

出生前診断とご両親への情報提供

(室月 淳)

1. 疾患の定義・概念・頻度・病態

骨系統疾患は骨や軟骨の発生や発達の過程に問題を生じ、全身の骨格の形態や構造に系統的な異常を来たす疾患の総称である。産科領域に超音波診断が導入される以前は妊娠中にこれらの疾患が見つかることはなく、出生後に初めて四肢短縮を認め、レントゲン写真によって診断されることがほとんどであった。超音波診断が行われるようになると、放射線診断学の分野で蓄積された知見がいろいろな形で胎児診断に応用されるようになってきた。

骨系統疾患はさまざまな奇形をふくむ多くの疾患の集まりであるから正確な頻度を推定するのは難しいが、1 万分娩あたり最低 1.1(1) から最高 9.5(2) までの数字が報告がされている。個々の疾患別にまとめたものでは 1982 年に Camera らの報告 (3) があり、thanatophoric dysplasia (致死性骨異形成症) が 1 万分娩に 0.69 と最も多く、以下、achondroplasia (軟骨無形成症)、achondrogenesis (軟骨無発生症)、osteogenesis imperfecta type II (骨形成不全症 II 型) と続いている。

骨系統疾患の名称に関しては、同じ疾患が複数の別の病名で呼ばれたり、異なる疾患が類似の病名で呼ばれたりするなど混乱していた。そこで 1977 年に国際分類が提唱されて以来何度か改訂され、現在では国際基準として広く受け入れられている。もっとも最近では 2006 年改定版が公開された (4)。この新しい分類には骨系統疾患の原因遺伝子と病態の解明が反映されている。

周産期医療に携わる者にとって関心をもたざるを得ないのは、Spranger ら (5) によって 11 グループに分類された「致死性」骨軟骨異形成症の概念である (表 1)。この分類は鑑別診断を助けるためにつくられたもので、病態的にまとまったグループを表しているものでは決してない。またこの中に含まれる疾患は、ほぼ全例が子宮内胎児死亡ないしは死産となる achondrogenesis type I から、新生児ケアの進歩により長期生存例がめずらしくなくなった osteogenesis type II や campomelic dysplasia (彎曲肢異形成症) までを含んでおり、すべてを予後不良あるいは「致死性」という言葉で一括りにしてしまうには問題が多すぎるように思われる。妊娠中のケアや出生時の児への対応から、次回妊娠における再発の問題まで、両親にきちんとカウンセリングを行うためにも、ひとつひとつの疾患をきちんと個別化して診断、評価することが重要である。それは出生後だけでなく出生前の超音波診断についても同じことがいえるだろう。

2. 出生前診断・管理

骨系統疾患の出生前診断が必要とされるのは、以前に罹患児の出産の既往があり今回の妊娠で出生前診断を望む場合と、妊娠中の超音波診で胎児の大腿骨の短縮や変形が見つかった場合のふたつが考えられる。出生前診断を行うとき、疑われる疾患の表現型がすでにわかっていると評価しやすい。超音波断層法では骨化の程度や皮膚の所見などの評価が難しいため、正確な診断には限界がある。これらの疾患の胎児期における自然な経過がまだよくわかっていないこともある。しかしこれらの限界にもかかわらず、骨系統疾患の出生前診断には大きな意義がある。周産期予後のよくない一群の疾患があり、また出生後の発達遅滞と関係する疾患もある。胎児骨系統疾患

の診断は出生前カウンセリングに重要といえる。

近年の遺伝子診断の進歩にも関わらず、すべての種類の骨系統疾患に対して包括的に調べるようなことはまだできない。実際、骨系統疾患の中で原因遺伝子が明らかになっているのは現段階では3分の1程度である。すなわち胎児骨系統疾患の画像診断の役割は、確定診断のための遺伝子検索ができるように鑑別診断を行うこと、予後をある程度推測すること、中絶が可能な時期に診断ができるよう骨系統疾患の児を見つけることである。

