出生前診断の現状と今後の展望

斎藤，仲道

https://doi.org/10.15017/1398600

出版情報：福岡醫學雜誌. 104 (10), pp.326-333, 2013-10-25. 福岡医学会
バージョン：
権利関係：

福岡医誌　104(10)：326　333，2013

出生前診断の現状と今後の展望

医療法人天神会　新古賀クリニック　婦人科

斎　藤　仲　道

はじめに

この総説は2013年3月16日，西南学院大学コミュニティーセンターホールで開催された公開シンポジウム「新型出生前診断の導入を考える」で，シンポジストの一人として「新型出生前検査について」と題して講演した時の原稿に少々加筆したものである．

昨年8月読売新聞のスクープ記事（図1）には「妊婦血液」で「ダウン症診断」，「精度99%」の文字が踊った．この検査の導入を検討していた無侵襲出生前検査共同研究施設 Non-Invasive Prenatal Test（NIPT）consortium には検査を望む妊婦の問い合わせが殺到したという．研究対象が限られたため，侵襲的な羊水検査までもが例年になく増加した．高年妊婦にダウン症など染色体トリソミー児の出産リスクが高まることを広く社会に周知したマスメディアの役割も見逃せない．

「障害児を避けたい」というごく自然な感情が，倫理とは別次元の実用主義（プラグマティズム）へと妊婦を駆り立てた，ともいえる現象であった．そこには今までの倫理を超えたパラダイム・シフトが起ろうとしているかのようであった．

図1　新型出生前診断を報じた新聞記事　著作権保護のため画像は非公開

1．出生前診断の世界的な潮流

2010年にアムステルダムで開催された出生前診断と治療に関する国際学会 ispd（international society of prenatal diagnosis and treatment）に参加した産婦人科医の多くが，出生前診断の分野において日本のこの20年は完全に失われた年月であり，世界の趨勢から絶望的に引き離されたと感じていた．そしてこ

Consultant Physician : Nakamichi Saito
Shin-Koga Clinic, Department of Gynecology
Present Status and Future Perspective of Prenatal Diagnosis in Japan

の分野における若手研究者の多さにも驚いたのである．わが国の出生前診断は，何故このような状況に陥ったのか．グローバルな視点から出生前診断の歴史的経緯を振り返り，わが国の現状と問題点を整理して解決策を探る「わが国の出生前診断・着床前診断が抱える問題点」と題する総説を日本遺伝カウンセリング学会誌[1]へ投稿したので，参考にしていただきたい．

そもそもわが国の社会は避妊の失敗など一般的な中絶（非選択的中絶）に比較的に寛容だが，障害胎児の中絶（選択的中絶）には命の質の選別だ，などと強く反対する．一方米国社会では中絶を堕胎罪とみなして反対する pro-life の人たちと中絶を女性の権利として擁護する pro-choice の人たちの間で激しい対立がある．それでも両者は，選択的中絶には寛容である．神経管欠損症 NTD（Neural Tube Defect）や母体血清マーカ検査などによるダウン症（DS）スクリーニングには，むしろ積極的である．

２．何故わが国では出生前診断における進歩発展が見られないのか

1999 年厚生科学審議会先端医療技術評価部会・出生前診断に関する専門委員会は，「母体血清マーカ検査に関する見解」[2]を出した．「この技術の一部は，障害のある胎児の出生を排除し，ひいては障害のある者の生きる権利と命の尊重を否定することにつながるとの懸念がある．母体血清マーカ検査の実施について，関係者の間でも検査の実施の可否についての評価が大きく分かれていることから，医師は妊婦に対して本検査を受けることを勧めるべきではない，医師や企業等がこの検査を勧める文書などを作成・配布することは望ましくない」とした．

わが国では，新しい出生前診断の知識や技術が登場しても医師は，妊婦に対して情報を伝えたり，教育したりする義務はなく，情報の欠如によって妊婦が不利益を蒙ったとしても，法的な責任を問われることはない，と言える状況にある．

