

説明文書

無侵襲的出生前遺伝学的検査である母体血中 cell-free DNA 胎児染色体検査について

1. はじめに

この文書は、「無侵襲的出生前遺伝学的検査である母体血中 cell-free DNA 胎児染色体検査」の内容を説明したものです。この検査を受けるかどうかを決めていただく際、遺伝カウンセリングの内容を補い、妊婦さん自身の理解を助けるために用意されました。この説明文書の内容でわからないことや疑問点などがありましたら遠慮なくお尋ねください。

2. 母体血中 cell-free DNA 胎児染色体検査について

近年、高齢妊娠の増加に伴い赤ちゃんの染色体異常を危惧する妊婦さんの数が増加しています。また、超音波診断装置の性能向上や診断技術の進歩により、妊娠の早い時期に染色体異常と関連する赤ちゃんの超音波所見が見つかることがあります。実際、このような状況におかれた妊婦さんは羊水穿刺や絨毛採取による染色体検査を行うかどうかを検討することになります。しかし、羊水検査には 0.3%、絨毛検査には 1%の流産リスクがあり、母体にとっても胎児にとっても侵襲の少ない検査法の開発が求められていました。

1997 年、妊婦さんの血液の血漿成分の中に胎盤由来の浮遊 DNA が含まれていることが報告され、それをを用いた赤ちゃんの性別や遺伝子病を診断する研究が行われてきました。また、これを赤ちゃんの染色体異常の診断に応用する研究も行われてきました。最近、高速度で遺伝子配列を読む研究装置が開発され、この研究分野に応用されるようになったことで臨床応用が可能となったのです。この装置を用いて、母体血漿中の浮遊

DNA の断片の遺伝子配列を解読することで、それら DNA 断片が何番の染色体に由来しているかを判定することができます。そして、染色体ごとにその断片数を集計し、血漿中に浮遊する DNA 断片量を比較し、赤ちゃんの染色体数の異常（21 トリソミー、18 トリソミー、13 トリソミーなど）の診断を行います（母体血中 cell-free DNA 胎児染色体検査：以下、母体血胎児染色体検査と略す）。この検査の精度は、21 トリソミーの場合の感度（21 トリソミーの患児を持つ母由来の血液における検査で陽性となった割合）が 99.1%，特異度（21 トリソミーでない胎児を持つ母由来の血液における検査で陰性となった割合）が 99.9%，18 トリソミーの感度は 100%，特異度が 99.6%，13 トリソミーの感度は 91.7%，特異度が 99.7%と、高い感度と特異度が報告されています。それを受け、米国では 2011 年 10 月から胎児染色体異常検出法として本検査の臨床検査サービスが始まっています。

本検査は、母体と赤ちゃんの双方にとって侵襲がなく、生まれてくる赤ちゃんに見られる主な染色体異常である 21 番・18 番・13 番の染色体数の異常を高い精度で検出することができます。検査の結果には、赤ちゃんに異常があるのに陰性とする（偽陰性）ことや、異常がないのに陽性とする（偽陽性）ことが稀にあります。また母体の血漿中に浮遊する胎児の DNA 断片量が少ないとうまく結果がでなくて判定保留となることがあります。その場合は再検査もしくは侵襲性のある検査（羊水検査・絨毛検査）をすることになります（再検査の場合、費用はかかりません）。検査結果が陰性の場合、赤ちゃんにその染色体異常がみられる確率は 0.1%以下と非常に稀と言えます。検査結果が陽性の場合、赤ちゃんにその染色体異常のみられる確率は相当高くなりますが、年齢や異常所見の有無によって異なります。通常に適応で羊水検査をうける方（今回この検査を受ける方に相当します）の場合、この検査の陽性適中率（検査が陽性とでた場合に実際に染色体異常が見られる率）は約 80-95%です。したがって、検査が陽性と出ても 5-20%は染色体異常ではありません。確実な染色体異常の診断を行うには羊水穿刺や絨毛採取

による染色体検査が必要になります。

この検査で検出できる染色体異常症はダウン症（21 トリソミー）、18 トリソミー、13 トリソミーの 3 種類のみです。ダウン症は 21 番染色体が 1 本多い染色体異常症です。ダウン症は常染色体の異常の中では最も頻度が高いのですが、それは、常染色体の中で 21 番染色体の大きさが最も小さく、生命の維持に必須の情報が多く含まれていないためと考えられています。ダウン症の人には知的発達や運動発達の遅れや先天性心疾患などの合併が比較的多くみられますが、その程度には個人差があります。発達は全般的にゆっくりである傾向があります。根本的な治療法は今のところありませんが、最近の医療や療育、教育の進歩によりほとんどの方が普通に学校生活や社会生活を送っています。中には趣味を生かし、画家や書道家、俳優として活躍している人もいます。

18 トリソミーは、18 番染色体が 1 本多い染色体異常症です。子宮内で赤ちゃんの発育が遅れることが多く、90%以上に先天性の心臓の異常があり、その重症度が赤ちゃんの生命力に大きく影響すると考えられています。出生 2 ヶ月の間で約半数が亡くなり、1 年後の生存率は約 10%とされていますが、成人を迎えたケースも報告されています。

13 トリソミーは、13 番染色体が一本多い染色体異常症です。多くの先天的な問題を抱え、80%以上が重篤な先天性心疾患を合併し、生命的な予後は 18 トリソミーの赤ちゃんよりも厳しいと考えられています。

