

# 出生前診断をご希望の妊婦さんへ

和歌山県立医科大学産科婦人科学教室

## 出生前診断とは

妊娠中に行われる多くの検査は、母体が安全に妊娠・出産を経験できるようにするために行われますが、同時に赤ちゃんが元気に育つように、あるいは生まれてきた赤ちゃんの適切な養育環境を整えるためでもあります。妊娠中に行われる検査のうち出生前診断とは、妊娠中に赤ちゃんが何らかの疾患に罹患していると思われる場合や、異常は明らかではないが、何らかの理由で赤ちゃんが疾患を有する可能性が高くなっていると考えられる場合に、その正確な病態を知る目的で行われる検査です。

 **出生前診断の種類** 妊娠中に行われる検査には様々なものがありますが、赤ちゃんに関するものは下の表のようなものがあります。その中には赤ちゃんの遺伝的な疾患を調べるものがあり、遺伝学的検査と言われます。

遺伝学的検査は2つに分けられます。非確定検査と確定検査です。非確定検査は疑わしいかどうかの判断をするものであり、この検査が陽性であっても確実に診断されたわけではありません。確定検査は非確定検査で陽性となった場合に行われますが、この検査で陽性であれば、診断されたということになります。

### 1) 非確定検査

#### ● 超音波検査

超音波検査は妊娠の診断や予定日の決定にはなくてはならないものになりました。さらに胎児の発育や、胎児の向きや胎盤の位置などを調べるときにも使用されます。これは通常の超音波検査です。

胎児の形態異常の検査にも有用であり、生まれる前に心臓の病気やヘルニアなどがわかり、生まれてすぐに治療が必要か否かの判断がなされます。

さらに胎児の染色体疾患がある場合によく見られる特徴(ソフトマーカー)を調べることも可能です。これはすでに遺伝学的検査のひとつと言えます。

#### 通常の超音波検査

- ① 妊娠の診断・分娩予定日の確定
- ② 胎児数の確認・多胎での膜様診断
- ③ 胎児の推定体重
- ④ 胎位・胎向
- ⑤ 羊水量の測定
- ⑥ 胎児のwell-beingの確認

#### 胎児超音波検査

- 胎児形態異常の検査：  
心奇形・横隔膜ヘルニア・臍帯ヘルニア  
胎児ソフトマーカー評価(染色体疾患の評価)：  
NT測定・NB(鼻骨)など

#### 母体血清マーカー検査

- クアトロ検査(妊娠中期検査)  
第1三半期検査( $\beta$ -hCG、PAPP-Aなど)

#### 母体血を用いた無侵襲的遺伝学的出生前診断(NIPT)

#### 胎児染色体検査

- 羊水検査・絨毛検査・臍帯血採取

- 胎児後頸部浮腫（nucal transrusion）



- 出生前遺伝学的検査であり、十分な遺伝カウンセリングの後に  
行われるべき検査です
- 羊水検査などの出生前検査をいけるかどうか悩んでいる妊婦さん  
が、検査を受けるかどうかを判断するために行う検査です
- NTは妊娠11～13週に胎児後頸部に見られる透明帯の厚みを計測  
することで、染色体疾患の可能性の評価を行う検査です
  - 児のCRLが45～85mmの時期にしか評価できません
  - NT肥厚は十分に胸部以上を拡大し、軽度屈曲の正中断面  
で測定する必要があり、  
正確な測定には長時間を要します
  - NT肥厚でもリスク評価可能な染色体疾患には21、18、  
13トリソミーがありますが、他にもターナー症候群や  
3倍体などでも肥厚所見を認めます

