

出生前診断の限界と有用性

黒田達夫

国立成育医療センター 外科

Efficacy and limitations of prenatal diagnosis

Tatsuo Kuroda

Department of Surgery, National Center for Child Health and Development

Abstract Recent advance of prenatal diagnostic techniques has enabled more precise assessment of fetal diseases than before. Fetal images and their perinatal courses in the representative surgical diseases treated in our department were reviewed and presented in the current study. On the other hand, evaluation of fetal imaging is not yet reliable enough to predict the perinatal risks accurately in some of the diseases. In fetal lung abnormalities, 55% of the cystic lesions were diagnosed as CCAM in our series ; however, pathological study confirmed that only 60% of these lesions actually showed adenomatoid histology. Nevertheless, real CCAM lesions appeared to be associated with high risk more frequently than non-CCAM lesions. In abdominal abnormalities, intestinal atresias and imperforate anus were correctly diagnosed in only 60~70% of the suspected cases. Complicated genitourinary abnormalities were hardly assessed prenatally, especially in females. Knowledge is still lacking regarding the peculiar images and perinatal courses in many fetal diseases. Further investigation should be directed to build an imaging database in relation to the natural history of fetal diseases. More predictive prenatal diagnosis may evoke a drastic development of prenatal intervention in some of these diseases.

Keywords Prenatal diagnosis, Fetal imaging, Fetal intervention

はじめに

今日の出生前診断技術の進歩は、より詳細な胎児疾患の評価を可能にした。これに基づいて、胎児に対する周産期治療は、実験的な試行錯誤の段階から、エビデンスの集積による治療戦略の評価の段階に入っているように思われる。一方で、出生前診断の精度や限界に関する検討も重要な問題となる。出生前診断のmodalityは限られ、病変の情報が十分に把握しきれない場合もある。出生前評価により、生後の重症度や危険が十分に予測できないこともある。本稿では、出生前診断・評価の難しい症例を中心に自験例を紹介し、出生前診

断の限界と有用性について考えたい。

頸部腫瘍とEXIT (ex utero intrapartum therapy)

胎児の上気道およびその近傍の病変による気道閉塞性病態をCHAOS (Congenital High Airway Obstruction Syndrome)として総称する概念は1994年Hedrickら¹⁾によって提唱された。CHAOSは気管の内因性疾患や頸部・喉頭の腫瘍性疾患が中核をなす。このような病態に対して、分娩時に臍帯血流を温存したまま胎児の気道を確保し、その後臍帯を結紮・切断するEXITと呼ばれる治療手

技が1997年に報告されている²⁾。そもそもは先天性横隔膜ヘルニアに対する出生前治療として気管閉塞が行われた症例で、出生直前に気管閉塞の解除が必要のために開発された手技であった。今日では、横隔膜ヘルニアの出生前治療の機会は限定され、頸部腫瘍によるCHAOSに対する治療戦略としての報告が多い^{3,4)}。Fig.1に示す症例では頸部に不均一な内部構造の巨大な腫瘍性病変を認め、羊水過多も見られる。これより奇形腫による上気道閉塞が示唆され、気道の確保にはEXIT下の腫瘍切除が必要と考えられた。しかしながら異なる冠状断画像では、Fig.1bに見るように、気管は分岐部より上方で大きく右側に圧排され、腫瘍の右縁を通して開存していることが分かる。この症例では、実際にはEXIT下に経口腔的な気管内挿管が可能で、生後に腫瘍を切除してintact survivalとなっている。子宮を弛緩させたまま胎児処置を行なうEXITでは母体に出血のリスクを負わせることから、時間的な制限がある。そのため出生前画像による気管の詳細な評価は、EXITの適応や胎児処置の決定の上で非常に重要である。

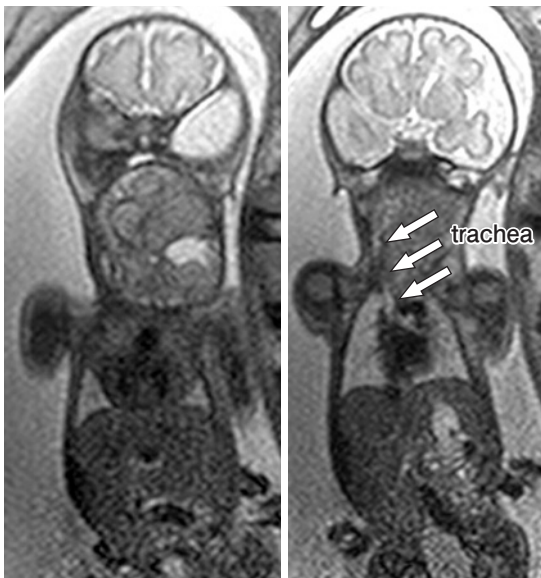


Fig.1 Fetal MRI images of giant cervical a | b
teratoma
The trachea is severely compressed by the giant inhomogeneous tumor on the right.

