

出生前診断の精度向上に関する研究

—1,641例の追跡調査から—

須川 侑 (大阪市立大学医学部産婦人科)
八神 喜昭 (名古屋市立大学医学部産婦人科)
佐藤 孝道 (東京大学医学部産婦人科)
久永 幸生 (九州大学医学部産婦人科)
尾崎 公己 (大阪府立成人病センター)
松本 雅彦 (大阪市立母子センター)

目 的

本研究は出生前診断を比較的早期から数多く手掛けている施設での検査例の追跡をもとに、わが国における出生前診断の実態を把握し、合わせて診断技術向上のための資料を提供せんとするものである。

方 法

本研究班々員の各施設（大阪市立大学，名古屋市立大学，九州大学，東京大学，大阪大学，大阪市立母子センター）と，他に2施設（日本大学，東北大学）の協力を得，合わせて8施設の検査例を追跡調査した。調査方法は，1981年6月末までに各施設で羊水の採取または分析，あるいはその両方に関与した妊娠24週未満の出生前診断症例を対象とし，各施設に残された症例毎の記録を整理して集計した。

結 果 と 考 察

(1) 検査数と適応の年次別推移 (図1)

検査数は年々ほぼ直線的に増加している。出生前診断の適応は genetic risk よりも夫婦の主訴に重きをおき分類した。ダウン症出産歴をはじめとした染色体異常出産歴を有する妊婦への適用が全体の60%あまりを占め，この傾向は全期間を通じて変わらない。最近高齢妊婦に対する適用にやや増加の傾向がみられるが微増にとどまり，欧米の如く指数的な増加を示すには至っていない。わが国での運用は，先天異常を有する子をもつ親の，次回妊娠に際しての強い

検査数の年次別推移

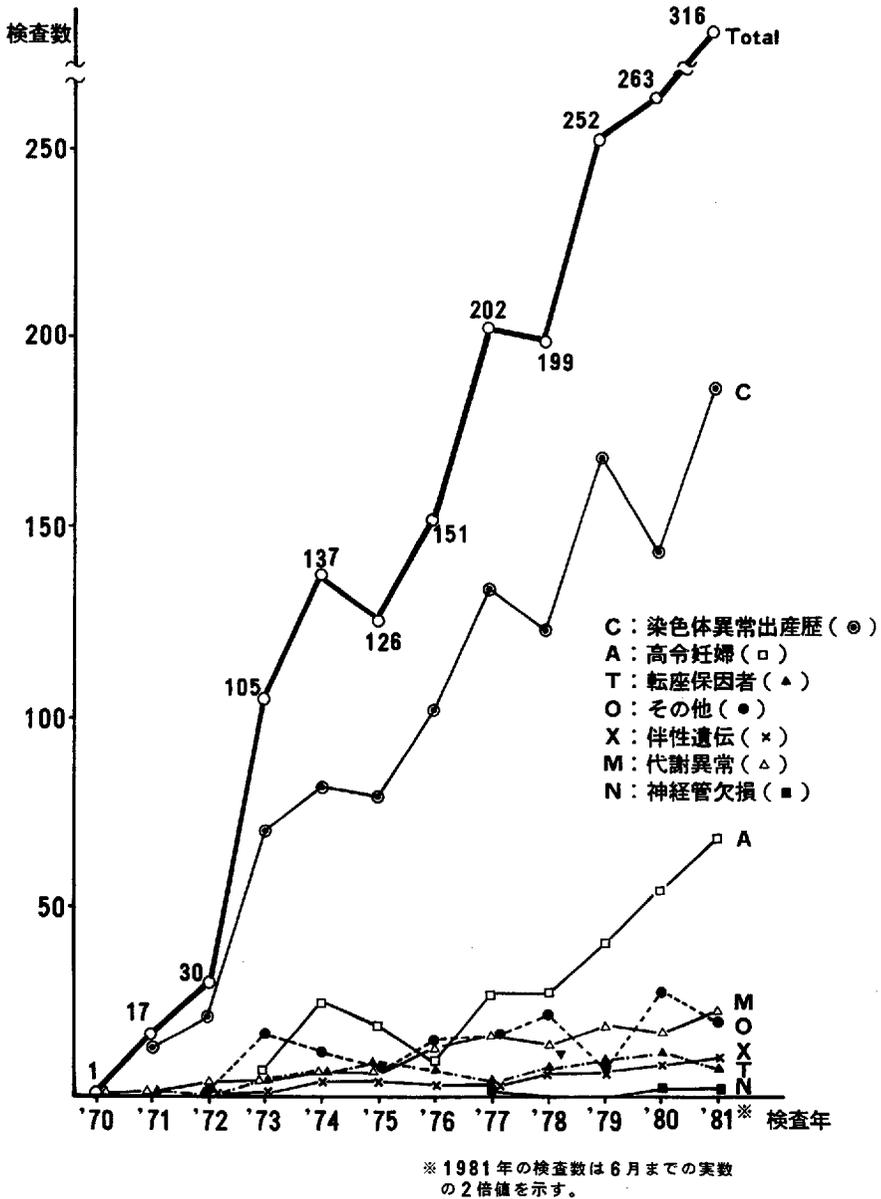


図1 検査数の年次別推移

不安を解消することに重点が置かれ遺伝相談の一環としての色彩が強いといえる。

(2) 出生前診断の結果

表1に示す如き適応を有する母親1,465人に対し、延べ1,641回の妊娠につき染色体分析あるいは生化学的分析がなされた。伴性遺伝関係で男児と判定した例も含め、全体の7.7%に何ら

