

NIPT等出生前検査を希望する妊婦等への 情報提供と支援体制の構築

母子保健施策と子育て世代包括支援センターに関する研修 講義 1

厚生労働省 子ども家庭局 母子保健課

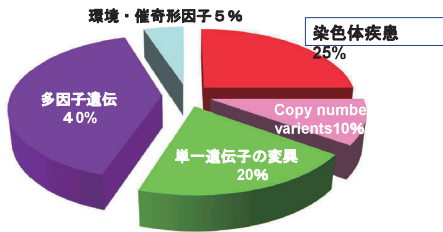
Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan

内容

- 染色体異常の基礎知識
- 出生前検査とNIPTの現状
- 新制度と自治体における対応

先天性疾患の原因内訳

- 出生児の3.0~5.0%は、先天性疾患をもって生まれる。
- 先天性疾患の中で染色体疾患によるものは25%程度である。

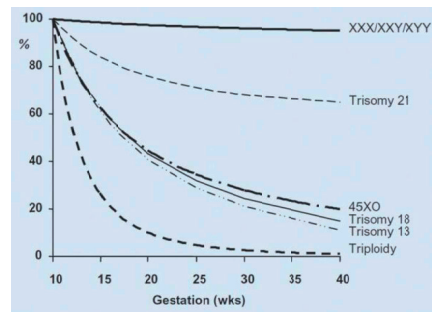


Thompson & Thompson Genetics in Medicine
8th editionより改変

2

妊娠10週以降の染色体疾患児の妊娠中予後

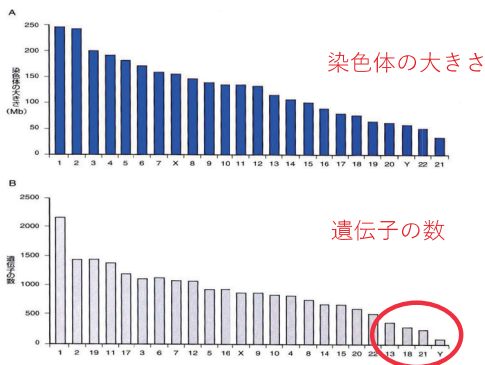
- 初期流産とならなくても染色体異常が原因で、子宮内で亡くなる場合もある。
- 予後は疾患により異なる。



3

ヒト染色体の大きさと染色体の遺伝子保有数

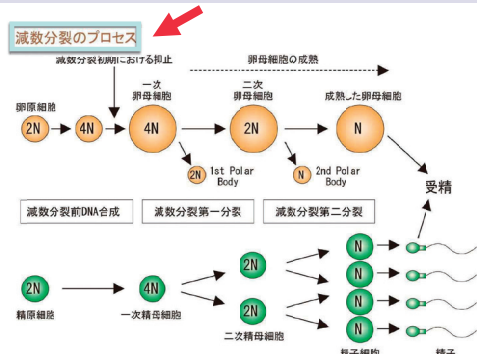
- 妊娠継続可能な染色体の数的異常は、染色体の大きさが小さく、保有遺伝子数が少ない染色体疾患に限定される。



4

減数分裂における卵子と精子の違い

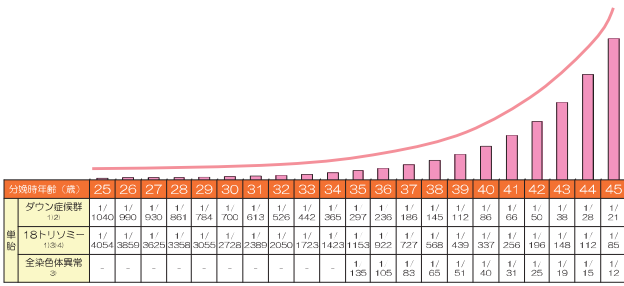
- 卵母細胞は、女性が生まれる頃には減数分裂前期で休止している。
- 排卵と共に、減数分裂が再開する。



