

無侵襲的出生前遺伝学的検査の現状と今後

昭和大学医学部産婦人科学講座¹⁾, 国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター²⁾, NIPT コンソーシアム³⁾

関沢 明彦^{1) 3)} 左合 治彦^{2) 3)}

Key words

Prenatal testing
fetal aneuploidy
noninvasive
fetal screening
NIPT

近年出産の高年齢化がすすみ、ダウン症候群をはじめとする染色体疾患を心配し、出生前診断を希望する妊婦数も増加している。国内での羊水検査などの確定検査実施数(2012年)は約22,000件、母体血清マーカー検査は約20,000件で増加傾向にあるが、諸外国に比較すると極めて少ない状況にある¹⁾。これに影響しているのが1999年厚生科学審議会先端医療技術評価部会の「医師は妊婦に対して母体血清マーカー検査の情報を積極的に知らせる必要はなく、本検査を勧めるべきではない」との見解である。この見解が出されて以降、産婦人科医の間でもこの問題についての議論が行われない状況が続いていた。

そのような状況の中、2011年10月にNIPTが臨床検査として米国で開始され、国内への導入は不可避になってきた。しかし、国内では、遺伝カウンセリング体制の整備が遅れており、また、出生前診断についての議論が未成熟で、NIPTを受け入れる社会的なコンセンサスは形成されていない状況にあった。そのような中で本検査が導入された場合、NIPTが極めて画期的な検査であるため、検査希望者の激増により、自律的な受検の判断が難しくなる、不十分な知識で受検して、結果に混乱する妊婦が多数出現するなど、社会的な混乱の原因になると考えられた。そこで、適切に遺伝カウンセリングできる施設で検査を臨床研究として開始し、社会的な評価や反応を確認しながら、次のステップとして適切な検査・遺伝カウンセリング体制についてのコンセンサス形成を模索する目的でNIPTコンソーシアムを2012年8月に組織し、臨床研究としてこの検査を国内に導入することになった。臨床研究は2013年4月に開始され、1年半が経過し、12,000件程度の検査が実際に行われる。今回は、開始1年間で取り扱

った7,740件の検査の状況について報告する。

日本でのNIPT臨床研究1年の実績

国内において日本医学会に認定された実施施設で検査前に30分以上の診療枠を設定して遺伝カウンセリングを行い、検査を希望する妊婦を対象に検査を行った。NIPTコンソーシアムの臨床研究に参加した施設の数には2013年4月には15施設であったが3月には37施設に増加した。検査開始当初は、国内で検査を実施できる検査会社は米国Sequenomのみであり、全施設、同社のMaterniT Plus検査を行った。検査希望者には遺伝カウンセリングを行った上で同意を得て、採血を行った。検査結果は、受検施設で再度遺伝カウンセリングを行い、説明した。結果が陽性であった場合には、予めの説明に従い、羊水検査や絨毛検査が提示され、実施された。侵襲検査の結果は再度、遺伝カウンセリングで告知され、その後も希望に応じて遺伝カウンセリングを継続した。臨床情報、検査結果、妊娠転帰は毎月、事務局のデータセンターに集めて集計した。

結果として、1年間で7,740件の検査が行われた。図1に示すように、月単位での検査数は増加傾向にはあるが、著増しているという状況にはない。受検者の検査の適応を表1に示す。受検者の95.4%は高年妊娠を適応としてこの検査を受検していた。染色体異常の家族歴を持つものが2.9%、超音波マーカー、母体血清マーカー検査で染色体疾患の可能性の上昇を指摘されているものがそれぞれ1.4%、0.2%であった(表1)。受検者の平均年齢は38.3歳で(図2)、受検時の妊娠週数の平均は13.3週であった(図3)。

受検者7,740人中、陽性は141人(1.8%)、陰性は7,581人(98%)、判定保留18人(0.23%)であった(表2)。判定保留18人中16人が再検査を行った。判定保留で

