

1-1. 心身障害の胎児期における診断に関する研究

1993年度出生前診断現況調査

藤本征一郎*1 鈴木 薫*2 是澤 光彦*3
片山 進*4

胎児には、配偶子の形成から分娩に至るまでの過程で、様々な発生異常が生じる可能性がある。妊娠期間は胎児にとって一個の個体にまで発達する重要な期間で、その間に発生した形態異常や先天性代謝異常・内分泌異常などは、胎児・新生児の発育・発達に多大な影響を及ぼすと考えられる。胎児異常の中には染色体異常、遺伝性疾患など原因が明らかな場合もあるが、むしろ多因子遺伝や原因の特定が困難な異常による発育・発達障害が多く、それらの診断は周産期医学の重要な課題の一つである。したがって、産婦人科学的観点からみると、発達障害児の出生の予防には、妊娠以前の母体の管理や遺伝相談に加えて、妊娠期間中に発生する胎児の異常・妊娠の異常をいかに早期に発見し治療の対象とするかが重要である。

胎児出生前診断は、超音波断層法、CTスキャン、MRI-CTなどによる形態学的な画像診断と羊水穿刺、臍帯穿刺、絨毛採取などから得られる胎児情報に基づく臨床検査的診断に大別される。臨床場では両者の併用により出生前診断が行われているが、臨床検査的診断は必ずしもすべての医療機関で実施されているわけではなく、その実態を把握することは今後の出生前診

断の在り方を探るうえで重要であり、また周産期医療の向上にもつながるものと思われる。

昨年度我々の分担研究班では、全国の各大学産婦人科学教室ならびに当分担研究班に所属する施設を対象として、胎児出生前診断の件数ならびに適応となった疾患についてアンケート調査を行い報告した。今年度も同様の調査を行い、胎児出生前診断の現況について検討したので報告する。

〔胎児出生前診断に関する実態調査〕

全国の各大学産婦人科学教室および本分担研究班に所属する施設に添付のアンケート用紙を配布し、1993年1月1日から12月31日までの1年間に実施された胎児出生前診断の件数ならびに適応となった疾患について回答を依頼した。総数80施設のうち、1994年2月14日までに59施設(73.8%)から回答が得られた。

調査結果

1. 出生前診断の実施件数

表1は、胎児出生前診断の年間実施件数をもとに施設数の分布をみたものである。括弧内には、本分担研究班に所属している施設の数を示した。昨年度の調査では出生前診断の件数が年

*1北海道大学産婦人科, *2名古屋市立大学産婦人科, *3神奈川県立こども医療センター,
*4東邦大学産婦人科

表1 年間出生前診断件数

出生前診断数	施設数	出生前診断数	施設数
0~10	24(1)	201~300	2
11~50	18	301~400	2(1)
51~100	6(2)	401~500	0
101~150	3(1)	501~600	1(1)
151~200	2(1)	601~700	1(1)

()内は本分担研究班所属施設数
(59大学産婦人科, 1993年)

間500件を超える施設がなかったのに対し、今回の調査では、2施設で537件と624件の実施をみた。年間100件以上の診断が行われている施設は18.6%(11/59)で昨年度の16.9%(10/59)と比べて変わらず、また出生前診断のほとんどを関連病院に依頼するなどの理由で少数例のみの実施に留まっている施設数にも変化は認められなかった。

表2は出生前診断の件数を検体採取法別に示したものである。羊水穿刺3,539件、臍帯穿刺461件、絨毛採取113件で、総数4,113件であった。括弧内に見られるように、本分担研究班内で行

われた出生前診断の件数は全体の48.5%を占めていた。

今回の調査は昨年度と同様に、大学の産婦人科学教室を中心とした公的な教育・研究機関に限定した調査であった。したがって、1993年のわが国における出生前診断件数を把握するためには、調査の対象外とした公的・私的病院や民間臨床検査機関で行われている出生前診断の件数を考慮する必要がある。この観点から検討してみると、1993年には6,000件程度の胎児出生前診断が実施されていたと推測され、本報告では昨年度と同様、全体のおよそ70%を網羅しているものと考えられた。

2. 出生前診断における検査方法

出生前診断における検査方法は、表3のごとく染色体分析、生化学的検査、DNA診断に分類される。症例の重複はあるが、実施された検査の総数は4,174件と昨年度より約400件増加していた。DNA診断のなかでPCR (Polymerase

