

出生前診断をご理解いただくために



はじめに

この資料は、出生前診断をご検討されているご夫婦に出生前診断について知っていただくための資料です。こちらの資料を遺伝カウンセリングでは使用しますので、ご夫婦で事前にご一読いただき、当日はこの資料をご持参ください。ご不明な点につきましては、遺伝カウンセリングにてご説明いたします。

●先天異常の原因●

- 先天異常とは、赤ちゃんが生まれつきもっている“見た目の特徴”や“体質”、“健康上の課題”のことです。この中には、生まれてくることのできないものから、健康には問題のないものまで色々あります。
- 現在、日本では1年間に約100万人の赤ちゃんが生まれています。この中の、3～5%（3～5万人）の赤ちゃんに先天異常が見られます（表1）。胎児ドックを除く一般的な出生前診断で調べているのは、この先天異常の25%（4分の1）にあたる染色体異常です。
つまり、染色体疾患以外の原因による先天異常（先天異常の4分の3）を発見することはできません。
また、先天異常なしのグループの中にも、発達障害など成長していくにしたがって判明するような症状をもつお子さんが含まれています。
よって、出生前診断で何も見つからなかったことが100%健康な赤ちゃんのご出産を保障するものではないことをご了承の上、出生前診断の受検をご検討ください。

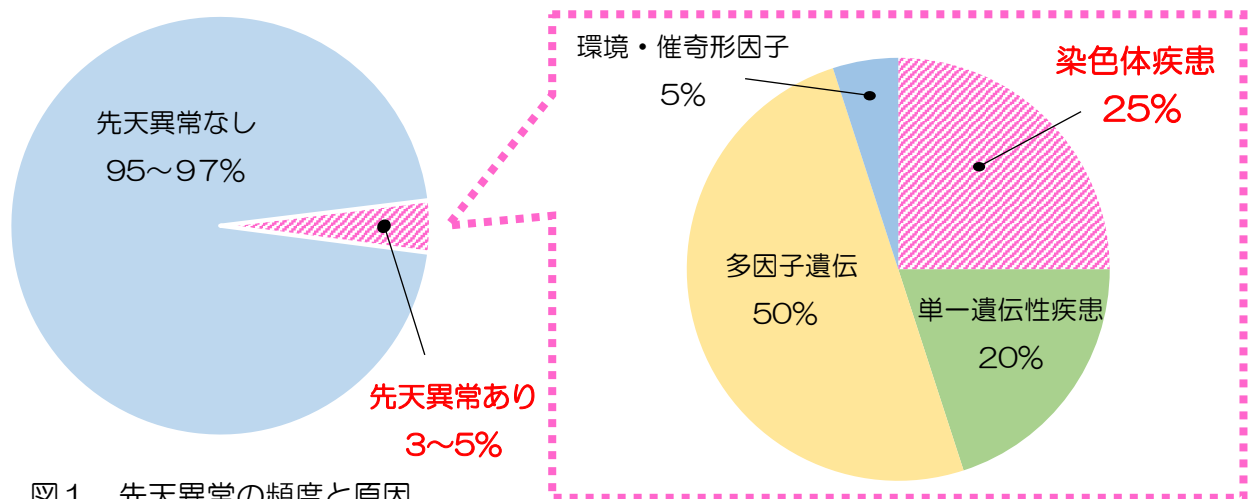


図1. 先天異常の頻度と原因

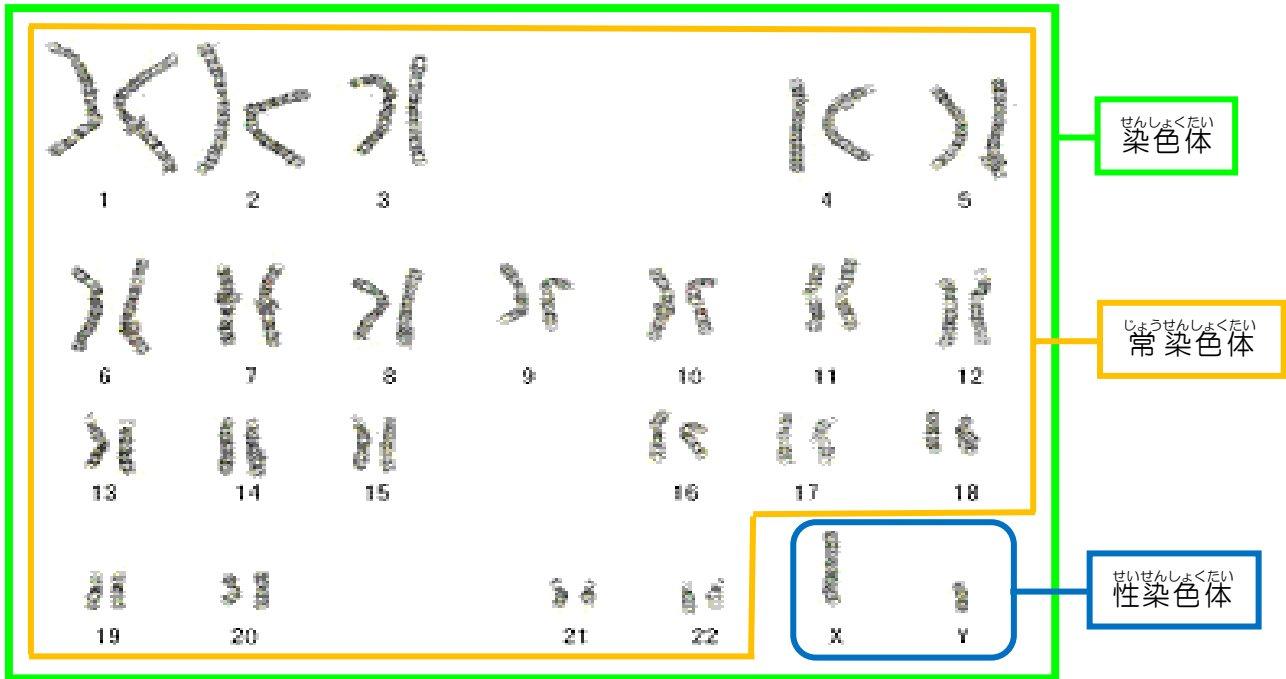
【引用】 Nussbaum R, et al Thompson & Thompson Genetics in medicine, 7th ed. Saunders; 2007. P.421 より改変

