

C. 産婦人科検査法

Obstetrical and Gynecological Examination

19. 羊水検査・絨毛検査・母体血清 マーカー検査

Amniocentesis, Chorionic Villus Sampling, Maternal Serum Test

胎児の異常の診断法には、超音波やMRIなどの画像診断法から、構造上の異常や心機能などの機能上の異常を診断する方法と胎児由来の細胞から染色体や遺伝子の検査を行う方法、母体血清中のいわゆるマーカー物質から胎児異常の確率を検査する方法などがある。ここでは羊水検査、絨毛検査、母体血清マーカー検査について述べる。

1) 羊水穿刺による胎児細胞の採取

(1) 目的

染色体分析や遺伝子に関する検査は胎児の診断にのみ用いられる検査ではなく、現在では悪性腫瘍など多くの領域でも一般的な検査となっている(ただし多くは腫瘍細胞のみに発生している異常である)。以前は胎児の細胞を採取することにより、染色体の数や転座などの数以外の構造的異常を検査することだけが可能であったが、最近では外見的には正常である染色体において、そこに配列される遺伝子の異常が、一部診断可能となってきた。このように胎児の細胞を採取する目的はこのように染色体の数、構造の異常、遺伝子の異常を診断することである。

(2) 適応

胎児細胞採取の目的は、胎児の染色体異常または遺伝子異常の診断であり、日本産科婦人科学会の見解によれば以下の項目が挙げられる¹⁾。

- ①夫婦のいずれかが、染色体異常の保因者である場合
- ②染色体異常症に罹患した児を妊娠、分娩した既往を有する場合
- ③高齢妊娠の場合
- ④妊婦が新生児期もしくは小児期に発症する重篤なX連鎖遺伝病のヘテロ接合体の場合
- ⑤夫婦の両者が、新生児期もしくは小児期に発症する重篤な常染色体劣性遺伝病のヘテロ接合体の場合
- ⑥夫婦の一方もしくは両者が、新生児期もしくは小児期に発症する重篤な常染色体優性遺伝病のヘテロ接合体の場合
- ⑦その他、胎児が重篤な疾患に罹患する可能性のある場合

日常の診療においては、③や、超音波検査などの画像診断の結果から⑦に該当する場合、また母体血清マーカーの結果が適応となるケースが多い。

(3) 羊水穿刺の時期と手法

羊水穿刺の時期はその目的により異なるが、一般的には胎児細胞の採取を目的とする羊水穿刺は、妊娠の16～18週に行われる。細胞の培養に要する羊水量は通常15mL前後であり、胎児の染色体異常または遺伝子異常の診断を目的とする羊水穿刺の時期は、羊水量、

羊水中の細胞数、安全性、細胞培養期間、異常が検出された時の対処(両親の染色体検査、カウンセリングなど)を考慮して決定される。

手法について以下に述べる。

①妊婦を排尿後に仰臥位として下腹部を露出させる。

②消毒前に超音波検査を行い胎盤、臍帯や胎児の位置などを再確認し穿刺予定部位の目安をつけておく。

③ポピドンヨード液などで穿刺予定部位を中心に広く消毒する。

④超音波プローブに十分にエコー用ゼリーを塗り、滅菌手袋をつけた助手の保持する滅菌ビニール袋にプローブを入れ、助手はプローブに塗布したゼリーと滅菌ビニール袋の間に気泡がないように圧出しておく。

⑤検査者は滅菌手袋をつけ、穿刺用ガイドを使用する場合はプローブに装着する。

⑥検査者は助手からプローブを受け取り、再度胎盤、臍帯や胎児の位置などを確認し穿刺部位を決定する。穿刺部位は、腹膜と子宮の間に腸管などが存在しないことは第一である。子宮に対しては、血管の走行から正中またはそこに近い部位が望ましい。次に針の刺入予定方向に胎盤、臍帯、胎児が存在せず、羊水のポケットが充分にある部位とする。

⑦局所麻酔を行う場合は、麻酔を行う。まれに局所麻酔剤に対する副反応が出現する場合があります。事前の問診と麻酔施行後の観察が重要である。

⑧穿刺針は21~23Gのカテラン針やPTC針等が多く用いられる。フリーハンドで穿刺する場合は、穿刺針の方向と同じ断面になるようプローブを位置し設定した部位から刺入する。アダプターを使用する場合は画面上に刺入ラインが表示されるので、設定した部位にラインを合わせる。

