

B. 遺伝相談と出生前診断

Essence

- 皮膚科診療において遺伝相談は重要であり、危険率の推定には正確性が求められる。
- 重症型の遺伝性皮膚疾患においては出生前診断という選択肢もあるが、倫理面に配慮した慎重な対応が望まれる。

1. 遺伝相談 ★

遺伝相談とは、遺伝に基づくと考えられる疾患をもつ患者やその血縁者が、疾患の予後、発症や遺伝の可能性、さらには予防あるいは治療方法のアドバイスを受ける過程をいう。

最初の遺伝相談施設が欧米で開設されたのは1940年代である。しかし当時は保因者診断や胎児診断はまったくなされていなかったため、リスクのある妊娠にかかわるクライアント（実際に遺伝相談に訪れる人のこと）にとって可能な選択は、その危険率を受け入れて妊娠を継続するか、あるいは妊娠中絶を選択するかに限られていた。しかし近年の分子生物学的研究成果の蓄積や多くの遺伝病の病態解明、診断技術の進歩に伴い、胎児の段階での出生前診断や保因者診断も可能となり、遺伝相談の過程や内容も大きく変化しつつある。

遺伝相談にあたっては当該疾患の正確な診断が不可欠である。詳細に家族歴を聴取し、診断のための検査を行い、遺伝形式、疾患の浸透度、突然変異率などを考慮して個々の症例において慎重に検討しなくてはならない。

2. 危険率の推定 ★

すべての妊娠で比較的重篤な障害をもった子供の生まれる確率は約2%である。したがって、一般的には10%以上のリスクを伴った妊娠は危険度が高く、5%以下のリスクの場合は比較的危険度が少ない、という考え方もできる。

胎児がある遺伝病に罹患している確率、すなわち危険率を推定することは遺伝相談のなかで最も重要な作業の一つである。単因子遺伝病は単一の遺伝子異常に基づく疾患であり、遺伝形式はメンデルの法則に従うので、その危険率は算術的に推定できる（理論的危険率）。常染色体優性、劣性、伴性遺伝などの形式がこれにあたる。

一方、多因子遺伝病はもとより、多くの先天奇形や染色体異常などでは、家系図などから統計的に求められた数値が危険率

として用いられる（経験的危険率）。実際には遺伝形式、疾患の浸透度、突然変異率などにより個々のケースで危険率を正確に決定することは困難なこともある。

3. 出生前診断と倫理 ★

出生前診断は遺伝医学と直結して発達してきた領域であり、長い歴史をもっている。1970年代は羊水診断が中心的な役割を果たし、培養羊水細胞レベルによる先天性代謝異常症の診断も可能となり、出生前診断学が発展していった。1980年代以降、超音波診断装置の発達に伴い、絨毛採取法ならびに皮膚を含む胎児組織生検法などの技法が出生前診断に用いられるようになった。

出生前診断が行われるようになる以前には、遺伝病の患者や第一子が遺伝病であった両親は、胎児が罹患している可能性を考えて人工妊娠中絶を選択することもあった。たとえば、健康な両親から常染色体劣性遺伝病に罹患した子が突然生まれた場合、両親は保因者であったことが判明するが、この場合、次の妊娠において胎児が同様に罹患している可能性は25%となる。当時はこの25%の確率を恐れて、悩んだ末に妊娠中絶を希望する例が少なくなかったのである（図29.1）。

一方、出生前診断で罹患と判明した場合は、墮胎が選択される可能性が高いのは事実であり、生命の選択につながるという側面も有している。出生前診断の適応には慎重な判断が要求され、技術的に可能であるからという理由で安易に出生前診断を行うべきではない。また、出生前診断にあたっては、倫理委員会で審議するなど、倫理面への十分な配慮が必要となる。出生前診断の結果を伝えたいという最終的な判断はクライアント（両親）に委ねられるべきである。

