

胎児診断に関する産科側からみた 統一見解作成の試み

神 保 利 春
(香川医科大学母子科)

鈴 森 薫
(名古屋市立大学産婦人科)

荻 田 幸 雄
(大阪市立大学産婦人科)

佐 藤 孝 道
(東京大学産婦人科)

研 究 目 的

遺伝相談の一環として行われる胎児診断は、現在、世界の先進諸国において、ほぼルチンに行われるようになった。しかしながら、わが国に於いては、種々の立場の違いから、施行施設の増加はみられるものの、未だネットワークを組むには至っていない。しかも、それらの胎児診断施行施設においては、種々の制約や背景の違いから、それぞれが、独自の考え方や方法で施行しているため、相談者と施設間で無用なトラブルを生む原因にもなっている。染色体異常診断を例にとると、外国婦人の診断希望者に対し、各施設で対応が異るとか、高年妊娠の適応年齢が各施設で異るとかがあげられよう。また、羊水採取して、検査施設に送っても、検索を断られるという問題も生じている。そこで、本年度は、胎児診断に関する問題点をすべてリストアップし、各研究協力者の属する施設の資料をもとに、研究グループとしての統一見解をまとめることを試みた。

研 究 方 法

東京大学、名古屋市立大学、大阪市立大学の各産婦人科で行われている胎児診断の資料をもとに、リストアップされた問題点を整理し、そのいくつかにつき、討論形式で、統一見解の作成を試みた。

研 究 結 果

本年度、統一見解ないしガイドラインが必要と考えられた項目は、30項目におよぶ。これら各項目についての問題点を列記するとともに、統一見解の得られたものについては、○印で示した。

a. 遺伝相談と胎児診断について

広い意味で、胎児の先天異常の有無に関する検索は、産科管理の一部に属している。方法論及び、検索時期などの制約から、先天異常に関する胎児診断は、妊娠後半期に集中していたものが、羊水による出生前診断技術の開発により、遺伝相談の一環として行われるようになったに過ぎない。産科学的に言えば、胎児に先天異常に対する何らかのリスクがあれば、その検索が行われるのは当然の事である。問題は、罹患の頻度（遺伝学的危険率をさすが、環境要因による発生率も当然含まれる）と診断技術の安全性と精度だけであり、後者が進歩するにつれて、検索適応の範囲が拡大されるのは当然の帰結といえよう。しかしながら、遺伝相談の立場からみると、胎児診断は、遺伝相談の補助的手段である。遺伝相談と胎児診断を一連のものとするか、それぞれ独立したものとするかは今後の問題である。遺伝相談の一環として胎児診断を行う場合には、遺伝学の立場からみた、適応範囲が設定されねばならない。

b. 胎児診断の適応の問題

現在、実際に行われている遺伝相談施設と検査機関で起っているトラブルの最大要因が適応に関する問題である。この問題は、遺伝相談施設と検査機関の間にとどまらず、第一線の産科医と検査機関、外国人の検査希望者と検査機関の間においても起っている。そこで、胎児診断の適応の全国的な統一は、必須のことである。適応の考え方の相違は、適応の各項目にかかげた。

① 夫婦のいずれかが染色体異常の保因者

② 染色体異常児出産の既往

sporadic に発生したと考えられる染色体異常児出産の既往は、遺伝学的な再発危険率は低いことから、遺伝相談担当者間にも意見の相違がみられる。しかし、3大学の調査では、遺伝学的に推定されている再発危険率よりは高いことが指摘された。この問題では、全国調査による資料の蒐集が不可欠である。関連する問題として、④ 染色体異常児出産の既往だけではなく、正常児を出産している場合の再発危険率も調査すべきである、⑤ 妊娠何週以後に発見された染色体異常をこの適応に入れるのか、⑥ 流産胎児の異常を適応に入れるのか（これを適応としている大学もある）、などが列挙されよう。

③ 原因不明の流早死産の反復

わが国の現状では、原因不明の流早死産に対して、染色体異常の検索が行われることは極めて少い。したがって、この適応が問題となってくる。原則としては、非妊時または、妊娠初期までに、両親の保因者検索が行われるべきで、それが済んでいれば、第1項の適応で判断すればよい。済んでおらず、妊娠中期に相談があった場合、これだけで、適応とするか否かについては、更に討論の必要があろう。

