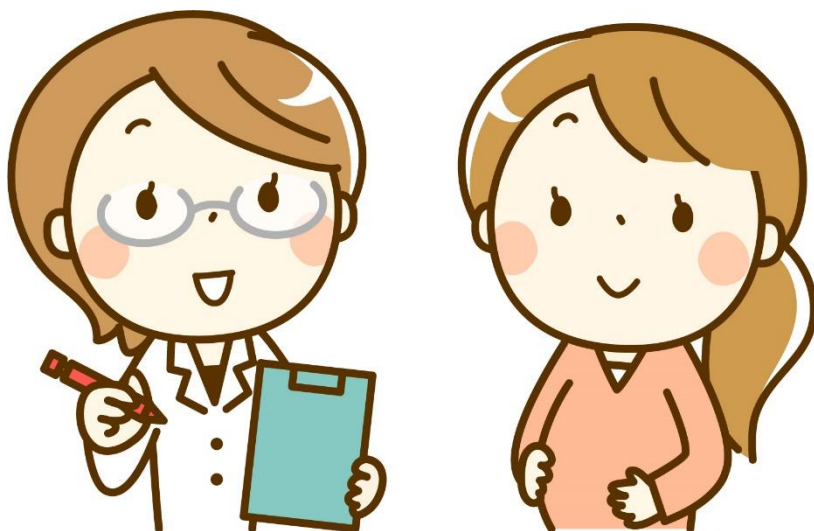


出生前診断を考慮されているご夫婦（妊婦さん）へ

母体血中cell-free DNAを用いた無侵襲的出生前
遺伝学的検査(NIPT)の説明文書



目次

はじめに

1. 検査の目的・意義
2. 検査が誕生した背景
3. 人間の遺伝情報と先天性疾患
4. 染色体疾患
5. 検査の対象疾患
6. 検査の原理
7. 検査の実施週数と対象者
8. 検査の方法と危険性
9. 検査の結果と精度
10. 検査の限界
11. 検査の流れ
12. 検査の費用
13. 検査の実施と中止の自由について
14. 個人情報の保護
15. 妊娠経過報告のお願い
16. 妊娠中絶について
17. 検査結果の取り扱い
18. 利益相反（検査会社との利害関係）
19. 相談窓口

※注意※

本説明文書のコピー、スキャン、デジタル化等の無断複製は、例外除き著作権法により禁じられております。加えて、本説明文書の無断改変やSNS上への無断アップロードもご遠慮ください。また、本説明文書を代行業者等の第三者に依頼してスキャンやデジタル化することは、たとえ個人や家庭内での利用であっても、著作権法上、一切、認められておりませんのでご注意ください。

はじめに

この説明文書は、「母体血中cell-free DNAを用いた無侵襲的出生前遺伝学的検査（non-invasive prenatal testing: NIPT）について説明したものです。NIPTについては事前の遺伝カウンセリング（Genetic counseling: GC）にてご説明させていただいておりますが、こちらの検査を受けるかどうか最終的に判断される際にご夫婦の理解を助けるためにこちらの説明文書は作成されています。そのため、こちらの説明文書について分からないことや疑問点がありましたらご遠慮なくお尋ねください。

また、検査の実施について説明を受けたその場で決める必要はありません。この説明文書を持ち帰り、再度パートナーをはじめとしたご家族と相談して決めていただくこともできます。検査の実施を決められた場合は、この説明文書に対応した「同意書」のすべての項目に☑を入れ、必ず自筆で署名をお願いいたします。

1. 検査の目的・意義

この検査の目的は、出生前診断の一つである「母体血中cell-free DNAを用いた無侵襲的出生前遺伝学的検査（以下、NIPT）」を妊婦さんが受けることで、赤ちゃんが21トリソミー（ダウン症候群）、18トリソミー（エドワーズ症候群）、13トリソミー（パター症候群）のいずれかに罹患している可能性が高い（陽性）のか低い（陰性）のかについて情報を得ることです。

陽性であった場合、確定検査（絨毛検査や羊水検査）を受けることで赤ちゃんに染色体疾患（「陽性」となったトリソミーを含む染色体疾患全般）に罹患しているかどうかについて診断が可能です。

陰性であった場合、赤ちゃんが検査対象である3つの染色体疾患の可能性は低いため、流産リスクのある確定検査は実施しないという判断に役立てることができます。

2. 検査が誕生した背景

近年、高年妊娠の増加に伴い、赤ちゃんの染色体疾患を心配するご夫婦は増加しています。また、医療の進歩に伴い、超音波検査や母体血清マーカー検査などによって妊娠初期に赤ちゃんが染色体疾患である可能性を見つけられる機会も増えてきました。しかし、従来の検査方法では染色体疾患のない赤ちゃんでも「（染色体疾患の）確率が高い」「陽性」となってしまうことがしばしばあり、そのような中で流産の危険性のある確定検査を実施するかどうかをご夫婦で検討していただく必要がありました。そこで、より検査精度が高く、お母さんにとっても赤ちゃんにとっても負担の少ない検査の開発が求められ、このNIPTという検査は誕生しました。