多数の遺伝性皮膚疾患があるが、実際に出生前診断の適応となるのはそのなかでも致死的であったり、重篤な機能不全をきたしたりする重症型の疾患に限られる。遺伝相談において、正確で適切な結果をクライアントに提供することは、皮膚科診療の重要な一部であり、それにより健康な胎児を出産に導けるか否かが決定されることもある。国際的にも出生前診断が比較的多く施行されている遺伝性皮膚疾患としては表皮水疱症（とくに重症型のHerlitz接合部型、Hallopeau-Siemens劣性栄養障害型、幽門閉鎖症合併接合部型）と重症型魚鱗癬（とくに道化師様魚鱗癬）などがあげられる。

4. 出生前診断の実際

妊娠中絶も考慮している際は、中絶可能な妊娠22週未満に

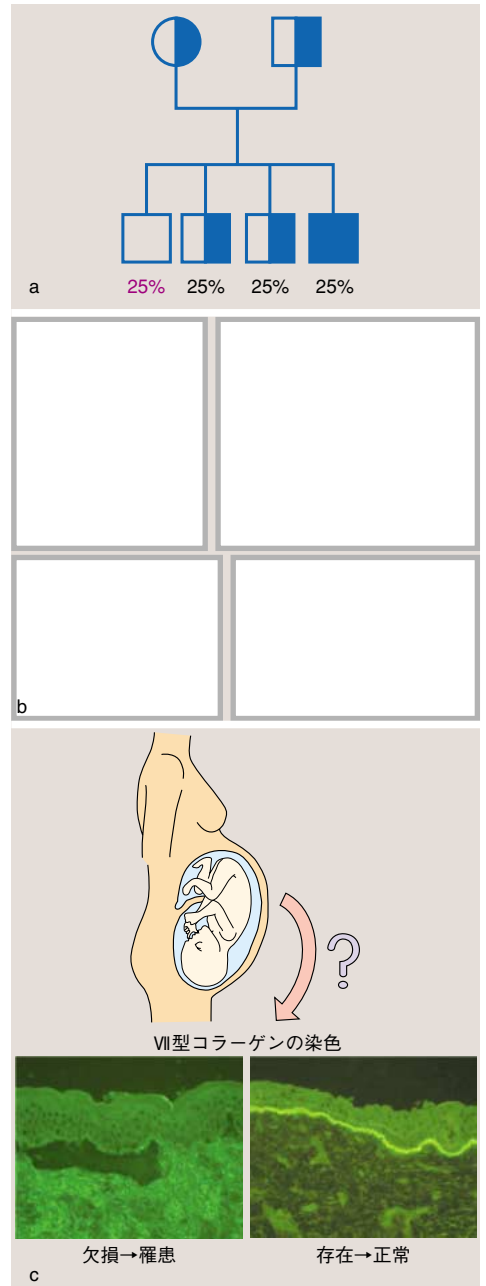


図 29.1 出生前診断

a：常染色体劣性遺伝の家系図。両親が保因者である場合、胎児が罹患している確率は25%であり、50%（25% + 25%）は健康な保因者、25%は健康な非保因者となる。b：常染色体劣性遺伝病の例（Hallopeau-Siemens劣性栄養障害型表皮水疱症）。c：妊娠19週の胎児の皮膚生検で、VII型コラーゲンが基底膜に存在していれば胎児は正常、というように明確な出生前診断を行うことができる。

