

# 小児科診療 UP-to-DATE

2018年7月4日放送

## 母体血胎児染色体検査(NIPT):現状と将来

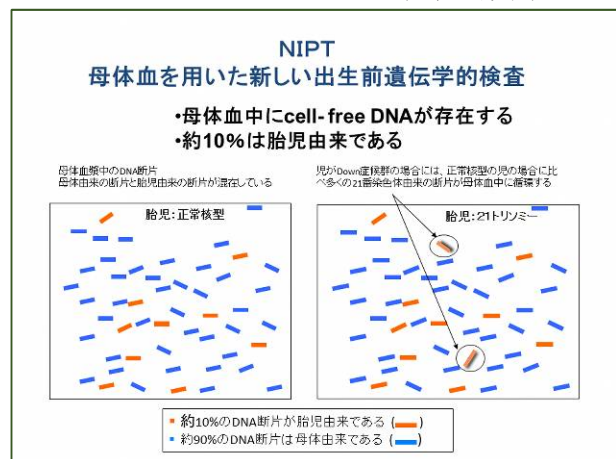
国立成育医療研究センター

周産期・母性診療センター長 左合 治彦

母体血を用いた新しい出生前遺伝学的検査は、Non-Invasive Prenatal genetic Testing のことで NIPT と呼ばれています。2011年に米国で臨床検査として導入され、その後世界中に広まり、日本においても2013年4月より臨床研究として開始され、大きな社会的な関心を集めています。

母体の採血だけで検査に伴う流産などの合併症が避けられるため、今までの出生前診断の状況を大きく変える検査です。一方、安易に出生前診断を受けることを助長する懸念もあり、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。ここでは NIPT の現状と今後についてお話しします。

まずこの検査の原理についてお話します。通常 DNA は細胞内の核に存在しますが、血液中にも存在して cell-free DNA と呼ばれます。これはアポトーシスした細胞から血液中に放出された DNA 断片です。母体血中 cell-free DNA には胎児由来の DNA 断片が約10%含まれており、アポトーシスした絨毛組織に由来すると考えられています。母体由来と胎児由来を区別することはできませんが、血中の DNA 断片を網羅的にシーケンスすると各々の DNA 断片が何番染色体に由来しているかを同定することができ、各染色体に由来する DNA 断片量が測定できます。胎児に染色体の異常があると



その染色体の DNA 断片量が増加することを応用して統計的に胎児の染色体の異常の有無を推定します。

現在は、21トリソミー、18トリソミー、13トリソミーの3つの染色体疾患であるかどうかを判定する検査として用いられています。検査結果は陰性、陽性、判定保留とでます。陰性であればその疾患である可能性は0.1%以下と極めて低ですが、0ではありません。また陽性と出た場合はその疾患である可能性は約

90%です。すなわち10%はその疾患ではないので、必ず羊水検査などの確定的検査が必要になります。感度や特異度は高いですが、あくまで非確定的検査です。

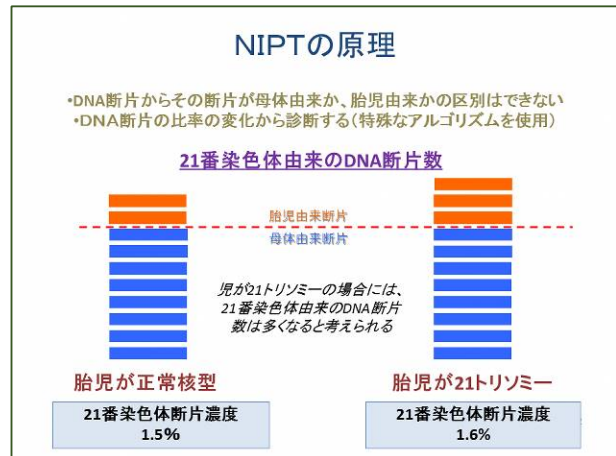
ヒトの全ゲノム解析が完了したことと、次世代シーケンサーの応用により可能になった新しい技術です。

