

羊水診断の意義と穿刺後出生児の追跡調査

名古屋市立大学医学部産科婦人科学教室

鈴 森 薫 小石多紀子 八神 喜昭

Significance of Prenatal Diagnosis by Midtrimester Amniocentesis and Follow-up Study of the Children Whose Mothers Underwent Amniocentesis

Kaoru SUZUMORI, Takiko KOISHI and Yoshiaki YAGAMI

Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya City University School of Medicine, Nagoya

概要 名古屋市立大学医学部附属病院産婦人科において1971年10月から1977年4月までの約5年半の間に行つた羊水穿刺による遺伝性疾患の出生前診断の成果と、1973年3月より開始した羊水診断後出生児の追跡調査結果を総合的に検討し以下の成績が得られた。

- 1) この間に 204妊娠 (176名) に対して羊水穿刺を行い2妊娠を除いた全 7において診断結果が得られた。穿刺を受けた理由のうち染色体に関するものが 197例、代謝異常 5例、その他 2例であつた。
- 2) 診断結果の得られた 202妊娠のうち14例に染色体異常児、1例に代謝異常児が検出され染色体異常児の妊娠は人工的に中絶された。
- 3) 診断の誤りは2例 (染色体1例、代謝異常1例) であつた。
- 4) 羊水穿刺の合併症についての検討では穿刺前の超音波診断装置の併用群において合併症の出現頻度に著しい減少がみられた。
- 5) 合併症のうち、自然流産率は 2.0%, 早産率は 2.5% で一般頻度と比べて高くなかつた。
- 6) 羊水穿刺後2例に性器出血をみたがその他の妊娠・分娩時合併症の頻度は高くなかつた。
- 7) 低出生体重児, SFD, 巨大児の頻度においても一般と差がみられなかつた。
- 8) 満期産児の出生時体位は昭和45年度厚生省値と差はなくその身体発育, 精神発達も一般乳幼児と変わりなく良好である。
- 9) 羊水診断後出生児に認められた異常には、脳性麻痺1例、先天性心疾患1例、股関節亜脱臼1例がみられたがその出現率については症例を増して検討する必要がある。この他2例に胎児穿刺を疑わせる症例がみられたが神経的な異常は認めていない。
- 10) 以上、羊水診断の有益性と危険性とを比較した場合、妊娠中においても出生児の追跡調査でも特別な異常がみられていないことより有益性が優つておりこの診断法が臨床上意義あるものであることが明らかにされた。

Synopsis The prenatal diagnosis of various types of chromosomal aberrations and metabolic disorders has been feasible utilizing the amniotic fluid cells. Transabdominal amniocentesis was performed in 204 pregnancies from 176 patients who would, in all probability, give birth to infants affected with serious genetic disorders from Oct. 1971 through Apr. 1977. In addition, since Mar. 1973 the follow-up study of 133 children, upon whose mothers amniocentesis was performed has been on progress. Results yielded up to date, are summarized as follows;

- 1) Chromosomal or metabolic abnormalities were diagnosed in 15 fetuses, 14 of which were aborted artificially.
- 2) Four spontaneous abortions (2.0%) and 4 premature births (2.5%) occurred following amniocentesis.
- 3) In 2 out of 204 pregnancies, vaginal bleeding occurred after amniocentesis but no other complications were noted.
- 4) The incidence of low-birth-weight, SFD and LFD was 5.0%, 3.7% and 2.5% respectively.
- 5) The statistics of physical measurements in full-term newborn infants were not different from that found in the general population. The frequency of minor malformations was not appreciably increased.
- 6) No harmful effects were observed on growth and development up to the age of 3.

7) Abnormalities evident, which were not detectable by the amniocentesis were as follows; a case of cerebral palsy, one of congenital heart disease and another of congenital subluxation of the hip. Further studies are needed to elucidate the relationship between these abnormalities and amniocentesis.

To conclude these results, transabdominal amniocentesis in midpregnancy carries minimal risk of either fetal or maternal complications and is a valuable tool for the detection of genetic disorders.

緒 言

胎児管理に対し羊水診断という方法が初めてとられたのは古く1930年代であるからその歴史はほぼ40年位になる。羊水分析は胎児医学の重要な問題の一つとして多くの研究が行われてきたし、現在は更に羊水細胞培養の確立により胎児医学の広い立場から興味あるテーマが発展し、各種疾病の予知、予防という目的に向つて研究が進んでいる。わが国におけるこの方面の研究も世界的にみても水準が高く、多くの業績が挙げられている。

著者らがこの点に興味をもち、羊水細胞培養による主に胎児染色体の出生前診断を目的とした羊水診断に着手したのは1971年10月であり以後5年半にわたつてこの研究を進めている。

