

NIPT: noninvasive prenatal testing

無侵襲的出生前遺伝学的検査



昭和大学医学部産婦人科学講座

関沢明彦

令和元年10月21日

関沢 明彦 略歴

1988年 3月 昭和大学医学部卒業
1988年 4月 昭和大学医学部産婦人科学講座
1994年 6月 国立精神・神経センター 国府台病院 産婦人科
母体血中有核赤血球を用いた出生前検査の研究に従事
1996年 7月 昭和大学医学部 産婦人科学講座 助手
1997年 4月 Tufts University, New England Medical Center,
Division of Genetics
(Prof. Diana W Bianchi : 現NICHD所長)
母体血を用いた出生前診断・着床前診断を研究
1998年12月 昭和大学医学部 産婦人科学講座 助手
2001年 4月 昭和大学医学部 産婦人科学講座 講師
2003年 4月 日本産科婦人科学会学術集会 シンポジウム担当
母体血漿中cfDNAを用いた絨毛機能の評価
2005年 4月 日本産科婦人科学会 学術奨励賞 受賞
2007年12月 昭和大学医学部 産婦人科学講座 准教授
2013年 4月 昭和大学医学部 産婦人科学講座 教授 (現在に至る)
NIPTコンソーシアムの臨床研究開始

専門医資格

- 産婦人科専門医
- 周産期 (母体・胎児) 専門医
- 臨床遺伝専門医

所属学会・団体など

- 日本産科婦人科学会 (常務理事)
- 日本産婦人科医会 (常務理事)
- 日本産科婦人科臨床遺伝学会 (常務理事)
- 日本妊娠高血圧学会 (常務理事)
- 日本周産期・新生児医学会 (評議員)
- 日本人類遺伝学会 (評議員)
- NIPTコンソーシアム (事務局担当)

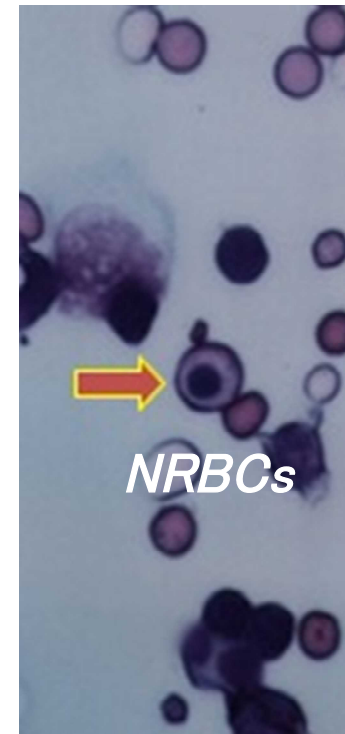
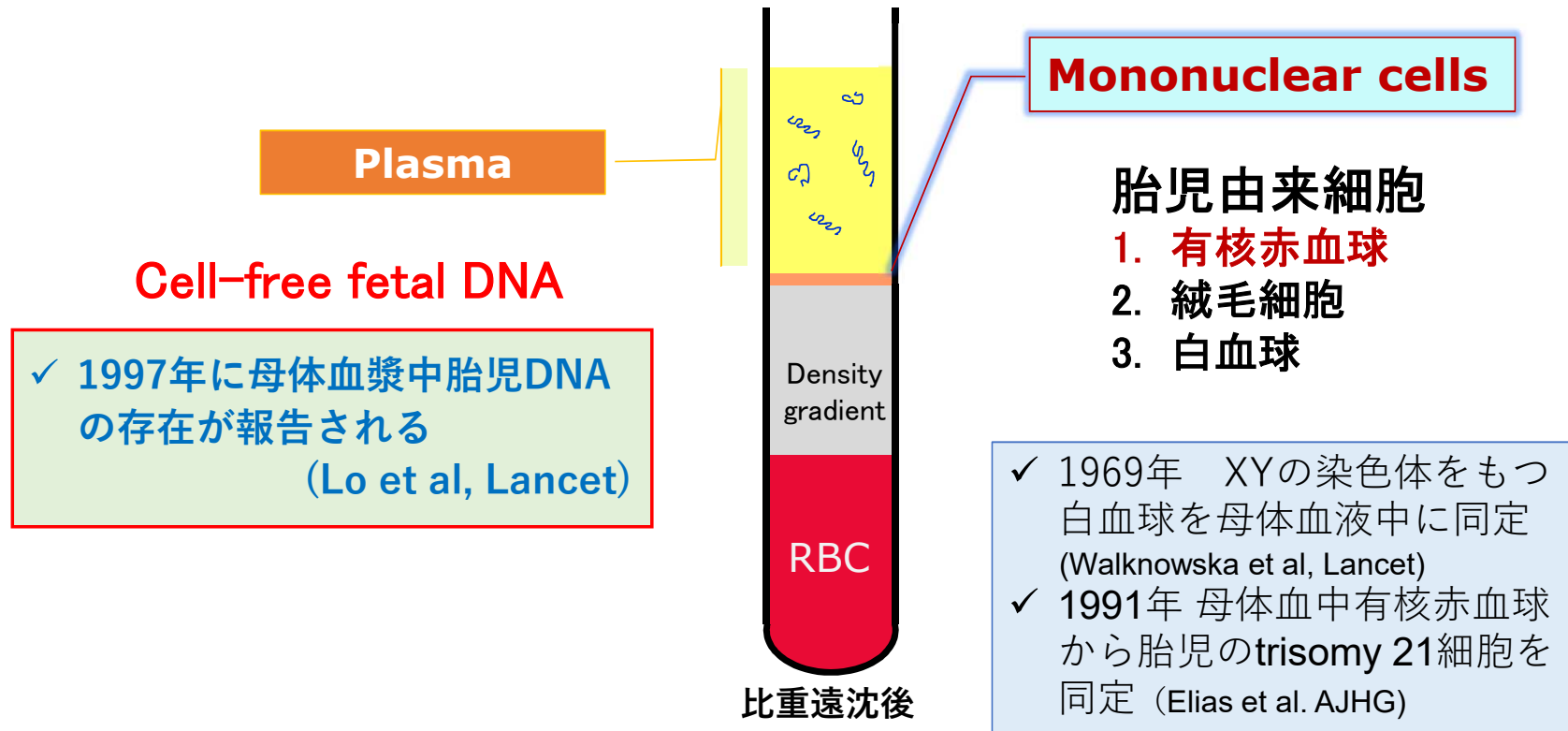
概要

- **NIPTの原理**
- NIPTの検査精度（ハイリスク妊婦・一般集団）
 - 日本でのNIPTの実施状況
- NIPTが確定診断にならない理由
 - 検査には偽陽性・偽陰性・判定保留がある
- NIPTと年齢制限
- 無認可施設の状況・問題点
- 昭和大学の出生前検査の状況



母体血中の胎児由来成分

Maternal Blood



NIPTは母体血漿中に浮遊するcell-free DNAを解析して行われる

母体血漿中胎児cfDNAの特徴

出生前検査に利用するメリット

1. 大部分は絨毛細胞に由来

- 胎盤では胎児側組織である絨毛が母体血が還流する絨毛間腔を浮遊している。
- 絨毛表面の多核化した絨毛細胞がアポトーシスを起こしながら脱落し、それが胎児由来DNAの由来となる。

2. 半減期が短い

- 半減期は16.3分 (range: 4-30)
- 出産2時間後には母体血中から消失
- 前回妊娠の影響を受けない

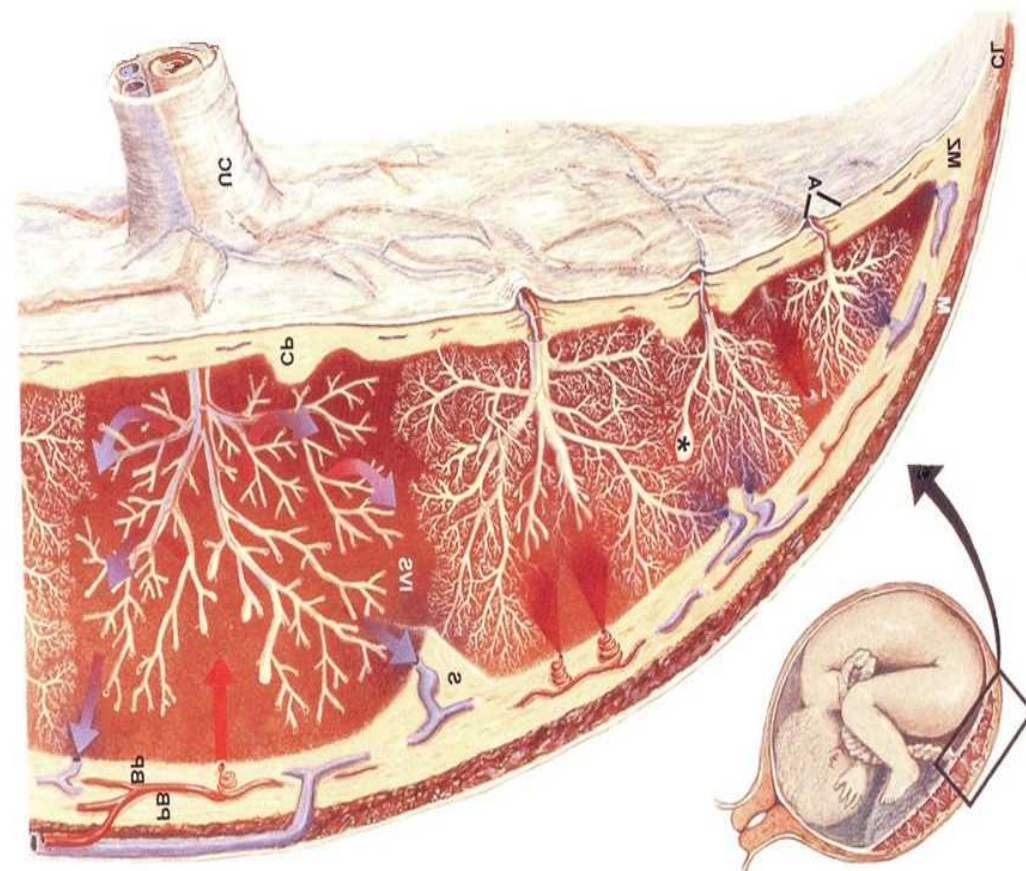
3. 妊娠早期から検出可能

- 体外受精症例で、妊娠4週から検出

4. 比較的高濃度に存在

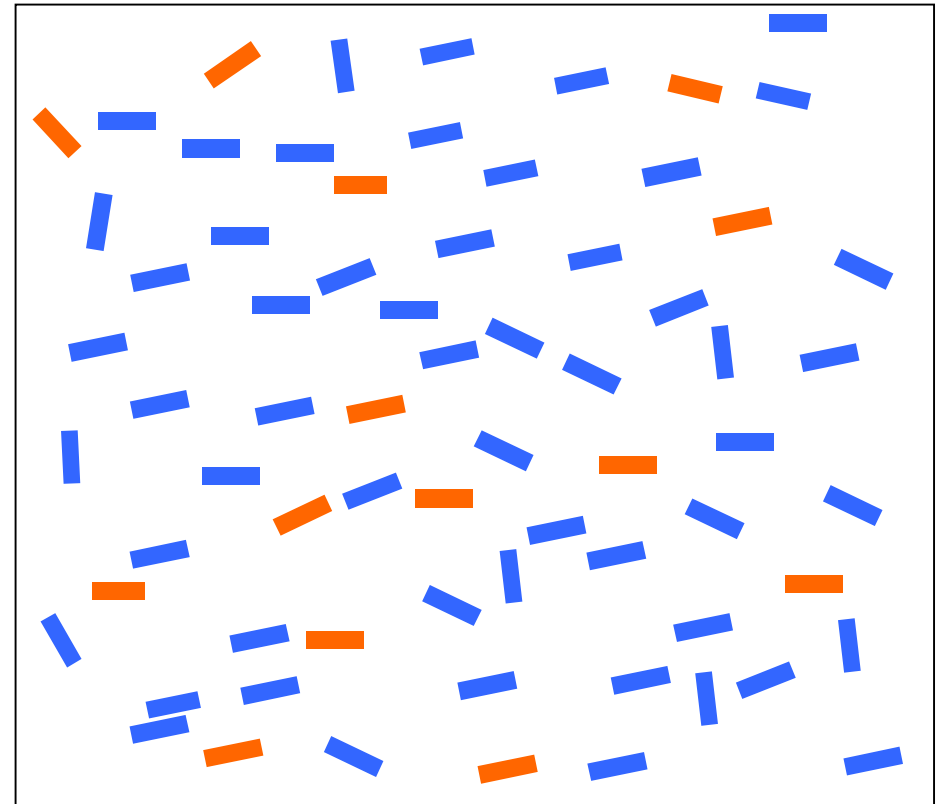
- 母体血cfDNAの10-15%は胎児由来

胎盤は母体血と胎児の接点



母体血漿中cell-free DNA

- 人の血液(血漿成分)中にはcell-free DNA (cfDNA)が循環している。
- 妊娠女性の血液(血漿成分)中には妊娠10週頃には約10%の胎児DNAが循環している。
- 胎児DNAは胎児自体ではなく、大部分が胎盤の絨毛細胞由来である。



— 胎児由来断片

— 母体由来断片

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 (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)

* PCR法(ポリメラーゼ連鎖反応: polymerase chain reaction) : 長大なDNA分子の中から特定のDNA断片 (数百から数千塩基対) だけを選択的に増幅する方法

母体血を用いた出生前遺伝学的検査の進歩

Non-Invasive Prenatal Genetic Testing: NIPT

PCR法による出生前検査

1. 胎児の性別診断
2. RhD陰性妊婦の胎児RhD血液型診断
3. 胎児単一遺伝子病の診断

新しい遺伝子解析法の開発が染色体疾患の出生前検査に道を開いた

1. 無侵襲的出生前遺伝学的検査

2008年、次世代シーケンサー [Massively Parallel Sequencing (MPS)法] を利用して母体血漿中のcell-free DNAを網羅的に解析し、染色体異常を検出する方法が報告



