

Ⅲ. 胎児異常の管理指針に関する研究

分担研究者

香川医科大学

神 保 利 春

研究協力者

北里大学

西 島 正 博

九州大学

小 柳 孝 司

北海道大学

藤 本 征一郎

名古屋市立大学

鈴 森 薫

筑波大学

是 沢 光 彦

福島県立医科大学

佐 藤 章

香川医科大学

原 量 宏

国立循環器病センター

千 葉 喜 英

東京大学

上 妻 志 郎

1) 胎児異常の分類, 異常発現予知とスクリーニング方法に関する研究

研究を必要とする理由

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, 臨床で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。

以上の理由にもとずき, 胎児異常の管理指針作成のため, 研究班として, 以下に述べるリサーチ・クエスチョンを設定し, 研究を行った。

分担研究班において設定したリサーチ・クエスチョン

1. 胎児異常の分類, 異常発現予知とスクリーニングの設定は, 胎児の予後向上に役立つか
2. 胎児異常の診断技術の向上は, 胎児の予後向上に役立つか
3. 胎児異常の疾患別管理指針の作成は, 胎児の予後向上に役立つか

3年間の研究の成果

(研究方法及びその結果の概要)

1) 胎児異常のうち, 先天異常疾患につき, その疾患登録を所属9機関において実施した。

1987年から1991年までの過去5年間における登録症例は725症例で疾患数は150種類に達した。登録用紙に記載されたデータに基づき, 疾患

別の診断時期, 診断方法, 胎児・新生児治療の有無とその予後に関して, おおまかな分析を行った。その結果,

① いづれの時期でも診断可能であった形態異常は22種類で, そのうち75%以上の正診率を示した疾患は, 臍帯ヘルニア, 胎児水腫, 水腎症, 無脳症, 全前嚢胞症, 水頭症, 嚢胞性リンパ管腫, 十二指腸閉鎖, 小腸閉鎖, 多嚢胞腎, 陰嚢水腫などで, 異常部位に液体貯留を随伴しているものが多かった。

② 妊婦検診や問診では発見の糸口がなく, 超音波画像診断によるスクリーニング検査によってはじめて診断可能であった形態異常は44種類にのぼり, そのうち75%以上の正診率を示した疾患は7種類(全前嚢胞症, 嚢胞性リンパ管腫, 両大血管右室起始症, 多嚢胞腎, 小腸閉鎖症, 四肢の拘縮, 陰嚢水腫)であった。

③ 診断不能であった先天性形態異常疾患は, 99種類中約3分の1の33種類であった(鎖肛, 合指症, ヒルシュスプルング病, 尿道下裂など)。

④ 先天異常は, 出生前診断が100%可能なもの, 見過ごされることも有り得るが可能なもの, 出生前診断不可能例, 出生前診断の意義の少ないもの, の4つに分類される。

⑤ 早期診断可能で早ければ早いほどよいもの(無脳児, 水頭症など), 症状発現の遅れるもの, 胎児治療・分娩方式が問題になるもの, 早期診断の必要はないが, 出生後の治療の関係から出生前診断が望ましいものに分類される。

以上, 胎児・新生児管理の上から, いくつかのパターンに分けて検討するのが望ましいことが判明した。

2) この登録に基づいた, 主な疾患群につき, 前述の項目の他に, 当該疾患を疑った週数, その検査方法, 確定診断をした週数, その検査方法, 胎

児異常の既往歴、合併奇形の有無及びその種類、分娩方法、新生児外科治療の有無、転帰などの47項目を加え個票調査を行った。疾患別個票を各研究協力者が分担して分析したデータをもとに、各疾患別の管理指針(案)作成に向けて、その方向づけに関して、徹底討論を行った。疾患登録とそれに基づく個票調査の試みは、本邦でははじめてであり、今後の研究の展開に大きな一歩となるものと考えられる。

