

特集 第45回日本小児放射線学会 特別企画Iの講演について

7. 胎児診断の現状と今後

窪田昭男

日本胎児治療学会 前会長, 大阪府立母子保健総合医療センター 小児外科

Present and future of fetal therapy

Akio Kubota

Ex-organizing Chairman of the Japan Society of Fetal Therapy

Department of Pediatric Surgery, Osaka Medical Center and Research Institute for Maternal and Child Health

Abstract

The Japanese Society of Fetal Therapy was founded in 2003. The organizing chairmen were three obstetricians, one anesthesiologist, one pediatric surgeon and one pediatric cardiologist. Topics presented at the meetings included 1. medical therapy, e.g. anti-arrhythmics, 2. new techniques, e.g. fluorescein-endoscopy, laser-endoscopy, 3D-telescopy, and high-intensity focused ultrasound for fetal cardiac surgery, 3. fetoscopic laser photocoagulation (FLP) for twin to twin transfusion syndrome (TTTS) / twin reversed arterial perfusion (TRAP), 4. thoraco- and cysto-amniotic shunt, 5. ex-utero intra-partum treatment (EXIT) for congenital high-airway obstruction, cervical or oropharyngeal tumor, and 6. anesthesiology. Although new techniques have been developing rapidly, their practical application has been scantily reported.

To make fetal therapy a common practice for congenital disease, its indications should be established and ethical problems associated with it should also be continuously discussed. To establish the indications, two major projects are currently being carried on. One is to review the achieved fetal therapies and categorize them into three ranks; rank A includes those in which efficacy was proved by clinical studies, rank B includes those in which efficacy is expected but not proved, and rank C includes those in which efficacy is unclear. The other project is to distinguish those conditions which cannot be saved by conventional therapies after birth, and in which fetal therapy is indispensable to save them without serious sequelae.

Keywords : *Fetal diagnosis, Fetal therapy, Fetoscopy, EXIT, Thoraco-amniotic shunt, Cysto-amniotic shunt*

はじめに

わが国は、超音波検査を中心とした出生前診断の技術・普及率においても新生児医療のレベルにおいても世界のトップクラスにあり、周産期死亡率は世界で最も低い。しかしながら胎児を患者とみる認識や胎児治療に対する医学的、社会的認識

が低いために適切な胎児治療によって救命され、あるいは後遺症をなくすことができる多くの胎児が失われている。胎児も患者としての人格と治療を受ける権利が認められるべきだとの認識から、1984年にThe Fetus as a Patient国際学会が設立され、わが国でも1987年および1993年に同学会が開催され、『The Fetus as a Patient '93宣言』が採択さ

れた (Table 1). しかし, わが国での胎児治療は限られた施設で散発的に行われてきたに過ぎない. 2004年, 福岡で同学会 (会長: 中野仁雄) が開かれ, 『The Fetus as a Patient 2004 福岡宣言』が宣言されたのを機に 2003年に日本胎児治療学会が設立され, わが国でも胎児治療の気運が高まった (Table 1).

胎児治療学会のあゆみと現況

2003年に中野仁雄教授, 千葉嘉英部長が発起人となって第1回日本胎児治療研究会 (会長: 中野仁雄, 産科医) が九大構内で開催された (Table 2). 演題で最も多かったのは内科的治療であったが, 外科的治療としては twin to twin transfusion syndrome (TTTS) / twin reversed arterial perfusion (TRAP) に対する胎児鏡下吻合血管レーザー凝固術 (FLP) や胸腔羊水腔シャント, 膀胱羊水腔シャントが発表された (Table 3). 2004年, 第2回研究会が会長: 千葉嘉英 (産科医) で開催され, 「胎児腔水症」がシンポジウムとして取り上げられた.

