

## II. 分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金

成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業（健やか次世代育成総合研究事業）

分担研究報告書

出生前診断における遺伝カウンセリングの実施体制及び支援体制に関する研究

【第1分科会】出生前診断の実態を把握するための基盤構築

研究代表者	小西 郁生	京都大学	名誉教授
研究分担者（研究統括担当）	久具 宏司	東京都立墨東病院	部長
研究分担者（代表補佐）	山田 重人	京都大学大学院医学研究科	教授
	三宅 秀彦	京都大学大学院医学研究科	特定准教授
	伊尾 紳吾	京都大学大学院医学研究科	特定病院助教
研究分担者（報告書担当）	佐々木愛子	国立成育医療研究センター	産科医員

研究要旨

出生前診断の実態を把握するための基盤構築：本邦における出生前診断の全体像を把握するための体制構築が必要と考えられるため、登録システムの開発を目指した。具体的な登録システムソフトウェアを作成し、出生前検査を実施する国内のボランティア医療機関で試験運用とその使用感調査を行い、さらに改良を加えた。この登録システムを利用し、今後の出生前診断体制構築をどのように制度設計していくかに関する提言を作成した。

第1分科会研究分担者一覧（五十音順）

伊尾 紳吾	京都大学大学院医学研究科器官外科学講座婦人科学産科学	特定病院助教
久具 宏司	東京都立墨東病院産婦人科	部長
左合 治彦	国立成育医療研究センター	副院長，周産期・母性診療センター長
佐々木愛子	国立成育医療研究センター	産科医員
高田 史男	北里大学大学院医療系研究科臨床遺伝医学講座	教授
平原 史樹	独立行政法人国立病院機構・横浜市南西部地域中核病院	
	横浜医療センター	院長
増崎 英明	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科産科婦人科学分野	教授
吉橋 博史	東京都立小児総合医療センター臨床遺伝科	医長
三宅 秀彦	京都大学医学部附属病院遺伝子診療部	特定准教授
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	教授

## A. 研究目的

母体血を用いた新しい出生前遺伝学的検査( Non-Invasive Prenatal Testing: NIPT )が平成 25 年度より開始されたことにより、出生前診断に関する遺伝カウンセリングの重要性に焦点が当たっている。NIPT に関しては、日本医学会による施設認証および登録体制が整えられ、遺伝カウンセリングが標準的に提供されている。一方、羊水染色体検査や母体血清マーカー試験などの従来から行われている出生前診断の実施状況や、それに伴う遺伝カウンセリングの提供体制については全体像の把握には至っていない。平成 25 年度、本研究班の前身である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」( 研究代表者・久具宏司、通称「久具班」)において、これまで行われてこなかった、全国産婦人科施設に対して羊水染色体検査および母体血清マーカーの実態調査を実施し、その調査結果により、本邦における出生前診断のある程度の傾向を確認する事が可能になった。しかし、全数を把握するには至らず、このような出生前診断の透明性の低さは、国民に対する医療提供体制および知識の普及に関わる説明責任にも関わる。現状の改善のため、本邦における出生前診断の全体像を把握するための体制構築が必要であると考え、各国のガイドラインや登録システムを調査し本邦での制度設計を行うことを本分科会の目的とした。また、これらの登録システムを利用し、

今後の出生前診断体制構築をどのように制度設計していくか、提言を行うこととした。

## B. 研究方法

平成 26 年度に、これまでに医療機関が独自に実施し、その実態が明らかでなかった、絨毛染色体検査、羊水検査に関して、出生児の所見までを含めた登録・報告すべき基礎的な内容を抽出し、平成 27 年度にはそのデータベース登録のための試験的な登録システムソフトウェアを作成した。本登録システムソフトウェアでは、検査の方法、結果、合併症、児の予後までを含めた登録を想定した。平成 28 年度では、本研究に賛同する「出生前検査を実施している医療機関」を対象に登録システムソフトウェアを無料で配布し「出生前診断登録プログラム使用調査」を実施し、多施設での試験運用における問題点の抽出と、さらなるシステムソフトウェアの改良を行った。また並行して、出生前遺伝学的検査解析を行う主要施設に対するアンケート調査を行い、わが国における出生前遺伝学的検査の現状の把握に努めた。

### ( 倫理面への配慮 )

登録システムソフトウェアへの入力に際し、個人情報扱うことから、京都大学大学院医学研究科・医学部及び医学部附属病院 医の倫理委員会の審査、承認を受けた ( 承認番号 R0045 )。また、多施設を対象とした「出生前診断登録プログラム使用調査」は、京都大学大学

院医学研究科・医学部及び医学部附属病院  
医の倫理委員会の審査，承認を受けた  
(承認番号 R0678)

### C. 研究結果

3年計画の初年度である平成26年度は、平成25年度、本研究班の前身となる研究班「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」(久具班)の結果を踏まえ、わが国の出生前診断における今後のあり方につき、計画立案を行った。この研究は、母体血清マーカー・羊水検査についてのアンケートを、産婦人科全施設を対象に行ったものである。回収率は約40%で、ある程度の信頼性のあるものと考えられた。結果を見てみると、母体血清マーカー・羊水検査を全く行ってない施設が半数以上であり、行っても件数が少ない施設が多いことが明らかとなった。この結果から、以下のような意見が出た。

- ・ 母体血清マーカー・羊水検査について施設登録制にして、妊婦およびその家族に対して検査可能な施設を明確にすれば、少ない件数の施設は検査を実施しなくなるのではないかと。
- ・ 出生前診断は訴訟にも発展することがあるので、慣れない施設が事故を起こすよりは登録制にするほうが、むしろ産婦人科医を守ることに繋がる。
- ・ ただし、施設制限をかけることにつながるのでは、それが合理的であると説得する根拠となるデータは必要である。昨年の

久具班のデータがそれに当たるのかも  
しれない。

上記意見を踏まえ、出生前診断に関するさらに詳細なデータを集める方策を検討することとした。

### 2) 出生前検査に関するデータ収集の方法の検討

我が国における出生前診断の実態として、佐々木、左合ら(Prenat Diag 31, 1007-1009, 2011)の検査実施施設を対象とした調査では、2008年の本邦における羊水染色体は13,402件、母体血清マーカー18,209件と報告されているが、必ずしも全数検査ではない。2013年から始まった母体血出生前検査(NIPT)については、日本医学会による施設認定のもとで、全数報告が義務付けられており、検査の動向について把握することが容易である。また、体外受精(IVF)についても、日本産婦人科学会の施設登録および症例登録制度が機能しており、全数把握していることから多胎を減らすことに成功しており、一定の成果を挙げていると言える。IVF, NIPT, いずれも、それらの技術が普及するタイミングに登録制度が間に合ったために成立したシステムであると考えられた。翻って、母体血清マーカー・羊水検査を中心とした従来の出生前検査は、広く行われているにもかかわらずその全容を把握しきれていないことは大きな問題である。加えて、羊水や絨毛からの検体を用いた網羅的遺伝学的検査が技術的に可能となり、近いうちに広まると予想されている。それ

までに、検査の件数や内容が把握できるシステムが必要になると考えられる。そこで、出生前検査の全数把握を目標としたときに、どのようなシステムを構築すればそれが可能となるか、その方策を検討し、その結果、使いやすい登録システム（ソフトウェア）を構築することが必要と考えられた。そこで、平成26年度中に登録システムのたたき台を作り、次年度に限定した施設で試験運用を行うことを計画した。

### 3) 登録対象となる検査の種類について

出生前診断のための検査としては様々なものが行われている。現在、登録の対象となっていない出生前検査技術としては、超音波検査、絨毛検査、母体血清マーカー、羊水検査などが挙げられる。理想的にはこれら全てについて、出生前検査のために行われたものとして登録すべきなのであろうが、超音波検査についてはほぼ全ての産科施設で行われており、通常の胎児発育を見る検査と出生前診断の境界の線引きが難しいことから、最初から登録対象に入れるのは困難であろうと考えられ、今後の検討課題とすることにした。検査に侵襲性があるかどうかという観点で見て、まずは羊水検査、絨毛検査、臍帯穿刺などをターゲットとすることとした。