図1 NIPT実施施設数および検査実施数の推移

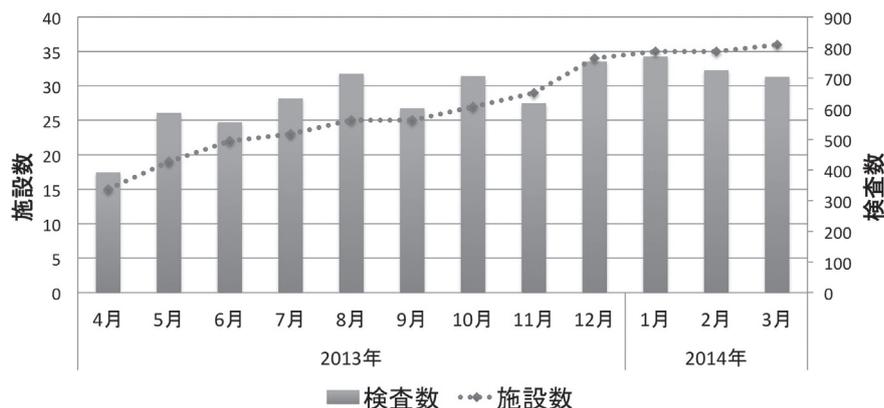
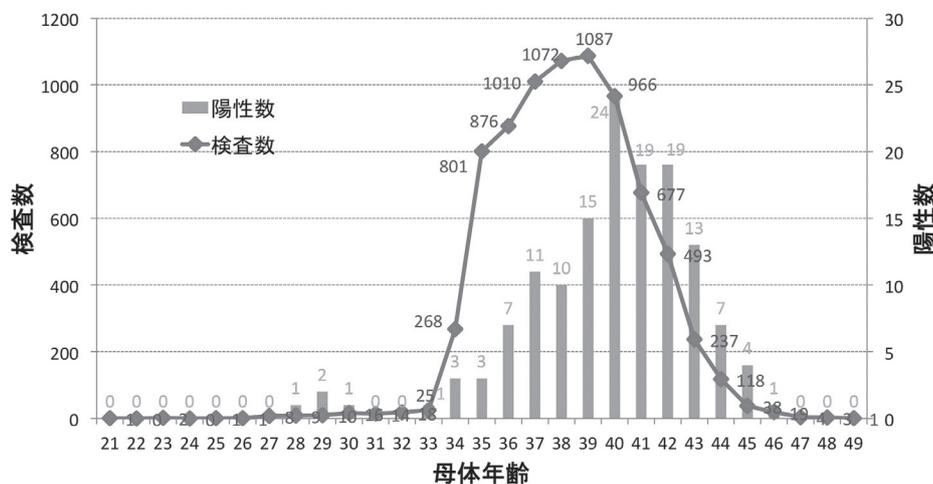


表1 母体血胎児染色体検査の検査適応と適応別の検査陽性率 (NIPT コンソーシアム平成25年度の集計データより)

検査適応	検査実数	(%)	検査陽性数				検査陽性率 (%)
			21T	18T	13T	計	
高年妊娠	7,387	95.4	68	41	9	118	1.6
家族歴	226	2.9	0	3	1	4	1.8
超音波マーカー	108	1.4	11	6	3	20	18.5
母体血清マーカー	16	0.2	0	0	0	0	0
染色体転座	3	0.04	0	0	0	0	0
合計	7,740	(100)	79	50	13	142	1.8

図2 母体年齢別検査実施数および検査陽性数



再検査を施行しなかった2例は妊娠週数の要因により、再検査で陽性と判定された場合に時間的猶予がないことから羊水検査を選択した。13例は陰性との結果であり、2例が再度判定保留となった。この2例の内訳であるが、1例は多発的な染色体疾患が疑われる結果での判定保留で、分娩後に母体疾患の影響であることが判明した。残り1例は、2回の採血とも胎児DNA濃度が4%未満との理由による判定保留であった。判例保留18例

中1例が18トリソミー陽性であり、この陽性1例を加えた検査陽性者は合計142例であった。

図2は検査受検者の年齢別分布を示している。39歳の受検者が最多であったが、検査陽性者のピークは40歳にあり、受検者ピークより高年齢にシフトしていた。図3には検査受検時の妊娠週数分布を示す。妊娠13週での受検が最も多かった。また、母体血漿中の胎児DNA濃度が4%未満となった場合に判定保留となるが、