表1 出生前診断の適応と結果

適 応		被検母親数	被 検 妊 娠 数	異 常 診 断 例 数	異常%
染 色 体 異 常	構造異常保因者	43	70 (4.3%)	12+(26)	54.3%
	染色体異常出産歴 ダウン症	834	937 (57.1%)	21+(2)+<2>	2.7%
	そ の 他	76	87 (5.3%)	2	2.3%
	家系に染色体異常	35	41 (2.5%)	0	0.0%
	高令妊婦 35~39才	239	135 (8.2%)	0+<1>	0.7%
	40才以上		107 (6.5%)	6	5.6%
	そ の 他	96	97 (5.9%)	0	0.0%
伴 性 遺 伝	36	43 (2.6%)	[24]	55.8%	
代 謝 異 常	95	119 (7.3%)	30	25.2%	
神 経 管 欠 損	5	5 (0.3%)	0	0.0%	
計	1,465	1,641 (100.0%)	71+(28)+[24]+<3>	7.7%	

() 均衡型染色体異常
 [] 男児
 < > 疑診 46, XX/46, XY?
 46, XY/47, XXY? 各1例
 46, XX/47, XXX?

表2 出生前診断の結果と妊娠の帰結

出生前診断		検査数	妊 娠 の 帰 結				出生前診断と 胎児・新生児 所見の不一致
			生 産	人工中絶	胎児死亡 ^{d)}	未追跡・ 不明	
正 常	染 色 体	1,347	1,019	3 ^{d)}	17	308	1 ^{e)} +4 ^{b)}
	伴性遺伝(女児)	18	12	1 ^{e)}	0	5	0
	代 謝 ^{a)}	82	72	0	1	9	7 ^{d)}
	神経管欠損 ^{b)}	5	4	0	0	1	0
異 常	染 色 体	41	1 ^{e)}	38	2	0	1 ^{d)}
	患 児						
	保 因 者	28	24	2	0	2	0
	疑	3	3	0	0	0	3 ^{k)}
	伴性遺伝(男児)	24	2	17	0	5	0
代 謝	30	1	29	0	0	1 ^{d)}	
診 断 不 能	63	35	3	3	22	—	
計	1,641 (100.0%)	1,173 (71.5%)	93 (5.7%)	23 (1.4%)	352 (21.4%)	17 (1.0%)	

a) Heterozygote を含む
 b) α-fetoprotein 値測定
 c) ダウン症出産
 d) 親の希望
 e) 父親血友病A罹患
 f) 流産, 胎内死亡, 死産の合計
 g) D/G転座ダウン症出産
 h) 性別の不一致
 i) 患児出産
 j) 出生前診断: Gトリソミー, 中絶胎児: XXY
 k) Pseudomosaicism
 l) 健児出産

表3 染色体異常の出生前診断

適 応	検査数	出 生 前 診 断		
		不 能	正 常	異 常
染色体異常出産歴 ダウソ症	937	36(3.8%)	876 (93.5%)	25(2.7%) +G : 12+1 ^{a)} +G, p+ : 1 +G, q- : 1 mosaic +21 : 1 mosaic +mar : 1 mosaic XO/XY : 1 mosaic XO/XXY : 1 mosaic XX/XY? : 1 ^{b)} mosaic XX/XXX? : 1 ^{c)} +mar : 1 XXY : 1 均衡転座 D/G : 2
そ の 他 (Eトリソミー) (Dトリソミー) (性染色体) (その他)	87 (31) (7) (14) (35)	2(2.3%)	83 (95.4%)	2 (2.3%) 14P+ : 1 ^{d)} 18P+ : 1 ^{e)}
家系染色体異常	41	3(7.3%)	38 (92.7%)	0 (0.0%)
高令妊婦 35 ~ 39 才	135	4(3.0%)	130 (96.3%)	1 (0.7%) XY/XXY? : 1 ^{f)}
40 才以上	107	2(1.9%)	99 (92.5%)	6 (5.6%) +G : 4 +18 : 1 XXY : 1
そ の 他 (先天異常出産歴) (心配) (死産・新生児死亡の既往) (薬・レントゲン) (習慣性流産) (家系先天異常) (近親婚) (羊水過多)	97 (34) (24) (14) (8) (7) (6) (3) (1)	8(8.2%)	89 (91.8%)	0 (0.0%)
合 計	1,404	55(3.9%)	1,315(93.7%)	34 (2.4%)

- a) 誤診, 流産胎児 XXY
b) 母親由来細胞の混入, 新生児, 46, XY
c) Pseudomosaicism, 新生児, 46, XY
d) 14P+の反復 } 共に両親正常核型
e) 18P+の反復 }
f) Pseudomosaicism, 新生児, 46, XY

かの異常を診断している。表2は、この結果と妊娠の帰結を示すが、診断結果に基づいた人工妊娠中絶は90例が確認されている。

1) 染色体異常の出生前診断

構造異常の保因者に対するものを除いた1,404例の染色体分析では、診断できた1,349例のなかから34例に何らかの異常が検出された(表3)。検査時の母年齢が34才以下ではダウン症の

