

## C. ハイリスク胎児の治療法開発に関する研究

岩 崎 寛 和  
中 野 仁 雄  
鈴 森 薫  
森 山 郁 子

### 研究目的

I. 近年の胎児診断の発達とともに、子宮内胎児治療が行なわれるようになってきた。しかし、胎児治療とくに外科的胎児治療は1980年代になって初めておこなわれるようになったため、その適応・要約・技術的問題点さらには倫理問題が未解決である。そこで、まずどのような胎児診断・治療が我国および諸外国で実施されているかを調査し、どのような胎児疾患が治療の対象となるか、またその成功率および予後はいかがかを検討し、各疾患についての子宮内治療の必要性の有無を考察した。

II. 実際の症例にあわせて各研究協力機関でハイリスク胎児の治療法開発をおこなった。

治療法の開発には、実際の技術開発と、その基礎となる診断法および胎児の生理機能の研究が必要である。各協力者は基礎研究として、胎児心電図採取法の開発、胎児採血による胎児血分析、胎児の免疫能の研究および胎盤での物質輸送の基礎的研究をおこない、胎児治療の裏付けをおこなった。そして、胎児治療法として、無心体双胎の血流遮断の開発と非免疫性胎児水腫にたいし胎児腹水中へのアルブミン注入、胎児輸液・輸血、胎児腹水穿刺などの治療をおこない、その効果を検討した。

### 研究方法および結果

I. 胎児治療の対象となる疾患の調査

胎児治療はまったく新しい医療分野であるので、治療法開発の研究を始めるにあたり、その対象と

なる疾患を明確にすることをめざした。

わが国での医療、研究機関に胎児異常とそれどのような検査、診断をおこなっているかをアンケート調査し、各疾患の現状と胎児治療の可能性について考察した。その結果24機関より回答があり、これと文献的考察により以下の結果を得た。

1) 胎児診断に関して

羊水染色体分析については調査時点で21機関が実施しており、残り3機関も以前に経験があるという結果であり、ほぼ全機関が実行と考えてよい結果であった。絨毛採取は、7機関で実施されており、しかも13機関で実施の予定があるとのことで関心が高い検査項目であった。胎児採血は3機関でなされおり、6機関で症例があればおこなうとしている。

以上のように、胎児診断としては羊水診断が主であるが、全機関がこの分野において積極的に取り組む意向であった。

2) 胎児治療の可能性について

胎児の心調律異常の経母体治療、子宮内感染への抗生物質投与は比較的多くおこなわれているが、外国で報告のあった胎児血管内輸血や水頭症、水腎症の減圧術は、調査時点ではおこなわれていなかった。

3) 胎児の予後に関して

各疾患別にその予後調査は表1のごとくになった。これより、子宮内治療や分娩様式を考慮するなど産科として胎児に対する配慮の必要度によって分類すると、以下のようになった。(表2)

(1) 無脳児・ポッター症候群(腎臓無形成)で

は当然と思われるが生存例がなく、染色体異常を含め、今後とも出生前・出生後を問わず治療の可能性が無いことが確認された。

(2) 消化管閉塞、メコニウムイレウス、片側水腎症、単純シストなどは、出生後治療することができ、しかも妊娠中特に胎児に対して治療は必要ない。

(3) 臍帯ヘルニア、腹壁破裂、接合双胎、奇形腫などは、胎児治療は必要ないが、分娩時に損傷を受ける可能性が高いので帝王切開を選び、しかも生直後より小児外科による治療を開始する必要がある。

(4) 水頭症や水腎症、子宮内胎児発育不全などでは、確実な子宮内治療法が現在のところなく、妊娠週数が成育限界を越えていれば人工早産により体外治療を期待する。なお、この一部は妊娠週数や合併奇形、また今後の胎児治療の進歩により、(5)に分類される可能性もある。