⑨針が子宮内腔に入る時には卵膜を通過するが、この際に針の先端が卵膜を通過せず子宮腔内にテント状に押し込むことがあるので、この瞬間だけは刺入にスピードがあったほうがこれを避けることができる。

⑩常に針の先端が画面上で確認できるようにすることが重要であり、これにより胎児、臍帯、胎盤、子宮表面・筋層の血管などの損傷を回避する。なおカラードップラーなど血流を表示する画像を参考にすることも有用である。

⑪針先端が羊水腔にあることを確認後、内筒を抜く。多くは羊水の流出が認められるが、細い針の場合はやや時間がかかる。10mLの注射器を装着して吸引を開始するが、これらの操作の際も術者は常に針の先端を確認しておくことが重要であり、そのためには片手には針、他の手にはプローブを保持するので、内筒を抜く、注射器を装着する、羊水を吸引するなどは助手と協力して行う。

⑫通常10mL以上の羊水を必要とするので、最初の注射器で吸引後次の注射器に付け替えて必要量を吸引する。なお吸引直後に少量の母体血液の混入が認められる場合があるが、その場合は最初の少量を捨ててから吸引する。

⑬羊水の吸引終了後は、画像を確認しながら針を抜去しガーゼで穿刺部位を軽く圧迫し止血を確認する。なお針抜去に際し観察するべきことは、妊婦の腹壁からの出血ではなく、針が子宮筋層を通過後の羊水腔、絨毛膜下腔への出血の有無が最初である。

⑭穿刺終了後30分以上安静を保ち、異常を認めなければ帰宅可能とする。

(4) 合併症

羊水穿刺を行う前には切迫流産等の兆候が無いことを再確認する必要がある。認められる場合は検査の延期を考慮する。また腹部の手術の既往がある場合は子宮全面への腸管の癒着に十分な注意を払うべきである。

技術を習得した医師が超音波画像ガイド下に穿刺を行う場合の合併症の頻度は0.2~0.5%と報告されている。合併症としては針の刺入・抜去時の子宮からの出血、絨毛膜下

血腫、破水、感染などがあげられ、それらの結果として出血や子宮収縮などの症状が出現し、場合により流産にいたる。

合併症としては針の刺入・抜去時の子宮からの出血はそのまま観察して自然に止血するのを待つ以外に道はないが、多くは短時間で止血する。絨毛膜下血腫も観察以外に方法はなく、進行しなければ無事に経過する場合が多いと思われるが、予後についてはデータの集積がない。0.2～0.5%と報告されている合併症の頻度は、羊水穿刺後に流産に至った症例の頻度であり、この中では羊水穿刺と無関係に流産に至った例は除外されていない。また穿刺針の改良などもあり、最近では羊水穿刺自身に起因する流産の頻度は上記の数字より低いと想定される。羊水穿刺にともなう破水や感染の発症については抗生剤や子宮収縮抑制剤の投与、安静等で経過を見るが、これら破水や感染を発症した群における流産の頻度はデータの集積がなく不明である。

2) 穿刺による羊水中物質の検査

羊水を採取して羊水中の物質を計測することは、下記の①、②、③などを目的として行われるが、その詳細はそれぞれの項を参照されたい。

- ①血液型不適合妊娠における胎児の貧血の診断；D, 6, 11)参照
- ②絨毛膜羊膜炎の診断；D, 18, 1)参照
- ③胎児肺成熟の評価；D, 6, 3)参照

3) Amnio-reduction

治療的羊水穿刺は重症の羊水過多症で、主には流・早産を防止することを目的として行われる。これ以外では頸管無力症などで胎胞が形成されている例において、頸管縫縮術を行う前に子宮内圧を減少させて胎胞形成を抑制するためにも行われる。

なお双胎間輸血症候群の受血児に発症した羊水過多症に対する Amnio-reduction は、予後からみてシャント血管凝固治療に劣ることが明確となっている。なおここでは妊娠期間の延長を目的とした Amnio-reduction という行為自体が受血児の神経学的予後を不良にしているわけではなく、羊水過多が発症するような病態に長く胎児を置くことに問題があると考えられる。

4) 絨毛検査(Chorionic Villi Sampling ; CVS)

CVS は当初は経頸管的に行われてきたが、最近では経腹壁的に採取される方法も一般的である。当初は早い週数での採取、使用する器具などの問題から羊水穿刺と比較して高い流産率が報告されてきたが、最近では大きな差はないと考えられている。