図3 妊娠週数別検査実施数および判定保留数

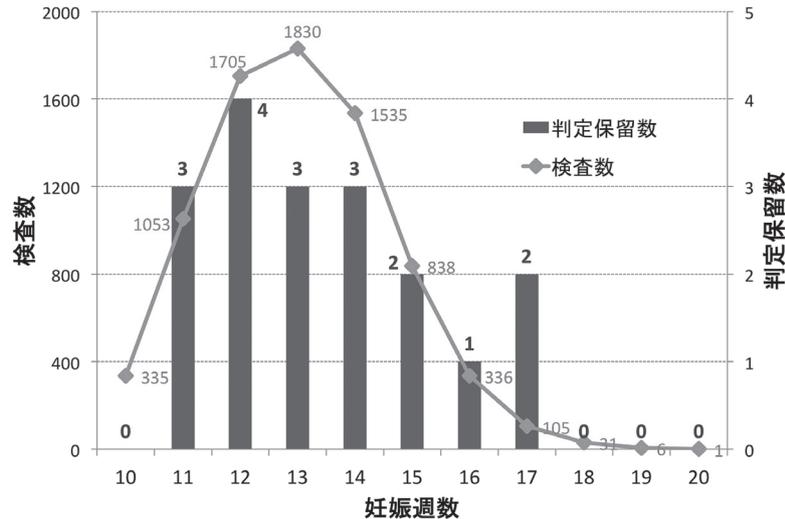


表2 母体血胎児染色体検査の検査実績 (NIPT コンソーシアム平成25年度の集計データより)

検査結果		実数	%
陽性	21トリソミー	79	1.02%
	18トリソミー	49	0.63%
	13トリソミー	13	0.17%
	計	141	1.82%
陰性		7,581	98.0%
判定保留	再検査	陰性	13
		陽性(18トリソミー)	1
		判定保留	2
	羊水検査	2	
	計	18	0.23%
合計		7,740	

判定保留例の妊娠週数分布も示しているが、妊娠週数との関連性は認めなかった。図4は母体body mass index (BMI) 毎の検査実施数及び判定保留数を示している。BMI高値の妊婦では母体血漿中の胎児DNA濃度が低下するが、今回の検討においても、BMI 23以上の妊婦でそれ未満の妊婦に比較し、有意に判定保留が多い結果となった。

母体血胎児染色体検査で陽性と判定された142例におけるその後の確定検査、妊娠転帰を表3に示す。142例中、羊水・絨毛染色体検査(確定検査)を施行前にIUIDとなった症例は13例あった。その内の9例で染色体検査が行われなかったが、4例で流産後絨毛を用いた染色体検査が行われ、その中に偽陽性例はなかった。確定検査を行った126例中、偽陽性はダウン症3例、18トリソミー8例、13トリソミー2例であった。確定検査施行後の結果判明前に18トリソミーと13トリソミーの1例ずつがIUIDとなった。確定検査の結果、

染色体疾患が確定した111例中1例が妊娠継続を選択したが、それ以外の110例は妊娠中断を選択した。3例の臨床研究離脱症例があったが、その1例はNIPTの結果判明前の個人的な理由での妊娠中断であり、2例は時間をかけた遺伝カウンセリングにかかわらず確定診断を行わず、妊娠中断を選択した。確定診断できた126例とIUIDでの死産後染色体診断が可能であった4例を含めた130例での検討では、21トリソミーは74例中、偽陽性が3例で、陽性者での的中率は95.9% (71/74)であった。18トリソミーでは44例中8例が偽陽性で、陽性者での的中率は81.8% (36/44)、13トリソミーでは12例中2例が偽陽性で、陽性者での的中率は83.3% (10/12)であった。

以上がNIPTコンソーシアムで1年間に経験した7,740例での成果である。この検査の精度として公表されているPalomaki GEらの論文²⁾における21トリソミーでの検査の感度、特異度から検査陽性者で最も高

