

がリストされている。またこれらの検査を提供する検査会社や研究機関の数も 655 にのぼる。検査の実施を検討する医師は、本サイトを参照することで検査を受託している会社や機関に直接コンタクトをとることができる。国によって保険制度が異なるため、一律の比較はできないが、米国の多くの民間医療保険はこうした遺伝学的検査の費用をカバーしており、被保険者である患者は必要に応じてこうした検査を受けることが可能となっている。

一方我が国では、長らく遺伝学的検査は保険適用の対象外とされていた。平成 18 年度に最初の 3 疾患が保険収載され、その後平成 20 年度に 10 疾患、22 年度に 2 疾患、24 年度に 21 疾患が追加されたが、現在でも保険収載されている疾患はわずか 36 にとどまり、その多くは希少な先天性代謝異常症である。近年の医療においてはエビデンスに基づいた医療の標準化が重視されており、医学関連学会では数多くの疾患について診療ガイドライン等を策定、公開している。

別表 1 は 2013 年に米国臨床遺伝学会 (American College of Medical Genetics) が全エクソームあるいは全ゲノムを対象とした臨床ゲノム解析 (clinical sequencing) に際して、本来の解析目的とは異なる遺伝子変異が二次的に同定された場合に、被検者に開示すべき遺伝子及びその遺伝子変異によって招来される疾患のリストである<sup>3</sup>。これらの疾患がリストアップされた根拠は遺伝情報をもとに早期の介入を行うことによって予後の改善が期待でき、被検者の利益となるという判断に基づいている。したがって、これらの疾患を想定した場合の遺伝学的検査はおのずからその臨床的有用性は高いと考えられる。別表 1 はこれらの遺伝子に関して我が国の現状をまとめているが、現在保険収載されているものは一つもない。またここに掲げた 24 疾患・病態のうちの 19 疾患については国内の関連学会等から診療指針が公開されており、そのうちの 10 疾患では遺伝学的検査の有用性についてなんらかの記載がある。特に 6 疾患については、エビデンスに基づいて遺伝学的検査の実施が推奨されている。

<sup>3</sup> Green RC *et al.* Genet Med 15: 565–574, 2013.

遺伝情報に基づく医療が標準診療として一般化しつつあることを反映して、別表 1 に掲げた疾患以外の多くの疾患でも、診療指針等において遺伝学的検査の実施が推奨されているが、そのほとんどは我が国において保険診療での実施ができないのが現状であり、先進医療として実施されている検査もごくわずかにとどまっている。我が国の遺伝性疾患に関する診療に関しては、国際的な医療標準に大きく遅れをとっていると言わざるを得ない。

また単一遺伝性疾患としては最も患者数が多いと想定される疾患の一つである遺伝性乳癌卵巣癌の原因遺伝子 (*BRCA1* 及び *BRCA2*) の検査については、特許の問題によって検査費用が極めて高額なままにとどまっているという現状がある。この特許は、米国の民間検査会社が取得したものであるが、2013 年に米国連邦最高裁判所が同検査の特許について無効の判決を言い渡し<sup>4</sup>、この結果米国内ではより安価な検査が複数の民間検査会社から供給されるようになった。2015 年 3 月の時点で、前述の Genetic Testing Registry によれば、米国内で CLIA (Clinical Laboratory Improvement Amendments) の認証を受けて遺伝性乳癌卵巣癌の遺伝学的検査を受託している検査機関は既に 16 にのぼっている。これに対し我が国では依然として当該会社が取得した特許が有効であり<sup>5</sup>、国内ではライセンス契約を締結した一民間検査会社による検査受託のみが行われている。このため検査を希望する患者・受検者が高額な費用負担を強いられる、あるいは経済的な理由によって適応を有する患者に対して有用な検査を実施できないという事態が続いている。

## 2. 遺伝学的検査の保険点数に関する問題

上述のとおり、我が国においては保険収載された遺伝学的検査は極めてわずかにすぎない。また保険収載された検査については、その方法として PCR 法、DNA シークエンス法、FISH 法、サザンブロッ

4

[http://www.supremecourt.gov/opinions/12pdf/12-398\\_1b7d.pdf](http://www.supremecourt.gov/opinions/12pdf/12-398_1b7d.pdf)

<sup>5</sup> 特許公表 2002–502227 乳癌および卵巣癌の素因の診断方法, 特許公表 2000–500985 第 13 染色体連鎖–乳癌感受性遺伝子, 特許公表平 10–505742 17q–連鎖乳癌及び卵巣癌感受性遺伝子

ト法などによることが指定されているが、これらの検査の保険点数は検査法にかかわらず一律に 3,880 点とされている。当然のことであるが、遺伝子解析コストは遺伝子のサイズ、解析方法により大きく異なる。例として先進医療として認められている遺伝子診断を参照する。先進医療では検査費用は検査実施に要する消耗品等の経費を根拠に算定されているが、平成 27 年 2 月現在先進医療 A として実施されている遺伝子診断をみても、その費用は最も低料金が設定されている神経変性疾患の遺伝子診断が 15,800 円であるのに対し、遺伝性網膜芽細胞腫の発端者の遺伝子診断は 151,000 円と、項目により大きく異なる。また、現在保険収載されているデュシェンヌ型筋ジストロフィーの遺伝学的検査の場合、MLPA 法で欠失が検出されない場合には既知の変異を対象とした配列解析を要し、この場合には約 10 万円、ここで変異が同定できない場合にはさらに全エクソン解析や mRNA 解析も追加するため、総計で約 25 万円の経費を要する。(情報：東京女子医科大学病院遺伝子医療センター齋藤加代子教授)

このような検査実施現場の実情を反映しない保険収載は、結果として医療機関の経費の持ち出しあるいは検査コストを回収できない民間検査施設の受託停止を招く。またその結果、大学等の研究機関における奉仕的な解析の継続を誘発する。別表 1 においても数多くの疾患の遺伝子解析が、国内では研究機関によってのみ提供されている現状をみることができ、こうした代替的な医療への依存が、アカデミアの健全な研究活動を阻害している可能性は否定できない。

### 3. 保険診療・先進医療以外で提供されている遺伝学的検査

我が国における遺伝学的検査のうち医療制度として整備されているものは、前述の保険収載項目ならびに先進医療として認められている項目のみである。それ以外の医療における遺伝学的検査については、以下のような方法で実施されている。

- 研究への参加：症例を求めている研究者が研究協力として被検者の遺伝学的検査を行う。解析費用は研究費から計上され、被検者の費用負担はない

が、結果報告までの期間は保証されないことが多い。

- 研究機関による検査協力：研究の段階を既に終了した検査項目について、研究を実施していた研究機関が奉仕的に解析協力を継続する。解析費用は通常研究費から計上され、被検者の費用負担はない。結果報告までの期間はある程度保証されるが、解析機関の業務や人的余裕によって左右される場合がある。
- 民間検査会社への検査委託：民間検査会社が独自に料金を設定し、検査を受託する。費用負担は被検者の通院する医療機関もしくは大学等の研究室が負担する場合や、病院料金規定に記載することにより、被検者が負担する場合がある。結果報告までの期間はおおむね 1 週間から 1 か月程度である。
- 海外の検査会社への検査委託：国内の検査会社や研究機関で当該の遺伝学的検査が実施されていない場合、海外の検査会社に検査を委託する場合がある。多くの場合、検査費用は被検者が直接検査会社に支払う。結果報告までの期間は国内の民間検査会社へ委託する場合と同様であるが、検体の移送に要する期間が加わる。
- 特定非営利活動法人を介する検査委託：NPO 法人 Orphan Net Japan が、契約を締結した研究機関や海外の民間検査会社が提供している遺伝学的検査の委託を仲介している<sup>6</sup>。検体の搬送や、被検者からの検査費用の徴収も本 NPO 法人が代行している。

これらの遺伝学的検査は、制度としての整備はなされていない。また、研究機関によって行われる検査については、質の保証を担保する体制が存在しない、結果の報告までの期間が保証されない等の問題が存在している。

- ### 4. 医療機器、体外診断用医薬品の薬事承認の実情
- 医学的診断を目的として試薬や解析機器を流通させる場合には、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」における「体外診断用医薬品」あるいは「医療機器」に該当するた

<sup>6</sup> <http://onj.jp/list/index.html>

め、個別の製品ごとに製造販売承認（薬事承認）等の許認可を取得する必要がある。一方、研究機関等において実施される研究を目的とした遺伝学的検査については、使用する試薬や解析機器に対する薬事承認等の許認可は必要とされない。

