

出生前診断と新生児医療 の進歩の中で

亀田メディカルセンター
周産期母子医療センター
鈴木 真



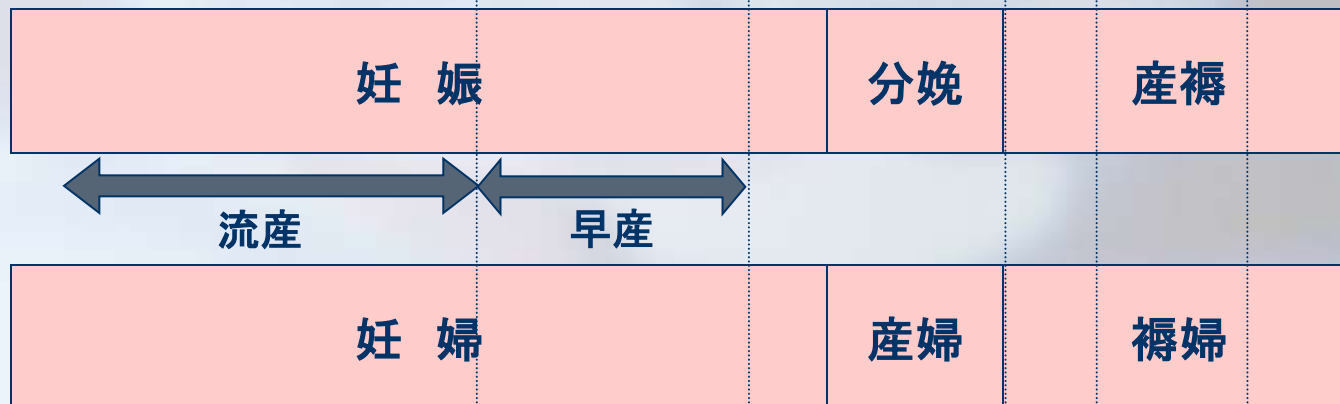


周産期とは

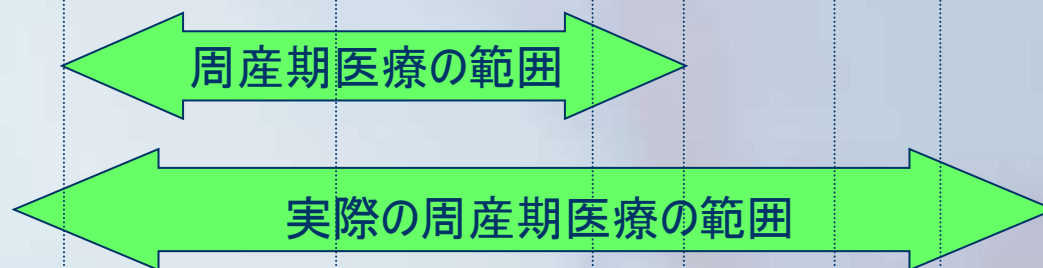
- 出産前後の期間のことで、胎児が子宮外生活可能になったとみなされる妊娠週数以降、出産後7日間のことを指す
- ICD-10では「周産期は妊娠22週に始まり（出産体重が正常では500gある時点）、出生後満7日未満で終わる」と定義されている。



周産期医療



母体、胎児、新生児に
対して連続的かつ総合
的な医療を提供する。



10w

22w

36w

D0

D7

D28

D42

1y



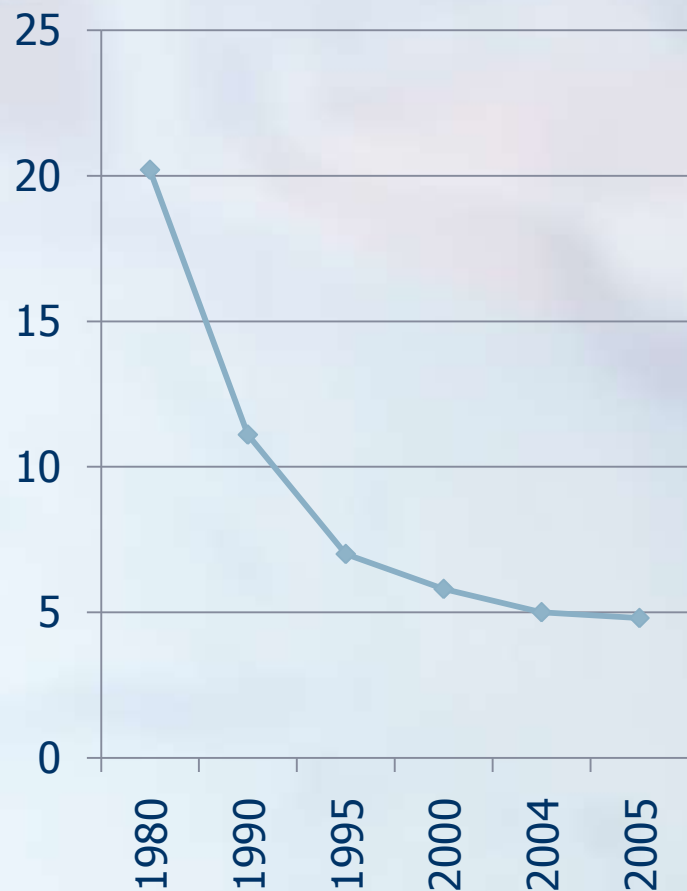
周産期医療の基本的概念

- 妊娠・分娩・産褥に関わる女性と赤ちゃんによりよい医療を提供する
- 赤ちゃんを胎児・新生児と区別することなく、連続して医療を提供する
 - 出生前・後に良い管理をすることにより
児の予後は必ず改善される

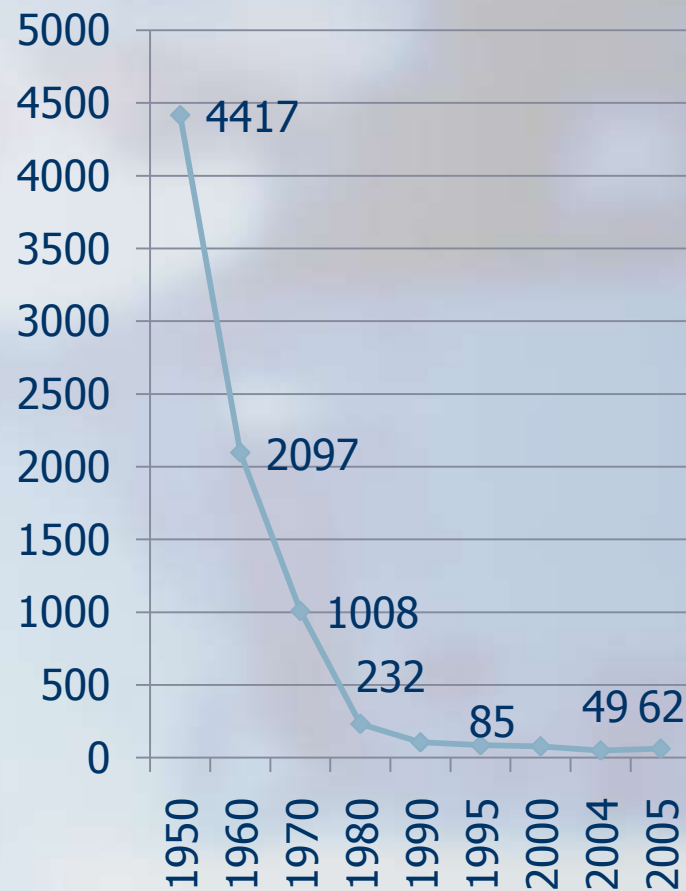
“FETUS as a PATIENT”