3) 胎児異常の診断技術の向上に関する研究に関しては、初年度は、出生前診断の診断技術について、画像診断から染色体検査、生化学的検査、遺伝子検査まで、各種の方法の概要と問題点を報告した。次年度は、羊水穿刺・胎児採血(臍帯穿刺・胎児穿刺)・絨毛採取に関する所属機関内の実施状況について調査し、わが国における現状把握を行った。1988年から1990年の3年間、本研究に所属する9施設で行われた出生前診断は、羊水穿刺3,483件、臍帯穿刺436件、絨毛採取97件であった。

臍帯穿刺や絨毛採取の合併症の有無・妊娠の転帰については、わが国においてこれまで、このような調査がない。その意味では極めて貴重なデー

タが得られたものと考ええる。

最終年度は、全国医育機関における上記出生前診断について、アンケート調査を行った。対象とした80施設中、回答の得られた68施設における1991年に実施された出生前診断の総数は3,834例で、羊水穿刺3,328例(86.8%)、臍帯穿刺439例(11.5%)、絨毛採取67例(1.7%)である。一方、同期間内に当分担研究班に所属する9施設において行われた出生前診断は、1,830例で全体の47.7%をカバーしていた。出生前診断に用いられている検査法、出生前診断の予後について現時点における貴重なデータを得ることができた。

胎児異常に関する管理指針作成の ための今後の展開

年々増加する出生前診断法の現状と問題点につき検討を加えたが、これらの手技の臨床応用のためには、適切なガイドライン設定のため、ひきつづき調査・検討の続行が強く要望される場所である。また、胎児治療の有効性に関しても、今後更にふみこんだ検討が必要である。先天異常疾患登録と個票調査の試みで得られた資料は極めて貴重であり、研究の続行が望まれる。

