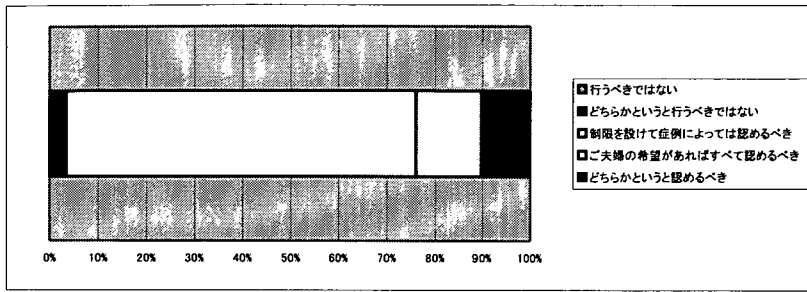
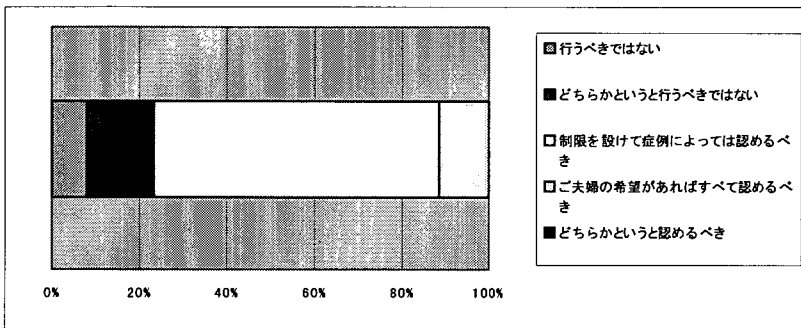