どの赤ちゃんも先天的な異常をもって生まれてくる可能性があります。一般的な赤ちゃんが先天的な異常を持って生まれてくる頻度は 3~5%とされています。一方、染色体異常の赤ちゃんが生まれてくる頻度は 0.6%程度です。染色体異常を持つ赤ちゃんの障害の程度は個人差が大きく、普通となんら変わりなく発育する赤ちゃんもいますが、障害が重篤で生後まもなく死亡する場合があります。生まれつき障害をもっていることは、その子どもの個性の一面でしかなく、障害をもつことと本人および家族の幸せ、不幸せとの間には関連がないという考え方もあります。障害には上記のような先天的なものもありますが、生後に起こる障害もあり、我々全ての人間がいつかは何らかの障害をもつ

可能性があるといえます。

3. 検査の方法について

本検査は、妊婦さんが検査内容や本検査でわかる疾患、検査結果によって起きうる状況について十分理解した上で検査を希望される場合に行われる検査です。

高齢妊娠、前のお子さんが染色体異常であった、超音波検査で染色体異常を疑う所見があったなど、赤ちゃんに染色体異常(21トリソミー・18トリソミー・13トリソミー)がみられる可能性が通常の妊婦さんに比べて高いと考えられる妊婦さんが受けることができる検査です。検査を希望される場合、本検査とともに羊水検査や絨毛検査などの確定的検査も説明して遺伝カウンセリングを行います。本検査は確定診断できる検査ではないので、超音波所見などで21トリソミー・18トリソミー・13トリソミーが極めて高く疑われる場合や他の染色体異常が疑われる場合、本検査を受ける意义がありません。それらの説明を理解した上で、本検査を自らの意思で希望する場合に採血を行います(妊娠10週以降に20mL採血します)。血液は他社に送られ検査されます。

検査でわかることは、赤ちゃんの第21番・18番・13番染色体の数的異常の有無です。モザイクなどは検出されないことがあります。検査結果がでるまでには約2週間かかります。検査結果は遺伝カウンセリング外来で説明します。検査結果が染色体異常を疑うという結果であった場合、その結果の意味やその後の確定的検査を受けるかどうかの判断などについて、自ら判断できるように遺伝カウンセリングを行いながらサポートします。

4. 検査に伴う利益と不利益

本検査のメリットは、赤ちゃんの第21番・18番・13番染色体の数的異常の有無を知りたい場合、絨毛検査や羊水検査などの流産のリスクのある侵襲的な検査を行わないで結果を得ることができることです。

本検査のデメリットは、採血が必要なことと検査費用が高いことです。

5. 本検査は臨床研究として行われていました (2019.3未終了)

羊水検査や絨毛検査と同様に、母体血胎児染色体検査を受ける前後の遺伝カウンセリングが不可欠です。特に新しい検査であり、検査を受ける意味・検査の限界・検査の結果とその後の対応などいままで以上に細心な注意を払った遺伝カウンセリングが必要となります。母体血胎児染色体検査は、侵襲がなく流産のリスクがないため、日常臨床で利用できるようになると多くの妊婦が検査を希望することが予想されますが、適切な遺伝カウンセリングを受けずに安易に検査を受けることが懸念されます。またこの検査を日本で始めるにあたり、予想できない問題が発生する可能性もあります。そこで今回は、当院ならびに研究協力施設において十分な遺伝カウンセリング体制を整えて臨床検査として実施しますが、検査結果とその後の対応や転帰を調べるとともに、遺伝カウンセリングにおける問題点を検討します。この研究の目標は、ただ検査を受けて頂くだけではなく、検査の実態を明らかにし、よりよい遺伝カウンセリングを提供する体制について検討し、その成果をフィードバックして次に検査を受ける人の遺伝カウンセリングのために活用するということです。

6. 検査の自由と同意撤回の自由

本検査を選択するかどうかは妊婦さんの自由であり、ご自身および配偶者に相当する方お二人でお決めいただきます。検査を選択されない場合にも何ら不利益はありません。また、いったん同意された後、いつでも同意を撤回することができます（検査を受けた後に同意撤回された場合は、検査結果を伝えないようにします。血液が検査会社に送られた以降の検査費用の返金はできません。）。

本治療では配偶者の方も同意をいただく必要があるため、配偶者の方とは一緒によくお読みください。他の家族の方と一緒にご覧いただいても結構です。

この検査を選択される場合、「同意書」にご自身および配偶者の方のお二人の署名をお願いします。

7. 費用負担

本検査は自己負担の検査で自費診療となります。検査費用は約 16 万円です。

8. 治療結果の学術的発表と個人情報の保護

一般に、新しい検査法を臨床に導入した際には、その精度や利用価値についてのデータを正しく蓄積し、学問的に公表していくことが必要です。本検査は、日本ではまだ行われていないことから、その結果やその後の対応と帰結などは、医療の進歩にかかわる大切な情報となります。そのため、カルテ情報を収集させていただきます。またそれらを含めて、学術集会・論文などで発表させていただきます。その場合、妊婦さん個人を特定できるような情報は完全に削除し、個人情報の保護には十分な配慮を講じます。

9. 問い合わせ先

この検査の連絡窓口は以下の通りです。

愛媛県東温市志津川454 愛媛大学医学部附属病院 総合診療サポートセンター

FAX : 089-960-5959; TEL : 089-960-5322