出生前診断を検討しているご夫婦へ

あいち小児保健医療総合センター 産科　2024.1 第7版

妊娠中に行う赤ちゃんの検査について

出生前診断につながる検査は多数あります。羊水染色体検査や母体血胎児染色体検査だけではなく，通常の胎児超音波検査でも赤ちゃんに形態的な問題点が見つかることがあります．そして時には，それが治療の可能性がある場合も治療できない重大な病気であることもあります．
このような妊娠中に行なう赤ちゃんの検査では，予想外の結果が出ることがあるので，検査を受ける前に，検査の目的や検査でわかること/わからないことについて，遺伝カウンセリングを受けてよく理解しておきましょう．検査の種類や特徴は，以下の通りです．

検査の種類		検査の目的	検査の特徴
非確定的検査	胎児超音波検査	形態異常のｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞ （中期19-20週，後期28-30週）	・非侵襲的． ・形態的変化（構造異常）の有無を評価する．
		形態異常のｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞ 染色体疾患の可能性を評価 （11-13週）	・非侵襲的．結果は確率で表示される． ・染色体異常（21/18/13ﾄﾘｿﾐｰ）の可能性と，大きな先天異常の有無を評価する．検出率は70～80%（NT＋年齢の場合） ・専門検査技術が必要．（NT，鼻骨，静脈管血流，三尖弁逆流など）
	ｺﾝﾊﾞｲﾝﾄﾞ検査 （FirstScreen™）	染色体疾患の可能性を評価 （11-13週）	・非侵襲的．結果は確率で表示される．検出率は約83%． ・採血（PAPP-A，hCG）と超音波（NT測定）を組み合わせて評価． ・染色体異常（21/18ﾄﾘｿﾐｰ）の可能性を評価する．
	母体血清ﾏｰｶｰ検査 （ｸｱﾄﾛﾃｽﾄ™）	染色体疾患の可能性を評価 （15-18週頃）	・採血のみで非侵襲的．結果は確率で表示される．検出率は80%程度． ・染色体異常（21/18ﾄﾘｿﾐｰ），開放性神経管奇形の可能性を評価する．
	母体血胎児染色体検査 （NIPT）	染色体疾患の可能性を評価 （9週以降）	・採血のみで非侵襲的．結果は陽性・陰性・判定保留で評価される． ・認証医療機関では21/18/13ﾄﾘｿﾐｰの3疾患について行われている． ・検出率は99.1%と精度が高い．
確定的検査	羊水染色体検査 絨毛染色体検査	染色体診断 （羊水検査：16-17週頃） 遺伝子診断	・侵襲的検査で，流産ﾘｽｸを伴う（羊水：約0.3%）． ・広範囲の診断（ﾏｲｸﾛｱﾚｲや遺伝性疾患）に応用できる． ・高年妊娠などのﾊｲﾘｽｸ妊婦が対象．21ﾄﾘｿﾐｰの検出率はほぼ100%．

遺伝カウンセリングについて

- 出生前診断を希望される方は，原則として遺伝カウンセリングを受けていただきます．
- 出生前診断についての遺伝カウンセリングとは，患者さんおよびそのご家族が自分たちの妊娠における遺伝的リスクについて理解し，自分たちの妊娠についてどのような選択を行っていくかを意思決定できるように援助する医療行為です．我々小児センター産科スタッフは，ご夫婦の気持ちに寄り添い，お二人の決断を支えサポートできる体制を常に整えて診療に臨んでいます．
- 出生前検査の内容を十分に理解し，お腹の中にいる赤ちゃんのことをご夫婦で真剣に考えていただきたいと思っています．ご夫婦を取り巻く人間関係，置かれた社会的状況，時代背景，慣例，教育などが影響するため，意思決定の選択肢は人によって様々です．その決断に模範解答があるわけではありません．どの選択もご夫婦が悩んだ末の意思決定だと考えますので，我々スタッフはその選択を前向きにとらえ，支援していきたいと思います．
- 染色体疾患であることが確定した場合には，染色体疾患児の管理や治療に十分な経験のある小児科医による遺伝カウンセリングを受けたり，希望により家族会などから詳しい情報を得ることも可能です．
- 当センターでは周産期遺伝外来にて遺伝カウンセリングを行っています．