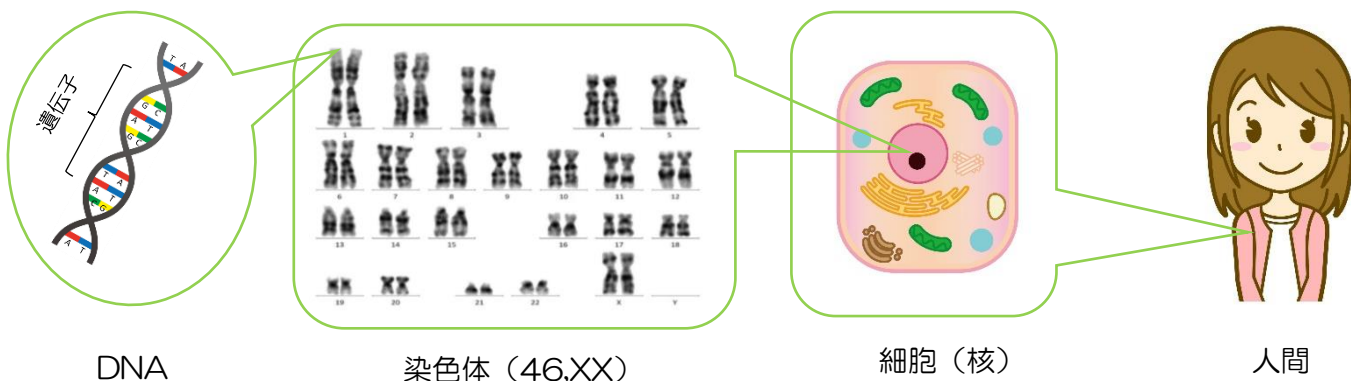
< 21トリソミー（ダウン症候群）における年齢別の陽性/陰性的中率 >

		クアトロテスト※1	OSCAR検査※2	NIPT（従来法）※3
40歳妊婦	陽性的中率	9.2%	13.4%	91.0%
	陰性的中率	99.83%	99.85%	99.997%
35歳妊婦	陽性的中率	3.2%	4.9%	76.9%
	陰性的中率	99.95%	99.95%	99.999%
20代後半妊婦	陽性的中率	1.0%	1.5%	49.7%
	陰性的中率	99.98%	99.99%	99.999%

※1 Malone FD, et al. New Engl J Med. 2005; 353: 2001-11 ※2 Cutoff value 1:300, hygroma included ※3 Palomaki GE, et al. Genet Med. 2011; 13: 913-20

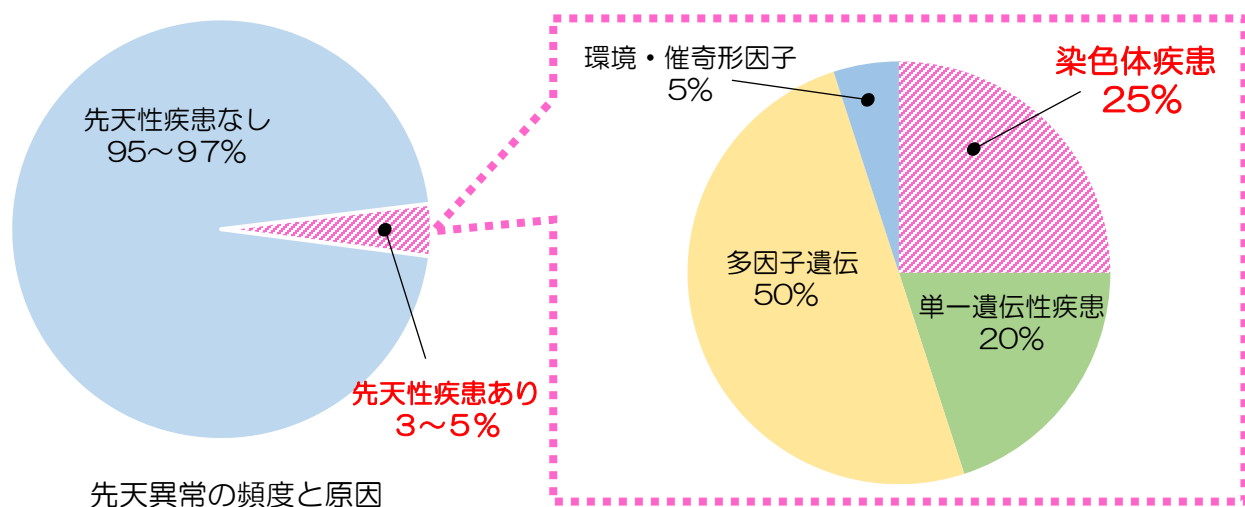
3. 人間の遺伝情報と先天性疾患

ヒトは、約37兆個もの細胞からできていると言われています。その設計図となる遺伝情報は、「遺伝子」や「染色体」などの言葉で表現されますが、下図はその関係性を示しています。**一般的な出生前診断は「染色体」を調べる検査**であるため、これよりもずっと小さな遺伝子の病気などまでは調べることができません。