図4 母体BMI別検査実施数および判定保留数

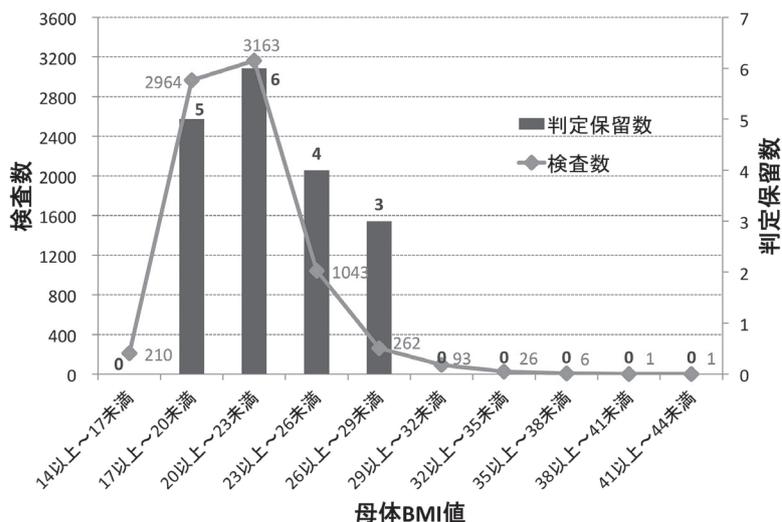


表3 母体血胎児染色体検査陽性例の検査精度およびその後の妊娠転帰

疾患		Trisomy 21	Trisomy 18	Trisomy 13	計
陽性者計		79	50	13	142
確定診断 実施 (n = 126)	偽陽性	3	8	2	13
	真陽性 (診断確定)	70	34	9	113
	IUFD	0	1	1	2
	妊娠中断	69	33	8	110
	妊娠継続	1	0	0	1
出生前 確定診断 実施不能 (n = 16)	IUFD (計)	3	8	2	13
	IUFD核型判明	1	2	1	4
	IUFD核型不明	2	6	1	9
	臨床研究離脱症例	3	0	0	3

IUFD：子宮内胎児死亡

頻度であった40歳でのおおよその罹患率1%で陽性的中率を計算すると94.4%となる。今回の検討での21トリソミーの陽性者の的中率が95.9%であったことは、論文での報告以上の検査精度が確保されていたことを裏づけるものである。

次に、6月時点で検査陰性例に対して妊娠予後に関する調査を行い、回収できた1,638例において分娩後の児の状況について確認した。1,638例中1,563例(95.4%)は出生後において児に異常所見を指摘されていない。しかし、1例の18トリソミーの偽陰性例、児の形態異常44例(2.7%：心奇形・腎尿路系奇形・口唇口蓋裂・四肢奇形・多発奇形など)、子宮内胎児死亡13例(0.8%)、妊娠中断10例(0.6%：胎児水頭症・胎児水腫・無頭蓋症・子宮内感染など)が確認された。本検査における偽陰性率は症例数を増やした評価が必要ではあるが1/1,638 (< 0.1%)であることになり、従来の報告と同等な成績が示された。

また、この結果は、おそらく35歳以上の妊婦が妊娠

した際の平均的な児の予後を反映する結果とも考えられる。すなわち、1.8%の染色体疾患、2.7%の形態異常、0.8%の子宮内胎児死亡、0.6%の胎児異常や感染による妊娠中断が起こりうることを示唆している。

現在の社会的な評価

我が国では大学病院などの施設には遺伝医療の専門部門が設置されていたが、専従して遺伝診療を行う人員が確保されている施設は少なく、実質的に各科が対応している状況にあった。NIPTの実施に当たっては日本産科婦人科学会の見解が示すように、周産期分野を専門とする臨床遺伝専門医が在籍し、専門外来を設置して遺伝カウンセリングを行う体制、および、染色体異常の児を生むという選択を行った場合のサポート体制が整備されていることが求められている。このような比較的高い施設条件のもとで臨床研究が開始され、1年が経過した。その結果、臨床遺伝専門医試験の受験者数が急増し、合格者数も増加している。さらに、NIPT実施施設における遺伝カウンセラーの雇用

