厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)
分担研究報告書

胎児診断例の検討

研究分担者　　月森 清巳　福岡市立こども病院　産科科長
左合 治彦　国立成育医療研究センター　周産期センター長

研究要旨
【研究目的】先天性胆道閉鎖を含む新生児胆汁うっ滞症候群、乳幼児巨大肝血管腫、腹部リンパ管腫における胎児診断・治療の実態を把握するために、これら疾患の胎児診断・治療に関する先行研究の文献レビューを行った。
【研究方法】医学文献データベース MEDLINE を用いて文献を検索し、胎児診断に用いた検査法と検査所見、胎児治療の有無と治療内容・治療効果、児の予後についてこれまでの研究成果を整理した。
【研究結果】胆道閉鎖症、先天性胆道拡張症、肝血管腫、腹部リンパ管腫においては胎児超音波検査により胎児診断できた例が数多く報告されていた。胎児治療については、肝血管腫のために心不全に進行した胎児に対して副腎皮質ステロイドを投与し、奏功した報告例があった。児の予後については、肝血管腫と後腹膜リンパ管腫では人工妊娠中絶を含めた胎児死亡の報告例があり、周産期死亡は各々26%（7/27 例）、57%（4/7 例）であった。胎児超音波検査所見と児の生命予後との関連について検討すると、肝血管腫では腫瘍の大きさ（5cm 以上）と AV shunt の存在、後腹膜リンパ管腫では臀部・下肢への腫瘍の浸潤が生命予後不良の因子であった。
【結論】胆道閉鎖症、先天性胆道拡張症、肝血管腫、腹部リンパ管腫における胎児診断、胎児治療に関するこれまでの研究成果を整理した。これらの疾患の胎児診断例は数多く報告されており、また胎児肝血管腫と後腹膜リンパ管腫では周産期死亡の頻度が高いことから、胎児治療を含めた周産期の治療指針の基盤となる情報を集積し、胎児期から成人までシームレスな診療が提供できるような診断・治療のガイドラインの作成が急務であると考えられた。

研究協力者
住江 正大（国立成育医療研究センター　医員）

A．研究目的

先天性胆道閉鎖を含む新生児胆汁うっ滞症候群、乳幼児巨大肝血管腫、腹部リンパ管腫における胎児診断・治療の実態を把握するために、これら疾患の胎児診断・治療に関する先行研究の文献レビューを行った。

B．研究方法

胆道閉鎖症、先天性胆道拡張症、肝血管腫、腹部リンパ管腫における胎児診断と胎児治療例について医学文献データベース MEDLINE を用いて検索した。検索した文献とそれらのなかで引用されている文献を参照して、胎児診断に用いた検査法・検査所見と診断時期、胎児治療の有無と治療内容・治療効果、児の予後についてこれまでの研究成果を整理した。

（倫理面への配慮）

本年度の研究は文献レビューのため、倫理的な問題はない。

C．研究結果

１．胆道閉鎖症、先天性胆道拡張症

胆道閉鎖症および先天性胆道拡張症における胎児診断については欧文でそれぞれ 23 例（type I と IIId）と 14 例（type I）の報告例があった。最も早いものは妊娠 13 週に診断されていた。胎児超音波検査では胆道閉鎖症と先天性胆道拡張症はともに肝門部の嚢胞状腫瘤（嚢腫）が特徴的所見であるが、胎児期に両者の鑑別は困難であると報告されている。

これまで報告されている胎児診断例を参照して、胎児胆道閉鎖症と先天性胆道拡張症における嚢腫の最大径と経時的な変化について検討すると、胆道拡張症では胆道閉鎖症と比較して嚢腫のサイズが大きく（2～3cm 以上）、妊娠週数が進行するに伴い増大する特徴があった（表1）。

２．肝血管腫

肝血管腫の胎児診断については欧文で 27 例の報告例があった。胎児肝血管腫の診断には胎児超音波ドプラ法による血管抵抗の低い血流の検出が有用であるという報告があり、最も早いものは妊娠 16 週に診断されていた。

児の予後に関わる重篤な合併症として胎児心不全による胎児水腫が 33%（9/27 例）、Kasabach-Merritt 症候群（消費性凝固障害）が 22%（6/27 例）に認められた。周産期死亡は 26%（7/27 例）であった。

