

1-3. 絨毛診断の臨床応用とその問題点 1993年度報告書

鈴木 薫*1

目 的

本年度の研究は、名古屋市立大学病院産科婦人科で1985年から手掛けている絨毛診断症例を集計・分析し、その臨床的価値および問題点を詳らかにすることを目的としている。

方 法

1985年から1993年12月末までに施行された絨毛採取法による出生前診断症例299例を対象とし、その成果について整理した。

結果と考察

1. 絨毛診断症例数と適応の年次の推移

(図1, 2)

図1は、絨毛診断症例数の年次別推移を示しているが、'90年頃を界としてやや増加傾向が窺われる。絨毛診断の適応は、1988年の日本産科婦人科学会の会告に準じて分類した。図2で示したように、各適応症例頻度は全期間を通じてそれ程変わらないが、本研究班の「心身障害の胎児期における診断に関する研究」における現況調査報告でみられる羊水診断症例と比較すると、羊水診断では80%以上を占める高齢妊娠は、絨毛診断では25.4%に過ぎない。また、羊

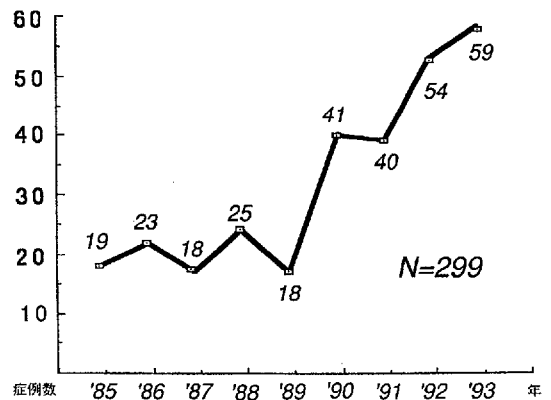


図1 絨毛診断症例数の年次別推移

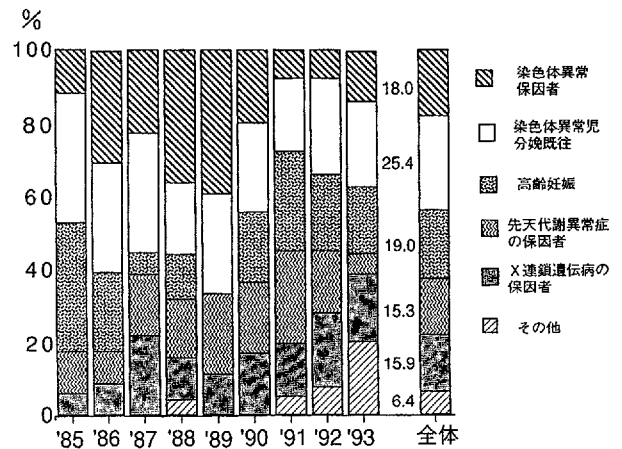


図2 絨毛診断適応症例の年次別推移

水診断では、その他の適応の占める頻度は1.0%前後と僅かであるのに比し、絨毛診断におけるA群：染色体異常の保因者、D群：先天代謝異常症の保因者やE群：X連鎖遺伝病の保因者の頻度は、それぞれ18.0%、15.3%、15.9%で

*1名古屋市立大学産科婦人科

あり、かなりの割合を占めている。また、'91から'93にかけてのF群：その他の適応症例頻度の増加は、同時期に流行期を迎えた風疹の妊婦感染に対する運用によるところが多い。

2. 絨毛採取の方法と成績

本施設で行なわれた絨毛診断総症例数は299例である。採取法は、経頸管法と経腹壁法に大別される。経頸管法を第一次選択としているが、胎盤の位置的関係により採取困難な症例には経腹壁法を採用した。採取できた293例中、265例(90.4%)が経頸管法で、28例(9.6%)が経腹壁法であった。この両法でも採取できなかった症例は6例(2.0%)で、これは欧米施設の成績(採取不能例：2.3%)とまったく同じであった。32症例(10.9%)は、異常の結果が得られ人工妊娠中絶を受けている。したがって、261例が妊娠の継続となったが、うち2例(0.8%)が検査後2週間以内の流産に終わった。2例とも経頸管法であった。