  遺伝カウンセリング料：11,000円（初回）　5,500円（2回目以降，または30分以内）

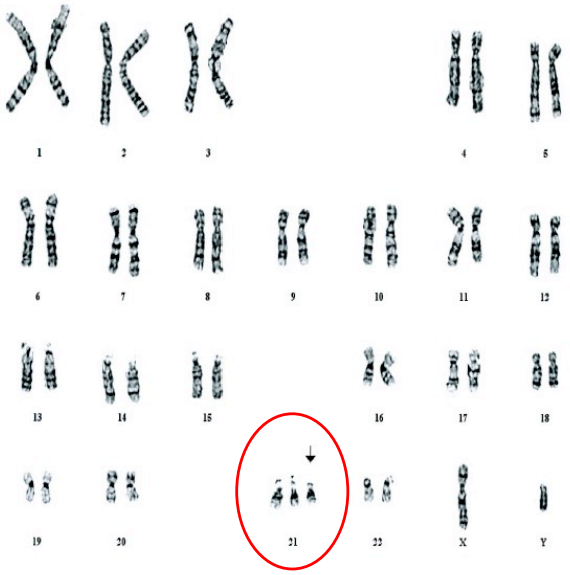
先天性疾患とは？

- 年齢に関係なく全妊娠の3～5%で，先天性疾患をもった赤ちゃんが生まれてきます（日本人の出生数は約77万人（2022年推計）なので，おおよそ3万人/年ぐらい．）．染色体疾患が原因になるのは先天性疾患全体の25%程度です．その他の原因では多因子遺伝，単一遺伝子の変異，環境・催奇形因子（薬剤・放射線・感染症など）などの影響が推定されています．
- 先天性疾患には妊娠中に遺伝学的検査や超音波検査によって診断が確定できることもありますが，できないことも多く，出生前にすべてがわかるわけではありません．また，染色体や遺伝子の変化に基づく先天性の疾患や病態は，私たちにとって例外的なものではなく，人の多様性として理解し，尊重することが必要だと考えます．

染色体疾患とは？

染色体とは？

- ヒトは約30億個の文字列（ゲノム配列）を両親それぞれから受け継ぎます. その文字列が23個の断片に分断され, ひとまとまりに整理して見えるようにしたものを染色体と言います. ヒトの体細胞には22対（44本）の常染色体と2本の性染色体（X , Y）, 計46本の染色体が存在します. 常染色体は, その大きさの順に1番から22番まで番号がつけられています（ただし21番染色体が最も小さな染色体です. ）.
- 染色体上の決まった場所に決まった遺伝子がのっています. 遺伝子とは, 人間の受精から一生を終えるまでに必要な設計図に例えられます.
- 染色体を観察すると, ときに染色体の数（トリソミーやモノソミー）や形（転座, 欠失, 重複）に変化が見られることがあります. 染色体の量に過不足が生じた場合, 遺伝子の過不足も生じるため, 赤ちゃんの発生や成長に影響して, 先天性の疾患や体質の原因（染色体疾患）になります. その中で頻度が高いのはダウン症候群（21トリソミー）, 18トリソミー , 13トリソミーです.
- 例えば18トリソミーは, 18番染色体が3本あることにより起こる疾患です. 同じように, ダウン症候群（21トリソミー）は21番染色体が3本あることにより起こる疾患です.



