

St. Luke's International University Repository

羊水穿刺による染色体検査:最近6年間の133例の分析

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2007-12-26 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 神津, 弘, 林, 明澄 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10285/190

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



羊水穿刺による染色体検査

—最近6年間の133例の分析—

聖路加国際病院産婦人科
 神 津 弘
 林 明 澄

はじめに

私達が High risk pregnancy (H.R.P.)の重点的管理をはじめて10年余りになる。この間、産科学の進歩により Risk 因子も変化してきた。少産少死の世相に影響されて、「より健康な、よりよい赤ちゃんを」という両親や家族の願いはますます強まっている。このため、胎児情報を得る方法が続々と開発され、胎児診断学は発展してきた。

最近はいろいろな事情で、高年妊婦が増加している。当科でもこれに対応して、高年妊婦に多いといわれる合併症や、発生頻度の高い母児の異常に注目し、その管理体制をより密にしている。

今回はそれらの中から、染色体異常の出生前診断として日常診療で行われている、羊水細胞の染色体検査を取り上げ、統計的観察を加えながら検討してみた。

対 象

対象は1981年から6年間に当科を受診した妊婦のうち、染色体検査の目的で羊水穿刺を行った初産71例、経産64例(表1)の135例である。

今回はこれらの症例につき、高年妊婦と異常児出産の既往のあった例、染色体異常例を中心に検討してみた。尚、一般に高年妊婦の年齢は日本では40才以上、欧米では35才以上とされている。しかし、私達が過去のH.R.P.に関するデータを調べた結果や、当科を外人

表1 初・経産別の被検者数

年 産	1981	1982	1983	1984	1985	1986	計
0	1	3	8	10	26	23	71
1	1	6	4	5	16	12	44
2		1	2	1	2	9	15
3			1		2	0	3
4					1	1	2
計	2	10	15	16	47	45	135

妊婦が比較的多く訪れることから、当科では35才以上を高年妊婦として取り扱った。なお、羊水穿刺による染色体検査の適応は表2¹⁾とされている。

方 法

当科で行っている羊水穿刺法は次のようである。

1. 排尿後、仰臥位で妊婦に安静をとらせ、Vital signsをチェックする。緊急時に備えて血管確保のため、5%グルコース500mlの点滴静注をする。

2. 超音波断層検査(電子スキャン)で、胎児、胎盤の位置(図1)と、羊水腔(図2)の確認をする。この際、腹壁と子宮壁の厚さを計測しておく、穿刺の深さを

図1

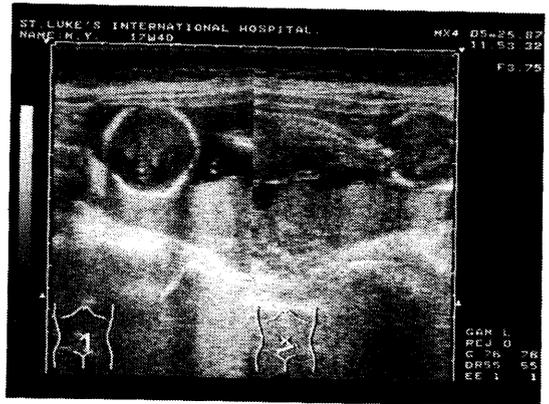
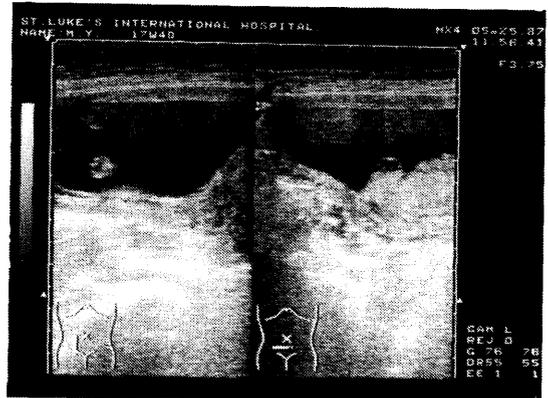


