

# 先天性疾患と出生前検査についての説明書

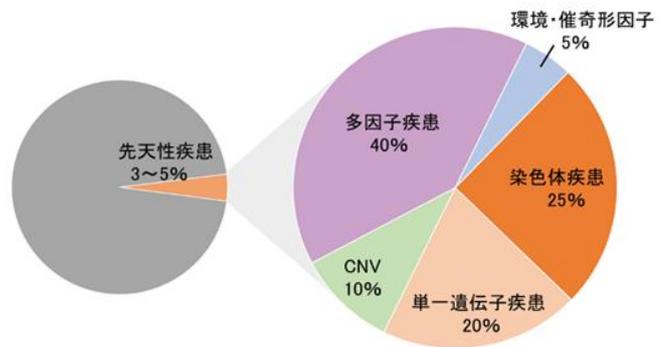
## 1. 先天性疾患とは

先天性疾患とは、もって生まれたかたちや機能の違いで、出生児の3~5%は何らかの疾患をもって生まれてくるといわれています。そのうち、命を脅かしたり日常生活に支障が生じるようなものは1~2%にみられます。

先天性疾患をもっていることは、その人の個性の一面でしかなく、疾患をもつことと本人や家族の幸不幸は、本質的には関係がないといわれています。

先天性疾患は、

- ◇ 多因子遺伝(複数の遺伝子と環境要因が関係する疾患)
- ◇ 染色体疾患(染色体の変化によって起こる疾患)
- ◇ 単一遺伝子疾患(1つの遺伝子の変化により起こる疾患)
- ◇ コピー数変化(微細な染色体変化: CNVに伴う疾患)
- ◇ 環境/催奇形性因子(薬剤・放射線・感染・環境物質によって起こる疾患)



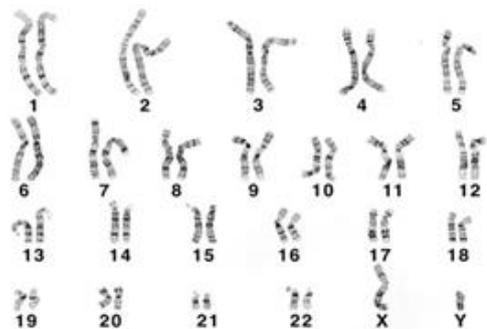
Thompson & Thompson Genetics in Medicine 8<sup>th</sup> edition より引用

に分けられますが、そのうち染色体疾患は25%です。

## 2. 染色体疾患とは

人のからだは、約60兆個の細胞から成り立っていて、全ての細胞の中に46本の染色体が入っています。染色体上の決まった場所に遺伝子がついています。遺伝子とは、そのひとに必要な設計図と例えることができます。

染色体の内訳は、大きさの順に1番~22番までの番号がつけられた常染色体が22種類×各2本で44本、性別を決める性染色体が2本です。



NIPT コンソーシアムのホームページより抜粋

染色体を観察すると、ときにその数や形に変化がみられることがあります。染色体の数に過不足が起きると遺伝子の過不足が生じ、そのひとの発生や成長に影響して先天性疾患や体質の原因となります。これが染色体疾患です。

染色体数の違いの中で、頻度の高いものが、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。

|       | ダウン症候群<br>(21トリソミー)   | 18トリソミー   | 13トリソミー   |
|-------|---|---|---|
| 身体的特徴 | 成長障害<br>筋肉の緊張低下<br>特徴的顔貌  | 胎児期からの成長障害<br>呼吸障害<br>摂食障害  | 成長障害<br>呼吸障害<br>摂食障害  |
| 合併症   | 心疾患(50%)<br>消化管疾患(10%)<br>甲状腺疾患<br>耳鼻科疾患<br>眼科的疾患 など                      | 心疾患(90%)<br>消化管疾患<br>口唇口蓋裂<br>関節拘縮 など                               | 口唇口蓋裂<br>多指趾症<br>眼科的疾患<br>心疾患(80%)<br>全前脳胞症 など                      |
| 発達予後  | ダウン症候群のこどもの多くは、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、芸術などの様々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%)<br>50%は1ヶ月、90%は1年                                     | 90%は1年以内  |

