

—特集〔周産期医療の展望：日本医科大学武蔵小杉病院における周産期医療体制（5）〕—



知っておきたい最近の「出生前検査」をめぐる状況

川端伊久乃^{1,2}¹ 日本医科大学付属病院女性診療科・産科² 日本医科大学遺伝診療科

妊娠初期の産科外来でよくある会話です。「ご妊娠おめでとうございます。体調はどうか？つわりとかは大丈夫ですか？」「なんとか大丈夫です。でも、高齢妊娠だからいろいろ心配で…。出生前検査とか受けた方がいいんですかね…」「どんなことが具体的に心配ですか？」「うーん、なんか障害のある子とかだと…。高齢妊娠だから最後まで面倒みられないと思うし、仕事もありますし…。でも…受けるのも心配で…」

日本では少子高齢化が進んでいることは知られていますが、都市部で特にその傾向は顕著です。2020年のわが国の第一子の平均出産年齢は30.7歳、東京都では32.3歳、合計特殊出生率（1人の女性が生涯に出産する人数）は全国平均で1.36、東京都では1.15です^{1,2}。出産された方の14人に1人は高度生殖補助医療からの妊娠であることも報告されています³。そして妊娠に至る背景は様々でも、妊娠がわかればお腹の赤ちゃんが健康で無事生まれて欲しいという気持ちはどの妊婦さんも同じです。

出生前検査とは

出生前検査とは、妊娠中に胎児に先天疾患があるかどうかを調べる検査です。先天疾患を持って生まれてくる新生児の頻度は3～5%とされています。その原因として40%が多因子遺伝、25%が染色体疾患、20%が単一遺伝子疾患とされています（図1）。

胎児に先天疾患があるかどうかの可能性を判断するものとしては、問診（先天疾患のリスクのある薬剤の使用や遺伝性疾患の家族歴の有無の聴取など）、血液検査（風疹やトキソプラズマ感染症などの抗体検査など）、胎児超音波検査、羊水や絨毛を用いた染色体検査などがあります。その中で明確な診断がつく検査が超音波検査と染色体検査です。

出生前検査と胎児超音波検査

超音波機器の性能の向上に伴い、胎児の身体構造についてはだいぶ詳しくわかるようになりました。従来、妊婦健康診査（妊婦健診）の際に行う超音波検査は、

胎児の大きさ、胎位、胎盤の位置などを見るもの（通常超音波検査）でしたが、妊婦健診の際に予想外に胎児の先天疾患がわかる場合もあります。日本産科婦人科学会は、産科の超音波検査には通常超音波検査と胎児の疾患を診断する胎児超音波検査の2つ別の目的の検査があること、できれば妊婦さんに超音波検査の目的・意義および異常発見時の告知範囲について説明し、文書で同意を得ることを推奨しています（図2）。妊娠11～15週ごろであっても、超音波検査でわかる先天疾患（無脳症、全前嚢胞症、単心室、臍帯ヘルニアなど）もあり、こうした産科の超音波検査についての説明や同意は、初診で超音波検査を行う前に確認するような流れになってきています。

武蔵小杉病院では、胎児超音波検査として妊娠20週前後と28～30週ごろに妊婦健診の際に、あらかじめ決めている胎児超音波所見の項目のチェックを行っています。そこで何か気になる所見があれば、胎児超音外来で超音波精査を行います。超音波精査は、産科医と新生児科医が一緒に担当しています。このため、妊婦は新生児科医から、出生後の児の管理方法、合併症や治療内容・期間などについて診断とともにすぐ説明を受けることができます（プレネイタルビジット）。先天性心疾患など疾患によっては、治療可能な病院へ紹介します。武蔵小杉病院は、小児外科があるため消化器や泌尿生殖系などの外科的疾患についても対応可能です。先天性心疾患は付属病院で対応できます。