周産期死亡率、妊産婦死亡率 の年次推移



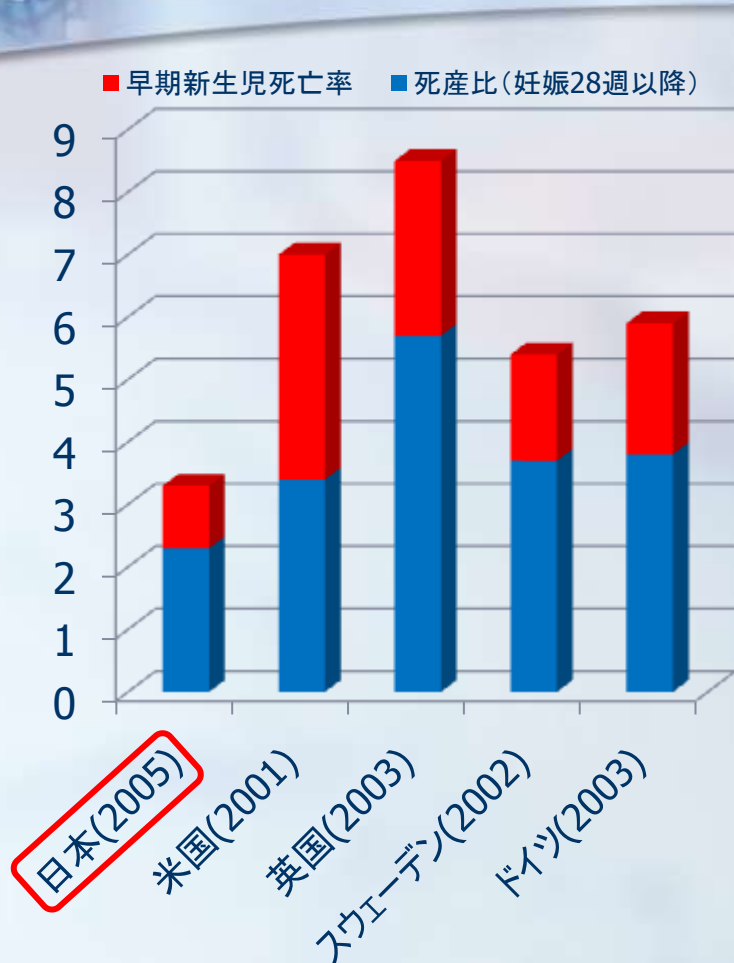
周産期死亡率（出産千対）



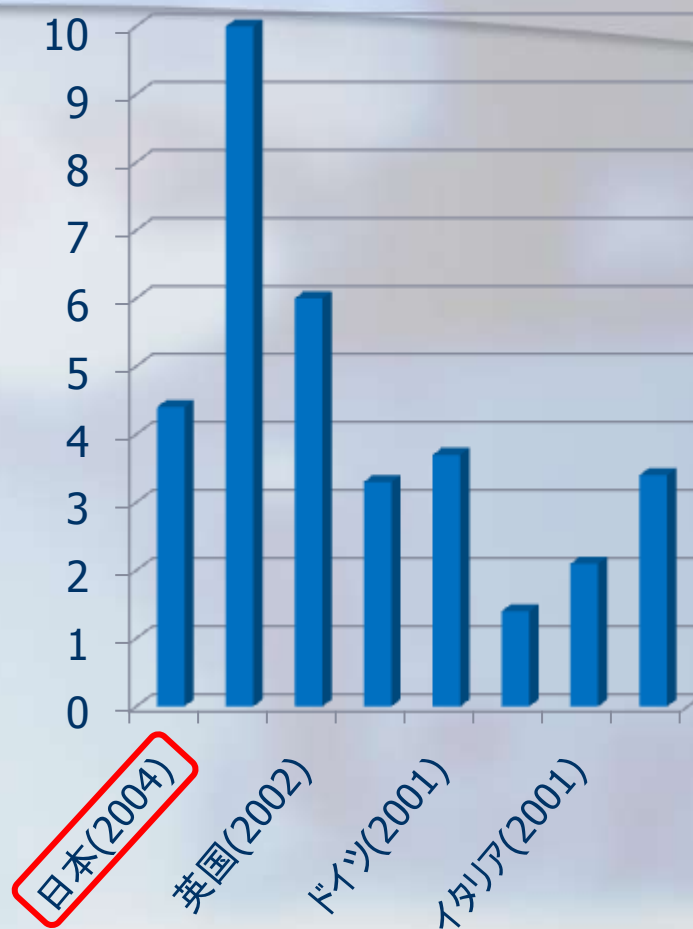
妊産婦死亡数



周産期死亡率、妊産婦死亡率 の国際比較



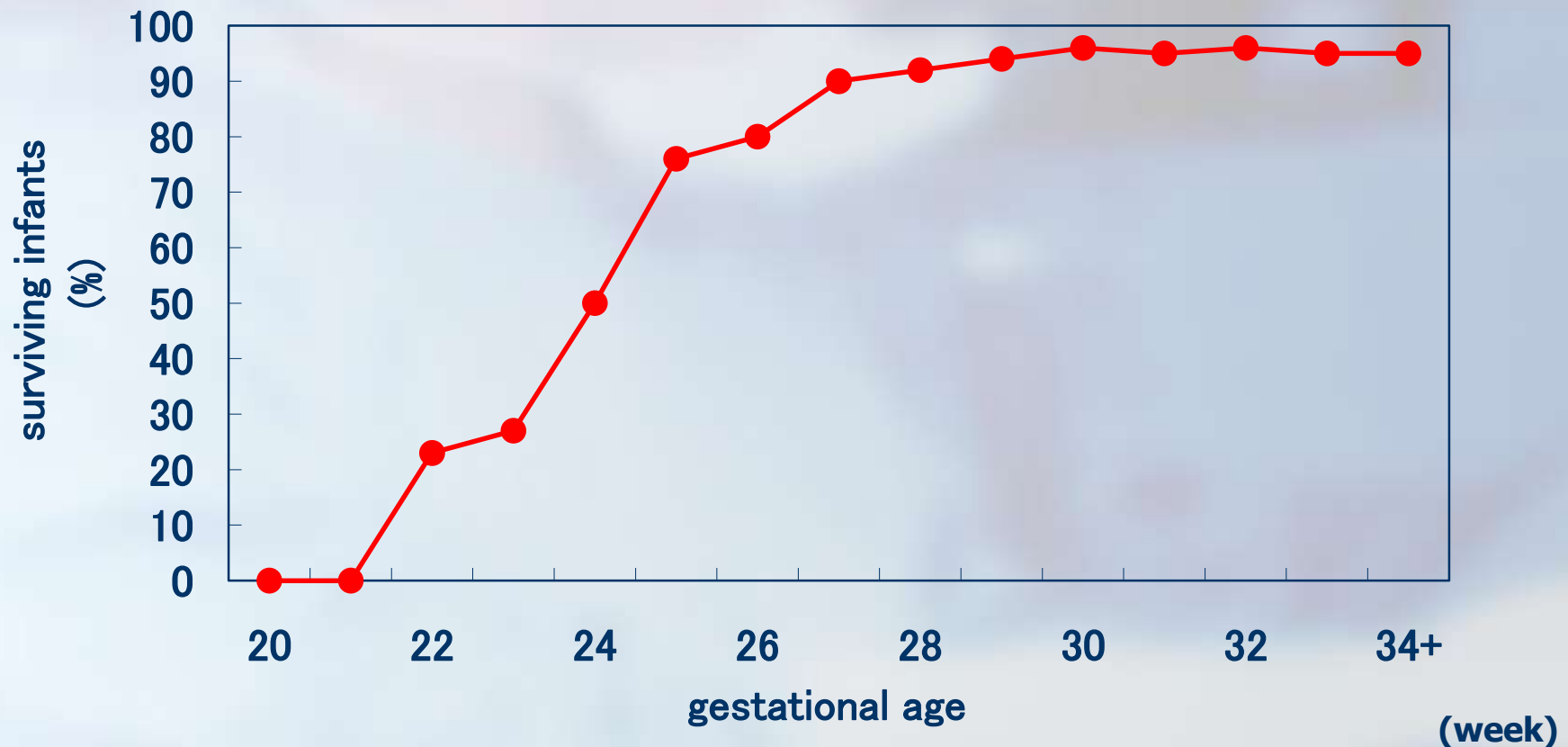
- 周産期死亡率 (出産千対)



- 妊産婦死亡率 (出産十萬対)

