

出生前診断児の長期追跡調査

大阪市立大学医学部

須川 信

日本大学医学部

北川 照 男

東北大学医学部

多田 啓 也

名古屋市立大学医学部

八神 喜 昭

東京大学医学部

神 保 利 春

研 究 目 的

羊水を用いて染色体異常や代謝異常をはじめとした胎児の先天異常を診断するいわゆる出生前診断は、時代の要求とともにその価値が次第に認識され、臨床検査として実用化の段階に入りつつある。

しかしながら、本診断法に不可欠な手技である羊水穿刺法は母児に対し多少とも危険をもたらす可能性を有し、検査精度の向上や適応疾患の拡大と同時に本法の母児に対する影響の検討も重要な課題となっている。とりわけ胎児に対する影響に関しては穿刺針による直接の損傷はもとより、羊水採取による環境変化が、胎児のその後の発育にいかなる影響を及ぼすかについて検討されねばならない。その為には出生児の長期的な追跡調査が必要で、現状においては未だ正確な判断は下し難い。

本研究は、現在出生前診断を数多く行っている機関が協力し、多数例の追跡調査をもとに出生前診断の有益性と危険性につき検討を加えんとするものである。

研 究 方 法

本研究班班員の各施設で羊水穿刺法を臨床的に適用され始めた時期以降、昭和53年12月までに行われた妊娠24週未満の出生前診断例を調査の対象とした。調査方法は羊水穿刺前の状態、羊水穿刺と羊水分析の結果、妊娠と分娩の経過、新生児期の状態および生後の発育について、各症例毎の記録を前年度作成した調査表に従って整理しこれを集計した。生後の児の追跡調査は検診とアンケート調査によった。

研 究 結 果

今回の調査の対象となった出生前診断総数は744例であり、今回はこのうちの711例につき集計した。

(1) 羊水穿刺と羊水分析

出生前診断の適応別の内訳は(表1)の如くであり、662人の受診者に対し711例の妊娠について出生前診断が行われた。

出生前診断の理由としては、前回ダウン症児分娩歴が422例と最も多く全体の59.4%を占めている。

羊水穿刺の時期は16週から18週までの穿刺が全体の約7割を占めた。1回の穿刺で診断されたものは638例(89.5%)で残り75例(10.5%)は診断の確定(30.8%)、不十分な細胞増殖(21.3%)、分析不能(17.3%)、羊水採取不能(13.3%)、その他(17.3%)の理由により日をおいて2回以上の穿刺が行われた。

711例中694例に染色体分析又は生化学的分析の結果が得られた。残り17例は羊水採取不能(7例)、不十分な細胞増殖(7例)、分析不能(3例)のため再検査の必要があったが、受診者がこれを拒否、または妊娠が進み再検査の時期を逸したため最終的に分析結果が得られなかった。

出生前診断の対象となった疾患を有する胎児・新生児は34例にみられたが、このうちの28例が出生前に診断されており、異常の検出率は82.3%であった。このほかに伴性遺伝関係で10例が男子と判定されている。

出生前診断と出生児の所見との不一致は8例にみられ、誤診の率は1.15%であった。染色体分析の誤りは3例にみられ、large YをD群染色体と誤っ

た結果不均衡転座を正常としたもの、small YをG群染色体と誤った結果XXYをGのトリソミーとしたもの、およびXY/XXYのモザイクの疑いが診断されたが出生児は正常であったもの各1例である。代謝異常症の診断では5例に誤まりがみられ、いずれも患児を正常と判定したものであった。

(2) 妊娠の帰結

出生前診断の結果とその妊娠の帰結を(表2)に示した。染色体転座保因者伴性遺伝性疾患保因者、代謝異常症のHetero zygoteを含め表現型正常と判定された655例のうち592例が出産している。このなかで出生前診断の誤まりとして6例の患児が出産している。また、流産・胎内死亡・死産をあわせた胎児死亡は10例にみられ、他に正常と診断されながら本人の希望により2例が人工妊娠中絶され、染色体均衡転座を診断された1例が中絶されている。残り50例は現在妊娠継続中である。

