

### 3) 胎児異常の疾患別管理指針の作成

新生児・未熟児管理の進歩により、我国の周産期死亡率は著しく改善されたが、周産期死亡や周産期の有病率に占める胎児異常の頻度は逆に増加する傾向にあり、胎児異常の発生が予測される妊娠および、胎児異常を合併する妊婦の管理が、臨床上大きな問題となりつつある。

一方、急速に進歩する診断方法等に関する技術も、臨床応用となると、症例の多彩である反面、各疾患については頻度的には極めて低いという胎児疾患に特有の性格をもつが故に、いくつかの報告があっても、わが国においては試行錯誤の状態にあるといえる。さらに加えて、診断治療基準の統一・客観化・普遍化への検討が加えられない限り、胎児異常診断・治療のレベルアップは考えられない。

以上の理由に基づき、胎児異常の管理指針作成のため研究班として、以下に述べる研究構成のもとで研究を進めることにした。

#### 1. 各年度別研究計画

平成元年度

- 1) 診断可能な胎児異常の分類
- 2) 胎児異常発現予知の可能性の分析
  - a. リスクファクターの整理
  - b. スクリーニングプログラム(生化学的方法, 超音波)の作成
  - c. 染色体分析, 代謝異常の分析, DNA分析の可能性の検討
  - d. 遺伝相談のネットワークの構築

#### 3) 胎児治療に関する技術的可能性の検討

平成2年度

- 1) 胎児異常の疾患別診断法の選択と手技の確立
- 2) 羊水分析法と絨毛採取の適応のガイドラインの作成
- 3) 超音波診断の適応(臍帯穿刺などを含む)と限界の検討

- 4) 超音波診断のためのネットワークの作成
- 5) 分娩, 中絶などのタイミングの検討(倫理的問題を含む)

#### 6) 胎児治療の手技の確立

平成3年度

- 1) 胎児異常の管理法の確立
- 2) 全国レベルでの出生前診断のガイドラインの作成
- 3) 胎児治療の適応に関するガイドラインの作成
- 4) 胎児治療, 新生児治療に関しての産科, 小児科, 小児外科等, 関連各科のチーム診療のありかたに関する検討

#### 2. 研究を必要とする理由

- 1) 新生児, 未熟児管理の進歩とともにわが国における周産期死亡率は世界でも最も低い水準になったが, それとともに胎児が異常の場合の管理が大きな問題となっている。
- 2) 胎児異常といっても極めて広範であり, 原因や治療法による疾患の分類が必要であり, また胎児の異常発生予知の可能性を検討する必要がある。
- 3) 胎児異常の診断法の確立も欠かせないが, その前に胎児診断の適応と確定診断のガイドラインを作る必要がある。
- 4) 胎児異常や疾患に応じた胎児治療, 新生児治療の疾患別治療指針の統一をはかる必要がある。

#### 3. 現在解明されているポイント

- 1) 胎児異常の診断には, 主として胎児の染色体異常や代謝異常を検査する方法と, 胎児の形態異常や, 羊水量, さらに血流の情報を分析する方法があり, 前者には羊水穿刺および絨毛採取が, 後者には超音波検査が利用されている。この他最近超音波診断および胎児鏡を利用した臍帯穿刺による胎児血の分析, さらに薬剤投与に

よる胎児治療が試みられている。

- 2) 羊水穿刺は安全性の高い確立した方法であるが、代謝異常の診断には利用しにくい点がある。絨毛穿刺は、妊娠週数の早い時期で細胞が多数採取できるため、代謝異常のみならずDNA分析も可能であるが、流産率が高い欠点がある。
- 3) 超音波診断は比較的容易であり、胎児の形態異常のみならず、胎動の異常など機能的な面までの診断が可能であるが、施設による診断精度が大幅にことなり、診断基準を設定する必要がある。
- 4) 臍帯穿刺の安全性は完全には確立しておらず、穿刺手技の確立、診断治療の適応を確立しなくてはならない。