図2



知る目安となる。穿刺部位を決定し、マジックインクで印をつける。

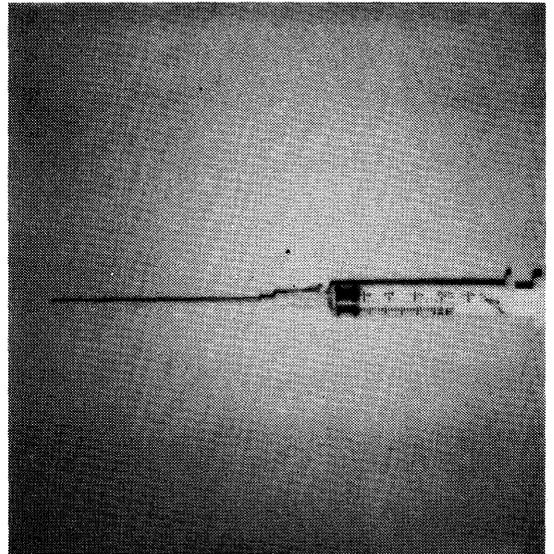
3. 腹壁消毒をする。
4. 術野を滅菌穴布で被う。
5. 0.1%プロカインで穿刺部を局麻する。

穿刺予定部の羊水腔が狭かったり、胎盤が前壁付着でこれを障害する恐れがある場合には、電子スキャンの穿刺用プローブを使い、画面を見ながら針を誘導し、穿刺する。

6. Argyl製Medicutで20Gの針付き2mlシリンジ(図3)を用い、羊水腔にできるだけ最短距離で到達するよう、腹壁と子宮壁を穿刺する。もし、腹壁が厚かったり前壁付着胎盤などで、羊水腔までの深度が大きい時は、腰麻用の長針を用いることもある。通常、筋膜と子宮壁の二箇所針先に抵抗を感じる。二度目の抵抗を通り抜けると、針は羊水腔に達している。Bloody-tapなどで羊水を採取できない時は、第2回穿刺を行うが、それでも不能ならば1週間後以降に再検査をする。

7. 羊水を軽く2ml吸引し、Bloody-tapでないこと

図3



を確かめたら、20 ml Disposable syringeに付け代えて、約20 mlの羊水を吸引し、抜針する。

表2 羊水穿刺による検査法と適応 (安部正雄ほか、による)

分類	疾患名		方法	検査の時期※			
				10週	20週	30週	40週
遺伝性疾患の出生前診断	染色体異常	染色体異常児分娩既往 転座型保因者 高年令妊婦	培養羊水細胞の染色体分析		↔		
	先天性代謝異常	Tay-Sachs病 Hurler症候群 など約50種	羊水上清、羊水細胞、 培養羊水細胞による酵素活性の分析		←	→	※※
	伴性劣性遺伝性疾患	筋ジストロフィー 血友病	羊水細胞による性判定		↔		
胎児奇形の診断	羊水過多 胎児発育遅延 胎児奇形	羊水造影法 胎児造影法 超音波検査法		←	↔	→	
羊水量の測定	羊水	△OD ₄₅₀	羊水色素希釈試験		←	→	
胎児成熟度の判定	Rh不適合妊婦 糖尿病合併妊娠 予定日不明妊娠 重症妊娠中毒症	羊水中クレアチニン 羊水中脂細胞 羊水中L/S比 羊水△OD ₄₅₀			↔		
胎児-胎盤機能検査	糖尿病合併妊娠 重症妊娠中毒症	羊水鏡 羊水中エストリオール 負荷試験				↔	
羊水分析	Rh不適合妊娠	羊水	△OD ₄₅₀		←	→	

※検査の時期は、およその目安を示した。※※検査の対象となる疾患により異なる。

8. 採取した羊水はできるだけ汚染を避け、速やかに外注検査受付に届ける。染色体以外の検査には該当検査室へ検体を届ける。

9. 穿刺部をしばらく圧迫し、出血や血腫などを防止する。バンドエイドを該部に貼付する。さらにこの副障害を予防するには、該部に1~2枚のガーゼを当てがい、この上に弾性絆創膏を貼る。

10. 点滴静注で抗子宮収縮剤を、また必要ならば広域スペクトラム抗生物質を投与して、帰室させる。

11. 2-3時間の就床安静をとらせ、母児のVital signsに変化がなければ、抗生物質と抗子宮収縮剤を持たせて退院させる。

12. もし、ショックや異常症状が表れたら、直ちに気道確保、酸素投与、強心剤投与などの対症療法を行う。

当科では、羊水細胞の培養と染色体検査は、外注(帝人ラボラトリース)に出しており、結果は約3週間後に判明する。もし、説明の困難な異常が出た場合は優性相談所に紹介する。