資料 1

《月台見奇形個票調査統計分析》

疾患名	例数	年齢	経妊	経産	紹介%	疑った週数 (range)	確診の週数 (range)	分娩週数 (range)	児体重 (range)
無脳児, 無頭蓋	38	28.5 ± 3.7 (22-36)	1.4	0.6	86.8	22.1 ± 6.5 (12-39)	22.5 ± 6.5 (13-39)	23.3 ± 6.3 (14-39)	587 ± 583 (55-2088)
水頭症, 全前脳胞症	61	28.3 ± 4.9 (19-43)	1.4	1.0	90.2	26.9 ± 6.5 (12-39)	31.0 ± 4.1 (21-38)	34.6 ± 4.0 (22-40)	2188 ± 863 (520-3680)
二分脊椎, 脊髄髄膜瘤	7	27.1 ± 4.7 (22-34)	1.3	1.0	57.1	26.4 ± 9.4 (16-35)	22.7 ± 10.7 (16-35)	31.3 ± 10.0 (17-41)	1820 ± 1820 (25-3540)
Cystic hygroma	18	28.5 ± 4.2 (19-34)	1.3	0.4	88.9	21.3 ± 6.3 (14-34)	20.6 ± 5.7 (14-35)	24.8 ± 8.4 (16-39)	1164 ± 1297 (90-3848)
口唇口蓋裂	28	29.1 ± 4.1 (22-39)	1.6	1.2	14.3	33.3 ± 6.9 (23-38)	31.7 ± 7.6 (23-37)	37.6 ± 3.4 (26-41)	2961 ± 613 (1386-3770)
横隔膜ヘルニア	16	30.3 ± 3.6 (26-37)	1.7	1.4	68.8	31.1 ± 4.6 (24-39)	33.3 ± 4.4 (27-39)	37.1 ± 3.6 (27-41)	2626 ± 598 (1325-3682)
膈疝ヘルニア	24	29.5 ± 6.0 (18-40)	1.8	0.8	79.2	27.9 ± 6.5 (16-39)	27.4 ± 6.0 (18-37)	33.5 ± 6.2 (19-41)	2035 ± 967 (270-3400)
腹壁破裂	11	25.9 ± 4.1 (21-32)	1.1	0.3	100	26.5 ± 8.7 (12-37)	27.7 ± 8.5 (13-37)	31.5 ± 8.6 (13-39)	1698 ± 1179 (65-3604)
食道閉鎖	9	29.4 ± 5.2 (22-41)	1.7	1.1	88.9	30.8 ± 5.1 (20-36)	32.4 ± 3.1 (27-36)	36.0 ± 1.6 (33-38)	2336 ± 849 (950-4070)
十二指腸閉鎖, 輪状痔	8	29.9 ± 4.7 (25-40)	2.0	1.5	100	33.5 ± 3.2 (27-37)	35.3 ± 1.8 (33-38)	35.6 ± 2.3 (31-38)	2301 ± 465 (1606-2940)
空腸・回腸閉鎖	9	29.6 ± 5.3 (20-37)	1.4	1.0	66.7	33.9 ± 2.1 (30-37)	35.0 ± 2.5 (31-38)	36.4 ± 2.2 (34-39)	2470 ± 482 (1422-2970)
胎便性腹膜炎	10	27.0 ± 4.6 (22-35)	1.7	1.2	33.3	31.0 ± 2.8 (27-35)	31.1 ± 2.7 (27-35)	33.5 ± 2.2 (29-36)	2261 ± 977 (551-3336)
Potter synd. (Type 1-4)	36	28.5 ± 3.4 (22-36)	1.5	1.1	86.1	28.2 ± 6.4 (18-38)	28.1 ± 5.7 (19-38)	33.1 ± 6.9 (19-41)	2104 ± 1217 (270-4260)
水腎症	29	28.6 ± 5.4 (19-42)	1.8	1.2	65.5	30.1 ± 6.2 (18-38)	30.9 ± 6.3 (18-39)	36.3 ± 5.0 (19-42)	2721 ± 905 (246-3940)
胎児卵巣腫瘍	15	27.9 ± 2.4 (23-32)	2.0	1.5	80.0	33.9 ± 1.8 (30-36)	34.3 ± 1.9 (30-38)	38.6 ± 0.8 (37-40)	2998 ± 298 (2560-3630)
Thanatophoric dysplasia	8	28.6 ± 3.9 (22-35)	1.6	0.9	75.0	26.5 ± 6.7 (13-33)	29.9 ± 5.3 (18-35)	31.4 ± 6.5 (18-41)	1589 ± 668 (178-2160)
多指(趾)合指(趾)短指(趾)	18	29.4 ± 4.2 (21-37)	0.9	0.6	16.7	31.0 ± 7.0 (26-39)	37.0 ± 5.7 (33-41)	37.3 ± 3.8 (26-41)	2895 ± 684 (830-3800)
免疫性胎児水腫	4	27.3 ± 3.5 (23-31)	2.5	1.8	25.0	25.3 ± 5.0 (20-30)	25.3 ± 5.0 (20-30)	27.8 ± 3.3 (23-30)	1559 ± 724 (635-2390)
非免疫性胎児水腫	83	28.7 ± 3.8 (17-37)	1.9	1.3	89.0	26.1 ± 5.9 (15-37)	26.4 ± 5.8 (15-37)	28.9 ± 5.9 (15-39)	1720 ± 987 (45-3920)
胎児胸水・腹水・乳糜胸	13	27.9 ± 2.7 (24-33)	1.6	0.8	100	29.2 ± 4.6 (20-37)	31.4 ± 5.5 (21-37)	33.8 ± 5.2 (23-41)	2457 ± 891 (775-3468)
13 Trisomy	7	31.7 ± 3.2 (28-36)	2.7	1.6	71.4	24.0 ± 9.6 (12-35)	26.5 ± 8.7 (18-37)	30.7 ± 7.4 (19-38)	1304 ± 687 (230-2167)
18 Trisomy	24	33.5 ± 7.2 (23-47)	2.0	1.3	87.5	29.1 ± 5.7 (15-42)	30.3 ± 5.8 (15-42)	32.9 ± 7.6 (11-43)	1226 ± 575 (20-2370)
21 Trisomy	46	32.0 ± 5.1 (23-42)	1.5	1.2	50.0	29.5 ± 6.1 (16-37)	28.3 ± 6.6 (15-38)	33.8 ± 5.9 (19-41)	2097 ± 923 (235-4615)
Turner synd.	4	27.8 ± 6.1 (22-33)	0.25	0.0	100	20.3 ± 12.7 (11-39)	17.7 ± 0.58 (17-18)	23.8 ± 10.2 (18-39)	988 ± 1348 (162-3002)
その他の常染色体異常	7	31.0 ± 7.0 (22-42)	1.9	1.1	42.9	29.7 ± 9.5 (16-37)	27.5 ± 11.6 (16-38)	33.6 ± 8.7 (19-39)	1977 ± 1151 (325-3308)
その他の性染色体異常	2	36.5 ± 0.7 (36-37)	2.0	1.5	50.0	20.0 ± 2.8 (18-22)	20.5 ± 3.5 (18-23)	30.5 ± 10.6 (23-38)	1697 ± 1701 (494-2900)

