

母体血を用いた出生前遺伝学的検査

信州大学医学部附属病院産科婦人科

菊地 範彦

I はじめに

母体血を用いた出生前遺伝学的検査は非侵襲的出生前検査 (non-invasive prenatal genetic testing; NIPT) や新型出生前診断として報道されている。検査対象は21トリソミー, 18トリソミー, 13トリソミーで, これまで行われていた非確定的検査より高い精度が報告されている。さらに最近では技術的には全染色体, 染色体微細欠失・重複, 単一遺伝子疾患も検査可能となっている。

出生前に胎児の疾患の有無を把握することは, 児の早期からの治療や適切な施設での分娩管理を可能にし, 生まれてくる子どもの疾患を早期に受容し, 出生後の生活の準備を行うことを可能にするといったメリットがある。一方で, 特に妊娠22週未満の出生前診断では, 妊娠継続を断念するなど, 倫理的な側面での注意も必要である。本稿では NIPT の検査の実際と, 医療者として知っておきたい出生前診断における注意点について解説する。

II NIPT

1997年に妊婦の母体血中に胎児由来の cell-free DNA (cfDNA) が存在し, 母体循環における胎児由来の cfDNA の割合 (fetal fraction: FF) は約10~20%を占めることが示され, PCR法を用いることで, 胎児の遺伝学的性別の判断が可能であることが報告された¹⁾。その後, 次世代シーケンサーの開発に伴い, ゲノム解析技術が急速に進歩し, 胎児由来の cfDNA を用いた胎児染色体異数性の検査が開発された²⁾。2012年には米国や中国において診療ベースで検査が実施されるようになり, 日本国内でも2013年4月から検査が可能になっている。

胎児由来の cfDNA は胎盤絨毛細胞由来の数百塩基対の DNA 断片であり, NIPT はそれらを増幅することで, 胎児の染色体量の変化を確認する検査である。

次世代シーケンサーを用い全染色体・ゲノムを解析する massively parallel sequencing (MPS) 法 (図1) や, ターゲット技術を用いて一塩基多型を解析する single nucleotide polymorphism (SNP) 法などが存在する。

MPS 法では個々の DNA 断片がどの染色体に由来するかをヒトゲノム情報と照合して確認し, 特定の染色体に由来する断片の量的な変化を評価することで染色体の数的異常を検出する。胎児が21トリソミーの場合には, 胎児の21番染色体量は正常の1.5倍になっている。実際には, 母体血漿中 cfDNA 全体に占める21番染色体由来断片の割合が, 胎児が正常核型の場合には1.30%であるのに対し, 1.42%と多いことを根拠に胎児のダウン症候群の可能性を検出している。

検査結果には陽性と陰性と判定保留がある。国内の検査データの報告では, 21トリソミー, 18トリソミー, 13トリソミーの陽性的中率はそれぞれ97%, 89%, 55%, 陰性的中率はいずれも99.99%以上であることが確認されている³⁾。陽性の場合には染色体異数性の可能性があるが, 偽陽性の可能性もあり確定診断のためには絨毛検査や羊水検査が必要となる (表1)。一般的には確定検査として羊水検査が行われることが多いが, 0.3%程度の流産リスクを伴う。このため, 流産リスクを伴う羊水検査を回避するために, さまざまな非確定検査が行われているが, NIPT はその精度の高さ, 特に陰性的中率の高さから注目を集めている。

偽陽性となる原因としては, 胎盤性モザイク (胎盤のみに染色体異数性が存在する), 胎児のモザイク, 双胎妊娠の一児死亡 (死亡児の染色体の影響), 母体の染色体疾患や悪性腫瘍などがある。判定保留率は日本国内の報告では0.31%で, その原因としては FF 低値, 母体の染色体異常や悪性疾患の合併などが報告されている³⁾。

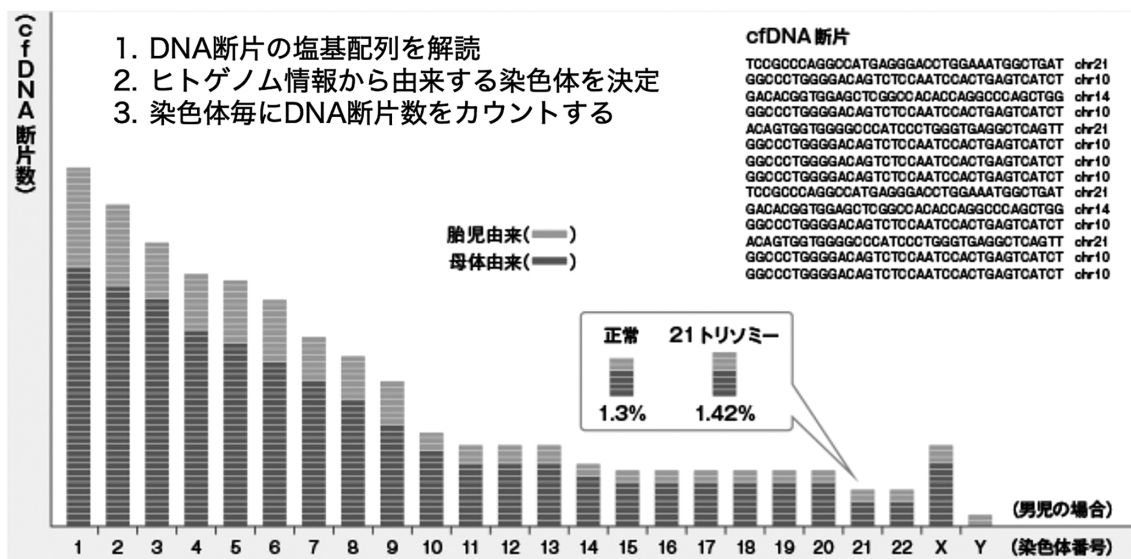


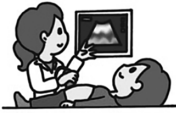




図1 母体血 cell-free DNA を用いた胎児染色体検査 (MPS 法の検査の原理)