#### 5. 保険制度における遺伝カウンセリングの扱いの問題

現在、保険収載された遺伝学的検査、すなわち36疾患の遺伝学的検査を実施した際は、その結果が陽性であった場合に限り500点の遺伝カウンセリング加算が認められている。遺伝カウンセリングという専門医療は、遺伝学的検査の実施のいかんにかかわらず、遺伝医療において常に行われるものであり、検査の実施及び結果の開示・説明は一連の遺伝カウンセリングのプロセスの一部分にすぎない。日本医学会による「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」においても、遺伝カウンセリングの必要性が明記されており、遺伝医療において適切な遺伝カウンセリングの提供は必要不可欠なものである。保険制度の中で「遺伝カウンセリング」という医療が認知されている点は評価すべきであるが、現行の保険点数は、平成18年の新規収載時より検体検査判断料として位置づけられている。本来遺伝カウンセリングという専門医療に対する対価は技術料、指導管理料として認められるべきものであり、実態にそぐわない現状が遺伝カウンセリングの認知及び普及に対する障壁となっていることは否定できないと考えている。

#### D. 考察

これまでの我が国における遺伝学的検査は、費用負担の問題、実施体制の問題が整理されないまま五月雨的に導入されてきた現状がある。今後に向けて、我が国における遺伝学的検査の保険診療に関しては、対象とする疾患、遺伝カウンセリングという専門医療の位置づけを含めた医療の適正化について検討することが望ましいと考える。

遺伝学的検査は正確な臨床診断を可能にし、患者のその後の治療方針を根拠に基づいて立案することができることから、その臨床的有用性は高い。歴史

的に認識されてきた遺伝性疾患は、既に保険収載されている疾患を含め、比較的低頻度の疾患が大多数である。遺伝学的検査は患者ひとりにつき1回の実施で足りることから考えると、希少遺伝性疾患に対する遺伝学的検査を保険収載することが、我が国の医療費全体に及ぼす影響は極めて小さいと考えられ、一方検査によって得られる便益は、患者にとっても医療者にとっても大きい。さらに、近い将来には次世代シーケンサー等を用いた複数遺伝子の網羅的な解析が臨床診断として普及していくことが予測される。こうした将来予測をもとに、個々の遺伝学的検査項目にとどまらず、より包括的な遺伝学的検査の保険収載のあり方を検討することが望ましいと考える。

また、今後は頻度の高い遺伝性疾患に対する遺伝医療のあり方が問題となってくる。最もよい例が遺伝性乳癌卵巣癌（hereditary breast and ovarian cancer、HBOC）であり、本症は欧米のデータによると、乳癌患者全体の5-10%を占めると推測されている<sup>7</sup>。我が国の年間乳癌罹患患者数が約8万人であることを考えると、年間数千人がHBOCという遺伝性疾患を背景に乳癌を発症していると推測される。海外においてはリスクを有する患者あるいは血縁者に対して積極的に遺伝学的検査を実施し、遺伝的背景に基づいた治療選択や未発症段階での予防的治療が急速に普及している。遺伝情報の最大の特性ともいえる将来の健康状態の精度の高い予測は、今後の先制医療を可能にする重要なツールとなるものであり、こうした検査の長期的な癌死予防効果やコストベネフィットについて、海外諸国の実情調査も含め今後検討していく必要があると思われる。

遺伝子解析で用いられる試薬や解析機器は、核酸という物質の特性から、解析する遺伝子はもちろん試料の由来も問わない汎用性の高いものであり、研究目的だけではなく、臨床診断を目的とした遺伝学的検査にも利用できる。今後劇的に需要が増大すると予測される遺伝医療の適正な普及とそれによる国

<sup>7</sup> 日本乳癌学会乳癌診療ガイドライン  
<http://www.jbcsftguideline.jp/category/cq/index/cqid/400004>

民の受益という視点から、臨床的有用性の高い検査項目をより円滑に実用化するため、その検査提供体制を拡充することが望まれる。

#### E. 結論

遺伝学的検査は、正確な臨床診断や適切な治療の根拠となる臨床的有用性の高い情報を得られる検査であり、医療現場において活用される機会は今後ますます増えると予測される。遺伝医療の適切な実践のため、我が国の医療制度の中で、どのように遺伝学的検査を位置づけるか、今後検討を進めていくことが望ましいと考える。

F. 健康危険情報 なし

#### G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

別表1 米国臨床遺伝学会による、偶発的に確認された遺伝子変異を開示すべき遺伝子及び疾患と、これらに対する国内関連学会等の対応

疾患	遺伝子	国内の診療指針もしくはそれに準ずるもの	指針作成者もしくは「書録名」	遺伝学的検査についての言及	国内の遺伝学的検査実施状況	補足
遺伝性乳癌卵巣癌	<i>BRCA1, BRCA2</i>	指針あり	日本乳癌学会	NCCNガイドラインの内容を紹介	特許を有する1社が独占	
リ・フラウメニ症候群	<i>TP53</i>	疾患名のみ	日本乳癌学会	遺伝学的検査という選択肢の提示に言及	民間委託, 研究機関	
ホイッ・イエーガース症候群	<i>STK11</i>	病態解説のみ	「消化器疾患ガイドライン」		研究機関	
リンチ症候群	<i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2</i>	指針あり	大腸癌研究会	カテゴリ-B推奨 確定診断には遺伝子検査が必要	民間委託, 研究機関	カテゴリ-B: 低いレベルのエビデンスに基づき, ガイドライン作成委員の意見が一致
家族性大腸ポリポージス	<i>APC</i>	指針あり		カテゴリ-B推奨 一定の条件に合致する例では検査が必要	民間委託, 研究機関	
MYH関連ポリポージス	<i>MUTYH</i>	指針あり				
フォンヒッペル・リンドウ病	<i>VHL</i>	指針あり	厚生省研究班	変異検出率について言及, 推奨グレード等なし	民間委託, 研究機関	
多発性内分泌腫瘍症1型	<i>MEN1</i>	指針あり	多発性内分泌腫瘍症診療ガイドブック編集委員会, 日本内分泌学会	グレードA-C1推奨 一定の条件に合致する例では検査が推奨される	民間委託, 先進医療	グレードA: 質の高いエビデンスが存在し, 診療で実践することを強く推奨 グレードB: 質は高くないがエビデンスが存在し, 診療で実践することを推奨 グレードC1: エビデンスは不十分であるが, 診療で実践することを推奨
多発性内分泌腫瘍症2型	<i>RET</i>	指針あり	日本内分泌外科学会, 日本甲状腺外科学会	グレードA推奨 甲状腺腫瘍患者全例に実施すべき	民間委託, 先進医療	グレードA: 質の高いエビデンスがあり, 診療で利用・実践することを強く勧める
家族性甲状線腫瘍	<i>RET</i>	指針あり				
PTEN過剰症候群	<i>PTEN</i>	疾患名のみ	日本乳癌学会	遺伝学的検査という選択肢の提示に言及	民間委託, 研究機関	
網膜芽細胞腫	<i>RB1</i>	指針あり	日本小児がん学会	推奨グレードB 可能であれば行うことが望ましい	民間委託, 先進医療	推奨グレードB: 行うよう勧められる
遺伝性バラガングリオーマ・褐色細胞腫症候群	<i>SDHD, SDHAF2, SDHC, SDHB</i>	関連書籍あり	「褐色細胞腫診療マニュアル」	「症例および遺伝子を絞り込んだ後に検査することが勧められる」	研究機関	
線形性硬化症	<i>TSC1, TSC2</i>	指針あり	日本皮膚科学会	「遺伝子診断がもっとも確実」	研究機関	
WT1関連ウィルムス腫瘍	<i>WT1</i>	指針あり	日本小児血液・がん学会	「腎芽腫のうちWT1遺伝子の異常を示す例は少ない」	研究機関	
神経線維腫症2型	<i>NF2</i>	病態難病			研究機関	
血管型エーラス・ダンロス症候群	<i>COL3A1</i>	指針あり	日本循環器学会, 日本医学放射線学会, 日本冠疾患学会, 日本胸部外科学会, 日本血管外科学会, 日本小児循環器学会, 日本心血管インターベンション学会, 日本心臓血管外科学会, 日本心臓病学会, 日本心臓学会, 日本心不全学会, 日本内科学会, 日本不整脈学会, 日本循環学会	「必要に応じて遺伝子検査を実施することは妥当」	研究機関	
マルファン症候群, ロイス・ディーツ症候群, 家族性胸部大動脈瘤・解離	<i>FBNI, TGFBRI, TGFBRI2, SMAD3, ACTA2, MYLK, MYH11</i>			「マルファン症候群: 海外の新しい診断基準に遺伝子変異が採用されたことを紹介 ロイス・ディーツ症候群: 「確定診断は遺伝子解析による」	研究機関	
肥大型心筋症, 拡張型心筋症	<i>MYBPC3, MYH7, TNNT2, TNNT3, APM1, MYL3, ACTC1, PRKAG2, GLA, MYL2, LMNA</i>	指針あり		推奨グレードB Dystrophin遺伝子の検査 LaminA/C遺伝子の検査 「遺伝子診断がなされた症例では予後の予測ができることにより管理に有用」 「拡張型心筋症の遺伝子異常を明らかにしていくことは臨床的に重要」	研究機関	推奨グレードB: 科学的根拠があり行うよう勧められる
カタコラミン誘発性多形性心室頻拍	<i>RYR2</i>	指針あり				
不整脈源性右室心筋症	<i>PKP2, DSP, DSC2, TMEM43, DSG2</i>	疾患名のみ				
ロマン・ワードQ1延長症候群, ブルガタ症候群	<i>KCNQ1, KCNH2, SCN5A</i>	指針あり		原因遺伝子についての解説のみ	研究機関	
家族性高コレステロール血症	<i>LDLR, APOB, PCSK9</i>	指針あり	日本動脈硬化学会		研究機関	
悪性高熱症	<i>RYR1, CACNA1S</i>	病態解説のみ	日本麻酔科学会		なし	