- NT肥厚は染色体検査が正常な児にも起こる変化です
- 検査で染色体異常の可能性の上昇が指摘された場合、羊水検査などが必要になりますが、  
染色体疾患が検出される確率は高くはありません。  
(陽性時的中率は5%未満：NTの厚さにより変化します)
- NT肥厚による21トリソミー検出率は5%偽陽性率の水準で64～70%であり、年齢の  
みの30%に比較すると高率です。
- NT肥厚がみられ、染色体検査が正常核型であった場合、特に心奇形をはじめとする児の  
形態異常の評価は重要で、児の形態異常発見の契機となることもあります
- NT肥厚の病態には、胎児心不全、リンパ系の発達遅延、圧迫による頭頸部の静脈うっ滞、  
貧血、低たんぱく血症、感染などが関与します

- 母体血清マーカー

- 母体血を用いた無侵襲胎児染色体検査（NIPT）

このふたつは母体の血液を用いて胎児の染色体疾患を推測する検査です。

これらは非確定診断検査であり、この検査で染色体疾患が疑われると判断されても確定とはなりません。

## 2) 確定検査

### ○ 胎児染色体検査

確定診断検査のためには胎児の染色体を調べることが必要であり、羊水検査、絨毛検査、臍帯血検査などが行われます。

### 🍀 染色体とは

染色体は私たちの細胞を構成体の1つで遺伝情報に乗せた DNA が折りたたまれたものです。

DNA は、A（アデニン）、T（チミン）、G（グアニン）、C（シトシン）という四つの

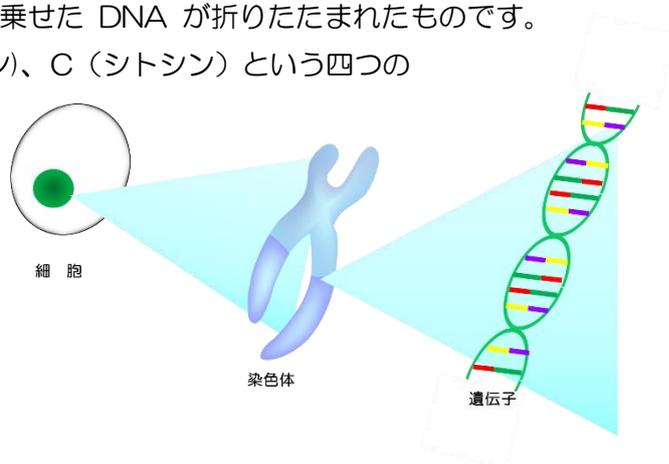
印（塩基）の連続した鎖です。印は、一つの細胞の中で約 30 億対あり、その印がいくつにつながって

