

2. 診断・告知・遺伝

確定診断にはどのような意義があり、どの時期にどのような方法で行うか

推奨

- ① 確定診断を行うことは、適切な治療や遺伝相談を行っていくうえで不可欠である（**グレード A, エキスパートオピニオン**）。確定診断は、臨床所見に基づいて本疾患が疑われた時期に行うことを考慮し、ジストロフィン遺伝子解析あるいは筋生検組織のジストロフィン蛋白の解析により行う（**グレード A, エビデンスレベル 3**）。
 - ② 遺伝学的検査に際しては、事前の説明と同意（インフォームド・コンセント）の確認を行い、対象が小児の場合は了解（インフォームド・アセント^(注)）を得ることを考慮する（**グレード A, エキスパートオピニオン**）。また、本疾患は進行性・遺伝性の疾患であり、患者・家族に与える心理社会的問題が大きいため、必要に応じて専門家による遺伝カウンセリングや意思決定のための支援を受けられるように配慮する（**グレード B, エキスパートオピニオン**）。
- （注：「インフォームド・アセント」とは、医療従事者が子どもに理解できるようわかりやすく説明し、その内容について子どもの納得を得ることをいう）

背景・目的

現在、デュシェンヌ型筋ジストロフィー（Duchenne muscular dystrophy：DMD）に対し遺伝子変異に応じた治療法の開発が進められている。そのため遺伝子診断の意義が従来とは変化している。このような現状に応じた本疾患の確定診断について適切な知識を提供する。

解説・エビデンス

1) 確定診断の意義

DMD はジストロフィン遺伝子変異により発症するため、確定診断はジストロフィン蛋白の異常あるいはジストロフィン遺伝子変異を同定することにより行われる。蛋白レベルで DMD と診断することによって、症例に対する理学療法や疾患の病期に応じた適切な心肺機能障害の評価・治療を行うことは可能である。一方、血縁者における保因者診断あるいは出生前診断などの遺伝相談や、現在開発が進められている遺伝子変異に応じた新たな治療法の適応を検討するうえで、遺伝子レベルでの確定診断が不可欠である^{1,2)}（**エビデンスレベル 3**）。

2) 確定診断の時期

DMD が疑われた場合は、これらの確定診断の意義ならびに、他疾患との鑑別を考慮し、速やかに確定診断を行うことが望ましい。DMD の場合、乳幼児期の運動発達の遅れや、本症の家族歴、あるいは血液検査を施行した際に AST, ALT の上昇を偶然指摘されたことを契機に、血清クレア

チンキナーゼ (creatine kinase : CK) 値を検査し、著しい高 CK 血症 (幼児期では通常 10,000 IU/L 以上) を認めることから、本症を疑われる。

なお、ベッカー型筋ジストロフィー (Becker muscular dystrophy : BMD) は、同じジストロフィン遺伝子の変異により発症するが、より軽症である。軽度の運動障害や、無症候性高 CK 血症を契機に疑われるが、なかには心不全を契機に診断されることもある¹⁻³⁾ (エビデンスレベル 3)。

3) 確定診断の方法

①ジストロフィン遺伝子変異の型 (図 1)

ジストロフィン遺伝子は 79 個のエクソンからなる巨大な遺伝子で、わが国の報告では、DMD では 1 ないし複数のエクソン欠失が 60%、重複が 8% の症例にみられ、残りがナンセンス変異、スプライシング変異、1 ないし数塩基の欠失・挿入変異などの微小変異である。BMD では 1 ないし複数のエクソン欠失が 67%、重複が 9% の症例にみられ、ナンセンス変異も 3% の症例にみられる (図 1)⁴⁾ (エビデンスレベル 3)。人種・民族による大きな差はみられない⁵⁻¹¹⁾ (エビデンスレベル 3)。

②遺伝子型と表現型の関係

DMD/BMD でみられるジストロフィン遺伝子変異のおよそ 6 割は 1 ないし複数のエクソンの欠失である。DMD では mRNA 上における欠失/重複の塩基数が 3 の倍数でなく (アウト・オフ・フレーム)、そのため、それ以降のアミノ酸読み取り枠にずれを生じ、C 端までジストロフィン蛋白が合成されない。このような蛋白は不安定であるため、筋細胞膜にジストロフィン蛋白の発現がみられず重症型となる。一方、BMD では mRNA 上における欠失/重複の塩基数が 3 の倍数であるため (イン・フレーム)、アミノ酸読み取り枠は維持されており、C 端まで蛋白が合成されるため軽症型となる。このリーディング・フレーム則によりほとんどの症例の表現型を説明できるが、例外もある。点変異症例では、通常ナンセンス変異は C 端までジストロ

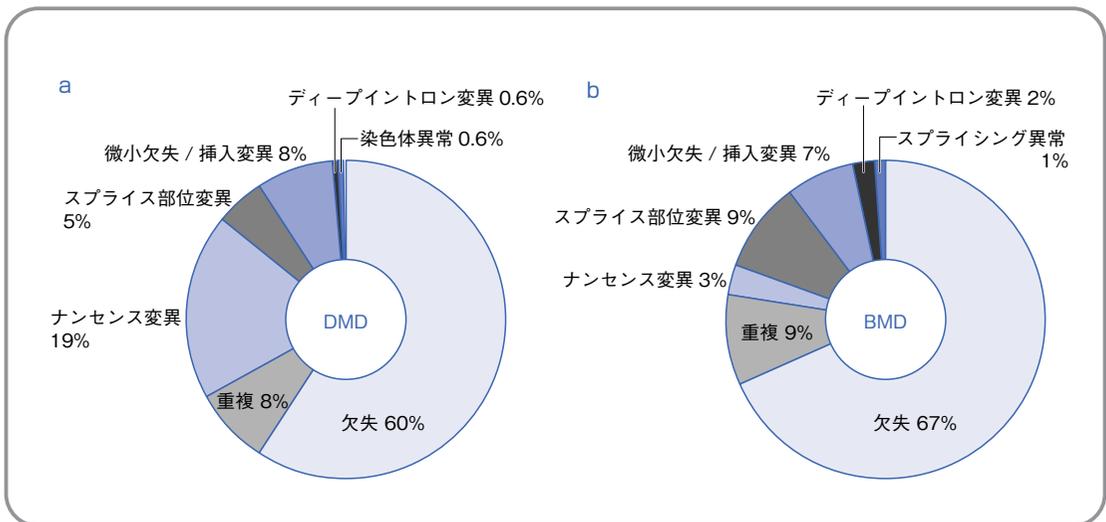


図 1 DMD/BMD でみられるジストロフィン遺伝子変異の各型の頻度
(文献 4 より改変)