平成26年度厚生労働科学研究費補助金 厚生労働科学特別研究事業  
遺伝情報・検査・医療の適正運用のための法制化へ向けた遺伝医療政策研究  
分担研究報告書

分担研究課題：難病対策における課題と保因者スクリーニング検査の危惧

研究分担者： 福嶋義光 信州大学医学部遺伝医学・予防医学  
小西郁生 京都大学大学院医学研究科器官外科学・産婦人科学  
櫻井晃洋 札幌医科大学医学部遺伝医学  
山内泰子 川崎医療福祉大学医療福祉学部  
主任研究者： 高田史男 北里大学大学院医療系研究科臨床遺伝医学

#### 研究要旨

306の指定難病のうち、約60%は単一遺伝子疾患、又は単一遺伝子疾患が関係しており、遺伝学的検査がその診断には有用である。諸外国においては、保因者スクリーニング検査が進められようとしており、我が国においても遺伝医療政策の充実が求められている。

#### 研究協力者

高野亨子（信州大学医学部遺伝医学・予防医学）  
中村勝哉（信州大学医学部附属病院遺伝子診療部）  
山田重人（京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻）  
三宅秀彦（京都大学医学部附属病院遺伝子診療部）  
福田 令（北里大学大学院医療系研究科臨床遺伝医学）  
堀あすか（北里大学大学院医療系研究科臨床遺伝医学）

#### A. 研究目的

近年のゲノム・遺伝子解析研究の成果が難病対策に及ぼす影響、及び保因者スクリーニング検査の諸外国の状況を明らかにし、我が国の遺伝医療政策のあるべき姿を明らかにする。

#### B. 研究方法

##### 1. 指定難病における単一遺伝子疾患

指定難病306疾患について、それぞれの疾患（又は疾患群）が単一遺伝子疾患そのものであるか、あるいは単一遺伝子疾患が含まれているかどうかを遺伝性疾患カタログである

Online Mendelian Inheritance in Man

<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>>に基づき調査した。

##### 2. 保因者スクリーニング検査

諸外国における保因者スクリーニング検査の状況を調査した。

##### C. 研究結果、D. 考察

##### 1. 指定難病における単一遺伝子疾患

「難病の患者に対する医療等に関する法律」（平成26年5月30日公布、平成27年1月1日施行）により、医療費助成の対象となる疾病が従来の56疾患から306疾患に拡充（平成27年5月13日告示）されることとなった。

今回、医療費助成の対象となる指定難病は、難病のうち以下のような要件を満たすものについて厚生科学審議会（指定難病検討委員会）の意見を聴いて、厚生労働大臣が指定するものである。

難病法における難病の要件は、下記の4要件である。

- ・発病の機構が明らかでないこと
- ・治療方法が確立していないこと
- ・希少な疾病であること
- ・長期の療養を必要とすること

指定難病については、難病の4要件に加え、下記2要件を満たす必要がある。

- ・患者数が日本国内で一定の人数に達しないこと

(人口の0.1%程度以下)

・診断に関し、客観的な指標による一定の基準が定まっていること(血液などの抗体検査、画像検査、遺伝子解析検査、生理学的検査、病理検査などの結果や、理学的所見を含めた客観的な指標がある。関連学会などによる承認を受けた基準などがある。)

指定難病として2015年1月から、助成が始まった110疾患、及び指定難病の第2次実施分として平成27年5月13日に告示された196疾患、計306疾患について、遺伝医学的側面から分析した。それぞれの疾患(又は疾患群)が単一遺伝子疾患そのものであるか、あるいは単一遺伝子疾患が含まれているかどうかを遺伝性疾患カタログである

#### Online Mendelian Inheritance in Man

<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>>に基づき調査した結果は図と表のとおりであった。

表：指定難病における単一遺伝子疾患

	第1次 110疾患	第2次 196疾患	計 306疾患
単一遺伝子疾患	32	110	142
単一遺伝子疾患を含む	12	28	40
合計	44	138	182(59.48%)

指定難病として認められる計306疾患のうち、142疾患は単一遺伝子疾患であり、40疾患には単一遺伝子疾患が含まれている。すなわち、指定難病306疾患(群)のうち、182疾患(群)(59.48%)は、単一遺伝子疾患が関係していることがわかった。

指定難病の診断基準の客観的指標の一つとして遺伝子解析検査が記載されているように、単一遺伝子疾患においては、遺伝学的検査が確定診断のために有用である。実際、上記306疾患のうち、以前から特定疾患として認められていた疾患を除く、241疾患について、公表されている診断基準を調べたところ、遺伝子解析に関連した記述があるのは、118疾

患(48.9%)に上っている。(日本人類遺伝学会遺伝学的検査委員会調べ)

現在、4,600種類以上の単一遺伝子疾患の遺伝学的検査が国際的には実施可能であるが、我が国で保険診療として実施できる遺伝学的検査は36疾患のみである。

遺伝性疾患では、①診断結果を受け入れ納得するため、②他の血縁者への影響を考慮するため、③次子のリスクを考慮するためなど、遺伝カウンセリングが大切である。我が国の難病対策の目的は、罹患者への医療費助成が主体となっているが、確定診断を受けた患者だけではなく、発症するリスクのある血縁者に対しても遺伝カウンセリングを通じて、早期診断、早期治療、発症予防の道につなげることが必要であることについても留意すべきであり、早急に遺伝カウンセリングを始めとする遺伝医療体制を充実させておくことが望まれる。

## 2. 保因者スクリーニング検査

保因者とは、常染色体劣性遺伝病、X連鎖劣性遺伝病、染色体均衡型構造異常など、変異アレルあるいはゲノムの位置変化を有しており、その変異、変化を次世代に伝える可能性はあるが、その個人については、生涯にわたって、その変異、変化に関係する疾患には罹患しない者である。遅発性の常染色体優性遺伝病において、変異アレルを有しており、まだ発症していない者(未発症者)とは区別して考える必要がある。すなわち、保因者=(生涯、その疾患に罹患しない人)=正常者であり、人間はだれでもが何らかの劣性遺伝病の保因者であることが、近年のゲノム医学の進展により明らかになってきた。

次世代シーケンサーの登場により、網羅的遺伝子解析が行われるようになり、劣性遺伝病の保因者スクリーニング検査が想定されるようになった。欧米では商業ベースで保因者スクリーニング検査を受注する企業も現れ始めている<sup>1,2,3</sup>。

<sup>1</sup> Natera Horizon™ Multi-Disease Carrier Screening:

<http://www.natera.com/genetic-carrier-testing>

<sup>2</sup> GoodStart Genetics:

<https://www.goodstartgenetics.com/carrier-screen>

常染色体及びX連鎖の劣性遺伝病は約1,300程あり、欧米では、結婚する100カップルのうち、1~2組は、同じ劣性病気の保因者同士であると推定されている。結婚前後に保因者スクリーニング検査を行い保因状況を把握した上で、カップルがreproduction についての意思決定ができるようにしようというものである。具体的には、出生頻度1/10万人以上の約100疾患についてのスクリーニング検査が考えられている。

