

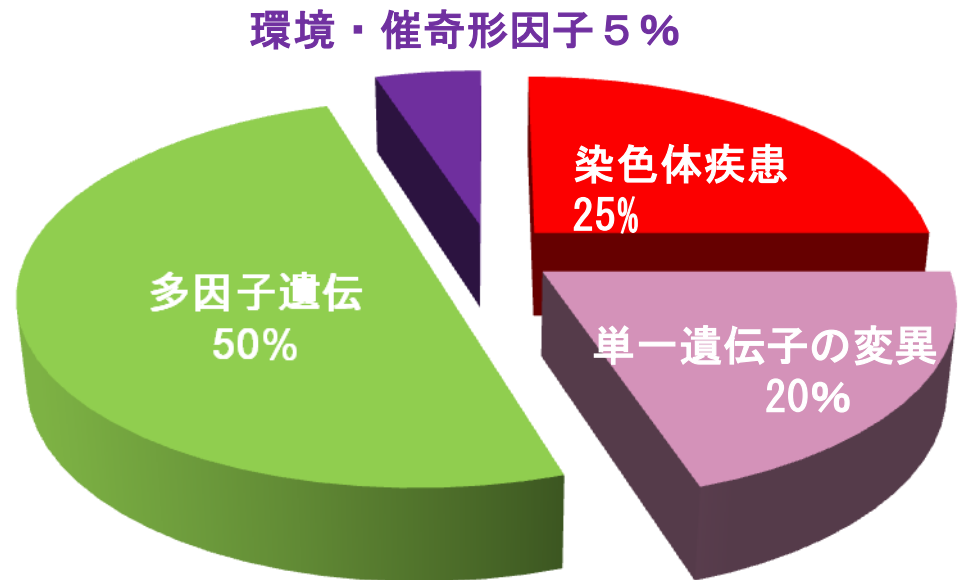
NIPTの概要

- この検査は臨床研究の一環として行われ、研究参加には一定の条件があります。
- 妊婦さんから20mLの血液を採取し、血液中を浮遊しているDNA断片を分析することで、赤ちゃんが3つの染色体疾患かどうかを検査します。
- 赤ちゃんの染色体疾患を確定診断する検査ではありません（非確定的検査という位置づけの検査です）。
- 妊娠10週以降の妊婦さんが対象です。
- 検査結果はおおよそ2～3週間後に出ます。
- 結果が陽性であった場合には、確定診断のための羊水検査などが必要になります。
- 羊水検査は妊娠15週以降に行われ、その結果は2～3週間後に出るため確定診断を得るまでに時間がかかることがあります。

先天性疾患とは？

- 出生児の3.0~5.0%は、先天性疾患をもって生まれてきます。
- 染色体疾患は、染色体の変化によって起こる疾患です。
- 先天性疾患の中で染色体疾患によるものは1/4程度です。
- 他に、単一遺伝子疾患、多因子遺伝、環境・催奇形因子などの影響が推定されています。