遺伝子を司っています。このつながりが遺伝子です。

一つの細胞の中には 2.5 万種類の遺伝子が散らばって

存在しています。この遺伝情報を総称して

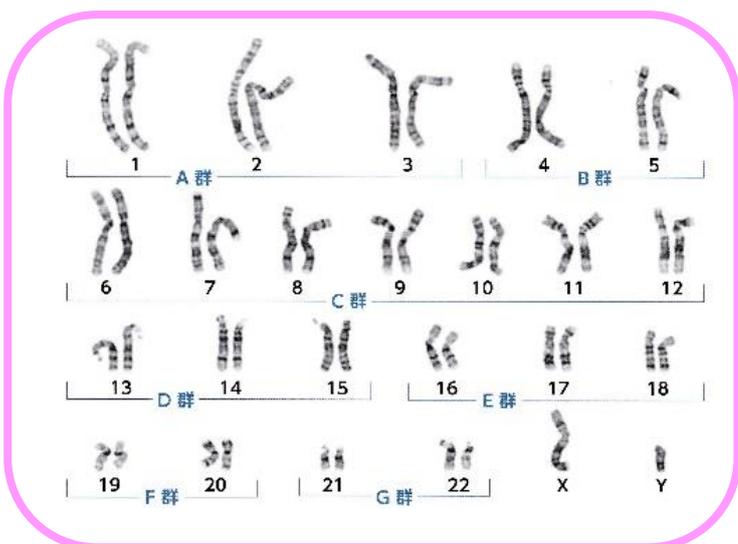
「ゲノム」という言葉で表現することもあります。



人間の体は、約 60 兆個の細胞から成り立っていますが、細胞の一つ一つにすべての遺伝子が含まれています。

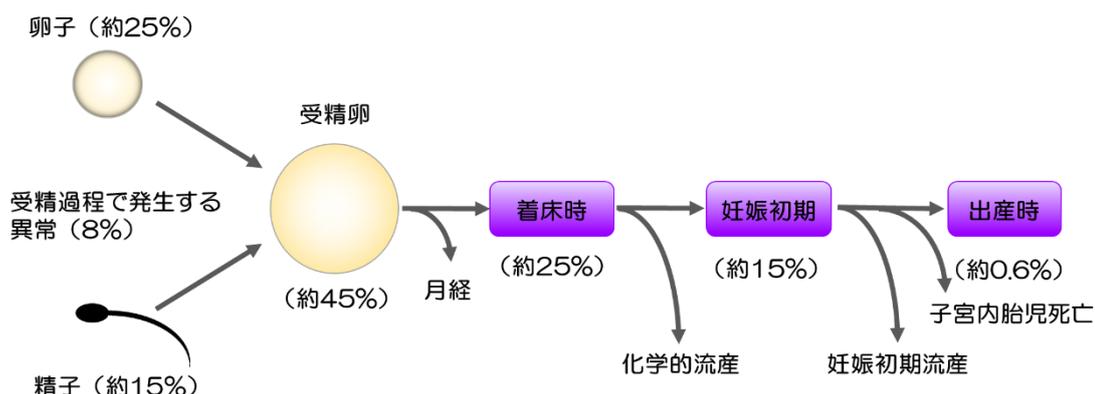
このDNAが折りたたまれて収納された形が染色体です。一つの細胞には染色体が 1 組入っています。

常染色体は 22 対で父親からと母親からもらい、計 44 本あります。性別を決める性染色体は女性であれば XX の 2 本、男性であれば X と Y の 2 本から成ります。



### 1) 染色体の量の不均衡について

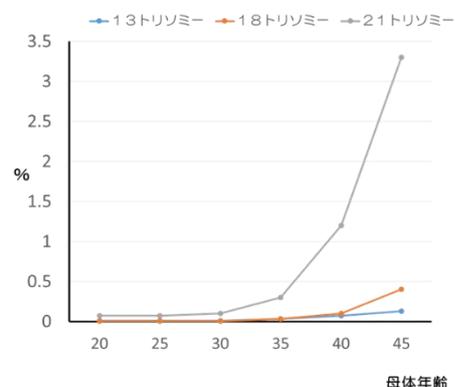
受精の前後で染色体の量の不均衡（数的変化）が起こることがあり、受精卵が流産という形で終了することが知られています。A～D 群のような大きな染色体では流産に終わることが多く、E～G 群のように小さな染色体では数的な変化があっても出産に至ることもあるとされています。また性染色体の数的な変化も多くみられます。



上図は妊娠前後の各段階での染色体疾患の見られる割合を示す

出生に至る染色体疾患には 21 番の染色体が 1 本多い、21 トリソミー（ダウン症候群）、18 番が 1 本多い 18 トリソミー、13 番が一番多い 13 トリソミーがあります。これらの数的変化は母体の年齢が高くなるほど多くなるといわれています。

母体年齢 (出産時)	21トリソミー	18トリソミー	13トリソミー
20	1/1441	1/10,000	1/14,300
25	1/1383	1/8300	1/12,500
30	1/959	1/7200	1/11,100
35	1/338	1/3600	1/5300
36	1/259	1/2700	1/4000
37	1/201	1/2000	1/3100
38	1/162	1/1500	1/2400
39	1/113	1/1000	1/1800
40	1/84	1/740	1/1400
41	1/69	1/530	1/1200
42	1/52	1/400	1/970
43	1/37	1/310	1/840
44	1/38	1/250	1/750
45	1/30		