参考までに羊水穿刺による一般的検査法と適応を表3²⁾に示した。

表3 羊水穿刺(Genetic amniocentesis)の適応

1. 夫婦のいずれかが、染色体異常の保因者(転座、モザイクなど)
2. 染色体異常児出産の既往
3. 母体高年齢妊娠:
35歳以上(the Stockholm Conference, 1975)
40歳以上(厚生省心身障害研究班, 昭和57年度)
4. 伴性遺伝(X-linked), 先天代謝異常の保因者
その他(家族、親族に染色体異常を認めるとき、母体血高 α -fetoprotein値、副腎性器症候群、反復流産など)

成績

1. 年齢(表4)

被検妊婦の年齢は最高45才、最低22才であった。35才以上のH.R.P.群が112人で84.2%を占めている。一方、29才以下の妊婦は10人と少ないが、ここ2年間に全検査数の著増に伴い、低年齢層も多くなっている。特に昨年は45例中7例、15.6%と増加しており、これが一時的現象なのかどうかを今後注目していきたい。

表4 年度及び年齢別にみた被検者数

年齢 \ 年度	1981	1982	1983	1984	1985	1986	計
45	1						1
44							
43				1			1
42		2	2	1	1		6
41		1	1	3	3	1	9
40	1	2	2	1	4		10
39			1	3	2	7	13
38			3		5	6	14
37		1		3	10	8	22
36			2	2	6	6	16
35		2		2	10	6	20
34		1			1	3	5
33							
32			2				2
31		1	1		2		4
30					1	1	2
29			1		2	1	4
28						1	1
27						3	3
26						1	1
25							
24							
23							
22						1	1
計(培養不能)	2	10(1)	15(1)	16	47	45	135(2)
異常例	1		1	1	2	1	6
35歳以上妊婦	2	8	10	16	41	33	110

2. 適応(表5)

羊水細胞の培養不能が2例あったが、これらは検査希望者であった。本人達の意志で再検査はしなかったが、幸いなことにいずれも正常分娩で、健康児を得ている。高年齢妊婦に対する一般啓蒙が普及してきたためか、ここ2年間は特に羊水による染色体検査の希望者が増加し、高年齢妊婦が被検者の97, 2%を占めている。また、過去に染色体異常をはじめとする異常児を持った母親では、10例中9例の35才以上の妊婦が、積極的に検査を受けている。

3. 検査時期(表6)

子宮内での胎児と羊水量の割合からみて、相対的に羊水量が多く穿刺しやすい点、また、検査結果が3~4

表5 適応

	希望	異常産科歴 (児の異常)
35歳以上	109 (培養不能 2)	3
34歳以下	12	11
計	121	14

表6 検査時期

妊娠週数	件数
23週以降	2
20~22週	11 (再穿刺 7例 羊膜細胞培養不能)
17~19週	99 (培養不能 1)
15~16週	21 (培養不能 1)

表7 妊娠中の羊水増加

妊娠週数	羊水量 (ml)
12	50
14	100
16	175
18	250
20	325

(Queenan による)

週後にわかるという条件も考慮して、私達は妊娠16週以後20週までを検査に適当な時期と考えている。この期間で最も多く行われたのが17~19週の間で、被検者の90.8%が集中している。なお、染色体異常の中で、45才の妊娠30週及び29才の32週の各1例は、当科でこの検査を始めたばかりの頃で、しかも諸般の事情で検査時期が遅れ、また結果的にはダウン症候群児を出産した不幸な症例である。

4. 前回異常児例(表8)

過去に異常児を出産したために、羊水染色体検査を受けた11人の分析は表の如くである。5例のダウン症候群がみられた。先天性奇形の合併頻度が高いといわれる羊水過多が2例みられ、器官形成異常の髄膜瘤と無脳児が各1例あった。同一人で二度の異常児をもった症例では、詳細不明の奇形児の繰返しと、原因が不明な子宮内胎児死亡と羊水過多が、各1例ずつあった。