#### 4. 関係学会における評価および要望事項

- 1) 日本周産期学会では、これまでに胎児水腫、胎児中枢神経系の異常、羊水量の異常、先天性心疾患の診断に関する検討を行ってきた。
- 2) 日本超音波医学会では、産婦人科領域における出生前診断に関して、これまで数回シンポジウムを開催しており、出生前診断の重要性を啓蒙している。
- 3) 産婦人科ME懇話会では、最近胎児治療に関する研究を推進している。
- 4) ドイツ連邦共和国では1979年よりすでに、出生前管理のガイドラインを発行しており、わが

国においても、対応が必要と考えられる。

初年度研究に於ては、3班構成のそれぞれの研究を進めるというよりは、第1班、第2班の研究課題を中心に、現状把握と問題提起を主眼として、研究班全体の参加により、調査研究を行い、全体会の討論を通じて、次年度以降の研究の方向付けを行った。

初年度の研究成果は大きく3つにまとめられる。その1は、研究班・所属機関における過去3年間で取り扱った胎児異常発生状況調査である。最近3年間におけるわが国の代表的機関における調査は、そのまま最新の技術レベルでの発生状況とその対応を示すことになる。その2は、九大小柳らのまとめた、一施設における形態異常児の出生前診断と児の転帰に関する chronological な調査結果である。この調査結果に関しては、解釈も多様と考えられるので、本報告書では、班会議での討論を付け加えることにした。

その3は、診断技術の面からの総説である。出生前診断の倫理もからみ、我国では比較的遅れているCVS・胎児採血を中心とした最新の技術の現状と問題点を整理し、我国で今後どう対応すべきかの資料とすることを目的としたものである。

それぞれのまとめは、各報告を参照されたい。それぞれの結果をふまえて、次年度の研究へのステップとなることを期待したいと考える。

## 〈個別研究〉 形態異常児の出生前診断ならびに児の転帰に関する検討

— 当施設の19年間を振り返って —

九州大学産婦人科

小柳孝司

吉里俊幸

中野仁雄

### はじめに

本邦における出産数は1973年の209万人を頂点として、その後減少をつづけ、1988年には139万人に至るまで下降した。一方、周産期死亡率も減少の一途をたどり、今日、周産期死亡の死因は未熟性児と形態異常児に絞られる時代を迎えている。

このような背景に鑑み、加えて本研究班の課題に沿って、筆者らの施設における過去19年間を振り返り、形態異常児の出生前診断の変遷と児の転帰について検討を加えた。

### 対象と方法

1970年から1988年に至る期間において、九州大学医学部附属病院周産母子センターで管理を受け、出産時の妊娠週数が20週以上であった症例は12945例であった(表1)。この期間の不整脈を除いた形態異常例の総数は562例(4.3%: 562/12945)であった。そのなかで、形態異常が単一臓器系に留まる症例362例を検討の対象とした。解析に当たっては、1970年から1988年に至る19年間を2つの時代に区分した。Group Iは1970-1982年の13年間で、主として産科学的理学診によって適応を決めた後に超音波断層法が施行されていた時代である。Group IIは1983-1988年の6年間で、この時代になると全症例を対象として超音波断層法が行われるようになった。Group Iにおける総出産数は8788例、形態異常児は229例(2.6%: 229/8788)、単一形態異常児は160例であった。また、Group IIの総出産数は4157例、形態異常児は333例(8.0%: 333/4157)であった。そのなかには、単一形態異常を示す202例が含まれていた(表1)。

形態異常児の出生前診断は超音波断層法による所見に依った。最終診断には、これらの児が出産後に管理を受けた診療科の診断名を、また死亡例では剖検記録も併せて用いた。そして、出産後の診断名が出生前のそれと一致した場合を正診とした。転帰は出産後28日目における児の生死によって判断した。

### 成 績

#### 1. 出生前診断と正診率

表2はGroup IとGroup IIの間で出生前診断の正診率を比較したものである。

全体の正診率はGroup Iの38.8%(62/160)からGroup IIの78.2%(158/202)へと有意な上昇を示した( $p < 0.01$ )。臓器系統別の比較から、中枢神経系、消化器系、骨格系、胎児水腫では両群間で正診率の有意な差は認められなかった。一方、循環器系( $p < 0.01$ )、泌尿器系( $p < 0.05$ )、生殖器系( $p < 0.05$ )、腹壁( $p < 0.01$ )および四肢の異常( $p < 0.01$ )を示す症例では二群間で正診率の有意な上昇を認めた。