Table 1 The Fetus as a Patient 宣言

<p>The Fetus as a Patient '93宣言</p> <p>第9回 The Fetus as a Patient 国際学会 (国際胎児病学会), 1993年, 富士吉田</p>
<p>一. 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.</p> <p>一. 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.</p>
<p>The Fetus as a Patient 福岡宣言</p> <p>第10回 The Fetus as a Patient 国際学会 (福岡. 会長: 中野仁雄)</p>
<p>一. 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.</p> <p>一. 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.</p> <p>一. 胎児に対する診断, 治療に際して, 母親の人権と判断は十分に尊重されるべきである.</p>

Table 2 胎児治療学会のあゆみ

2004年	第20回国際胎児病学会 (The Fetus as a Patient) 開催 会長: 中野仁雄 → 福岡宣言
2003年	The Fetus as a Patient 福岡宣言を实践するための研究会を設立 (発起人: 中野仁雄, 千葉喜英)
2003年	第1回日本胎児治療研究会 (会長: 中野仁雄; 産科) シンポジウム: 胎児治療・レビュー&トピックス
2004年	第2回日本胎児治療研究会 (会長: 千葉喜英; 産科) シンポジウム: 胎児腔水症の治療 特別講演: 胎児治療とロボット開発 (古荘阪大工学部教授)
2005年	第3回日本胎児治療学会 (会長: 名取道也; 産科) シンポジウム: 先天性横隔膜ヘルニア
2006年	第4回日本胎児治療学会 (会長: 小久保荘太郎; 麻酔科) シンポジウム (1): TTTS に対する FLP の今後の課題 シンポジウム (2): TTTS に対する FLP の麻酔管理 特別講演: 子宮・胎盤・胎児血流と麻酔 (照井克生; 産科麻酔科)
2007年	第5回日本胎児治療学会 (会長: 窪田昭男; 小児外科) シンポ (1): 胎児治療と倫理 シンポ (2): 超重症 CDH に対する出生後治療の限界と胎児治療の適応 招待講演 (1): Scot Adzick; Current status and future of fetal therapy 招待講演 (2): Jan Deprest; Prediction of outcome in CDH and its consequences for fetal therapy
2008年	第6回日本胎児治療学会 (会長: 川滝元良; 新生児科) シンポ (1): 胎児診断・治療をうけること ~ 当事者の立場から シンポ (2): 母性内科医の役割 会長講演: 胎児心疾患の遠隔成績 特別講演: 胎児治療と臨床試験 (大橋靖雄; 東大生物統計学教授)

2005年、第3回胎児治療学会（研究会から学会と改称された）が開催され、「先天性横隔膜ヘルニア」がシンポジウムとして取り上げられた。2006年、初めて非産科医の会長のもとで第4回胎児治療学会（会長：小久保荘太郎、麻酔科医）が開催された。「TTTSに対するFLPの今後の課題」および「TTTSに対するFLPの麻酔管理」がシンポジウムとして取り上げられた。この年から「新技術」の発表がなされるようになったが、いまだ臨床に応用されたという報告はない。また、この年初めてEXITの発表があった。2007年、小児外科医とし

て初めて筆者が会長を務めた。筆者らは先天性横隔膜ヘルニア（congenital diaphragmatic hernia：CDH）の成績向上を大きなテーマとして取り組んできており、新しい治療法を提唱してきたが、肺低形成が高度の5～10%の症例は出生後の治療では救命できないか救命されても高度の障害を残すことがほぼ明らかとなったので（Fig.1）^{1,2)}、この超重症CDHは胎児治療の適応と考えていた。わが国で胎児治療を治療法として確立させるには、「胎児治療の適応＝出生後治療の限界」と「胎児治療に係わる倫理」を明らかにすることが不可欠で