この見解が出て以来わが国の出生前検査件数は，世界的に見ても極めて低い状況にあったが[3]，最近になって羊水検査は年間 20,000 件弱，母体血清マーカ検査は 18,000 件前後と僅かに増加に転じているという．絨毛検査は，妊娠初期に行われる点で妊娠中期に行われる羊水検査よりも中絶が求められる場合，妊婦への肉体的・精神的負担が軽いため，欧米では主流の検査である．当初は経膣法で感染による流産のリスクが高かったが，現在は経腹法になり流産のリスクは羊水検査と変わらない．しかしわが国では技術者の養成が遅れ，経腹法の実施は極めて低い状況にある．またこの領域の研究・開発も大きく立ち遅れ，今回の新型出生前検査の登場を前にして，研究者はこの周回遅れの研究を如何に取り戻すか今回やってくるバスには乗り遅れまいとしているようにも思えるのである．

３．ポストゲノム時代とは

21 世紀は，生命科学の時代と言われる．それは 20 世紀の人類が達成した二つの偉業によってもたらされた．一つは，IT 技術革命である．高速コンピューターは，情報処理能力を飛躍的に向上させた．インターネットは国境を越えて膨大な情報量を瞬時に提供するなど，私たちにとってなくてはならない存在になった．

もう一つは，ヒトゲノム計画の革命性だ．ヒトゲノム計画はアポロ計画に匹敵する生命科学初の巨大プロジェクトだった．この基礎研究を推進する目的として医療への応用の可能性が繰り返し力説された．そして 2003 年アメリカ，イギリス，日本などの首脳は，ヒトゲノム解読完了を宣言した．奇しくも 1953 年のワトソンクリックによる DNA 二重螺旋モデルの発見から，ちょうど半世紀に当たっていた．

ヒトゲノムとは，種としてのヒトが持つ染色体上の遺伝情報の一セット．実際には，31 億個の DNA を構成する塩基から成り立っている．

ヒトゲノム解読宣言に前後して，ゲノム変異と疾病との対応関係を見つけようとする研究や，個人のゲノムの特徴に基づく創薬，再生医療などへの応用が始まった．ゲノム情報を利用した学問や産業がポストゲノムと呼ばれる時代の幕開けとなったのである．

４．新型出生前検査

今回の NIPT の登場もポストゲノムの産物である．1993 年，香港 Chinese 大学の Denis Lo ら[4)]は，分離された母体血漿中に細胞質のない断片化した胎児由来の DNA が 10% 程度存在することを見出した．

この DNA は大部分が胎盤由来で，分娩後数時間で母体血漿から消失する．母体の DNA が圧倒的に多い背景の中で胎児の DNA を峻別する戦略として研究者がこれまで用いてきた方法は，とても手間のかかる方法だった．しかし高速コンピューターの登場によって，試料を高速かつ大量に処理する能力が向上し，ついに Next Generation Sequencer と呼ばれる高速の塩基配列読み取り装置が登場した．

５．Massively Parallel Sequencing Method（MPS 法）

Chiu RWK ら[5)]の文献から引用して説明する（図 2）．NIPT はヒトゲノム情報を参考にして無数の断片化した母体血漿中の DNA を並列に並べ，共通の読み取り用のツールを用いて一気に染色体上の位置情報（染色体起源が同定されている 36 塩基）を読み取るもので Massively Parallel Sequencing Method（MPS 法）と呼ばれる．1 ラウンドで数百万〜十数億個の短い DNA を分析することができる．別名 shot gun 方式とも呼ばれる．MPS 法はこのように細胞を持たない DNA を一本一本，塩基配列読み取り装置で読み取る方法だ．個々の断片を読み取り，その塩基配列からヒトゲノム情報と照合してその断片が由来する染色体を確定して染色体毎に DNA 断片数をカウントする．

