

## 2-3. 胎児診断の現況

片山 進\*

### 1. 胎児診断の対象

胎児診断の対象は主として先天異常が考えられる。先天異常とは正常の範囲の変異を越えた発生の歪みであり、出生前にその出現が方向づけられているもので受精以後その個体の死にいたるまでの全過程にしまされる不可逆的ないし継続的な発生異常を広くさす。先天異常は受精卵が着床して胎芽をへて胎児へと移行する過程で発生する。

先天異常の原因として胎児自身の遺伝性疾患、染色体異常その他の奇形があり、また胎児が発育する場としての母体の子宮の異常や胎盤・卵膜の異常も原因となる。その他に母体の内科的合併症、たとえば糖尿病、甲状腺疾患やトキソプラズマ、風疹、サイトメガロウイルスなどの感染症、さらには母体が服用する種々の薬剤、X線、飲料水、食物の中に含まれる環境変異原なども広く先天異常の原因となる。これらの異常の程度が重篤の場合胎児は妊娠初期に流産となる。流産をまぬがれて妊娠が中期以降まで継続したときにはじめて胎内診断(胎児診断)が必要となる。

先天異常は発生時期により分類される。在胎週数0週の性細胞期にはいわゆる遺伝子病が発生する。この遺伝子病は現在約5,000種類知られている。このうち常染色体優性遺伝病が最も

多く70%をしめ、次に常染色体劣性遺伝病が25%、そして性染色体劣性遺伝病が5%、種類をしめそのほかに複雑な遺伝形式によるものが数%ある。同じく在胎週数0週の配偶子形成期には染色体異常として知られる配偶子病が発生する。これには21トリソミーとして知られるダウン症候群や18トリソミー、13トリソミーなどの常染色体異常とターナー症候群やクラインフェルター症候群などの性染色体異常がある。これら染色体異常は新生児の約0.6%にみられる。在胎週数3~10週の胎芽期には多くの先天奇形や胎内死亡、先天性腫瘍や発育障害などの胎芽病が発生し、11~38週の胎児期には中枢神経系の発育異常、性器発育異常、内反足、股脱などの四肢の変形や多くの胎児感染症をふくむ胎児病が発生する。

### 2. 胎児診断の方法

現在行われている胎児異常の検査法には、X線単純撮影、胎児造影法、胎児皮膚生検、胎児鏡、胎児心音心電図、超音波検査などがある。X線単純撮影は骨格異常、胎児造影法は外表異常や腸管異常、胎児皮膚生検は先天性皮膚疾患、胎児心音心電図は心疾患の診断に有用である。胎児鏡は視野が現局していることや副作用の発生率が多いためかつての有用性はうすれた。この中で現在最も汎用されているのは超音波診断

\*東邦大学第1産婦人科

である。超音波は妊娠初期から末期まで胎児の発育状態の基本的評価にまず使われる。また外表奇形、無脳症、水頭症、小頭症、心疾患などの外表や内蔵の形態異常の診断や胎児の機能に関する診断にもひろく使われている。手軽に反復して使用できる点が最大の長所である。

臍帯穿刺による胎児血採血は臍帯が太くなる妊娠中期以降に行われるが、やや手技が難しくなる。染色体異常の結果を早急に知る必要がある時や胎児感染症の直接的診断に有効である。

妊娠中期に行われている羊水穿刺は染色体異常や先天性代謝性疾患の診断に広く普及している。しかし施行時期が妊娠16週と遅くさらに結果が出るまで3～4週かかり妊娠20週を越えてしまう。この間の妊婦の不安は大きい。また結果により妊娠中絶を行うときの妊婦の心理的、身体的負担も大きくなる。

