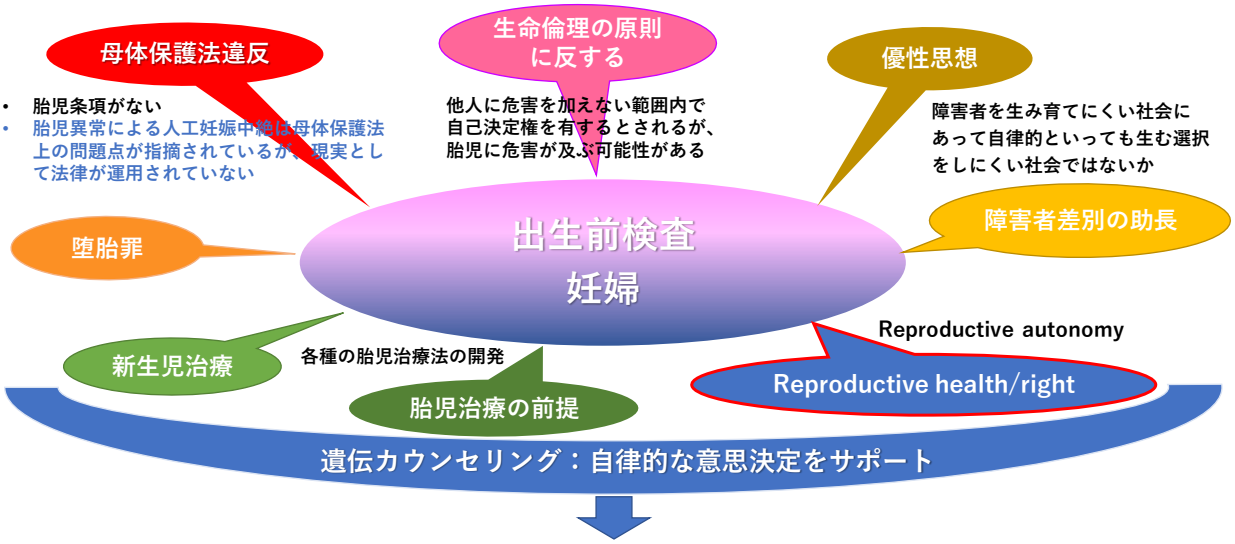
出生前検査、特にNIPTにおける課題

日本産婦人科医会 母子保健担当
関沢 明彦

出生前検査、特にNIPTにおける課題

- 出生前検査における倫理社会的な課題
- 出生前検査に関する課題
  - 情報提供の問題
  - 検査実施体制の問題
  - 無認定施設の問題
  - 検査精度についての問題
  - 検査対象についての問題
  - 検査対象疾患についての問題

出生前検査についての倫理・社会的な課題



対社会的な責任を担保している

リプロダクティブ ヘルス・ライツ
Reproductive health/right

- **リプロダクティブ ヘルス**

  性や子供を産むことに関わるすべてにおいて、身体的にも精神的にも社会的にも本人の健全さ、あるいは意思が尊重され、自分らしく望むように生きられることをいう。

- **リプロダクティブ ライツ**

  すべての個人とカップルが、子供を産むか産まないか、産むならいつ産むか、何人産むかを自己決定することができ、そのために必要な情報と手段を入手する権利をいう。

  リプロダクティブ ヘルスを守るための権利であり、Reproductive autonomyは尊重されるべきである。

  （1994年、カイロ国際人口・開発会議で採択）

現在の女性がおかれている環境

- 女性の社会進出とともに、共働きが必要な社会になっている。
- 男女共同参画社会を実現する必要性が指摘されているが、十分に実現していない社会でもある。
- 妊娠に伴う女性の身体的負担は大きい。

➢ このような状況になか、女性は妊娠した瞬間に、**母親として子どもの将来を引き受ける覚悟**が求められる。

➢ 女性は、妊娠した場合にそれがどのような妊娠であるか、どのような胎児であるのかについて**知る権利**（知らない権利も含む）を有している。

➢ 妊娠を継続するか、産まないかについて**女性自身が決める権利**がある。

➢ **産婦人科医は女性のReproductive Autonomyをサポートする立場にある。**

出生前検査とその検査体制

- **出生前検査を受けるか否かは極めて個人的な問題**であり、個人の生き方や考え方が尊重されるべきである。
  - 個人が検査についてよく知って、よく考えて希望した場合、その対象疾患にもよるが、その意向に沿えるようにサポートするのが原則である。
- 出生前検査は社会的な問題でもあるが、**国（公共）が個人の判断の前面に出ることは優性思想につながる**可能性があり、不適切である。
- **出生前検査の真の当事者は妊婦**であり、産婦人科医はReproductive autonomyを尊重する立場から、**妊婦が自律的に判断したことを尊重**し、その要望に**妊婦が大きな努力を払わなくても応えられる検査体制**の整備が必要である。