フィン蛋白が合成されないため DMD となる。しかし、スプライシングの異常などによりナンセンス変異であっても BMD の表現型となることもある^{4~6)}。

③診断の手順 (図 2)^{1~4)}

はじめに MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification) 法により解析する。この方法により全 79 エクソンの欠失・重複を迅速かつ高精度に診断することが可能であり、およそ 7 割の症例の変異を同定することができる。また、欠失・重複の保因者の診断も可能である。本法の注意点として、単一エクソンのみに異常がみられた場合は、点変異などにより結果が修飾された可能性があるため、PCR 法・直接塩基配列解析法で、欠失あるいは点変異の確認する必要がある¹²⁾ (エビデンスレベル 3)。

これらの方法によって変異を同定し得ない場合、筋生検を施行する。筋生検組織におけるジストロフィン免疫組織染色あるいはウエスタンブロット法により DMD/BMD の確定診断が可能である^{13,14)} (エビデンスレベル 3)。免疫染色などを考慮し筋組織は凍結固定する。筋生検によってジストロフィン異常症と診断された場合であっても、確定診断の意義を考え微小変異の同定を考慮する。

微小変異の同定はゲノム DNA を用いて全エクソンおよび周辺のイントロンを含む領域を直接塩基配列解析法によって解析する、あるいは reverse transcriptase (RT)-PCR 法を用いて筋肉あるいはリンパ球のジストロフィン mRNA を増幅し、スプライシング異常の検索を行い、点変異などの微小変異の同定を行う。エクソン周辺の塩基配列解析のみでは、解析領域以外のイン

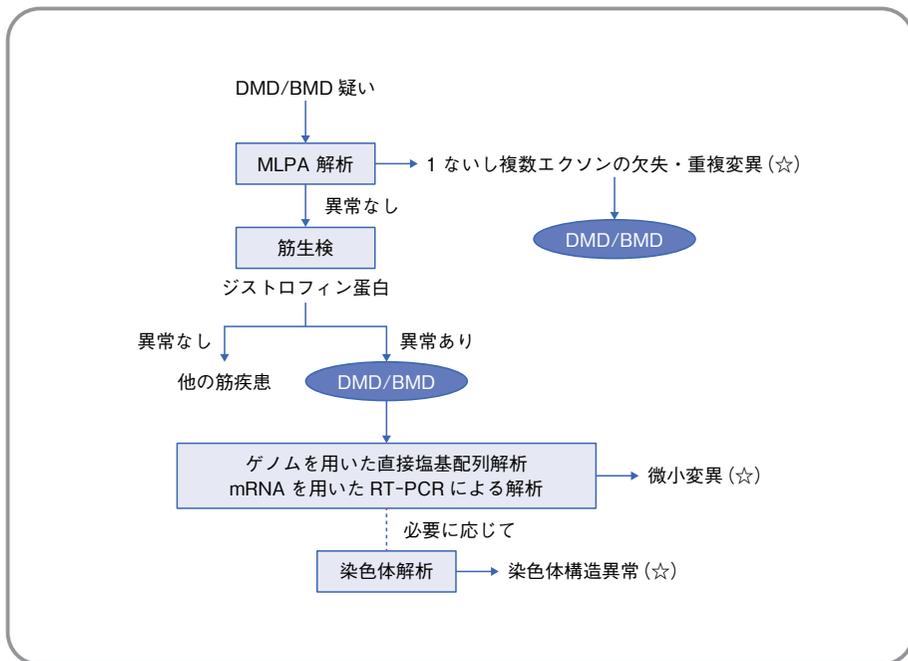


図 2 ジストロフィン遺伝子診断手順

DMD/BMD のステップで確定診断となる。☆印は遺伝子レベルでの確定診断。
(文献 4 より改変)

トロン内変異を同定することはできない。また、まれに染色体構造異常があるため、微小変異の同定と並行して染色体検査も考慮する。

遺伝学的検査は1人につき1回保険点数を算定できる。また、微小変異の解析は2013年3月現在医療保険の適用外だがRemudy(筋疾患を対象とした患者登録システム)、神戸大学病院などで行っている。

④診断を行う際の注意点

MLPA法による診断はどこの施設においても施行可能であるが、十分な遺伝カウンセリングのできる体制のもとで行うことが望ましい。MLPA法によって診断し得ない場合は、専門施設に診断を依頼する。また、DMD/BMDと診断された際には、理学療法、心肺合併症の管理、開発中の新規治療法の適応判定など、専門的な管理が必要となるため、診断も含め早期に専門施設へ紹介することも考慮すべきである。

また、患者・家族の希望で速やかな確定診断を行わない場合であっても、DMD/BMDを鑑別疾患のひとつとして念頭に置き、合併症の検索ならびに、X連鎖遺伝性疾患であるため血縁女性が保因者である可能性について適切なカウンセリングを行う必要がある。

遺伝子変異に応じた治療法として、欠失変異症例においてアンチセンスオリゴヌクレオチドによってエクソン・スキッピングを誘導し、アウト・オフ・フレーム変異をイン・フレーム変異に変換する治療や、翻訳レベルでナンセンス変異を読み飛ばす治療などの開発が進められている。

文献

- 1) Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part I: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol.* 2010; **9**: 77–93.
- 2) Abbs S, Tuffery-Giraud S, Bakker E, et al. Best practice guidelines on molecular diagnostics in Duchenne/Becker muscular dystrophies. *Neuromuscul Disord.* 2010; **20**: 422–427.
- 3) Sejerson T, Bushby K. Standards of care for Duchenne muscular dystrophy: brief TREAT-NMD recommendations. *Adv Exp Med Biol.* 2009; **652**: 13–21.
- 4) Takeshima Y, Yagi M, Okizuka Y, et al. Mutation spectrum of the dystrophin gene in 442 Duchenne/Becker muscular dystrophy cases from one Japanese referral center. *J Hum Genet.* 2010; **55**: 379–388.
- 5) Tuffery-Giraud S, Beroud C, Leturcq F, et al. Genotype-phenotype analysis in 2,405 patients with a dystrophinopathy using the UMD-DMD database: a model of nationwide knowledgebase. *Hum Mutat.* 2009; **30**: 934–945.
- 6) Flanigan KM, Dunn DM, von Niederhausern A, et al. Mutational spectrum of DMD mutations in dystrophinopathy patients: application of modern diagnostic techniques to a large cohort. *Hum Mutat.* 2009; **30**: 1657–1666.
- 7) Magri F, Govoni A, D'Angelo MG, et al. Genotype and phenotype characterization in a large dystrophinopathy cohort with extended follow-up. *J Neurol.* 2011; **258**: 1610–1623.
- 8) Mah JK, Selby K, Campbell C, et al. A population-based study of dystrophin mutations in Canada. *Can J Neurol Sci.* 2011; **38**: 465–474.
- 9) Stockley TL, Akber S, Bulgin N, et al. Strategy for comprehensive molecular testing for Duchenne and Becker muscular dystrophies. *Genet Test.* 2006; **10**: 229–243.
- 10) Deburgrave N, Daoud F, Llense S, et al. Protein- and mRNA-based phenotype-genotype correlations in DMD/BMD with point mutations and molecular basis for BMD with nonsense and frameshift mutations in the DMD gene. *Hum Mutat.* 2007; **28**: 183–195.
- 11) Magri F, Del Bo R, D'Angelo MG, et al. Clinical and molecular characterization of a cohort of patients with novel nucleotide alterations of the Dystrophin gene detected by direct sequencing. *BMC Med Genet.* 2011; **12**: 37.
- 12) Okizuka Y, Takeshima Y, Awano H, et al. Small mutations detected by multiplex ligation-dependent