🍀先天異常の種類🍀

- **染色体疾患**：染色体の“数の変化”や“形の変化”が原因のもの。（例：ダウン症候群）
- **単一遺伝性疾患**：1つの遺伝子が原因のもの。（例：筋ジストロフィー）
- **多因子遺伝**：いくつかの遺伝子や生活環境など色々な原因によっておこるもの。（例：二分脊椎）
- **環境・催奇形因子**：ストレスやお薬、ウイルス、放射線、アルコール、たばこなどによっておこるもの。

● ^{せんしよくたい}染色体の基本 ●

□ ヒトの体は、約 37 兆個の細胞からできています。そして、この細胞のひとつひとつすべてに、お母さんとお父さんから半分ずつもらった ^{いでんじょうほう} 遺伝情報 (人の設計図) があります。この ^{いでんじょうほう} 遺伝情報 (遺伝子) のかたまりを ^{せんしよくたい} 染色体といい、^{せんしよくたい} 染色体には ^{じょうせんしよくたい} 常染色体と ^{せいせんしよくたい} 性染色体の2種類があります。



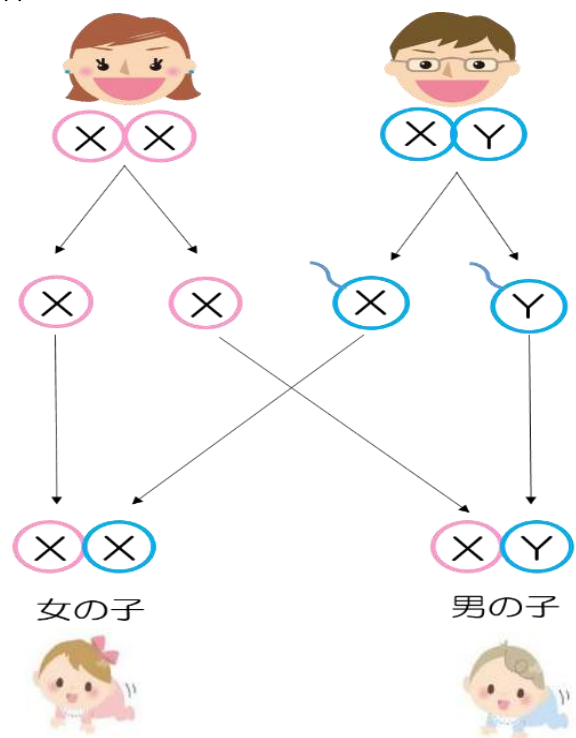
^{じょうせんしよくたい} 常染色体

□ 男女共通の染色体。1～22の番号がついていて、2本で1組になっています。男の子も女の子も、お父さんとお母さんからこの1～22番染色体をそれぞれ1本ずつもらい、合計44本になります。

^{せいせんしよくたい} 性染色体

□ 男女で異なる染色体。
X染色体とY染色体の2種類があります。
この組み合わせで性別が決まり、Y染色体をもっていると男の子ということになります。

(右図) 女の子も男の子も、お母さんからはX染色体を1本もらいます。
女の子は、お父さんから X 染色体を1本もらい、“XX” になります。
男の子は、お父さんから Y 染色体を1本もらい、“XY” になります。