出生前検査（出生前遺伝学的検査）と妊婦の高齢化

卵原細胞は第一減数分裂の途中までを胎児期に行い、そこから長い休止期に入ります（原子卵胞）。思春期に入ると、原子卵胞の1つが選ばれてその後の減数分裂を開始し、卵子が形成されます。高齢妊娠では卵子の休止期間が長くなるため減数分裂がうまくいかず、染色体異常性を有する受精卵ができる割合が上昇します。高齢妊娠が増加している中、染色体疾患は先天疾患の中では因果関係がわかりやすいこと、羊水や絨毛を用いた染色体検査を行えば明確な診断結果が出

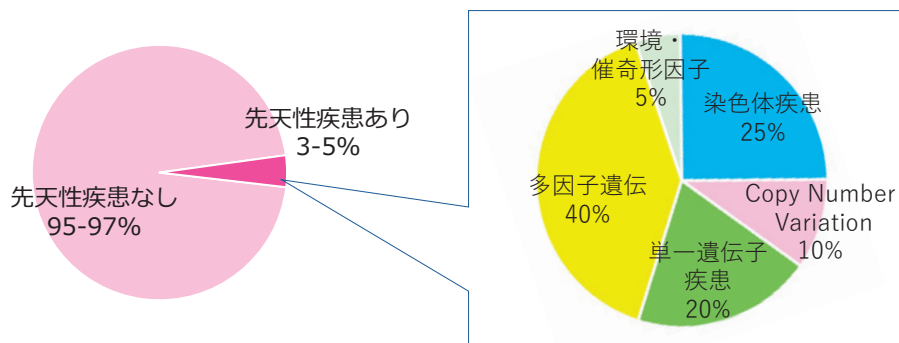


図1 先天性疾患とその原因

妊娠中の超音波検査についての説明書

日本医科大学付属病院
女性診療科・産科

ご妊娠おめでとうございます。当院では毎回の妊婦健康診断（妊婦健診）の際、その他にも必要に応じて超音波検査を行っています。妊婦さんと赤ちゃんの状態を把握するために、超音波検査はとても重要な検査です。

妊娠中の超音波検査には、2つの意味の検査があります。

- 通常超音波検査
赤ちゃんの推定体重や羊水量の測定、心拍の有無、胎動の有無を確認する検査です。子宮口の状態や子宮頸管の長さ、胎盤の位置、臍帯と胎盤に位置関係などの確認も含まれます。子宮筋腫や卵巣腫瘍の有無も確認します。妊娠の経過が順調かどうか問題があるかを判断することが目的です。
例) 双胎妊娠、切迫早産、前置胎盤、胎児発育不全、子宮筋腫の有無など
- 胎児超音波検査
赤ちゃんの形態的な疾患（身体の臓器の構造などが異なる病気）を確認するための検査です。初期（妊娠 10-13 週頃）中期（妊娠 18-22 週頃）、後期（妊娠 28-31 週頃）を中心に、そのほかにも適宜行います。
この検査は広い意味での出生前診断であり、超音波の所見から赤ちゃんの先天疾患（生まれながらに持っている病気）がわかることがあります。原則として妊婦さんご家族の希望に基づき実施されますが、より良い赤ちゃんの管理のため、当院では検査を受けていただくことをお願いしております。ただし、赤ちゃんの姿勢や位置の影響や、ごく小さいものなど赤ちゃんの病気の全てが診断できるわけではなく、出生後に初めてわかるものもあることはご理解ください。万が一なんらかの所見が赤ちゃんに疑われる場合には、胎児超音波外来（隔週木曜日・金曜日午後）の受診をお願いする場合があります。
胎児超音波検査をご希望されない場合は、当院での妊婦健診の進め方について別途ご相談させていただきます。

通常超音波検査でも、偶然赤ちゃんの形態的な疾患がわかる場合もあります。このため上記をご理解いただいた上で、知りたい内容・知りたくない内容のご希望を別途同意書に基づいてお願いしています。知らせて欲しくないという内容だったとしても、分娩方法に関わること、赤ちゃんに生まれてすぐ治療が必要な疾患が疑われる場合、当院での対応が

