
周産期 遺伝カウンセリング マニュアル

付録：遺伝カウンセリング資料

Prenatal Genetic Counseling: A Practice Manual

改訂4版

【編著】

関沢明彦

昭和医科大学医学部産婦人科学講座 教授

佐村 修

東京慈恵会医科大学産婦人科学講座 教授

四元淳子

埼玉医科大学ゲノム医療科 講師

中外医学社

遺伝カウンセリングに必要な基礎知識

A 染色体と遺伝子について

1) 染色体と遺伝子の基礎知識

☞ [付録 A-1~2] 参照

Point

- ✓ 染色体と遺伝子について理解する。

染色体

ヒト体細胞の基本染色体数が46本と確定したのは、1956年のことである。先天性疾患の原因として染色体の量的不均衡があることが判明してからは、染色体検査は遺伝学的検査として臨床応用された（p.56「2-C G分染法、FISH法、定量PCR法」参照）。

顕微鏡下で各染色体には1個の動原体（セントロメア）が、顕著なくびれとして認められる。国際ヒト染色体命名規約（An International System for Human Cytogenomic Nomenclature: ISCN）¹⁾は、染色体を1~22番の常染色体とXとYの性染色体に識別し、各染色体は動原体を中心に短い方を短腕（p）、長い方を長腕（q）で表す。常染色体1~22番はおおよそ長さ順であるが、22番は21番に比べて長い。

染色体は細胞核内にある構造体の一つで、DNA分子がヒストンなどのタンパクに巻き付きながら姉妹染色分体（sister chromatid）がそれぞれ折りたたまれたものである。染色体は1本の二重鎖DNAが何段階にも折りたたまれ、約1/10,000の長さになり、染色体中の1バンドはDNAの約6Mb（600万塩基）に相当する。ヒトの各体細胞には、約32億塩基対の遺伝情報が23対の染色体に分かれて含まれており、1本の染色体には平均約1,000個の遺伝子が存在し、バンド1本には約50個の遺伝子が存在する。遺伝子は体細胞分裂あるいは減数分裂を通して子孫へと受け継がれていく。遺伝子を正確に子孫に伝達するのに染色体は重要な役割を担う。

最も一般的な染色体検査はG分染法である。G分染法は、最初に染色体タンパク質を分解するためにトリプシン処理を行い、その後ギムザ染色を行う。各染色体対は、淡染されるバンドと濃染されるバンドが交互に現れる特徴的なパターンで染め分けられる。淡染されるバンドはGとCが豊富な染色体領域で、通常、遺伝子も豊富な領域と考え

られている。この濃淡のバンドパターンについて特徴的なバンドを指標（landmark）として、いくつかの領域（region）に区分する。動原体から腕の末端方向に向かって1,2,……と領域の番号、そして各領域にバンドの番号がつけられている（☞ [付録 A-1] 参照）。例えば、4q25は4番染色体長腕の第2領域の第5バンドを表し、「よん・きゅー・に・ご」と読む。

以前は分染法が十分に行えず、すべての染色体を同定することが困難であったため、相対的長さと短腕長腕比からA~G群の分類されていた。現在では分染法によりA群（染色体1~3番）、B群（染色体4~5番）、C群（染色体6~12番、X）、D群（染色体13~15番）、E群（染色体16~18番）、F群（染色体19~20番）、G群（染色体21~22番、Y）に分類する（☞ [付録 A-1] 参照）。

ゲノム

ゲノム（genome）とは「gene（遺伝子）」と「集合をあらわす-ome」を組み合わせた言葉で、ヒトが一方の親から受け継ぐ遺伝情報の全体を表す。ある生命体中の遺伝情報の最小セットをゲノムといい、細胞核の染色体に存在する核内DNAと細胞質中のミトコンドリアDNAを含む（☞ [付録 A-1] 参照）。

「ヒトゲノム」の解読は、「ヒトゲノム計画」により2003年に完了したとされていたが、当時は解析困難であった反復配列などを含む約8%がまだ正確に解読されていなかった。2022年にこの未解読な部分を含めた遺伝情報のデータベースが発表された²⁾。