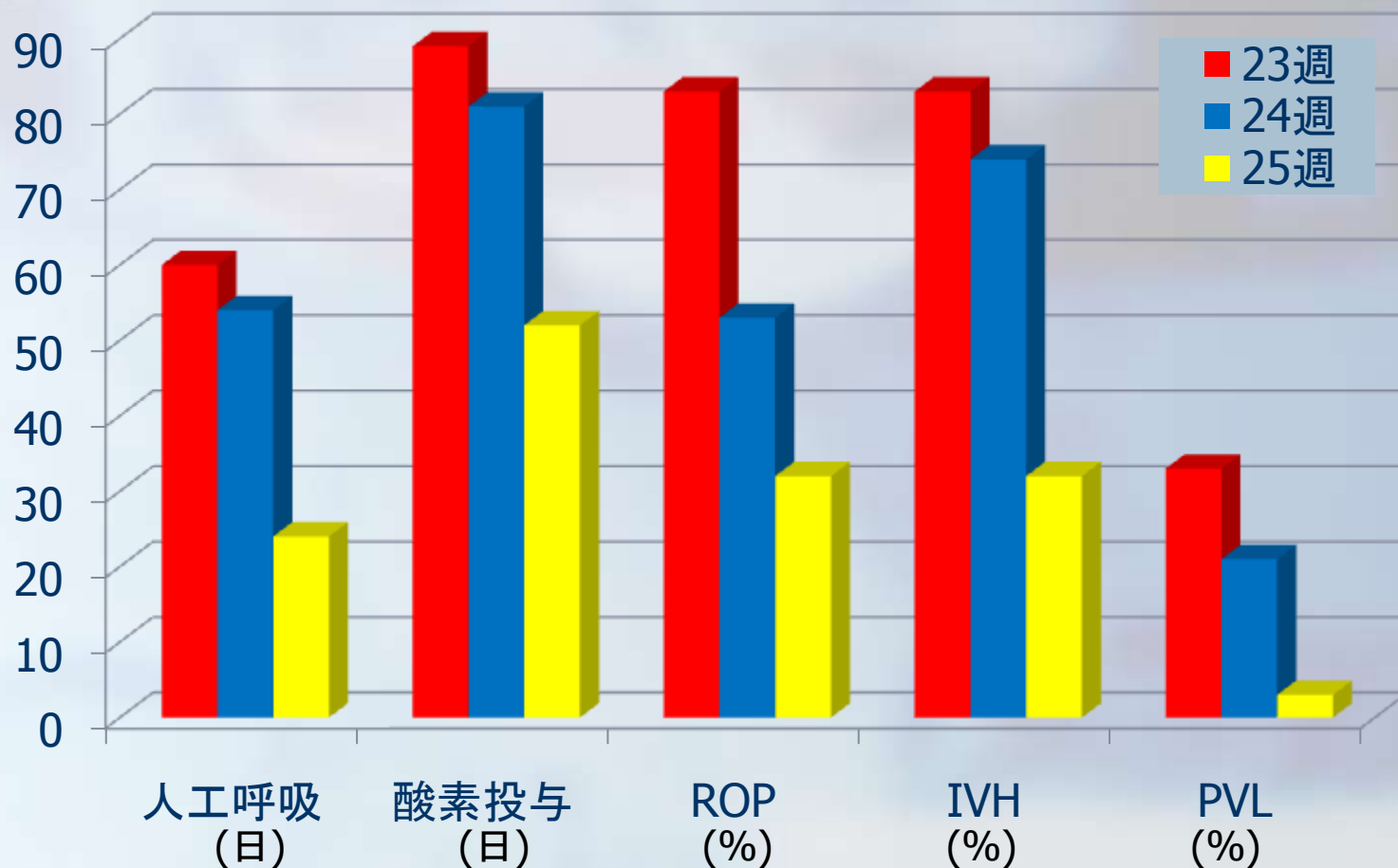


Survival of preterm liveborn infants according to gestational age at birth





在胎23～25週で出生した児の予後



ROP:未熟児網膜症

IVH:脳室内出血

PVL:脳室周囲白質軟化症



出生体重別生存率と罹患率

出生体重	501-750 (n=1002)	751-1000 (n=1084)	1001-1250 (n=1053)	1251-1500 (n=1299)
生存率	54	86	94	97
合併症なし	37	58	77	90
合併症あり	63	42	23	10
CLD	35	26	12	6
severe ICH	6	5	5	2
NEC	4	3	3	2
CLD/severe ICH	10	4	2	0.5
CLD/NEC	4.6	2.8	0.6	0.2
NEC/severe ICH	1.7	0.5	0.2	0
CLD/NEC/severe ICH	1.3	0.3	0	0

CLD: 慢性肺疾患 severe ICH: 脳室内出血G-III/IV NEC: 壊死性腸炎





診断時期の変遷

出生後診断(新生児診断)



出生前診断(早産期)



出生前診断(流産期)



着床前診断



胎児の保険診療

- 胎児には民法上国民と認められていないので（戸籍がない）、保険診療の対象外である
- 胎児発育不全・・・腹部超音波検査
- 胎児機能不全・・・胎児心拍モニタリング
- 先天性心奇形・・・胎児心臓超音波検査
- 血液型不適合・・・抗RhDグロブリン



胎児治療は全て自費

- 双胎間輸血症候群 LASER治療
- 胎児不整脈 経母体的ジギタリス投与
- 胎児胸水 胸腔内羊水腔シャント術
- サイトメガロ感染症（胎児腹水）
ガンマグロブリン腹注療法
- 無心体双胎 ラジオ波焼灼療法



The Fetus as a Patient

1993 富士吉田宣言

- 将来の人類となるべき胎児は、医療の対象、患者として扱われるべきである。
- 医師、医療に携わる人々、及び社会は、患者である胎児に対して、適正な診断と治療を提供する真摯な義務を有する。



The Fetus as a Patient

2004 福岡宣言

- 医師、医療に携わる人々、および社会は、患者である胎児に対して、適正な診断と治療を提供する真摯な義務を有する。
- 胎児に対する新しい治療、管理方法の科学的検証、社会的認知の手続きは、小児、成人に対するそれと同等の扱いを受けなければならない。
- 胎児に対する診断、治療に際して、母親の人権と判断は充分に尊重されるべきである。



出生前に行われる検査および 診断の概念：

妊娠中に胎児が何らかの疾患に罹患していると思われる場合や、胎児の異常は明らかでないが、何らかの理由で胎児が疾患を有する可能性が高くなっていると考えられる場合に、その正確な病態を知る目的で検査を行うことが基本的な出生前検査，診断の概念である。



出生前診断の種類

- A) 画像診断法(X線, 超音波, MRI)
- B) 胎児から細胞を採取して検査する方法(羊水, 絨毛, 臍帯血)
 - A) 染色体分析やDNA診断
 - B) 酵素活性の評価による代謝異常症の診断
- C) 母体血を使用して検査する方法
- D) 胎児鏡を用いる方法
- E) 体外受精した受精卵の1細胞を用いる方法(着床前診断)



確定診断を目的とする検査 と非確定的な検査

- 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。



確定診断を目的とする検査

診断材料

- 胎児由来細胞・・・羊水、絨毛、臍帯血、母体血液中の胎児細胞
- 母体血清中の細胞フリー胎児DNA

診断方法

- 遺伝学的検査・・・染色体検査, 遺伝子検査
- 生化学的検査・・・酵素活性

画像診断的検査

- 形態異常診断



胎児診断の検査方法の比較

検査方法	検査時期 (週目)	検査対象	検査内容	デメリット
<u>羊水検査</u>	15～18	胎児細胞の 染色体	染色体の形や数の判定 (確定診断)	流産リスク
<u>絨毛検査 (CVS)</u>	9～13	胎児細胞の 染色体	染色体の形や数の判定 (確定診断)	流産リスク
<u>母体血清マーカーテスト</u>	15～21	タンパク質 の濃度	異常のリスク判定 (確定診断ではない)	確定できない
<u>母体血中 NRBC検査</u>	6～	胎児細胞の 染色体	染色体の数の判定(確定 診断)	数の異常しか 判定できない
<u>臍帯血検査</u>		胎児細胞の 染色体	染色体の形や数の判定 (確定診断)	胎児児ストレス のリスクあり
<u>超音波検査</u>		胎児の画像 診断	胎児形態異常(確定診 断とスクリーニング	染色体異常は 判定できない