胸部の異常

1) 嚢胞性肺疾患の評価

出生前診断される肺病変の多くは、嚢胞性肺疾患の範疇に入る。嚢胞性肺疾患の詳細な概念や分類については諸説があり⁵⁾、今日、未確立の部分が多いが、出生前診断の観点から最も有名な疾患はCCAM (Congenital Cystic Adenomatoid Malformation) である。Stockerは⁶⁾本疾患の嚢胞壁の特徴的な腺腫様組織所見に基づいて1970年代に初めてCCAMの疾患概念を提唱したが、今日では、肺発生初期のpsuedo-glandular stageにみられる組織所見との類似性から、肺分化の遅延・停止に病因を求める考え方が広まりつつある。CCAMには可視的な嚢胞が多発するmacrocytic typeと海綿状のmicrocytic typeがある。いずれも病変が大きい場合、胎児循環不全、胎児水腫を併発して子宮内胎児死亡にいたるか、生直後に重篤な呼吸障害を呈して死亡する危険がある。小児の代表的な嚢胞性肺疾患としてはこのほかにも肺分画症が挙げられる。これは、肺葉内もしくは肺葉外に、正常の気管支系とは異なる気管支系を持った肺組織が形成されるもので、分画肺には肺動脈系ではなく大動脈系からの弾性血管が流入する。出生前診断される胎児肺の異常にはこれらの疾患のほか、気管支閉鎖症、肺葉性肺気腫など多彩なものが含まれる^{7~11)}。

しかしながら胎児肺に異常が見られた場合、圧倒的に高い頻度でCCAMの出生前診断が付されており、自験例の検討でも約55%の胎児肺異常はCCAMとされていた¹²⁾。手術などにより肺病変の組織診断が確定した症例についてみると、出生前診断と病理診断が一致した症例は60% (15例/25例)であった。このうち迷入動脈という形態的特徴をもつ肺分画症に関しては全例で診断が一致していたが、CCAMと診断された13例中、組織学的にもCCAMであったものは8例(61.5%)に過ぎなかった。興味ある所見として、胎児水腫や生直後の重症呼吸障害など重篤な経過をとった症例は、ほぼ全例がCCAMであった¹²⁾。胎児肺の組織学的背景を画像から評価することには限界がある。一方で、われわれは多くの嚢胞性肺病変の体積が妊娠後期に相対的に縮小するのに対して、high risk

症例では縮小がみられないことを報告した¹³⁾。胎児肺病変のリスク評価では、一時点の画像診断よりも経時的な病変の計測が、より有用な情報を提供する可能性が考えられる。

2) 出生前診断される肺葉外肺分画症

胎児肺病変の評価における問題点の一つは、従来知られた生後発見例の自然史と異なる周産期経過をとるものがあることである。肺葉外肺分画症は、生後診断例では無症状で偶然に発見されることが多いが、出生前診断例では多量の胸水貯留から胎児水腫に陥るものも見られる。今日ではこれに対して胎児胸水の吸引や胸腔羊膜腔シャントチューブの留置が行われる。Fig.2は、シャントチューブ留置後に胎児水腫が改善し、生後に分画肺を切除して救命し得た症例の胎児画像の変化を示す。われわれの初期の経験では5例中4例に出生前処置を要し、3例でシャントチューブを留置したが¹³⁾、最近、これらの処置にもかかわらず生直後に死亡した症例も経験した。

