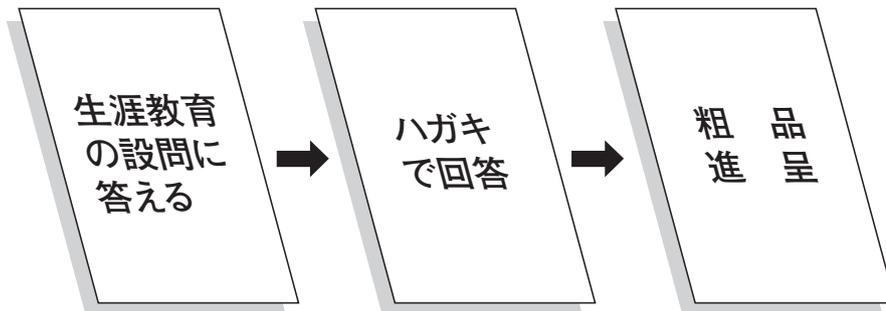


## 沖縄県医師会報 生涯教育コーナー

当生涯教育コーナーでは掲載論文をお読みいただき、各論文末尾の設問に対し、巻末はがきでご回答された方の中で高率正解上位者に、粗品(年に1回)を進呈いたします。

会員各位におかれましては、多くの方々にご参加くださるようお願い申し上げます。

広報委員



●掲載論文を読み設問に答える

●県医師会にハガキで回答する

●高申告率、高正解率の方へ粗品進呈



# 新たな出生前検査

## ～非侵襲性出生前遺伝学的検査

### (Non-Invasive Prenatal genetic Testing : NIPT) について～

琉球大学病院 産婦人科 知念 行子、銘苺 桂子、関根 正幸  
 遺伝カウンセリング室 知念 安紹、中西 浩一

#### 【要旨】

妊婦の子宮を穿刺して得られる羊水や絨毛の染色体検査により行われる侵襲的出生前診断に加え、血液検査によって胎児の染色体検査を行える非侵襲性出生前遺伝学的検査 (Non-Invasive Prenatal genetic Testing : NIPT) が可能となった。NIPT は母体の血漿中に存在する胎児由来の DNA 断片である cell-free DNA (cfDNA) 解析により胎児が 21 トリソミー、18 トリソミー、13 トリソミーの可能性のあるかをみる出生前検査である。検査の時期は妊娠 10 週以降で、適応は高年齢の妊婦、胎児が染色体数的異常を有する可能性が示唆された妊婦、あるいはその不安を有する妊婦などである。NIPT は偽陽性例があるためあくまでも非確定検査であり、NIPT で陽性の場合には妊娠 16 週以降に確定的検査として羊水染色体検査を受けることが必要である。懸念点としては、非侵襲性であるが故に検査を受ける妊婦が増加し、いわゆる「命の選別」が安易に行われることである。本来出生前診断とは「胎児の状況を正確に把握し、将来の予測をたて、妊婦及びそのパートナーの家族形成の在り方等に係わる意思決定の支援をする」ことが主な目的であるが、多くは「出産するかどうか」を決めるために検査が行われているのが実情である。しかしながら、日本においては胎児の疾患を理由にした人工妊娠中絶は禁止されている。ご夫婦が検査の内容や結果とその後の対応について十分に理解した上で検査を受けられるよう、体制の整った NIPT 認証施設において遺伝カウンセリングが行われることが重要である。<sup>1)</sup>

#### 1. NIPT 開発の歴史と原理

1997 年 Lo らが母体血の血漿・血清中に胎児 cfDNA が存在することを報告し、その後、胎児由来の cfDNA は母体血漿中に約 10% 含まれ、分娩後に速やかに消失することが報告された<sup>2)</sup>。そこから母体血漿を用いて胎児の遺伝子を検査する手法が研究され、次世代シーケンサーの開発を経て 2011 年に米国で NIPT が臨床検査として開始され、全世界に広まった。日本では、2013 年に臨床研究として導入され、2022 年から運営委員会の認証施設において臨床検査として行われている。<sup>3)</sup> cfDNA 断片の解析方法にはさまざまな手法があるが、もっと

も標準的な方法は、MPS (Massively Parallel Sequencing) 法である。MPS 法とは、母体血漿中の胎児由来 cfDNA 断片を次世代シーケンサーによって解析し、各染色体由来成分の量的な割合の変化を評価する方法である。

#### 2. NIPT の対象となる疾患と受検が選択肢となる妊婦について

NIPT の対象となる疾患は 13 トリソミー、18 トリソミー、21 トリソミーである。この 3 つの疾患は染色体疾患が原因である先天性疾患の約 71% を占めている (図 1) <sup>1)</sup>。

