

第262回広島市臨床産婦人科医会研修会

平成26年6月19日



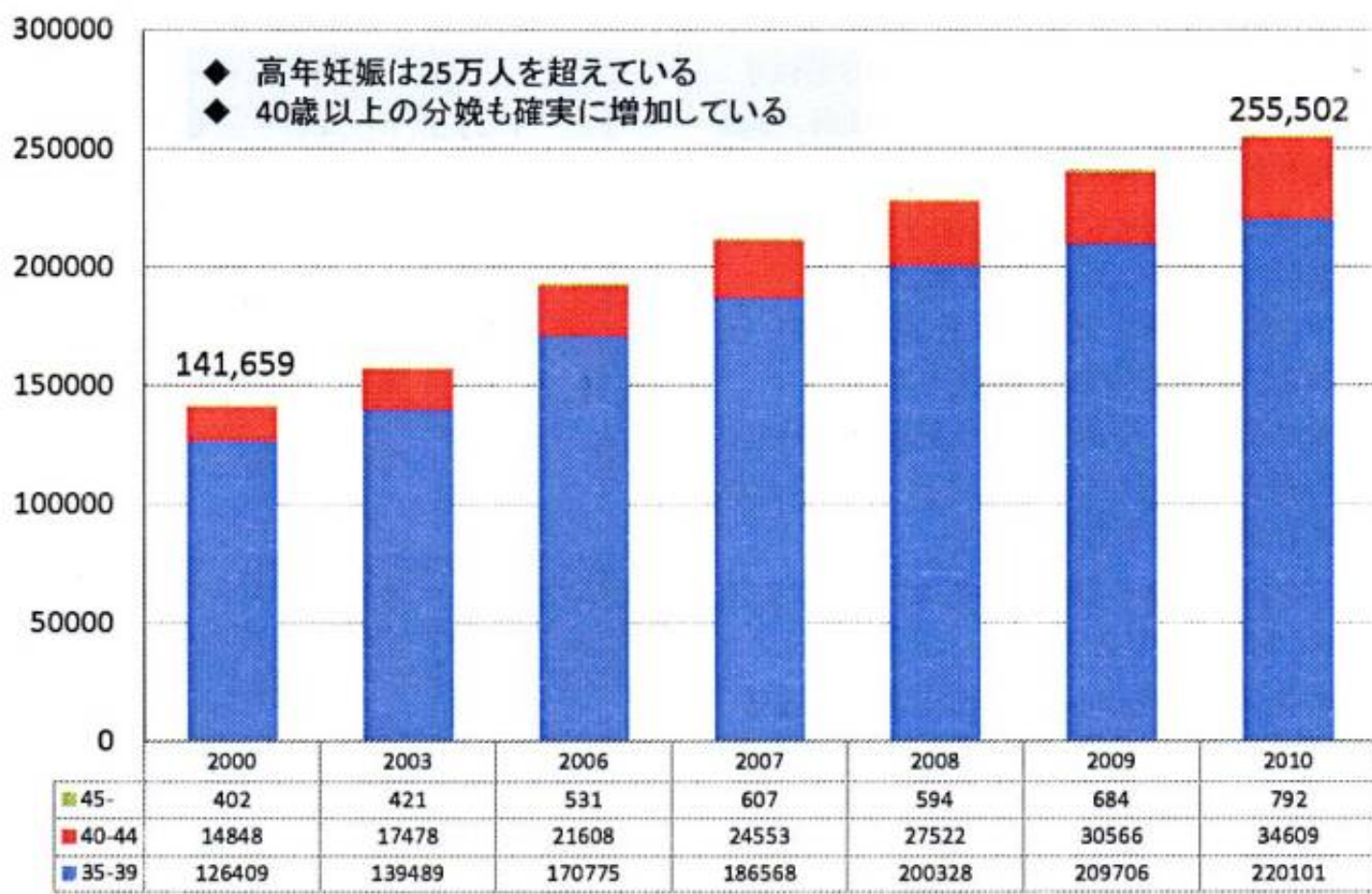
# 出生前遺伝学的検査の現状と課題

昭和大学 医学部 産婦人科学講座

関沢明彦



# 高年妊娠の分娩数の推移



## 高年妊娠での妊娠合併症リスク変化

妊娠合併症	リスク比§	
	35~39歳	40歳以上
<b>流産</b>	2.0*	2.4*
<b>染色体異常</b>	4.0*	9.9*
妊娠高血圧症候群	0.9	1.1
<b>妊娠糖尿病</b>	1.8*	2.4*
<b>前置胎盤</b>	1.8*	2.8*
常位胎盤早期剥離	1.3	2.3*
早産	1.0	1.4*
低出生体重児	1.1	1.6*
<b>帝王切開分娩</b>	1.6*	2.0*
周産期死亡	1.1	2.2*

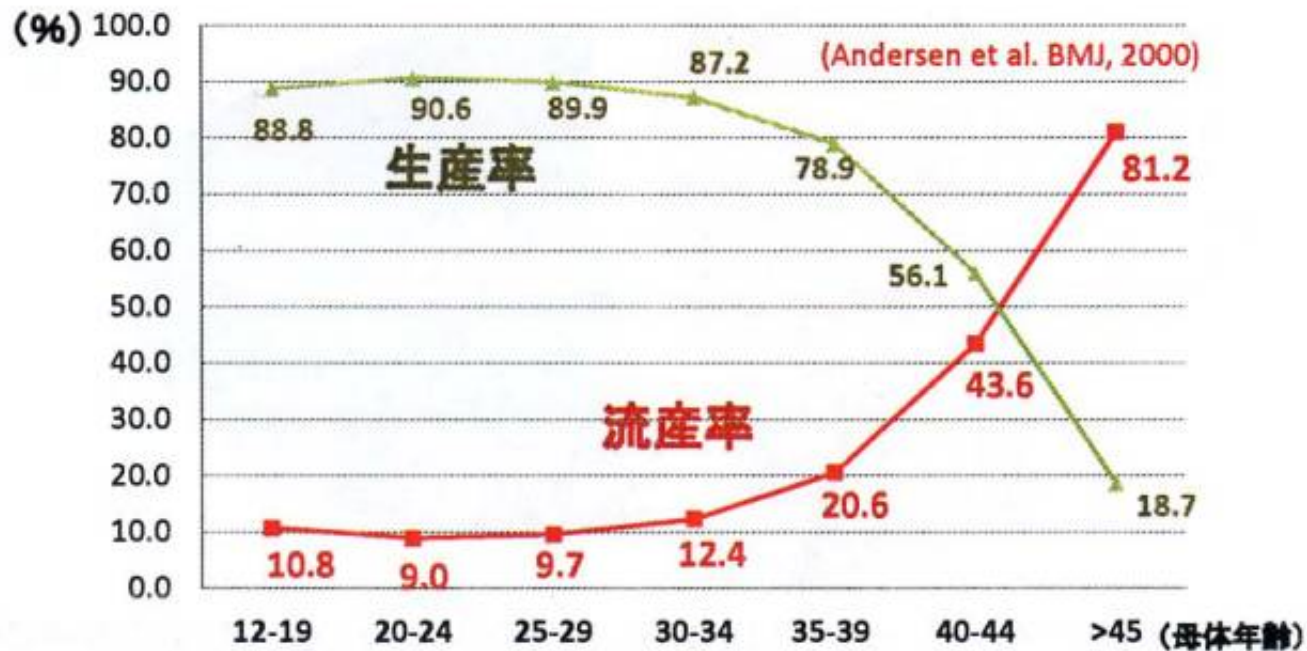
§ 35歳未満の妊婦さんに比べて合併症を何倍起こしやすいかを示す。

\* 35歳未満の妊婦さんに比べて統計学的に有意に頻度が高いと考えられるもの。

*Cleary-Goldman et al. Obstet Gynecol. 105, 983, 2005*



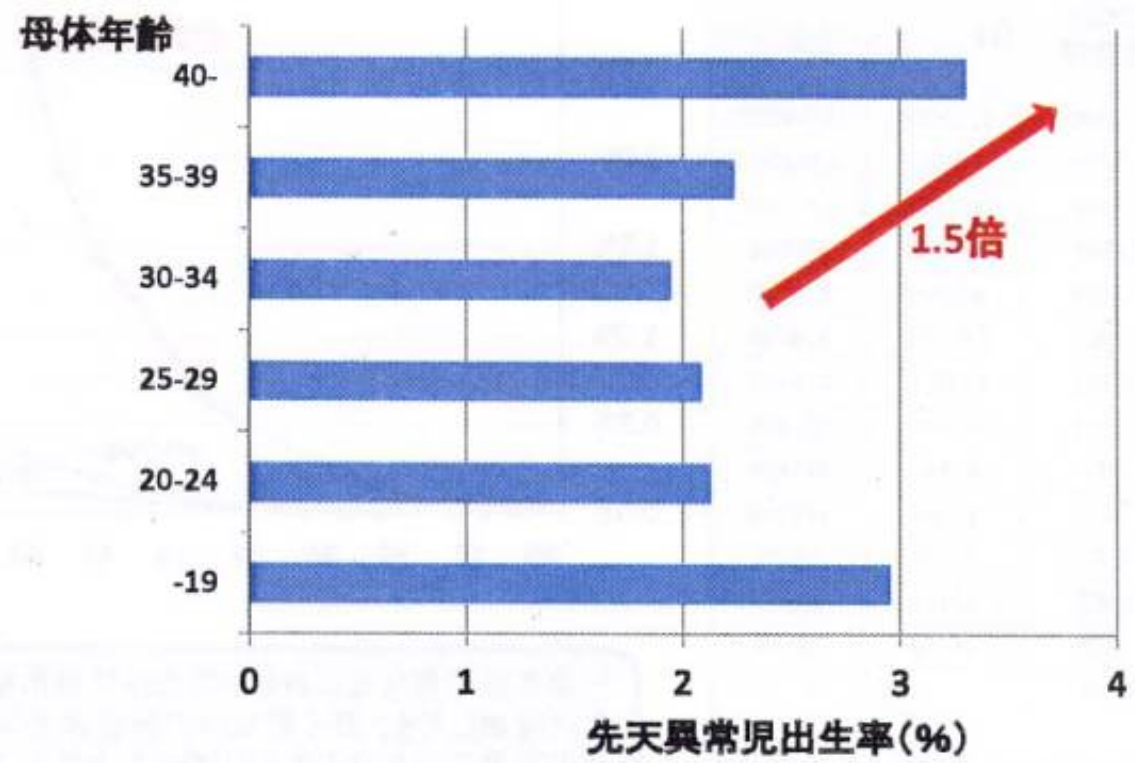
## 母体年齢の流産率への影響



- 流産率は、妊娠全体の15%程度である。
- 流産率は加齢とともに上昇する。

# 母体年齢と先天異常の罹患率

平成21年の先天異常児の出生頻度 2.09%



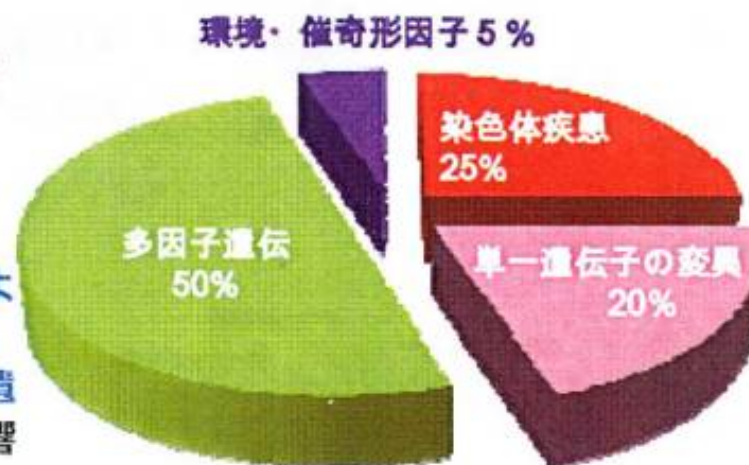
平成21年度日本産婦人科医会 外表奇形等統計調査結果より作成

⑥

## 先天性疾患と染色体疾患

### 先天性疾患とは？

- **出生児の3.0～5.0%は、先天性疾患をもって生まれてきます**
- 染色体疾患は、**染色体の変化によって起こる疾患**です
- 先天性疾患の中で**染色体疾患によるものは25%程度**です
- 他に、**単一遺伝子疾患、多因子遺伝、環境・催奇形因子**などの影響が推定されています



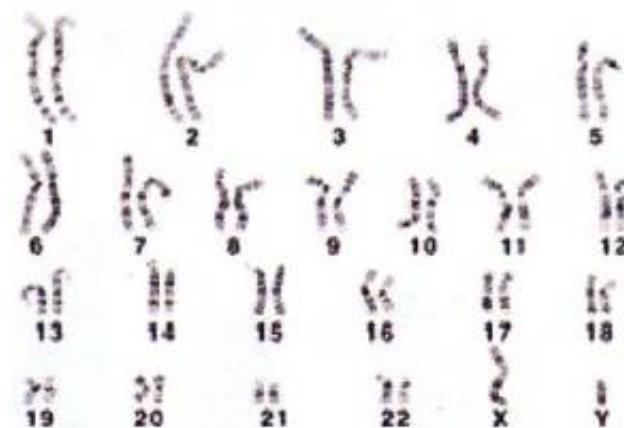
#### 先天性疾患の原因内訳

(出典) Thompson & Thompson  
Genetics in Medicine 7th Editionより改変



# 染色体とは？

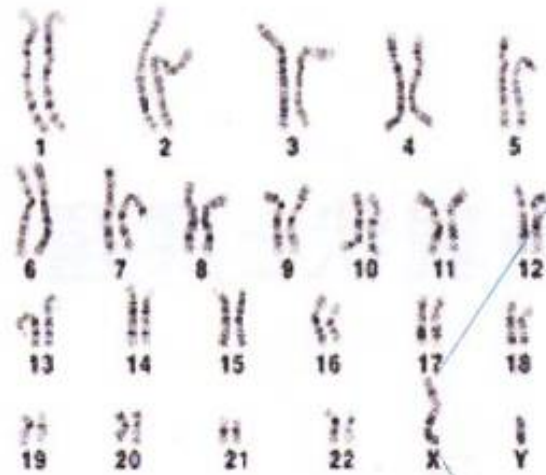
1. 人のからだは、約60兆個の細胞から成り立っています。心臓、肝臓、脳、皮膚、白血球などすべて細胞から構成されています。
2. すべての細胞の中にはそれぞれ染色体があり、46本ずつ入っています。その内訳は、常染色体が22種類×各2本で44本、性別を決める性染色体が2本です。
3. 常染色体は、その大きさの順番に1番から22番まで番号がつけられており、21番染色体が最も小さな染色体です。
4. 性に関する染色体(性染色体)としてX染色体、Y染色体があります。
5. 染色体上の決まった場所に決まった遺伝子がのっています。遺伝子とは、人間の受精から一生を終えるまでに必要な設計図と例えることができます。