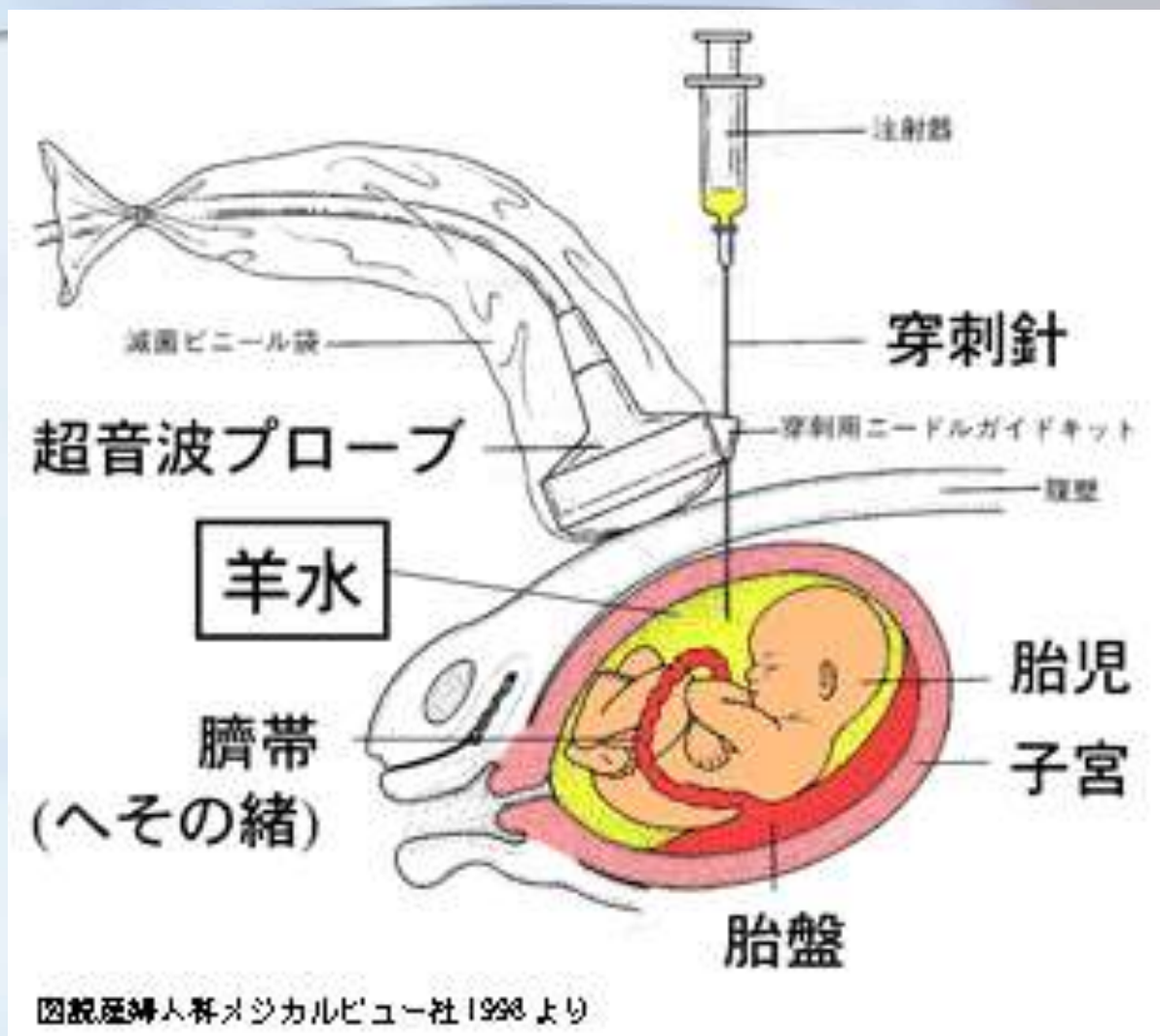


出生前診断の対象

- 夫婦のいずれかが染色体異常の保因者
- 染色体異常児を分娩した既往を有する場合
- 高齢妊娠（出産時に35歳以上）
- 妊婦が重篤なX連鎖性遺伝病の保因者
- 夫婦のいずれもが重篤な常染色体劣性遺伝病の保因者
- 夫婦のいずれかが重篤な常染色体優性遺伝病のヘテロ接合体
- その他重篤な胎児異常の恐れのある場合



羊水(胎児細胞)採取法



胎児超音波検査



I 胎児数

単胎・双胎・三胎...

膜性診断 絨毛膜数と羊膜数
例) MM/MD/DD

II 胎位 頭位・骨盤位・横位

III 胎児心拍 有無、不整脈の有無

IV 胎盤付着位置

前・後・底部・側壁

前置胎盤・低位胎盤

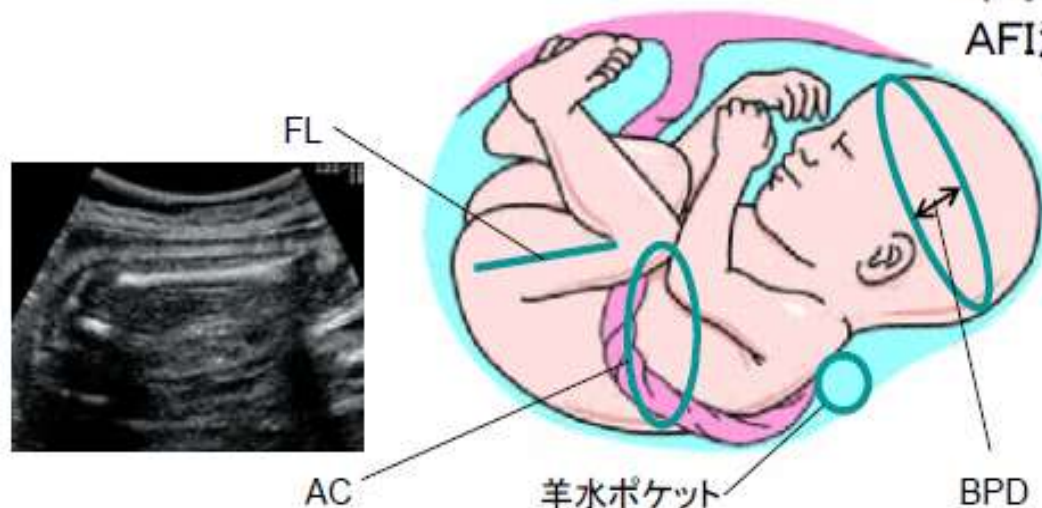
(胎盤の最下端と内子宮口の距離)

臍帯付着位置 辺縁付着・卵膜付着

V 羊水量

羊水ポケット法 正常範囲: 2-8cm

AFI法 正常範囲: 5-23cm



VI 胎児発育

BPD: 大横径

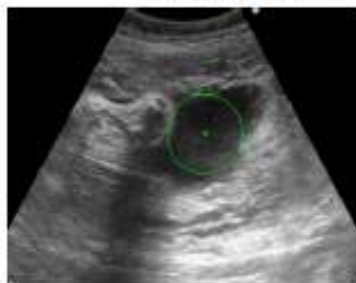
FL: 大腿骨長

AC: 腹囲

EFW: 推定体重

胎児発育不全 (FGR)

標準発育曲線の $< -1.5SD$





胎児奇形のスクリーニング

- 妊娠12週
 - 致死的胎児奇形の診断
 - 無頭蓋症 / 無脳症
 - Body stalk anomaly
 - 全前脳症
- 妊娠20週
 - 形態異常のスクリーニング
 - 横隔膜ヘルニア
 - 臍帯ヘルニア
 - 脳室拡大
 - 二分脊椎
 - 腹壁破裂
- 妊娠30週以降
 - 胎児発育異常
 - 心奇形
 - 機能異常

- 頭部、脳
- 顔面、頸部
- 脊椎
- 胸部
- 腹部
- 泌尿器・生殖器
- 四肢
- 血管

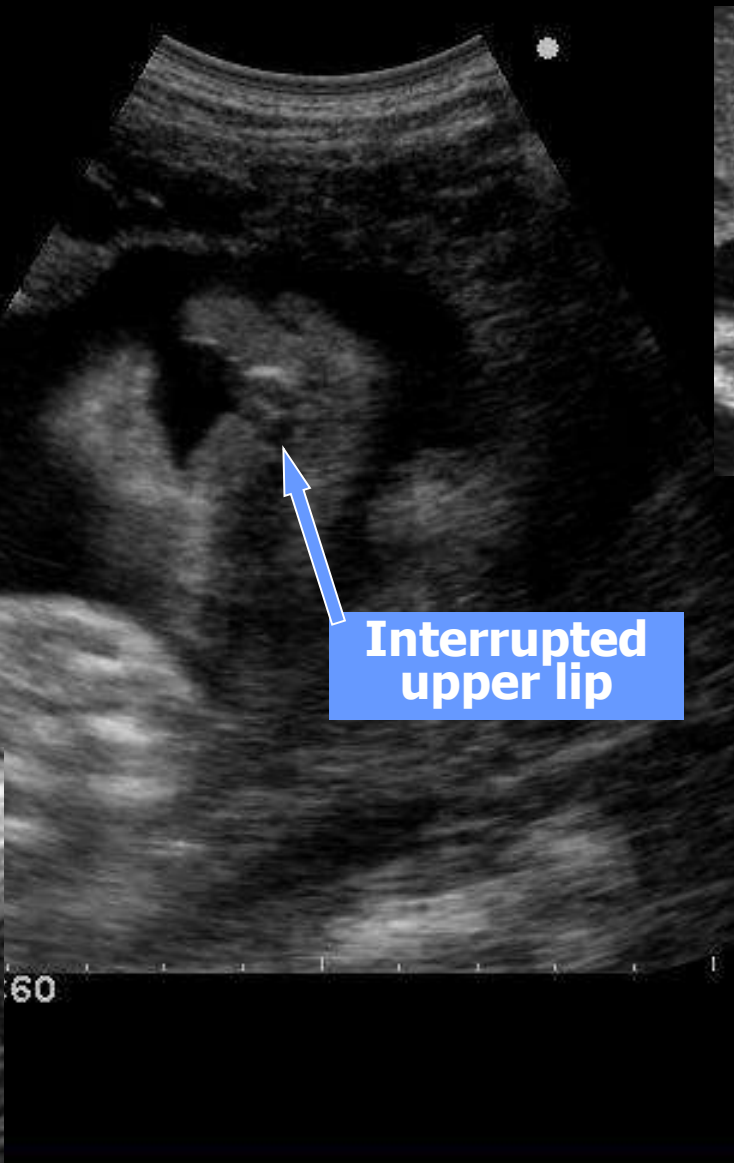
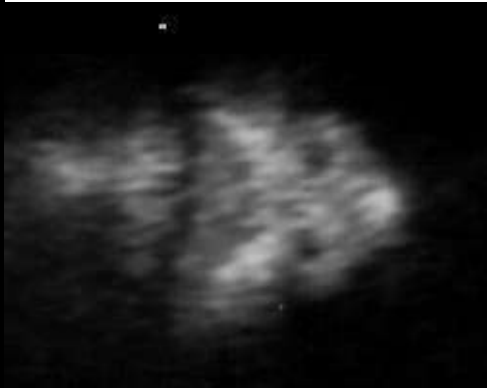
水頭症
口唇裂
髄膜留、仙尾部奇形腫
胸水、心奇形・・・
腹壁破裂、臍帯ヘルニア
腎のう胞、多のう胞腎
四肢短縮、欠損
単一臍帯動脈