胎児肝血管腫における胎児超音波所見（腫瘍内エコー輝度、腫瘍サイズ、腫瘍内血流）と児の予後（胎児水腫、Kasabach-Merritt 症候群、周産期死亡）との関連について検討すると、腫瘍サイズが 5cm 径以上あるいは AV shunt を認めるものは予後が不良であった（表 2）。

肝血管腫に対する胎児治療としては、肝血管腫のために心不全に進行した胎児への副腎皮質ステロイド投与が 3 例（経母体投与 2 例、臍帯静脈内・羊水腔内投与 1 例）報告されていた。このうち 2 例（経母体投与 1 例、臍帯静脈内・羊水腔内投与 1 例）は血管腫の縮小と心不全の改善を認めた。また、肝血管腫による Kasabach-Merritt 症候群を合併した胎児に臍帯静脈内へ血小板を輸血し、血小板減少の改善を認めた症例が報告されていた。

３．腹部リンパ管腫

腹部リンパ管腫の胎児診断は欧文で 13 例の報告例があった。胎児腹部リンパ管腫の超音波所見は腹部の多発性嚢胞状腫瘤を特徴とするが、腫瘍の存在部位の診断には胎児 MRI 検査が有用であるという報告があった。

胎児後腹膜リンパ管腫では 86%（6/7 例）に臀部・下肢に腫瘍の浸潤をきたし、57%（4/7 例）は予後不良と判断され人工妊娠中絶が行われていた。

D．考察

胆道閉鎖症、先天性胆道拡張症、肝血管腫、腹部リンパ管腫における胎児診断、胎児治療に関するこれまでの研究成果を整理した。

これら疾患の胎児診断については胎児超音波検査により診断できた例が数多く報告されている。胎児超音波検査における特徴的な所見としては、胆道閉鎖症と先天性胆道拡張症はともに肝門部の嚢胞状腫瘤（嚢腫）、胎児肝血管腫では血管抵抗の低い血流を有する肝腫瘍、腹部リンパ管腫では腹部の多発性嚢胞状腫瘤であった。胎児期に胆道閉鎖症と先天性胆道拡張症とを鑑別することは困難であるが、胆道拡張症では胆道閉鎖症と比較して嚢腫のサイズが大きく（2～3cm 以上）、経時的に増大する特徴があった。このことから胎児超音波検査における肝門部の嚢腫の大きさと経時的な変化を観察することによって胆道閉鎖症と先天性胆道拡張症とを胎児期に鑑別診断できる可能性が示唆された。

胎児治療については、肝血管腫のために心不全に進行した胎児に対して副腎皮質ステロイドを投与し、奏功した報告例があった。

一方、児の予後については、肝血管腫と後腹膜リンパ管腫では人工妊娠中絶を含めた胎児死亡の報告例があり、周産期死亡は各々26%（7/27

例)、57%（4/7 例）であった。胎児超音波検査所見と児の生命予後との関連について検討すると、肝血管腫では腫瘍の大きさ（5cm 以上）と AV shunt の存在、後腹膜リンパ管腫では臀部・下肢への腫瘍の浸潤が生命予後不良の因子であった。

このように胎児肝血管腫と後腹膜リンパ管腫では周産期死亡の頻度が高いことから、胎児治療を含めた周産期の治療指針の基盤となる情報を集積することが急務であると考えられた。

現在、胆道閉鎖症と先天性胆道拡張症、肝血管腫、腹部リンパ管腫における胎児診断・治療に関する症例調査票の作成に取り組んでいる。症例調査票では、出生前診断できた週数、胎児画像所見を中心とした出生前診断の方法と検査所見、胎児治療の有無とその内容、妊娠経過、出生後の検査所見、生命予後、短期・長期合併症などを調査項目として選定した（表 3)。調査票ができ次第、全国調査を実施する予定である。

E．結論

胆道閉鎖症、先天性胆道拡張症、肝血管腫、腹部リンパ管腫における胎児診断、胎児治療に関するこれまでの研究成果を整理した。これらの疾患の胎児診断例は数多く報告されており、また胎児肝血管腫と後腹膜リンパ管腫では周産期死亡の頻度が高いことから、胎児治療を含めた周産期の治療指針の基盤となる情報を集積し、胎児期から成人までシームレスな診療が提供できるような、診断・治療のガイドラインの作成が急務であると考えられた。

