

研修医のための必修知識**B. 産婦人科検査法****Obstetrical and Gynecological Docimasia****18. 羊水検査****Analysis of the Amniotic Fluid**

羊水検査は、外界と隔離された環境の中で生育している胎児の病態・発育・機能分化のための情報を得るための手段として用いられる。羊水検査が産科臨床において、その意義が認知され、多用されるようになった背景には、検査結果の精度向上のみならず検査の内容も充実してきたことがあげられるが、特筆すべきは超音波診断装置の改良と器具の普及により羊水穿刺の抱える危険性が飛躍的に減少したことも重要な点の一つである。羊水検査から得られる胎児情報のうち、日常診療の現場において臨床的診断価値の高いものについて触れる。羊水検査は目的によって大きく二分される。一つは、妊娠の前半期に行われる、いわゆる genetic amniocentesis で、染色体分析や先天代謝異常の出生前診断に用いられる。もう一方は妊娠の後半期に行われる胎児管理のための diagnostic amniocentesis で、胎児 well-being や胎児発育とくに機能面での分化を捉え、体外環境に対する適応能を知るのに用いられる。

羊水穿刺法**1) 実施の時期**

胎嚢が超音波で観察され一定の大きさをもつようになれば、いつでも羊水穿刺は可能であるが、妊娠初期では羊水量もわずかで間隙も小さく困難でかつ流産率も高いので実施されることはほとんどない。検査に必要な採取量（12～20ml）と全体の羊水量との相対的な割合から妊娠前半期の羊水穿刺は妊娠15週以後に行われる。一方、妊娠後半期に行われる羊水穿刺は羊水過多などがなければ危険で胎児穿刺などの副作用の出現率が高くなる。理由としては①胎児が羊膜腔を占める割合が高く、羊水穿刺の間隙をみつけるのが困難なこと、②外的刺激に対して子宮筋の感受性が高い時期で、羊水穿刺により陣痛発来を来すことがあること、③子宮壁や周辺組織の血管は怒張し、血管を傷つけた際に運悪く羊水が血管内に逆流するような事態になれば羊水塞栓を惹起する恐れがあることなどである。妊娠後半に羊水穿刺を行う必要があるときには緊急事態の発生に対応できるよう酸素ボンベ、マスク、点滴セット、補液、強心剤などの準備をしておくことも大切である。

2) 方法

①直前に排尿させて膀胱を空にしておく、②超音波診断法で胎盤・胎児の位置を確認し、できるだけ大きな羊水ポケットをみつけ、安全な穿刺部位を決める（胎盤が子宮の全面を被っており穿刺も止むを得ない場合には胎盤を穿刺して羊水を採取してもほとんど問題ない。事実、絨毛採取では胎盤自身に針を刺して吸引採取している）、③下腹部全体を十分にイソジンなどで消毒しイソジンはハイポアルコールで除去する、④超音波プローブの皮膚接着面に十分量のゼリーを塗り、使い捨ての滅菌手袋を装着し滅菌した薄いビニール袋でプローブ全体を包む、⑤超音波プローブが皮膚に直接に接着する面の気泡を圧出する、

⑥滅菌した皮膚面にプローブを当て予定穿刺部位の胎児、胎盤、羊水ポケットの状況を再確認する、⑦注射器（染色体分析のみの検査には12mlのディスポーザブルのものを使用しているが性別判定と酵素分析など複数の項目が必要な時は20mlの注射器を使用）に23ゲージのカテラン針（妊娠後半で羊水中の細胞成分が多く採取に時間がかかることが予測される場合には19ゲージの針）を装着し、超音波画面をみながら針の進む方向を確認し、目的の羊水ポケットに誘導する（羊水ポケットに入った針の先端は高輝度で注射器と同調して動くので容易に確認できる）、⑧羊膜腔に針の先端が入ったらゆっくりと注射筒を引き羊水が吸引されるのを確認する、⑨必要量の羊水が吸引採取できたら抜針し、穿刺部位を軽くガーゼで圧迫して出血がなければパッド付き絆創膏を貼って15～30分経過を観察し、胎児母体に異常がなければ帰宅させる。妊娠後半の羊水穿刺は何事が起こるか予測できないので当日は原則として入院とする。