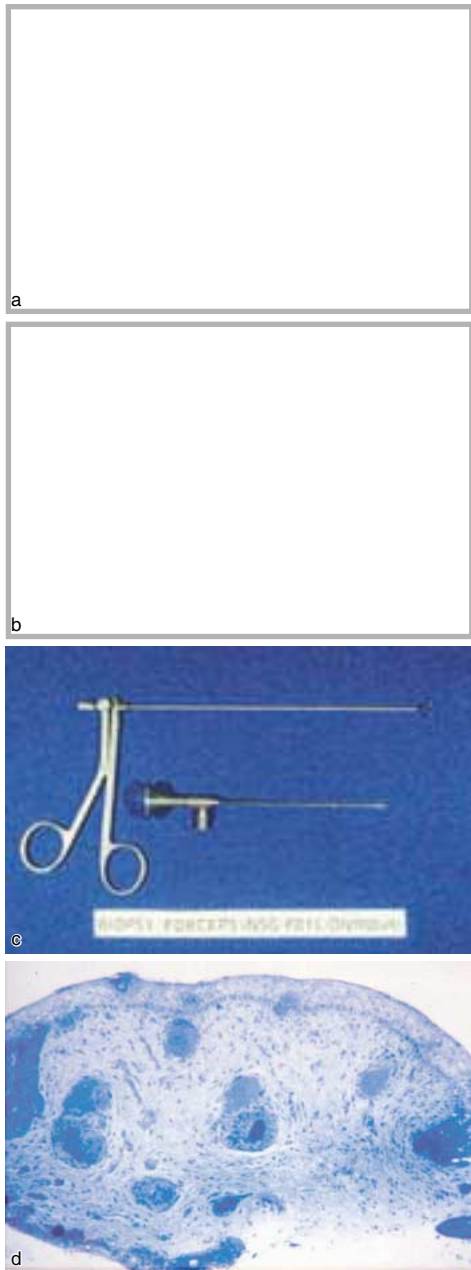


図 29.2 妊娠 19 週から可能な胎児皮膚生検の例
 a：超音波で胎児の位置を確認し、皮膚の採取位置を決める。b：皮膚の端生検を行っているところ。
 c：胎児生検に用いる器具。d：生検で得られた胎児皮膚の電顕像（弱拡大像）。

確実に出生前診断が行われなくてはならないが、母体への負担をなるべく軽減するため、より妊娠早期での診断確定が求められる。

従来の皮膚科領域での出生前診断は、妊娠 19 週頃から施行される胎児皮膚生検法が主であったが、家系内で遺伝子変異が判明している例においては、より妊娠早期に施行可能な DNA レベルでの出生前診断が現在では主流となっている。

胎児 DNA を採取する方法には、妊娠 10 週頃から施行可能である絨毛膜生検、あるいは妊娠 13 週頃に施行可能である羊水穿刺が一般的である。遺伝子診断が可能となり、妊娠早期での判定が可能になって、母体への精神的、肉体的負担が軽減されるようになってきた。なお、採取にあたっては、技術的に習熟した産婦人科医との連携が必須である。

1) 胎児皮膚生検

原因遺伝子が不明である疾患あるいは家系における遺伝子変異が同定されていない症例で用いられる。胎児皮膚の形成がほぼ完成する妊娠 19 週頃から施行可能であり、超音波エコー下で胎児の位置を確認しつつ数 mm の胎児皮膚をパンチ生検する（図 29.2）。電子顕微鏡による微細構造の観察やモノクローナル抗体を用いて蛋白レベルの変化をみることにより、胎児皮膚における疾患の表現型を同定する。たとえば重症型の先天性角化症である道化師様魚鱗癬では、角質細胞内の多数の空胞（lamellar granule 内の脂肪蓄積）が特徴的所見であり、超微形態学的に診断が可能である。

2) 絨毛膜生検および羊水穿刺

原因遺伝子の変異がその家系ですでに同定されている場合に用いられる。妊娠 10 週頃に可能である絨毛膜生検（胎児由来の胎盤絨毛を採取）、あるいは妊娠 13 週頃に可能となる羊水穿刺（胎児由来細胞を採取）の検体から胎児 DNA を抽出し、遺伝子変異検索を行う（図 29.3）。ダイレクトシークエンス法や制限酵素による確認、ASO（allele-specific oligonucleotide hybridization）法などにより判定する。

5. 出生前診断における将来の展望

最近、着床前診断（preimplantation diagnosis）が cystic fibrosis などの遺伝病で臨床導入されている。この手法は、体外受精で得られた受精卵が 4 あるいは 8 分割期胚の際に 1～2 細胞だけ

を取り出し、nested（増幅）PCR（polymerase chain reaction）を利用して目的の遺伝子変異の有無を検索し、病的変異を有さない受精卵だけを選別して子宮に人工着床させるものである。罹患していない受精卵しか子宮にもどさないのが、墮胎という過程は生じない利点がある。反面、本手法は倫理の問題、成功率、手技の安全性、母体への負担、費用など、未解決の問題も残されており、現時点では臨床応用の機会は少ない。