	帝切(%)	転帰(1)(2)	(3)	(4)	(5)%	胎児治療 %	新生児治療 %	染色体異常 %	
無脳児, 無頭蓋	5.4	83.8	16.2			2.6% 18.0%			
水頭症, 全前脳胞症	31.0	42.9	28.6	19.6	1.8	5.4	11.5% 35.0%	23.0	5.3
二分脊椎, 脊髄髄膜瘤	14.3	42.9	28.6	28.6				28.6	
Cystic hygroma	11.1	16.7	66.7	11.1		5.6	11.1% 26.0%	5.6	13.9
口唇口蓋裂	11.1	92.9	3.6					21.4	6.0
横隔膜ヘルニア	31.3	50.0		31.3	18.8		18.8% 32.7%	81.3	11.5
臍帯ヘルニア	56.5	45.5	22.7	18.2	9.1	4.5	4.2% 37.0%	58.3	16.1
腹壁破裂	63.6	63.6	36.4					63.6	6.7
食道閉鎖	33.3	77.8	11.1		11.1		22.2% 32.0%	88.9	20.0
十二指腸閉鎖, 輪状痔	71.4	62.5	37.5				100% 31.0%	100	31.3
空腸・回腸閉鎖	33.3	88.9	11.1				11.1% 31.0%	88.9	
胎便性腹膜炎	40.0	80.0		10.0	10.0		50.0% 30.4%	100	
Potter synd. (Type 1-4)	5.7	38.2	35.3	26.9			16.7% 30.3%	2.8	4.4
水腎症	17.2	79.3	6.9	13.8			13.8% 29.0%	17.2	2.9
胎児卵巣腫瘍	33.3	100						33.3	
Thanatophoric dysplasia	0	50.0	50.0						
多指(趾)合指(趾)短指(趾)	11.1	94.4	5.6					22.2	4.3
免疫性胎児水腫	50.0	25.0	50.0	25.0			75.0% 25.0%		
非免疫性胎児水腫	28.0	15.0	48.8	33.8	1.3		41.0% 27.6%	1.2	9.5
胎児胸水・腹水・乳房胸	46.2	61.5	15.4	23.1			53.8% 31.7%		5.0
13 Trisomy	42.9	42.9	42.9	14.3			14.3% 21.0%	14.3	
18 Trisomy	16.7	50.0	29.2	8.3	12.5		25.0% 34.0%		
21 Trisomy	25.0	66.7	20.0	8.9	4.4		13.0% 30.5%	13.0	
Turner synd.	0	25.0	75.0						
その他の常染色体異常	14.3	42.9	42.9	14.3				14.3	
その他の性染色体異常	0	50.0	50.0						

注) 転帰 (1)生 (2)IUPD (3)7日以 (4)28 の死亡 (5)その後の死亡

資料 2

表 23 胎児水腫症例数の年次推移（9施設）

年	'87	'88	'89	'90	'91	計
免疫性胎児水腫	2	1	1	0	0	4
非免疫性胎児水腫	27	18	19	22	11	97
計	29	19	20	22	11	101