表4 染色体異常の出生前診断 構造異常保因者

保因者	核型	検査数	出生前診断			
			不能	正常	均衡型異常	不均衡型異常
母親	ロバートソン転座					
	D/G	33	0(0.0%)	10+1 ^{a)} (33.3%)	13(39.4%)	9(27.3%)
	D/D	3	0(0.0%)	2(66.1%)	1(33.3%)	0(0.0%)
	G/G	4	1(25.0%)	2(50.0%)	0(0.0%)	1(25.0%)
	小計	40	1(2.5%)	14+1 ^{a)} (37.5%)	14(35.0%)	10(25.0%)
	相互転座					
	A/C	3	0(0.0%)	2(66.7%)	0(0.0%)	1(33.3%)
	B/D	2	0(0.0%)	1(50.0%)	1(50.0%)	0(0.0%)
	B/E	5	0(0.0%)	3(60.0%)	1(20.0%)	1(20.0%)
	C/C	2	0(0.0%)	0(0.0%)	2(100.0%)	0(0.0%)
C/D	1	0(0.0%)	0(0.0%)	1(100.0%)	0(0.0%)	
C/G	1	0(0.0%)	0(0.0%)	1(100.0%)	0(0.0%)	
C/X	1	0(0.0%)	0(0.0%)	1(100.0%)	0(0.0%)	
小計	15	0(0.0%)	6(40.0%)	7(46.7%)	2(13.3%)	
父親	ロバートソン転座					
	D/G	7	0(0.0%)	5(71.4%)	2(28.6%)	0(0.0%)
	相互転座					
	A/B	1	0(0.0%)	1(100.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
	A/D	1	0(0.0%)	1(100.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
	C/C	2	0(0.0%)	1(50.0%)	1(50.0%)	0(0.0%)
	D/E	2	0(0.0%)	2(100.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
	小計	6	0(0.0%)	5(83.3%)	1(16.7%)	0(0.0%)
	腕間逆位					
	inv(9) ^{b)}	1	0(0.0%)	0(0.0%)	1 ^{c)} (100.0%)	0(0.0%)
inv(10) ^{d)}	1	0(0.0%)	0(0.0%)	1(100.0%)	0(0.0%)	
小計	2	0(0.0%)	0(0.0%)	2(100.0%)	0(0.0%)	
合計		70	1(1.4%)	30+1 ^{a)} (44.3%)	26(37.1%)	12(17.1%)

a) 誤診, 新生児D/G転座ダウン症

b) 前子 inv(9), 腹壁欠損, 死亡

c) 腹水, 肝脾腫, 内臓奇形, 新生児死亡

d) 前子10Pトリソミー, 新生児死亡

表5 伴性遺伝病に対する出生前診断（性別判定）

疾 患	検査数	出生前診断		
		不 能	男 子	女 子
血 友 病 A・B 母 親 保 因 者	16	0	9	7
父 親 罹 患	2	0	0	2
進行性筋萎縮症 (Duchenne)	16	1 ^{a)}	10	5
水 頭 症 (X-linked)	3	0	2 ^{b)}	1
椎骨端異形成症 (X-linked)	2	0	1	1
免疫不全症候群 (X-linked)	2	0	1	1
眼 球 振 盪 症 (X-linked)	1	0	0	1
Lowe 症 候 群 ^{c)}	1	0	1	0
計	43	1 ^{a)}	24	18

a) 男児出産

b) うち1例は超音波診にて水頭症を確認

c) 生化学的分析なし

再発は1.1%にみられ、35才～39才で5.0%、40才以上では5.3%と、その反復率が上昇している。高齢妊婦を対象としたものでは結局35才～39才の135例からは異常の発生はなかったが、40才以上では4例(3.7%)のダウン症の発生があった。これらダウン症の発生頻度は生産児で調査された母年齢相当の発生頻度よりいずれも高率となっている。

構造異常保因者に対しては70例に診断が試みられた(表4)。母親がロバートソン転座の場合、隣接分離の比率は、一般生産児での調査結果よりかなり高い。

2) 伴性遺伝病に対する出生前診断

伴性遺伝病の間接的な出生前診断として、染色体分析による胎児の性別判定がなされた43例を(表5)に示す。男子と判定されながら出産した1例に、生産児が患児(血友病A)であったことが確認されている。父親が血友病Aで胎児が女児と判定された2例では1例が definite carrier として中絶され、1例が出産した。

3) 先天代謝異常症の出生前診断

Tay-Sachs 病, Gaucher 病をはじめとして(表6)に示す如く多種類の疾患についての出生前診断が試みられた。

診断結果が得られなかったものが5.9%にみられたが、羊水採取や細胞培養の不成功がその理由であった。何らかの診断結果が得られたもののうち、73.2%が正常もしくはヘテロと判定され、26.8%が異常と診断された。

表6 先天代謝異常症の出生前診断

疾 患	検 査 数	出 生 前 診 断		
		不 能	正 常	異 常
常染色体劣性遺伝				
Tay-Sachs 病	24	0	18+1 ^{a)}	5
Gaucher 病	23	3	12	8
I-cell 病	8	0	3+1 ^{a)}	4
GM ₁ ガングリオシドーシス	8	0	7	1
副腎性器症候群	7	0	6+1 ^{a)}	0
Krabbe 病	5	0	3	2
異染性ロイコジストロフィー	5	1	3	1
Hurler 症候群	5	0	3+1 ^{a)}	1
ガラクトース血症	3	1	2	0
Pompe 病	2	2	0	0
メチルマロン酸血症	2	0	1	1
Niemann-Pick 病	2	0	1	1
Sandhoff 病	2	0	2	0
色素性乾皮症	2	0	1	0+1 ^{b)}
乳酸血症	1	0	1	0
プロピオン酸血症	1	0	1	0
Wolman 病	1	0	1	0
Sanfilippo 症候群	1	0	1	0
シスチン尿症	1	0	1	0
リジン尿症	1	0	1	0
メチレン THF 還元酵素欠損症	1	0	1	0
アデノシンデアミナーゼ欠損症	1	0	1	0
小 計	106(100.0%)	7(6.%)	70+4 ^{a)} (69.8%)	24+1 ^{b)} (23.6%)
伴 性 遺 伝				
Hunter 症候群	5	0	2+1 ^{a)}	2
Menkes 病	5	0	3+1 ^{a)}	1
Lesch-Nyhan 病	2	0	0+1 ^{a)}	1
Fabry 病	1	0		1
小 計	13(100.0%)	0(0.0%)	5+3 ^{a)} (61.5%)	5(38.5%)
合 計	119(100.0%)	7(5.9%)	75+7 ^{a)} (68.9%)	29+1 ^{b)} (25.2%)