遺伝子

ゲノムのうち、タンパク質をつくる情報を担っているのが遺伝子である。ヒト遺伝子の総数は約20,000個と推定さ

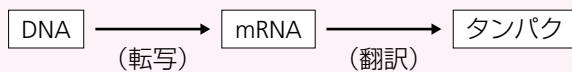


図 2-1 セントラルドグマ

れている。

ゲノムは全体をユニーク配列と反復配列に分けられる（☞ [付録 A-2] 参照）。ユニーク配列はその並びの塩基配列は全ゲノム中でたった 1 回（あるいは多くても 2~3 回）しか存在しない配列である。ユニーク配列のなかに、タンパク質の設計図部分（エクソン）と、エクソンの間にあるイントロンという介在配列が含まれる。エクソンは、全ゲノム DNA の約 1.5% にすぎない。残りのゲノムは数種類の反復配列から構成される。反復配列の例として Alu 配列や LINE 配列がある。反復配列は染色体構造を保つことや、人間一人ひとりの多様性に貢献している³⁾。

DNA は、ヌクレオチドとよばれる分子単位に A（アデニン）、T（チミン）、C（シトシン）、G（グアニン）の塩基が結合して鎖状に連なっている。塩基はリン酸基を背骨にした構造の内側に向かって対になって 2 重らせん構造を形成しており、A に対して T、G に対して C と決まった組み合わせで構成される。転写に必要な RNA は一本鎖で、塩基は、T に代わって U（ウラシル）で構成される。

遺伝子発現は「DNA → (転写) → mRNA → (翻訳) → タンパク質」という過程を経て起こる（図 2-1）。この流れはすべての生物に共通する基本原則であるため「セントラルドグマ」と呼ばれている。

「転写」では DNA 塩基配列を一本鎖の mRNA に写される。具体的には DNA の二本鎖が離れた後の一本鎖を鋳型として RNA ポリメラーゼ II（RNA 合成酵素）が結合し、鋳型 DNA と相補的な塩基対をつくるヌクレオチドが運ばれて順次連結して mRNA が合成される。各遺伝子の 5' 末端にはプロモーター領域が存在し、転写を適切に開始する役割を担う配列が含まれる。この配列が遺伝子発現調節に重要な役割を果たしている（☞ [付録 A-2] 参照）。

次に、スプライシング（遺伝情報をもつ部分だけがつながら、遺伝情報をもたない部分は削除される）を経てイントロンが除かれてエクソンが残る。

「翻訳」では mRNA の情報からアミノ酸が合成される。具体的には、mRNA は核膜孔を通過して細胞質に移動し、リボソームを足場にアミノ酸を合成する。この際、mRNA の塩基配列上の連続した 3 つの塩基（トリプレット）が一組となり、1 種類のアミノ酸を産生する（☞ [付録 A-2] 参

照）。

エクソン内、エクソン・イントロン境界領域、プロモーター領域などの DNA の変化は遺伝子の発現異常につながることがあり主な遺伝子の異常の探索標的的部位となっている。

遺伝子の異常と疾患

遺伝性の疾患は表 2-1 のごとく大別される。ある病気が 1 個の遺伝子の異常（単一遺伝子疾患）で起こるとすれば、その遺伝子（責任遺伝子）の状態を調べれば発病するかどうか分かる。メンデル遺伝をする疾患の患者とその家族のゲノムの違いを調べることで、疾患の責任遺伝子が明らかにされてきた。

多因子性疾患では、多くの遺伝子バリエーションと環境要因の相互作用によって発症する。ある病気を発症している集団（血縁関係にない多数の患者）と病気を発症していない集団の遺伝子を比較検討する（ゲノムワイド関連解析）ことにより、多因子性疾患に関連する遺伝子も判明してきた。