3) 合併症

羊水穿刺を創始期で超音波装置もなく盲目的に行っていたころの合併症の発生頻度は高く7%程度の胎児喪失率（流産や死産）であったが、超音波診断装置の利用により激減し今では0.3～0.1%程度である。合併症として認められるのは腔からの羊水の漏出や流産である。羊水の漏出のみであれば数日間ベットで安静を保ち、抗生剤を投与すれば自然に止まり、その後の妊娠経過は問題なく推移する。これは穿刺部位から羊水の漏出と思われるが、原因としては絨毛膜羊膜炎の存在が考えられる。破水から流産に至る例は頸管無力症が原因となっていることが多い。これら合併症を防ぐには、少なくとも穿刺予定日の1週間前には内診、腔鏡診をしておくべきである。雑菌はもとよりトリコモナスやカンジダによる炎症が診断されたら穿刺までに治療を完遂しておく。直接、流産に移行する頸管無力症は重大で、内診指で子宮口が開大しているかどうか検査し、前歴のある妊婦には経腔超音波装置で頸管の短縮や内子宮口の開大の有無を再チェックしておく。このような妊婦は安静・入院を勧める。子宮収縮が発現し軽度であっても頸管の開大がすすめば頸管縫縮術の適応となる。

最近、羊水穿刺により子宮摘出を余儀なくされたケースを経験している。不育症の妊婦で免疫療法後に初めて妊娠中期まで経過順調に経過したが高齢のため強く羊水穿刺を希望、胎児に染色体異常はなかった。その後の経過も順調で貴重児であったことから帝王切開が選択され健常児を出産。数年後、卵巣嚢腫を指摘され内視鏡下手術が試みられたが腹腔内癒着がひどく開腹術に変更し摘出された。このような女性が再度妊娠し来院し前回同様に免疫療法の後妊娠が成立した。経過は順調で、妊娠15週に羊水診断を希望し来院した。型のごとく羊水穿刺を行い帰宅したが、夜半から発熱を来し近医を受診し抗生剤の投与を受けたが全身状態は増悪しプレシヨック状態となり某大学病院に転送された。可能な限りの治療が試みられたが、敗血症、多臓器不全を来し止むを得ず感染源である子宮が摘出され救命された。手術時の所見ではS状結腸が子宮を横断しその部位に穿刺痕が認められた。総合的に判断するとS状結腸の誤穿刺により大腸菌が子宮内に運ばれ、子宮内炎症から胎児死亡、引き続いて子宮全体に炎症が波及し敗血症から多臓器不全に至ったと思われる。このケースが我々に与えてくれた警鐘は前回に帝王切開を含め開腹術を受けたような妊婦には我々が体験したような羊水穿刺の危険性を十分に説明し熱発とか腹膜炎を疑うような症状がみられたらただちに担当医を受診し早期から強力な化学治療を開始すべきであろうということである。

いくら超音波装置を駆使しても腹腔内における子宮への腸管の癒着の有無や存在部位の

予知は困難で、運悪く穿刺部位に選んだ子宮壁に腸管が強固に癒着していれば、腸管を穿通した針が腸在雑菌を子宮内に持ち込み感染が成立すれば胎児が死亡に至るのみならず、病態が進行すれば子宮摘出が余儀なくされるような重篤な事態も起こり得よう。このような妊婦には理論的には絨毛採取のほかに完璧な回避法はなく開腹術を受けた妊婦に羊水穿刺をする際には発熱や腹痛などの検査後の発症の有無に注意し実施者とただちに連絡が取れるような体制作りをしておく。

染色体分析、先天代謝異常検査、サーファクタント

染色体分析

羊水による胎児染色体検査は、次のような夫婦から希望があり、検査の目的や意義について十分な理解の得られた場合に行う¹⁾。

- ①夫婦のいずれかが染色体異常の保因者
- ②染色体異常児を分娩した既往を有する妊婦
- ③高齢妊娠
- ④妊娠初期超音波検査で胎児に染色体が疑われるような特徴的な所見がみつかった妊婦
- ⑤母体血清マーカー検査で高値の結果が得られ、どうしても羊水検査で異常の有無を確認したい妊婦などが適応になる。

染色体分析を対象として異常の発生頻度を検討すると、①の保因者が一番高く異常検出率は20～30%、次いで④の超音波でみつかった頸部浮腫（nuchal translucency など）で20%前後、最近、話題になった⑤の母体血清マーカー検査では3～5%である。染色体分析の適応の70%は③高齢妊婦に対して施行されている。21トリソミーに代表されるトリソミー個体の出生は母体年齢依存性に高くなることが知られており、結婚年齢の高齢化に伴う高齢妊娠の増加が羊水診断率を高める原因ともなっている。適応は検査のもつリスクと異常児が検出される率、すなわちベネフィットによって決められる。羊水穿刺の危険性はほぼ1/300であるが年齢依存のダウン症の出産率が1/300程度になるのが35歳頃からであり、35歳以上の妊婦を対象として染色体分析を行っている施設が多い。21トリソミー児の検出率は母体年齢35～39歳では1.5～2.0%、一方、40歳を越えると急激に上昇し4.5～5.0%と上昇する。かつては羊水検査の最大の理由であった②の染色体異常児を分娩した既往がある妊婦における異常検出率は2.0%前後である。