3. 絨毛診断の結果

各適応別の診断結果と帰結を表1, 2, 3, 4, 5に示した。また、表6はこれらの成績を総括したものである。

誤診例は4例(1.4%)であった。これらのうち3例は染色体関係で、女性核型(XX)と診断

されたものの、実際には男性(XY)であった。これらはすべて妊娠中の超音波検査のfollowで、性器の形態から男児であることが疑われ、羊水検査により誤診であることが確認された。このうちの1例は、絨毛診断では46, XXであったが羊水診断では47, XY, +21のダウン症の結果が得られた。家族の希望により妊娠中絶術が施行でき事なきを得た(表2)。もう一つの誤診例は、先天代謝異常症(Pompe病)にみられた(表3)。先天代謝異常症の絨毛診断では、必ず同じ妊娠時期の正常絨毛を対照として分析するように努めている。しかし、妊娠初期絨毛の酵素発現の程度など詳細について不明な部分があり結果の信頼性に乏しいことも考えられるが、染色体関係で明らかな母体組織の混入も否定できない(高齢妊娠の適応で染色体分析も行なったが、46, XXで出生児は女児であった)。本症例では不幸にして罹患児の出生となったが、羊水細胞による再確認を怠ったことが悔やまれる。

絨毛採取が直接原因と考えられるような検査後2週間以内の流産は2例(0.8%)であった。欧米の集計調査では検査後の流早産率を3~4%としている。これは周産期死亡も含めたすべての胎児喪失率であり単純に今回の成績とは比較できないが、いずれにせよ心配された程、危

表1 絨毛診断の適応と結果(総括)

適 応	症 例 数	採取不能	異 常	誤 診 例	検査後流産
染色体異常の保因者 妻	42		5	1	1
染色体異常の保因者 夫	10		2		
染色体異常児分娩既往	75	1	0	2	
高齢妊娠(35歳以上)	56	2	1		
先天代謝異常症の保因者	47		10	1	1
X連鎖遺伝病の保因者	48	3	11		
その他	21		3		
	299	6 (2.0%)	32 (10.9%)	4 (1.4%)	2 (0.7%)

表2 A群：染色体異常保因者

		正 常	均 衡 型	不均衡型
相 互 転 座	妻： 23	12	9	2 (8.7%)
	夫： 9	5	2	2 (22.2%)
ロバートソン転座	妻： 14	6	6(1)	2 (14.3%)
	逆 位 妻： 3	3	0	0
	夫： 1	1	0	0
挿 入	妻： 2	1	0	1 (50%)
	計	52	28	17
			7	7 (13.5%)

(1) : 45,XX,t(14q21q)→45,XY,t(14q21q)
(羊水細胞)

表3 B群：染色体異常児分娩既往

染色体異常の種類	例 数	採取不能	正 常	異 常	誤診(羊水にて確認)
21-トリソミー	66	1	65	0	2 : XX→XY XX→XY,+21
18-トリソミー	4	0	4	0	
その他の異常	5	0	5	0	
計	75	1	74	0	

表4 C群：高齢妊娠

	例 数	採取不能	正 常	異 常
35-39歳	34	2	32	0
40歳以上	22	0	21	1 (47,XY,+21)
計	56	2	53	1 (1.9%)

表5 D群：先天代謝異常症の保因者

疾 患 名 (14種)	症例数	検査後流産	酵素分析	DNA分析	異 常	誤 診
21-水酸化酵素欠損症	13	0	0	13	2	
Tay-Sachs病	6	0	6	0	1	
Pompe病	5	0	5	0	1	1
メチルマロン酸尿症	3	0	3	0	1	
ホモシスチン尿症	3	1	2	0	0	
プロピオン酸尿症	3	0	3	0	0	
Gaucher病	2	0	2	0	2	
オロット酸尿症	2	0	2	0	1	
シトルリン血症	2	0	2	0	0	
グルタル酸尿症	2	0	2	0	0	
ビルビン酸尿症	2	0	2	0	0	
筋緊張性ジストロフィー	2	0	0	2	1	
楓糖尿病	1	0	1	0	1	
低フォスファターゼ血症	1	0	0	1	1	
計	47	1	30	16	11	(23.9%)