- probe amplification of the dystrophin gene. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2009; **13**: 427–431.
- 13) Barresi R. From proteins to genes: immunoanalysis in the diagnosis of muscular dystrophies. *Skelet Muscle*. 2011; **1**: 24.
 - 14) Arahata K, Hoffman EP, Kunkel LM, et al. Dystrophin diagnosis: comparison of dystrophin abnormalities by immunofluorescence and immunoblot analyses. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1989; **86**: 7154–7158.

採択文献 76

議決結果 可 21 否 0 要修正 0

患者の家族，患者に告知する際の注意点は何か

推奨

- ①患者の家族に確定診断を告知する際には、病名，進行性の疾患であること，予後などの正確な情報と，多くの研究がなされているということを説明し，告知後も定期的に医療機関を受診するよう伝える。患者自身に告知する際には，患者の成長発達や家族の受容を考慮しつつ，内容や告知の時期などを家族と相談しながら段階的に適宜行っていく（グレードB，エビデンスレベル5）。

2
診断・告知・遺伝

背景・目的

告知は避けて通ることのできない問題であり，患者，家族への精神的な負担も大きい。告知に際して，注意すべき点はどのようなことかについて重点を置き，このCQを設定した。

解説・エビデンス

デュシェンヌ型筋ジストロフィー（Duchenne muscular dystrophy：DMD）の告知に関するエビデンスのある文献は見つからなかった。

1) 患者の家族への告知

診断確定時の家族への告知の際，最初にすべてを説明する必要はない。時間をかけて正確な情報を伝えていく。病名，進行性の疾患であり現時点では完治は望めないこと，予後，病気の本態などをわかりやすく話すようにする。患者の家族の受容態度が患者に反映されることが多いことから，患者の家族が病気に対して前向きな気持ちになることができるように，症状の進行に応じた対応の仕方，医療的ケアが進み予後は改善されてきていること，治療研究の現状や患者家族会の存在なども伝えるようにする¹⁻³⁾（エビデンスレベル5）。告知後も継続的に診ていくことを伝え，必要に応じて筋疾患や臨床遺伝専門医への紹介も考慮する。継続的に対応することが困難な施設では，早期に対応可能な施設へ紹介することが大切である。

2) 患者への告知

患者への告知は，医師と患者の家族が相談をして，告知をする時期，医師または家族のどちらが告知をするか，伝える内容などを決めるようにする。告知をする時期に関してDMD患者に行ったアンケート形式による調査では，告知を受けた時期は歩行困難などの症状が顕著になり，ある程度の精神年齢に達する小学校高学年の頃が多い傾向にあり¹⁾，小児神経専門医を対象に行った調査では，一定年齢以上なら病名を伝える考えに同意した医師が多かった。医師が患者に告知をする場合は，病態，予後，今後の治療の可能性など，どのような内容について，患

者にどのように説明していくかを家族に呈示し、同意を得ておく必要がある。また、説明する時間や場所などに配慮し、患者の背景や性格、理解力を知り、説明が一方向的にならないように注意する²⁾。患者は症状の進行とともに、経過中に病気のことを自然に理解していくことも多く、患者からの質問に対して嘘をつかないように努めることも大切である。

病気を知ることで患者は不安、葛藤、悲しみなどの感情を抱くが、時間の経過とともに病気を受け入れていけるようになることが多い。患者を支える家族、医療者などのかかわり方、また同じ境遇に立つ仲間(ピア)の存在が重要になってくる。告知後は、患者本人が病気について知りたいと思ったときに周囲に聞くことができる状況をつくるのが大切である¹⁾。

[推奨を臨床に用いる際の注意点]

この分野に関するエビデンスはなく、告知の際は告知をする時期、患者には誰が告知をするか、告知する内容などをあらかじめ話し合い、それぞれの患者、家族に合った形で告知を進めていくのが望ましいと考えられる。

文献

- 1) 高田紗英子, 須山未菜, 岩田優子, ほか. 筋ジストロフィー患者への調査. 平成 21 年度 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費 筋ジストロフィーの集学的治療と均てん化に関する研究/筋ジストロフィーという病の告知に関する総合的研究 研究成果報告書.
- 2) 奥山真紀子. 慢性疾患を抱えた子どもと家族への心のケアガイドライン, 国立成育医療センターこころの診療部, 東京, 2005.
- 3) Poysky J, Kinnett K. Facilitating family adjustment to a diagnosis of Duchenne muscular dystrophy: April 24-25, 2008, Miami, Florida. *Neuromuscul Disord.* 2009; **19**: 733-738.

採択文献 16

議決結果 可 20 否 1 要修正 0

遺伝に関する相談にどのように対応するか

推奨

- ① 遺伝学的評価に基づいて必要な情報を提供し、相談者が家族計画や遺伝子診断などに関して自律的に意思決定できるよう支援する。遺伝子変異を持つ可能性がある女性血縁者が、希望に応じて適切な時期に遺伝カウンセリングや遺伝子診断を受けられるよう配慮する。必要に応じて遺伝医療専門職との連携を考慮する(グレードB, エビデンスレベル4)。

背景・目的

デュシェンヌ型筋ジストロフィー (Duchenne muscular dystrophy : DMD) は遺伝性疾患であるため、患者の診断を機に家族への遺伝の可能性が明らかとなる。患者と家族が個々の状況を理解し、適応するためには、遺伝医学的な情報の提供だけでなく心理社会的な支援が重要である。

解説・エビデンス

DMDはX連鎖形式で遺伝する。患者の遺伝子変異は、親由来または新しく生じた変異である。患者の母方血縁者に類症者がいる場合は、母親が保因者である。母方血縁者に家族歴がなく、同胞に複数の患者・保因者がいる場合は、母親が保因者であるか、生殖細胞の一部に変異を持つ生殖細胞モザイクのどちらかと推測される。孤発例の場合は、親由来(保因者または生殖細胞モザイク)または新しく生じた変異である。母親が保因者か否かを知るためには、血液検体を用い、患者の変異を同定した方法と同じ方法で遺伝子解析を行う(CQ 2-1 参照)。変異が同定された場合は、母親が保因者であり、次子は男児の50%が患者、女児の50%が保因者となる。また、他の血縁者も変異を持つ可能性がある。変異が同定されなかった場合は、新しく生じた変異の可能性が高いが、親が生殖細胞モザイクを持つ可能性もあるため、次子の変異を持つ可能性は一般頻度より高い¹⁾(エビデンスレベル4)。なお、患者の変異を同定した方法で保因者診断ができない場合や、患者の変異が同定されていない場合は、保因者診断で変異が同定されなくても保因者の可能性は残る。

