

第156回 名古屋市立大学医学会例会
特別講演Ⅲ

胎児診断について—羊水検査—

鈴 森 伸 宏

名古屋市立大学大学院医学研究科 産科婦人科学・臨床遺伝医療部

Prenatal diagnosis—Amniocentesis—

NOBUHIRO SUZUMORI

*Division of Clinical and Molecular Genetics, Department of Obstetrics and Gynecology
Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences*

概 略

医学・医療の進歩に伴い、出生前診断の技術が向上しており、胎児の状況をより早期に診断されるようになってきた。しかし、胎児診断されてもすぐ治療の対象となることは少なく、胎児診断が可能な症例が増加していく反面、国内では倫理的な問題の指摘により出生前遺伝子診断の対象となる疾患は限られている。また、超音波、MRI、CTでの胎児診断の普及が進んでおり、国内外の関連学会においても出生前診断に関するガイドラインが作成される方向にあり、倫理的、社会的、心理的問題を含んでいる。今回、羊水などによる胎児診断とその課題について概説したい。

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おこなったのが出生前診断の最初とされている。1956年にヒト染色体核型と染色体数の決定がされ、1959年に初めてダウン症などの染色体異常が報告された。1966年に Steele & 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、1971年にギムザ染色による分染法（Gバンド）が確立し、細胞遺伝学的な進歩につながり診断精度が向上して、胎児染色体異常、常染色体劣性遺伝病やX連鎖劣性遺伝病などの遺伝性疾患について正確な出生前診断が可能になってきた¹⁾。また、米国を中心としたヒトゲノム計画が進められ、2003年に基準となるヒト全ゲノム配列の解読が完了した。

〔1〕 羊水検査の対象疾患と適応

出生前診断としての羊水検査の対象疾患と適

応としては、遺伝学的検査に関するガイドライン²⁾によると染色体異常・遺伝性疾患の出生前診断として、

- 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のある場合

である。母体年齢が羊水検査の理由の大半を占めることは以前から変わらないものの、国内の35歳以上の高齢出産の比率は、1975年には3.8%であったものが次第に増加し、2009年には22.5%に達し、ダウン症候群の生児のうち高齢出産によるものが59%となった³⁾。一方、

Nuchal translucency (NT) は、1992年に Nicolaides らが報告して以来、染色体異常児のスクリーニング法として世界に広まり、妊娠11～13週に超音波検査で測定し、3mm以上を増大NTと判断することが多い。増大NTが染色体異常を伴うリスクはNT値が大きいほど大きく、また同じNT値でも母体年齢が高くなるほど大きくなる⁴⁾。Cystic hygroma は1843年 Wernher が初めて報告し、約80%は頸部に発生する異常なリンパ管腫で約半数は45, Xであり、10-15%の症例で13, 18, 21トリソミーと報告されている⁵⁾。母体血清マーカー検査は、今までその意義について多くの報告⁶⁾があるが、最近では妊娠初期に採取した母体血清DNA解析^{7,8)}によって、胎児13, 18, 21トリソミーの診断がかなり正確にわかるようになってきており、本解析の普及により、侵襲的な羊水穿刺の実施数は減っていくと推察される。

[2] 羊水検査でわかること

羊水および羊水中に含まれる胎児由来細胞が得られるので染色体検査、遺伝子解析、生化学的分析が可能である。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、妊娠中絶）を考慮して、妊娠16週ごろである。羊水染色体分析には胎児細胞を培養してG分染法で染色体分析する方法と、培養せずに細胞周期の間期核の細胞に蛍光 in situ hybridization (FISH) 法を行う方法がある。羊水検査で染色体異常と判明したが、妊娠を継続したときの流産率を（表）に示

表 羊水検査で発見した染色体異常の流産率

| 染色体異常 | 流産率(%) |
|---------|--------|
| トリソミー21 | 29.1 |
| トリソミー18 | 67 |
| トリソミー13 | 40 |
| 45, X | 68.5 |
| XXX | 0 |
| XXY | 4.5 |
| XXY | 3.6 |

す⁹⁾。羊水染色体分析の迅速検査として、13番、18番、21番、XおよびY染色体の数的異常を検出するスクリーニング検査でFISH法を行う場合もあるが、構造異常、モザイク、対象となる5つの染色体以外の数的異常など、出生前診断で認められる染色体異常の約30%はFISH法では検出不能である¹⁰⁾。

周産期感染症としてバルボB19ウイルス、水痘ウイルス、風疹ウイルスの子宮内感染の有無について羊水浮遊細胞のPCR法で確認できる症例もあるが、胎児感染の有無については羊水よりも臍帯血IgM測定による診断の方が精度は高い。羊水中のトキソプラズマ原虫の有無をPCR法により胎児感染の有無を調べる方法もあるが、偽陰性が多く¹¹⁾、また穿刺により母児感染のリスクを増加させるという可能性はある。

近年、羊水中の胎児細胞を用いた出生前染色体マイクロアレイ解析が行われ、7.6%に有意なCopy Number Variations (CNV)があり、1.7%には通常の染色体分析では異常のないものの臨床的意義のある遺伝子変異が見つかったと報告¹²⁾されている。しかし、遺伝子変異と表現型との相関が明らかでない症例もあり、利潤目的の施設がある一方で臨床応用には慎重な対応が望まれる。