2015年2月、米国FDAは、23andMe社が申請していた、Bloom 症候群の保因者かどうかを調べる個人向け検査キットの市販を承認した<sup>4</sup>。

2015年3月、FDAによると、保因者スクリーニング検査は、被検者本人の健康についての情報を得るものではなく、結婚や育児、reproduction についての情報を得ることが目的なので、医療行為としての診断とはいえず、これからも検査精度が確保される場合には、Bloom 症候群以外の疾患の保因者スクリーニング検査の検査キットについても承認していくことになるだろうとのことであった。

米国においては、Bloom 症候群を突破口に続々と劣性遺伝病の保因者スクリーニング検査がDTCとして行われる可能性があり、全く規制のない日本からもビジネスとして、保因者スクリーニング検査の依頼が行われる可能性がある。

ヨーロッパ人類遺伝学会(ESHG)では、保因者スクリーニング検査を実施する場合の留意点として、次項を挙げている。

- ・差別・偏見が起こらないように、人種ごとに分け  
ては行わない
- ・受胎前に実施する
- ・遺伝カウンセリングは必須である
- ・インフォームドコンセントは極めて重要である

ing/

<sup>3</sup> Pathway Genomics:

<http://www.pathway.com/carrier-status-dna-insight/>

4

<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm435003.htm>

・社会から理解を得る必要がある

従来から遺伝病対策を公衆行政の一環として行ってきた欧米諸国と比べ、我が国では、遺伝病対策は十分には行われておらず、「人類皆保因者」ということについての社会的認知度は十分とはいえない。保因者スクリーニング検査が不用意に広まると深刻な差別問題等が発生する可能性がある。保因者スクリーニング検査は、本人の健康に直接影響を与えるものではないというものの、我が国で不適切に普及した場合には、深刻な遺伝差別問題、人権問題が起きてくる可能性があるため、保因者スクリーニング検査を実施する際の要件等に関する法整備を早急に進める必要があると考える。

#### E. 結論

指定難病には単一遺伝子疾患が多く含まれており、難病対策として遺伝医療体制の充実が求められている。先進諸国で行われ始めている保因者スクリーニング検査への対応も必要である。

#### F. 健康危険情報 なし

#### G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし





平成26年度厚生労働科学研究費補助金 厚生労働科学特別研究事業  
遺伝情報・検査・医療の適正運用のための法制化へ向けた遺伝医療政策研究  
分担研究報告書

分担研究課題：母子保健と周生期における問題点

研究分担者： 小西郁生 京都大学大学院医学研究科器官外科学・産婦人科学  
福嶋義光 信州大学医学部遺伝医学・予防医学  
櫻井晃洋 札幌医科大学医学部遺伝医学  
山内泰子 川崎医療福祉大学医療福祉学部  
主任研究者： 高田史男 北里大学大学院医療系研究科臨床遺伝医学

#### 研究要旨

近年、出生前に行われる胎児診断において、検査方法の多様化が進んでいる。検査の実施に関しては、日本医学会、日本産科婦人科学会などによる見解・ガイドライン等を医師が遵守し、特に混乱なく行われてはいる。出生前診断に関しては、生命倫理基本法のような基本法に各種指針を加える形での運用が現実的であると考え。さらに適切な出生前診断の提供のために、出生前診断の登録制度の構築、遺伝カウンセリング体制の十分な整備、及び障害者福祉の支援体制の調査が必要であると考え。

研究協力者：

山田重人（京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻）  
三宅秀彦（京都大学医学部附属病院遺伝子診療部）  
福田 令（北里大学大学院医療系研究科臨床遺伝医学）  
堀あすか（北里大学大学院医療系研究科臨床遺伝医学）

#### A. 研究目的

近年の妊娠・出産の高齢化と検査技術の進歩に伴い、出生前に胎児の情報をできる限り把握したいというニーズが高まっている。これまで、本邦においては超音波診断が主流であったが、近年では母体血を用いた検査の導入など、検査方法の多様化が進んでいる。検査の実施に関しては、後述する日本医学会、日本産科婦人科学会などによる見解・ガイドライン等を医師が遵守し、特に混乱なく行われてはいるが、胎児遺伝学的検査に関する実施件数を含んだ状況の把握に関しては、一部の検査を除いて存在しないのが現状である。

日本国内での問題点を抽出するために、日本国内の現状について整理し、諸外国の状況との比較を行うこととした。

#### B. 研究方法

国内について行われている検査と関連するガイドラインについて資料を明示してまとめた。国外については、先進7カ国（G7）に加え、ヨーロッパ連合（EU）における先天異常の国際サーベイランス機関である EUROCAT（European surveillance of congenital anomalies）の報告書に記載されている国家、及び近隣国家として韓国、計17カ国を対象として、各国の出生前診断の現状について記述した。最後に、本邦と諸外国の比較を行い、問題点の抽出を図った。

#### C. 研究結果

##### 1. 妊娠出産と諸検査

妊婦健診において標準的に行われている検査及び妊婦からの希望があった場合に行われる検査についての概要は以下の通りである<sup>1</sup>。

<sup>1</sup> 日本産科婦人科学会、日本産婦人科医会編 産婦人科診療ガイドライン産科編 2014 <[http://www.jsog.or.jp/activity/pdf/gl\\_sanka\\_2014.pdf](http://www.jsog.or.jp/activity/pdf/gl_sanka_2014.pdf)> 妊婦健診に関してはCQ001に記載されている。妊娠中の検査は胎児発育や合併症頻度などに応じて、基本検診に血液検査、細菌検査などが加えられる。

- 妊婦健診を通して
  - ◇ 血圧、体重測定、尿一般検査
- 妊娠 4～12 週
  - ◇ ほぼ全員が受けるもの：妊娠初期血液検査（血液型、血算、感染症、血糖など）、細菌学的検査、通常超音波検査
  - ◇ 希望者のみが受けるのもの：胎児超音波検査、絨毛検査、母体血清マーカー、無侵襲的出生前遺伝学的検査（Non-invasive prenatal testing: NIPT）
- 妊娠 12 週～21 週
  - ◇ ほぼ全員が受けるもの：通常超音波検査、クラミジア検査
  - ◇ 希望者のみが受けるのもの：NIPT、羊水検査、（絨毛検査）
- 妊娠 22 週以降：
  - ◇ ほぼ全員が受けるもの：通常超音波検査、血液検査（血算、血糖）、細菌学的検査（B 群溶連菌）
  - ◇ 希望者のみが受けるのもの：胎児超音波検査、羊水検査
- 妊娠 41 週以降
  - ◇ ほぼ全員が受けるもの：通常超音波検査、胎児心拍数図検査

産婦人科診療ガイドライン産科編 2014<sup>1</sup> では、超音波検査を、上記のように「通常超音波検査」と「胎児超音波検査」に分類している<sup>2</sup>。「通常超音波検査」は、妊婦健診時に行われ胎児の発育や Well-being を観察するもので、一方「胎児超音波検査」は、全妊婦を対象としない、胎児形態異常の診断を目的とするものである。胎児超音波検査は、胎児染色体異常の非確定的検査ともなり得る。このような検査は遺伝学的超音波検査（genetic sonography）と呼ばれ、胎児の項部肥厚（Nuchal Translucency：NT）や胎児鼻骨、三尖弁逆流など、一つ一つは病的所見とは言えないものの、確率的に染色体異常などの遺伝学的疾患との関連が高い所見を観察・計測するものである。

<sup>2</sup> 本ガイドラインの CQ106-1～5 が出生前診断の項目に該当し、超音波に関する総論は CQ106-2 に記載されている。

妊娠初期検査（血液検査）では血液型（不規則抗体スクリーニング含む）、貧血の有無、感染症の有無などをチェックする。妊娠中期検査（血液検査）、妊娠後期検査（血液検査）では貧血の有無を中心とした検査が行われる。

