

## 13. 羊水・絨毛診断と産婦人科における 遺伝相談の現状

斎藤 伸道\*<sup>1</sup> 阿部 京子\*<sup>2</sup> 高山 俊弥\*<sup>3</sup>

**要 約：**遺伝相談の内容について検討した結果、産婦人科を訪れる来談者は遺伝病の診断が既に確定しているものが多く、次子に対する出生前診断を目的としていた。高齢妊婦に対する染色体検査の希望が最も多い。妊娠中期以降の胎児異常に対する羊水検査が最近増加した。またこの群に染色体構造異常保因者に次いで高い染色体異常が発見された。遺伝子診断に必要な絨毛検査はごく一部の施設に限られ、九州地区ではまだ普及していない。また大学病院や公的病院からの依頼件数が増加していた。検査実施件数では地域格差が顕著に認められた。

検体の94%が外注であった。また、超音波診断の精度向上や遺伝子診断の導入に伴って出生前診断は最近急速に多様化かつ高度化し、多施設間の協力なくしては充分に行なえないことも明らかになった。

**見出し語：**遺伝相談、羊水・絨毛検査

### 研究目的

近年医科遺伝学の進歩は目覚ましく、特に病因の分子遺伝学的解明が進み、従来の確率的な再発予測にとどまらず多くの疾病で直接罹患の有無を診断できるようになった。こうした知識や技術革新を正しく臨床の場で運用するためにも遺伝相談の重要性は今後益々増加すると思われる。産婦人科における遺伝相談の実態を把握するため、本研究は、(1)基幹病院産婦人科における遺伝相談の実態を調べることを、(2)羊水・絨毛診断の実態を調べることを、および(3)羊水・絨毛検査外注の実態を調べることを目的とした。

### 研究方法

1989年4月から1992年3月まで3年間の国立福岡中央病院産婦人科と1980年4月から、1989年3月まで9年間の九州労災病院産婦人科(北九州市)で行った遺伝相談と出生前診断について来談者の属性、紹介医の所属する医療機関の形態、対象となった疾患名、検査内容、結果、専門医紹介の有無を外来診療録によって調査した。またアンケート調査により1992年1月から1992年12月までの1年間に九州地区で羊水・絨毛診断を行った医療機関と実施件数、適応について調査した。

\*<sup>1</sup>大分医師会立アルメイダ病院産婦人科 \*<sup>2</sup>長崎大学医学部原研遺伝学部門・九州メディカルサイエンス  
\*<sup>3</sup>九州大学医学部産婦人科

## 結果と考察

過去12年間に記録された遺伝相談件数は397件である。最近3年間の症例は180件、それ以前の9年間の症例は217件である。

### 遺伝相談の内容

相談内容は便宜的に染色体異常、先天奇形、単一遺伝子異常、環境要因およびその他に分類し、表1に示した。

1. 染色体異常に関するもの(86件)：染色体異常では既往異常児出産に対する次回妊娠での再発危険率と出生前診断に関する相談が受診目的であった。ダウン症候群に関する相談件数は減

表1 遺伝相談の病因別内訳と件数

病因内訳	1989～ 1992	1980～ 1988
1. 染色体異常*)	33	53
ダウン症候群	( 6)	(31)
構造異常	(19)	(13)
性染色体異常	( 5)	( 4)
その他	( 3)	( 5)
習慣流産	25	22
2. 先天奇形**)	28	57
神経系	(12)	(23)
眼	( 3)	( 4)
耳・顔・頸	( 0)	( 1)
心臓・循環系	( 0)	( 3)
口蓋裂	( 5)	(14)
呼吸器・消化器	( 0)	( 0)
生殖・泌尿器	( 0)	( 1)
筋・骨格・四肢	( 5)	( 7)
奇形症候群	( 3)	( 4)
3. 単一遺伝子異常	67	64
常染色体性優性形質	(17)	(10)
常染色体性劣性形質	(17)	(23)
近親婚	(17)	(10)
X連鎖優性形質	( 1)	( 1)
X連鎖劣性形質	(15)	(20)
4. 環境要因	13	5
5. その他	14	16
遺伝相談総件数(397件)	180	217