表2 出生前診断実施件数

1. 羊水穿刺	3,539 (1,685 ; 47.6%)
a. スクリーニング目的	3,227 (1,583 ; 49.1%)
b. 異常診断目的	312 (102 ; 32.7%)
2. 臍帯穿刺	461 (231 ; 50.1%)
3. 絨毛採取	113 (77 ; 68.1%)
計	4,113 (1,993 ; 48.5%)

()内は本分担研究班における件数および全体に対する%を示す
(59大学産婦人科, 1993年1月1日~1993年12月31日)

表3 出生前診断における検査方法

検査方法	検体採取法			計
	羊水穿刺	臍帯穿刺	絨毛採取	
染色体分析	3,402	272	55	3,729
生化学的検査	118	195	14	327
D N A 診断	19	23	34	76
D N A 診断 (PCR, FISH)	5	18	19	42
計	3,544	508	122	4,174

(59大学産婦人科, 1993年1月1日~1993年12月31日)

Chain Reaction)法を昨年度と同様に別項として掲げたが、PCR法は、様々な応用手法が開発され、その迅速性から遺伝性疾患・感染性疾患の診断ではもはや中心的な方法となっている。

全体像をみてみると、検査方法の中では染色体分析の比率が高く、検査総件数の89.3% (3,729/4,174, 表2)を占めていた。これは、外来において行われているスクリーニング的な羊水穿刺を含んでいるからで、高年妊娠を適応に染色体分析を目的とする症例は3,227例中3,137例(97.2%, 表2, 表11)に及び、特定の異常の診断を目的とした染色体分析は592例にすぎなかった。生化学的な検査は、7.8%(327/4,174)と昨年度の4.8%に比べると全体に占める比率が増加していた。DNA検査は1.8%であり全体に対する比率は昨年と同様であった。

胎児に何らかの異常が認められた症例に限って見てみると、表2に示したように羊水穿刺による検体採取が312件、臍帯穿刺が461件と臍帯穿刺の比率が高くなっていった。検査方法では、やはり染色体分析が中心とはなっているが生化学的分析の比率が高くなり、それぞれ64.0%, 32.9%であった。妊娠経過や超音波検査により胎児異常が疑われるような症例では、比較的に妊娠週数が進んでいること、検査の迅速性が求められること、直接的な胎児の情報が必要なことなどが要因となって、臍帯穿刺による検体採取・血液ガスなどの生化学的分析が多く選択されていたと考えられる。

3. 出生前診断の適応疾患

表4はスクリーニング的に行われている羊水穿刺の適応をまとめたものであるが、高年妊娠による適応が昨年度にくらべて一段と増加し、80.1%を占めていた。この背景には、近年指摘

表4 スクリーニングを目的とした羊水穿刺の適応

高年妊娠(35歳～)	2,606 (80.1%)
前回染色体異常児	225 (6.9%)
前回異常児	57 (1.7%)
転座保因者	30 (0.9%)
家系内染色体異常	28 (0.9%)
遺伝性疾患保因者	27 (0.9%)
母体AFP低値	2 (0.1%)
不安・その他	277 (8.5%)
計	3,252 (100%)

(59大学産婦人科, 1993年)

されている高年妊婦の増加や雑誌などを通しての羊水検査に対する理解の普及があるものと考えられる。高年妊娠が適応となった羊水穿刺の増加は約600件で今年度の総実施件数の増加分である400件を超える数字となっていた。したがって、スクリーニング的に行われている羊水穿刺の中では、およそ600件が特定の染色体異常や先天性代謝異常症の診断を目的に行われた穿刺であった。出生前診断の適応となった症例全体をみてみると、高年妊娠の増加と臍帯穿刺の件数の減少(表11)から、昨年度に比べて異常の診断を目的とする件数は減少していたのが現状である。

表5～表10は、検体採取法別に、出生前診断の対象となった疾患名と症例数を示したものである。

スクリーニング的な羊水穿刺からは表5, 表6に掲げた遺伝性疾患と風疹の診断がなされていた。感染症である風疹の診断を除くと、Duchenne型筋ジストロフィーの8症例以外は散発的に診断されていたに過ぎなかった。胎児に異常が認められた場合の羊水穿刺からは、表7に示した疾患が診断の対象とされ、遺伝性疾患は生化学的に診断されたメチルマロン酸血症, 21水酸化酵素欠損症の2例のみであった。他の