診断を受けた患者と家族は、疾患に関する情報に加えて、血縁者や次世代への影響、家族計画、遺伝子診断(患者の診断、血縁者の保因者診断、出生前診断、着床前診断)などに関する情報や相談を求めている。個々人の遺伝学的状況や心理社会的状況、情報に対する理解、選択肢に対する考え方などは様々であるため、各相談者が自身の抱える問題を明確化し、十分な情報に基づいて自律的に意思決定できるよう、必要な支援を見極めて提供することが重要である。特に遺伝子変異を持つ可能性がある女性血縁者に対しては、希望に応じて適切な時期に遺伝カ

ウンセリングや遺伝子診断を受けられるよう配慮する必要がある。保因者が発症する可能性や必要なフォローアップに関する情報提供も重要である (CQ 2-5 参照)。未成年者の場合は、本人が遺伝医学的な情報を理解し、自身の意思で遺伝子診断の要否を判断できる年齢、かつ結婚や妊娠を現実的に検討する年齢に達した時点で情報提供を考慮する²⁻¹³⁾ (エビデンスレベル 4)。

遺伝情報には、生涯変化しない、血縁者間で一部共有されているなどの特性があるため、取り扱いには十分な配慮が必要である。また、血縁者の遺伝子診断を実施するためには患者の情報が必要となるため、家系内で遺伝情報が適切に扱われるよう支援することが求められる^{a,b)}。2013年3月現在、日本では、DMDが疑われる患者(症候性保因者を含む)に対する遺伝子診断(4,000点)とその結果に基づく遺伝カウンセリング(500点)が保険収載されている。一方、症状のない血縁者に対する遺伝カウンセリングや遺伝子診断は自費診療として実施されている。また、遺伝医療専門職として、臨床遺伝専門医と認定遺伝カウンセラーが養成されている。必要に応じて院内外の専門職と連携し、患者と家族に適切な遺伝医療を提供することが求められる。遺伝カウンセリング実施施設は、いでんネット(<http://idennet.jp>)や、全国遺伝子医療部門連絡会議(<http://www.idenshiiryoubumon.org/>)で検索することができる(エキスパートオピニオン)。

[推奨を臨床に用いる際の注意点]

相談者に必要な支援は、個人や状況によって異なるため、それを的確に把握し、柔軟に対応する必要がある。患者の遺伝子変異は、親由来ではなく新しく生じた可能性があることに留意し、正確な遺伝学的評価と情報提供を行う。相談者には非指示的な態度で接するよう心がける。

文献

- 1) Helderman-van den Enden AT, de Jong R, den Dunnen JT, et al. Recurrence risk due to germ line mosaicism: Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Clin Genet.* 2009; **75**: 465-472.
- 2) MDA, PPMD, TREAT-NMD and UPPMD. *The Diagnosis and Management of Duchenne Muscular Dystrophy: A Guide for Family*, 2010.
- 3) Sejerson T, Bushby K. Standards of care for Duchenne muscular dystrophy: brief TREAT-NMD recommendations. *Adv Exp Med Biol.* 2009; **652**: 13-21.
- 4) Eggers S, Pavanello RC, Passos-Bueno MR, et al. Genetic counseling for childless women at risk for Duchenne muscular dystrophy. *Am J Med Genet.* 1999; **86**: 447-453.
- 5) Plumridge G, Metcalfe A, Coad J, et al. Family communication about genetic risk information: particular issues for Duchenne muscular dystrophy. *Am J Med Genet A.* 2010; **152A**: 1225-1232.
- 6) Parsons EP, Clarke AJ. Genetic risk: women's understanding of carrier risks in Duchenne muscular dystrophy. *J Med Genet.* 1993; **30**: 562-566.
- 7) 貝谷久宣. 日本筋ジストロフィー協会の遺伝相談の現況と着床前診断の希望者について. 厚生省精神・神経疾患研究委託費研究報告書 筋ジストロフィーの遺伝相談及び全身的病態の把握と対策に関する研究—平成8~10年度, 1999: p349.
- 8) 貝谷久宣, 河端静子, 城山由比, ほか. 筋ジストロフィー協会における遺伝相談の事例研究. 厚生省精神・神経疾患研究委託費研究報告書 筋ジストロフィーの臨床・疫学及び遺伝相談に関する研究—平成5年度, 1994: p36-38.
- 9) 白井泰子, 大沢真木子, 福山幸夫, ほか. 筋ジストロフィーの遺伝相談倫理とクライアントのニーズ. 厚生省精神・神経疾患研究委託費研究報告書 筋ジストロフィーの臨床・疫学及び遺伝相談に関する研究—平成5年度, 1994: p33-35.
- 10) 貝谷久宣, 川端静子, 香西幸行, ほか. 日本筋ジストロフィー協会における遺伝相談の現状と遺伝子診断の問題点. 厚生省精神・神経疾患研究委託費研究報告書 筋ジストロフィーの臨床・疫学及び遺伝相談に関する研究—平成6~7年度, 1996: p18-19.

- 11) 大沢真木子, 福山幸夫, 炭田沢子, ほか. 筋ジストロフィーの遺伝相談—その問題点とジレンマ—問題解決の第一歩—. 東京女子医科大学雑誌 1992; **62**: 1118–1136.
- 12) 三吉野産治. 国療筋ジストロフィー症施設における遺伝対策の実情と問題点. 厚生省神経疾患研究委託費研究報告書 筋ジストロフィー症の疫学, 臨床および治療に関する研究—昭和 58 年度, 1984: p44–48.
- 13) 今村葉子. 遺伝子診断についての患者の気持ち. 厚生省精神・神経疾患研究委託費研究報告書 筋ジストロフィーの遺伝相談及び全身的病態の把握と対策に関する研究—平成 8~10 年度, 1999: p346.

