

C. 産婦人科検査法

Obstetrical and Gynecological Examination

19. 羊水検査・絨毛検査

Amniocentesis・Chorionic Villus Sampling

出生前診断法には、羊水、絨毛、胎児試料、母体血などを用いた細胞遺伝学的・遺伝生化学的・分子遺伝学的・病理学的な解析法、および胎児を対象とした超音波、MRI、CTなどといった機器診断法がある。ここでは、羊水穿刺法、絨毛検査、血清マーカー(トリプルマーカー)について述べる。

1) 羊水穿刺法

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行ったのが出生前診断の最初とされている。1966年に Steele and 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た。その後、羊水に対する培養器具・培養液などの改良により培養の成功率が著しく改善され、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¹⁾。

(1) 目的と適応

A. 染色体異常・遺伝疾患の出生前診断

- 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がある場合

B. 診断的羊水穿刺

- ①血液型不適合妊婦
- ②絨毛羊膜炎の可能性のある場合
- ③胎児肺成熟の評価

C. 治療的羊水穿刺

- ①重症羊水過多症
- ②頸管無力症の胎胞形成例に対する減圧
- ③双胎間輸血症候群にみられる受血児の羊水過多

(2) 実施の時期

妊娠初期では羊水量も少なく間隙も小さく、穿刺が困難でありかつ流産率が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は10~20ml であり、胎児染色体異常・遺伝疾患の診断を目的とした羊水穿刺の時期は、羊水量、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。妊娠後半期の羊水穿刺では、外的刺激に対し子宮筋の感受性が高く、また子宮壁や周囲組織の血管は怒張しており、羊水間隙が少なく、破水、陣痛発来、胎児穿刺、まれに羊水塞栓などを惹起する可能性がある。このため、妊娠後半期の羊水穿刺では、なるべく入院管理として、できれば点滴確

保のもとで行い、緊急事態の発生に備えて、呼吸・循環管理といった全身の管理が可能ないようにしておくことが重要である。

(3) 方法

①妊婦を排尿後に仰臥位として下腹部を露出させる。②超音波プローブの皮膚接着面に十分ゼリーを付けてから、検者は滅菌の手袋を装着して、滅菌ビニール袋でプローブ全体を包み、プローブが皮膚に直接接着する面の気泡を圧出する。③下腹部全体を十分にヨード消毒液で2回消毒し、のちにハイポアルコールで消毒する。④消毒した皮膚面に滅菌ビニールの付いた超音波プローブを当て、胎児、胎盤、羊水ポケットを確認して、予定穿刺部位を決める。⑤10～20mlの注射器に23ゲージのカテラン針を装着して、超音波画面をみながらできれば臍下周囲あたりで穿刺して針の進む方向を確認して目的の羊水ポケットへ誘導する。通常の染色体分析のみの症例では、10mlの注射器でよいが、FISH法や酵素活性など複数の解析を要する場合は20mlの注射器を使用する。一方、妊娠後半期に行う羊水穿刺のときは局所麻酔をするが、妊娠前半期に行う穿刺のときは必ずしも局所麻酔を必要としない。⑥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。⑦必要量の羊水が採取可能であったら抜針し、穿刺部位をしばらく軽くガーゼで圧迫して出血がなければシール付きガーゼなどを貼付する。妊婦には座位となってもらい、15～30分経過をみて、異常がみられなければ帰宅とする。

(4) 合併症

初めのころの羊水穿刺は盲目的に行っていたため、流産や死産などといった胎児喪失する確率は7%と高く、胎児異常を確認される確率よりも合併症を起こす確率の方が高かった。しかし、超音波診断装置の併用により合併症の頻度は激減して、現在は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、流産などであるが、羊水の漏出のみであれば、数日間入院安静として、抗生剤を投与することにより羊水流出は自然と止まる場合がほとんどである。妊娠初期に出血や子宮収縮など切迫流産の徴候を示す症例や頸管無力症などでは破水、子宮収縮増強などの合併症を併発する場合がしばしばみられる。また、開腹術の既往がある症例などで、子宮と腸管が癒着している場合は要注意であり、穿刺により子宮内感染、絨毛羊膜炎を起こすことがまれにある。子宮内感染を疑った場合は入院管理として、強力な抗生剤を投与して、毎日腔洗浄をしながら慎重に対応すべきである。また頸管縫縮術を施行する症例では、できれば手術前に羊水穿刺を施行しておいた方が穿刺による合併症を回避できる可能性が高い。以上のような合併症については、羊水穿刺をする日より前に本人、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なるべく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) 遺伝カウンセリング

遺伝カウンセリングとは「遺伝カウンセラーが遺伝性疾患の患者、あるいはその可能性を持つ者、その家族に対して、生活設計上の選択を自らの意思で決定し行動できるように臨床遺伝学的診断を行い、医学的判断に基づき適切な情報を提供し、支援する行為」である²⁾。羊水検査や絨毛検査を行うにあたっての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られると思われる疾患名とその特徴、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する可能性、⑦選択された出生前診断の手技がどれほど母児への危険性を伴っているか、などである。

