

# NIPT等出生前検査の基礎知識

NIPT等の出生前検査に関する研修 講義

厚生労働省 子ども家庭局 母子保健課

## 本日の内容

1. 染色体異常と出生前検査
2. NIPTの現状
3. 新認証制度について

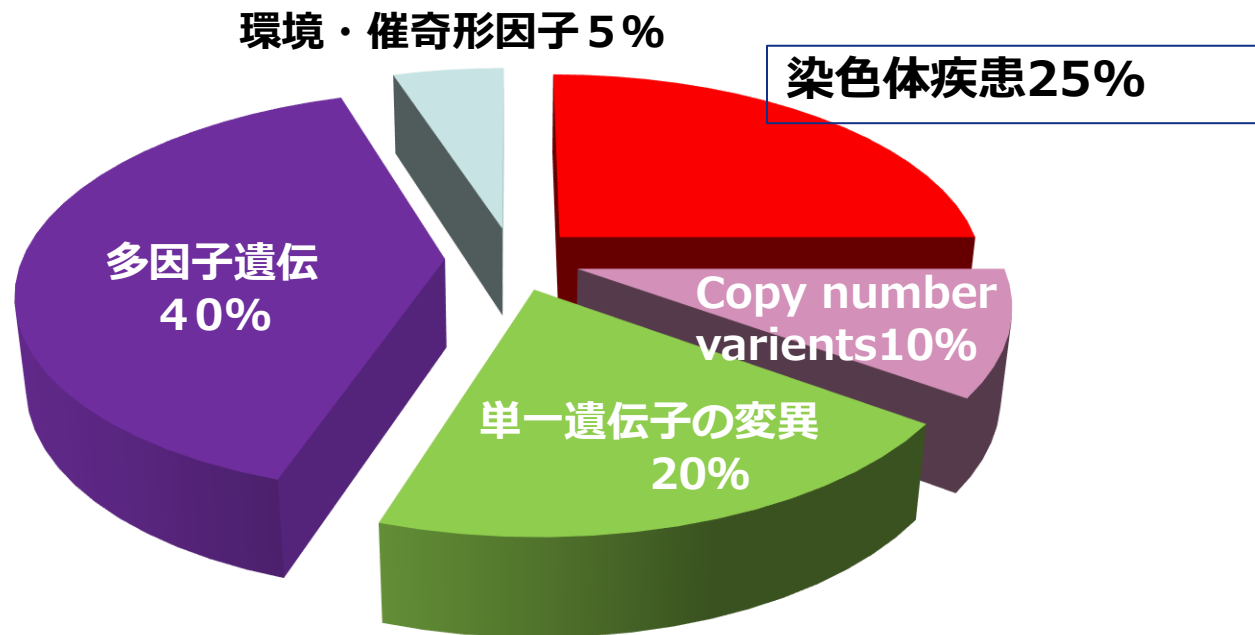
# 1

## 本日の内容

1. 染色体異常と出生前検査
2. NIPTの現状
3. 新認証制度について

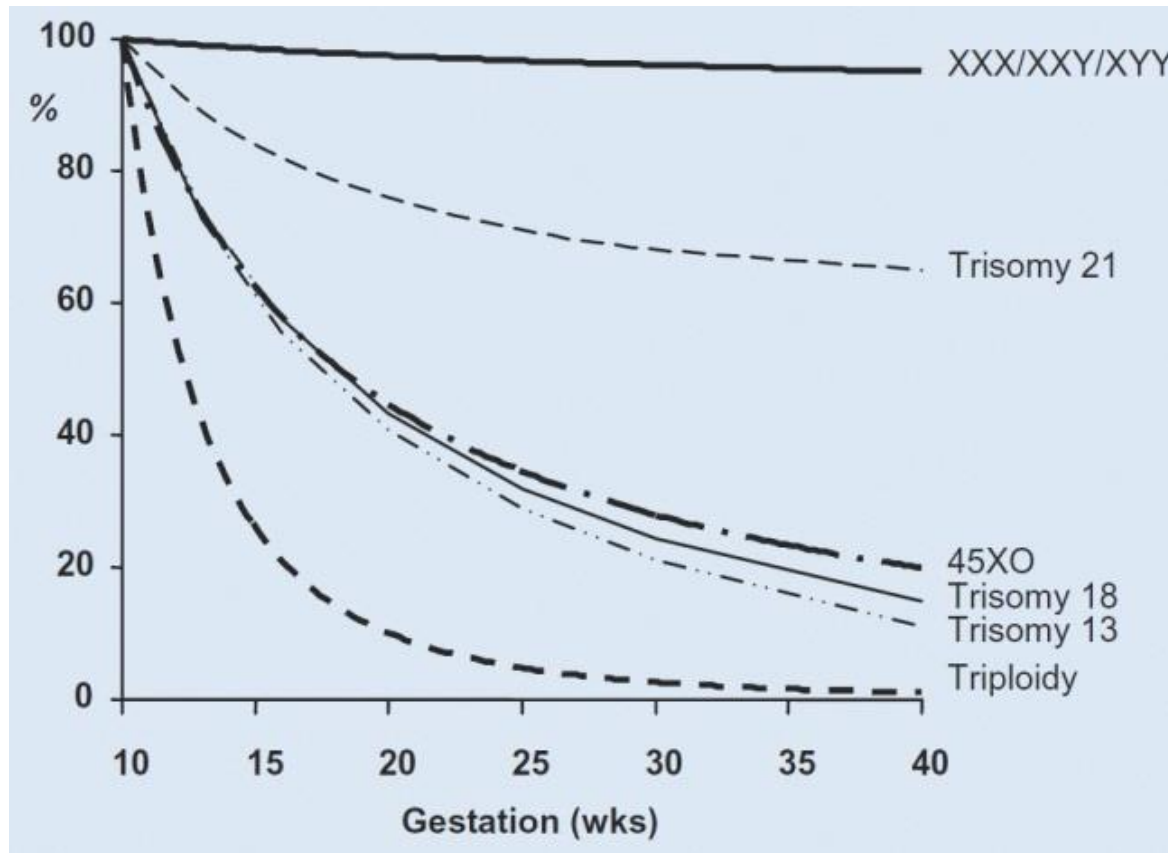
# 先天性疾患の原因内訳

- 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。



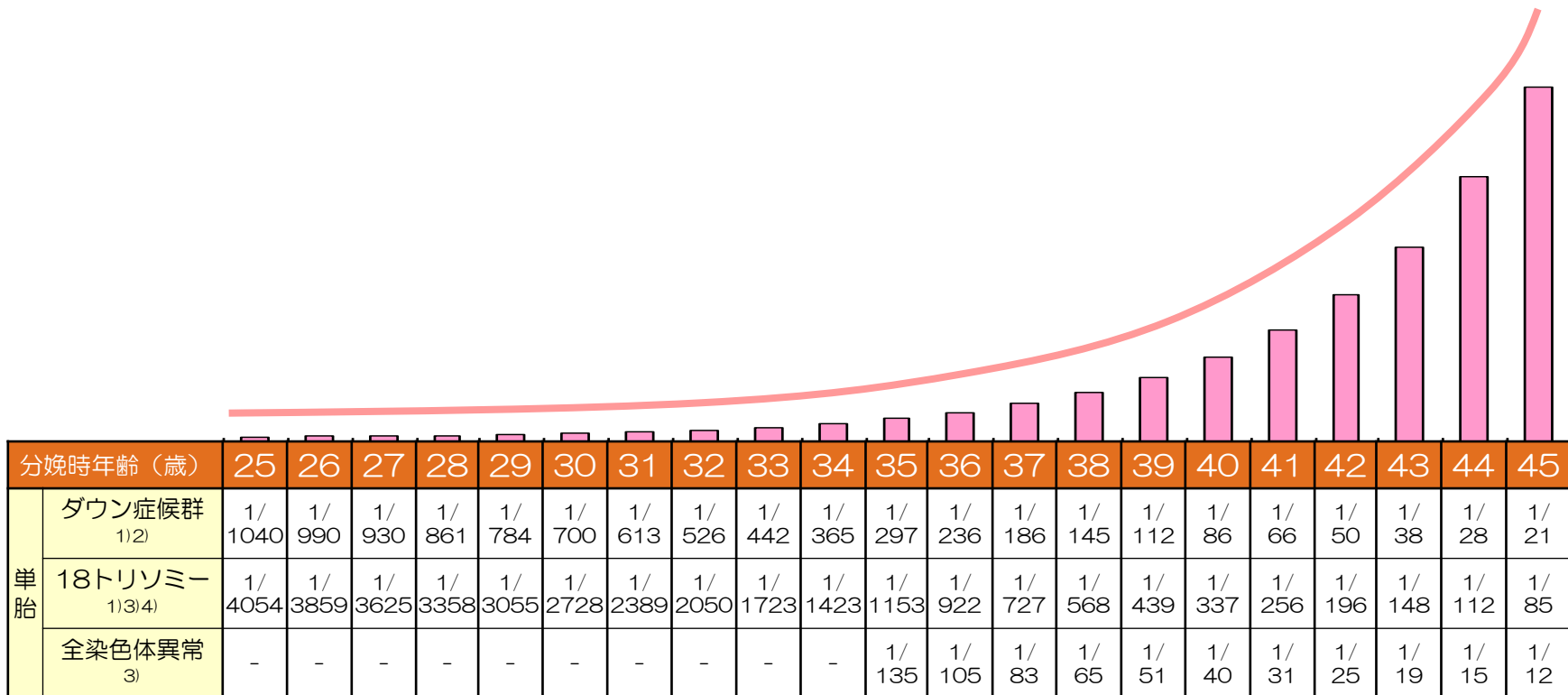
# 妊娠10週以降の染色体疾患児の妊娠中予後

- ・ 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。



# 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: Lilford 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.

# 出生前検査とは

- 出生前検査は、胎児の状況を正確に把握し、将来の予測をたて、妊婦及びそのパートナーの家族形成の在り方等に係わる意思決定の支援を目的とする。

NIPT等の出生前検査に関する専門委員会報告書より