誤診例 a) false negative

b) false positive

このなかで7例の false negative, 1例の false positive 例がみられている。しかし今回の集計には、正診例としたもののなかにも、また誤診例としたもののなかにも、副腎性器症候群やシスチン尿症など現在羊水での診断が不可能とされている疾患に対する試行例も入っている。これらは出生前診断が不可能かまたはその結果の信頼度が乏しいことをあらかじめ説明した後に行われたものであるが、これに加えて、分析方法が不適切と思われるものや、不十分な試料での診断を余儀なくされたものも含まれている。真に正診率を云々する場合には、正診例からも誤診例からもこういった症例は除かれるべきであろう。

この点を配慮した北川らの全国調査(日本小児科学会雑誌, 86:2013~2020, 1982)では診断数127例のなかで、診断の誤まりは3例(正診率97.6%)となっており、わが国の先天性代謝異常症の出生前診断はその信頼度がかなり高いことが示されている。

4) 神経管欠損症の出生前診断

二分脊椎や無脳症など神経管欠損症の出産歴を有する妊婦に対し、羊水の α -fetoprotein 値を測定したものは5例であった。5例ともに正常範囲内の値を示し4例が健児を出産している。残り1例の帰結は不明である。

表7 出生前診断と児の所見との不一致例

No.	検査年	適 応	出生前診断	妊娠の 帰結	児 の 所 見	理 由
1	1971	ダウン症出産歴	46, XX	生 産	男 子	?
2	1973	先天異常出産歴	46, XY	生 産	女 子	18番染色体をY染色体と誤認
3	"	ダウン症出産歴	46, XX/46, XY?	生 産	46, XY	母親由来細胞の混入
4	1974	高令妊婦	46, XY/47, XXY?	生 産	46, XY	Pseudomosaicism
5	"	ハンター病出産歴	正 常	生 産	ハンター病	
6	"	ハーラー病出産歴	正 常	生 産	ハーラー病	
7	1975	母親D/G転座	46, XX	生 産	46, XY (long Y), +t(DqGq)	long Y を D と誤認
8	"	I-cell 病出産歴	正 常	生 産	I-cell 病	Inclusion body 検出できず。酵素分析なし。
9	"	ティザックス病出産歴	正 常	生 産	ティザックス症	細胞培養不十分。Hetero と診断。
10	1977	ダウン症出産歴	46, XX	生 産	男 子	?
11	"	ダウン症出産歴	47, XX, +G	人工中絶	47, XXY	Y を G と誤認
12	1978	A.G.S. 出産歴	正 常	生 産	A.G.S. (副腎性器症候群)	妊娠中期羊水では診断不能とされている。
13	1979	ダウン症出産歴	46, XX	生 産	男 子	?
14	"	ダウン症出産歴	46, XX/47, XXX?	生 産	46, XX	Pseudomosaicism
15	"	メンクス病出産歴	正 常	生 産	メンクス病	
16	1981	レッシュナイハン病 出産歴	正 常	生 産	レッシュナイハン病	
17	"	色素性乾皮症出産歴	異 常	生 産	正 常	

表 8 羊水穿刺後の妊娠異常

羊水穿刺後 1 週間以内 (追跡数 1,628)		
子宮収縮	3	(0.18%)
性器出血	2	(0.12%)
胎児死亡	1	(0.06%)
母体腹壁血腫	1	(0.06%)
羊水穿刺後 1 週間以降 (追跡数 1,241)		
切迫流・早産 性器出血	44	(3.55%)
早期産 (≤36週)	42	(3.38%)
妊娠中毒症	36	(2.90%)
貧血症	18	(1.45%)
胎内死亡・流産	16	(1.29%)
死産	6	(0.48%)
前置胎盤	4	(0.32%)
羊水過多症	3*	(0.24%)
胎盤早期剝離	2	(0.16%)
前期破水 (≤36週)	2	(0.16%)

* 胎児奇形 2 例

5) 出生前診断と児の所見との不一致

染色体分析ならびに生化学的分析の結果、何らかの異常が診断された 126 例のうち、流産胎児や生産児の所見で、94 例が確認されており 5 例に不一致がみとめられた。中絶例の検索では正常を誤って中絶したものはなかった。正常診断例での不一致例と合わせて計 17 例の不一致例を (表 7) に示す。

17 例を全検査数 1,641 例よりみると、1.0% の誤診率、また中絶胎児や生産児で分析や表現型の確認がなされたもののみをとってみると、1.4% の誤診率となる。しかし、染色体分析における疑診例の取り扱い、また先天性代謝異常症の診断での前述の事情などを考慮すると、実際の analysis failure は極めて少ないといえる。

(3) 羊水穿刺とその後の妊娠異常

1) 母体合併症 (表 8)