Noninvasive prenatal diagnosis of fetal chromosomal aneuploidy by massively parallel genomic sequencing of DNA in maternal plasma

Rossa W. K. Chiu^{1,2}, K. C. Allen Chan^{1,2}, Yuan Gao^{1,2}, Virginia Y. M. Lau^{1,2}, Wenli Zhong^{1,2}, Tak Y. Loung³, Chris H. F. Foo⁴, Bin Xiao⁴, Nancy B. Y. Tsui^{1,2}, Fiona M. F. Lun^{1,2}, Benny C. Y. Zee¹, Tze K. Lau⁵, Charles R. Cantor^{6,7}, and Y. M. Dennis Lo^{1,2,8}

¹Centre for Research into Circulating Fetal Nucleic Acids, Li Ka Shing Institute of Health Sciences, Departments of ²Chemical Pathology and ³Obstetrics and Gynaecology, and ⁴Centre for Clinical Trials, The Chinese University of Hong Kong, Shatin, New Territories, Hong Kong SAR, China; ⁵Centre for the Study of Biological Complexity and ⁶Department of Computer Science, Virginia Commonwealth University, Richmond, VA 23298; and ⁷SeqSquance, Inc., San Diego, CA 92121

Lo YM et al. PNAS 2008

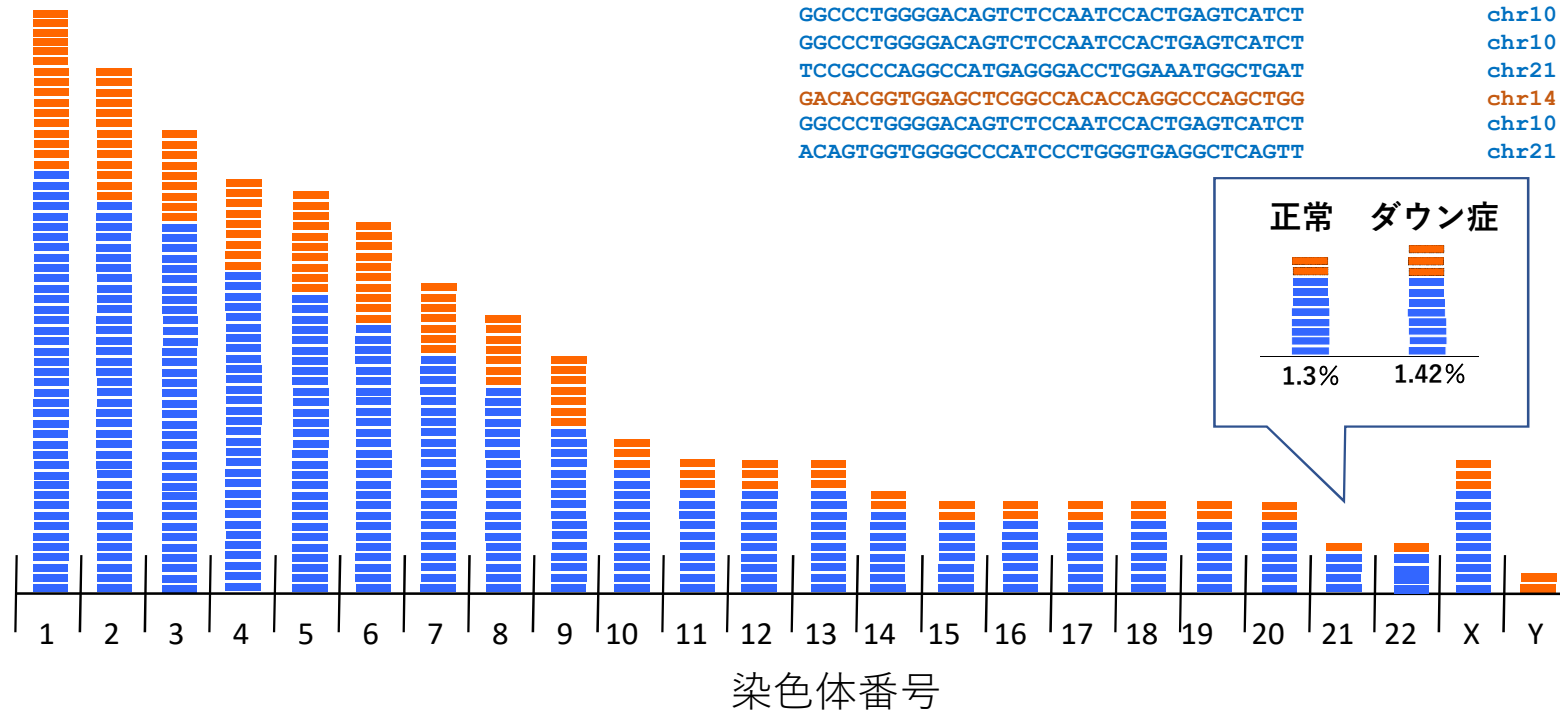
母体血cell-free DNAを用いた胎児染色体検査

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

Cell-free DNA fragments

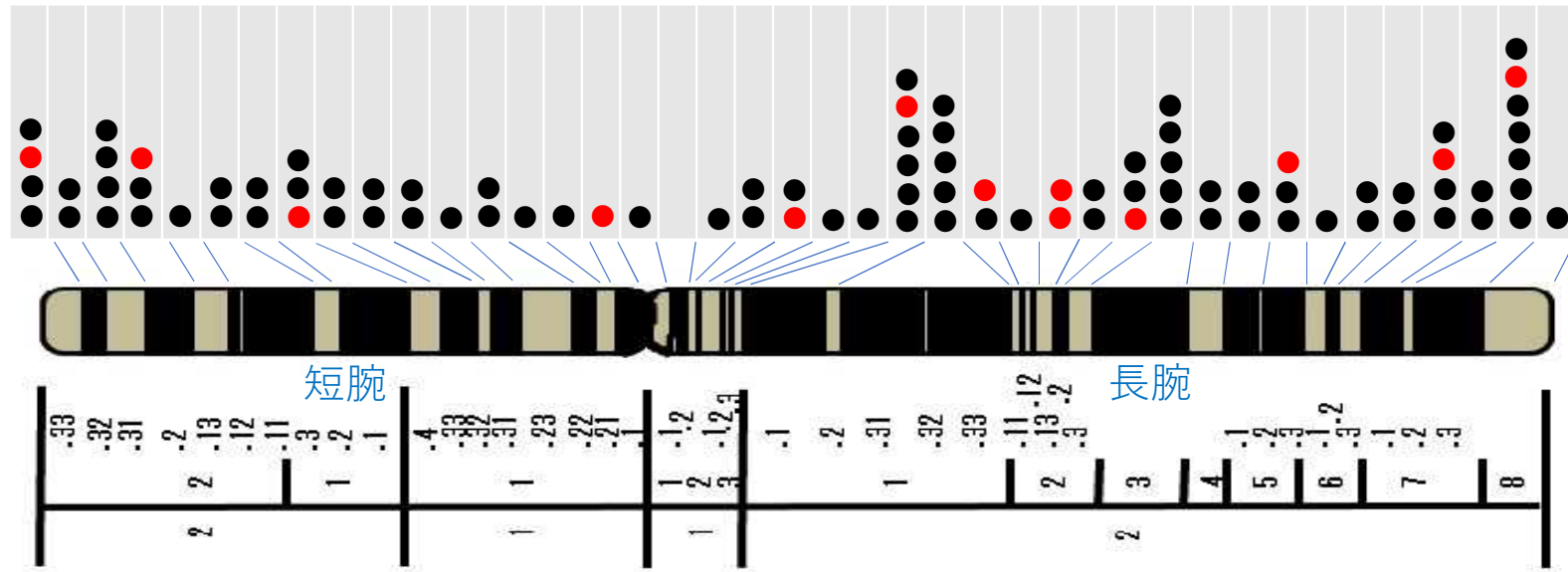
TCCGCCCAGGCCATGAGGGACCTGGAAATGGCTGAT	chr21
GGCCCTGGGGACAGTCTCCAATCCACTGAGTCATCT	chr10
GACACGGTGGAGCTCGGCCACACCAGGCCAGCTGG	chr14
GGCCCTGGGGACAGTCTCCAATCCACTGAGTCATCT	chr10
ACAGTGGTGGGGCCCATCCCTGGGTGAGGCTCAGTT	chr21
GGCCCTGGGGACAGTCTCCAATCCACTGAGTCATCT	chr10
GGCCCTGGGGACAGTCTCCAATCCACTGAGTCATCT	chr10
GGCCCTGGGGACAGTCTCCAATCCACTGAGTCATCT	chr10
TCCGCCCAGGCCATGAGGGACCTGGAAATGGCTGAT	chr21
GACACGGTGGAGCTCGGCCACACCAGGCCAGCTGG	chr14
GGCCCTGGGGACAGTCTCCAATCCACTGAGTCATCT	chr10
ACAGTGGTGGGGCCCATCCCTGGGTGAGGCTCAGTT	chr21



血液中の個々のDNA断片の塩基配列を読んで、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、特定の染色体の数的変化を検出します

母体血漿中DNA解析：MPS法の応用

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し、染色体の部位別断片数の変化を評価することで

- 染色体検査
- マイクロアレイ に相当する解析度

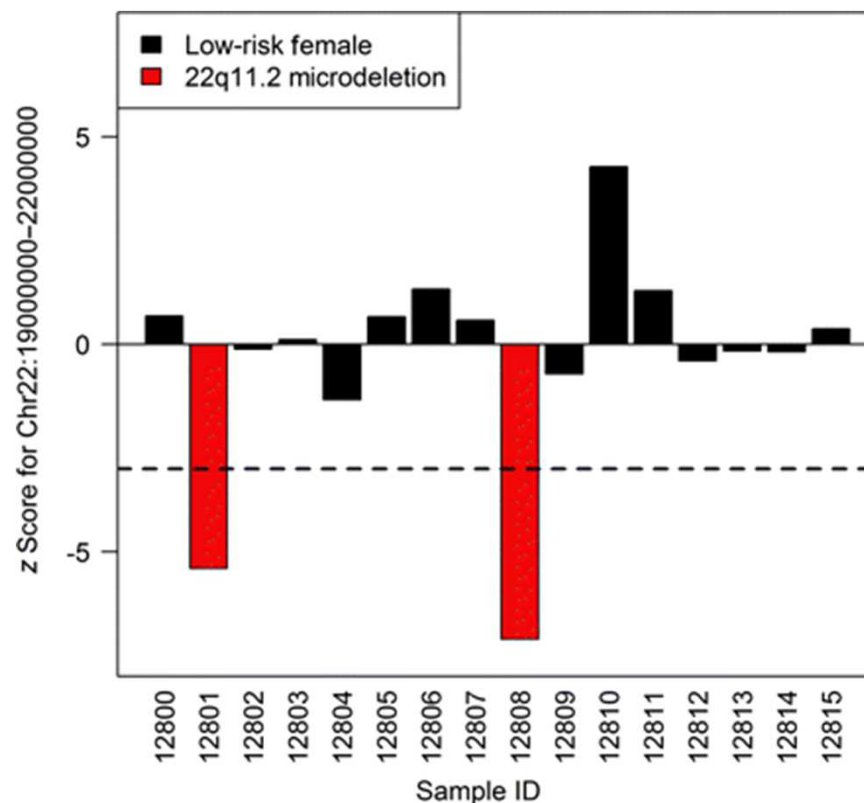
母体血中cell-free DNAを用いた微小欠失の診断

胎児22q11.2微小欠失症候群の診断

- 羊水検査で見が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 3×10^6 bp on chromosome 22.

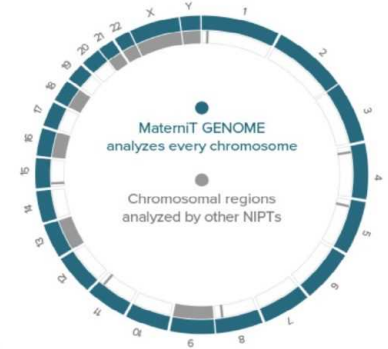
Chromosome 22q11.2 deletion syndrome affects approximately **1 in 4000 live births** and is characterized by frequent **heart defects, cleft palate, developmental delays**, and **learning disabilities**.