一方、羊水診断の発展にともないこの検査の安全性も充分検討される必要が出て来た。即ち妊娠中期の羊水穿刺は母体はもとより胎児に少なからず危険をもたらす、とりわけ胎児に対しては直接損傷を始めとして、胎児をとりまく環境が一時的にせよ損われる事が考えられこのような変化が胎児のその後の発育に如何なる影響を及ぼすかについては未解明の問題である。この事より診断後出生児（被検児）の長期にわたる追跡調査の必要性が以前より指摘されていた。これらの点を考慮に入れ、著者らは5年半にわたる羊水診断の成果と被検児の長期追跡調査の結果を検討し若干の成績が得られたので報告し、本研究の一里塚としたいと思う。

検査対象及び検査法

1971年10月から1977年4月までの約5年半の間に、名古屋市立大学医学部附属病院産婦人科外来にて行つた妊娠中期羊水診断総数は204例（176名）である。受診者のうち1名は4回、4名は3回、17名は2回の妊娠において羊水診断を受けている。著者らが羊水診断を行つた理由とその妊娠

表1 羊水診断をうけた理由

	受診者数	穿 刺 妊 娠 数
染色体異常児分娩		
ダウン症		
21トリソミー型	113	132
D/G 転座型	3	3
G/G 転座型	2	2
CRI DU CHAT	2	2
Eトリソミー	3	3
Dトリソミー	1	1
46, XY, D _p +	1	1
ターナー症候群	3	3
クラインフェルター症候群	1	1
転座染色体保因者		
本人	11	19
配偶者	4	5
高年齢妊婦	12	12
35～39才	5	5
40～	7	7
代謝異常	5	5
伴性遺伝性疾患	1	1
家系に21トリソミー型ダウン症児	3	3
胎児に異常を心配	5	5
羊水過多	5	5
胎内発育遅延	1	1
総 数	176	204

数、受診者数は表1にあげた。羊水診断を受けた理由としては21-trisomy 型 Down 症児分娩の経験によるものが132症例（65%）と最も多く、転座染色体保因者は24例（12%）、高年齢妊娠によるものが12例（6%）である。21-trisomy 型 Down 症児分娩の母親のうち、羊水診断をうけた時の年齢は35歳未満113例、35歳から40歳未満17例、40歳以上2例である。本人が転座染色体を保有するものは、t (Dq 21q) 転座10例、t (5p- ; 16q+) 転座5例、t (13q 15q) 転座2例、t (21q 21q) 転座1例、t (21q 22q) 転座1例である。配偶者が転座保因者であるものは、t (Dq 21q) 転座4例、t (13q 14q) 転座1例である。代謝異常は、Sandhoff, I-cell 病, metachromatic

表 2 羊水診断施行例数の年次別推移

1971. 10—12	2 例
1972	23
1973	30
1974	35
1975	38
1976	52
1977. 1—4	24
計	204 例

表 3 受診者の居住地

愛 知 県	133 名
岐 阜 県	21
三 重 県	11
静 岡 県	4
福 井 県	1
石 川 県	3
滋 賀 県	1
山 口 県	1
京 都 府	1
計	176 名

表 4 羊水穿刺時期

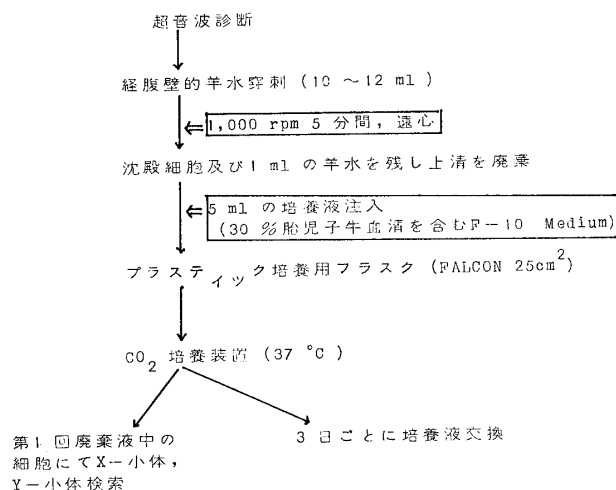
妊娠週数	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
羊水穿刺数	2	12	27	55	49	21	13	5	1	5	4	10
165 (80.9%)												

leucodystrophy, methylmalonic aciduria, Gaucher 病各 1 例である。伴性遺伝性疾患は, hemophylia A が 1 例である。