伴性遺伝関係で男子と判定された例を含み異常と診断されたものは39例あったが、このうちXY/XXYのモザイクの疑いがもたれた1例、および伴性遺伝関係で男子と判定された4例が出産に至っている。前者の1例は出生児は正常であり、後者の4例のうち1例は患児であることが判明している。残り34例は人工妊娠中絶が行われ、それぞれ出生前診断の正しかったことが確められている。

最終的に診断できなかった17例のうち13例が健児を出産し、2例が流産ないし胎内死亡に終り、2例が人工妊娠中絶された。

結局合計39例が人工妊娠中絶されているが中絶にともなう母体の合併症は1例もなかった。

(3) 穿刺後の妊娠経過

羊水穿刺後の胎児死亡は12例にみられ、その頻度は1.93%であった。このうち穿刺後2時間で胎内死亡をきたした1例、頻回穿刺による子宮筋刺激が原因と考えられる1週間後の流産の1例、および穿刺針による臍帯の胎盤への付着部の損傷が原因と考えられる胎内死亡の1例の計3例は直接羊水穿刺がその原因となったものと思われる。他に妊娠週数に比し胎児が小さく穿刺前より胎内発育不全があったと思われる1週間後の胎内死亡の1例、胎児奇形のための妊娠38週における胎児死亡の1例、頸管無力症を合併した穿刺後4週お

び7週後の流産各1例がみられているが、これらは羊水穿刺が直接流産や胎内死亡の原因とは思われない。その他の流産2例、胎内死亡2例および産道内死亡の1例はその原因が不明である。

羊水穿刺による母体に対する重要な合併症は1例もなかった。

(4) 出生後の死亡

出生後の児の死亡は現時点で6例が確認されている。新生児期の死亡は4例で、うち2例は早産未熟児、1例は肺出血(?)、1例は術後死亡(空腸膜様閉鎖)であった。その他の2例のうち1例はHurler症候群の患児で、残り1例の乳児期死亡の原因は不明である。

(5) 出生児の追跡調査

出生前診断711例のうち、人工妊娠中絶(39例)、胎児死亡(12例)、生後死亡(6例)および現在妊娠中(50例)を除いた604例が追跡調査の対象となった。このうち転居などによる追跡不能例が32例あり、残り572例のうち生後少なくとも3ヶ月以上の追跡がなされその結果が報告された303例を対象として集計し検討を加えた(表3)。

(a) 在胎週数, 分娩様式, Apgar score

303例のうち291例(96.3%)が37週~41週の正期産で36週未満の早期産は4例、過期産は8例であった。

分娩様式は276例(91.0%)が正常産で、吸引分娩・鉗子分娩が合わせて6例、帝王切開が16例、骨盤位経膈分娩は5例であった。

Apgar scoreは10点~8点が286例(94.4%)、7点~3点が12例、2点~0点が3例、不明2例であった。

(b) 出生時の体位

SFDは11例(3.6%)で低出生体重児は12例(4.0%)であった。正期産出生児の男子147例、女子144例の出生時体重の平均はそれぞれ3.29 kg, 3.23 kgで昭和45年厚生省調査の -2σ 以下はそれぞれ6例と1例にみられた。身長は平均はそれぞれ50.0 cm, 49.7 cmで、 -2σ 以下は3例づつにみられている。頭囲の平均はそれぞれ33.4 cm, 33.3 cmで男子の2例に -2σ 以下がみられた。

(c)新生児期の異常

やや重度の黄疸が7例にみられ、うち1例は交換輸血が行われている。MASが1例、急性肝炎が1例、低血糖と感染症の合併が1例、早産未熟児の一例は痙攣とチアノーゼを伴った。

(d)身体所見の異常

検診により認められた身体所見の異常としては、VSD(1例)、心雑音(4例)、小頭症(1例)、斜視(2例)、近視(1例)、Milroy氏病(1例)、色素母斑(6例)、海綿状血管腫(1例)、鎖肛(1例)、先股脱(2例)、内反足(1例)があり、その他に穿刺痕の疑いとしてDimple(4例)、Linear scar(2例)がみられているが、いずれも運動障害や神経学的異常はない。