MaterniT GENOME test

Sequenom Laboratories: 2015.10.よりサービス開始

通常検査の2倍程度のDNA断片（約4000万断片）を解析する
7Mb以上の染色体微小欠失・重複の95%以上を検出する



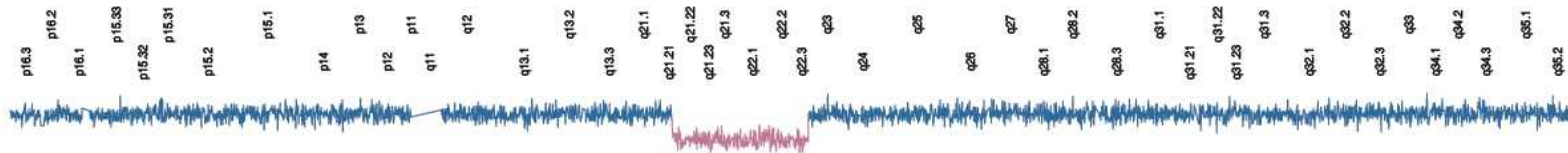
Chromosome 4



母体血cell-free DNA解析結果（正常）



母体血cell-free DNA解析結果（症例）



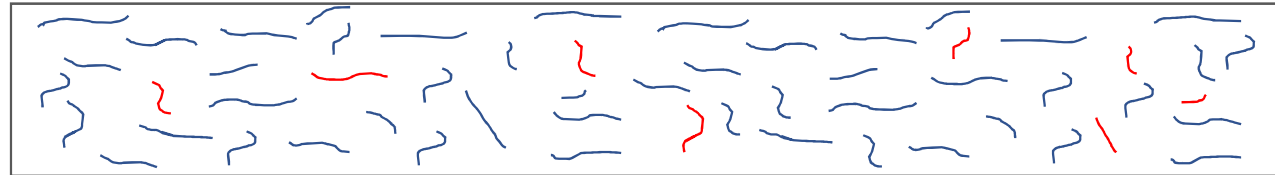
胎児の4番染色体の部分欠失
Chr 4. 13.9Mbの欠失

国際的データベース(ISCA)と照合
表現型：精神発育遅滞・けいれん

母体血漿中DNAでのMPS法の実用 (2)

胎児遺伝子診断への実用

母体血漿中
cell-free DNA



Sequencing

標的遺伝子の配列

Wild: TGCAGTTATCCGGATGGGAATTTGCTAGCCCTAAATTTCCGCGTGCAATTGCTACATCA

Mutant: AGTTATCCGGATGGGAATTTGCAAGCCCTAAATTTCCGCGTGCAATTGCTACATCA

DNA1: ATCCGGATGGGAATTTGCTAGCCCTAAATTTCCGCGTGCAA

DNA2: GTTATCCGGATGGGAATTTGCCTAGCCCTAAA

DNA3: GGAATTTGCTAGCCCTAAATTTCCGCGTGCAATTGCTAC

DNA4: TGCTAGCCCTAAATTTCCGCGTGCAATTGCTACATCG

DNA5: TCCGGATGGGAATTTGCTAGCCCTAAATTTCC

DNA6: GTTATCCGGATGGGAATTTGCAAGCCCTAAATTTCCGCGTG

DNA7: GGGAATTTGCTAGCCCTAAATTTCCGCGTGCAATTGCTACA

DNA8: TGGGAATTTGCTAGCCCTAAATTTCCGCGTGCA

DNA9: TCCGGATGGGAATTTGCTAGCCCTAAATTTCC

:

各遺伝子断片をsequence
しているため、特定部位の
遺伝子断片情報を集めるこ
とができる

◆ 母体血漿中のcell-free DNAの塩基配列を読み込む⇒変異遺伝子の同定やSNPなどの遺伝子多型の解析も可能

- 遺伝性疾患 (単一遺伝子病)
- 父性の診断 (父親由来のSNPを検討)
- 体質に関連するような遺伝子多型の同定も可能

母体血からの単一遺伝子疾患診断の対象リスト

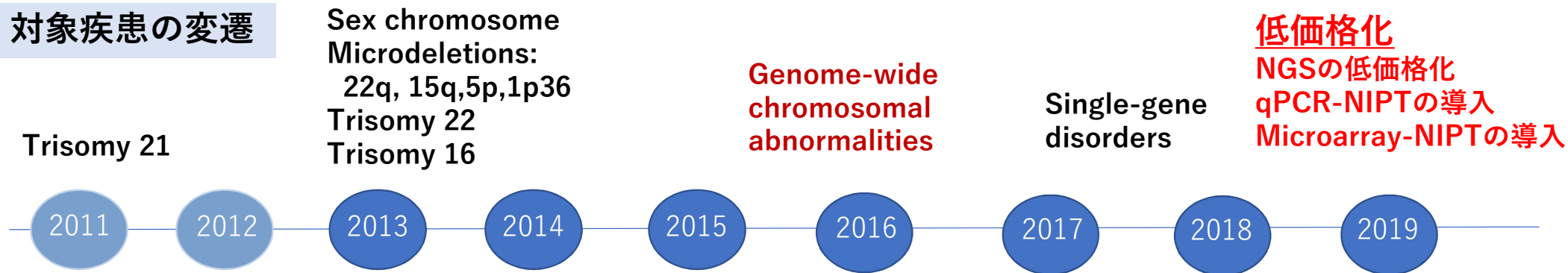
常染色体優性疾患やde novoが多い疾患が主な対象 (NATERA社 25疾患 2018年)

疾患名	遺伝子	de novo率	検出率
achondroplasia	<i>FGFR3</i>	80%	>96%
Alagille syndrome	<i>JAG1</i>	50-70%	>79%
Antley Bixler synd.	<i>FGFR2</i>	-	>96%
Apert syndrome	<i>FGFR2</i>	-	>96%
Cardiofacioutaneous synd.1,3,4	<i>BRAF, MAP2K1,2</i>	majority	>96%
CATSHL synd.	<i>FGFR3</i>	unknown	>96%
CHARGE synd.	<i>CHD7</i>	majority	>91%
Cornelia de Lange synd. 1,2,3,4,5	<i>NIPBL, SMC1A, SMC3, RAD21, HDAC8</i>	99%	>43-96%
Costello synd.	<i>HRAS</i>	majority	>92%
Crouzon synd.	<i>FGFR2, 3</i>	-	>96%
Ehlers-Danlos synd. Type VIIA, VIIB	<i>COL1A1, 2</i>	50%	>92%
Epileptic encephalopathy early infantile, 2	<i>CDKL5</i>	majority	>84%

疾患名	遺伝子	de novo率	検出率
hypochondroplasia	<i>FGFR3</i>	>80%	>96%
Intellectual disability	<i>SYNGAP1</i>	>99%	>89%
Jackson Weiss synd.	<i>FGFR2</i>	-	>96%
Juvenile myelomonocytic leukemia	<i>PTPN11</i>	unknown	>96%
LEOPARD synd. 1,2	<i>PTPN11, RAF1</i>	unknown	>96%
Muenke synd.	<i>FGFR3</i>	unknown	>96%
Noonan synd. 1,3,4,5,6,8	<i>PTPN11, SOS1 etc.</i>	25-70%	>86-96%
Osteogenesis imperfecta, Type I, II, III,IV	<i>COL1A1,2</i>	-	>92%
Pfeiffer synd.1,2,3	<i>FGFR2</i>	-	>92%
Rett Synd.	<i>MECP2</i>	>99%	>78%
Sotos synd.1	<i>NSD1</i>	>95%	>87%
Thanatophoric dysplasia I,II	<i>FGFR3</i>	majority	>96%
Tuberous sclerosis 1,2	<i>TSC1,2</i>	66%	>82-96%

母体血胎児染色体検査を取り巻く状況の国際的変化

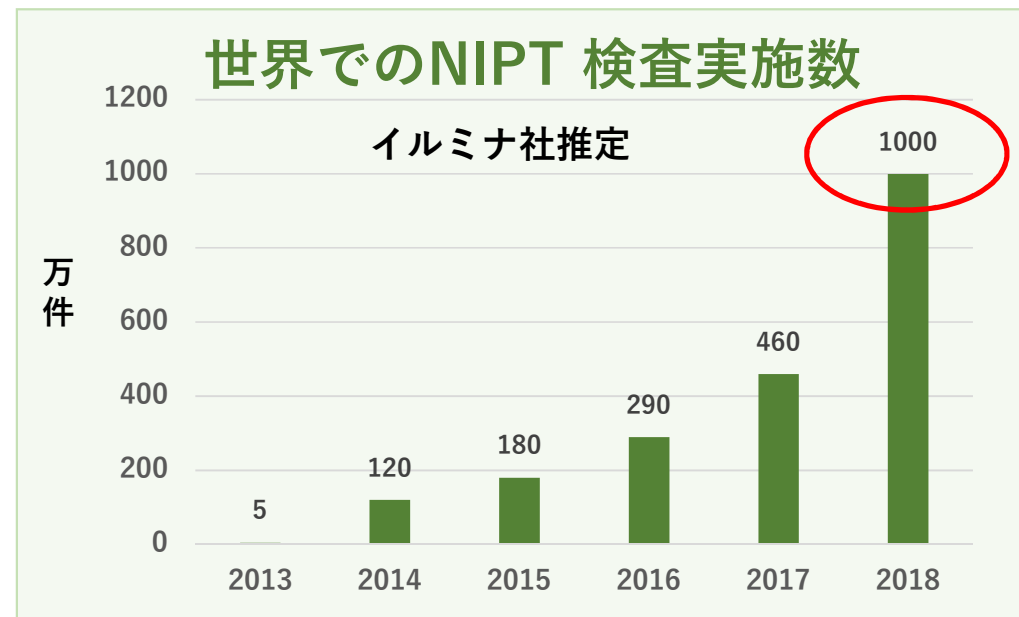
対象疾患の変遷



2011年10月
米国で臨床検査開始

2013年4月
日本で臨床研究開始

- 検査の対象疾患は急速に拡大している。
- 国際的には検査実施数の増大、低価格化がすすんでいる。



世界の出生数 1.4億人

概要

- NIPTの原理
- **NIPTの検査精度（ハイリスク妊婦・一般集団）**
 - **日本でのNIPTの実施状況**
- NIPTが確定診断にならない理由
 - 検査には偽陽性・偽陰性・判定保留がある
- NIPTと年齢制限
- 無認可施設の状況・問題点
- 昭和大学の出生前検査の状況



NIPTコンソーシアム

日産婦学会の指針に基づいて臨床研究を行う研究グループの一つ



- 産婦人科と小児科が連携して遺伝カウンセリングできる施設
- 産婦人科医か小児科医のいずれかは臨床遺伝専門医
- 専門外来を設置し、30分以上の時間枠でカウンセリングを実施
- 遺伝カウンセリング資料を作成して遺伝カウンセリングをサポート
- 近隣施設間で遺伝カウンセリングの相互視察
- 定期的の実施状況を集計して公表

4 母体血胎児染色体検査の原理 検査の原理

● 妊娠中の母親の血液中には、お腹の中の赤ちゃんの胎盤に由来するわずかなDNAが存在します。このDNAを利用することで、赤ちゃんの染色体疾患について調べます。

● cell-free DNAとは、母親の血液中に遊離しているDNAのことを指します。

3 出生前診断法の種類 羊水検査とは？

検査を
検討
している妊婦さんへ

2 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おこる疾患です。

● 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。

この検査でわかるのは
先天性疾患の一部です

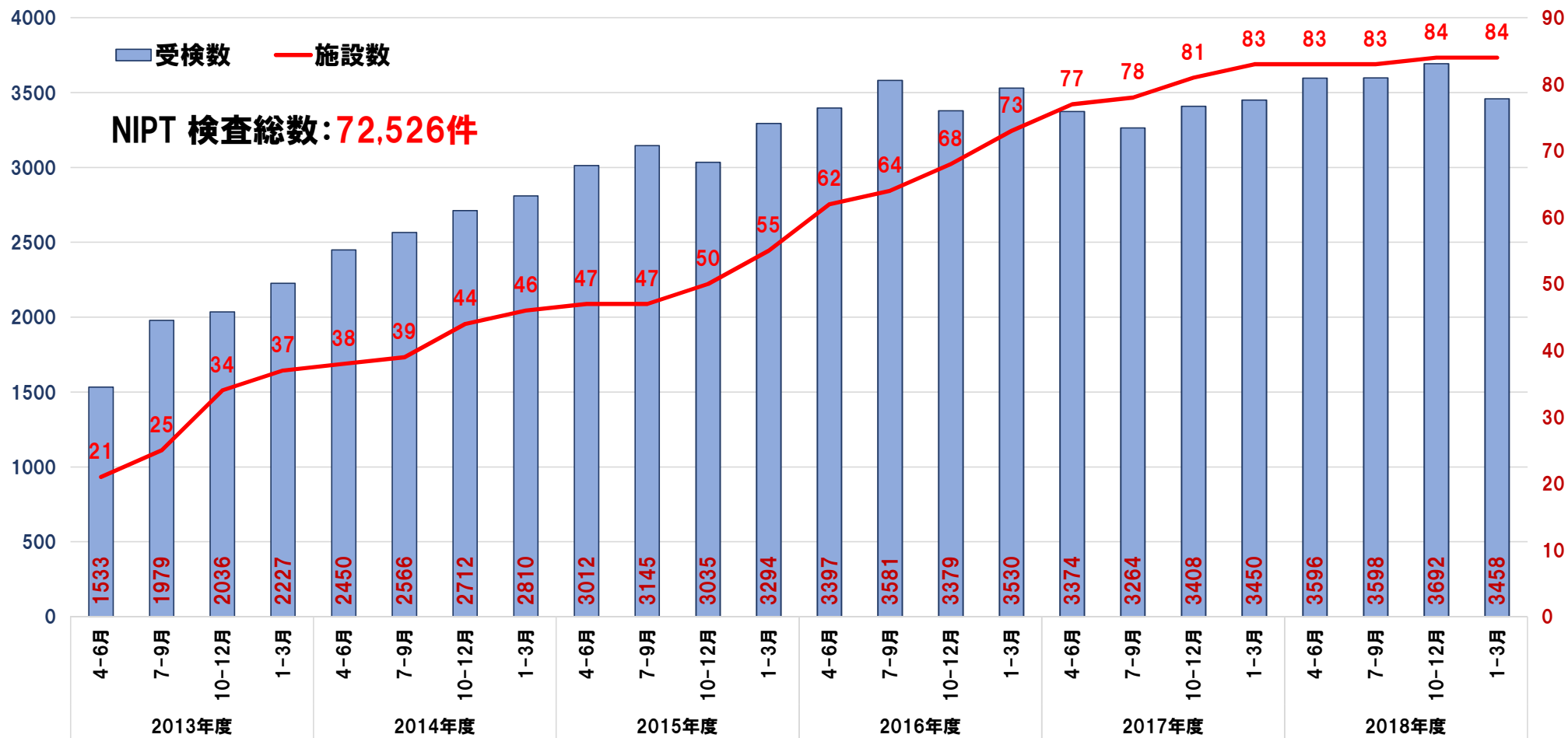
先天性疾患の原因内訳

原因	割合
多因子遺伝	50%
染色体疾患	25%
単一遺伝子の変異	20%
環境・催奇形因子	5%

Thompson & Thompson Genetics in Medicine 7th edition より改変

NIPTコンソーシアムの検査実施数

検査受検妊婦数の推移



NIPTの適応別での検査陽性率

2013年4月 – 2019年 3月（6年間）

- NIPT実施施設数：86施設
- 検査データ結果集計数：72,526例
- 受検者の背景：平均年齢 38.4 歳・妊娠週数 13.1週

検査適応	検査 実数	%	陽性数				陽性率 (%)
			21T	18T	13T	計	
高年妊娠	68,361	94.26	632	310	97	1,041*	1.52 %
出産既往	1,832	2.53	18	12	4	34	1.86 %
超音波マーカー	1,345	1.85	115	67	16	198	14.72 %
母体血清マーカー	344	0.47	10	3	1	14	4.07 %
その他（染色体転座など）	644	0.89	7	4	1	12	1.86 %
合計	72,526		782	396	119	1,299*	1.79 %

