

## 非侵襲的出生前遺伝学的検査（新型出生前診断） における課題と問題点における考察

船 渡 忠 男

**Abstract :** The invasive procedures amniocentesis and chorionic villus sampling are routinely applied in pregnancies at risk for fetal genetic disorders and the results obtained are the gold standard for prenatal diagnosis. In recently, the field of prenatal genetic testing has exploded with new non-invasive genetic technologies. These recent technological advances in prenatal diagnosis : interrogation of the fetal genome in increasingly high resolution and the development of non-invasive methods of fetal testing using cell-free DNA in maternal plasma. In this paper, it has examined the sequencing technologies that provide the framework for non-invasive prenatal testing (NIPT) and review the major studies published. This review summarizes recent developments in the field of non-invasive prenatal diagnosis through the use of cell-free fetal nucleic acids in maternal circulation during pregnancy and provides an overview of the possibilities for future clinical applications. This review summarizes recent work in this field and discusses the integration of these new technologies into the clinic and society.

**Key words :** non-invasive prenatal genetic testing (非侵襲的出生前遺伝学的検査), prenatal screening (出生前診断), trisomy 21 (21トリソミー), trisomy 18 (18トリソミー), trisomy 13 (13トリソミー), genetic counseling (遺伝カウンセリング)

### はじめに

遺伝性疾患としてダウン症候群(21トリソミー)をはじめとする先天性の染色体異常症候群は、妊婦羊水における胎児の細胞内の染色体を調べることで、臨床的に診断されてきた。妊娠して胎児が生まれる前に胎児の細胞検査を実施し、妊娠中分娩前に胎児の先天異常や遺伝性疾患などを診断することから「出生前診断」といわれる。昨今の分子生物学における遺伝子研究の急激な進歩により、遺伝子検査として臨床の多くの場に導入され、恩恵をもたらすものとして大いに期待されている<sup>1)</sup>。その中でとくに2000年後半から、胎児の単一遺伝子病の診断に妊婦血液からの無侵襲的出生前遺伝学的検査(non-invasive prenatal genetic testing; NIPT, エヌ・アイ・ピー・ティ),あるいは母体血細胞フリー胎児遺伝子検査(maternal blood cell-free fetal nucleic acid test; cffNA test)と呼ばれる方法が開発され、臨床的に実用されてきた<sup>2)</sup>。2011年、米国シーケノム社がDNAの塩基配列を決定する方法(Massively parallel sequencing; MPS, マターニT21; MaterniT21 plus)を開発し、21トリソミー(ダウン症候群)、18トリソミー、13トリソミーを対象とした検査受託を始めた<sup>3)</sup>。従来の染色体検査と比較して妊婦血液から簡便に行える革新的な技術であり、以後新聞・テレビ報道でも「新型出生前診断」として注目された。本邦におい

では、2013年4月より数施設で実施されるようになった。従来法と比較して優れた点は、NIPTが妊婦血液から採取するという胎児に非侵襲性である点と、99.98%の陰性的中率であり、0.01%という偽陰性率の低さにある。今回、現在導入された無侵襲的出生前遺伝学的検査（NIPT）による妊婦血液からの出生前診断の現状における課題と種々の問題点を文献的に整理し、考察したので報告する。

## I. 新型出生前診断とは

出生前診断とは、子供が生まれる前に母子の検体から胎児の疾患の有無を判定して、妊娠を継続するかどうかの判断の材料とするものである。これまでの21トリソミー（ダウン症候群）をはじめとする先天性の染色体異常症の出生前診断は、主に羊水（一部絨毛膜）を採取（羊水穿刺）し、胎児由来細胞の染色体を検査することにより行われてきた<sup>4)</sup>。羊水は、妊婦子宮を満たす液体であり、胎児の細胞が存在する。しかしながら、妊婦の腹部に針を刺して羊水を採取することは、侵襲的な穿刺により羊水漏出や流産などの合併症につながるリスクが大きい。そこで、胎児異常が発生する確率が特に高い高齢妊婦を対象として、非侵襲的な方法として母体血清マーカー検査が開発されたが<sup>5)</sup>、臨床的に十分検討されず、確定診断として実用化し評価されるには至っていない。この課題を解決する方法として登場してきたのが、今回の「母体血を用いた新しい出生前遺伝学的検査」（新型出生前診断と一般に呼ばれているが、正確には非侵襲性出生前遺伝学的検査、NIPT）である。本法は、次世代シーケンスのDNA配列解読の超高速化、大量解読化によるゲノムサイエンスの革新的技術によって生まれてきたものである<sup>6)</sup>。本法によるNIPTは、妊婦の採血だけで胎児の特定の染色体（13番、18番、21番）の数的異常を検査するものであり、非侵襲的であることから手軽に検査を受けられることが期待される。一部医療機関では本検査を2013年4月より積極的に実施することになり、現在に至っている。出生前診断は、最先端の遺伝子解析技術を駆使して、臨床の医師と妊婦のニーズにあった遺伝子検査を提供することが基本であり、そのため臨床検査においては精度や安全性、カウンセリングを含めた倫理面を保証していくことが重要である。

