

2) 胎児異常の診断技術の向上に関する研究

はじめに

近年本邦では少産傾向が定着し、低出生率が社会問題として取り上げられるようになってきた。原因として、男女に共通した晩婚化や、特に女性に顕著な高学歴化・有職率の上昇などが指摘されている。この晩婚化傾向と計画妊娠の普及により、現時点でもすでに高年妊娠の増加が明らかで、いわゆるハイリスク妊娠としてその取り扱いについて各方面から検討がなされている。

一方、医療全般の進歩により、従来までは基礎疾患のために妊娠が許可されなかった婦人や不妊症として挙児を諦めていた婦人にも健児を得る可能性が生じてきている。

この様な状況の中では妊娠に対する考え方も変化し、以前にもまして、安全かつ正常な妊娠・分娩への期待が強まってきている。すなわち、周産期医療に従事する者に対して、妊娠中に発生する母体もしくは胎児の異常を可能な限り早く予知・発見し、適切に対処することが当然のように求められる時代になってきている。

我々の分担研究班では、平成元年度から、異常妊娠の発現予知に関して特に胎児異常に焦点をおいて研究を行ってきた。胎児異常の診断は、その方法から、超音波断層法・CT・MRIなどによる画像診断と、羊水穿刺・臍帯穿刺・絨毛採取などの手技により採取された検体を用いる臨床検査的診断に大別される。我々は平成元年度には、出生前診断法の両者についてその概要を報告し、平成2年度には、当分担研究班に属する9施設における過去3年間の臨床検査的な出生前診断の実施状況を報告した。今年度は、全国各大学医学部の産婦人科学教室を対象として、臨床検査的な出生前診断の実施状況についてアンケート調査を行った。ここではその結果をもとに、出生前診断について全国レベルの実態を分析し過年度の成績と併せて報告する。

胎児出生前診断に関する実態調査

添付のアンケート(表1)に対する回答を全国の各大学医学部産婦人科および当分担研究班に属する9研究機関に依頼し、1991年1月1日から12月31日までの1年間に行われた出生前診断の実態調査を行った。平成4年2月29日現在、対象とした80施設中、68施設(85.0%)から回答が得られた。68施設を年間の出生前診断数から分類すると、100例以上の施設が8施設(11.8%)、50～100例が6施設(8.8%)、10～50例が26施設(38.2%)、10例未満が24施設(35.3%)、他の機関に依頼した等の理由により実施症例のなかった施設が4施設(5.9%)であった。

この期間の出生前診断の総数は3,834例で、その内訳は表2に示したように、羊水穿刺が3,328例(86.8%)、臍帯穿刺が439例(11.5%)、絨毛採取が67例(1.7%)であった。表2のカッコ内には当分担研究班に属する9施設において行われた出生前診断の件数を示したが、3種類の検体採取法の症例数を合計すると1,830例で全体の47.7%を占めていた。

出生前診断に用いられた検査法を、染色体分析・生化学的検査・DNA診断・DNA診断(PCR, polymerase chain reaction)の4項目に分類した。実施された総数は検査の重複があるので4,498件にのぼり、内訳は表3に示すように、染色体分析が3,466件(77.1%)と圧倒的に多数を占め、以下生化学的検査が988件(22.0%)、DNA診断が33件(0.7%)、PCRによるDNA診断が11件(0.2%)となっていた。PCRによる分析は絨毛採取によって得られた検体にのみ実施されていた。

染色体分析によって診断された異常の種類は、トリソミーを主体とする染色体の数的異常や染色体の構造的異常など、これまでに報告されている異常と同様であった。表4、表5には生化学的検

査、DNA診断の対象となった疾患名と症例数を示した。1991年には13種類の疾患が出生前診断されており、21水酸化酵素欠損症とDuchenne型筋ジストロフィーの診断がそれぞれ6症例と最も多く、次いでプロピオン酸尿症・メチルマロン酸尿症・血友病Aがそれぞれ3例と続いていた。他の疾患は単発的に診断が実施されていたにすぎなかった。