羊水による胎児染色体分析も一般的になったが自施設で対応しているところはほとんどなく臨床検査会社に発注している施設が多い。採取した羊水は滅菌状態を保つことは必須で、保存法・輸送法あるいは時期などについては前もって臨床検査会社に訊ねておく。

先天代謝異常検査

羊水分析される先天代謝異常症の種類は多彩で、一施設ですべて分析可能というわけにはいかず、検査可能な施設に検体を移送する必要がある。検査を依頼する場合には検査可能かどうかを確認し、検体は羊水として送ってよいのか、培養細胞の状態の方がよいのか、また輸送するには温度を何度位に保つ必要があるのか、相手先に検体が届く日時などを綿密に打ち合わせておく。出生前診断が可能な先天代謝異常には羊水のみで診断できるもの、培養羊水細胞により診断できるものがあるのでこのことも知っておくとよい（表1）。

サーファクタント

羊膜腔は胎児の生活の場であり、羊水には胎児臓器の成熟に伴って代謝された物質を含

(表 1) 羊水診断可能な先天代謝異常症

羊水による胎児診断

ムコ多糖体蓄積症
 メチルマロン酸尿症
 プロピオン酸血症
 イソバレリン酸血症
 アルギニノコハク酸尿症
 シトルリン血症
 I-cell 病
 Tay-Sacks 病

培養羊水細胞による胎児診断

ムコ多糖体蓄積症
 シスチン症
 I-cell 病
 Fabry 病
 Niemann-Pick 病
 Chediack-Higashi 病
 Menkes 病
 色素性乾皮症
 Pompe 病
 Tay-Sachs 病
 Sandhoff 病
 GM₁- ガングリオシドーシス
 Gaucher 病
 異染性ロイコシストロフィー症
 Krabbe 病
 Hurler 病
 Hunter 病
 ガラクトース血症
 楓糖尿症
 プロピオン酸血症
 メチルマロン酸尿症
 Lesch-Nyhan 病

など

むようになり、これらの臓器特異的な代謝産物を測定すれば胎児諸臓器の機能的成熟の度合いが判定できる。羊水中に検出される物質の量的変化が胎児成熟をよく反映し、臨床的にも応用可能なものに肺サーファクタントがある。胎齢が進むにつれて肺表面は肺サーファクタントで被われ、この物質が出生時に不足していれば体外呼吸に順応できず呼吸窮迫症候群を発症する。肺サーファクタントの産生・分泌は肺成熟とともに増量し、一部は肺胞腔に分泌され気道液に混じり羊水中にも移行する。肺サーファクタントは人では妊娠28～32週に現れるようになる。この羊水中の肺サーファクタント量を測定すれば新生児呼吸機能の予知、呼吸窮迫症候群の予測ができる。肺サーファクタントの主成分は燐脂質である Lecithine (L) で、妊娠経過とともに増量するのに対し、Sphingomyelin (S) の量はほぼ一定で在胎を通じて変化がないことから、この L と S の比 (L/S 比) を求めれば肺成熟の指標となる。しかし、L/S 比の測定は煩雑で時間がかかるので一般臨床の現場においては47.5%のエタノールと一定の割合に混合した羊水を試験管に入れ強く震盪することにより試験管の壁面に安定性のある泡沫を形成することを使用した泡沫安定性試験 (foam stability test) 別名、Shake Test

が迅速で簡便な方法でしかも陽性予測値が信頼性が高いことから多用されている。最近、呼吸窮迫症候群に対する人工サーファクタント補充療法が著効を示すこと、胎児肺成熟促進には、糖質コルチコイド、サイロキシシン、アミノフィリン、 β -アドレナリン作動薬の効果が報告されている。

4) 出生前診断

出生前診断とは

出生前診断とは、子どもが生まれる前に胎児が遺伝病に罹患しているか、あるいは胎児の well-being をチェックするために行われる。しかし、胎児数、その生死、発育状況を知るのも重要な出生前診断の目的の一つであるが、出生前診断という言葉が一般に行き渡った契機になったのは胎児の先天異常（染色体異常や先天代謝異常の有無）の診断が目的で、今でも出生前診断といえば胎児遺伝病診断を指すことが多い。これらは遺伝医学とも呼称されるべきもので、出生前診断の施行に際しては遺伝カウンセリングはもとより対