超音波診断は胎児の異常を疑ったときに最初に行う検査である。骨系統疾患の診断における超音波検査の役割についてはいくつかの報告がある(6-8)。Kurtzら(6)の報告では、前児が骨系統疾患など遺伝的に罹患のリスクの高い妊婦15例16回の妊娠に関して、第2三半期(妊娠14~27週)に行った超音波診により11例が正常、5例が異常と判断した。出生後の確定診断ではそれがすべて正しいことが証明されたという。疑われる疾患の表現型がすでにわかっている場合超音波診による評価はきわめて正確といえる。一方散発的に生じた例に対する出生前超音波診による正診率は、31%(35例中11例)から最高で65%(31例中20例)(8)までの報告がなされている。

診断の実際に関してここでは骨系統疾患の系統的評価について解説する。

最初に長管骨の計測である。四肢すべて、すなわち上肢では上腕骨、尺骨、橈骨、下肢では大腿骨、脛骨、腓骨の6か所を計測し、近位肢節短縮型 rhizomelic、中位肢節短縮型 mesomelic、遠位肢節短縮型 acromelic、全肢節短縮型 micromelic に分類する。可能ならば左右差がないかを両側を計測する。Rhizomelic な長管骨短縮を示す典型例としては rhizomelic chondrodysplasia punctata(近位肢節短縮型点状軟骨異形成症)がある。また比較的頻度の高い achondroplasia も軽度な rhizomelic な骨短縮を認めることが多い。逆に mesomelia を呈する疾患としては、mesomelic dysplasia(中間肢異形成症)や異骨症である acrofacial dysostosis(四肢顔面骨形成不全症)に分類される疾患の一部が含まれる。

そのほか長管骨の形態や質の所見として骨化不全、骨折、彎曲、骨幹端の変化などの有無をチェックする。骨化不全は hypophosphatasia(低フォスファターゼ症)、骨折は osteogenesis imperfecta type II、彎曲は campomelic dysplasia が代表的な疾患である。

頭部は形と骨化の程度をみていく。クローバー葉頭蓋 cloverleaf skull は thanatophoric dysplasia や campomelic dysplasia などで認められる。頭蓋骨の骨化不全があると母体腹壁からの超音波プローブの圧迫によって胎児頭蓋は容易に変形し、osteogenesis imperfecta type II や hypophosphatasia などを考える。軟骨内骨化が選択的に侵され膜性骨化に異常がない一連の疾患では、頭蓋冠、下顎骨の発達正常である一方、頭蓋底、顔面骨は低形成となるため、大きな頭蓋、前頭部突出 frontal bossing、鼻根部陥凹、下顎突出などの特徴的な所見を示す。Achondroplasia、thanatophoric dysplasia などの一連の疾患である。

胸郭低形成は多くの骨系統疾患で認められ、児の予後と密接に関係する重要な所見である。一般に四腔断面が描出される胸郭周囲長(thoracic circumference: TC)によって胸郭の形成が判断される。胸郭の形態としては極端に小さい場合(thanatophoric dysplasia)、長くて狭い場合(asphyxiating thoracic dysplasia)、肋骨が極端に短い場合(short rib polydactyly syndrome)、肋骨に多数の骨折と変形を認める場合(osteogenesis imperfecta type II)などがある。

周産期管理は児の生命予後の見込みによって変わる場合がある。超音波計測で TC/AC (abdominal circumference) 比が 0.89 以下では生命予後不良 (9) とされる。また FL (femur length)/AC 比が 0.16 以下は致死性の骨系統疾患を示唆すると報告されている (10)。こういった指標を用いると 90% 以上の正確さで致死性か非致死性かが鑑別できるとされるが、致死性のものを非致死性と診断して想定外の新生児死亡を招いたり、非致死性のものを致死性として事前に説明し、生まれてからの両親の児の受け入れができなかったりすることはぜひとも避けなければならない。すなわち指標による予後推定はあくまでも参考にとどめ、基本的には個々の症例に対して診断の個別化をきちんと行うことが基本となる。