# 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（染色体数的異常、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)



# 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

# 出生前検査の種類と特徴

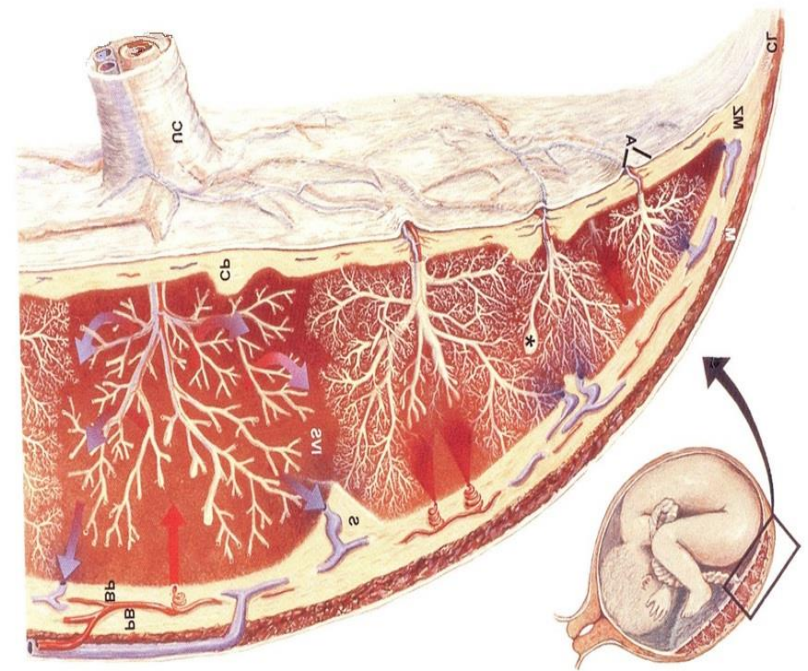
妊娠中の赤ちゃんの染色体疾患を調べる検査の種類とその特徴

	非確定的検査（非侵襲性検査）			確定的検査（侵襲性検査）	
	超音波マーカー検査 （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	11-13週	15-18週	9-10週以降	11-14週	15-16週以降
対象染色体疾患	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	21トリソミー 18トリソミー 13トリソミー	染色体疾患全般	染色体疾患全般
検査内容	超音波検査（NTなど） *コンバインド検査は採血も必要	採血のみ	採血のみ	絨毛穿刺	羊水穿刺
					
21トリソミーについての 検出率（感度）	NT：60%程度 コンバインド検査：80%	80%	99%	99.9%	99.9%
結果の出方	確率（1/○○○）および 陽性・陰性	確率（1/○○○）および 陽性・陰性	陽性・陰性・判定保留	染色体の写真・核型	染色体の写真・核型
検査の特徴	偽陽性が多い 流産リスクがない 実施可能施設が限定される  安価 実施時期が早い	偽陽性が多い 流産リスクがない 実施可能施設が多い  安価	陽性的中率が高い 流産リスクがない 実施可能施設が限定される  高価 実施時期が早い	流産リスクがある（1%） 実施可能施設が限定される  実施時期が早い 胎盤性モザイク*の影響をうける	流産リスクがある（0.3%） 実施可能施設が比較的多い