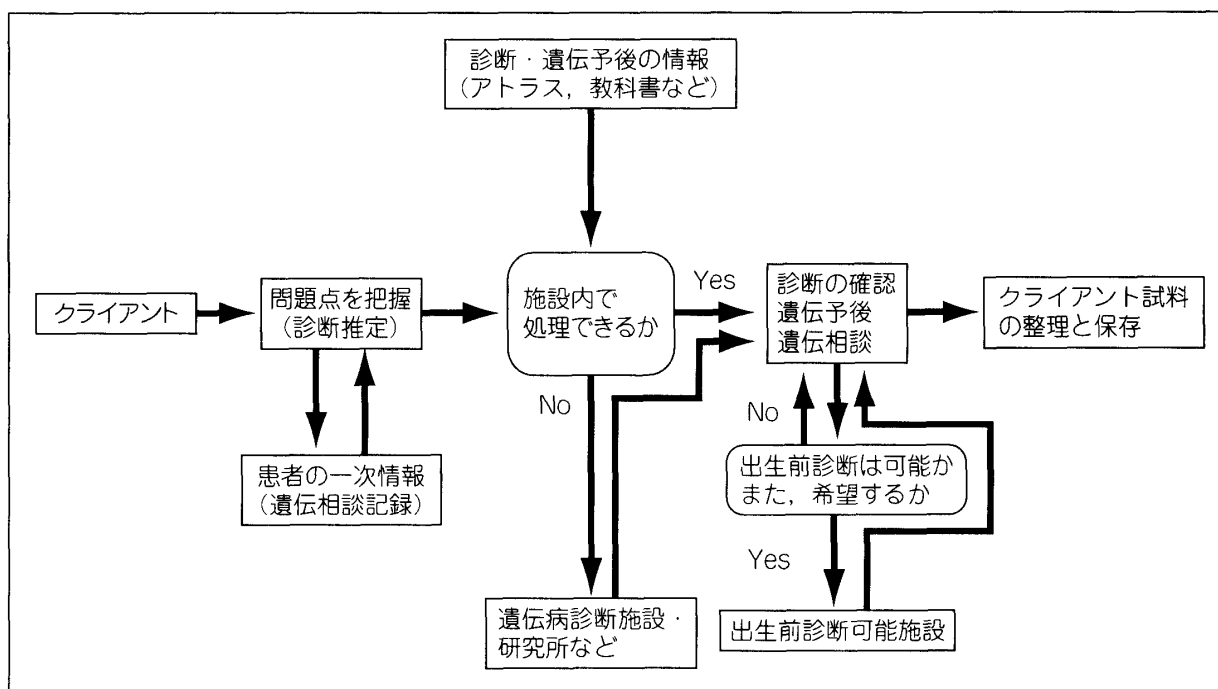
象疾患に対する説明と出生前診断の同意を得ることが必須である。

遺伝カウンセリングとは「妊婦や家族のニーズに疾患する遺伝学的情報およびすべての関連情報を提供し、妊婦・家族がそのニーズ・価値・予想などを十分に理解したうえで意思決定できるよう支援する医療行為」である。現在、遺伝カウンセラーとして国が認定した資格はないが、人類遺伝学会、遺伝カウンセリング学会で一定期間の研修の後にテストを行い認定している。遺伝カウンセリングは、1) 遺伝学的原因が明らかな正しい診断を受けること、2) 詳細な家系図および家系を構成する人々の臨床症状に関する情報を蒐集すること、3) 遺伝的危険率を推定すること、4) 再発危険率がある程度高い場合、出生前診断とか保因者診断などそれを回避する方法があるかどうかを示し、それらの検査を希望する場合にはどこで受けられるかを紹介すること、5) 上記の事項を相談者（クライアント）の文化的背景、理解度を考慮しつつ、正確に伝えて、これからどうしようかという意思決定の援助をし、さらに必要に応じて継続的に follow-up すること、である。遺伝カウンセリングの原理原則として最も重要なことはクライアントの「自発性と自己決定」である。遺伝カウンセリングはクライアントの自発的な意思によって始まり、相談の過程でさまざまな情報を得て、問題点を十分に理解したうえで今後の方針をクライアント自身が決定する。もし病気の子どもを抱える家族が相談に訪れた場合には、その疾患の原因について判りやすく説明し、再発を回避するための実施可能な選択肢を提示する。今後の方針決定に際しては決して強制されることがあってはならない。遺伝カウンセリングの倫理的諸問題については種々のガイドラインが各学会から出されているので参考にするとよい²⁾。具体的に「遺伝カウンセリング」には次のような事項が含まれる。1) 検査により解明されると思われる病気の名前と特徴、2) 出生後の疾患に対する治療の可能性、3) 胎児が罹患している可能性、4) 胎児に障害があると診断された場合のさまざまな選択肢、5) 検査結果がはっきりしない可能性、6) ある目的で行われた検査結果が正常であっても、胎児に他の原因で障害を発症しないという保証にはならないこと、7) 選択された出生前診断手技がどれほどの母児への危険性を伴っているか、などである。前項の羊水検査で述べた「高齢妊娠」のように被験者の対象疾患（ダウン症など）に関する知識が乏しいようなケースでは、一般市民の意見、各疾患の作っている団体などの動き、世論形成などの状況を踏まえ、一層の念入りな議論を尽くし慎重な対応をする必要がある。