## II. 無侵襲的出生前遺伝学的検査の実際

シーケノム社が開発した革新的な診断検査技術と遺伝子解析ソリューション（MaterniT21™ PLUS）は、21番染色体の異数性（ダウン症候群に関連）、18番染色体の異数性（エドワーズ症候群に関連）、さらに13番染色体の異数性（パトー症候群に関連）を識別し、異数体の存在を同定するものである。このシーケノム社のNIPTの原理となっているのは massively parallel genomic sequence（MPS）法である<sup>7)</sup>（図1）<sup>8,9)</sup>。

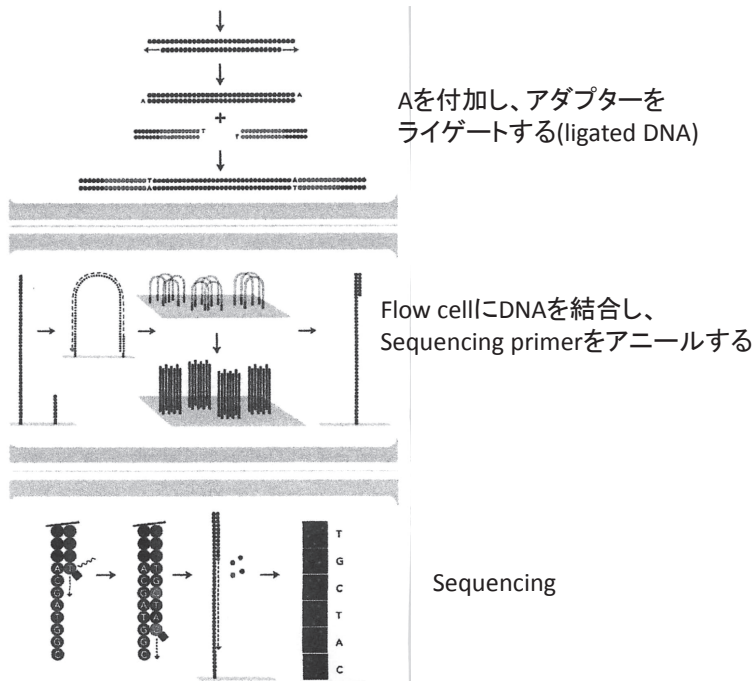


図1. Massively parallel genomic sequence (MPS) 法の原理  
次世代シーケンスを用いた Illumina Genome Analyzer Workflow  
文献9より改変。

妊婦血液の中には、胎児のさまざまな長さの DNA 断片（maternal blood cell-free fetal nucleic acid; cfDNA）が存在することが明らかになっている。循環中の血液の中から核酸を抽出することは難しかったが、低メチル化した DNA 断片を制限酵素処理して stem-loop プライマー（*SERPINE5*）を用いて PCR 増幅（digital PCR and multiple PCR）することにより微量の胎児 DNA を検出することを可能とした（図2）<sup>10,11</sup>。妊婦血液の中で、胎児由来の DNA 断片は約 10% 以下と考えられており、母体由来の DNA 断片との鑑別が重要である。

染色体における数的異常を妊婦血液の核酸分析から診断するのが NIPT である。染色体における各遺伝子のゲノム上の GC 含量は正常の場合一定であり、DNA のコピー数が通常は 2 となる。異数体となると、21 トリソミーの場合は GC 含量が 3/2 倍となり、DNA は 3 コピーとなる。したがって、NIPT は MPS 法を用いて GC 含量の違いから判定することになる（図2）<sup>12</sup>。MPS 法は同時に 18 トリソミーおよび 13 トリソミーについても解析可能である。2013 年 4 月から始まった NIPT における MPS 法は、母体血中の核酸 DNA を高い効率で回収し、次世代シーケンスによりその塩基配列を大量に解読するものである。断片化している DNA からの全塩基配列情報をコンピュータ処理し、例えば 21 番染色体断片の DNA 量の量的変化を解析する（図3）。21 トリソミー胎児の DNA 量は、対照となる正常核型の DNA 量より相対的に増加する。このわずかな