羊水穿刺直後より子宮収縮や性器出血がみられた例が少数例あったが、その後の妊娠経過に特に問題はなかった。母体の腹壁血腫が 1 例みられているが、羊水栓塞や母体臓器の損傷、感染症といった羊水穿刺にまつわる重要な母体合併症は 1 例もみられなかった。羊水過多症をきたした 3 例のうち 2 例は無脳症、および腹水を伴う内臓奇形の胎児異常によるものであ

た。胎盤早期剝離の2例はともに妊娠末期の陣痛発来後に生じたものである。

2) 胎児死亡

流産、胎内死亡、死産を含めた胎児死亡は23例にみられているが、その詳細を(表9)に示す。23例のうち13例(表9の×印)は胎児死亡の原因として羊水穿刺以外の原因が考えられ、羊水穿刺との直接の因果関係は否定されよう。穿刺針による臍帯の胎盤附着部近くの損傷が疑われる1例(No. 11)と、穿刺後2時間で胎内死亡をきたした1例(No. 15)は、羊水穿刺が直接の原因となった可能性がある(表9の○印)。残り8例(表9の△印)はその原因が不明で、羊水穿刺が原因となった可能性は完全には否定できない。しかし、大阪市立母子センターにおける1978年から1980年までの一般妊婦を対象とした調査では、妊娠15週の時点で胎児の生存が確かめられた妊娠2,564例のうち、流産、胎内死亡、死産を含めたその後の全胎児死亡は57例に認められ、その頻度は2.2%であった。また、このうち28週未満の胎児死亡は28例(1.1%)にみられており、その15例(0.6%)は原因が全く不明である。従って(表9)で、羊水穿刺が原因である、あるいは原因不明とした合計10例のなかにも羊水穿刺が原因ではない胎児死亡も当然多く含まれるとみなされる。羊水穿刺群にみられる胎児死亡の頻度、つまり全検査数から人工妊娠中絶例を差し引いた1,196例に対する頻度1.9%という値は、大阪市立母子センターにおける非穿刺群での調査と比べても、また一般的な頻度として認められている2~3%と比較しても高くはない。

むしろ(表10)に示される如く、1974年以降での検査数1,488例に対する16例の胎児死亡の頻度は、前述の大阪市立母子センターにおける2,564例中の57例の胎児死亡の頻度と比べて、有意に低い($p < 0.01$)。出生前診断では一般新生児の調査より高い頻度で異常が診断されていることを考え合わせると、異常胎児の人工妊娠中絶がこの差を生んだ一因と考えられる。

3) 羊水穿刺

羊水穿刺(初回穿刺)はその80%が16週から19週の間に行われた。妊娠15週以前の穿刺例(123例)は16週以降の穿刺例(1,482例)に比し羊水採取率が悪く($p < 0.01$)、胎児死亡の頻度もやや高い。また、14週以前に採取された羊水では細胞増殖も悪い($p < 0.01$)。

羊水穿刺の際の超音波断層法の導入と、その手技の進歩により羊水の採取率や胎児死亡率が改善されている。また胎盤が子宮前壁に附着する症例の方が、後壁に附着する症例より羊水の採取がやや困難で、採取した羊水に血液が混じることも多く($p < 0.01$)、胎児死亡もやや多い傾向がある。穿刺針は細い方が安全とはいえない。十分な細胞増殖を得るためには10ml以上の羊水が必要と思われる。採取不能例や9ml以下しか採取できなかった場合に胎児死亡がやや多い傾向があり、特に羊水採取が困難であった場合の胎児管理が重要と思われる。

血性羊水では清澄な羊水に比し、細胞増殖も悪く($p < 0.01$)、胎児死亡の頻度もやや高くなっている。羊水混濁例が19例にみられたが、このうち3例は不十分な細胞増殖のために再穿刺されている。混濁例19例のうち4例が先天異常胎児からのものであったことは注目される。日において再穿刺した例では、再採取時の羊水の25.7%が血性となっている。再穿刺例では早