(e)身体発育

身長・体重で昭和45年厚生省調査の -2σ 以下が2例にみられている。

(f)運動機能の発達

定頸は5から6ヶ月までに全例が可能で、4～5ヶ月で97.7%が可能である。座位自立は7～8ヶ月で87.4%が可能である。歩行は1才2～3ヶ月で82.3%、1才3～4ヶ月で92.7%が可能となっている。1才5ヶ月で歩行不能が男女各1例にみられている。

(g)精神発達

津守・稲毛の乳幼児精神発達診断法による発達指数の平均は、1才未満で 109 ± 14.6 (A機関, 211例)、1才～3才未満で 110.1 ± 13.8 (A機関, 177例)、 107 ± 15.8 (B機関, 46例)、3才以上で 107.2 ± 14.0 (A機関, 127例)、 109 ± 16.2 (B機関, 45例)である。遅延のみられるものについてはひきつづき調査中であり、症例毎の検討を継続中である。

考 察

今回は昭和53年末までに班員間で行われた出生前診断のうち、711例の羊水穿刺および羊水分析の結果をまとめ、さらにこのうちの303例について出生後の児の発育の追跡調査結果を中間的にまとめてみた。

今回の集計の対象となった 711 例の出生前診断では、前回ダウン症児分娩歴が全体の約 6 割を占め、諸外国での最も大きな適用理由である高令妊婦に対しては 82 例とわずかに 1 割強を占めるにすぎなかった。これは欧米との高令妊婦の出産率のちがいや、知識の普及度の差もあろうが、一方でわが国の本法の適用は主として先天異常の児をもつ両親の次回妊娠に際しての強い不安を解消することにその重点がおかれ、異常のスクリーニングを主目的とするものでないことの表われともみなされる。

染色体分析、あるいは生化学的分析が得られた 694 例からは 8 例の診断の誤りがあり診断の正確度は 98.8 % であった。これは他の臨床検査と比較しても正確度の点で劣るとは思われないが、今後とも更に本診断法の精度向上の為の努力が必要と思われる。

出生前診断の結果は、妊娠中期における prospective にみた異常の頻度もみなされる。染色体転座保因者の母親からは不均衡転座の発生は経験的危険率の 10 % 前後を上まわり、ほぼ理論値に近い頻度で診断された。ダウン症児分娩歴を有する母親からはモザイク型ダウン症を含め 1.42 % にダウン症の反復がみられ、均衡型転座の 1 例も含め他の異常も加えると実に 2.84 % に異常が発生していることは注目される。高令妊婦からは結局染色体異常の出産はなかった。代謝異常症では伴性遺伝の Hunter 症候群を除くと Homozygote の患児は 21.6 % に発生しており理論値に近い。

羊水穿刺後の胎児死亡は 12 例にみられ 1.93 % であった。一般にこの時期の自然流産は 2～3 % にみられ、ここでの値は決して高くはないと思われるが、このうちの 3 例は穿刺が直接の原因とみなされる。

妊娠中および生後の発育については長期的な追跡調査が必要である。今回は妊娠中および生後の追跡については 303 例が集計されたのみであり、個々の項目についての評価は次年度の調査結果が得られた後に行いたい。

米国では 1971 年より 9 つの医療機関が参加して統一された調査項目について詳細な追跡調査が行われた。これによると 1040 例の羊水穿刺群と、母親年令、妊娠順位、妊娠期間さらには人種、宗教、社会経済的因子までも同等な 992 例の対照群の間で、妊娠中の異常、子宮内発育、先天奇形の頻度、新生児期の異常、生後 1 年の発達についての比較が行われたがこれらの間に有意

の差がなかった。

我国では一部の機関を除き、当初よりこのような追跡調査を前程とした運用がなされていないこともあり、長期の追跡は極めて困難で lost case もかなりの数にのぼる。今回の調査でも米国での調査の如き厳密に設定された対照をとることができず、統計的には一般の頻度との比較によらざるを得ない。

妊娠中および生後の追跡調査についての評価は次年度に行いたい。症例の数も少ないので本調査では、統計的な処理よりもむしろ個々の症例についての詳細な検討に重点を置き、本診断法の危険性と有益性についての今後の調査の第一歩としたい。また羊水穿刺実用化の初期と最近の成績とを比較検討することから羊水穿刺法の安全性向上についての具体策を検討することも次年度以降に残された重要な問題である。