Table 3 胎児治療学会の演題でみる変遷

学会回数 (西暦)	1回 (2003)	3回 (2003)	4回 (2006)	5回 (2007)	6回 (2008)
新技術	0	0	7	5	6
内科疾患(不整脈/他)	11	5	8	3	9
産科					
TTTS・TRAP・他	8	8	11 (5*)	7	7
外科疾患					
CDH	1	4	0	10 (6*)	1
胸部(胸水シャント)	6 (3)	5 (3)	4 (4)	4 (2)	2 (2)
腹部(腹壁/腫瘍)				1	1
仙尾部奇形腫	1			1	
泌尿器科疾患(シャント)	4 (2)		2 (2)	6 (2)	0
麻酔					
EXIT			4	1	
TTTS・他			4 (3*)		1
倫理				6*	1
その他	1 (唇裂)		1 (臍帯潰瘍)		5 (3*母性内科)

* シンポジウム演題

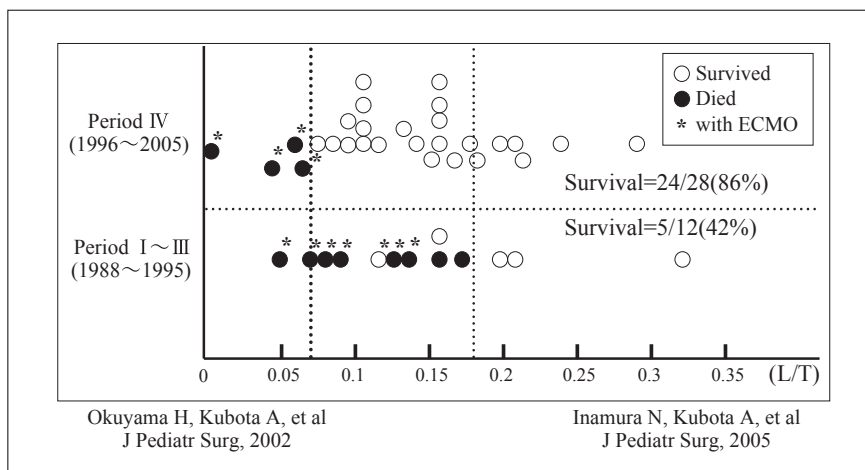


Fig.1 先天性横隔膜ヘルニア胎児診断例の予後

あると考え、第5回の本学会で「超重症CDHに対する出生後治療の限界と胎児治療の適応」と「胎児治療の倫理」をシンポジウムとして取り上げた (Table 4)。同時にCDHに関する胎児治療の第一人者2人を招聘し、胎児治療への理解を広めようと考えた。2008年の第6回胎児治療学会は初めて内科系の会長 (川滝元良, 新生児科医) によって開催された。新生児科医として、初めて患者 (母親) の立場から胎児治療を捉えるシンポジウム「胎児診断・治療をうけること—当事者の立場から」を取り上げた。同時に「母性内科医の役割」に関するシンポジウムも企画された。以上の如く、胎児治療に係わる多面的な討論がなされるようになったが、外科的治療の進歩は遅々として進まないのが現状である。

胎児治療学会の展望

胎児治療を先天性疾患の治療法として確立するには、(1)安全な麻酔 (確実な子宮収縮抑制など) と (2) 低侵襲手術のための技術と機器の進歩は不可欠であり当然のことであるが、その前に (3) 胎児治療の適応と (4) 倫理的な課題を解決する必要がある。

胎児鏡下あるいは超音波ガイド下の手術では

Table 4 横隔膜ヘルニアに対する胎児治療を行うために (第5回胎児治療学会, 2007. 10. 19~20, 大阪)

シンポジウム1: 超重症横隔膜ヘルニアに対する出生後治療の限界と胎児治療の適応
→ 厚生労働科学研究: 科学的根拠に基づく胎児治療法の臨床応用に関する研究 「胎児診断により出生直後から治療し得た先天性横隔膜ヘルニアの治療成績」(左合班: 成育医療センター, 府立母子センター, 阪大, 九大等)
シンポジウム2: 胎児治療と倫理
→ 第45回日本小児外科学会 (会長: 金子道夫, 2008.5, つくば) 特別プログラム「小児外科と倫理」
→ 第44回日本周産期・新生児医学会 (会長: 岡井 崇, 2008.7, 横浜) シンポジウム「周産期の倫理問題」
→ 第45回日本周産期・新生児医学会 (会長: 戸刈 創, 2009.7, 名古屋) ワークショップ「倫理問題」