妊娠中の超音波検査に関するご同意書

日本医科大学付属病院 院長 殿

妊娠中に行われる超音波検査について

妊娠中に行われる超音波検査について、説明書の内容を理解しました。超音波検査の結果について、以下の内容を希望します。（希望される項目に☑をしてください）

- ☐ 通常超音波検査・胎児超音波検査で確認できた診断内容について原則知らせて欲しい
- ☐ 胎児超音波検査は希望しない
（当院での妊婦健康診断の進め方についてご相談させていただきます）
- ☐ 超音波で確認できた診断内容であっても、以下の項目については知らせて欲しくない。（内容により当院での妊婦健診の進め方についてご相談させていただきます。）
- ☐ 赤ちゃんの性別（超音波の所見は100%確定ではありません）
- ☐ 赤ちゃんの染色体疾患（ダウン症候群など）に関わる内容
- ☐ 妊娠中に胎内で亡くなってしまふ可能性が高い重篤な赤ちゃんの所見
- ☐ 命に関わらないような軽度の赤ちゃんの所見
- ☐ 妊娠・出産の経過とは関係がない母体の所見（小さな子宮筋腫など）
- ☐ その他（ ）

図2 妊娠中の超音波検査についての説明と同意書

* この説明と同意書は日本医大付属病院のものです

ることから、出生前検査といえば胎児の染色体疾患の有無を調べる検査（出生前遺伝学的検査）のことを指している場合が多くみられます。

わが国で行われている

出生前遺伝学的検査について（表1）

胎児の染色体疾患の有無を調べる検査には、確定検査と非確定検査があります。確定検査は羊水染色体検査と絨毛染色体検査です。胎児、または絨毛の細胞を採取・培養した上で、染色体の本数と形状を調べる検査です（G分染法）。しかしこの方法は、破水や感染などをきたし流産に至るリスクがわずかながらにあります。こうしたリスクなしに胎児の染色体疾患の可能性を調べる検査が非確定検査となります。

非確定検査には、表1にある3つの検査があります。

現在主流となっているのがNIPT（non-invasive prenatal genetic test：無侵襲的出生前遺伝学的検査）です。NIPTは母体血中に含まれる胎児のcell free DNAを解析することで、母体血から胎児の染色体異数性を調べる検査です。日本医学会が認定している施設では、胎児の21/18/13番染色体の異数性を調べることができます。胎児にこれらの染色体異数性が疑われる場合は、検査陽性との結果になります。検査陰性の場合の陰性的中率は99.99%以上であり、この検査で問題なければ胎児に21/18/13番染色体の異数性は無いと判断できます。

クアトロテストは、母体のAFP・βhCG・エストリオール・インヒビンAの測定値と母体年齢などの因子により胎児が21または18トリソミー、開放性二分脊椎罹患している確率を推定する方法です。羊水染色体

表1 胎児の出生前遺伝学的検査

	超音波初期ソフト マーカー検査 コンバインド検査	クアトロ検査	無侵襲的出生前遺伝 学的検査 (NIPT)	絨毛検査	羊水検査
非確定検査/ 確定検査	非確定検査			確定検査	
対象疾患	ダウン症候群 (21 トリソミー), 18 トリソミー, 13 トリソミー	ダウン症候群 (21 トリソミー), 18 トリソミー, 開放性二分脊椎	ダウン症候群 (21 トリソミー), 18 トリソミー, 13 トリソミー	染色体疾患全般	染色体疾患全般
ダウン症候群に 対する感度	75 ~ 80%	80%	99.10%	100%	100%
検査の方法	母体腹部からの超音波検査, (コンバインド検査の場合母体の血液検査を追加)	母体の血液検査	母体の血液検査	母体腹部からまたは経陰的に穿刺	母体腹部から穿刺
血液検査の内容	free β hCG, PAPP-A	AFP・ β hCG・エストリオール・インヒビン A	cell free DNA		
安全性	胎児へのリスクはない			流産などの合併率約 1%	流産などの合併率約 0.2 ~ 0.3%
実施時期	11 ~ 13 週	妊娠 15 ~ 18 週	10 ~ 13 週	11 ~ 14 週	16 ~ 17 週
その他	検査の精度は超音波実施者の技量や胎児の姿勢などにも影響される	偽陽性率が高い (陽性的中率 2.2% 程度)	陰性的中率は 99.99% 武蔵小杉病院で検査可能	検査実施施設が少ない 羊水検査よりも早い時期に診断可能である	従来より行われている方法 武蔵小杉病院で検査可能