5

母体年齢と染色体異常の出生頻度

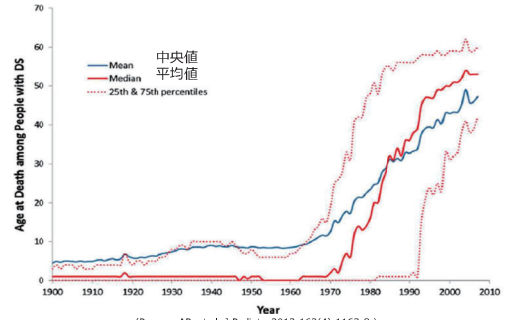
・母体年齢が高くなるにつれ、ダウン症候群や18トリソミーの出生頻度が高くなる。



1) Cuckle HS, et al. J. Obstet. Gynaecol. 1987; 94:387-402. 2) Cuckle HS, et al. Screening for Down's syndrome. In: LiFord RJ, ed. Prenatal diagnosis and prognosis. 1990. 3) Hook EB, et al. JAMA. 1983; 249:2034-2038. 4) Palomaki GE, et al. Prenat. Diagn. 1995; 15:713-723.

ダウン症候群のある方の寿命の向上 (米国)

- ・現在、ダウン症候群のある方の平均寿命は約60歳といわれている。
- ・先天性心疾患や先天性消化器疾患等の合併症治療の成績が向上し、この20~30年で飛躍的に平均寿命が延びた。
- ・現在、社会は成人期のダウン症候群のある方のくらしともにもある。



(Presson AP, et al. J Pediatr. 2013;163(4):1163-8)

植田紀美子先生提供スライドを形式変更して使用

ダウン症候群のある方の代表的合併症 (小児期)

・小児期の診療体系はほぼ確立している。

カテゴリー	合併症
循環器疾患	心室中隔欠損症、心房中隔欠損症、房室中隔欠損症、ファロー四徴症、肺高血圧など
消化器疾患	鎖肛、十二指腸閉鎖、食道閉鎖など
血液疾患	一過性骨髄増殖症、白血病など
内分泌・代謝疾患	甲状腺機能異常、肥満、糖尿病など
神経疾患	筋緊張低下、点頭てんかん、自閉症スペクトラム症など
呼吸器疾患	睡眠時無呼吸症候群など
眼科疾患	白内障、斜視、鼻涙管閉そく症、弱視など
耳鼻・咽喉科疾患	難聴、滲出性中耳炎、扁桃肥大、軟口蓋閉鎖不全など
整形外科疾患	環軸椎亜脱臼、外反偏平足、股関節脱臼、多指(趾)症など
泌尿器科疾患	停留精巣、尿道下裂など
腎臓疾患	低形成腎、慢性腎不全など
皮膚疾患	円形脱毛症など
口腔外科疾患	口唇口蓋裂など

植田紀美子先生提供スライドを形式変更して使用

ダウン症候群のある方の代表的合併症 (成人期)

・ダウン症候群の成人期の医療は、ますます重要になり、地域での医療体制整備が急務。

カテゴリー	合併症
循環器疾患	成人先天性心疾患、僧帽弁閉鎖不全症、三尖弁閉鎖不全症、大動脈弁閉鎖不全症、心臓伝導障害
内分泌・代謝疾患	甲状腺機能異常症、高尿酸血症
呼吸器疾患	睡眠時無呼吸症候群
生活習慣病	肥満症、高脂血症
消化器疾患	胃食道逆流症、食道裂孔ヘルニア、便秘症
神経疾患	てんかん、アルツハイマー病、モヤモヤ病、脳アミロイドアンギオパシー
精神疾患	自閉症スペクトラム症、強迫性障害、うつ病・抑うつ状態
眼科疾患	白内障、円錐角膜
耳鼻科疾患	難聴、耳垢塞栓
整形外科疾患	環軸椎不安定性、変形性頸、腰椎症、変形性股・膝関節症、骨粗しょう症
皮膚疾患	湿疹、ドライスキン、毛囊炎、粉瘤
歯科疾患	う蝕、歯列不正、歯周病、摂食嚥下機能障害
腎臓疾患	神経因性膀胱、慢性腎不全
婦人科疾患	早発閉経

