
 総 説

出生前診断の現状

鈴木 伸 宏*

はじめに

医学・医療の進歩に伴い、出生前診断の技術が向上しており、胎児の状況をより早期に診断されるようになってきた。しかし、胎児異常では、現在は治療できる症例は一部に限られている。国内外の関連学会においても出生前診断に関するガイドラインが作成される方向にあり、倫理的、社会的、心理的問題を含んでいる。今回、胎児異常のスクリーニングとして、画像診断、母体血清マーカー検査、母体血を用いた新しい出生前遺伝学的検査、羊水染色体検査について概説する。

[1] 画像診断

1. 妊娠初期

①Nuchal translucency (NT)

NTは、1992年に Nicolaides らが妊娠初期の胎児後頸部浮腫(透明帯)の厚さとダウン症の発生頻度に正の相関があることを報告して以来、染色体異常児のスクリーニング法として世界に広まった検査項目である(図1)。妊娠11~14週に超音波検査

(Nicolaides KH, 2004)



図1 NT

で測定し、3mm以上を増大NTと判断することが多い¹⁾。国によっては胎児MRIにより測定されている。増大NTが染色体異常を伴うリスクはNT値が大きいほど大きく、また同じNT値でも母体年齢が高くなるほど大きくなる。さらに増大NTがあると染色体異常がなくても、子宮内胎児死亡となったり、心奇形など構造的あるいは遺伝的異常を伴う可能性が高くなる。NTは母体血清マーカー検査とともに染色体異常児のマススクリーニングの方法として位置づけられている。

②Cystic hygroma

Cystic hygromaは1843年 Wernher が初めて報告し、約80%は頸部に発生する異常なリンパ管腫で約半数は45,Xであり、10-15%の症例で13、18、21トリソミーと報告²⁾されている(図2)。頻度は約0.1%とされ、超音波検査で胎児の首に大きな嚢胞性腫瘍所見で中隔がみられ、ときに腋窩、まれに腹壁、後腹膜、四肢などにも発生する。鑑別診断として脳ヘルニア、脳瘤、脊髄髄膜瘤がある。予後は頸部のものは予後不良が多く、一部自然消滅する症例もある。腋窩のものでは一般的には生命予後は良好である。

(Manson F, 2008)



図2 Cystic hygroma

*名古屋市立大学大学院医学研究科
産科婦人科学・臨床遺伝医療部
(すずもり のぶひろ)

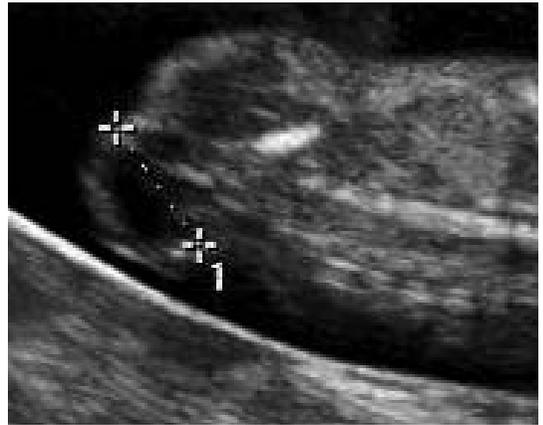
2. 妊娠中期から後期

胎児超音波検査による胎児異常のスクリーニングについての手順を示す(表1)。胎児計測を行い、次に羊水量を計測し、その後に胎児形態について観察する。標準体重の目安は、27週で1000g、30週で1500g、33週で2000g、36週で2500gであり、一般的に±2SD、±2~3週、±20%以上離れ

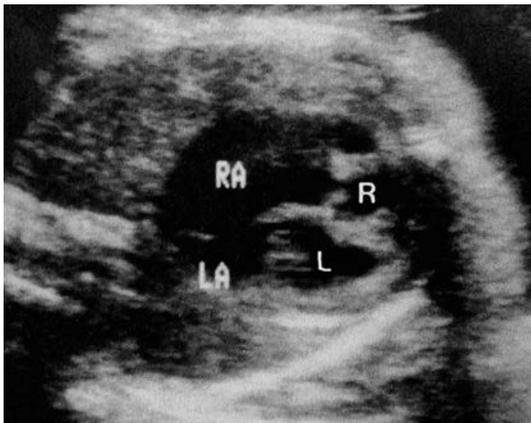
た場合を異常とする。また、胎児異常のスクリーニング検査の目的は、出生前後の管理・治療を必要とする疾患を見出すためであり、主な胎児形態観察部位は頭部、胸部、腹部、脊椎であり、手指や顔面も含まれる。超音波所見で診断可能な主な胎児異常を表2に示し、その一部の画像所見を図3に供覧する。