一方、すでに重篤な障害児をもち、次子については健常な子どもを望む場合に選択肢として出生前診断の存在が示され、これを望む場合には個別の医療として対応することとし敢えて反論すべき問題ではない（図1）。

いくつかの遺伝病では完全とはいえないが、ある程度効果が期待できる治療法が開発され、出生後の医療ケアが改善したことから、遺伝的中絶の選択について問題を複雑にしている傾向がみられる。少し前までは出生前診断の「異常」のほとんどは「中絶」という図式が一般的であった。WHO は1995年発刊の「遺伝医学の倫理的諸問題および遺伝サービスの提供に関するガイドライン」の中で「なぜ遺伝的中絶の選択が困難か」についてまとめている（表2）³⁾。

この表をみるまでもなく、異常児の遺伝的中絶は、「弱者切り捨てへの危惧」、「優生論台頭への危惧」、「集団的困い込みの危惧」それに「宗教的・倫理的信条」、「生命の定義」などから反対する一群の集団があった。しかし、最近では胎児生命絶対尊重主義では解決しない問題も多々存在することが判ってきたことから、各地域の中核となる施設には臨床遺伝部門を設置する動きがあり、遺伝カウンセリングをはじめ遺伝医療が行われつつある。しかし、まだ、日本全体からみればほんのわずかで今後、日本各地に常置されることが期待



(図 1) 遺伝相談の流れの模式図

(表 2) なぜ遺伝的中絶の選択は困難か³⁾

1. 通常望まれた妊娠において選択が求められる。
2. 多くの人が妊娠中期の生存能力のある胎児をより道徳的地位 (moral status) として認めている。
3. 胎児を超音波検査で既にみた多くの両親は生きた子どもとして捉える。
4. 染色体異常やメンデル遺伝病によっては重症度に幅がある。
5. 疾患によっては治療法の改善により寿命が延びている。
6. 遺伝的中絶を知れば、同じ遺伝的狀態で生存している子ども (胎児の同胞) が精神的に傷つく可能性がある。

されている。

(1) 絨毛検査

絨毛診断も出生前診断に用いられる手技の一つで、妊娠中期に実施される羊水穿刺法に比べて妊娠の早い時期に行うことができる (妊娠 9～11週)。出生前診断を希望する妊婦にとって早期にできるということは、胎児が異常であるかどうかといった不安状態に置かれる期間が短くてすみ有利であるが、妊娠早期に行われる分、見かけ上の流産率は高く、妊娠の安定した中期に行われる羊水穿刺より危険であるとの誤解を受けていることである。経験を積んだ医師であれば検査後の胎児喪失率は自然流産率とほぼ同じ程度 (1～2%) であり、羊水検査と遜色なく確立された出生前診断手技の一つとみなしてよい⁴⁾。

a) 胎盤絨毛の組織学的特徴

妊娠の 9～11週の絨毛組織は一番外側に母体脱落膜と接する栄養膜合胞体細胞 (syncytiotrophoblast) とその内側で活発に増殖する栄養膜細胞 (cytotrophoblast) から

なる2層の絨毛上皮細胞層と、絨毛の芯となる部分で胎児毛細血管を含む中胚葉に由来する結合組織から構成される。絨毛内の栄養膜細胞は合胞体層へ侵入し、母体の子宮内膜(脱落膜)に達するが、近隣から同じように侵入してきた絨毛と持続して薄い外栄養膜細胞層殻(outer cytotrophoblast shell)が形成される。この殻はやがて栄養膜囊の全体を覆うようになるが、母体の血管が殻を貫いて絨毛を取り囲む絨毛間腔に侵入する。このように、絨毛は解剖・発生学的に母体血液・組織と隔絶しているが、きわめて密接に接触しており、このことが胎盤絨毛を用いた出生前診断の精度、信頼性に重要な意味をもつ。