* 多発陽性例2例含む

NIPTの検査結果

NIPTコンソーシアムの成績：2013年4月 – 2019年 3月

検査結果		実数	(%)
陽性	21トリソミー	776	1.07 %
	18トリソミー	388	0.54 %
	13トリソミー	117	0.16 %
	計	1,281	1.77 %
陰性		70,955	97.83 %
判定保留	再検査	陰性	133
		陽性	16**
		判定保留	57
	羊水検査*	53	
	受けず	31	
	計	290	0.40 %
検査の総数		72,526	

* 多発的染色体数的異常が疑われた結果としての判定保留となった例を含む

** 13トリソミー:2例、18トリソミー:8例(1例のみ真陽性)、21トリソミー:6例(1例のみ真陽性)

検査陽性者の確定検査実施状況

全検査会社検査データ結果72,526例中の陽性例の集計（2019年3月まで実施分）

	Trisomy 21	Trisomy 18	Trisomy 13	TOTAL
陽性者数	782	396	119	1,299*
確定検査実施数	696	291	103	1,092*
真陽性数	673	257	54	984
陽性者的中率	96.7%	88.3%	52.4%	90.1%
偽陽性数	23	34	49	108*
確定検査非実施数	86	105	16	207
IUFD	55	86	15	156
核型判明	14	28	8	50
核型不明	41	58	7	106
妊娠継続	9	6	0	15
研究脱落	22	13	1	36

* 多発陽性例2例を含む

令和元年9月現在

検査陽性者の妊娠転帰

全検査会社検査データ結果72,526例中の陽性例の集計（2019年3月まで実施分）

	Trisomy 21	Trisomy 18	Trisomy 13	TOTAL
陽性者数	782	396	119	1,299* ¹
偽陽性数	23	34	49	108* ¹
妊娠継続数	24	21	3	48
IUFD* ²	67	119	19	205
妊娠中断	643	209	47	899
妊娠中断率* ³	87.6%	59.9%	68.1%	78.0%
研究脱落	25* ⁴	13	1	39

*1 多発陽性例2例を含む

*2 妊娠継続希望するもIUFDになった方を含む

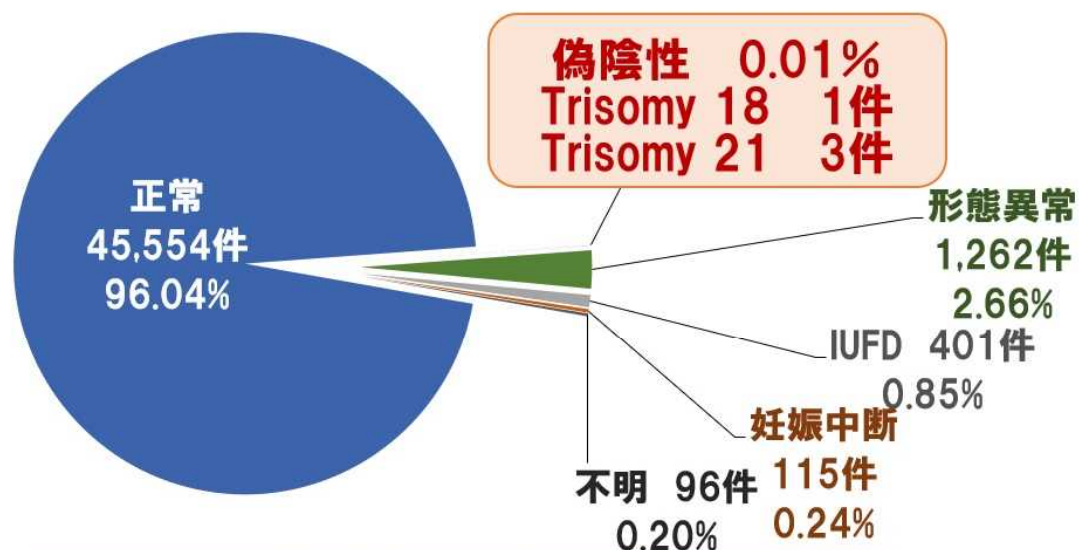
*3 妊娠中断率＝妊娠中断数／（陽性者数－偽陽性数－研究脱落）

*4 確定検査後の転帰が確認不可の症例を含む

2019年9月現在

国内でのNIPTの実績：検査陰性者の妊娠転帰

58,182件の検査で陰性であった症例の一部47,432例の追跡調査結果
(2013年4月～2018年3月の5年の検査分)



妊娠中断の理由 (n=115)

胎児水頭症・無頭蓋症	13
子宮内感染・前期破水	16
胎児水腫	13
羊水過少関連疾患	8
その他の胎児異常	31
その他	17
原因不明	17

形態異常の内訳 (n=1,262)

心奇形・心疾患	417
腎尿路生殖器系奇形	243
口唇口蓋裂・顔面裂	68
四肢奇形	74
耳介奇形	66
多発奇形 _{*1}	43
その他(鼻腔狭窄・二分脊椎など) _{*2}	351

*1 20番染色体異常(1例)を含む

*2 Prader-Willi症候群(6) 45,X(1) Williams症候群(1) 3番染色体構造異常(1) 4p-症候群(2) Sotos症候群(1) 15トリソミーモザイク(1:新生児死亡) 骨形成不全(1) Beckwith-Wiedemann症候群(1) 22q11.2欠失症候群(2)

子宮内胎児死亡(IUFD)の原因 (n=401)

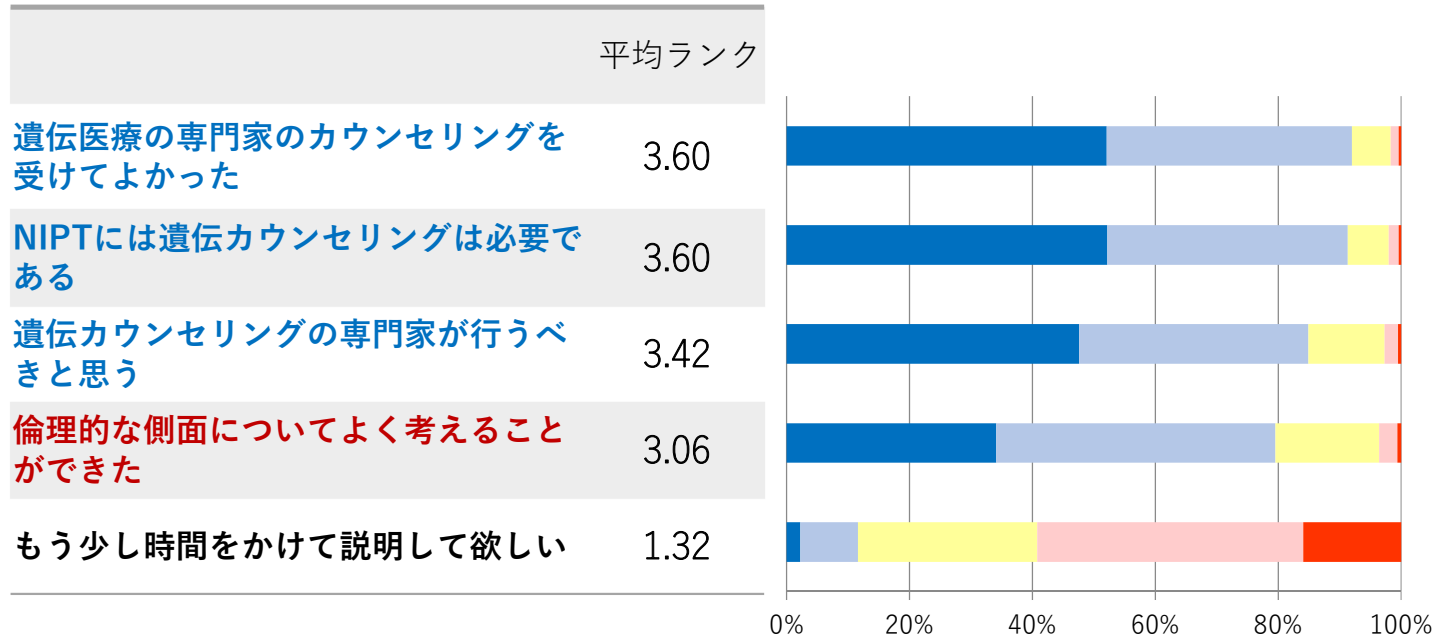
子宮内感染・前期破水	35
胎児発育不全	9
胎児異常*	38
その他(胎盤早期剥離・臍帯異常 ほか)	60
原因不明	259

* Trisomy16(1) 45,X(1)を含む

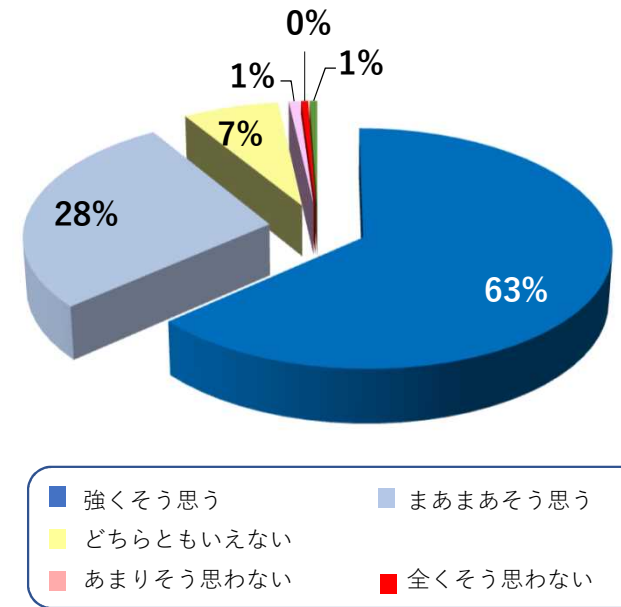
令和元年9月現在

遺伝カウンセリングに対する評価：NIPT受検者へのアンケート結果 (2013.4-2014.3；n=7,292)

遺伝カウンセリング に対する感想



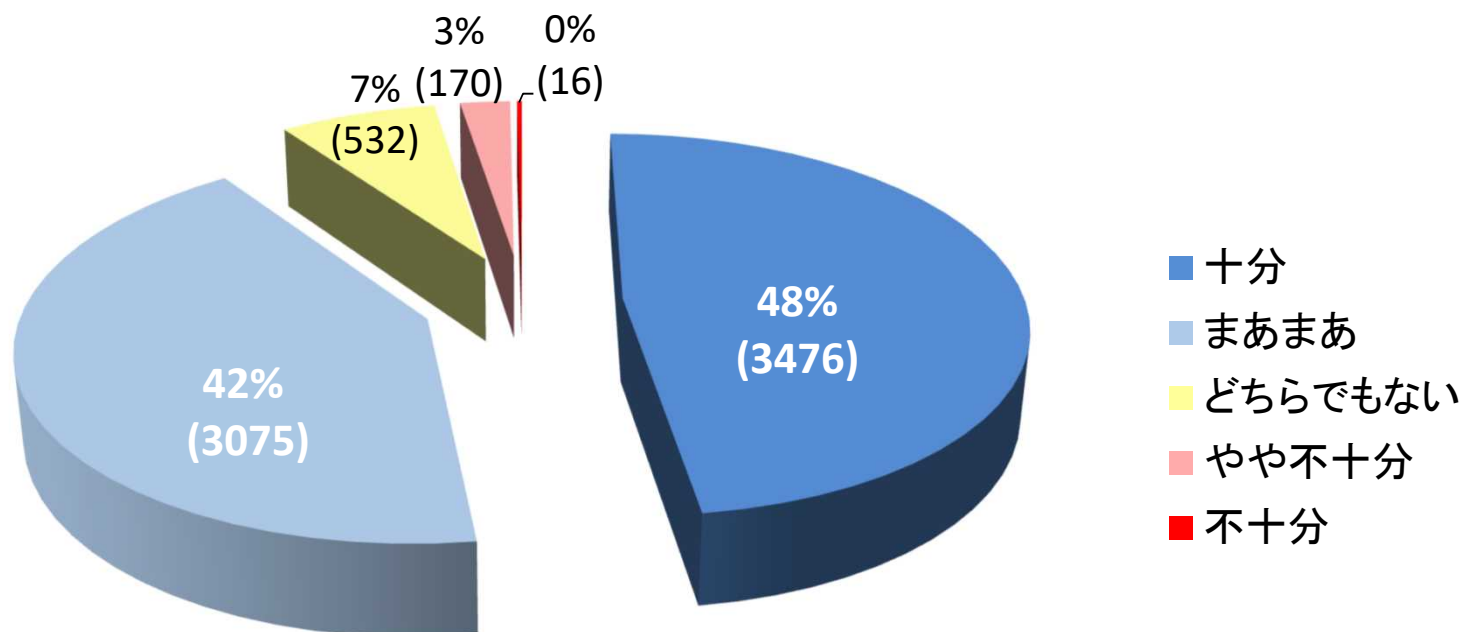
遺伝カウンセリング の必要性



- ◆ 受検者の91%が遺伝カウンセリングを必要とし、90%が専門家の遺伝カウンセリングを受けてよかったと回答した。
- ◆ 遺伝カウンセリングで約80%の受検者が「倫理的な側面についてよく考えることができた」と回答した。

遺伝カウンセリングに対する評価： NIPT受検者へのアンケート結果 (2013.4月-2014.3月； N=7,292)

Q. 遺伝カウンセリングが、
「子供を持つということについて十分に考える機会になった」 と思いますか？



90%以上の妊婦が肯定的な回答をしている
⇒ **適正な遺伝カウンセリングが実施されている**

ハイリスク集団におけるNIPTの染色体疾患検出精度

NIPTコンソーシアムの研究成果:検査総数34,691件での成績

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	99.7%	> 99.9%	1.01%	96.3%	1/17346
Trisomy 18	99.6%	> 99.9%	0.49%	86.9%	1/34691
Trisomy 13	100%	> 99.9%	0.08%	53.1%	0/34691