2) 絨毛検査

1973年に Kullander and Sandahl は妊娠中絶の症例を対象にして内視鏡を用いて経頸管的に生検鉗子で絨毛を採取して染色体分析を行い報告している³⁾。しかし、流産率が高く、母体成分の混入の可能性がある、つまりその安全性や診断の精度に問題があり、ただちに普及するには至らなかった。その後、Simoni et al. (1983)は直径1.2mmのプラスチックチューブにアルミニウム製内套を装着し、超音波ガイド下で子宮頸管から挿入し、先端が胎盤付着部位に到達したことを確認してから内套を抜去し、注射筒を接続してから吸引により絨毛を採取した。さらに採取した絨毛のうち増殖旺盛な栄養膜細胞(cytotrophoblast)でみられる有糸分裂から、直接に染色体標本を作製することにより、数時間で核型分析が可能であることを報告した。超音波診断装置の普及の時期と一致しており、この絨毛検査はただちに欧米の施設で施行され、その後に改良を加えられ、現在に至っている。

(1) 目的と適応

胎盤絨毛検査の適応は、前述の染色体異常・遺伝疾患の出生前診断のための羊水検査と基本的に同じである。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症例、染色体異常児分娩既往のある妊婦、40歳以上の高齢妊婦などが多いようである。一方、羊水検査よりも多くの胎児成分を得ることができるためDNA解析で出生前診断される場合にも用いられる手法である。胎盤絨毛ではDNA解析にあたって培養の必要もなく、十分量のDNAが抽出できDNA解析に利用できる。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、福山型筋ジストロフィー、血友病A・B、21水酸化酵素欠損症、オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症、などが代表的なものである。筋緊張性ジストロフィーは3塩基(CTG)反復伸長型の代表的疾患であり、母体が本症罹患の場合は、子の半数は正常、約30%は通常の筋緊張性ジストロフィー、約20%は先天型で流産や羊水過多となる症例も多く重篤となる。出生前DNA解析の利点は、遺伝子情報をそのまま解析可能であり、酵素蛋白の発現しない細胞からも解析できることである。実際にはかなりの多くの疾患を出生前に診断することが可能であるが、出生後に児が重篤な障害を受ける可能性がある疾患に限るようにされている。なお、DNA解析が胎児診断に導入された当初は、サザン・ブロット法が主に用いられていた。近年、責任遺伝子の塩基配列とその機能解析が進むにつれて、DNAの変異部位を含む特定領域を微量の検体からPCR法で増幅して解析できるようになってきている。このため、絨毛細胞ではなく羊水細胞でも十分に出生前診断が可能な疾患が増えてきている。

(2) 実施の時期と胎盤絨毛の特徴

絨毛診断は妊娠9~11週と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8週以前に絨毛検査を受けた妊婦から、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。採取された絨毛膜部位に血栓が形成され、これが胎児四肢へ移動して末端部の壊死を来した可能性があると考えられている。妊娠9週以降の絨毛検査ではこのような報告例はなく、器官形成期である妊娠8週以前の絨毛検査は避けるべきであり、妊娠12週を過ぎると絨毛膜有毛部は胎盤を形成して子宮腔内に限局するようになり、位置によっては採取が困難となる。したがって胎盤絨毛採取に至適な時期は通常、妊娠9~11週の間と考えられる。

妊娠9~11週の絨毛組織は、母体脱落膜と接する栄養膜合体細胞(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、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。絨毛は解

剖・発生学的に母体の血液・組織と隔絶しているが、きわめて密接に接触している。

(3) 方法

出生前診断のための胎盤絨毛の採取には経腹壁法と経頸管法がある。

①経腹壁法

採取針の到達部位が絨毛膜有毛部であるが、基本的な手技は羊水穿刺に準じる。胎盤絨毛が子宮前壁に位置するときは本法が好都合である。①妊婦を仰臥位として下腹部を露出させる。②超音波プローブの皮膚接着面に十分ゼリーを付けてから、検者は滅菌の手袋を装着して、滅菌ビニール袋でプローブ全体を包み、プローブが皮膚に直接に接着する面の気泡を圧出する。③下腹部全体を十分にヨード消毒液で2回消毒し、のちにハイポアルコールで消毒する。④消毒した皮膚面に滅菌ビニールの付いた超音波プローブを当て、胎児、絨毛膜有毛部あるいは胎盤を確認して、予定穿刺部位を決め局所麻酔を施行する。⑤超音波ガイド下に絨毛採取針(長さ20cmの18ゲージの内套付き針)を目標部位に向かって穿刺し、針の先端が胎盤絨毛内にあることを確認する。⑥内套を抜いて3mlの生理食塩水の入った注射器を接続して、陰圧を加えながら絨毛膜内で針の先端を少しずつ上下に動かしながら周囲の絨毛組織を壊してから、注射筒を強く引いて陰圧をかけたまま一気に抜針し、絨毛を吸引採取する。⑦吸引物を生理食塩水を入れた滅菌シャーレに移し、絨毛断片をピンセットで集めて、滅菌したエッペンドルフチューブなどの容器へ入れる。⑧穿刺部位をしばらく軽くガーゼで圧迫して出血がなければシール付きガーゼなどを貼付する。しばらく経過をみて、異常がみられなければ帰宅とする。状況により抗生剤の内服を処方する。