表 9 胎 児 死 亡

No.	検査年	適	出生前診断	母年齢	穿刺回数	超音波	胎盤附着部	盤穿刺針ゲージ	羊水量 ml	羊水の状態	妊娠の帰結	在胎穿刺より週数の期間	備	考	*
1	1972	ダウン症出産歴	正常	31	15	無	不明	21	12	不明	胎内死亡	17	胎児浸軟		△
2	"	ダウン症出産歴	不能	25	18	無	不明	22	3	清澄	死産	32	早産, 分娩時死亡, 1,800 g		×
3	1973	ダウン症出産歴	正常	24	15	無	不明	21	12	不明	胎内死亡	17			△
4	"	ダウン症出産歴	正常	31	17	無	不明	21	12	不明	胎内死亡	20			△
5	"	ダウン症出産歴	不能	31	15	有	不明	22	0	—	胎内死亡	20			△
6	"	ダウン症出産歴	正常	31	19	無	不明	22	6	血性	胎内死亡	24			△
7	"	高令妊婦	ダウン症	47	19	無	不明	22	0 6 27	清澄	死産	27	ダウン症 (出生前診断)		×
8	1974	心配	正常	34	19	有	不明	22	14	清澄	死産	39	妊娠中毒症, 前期破水, 分娩時死亡		×
9	"	ダウン症出産歴	ダウン症	36	16	有	不明	22	21 24 26	清澄	胎内死亡	不明	剖検にて児がダウン症であることを確認		×
10	1975	母親軽産 21/22	不能	36	17	無	不明	19	0	—	胎内死亡	18	胎重 50 g (SFD), 浸軟無し		×
11	"	ダウン症出産歴	正常	29	18	無	不明	19	20	清澄	胎内死亡	20	臍帯血管の損傷? 胎重 225 g		○
12	"	ダウン症出産歴	正常	37	17	有	子宮前壁	19	15	血性	胎内死亡	38	胎児無脳症		×
13	1976	ダウン症出産歴	正常	23	19	有	不明	21	12	不明	流産	23	子宮頸管無力症, 破水		×
14	1977	ダウン症出産歴	正常	25	14	有	不明	21	12	不明	胎内死亡	16			△
15	1978	高令妊婦	正常	37	16	有	子宮前壁	19	20	血性	胎内死亡	16	胎盤穿刺?		○
16	"	ダウン症出産歴 タイザックス症 出産歴	正常	33	17	有	子宮後壁	21	12	清澄	流産	19	過去 4 回流産, 子宮頸管無力症		×
17	"	高令妊婦	正常	28	18	有	不明	21	15	清澄	流産	21			△
18	"	高令妊婦	正常	42	20	有	不明	22	12	清澄	胎内死亡	26	前回死産 臍帯巻絡, 難産, 鉗子分娩, 分娩時死亡, 3,770 g		×
19	"	ダウン症出産歴	正常	23	16	有	子宮前壁	21	13	不明	死産	41			×
20	1979	高令妊婦	正常	40	17	有	子宮底部	19	10	清澄	胎内死亡	26	胎児浸軟, 650 g 重症妊娠中毒症, 陣痛発来後の胎盤早期剥離		△
21	"	ダウン症出産歴	正常	45	19	有	子宮前壁	21	12	不明	死産	37	母体浮腫・利尿剤使用, 臍帯 100cm, 胎児浸軟, 2,270 g		×
22	1980	高令妊婦	正常	39	18	有	子宮後壁	21	12	清澄	胎内死亡	35			×
23	"	ダウン症出産歴	正常	27	17	有	子宮後壁	21	40	清澄	死産	40	胎盤早期剥離		×

*胎児死亡の原因 ○羊水穿刺が原因である可能性がある。 △原因不明 (羊水穿刺が原因である可能性も否定できない)。
×羊水穿刺以外の原因が考えられる。

表10 羊水穿刺，診断，胎児死亡の年次別推移

検査年	1970～1973	1974～1977	1978～1981	計
検査数	153(100.0%)	616(100.0%)	872(100.0%)	1,641(100.0%)
超音波診				
無	137(89.5%)	167(27.1%)	5(0.6%)	309(18.8%)
有	15(9.8%)	440(71.4%)	848(97.2%)	1,303(79.4%)
手動コンパウンド	8(5.2%)	309(50.2%)	223(25.6%)	540(32.9%)
電子スキャン	7(4.6%)	131(21.3%)	477(54.7%)	615(37.5%)
直視下誘導	0(0.0%)	0(0.0%)	148(17.0%)	148(9.0%)
不明	1 (0.7%)	9(1.5%)	19(2.2%)	29(1.8%)
診断可能例				
羊水穿刺1回 (a)	97(63.4%)	494(80.2%)	752(86.3%)	1,343(81.8%)
" 2回以上(b)	23(15.0%)	103(16.7%)	109(12.5%)	235(14.3%)
診断不能例				
羊水穿刺1回 (c)	22(14.4%)	14(2.3%)	8(0.9%)	44(2.7%)
" 2回以上(d)	11(7.2%)	5(0.8%)	3(0.3%)	19(1.2%)
(b)(c)(d)の理由				
羊水採取不能血性羊水	18(11.8%)	24(3.9%)	21(2.4%)	63(3.8%)
不十分な細胞増殖	22(14.4%)	25(4.1%)	53(6.1%)	100(6.1%)
分析不能	12(7.8%)	27(4.4%)	21(2.4%)	60(3.7%)
細菌混入	3(2.0%)	8(1.3%)	4(0.5%)	15(0.9%)
確定診断, その他	1(0.7%)	32(5.2%)	17(1.9%)	50(3.0%)
不明	0(0.0%)	6(1.0%)	4(0.5%)	10(0.6%)
誤診				
染色体分析(1,517例)	3(2.1%)	4(0.7%)	2(0.2%)	9(0.6%)
生化学的分析(204例)	0(0.0%)	4(8.3%)	4(6.3%)	8(3.9%)
胎児死亡				
合計	7(4.6%)	7(1.1%)	9(1.0%)	23(1.4%)
28週未満	6(3.9%)	5(0.8%)	5(0.6%)	16(1.0%)
羊水穿刺が原因である可能性 があるもの, 又は原因不明のもの	5(3.3%)	2(0.3%)	3(0.3%)	10(0.6%)

表11 生後の追跡調査
運動機能の発達

運動機能の遅れ

- a) 生後5ヵ月で定頸不能 9 (1.15% : 追跡数 784)
- b) 生後12ヵ月で坐位自立不能 2 (0.30% : 追跡数 659)
- c) 生後1才6ヵ月で独歩不能 3 (0.53% : 追跡数 570)

