

## Ⅱ. 分担研究報告書

令和5年度こども家庭科学研究費補助金  
 成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業  
 分担研究報告書

出生前検査に関する情報提供体制、遺伝カウンセリング体制、  
 支援体制の構築のための研究

【第1グループ】産婦人科医を対象とした教育の検討

研究代表者	三宅 秀彦	お茶の水女子大学大学院	教授
研究分担者（研究統括担当）	山田 重人	京都大学大学院医学研究科	教授
研究分担者（代表補佐）	西垣 昌和	国際医療福祉大学大学院	教授
研究分担者（代表補佐）	山田 崇弘	北海道大学病院	教授

研究要旨

産婦人科医を対象とした遺伝医療に関する教育として、周産期講義シリーズおよびロールプレイ研修のテキストを作成し、これらを利用して日本産科婦人科遺伝診療学会で認定制度として実践した。卒後研修における遺伝医療について、初期研修・後期研修でスムーズに臨床遺伝を導入するための様々なアイデアが検討され、次年度では産婦人科専攻医対象のコンピテンシー策定を行う方針とした。

第1グループ研究分担者一覧（五十音順）

久具 宏司	国際医療福祉大学 成田病院	教授
小出 馨子	昭和大学 医学部	講師
佐々木元子	お茶の水女子大学 基幹研究院	講師
澤井 英明	兵庫医科大学 医学部	教授
鈴森 伸宏	名古屋市立大学 大学院医学系研究科	病院教授
西垣 昌和	国際医療福祉大学 大学院医療福祉学研究科	教授
浜之上はるか	横浜市立大学附属病院 遺伝子診療科	講師
蒔田 芳男	旭川医科大学病院 遺伝子診療カウンセリング室	教授
三浦 清徳	長崎大学 大学院医歯薬学総合研究科	教授
三宅 秀彦	お茶の水女子大学 基幹研究院	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
山田 崇弘	北海道大学 北海道大学病院臨床遺伝子診療部	教授

研究協力者（五十音順）

伊尾 紳吾	小阪産病院	院長代理
-------	-------	------

## A. 研究目的

日本産科婦人科学会の「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（平成25年）」では、出生前に行われる遺伝学的検査および診断の基本的な概念について、「妊娠中に胎児が何らかの疾患に罹患していると思われる場合に、その正確な病態を知る目的で遺伝学的検査を実施し、診断を行うこと」としている。平成9年（1997年）のWHOによる遺伝医学と遺伝サービスにおける倫理問題に関する国際ガイドラインにおいても、「出生前診断の目的は、胎児が特定の医学的状況にあり、そのために、妊娠を困難にしている状態を除外することにある」とあり、その上で、「得られた情報は、カップルが選べる選択肢、例えば、妊娠を最後まで継続し、難しい分娩や罹患した胎児の誕生に備える、または妊娠を中絶するなどの意志決定のプロセスを援助するために告知される」と記載されている。この妊娠に関わる意思決定では、妊婦およびその家族にとって大きな心理社会的課題をもたらすことになる。したがって、出生前診断の診療においては、妊婦およびそのパートナーの自律的な意思決定を支援するために、正確な情報提供と心理社会的支援による対応が望まれる。

妊娠出産に関わる意思決定において、正確な情報が必要であるが、学校教育で必須の事項となっておらず、インターネット上には様々な情報が流れている。したがって、妊娠の初期対応の段階から正確な情報提供が出来る体制が望まれる。さらに、心理社会的課題に対応するためには、単に情報が正確であることだけでは不十分で、妊婦やパートナーの訴えや悩みを正確に聴取し、心理社会的な課題についてカウンセリング・マインドをもって、意思決定支援ができることも必要となる。

平成29年度から令和元年度にかけて、本研究班の前身となる厚生労働科学研究（第二期小西班）において、出生前診断の遺伝カウンセリングを習得するための教育プログラム、具体的には、知識面としては出生前診断に関して網羅的に学修できる研修マニュアルおよび講義（「周産期講義シリーズ」）と、技術面・態度面を習得するための遺伝カウンセリングロールプレイ演

習カリキュラム（「遺伝カウンセリングロールプレイ演習」）を開発した（添付資料1）。この成果物は、第4回日本産科婦人科遺伝診療学会学術講演会（平成30年12月14～15日）において、同学会の学会認定（周産期）のカリキュラムとして実際に使用されることとなった。以降、同学会の研修プログラムとして定着し、その使用感のアンケートをもとに翌年ブラッシュアップする、というサイクルがほぼ確立した。令和2年度から令和4年度にかけては、本研究班の前身である厚生労働行政推進調査研究（第三期小西班）に研究が引き継がれ、周産期講義シリーズ・遺伝カウンセリングロールプレイ演習の実施が学会から委託され、その実施に基づき内容の再検討・ブラッシュアップを3年間にわたり実施した。

本研究班においても、今後3年間、周産期講義シリーズ・遺伝カウンセリングロールプレイ演習の実施について本分科会が中心として行うこととなった。

一方、上記プログラムは、すでに産婦人科専門医を取得している医師を対象としたものであった。現在の医学生は医学教育モデル・コア・カリキュラムの改訂によりある程度の遺伝医学教育を受けており、この世代にいかにして産婦人科初期研修中に遺伝医療を修得させるかも重要な課題である。NIPTを始めとする出生前診療は特別なものでなく全ての産婦人科医が対応可能になること理想であり、そのためには産婦人科専門医の資質の中に遺伝医療の項目が入ることが必要となる。そこで、本分科会では、卒後研修における遺伝医療についてもテーマとして研究を実施することとした。

## B. 研究方法

### 1. 研修教材の改訂

研究者間で討議を行い、前年度に得られた改訂意見と出生前診断をとりまく現状を踏まえて、教材の改訂方針を決定した。周産期講義シリーズのCQは変更せず、講義内容の修正を主体に更新した。ロールプレイ教材に関しても同様に研究者間で討議を実施した。

## 2. 周産期講義シリーズの評価

講義の評価については、令和5年12月15日、16日の2日間の日程で、名古屋で開催された第9回日本産科婦人科遺伝診療学会において、本研究班の研究者によって評価を行った。本調査は、無記名式の質問紙票調査とした。

研究対象者は、本研究班員とし、講義をオンサイトもしくはオンデマンドで受講し、講義の難易度、分量、担当CQの理解を進める効果について3段階Likert指標で、マニュアル/講義部分について特によかった点および改善点を自由記述で意見を集約した。

## 3. ロールプレイ演習への評価

ロールプレイに関する評価は、第9回日本産科婦人科遺伝診療学会に加えて令和6年1月28日に東京で行われたロールプレイ研修会で行われた講義および演習を実施し、それに対する評価を受けることとした。

研修会の参加者を対象とした調査は、無記名自記式の質問紙票調査として実施した。質問紙票の内容として、参加者ロールプレイ演習における学習の成果、達成度、要約など研修に関する感想および意見を尋ねた。研究への参加依頼は演習の開始時に行い、研究への不参加が研修において不利益にならないことを明示した。研修指導者には、研修マニュアルおよび研修の評価を受けた。

## 4. 卒後研修における遺伝医療

卒後研修における遺伝医療については、どのような手法で実施することが可能か、自由討論にて研究者間で討議を行った。

## C. 研究結果

### 1. 研修教材の改訂

研究者間で検討した結果、CQおよびコンピテンシーには変更を行わなかった。

周産期講義シリーズでは、講義の順番を、出生前遺伝カウンセリングにおける基本的態度、検査対象となる疾患の概要から開始し、それらに続けて出生前診断の基本、さらに応用という流れで構築した。

ロールプレイ研修については、研修の参加者、指導者のマニュアルの改訂は実施しなかった。

## 2. 周産期講義シリーズの評価

周産期講義シリーズに対しては、以下のような評価が得られた。なお、CQは添付資料1に記載したとおりである。なお、講義1については、CQ以外にも、研修マニュアルの序文などについても講義内容に含まれており、その内容についても評価を受けた。

評価の結果は、9つの講義についていずれも分量、難易度ともに適切という評価がほとんどであったが、多すぎる、難しすぎるという評価がついた講義もあった。

## 3. ロールプレイ演習への評価

2023年12月の研修会（以下「第1回」）については指導者16件、参加者65件、2024年1月の研修会（以下「第2回」）については指導者12件、参加者75件の回答を得た。いずれの研修会においても参加が初めてである参加者が多かった（第1回：69%、第2回：64%）。「新しい学びがあったか」という問いには第1回：97%、第2回：98%の参加者が「あった」と回答しており、「ロールプレイ研修は今後の診療に役立ちそうか」という問いには第1回：92%、第2回：92%の参加者が「役立ちそう」と回答した。指導者側へのアンケートでも、内容や実施方法に対して否定的な回答は見られなかった。

第1回の指導者へのアンケートで「模擬ロールプレイを最初に見せることも一案」とあり、これに対応し第2回の冒頭で動画による模擬ロールプレイの視聴を実施した。

## 4. 卒後研修における遺伝医療

NIPTをはじめとする出生前検査を実施するために診療上で必要とされる技能について、現状、初期研修・後期研修で確実に習得できるものではない。そのため、特にNIPTの実施に際し、本研究班と日本産科婦人科遺伝診療学会で実施する認定制度が必要とされている。一方で、NIPTをはじめとする出生前検査は産婦人科では日常診

療になりつつある。そのため、産婦人科専門医を取得した段階で、これらの技能についても同時に習得できているのが理想である。専攻医レベルで、臨床遺伝についてスムーズに導入するための手法および内容を設定することが必要と考えられた。産婦人科専攻医の3年間のカリキュラムについては、最終的には日産婦が最終決定をする。到達目標は1年に1回見直しを行っており、専門委員会に意見をもらい、現状を確認している。まずはここに遺伝医療関係の研修内容の追加について意見をあげるという方法があることが確認された。

実際の研修内容については、研修施設で履修可能なレベル、実際の臨床に必要なレベルなど具体的な内容について検討する必要があることが想定された。具体的には、「産婦人科専門研修における到達目標」

([https://www.jsog.or.jp/modules/specialist/index.php?content\\_id=117](https://www.jsog.or.jp/modules/specialist/index.php?content_id=117))にどの程度織り込めるかも重要と考えられた。また「産婦人科の必修知識」に掲載することも方策として挙げられた。また、本研究班と日本産科婦人科遺伝診療学会で実施しているようなロールプレイ（ロールプレイ研修会）をカリキュラムに取り入れることも考慮される。しかし、ロールプレイ研修会自体は、研修にかかる人的、金銭的リソースが大きくかかり、かつ教育できる対象人数が限定されるので、従来の教育を見学するような仕組みを整備することも考慮される。

#### D. 考察

##### 1. 研修教材の改訂

(変更なかったため特に考察はなし)

##### 2. 周産期講義シリーズの評価

周産期講義シリーズとしては今回で6回目であり、内容的には安定してきたと考えられるが、班員による評価で「多すぎる、難しすぎる」という評価がついた講義もあり、これについては変更が必要か次年度に検討する。

##### 3. ロールプレイ演習への評価

参加者へのアンケートでは、研修会が有効であったという評価がほとんどであり、対象となる産婦人科専門医に貴重な機会を提供できたと考えられる。指導者へのアン

ケートでつけた個々のコメントについて、今後の課題として次年度に検討する。模擬ロールプレイ（動画）については、第2回で初めて実施したが、「動画がよい」というコメントが指導者側から得られたため、今後も継続して実施する予定である。

#### 4. 卒後研修における遺伝医療

自由討論により初期研修・後期研修でスムーズに臨床遺伝を導入するための様々なアイデアが検討された。日本産科婦人科学会と連携して、研修のカリキュラムに入れた上で専門医試験に出題されることが一定の成果といえる。そこに至るまでに、「産婦人科専門研修における到達目標」に遺伝医療関係の項目を入れること、「産婦人科の必修知識」などの書籍に必修知識として入ること、なども方策である。日常診療の場で遺伝医療の実践があれば理想的であるが、ロールプレイ形式での経験・学習も研修手法の一案となり得ると考えられる。これらの検討を元に、次年度では産婦人科専攻医対象のコンピテンシー策定を行う方針とした。

#### E. 結論

産婦人科医を対象とした遺伝医療に関する教育として、周産期講義およびロールプレイ研修のカリキュラムを構築し、運用計画を立て、これらを利用して日本産科婦人科遺伝診療学会で認定制度として実践した。講義シリーズは班員による評価を、ロールプレイ研修については参加者と指導者にアンケートをそれぞれ実施し、次年度へ向けてブラッシュアップするための基礎データとした。卒後研修における遺伝医療については、初期研修・後期研修でスムーズに臨床遺伝を導入するための様々なアイデアが検討され、次年度では産婦人科専攻医対象のコンピテンシー策定を行う方針とした。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

## 添付資料 1

### ＜周産期講義シリーズ＞

周産期講義シリーズは、15 クリニカル・クエスチョン (CQ) を学修するためのマニュアルと、CQ を理解するための9つの講義からなっている。CQ を以下に示す。

#### 【CQ】

本周産期講義シリーズで取り上げた15のCQは以下の通りである。

CQ1: 出生前診断に関わる遺伝カウンセリングとはどういうものか?

CQ2: 産科一次施設においてもなぜ良質なファーストタッチ (遺伝カウンセリングマインドを持った初期対応) が必要か?

CQ3: 出生前遺伝学的検査の前と後に、なぜ遺伝カウンセリングが必要なのか?

CQ4: 出生前診断に関する相談への対応において医療倫理はどう考えるべきか?

CQ5: 出生前診断に関する相談への対応において関連し遵守すべき法律、見解、指針、ガイドライン、提言は?

CQ6: 高次施設への紹介先はどのように探したらよいか?

CQ7: 高次施設への紹介状に記載することは?

CQ8: 出生前診断について全妊婦に伝えるべきか?

CQ9: 先天性の症状や疾患が疑われた場合の自然歴、日常生活等について相談された時の対応は?

CQ10: 染色体検査を想定した出生前遺伝学的検査について相談された時の情報提供は?

CQ11: 単一遺伝性疾患や特定の染色体構造異常などを対象とする疾患を想定した特異的な出生前遺伝学的検査について相談された時の情報提供は?

CQ12: 十分な遺伝カウンセリングを受けられずに困っている妊婦への対応を求められた時は?

CQ13: 検査結果の適切な保存法/取り扱い方法は?

CQ14: 出生前遺伝学的検査に関わる研修をしたいときは?

CQ15: 遺伝カウンセリングにおいて、気をつけなければいけない言葉はありますか?

## 【周産期講義】

以上の15のCQを学修するための9つの講義は以下のような構成となっている。

1. 周産期臨床遺伝体制と施設間連携
2. 出生前遺伝学的検査と医療倫理 (関連し遵守すべき法律、見解、指針、ガイドライン、提言)
3. 出生前検査の遺伝カウンセリングにおける基本的態度と家族歴聴取
4. 高年妊婦への出生前診断に関連した対応
5. 出生前遺伝学的検査の必須知識 (血清マーカー検査・コンバインド検査・NIPT・羊水・絨毛検査)
6. 出生前遺伝学的検査異常に対する実臨床でのアプローチ法 -超音波検査の活用-
7. 一歩進んだ出生前遺伝学的検査 (単一遺伝子疾患・マイクロアレイ・NGSの活用とその注意点)
8. ダウン症候群について (自然史、生活ぶり、家族の状況等)
9. 18・13トリソミーの自然史、生活ぶり、家族の状況等について

＜遺伝カウンセリングロールプレイ演習＞  
遺伝カウンセリングロールプレイ演習は、以下の 15 の学修目標を達成するために、16 の想定事例を設定した。

#### 【ロールプレイの学修目標】

ロールプレイの学修目標は以下のとおりである。

1. 妊婦および家族に対して支援的なコミュニケーションが行える
2. 妊婦および家族の持つ不安を傾聴し、問題を共有できる
3. 妊婦および家族の情報を確認し、遺伝学的リスクの算定ができる
4. 胎児のもつ個別の遺伝学的リスクを説明できる
5. 先天性疾患の一般的な事項を説明できる
6. 妊婦の状況に合わせた出生前遺伝学的検査の方法を選択し、提示できる
7. 検査の内容を概説できる
8. 出生前遺伝学的検査の限界を説明できる
9. 妊婦とその家族の持つ心理社会的問題を支援できる（妊婦とその家族の妊娠継続に関わる意思決定について、支援および助言ができる。）
10. 他の医療者、福祉、支援者と連携できる
11. 高年妊娠に関係する他の産科的リスクについて説明できる
12. 胎児が Down 症候群であるリスクについて算定し、医学的な説明ができる
13. Down 症候群のある人について、心理社会的側面からの課題および支援について説明できる
14. NT とその計測について意義が説明できる
15. NT 計測で得られた遺伝学的リスクから、以降の出生前遺伝学的検査の選択ができる

#### 【ロールプレイ事例】

ロールプレイ演習では検査前の遺伝カウンセリング 18 事例と結果説明の 1 事例の計 19 事例を設定した。本ロールプレイ演習では、1 名の遺伝カウンセリング担当者が 2 名のクライアントに対応する内容となっている。また、遺伝カウンセリング担当者と妊婦役のシナリオを別立てとして、それぞれの情報量の差を持たせている。また、妊婦役のシナリオには、役作りのヒントとなる事項

を掲載した。なお、結果説明は 1 事例としているが、検査の結果は、陰性、判定保留、21 トリソミー陽性、18 トリソミー陽性の 4 通りが選べるようになっており、実質的には 4 通りに使用が可能である。なお、ロールプレイ事例のタイトルは以下の通りである。

- 事例 1-1 漠然とした不安（全てが不安）  
事例 1-2 漠然とした不安（友人が NIPT を受けた 34 歳）  
事例 1-3 既往歴・家族歴（染色体異常による流産既往）  
事例 1-4 高年妊娠（ICSI を受けたことが心配）  
事例 1-5 高年妊娠（既往帝王切開 2 回）  
事例 1-6 NT（妊娠 10 週の NT が 3mm）  
事例 1-7 NT（第一子海外で出産）  
事例 1-8 NT（14 週 NT 検査希望）  
事例 1-9 NT（NT が 5～6mm）  
事例 1-10 漠然とした不安（うつ既往）  
事例 1-11 高年妊娠（パートナーに妻子あり）  
事例 1-12 Down 症候群（前児が Down 症候群、自発的な相談）  
事例 1-13 Down 症候群（義理の兄が Down 症候群）  
事例 1-14 既往歴・家族歴（いとこの子供が自閉症）  
事例 1-15 Down 症候群（Robertson 型転座の可能性のある Down 症候群）  
事例 1-16 既往歴・家族歴（筋ジストロフィー）  
事例 1-17 既往歴・家族歴（前児が Down 症候群、前医からの継続）  
事例 1-18 漠然とした不安（反復流産の既往）  
事例 2 結果説明

令和5年度こども家庭科学研究費補助金  
 成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業  
 分担研究報告書

出生前検査に関する情報提供体制、遺伝カウンセリング体制、  
 支援体制の構築のための研究

【第2グループ】医師以外の関連職種を対象とした教育体制構築

研究代表者	三宅 秀彦	お茶の水女子大学大学院	教授
研究分担者（研究統括担当）	西垣 昌和	国際医療福祉大学大学院	教授
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
研究分担者（代表補佐）	山田 崇弘	北海道大学病院	教授

研究要旨

医師以外の職種(主として助産師, 保健師)における出生前検査に関する実践, および教育・研修の機会について実態を調査した. 妊婦等への包括的な支援の一環としての出生前検査の情報提供は, 現状では十分になされているとはいえ, 特に保健師においてその傾向は顕著であった. 出生前検査に関する支援体制を充実させるためには, 関連職種の適切な役割分担と, 質の高い教育・研修機会の確保が必須である.