#### 2. 出生前診断の可能な形態異常の種類

筆者らの施設で出生前診断が可能であった先天性形態異常の種類は47種であった(表3)[1]。Group Iでは無脳児、脳脊髄脱、単眼症、エプシュタイン奇形、胎児水腫や腰部奇形腫のように形態的な変異が大きな異常および水頭症、水腎症、臍帯ヘルニア、胃十二指腸閉鎖、幽門閉鎖や卵巣嚢腫など、液体の貯留を伴う疾患が診断されている。これらに加えて、Group IIでは口唇裂や多指症のような末梢の、小さな形態の異常が診断され

るようになった。

### 3. 診断可能な妊娠週数

図1は先天性形態異常を診断が可能になる妊娠週数の早い方から順に並べたものである[2]。妊娠20週までには、接着双胎、胎児水腫、無脳児、臍帯ヘルニア、全前脳症、プルンベリー症候群および嚢胞性リンパ管腫、心内膜床欠損が、妊娠21-25週では、水頭症、水腎症、腎無形成、脳脊髄脱、多嚢胞腎、口唇裂、エプシュタイン奇形や奇形腫が、妊娠26-30週では、食道閉鎖、多指症、腎嚢胞、十二指腸閉鎖、単眼症などが、妊娠31-40週では、卵巣嚢腫、小腸閉鎖、陰嚢水腫、心室中隔欠損、Thanatophoric Dwarfism、小頭症、心内膜線維弹性症や軟骨形成不全などが診断できるようになってくる。

### 4. 形態異常児の転帰

表4は両群間で児の転帰を比較した成績である。全体でみるとGroup I (58.8 : 94/160)とGroup II (63.4% : 128/202)との間の生存率には有意差はなかった。臓器系統別では、中枢神経系( $p < 0.01$ )、泌尿器系( $p < 0.05$ )および骨格系( $p < 0.05$ )の三者においてのみ児の生存率の有意な向上を認めた。

## 考 察

九州大学医学部附属病院周産母子センターにおける先天性形態異常児の総出産数に対する割合は1970年は1.8%(9/498)、1981年は2.5%(17/673)で、この10余年の期間においては著変は認められない。しかしながら、1982年を境として、その比率は急激に増加し、1988年には10.8%(66/610)に達するまでになった。これは主に他院からの紹介の増加に依るものであり、診療の場における超音波検査の広範な応用とも相まって形態異常児に対する医療の集中化が進展してきたことを意味する[1]。

超音波検査による形態異常の出生前診断の正診率はこの数年間で一段と向上した。1970年代初頭には、無脳児など比較的大きな形態異常に留まっ

ていた診断領域もいまでは多指症や口唇裂に代表される小さな異常までほぼ全身を網羅するに至っている。筆者らが設定した二つの時代区分、1970-1982年と1983-1988年の間で正診率の有意差を認めた疾患群は循環器系、泌尿器系および四肢の形態異常を伴う症例であった。循環器系については、最近のパルスドプラー法やカラードプラー法の台頭によって血行動態を手がかりに心臓内の解剖学的な構築に対する理解が深まったことに負うところが大きい[3]。後二者について云えば、各々胎児の尿産生率および大腿骨長計測を介した定量的な胎児発育の評価法やWell-beingの観察が定着すると同時に関連した形態異常が検出される機会が増えたことに依ると考えられる。しかしながら、両群間で有意差が認められない群でも後半期の正診率は前半期に比べて全ての疾患群で上昇している。

因に、後半期の正診率を値の高い方から低い方へと並べれば、骨格系(100.0%)、尿路系(97.0%)、中枢神経系(96.8%)、腹壁の異常(91.7%)、生殖器系(90.0%)、胎児水腫(90.0%)、消化器系(71.4%)、心循環器系(52.8%)および四肢の異常(28.6%)の順になる。これは診断の難易を表わす目安となる。心循環器系と四肢の異常はいまでも診断の困難な対象であることが分かる[4]。