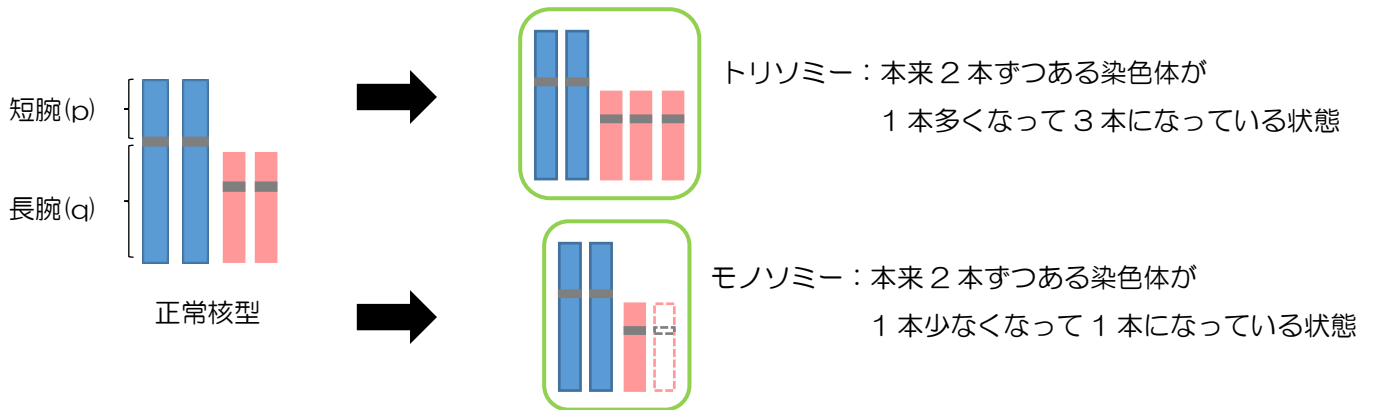


● 染色体の変化 ●

- 染色体に“数の変化（数的異常）”や“形の変化（構造異常）”があり、この“変化”が原因でおこるものを“染色体疾患”といいます。この変化は生まれつきのもので、生涯変わることはありません。

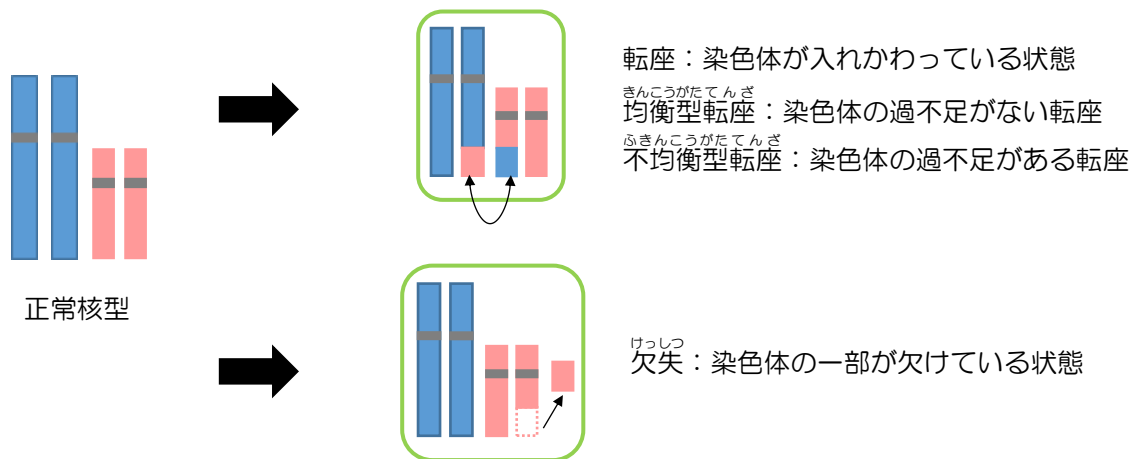
数の変化（数的異常）

- 染色体の本数が多い、あるいは逆に少なくなっています。
 - ☞ 常染色体の数の変化：21トリソミー（ダウン症候群）、18トリソミー、13トリソミーなど
 - ☞ 性染色体の数の変化：ターナー症候群、クラインフェルター症候群など



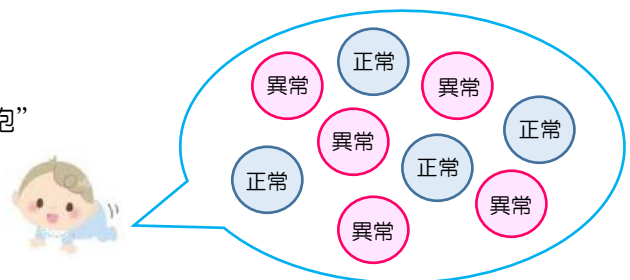
形の変化（構造異常）

- 染色体の一部が入れかわっている（転座）、欠けている（欠失）など、色々なパターンがあります。
- “変化がある” = “病気” ではありません。
症状がないこともあり、それぞれの“個性”とも考えられます。