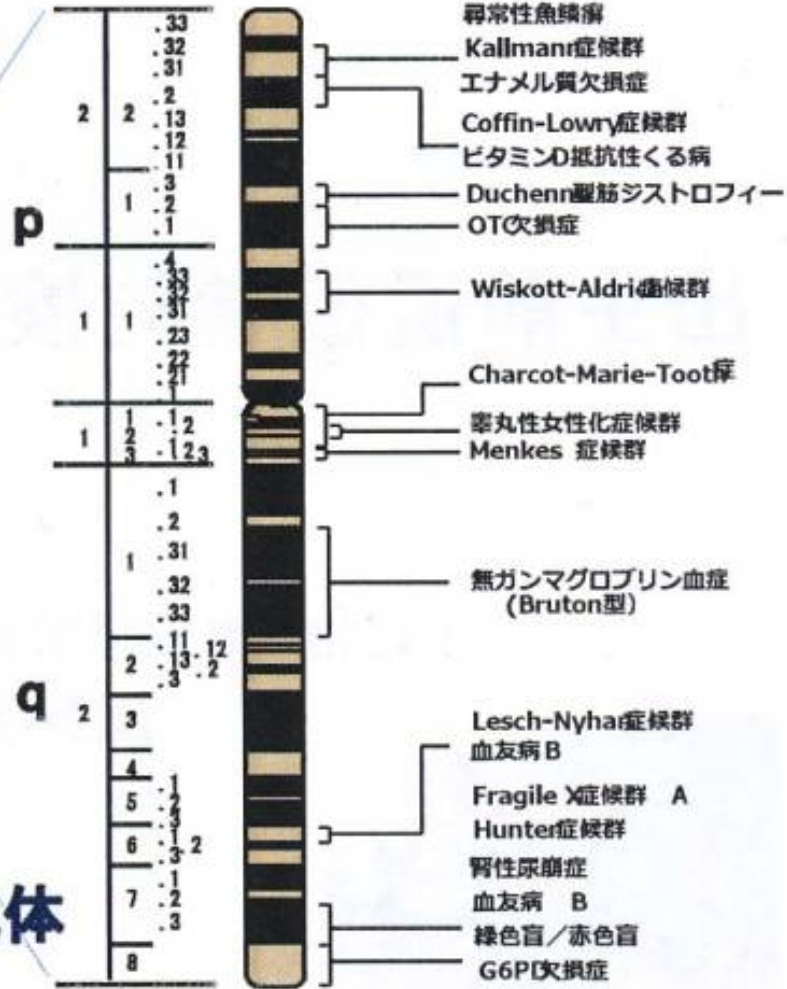
常染色体は、一対ずつ(父親から1本と母親から1本、あわせて2本)で、計44本あります。性染色体は、通常、女性であればXXの2本、男性であれば、XとYの2本からなり、合計で46本になります。

8

# 染色体と遺伝子



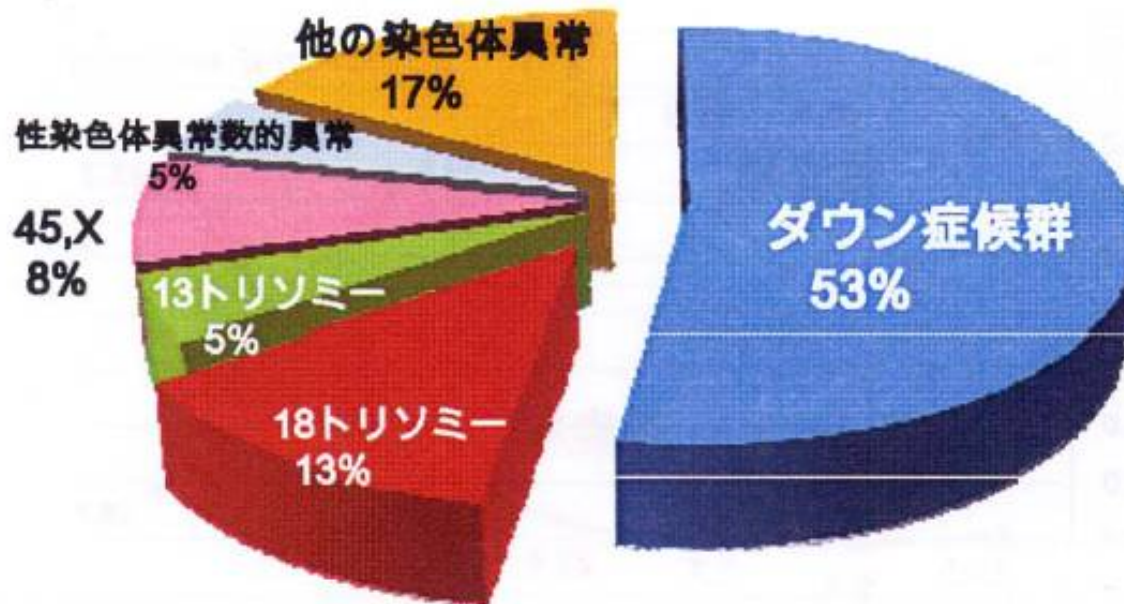
## X染色体





④

# 染色体疾患の疾患別の出生頻度

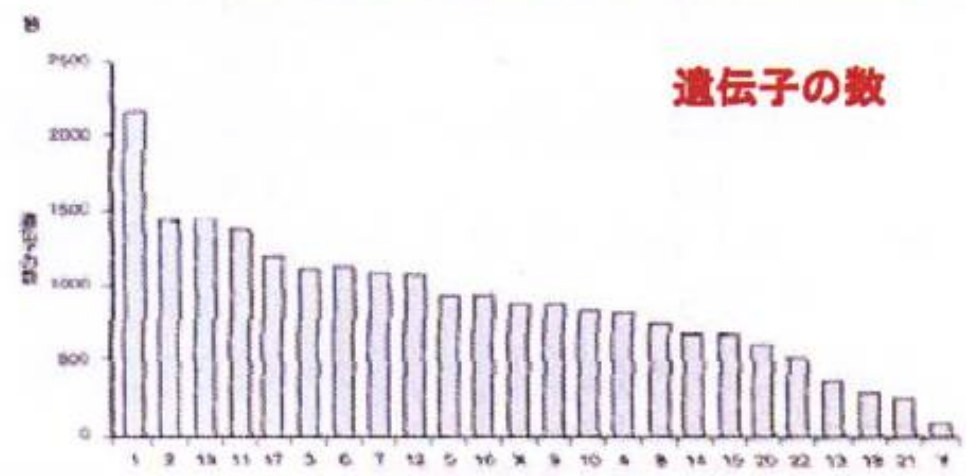
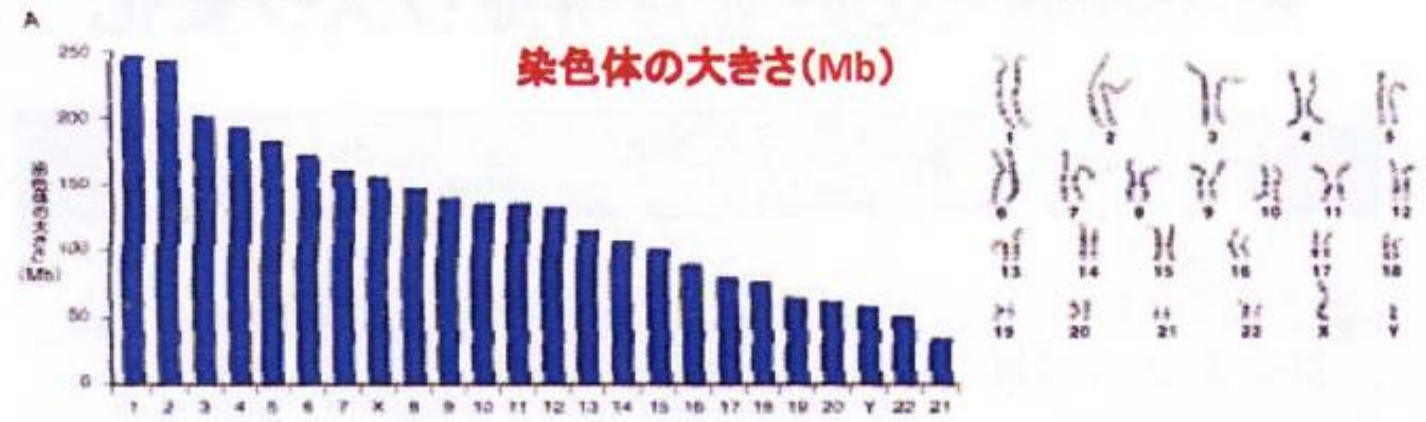


2000年から2006年にヨーロッパ11か国における240万出生についての調査研究  
10323例が染色体疾患と診断され (43.8/10,000) たが、ダウン症、18トリソ  
ミー、13トリソミーの3つで染色体疾患の全体の71%(7335件)を占めた。

Wellesley, D, et al., Rare chromosome abnormalities, prevalence and prenatal diagnosis rates from population-based congenital anomaly registers in Europe (2000-2006). *Eur J of Hum Gen*, 11 January 2012.

10

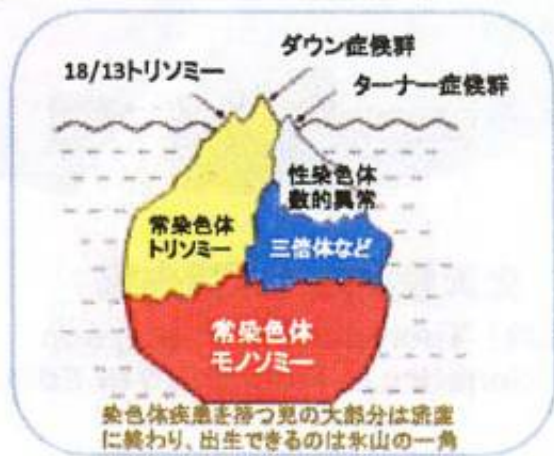
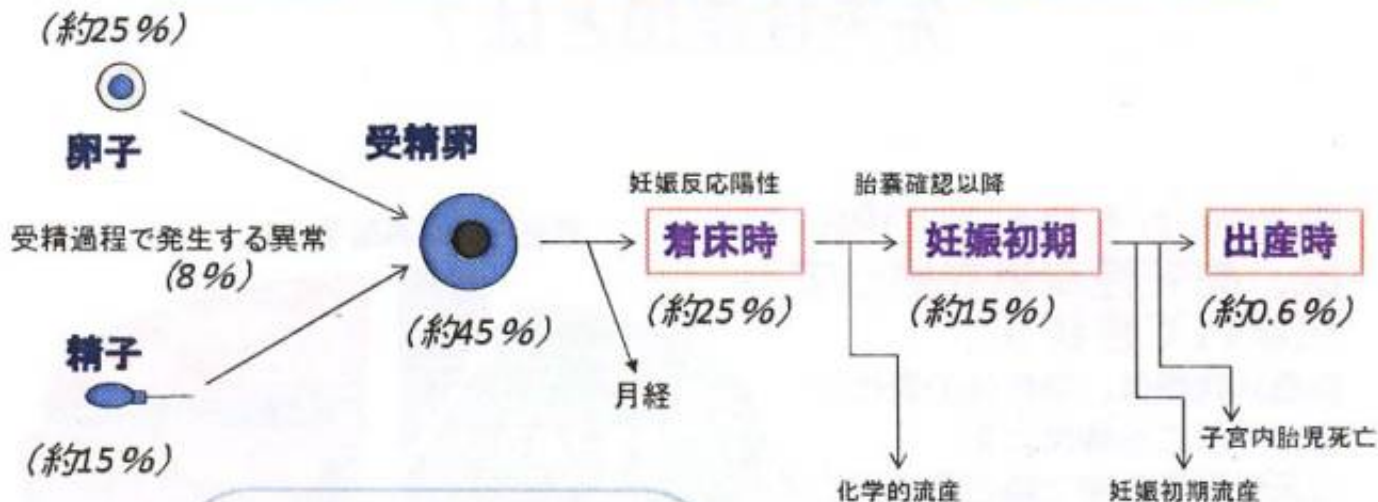
# ヒト染色体の大きさとその遺伝子保有数



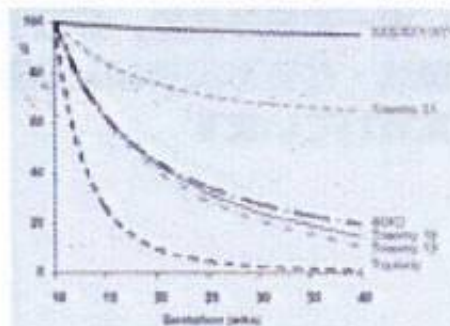
※ ヒト染色体の大きさとその遺伝子保有数。A: ヒト染色体の大きさ。百万塩基対を単位として示す。(百万塩基対は 1 Mb)。B: 染色体の大きさから順に左から右へ並べてある。C: 各染色体上に同定されている遺伝子の数。縦軸は遺伝子保有数の多い順に左から右へ並べた。([www.ensembl.org](http://www.ensembl.org): v30 のデータに基づいて作成)