個々の形態異常と診断可能な妊娠週数との関連から、妊娠20週までには胎児水腫など全身にわたる異常や無脳児など大きな形態異常が診断されている。妊娠21-30週では水頭症、心内膜床欠損、および水腎症など臓器レベルで異常をきたす疾患が診断されていることが分かる。妊娠31週以降になると、心内膜弾性線維症のように臓器のなかの一部分の形態変化がとらえられるようになった。臓器系統別にみれば、中枢神経系では、多くの異常は妊娠20週の前半期には診断できるようになる。循環器系では、殆どのものが妊娠20-30週の間には診断されている。消化器系では、食道閉鎖の妊娠26週をはじめとして残りの大半は妊娠30週頃までには診断されるようになる。泌尿器系では、水腎

症やプルンベリー症候群を含めてほぼ妊娠20-30週の間で診断されている。妊娠20週代の後半期に診断される形態異常の多くは胎児の発育に伴って当該臓器の機能が発動し、それに随伴して形態異常が発現してくるので、この時期より早い妊娠週数で診断することは困難であると考えられる。

このように時代とともに先天性形態異常児の診断領域は広がり、かつより早期の妊娠週数において診断が可能になったにも拘らず、児の生存率は有意な上昇を示さなかった。このことは産科に携わる者にとって真摯に受けとめ、今後、その依って来る原因を慎重に検討すべきではあるが、今回の解析に用いたデータから云えることは診断が大小や存否などあくまで形態の異常の評価に留まっていることに一因があるように思われる。児の転帰は形態異常そのものとは別に、疾患の有する重症度、言い換えれば、形態異常がもたらす児の機能的な発達過程の障害の程度に依存していることが示唆される。したがって、予後を論ずるためには、全ての形態異常児を一度機能発達の尺度の上で分類する必要がある。

## 文 献

- 1) Nakano H., Hori E., Yoshizato T., Koyanagi T. et al. : How has antenatal ultrasound diagnosis of fetal anomalies contributed to postnatal outcome ? : An 18 year review. Excerpta Medica ICS 822 (1988) : 289 - 296
- 2) Yoshizato T. et al. : The antenatal ultrasound diagnosis of fetal malformations : An 18 - year review : Focusing on when and what is diagnosable. Excerpta Medica ICS 814 (1988) : 41 - 48
- 3) Kalugdan R. G., Satoh S., Koyanagi T. et al. : Antenatal diagnosis of pulmonary arterio - venous fistula using real time ultrasound and color Doppler flow imaging. J Clin Ultrasound 17 (1989) : 607 - 614
- 4) Rosendahl H. and Kivinen S. : Antenatal detection of congenital malformations by routine ultrasonography. Obstet Gynecol 73 (1989) : 947 - 951

表1. 対象

	分娩総数	形態異常児総数	単一形態異常児数
Group I (1970-1982)	8788	229 (2.6%)	160
Group II (1983-1988)	4157	333 (8.0%)	202
計	12945	562 (4.3%)	362

表2. 臓器系統別の正診率

	Group I (1970-1982)	Group II (1983-1988)	
CNS	28/33 (84.8%)	30/31 (96.8%)	NS
CVS	6/29 (20.7%)	19/36 (52.8%)	**
GIT	7/17 (41.2%)	10/14 (71.4%)	NS
UT	6/9 (66.7%)	32/33 (97.0%)	*
GEN	2/5 (40.0%)	9/10 (90.0%)	*
ABD	0/5 (0.0%)	11/12 (91.7%)	**
SKEL	4/5 (80.0%)	6/6 (100.0%)	NS
EXT	1/47 (2.1%)	6/21 (28.6%)	**
HF	7/8 (87.5%)	27/30 (90.0%)	NS
Miscellaneous	1/2 (50.0%)	8/9 (88.9%)	NS
TOTAL	62/160 (38.8%)	158/202 (78.2%)	**