\*)：出生前診断症例は含まない

\*\*)：単一遺伝子異常によるものは除外した

少した。検査が最近民間検査施設に外注出来るようになったことや小児科で遺伝相談に応じていることを反映して減少したものと思われる。染色体構造異常に対する件数は染色体分析精度の向上に伴って増加した。習慣流産(47件)に対する染色体異常保因者検索の件数が多いことは産婦人科における遺伝相談の特徴である。47例中2例(4.3%)に保因者が認められた。Makinoら<sup>1)</sup>によれば反復流産の既往を有する639組の夫婦の32組(5%)に染色体構造異常が認められ、そのうち19組(59.3%)が相互転座、9組(28.1%)がRobertson転座であった。

2. 先天奇形に関するもの(85件)：既往奇形児出産に対する再現危険率および超音波による出生前診断に関する相談であった。無脳症と口蓋裂に関する相談が最も多かった。心臓・循環系、呼吸器、消化器など内臓奇形に関する相談件数が少なく、中枢神経や顔面、四肢のような外見上明らかな外表奇形の相談が比較的が多かった。多くの奇形は多因子遺伝と考えられるが、経験的危険率に関する資料がないため一般的な危険率推定を行った。複合奇形については、既知の症候群や遺伝的異質性を考慮した鑑別診断のため形態異常学者への照会を必要とした。奇形のうち単一遺伝子異常によるものは除外した。

3. 単一遺伝子異常に関するもの(131件)：紹介時既に診断の確定したものが多かったが、妊娠中に来談する者もあり、なかには診断を十分に確認する時間的余裕がないため出生前診断に必要な準備が間に合わず中絶に至った症例がある。診断に関しては、病歴や家系情報から表現模写や遺伝的異質性の認められたものは、同じ病名でも異なった形質として別に分類した。特に先天性高度難聴症は相談件数も多く、異質性

が認められた。多くの常染色体性優性遺伝病が散発例で、新生突然変異と考えられた。新生突然変異であれば、次子に対する再発の危険はない。優性遺伝性疾患の新生突然変異率に関する資料が参考となる。先天代謝異常症については特に酵素活性で診断を行う場合にはコントロール検体が必要となるから、検体を常時取り扱う検査施設とあらかじめ相談して準備しておく必要があった。常染色体性劣性遺伝病に関連して近親婚の占める割合が高く、全相談件数の6.8%を占めた。X連鎖劣性遺伝病では血友病とデュシャヌ型筋ジストロフィー症(DMD)の相談が多かった。保因者検索をあらかじめ受けていない症例があり、発端者に遺伝子欠失がないため定型的なRFLPを用いた連鎖解析が行われた。しかし多型が検出されず急速他の有効なプローブが検討され、辛うじて診断し得た症例が含まれている。不必要な不安と不経済を避ける為にも妊娠前に遺伝相談を受けておくことが大切で

ある。DMDではゲノム遺伝子自体が大きいためプローブによって組み換えによる誤診の可能性もあるので、正診率についても言及しなければならない。

4. 環境要因に関する相談(18件)：産婦人科診療の中で日常的に行われており実数は不明だったが、抗癌剤使用後の妊娠や、抗てんかん薬使用中の妊婦等を相談件数として挙げた。

5. その他(30件)：雑多な相談が持ち込まれたが、精神発達遅滞に関する相談が多かった。原因は不明であった。しかしFra(X)検索は行われなかった。

#### 出生前診断の内容

1971年以降に行った羊水検査症例2,214件の内訳を表2に示した。適応別では高齢妊婦が最も多く35才以上では全受診者数の66%を占めた。次いでダウン症候群出産既往を持つ妊婦が17.9%であった。この傾向は1980年以降から顕著と