カウントした断片が胎児由来か母体由来かは区別できないが理論的には胎児がダウン症の場合，胎児由来の 21 番染色体の断片数が，1.5 倍に増加するはずである．染色体特異的な DNA 断片量の違いを数値化して表現する方法が Z score と呼ばれる統計処理法である（図 3）．俗にいう偏差値の求め方で，個々のデータが平均値から標準偏差何個分はなれているかを評価する方法である．それぞれの染色体にマップされた特異的な配列の数がカウントされ，そして試料に対して得られた染色体 N に対して % Chr N として表される．例えば 21 番染色体の場合には，21 番染色体断片数の割合（% Chr21 DNA）は，# chr21 DNA fragments ÷ # total DNA で表される．あるサンプル A の 21 番染色体の Z-score は，Z-score=(A)-(M)/(SD)で求められる．ここで(A)は，21 番染色体に特異的な DNA 断片の割合＝ % Chr21，(M)は，コントロールの多数の正常サンプルでの 21 番染色体の割合の平均値，SD は，標準偏差である．潜在的に異数性の染色体の Z score は，染色体正常胎児 euploid fetus（青色で示す症例 A-D）の妊娠よりも異数性胎児 aneuploid fetus（症例 E-H）の妊娠でより高くなる．

６．信頼性を示すデータの蓄積（Validation Data）

Palomaki ら[6)]が 21，18，13 番染色体の異常について次世代シクエンサーを用いて解析を行った検査成績を示す（図 4）．286 例で染色体異常を認めている．

1 度目の解析で結果が出なかった症例が 110 例あり，再度の解析で 93 例の解析に成功した．2 度の解析に失敗した 17 例を解析不能として結果が出せなかった割合は 0.9%，と報告した．つまり 99.1%のサンプルで解析が可能であったと精度の高さを強調している．

７．妊婦の自己決定を援助する遺伝カウンセリングの重要性

最初に述べたように新型の出生前診断は，高年妊婦の実用主義の前に倫理の縛りがかかり難い状況になっている．日本産婦人科学会（日産婦）がどのような縛りを設けようとこの検査は普及すると思われる．今回の妊婦の行動は，報道を通して得られた情報から判断したまさに自己決定だと思われるからである．

しかし情報が，必ずしも正しく伝わるとは限らない．今回のメディア各社が伝えた「精度 99%」という非常に高い検査精度については，診断がほぼ間違いなくできると受け止めた向きが多い．検査を受ければ 99% 結果が得られるということであって，検査結果が陽性と出てもその結果が 99% 的中している訳ではない．

実は感度（98.6%），特異度（99.8%）が同じでも陽性的中率は，ハイリスク群とローリスク群とでは異なるのである．例を表 1 および表 2 に挙げて説明する．

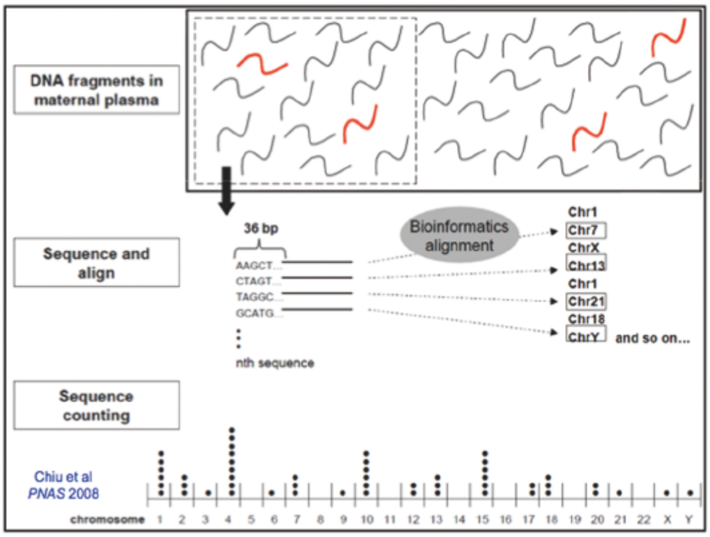

図 2 Massively Parallel Sequencing Method（MPS 法）
母体血漿中に存在する胎児 DNA 断片を並列に並べヒトゲノム情報と照合して，その断片が由来する染色体を確定して染色体ごとに DNA 断片数をカウントする．

