

III. 心身障害の胎児治療に関する研究

総 括

神保 利春*¹ 藤本征一郎*² 遠藤 力*³ 鈴森 薫*⁴
是澤 光彦*⁵ 片山 進*⁶ 荒木 勤*⁷ 千葉 喜英*⁸
小柳 孝司*⁹ 岡井 崇*¹⁰ 天野 完*¹¹

1. 研究の目的

新生児・未熟児管理の進歩により、我国の周産期死亡率は著しく改善されたが、周産期死亡や周産期罹病率に占める胎児異常の頻度は逆に増加する傾向にある。それだけに、胎児異常の発生が予測される妊娠及び胎児異常を合併する妊婦の管理が臨床で大きな問題となりつつある。一方急速に進歩している診断技術も、その臨床応用となると、胎児の疾患では症例が極めて多彩にわたる反面、各疾患頻度が逆に極めて低いという特徴をもつが故に、診断・治療の精度・効果など未だ不明の点も少なくない。胎児疾患の診断・治療に関する倫理的な問題、胎児医療が医療として認められていないという社会的問題なども加わって、我国における胎児疾患診断・治療は、発達障害児の早期ケアシステムを考える上で、転機に立たされているのではなかろうか。

本研究では、前年度の心身障害の胎児診断・治療に関する研究の研究成果をふまえ、心身障害の胎児診断・治療を医療として確立させるための基礎的資料を整える目的で、以下に述べる

リサーチ・クエスチョンを設定し研究を行った。
〔分担研究班において設定したリサーチ・クエスチョン〕

- (1) 胎児治療の適応はいかなる疾患及び病態か。
- (2) 胎児診断・胎児治療における倫理的問題はいかなるものか。

2. 研究方法, 結果, 成果, 考察

リサーチ・クエスチョン1に対しては、研究協力者を2つのグループにわけた。胎児診断・胎児治療の現状調査グループ(藤本征一郎, 遠藤 力, 鈴森 薫, 是澤光彦, 片山 進)と胎児治療のガイドライン作成グループ(荒木 勤, 千葉喜英, 小柳孝司, 岡井 崇, 天野 完)である。

リサーチ・クエスチョン2に対しては、他領域の意見をとり入れるためのオープンフォーラムを当初企画したが、胎児診断・胎児治療にかかわる基礎的資料及び当事者の意見をまとめることが先決と考え、分担研究者以下全員による討議を中心に研究を実施した。

結果及び考察は以下の通りにまとめられる。

*¹香川医科大学, *²北海道大学, *³福島県立医科大学, *⁴名古屋市立大学, *⁵神奈川こども医療センター, *⁶東邦大学, *⁷日本医科大学, *⁸国立循環器病センター, *⁹九州大学, *¹⁰東京大学, *¹¹北里大学

〔研究方法・結果・考察〕

1. 胎児診断・胎児治療の現況調査(藤本征一郎, 遠藤 力, 鈴木 薫, 是沢光彦, 片山 進)

1) 胎児診断のなかで画像による診断法(特に経腹的超音波診断)は無侵襲の診断法として広く利用されている。前年度までに実施した胎児異常の発生状況に関する全国調査(21機関, 2年間)では, 胎児形態異常699例中, 経腹エコーは531件で利用されていた。また, MRIが診断に有用であったとされた形態異常は, 水頭症, 全前脳胞症, 脳梁欠損, くも膜嚢胞等, 中枢神経疾患が28例中22例を占めたが, 超音波断層法との比較については今後更に症例を積み重ねる必要がある。

2) 一方, 羊水穿刺・臍帯穿刺・絨毛採取などによる胎児診断は, 検体採取そのものが胎児にたいする侵襲が大きい検査であるとともに, 検体処理および検査も極めて高度の技術を要する。比較的普及度の高い羊水検査と, 未だ発展途上に位置づけられる胎児採血, 絨毛検査について, 前年度と同様のアンケートにより全国の各大学産婦人科および本分担研究班に所属する施設を対象として調査を実施した(調査対象期間は1993年1月1日~12月31日)。