第2グループ研究分担者一覧 (五十音順)

浦野 真理	東京女子医科大学	ゲノム診療科	公認心理師
遠藤 恵子	山形県立保健医療大学	保健医療学部	教授
片岡弥恵子	聖路加国際大学	看護学研究科	教授
金井 誠	信州大学	医学部保健学科	教授
神原 容子	お茶の水女子大学	ヒューマンライフサイエンス研究所	特任助教
佐々木規子	長崎大学	大学院医歯薬学総合研究科	准教授
中込さと子	信州大学	医学部保健学科	教授
西垣 昌和	国際医療福祉大学	大学院医療福祉学研究科	教授
福島 明宗	岩手医科大学	大学院医学研究科	教授
三宅 秀彦	お茶の水女子大学	基幹研究院	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
山田 崇弘	北海道大学	北海道大学病院臨床遺伝子診療部	教授

研究協力者 (五十音順)

佐々木亜希子	亀田医療大学	看護学部	助教
--------	--------	------	----

## A. 研究目的

出生前検査に関する情報提供は、令和3年6月に、妊娠・出産に関する包括的な支援の一環として妊婦等に対し行うべきこととして通知された(令和3年子母発0609第1号)。これにより、周産期医療・母子保健に携わる専門職は、従来の出生前検査に関する妊婦等への対応に大きな変化を要することとなった。

同通知では、包括的な支援の担い手として、産婦人科専門医のみならず、小児科・臨床遺伝の専門医、助産師、保健師、看護師、心理職、認定遺伝カウンセラー、社会福祉関連職、ピアサポーターなどの多職種を挙げている。そのため、出生前検査に関する支援を専門領域とする遺伝医療専門職(臨床遺伝専門医、遺伝看護専門看護師、認定遺伝カウンセラー)以外の職種についての教育・研修の機会が必要となった。

このうち、医師については、本研究班の前身である「出生前診断実施時の遺伝カウンセリング体制構築に関する研究」(研究代表者 小西郁生、平成29年度～令和元年度)、および「出生前診断の提供等に係る体制の構築に関する研究」(研究代表者 小西郁生、令和2年度～令和4年度)において、一般産婦人科医による適切な一次対応に関する教育資材を開発したほか、出生前検査認証制度等運営委員会の方針にあわせた、講義シリーズおよびロールプレイを両輪とした研修プログラムを作成し、実施してきた。

一方、医師以外の職種については、厚労省令和4年度母子保健指導者養成研修の一環として、都道府県・市区町村母子保健担当者及び障害保健福祉担当者、および性と健康の相談センター事業担当者等を対象に、「NIPT等の出生前検査に関する研修」が実施されたが、単年度のみの実施であった。情報提供のツールとしては、出生前検査認証制度等運営委員会が、情報提供に使用することのできるリーフレットの作成をしているものの、その活用状況は不明である。上記の研修以降、公的な体系だった教育・研修の機会はなく、全妊婦に対して包括的な支援の一環として出生前検査に関する支援を提供するためには、医師以外を対象とした教育・研修の機会を充実することが急務である。

る。

そこで本研究グループでは、医師以外の職種のうち、出生前検査に関する支援の主たる役割を担うことが求められる保健師・助産師における出生前検査に関する教育・研修体制を構築することを目的とする。令和5年度は、医師以外の職種における出生前検査に関する教育・研修の現状と、実際の支援現場における出生前検査に関する支援の実情を調査し、次年度の以降に実施する教育体制構築の方針を定めることを単年度目標とした。

## B. 研究方法

本グループに属する助産領域、母子保健領域、遺伝看護領域の学会・団体関係者より、助産師を対象にした出生前検査に関する教育・研修の実情について情報を集約した。保健師については、日本公衆衛生看護学会学術集会で開催されたワークショップ「自治体における母子保健活動とNIPT等の出生前検査の情報提供のあり方について」において、「出生前検査に係る情報提供を担う専門職の教育プログラム」に関するグループワークを実施し、出生前検査の情報提供に関する実情と、教育プログラムへのニーズを評価した。

## C. 研究結果

### 1. 助産師

助産師を対象とした体系だった教育・研修の機会として、日本助産学会と日本遺伝看護学会が令和5年度末に看護職対象に作成した学習動画「妊婦さんに関わるすべての助産師・看護師・保健師のみなさまへ」を提供している。本動画は、「出生前検査に関する助産師の役割」「妊娠初期の妊婦さんとの関わり」「妊娠初期の妊婦さんとの関わり～改善編～」 「出生前検査を受けた妊婦さんとのかかわり」「出生前検査後のフォローに関する解説」の5本からなり、事例への助産師の関わりを題材として、出生前検査に関連する事項が示されている。

上記動画については、両学会の研究事業として、動画に対する評価や、視聴者の出生前検査に関する態度や支援の経験等のデータが収集されており、調査結果は令和6年度に公表される予定である。

## 2. 保健師

ワークショップには、自治体保健師を中心に43名が参加した。現状では、自治体窓口での出生前検査の情報提供は行われておらず、出生前検査認証制度等運営委員会による自治体情報提供用リーフレットも活用されていなかった。情報提供がなされていなかった理由として、妊婦への包括的な支援の一環とされたことを知らなかった、情報提供するだけの技能がない、保健師がどこまで情報提供すればよいか分からない、等があげられた。リーフレットが未活用であったことについては、リーフレットの存在自体を知らなかった、リーフレットの内容について質問されても答えられない、等があげられた。

保健師に対する教育プログラムとして、一般的な知識獲得を目標としたプログラムの他、窓口対応・電話対応等の実業務を想定したロールプレイ、多職種合同の研修が挙げられた。

教育プログラム以外の課題として、自地域における出生前検査認証制度認定施設との連携体制が整備されていないこと、様々な説明すべき事項があるなかで出生前検査関連の情報提供に割ける時間が不足していること等が挙げられた。

## D. 考察

助産師の教育・研修の機会は、今年度より提供され始めており、今後の普及が望まれる。ただし、現状では動画教材の形式をとっており、それらの教材によって身につけた知識や態度を行動レベルにうつすための研修の機会はない。出生前検査に関わる支援は、単に情報提供にとどまらず、カウンセリングマインドをもったカップルとのかかわりが求められる。医師を対象とした教育・研修において講義とロールプレイが両輪とされているように、助産師の教育・研修においてもロールプレイの導入がのぞましい。今後の調査により明らかにされる出生前検査にかんする助産師の態度や認識・支援の経験の現状をもとに、臨床現場での実際の対応スキルの向上をめざした教育・研修体制の整備を目指す。

保健師に対する体系だった教育・研修は、

現時点ではほとんど実施されていない状況といえる。また、自治体における情報提供がそもそも実施されていない現状も明らかとなった。本研究と同時期に研究協力者らにより実施された千葉県南部の保健師による情報提供に関する調査においても、自治体情報提供用リーフレットについて8割が認知せず、実際に配布していた施設がなかったことから、多くの自治体においても同様の状況であることが危惧される(大高ら、第9回産婦人科遺伝子診療学会, 2023)。一方、大高らは、保健師を対象にした出生前検査に関する教育セミナーの満足度は高く、情報提供を実施する自治体が増加したことも報告しており、教育・研修の機会に対するニーズと効果は高いことが期待される。

保健師からのニーズとして、自治体保健師が取るべき役割がわからないことがあげられたように、妊婦等への包括的な支援の一環としての情報提供体制を検討するにあたっては、包括的支援に関わるそれぞれの職種(主として、周産期医療施設の医師・助産師、および自治体の保健師)の適切な役割分担が必要である。それによって、妊婦等に段階的・連続的な支援が提供と、個々の医療職の負担の軽減が期待される。

具体的な役割分担のデザインを図に示す。まず、最初の支援の担い手として、自治体保健師が、母子手帳交付時に、まずは出生前検査が選択肢として存在することの認識をうながす情報提供をし、ニーズに応じて一次施設での相談勧奨や、地域内連携・基幹施設の案内をする。一次施設では、医師・助産師が遺伝カウンセリングマインドを持って初期対応し、必要に応じて連携・基幹施設の遺伝医療専門職へつなぐ。出生前検査を受検し、陽性となった妊婦等の支援として、専門職による遺伝カウンセリングや、急性期および中・長期的なグリーフケアの体制を整える。

次年度以降は、このデザインに沿って、保健師、助産師を対象とした情報提供に関する教育・研修を計画し実施する。

## E. 結論

妊婦等への包括的な支援の一環としての出生前検査の情報提供は、現状では十分になされているとはいえない。出生前検査に

関する支援体制を充実させるためには、関連職種の適切な役割分担と、質の高い教育・研修機会の確保が必須である。

F. 健康危険情報  
なし

G. 研究発表  
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

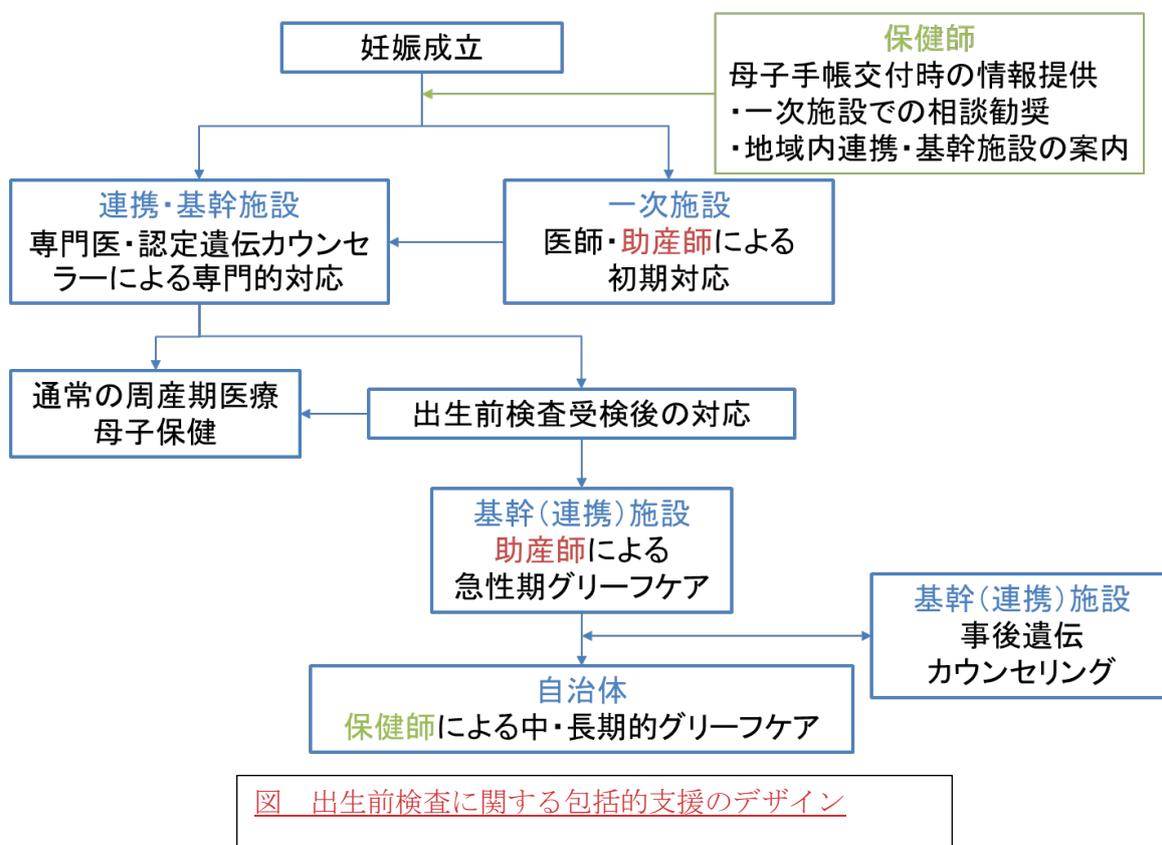


図 出生前検査に関する包括的支援のデザイン

令和5年度こども家庭科学研究費補助金  
 成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業  
 分担研究報告書

出生前検査に関する情報提供体制、遺伝カウンセリング体制、  
 支援体制の構築のための研究

【第3グループ】出生前検査に関するエビデンス集積

研究代表者	三宅 秀彦	お茶の水女子大学大学院	教授
研究分担者（研究統括担当）	山田 崇弘	北海道大学病院	教授
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
研究分担者（代表補佐）	西垣 昌和	国際医療福祉大学大学院	教授

研究要旨

欧米で行われている微細欠失症候群や単一遺伝子疾患などを検査対象とした NIPT や胎児の網羅的遺伝学的検査など、網羅的な出生前検査にどのように対応するかを検討するために、複雑化しつつある出生前検査の現状調査「出生前検査に関するエビデンス集積」を文献調査と従来から実施されている出生前検査の現状調査として行った。

第3グループ研究分担者一覧（五十音順）

左合 治彦	国立成育医療研究センター	遺伝診療センター	センター長
佐々木愛子	国立成育医療研究センター	周産期・母性診療センター	産科医長
白土なほ子	昭和大学	医学部産婦人科学講座	准教授
関沢 明彦	昭和大学	医学部産婦人科学講座	教授
西垣 昌和	国際医療福祉大学	大学院医療福祉学研究科	教授
秦 健一郎	群馬大学	大学院 医学系研究科	教授
増崎 英明	佐世保市総合医療センター		理事長・院長
増澤 祐子	聖路加国際大学	看護学研究科	准教授
三宅 秀彦	お茶の水女子大学	基幹研究院	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
山田 崇弘	北海道大学	北海道大学病院臨床遺伝子診療部	教授
山本 俊至	東京女子医科大学	医学部	教授
吉橋 博史	東京都立小児総合医療センター	遺伝診療部 臨床遺伝科	部長

研究協力者（五十音順）

小崎健次郎	慶應義塾大学	医学部 臨床遺伝学センター	教授・センター長
-------	--------	---------------	----------

柴田 有花 北海道大学 北海道大学病院臨床遺伝子診療部 認定遺伝カウンセラー  
福嶋（小池）佳菜子 国際医療保健福祉大学 大学院医療福祉学研究科 助教

## A. 研究目的

本研究班全体の目的の下、第3グループにおいては、以下の目的で研究を推進してきた。国内の出生前検査については、日本医学会の出生前検査認証制度等運営委員会（運営委員会）によるNIPTの提供体制が運用されているが、現在の欧米では、国内のNIPT対象であるトリソミー症候群に留まらず微細欠失症候群や単一遺伝子疾患などを検査対象としたNIPTや、胎児の網羅的遺伝学的検査などの検討がなされており、網羅的な出生前検査にどのように対応するかは本邦における喫緊の課題である。そこで、複雑化しつつある出生前検査の現状調査、すなわち「出生前検査に関するエビデンス集積」を行うことを本第3グループの目的とした。

本年度としての目標は以下とした。

### 【令和5年度】

- ・出生前検査、特に網羅的手法を用いた検査に対するエビデンスについて調査する。
- ・従来行われている出生前検査の現状を把握する。

## B. 研究方法

本年度の目標に対して以下の計画・方法で研究を推進した。

### 【令和5年度】

- ・胎児を対象とした網羅的解析全般に関する臨床的妥当性および有用性を検討するために、出生前検査のエビデンスについて文献的調査を行う。
- ・従来から実施されている出生前検査の現状調査を行う（2023年分を2月以降に実施して連結）。

## C. 研究結果

### ●出生前検査のエビデンスについての文献的調査

胎児を対象とした網羅的解析に関する海外のガイドライン、海外の報告、国内で想定される研究を整理して「NIPTを取り巻く最近の海外の現状：検査の対象者と対象疾患について」として3つのトリソミー以外のNIPTの臨床研究を行う場合の留意点について厚生科学審議会 NIPT等の出生前検査に関する専門委員会に「NIPTを取り巻く