## 2) 胎児の染色体はどうやって調べるの

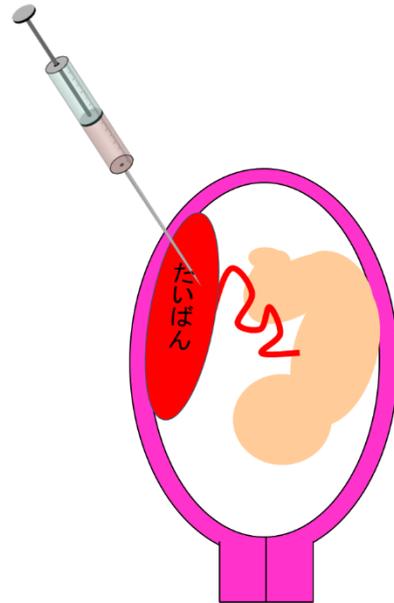
染色体を調べるには胎児の細胞を取ってくる必要があります。その方法には大きく3つあります。

- 臍帯血検査
- 絨毛検査
- 羊水検査

1) 臍帯血検査：臍帯の中にある赤ちゃんの血管から採血をするのですが一般的ではありません

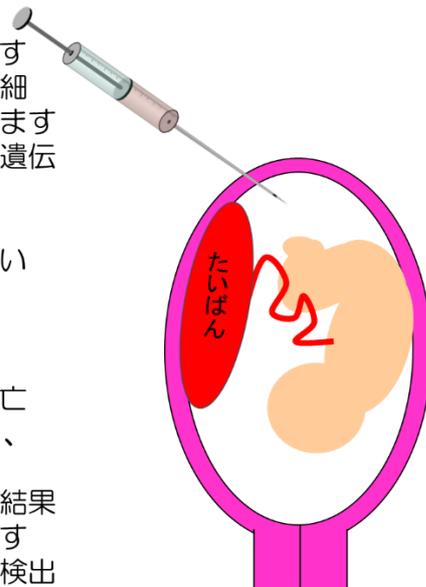
2) 絨毛検査 (CVS)：

- ① 妊娠11週から14週ごろに行われます
- ② 絨毛を採取し、染色体診断・遺伝子診断を行います
- ③ 胎盤モザイク (CPM) と呼ばれる胎盤に局限したモザイクが1%程度で検出されます
  - ➡ 妊娠15週以降に羊水検査が再度必要になることもあります
- ④ 合併症として、破水、出血、子宮内感染、穿刺針による母体の損傷 (血管や腸管など)、流産や胎児死亡、早産などがあります
- ⑤ 最終的に流産や胎児死亡に終わる確率は約1%と言われています
  - ➡ 一般には染色体異常や遺伝性疾患のリスクの高い場合に考慮されます



3) 羊水検査

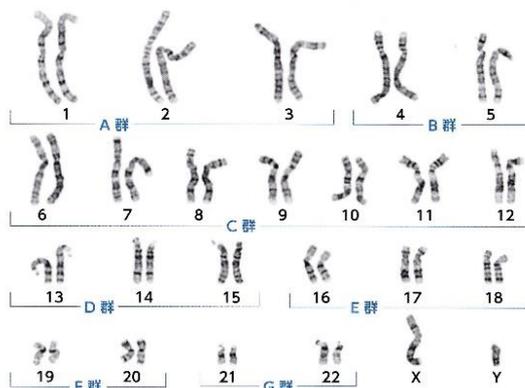
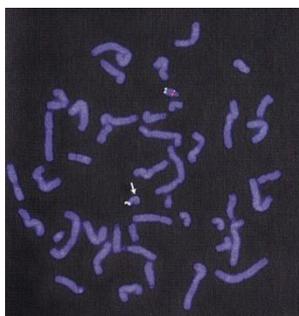
- ① 妊娠15週～16週ごろに行われます
- ② 子宮内の羊水中には、胎児由来の細胞が浮遊しており、それを採取します
- ③ 浮遊細胞を培養して染色体診断・遺伝子診断を行います
- ④ 羊水穿刺は、超音波検査で胎児の位置を確認し、腹部を消毒し、長い注射針を刺して行います
- ⑤ 合併症として、破水、出血、子宮内感染、穿刺針による母体の損傷 (血管や腸管など)、流産や胎児死亡 (300～500人に1人程度の頻度)、早産、羊水塞栓症などがあります
- ⑥ 羊水の培養に時間がかかるため、結果が出るまでに3～4週間かかります
- ⑦ モザイクや微細な染色体の変化は検出されることがあります