(5) 胎児水腫、両側水腎症、横隔膜ヘルニア、代謝疾患、双胎間輸血症候群、溶血性貧血、子宮内胎児発育遅延などのように、成育限界の前に障害が発生し、しかも進行性であるか、または肺圧迫による低形成など異常の影響により、すぐ分娩させるよりは、状態を改善して出生させる方が良いものが胎児治療の対象となる。

胎児治療については、実際には経母体的な薬物療法が主体で胎児直接の治療経験は少ない。また、外国で両側水腎症や水頭症の場合、羊水ヘンチントを作る子宮内手術がおこなわれたが、とくに水頭症ではその予後を必ずしも改善することができず、疑問視する傾向にある。本研究班でも人工早産、体外治療が現在のところ適切であるとの結論であった。

## II. 胎児治療法の開発

### 1) 胎児診断および基礎的研究

#### (1) 胎児血分析

胎児血液分析は、胎児治療をする上で絶対に必要な技術である。胎児採血は1970年代中頃に胎児鏡を用い胎盤や臍帯血管を直視しながら採血する

方法が開発された。1980年前半には、超音波断層装置のガイド下に採血する方法が紹介され、より容易にしかも妊娠への影響が少ない方法に改善された。われわれもより侵襲が少なく確実な方法を追求し、胎盤上血管の選択的穿刺、臍帯血管穿刺、胎児肝臓内血管穿刺など目的に応じた方法で胎児採血ができるようになった。

#### (2) 直接胎児心電図採取法の開発

胎児心電図を観察する方法は、従来妊娠中に母体腹壁を通して観察する方法と、分娩中に破膜し胎児頭皮に心電電極を装着する方法があった。経母体腹壁間接誘導法では、胎児の心電信号は強い母体信号が雑音として動き隠されてしまうのでいくらか感度を上げて胎児心電の細かい情報を得ることはできない。一方、児頭誘導法では、胎児より直接信号を得るので、母体の影響は受けず胎内においても分娩後と同様精度で観察できる。しかし、この方法は、分娩中しか適用できないので、出生前診断というよりは胎児ディストレスの診断に用いられてきた。

妊娠中に心調律異常を胎児に認めた場合、妊娠・分娩管理のためには正確な診断を必要とする。そのためは、経母体観察では不十分である。そこで、羊水穿刺と同様な操作で羊水腔にはいり、胎児に電極を直接接触させ出生後と同じ精度で胎児心電図を観察できる方法を開発した。このシステムを図1に示した。電極は21ゲージから23ゲージの太さで長さ30cmである。

#### (3) 胎盤における物質輸送の研究

IUGR胎児の治療法として、経母体投与された各種栄養物質が胎盤を有効に輸送されているかについて、ヒト胎盤絨毛刷子縁膜を用いて検討した。L-alanine輸送のパラメーターで比較すると、km値は妊娠初期（妊娠第4カ月）では0.80 mMであり、妊娠末期（妊娠第10カ月）では0.80 mMと変化はみられなかった。一方、輸送能の大きさを示すVmax値は妊娠初期では0.62 nmol/mg protein/20secで、妊娠末期では3.59 nmol/mg protein/20secであった。また正常正期産胎盤と重症妊娠中

毒症によるIUGR胎盤を比較すると、やはりkm値には差はないが、Vmax値が半減していた。このことより、IUGR児の胎盤ではアミノ酸輸送にかかわる輸送担体（キャリアー）の性質には変化がないがその量が減少していることが示唆された。すなわち、IUGRの母体経胎盤治療をおこなう場合、能動輸送されるアミノ酸は十分利用されない可能性があり、経胎盤治療法の再検討が必要であると思われる。

妊娠中毒症は胎盤内血栓による梗塞が発生しやすく、IUGR発生の原因とされている。本来妊娠時には、血液凝固能が高まり血栓が出来やすくなっているが、正常妊娠では胎盤局所での凝固抑制機構が働いているものと思われる。そこで、絨毛上皮刷子縁膜に抗血栓様機能が存在するかについて検討した。その結果、刷子縁膜に強い血小板凝集阻止活性があることがわかった。また、IUGR胎盤の刷子縁膜では、この凝集阻止活性が低下していることが判明した。このことは、IUGRの胎盤での変化を証明するものであり、また抗血栓療法の実行をも意味する。