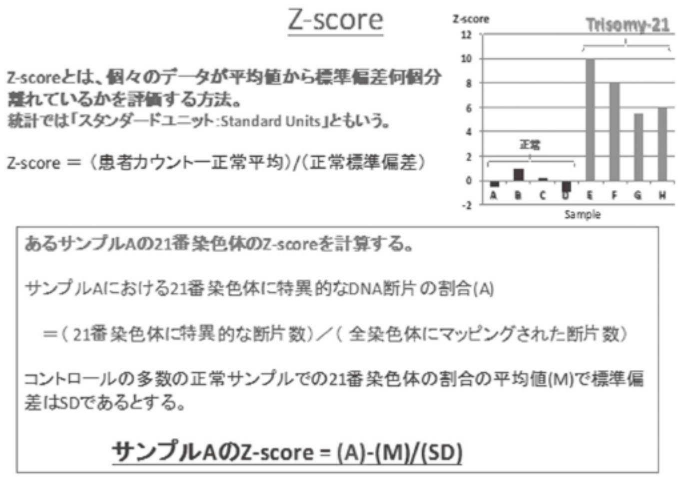

図 3 染色体特異的な DNA 断片量の違いを数値化して表現する統計処理法（Z score）

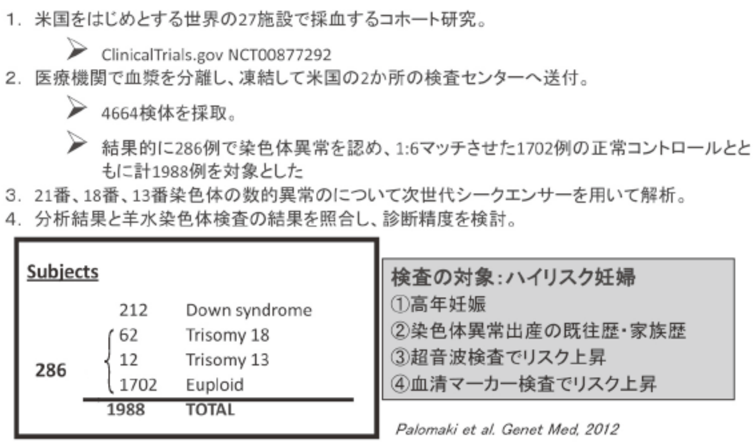

図 4 母体血漿中 DNA を用いた胎児染色体診断シークエノム社が報告している検査成績

表 1 ハイリスク群：ダウン症発症率 5%（高齢，血清マーカ，超音波所見など）における陽性的中率

	ダウン症	非ダウン症	計
検査陽性	197	8	205
検査陰性	3	3,792	3,795
	200	3,800	4,000
陽性的中率	197/205 = 96%		

表 2 ローリスク群：ダウン症発症率 0.1%（全妊婦対象を対象にした場合）における陽性的中率

	ダウン症	非ダウン症	計
検査陽性	986	1,998	2,984
検査陰性	14	997,002	997,016
	1,000	999,000	1,000,000
陽性的中率	986/2,984 = 33%		

年齢や血清マーカ値，超音波所見などから発症率 5%，すなわち 20 人に一人が，罹患するといった非常に高いリスク群では，陽性的中率（検査陽性がダウン症だと的中する率）は，96% になる（表 1）．一方 DS 出生率が，1,000 人当たり 1 人のローリスク群では，その的中率は，33% と低くなる（表 2）．NIPT では，ハイリスクを対象にすれば陽性的中率は 80% 程度だが，一般集団を対象にすればその陽性的中率は，30% 程度と低くなる．