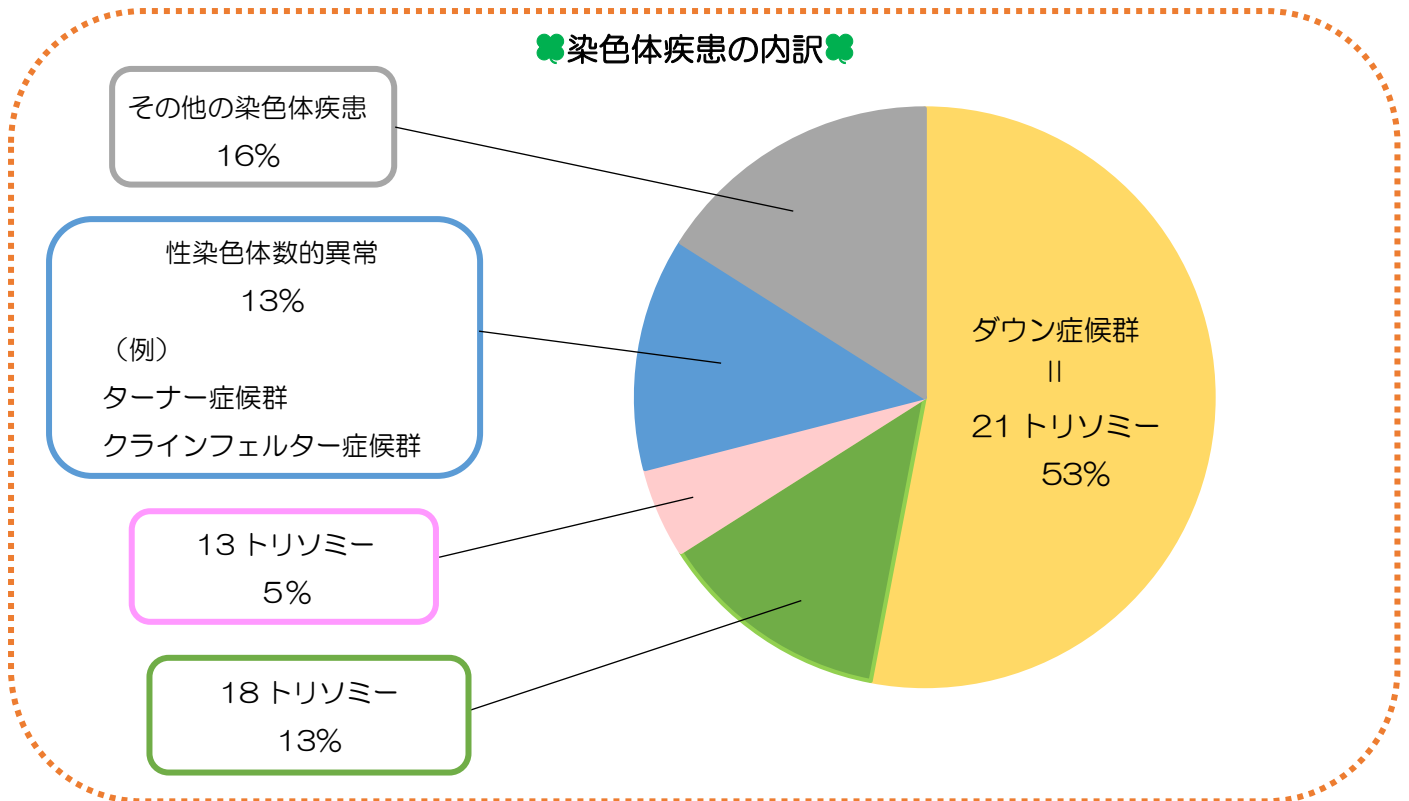


モザイク

- “染色体異常のない細胞”と“染色体異常のある細胞”など2種類以上の設計図が混在しています。
- 羊水検査でも検出できないことがあります。



🍀染色体疾患の内訳🍀



●出生前診断で染色体疾患以外に分かること●

□ 一般的な出生前診断の対象は染色体異常ですが、それ以外にも分かることがいくつかあります。

- ① **赤ちゃんの体のかたち** (例：臍帯ヘルニア など)：胎児ドック
染色体異常がない場合にも、赤ちゃんの臓器の形や血流などについても分かることがあります。
- ② **開放性神経管障害** (例：無脳症、二分脊椎 など)：クアトロテスト、羊水検査、胎児ドック
お母さんの血液中の α -フェトプロテイン (AFP) を測定することでリスクを評価することができます。
ただし、AFP の測定はあくまで可能性を示すものであり、**確定診断ではありません**。
また、同じ病気でも症状の差が大きく、**出生後の症状の予測は困難です**。
赤ちゃんの体のかたちの変化の一種のため、診断には超音波検査や MRI 検査などが必要となります。

開放性神経管障害 (神経管閉鎖障害)

- 開放性神経管障害 (神経管閉鎖障害) は、脳あるいは脊髄の先天異常です。
アメリカでは、1,000 人に 1 人の割合で出生されています。
- 代表例
- 二分脊椎**：脊椎が完全に閉じておらず、ときに脊髄がむき出しになった状態となります。
 - 無脳症 (無頭蓋症)**：脳と頭蓋コツの大半が欠けた状態となります。
 - 髄膜瘤**：椎骨 (背骨) が不完全で髄膜が突き出し、皮膚の下に液体で満たされた隆起 (盛り上がった状態) をつくります。
- 染色体疾患ではなく、**多因子遺伝 (=さまざまな原因によって起こる)** とされています。
- 家族歴のある夫婦ではリスクが上昇します。ただし、約 95% は家族歴のない夫婦に生まれています。
- 過去に 1 人罹患している場合に次の子どもも罹患する可能性：2~3%
- 過去に 2 人罹患している場合に次の子どもも罹患する可能性：5~10%

● 出生前診断で診断される主な染色体疾患 ●

	ダウン症候群 (21トリソミー)	18トリソミー	13トリソミー	ターナー症候群	クラインフェルター 症候群	トリプルX女性
身体の特徴	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	低身長 翼状頸 外反肘	比較的高身長 矮小精巣 女性化乳房	特徴的な所見はありませんが、成人では少し高身長となります。
合併症※	心疾患：50% 消化管奇形 10% 甲状腺疾患 耳鼻科的疾患 眼科的疾患	心疾患：90% 消化管奇形 口唇口蓋裂 関節拘縮 など	心疾患：80% 口唇口蓋裂 多指趾症 眼科的疾患 全前脳胞症 など	性腺機能不全 難聴 心疾患 耐糖能異常	不妊 (乏精子症または 無精子症) 男性乳がん	特にありません
発達	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支援学校に通っています。 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。	一般に知的発育は正常 精神発達遅滞は、ターナー症候群の特徴ではありません。 ただし、特別な核型については可能性があります。 例：r(X)や45,X/46,XY	内向的な性格となる傾向がありますが、知的発育は正常です。 クラインフェルター症候群の約6割が診断されていないといわれています。	同胞と比べると、IQ10～15低いとの報告もありますが、IQは正常範囲です。
寿命	50～60歳	胎児死亡が50% 50%が生後1ヶ月 90%が生後1年以内	90%が生後1年以内	大きな合併症がなければ一般と同様	一般と同様	一般と同様
対象の検査	すべての出生前診断	すべての出生前診断 (双胎の場合は、クアトロテストで対象外)	胎児ドック OSCAR検査 NIPT 羊水検査 絨毛検査	羊水検査 絨毛検査 (胎児ドック)	羊水検査 絨毛検査	羊水検査 絨毛検査