植田紀美子先生提供スライドを形式変更して使用

染色体異常の基礎知識 (小括)

- ・生まれてくる子の3-5%は何かしらの先天性異常を持ち、そのうち25%が染色体の病気である。
- ・出生前検査で、胎児の染色体異常が判明した場合、一部はその後子宮内で亡くなる。
- ・ダウン症の小児期の医療は確立されてきているが、成人期は今後取り組むべき課題である。

出生前検査・診断とは

妊娠中に胎児が何かの疾患に罹患していると思われる場合や、胎児の異常はあきらかでないが、何らかの理由で胎児が疾患を有する可能性が高くなっていると考えられる場合に、その正確な病態を知る目的で検査を行うことが基本的な出生前検査、診断の概念である。

日本産科婦人科学会「出生前に行われる検査および診断に関する見解 (2013年6月22日)」

出生前検査の種類

1. 疾患特異的検査

目的：特定の遺伝性疾患を対象とするもの

2. 網羅的解析

目的：妊婦の不安に対する、染色体疾患（染色体数異常、構造異常）を主な対象とするもの

確定的検査 ≡ 侵襲的検査
確定診断

- ・絨毛検査
- ・羊水検査

非確定的検査 ≡ 非侵襲的検査
スクリーニング

- ・血清マーカー検査
- ・超音波検査
- ・無侵襲性出生前遺伝学的検査：NIPT (noninvasive prenatal test)

12

胎児染色体異常スクリーニングの歴史

- 1970年代～ 羊水染色体検査
- 1980年代～ 絨毛染色体検査
- 1990年代～ 母体血清マーカー検査（トリプルマーカー検査・クアトロ検査）
- 2000年頃～ 超音波ソフトマーカー（NT:Nuchal Translucency 首の後ろのむくみなど）
コンバインド検査（NT+PAAP-A, hCG）
- 2011年～ アメリカでNIPT開始
- 2013年4月～ 日本でNIPTの臨床研究開始

13

出生前検査の種類と特徴

妊娠中の赤ちゃんの染色体疾患を調べる検査の種類とその特徴

	非確定的検査（非侵襲的検査）			確定的検査（侵襲的検査）	
	経血マーカー検査 （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	11-15週	15-18週	9-10週以降	11-14週	15-18週以降
対象染色体異常	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 13トリソミー	21トリソミー 18トリソミー 13トリソミー	染色体異常全般	染色体異常全般
検査内容	血清検査 (NT含む) *コンバインド検査は採血のみ	採血のみ	採血のみ	絨毛採取	羊水採取
21トリソミーへの検出率（感度）	NIPT: 99.99% コンバインド検査: 80%	80%	99%	99.9%	99.9%
結果の出方	陽性 (1/1000) および 陰性 (999/1000)	陽性 (1/1000) および 陰性 (999/1000)	陽性・陰性・判定保留	染色体の写真・写真	染色体の写真・写真
検査の特徴	偽陽性が多い 流産リスクがない 実施可能期間が長い	偽陽性が多い 流産リスクがない 実施可能期間が長い	陽性の率が低い 流産リスクがない 実施可能期間が長い	流産リスクがある (1%) 実施可能期間が短い	流産リスクがある (0.3%) 実施可能期間が短い

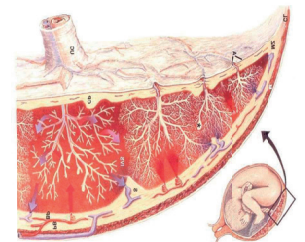
* 胎盤のサイズ、胎盤と胎児の染色体異常に違いがあること

厚生労働省科学研究費補助金
「出生前診断の提供等に係る体制の構築に関する研究」
NIPT説明書より

14

NIPT(母体血漿中cfDNA)を用いた出生前遺伝学的検査の特徴

1. 母体血漿中cfDNAの10-15%が胎児由来である
2. 胎児由来cfDNAは妊娠早期から検出される
- 体外受精症例で、妊娠4週から検出
3. 胎児由来cfDNAの大部分は絨毛細胞に由来する
➢ 胎盤の構造的な特徴に由来する
➢ 胎盤と児の染色体が異なることがあることから、
確定的な診断にならない（非確定的検査）
4. 母体血漿中胎児cfDNAは胎盤娩出2時間後には消失する（検出されなくなる）
➢ 半減期は16.3分 (range: 4-30)
➢ 前回妊娠の影響を受けない