一方得異度が高ければ陰性検査はダウン症ではない確率が高いと言える．陰性者が圧倒的に多くなると期待されるので羊水検査を受ける対象者は激減すると予想される．しかしわが国では，出生前検査自体を受ける妊婦がこれまで極端に少なかったため羊水検査を受ける対象者はむしろ増加する，と考えられる．

今回の NIPT は，21，18，13 番染色体をターゲットにした検査である．その他の染色体異常は検出できないし，染色体以外の先天異常の検査でもない．このことを十分周知しておかないと，出産後に大きな混乱が起ることが，予想される．事前の遺伝カウンセリングが重要であることは，言うまでもない．

8．生命技術革新と商業主義

日産婦はこの検査の指針を出して実施施設の要件を厳しくしているが，法的拘束力はない．この検査は，特に産婦人科や小児科の遺伝専門医がいなくても血液さえ採取できれば検査ができてしまう．

世間で話題になっている Cell and Genetic Laboratory 社は，妊婦を当面グアムやハワイへ渡航させ，現地の医療機間で採血し，アメリカの遺伝子検査会社で検査を行うサービスを開始した．今後，こうした商業主義が，ポストゲノムの巨大な市場に跋扈するだろう．こうした商業主義に少なくとも理性を持って対応できる患者や妊婦の自己決定が極めて重要になる．Sequenom 社に引き続き，年内にも Natera 社や Ariosa 社が NIPT を提供することになる．今後激しい価格競争が始まることになる．現在の費用は（¥210,000）と高額だが，いずれ価格破壊が起り半額以下になるとの見方もある．

9．世界の状況

アジアを含め諸外国ではマーカ検査の実施率は，60～90%である．羊水検査も 10%程度行われている．わが国は，1～2%の実施率である．

表 3 は，米国で行われている出生前スクリーニングの概要である．出生数はわが国の 4 倍，400 万人である．その 62%が出生前スクリーニングを受けている．

すなわち年間 260 万の妊婦がスクリーニングを受けていることになる．その内訳は妊娠初期 3 半期に 16%，妊娠中期 3 半期に 64%，初期と中期の検査結果を統合したスクリーニングを受ける妊婦は 20%であ

表 3 米国で行われている出生前スクリーニングの概要（Courtesy of Prof. Diana Bianchi Mother Infant Research Institute Tufts Medical Center）

出生数　400 万人		
出生前スクリーニング受診率 62%		
カルフォルニア州の受診率 91%		
年間 260 万人の妊婦がスクリーニングを受けている		
妊娠初期 3 半期 16%	統合スクリーニング 20%	妊娠中期 3 半期 64%
年間 20 件の染色体異常に対する侵襲的な検査が行われている		
絨毛検査　4 万 4000 件	羊水検査　15 万 6000 件	

る．年間 20 万件の侵襲的検査が行われている．その内訳は 4 万 400 件の絨毛検査と 15 万 6000 件の羊水検査だ．カルフォルニア州は他の州と異なり，超音波検査や羊水検査，絨毛検査それに遺伝病や先天異常に対する血液検査も含め，出生前検査を経済格差のいかんに関わらず，すべての妊婦に州政府の事業として提供している．その結果，高いスクリーニング受診率 91% となっているのである．

アメリカでは 38% の妊婦がスクリーニングを断っているが，その理由は DS でも産むことに変わりはない，とするカトリック教徒的信条を反映する回答もあれば，子宮に針を刺すのが怖い，侵襲的な操作によって流産するのではないか，といった不安が主な理由である．

英国では DS スクリーニングと胎児奇形超音波スキャンは，妊婦健診の一環として国費で賄われている．妊娠初期に超音波ソフトマーカと初期血清マーカ（PAPP A と β-hCG）検査を受け，その場でハイリスクと出たらすぐに絨毛検査を受けるか，この時期を外した妊婦は，中期に羊水検査を受けることになる．