出生前診断の重要な胸部疾患として、先天性横

隔膜ヘルニアも挙げられるが、出生前の予後予測因子に関しても多くの報告があり、詳細は他稿へ譲る。

腹部の異常

1) 腹壁の異常

腹壁の異常は形態学的に比較的、出生前診断が容易で、発見される頻度も高い。主なものは臍帯ヘルニア、腹壁破裂、膀胱総排泄腔外反症などである。Fig.3は臍上部型の破裂性臍帯ヘルニアの症例であったが、こうした症例では肝臓の脱出や形態から腹壁閉鎖が技術的に難しいことがある。また胸部・横隔膜の合併奇形を伴う頻度も高いため、出生前評価の段階からどの型の腹壁異常かを詳細に診断して治療戦略をたてることが重要と思われる。

2) 胎便性腹膜炎の出生前自然史

胎便性腹膜炎は胎児期の消化管穿孔による化学性腹膜炎で、線維癒着型と嚢胞型がある。われわれは以前に、線維癒着型では腹水貯留が在胎30週前後から描出され、35週頃までに見られなくなる

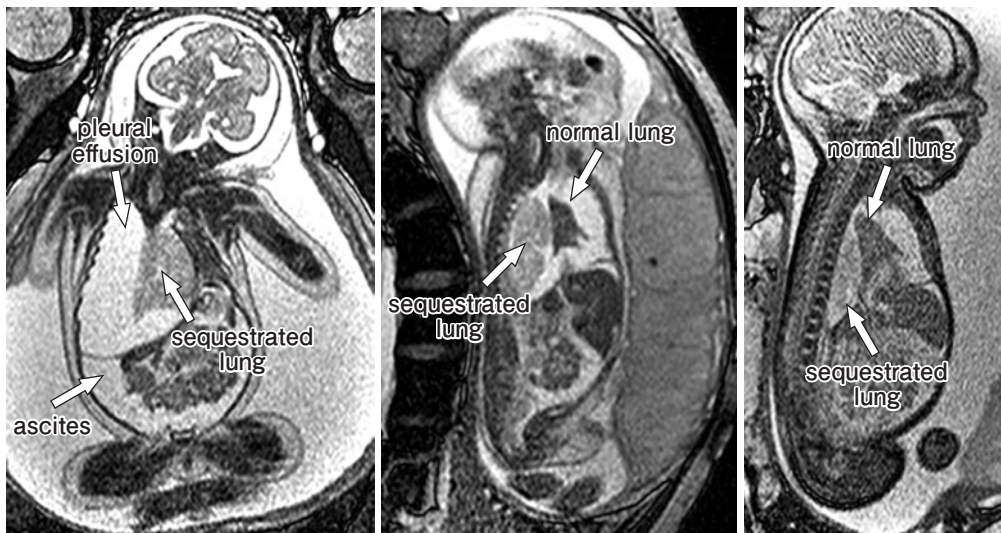


Fig.2 Fetal MRI images before and after placement of pleuro-amniotic shunt a | b | c for extra-lobar bronchopulmonary sequestration

Massive pleural effusion and ascites dramatically decreased in size after shunting at 27th gestational week.

a : 27th gestational week (before shunting)

b : 28th gestational week (after shunting)

c : 33rd gestational week

ことを報告した¹⁴⁾。腹水消失後に腸管の拡張が顕著になる症例が見られる一方、出生直前まで消化管拡張の見られなかった1例では、腹膜の石灰化など胎便性腹膜炎所見があるにも関わらず、生後に消化管の通過障害は見られなかった。これに対して、嚢胞型の症例では在胎30週前後より嚢胞が



Fig.3 Fetal MRI image of omphalocele (supra-umbilical type)

描出され、強い腹膜炎を伴って満期に到らずに出生する症例が多かった。このような胎便性腹膜炎の周産期自然史は、近年の出生前診断の普及により明らかにされてきた。さらに、重篤な腹膜炎から早期産や子宮内胎児死亡となる症例がある可能性も考えられる。こうした“hidden mortality”の可能性は、一部の胎便性腹膜炎に対する出生前治療の選択肢をも示唆するかもしれない。

3) 泌尿器系の異常と Potter 症候群

水腎症や低形成腎など上部・下部の泌尿器系の異常も出生前評価が重要な領域である。Fig.4aは食道閉鎖症、直腸肛門奇形などとともに右腎の水腎症と左腎の低形成を呈した症例で、Fig.4bに示すように、生後の腎盂カテーテルからの造影では拡張した尿管や複雑な下部泌尿器奇形が描出された。さらにFig.4aでは羊水がほとんど描出されていない。尿路の通過障害では羊水過少となり、最終的に胎児肺の分化が遅延する (Potter 症候群)。生後の呼吸不全で救命出来ない症例も多い。この症例では人工羊水の注入により妊娠を継続させて出産し、呼吸は安定したが、下部尿路・生殖系の再建、腎機能障害などいまだに多くの課題を抱えている。女児の複雑な泌尿生殖系の異常は、出生

