

胎児治療，とくに胎児外科と遺伝相談

鈴木薫（名古屋市大産科婦人科）

〔はじめに〕

最近，遺伝生化学，遺伝子工学などの生命科学の進展にもとづく遺伝病の解明が進み，遺伝病の病因を染色体レベルから，さらには遺伝子レベルで捉える事ができるようになってきている。一方，産科領域における胎児診断法も飛躍的な進歩を遂げており，染色体異常をはじめとして，多種の先天性代謝異常症に対する羊水診断は，遺伝相談に携わる人々にとっては今や常識になっているし，更にここ数年，妊娠初期に採取された絨毛組織による遺伝病の DNA 診断さえ可能になっている。

加うるに，超音波診断装置の相次ぐ改良によって，精度の高い画像が得られることから，妊娠中期から無脳症，水頭症，二分脊椎などの中枢神経系異常を始めとして，十二指腸閉塞，食道閉鎖などの消化管異常，水腎症，嚢胞腎，巨大尿管一膀胱症などの尿路異常，さらに心内膜床欠損，心室中隔欠損などの心疾患まで診断できるようになったことはよく知られている。

厚生省心身障害研究昭和 57 年度研究報告書「遺伝相談ガイドブック」の胎児診断の冒頭に「道なお遠いとは言え，胎児診断の究極の目的は胎児治療にある。遺伝疾患や先天異常の胎児診断も例外ではない。」（神保）と述べられているように，胎児治療が現実性を帯びるようになれば，遺伝相談→胎児診断→胎児治療，あるいは産科的異常→胎児診断→遺伝相談→胎児治療という形の拡大された遺伝相談の在り方も問題になってくるであろう。

胎児治療の先進国，米国に於ける著名な胎児外科医の一人である Harrison が 1980 年初頭すでに「1970 年代は，胎児診断の時代であった。1980 年代は，異常な胎児にたいして何等かの医療を試みようとする時代となろう。この流れは不可逆的であり，1990 年代には胎児治療は臨床医療のレベルに達するであろう。」と予見しているが，現代すでに胎児医療は見過ごすことのできない段階にきている。

胎児治療の将来の進展を考慮すれば，遺伝相談においても，先に述べたようにある程度の変容，意識の変革は強いられることが必然であろう。本稿では，胎児治療その中でも胎児外科を文献的に考察し，さらに米国 North Carolina 大学（UNC）で見聞した胎児治療の現状，遺伝相談の実態について述べてみたいと思う。

〔胎児外科の概念と歴史〕

ヒト胎児に対する従来の外科的侵襲の目的は、治療ではなく母体の救命のための胎児縮小術が主なものであった。

胎児治療を目的に行われた手術の歴史は、比較的新しいものであり、特定の先天異常における胎児治療、胎児外科がひとびとの口に膾炙されるようになったのはごく最近と言えよう。しかしながらすでに1963年にその前兆を窺うことができる。LileyはRh不適合による胎児赤芽球症に対して、妊娠子宮を切開し、胎児の下半身を子宮外に引き出し、下腹部にカテーテルを挿入し胎児輸血を試みている。同様の試みは、1966年Asensioの報告にもみられるが、妊娠子宮への外科的侵襲が強い収縮を誘発するという数多くの動物実験と同様、陣痛発来を抑制することができずに成功しなかった。とは言え、これらは胎児治療の変遷のなかで特記すべき試みと言えよう。

現行の胎児外科の要諦は、大量の液体が貯留する胎児臓器と羊膜腔との間にドレーン・カテーテルを装着することにある。

「このまま放置すれば、胎児の死亡が避けられない」と思われる症例に対して、少なくとも経膈分娩ができるように分娩直前に胎児臓器に貯留する液体を穿刺排液することから始められた。水頭症、巨大膀胱症などの異常胎児がその対象であった。分娩直前では、正常神経組織、腎臓組織はすでに高度に破壊されておりほとんどの症例は死亡するか、生存してもその機能回復は全く期待できなかつた。次に胎生期の早い時期から頻りに穿刺排液が繰り返行われたなら破壊の程度も軽減できるのではないかと考えられた。残念ながら、この試みも後遺症を未然に防ぐには至らなかつた。液体は、あまりにも速やかに再貯留してくることが多いためである。このような経過から考案されたのが、長期間胎児に留置できるドレナージ用カテーテルの開発である。現在、膀胱→羊膜腔、脳室→羊膜腔の間に装着される二種類のカテーテルがある。

1981年、BostonのGroupが中枢神経の閉塞性疾患に対して始めて脳室シャント・カテーテルを装着した。ついでDenverのTeamが独自に脳室シャント用カテーテルを開発し、臨床実験を開始した。一方、San FranciscoのGroupは閉塞性の尿路疾患に注目し、膀胱シャント用カテーテルを考案、胎児治療を始めた。これら初期の臨床実験は多くの場合成功したとは言いがたく胎児は死亡するか、死亡しないまでも重度の障害を残す結果となつた。一層の研鑽が積まれると共に、「死に瀕している胎児を目の当りにして、明日の治療法の開発は待ってられない」と言う思想の元にこれらSan Francisco, DenverのGroupは、積極的に胎児治療を進めた。