Suzumori N, et al. submitted

参考データ：systematic review (Taylor-Phillips S, et al. BMJ Open 2016)

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)	偽陰性頻度
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

NIPTの染色体疾患検出精度: Systematic review (2016)

ハイリスク妊婦 vs 一般妊婦

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)	偽陰性頻度
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

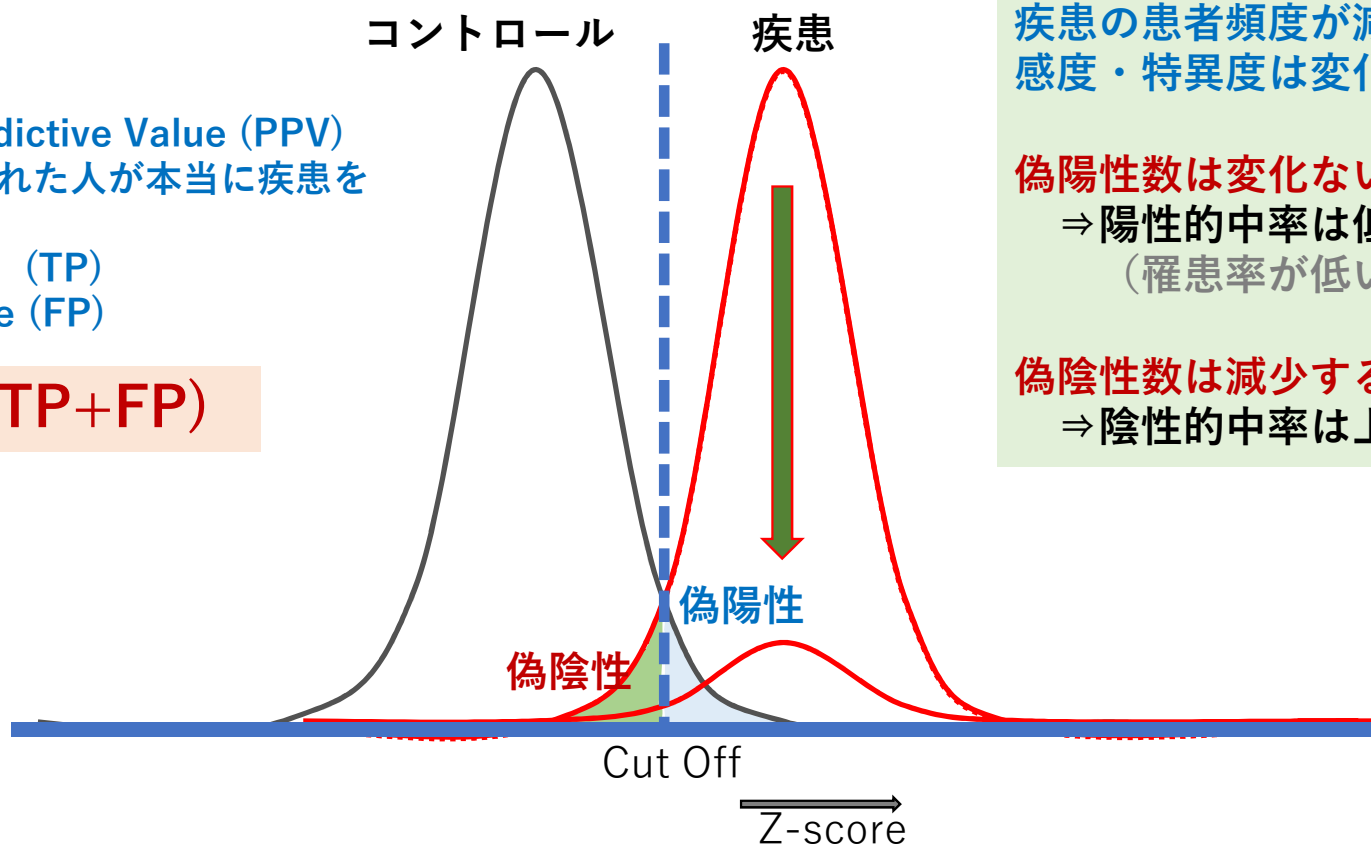
一般妊婦	感度 (検出率)	特異度	有病率 (中央値)	陽性的中率 (対象集団)	偽陰性頻度
Trisomy 21	95.9%	99.9%	0.43%	82%	1/5,570
Trisomy 18	86.5%	99.8%	0.10%	37%	1/7,194
Trisomy 13	77.5%	>99.9%	0.05%	49%	1/8,506

検査精度では陽性的中率・陰性的中率が重要である

罹患率が50%の集団

陽性的中率 Positive Predictive Value (PPV)
検査で陽性と判定された人が本当に疾患を持つ確率
真の陽性 True Positive (TP)
偽陽性 False Positive (FP)

$$PPV = TP / (TP + FP)$$



疾患の患者頻度が減少する
感度・特異度は変化しない

偽陽性数は変化しない
⇒陽性的中率は低下する
(罹患率が低い程、低下する)

偽陰性数は減少する
⇒陰性的中率は上昇する

検査の感度・特異度・陽性的中率とは？

2011年の論文報告の検査精度をもとに試算
(Palomaki GE, et al. Genet Med. 2011)

感 度:99.1% (95%CI 96.6-99.9%)
特異度:99.9% (95%CI 99.7-99.9%)

罹患率1/150；妊婦が38歳ころの確率

	NIPT陽性	NIPT陰性	計
T21疾患あり	661 (感度99.1%)	6	667(罹患率1/150)
T21疾患なし	99	99,234 (特異度99.9%)	99,333
計	760	99,240	100,000
	陽性的中率 87.0%	陰性的中率 99.99%	

罹患率1/1000；妊婦が20代後半ころの確率

	NIPT陽性	NIPT陰性	計
T21疾患あり	991 (感度99.1%)	9	1,000(罹患率1/1000)
T21疾患なし	999	998,001 (特異度99.9%)	999,000
計	1,990	998,010	1,000,000
	陽性的中率 49.8%	陰性的中率 99.999%	

NIPTでの検査結果の解釈(検査精度)

21トリソミーの陽性的中率と陰性的中率の罹患率による変化

2011年の論文報告の検査精度をもとに試算
(Palomaki GE, et al. Genet Med. 2011)

感 度:99.1% (95%CI 96.6-99.9%)

特異度:99.9% (95%CI 99.7-99.9%)

罹患率 1/50 : 羊水検査を受ける集団
42歳の妊婦に相当

罹患率 1/150 : NIPTを受けた集団

罹患率 1/250 : 高年妊娠 35-36 歳

罹患率	陽性的中率 (95%CI下限値)	陰性的中率 (95%CI下限値)
1/10	99.1%	99.9%
1/50	95.3%	99.98%
1/150	87.0%	99.99%
(NIPT実測)	96.3%	99.99%
1/250	79.9%	99.996%
1/1000	49.8%	99.999%
(一般集団実測*)	82.0%	99.98%

* Taylor-Phillips S, et al. BMJ Open 2016

- ◆ 21トリソミーの陽性的中率は96.3%と想定以上に高く、当初の検査精度に関する報告に比べて検査精度が向上している。
- ◆ Systematic reviewの結果から、一般集団に対してNIPTを実施した場合であっても陽性的中率はそれほど低下しない。

概要

- NIPTの原理
- NIPTの検査精度（ハイリスク妊婦・一般集団）
 - 日本でのNIPTの実施状況
- **NIPTが確定診断にならない理由**
 - **検査には偽陽性・偽陰性・判定保留がある**
- NIPTと年齢制限
- 無認可施設の状況・問題点
- 昭和大学の出生前検査の状況

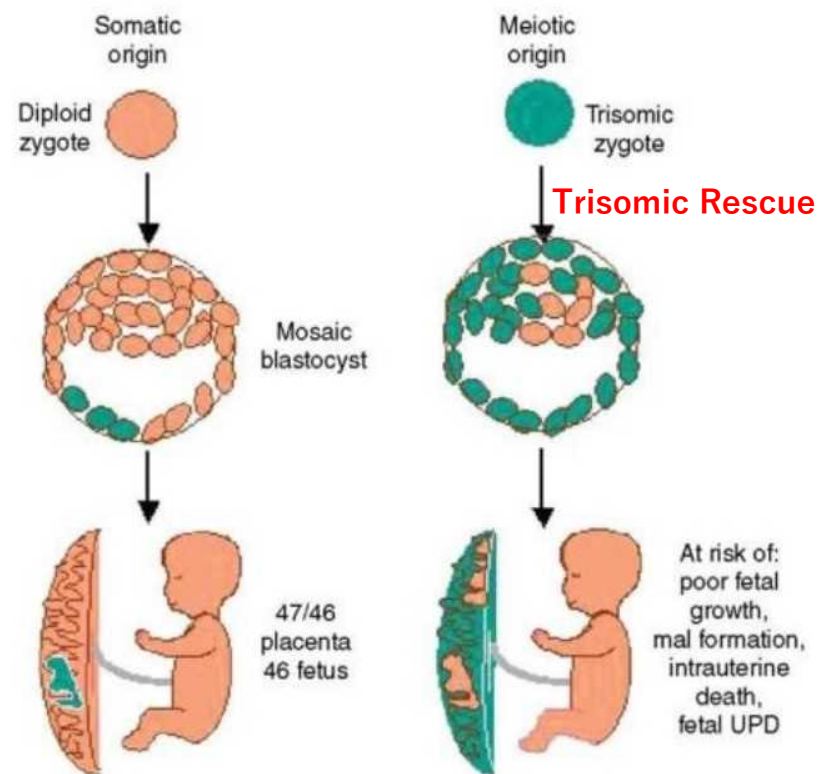


NIPTが確定診断にならない理由

胎児のゲノムを直接検査していないため

- 母体血漿中cfDNAの大部分は母体由来であり、その中に胎児由来成分が10-15%含まれている。
 - 母体の不顕性染色体疾患（微小欠失/重複・低頻度モザイクなど）が影響することがある。
 - 母体のさまざまな疾患（腫瘍性疾患・自己免疫疾患・薬剤など）が影響する。
- 母体血漿中胎児由来cfDNAの大部分は胎盤由来であって胎児ではない。
 - 胎児と胎盤の染色体核型が異なる**胎盤性モザイク**がある。
 - 双胎妊娠で1児死亡(枯渇卵)の場合に影響することがある(**Vanishing Twin**)。

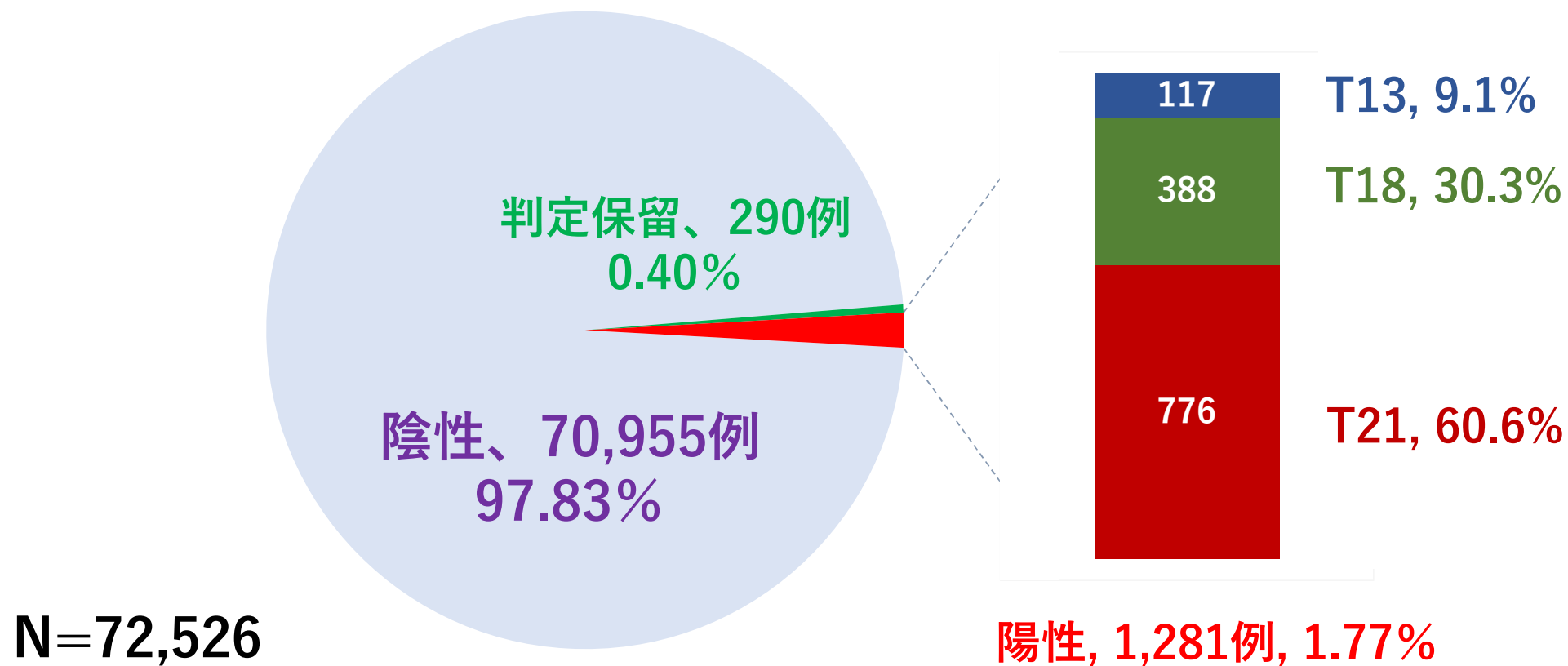
胎盤性モザイクの発生機序



胎児は正常核型でも、胎盤に異常核型細胞が混在する

ハイリスク妊婦にNIPTを実施した場合の陽性率

NIPTコンソーシアム集計結果(2013.4.-2019.3.)