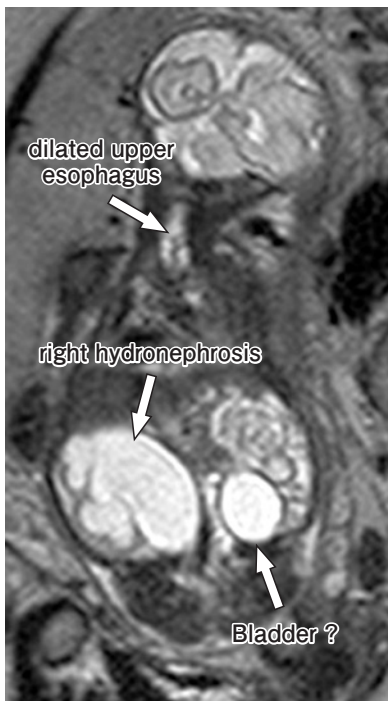


Fig.4 Potter syndrome

a : Fetal abdominal MRI images

MRI demonstrates severe right hydronephrosis and hypoplastic bladder, suggesting complicated genitourinary malformations. Amniotic fluid is hardly recognized in the image.

b : Postnatal urography through the pyelotomy tube

Postnatal pyelography demonstrates megareters and complicated urinary anomalies.

前評価も生後の修復も極めて困難な場合がある。こうした症例の将来像については出生前に可及的に十分な評価を行い、当事者へ情報提供を行う必要がある。

4) 腹部疾患の評価

食道閉鎖症、小腸閉鎖症や鎖肛など、機械的な消化管通過障害の出生前評価は、近位腸管の拡張から推定される¹⁵⁾。しかしながら消化管の拡張が病的なものか否かの評価は難しく、またこのような間接的所見が必ずしも明らかに描出されない場合もある。Fig.5に示す症例では、胃泡が見られ

ないことから先天性食道閉鎖症が疑われていたが、拡張した上部食道は描出されていない。生後にはGross C型の食道閉鎖症と診断され、かつ鎖肛を合併していた。近位消化管に閉鎖があるためか、鎖肛を示唆するような直腸の拡張は明らかでない。同様にFig.6は近位空腸と思われる拡張した腸管が数ループみられ、比較的高い位置の空腸閉鎖症と考えられたが、生後開腹時には合計17カ所の多発性小腸閉鎖がみられた。

Fig.7は自験例における出生前診断の精度を模式的に表したものであるが、上に述べたように消

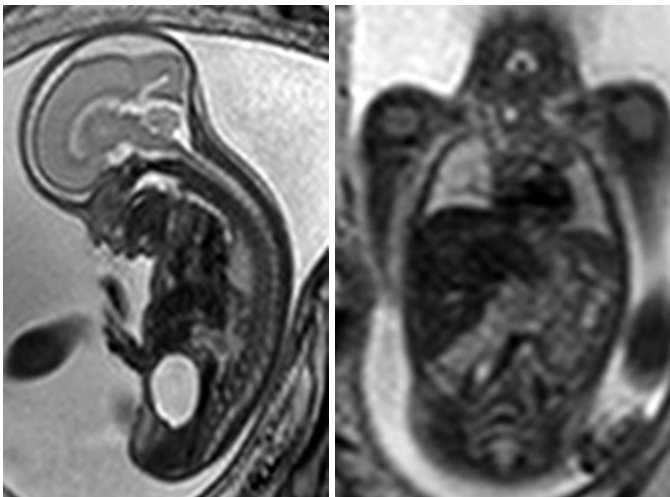


Fig.5
Fetal MRI images of tracheo-
esophageal fistula (type C) and
imperforate anus
Fetal MRI failed to demonstrate
stomach and dilated rectum in
this case.



