

第 67 回日本産科婦人科学会・学術講演会 日本産婦人科医会共同プログラム

2. 出生前診断の新たな時代

1) 一次診療施設のための NIPT 基礎知識

東邦大学医療センター佐倉病院

竹下 直樹

Manual of NIPT for Primary Care Clinic

Naoki TAKESHITA

Toho University, Sakura Medical Center, Chiba

はじめに

NIPT

2011 年から米国において母体血中の cell-free DNA を利用した出生前診断が開始された。わが国では、2012 年 8 月のセンセーショナルな報道後、2013 年 4 月より“非侵襲的出生前診断；Non invasive prenatal testing：NIPT”は日本医学会の認定施設において臨床研究として開始された。この新しい出生前診断が適切に運用されることを目的に、有志のグループとして NIPT コンソーシアムが発足した。コンソーシアムの 1 年間の報告では、7,740 人の妊婦が検査を受け、陽性 141 例(約 1.8%)、陰性 7,581 例、初回報告不可 18 例という結果であった¹⁾。これを契機に産婦人科医はもとより、医学界、一般市民の間でも出生前診断・遺伝カウンセリングについて意識が高まった。

ここでは実施から約 2 年が経過し、実際に一次診療施設に必要な情報やさまざまな課題、そしてわが国の現状、問題点および将来について解説する。

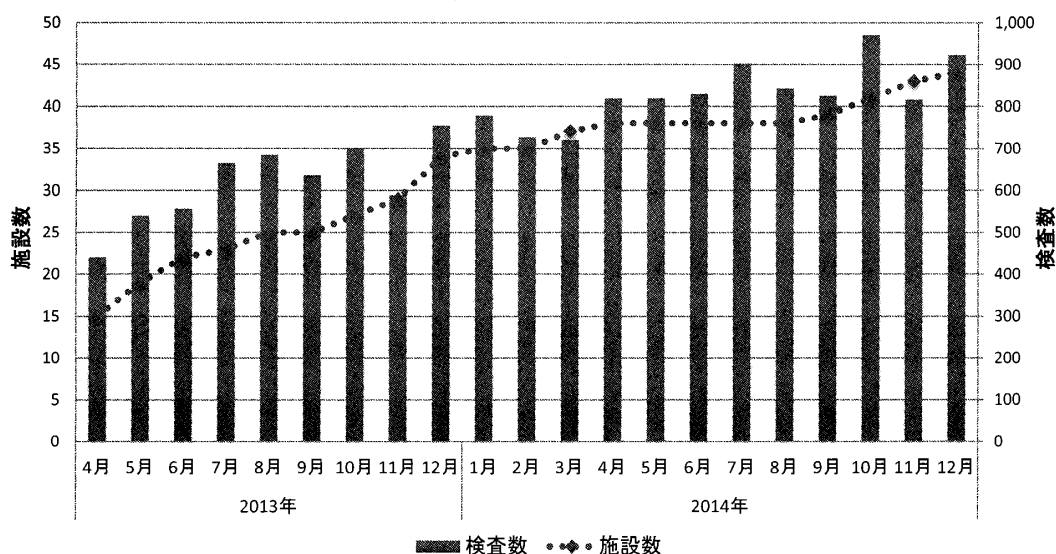
Dennis Lo, Diana Bianchi らにより、母体循環中に約 10～15% が cell-free DNA が存在する事が明らかにされてから、すでに 20 年近くが経過した²⁾³⁾。その後、1,000 万個以上の DNA 断片の塩基配列を読み込み、1 断片ずつその由来染色体を決め、染色体ごとにカウントする、MPS(massive parallel sequence)法により、母体血中の胎児染色体検査が米国において臨床応用されるに至った。わが国では、2013 年 4 月から開始されて、現在 2 年が経過している。その間の受検者数は、約 18,250 人、陽性者数は 311 人(1.71%)となっている(2015 年 3 月末時)。この結果はほぼ米国と同様であり、理論的な陽性的中率とも同等な結果が得られている。NIPT は、日本医学会の指針のもと、①臨床遺伝専門医の存在 ②十分な遺伝カウンセリングが可能な体制 ③出生前検査も含め臨床遺伝に関連する専門外来の有無 ④分娩までの周産期管理が可能な施設、などの条件下に臨床研究として実施されている。2015 年 3 月末では、50 施設、月間約