※これらは全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<br>(歳) | ダウン症候群<br>(妊娠週数) |      |      |      | 18トリソミー<br>(妊娠週数) |      |      |       | 13トリソミー<br>(妊娠週数) |       |       |       |
|-------------|------------------|------|------|------|-------------------|------|------|-------|-------------------|-------|-------|-------|
|             | 12               | 16   | 20   | 40   | 12                | 16   | 20   | 40    | 12                | 16    | 20    | 40    |
| 20          | 1068             | 1200 | 1295 | 1527 | 2484              | 3590 | 4897 | 18013 | 7826              | 11042 | 14656 | 42423 |
| 25          | 946              | 1062 | 1147 | 1352 | 2200              | 3179 | 4336 | 15951 | 6930              | 9778  | 12978 | 37567 |
| 30          | 626              | 703  | 759  | 895  | 1456              | 2103 | 2869 | 10554 | 4585              | 6470  | 8587  | 24856 |
| 31          | 543              | 610  | 658  | 776  | 1263              | 1825 | 2490 | 9160  | 3980              | 5615  | 7453  | 21573 |
| 32          | 461              | 518  | 559  | 659  | 1072              | 1549 | 2114 | 7775  | 3378              | 4766  | 6326  | 18311 |
| 33          | 383              | 430  | 464  | 547  | 891               | 1287 | 1755 | 6458  | 2806              | 3959  | 5254  | 15209 |
| 34          | 312              | 350  | 378  | 446  | 725               | 1047 | 1429 | 5256  | 2284              | 3222  | 4277  | 12380 |
| 35          | 249              | 280  | 302  | 356  | 580               | 837  | 1142 | 4202  | 1826              | 2576  | 3419  | 9876  |
| 36          | 196              | 220  | 238  | 280  | 456               | 659  | 899  | 3307  | 1437              | 2027  | 2691  | 7788  |
| 37          | 152              | 171  | 185  | 218  | 354               | 512  | 698  | 2569  | 1116              | 1575  | 2090  | 6050  |
| 38          | 117              | 131  | 142  | 167  | 272               | 393  | 537  | 1974  | 858               | 1210  | 1606  | 4650  |
| 39          | 89               | 100  | 108  | 128  | 208               | 300  | 409  | 1505  | 654               | 922   | 1224  | 3544  |
| 40          | 68               | 76   | 82   | 97   | 157               | 227  | 310  | 1139  | 495               | 698   | 927   | 2683  |
| 41          | 51               | 57   | 62   | 73   | 118               | 171  | 233  | 858   | 373               | 526   | 698   | 2020  |
| 42          | 38               | 43   | 46   | 55   | 89                | 128  | 175  | 644   | 280               | 395   | 524   | 1516  |

### 3. 出生前検査とは

広い意味で、出生前検査とは、妊娠中に行われる赤ちゃんの状態を調べる全ての検査を意味します。しかし、そうした意味ではなくて、赤ちゃんの先天性疾患の有無を調べる遺伝学的検査が出生前検査と呼ばれてきました。

出生前検査は、妊娠中に赤ちゃんが何らかの疾患があると思われる場合や、何らかの理由でその可能性が高くなっていると考えられる場合に行われます。また、その目的は、ご夫婦に赤ちゃんの正しい情報を提供することで、胎児治療を行ったり、生まれた後の治療の準備をしたりすることです。

本来、出生前検査は、疾患のある赤ちゃんを排除するために行うものではありません。しかし、検査によって赤ちゃんが重篤で命を助けてあげることが難しい疾患をもっているとわかった場合には、その後の妊娠継続が非常に辛いものになってしまうかもしれません。

