ねるごとに、クライアントの気持ちは徐々に変化していった。二人ともが罹患男児でなければ妊娠継続して育てようという方向に気持ちがまとまるようになる。せっかく二人妊娠したのだからという思い、そしてDMDに対するご主人の理解とサポートがクライアントの気持ちを変化させたのではと考える。

また今回、双胎の羊水検査を経験した。双胎妊娠の場合、単胎妊娠に比べて染色体異常や先天異常の割合が増加することが報告されている^{8) 9)}。さらに生殖補助医療の発展に伴い双胎妊娠の割合は増加しているが、双胎妊娠の羊水検査ならびに絨毛検査は単胎妊娠に比べてリスクが高く手技的な問題から実施施設は限られている。また一人のみに異常を認めた場合、その後の選択的治療が難しく、クライアントの抱える心理的負担は想像以上に大きい。そしてそれに対する遺伝カウンセリングの難しさも浮き彫りとなっている¹⁰⁾。双胎の羊水検査、絨毛検査後に起こる胎児喪失のリスクは以前に報告されていた結果より低いという報告もあるが¹¹⁾、双胎妊娠における羊水検査ならびに絨毛検査の手技自体が難しいことに変わりはない。

また本邦で双胎妊娠の羊水検査についての報告は少ない。二絨毛膜二羊膜双胎では最低でも2回以上の穿刺が必要であり、穿刺回数が増えることによる合併症の増加も懸念されるが、87例をまとめた報告では複数回穿刺を行っても穿刺後2週間までの経過では合併症は認めなかったとされている¹²⁾。またそれぞれの児の羊水腔を穿刺したと明確にできるようにインジゴカルミンを使用するという工夫も重要である。

今回は二人ともが女児であったことからそれ以上の遺伝学的検査は行っていない。今後、両児が成長した際に、DMDという疾患について、また自分たちがDMDという体質を持った家系であることなどをどのように伝えるかといった課題を我々医療者は支援する必要がある。両児が自分自身について知りたいと思った時に遺伝カウ

ンセリングが窓口となって対応できることをクライアントやその家族に理解してもらえるように、心配事や疑問があればいつでも遺伝診療部と連絡がとれるよう連絡先を知らせるなどし、切れ目ない対応を心掛けている。

謝 辞

遺伝診療部で様々な助言をいただきました川崎医療福祉大学山内泰子先生に感謝申し上げます。

文 献

- 1) 日本神経学会, 日本小児神経学会, 国立精神・神経医療研究センター監修. デュシェンヌ型筋ジストロフィー診療ガイドライン2014. 東京: 南江堂出版, 2014.
- 2) Takeshima Y, Yagi M, Okizuka Y, Awano H, Zhang Z, Yamauchi Y, Nishio H, Matsuo M. Mutation spectrum of the dystrophin gene in 442 Duchenne/Becker muscular dystrophy cases from one Japanese referral center. J Hum Genet 2010; 55: 379-388.
- 3) 片山進. Duchenne型筋ジストロフィーの分子遺伝学的出生前診断法. 医学のあゆみ 1995; 172: 187-190.
- 4) 片山進. 小児の筋疾患—DMD, BMDの出生前診断. 小児内科. 1991; 23: 1217-1221.
- 5) 出生前に行われる遺伝学的検査および診断に関する見解. 公益社団法人 日本産科婦人科学会. 2018, http://www.jsog.or.jp/modules/statement/index.php?content_id=33. [2021.03.02]
- 6) Handyside AH, Kontogianni EH, Hardy K, Winston RM. Pregnancies from biopsied human preimplantation embryos sexed by Y-specific DNA amplification. Nature 1990; 244: 768-770.
- 7) 「着床前診断」に関する見解. 公益社団法人 日本産科婦人科学会. 2019, http://www.jsog.or.jp/modules/statement/index.php?content_id=31. [2021.03.02]
- 8) Edozien LC, Mayers FN, Gowland MR. Difficulties and dilemmas in the management of congenital anomalies in twin pregnancy. Int J Clin Pract 1997; 51: 305-307.
- 9) Bonduelle M, Liebaers I, Deketelaere V, Derde M, Camus M, Devroey P, Steirteghem A. Neonatal data on a cohort of 2889 infants born after ICSI (1991-1999) and of 2995 infants born after IVF (1983-1999). Hum Reprod 2002; 17: 671-694.
- 10) 安齋純子, 末岡浩, 櫻井友義, 佐藤卓, 中林章, 田島博人, 渡邊広是, 村越行高, 大澤淑子, 吉村泰

典. 多胎妊娠の羊水検査における遺伝カウンセリングの問題点. 産婦人科の実際 2008 ; 57 : 10 : 1597-1602.

- 11) Mascio D, Khalil A, Rizzo G, Buca D, Liberati M, Martellucci CA, Flacco ME, Manzoli L, D'Antonio F. Risk of fetal loss following amniocentesis or chorionic villus sampling in twin pregnancy: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics & Gynaecology* 2020; 56: 647-655.
- 12) 舟木哲, 佐々木愛子, 池袋真, 嘉村駿佑, 小野寺洋平, 赤石理奈, 和田誠司, 小澤伸晃, 西山深雪, 左合治彦. 当施設における双胎妊娠の羊水検査の合併症とリスク. *日本周産期・新生児医学会雑誌* 2020 ; 56 : 3 : 432-436.

【連絡先】

杉原 弥香

川崎医科大学附属病院産婦人科

〒701-0192 岡山県倉敷市松島 577

電話 : 086-462-1111 FAX : 086-464-1135

E-mail : mika.m616@gmail.com