最近の海外の現状～検査の対象者と対象疾患について」として報告した（添付資料3-1：第1回NIPT等の出生前検査に関する専門委員会（令和5年5月31日）資料3）。

その要点は以下のとおりであった。

3種の染色体トリソミー以外を対象とする検査については下記のような特徴があり、分析的妥当性や臨床的妥当性が十分に確立されていないため、その医学的意義を評価する必要がある。同時に倫理的・社会的影響等についても考慮して慎重に対応する必要がある、まずは臨床研究としての実施が推奨される。

- ・遺伝カウンセリングは困難
- ・頻度の低い疾患によって偽陽性が多くなり、侵襲的検査が増える
- ・Gold standardである確定的検査を確保することは容易ではない

### ●従来の出生前検査実施の現状調査

以下のように従来から実施している出生前検査の現状調査を行った。

○超音波マーカーのみを用いた検査：

FMFのNT資格者リストから、医師名と所属施設を検索し、送付先をリストアップして調査。

○羊水・CVS・血清マーカー：

今まで同様、主要検査会社4社に、メールで依頼状とアンケート票を送付し、メールで調査。

## D. 考察

文献的調査から3種の染色体トリソミー以外を対象とする検査については、分析的妥当性や臨床的妥当性が十分に確立されておらず、その医学的意義を評価する必要があると同時に倫理的・社会的影響等についても考慮して慎重に対応する必要がある。従って、まずは臨床研究としての実施が推奨される。また、従来の出生前検査実施の現状調査については検討中であるが、従前のように正確な現状認識のもとに出生前検査と遺伝カウンセリングの提供体制を構築してゆく必要がある。

## E. 結論

網羅的手法を用いた検査については、まずは臨床研究としての実施が推奨される。

出生前検査と遺伝カウンセリングの提供体制構築は、現在調査を進めている従来から実施されている出生前検査の現状調査に基づいて行われることが重要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

2023/5/31

# NIPTを取り巻く 最近の海外の現状

## 検査の対象者と対象疾患について

こども科研 三宅班

「出生前検査に関する情報提供体制、遺伝カウンセリング体制、支援体制の  
構築のための研究」

山田崇弘、柴田有花、関沢明彦、山田重人、西垣昌和、三宅秀彦

# 本邦の現状

## 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, 2022

日本医学会 / 出生前検査認証制度等運営委員会

### ●NIPTの対象者

NIPTが受検の選択肢となる妊婦は、従来本検査の対象となる疾患の発生頻度が高くなる以下の状態である。

- ・ 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。

# 本邦の現状

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, 2022

日本医学会 / 出生前検査認証制度等運営委員会

## ●NIPTの対象疾患

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トリソミーとする。

※これら3疾患以外の疾患については、分析的妥当性や臨床的妥当性が現時点で十分に確立されていない。・臨床応用にあたっては慎重な対応が必要である。

# 海外における指針・ガイドライン

		ISPD（国際出生前診断学会）, 2023
対象者	全妊婦	◎ →公的補助・費用対効果分析・ヘルスケアシステム・社会的/文化的/法的な違いから、国や地域により状況が異なることが配慮される。
	ハイリスク妊婦	
	双胎	○ →双胎の判定保留率：3.6 (1.6-13.2)%、再検査成功率：50 (14.3-83.3)%
対象疾患	13/18/21トリソミー	◎
	性染色体異数性	◎ →精度は担保されるが、実施においては社会的/文化的/法的な違いが配慮される。
	CNV染色体微細欠失/重複	× →22q11.2症候群を含め臨床的有用性に関するデータ不十分であり、一般集団に対する日常的な使用は推奨されない。
	他の常染色体異数性	× →臨床的有用性に関するデータ不十分であり、一般集団に対する日常的な使用は推奨されない

CNV:コピー数変化

◎:強く推奨 ○:推奨  
△:保留 ×:推奨しない

# 海外における指針・ガイドライン —北米—

		アメリカ ACMG,2022	アメリカ ACOG,2020	カナダ SOGC-CCMG,2017
対象者	全妊婦	◎	◎	× →多くの地域で財政的に不可能
	ハイリスク妊婦			○ →従来 of 非確定的検査で陽性
	双胎	◎	○	○
対象疾患	13/18/21 トリソミー	◎	◎	◎
	性染色体 異数性	◎	○	○
	CNV 染色体微細 欠失/重複	○ (22q11.2欠失症候群) × (網羅的解析) →精度が未確立 →稀少疾患では臨床的検証が困難	× (網羅的解析) →精度が未確立	×
	他の常染色体 異数性	× →臨床的有用性が低い	× →非モザイク例：臨床的有用性が低い →モザイク例：精度が未確立	言及なし
	その他		胎児の性別判定	・胎児の性別判定 ・Rh式血液型不適合妊娠 ・父親由来の常染色体遺伝性疾患

# 海外における指針・ガイドライン —欧州—

		イギリス NHS England, 2021	ドイツ G-BA,2019	イタリア NHS,2015	オランダ ※臨床研究の報告 (TRIDERNT-2), 2019
対象者	全妊婦			言及なし	◎
	ハイリスク妊婦	◎ →従来の非確定的検査で陽性(1/150≦)	◎ →統計的に対象疾患の可能性が高い(詳細の言及はなし)	言及なし	
	双胎	◎	言及なし	◎	◎ →Vanishing twin,DD双胎は除外
対象疾患	13/18/21トリソミー	◎	◎	◎	◎
	性染色体異数性	×	言及なし	△ →精度が未確立	×
	CNV染色体微細欠失/重複	×	言及なし	△ →精度が未確立	△ →精度が未確立
	他の常染色体異数性	×	言及なし	言及なし	△ →精度が未確立
	その他			単一遺伝子疾患	

# 海外における指針・ガイドライン —アジア—

		中国 NHC,2016	韓国 KSMFM,2021
対象者	全妊婦		○ →費用対効果からハイリスク妊婦が優先
	ハイリスク妊婦	◎ →従来 of 非確定的検査で陽性	◎
	双胎	◎	× →単胎と比較し判定保留率が高く、性能が劣る
対象疾患	13/18/21トリソミー	不明	◎
	性染色体異数性	不明	◎
	CNV 染色体微細欠失/重複	不明	× →陽性的中率が低く実用的でない
	他の常染色体異数性	不明	言及なし
	その他		

## 海外の動向 一対象者一

## 海外の動向 一対象疾患一

- ①性染色体異数性疾患
- ②CNV・微細欠失疾患
- ③他の常染色体異数性疾患
- ④その他
  - ～ 単一遺伝子疾患

# 海外の動向 ー対象者ー

全妊婦～ハイリスク妊婦に限定まで、国により方針が様々である。

例：オランダ※の場合 ※国のシステムとしてNIPTを実施

TRIDENT試験(2014年～):初期コンバインド検査でハイリスク( $\geq 1/200$ )または既往歴のある妊婦が対象

TRIDENT-2試験(2017年～):全ての妊婦が対象

RATs: 稀な常染色体トリソミー SAs: 構造異常

高リスク群

低～中リスク群

-	TRIDENT-1 (High-Risk Population)		TRIDENT-2 (General-Risk Population)	
	NIPT Result Frequency (%)	PPV (%)	NIPT Result Frequency (%)	PPV (%)
T21	2.24 <sup>a</sup>	94 <sup>a</sup>	0.33	96
T18	0.36 <sup>a</sup>	80 <sup>a</sup>	0.07	98
T13	0.43 <sup>a</sup>	67 <sup>a</sup>	0.08	53
RATs	1.11 <sup>b</sup>	15 <sup>b</sup>	0.18	6
SAs	0.47 <sup>b</sup>	50 <sup>b</sup>	0.16	32
Complex abnormal profiles	0 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>	0.02	64

陽性率  
4.61%

陽性率  
0.84%

一般集団を対象とした場合、特にRATsでは陽性的中率が低下する  
→不必要な羊水穿刺が増える

# 海外の動向 一対象疾患一

①性染色体異数性疾患

②CNV・微細欠失疾患

③他の常染色体異数性疾患

} ゲノムワイド解析

④その他

～ 単一遺伝子疾患

# 海外の動向 ー対象疾患ー

## ①性染色体異数性疾患

対象：アジア／オーストラリア／欧米の胎児医学または臨床遺伝専門家

方法：メールによる質問紙調査

対象	国 <small>※同国でも地域により対象が異なる場合がある。</small>			
13/18/21	イギリス フランス オランダ	ポルトガル ノルウェー スウェーデン	オーストリア スロバキア	中国 南オーストラリア
13/18/21 性染色体	スペイン ポルトガル ドイツ イタリア チェコ	スイス ラトビア リトアニア デンマーク	スウェーデン フィンランド アイスランド モンテネグロ イスラエル	アメリカ合衆国 北東/南東/西オーストラリア タイ
13/18/21 一部の微細欠失	西オーストラリア			
13/18/21 一部の微細欠失 性染色体	スペイン スイス リトアニア ベラルーシ	クロアチア アルバニア ギリシャ キプロス	リトアニア セルビア ロシア	アメリカ合衆国 中国・香港 シンガポール 西オーストラリア
13/18/21 ゲノムワイド	オランダ			
13/18/21 性染色体 ゲノムワイド	ベルギー ハンガリー スイス			アメリカ合衆国 南東/西/南オーストラリア

性染色体を対象としている国は比較的多く存在する。<sup>11</sup>

# 海外の動向 ー対象疾患ー

## ①性染色体異数性疾患

対象：アジア／オーストラリア／欧米の胎児医学または臨床遺伝専門家

方法：メールによる質問紙調査

		NIPTを受検する妊婦の割合				
		<10%	10-24%	25-49%	50-75%	> 75%
性染色体結果を希望する妊婦の割合	<10%	イギリス チェコ デンマーク フィンランド スウェーデン アイスランド	ラトビア スロバキア イスラエル ロシア	フランス ノルウェー ベラルーシ ギリシャ	オランダ	
	10-24%		ポルトガル ハンガリー スイス エストニア	リトアニア キプロス タイ	中国 タスマニア	
	25-49%			スペイン セルビア シンガポール 南/西オーストラリア	イタリア	
	50-75%				ドイツ アルバニア クロアチア 南東オーストラリア	
	> 75%					ベルギー 香港

# 海外の動向 一対象疾患一

## ②CNV・微細欠失疾患(22q11.2症候群※)※一般頻度:1/4,000-5,000人

対象:1992-2021年に報告された22q11.2症候群の出生前検査に関する文献

方法:システマティック・レビュー

結果:3報が該当

感度:69.6%-100%

Reference	Sensitivity%	Specificity%	Positive Predictive Value (PPV)%	Negative Predictive Value (NPV)%	
A. Dar et al., 2022 [26]	83.3	99.8	52.6	99.9	中リスク群
B. Lin et al., 2021 [28]	100	99.9	53.9	99.9	中リスク群
C. Bevilacqua et al., 2021 [29]	69.6 *	100 *	100 *	98 *	高リスク群

A. 一般集団(有病率1/1,542)

B. 一般集団(有病率1/1,118)

C. 胎児超音波検査によって心奇形が認められたハイリスク集団(有病率1/16)\*

※再発率を検討する上では、母親の染色体情報を含めて精査することが必要である。



# 海外の動向 —対象疾患—

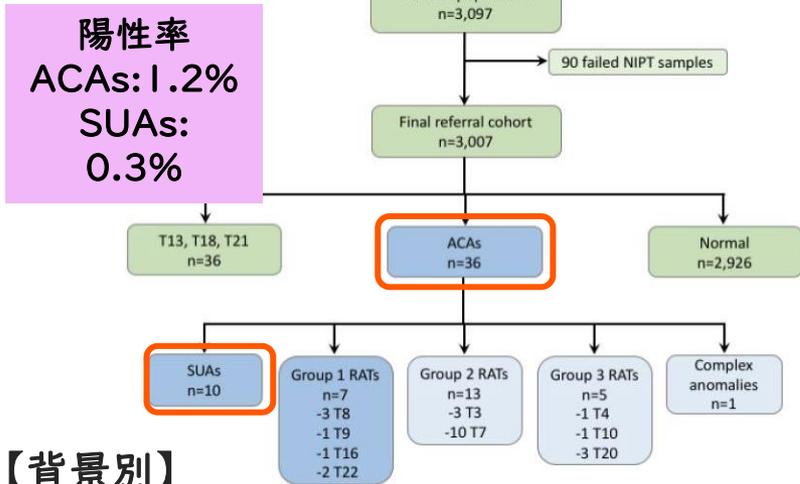
## ②CNV・微細欠失疾患

対象:その他の非確定的検査結果や既往歴/両親のロバートソン転座のために一般的なNIPTを実施した妊婦3,097例(フランス)

方法:追加でゲノムワイドなNIPTを実施(※結果の返却や染色体検査は未実施)

結果:陽性率はACAs 1.2% (36/3,007例)、SUAs 0.3% (10/3,007例)

ACAs: SUAsまたはRATs SUAs: 不均衡型転座 RATs: 稀な常染色体トリソミー MSS: 母体血清マーカー



### 【背景別】

Population Type	Total, Excluding Failures	Group 1 + SUAs	Group 2	Group 3	Prevalence of All ACAs	Prevalence of Group 1 + SUAs
MSS $\geq$ 1/1000 ※	2660	14	10	5	1.09%	0.53%
MSS < 1/1000	140	1	0	0	0.71%	0.71%
First-tier screening	153	1	3	1	3.27%	0.65%
Previous history of fetal trisomy or parental Robertsonian translocation	54	1				

陽性率  
右記集団の場合: 0.33%

Group 1	T8,9,22	胎児の表現型に関連する
	T14,15	UPDの可能性がある
	T16	妊娠経過の異常と関連がある
	T12	Pallister-Killian症候群と関連がある
Group 2	T3,7	頻りに胎盤限局的に起こる
Group 3	上記以外	胎盤限局的に起こる モザイク型の場合に表現型に影響しない

### ※MSS (Maternal serum screenings)

一般的には、T21/18/13を対象とした非確定的検査で、フランスではMSSが1/50~1/1000の場合にNIPTが実施される。MSS (PAPP-A/ $\beta$ -hCGのMoM値) がハイリスクの場合は、ACAsのリスクも高いことが報告されている。

→MSSのリスクが高いかつ超音波所見の正常の集団に対し、SUAs+Group 1のみ推奨する。

※超音波所見がある場合は、感度が高くないことから侵襲的検査(マイクロアレイ検査)を推奨

# 海外の動向 ー対象疾患ー

## ②CNV・微細欠失疾患

海外検査会社 (Sequenom)での臨床実績

※CNVは7Mb以上の大きさに限定して報告される

陽性率

全体:4.7% (4,121/86,902例)

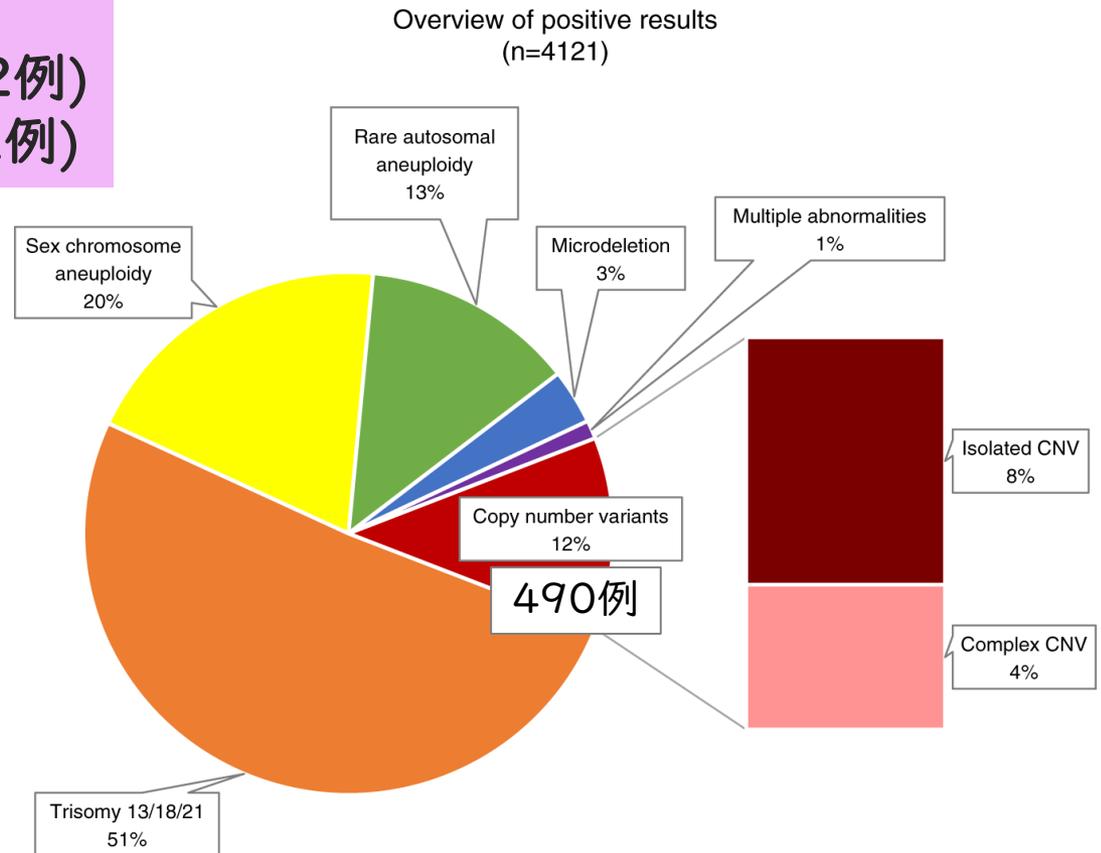
CNV:0.56% (490/86,902例)