検査での合併症リスク (1/300) より高い場合に陽性と判断します。羊水染色体検査を実施するかどうかの判断材料の 1 つとして使用されています。

初期超音波ソフトマーカー検査は、妊娠 11~13 週ごろの胎児の超音波所見から、NT (Nuchal translucency: 後頸透過像)・鼻骨・静脈管波形・三尖弁・心拍数などの超音波所見から胎児の 13/18/21 トリソミーの確率を計算する方法になります。NT の厚みの計測値に母体血中の free β hCG, PAPP-A の値を加味し精度を高め、18/21 トリソミーの確率を計算する検査がコンバインド検査です。胎児の姿勢や実施者の技能にも影響を受けるため、確率計算には The Fetal Medicine Foundation (FMF) が認定するライセンスが必要とされます。また、正確な診断には超音波機器の性能も影響します。

いずれの非確定検査でも、胎児染色体の異数性が疑われた場合は、羊水染色体検査や絨毛染色体検査などの確定検査が必要となります。

遺伝カウンセリングと

出生前検査認証施設制度について

胎児の先天疾患は 3~5% であり、そのうち染色体疾患は 1/4 程度です。多くの妊婦さんは出生前遺伝学的検査を受けても問題がありません。しかし予期しない

結果であった場合、妊娠の継続をするのか、中断を選ぶのか悩むことになります。また、胎児の疾患については心配だけど、そもそも検査を受けること自体を悪いことのように感じ 1 人で悩んでいる妊婦もいます。そもそも出生前検査で何がわかるのか、わからないことはなんなのか、情報が溢れている現在の社会ではその整理も難しいと思われます。

遺伝性疾患について医学的に正確な情報提供を行い、医療者側の指示的ではないコミュニケーションを用いてクライアントの心配な点を整理し、自己決定するサポートを行うことを「遺伝カウンセリング」と言います。遺伝カウンセリングは、単一遺伝子疾患だけでなく遺伝性腫瘍、がんゲノム医療など様々な遺伝医療分野で行われています。もちろん出生前検査を受けるにあたって、遺伝カウンセリングは必要です。出生前遺伝学的検査を希望している方・迷っている方に対し、日本医大では、カップルで遺伝カウンセリングを受けていただくことを推奨しています。近年、リプロダクティブヘルスライツ (性と生殖に関する健康と管理) が女性の人権の重要な概念の 1 つとされ、子供を産む・産まないを決める権利は女性の自己決定にあるとされています。もちろんこの考え方は重要ですが、今後カップルが 2 人で育児を行っていく予定であるならば、可能な限りカップルで遺伝カウンセリングを受