\*胎盤性モザイク：胎盤と胎児で染色体数などに違いがあること

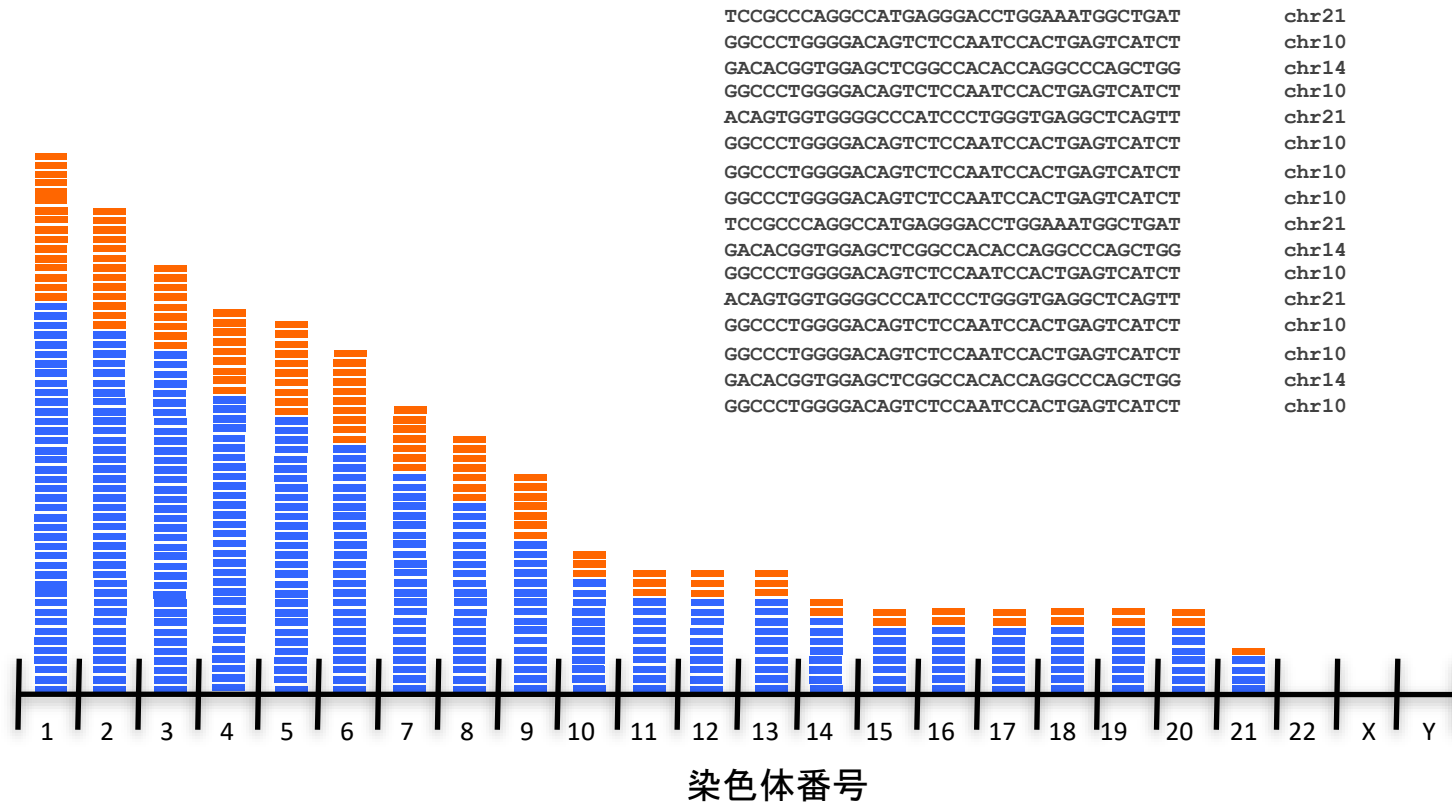
# NIPT(母体血漿中cfDNA)を用いた出生前遺伝学的検査の特徴

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



# NIPT (MPS法) の原理①

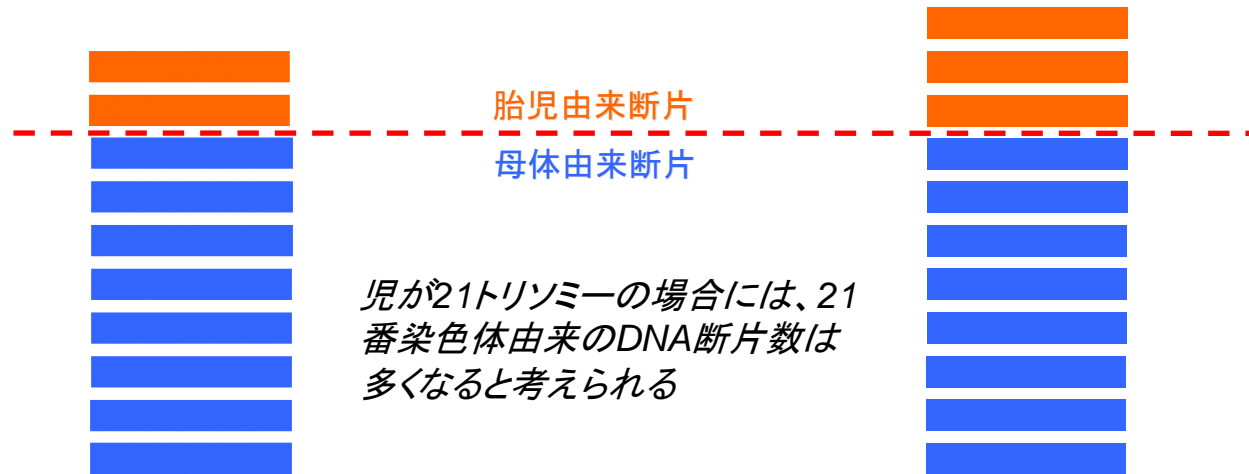