※すべての合併症がおこるわけではありません。

●赤ちゃんが染色体疾患をもつ可能性●

高年妊娠の妊婦さん

- 出産年齢の増加に伴い、染色体疾患の頻度は増加します。母体年齢は卵子の年齢で考えるため、体外受精で妊娠された場合は、採卵時年齢+10ヶ月を出産時年齢として考えます。（自然妊娠：40週0日）ただし、出産に伴う合併症などのリスクは実際に出産される年齢と同様です。
- また、男性の年齢が65歳以上の場合にも、染色体疾患の可能性が高くなるとされています。

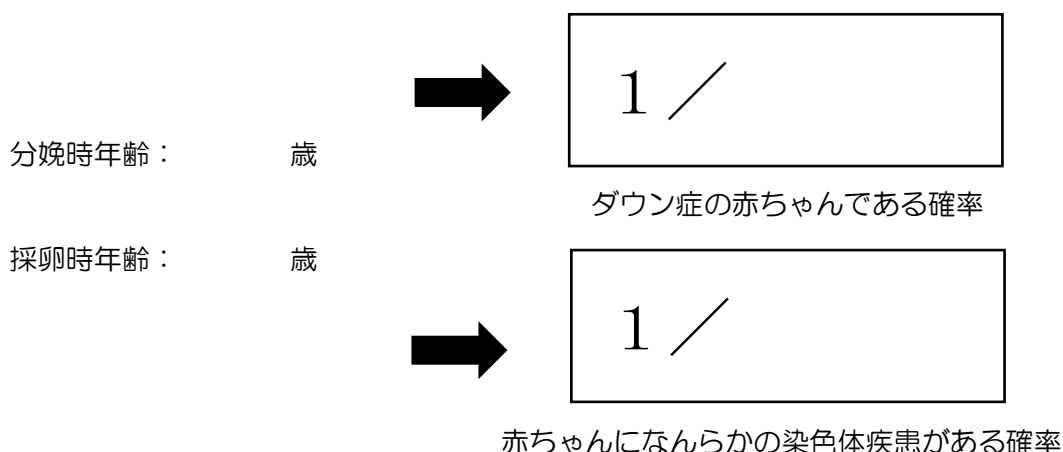
母体年齢 (出産時)	21トリソミー (ダウン症候群)	18トリソミー (エドワーズ症候群)	13トリソミー (パトー症候群)	全染色体異常
20	1/1,441	1/10,000	1/14,300	1/526
25	1/1,383	1/8,300	1/12,500	1/476
30	1/959	1/7,200	1/11,100	1/385
35	1/338	1/3,600	1/5,300	1/202
36	1/259	1/2,700	1/4,000	1/162
37	1/201	1/2,000	1/3,100	1/129
38	1/162	1/1,500	1/2,400	1/102
39	1/113	1/1,000	1/1,800	1/82
40	1/84	1/740	1/1,400	1/65
41	1/69	1/530	1/1,200	1/51
42	1/52	1/400	1/970	1/40
43	1/37	1/310	1/840	1/32
44	1/38	1/250	1/750	1/25
45	1/30			1/20
46	1/23			1/16
47	1/18			1/13
48	1/14			1/10
49	1/11			1/7

※統計により数値には多少の誤差があります。

【引用】 Gardner RJM. Chromosome abnormalities and genetic counseling, 4th ed. New York: Oxford University Press: 2011

【引用】 Mary E. D' alton et al. 1993. Prenatal Diagnosis,328(2):114-120

母体年齢から想定される自分のリスクは・・・？



顕微授精で妊娠された妊婦さん

- これまでの報告では、顕微授精によって染色体異常の確率が極端に上昇することはないとされています。ただし、極端に精子が少ない、あるいは運動率が低い場合、性染色体の異常や染色体の構造異常が上昇するとされています。また、生まれた赤ちゃんが男の子であった場合、お父さんと同程度の精液所見となる可能性があります。ただし、重症の場合から症状がまったくないものまでさまざまです。
- 顕微授精で妊娠した場合に赤ちゃんが染色体疾患である可能性
性染色体異常 : 約0.62% (一般頻度:0.19%)
常染色体の構造異常 : 約0.40% (一般頻度:0.11%)
- 性染色体の異常や常染色体の構造異常については、羊水検査(あるいは絨毛検査)による診断が可能です。が、小さな変化の場合などは見つけれられないこともあります。