表2 羊水検査結果

適 応	総 数	染色体異常				異常者	異 常 頻 度 %
		数的異常		構造異常			
		常染色体	性染色体	不均衡型	均 衡 型		
高齢35~39	990	10	4	0	0	14	1.4
40<	473	11	7	0	0	18	3.8
染色体異常	398	4	1	0	0	5	1.2
児出産既往	77	0	0	0	0	0	0.0
他	53	0	0	8	25	33	62.2
構造異常保因者	53	0	0	0	0	0	0.0
数的異常保因者	1	0	0	0	0	0	0.0
家系内染色体異常	55	0	0	1	1	2	3.6
奇形児or MR既往	51	1	0	0	1	2	3.9
そ の 他	37	0	0	0	0	0	0.0
遺 伝 子 病	34	0	0	0	0	0	0.0
B(奇形・他)	45	7	1	1	0	9	20.0
総 数	2214	33	13	10	27	83	3.7
双 胎	24	0		1		1	4.1

DS：Down syndorme B：超音波検査で異常が指摘された為に羊水検査を受けた症例

なった。このうち染色体異常の頻度が最も高かったのは40才以上の妊婦で3.8%に異常が認められた。構造異常保因者では均衡型が多く不均衡型が少ないが、不均衡の起こる頻度は15.0%と最も高い異常を示した。これらの異常頻度はEuropean survey<sup>2)</sup>の頻度と類似していた。特に注目すべき羊水過多症や子宮内発育遅滞児、超音波検査上の胎児異常を理由に行った主に妊娠後期の症例群に異常の発生頻度が高いことである。この群の症例数は1985年以降から胎児血検査と共に増加していることが分かった。特に形態異常の顕著な18トリソミーが多く見ついている。予後不良の胎児に対して必要以上の負担を母体にかけることを避けようとする純粋に産科的な理由と染色体異常がない場合に病的 newborn児に可及的すみやかに適正な治療を施そうとする新生児科的理由によるものと思われる。NICU施設を持つ施設からの依頼が多く、迅速な検査が要求された。双胎24組のうち1例は高齢妊婦で胎外受精による2卵性双胎の1児に11q-が認められた。胎外受精を受けなければならぬ背景を考慮すれば正常な胎児に出来るだけ危険を及ぼさない対処法を両親と共に協議しなければならない。この症例は患児に左心室低形成が認められたため予後不良と判断し妊娠

を継続した。胎外受精による胎児の染色体異常の頻度は不明だが、今後症例の増加と共に明らかになると思われる。

つぎに1986年以降に行った絨毛検査症例61例を表3に示した。羊水検査に比べ異常の頻度が非常に高い。これは絨毛検査自体による流産のリスクが1.6%と高いためこのリスク以上の妊婦を対象として行われたためであり当然の結果と思われた。妊娠早期に診断できるので今後安全性が向上すれば増加すると思われる。また、羊水検査により代用不可能なものが31.7%を占め、臨床上不可欠な検査法と考えられた。

次に平成4年度に九州各県で行われた羊水・絨毛・胎児血検査件数についてその結果を表4に示した。福岡県の検査件数が他県に比べて非常に多かった。厚生省統計情報部より発表された平成2年度の人口統計<sup>3)</sup>により各県別の35才以上の妊婦に対する比率で見ても福岡県が9.15%と最も高く、熊本県は0.81%と最も低く地域格差が大きいことが明らかとなった。年齢適応だけを見てもいずれも潜在的ニーズにはるかに満たない件数であった。九州地区では診断と検査を同一施設内で行っている2施設を除き、24施設が外注民間検査施設を利用していた。ただし開業産婦人科から直接外注された件数は一施設

表3 絨毛検査結果

適 応	総 数	染色体異常				異常者	異 常 頻 度 %
		数的異常		構造異常			
		常染色体	性染色体	不均衡型	均 衡 型		
高齢40<	15	1	0	0	0	1	6.6
染色体異常	2	0	0	0	0	0	0.0
児出産既往	1	0	0	0	0	0	0.0
構造異常保因者	19	0	0	1	8	9	47.3
遺伝子病	24	0	1	0	0	1	4.1
総 数	61	1	1	1	8	11	18.0