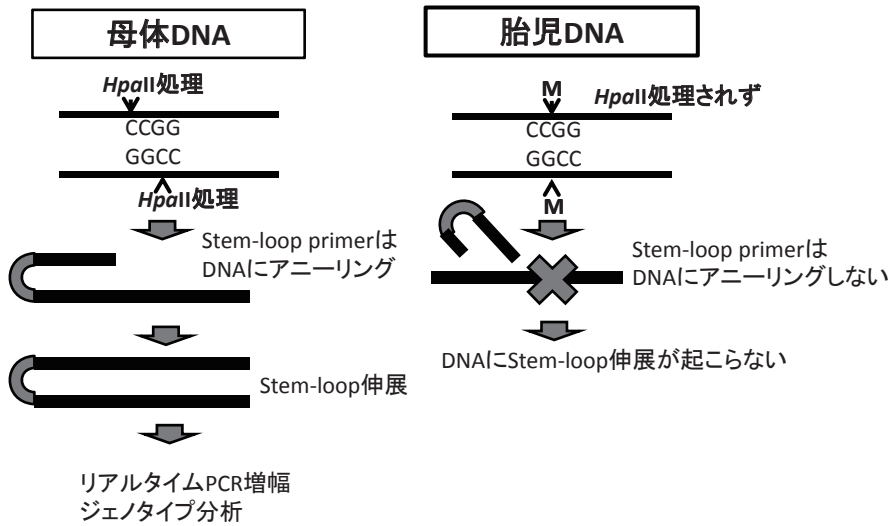


図2. Stem-Loop Primer による胎児 DNA の検出  
CpG メチレーションによるメチル化した胎児 DNA は HpaII 制限処理で処理されないため、伸展が起こらず増幅されない。文献 12 より改変。

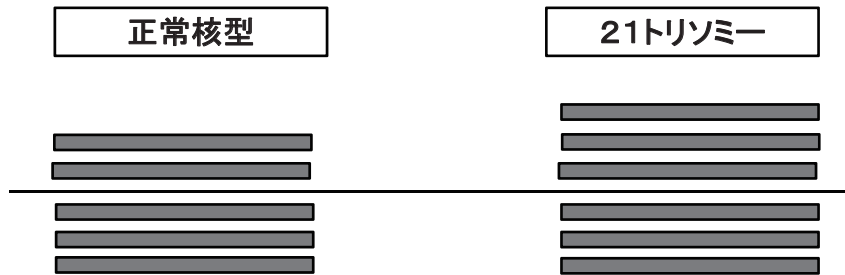


図3. MPS 法における染色体断片の DNA 量  
21 トリソミーの場合、正常核型と比較して染色体断片の DNA 量が多くなる。

量的変化に基づき、正常かトリソミーを判別する。

### III. 新型出生前診断の現状

21 トリソミー、すなわちダウン症候群は出生前診断において最も重要な疾患である。最近の晩婚化による高齢出産の増加は、ダウン症候群のリスクを高くしていると考えられている。また、新生児の約 3-5% に遺伝性疾患が認められると報告されている<sup>13)</sup>。これまでの出生前診断は、羊水検査によって実施されてきた。国内では年間約 10,000 件の羊水による染色体検査が実施されている<sup>14)</sup>。しかしながら、1/200~1/300 の確率で流産を引き起こすとされてきた。また、簡便で非侵襲的な母体血清マーカー検査は、偽陽性確率が高くなることが報告されている<sup>15)</sup>。したがっ

表 1. 臨床研究の具体的な内容

- 
1. 検査の前と、検査を希望した場合は検査の後に遺伝カウンセリングを行う。
  2. 検査前後の遺伝カウンセリングの後にアンケート調査を行う。
  3. 遺伝カウンセリングを評価するとともに問題点を検討して、適切に遺伝カウンセリングを行うために必要な情報提供の内容、カウンセリング内容や施設基準などの基礎資料を作成する。
  4. 受検数、陽性数、罹患数、妊娠帰結、絨毛検査・羊水検査数などを集計し、検査の実態を明らかにする。
- 

NIPT コンソーシアムより (<http://www.nipt.jp/index.html>)

て、羊水による従来からの染色体検査、超音波や母体血清マーカーと比較して、MPS法によるNIPTは妊婦からの血液採取だけの非侵襲的な検査として、妊婦にとって画期的なリスク回避が期待される。

妊婦の血液で胎児の染色体異常を調べる新しい出生前診断は、2013年4月より国内の特定の医療機関では、本検査を不特定多数の妊婦を対象に胎児の疾患の発見を目的としたマスキニング検査ではなく、「無侵襲的出生前遺伝子学的検査である母体血中 cell-free DNA 胎児染色体検査の遺伝カウンセリングに関する研究」という臨床研究への参加として実施している（表1）。臨床研究グループの集計によると、検査が始まった4月から6月末の3ヶ月間に全国22施設で1,534人が受診し、うち染色体異常の可能性を示す「陽性」と診断されたのは約2%に当たる29人だったことが分かった<sup>16)</sup>。このうち少なくとも6人が羊水検査などで異常が確定し、2人が人工妊娠中絶を行った。陽性のうち、21番染色体の数の異常がある「ダウン症（21トリソミー）」が16人、心臓疾患などを伴う「18トリソミー」が9人、「13トリソミー」は4人とされた。受診した妊婦は27～47歳で、平均38.3歳、妊娠週数は平均13.5週となっている。