また、実際に出生したIUGRの治療に関し、その免疫能を検討した結果、IUGRにおいてはその免疫能は妊娠32週以前に出生した早産児とおなじレベルの未熟性を示したので、IUGR児の管理においては感染症に対する十分な配慮が必要であること意味する。

## 2) 胎児治療法の開発

### (1) 双胎無心体児への血流遮断法

無心体は1卵性双胎に稀にみられる奇形で、奇形児の心臓は欠如するが、2児間に血管吻合があり、他児の心臓により栄養され増大を続ける。健常児の心臓は2体を栄養するために心不全をおこしやすく、また羊水過多を合併して早産になりやすい。健常児を救命するために、従来間欠的な羊水穿刺やジギタリス投与などが試みられてきたが、予後不良であった。我々は、1児無心体双胎の根本的な治療として、無心体の子宮内臍帯血流遮断をおこない、成功した。

症例は27歳、1回経産婦。妊娠22週1日に1児無心体双胎、羊水過多症にて他院より紹介された。入院時の超音波検査で、1児は奇形を認めなかったが、心室の短縮率（FS）は22%と心機能低下を認めた。もう1児は心臓・頭部を認めず、健常児のほぼ1/2の大きさであった。2羊膜双胎で、両児ともに羊水過多があった。入院後、羊水過多が進行し、健常児の心機能がさらに低下したため、妊娠23週2日無心体の臍帯血流遮断を目的として、超音波誘導下に母体経腹的に無心体の臍帯血管に、Occluding Spring Embolus（Cook社製）の留置を行なった。これは外科領域で動脈塞栓術に使用するもので、今回は18ゲージの穿刺針を用いて直径3mmの血管を閉塞できる大きさのものを使用した。

挿入後ただちに無心体の臍帯血流はドップラー法で検出不可能となり、以後無心体は生長しなくなった。健常児の心機能も改善し羊水過多も徐々に軽快した。健常児は順調に発育し、母体に対する合併症も認められなかった。

### (2) 胎児水腫の治療

#### 1. 胎児水腫治療法の開発

胎児水腫は、Rh不適合による免疫性胎児水腫とそれ以外の非免疫性胎児水腫に分けられる。わが国では、Rh陰性の頻度は非常に少ないので、臨床上経験するのは非免疫性胎児水腫である。非免疫性胎児水腫全体での児救命率は5-6%程度とされている。胎児水腫の原因の約70%程度が染色体異常や心奇形などの大奇形であり助けえないが、残りの30%が機能的原因であるので、救命の可能性があるといわれている。胎児水腫の原因は不明のことが多いが、現象として低蛋白血漿と胎児腹水、胸水があり、循環不全による子宮内胎児死亡や胎児期の肺圧迫による肺低形成により新生児死亡となることが多い。よって、現在、胎児水腫の治療としては、低蛋白血漿の改善と循環不全の治療が考えられる。

#### (a) 胎児腹腔内アルブミン投与方法

低蛋白血漿の治療として、超音波誘導下に胎児

腹腔を穿刺し、腹水をおよそ程度除去したのち、25%アルブミンを20-30ml注入する。投与されたアルブミンは、次第に胎児循環の中に取り込まれると思われる。

#### (b) 胎児腹腔内輸血法

この方法は、Rh不適合妊娠において起こる免疫性胎児水腫において古典的に行なわれた治療法である。アルブミン投与と同様に胎児腹腔を穿刺し、あらかじめ胎児採血で調べた血液型にあわせて輸血をおこなう。投与された血液は血球成分も含めてリンパ系より吸収されるとされている。

#### (c) 胎児血管内輸液法

胎児採血法の項で述べたように、胎児につながる血管は胎盤、臍帯に存在する。したがって、胎児採血と同様の操作で胎児、臍帯、胎盤の血管を穿刺し、採血と同時に輸液をおこなう。5ml程度の輸液は可能である。