日本産科婦人科学会から2013年3月に「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」が公表されました。同時に日本医師会、日本医学会、日本産科婦人科学会、日本産婦人科医会および日本人類遺伝学会の共同声明が発表されました。検査に対する基本的な考え方は、十分な遺伝カウンセリングの提供が可能な限られた施設において、限定的に行われるにとどめるべきというもので、検査を行う場合に求められる要件を示しました。

検査の対象は、①胎児超音波検査や母体血清マーカー検査で、胎児が染色体数的異常を有する可能性が示唆された者、②染色体数的異常を有する児を妊娠した既往のある者、③高齢妊娠の者と染色体異常に関するハイリスク妊婦に限られているとされました。

また本検査の実施は、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であり、施設の認定・登録については日本医学会が行い、臨床研究の形態をとったもののみ審査の対象とすると提示されました。

検査に際しては遺伝カウンセリングが必須です。検査前にはNIPTだけでなく他の出生前検査についても説明し、検査結果の解釈や限界、NIPTはあくまで非確定的検査であり、陽性の場合には羊水検査などが必要になることについて説明します。先天性疾患はだれにでもおこりうることや検査で調べようとしている染色体疾患についても説明します。検査を受けること、その結果が自分にどのような影響を及ぼすかについても考えていただきます。検査



### NIPTの概要

- この検査は臨床研究の一環として行われ、研究参加には一定の条件があります。
- 妊婦さんから20mLの血液を採取し、血液中を浮遊しているDNA断片を分析することで、赤ちゃんが3つの染色体疾患かどうかを検査します。
- 赤ちゃんの染色体疾患を確定診断する検査ではありません(非確定的検査という位置づけの検査です)。
- 妊娠10週以降の妊婦さんが対象です。
- 検査結果はおよそ2~3週間後に出ます。
- 結果が陽性であった場合には、確定診断のための羊水検査などが必要になります。
- 羊水検査は妊娠15週以降に行われ、その結果は2~3週間後に出るため確定診断を得るまでに時間がかかることがあります。

NIPTコンソーシアム1

後は検査結果について説明するとともに、その結果に対してどのように対応するかについて支援します。また陽性で羊水検査を行う場合、再度検査と疑われる染色体疾患について説明します。また羊水検査の結果をどのように受け止め、どのように対応するかは妊婦さんとその家族の思いを十分聞き、とことん寄り添って支援することが必要です。

我々は2013年4月よりNIPTコンソーシアムとして臨床研究を始めました。全国15施設が認可を受けて開始し、2014年3月には37施設となりました。2013年4月から2014年3月までの1年間の検査数は約7,700件でした。検査理由は95%が高齢妊娠でした。検査結果の判定保留は0.2%で、98%が陰性、陽性は1.8%でした。陽性の内訳は21トリソミー1.0%、18トリソミー0.6%、13トリソミー0.2%でした。陽性例のうち約10%はNIPT検査結果を告知する前に子宮内胎児死亡となりました。陽性例で羊水検査または絨毛検査による確定診断行っただけのうち約10%は正常核型で疑陽性でした。したがって、陽性的中率は約90%でした。染色体疾患と確定診断された例の多くは中絶を選択されていました。

その後検査数は徐々に増加し、3年間の検査総数は約30,000件に達しましたが、検査理由、陽性率、陰性率などは1年間の結果とほとんど変わりありませんでした。現在、全国90施設で、月間約1,000件以上が実施されていると思われます。

NIPTが臨床研究として導入され5年が経過しました。臨床研究に参加する施設は増加し、検査数も増加して年間1万件を越えるようになりました。臨床研究として行ってきた成果として、まずNIPTの日本への導入が大きな混乱なく行われ、産科臨床で実施するためのNIPTのデータが蓄積されたことが上げられます。次に認可施設が増えることにより周産期遺伝カウンセリングを行う施設の整備が促進されたこと。またNIPTが取り上げられることによって出生前診断に関する社会の関心と理解が高まったといえます。