【参考資料】

- a) 日本医学会. 医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン, 2011
- b) 遺伝医学関連学会. 遺伝学的検査に関するガイドライン, 2003

採択文献 76

議決結果 可 21 否 0 要修正 1

出生前診断はどのような倫理的・精神的配慮のもとにどのように行うか

推奨

- ① 出生前診断・着床前診断には、時間的制約に加え胎児や受精卵(胚)の選択に関連する倫理的課題があり、診断を受ける女性やその家族には精神的・身体的・経済的負担がかかるため、希望がある場合には、遺伝カウンセリング体制が整った専門機関への紹介を考慮する(グレードB, エビデンスレベル5)。
- ② 出生前診断は、絨毛もしくは羊水を採取して胎児の性別診断を行い、男児の場合のみ変異の有無を調べる(グレードB, エビデンスレベル5)。
- ③ 着床前診断は、体外受精でできた受精卵(胚)を用いて出生前診断と同様に検査する(グレードB, エビデンスレベル5)。

背景・目的

日本では2013年3月現在、出生前診断の適応については「出生前に行われる検査および診断に関する見解」^{a)}、着床前診断の適応については「着床前診断に関する見解」^{b)}に要件が掲げられており、いずれもデュシェンヌ型筋ジストロフィー(Duchenne muscular dystrophy: DMD)は該当するとの考えが一般的である。ただし、母体保護法^{c)}に胎児条項はない点には留意する。

解説・エビデンス

1) 出生前診断・着床前診断で配慮すべき点

出生前診断は、胎児が重篤な遺伝性疾患に罹患している可能性があり、検査により精度の高い診断情報が得られ、検査方法、限界、合併症について十分な説明を行ったうえで、相談者が希望する場合に検討する^{a, d, e)}。実際には、出生前診断を希望する女性が、妊娠が判明してから来談することもあり、来訪時点で罹患者の遺伝子変異が不明な場合や、診断を希望する女性の保因者診断が行われていないこともある。出生前診断は、時間的制約のなかで検査・診断を行う必要があり、希望があっても技術的に施行困難な場合や、時間的に施行できる内容が限られることもある。出生前診断を希望する場合は、妊娠前から罹患者の遺伝子変異の正確な情報を把握し、保因者診断を行ったうえで、計画的な妊娠により時間的余裕をもって検討することが望ましい^{1, 2)}(エビデンスレベル4)。また、胎児が罹患している可能性が高いと判明した場合、妊娠中断の選択につながる可能性があるため、あらかじめ対応を検討する必要がある。妊娠を中断する場合、中期中絶となるため、母体には身体的・精神的に大きな負担が生じることが予測され、心理面でのサポートも重要である。出生前診断の合併症として、手技により流産する可能性についても情報提供する必要がある。また、保因者でないで診断された女性でも、生殖細胞モザイク(生殖細胞の一部に変異を持つ)の可能性は残り、次子も変異を持つ可能性が一般に

比べて高いことは、次子を考える家族への情報として留意する³⁾ (エビデンスレベル4)。

着床前診断は、出生前診断に関連した問題を軽減すべく開発された方法であるが、2013年現在は臨床研究として位置づけされており、日本産婦人科学会への申請が必要である^{b)}。妊娠中断の問題は伴わないが、受精卵(胚)の選択に関連する倫理的課題が生じる。

出生前診断・着床前診断ともに、上述したように留意すべき点が多々あり、実施にあたっては診断を受ける女性やその家族には精神的・身体的・経済的負担が生じる⁴⁻¹⁰⁾ (エビデンスレベル5)。希望がある場合には、時間的余裕をもって、検査に関する技術のみならず、継続的な遺伝カウンセリング体制が整った専門機関への紹介を考慮する^{1,2)}。紹介時に罹患者の遺伝子変異の情報を提供する場合は、本人(または代諾者)の同意を得て行うようにする。

2) 出生前診断の流れと注意点

出生前診断は、絨毛もしくは羊水から胎児由来の細胞を採取して行う。絨毛は、妊娠10~14週、羊水は、妊娠15~18週で採取する。胎児は、①健常男児、②罹患男児、③健常女児、④保因者女児の可能性がある。DMDの出生前診断では、性別決定が重要であり、女児と判明した場合には、原則として③か④かについてはその時点で追及をしない。男児と判明した場合には、さらに①か②かの検索が必要になる。罹患者の遺伝子変異の型により、正確性が高く迅速な方法で胎児の変異の有無を調べる¹¹⁻¹⁵⁾ (エビデンスレベル5)。罹患者の変異が不明な場合は、連鎖解析(ほかの家族の遺伝子の型を用いて、胎児が遺伝子変異を受け継いでいる可能性を予想する方法)で検討することもあるが、変異同定に比べ診断の確実性は低い^{1,2,11-15)}。また、絨毛もしくは羊水を採取する際に胎児由来の細胞に母体の組織が混入することにより正確な診断ができない可能性には注意が必要であり、複数の方法を組み合わせることで診断の信頼性が高まる場合がある¹¹⁻¹⁵⁾。

3) 着床前診断の流れと注意点

着床前診断は、体外受精でできた受精卵(胚)(受精卵が分割した状態を胚と呼ぶ)の一部を採取し、出生前診断と同様の流れで検査する^{1,2)}。罹患していないと判断された胚を子宮に戻すが、必ずしも妊娠が成立するわけではない。診断をより正確に行うために、妊娠後に羊水検査を併用する場合もある。

[推奨を臨床に用いる際の注意点]

DMDの出生前診断・着床前診断は、妊娠前から罹患者の遺伝子変異の正確な情報を把握しておくことが重要であり、希望がある場合には、時間的余裕をもって専門機関で検討することが望ましい。

文献

- 1) Darras BT, Miller DT, Urion DK. Dystrophinopathies. In: GeneReviews, Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, Adam MP (eds), University of Washington, Seattle, 1993.
- 2) Abbs S, Tuffery-Giraud S, Bakker E, et al. Best practice guidelines on molecular diagnostics in Duchenne/Becker muscular dystrophies. *Neuromuscul Disord.* 2010; **20**: 422-427.
- 3) Helderma-van den Enden AT, de Jong R, den Dunnen JT, et al. Recurrence risk due to germ line mosaicism: Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Clin Genet.* 2009; **75**: 465-472.