### 4) 登録システムの入力項目について

入力をなるべく簡単に、しかし少しでも多くの項目を盛り込みたいということで、現在実施されている生殖補助医療の登録シ

ステムを元にして入力項目案の検討を行った。この際、検討された課題としては、以下の i) ~ iv) が挙げられ、さらに詳細に検討した項目した点について箇条書きで記す。

#### i) 個人情報の保護について

- 施設にアクセスしなければ分からない情報は、個人情報でないとされる。

IDは院内IDと提出用IDで、連結可能匿名化すればクリアできそうである。個人情報となる院内ID、生年月日、検査施行日(年月レベルは可)、分娩日時などは、施設内で削除する

- ART登録で事前説明があってもクレームが生じた事例があった。

同意書の作成の際に検討する。羊水検査の同意書と別に研究(登録)の同意書を取得する

#### ii) 入力タイミングについて

- 検査当日
- 検査結果が出た段階
- 妊娠の転帰

上記の様に、1件の検査に関して複数の入力タイミングが存在するので、これに対応できるシステムを作成しなければならない。ART登録では、胚培養士、看護師、助産師により行われていることが多く、これが登録システムの施行に寄与していることから、医師以外の看護師、助産師が記入することについても検討する。

#### iii) 転帰について

- 分娩転帰については、他院で分娩となるケースが相当数予想されるため、追

跡が困難になる内容がある。

- さらに、被検者の追跡において、個人情報への保護への配慮が必要である。
- 先天異常を持った児の追跡はより困難であると予想されるので、事前の確認が必要と考える。
- 簡便化と記録整備のため、データベースのリンク（例えば周産期登録）を検討する必要がある。周産期登録のデータの流し込みが可能になれば良いだろう。

#### iv) 入力の内容について

- 単一遺伝子疾患の検査も念頭におくべきである。
- 将来的に、全ゲノムシーケンスなども行われるようになった時に、対応できるように準備をしておく。
- 解析を行った施設（自施設あるいは検査会社）を入力できるようにする。
- 検査結果の記載については、大まかには選択メニューで、一部を自由記載とすることで、「平易な入力」と「詳細な情報」を両立させるように努める。

以上の観点から、実際の項目についての検討をおこなった。結果は資料（第2回全体会議・資料3参照）に示す。

#### 5) 登録システムの運営方法について

登録システムの入力項目とも関連するが、登録システムの運営方法についても検討が加えられ、特に以下の i) ii) が重要な問題として認識された。

##### i) 登録の継続性の問題

- ボランティアベースの登録では継続性など難しい問題がある
- 登録することで、出生前診断の質が保証される、など何かインセンティブを与える方法の検討

##### ii) 登録の主体をどうするか

- 日本産科婦人科学会、日本医学会、national clinical database、法的整備など、様々なパターンが想定される。これらについては、次年度以降に引き続き検討することとした。

#### 6) プロトタイプとなる登録システムソフトウェアの作成

1) ~ 5) の議論を経て、入力項目の検討と並行してソフトウェアそのものの作成も行った。各施設ともインターネットに接続しないスタンドアロンのパソコンを用意することを念頭におき、Windows あるいは Mac でも安定して動くソフトウェアの仕様を検討した。Filemaker ベースで動くソフトウェアが安定であり、データファイルがソフトウェアを内蔵している Runtime®形式を選択し登録システムソフトウェアの開発を行った。これにより、個々のマシンに Filemaker 等のデータベースソフトウェアをインストールする必要が無くなり、普及しやすい形にすることができた。まず、プロトタイプを作成し、班員の施設で架空データを用いたテスト入力を行い、不具合の改善を行った。このような過程を経て、実際の使用に耐えるソフトウェアを作成することができた。

次年度である平成27年度は、まず、前年の議論とプロトタイプとなる登録システムソフトウェアを、現場での実際の臨床データを用いたデータ入力を行い、その使用感のフィードバックによる改良を分科会内で行った。

#### 1. プロトタイプとなる登録システムソフトウェアの改良と実臨床での試用

##### a. 仕様について

作成した「侵襲的出生前診断実態調査ソフトウェア」はデータファイルがソフトウェアを内蔵している Runtime®形式である。ソフト開発会社である、株式会社コンパスにより作成されたダウンロード用ページ (<http://www.applecenter.co.jp/kyoto-u/index.html>) より小西班にて共有するパスワードを使ってダウンロードを行う。この侵襲的出生前診断実態調査ソフトウェアを使用する際、通常は特別なソフトは必要なく、ダウンロードした「侵襲的出生前診断実体調査ソフトウェア」フォルダを任意の場所に保存し、配布されたものが ZIP 形式の場合は、任意の場所に解凍する事で「侵襲的出生前診断実体調査ソフトウェア」フォルダが作成される。このフォルダ内に、「侵襲的出生前診断実態調査ソフトウェア.exe」という実行ファイルが含まれており、これをダブルクリックにより実行することでソフトウェアのトップページが開かれる。

今回、Windows 版と Macintosh 版の2つの OS に対応できるよう開発した。

動作環境は、

##### ・画面解像度

横：1024，縦：900 以上

##### ・対応 OS

Windows 8.1，Windows 8.1 Pro

Windows 8，Windows 8 Pro

Windows 7 Ultimate，Professional，Home Premium

Mac OS X Yosemite v10.10

Mac OS X Mavericks v10.9

Mac OS X Mountain Lion v10.8

Mac OS X Lion v10.7

である。

##### b. 登録画面について

左上には、施設番号、施設名が表示されており、初期設定は、「A0001」「京都大学医学部付属病院」である。これは「環境設定」より「施設情報登録」内容を修正することで変更が可能である。また、入力された侵襲的出生前診断検査データは「侵襲的出生前診断実体調査ソフトウェア」フォルダ内の「侵襲的出生前診断実態調査ソフトウェア.fmpur」というライブラリファイルに保存されているが、この「侵襲的出生前診断実態調査ソフトウェア.fmpur」のコピーを取ることでバックアップも容易である。また、「侵襲的出生前診断実態調査ソフトウェア.exe」と同じフォルダ内にある「backup.fmpur」を読み込むことで、バックアップデータの再読み込みやソフトのバージョンアップ時のデータ移行も可能である。

ソフトのトップページ（添付資料・第1分科会・図1，以下同様）は，侵襲的出生前診断症例レコードの「リスト」表示と設定されている．

このリストには，

- ・施設内患者識別番号
- ・患者名のふりがな
- ・患者名
- ・検査日（穿刺日）とその妊娠週日数
- ・分娩予定日
- ・胎数
- ・検査種別
- ・経腹/経膣
- ・転帰
- ・出生日

が表示されている．また，このリストは検査日が新しい順に整列するようになっており，各行の頭には個々の症例入力画面にリンクするボタンが設置されているため，データの追加記入も容易となっている．

このリスト上部の項目行の上には，下記の頻用する各種ツールボタンを設置した．

- ・find（検索）
- ・all record（検索解除）
- ・new record（データ追加）
- ・view（閲覧）
- ・list（一覧表切り替え）
- ・export（excelデータへ書き出し）

「list」からは，「基本情報一覧表」「分類情報一覧表」「検査内容/検査結果一覧表」へ切り替えができるように設定した．

各一覧表において，「find（検索）」機能を設定し，データの検索や概要把握が容易になるよう設定した．

画面左下には，閲覧時点での「レコード総数」「対象レコード総数」が表示されており，検索機能使用時に検索対象レコード件数が一目で視認可能である．

c． 各侵襲的出生前診断症例レコードの入力内容について（図2）

ヘッダーとして，下記を配置した．

- 1, 施設内患者識別番号, 患者名(ふりがな), 生年月日(予定日年齢),
- 2, 検査日(穿刺日)とその妊娠週日数
- 3, 分娩予定日
- 4, 胎数(1~3のプルダウン)
- 5, 検査アプローチ(経腹/経膣)

以上の項目は，画面上部に固定とし，以下の項目は，各タブにて切り替え設定とした．日にちの入力には，カレンダー入力とキーボード入力の両方が可能なように設定した．タブは，

