

報 告

Duchenne 型筋ジストロフィー家系における
女性保因者診断の実際

白 石 一 浩

【論文要旨】

Duchenne 型筋ジストロフィー(以下 DMD) 患者を家系に持つ女性には保因者である可能性があるが、くわしい説明を受けることなく、成人する場合が多い。結婚が現実的になって初めて、遺伝のことが心配になってきたという場合がほとんどである。このような問題の相談窓口として、臨床遺伝専門職らによる、遺伝カウンセリングが行われているが、一般的にはそれほど知られていない。実際に遺伝子検査にて DMD の保因者診断は可能であり、多くの女性が受けている。遺伝性疾患を持つ家族が地域で生活するためには、地域の保健、医療、学校、行政が最初の相談窓口になる。今後は患者家族をよく知る地域の専門職と遺伝専門職とが連携することが必要である。

Key words : Duchenne 型筋ジストロフィー, 遺伝カウンセリング, 保因者

I. はじめに

Duchenne 型筋ジストロフィー(以下 DMD) は X 連鎖劣性遺伝形式をとる筋疾患である。そのため罹患患者は男性であり、頻度は男児出生 3,000~4,000 人に 1 人と言われている。母親が保因者である場合には、同胞女性は 50% の確率で保因者である。一般に DMD では、独歩までの運動発達はほぼ正常である場合が多く、走るのが苦手、ジャンプができないといったことで、病院を受診することが多い。そのため、診断は 2, 3 歳以降になされることが一般的である¹⁾。

原因として、Xp21.2 に局在する dystrophin 遺伝子に変異があることが明らかとなり、遺伝子レベルで診断が可能となった²⁾。この遺伝子は 79 のエクソンからなり、患者の約 70% ではいずれかのエクソンが欠損あるいは、重複していると考えられている。従来サザンブロット法にて、エクソンの欠損、重複を検出していたが、半定量的 PCR 法の感度が上がり、現在で

は、コマーシャルベースの半定量 PCR 法にて、この 70% の症例は診断が可能となっている。残り約 30% の患者では点変異を持っていると考えられている。遺伝子検査では、全塩基配列を調べなくてはならず、それには多大な時間と労力がかかる。また、dystrophin 遺伝子異常によらない、他の筋ジストロフィーの可能性もあるので、実際の臨床では、半定量 PCR 法にてエクソンの数に異常がなかった場合には、筋生検を行い、dystrophin による免疫染色にて鑑別診断を進める。DMD であれば、dystrophin が欠損しており、免疫染色にても染色されないのが、確定診断が可能である³⁾。

家系内に母親以外の女性がいる場合、発端者が診断を受ける時、その女性が未成年である場合には、親も担当医も、未成年である女性に保因者の可能性を説明することはない。そのような女性が結婚出産を考える年齢になった時に、相談を受ける場として、専門医らによる遺伝カウンセリングが行われている。そこでは、正確な遺伝情報の提供、保因者である確率、検査の内

Carrier Detection of the Family with Duchenne Type Muscular Dystrophy

Kazuhiro SHIRAIISHI

宇多野病院小児神経科 (医師/小児科)

別刷請求先: 白石一浩 宇多野病院小児神経科 〒616-8255 京都府京都市右京区鳴滝音戸山町 8

Tel: 075-461-5121 Fax: 075-464-0027

[2270]

受付 10. 9. 2

採用 11. 4. 24

容等についての説明が行われ、クライアントそれぞれに、抱えている問題を一緒に考える場を提供している。

II. 目的

小児医療、保健に携わる多くの方に、DMD家系の女性に対しての遺伝カウンセリングが行われていること、また最近の遺伝子検査の現状を知ってもらうことを目的とし報告する。

III. 対象と方法

当院は、歴史的に筋ジストロフィーの患者を多数診療してきた経緯があり、遺伝カウンセリングが保険診療となる以前から、遺伝に関わる相談を診療の一環として行ってきた。遺伝カウンセリングが保険診療と認められてからは、遺伝専門医と遺伝カウンセラーを中心に、必要であれば、小児科医、神経内科医が参加して、遺伝カウンセリングを行っている。一般診察とは別に、プライバシー保護をより考慮し、相談しやすい部屋を準備して行っている。

2000年から2009年までに、当院に遺伝の問題で来院された、DMD患者を兄弟、いとこ、甥にもつ女性で、カウンセリングの後、保因者診断を希望され、本研究への結果の使用に関して文書で同意を得た20歳以上の方を対象とした。対象者は13家系で女性13人であった。

各家系の発端者の遺伝子変異、発端者と女性との関係、女性の年齢、検査内容、診断が可能であったか否かを検討した。

IV. 結果

1. 発端者との関係

姉9例、妹2例、いとこ、叔母がそれぞれ1例であった。年齢分布は図1のようであった。

2. 発端者の遺伝子変異

エクソンの重複が3例、欠損が9例、点変異疑い（遺伝子検査ではエクソンの数に異常はみられないが、筋生検検体の免疫染色にて、dystrophinの欠損がみられる症例）1例であった。