490例中

234例で胎児または新生児の  
染色体情報を収集

真陽性 168例

陽性的中率:71.8%



# 想定される研究

## 【研究課題】

母体血胎児全染色体領域ゲノム量的検査

## 【対象者】

胎児超音波所見などで胎児疾患が疑われる場合

## 【検査後の対応】

- ・陽性または判定保留の場合に羊水検査を施行し、染色体or遺伝学的検査を実施する。
- ・出生後調査を実施する。

→他施設共同研究によりデータを蓄積し、精度を評価する。

# 海外の動向 ー対象疾患ー

## ③他の常染色体異数性疾患 (Rare Autosomal Aneuploidies: RAAs)

対象:ゲノムワイドなNIPTにより、RAAsが疑われた109例

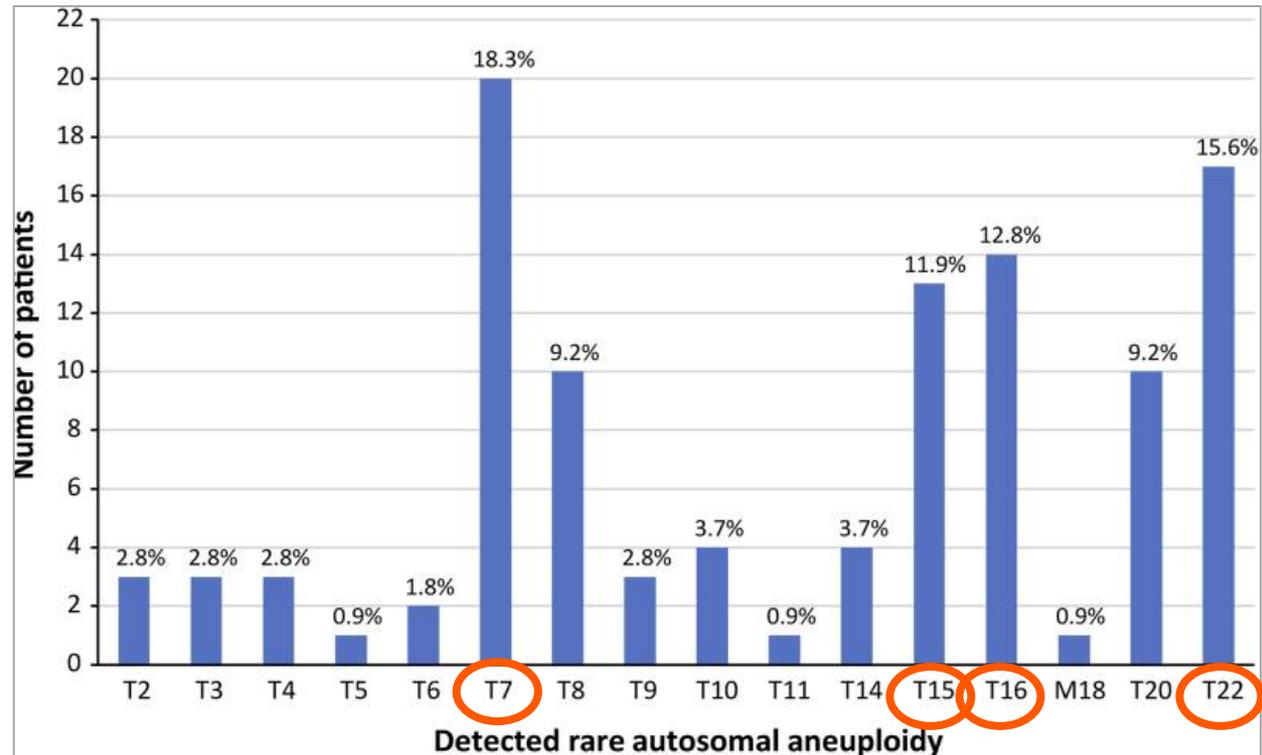
方法:染色体結果(羊水検査/絨毛検査/POC)および妊娠帰結の検討

RAAs: 稀な常染色体異数性

### 【妊婦背景】

平均年齢	36.1y
受検理由	N (%)
母体年齢	64 (58.7%)
超音波所見	3 (2.8%)
家族歴	2 (1.8%)
上記の複数に該当	5 (4.6%)
本人の希望	35 (32.1%)

### 【RAAsが疑われた109例の内訳】※T13/18/21は除く



# 海外の動向 –対象疾患–

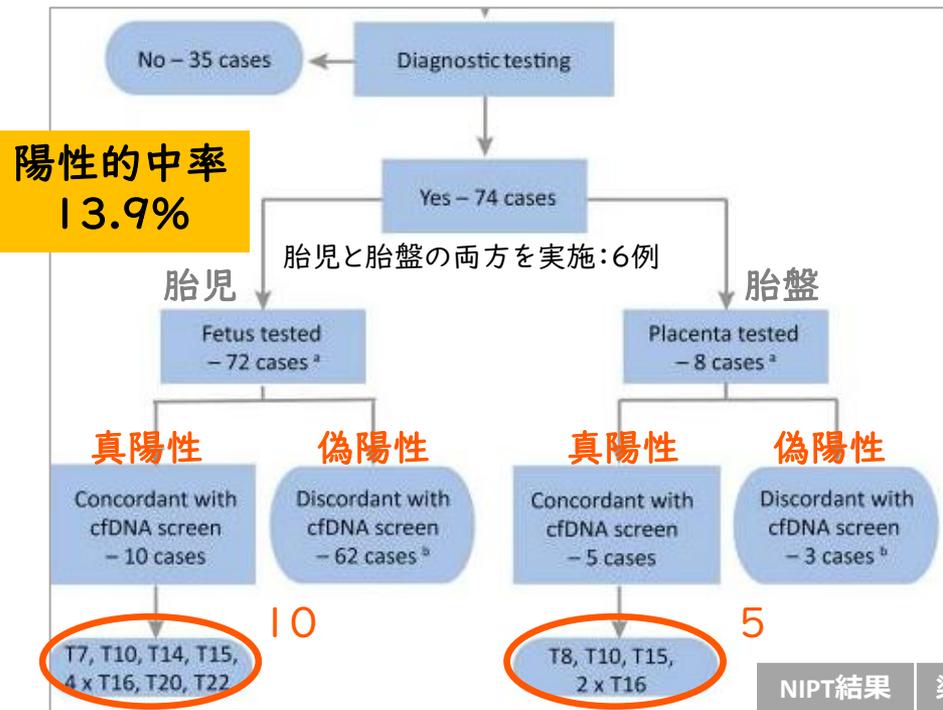
## ③他の常染色体異数性疾患 (Rare Autosomal Aneuploidies: RAAs)

対象:ゲノムワイドなNIPTにより、RAAsが疑われた109例

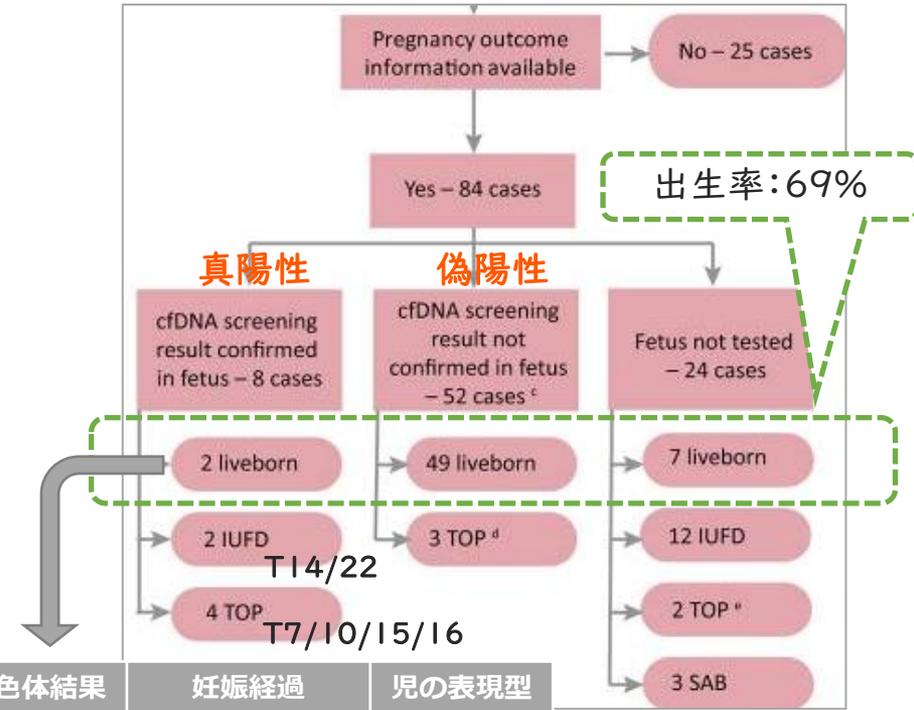
方法:染色体結果(羊水検査/絨毛検査/POC)および妊娠帰結の検討

結果:胎児RAAsの陽性的中率は13.9%(10/72例)であった。

### 【染色体結果】



### 【妊娠帰結】



### 16トリソミーが4名で検出

胎児と胎盤の両方にRAAsを認めた症例は存在しなかった。

NIPT結果	染色体結果	妊娠経過	児の表現型
T16	UPD16 母由来	妊娠高血圧腎症 早産(27-32w) →IUGR適応	口蓋裂
T20	モザイク	異常なし	異常なし

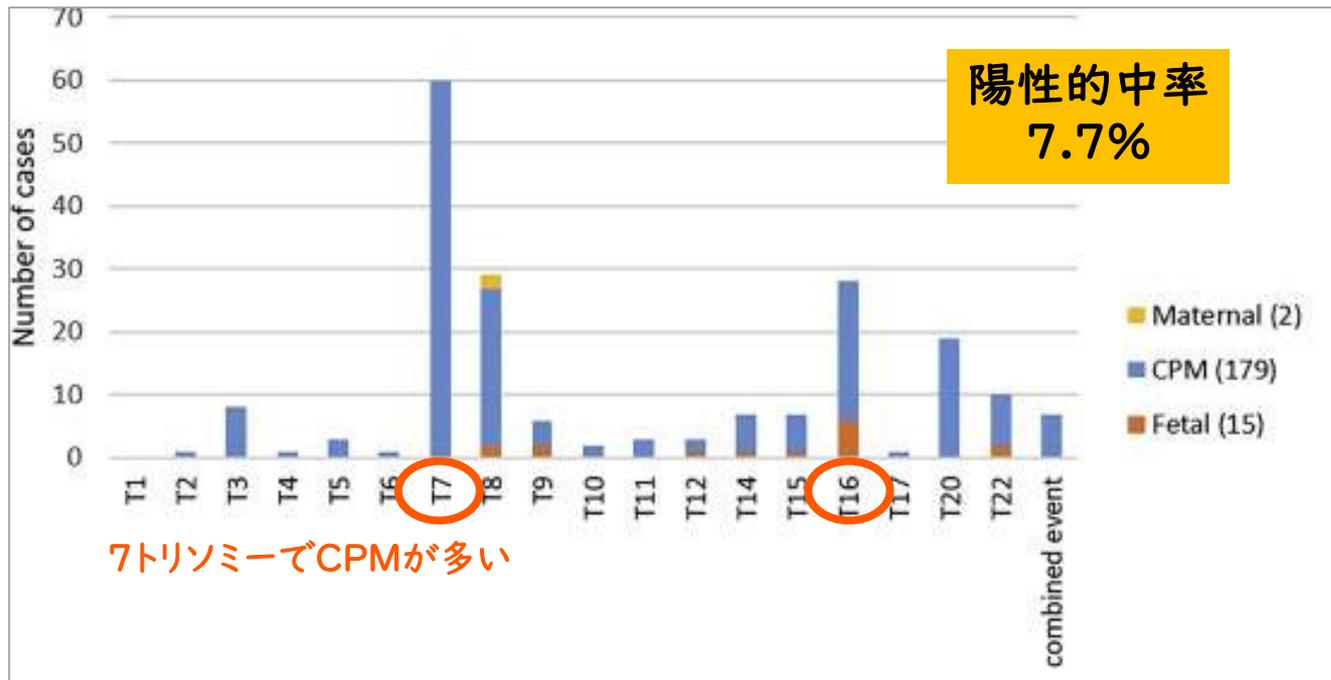
# 海外の動向 ー対象疾患ー

## ③他の常染色体異数性疾患 (Rare Autosomal Aneuploidies: RAAs)

対象: オランダの臨床研究(TRIDENT-2)に参加しゲノムワイドNIPTを実施した妊婦のうち、RAAsが疑われた196例(全体の0.18%)

方法: 染色体検査(羊水検査/絨毛検査/胎盤/出生後母体血)

結果: 胎児RAAsの陽性的中率は、7.7%(15/196名)であった。



常染色体異数性のCPMは、妊娠経過に有害な影響を起こす場合がある(特にT16)

→CPMの検出は、妊娠管理を実施する上で有益な情報になる??

# 国内の動向

対象：胎児に-2.0SD以上のFGRを認める妊婦40例

方法：ゲノムワイドなNIPTを実施し、陽性の場合に胎児および胎盤の染色体検査で確認した。

結果：胎盤の陽性的中率は80%(4/5例)であった。

陽性率  
12.5%  
(5/40例)

#	Age	Gravida	Parity	Gestation weeks at diagnosis	Lowest SD value of fetal weight	Result from cfDNA in maternal plasma	Fetal / neonatal Karyotype	Placental Karyotype	Gestational weeks at delivery	Birth weight (SD)	Placental weight
1	35	2	1	19 w (-3.9SD)	-4	Trisomy 22	46,XX	47,XX, +22	37.1	1119g (-5.1SD)	255g (-2.6SD)
2	38	2	1	22 w (-3.6SD)	-5.1	Trisomy 2	46,XY	47,XY, +2	31.0	498g (-5.6SD) IUFD	200g (-1.5SD)
3	31	3	1	26 w (-2.5SD)	-3.4	Trisomy 2	46,XX	47,XX,+2	34.7	1390g (-2.9SD)	240g
4	32	3	0	23 w (-2.0SD)	-3	Trisomy 2	47,XX,+mar [14] /46, XX [6]	47,XX,+mar (sSMC derived from chr.2)	38.8	2045g (-2.6SD)	470g (-1.0SD)
5	38	1	0	32 w (-2.0SD)	-2.8	Trisomy 7 (about 12% mosaic)	46,XX	46,XX	34.3	1549g (-2.0SD)	250g

胎盤の陽性的中率:80%(4/5例)

CPMは、重度なFGRの約10%を占める。

胎盤中の異常細胞割合が多いほど胎盤機能障害やFGRが重症化する傾向がある。21

# 想定される研究

## 【研究課題】

高度胎児発育遅延 (FGR) 症例に対するNIPTによる胎盤限局性モザイク (CPM) の検索

## 【対象者】

- ・妊娠30週以前に原因不明のFGRを認める症例
- ・体外受精による妊娠10週以前にFGRを認めていた症例
- ・週数は妊娠22週以降

## 【検査後の対応】

- ・分娩後に胎盤より複数箇所より検体を採取し、染色体検査を実施する。
- ・分娩中の羊水検査も検討する。

→他施設共同研究によりデータを蓄積し、有効性を評価する。

# 海外の動向 一対象疾患一

## ④その他(単一遺伝子疾患)

### 【遺伝子疾患に対するcfDNAを用いた研究の歴史】

1998 PCR法により胎児由来成分が母体血漿/血漿中cfDNAの3-6%を占めることを発見

1998 RhD陰性妊婦のRhD遺伝子型判定を実施

2000 胎児の性別判定を実施

### 胎児の単一遺伝子疾患判定を実施(軟骨無形成症)

2010 両親と胎児のSNP法を利用し、胎児のゲノムワイド解析を実施

父親由来:シーケンス解析で判定

母親由来:ハプロタイプ解析で判定

2012 母親由来・突然変異の場合にもシーケンス解析が活用

2016 ゲノムワイドなシーケンス解析の発展

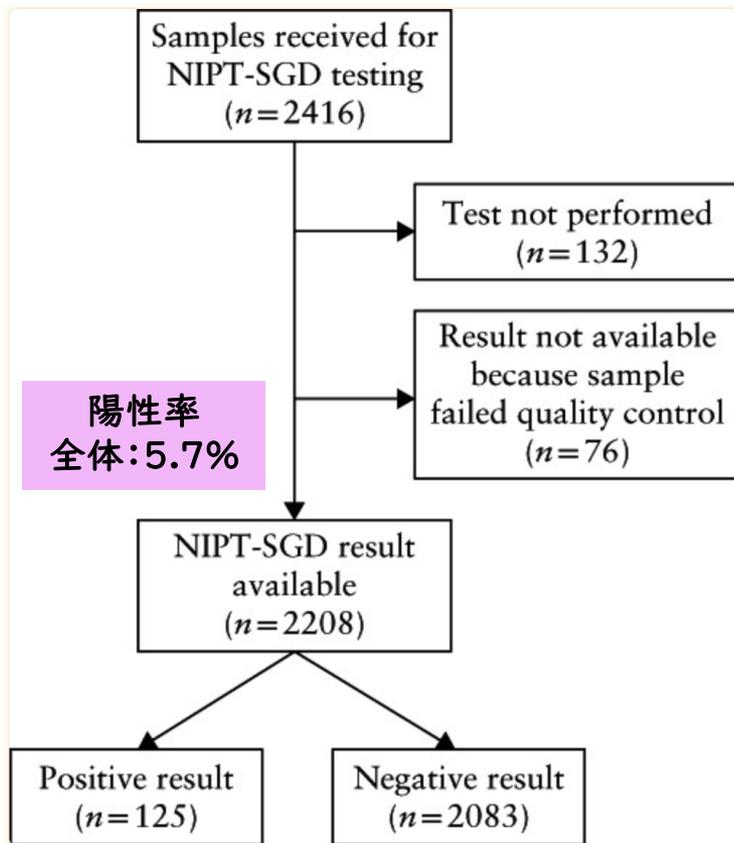
2019 両親由来(劣性疾患)・Indelの場合にもシーケンス解析が活用

一般集団をターゲットとする単一遺伝子疾患を対象とした商業ベースの出生前検査が開始

# 海外の動向 —対象疾患—

## ④その他(単一遺伝子疾患)

対象:2017/4-2019/11に30遺伝子を対象にNIPTを実施した妊婦2,208例  
 方法:NIPT後に確定的検査(出生前または出生後)を推奨し、精度を確認  
 結果:遺伝情報が確認された症例では偽陽性・偽陰性は認められなかった。



### 【受検理由】

Indication for NIPT-SGD*	Referrals (n)	Positive result	
		n	% (95% CI)
Positive family history	132	20	15.2 (10.0-22.3)
Abnormal US finding	514	99	19.3 (16.1-22.9)
Long-bone abnormality	178	60	33.7 (27.2-40.9)
Cranial/facial abnormality	21	6	28.6 (13.6-50.2)
Lymphatic system defect	150	20	13.3 (8.7-19.8)
Cardiac defect	31	4	12.9 (4.5-29.5)
Other or unspecified US finding	134	9	6.7 (3.4-12.4)
Advanced paternal age	912	2	0.2 (0.0-0.9)
Advanced maternal age/unspecified/other	650	4	0.6 (0.2-1.6)
Total	2208	125	5.7 (4.8-6.7)

陽性率  
 家族歴:15.2%  
 超音波所見:19.3%

→対象は家族歴または超音波所見あり症例に限定すべきか。

### 【受検週数】

Parameter	Positive result (n = 99)	Negative result* (n = 400)	All (n = 499)
Timing of referral†			
First trimester	7 (7.1)	87 (21.8)	94 (18.8)
Second trimester	62 (62.6)	223 (55.8)	285 (57.1)
Third trimester	30 (30.3)	90 (22.5)	120 (24.0)
Gestational age (weeks)	24.3 (11.4-36.7)	21.5 (9.4-38.3)	22.1 (9.4-38.3)

→妊娠後管理を前提に妊娠中/後期に受検する症例が多い。

# 海外の動向 - 対象疾患 -

## ④その他(単一遺伝子疾患) 商業ベースの検査例 (natera)

Vistara non-invasive prenatal screen



Vistara identifies probability for conditions that may have otherwise gone undetected until after birth or into childhood. All conditions are inherited in an autosomal or X-linked dominant fashion, which means that if the mutation is present, the child will be affected by the condition and experience related symptoms.