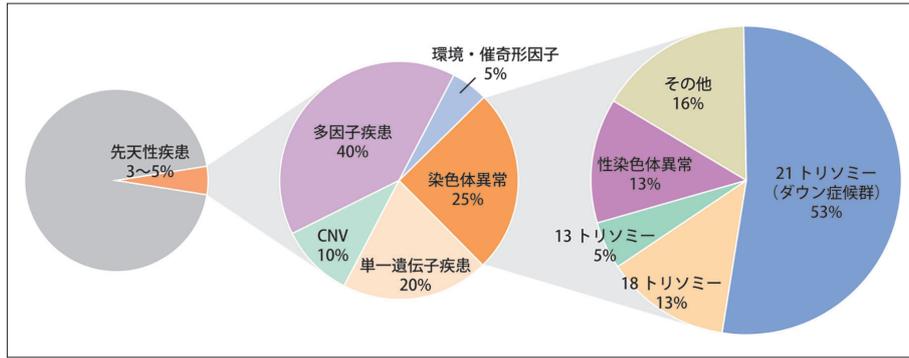


図1 先天性疾患の頻度と染色体疾患 (参考資料1より引用)

	非確定的検査 (非侵襲性検査)			確定的検査 (侵襲性検査)	
	超音波マーカー検査 (コンバインド検査)	母体血清マーカー検査	NIPT (非侵襲性出生前遺伝学的検査)	絨毛染色体検査	羊水染色体検査
実施可能時期	11-13週	15-18週	9-10週以降	11-14週	15-16週以降
対象染色体疾患	21トリソミー 18トリソミー (13トリソミー)	21トリソミー 18トリソミー	21トリソミー 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
検査内容	超音波検査 (NT など) *コンバインド検査は採血も必要 	採血のみ 	採血のみ 	絨毛穿刺 	羊水穿刺 
21トリソミーについての検出率 (感度)	NT :60%程度 コンバインド検査 :80%	80%	99%	99.9%	99.9%
結果の出方	確率 (1/1000) および陽性・陰性	確率 (1/1000) および陽性・陰性	陽性・陰性・判定保留	染色体の写真・核型	染色体の写真・核型
検査の特徴	偽陽性が多い 流産リスクがない 実施可能施設が限定される 安価 実施時期が早い	偽陽性が多い 流産リスクがない 実施可能施設が多い 安価	陽性的中率が高い 流産リスクがない 実施可能施設が限定される 高価 実施時期が早い	流産リスクがある (1%) 実施可能施設が限定される 実施時期が早い 胎盤性モザイク*の影響をうける	流産リスクがある (0.3%) 実施可能施設が比較的多い

\*胎盤性モザイク：胎盤と胎児で染色体数などに違いがあること

図2 出生前検査の種類とその特徴 (参考資料1より引用)

性染色体、染色体微小欠失 / 重複症候群、特定の単一遺伝子病についてのスクリーニング検査を提供している検査会社があるが、分析的妥当性や臨床的妥当性が現時点では十分に確立されていないため、運営委員会では推奨されていない<sup>5)</sup>。出生前検査には様々な種類があり (図2)、適切な遺伝カウンセリングを通じて、出生前検査に関する十分な情報提供を行い、その上で検査の希望があれば NIPT が選択肢として提示される<sup>1), 3)</sup>。

- ・ 高年齢の妊婦
- ・ 母体血清マーカー検査で胎児に染色体数的異常を有する可能性が示唆された妊婦
- ・ 染色体数的異常を有する児を妊娠した既往のある妊婦
- ・ 両親のいずれかが均衡型ロバートソン転座を有していて、胎児が 13トリソミーまたは 21トリソミーとなる可能性が示唆される妊婦
- ・ 胎児超音波検査で、胎児が染色体数的異常を有する可能性が示唆された妊婦
- ・ 適切な遺伝カウンセリングを実施しても胎児の染色体数的異常に対する不安が解消されない妊婦



出産時年齢	21トリソミー	18トリソミー	13トリソミー
20	1/1441	1/10000	1/14300
25	1/1383	1/8300	1/12500
30	1/959	1/7200	1/11100
31	1/837	1/7200	1/11100
32	1/695	1/7200	1/11100
33	1/589	1/7200	1/11100
34	1/430	1/7200	1/11100
35	1/338	1/3600	1/5300
36	1/259	1/2700	1/4000
37	1/201	1/2000	1/3100
38	1/162	1/1500	1/2400
39	1/113	1/1000	1/1800
40	1/84	1/740	1/1400
41	1/69	1/530	1/1200
42	1/52	1/400	1/970
43	1/37	1/310	1/840
44	1/38	1/250	1/750
45	1/30		