羊水診断数の年次別推移を表 2 に掲げたが受診希望者の増加傾向が顕著である。表 3 は受診者の居住地を示しているが中部各地域より来院していることが判る。又表 4 は羊水穿刺時期を妊娠週数別にみたものである。羊水穿刺を妊娠 15 週から 19 週の間に行つた場合、得られる細胞数も多く、その生存細胞の占める割合も 50% 以上であり培養にとって好ましい条件を備えている。更にこの時期では、その診断結果如何によつて中絶が希望されたとしても時間的余裕も残つているので都合が良い。妊娠 15~19 週の間穿刺例が一番多いのはこれらの事が理由となつている。

羊水穿刺法、培養法については多くの文献に

図 1 羊水穿刺法、培養法



みられ又、著者らも既に報告しているのでその要点のみを図示する¹⁾³⁾ (図 1)。羊水診断に際しては、受診者にのみ説明するにとどめず、必ず配偶者にも羊水診断のもつ危険性、合併症について話し両者の諒解を得ることが諸々の誤解を避ける意味において肝要である。最近、超音波診断装置の改良が進み、容易に分解能の高い断層像が得られることより、1975 年 7 月以後の受診者は穿刺前に超音波診断をうけ、胎盤、児頭の位置、羊膜腔迄の皮膚面からの距離及び方向が確かめられた上で、羊水穿刺が行われる様になつた。受診者には穿刺後 1 時間程度の安静を保たせ、その間に出血、羊水漏出、腹痛等の異常の無いのを確かめ胎児心音を確認し注意事項を話し帰宅させている。羊水細胞培養に入つて、その診断結果が得られるのに染色体分析の場合 10 日から 14 日で充分であるが、生化学分析に多数の細胞が必要な代謝異常の診断には 4 週から 6 週の日数を要した。染色体分析は、コルヒチン処理、低調液処理、標本作製、ギムザ染色及び検鏡という通常の行程で行つた。代謝異常のうち、Sandhoff 病, Gaucher 病, metachromatic leucodystrophy, については培養細胞中の酵素活性測定値, I-cell 病は培養細胞原形質内の封入体の有無, methylmalonic aciduria に対しては羊水中の methylmalonic acid の値を診断の根拠とした。

羊水診断 204 症例のうち、出生数は 161 人例、妊

表5 羊水診断例(1977, 4 現在)

出生前診断総数		204 例	
流産	21	人工妊娠中絶 自然流産	17* 4 (2%)
出生数	161	検診数	118
		アンケート調査	15
		転居により調査不能	13
		未検診	15
現在妊娠中		22	

* 2 例は、診断結果は正常であつたにも拘らず
他理由により中絶された

娠中は22例である。出生した161例のうち、現在迄に検診を行つているのは118例、アンケート調査によるもの15例であり、又転居により調査不能のものが8例である(表5)。被検児の検診は生後4カ月前後、1年前後、3年前後に行つており、初回検診時には、必ず母親は母子手帳を持参し、問診及び母子手帳の記載より穿刺後の妊娠経過中の異常、分娩時異常の有無を調査し、被検児の身体発育計測、津守・稲毛の乳幼児精神発達テスト、神経学的異常の有無、小奇形の有無の観察、特に胎児穿刺の有無について入念に検索した。発達テストは母親記入により診察者が面接チェックを行つた。

成 績

1. 羊水穿刺の結果及び合併症について

先に述べた様に、1975年以後羊水穿刺前に超音波診断装置による胎盤の位置等の確認を行つているが、この装置を併用する様になつた主な理由は、血性羊水あるいは dry tap の原因が超音波診断により子宮前壁付着胎盤の穿刺であることが判明し、この様な胎盤損傷が羊水穿刺の合併症の主要因になることが考慮されたからである。従つて今回はこの超音波装置の効果を検討するために、1975年6月以前の未併用例とそれ以後の併用例に別けて穿刺の結果及び合併症について調べ両例を比較した(表6)。羊水穿刺後の合併症の主なるものは、自然流産による胎児死亡で、超音波装置併用前に3例(2.8%)、併用後に1例(1.0%)認められた。又、超音波装置併用例に於ける2回以上の再穿刺例、血性羊水の出現頻度の減少が顕著

表6 羊水穿刺の結果とその合併症

1971. 10 1975. 6 穿刺例 108 超音波診断併用前	自然流産	3 例 (2.8%)
	羊水再穿刺例	10 (9.2%)
	dry tap	7
	不十分な細胞増殖	3*
1975. 7 1977. 4 穿刺例 96 超音波診断併用後	血性羊水	13 (12.0%)
	自然流産	1 (1.0%)
	羊水再穿刺例	3 (3.1%)
	胎盤前壁付着	2
	不十分な細胞増殖	1
	血性羊水	2 (1.9%)

