

着床前診断・出生前診断の現状

杉浦真弓*

キーワード 着床前診断 出生前診断 習慣流産 筋ジストロフィー

はじめに

1990年、Handysideらによって最初の着床前診断が報告され、2005年には本邦でも実施されはじめた。これは、体外受精後の受精卵が8~16分割したところに1~2割球を生検して、“非罹患胚”と診断された受精卵を子宮内に胚移植する技術である。筋ジストロフィー、ハンチントン病などの遺伝子疾患に罹患した胎児を回避する目的で行う場合と、不妊症・不育症患者において生児獲得のために行う場合の、大きく分けて2通りの目的がある。

この技術には、①受精卵を操作廃棄することに対する生命倫理的問題、②障害をもつ人々からの優生思想であるとの批判、③自然妊娠が可能な人に対して体外受精を行う、といった問題がある。出生前診断や生殖医療技術については、技術が先行して倫理的議論があまりされないまま進んできた歴史的背景がある。日本産科婦人科学会はこのような批判を考慮して、1998年に「着床前診断に関する見解」を作成し、重篤な遺伝性疾患に限って、申請された疾患ごとに審査して認可することを定めた。現時点で、均衡型転座をもつ習慣流産患者、Duchenne型筋ジストロフィー、筋強直性ジストロフィーを含む40例が承認されている。

本稿では、名古屋市立大学病院から申請した

症例を中心として着床前診断の現状を解説する。

I. 筋強直性ジストロフィー

筋強直性ジストロフィー (myotonic dystrophy; MD) は筋緊張、筋萎縮、知能障害、白内障、性腺萎縮などを来す常染色体優性遺伝性疾患である。19番染色体の myotonin protein kinase が責任遺伝子であり、その CTG repeat 数 (正常 5~35) が 50~3,000 に増幅されることによって起こる。PCR (polymerase chain reaction; ポリメラーゼ連鎖反応) 法による CTG repeat 部分の増幅後に、fragment 解析によって CTG repeat の大きさを推測することで、1割球での診断が可能である。患者が女性である場合に表現促進が起こる (次世代の repeat 数が増幅されて重度の進行が起こる) ことが知られている。

2003年9月に名古屋市立大学病院から申請された MD 症例の1例目は、夫が29歳のときに MD と診断され、申請時は30代後半であった。この夫婦の児は比較的軽症であることが推察され、承認に至らなかった。日本産科婦人科学会の着床前診断の審査小委員会では、何をもって「重篤な遺伝性疾患」とするかが議論された。幸せな結婚生活を送り、不自由ながら日常生活を送ることができるかもしれない人生を胚の段階で摘み取ってしまうのはいかがなものか、という議論があり非承認となった。

2例目に申請された症例は、妻が妊娠中に

*すぎうら・まゆみ：名古屋市立大学大学院医学研究科教授 (産科婦人科)、昭和60年名古屋市立大学医学部卒業。主研究領域/習慣流産、不育症、生殖医療。

表1 染色体均衡型相互転座をもつ反復流産患者の妊娠予後

	診断後初回妊娠生児獲得率						累積生児獲得率		
	着床前診断			自然妊娠			自然妊娠		
	Chun	Otani	Feyereisen	Sugiura	Stephenson	日本多施設	Sugiura	Stephenson	Franssen
患者数	43	29	35	47	20	46	47	20	157
妻年齢	31.5±4.0			29.1±5.6		31.0±3.9			
既往流産回数	3.4			3.1±1.2					
採卵周期数	59	36	81						
hCG陽性	22	17							
流産	6	0	2						
分娩	14	17	5	15	13	29	32	18	131
成功率	32.6%	58.6%	14.3%	31.9%	65.0%	63.0%	68.1%	90.0%	83.4%
Success/IVF	23.7%	47.2%	6.2%						

(Sugiura-Ogasawara M, et al: *Fertil Steril* 2004; 81: 367-373/Sugiura M, et al: *J Hum Genet*, submitted/Franssen MT, et al: *BMJ* 2006; 332: 759-763/Kyu Lim C, et al: *Prenat Diagn* 2004; 24: 556-561/Otani T, et al: *Reprod Biomed Online* 2006; 13: 869-874/Feyereisen E, et al: *Fertil Steril* 2007; 87: 60-73より引用)