本報告では、妊娠中に行われる遺伝学的検査に絞って報告を行う。

## 2. 国内の胎児遺伝学的検査の状況

### ① 国内の胎児遺伝学的検査の状況

本邦で行われている代表的な胎児遺伝学的検査は以下のとおりである。

非確定的検査：母体血清マーカー（トリプルマーカーテスト、クアトロマーカーテスト）、NIPT、遺伝学的超音波

確定的検査：絨毛検査、羊水検査、臍帯穿刺

以上に挙げたような様々な検査方法により、胎児に対する遺伝学的検査が行われている。胎児遺伝学的検査は、疾患のリスクを検討する「非確定的検査」と、診断を確定するための「確定的検査」に大別される。非確定的検査は、胎児染色体異常症のリスクを算定するために行われ、非侵襲的であるため流産などのリスクがない。一方、確定的検査は胎児検体を直接調べるため侵襲的に行う必要があり、流産や母体損傷などのリスクが存在する。羊水・絨毛検査は G-band 法による胎児染色体検査のために行われるのが主であるが、単一遺伝子疾患など特殊な病態については特定の施設で実施されている。

非侵襲的な検査の代表は超音波検査である。超音波による遺伝学的検査は、遺伝カウンセリングを必要とする<sup>2,3</sup>ことから通常の超音波検査と区別して施行すべきものであるが、通常超音波検査において偶発的所見（incidental findings: IF）として得られ

<sup>3</sup> 産婦人科診療ガイドライン産科編 2014 CQ106-3 は nuchal translucency についての記載であるが、ここに超音波による偶発的所見について記載されている。

ることも多い。年間約 100 万件ある全分娩に対して遺伝カウンセリングを行う事は非現実的であり、必ずしも厳密に区別はされない現状がある。超音波検査の実施・測定方法については、各学会が指針を出している。例えば、遺伝学的検査には含まれない胎児計測においては日本超音波医学会が 2003 年に「超音波胎児計測の標準化と日本人の基準値」を公示している。胎児形態異常スクリーニング、胎児 nuchal translucency (NT) 測定、胎児大腿骨長に関しては、産婦人科診療ガイドライン産科編 2014 に、測定項目や最低限の要求項目が記載されている。しかし、実際に個々の診療現場で妥当性のある測定が行われているかの評価については、国内機関ではなされていないのが実情である。超音波検査に関する認証は、英国に本部を持つ The Fetal Medicine Foundation (FMF) で、NT 測定や胎児鼻骨測定、胎児心臓検査、各種の胎児血流測定などについて教育及び認証を行っている<sup>4</sup>が、日本の医師も FMF の基準に基づいて認証を受けているという実態がある。現在、FMF の認証を受けている本邦の医師は、NT 測定 557 名、胎児鼻骨測定 41 名、胎児心臓検査 112 名である (2015 年 5 月 6 日現在)。

もう一つの非侵襲的検査は、母体血清を用いた方法である。従来からの方法として、母体血中の生化学物質を用いる方法である。この方法では、母体血中の特定のタンパクやホルモンが、胎児の疾患により変化することが知られており、PAPP-A、hCG、AFP、uE3、inhibin などのマーカー物質 (母体血清マーカー) の量を測定し胎児の染色体異常や開放性神経管奇形の確率を算定する。検査が母体血清マーカー検査として国内では、約 22,000 件実施されていると推定される<sup>5</sup>。これらに加え、母体血中に存在する胎児由来 DNA についての検査として、NIPT が 2013 年 4 月から臨床研究の枠組みで始まっている。NIPT では、母体血中に存在する絨毛由来の DNA 断片を利用し、胎児情報を得る方法で、羊水

ないし絨毛検査のような侵襲性がないことが特徴とされている。胎児の DNA を用いる検査であるが、染色体異常症に対しては非確定的検査である。NIPT は開始から 1 年間で、約 7,000 件実施された<sup>4</sup>。NIPT 検査自体は採血を国内各施設で行われているが、検体は海外で解析されており、日本人の膨大な遺伝情報が海外に流れているのが現状である。さらに、母体血清マーカーと超音波測定を組み合わせた妊娠第 1 三半期に実施されるコンバインドテストも、一部の施設で導入されている<sup>6</sup>。

胎児もしくはその付属物を検体として直接検査するものについては、妊娠初期に採取される絨毛によるもの、妊娠中期以降に採取される羊水によるもの、同じく妊娠中期に採取される臍帯血によるものがある。このうち臍帯血によるものは、重篤な母体の特発性血小板減少症による胎児への影響の評価などが行われていたが、手技による胎児への危険性や手技の困難性が指摘されており、2014 年の「妊娠合併特発性血小板減少性紫斑病診療の参照ガイド」でも臍帯穿刺は推奨されていない<sup>7</sup>。絨毛採取検体や羊水穿刺による検体の解析について、染色体検査は自施設で行う施設もあるが、検査会社への受託も少なからず行われており、その解析を海外で行う検査会社も複数存在している。遺伝学的検査については、施設個別で行われてデータの集積がなされていないため、その全体像は明らかになっておらず、その精度管理についても不明である。

検査対象として、日本産科婦人科学会は、侵襲的検査、着床前診断及び母体血を用いた新しい出生前遺伝学的検査 (NIPT) については、対象を限定しているが、その他の検査については対象を限定していない。よって、妊婦の希望によっても受検可能である。

2003 年に発表された WHO による“Review of Ethical Issues in Medical Genetics”<sup>8</sup>及び日本産科

<sup>4</sup> <https://fetalmedicine.org/certificates-of-competence>

<sup>5</sup> 国立成育医療センター 産婦人科 佐々木愛子らによる調査報告より。日本遺伝カウンセリング学会誌 34 巻 2 号 p44(2013) (会議録)

<sup>6</sup> 周産期遺伝カウンセリングマニュアル 関沢明彦、佐村修、四元淳子 編著 中外医学社 (2014)

<sup>7</sup> 妊娠合併特発性血小板減少性紫斑病診療の参照ガイド。臨床血液 55 巻 8 号 p934-947 (2014)

<sup>8</sup> Wertz DC, Fletcher JC, Berg K: Review of Ethical Issues in Medical Genetics. Report of Consultants to

婦人科学会からの「出生前に行われる遺伝学的検査及び診断に関する見解」において、出生前診断に関しては「無危害」の立場より遺伝カウンセリングが必要とされているように、出生前診断の一連のプロセスの中で遺伝カウンセリングは重要な意味を持つ。2013年の本邦におけるアンケート調査で、臨床遺伝専門医及び認定遺伝カウンセラーの産婦人科施設への在籍率は回答施設の1割以下と低く<sup>9</sup>、出生前診断における検査前の説明や遺伝カウンセリングに臨床遺伝の専門家が必ずしも関与していない状況が推察される。

母体血清マーカーと羊水分析による染色体検査は、産科一次施設から三次施設のいずれにおいても施行されており<sup>7</sup>、産婦人科専門医、周産期専門医、超音波専門医、臨床遺伝専門医が提供していると推察される。その一方、これら二つの検査に対する登録システムは存在せず、実態の把握については、前述の様な推定値となる。唯一、NIPTに関しては、日本産科婦人科学会が主導して、日本医学会のもとで認定システムを構築し、全例が登録されている<sup>10</sup>ため、その内容についての解析が可能となっている。また、保険診療であればレセプトデータベースからの実施状況の把握も可能となるが、胎児遺伝学的検査は全て私費で行われており、また、給付金などの補助はなく、支払いベースでの実態調査も困難である。

胎児遺伝学的検査の実態に対する把握・報告に関してまとめると、前述のようにNIPTについては、施設認定登録制度があり、全数が把握されている。超音波検査については、ほぼ全ての産婦人科診療で行われていると推察される。一般診療としての超音波検査と出生前診断を目的とした胎児超音波、遺伝医学的な目的により行う超音波検査を厳密に切り分けることは困難である。羊水染色体検査、絨毛検査、

臍帯血検査についてはいくつかの検討がなされており、限定された施設での調査<sup>11</sup>、検査施設におけるデータからの実施数の調査<sup>12</sup>、<sup>13</sup>が報告されているが、産科施設全数を対象とした調査は2013年に厚生労働科学特別研究事業久具班<sup>7</sup>で行われたのが初めてである。

## ② 現在の国内の法及びガイドライン等による規制の実態

出生前検査一般について、法的規制は存在しない。本項目に該当するガイドラインとしては、以下に挙げたものが存在する。

- 胎児心エコー検査ガイドライン・日本胎児心臓病学会（2006年）
- 医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン・日本医学会（2010年）  
出生前診断に関して、日本産科婦人科学会など  
の見解を遵守することを定め、適宜遺伝カウンセリングの実施をするよう定めている。
- 「着床前診断」に関する見解－日本産科婦人科学会（2010年改定）  
臨床研究としての着床前診断の実施について  
実施者、施設要件、症例の適応などを定め、診  
断実施診療部門以外による遺伝カウンセリング  
の実施を必要としている。
- 出生前に行われる遺伝学的検査および診断に  
関する見解－日本産科婦人科学会（2013年改定）  
出生前診断全般について、その実施に当たって  
の要件を定めており、遺伝カウンセリングの必  
要性と、関係医療者に対して知識習熟、技術の