表 2-1 遺伝性疾患の分類

- **単一遺伝子疾患**: 単一遺伝子の病的バリエーションに起因する疾患。メンデル遺伝病ともいう。メンデル遺伝形式は常染色体または性染色体である X または Y 染色体上の座位によって決定されている。基本的なメンデル家系のパターンは次の 5 つである。
 - 常染色体顕性
 - 常染色体潜性
 - X 連鎖性顕性
 - X 連鎖性潜性
 - Y 連鎖性
- **多因子性疾患**: 多数の遺伝子と環境要因の相互作用によって発症する疾患。高血圧症、2 型糖尿病など。
- **染色体疾患**: 顕微鏡下で観察可能な染色体の数的あるいは構造的異常。正常細胞と異常細胞が混在するモザイク型異常もある。
- **微小欠失/重複症候群**: 顕微鏡下で検出困難なレベルの微小な染色体の欠失・重複による疾患である。隣接遺伝子の再構成を伴いときにゲノム病と総称される。
- **インプリンティング疾患（ゲノム刷り込み関連疾患）**: DNA 塩基配列の変化はなくメチル化などの修飾因子によって遺伝子の発現が変化し発症する疾患。遺伝子の親由来の違いによって発現の有無が異なる。メンデルの遺伝形式に従わない。
- **ミトコンドリア遺伝病**: ミトコンドリア DNA 異常に起因する。ミトコンドリア病はミトコンドリア DNA 異常だけでなく、核染色体遺伝子異常によるものもある。

また、遺伝子の違いがあっても、つくられた RNA やタンパク質が病気を起こすかどうかはわからない。そこで、実際の細胞で発現される RNA やタンパク質を調べる技術も開発された。これがトランスクリプトーム (RNA を調べる)、プロテオーム (タンパク質を調べる) 解析である。

バリエーションの種類とその帰結

ミスセンスバリエーション

ミスセンスバリエーションとは DNA 配列中にヌクレオチド 1 つが置き換わることにより、アミノ酸を規定する 3 塩基からなるコドンが変化して、アミノ酸 1 つが別のアミノ酸に置き換わることである。正常とは異なるアミノ酸をそこに指定することによって遺伝子のコード鎖の意味を変えることから、ミスセンスバリエーションとよばれる。すべてのミスセンスバリエーションがタンパク質機能に明らかな変化を及ぼすわけではないので、疾患の発症に関連するかどうかは慎重な判断が求められる。

ナンセンスバリエーション

ナンセンスバリエーションとは、点変異のうち、DNA 配列の正常アミノ酸をコードするコドンを、3 種類ある終止コド

ンのいずれか (UAA, UAG, UGA) に置換するものをいう。ナンセンスバリエーションでは翻訳が途中で停止してしまう。

スプライシングの異常

イントロンとエクソンの境界にあるスプライシングに関与する塩基部位に変異を生じた場合にスプライシング異常が生じる。それ以下のエクソンを飛ばしてしまうことで、通常より短いタンパク質が生成されたり、逆にイントロン配列をあたかもエクソンのように翻訳し、通常より長いタンパク質が生成されることもある。

挿入・欠失

多くの場合は 1～数十個の塩基が失われたり新たに加わる。3 の倍数の塩基でなければ読み取り枠が変化し「フレームシフトバリエーション」とよばれる。関与する塩基が 3 の倍数であれば読み取り枠は変化せず「インフレームバリエーション」とよばれる。

塩基の一次構造を詳細に解析する分子遺伝学的検査においても、親から子への遺伝情報の継承や突然変異の発生、染色体内あるいは染色体間に生じる構造異常による影響など、細胞分裂や細胞遺伝学の知識は必須である。染色体異常も遺伝子変異とともにゲノム変異としてとらえられるようになってきている。

2) 染色体疾患の検査法

Point

- ✓ 染色体疾患の検査を実施する適応と検体について理解する。
- ✓ 染色体疾患の検査法について理解する。

基礎的な知識

染色体疾患の検査法もいくつかの種類がある。目的に応じて適切な検査法を選択することが重要である。健康に影響のない変化や健康への影響が不明な変化 (variant of unknown significance: VUS) が判明することもあり、検査前の遺伝カウンセリングは重要である。また、検査法によっては凍結した組織でも解析可能なので、必要に応じて検体を凍結保管して後日、検査へ提出することも可能である。