- ・分類入力（検査適応分類）
- ・検査内容
- ・検査合併症
- ・検査結果1（主に染色体検査）
- ・検査結果2（主にアレイ検査）
- ・検査結果3（主に遺伝子検査）
- ・検査結果4（主に感染症検査）
- ・妊娠転帰
- ・分娩データ
- ・その他（自由記載欄）

とした．



d. 各タブの内容について

分類入力（検査適応分類）（図2）

これは、日本産科婦人科学会にて「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」

[http://www.jsog.or.jp/ethic/H25\\_6\\_shusseima-idengakutekikensa.html](http://www.jsog.or.jp/ethic/H25_6_shusseima-idengakutekikensa.html) として公開されている分類に従った。よって、見解中の表1「侵襲的な検査や新たな分子遺伝学的技術を用いた検査の実施要件」（本分科会報告書末尾に記載）に示される各項目に該当する場合には、チェックボックスにて選択（複数選択可能）する仕様とした。

「g. その他、胎児が重篤な疾患に罹患する可能性のある場合」に関しては、近年の出生前検査の状況を踏まえ、

i. 超音波所見

ii. 母体血清マーカー検査結果（NT combined 検査含む）

iii. NIPT 検査結果

iv. ウイルスなど胎内感染の可能性

の4項目に分類した。さらに、上記のいずれにも該当しない症例も実際には存在することから、

「h. 妊婦の希望のみ」とする選択分類も追加した。

「i. 超音波検査」については、

A) NT 異常などの超音波マーカー陽性

B) 単発形態異常

これについては、形態異常の詳細を分類することとし、I) 心臓、II) 脳脊髄（神経管）、III) その他（自由記載）

C) 多発形態異常（自由記載）

とした

「ii. 母体血清マーカー検査結果（NT

combined 検査含む）」に関しては、主な対象疾患である、

A) T21

B) T18

C) T13

D) 開放性神経管障害

4 択とした。

「iii. NIPT 検査結果」の分類については、現在の日本で行われている NIPT 対象疾患と海外での適応となっている疾患も念頭におき、

A) T21

B) T18

C) T13

D) 性染色体異常

E) その他（自由記載）

とした。

検査内容（図3）

これについては、まず、大きく下記の7つに分類した。

a. 染色体検査

b. 遺伝子検査（DNA/RNA 検査）

c. 遺伝生化学的検査

d. 次世代シーケンサーを用いた検査

e. 感染症検査

f. ホルモン・マーカー検査

g. その他

上記各検査が、国内施設/海外施設のどこで解析実施されているのか、また、出生前遺

伝子検査に関しては保険適応がないため、研究との関連で医療費があいまいになることも多く、医療経済上、実際にはどのように負担されているのかを把握するために、検査項目選択時に検査解析実施施設も、以下のプルダウンから選択するために自動表示されるように設定した。

< 解析施設 >

- 1 ラボコープ・ジャパン
- 2 SRL
- 3 LSI メディエンス
- 4 胎児生命科学センター
- 5 リッツメディカル
- 6 自施設
- 7 その他の会社
- 8 他の大学・研究施設（有償）
- 9 他の大学・研究施設（無償）

また、「a. 染色体検査」については、

i. G バンド法

ii. FISH 法

A) T21 , B) T18, C) T13, D) 性染色体 ,  
E) 微細欠失・重複

iii. QF-PCR

A) T21 , B) T18 , C) T13

iv. アレイ(CGH, SNP)

の4つに細分した。

「b. 遺伝子検査 (DNA/RNA 検査)」と「c. 遺伝生化学的検査」については、様々な疾患が想定されるため、疾患名と遺伝子名は自由記載とした。

「d. 次世代シーケンサーを用いた検査」は、現在の臨床では実際には行われていないと

思われるが、今後の分子遺伝学の影響を想定して選択肢として含めることとした。

「e. 感染症検査」は、ウイルスの DNA を用いた遺伝学的検査ではあるが、胎児の germ line の遺伝情報を調べる検査ではない。しかしながら、その他の出生前遺伝学的検査と同時に実施されることも経験するため、項目内に設定することとした。

同様に、羊水中のホルモン値による児の先天性形態異常（主には開放性神経管障害）を推定する検査として、「f. ホルモン・マーカー検査」も選択肢として設定した。

また、現在のところ想定されないが、新しく検査実施される項目が増える可能性があることから、「g. その他」を自由記載として設定した。

検査合併症（図4）

侵襲的出生前検査は、穿刺による検査合併症があることが報告されている。しかしながら、日本では検査件数同様、検査手技に伴う合併症がどの程度発生しているのか、報告されたことはない。よって、各施設の検査手技の精度管理とともに、日本での状況を把握するため、合併症の登録も組み込むこととした。

- a. 破水
- b. 流産
- c. 子宮内感染
- d. 胎児死亡
- e. その他（自由記載）
- f. なし

これは手技に伴う合併症として関連が疑われるものを登録することとし、複数選択可能なように設定した。

#### 検査結果 1 (図 5)

「検査結果 1」には、日本における侵襲的出生前検査の大多数を占める G バンド法の結果とそれに付随して実施することの多い FISH 法・GF-PCR の結果とした。

登録項目は、

##### a. 染色体検査

##### i. G バンド法

A) 正常 (variant 含む) (自由核型記載)

##### B) 異常

I) 21 トリソミー (標準型・転座型・モザイク型・同腕染色体) (自由核型記載)

II) 18 トリソミー (標準型・転座型・モザイク型など) (自由核型記載)

III) 13 トリソミー (標準型・転座型・モザイク型・同腕染色体) (自由核型記載)

IV) 性染色体異常 (自由核型記載)

V) その他 (自由核型記載)

C) 解析/判定不能

##### ii. FISH 法

A) 正常

B) 異常

I) T21 3 signals

II) T18 3 signals

III) T13 3 signals

IV) 性染色体異常 (自由核型記載)

V) 微細欠失・重複 (自由核型記載)

C) 解析/判定不能

##### iii. QF-PCR

A) 正常

B) 異常

I) T21 positive

II) T18 3 positive

III) T13 3 positive

C) 解析/判定不能

とした。

#### 検査結果 2 (図 6)

このタブには、染色体検査のうちアレイ検査についての結果記載とした。

iv. アレイ (CGH, SNP) とし、

A) CGH アレイ

B) SNP アレイ

ともに、

I) 異常なし

II) benign CNV (copy number variation)

III) pathogenic CNV

IV) VOUS (variations of uncertain clinical significance)

V) 解析/判定不能

とした

II) ~ IV) においては、アレイ検査結果の ISCN 記載は長くなることから、自由記載欄を画面に広く取った。

#### 検査結果 3 (図 7)

ここには遺伝子疾患の結果を記入するようにした。

b. 遺伝子検査 (DNA/RNA 検査) については、

- i)非罹患児（自由記載欄）
- ii)罹患児
  - 疾患名（自由記載欄）
  - 遺伝子名（自由記載欄）
  - 遺伝子診断結果（自由記載欄）
 とした。各々の自由記載欄の右側に、記載内容の参考となるよう例を示した。
- c.遺伝生化学的検査については、
  - i)非罹患児
    - 疾患名（自由記載）
    - 測定物質名（自由記載）
    - 測定結果（自由記載）
  - ii)罹患児
    - 疾患名（自由記載）
    - 測定物質名（自由記載）
    - 測定結果（自由記載）
  - iii)解析/判定不能
 とした。こちら各々の自由記載欄の右側に、記載内容の参考となるよう例を示した。
    - 検査結果4（図8）
 こちらは、「検査結果1」～「検査結果3」以外のものの記載欄とした。
- d.次世代シーケンサーを用いた検査（自由記載）
- e.感染症検査
  - i 風疹
  - ii.サイトメガロウイルス
  - iii.トキソプラズマ
  - iv.その他
 につき、各々、
  - A)非罹患児
  - B)罹患児