No.	定 頸	坐 位 自 位	独 歩	備 考
1	6ヵ月 ^{a)}	8ヵ月	12ヵ月	1才8ヵ月時DQ正常
2	6ヵ月 ^{a)}	7ヵ月	2才4ヵ月 ^{c)}	エーラス・ダンロス症候群
3	6ヵ月 ^{a)}	12ヵ月	18ヵ月	早産未熟児 (30週)
4	6ヵ月 ^{a)}	12ヵ月	15ヵ月	1才11ヵ月時DQ正常
5	6ヵ月 ^{a)}	8ヵ月	15ヵ月	3才11ヵ月時DQ正常
6	6ヵ月 ^{a)}	6ヵ月	17ヵ月	2才3ヵ月時異常なし
7	6~7ヵ月 ^{a)}	7~8ヵ月	13ヵ月	1才6ヵ月時DQ正常
8	7ヵ月 ^{a)}	12ヵ月	?	脳性麻痺・精神薄弱
9	10ヵ月 ^{a)}	1才以上 ^{b)}	?	精神薄弱
10	4ヵ月	1才以上 ^{b)}	?	出血性素因 (頭蓋内出血)
11	3ヵ月	8ヵ月	1才10ヵ月 ^{c)}	3才8ヵ月時DQ正常
12	3ヵ月	6~7ヵ月	2才4ヵ月 ^{c)}	脳性麻痺

産率がやや高くなっているが、胎児死亡の頻度には影響がない。

4) 羊水穿刺，診断，胎児死亡の年次の推移

1970年より1981年までを4年毎の3期に区分し，羊水穿刺，診断，胎児死亡の推移をみた (表10)。

診断の誤りや最終的な診断不能例，日をおいての再穿刺例は，年とともに著しく減少し，診断技術の飛躍的な向上がうかがえる。特にこの傾向は1974年を境として著しい。

1973年以前の全検査例に対する胎児死亡4.6%の頻度は1974年以降の1%より有意に高く，全期間を通じての集計に負の材料として大きく影響したが，米国での NIH の調査の穿刺群，非穿刺群のそれぞれ3.5%，3.2%，ならびに大阪市立母子センターでの対照群2.2%とも有意の差はない。しかしそれが1974年以降には激減していることからみると，当初は羊水穿刺によってひき起こされた胎児死亡が存在したことは否定できず，羊水穿刺に際しての超音波診の導入とその手技の進歩が術者の熟練と相俟って胎児死亡の減少に寄与したと考えられる。妊娠の帰結不明群もその後の連絡がないことよりみて，無事健児を出産したと見做してよからう。従って1974年以降の羊水穿刺の risk は高く見積もっても0.3%以下と推定される。

(4) 新生児期の追跡調査

妊娠37週未満の早期産の頻度3.9% (42/1077)，帝王切開率8.3% (93/1117)，生後1分後の

表12 生後の追跡調査
精神発達

最終検査年齢 ^{a)}	例数	判定		
		正常	異常	要注意
1才未満	183	175	0	8
1才～3才	340	329	2 ^{b)}	9
3才以上	194	192	0	2 ^{c)}
計	717 (100.0%)	696 (97.1%)	2 (0.3%)	19 (2.6%)

a) 発達テスト
津守・稲毛式 591例
遠城寺式 84例
Gesell 式 42例

b) CP 1例
c) CP 1例

Apgar score 7点以下の頻度6.3% (52/817), 出生時体重 2,500 g 未満の低体重児の頻度4.3% (44/1034), 船川 (1964) の基準による $-\frac{2}{3}$ 標準偏差値以下の頻度3.3% (34/1034) は一般頻度と比較して高くはない。

新生児黄疸は9.2%にみられ, 光線療法は5.8%になされている。3例の交換輸血のうち2例は血液型不適合によるものである。呼吸障害1.6% (18/1104), 感染症0.3% (3/1104), 多血症0.3% (3/1104), メレナ0.1% (1/1104) などの合併症の報告があった。新生児死亡率は7.2% (8/1104) であったが, この値は1970年の8.7%, 1980年の4.9%という厚生省報告の範囲を越えてはいない。死因については羊水穿刺との直接の因果関係は認められない。

(5) 生後の追跡調査

確認された1,176例の生産児のうち, 15例に生後死亡があり, 267例は未調査または転居などの理由で追跡がなされていない。残り 894 例につき検診もしくはアンケートで生後の長期追跡調査がなされた。

1) 運動機能の発達 (表11)

生後5ヵ月で定頸不能のものが1.15%, 生後12ヵ月で坐位自立不能のものが0.30%, 生後1才6ヵ月で独歩不能のものが0.53%にみられている。この頻度は厚生省乳幼児身体発育調査 (1970) と比較しても差異はない。

2) 精神発達 (表12)

面接またはアンケートにより, 津守・稲毛式, 遠城寺式あるいは Gesell 式による発達テストがなされた。明らかな異常が2例にみられ, そのうちの1例は脳性麻痺をともなっている。他に脳性麻痺1例を含めた19例 (2.6%) が低い発達を示し今後の観察を必要としている。仮にこれらすべてが低い発達をするとしても, 一般に知能指数75～70以下は2～4%にみられることにより頻度が高いとはいえない。