b) 胎盤絨毛採取法

胎盤絨毛採取は胎児奇形発生の臨界期を過ぎてから行った方がよい。妊娠8週以前に胎盤絨毛採取を受けた女性から四肢が切断された子どもが生まれたと多数例の報告がされた。採取された絨毛膜領域に血栓が形成され、これが胎児四肢に移動し末端部の壊死をきたしたのではないかと推察されている。同じような事象が妊娠9週以後に起きても不思議ではないが、この時期を過ぎて行われた胎盤絨毛採取例にはほとんど発生していない。いずれにせよ器官形成期である妊娠8週以前の胎盤絨毛採取は避けた方がよいようである。妊娠12週を過ぎると絨毛膜有毛部は胎盤を完成し子宮腔内の一部に限局するようになり、胎盤の位置によっては採取器具が届かなくなることがある。これらの点を勘案すると胎盤絨毛採取に至適な時期は通常妊娠9週から11週の間ということになる。胎盤絨毛採取には経腹壁法と経頸管法がある。

①経腹壁採取法

採取針の到達部位が羊膜腔と絨毛膜有毛部といった違いはあるが基本的には羊水穿刺法とほぼ同じ。後述の経頸管法とは違い、胎盤が腹壁から到達しやすい子宮の前壁などに位置する場合には好都合である。

- ・ 妊婦を仰臥位にする。
- ・ 皮膚消毒の前に、超音波診断装置で採取部位である絨毛膜有毛部あるいは胎盤の位置を確かめ、採取針の侵入部位と胎盤に至る角度を想定し、予定穿刺皮膚面を爪先で圧迫してマークする。
- ・ 羊水穿刺と同じ要領で下腹部全体を厳重に消毒し、爪のマークの予定穿刺部位をキシロカインで麻酔する。
- ・ 滅菌手袋を装着し、同時に超音波プローブの皮膚接触面を滅菌ビニール袋で包んで、消毒した下腹部に当て、改めて胎盤絨毛へのルートを確認する。
- ・ 絨毛採取針(長さ20cm ぐらいの18~19ゲージのマンドリン付き針)を目標部位に向かって刺入する。
- ・ 超音波画面で針の先端が胎盤絨毛内にあることを確認する。
- ・ マンドリンを抜いて採取針に3ml ぐらい生食水を吸ったシリンジを接続し、わずかに陰圧を加えながら絨毛膜内で針の先端を小刻みに上下方向に動かしながら前後左右を突くようにして周辺の絨毛を壊し吸引しやすくする。
- ・ 針の先端を動かすことにより周辺の絨毛組織が破砕されたと思ったら、シリンジの内筒をできるだけ引いて陰圧を強くする(針はあらかじめヘパリンなどで濡らしておくといふ)。
- ・ 強い陰圧をかけたまま、すなわち内筒をいっぱい引いた状態で、一気に抜針すると糸くず状になった絨毛が血液とともに吸引される。

- ・吸引物を生食水を入れた滅菌シャーレに移す。
- ・糸くず状の絨毛断片を眼科用のピンセットで丹念に摘んで滅菌チューブなどの容器に集める。
- ・皮膚の穿刺痕にパッド付き絆創膏を貼り、帰宅させている。当日の入浴は念のため禁止する。

②経頸管的絨毛採取法

各種の経頸管的絨毛採取器具が市販されているが、合成樹脂製カテーテルと金属製の生検鉗子がある。

- ・婦人科内診台に乗せ、砕石位とする。
- ・施行医師は両脚の間に立ち、超音波プローブを腹壁に当て胎嚢を捉えるようにする(胎児の頭殿長で胎齢を確認)。
- ・固定式腔鏡をかけ、子宮腔部、腔壁を十分に消毒する。
- ・子宮腔部が上か下に強く変位し外子宮口を眼前に捉えられないような場合は、腔部鉗子をかけて軽く牽引し器具が挿入しやすい位置にもってくる。
- ・器具の挿入直前に、再度、超音波装置で胎児、絨毛膜有毛部を確認し、器具の挿入方向を決める。
- ・滅菌手袋を装着する。
- ・合成樹脂性カテーテルには柔らかい針金でできたスタイレットが入っており、予定した方向に沿うよう曲げておく。
- ・助手にプローブをもたせ、左手に腔部を把持し子宮を軽く牽引しながら、右手にもった採取器具を外子宮口から内子宮口あたりまで静かに挿入する。
- ・その後の器具の進行はプローブで先端部を確認しながら行う。超音波画面で器具の先端は高輝度で写るので確認は容易である。
- ・胎嚢を傷つけないように辺縁を辿るようにして有毛部まで進める。
- ・画面で先端が絨毛膜部に入ったのをプローブを動かして確認する。確認できたらカテーテル吸引法ではスタイレットを抜いて少量の生食水を吸ったシリンジを装着し吸引採取する。生検鉗子では先端を開閉して絨毛をつまんで引きちぎるようにして採取する。
- ・絨毛採取後、出血と感染予防のために止血剤と抗生物質を3~4日分投与し、その日の入浴は禁止する。