* うち2例、再穿刺を辞退

である。

2. 羊水診断の結果

羊水診断をうけた204例のうち202例において染色体分析、生化学分析結果が得られた。除外例は、初回穿刺により得られた羊水細胞が分析出来る程十分に増殖せず、再穿刺の必要があつたが受診者は胎児に対する影響を危惧して検査を辞退したものである。診断例のうち20例に異常核型が検出され、そのうち14例は不均衡型、6例は均衡垂の染色体異常であつた(表7)。検出された14例の不均衡型の胎児と1例の均衡型の胎児が両親の希望により中絶された。人工妊娠中絶された胎児は血液、体組織の培養細胞の核型分析によりその出生前診断が確認された。5例の代謝異常診断のうち methylmalonic acid は異常値であつた。児は妊娠40週に正常分娩され、生下時体重2,920g であり制限乳による哺育が試みられたが生後5カ月で死亡した。

3. 妊娠中の異常及びその分娩経過の異常

妊娠中の異常としては、穿刺後2週と4週目に性器出血をきたした症例が各1例ある。この各症例の出生児は、在胎40週、在胎39週の、生下時体重2,420g の低出生体重児と3,200g の児であり、新生児期異常は特になく、低出生体重児については1歳迄の身体発育、精神発達も良好である。その他、中毒症が12例、貧血、糖尿を認めた症例が各1例ずつみられた。

分娩経過では、骨盤位分娩3例、分娩誘発例3

表 7 羊水診断で発見された異常核型

異常核型	母体年齢	羊水診断を受けた理由	帰 結
不均衡型 t (D_qG_q)	32	D/G 転座保因者 (本人)	人工妊娠中絶
	28	"	"
	33	"	"
	23	"	"
	28	"	"
不均衡型 t ($21q21q$)	26	21/21 転座保因者 (本人)	人工妊娠中絶
均衡型 t (D_qG_q)	24	D/G 転座保因者 (本人)	分 娩
	26	"	"
	27	" (配偶者)	"
	26	21-トリソミー分娩	人工妊娠中絶
均衡型 t ($5p- : 16q+$)	23	$5p-/16q+$ 保因者 (本人)	分 娩
均衡型 t ($13q15q$)	29	$13q/15q$ 保因者 (本人)	分 娩
47, XY, +21p+	28	21-トリソミー分娩	人工妊娠中絶
47, XY, +Gq-	36	21-トリソミー分娩	人工妊娠中絶
46, XX, $5p-$	30	$13p-/16q+$ 保因者 (本人)	人工妊娠中絶
47, XX, +E	43	高齢母体	人工妊娠中絶
	25	羊水過多	"
47, XX, +mar	29	21-トリソミー分娩	人工妊娠中絶
45, X/46, XY	28	21-トリソミー分娩	人工妊娠中絶
45, X/47, XXX	29	21-トリソミー分娩	人工妊娠中絶

例, 吸引分娩 2 例がみられた。

出生児の Apgar score は, 10~8 点 125 例, 7~3 点 7 例, 2~0 点 1 例であつた。臍帯巻絡は 7 例にありこのうち 1 例は出生時, Apgar score 7~3 点で軽度仮死がみられたがその後の発育は順調である。羊水混濁 1 例, 弛緩性出血が 2 例にみられた。

4. 新生児期の異常

161 例の出生児中, 早産児は 4 例 (2.5%), 晚期産児は 4 例 (2.5%) にみられた。早産率は一般集団では 5~7% でありこれと比較しても高くない。新生児仮死は 8 例 (5.0%) にみられ Apgar score 7~3 点 7 例, 2~0 点 1 例であつた。このうちには早産未熟児 1 例, SFD 1 例, 臍帯巻絡 1 例が含まれている。その他の仮死児についてはその直接の原因となるものを認めていない。一般に認められる新生児仮死は 5~6% であり特に高頻度とはいえない。

SFD は 6 例 (3.7%), 巨大児 4 例 (2.5%), 低出生体重児は 8 例 (5.0%) にみられた。低出生体重児 8 例のうち 6 例は SFD で 2 例には妊娠中毒症の合併がみられた。SFD, 巨大児, 低出生体

重児の頻度は一般ではそれぞれ 4.0~5.8, 3.0~5.0, 7.0 でありこれらと比較しても高くない。

5. 出生時体位

満期産新生児 125 例の平均出生時体位は, 体重は男児 3.25kg, 女児 3.25kg, 身長は男児 49.6cm, 女児 50.1cm, 頭位は男児 33.4cm, 女児 32.9cm である。羊水診断をうけた出生児の出生順位はそのほとんどが第 2 子以後であることからこれらの値を一般と比較する際正確には出生順位別に必要があるが, 今回は昭和 45 年度乳幼児身体発育値を対照とした。しかしこれらの値とほとんど差は認められなかつた (表 8)。