出生前診断施行後に観察された産科学的異常について表6にまとめた。羊水穿刺では流産が3例、子宮内胎児死亡が3例、高位破水が1例の7例(0.2%)が観察され、臍帯穿刺では胎児徐脈による緊急帝王切開術が8例(1.8%)に施行された。今回の調査では絨毛採取後の異常は認められなかった。

検体採取法別の実施状況

1. 羊水穿刺

羊水穿刺による出生前診断は最も普及しており、68施設中59施設(86.8%)で行われていた。今回の調査では、胎児の肺成熟度を検査するための羊水穿刺を対象から除外した。

出生前診断の目的別にみると、胎児異常のスクリーニングを目的として行われているものが圧倒的に多く、表2の様に2,974例(89.4%)にのぼり、施行された妊娠週数は15~17週であった。

一方、画像診断などで既に異常が疑われている症例に対して精査を目的に実施された羊水穿刺は354例(10.6%)で、症例によって異常が発見される時期が異なるため、施行された妊娠週数は14~38週となっていた。妊娠週数の進んだ症例や診断に急を要する症例、また胎児の状態の把握が必要な症例などでは、短時間に結果の判明する臍帯穿刺が羊水穿刺に替わって採用される傾向がうかがわれた。

検査方法の内訳を表3に示した。重複はあるが、染色体検査が3,328例中3,178例(95.5%)と羊水穿刺を受けたほとんどの症例に対して適応と

なっており、以下生化学的検査が657例(19.7%)、DNA診断が14例(0.4%)の順となっていた。染色体検査がこのように大多数を占めたのは、スクリーニングを目的とする羊水穿刺では、性別の判定や前もって異常のタイプが判明している特殊な場合を除き、全染色体を観察できる一般染色体検査が第一選択となるためである。生化学的検査の657件は羊水中の各種酵素の活性や α -フェトプロテインなどのいわゆる腫瘍マーカー、ならびにビリルビン様物質などの検査を行ったものである。胎児異常の精査を行った354例のほぼ全例と、スクリーニングの中でも遺伝性代謝性疾患の保因者などが適応となっていた。

遺伝子病の診断を目的としたDNA診断が14例に実施されたが、PCR法によるDNA診断は今回のところ報告されていなかった。ただし、統計には含まれていないが、性別の判定を目的として実験的にDNA診断を行った症例が20例認められた。

2. 臍帯穿刺

臍帯穿刺は68施設中39施設(57.4%)で行われており、総数で439例に実施された。適応は多岐にわたり、胎児水腫・Cystic Hygroma・羊水過多・心奇形などの様に画像診断や臨床症状に異常が認められた症例や、ITP合併妊娠・Rh不適合妊娠などの様な、形態学的異常の診断よりはむしろ妊娠経過中や分娩前に胎児血の評価が必要な症例であった。

検査の内訳は、染色体分析が255例(58.1%)、生化学的検査が314例(71.5%)、DNA診断が2例(0.5%)であった。DNA診断は風疹感染症の診断に応用されたもので、遺伝子病の診断への適応はなかった。

胎児血液の採取量は1.0~10.0ml(平均2.7ml)であった。臍帯穿刺は妊娠20週前後から可能とされているが、実際に臍帯穿刺が行われる時期は胎児の異常が疑われた時点あるいは異常が明らかとなった時点であるから、症例によって実施週