#### IV. 課題と問題点

##### 1. 対象

NIPTを実施するに当たっては、NIPTコンソーシアムによる施設条件を満たす必要がある（表2）。ただし、NIPTコンソーシアムの定める施設条件は、日本産科婦人科学会が公表した指針と異なっている<sup>17)</sup>。日本産科婦人科学会では2013年3月に示した指針<sup>18)</sup>において検査の問題点に言及している（表3）。母体血を用いた新しい出生前遺伝子学的検査を受けることを希望する妊婦のうち、表4に該当する者としている（表4）<sup>18)</sup>。すなわち、NIPT検査の意義を理解し、同意の得られた妊婦が対象となる。検査時期は妊娠10週以降で18週までであり、NIPT検査陽性の場合確定診断としての羊水検査が必要となる。

表2. 臨床研究に参加可能な施設条件

- 
1. 出生前診断に精通した臨床遺伝専門医・認定遺伝カウンセラーが複数名所属し、専門外来を設置して診療している。
  2. 専門外来で、一人30分以上の診療枠を設定してカウンセリングを行い、その中で検査や対象疾患の説明を行う。
  3. 検査後の妊娠経過についてのフォローアップが可能である。
  4. 絨毛検査や羊水検査などの侵襲的胎児染色体検査に精通し、安全に行える。
  5. 産婦人科医は、臨床遺伝専門医であり、かつ、小児科医は、臨床遺伝専門医であるか、周産期（新生児）専門医であることを要し、その小児科医とも遺伝カウンセリング等の連携をとれる体制である（21トリソミー、18トリソミー、13トリソミー（注1）の妊娠・分娩ならびに生後の管理ができる）
  6. 臨床遺伝専門医・認定遺伝カウンセラーは、
    - ・検査についての研修などを通し、NIPTについての知識を十分に有している。
    - ・院内で検査についての結果説明やカウンセリングに十分対応できる。
- 

NIPT コンソーシアムの基準：[http://www.nipt.jp/rinsyo\\_02\\_2.html](http://www.nipt.jp/rinsyo_02_2.html)

表3. 新型出生前診断の問題点

- 
1. 妊婦が十分な認識を持たずに検査が行われる可能性がある
    - ・検査結果によって妊婦が動揺・混乱し、検査結果について冷静に判断できなくなる可能性がある
  2. 検査結果の意義について妊婦が誤解する可能性がある
    - ・診断を確定させるためには、さらに羊水検査等による染色体分析を行うことが必要
    - ・感度が高いため、被検者である妊婦が得られた結果を確定的なものとして誤解し、その誤解に基づいた判断を下す可能性がある。
  3. 胎児の疾患の発見を目的としたマススクリーニング検査として行われる可能性がある
    - ・簡便さのため、医療者は容易に検査を実施でき、妊婦も検査を受けることを希望しやすい
    - ・不特定多数の妊婦を対象に胎児の疾患の発見を目的としたマススクリーニング検査として行われる可能性がある
- 

表4. 臨床研究の対象となる妊婦

- 
1. 胎児の染色体疾患（13トリソミー、18トリソミー、21トリソミー）についての検査希望があり、以下のいずれかの条件を満たす妊娠女性
  2. 染色体疾患（13トリソミー、18トリソミー、21トリソミーのいずれか）に罹患した児を妊娠、分娩した既往を有する場合
  3. 高年妊娠の場合（分娩時35歳以上）
  4. 胎児が染色体疾患（13トリソミー、18トリソミー、21トリソミーのいずれか）に罹患している可能性の上昇を指摘された場合\*
- 

\*超音波検査、母体血清マーカー検査で可能性の上昇を指摘されている場合や両親にロバートソン転座（21/13染色体など）がある場合

## 2. 倫理面の考慮

医学の進歩に伴い、出生前に子宮内の胎児の状態を診断する出生前診断技術が向上してきている。一部の疾患については、出生前診断をもとに出生前に子宮内の胎児に対して、または出生後

早期の新生児に対しての治療も可能となっている。しかしながら、治療の対象とならない先天的な異常については、出生前診断を行うことにより、障害が予測される胎児の出生を排除し、ひいては障害を有する者の生きる権利と命の尊重を否定することにつながるとの懸念がある<sup>18)</sup>。

本診断の重要な問題点は、生命を選別することにつながることである。NIPT 特有の課題ではなく、従来からの出生前診断における選択的中絶の是非である。検査が対象となる夫婦において、「検査をおこなうべきか」および結果陽性の場合「生むべきかどうか」の選択が託されることにある。したがって、医療の実施にあたっては、受療者に対して適切な情報を提供し十分な説明を行ったうえで、受療者がその診療行為を受けるか否かを決定することが原則である。本検査には、とくに倫理的に考慮しなければならない問題が多い。妊婦が正しい認識を持たないまま検査を実施し、障害を有する生命を排除することを決断してしまうことにもなりかねない。