- 4) Ousawa M, Saito K, Ikeya K, et al. [Genetic counselling for Duchenne muscular dystrophy]. No To Shinkei. 1991; 43: 429-441.
- 5) 末岡 浩, 土屋慎一, 篠原雅美, ほか. 筋ジストロフィー家系の家族関係及び精神的健康度の調査から見た着床前診断の意義. 日本受精着床学会雑誌. 1998; 15: 141-144.
- 6) 貝谷久宣, 河端静子, 水口道雄, ほか. 遺伝子診断に対する患者・家族の意識に関する研究. 厚生省精神・神経疾患研究委託費研究報告書筋ジストロフィーの遺伝相談及び全身的病態の把握と対策に関する研究—平成8~10年度, 1999: p266-273.
- 7) 斎藤有紀子, 白井泰子. 受精卵の着床前遺伝子診断に関する倫理的, 心理的社会的問題の検討 (1) 筋ジストロフィー3班遺伝子診断実態調査から照らされる問題. 厚生省精神・神経疾患研究委託費研究報告書筋ジストロフィーの遺伝相談及び全身的病態の把握と対策に関する研究—平成8~10年度, 1999: p158-161.
- 8) 片山進, 白井素子, 斎藤有紀子, ほか. デュシェンヌ型筋ジストロフィーの遺伝子診断を受けたクライエントは着床前遺伝子診断についてどう考えているか. 日本遺伝カウンセリング学会誌. 2003; 24: 93-99.
- 9) 貝谷久宣, 田村智英子. 【着床前遺伝子診断】着床前診断に対する患者団体の考え方. 産婦人科の世界. 2007; 59: 631-639.
- 10) 安齋純子, 末岡 浩, 渡邊広是, ほか. 着床前診断の遺伝カウンセリングにおける倫理の論理. 日本受精着床学会雑誌 2007; 24: 1-5.
- 11) 塚本浩子, 乾 幸治, 岡田伸太郎. 分子臨床神経学の進歩—筋ジストロフィー—PRC法を用いる Duchenne 型/Becker 型筋ジストロフィーの保因者診断と出生前診断. 日本臨床. 1993; 51: 2428-2434.
- 12) 新谷三恵子, 房 正規, 望月真人, ほか. Duchenne/Becker 型筋ジストロフィー (DMD/BMD) の多角的出生前診断法の検討. 日本新生児学会雑誌. 1996; 32: 229-234.
- 13) 斎藤加代子, 原田隆代, 山内あけみ, ほか. Duchenne 型筋ジストロフィーの polymerase chain reaction 法を用いた出生前診断. 東京女子医科大学雑誌. 1992; 62: 1137-1144.
- 14) 片山 進. 小児の筋疾患—DMD, BMD の出生前診断. 小児内科. 1991; 23: 1217-1221.
- 15) 片山 進. Duchenne 型筋ジストロフィーの分子遺伝学的出生前診断法. 医学のあゆみ. 1995; 172: 187-190.

【参考資料】

- a) 日本産科婦人科学会. 出生前に行われる検査および診断に関する見解, 2011.
- b) 日本産科婦人科学会. 着床前診断に関する見解, 2010.
- c) 母体保護法, 2011.
- d) 日本医学会. 医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン, 2011.
- e) 遺伝医学関連学会. 遺伝学的検査に関するガイドライン, 2003.

採択文献 208

議決結果 可 20 否 0 要修正 1

保因者の発症率はどの程度で、どのような症状を呈するか、どのようなフォローアップが必要か

推奨

- ①保因者の発症率は正確には不明である。一部の保因者は、四肢や体幹の筋力低下や筋痛、心機能低下が生じ、知的障害や学習障害を伴うこともある。心機能は、他の症状と無関係に低下しうるので、成人以降は約5年に1回、評価することが望ましい(グレードB, エビデンスレベル4)。

背景・目的

ジストロフィン異常症はX連鎖遺伝であり、染色体転座、45,Xなどの染色体異常や、ホモ接合体のような特殊な条件でない限り、保因者(ヘテロ接合体)の女性は発症しないと考えられやすいが、高クレアチンキナーゼ(creatin kinase: CK)血症の頻度は高く、何らかの症状が現れることも多い。症状が現れた保因者を発症保因者(manifesting carrier)という。易疲労性や筋痛、さらに筋萎縮、筋力低下がみられることもある。これとは別に心筋障害を生じることもある。これらの身体的症状に加えて、保因者であることの心理的な負担も大きく、早い時期に問題を見つけて、対応することが望まれる。

解説・エビデンス

症状の有無は負荷の程度にも依り、発症の定義も明確でないため、保因者の症状発現頻度(浸透率)を単純な数字として示すことはできない。保因者の発症は加齢とともに増加する。主に欧州の報告が多いが、骨格筋症状があるのは、デュシェンヌ型筋ジストロフィー(Duchenne muscular dystrophy: DMD)保因者の3~7%¹⁻⁴⁾、15%⁵⁾、22%⁶⁾~26%⁷⁾と幅がある。高CK血症はDMD保因者の53%⁶⁾~66%⁷⁾にある。心筋症について、拡張型心筋症は8~9%^{5,8)}~18%⁹⁾で、心症状の発現頻度は6%⁸⁾や10%⁵⁾という報告がある。日本ではDMD患者の母親検診活動があり、確実な保因者28例中、23例で高CK血症があり(82%)、14例(50%)で心機能低下がみられたという報告がある¹⁰⁾(エビデンスレベル4)。

1) 骨格筋症状

軽症では筋痛や筋痙攣、筋疲労が主症状になる。筋萎縮は軽度のことが多い。ジストロフィン異常症の保因者129例(DMD 85例, BMD 44例)で筋力低下を伴わない筋痛が(DMD, ベッカー型筋ジストロフィー(Becker muscular dystrophy: BMD)ともに)5%に、筋力低下が17%(DMD 19%, BMD 14%)にみられた⁶⁾。筋力低下を自覚しない萎縮や代償性の筋肥大を含めれば、頻度はさらに上がる。腓腹部の筋肥大は、間違いのないDMD保因者27例中6例と多く³⁾、足関節背屈制限を生じることもある。筋萎縮が左右非対称性のことは82%⁶⁾と多く、筋CTや

MRI の画像検査でも萎縮・脂肪浸潤・置換の左右差は認めやすく、X 染色体の不活性化に関する Lyon 仮説により説明されている。進行例は肢帯型筋ジストロフィーに似る。確実な保因者 66 例と保因者の可能性がある血縁女性（半分が保因者と推定される）101 例のなかに、起立・歩行が困難になった 3 例 (2.5%) がみられた²⁾ (エビデンスレベル 4)。

筋力低下には部位と程度に応じた負荷軽減対策、ストレッチなどのリハビリテーションを行うことが多い。保因者の筋症状にステロイド内服が行われることもあるが、多数例で検討した報告はなかった。

2) 心筋症状

心筋病変は左心室後下壁に生じやすく、骨格筋症状がなくとも心筋症は発症しうる。一般に、骨格筋症状がないか軽度で運動機能がよければ、心臓に負担がかかりやすいこと、また心筋では骨格筋よりも再生能力が低いことのほかに、保因者では心筋障害が目立つ症例の心筋ではジストロフィン欠損線維が骨格筋よりも多いことから、多核の骨格筋線維と異なり、心筋細胞は介在板で区切られた単核ないし 2 核の細胞であるため、ジストロフィン欠損線維が多くなりやすいとされている。英国で DMD 保因者 41 例中 5 例に心エコーで拡張や肥大、うち 3 例に拡張型心筋症を認めたが、拡張型心筋症を認めた 3 例では、心電図は正常で、筋力低下はなかったという⁷⁾。またオランダでは、DMD 保因者 85 例中 35 例で心電図異常あり、7 例に拡張型心筋症、うち 5 例が動悸や心不全が症候性であった⁸⁾。その追跡調査では 60 例を平均約 9 年追跡でき、拡張型心筋症は、当初認めた 3 例のうち 1 例が心不全で死亡し、新たに 8 例に生じ、合計 11 例に認めた報告がある (BMD 保因者 39 例と合わせた追跡調査期間で、BMD 保因者では 1 例に拡張型心筋症を生じた)⁹⁾。保因者では一般より高頻度に心筋障害が認められる。16 歳以下の保因者についての心筋異常は、イタリアで 24 例中に拡張型心筋症 1 例、心筋肥大 2 例、無症候性の心電図ないし心エコーの異常が 46% にあったという報告⁵⁾ のみが高頻度で、オーストラリアの 21 例では心電図と心エコーに異常は認められず¹¹⁾、一般には小児の保因者では心筋症はまれと考えられている (エビデンスレベル 4)。欧米では 16 歳以上¹²⁾、もしくは 25~30 歳以上¹³⁾ で、心機能評価を 5 年に 1 回は行うことが推奨されている。保因者の診断が確定した例では、定期的に心電図や心エコーでの心機能評価を受けることが望ましい (エキスパートオピニオン)。