適 応

周産期領域においては主に以下の①～③の適応で染色体検査が行われる。

①出生前検査

- a) 胎児の形態異常、胎児発育不全など先天性疾患が疑われる場合の周産期管理目的での出生前検査

- b) 染色体疾患児の妊娠、分娩既往があり、再発の可能性が否定できない場合の出生前検査
- c) 妊婦またはパートナーに染色体構造異常 (染色体均衡型相互転座など) が確認されており胎児の染色体疾患が否定できない場合の出生前検査
- d) 高年齢妊娠における出生前検査
- e) 非確定的検査 (妊娠初期超音波スクリーニング検査、コンバインド検査、母体血清マーカー検査、NIPT など) 陽性の場合の確定的検査としての出生前検査
- f) 着床前胚染色体異数性検査でモザイク胚を移植して妊娠成立し胎児の染色体疾患が否定できない場合の出生前検査

②流死産絨毛・胎児組織染色体検査

流死産の原因として染色体疾患の有無の確認のために行う。

③女性とそのパートナーの染色体疾患保因者診断

流死産や染色体疾患児の妊娠、分娩既往がある場合など

に、女性とそのパートナーの染色体疾患保因者診断確認のために行う。

検 体

- ①出生前検査: 絨毛もしくは羊水検体を用いることが多い。絨毛検査 (chorionic villus sampling: CVS) では 1~1.5% に胎盤限局性モザイクを認めるために、その場合は羊水検査による追加確認が必要となる。胎児採血はそのリスクから近年ほとんど行われていない。ただし、羊水検査の結果において染色体モザイクが確認され、胎児表現型の推定に苦慮するような場合は、胎児採血が選択される場合もある。
- ②流産産絨毛・胎児組織染色体検査: 分娩後に絨毛や臍帯、胎児組織を用いて行う。培養法である G 分染法では約 10% で培養不成功により結果が得られない可能性がある。
- ③女性とそのパートナーの染色体疾患保因者診断: 末梢血を検体として用いることが一般的である。ただし、骨髄移植後などでは末梢血では判定できないこともあるため、既往歴や家族歴の聴取は肝要である。

検査法

現在、周産期領域において臨床応用されている染色体異常の検査法としては主に G 分染法と染色体マイクロアレイ法である⁴⁾。染色体マイクロアレイ法には染色体領域の量的変化に加えて一塩基多型 (single nucleotide polymorphism: SNP) を同時に検出する SNP マイクロアレイ法と対照 DNA と比較することで量的変化のみを検出する array comparative genomic hybridization (aCGH) 法がある。現在、わが国で出生前検査に利用されているのは 主に SNP マイクロアレイ法であることから、ここでは SNP マイクロアレイ法について記載する。G 分染法と SNP マイクロアレイ法それぞれの検査の特色を表 2-2 にまとめる (☞ [付録 D-2] 参照)。より微細なコピー数異常を検出したい場合、解析する組織が凍結している場合、G 分染法で培養不成功だった場合などは染色体マイクロアレイ法が選択される。染色体疾患保因者診断では、均衡型相互転座や逆位の検出が重要となるため、G 分染法が選択される。病歴や検査の目的を確認し、各検査法の特徴を理解し適切な検査法を選択することが重要である。各検査の詳細と補助診断である FISH 法、QF-PCR 法については p.56「2-C G 分染法, FISH 法, 定量 PCR 法」を参照されたい。