妊婦への出生前検査についての情報提供

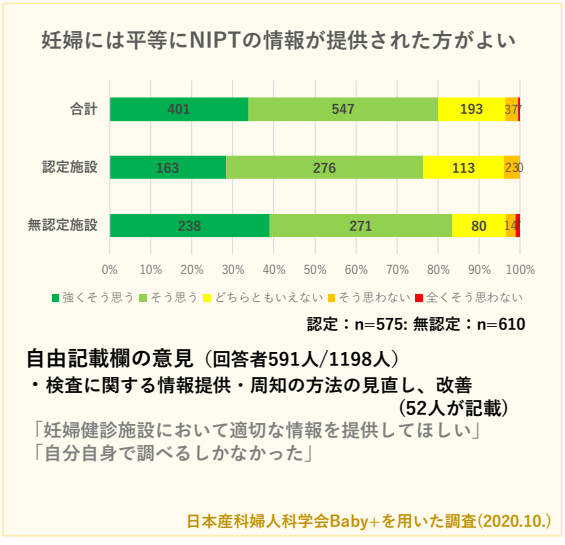
厚生科学審議会先端医療技術評価部会・出生前診断に関する専門委員会「母体血清マーカー検査に関する見解」（1999年7月発出）

「現在、我が国においては、専門的なカウンセリングの体制が十分でないことを踏まえると、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。また、医師は本検査を勧めるべきではなく、企業等が本検査を勧める文書などを作成・配布することは望ましくない」

- 妊婦健診で出生前検査について説明が一般的には行われていない状況が20年以上続いている。
- NIPTを受けた妊婦の調査では80%が平等な情報の提供を求めている（日産婦調査2020）。

NIPT等の出生前検査に関する専門委員会（2020年10月設置）

- 出生前検査については、妊婦に公平な情報提供が必要である。また、出生前検査を促すことのないような配慮も必要であり、母子手帳交付時の行政からの情報提供などが検討されている。



自由記載欄の意見（回答者591人/1198人）

・検査に関する情報提供・周知の方法の見直し、改善
（52人が記載）

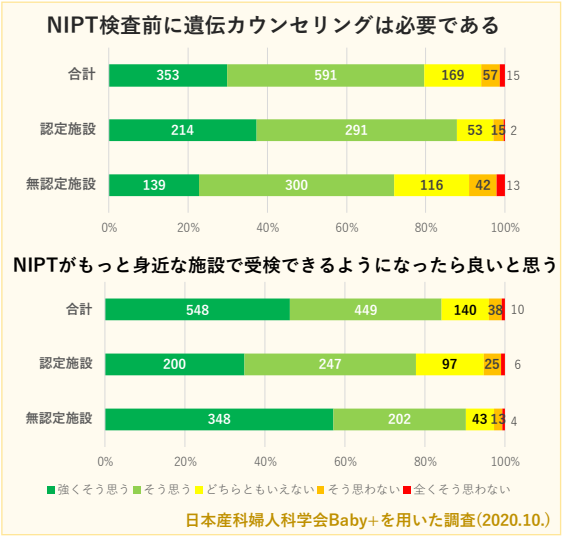
「妊婦健診施設において適切な情報を提供してほしい」
「自分自身で調べるしかなかった」

日本産科婦人科学会Baby+を用いた調査(2020.10.)

NIPTの実施体制

出生前検査は妊婦がその検査についてよく知って、十分に考えて自律的に選択すべき検査である

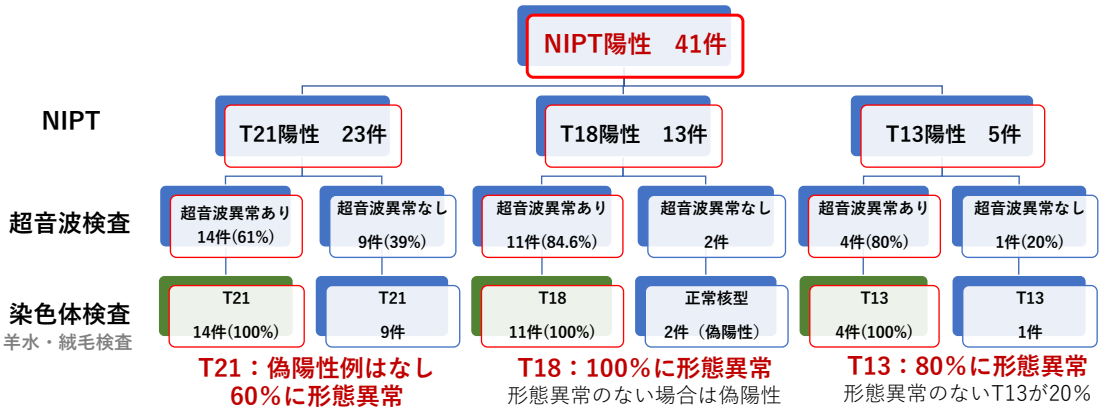
- 検査前後のカウンセリングは重要である
- NIPTを受検した妊婦の多くは
  - 遺伝カウンセリングの重要性を理解している
  - NIPTの受検がもっと身近な施設で可能になることを望んでいる
- 全国にいる**出生前検査の希望者が特段の努力をすることなくアクセス可能な検査受け入れ体制**を整備する必要がある
  - 我が国の周産期医療体制は2次医療圏ごとに地域周産期センター（現在298施設）、3次医療圏ごとに総合周産期センター（現在110施設）が設置されており、その体制下でハイリスク妊娠を管理することで国際的にも優れた周産期医療を提供しているている。
  - 一定の研修を受けた地域のクリニックの医師と地域の周産期センターの活用で、アクセスは改善できる。