Fig.6 Multiple intestinal atresias

a : Fetal MRI images

Fetal MRI demonstrates dilated upper jejunal loops and collapsed distal intestines.

b : Operative finding

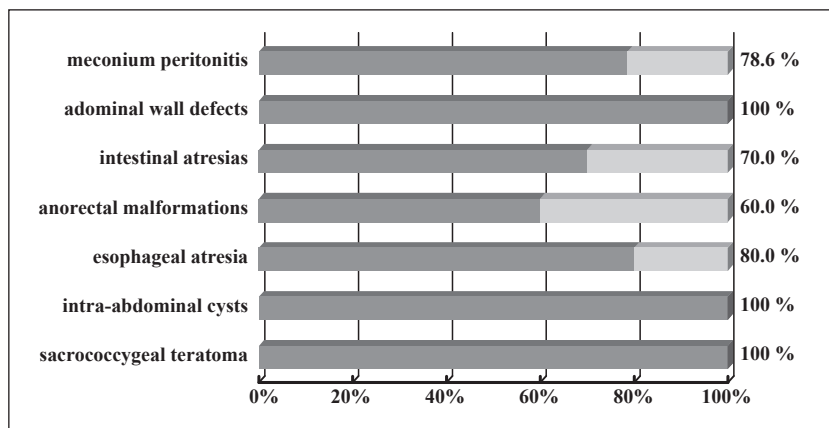


Fig.7 Accuracy of prenatal diagnosis in abdominal diseases

化管の機械的閉鎖の評価は難しく、特に直腸肛門奇形では正診率は下がる傾向がみられた。これに対して形態学的に特徴のある腹壁や体幹の異常では正診率が高い。また、腹腔内嚢胞の存在に関しては診断率が高いが、嚢胞の由来や鑑別には限界があるように思われる。腹部疾患の出生前評価にあたり、こうした診断の限界についても念頭におく必要がある。

特異な嚢胞性画像の診断

前節で述べたように、嚢胞性病変の原発臓器に関して、出生前における詳細な鑑別診断は難しい。その中で、特異な出生前画像を呈するものも見られる。Fig.8は中隔のような構造を伴うほぼ左右対称の腹部嚢胞性病変を示すが、これは直腸総排泄腔瘻における水子宮の像である。またFig.9は、胸腔の大部分を占拠するように見える嚢胞性病変で、辺縁の一部に小円形の異なるシグナルが見られる。生後の診断は、胸腺原発の成熟奇形腫であった。このような特徴的な所見を呈する特異な画像に関しては、今後、各疾患の出生前画像をデータベースとして蓄積していくことにより診断率の向上が期待出来るものと思われる。

おわりに

MRIを中心にした自験例の胎児画像を紹介し、出生前画像評価の有用性と限界について述べた。出生前診断技術の進歩と普及により、これまで見られなかった、胎児病変の出生前の姿や経過が明

らかになりつつある。しかしながら現時点では、多くの疾患の胎生期における自然史に関する知見は十分とは言えず、そのために周産期の予後を出生前に正確に予測することには限界がある。将来的に胎児画像情報を臨床情報と関連させて蓄積していくことにより、より正確で詳細な出生前評価

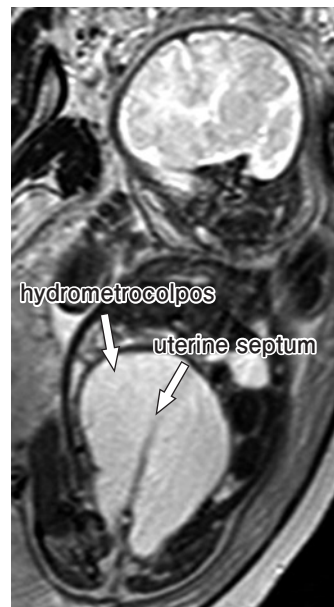


Fig.8 Fetal MRI image of hydrometrocolpos in cloacal malformation

Fetal MRI demonstrates a characteristic huge cystic lesion with a midline septum in the lower abdomen, suggesting hydrometrocolpos with septum of the bicornuate uterus.