母体血 cell-free DNA の塩基配列を解読し、ヒトゲノム情報からその断片が由来する染色体を決定し、染色体毎に DNA 断片数をカウントする。

胎児がトリソミーの場合、該当染色体は1.5倍になっているため、該当染色体の断片数も正常核型に比べてわずかに上昇する。各染色体の割合を正常検体と比較して数値化し、カットオフ値以上を陽性、カットオフ値未満を陰性と判定する。

GeneTech 社の HP より一部修正し引用 (<https://www.genetech.co.jp/column/500/>)

表1 妊娠中の胎児の染色体疾患の検査の種類とその特徴

	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 (1/000) および陽性・陰性	確率 (1/000) 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*の影響を受ける	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

出生前検査認証制度等運営委員会 HP より引用
(<https://jams-prenatal.jp/testing/>)

Ⅲ 長野県における NIPT 導入までの経緯と YS 外来

NIPT は施設認証制度とともに2013年に国内に導入された。それまでも遺伝学的な出生前診断は行われていたが、1998年に厚生科学審議会先端医療技術評価部に設置された出生前診断に関する専門委員会において「医師が妊婦に対して、本検査の情報を積極的に知らせる必要はない」とされていた。しかし NIPT は、検査の精度が高く、母体の採血のみといった簡便な検査であることから、報道でも大きく取り上げられたこともあり一般的に広く知られる結果となった。

当時、信州大学附属病院では、この検査を導入すべきか県内関係者（産婦人科医、遺伝科医、小児科医、助産師、認定遺伝カウンセラー、染色体の変化を持つお子さんのご家族、報道関係者など）で検討を行った。その検査対象が、いずれはあらゆる妊婦さんやあらゆる遺伝子疾患に広がるのが容易に予想され、マススクリーニングとなることや商業主義が入り込むのではないかと、どのような疾患・障がいを持っていても大切にされ、生き生きと暮らせる社会を目指すという医療・保健・福祉の根幹が揺らぐのではないかと懸念もあり導入に慎重な姿勢を示し、それまで通り確定検査の羊水検査を中心に、検査を希望する妊婦さんに丁寧に向き合う診療を継続することとした。

その後、NIPT は施設認証が行われていない無認可施設で、さらには周産期医療とは関係のない診療科でも行われるようになってしまった。また、出生前診断を考慮する際には、しっかりとした遺伝カウンセリング提供体制が求められる。出生前診断の遺伝カウンセリングは、妊婦とパートナーと胎児という3者の立場を同時に考える必要がある。また多くの妊婦が安心を

得るために検査を希望するが、結果によって人工妊娠中絶との関連が生じること、人工妊娠中絶が法的に可能な妊娠22週までという限られた時間で重大な決断をしなければならないこと、日本では胎児適応での人工妊娠中絶術は認められていないことなど、特に難しい選択を迫られることもあり、一部の検査結果陽性者でその提供体制が十分ではなかったことが問題視された。

事態を重く見た日本医学会が適切な検査提供体制構築のために新たな認証制度を発足し、長野県でも信州大学附属病院が基幹施設として認定され検査を導入する方針となった。検査導入に伴い、NIPT だけを特別な検査のように扱わず、出生前診断のみならず妊婦さんの様々な不安に対応する「よりいささえる外来 (YS 外来)」を開設し、妊婦さんやそのご家族が抱える様々な不安に向きあい、その中の一部として、出生前診断を希望される妊婦さんやそのご家族の選択肢の一つとして NIPT の提供を開始した。

Ⅳ おわりに

今後も出生前診断に関する技術の進歩と新しい検査の開発が予想され、出生前診断に関連する悩みを抱えるカップルは増加すると考えられるが、出生前検査は妊婦さんの不安に対するケアである一方、お腹の赤ちゃんの命に関わる医療行為であり、分かることが増えてもこの本質は変わらない。

妊婦さんやそのご家族、そして子ども達をよりいさえる医療、保健、福祉、療育、教育の体制がより充実することが期待され、理想論かもしれないが出生前検査を受けなくても安心して子どもを産み育てられる社会を目指す必要があると考える。

文 献

- 1) Lo YM, Corbetta N, Chamberlain PF, et al: Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. Lancet 350: 485-487, 1997
- 2) Chiu RW, Chan KC, Gao Y, et al: Noninvasive prenatal diagnosis of fetal chromosomal aneuploidy by massively parallel genomic sequencing of DNA in maternal plasma. Proc Natl Acad Sci U S A 105: 20458-20463, 2008
- 3) 鈴森伸宏: 周産期の遺伝医学 母体血漿中 cell-free DNA を用いた全ゲノム解析の活用に向けての課題. 遺伝子医 28: 57-60, 2019