#### (d) 胎児腹水除去

多量の胎児腹水が存在すると、圧迫により胎児循環は重大な影響を受ける。さらに、1度循環不全が起こると悪循環に陥り、ますます胎児水腫が進行する。したがって、胎児腹水を除去するだけでもかなり胎児水腫を改善することができる。ただ、この方法では胎児循環を改善することはできない。したがって、アルブミンの胎児血管内投与も同時におこなう必要がある。

### 2. 胎児水腫治療成績

本班の構成各機関において、胎児水腫に胎児腹腔内アルブミン投与、胎児腹腔内輸血、胎児輸液、胎児腹水除去などの治療を試みた。その成績を表3に示す。全体で約25%の生存率であった。表1の胎児水腫の生存率は約19%であるが、表1はアンケート調査であるので胎児水腫の程度や原因さらに治療の有無などは不明である。一方今回の成績は、すべて胎児治療をおこなった症例であるから、大奇形が出生前診断されなかったものを対象としている。したがって奇形の割合が両成績で異なり、単純に成績を比べることはできない。救命

の可能性のある胎児水腫を全体の30%とし、今回の救命率25%を掛けると12%となる。一般にいわれている胎児水腫の予後5-6%と比較すると治療効果があがったように見えるが、結論を出すには症例数が少ないと思われる。

### 考 察

近年の周産期死亡率の傾向を見ると、一時期の急激な減少に比べてその改善は停滞しているように見える。その原因は、周産期死亡原因の大きい割合を占めていた分娩中の死亡や重症新生児仮死が分娩管理の進歩により減ったものの、胎児病が原因の周産期死亡は減少していない。これを改善するためには、出生前より治療を始める必要がある。この意味において、胎児治療は産科学における重要な課題のひとつである。

現状では、胎児治療は新しい分野であるため、治療可能な対象疾患が少なく、治療法も限られている。そこで、本研究ではまず対象とできる疾患はなにか、また日本・外国での現状はどうかを検討した。その結果、現在諸外国で可能な治療法は、技術的にはわが国でも可能であるが、実際の効果はいまだはっきりしていないので、対象を慎重に考慮しなければならないとの結論に達した。そこで、ひとつの指針として、対象となる疾患および将来対象となる可能性のある疾患、逆に治療の必要がない疾患などを分類した。つぎに、各研究協力機関においては、基礎的研究から実際の治療法、手技の開発に努力し、胎児輸液や輸血さらには無心体という特殊な症例ではあるが、子宮内で臍帯血流遮断が可能となった。本研究により胎児を直接治療する方法に進歩が見られたが、胎児水腫の治療成績にみられるように、いまだ充分でなくさらに研究を進めなければならない。

産科管理においては、従来どちらかといえば母体に重点をおいてきたが、最近の少産少死の傾向と医学知識の一般への普及、また超音波診断装置の進歩によって健診ごとに妊婦自身が胎児を観察できるようになった現状では、もし胎児に異常が

