

出生前診断の話題、遺伝学的検査

国立成育医療研究センター

周産期・母性診療センター長 左合 治彦

●出生前診断の種類●

昨年、日本に導入された「母体血を用いた新しい出生前遺伝学的検査」は、社会の大きな関心を集めました。新しい検査法で、母体の採血だけですむため、検査に対する期待が大きいことがわかります。しかし、一方で生まれつきの病気や検査に対する理解の不足や、いままで日本の社会では避けられてきた出生前診断の倫理的な問題が浮き彫りとなってきました。今日は、出生前診断、特に遺伝学的検査について解説するとともに、出生前診断の抱える問題についても考えていきたいと思います。

出生前診断とは、出生前に行われる胎児に関する検査および診断のことで、形態学的検査と遺伝学的検査の2つに大きく分けられます。

形態学検査とは画像検査のことで、超音波検査、MRI検査、CT検査があります。超音波検査は産科の日常臨床において頻回に行われています。主に胎児が元気で生きているかとか胎児の大きさを測るのに用いられていますが、胎児形態異常のスクリーニングや精査にも積極的に用いられています。MRI検査は、胎児の中脳神経疾患、肺疾患、腹部疾患に対する精査として、またCT検査は、胎児の骨系統疾患の精査に用いられています。

遺伝学的検査とは染色体疾患、遺伝性疾患、先天性疾患に関する検査で、胎児・母体に対して侵襲的で主に診断の確定に用いられる検査、すなわち侵襲的検査と、胎児・母体に対して非侵襲的で非確定的な検査、すなわち非侵襲的検査があります。侵襲的検査には、羊水検査、絨毛検査などがあります。非侵襲的検査には、Nuchal Translucency (NT) などの超音波マーカー検査、母体血清マーカー検査、non invasive prenatal testing (NIPT) といわれる母体血中の胎児cell-free DNA (cfDNA) を用いる検査（母体血を用いた新しい出生前遺伝学的検査）があります。

出生前診断は、超音波検査などは妊婦健診では必ず行われており、通常の検査との切り分けが難しいところがあります。しかし、遺伝学的検査は通常の検査とは異なります。ルーチン検査として受ける検査ではありません。

●侵襲的遺伝学的検査は羊水や絨毛を用いる●

遺伝学的検査には侵襲的検査と非侵襲的検査があります。まず侵襲的遺伝学的検査について説明いたします。

染色体検査、遺伝子検査などの確定診断に用いる検査は胎児成分を用いて解析します。胎児成分は子宮内の羊水、絨毛から採取するために侵襲的検査となります。遺伝子検査で診断できる疾患は限られており、侵襲的検査の多くが染色体検査です。日本産科婦人科学会では「出生前に行われる遺伝的検査および診断に関する見解」において検査を受けることができる理由を規定しています。

羊水検査とは、妊娠15週以降に超音波で観察しながら細い針を母体腹壁より羊水腔内に刺して羊水を吸引採取する検査です。ほとんどの場合がこの羊水中に含まれる胎児に由来する細胞を培養して行う染色体検査です。羊水細胞からDNAを抽出して遺伝子検査を行うことも可能です。羊水検査の合併症として流産や胎児死亡がありますが、その頻度は約0.3～0.5%といわれています。日本における侵襲的遺伝学的検査のほとんどは羊水検査であり、世界的にも羊水検査は侵襲的出生前診断のゴールドスタンダードといわれています。

絨毛検査は、妊娠10週以降に超音波で観察しながら絨毛組織を採取する検査で、経腹的に針を絨毛組織に刺して採取する経腹法と、経陰的にカテーテルや鉗子を子宮内に挿入して採取する経陰法があります。流産などの合併症の頻度は約1%といわれていますが、羊水検査の合併症の頻度と変わらないとの報告もあります。胎盤性モザイクがみられる欠点がありますが、羊水検査より早期に施行でき、またDNAが抽出しやすいなどの利点があります。