- c)その他（自由記載）
 とした。
  - f.ホルモン・マーカー検査
 については、現時点では羊水中のAFP測定のみが該当すると考えられるため、
    - i.AFP
      - A)非罹患児（数値入力）MoM
      - B)罹患児（数値入力）MoM
    - ii.その他（自由記載）
 とした。
      - また、最後に検査内容の「g.その他」に対応させ、
      - g.その他（自由記載）
 を作成した。
        - 妊娠転帰（図9）
- こちらには、妊娠22週0日相当時点での妊娠状態を4択にて記載することとした。
  - a.継続
  - b.中断
  - c.進行流産またはIUFD
  - d.不明（自由記載）
- 分娩データ（図10）
 分娩データについては、今回の「侵襲的出生前診断実態調査ソフトウェア」の本質ではないため、「以下は、情報がおわかりの場合に任意でご回答ください」タブ上部に表示した。
 記載する場合には、
  - 11.出生日
  - 12.出生後の児の経過（判明している場合のみ）

- a. 生産
- b. 早期新生児死亡 (-7 日)
- c. 新生児死亡 (8-28 日)
- d. 乳児死亡 (29 日-1 年)
- e. 妊娠 22 週以降の胎児死亡 (死産) の 5 択とした。

### 13. 出生後の児の疾患

- a. なし
- b. あり
  - i. 染色体異常 (自由記載)
  - ii. 形態異常 (自由記載)
  - iii. その他 (自由記載)

とした。

その他 (図 11)

「その他」のタブは、覚書など自由記載できるようにした。

最終年度である平成 28 年度は、平成 26・27 年度に作成してきた登録システムソフトウェアを本研究班員 (第 1～3 分科会) の所属施設、または、同意を得られた出生前検査を実施する産婦人科医療施設を対象に本ソフトを無料で配布し、多施設における使用調査を行いその使用感のフィードバックを行い、より多くの意見を得て改良を重ねるとともに、この登録システムが実際に全国で導入され実用されるための提言をまとめた。

### 1. プロトタイプとなる登録システムソフトウェアの使用調査

< 調査期間 >

試用期間：2016 年 9 月 15 日から 10 月 20 日

回答期間：2016 年 10 月 20 日から 10 月 24 日

< 参加施設・回答施設 >

参加施設：14 施設

調査への回答：14 施設中 11 施設，12 人

< 回答者属性 >

医師 10 人 (全て産婦人科医)

認定遺伝カウンセラー 1 人

以下に回答の詳細を記す。

1. このプログラムについて：  
この登録プログラムは使いやすかったでしょうか。

- a. そう思う 8 件
- b. ややそう思う 2 件
- c. どちらでもない 1 件
- d. あまりそう思わない 1 件，
- e. そう思わない 0 件

その理由を教えてください。

- a.
  - 詳しい情報もタブで整理されていて、効率よく入力できる。
  - 項目が系統立てて選べるようになっていたのでスムーズに入力できました。
  - 細かい内容まで記入できるようになっていたため、抜けのない情報を残せると思いました。
  - 患者氏名や結果が一覧になり、一目瞭然であること。今までは、万が一の漏えいを恐れ、氏名と結果を別々にしていたため、後から見づらかった。

- クリック一つで登録できるのがよかった。適応や結果が細かく記載できてよい。
  - よく考えて作られている。直感的である。
- b.
- ほとんどが G-band の羊水穿刺であり，他の遺伝子検査の記入欄が勿体ないと感じました。
- c.
- 基本的には選択式でタブ分けもわかりやすいので，操作がわかりにくいところはありませんでした。ただ，比較対象となるソフトがないので優位性はわかりません。当院は羊水検査自体の数も多くない，複雑な症例も少ないので，ここまで詳しい細分化は必要なのか？とも感じました。
- d.
- 今後普及した場合には解決されることかと思いますが，ダウンロードしたソフトを試用している間中セキュリティレベルを下げておかなければならなかったため，十分な試用には至りませんでした。これは私側の問題とは思いますが，いちど強制終了したあと，ソフトを開くことが出来なくなりました。
2. 改善して欲しい部分，機能はありました
- 大多数が，羊水検査・G-band だと思うので，もっと目立ったほうがやりやすいと思う。
  - Export された Excel Data の項目が分かりにくい。
  - 「卵子年齢」という項目は，採卵時年齢のことでしょうか。
  - エクセルにエクスポートすると，項目が記号になってしまう点。
  - NT 陽性かつ，他の奇形などの所見があった時に，入力できない。
  - 強いて言うならば，マックで使用しましたが，最初の解凍の際に本体のセキュリティ変更を要するのが煩わしかった。
  - 字が小さいのと，フォントの色が薄いので，若干見づらい。
  - 分類入力の g. 欄が煩雑に感じました。検査内容の入力も少し面倒です。
  - 検査内容の b. 流産の理由が，穿刺の影響によるものなのか，胎児自体の問題なのか，記入する時に迷うと思います（もちろん厳密に区別出来るものではありませんが）。
  - 「超音波断層法上の異常所見」で，胎児水腫やヒグロームは NT 異常に含めるのか，それとも「その他の多発奇形」に分類するのか，わかりにくいと思います。
  - 入力項目の割にファイルサイズが大きい，重い。
  - ファイルメーカーで作られています

が、最適化されていない。

- SQL ベースでもっと軽いウィジットのようなソフトが望ましい。iPad 版が better と思います。
- ウィンドウのサイズや位置が勝手に変わってしまう。マルチモニターで使用しているといちいち調整が必要で、調整してもまた移動してしまう。
- 古いマックで動作しない。

### 3. 追加して欲しい機能はありますか。

- デスクトップで文字の大きさが変更（拡大）できると助かります。
- 妊娠転帰 c. の流産や IUFD となった妊娠週数を記載する欄があるとよいのではないかと。
- 多胎に対する機能強化・・・組み込むギミックの手間と得られる効果を秤にかけて、使用者側が工夫すべきでしょうね。

### 4. この登録プログラムの内容、および使用することに関してご意見があれば、自由に記載してください。

- オンラインで随時データ蓄積されて、どの検査が国内年間に何件行われたかなど、リアルタイムで集計されると良い。
- 今後、全国登録に利用することも考えているのでしょうか？
- 院内の電子診療録システムに取り入れることも可能か？
- その場合、Data 取り込みは

FileMaker ではなく、CDC の仕組みになりますが、CSV データとして、登録受付もできるようにしてほしいです。

- 電子カルテで使えるようになると、多くの人が分担して入力できるようになり、普及が広がると思います。
- お疲れ様です。これからも、研究班活動頑張ってください。
- 今までは自施設のエクセル登録だったので、日本共通のフォーマットがあることは良いことだと思います。
- 2.3.に関わることですが、このプログラムと電子カルテをリンクさせて、遺伝学的情報は電子カルテと別に保存する、といった使い方はできるのでしょうか。
- 妊娠転帰の項目があり、当たり前だが、検査後のフォローが必要であることを思い起こさせてくれるのがよい。遺伝カウンセリングの有無、等の項目も入れれば、使用者に対して「行うことが必然だよ」、というアピールになると思う。

との反応を得た。

要望のうち、修正が妥当かつ可能な点においては、「Runtime 修正版(2017/02/08) Revision.2.07」において、修正を行った。

### 2. 出生前検査を扱う検査会社に対する調査について

作成中の出生前検査登録システムが全国レベルで稼働するにはまだ期間を要するこ

とが見込まれたため、従来の検査解析施設ベースでの全国調査も継続して実施した。平成27年度に実施した調査では、2013年までの1～12月に国内で解析が実施された出生前検査件数について調査を行った。平成28年度に実施した調査では2009年～2012年に海外の検査解析施設へ送付された国内検体についても、検査件数、解析結果を得たため、既報告調査に修正を加えた。また、2005年と2016年の1～12月に国内で解析が実施された出生前検査件数についても追加で調査票への回答を依頼した。その結果、各年の母体血清マーカー実施数（「MSM」）、羊水検査実施数（「AC」）、絨毛検査実施数（「CVS」）について以下のような集計となった。