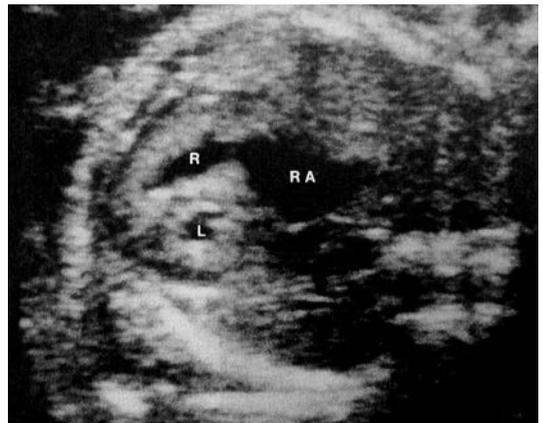
脊髄髄膜瘤の頭部レモンサイン (25週)



脊髄髄膜瘤 (25週)



エブスタイン奇形 (28週)



左心低形成症候群 (29週)

表1 胎児超音波検査による胎児異常スクリーニング

1. 胎児計測	児頭大横径 (BPD) 腹囲 (AC) 大腿骨長 (FL)
2. 羊水量	最大羊水深度 2 cm未満: 過少 8 cm以上: 過多
3. 形態観察	
①頭部	大脳 側脳室 10mm以上: 拡大 小脳 後頭蓋窩 10mm以上: 拡大
②胸部	肺 四腔断面、心横径 (週数mm) 心臓 三血管断面、大動脈・肺動脈交叉
③腹部	腹壁 胃、腸管 腎臓、腎盂前後径 10mm以上: 拡大 膀胱
④脊椎	

糖尿病診断基準に関する調査検討委員会、糖尿病53(6): 450-467, 2010

表2 胎児異常の代表例

1. 胎児計測	子宮内胎児発育遅延、巨大児
2. 羊水量	羊水過少、羊水過多
4. 形態	
①頭部	水頭症、無頭蓋症、小脳低形成
②胸部	肺 横隔膜ヘルニア、先天性のう胞性腺腫様形成異常 (CCAM)、胸水 心臓 心室中隔欠損、エプスタイン奇形、左心低形成 内蔵錯位・逆位
③腹部	腹壁 腹壁破裂、臍帯ヘルニア 胃・腸管 胎便性腹膜炎、十二指腸・空腸閉鎖 腎臓 水腎症、多嚢胞腎、腎嚢胞 膀胱 巨大膀胱 ④脊椎 二分脊椎・髄膜瘤



先天性嚢胞状腺腫様肺奇形 (CCAM、26週)



腹壁破裂 (26週)



臍帯ヘルニア (31週)



両側多嚢胞性異形成腎 (24週)

[2] 母体血清マーカー検査

母体血清マーカー検査は採血による非侵襲的な出生前スクリーニングで、妊娠15週から18週ごろに母体より採血し、 α フェトプロテイン(AFP)、ヒト絨毛ゴナドトロピン(hCG)、非結合型エストリオール(uE3)の3つの値を測定、あるいはそれらの3つの値にインヒビンAを加えて測定するもので、それぞれトリプルマーカー、クワトロテストと呼ばれる。3つあるいは4つの値を統計学的に解析し胎児に何らかの染色体異常児であることの確率を算出するもので、非侵襲的な出生前スクリーニングとして世界でよく行われている方法である³⁾。