# 流産と染色体異常

染色体異常卵の淘汰: 妊娠前後の各段階での染色体異常の割合



妊娠10週以降の染色体疾患児の妊娠中予後

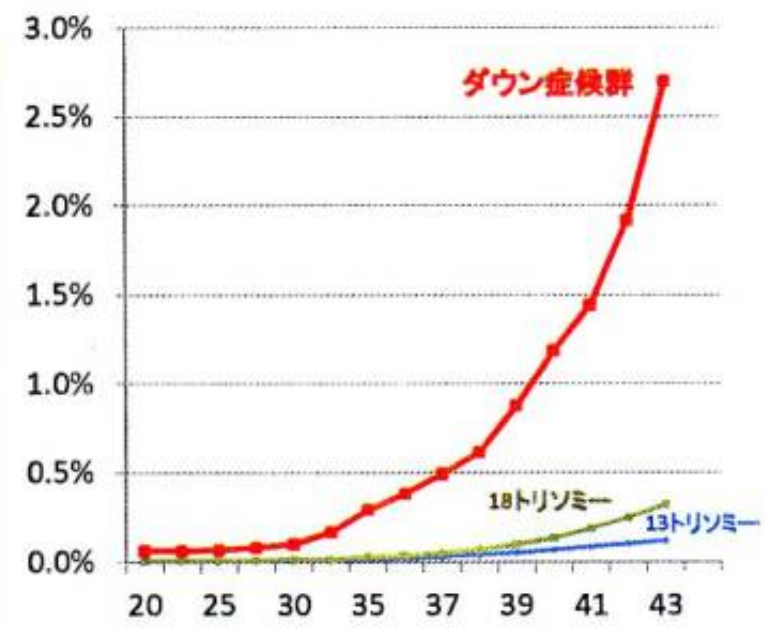


Nicolaides, KH. The 11-13+6 weeks scan 2004



# 母体年齢と出生児の染色体疾患の発生率

母体年齢 (出産時)	ダウン 症候群	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
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		



Gardner RJM. Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling  
4<sup>th</sup> Edition, New York, Oxford University Press 2011

出産年齢の高年化に伴い、染色体疾患の頻度は増加します。卵子形成時の染色体不分離の頻度の増加などが原因の一つと考えられています。

# 妊娠中の超音波検査

## 産科一般診療として行われる超音波検査の範囲

### • 通常の超音波検査

- 分娩予定日の決定
- 胎児数、双胎の膜性診断
- 胎児発育の評価(胎児推定体重など)
- 胎児健康度の評価(羊水量・胎児血流など)

### • 胎児超音波検査

- 胎児の形態的な評価
  - 無頭蓋症などの致死性疾患
  - 胎児胸水などの胎児治療の対象となる疾患
  - 横隔膜ヘルニアなどの出生後の治療が必要な疾患
  - 口唇裂などの外表奇形
  - 後頸部浮腫(NT)などの染色体異常との関連がある所見
  - 胎児性別

どこまでを産科的に評価すべき事項か？

母体の安全のため  
周産期予後を改善するため

妊婦毎で考え方は異なる



# 胎児超音波検査の問題点

妊娠中いつでも出来る。便利に赤ちゃんの元気な姿が見れる  
しかし、**正常でない所見が、突然見つかることがある**



胎児超音波検査も出生前検査であり、遺伝学的検査である。  
妊婦さん自身に、**事前にどのような情報を知りたいかを確認して**、妊婦さん自身の意思に基づき出生前検査についての計画を立てる必要がある。



# 母体保護法

## (医師の認定による人工妊娠中絶)

- 第14条** 都道府県の区域を単位として設立された公益社団法人たる医師会の指定する医師(以下「指定医師」という。)は、次の各号の一に該当する者に対して、本人及び配偶者の同意を得て、人工妊娠中絶を行うことができる。
1. 妊娠の継続又は分娩が身体的又は経済的理由により母体の健康を著しく害するおそれのあるもの
  2. 暴行若しくは脅迫によつて又は抵抗もしくは拒絶することができない間に姦淫されて妊娠したもの
- 2 前項の同意は、配偶者が知れないとき若しくはその意思を表示することができないとき又は妊娠後に配偶者がなくなったときには本人の同意だけで足りる。

### 母体保護法に胎児条項はない

胎児に“病気”や“障害”がある場合に人工妊娠中絶をしてもよいということは、法律の条項には記載されていない。

- 結果的に、胎児異常による中絶は、法律的には経済的理由を利用して行われていることが多い

# 医学における生命倫理の基本原則

- **自己決定: Autonomy**

- 自身の医療的ケア、医療情報を自身でコントロールする権利
- 自己決定できる人については、本人の自由意思による決定を尊重する。
- 自己決定できない人(子ども、精神障害者・知的障害者)については、人格を尊重し、人としての保護を与える。

- **善行: Beneficence**

- 患者にとって良いことを行う

- **無危害: Avoidance of maleficence**

- 危害を与えないこと
- 出生前検査は**胎児が中絶の対象になりうる検査**であり、生命倫理の原則の上では、議論の対象になる

- **正義: Justice**

- すべての個人が等しく公正に医療が受けられることを保証すること

Beauchamp & Childress, 1979



# 染色体疾患と人の多様性

## 遺伝的多様性の重要性

- 染色体疾患は、染色体の変化によって起こる疾患で、内臓の先天性の病気や成長の障がい、また発達の遅れや知的障がいを合併する可能性がある。
  - これらの染色体や遺伝子の変化に基づく先天性疾患、あるいは病態は、人の多様性として理解することができる。
  - 障がいをもっていることは、その人の個性の一面でしかなく、障がいをもつことと本人および家族の幸、不幸は本質的には関係がないといわれている。
  - 障がいには、先天的なものもあるが、生後に起こる、或いは大人になって起こるものもあり、我々全てがいつかはなんらかの障がいをもって生活することになる。
- 遺伝子解析法の進歩に伴い、個々の遺伝情報を詳細に分析可能になってきた
  - すべての人が何らかの遺伝的な異常をいくつか持っていることが判明してきた
  - 解析法が進歩すればするほど、個々の人が持つ異常の数は増加していく
  - これらの異常も遺伝的な多様性として重要な役割を担っている
  - ヒトの遺伝的多様性は種の生存や適応、さらには進化にとっても重要である



18

## 欧米での出生前検査についての倫理的議論

倫理的議論は、この数年間、世界的にもかなり徹底しておこなわれた。その結果、議論のレベル自体は深化したが、NIPT特有の倫理的問題はでてこなかった。

直面する課題には「生命倫理的な原則を厳密に適応」することで対処できるという結論になった。  
(優生学と人間社会 米本昌平ら 講談社現代新書)

### 生命倫理的な原則

1. インフォームドコンセント: 情報提供の上での自由意思による選択であること
2. 自己決定: 検査を受けるか、受けないかは、個々人が自発的にきめること
3. プライバシー権: 検査結果は厳重に管理され本人以外には開示されないこと

出生前診断においては、妊婦が必要とする情報を適確にわかりやすく伝え、患者自身が自律的に自己決定できるようにサポートすることが重要である。

### 自己決定のサポート

自己決定をサポートするために重要なのが  
**遺伝カウンセリング**

## 遺伝カウンセリングについて

### 遺伝カウンセリングの定義

- 遺伝カウンセリングは、疾患の遺伝学的関与について、その**医学的影響、心理学的影響および家族への影響を人々が理解し、それに適応していくことを助けるプロセス**である。
- このプロセスには以下が含まれる。
  - 疾患の発生および再発の可能性を評価するための家族歴および病歴の解釈
  - 遺伝現象、検査、マネージメント、予防、資源および研究についての教育
  - インフォームド・チョイス（十分な情報を得た上での自律的選択）、およびリスクや状況への適応を促進するためのカウンセリング

日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断のガイドライン」(2011年2月)

我が国においても出生前検査を行う場合には、**妊婦の不安と向き合い、正確な情報提供と、それに基づいた妊婦個々の自律的な意思決定を尊重して取り組んでいくことが重要**であり、**対社会的にも**、それを担保するのが**遺伝カウンセリング**であるともいえる



## 出生前検査のまとめ

- 出生児の3-5%に先天性疾患を認める。
- 出生児の1%に染色体疾患を認める。
- 我が国の法律には「胎児条項」はなく、胎児の異常を理由にした妊娠中断は認められていない。また、医療における倫理の原則からも出生前診断には社会的な議論がある。
- 各妊婦が、正確な情報を基に、十分に考え、その意思に基づいた出生前検査が重要である。
- 今後、超音波検査や遺伝学的検査についての出生前検査において、正確な情報提供や遺伝カウンセリングの提供(希望した場合の受け皿)が重要になってくると思われる。



②

# 出生前遺伝学的検査の方法

**非確定的検査**

**確定的検査**

## 現在行われている胎児染色体検査法

### ■ 非確定的検査

- 超音波計測(初期NTなど)による染色体疾患の可能性の評価
- 母体血清マーカー検査(クアトロ検査,トリプルマーカー検査)
- コンバインド検査(NT+血清マーカー検査)
- 母体血胎児染色体検査(NIPT)

### ■ 確定的検査

- 絨毛染色体検査
- 羊水染色体検査

### ■ 新世代の遺伝学的検査

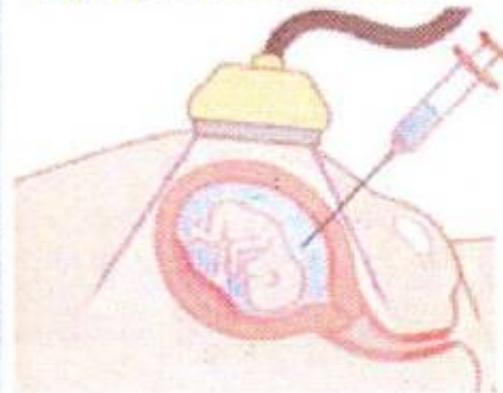
- 羊水(絨毛)細胞を用いたCGH microarray/SNP microarray

検査毎に、実施時期・わかること・限界・検査のリスク等に特徴がある。

## 確定的出生前検査

1. 妊娠15～16週以降に行われる。
2. 子宮内の羊水中には、赤ちゃんに由来する細胞が浮遊しており、それを採取し、培養して染色体診断・遺伝子診断を行う。
3. 羊水穿刺は、超音波検査で胎児の位置を確認し、腹部を消毒し、長い注射針を刺して行う。
4. **300～500人に1人位の頻度で破水、出血、子宮内感染、穿刺針による母体の障害（血管や腸管など）、流産や胎児死亡、早産、羊水塞栓症などの合併症が起こる。**
5. 羊水細胞の培養に時間がかかるため2～3週を要す。
6. モザイク（正常細胞と染色体異常を持つ細胞が混在している）や微細な染色体異常（染色体レベルでは検出できない小さな染色体部分の欠失や重複など）は検出されないことがある。

### 羊水検査 Amniocentesis



### 絨毛検査 Chorionic villus sampling: CVS



1. 妊娠11～14週に行う。
2. 絨毛を採取し、染色体診断・遺伝子診断を行う
3. **胎盤モザイク(CPM)**とよばれる胎盤に局限したモザイクが1%程度で検出される
4. 合併症として、破水、出血、子宮内感染、穿刺針による母体の障害（血管や腸管など）、流産や胎児死亡、早産などがある。
5. 最終的に**流産や胎児死亡に終わる確率は約1%**といわれている。

1968年に導入以降、染色体検査に利用されてきた。



# マイクロアレイによる胎児診断

染色体分析(G-band):  
3~10MbサイズのDNAの過不足しか診断できない

マイクロアレイ: 50Kb以下の**変化(微小欠失や重複)**や  
ヘテロ接合性の消失(**片親性ダイソミー**)を診断できる

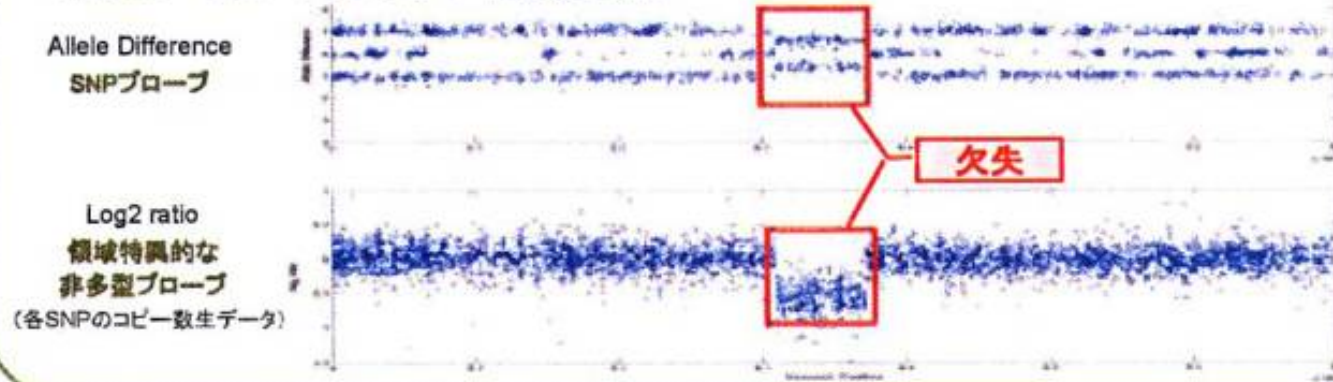


SNPマイクロアレイ

## Reveal<sup>SM</sup> SNPマイクロアレイ

1. 総数280万個を超えるコピー数マーカータを搭載した高密度アレイ
2. 75万個を超えるSNPプローブ
3. 190万個を超える領域特異的な非多型プローブ

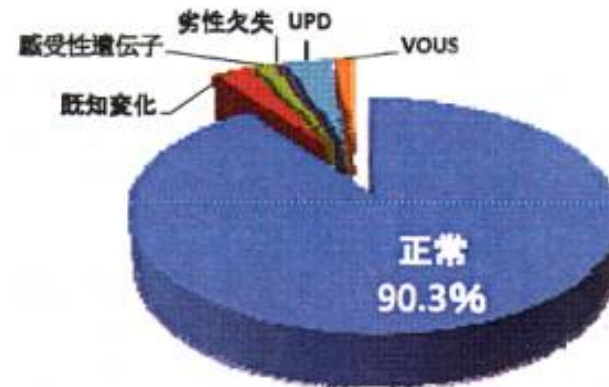
## Reveal<sup>SM</sup> SNPマイクロアレイ解析結果



# マイクロアレイでの判明する変化

超音波での胎児異常があり、染色体核型正常であった胎児のDNA解析

- 正常[90.3%]
- 既知の病的変化/ 微細欠失/ 微細重複 [3.0%]
- 感受性遺伝子/ 領域 [1.5%]
- Recessive deletion[0.3%]
- 片親性ダイソミーならびに近親婚 [3.6%]
- 臨床的意義が不明な変化 [VOUS - 1.3%]
  - Variants of Uncertain Clinical Significance



超音波所見	症例数	コピー数変化	コピー数変化を伴わない変化 Descent/UPD	変化検出率
ソフトマーカー	161	2.5%	3.1%	5.6%
単一奇形	377	5.6%	2.7%	8.3%
多発異常	85	15.3%	12.9%	28.2%
NT肥厚	206	5.3%	2.9%	8.2%
心奇形	263	6.8%	4.9%	11.7%
脳奇形	228	9.6%	5.3%	14.9%



## 現在行われている胎児染色体検査法

### ■ 非確定的検査

- 超音波計測(初期NTなど)による染色体疾患の可能性の評価
- 母体血清マーカー検査(クアトロ検査,トリプルマーカー検査)
- コンバインド検査(NT+血清マーカー検査)
- 母体血胎児染色体検査(NIPT)

### ■ 確定的検査

- 絨毛染色体検査
- 羊水染色体検査

### ■ 新世代の遺伝学的検査

- 羊水(絨毛)細胞を用いたCGH microarray/SNP microarray

検査毎に、実施時期・わかること・限界・検査のリスク等に特徴がある。



27

# 非確定的出生前遺伝学的検査

## 一般臨床で利用可能な検査

	NT	コンバインド検査	クアトロ検査 <sup>®</sup>
検査時期	妊娠11～13週	妊娠11～13週	妊娠15週以降
検査内容	NT+母体年齢	NT+母体年齢 PAPPA, HCG	母体年齢, Inhibin A uE3, AFP, HCG,
ダウン症の検出率 (5%偽陽性率水準)	63%*	83%*	86%**
特徴	NT測定資格が必要  心疾患など形態異常発見の契機となることがある	NT測定資格が必要  妊娠11-13週にクアトロ検査と同等な精度	採血のみ  開放性神経管奇形は対象疾患に含まれる
限界	偽陽性率(5%程度) 陽性的中率が低い	偽陽性率(5%程度) 陽性的中率が低い	偽陽性率(5%程度) 陽性的中率が低い
検査料金	CVS実施が必要 20,000円程度	CVS実施が必要 20,000-40,000円	20,000円程度

\*Wald, N.J. et al., First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). J Med Screen. 2003;10:56-104.