表 2-2 染色体異常の検査法

	G 分染法	SNP マイクロアレイ法
長所	- 低頻度モザイクが検出可能 - 均衡型相互転座や逆位が検出可能 - マイクロアレイと比較して安価	- G 分染法より微細なコピー数異常を検出可能 (解析精度: 約 50 kb[※]) - 片親性ダイソミーを検出可能 - 培養が必要ないため、死細胞や凍結組織でも解析可能
短所	- 微細なコピー数異常は検出できない (解析精度: 約 3~10 Mb) - 片親性ダイソミーは検出できない - 培養が必要なため、培養不成功により結果が得られない場合がある	- 低頻度モザイクの検出は困難である - 均衡型転座や逆位などコピー数に変化のない所見は検出できない - G 分染法と比較して高価

※SNP マイクロアレイは解析機器によって精度は異なるため、検査会社に確認が必要。
(Reddy UM, et al. N Engl J Med. 2012; 367: 2185-93⁵⁾をもとに作成)

文 献

- 1) McGowan-Jordan J, Hastings RJ, Moore S. ISCN 2020: An International System for Human Cytogenomic Nomenclature (2020). Karger; 2020.
- 2) Nurk S, Koren S, Rhie A, et al. The complete sequence of a human genome. Science. 2022; 376: 44-53.
- 3) Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Thompson & Thompson genetic in medicine, 8th ed. Elsevier; 2021. p.11-4.
- 4) 日本産科婦人科学会 周産期委員会 委員会報告 (2021 年 6 月). 出生前検査における染色体マイクロアレイ検査の利用上の留意点. https://www.jsog.or.jp/activity/pdf/shusanki_CMArYuiten.pdf
- 5) Reddy UM, Page GP, Saade GR, et al. Karyotype versus microarray testing for genetic abnormalities after stillbirth. N Engl J Med. 2012; 367: 2185-93.

〈伊藤由紀, 佐村 修〉

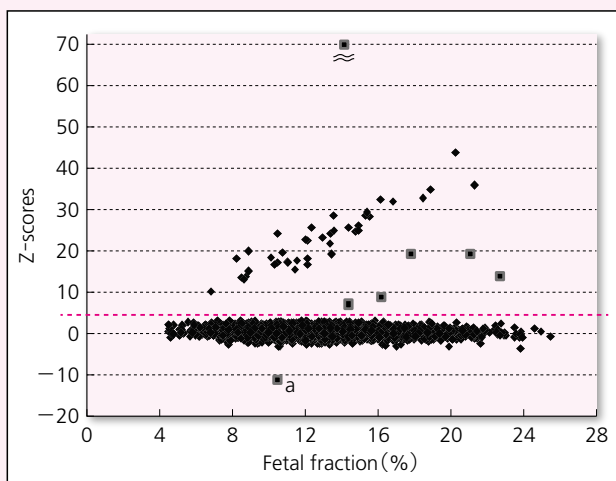


図 6-11 母体血胎児染色体検査の結果:
各染色体の Z-score と胎児 DNA 濃度の関係

合、染色体不安定性をもつ腫瘍などを母体をもつ可能性が考えられ、受検者にとって不利益にならないような対応が必要になる。受検者に丁寧な遺伝カウンセリングを提供しつつ、受検者の理解を得て MRI などを用いた妊婦

の全身を検索することで、その原因を追及する必要がある。このような偶発的な所見が検出されうることについては、検査前に簡単な情報提供が必要であろう。

母体の染色体疾患を示唆する場合

MPS 法での検査の場合、母体に染色体重複がある際の DNA 量の Z-score は 1.5 倍に増加することからデータ解析の段階でその変化の理由が判別可能である。しかし、母体が微小欠失や重複、またはモザイクをもつ場合には、母体由来か胎児由来かの判別は難しくなる。また、このような変化が検出された場合には児に異常があるかどうかの判断はできないため、判定保留となることが多い。標的としていない他の染色体の微小欠失・重複であれば陰性と報告されることが一般的かもしれない。このように、想定外の結果に直面する可能性について、検査前の遺伝カウンセリングで情報提供しておくことは重要である。