この検査でわかるのは
先天性疾患の一部です

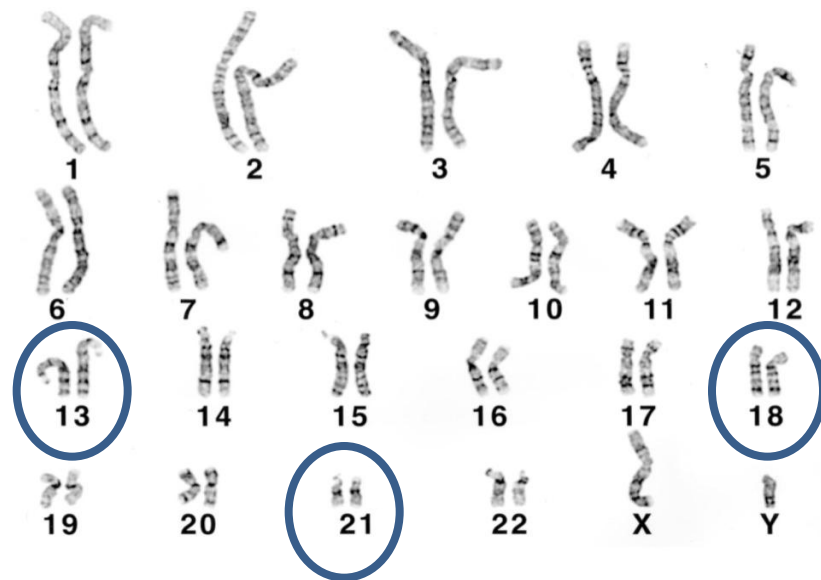


先天性疾患の原因内訳

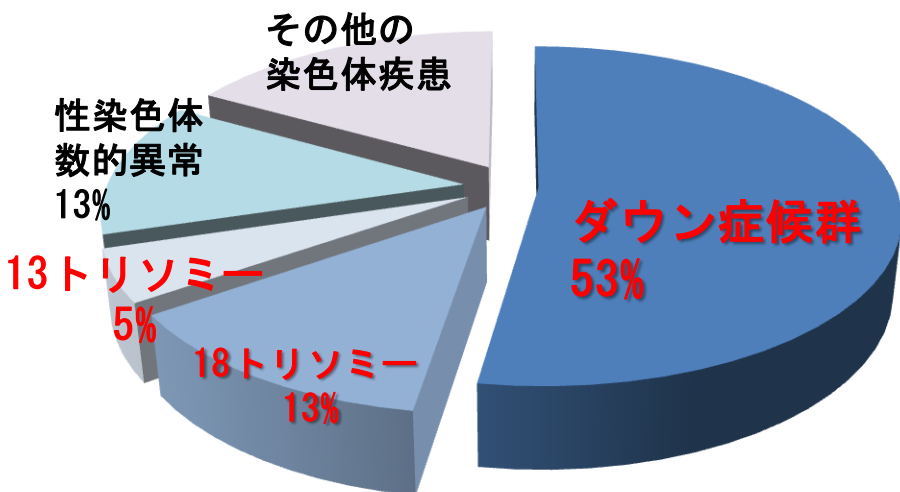
Thompson & Thompson Genetics in
Medicine 7th editionより改変

染色体疾患とは？

- 人の染色体を観察すると、ときに染色体の数や染色体の形に変化が見られることがあります。
- 染色体の変化のうち、染色体の量に過不足が起きた場合、遺伝子の過不足が生じ、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。
- 染色体数の変化による先天性疾患の中で、頻度の高いのがダウン症候群、18トリソミー、13トリソミーです。
- 常染色体の数の変化の中で、生まれてこれるのは上記の3つの疾患です。



21トリソミー（ダウン症候群）は、21番染色体が1本多く、3本あることによって起こる疾患です。同様に、18トリソミーや13トリソミーもそれぞれ、18番、13番染色体が3本あることにより起こる疾患です。



Data adapted from Wellesley, D, et al., Rare chromosome abnormalities, prevalence and prenatal diagnosis rates from population-based congenital anomaly registers in Europe (2000–2006). *Eur J of Hum Gen*, 11 January 2012.

主な染色体疾患の概要

	13トリソミー	18トリソミー	ダウン症候群 (21トリソミー)
身体的特徴	成長障害 呼吸障害・摂食障害	胎児期からの成長障害 呼吸障害・摂食障害	成長障害 筋肉の緊張低下 特徴的顔貌
合併症*	口唇口蓋裂 多指趾症 眼の病気 心疾患(80%) 全前脳胞症 等	心疾患(90%) 消化管奇形 口唇口蓋裂 関節拘縮 等	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 等
発達予後	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。	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。
寿命	90%は1年以内	胎児死亡も高頻度(50%) 50%は1か月、90%は1年	50 - 60歳

*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。

出生前遺伝学的検査法の種類

■ 非確定的検査

- 超音波計測（初期NTなど）による染色体疾患の可能性の評価
- 母体血清マーカー検査（クアトロ検査、トリプルマーカー検査）
- 母体血胎児染色体検査

■ 確定的検査

- 絨毛染色体検査
- 羊水染色体検査

検査毎に、実施時期・わかること・限界・検査に伴うリスク等に特徴があります

検査を受けられる（臨床研究参加の）条件

本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り、本臨床研究に同意いただける方です。

- 高齢妊娠（出産予定日が35歳以上）である
ただし、凍結胚による妊娠の場合、採卵時の年齢が34歳2か月以上である
- 以前の妊娠・分娩で児が13トリソミー、18トリソミー、21トリソミーであった
- 胎児が染色体異常症のうち、13トリソミー、18トリソミー、21トリソミーのいずれかに罹患している可能性が高いと推測される*

* 超音波検査や血清マーカー検査などによる罹患確率の推定検査で可能性の上昇を指摘されている場合や上記染色体にかかわる転座保因者の夫婦の場合などをいいます。

検査結果とその意味するところ

お腹の中の赤ちゃんが、13トリソミー、18トリソミー、ダウン症候群（21トリソミー）という染色体の変化によって起こる3種類の症候群（染色体疾患）であるかの可能性の有無を調べる検査です。上記3種類の染色体の変化以外の疾患はわかりません（染色体疾患の一部のみを調べる検査です）。