\*\*LabCorp JAPAN <http://www.labcorp.co.jp/pat/quatro/>

2A

## 現在行われている胎児染色体検査法

### ■ 非確定的検査

- 超音波計測(初期NTなど)による染色体疾患の可能性の評価
- 母体血清マーカー検査(クアトロ検査,トリプルマーカー検査)
- コンバインド検査(NT+血清マーカー検査)
- 母体血胎児染色体検査(NIPT)

### ■ 確定的検査

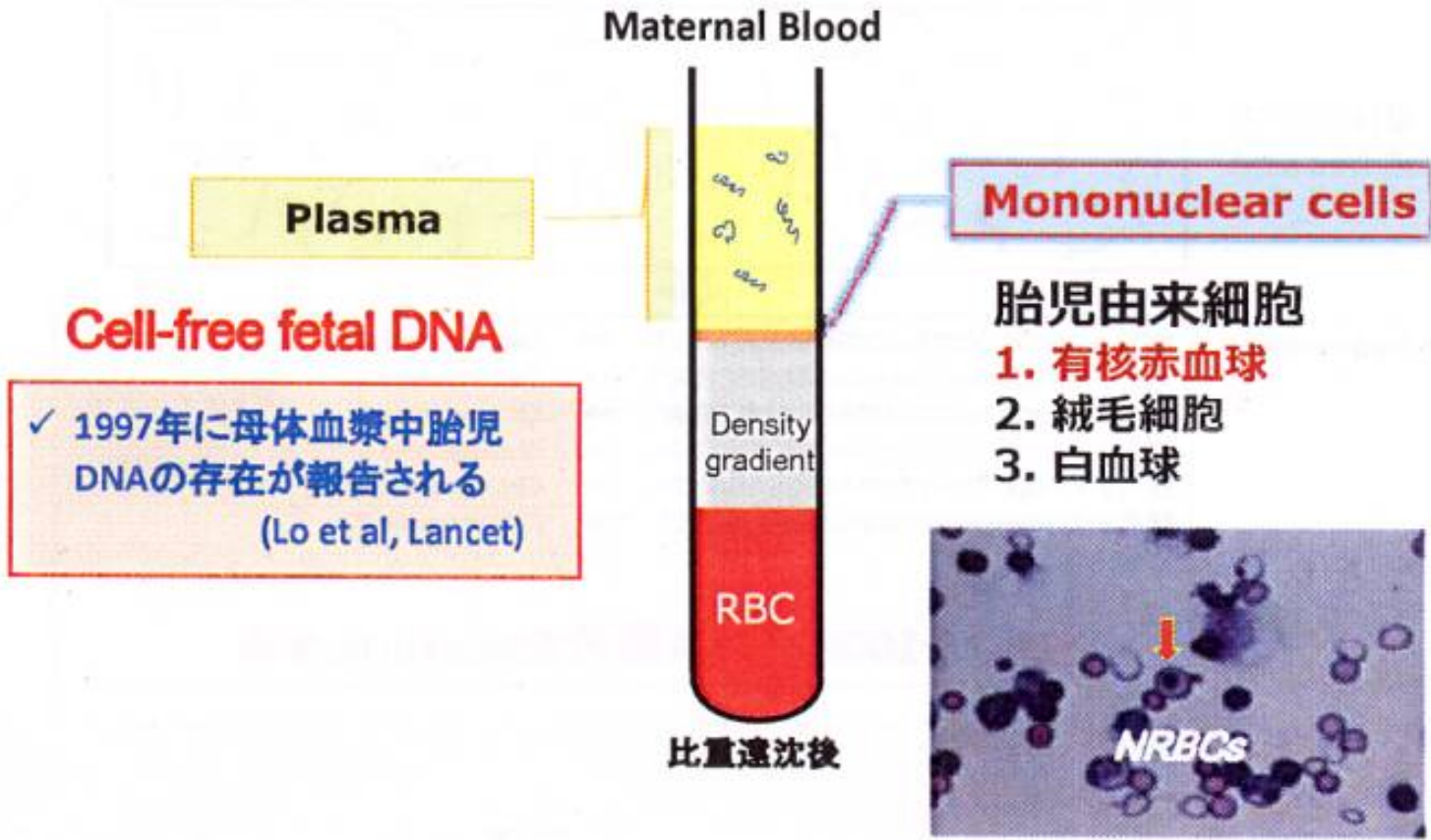
- 絨毛染色体検査
- 羊水染色体検査

### ■ 新世代の遺伝学的検査

- 羊水(絨毛)細胞を用いたCGH microarray/SNP microarray

検査毎に、実施時期・わかること・限界・検査のリスク等に特徴がある。

# 母体血中の胎児由来成分





# 母体血漿中胎児cfDNAの特徴

## 出生前診断に利用するメリット

1. 母体血胎児由来cfDNAの**大部分は絨毛細胞に由来**
2. 出産後**2時間**で母体の血中から消失
  - 半減期は16.3分(range: 4-30)
  - 前回妊娠の影響を受けない
3. **妊娠早期から検出可能**
  - 体外受精症例の検討で、妊娠4週から検出報告
4. 比較的高濃度に存在
  - 母体血cfDNAの10-15%は胎児由来
  - PCRによる検討では3-8%と報告されていた
  - 次世代シーケンサで短いDNA断片についての解析も可能となり、濃度は10-15%と報告されるようになった

# 無侵襲的出生前遺伝学的検査

## Non-Invasive Prenatal Genetic Testing: NIPT

母体血漿中cell-free DNAを用いて、母体が持たない遺伝子をPCR法で増幅して同定することで胎児遺伝子診断を行った

- 母体血中にY染色体特異的遺伝子を同定⇒胎児は男児
- RhD陰性妊婦血中にRhD遺伝子を同定⇒胎児はRhD陽性
- 母体血中に父親由来や突然発症の変異遺伝子を同定⇒胎児単一遺伝子病

### PCR法による出生前診断

#### 1. 胎児性別診断

- ✓ 1997年、Y染色体特異的な胎児DNAが母体血漿中にあることを報告  
(Lo et al. Lancet, 1997)
- ✓ 2001年、妊娠7週以降、高精度に性別診断ができることを報告  
(Sekizawa et al. Clin Chem, 2001)

#### 2. RhD陰性妊婦の胎児RhD血液型診断

(Lo et al. NEJM, 1998)

#### 3. 胎児単一遺伝子病の診断

- ✓ de novoで発症した単一遺伝子病Achondroplasiaの出生前診断を報告  
(Sekizawa et al. Lancet, 2000)



# 無侵襲的出生前遺伝学的検査

母体血漿中cell-free DNAを用いた胎児染色体疾患の検出法

1. **Massively Parallel Sequencing (MPS)法** → 高頻に使用

血漿中DNAを次世代シーケンサーで網羅的にシーケンスし、21番染色体由来断片濃度の変化を解析する方法

検査実施会社: Sequenom, Verinata

2. **Targeted Sequencing法**

標的染色体のDNA断片を増幅してからMPS法で解析することで、少ない分析断片数での解析を可能にする方法

検査実施会社: Ariosa

3. **SNPs法**

血漿中DNAを用いて21番染色体上のSNPsを解析する方法

検査実施会社: Natera

4. **胎盤メチル化法**

母体血漿中DNAからメチル化したDNAを濃縮した上で、胎盤特異的にメチル化する21番染色体上の遺伝子量を定量する方法

検査実施会社: NIPT Diagnostic

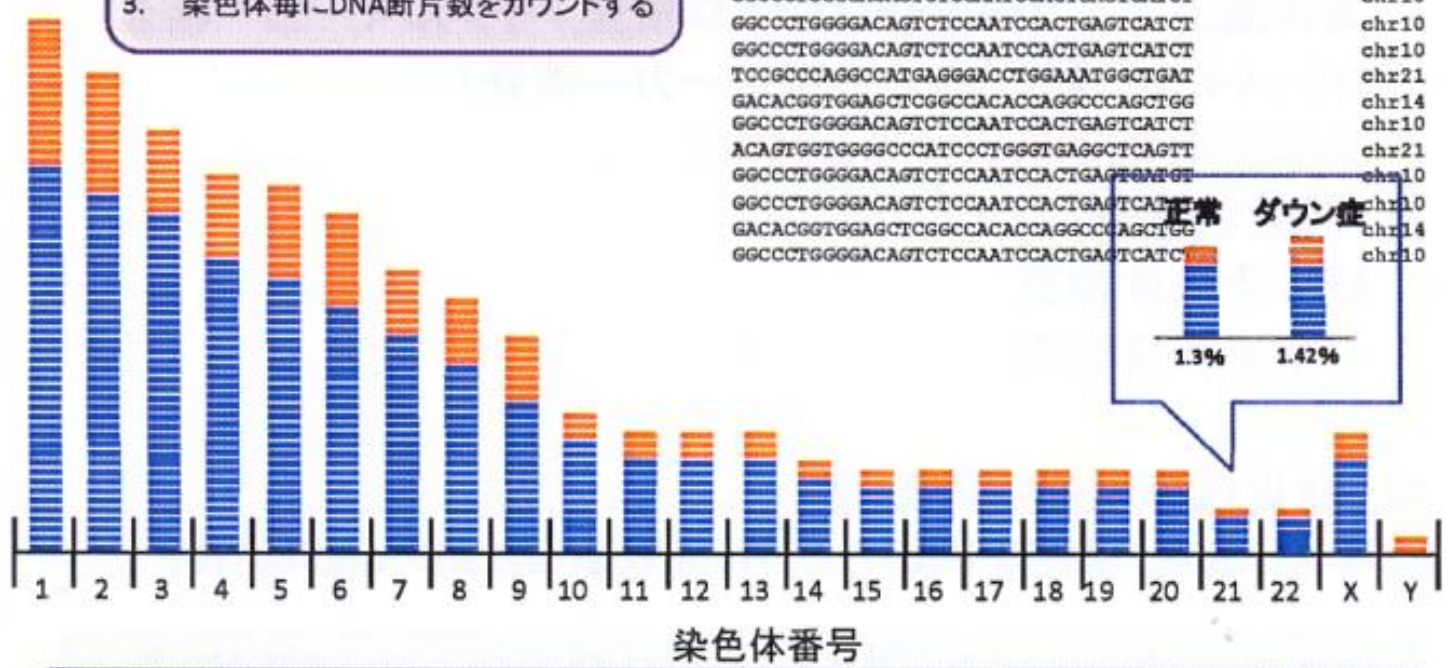
# 母体血cell-free DNAを用いた胎児染色体検査 MPS法の検査の原理

1. DNA断片の塩基配列を解読
2. ヒトゲノム情報から由来する染色体を決定
3. 染色体毎にDNA断片数をカウントする

```

TCCGCCCAGGCCATGAGGGACCTGGAATGGCTGAT chr21
GGCCCTGGGGACAGTCTCCAATCCAAGTGCATCT chr10
GACACGGTGGAGCTCGGCCACACCAGGCCAGCTGG chr14
GGCCCTGGGGACAGTCTCCAATCCAAGTGCATCT chr10
ACAGTGGTGGGGCCATCCCTGGGTGAGGCTCAGTT chr21
GGCCCTGGGGACAGTCTCCAATCCAAGTGCATCT chr10
GGCCCTGGGGACAGTCTCCAATCCAAGTGCATCT chr10
GGCCCTGGGGACAGTCTCCAATCCAAGTGCATCT chr10
TCCGCCCAGGCCATGAGGGACCTGGAATGGCTGAT chr21
GACACGGTGGAGCTCGGCCACACCAGGCCAGCTGG chr14
GGCCCTGGGGACAGTCTCCAATCCAAGTGCATCT chr10
ACAGTGGTGGGGCCATCCCTGGGTGAGGCTCAGTT chr21
GGCCCTGGGGACAGTCTCCAATCCAAGTGCATCT chr10
GGCCCTGGGGACAGTCTCCAATCCAAGTGCATCT chr10
GACACGGTGGAGCTCGGCCACACCAGGCCAGCTGG chr14
GGCCCTGGGGACAGTCTCCAATCCAAGTGCATCT chr10
ACAGTGGTGGGGCCATCCCTGGGTGAGGCTCAGTT chr21
GGCCCTGGGGACAGTCTCCAATCCAAGTGCATCT chr10
GGCCCTGGGGACAGTCTCCAATCCAAGTGCATCT chr10
GACACGGTGGAGCTCGGCCACACCAGGCCAGCTGG chr14
GGCCCTGGGGACAGTCTCCAATCCAAGTGCATCT chr10
GGCCCTGGGGACAGTCTCCAATCCAAGTGCATCT chr10