日本産科婦人科学会Baby+を用いた調査(2020.10.)

NIPT陽性例における超音波での胎児形態異常の検出頻度

昭和大学病院での成績(2013～2019年)



T21：偽陽性例はなし
60%に形態異常

T18：100%に形態異常
形態異常のない場合は偽陽性

T13：80%に形態異常
形態異常のないT13が20%

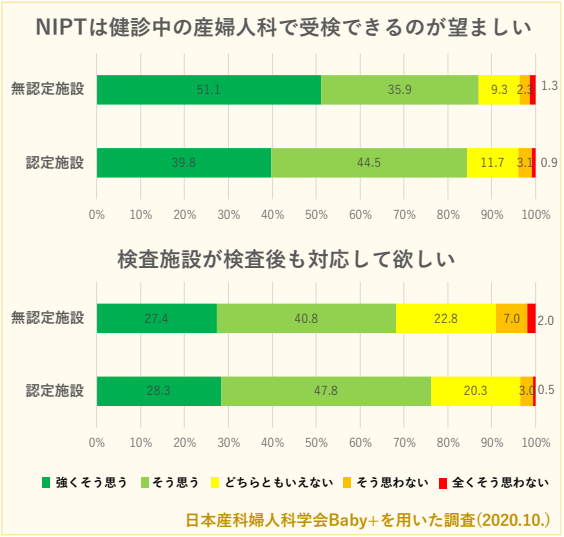
NIPT陽性者に超音波検査を行って形態的評価を行うことで、
より具体的な出生前カウンセリングが可能になる
⇒ 周産期センターであるからできること

無認定施設の問題

どのような医師のもとで出生前検査をうけたいか？

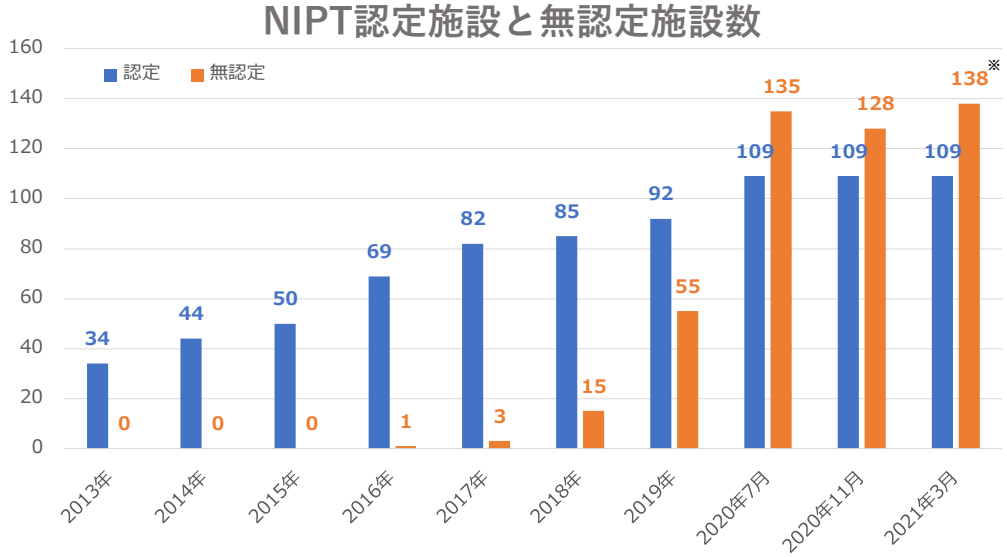
- 出生前検査について知識のない医師
- 自費診療で美容形成などを行う医師
- 検査結果について正確な説明ができない医師
- 確定検査ができない医師
- 対象疾患の児の治療・療育を担当する小児科の医師
- 遺伝医療に精通した医師
- 安価で検査を提供してくれる施設の医師
- 妊婦健診で通っている身近な医師
- 検査結果判明後もフォローしてくれる医師
- 妊婦健診先が紹介してくれた経験豊富な医師

➢ 多くのNIPTを受検した妊婦は**健診中の産婦人科で検査できる体制がいい**と考えており、また、**検査後の確定検査などにも対応して欲しい**と考えている



日本産科婦人科学会Baby+を用いた調査(2020.10.)