:04278836

: Y

GA: '06/12/09

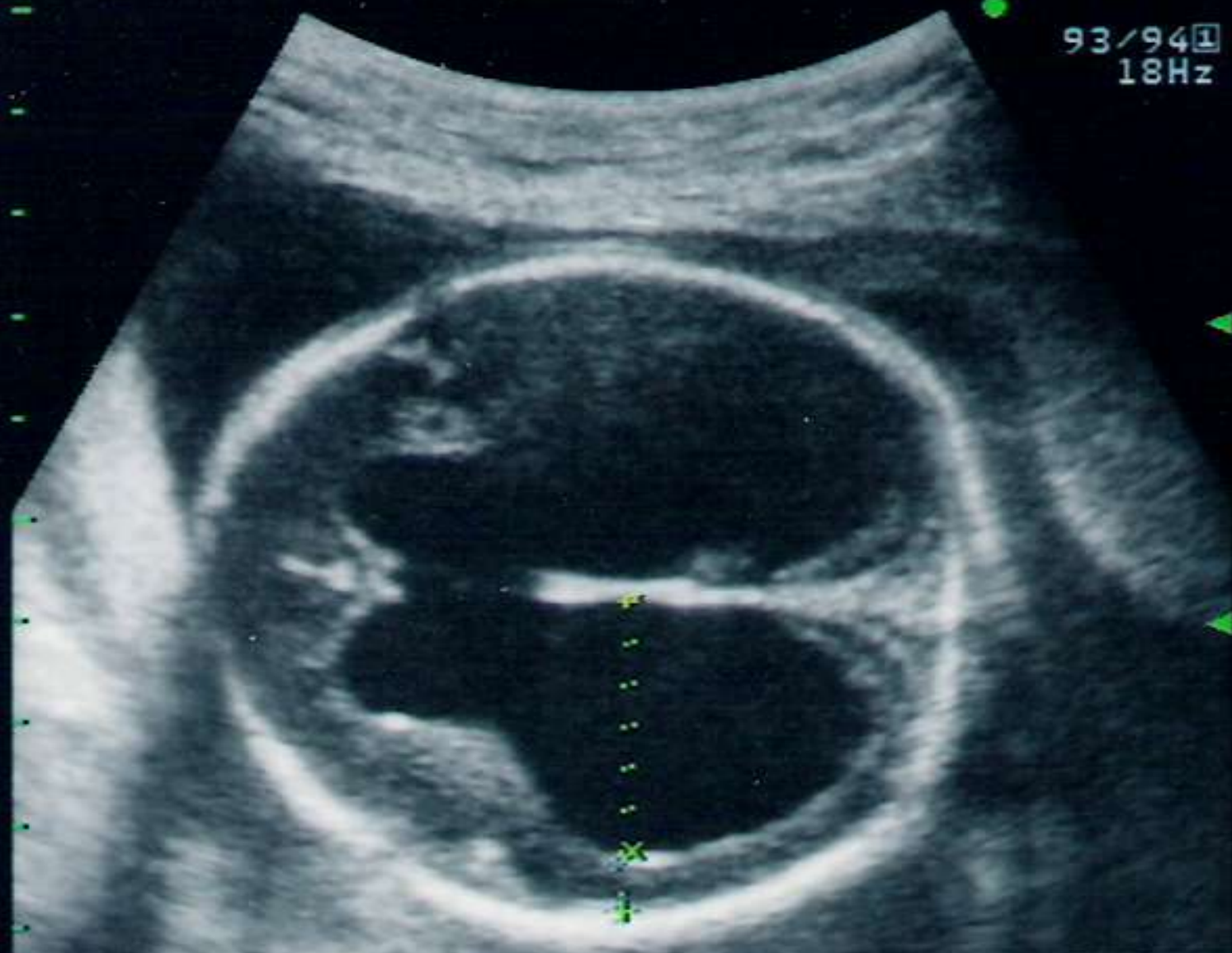
: 32w2d 09:15:32



Interrupted
upper lip

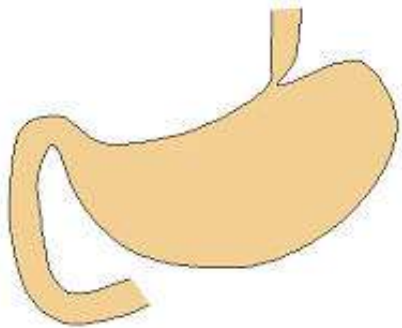


ALOKA
1 '01/08/28
12:43:11
93/94I 2.14H
18Hz DVA: 90%

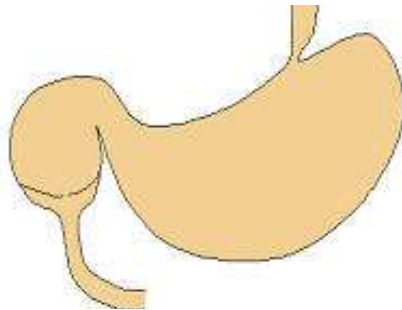


DIST. + 30mm x 25mm ÷ 5mm
R10 G80 DS. AL.