CNS: Central nervous system, CVS: Cardiovascular system, GIT: Gastro-intestinal tract, UT: Urinary tract, ABD: Abdominal wall and diaphragma, Skel: Skeletal system, GEN: Genital system, EXT: Extremities and integument, HF: Hydrops fetalis, Miscellaneous: respiratory system, teratoma (sacroccygeal and lumbar) and cystic hygroma

NS: not significant, \*:  $p < 0.05$ , \*\*:  $p < 0.01$

表 3. 出生前診断された形態異常の種類

Group I (1970-1982)	Group II (1983-1988)
Acrany	Holoprosencephaly
Hydrocephaly	Microcephaly
Spina bifida cystica	Intracranial tumor
Meningoencephalocele	Endocardial cushion defect
Cyclopia	Double outlet right ventricle
Ventricular septal defect	Tetralogy of Fallot
Ebstein's anomaly	Transposition of great arteries
Esophageal atresia	Aortic stenosis
Duodenal atresia	Hypoplastic left ventricle
Pyloric stenosis	Endocardial fibroelastosis
Diaphragmatic hernia	Ectopia cordis
Hydronephrosis	Arteriovenous malformation of the lung
Renal agenesis	Cystic adenomatoid malformation of the lung
Ovarian cyst	Intestinal atresia
Omphalocele	Meconium peritonitis
Teratoma (lumbar, sacrococcygeal)	Multicystic kidney
Absence of unilateral kidney	Infantile polycystic kidney
Hydrops fetalis	Prune-belly syndrome
Cystic hygroma	MMHS
	Hydrocele testis
	Achroplasia
	Thanatophoric dwarfism
	Sirenomelia
	Femur-fibula-ulna syndrome
	Cleft lip
	Polydactyly
	Defect of eye ball
	Conjoined twin

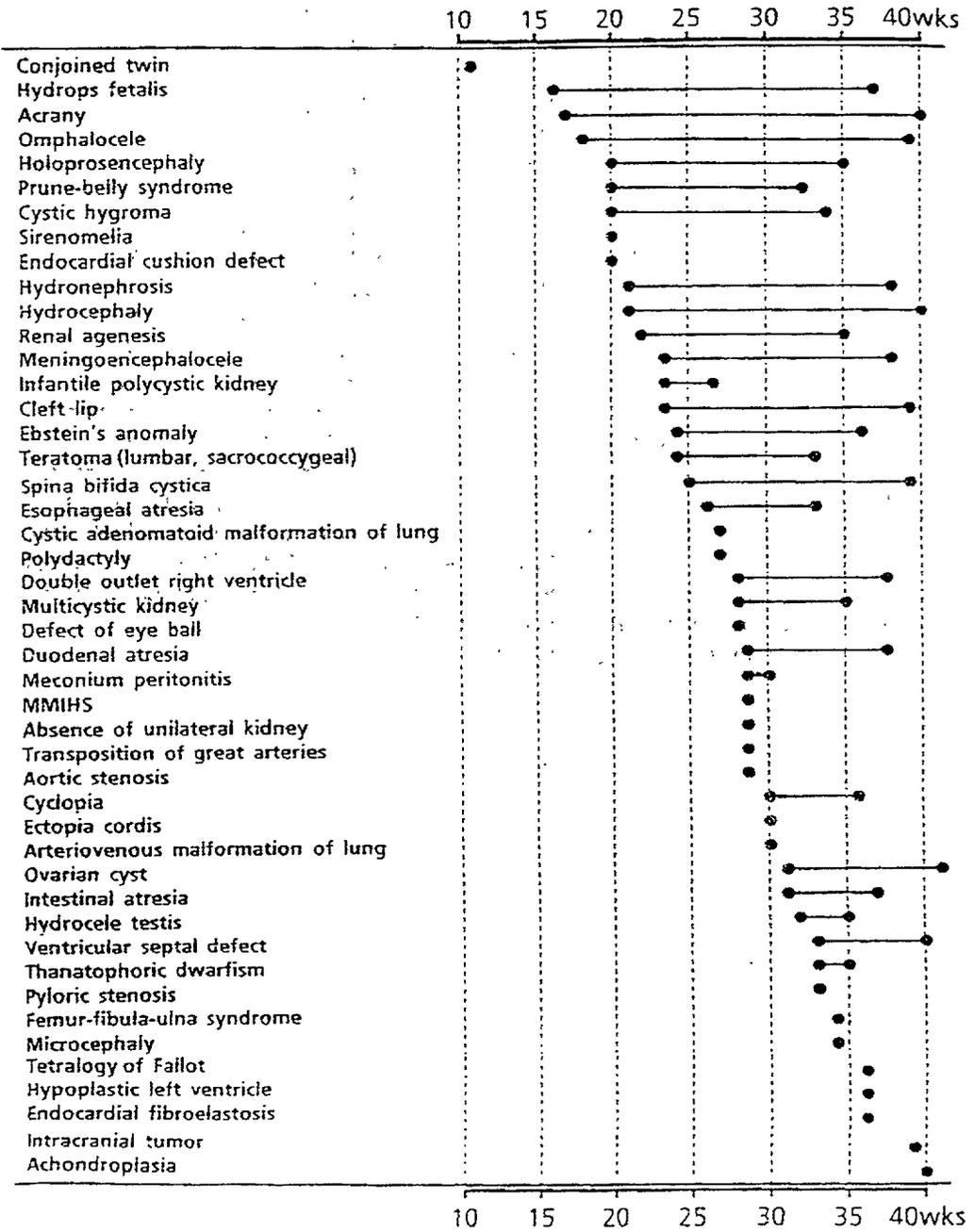
MMHS: Megacystis-microcolon-intestinal hypoperistalsis syndrome