WHO.(WHO/HGN/ETH/0.04). World Health Organization Human Genetics Programme.2003

<sup>9</sup> 平成25年度厚生労働科学特別研究事業、出生前診断における遺伝カウンセリング及び支援体制に関する研究報告書（代表:久具宏司）

<sup>10</sup> 日本医学会「遺伝子・健康・社会」検討委員会がNIPTに関する認定・登録を担当している。

[http://jams.med.or.jp/rinshobukai\\_ghs/index.html](http://jams.med.or.jp/rinshobukai_ghs/index.html)

<sup>11</sup> Matsuda I, et al. Prenatal genetic testing in Japan. Community Genet. 3(1):12-16.2000

<sup>12</sup> 左合治彦ら：わが国における出生前診断の動向（1998-2002）. 日本周産期・新生児学会雑誌 41:561-564.2005

<sup>13</sup> Sasaki A, et al. Low prevalence of genetic prenatal diagnosis in Japan. Prenat Diagn. 31(10):1007-1009.2011

向上の努力義務を記載している。

- 母体血を用いた新しい出生前遺伝学的検査に関する指針－日本産科婦人科学会(2013年)  
NIPTに関する日本産科婦人科学会の考え方を明示し、実施要件、対象となる妊婦を定め、説明内容の概要、検査機関についても言及している。
- 産婦人科診療ガイドライン－日本産科婦人科学会(2014年)  
当該ガイドラインのCQ106-1～5が出生前診断の関連項目であり、総論的事項から胎児骨系統疾患やNTなどの各論的事項まで言及している。ガイドラインは診療の指針となるものであり、日本産科婦人科学会会員においては概ね遵守されていると考えられる。我が国の出生前診断に対する基本理念は、1999年に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から発表された「母体血清マーカー検査に関する見解」の考え方を継承する部分が大きく、妊婦が検査の内容や結果について十分な認識を持って行われ、適切な遺伝カウンセリングの上で実施されることを要求している。検査の実施にあたっては、受検を検討する個人の選択の上で実施され、マススクリーニング的に行う事はない。

### 3. 諸外国の状況

1994年のカイロ会議で採択されたICPD/カイロ行動計画<sup>14</sup>では2015年までに解決すべき課題として、家族計画とセクシュアルヘルスを含むリプロダクティブヘルス・サービスへの普遍的アクセスを実現するとしている。これには、全てのカップルと個人が、自分たちの子どもの数、出産間隔、出産する時期を自由にかつ責任をもって決定でき、そのための情報と手段を得ることができるという基本的権利、

<sup>14</sup> 『国際人口・開発会議「行動計画」：カイロ国際人口・開発会議(1994年9月5-13日)採択文書』カイロ国際人口・開発会議(編)外務省監訳・東京：世界の動き社、1996。

ならびに最高水準の性に関する健康及びリプロダクティブヘルスを享受する権利が含まれている。これらについて徐々に整備が進んでいるとは考えられるが、何をどこまでよしとするのか、どこまでを公的な負担とするのか、については国により違いがある。本研究では、先進7カ国(G7)に加え、ヨーロッパ連合(EU)において先天異常のサーベイランス機関であるEUROCAT(European surveillance of congenital anomalies)の報告書に記載されている国家、および近隣国家として韓国、計17カ国を対象として、各国の出生前診断の現状について記述した。

#### i. アメリカ合衆国

人工妊娠中絶、出生前診断、着床前診断にかかわる連邦法レベルでの実質的規制は存在しない。スクリーニング等は米国産婦人科医会(ACOG)のガイドラインに沿って行われる。米国産婦人科医会では、2007年に全ての妊婦に対して、染色体異常症に対するスクリーニングの情報提示をするように会告で定めている<sup>15</sup>。また、侵襲的検査の実施<sup>16</sup>、NIPTの実施<sup>17</sup>に際しても会告、意見を発表している。これらの会告の中には、遺伝カウンセリングの実施についても記載されている。

#### ii. ドイツ<sup>18</sup>

2009年に「ヒト遺伝学的診断に関する法律」(略称「ヒト遺伝子診断法」)が制定され、出生前診断に関しては、「医療目的であって、胎児の健康を損なうおそれのある遺伝的性状の検査」に限定された。なお、医療目的での遺伝学的検査にあたっては、医師の事前の説明と、それに基づく本人の明示的かつ書面による同意が必要となる。1995年に「妊娠の葛藤状態の回避及び克服のための法

<sup>15</sup> ACOG practice bulletin No77 Screening for fetal chromosomal abnormalities (2007年1月)

<sup>16</sup> ACOG practice bulletin No88 Invasive prenatal testing for aneuploidy (2007年12月)

<sup>17</sup> ACOG committee opinion No.545 Noninvasive prenatal testing for aneuploidy (2012年12月)

<sup>18</sup> 山口和人(海外立法情報課)『【ドイツ】遺伝子診断法の制定』外国の立法、240(1)、国立国会図書館、2009年

律(略称「妊娠葛藤法」)が成立(2009年に改正)、妊娠葛藤相談所と呼ばれる公的な相談機関を全国1,500箇所に設置し、妊婦とその家族が、専門のトレーニングを積んだ相談員のカウンセリングを何度でも無料で受けることができる。

### iii. オーストリア<sup>19</sup>

先天異常又は染色体異数性に対する国家によるスクリーニングプログラムは厳しく制限されている。しかし、妊婦は適切な時期に利用可能な全ての出生前検査の存在、利点、関連するリスク、そしてこれらの検査から生じる可能性のある困難な決定についての言及を、産婦人科医より知らされなければならない。女性からのインフォームドデザインが要求される。

分娩予定日における年齢が35歳以上である場合、絨毛採取(CVS)又は羊水検査について公的保険から支払われる。さらに、妊婦が受精した時点で36歳以上である場合、母体血清マーカーと超音波を組み合わせたコンバインドテストと精密超音波(妊娠20週での検査)のコストも公的保険によって払われる。また、以下の適応でも無料で支払われる: 前児における先天奇形又は染色体異数性、血族結婚、催奇形性の疑い。

侵襲的検査は、妊婦からの希望によってなされる。超音波検査も自発的かつ強制ではない。“Mother-Child-Passport”は、妊娠20週と30週における2回の超音波検査を提供し、近く妊娠12週での3回目の検査が加えられる予定である。妊娠20週の検査は、形態異常と異数性のマーカーの検出を目的としている。

オーストリア超音波医学会は、これらの精密超音波検査のための基準を発表している。

### iv. ベルギー

ベルギーにおけるダウン症候群に対する出生前スクリーニングの方針は、妊娠11週と13週におけるnuchal translucency(NT)、及び、妊娠8~15週における妊娠第1三半期の母体血清マーカー検査が提示され、年齢に関係なく全ての女性は費用保証されている。

細胞遺伝学的な診断(羊水穿刺又は絨毛採取)も、適応のある全ての女性に提示される。費用は保証されている。超音波断層法は妊娠三半期ごとに1回、費用保証がなされる。形態異常確認のためのルーチン検査は、第2三半期になされる。形態異常のための専門的な超音波は、胎児における形態異常に対する既知のリスクが存在している場合、及び、ルーチン超音波断層法での胎児形態異常が発見された場合である。

### v. クロアチア

ダウン症候群に対する2種類のスクリーニングテストがあり、母体血清スクリーニングと超音波が、組み合わせて使用されている。いくつかのスクリーニング戦略が、現在、公式なガイドラインなしに用いられている。

母体血清マーカー検査は全ての妊婦に提示され、負担は国民健康保険で賄われる。

妊娠第1三半期の超音波スクリーニングも、全ての妊婦に、超音波検査単独もしくは生化学スクリーニングとの組み合わせで提示される。妊娠週数の超音波による推定は、生化学的検査の制度を改善するためになされる。超音波検査では、“ソフトマーカー”が評価される。

第1三半期スクリーニングでダウン症候群の胎児を持つリスクが増加していることが判明した女性は、遺伝カウンセリングと、CVS又は妊娠中期の羊水穿刺のオプションが提供される。