出生前検査(遺伝学的検査)は、大きく以下の2つに分けられます。

- ◇ 非確定的検査: 疾患が疑わしいかどうかを判断する検査。“陽性＝診断”ではないし、“陰性＝絶対に疾患がない”でもない。
- ◇ 確定的検査: “結果＝診断”であるが、検査による母体へのリスクを伴うもの。

| 種類          | 非確定的検査                   |                        |                      | 確定的検査      |                       |
|-------------|--------------------------|------------------------|----------------------|------------|-----------------------|
|             | 超音波マーカー検査<br>(NTスクリーニング) | 母体血清マーカー<br>(クアトロテスト)  | 母体血胎児染色体<br>検査(NIPT) | 絨毛検査       | 羊水検査                  |
| 実施時期        | 11～13週                   | 15～17週                 | 10～14週               | 11～15週     | 15週以降                 |
| 対象疾患        | 21/18/13トリソミー            | 21/18トリソミー<br>開放性神経管疾患 | 21/18/13トリソミー        | 染色体疾患全般    | 染色体疾患全般               |
| 21トリソミーの検出率 | 70～80%                   | 80～85%                 | 85～99%<br>※母体年齢で差あり  | 99.9%      | 99.9%                 |
| 安全性         | 非侵襲的                     | 非侵襲的                   | 非侵襲的                 | 流産率1%      | 流産率0.3%               |
| 特徴          | 本来資格が必要                  | 高い偽陽性率<br>低い偽陰性率       | 極めて低い偽陰性率            | 胎盤性モザイクの検出 | モザイク・微細な欠失/<br>重複の見逃し |
| 費用          | 施設毎に設定                   |                        |                      |            |                       |

## 胎児超音波検査

現在、妊娠の診断や正確な予定日の決定にはなくてはならないものであり、日頃の妊婦健診でも、赤ちゃんの体重や羊水量の計測などに利用されています。また、赤ちゃんのかたちの違いを見つけてあげることによって、妊娠中や生後の有効な治療を計画することができます。

超音波検査は、週数・赤ちゃんの向き・お母さんの体型(肥満)・赤ちゃんの動き・羊水量などに影響され、検査する側にも、“慣れやコツ”が必要となります。また、超音波検査では見つけてあげることができない疾患もたくさんあります。

第1三半期(妊娠11～13週)に赤ちゃんの後頸部浮腫(首の後ろのむくみ)の厚さを測ることで、染色体やかたちが違っている可能性を評価することもできます。但し、この検査を正確に行うことができるのは、本来、専門の検査機関による認定を受けた有資格者だけです。

後頸部浮腫(Nuchal Translucency; NT)は、妊娠11週0日～13週6日、頭殿長(CRL)45～85mmの赤ちゃんにみられる首の後ろのむくみで、リンパ液が溜まったものと考えられています。この週数・大きさの赤ちゃんには必ずみられるものなので、“NT=異常なもの”では決してありません。

NTが厚いと、赤ちゃんが染色体やかたちの違いをもっている可能性があります。NTが厚くても正常な赤ちゃんもいれば、NTが厚くなくても生まれつきの疾患をもっている赤ちゃんもいます。NTが厚いことに加え、鼻骨がみえにくかったり、静脈管という心臓に近い血管に逆流がみられる赤ちゃんは、疾患をもっている可能性が高まります。この検査によるダウン症候群の検出率は、約70～80%程度と考えられますが、お母さんの年齢だけによる検出率30%に比べると高率です。



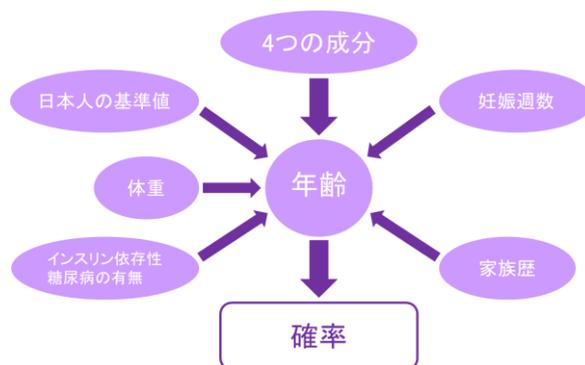
## コンバインド検査

お母さんの年齢に、超音波検査で計測したNT値とお母さんの血液中の2つの成分(PAPP-A・hCG)を組み合わせることで、お腹の中の赤ちゃんがダウン症候群・18トリソミーである確率を計算するスクリーニング検査です。検出率は、ダウン症候群が83%、18トリソミーが80%と推測されています。検査対象となるのは、妊娠11～14週で検査を希望する全ての妊婦さんです。