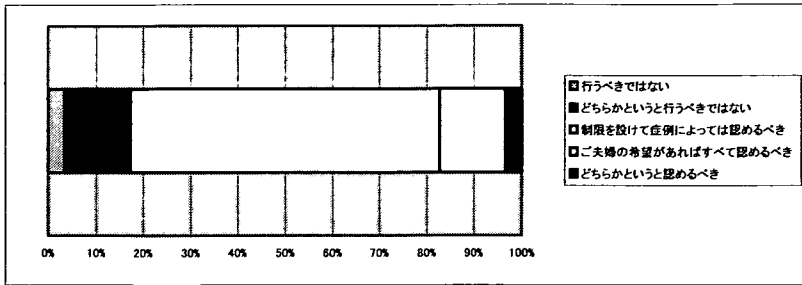
20～30代



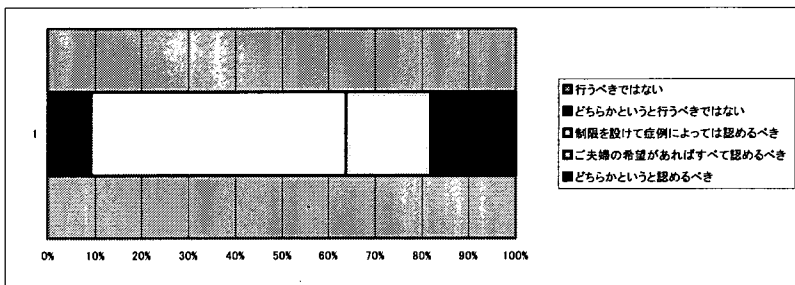
40～50代



小児専門



小児/成人専門



成人専門

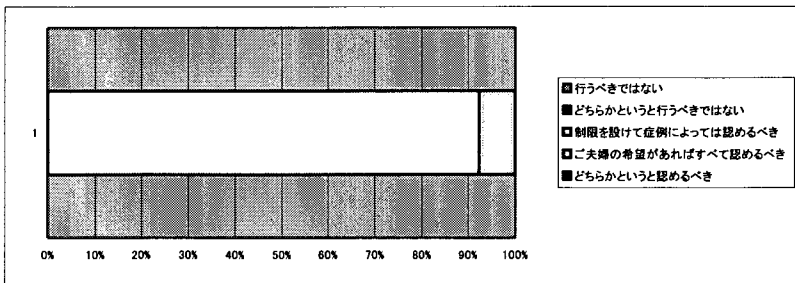


図3 なぜ行うべきではないとお考えですか？

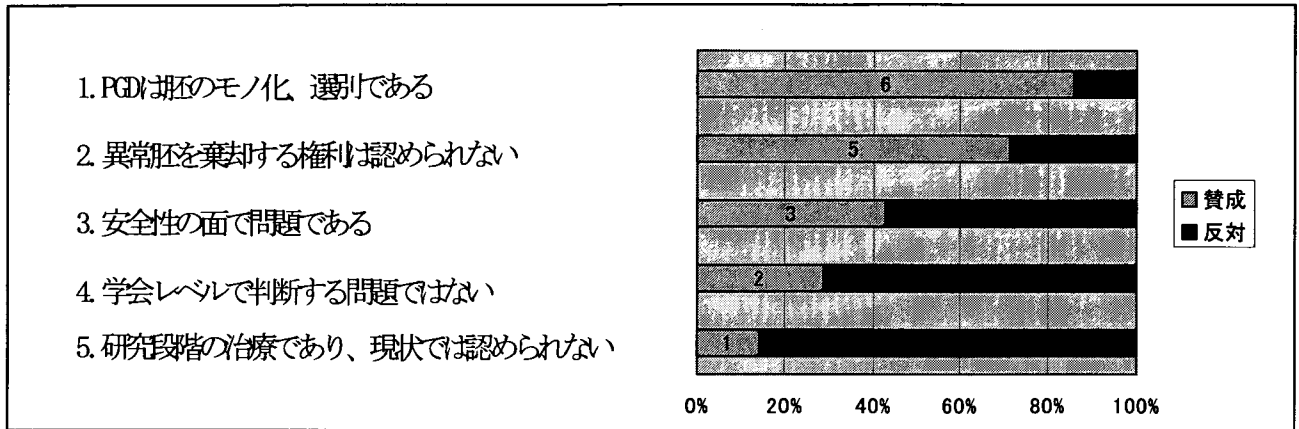


図4 出生前診断が許可されて、なぜPGDが制限されるべきだとお考えですか？

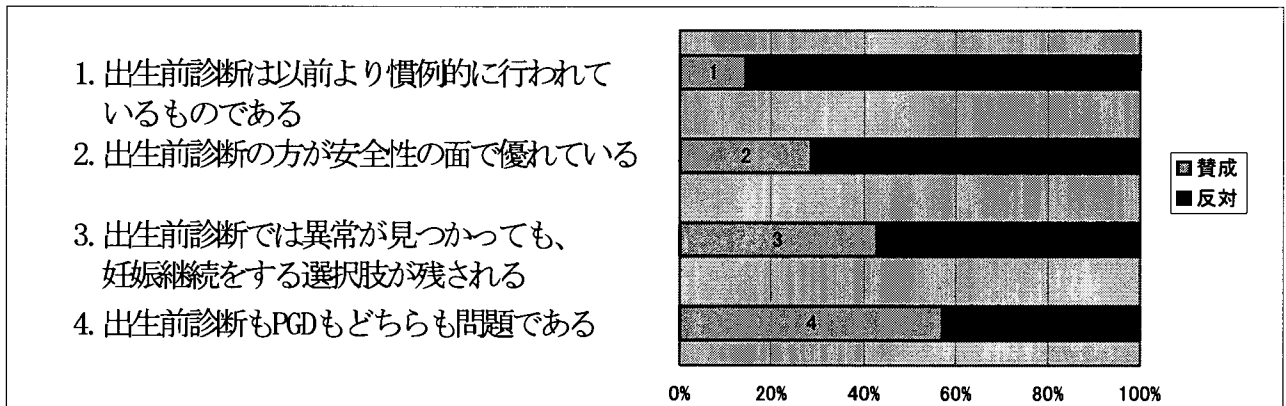


図5 適応症例を制限する理由は何ですか？

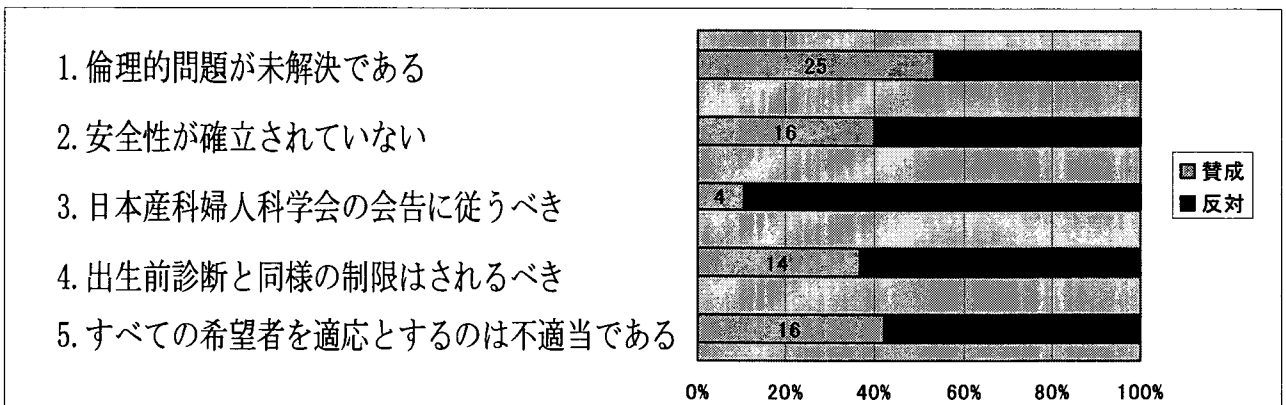


図6 どのような場合に認められるべきだとお考えですか？

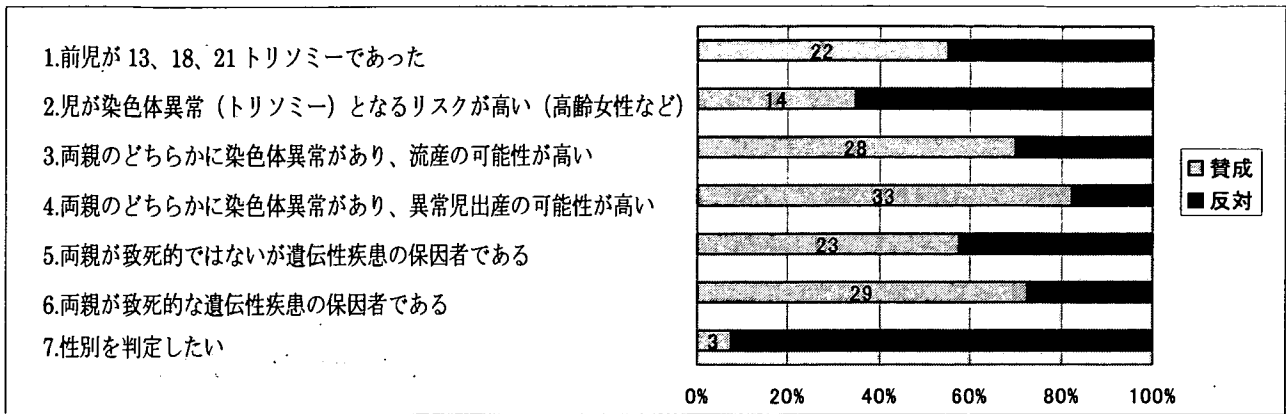


図7 PGDを推進すべきだと考える理由は何ですか？

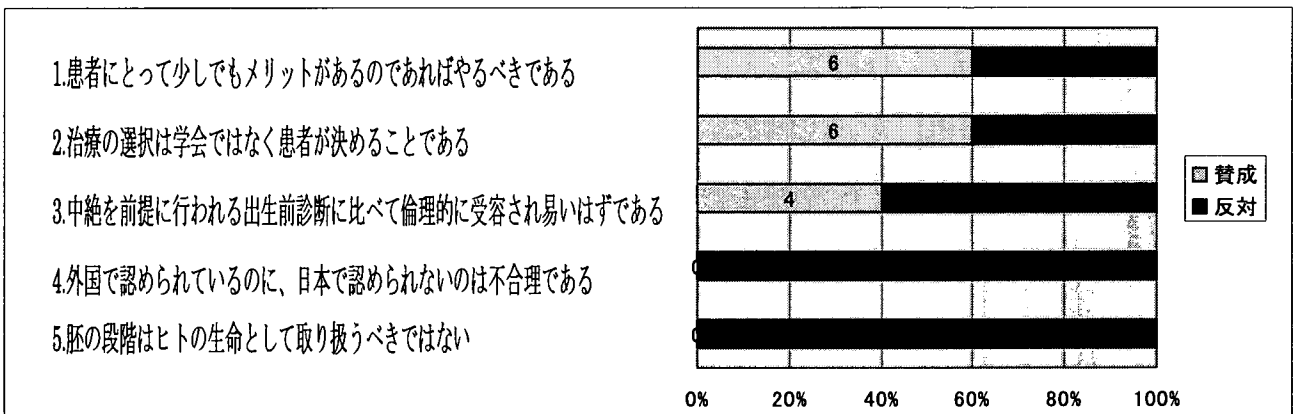


図8 適応の判断が学会レベルで行われていることをどう考えますか？

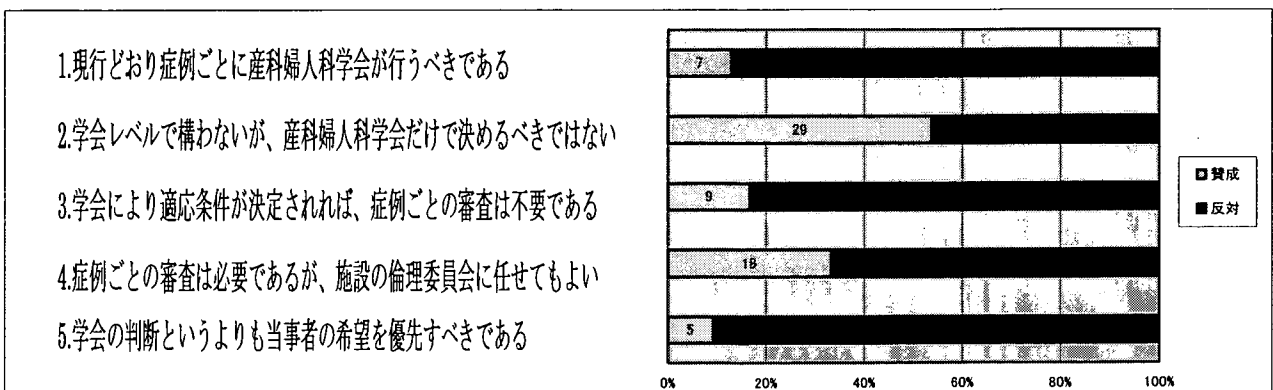


図9 一般に、疾患の“重篤性”を決める判断材料は何であると考えますか？

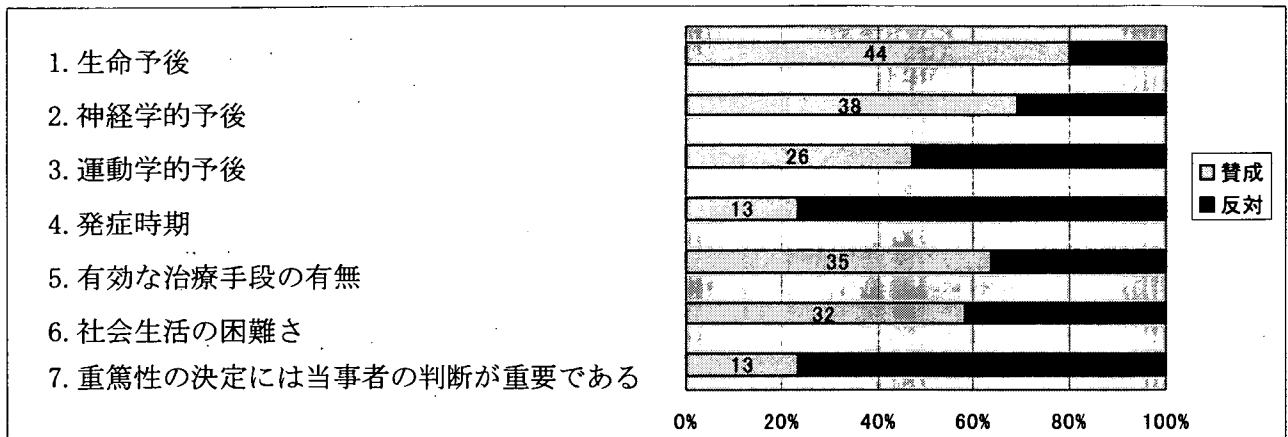


図10 “重篤な遺伝性疾患”としては、主にどのような疾患を思い浮かべますか？

【致命的な疾患】

13、18トリソミー

Duchenne型筋ジストロフィー

脊髄性筋萎縮症

致死性四肢短縮症

Li-Fraumeni症候群

脆弱X症候群

ミトコンドリア病

筋緊張性ジストロフィー

小脳変性症

尿酸代謝異常

【日常生活を強く損なう症状が出現する疾患】

21トリソミー

Duchenne型筋ジストロフィー

小人症

家族性ポリポーシス

CATCH

筋萎縮性側索硬化症

網膜芽細胞腫

血友病

精神遅滞、脳性麻痺

脊髄性筋萎縮症

網膜色素変性症

アンケートのお願い

院内医師の皆様へ