心筋症の診断や治療は一般の心筋症と同様である。β 遮断薬やアンジオテンシン変換酵素阻害薬の内服を行う。加療されれば心不全での死亡例は少なく、保因者の平均余命は低くはない¹⁴⁾ (エビデンスレベル 4)。不整脈の報告はまれで、62 歳で徐脈頻脈症候群のため心臓ペースメーカー植込みを受けた例の記載がある¹⁵⁾ (エビデンスレベル 5)。

3) 神経症状

知的障害や学習障害はまれではなく、主症状になることもある。1970 年代に知的障害を高率で認めたとする報告もあるが、知的障害の判断基準が明確ではなく、臨床診断が正確であったのか、保因者診断の精度にも問題がある。日本の母親検診活動では IQ が低い傾向であった¹⁰⁾。必要に応じて心理・精神面での評価を行うことが望まれる。

【推奨を臨床に用いる際の注意点】

孤発例では、DMD か BMD かが断定できずにジストロフィン異常症の発症保因者とししかいえないこともある。BMD 患者の保因者が発症する頻度は DMD より低い傾向にあるが、発症保因

者の重症度でBMDかDMDかは判断できない。なお孤発例では、母や母方祖母が無症候でも同じ遺伝子変異を持っていることもある。また、女性ジストロフィン異常症(ジストロフィノパシー)には、染色体異常などの特殊な条件で発症する女性DMDや女性BMDも含まれる。

文献

- 1) Moser H, Emery AH. The manifesting carrier in Duchenne muscular dystrophy. *Clin Genet.* 1974; **5**: 271–284.
- 2) Norman A, Harper P. A survey of manifesting carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophy in Wales. *Clin Genet.* 1989; **36**: 31–37.
- 3) Bunday S. A genetic study of Duchenne muscular dystrophy in West Midlands. *J Med Genet.* 1981; **18**: 1–7.
- 4) Pikó H, Vancsó V, Nagy B, et al. Dystrophin gene analysis in Hungarian Duchenne/Becker muscular dystrophy families - detection of carrier status in symptomatic and asymptomatic female relatives. *Neuromuscul Disord.* 2009; **19**: 108–112.
- 5) Politano L, Nigro V, Nigro G, et al. Development of cardiomyopathy in female carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophies. *JAMA.* 1996; **275**: 1335–1338.
- 6) Hoogerwaard EM, van der Wouw PA, Wilde AA, et al. Signs and symptoms of Duchenne muscular dystrophy and Becker muscular dystrophy among carriers in The Netherlands: a cohort study. *Lancet.* 1999; **353**: 2116–2119.
- 7) Grain L, Cortina-Borja M, Forfar C, et al. Cardiac abnormalities and skeletal muscle weakness in carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophies and controls. *Neuromuscul Disord.* 2001; **11**: 186–191.
- 8) Hoogerwaard EM, van der Wouw PA, Wilde AA, et al. Cardiac involvement in carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord.* 1999; **9**: 347–351.
- 9) Schade van Westrum SM, Hoogerwaard EM, et al. Cardiac abnormalities in a follow-up study on carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neurology.* 2011; **77**: 62–66.
- 10) 足立克仁. Duchenne型筋ジストロフィー女性保因者の症状発現—骨格筋、心筋と中枢神経系—. *医療.* 2006; **60**: 603–609.
- 11) Nolan MA, Jones OD, Pedersen RL, et al. Cardiac assessment in childhood carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophies. *Neuromuscul Disord.* 2003; **13**: 129–132.
- 12) Bushby K, Muntoini F, Bourke JP. 107th ENMC International workshop: the management of cardiac involvement in muscular dystrophy and myotonic dystrophy. 7th-9th June 2002, Naarden, the Netherlands. *Neuromuscul Disord.* 2003; **13**: 166–172.
- 13) American Academy of Pediatrics Section on Cardiology and Cardiac Surgery. Cardiovascular health supervision for individuals affected by Duchenne or Becker muscular dystrophy. *Pediatrics.* 2005; **116**: 1569–1573.
- 14) Holloway SM, Wilcox DE, Wilcox A, et al. Life expectancy and death from cardiomyopathy amongst carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophy in Scotland. *Heart.* 2008; **94**: 633–636.
- 15) Soltanzadeh P, Friez MJ, Dunn D, et al. Clinical and genetic characterization of manifesting carriers of DMD mutations. *Neuromuscul Disord.* 2010; **20**: 499–504.

採択文献 44

議決結果 可 19 否 1 要修正 1

保因者が妊娠・出産，育児・介護するにはどのようなリスクがあるか

推奨

- ①無症候性保因者の妊娠や出産での合併症のリスクは一般と同じと考えられるが，心機能低下には注意する(グレードB，エビデンスレベル4)．分娩などに伴う麻酔で，横紋筋融解症をもたらしうる薬剤の使用は避ける(グレードB，エビデンスレベル4)．
- ②一部の発症保因者では，心筋症の管理が必要である(グレードB，エビデンスレベル4)．心機能が問題でなくとも，妊娠中にADL(activity of daily living)が低下しうるため，体重管理と適度の運動量の維持が望ましい(グレードB，エビデンスレベル4)．育児・介護でも身体的・精神的負担が過大になるおそれがあり，配慮が望まれる(グレードB，エビデンスレベル5)．

背景・目的

保因者では骨格筋症状が目立たなくとも，心筋症が進行することがあり(CQ 2-5 参照)，妊娠や出産では心筋症には注意する必要がある．デュシェンヌ型筋ジストロフィー(Duchenne muscular dystrophy：DMD)患者の親や同胞は，患者の介護や療養で重要な役割を果たすことが多いが，保因者である場合には，発症の有無とその程度を，特に心機能について適切に評価し，必要があれば育児・介護での負担軽減を指導することが望ましい．