## 母体血清マーカー(クアトロマーカー検査)

※当院では行っていません

お母さんの血液中の4つの成分(AFP・hCG・非抱合型E3・インヒビンA)を測定し、お腹の中の赤ちゃんがダウン症候群・18トリソミー・開放性神経管欠損症(二分脊椎や無脳症)である確率を計算するスクリーニング検査です。検査結果は、基準となる確率(カットオフ値)より高い場合は“Screen Positive(陽性)”,低い場合は“Screen Negative(陰性)”と報告され、その後の羊水検査や、より正確な情報を得るための画像診断の必要性を考える判断材料になります。



※双胎妊娠の場合、18トリソミーの結果は出ません。

年齢と4つの成分の値、および右図のような因子を用いて、赤ちゃんがそれぞれの疾患であるかどうかについて妊婦さん一人ひとりの確率を計算します。年齢の高いお母さんほど検査結果の確率が高くなる傾向があり、特に40歳を超える年齢の場合には、結果が陽性になりやすいことに留意する必要があります。

検査結果は、以下のように解釈します。

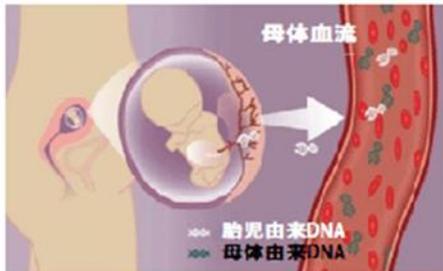
- ◇ 確率について  
確率が1/500であれば、「同じ1/500の結果を得たお母さんが500人いたとすると、その中の1人が対象疾患の赤ちゃんを妊娠している可能性がある」と解釈します。
- ◇ Screen Positive(陽性)とは  
「赤ちゃんが対象疾患である確率はカットオフ値より高いが、赤ちゃんが必ず対象疾患に罹患しているということではない」と解釈します。
- ◇ Screen Negative(陰性)とは  
「赤ちゃんが対象疾患である確率はカットオフ値より低い、対象疾患に罹患した赤ちゃん絶対に生まれえないということではない」と解釈します。

クアトロマーカー検査による対象疾患の検出率は、ダウン症候群が87%、18トリソミーが77%、開放性神経管奇形が83%、といわれています。一方、このスクリーニング検査で陽性となる確率は下表のように年齢で異なり、年齢による影響を大きく受けることがわかります。

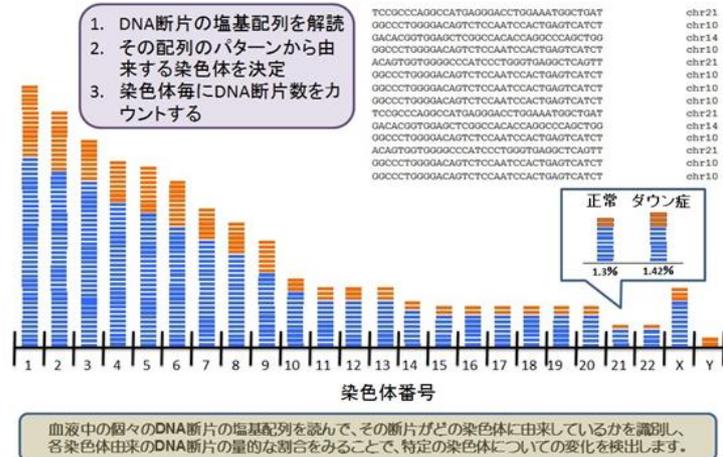
| 母体年齢<br>(歳) | スクリーニング陽性率(%) |         |           |
|-------------|---------------|---------|-----------|
|             | ダウン症候群        | 18トリソミー | 開放性神経管欠損症 |
| 25未満        | 1.9           | 0.28    | 0.17      |
| 25～29       | 2.9           | 0.28    | 0.41      |
| 30～34       | 6.3           | 0.53    | 0.28      |
| 35～39       | 17.9          | 1.41    | 0.38      |
| 40以上        | 39.4          | 3.96    | 0.44      |
| 全年齢         | 13.8          | 1.19    | 0.35      |