来月、第52回日本人類遺伝学会が東京で開かれ、そのシンポジウムの一つに着床前診断（PGD）など周産期遺伝に関するセッションがあります。着床前診断は1990年代より体外受精の進歩とともに欧米を中心に導入された生殖医療技術で、体外受精した胚から1～2個の細胞を取り出し、遺伝学的な診断を行い、正常な胚を子宮内に戻して妊娠させようとするものです。遺伝病の診断、転座保因者に対する不均衡型胚の診断、さらに最近では妊娠率の向上あるいは流産予防のための異数性胚のスクリーニングや性別判定などにも用いられており、すでに世界各国のPGD施行症例は5000例を越えています。日本では、1998年に日本産科婦人科学会が重篤な遺伝性疾患に対するPGDを臨床研究として承認し、症例毎に審議が行われ施行の許可が与えられています。これまでに遺伝病としてはDuchenne型筋ジストロフィーなどに対するPGDが行われており、昨年にはPGD後初の出産例も報告されました。また2006年には転座保因者に対するPGDも承認され、徐々に施行症例が増えてきています。

PGDは羊水検査などの出生前診断と異なり異常児の中絶を回避することが可能である一方で、様々な未解決な問題点を抱えていることも指摘されています。例えば、技術の安全性は必ずしも確立されていないこと、自然妊娠が本来可能であるはずのカップルでも体外受精が必要となること（コストの問題、低い妊娠率、肉体的・精神的負担など）、転座保因者に対するPGDでは自然妊娠との有用性の比較が不十分であることなどが挙げられます。またPGD自体が倫理的に許されるのかといった根本的な問題も存在しています（胚はヒトとして捉えるべきか、異常胚の棄却が許されるのかなど）。我々臨床医にとっては明確な指針となるガイドラインが制定されることが臨床上不可欠ですが、日本産科婦人科学会が示した“重篤な遺伝性疾患”の定義が曖昧なことによる混乱も生じています（適応の判断は症例ごとに学会の倫理委員会に委ねられています）。

そこで、今回は小児科、産婦人科など成育医療に携わるエキスパートが多数おられる当院にてPGDに関するアンケートを行い、現場の臨床医が実際にPGDをどう考えているのか意識調査を行い、今後のPGDの方向性について考えてみたいと存じます。なお、今回の調査結果は、もしよろしければ今回の日本人類遺伝学会のシンポジウムあるいは他の学会/論文等で使用させていただきたいと思っております。

お手数をおかけして大変申し訳ありませんが、特に小児疾患の臨床をトップレベルで行っている当院の医師の意見は非常に貴重ですので、ご協力を頂ければ大変幸いに存じます。

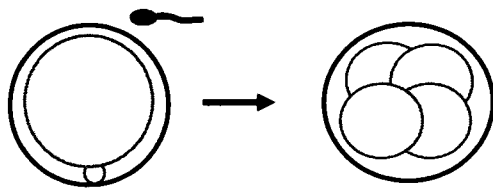