表5 羊水の生化学的分析

疾患名	症例数
ムコ多糖蓄積症	1
Hunter 症候群	1
Hurler 病	1
プロピオン酸血症	1
異染性ロイコジストロフィー症	1
Adrenoleukodystrophy	1
Adenosine deaminase 欠損症	1
先天性代謝異常の既往	4

(59大学産婦人科, 1993年)

表6 羊水DNA診断

疾患名	症例数
Duchenne 型筋ジストロフィー	8
風疹感染	4
血友病A	2
Becker 型筋ジストロフィー	1

(59大学産婦人科, 1993年)

症例では、サイトメガロウイルス(CMV)感染症を含めて、画像診断による胎児異常の補助診断として染色体分析や生化学的検査が行われていた。

臍帯穿刺による染色体分析の対象となったのは、遺伝性球状赤血球症を除いて、遺伝形式の不明な胎児異常や染色体異常との関連が指摘さ

れている奇形であった。生化学的分析では、子宮内胎児発育遅延(IUGR)における胎児仮死の診断を目的に行われた血液ガス分析の比率が大きくなり、胎児水腫・胎児胸水・腹水などの低蛋白血症の検査がそれに続いていた。胎児の貧血検査・ITP合併妊娠における血小板数検査も生化学的分析の項目に含めたので、臍帯穿刺による検査は、臍帯血により確定診断が可能なウィルス感染症以外、胎児の状態を把握することに主眼がおかれ、治療方針の決定や治療効果の判定および分娩時期の決定に用いられていた。双胎に関係する discordant twin, 双胎間輸血症候群, 双胎一児死亡による適応が11例となっていたが、これは多胎妊娠が比較的異常を呈しやすいことをものがたっており、その妊娠経過には特に注意を要することを示している。DNA診断はウィルス感染症が中心で、遺伝性疾患としては血友病Aの診断が行われていたのみであった。

絨毛採取による出生前診断において染色体検査の適応は、染色体異常児出産の既往、高年妊

表7 胎児異常による羊水穿刺症例

染色体分析		小頭症	2
胎児水腫	41	食道閉鎖	2
羊水過多	32	消化管閉塞	2
胎児奇形	30	腹壁破裂	2
IUGR	26	多嚢腎	2
水頭症	20	胎児水腎症	2
Cystic Hygroma	14	臍帯ヘルニア	1
脳奇形	10	全前脳胞症	1
羊水過少	9	無心体	1
胎児心疾患	8	双胎間輸血症候群	1
胎児尿路異常	6	生化学的分析	
横隔膜ヘルニア	5	羊水過多	3
胎児腹水	5	脳瘤・髄膜瘤	2
胎児胸水	4	メチルマロン酸血症	1
頭蓋内嚢胞	3	21水酸化酵素欠損症	1
致死性四肢短縮症	3	DNA診断	
頸部腫瘍	3	CMV感染	3

表8 臍帯穿刺による染色体分析症例

IUGR	73	横隔膜ヘルニア	4
多発奇形	35	臍帯ヘルニア	4
胎児水腫	28	致死性四肢短縮症	3
心奇形	19	全前脳胞症	3
水頭症	16	腹壁破裂	3
羊水過多	15	小頭症	2
腎尿路系疾患	13	十二指腸閉塞	2
Potter 症候群	12	頸部嚢胞	1
脳奇形	10	単一臍帯動脈	1
消化管閉塞	10	多嚢腎	1
Cystic Hygroma	6	羊膜索症候群	1
双胎	6	遺伝性球状赤血球症	1
胎児腹水・胸水	5	トキソプラズマ感染	1
羊水過少	5	高齢	2

表9 臍帯穿刺による出生前診断症例

生化学的分析		致死性四肢短縮症	3
IUGR	71	多嚢胞腎	3
ITP	28	双胎一児死亡	3
胎児水腫	19	CMV感染	3
羊水過多	8	無心体	1
羊水過少	8	DNA診断	
風疹感染	8	風疹感染症	8
Discordant twin	5	パルボウイルス感染症	3
胎児胸腹水	4	血友病A	2
双胎間輸血症候群	3	CMV感染症	1
Rh 不適合妊娠	3	带状疱疹感染症	1