先天性疾患とは、赤ちゃんが生まれつきもつ“医療を必要とするような見た目上の特徴”や“心身の発達がゆっくりである”、“健康上の課題がある”などのような状態をさしますが、これらの中で**染色体に原因が見つかる場合は約25% (1/4)**です。

また、出生前診断ではその子の成長発達についてや合併症の有無などは分かりません。生まれてきてから見つかる後天的な疾患もあります。そして、疾患の有無と本人・ご家族が幸か不幸かということに関連はないと言われています。



【引用】 Nussbaum R, et al Thompson & Thompson Genetics in medicine, 7th ed, Saunders; 2007, P.421より改変

✿ 先天性疾患の種類 ✿

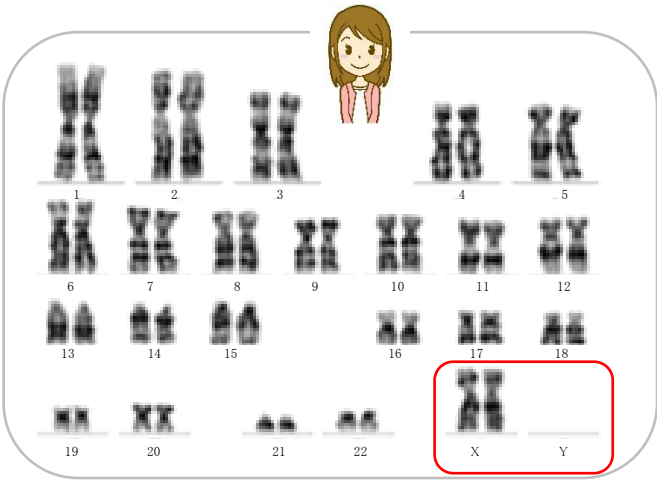
- ◆ **染色体疾患**：染色体の“数の変化”や“形の変化”が原因（例：ダウン症候群 など）
- ◆ **単一遺伝性疾患**：特定の遺伝子が原因（例：骨系統疾患、筋ジストロフィー など）
- ◆ **多因子遺伝**：複数の遺伝子や生活環境など色々なことが原因（例：二分脊椎 など）
- ◆ **環境・催奇形因子**：ストレスやお薬、放射線、アルコール、たばこ、感染症などが原因

4. 染色体疾患

人間の染色体は1つの細胞に23ペア、46本入っています。そして、染色体には男女共通の**常染色体（1～22番染色体）**と性別で異なる**性染色体（X染色体/Y染色体）**があります。