どうぞよろしくお願い申し上げます。

なお、専門的な資料が必要でしたら、ご連絡頂ければお渡し致します。

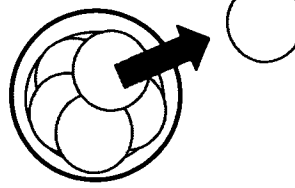
国立成育医療センター 周産期診療部
井原規公 小澤伸晃 左合治彦 北川道弘

参考資料1: PGDの実際

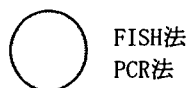
①体外受精



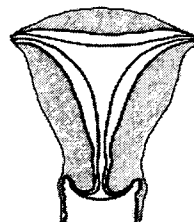
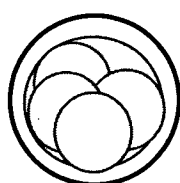
②割球の摘出



③遺伝学的診断



④診断で異常のなかった胚を子宮内へ移植



参考資料2: PGDと出生前診断との比較

<着床前診断 (PGD) >

<出生前診断>

	受精卵 (4-8細胞期)	絨毛生検	羊水検査
実施時期	受精卵 (4-8細胞期)	妊娠9-11週	妊娠16-17週
安全性	確立されていない	流産率2-3%	流産率0.3-0.5%
適応 (日本)	重篤な遺伝性疾患 (学会で決定) 転座保因者 (学会で決定)	重篤な遺伝性疾患 (施設で決定) 高齢妊婦 転座保因者 (希望者)	
長所	妊娠成立前に診断できる 人工妊娠中絶を回避できる	診断精度が高い	
短所	体外受精が必要である 診断精度が低い (一細胞のため)	妊娠週数が進まないと施行できない 異常の場合、人工妊娠中絶が必要となる	

参考資料3: 日本産科婦人科学会のPGDに関する見解

<1998年度 (抜粋) >

本法を実施する場合は、以下に示す条件を遵守する。

- (1) 本法は極めて高度な技術を要する医療行為であり、臨床研究として行われる。
- (4) 本法は重篤な遺伝性疾患に限り適用される。適応となる疾患は日本産科婦人科学会 (以下本会) において申請された疾患ごとに審査される。なお、重篤な遺伝性疾患を診断する以外の目的に本法を使用してはならない。
- (5) 本法の実施にあたっては、所定の様式に従って本会に申請し、認可を得なければならない。また、実施状況とその結果について毎年定期的に報告する義務を負う。なお、申請にあたっては、会員が所属する医療機関の倫理委員会にて許可されていることを前提とする。

<2006年度 (抜粋) >

習慣流産 (反復流産を含む) の染色体転座保因者を着床前診断の適応として認める

該当するものに○を付けて下さい。(Question 3～10は複数回答可です)

