

出生前診断の現状に関する調査

(分担研究：遺伝性疾患の発症予防に関する研究)

鈴木 薫¹， 松井一郎²， 佐藤孝道³， 浅香昭雄⁴，
梶井 正⁵， 和田義郎⁶

要約：遺伝性疾患の発症予防という観点から、昭和63年2月に出生前診断の現状等に関する調査を、わが国の全医療機関の産婦人科、小児科を中心とする総計550施設を対象として実施したが、425施設から回答が寄せられた。調査結果によると、出生前診断を実施しているのは88施設であり、実施予定が81施設であった。88施設のうち羊水診断が84施設と最も多く、そして絨毛診断、胎児採血がそれぞれ10施設であった。本調査から出生前診断の普遍化と手技の高度化が進んでいることが明らかにされた。

見出し語：出生前診断、遺伝性疾患、羊水診断、絨毛診断、胎児採血、DNA診断

羊水穿刺にもとづいた遺伝性疾患の出生前診断が、わが国に導入されて約20年が経過し、着実な広がりを見せていることは疑い余地のないことである。この間に、絨毛採取、あるいは胎児採血など新しい高度な手技が開発され、臨床面にみられる診断内容も驚くほどの変化を遂げている。しかし、これまでの遺伝性疾患に対する出生前診断の調査は、羊水診断を凝視したかたちで横断的に数回なされているのみであり、最近のこれらの新しい診断手技の開発・進展を考えれば、すでに現状に即さないものになってきている。

本研究は、全国規模で遺伝性疾患の出生前診断を手掛けている施設の実数、施行されている診断

手技、施行症例数などを調査し、その実態を明らかにする目的で行われたものである。

調査方法

質問紙法により全国規模の調査を行った。送付先は、医療機関と主要都市総合病院の産婦人科および小児科、それに厚生省心身障害研究「遺伝相談ガイドブック」昭和57年度研究報告書に記載されている遺伝性疾患診断施設と遺伝相談センターを合わせた総計550の施設である。

結果

回答が寄せられたのは425施設(77.3%)であった。このうち、出生前診断を<実施している>と回答したのは88施設であり、<実施していな

¹名古屋市立大学産婦人科(Nagoya City Univ.)、²国立小児医療センター(National Children's Medical Center)、³虎ノ門病院産婦人科(Toranomon Hosp.)、⁴東京大学精神衛生学(Tokyo Univ.)、⁵山口大学小児科(Yamaguchi Univ.)、⁶名古屋市立大学小児科(Nagoya City Univ.)

いが実施の予定がある〉は 31 施設、そして〈実施の予定なし〉と答えたのは 151 施設であった。

〈実施している〉と回答した 88 施設のうち、[羊水診断]が 84 施設、[絨毛診断]が 10 施設、[胎児採血]が 10 施設であった。

1 羊水診断

昭和 62 年 12 月までに 84 の施設で実施された羊水診断総症例件数は、合計 15,638 例である。各施設間の症例数にはかなりのばらつきがみられ、100 例以下が 61 施設であり、1,000 例以上の多数例の実施がなされているのは 5 施設であった（北海道大学、慶応義塾大学、名古屋市立大学、大阪市立母子センター、九州労災病院）。

羊水診断の対象となる遺伝性疾患は、染色体異常と先天代謝異常に大別されるが、染色体分析が行われたのは、15,638 例中 15,265 (97.6%) であり、先天代謝異常症に対する生化学分析は 373 例 (2.4%) であった。

1987 年 1 年間の実施症例数についてみると、その総数は 3,022 例に達していた。このうち、100 例以上の多数例を実施しているのは、8 施設にみられ、そのうち 6 施設（名古屋市立大学、慶応義塾大学、虎ノ門病院、大阪市立母子センター、静岡県立総合病院、九州労災病院）では年間 200 例以上の羊水診断が施行されていた。

羊水診断の〈実施予定あり〉と回答した施設は 27 であり、今後さらに新しい実施施設の参画、そして症例数の増加が見込まれる。

2 絨毛診断

絨毛診断は羊水診断に代わる新しい方法として注目を集めている。

1987 年 7 月、本調査により〈絨毛診断を実施

している〉と回答した 10 施設に対し、さらに実施症例数とその適応、採取方法と副作用などに関する二次調査用紙を送付し詳細な検討を行った。

絨毛診断実施施設と症例数は各々、北海道大学 3 例、東京医科大学 3 例、虎ノ門病院 18 例、聖マリアンナ医科大学 13 例、石川県立中央病院 2 例、名古屋市立大学 74 例、京都大学小児科 1 例、大阪市立母子センター 19 例、九州労災病院 6 例、大分医科大学 1 例 計 10 施設 140 症例であった。

絨毛採取は、全例超音波ガイド下の経膣法で行われていた。採取法を使用器具別に分けてみると、カテーテル吸引法が 7 施設、生検鉗子によるパンチ法が 2 施設、内視鏡下の吸引・パンチ法が 1 施設で採用されていた。