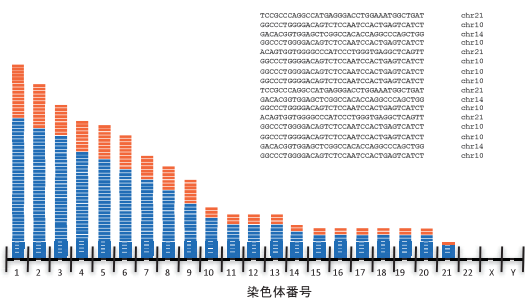


関沢明彦先生提供スライド

15

NIPT (MPS法) の原理 ①

- ・主にMPS(Massively Parallel Sequencing)法が用いて、DNA断片の由来染色体を同定する。
- ・次世代シーケンサーを用いて、cell-freeDNAの遺伝子配列を解析し、ヒトゲノム情報から由来する染色体を決定。



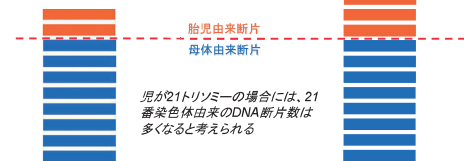
関沢明彦先生提供スライド

16

NIPT (MPS法) の原理 ②

- ・DNA断片からは、それが母親由来なのか、胎児由来なのか区別がつかない。
- ・DNA断片の比率の変化から診断する。

21番染色体由来のDNA断片数



21番染色体断片濃度：正常核型=1.3%；21トリソミー=1.42%

関沢明彦先生提供スライド

17

NIPTをめぐる最近の主な動き

- 平成25年に臨床研究としてNIPTが開始されたが、枠組み外でのNIPT検査施設が増加している。
- 令和3年5月に、NIPT等の出生前検査に関する専門委員会の報告書が承認された。

平成25年3月	日本産科婦人科学会が「母体血を用いた新しい出生前遺伝学的検査」指針を決定・公表 日本医学会、日本産科婦人科学会、日本人類遺伝学会、日本医師会、日本産婦人科医会が、「母体血を用いた新しい出生前遺伝学的検査」についての共同声明を発表
平成25年4月	臨床研究としてNIPT開始 枠組み外でのNIPT検査施設増加
平成31年3月	日本産科婦人科学会において、指針の施設要件を緩和し、一般の産科医療機関（分娩取扱施設）においてもNIPTを実施可能とする新指針案が打ち出される
令和元年6月	厚生労働大臣より、同年秋頃に検討の場を設け、NIPT検査について必要な議論をしていく旨表明 日本産科婦人科学会において、新指針案については運用開始を保留すると発表
令和元年10月～令和2年7月	母体血を用いた出生前遺伝学的検査（NIPT）の調査等に関するワーキンググループ
令和2年10月～令和3年3月	NIPT等の出生前検査に関する専門委員会
令和3年5月	科学技術新部会で、NIPT等の出生前検査に関する専門委員会の報告書が承認