### 3) 染色体検査の方法

染色体を調べる方法には様々なものがありますが、一般的には G 分染法と FISH があります。

- 1) G 分染法は最も一般的に普及している検査法ですべての染色体を濃淡のバンドで染め分けています。
- 2) FISH は特定の細胞のみにマーカーをつけて染色体の数をわかりやすくします。



上記のような侵襲を伴う検査について、日本産科婦人科学会では下のいずれかに相当する場合で夫婦ないしカップルからの希望があった際に、検査前に適切な専門的な知識をもつ医師が遺伝カウンセリングを行なった上でインフォームドコンセントを得て実施するように見解が出されています。

### 羊水検査をご希望の方は下記の少なくとも一つに該当することが必要です

- 1.夫婦のいずれかが、染色体異常の保因者である場合
- 2.染色体疾患に罹患した児を妊娠、分娩した既往を有する場合
- 3.高齢妊娠の場合
- 4.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
- 5.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
- 6.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
- 7.その他、胎児が重篤な疾患に罹患する可能性がある場合

「出生前に行われる検査および診断に関する見解」公益社団法人日本産科婦人科学会倫理委員

### 4) 母体血を用いた出生前遺伝学的検査 (NIPT) について

妊婦さんの血液中に胎盤由来の胎児 DNA が含まれていることが 1997 年にわかりました。この胎児 DNA を調べることが赤ちゃんが染色体疾患であるかどうかを調べることができるようになりました。今、この検査で調べることができる染色体疾患は 21 トリソミー (ダウン症)、18 トリソミー、13 トリソミーです。