①調査施設数80施設のうち, 1994年2月14日までに回答の得られた59施設(前年度59施設, 以下括弧内は1992年成績)での出生前診断実施件数は4,113件(3,675件)であり, その内訳は羊水穿刺3,539件(3,087件), 臍帯穿刺461件(489件), 絨毛採取113件(99件)であった。分担研究所属機関はそのうち48.5%(51.1%)を占めていた。年間100件以上の診断が行われた施設は11機関(10)にすぎず, 高度先進医療的性格をもつものと推測された。羊水検査件数は全国の70%をカ

バーしているとする, 1993年にわが国で実施された羊水検査による出生前診断数は約5,000件で, この3年間, 変動はみられていない。

②出生前診断に用いられた検査方法は, 染色体分析3,729件(3,475件), 生化学的検査327件(183件), DNA診断118件(121件), 計4,174件(3,779件)であった。35才以上の高年妊娠に対する羊水穿刺による染色体異常スクリーニング検査は2,606件(2,072件)に行われていた。わが国における高年令出産は増加の傾向にあり, 全出生数の約8.5%を占めているが, 全国調査の結果から計算すると, 高年妊娠の約3.5%(3%)が羊水検査を受けているものと推測され, 年々増加の傾向にあることが判明した。

③胎児採血による染色体分析は508件中272件で行われていた。そのうち92例, 33.8%に異常が発見されている。胎児採血の対象となった疾患のなかには, 胎児治療の対象となる疾患も数多く存在する。従って胎児疾患の原因に染色体異常症の関与が高いことを考えると, 何らかの胎児異常が疑われた場合の染色体検査は必須項目であることが, 改めて確認された。胎児血の染色体検査は, 保険の適用外であるのみならず, 一般の臨床検査施設においても, 引き受けてもらえない検査のひとつである。胎児医療における今後の大きな問題と考えられた。

④絨毛採取による出生前診断は122件であったが, 約半数は本分担研究協力者 名古屋市大・鈴木らによって行われたものである。染色体分析, 生化学的分析, DNA診断が行われているが, 採取・検査とも高度の技術を要するため, 専門家の養成, ネットワーク, 検査費用の公的援助が特に求められる分野であると考えられた。

3) 日本産科婦人科学会周産期委員会胎児治療

に関する小委員会(小委員長 福島医大・佐藤 章教授)と協力し、胎児治療の現況と概数を把握するため第一次調査を実施した。日本産科婦人科学会周産期委員会に登録されている266施設にアンケートを送付、1988年から1992年における胎児治療の有無とその内容、胎児治療に関する意識の調査を行った。

①228施設から回答があり、回収率は85.7%、何らかの胎児治療を行っていたのは96施設(42%)であった。胎児治療の内容についてみると胎児胸腹水に対する穿刺吸引が68施設(29.8%)、胎児水腫や子宮内胎児発育異常に対する経母体、経羊水、胎児への直接薬剤投与26~28%、胎児仮死に対する代用羊水注入が56施設(24.6%)、胎児不整脈に対する治療48施設(21.1%)であった。治療の対象となった胎児疾患は、この他、胎児尿路閉鎖、胎児貧血、胎児SLE、水頭症、胎児卵巣嚢腫などである。

②頻度は少ないが極めて高度の技術と管理能力が必要とされる胎児治療として、双胎胎児1児死亡に対して死亡児を摘出した施設が4施設、双胎間輸血に対する吻合血管の血行遮断が3施設、仙尾部奇型腫に対する胎児手術2施設、CCAMに対する胎児手術が1施設で行われていた。海外で行われている横隔膜ヘルニアに対する胎児手術や、免疫不全、遺伝性疾患に対する胎児幹細胞移植手術はわが国では未だ行われていないことも確認された。

③胎児治療に関する意識調査によると、「適応のある症例があれば、現在の施設で行う」と回答したのは119施設(52.2%)と半数を越え、「現在は行えないが、施設の充実を待って行いたいと思っている」77施設(33.8%)で、胎児治療に対する関心の大きさを物語っている。一方、学