- 主にMPS(Massively Parallel Sequencing)法が用いて、DNA断片の由来染色体を同定する。
- 次世代シーケンサーを用いて、cell-freeDNAの遺伝子配列を解読し、ヒトゲノム情報から由来する染色体を決定。



## 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



胎児が正常核型

胎児が21トリソミー

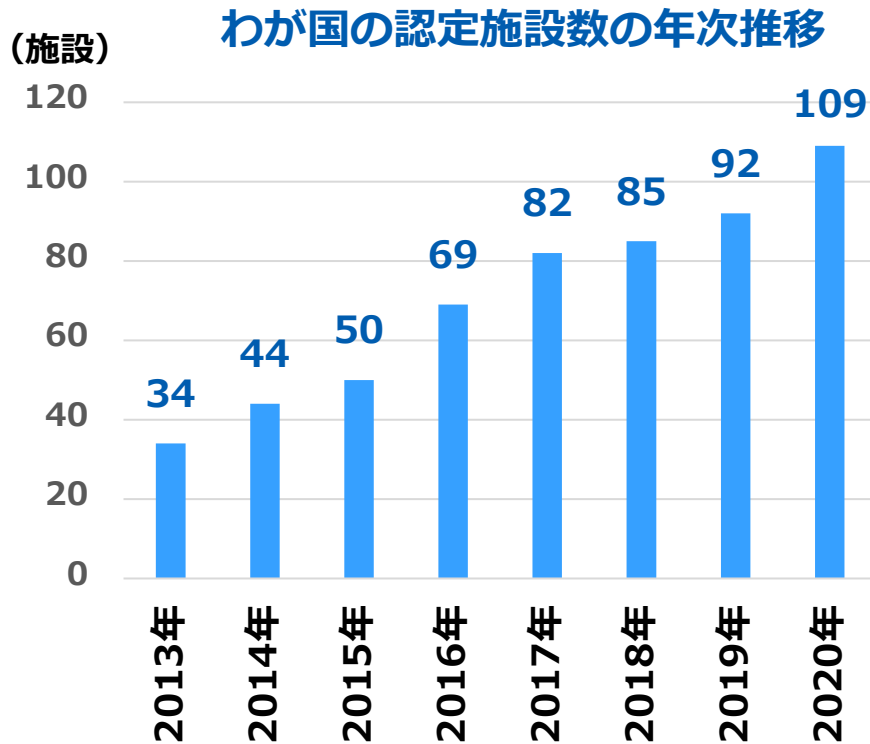
21番染色体断片濃度: 正常核型 = 1.3%; 21トリソミー = 1.42%