超音波検査(妊婦検診など)で首のむくみ(NT肥厚)を指摘された妊婦さん

- 妊娠初期(11~13週)に赤ちゃんの首の後ろにむくみ(NT肥厚)が3.0cm以上あった場合、むくみの程度にもよりますが、赤ちゃんに染色体疾患などがある確率が母体年齢から想定される確率よりも高くなる場合があります。
(例:ダウン症候群、18トリソミー、13トリソミー、ターナー症候群、三倍体、心奇形など)
ただし、むくみがあり、赤ちゃんに染色体疾患がある確率(陽性的中率)はむくみの程度によって異なります。つまり、**むくみがある=染色体疾患があるわけではありません**。一方で、**むくみがない=染色体疾患がないわけでもありません**。首のむくみは、あくまで可能性を示唆する材料のひとつです。
【胎児ドックの説明ページ参照】
- むくみがあり、赤ちゃんに染色体疾患がなかった場合にも、心臓の病気をはじめとする染色体疾患以外の先天異常の可能性は残ります。
- 最後に、NTの測定には専門的な技術と必要とします。専門的な資格を持っていない医師による測定の場合、専門家による再測定も手段のひとつです。

以前に染色体異常のある赤ちゃんを妊娠・出産された妊婦さん

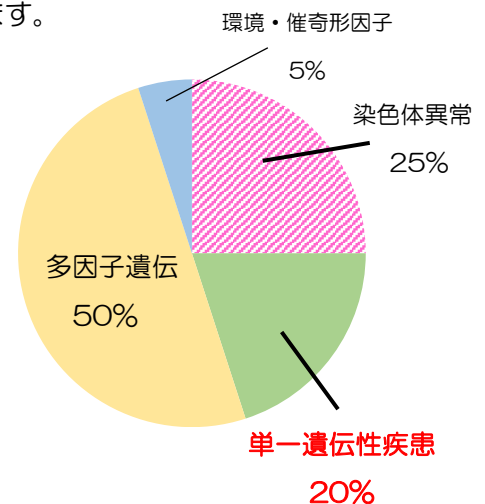
- ダウン症候群の95%以上は、遺伝性のものではありません。
しかし、ダウン症候群のある赤ちゃんを妊娠・出産された方の場合、次もダウン症候群のある赤ちゃんを妊娠・出産する可能性が同年代の妊婦さんに比べると高くなるという報告があります。
一方で、リスクは変わらないという報告もあります。
- 35歳未満の妊婦さんでも、以前にダウン症候群、18トリソミー、13トリソミーのあるお子さんを妊娠あるいは出産されていた場合、NIPT(新型出生前診断)の対象となります。

ご夫婦のどちらか（あるいは両方）が染色体に変化のある保因者の場合

- ご夫婦の少なくともどちらか一方に染色体の変化があった場合、染色体に変化のないご夫婦に比べ、お子さんに染色体疾患がある、あるいは流産を繰り返す可能性が高くなります。
- 原因となる代表的な染色体の変化として、均衡型転座（染色体の一部が別の染色体の一部と入れかわっている状態）があります。これは、400人に1人程度の頻度といわれています。基本的に症状などはなく、診断されていないことが多いと考えられます。
- 35歳未満の妊婦さんでも、ご夫婦のどちらかがダウン症候群、18トリソミー、13トリソミーにかかわる染色体の転座保因者の場合、NIPT（新型出生前診断）の対象となります。

ご夫婦やそのご家族の中に（単一）遺伝性疾患の方がいる場合

- 一般的な出生前診断のターゲットは染色体疾患であり、それよりも小さな単位である遺伝子の変化による病気（単一遺伝性疾患）を見つけることはできません。
- ただし、小児期までに発症する重篤な遺伝性疾患を発症する可能性が赤ちゃんにある場合、赤ちゃんの遺伝子を調べることもあります（絨毛検査あるいは羊水検査になります）。可能性がある場合は、事前の準備等も必要になるため妊娠前から準備を始めておくことをお勧めします。



双胎・品胎（2人以上の赤ちゃんを妊娠している）妊婦さん

- OSCAR検査：参考値としての数値を出すことは可能ですが、信頼性を保証するものではありません。そのため、双胎以上の場合には基本的に対象外となります。
- クアトロテスト：18トリソミーが検査の対象外となります。
- NIPT（新型出生前診断）：検査をすることは可能ですが、二卵性の場合、どちらの赤ちゃんに染色体異常の可能性が高いかを知ることはできません。また、途中で一児がお亡くなりになった場合、影響を受ける可能性があります。
- 羊水検査：複数回針を指すことにはなりますが、一人ひとりの染色体を調べることが可能です。
- 最終的に羊水検査を受けることによって、二卵性の場合にもそれぞれの染色体の情報を得ることは可能です。しかし、**どちらかの赤ちゃんだけをあきらめるといえることはできません**。そのことを踏まえたうえで、検査を受けるのかどうかを十分にご夫婦でご相談しておいていただく必要があります。

《非確定的検査》

赤ちゃんが対象の病気をどのくらいの確率でもっているかを調べる検査です。

NIPT 以外の検査は、当院での遺伝カウンセリング(以下、GC)を実施後、受けていただくことが可能です。

NIPT ご希望の場合は、胎児の心拍確認後に実施施設をご紹介します。紹介先でも GC が必須となるため、当院での GC は必須ではありません（PGT を受けられた方は GC を推奨しています）。