性別： () 男性 () 女性

年齢： () 20代 () 30代 () 40代 () 50代 () 60代

専門： () 小児 () 成人 () 小児/成人 () 未決定

Question 1：着床前診断 (PGD) についてご存知ですか？

- () 以前よりよく知っている
- () 詳しくはないが知っている
- () 全く知らなかった
- () 他 ()

Question 2：PGDの是非についてはいかがが考えられますか？

- () 行うべきではない → Question 3, 4, 8～11へ
- () どちらかというを行うべきではない → Question 3, 4, 8～11へ
- () 制限を設けて症例によっては認めるべき → Question 5, 6, 8～11へ
- () ご夫婦の希望があればすべて認めるべき → Question 7, 8～11へ
- () どちらかというと認めるべき → Question 6, 7, 8～11へ

Question 3：なぜ行うべきではないとお考えですか？

- () PGDは胚のモノ化、選別である
- () 異常胚を棄却する権利は認められない
- () 安全性の面で問題である
- () 学会レベルで判断する問題ではない
- () 研究段階の治療であり、現状では認められない
- () 他 ()

Question 4：出生前診断が許可されて、なぜPGDが制限されるべきだとお考えですか？

- () 出生前診断は以前より慣例的に行われているものである
- () 出生前診断の方が安全性の面で優れている
- () 出生前診断では異常が見つかったも、妊娠継続をする選択肢が残される
- () 出生前診断もPGDもどちらも問題である
- () 他 ()

Question 5：適応症例を制限する理由は何ですか？

- 倫理的問題が未解決である
- 安全性が確立されていない
- 日本産科婦人科学会の会告に従うべき
- 出生前診断と同様の制限はされるべき
- すべての希望者を適応とするのは不適當である
- 他 ()

Question 6: どういう場合に認められるべきだとお考えですか?

- 前児が13、18、21トリソミーであった
- 児が染色体異常（トリソミー）となるリスクが高い（高齢女性など）
- 両親のどちらかに染色体異常があり、流産の可能性が高い
- 両親のどちらかに染色体異常があり、異常児出産の可能性が高い
- 両親が致死性ではないが遺伝性疾患の保因者である
具体的に []
- 両親が致死性な遺伝性疾患の保因者である
具体的に []
- 性別を判定したい
- 他 ()

Question 7: PGDを推進すべきだと考える理由は何ですか?

- 患者にとって少しでもメリットがあるのであればやるべきである
- 治療の選択は学会ではなく患者が決めることである
- 中絶を前提に行われる出生前診断に比べて倫理的に受容され易いはずである
- 外国で認められているのに、日本で認められないのは不合理である
- 胚の段階はヒトの生命として取り扱うべきではない
- 他 ()

Question 8: 適応の判断が学会レベルで行われていることをどう考えますか?

- 現行どおり症例ごとに産科婦人科学会が行うべきである
- 学会レベルで構わないが、産科婦人科学会だけで決めるべきではない
- 学会により適応条件が決定されれば、症例ごとの審査は不要である
- 症例ごとの審査は必要であるが、施設の倫理委員会に任せてもよい
- 学会の判断というよりも当事者の希望を優先すべきである
- 他 ()

Question 9: 一般に、疾患の“重篤性”を決める判断材料は何であると考えますか?

- () 生命予後
- () 神経学的予後
- () 運動学的予後
- () 発症時期
- () 有効な治療手段の有無
- () 社会生活の困難さ
- () 重篤性の決定には当事者の判断が重要である
- () 他 ()

Question 10: “重篤な遺伝性疾患”としては、主にどのような疾患を思い浮かべますか?

- () 致死的な疾患
具体的に ()
- () 日常生活を強く損なう症状が出現する疾患
具体的に ()
- () 他 ()
具体的に ()

Question 11: その他、何かご意見がありましたらよろしくお願ひします

()

アレイCGH法による流死産の原因解明と不育症に対する治療戦略の確立

不育症診療の現状の把握

分担研究者 小澤 伸晃 国立成育医療センター 周産期診療部 医長

分担研究者 丸山 哲夫 慶應義塾大学医学部 産婦人科学教室 講師

研究要旨

流死産を繰り返す不育症の病因に関しては不明な点も多いが、遺伝学的、免疫学的、内分泌学的、解剖学的要因など様々な妊娠維持機構の破綻が関係していると考えられ、最近ではストレスなど心理社会的因子の関与も注目されている。但し、実際には各種治療効果などエビデンスの明確なものは少なく、不育症診療は現状では発展途上の分野であると言わざるを得ない。そこで現段階では、できるだけ最新の知見を取り入れた、現段階で可能な限り最善の治療を行っていくことが必要で、特に妊娠前の系統的な評価ならびに妊娠後の精神サポートも含めた緻密な管理が重要である。そして、不育症患者においても流死産の最大の原因は染色体異常であることより、流死産に至った際は流死産検体の遺伝学的原因検索が、流死産予防のために行われた治療を評価するために、また今後の治療方針を決定するために重要であることが示唆された。

A. 研究目的

不育症とは「妊娠は成立するものの流産や子宮内胎児死亡などを繰り返し、最終的に健康な生児に恵まれない症例」を包括する疾患概念である。現代の医学の進歩にも関わらず、自然流産自体は全妊娠婦人の約15%という高頻度に認められており、3回以上流産を繰り返す不育症患者も数%存在すると推察されている。妊娠が確認されると即座に出産することを考える社会心理的背景があるなかで、流産のもたらす患者家族の精神的あるいは肉体的打撃はきわめて深刻

であり、ましてや流産を繰り返す不育症患者夫婦ならびに家族の精神的な苦痛は実際の臨床の場では想像を絶するものがある。今後妊娠維持機構の解明とともに不育症患者に対する診療体系を確立し、精神的なサポートを充実させていくことは我々医療サイドにとっては重大な責務でもある。