(表1) 出生前診断 (妊娠24週未満の検査例 1978年12月迄)

適 応	検 査 例 数		胎 児 ・ 新 生 児 の 異 常 §	
	被検者数	被検妊娠数	罹 患 児	出 生 前 診 断
転座染色体保因者 母 親	22	34	不均衡転座 9	不均衡転座 8
			(均衡転座 10)	(均衡転座 10)
父 親	5	6	(均衡転座 1)	(均衡転座 1)
染色体異常分娩歴 ダウン症	397	422	トリソミー・ダウン 5	トリソミー・ダウン 5
			モザイク・ダウン 1	モザイク・ダウン 1
			47, XX, +mar 1	47, XX, +mar 1
			45, X/46, XY 1	45, X/46, XY 1
			45, X/47, XXX 1	45, X/47, XXX 1
			47, XXY 2	47, XXY 1
				47, XX, +G 1
			(D/G均衡転座 1)	(D/G均衡転座 1)
そ の 他	37	40	46, XX, Dp+ 1	46, XX, Dp+ 1
高 令 妊 婦				
35 ~ 39	50	50	0	<46, XY/47, XXY? 1>
40 ~	31	32	0	0
家系に染色体異常	9	10	0	0
伴性遺伝性疾患 母親保因者	18	18	[男 児 10]	[男 児 10]
			(女 児 1)	(女 児 1)
父親罹患	1	1		
代謝異常症	46	51	Gausche病 2	Gausche病 2
			Tay-Sachs " 3	Tay-Sachs " 2
				正 常
			Hurler " 2	Hurler " 1
				正 常
			Hanter " 2	Hanter " 1
				正 常
			Krabbe " 1	Krabbe " 1
Nieman Pick " 1	Nieman Pick " 1			
I-cell " 1	正 常			
AGS 1	正 常			
そ の 他	46	47	0	0
計	662	711	34+(13)+[10]	28+(13)+[10]+<1>

§ 出生前診断の対象となった疾患

※ 出生前診断の誤り

(表2) 出生前診断とその妊娠の帰結

出生前診断	例数	出生児所見との不一致	妊娠の帰結			
			出産	流産 胎内死亡 産死	人工妊娠 中絶	妊娠中
正常 ⁽¹⁾	655	6	592	10	3	50
異常 ⁽²⁾	39	2	5	0	34	0
診断不能	17		13	2	2	0

註(1) 染色体転座保因者
伴性遺伝性疾患保因者
代謝異常症 Hetero zygote } を含む

(2) 伴性遺伝性疾患の際の男子と判定したものを含む

(表3) 出生児追跡調査の現況

出生前診断総数	711			
(1) 死亡数	57			
人工妊娠中絶	39			
胎児死亡	12			
生後死亡	6			
(2) 妊娠継続中	50			
(3) 生存数	604			
追跡不能	32			
3ヶ月未満の追跡	} 269	}	生後3才以上の追跡	129
未追跡			(検診	123
未報告			アンケート	6
生後3ヶ月以上の追跡	303	}	生後1才以上3才未満の追跡	137
			(検診	129
			アンケート	8
		}	生後3ヶ月以上1才未満の追跡	37
			(検診	37
			アンケート	0

↓ **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

研究目的

羊水を用いて染色体異常や代謝異常をはじめとした胎児の先天異常を診断するいわゆる出生前診断は、時代の要求とともにその価値が次第に認識され、臨床検査として実用化の段階に入りつつある。

しかしながら、本診断法に不可欠な手技である羊水穿刺法は母児に対し多少とも危険をもたらす可能性を有し、検査精度の向上や適応疾患の拡大と同時に本法の母児に対する影響の検討も重要な課題となっている。とりわけ胎児に対する影響に関しては穿刺針による直接の損傷はもとより、羊水採取による環境変化が、胎児のその後の発育にいかなる影響を及ぼすかについて検討されねばならない。その為には出生児の長期的な追跡調査が必要で、現状においては未だ正確な判断は下し難い。