偽陽性の原因

研究参加30施設の 37,243件の検査で偽陽性は42例(0.11%)

	21トリソミー	18トリソミー	13トリソミー
症例数	4	16	22
年齢（中央値：幅）	40（36-42）	38.5（36-47）	38.5（34-43）
BMI（中央値：幅）	21.2（17.8-24.0）	20.6（17.8-25.7）	19.8（17.1-24.9）
双胎	1	0	1
生殖補助医療実施	1	6	5
IUFD	0	0	1
Vanishing Twin	1	1	4
胎盤性モザイク (CPM)	1	5	1 無関係なCPM1例
児のモザイク	0	1	0
原因不明	2	9	17

* 上記とは別に3種の染色体全てのトリソミーの偽陽性あり：子宮筋腫の影響が示唆されている

偽陰性の背景と原因

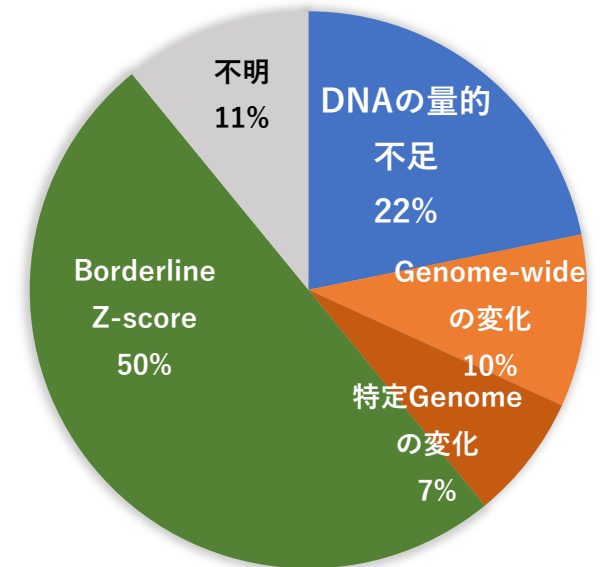
NIPT実施47,432件中の偽陰性は4例(0.01%)

症例	母体年齢	母体BMI	経過	核型	胎盤分析など
1	29	21.9	妊娠初期にNT肥厚（12週）を認めた。 巨大膀胱（18週）、ファロー四徴症/肺動脈閉鎖疑い（25週）、羊水過多（30週）など奇形あり	47,XY,+18	未実施
2	36	20.4	NT肥厚で羊水検査を施行。 染色体疾患のためTOPとなる。	47,XX,+21	未実施
3	40	31.1	高年妊娠とNT肥厚でNIPT実施。 妊娠中に特記所見なし	47,XX,+21 (児末梢血)	SNPアレイ： 46,XX (70%) 47,XX,+21 (30%) 胎盤性モザイク
4	37	19.3	高年妊娠と家族歴で検査を受検。 10週6日でNIPTを受けるも14週で自然流産。	未実施	47,XX,+21

NIPTにおける判定保留の発生要因

NIPTコンソーシアムの臨床研究での発生率：110/34,626=0.32%

発生要因	症例数	原因となる病態
DNAの量的不足	24	
胎児DNA率低値 (<4%)	22	双胎6; ヘパリン1*; 肥満6; 母体腫瘍2
DNAの量不足	2	
Genome profileの変化	19	
Genome-wide	11	母体腫瘍5;ヘパリン1* ; 肥満1
Specific genome	8	母体腫瘍2; CPM 1; 微小欠失4; 母体CNV 2; 肥満1
Borderline Z-score	55	
Chr. 21	20	Vanishing twin 5;
Chr. 18	26	ヘパリン10*; 自己免疫疾患5*;
Chr. 13	9	微小重複4; CPM 3; 母体腫瘍3
不明	12	



* ヘパリンはDNAを断片化させる。
 * 自己免疫疾患では抗DNA抗体によりDNA断片化やDNA排泄への影響が起こる。

偽陽性・偽陰性・判定保留の原因(小括)

NIPTと児の核型が異なる理由

1. 胎児cfDNAが胎盤に由来している

- ・ 胎盤モザイク (CPM)
- ・ 双胎の一児死亡 (Vanishing Twin)

2. cfDNAの90%が母体由来DNAであること

母体の医学的な状況を反映

- ・ 腫瘍性疾患：子宮筋腫・悪性腫瘍
- ・ 染色体異常 (モザイク・微小変化)
- ・ 自己免疫疾患・ヘパリン投与
- ・ 臓器移植・骨髄移植

3. 検査エラー(僅か)

- ◆ NIPTにより胎児や胎盤の様々な病態の把握ができる
- ◆ 同時に incidental な所見が出てくることもある。
- ◆ 検査前の遺伝カウンセリングの重要性が示唆される。

概要

- NIPTの原理
- NIPTの検査精度（ハイリスク妊婦・一般集団）
 - 日本でのNIPTの実施状況
- NIPTが確定診断にならない理由
 - 検査には偽陽性・偽陰性・判定保留がある
- **NIPTと年齢制限**
- 無認可施設の状況・問題点
- 昭和大学の出生前検査の状況



非確定的出生前遺伝学的検査

- 侵襲を伴う**確定的検査**（羊水穿刺や絨毛採取）に伴う流産リスクは1/100~300あり、**非確定的検査は流産リスクを回避することを目的に開発**されてきた。
- 非確定検査で児が疾患を持つ可能性を具体的な数字で表示することで、**非確定的検査の結果は確定的検査を受けるか否かの判断材料**となる。



非確定的検査の比較 (21トリソミー)	検出率
母体年齢	26%
+ AFP+ hCG+E3	60%
+ AFP+ hCG+E3+Inhibin A	80%
+ NT+PAPP-A+hCG	80%
NIPT	99%

各種出生前スクリーニング検査の比較

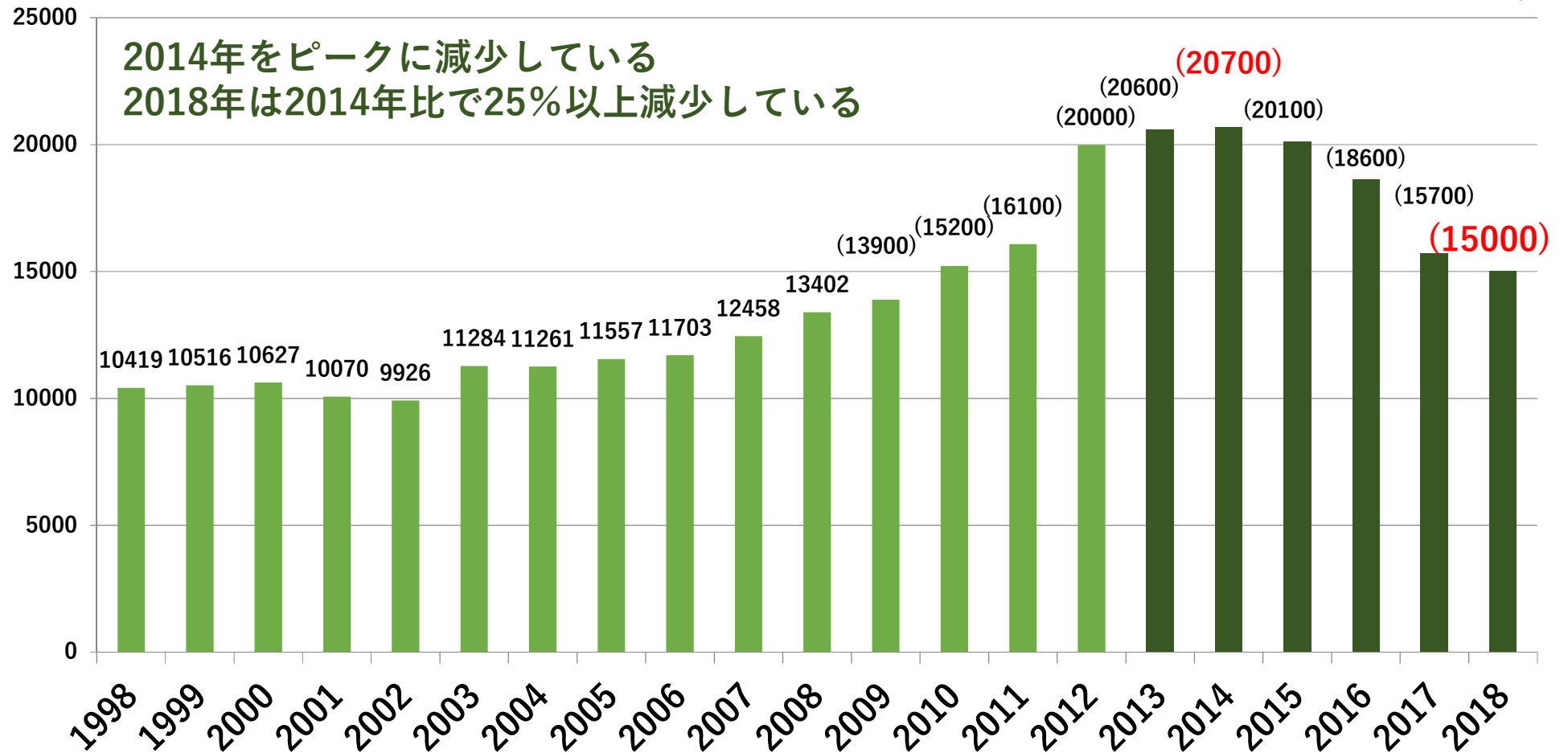
21トリソミーの陽性/陰性的中率

	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	80%	80%	99.1%
特異度	92%	92%	99.9%
陽性的中率 (1/100罹患率；40歳妊婦)	9.1%	9.1%	90.9%
陰性的中率 (1/100罹患率；40歳妊婦)	99.8%	99.8%	99.99%
陽性的中率 (1/300罹患率；35歳妊婦)	3.2%	3.2%	76.7%
陰性的中率 (1/300罹患率；35歳妊婦)	99.9%	99.9%	> 99.99%
陽性的中率 (1/1000罹患率；20代後半妊婦)	1.0%	1.0%	49.8%
陰性的中率 (1/1000罹患率；20代後半妊婦)	99.98%	99.98%	99.999%

NIPTは従来の非確定的検査に比べ、一般集団においても陽性的中率が極めて高い。

わが国における羊水検査数の年次推移

2009年以降は推計



佐々木愛子ら. 日本における出生前遺伝学的検査の動向1998-2016 日本周産期 新生児医学会誌 54:101-107:2018 をもとに2017-18を更新

NIPTと年齢制限 小括

- 非確定的検査は**羊水検査などの確定的検査を受けるか否かを判断するため**に開発されてきた。
- 現実に**羊水検査数は2014年をピークに減少**してきている。
 - 検査に伴う流産の減少にも寄与している可能性がある。
- **NIPTは従来の非確定的検査に比べ陽性的中率が高く**、検査結果で不安を感じる妊婦数（偽陽性数）は圧倒的に少ない。
 - 一般集団では血清マーカー検査やコンバインド検査の選択肢しかない場合には、結果的により一般集団の方が多く侵襲を伴う確定的検査を受けることになる（当然、検査に伴う流産数も多くなる）。
- 年齢とともに染色体疾患の発生率が緩やかに上昇するわけで、**35歳以上で急激に発生率が増加するわけではない。**

概要

- NIPTの原理
- NIPTの検査精度（ハイリスク妊婦・一般集団）
 - 日本でのNIPTの実施状況
- NIPTが確定診断にならない理由
 - 検査には偽陽性・偽陰性・判定保留がある
- NIPTと年齢制限
- **無認可施設の状況・問題点**
- 昭和大学の出生前検査の状況



無認可施設の問題点

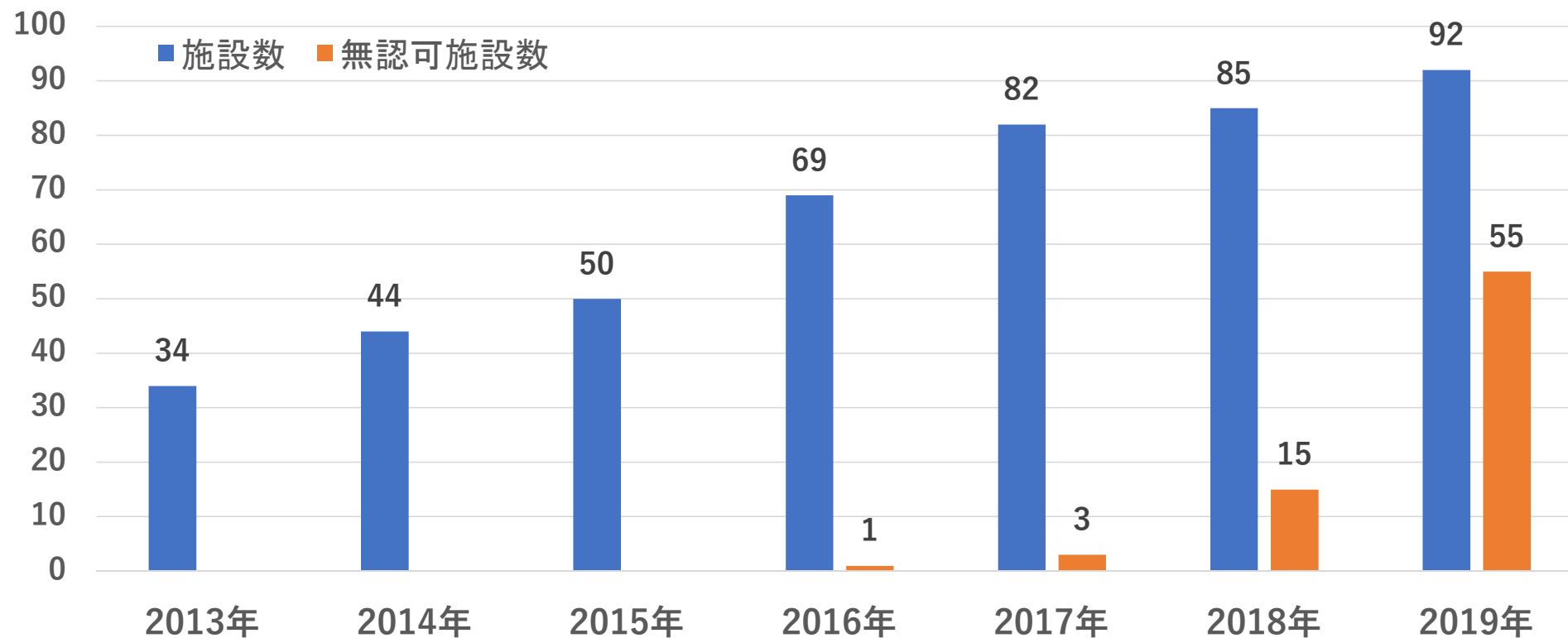
- ✓ 全国に**無認可施設が急拡大**している(57施設：10月1日現在)。
- ✓ 無認可施設での**検査数がNIPTコンソーシアムが行う数を上回る**と推計される。
- 結果が**陽性と出た場合に十分に相談に応じない(応じる知識がない)** ために、結果に混乱して認可施設を受診する妊婦が多い。
- 結果が**陽性の場合に染色体疾患だと誤認**して、確定的検査なしに中絶を選択する妊婦がいる可能性がある。
- NIPTでは検査後に羊水検査を含めた包括的なケアが必要である。