本研究班全体では、流死産の徹底的な原因追及に基づいて最終的に不育診療を確立することが目的であり、本分担班では不育診療の現状と問題点に関して把握することを目的とした。

B. 研究方法

平成17年1月より平成18年12月までの2年間に国立成育医療センターを受診した不育症患者で、原因検索の結果が判明した症例ならびに妊娠予後の判明している症例を対象に、その原因頻度、治療成績などを解析した。また最近XII因子の欠乏症と血栓症さらには流死産との関連が最近注目されており、慶應病院産婦人科に平成15年から平成18年に受診された不育症患者を対象に、XII因子欠乏の頻度とその治療効果を検証した。

C. 研究結果

国立成育医療センター周産期診療部不育診療科にては、不育症患者に対して不育症一般検査として、図1のような項目を行っている。主な検査項目の陽性率を図2に示す。

染色体異常は男性では9番逆位も含めると4.2%に認められた。女性では低頻度モザイクを含めた場合、陽性率は12.5%であった。子宮内腔異常は約42%と高率に認められたが、内訳としては弓状子宮も多く含まれており、その診断基準に関しては再考の余地がある。自己抗体では、抗核抗体の陽性率は高いが、一般的に病的な意義は少なく、不育症患者においては抗PE抗体の陽性率が高かった。カルジオリピン抗体はIgGは2.8%、IgMは6.7%が陽性となったが、抗カルジオリピン- β_2 GPI抗体の陽性頻度は低かった。同種免疫異常としてNK活性を測定したが、約22%で高値を示した。ループスアンチコアグラントやAPTTの延長を示した症例はみられなかったが、逆にAPTT短縮症例は約14%に認められた。甲状腺機能異常は約11%、HOMA指数の異常は約9.7%と比較的高率であった。

また、妊娠予後に関しては、妊娠成立112症例に対して、流死産は33例であった（妊娠継続中ならびに他院紹介者は流死産でないとした場

合）。流産の絨毛染色体検査の結果はほとんどの症例で異常が認められた。

一方、慶應病院産婦人科の不育症外来では平成15年から平成18年までに301名の不育症患者が受診したが、108名（36.1%）にXII因子の低下（ $<60\%$ ）が認められた。無治療では83%（10/12）の流産率であったが、低用量アスピリン内服により流産率は13%に低下し、さらにヘパリン療法を併用すると7.6%に低下した。

D. 考察

流死産を繰り返すことによる患者家族の精神的苦痛や本人の肉体的負担を考えると、一刻も早く生児を獲得するために医療サイドとしては現在考えられる最善の診療を施していくことが原則であり、妊娠前から妊娠成立後も万全の注意を払いながら管理していく必要がある。実際に流産を繰り返し高齢になるほど治療が困難になっていくのは事実であるし、流産時に行われる子宮内容除去術に起因して稀に発生する子宮内腔の癒着（Ashermann 症候群）や内膜発育不全は妊孕性を低下させることになる。

不育症一般検査の中では、抗核抗体を除けば、子宮内腔異常、抗PE抗体、NK活性、APTT短縮、甲状腺機能異常、糖代謝異常の陽性率が比較的高値であったが、これまでに検査治療の意義としてエビデンスの高いものは少なく、今後の検討により明らかにする必要があると思われる。また、染色体異常が検出された場合、現在ではその治療手段として着床前診断が適応できる可能性がある。そのため、専門医による十分な遺伝カウンセリングがきわめて重要である。

治療に抵抗して流産に至った場合はできるだけ流産胎児およびその付属物の染色体分析を行い、今回の流産の原因を明確にし治療効果の判定をすると共に、次回の治療法の選択に役立て

るようにすべきである。今回の治療効果の検討で、具体的な調査が可能であったのはXII因子の欠乏症のみであったが、治療の有効性は示される結果となった。他の要因に関しても今後検討して行く必要がある。

流産染色体検査は一般的にそれほど行われてはいないが、今回の結果からも不育症患者においても流死産の最大の原因であり、患者夫婦の気持ちの整理や次回妊娠への動機付けとしても意義があると考えられる。

E. 結論

現在まで種々の妊娠維持機構の破綻による流産の可能性が指摘され、具体的な治療法も推奨されているが、その多くはEvidence Based Medicineに必ずしも基づいておらず、コンセンサスのとれていないものも多い。したがって現状では診断や治療にはある一定の限界が生じることは確かであり、必要以上の検査や診療は慎しむことも時には必要である。今後の医学の進歩に伴い診断技術や治療手段が飛躍的に変貌し、不育症患者に対する診療体系が確立されることが期待される。そしてそのために最も必要なことは流死産の遺伝学的要因を中心とした徹底的な原因検索と臨床研究による治療効果の判定である。

F. 健康危険情報
該当せず。

G. 研究発表

1. 論文発表

「遺伝カウンセリングの実際 不育」(臨床婦人科産科 2007 Vol. 61 No. 9, 1158-1164)

1. 学会発表

「不育診療における遺伝学的検査と着床前診断」(第52回日本人類遺伝学会シンポジウム 2007. 9. 12-15)

「Thromboprophylaxis for recurrent miscarriage patients with decreased coagulation factor XII」(AOCOG 2007. 9. 21-25)

H. 知的財産件の出願・登録状況

(予定も含む)