表10 絨毛採取による出生前診断症例

染色体分析		DNA診断	
前回染色体異常児	29	筋ジストロフィー(DMD)	9
高年妊娠	14	風疹	8
転座保因者	9	21水酸化酵素欠損症	7
21水酸化酵素欠損症	5	血友病A	7
生化学的分析		OTC欠損症	3
風疹感染	6	筋緊張性ジストロフィー	2
先天性代謝異常の既往	3	Osteogenesis imperfecta	2
Hunter 症候群	1	フェニルケトン尿症	1
I-cell 病	1	血友病B	1
Tay-Sachs 病	1		
乳酸代謝異常症	1		

娠，転座保因者が52例と91.2%を占めており，遺伝性疾患は21水酸化酵素欠損症の性別判定の5例のみであった。しかし，生化学的分析・DNA診断では，風疹を除いて，いずれにおい

ても表にしめした如く遺伝性疾患が対象となっていた。

羊水穿刺，臍帯穿刺，絨毛採取の全体としては，延べの検査件数ではあるが，遺伝性疾患75

表11 出生前診断法別の胎児異常診断数

	羊水穿刺1		羊水穿刺2		臍帯穿刺		絨毛採取	
	症例数	異常例数	症例数	異常例数	症例数	異常例数	症例数	異常例数
染色体分析	3,137	111	262	36	272	92	55	5
生化学的検査	39	6	79	7	195	57	14	4
DNA診断	16	1	3	2	23	5	34	6
DNA診断 (PCR)	3	0	2	2	18	2	19	3

(59大学産婦人科, 1993年1月1日~1993年12月31日)

件, 感染症41件であった。

4. 出生前診断における異常の診断について

表11は検体採取法別・検査方法別の異常診断数を示したものである。

胎児の染色体異常は, 妊娠15~16週に行われるスクリーニング(羊水穿刺1)からは3.5%(111/3,137), 胎児異常を伴う場合(羊水穿刺2)では13.7%(36/262)であった。胎児異常を認める場合には, 染色体異常の頻度は4倍程度に上昇し, やはり染色体分析が必須の検査項目であることがうかがわれた。妊娠20週以降には臍帯穿刺が可能となるが, 今回の調査では33.8%(92/272)と高率の染色体異常が観察された。絨毛採取による染色体分析では9.1%(5/55)の異常を認めたが, 前回染色体異常児分娩の既往・高年妊娠・転座保因者を対象としていたことから, スクリーニング目的の染色体分析より高率の異常が発見されたのは当然の結果であった。

生化学的検査による異常の診断は, スクリーニング目的の羊水穿刺の場合15.3%(6/39), 胎児異常が認められる症例では8.9%(7/79), 臍帯穿刺では29.2%(57/195), 絨毛採取では28.6%(4/14)であった。臍帯穿刺による生化学的な検査で異常と判断された症例の頻度が高かったが, これは血液ガス分析, ITP合併妊娠の胎児血小板数の計測, 胎児水腫における貧血・低蛋白血症の診断などが検査の主体となっていたか

らで, 対象となった胎児もすでに何らかの異常を呈しているか母体合併症の影響を受けている状態にあったからである。すなわち, 放置すれば胎児仮死・子宮内胎児死亡をはじめ新生児にも重篤な疾病の生じる可能性が高く, 産科学的に的確な対応が要求される症例が対象であった。したがって, 臍帯穿刺による検査は緊急性が高く, 検査項目も妊娠継続の可否を判断する項目に重点が置かれ, 羊水穿刺や絨毛採取による検査とは本質的に意味合いの異なる検査となっていた。絨毛採取では, 遺伝性疾患の保因者を対象としている関係から, 異常の診断率は高率であった。

DNA診断では, 妊娠早期の羊水穿刺から6.3%(1/16), 胎児異常が疑われた羊水穿刺から66.7%(2/3), 臍帯穿刺から21.7%(5/23), 絨毛採取から17.6%(6/34)の異常が診断されていた。

5. 検体採取後の異常

表12に今回観察された検体採取後の異常をまとめた。羊水穿刺では穿刺後の破水が3例あり, 1例は自然に破水部位が修復され妊娠継続が可

表12 出生前診断施行後の異常

1. 羊水穿刺 (n=3,266)	流産	2
2. 臍帯穿刺 (n=449)	緊急帝王切開	10
	子宮内胎児死亡	1
3. 絨毛採取 (n=108)	流産	1

(59大学産婦人科, 1993年)