キーワード：非侵襲的出生前診断、非確定的検査、cell-free DNA、遺伝カウンセリング

Key Words: NIPT, Non-diagnostic test, Cell-free DNA, Genetic counselling

今回の論文に関して、開示すべき利益相反状態はありません。

研究参加妊婦数(検査実施数)の推移



- 施設数は徐々に増加し、2014年12月末で44施設である。
- 検査数は月間900件程度で徐々に増加する傾向にある。

*検査会社報告の検査実数

【図1】 NIPT コンソーシアムの臨床研究

	超音波マーカー検査 (NT/コンバインド検査 など)	クアトロ検査	母体血胎児染色体検査	絨毛検査	羊水検査
非確定的検査/確定検査	非確定的検査			確定検査	
実施時期	11~13週	15~18週	10~22週	11~14週	15~16週以降
対象疾患	ダウン症候群 18トリソミー 13トリソミー	ダウン症候群 18トリソミー 開放性二分脊椎	ダウン症候群 18トリソミー 13トリソミー	染色体疾患全般	染色体疾患全般
感度(検出率)※2	75~80%(NT) 83%(コンバインド検査)	80%	99.1%	100%	100%
偽陽性率※2	20~25%	20%	0.9%	0%	0%
検査の安全性	非侵襲的	非侵襲的 採血のみ	非侵襲的 採血のみ	流産率約1% 腹部または経腔的に穿刺	流産率約0.3% 腹部に穿刺
特徴	専門検査技術が必要	染色体異常の 確率を算出 (1/560など)	陽性的中率は、35歳妊婦で 80%程度※2	確定診断	
	染色体異常の確率を算出 (1/560など)	妊娠15週以降	妊娠10週から可能		
限界	偽陽性率が高い (5%程度)		羊水検査でわかる染色体疾患の 2/3程度の異常しか検出できない (羊水検査でのFISH法と同様) 胎盤性モザイクの検出	早期からの診断可能	妊娠15週以降に施行 侵襲性(腹部に穿刺) 流産・破水・出血・母体損傷などの副作用リスク 胎盤性モザイクの検出

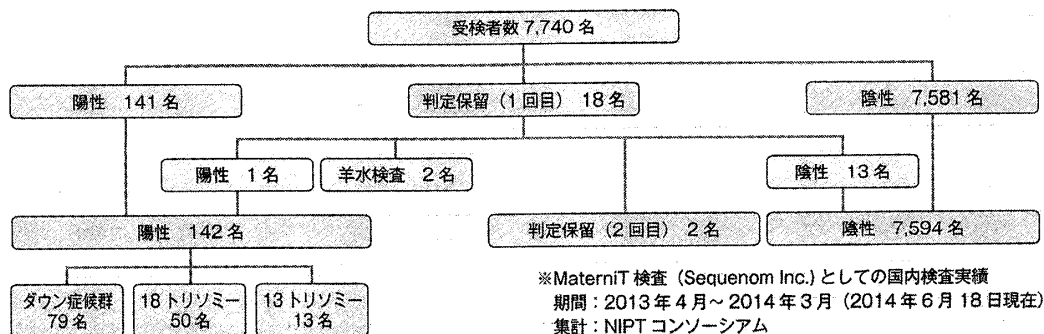
※1 NT+βhCG+PAPPA ※2 ダウン症候群(モザイクを除く)に対して

NIPTコンソーシアム 説明資料

【図2】 妊娠中に行う染色体疾患の検査法の比較

900件が実施されているが、いまだ実施施設の存在しない地域もある(図1)。その検査の対象は、現在ハイリスクグループとされており、①高年妊娠(日本医学会では明確な年齢設定はない)②超音波での胎児形態異常の指摘③染色体異数性児の