発見されれば、生後と同様に治療を受けることを希望するのは当然である。この要求に対して医療側で治療法を開発するのは義務であり、胎児治療

の分野での進歩によりいっそうの努力をしなければならぬ。

表1. 胎児異常とその予後

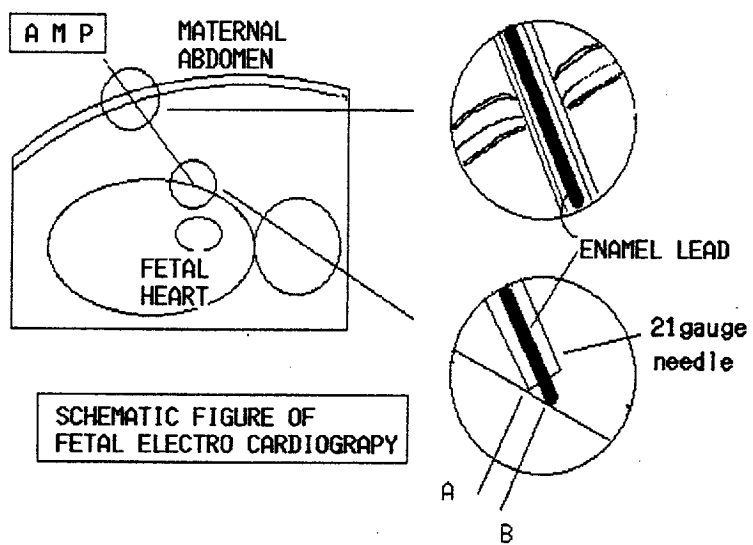
| 疾患名     | 総例数 | 死亡 | 障害あり | 予後良 | 不明 |
|---------|-----|----|------|-----|----|
| 無脳児     | 29  | 29 | 0    | 0   | 0  |
| 脳ヘルニア   | 6   | 5  | 1    | 0   | 0  |
| 水頭症     | 34  | 24 | 9    | 1   | 2  |
| その他     | 6   | 3  | 0    | 3   | 0  |
| 心奇形     | 12  | 5  | 2    | 5   | 0  |
| 不整脈     | 8   | 1  | 0    | 7   | 0  |
| 横隔膜ヘルニア | 9   | 5  | 2    | 5   | 0  |
| 消化管閉鎖   | 24  | 5  | 2    | 17  | 0  |
| 泌尿器疾患   | 22  | 12 | 1    | 9   | 0  |
| 骨格/四肢   | 9   | 7  | 1    | 0   | 1  |
| その他     | 10  | 7  | 1    | 2   | 0  |
| 胎児水腫    | 52  | 42 | 3    | 7   | 0  |

表2. 子宮内胎児治療の観点よりの疾患分類

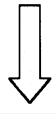
- (1) 治療不可能（出生後、生後とも）  
無脳児、ポッター症候群（腎臓無形成）、致死性遺伝疾患など
- (2) 生後治療可能：出生前治療必要なし  
消化管閉塞、片側水腎症、メコニウムイレウスなど
- (3) 生後治療可能：分娩様式に配慮が必要  
腹壁破裂、臍帯ヘルニア、接合体双胎、奇形腫など
- (4) 人工早産により体外治療  
水頭症、水腎症、子宮内胎児発育遅延など
- (5) 子宮内治療が必要  
胎児水腫、両側水腎症、横隔膜ヘルニア、代謝疾患、溶血性貧血、  
双胎間輸血症候群など

表3. 胎児水腫治療成績

| 全症例数 | I U F D | 新生児死亡 | 生存 |
|------|---------|-------|----|
| 47   | 14      | 21    | 12 |

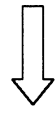


☒ 1.



## 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

1. 近年の胎児診断の発達とともに, 子宮内胎児治療が行なわれるようになってきた。しかし, 胎児治療とくに外科的胎児治療は 1980 年代になって初めておこなわれるようになったため, その適応・要約・技術的問題点さらには倫理問題が未解決である。そこで, まずどのような胎児診断・治療が我国および諸外国で実施されているかを調査し、どのような胎児疾患が治療の対象となるか, またその成功率および予後はいかがかを検討し, 各疾患についての子宮内治療の必要性の有無を考察した。

. 実際の症例にあわせて各研究協力機関でハイリスク胎児の治療法開発をおこなった。治療法の開発には, 実際の技術開発と, その基礎となる診断法および胎児の生理機能の研究が必要である。各協力者は基礎研究として, 胎児心電図採取法の開発, 胎児採血による胎児血分析, 胎児の免疫能の研究および胎盤での物質輸送の基礎的研究をおこない。胎児治療の裏付けをおこなった。そして, 胎児治療法として, 無心体双胎の血流遮断の開発と非免疫性胎児水腫にたいし胎児腹水中へのアルブミン注入, 胎児輸液・輸血, 胎児腹水穿刺などの治療をおこない, その効果を検討した。