一般的な男性の染色体 46,XY

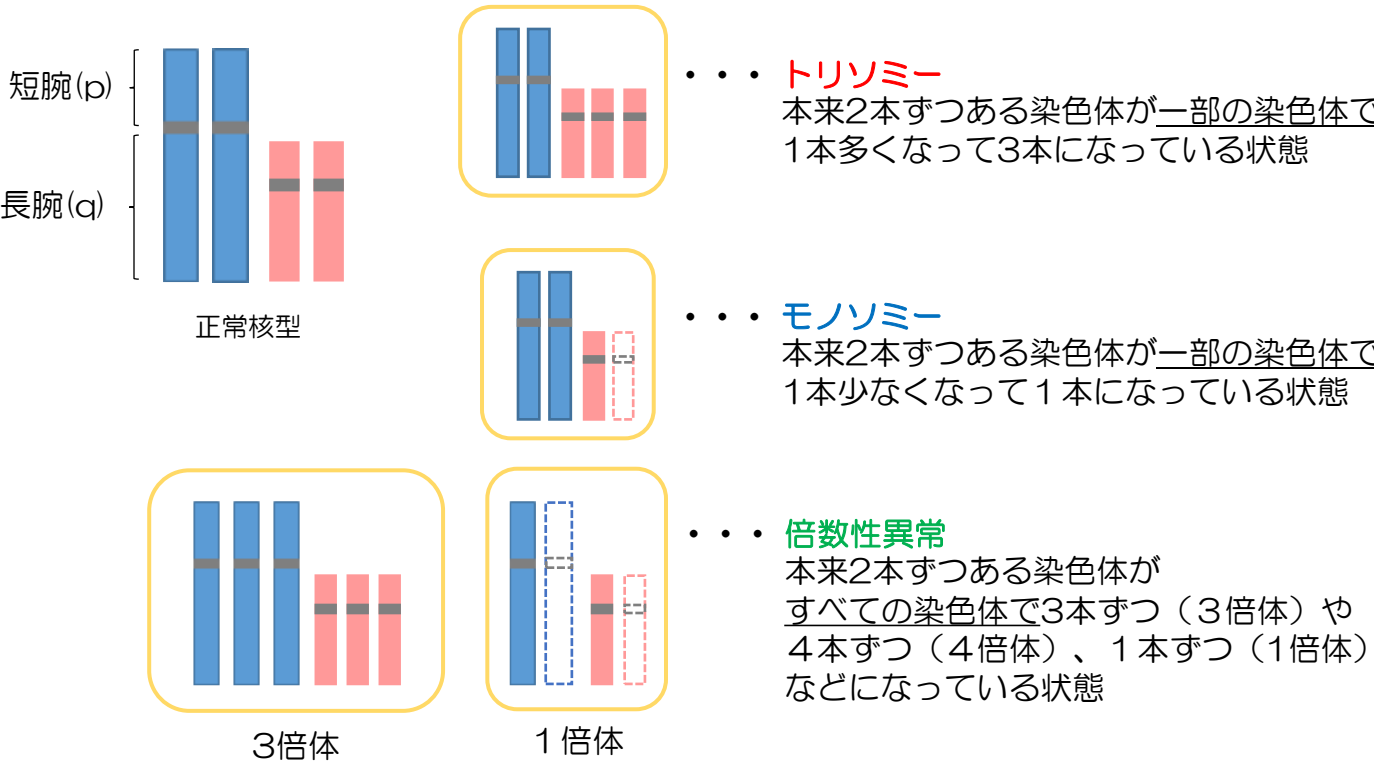


一般的な女性の染色体 46,XX

<<数の変化（数的異常）>>

染色体の本数が多い、あるいは少なくなっていることを**数的異常**と呼びます。特に常染色体の数的異常は年齢の影響を受けることが知られており、高年女性における流産の大きな原因の1つと考えられています。数的異常がある場合、妊娠しない、あるいは初期の流産となることがほとんどですが、数的異常があっても出生できる場合もあります。

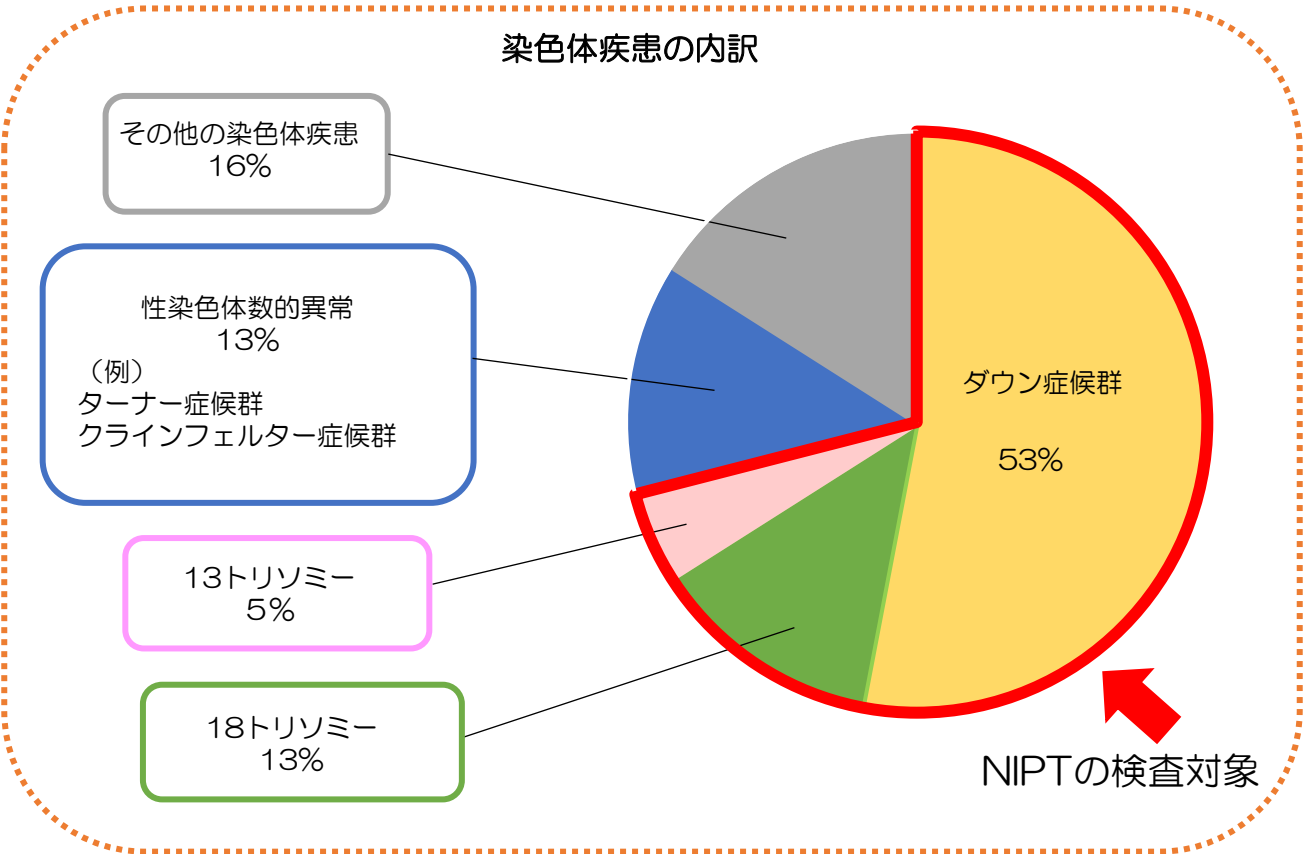
- （例）
常染色体数的異常：21トリソミー（ダウン症候群）、18トリソミー、13トリソミー
性染色体数的異常：ターナー症候群、クラインフェルター症候群、トリプルX女性 など