```

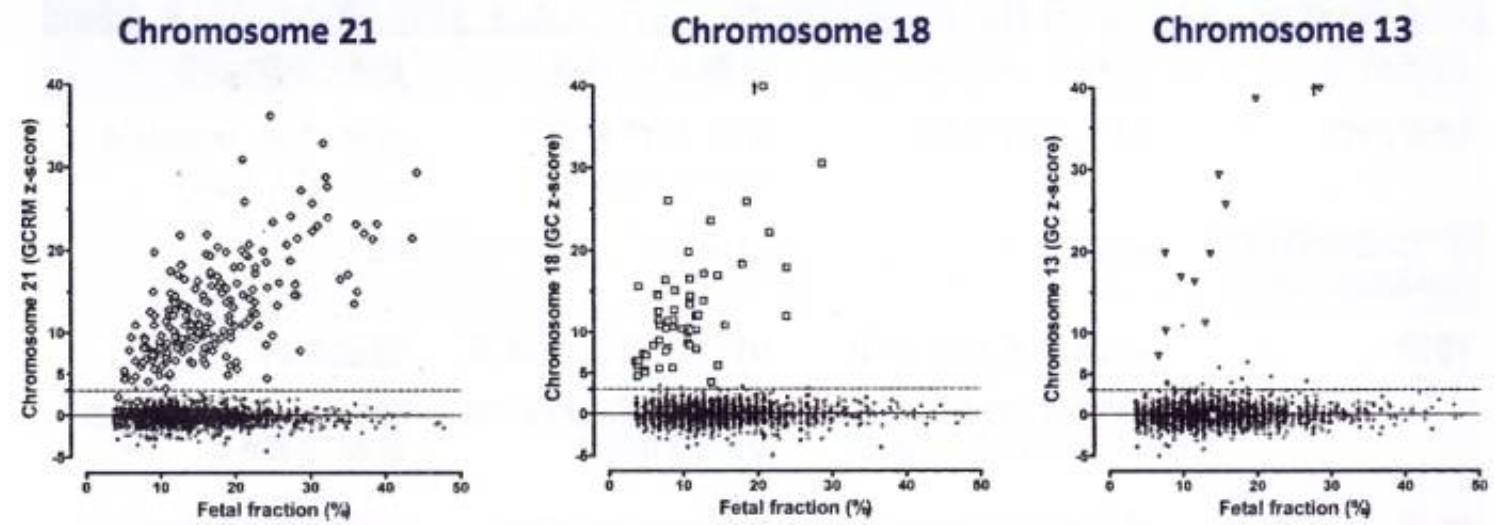


血液中の個々のDNA断片の塩基配列を讀んで、その断片がどの染色体に由来しているかを識別し、各染色体由来のDNA断片の量的な割合をみることで、特定の染色体についての変化を検出します



# 母体血漿中cell-free DNAを用いた 胎児染色体異常スクリーニングの精度(MPS法)

Fetal aneuploidy screening by Massively parallel genomic sequencing in maternal plasma



	Trisomy 21		Trisomy 18		Trisomy 13	
<b>感度</b>	99.1%	210/212	100%	59/59	91.7%	11/12
<b>特異度</b>	99.9%	1687/1688	99.7%	1683/1688	99.1%	1672/1688

判定不能 0.9% (17/1988): 胎児DNA濃度<4%は判定不能になる

Palomaki GE et al. Genet Med. 2012



35

# NIPTでの検査結果の解釈(検査精度)

ダウン症候群の陽性的中率と陰性的中率の罹患率による変化

感度:99.1% (95%CI 96.6-99.9%)

特異度99.9% (95%CI 99.7-99.9%) の場合

罹患率 1/50 : 羊水検査を受ける集団

罹患率 1/250: 高齢妊娠35才

	罹患率	陽性的中率	陰性的中率
	1/10	99.1%	99.9%
検査対象	1/50	95.3% (86.9%)	99.98% (99.92%)
	1/250	79.9% (56.4%)	99.996% (99.986%)
	1/1000	49.8%	99.9999%

( ) 内は、95%CI最下値の場合

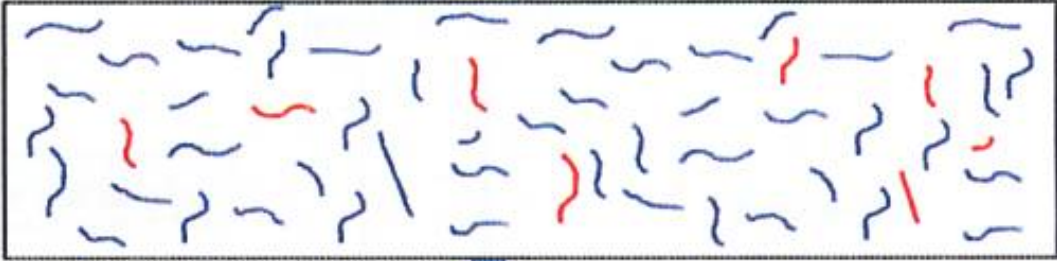
**NIPTは、あくまで精度の高い非確定的検査である**

- \* 陽性の場合、羊水検査などの確定検査が必要
- \* 陰性の場合、羊水検査などの確定検査が不要であるが、偽陰性はある

# 母体血漿中DNA解析:MPS法の応用(1)

染色体の数的異常の診断のイメージ図

母体血漿中  
cell-free DNA



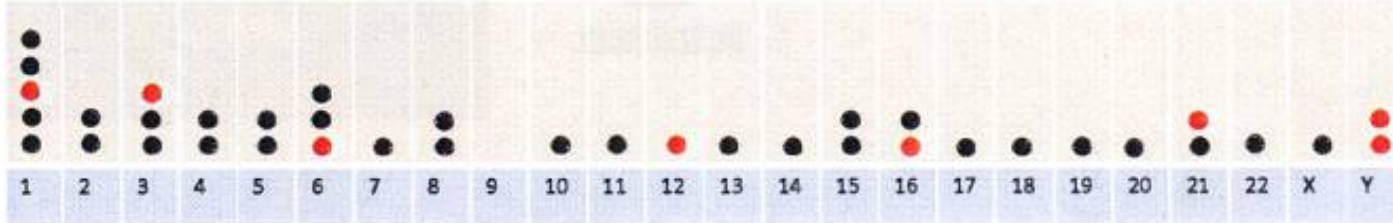
Sequencing

- 断片1: AGCTGCAGTTATCCGGATGGGAATTT ⇒ Chromosome 1
- 断片2: GCTATAGTCCGAGGGGATATGCTTATT ⇒ Chromosome 1
- 断片3: CAAGCTGGTCCTATGGGAATTTGAT ⇒ Chromosome 4
- 断片4: AGCTGCAGTTATCCGGATGGATTGA ⇒ Chromosome 6
- 断片5: CAAGGTCGTCTCTAATGGGAATTTGG ⇒ Chromosome 21
- 断片6: ATGGCCAGTTCGTAGATGGGAATTCT ⇒ Chromosome 22

ヒトゲノム情報  
から染色体の  
由来を確定

• **およそ1000万DNA断片をSequencingする**

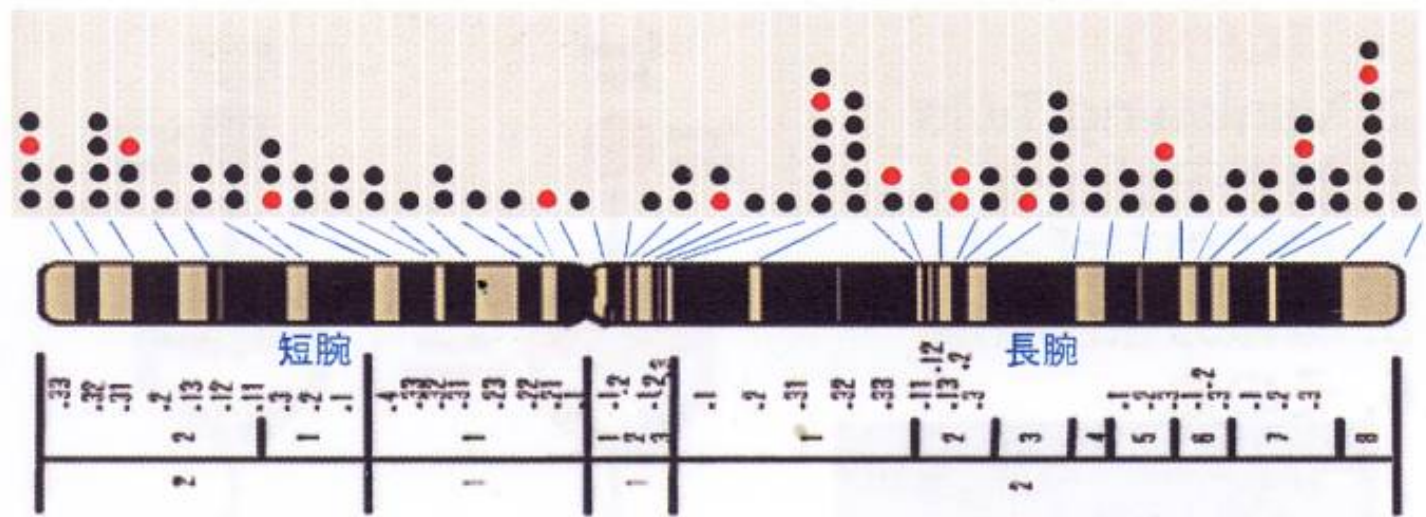
DNA断片のカウント





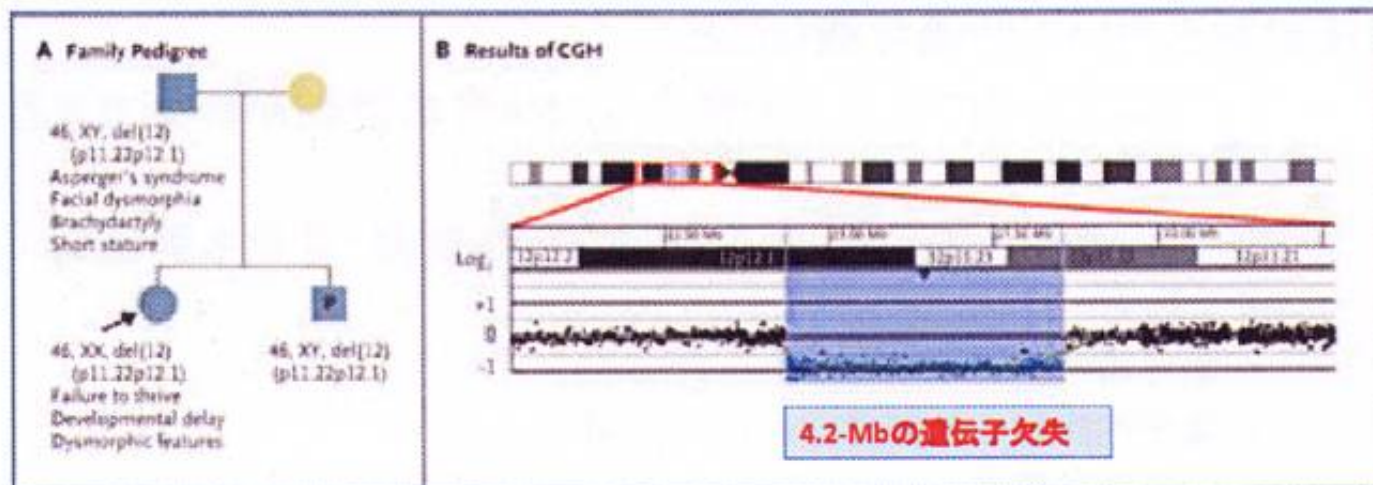
# 母体血漿中DNA解析:MPS法の応用(1)

## 染色体バンドレベルの遺伝子過不足の診断



- 母体血漿中のDNA断片の分析数を増やす
- 染色体検査相当の解析度を実現できる可能性
  - 更に、解析数を増やすとマイクロアレイに相応する精度が確保できる可能性

# 母体血中cell-free DNAを用いた微小欠失の診断 (家族性の微小欠失の診断)



- 35週で採血し、血漿中からDNA抽出; PCRでDNAの5.7%が胎児由来であることを確認
- Illumina HiSeq2000 DNA sequencingで、243,340,714断片をシーケンスし、75%の断片がマッピング可能であった
- 12番染色体短腕(12p)の12p11.22 と12p12.1の間に4.2-Mbの欠失\*を確認

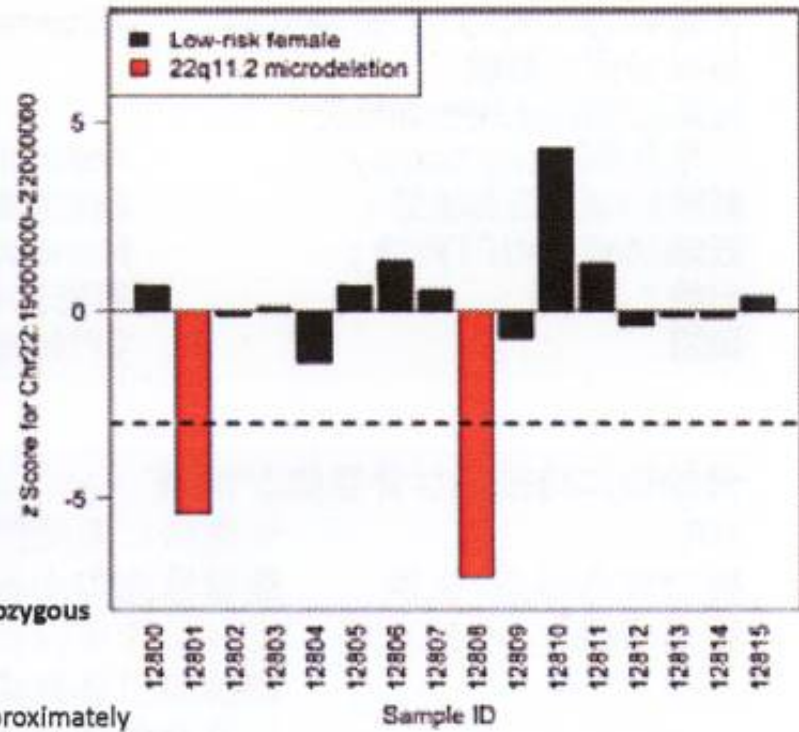
\* 染色体核型分析では5Mb以上の大きさの変化が検出可能である

Peters D et al. *N Engl J Med* 2011; 365:1847-1848



# 母体血中cell-free DNAを用いた微小欠失の診断 胎児22q11.2微小欠失症候群の診断

- 羊水検査で児が22q11.2微小欠失症候群と診断された2症例とコントロール14例を解析
- Cell-free DNAのシーケンスで、解析断片数を4倍にした
- **22q11.2の3Mb領域のDNA断片量: Z-score -5以下**