## NIPT(非侵襲性出生前遺伝学的検査)

お母さんの血液を 10~20cc 採取し、血液中を流れている DNA の断片を分析します。お母さんの血液中には、胎盤から漏れ出てくる赤ちゃん由来の DNA が 10% くらいの濃度で混ざっていて、この DNA 断片を調べることで、赤ちゃんに染色体疾患があるかないかを調べる検査です。



NIPT コンソーシアムのホームページより抜粋



◇ 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

◇ 実施週数: 9週以降

◇ 検査対象者:

① 高齢妊娠(分娩予定日に35歳以上である)

② 対象疾患のお子さんを妊娠あるいは出産したことがある

③ 赤ちゃんが対象疾患である可能性の上昇を指摘されている

— 超音波検査や母体血清マーカー検査で染色体疾患である可能性の上昇を指摘

— ご夫婦のいずれかが、対象疾患の発症に関わる染色体転座保因者

検査結果は以下のように解釈します。

◇ 陰性:

「対象の染色体疾患である可能性は低い」と解釈します。

その確率(陰性的中率)は99.9%で、全年齢を通じて同様です。

流産の危険性がある羊水検査などの追加検査はせずに経過をみるという判断が妥当です。

◇ 陽性:

「対象の染色体疾患である可能性が高い」と解釈します。

その確率(陽性的中率)は、年齢と対象疾患によりかなり異なります。※次ページの表参照

お母さんの年齢が低いほど、陽性でも実際は対象疾患ではない可能性が高まります。

本当に対象疾患であるかを判断するには、羊水検査などの確定的検査を必ず受けて下さい。

◇ 判定保留:

1%以下の頻度で判定保留となることがあります。原因の多くは、お母さんの血液中を流れる赤ちゃん由来のDNAが少ないことによります。

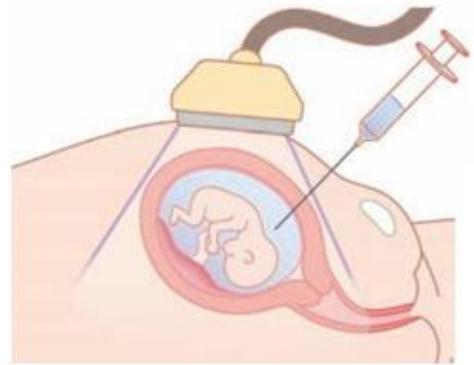
| 検査の対象疾患 | 35歳妊婦の年齢による一般頻度 | 陽性的中率(%) | 陰性的中率(%) |
|---------|-----------------|----------|----------|
| 21トリソミー | 1/249           | 97.2     | 99.99    |
| 18トリソミー | 1/580           | 89.1     | 99.99    |
| 13トリソミー | 1/1826          | 54.9     | 99.99    |

※陽性的中率は  
2020年10月現在の国内データ

## 羊水検査

妊娠 15 週以降に、羊水穿刺で 20cc の羊水を採取し、その中に含まれている赤ちゃん由来の細胞を増やして(培養して)調べることで、染色体疾患があるかどうかを調べる検査です。まれに、特定の遺伝性疾患を診断する目的で、遺伝子変異や酵素変化を調べることもあります。

羊水穿刺は、超音波検査で赤ちゃんの位置を確認し、お母さんのお腹を消毒した後で、長い注射針を刺して行います。局所麻酔はしませんが、採血より細い針を使うので、ごく軽い痛みですみます。羊水が採取しにくい場合は、複数回の穿刺が必要なこともあります。羊水採取に要する時間(穿刺している時間)は 1 分程度です。検査後は、1 時間ほど休憩して、もう一度超音波検査を行い、異常がなければ帰宅できます。