18

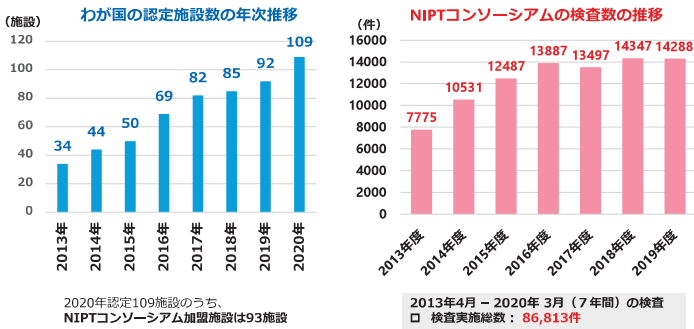
NIPT臨床研究実施のための施設条件

1. 出生前診断に精通した**臨床遺伝専門医・認定遺伝カウンセラーが複数名所属し、専門外来を設置して診療している**
2. 専門外来で、**一人30分以上の診療枠を設定してカウンセリングを行い、**その中で検査や対象疾患の説明を行う
3. 検査後の妊娠経過についての**フォローアップが可能**である
4. 絨毛検査や羊水検査などの**侵襲的胎児染色体検査に精通し、安全に行える**
5. **小児科の臨床遺伝専門医とも遺伝カウンセリング等の連携をとれる体制**である（21トリソミー、18トリソミー、13トリソミーの妊娠・分娩ならびに生後の管理ができる）
6. 臨床遺伝専門医・認定遺伝カウンセラーは、
1) 検査についての研修などを通し、NIPTについての知識を十分に有している
2) 院内で検査についての結果説明やカウンセリングに十分対応できる

19

わが国におけるNIPT認定施設・検査件数

- 2020年で109施設で、7年間で約8万6千件の検査を行っていた。
- この仕組みでの認定制度は2020年で止まっている。



関沢明彦先生提供スライド

20

わが国でのNIPTの染色体数異常の検出精度

- NIPT認定施設での約六万件の集計結果では、非常に高い精度で実施されていた。
- 21トリソミー、18トリソミーで各1例、偽陰性があった。

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)	偽陰性頻度
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

検査総数：59,864件（研究離脱・判定保留症例を除く）

関沢明彦先生提供スライド

21

本邦におけるNIPT陽性例の追跡調査

- 全検査会社検査データ結果86,813例中の陽性例の集計（2020年3月まで実施分）。
- 妊娠の中断率は、全体では78.2%であった。

	Trisomy 21	Trisomy 18	Trisomy 13	TOTAL
陽性者数	943	470	141	1,556*
偽陽性数	24	38	55	119*
妊娠継続数	30	23	4	57
子宮内胎児死亡*2	81	142	22	245
妊娠中断	774	251	58	1,083
妊娠中断率*3	87.5%	60.3%	69.0%	78.2%
研究脱落	34*4	16	2	52

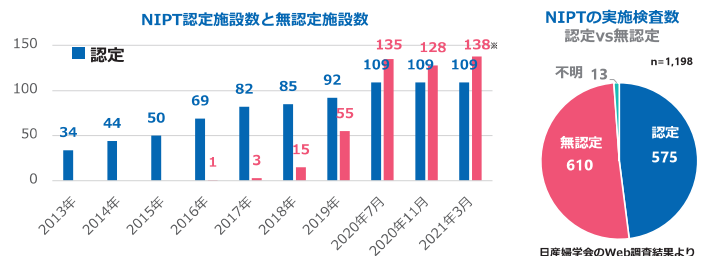
- *1 多発陽性例2例を含む
- *2 妊娠継続希望がありIUGFになった場合を含む
- *3 妊娠中断率 = 妊娠中断数 / (陽性者数 - 偽陽性数 - 研究脱落)
- *4 確定検査後の転帰が確認不可の症例を含む

関沢明彦先生提供スライド

22

NIPTの無認定施設実施数及び検査数の実態

- 無認定施設の多くは美容外科など自費診療を行うクリニックである。
- 認定施設が行う3種類の染色体トリソミー以外の臨床的有用性が確立していない染色体疾患についての検査も実施している。



関沢明彦先生提供スライド

23

無認定施設でのNIPT実施の問題点

- NIPTでは**98%以上が「陰性」**という結果を得るので、その結果を得た妊婦にとってはカウンセリングなく、身近な施設で短時間で検査が行えるメリットはある。
- 一定の確率で「陽性」「判定保留」の結果が出ることもあり、その際の相談に**検査実施施設は対応できない**ことで、妊婦の誤解にもとづく妊娠中絶なども起こりかねない。また、**不正確な情報提供でかえって混乱してしまう事例も多く発生**し、これが認定施設に駆け込むことで業務の負担にもなっている。
- 臨床的な有用性が確認されていない検査**を行うことで、最先端の検査としてインターネットを用いて広告して集客している。