## 本日の内容

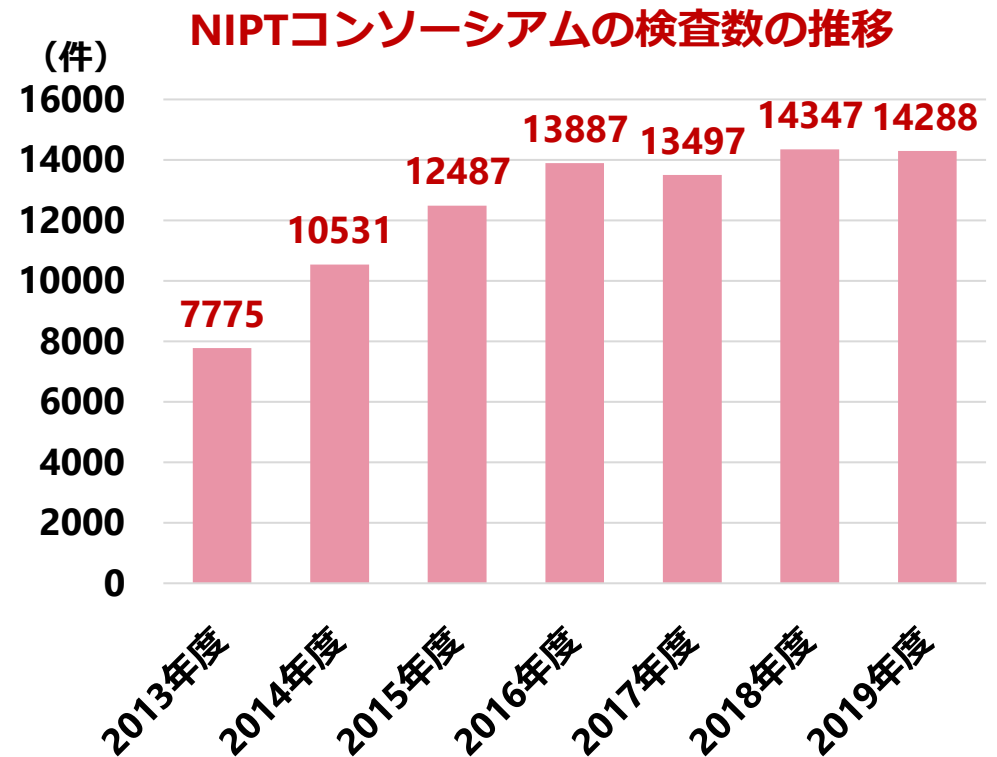
1. 染色体異常と出生前検査
2. NIPTの現状
3. 新認証制度について

# 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。



2020年認定109施設のうち、  
NIPTコンソーシアム加盟施設は93施設



2013年4月 - 2020年3月（7年間）の検査  
□ 検査実施総数： **86,813件**

# わが国でのNIPTの染色体数的異常の検出精度

- ・ 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）



# 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IUFDになった場合を含む

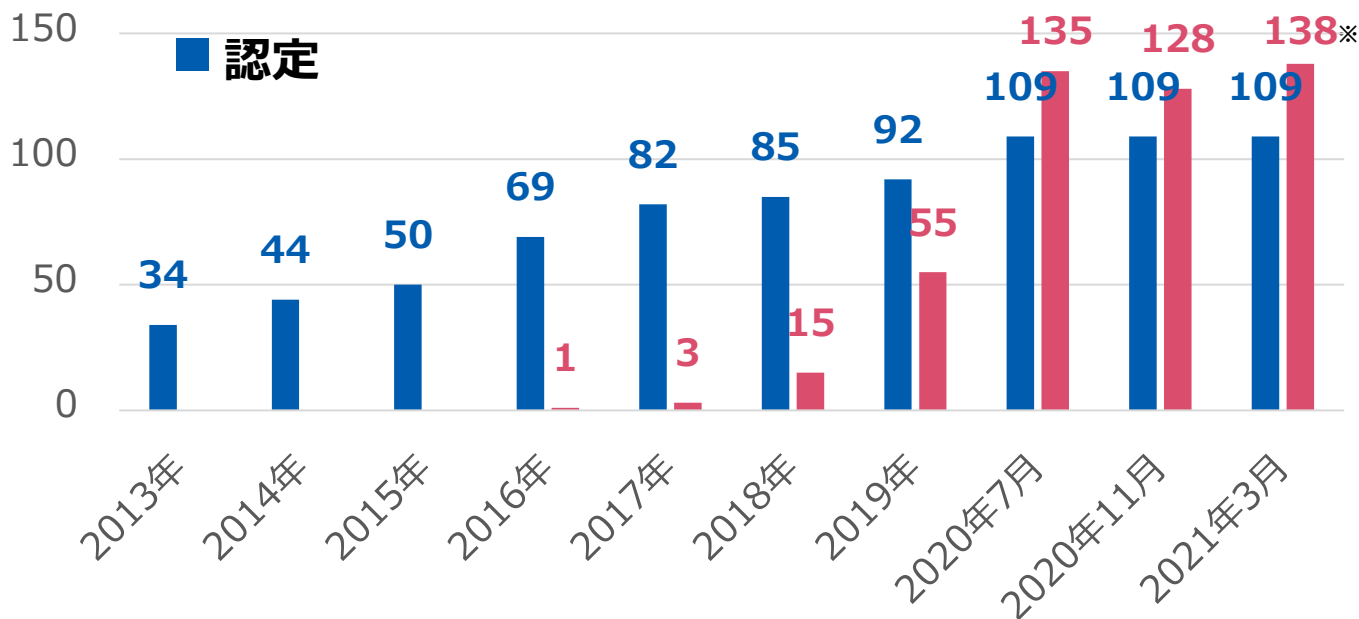
\*3 妊娠中断率 = 妊娠中断数 / (陽性者数 - 偽陽性数 - 研究脱落)