表 25 胎児治療の内訳（9施設）

腹水穿刺	26例（35.6%）
胎児輸血	22（30.1%）
胸水穿刺	14（19.2%）
経母体薬剤投与	8（11.0%）
その他	3（4.1%）
計	73

（註）経母体薬剤投与のうち5例は、ジギタリス投与例。胎児輸血には、アルブミン投与も含む。その他には、羊水腔-腹腔シャント 1例、ラシックス投与 1例を含む。

表 26 胎児水腫症例の転帰（9施設）

	生存	IUFD	7日以内の死	28日以内の死	計
免疫性胎児水腫	0	1	2	1	4
非免疫性胎児水腫	20	32	26	1	79
	20	33	28	2	83

（註）対象は出産体重500g以上の児、83例とした。

表 27 胎児腹腔内アルブミンあるいは赤血球浸出例21例の臨床像

症例 番号	診断時の 妊娠週数	治療開始時 の妊娠週数	初発徴候			治療効果				出産時の 妊娠週数	転帰	死因	最終診断
			浮腫	腹水	胸水	浮腫	腹水	胸水	尿産生率				
胸水貯留あり													
1	31	32	+	+	+	-	-	-	-	35	新生児死亡	呼吸不全	大動脈縮窄症
2	30	32	+	+	+	-	-	-	-	33	新生児死亡	呼吸不全	心内股線維弾性症
3	30	31	+	+	+	-	-	-	-	37	生存		乳原胸水
4	28	31	+	+	+	-	-	-	-	36	新生児死亡	呼吸不全	CCAML
5	21	22	+	+	+	-	-	-	-	25	死産		HPV B-19感染症
6	28	31	+	+	+	-	-	-	-	32	死産		21-トリソミー
7	29	31	+	+	+	-	-	-	-	32	新生児死亡	呼吸不全	横隔膜ヘルニア
8	25	31	+	+	+	-	-	-	-	32	新生児死亡	呼吸不全	21-トリソミー
9	23	25	+	+	+	-	-	-	-	26	死産		特発性
10	26	27	+	+	+	-	-	-	-	33	新生児死亡	呼吸不全	特発性
11	29	31	+	+	+	-	-	-	-	34	新生児死亡	呼吸不全	特発性
12	27	29	+	+	+	-	-	-	-	34	新生児死亡	呼吸不全	特発性
13	29	30	+	+	+	-	-	-	-	34	新生児死亡	呼吸不全	特発性
14	32	33	+	+	+	-	-	-	-	36	新生児死亡	呼吸不全	特発性
胸水貯留なし													
15	29	30	+	+	-	+	+	-	+	34	生存		乳原胸水
16	28	29	+	+	-	+	-	-	-	32	死産		CCAML
17	28	28	+	+	-	+	+	-	-	34	生存		胎便性腹膜炎
18	22	24	+	+	-	+	+	+	+	37	生存		特発性/気管切開
19	27	31	+	+	-	+	+	-	+	40	生存		特発性
20	30	31	+	+	-	-	-	-	-	33	新生児死亡	敗血症	特発性
21	30	30	+	+	-	+	-	-	-	34	生存		特発性