会の胎児治療に関するガイドライン、社会のコンセンサスが必要という施設も約1/3にのぼったことは、本研究班の役割の重要性を示唆するものといえる。

4) 香川医科大学では開院以来、紹介及び母体搬送に重点をおいた周産期医療を行い成果をあげてきた。これまでの胎児診断・胎児治療に関する成績から、対象となる胎児疾患によっては、産科・小児科・小児外科を完備した周産期医療センターが、胎児診断・胎児治療の担い手として、ますます重要であり、その方向での体制作りが必要であるとの見解が示された。

5) 絨毛診断件数ではわが国における実施件数の約半分を占める名古屋市大・鈴木 薫氏から、絨毛診断の意義とその実際、現状と問題点が示され、システム化の重要性が指摘された。また、東邦大学・片山 進氏からは筋ジスの出生前DNA診断に関する興味ある症例をもとに、検査側からのネットワーク作りの重要性が指摘された。

2. 胎児治療のガイドライン作成(荒木 勤, 千葉喜英, 小柳孝司, 岡井 崇, 天野 完)

胎児診断・胎児治療を胎児医療として、ひいては周産期医療の一部として社会的に認めてもらうためには、胎児診断・胎児治療とはどういうものなのかを医学的にはっきりさせるとともに、その目的・適応・要約・精度・効果(患者・家族・社会に対する)をはっきり示さねばならない。

本研究グループでは、胎児治療の目的・条件・内容と対象疾患について荒木私案の提示をもとめ、全員による討論を実施する一方で、主要な疾患別の胎児治療ガイドライン案の作成を試み

た。

1) 胎児治療とはいかなるものなのか

①目的：新生児管理を円滑に行うことが可能となるまで、子宮内にいる胎児に対して種々の手段により治療を加え、胎児の状況を改善・管理する。

②条件(要約)：(イ)生存不可能な重症奇形が存在しないこと、(ロ)妊娠34週未満を対象、(ハ)十分なinformed consentが必要な3点について討論したが意見の一致をみなかった。

③治療方法と対象疾患・病態：母体環境の改善と治療、経母体的薬物療法、直接胎児治療、経羊水胎児治療、胎児の外科的治療等について討論されたが、どこまでを胎児治療の範囲とするかについては今後更に検討する必要がある。

2) 疾患別胎児治療の有効性の検討

①中枢神経系疾患の管理と予後：脳室—羊水腔シャント術、脳室穿刺など胎児手術のさきがけとなったこれらの手技の有効性が論議された。世界的にはその有効性を疑問視する意見も多く、予後を決めるのは原疾患の種類と重症度であり、診断の精度向上が先決であるとする見解では一致した。

②cystic hygromaの胎児治療：嚢胞内プレオマイシン投与の効果は未定であり、背景となる疾患の鑑別、単房性か多房性等、有効とされた側の背景を整理する必要がある。

③非免疫性胎児水腫：現在まで胸水貯留・肺低形成に対する有効な手段はない。心嚢液貯留・心不全例も同様である。特発性で30週未満であり、胸水貯留がなく、低蛋白血症を示す例では、アルブミン・濃厚赤血球の胎児腹腔内投与の効果が認められた。

④閉塞性尿路疾患：尿生成はあるが、羊水腔へ

の排泄が阻害されている症例が手術の適応となる。妊娠16～20週以前ではシャント術が有効である。妊娠20～30週では、胎児手術(open surgical therapy)の適応が考えられる。妊娠32週以後は新生児治療を優先する。

⑤横隔膜ヘルニア：管理指針(案)として、スクリーニングすべき時期(妊娠20週および30週)、診断根拠となるべき所見(超音波検査による胸腔内の腹腔内臓器の存在、縦隔偏位と右胸心)、重症度の評価方法、妊娠中の管理処置(但し、子宮内胎児手術は今後評価の対象とする)、分娩時期と分娩様式が検討された。小児科・小児外科・麻酔科等とのチーム診療の重要性と重症例におけるperinatal stabilizationの必要性では意見の一致をみた。

3. 胎児診断・胎児治療における倫理的諸問題(神保利春他)