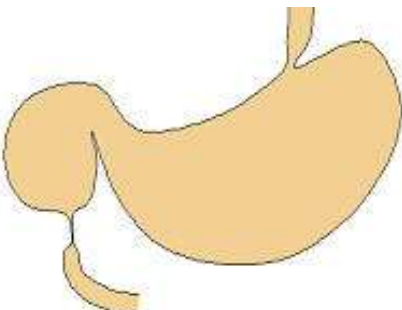
4:OBST



正常の胃と十二指腸



十二指腸の膜様閉鎖



十二指腸の先天狭窄



5.0 R15 G65 C5

OG-US8

: 08895480

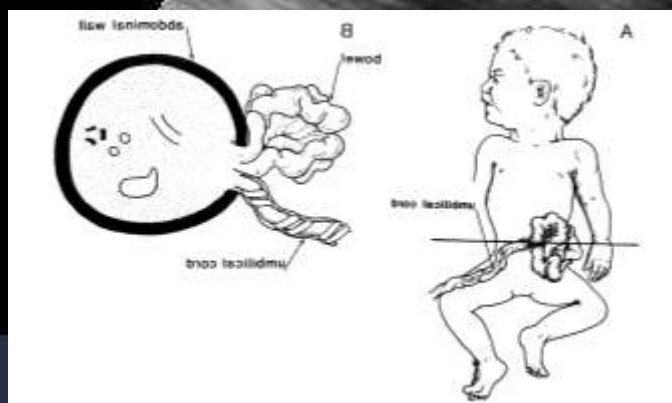
: Y

: 08/03/13

: 14:40:21

291/292

26Hz



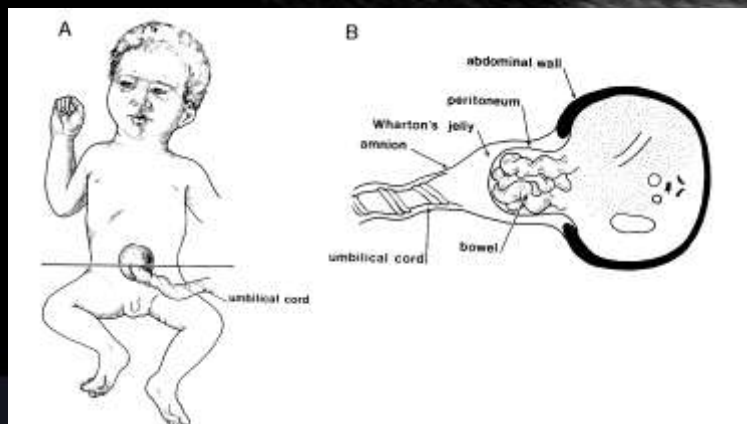
GA: 26w4d

DVA: 100%



90%

1007/1008
20Hz



06-1158

: 01615203

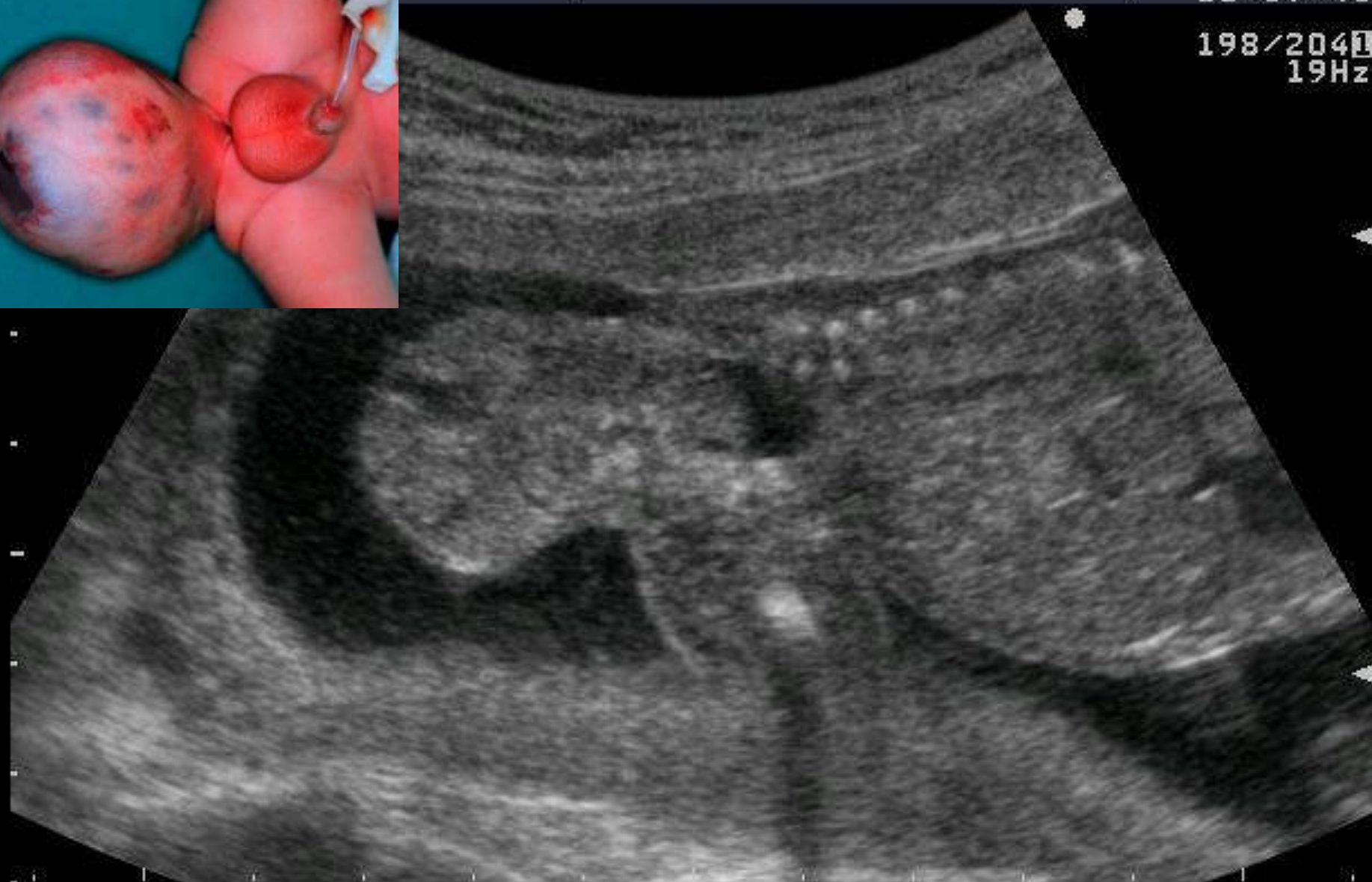
: Y

: 07/08/31

: 11:37:48

198/204

19Hz



5.0 R08 G65 C5

1:OBST

GA: 18w1d

DVA: 100%

MATSUGISHI LADIES <ID: _
CLINIC <

>PWR=16 09m21.02

> 10:17:57

DE 0.0CM

F 3.75

FR 19



P/R 1/0

IP 5

G 84

PE 6

DR 55

EE 1

DE 12.0CM



Prenatal DNA diagnosis of a single-gene disorder from maternal plasma

Hiroshi Saito a, Akihiko Sekizawa a, Taro Morimoto a, Makoto Suzuki a, Takumi Yanaihara

Department of Obstetrics and Gynecology, Showa University School of Medicine, 1-5-8 Hatanodai, Shinagawa-ku, Tokyo 142-8666, Japan

Abstract

Achondroplasia is a short-limb disorder caused by a point mutation in a single gene. To diagnose such a disorder prenatally requires the use of invasive procedures such as amniocentesis. However, using PCR and restriction fragment length polymorphism analysis, we were able to detect the mutation in the plasma of a woman carrying a fetus suspected of having achondroplasia. The detection of a fetus-derived mutant gene from maternal plasma may therefore permit non-invasive prenatal diagnosis of single-gene disorders.

Lancet. 2000;356:1170





非確定的検査 (スクリーニング的検査)

母体血清マーカー検査

- 母体血液中の胎児または胎児付属物に由来する妊娠関連タンパク質の測定による、血液生化学的検査

胎児超音波検査

- ほぼ全妊婦を対象に行われる胎児奇形スクリーニング検査
- いずれの検査も出生前診断として遺伝学的検査となりうることに充分留意する必要がある。



ダウン症候群などのリスク(確率) を判定する検査

■ 母体血清マーカー

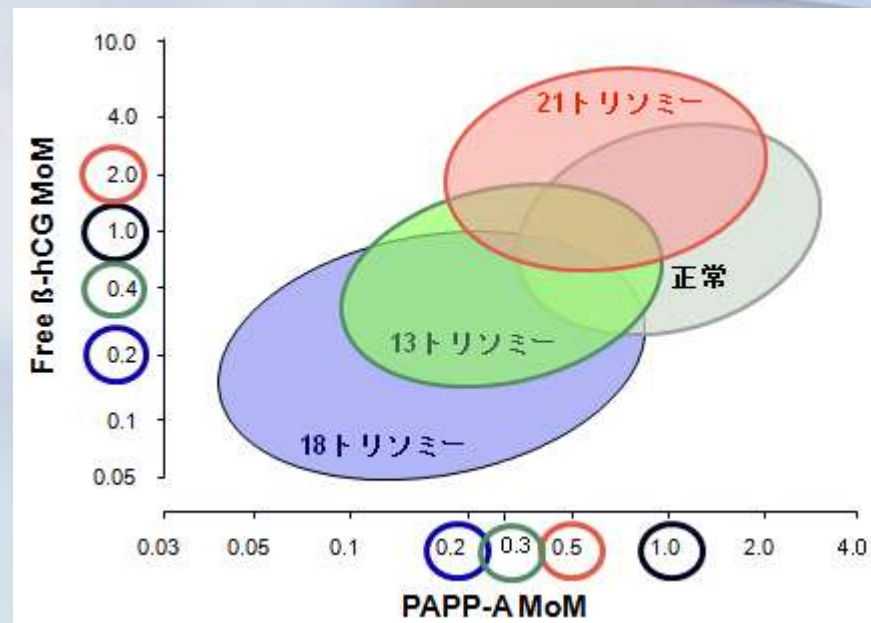
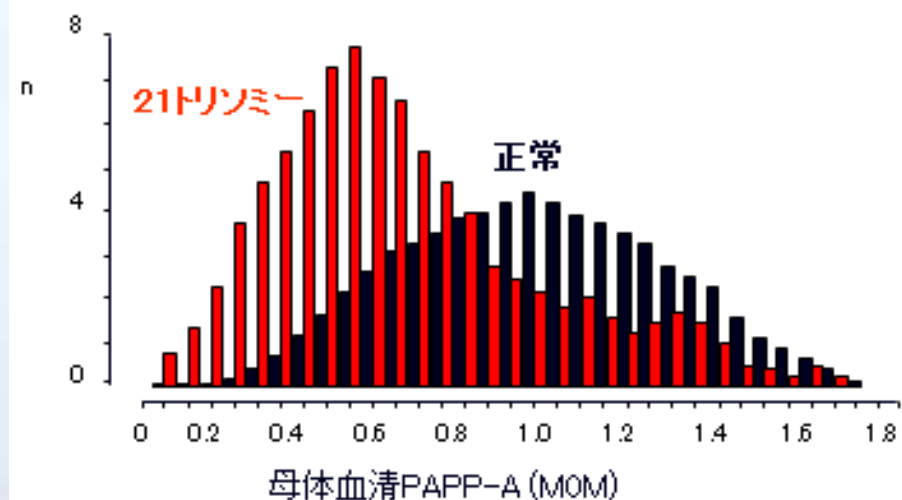
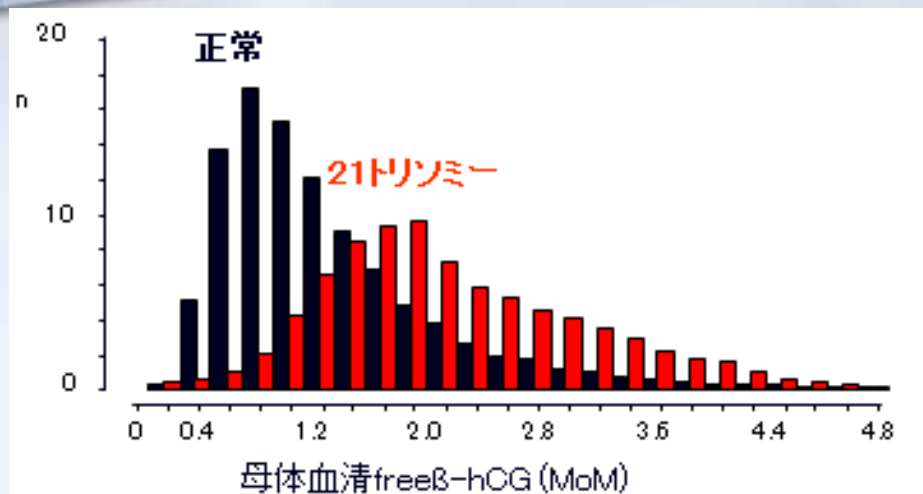
- Alfa fetoprotein (AFP) α胎児蛋白
- Human chorionic gonadotropin (hCG)
ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン
- Unconjugated estriol (uE3) 非結合エストリール
- Inhibin A インヒビンA