分娩既往などとなっている。陽性的中率は、年齢により変化し、従来の母体血清マーカー、超音波ソフトマーカー検査に比べ、陰性的中率は年齢を問わず99.9%と高く、精度の高い検査ではあるが、胎児細胞そのものを分析対象としていないた



検査適応別の陽性率

検査適応	検査実施数	陽性数				陽性率 (%)
		ダウン症候群	18トリソミー	13トリソミー	計	
高年妊娠	7,387	68	41	9	118	1.6
出産既往	226	0	3	1	4	1.8
超音波マーカー	108	11	6	3	20	18.5
母体血清マーカー	16	0	0	0	0	0.0
染色体転座	3	0	0	0	0	0.0
合計	7,740	79	50	13	142	1.8

NIPTコンソーシアム 説明資料

Nationwide demonstration project of next-generation sequencing of cell-free DNA in maternal plasma in Japan: 1-year experience.

Sago H, Sekizawa A; Japan NIPT consortium.

Prenat Diagn. 2014 Nov 19. doi: 10.1002/pd.4539. [Epub ahead of print]

【図 3】 日本国内での NIPT の実績

■ 遺伝学の知識	→ 染色体・遺伝子・DNAとは
■ 出生前診断の知識	→ どのような種類・方法・特徴があるのか
■ NIPTの知識	→ 原理・対象・結果の解釈・限界
■ 検査・遺伝カウンセリング実施施設の情報	→ 現在実施可能な施設 具体的な予約方法など

【図 4】 検査前に話す内容

め胎児染色体非確定的検査に分類される(図 2)。

NIPT コンソーシアムの 2013 年 4 月からの 1 年間の実績を図 3 に示す。全受検者は、7,740 名、陽性者数は 141 人で 1.8% となっている。検査適応をみると、大多数は、高年を理由に受けている。適応別の陽性者の割合は、超音波にて形態異常を指摘されている場合は 18.5% と高値を示しており、妊娠初期での超音波ソフトマーカーと染色体異数性の関係を表しているものと考えられる。

一次診療施設での対応

妊娠の診断で、ファーストタッチとなる、一次

診療施設では、NIPT の開始以来、さまざまな対応が要求されている。何を話すべきか？ これまで経験のない NIPT 登場により、実際の臨床現場では戸惑いを感じる場面に遭遇することもある。検査前に最も大切なこととは、カウンセリングマインドをもった正確な情報提供である。図 4 に NIPT 検査を希望された妊婦に、話す必要事項を列記した。

課 題

研究開始から 2 年を迎えた現在、NIPT 検査について、あるいは広く出生前診断に関して、各関係学会でのこれらにテーマとしたシンポジウム、さらには公開討論など国民的な議論がなされてきた。そしてさまざまな立場(患者および支援団体・一般市民・ジャーナリスト・宗教関係者・看護職・医師など)の視点から課題が浮き彫りとなってきた(図 5)。

①対象希望者に対する実施施設数の不足 ②検査予約取得方法の煩雑さ ③対応する専門職の数(臨床遺伝専門医、特に認定遺伝カウンセラー) ④適切で十分な遺伝カウンセリング時間の確保などが主なものとして挙げられる。わが国では NIPT の導入に伴い、これまで議論が十

- ・検査実施施設
遺伝カウンセリング体制を整備したうえで、検査実施についての施設基準の検討
- ・検査の方向性
性別判定、微小欠失や性染色体検査、年齢など適応拡大について議論
- ・社会福祉の整備
自律的意思決定支援などの医療社会的なサポート体制の充実が不可欠
- ・認定遺伝カウンセラーの充実
国内で151名(米国では約3,000名)で、年10名ほど増のみであり、人材不足という現状

【図5】 NIPT の課題

分になされていなかった出生前診断の領域についても検討する機会が増えた。既に施行されてきた、羊水・絨毛を利用した侵襲的な出生前検査や、超音波検査による胎児形態・構造変化による方法、母体血清マーカー、およびそれらを組み合わせた出生前診断の現況についても報告されるようになってきた。これによりクライアントにとって、出生前診断についての選択肢は増え、従来までの侵襲的な出生前診断のみという状況は変化してきている。大切なことは、現在わが国の出生前診断の状況で、妊婦・その家族のために、ニーズに合った施行可能で適切な診断法を提示することである。