胎児診断・胎児治療は、基本的には、両親の健康な子供を得たいという生殖行動の目的と胎児自身の健康を守るという目的のために認められる医療の一つである。しかしながら、その診断と治療は何らかの形で母体を介して実施されること、また、胎児疾患においては、出生後の医療と異なり、明白な臨床症状や症候を欠くことなどの特徴がある。通常の医療においては、医師と患者との関係において、患者の最良の利益が尊重され、かつ説明と同意、患者の自己決定権、患者以外の人に対する守秘義務等が、医の倫理として要求され、それに沿う限り、医療行為は正当なものとして認められる。胎児医療においては、この医師と患者との関係の中に、母と胎児との関係maternal-fetal relationshipが入り込む。

妊婦は自己の胎児の安全に関して基本的義務を負う一方、母性としても、自分の子の安全のためなら身体的・精神的代価をいとわないという面を持ち合わせているため、意思決定decision makingの際には、妊婦は胎児の代理人とみなされる。

しかしながら、胎児医療においては、妊婦の蒙る負担(胎児診断・胎児治療行為および胎児の出生後の養育)と胎児治療の効果とのアンバランス、妊婦の利益と胎児の利益の相反が生ずる場合が決して少なくはなく、ここに患者としての胎児の利益が守られない場合が生じうる。このことにまつわる倫理的な問題は、胎児医療を行う医師側が解決すべき問題ではなく、本来、社会的な合意がなされるべき問題と考えられる。

社会的合意を得るプロセスの中で、医師側は、胎児診断・胎児治療に関して、目的・適応・要約・方法・安全性・精度・効果(予後)をはっきりさせねばならない。

1) 胎児診断

①胎児診断の目的は、早期診断—出生予防、早期診断—胎児治療、早期診断—出生後治療、早期診断—不安なき出産の4つに分けられる。

・早期診断—出生予防は、健康な子供を得る親の権利を保障するとともに、そのまま生まれた場合の、母体・家族・社会の負担を軽減する反面、胎児の生きる権利、社会における弱者救済の機会を奪うというデメリットを負う。

・早期診断—胎児治療は、胎児の異常がもたらす胎児自身の負荷の軽減、家族や社会の負担の軽減に資する反面、妊婦の負担が増大する可能性がある。

・早期診断—出生後治療は、特に問題はないが、時に親の拒否にあうことがある。

・早期診断—不安なき出産は、本来の妊婦管理にかなうものである。

これらの目的に沿わない胎児診断は行われるべきではない(遺伝素因診断、男女の生み分け等)。診断の目的により、適応とする疾患はしぼられる。但し、この対象疾患は技術開発と効果により大きく変わる可能性がある。主な適応は、その時代に沿って整理しておく必要がある。

②方法、安全性、精度については、絨毛採取検査、羊水検査、胎児採血のそれぞれにつき詳細に検討された(詳細は報告書参照)。

2) 胎児治療に伴う倫理的問題として、①母体を介して行う医療行為であるため、母体への侵襲リスクと治療効果の解離がありうる、②胎児のpersonhoodの認知が不十分、とくに医師側の認識と患者側の認識のずれ、胎児の権利と親の拒否の問題、③胎児治療がはじまったばかりで、未だ実験治療的側面を有する、④効果判定の方法が不明。これらの問題点については更に総合討論が必要と考えられた。

〔研究結果の活用方法〕

胎児診断・胎児治療は胎児医療“Fetus as a patient”の骨格部分である。臓器移植の場合と同様、先進諸国に比し、わが国では倫理的問題と絡んで、立ち遅れの目立つ分野である。過去5年間にわたる胎児診断に関する調査結果は、わが国の現況をとらえる上で第一級のデータとなった。胎児治療に関する全国的な調査ははじまったばかりであるが、わが国の現状を知るうえで貴重なデータであり、また、胎児医療に関する医師側の意識調査結果も、今後の進むべき道を考える上で大いに役立つものとする。特に今後、周産期医療システムやセンター設置の

際には、胎児医療の推進を考慮に入れる必要があると考える。

〔今後の課題〕

胎児診断・治療は未だ行政の対象となっていない医療である。少産少死化の時代における胎児医療へのニーズがますます高まる中で、未だ

発展途上のこの分野を支援し、技術開発とそれに伴う諸問題を解決するためには、適切なガイドラインの設定が不可欠である。そのためにも、ひきつづき調査・研究および検討を重ねる必要があることは当然といえる。本研究班で得られる資料は、わが国では唯一の貴重なものであり、研究の続行が望まれる。