今回マスコミで大きく取り上げられることによる問題は、簡便で簡単に受けられる検査であると認識されることである。確定診断はあくまで羊水採取による胎児の染色体検査である。先天性染色体異常症を早期に迅速に診断できる技術が導入されたことで、これまでの出生前診断が抱えていた問題が解決したわけではない。

### 3. 検査精度の検証

現在実施されている NIPT 法は、ランダムに決定された配列リードを染色体にマッピングして、対象染色体にマップされる配列数がコントロール（正常群）と比べて有意に増加しているかどうかを判定する Z スコアを計算し、染色体の異数性異常を判別している<sup>19)</sup>。本法（MaterniT21 プラス）のトリソミー診断の精度は優れている（表 5）<sup>19)</sup>。感度とは、実際に染色体異常があった児のうち、事前の検査で陽性とする確率のことである。特異度とは、実際に染色体異常はなかった児のうち、事前の検査で陰性とする確率のことである。なお、感度は 99.1% なので、陽性の漏れが 0.9% 存在し、この検査で 21 番トリソミーの陽性を見逃す可能性もある。逆に、陰性とした場合には、100% に近い精度となる。NIPT 検査の精度に関して、PubMed 検索において多くの報告<sup>20,21,22,23)</sup>があり、同様に高い感度と特異度を示している。正確度を判断する基準として QUADAS ガイドライン<sup>20)</sup>がある。QUADAS 基準は 14 のチェックリストからなるエビデンスを評価するものである。この基準に基づいて、7 編の報告がレビューされ、感度と特異度が比較されている<sup>21)</sup>。別の研究でも 4 編の報告がレビューされ、感度と特異度が比較されている<sup>22)</sup>。ここでは

表 5. NIPT における検査精度

	感度（陽性確率）	特異度（陰性確率）
21 トリソミー	99.1%	99.9%
18 トリソミー	99.9%	99.6%
13 トリソミー	91.7%	99.7%

文献 19 より



3種の異なる方法（Sequenom CMM, Verinata Health, Ariosa）におけるNIPTについても比較検討している。メタアナリシスとしてcffDNAの精度に関する論文を網羅的にメタアナリシスして、比較検討から高い陽性率と陰性率が認められている<sup>23)</sup>。したがって、NIPTのデータにおいて、データの信頼度は高いと評価しうる。

しかしながら、精度として海外のデータを参照としたに過ぎず、あくまで本邦における臨床研究として、臨床検査診断学の立場からより精査し精度を追求する必要がある。少なくとも検査の実施施設の要件として臨床遺伝専門医が常勤することと支援体制の整備を求めている。

#### 4. 遺伝カウンセリング体制の整備

本検査を希望する妊婦が存在することも事実であり、平成25年4月から全国15の実施施設において1ヶ月で400人以上の妊婦がすでに検査を受けている。対象となる妊婦は高齢妊娠など限定すべきである（表4）。さらに、妊婦に対して臨床遺伝学の知識を備えた専門医が遺伝カウンセリングを適切に行う体制が整うまでは、母体血を用いた新しい出生前遺伝学的検査をわが国において広く一般産婦人科臨床に導入すべきではないと考える。また、遺伝カウンセリングを適切に行う体制が整った場合においても、本検査を行う対象は客観的な理由を有する妊婦に限るべきである。決して安易にスクリーニングとして取り扱うべきではないし、十分臨床研究の成果が議論されてからでも導入は遅くはないはずである。

なお、日本医学会では母体血を用いた出生前遺伝学的検査の実施にあたっては、施設の認定および登録を行っており、日本医学会臨床部会運営委員会「遺伝子・健康・社会」検討委員会の下に設置された「母体血を用いた出生前遺伝学的検査」施設認定・登録部会<sup>24)</sup>で行われる。

遺伝カウンセリングとは患者・家族のニーズに対応する遺伝学的情報およびすべての関連情報を提供し、患者・家族がそのニーズ・価値・予想などを理解した上で意志決定ができるように援助する医療行為である。その過程で、心配している状態・病気は遺伝的に本当に心配しなければならないことなのか、本当に心配しなければならないことならば、その可能性はどの位あるのか、その可能性を避ける方法はないのか、避ける方法があるならば、それはどのような方法で、どこで受けられるのかなどの疑問に答えるために多くの情報提供を行なう必要があると考える。

## V. 考 察

### 1. 対象

本検査は、現在あくまで臨床研究として行われているため、参加するかしないかの判断は妊婦に委ねられることになる。表4に示すように、対象は胎児の染色体疾患についての検査希望がある場合である。最終診断は羊水検査に委ねるため、既に胎児に超音波検査で形態異常が認められている場合、高齢出産ではない（35歳未満）場合、両親いずれかが転座などの染色体異常の保