妊婦にとって有益なスクリーニング検査であると考えられ、1997年アメリカ産科婦人科医学会(ACOG)の勧告では、「35歳未満の妊婦では本検査を実施すべきである」とされている。アメリカ63%、イギリス60%、韓国60%と諸外国では広く実施されている一方で、国内では妊婦の1%と極端に少ない。これは母体血清マーカー検査に関する事前の説明が不十分であることから妊婦に誤解や不安を与えていると国内の専門委員会などでは指摘され、厚生科学審議会先端医療技術評価部会出生前診断に関する専門委員会(1999年)⁴⁾や日本人類遺伝学会倫理審議委員会(1998年)⁵⁾で本検査の普及に影響を及ぼしてきたことも要因となっている。しかし、妊婦やその家族から本検査の説明の要請があり、本検査を説明する場合には詳しい内容について十分に配慮すべきである。一方、国内で11週から13週での胎児後頸部浮腫(NT)測定と組み合わせた、より精度の高いFirst Trimester Screeningが開始されている。

[3] 母体血を用いた新しい出生前遺伝学的検査(NIPT)

2011年10月から米国にて母体血胎児染色体検査(無侵襲的出生前検査、NIPT)が開始され、国内では日本産科婦人科学会の「母体血を用いた新しい出生前遺伝学的検査に関する指針」を遵守し、文部科学省、厚生労働省、経済産業省の定める「ヒ

トゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、および日本医学会の「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」に則って、2013年4月に臨床研究として施設登録認定制度のもとで開始された。対象は妊娠10週以降の単胎妊娠の下記の適応のある妊婦で、本人と夫(パートナー)に検査前後の遺伝カウンセリングが行われ、説明同意書にサインされた方としている。また、胎児21番、18番、13番染色体のトリソミーの有無について母体血を用いて検査して、「陰性」または「陽性」という結果で開示することになっている。

「母体血を用いた新しい出生前遺伝学的検査に関する指針」で定める染色体異常に関する適応は以下のいずれかの方(複数可)としている。

1. 胎児超音波検査で、胎児が染色体数的異常を有する可能性が示唆された者。
2. 母体血清マーカー検査で、胎児が染色体数的異常を有する可能性が示唆された者。
3. 染色体数的異常を有する児を妊娠、分娩した既往のある者。
4. 高齢妊娠の者。
5. 両親のいずれかが均衡型ロバートソン転座を有していて、胎児が13トリソミーまたは21トリソミーとなる可能性が示唆される者。

米国 Sequenom 社の臨床データでは、採血結果が「陽性」のときに本当に胎児21番、18番、13番染色体のトリソミーがある(陽性)の確率は99.1%(しかし、実際には年齢依存性があるので35歳で約80%と説明される)であり、「陰性」のときに同様のトリソミーがない(陰性)である確率は99.7%と報告されている⁶⁾。検査対象者の約1%は「判定保留」という結果となり、再検査を要する。「判定保留」の場合には、母体血中の胎児成分が少なかったことが原因であることがほとんどであり、週数が進んだ再検査のときには結果が「陰性」または「陽性」と出ることが予想される。なお、本検査は非確定的検査であり、「陽性」のときには、羊水あるいは絨毛による染色体分析

で、胎児染色体数的異常があるかどうか確定診断することを必要としている。国内の本検査での臨床データはないため、NIPT コンソーシアム（東京都品川区）がアンケート調査を含めた臨床研究を行っている。

これまでの母体血を用いた血清マーカー検査に比べて、かなり精度の高い検査となっている⁷⁻⁹⁾が、わが国においては、専門的なカウンセリングの体制が十分でないこともあり、国内では医師は妊婦に対して本検査を積極的に勧めるべきではなく、企業等が本検査を勧める文書などを作成・配布することは望まれないとされている。一方、胎児後頸部浮腫（NT）などによる胎児染色体スクリーニングが国内ではあまり普及しておらず、NIPT 被検者のなかでは高齢出産を理由にする妊婦が9割以上を占めている。また、約4割の被検者は、不妊治療を実施されており、羊水検査の回避や母体への負担が少ないメリットがある一方、検査を十分に理解しているかどうかの懸念はぬぐえず、冷静な判断には正確な情報提供などカウンセリング体制の充実が不可欠である。インターネットで個人の遺伝子検査が可能な時代となっており、NIPT が出生前検査の選択肢の1つとして適切に運用されるように努めるべきである。