表 8 満期産新生児の出生時体位

		羊水穿刺群	対 照*
体 重 kg・	男	3.25±0.4	3.2±0.4
	女	3.25±0.4	3.1±0.4
身 長 cm・	男	49.6±2.2	50.2±2.2
	女	50.1±1.9	49.7±2.1
頭 囲 cm・	男	33.4±1.4	33.5±1.5
	女	32.9±1.5	33.1±1.5

男: 65 例 女: 60 例

* 昭和 45 年度乳幼児身体発育調査 (厚生省)

6. 身体発育, 運動機能の発達

身長発育はすべて対照の-2標準偏差値以上で, 体重発育は-2標準偏差値以下を示す症例が男女に各1例みられた以外は良好である. 運動機能の発達をみると定額は5~6カ月までに全症例可能であり, 座位自立は8~9カ月までに全症例可能, 歩行は1歳2~3カ月までに91.2%可能であつた. 昭和45年度厚生省乳幼児身体発育調査を対照としても羊水診断例での遅れはみられない.

7. 精神発達

津守・稲毛の乳幼児精神発達診断法による発達指数は1歳未満108.2±15.0, 1~3歳未満104.7±12.1, 3歳以上110.1±15.0であり, 対照者の値と比較して有意差はみとめられない²⁾ (表9).

8. 小奇形の頻度とその他の異常の追跡調査

検診例に12種の小奇形が認められその各奇形の一般頻度を表10に併記したが対照の頻度と比して高頻度でない. その他, 3症例において出生後に異常が発見されている(表11). 先天性心疾患児は21/22転座保因者の母親から出生した児で現在経過観察中である. 脳性麻痺の症例は軽度両下肢

表11 出生後に発見された異常とその一般頻度

	羊水穿刺群	一般頻度
脳性麻痺	1例(0.75%)	0.1~0.2%
先天性心疾患	1	0.3~0.8%
股関節亜脱臼 (臼蓋形成不全)	1	0.36~1.48% (1.65%)

性麻痺であり父親がD/21転座保因者のため妊娠16週に羊水診断をうけその結果は46, XYと正常核型であつた. 第1回の出産は8カ月早産の双生児で第1児はosteochondrodysplasiaを疑わせる先天奇形児で第2児共生後しばらくして死亡している. 本児は母25歳, 父29歳の第3児で穿刺後の妊娠経過, 分娩においても異常なく在胎39週でApgar score 10~8点, 生下時体重3,320g, 身長53cm, 頭囲33cmであつた. 脳波にも異常は認められていない. 運動機能の発達は定額2カ月, 座位自立6~7カ月, 這う12カ月, つかまり立ち12~13カ月, つたい歩き1歳8カ月, 歩行は訓練により2歳4カ月で可能となつた. 4歳には発達指数85と運動機能以外の発達は良好である. もう1例は臼蓋形成不全を併う股関節亜脱臼である.

胎児直接穿刺を疑わしめる症例が2例あつた. 1例は左上腕外側部に, 1例は右下腿外側部に1~2mmのdimpleが認められるがこれらのdimpleは年齢とともに小さくなつていく傾向を示しており神経的障害も認められていない. これらの異常については今後も症例を追加して検討を進めていく必要がある.

この他の追跡調査の必要な異常所見として体重が-2標準偏差値以下の2症例があつたが1例は1,900gで生まれた早産未熟児で発達指数は7カ月で110.2と良好である. もう1例は妊娠中, 新生児期にも異常なく定額5カ月, 座位自立8カ月, 歩行15カ月で可能であり発達指数は1歳3カ月で71.4とやや遅れが認められたが2歳7カ月では80.0となつている.

考 案

羊水診断が, 特に遺伝性疾患の出生前診断を目的として行われる様になつてほぼ10年が経過している. その間, 先天性の酵素異常症を羊水細胞の

表9 発達診断(津守・稲毛)

	例数	羊水診断群	対 照
0~1才未満	64	108.2±15.0	102.8±17.2
1~3	50	104.7±12.1	104.4±13.4
3~	19	110.1±15.0	

表10 奇形の頻度

	羊水穿刺群	一般頻度
内眼角ぜい皮	2.3%	6.7~6.8%
眼裂斜上	1.5	1.8~6.7
眼球隔離	0.8	~3.3
鼻根部扁平	0.8	~4.0
副耳	1.5	0.4~
耳ろう孔	0.8	
耳奇形	5.3	~6.7
高口蓋	2.3	2.9~6.0
第五指内わん	0.8	2.9~6.0
第五指短少	1.5	2.9~6.5
猿線	2.3	2.9~3.8
色素母斑	3.8	5.7~