以上11例の検査では第2, 3子が奇形であった症例

表8 前回異常児のための検査

	年齢	産/妊	第1子	第2子	第3子	染色体検査結果
1982	31	1/2	ダウン症候群			正常
	34	2/3	正常	無脳児		正常
1983	32	2/5	正常	ダウン症候群		正常
	31	1/2	ダウン症候群			正常
	32	3/4	子宮内胎児死亡	正常	羊水過多, 手足の奇形	正常
1984	42	1/4	羊水過多 横隔膜ヘルニア			正常
1985	34	3/4	正常	奇形 (詳細不明)	奇形 (詳細不明)	均衡型相互転座
	31	1/2	ダウン症候群			正常
	37	1/2	ダウン症候群			正常
	29	2/3	正常	髄膜瘤		正常

表9 染色体異常例

	年齢	産/妊	週数	診断
1981 M. K.	45	0/2	30	47, XX, +21 Trisomy 21
1983 J. Y.	29	0/1	32	47, X, Yq+, +21 47, X, Yq+, +G Trisomy 21 (or G) and longer arm Y.
1984 M. N.	41	1/5	17	47, X, Y, +21 Trisomy 21
1985 K. K.	34	3/4	17	46, XY, t (4:13), (q1, q34) or 46, XY, t (4q-, 13q+) Balanced reciprocal translocation.
1985 C. K.	38	1/2	17	47, XX, +21 Trisomy 21
1986 M. H.	22	0/1	22	45, X Monosomy X single cell line. Polyhydramnios. Twins. [Abortion (22 weeks).]

が均衡型相互転座を示した以外、他の10例は幸い正常であった。

5. 染色体異常例(表9)

6例の染色体異常例があった。4例(29, 38, 41, 45才)の21 Trisomy例では29才の例を除き、いずれも35才以上の妊婦であった。その他、羊水過多のため、妊娠22週で流産した双胎の一児がターナー症候群の例と均衡型相互転座の各1例であった。

6. 細胞培養不能例は培養操作過程の問題例であった。

7. 副作用はなかった。

考案

羊水細胞による胎児染色体の分析は、細胞遺伝学研究の発展や、培養技術の改良などが裏付けとなって1960年末より注目されはじめた。現在ではその有益性は極めて高く、高年妊婦の増加もあって、日本でも大学や大きな臨床病院では利用度が高くなりつつあり、年間に約500人の妊婦が羊水検査を受けているという。最近の集計報告によると、その検査数が欧米では既に25万以上に、日本では3000人以上が検査を受けているといわれる⁹⁾。

一般に染色体異常児は新生児1,000人に対し5~6人の割合で生まれるという⁹⁾。しかし、これだけ評価が高まりつつある検査であるが、実際に日常診療での利用度をみると、この検査は、未だ決して多くなきさそうである。

羊水穿刺の副作用の発生率は1%程度であり、一方、出生時に明らかな一般奇形頻度は約1%といわれている⁹⁾。

もし、拳児を熱望しながらも異常児を心配する両親にとっては、たとえ1%とはいえ、副作用の危険のある検査を受けるか、あるいは異常児出産の悲哀に苦しむか、この判断は難しい問題であろう。冒頭に述べた如く、少産少死の観点からは、羊水から得られる情報なくして、その管理は至難と思えるハイリスク妊婦の症例でも、採血だけでよい検査と違い、羊水採取にまつわる危険性が、妊婦やその家族にとっては強いデメリットとなっているようである。また、結果が異常であった場合にどうするかという対応も重大である。

この検査法の普及には、妊婦及び家族の自覚と理解が必要である。著者の神津が1984年に北米を研修旅行した際に見学した、ある大病院では羊水穿刺がよく用いられており、その手技の素晴らしさには驚かされた。専門医がこれに携わり、外来診察室で採血するような感じで、次から次へと羊水穿刺をしていた。帰国後、その体験談をスタッフに話し、当科での羊水検査の説明書(表10)を作った。そして適応のある妊婦にこの説明を励行した結果、既述の如く検査数は急増した。

表10

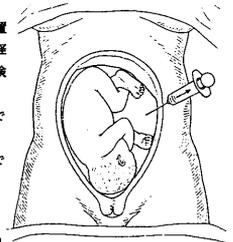
羊水検査に関する説明書

- 検査の対象:
1. 35才以上の高年妊婦
 2. 前回染色体異常児や奇形児のある方
 3. 遺伝的染色体異常の疑いのある方(伴性遺伝)
 4. Rh不適合妊娠
 5. 胎児の成熟度検査
 6. その他