また、施設ごとで異なりますが、NIPT はご夫婦での来院・同意が原則のため、おひとりで受診される場合には当日に検査を受けることはできませんのでご注意ください。

	胎児ドック (胎児超音波検査)	OSCAR 検査 (コンバインドテスト)	クアトロテスト (母体血清マーカー検査)	NIPT (母体血胎児染色体検査； 新型出生前診断)
対象疾患	21トリソミー 18トリソミー 13トリソミー + 赤ちゃんの体の 状態について	21トリソミー 18トリソミー 13トリソミー	21トリソミー 18トリソミー 神経管閉鎖障害	21トリソミー 18トリソミー 13トリソミー
実施時期	11～13週台	11～13週台	15～16週頃	10～14週頃
結果※	当日中	2～3日	7～10日	約2週間
検査方法	超音波検査	超音波検査 採血	採血	採血
流産リスク	なし			
ダウン症候群 検出率	75～80%	83%	80%	99.1%
特徴	対象疾患が限定される			
	【結果】 それぞれの疾患をもつ可能性が確率で示される 1/2以上の確率はない			【結果】 陽性/陰性/判定保留 の3パターンのみ
限界	染色体異常以外の 原因による先天異常 も検出できる可能性 がある	母体年齢に影響を受ける カットオフ値よりも母体年齢による事前リ スクが高ければ疾患がない場合にも “陽性”となりやすくなる		偽陽性が少ない (0.1%以下) 対象(検査を受けら れる人)が限定的
	偽陽性率が高い(5%程度) = 陽性的中率が低い			胎盤性モザイク の検出
費用※	1～4万円程度	2～4万円程度	2～3万円程度	20万円程度

※実施施設により異なります。

《 確定的検査 》

赤ちゃんのもつ染色体すべてに数の変化、形の変化がないかを診断する検査です。

当院での GC を実施後、羊水検査を受けていただくことが可能です。（現在、絨毛検査は行っておりません。）

ただし、出産時 35 歳未満の妊婦さんの場合、羊水検査によって流産する危険性が赤ちゃんに染色体異常がある可能性と同等あるいはそれ以上となるため、特別な事情がない限り羊水検査を受けることは勧められません。

また、日本では 21 週 6 日までに赤ちゃんの今後について決断をする必要があります。そのため、週数に余裕がない場合には、FISH 法（13・18・21・X・Y 染色体のみの検査）という迅速検査を併用することがあります。

	羊水検査 (AC)	絨毛検査 (CVS)
対象疾患	染色体疾患全般（感度 99.7%） 開放性神経管障害	染色体疾患全般（感度 99.1%）
実施時期	15 週以降	11～14 週
検査期間	約 3 週間	2～3 週間程度
検査方法	腹部（あるいは臍から）針を挿入します	
流産リスク	約 0.3%（1/300）	約 1.0%（1/100）
ダウン症候群 検出率	100%	
特徴	赤ちゃん自身の細胞を検査する	早期から診断可能
限界	染色体の微細な以上は検出できない	
	破水・出血・流産・母体損傷などのリスクがある	
	モザイクは検出できない場合がある	胎盤性モザイクの検出（約 1%）
費用*	10～15 万円程度	10～15 万円程度

※実施施設により異なります。

● 出生前診断の流れ ●

①胎児ドック ②OSCAR 検査 ③クアトロテスト ④NIPT（新型出生前診断） ⑤羊水検査

週数	～8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
①	遺伝 カウンセ リング (GC)			胎児ドック ⇒当日結果説明										
②				OSCAR（採血） （2～3 日後）結果説明										
③									クアトロ （採血）					
									結果説明					
④		他施設 ご紹介	NIPT（採血）											
	NIPT 検査結果													
⑤	遺伝カウンセリング (GC)								羊水検査					
												結果説明		

最終的な意思決定

■■■ ① 胎児ドック：非確定的検査 ■■■

●検査の目的●

- 赤ちゃんの実際の姿を見ていただき、赤ちゃんを授かったことを実感していただく。
- 赤ちゃんに染色体疾患（21トリソミー、18トリソミー、13トリソミー）がある可能性を調べる。
- この時点（11週0日～13週6日）で疑われる、あるいは診断できる赤ちゃんの身体の特徴を調べる。
→染色体疾患の可能性にかかわらず、心臓の病気の可能性などがあれば中期での超音波検査などをお勧めすることがあります。

●検査の方法●

- おなかからの超音波（エコー）検査を行います。
所要時間は、30分～1時間程度です。
厳密な測定が必要となるため、赤ちゃんの姿勢や動きによっては時間が必要となる場合があります。
- 専門の資格を取得した医師によって検査が行われます。