NIPT実施施設数の推移



NIPTコンソーシアムの調査

※：2021年3月1日時点

無認定施設グループの状況

病院名	担当医師の基本診療科 出検先	連携施設（採血施設）
●●病院 （計2施設）	産婦人科 米国Verinata Health社	東京都(1)
●●クリニック （計6施設）	精神科、小児科 不明	北海道(1)、東京都(2)、 福岡県(2)
●●クリニック （計1施設）	内科 ベルギーGENDIA社	–
●●株式会社 （計85施設）	不明 米国Verinata Health社	福島県(1)、東京都(22)、 千葉県(3)、埼玉県(3)、 神奈川県(2)、栃木県(1)、 群馬県(2)、新潟県(2)、 愛知県(4)、大阪府(21)、 京都府(5)、兵庫県(8)、 滋賀県(1)、愛媛県(1)、 高知県(1)、福岡県(4)、 佐賀県(1)、熊本県(1)、 鹿児島県(1)、沖縄県(1)
●●クリニック （計1施設）	内科（臨床遺伝専門医） illumina社他複数社	日本全国(オンラインNIPT) かかりつけ医にて採血

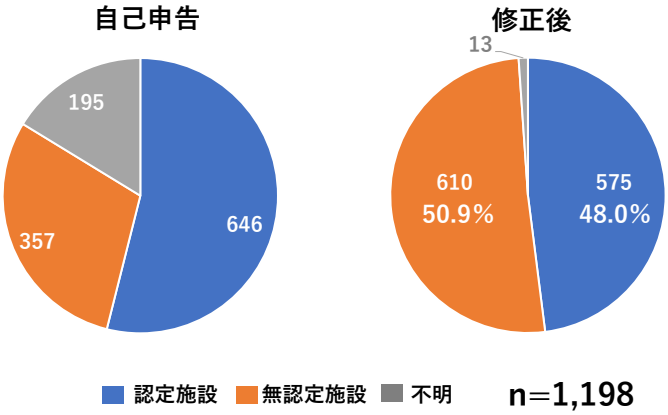
病院名	担当医師の基本診療科 出検先	連携施設（採血施設）
●●クリニック （計9施設）	産婦人科、小児科など 東京衛生検査所（文京区）	北海道(1)、宮城県(1)、 東京都(1)、神奈川県(1)、 愛知県(1)、大阪府(1)、 岡山県(1)、福岡県(1)
●●クリニック （計8施設）	整形外科 基本検査：LifeCodexx 全染色体：英国Yourgene Health社	東京都(2)、愛知県(1)、 大阪府(1)、福岡県(2)、 沖縄県(1)
●●クリニック （計23施設）	内科 DNA先端医療株式会社（港区）	北海道(1)、新潟県(1)、 東京都(6)、埼玉県(1)、 千葉県（1）愛知県(5)、 大阪府(1)、滋賀県（1）、 広島県(1)、山口県(1)、 福岡県(2)、沖縄県(1)
●●CLINIC （計2施設）	美容外科、形成外科 英国Yourgene Health社	神奈川県(1)
●●クリニック （計1施設）	産婦人科 DNA先端医療株式会社（港区）	–

NIPTコンソーシアムで現状調査（NIPT実施施設数138施設）**2021年3月1日時点**

無認定施設では、性染色体、微小欠失、全ゲノム検査、単一遺伝子病検査など、さまざまな検査を実施している。

検査対象者の検査受検施設：認定施設 vs 無認定施設

日本産科婦人科学会”Baby+”アプリを用いた調査(2020.10.実施)