さらに最近、妊娠8～11週の妊婦流血中に胎児細胞が存在することが明らかとなり、特殊技術によって胎児細胞だけを選別することが可能となった。胎児由来細胞からDNAを抽出し、その遺伝型を調べることによる出生前診断も特定の疾患ですでに成功している。将来は母体からの採血だけで行える、低侵襲かつ正確安全な出生前診断法が遺伝性皮膚疾患にも応用されることが期待される。

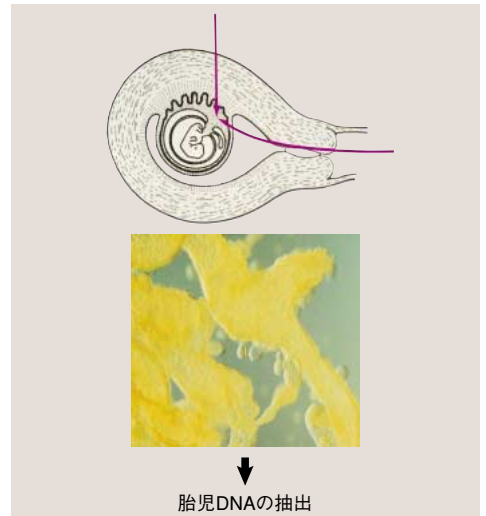


図 29.3 妊娠10週頃に行われる絨毛膜生検

C. 新しい治療法の開発

遺伝性皮膚疾患に対する診断ならびに出生前診断の技術は飛躍的に向上したが、いまだ有効な治療法がないのが現状である。重症型の遺伝病に対して、新しい発想に基づく治療法の開発が待たれている。

責任遺伝子が同定されている疾患は、理論的にいずれも遺伝子治療の対象となりうる。遺伝子治療の方法としては、①発現低下または欠損している蛋白質をコードする遺伝子を導入する補充療法、②異常蛋白質を産生するもととなっている遺伝子の発現を抑制する療法があげられる。

劣性栄養障害型表皮水疱症を例にあげると、本症はⅦ型コラーゲン遺伝子変異により発症し、皮膚基底膜構成分子であるⅦ型コラーゲンが欠損している。本症の治療に、自家培養表皮細胞シートの移植がすでに用いられている。しかし、患者の細胞は遺伝子変異を有しているため、正常なⅦ型コラーゲン分子をつくることができず、大きな効果は期待できない。そこで、患者自身の培養細胞に正常Ⅶ型コラーゲン遺伝子を導入してから移植する方法、あるいは直接、Ⅶ型コラーゲン cDNA を患者皮膚に供給する方法などの研究がなされている（図 29.4）。さらに、欠損蛋白質を *in vitro* で大量生産し、患者の病変部へ供給する欠損蛋白補充療法、あるいは他家骨髄移植により、遺伝子変異を有さない骨髄幹細胞を表皮幹細胞へ分化させ遺伝病を根治させるなど、新しい発想に基づく治療法の研究が進んでいる。

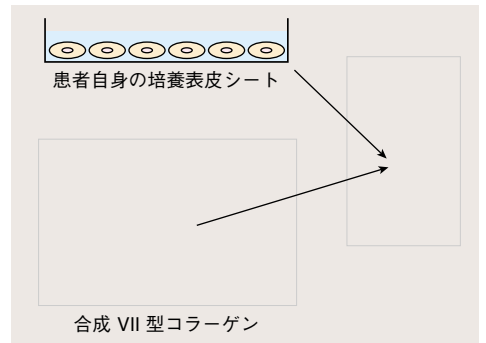


図 29.4 新しい治療法の開発の例

遺伝子変異によりⅦ型コラーゲンをつくれない劣性栄養障害型表皮水疱症に対して、合成Ⅶ型コラーゲンを産生し、患者の潰瘍部に投与する。さらに患者自身の培養表皮シートをその上に移植して治療する。