●非侵襲的遺伝学的検査と母体血を用いた新しい検査方法●

次に非侵襲的遺伝学的検査について説明いたします。

母体血清マーカー検査は、母体血清中の胎児・胎盤由来ホルモンやたんぱく質の値から、胎児が21トリソミー、18トリソミー、神経管閉鎖障害に罹患している可能性を推定する非確定的検査です。各疾患の推定罹患確率は、母体年齢に基づいた罹患確率に、各マーカーの尤度比（ゆうどひ：likelihood ratio）を掛けて算出されます。日本では中期血清マーカー検査が主体ですが、欧米では初期血清マーカー検査とNT検査を組み合わせ用いられています。

NT検査は、妊娠11週から13週に胎児後頸部の皮下の厚み（胎児項部透瞭像：NT）を超音波検査で計測して21トリソミー、18トリソミー、13トリソミーの罹患確率を推定する非確定的検査です。NTは体液貯留像と考えられ、正常域を超えて増大するほど罹患率が高くなります。NT増大がみられ、染色体疾患でない場合は、心疾患やその他の先天性疾患の可能性を考慮する必要があります。

NIPTについて説明いたします。これは、母体血を用いた新しい出生前遺伝学的検査、非侵襲的出生前遺伝学的検査といわれるものです。DNAは通常細胞の核の中に存在しますが、アポトーシスなどで細胞が壊れて細胞の外に出たDNAをcfDNAといいます。母体血中には

cfDNAが存在し、約10%は胎盤由来といわれています。この母体血中のcfDNAを次世代シーケンサーで解析して21トリソミー、18トリソミー、13トリソミーの3つの染色体疾患かどうかをみる検査です。感度、特異度は高く、陰性的中率は99.9%ですが、陽性的中率は集団の罹患率に依存するため約80~90%であくまで非確定的検査です。検査の対象はハイリスク妊婦に限られています。検査の実施は、まず臨床研究として、認定・登録された施設において、慎重に開始されるべきとの指針が出され、2013年4月よりNIPTコンソーシアムを中心に臨床研究として開始されました。新しい遺伝学的検査であり、安易に受けて誤解して不幸な結果を招かないようにするため、適切な遺伝カウンセリングが提供できる施設に限られて行われています。現在、全国の遺伝カウンセリング体制の整った四十数カ所において臨床研究として行われています。

これらの非侵襲的遺伝学的検査は、非確定的検査であり、この結果だけで判断するのではなく、必ず羊水検査や絨毛検査などの確定的検査で確認することが必要です。

● 出生前遺伝学的検査に際しては遺伝カウンセリングが不可欠 ●

遺伝カウンセリングについて説明します。

遺伝学的検査による出生前診断を考慮する場合や施行に際しては、遺伝カウンセリングが必須です。遺伝カウンセリングは、正確な情報提供・情報整理と心理社会的支援が組み合わさって、自分たちで意志決定ができるように支援する医療行為です。出生前診断は結果によっては妊娠を途中で中断するという選択につながる場合があります。検査でわかる疾患や検査の意味や利点や欠点について十分理解するとともに、そのうえで自分たちの意思で検査を選択するというプロセスが必要です。また結果について十分説明を受けて理解するとともに、その結果に対応する検査やケアが提供されることが求められます。これらを満たすには遺伝カウンセリングが不可欠です。

日本産科婦人科学会が「母体血を用いた新しい出生前遺伝学的検査に関する指針」を出す前にパブリックコメントを求めました。検査をもっと受けやすくしてほしいという意見と、反対に検査を禁止すべきという意見がほぼ同数でした。出生前検査が広まるのが、優性思想につながり、障害や病気を持つ人の否定につながることを懸念するものです。

生まれる児の約3~5%に何らかの生まれつきの病気があります。そのなかで染色体疾患はそれほど多くありません。出生前遺伝学的検査は主に染色体疾患を調べる検査です。出生前診断でわかる病気は限られています。また、染色体疾患を持つ方でいろいろな才能を発揮されてそれぞれの人生を歩まれていることを知ること重要です。出生前遺伝学的検査は通常受ける検査ではありません。検査を受ける前に検査を受ける意味についてご夫婦でよく考えていただきたいと思います。