(付) 平成5年度 分担研究会議の概要

第1回班会議 日時：平成5年9月1日(水)14時～16時30分

場所：品川区立総合区民会館きゅりあん 6 F 中会議室

議 題：1. 本年度研究の進め方及びこれまでの問題点の討議

出席者：神保利春(香川医科大学), 柳原敏宏(香川医科大学), 荒木 勤(日本医科大学), 鈴木俊治(日本医科大学), 藤本征一郎(北海道大学), 奥山和彦(北海道大学), 千葉喜英(国立循環器病センター), 小林秀樹(国立循環器病センター), 遠藤 力(福島県立医大), 土屋 信(福島県立医大), 小柳孝司(九州大学), 高島 健(九州大学), 鈴森 薫(名古屋市立大学), 岡井 崇(東京大学), 是沢光彦(神奈川こども医療センター), 天野 完(北里大学), 西島正博(北里大学), 片山 進(東邦大学)

議事内容：

- 藤本, 遠藤先生 胎児診断・治療の現況調査, 倫理的側面について日産婦小委員会の調査を中心にまとめる
- 鈴森先生 絨毛診断の現況調査—誤診率とそれを理解した上でのガイドライン作成
- 是沢先生 国際的データ取捨と日米の違い
- 片山先生 羊水検査の現況調査—誤診率とそれを理解した上でのガイドライン作成
- 岡井先生 胎児治療全体の問題を整理する—横隔膜ヘルニアのガイドライン作成
- 荒木先生 双胎(多胎)の一児死亡の胎児治療ガイドライン作成
- 藤本先生 中枢神経系の胎児治療のガイドライン作成—水野班の個票のフォローアップと自験症例のフォローアップを中心として行う
- 小柳先生 胎児水腫の個票のデータを含めて胎児治療ガイドラインを作る
- 千葉先生 胎児心疾患のガイドライン作成—胎児採血について(臨床的)
- 天野先生 腹部異常, 消化管奇形の個票の整理と自験例から—ガイドライン作成

第2回班会議 日時：平成5年11月25日(木)11時～16時

場所：品川区立総合区民会館きゅりあん 5 F 第3講習室

- | | | |
|--|--------------|--------------|
| 議 題：1. 妊娠初期絨毛診断の現状と問題点 | 名古屋市立大学 | 鈴森 薫 |
| 2. 羊水検査と倫理的諸問題 | 東邦大学 | 片山 進 |
| 3. IUGR・Fital distress に対する胎児採血の risk and benefits | 国立循環器病センター | 千葉 喜英 |
| 4. 胎児診断・治療に関する日米の違い | 神奈川こども医療センター | 是沢 光彦 |
| 5. 胎児診断・治療と倫理的諸問題 | 東京大学 | 岡井 崇 |
| 6. 中枢神経系疾患の管理と予後 | 北海道大学 | 奥山 和彦, 藤本征一郎 |
| 7. 水頭症の予後と出生前診断 | 神奈川こども医療センター | 根本 明彦 |
| 8. 中枢神経系疾患の管理と予後 | 香川医科大学 | 柳原 敏宏, 神保 利春 |
| 9. Cystic hygroma の胎児治療 | 北里大学 | 天野 完 |

10. 羊水過少に対する積極的経母体アプローチの一例

日本医科大学 米山 剛一, 荒木 勤

11. 当センターにおける胎児水腫の胎内治療に関するreview

九州大学 佐藤 昌司, 小柳 孝司

出席者：神保利春(香川医科大学), 柳原敏宏(香川医科大学), 荒木 勤(日本医科大学), 米山剛一(日本医科大学), 藤本征一郎(北海道大学), 奥山和彦(北海道大学), 花谷 馨(北海道大学), 千葉喜英(国立循環器病センター), 小林秀樹(国立循環器病センター), 小柳孝司(九州大学), 佐藤昌司(九州大学), 遠藤 力(福島県立医科大学), 土屋 信(福島県立医科大学), 岡井 崇(東京大学), 坂井昌人(東京大学), 町田芳哉(東京大学), 鈴木 薫(名古屋市立大学), 岡田節男(名古屋市立大学), 是沢光彦(神奈川こども医療センター), 根本明彦(神奈川こども医療センター), 天野 完(北里大学), 片山 進(東邦大学), 城下佳子(東邦大学)