方法: 排尿後、超音波検査で胎児と胎盤の位置を確認した後局所麻酔し、図のように経腹壁的に穿刺して羊水を採取し、分析検査をする。

半日~一日の入院が必要です。検査結果が得られるまでに3週間以上かかります。

染色体検査については健康保険が適用されませんので自費料金です。(約 円)



検査にあたっての注意事項

1. 穿刺の時、針で少しおされる感じや不快感があります。
2. まれに合併症として、切迫流産、出血、感染、胎児胎盤損傷、穿刺したところの痛みがおこることがあります。
3. 染色体検査は羊水中の胎児由来の細胞を用いて行ないますが、場合によっては胎児の細胞の培養が不能な時もあります。この時は希望者のみ再検査を行ないます。
4. 双子の時は1人しか検査できないこともあります。
5. 遺伝性の先天異常の中には、染色体異常でないもの、また羊水細胞によって発見しえないもの、また羊水検査で発見できない先天異常や精神障害などがいまだに数多くありますことを御了解下さい。

表11 羊水穿刺による染色体分析上の問題

1. 羊水穿刺の副作用と安全性
2. 羊水(検体)の移送方法
3. 羊水細胞培養上の問題
4. 再穿刺の必要性もあること
5. 結果の処理上の問題

統計上、この増加傾向は今後、更に促進されると思う。

この検査の問題点は表11に示した。副作用と安全性については、関心のあるところである。当科では幸いにして現在まで副作用はみられていない。しかし、術者は絶えず技術の向上に努力し、慣れによる不注意を慎しみ、事故を防止してゆかねばならない。

検体の移送方法については、外注先の帝人検査所の配慮で検査時に係員が待機しており、羊水採取後直ちに移送してくれる。この体制が検査の実績をあげている。従って細胞培養までの準備も迅速にでき、効果的である。また、染色体診断は外注先で専門家に依頼してもらっている。培養不能のための再穿刺が1985年の一時期に7例集中し、その原因の追求に苦心したが、20 ml Disposable syringeの欠陥が推定された。

以後、このような出来事は起きていない。

染色体異常と診断された例への対処は大きな問題である。多くの染色体異常の中でも、一般の人々にはダウン症候群がよく知られている。当科でも異常例の6例中4例がこれであった。

表12 母年齢とダウン症児出産の危険率

出産時 母年齢	頻度 (出産1,000対)	危険率
全 休	1.5	1/650
30	1.4	1/700
34	2.0	1/500
35	2.0	1/450
36	2.5	1/400
37	4.0	1/250
38	5.0	1/200
39	6.5	1/150
40	10.0	1/100
41	12.5	1/80
42	16.5	1/60
43	20	1/50
44	25	1/40

ダウン症候群の発生頻度は出生800~1000例に対して1例といわれ、また母体年齢と発生頻度との関連は表12のようである⁹⁾。私達の集計でも29才の症例を除き、4例中3例が38, 40, 41才と高年であった。また、当科の年間1200前後の分娩数からみて、その頻度は他の報告と同様であった。

既往にダウン症候群を持つ5例の妊婦にとっては、一般に、ダウン症候群再発危険率は2倍に高まるといわれるが、幸いなことに検査結果は正常であった。

現在までは異常の発現頻度が少ないので、外部の専門機関に紹介し、優性相談をして頂いている。しかし、今後件数が増加してゆくことは必須なので、対応策を練ってゆく必要がある。

考えてみれば羊膜細胞による胎児染色体検査の至適時期が16週~18週⁷⁾と比較的妊娠の進行してからの検査だけに、異常例の処置に対するいろいろの問題が

あると思う。これに比べ、外国では比較的多く行われている妊娠10週前後での頸管操作のChorionic Villi Sampling(絨毛細胞採取)による胎児細胞を用いた染色体検査は、症例により今後活用されてくる可能性が大きい。

染色体異常以外の羊水検査も、今後順に統計的検討を加えてゆく予定なので、機会があれば報告したい。

種々の文献や見聞によると、日本で羊水検査を行っている臨床病院は意外に少ない。今回は1986年までのデータを検討したが、当科での本年1987年前半期の検査数は既に昨年分に当たる数を取り扱っている。この実績を将来に結びつけるべく努力を重ねてゆくつもりである。