- **陰性**という結果は、例えばダウン症候群の場合、99.9%の確率（陰性的中率）でダウン症の赤ちゃんを妊娠していないと理解できます。
 - 対象となる染色体疾患によってこの陰性的中率は少し変化します。
 - 検査にはわずかに偽陰性（染色体疾患であるのに陰性とする）があります。
- **陽性**という結果は染色体の変化を有する可能性が高いことを示します。
 - 染色体の変化を有しているかを確認するためには、羊水検査などの検査が必要になります。
 - ダウン症候群が陽性と判定された場合、本当に染色体疾患である確率は、80%（35歳の妊婦さん）程度です。年齢が高いほど、その的中率は高くなります。
- **判定保留**という結果は、0.9%程度の頻度です。
 - 母体血中の赤ちゃん由来のDNAが少ないことが原因と考えられます。
 - 胎児由来DNAは妊娠経過とともに増加すると考えられますので、再度採血して検査を行うこともできます。

検査結果の陽性的中率について

- 検査精度には、感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率という、4つの表現方法があります。
- **感度**とは、病気の方の中で検査で陽性となる確率です。
- **特異度**とは、病気でない方の中で検査で陽性となる確率です。
- **陽性的中率**とは、検査で陽性となった方の中で、実際にも病気である確率です。
- **陰性的中率**とは、検査で陰性となった方の中で、実際にも病気でない確率です。
- NIPTを受ける方にとっては、**陽性的中率が重要**です。
- NIPTで陽性となった場合、**確定のために羊水検査などが必要**です。

陽性的中率:ダウン症候群(21トリソミー)の場合

- 陽性的中率は、疾患頻度(*1)によって変化します。
- 下の表は、妊娠12週でNIPT(感度99.1%、特異度99.9%)を受けた場合の、陽性的中率と陰性的中率です。
- 疾患の頻度(母親の年齢)が高いほど、陽性的中率も高いです。
- 陰性的中率は、30歳以上のどの年齢でも 99.99% あります。

母親の年齢	疾患頻度 *1	陽性的中率 *2	陰性的中率 *3
30歳	1/626(0.16%)	61.3%	99.99%
35歳	1/249(0.40%)	80.0%	99.99%
40歳	1/68(1.47%)	93.7%	99.99%
45歳	1/16(6.25%)	98.5%	99.99%

*1 妊娠12週の母親がダウン症候群の赤ちゃんを妊娠している確率:Snijder(1999)の値を使用

*2 NIPTの結果が陽性で、赤ちゃんが本当にダウン症候群である確率

*3 NIPTの結果が陰性で、赤ちゃんが本当にダウン症候群でない確率

陽性的中率:18トリソミーの場合

- 18トリソミーは、ダウン症候群よりも症状が重い症候群です。
- そのため、妊娠中に赤ちゃんが罹患している確率、出生頻度、ともにダウン症候群よりも低い確率となります。
- NIPTの18トリソミーの感度は99.9%、特異度は99.6%です。
- しかし、疾患頻度が低くなると、陽性的中率は下がります。
- 35歳では23%、40歳では52%程度の陽性的中率です。

母親の年齢	疾患頻度 *1	陽性的中率	陰性的中率
30歳	1/2100 (0.05%)	10.6%	99.99%
35歳	1/840 (0.12%)	22.9%	99.99%
40歳	1/230 (0.43%)	52.2%	99.99%

*1 妊娠16週の母親が18トリソミーの赤ちゃんを妊娠している確率: Snijder(1995)の値を使用

陽性的中率: 13トリソミーの場合

- 13トリソミーは、ダウン症候群や18トリソミーよりも症状が重い症候群です。
- そのため、妊娠中に赤ちゃんが罹患している確率、出生頻度、ともにダウン症候群や18トリソミーよりも低い確率です。
- NIPTの13トリソミーの感度は91.7%、特異度は99.7%です。
- 13トリソミーは疾患頻度が低いので、ダウン症候群（21トリソミー）や18トリソミーよりもさらに陽性的中率は下がります。

母親の年齢	疾患頻度 *1	陽性的中率	陰性的中率
30歳	1/6500 (0.015%)	4.5%	99.99%
35歳	1/2600 (0.038%)	10.5%	99.99%
40歳	1/700 (0.14%)	30.4%	99.99%

*1 妊娠16週の母親が13トリソミーの赤ちゃんを妊娠している確率: Snijder(1995)の値を使用

検査を受ける前に考えておくこと

- 母体の採血による検査ですが、出生前検査です。すなわち、検査の内容を十分に理解して、特に望まない結果であった際のことを事前に十分に考えておく必要のある検査です。
- 非確定的な検査です。
- 妊娠中のお腹の中の赤ちゃんが3つの染色体疾患のいずれかを有しているかどうかの可能性を知るための検査です。
- 検査結果で「判定保留」が出た場合には、再度、採血が必要になったり、最終結果が得られないことがあります。
- 検査結果が「陰性」であっても偽陰性があり得ますので、赤ちゃんが3つの染色体疾患を有していないとは言えません。陰性の結果でも心配や不安が続くかも知れません。
- 結果が「陽性」の場合、診断を確定するために、羊水検査などの侵襲的な確定検査を受ける必要があります。