④ 胎児奇形のうたがわれる妊娠

羊水過多など、臨床的に胎児奇形のうたがわれる妊娠については、genetic amniocentesis というよりは、diagnostic amniocentesis の範ちゅうに入る。従って、遺伝相談における胎児

診断適応には入らないという点で意見は一致した。

⑤ 重篤な伴性遺伝病の保因者

性判定であり、胎児罹患の診断ではないが、逆にこのことから、必ずしも中絶を前提としていないだけに、遺伝相談にふさわしいともいえる。すなわち、結果について再度考えるチャンスがあるわけで、東大の成績では、中絶に至る症例が比較的少い。しかしながら、当該疾患が、精神障害や知能発達障害を伴うものであるか否かによって、相談者の対応が全く異なる可能性が強く、この点からの資料蒐集分析が必要である。

⑥ 診断可能な重篤な先天代謝異常の保因者

適応として問題はない。しかしながら、診断可能な施設に限られる点で、ネットワークが極めて重要である。

⑦ 高年妊娠

3大学調査によっても、高年妊娠を適応とする症例の占める割合は、次第に増加する傾向にある。本適応の場合、遺伝相談施設からの依頼よりは、産科診療施設からの依頼や、マスコミ情報による直接検査希望が増加する傾向もみられる。40才以上を絶対的適応とすることで意見は一致したが、38才、35才などの線をどうするかが問題で、この点については、関係者間の統一が強く望まれる。先進諸外国においては、35才以上については、希望者についてすべて行うとする傾向にあるが、わが国では、施設の検体処理能力に左右されているのが現状で、従って、対応は各検査機関でまちまちである。羊水採取して検体を送った所、断わられたとか、検索依頼したが適応なしと断わられたという問題が発生している。在日外国人においては、35才以上は、検査を受けることが当然の権利と考えているものが多く、対応にとまどうことも少くない。

⑧ 胎児奇形出産の既往

重篤な奇形による児死亡例で、染色体検索の行われていない症例が多く、この場合には、第3項と全く同じ問題が提起されよう。また、 α -fetoprotein による open neural tube defect の早期発見が無脳児を除いて、中絶を前提とする妊娠中期の出生前診断の適応とすべきかどうかについては、わが国では意見の一致をみていない。ガイドラインとして、どうとりあつかうか、今後の検討を要する問題である。

c. 羊水採取の方法と安全性について

超音波探子針による成功率・安全性と、超音波電子スキャンまたは断層像だけでの成功率・安全性の比較検討は、遺伝班須川佑教授グループで行っているの、その結果を待ちたい。羊水採取に必要な設備として、どこまでを加えるかについては、ガイドラインに盛り込む必要がある。また、経胎盤穿刺についての安全性については、施設により、行っているところと、中止しているところがある。これについても、ある程度のガイドラインが必要であろう。

d. 培養方法に関する技術的な問題

羊水浮遊細胞培養成功率は最近では3施設とも99%に近い。しかしながら、高年妊娠の適応の項でもふれた如く、検索希望者の増加に伴い、検査を行いたいという機関も増加する傾向に

ある。新たに開始する機関における培養失敗例もよく耳にするので、培養方法のガイドラインも必要と考えられる。3大学における方法を次の各項について調査した。

① 羊水遠沈後，medium に再浮遊させるか，直接培養か

東大では，羊水・medium を50%ずつ混合する直接法であり，他の2大学では遠沈再浮遊法を行っている。培養成功率に差はない。技術的には，直接法は最も簡単であるが，どちらを推奨すべきかは，今後の検討を要する。

② 培養器具の問題

3大学間ではまちまちであるが，成績からは，dish を使うか flask を使うかで差はみられない。染色体標本作成観察の技術的問題とからみ，カバーガラス上への培養法，disk または flask の直接観察法など，各施設で種々の工夫がみられる。熟達しておれば成績に差はみられないものの，基本的な方法としては，一つにまとめる必要があろう。

③ 培養液の比較

3大学とも F-10 を使用している。東大における MEM との比較では，培養日数に倍近い差がでており，F-10 の使用が最も良いと考えられる。添加血清については，fetal calf serum 20～30%を基本とする点で一致した。阪市大では，母体血清添加も行っており，この方が容易で安価であるという。