出生前の細胞遺伝学的診断は公式には推奨されていないが、適応がある場合に実施される。細胞遺伝学的検査の前には遺伝カウンセリングが必要である。細胞遺伝学的な出生前診断のための費用は、国民健康保険によってカバーされる。超音

<sup>19</sup> EUROCAT(European surveillance of congenital anomalies) EUROCAT special report prenatal screening policies in Europe (2010): 2010年に報告されたレポートで、以降のオーストリア、ベルギー、クロアチア、デンマーク、フィンランド、フランス、アイルランド、イタリア、マルタ、オランダ、スペイン(バルセロナ/カタルーニャ)、スウェーデン、スイス、英国の記載はこのレポートより引用している。

波断層法による形態異常のスクリーニングも公式に推奨されていないが、通常、3回の超音波検査が妊娠中に行われる。

#### vi. デンマーク

2004年に出生前診断とスクリーニングに関する新しい国家政策が作成された。出生前診断及びスクリーニングは、デンマーク市民には無料である。

全ての妊婦は、妊娠第1三半期血清試験である“Double test”（妊娠8週から13週6日まで）及び超音波による nuchal translucency (NT)（妊娠11週3日から13週6日まで）に基づいた第1三半期のリスクアセスメントが提供される。

絨毛採取又は羊水穿刺は、適応がある場合に行われる。超音波断層法による形態異常のスクリーニングが、全ての妊婦に対して妊娠19～20週に提示される。

#### vii. フィンランド

2010年の初めに、出生前スクリーニングプログラムが統一された。スクリーニングの提供は、2006年からスクリーニングに対する政令により規制されており、均一性とスクリーニングプログラムの質を向上させることを目的とする。

自治体と合同地域委員会は、一般的な健康管理の一部として、胎児の染色体異常と重篤な形態異常のスクリーニングを編成しなければならない。スクリーニングは、無料で全ての妊婦に対して提供される。妊婦は、任意の出生前スクリーニングプログラムが複数ある場合、選択する事ができる。

全国的なスクリーニングプログラムも、出生前スクリーニングに関するガイドラインを含む。  
(<http://pre20090115.stm.fi/pr1178537602112/passthru.pdf> ; 法令の改定 : [http://finohta.stakes.fi/NR/rdonlyres/BACC269F-1987-4157-82AC-45B780560783/0/VN\\_asetus\\_seulonnoista\\_010509\\_alk.pdf](http://finohta.stakes.fi/NR/rdonlyres/BACC269F-1987-4157-82AC-45B780560783/0/VN_asetus_seulonnoista_010509_alk.pdf) ; 検査 : [http://www.stm.fi/c/document\\_library/get\\_file?olderId=39503&name=DLEFE-6503.pdf](http://www.stm.fi/c/document_library/get_file?olderId=39503&name=DLEFE-6503.pdf)) .

出産予定の両親に渡す出生前スクリーニングについて、2つのパンフレットが作られている。1つのパンフレットは、染色体及び形態異常に対して、利用可能な任意のスクリーニングテストに関する情報を提供する。もう一方は、胎児の染色体異常又は形態異常を疑う出生前スクリーニングの結果を受けた妊婦に向けたものとなっている。  
(<http://finohta.stakes.fi/FI/sikioseulonnat/perheille/index2.htm>) (スウェーデン語及び英語版が利用できる)。

妊娠初期における一般的な超音波スクリーニングは、妊娠週数10週0日から13週6日において全ての妊婦に対して提示される。妊婦が出生前染色体スクリーニングに参加することに決めた場合、主に妊娠初期コンバインドスクリーニングが提示される。妊娠初期の血清試験 (s-PAPP-A と S-hCGβ-V) は妊娠9週0日から11週6日で行われ、一般の超音波スクリーニングと同時に実施されている nuchal translucency (NT)測定が妊娠11週0日から13週6日に実施される。他にも、第2三半期期の血清試験 (2種類のマーカー) (s-AFP、S-hCGβ-V) などが利用できる。

出生前細胞遺伝学的検査は、適応がある場合に行われる。適応のない胎児の染色体検査は、個人クリニックもしくは自費でのみ可能である。重篤な構造異常を検出するための超音波スクリーニングは、原則的に妊娠週数18週0日から21週6日、又は、妊娠24週0日以降で実施される。

出生前スクリーニングの品質勧告に従って、スクリーニングに対する政令実施を補助する専門家グループにより (社会保健省)、妊娠初期の一般的な超音波スクリーニング、妊娠初期のコンバインドスクリーニング及び形態的超音波スクリーニングは、プライマリーヘルスケアもしくは専門医療、又は、部分的に両方、として編成することができる。妊娠初期のコンバインドスクリーニングと第2三半期の血清スクリーニングの一部として、検査室における試験とリスク算定は、大学病院及び十分な規模を持った他の検査室に集約しなければならない。スクリーニングと関連し



た（診断を確定する）精密検査は、大学病院に集約されなければならない。専門家グループは、公衆衛生的ケアの一環としてスクリーニングを編成することが、最善の結果を保証すると考えた。しかしながら、自治体は、外部業者から出生前スクリーニングを購入する可能性がある。地域スクリーニングを実行する方法、スクリーニング費用及び品質監視システムは、数年ごとに評価されなければならない、出生前スクリーニングに対する全国登録が計画されている。

#### viii. フランス

1994年に総称「生命倫理法」が制定され、そのうちの公衆衛生法典で出生前診断を「胚又は胎児の特に重篤な疾患を発見するための医療行為である」と定義し、事前の遺伝カウンセリングを要することとした。2011年の「生命倫理法」改定により、超音波診断も出生前診断に含まれると明記された。

ダウン症候群の出生前スクリーニングのための現在の方針は、(1) 妊娠11週から13週の間、ルーチンとして nuchal translucency (NT) 測定、もしくは、(2) 妊娠14週から16週の間、母体血清スクリーニングとされており、これは1997年1月に施行された法律に記載されているように、全ての女性に対して系統的に提案されなければならない。

出産前スクリーニングの費用は保証される、そして、スクリーニングテストのいずれかに異常な結果がある場合、羊水穿刺が提案され、そして、その費用も保証される。

健康に関する最高機関 (Haute Autorité de Santé、HAS) は、全て妊婦に対して、nuchal translucency (NT) 測定と第1三半期血清スクリーニング (遊離 hCG $\beta$  サブユニットと pregnancy-associated plasma protein A) によるコンバインド第1三半期スクリーニングの確立を勧告した。HASも、この戦略の実施を推奨し、妊娠第1三半期における nuchal translucency (NT) 測定と血清スクリーニングテストのための

管理された品質保証プログラムの確立が同時に行われるべきであると勧めた。

([http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_540874/evaluation-des-strategies-de-depistage-de-la-trisomie-21](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_540874/evaluation-des-strategies-de-depistage-de-la-trisomie-21))

出生前細胞遺伝学的診断は、新しいコンバインドテストも含めた母性血清スクリーニングで、算出されたリスクが1/250より大きいとき、羊水穿刺が提案される。また、染色体異常を示唆する超音波異常も、適応に含まれるように拡大されている。38歳以上の母親では、費用保証された（すなわち、出生前スクリーニングテストなしで行われる）羊水穿刺への、直接アクセスする選択もある。構造的異常を検出するために、3回のルーチン超音波検査が行われる。これらの検査は、妊娠12週、22週（心臓検査を伴う形態学的検査）と32週に行われる。

#### ix. アイルランド

ダウン症候群の出生前スクリーニングに対する方針は存在しない。Nuchal translucency (NT) 測定はルーチンでは提供されない、個別に希望があった場合に提供される。出生前細胞遺伝学的診断（羊水穿刺又は絨毛採取）は通常提示されず、個別に希望があった場合に提供される。

妊娠18週頃の妊娠中の超音波検査では、一般的に形態異常のスクリーニングを含む。

#### x. イタリア

ダウン症候群の出生前スクリーニングは、(1) 高齢妊娠（分娩時、35歳以上）、(2) 妊娠16週から17週のトリプルテスト (AFP、hCG、uE3) による母性血清スクリーニング、(3) 妊娠11週から14週の間に行われる超音波による nuchal translucency (NT) 測定、単独もしくは遊離  $\beta$ -hCG と PAPP-A による血清マーカー（ダブルテスト）との組み合わせ、の方針となる。