■ 超音波検査マーカー

- Nuchal translucency (NT)
- 鼻骨 (NB: nasal bone)



母体血清マーカー



21トリソミー妊娠では染色体正常妊娠と比較して、母体血清free β -hCGは約2倍高く、PAPP-Aは約半分に低下する

母体年齢および血清free β -hCG・PAPP-Aによる21トリソミースクリーニング

検出率 65%

偽陽性率 5%

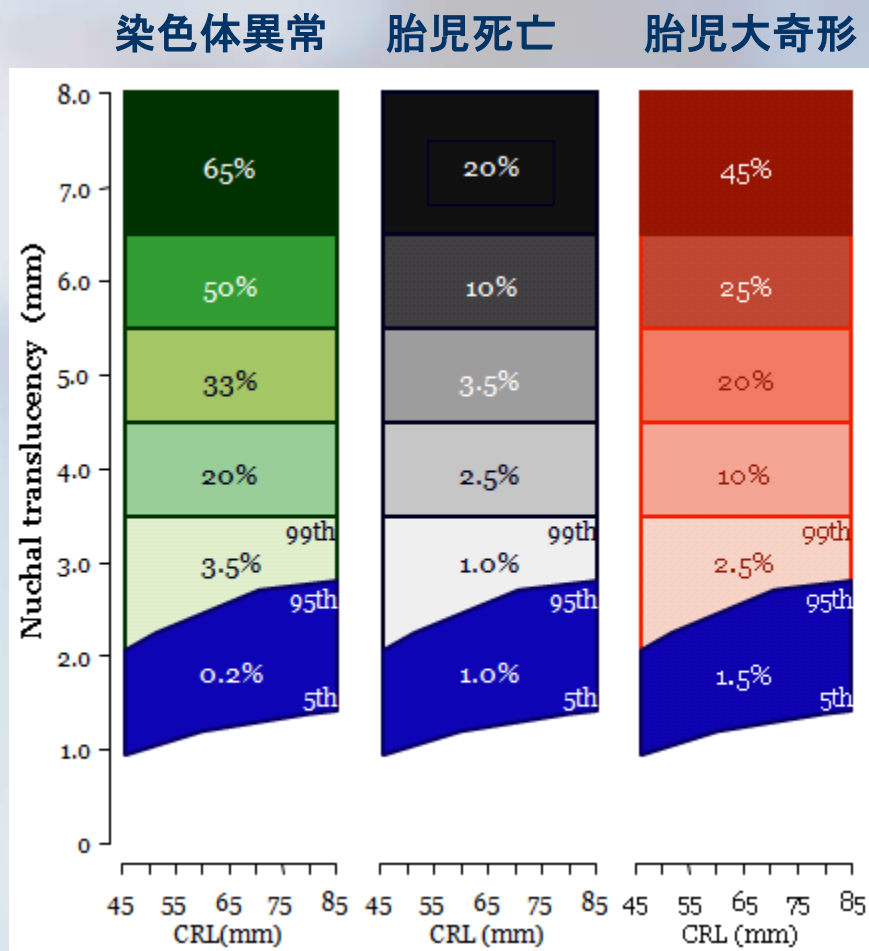


母体血清マーカーの異常例

- 欧米では母体血清中のAFP, hCG, unconjugated estriol (uE3) の測定が胎児染色体異常のスクリーニング検査として用いられ, 異常値を示す例に対して羊水検査による確定診断を行う方法がとられている.
- 近年, 我が国においても急速に普及しているが, この検査に関する事前の説明が不十分であることなどから妊婦に誤解や不安を与えていること等が指摘されており, 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で検討された, 「母体血清マーカー検査に関する見解」が平成11年7月 21日, 厚生省より通知された.
- 本見解の主旨は, 母体血清マーカー検査には, 十分な説明が行われていない傾向があること, 胎児に疾患がある可能性を確率で示すものに過ぎないこと, 胎児の疾患の発見を目的としたマススクリーニング検査として行われる懸念があることといった特質と問題があること等から, 医師は 妊婦に対し本検査の情報を積極的に知らせる必要はなく, 本検査を勧めるべきでもないというものである.
- したがって, 本検査において適応といった具体的なものを挙げることは困難であり, 強いて述べるとすれば, 本検査の内容や問題点を十分に理解したうえで自己決定した妊婦が適応と言えよう. (この検査がスクリーニングとして行われるとすれば, 全ての妊婦が検査適応となりうる)