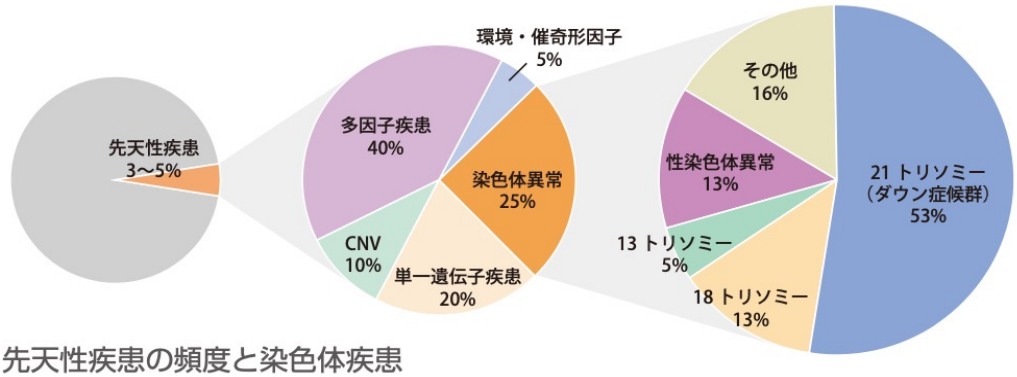


図. 先天性疾患の頻度と染色体疾患
(Thompson & Thompson Genetics in Medicine 8th Edition Saunders 2016; Wellesley D, et al. Eur J Hum Genet 2012: 20:521)

	ダウン症候群	18トリソミー	13トリソミー
身体的特徴	成長障害 筋肉の緊張低下 特徴的顔貌	胎児期からの成長障害 呼吸障害・摂食障害	成長障害 呼吸障害・摂食障害
合併症＊	心疾患（50%） 消化管奇形(10%) 甲状腺疾患・耳鼻科疾患 眼科的疾患　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 眼科的疾患 心疾患（80%） 全前脳胞症　など
発達予後	ダウン症候群の子どもの多くは, 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る. スポーツ, 芸術などのさまざまな分野で活躍している人がいる.	運動面, 知的面ともに強い遅れを示す. 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る. 気管挿管や呼吸補助が必要である.	運動面, 知的面ともに強い遅れを示す. 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る. 気管挿管や呼吸補助が必要である.
寿命	50~60歳	胎児死亡も高頻度（50%） 50%は1カ月, 90%は1年	90%は1年以内

＊　これらはすべて合併するとは限りません. また, 症状の重症度や発達予後・寿命には個人差があります.

母体年齢との関係

- 母体年齢の上昇とともに, 出生児のトリソミー発生リスクは上昇します（ターナー症候群と三倍体は母体年齢と関係しない）.
- 卵子形成時に染色体不分離の頻度が上昇することなどが, その原因のひとつと考えられています.

母体年齢と妊娠週数（12週）によるトリソミーの推定リスク

母体年齢（出産時）	ダウン症候群	18トリソミー	13トリソミー
20	1/1068	1/2484	1/7826
25	1/946	1/2200	1/6930
30	1/626	1/1456	1/4585
31	1/543	1/1263	1/3980
32	1/461	1/1072	1/3378
33	1/383	1/891	1/2806
34	1/312	1/725	1/2284
35	1/249	1/580	1/1826
36	1/196	1/456	1/1437
37	1/152	1/354	1/1116
38	1/117	1/272	1/858
39	1/89	1/208	1/654
40	1/68	1/157	1/495
41	1/51	1/118	1/373

参照元：Kypros H. Nicolaides: The 11-13^{+6}weeks scan. Fetal Medicine Foundation, London, 2004.

胎児超音波検査の概要

- ベッドサイドで行われる非侵襲的検査です. 胎児の発育や, 各臓器の形態, 子宮や臍帯・胎盤の状態を観察します.
- 妊娠初期スクリーニングでは, 胎児に大きな形態異常が有るかどうかを詳しくチェックします. また, ソフトマーカーと呼ばれる超音波所見を見て, 染色体疾患のリスクを推定します. NT（胎児の首の後ろのむくみ）測定だけのデータによるダウン症候群の検出率は70～80%ですが, 鼻骨・三尖弁逆流・静脈管・心拍数を組み合わせると検出率が90～95%に上がります.
- 妊娠中期（19-20週）と後期（28-30週頃）のスクリーニングは胎児の形態や発育, さまざまな臓器の異常などを, 胎児の動きも合わせてチェックします. 超音波検査で, 全ての問題点を発見することは不可能ですが, 2回の検査で指摘されない問題は, 出生前に診断されることが極めて困難なものと言って良いかと考えます. 何らかの問題点が指摘された場合には, さらに詳細な検査を行います（先天性心疾患が疑われる場合は, 小児循環器科および新生児科で精査します）.
  妊娠中期/後期のスクリーニングは当センターでも検査が可能です（当センターで分娩される方は全員に行います）.
- 料金については, 時期や条件（初診, 双胎等）によって異なりますので, 診察時にご確認ください（別途, 遺伝カウンセリング料や選定療養費が加算される場合があります.）.　　初期超音波検査料：24,870円　　中期/後期超音波検査料：14,280円