F．研究発表

1．論文発表

1) Miyazaki O, Nishimura G, Sago H, Horiuchi T, Hayashi S, Kosaki R. Prenatal diagnosis of fetal skeletal dysplasia with 3D CT. Pediatr Radiol 42(7):842-852, 2012
2) Ishii K, Murakoshi T, Sago H. Adverse outcome in monochorionic twins with selective intrauterine fetal growth restriction in the presence of abnormal umbilical artery Doppler and severe oligohydramnios. J Obstet Gynaecol Res 38(10):1271, 2012
3) Takahashi Y, Kawabata I, Sumie M, Nakata M, Ishii K, Murakoshi T, Katsuragi S, Ikeda T, Saito M, Kawamoto H, Hayashi S, Sago H. Thoracoamniotic shunting for fetal pleural effusions using a double-basket shunt. Prenat Diagn 8:1-6, 2012
4) Egawa M, Hayashi S, Yang L, Sakamoto N, Sago H. Chorioamniotic membrane separation after fetoscopic laser surgery for twin-twin transfusion syndrome. Prenat Diagn 33(1):89-94, 2013
5) Morokuma S, Fukushima K, Otera Y, Yumoto Y, Tsukimori K, Ochiai M, Hara T, Wake N. Ultrasound evaluation of fetal brain dysfunction based on behavioral patterns. Brain Dev 35(1):61-67, 2013
6) Tsukimori K, Hamasaki Y, Morihana E, Fusazaki N, Fujita Y, Takahata Y, Oda S, Kado H: Aortic Regurgitation Associated With Critical Aortic Stenosis in a Fetus. Pediatr Cardiol. 2013 in press
7) Sato M, Tsukimori K, Fujita Y, Morihana E, Fusazaki N, Takahata Y, Kado H. Prenatal Diagnosis of Coarctation of the Aorta Using Four- dimensional Fetal Echocardiography with Power Doppler and Spatiotemporal Image Correlation. J Ultrasound Med. 2013 in press
8) Tsukimori K, Fujita Y, Morihana E, Fusazaki N. Prenatal images of left hemitruncus in tetralogy of Fallot with an absent pulmonary valve.

Pediatr Cardiol. 2013 in press

２．学会発表

1) 鈴木 朋，高橋 健，今野 秀洋，上出 泰山，青木 宏明，上田 英梨子，江川 真希子，佐々木 愛子，杉林 里佳，住江 正大，左合 治彦．胎児鏡下胎盤吻合血管凝固術後の術後早期分娩における術前予測因子の検討．第 48 回日本周産期・新生児医学会学術集会．平成 24 年年 7 月，埼玉

2) 杉林 里佳，田沼 有希子，岡田 朋美，鈴木 朋，今野 秀洋，小川 浩平，上田 英梨子，江川 真希子，住江 正大，北川 道弘，名取 道也，左合 治彦．双胎間輸血症候群に対し胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術を受けた児の心構造異常に関する検討．第 48 回日本周産期・新生児医学会学術集会．平成 24 年年 7 月，埼玉

3) 三好 潤一，前野 泰樹，左合 治彦，稲村 昇，川滝 元良，堀米 仁志，与田 仁志，竹田津 未生，生水 真紀夫，上田 恵子，桂木 真司，池田 智明．胎児徐脈性不整脈に対する胎児治療効果についての検討(胎児徐脈の胎児治療に関する現状調査 2002-2008 より)．第 48 回日本周産期・新生児医学会学術集会．平成 24 年 7 月，埼玉

4) 今野 秀洋，杉林 里佳，上田 英梨子，青木 宏明，江川 真希子，佐々木 愛子，住江 正大，渡辺 典芳，名取 道也，左合 治彦．双胎間輸血症候群、胎児鏡下レーザー手術術後に臍帯相互巻絡発症例の検討．第 48 回日本周産期・新生児医学会学術集会．平成 24 年 7 月，埼玉

5) 井上 毅信，伊藤 裕司，兼重 昌夫，花井 彩江，和田 友香，高橋 重裕，藤永 英志，塚本 桂子，中村 知夫，左合 治彦．TTTS に対して FLP を施行するも早産となった症例の臨床像の検討．第 57 回日本未熟児新生児学会学術集会．平成 24 年 11 月，熊本