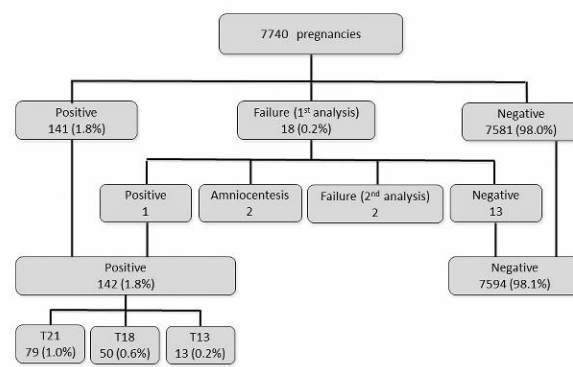
一方、非認可施設によってNIPTが実施され、遺伝カウンセリングやその後の対応に懸念がある状態で実施されていること。学会の指針に違反した非認可施設を抑制することができずNIPTの実施を適正に管理する体制に不備があるなどの大きな問題を抱えています。またNIPTを希望しても受験できない妊婦がいることやNIPTの適応や対象疾患についてその後検討されていない

## 検査を受ける前に考えておくこと

- 母体の採血による検査ですが、**出生前検査**です。すなわち、検査の内容を十分に理解して、特に望まない結果であった際のことを事前に十分に考えておく必要のある検査です。
- **非確定的な検査**です。
- 妊娠中のお腹の中の赤ちゃんが**3つの染色体疾患**のいずれかを有しているかどうかの可能性を知るための検査です。
- 検査結果で「判定保留」が出た場合には、再度、採血が必要になったり、最終結果が得られないことがあります。
- 検査結果が「陰性」であっても**偽陰性があり得ます**ので、赤ちゃんが3つの染色体疾患を有していないとは言えません。陰性の結果でも心配や不安が続くかも知れません。
- 結果が「陽性」の場合、診断を確定するために、**羊水検査などの侵襲的な確定検査**を受ける必要があります。

NIPTコンソーシアム8

Nationwide demonstration project of next-generation sequencing of cell-free DNA in maternal plasma in Japan: 1-year experience  
Haruhiko Sago<sup>1,2</sup>, Akiko Sekizawa<sup>1,3\*</sup> and Japan NIPT consortium<sup>1</sup> *Prenat Diagn* 2015;35:1-6



などの問題点もあります。

NIPTの検査項目は、日本では21トリソミー、18トリソミー、13トリソミーの3つの染色体疾患に限られていますが、欧米では性染色体に加え、微小欠失症候群についても提供されているところがあります。また技術的には単一遺伝子疾患の遺伝子変異の推定が可能となってきています。生後に行うことができる遺伝子検査が、出生前に母体血を用いて行うことが現実的に可能になってきています。

またNIPTは胎児情報のみではなく、予期せぬ母体情報が得られることがあります。母体血中のDNA断片の多くは母体由来です。非常に稀ですが、NIPTにより母体の悪性腫瘍が見出されることがあります。悪性腫瘍では高頻度に染色体異常がみられるためです。NIPTで複数の染色体異常が見出された例の20-44%に、母体の悪性腫瘍が見られたとの報告があります。NIPTにより母体のがんのスクリーニングを同時に行うということも将来可能になるかもしれません。

どこまで検査を行うことが許されるのか？どのように検査を実施するのが妥当なのか。我々は非常に難しい問題に直面しています。検査に際して遺伝カウンセリングを受けられる体制、その後の確定検査や適切な対応が受けられる体制を確保することが極めて重要であり、加えて医療機関のみならず検査会社の登録制度などによってNIPTが適切に実施される体制を確立することが求められています。

出生前診断は希望する人の要望にすべて応えるべきだという安易な肯定ではなく、また出生前診断は優性思想で病気や障害をもつ人の否定に繋がると単純に反対するのでもなく、人が生み出した出生前診断という技術をその社会でどのように用いるのがより妥当かという観点で十分議論して取り組むことが求められています。

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>