NT増加の臨床的意義





NT増加との関連が報告されている 各種遺伝子症候群

軟骨無形成

軟骨形成不全*

副腎過形成*

窒息性胸郭異形成

Beckwith–Wiedemann 症候群

Blackfan-Diamond 貧血

Blomstrand 型骨軟骨異形成症

彎曲肢異形成症

CHARGE 連合

鎖骨頭蓋骨異形成症

コルネリア・デ・ランゲ症候群

Di George 症候群*

赤血球異形成貧血

欠指・口蓋裂症候群

骨髄性ポルフィリン症

Fanconi 貧血

筋緊張低下および奇形を伴う疾患群

Fowler 症候群

Fryn 症候群

GGM1ガングリオシドーシス*

Hydrolethalus 症候群

軟骨低形成症

低アルカリフォスファターゼ血症

幼児型多発性嚢胞腎

Jarcho–Levin 症候群

ジュベール症候群

Long chain HAD deficiency*

リンパ浮腫

Meckel–Gruber 症候群

ムコ多糖症VII型*

筋緊張性ジストロフィー*

Nance–Sweeney 症候群

ネフローゼ症候群*

Noonan 症候群*

骨形成不全症II型*

Perlman 症候群

Roberts 症候群

Robinow 症候群

短肋骨・多指症候群

Smith–Lemli–Opitz 症候群*

脊髄性筋萎縮症1型*

Stickler 症候群

αサラセミア*

致死性骨異形成症*

Treacher Collins 症候群

Trigonocephaly ‘C’ 症候群

VACTER連合

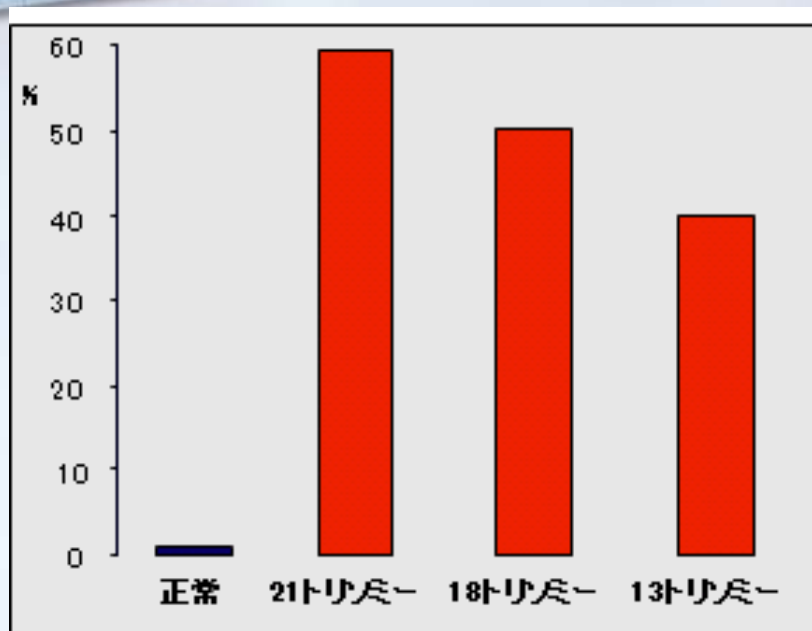
ビタミンD抵抗性くる病

Zellweger 症候群*

*: 出生前DNA診断可能な疾患



鼻骨



妊娠11-13週で鼻骨の欠損は

正常染色体数胎児 1-3%

21トリソミー胎児 60%

18トリソミー胎児 50%

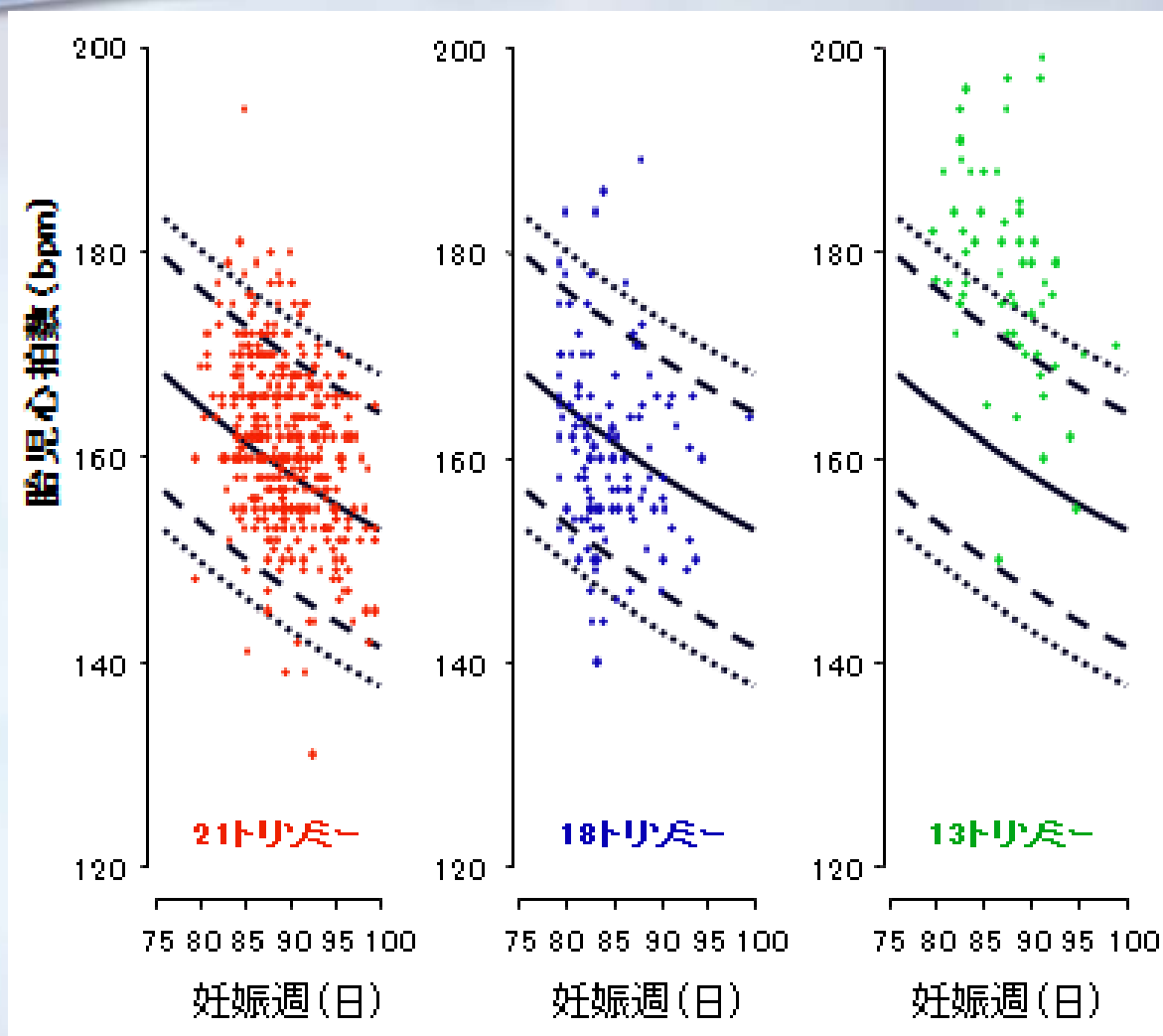
13トリソミー胎児 40%

鼻骨欠損は早い週数(13週より11週で多い)、NTが大きい、黒色人種で多く認められる





胎児心拍数 (FHR)



13トリソミーでは
FHRは大幅に上
昇し、85%が95
パーセンタイルを
上回る



リスク(確率)判定検査の問題点

1. あくまでも確率の検査であり、生まれてくる子供が障害を持つ可能性を肯定するものでも、否定するものではない。
2. 確定診断のためには羊水検査などの診断検査が必要である
3. 障害を持って生まれた場合でもさまざまな成長発達をする可能性がある



遺伝カウンセリング

- 遺伝学的問題に関する相談に訪れた人（クライアント）に対して、遺伝学的情報およびその関連情報を提供し支援する。
- 問題となる遺伝疾患の本質（疾患の自然歴や再発率、発生や発症の予防法など）とそれへの対処法の選択肢をわかりやすく提示し、クライアントがそれらの情報を十分理解したうえで、自らの人生観、価値観に照らして、自律的に今後の方針を決定できるように支援することが基本である。
- 単なる遺伝情報の提供、助言や指導でもなく、相談者の問題解決能力を高める一連の支援プロセスである。



国民の潜在意識

- 異常のない子どもを授かる（授かりたい）という自然な気持ちがある.
- 無意識の遺伝疾患や障害者を差別（区別）している.
 - 障害者を積極的には受け入れていない
- 胎児の生存権は、異常の有無に関係なく尊重されるべきであると考えている.



先天異常の問題点

- 遺伝疾患が内在しており、患者本人だけではなく、家族全体の問題となる可能性がある
- 対象となる疾患が多岐にわたる
 - 生命予後、発育・発達、発症時期、経過、治療方法などが様々である
 - 患者のQOL向上を目指した、個別の包括医療が必要である



出生前診断の問題点

- 異常の診断は「生命の選択」となる可能性を秘めており、倫理感が求められる
- 出生前診断やめてしまうことは、患者利益の剥脱であり、出生前診断は推進していくが、診断により「中絶」が選択されることは医療者の本意ではない





マーチ・オブ・ダ임ズ (10セント硬貨の行進)

- 団体の目標として“先天異常児の出生予防”をはっきり打ち出している。“嚢胞性線維症”“鎌状赤血球症”のキャンペーンでは、病気を十分理解したうえで、“胎児 診断を推進して予防しよう”と呼びかけている。
- 一方で、先天異常をもった子どもたちが社会から理解され、受け入れられるよう支援する対策にも力を入れている。
- 障害児出生予防のため努力する一方で、すでに生まれた障害児に対しては、差別をなくすよう努力するという、よい意味での“二重基準(ダブルスタンダード)”が存在する。







包括医療(チーム)

家庭

母親・父親
兄弟
祖父母

地域行政

保健師
福祉士

連携

学校

教師
養護教員

医療施設

医師、OT、PT、ST
看護師・助産師
遺伝カウンセラー
医療ソーシャルワーカー



問題提起

- 出生前診断をうける時点での意識改革
 - 漠然とした不安を解消する目的では、検査を受けない（診断する目的を明らかにする）
 - 対象疾患の自然歴を十分理解してもらう
- 日本を障害児にさらに優しい社会にする
 - 障害者が参加できる社会ではだめ
 - 障害者をともに生きることが理解の第一歩



ID: ■
SHOWA UNIV. HOSP.

OB/GYN

06m28.2000
16:04:28
2.4cm
C37-3.7
19Hz

ご清聴有難うございました

4 / 78
7.8cm



症例1

- 第1子が副腎白質ジストロフィーと診断され、
- 精査の結果、母親が保因者と判明
- 第1子は重症障害者福祉施設へ
- 第2子も、同疾患であると診断され、骨髄移植を施行したが・・・
- 第3子の妊娠に当たっては・・・



症例2

- 第2子が先天性ミオパチー（筋肉の病気）を3歳で診断される
- そのほかに2人のお子さんがいるが健康上の問題はない
- 今回4人目の妊娠、家族がまた同じ病気の子供が生まれないか心配であり、相談に来院
- 方針は・・・



症例3

- 妊娠23週、胎児羊水過少にて紹介
- 膀胱が認められず、腎機能検査、羊水過少による胎児への影響を除去するために羊水注入療法施行
- 3日後には再度羊水消失
- その後・・・



症例4

- 41歳、3年間の不妊治療後に妊娠
- 妊娠21週、破水感で来院 破水の診断となる
- 一般的な経過から考えると1週間以内に分娩となる可能性が大きい
- 流産も可能な時期、24週未満の分娩では生存率も低く、助かっても障害を持つ可能性が高い
- その後・・・



症例5

- 43歳 夫65歳 初婚であり妊娠を希望されている
- 身長155cm、体重87kg 高血圧、糖尿病、高脂血症あり、妊娠希望のため、不妊治療を希望して、妊娠許可をもらいに受診
- . . .