修正の基準

1.「認定」「不明」と回答⇒「無認定」
- 検査対象に「3種類のトリソミー」以外を含む
- 検査結果を郵送・FAX・メールなどで伝えている

2.「不明」と回答⇒「認定」
- 検査前に15分以上説明している
- 3種類の染色体トリソミーのみを検査している
- 口頭で結果を伝えている

3.「無認定」と回答⇒全て「無認定」

（各項目は全てを満たしていることが条件）

我が国の検査数推計（年間）
- NIPTコンソーシアム　15000件
- 認定施設　18000件
- 認定＋無認定施設　36000件

NIPT受検者の半数以上が無認定施設で検査を受検している

無認定施設での検査で妊婦が不利益を被った事例

適切な遺伝カウンセリングと産科的な対応の必要性を示す事例

- NIPTの結果が「モノソミーX陽性（モノソミーXの感度95%）」であったことについて、「トリソミーではなく**ターナー症候群ですので羊水検査の必要はありません**」と説明をうけて相談に来院。
- NIPTの結果はターナー症候群疑いで、羊水検査（SNPアレイ）を受け、ターナー症候群ではなかったが、**染色体の部分重複**が検出された。「**このような事例は世界のどこにもないから大丈夫**」と説明を受けたが、ネットで調べると重篤な病気があるようで心配になって来院。
- 超音波所見では、cystic hygromaなどの**胎児異常を認める症例にNIPT**（対象疾患は13,18,21トリソミーのみ）を実施（結果陰性）し、その**結果に対して適切に対応してくれない**ことで心配になって来院。
- NIPTを受検し、結果が出る前に別施設で行った超音波検査で染色体疾患のリスクを指摘され、結果の説明時にそのことを話すと、「**NIPT（結果は陰性）以外の結果はわからない**」と対応してくれず、心配になって専門機関とのことで来院。胎児に心奇形が認められた。
- NIPTの結果、13トリソミー疑いの結果が郵送されてきたので電話で問い合わせたところ「**内容はネットで調べてください**」、「羊水検査ならお安くできますよ」との返答でって不安になり相談のために来院。

検査管理体制が不適切であることによる事例

- 検査結果の**翻訳ミスのある報告書を交付**。再診して説明を求めると他の疾患の可能性があると説明をうけ、心配になって来院。

（2018年10月NIPTコンソーシアムの調査）

NIPTの結果に混乱して精神科受診を要した症例

35歳の女性

精神科治療学35:285-290, 2020

- 5年間の不妊治療の後に妊娠
- 妊娠11週「**安心のために検査を受けたい**」と思い、インターネットで探した**無認定施設を受診してNIPTを受検**
- 検査2週間後に**21トリソミー「陽性」**の説明を受ける
- 別の病院産婦人科を**中絶を希望し受診**。
- 「ようやく授かったのに、なぜ私たちにはこのような試練ばかりが起こるのか」と**怒りと落胆を表出**
- 「**検査で陽性になったら中絶する人が殆ど**だという記事をみた。障碍を持つ子が歓迎されない世の中でこの子を産むのは可哀そう」
- 確定検査が必要なことを説明。
- 「このまま妊娠を続けることがつらくて耐えられない。いっそ、**この子と一緒に死んでしまいたい**」
- 夫「妻がこれ以上中絶を待つのは精神的にも限界。妊娠週数がすすむほど妻への負担が大きくなる」
- 「死んでしまいたい」との訴えがあったことから、**精神科医への紹介**が必要になった。

無認定施設で検査を行うことの問題点

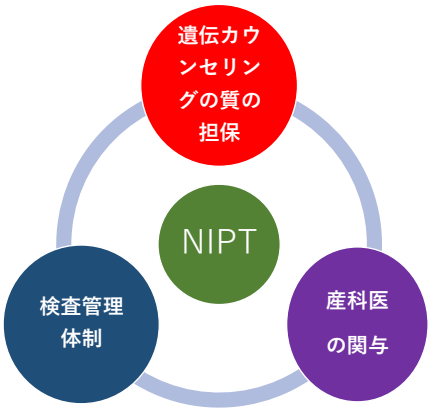
●無認可施設で検査を行った場合、**必要なフォロー体制がないため、実際に妊婦に不利益が生ずる**ことがある。

◆検査前のカウンセリングが不十分であることも多い

◆検査結果についての正確な情報の提供ができない

◆その後の確定的検査などの計画を迅速に立てることが出来ない

●適切な説明、その後の管理と心理的なケアを包括的に行える体制で実施することが重要である。



妊婦が無認定施設に行かなくて済むような現実的な検査体制の構築が必要

検査精度について

- **認定施設の検査精度は高い精度で運用されている**
  - 欧米からのデータをまとめたSystematic Reviewよりも精度が高い
- **無認定施設では判定保留率が検査陽性率の4.6倍高いデータが示されている**

NIPTコンソーシアムでの検査成績（検査総数59,864件）

日本	感度（検出率）	特異度	有病率（中央値）	陽性的中率（対象集団）	偽陰性率
Trisomy 21	99.6%	99.97%	1.25%	97.5%	1/19527
Trisomy 18	99.2%	99.95%	0.60%	91.8%	1/19527
Trisomy 13	100%	99.91%	0.12%	58.0%	0/58580

Systematic Review：NIPTの検査精度に関する26論文を集計した結果

ﾊｲﾘｽｸ妊婦	感度（検出率）	特異度	有病率（中央値）	陽性的中率（対象集団）	偽陰性率
Trisomy 21	97.0%	99.7%	3.33%	91%	1/1,054
Trisomy 18	93.0%	99.7%	1.50%	84%	1 / 930
Trisomy 13	95.0%	99.9%	0. 50%	87%	1/4,265