表13 生後の追跡調査（4）

身体所見の異常

疾患	例数	身体異常	自施設分娩・ 生後の診察 (566)	他施設分娩・ アンケート 調査 (396)	計 (%) (962)
ダウン症候群	2	精神薄弱	2	0	2 (0.21%)
ハーラー症候群	1	脳性麻痺	2	0	2 (0.21%)
ハンター症候群	1	片麻痺 (熱ケイレン)	1	0	1 (0.10%)
テイザックス病	1	水頭症	1	0	1 (0.10%)
副腎性器症候群	1	小頭	1	0	1 (0.10%)
I-cell 病	1	頭蓋変形	5	1	6 (0.62%)
レッシュナイハン病	1	口唇・口蓋裂	1	0	1 (0.10%)
メンクス病	1	斜視	2	0	2 (0.21%)
血友病	1	先天性白内障	1	0	1 (0.10%)
ボンペ病 (疑)	1	斜頸	3	3	6 (0.62%)
		半椎体・肋骨欠損	1	0	1 (0.10%)
		心奇形	5	2	7 (0.73%)
		幽門狭窄	0	1	1 (0.10%)
		小腸閉鎖	1	0	1 (0.10%)
		腹水 (内臓奇形)	1	0	1 (0.10%)
		鼓腸 (機能的)	0	1	1 (0.10%)
		ヘルニア	4	3	7 (0.73%)
		鎖肛	1	0	1 (0.10%)
		先天性痔瘻	0	1	1 (0.10%)
		陰囊水腫	2	1	3 (0.31%)
		停留睾丸	1	0	1 (0.10%)
		母指関節拘縮	1	0	1 (0.10%)
		合指症	1	0	1 (0.10%)
		多指症	0	1	1 (0.10%)
		内反足	2	0	2 (0.21%)
		反張膝	1	0	1 (0.10%)
		大腿骨短縮	0	1	1 (0.10%)
		X脚	1	2	3 (0.31%)
		先股脱	7	5	12 (1.25%)
		エーラス・ダンロス症	0	1	1 (0.10%)
		ミルロイ症	1	0	1 (0.10%)
		色素沈着・Cafe au lait	11	1	12 (1.25%)
		血管腫	5	0	5 (0.52%)
		穿刺痕の疑い			
		線状痕?	3	0	3 (0.31%)
		盲孔	5	0	5 (0.52%)
		出血性素因	1	0	1 (0.10%)

3) 身体所見の異常 (表13)

確定診断のなされないままに死亡した Pompe 病の疑いの 1 例を含め、出生前診断の対象となった疾患をもつ患児は11例が出生している。

その他身体所見の異常を自施設分娩例の新生児期の診察あるいは生後の追跡調査で少なくとも

も1回は診察により確認された566例と、アンケート調査のみで確認した396例の計962例に対する頻度として示した。小頭の1例は神経学的異常を認めていない。心奇形や先股脱など、一時期の診察では診断の確定しないものもあり、また診断基準にも問題があることから真の頻度比較は困難であるが、個々の異常の頻度は一般の頻度と比較して高くはないと思われる。

穿刺痕の疑いとされた線状痕は検診ではほとんど跡を残しておらず羊水穿刺との因果関係に乏しい。Dimpleは一般にもみられるもので穿刺痕との判別が困難であるが可能性は否定できない。1例は周囲皮膚の硬結を伴っており、穿刺針による可能性がある。これらはすべて臓器障害や運動障害ならびに神経学的異常所見は何ら認めていない。その他羊水穿刺によって新たに引き起こされたと考えられる奇形や胎児の損傷はなかった。

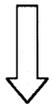
羊水穿刺の長期的な影響としては胎内発育の遅延、奇形の発生、出生後の身体発達や精神発達におよぼす影響が考えられる。これらについては、昭和54年度厚生省班研究での「出生前診断児の長期追跡調査」と同様、今回の調査でも特に問題はないと考えられる。

結 語

今回の調査で、わが国の出生前診断は外国と比較し、運用面でやや特異的な発展をしながらも、技術面において信頼度や安全性に劣ることのないことが明らかとなった。1979年のモンリオールの委員会における「中期羊水穿刺はまったく安全な手技とはいいい切れないが、起こり得るすべての合併症を入れても、その頻度は1%を超えることはない」との結論はわが国にも十分当てはまる。

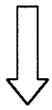
出生前診断法はまだ新しい手技であり、特にわが国では社会的に完全に認知されたものとはいいい難い。従って、今回の調査に引き続いて今後も定期的の実態を明らかにしてゆく必要がある。この分野においても技術的な進歩は目覚しく、今後の調査では本検査法の信頼度や安全性はさらに高まっているものと思われる。しかし新たな施設の参画と、そこから派生する新たな問題も生じてこよう。運用面や診断基準の統一、さらには施設間の情報の交換と連携が必要であり、これらを可能にする有機的なシステムの確立が今後の課題となろう。

今回の調査を遂行するにあたり、症例の御提供と貴重な御助言を賜った日本大学・北川照男教授、ならびに東北大学・多田啓也教授に深謝いたします。また実質的な御協力を賜った名古屋市立大学・鈴木薫博士、大阪市立母子センター・荻田幸雄博士、大阪大学・末原則幸博士、ならびに大阪市立大学小児科学教室、大阪市立母子センター小児科、同・産婦人科の諸兄に謝意を表します。



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



結 語

今回の調査で、わが国の出生前診断は外国と比較し、運用面でやや特異的な発展をしながらも、技術面において信頼度や安全性に劣ることのないことが明らかとなった。1979年のモントリオールの委員会における「中期羊水穿刺はまったく安全な手技とはいいい切れないが、起こり得るすべての合併症を入れても、その頻度は1%を超えることはない」との結論はわが国にも十分当てはまる。

出生前診断法はまだ新しい手技であり、特にわが国では社会的に完全に認知されたものとはいいい難い。従って、今回の調査に引き続いて今後も定期的の実態を明らかにしてゆく必要がある。この分野においても技術的な進歩は目覚しく、今後の調査では本検査法の信頼度や安全性はさらに高まっているものと思われる。しかし新たな施設の参画と、そこから派生する新たな問題も生じてこよう。運用面や診断基準の統一、さらには施設間の情報の交換と連携が必要であり、これらを可能にする有機的なシステムの確立が今後の課題となろう。