表4 日本における出生前遺伝学的検査に関する提言：1年間のNIPT臨床研究を踏まえて

提言1	遺伝カウンセリングに習熟した者が、一定の時間をかけて適切に遺伝カウンセリングを行う事は極めて重要である。
提言2	妊婦、および社会全体が遺伝的な多様性について理解し、また、社会が多様性を受け入れ、支援する社会の形成に向け、教育や福祉の充実が必要である。
提言3	検査が適正・適切に行われていることを社会にオープンにするため、実施例の評価・検証が可能な透明性のある登録制度を設立する。

も急速に進み、カウンセラーの確保が難しい状況に変化してきている。さらに、各都道府県の基幹病院にも徐々に臨床遺伝の専門部門が実質的に整備されてきており、この臨床研究として高い施設基準のもとで検査を行う検査提供体制が、国内の臨床遺伝の診療体制の整備に繋がっていると考えている。

2014年3月末時点で、日本でNIPTを行う施設は39施設で、そのうち37施設がNIPTコンソーシアムに加盟している。NIPTコンソーシアムでは、共通のカウンセリング資料を作成し、一人ひとりの妊婦に向き合い、時間をかけて遺伝カウンセリングを行っている。また、各施設から検査データや臨床データを集め、集計した上で、検査の実施状況や検査精度、妊娠転帰などを定期的に公表して、社会から見て透明性の高い検査体制をとっている。現在でも、マスコミ報道の中には「中絶のための検査」、「命が選択される社会」、「大部分が妊娠中絶」などの見出しが見られる一方、社会からは、一人一人に時間をかけて遺伝カウンセリングを行う体制のもと、個人の自己決定によって検査が施行されている状況について一定の理解が得られていると考える。

現状で1年間のNIPT検査数は7,740件であったものの、現状は37施設でのみと限定された施設で検査が行われていることや高額な検査料金が障壁となって、検査の希望者数も抑制されていると推定される。今後、他の検査会社の参入や検査料金の低価格化が想定される。その場合に予想される検査希望者の更なる増加を見据えた体制についても検討していく必要がある。さらに、現在は限定された施設でのみ検査が行われる状況にあるが、今後は、検査への自由なアクセスを求める妊婦や検査の提供を希望する一般産科医からの意見にどのように対応していくかが最大の課題である。

現在、日本で容認されている検査項目は、胎児の21トリソミー、18トリソミー、13トリソミーの3疾患に限定されている。性染色体については、妊娠早期に性別がわかることが性の選択につながる可能性が指摘される。また、クラインフェルター症候群やターナー症候群のように生命予後の良好な疾患を対象とすることについての議論がある。さらに、微小欠失症候群を対象に加えることについては議論が始まったばかりであ

る。

このような状況で、今後の我が国におけるNIPT実施体制についての提言を表4にまとめた。提言1「遺伝カウンセリングに習熟した者が、一定の時間をかけて適切に遺伝カウンセリングを行う事は極めて重要である」という考えを、検査を提供するものが理解する必要がある。さらに、検査自体を妊婦がよく理解したところで、その自律的な判断に影響することとして社会の遺伝的な多様性への理解不足や福祉体制の脆弱性が指摘される。そこで、提言2として、「妊婦、および社会全体が遺伝的な多様性について理解し、また、社会が多様性を受け入れ、支援する社会の形成に向け、教育や福祉の充実が必要である」を挙げ、妊婦が自らの気持ちに素直な判断ができるように、社会福祉体制の整備や遺伝リテラシー向上に向けた教育の重要性を指摘した。さらに、提言3「検査が適正・適切に行われていることを社会にオープンにするため、実施例の評価・検証が可能な透明性のある登録制度を設立する」として、検査の実態を社会が監視できるような体制下での検査実施を求めた。

まとめ

日本におけるNIPTは、時間をかけて丁寧に遺伝カウンセリングができる施設による臨床研究として、ハイリスクの妊婦を対象にはじめられた。そのため検査の実態は妊娠転帰を含め正確に把握できている状況にある。臨床研究の間に社会的なコンセンサス形成を行って、日本らしい出生前検査システムを構築できるように議論を続ける必要がある。