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。

出生前検査とNIPTの現状（小括）

- NIPTは、精度は非常に高いが**非確定的検査**である。そのため、確定には羊水検査等の侵襲的検査が必要である。
- 検査前に**検査の意義を十分に理解して検査を受ける必要がある**。結果が陽性となって混乱することになりかねない。
- H25年の指針に基づき認定制度を行ってきたが、**無認可施設が検査**を行うようになり、その数は急激に増加している。

NIPT等の出生前検査に関する専門委員会の報告書（概要）

○基本的考え方

- 出生前検査の実施目的は、胎児の情報を正確に把握し、**妊婦等の自己決定を支援**すること
- 出生前検査は、**マスキングとして実施したり、受検を推奨すべき検査ではない**
- 受検前の十分な**説明・遺伝カウンセリング**が不可欠
- 検査実施にあたっては、産婦人科医だけでなく、**小児科医等、他職種との連携**が必要
- 胎児に異常が見つかった場合に、必要な支援をスムーズに提供できるよう、**医療、福祉の体制整備**が必要
- 検査の質の確保を含めた、適切な実施体制の担保のために、**認証制度**が必要

NIPT等の出生前検査に関する専門委員会の報告書（概要）

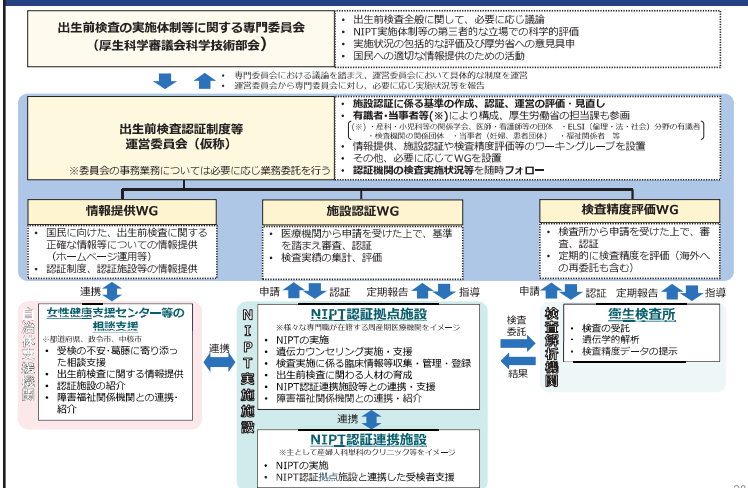
○出生前検査に関する妊婦等への情報提供

- 妊娠の初期段階：**妊婦及びそのパートナーへ誘導とならない形で**、出生前検査に関する情報提供を行う
※市町村の母子保健窓口や産科医療機関を想定
- 検査を希望した場合：希望者に対し、検査の意義や障害福祉等についてのより詳細な情報提供を行う
※NIPT認証施設において、複数の職種が連携して実施

○NIPTに係る新たな認証制度

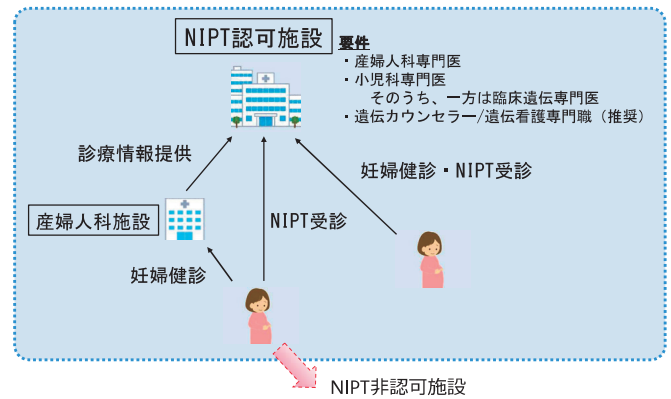
- 出生前検査認証制度等運営機構（仮称）を、**日本医学会に設置し**、施設認証等を行う
- 産婦人科等の関係学会、ELSI分野の有識者、障害者福祉の関係者、患者当事者団体など**幅広い関係者**で構成
- 厚生労働省の関係課も参画