Condition <sup>1</sup> Gene(s)	Clinical synopsis <sup>2,3</sup>	Cases caused by de novo mutations <sup>2,3</sup>	Ultrasound findings <sup>2,3</sup>			Clinical actionability	Detection rate for gene <sup>1</sup>
			None	Third trimester	Non-specific		
<b>Achondroplasia</b> FGFR3	The most common form of skeletal dysplasia; may cause hydrocephalus, delayed motor milestones, and spinal stenosis	80%		●	●	Labor and delivery management, monitor for spinal stenosis, early sleep studies to reduce risk of SIDS	>96%
<b>Alagille syndrome</b> JAG1	Affects multiple organ systems and may cause growth problems, congenital heart defects, and vertebral differences	50% to 70%	●		●	Symptom-based treatment	>86%
<b>Antley Bixler syndrome</b> FGFR2	A type of craniosynostosis; also causes premature fusion of the arm bones, blockage of the nasal passage, and permanently flexed or extended joints	more severe forms		●		Fetal MRI, avoid instrumented delivery, corrective surgery, monitor for hydrocephalus	>96%
<b>Apert syndrome</b> FGFR2	A type of craniosynostosis; also causes abnormal formation of the fingers, toes, and wrists, and other organ anomalies	more severe forms		●		Fetal MRI, avoid instrumented delivery, corrective surgery, monitor for hydrocephalus	>96%
<b>Cardiofaciocervical syndrome 1,2,3,4</b> BRAF, MAP2K1, MAP2K2	Causes abnormalities of the heart, face, skin, and hair; may cause developmental delays and intellectual disability	majority	●	●	●	Fetal echocardiogram	>96%
<b>CATSHL syndrome</b> FGFR3	Acronym stands for camptodactyly, talipes, scoliosis, and hearing loss; may increase risk for intellectual disability	unknown	●			Early adoptive sign language and behavioral intervention	>96%
<b>CHARGE syndrome</b> CHD7	Acronym stands for colobomas, heart defects, atresia of the choanae, retardation of growth and development, genital abnormality, ear abnormalities; may cause hearing loss, developmental delays, and cleft lip and/or palate	majority	●	●	●	Early referral to endocrinology, adoption of sign language, and behavioral intervention	>91%
<b>Cornelia de Lange syndrome 1,2,3,4,5</b> NFE2L3, SMC1A, SMC3, RAD21, HDAC8	Causes a range of physical, cognitive, and medical challenges	99%	●		●	Monitor for cardiac, GI, and limb abnormalities	50% to >98%
<b>Costello syndrome</b> HRAS	Causes heart defects, intellectual disability, developmental delays, growth delays, and increased risk of malignant tumors	majority	●		●	Navigational or gastroenterology feeding, behavioral and medical intervention	>92%
<b>Crouzon syndrome</b> FGFR2, FGFR3	A type of craniosynostosis; also causes hearing loss and dental problems in some cases	more severe forms		●		Fetal MRI, avoid instrumented delivery, corrective surgery, monitor for hydrocephalus, early adoption of sign language	>96%
<b>Ehlers-Danlos syndrome, classic, type VIIA, cardiac valvular form, type VIIB</b> COL1A1, COL1A2	Causes defects in connective tissue that can vary from mildly loose joints to life-threatening complications, such as aortic dissection	50%	●			Orthotic treatment, monitoring for vascular complications	>92%
<b>Epileptic encephalopathy, early infantile, 2</b> CDKL5	Causes seizures with secondary developmental delay	majority	●			Monitor and treat seizures	>84%

● = some types or cases

Condition <sup>1</sup> Gene(s)	Clinical synopsis <sup>2,3</sup>	Cases caused by de novo mutations <sup>2,3</sup>	Ultrasound findings <sup>2,3</sup>			Clinical actionability	Detection rate for gene <sup>1</sup>
			None	Third trimester	Non-specific		
<b>Hypochondroplasia</b> FGFR3	Causes a mild form of dwarfism; may cause seizures with secondary developmental delay	up to 80%		●		Monitor and treat seizures	>96%
<b>Intellectual disability SYNGAP1</b>	Causes intellectual disability and developmental delays	~100%		●		Early behavioral interventions	>86%
<b>Jackson Weiss syndrome</b> FGFR2	A type of craniosynostosis; also causes foot abnormalities	more severe forms		●		Fetal MRI, avoid instrumented delivery, corrective surgery, monitor for hydrocephalus	>96%
<b>Juvenile myelomonocytic leukemia (JMML) PTPN11</b>	A rare pediatric blood cancer; five-year survival is approximately 50%	unknown		●		Monitor bloodwork and medical intervention	>96%
<b>LEOPARD syndrome 1,2 (Noonan syndrome with multiple lentiginos)</b> PTPN11, RAF1	Similar to Noonan syndrome, with notable brown skin spots (lentiginos); causes short stature, heart defects, bleeding problems, and, in some cases, mild intellectual disabilities	unknown	●		●	Fetal echocardiogram	>96%
<b>Muenke syndrome</b> FGFR3	A type of craniosynostosis; may cause hearing loss, developmental delays, and cleft lip and/or palate	unknown		●		Fetal MRI, corrective surgery, early adoption of sign language, and behavioral intervention	>96%
<b>Noonan syndrome 1,2,4,5,6,9</b> PTPN11, SOS1, RAF1, RIT1, KRAS, NRAS, SOS2, SHOC2, BRAF, MAP2K1, NRAS, CBL	Causes short stature, heart defects, bleeding problems, and, in some cases, mild intellectual disabilities	25% to 75%	●	●	●	Fetal echocardiogram, labor and delivery management, early assessment for learning differences	>92% to >98%
<b>Osteogenesis imperfecta, type I,II,III,IV</b> COL1A1, COL1A2	Causes fragile bones that break easily, often without an identifiable cause	more severe forms	●	●		Labor and delivery management, neonatal care, early recognition and treatment of fractures	>92%
<b>Pfeiffer syndrome type 1,2,3</b> FGFR2	A type of craniosynostosis; also causes hearing loss, intellectual disability, hand abnormalities, and may result in early death	more severe forms		●		Fetal MRI, avoid instrumented delivery, corrective surgery, monitor for hydrocephalus, early adoption of sign language, and behavioral intervention	>96%
<b>Rett syndrome</b> MECP2	Causes a rapid regression in language and motor skills at 6 to 18 months of age; autism, seizures, and long QT syndrome are often present	>99%		●		Evaluates for cardiac, monitor and treat seizures, early medical and behavioral interventions	>78%
<b>Sotos syndrome 1</b> NSD1	Overgrowth syndrome; also causes developmental delays, intellectual disability, and behavioral problems	>95%	●	●		Fetal echocardiogram, fetal renal ultrasound, and early behavioral intervention	>47%
<b>Thanatophoric dysplasia, types I,II</b> FGFR3	A severe skeletal disorder that typically results in stillbirth or neonatal death due to respiratory failure	majority			●	Labor and delivery management	>96%
<b>Tuberous sclerosis 1,2</b> TSC1, TSC2	Causes benign tumor growth in many organ systems in the body that can be life-threatening; may also cause seizures and secondary developmental delays	66%	●	●		Fetal echocardiogram, postnatal MRI, medical and behavioral interventions	>91% to >99%

● = some types or cases

References:  
 1. Validation data, Baylor 2020.  
 2. GeneReviews, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/brk1116/  
 3. Genetics Home Reference, https://ghr.nlm.nih.gov/

Vistara has been developed and its performance characteristics determined by the CLIA-certified laboratory performing the test. The test has not been cleared or approved by the US Food and Drug Administration (FDA), CAP accredited, ISO 13485 certified, and CLIA certified. © 2021 Natera, Inc. All Rights Reserved.  
 VTR\_MD\_FS\_LIST\_2021\_08\_2\_NAT-8020138

常染色体優性遺伝またはX連鎖優性遺伝形式をとる  
25疾患30遺伝子が対象

# 海外の動向 ー対象疾患ー

## ④その他(単一遺伝子疾患) 商業ベースの検査項目 (eurofins)



facilitates early diagnosis of single-gene disorders.

It involves 3 different levels of screening:



This test screens for 5 common inherited recessive genetic disorders, such as Cystic Fibrosis, Beta-Thalassemia, Sickle cell anaemia, Deafness autosomal recessive type 1A, Deafness autosomal recessive type 1B.

Genes screened: CFTR, CX26 (GJB2), CX30 (GJB6), HBB



常染色体劣性遺伝形式をとる頻度の高い5疾患5遺伝子が対象



This test screens for 44 severe genetic disorders due to de novo mutations (a gene mutation that is not inherited) in 25 genes

Genes screened: ASXL1, BRAF, CBL, CHD7, COL1A1, COL1A2, COL2A1, FGFR2, FGFR3, HDAC8, JAG1, KRAS, MAP2K1, MAP2K2, MECP2, NIPBL, NRAS, NSD1, PTPN11, RAF1, RIT1, SETBP1, SHOC2, SIX3, SOS1



重症度が高い(突然変異が予想される)25疾患44遺伝子が対象



This test screens for both inherited and de novo single-gene disorders and represents a combination of the tests GeneSafe INHERITED and GeneSafe DE NOVO providing a complete picture of the pregnancy risk.



上記2検査を網羅  
30疾患49遺伝子が対象

現在は特定の遺伝子を対象とした解析のみが臨床応用されている。

データの蓄積により、将来的にはより網羅的な遺伝子解析が登場する可能性がある。<sup>26</sup>

# 重要なこと

3種の染色体トリソミー以外を対象とする検査については分析的妥当性や臨床的妥当性が十分に確立されていないため、その医学的意義を評価する必要がある。同時に倫理的・社会的影響等についても考慮して慎重に対応する必要があり、まずは臨床研究としての実施が推奨される。

- 遺伝カウンセリングは困難

検出される疾患は多様であり、表現型の推定が困難なことも多く、十分な情報に基づく自律的な意思決定は容易ではない。

- 頻度の低い疾患によって偽陽性が多くなり、侵襲的検査が増える

出生頻度が低い疾患であっても偽陽性は一定頻度で出現し、多くの疾患を対象とすることで検査全体での陽性率は上昇することになる。本検査の目的の一つは不必要な侵襲的検査を削減することにあるが、対象疾患を増やすことで偽陽性が増加し、結果的に侵襲的検査が増加することにもなりかねない。

- Gold standardである確定的検査を確保することは容易ではない

これら検査を実施する場合には、異常所見が見つかった場合に確定検査する方法が確保されている必要があり、特に、単一遺伝子疾患において留意する必要がある。

御清聴いただきありがとうございました

令和5年度こども家庭科学研究費補助金  
 成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業  
 分担研究報告書

出生前検査に関する情報提供体制、遺伝カウンセリング体制、  
 支援体制の構築のための研究

【第4グループ】倫理的・社会的課題の検討

研究代表者（研究統括担当）	三宅 秀彦	お茶の水女子大学大学院	教授
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
研究分担者（代表補佐）	西垣 昌和	国際医療福祉大学大学院	教授
研究分担者（代表補佐）	山田 崇弘	北海道大学病院	教授

研究要旨

本邦において NIPT は、実施条件が整備され、13、18、21 トリソミーを対象とするが、海外では性染色体異数性、染色体微細欠失症候群などを対象とした NIPT が行われている例もあり、実施が可能な状況となっている。しかしながら、これらの網羅的解析による NIPT は、検査対象となる疾患の多様性が高く、臨床的有用性や臨床的妥当性の評価も多様であり、倫理・法的・社会的課題についての十分な検討が求められる。

R5年度は小児科を基盤とする臨床遺伝専門医を対象にアンケート調査を実施し、網羅的方法を用いた NIPT を、ローリスク群を含めて妊婦全体に対して実施することは、検査精度の限界と解釈の困難さという医学的課題があることに加え、社会的にも、優生思想の助長や生存可能性のある胎児への危害をもたらす可能性があることが示唆された。

第4グループ研究分担者一覧（五十音順）

江川真希子	東京医科歯科大学	血管代謝探索講座	寄附研究部門	准教授
倉橋 浩樹	藤田医科大学	医科学研究センター	分子遺伝学研究部門	教授
小西 郁生	京都大学	大学院医学研究科		名誉教授
小林 朋子	東北大学	東北メディカル・メガバンク機構		准教授
佐村 修	東京慈恵会医科大学	医学部	産婦人科教室	教授
白土なほ子	昭和大学	医学部産婦人科学講座		准教授
竹内 千仙	東京慈恵会医科大学	医学部	遺伝診療部	講師
西垣 昌和	国際医療福祉大学	大学院医療福祉学研究科		教授
三上 幹男	東海大学	医学部専門診療学系		教授
三宅 秀彦	お茶の水女子大学	基幹研究院		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
山田 崇弘	北海道大学	北海道大学病院	臨床遺伝子診療部	教授
吉田 雅幸	東京医科歯科大学	統合研究機構	生命倫理研究センター	センター長・教授

研究協力者（五十音順）

大崎 章弘 お茶の水女子大学 サイエンス&エデュケーション研究所 特任講師

李怡然 東京大学 医科学研究所 ヒトゲノム解析センター 公共政策研究分野 助教

## A. 研究目的

現在わが国で行われている非侵襲性出生前遺伝学的検査（Non Invasive Prenatal genetic Testing: NIPT）に対しては、日本医学会の出生前検査認証制度等運営委員会が実施医療機関や検査分析機関の認証を行っており、「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」が定められている。日本医学会が認証した医療機関においては、上記指針のもとにNIPTが運用されており、検査の対象疾患は13、18、21トリソミーに限定され、NIPTはマスキング検査として一律に実施されるものではなく、選択肢の一つであることが明示されている。

海外におけるNIPTは、それぞれの国の関連学会の指針・ガイドライン、あるいは法のもとに実施されているが、実施体制、対象者、対象疾患ともに国ごとに異なっている。検査対象についても、全妊婦～ハイリスク妊婦に限定など、国により方針が様々であり、性染色体異数性、染色体微細欠失症候群などを対象としたNIPTが行われている国もある。また、本邦でも認証施設以外の施設においては、13、18、21トリソミー以外のNIPTが行われ、常染色体異数性、性染色体異数性、微細欠失・重複に加え、単一遺伝子変異を対象としたNIPTが行われているとの報告もある。しかしながら、これらの網羅的解析によるNIPTは、検査対象となる疾患の多様性が高く、臨床的有用性や臨床的妥当性の評価も多様となるため、対象となる疾患の臨床的特徴や検査対象者の状況についての個別の検討が必要と考えられる。さらに、これらの検査に関する事項を理解した上で倫理・法的・社会的課題についての十分な検討が求められる。

そこで、網羅的な出生前遺伝学的検査における情報提供や遺伝カウンセリング体制の倫理的課題について検討するために、小児期発症の遺伝性疾患の診療を担当する小児科を基本領域とする臨床遺伝専門医を対象に、網羅的解析による出生前遺伝学的検査の実施に関する倫理的事項に対する意見を聴取することとした。あわせて当事者に対する意見聴取の検討を行うこととした。