(1) 目的と適応

CVS は絨毛細胞を採取し、その解析から染色体異常または遺伝子異常を診断することが目的であり、適応は羊水穿刺による胎児細胞採取と同じである。CVS により採取された絨毛組織からは解析に十分な量の DNA が得られることが利点である。さらに培養により細胞数(DNA 量)を増やす必要がなく、結果を出すまでに必要とされる時間が短いこと、検査を行う時期が羊水検査よりも早いことなどは臨床の現場にとっては大きな利点である。

対象となる疾患は、以前は筋ジストロフィーや酵素欠損症等が主なものとして挙げられていたが、最近では超音波検査所見の異常等からの適応数が増加している。

(2) 実施の時期と方法の選択

絨毛を採取しての診断は妊娠10～14週と羊水穿刺法に比べて早い時期に行うことができる。当初、妊娠8週以前に CVS が行われた症例において四肢の障害が報告され、現在

このような早期の CVS は行われない。絨毛採取を経頸管的に行うか、経腹壁的に行うかは子宮内の絨毛部の位置による。妊娠11週以降の症例で、絨毛部が子宮前壁にある場合は経腹壁的に、絨毛部が子宮後壁にある場合は経頸管的アプローチがされる。なお妊娠の10週、11週頃では絨毛部が経頸管的アプローチに適した位置にある頻度が高い。

(3) 方法

絨毛による診断では採取された組織が絨毛であること、即ち脱落膜が混入していないことを確認することが必要である。絨毛膜は脱落膜と接しているため、混入した脱落膜細胞は誤診の原因となるので注意を有する。検査を行う医師がその場で実体顕微鏡を用いて検体を確認する場合もあるが、検査部門がその作業を行う場合もある。

i) 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 消毒前に超音波検査を行い絨毛部、臍帯や胎児の位置などを再確認し穿刺予定部位の目安をつけておく。

③ ポピドンヨード液などで穿刺予定部位を中心に広く消毒する。

④ 超音波プローブに十分にエコー用ゼリーを塗り、滅菌手袋をつけた助手の保持する滅菌ビニール袋にプローブを入れ、助手はプローブに塗布したゼリーと滅菌ビニール袋の間に気泡がないように圧出しておく。

⑤ 検査者は滅菌手袋をつけ、穿刺用ガイドを使用する場合はプローブに装着する。

⑥ 検査者は助手からプローブを受け取り、再度絨毛部を確認し穿刺部位を決定する。穿刺部位は、腹膜と子宮の間に腸管などが存在しないことは第一である。子宮にたいしては、血管を損傷しないように配慮する。次に絨毛部に向けて針の刺入予定方向を確認する。

⑦ 局所麻酔を行う。まれに局所麻酔剤に対する副反応が出現する場合があります。事前の問診と麻酔施行後の観察が重要である。

⑧ 穿刺には18G程度の針(PTC針等)が多く用いられるがより細い針を選択する場合もある。羊水穿刺時と同様に、穿刺針の方向と同じ断面になるようプローブを位置し設定した部位から刺入する。

⑨ 羊水穿刺と異なり、子宮筋層の内側に接して絨毛が存在する部位へのアプローチとなる。

⑩ 常に針の先端が画面上で確認できるようにすることが重要である。

⑪ 針の先端が絨毛部に達していることを確認したら、絨毛組織を切り取る目的で針を上下させる。注射器(10~20mL)を装着し、絨毛組織を必要量吸引して陰圧をかけながら抜去する。生理食塩水の入った注射器を使用してもよい。

⑫ 生理食塩水の入ったチューブ中に吸引した組織を注入して検査部門に提出する。

⑬ 終了後は、ガーゼで穿刺部位を軽く圧迫し出血の有無を確認する。

⑭ 穿刺終了後30分以上安静を保ち、異常を認めなければ帰宅可能とする。

ii) 経頸管法

絨毛部が子宮口付近から子宮後壁にある場合は経頸管的に採取するほうが有利である。合成樹脂製カテーテルと金属製生検鉗子を使用されているが、現在は市販されていない。

① 妊婦は内診台上で載石位とする。

② 腹壁より超音波検査を行い子宮内の絨毛の位置を確認する。

③ 腔鏡をかけて子宮腔部、腔壁を十分に消毒する。

④ 助手に経腹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開閉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消毒し抗生剤投与を行う。