年	MSM	AC	CVS
2010	20,700	15,200	1,000
2012	24,100	20,000	1,700
2014	29,800	20,700	2,100
2016	35,900	18,600	2,000

これにより、2016年には羊水検査実施数、絨毛検査実施数は減少傾向に転じていることが判明した。

#### D. 考察

本研究では、平成26年度に、現在の出生前診断および検査における実態を把握するための問題点を検討し、有効な登録システムが必要であろうという結論に至った。

平成27年度は実際に登録システムソフトウェアの作成を行い、第1分科会内での試験運用を経てソフトの登録内容をほぼ固めた。平成28年度には本研究班員（第1～3分科会）の所属施設、または、同意を得られた出生前検査を実施する産婦人科医療施設を対象に本ソフトを無料で配布し、より多くの意見を得て改善点を提案していくことを目標とした。本登録システムソフトウェアには、最新の遺伝学的検査/診断結果を記録できる機能が備わっており、加えて本登録システムソフトウェアの外国語への翻訳は非常に容易であることから、本登録システムソフトウェアが国際的にも利用される可能性を内在している。これはすなわち、本研究班の成果が、国内にとどまらず、国際的に発展的に得るプロダクトを生み出したとも言える。この内容を7月11～13日にベルリンで開催された「The 20th International Conference on Prenatal Diagnosis and Therapy」にて発表し、海外で同様のソフトを販売している会社の担当者の反応、他国での登録状況について情報を得ることができた。この社会実装のためには、本登録システムソフトウェアについて早い時期に学会発表や論文等を通して世界に発信していく必要がある。

出生前検査解析を行う主要検査施設に対する調査に基づいた本邦における出生前検査の動向については、国内の自施設での解析が可能となった施設が加わったことによる把握件数増加傾向、およびそれ以外の施設の数も少しずつ増加している傾向が観察



された。また、血清マーカー、羊水検査を行っている施設数のデータからは、検査に伴う遺伝カウンセリングが十分行われていないと推察された。そのため、本年度は、本邦での遺伝体制を充実させ、出生前診断が適切に行われるための基盤を構築することを目的とし、以下に記載する提言を作成することとした（付録「提言」参照）。

#### E．結論

本研究により、出生前診断の実態を把握するための基盤となる登録システムソフトウェアの原案を作成することができた。一方で、出生前の検査は急速な拡大傾向を見せており、遺伝カウンセリングの普及を伴うわが国での出生前診断の在り方その適切な体制の構築が急がれる。本研究の成果である登録ソフトウェアを完成させ、国内に広めることができれば、出生前診断の件数やその内容の把握、我が国の医療統計に寄与するデータの把握などの、わが国でのより適切な出生前診断の在り方、体制の構築に大きく寄与することが可能となると考えられる。

#### F．研究発表

1. 佐々木愛子，左合治彦，吉橋博史，山田重人，三宅秀彦，高田史男，増崎英明，平原史樹，久具宏司，小西郁生  
「日本における出生前診断の現状 2013」第 39 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会 2015 年 6 月 26-28 日 於：千葉（口演）

2. Sasaki A , Sago H , Yoshihashi H, Yamada S , Miyake H , Suzumori N, Takada F , Masuzaki H , Hirahara F, Kugu K , Konishi I. A new software application for recording data pertaining to invasive prenatal testing for a nationwide registry in Japan. The 20th International conference on Prenatal Diagnosis and Therapy, Berlin, 2016. July
3. 久具宏司. 教育シンポジウム「出生前診断と診療支援体制の現状と将来展望」わが国における出生前診断の実態把握．第 2 回日本産科婦人科遺伝診療学会学術講演会．京都市．2016 年 12 月
4. 佐々木愛子，左合治彦，吉橋博史，山田重人，三宅秀彦，鈴森伸宏，高田史男，増崎英明，平原史樹，久具宏司，小西郁生. 日本における出生前診断の現状 1998-2014. 第 2 回日本産科婦人科遺伝診療学会学術講演会．京都市．2016 年 12 月

#### G．知的財産権の出願・登録状況

なし



## 提言

我が国における出生前遺伝学的検査の全体把握に向けての提言

平成 26～28 年度厚生労働科学研究（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業）

「出生前診断における遺伝カウンセリングの実施体制及び支援体制のあり方に関する研究」研究班（代表者：小西郁生）

### 1. はじめに

医学医療の進歩により子宮内の胎児の状態を出生前に診断する技術が開発され、その精度はますます向上している。一部の疾患については、出生前診断をもとに出生前に子宮内の胎児に対して、または出生後早期に新生児に対して治療を行うことが可能となっている。一方、根本的治療が不可能な先天異常については、出生前診断を行うことが胎児治療につながらず、妊娠の中断へと進むことも多い。したがって、出生前診断を受ける妊婦および夫（以下、パートナーを含む）には、あらかじめ検査を受けることの意味を十分に理解してもらうことが重要である。すなわち、出生前診断、とりわけ胎児のゲノム情報を得る検査においては、妊婦および夫に対する適切な遺伝カウンセリングが必須であり、その体制の整備が急務である。このように、出生前診断と遺伝カウンセリングが注目を浴びる一方で、我が国における出生前診断の実施状況の全体を把握する制度は構築されていない。

本提言は、出生前診断が適切に行われるための基盤構築を目的とし、その第一歩としての我が国における出生前診断の全体把握に関するものである。なお、本提言で述べる「出生前遺伝学的検査」とは、胎児の染色体や遺伝子などを検査することにより胎児のゲノム情報を得るものを指している。

### 2. 背景

現在わが国で行われている出生前の診断技術には主として、超音波検査、絨毛検査、羊水検査、母体血清マーカー検査、母体血を用いた新しい出生前遺伝学的検査（noninvasive prenatal testing: NIPT）があり、これらは、公益社団法人日本産科婦人科学会（日産婦学会）の「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」（2013）および「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」（2013）、日産婦学会および公益社団法人日本産科婦人科医会の共同編集による「産科婦人科診療ガイドライン-産科編 2014」に基づいて行われている。

このうち NIPT は、最も新しく導入され、現在、臨床研究として実施されているものであり、妊娠初期に母体血を採取するだけで検査を行うことができ、かつ高い精度を有している。わが国への導入に際しては、日産婦学会が「母体血を用いた出生前遺伝学的検査に関する検討委員会」を設置し、4回の委員会開催のほか、公開シンポジウム開催、およびパブリックコメント収集などを経た後に、NIPTに関する指針を策定した。本指針を受け、日本医学会のなかに NIPT 施設認定登録部会が設置され、申請施設の審査・認定が行われ、平成 25 年 4 月から、認定施設に限定して実施されている。

日産婦学会の指針で重視されたことは、臨床遺伝学の知識を備えた専門家による適切な遺伝カウンセリングの実施である。その内容は、NIPT 検査結果は確定的でなく、最終診断には染色体分析が必要であるという検査の特性、NIPT によって診断しうる状態、とくにダウン症候群の自然史を含めた出生後の生活状況、障害とみなされる状態への先入観の排除、検査結果が確定した後に妊婦が選択しうる行動を含むものであり、これらを十分に説明し、医療者と妊婦および夫との間で双方向に意見を交換することを通じて、妊婦および夫の意思決定を支援することを求めている。NIPT は、平成 28 年 12 月現在、認定登録部会で認定された全国 79 の施設において、臨床研究として行われており、検査結果や妊娠転帰などが同部会にすべて報告されている。

一方、NIPT 以外の検査については、母体血清マーカー検査が 1990 年代に始まり、その他は 1990 年以前から日常診療として行われている。日産婦学会は、これらの検査について「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」を発表し、検査を施行するにあたっての基本的な考え方を提示しているが、検査実施の登録制度は存在していない。とくに、羊水検査と絨毛検査は胎児由来の細胞を採取して染色体などを分析することにより、胎児のゲノム情報を確定させる検査であるにもかかわらず、我が国全体での実施状況を把握することは困難である。これらの検査についても、胎児のゲノム情報を得る検査であること、出生前診断と遺伝カウンセリングの重要性を考えると、NIPT と同様に、検査実施施設の登録、および症例ごとの検査結果登録が必要ではないかと考えられた。

### 3. 我が国における羊水染色体検査の実施状況調査

平成 25 年 4 月から NIPT が臨床研究として開始された後、同年 7 月に、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」の研究班（研究代表者：久具宏司）が設置された。NIPT 導入時に重要視された遺伝カウンセリングの体制の充実を図り、カウンセリングに関する手引きを作成して、我が国全体の遺伝学的知識や出生前診断に関するリテラシーの向上につなげることを目的とした研究である。

この研究班の研究開始にあたり、染色体検査について国内の実施状況が不明であることが注目された。なかでも歴史の古い羊水染色体検査について、全国の実施状況を把握することが不可欠と考えられ、本研究で実施状況の全国規模調査を行うこととなった。