## B. 研究方法

### 1. 小児科を基本領域とする臨床遺伝専門医を対象としたアンケート調査

#### a. 対象および方法

##### 1) 研究対象者の選定方針

対象は、小児科を基本領域とする臨床遺伝専門医とした。連絡先は、臨床遺伝専門医制度委員会に依頼し名簿提供を受けた。提供された名簿より468名が対象となった。

##### 2) 研究方法

研究デザインとして、無記名自記式の質問紙調査による横断的観察研究を選択した。

上記の小児科を基本領域とする臨床遺伝専門医を対象に、臨床遺伝専門医制度委員会より提供された名簿をもとに郵送にて質問紙票を送付し、ウェブのアンケートツールであるSurveyMonkey®での回答とした。回答期間は、2024年2月28日から2024年3月19日までの回答を有効とした。

質問紙票の作成は、研究者間で議論の上で原案を作成し、研究班内での試験回答を経て、最終的な質問紙票を決定した。質問紙の構成として、回答者の属性、網羅的解析のNIPTの対象となりうる疾患の条件、網羅的解析によるNIPTの対象となる妊婦/カップルの条件、児の疾患発症リスクが特に高くない妊婦を対象とした網羅的NIPTの対象疾患、児の疾患発症リスクが高い妊婦を対象とした網羅的NIPTの対象疾患、および網羅的解析を出生前遺伝学的検査に応用することについての倫理的課題とした。今回の質問紙票調査において、「網羅的解析によるNIPT」について、染色体の数的異常の検出に限定せず、エクソーム解析などのゲノム配列に対する検査も含むことと定義した。また、質問紙票調査にあたり、参考資料として日本医学会の出生前検査認証制度等運営委員会の指針を添付した。

研究参加への同意については、質問紙票の冒頭に研究への同意の項目を設定し、電磁的方法にて明示的な同意が得られた場合のみ解析対象とした。本研究は、無記名自記式の質問紙調査であるため、研究参加の可否によって研究対象者に不利益を被るこ

とはないが、同意は撤回できないため、研究説明書にその旨を記載した。また、研究説明書には、個人情報保護のため、研究対象者および患者や遺伝カウンセリングのクライアントなどの個人情報を回答に入力しないよう注意喚起した。なお、二次利用及び他研究機関への提供は行わないことも明記した。

結果解析は、選択項目は単純集計、自由記載は内容分析を行い、さらに統計的な解析を行う方針とした。

### 3) 研究における倫理的配慮

本研究は、専門家を対象とした意見聴取であり、省庁などの発出した公的な研究倫理指針の範疇にあたらぬが、国立大学法人お茶の水女子大学研究倫理指針にしたがい、国立大学法人お茶の水女子大学人文社会科学研究所の倫理審査委員会の承認を受けた（承認番号 2023-161）。

## 2. 当事者を対象とした調査

当事者を対象とした研究について、研究実施における倫理課題について検討し、実施方法について検討し、研究の準備を行った。

## C. 研究結果

### 1. 小児科を基盤領域とする臨床遺伝専門医を対象としたアンケート調査

486 名に質問紙票を郵送し、28 通が不達となった。期間内の回答が 178 件あり、うち回答が不完全であった 4 件を除外し、計 174 件を解析対象とした（回答率 35.8%）。

回答者の属性は以下のとおりである。性別は、男性 88 名（56.3%）、女性 73 名（42.0%）、その他 3 名（1.7%）であった。年代として、30 歳代 7 名（4.0%）、40 歳代 86 名（49.4%）、50 歳代 53 名（30.5%）、60 歳代 21 名（12.1%）、70 歳代以上 7 名（4.0%）であった。日本小児科学会の出生前コンサルト小児科医については、70 名（40.2%）が保有し、104 名（59.8%）が非保有であった。勤務先としては、大学病院 72 名（41.4%）、大学病院以外

の総合病院 84 名（48.3%）、開業医 6 名（3.4%）、その他 12 名（6.9%）であった。日常の診療において、小児科診療と遺伝診療のどちらの割合が多いかを尋ねたところ、小児科診療が多いとしたものが 132 名（75.9%）、遺伝診療が 26 名（14.9%）、同程度が 11 名（6.3%）、診療には関わっていないという回答が 5 名（2.9%）であった。日常的に、出生前遺伝学的検査の遺伝カウンセリングに関わることはあるかの質問に対しては、「あり」が 76 名（43.7%）、「なし」が 98 名（56.3%）であった。

網羅的解析の NIPT の対象となりうる疾患の条件として、どのような事項が重要と考えられるかについて 5 段階の Likert スケールで質問を行ったところ、以下のような回答が得られた。「重篤な症状があること」については、重要である 152 名（87.4%）、やや重要である 14 名（8.0%）、どちらともいえない 7 名（4.0%）、あまり重要ではない 1 名（0.6%）、重要ではない 0 名（0%）であった。「疾患の発症様式や自然歴が明らかとなっていること」については、重要である 137 名（78.7%）、やや重要である 26 名（14.9%）、どちらともいえない 9 名（5.2%）、あまり重要ではない 2 名（1.1%）、重要ではない 0（0%）であった。「浸透率が高いこと」については、重要である 125 名（71.8%）、やや重要である 28 名（16.1%）、どちらともいえない 16 名（9.2%）、あまり重要ではない 5 名（2.9%）、重要ではない 0（0%）であった。

「疾患の診断法が確立されていること」については、重要である 139 名（79.9%）、やや重要である 16 名（9.2%）、どちらともいえない 12 名（6.9%）、あまり重要ではない 5 名（2.9%）、重要ではない 2（1.1%）であった。「原因に対する治療法があること」については、重要である 56 名（32.2%）、やや重要である 33 名（19.0%）、どちらともいえない 49 名（28.2%）、あまり重要ではない 20 名（11.5%）、重要ではない 16 名（9.2%）であった。「原因に対する治療法がないこと」については、重要である 56 名（32.2%）、やや重要である 30 名（17.2%）、どちらともいえない 54 名（31.0%）、あまり重要ではない 18 名（10.3%）、重要ではない 16 名（9.2%）であった。その他の網羅的解析の NIPT の対

象となりうる疾患の条件について自由記載で尋ねたところ、概要ではあるが、「出生前診断とそれに関わるケアや治療」、「診断精度」、「遺伝学的特徴」などが記載されていた。

網羅的解析による NIPT の対象となる妊婦/カップルの条件として、どのような事項が考えられるか尋ねたところ、以下の様な回答があった。「高年齢の妊婦」については、対象となる 69 名 (39.7%)、やや対象となる 50 名 (28.7%)、どちらともいえない 35 名 (20.1%)、あまり対象とならない 8 名 (4.6%)、対象ではない 12 名 (6.9%) であった。「母体血清マーカー検査で、胎児が先天異常を有する可能性が示唆された妊婦」については、対象となる 83 名 (47.7%)、やや対象となる 48 名 (27.6%)、どちらともいえない 22 名 (12.6%)、あまり対象とならない 10 名 (5.7%)、対象ではない 11 名 (6.3%) であった。「胎児超音波検査で、胎児が先天異常を有する可能性が示唆された妊婦」については、対象となる 99 名 (56.9%)、やや対象となる 51 名 (29.3%)、どちらともいえない 18 名 (10.3%)、あまり対象とならない 2 名 (1.1%)、対象ではない 4 名 (2.3%) であった。「先天異常、あるいは先天性疾患を有する児を妊娠した既往のある妊婦」については、対象となる 88 名 (50.6%)、やや対象となる 53 名 (30.5%)、どちらともいえない 24 名 (13.8%)、あまり対象とならない 5 名 (2.9%)、対象ではない 4 名 (2.3%) であった。「カップルのいずれかが均衡型転座を有している妊婦」については、対象となる 98 名 (56.3%)、やや対象となる 39 名 (22.4%)、どちらともいえない 25 名 (14.4%)、あまり対象とならない 4 名 (2.3%)、対象ではない 8 名 (4.6%) であった。「カップルのいずれかが常染色体顕性遺伝性疾患の罹患者である妊婦」については、対象となる 75 名 (43.1%)、やや対象となる 41 名 (23.6%)、どちらともいえない 36 名 (20.7%)、あまり対象とならない 7 名 (4.0%)、対象ではない 15 名 (8.6%) であった。「カップルの双方が常染色体潜性遺伝性疾患の保因者である妊婦」については、対象となる 78 名 (44.8%)、やや対象となる 46 名 (26.4%)、どちらともいえない 29 名 (16.7%)、あまり対象となら

ない 7 名 (4.0%)、対象ではない 14 名 (8.0%) であった。「X連鎖性遺伝性疾患の保因者である妊婦」については、対象となる 81 名 (46.6%)、やや対象となる 51 名 (29.3%)、どちらともいえない 26 名 (14.9%)、あまり対象とならない 4 名 (2.3%)、対象ではない 12 名 (6.9%) であった。また、網羅的解析の NIPT の対象となりうる妊婦の条件として、妊娠週数の考え方について尋ねたところ、妊娠 22 週未満なら可が 86 名 (49.4%)、妊娠 22 週以降なら可が 5 名 (2.9%)、妊娠週数にかかわらず可が 71 名 (40.8%)、週数にかかわらず不可が 12 名 (6.9%) であった。その他、網羅的解析の NIPT の対象となりうる妊婦/カップルの条件について尋ねたところ、概要ではあるが、「想定される疾患」、「検査への理解」、「遺伝カウンセリングの実施」、「父親年齢」や「血族婚」などの意見があった。

児の疾患発症リスクが特に高くない妊婦を対象とした網羅的 NIPT の対象となりうる疾患について尋ねたところ、以下の様な回答があった。「21 トリソミー、18 トリソミー、13 トリソミー以外の常染色体異数性疾患」については、対象となる 30 名 (17.2%)、やや対象となる 45 名 (25.9%)、どちらともいえない 39 名 (22.4%)、あまり対象とならない 33 名 (19.0%)、対象ではない 27 名 (15.5%) であった。「微細欠失・重複症候群」については、対象となる 26 名 (14.9%)、やや対象となる 48 名 (27.6%)、どちらともいえない 43 名 (24.7%)、あまり対象とならない 34 名 (19.5%)、対象ではない 23 名 (13.2%) であった。「性染色体異数性疾患」については、対象となる 21 名 (12.1%)、やや対象となる 32 名 (18.4%)、どちらともいえない 45 名 (25.9%)、あまり対象とならない 42 名 (24.1%)、対象ではない 34 名 (19.5%) であった。「治療法が確立していない単一遺伝子疾患」については、対象となる 16 名 (9.2%)、やや対象となる 36 名 (20.7%)、どちらともいえない 59 名 (33.9%)、あまり対象とならない 28 名 (16.1%)、対象ではない 35 名 (20.1%) であった。「治療法が確立している単一遺伝子疾患」については、対象となる 43 名 (24.7%)、やや対象となる 39 名 (22.4%)、どちらともいえない 40 名

(23.0%)、あまり対象とならない 27 名 (15.5%)、対象ではない 25 名 (14.4%) であった。

胎児異常の可能性を指摘された妊婦、あるいは、先天異常のある児の既往のある妊婦、など、胎児に何らかの疾患がある可能性が遺伝学的に高い妊婦を対象とした網羅的 NIPT について尋ねたところ、以下の様に回答があった。「21 トリソミー、18 トリソミー、13 トリソミー以外の常染色体異数性疾患」については、対象となる 77 名 (44.3%)、やや対象となる 60 名 (34.5%)、どちらともいえない 18 名 (10.3%)、あまり対象とならない 5 名 (2.9%)、対象ではない 14 名 (8.0%) であった。「微細欠失・重複症候群」については、対象となる 63 名 (36.2%)、やや対象となる 65 名 (37.4%)、どちらともいえない 25 名 (14.4%)、あまり対象とならない 8 名 (4.6%)、対象ではない 13 名 (7.5%) であった。「性染色体異数性疾患」については、対象となる 48 名 (27.6%)、やや対象となる 349 名 (28.2%)、どちらともいえない 33 名 (19.0%)、あまり対象とならない 21 名 (12.1%)、対象ではない 23 名 (13.2%) であった。「治療法が確立していない単一遺伝子疾患」については、対象となる 47 名 (27.0%)、やや対象となる 54 名 (31.0%)、どちらともいえない 38 名 (21.8%)、あまり対象とならない 19 名 (10.9%)、対象ではない 16 名 (9.2%) であった。「治療法が確立している単一遺伝子疾患」については、対象となる 71 名 (40.8%)、やや対象となる 43 名 (24.7%)、どちらともいえない 32 名 (18.4%)、あまり対象とならない 12 名 (6.9%)、対象ではない 16 名 (9.2%) であった。

診療において、網羅的解析による NIPT のニーズ(妊婦/カップルから希望があった、検査ができないか悩んでいるという相談があった、など)を感じたことはあるかの質問に対して、「ある」が 78 名 (44.57%)、「ない」が 33 名 (18.86%)、「どちらともいえない」が 64 名 (36.57%) であった。

NIPT に限定せず、網羅的解析を出生前遺伝学的検査に応用することについての倫理的

課題について、自由記述で意見を求めた。その概要として、「優生思想への懸念」「検査の解釈の難しさ」「クライアント夫婦の理解・リテラシー」「クライアント夫婦への支援体制」「社会的背景の存在」「営利目的としての検査」などがあった。

## 2. 当事者を対象とした調査

研究実施において課題があることを前提に、今回の小児科医を対象とした研究結果を元に、研究計画を立てる方針を確認した。

## D. 考察

今回の調査より、小児の遺伝診療に日常取り組んでいる医師から貴重な意見を収集することができた。網羅的解析の NIPT の対象となりうる疾患の条件について、重篤な症状があること、疾患の発症様式や自然歴が明らかとなっていること、疾患の診断法が確立されていることの 3 項目は、対象となりうる疾患の条件として 8 割以上が重要である/やや重要であるとしていたが、治療法に関連した 2 項目を重要である/やや重要であるとした回答は半数程度であった。これは、出生前検査が、妊娠の中断の判断に用いられている現状を反映しているものと考えられた。

網羅的解析による NIPT の対象となる妊婦/カップルの条件については、本邦の出生前検査の実施理由として多数を占める高年妊娠を対象となる/やや対象となるとした割合は 70%程度であった。一方、最も多く対象となる/やや対象となるとされた項目は、胎児超音波検査で胎児が先天異常を有する可能性が示唆された妊婦であった。自由回答で、検査の理解や遺伝カウンセリングの実施といった項目が挙げられていた。これらのことから、網羅的手法を用いた出生前検査は、検査の実施動機については、リスク因子よりも表現型が重視され、十分な説明と理解、その上で遺伝カウンセリングを経た上で実施されることが求められていると考えられた。

ローリスク妊婦を対象とした網羅的 NIPT の対象となりうる疾患とハイリスク妊婦を

対象とした網羅的NIPTの対象となりうる疾患については、両群で性染色体疾患を対象とする/やや対象とする割合が最も低くなっていた。また、ローリスク群では、全体として対象疾患とする割合は50%以下であった。すなわち、表現型として生活に問題の無い疾患の排除に対して懸念が示されていると考えられた。さらに、自由記述においても、検査の解釈の難しさが多く挙げられていた。この困難性は、全ゲノムシーケンスから全エクソームシーケンス、そしてマイクロアレイ検査ではいずれも意義不明のバリエーション (VUS) を検出する可能性が高いことに由来している。しかも小児診療で見られる VUS は、実際にいる患児の表現型を確認して行われた遺伝学的検査で検出されるものである。したがって、表現型が明らかでない胎児を対象として網羅的に NIPT を臨床に用いることは、現時点では大きな限界をもつと考えられた。

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

#### E. 結論

今後、今回のデータに対して、さらなる解析を行い、検討する必要があるが、網羅的方法を用いた NIPT を、ローリスク群を含めて妊婦全体に対して実施することは、検査精度の限界と解釈の困難さという医学的課題があることに加え、社会的にも、優生思想の助長や生存可能性のある胎児への危害をもたらす可能性がある。また、自己決定プロセスにおいても、十分なインフォームド・コンセントがなされなくてはならないが、エビデンスの蓄積が十分であるとは言えない。しかしながら、検査が実施可能となっている現状があり、小児科医においても半数弱ではあるが相談のニーズもあるため、検査の要件などをエビデンスに基づいて策定することが求められると考えられた。また、当事者側の視点についても明らかにする必要があると考えられた。