表4 羊水・絨毛・胎児血検査件数

九州地区(平成4年度)

	総数	羊 水		絨 毛	胎児血	35才以上の 妊 婦 数
		A	B			
福岡県	438	347	67	11	13	4,784 (9.15%)
佐賀県	35	33	2	0	0	794 (4.40%)
長崎県	52	28	21	0	3	1,635 (3.18%)
熊本県	12	11	1	0	0	1,474 (0.81%)
大分県	22	14	2	6	0	907 (2.42%)
宮崎県	50	42	3	0	5	997 (5.01%)
鹿児島県	61	51	12	0	8	1,709 (3.56%)
沖縄県	39	35	2	0	2	2,560 (1.52%)
総数	719	561	110	17	31	14,860 (4.10%)

A：適応症例 B：超音波検査で異常が指摘された為に羊水検査を受けた症例 ( )内の数字は35才以上の妊婦数に対する検査件数の割合

設を除いてすべて不明であった。現在まだ多くの民間検査施設が受注を控えているものと思われるが、検査料金の基準がないことも障害となっているものと思われる。特に遺伝子診断は大変コストがかかり、今後引き続き研究施設から安定的なサービスを受けることは不安がある。こうした需要に応えるためには民間検査施設との望ましい協力態勢の構築が必要と思われた。また同時に検査を普及させるためにも遺伝病保因者に対する費用面での軽減措置が必要と思われた。我々は遺伝に関心を持つ臨床医と検査施設、遺伝医学者が各々の責任を分担し、情報を交換するシステムの導入を始めている。羊水・絨毛診断の依頼を受けると二次医療機関では検査の適応について充分検討し、検査の内容、意義、検査手技による合併症、検査精度、予測される結果と措置について受診者と充分な対話が行われる。胎児診断に対する倫理的問題もこの対話の中で担当医と受診者の間で充分検討されなければならない。大切なことは検査を指示的に薦めるのではなく、あくまでも受診者の意志に委ねることである。依頼件数の多い施設ではあらかじめ以上の点を説明したパンフレット

を用意して説明が不十分にならないようにしているところもある。検査施設は検査に対する精度管理を行い、最終診断は遺伝医学者が責任をもつシステムである。診断を依頼された二次医療機関が検体のみを検査施設に送付し、結果について充分な説明を行わないとすれば、一次医療機関から直接検査施設に検体を送る方が経済的にも患者負担は軽くなるわけで、中間マージンを搾取しているとのそしりを免れない。羊水・絨毛検査の前後に遺伝相談が行われることが欠かせないのである。羊水・絨毛診断を行う機関には一定の認定基準を示すと共に遺伝相談料の保険点数化が望まれる。また我々が導入しているようなシステムの普及も望まれる。

最後に来談者について紹介元施設別紹介件数を表5に示した。遺伝相談は紹介状を持たない直接受診者と総合病院、産婦人科開業医からの紹介がほぼ同数であった。羊水・絨毛検査の相談は総合病院と開業医からの紹介が80%と大半を占めていた。重症身障者施設からの紹介はDMD等の特定疾患の出生前診断を目的とするもので紹介率は6.8%、大学病院も出生前診断を目的とした紹介で11.9%であった。保健所か

表5 紹介元施設と紹介件数 (1989~1992)

	遺 伝 相 談	羊水・絨毛検査
大学付属病院	21 (11.9%)	20 ( 4.3%)
総 合 病 院	44 (24.9%)	189 (40.8%)
重身障害施設	12 ( 6.8%)	5 ( 1.1%)
保 健 所	8 ( 4.5%)	1 ( 0.2%)
開業病・医院	42 (23.7%)	184 (39.8%)
直 接 受 診	50 (28.2%)	64 (13.8%)
総 数	177	463