21 トリソミー  
18 トリソミー  
13 トリソミー

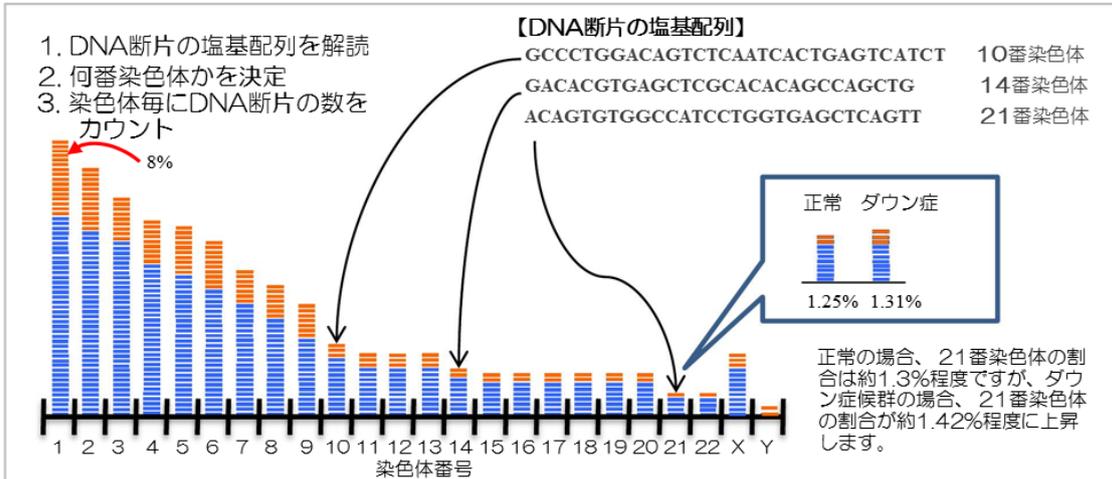


NIPT コンソーシアム患者説明資料より一部改編して引用

## ●母体血を用いた出生前検査とはどのような検査ですか？

お母さんの血液には赤ちゃん由来の cell-free DNA が DNA 断片の約 10%を占めているといわれています。これを次世代シーケンサーという新しい機械で網羅的に DNA を解読します。もし赤ちゃんの染色体にトリソミーが存在すると、その染色体の割合が通常よりも多くなります。これで赤ちゃんにトリソミーがあるかどうかわかります。

ただし、この検査は確定検査ではなく、必ず絨毛検査や羊水検査で確認する必要があります。



NIPT コンソーシアム 患者説明資料より一部改編して引用

## ●対象となる方

## NIPT をご希望の方は下記の少なくとも一つに該当することが必要です

- 高年妊娠（分娩予定日に35歳以上）の妊婦さん
- 21トリソミー（ダウン症）、18トリソミー、13トリソミーの赤ちゃんを妊娠あるいは出産したことのある妊婦さん
- 胎児が21トリソミー（ダウン症）、18トリソミー、13トリソミーである可能性が高くなっていることが指摘されている妊婦さん
  - ◆ 超音波検査や母体血清マーカー検査などにより胎児が上記の染色体疾患である可能性が高くなっていると指摘されている場合
  - ◆ ご夫婦のいずれかが上記の染色体疾患にかかわる転座保因者である場合

「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」公益社団法人日本産科婦人科学会

## ●対象疾について

トリソミーとは通常は2本である各染色体が3本ある場合です。対象となっているのは21番目、18番目、13番目の染色体です。それぞれに多く見られる身体的特徴を示します。

	21トリソミー (ダウン症候群)	18トリソミー	13トリソミー
身体的特徴	成長の遅れ 筋肉の緊張低下 特徴的顔貌	胎児期からの成長の遅れ 呼吸障害・摂食障害	成長の遅れ
合併症	心疾患 (50%) 消化管奇形 (10%) 甲状腺疾患 耳鼻科疾患 眼科疾患 など	心疾患 (90%) 消化管奇形 口唇口蓋裂 関節拘縮 など	口唇口蓋裂 多指趾症 目の病変 心疾患 (80%) 全前脳症
発達・予後	ダウン症候群の子供の多くは支援クラスを利用しながら地元の学校や特別支援学校に通っています。スポーツ、芸能などの様々な分野で活躍している人がいます	運動面、知的面ともに強い遅れを示します 言葉の使用は難しいが、サインや表情で応えることが可能なこともあります 気管挿管や呼吸補助が必要です	運動面、知的面ともに強い遅れを示します 言葉の使用は難しいが、サインや表情で応えることが可能なこともあります 気管挿管や呼吸補助が必要です
寿命	50~60歳	胎児死亡も高頻度 (50%) 50%は1か月 90%は1年	90%は1年

## ●NIPTの結果の解釈について

対象疾患（21トリソミー：ダウン症、18トリソミー、13トリソミーについて

一定の基準により判断し、いずれかの可能性が低い場合 → 陰性

一定の基準により判断し、いずれかの可能性が高い場合 → 陽性

検査の結果については臨床遺伝専門医より説明し、カウンセリングを行いません。染色体疾患が強く疑われる場合には、その後の確定検査である「羊水検査」についても説明を行います。その後、ご夫婦の判断の助けになるようにカウンセリングを行いません。