採取方法別検査症例数は、生検鉗子によるパンチ法が最も多数例で 77 例を占め、以下カテーテル吸引法が 50 例、内視鏡下採取法が 13 例であった。

昭和 63 年 7 月までの絨毛採取の成績と予後を経過的に検討してみると、140 症例のうち採取不能例は 8 例 (5.7%)、採取後の流死産は 5 例 (3.6%) であった。絨毛検査で正常と診断された胎児のうち 86 例は既に出生しており、出生児所見には何ら異常は認められておらず、また 35 例は現在なお妊娠継続中という結果であった。

採取不能例は、カテーテル吸引法で 50 例中 6 例 (12%) と最も多く、内視鏡下採取法が 13 例中 1 例 (7.6%) と次いでおり、生検鉗子法では 77 例中 1 例 (1.3%) のみであった。カテーテル吸引法では妊娠 12 週以後になると通常の陰圧では採取困難になることが不能例の多い原因となるので

あろう。

流死産例の内訳は、内視鏡下の採取において13例中1例(7.6%)と高頻度であり、カテーテル吸引法では50例中2例(4.0%)と続いており、生検鉗子法では77例中2例(2.6%)のみであった。実数が示すように各症例数も僅かであり、現段階では採取法の優劣とみるよりは実施者が経験を積んでいるか否かの問題、すなわち人為的な要因がこれらの成績に強く影響しているように思われた。しかし、各絨毛採取法にもそれぞれに問題があることは確かであり、今後多数例からみた成績の比較検討が必要であろうと考えている。

わが国における絨毛診断の適応とその結果は表1に示す如くである。すなわち、140症例のうち130例(92.8%)は、羊水診断と適応を同じくする染色体分析と先天代謝異常症の生化学分析を目的に行われていた。

最近のバイオテクノロジーの進歩・発展により、遺伝性疾患の分子機構の解明がDNAレベルですめられている。それらは臨床の分野においても広く応用され、遺伝性疾患の病態の理解に非常に役立っているのみならず、診断の指標に用いられている。絨毛による出生前診断の特色は、実施時期が妊娠早期であることは言うに及ばないが、その他に遺伝性疾患のDNA解析に必要なDNAを採取された絨毛組織から培養することなく直接抽出できるという利点をもっている。すなわち強調すべきは、絨毛診断が従来の羊水診断に代わる方法として、適応疾患などをそのままに継承するものではなく、本診断法の独自の臨床診断的価値を保有していることである。今回の調査でも、表1のように6種の疾患のDNA診断がわが国でもす

で試みられていることが明らかにされた。現時点におけるわが国のDNA診断可能施設はごく限られていることが問題ではあろうが、DNA診断が普遍的になればますます絨毛採取の需要は高まることになろう。

なお、絨毛診断の〈実施予定あり〉と回答したところは14施設であった。

8 胎児採血

血液は、日常臨床検査において疾病の診断に貴重な情報を提供してくれる。胎児血が、安全そして確実に採取できれば胎児診断手技の1つとして定着し、限りなく重要な胎児情報を与えてくれるに相違ない。1970年代、胎児採血は盲目的に胎盤表面穿刺によって行われていた。しかし、この方法では母体血が混入することになり、診断的意義はきわめて曖昧なものと言わざるを得なかった。その後、胎児鏡が開発され、胎盤表面の血管から直視下で採取する方法が取り入れられるようになった。しかし、胎盤表面の細い血管に針を固定し採血することは困難であるばかりか、胎児鏡を子宮内に挿入することによる副作用(4~5%の流産率)を考え合わせると日常診療に応用する状況には至らなかった。所が、1980年代に入って超音波ガイド下の胎児採血法が開発され、安全かつ確実な方法として数多くの臨床例が報告・発表されるようになり、新しい胎児診断手技としての位置を確保しつつある。

わが国では、10施設(名古屋市立大学、東北大学、国立循環器センター、岐阜大学、大阪市立母子センター、虎ノ門病院、石川県立中央病院、大分医科大学、北海道大学、九州労災病院)において1988年6月までに141症例の胎児採血が

行われている。

調査にみられた胎児採血の適応とその症例数は、表2の如くである。56症例は胎児染色体分析であり、18例は風疹など胎児感染の診断、1例は遺伝性血液疾患(血友病A)、6例は遺伝性筋疾患(福山型筋ジストロフィー)、そして残りの65症例は血液型不適合妊娠、胎児水腫などの胎児管理を目的として実施されている。このうち、胎児血による染色体分析は、羊水検査では確定的なことの言えないモザイクあるいは、微細な転座染色体の確認に有意義である。また、超音波検査などで発見された胎児奇形の管理上、治療方針をたてる上で胎児染色体分析が前提になるが、胎児血では速やかに染色体診断を下すことができる。風疹など催奇形性病原体の母体感染による胎児感染の有無の診断も臨床的重要である。胎児血中特異IgM抗体の検出は、胎児感染の有無を推定するのに役立つ。12例の母体風疹感染症例において7例の胎児血に風疹IgM抗体が陽性であり、胎児感染と診断された。福山型筋ジストロフィー症の病因遺伝子は解明されておらず、Duchenne型筋ジストロフィー症のようにDNA診断することができない。胎児診断には、胎児血中Creatinine Phosphokinase(CPK)活性値が指標となる。6家系中1胎児の血中CPK活性値が高く、異常の再発と診断された。この中絶胎児は剖検所見と病理組織検査から罹患児であったことが確認されている。