絨毛による胎児診断では、採れた組織が絨毛であることを確認する必要がある。絨毛膜は脱落膜と接しているので、脱落膜が誤って採取されたり、混入する可能性は高い。脱落膜の存在は誤診の最大の原因となる。ゲノムDNAを増幅して診断を下すような症例では特に慎重を期す必要がある。絨毛の確認には実体顕微鏡を用いる。

c) 胎盤絨毛採取の適応

胎盤絨毛検査の適応は基本的に羊水検査と同じ、染色体異常症と先天代謝異常症が主なものである。

①染色体異常

絨毛検査を羊水診断と比較するとその適応は大いに異なり、羊水検査では高齢妊娠に対する染色体分析が約70%前後と大半を占める。絨毛検査が胎児染色体分析を対象に実施された症例を日本産科婦人科学会の会告に基づいて適応別にみると、両親のいずれかが染色体異常の保因者であったのは15%弱、染色体異常児分娩既往のある妊婦は20%弱、そ

れに対し高齢妊娠は15%前後に過ぎずしかもリスクの高い40歳以上の症例が多い。このことは染色体異常のスクリーニング的色彩の強い40歳未満の女性は羊水検査を選択しているようである。

②DNA 解析

最近、DNA 解析で診断できる先天代謝異常症の種類が増加している。胎盤絨毛では培養の必要もなく十分量の DNA が抽出でき DNA 解析に利用できる。21世紀に入りヒトゲノム情報のほぼすべてが近いうちに解析される時を迎え、二～三千とされるすべての遺伝病の変異の同定も不可能ではない。対象となっている遺伝病のほとんどはメンデル遺伝する疾患で Duchenne/Becker 型筋ジストロフィー、血友病 A、B、21水酸化酵素欠損症、OTC 欠損症などが代表的なものである。最近、福山型筋ジストロフィー（日本では Duchenne 型に次いで多い進行性筋ジストロフィーで常染色体劣性遺伝）も出生前診断が可能になっている。これら以外では3塩基反復伸長型の代表的な疾患である筋緊張性ジストロフィーの症例が多い。通常の遺伝病は染色体劣性遺伝でヘテロである両親からは、理論的には1/4の確率で、またどちらかの親が優性遺伝である筋緊張性ジストロフィーであれば1/2の確率で病的な子どもが生まれる。

DNA レベルの診断法は胎盤絨毛採取手技と結びついて見事な発展を遂げている。DNA 解析の利点は、染色体にプログラムされている遺伝子情報をそのまま解析できるので、酵素蛋白の発現しない細胞からも診断できる。この特色は、診断可能な疾患の応用範囲を拡大するのみならず、酵素が未発現の妊娠初期絨毛からの診断も可能である。遺伝子 DNA 解析が胎児診断に導入された当初は、サザン・ブロット法がおもに用いられていた。サザン・ブロット法には、一定量の DNA サンプルが必要となる。採取された絨毛は生きた組織で、培養せずにサザン・ブロット法が可能な量の DNA を抽出でき、胎児遺伝子解析に適している。しかし、最近、病因遺伝子の塩基配列の解明がすすむにつれ DNA の変異部位を含む特定領域を微量の細胞（羊水細胞でもそのまま使用可能）から PCR 法で増幅して PCR 産物から異常を判断する方法も出現し、絨毛でなければならない理由はなくなってきた。

d) 絨毛採取の合併症

①出血

経腹壁の絨毛採取後に性器出血することは羊水穿刺と同様でほとんどないが、経頸管的な採取では外出血が10%前後みられる。採取部位の血腫形成は4%程度にみられ、吸収過程で7日間位、出血が持続することがある。一旦形成された血腫は妊娠16週までにほぼ全例消失する。経頸管的採取後に大量出血することがあるがこれは子宮内に挿入された器具が絨毛膜有毛部と基底脱落膜の間にある血管叢を損傷することが原因と考えられる。1、2日、入院し安静にすると止まる。

②感染

経頸管的に器具を挿入することは腔内の雑菌を子宮内にもち込むことになり絨毛膜羊膜炎の原因となることがある。経腹壁法であれ経頸管法であれ、採取後の絨毛膜羊膜炎の発症は皆無ではない。その発症頻度は0.2～0.3%と概算されている。そのため予防的な抗生剤投与をしている施設が多い。