MDと診断され、児は先天性MDのため死産となった。この症例では、罹患児はすべて早期に死亡することが推察され、承認に至った。「重篤な遺伝性疾患」とは、「遅くとも20歳までに寝たきり、もしくは死亡する遺伝性疾患」とすることが議論された。

出生前診断に関しては、年間約1万件的羊水検査が行われているのが現状である。筋ジストロフィーについては絨毛を用いた出生前診断が施行されているが、罹患児であることが判明すると人工妊娠中絶術が選択される。これについて批判があることは当然であり、関わる産婦人科医師も強いストレスを感じている。しかし現在、年間約110万人の児が生まれる一方、30万件的人工妊娠中絶術が行われているわが国において、出生前診断を受けるカップルは生みたいからこそ検査を受けているのである。中絶の苦痛を避けることができる点において、着床前診断のメリットは患者にとって大きいようである。

II. 夫婦どちらかの染色体均衡型転座が原因の習慣流産

2005年7～11月に、日本産科婦人科学会「着床前診断の適応に関するワーキンググループ」が開催され、習慣流産、遺伝学、神経疾患の専門医、不妊症患者、習慣流産患者らによって、染色体均衡型転座が原因である習慣流産について議論された。

染色体均衡型転座が習慣流産患者に5%前後みられることはよく知られていたが、その後の妊娠予後に関する論文は筆者らによって2004年に初めて報告された¹⁾。1,284組の反復流産患者の、原因精査後の1回以上の妊娠婦結を調査したところ、58人(4.5%)が均衡型転座保因者であり、そのうち11人はRobertson型転座であった。相互転座をもつ夫婦47組中15組(31.9%)が、診断後初回の妊娠で出産に成功した。対照として染色体正常夫婦1,184組中849組(71.7%)が出産に成功しており、相互転座の流産率が高いのは明らかである。しかし、さらにその後の妊娠を観察したところ、47組中32組(68.1%)が妊娠継続できた。シカゴのグループは初回妊娠率65%、累積成功率

90%と報告している。日本の多施設共同研究では診断後初回妊娠で63%の生児獲得率を報告し²⁾、オランダのコホート研究でも累積成功率83%と高い成功率を示している³⁾(表1)。

均衡型転座についてもFISH法を用いることで胚の診断が可能であるが、習慣流産患者の成功率を示した報告は少ない。Chunらは、43人の均衡型相互転座保因者と6人のRobertson型転座保因者の着床前診断による妊娠帰結(習慣流産と書いてはいないが⁵⁾)について、相互転座保因者14人が59回の採卵で出産成功したと報告した⁴⁾。この成功率(32.6%)は筆者らが示した自然妊娠の成功率(31.9%)とあまり差はない。Otaniらは採卵当たり47.2%と高い成功率を示しているが、採卵できなかった患者を除外している⁵⁾。Feyereisenらはさらに低い成功率を報告し、着床前診断の有効性は疑問であるとしている⁶⁾。現時点で着床前診断の累積成功、case-control studyは報告されていない。

着床前診断は体外受精が前提なので、1回当たりの妊娠率が20~30%であり、患者は流産の代わりに体外受精の失敗を経験することになる。成功率は年齢、過去の流産回数に依存して減少することが推察される。染色体均衡型相互転座の減数分裂において、(正常である)交互分離がどの割合で起きるかは個々の症例で異なる。

ワーキンググループでは、「転座保因者の自然妊娠でも十分成功すること、体外受精の合併症、着床前診断の限界について十分な説明をするべき」、「流産予防というメリットは患者にとって魅力的である」という議論がされた。

Ⅲ. 胚スクリーニング

筆者らは、反復流産患者においても胎児染色体数的異常は重要な原因の1つであることを報告した⁷⁾。欧米では、このような胎児染色体数的異常によると思われる高齢女性の不妊症・

不妊症に対して、FISH法を用いた胚スクリーニングが行われている。Platteauらの報告によると、過去に4.46回流産歴のある25人の原因不明の習慣流産患者に着床前診断を行ったところ、妊娠継続したのはたったの25%であった。過去5回流産歴のある患者は、51%が次回自然妊娠で出産しており⁷⁾、Platteauらも胚スクリーニングの有効性は認められないと述べている⁸⁾。