\*4 確定検査後の転帰が確認不可の症例を含む

# NIPTの無認定施設実施数及び検査数の実態

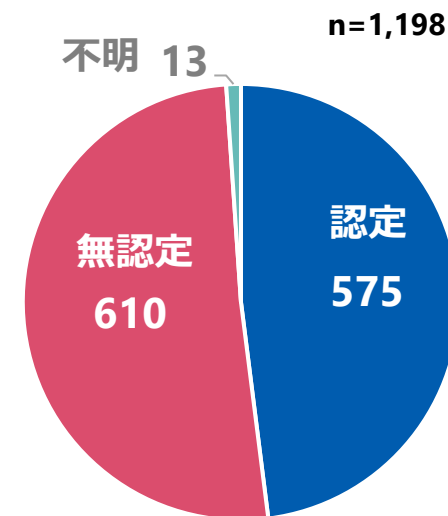
- ・ 無認定施設の多くは美容外科など自費診療を行うクリニックである。
- ・ 認定施設が行う3種類の染色体トリソミー以外の臨床的有用性が確立していない染色体疾患についての検査も実施している。

## NIPT認定施設数と無認定施設数



NIPTコンソーシアムの調査 ※：2021年3月1日時点

## NIPTの実施検査数 認定vs無認定



日産婦学会のWeb調査結果より

# 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」の結果が出ることがあり、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。**



## 本日の内容

1. 染色体異常と出生前検査
2. NIPTの現状
3. 新認証制度について



# 出生前遺伝学的検査について

## 1. 出生前検査をめぐる最近の主な動き

NIPT (Non Invasive Prenatal genetic Testing) : 非侵襲性出生前遺伝学的検査

平成25年 3月	<u>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</u> <u>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</u>
平成25年 4月	<u>臨床研究としてNIPT開始</u>
平成31年 3月	<u>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</u>
令和元年 6月	<u>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</u> <u>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</u>
令和元年10月～令和2年 7月	<u>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</u>
令和2年10月～令和3年 3月	<u>NIPT等の出生前検査に関する専門委員会</u>
令和3年 5月	<u>厚生科学審議会科学技術部会で、NIPT等の出生前検査に関する専門委員会報告書が承認</u>
令和3年 6月	<u>厚生労働省より課長通知「出生前検査に対する見解・支援体制について」を发出</u>
令和4年 2月	<u>日本医学会に設置された出生前検査認証制度等運営委員会が、NIPT等の出生前検査に関する情報提供及び施設（医療機関・検査分析機関）認証の指針を公表</u>
令和4年 6月	<u>出生前検査認証制度等運営委員会が、認証施設（医療機関・検査分析機関）を公表</u>

## 2. 出生前検査の情報提供に関する国の見解

平成11年 母体血清マーカー検査に関する見解：医師は妊婦に対し本検査の情報を積極的に知らせる必要はなく、本検査を勧めるべきでもない  
(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」について 児発第五八二号 厚生省児童家庭局通知)

令和3年 出生前検査に対する見解・支援体制について：妊娠・出産に関する包括的な支援の一環として、妊婦及びそのパートナーに  
誘導とまらない形で出生前検査に関する情報提供を行うことが適当

(出生前検査に対する見解・支援体制について 子母発0609第1号・障障発0609第1号厚生労働省子ども家庭局母子保健課長・社会・援護局障害保健福祉部障害福祉課長連名通知)

# NIPT等の出生前検査に関する専門委員会について

- 母体血を用いた非侵襲性出生前遺伝学的検査(NIPT(Non Invasive Prenatal genetic Testing))については、日本産科婦人科学会が策定した指針を受け、平成25年度から関係学会等の連携の下、日本医学会の認定制度に基づき実施されてきた
- 他方、ここ数年、認定施設以外の医療機関での検査が増加し、妊婦の不安や悩みに寄り添う適切なカウンセリングが行われていない等の問題が指摘されている
- こうした状況を踏まえ、「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」が設置され、NIPTの実施体制等の検討に資する必要なデータや事例の収集等を行い、その実態の把握・分析を行った
- ワーキンググループの報告を踏まえ、NIPTをはじめとした出生前検査についての検討を目的とした本委員会が、厚生科学審議会科学技術部会下に設置された

## 委員

飯野正光	日本大学医学部・特任教授	中西和代	たまごクラブ編集部編集長
石井美智子	明治大学法学部教授	野崎亜紀子	京都薬科大学薬学部基礎科学系一般教育分野教授
河合蘭	出産ジャーナリスト	平原史樹	横浜市病院経営本部長
北川聡子	社会福祉法人麦の子会総合施設長	兵頭麻希	母と子のまきクリニック院長
齋藤加代子	東京女子医科大学病院遺伝子医療センターゲノム診療科特任教授	◎ 福井次矢	聖路加国際病院院長
櫻井浩子	東京薬科大学薬学部生命・医療倫理学研究室教授	堀田彰恵	全国保健師長会副会長
玉井浩	大阪医科大学小児高次脳機能研究所所長	三上幹男	東海大学医学部専門診療学系産婦人科学教授
柘植あづみ	明治学院大学社会学部社会学科教授	渡辺弘司	日本医師会常任理事
堤正好	一般社団法人日本衛生検査所協会理事・顧問	和田和子	大阪府立病院機構大阪母子医療センター新生児科主任部長
中込さと子	信州大学医学部保健学科看護学専攻教授		