近年この羊水穿刺にかわる方法として妊娠初期絨毛採取法(CVS)が行われるようになってきている。妊娠初期に胎囊の周囲をおおっていた絨毛膜は9週頃になると一部分に現局して繁性絨毛膜となりこれが将来胎盤になる。絨毛採取法は超音波で子宮の断面を見ながらシリンジを接続したプラスチックのカテーテルを経膈的に子宮内に挿入してこの繁性絨毛膜の一部をちぎりとってくる方法である。すなわち妊娠9週で胎児組織の採取が可能である。この繁性絨毛膜は胎児組織と遺伝的に同一である。絨毛は羊水中の胎児細胞とことなりすべて生きた細胞で構成されているのでその増殖はきわめてはやい。この絨毛を培養して絨毛細胞の染色体の核型分析により染色体異常がわかるがそれでも早くて2週間ぐらいの時間がかかる。

### 3. DNA診断の出現

最近では分子生物学的手法を利用した出生前DNA診断が可能になった。DNA診断が盛んになった理由は3つあげられる。第1に遺伝子発現の組織特異性や(肝臓、腎臓、脳)遺伝子発現の発生時期に関係なく診断が可能であること、第2に蛋白レベルでの異常が解明されていない原因不明の疾患でも診断が可能であること(連鎖解析)、第3に羊水採取法や絨毛採取法などの胎児組織の採取技術が進歩したことなどがあげられる。DNA診断が可能な遺伝性疾患は約200種類以上あると考えられる。しかしその中でDNA診断がよく行われている疾患は多くはない。

### 4. デュシェンヌ型筋ジストロフィー

デュシェンヌ型筋ジストロフィー(DMD)は出生男児およそ4,000名に1名の割合で発生する重篤なX連鎖性劣性遺伝病である。人類が罹患する病気のなかで最も悲惨な疾患といわれている。我が国では患者数約7,000名、毎年150名前後が発生していると推定される。患児は出生直後は正常であるが、3歳から6歳頃までに徐々に歩行障害などが発症し、12歳までに車椅子を必要とし、20歳までに死亡する。DMDの根本的な治療法は残念ながらまだないので患児を持つ家系内の女性で、出産を考える人にとって本人が保因者か否か、あるいは妊娠した場合に胎児が正常か罹患児かの決定は深刻な問題となっている。かって妊娠中期に胎児の臍帯血を採取しそのCPK測定による診断も行われた。しかしこの診断法の信頼性は乏しく、現在では利用されていない。

一方分子生物学の進歩を背景として、1985年頃からDNAを利用した新しいDMDの診断法が次々と登場してきた。初期のDNA診断はサザン法によるgenomicプローブを利用したRFLP分析から始まった。次にDMDの遺伝子がクローニングされ、cDNAプローブで欠失を見る方法が出てきた。さらには近年ではPCR法で欠失を見る方法や増幅産物を制限酵素で切断してDNA多型を見るPCR-RFLP法が出現し、従来のサザン法にとって代わりつつある。さらに最近ではより多型の検出率が高いといわれるdinucleotide repeat polymorphismや、mRNAよりcDNAを合成するRT-PCR法などもある。これらの分析法はそれぞれ一長一短があるので症例により分析法を使い分ける必要がある。

DMDの出生前診断では胎児の性別診断が重要である。女兒であれば発症はしないのでひと

まず安心である。つまり症例の50%はこの段階で終了する。胎児の性別は絨毛採取法により採取した絨毛を使ってPCR法によりY染色体特異配列を増幅して決定する方法が効率的である。胎児が男の時は154 bpのY特異的バンドが増幅される。

## 5. 着床前診断の登場

近年着床前診断の概念が登場してきた。現在の出生前診断は着床後に絨毛や羊水を侵襲的に採取して診断する方法である。体外受精技術を利用して受精させた着床前期の妊娠早期胚より顕微鏡下で単一細胞を分離する。この単一細胞のDNAをPCR法により増幅して性別診断やDMDの診断を行い、女兒胚や正常胚のみを子宮内に移植する非侵襲的診断法の実現も可能となりつつある。



**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



1. 胎児診断の対象
2. 胎児診断の方法
3. DNA 診断の出現
4. デュシェンヌ型筋ジストロフィー
5. 着床前診断の登場