酵素活性を測定することにより診断出来る様になり多くの代謝異常が羊水診断に加わり増々その臨床価値も高まりつつある。しかしこの種の異常児を分娩し羊水診断受診の希望を持ち乍ら今尚検査を受けるのを躊躇させている大きな理由がある。それは羊水穿刺そのものの危険性が明らかでないということである。成程、穿刺は母体あるいは胎児に全く無害とはいえずその影響に対する知識も今の所充分でないし、そしてもし羊水診断による異常児の発見率が羊水穿刺のもつ危険率と同じであれば羊水診断の価値は無いのに等しい。この点を考慮し詳細な検討を加えることは今後の羊水診断の是非を論ずる上で一資料たり得と考え、現在迄に行つた 204 の自験例を敲台として総合的な解析を試みた。

著者らの行つた羊水診断の理由のうち一番多いのは、de novo 型の染色体異常児を経験した例でなかでも 21-trisomy 型 Down 症児分娩例が大部分を占めている (65%)。次いで受診者本人又は配偶者が染色体転座保因者である例で 12% である。米国の実施例で最多理由である高齢母体は 6% に過ぎない。代謝異常の一般頻度は染色体異常に比して極めて低く、そのため著者らの診断例でも 5 例 (2.4%) のみである。

異常児発見率の一番高かつたのは当然の事ながら染色体転座保因者例で特に妊婦本人が保因者である場合 36.8% と高頻度で理論的危険率の 33% とほぼ同値で、経験的危険率 10% 前後を大幅に上まつた結果であつた。染色体異常児分娩者に対し行つた 148 例のうち 5 例 (3.4%) に染色体異常が検出された。いずれも初回分娩にて 21-trisomy 型 Down 症児をもつた妊婦であつた。高齢母体 12 例のうちの 40 歳以上の 1 例に 47, XX, +E を発見しているが本症例は羊水過多を併つており同時に行つた胎表造影にて E₁-トリソミーに特徴的な所見をとらえ¹⁴⁾、その後の羊水過多の胎表造影所見読影上有意義であつた例である。即ち、羊水過多症の他の 1 症例において胎表造影所見にて全く同様の像が得られ E₁-トリソミーと診断し羊水細胞培養にてこれを確診した。

表12 204例の羊水穿刺の理由と結果

理 由	症 例	異 常 例
染色体異常児分娩		
ダウン症児		
21-トリソミー	132	5
D/G 転座	3	0
G/G 転座	2	0
その他の異常児	11	0
転座染色体保因者		
本 人	19	7 (36.8%)
配偶者	5	0
高齢妊婦		
35~39才	5	0
40~	7	1
代謝異常	5	1
羊水過多	5	1
その他	10	0
合 計	204	15 (7.4%)

著者らの 204 の羊水穿刺例のうち、14 例に不均衡型の染色体異常と 1 例の methylmalonic aciduria を検出したので全体からみた異常児発見率は 7.4% であつた (表12)。

出生前診断の誤まりは、米国の 1,040 例では 6 例にみられ 99.4% の正確度であつた¹²⁾。そのうち 5 例は染色体分析に関してであり、3 例はその性別判定を誤り、2 例は 21-trisomy 型 Down 症児であることを診断出来なかつた。1 例は代謝異常において、出生前診断では galactosemia が強く疑われたが出生後の検査にて正常児であることが判つたものである。Milunsky による 893 例の集計では 7 例に性別判定の誤り、1 例に Hurler 症候群の診断が出来ず、1 例は polyploidy として中絶したが正常児であつた⁹⁾。202 例の自験例では染色体分析において 1 例、代謝異常において 1 例の誤診例がある。染色体分析の 1 例は妊婦本人が D/G 転座保因者で出生前診断結果は 46, XX であつたものの出生児は男子で Down 症であつた。この過誤の原因は配偶者の Y 染色体が D 群染色体と同じ大きさがあり、46, XY, long Y, -D, +t (Dq21q) を 46, XX と診断したものであることが出生後の検査で明らかになつた。本例は羊水診断時配偶者の染色体検査を行つておらず、その必要性が痛感された。代謝異常の例は、

I-cell 病でありその出生前診断結果は正常であつたにも拘らず出生後患児であることが判明した．今回行われた I-cell 病の羊水診断の拠所は，羊水細胞培養 fibroblast における cellular inclusion の有無のみで，羊水及び培養細胞の生化学分析は行つておらず併用して診断していたらこの誤診は避けられたであろう．

著者らは伴性遺伝病の1例に対し染色体分析による胎児性判定を行つた．この症例は血友病Aにより2子を失つた妊婦でその判定結果は46, XY で男児であつた．両親は人工妊娠中絶を希望したが1/2の危険率で患児であつても適正な治療により一般人と同様の生活を営むことが可能であると説明し妊娠継続を強く勧めた．新生児は不幸にして患児であつたが現在も順調に発育しており両親もこの事を非常に感謝している．