5. 検査の対象疾患

この検査では、21トリソミー（ダウン症候群）、18トリソミー（エドワーズ症候群）、13トリソミー（パター症候群）の3つの染色体疾患を対象としています。この3つの染色体疾患で、染色体疾患をもって生まれてくる赤ちゃんの約7割を占めています。

染色体疾患の内訳



	ダウン症候群	18トリソミー	13トリソミー
身体的特徴※	筋肉の緊張低下による哺乳障害 お顔立ちに一定の傾向を認めますが ご両親の特徴も多くみられます	胎児期からの成長障害 手指の重なり 関節の硬さ	成長障害 小眼球 頭頂部や頭頂部の頭皮部分欠損
合併症※	先天性心疾患：50% 消化管合併症：10% 甲状腺疾患 耳鼻科疾患 眼科疾患 整形外科疾患 歯科疾患 など 軽度～中等度の知的障害	心疾患：90%以上 呼吸障害（無呼吸） 食道閉鎖 難聴 水腎症 など 重度の精神運動発達遅滞	心疾患：80% 無呼吸 全前脳胞症 多指趾症 口唇口蓋裂 視神経欠損 難聴 など 重度の精神運動発達遅滞
寿命	50～60歳	胎児期に約70%が死亡 1年生存率が10～30% 10～21歳までの長期生存 15例（古庄,2010）	胎児期に約50%が死亡 1年生存率が20～50% 19歳までの長期生存例あり
サポートグループ	日本財団法人日本ダウン症協会 日本ダウン症ネットワーク	18トリソミーの会 SOFT（米国）	13トリソミーの子を 支援する親の会

※ すべてが起こるわけではありません。

<< 21トリソミー（ダウン症候群） >>

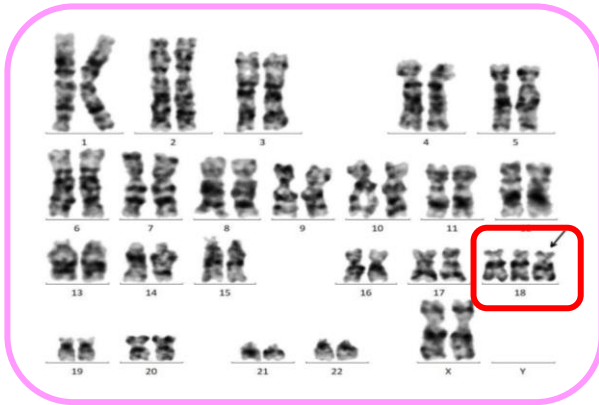
- ダウン症候群は最も頻度の高い染色体異常であり、21番染色体が3本あります。
- 個人差はありますが、精神面の発達がゆっくりであり、学習面では特別な支援を必要とします。
- 身体が柔らかく筋肉がつきにくいいため、哺乳が難しかったり、運動発達に時間がかかります。そのため、身体に刺激を与えて筋力をつける「赤ちゃん体操」が推奨されています。



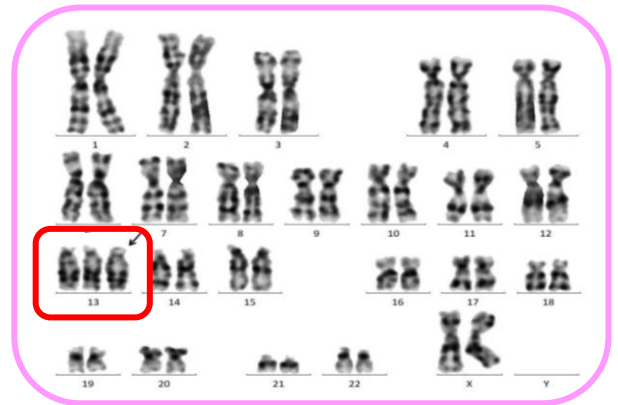
ダウン症候群の染色体

- 合併症の有無も個人差が大きく、また、得意なこと、苦手なこともそれぞれ違います。そのため、それぞれのお子さんに合わせた治療や発達のトレーニング（療育）が重要です。療育は、赤ちゃんの発達を支援するだけでなく、ご両親がお子さんとの関わり方を学んだり、同じようにダウン症候群のお子さんをもつご家族との交流の場にもなっています。
- 言葉を発することが苦手な子も多いですが、表情が豊かで言葉の理解力も高いため、コミュニケーションが得意な子も多いです。周りの子と同じように趣味を楽しみ、スポーツや芸術面で活躍されているダウン症候群の方もいらっしゃいます。