10. わが国の状況

わが国の人口動態統計（図 5）をみると女性の年齢別出生数は，1950 年から 2010 年までの 60 年間に 200 万人から 100 万人へと半減した．一人の女性が出産可能年齢の間に生む子どもの数（合計特殊出生率）は，現在 1.36 である．人口の増減がない値 2.07 を大きく割り込んでいる．今後も人口減少は続く．さらに出産年齢のピークは高齢へシフトしており，母体年齢別出産数では 35 歳以上の妊婦の割合が 24% にもなっている．妊婦 4 人に 1 人が高齢妊婦なのである（図 6）．

梶井は[7)]，わが国における急速な妊婦の高齢化に伴い DS 出生が増えることを 2008 年に予告した．国際先天異常サーベイランス機構の日本センターの内部資料によれば DS の発生率は統計を取り始めた 1978 年当時，出生 10,000 に対し 2.77 だったが，年々増加して 2004 年には，11.65 に達している（図 7）．DS の出生数が増加しているのは，先進国の中でわが国だけだ，と言われる．

一方フランスの Strasbourg では[8)]，1979 年から 99 年までの 20 年間に DS の出生数が大幅に減少した．逆に妊娠中絶件数は増加した．予防策としての出生前診断がなければ DS 出生数はこのように増加すると，両者の合計として予想曲線を示している（図 8）．その曲線は，まさにわが国の DS 出生増加曲線と類似している．

11. DS 胎児の治療

検査や診断に注目が集まっている一方で DS 胎児の治療の研究も進められている．Bianchi ら[9)]は，DS 胎児には大量の活性酸素のストレスがかかっているという．胎児の脳が活発に成長している時期にこのストレスを薬で緩和することができれば，DS 胎児の神経細胞死を減らし，認知能力を改善できるという．

最近の nature 電子版によれば，マサチューセッツ大学医学部細胞および発達生物学部の Jeanne Lawrence ら[10)]は，XIST と呼ばれる女性胎児に存在する 2 個の X 染色体の一方のスイッチをオフにして娘の X 染色体上の遺伝子が確実に 2 倍量にならないように働くことで正常の細胞発達を促している遺伝子をダウン症候群のひとの幹細胞に挿入したところ 21 番染色体の余分なコピーを沈黙させることができ，細胞における異常なパターンの成長を修正する働きがあることを示している．ダウン症候群に対する細胞基盤研究が進み，ダウン症候群に対する薬の発見にも役だつことが期待されている．

このような研究の成果が，出生前に診断された先天異常の治療に生かされるようになれば出生前検査や診断に対する社会の姿勢にも変化が現れるだろう．

おわりに

わが国における高齢妊婦の急激な増加によって今後出生前検査・診断の需要が高まると予想される．またインターネット時代の妊婦はグローバルな医療情報へアクセスしており，出生前診断についても世界の標準的なサービスを求めるものと思われる．妊婦が，新しい出生前検査に対してインフォームドチョイスができる環境を整えることが大切である．偏りのない情報をもとに選択肢を自己決定出来るよう援助する