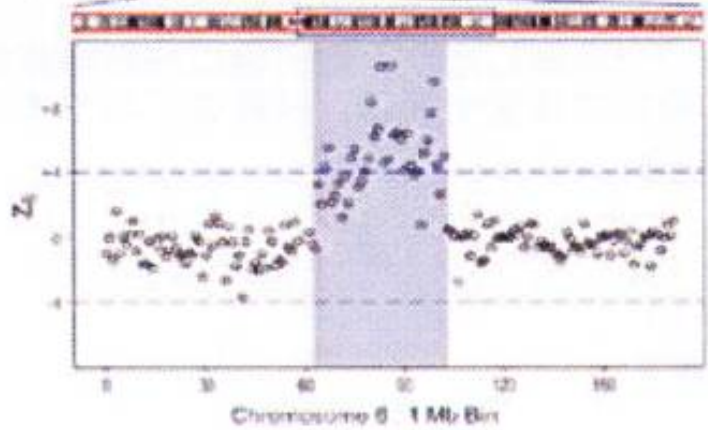
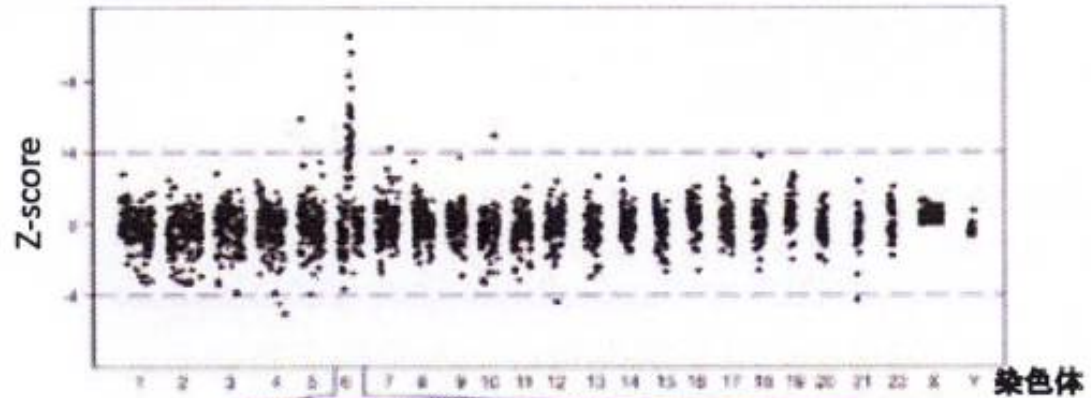


Chromosome 22q11.2 deletion syndrome has heterozygous deletion of approximately  $3 \times 10^6$  bp on chromosome 22.

Chromosome 22q11.2 deletion syndrome affects approximately 1 in 4000 live births and is characterized by frequent heart defects, cleft palate, developmental delays, and learning disabilities.

# 母体血中cell-free DNAを用いた微小欠失の診断

## Deep Sequencing法: $10^9$ のDNA断片をシーケンス



**10億断片をシーケンスすることで全ゲノムの量的変化を検出できる**

- 100kb以上の欠失や重複
- マーカー染色体の由来解明
- 転座切断点の同定

**羊水細胞を用いたマイクロアレイに相当する検査が可能**

染色体核型分析では3-10Mb以上の大きさの異常が診断可能である。

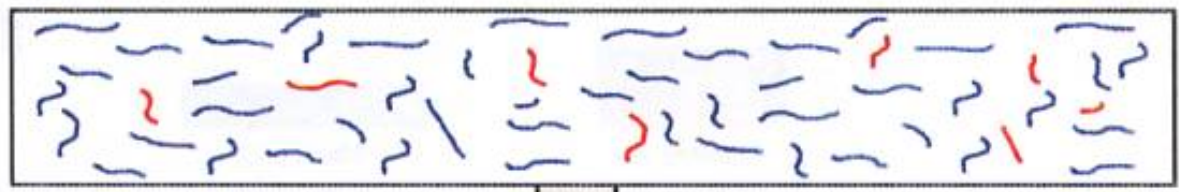
Srinivasan A, et al. AJHG 2013



# 母体血漿中DNAでのMPS法の応用(2)

## 胎児遺伝子診断への応用

母体血漿中  
cell-free DNA



Sequencing

各遺伝子断片を  
sequenceしている  
ので、特定部位の  
遺伝子断片情報を  
集めることができ  
る

標的遺伝子の配列

Wild: TGCAGTTATCCGGATGGGAATTTGCTAGCCCTAAATTTCCGCGTGCAATTGCTACATCA

Mutant: AGTTATCCGGATGGGAATTTGCAAGCCCTAAATTTCCGCGTGCAATTGCTACATCA

DNA1: ATCCGGATGGGAATTTGCTAGCCCTAAATTTCCGCGTGCAA

DNA2: GTTATCCGGATGGGAATTTGCC TAGCCCTAA

DNA3: GGAATTTGCTAGCCCTAAATTTCCGCGTGCAATTGCTAC

DNA4: TGCTAGCCCTAAATTTCCGCGTGCAATTGCTACATCG

DNA5: TCCGGATGGGAATTTGCTAGCCCTAAATTTCC

DNA6: GTTATCCGGATGGGAATTTGCAAGCCCTAAATTTCCGCGTG

DNA7: GGGAAATTTGCTAGCCCTAAATTTCCGCGTGCAATTGCTACA

DNA8: TGGGAATTTGCTAGCCCTAAATTTCCGCGTGCA

DNA9: TCCGGATGGGAATTTGCTAGCCCTAAATTTCC

- 遺伝性疾患を持っている場合:
- 変異遺伝子をcell-free DNA内に同定すれば、胎児に遺伝性疾患が受け継がれていることになる
  - 遺伝性疾患(単一遺伝子病)への応用が可能
- SNP解析も可能
- 父親由来のSNPを同定することで、父性の確認にも利用できる
  - 体質に関連するようなSNPの同定なども可能

# 単一遺伝子病の診断

## 母体血漿中cell-free DNA診断

Clinical Chemistry 58:10  
1467-1475 (2012)

Molecular Diagnostics and Genetics

---

### Noninvasive Prenatal Diagnosis of Monogenic Diseases by Targeted Massively Parallel Sequencing of Maternal Plasma: Application to $\beta$ -Thalassemia

Kwan-Wood G. Lam,<sup>1,2</sup> Pelyong Jiang,<sup>1,2</sup> Gary J.W. Liao,<sup>1,2</sup> K.C. Allen Chan,<sup>1,2</sup> Tak Y. Leung,<sup>3</sup>  
Rosa W.K. Chiu,<sup>1,2</sup> and Y.M. Dennis Lo<sup>1,2\*</sup>

---

母体血漿中cell-free DNAを用いた単一遺伝子病の応用例として $\beta$ -thalassemiaが報告されている(*Clin Chem*, 2012)

将来的には多くの単一遺伝子病が検査の対象疾患となってくると思われる



43

## 母体血漿中DNAを用いた胎児染色体診断

Massively parallel sequencing (MPS)法の可能性

母体血漿を用いて評価可能なこと

- マイクロアレイに相当する微小なDNA量の変化が評価できるようになる
- Point mutationなどのような微細なDNA変異・変化も評価可能である
  - 胎児の全遺伝子情報(whole genome)
  - 遺伝性疾患の診断(Genetic disease)
  - 父性の確認(Paternity)
  - 体質などの確認

1. 母体血胎児染色体数的異常の検出は、本法で可能な検査の一部である
2. 母体血を用いて胎児のwhole Genomeの評価が可能である

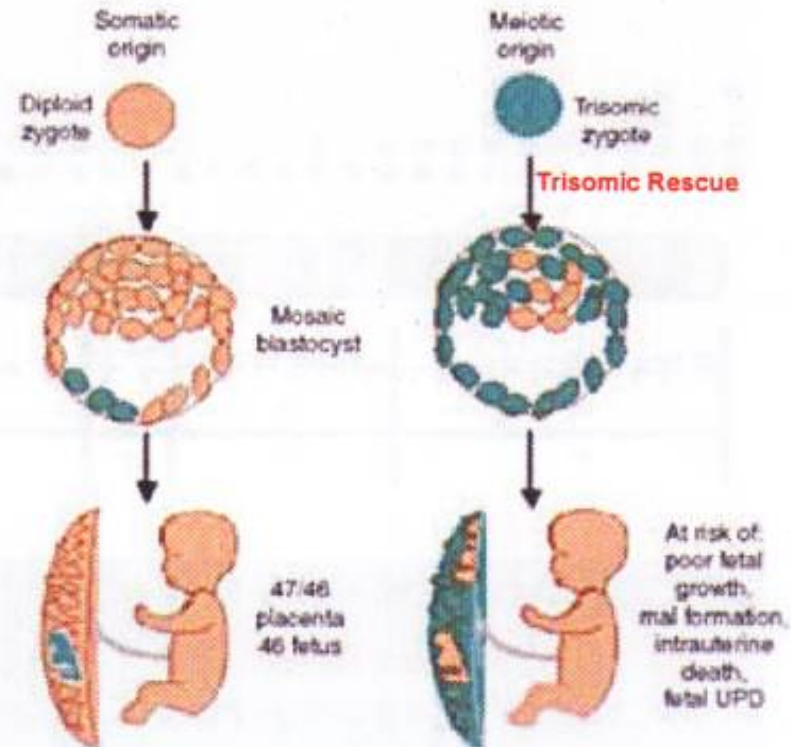
# NIPTで検査異常が出現する病態

母体血中の胎盤由来DNAを分析していることによる限界

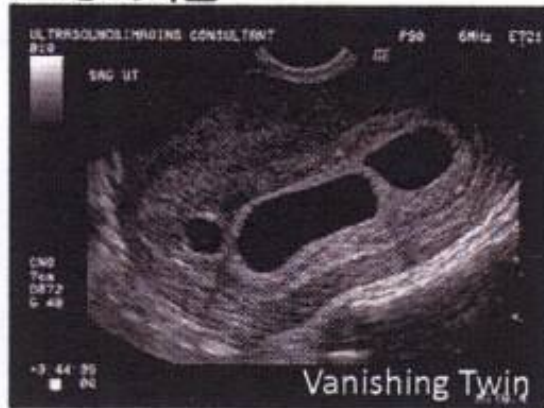
## 1. 胎盤性モザイク (CPM)

- 2. Vanishing Twin
- 3. 胎児モザイク
- 4. 母体のモザイク
- 5. 母体の悪性腫瘍
- 6. その他

## CPMの発生機序



胎児は正常核型でも、胎盤に異常核型細胞が混在する





45

## 胎盤性モザイクが推定された症例

- 39歳、妊娠12週3日、高年妊娠で受診。
- 遺伝カウンセリング後にNIPT希望。
- NIPT検査結果：13トリソミー陽性
- 羊水検査：
  - FISH：13番染色体シグナルx 2（異常なし）
  - Karyotype: 47,XX,+13[8]/46,XX[7]
- 遺伝カウンセリング：13トリソミーの低頻度のモザイクの可能性高い。低頻度モザイクの場合には正常発育したとの報告もある。
- 胎児超音波検査：特記異常所見を認めない。
- 複数回の遺伝カウンセリングを実施したが、数日後に妊娠中断を希望。胎盤および臍帯血の染色体検査を提示。検査を了承するも、結果は聞きたくないとの回答。
- 児に外表奇形はなし。
- 出生後染色体検査
  - 絨毛Karyotype: 47,XX,+13
  - 臍帯血Karyotype:培養できず

胎盤性モザイクであった。胎児も低頻度なモザイクであった可能性が大きい症例

46

## 母体悪性腫瘍の染色体変化を検出した症例

### 37歳 1回経産婦

妊娠13週にNIPT(MPS)を受検： Trisomy 13 + Monosomy 18  
妊娠17週に再検： Trisomy 13 + Monosomy 18  
妊娠17週羊水染色体検査： 46,XY 正常核型  
羊水細胞microarray: normal  
妊娠19週超音波検査： 胎児発育、形態に異常なし  
妊娠36週にNIPT再検： Monosomy 13 + Monosomy 18  
分娩： 男児3040g Apgar 8/9 正常新生児  
胎盤： CPMの検索: 46,XYで異常検出されず

分娩後に持続的な骨盤痛が持続

MRI: **骨盤内に多発的な腫瘍**

腔壁腫瘍形成;生検: 腔壁原発の小細胞癌

腫瘍組織でのFISH解析: **80%に染色体数的異常を認める**

13番染色体数の異常(2-8 signal/cell)

18番染色体数の異常(1-3 signal/cell)