全国すべての産婦人科医療施設 5,622 施設に調査票を送付し、40.8%にあたる 2,295 施設から回答が得られた。このうち羊水染色体検査を行っているとは回答した施設は、619 施設 (27.0%) であった。1 か月あたりの平均検査施行件数では、1 回以下の施設数が 324 (羊水検査を行っている全施設の 52.3%)、1 回より多く 2 回以下の施設数は 114 で、合わせて 438 施設 (全施設の 70.8%) が平均検査施行数 2 回以下という結果であった。検査施行件数と、遺伝医療に関する専門外来の設置状況、妊婦への結果の説明にかかる時間、および説明にあたる職員の職種、自施設で結果の説明が完結するか否かに関する質問の回答から、検査施行件数の多い施設ほど、遺伝専門職が時間をかけて妊婦への説明にあたり、自施設内で完結させている状況がうかがえた。

#### 4 . 今後の出生前診断および遺伝学的検査のありかた

出生前診断は高度な技術に基づく先進医療とみなされ、これまで大きな疑問を抱かれることなく施行されてきた。しかしながら、NIPT が注目を浴びて以来、検査結果によっては妊婦が重大な決断を迫られるため、遺伝カウンセリングを含めた妊婦への適切な対応の必要性が改めて認識されることとなった。その結果、日本医学会による NIPT の施設認定・症例登録制度が開始され現在に至っている。なお、染色体やゲノムを扱う遺伝診療が医療全体のなかで、近年、大きな比重を占めてきたことを踏まえ、2011 年 2 月、日本医学会から「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」が発信されている。

このように、我が国全体で遺伝診療・ゲノム医療に対する考えが深化し、社会全体の遺伝診療に対する関心が広がるなかで、NIPT 臨床研究の開始以来、多くの産婦人科医、小児科医が遺伝診療における妊婦への対応の重要性を再認識してきている。このような状況下で、従来行われてきた種々の出生前診断のあり方についても見直すべき時期がきていると考えられる。とくに、染色体検査については、究極の個人情報、ゲノム情報を取り扱っていることから、検査実施状況の全体が適切に把握・管理され、遺伝カウンセリングが保証され、その実態が社会に見える形にしておくことが重要である。すなわち、従来からの出生前診断のうち、羊水検査と絨毛検査については、NIPT と類似の登録制度を確立することが強く望まれる。

#### 5 . 羊水・絨毛を用いた遺伝学的検査の登録制度について

#### ( 1 ) 羊水・絨毛染色体検査登録制度とは

平成 26 年 4 月、平成 25 年度の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」に続いて、平成 26～28 年度厚生労働科学研究( 成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業 ) 出生前診断における遺伝カウンセリングの実施体制及び支援体制のあり方に関する研究」( 研究代表者：小西郁生 ) が組織され、3 つの分科会の第 1 分科会において、直接胎児の遺伝情報を取り扱う検査について実態を把握するための研究が開始された。

現在、日産婦学会の下では、周産期医療、婦人科腫瘍、生殖医療の 3 分野において症例の個別登録が行われているが、このうち生殖医療の実施全症例個別登録システムは直接胎児の遺伝情報を取り扱う出生前診断の登録システムに適していると考え、本分科会での研究に先行事例として取り入れ、登録システムの開発を始めた。慎重に検討を重ねた結果、羊水・絨毛染色体検査を実施した症例の情報を、ソフトウェアにて 1 例ごとに登録するシステム「羊水・絨毛染色体検査症例登録」を作成し、現在、試験的運用を行っているところである。図に、登録画面を示す。

今後、我が国において、羊水・絨毛染色体検査の登録システムが確立され、この「羊水・絨毛染色体検査症例登録」を利用して管理・運営がなされれば、出生前遺伝学的検査の大多数を把握することが可能となる。産婦人科の基本領域学会である日産婦学会には、この「羊水・絨毛染色体検査症例登録」を採用いただき、その運営主体となることを強く要望するものである。

#### ( 2 ) 羊水・絨毛染色体検査登録制度の利点

羊水・絨毛染色体検査実施の登録システムを導入するにあたって、検査実施施設を登録する制度を導入すべきか否か検討を要する重要事項といえる。

近年、遺伝診療においてはカウンセリングが必須となっていることから、胎児ゲノム情報の確定検査である羊水・絨毛染色体検査にあたっては、その技術の精度だけでなく、遺伝カウンセリングを行うことが求められ、NIPT と同様の施設登録制度が存在することが望ましい。さらに、羊水・絨毛染色体検査では、NIPT と異なり妊婦への侵襲を伴うことから、医療安全や合併症の情報収集の点からもこの制度が必要と考えられる。また、実施症例を 1 例ごとに登録するシステムでは、同様の制度が生殖医療登録システムにおいて順調に運営されていることを考慮すると、日産婦学会が羊水・絨毛染色体検査を実施する全施設を把握し運営することが適切と考えられる。

羊水検査、絨毛検査はどちらも 1990 年以前という早期に確立された技術であり、産婦人科診療施設の個々の裁量に基づいて行なわれてきたという歴史がある。このような状況で施設認定制度を新たに導入して実施施設を限定することには困難も予想されるが、運営主体となる日産婦学会が強いリーダーシップを発揮し、羊水・絨毛染色体検査の症例登録システムと施設登録制度を構築することを期待する。

### (3) 出生前遺伝学的検査を行う検査機関に求められるもの

出生前遺伝学的検査を担当する検査機関は、その機関独自の検査精度や精度管理の状況、感度や特異度について基礎データを公表し、検査の質を保証しなければならない。また、検体の輸送手段、取り違えの防止等のリスク管理についての具体的方法を明示しなければならない。

さらに、出生前遺伝学的検査の業務の遂行によって得られる個人情報、検査結果等についての守秘義務を徹底するとともに、検体は検査終了後速やかに廃棄し、他の検査や研究に利用してはならない。

本条項の遵守のために、検査実施医療施設は検査機関との間に文書をもって契約を交わし、その文書を保管しなければならない。また、「羊水・絨毛染色体検査症例登録」の運営主体は、上記の諸条件を勘案したうえで、検査機関についても、認定・登録制を導入することを考慮するのが望ましいと考える。

## 6. 出生前遺伝学的検査の総合的登録制度の確立に向けて

NIPT については、現在、日本医学会において登録制度が立ち上がり運営されている。将来は、NIPT 以外のすべての出生前遺伝学的検査についても、この登録システムに類似したシステムが開発され、包括的に管理されることが望ましいと考える。これら染色体や遺伝子を取り扱う検査は、将来さらに精密な解析へと進み、個人の詳細な遺伝情報を明らかにしていくことが予想され、日本国民の総体的な遺伝情報を呈示する可能性を秘めている。ゲノム情報の保護の観点からも、我が国がその全体像を把握し管理できる体制を整えておくことが国家としてとるべき道であり、日産婦学会がその実務を担当すべきと考える。

## 7. おわりに

厚労労働省研究班において作成した「羊水・絨毛染色体検査症例登録」ソフトウェアを、日産婦学会が導入し、我が国における羊水・絨毛を用いた染色体検査の全体を把握・管理する継続性のある制度を確立することを提言する。

(第1分科会報告書 図1～11)