出生前検査に係る検査実施体制（案）



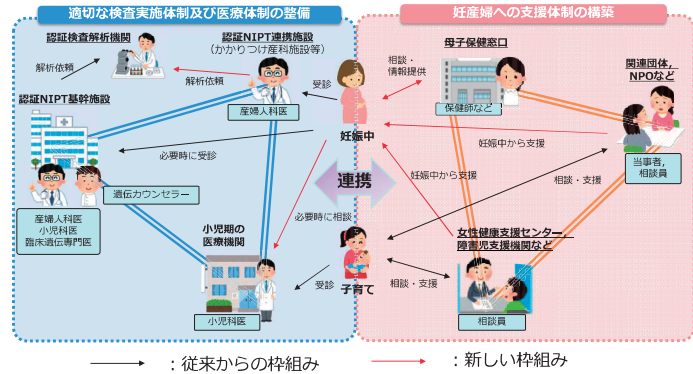
これまでの出生前検査体制

医療機関で行われており、自治体が関与することはなかった



新たな出生前検査の妊産婦支援体制

- ・連携施設（仮称）の医療機関でも対応することになり、実施機関が拡充される。
- ・自治体の窓口や女性健康支援センター、関連団体等も支援を行う。



30

出生前検査における自治体の役割

<p>母子手帳交付時 出生前検査について誘導とならない形で情報提供 例：交付時に出生前について質問があった</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・出生前検査パンフレットを用いて説明 ・出生前検査のHbを紹介 ・認証施設の情報提供
<p>出生前検査受検前 出生前検査について誘導とならない形で情報提供 例：情報提供されたが、受検するが悩んでいる</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・悩みの傾聴 ・遺伝カウンセリングを受けてから判断でよいこと ・連携小児科施設について情報提供
<p>出生前検査受検後 中立的立場で妊婦の自己決定を尊重した対応 例：出生前検査により胎児の異常が判明した</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・不安の傾聴 ・小児科施設や当事者・NPO団体の紹介 ・出産前から準備を行えること ・あきらめる選択をした場合でもサポートを行うこと
<p>出産前 出産に向けた支援体制の確立 例：胎児に異常があることがわかった上での出産</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・病院側からの情報提供、病院との連携 ・当事者・NPO団体との連携 ・利用できる社会資源の情報提供
<p>出産後 児の療育環境整備、家族へのサポート 例：(出生前検査の有無に関わらず)児に病気があった</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・医療機関と連携し、退院に向けた準備 ・障害児支援機関との連携 ・関連団体・支援NPO団体との連携

31

女性健康支援センター事業

R3予算額：1.9億円（R2予算額：2.2億円）

○事業の目的
思春期から更年期に至る女性を対象とし、各ライフステージに応じた身体的・精神的な悩みに関する相談指導や、相談指導を行う相談員の研修を実施し、生涯を通じた女性の健康の保持増進を図ることを目的とする。

○対象者
思春期、妊娠、出産、更年期、高齢期等の各ライフステージに応じた相談を希望する者（不妊相談、予せめ妊娠、メンタルヘルスケア、性感染症の対応を含む）

○事業内容

- (1) 身体的、精神的な悩みを有する女性に対する相談指導
- (2) 相談指導を行う相談員の研修養成
- (3) 相談体制の向上に関する検討会の設置
- (4) 妊娠に悩む者に対する専任相談員の配置
- (5) (特に妊娠に悩む者)が、女性健康支援センターの所在等を容易に把握することができるよう、その所在地及び連絡先を記載したリーフレット等を作成し、対象者が防げやすい店舗等で配布する等広報活動を積極的に実施
- (6) 特定妊婦等に対する産科受診等支援
- (7) 若年妊婦等に対するSNSやアウトリーチによる相談支援、緊急一時的な居場所の確保
- (8) 出生前遺伝学的検査(NIPT)を受けた妊婦等への相談支援体制の整備(R3新規)