⇒ 母体の腫瘍細胞の染色体数的異常が検出されていたと推定された

*Osborne CM, et al Prenat Diagn 2013*



## NIPT検査で母体染色体疾患が判明した症例

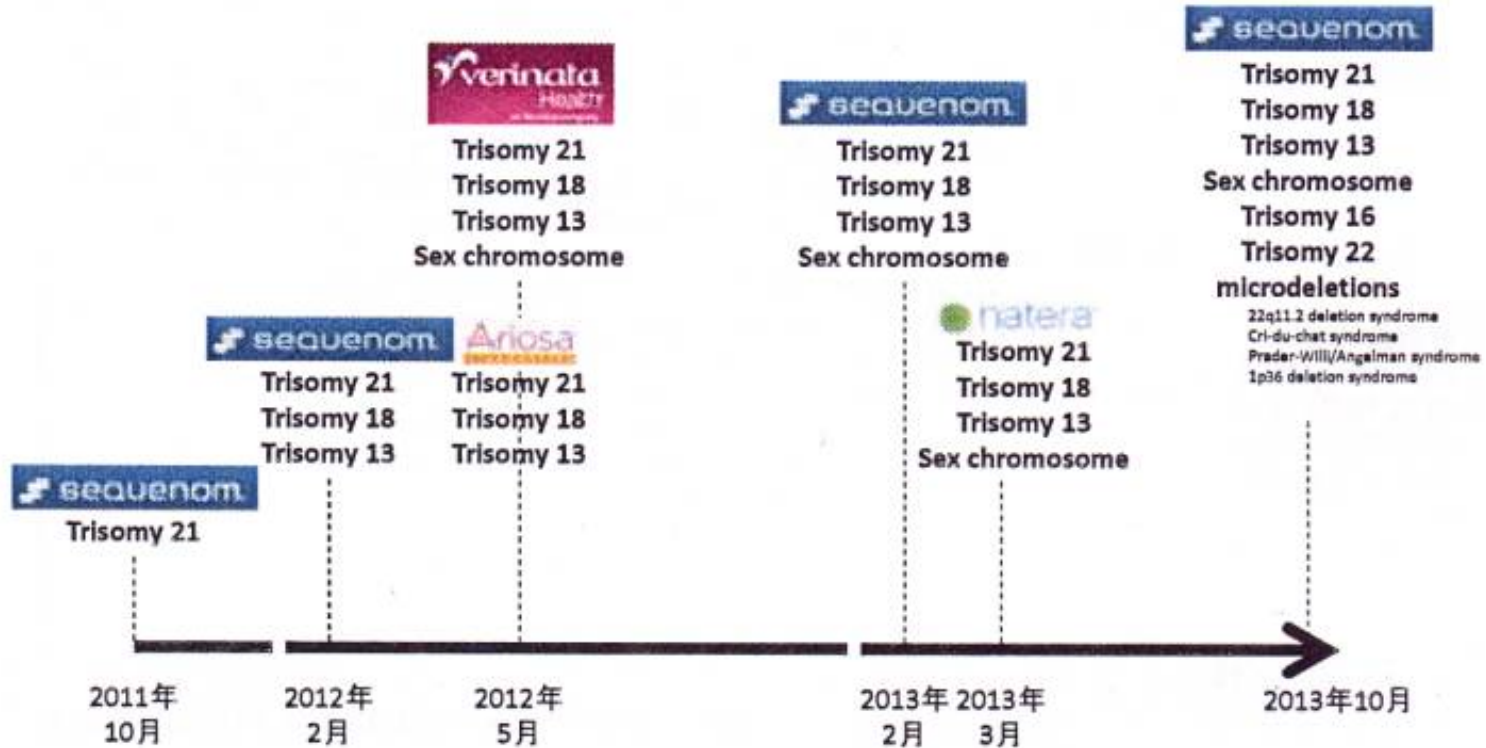
- 44歳、4回妊娠1回経産、初期自然流産3回。
- 体外受精(IVF-ET)で妊娠。
- 妊娠12週、NT 3.2mmでダウン症の可能性が1/4と評価され、NIPTを希望。
- NIPT(MPS法)でX染色体濃度の異常低下を指摘される。
  - 母体が45,Xのモザイクである可能性を示唆
- 母体白血球を用いた染色体検査を実施
  - Karyotype: 45,X[3]/46,XX[27]
- 妊娠20週、超音波検査：胎児形態に異常はなし。
- 妊娠38週、女兒出産。形態異常なし。
- 臍帯血での染色体検査で、児は46,XXの正常核型。

母体がターナー症候群の低頻度モザイクであった症例

# NIPTの臨床検査の対象とその開始状況

## 米国での状況

48



1. 検査対象は、21トリソミーから始まり、18・13トリソミー、性染色体に拡大した
2. さらに、染色体数異常の対象染色体が増え、微小欠失も対象になってきている



## NIPTコンソーシアムの臨床研究

- ◆ 2013年4月～2014年4月
- ◆ 臨床研究「無侵襲的出生前遺伝学的検査を適切に運用するための遺伝カウンセリングの基礎資料(施設基準、カウンセリング内容など)を作成する」



- ◆ 2014年4月から新しい臨床研究に順次移行している。
  - 施設倫理委員会承認を得た施設から順次移行している
- ◆ 新臨床研究「母体血中cell-free DNAを用いた無侵襲的出生前遺伝学的検査の臨床研究」
  - 検査に際しては適切に遺伝カウンセリングを行い、検査後の妊娠帰結や児の状況を継続的に把握して解析する前向きコホート研究

# NIPTコンソーシアム: 臨床研究

30分以上の診療枠で検査前に遺伝カウンセリングを実施。専用のカウンセリング用資料を共有

NIPTコンソーシアムで遺伝カウンセリング資料を作成し、カウンセリング内容の統一を図っている

**1** 染色体異常の種類と発生率  
妊娠年齢と出生児の染色体異常の発生率

染色体異常	発生率 (%)
21三体症	1/1000
18三体症	1/10000
13三体症	1/10000
16三体症	1/10000
17三体症	1/10000
19三体症	1/10000
20三体症	1/10000
22三体症	1/10000
Y染色体欠損	1/10000
Y染色体増倍	1/10000
X染色体欠損	1/10000
X染色体増倍	1/10000
性染色体異常	1/1000
染色体異常	1/100

**2** 先天性疾患と染色体異常  
先天性疾患とは?

**3** 染色体異常  
羊水検査とは?

**4** 母体血胎児染色体検査の原理  
検査の仕組み

**5** 臨床的応用  
臨床研究への参加に関する利益・不利益

**6** 検査実施機関での診療の流れ

**母体血胎児染色体検査**  
NIPT (Non-Invasive Prenatal Testing)  
検査を待たずにわかる遺伝子情報

- 染色体異常
- 染色体異常の種類
- 先天性疾患と染色体異常
- 染色体異常の種類
- 母体血胎児染色体検査の原理
- 検査結果の活用
- 検査の仕組み
- 検査結果の解釈 (検査結果)
- 検査を受ける前に読んでおくこと

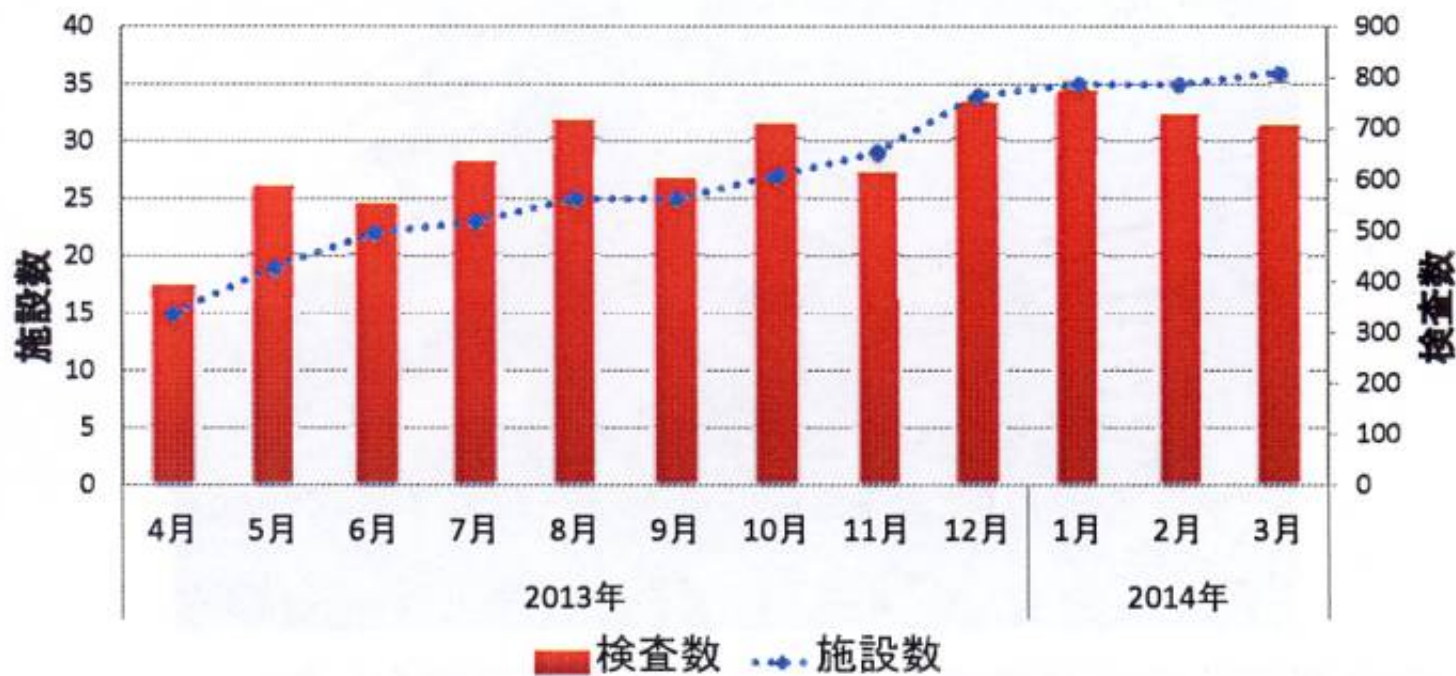
**遺伝カウンセリング資料**



51

# NIPTコンソーシアムの臨床研究

## 研究参加妊婦数(検査実施数)の推移



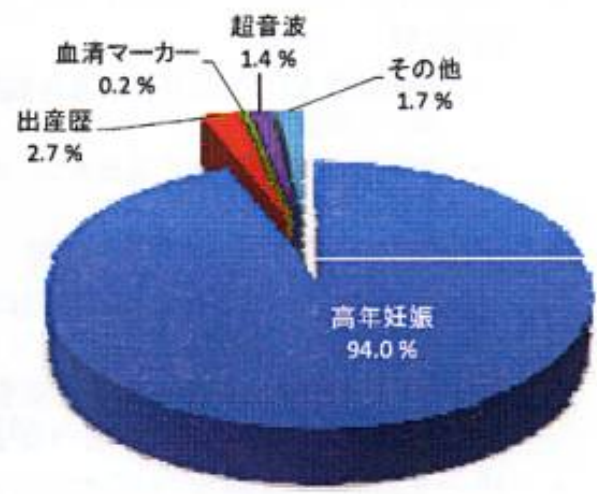
- 1年間で7775件の検査が実施された
- 施設数は徐々に増加しているが、検査数は月間700~800件程度で推移している

# NIPTコンソーシアムの臨床研究の成績

平成25年4月1日 - 平成26年3月31日

- 臨床研究の実施施設数: 37施設
- 「母体血胎児染色体検査」**実施数: 7,775件**
- 検査の適応

高年妊娠	94.0 %
染色体疾患の出産既往	2.7 %
血清マーカーでの可能性の上昇	0.2 %
超音波検査での可能性の上昇	1.4 %
その他	1.7 %



- 受検者の特性

	平均	(Min-Max)
年齢	38.3歳	(21-49)
妊娠週数	13.4週	(10.0-20.9)
BMI	21.0	(14.1-45.3)



53

# NIPTコンソーシアムの臨床研究の成績

「母体血胎児染色体検査」結果：平成25年4月 - 平成26年3月

## 結果判明数

7,775 件

- 陰性:

7,616 件

- 陽性:

141 件 (1.8%)

• 21トリソミー

79 件 (1.0%)

• 18トリソミー

49 件 (0.6%)

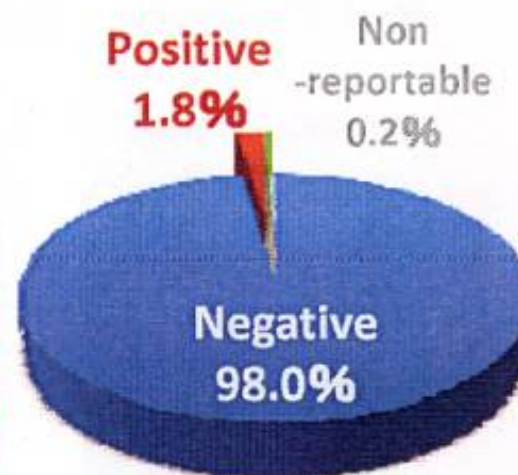
• 13トリソミー

13 件 (0.2%)

- 判定保留:

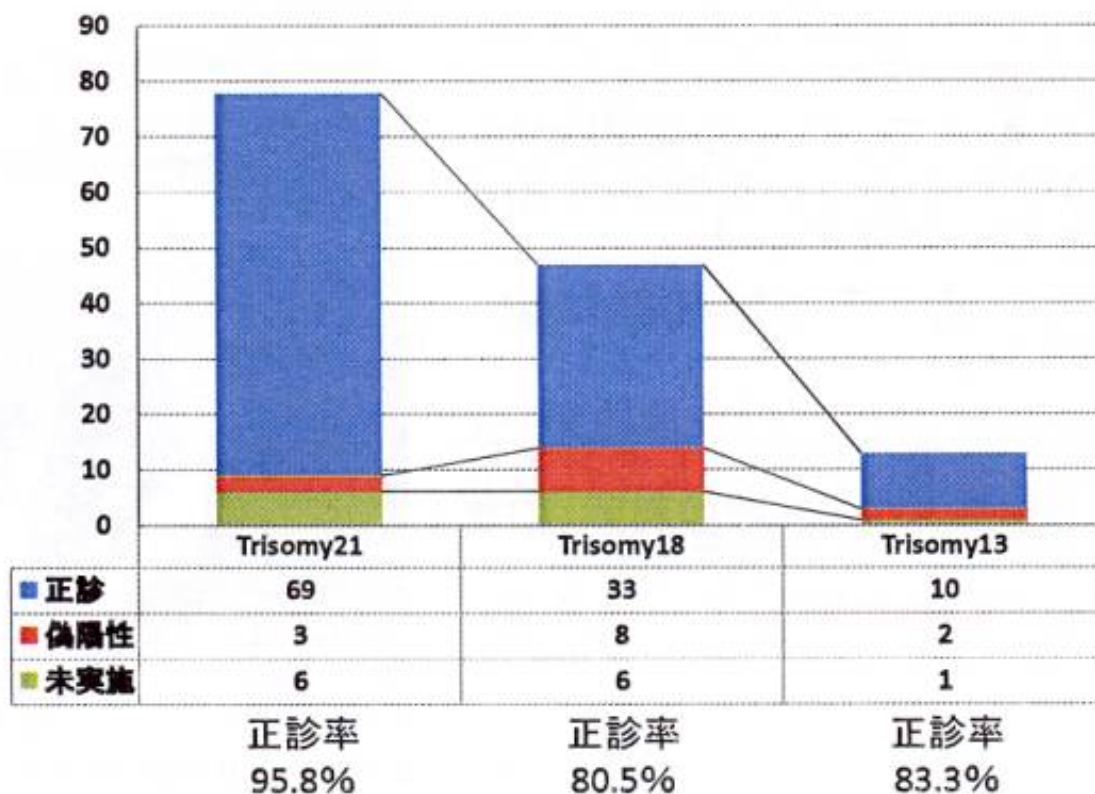
18 件 (0.2%)