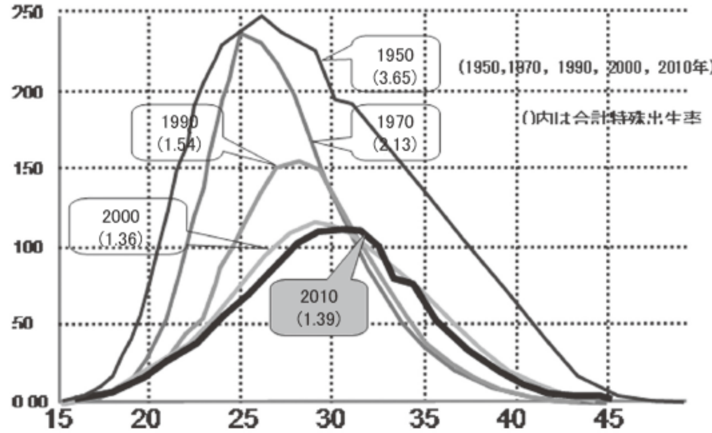

図 5　わが国女性の年齢別出生率

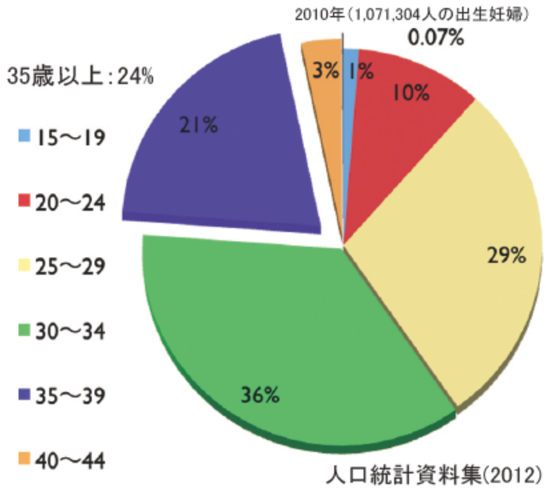

図 6　母体年齢別出産数

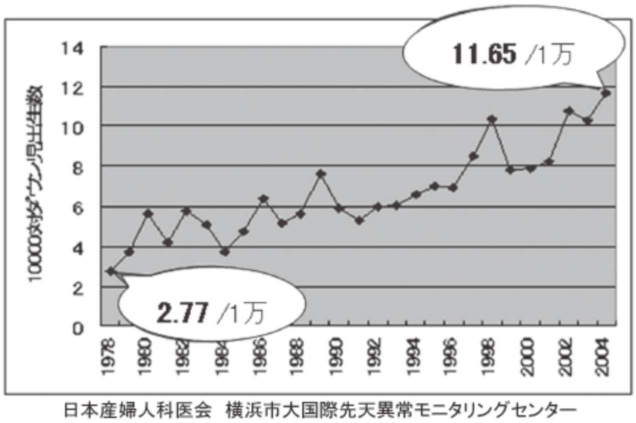

図 7　21 トリソミー（ダウン症）出生率の推移

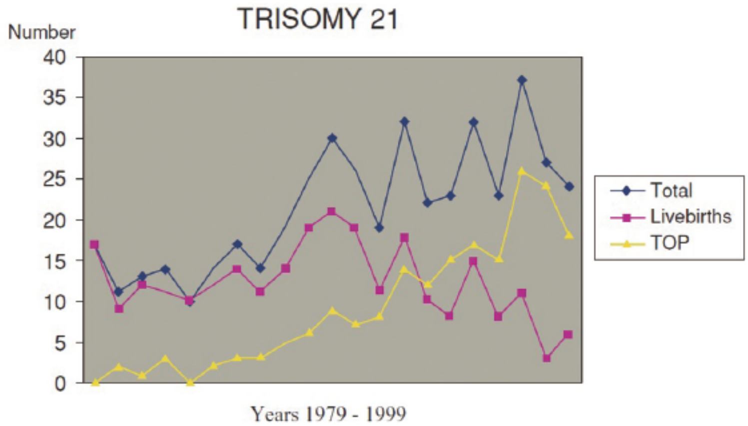

図 8　出生前診断と妊娠中絶によるダウン症出生防止 1979 1999 Strasbourg, France
20 年以上にわたり集団スクリーニングと出生前診断を行ってきたすべての先進国に見られるデーターである．青い曲線は，ダウン症候群の予防策がなければ予想される有病率．赤い曲線は，予防策によってもたらされた大幅な有病率の減少．これらは，人工妊娠中絶数の増加（黄色の曲線）によってもたらされている．

遺伝カウンセリング体制の確立とその充実が求められる．

何れにしてもわが国は障害者と共生するノーマライゼーションを目指しており，出生前検査や診断も社会的セーフティーネットがあってこそ正当に議論される，と考えている．

参考文献

1) 斎藤仲道：わが国の出生前診断・着床前診断が抱える問題点．日本遺伝カウンセリング学会誌 31：149-156, 2010.