<< 18トリソミー/13トリソミー >>



18トリソミーの染色体

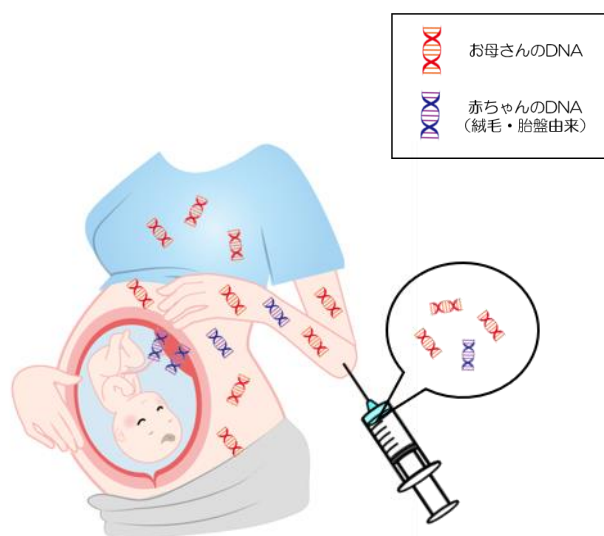


13トリソミーの染色体

- 18トリソミー（左上図）、13トリソミー（右上図）は、その名の通り18番染色体と13番染色体がそれぞれ3本あります。
- 報告により幅がありますが、18トリソミーは約8000人に1人（男：女 = 1：3）、13トリソミーは約12,000人に1人の割合で誕生されています。
- 個人差はありますが、知的（言語）・精神発達や運動発達に重度のおくれがみられます。言葉でのコミュニケーションは困難ですが、表情やサインなどでコミュニケーションが可能である場合もあります。
- かつては予後の見込みがないとされ、負担の大きい手術などの積極的な治療はあまり行われておらず、出生後1年生存率は5～10%程度とされていました。しかし、最近では積極的な治療による生存率の向上も報告されており、日本でも積極的な治療を考慮する施設が増えてきています。このような背景もあり、現在治療方針については「重篤な疾患を持つ新生児の家族と医療スタッフの話し合いのガイドライン（2005年）」に基づき、医療スタッフとご家族で赤ちゃんにとっての最善を考えながら決定していています。

6. 検査の原理

現在日本では、次世代シーケンサー（next generation sequencer; NGS）を用いたMPS（massively parallel sequencing）法でのNIPTが主流となっています



1) 採血

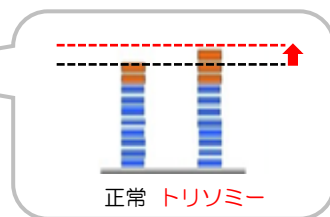
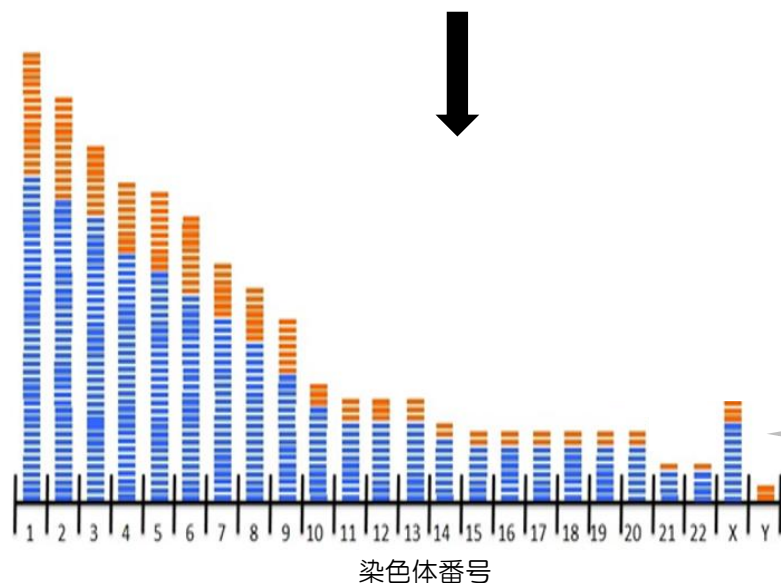
2) DNAの増幅

3) DNAがどの染色体由来かを識別する

4) DNA断片を数える



次世代シーケンサー
(Next Generation Sequencer; NGS)



7. 検査の実施週数と対象者

- 当院の遺伝カウンセリングを受けられた妊娠10週0日～14週6日※の妊婦さん
- ✕ 対象外：多胎の場合（おなかの中に赤ちゃんが2人以上いる場合）
- ▲ 推奨しない場合：胎児ドックで重篤な異常所見を指摘されている場合 / NIPT同様に胎盤由来の染色体を調べる着床前遺伝学的検査（PGT）を実施している場合
- ※ 特別なご事情により妊娠15週以降での検査を希望される場合、その後の確定検査等のスケジュールを確認の上、医師が可能と判断した場合にのみ実施可能とします。