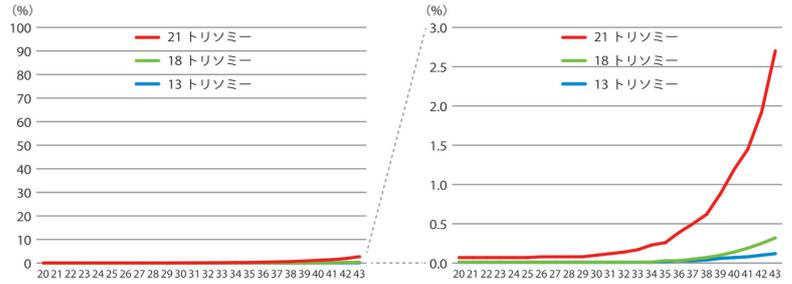


図3 出生時の母体年齢別の染色体疾患の出生率(参考資料1より引用)

### 3. 高年妊娠への対応

妊婦検診の現場では、高年妊娠の方から母体年齢による胎児への影響について相談をうける。日本産科婦人科学会の定義では、35歳を過ぎてからの初めての妊娠のことを「高年妊娠」と定義している。2021年の厚生労働省の調査によると、全分娩の中で35～39歳の分娩は約24%、40歳以上の分娩は約6%を占めている。日本において約2割の妊婦さんが年齢による胎児への影響について不安を感じている可能性がある。

母体の年齢が上がるにつれて、染色体の不分離がおきやすく、トリソミーになりやすいことが知られている。(図3)のグラフ右に示すように、縦軸を3%とすると年齢とともにトリソミーの出生率が急上昇するようになるが、グラフ左のように縦軸の最大値を100%とすると上昇の幅はわずかであると感じるかもしれない。具体的な発生率を知らずに不安になっている妊婦さんが多いため、正確な情報を伝えることで、不安が解消される方もいれば、検査を希望される方もいる。私たちカウンセラーは患者さんがひとりで悩むことなく、遺伝カウンセリングを通して一緒に考えることで患者さんの決定をサポートしたいと考えている。<sup>1)</sup>

### 4. 検査の精度

陰性的中率(検査で陰性と出たときに真に陰性である確率)は99.9%と高いが、一方で陽性的中率(検査で陽性と出たときに真に陽性である確率)は母体年齢や疾患頻度によって差を認める。妊婦の年齢が低いと罹患率が低いため陽性的中

率は低くなり、また疾患頻度が少ないと低くなる。

35歳以上の妊婦を対象にした陽性的中率は、21トリソミーで約95%、18トリソミー約80%、13トリソミーで約50%と報告されている。<sup>1)</sup>

### 5. 検査結果の判断

検査の結果は「陽性」「陰性」「判定保留」のいずれかである。<sup>1), 4)</sup>

- ・「陽性」の場合、妊娠16週以降に確定的検査である羊水染色体検査が必要であることを説明する
- ・判定保留の場合、再検査の必要性を説明する  
再度判定保留が出た場合は羊水染色体検査の選択肢を説明する
- ・「陰性」の場合、偽陰性の可能性を説明する(0.02%)
- ・「偽陽性」「判定保留」が出やすい状況<sup>1), 4)</sup>
  - ・胎盤モザイクについて→NIPTの検査に用いる母体血は胎盤の絨毛間腔を循環し、絨毛と接することで胎児と栄養などのやり取りを行う。絨毛表面の絨毛細胞は新陳代謝を繰り返しており、壊れた絨毛細胞由来のcfDNAは母体血に取り込まれる。NIPTの解析対象は、この母体血に取り込まれたcfDNAであり、厳密には胎児由来でないという点に注意が必要である。胎盤と胎児の染色体の核型が異なる場合があり(胎盤モザイク)、このような場合は結果が胎児の状態を正しく反映していない(偽陽性または偽陰性)。



- ・母体の不顕性な染色体疾患（微小欠失／重複・低頻度モザイクなど）
- ・母体のさまざまな疾患（腫瘍性疾患・SLEや抗リン脂質抗体症候群などの自己免疫疾患・子宮筋腫・へパリンなどの薬剤など）
- ・当初は双胎妊娠であったが1児が死亡した場合（Vanishing Twin）
- ・母体の高度肥満などで胎児 cfDNA 濃度が低いことがある