CCAML: Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung

表 29 新生児治療例15例の臨床像

症例 番号	診断時の 妊娠週数	初発徴候			出産時の 妊娠週数	転帰	死因	最終診断	胎児治療を行わ なかった理由
		浮腫	腹水	胸水					
胸水貯留あり									
1	35	+	+	+	36	新生児死亡	心不全	T/F+ASD	成熟
2	37	+	+	+	37	新生児死亡	心不全	TAPVD+PS	成熟
3	36	-	-	+	38	生存		乳原胸水	成熟
4	25	+	+	+	28	死産		臍嚢性リンパ管腫	新生児治療
5	36	-	-	+	36	生存		乳原胸水	成熟
6	34	+	+	+	36	新生児死亡		臍嚢性リンパ管腫	新生児治療
7	28	+	+	+	30	死産	呼吸不全	臍嚢性リンパ管腫	新生児治療
8	31	+	+	+	31	生存		TTTS	成熟
9	35	+	+	+	36	死産		特発性	
胸水貯留なし									
10	22	+	+	-	37	生存		特発性	自然緩解
11	36	+	+	-	38	新生児死亡	心不全	心内股線維弾性症	成熟
12	28	+	+	-	29	生存		完全房室ブロック	新生児治療
13	30	+	+	-	36	生存		胎便性腹膜炎	新生児治療
14	27	+	+	-	32	生存		胎便性腹膜炎	新生児治療
15	27	+	+	-	37	生存		特発性	自然緩解

T/F: Tetralogy of Fallot, ASD: Atrial septal defect, TAPVD: Total anomalous pulmonary venous drainage
PS: Pulmonary stenosis, TTTS: Twin-to-twin transfusion syndrome

資料 3

表2 出生前診断実施件数

1. 羊水穿刺	3,328 (1,660, 49.8%)
a. スクリーニング目的	2,974 (1,500, 50.4%)
b. 異常診断目的	354 (160, 45.2%)
2. 臍帯穿刺	439 (129, 29.4%)
3. 絨毛採取	67 (41, 61.2%)
計	3,834 (1,830, 47.7%)

()内は分坦研究班における件数および全体に対する%を示す。
 (68大学産婦人科, 1991年1月1日~1991年12月31日)

表3 出生前診断の検査方法

検査方法 \ 検体採取法	羊水穿刺	臍帯穿刺	絨毛採取	計
染色体分析	3,178	255	33	3,466
生化学的検査	657	314	17	988
DNA 診断	14	2	17	33
DNA 診断 (PCR)	0	0	11	11
計	3,849	571	78	4,498

(68大学産婦人科, 1991年1月1日~1991年12月31日)

表4 生化学的検査

疾患名	症例数
1. 異染色性ロイコジストロフィー症	1
2. オロット酸尿症	1
3. ハンター病	2
4. 非ケトン性高グリシン血症	1
5. ビルビン酸脱水素酵素欠損症	1
6. プロピオン酸尿症	3
7. ポンベ病	1
8. メチルマロン酸尿症	3

(68大学産婦人科, 1991年1月1日~1991年12月31日)

表5 DNA診断

疾患名	症例数
1. 21水酸化酵素欠損症	6
2. Duchenne型筋ジストロフィー	6
3. 血友病A	3
4. ミトコンドリア脳筋症	1
5. 筋緊張性ジストロフィー	1

(68大学産婦人科, 1991年1月1日~1991年12月31日)

表6 出生前診断施行後の異常

1. 羊水穿刺 (n=3,328)	流産	3
	子宮内胎児死亡	3
	高位破水	1
2. 臍帯穿刺 (n=439)	胎児徐脈	3
	(経過観察) 緊急帝王切	8
3. 絨毛採取 (n=67)		0

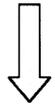
(68大学産婦人科, 1991年1月1日~1991年12月31日)

表7 生化学的に診断されている疾患

-
1. Tay-Sacks 病
 2. Gaucher 病
 3. Menkes 病
 4. Hurler 病
 5. I-Cell 病
 6. ホモシスチン血症
 7. シトルリン血症
 8. グルタル酸尿症
 9. 楓糖尿病
-

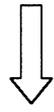
表8 DNA 診断されている疾患

-
1. Lesch-Nyhan 症候群
 2. 低フォスファターゼ血症
 3. 骨形成不全症
 4. Ankylosing Spondylitis
 5. 網膜芽細胞腫
 6. OTC 欠損症
-



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



研究を必要とする理由

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。

以上の理由にもとずき、胎児異常の管理指針作成のため、研究班として、以下に述べるリサーチ・クエスチョンを設定し、研究を行った。