○実施担当者 … 医師、保健師又は助産師等

○実施場所(実施主体:都道府県・指定都市・中核市)
全国84カ所(令和2年8月1日時点) ※自治体単独14カ所
47都道府県、札幌市、仙台市、さいたま市、千葉市、横浜市、川崎市、新潟市、静岡市、岡崎市、名古屋市、高崎市、大田市、堺市、堺市、広島市、北九州市、福岡市、八戸市、盛岡市、山形市、いわき市、福島市、水戸市、川崎市、川口市、松本市、八王子市、横浜府、金沢市、甲府市、長野市、奈良市、奈良市、鳥取市、島田市、久留米市、宮崎市

○補助率等 補助率：1/2 R3基準額(案)：158,700円(月額) 若年妊婦等に対する取組の強化に係る加算：172,100円(月額)

○相談実績 令和元年度：70,309件(内訳：電話44,870件、面談14,983件、メール9,994件、その他462件)

○相談内容
・女性の心身に関する相談(24,244件) ・妊娠・産後に関する相談(22,094件) ・メンタルケア(18,062件)
・不妊に関する相談(9,662件) ・思春期の健康相談(8,768件) ・性感染症等(874件) ・婦人科疾患・更年期障害(4,414件)

32

出生前遺伝学的検査(NIPT)を受けた妊婦等への相談支援体制の整備

女性健康支援センター事業の加算として実施

- 妊婦の血液から、胎児の染色体疾患の有無を調べるNIPTについて、日本産科婦人科学会が小規模な診療所においても実施を認める方針を出すなど、急速な拡大が見込まれる。
- これらの流れを踏まえ、NIPTを受けた妊婦やその家族を支援するため、女性健康支援センターに専門の相談員を配置し相談を受け付けることにより、不安等の解消を図る。

- 実施主体：都道府県、政令市、中核市（女性健康支援センター実施自治体に限る）
- 補助率（案）：国1/2
- 事業内容

- ①相談支援の実施：補助単価（案）：151,700円（月額）
女性健康支援センターにおいて、NIPTにより、胎児がダウン症等を有する可能性が指摘された妊婦や家族に対する疑問や不安への相談支援や関係機関との連携・紹介を行うために必要となる経費の補助を実施。
- ②相談支援員への研修等の実施：補助単価（案）：28,700円（月額）
上記①の相談支援等を行う専門職に対する研修や、関係機関との連絡調整の実施

<相談支援の実施>

- NIPTにより、胎児が障害等を有する可能性が指摘された妊婦や家族に対し、疑問や不安への相談支援を行うことや、子の出生後における生活のイメージを持っていただくことなどを目的として、障害福祉関係の機関等の紹介等を行う。



相談支援の実施

<相談支援員への研修等>

- NIPTに関する知識の習得や、関係機関との連携を行うために必要となる事務等に対する補助を行うことで、円滑な相談支援の実施を図る。



関係機関との連携



専門職への研修

33

新制度と自治体における対応（小括）

- ・今後、自治体において出生前検査に関する対応が求められる。
- ・その対応は、検査受検前、受検後、また結果が陽性だった場合など、様々であると予想される。
- ・自治体で全て担うのではなく、適切な医療機関の情報提供や女性健康支援センターを活用して頂きたい。
- ・当事者団体との連携も重要である。

34

Take home message

- ・NIPT等の出生前検査に関する専門委員の報告では、出生前検査について自治体での対応や支援体制の構築を求めている。
- ・今後、出生前検査認証制度等運営委員会で、自治体での情報提供や支援体制のあり方が議論されるが、本日示した内容と同じような方針になると考えている。
- ・運営委員会からの情報に注視して頂き、自治体でも準備をして頂きたい。

35