8. 検査の方法と危険性

腕から採血を行います。検査に必要な血液量は約10mlです。
採血は安全性の高い手技ですが、まれに合併症（併発症）が生じることがあります。

9. 検査の結果と精度

検査結果には、「陽性」「陰性」「判定保留」の3パターンがあります。
調べているのは、21/18/13番染色体のみであり、性別などは分かりません。

検査結果：陰性

染色体	判定
第21番染色体	陰性
第18番染色体	陰性
第13番染色体	陰性

検査結果：陽性

染色体	判定
第21番染色体	陰性
第18番染色体	陽性
第13番染色体	陰性

検査結果：判定保留

染色体	判定
第21番染色体	判定保留
第18番染色体	判定保留
第13番染色体	判定保留

陰性：「赤ちゃんに対象である3つの染色体疾患がある可能性は非常に低い」と考えます。
ただし、赤ちゃんに該当の3つの染色体疾患がある可能性が“0”ではありません。
また、赤ちゃんに対象の3つの染色体疾患以外の先天異常がある可能性は否定できません。

陽性：「赤ちゃんに対象である3つの染色体疾患がある可能性が高い」と考えます。
ただし、「陽性」であった場合でも、赤ちゃんが実際に染色体疾患であるとは限りません。
そのため、羊水検査による確定診断が必要です。

判定保留：「検査結果がきちんと出なかった」と考えます。
その場合には再採血による測定、または羊水検査による確定診断等を相談します。

<< 検査精度 >>

	陽性的中率	陰性的中率
ダウン症候群	98.40%	99.99%
18トリソミー	95.30%	99.99%
13トリソミー	92.80%	99.99%

<陽性的中率>
陽性の場合に赤ちゃんが
実際にその染色体疾患である確率

<陰性的中率>
陰性の場合に赤ちゃんが
実際にその染色体疾患ではない確率

10. 検査の限界

<< 分からないこと >>

NIPTは、対象である3つの染色体疾患以外のことについては分かりません。また、該当の染色体疾患であっても赤ちゃんの染色体モザイク（正常な染色体と異常な染色体が赤ちゃんの中に混在している状態）や胎盤限局性モザイク（後述）、胎児性モザイク（後述）については分かりません。

<< 誤判定・判定保留の原因 >>

イメージ図※	解説
	胎盤限局性モザイク 胎盤にのみ染色体異常があり、赤ちゃんは染色体正常であることがまれにあり、この状態のことを胎盤限局性モザイクといいます。NIPTは胎盤由来の染色体を調べる検査であるため、赤ちゃんに染色体異常がなくても胎盤に染色体異常があると「陽性」になってしまいます（偽陽性）。また、逆に赤ちゃんにのみ染色体異常がある場合（胎児性モザイク）もあり、その場合はNIPTでは「陰性」となります（偽陰性）。
	検査を受けた妊婦さん自身に染色体モザイクがある場合 まれに妊婦さんご自身に染色体モザイク（正常な染色体と異常な染色体が混在している場合）があります。この検査では、お母さん（妊婦さん）と赤ちゃんの染色体は区別して検査はされていないので、妊婦さん側にトリソミーの染色体が含まれていると「陽性」となる可能性があります。
	検査を受けた妊婦さんにがん（悪性腫瘍）がある場合 検査を受ける妊婦さんにがんがある場合、がん細胞の中の染色体がトリソミーなどに変化する場合があります。染色体モザイクの時と同様に、妊婦さん側にトリソミーの染色体が含まれている状態となるため、検査結果が「陽性」となる可能性があります。
その他	Vanishing twin 部分染色体異常 子宮筋腫や卵巣腫瘍 自己免疫疾患 抗凝固療法（ヘパリン・アスピリン） 検査週数が非常に早い場合（10週台など） 妊婦さんのBMIが高い場合 等

※ イメージ図は、クリフム出生前診断クリニック 胎児診断センター・胎児脳センター 様のHPよりお借りしております。

11. 検査の流れ

1) 検査（「注射・採血」）・遺伝カウンセリング の予約

週数によっては別々に行われることがあります。

実施週数：妊娠10週0日～14週6日

※それ以外の週数は要相談

2) 遺伝カウンセリング

3) 同意書の確認と採血前超音波検査（心拍確認）希望の確認

NIPT同意書の確認と採血前超音波検査（胎児心拍確認）のご希望の有無について確認させていただきます。

染色体疾患がある場合、妊娠12週までにほとんどの赤ちゃんが流産となることが知られています。そのため、前回の妊婦健診から検査日までの期間があいている場合には、採血前に胎児心拍を確認するための超音波検査（有料）を推奨しております。なお、確認するのは心拍のみで赤ちゃんの首の後ろのむくみ（NT）などは確認いたしません。