因者である場合は、対象外となる。マスコミにより「99%の確率の新型出生前診断」とセンセーションに報道されたため、出産を控えた妊婦が過大な関心を抱いたことは否めない。本来、NIPT検査は対象を絞り、しかも臨床研究としての参加が前提であるため、一般の妊婦を対象としていないことを周知する必要がある。

また、対象となるのは、ダウン症候群（21トリソミー）など染色体の数の変化を原因とする3つの疾患だけであり、他の疾患は対象外である。検査でわかることが周知されず、新しい出生前の診断であることが一人歩きしているように思われる。検査の限界を良く知った上で、参加するかしないかの判断と考える。従来の羊水検査を避けるためのNIPT検査ではないことを良く理解すべきである。

良い点は、医療側からすれば最先端の医療技術が現場に導入されたことにある。最近の分子生物学的研究の進歩は著しく、1本の染色体の差を正確かつ迅速に判定同定することは画期的である。対象者にとってのメリットは、羊水診断までにおおよその判定がつくため、今後のことを時間をかけて考えられる点にあると考える。

したがって、本NIPT検査の評価は臨床研究として、対象へのアンケート調査やその後の追跡調査を分析、十分検討してなされるべきであろう。その上で、NIPT診断として日常診療に導入されることが望まれる。

## 2. 倫理面の考慮

出生前診断の是非については以前から倫理面での議論がなされてきた。とくに本邦では2003年、遺伝医学関連の10学会が「遺伝学的検査に関するガイドライン」<sup>25)</sup>を提示し、これが今日での診療における倫理的な指針となって支持されている。生命倫理面での問題は、個人の遺伝学的情報は血縁者で一部共有されており、その影響が個人に留まらないという際立った特徴を有していることである。したがって、遺伝医学的な知識や遺伝子技術の基盤が不十分な施設での遺伝子検査は結果が不明瞭であるにもかかわらず、責任体制も明確ではない。時々、テレビで放映される遺伝子型によるダイエット法など、何のエビデンスに基づくのか甚だ疑問である。

倫理面の最大の問題は、ガイドラインにある自由意志による自己決定である。すなわち、NIPTによる出生前診断が命の選択につながるという極めて重要なことが、十分議論されないまま、技術と情報が先行していることに懸念を持つ。確かに高齢出産の場合、ダウン症の確率が高くなることは覚悟の上で検査を実施することになるが、結果をどう判断するのか、より十分な議論を尽くす必要がある。今回のNIPTのように技術的に出生前に高い確率で胎児の異常の有無を発見することが可能になってきたのは確かである。結果の判断として、障害児を産み育てるという立場をとる場合と、女性の中絶を選択するという権利を行使する場合と、難しい選択が課せられている。倫理的には矛盾する考え方であるが、いずれもそれぞれ正当な選択であると考えられる。

また、個人やその家族の染色体やゲノムが正常とは異なっているということで、差別され排除されてはならない。障害者として、医療保険、生命保険、雇用などで差別排除されることが懸念される。法律上はこのような差別を禁止しているが、時にトラブルとなっていることが報道される。

さらに、2004年の「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」<sup>26)</sup>では、遺伝情報は本人の承諾がない限り、第三者には開示してはならないし、第三者からのアクセスも許されないと明記している。研究の実施の適否に関しては、提供者等の人権の保障の倫理的観点から、各医療機関は倫理審査委員会を設置して、審議すべきである。遺伝情報は、医療情報の中でも機密性が高いと考え、日常診療では高度の基準によって扱われなければならない。したがって、本NIPT検査の結果は、保管方法等、十分留意した扱いにされるべきである。

### 3. 検査精度の検証

新型出生前診断が多くの関心を引きつけたのは、母親の血液を採取するだけで、ダウン症を初めとする染色体異常が診断されるという点である。精度に関しては、既知の報告では99%以上の高い感度と特異度を示している<sup>20,21,22,23)</sup>。これらの成績は、いずれも従来の羊水検査が確定診断とした場合である。以前からの超音波を用いた断層法は、胎児の発育状況と形態を確認する妊婦にとって必須の検査である。ダウン症の特徴的な形態学的変化は超音波検査で捉えることができる。しかしながら、超音波検査のシステムチェックレビュー<sup>27)</sup>では、感度はダウン症で50-70%と精度は高くはない(18トリソミーは70-100%、13トリソミーは90-100%)。母体血清マーカーも同様に感度80-85%で<sup>28)</sup>精度は低く、安全な方法ではあるが胎児の異常を確定できるものではない。また、羊水検査は現在でも確定診断であるが、ある程度の羊水量が貯まってくる15週数以降でないと検査は出来ない。したがって、迅速かつ簡便で精度の高い新技術が導入されることが望まれる背景があったと考えられる。