3. 検査内容

サザンブロット法9例、サザンブロット法+半定量PCR法が2例、制限断片長多型（RFLP）+筋生検が1例、塩基配列検査が1例であった。最近では、半定

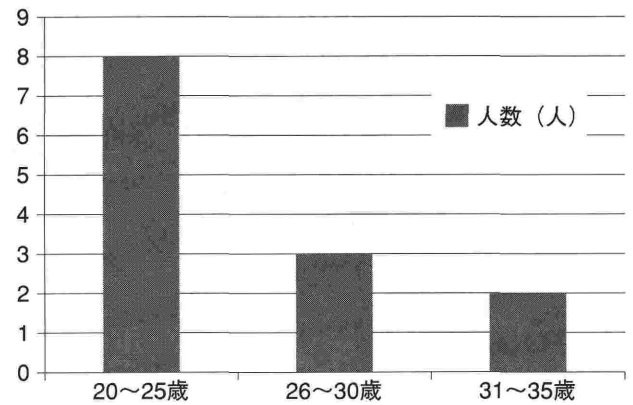


図1 年齢分布

量PCR法の感度が上がったので、サザンブロット法を行うことはほとんどない。

4. 判定率

検査を受けた13人全例で正常アレルのみをもっているのか、変異を含むアレルをもっているかの判定は可能であった。以下発端者の遺伝子変異別に詳細に述べる。

i) 発端者がエクソン重複である場合（3例）

従来のサザンブロット法では定量性が不確かであったため、判定が困難な場合があった。半定量PCR法が可能となり、2例ではそれにより再検を行い、判定が可能であった。1例はサザンブロット法にて、判定可能であり、再検を希望されなかった。

ii) 発端者がエクソン欠損である場合（9例）

8例はサザンブロット法で、保因者診断は可能であった。1例では塩基配列検査を行った。その理由は、この方の発端者が1エクソンの欠損のためである。一般にPCR法では、プライマーと相補の部分に、変異があるとプライマーが上手くひっつかず、PCR法がかからないことになる。このように、1エクソンが本当に欠損しているのか、1塩基置換なのかを確認するために、1エクソン欠損の場合には、塩基配列を確認することが推奨されている。また、女性が保因者であっても、PCR法の過程で増幅を行うと、正常アレルからの産物のため、欠損しているのかどうかの判定が困難になる可能性がある。そのため、塩基配列検査を行った。判定は可能であった。

iii) 発端者が点変異疑いである場合（1例）

この場合、半定量PCR法を行っても、結果は正常となるため、全塩基配列を調べなくてはならない。現在では、遺伝子検査の技術が向上し、研究レベルで可

能となってきたが、われわれがこの方の相談を受けた当時、この検査は結果が出るまで、年単位でかかると言われていた。そのためまずRFLP法を行った。RFLP法では発端者と同じX染色体を母親から引き継いでいることが判明したため、筋生検をあわせて行い判定可能となった。

V. 考 察

今回の検討からもわかるように、DMDの保因者診断に関しては、現在の半定量的PCR法のレベルであれば、重複、欠損にかかわらず、エクソン単位での変異を持つ家系に関しては、ほぼ100%、保因者か否か判定可能である。点変異疑いの家系でも、塩基配列検査が今後改良され、より迅速に行われるようになれば、点変異の検出も容易になると思われ、今後保因者診断はより多くの家系を対象に、より確実に、より迅速に可能となるであろう。

その一方で、この検査がDMD家系内女性にもたらす影響は大きく、また悩ましいものである。自分が保因者であるかどうかを知る方がよいと考えるかどうか。またさらに、結果を知ったうえで、出生前診断や着床前診断をするかどうか。DMD家系内女性本人が知りたくないと考えているとしても、今日のように、情報が氾濫している社会において、この検査があることを知りながら、保因者診断を受けずに、結婚、妊娠することは可能であろうか等々、いずれも簡単に結論がでるものではない。

遺伝子検査自体は採血をすればできる負担の少ない検査である。しかし、その結果がもたらすことは、ある意味、人類が未だかつて経験したことがない生き方であるかもしれない。つまり、その遺伝子変異は元に戻すことはできず、一生その変異と生きてゆかなくてはならないし、また、ある確率で次世代にその変異は伝わるということを知りながら生きなくてはならないからだ。

当院ではこのような遺伝にかかわる相談に対応するために、遺伝カウンセリングを行っている。また、遺伝子検査を受ける前には必ず、遺伝カウンセリングを受けていただき、遺伝子検査がもたらす種々のことを説明している。一般に遺伝カウンセリングとは、「ある家系の遺伝疾患の発症のリスクに関連した人間の問題を扱うコミュニケーションの過程である」とされている⁴⁾。DMDの保因者検査の前には、DMDの保因者