無認可施設の特徴

- インターネット広告を駆使して宣伝している。
- **低価格**をうたっている（事実とは異なることが多い）。
- **性別診断、全染色体検査、単一遺伝子病診断が可能なことを広告**している。
- 手軽に短時間で採血できることをメリットとして広告している。
- 結果は説明するのではなく、郵送するシステムを取ることが多い。

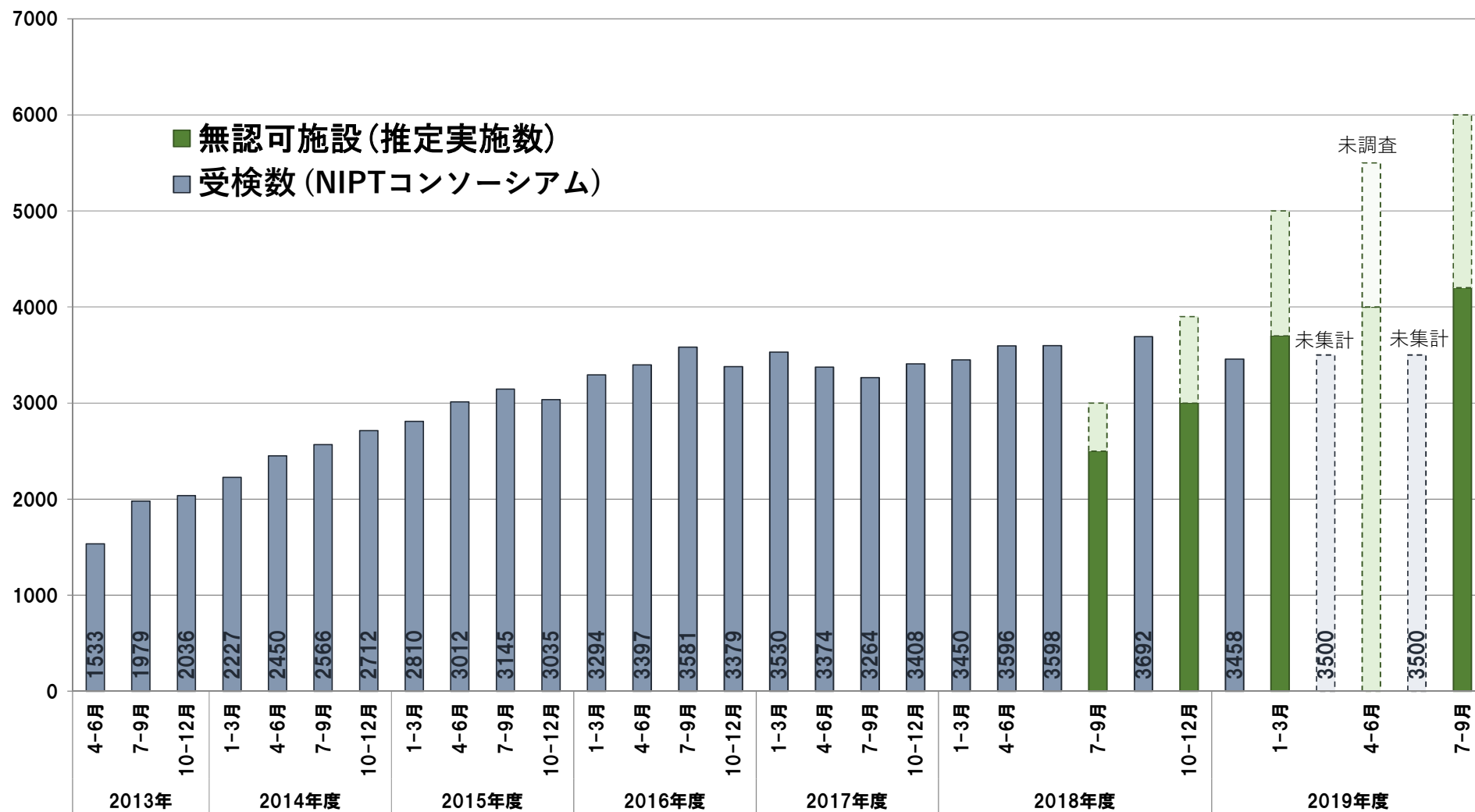
NIPT実施施設数の推移

NIPT認可施設と無認可施設数



※ NIPTコンソーシアム調べ（Web上で確認できた施設数：10月1日時点）

NIPTの検査数の推計：NIPTコンソーシアム vs 無認可施設



注：無認可施設の実施数は、ホームページの記載や電話問い合わせなどから各施設の検査数を推定した数の合計であり、あくまでも推定数である

2019年10月1日時点

無認可施設での検査で妊婦が不利益を被った事例

NIPT認定の44施設からの報告事例の概要（2018年10月調査）

適切な遺伝カウンセリングの必要性を示す事例

- NIPTの結果が「モノソミーX陽性」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、X染色体については偽陽性であることが判明したが、別の染色体の部分重複が検出された。「このような症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できない。
- 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、専門機関を受診。胎児に心奇形が認められた。

産科的な対応ができないことによる事例

- 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」との返答であり、相談のために来院。

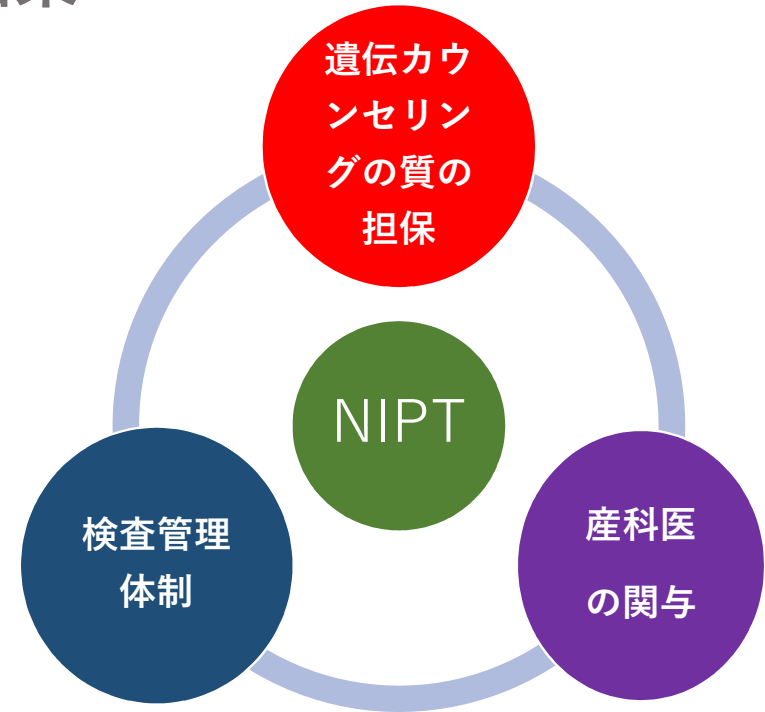
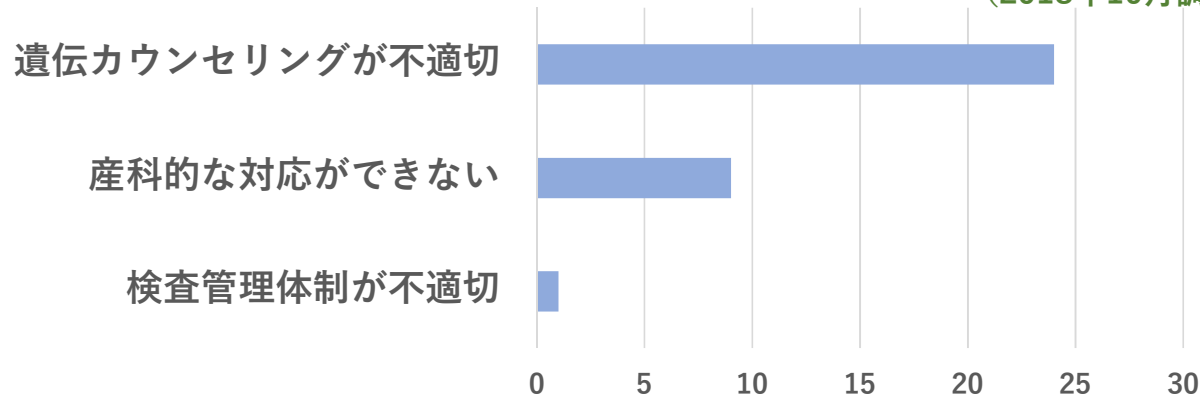
検査管理体制が不適切であることによる事例

- 翻訳ミスで報告書を交付。

無認可施設での検査トラブル対応内容

NIPT認可施設への調査結果

NIPT認定の44施設から0報告も含め、39事例が報告された
(2018年10月調査)



- NIPTやその他の周産期遺伝医療に関する基本的な知識・理解のない医療者が説明を行うことで、混乱したり、不信感を抱く妊婦が多い。
- 検査で陽性となった場合の妊婦の混乱に対応してくれないことに対する不満が多く存在した。

出生前遺伝学的検査は、**検査前の遺伝カウンセリング**が重要であるとともに、検査で異常が検出された場合の**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。

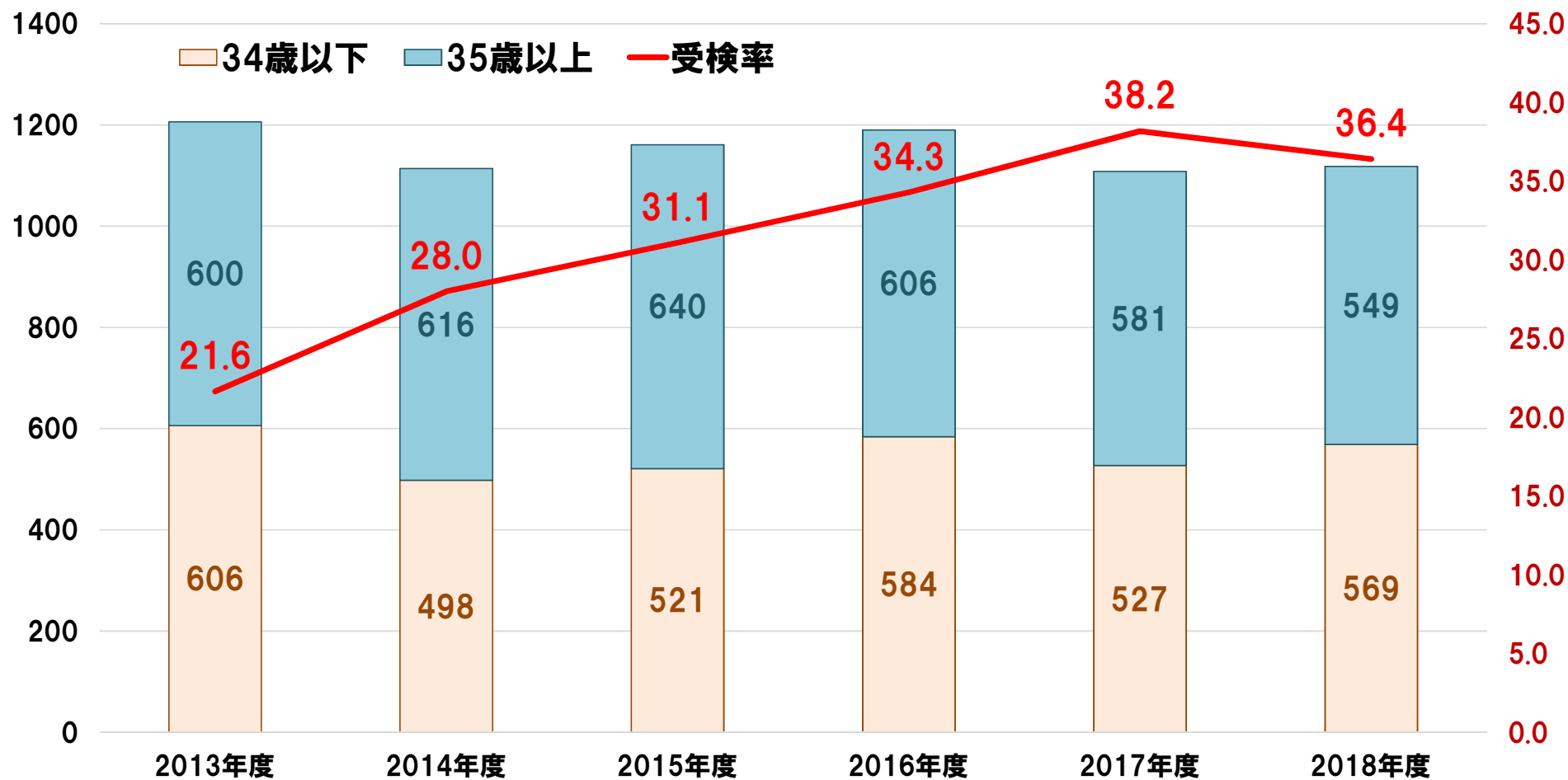
概要

- NIPTの原理
- NIPTの検査精度（ハイリスク妊婦・一般集団）
 - 日本でのNIPTの実施状況
- NIPTが確定診断にならない理由
 - 検査には偽陽性・偽陰性・判定保留がある
- NIPTと年齢制限
- 無認可施設の状況・問題点
- **昭和大学の出生前検査の状況**