3. 家族への説明

症例：妊娠 26 週，推定体重 800g，羊水過多と四肢短縮で紹介。長管骨は -6.5SD，%FL=30%，FL/AC=0.08，大腿骨は受話器様に彎曲，胸郭は狭小で，TC/AC=0.65，肋骨は非常に短い，水頭症や頭蓋変形は見られないが，側頭葉の脳溝は深い。

産科から

1) 診断

先天性骨系統疾患，すなわち生まれつきの全身の骨の病気は 100 種類以上存在する。その中には知的にも運動的にもまったく正常で低身長だけが問題となる疾患から，骨がほとんどできず生まれる前，あるいは生まれた直後にほとんどがなくなる最重症の疾患までさまざまである。この子の病気は thanatophoric dysplasia，日本語で致死性骨異形成症と呼ばれる疾患がもっとも疑われ，どちらかという重い方の病気のひとつと考えられる。

超音波所見で著明な四肢の短縮が認められる。これは全身の骨の発達がきわめて悪いためである。大腿骨は著しく短縮かつ彎曲しており，一見電話の受話器様にもみえるが，これは thanatophoric dysplasia に典型的に認められる特徴である。肋骨も短いため胸が小さく，それに伴って肺の発達も悪いと推定される。こういった骨系統疾患の予後を決める最も重要な因子は，胸郭すなわち肺の形成の程度といわれている。羊水過多も一般的に認められる所見で，骨の発達不良のため嚥下運動が弱いことによって起こると考えられている。

過去の臨床経験をまとめた研究によると，大腿骨長 (FL)/ 腹囲 (AC) や胸郭周囲長 (TC)/ 腹囲 (AC) を計算し，それぞれが 0.16 以下，0.89 以下のときは児の生命予後は良くないことが多い。この子の場合 FL/AC=0.08，TC/AC=0.65 といずれも基準を下回っており，その点からも予後は厳しいかも知れない。

2) 分娩まで

子宮内にいる限り肺低形成は問題にならないので満期まで妊娠は順調に進むが，今後，体幹は大きくなっても，大腿骨など四肢の骨の発育はこれからもかなり遅れる。しかし仮に生まれた後の生命が厳しくても，今はひとつの命をもった赤ちゃんなのであるから，生まれるまではふつうに扱ってあげたいし，生まれたあとはできる限りの治療してあげたい。すなわち出産までは通常ど

おりの管理となる。

分娩の時期に関しては、赤ちゃん自らがその時を決め、自然に生まれてくるまで待つのが基本である。しかしこの疾患は手足とは対照的に頭だけは標準より大きいという特徴があり、分娩予定日近くに至ると児頭骨盤不適合を起こして経膈分娩が困難となることがある。帝王切開となることをなかば覚悟して自然の陣痛発来を待つか、満期よりも早い時期を見計らって陣痛誘発を行い経膈で分娩するかは、生まれた児に対してどのような対応をとるかによって変わってくるだろう。

確かにこうした疾患に対して積極的に治療を行うことには異論もある。現実の対応として蘇生や挿管、人工呼吸といった集中治療を否定的して、保温や酸素投与などの通常のケアのみに留め、場合によってはそのまま看取りという対応もあり得るかも知れない。ご夫婦で相談して仮にそのような選択をした場合でも、関わっていくスタッフは真摯に対応し、納得できるお産であるようにしたい。赤ちゃんの重い病気や障害という理由で、看取りという選択をせざるを得なかった本人、夫にとって、後から思い出してもつらい思い出だけにならないよう、赤ちゃんの存在を知っていてくれるのは自分たちだけではないと思いだしてもらえよう、真心をもってそばに寄り添っていくつもりである。

小児科から

1) 出生直後の問題

Thanatophoric dysplasia は確かに「致死性骨異形成症」と訳されるが、NICUでの呼吸管理を含めた全身管理の進歩によって救命できることが多くなり、以前に捉えられていたイメージとはだいぶ変わってきている。実際に同じ thanatophoric dysplasia といっても、その子によって症状に大きな幅があるのが普通で、後から説明するように長期に生存する例もめずらしくなくなっている。ここで説明するのはもっとも一般的な話である。