まとめ

1. 1981年からの6年間に当科を受診した妊婦のうち、125例の希望者と、過去に異常児を出産した10例の妊婦、合計135例(初産71例、経産64例)に羊水穿刺を行い、羊膜細胞の染色体検査を行った。
2. 超音波断層検査で羊水腔を確認し、経腹壁的に穿刺を行い、20~25mlの羊水を採取した。これの一部で染色体検査を、残部で生化学的検査を行った。今回は染色体検査の結果につき報告した。
3. 対象は45才から22才までに年齢分布し、35才以上のH.R.P.群が112人(84.2%)を占めていた。
4. 適応では、高年妊婦の希望者が125例と圧倒的に多く、その他過去に異常児(内訳で5例のダウン症候群)を出産した10例がいた。
5. 検査時期は妊娠17~19週に90.8%の妊婦が集中している。30及び32週と遅れて検査をした妊婦がいたが、不幸にも2人ともダウン症候群の児を出産している。
6. 染色体異常は6例あった。4例がダウン症候群で、29才の例を除き、他は35才以上の妊婦であった。残る2例の異常例は均衡型相互転座の1例と、羊水過多で妊娠22週で流産に終わった双胎の1児がターナー症候群の1例であった。
7. 副作用はなかった。

参考文献

- 1) 安部正雄, 是沢光彦, 佐藤孝道, 神保利春, 坂元正一: 当教室で行っている遺伝相談 産婦人治療 37: 64, 1978
- 2) 佐々木 茂, 荒木 勤: 胎児異常の早期診断 A. 羊水情報, 産婦人科の実際 35: 169, 1986
- 3) John T. Queenan: Amniocentesis Management of high-risk pregnancy. p 201~213, 1985 2nd edition. MTP press Limited, Falcon House Lancaster, England.
- 4) 鈴森 薫, 中原靖典: 染色体異常と出生前診断, 産婦人科の実際 35: 451, 1986

- 5) 松永 英：日本における遺伝性疾患の頻度，小児科
Mook, No 32, p 1, 金原出版, 東京 1984
- 6) 木田盈四郎, 上原真理子：新生児の染色体異常，産婦人
科の実際, 35: 471, 1986
- 7) 香山文美, 佐藤孝道：染色体異常と遺伝相談，産婦人科
の実際, 35: 513, 1986
- 8) Lawrence D. Platt, Lynden M. Hill, Gregory R. De

Vore.
Amniocentesis:
Current Concepts and Techniques. The Principles and
Practice of Ultrasonography in Obstetrics and
Gynecology 3rd edition p 375~385 Sanders James
1986

(聖路加看護大学紀要 昭和62年6月30日受理)

CHROMOSOMAL ANALYSIS OF 133 CASES USING AMNIOCENTESIS FOR 6 YEARS

Hiromu Kohzu et. al.

We have placed emphasis on the management of high-risk pregnancies for ten years. During the past decade, with the advance of obstetrics, risk factors have changed. There is an increased trend toward minimizing the risks of mortality and morbidity to the mother and baby. Under such circumstances, there has been a great tendency that parents and family members wish to have a better and healthy baby. To meet their demands, many diagnostic techniques have been developed in a row to gain information about fetal status. Many scientific breakthroughs have been directed toward diagnosis of prenatal fetal health. Recently, for various reasons in Japan, the number of mothers 35 years of age and older has increased. In our hospital, to cope with this situation, we pay attention to those with advanced maternal age who have an increased risk of pregnancy complications and fetal anomalies.

In this article, we employ amniocentesis using fetal cells to make chromosomal analysis statistically. A total of 135 patients underwent amniocentesis between January 1981 and December 1986. Of the 133 cases, four (3.0%) had Down syndrome, one had Turner's syndrome and one had a balanced reciprocal translocation. Two cases failed to determine fetal karyotype. No complications occurred with amniocentesis.

It is a crucial problem for the parents and doctors how to deal with genetic disorders and their implications. There are lots of controversy concerning management and terminations of pregnancy (therapeutic abortion). We can not draw a conclusion at present. But we provide information concerning the genetic disorder or problem and all its ramifications. In addition, we discuss client management opinions, support the family in their decision, assist them in making the best possible adjustment to problem and refer to appropriate health care resources. In the future, we must team up with the genetics teams to provide more detail information and introduce chorionic villi sampling (CVS) technique for earlier diagnosis.