採血前超音波検査は必須ではありませんが、採血後に流産が判明した場合も検査費用の返金等はありませんのでご注意ください。

4) （希望者のみ）超音波検査：赤ちゃんの心拍確認

5) 採血と結果開示の診察予約

腕から約10ml 採血します。検査結果は2週間後に出ますので、検査結果をお伝えするための診察予約をケアルームでお取りください。

～ 結果開示 ～

6) - 1 結果開示：確定検査を行わない場合

来院の場合：結果の説明を受け、診察で結果用紙を受け取ります。

6) - 2 結果開示：確定検査（羊水検査）を行う場合

確定検査施行後 当院で最終的な遺伝カウンセリングを行い、結果を開示します。
その後、必要に応じて基幹病院 神戸市立医療センター中央市民病院を受診いただきます。

12. 検査の費用

<< NIPTの結果ごとの流れと費用 >>

当院でNIPTを実施した場合の検査費用（自費）は下記の通りです。なお、ここで示す費用は検査費用のみであり、事前のエコー検査や結果開示の診察等の費用は別途必要となります。また、NIPTはあくまで非確定検査であるため、診断のためには確定検査が必要です。陽性または判定保留となった場合は、再採血による測定、または羊水検査による確定診断等を相談します。

【検査費用】

遺伝カウンセリング : 5,000 円

検査費用（NIPT検査）: 110,000 円

※初再診料別途必要

初診料 1,500 円 / 再診料 500 円

「陽性」の場合

→確定診断(羊水検査)をお勧めします。

出産を希望される場合は確定診断は希望に応じてとなります。

羊水検査は侵襲を伴う検査です。

安全性の高い検査ですが 約0.3%の確率で検査後の流産や感染等を認めます。

「判定保留」の場合

(→) 追加検査希望なしで検査終了: NIPTの費用のみ

(→) 再採血による測定、または羊水検査による確定診断等を相談します。

※ 「判定保留」となった場合も、検査費用の返金はありません。

検査会社の結果では「判定保留」は稀です。(1.2%程度)

10. 検査の限界 << 誤判定・判定保留の原因 >>を参照ください。

※ 検査週数が非常に早い場合(10週台など)や妊婦さんのBMIが高い場合、通常よりも「判定保留」になりやすいという報告があります。

※ 部分染色体異常等の可能性があります。

※ 子宮筋腫や卵巣腫瘍、自己免疫疾患、抗凝固療法(ヘパリン・アスピリン)等も結果に影響することがあります。

13. 検査の実施と中止の自由について

この検査を受けられるかどうかは、事前の遺伝カウンセリングやこちらの説明書をお読みの上、ご夫婦の自由意志のもとで決めてください。検査を受けられなくても、今後当院をご利用いただく上で不利な扱いを受けることは決してありません。また、検査に一旦同意された場合でも、いつでも同意を撤回することができます。その場合にも、ご夫婦の不利益になるようなことはありません。同意を撤回した場合には、それまで保管されている検体（血液）や解析結果などを廃棄します。ただし、同意を撤回した時すでに血液を検査会社に輸送していた場合、検査費用の返金はできません。同意書の原本は、当院で保管し、ご夫婦には、その写し一部をお渡しします。

なお、原則として当院では同意書にご夫婦両名の自筆での署名をいただいております。ただし、何らかの理由により一方のご署名が得られない場合には、ご夫婦間で検査への同意が確認できている場合に限り、ご本人の署名のみでも検査はお受けいたします。それをもってご夫婦の同意を得たものと当院では判断いたしますので、後日パートナーの方のご署名がいただけていないことで起こりうるトラブルについて当院では一切の責任を負いかねます。

14 個人情報保護

検査結果は医師の守秘義務に基づき、患者様の個人情報保護を管理しています。

15. 妊娠経過報告のお願い

当院では、検査の精度について一定期間ごとに確認をしております。検査を受けられた方のその後の情報は、今後検査をご検討なされる方々への重要な情報となりますため、検査の結果に関わらず妊娠経過のご報告にご協力ください。

16. 妊娠中絶について

妊娠中期の中絶は法律で妊娠21週6日までです。初期中絶とは異なり 数日を要する分娩形式となります。施行には医療上のリスクが伴います。

17. 検査結果の取り扱い

検査結果は学問上の利用のため当院HPやブログ、学会、論文等で発表されることはありませんがその際、個人情報は結果と一切切り離されるため個人情報が漏洩することはありません。

18. 利益相反（検査会社との利害関係）

この検査は自費検査としてご夫婦の負担で実施されます。通常の自費（自由）診療として当院に所定の費用（12. 検査の費用参照）をお支払いいただきます。当院はNIPTを契約しているリッツメディカル株式会社に検査を委託します。

19. 相談窓口

検査について分からないこと、心配なことがありましたら、遺伝カウンセリング担当者が対応いたしますのでお電話にてお問い合わせください。希望に応じて 当院の出生前コンサルト小児科医との面談、患者会や行政や民間団体への情報提供を行います。