(50音順・敬称略。◎は委員長)

## 開催概要

- 令和2(2020)年10月28日から令和3年(2021)年3月31日にかけて全6回開催され、令和3(2021)年5月19日に開催された科学技術部会で報告書が承認された

# NIPT等の出生前検査に関する専門委員会報告概要

## 専門委員会における取りまとめ事項

### ○ 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、マススクリーニ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

### ○ 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

## 今後の課題

- 検査の対象疾患拡大への対応
- NIPT以外の全ての出生前検査について認証の必要性
- 非認定（認証）施設の公的規制の必要性
- 妊娠・出産・育児に係る支援体制の更なる充実
- 学校教育段階からの情報提供・啓発（プレコンセプションケア）
- 生殖に係る生命倫理問題の包括的審議の場の必要性

# NIPT認証制度等の新たな体制

## NIPT等の出生前検査に関する専門委員会（厚生科学審議会科学技術部会）



- 専門委員会における議論を踏まえ、運営委員会において具体的な制度を運営
- 運営委員会から専門委員会に対し、必要に応じ実施状況等を報告

### 日本医学会

#### 出生前認証制度等 運営委員会

- 各ワーキンググループで作成された認証基準や情報資材等の審査・承認。各ワーキンググループで出された課題の検討
- 有識者・当事者等により構成、厚生労働省の担当課もオブザーバーとして参画

#### 情報提供 ワーキンググループ

- 国民に向けた、出生前検査に関する正確な情報等についての情報提供（ホームページ運用等）
- 認証制度、認証施設等の情報提供

#### 施設認証 ワーキンググループ

- 認証基準の素案作成
- 医療機関からの申請に対し、審査・認証
- 検査実績の集計・評価
- 必要に応じて医療機関への指導

#### 検査精度評価 ワーキンググループ

- 認証基準の素案作成
- 衛生検査所からの申請に対し、審査・認証
- 検査精度を評価（海外再委託も含む）
- 必要に応じて衛生検査所への指導



# 「NIPT等の出生前検査に関する情報提供及び施設（医療機関・検査分析機関） 認証の指針」の概要

(R4.2.18日本医学会)

## 基本的考え方

- ・ NIPT等の出生前検査に関する専門委員会の報告書に従う

## 出生前検査に関する情報提供

市町村の母子保健窓口、子育て世代包括支援センター等が妊娠・出産・子育て全般に関わる包括的な支援の一環として誘導とならない形で、下記情報提供を行う。

- (1) 出生前検査を考える前に必要となる正しい情報
- (2) 正しい出生前検査の情報に行きつくための情報
- (3) 必要に応じて、認証医療機関等につながるための情報

## NIPTの遺伝カウンセリング

- ・ 受検前後に必ず対面で遺伝カウンセリングを行う
- ・ 通常の妊婦健診とは異なる専門外来を設定
- ・ パートナーに対しても可能な限り同時に行う
- ・ 非指示的なアプローチで行うことに留意し、NIPTを受検する、受検しない、のいずれにも誘導してはならない

## NIPTの対象となる疾患

- ・ 本指針に基づくNIPTの対象は、13トリソミー、18トリソミー、21トリソミーである

## NIPTを受託する検査分析機関の認証要件

- ・ 診療に用いる検体検査と同等の品質・精度確保を求める（改正医療法等）
- ・ 認証された医療機関からの受託とする 等

## NIPTの受検が選択肢となる妊婦

- ・ 高年齢の妊婦
- ・ 母体血清マーカー検査で、胎児が染色体数的異常を有する可能性が示唆された妊婦
- ・ 染色体数的異常を有する児を妊娠した既往のある妊婦
- ・ 両親のいずれかが均衡型ロバートソン転座を有していて、胎児が13トリソミーまたは21トリソミーとなる可能性が示唆される妊婦
- ・ 胎児超音波検査で、胎児が染色体数的異常を有する可能性が示唆された妊婦  
※ただし、対象疾患の発生頻度によらず、適切な遺伝カウンセリングを実施しても胎児の染色体数的異常に対する不安が解消されない妊婦については、十分な情報提供や支援を行った上で受検に関する本人の意思決定が尊重されるべきである。

## NIPTを実施する医療機関の認証要件

### 基幹施設

- ・ 出生前診断について十分な知識と豊富な診療経験を有する産婦人科専門医と小児科専門医が常勤している。そのうち、一方は臨床遺伝専門医であることが必要
- ・ 検査施行後の分娩まで含めた妊娠経過の観察、及び妊婦の希望による妊娠中断の可否の判断及び処置を自施設において行うことが可能 等

### 連携施設

- ・ 基幹施設と密接な連携を維持する
- ・ 出生前診断について十分な知識と豊富な診療経験を有する産婦人科専門医が常勤し、その医師は臨床遺伝専門医、もしくは出生前検査に関する研修の修了認定を受けていることが必要
- ・ 原則分娩施設 等