## 6. NIPT における倫理的・社会的問題

日本においては、母体保護法上、胎児の疾患を理由にした人工妊娠中絶は認められていない。ただし、妊婦の身体的または経済的理由により母体の健康を著しく害する恐れがある場合には、人工妊娠中絶が選択されることもある。加えて、妊娠・生殖に係る営為は、本来妊婦自身、あるいは妊婦とそのパートナーにとって、Sexual and reproductive health and rights（性と生殖に関する健康と権利）の観点からも自由意思が尊重されることが重要である。一方、出生前検査の検査結果を理由として人工妊娠中絶を行うことは、障害のある胎児の出生を排除することになり、障害のある者の生きる権利や生命、尊厳を尊重すべきとするノーマライゼーションの理念に反するとの懸念がある。また、現時点で13トリソミー、18トリソミー、21トリソミーと診断され生活している方々やその家族への配慮も必要である。このように、NIPTを巡っては倫理的・社会的問題を抱えているため、これらに十分配慮できる遺伝カウンセリングが可能な施設での実施が求められる。

## 7. 出生前検査に関する議論の経緯と基本的な考え方

2013年に日本産科婦人科学会がNIPTに関する指針を策定するとともに、関係学会等の連携の下、日本医学学会が認定制度を設け、認定施設において検査が実施されてきた。しかし、いわゆる非認定施設が増加し、日本産科婦人科学会の指針に定められたような妊婦の不安や悩みに寄り添う適切な遺伝カウンセリングが行われ

ずにNIPTを受検するケースが増加していた。この問題を受けて、厚生労働省厚生科学審議会科学技術部会の下に、NIPT等の出生前検査に関する専門委員会が設置され、出生前検査の適切な在り方、妊婦への情報提供等の相談支援体制の在り方、胎児期からの切れ目のない小児医療や福祉施策との連携の在り方、出生前検査の実施体制等が議論された。その結果、「幅広い関係者が参画する形で、NIPT実施施設等の認証制度を新設すべきである」とされたことを受け、2021年11月、日本医学学会に、産婦人科や小児科、遺伝医学等の関係学会、医師・看護師等の団体、ELSI（倫理・法・社会）分野の有識者、障害者福祉の関係者、患者当事者団体、検査分析機関の関係者等幅広い関係者を構成員とし、厚生労働省関係課も参画する出生前検査認証制度等運営委員会（以下「運営委員会」という。）が設置された。出生前検査の基本的な考え方として、重要な項目を以下に抜粋して示す。①出生前検査は、胎児の状況を正確に把握し、将来の予測をたて、妊婦及びそのパートナーの家族形成の在り方等に係わる意思決定の支援を目的とする。②ノーマライゼーションの理念を踏まえると、出生前検査をマススクリーニングとして一律に実施することや、これを推奨することは、厳に否定されるべきである。③妊婦等が、出生前検査がどのようなものであるかについて正しく理解した上で、これを受検するかどうか熟慮の上、判断ができるよう出生前検査に関する十分な遺伝カウンセリングを行うべきである。一方で、④受検前後の説明・遺伝カウンセリングを含め出生前検査を受検する妊婦等への支援は、産婦人科専門医だけでなく、小児科専門医や臨床遺伝専門医をはじめとした各領域の専門医、助産師、保健師、看護師、心理職、認定遺伝カウンセラー、社会福祉関連職、ピアサポーターなど多職種連携により行う必要がある。さらに、⑤遺伝カウンセリング・相談支援、検査分析機関の質の確保、検査後の妊婦へのサポートなど一体的な体制整備が不可欠であり、適正な実施体制を担保するために、認証制度を設ける必要がある。<sup>3),5)</sup>



## 8. 琉球大学病院における周産期カウンセリングへのご紹介について

沖縄県における NIPT 認証基幹施設は琉球大学病院と沖縄県立中部病院が認証されている<sup>1)</sup>。当院の周産期カウンセリングでは、出生前検査を希望される場合、原則ご夫婦で外来を受診して頂き、検査に対する思いや不安をお聞きしながら、カウンセリングを行っている。① NIPT でわかること ② NIPT の限界 ③ NIPT 陽性の場合には確定的検査として羊水検査を考慮する必要があること、などを説明している。染色体疾患をもって生まれたお子さんの経過について知りたいと希望された場合は、当院の小児科医に紹介し、治療の内容やお子さんのご家族の様子を説明している。当院で NIPT を行った患者さんではなくても、不安を抱える妊婦さんのご希望があれば、ご紹介ください。