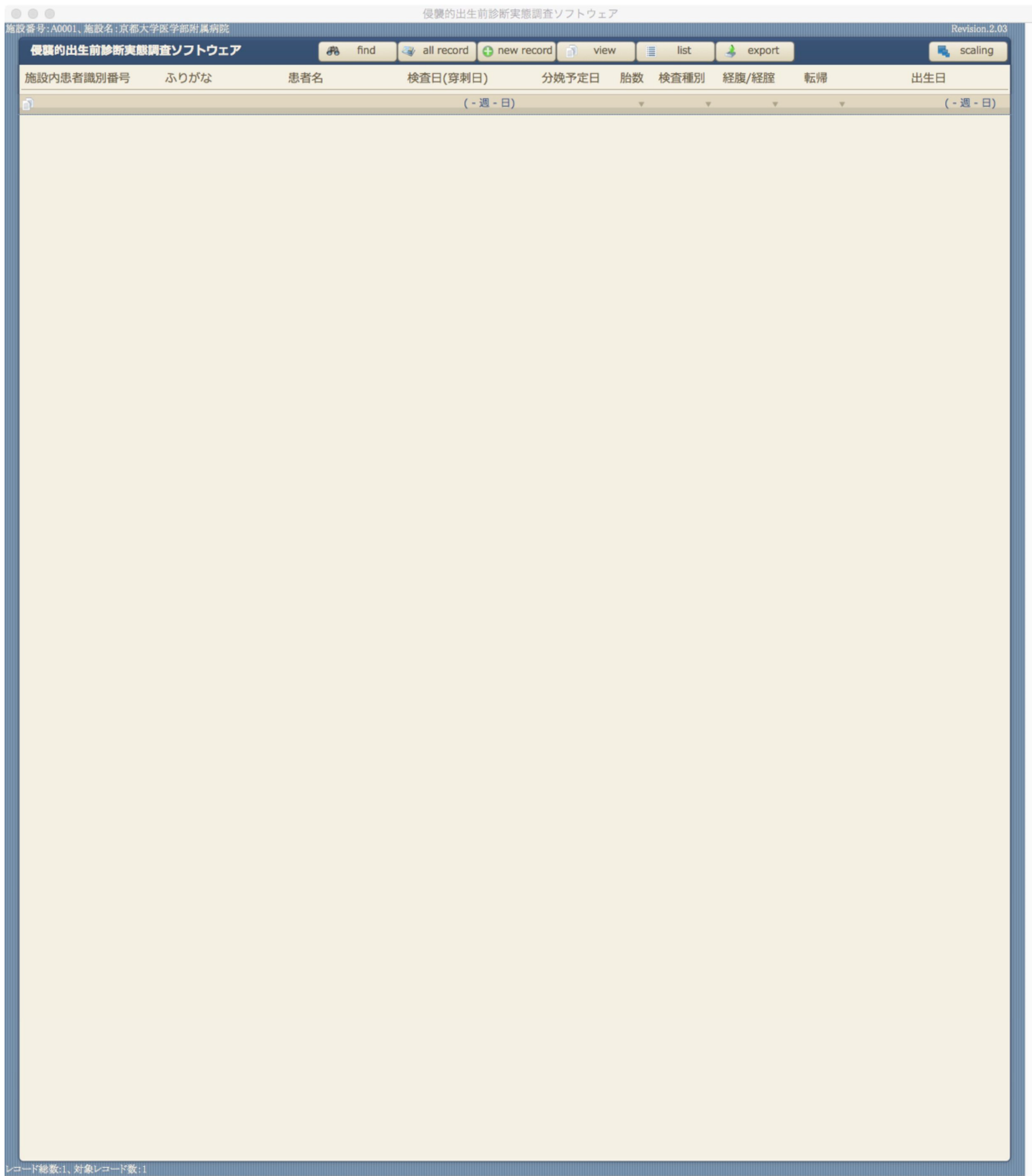


図1 ソフトのトップページ



複製的出生前診断実態調査ソフトウェア

施設番号: A0001、施設名: 京都大学医学部附属病院

複製的出生前診断実態調査ソフトウェア      -編集画面-

delete    cancel    save

1.施設内患者識別番号      ふりがな      生年月日  
             (- 歳)

2.検査日(穿刺日)      3.分娩予定日      4.胎数      5.検査種別  
 (妊娠 - 週 - 日)                 

分類入力    検査内容    合併症    検査結果1    検査結果2    検査結果3    検査結果4    妊娠転帰    分娩データ    その他

6.分類入力(複数選択可能) ※詳細項目の選択がある場合、プルダウンや自由記載部分から先に入力

a. 夫婦のいずれかが、染色体異常の保因者である場合

b. 染色体異常症に罹患した児を妊娠、分娩した既往を有する場合

c. 高齢妊娠の場合  
 歳 ( 34 - 69 , 70歳以上 範囲選択 )

d. 妊婦が新生児期もしくは小児期に発症する重篤なX連鎖遺伝病のヘテロ接合体の場合

e. 夫婦の両者が、新生児期もしくは小児期に発症する重篤な常染色体劣性遺伝病のヘテロ接合体の場合

f. 夫婦の一方もしくは両者が、新生児期もしくは小児期に発症する重篤な常染色体優性遺伝病のヘテロ接合体の場合

g. その他、胎児が重篤な疾患に罹患する可能性のある場合

i. 超音波所見

A) NT異常など超音波マーカー陽性

B) 単発形態異常

I) 心臓       II) 脳脊髄 (神経管)     III) その他 (  )

C) 多発形態異常 (  )

ii. 母体血清マーカー検査結果(NT combined検査含む)

A) T21       B) T18       C) T13       D) 開放性神経管障害

iii. N I P T検査結果

A) T21       B) T18       C) T13       D) 性染色体異常

E) その他 (  )

iv. ウイルスなど胎内感染の可能性

h. 妊婦の希望のみ

Record ID: 5.4524e+12

図2 各複製的出生前診断症例レコードの入力内容(ヘッダーおよび分類入力)

複製的出生前診断実態調査ソフトウェア

施設番号: A0001、施設名: 京都大学医学部附属病院

**複製的出生前診断実態調査ソフトウェア**      **-編集画面-**      delete      cancel      save

1.施設内患者識別番号      ふりがな      生年月日  
             (-歳)

2.検査日(穿刺日)      3.分娩予定日      4.胎数      5.検査種別  
 (妊娠-週-日)                 

分類入力    **検査内容**    合併症    検査結果1    検査結果2    検査結果3    検査結果4    妊娠転帰    分娩データ    その他

7.検査内容(複数選択可能)    ※詳細項目の選択がある場合、プルダウンや自由記載部分から先に入力

- a. 染色体検査
  - i. Gバンド法
  - ii. FISH法
    - A) T21     B) T18     C) T13     D) 性染色体     E) 微細欠失・重複
  - iii. QF-PCR
    - A) T21     B) T18     C) T13
  - iv. アレイ(CGH, SNP)
    - A) CGHアレイ     B) SNPアレイ
- b. 遺伝子検査 (DNA/RNA検査)
  - 疾患名
  - 遺伝子名
- c. 遺伝生化学的検査
  - 疾患名
  - 測定物質名
- d. 次世代シーケンサーを用いた検査
- e. 感染症検査
  - i. 風疹     ii. サイトメガロウイルス     iii. トキソプラズマ     iv. その他 (  )
- f. ホルモン・マーカー検査
  - i. AFP     ii. その他 (  )
- g. その他 (  )

Recode ID:6.1542e+23

図3 各複製的出生前診断症例レコードの入力内容(検査内容)

侵襲的出生前診断実態調査ソフトウェア

施設番号: A0001、施設名: 京都大学医学部附属病院

**侵襲的出生前診断実態調査ソフトウェア**      **-編集画面-**      delete    cancel    save

1.施設内患者識別番号      ふりがな      生年月日  
             ( - 歳)

2.検査日(穿刺日)      3.分娩予定日      4.胎数      5.検査種別  
 (妊娠 - 週 - 日)                 

分類入力    検査内容    **合併症**    検査結果1    検査結果2    検査結果3    検査結果4    妊娠転帰    分娩データ    その他

8.合併症(複数選択可能)      ※詳細項目の選択がある場合、プルダウンや自由記載部分から先に入力

a. 破水

b. 流産

c. 子宮内感染

d. 胎児死亡

e. その他 (  )

f. なし

Recode ID:6.1542e+23

図4 各侵襲的出生前診断症例レコードの入力内容(検査合併症)

侵襲的出生前診断実態調査ソフトウェア

施設番号:A0001、施設名:京都大学医学部附属病院

侵襲的出生前診断実態調査ソフトウェア      -編集画面-

delete    cancel    save

1.施設内患者識別番号      ふりがな      生年月日  
             (-歳)

2.検査日(穿刺日)      3.分娩予定日      4.胎数      5.検査種別  
 (妊娠-週-日)                 

分類入力    検査内容    合併症    **検査結果1**    検査結果2    検査結果3    検査結果4    妊娠転帰    分娩データ    その他