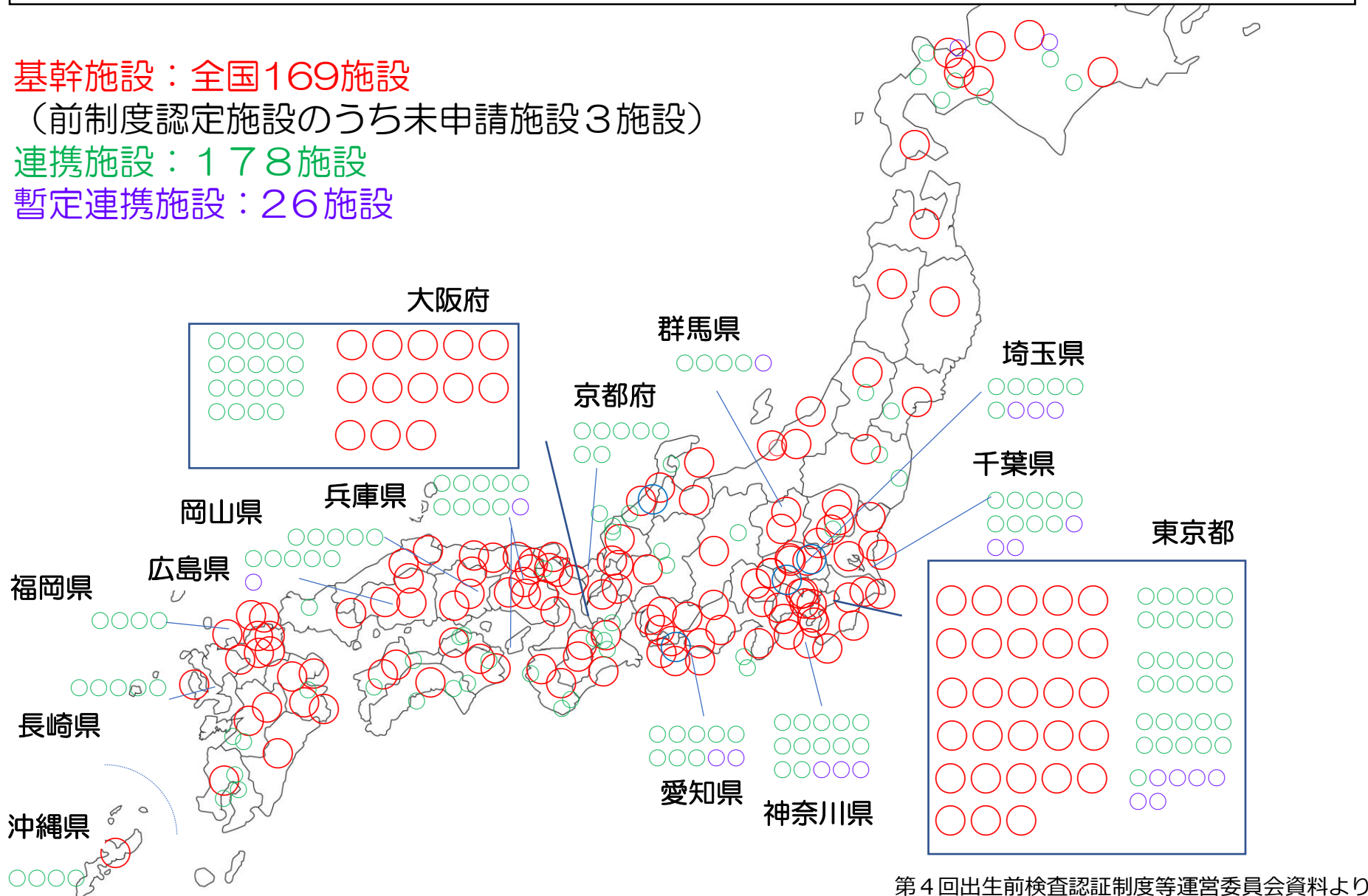
# 国内におけるNIPT認証基幹施設・連携施設（予定）分布地図

基幹施設：全国169施設

（前制度認定施設のうち未申請施設3施設）

連携施設：178施設

暫定連携施設：26施設



# 課長通知（令和4年6月17日付け）

子母発第0617第1号  
令和4年6月17日

子母発第0617第2号  
令和4年6月17日

別記団体の長 殿

厚生労働省子ども家庭局母子保健課長  
( 公 印 省 略 )

各 ( 都 道 府 県 )  
( 市 町 村 )  
( 特 別 区 ) 母子保健主管部 (局) 長 殿

NIPT等の出生前検査の適切な運用について (依頼)

厚生労働省子ども家庭局母子保健課長  
( 公 印 省 略 )

NIPT等の出生前検査に関する情報提供及び認証制度について

## 令和4年 NIPT等の出生前検査の適切な運用について（子母発0617第1号） 関係団体宛

- 「NIPT等の出生前検査に関する情報提供及び施設（医療機関・検査分析機関）認証の指針」の遵守の依頼。
- 出生前認証制度等運営委員会の運用状況は、国の専門委員会で確認を行っていく。

## 令和4年 NIPT等の出生前検査に関する情報提供及び認証制度について（子母発0617第2号） 自治体宛

- 出生前検査認証制度等運営委員会、認証制度について周知
- NIPTの受検を考慮する妊婦等に対し、妊娠・出産に関する包括的な支援の一環で、適切な出生前検査の情報提供を行うよう依頼

## 結語

- 出生前検査において、医療機関だけでなく行政等も関わることにより、ノーマライゼーションの理念の元、妊婦等が正しい情報を得た上で意思決定できるように支援すること、また妊婦等の意思決定後も適切に支援することが望まれる。
- 厚生労働省はその実現に向けて、出生前検査認証制度等運営委員会と連携すると共に、自治体等の体制整備に向けて支援して参りたい。