〈石井達子，関沢明彦〉

D

Cystic hygroma（嚢胞性リンパ管腫）

☞ [付録 C-7] 参照

Point

- ✓ リンパ管奇形的一种で、胎児後頸部リンパ管腫として発生することが多い。
- ✓ 胎児期に診断される症例では、約半数が子宮内胎児死亡となり予後不良であるが、一方で出生して後遺症を残さず発育する予後良好な症例も存在する。
- ✓ 胎児染色体検査を行うと約半数は正常核型である。染色体疾患では 21 トリソミーがその半数を占める。その他には Turner 症候群、18 トリソミーが多い。13 トリソミー、三倍体、モザイクなどもわずかに認める。

基礎的な知識

成因・原因

妊娠 5 週後半の胎芽ではリンパ組織がリンパ嚢として胸部、腕、頸部、頭などに形成される。それらがリンパ管というネットワークを形成してつながり、脂質や免疫系細胞の通路となる。このリンパ管ネットワークを流れて集まったリンパ液が、頸部リンパ管で頸静脈に流入することになるが、発生段階での頸部リンパ管と頸静脈との交通不全や閉塞に起因してリンパ管の拡張、すなわちリンパ管腫が生じる^{1,2)}。このリンパ管腫は妊娠経過とともに増大するが、リンパ管がドレナージされることで増大しない、または縮

小・消失する症例もある³⁾。

cystic hygroma の原因の約 50% は染色体疾患であり、染色体疾患として 21 トリソミーや 18/13 トリソミー、ターナー（Turner）症候群が多い。その他、Noonan 症候群などの単一遺伝子疾患やウイルス感染、母体の薬物・アルコール摂取の関与が報告されている。

頻度

妊娠第 1 三半期の超音波検査の普及もあり、その時期に cystic hygroma と診断される児は 285 例に 1 例と報告されている⁴⁾。一方、cystic hygroma をもって出生する児はおおよそ 1,000～6,000 出生に 1 例とされる⁵⁾。cystic hygroma はリンパ管腫であり、胎児の頸部での発生が最も多く、その

他、腋窩、縦隔、腹部、後腹膜、腸間膜などに発生する。

超音波所見

胎児後頸部の外側に認める嚢胞性の隆起性構造物であり、単胞性と多胞性がある。妊娠第1三半期から妊娠第2三半期の初めには診断可能となり^{4,6)}、週数が進むにつれて検出率は低下する^{7,8)}。単胞性か多胞性かは嚢胞内の隔壁の存在で判断する⁹⁾(図6-12)。

cystic hygroma は羊水量に影響することがあり、羊水過多・過少いずれの原因にもなる。また、25～75%は胎児水腫を起こし、胎児水腫の合併は予後不良である。

胎児後頸部浮腫 (NT) との発生機序の違い

NT と cystic hygroma はその発生部位や超音波像、また、染色体疾患を合併する点などの類似性を有している。cystic hygroma では、超音波検査で児の正中矢状断において増大したNTとして観察されることがある。一方、NTは妊娠8～10週頃に胸管が頸部に伸び鎖骨下静脈と結合するまでの時期に、胎児の後頸部にリンパ液が貯留することが生理的なNT肥厚の病態であると推定されることから¹⁰⁾、その発生時期および発生機序は似て非なるものである。NTは生理的にも観察される所見であり、cystic hygroma は形態学的な異常所見である。

cystic hygroma の転帰

妊娠中に診断される cystic hygroma は、出生後に診断される場合よりも予後不良である。胎内で cystic hygroma が急激に増大し、気道を閉塞することで重度の羊水過多症をきたし、母体適応で介入せざるを得ないこともある。妊娠を中断せずに経過を追った cystic hygroma 合併児における子宮内胎児死亡 (intrauterine fetal death: IUFD) の頻度は、cystic hygroma 合併のない児の IUFD の頻度と比べて明らかに高率である。出生したとしても呼吸困難、未熟性、多発形態異常、胎児水腫、重症心疾患、内出血が原因で生後に死亡する例もある。cystic hygroma は胎児の染色体疾患や形態異常と関連するが、染色体疾患のある場合にはその他の形態異常を合併することが多く、染色体疾患や口蓋裂、水頭症といった形態異常を認める場合には予後は不良である。