2) 厚生科学審議会先端医療技術評価部会・出生前診断に関する専門委員会：母体血清マーカ検査に関する見解，1999 年 6 月 23 日 http://www1. mhlw. go. jp/ houdou/1107/h0721 1 18.html

3) Sasaki A, Sawai H, Masuzaki H, Hirahara F and Sago H. Research Letter-Low prevalence of genetic prenatal diagnosis in Japan Prenat Diag. 31 : 1007-1009, 2011.

4) Lo YMD, Corbetta N, Chamberlain PF, Rai V, Sargent IL, Redman CWG and Wainscoat JS. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. Lancet. 350 : 485-487, 1997.

5) Chiu RW, Chan KC, Gao Y, Lau VY, Zheng W, Leung TY, Foo CH, Xie B, Tsui NB, Lun FM, Zee BC, Lau TK, Cantor CR and Lo YM : Noninvasive prenatal diagnosis of fetal chromosomal aneuploidy by massively parallel genomic sequencing of DNA in maternal plasma. Proc Natl Acad Sci U S A. 105 : 20458-20463, 2008.

6) Palomaki GE, Deciu C, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, Haddow JE, Neveux LM, Ehrich M, van den Boom D, Bombard AT, Grody WW, Nelson SF and Canick JA : DNA sequencing of maternal plasma reliably identifies trisomy 18 and trisomy 13 as well as Down syndrome : an international collaborative study. Genet Med 14 : 296-305, 2012.

7) Kajii T : Research Letter-Predicted Prevalence of Down Syndrome Live Births in Japan, 1970-2006. Am J Med Genet Part A 146A : 1387-1388, 2008.

8) Stoll C, Alembik Y, Dott B and Roth MP : Impact of prenatal diagnosis on livebirth prevalence of children with congenital anomalies. Annales de Genetique 45 : 115-121, 2002.

9) Bianchi D and Slonim D : Oxidative stress strongly evident in the in-utero environment of the fetus with Down syndrome. Proceedings of the National Academy of Sciences by Tufts medical center http://www. news medical. net/news/20090602/Oxidative stress　strongly evident in the in utero environment of the fetus with Down syndrome.aspx

10) Jiang J, Jing Y, Cost GJ, Chiang JC, Kolpa HJ, Cotton AM, Carone DM, Carone BR, Shivak DA, Guschin DY, Pearl JR, Rebar EJ, Byron M, Gregory PD, Brown CJ, Urnov FD, Hall LL and Lawrence JB : Translating dosage compensation to trisomy 21. Nature 500 : 296-300,2013. doi : 10.1038/nature12394.

（参考文献のうち，数字がゴシック体で表示されているものについては，著者により重要なものと指定された分です．）

プロフィール

斎藤　仲道（さいとう　なかみち）

医療法人天神会　新古賀クリニック　婦人科嘱託医．医博．

◆略歴：1940 年福岡市生まれ．1965 年九大医学部卒業．同年米国空軍病院でインターン．1967 年ニューヨーク州 Rochester 大学病院で産婦人科ストレート・インターン．1968～1971 年ワシントン D.C　George Washington 大学病院で産婦人科レジデント．1971 年 The American Board of Obstetrics and Gynecology certified 71-7557-10249.

同年 ACOG Fellow の称号授与．1982 年九州大学より医学博士の学位授与．

1994 年日本人類遺伝学会認定医・指導医．1996 年日本人類遺伝学会臨床細胞遺伝学認定士・指導士．

◆研究テーマと抱負：わが国の出生前診断や着床前診断のレベルを国際標準に引き上げるための組織作りに取り組んでいる．またボランティア活動として知的障害者の社会参加を促す啓発活動を行っている．

◆趣味：読書，囲碁，音楽鑑賞