[4] 羊水染色体検査

1952年に Bevis が胎児溶血性疾患の診断を目的として羊水穿刺法をおこなったのが出生前診断の最初とされている。1966年に Steele & Breg は羊水細胞を培養して初めてその染色体分析に成功し、各種の分染法の導入により細胞遺伝学的な進歩につながり診断精度が向上して、正確な出生前診断が可能になってきた^{10,11)}。胎児異常のスクリーニングとしての羊水検査の目的と適応とし、染色体異常・遺伝疾患の出生前診断として

1. 夫婦の両方あるいは片方が染色体異常の保因者
2. 染色体異常児を分娩した既往のある者
3. 高齢妊娠（出産時に35歳以上）
4. 妊娠初期超音波検査や母体血清マーカー検査

で胎児染色体異常が疑われる場合

5. 重篤な X 連鎖遺伝病の保因者
6. 重篤な先天代謝異常症の保因者
7. 重篤な胎児異常の可能性のある場合

である。実施の時期は、羊水細胞数、胎児への安全性、羊水細胞培養期間、異常が検出されたときの対処（両親の染色体検査、遺伝カウンセリング、妊娠の中断）を考慮して、妊娠15週から17週ごろである。合併症の頻度は、0.3~0.1%である。合併症としてみられるものは、破水、感染、子宮収縮、出血、流産などである。合併症については、事前に本人、配偶者に十分説明して同意のもとに行う必要がある。羊水穿刺の同意書は所属機関の倫理委員会承認のもとで公正に行い、正式な同意書を作成し、また個人情報保護法にも留意すべきである。

[5] 出生前診断における倫理的な諸問題

平成23年6月、日本産科婦人科学会は「出生前に行われる検査および診断に関する見解」について以下のような倫理に関する見解を述べている（一部抜粋）。出生前に行われる検査および診断には、十分な専門知識を持った医師等による実施のほか適正な遺伝カウンセリング体制が必要であり、関係医療者はその知識習熟に努め、検査の実施にあたり適切な技術の向上に努めなければならない。出生前診断および関連する検査には、確定診断を目的とする検査と非確定的検査（スクリーニング検査など）があり、その手法は様々である。これらを遺伝学的検査として実施する医師はその意義を理解した上で、妊婦および夫（パートナー）等にも十分な遺伝カウンセリングを行って、インフォームドコンセントを得た上で実施する。また、胎児が罹患児である可能性の検査を行う意義、診断限界、母体・胎児に対する危険性、合併症、検査結果判明後の対応等について検査前によく説明し、十分な遺伝カウンセリングを行った上で、インフォームドコンセントを得て実施することが大切である。

〈参考文献〉

- 1) Chitty LS, Kagan KO, Molina FS, et al. Fetal nuchal translucency scan and early prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities by rapid aneuploidy screening: observational study. *BMJ* 2006; 332: 452-455
- 2) Sananes N, Guigue V, Kohler M, et al. Nuchal translucency and cystic hygroma colli in screening for fetal major congenital heart defects in a series of 12,910 euploid pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 35: 273-279
- 3) Kazerouni NN, Currier B, Malm L, et al. Triple-marker prenatal screening program for chromosomal defects. *Obstet Gynecol* 2009; 114: 50-58
- 4) 厚生省・厚生科学審議会先端医療技術部会 出生前診断に関する専門部会報告 1999.
- 5) 日本人類遺伝学会倫理審議委員会の母体血清マーカーに関する見解 1998.
- 6) Palomaki GE, et al : *Genet Med* 2011; 13: 913-920
- 7) ACOG Committee : *Obstet Gynecol* 2012; 120: 1532-1534
- 8) Bianchi DW, et al : *Obstet Gynecol* 2012; 119: 890-901
- 9) Nicolaides KH, et al : *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207: 374. e 1-8
- 10) 遺伝学的検査に関するガイドライン *J Hum Genet* 200045: Announcement
- 11) 名取道也、鈴木伸宏 羊水検査・絨毛検査・母体血清マーカー検査 *日本産科婦人科学会誌* 2010; 62: N 15-N-22