Taylor-Phillips S, et al. BMJ Open 2016

認定施設と無認定施設の比較

厚生労働省(2020年)
「NIPTの調査等に関するWG 報告書」

	認定	無認定
カウンセリング後の検査受検をやめた率	28.9%	0.5%
検査陽性率	1.7%	0.5%
判定保留率	0.6%	2.3%

- **無認定施設では検体を海外に送っている施設が多い。**
  輸送時の検体管理・海外の検査施設の精度管理などについて問題がある可能性がある。
- **国内で検査を実施する衛生検査所でも精度についてのデータが公表されていない。**

NIPTといっても検査会社ごと、検査精度は同一ではなく、一定の監視体制が必要である

検査対象（年齢要件）について

- **現状でのNIPTは染色体疾患の確率の高い妊婦を検査対象としている**
  - 2013年当時、ハイリスク妊娠についての精度データしか存在しなかった
  - NIPT導入後、侵襲を伴う羊水検査数は着実に減少している（2014年が推定20,700件だったものが、2018年には推定15,000件に25%以上減少した）
- **その後に一般集団においても検査の感度・特異度が高いことが確認された。**

➢ 35歳未満の妊婦にNIPTの選択肢がないことで、**精度の低い検査を受けると、その後に羊水検査などが高率に必要**になる

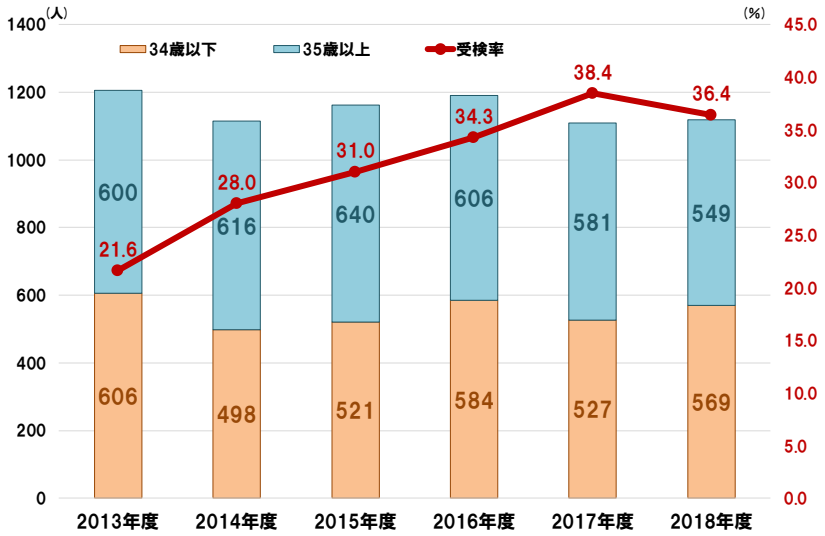
非確定出生前遺伝学的検査の検査精度の比較

		母体血清マーカー検査（クアトロプル検査**）	コンバインド検査**（血清マーカー・超音波）	NIPT
感度		85%*	86%*	99.7%***
特異度		91.5%*	94.4%*	99.9%***
陽性的中率	1/100罹患率（40歳妊婦）	9.2%	13.4%	91.0%
	1/300罹患率（35歳妊婦）	3.2%	4.9%	76.9%
	1/1000罹患率（20代後半妊婦）	1.0%	1.5%	49.7%

* Malone FD, et al. New Engl J Med 2005
** Cutoff value 1:300, hygroma included
*** NIPT consortium (n=34,691)