次子での再発リスク

cystic hygroma の次子での再発に関して、cystic hygroma の前児が染色体疾患の場合には1%程度^{10,11)}と低いが、染色体異常を伴っていない場合には、常染色体潜性遺伝としての要素が強く、その再発リスクは25%と高いと報告されている^{11,12)}。遺伝カウンセリングの際には注意が必要である。

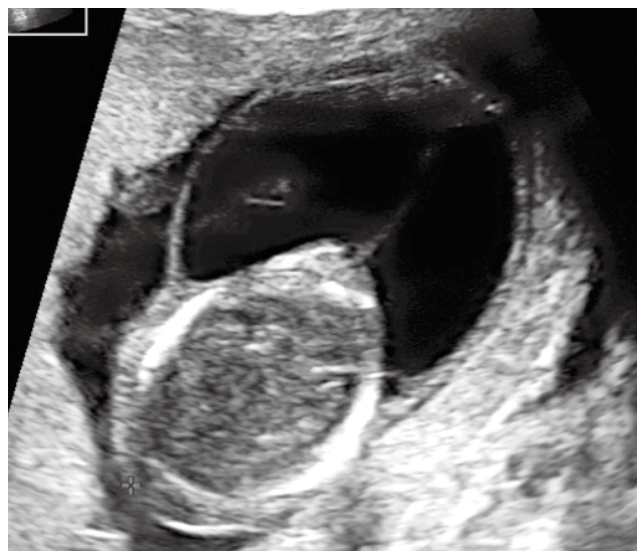


図6-12 画像所見: 後頸部の cystic hygroma

妊娠第1三半期に cystic hygroma と診断された 944 例の予後調査の結果¹³⁾

染色体疾患の検出率

- 729 例で染色体検査が行われ、そのうち 329 例 (45.1%) は正常核型であり、このなかには Angelman 症候群、Noonan 症候群、骨系統疾患、嚢胞性線維症、神経線維腫などの遺伝子異常が含まれている。
- 400 例 (54.9%) に染色体疾患を認め、その内訳は、21トリソミー: 156 例 (21.4%)、Turner 症候群: 88 例 (12.1%)、18トリソミー: 83 例 (11.4%)、13トリソミー: 26 例 (3.6%)、三倍体: 10 例 (1.4%)、モザイク: 10 例 (1.4%)、その他: 27 例 (3.7%) であった。その他のなかには、その他のトリソミー、欠失・重複、不均衡転座、その他の性染色体疾患が含まれている (☞ [付録 C-7] 参照)。

形態異常の合併

- 形態について情報のある 450 症例中 150 例 (33.3%) に形態異常を認めた。
- 形態と染色体の情報があるのが 355 症例: 染色体正常の 212 例中で形態異常合併は 61 例 (28.8%)、染色体異常の 143 例中で形態異常合併は 63 例 (44.1%) であり、染色体異常例での形態異常合併率は有意に高かった。
- 染色体正常の 212 例中で形態異常合併した 61 例では心臓の形態異常が約半数を占め、その他、尿路系、中枢神経系、腹壁などに異常を認めた (☞ [付録 C-7] 参照)。

予後の明らかな 949 例のまとめ

(2 論文のデータを集計した)^{9,13)}

- 60% で人工妊娠中絶が選択された。IUFD・新生児死亡合

わせて 18.4%あり、残りの 21.6%は生存退院した。

- 生存退院した児の 180 例の検討では、86 例は染色体正常でかつ形態異常を認めなかった。86 例中 24 例が 5 歳までの評価が行われており、29%は正常発達を示した。

遺伝カウンセリングに役立つ知識

- cystic hygroma は自然に縮小、消失する場合があります、その場合の予後は比較的に良好である。
- 小さな cystic hygroma は消失することが多い。経過中に増大し、頭部と同等な大きさになることもある。
- 50～60%に染色体疾患を合併するが、合併率は嚢胞が大きいほど高い。
- 出生前後までに約半数が胎児死亡となる。
- 染色体疾患と形態異常の合併のない場合、児の予後は良好である。