であれば、子どもはそれぞれ25%の確率で、健康男性、健康女性、DMD男性、女性保因者が生まれてくること、遺伝子変異がわかれば、それを使って出生前診断、着床前診断が可能であることなどを説明し、本人の人生観や、現在の状況（妊娠中であるとか、結婚前であるとか）をふまえて、本人自身が決断できるようにサポートしている。

実際に、当院に相談に来られる時点では、検査を希望されて来院される場合が多いが、現在まで、15例カウンセリングに来られ、説明を受けて、2例の方は、検査をしない選択をされている。このように必ずしも、検査を希望されるわけではない。

保因者診断後の追跡調査は、貴重な資料となりうるが、実施はしていない。どちらの結果であっても、後にそのことに触れたくないと思う人もあると考えるからだ。しかし、保因者診断の是非ということを考えると、今後は必要なことではあると思う。

当院での、DMDの発端者の診断告知において、遺伝性の説明をどのようにしているかであるが、ケースバイケース、家族に合わせて行っている。母親が次子を希望されている場合には、診断告知と同時に、もしくはなるべく早くに、遺伝性、保因者、次子での再発率等説明を行う。未成年の女性同胞がいる場合には、彼女が高校生ぐらいで、説明したらどうかと話している。母方姉妹がいる場合には、その姉妹が保因者である可能性については説明するが、その情報を伝えるべきかどうかに関しては、結論は家族に委ねている。家族歴がなく、女性同胞、母方姉妹がなく、母親自身に次子の希望がない場合には、あえて遺伝性の説明はしない場合もある。

日本では、日本遺伝カウンセリング学会、日本人類遺伝学会認定の遺伝専門医と遺伝カウンセラーの制度があり、各地で遺伝カウンセリングを実施している⁵⁾。とはいえ、実際の問題を抱えた方々がすべて、このような遺伝カウンセリングを訪れているわけではなく、日常的には、地域の保健師さんや開業医の先生方が対応されていることと思われる。遺伝にかかわる問題は、多岐にわたり、専門医による、情報提供のみで、事足りるというものではない。日々の生活に密着し、信頼関係を築いている地域の専門職の方にしか、相談できないという患者家族もおられる。地域の専門職にかかる重荷は今後も増えると思われる。

遺伝子検査がより簡便で、より正確なものになれば

なるほど、当然検査を希望される方は増えるであろう。しかし、この検査は今まで述べたように、患者家族が抱えている問題を楽にしてくれる場合もあるが、より問題を増やしてしまう場合もある。検査を受ければ、何かが解決するが、新たな問題も生じるという可能性のある検査であるのが現状である。それゆえ、患者家族のしんどさを身近でよくわかっている地域の専門職と遺伝子検査等に詳しい専門医とが、連携してゆくことが、遺伝疾患に悩む方々の対応にとって大切なことと考えられる。

今回の結果にみるように、DMDの保因者診断の技術は向上している。地域にもしこのような問題で悩んでいる方がおられるなら、ぜひ近くの遺伝専門医とコンタクトをとってもらいたい。連絡先は文献5)を参照したい。

VI. 結 論

DMD同胞女性の保因者診断の結果をまとめた。13例が検査を希望され、全例で判定可能であった。今後の遺伝疾患のフォローにおいては、地域の専門職と、遺伝専門医との連携が必要である。

本論文の内容は一部、第34回日本遺伝カウンセリング学会にて発表した。

文 献

- 1) 埜中征哉. Duchenne型筋ジストロフィー臨床症状と経過. 埜中征哉, 小牧宏文, 編集. 小児筋疾患診療ハンドブック. 東京 診断と治療社. 2009: 52-55.
- 2) Hoffman EP, Brown RH Jr, Kunkel LM. Dystrophin: the protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. *Cell*. 1987; 51 (6): 919-928.
- 3) 南 成祐. ジストロフィノパチーの遺伝子診断. 埜中征哉, 小牧宏文, 編集. 小児筋疾患診療ハンドブック. 東京 診断と治療社. 2009: 101-104.
- 4) FC Fraser. Genetic Counseling, *Am J Hum Genet* 1974; 26: 636-659.
- 5) http://jbmg.org/about/text/senmon_shidou.pdf

[Summary]

Female individuals of families with Duchenne type muscular dystrophy (DMD) have possibility that they have the same gene mutation of the probands. But such a information are seldom given to them because they are also still children when the probands have a definite diagnosis of DMD. As adults, they need specific information about inheritance and come to genetic counseling. The counseling gives them medical information and specialists talk about their problems together and support them to decide by themselves. The counseling is not known among the public health stuffs in Japan. Today genetic specialists should cooperate with the public stuffs to support families with genetic disorders.

[Key words]

duchenne type muscular dystrophy, genetic counseling, carriers.