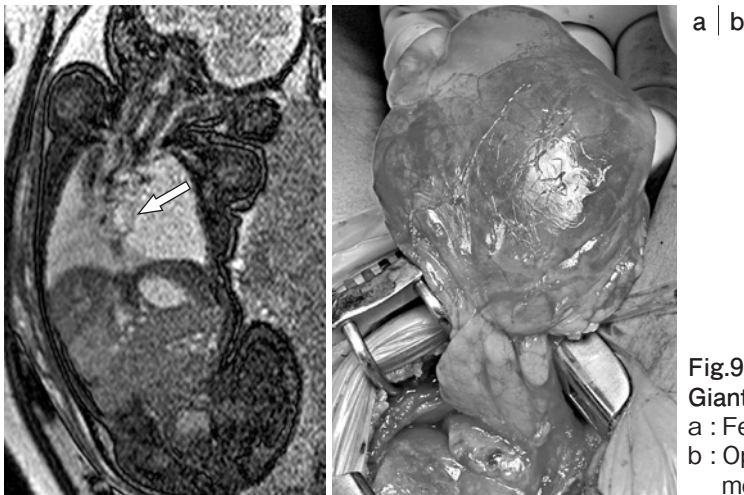


Fig.9
Giant thoracic cyst
a : Fetal MRI images
b : Operative finding ; mature
mediastinal teratoma

が可能になるものと思われる。さらに信頼度の高い出生前評価を基にして、新たな出生前治療の展開の可能性もあるものと思われる。

謝辞

本稿の胎児画像は当センターの左合治彦先生、林聡先生（胎児診療科）、野坂俊介先生（放射線診断科）ほか多くの方々のご協力でご掲載させていただきました。深く感謝申し上げます。

●文献

- 1) Hedrick MH, Ferro MM, Filly RA, et al : Congenital high airway obstruction syndrome (CHAOS) : A potential for perinatal intervention. J Pediatr Surg 1994 ; 29 : 271-274.
- 2) Mychlishka GB, Bealor JF, Graf JL, et al : Operating on placental support : The ex utero intrapartum treatment (EXIT) procedure. J Pediatr Surg 1997 ; 32 : 227-230.
- 3) Leva E, Pansisni L, Fava G, et al : The role of the surgeon in the case of a giant neck mass in the EXIT procedure. J Pediatr Surg 2005 ; 40 : 748-750.
- 4) Castillo F, Peiro JL, Carreras E, et al : The exit procedure : management of giant fetal cervical teratoma. J Perinat Med 2007 ; 35 : 553-555.
- 5) 今井幸弘, 森川征彦, 津川 力, 他 : 小児嚢胞性肺疾患—概念の変遷と病理診断上の問題点—. 小児外科 2004 ; 36 : 565-570.
- 6) Stocker JT, Madewell JE, Drake RM : Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. Hum Pathol 1977 ; 8 : 155-171.
- 7) Davenport M, Warne SA, Cacciaguerra S, et al : Current outcome of antenatally diagnosed cystic lung disease. J Pediatr Surg 2004 ; 39 : 549-556.
- 8) Olutoye OO, Coleman BG, Hubbard AM, et al : Prenatal diagnosis and management of congenital lobar emphysema. J Pediatr Surg 2000 ; 35 : 793-795.
- 9) Cass DL, Crombleholme TM, Howell LJ, et al : Cystic lung lesions with systematic arterial blood supply : a hybrid of congenital cystic adenomatoid malformation and bronchopulmonary sequestration. J Pediatr Surg 1997 ; 32 : 986-990.
- 10) Laberge JM, Flageole H, Pugash D, et al : Outcome of the prenatally diagnosed congenital cystic adenomatoid lung malformation : a Canadian experience. Fetal Diagn Ther 2001 ; 16 : 178-186.
- 11) Miniati DN, Chintagumpala M, Langston C, et al : Prenatal presentation and outcome of child with pleuropulmonary blastoma. J Pediatr Surg 2006 ; 41 : 66-71.
- 12) 黒田達夫, 本名敏郎, 森川信行, 他 : 出生前診断された肺病変とその倫理的問題点. 小児外科 2009 ; 41 : 516-519.
- 13) Kuroda T, Morikawa N, Kitano Y, et al : Clinicopathological assessment of prenatally diagnosed lung diseases. J Pediatr Surg 2006 ; 41 : 2028-2031.
- 14) Kuroda T, Kitano Y, Honna T, et al : Prenatal Diagnosis and management of abdominal diseases in pediatric surgery. J Pediatr Surg 2004 ; 39, 1819-1822.
- 15) 岡本礼子, 宮崎 治, 左合治彦, 他 : 出生前診断された腸管の異常. 小児外科 2009 ; 41 : 491-493.