③破水

破水は経腔的な水様分泌物の大量流出や急激な胎嚢の縮小により診断される。ほとんどの破水例は経頸管的に器具を挿入した際に発生している。胎嚢に器具の先端が達すると弾

力性のある羊膜はテント状に盛り上がり、これを突き破るには強い力を加えなければならない。金属製の生検鉗子でも先端は鈍になっており羊膜を突き破ることは少ない。絨毛採取後、数週してから発生する破水の原因は絨毛膜羊膜炎と考えられる。後発性の破水は0.3%に認めたという報告がある。この頻度は絨毛膜羊膜炎の発症と類似しており原因は同じと思われる。

e) 絨毛診断の精度

発生学的に絨毛膜は母体側である脱落膜と密に接しているので脱落膜を採取し絨毛と誤認したり、また脱落膜の混入が誤診の原因となることがある。少量の検体しか採取できなかったら実体顕微鏡下で小ピンセットで脱落膜と絨毛とを丹念に分ける。採取者や検査に携わる人の熟達度が向上すれば正確に絨毛が採取され母体組織の混入問題はかなり減少する。絨毛による染色体分析では高頻度のモザイクの存在が問題になったことがある。モザイクであれば、確認のために羊水細胞や胎児血による再確認を行う。絨毛の染色体モザイクの検出頻度は0.6~0.8%で、その3/4の胎児染色体は正常核型を示す。胎盤に限定されて出現するモザイクの胎児への影響については諸説あるが、胎盤モザイクを示した症例に原因不明の胎児発育遅延がみられたとの報告がある。また、胎盤モザイクを示したグループには一般集団と比較して妊娠後半期の胎児死亡が多いという調査結果もあり、慎重な胎児管理が必要となる。しかし、胎盤モザイクがすべて胎児異常に結びつく訳ではなく妊娠中絶を選択する程の意義はない。

羊水検査

羊水検査についての詳細、また絨毛検査との対比については前項で詳細に述べたので参照されたい。

トリプルマーカー

最近、トリプルマーカーが社会的な注目を集めている。理由となっているのは羊水検査や絨毛検査など子宮内に針や器具を挿入して胎児細胞や組織を採取するといった高度かつ危険を伴う技術ではなく、母体血検査として肘静脈からの採血だけで済むことから、「誰でも、何処でも受けられる」検査として商品化され、爆発的に広まった。しかし、この検査にはさまざまな問題点が各方面から指摘された。まず、この簡単な検査に関して投げかけられた一般妊婦の問題点は、1) 一般妊婦はすべて対象者とみなされること、2) 検査の「手軽さ」から何の説明もされず、すなわち「インフォームド・コンセント」が軽視される危険があること、3) あくまでも胎児異常のスクリーニングであること、すなわち母体血清マーカー検査は胎児が21トリソミー、神経管欠損などである可能性を単に確率で示すものに過ぎず、確定診断を希望する場合には、別途羊水検査などを行う必要がある。また、確率が高いとされても大部分の胎児は当該疾患を有しておらず、確率が低いとされた場合にも当該疾患を有している可能性がある。この検査の特質を十分な説明と理解がないまま検査を受けた場合、妊婦は検査結果の解釈を巡り誤解したり不安を感じる場合がある。このような状況を危惧して厚生科学審議会が編成され約1年の審議の結果「母体血清マーカー検査に関する見解」を公開した。その骨子は「本来、医療の内容については、受診者に広く適切な情報を提供し、十分な説明を行ったうえで、その医療を受けるかどうかを受診者自身が選択することが原則である。しかし、わが国にまだ十分な遺伝診療サービス機関が整備されていない現状では、これらの条件のもとに施行することは困難であるとい

わざるを得ない。このような本検査の特質や問題点があることを踏まえると、医師の方から妊婦に対して本検査の情報を積極的に知らせる必要はなく、検査を受けることを勧めるべきではない」という結論に達した。

《参考文献》

- 1) 先天異常の胎児診断, 特に妊娠初期絨毛検査に関する見解, 日産婦誌 1988; 40: 11—12
- 2) 遺伝学的検査に関するガイドライン. J Hum Genet 2000; 45: Announcemet
- 3) 松田一郎 (監修), 福嶋義光 (編集), 遺伝医学の倫理的諸問題および遺伝サービスの提供に関するガイドライン (WHO: Guidelines on Ethical Issues In Medical Genetics and the Provision of Genetic services) 1988; pp: 66—68
- 4) Canadian Collaborative CVS-Amniocentesis Clinical Trial Group 1989 Multi-centre randomized clinical trial of chorion villus sampling and amniocentesis. Lancet 1989; i: 1—6
- 5) 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年6月4日)

〈鈴木 薫*)

*Kaoru SUZUMORI

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

Key words: Amniocentesis · Inborn error of metabolism · Surfactant ·
Chorionic villus sampling · Maternal serum test