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

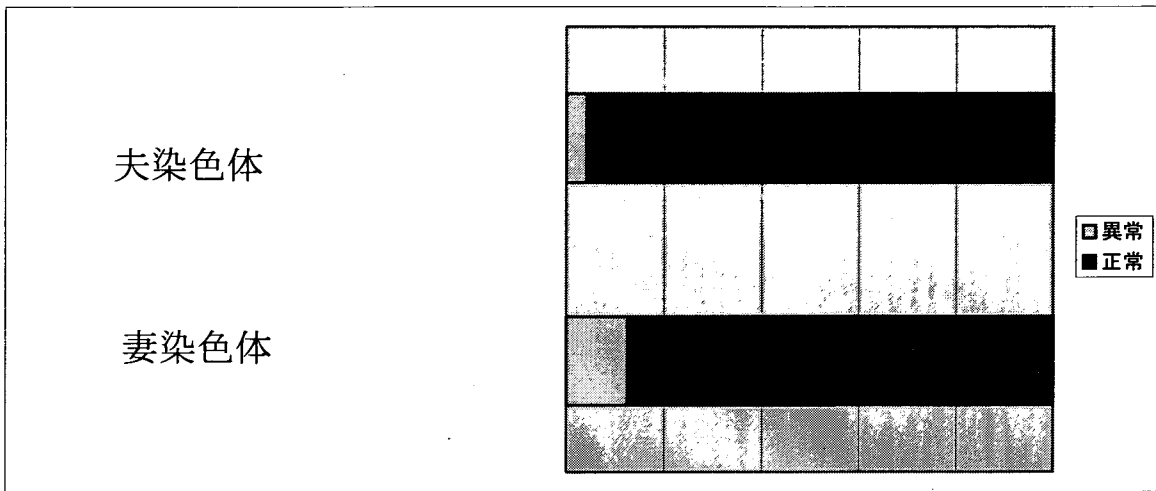
なし。

図1 不育症一般検査

1. 遺伝学的検査（夫婦染色体、流産胎児染色体検査）
2. 免疫学的検査（自己抗体）
 - 抗核抗体
 - 抗カルジオリピン抗体IgG/IgM
 - 抗カルジオリピン- β_2 GPI 抗体
 - 抗PE抗体IgG/IgM
3. 免疫学的検査（同種免疫）
 - NK活性
4. 血液凝固検査
 - ループスアンチコアグラント
 - APTT/PT
 - XII 因子
 - プロテインC/S活性、抗原
5. 内分泌学的検査
 - F-T3、F-T4、TSH
 - プロラクチン
 - 空腹時血糖、インシュリン
6. 黄体機能検査
 - プロゲステロン
 - エストラジオール
7. 解剖学的検査
 - 子宮卵管造影
 - 子宮鏡