Tocolysisはあまり大きな問題になっていない。子宮切開による手術では麻酔が問題となるであろうが、米国などの胎児治療先進国ではある程度克服されているように思われる。機器に関しては、細径ロボット鉗子, 3D硬性内視鏡, 高密度収束超音波 (HIFU) など年々目覚ましい進歩が本学会でも報告されているが、臨床への応用が遅れている。

胎児治療の適応に関しては、胎児治療の有用性を胎児治療を行わなかった対照例とRCTを用いた比較によって明らかにする必要がある。筆者はCDHに対する胎児治療の適応を検討するために、上記シンポジウム「超重症横隔膜ヘルニアに対する出生後治療の限界と胎児治療の適応」において、多数施設でのレジストリーによって出生後治療の限界を明らかにすることを提唱した。これは、その後厚生労働省科学研究: 科学的根拠に基づく胎児治療法の臨床応用に関する研究「胎児診断により出生直後から治療し得た先天性横隔膜ヘルニアの治療成績」(左合班) へと発展し、現在、研究は進んでいる (Table 4)。一方、過去の成績から胎児治療の適応を決定する試みも重要である。左合らは自験例および文献的考察から、胎児治療を「臨床試験で有用性が証明されている」ランクA, 「有用性が期待できる」ランクB, 「有用性が不明」ランクCにランキングした (Table 5)。これは現時点

Table 5 胎児治療の評価ランク付け2008 (左合)

	疾患	胎児治療	評価
	貧血	胎児輸血	A
双胎	TTTS	胎児鏡下レーザー凝固術	AA
	無心体	胎児内血流遮断術	A
胸部	胸水	胸腔・羊水腔シャント術	A
	CCAM	直視下切除術	C
	横隔膜ヘルニア	胎児鏡下気管閉塞術	B
心	PSVT	抗不整脈薬	A
	AS/PS	バルーン弁形成術	B
泌尿器	尿路閉鎖	膀胱・羊水腔シャント	B
		胎児鏡下閉塞解除術	C
腫瘍	仙尾部奇形腫	直視下手術	C
		RFA / レーザー凝固術	C
脊椎	脊髄髄膜瘤	直視下修復術	C

A: 臨床試験で有用性が証明 B: 有効性が期待

C: 有用性が不明

CCAM; congenital cystic adenomatoid malformation, PSVT; paroxysmal supraventricular tachycardia, AS; aortic stenosis, PS; pulmonary stenosis, RFA; radiofrequency ablation

での胎児治療の適応と倫理を検討する上で非常に有用である。第5回本学会で行ったシンポジウム「胎児診断の倫理」は第45回日本小児外科学会の金子道夫会長に注目され、小児外科学会で初めて倫理問題が企画プログラムとして取り上げられた。また、日本周産期・新生児医学会(第44回および第45回)でも初めて「倫理問題」がシンポジウムあるいはワークショップとして取り上げられた(Table 4)。第45回日本小児外科学会でのテーマは、(1)胎児診断の光と陰、(2)胎児治療の適応と限界、(3)予後不良、確定診断・予後予測困難症例をどうするか、(4)染色体異常児(21-trisomyあるいは18-trisomy)をどうするか、(5)産科的課題：保険・法律・社会通念上胎児は患者か、(6)胎児緩和ケア：

実験的胎児治療か中絶かであった。倫理問題の多くは、従来、公の場での検討はタブー視されてきたが、胎児治療を進める上で避けては通れない重要な課題であり、今後ますます学会の場で討論されるようになるであろう。Table 6, 7に筆者らが経験した「胎児診断の光と陰」を示す。「光」とは従来救命困難であったあるいは救命されても重篤な後遺症が残ると予想された症例が胎児診断によって良好な治療成績が得られた症例である。一方、「陰」は胎児診断によって不必要な妊娠中絶を受けたり、治療成績に悪影響を与えた症例である。胎児珍談・治療が「光」になるのも「陰」になるのも倫理的考察が大きく関与しており、今後出生前診断が普及するに従って、「光」とも「陰」ともな