この検査は、妊娠10週から無侵襲に行え、染色体異常症の検出率が高い。非確定的検査ではあるが、陰性的中率が極めて高く、羊水検査について悩んでいる妊婦にとっては信頼性の高い検査である。実際の検査の陽性率は1.8%であり、98%以上の妊婦が羊水検査を回避でき、羊水検査に伴う流産リスクを回避できることになる。一方、この技術は、マイクロアレイで診断されるレベルの染色体微小欠失症候群や広範囲な単一遺伝子病の診断にも利用可能な画期的な手法であり、胎児の全ゲノムの解読すら可能である。米国では既に性染色体の数的異常や微小欠失に対する検査が臨床応用されており、検査対象は拡大していくことが予

想される。この検査がどのような遺伝カウンセリング体制の下、臨床で利用されていくべきか、また、将来、どのような対象に、どのような内容まで許容されるかなど、今後、議論を深めていく必要がある。

[謝辞]

NIPT コンソーシアムの活動は、臨床研究に参加した下記メンバーのご理解とご協力のもとに行われており、今回の研究成果はそのご協力の成果であり、この場をお借りして深謝いたします。さらに、NIPT コンソーシアムの活動に貴重なご助言を頂いている横浜市立大学医学部の平原史樹教授、長崎大学医学部の増崎英明教授にも改めて深謝いたします。なお、この成果は第50回日本周産期・新生児医学会の教育講演にて発表した。また、この研究成果は原著論文³⁾として別に発表されている。この研究は平成25年、26年度成育医療研究開発費「胎児の高度先駆的診断・治療法の臨床応用に関する研究」(24-3)のサポートを受けて実施された。

NIPT コンソーシアムメンバー：

北海道大学 山田崇弘先生、旭川医科大学 千石一雄先生、札幌医科大学 遠藤俊明先生、岩手医科大学 福島明宗先生、宮城県立こども病院 室月淳先生、埼玉医科大学 亀井良政先生、千葉大学 長田久夫先生、東邦大学 片桐由起子先生、竹下直樹先生、国立成育医療研究センター 西山深雪先生、昭和大学 四元淳子先生、齊藤敦子先生、廣瀬達子先生、東京女子医科大学 小川正樹先生、山王病院 北川道弘先生、愛育病院 岡井崇先生、中山撰子先生、日本医科大学 渡辺淳先生、東京慈恵会医科大学 種元智洋先生、佐村修先生、

日本赤十字社医療センター 笠井靖代先生、横浜市立大学 浜之上はるか先生、東海大学 和泉俊一郎先生、北里大学 高田史男先生、新潟大学 生野寿史先生、名古屋市立大学 鈴森伸宏先生、名古屋市立西部医療センター 濱嶋直樹先生、藤田保健衛生大学 西澤春紀先生、大阪市立総合医療センター 中村博昭先生、大阪大学 金川武司先生、大阪府立母子保健総合医療センター 岡本陽子先生、国立循環器病研究センター 吉松淳先生、神戸大学 平久進也先生、兵庫医科大学 澤井英明先生、兵庫県立塚口病院 廣瀬雅哉先生、奈良県立医科大学 成瀬勝彦先生、岡山大学 増山寿先生、広島大学 兵頭麻希先生、中電病院 三春範夫先生、徳島大学 加地剛先生、四国こどもとおとなの医療センター 前田和寿先生、愛媛大学 松原圭一先生、国立病院機構九州医療センター 小川昌宣先生、福岡大学 吉里俊幸先生、長崎大学 三浦清徳先生、熊本大学 大場隆先生、大分大学 川野由紀枝先生

文 献

- 1) Sasaki A, Sawai H, Masuzaki H, Hirahara F, Sago H : Low prevalence of genetic prenatal diagnosis in Japan. *Prenat Diagn.* Oct 2011 ; 31 (10) : 1007-1009
- 2) Palomaki GE, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, et al. : DNA sequencing of maternal plasma to detect Down syndrome : an international clinical validation study. *Genetics in medicine* Nov 2011 ; 13 (11) : 913-920
- 3) Sago H, Sekizawa A, et al. : Nationwide demonstration project of next generation sequencing on cell-free DNA in maternal plasma in Japan : One-year experience. *Prenat Diagn.* 2015 in press.