(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) 母体血清マーカー

(1) 目的と方法

母体血清中のマーカー物質を計測して胎児の21トリソミー、18トリソミー、神経管欠損(開放性)などの疾患の罹患確立を算出する方法である。使用されるマーカーとしては α フェトプロテイン(AFP)、ヒト絨毛性ゴナドトロピン(hCG)、非抱合型エストリオール(uE3)、インヒピンAなど3種類から4種類が使用される。21トリソミーの確率計算はマーカー物質の測定結果に年齢を加えて行われる。検査は妊娠15週から18週の間に進行される場合が多い。神経管欠損の確定診断は超音波検査やMRIで行われ、染色体異常の確定診断は羊水検査により行われる。

我が国にこの手法が導入された当初、疾病の罹患確率という概念についての理解が不十分であり、妊婦に誤解を生じたケースがあったことは否めない。これらの手法は約10年前から診断の確率的精度を高めること及びより早期の診断を目的に新しい方法が次々に発表され、時にここ数年は早期で高精度のスクリーニングのために、超音波画像による胎児頸部の低エコー域の幅の計測値(Nuchal Translucency; NT)、年齢と母体血清マーカーの数値(フリー β ヒト絨毛性ゴナドトロピン(free β -hCG)、PAPP-A(Pregnancy Associated Plasma Protein-A)など)を組み合わせた方法が、21トリソミーの検出精度において高い数値を示している。

(2) 問題点

上に述べたようにこの方法の問題点は、疾患の確定診断を行う方法ではないことを、医療従事者および患者が十分に理解しているかである。羊水穿刺のように侵襲的かつ高コストの検査法を実施するか判断に際しての情報の一つとして、疾病の罹患確率を提供するだけのものである。したがって医療側も妊婦側も検査における偽陰性、偽陽性が存在することの理解が充分でなければならない。

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²⁾。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、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。また体外受精など生殖補助医療後の妊娠では、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。

6) 遺伝カウンセリング

この19の章であげられた羊水検査、絨毛検査、母体血清マーカー検査は、基本的には染色体異常を主とする胎児の疾病の診断に関する検査である。胎児の疾病のもう一つの代表的診断法である画像診断においても同様であるが、検査の結果が母体とは異なる個体であるところの胎児の生存に大きく影響する可能性がある。遺伝カウンセリングという語は、遺伝的要因を持つ疾病が患者に認められた場合に、その疾患についての説明に、両親、兄弟、子供など血縁のある者との関係についての説明が不可欠となることから使われてきている。例えばメンデル遺伝する疾病でのカウンセリング(患者が自らの疾病について理解し方針を自己決定できるよう説明し、質問に回答すること)では、患者本人の状況に加えて血縁関係者における状況の説明が必要となることから、遺伝カウンセリングの語が使用される。以前より胎児の疾病に関する説明の場合も遺伝カウンセリングの語が用いられることがあるが、胎児の疾病には遺伝的素因がないものも多くあることを知っておく必要がある。

染色体や遺伝子検査および画像診断などの出生前診断の第一の目的は、患者の予後の改善である。従来「出生前診断」は「妊娠の中絶」に結びつくかの誤解を生じていた可能性がある。現在の医療が行っていることは、胎児にたいしても子どもや成人と同じ医療を行っていくとしているに過ぎない。すなわち疾病の疑いのある胎児(患者)を検査して診断する。そこで疾病が発見されれば、治療等の管理方針を患者本人にはできないため親(代諾権者)に提案していくことである。最近は医療の進歩により、救命不可能であった多くの疾患が救命可能になってきた。

カウンセリングでは患者に情報を正確に伝え、また伝えられる情報は常にアップデートされている必要がある。絨毛採取のリスクも以前と比較して小さくなり、得られた胎児細胞から診断可能な疾患の種類も増加している。また一部の酵素欠損症に代表されるように治療が可能になった疾患があり、さらには近い将来治療が可能になる疾患もある。さらには染色体異常に起因する心疾患のように染色体の異常は治療できなくとも、心疾患の治療・管理技術の向上により予後が大きく改善されたものもある。

《参考文献》

1. 日本産科婦人科学会. 出生前に行われる検査および診断に関する見解. 平成19年4月
2. 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. 「母体血清マーカー検査に関する見解」. 平成11年6月23日

〈名取 道也*, 鈴森 伸宏**〉

*Michiya NATORI, **Nobuhiro SUZUMORI

*National Research Institute for Child Health and Development, Tokyo

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

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

索引語: 羊水穿刺, 絨毛細胞採取, 母体血清マーカー, 遺伝カウンセリング