数が異なり、採取可能な血液量に違いが生じるのは自明である。また、同じ疾患名の下に臍帯穿刺が行われていても、胎児の状態により採取血液量の違いが生じている。

臍帯穿刺後の産科的異常としては、胎児徐脈・臍帯からの持続性出血・破水・母体感染症などが考えられるが、今回報告された異常は胎児徐脈に関する11例(2.5%)のみであった。そのうち経過観察によって回復した症例は3例で、緊急帝王切開術の適応となった症例は8例(1.8%)であった。8例中5例は循環器系の異常があり、心不全徴候などが認められたために、緊急に胎児の状態を把握する必要が生じた症例であった。胎児の予備能が低下した状態で臍帯穿刺が行われていた関係から、徐脈が出現した時点で帝王切開術の適応と判断されたものである。

3. 絨毛採取

絨毛採取は10施設(14.7%)で67例実施されていた。検査方法には重複はあるが、染色体分析が33例(49.3%)、生化学的検査が17例(25.4%)、DNA診断が17例(25.4%)、PCRによるDNA診断が11例(16.4%)となっていた。この調査期間に生化学的検査、DNA診断の適応となった疾患名をそれぞれ表4、表5に示した。絨毛採取の手技はすべて超音波ガイド下に行われており、流産・出血・感染症などの検査後の異常は報告されなかった。

考 察

1. 本邦における出生前診断の現状について

今年度我々が行った出生前診断に関するアンケート調査は、全国の各大学医学部産婦人科学教室をその地域の中心的研究施設とみなし、主たる対象とした。対象となった80施設中、68施設から回答が得られ、総計3,834例の出生前診断が報告された。このほかにも、対象外の公的病院や民間検査施設などでもある程度の出生前診断が行われていることを考慮すると、本邦における年間の

出生前診断数は5,000～6,000件の間にあるものと推定される。したがってあくまで推測の域をでないが、今回の調査では、全国で実施された出生前診断のほぼ70%に相当する症例を把握できたものと判断された。当分担班内の施設では今年度1,830例の出生前診断が行われ3,834例の47.7%にあたることから、昨年度報告した当班9施設における過去3年間の成績は全国の3分の1程度を反映していた成績と考えられる。

出生前診断の症例をその目的によって分析してみると、総数3,834例中、スクリーニングを目的としていた症例は羊水穿刺の2,974例と絨毛採取を行った一部の症例で、併せて80%弱を占めていた。昨年度の我々の報告では、スクリーニングを目的とした出生前診断は83.0%であったから、今回もほぼ同様の傾向が観察されたと考えられる。

我々の昨年度の調査では、羊水穿刺によるスクリーニングの適応の75.0%を高年妊娠が占めていた。仮に全国で6,000例の出生前診断が行われていたとすれば、羊水穿刺の対象となった高年妊婦は約4,500名と計算される。『母子衛生の主なる統計』によれば、1990年の出生数は122万名で、そのうち35歳以上の高年妊婦からの出生数は8.6%にあたる105,000名であった。したがって、スクリーニングとして出生前診断をうけた高年妊婦は全体の約5%にすぎず、異常妊娠を予知する手段としては非常に対象が限られていたことが判明した。

今回の調査において、実際の胎児の異常が認められたために出生前診断が必要であった症例は860症例で、当研究班内では330例(38.4%)の診断が施行されていた。この群に属する症例の異常診断率は、スクリーニングによる約3%に比べ明らかに高く、昨年度の集計によると、胎児異常の精査を目的とした羊水穿刺では13%、臍帯穿刺では30%、絨毛採取では13%であった。同時に胎児の死亡率も高く、特に臍帯穿刺を必要とするような症例の最終的な死亡率は50%にも達してい

た。しかしながら、適確な診断の下に適切な治療を施せば、救命可能な症例や正常な発育が期待できる症例も相当数含まれているのも事実である。したがって、いかに早期に胎児異常を予知・発見するかが鍵を握っており、外来診療時に行なわれる超音波断層法を主とする画像診断の重要性が改めて示唆された。