表6 E群：X連鎖遺伝病の保因者

疾患名(8種)	症例数	採取不能	染色体分析	生化学分析	DNA分析	異常
筋ジストロフィー						
Duchenne型	21	0	0	0	21	3
Becker型	3	0	0	0	3	0
血友病A	13	1	0	0	12	2(胎児血)
オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症	4	1	0	0	3	1
Lesch-Nyhan病	3	0	0	0	3	2
脆弱X症候群	2	0	1	0	1	2
Menkes病	1	0	0	1	0	1
外胚葉性異形成	1	1	0	0	0	0
計	48	3	1	1	43	11(24.4%)

表7 F群：その他

理由	症例数	染色体分析	DNA分析	異常
胎児異常が心配	8	8	0	0
母体ウイルス感染				
風疹	9	0	9	3
水痘	2	0	2	0
家系にダウン症児	1	1	0	0
超音波胎児異常	1	1	0	0
計	21	10	11	3(14.3%)

険率は高くなく出生前診断法の一つとして確立したものを見做してよからう。

4. 絨毛診断の問題点

今回の集計調査から当施設における絨毛診断結果は、欧米のそれと比較しても安全性、信頼性において遜色ないことが明らかにされた。

最大の問題点は誤診例である。当施設で経験した4,000例近い羊水診断例に関する限り、理論的には母体細胞の混入による誤診は考えられても実際には皆無であった。これに対し、絨毛診断では試料となる絨毛が母体組織である脱落膜に接する部分から採取されるために母体組織の混入による誤診は常に念頭に置いておく必要がある。今回、染色体結果から母体組織の混入による誤診例(絨毛でXX, 胎児ではXY)の存在が明らかにされたが、XX胎児では母体組織の

混入があっても表に出てこない。もし同じ割合で隠れていると仮定すると、2～3%に誤診例が出てくる可能性を考慮すべきである。

近年、分子生物学的手法による遺伝病診断技術の進歩は著しく、出生前診断にも多彩な疾患に適用される機会が増えることは明らかである。採取絨毛は遺伝子DNA解析に優れた特色を備えていることから、今後、絨毛診断を必要とする症例が増加し、出生前診断に占める位置はますます高まるに違いない。遺伝子DNA解析には目的の領域を増幅するPCR法が応用される症例も少なくない。このような場合には、微量の母体DNAの混入は間違った判定に直接つながることになる。絨毛DNA解析で正常の結果が得られても、後日、羊水細胞で再確認を行なうことを予め説明しておく必要もあろう。

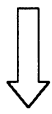
近い将来, 絨毛診断施設の新たな参画から派生するいろいろな問題も生じてこよう。わが国でも全国レベルでの安全性, 診断分析精度を多施設のデータから検討する必要がある。

発表論文

- 1) Suzumori K. : New techniques for prenatal diagnosis: Chorionic villus sampling and fetal blood sampling. Asian Med J **32**: 521-529, 1989
- 2) Suzumori K. Kanzaki T. : Prenatal diagnosis of harlequin ichthyosis by fetal skin biopsy; Report of two cases. Prenat Diagn **11**: 451-457, 1991
- 3) Suzumori K. Yamauchi M. Seki N. Kondo I. Hori T. : Prenatal diagnosis of a hypermethylated full fragile X mutation in chorionic villi of a male fetus. J Med Genet **30**: 785-787, 1993



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



目的

本年度の研究は、名古屋市立大学病院産科婦人科で 1985 年から手掛けている絨毛診断症例を集計・分析し、その臨床的価値および問題点を詳らかにすることを目的としている。