図2 主な検査項目の陽性率

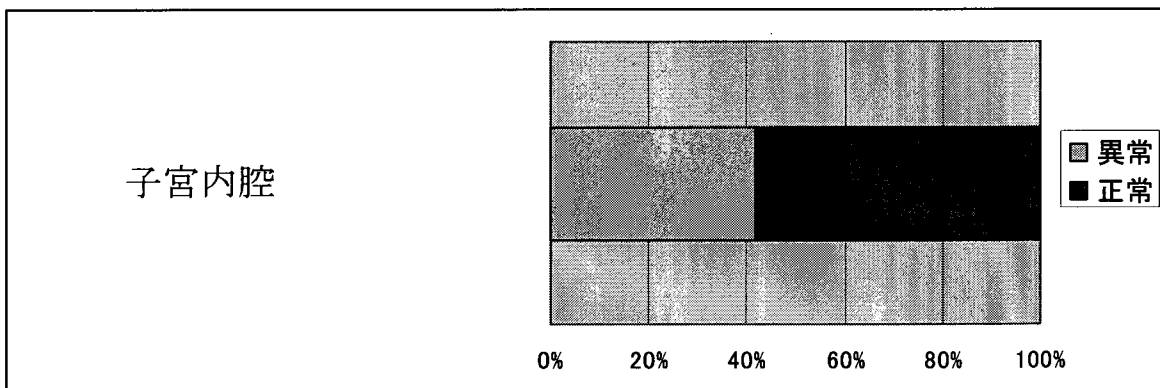
1) 染色体検査



夫染色体異常内訳： 相互転座1例、ロバートソン転座1例、9番逆位1例

妻染色体異常内訳： 相互転座3例、逆位1例、低頻度モザイク5例

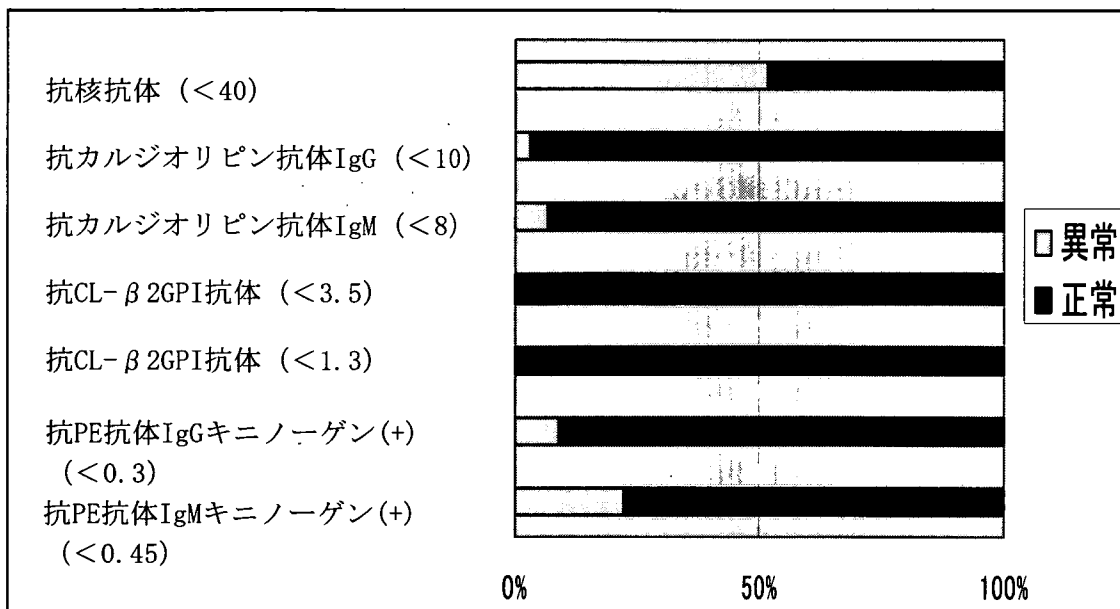
2) 子宮内腔異常



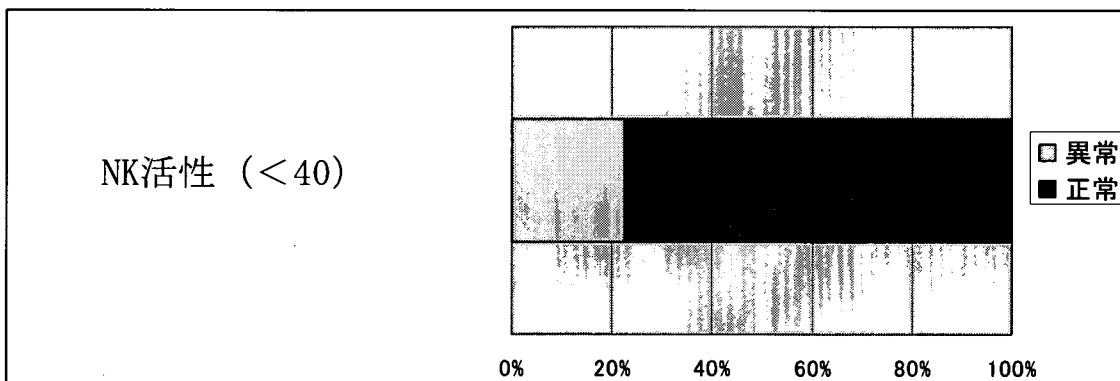
子宮内腔異常内訳： 弓状15例、T字形：2例、内腔狭小3例、単角1例

中隔4例、癒着5例、ポリープ1例

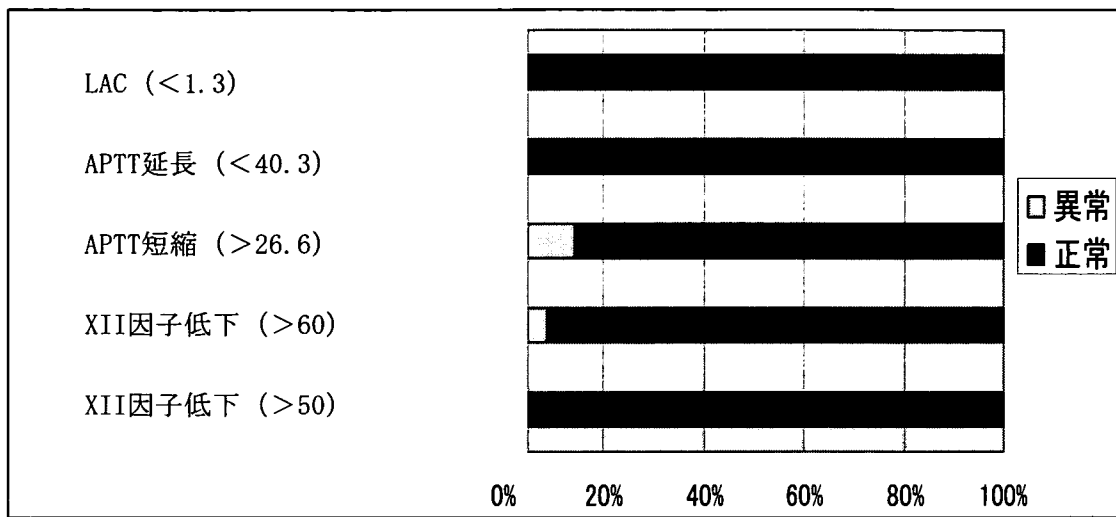
3) 自己抗体



4) 同種免疫 (NK活性値)



5) 凝固系検査



6) 内分泌検査

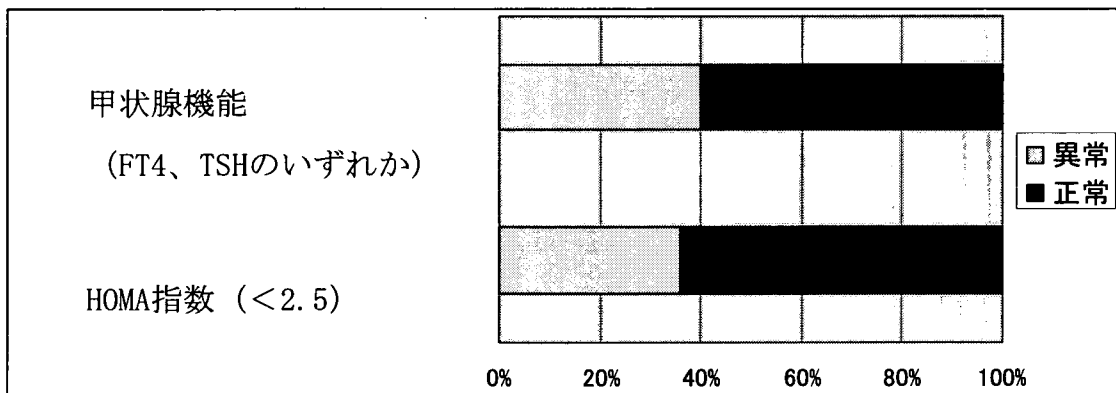


図3 妊娠成績

妊娠成立	112例
生児獲得	54
妊娠継続中	10
予後不明（他院に紹介）	13
流死産	33

図4 流産絨毛染色体結果

検査施行	13例
正常	2
異常	11
46, XX, i(17)(q10)	
46, XY, der(6)t(6;7)(q25.1;p21)	
47, XX, +10	
47, XX, +18	
47, XX, +5	
47, XY, +16	
47, XY, +16	
47, XY, +18	
47, XY, +22	
47, XY, +4	
69, XXY	

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表