胎児治療は、現在の所全症例にわたって発生異常が未然にかつ完全に治癒され、健常な

発育が出来るように為るまでその効果を上げることができないことは確かである。今後、今まで以上の経験の積み重ねと共に、手術手技の改良など解消すべき問題が山積しているし、過去の症例の検討から胎児手術の臨床的意義を正しく評価していくよう努力する必要があるだろう。

米国では 1982 年から既にその主旨に沿った胎児手術の International Repository が実践されており、年一回 Fetal Medicine and Surgery Society (FMSS) の主催による会合がもたれ、胎児手術全症例の報告が行われている。その結果から症例の選択、要約についてある程度の結果が出つつあるので、その具体的な適応疾患について述べてみたい。

〔水頭症〕

水頭症 (Congenital Hydrocephalus : HC) は、日常診療における超音波検査により発見される機会の多い胎児異常の一つである。脳室の拡大、脳実質の菲薄化が特徴的所見である。ほとんどの症例において妊娠 20 週以前に病変は進行しており、妊娠 29 週以降頭蓋骨の骨化が進むにつれて、脳圧は亢進し脳実質の損傷は顕著になる。

HC をもつ動物胎仔に脳室ドレナージ (Hydrocephalic Antenatal Vent for Intrauterine Treatment : HAVIT) を行った研究成績では、神経発達面からみた生後の予後は著しく改善されており、ヒト胎児に於いても同様の効果が期待できるものと思われた。

しかしながら、発見される HC の病態は様々であり、HAVIT が有効でない疾患も多く、正確な胎児診断が要求されている。大脳鎌が見られず Cortical Mantle が認められない Hydroanencephaly, Holoprosencephaly の予後は全く不良のため適応症例から除外される。脳室拡大が進行しない Dandy-Walker 症候群も胎児手術の効果は薄い。

HC のなかには家系内発生が認められたり、X-連鎖の遺伝型式あるいは単一遺伝子によると思われる遺伝型式をとるものも見られる。胎児診断を進めるにあたって、詳細な家系調査を行うことは、確実な診断に結び付く情報を与えてくれることも稀ではない。また HC が発見されたら、NTD 合併のチェックのための羊水中 α -Feto-Protein (AFP) 値測定、あるいは染色体検査、母体血清によるウイルス、Toxoplasma の検査を進めておいた方がよい。これらの情報をもとに、HAVIT の適否を総合判定する。正しい HC の診断と病態の把握が、HAVIT による胎児予後を左右する。

International Repository の報告では、1985 年までに 41 例の HAVIT 実施例がみられる。そのうち、34 例 (83%) は出生しているが、正常 12 例、中等度知能障害 4 例、重度知能障害 18 例であった。7 例は胎児死亡例で、4 例は手術に関連した死亡例であり、3 例は他の異常の合併が死因であった。以上の臨床成績から見れば HAVIT の医療的価値は高

いものと見なしがたい。実施症例には、現在適応とは考えられていない Holoprosencephaly, Dandy-Walker 症候群も含まれていることが成績を悪くしている原因と考えられなくもないが、事実 1985 年の EMSS の会合では HAVIT の将来についてかなり悲観的な意見が大勢をしめた。

しかし、対象を中脳水道の閉塞例の単一奇形に限定すれば予期せぬ治療効果が得られた例も少なくない。UNC では、HAVIT の適応と要約を①脳室の拡大が顕著であること②左右脳室が対称であること③進行性であること④妊娠 30 週以内であること⑤他に奇形が認められないことと定めている。

〔閉塞性尿路系疾患〕

尿路系に通過障害があれば障害部より上位に尿の貯留をきたす。後部尿道弁では巨大膀胱、水腎症を、尿管・膀胱移行部通過障害であれば、巨大尿管、水腎症を、腎盂・尿管移行部通過障害では水腎症が発生する。

尿路通過障害の症例には性差がみられ、男児に優位に多い。膀胱頸部閉鎖不全が原因である停留睾丸、腹壁欠損、嚢胞腎あるいは水腎症、それに尿管水腫、巨大膀胱を伴う Prune Belly 症候群はその代表的な異常の一つであり、胎内シャントの適応と考えられている。その他の適応症には、腎盂・尿管移行部通過障害、尿道閉鎖、尿道弁膜形成、尿管・膀胱移行部通過障害、総排泄腔弁形成などが挙げられる。Eidelmar は、妊娠 20 週以内の通過障害から二次的に発症する腎異形成は不可逆性であり、又胎児尿が羊膜腔に排出されないことに起因する羊水過少は高度の肺低形成の原因となると述べている。ほとんどの適応疾患は両側性の水腎症を合併し、妊娠の早い時期から認められるので、早期腎盂・膀胱→羊膜腔シャントの装着が圧力減少に働き、その結果腎機能が保たれ、児の予後は著しく改善される。しかし一側性であっても巨大な水腎症のために上部消化管が圧排され、胎児嚥下障害による羊水過多、それに随伴する切迫早産、さらに横隔膜挙上による肺低形成が予測される場合は胎児手術を考えたほうがよい。