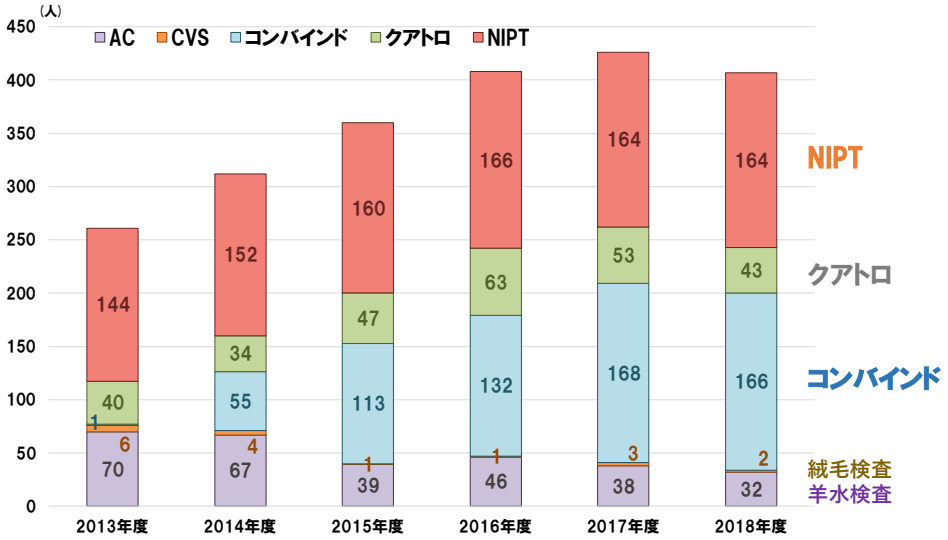
妊娠初期から管理した妊婦の出生前検査受検率の推移

昭和大学病院産婦人科



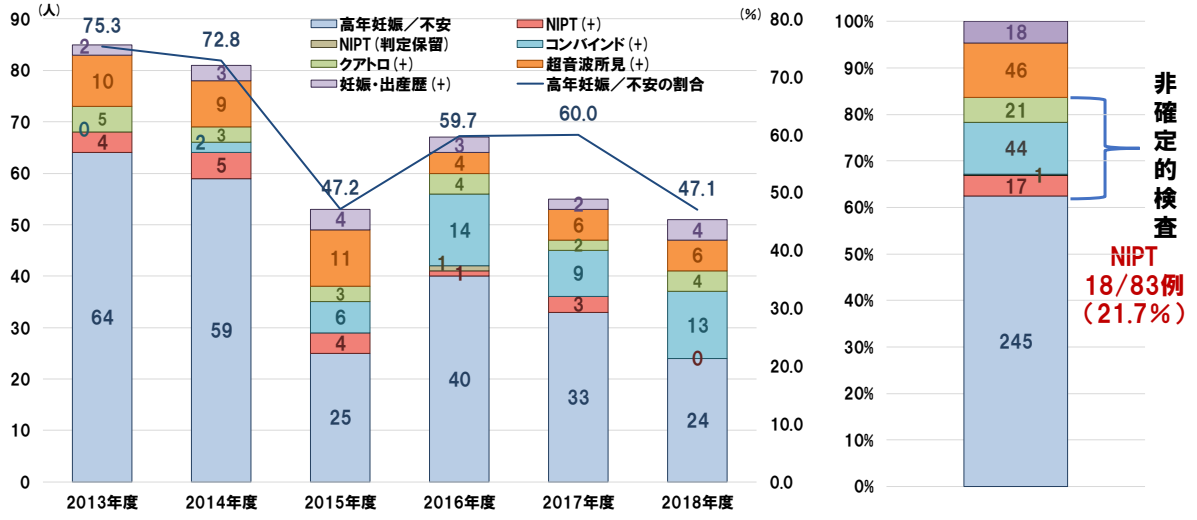
妊娠初期から管理した妊婦の出生前検査内容の変化

昭和大学病院産婦人科



侵襲（確定）検査を行った妊婦の理由（背景）

昭和大学病院産婦人科

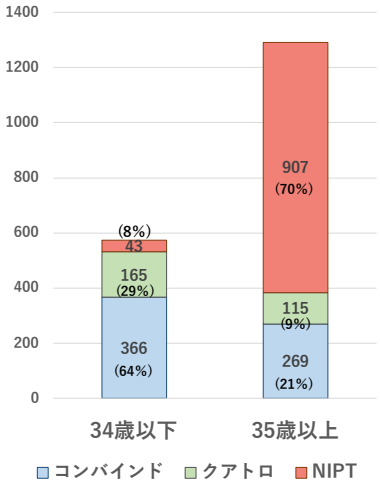


非確定検査から確定検査になる妊婦にはNIPTからの妊婦は少ない

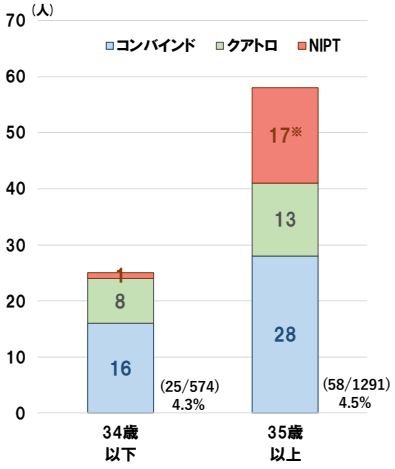
妊娠初期から管理した妊婦の年齢別の出生前検査選択

2013年～2018年の昭和大学病院の総計

選択された非確定検査の種類

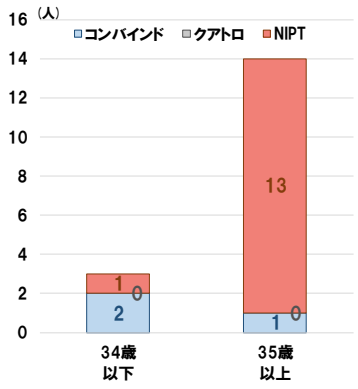


非確定検査からの確定検査数



確定検査の受検理由でNIPTは少数派

確定検査での疾患検出数



陽性者的中率	34歳以下	35歳以上
コンバインド	12.5%	3.6%
クアトロ	0%	0%
NIPT	100%	81.3%

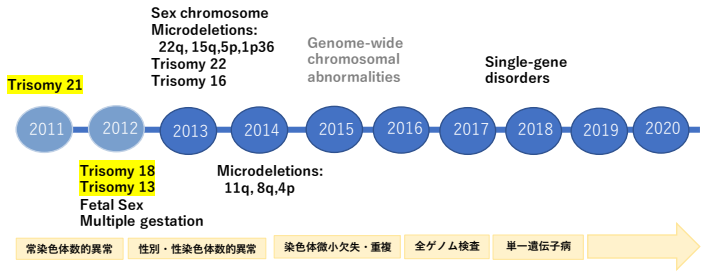
非確定的検査の一部に年齢要件を設定することで、若年者が多く侵襲検査を受けることになる可能性がある