基幹施設

- 出生前検査について十分な知識及び豊富な診療経験を有する産婦人科専門医と小児科専門医が共に常時勤務していること
 - 産婦人科専門医は臨床遺伝専門医であること、小児科専門医は臨床遺伝専門医か周産期（新生児）専門医であることが望ましい。またどちらか1人は臨床遺伝専門医であること
 - さらに医師以外である認定遺伝カウンセラーまたは遺伝看護専門看護師が在籍していることが望ましい
- 検査の前後に行う遺伝カウンセリングについて十分な時間をとって行う体制が整えられている
- 妊婦が希望する場合には小児医療の専門家の支援を受けられるようにする
- 検査施行後の分娩まで含めた妊娠経過の観察、及び妊婦の希望による妊娠中断の可否の判断及び処置を自施設において行うことができる
- 遺伝診療に関する会議を定期的に行い、関係者の情報共有を図ることができる
- 地域の母子保健担当者と情報交換を行い、連携をとれる体制づくりに努める

連携施設

- 出生前検査について十分な知識及び豊富な診療経験を有する産婦人科専門医が常時勤務していること
 - 産婦人科医は臨床遺伝専門医であること、もしくはNIPTを含めた出生前検査に関する研修の修了認定*を受けていること（*日本産婦人科遺伝診療学会が主催するロールプレイを含めた研修会受講と統一試験を修了し認定された修了認定医）
- 検査の前後に行う遺伝カウンセリングについて十分な時間をとって行う外来診療体制（一般診療とは別の専門外来）が整えられている
- 所属する基幹施設と密接な連携を維持する
- 継続的な支援のために原則として妊娠健診と分娩の管理に対応をしている
- 基幹施設が行っている遺伝診療についての会議に6か月に1回程度の頻度で参加する

日本医学会 出生前検査認証制度等運営委員会
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)認証の指針より一部抜粋

図3 出生前検査認証制度等運営委員会が提唱する認証施設条件

けていただき、出生前検査を契機に2人で妊娠・出産・育児について考えていただく契機の1つになることを期待しているからです。(妊婦がシングルマザーとなることを選択した場合など妊婦の状況によってはこの限りではありません。)

検査精度が高いことと、母体の採血のみで検査ができることから、現在出生前遺伝学的検査はNIPTが主流となっています。これまで出生前検査、特にNIPTに関する遺伝カウンセリングは、日本人類遺伝学会や日本遺伝カウンセリング学会が認定する臨床遺伝専門医と認定遺伝カウンセラーが、各施設で特殊外来を立ち上げて担当してきました。しかしわが国ではこの遺伝カウンセリングを実施する体制が整っている施設が少なく、2021年まではNIPTの提供ができる産科施設(日本医学会によるNIPT認可施設)が非常に限られていました。遺伝診療科のある付属病院では検査を行うことができましたが、武蔵小杉病院では行うことができなかったのです。しかし全国の妊婦のニーズが非常に高く、特にNIPTは自費診療で血液検査だけで結果がわかるため、学会の勧告を無視し、周産期医療と全

く関わりがないにもかかわらず検査を行う施設(美容外科、内科など)やNIPTだけを専門に取り扱う施設が数年の間に増加しました。こうした施設の中には十分な説明もないまま、13/18/21染色体以外の常染色体異数性検査、検査精度がまだ確立されていない染色体微細欠失の検査などを高額な費用で行うところもありました。そして頻度が少ないながらも検査結果で予想外の結果が出た場合、検査後のフォローもないまま健診を受けている産婦人科施設に心神喪失状態で相談する例が報告されました。特に単純に胎児の性別が知りたいという理由で性染色体検査を受けた方が、性染色体異数性(Tuner症候群やKlinefelter症候群など)の可能性があるという結果を受け強い抑鬱状態となってしまった方もいます。NIPTで予想外の結果を受けた方の中には十分な医学的説明がないまま妊娠中断を選んだ方もいるとのことです。

そこで日本医学会出生前検査等認証制度運営委員会が立ち上がり、2022年から新たな体制がスタートし、より多くの分娩取り扱い施設で出生前検査希望者に正しい医学的情報提供と遺伝カウンセリングを行うこと