### 陰性の場合

「赤ちゃんは対象となる染色体疾患である可能性が低い」と解釈します。

その確率は99.99%（陰性的中率）です。

対象となる染色体疾患で若干の違いがありますが概ね99.99%です

この陰性的中率はすべての年齢の妊婦さんで同じです。

0.01%で偽陰性（本当は対象となる染色体疾患であるが陰性とでる）があります。

陰性であれば追加の検査をせずに妊娠経過をみましょうという判断になります。

### 陽性の場合

「赤ちゃんが対象となる染色体疾患である可能性が高い」と判断します。

その確率（陽性的中率）は年齢と対象となる染色体疾患でかなり異なります（下表参照）。

お母さんの年齢が高いほどその確率は高く、若いほど低くなります。

つまり、若いお母さんでは陽性と出ても本当は対象となる染色体疾患でないことが多いということです。

本当に赤ちゃんが染色体疾患であるかを判断するためには羊水検査などの確定検査を必ず受けて下さい。

### 判定保留の場合

お母さんの血液のなかに赤ちゃんのDNAが少ない場合には判定保留となります。

約0.9%でそうなります。

赤ちゃんのDNAは妊娠経過とともに変化しますので、再検査をすることもできます。

## 21トリソミー

検査を受ける時の妊婦さんの年齢	その時点でダウンの赤ちゃんを妊娠している一般頻度	陽性的中率 PPV (%)	陰性的中率 NPV (%)
30	1/470	67.8	99.99
35	1/185	84.3	99.99
40	1/50	95.3	99.98
44	1/15	98.6	99.94

澤井英明、母体血中DNAを用いた無侵襲的出生前遺伝学的検査（NIPT）、産婦人科の進歩第65巻2号より引用

## 18トリソミー

検査を受ける時の 妊婦さんの年齢	その時点で18トリソミーの赤ちゃんを妊娠している一般頻度*	陽性的中率 PPV (%)	陰性的中率 NPV (%)
30	1/2100	10.6	99.99
35	1/840	22.9	99.99
40	1/230	52.2	99.99

\*：妊娠16週で18トリソミーの赤ちゃんを妊娠している確率（Snijder1995年から引用）

## 13トリソミー

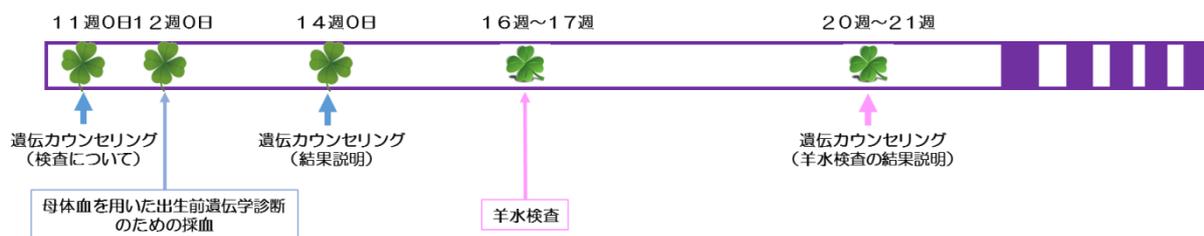
検査を受ける時の 妊婦さんの年齢	その時点で13トリソミーの赤ちゃんを妊娠している一般頻度*	陽性的中率 PPV (%)	陰性的中率 NPV (%)
30	1/6500	4.5	99.99
35	1/2600	10.5	99.99
40	1/700	30.4	99.99

\*：妊娠16週で13トリソミーの赤ちゃんを妊娠している確率（Snijder1995年から引用）

- \* 母体血を用いた出生前診断は非確定検査です。陽性という結果がでてもそれだけでは確定ではありません。確定診断には羊水検査などの追加検査が必要です。
- \* 3つの染色体疾患以外の染色体疾患についての診断はできません。
- \* 染色体とは関係のない遺伝性の疾患や先天性の疾患の診断はできません。

## ●NIPTの検査実施の流れ

11週0日から13週6日の間で検査を行っています。



この検査は臨床研究として行われますので、この検査を受けていただくためには、研究参加の条件（検査対象者）に当てはまり、また研究参加へ同意をしていただく必要があります。

## ●関連サイト

NIPT コンソーシアム



平成27年10月  
和歌山県立医科大学産科婦人科学教室