表 4. 臓器系統別の生存率

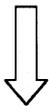
	Group I (1970-1982)	Group II (1983-1988)	
CNS	1/33 (3.0%)	9/31 (29.0%)	**
CVS	19/29 (65.5%)	26/36 (72.2%)	NS
GIT	15/17 (88.2%)	13/14 (92.9%)	NS
UT	3/9 (33.3%)	28/33 (84.8%)	*
GEN	5/5 (100.0%)	10/10 (100.0%)	NS
ABD	2/5 (40.0%)	5/12 (41.7%)	NS
SKEL	0/5 (0.0%)	4/6 (66.7%)	*
EXT	46/47 (97.9%)	21/21 (100.0%)	NS
HF	2/8 (25.0%)	10/30 (33.3%)	NS
Miscellaneous	1/2 (50.0%)	2/9 (22.2%)	NS
TOTAL	94/160(58.8%)	128/202(63.4%)	NS

CNS: Central nervous system, CVS: Cardiovascular system, GIT: Gastro-intestinal tract, UT: Urinary tract, ABD: Abdominal wall and diaphragma, Skel: Skeletal system, GEN: Genital system, EXT: Extremities and integument, HF: Hydrops fetalis, Miscellaneous: respiratory system, teratoma (sacroccygeal and lumbor) and cystic hygroma  
 NS: not significant, \*: p<0.05, \*\*: p<0.01

図1. 出生前診断された疾患とその診断週数



MMIHS: Megacystis-microcolon-intestinal hypoperistalsis syndrome



## 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



新生児・未熟児管理の進歩により,我国の周産期死亡率は著しく改善されたが,周産期死亡や周産期の有病率に占める胎児異常の頻度は逆に増加する傾向にあり,胎児異常の発生が予測される妊娠および,胎児異常を合併する妊婦の管理が,臨床上大きな問題となりつつある。

一方,急速に進歩する診断方法等に関する技術も,臨床応用となると,症例の多彩である反面,各疾患については頻度的には極めて低いという胎児疾患に特有の性格をもつが故に,いくつかの報告があっても,わが国においては試行錯誤の状態にあるといえる。さらに加えて,診断治療基準の統一・客観化・普遍化への検討が加えられない限り,胎児異常診断・治療のレベルアップは考えられない。

以上の理由に基づき,胎児異常の管理指針作成のため研究班として,以下に述べる研究構成のもとで研究を進めることにした。