2. 安全性について

我々の行っている臨床検査的な出生前診断は、胎児の異常を直接証明できる利点がある反面、侵襲的手技を必要とするため、常に検査自体の持つ母体および胎児に対する危険性を考慮しなければならない。とりわけスクリーニングを目的とした出生前診断においては胎児が正常であることを前提に検査が行われ、ほとんどの症例が検査後も妊娠を継続することになるので、人工的な産科的異常の惹起を極力回避しなければならない。また胎児異常の精査を目的に行われる出生前診断においても、単に異常を証明することだけが本来の目的ではなく、異常の否定や胎内もしくは分娩後の治療の可能性を見いだすことも目的としているので、検査にあたっては母体ならびに胎児に対する安全が十分に配慮されていなければならない。

この点から今回の調査結果を検討してみると、表6のように羊水穿刺後の産科的異常は7件(0.2%)に認められたにすぎず、我々が日常経験する流産や前期破水の頻度と比較すると異常の発生率は反対に非常に低いものであった。検査手技が直接の原因と考えられる母体感染症などの合併症は観察されておらず、過年度の成績も含めて、羊水穿刺に関する安全性はすでに確立されていると思われる。

臍帯穿刺では、穿刺直後に胎児徐脈をきたした症例が11例(2.5%)認められ、このうち8例(1.8%)が緊急帝王切開の適応となった。臍帯からの出血や胎児徐脈は通常数分以内に消失するとされているが、検査の対象となる様な異常を持った胎児では状態がそれぞれ異なり、穿刺による侵襲の

程度を一律に評価することは困難である。たとえば妊娠週数を見てみると、スクリーニングのための羊水穿刺は15週～17週頃に行われるのが普通で、穿刺時点の胎児や母体の状況はほぼ一定であると考えてよいが、臍帯穿刺は胎児の異常が疑われた段階で実施されるので妊娠週数は様々となり、その時点における胎児や母体の状況は症例によって全く異なっている。採血量は検査の内容や胎児の状態に影響されるため施設によって1.0～10.0 ml(平均2.7 ml)と大きな変動が認められたが、安全な採血量の基準は設定されておらず、今のところ経験的に実施されているにすぎない。

今回、緊急帝王切開となった症例のうち5例は循環器系の異常が認められた症例で、臍帯穿刺を施行するまでもなく帝王切開術の適応となる可能性の高かった症例であった。この様なハイリスクの症例に対しても、治療方針決定のための臍帯穿刺は必要な検査であり、その有用性をより評価すべきであると思われる。今年度には穿刺直後の胎児死亡例は報告されていないが、安全性に関する検討を行うためにはより一層の症例の集積が必要である。

絨毛採取後の異常は今回一例の報告も認められなかった。現在行われている超音波ガイド下の絨毛採取法によれば、比較的正確に絨毛組織に到達可能であり、出血や破水などの合併症を予防することはさほど困難なことではなくなっている。しかし、絨毛採取施行症例から胎児の四肢奇形が発生するという報告もあり、今のところ胎児自身に対する損傷などの危険性は皆無とはいいきれない。また、この検査が行われる妊娠7～10週は自然流産が多数観察される時期でもあり、検査に最適な妊娠週数の設定や安全性の確認のためには、さらに多数の症例を集めて慎重な検討が必要である。

3. 出生前診断の適応疾患について

胎児異常の予知という観点から出生前診断の適

応疾患を考えると、染色体異常に起因する疾患と DNA レベルの異常を原因とする遺伝性疾患の 2 つに分けられる。

染色体異常は、発生が散発的・偶発的なものから家系内に保存されているものまで多種多様である。染色体分析は、一度に全ての染色体を観察できるのであらゆる染色体異常が診断可能で、スクリーニングを目的として行われる出生前診断においては非常に効率の良い診断法である。しかし、遺伝子レベルの異常を同定することは特定の疾患を除いて困難な場合が多い。