コンバインド検査（First*Screen*TM）の概要

- NT（胎児の首の後ろのむくみ）測定と採血（PAPP-A , hCG：First*Screen*TM）を組み合わせて, 胎児が対象疾患（ダウン症候群, 18トリソミー）に罹患している確率を算出する検査です. 基準となる確率（カットオフ値）より高い場合に「スクリーン陽性」と報告されます.（赤ちゃんの胎位によってNTの評価が困難な時は, 後日再検査が必要です.）
  NTの測定はFMF認定ライセンス取得者が行います.（FMF：英国のFetal Medicine Foundationの略）
- 双胎の場合は, ダウン症候群のみの報告となりますので, 初期超音波検査やNIPTもご検討ください.
- 当センターでも妊娠初期コンバインド検査が可能です. 結果報告まで約14日間かかります.
  First*Screen*TM検査：16,840円（2024.1現在）※ 超音波検査料等が加算され, 支払総額は27,950円程度になります.

母体血清マーカー検査（クアトロテストTM）の概要

- 妊婦さんから血液（2-3ml）を採取し, 母体血清中の4つのマーカー（AFP , hCG , uE3 , InhibinA）を測定して, 胎児が対象疾患（ダウン症候群, 18トリソミー, 開放性神経管奇形）に罹患している確率を算出する検査です. 基準となる確率（カットオフ値）より高い場合に「スクリーン陽性」と報告されます.
- クアトロテストTMを実施している会社が1999年～2004年に行った調査（全19,112例）
  ☆ ダウン症候群の場合
  スクリーン陽性で実際に陽性（陽性的中率）：39例（約2.2%）
  スクリーン陰性で実際は陽性（偽陰性）　　：6例（約0.03%）
  ダウン症候群の赤ちゃんを妊娠していたのは39例＋6例＝45例　⇒　検出率は39÷45=87%
  （別の見方で言えば, ダウン症候群の赤ちゃんの13%は見逃される検査だということ.）
  ☆ 18トリソミーの検出率は77%, 開放性神経管奇形の検出率は83%.
- 当センターでも検査は可能です. 結果報告まで10-14日間かかります.
  クアトロテストTM：16,500円（2024.1現在）　※支払総額は, 22,000円程度になります.

無侵襲的出生前遺伝学的検査（NIPT）の概要

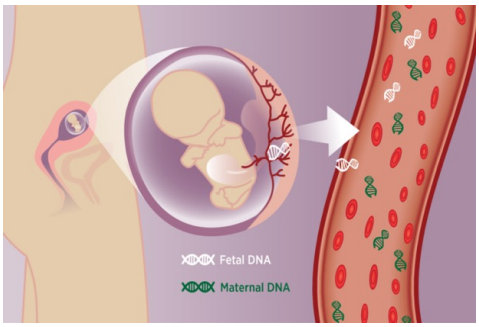
- いわゆる「新型出生前診断」です. NIPTは妊婦さんから血液（約10ml）を採取し, 血液中を浮遊している胎児の胎盤に由来するDNA断片を利用することで, 胎児の染色体疾患について調べます.

- 対象染色体疾患は, ダウン症候群（21トリソミー）, 18トリソミー, 13トリソミーの3種類のみです. この3つのトリソミー以外の染色体異常を検出できるNIPTを提供している施設もありますが, それらの染色体異常の多くは初期に流産してしまいます.