解説・エビデンス

1) 妊娠・出産

ジストロフィン異常症の保因者の妊娠・出産に関する文献は乏しい^{1,2)}(エビデンスレベル4)．

一般に妊娠中期から後期には循環血液量が増加し，心負荷が増大するために，拡張型心筋症では，周産期の管理が重要になる．心筋障害のあるジストロフィン異常症の保因者も同様に考えるべきである．

また，心疾患の既往のない女性が妊娠から産褥期までの間に拡張型心筋症類似の病態となって心不全を発症することがあり(周産期心筋症)，その一部に家族性心筋症の遺伝子変異があることが知られている³⁾(エビデンスレベル4)．分娩後に心機能が低下することもあり，妊娠の終了で母体の状態の改善が期待できるとは限らない．DMDの保因者での周産期心筋症の報告は少ないが，妊娠中に心筋症を発症し増悪した例⁴⁾や，出産後心筋症を生じた例^{5,6)}の記載があり(エビデンスレベル5)．心筋症に気づかれていなくても，保因者の妊娠管理においては心筋障害の発現に留意することが望ましい．

心筋症がある保因者での妊娠・出産は心筋症一般に準じる．アンジオテンシン変換酵素阻害

薬やアンジオテンシン受容体拮抗薬は、妊娠中には避けるべき薬物となっている⁷⁾ (エビデンスレベル4)。慢性心不全で使用される β 遮断薬は胎児への影響が明らかではないものの、一般には使用可能である⁷⁾。分娩後に心機能低下リスクを考慮し観察を継続する。

骨格筋障害と妊娠出産の関連については、ジストロフィン異常症の保因者に限定して述べた文献はない。肢帯型などの筋ジストロフィー全般の約2/3の患者で妊娠中に筋力が低下し^{1,2)}、特に体重増加や横隔膜挙上によりADL低下がみられやすいため、栄養面に配慮しつつ体重をコントロールし、妊娠高血圧症のような合併症を伴ったとしても適切な運動量の維持が望まれる¹⁾。ここでいう肢帯型筋ジストロフィーの一部にDMDの発症保因者が含まれる可能性がある⁸⁾ (エビデンスレベル5)。また、神経筋疾患患者の妊娠では一般に呼吸機能低下が問題にはなるが、発症保因者で呼吸機能の低下⁹⁾や呼吸不全¹⁰⁾を生じることがまれであり (エビデンスレベル5)、保因者の妊娠出産での呼吸障害の記載は網羅的文献検索では見当たらなかった。

分娩については、DMDの無症候性保因者では骨盤位が13例の35分娩のうち6件と、一般集団の数%よりも多かったという報告があったが、それ以外の合併症の記載はなかった¹¹⁾ (エビデンスレベル4)。一般に歩行困難な病態では骨盤位の頻度が高くなる可能性があっても²⁾、無症候性の保因者で骨盤位が多いかどうかはさらに検討が必要であろう。また、保因者でも吸入麻酔薬の使用で、悪性高熱様の病態、横紋筋融解症や高CK血症などの報告が小児例で認められる^{12,13)} (エビデンスレベル5)。保因者で悪性高熱のリスクが高いとの証拠はないが、成人でも吸入麻酔はできるだけ避けるべく、分娩時の麻酔方法を事前に検討しておくことが望まれる¹⁴⁾ (エビデンスレベル5)。

2) 育児・介護

育児・介護では親や同胞にかかる負担が大きいが、特に発症保因者である場合には、負担が過大にならないように指導することが望ましい。母親や母方祖母には、保因者であることによって心理社会的負担が生じるおそれがある。必要に応じて遺伝カウンセリング (CQ 2-2 参照) や心理カウンセリングを受けられるよう配慮することが望ましい (エキスパートオピニオン)。

文献

- 1) Norwood F, Rudnik-Schöneborn S. 179th ENMC international workshop: pregnancy in women with neuromuscular disorders 5-7 November 2010, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord.* 2012; **22**: 183-190.
- 2) Awater C, Zerres K, Rudnik-Schöneborn S. Pregnancy course and outcome in women with hereditary neuromuscular disorders: comparison of obstetric risks in 178 patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012; **162**: 153-159.
- 3) Krul SP, van der Smagt JJ, van den Berg MP, et al. Systematic review of pregnancy in women with inherited cardiomyopathies. *Eur J Heart Fail.* 2011; **13**: 584-594.
- 4) Davies JE, Winokur TS, Aaron MF, et al. Cardiomyopathy in a carrier of Duchenne's muscular dystrophy. *J Heart Lung Transplant.* 2001; **20**: 781-784. (妊娠後期に悪化した25歳女性例)
- 5) Soltanzadeh P, Friez MJ, Dunn D, et al. Clinical and genetic characterization of manifesting carriers of DMD mutations. *Neuromuscul Disord.* 2010; **20**: 499-504. (出産後心筋症1例の記載)
- 6) Cheng VE, Prior DL. Peripartum cardiomyopathy in a previously asymptomatic carrier of Duchenne muscular dystrophy. *Heart Lung Circ.* 2013; **22**: 677-681.
- 7) 日本循環器学会. 心疾患患者の妊娠・出産の適応, 管理に関するガイドライン (2010年改訂版), 班長: 丹羽公一郎 掲載: ホームページ公開のみ
- 8) Arikawa E, Hoffman EP, Kaido M, et al. The frequency of patients with dystrophin abnormalities in a

- limb-girdle patient population. *Neurology*. 1991; **41**: 1491–1496.
- 9) Walker W, Connett G. Manifesting carriage of a Duchenne muscular dystrophy mutation: an unusual cause of impaired lung function in CF. *J R Soc Med*. 2010; **103** (Suppl 1): S27–S29.
 - 10) Holloway SM, Wilcox DE, Wilcox A, et al. Life expectancy and death from cardiomyopathy amongst carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophy in Scotland. *Heart*. 2008; **94**: 633–636.
 - 11) Geifman-Holtzman O, Bernstein IM, Capeless EL, et al. Increase in fetal breech presentation in female carriers of Duchenne muscular dystrophy. *Am J Med Genet*. 1997; **73**: 276–278.
 - 12) Kerr TP, Duward A, Hodgeson S, et al: Hyperkalaemic cardiac arrest in a manifesting carrier of Duchenne muscular dystrophy following general anaesthesia. *Eur J Paediatr*. 2001; **160**: 579–580.
 - 13) 徳永千穂, 平松祐司, 野間美緒, ほか. 遅発性悪性高熱症を発症した心室中隔欠損閉鎖術. *胸部外科*. 2005; **58**: 201–205.
 - 14) Molyneux MK. Anaesthetic management during labour of a manifesting carrier of Duchenne muscular dystrophy: case report. *Int J Obstet Anesth*. 2005; **14**: 58–61.

採択文献 44

議決結果 可 21 否 0 要修正 0