Case

36 歳，1G0P，自然妊娠。妊娠 12 週 3 日に胎児後頭部に単胞性の cystic hygroma を認めた。cystic hygroma について遺伝カウンセリングを行う。妊娠初期の cystic hygroma は染色体疾患をもつこともあること，IUFD や新生児死亡の原因になること，出生後に形態異常が発見される場合のあること，一方，染色体疾患や形態異常のない児の予後は良好であることなどを説明した。妊娠 12 週の時点で胎児染色体疾患の有無を調べるには絨毛染色体検査の選択肢がある。形態異常評価は超音波検査を行う。20 週頃にはかなり詳細な形態異常の評価が可能になるが，12 週では大きな異常の確認しかできないことなどを説明した。

絨毛染色体検査の結果は，45,X であり，ターナー症候群と診断された。妊娠 15 週の超音波検査では胎児の形態異常は認めなかった。20 週に再度超音波検査を行い，形態学的評価を行う方針としたが，18 週に IUFD となった。

遺伝カウンセリングで伝えること

- 超音波検査で cystic hygroma を認めた場合，説明によって，クライアントは「cystic hygroma＝胎児異常」と思い込み，人工妊娠中絶を選択することがあるため，正確な情報提供が必要である。
- cystic hygroma は，所見であって診断ではない。
- cystic hygroma を認めた場合は，胎児染色体疾患や他の形態異常を合併する頻度が高いので，染色体検査（絨毛検査や羊水検査）や超音波検査により，診断を確定する

ことが原因や病態を確定するために重要である。

- 合併する染色体疾患および形態異常によって予後が大きく異なる。
- cystic hygroma の児の約半数は出生前後までに死亡するが，生存した児の約 30%はその後の発達に異常を認めず，予後は良好である。
- 胎児染色体疾患を合併しない cystic hygroma では家族内発生が報告され，血縁関係のある両親からの症例が多く，常染色体潜性遺伝の関与が推定されている。家系内に cystic hygroma の児の既往がないかの情報も重要である。

遺伝カウンセリングのまとめ



- ✓ cystic hygroma は，妊娠初期から中期にかけてみられる比較的高頻度の高い胎児形態異常である。
- ✓ 胎児の cystic hygroma は，IUFD となるものから発達・成長に影響のないものまでその予後はさまざまであり，胎児染色体疾患や形態異常がない場合の予後は良好である。
- ✓ 胎児の cystic hygroma の 54.9%に染色体疾患を合併し，それぞれの内訳は 45,X が 12.1%，21 トリソミーが 21.4%，18 トリソミーが 11.4%，13 トリソミーが 3.6%，三倍体が 1.4%，モザイクが 1.4%，その他が 3.7%である。
- ✓ cystic hygroma の遺伝カウンセリングでは，IUFD や胎児染色体疾患および形態異常の合併といった厳しい側面だけでなく，その自然史や診断確定までの流れについての情報提供も重要である。

文献

- 1) Bronshtein M. The difference between septated and nonseptated nuchal cystic hygroma in the early second trimester. *Obstet Gynecol.* 1993; 81: 683–7.
- 2) Gallagher PG. Cystic hygroma in the fetus and newborn. *Semin Perinatol.* 1999; 23: 341–56.
- 3) Gedikbasi A. Multidisciplinary approach in cystic hygroma: prenatal diagnosis, outcome, and postnatal follow up. *Pediatr Int.* 2009; 51: 670–7.
- 4) Malone FD. First-trimester septated cystic hygroma: prevalence, natural history, and pediatric outcome. *Obstet Gynecol.* 2005; 106: 288–94.
- 5) Chen CP. Cytogenetic evaluation of cystic hygroma associated with hydrops fetalis, oligohydramnios or intrauterine fetal death: the roles of amniocentesis, postmortem chorionic villus