## 参考文献・資料

- 1) 出生前検査認証制度等運営委員会  
一緒に考えよう、お腹の赤ちゃんの検査 | 出生前検査認証制度等運営委員会 ([jams-prenatal.jp](http://jams-prenatal.jp))
- 2) Lo YM, et al. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. Lancet. 1997; 350: 485-7
- 3) NIPT 等の出生前検査に関する情報提供及び施設 (医療機関・検査分析機関) 認証の指針. 日本医学会 出生前検査認証制度等運営委員会 (2022 年 2 月発出)  
[https://jams-prenatal.jp/file/2\\_2.pdf](https://jams-prenatal.jp/file/2_2.pdf)
- 4) 鈴木 伸宏: NIPT の種類と原理・限界. 産婦人科の実際 2023; Vol.72 No.9. 871-877
- 5) NIPT 等の出生前検査に関する専門委員会報告書  
厚生科学審議会科学技術部会 NIPT 等の出生前検査に関する専門委員会 2021 年 5 月  
<https://www.mhlw.go.jp/content/000783387.pdf>

# お知らせ

## 文書映像データ管理システムについて (ご案内)

さて、沖縄県医師会では、会員へ各種通知、事業案内、講演会映像等の配信を行う「文書映像データ管理システム」事業を平成 23 年 4 月から開始しております。

また、各種通知等につきましては、希望する会員へ郵送等に併せてメール配信を行っております。

なお、「文書映像データ管理システム」(下記 URL 参照)をご利用いただくにはアカウントとパスワードが必要となっており、また、メール配信を希望する場合は、当システムからお申し込みいただくことにしております。

アカウント・パスワードのご照会並びにご不明な点につきましては、沖縄県医師会事務局 (TEL098-888-0087 担当:宮城・國吉) までお電話いただくか、氏名、医療機関名を明記の上 [omajimusyo@okinawa.med.or.jp](mailto:omajimusyo@okinawa.med.or.jp) までお問い合わせ下さいませますようお願い申し上げます。

### ○ 「文書映像データ管理システム」

URL : <https://www.documents.okinawa.med.or.jp/Dshare/header.do?action=login>

※ 当システムは、沖縄県医師会ホームページからもアクセスいただけます。





問題

次の設問 1～5 に対して、○か×でお答え下さい。

- 問 1. NIPT で陽性の場合には診断が確定する。
- 問 2. NIPT は陰性的中率（検査が陰性となったときに真に陰性である確率）が高い。
- 問 3. NIPT の偽陽性の原因として、胎盤モザイクがあげられている。
- 問 4. 一般的な先天性疾患の頻度は約 3～5%とされている。
- 問 5. 染色体疾患が原因である先天性疾患の約半数は 18 トリソミーが占める。

C  
A

**CORRECT ANSWER!**

12月号(Vol.59)  
の正解

海洋危険生物による刺咬傷とその対処法、ハブクラゲを中心に

問題

次の設問 1～5 に対して、○か×でお答え下さい。

- 問 1. ハブクラゲ侵入防止ネットが無いビーチでも波打際ならば安全なので子供を遊ばせて良い。
- 問 2. ハブクラゲが皮膚にまわり付いたら急いで払いのけると良い。
- 問 3. ハブクラゲ以外のウンバチイソギンチャクやガヤなどの刺胞動物にも食酢をかけるのは効果的である。
- 問 4. ハブクラゲをはじめ刺胞動物で受傷した皮膚への外用は strongest のステロイド軟膏を塗布する。
- 問 5. ハブクラゲをはじめ刺胞動物による受傷では初期治療にて症状が良くなれば、後は治療続けなくても良い。

正解 1.× 2.× 3.× 4.○ 5.×

解説

- 問 1. 沖縄県の研究調査ではハブクラゲは日中に浅瀬に棲息するという報告もあり、ネット外でも波打際ならば大丈夫と思いき小さな子供を遊ばせることは危険である。
- 問 2. ハブクラゲにからみつかれても触手には未発射の刺胞が多く残っているので、刺胞を発射させないように触手をやさしく取り除かなくてはならない。
- 問 3. ハブクラゲ以外の刺胞動物では食酢によって逆に刺胞の発射が促進されるので禁忌である。
- 問 4. strongest のステロイド軟膏を受傷部位に塗布することで、受傷した患部の炎症反応が抑えられるので、受傷後の癒痕化予防に効果がある。
- 問 5. 再燃性遅発性アレルギー性皮膚炎は受傷直後に治療開始してから数週後にみられることが多く、初期対応時にその説明を行い定期的なフォローを行うことが望ましい。