Table 6 出生前診断の光

症例	胎児診断		出生後診断・処置等		
	GA	診断名	GA	診断名	処置など
1(男)	29w	食道閉鎖	37w	喉頭閉鎖症 食道閉鎖	気管切開
2(女)	21w	上気道閉鎖	30w	喉頭閉鎖症 十二指腸閉鎖症	EXIT：気管切開
3(男)	23w	口腔内腫瘍	33w	上顎体(奇形腫)	EXIT：気管切開
4(女)	29w	肺葉外肺分画症	39w	肺葉外肺分画症	胸水羊水腔シャント
5(男)	26w	肺葉外肺分画症	38w	肺葉外肺分画症	胸水羊水腔シャント
6(男)	20w	巨大腹壁破裂	37w	巨大腹壁破裂	予定帝切・手術

Table 7 出生前診断の陰

症例	胎児診断		出生後診断・処置等	
	GA	診断名	診断名	受入など
7(女)	20w	総排泄腔遺残症 臍子宮留水症 致死的肺低形成	総排泄腔遺残症 +臍子宮留水症	治療拒否(「致死的」と説明) →受入・溺愛
8(男)	23w	横隔膜ヘルニア DD-twin Down症	横隔膜ヘルニア DD-twin Down症	治療拒否→「neglect?」と説得 →受入・溺愛 →死亡(「3年生きた」)
9(男)	18w	臍帯ヘルニア 左多囊腎	臍帯ヘルニア・左多 囊腎、染色体異常 奇形症候群	治療拒否「聞いてない」 →母：出奔! →父：受入
10(?)	21w	巨大臍帯ヘルニア (腹壁欠損)		人工中絶(「中絶なら22週まで」)
11(?)	14w	頸部囊胞性リンパ管 腫「奇形」		人工中絶



Fig.2 巨大腹壁破裂(在胎20週)の胎児超音波所見

る症例が益々増えるであろう。胎児治療に携わる者はすべからく倫理的課題に対応できる準備をしておく必要がある。

最後に、胎児治療の適応を決める上で決定的に重要なことは正確な胎児診断である。特に重症疾患、稀な疾患、長期予後不明な疾患においては、不正確な胎児診断は不必要な人工中絶をもたらすこともあり、逆に生涯に亘る重篤な後遺症をもたらすこともあり得る。Fig.2の症例は、在胎20週時、産科医より「超重症であり、救命は困難である。22週までなら合法的に人工中絶できる」と説明された。両親は妊娠の継続を希望した。患児は救命され、多期的手術により腹壁は閉鎖された。軽度の発育障害を認めるものの、3歳の現在、元気に歩き回っている(Fig.3)。胎児治療はあらゆる医療分野の中で最も正確な画像診断が要求される領域の一つである。



Fig.3 巨大腹壁破裂症例(3歳半)
(写真の掲載についてはご家族の承諾を得ています)

●文献

- 1) Okuyama H, Kubota A, Oue T, et al : Inhaled nitric oxide with early surgery improves the outcome of antenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia. J Pediatr Surg 2003 ; 37 : 1188-1190.
- 2) Inamura N, Kubota A, Tohru Nakajima, et al : A proposal of new therapeutic strategy for antenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia. J Pediatr Surg 2005 ; 40 : 1315-1319.
- 3) 左合治彦, 林 聡, 穴見 愛 : 出生前診断と胎児治療. 小児外科 2009 ; 41 : 457-460.
- 4) 窪田昭男, 川原央好, 奥山宏臣, 他 : 胎児診断における倫理的諸問題. 小児外科 2008 ; 40 : 1102-1111.