らの紹介は4.5%と極めて低く、羊水・絨毛検査の紹介はほとんどなかった。他の調査によれば<sup>4)</sup> 遺伝相談の地域格差は明らかであるが、このことは必ずしも保健婦の関与が極めて少ないことを意味するものではなく、地域保健活動に遺伝相談が十分な認識のもとに定着していないことを示しているという。遺伝の問題は関係する各科の臨床の場で取り扱われているが、需要に広く応えるためには遺伝相談に関する医師並びにコ・メディカルの人達に対する系統的な臨床遺伝学教育と、一定の資格を認定する必要があると思われる。

### 結論と提言

羊水・絨毛診断には遺伝相談が必要であり、遺伝相談料の設定と医師に対する資格認定が必要である。

### 文 献

- 1) Makino, T. et al.: Chromosomal analysis in Japanese couples with repeated spontaneous abortions, *Int. J. Fertil.*, **35** (1), 266-270, 1990.
- 2) Boue, A. and Gallano, P.: A collaborative study of the segregation of inherited chromosome structural rearrangements in 1356 prenatal diagnoses, *Prenat. Diagn. (Special Issue)*, **4**: 45, 1984.
- 3) 厚生省統計情報部: 平成2年人口動態統計, 1992.
- 4) 大倉興司: わが国における遺伝相談の実態—遺伝相談の需給の実態—, *臨床遺伝研究*, **13**巻1・2号, p14, 1991.

**Abstract:** Current review of the genetic counseling in obstetrics revealed the following trends. Opportunity of counseling for Down syndrome became less frequent, while that for structural aberrations of the chromosome increases. Overt surface malformations such as central nervous system anomaly, cleft lip and/or palate and numerical abnormality of hand and foot were brought into counseling more frequently than internal organ-malformations. Most of the single gene disorders were previously diagnosed elsewhere and were referred for possible prenatal diagnoses which were sometimes found difficult because of limited time for confirmation of diagnosis, determination of carrier status and preparation of gene probe etc. for those clients presented themselves already pregnant at the time of their first visit. Advanced maternal age was the most frequent indication for prenatal diagnosis of cytogenetic disorders. Noteworthy trend was recent increase of late amniocentesis for ultrasonographically detected abnormal pregnancies and their high detection rate of chromosome abnormalities. Chorionic villous sampling was offered for 61 cases of genetically high risk pregnancy and fetal loss rate was found to be 1.6%.

The sum of the prenatal diagnoses performed at each prefecture and the number of live-birth for the mother of age 35 and older in Kyushu in 1992 was 719 and 14,860, respectively. The Fukuoka prefecture covered 60.9% of the cases and the Kumamoto 1.6%, documenting marked regional differences. Ninety-six percent of the samples were sent to several commercial laboratories. The costs of genetic counseling and prenatal diagnosis have not been covered by the governmental health insurance policy and this could be one of

the causes preventing from the distribution of genetic counseling and prenatal diagnosis. Eighty percent of clients were referred either by private physicians or physicians at general hospital and only 4.5% by public health personells. This evidence indicates that integrated effort of physicians, laboratory sectors and geneticists as well as involvement of regional public health personells is essential for the distribution of genetic services.



## 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: 遺伝相談の内容について検討した結果, 産婦人科を訪れる来談者は遺伝病の診断が既に確定しているものが多く, 次子に対する出生前診断を目的としていた。高齢妊婦に対する染色体検査の希望が最も多い。妊娠中期以降の胎児異常に対する羊水検査が最近増加した。またこの群に染色体構造異常保因者に次いで高い染色体異常が発見された。遺伝子診断に必要な絨毛検査はごく一部の施設に限られ, 九州地区ではまだ普及していない。また大学病院や公的病院からの依頼件数が増加していた。検査実施件数では地域格差が顕著に認められた。

検体の 94% が外注であった。また, 超音波診断の精度向上や遺伝子診断の導入に伴って出生前診断は最近急速に多様化かつ高度化し, 多施設間の協力なくしては充分に行なえないことも明らかになった。