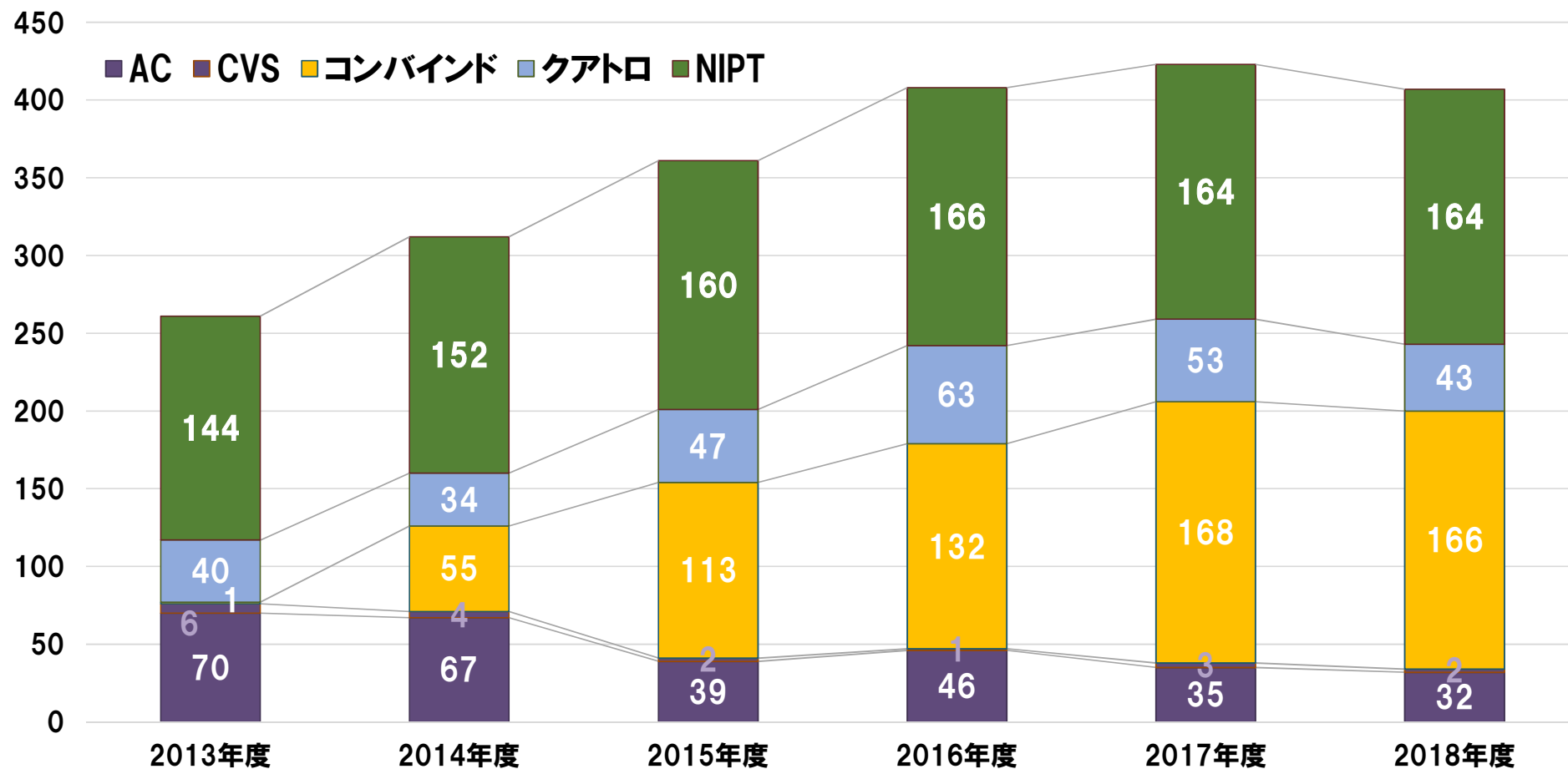
母体年齢と出生前検査受検率の推移

昭和大学病院



出生前遺伝学的検査の選択の推移

昭和大学病院

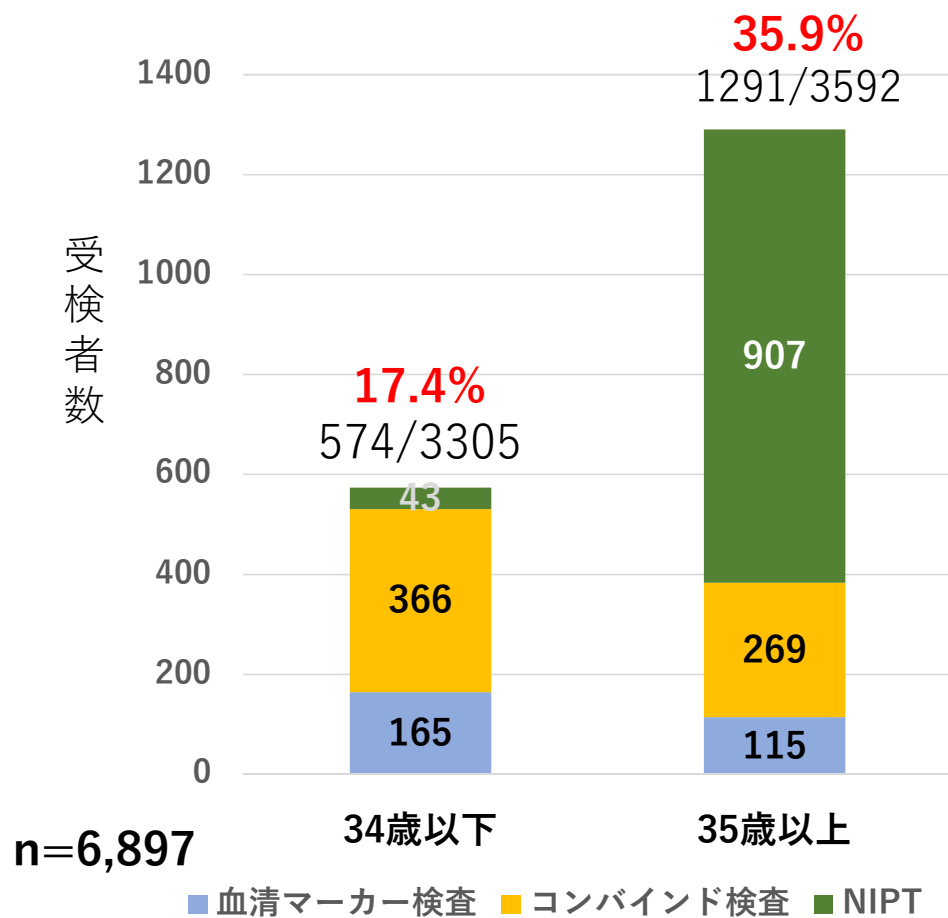


非確定的検査ではコンバインド検査が増加、NIPTはほぼ一定であったが、確定的検査は半減した。

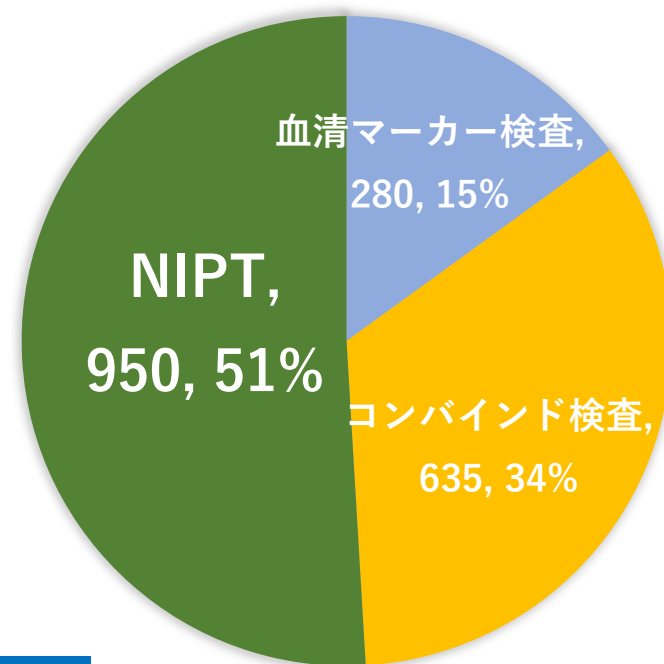
非確定的検査の受検者数/率

昭和大学病院:2013-2018の状況

非確定的検査受検者の検査選択



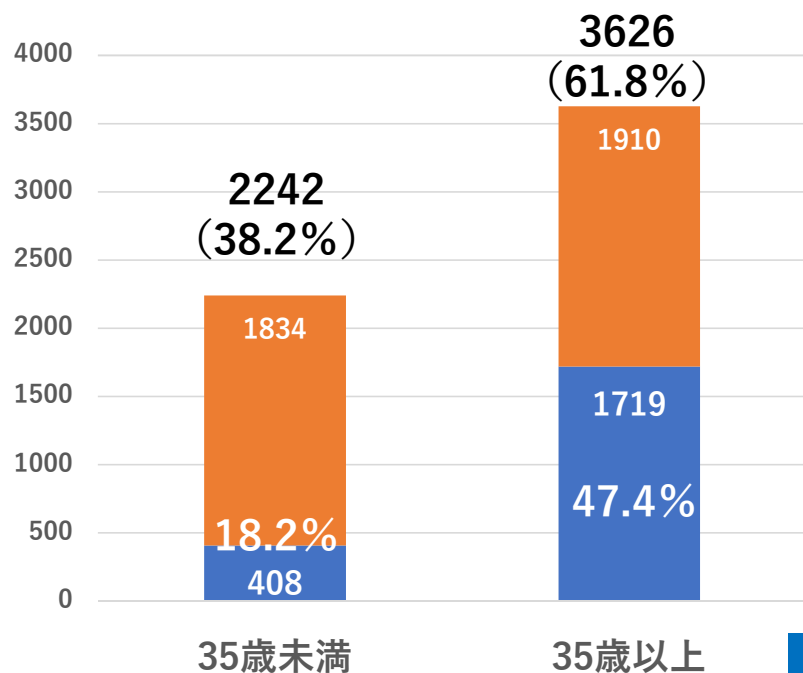
検査受検率：34%



妊婦の遺伝カウンセリング・出生前検査希望の現状

国立成育医療研究センター（2014年9月～2017年9月）

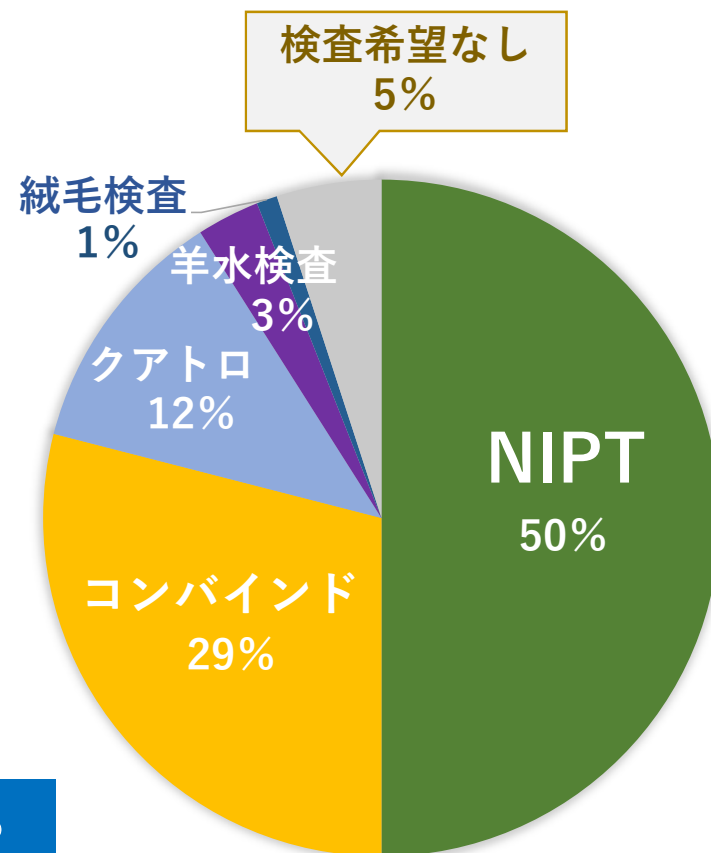
年齢別妊婦のGC希望状況



n=5,868

■ GC希望 ■ GC希望なし

GC受診率 : 36%
検査受検率 : 34%



芝田、他：日本遺伝カウンセリング学会2018

出生前カウンセリングと出生前遺伝学的検査 希望者数予測

	34歳以下	35歳以上	34歳以下の受検率	35歳以上の受検率
昭和大学	47.9%	52.1%	17.4%	35.9%
国立成育医療研究センター	38.2%	61.8%	18.2%	47.4%
全国 (2016)	71.5%	28.5%	(15%)	(30%)
出生数90万人	63万人	27万人	94,500人	81,000人

175,500人
出生前カウンセリング
を希望

- 出生前カウンセリングや出生前遺伝学的検査を希望する妊婦は多い。
- 出産年齢の高年齢化はますます進んでおり、希望者の増加が見込まれる。

➔ その受け皿となる体制を全国に整備していく必要がある。

NIPTについての総括

- **NIPTは極めて精度の高い非確定的検査であり、侵襲を伴う羊水検査などの確定検査数の減少に貢献している。**
- **現状のNIPTは当初の報告以上の高い精度で運用されており、母体血清マーカー検査などの非確定的検査に比べてNIPTの陽性的中率は明らかに高い。**
- **一般集団にNIPTを利用してもその陽性的中率はそれほど低下しないことが示されている。**
- **無認可施設は増加しており、その実施数も認可施設の検査数よりも明らかに多い状況にある。**
- **今後、NIPTは低価格化することで、希望者の増加も予想される。**
- **胎児の染色体疾患に不安を持つ妊婦が一定数いることは確かであり、その妊婦の reproductive rights を確保する意味からも一定のレベルを担保した出生前カウンセリングの提供体制を考慮すべきである。**