NIPTの精度であるが、前述したSequenom社のデータ<sup>22)</sup>は、21トリソミーで感度99.1%、特異度99.9%と高精度が示されており、マスコミの報道でもこれだけが強調されている。しかし、陽性的中率(検査後確率=事後確率)に着目すると、21トリソミーでは99.5%と高いものの、18トリソミーでは92.2%、13トリソミーでは40.7%となってしまう。すなわち、13トリソミーで検査陽性となっても、50%以上は13トリソミーではないということになる。したがって、NIPTはスクリーニングとして検査するには有効性が高いが、確定診断として解釈してはならないと考える。

また、現在の臨床研究はすべて海外への受託によって実施されているため、検体の取り扱いには監視が出来ず、精度に関しては保証できないと考える。したがって、臨床研究で症例を蓄積して改善策を講じた後は、国内での受託体制を早急に確立する必要がある。

#### 4. 遺伝カウンセリング体制の整備

遺伝カウンセリングの目的は、遺伝医学に関する知識及びカウンセリングの技法を用いて、対話と情報提供を繰り返しながら、遺伝性疾患をめぐり生じ得る医学的又は心理的諸問題の解消又は緩和を目指し、支援し、または援助することである。臨床研究の対象となり NIPT を希望する妊婦および配偶者には、遺伝カウンセリングによる相談が必要と考える。

遺伝カウンセリングは、情報を整理しながら迷ったり悩んだりしながらの相談であるべきであり、時間があれば十分納得のいくまで相談すべきである。夫婦の不安や心配は様々な事情や背景をともなっている場合もあるため、NIPT 検査の前後、羊水検査の前後、検査陽性の場合育てるか中絶するかの判断まで長期に渡る過程が必要となる。そのためには信頼を出来る遺伝カウンセリング体制の確立が重要であり、人材育成が急務と考える。カウンセリングは医師に限らず、医学の知識とカウンセリング技能を有する医療従事者でも可能であると考えられる。

簡便、安全、高い精度、妊娠後早期に実施できるという点で、NIPT を希望する妊婦は今後増加していくことが予想される。現在、本邦では臨床研究の段階であるが、いずれは日常診療に組み入れられてくる。NIPT は、指針<sup>17)</sup> をもとに実施されているが、最も重要なことは妊婦へのカウンセリングである。妊婦へは胎児の異常を持つ可能性を正しく伝え、検査するかどうか、実施した場合の結果の解釈に至る相談的カウンセリングが望まれ、妊婦の精神面でのケアを重点にカウンセリング体制が構築されることを期待する。

#### おわりに

非侵襲的出生前遺伝学的検査 NIPT は、母体血を用いた新型出生前診断として、無侵襲性および簡便性により、注目された。しかしながら、NIPT による結果が確定診断となりうるかについては、統計学的には 100% ではない。本 NIPT はあくまでスクリーニング法であると考えることが大事であり、診断的検査法による確認検査が不可欠である。この点をきちんと伝える必要がある。したがって、従来の検査法を併用し、遺伝カウンセリングの十分なバックアップ体制を整備することが必須であると考えられる。現在実施されているように臨床研究として症例を重ねていくことは必要であり、エビデンスの集積の結果を分析して、一般診療に導入されることを期待する。しかしながら、解決すべき問題も多く、同時に検討を重ねていく必要がある。

#### 参考文献

- 1) 船渡忠男, 竹田真由: 臨床検査における遺伝子検査. 日本内科学会雑誌. 2008 ; 97 : 2920-2923.