②経頸管法

合成樹脂製カテーテルと金属製生検鉗子が市販されている。①妊婦を内診台に乗ってもらい載石位とする。②超音波プローブを下腹部の腹壁へ当て、胎児の頭殿長を測定して胎齢を確認する。③腔鏡をかけて子宮腔部、腔壁を十分に消毒する。④助手に超音波プローブを把持してもらい、滅菌手袋を装着し、子宮腔部を鉗子で把持して軽く牽引しながら、採取器具を外子宮口より内子宮口まで挿入する。⑤超音波プローブで採取器具の先端を確認しながら胎嚢を損傷しないように絨毛有毛部まで進める。カテーテル採取法では内套を抜いて生理食塩水の入った注射器を付けて吸引採取する。生検鉗子では先端を閉鎖して絨毛を引きちぎるように採取する。⑥検査後は腔部と腔内を十分に消毒して、出血と感染予防のために抗生剤と止血剤を3日間投与する。

絨毛による胎児診断では採取された組織が絨毛であることを確認する必要がある。実体顕微鏡を用いて調べる。絨毛膜は脱落膜と接しているのので、脱落膜が誤って採取されたり、混入したりする可能性がある。脱落膜の存在は誤診の原因となり、DNAを増幅して診断する症例では特に慎重を期す必要がある。

(4) 合併症

出血、感染、破水などの合併症がある。経頸管法では外出血が約10%にみられる。採取部位に血腫形成されることや出血が持続することがあるが、形成された血腫は妊娠16週までにほぼ消失する。絨毛有毛部と脱落膜の間にある血管を損傷すると多量の出血をすることがあり、この場合は入院安静が望まれる。経頸管法では腔内の細菌や真菌などを子宮内へ持ち込み、絨毛羊膜炎の原因となることがある。その発症頻度は0.2~0.3%であり、その予防に抗生剤を投与する施設が多い。破水はほとんどの症例で経頸管法による採取後に起きている。胎嚢に器具の先端が達しても、羊膜は簡単には破損しないが、多くの症例は感染を合併して生ずる破水と考えられる。

(5) 遺伝カウンセリング

絨毛検査など出生前診断により胎児異常がわかった場合、出生後の医療が改善したこと

より、選択的中絶の選択について問題が複雑となってきた。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。①通常望まれた妊娠において選択が求められる。②多くの人々が妊娠中期の生存能力のある胎児をより道徳的地位として認めている。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、同じ遺伝的状态で生存している人(胎児の同胞)が精神的に傷つく可能性がある。出生前診断はさまざまな社会的問題を生じ、国内においても遺伝カウンセリングをはじめ遺伝医療の拡大が望まれる。

3) 血清マーカー(トリプルマーカー)

(1) 目的と方法

胎児が21トリソミー、18トリソミー、神経管欠損などに罹患していると、母体血中の α フェトプロテイン(AFP)、ヒト絨毛性ゴナドトロピン(hCG)、非結合型エストリオール(uE3)は異常高値あるいは異常低値となる傾向があるので、妊娠15~16週ごろに母体血を採取して、3つの値を測定して統計学的解析をすると胎児に上記疾患があるリスクを算出できる。リスクが高いと判断された場合には、羊水染色体分析を行うことで染色体異常の確定診断が可能である。本法は染色体異常児を直接検出するためのものではなく、リスクを判定するためのスクリーニングである。

(2) 問題点

母体血清マーカー検査について患者に聞かれた場合に説明すべき点として、厚生科学審議会の専門委員会(1999)により以下が挙げられる⁴⁾。①生まれてくる子どもは誰でも先天異常などの障害を持つ可能性があること、②対象となる疾患(21トリソミー、18トリソミー、神経管開存)に関する最新の情報、③検査の目的・方法・原理・結果の理解の仕方、④予想される結果とその後の選択肢、⑤検査の結果が21トリソミーの治療にはつながらないことである。また、体外受精など補助生殖医療後の妊娠では、特にhCGが高値を示すことが知られており、このため計算されるダウン症児の確率が実際より高く算出される可能性が指摘されている。

《参考文献》

1. 産婦人科検査法 18. 羊水検査. 日産婦誌 2001; 53: N395—N405
2. 遺伝学的検査に関するガイドライン J Hum Genet 2000; 45: Announcement
3. 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: 1(巻頭)
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

〈鈴木 伸宏*〉

*Nobuhiro SUZUMORI

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

Key words: Amniocentesis · Chorionic villus sampling · Genetic counseling · Maternal serum test · Prenatal diagnosis

索引語: 羊水検査, 絨毛検査, 遺伝カウンセリング, 母体血清マーカー, 出生前診断