(15 件再検査、2 件は直接羊水検査へ、その他1件)



# NIPTコンソーシアム臨床研究

## NIPT検査陽性138例の確定検査結果



未実施のうち、9例は子宮内胎児死亡

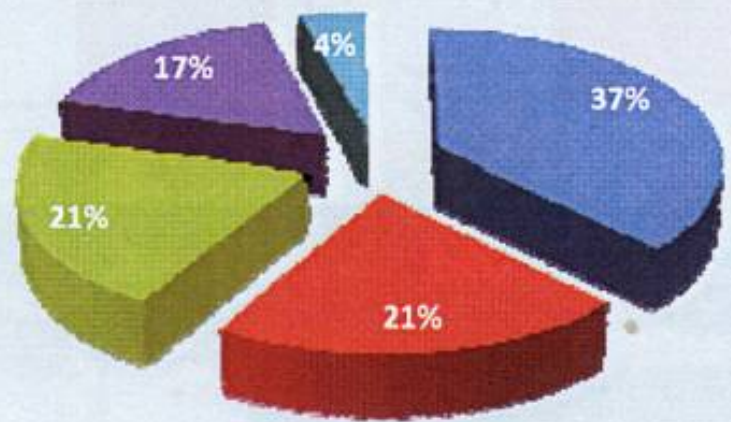


55

# 胎児染色体疾患確定後の遺伝カウンセリング

## 研究参加施設へのアンケート調査

### 妊娠中断を選択した理由



- 予後不良である
- 染色体異常の子どもを産み育てる自信がない
- 将来設計への不安
- 子供を残して逝く不安・兄弟への負担増大
- 経済的な不安

(施設調査で施設ごとに回答・重複あり)

遺伝カウンセリングによって妊婦に自律的な判断ができるようにサポートする  
➢ 社会福祉体制の充実、社会的な障害者理解がないと自律的な判断は難しい

# NIPT臨床研究参加施設の分布

現在は臨床研究として高い施設基準を満たし、カウンセリングに十分時間をかけられる施設で実施している  
⇒各地域の遺伝医療の基幹病院の整備には繋がっている





# NIPTにおける今後の課題

## NIPTの臨床研究終了後に向けて

### 検査提供体制

- 現在は臨床研究として高い施設基準を満たし、カウンセリングに十分時間をかけられる施設で実施
- 現状の臨床研究は基幹病院の整備には繋がっている
  - 各都道府県に最低1施設の基幹病院を整備する必要がある
  - 臨床遺伝専門医・認定遺伝カウンセラーの数は増加してきている
- **アクセス上の問題解決が必要**
  - 検査や遺伝カウンセリングの要望に応える体制整備が必要
- 羊水・絨毛検査においても、**検査実態が明らかになるような仕組み**が必要
- 出生前検査・診断を行う際には遺伝カウンセリングが必要である
  - 臨床遺伝専門医・認定遺伝カウンセラーが必須か？

### 検査の位置づけ

- **検査費用の低価格化**とも関連
- 条件を満たし、染色体疾患の検査希望する者に全員に行うのは非効率的である

### 社会福祉体制

- **検査の受検や妊娠継続について考える場面で、自律的な意思決定を行うためにも、出生後の児と家族をサポートする社会体制の充実が重要**
- 積極的な社会福祉の充実に向けた提言が必要

### 遺伝リテラシー

- 遺伝子や遺伝について良く知ること、遺伝性疾患やその患者について**誤解や偏見を生むことがないような教育**(特に学校教育)が必要

5A

# 出生前検査に関する情報提供

昭和大学病院 産科の取り組み



東京都認定の**母体救命型総合母子周産期医療センター**

分娩1200件／年・手術1000件／年(内視鏡手術500件含む)・体外受精300件／年  
産婦人科専攻医および産婦人科専門医取得後の医師を募集中



# 妊婦への情報提供

昭和大学病院での取り組み

- 妊婦に妊娠・出産に関連した正確な情報を提示し、一人ひとりが十分に考えて、自らの意思で検査を受けるかどうかを判断することが重要と考えている
- 全妊婦に冊子を妊娠初期に配布している
  - 妊婦健診の中で行う血液検査やその他の検査について、その目的や検査で異常が出た時の対応、治療法などについての情報を解説
  - 各種の妊娠合併症についての医学的な情報



すこやか出産ガイド2:妊娠中に受ける検査についての説明、検査結果が異常となった時にどのような管理が必要になるかなどの情報をわかりやすく解説している

# 妊婦全員に妊娠初期に小冊子を配布

## 出生前診断についても専用冊子を作成・配布



まごやが出版ガイド  
妊娠がわかった方へ  
—出生前検査—  
—ついで—

まごやが出版  
監修 大石

【検査を受ける前に】

### 1 検査を受ける前に

**検査情報は高まっています**

検査中の検査に関する情報は高まっていますが、検査を受ける前、妊婦さん自身や家族が十分な知識を得ることは非常に重要です。そのため、妊婦さん自身、家族や専門家から必要な情報を得ることが大切です。

また、検査の情報が高まるとともに、検査結果や出生前検査に関する中絶や出生後のケアに関する十分な知識を得ることが非常に重要です。そのため、検査を受ける前に十分な知識を得ることが大切です。また、検査結果や出生前検査に関する中絶や出生後のケアに関する十分な知識を得ることが非常に重要です。

**検査方法はさまざま**

検査を受けるための検査方法はさまざまありますが、検査を受ける前に十分な知識を得ることが大切です。また、検査結果や出生前検査に関する中絶や出生後のケアに関する十分な知識を得ることが非常に重要です。

【検査を受ける前に】

**知る権利・気づかない権利**

検査を受ける前に十分な知識を得ることが非常に重要です。また、検査結果や出生前検査に関する中絶や出生後のケアに関する十分な知識を得ることが非常に重要です。

**ご自身の意思を大切にしてください**

ご自身の意思を大切にしてください。検査を受ける前に十分な知識を得ることが大切です。また、検査結果や出生前検査に関する中絶や出生後のケアに関する十分な知識を得ることが非常に重要です。

**公平で正確な情報を提供し、個人の判断の材料にするための資料**  
 担当医によって提供する情報量や内容に差が大きく、正確な情報提供を求める意見に対応した



61

# 妊婦健診での超音波検査の目的と内容

## 昭和大学病院産婦人科

	検査時期	検査対象	検査の目的
妊娠初期検査	10週以前	全妊婦	子宮・卵巣の異常、胎児の発育状態、双子かどうかなどを調べるため、また分娩予定日を決定するために検査します
妊娠初期 精密超音波検査	11-13週	全妊婦	赤ちゃんの形態異常のチェックをします（全身の形態、脳や顔面の構造、おおまかな心臓の構造、腹部、膀胱、臍帯、四肢の異常を観察する）。この検査では比較的 <u>重</u> いと考えられる赤ちゃんの異常を発見することができます。
		希望者	染色体異常（ダウン症候群、13トリソミー症候群、18トリソミー症候群のみ）の確率を推定します。赤ちゃんの染色体異常の <u>確定診断</u> には羊水検査や絨毛検査が必要になります（次項、胎児染色体検査を参照）。
妊娠中期 精密超音波検査	18-20週	全妊婦	赤ちゃんの形態異常の詳細なチェックをします（大脳、小脳、顔面、心臓、肺、肝臓、胃腸、腎臓、膀胱、外性器、四肢、臍帯、胎盤など）。この検査では、出生後に治療が必要なものから、必要ないものまで幅広く形態的な異常の有無を検査します。また、経膈超音波検査で早産リスクの高い妊婦のスクリーニングを行います。
子宮頸管長測定検査	24週	全妊婦	早産リスク、前置胎盤、前置血管など、母児へ影響の大きい異常の有無を検査します。
分娩前精密超音波検査	36週	全妊婦	胎児発育・健康度、羊水量、胎盤、臍帯の異常の有無を検査し、母児に安全な分娩方法を最終決定する目的で行います。

### 出生前検査についての意思確認

- 妊婦に「**妊娠中の検査についての希望票**」を提出していただいている。
- **受けたい検査・知りたい胎児の情報**についての意思表示をして頂いている

選択肢の中に「**遺伝カウンセリング**」の選択肢もあり、冊子の解説の中でそこでの相談を勧めている  
**NIPT希望者**  
**遺伝カウンセリング外来に受診して**  
**いただいている**

児について判明した情報について  
 どこまで知りたいかを予め、妊娠初期に意思表示して頂いている

### 妊娠中の検査についての希望票

昭和大学病院産婦人科  
 科長 坂井 幸 郎

記入日：平成 年 月 日

氏名 (姓) \_\_\_\_\_

※必ず「」にチェック(√)を入れてください。

検査名	実施時期	基本検査 (全胎児対象)	オプション検査 (所定者対象)	料 金*
胎動・胎位検査	10週以降	<input type="checkbox"/> 同意します		¥2,000
子宮内胎児発育状況検査	11～13週	<input type="checkbox"/> 同意します	<input type="checkbox"/> 希望します	¥7,000**
胎児心拍検査	11～13週		<input type="checkbox"/> 希望します	¥10,000***
クアトロソニック	15～18週		<input type="checkbox"/> 希望します	¥21,000
羊水検査検査	15週以降		<input type="checkbox"/> 希望します	¥112,000***
胎児心拍・胎動・胎位検査	15～20週	<input type="checkbox"/> 同意します		¥10,000**
子宮頸管長短検査	24週	<input type="checkbox"/> 同意します		¥1,000
分娩計画・分娩法検査	26週	<input type="checkbox"/> 同意します		¥2,000**
<input type="checkbox"/> 遺伝カウンセリング(遺伝相談外来)を受けたい				料 金 ¥3,000～¥8,000(2時間)
胎児の検査でわかる赤ちゃんの情報について				
<input type="checkbox"/> すべて知りたい				
<input type="checkbox"/> どのくらい情報がある				
<input type="checkbox"/> 赤ちゃんの性別 (産前告知しない)				
<input type="checkbox"/> 赤ちゃんの胎位・胎動 (産前告知しない)				
<input type="checkbox"/> 赤ちゃんの生後に関わらない胎児の異常 (産前告知しない)				
<input type="checkbox"/> その他				

\*この他に検査費用として¥1,000～¥3,000が加算されます。  
 \*\*手術前後の場合は、実施は1時間、料金は2倍に引き上げられています。  
 \*\*\*手術前後の場合はお尋ねください。



63

# 胎児精密超音波検査での形態異常診断成績

昭和大学病院

2011年1月~2013年4月に妊娠初期から分娩まで管理した1767例

初期精密超音波検査で異常を指摘  
0.96% (17例)

- 胎児浮腫 12例
- 無頭蓋症 2例
- 心臓形態異常 2例
- 両側腎盂拡大 1例

中期精密超音波検査で異常を指摘  
0.74% (13例)

- VSD 2例
- AVSD 1例
- 単心室 1例
- Fallot四徴症 1例
- 総動脈管症 1例
- 水頭症 1例
- 口唇裂 3例
- 二分脊椎 1例
- 手指拘縮 1例
- 多嚢胞性異型性腎 1例

出生後に異常を指摘  
0.05% (8例)

- 大動脈縮窄症
- VSD
- 多嚢胞腎
- 多指症
- 尿道下裂
- 外耳道閉鎖
- 副耳
- 鎖肛

胎児異常の78.9%(30/38例)が  
出生前診断

形態異常の発生率  $38/1767 = 2.2\%$

# 昭和大学病院・妊婦管理プロトコール

## 出生前診断に関連する検査のスケジュール

### 妊娠6-8週

- 妊娠中のことを記載した**冊子配布**(検査希望票が綴じこまれている)

### 妊娠9週

妊娠初期血液検査・助産師外来・(遺伝カウンセリング)

- 検査希望票の提出
- 出生前遺伝学的検査(NT・クアトロ・NIPT・AC・CVS)の希望者などに**遺伝カウンセリング**を実施

### 妊娠11-13週

妊娠初期精密超音波検査(胎児形態評価)

- 出生前スクリーニング:**コンバインド検査・NIPT**
- 出生前検査:絨毛染色体検査

### 妊娠15-18週

- 出生前スクリーニング:クアトロ検査
- 出生前検査:羊水染色体検査

### 妊娠19-21週

妊娠中期精密超音波検査(胎児形態評価)



65

# 出生前検査・診断について

## 昭和大学病院の取り組み

- 妊婦の周産期医療に期待するレベルは高く、多様化している
  - 胎児診断に対する過度の期待
- 妊娠中の注意や検査、妊娠合併症などについて正確な情報提供が重要である
  - 妊婦からの意見としても、情報は公平に伝えられるべきだとの意見が多い
  - 冊子を作成して必要とする妊婦が正確な情報にアクセスできるようにしている
- 出生前診断については正確で公正な情報の提供がさらに重要であり、その理解と自律的な判断をサポートするため、遺伝カウンセリングに簡単にアクセスできるようなシステムを作っている
  - 冊子を作成して必要とする妊婦が正確な情報にアクセスできるようにしている
  - 求めに応じて時間をかけて遺伝カウンセリングできる体制が必要であり、必要な妊婦には継続的に遺伝カウンセリングを実施している

66

## ご紹介

妊婦さんに出生前検査を含め、妊娠中に行う検査の意味、異常が出た時の対応・治療、妊娠合併症などについて、分りやすく妊婦さん向けに解説した本です。

「産婦人科診療ガイドライン：産科編2014」の改訂に合わせ、本書も6月頃改訂版が完成する予定

昭和大学病院総合周産期母子医療センターで妊婦に配布していた資料を出版  
メディカ出版 1600円