- 2) Pan M, Li FT, Li Y, Jiang FM, Li DZ, Lau TK, Liao C : Discordant results between fetal karyotyping and non-invasive prenatal testing by maternal plasma sequencing in a case of uniparental disomy 21 due to trisomic rescue. *Prenat Diagn.* 2013 ; 33 : 598-601.
- 3) <http://laboratories.sequenom.com/maternit21plus/maternit21-plus-better-results-born-better-science>
- 4) Natoli JL, Ackerman DL, McDermott S, Edwards JG : Prenatal diagnosis of Down syndrome : a systematic review of termination rates (1995-2011). *Prenat Diagn.* 2012 ; 32 : 142-153.
- 5) Hui D, Okun N, Murphy K, Kingdom J, Uleryk E, Shah PS. : Combinations of maternal serum markers to predict preeclampsia, small for gestational age, and stillbirth : a systematic review. *J Obstet Gynaecol Can.* 2012 ; 34 : 142-153.
- 6) Nepomnyashchaya YN, Artemov, AV, Roumiantsev, SA, Roumyantsev, AG, Zhavoronkov A : Non-invasive prenatal diagnostics of aneuploidy using next-generation DNA sequencing technologies, and clinical considerations. *Clin Chem Lab Med.* 2012 ; 51 : 1141-1154.
- 7) Moorhith S, Mattocks CJ, Wright CF. Review of massively parallel DNA sequencing technologies. *Hugo J.* 2011 ; 5 : 1-12.
- 8) Ward LD, Kellis M : Interpreting noncoding genetic variation in complex traits and human disease. *Nat Biotechnol.* 2012 ; 30 : 1095-1106.
- 9) Tucker T, Marra M, Friedman JM. Massively parallel sequencing : the next big thing in genetic medicine. *Am J Hum Genet.* 2009 ; 85 : 142-154.
- 10) Tong YK, Chiu RW, Leung TY, Ding C, Lau TK, Leung TN, Lo YM : Detection of restriction enzyme-digested target DNA by PCR amplification using a stem-loop primer : application to the detection of hypomethylated fetal DNA in maternal plasma. *Clin Chem.* 2007 ; 53 : 1906-1914.
- 11) Lo YM, Lun FM, Chan KC, Tsui NB, Chong KC, Lau TK, Leung TY, Zee BC, Cantor CR, Chiu RW : Digital PCR for the molecular detection of fetal chromosomal aneuploidy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007 ; 104 : 13116-13121.
- 12) Chui RWK, Sun H, Akolekar R, Clouser C, Lee C, Mckernan K, Zhou D, Nicolaides KH, Lo YMD : Maternal plasma DNA analysis with massively parallel sequencing by ligation for noninvasive prenatal diagnosis of trisomy 21. *Clin Chem* 2010 ; 56 : 459-463.
- 13) Stembalska A, Slezak R, Pesz K, Gil J, Sasiadek M. : Prenatal diagnosis—principles of diagnostic procedures and genetic counseling *Folia Histochem Cytobiol.* 2007 ; 45 Suppl 1 : S11-614.
- 14) 周産期遺伝カウンセリングシステム構築に関する研究（平成13年度厚生科学研究費補助金分担研究報告書）<http://www.aiiku.or.jp/~doc/houkoku/h13/h1321109.pdf>
- 15) Gagnon A, Wilson RD, Audibert F, Allen VM, Blight C, Brock JA, Désilets VA, Johnson JA, Langlois S, Summers A, Wyatt P. : Obstetrical complications associated with abnormal maternal serum markers analytes. *J Obstet Gynaecol Can.* 2008 ; 30 : 918-949.
- 16) 朝日デジタル <http://www.asahi.com/national/update/1003/TKY201310020612.html>. 2013年10月3日
- 17) 日本産婦人科学会 「母体血を用いた新しい出生前遺伝学的検査」についての共同声明 [http://www.jsog.or.jp/statement/joint-communique\\_20130309.html](http://www.jsog.or.jp/statement/joint-communique_20130309.html)
- 18) 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. [http://www.jsog.or.jp/news/pdf/guidelineForNIPT\\_20130309.pdf](http://www.jsog.or.jp/news/pdf/guidelineForNIPT_20130309.pdf)
- 19) [http://genaport.genaris.com/GOC\\_sequencer\\_post.php?eid=00084](http://genaport.genaris.com/GOC_sequencer_post.php?eid=00084)
- 20) Whiting P, Rutjes AWS, Reitsma JB, Bossuyt PMM, Kleijnen J. : The development of QUADAS : a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol.* 2003 ; 3 : 25.
- 21) Verweij EJ, van den Oever JME, de Boer MA, Booh EMJ, Oepkes D. : Diagnostic accuracy of non-invasive detection of fetal trisomy 21 in maternal blood : a systematic review. *Fetal Diagn Ther.* 2012 ; 31 : 81-86.

- 22) Swanson A, Sehnert AJ, Bhatt S. : Non-invasive prenatal testing : technologies, clinical assays and implementation strategies for women's healthcare practitioners. *Curr Genet Med Rep* 2013 ; 1 : 113-121.
- 23) Wright CF, Wei Y, Higgins JPT, Sagoo GS. : Non-invasive prenatal diagnostic test accuracy for fetal sex using cell-free DNA a review and meta-analysis. *BMC Res Notes* 2012 ; 5 : 476.
- 24) 日本医学会：母体血を用いた出生前遺伝学的検査の実施に関する規則 [http://jams.med.or.jp/rinshobukai\\_ghs/rule.pdf](http://jams.med.or.jp/rinshobukai_ghs/rule.pdf)
- 25) 「遺伝学的検査に関するガイドライン（10学会ガイドライン）」（2003年） 日本人類遺伝学会ホームページから, <http://jshg.jp/e/resources/data/10academies.pdf>
- 26) 「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」（文部科学省・厚生労働省・経済産業省）（2008年） <http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/genome/0504sisin.html>
- 27) Raniga S, Desai PD, Parikh H. : Ultrasonographic soft markers of aneuploidy in second trimester : are we lost? *MedGenMed* 2006 ; 8 : 9.
- 28) Alldred SK, Deeks JJ, Guo B, Neilson JP, Alfirevic Z. Second trimester serum tests for Down's Syndrome screening. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 ; 6 : CD009925.