疾患特有の問題により肺と胸郭の形成が悪く、出生直後に自力で呼吸をつづけることが難しい。積極的な蘇生処置、すなわち気道確保や補助呼吸を行わなければ、そのまま赤ちゃんは呼吸不全で亡くなることもあるだろう。積極的な医療介入を行った場合でも、人工呼吸によって肺からうまく酸素を取り込めるかどうかは、その子の重症度によるので何ともいえない。

2) その後の管理について

集中治療を施しても長くは生きられない場合もある。従来は緩和的治療がふつうだったが、最近では赤ちゃんの状態に応じた治療を望む希望が高まり、積極的医療を行うことが多くなっている。両親の希望される場合は人工呼吸管理を含めた全身管理や外科的治療を行うことになる。酸素投与、節度ある補助呼吸によって長期に生存した例が多く報告されている(11)。呼吸の問題のほかに、循環や中枢神経系、栄養や感染対策のことなど成長の過程でさまざまな問題が生じる。哺乳困難なことが多く、体重増加は一般によくはない。運動発達や精神発達も遅れることがほとんどである。特別なケースとして9歳という最長生存例が知られている(12)。われわれの最終的な目標も、子どもと家族が自宅で有意義な時間を過ごせるようにすることである。

4. おわりに

Thanatophoric dysplasia は遺伝子の点突然変異によって発症することがわかっており，理論的には常染色体優性遺伝の形式をとるが，妊娠することがないためその代で終息する．すなわちこの疾患が連続して続くことはありえず，実際に兄弟でこの疾患に罹患したという報告はいままでにない．遺伝子診断も可能であるが，次回妊娠においてその必要性は少ないだろう．

文献

1. Connor JM, Connor RA, Sweet EM, et al: Lethal neonatal chondrodysplasia in the West of Scotland 1970-1983 with a description of a thanatophoric, dysplasialike, autosomal recessive disorder, Glasgow variant. *Am J Med Genet* 1985;22:243-253
2. Al Gazali LI, Bakir M, Hamid Z, et al: Birth prevalence and pattern of osteochondrodysplasias in an inbred high risk population. *Birth Defects Part A Clin Mol Teratol* 2003;67:125-132
3. Camera G, Mastroiacovo P: Birth prevalence of skeletal dysplasias in the Italian multicentric monitoring system for birth defects. *Skeletal Dysplasias*. Alan R. Liss, New York, p441, 1982
4. Superti-Furga A, Unger S: Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2006 revision. *Am J Med Genet A* 2007;143:1-18
5. Spranger J, Maroteaux P: The lethal osteochondrodysplasias. *Adv Hum Genet* 1990;19:1-103
6. Kurtz AB, Wapner RJ: Ultrasonographic diagnosis of second-trimester skeletal dysplasias: a prospective analysis in a high-risk population. *J Ultrasound Med* 1983;2:99-106
7. Gaffney G, Manning N, Boyd PA, et al: Prenatal sonographic diagnosis of skeletal dysplasias - a report of the diagnostic and prognostic accuracy in 35 cases. *Prenat Diagn* 1998;18:357-362
8. Parilla BV, Leeth EA, Kambich MP, et al: Antenatal detection of skeletal dysplasias. *J Ultrasound Med* 2003;22:255-258
9. Johnson A, Callan NA, Bhutani VK, et al: Ultrasonic ratio of fetal thoracic to abdominal circumference: an association with fetal pulmonary hypoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:764-769
10. Rahemtullah A, McGillivray B, Wilson RD: Suspected skeletal dysplasia: femur length to abdominal circumference ratio can be used in ultrasonographic prediction of fetal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:864-869
11. Tonoki H: A boy with thanatophoric dysplasia surviving 212 days. *Clin Genet* 1987;32:415-416
12. Baker KM, Olson DS, Harding CO, et al: Long-term survival in typical thanatophoric dysplasia type 1. *Am J Med Genet* 1997;70:427-436

[フロントページに戻る](#)

カウンタ 697 (2011年7月30日より)