これに対して生化学的検査や DNA による出生前診断は、診断しようとしている疾患の遺伝形式、DNA の塩基配列、生化学的検査法などが前もって判明していることが必要である。したがって、一度に検査できる疾患は原則として一種類で、もし胎児が別の疾患に罹患している場合には診断は困難である。人類には約 4,300 の遺伝性疾患があると推定されており、現在、生化学的検査や DNA 診断で出生前診断が可能な疾患は 100 種類を超えるまでになっているが、今回の調査で報告された遺伝性疾患は表 4・表 5 に示したとおり、13 種類にすぎなかった。この他には、表 7・表 8 に示した疾患が過年度我々の分担研究班内で診断されていたので、合わせて 28 種類の遺伝性疾患が診断の対象となっていたことが確認された。

欧米と本邦では遺伝性疾患の発現頻度に相違があるため単純な比較はできないが、今回報告された出生前診断の数と疾患の種類は、欧米に比べいまだ低い水準にあると思われる。特に DNA 診断・PCR による DNA 診断の症例数は少数であった。背景には、診断に必要な DNA プローブの多くは欧米で開発されており、同じ疾患でも遺伝子レベルの変化が人種によって異なるため直接の応用が不可能であるという事情が存在する。したがって本邦においても、独自の DNA プローブの開発や DNA 診断の情報交換などを今後積極的に推進していく必要がある。

4. 出生前診断の技術向上について

我々が今回の報告の対象とした臨床検査的な出生前診断の精度・信頼性を高めるためには、検体採取が確実に行われることに加えて、用いられる検査法が正確かつ簡便なものであることや、診断の対象となる疾患の原因に関する十分な理解が必要であることは言うまでもない。特に遺伝性疾患の場合には、綿密な家系調査や家系内に発生した罹患患者の詳細な検討のもとに診断法が決定されなければならない。代謝性疾患の場合で酵素活性の測定や異常代謝産物の同定で診断が可能であれば比較的問題は少ないが、DNA レベルで診断を行わなければならない疾患の場合には、DNA そのものが持つ異常のタイプが診断の精度に直接影響を及ぼす結果となる。特に PCR 法を用いた DNA 診断では、限られた領域を増幅して診断を行うため、DNA や RNA の塩基配列が若干食い違っただけでも誤診を招く可能性がある。また、母体由来の細胞や検査に従事する人の細胞が少しでも混入すると診断に影響するといった問題点も知られている。この様に、診断法の感度が高くなればなる程より慎重な判断が要求され、複数の検査法を併用することによって診断の精度を確認する必要がある。

これまで行われてきた出生前診断の対象は、ほとんどが妊娠成立後の胎芽・胎児であった。近年、不妊症の治療法として体外受精が一般化してきているが、これに伴って出生前診断の対象も、受精前の卵子から着床前の受精卵にまで広がってきている。例えば、いまだ健児の誕生は報告されていないが、体外受精に際し受精前の卵子から極体を取りだすことによって遺伝子レベルの検索が行われている。また、体外受精の際に 8 細胞期以前の受精卵から割球を 1 個取りだし、遺伝子検査で異常のないことを確認することにより、健常児を得た例が報告されている。この様な目的の検査方法には迅速さが求められるため、PCR 法が用いられているが、蛍光ラベルしたプローブを用

いる FISH (fluorescence in situ hybridization) 法などの新しい検査法も開発されてきている。

結 語

出生前診断の多くは羊水穿刺による染色体分析で、大部分がスクリーニングを目的として行われていた。生化学的検査や DNA 診断は症例数も少なく、特に DNA 診断を実施しているのはごく限られた施設のみであった。この理由として、一施設では出生前診断の対象となる遺伝病を経験する機会が少ないことや、多くの遺伝病を診断するために必要な独自の環境を整備することの難しさが指摘される。

出生前診断の件数は年々増加の一途をたどって

いる。ハイリスク妊娠が増加しつつある現在、出生前診断の必要性はいくら強調してもしすぎることはないが、実際に出生前診断を受けた妊婦は全体の 0.5%程度とごく少数であり、機会さえあれば胎児異常が早期に発見された可能性のある症例が多数存在していたものと想像される。