検査対象（対象疾患）について

- **我が国の現在のNIPT対象疾患**
  - **21, 18, 13トリソミー**
- 無認定施設の多くで性染色体、全染色体数的異常、微小欠失・重複などの検査が行われている
- 単一遺伝子病の検査も可能になってきている
- 上記のさまざまな検査における検査精度のデータは国際的に蓄積されつつある
- 海外では、国のプログラムとして全ゲノム検査の導入を決めた国もある
- 妊婦のおかれた状況によっては3つの染色体疾患以外の検査によって侵襲的な検査が回避できる可能性もある

➢ 適正な運用は必要であるが、一定の柔軟性は必要

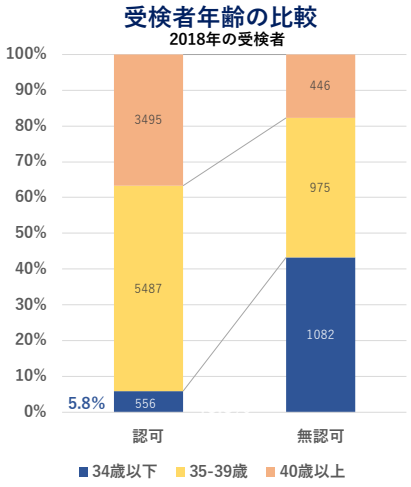
国際的なNIPT対象疾患の拡がり

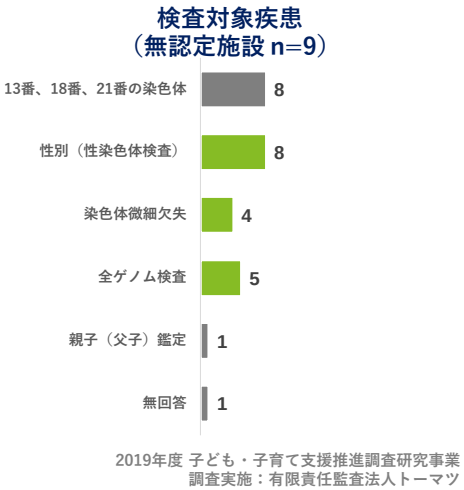


例）上の子に心疾患があり、染色体微小欠失によるものと分かっている女性は、次子での再発リスクが低いと説明しても羊水検査を希望する場合がある
→ NIPTで解決できる場合もある（羊水検査を回避できる）

認定施設と無認定施設の比較

厚生労働省「NIPTの調査等に関するWG 報告書(2020年)」





2019年度 子ども・子育て支援推進調査研究事業
調査実施：有限責任監査法人トーマツ

◆ **無認定施設では年齢制限なく、3種の染色体疾患以外の多く検査を行っている**

NIPT等の出生前検査に関する専門委員会 発出する見解について

- 2021年に専門委員会が見解を公表すると1999年以来**21年ぶりの国の見解**となる
- 見解の影響力は大きく、**その後の周産期医療を拘束**することになる
- 科学技術の進歩は日進月歩であり、その**進歩が妊婦さんの実益にもつながる技術**がある

➢ 2021年に発出される見解は、細部を取り決めるものではなく、大きな方向性について示すにとどめるべきである。

  - 例えば、情報提供は公平に行われるべきであること、出生前検査を行う場合には検査前後のカウンセリングを経て、十分な理解のもとに自律的に検査受検を判断すること、検査を行う医師は積極的に最新の遺伝学的な知識の習得に努めなければならないことなど

➢ 出生前検査については継続的に審議する場を設置して、絶えず、見直しができるような仕組みが必要である

まとめ

- 現在のNIPTの検査体制は、無認定施設の拡大により混乱した状況にある。
  - 厚生労働省が日本産科婦人科学会の指針の運用を停止して検討を行っていた2年間にも、無認定施設は拡大している。
  - 厚生労働省は2021年春に見解を発表することになるが、無認定施設での商業主義的な検査が淘汰されるような方策を示していただきたい。
- 出生前検査の実施体制における問題点を継続的に検討して改善していくような仕組みが必要である。
- 出生前検査についての詳しい説明を聞きたいと考える妊婦が、確実に遺伝カウンセリングにアクセスできる環境の整備が必要である。