[3] 羊水検査の手法

妊婦を排尿後に仰臥位として、滅菌ビニール袋でプローブ全体を包み、下腹部全体を十分に消毒する。胎児、胎盤、羊水ポケットを確認して、予定穿刺部位を決め、注射器に23-25ゲージのカテラン針を装着して、超音波画面をみながら穿刺して羊水ポケットへ誘導する¹⁾。侵襲性の少ない29ゲージ針にて羊水穿刺をすることにより、欧米で一般的に施行されている22ゲージ針よりも破水や胎盤剥離などの合併症を有意に減少させることが出来たという報告¹³⁾もある。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して抜針する。

[4] 合併症

合併症の頻度は、0.3~0.5%である¹⁴⁾。合併症としては、破水、感染、子宮収縮、出血、流産、胎盤早期剥離¹⁵⁾などである。合併症については、事前に本人、配偶者に十分説明して同意のもとに行う必要がある。検査の同意書は所属機関の倫理委員会承認のもとで、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

羊水染色体分析の結果で、低頻度モザイク、均衡型相互転座、9番腕間逆位などの症例があり、この際には臨床遺伝専門医による遺伝カウンセリングが望ましい。また、染色体着糸点の増大(qh+)、染色体付随体が大きい(ps+)、染色体付随体茎が長い(pstk+)などの結果となる症例があり、これらは家族性で正常変異であることも多いものの、適切な遺伝カウンセリングが必要となる。

羊水染色体検査で異常が見つかったときには、正確な情報提供と自律的決断支援が望まれる。日本では母体保護法に胎児条項がなく、胎児の障害を中絶の理由とすることを明文化されていない。ここでは米国の人種差別などとは異なった、日本特有の陰湿な差別のあり方が問題で、日本固有の倫理も重なる¹⁶⁾。米国での遺伝病スクリーニングの強力な反対者は障害者団体ではなく、保守的な中絶反対同盟であり、欧米では、選択的中絶と障害者問題は別個のものと考えられているのに対して、日本では、中絶一般は必要悪と認めるものの選択的中絶には拒否的である点で特異である¹⁶⁾。

[参考文献]

- 1) 名取道也, 鈴森伸宏 羊水検査・絨毛検査・母体血清マーカー検査 日本産科婦人科学会誌62 : N15-N-22, 2010
- 2) 遺伝学的検査に関するガイドライン J Hum Genet 45 : Announcement, 2000
- 3) 梶井正 わが国の高齢出産と Down 症候群増加傾向の分析 日本小児科学会雑誌111 : 1426-1428, 2007
- 4) Chitty LS, Kagan KO, Molina FS, et al. Fetal nuchal translucency scan and early prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities by rapid aneuploidy screening: observational study. BM J 332: 452-455, 2006
- 5) Sananes N, Guigue V, Kohler M, et al. Nuchal translucency and cystic hygroma colli in screening for fetal major congenital heart defects in a series of 12, 910 euploid pregnancies. Ultrasound Obstet Gynecol 35: 273-279, 2010
- 6) Kazerouni NN, Currier B, Malm L, et al. Triple-marker prenatal screening program for chromosomal defects. Obstet Gynecol 114: 50-58, 2009
- 7) Ehrlich M, Deciu C, Zwiefelhofer T, et al. Non-invasive detection of fetal trisomy 21 by sequencing of DNA in maternal blood: a study in a clinical setting. Am J Obstet Gynecol 204: e1-e11, 2011
- 8) Chen EZ, Chiu RWK, Sun H, et al. Noninvasive prenatal diagnosis of fetal trisomy 18 and trisomy 13 by maternal plasma DNA sequencing. PLoS One 6: e21791, 2011
- 9) Hook EB. Chromosome abnormalities and spontaneous fetal death following amniocentesis: Further data and association with maternal age. Am J Hum Genet 35: 110-116, 1983
- 10) Test and Technology Transfer Committee. Technical and clinical assessment of fluorescence in situ hybridization: An ACMG/ASHG position statement. I. Technical considerations. Genet Med 2: 356-361, 2000
- 11) Thalib L, Gras L, Romand S, Prusa A, Bessieres MH, Petersen E, Gilbert RE. Prediction of congenital toxoplasmosis by polymerase chain reaction analysis of amniotic fluid. BJOG 112: 567-574, 2005
- 12) Breman A, Pursley AN, Hixson P, et al. Prenatal chromosomal microarray analysis in a diagnostic laboratory; experience with >1000 cases and review of the literature. Prenat Diagn 32:

351-361, 2012

- 13) Tchirikov M, Gatopoulos G, Steetskamp J, et al. A29-gauge atraumatic needle for amniocentesis. *J Perinat Med* 39: 431-435, 2011
- 14) Elias S. Amniocentesis and fetal blood sampling. In Milunsky A, ed., *Genetic disorders of the fetus*, 6th edition. Baltimore: The Johns Hopkins University Press 77, 2010
- 15) Minna T, Mika G, Tiina L, et al. Risk for placental abruption following amniocentesis and chorionic villus sampling. *Prenat Diagn* 31: 410-412, 2011
- 16) 玉井真理子 出生前診断・選択的中絶をめぐるダブルスタンダードと胎児情報へのアクセス権 *現代文明学研究* 2 : 77-87, 1999