胎児採血の臨床的応用範囲は広く、多様な胎児病態の解明とその胎児管理に有用である。血液型不適合妊娠における胎児貧血、胎児水腫、胎内発育不全などがその例証として挙げられる。これら

の病態における採血の意義は、胎児血液の性状—各血球数、血色素量、総蛋白質量、蛋白質分画、電解質の異常、酸塩基平衡などを調べることにより、的確な判断を下し、適切な治療を開始することにある。

本調査では、胎児採血の〈実施予定〉の回答は、18施設から寄せられていた。

考案および結語

今回の現状調査から、わが国の出生前診断は飛躍的な進展を遂げていることが明かにされた。

羊水診断についてみると、1982年の厚生省心身障害研究「先天異常のモニタリングに関する研究」において報告された須川らの調査によれば、当時の実施施設は8機関であり、診断症例数も1,641例に過ぎない。所が今回の調査では、羊水診断には現在84施設が参画しており、また症例数も15,638例といずれをみてもこの5年間に10倍に達していることが示された。この事は、わが国においても羊水診断が社会的にも完全に認められたものと言えよう。

絨毛採取法、胎児採血法は新しく開発された出生前診断法である。このうち絨毛診断は、10施設で140症例に実施されていた。絨毛診断の特色は、実施時期が妊娠早期であることその他に、遺伝性疾患のDNA診断に直ちに応用できることである。今後DNA解析による遺伝性疾患の診断が進めば、その応用範囲はさらに広がるであろう。一方、胎児採血法も特筆されるべきものと言えよう。胎児採血法は、羊水・絨毛細胞には発現しない遺伝性疾患あるいは胎児異常の診断を可能にしたのみならず、胎児治療という面での利用も期待されている。

産科面における手技の開発と遺伝生化学上の新知見との融合は、遺伝性疾患の発症予防に新たな展開をもたらすにちがいない。また遺伝性疾患の出生前診断に対する社会的要請はますます高まることは確かであり、本調査で明らかにされたように多数の施設が出生前診断に参画することが予定されている。これらの点を勘案すれば、遺伝相談センター、出生前診断実施施設、そして遺伝性疾患精密検査機関の間に有機的かつ緊密な協力体制を確立することが、なお今後の課題の1つであることは明白である。

表1 絨毛検査：適応と結果（～1988.6）

適 応		症例数	異常	異常検出率
染色体分析	染色体異常保因者	32	5	15.6%
	染色体異常分娩既往	34	0	0%
	高齢妊娠	31	2	6.5%
	伴性劣性遺伝病保因者*	21	5	23.8%
	血友病 A、B	14		
	Duchenne型筋ジストロフィー	7		
小 計		118	12	10.2%
先天性代謝異常症	Menkes病	1	1	
	メチルマロン酸尿症	1	0	
	Pompe病	2	0	
	Gaucher病	1	1	
	楓糖尿症	1	1	
	Tay-Sacks病	4	0	
	オロツト酸尿症	1	0	
	GM1-gangliosidosis	1	0	
小 計		12	3	25%
※DNA解析	血友病 A、B	3	0	
	Duchenne型筋ジストロフィー	5	0	
	21-水酸化酵素欠損症	3	0	
	骨形成不全症(II型)	1	0	
	Lesch-Nyhan病	1	1	
	両側網膜芽細胞腫	1	0	
小 計		14	1	7.1%
計		144		

* 伴性劣性遺伝病保因者で、染色体分析の結果男性胎児と診断された5例のうち4例はその後DNA解析が行われている。

表2. 胎児採血の適応と症例数

適 応		症例数
胎児診断	染色体分析	
	羊水検査の確認	4
	羊水異常	6
	胎内発育遅延	1
	胎児奇形	
	●水頭症	5
	●尿路異常	6
	●外表奇形	6
	胎児水腫	6
	その他	22
	胎児感染	
	風疹	12
	サイトメガロウイルス	1
遺伝性血液疾患		
血友病A	1	
遺伝性筋疾患		
福山型筋ジストロフィー	6	
胎児管理	血液型不適合妊娠	2
	胎児水腫	36
	特発性血小板減少症	3
	胎内発育遅延	7
	双胎間輸血症候群	2
	その他	15
計		141



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



要約: 遺伝性疾患の発症予防という観点から, 昭和63年2月に出生前診断の現状等に関する調査を, わが国の全医育機関の産婦人科, 小児科を中心とする総計 550 施設を対象として実施したが, 425 施設から回答が寄せられた。調査結果によると, 出生前診断を実施しているのは 88 施設であり, 実施予定が 31 施設であった。88 施設のうち羊水診断が 84 施設と最も多く, そして絨毛診断, 胎児採血がそれぞれ 10 施設であった。本調査から出生前診断の普遍化と手技の高度化が進んでいることが明らかにされた。