F. 健康危険情報  
なし

G. 研究発表  
なし

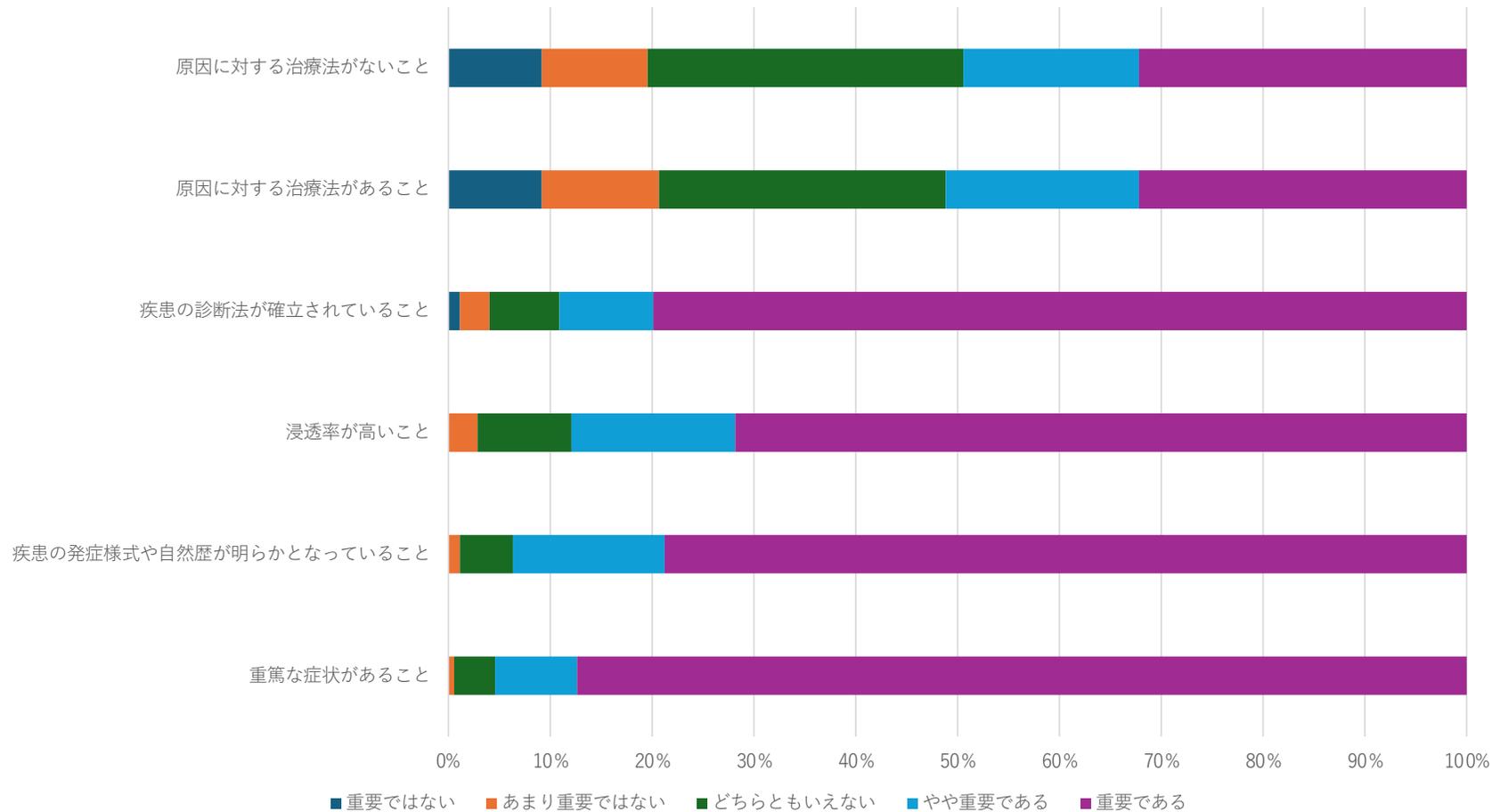
## 網羅的解析のNIPTの対象となりうる疾患の条件 (n=174)

	重篤な症状があること	疾患の発症様式や自然歴が明らかとなっていること	浸透率が高いこと	疾患の診断法が確立されていること	原因に対する治療法があること	原因に対する治療法がないこと
重要ではない	0	0	0	2	16	16
あまり重要ではない	1	2	5	5	20	18
どちらともいえない	7	9	16	12	49	54
やや重要である	14	26	28	16	33	30
重要である	152	137	125	139	56	56
	重篤な症状があること	疾患の発症様式や自然歴が明らかとなっていること	浸透率が高いこと	疾患の診断法が確立されていること	原因に対する治療法があること	原因に対する治療法がないこと
重要ではない	0.0%	0.0%	0.0%	1.1%	9.2%	9.2%
あまり重要ではない	0.6%	1.1%	2.9%	2.9%	11.5%	10.3%
どちらともいえない	4.0%	5.2%	9.2%	6.9%	28.2%	31.0%
やや重要である	8.0%	14.9%	16.1%	9.2%	19.0%	17.2%
重要である	87.4%	78.7%	71.8%	79.9%	32.2%	32.2%

# 網羅的解析のNIPTの対象となりうる疾患の条件

網羅的解析のNIPTの対象となりうる疾患の条件

(n=174)



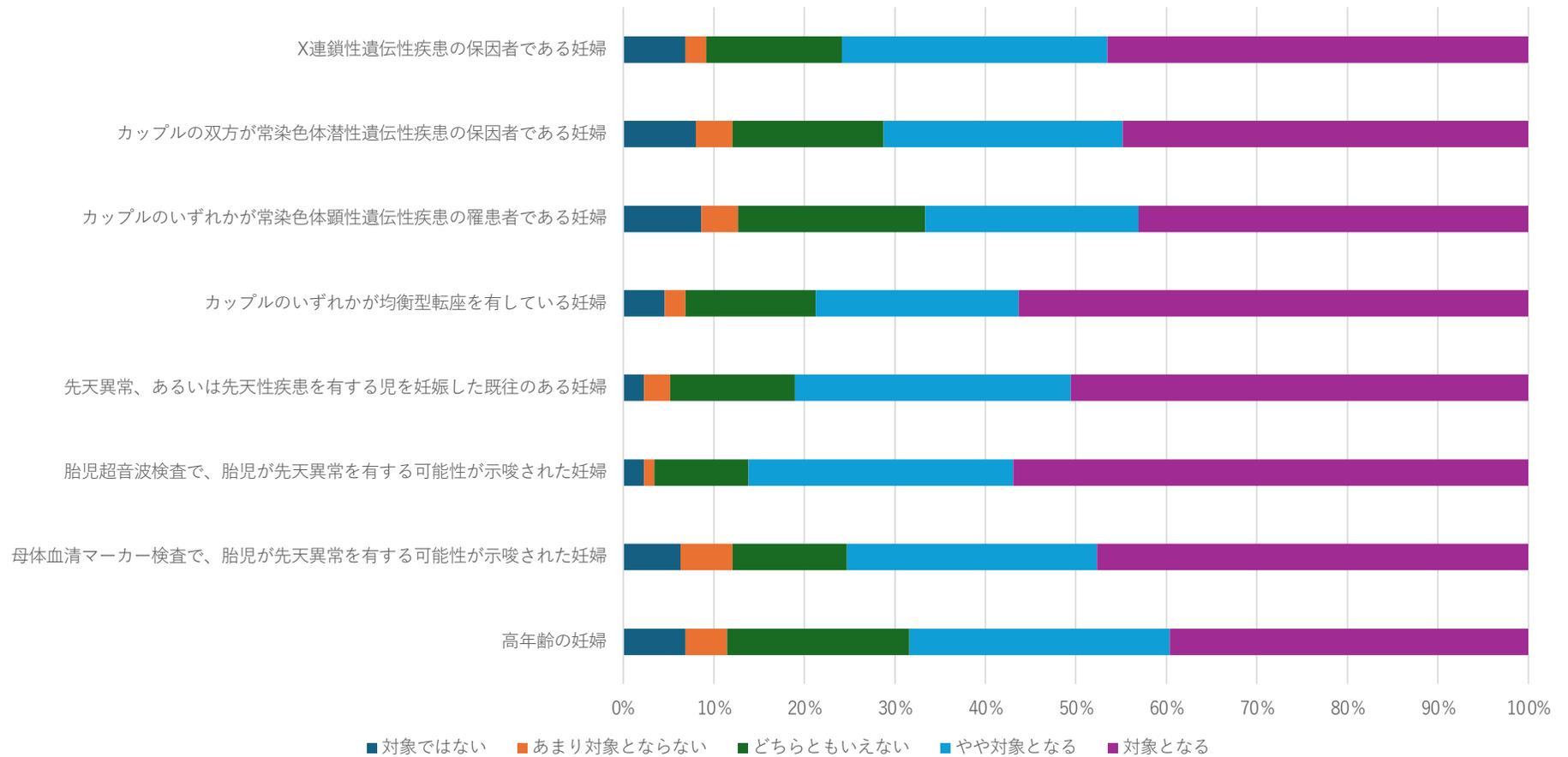
# 網羅的解析によるNIPTの対象となる妊婦/カップルの条件 (n=174)

	高年齢の妊婦	母体血清マーカー検査で、胎児が先天異常を有する可能性が示唆された妊婦	胎児超音波検査で、胎児が先天異常を有する可能性が示唆された妊婦	先天異常、あるいは先天性疾患を有する児を妊娠した既往のある妊婦	カップルのいずれかが均衡型転座を有している妊婦	カップルのいずれかが常染色体顕性遺伝性疾患の罹患者である妊婦	カップルの双方が常染色体潜性遺伝性疾患の保因者である妊婦	X連鎖性遺伝性疾患の保因者である妊婦
対象ではない	12	11	4	4	8	15	14	12
あまり対象とならない	8	10	2	5	4	7	7	4
どちらともいえない	35	22	18	24	25	36	29	26
やや対象となる	50	48	51	53	39	41	46	51
対象となる	69	83	99	88	98	75	78	81
	高年齢の妊婦	母体血清マーカー検査で、胎児が先天異常を有する可能性が示唆された妊婦	胎児超音波検査で、胎児が先天異常を有する可能性が示唆された妊婦	先天異常、あるいは先天性疾患を有する児を妊娠した既往のある妊婦	カップルのいずれかが均衡型転座を有している妊婦	カップルのいずれかが常染色体顕性遺伝性疾患の罹患者である妊婦	カップルの双方が常染色体潜性遺伝性疾患の保因者である妊婦	X連鎖性遺伝性疾患の保因者である妊婦
対象ではない	6.9%	6.3%	2.3%	2.3%	4.6%	8.6%	8.0%	6.9%
あまり対象とならない	4.6%	5.7%	1.1%	2.9%	2.3%	4.0%	4.0%	2.3%
どちらともいえない	20.1%	12.6%	10.3%	13.8%	14.4%	20.7%	16.7%	14.9%
やや対象となる	28.7%	27.6%	29.3%	30.5%	22.4%	23.6%	26.4%	29.3%
対象となる	39.7%	47.7%	56.9%	50.6%	56.3%	43.1%	44.8%	46.6%

# 網羅的解析によるNIPTの対象となる妊婦/カップルの条件

網羅的解析によるNIPTの対象となる妊婦/カップルの条件

(n=174)



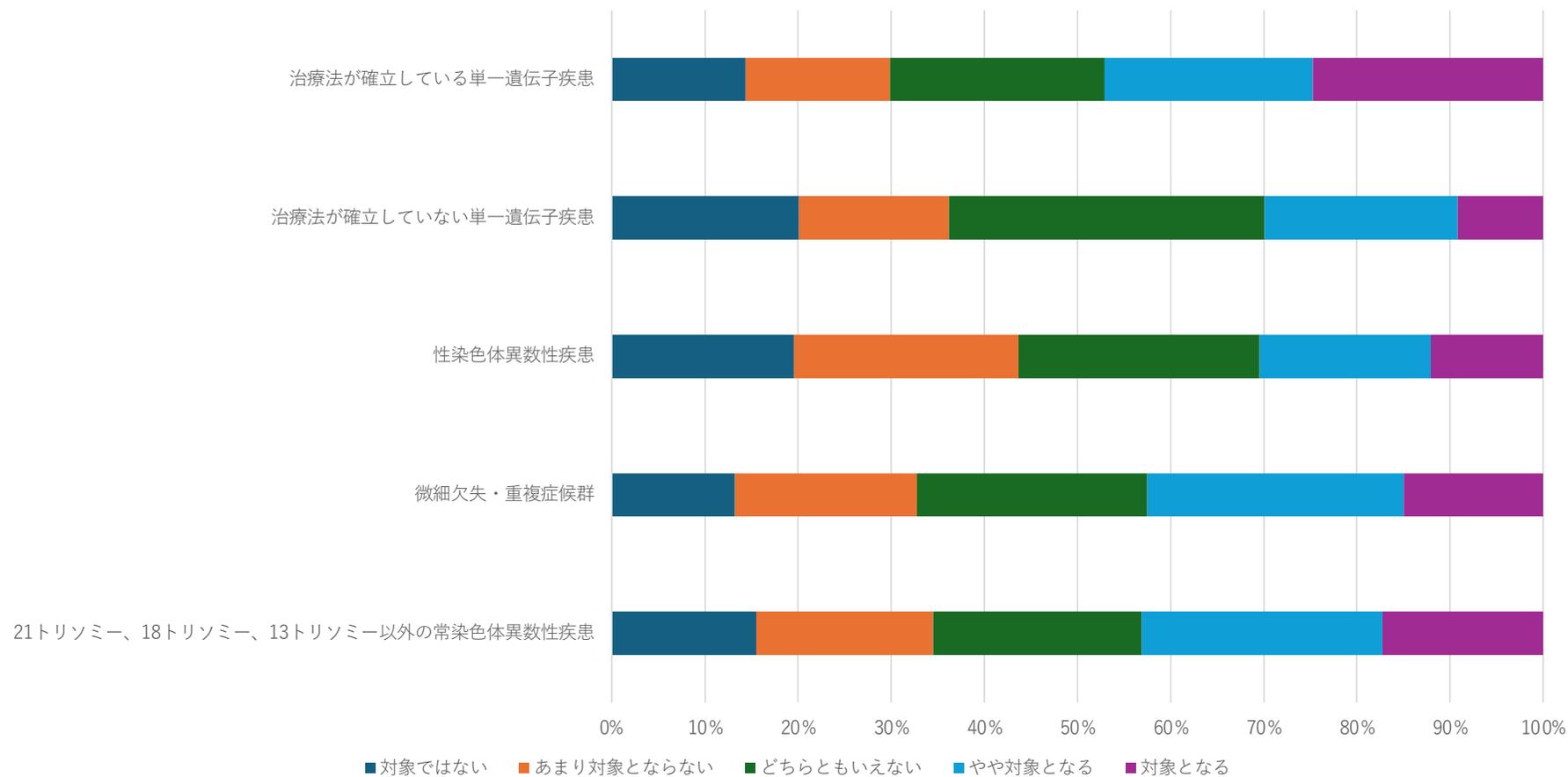
# Low-risk妊婦を対象とした網羅的NIPTの対象となりうる疾患 (n=174)

行ラベル	21トリソミー、18トリソミー、13トリソミー以外の常染色体異数性疾患	微細欠失・重複症候群	性染色体異数性疾患	治療法が確立していない単一遺伝子疾患	治療法が確立している単一遺伝子疾患
対象ではない	27	23	34	35	25
あまり対象とならない	33	34	42	28	27
どちらともいえない	39	43	45	59	40
やや対象となる	45	48	32	36	39
対象となる	30	26	21	16	43
行ラベル	21トリソミー、18トリソミー、13トリソミー以外の常染色体異数性疾患	微細欠失・重複症候群	性染色体異数性疾患	治療法が確立していない単一遺伝子疾患	治療法が確立している単一遺伝子疾患
対象ではない	15.5%	13.2%	19.5%	20.1%	14.4%
あまり対象とならない	19.0%	19.5%	24.1%	16.1%	15.5%
どちらともいえない	22.4%	24.7%	25.9%	33.9%	23.0%
やや対象となる	25.9%	27.6%	18.4%	20.7%	22.4%
対象となる	17.2%	14.9%	12.1%	9.2%	24.7%

# Low-risk妊婦を対象とした網羅的NIPTの対象となりうる疾患

Low-risk妊婦を対象とした網羅的NIPTの対象となりうる疾患

(n=174)



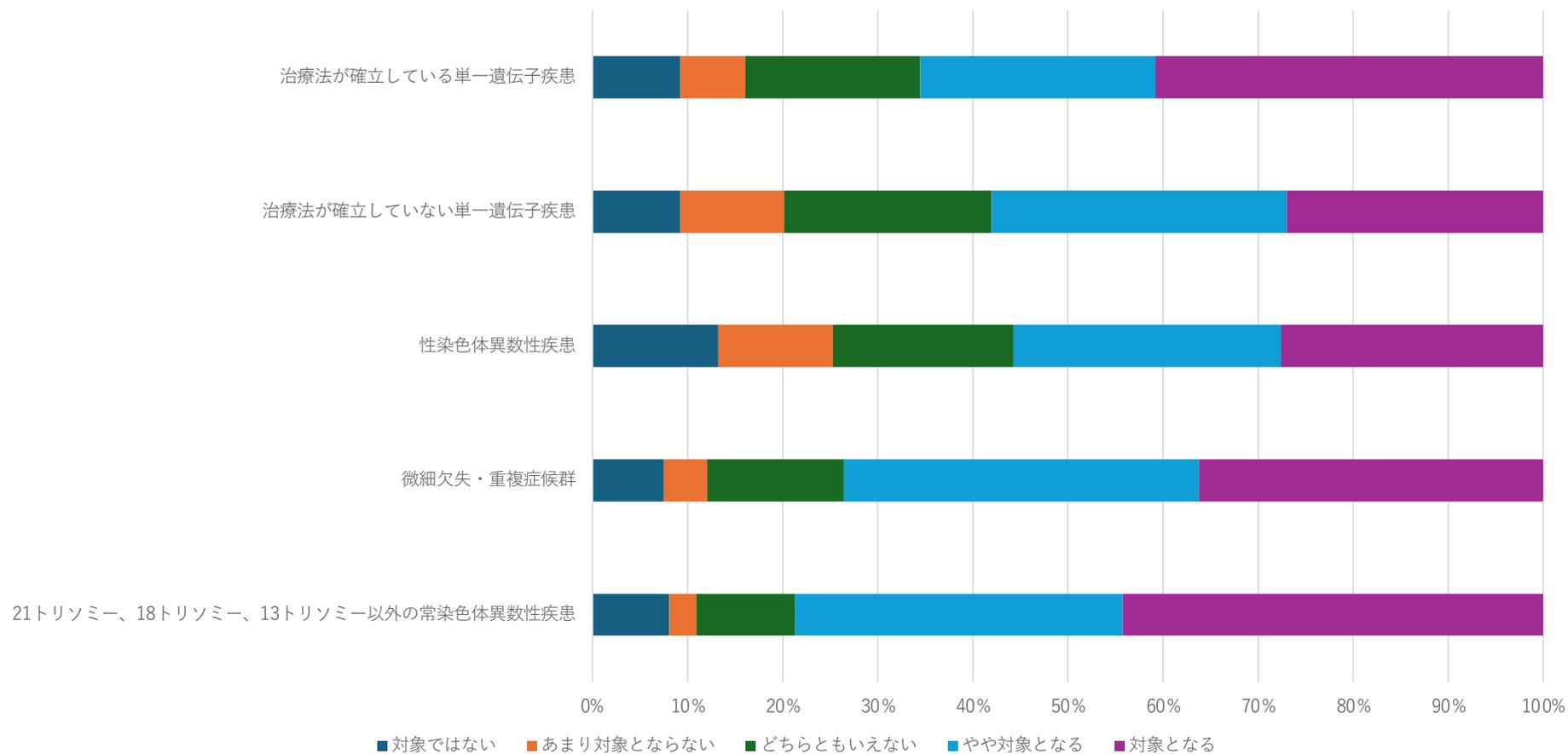
# High-risk妊婦を対象とした網羅的NIPTの対象となりうる疾患 (n=174)