④ 培養液交換について

初回交換を $\frac{1}{2}$ 交換（東大）とするか全量交換とするか（名市大，阪市大），3日後か4日後かなどで多少差があるものの成績には差がみられなかった。培養状況の観察は，交換時の観察で充分と考えられた。

⑤ 標本作成開始の判定

細胞コロニーが径 2 mm 以上 7～8 コ，径 4 mm 以上など，いろいろである。直接標本作成法を行うか，トリプシン処理を行うかによっても至適時期は異なる。また，分染法を行う必要があるか，代謝異常検索が目的かによっても異なるので，それぞれでの必要数をガイドラインに盛る必要があろう。

e. 培養日数・成功率の問題

① 観察可能に至るまでの日数

3大学とも9日前後で観察可能であったが，休日その他の条件もあり，11～12日前後をみれば充分であろうと考えられる。直接標本作成法では，トリプシン処理法に比較して1～2日前後節約できる。

② 培養失敗その他による再穿刺のタイミングについて

培養成功率は，3大学とも99%に近く，培養不成功による再穿刺例は，ほぼ1%前後であった。異常例が発見された場合，診断確認の意味で，再検査を行う場合がある。この目的での再穿刺率も，全体の2～3%とほぼ一致した。培養ミスの場合の原因には，いろいろなものが考えられるが，最終確定診断のタイミング，初回穿刺の時期から考えて，約2週間の間隔が適当である。

③ 培養成功率向上の方法について

培養失敗を防ぐためには、培養皿またはフラスコ 3～4 コに分けて培養すること、培養液の点検に加えて、いろいろな工夫を必要とする。

④ 羊水採取時期で差があるか

至適採取時期は、東大・名市大は 17 W～18 W、阪市大では 16 W との成績がでている。阪市大では、再穿刺時期を考慮し、16 W, 17 W がよいとしている。

最もはやい採取週数として、名市大での 14W, 阪市大での 15 W があるが、東大の成績では 16 W 未満の成功率が低く、一応 16W 以降の採取が適当であろうと考えられた。

⑤ 羊水細胞培養失敗の原因

個々の例につき調査中である。

⑥ 検査施設に於ける採取羊水と依頼検体間での成功率の比較について

現在調査中である。

f. 染色体検索に関連する諸問題

① 分染法による検索はすべてに必要か。例えば、高年妊娠の適応の場合、どこまで検索を行うべきか

② ルチンの観察法としてどこまで要求されるか

この問題はいずれも誤診または見のがしの問題とも関連するので、必要最低限要求される検索方法は、ガイドラインとして設定しておく必要があろう。

③ モザイクの判定法をどうするか

モザイク判定基準、コロニー別検索（直接観察法の利用）の必要性の有無などで、標準的なものが必要であろう。

g. 新しい診断技術の開発との関連

① α -fetoprotein によるスクリーニングは必要か。

② fetoscope の適応と限界。

③ fetal blood sampling.

h. 結果のリポートに関する問題

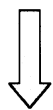
① 性染色体異常をどうとり扱うか。

② 精度の問題と誤診に対する対応。

③ 診断不能の場合の対処。

ま と め

胎児診断上の問題点をリストアップし、それぞれの項目についての資料を集め、討論を重ねた。研究者間で一致した見解が得られたものもみられる反面、それぞれが独自の方針で行っている点も極めて多いことが痛感された。一致した点、しない点も含めて、ネットワークを組む上での統一見解は是非とも必要である。来年度は、ガイドライン作成を目指し、全国レベルでの統一見解作成にすすむ予定である。



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



研究目的

遺伝相談の一環として行われる胎児診断は、現在、世界の先進諸国において、ほぼルチンに行われるようになった。しかしながら、わが国に於いては、種々の立場の違いから、施行施設の増加はみられるものの、未だネットワークを組むには至っていない。しかも、それらの胎児診断施行施設においては、種々の制約や背景の違いから、それぞれが、独自の考え方や方法で施行しているため、相談者と施設間で無用なトラブルを生む原因にもなっている。染色体異常診断を例にとると、外国婦人の診断希望者に対し、各施設で対応が異るとか、高年妊娠の適応年齢が各施設で異るとかがあげられよう。また、羊水採取して、検査施設に送っても、検索を断わられるという問題も生じている。そこで、本年度は、胎児診断に関する問題点をすべてリストアップし、各研究協力者の属する施設の資料をもとに、研究グループとしての統一見解をまとめることを試みた。