能であったが、2例は流産におわった。子宮内感染症・子宮内胎児死亡は認められなかった。

臍帯穿刺では、検体採取後の胎児徐脈のために緊急帝王切開術が449例中10例(2.2%)に施行されていた。これらのほとんどは、胎児仮死の診断を目的に臍帯穿刺が施行された症例であり、胎児の予備能力が非常に低下した状態における穿刺であったと考えられる。臍帯穿刺の適応は幅広く、ITP合併妊娠や胎児貧血などでは胎内治療の効果判定のために繰返し穿刺が行われることが多いにも拘わらず、徐脈を認めても一過性であり緊急帝王切開術を必要とするような症例は少ない。臍帯穿刺後の子宮内胎児死亡が1例に認められたが、穿刺後2週間を経ての死亡であり、穿刺直後の臍帯からの出血や胎児徐脈は認められておらず、因果関係は不明である。

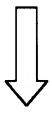
絨毛採取においては、流産が108例中1例(0.9%)に認められたのみであった。絨毛採取の実施される9～11週の自然流産率はいまだ高く数%程度であるから、絨毛採取の手技による流産はあったとしても非常に頻度が低いと考えられる。また、絨毛採取による胎児の四肢の欠損など、胎児・新生児の異常は認められなかった。

今回の調査の範囲では、分娩後の児には、それぞれの検体採取手技によると思われる胎児損傷や異常は認めなかった。また、流産や子宮内胎児死亡の頻度においても、自然に発生するそれらの頻度以下であり、検体採取法の安全性に関してはほぼ確認されたと思われる。

6. 出生前診断の体制について

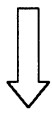
過去2年間にわたり、わが国で行われている胎児出生前診断の状況を調査した。出生前診断の適応をみてみると、高年妊娠を対象に行われている羊水穿刺による染色体検査が最も多く、2,606件と全体の62.4%を占めていた。この高年妊娠ならびに不安・その他による277件の羊水検査を除くと、胎児異常や特定の疾患の診断を目的に行われた出生前診断は1,200件あまりとなり、遺伝性疾患を対象とした診断はわずか75件であった。Duchenne型筋ジストロフィーの頻度を3,500人に一人とすると、1年間におよそ150人程度の患児の出生が推定されるし、21水酸化酵素欠損症などのように保因者の頻度の高い疾患を考慮すると、出生前診断の対象はいまだごく少数であることが判明した。また、高年妊婦が全妊婦の10%に達しようとしている現在では、スクリーニング的に行われている羊水検査の対象もごく一部に限られているといえる。

胎児異常が妊娠中に発見された場合にはその症例毎に対応していかなければならないが、遺伝性疾患に関しては保因者の遺伝相談に積極的に取り組み、保因者がもつ妊娠に対する不安や遺伝性疾患につきまとう誤解を解決していく必要がある。高年妊娠に関しては、適応となる人数の多さと染色体分析の繁雑さから、検査の対象を限定するためのマススクリーニング法を開発・確立していく必要があると思われる。



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



胎児には、配偶子の形成から分娩に至るまでの過程で、様々な発生異常が生じる可能性がある。妊娠期間は胎児にとって一個の個体にまで発達する重要な期間で、その間に発生した形態異常や先天性代謝異常・内分泌異常などは、胎児・新生児の発育・発達に多大な影響を及ぼすと考えられる。胎児異常の中には染色体異常、遺伝性疾患など原因が明らかな場合もあるが、むしろ多因子遺伝や原因の特定が困難な異常による発育・発達障害が多く、それらの診断は周産期医学の重要な課題の一つである。したがって、産婦人科学的観点からみると、発達障害児の出生の予防には、妊娠以前の母体の管理や遺伝相談に加えて、妊娠期間中に発生する胎児の異常・妊娠の異常をいかに早期に発見し治療の対象とするかが重要である。

胎児出生前診断は、超音波断層法、CT スキャン、MRI-CT などによる形態学的な画像診断と羊水穿刺、臍帯穿刺、絨毛採取などから得られる胎児情報に基づく臨床検査的診断に大別される。臨床の間では両者の併用により出生前診断が行われているが、臨床検査的診断は必ずしもすべての医療機関で実施されているわけではなく、その実態を把握することは今後の出生前診断の在り方を探るうえで重要であり、また周産期医療の向上にもつながるものと思われる。

昨年度我々の分担研究班では、全国の各大学産婦人科学教室ならびに当分担研究班に所属する施設を対象として、胎児出生前診断の件数ならびに適応となった疾患についてアンケート調査を行い報告した。今年度も同様の調査を行い、胎児出生前診断の現況について検討したので報告する。