現在わが国での対象疾患は、13, 18, 21 番染色体トリソミーのみであるが、米国では NIPT により、他の常染色体異数性や性染色体異数性、染色体の微細構造変化さらには遺伝子変異について解析がなされ、一部は実際にサービスが提供されている。今後わが国でもそれらについて導入される可能性は否定できず、さらに得られる情報は膨大となり、その解釈が複雑化することが予想される。そのため、遺伝カウンセリングはますます重要となり、出生前診断を考えるうえで極めて大切な問題である。しかし、現在、認定遺伝カウンセラーの数は151人に過ぎず、出生前診断の中核を担う遺伝カウンセリングを各施設で適切に行うには、あまりにも少ない数である。膨大な遺伝情報が短時間に、簡便に得ることが可能となればなるほど、遺伝カウンセリングはさらに細分化され複雑化し、クラ

イアントとともに満足のいく時間を共有するためには、より長い時間をかける必要がある。したがって遺伝カウンセラーの増員は急務であり、新たな教育施設の設置、内容の充実や確立した職種としての認知、他施設間でのネットワークの整備など、体制作りが必要と考えられる。また日本産婦人科医学会では、現状また近い将来を想定し、わが国の産婦人科医全体の遺伝学、特に臨床遺伝学の知識の習得・向上を目的に、NIPT 導入開始後速やかに有効な対応を検討し、妊婦・その家族に最初に接する一次診療施設の産婦人科医の一助となるよう、具体的・実践的な状況を想定し、研修ノートとして「産婦人科に必要な臨床遺伝学；総論・各論」、また NIPT に特化した「一次診療施設における NIPT 基礎知識」を作成した⁴⁾⁵⁾。

おわりに

出生前診断の将来は、より非侵襲的に簡便で、さらに多くの正確な遺伝情報を得る方向に向かっていることはいうまでもない。このような状況を踏まえると私たち産婦人科医は、ますます正確な情報提供と適切なアドバイスをする必要がある。NIPT は今後その採血のみという簡便さ、また将来的な検査対象の拡大から、出生前診断の中心的な検査となっていく可能性を秘めている。短時間で、膨大な遺伝情報を得ることが可能となる時代が眼前に迫っている。今後、出生前検査の適切な施行を考えるあたり、専門職である医療者は、その選択肢の提示を正確にするという点から非常に重要な立場となることはいうまでもない。クライアントにあった、出生前診断は何か？また出生前診断が本当に必要なのか？を提示することは重要である。また、クライアント自身、家族もその実施については、自律性をもって考え選択することが大切である。妊娠初期にファーストタッチとなる、一次診療施設の医師は、現在の日本で自分の役割を十分に認識し、確実に遂行すること、およびカウンセリングマインドをもった正確な情報提供が重要である。私たち産婦人科医は、日本の出生前診断の将来について、各領域のメンバーにより論議を尽くし、国民に向け専門家としての方向

性を示すことが大切である。

文 献

- 1) Sago H, Sekizawa A; Japan NIPT consortium. Nationwide demonstration project of next-generation sequencing of cell-free DNA in maternal plasma in Japan: 1-year experience. *Prenat Diagn* 2014 Nov 19. doi: 10.1002/pd.4539. [Epub ahead of print]
 - 2) Lo YM, Corbetta N, Chamberlain PF, et al. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet* 1997; 350: 485—487
 - 3) Bianchi DW, Zickwolf GK, Weil GJ, Sylvester S, DeMaria MA. Male fetal progenitor cells persist in maternal blood for as long as 27 years postpartum. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93
 - 4) 「産婦人科における臨床遺伝学」—ゲノム医療の展開：総論・各論— 公益社団法人日本産婦人科医会 研修ノート No. 91, 92, 2013 年 1 月
 - 5) 「NIPT 基礎知識—一次診療施設のために—」 公益社団法人日本産婦人科医会 2014 年 4 月
-