- ダウン症候群の検出率は99.1%のため精度は高い（0.9%が見逃される可能性があるということ）ですが, あくまで非確定的検査です. 陽性的中率は100%ではありません. 結果が陽性であった場合には, 羊水検査などの確定検査が必要になります.

検査の原理

○ 妊娠中の母親の血液中には, 赤ちゃんに由来するわずかなDNAが存在します. このDNAを利用することで, 赤ちゃんの染色体疾患について調べます.
○ 血液中の個々のDNA断片の塩基配列を読んで, その断片がどの染色体に由来しているかを識別します. その上で, 各染色体由来のDNA断片の量的な割合をみることで, 特定の染色体の変化を検出します.



- 検査を希望する妊婦さんのうち, 下記のいずれかに当てはまる方が対象です.
  1. 高年齢の妊婦
  2. 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
  3. 染色体数的異常※1を有する児を妊娠した既往のある妊婦
     （※1 21トリソミー 18トリソミー 13トリソミー）
  4. 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
  5. 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※2が示唆された妊婦
     （※2胎児形態異常が証明されている場合は, 確定的染色体検査を推奨することがあります）

  注）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ます.

- 当センターは, 日本医学会の下に設置された出生前検査認証制度等運営委員会（HP：https://jams-prenatal.jp）によって認証登録された基幹施設です.
  当センターでは, NIPTを希望される方にも超音波検査を行うため, できるだけ11～13週に遺伝カウンセリングを受けていただき, 16週までに検査することをお勧めしています. 結果報告まで7-10日間かかります.
  NIPT検査料：99,210円（2024.1現在）
  ※　他院で出産される方は, 別途遺伝カウンセリング料・超音波検査料等が加算され, 支払総額は121,320円程度になります.

羊水検査の概要

- 妊婦さんのお腹から針を刺して羊水（約20ml）を採取し, 羊水中を浮遊している胎児由来細胞を培養・分析することで, 染色体診断・遺伝子診断を行います. 妊娠16-17週頃に行います.

- 流産リスクを伴う（約0.3%）侵襲的検査のため, 高齢妊娠など染色体疾患のリスクがある妊婦が対象です.

- G-band法は細胞を培養するため, 結果報告に約2週間かかります. FISH法を行うと、21/18/13/X/Y染色体の数的異常の迅速な検出（2～3日間）が可能ですが, 最終診断はG-band法の結果で行います. 微細な欠失や重複, モザイク等は判別できないこともあります（マイクロアレイ検査で検出可能な疾患もあります）. ダウン症候群の検出率はほぼ100%です.

- 症例によってはマイクロアレイ検査を追加することがあります. 胎児形態異常を認め, 染色体検査では正常核型を示す児に検査を行うと, 約10%に異常が判明します. ただし, 微細な染色体変化が検出されるため, その臨床的意義が不明確で解釈が困難な場合もあります.

- 当センターでは日帰りで検査を行っています. 検査予約が必要なので, 15週までに遺伝カウンセリングを受けてください.
  G-band法：73,290円, G-band＋FISH法：95,290円, （左の検査に追加して）マイクロアレイ検査：98,490円
  【上記は検査料金のみです（2024.1現在）. 別途診察料・超音波検査料・薬剤料等が加算されます. 】

絨毛検査の概要

- 妊婦さんのお腹から針を刺して絨毛（後に胎盤になる細胞・組織）を採取し, 染色体診断・遺伝子診断を行います.
  【当センターでは検査を行っていません（2024.1現在）】

出生前診断や検査について疑問や質問がある場合は･･･

- 下記までご連絡ください. 月・金曜日の周産期遺伝外来にて, 遺伝カウンセリングを行っています. 日時が合わない場合は, ご相談の上, 可能な範囲内の別日程で対応させていただきます. （2024.1より水・木曜日から変更させていただきます）

【連絡先】あいち小児保健医療総合センター　産科「周産期遺伝外来」
電話番号：0562－43－0500（代）9：00～17：00（月～金）