議事内容：上記の議題に関して各分担者が発表を行い、意見の交換ならびに討論を行った。

第3回班会議 日時：平成6年2月5日(土)11時～17時

場所：品川区立総合区民会館きゅりあん5F第3講習室

議 題：

◎胎児診断・治療の現状調査

1. 出生前診断の全国調査の集計結果 北海道大学 奥山 和彦, 藤本征一郎
2. 胎児治療に関する全国調査 福島県立医科大学 遠藤 力
3. 絨毛診断の意義とその実際 名古屋市立大学 鈴木 薫
4. 筋ジスの出生前DNA診断—興味ある症例— 東邦大学 片山 進
5. 当科における出生前診断の統計的分析 香川医科大学 柳原 敏宏, 神保 利春
6. 胎児診断・治療の動向 神奈川こども医療センター 是沢 光彦

◎胎児治療のガイドライン作成

7. 横隔膜ヘルニアの管理指針 東京大学 岡井 崇
8. 胎児腹部疾患の周産期管理 北里大学 天野 完
9. 非免疫性胎児水腫の治療成績からみた胎児治療適応と限界に関する検討 九州大学 佐藤 昌司, 小柳 孝司
10. 胎児治療適応疾患の検討 国立循環器病センター 千葉 喜英
11. 胎児治療の適応と要約 日本医科大学 進 純郎, 荒木 勤

出席者：神保利春(香川医科大学), 柳原敏宏(香川医科大学), 荒木 勤(日本医科大学), 進 純郎(日本医科大学), 藤本征一郎(北海道大学), 千葉喜英(国立循環器病センター), 小林秀樹(国立循環器病センター), 遠藤 力(福島県立医大), 土屋 信(福島県立医大), 小柳孝司(九州大学), 佐藤昌司(九州大学), 鈴木 薫(名古屋市立大学), 岡田節男(名古屋市立大学), 岡井 崇(東京大学), 菊池昭彦(東京大学), 梁 榮治(東京大学), 是沢光彦(神奈川こども医療センター), 根本明彦(神奈川こども医療センター), 馬場一憲(東京大学), 片山 進(東邦大学), 天野 完(北里大学), 前田宗徳(北里大学)

議事内容：上記の議題に関して各分担者が発表を行い、リサーチクエッションをふまえたうえで、胎児診断・治療の現状ならびに胎児治療のガイドライン作成の討論を行った。



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



1. 研究の目的

新生児・未熟児管理の進歩により,我国の周産期死亡率は著しく改善されたが,周産期死亡や周産期罹病率に占める胎児異常の頻度は逆に増加する傾向にある。それだけに,胎児異常の発生が予測される妊娠及び胎児異常を合併する妊婦の管理が臨床上大きな問題となりつつある。一方急速に進歩している診断技術も,その臨床応用となると,胎児の疾患では症例が極めて多彩にわたる反面,各疾患頻度が逆に極めて低いという特徴をもつが故に,診断・治療の精度・効果など未だ不明の点も少なくない。胎児疾患の診断・治療に関する倫理的な問題,胎児医療が医療として認められていないという社会的問題なども加わって,我国における胎児疾患診断・治療は,発達障害児の早期ケアシステムを考える上で,転機に立たされているのではなかろうか。

本研究では,前年度の心身障害の胎児診断・治療に関する研究の研究成果をふまえ,心身障害の胎児診断・治療を医療として確立させるための基礎的資料を整える目的で,以下に述べるリサーチ・クエスチョンを設定し研究を行った。

〔分担研究班において設定したリサーチ・クエスチョン〕

- (1)胎児治療の適応はいかなる疾患及び病態か。
- (2)胎児診断・胎児治療における倫理的問題はいかなるものか。