トスカナ地方など、いくつかの地域では、Fetal Medicine Foundation のガイドラインに従って、ダウン症候群の特別な出生前診断プログラ

ムが発達している。いくつかの私的な超音波センターでは、妊娠 16 週と 22 週の間、超音波検査担当者による“遺伝学的”超音波検査を行う。しかし、この処置は一般の公的なスクリーニングプログラムに含まれない。

出生前細胞遺伝学的診断は、無償で提供される。また、妊娠中、3 回ルーチンの超音波検査を受ける方針とされている。

#### xi. マルタ

マルタでは、超音波検査はルーチンで実施されるが、染色体異常スクリーニングに関してルーチンで行う方針はとられていない。

#### xii. オランダ

あらゆる妊婦は、胎児形態異常のスクリーニングについて、妊娠初期にカウンセリングを受ける。この遺伝カウンセリングの費用は保証される。妊婦には、(1) 妊娠 11 週から 14 週の間での **nuchal translucency (NT)**、(2) 妊娠 9 週から 14 週の間での早期血清分析 (PAPP-A と遊離  $\beta$ -hCG) の選択が可能である。これらの検査が同時に施行された時、‘コンバインドテスト’と呼ばれ、費用は 140 ユーロである。これらの費用は保証されている。

細胞遺伝学的診断 (羊水穿刺又は絨毛採取) は、全ての妊婦に提供され得る。またこれらの費用は保証される。

あらゆる妊婦は、妊娠 20 週頃、ルーチンの超音波断層法を提供される。このルーチンの検査は、超音波に関する教育を受けた医療専門職 (例 助産婦、総合診療医) によって実施することができる。この費用は保証される。

妊娠 20 週前後の‘高水準の超音波スクリーニング’は、適応がある場合、実施される。高水準の超音波スクリーニングは出生前診断センターにおいて、特別な産婦人科医によってのみ実施される。この費用は保証される。

#### xiii. スペイン

カタルーニャのダウン症候群の出生前スクリーニングのための現在の方針 (2009 年 10 月から) は、以下のようになっている：

全ての女性に：第 1 三半期スクリーニング：

・妊娠 11 週から 13 週の間ルーチンで **nuchal translucency (NT)** 測定。

・妊娠 8 週から 13 週の間、ルーチンで母体血清スクリーニング (遊離  $\beta$ -hCG と PAPP-A)。

妊娠第 1 三半期に産科受診のない女性に：第 2 三半期スクリーニング：

・妊娠 14 週以降の母体血清スクリーニング (遊離  $\beta$ -hCG、 $\alpha$ FP、uE3 及び Inhibin A)。

出生前細胞遺伝学的診断は適応に応じて実施される。超音波断層法による形態異常のスクリーニングは、妊娠各三半期に 1 回ずつ、計 3 回行われる。

#### xiv. スウェーデン

スウェーデンにおいて、ダウン症候群のスクリーニングのための方針は存在しない。妊娠 11 週から 13 週の間ルーチンとして、**nuchal translucency (NT)**、生化学的血液検査が、スウェーデンのいくつかの地方で導入されている。

制御されたシステムにおけるスクリーニングの結果をもって、羊水穿刺 (又は絨毛採取) の提示される事が基本とされている。全妊婦の半数は出生前診断を提案され、この提案を受け入れる。女性が 35 歳より若い場合でも、ダウン症候群の児をもつことに非常に悩んでいる場合には、彼女は出生前診断を提供される。スクリーニング、羊水穿刺、(又は CVS) の費用は、完全に保証される。超音波断層法として、1 回はルーチン検査による構造異常のスクリーニングが、妊娠中に行われる。

#### xv. スイス

ダウン症候群のスクリーニングは、母体年齢と独立して、全ての女性に提示されなければならない

い。産婦人科医は、そのより良い精度から、第2三半期ではなく第1三半期の母体血清検査を行うことが奨励される。

出生前細胞遺伝学的診断は、第1三半期スクリーニングで1/300以上のリスク、又は第2三半期スクリーニングで1/380以上が確認された全ての女性に提示される。出生前細胞遺伝学的診断はまた、35歳以上の女性、そして、超音波検査で異常が示唆された患者に提示される。カップルがこれらの検査を望む時でも、提供することができる。

検査が親の不安のためにだけ行われる場合には、カップルに料金が請求される。

女性は、羊水穿刺又はCVSを実施する超音波サービス、もしくは、彼らが事前の遺伝カウンセリングを受ける遺伝学的サービスに向けて、直接掛かり付けの産婦人科医から紹介される。後者の状況では、臨床遺伝医又は遺伝カウンセラーが、羊水穿刺又はCVSの30分前に、患者と面会する。遺伝カウンセリング・セッションを通して、専門職は妊娠に関する情報を収集し、家系図を記載し、結果について検討し、方法を説明して、そのリスクと他の利用できるオプションを検討する（母体年齢だけ紹介された女性のためのスクリーニング）。彼らは、患者の疑問に答えて、不安を傾聴する

超音波検査は、1回目は妊娠10週と12週の間に行われ、2回目は妊娠20週と23週の間に行われる。リスク因子が存在するとき、追加の検査が行われる可能性がある。

初回の超音波検査は、胎児の妊娠週数の決定とnuchal translucency (NT)の計測を補助する。これらのデータは、第1及び第2三半期の母体血清スクリーニングで使用される。

2回目の超音波断層法は、胎児の形態異常、発育の遅れと羊水量について評価する。

#### xvi. 英国

英国のスクリーニング方針のあり方は、NICE（国立医療技術評価機構）と英国国民スクリーニング委員会勧告が協働し、ダウン症候群のスクリー

ニングは全ての妊婦に提示されなければならない、全てのトラストは妊娠週数決定の超音波と妊娠18-20週の胎児異常に対する超音波を保証するべきとされている。

ダウン症候群のスクリーニングの方針は、地域ごとに異なっている。

イングランドー英国国民スクリーニング委員会（英国NSC）は、イングランドにおけるダウン症候群スクリーニングプログラムに対して、成果とベンチマーク期間の追跡を推奨している。実際診療において、提供される検査は異なり、イングランドの南半分の多くでは第1三半期コンバインドテストが提示され、北半分では第2三半期トリプル又はクアドラプル検査が提示されている。

ウェールズーダウン症候群スクリーニングと超音波検査に対する標準は、ウェールズ公衆衛生局の一部であるウェールズ出生前診断部によって決定される。

スコットランドースコットランドの全ての妊婦は、現在、妊娠第2三半期に2つの生化学的マーカーの測定を含んだ第2三半期血清スクリーニングテストを提示される。

北アイルランドー個人的な検査を除き、公的な方針及びスクリーニングはない。

イングランド、ウェールズ、及びスコットランドでは、出生前細胞遺伝学的診断の適応として、母体年齢（通常35歳以上）、ダウン症候群スクリーニング検査の結果でハイリスク、染色体異常の家族歴、転座保因者、及び超音波での胎児奇形が挙げられる。超音波断層法による形態異常のスクリーニングとして、国立医療技術評価機構、と国民保険サービス胎児奇形スクリーニングプログラム（イングランド）、ウェールズ出生前診断部、及びスコットランド行政部、この全てが、あらゆる妊婦は妊娠18週0日から20週6日の間に胎児形態異常超音波検査を提示されなければならないよう勧奨している。

北アイルランドでも、全てのトラストは、妊娠の第2三半期に胎児異常に対する超音波検査を、

全ての妊婦に提示している。

xvii. カナダ

カナダにおいては、カナダ産婦人科学会が出生前スクリーニングに関するガイドライン<sup>20</sup>および出生前スクリーニングに対する遺伝カウンセリングのガイドライン<sup>21</sup>を公表している。全国で統一されたスクリーニングプログラムはないが、州によっては公的なスクリーニングプログラムの設定が行われている<sup>22</sup>。カナダ産婦人科学会は、出生前スクリーニングの機会を、全ての妊婦に対し、遺伝カウンセリングにおける情報提供を通して提供される、としている。

---

<sup>20</sup> Amended Canadian Guideline for Prenatal Diagnosis (2005) Change to 2005 Techniques for Prenatal Diagnosis. (2007年7月)

<http://sogc.org/guidelines/prenatal-screening-for-fetal-anenuploidy-in-singleton-pregnancies-replaces-187-february-2007/>

<sup>21</sup> Counselling Considerations for Prenatal Genetic Screening Committee Opinion. (2012年5月)  
<http://sogc.org/guidelines/counselling-considerations-for-prenatal-genetic-screening/>

<sup>22</sup> SOGC Precatal screening  
<http://sogc.org/publications/prenatal-screening/>