今後は効率のよい出生前診断を行うために、各研究施設間の情報交換の場を設けるとともに、地域毎にセンター的役割を担う施設を設定し、症例の登録や診断法の研究を進める必要がある。また、より多くの妊婦が出生前診断を受けられるように、出生前診断に関する教育や情報の提供を全国レベルで推進していく必要がある。

表1 胎児出生前診断実施件数調査票

胎児出生前診断に関しまして羊水穿刺・臍帯穿刺・絨毛採取の各項に御回答お願い致します。

1. 羊水穿刺

- A. 異常児出産の既往、高齢妊娠などの適応によるスクリーニングを目的とした羊水穿刺..... _____件
- B. 画像診断などで胎児異常が疑われた症例に実施された羊水穿刺..... _____件
- C. 検査法 染色体分析 _____件 生化学的検査 _____件 DNA診断 _____件
- D. 検査後合併症（もし破水・感染などがあれば内容と件数を記入）

2. 臍帯穿刺（胎児採血を含む）

- A. 実施件数..... _____件
- B. 採血量（平均的採血量を記入）..... _____ml
- C. 検査法 染色体分析 _____件 生化学的検査 _____件 DNA診断 _____件
- D. 合併症 i) 胎児徐脈などによる緊急帝王切開術..... _____件
ii) その他

3. 絨毛採取

- A. 実施件数..... _____件
- B. 検査法 染色体分析 _____件 生化学的検査 _____件 DNA診断 _____件
- C. PCR法による診断件数..... _____件
- D. 検査の対象となった疾患名
- E. 合併症（もしあれば記入）

ご協力有難う御座いました。

施設名： _____

担当医師名： _____

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%)

()内は分担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

検体採取法 検査方法	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. ポンペ病	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 (経過観察)	3
	緊急帝王切開	8
3. 絨毛採取 (n=67)		0

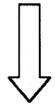
(68大学産婦人科, 1991年1月1日~1991年12月31日)

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

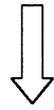
表8 DNA 診断されている疾患

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



はじめに

近年本邦では少産傾向が定着し、低出生率が社会問題として取り上げられるようになってきた。原因として、男女に共通した晩婚化や、特に女性に顕著な局学歴化・有職率の上昇などが指摘されている。この晩婚化傾向と計画妊娠の普及により、現時点でもすでに高年妊娠の増加が明らかで、いわゆるハイリスク妊娠としてその取り扱いについて各方面から検討がなされている。

一方、医療全般の進歩により、従来までは基礎疾患のために妊娠が許可されなかった婦人や不妊症として拳児を諦めていた婦人にも健児を得る可能性が生じてきている。

このような状況の中では妊娠に対する考え方も変化し、以前にもまして、安全かつ正常な妊娠・分娩への期待が強まってきている。すなわち、周産期医療に従事する者に対して、妊娠中に発生する母体もしくは胎児の異常を可能な限り早く予知・発見し、適切に対処することが当然のように求められる時代にならてきている。

我々の分担研究班では、平成元年度から、異常妊娠の発現予知に関して特に胎児異常に焦点をおいて研究を行ってきた。胎児異常の診断は、その方法から、超音波断層法・CT・MRI などによる画像診断と、羊水穿刺・臍帯穿刺・絨毛採取などの手技により採取された検体を用いる臨床検査的診断に大別される。我々は平成元年度には、出生前診断法の両者についてその概要を報告し、平成2年度には、当分担研究班に属する9施設における過去3年間の臨床検査的な出生前診断の実施状況を報告した。今年度は、全国各大学医学部の産婦人科学教室を対象として、臨床検査的な出生前診断の実施状況についてアンケート調査を行った。ここではその結果をもとに、出生前診断について全国レベルの実態を分析し過年度の成績と併せて報告する。