羊水穿刺による合併症は，1 穿刺による直接的危険，2 短期間の危険，3 長期間に及ぶ危険に別けられる⁹⁾．穿刺による直接的危険としては，母体側の傷害に出血及び，感染，羊水漏出，胎盤剝離・出血，羊水栓塞，流産，胎児側には胎児直接穿刺，胎児死亡がある．妊娠中期の羊水穿刺による合併症は少なく昭和48年度厚生省心身障害研究「羊水による出生前診断」の総括においても0.8%に穿刺後流産例をみるのみである．一方，米国における27機関の集計によると1,306例の中期羊水穿刺にて母体の死亡例はなく，0.8%に自然流産がみられ何らかの合併症の合計は10.7%であつた¹⁵⁾．最近，同じく米国にて National Institutes of Child Health and Human Development (NICHD) が調査した9つの医療センターにおける1,040例の羊水穿刺集計では穿刺群の自然流産による胎児死亡又は流産の率は3.5%で，これに比べて対照群は3.2%であり統計的に有意差はなかつた¹²⁾．著者らの羊水診断例のうち，穿刺後1～2週に自然流産したものは204例中3例(1.5%)に2カ月後に破水流産したものが1例(0.5%)にみられた．後者の例の採取羊水は褐色調を呈しており NICHD の報告¹²⁾にみられる様に元々流産傾向があつたものかも知れず，又穿

刺と流産時期の間隔も長く，穿刺が直接原因となつているとは考え難い．いずれにせよこの時期は一般の妊娠でも2～3%⁴⁾¹³⁾に自然流産がみられる事から羊水穿刺例に高頻度とは云えない．しかしこの時期の羊水穿刺は安全度が高いとはいえ全く危険性がないわけではなく Milunsky によれば羊水穿刺そのものによる胎児死亡は0.5%以下で存在することが考えられる¹⁰⁾．

胎児，胎盤損傷に関しては，超音波診断装置により胎児，胎盤の位置診断をするか否かによつてその出現頻度に差が出ることが推察される．本研究の超音波装置併用前後の胎盤直接穿刺と考えられる dry tap, 血性羊水の頻度は18.4%から1.9%に著しく減少している．胎児損傷については，損傷による胎児死亡が自然流産を惹起するとするならば超音波診断施行前に3例(2.8%)みられるのに対し，施行後では1例(1%)に過ぎない．しかもこの1例は前述の穿刺が直接関与しているとは考え難いものである．直接胎児損傷の瘢痕と考えられる dimple をもつ例を2例(1%)，いずれも超音波診断施行前の症例に認めている．類似損傷は Karp et al.⁷⁾によつて報告されておりこの種の合併症は1～3%の頻度で起る可能性を指摘し中期羊水穿刺の危険性を強調している．しかし超音波装置により羊膜腔への深さを知り不必要に針を深く入れなければこの合併症は防止出来ることが考えられ事実，著者らは本装置併用後症例中には今だ発見していない．

羊水穿刺により胎児血が母体血中に入り感作される可能性が指摘されている¹⁶⁾．従つて Rh 陰性母体の場合間接クームス法による抗体測定も必要であろう．胎児血の母体循環への移行が主に胎盤損傷を介して起るとするならば，胎盤損傷に留意すれば或る程度感作は防止出来る．Harrison et al.⁵⁾は母体循環血中に胎児赤血球の混入が証明される割合は，穿刺前に超音波診断を行つた群では行わなかつた群の1/2に過ぎなかつたと述べている．著者らの症例には Rh 陰性母体の診断例はないが，3例に黄疸がやや強く光療法を行つた症例を経験しているが直接の関係は疑わしい．

超音波診断によつて得られる情報は多く、羊水穿刺に当つてはその危険性は1/10にする効果がある (Miskin)¹¹⁾。超音波診断を行い熟練した医師が羊水穿刺すれば、大半の胎児、胎盤損傷及びそれに附随した合併症は避けられるであろう。

穿刺後早産率は著者らの調査では2.5%で、一般妊婦における5~7%と比べて高くなく米国の調査でも対照群との間に差を認めていない¹²⁾。その他の妊娠中、分娩時の合併症でも特に問題となるものは認められなかつた。

長期間の危険として胎児の胎内発育遅延、奇形、先天異常、新生児死亡、出生後の身体発育、精神発達に及ぼす影響、羊水診断に対する両親の心理的影響が考えられる。米国の1,040例の調査では対照群との間に羊水診断により発見出来ない先天異常の頻度、新生児期異常、1年間の追跡調査による出生児の発達に差は認められなかつた¹²⁾。本調査でも SFD, LFD, 低出生体重児の頻度において一般頻度と比較して高い傾向は認められなかつた。1967年、Kendrick et al.⁸⁾は或る種の rat の14~18胎日齢の羊水穿刺が奇形特に兔唇、下肢奇形を惹起する危険性があることを指摘し人間に対しても同様の可能性が問題にされたことがある。しかし本調査において発見された奇形の頻度は一般頻度と同様であり差を認めていない。羊水診断後出生児に認められた脳性麻痺1例、先天性心疾患1例、臼蓋形成不全を併う先天性股関節亜脱臼1例の頻度については更に多くの症例を集めての検討が必要であろう。身体的、精神的発達について現在迄の所特に問題となる点はみられていない。