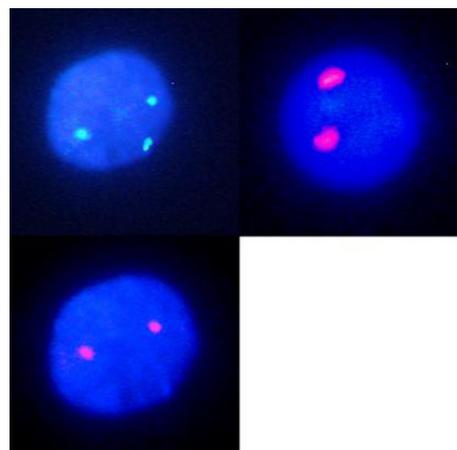
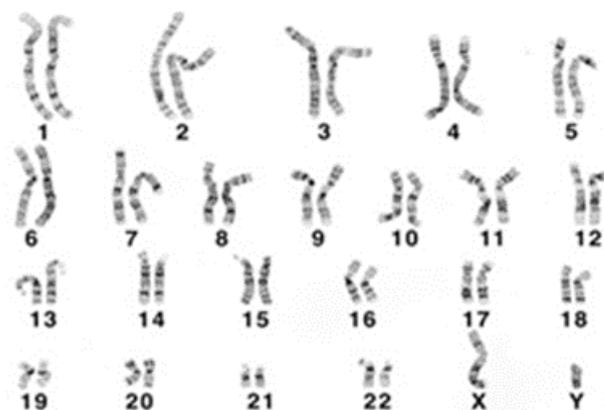
NIPT コンソーシアムのホームページより抜粋

羊水穿刺で流産になる可能性が 0.3% (1/300) あるため、100% 安全な検査ではありません。また、赤ちゃんの細胞がうまく増えなかったり、お母さんの細胞が入り込んでしまうことで、診断不能となることがまれにあります。

染色体疾患のうち、数の変化(染色体の数が多かったり少なかったりするもの)は正確に診断できますが、微細な欠失や重複(染色体の構造の違い)、染色体モザイク(正常細胞と染色体が変化した細胞が混ざっている状態)はわからないことがあります。また、異常なのか判断がつかない“変異”が見つかった場合、それが正常変異(個性の範囲)なのかどうかを調べるために、ご夫婦の染色体検査が必要になることがあります。

染色体を調べる主な方法には、以下のものがあります。

- ◇ G 分染法: 全ての染色体を濃淡のバンドで染め分けて調べる
- ◇ 未培養 FISH 法: 特定の細胞にマーカーをつけて調べる



NIPT コンソーシアムのホームページより抜粋

## 絨毛検査

妊娠 10～14 週に、絨毛(胎盤の一部)をお母さんのお腹(経腹法)あるいは腔～子宮頸管(経腔法)を通して採取し、赤ちゃんに染色体疾患や遺伝疾患があるかどうかを調べる検査です。羊水検査に比べて、より早い週数に結果が得られること、採取できる胎児細胞の量が多く遺伝子検査に適していること、が利点です。但し、手技が難しく、実施可能な施設に限られます。また、胎盤モザイク(胎盤に限局したモザイク)が検出された場合には、追加の羊水検査が必要になります。流産リスクは 1%程度とされ、羊水検査の 0.3%よりも高くなります。

各種検査について、今後これらの検査を希望される場合には、別途詳細な説明をさせていただきますので、対応いたします。

2023 年 3 月 改訂 3 版

群馬県立小児医療センター総合周産期母子医療センター産科

# 先天性疾患と出生前検査についての説明書

群馬県立小児医療センター

院長 殿

わたしたちは、先天性疾患と出生前検査に関する下記の事項について、十分な遺伝カウンセリングを受け、質問する機会を得ました。

(以下の説明項目のうち、説明を受け、ご理解いただいたものについて、□にチェックをしてください。)

- 先天性疾患とは
- 染色体疾患とは
- 出生前検査とは
- 胎児超音波検査について
- コンバインド検査について
- 母体血清マーカー(クアトロマーカー検査)について
- NIPT(非侵襲性出生前遺伝学的検査)について
- 羊水検査について
- 絨毛検査について

西暦 20 年 月 日

カウンセリング担当者氏名: \_\_\_\_\_ (所属・職名)

西暦 20 年 月 日

ご本人氏名: \_\_\_\_\_

配偶者(パートナー)氏名: \_\_\_\_\_