ができるよう制度設計がなされました⁴。新しい出生前検査認証施設には基幹施設と連携施設があります（図3）。2022年に入って初回の申請受付が開始され、7月に全国で基幹施設168施設、連携施設178施設（暫定連携施設26施設）が認定を受けました。そして今後NIPTを行うことができる産科施設が大幅に増加することが見込まれています。新たに申請した施設ではNIPTを提供するための準備や検査を開始しています。

また、出生前検査については医療関係者だけではなく、社会全体で考え、妊婦さんを支えていこうという方向性が示されました。妊娠・出産・子育て全般に関わる包括的な支援の一環として行政も関わっており、出生前検査についての情報提供（チラシ）が母子手帳交付時になされるようになりました。また基幹施設では、遺伝カウンセリングの一環として、希望する妊婦さんに対し、ダウン症などの染色体疾患に関わる患者会やピアサポーターを紹介することも行います。

日本医科大学の関連病院では、2022年7月時点で付属病院と武蔵小杉病院が基幹施設として認証を受けました。これまでは武蔵小杉病院で羊水染色体検査は行うことができましたが、NIPTを希望する妊婦さんは付属病院など他施設で検査を受けていただいていたました。現在、臨床遺伝専門医（小児科医2名、産婦人科医（非常勤）1名）、認定遺伝カウンセラー（助産師）1名のほか、出生前検査に関する研修の終了認定を受けた産婦人科専門医1名が在籍、出生前検査に関する遺伝カウンセリングを行うことのできる外来診療体制となりました。2022年11月よりNIPTの検査が開始しています。

最後に

出生前検査は胎児の先天疾患の有無に関する検査ですが、一般的には胎児の染色体疾患を調べる検査と捉えられています。しかし、先天疾患における胎児の染色体疾患は1/4に過ぎず、母体年齢とは関係のないほかの原因による疾患の方が多いのが事実です。超音波検査で多くの先天疾患が診断できるようになりましたが、すべてが診断できるわけではありません。また、先天性代謝疾患や難聴など機能的な疾患は胎児診断ができません。すべてのカップルが健康な子供を望むのは当たり前のことですが、時に予想外の診断結果となることがあります。頻度は少ないながらも、児の疾患

から単一遺伝子疾患の潜性遺伝（劣性遺伝）の保因者同士のカップルであることがわかってしまう場合もあります。

出生前検査を受けるにあたって、妊婦さんの心配や迷いは様々です。中には検査についてパートナーと全く考え方が異なっていたり、カップルで全く話し合いがなされていないことも多く見られます。出生前遺伝学的検査を検討する時期は、妊娠したことを周囲に公表しにくい時期でもあり、胎児の疾患だけではなく、妊娠に至るまでの経過や自身の体調も含め漠然とした不安を抱えている妊婦さんが多いです。遺伝カウンセリングの場を通して、出生前検査に関する正しい情報提供だけではなく、不安だけにとらわれないことができるようなサポートを心がけたいものです。正確な胎児診断のための技術の向上や最新の情報提供ができるよう、また忙しい診療の中でも十分な時間をとって真摯に妊婦さんとそのパートナーに対応していけるよう、周産期医療に関わるスタッフ一同、日々心がけています。

Conflict of Interest：開示すべき利益相反はなし。

参考文献

1. 内閣府令和4年度少子化社会対策白書 全体版 <https://www8.cao.go.jp/shoushi/shoushika/whitepaper/measures/w-2022/r04pdfhonpen/r04honpen.html>
2. 令和3年度東京都人口動態統計年報 <https://www.metro.tokyo.lg.jp/tosei/hodohappyo/press/2022/12/06/03.html>
3. 日本産科婦人科学会 ART データブック <https://plaza.umin.ac.jp/~jsog-art/data.htm>
4. 日本医学会出生前検査認証制度等運営委員会 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 https://jams-prenatal.jp/file/061_2_2.pdf

（受付：2022年12月15日）

（受理：2022年12月16日）

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示4.0国際（CC BY NC ND）ライセンス（<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>）を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的で、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。