G．知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得　　なし
2. 実用新案登録　なし
3. その他　　なし

表 1　胎児胆道閉鎖症と胆道拡張症における嚢腫の最大径と経時的な変化

	嚢腫の最大径(mm)				嚢腫の経時的な変化			
	<20	20-30	>30	計	増大	不変	縮小	計
胆道閉鎖症	15 (63)	5 (21)	4 (16)	24 (100)	2 (10)	17 (80)	2 (10)	21 (100)
type I	4 (36)	3 (28)	4 (36)	11 (46)	2 (29)	5 (71)	0 (0)	7 (33)
type IIId	11 (85)	2 (15)	0 (0)	13 (54)	0 (0)	12 (86)	2 (14)	14 (67)
胆道拡張症	2 (15)	3 (23)	8 (62)	13(100)	7 (70)	3 (30)	0(10)	10 (100)

データは症例数（%）で示す。

表 2　胎児肝血管腫における超音波所見と児の予後との関連

合併症	計	腫瘍内エコー輝度			腫瘍サイズ (cm)			腫瘍内血流		
		hypoechoic	hyperechoic	mixed	<1	1-5	>5	増加	AV シャント	血流なし
	27 (100)	7 (28)	7 (28)	11 (44)	4 (18)	11 (50)	7 (32)	9 (41)	8 (36)	5 (23)
胎児水腫	9 (33)	3 (43)	2 (29)	3 (27)	1 (25)	3 (27)	2 (29)	2 (22)	5 (63)	0 (0)
Kasabach-Merritt 症候群	6 (22)	3 (43)	1 (14)	2 (18)	1 (25)	1 (9)	3 (43)	1 (11)	4 (50)	1 (20)
周産期死亡	7 (26)	0 (0)	2 (29)	5 (45)	1 (25)	3 (27)	2 (29)	2 (22)	3 (38)	1 (20)

データは症例数(%)で示す。

表 3　胎児診断例の全国調査項目

大項目	中項目	小項目
出生前の情報	出生前診断	最初に診断された週数、分娩予定日
	母体情報	年齢（診断時）、単胎または多胎、妊娠分娩歴、不妊治療の有無
	初回診断時 超音波検査	超音波検査実施日、腫瘍の性状、腫瘍最大径(cm)、腫瘍内血流 腫瘍の進展、胎児水腫の有無、児頭大横径、推定体重
	胎児MRI検査	MRI検査実施日、腫瘍の性状、腫瘍最大径(cm)、腫瘍内血流 腫瘍の進展、超音波と比較して有用だった点
	最終 超音波検査	超音波検査実施日、腫瘍の性状、腫瘍最大径(cm)、腫瘍内血流 腫瘍の進展、胎児水腫の有無、児頭大横径、推定体重
	胎児診断された合併奇形	合併奇形の有無とその内容
	母体合併症状	合併症状の有無とその内容
	胎児治療	胎児治療の有無とその内容、実施日
	胎児死亡	人工妊娠中絶の有無、子宮内胎児死亡の有無、剖検の有無
	分娩のための他施設への搬送	他施設への搬送の有無
分娩時の情報	分娩時の状況	出生日時、性別、出生体重、分娩方法、分娩時母体合併症の有無
	新生児の状況	Apgar Score 1分、5分、皮下浮腫の有無、他の合併奇形の有無 人工呼吸管理の必要性、新生児蘇生の有無
	出生直後の血液検査	Hb、血小板数、pH、Base Excess、Lactate、T-bil、D-bil
	生後搬送の有無	生後に他施設への搬送の有無
児の情報	出生後の超音波検査	超音波検査実施日、腫瘍の性状、腫瘍最大径(cm)、腫瘍内血流 腫瘍の進展
	出生後のMRI検査	MRI検査実施日、腫瘍の性状、腫瘍最大径(cm)、腫瘍内血流 腫瘍の進展
	出生後のCT検査	CT検査実施日、撮影方法、腫瘍の性状、腫瘍最大径(cm)、腫瘍内血流、腫瘍の進展
	予後	最終診断、手術の有無、転帰、退院時後障害の有無