37歳未満で、3回以上良好胚を移植しても妊娠しない反復体外受精失敗例あるいは高齢女性は、胚の染色体異常率が高いため、胚スクリーニングを行うことで妊娠率が向上するという報告が散見される⁹⁾。最近のランダム化比較試験では、高齢不妊女性に体外受精を行い、胚スクリーニングの施行・未施行群を比較した場合、生児獲得率は着床前診断を行った場合のほうが悪い結果であった¹⁰⁾。

おわりに

ヨーロッパヒト生殖学会の組織であるESHRE PGD Consortiumによれば、着床前診断により生まれた児の体重は3,225gと標準的であり、先天異常は5.8%(47/813)に確認された¹¹⁾。しかし、児の長期的な予後は調査されていない。

着床前診断に関する諸外国の規制の在り方は多様である。米国、韓国には全く規制がない。イギリスでは体外受精と着床前診断は「ヒト受精および胚研究認可庁」により規制され、対象疾患が限られている。スウェーデンでは社会省指針によって重篤な進行性遺伝的疾患の診断であるときに認められる。オーストリア、スイス、ドイツは事実上法律によって禁止されている。

最近の研究ではrescue ICSIやTESE ICSIへの応用が報告されているが、前述のとおり、不妊症および原因不明習慣流産における有効性は不明である。均衡型転座については流産を避け

るメリットは明確であるが、生児獲得の点では優位性は証明されていない。ただし遺伝性疾患における着床前診断は、人工妊娠中絶を避ける意味で、患者にとって大きなメリットであろう。

着床前診断は、安全性、出産成功率という点での有効性が明らかでない現時点では、広く臨床応用される段階ではないであろう。

..... 文 献

- 1) Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Sato T, *et al* : Poor prognosis of recurrent aborters with either maternal or paternal reciprocal translocations. *Fertil Steril* 2004 ; 81 : 367-373.
- 2) Sugiura M, Aoki K, Fujii T, *et al* : Subsequent pregnancy outcomes in recurrent miscarriage patients with a paternal or maternal carrier of a structural chromosome rearrangement. *J Hum Genet* (submitted).
- 3) Franssen MT, Korevaar JC, van der Veen F, *et al* : Reproductive outcome after chromosome analysis in couples with two or more miscarriages : index [corrected]-control study. *BMJ* 2006 ; 332 : 759-763.
- 4) Kyu Lim C, Hyun Jun J, Mi Min D, *et al* : Efficacy and clinical outcome of preimplantation genetic diagnosis using FISH for couples of reciprocal and Robertsonian translocations : the Korean experience. *Prenat*

Diagn 2004 ; 24 : 556-561.

- 5) Otani T, Roche M, Mizuike M, *et al* : Preimplantation genetic diagnosis significantly improves the pregnancy outcome of translocation carriers with a history of recurrent miscarriage and unsuccessful pregnancies. *Reprod Biomed Online* 2006 ; 13 : 869-874.
- 6) Feyereisen E, Steffann J, Romana S, *et al* : Five years' experience of preimplantation genetic diagnosis in the Parisian Center : outcome of the first 441 started cycles. *Fertil Steril* 2007 ; 87 : 60-73.
- 7) Ogasawara M, Aoki K, Okada S, *et al* : Embryonic karyotype of abortuses in relation to the number of previous miscarriages. *Fertil Steril* 2000 ; 73 : 300-304.
- 8) Platteau P, Staessen C, Michiels A, *et al* : Preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy screening in patients with unexplained recurrent miscarriages. *Fertil Steril* 2005 ; 83 : 393-397.
- 9) Platteau P, Staessen C, Michiels A, *et al* : Which patients with recurrent implantation failure after IVF benefit from PGD for aneuploidy screening? *Reprod Biomed Online* 2006 ; 12 : 334-339.
- 10) Mastenbroek S, Twisk M, van Echten-Arends J, *et al* : In vitro fertilization with preimplantation genetic screening. *N Engl J Med* 2007 ; 357 : 9-17.
- 11) Harper JC, Boelaert K, Geraedts J, *et al* : ESHRE PGD Consortium data collection V : cycles from January to December 2002 with pregnancy follow-up to October 2003. *Hum Reprod* 2006 ; 21 : 3-21.