International Repository の集計には、73 例の尿路シャントの実施例をみる。73 例のうち、69 例は男子である。73 例中 11 例は、術後染色体異常、あるいは腎機能不全であることが判明し、人工早産あるいは人工中絶が行われた。その他の児死亡の内訳は、術後の胎児死亡が 2 例、多発奇形 1 例、肺低形成による新生児死亡 29 例であり Total Fetal Loss は計 43 例になる。生存例は 30 例 (41%) で、病変部位との関連性についてみると、下部尿道弁膜形成 21 例のうち 16 例 (76.5%)、それに Prune Belly 症候群、尿道閉鎖、尿膜管解放症を合併する尿道閉鎖の全症例 (計 8 例) が予後良好であり、これらの疾患は、見落と

すことなく積極的に胎児治療が試みられるべきものと思われる。

具体的には、UNC では①原則として両側性の閉鎖であること②高度の羊水過少が認められること③進行性の水腎症であること④妊娠 30 週以内であることを適応と考えている。

〔胎児外科が考慮されるその他の異常〕

胎児内の液体の貯留が二次的に肺低形成をきたすようであれば、子宮内シャントを留置した方が良い。多量の胸水、腹水は胎児肺を圧排する。胸水、腹水が貯留する胎児異常には、Nonimmune Hydrops, Chylothorax が知られている。又、ヒトでは時期尚早ではあるが、動物実験から横隔膜ヘルニア、心奇形、腹壁披裂、二分脊椎の胎仔手術の可能性が指摘されている。子宮切開して行われるが、将来ヒトでも完全に陣痛抑制ができるようになれば同様の手術は可能であり、ますます胎児手術の適応が多彩になり、急速に普及することも推察される。

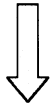
〔胎児奇形と遺伝相談〕

米国では、各州で胎児奇形マス・スクリーニングのための母体血清 AFP 値測定が行われている。実施の時期は、妊娠 15 週から妊娠 22 週であり、AFP 値は MOM (Multiple of Means) で表される。2.0 以上、0.5 以下の異常値を示した妊婦に対して超音波検査、羊水検査などの徹底的な胎児異常のチェックが進められる。AFP 高値群には、中枢神経管の異常、先天性ネフローゼ、腹壁披裂、ターナー症候群、メッケル症候群、ポッター症候群が見付かることがある。それに対して低値群には、胎児水腫とか、21-トリソミー、18-トリソミーなどの染色体異常が検出されることがある。異常値を示した妊婦には、遺伝相談医が以上の医学的事実に基づいて羊水診断、超音波診断の必要性とその意義を十分に理解させる。このような機会に胎児治療の適応となる異常が発見されることがあるが、異常の程度を知るための検索を進め産科医、新生児科医、神経外科医、小児外科医、泌尿器科医などの関連分野の医師、それに遺伝相談医が加わり妊婦にとって最善の医療は何かという点について討論を行う。その結論に基づいて胎児治療の必要性を含めた遺伝相談がなされている。

〔おわりに〕

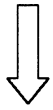
胎児治療の歴史は浅く、今後の進展を待つ所が多い。しかし胎児治療を倫理の面からどのように考えたらよいのか？ 胎児を一個人と考えることはできるのか？ 胎児はいつから人権を持つとみなされるのか？ 胎児治療によって治癒することが判っていても、もし

両親が手術を受けることを拒絶した場合胎児の生きる権利はどうなるのか？ まだ結論は出ていない。胎児の生命権は羊水診断で見えられた異常児について問題にされたことがあるが、胎児治療の発展は又新しい局面をこの問題になげかけるように思われる。欧米の動向を見守りながら、わが国に於いても今後真剣に討論を進め、胎児治療の将来を考えてゆく必要があるだろう。



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



〔はじめに〕

最近, 遺伝生化学, 遺伝子工学などの生命科学の進展にもとづく遺伝病の解明が進み, 遺伝病の病因を染色体レベルから, さらには遺伝子レベルで把握の事ができるようになってきている。一方, 産科領域における胎児診断法も飛躍的な進歩を遂げており, 染色体異常をはじめとして, 多種の先天性代謝異常症に対する羊水診断は, 遺伝相談に携わる人々にとっては今や常識になっているし, 更にここ数年, 妊娠初期に採取された絨毛組織による遺伝病のDNA診断さえ可能になっている。

加うるに, 超音波診断装置の相次ぐ改良によって, 精度の高い画像が得られることから, 妊娠中期から無脳症, 水頭症, 二分脊椎などの中枢神経系異常を始めとして, 十二指腸閉塞, 食道閉鎖などの消化管異常, 水腎症, 嚢胞腎, 巨大尿管 - 膀胱症などの尿路異常, さらに心内膜床欠損, 心室中隔欠損などの心疾患まで診断できるようになったことはよく知られている。