結論を出すには症例数もまだ不十分であり時期尚早の感もあるが一応本調査によれば羊水診断は母体にとつても胎児に対しても安全性の高い検査法であることが証明された。他面、204の穿刺例のうち15例(7.4%)に異常児が発見され予防措置が取られたことはこの検査法が有意義であることを示唆している。この事実からも今後本法により先天異常児を持つ可能性の高い妊婦及びその家族の不安を取り除くという意味から益々社会的要

求は高まつていく可能性が考えられる。しかし現時点における羊水診断のほとんどは重篤な心身障害児の発見即中絶という方法がとられており出生予防という点では有意義ではあるが本来の医学のあるべき姿としては問題を残している。各種の先天異常発症原因の解明、又その原因的治療の開発がされ羊水診断により早期治療が開始され異常の発生を予防することが理想でありその時こそ真の価値をこの羊水診断に見い出すことが出来るものと考えている。

稿を終るに当り、本研究に協力を賜つた愛知県心身障害者コロニー、中央病院津田克也博士、山中 昂博士、同研究所大石英恒博士に感謝します。又、代謝異常の診断に直接携つて戴きました日本大学医学部小児科学教室北川照男教授、東京大学医学部小児科学教室鈴木義之博士、名古屋大学医学部整形外科教室寺島洋治博士、名古屋市立大学医学部小児科学教室大西鐘寿博士に心から謝意を表します。

尚本研究は厚生省心身障害研究による「羊水斑」の研究の一部として行つた。

文 献

1. 鈴森 薫：羊水細胞培養による胎児染色体検査法について。臨産、26：547, 1972。
2. 津守 真, 稲毛教子：乳幼児精神発達診断法。0~3才まで、大日本図書株式会社, 1970。
3. 八神喜昭, 鈴森 薫：産婦人科シリーズ、外来処置のすべて No. 11, 235, 南江堂、東京、1975。
4. Carr, D.H.: Chromosome studies in spontaneous abortions. Obstet. Gynec., 26: 308, 1965.
5. Harrison, R., Campbell, S. and Craft, I.: Risks of fetomaternal hemorrhage resulting from amniocentesis with and without ultrasound placental localization. Obst. Gynec., 46: 389, 1975.
6. Kaback, M.M.: Intrauterine diagnosis; Discussion of symposium papers, in Bergsma, D., editor: Birth defects, original article series. 7: 35, 1971.
7. Karp, L.E. and Hayden, P.W.: Fetal puncture during midtrimester amniocentesis. Obstet. Gynec. 49: 115, 1977.
8. Kendrick, E.J. and Feild, L.E.: Congenital anomalies induced in normal and adrenalectomized rats by amniocentesis. Anat. Rec. 159: 353, 1967.
9. Milunsky, A.: The prenatal diagnosis of hereditary disorders., Charles C. Thomas, Springfield, Ill. 1973.
10. Milunsky, A.: Risk of amniocentesis for prenatal diagnosis., New Engl. J. Med., 293: 932, 1975.

11. *Miskin, M., Doran, T.A., Rudd, N., Gardner, H.A., Liedgren, S. and Benzie, R.*: Use of ultrasound for placental localization in genetic amniocentesis. *Obstet. Gynec.* 43: 872, 1974.
12. *The NICHD National Registry for Amniocentesis Group*: Midtrimester amniocentesis for prenatal diagnosis —safety and accuracy—. *J.A.M.A.*, 236: 1471, 1976.
13. *Shapiro, S., Levine, H.S. and Abramowicz, M.*: Factors associated with early and late fetal loss. *Excerpta Med. Int. Cong. Series.*, 224: 45, 1970.
14. *Suzumori, K. and Yagami, Y.*: Diagnosis of human fetal abnormalities by fetography. *Teratology*, 12: 303, 1975.
15. *Valenti, C.*: Perinatal genetic studies and counseling. In Aladjem, S. and Brown, O.K., editors: *The C.V. Mosby Company, Saint Louis*, 87, 1974.
16. *Wang, M.Y.F.W., McCutchen, E. and Desforjes, J.F.*: Fetomaternal hemorrhage from diagnostic transabdominal amniocentesis. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 97: 1123, 1967.

(No. 4223 昭52・8・13受付)