	21トリソミー、18トリソミー、13トリソミー以外の常染色体異数性疾患	微細欠失・重複症候群	性染色体異数性疾患	治療法が確立していない単一遺伝子疾患	治療法が確立している単一遺伝子疾患
対象ではない	14	13	23	16	16
あまり対象とならない	5	8	21	19	12
どちらともいえない	18	25	33	38	32
やや対象となる	60	65	49	54	43
対象となる	77	63	48	47	71
	21トリソミー、18トリソミー、13トリソミー以外の常染色体異数性疾患	微細欠失・重複症候群	性染色体異数性疾患	治療法が確立していない単一遺伝子疾患	治療法が確立している単一遺伝子疾患
対象ではない	8.0%	7.5%	13.2%	9.2%	9.2%
あまり対象とならない	2.9%	4.6%	12.1%	10.9%	6.9%
どちらともいえない	10.3%	14.4%	19.0%	21.8%	18.4%
やや対象となる	34.5%	37.4%	28.2%	31.0%	24.7%
対象となる	44.3%	36.2%	27.6%	27.0%	40.8%

# High-risk妊婦を対象とした網羅的NIPTの対象となりうる疾患

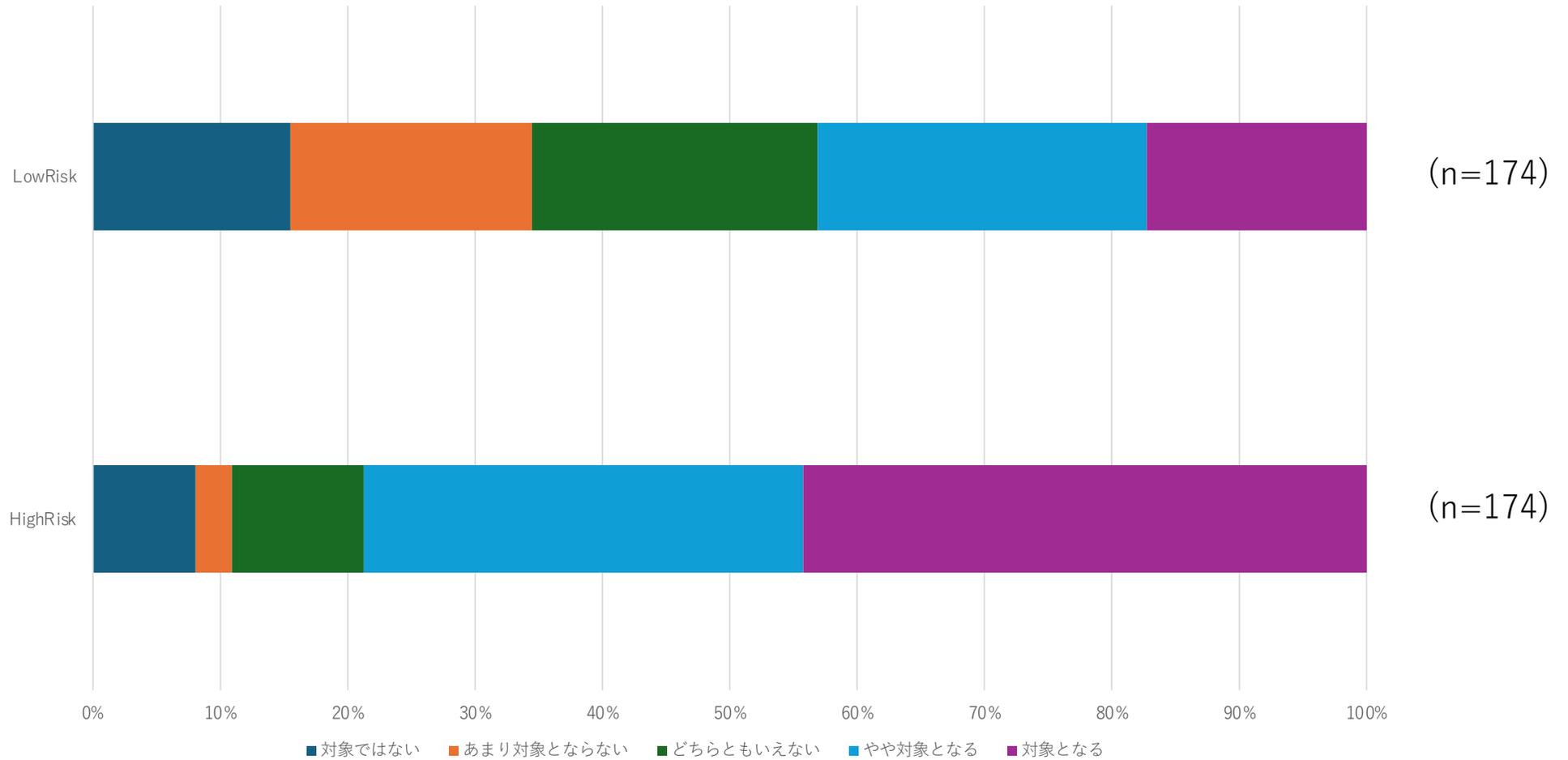
High-risk妊婦を対象とした網羅的NIPTの対象となりうる疾患

(n=174)



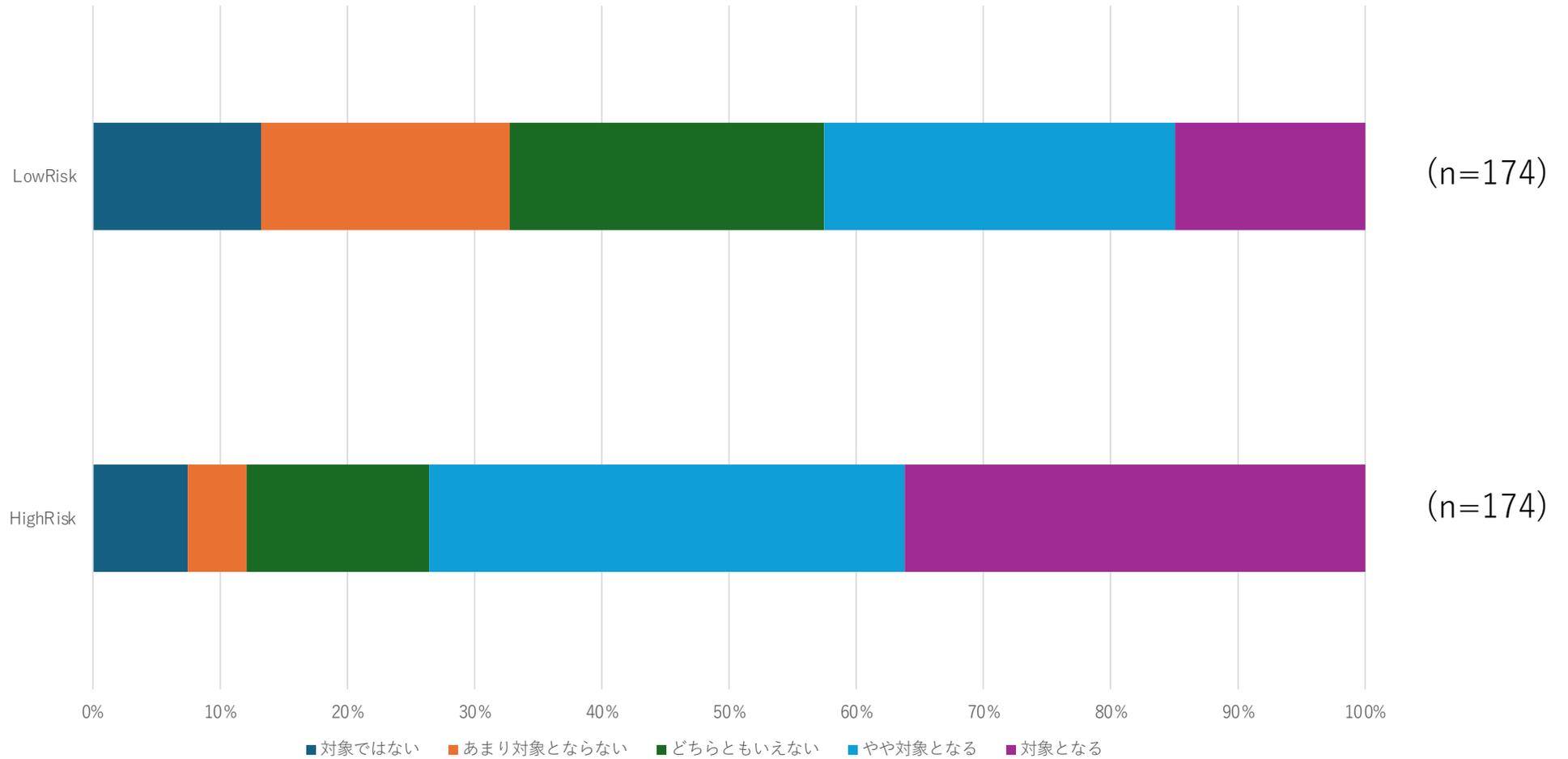
# Low-riskとHigh-risk の比較

21トリソミー、18トリソミー、13トリソミー以外の常染色体異数性疾患



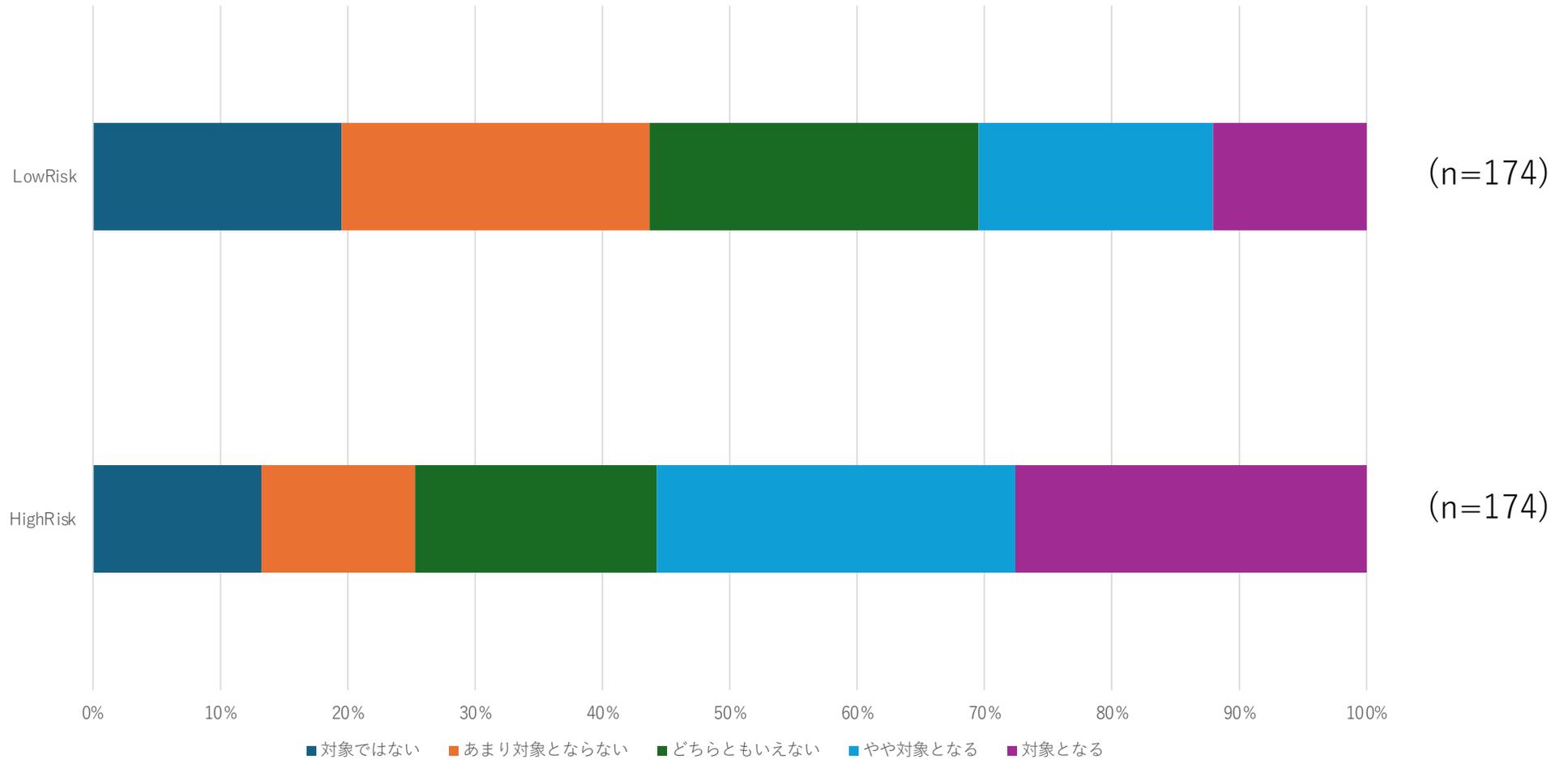
# Low-riskとHigh-risk の比較

微細欠失・重複症候群



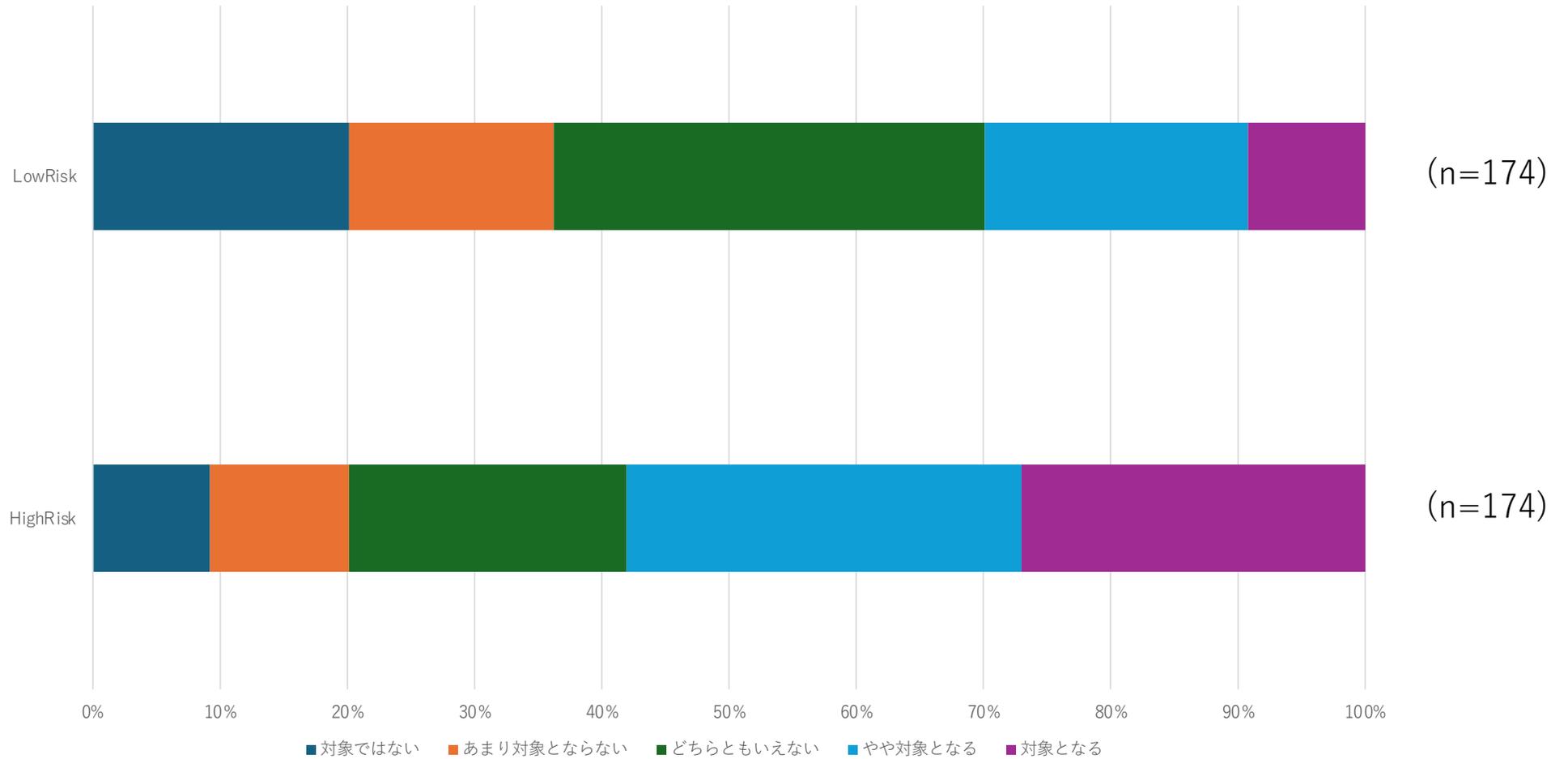
# Low-riskとHigh-risk の比較

性染色体異数性疾患



# Low-riskとHigh-risk の比較

治療法が確立していない単一遺伝子疾患



# Low-riskとHigh-risk の比較

治療法が確立している単一遺伝子疾患