9.検査結果(複数選択可能)    ※詳細項目の選択がある場合、プルダウンや自由記載部分から先に入力

a. 染色体検査

i. G/バンド法

A) 正常(variant含む)

B) 異常

I) 21トリソミー (標準型・転座型・モザイク型・同腕染色体)     II) 18トリソミー (標準型・転座型・モザイク型など)

III) 13トリソミー (標準型・転座型・モザイク型・同腕染色体)

IV) 性染色体異常 (     )

V) その他(     )

C) 解析/判定不能

ii. FISH法

A) 正常

B) 異常

I) T21 3 signals       II) T18 3 signals       III) T13 3 signals

IV) 性染色体 (     )

V) 微細欠失・重複 (     )

C) 解析/判定不能

iii. QF-PCR

A) 正常

B) 異常

I) T21 positive       II) T18 positive       III) T13 positive

C) 解析/判定不能

Recode ID:6.1542e+23

図5 各侵襲的出生前診断症例レコードの入力内容(検査結果1)

侵襲的出生前診断実態調査ソフトウェア

施設番号: A0001、施設名: 京都大学医学部附属病院

**侵襲的出生前診断実態調査ソフトウェア**      **-編集画面-**      delete      cancel      save

1.施設内患者識別番号      ふりがな      生年月日  
             ( - 歳)

2.検査日(穿刺日)      3.分娩予定日      4.胎数      5.検査種別  
 (妊娠 - 週 - 日)                 

分類入力    検査内容    合併症    検査結果1    **検査結果2**    検査結果3    検査結果4    妊娠転帰    分娩データ    その他

9.検査結果(複数選択可能)    ※詳細項目の選択がある場合、プルダウンや自由記載部分から先に入力

a. 染色体検査

iv. アレイ (CGH, SNP)

A) CGHアレイ

I) 異常なし

II) benign CNV (copy number variation)

III) pathogenic CNV

IV) VOUS (variants of uncertain clinical significance)

V) 解析/判定不能

B) SNPアレイ

I) 異常なし

II) benign CNV

III) pathogenic CNV

IV) VOUS (variants of uncertain clinical significance)

V) 解析/判定不能

Recode ID:6.1542e+23

図6 各侵襲的出生前診断症例レコードの入力内容(検査結果2)

複製的出生前診断実態調査ソフトウェア

施設番号:A0001、施設名:京都大学医学部附属病院

**複製的出生前診断実態調査ソフトウェア**      **-編集画面-**      delete    cancel    save

1.施設内患者識別番号      ふりがな      生年月日  
             (-歳)

2.検査日(穿刺日)      患者名     

3.分娩予定日      4.胎数      5.検査種別  
 (妊娠-週-日)           

分類入力    検査内容    合併症    検査結果1    検査結果2    **検査結果3**    検査結果4    妊娠転帰    分娩データ    その他

9.検査結果(複数選択可能)    ※詳細項目の選択がある場合、プルダウンや自由記載部分から先に入力

b. 遺伝子検査 (DNA/RNA検査)

i) 非罹患児 (  )

ii) 罹患児  
 疾患名 (  )    例    オルニチントランスカルバミナーゼ欠損症(OTCD)  
 遺伝子名 (  )    例    OTC遺伝子  
 遺伝子診断結果 (  )    例    c.268A>G, p.S90G, XY (男児)

iii) 解析/判定不能

c. 遺伝生化学的検査

i) 非罹患児  
 疾患名 (  )    例    ゴーシェ病  
 測定物質名 (  )    例    グルコセレブロシダーゼ  
 測定結果 (  )    例    81%

ii) 罹患児  
 疾患名 (  )    例    ゴーシェ病  
 測定物質名 (  )    例    グルコセレブロシダーゼ  
 測定結果 (  )    例    5%未満

iii) 解析/判定不能

Record ID:6.1542e+23

図7 各複製的出生前診断症例レコードの入力内容(検査結果3)

侵襲的出生前診断実態調査ソフトウェア

施設番号: A0001、施設名: 京都大学医学部附属病院

侵襲的出生前診断実態調査ソフトウェア      -編集画面-

delete    cancel    save

1.施設内患者識別番号      ふりがな      生年月日  
             (-歳)

2.検査日(穿刺日)      3.分娩予定日      4.胎数      5.検査種別  
 (妊娠-週-日)                 

分類入力    検査内容    合併症    検査結果1    検査結果2    検査結果3    **検査結果4**    妊娠転帰    分娩データ    その他

9.検査結果(複数選択可能)    ※詳細項目の選択がある場合、プルダウンや自由記載部分から先に入力

d. 次世代シーケンサーを用いた検査

e. 感染症検査

i. 風疹  
 A) 非罹患児     B) 罹患児     C) その他 (  )

ii. サイトメガロウイルス  
 A) 非罹患児     B) 罹患児     C) その他 (  )

iii. トキソプラズマ  
 A) 非罹患児     B) 罹患児     C) その他 (  )

iv. その他  
 A) 非罹患児     B) 罹患児     C) その他 (  )

f. ホルモン・マーカー検査

i. AFP  
 A) 非罹患児     MoM  
 B) 罹患児     MoM

ii. その他 (  )

g. その他 (  )

Recode ID:6.1542e+23

図8 各侵襲的出生前診断症例レコードの入力内容(検査結果4)

侵襲的出生前診断実態調査ソフトウェア

施設番号: A0001、施設名: 京都大学医学部附属病院

**侵襲的出生前診断実態調査ソフトウェア**      **-編集画面-**      delete      cancel      save

1.施設内患者識別番号      ふりがな      生年月日  
             ( - 歳)

2.検査日(穿刺日)      3.分娩予定日      4.胎数      5.検査種別  
 (妊娠 - 週 - 日)                 

分類入力    検査内容    合併症    検査結果1    検査結果2    検査結果3    検査結果4    **妊娠転帰**    分娩データ    その他

10.妊娠継続 (妊娠22週0日相当時)   

a. 継続

b. 中断

c. 進行流産またはIUFD

d. 不明 (  )

Recode ID:6.1542e+23

図9 各侵襲的出生前診断症例レコードの入力内容 (妊娠転帰)



侵襲的出生前診断実態調査ソフトウェア

施設番号: A0001、施設名: 京都大学医学部附属病院

侵襲的出生前診断実態調査ソフトウェア      -編集画面-

delete    cancel    save

1.施設内患者識別番号      ふりがな      生年月日  
             (-歳)

2.検査日(穿刺日)      患者名      3.分娩予定日      4.胎数      5.検査種別  
 (妊娠 - 週 - 日)                       

分類入力    検査内容    合併症    検査結果1    検査結果2    検査結果3    検査結果4    妊娠転帰    **分娩データ**    その他

※詳細項目の選択がある場合、プルダウンや自由記載部分から先に入力  
 ※以下は、情報がおわかりの場合に任意でご回答ください。

11. 誕生日  
 (妊娠 - 週 - 日)

12. 出生後の児の経過 (b~dは判明している場合のみ)   

a. 生産  
 b. 早期新生児死亡 (-7日)  
 c. 新生児死亡 (8-28日)  
 d. 乳児死亡 (29日-1年)  
 e. 妊娠22週以降の胎児死亡 (死産)

13. 出生後の児の疾患   

a. なし  
 b. あり

i. 染色体異常 (  )  
 ii. 形態異常 (  )  
 iii. その他 (  )

Recode ID: 6.1542e+23

図 1 0 各侵襲的出生前診断症例レコードの入力内容 (分娩データ)

侵襲的出生前診断実態調査ソフトウェア

施設番号: A0001、施設名: 京都大学医学部附属病院

**侵襲的出生前診断実態調査ソフトウェア**      **-編集画面-**      delete      cancel      save

1.施設内患者識別番号      ふりがな      生年月日  
             ( - 歳)

2.検査日(穿刺日)      3.分娩予定日      4.胎数      5.検査種別  
 (妊娠 - 週 - 日)                 

分類入力    検査内容    合併症    検査結果1    検査結果2    検査結果3    検査結果4    妊娠転帰    分娩データ    **その他**

14.自由記載欄

Recode ID:6.1542e+23

図 1 1 各侵襲的出生前診断症例レコードの入力内容 (その他)