●検査の項目●

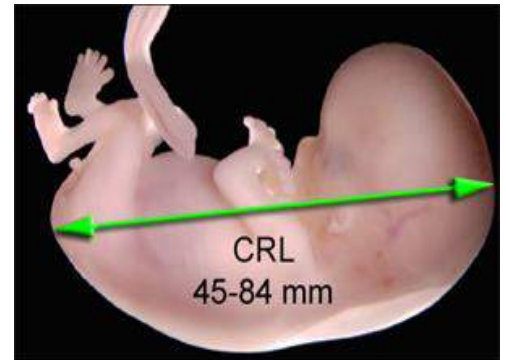
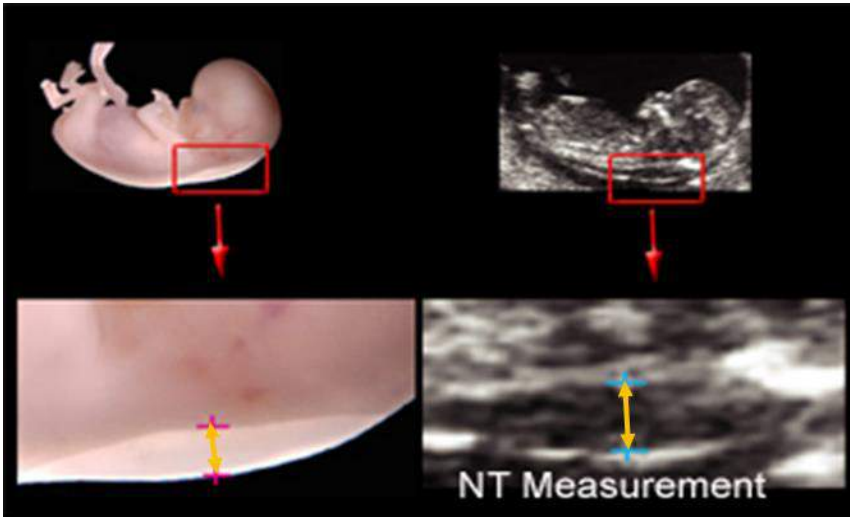
- 胎児ドックでは、赤ちゃんに21トリソミー（ダウン症候群）、18トリソミー、13トリソミーがある確率を、赤ちゃんの4つの部分を観察することで算出します（Adjusted risk）。
- ① **Nuchal translucency (NT)：首の後ろのむくみ**
首の後ろのむくみは、赤ちゃんの全員にみられます。一般的に、この厚みが3.0mmを超えると「首の後ろがむくんでいる（NT肥厚）」ということが多いです。
しかし、首のむくみぐあいは赤ちゃんの頭からお尻までの大きさ（CRL：Crown-rump length）によっても異なるため、正確な計測のためには適切な週数での計測が必要となります。
- ② **Nasal bone：鼻の骨の状態**
鼻の骨があるかどうか、大きさが1.5mm以上あるかを観察します。
- ③ **Ductus Venosus PI：静脈管の血流**
へその緒から赤ちゃんの心臓に流れる血液に逆流などが見られないかを観察します。
- ④ **Tricuspid Doppler：三尖弁^{さんせんべん}の血流**
心臓は、右心房・右心室・左心房・左心室という4つのお部屋に分かれています。
三尖弁は、右心房と右心室の間にあり、血液が逆流したりしないように調節しています。
この部分で逆流などが見られないかを観察します。
- 3つの染色体異常の確率を算出するための項目はこの4つですが、他にも赤ちゃんの身体の形に大きな変化はないか、胸やおなかに水は溜まっていないか、脚の骨の長さはどうかなど、赤ちゃんの状態を細かく観察することで、染色体異常以外の病気を見つけられる可能性があります。

●結果の見方●

項目	意味	Background risk	Adjusted risk
Trisomy 21	21 トリソミー	1 / 000 もともとの可能性 (検査前の可能性)	1 / 000 もともとの可能性と ①~④の検査結果に 基づいて計算された可能性 (今回の検査結果)
Trisomy 18	18 トリソミー		
Trisomy 13	13 トリソミー		
Spontaneous delivery before 34 weeks	34 週までに 自然流産する可能性	-	

●結果の考え方●

① Nuchal translucency (NT) : 首の後ろのむくみ

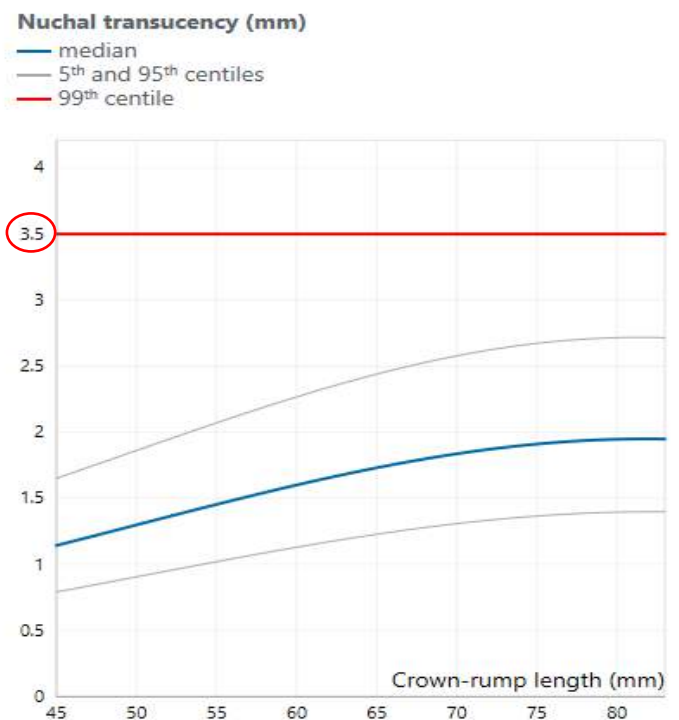


【引用】

<http://www.fetal.com/NT%20Screening/02%20NT%20Imaging.html>

<NT と胎児異常の出現率>

NT	染色体異常	染色体正常・胎児死亡	染色体正常・大奇形	正常
<95 th centile	0.2%	1.3%	1.6%	97.0%
95-99 th centile	3.7%	1.3%	2.5%	93.0%
3.5mm-4.4mm	21.2%	2.7%	10.0%	70.0%
4.5mm-5.4mm	33.3%	3.4%	18.5%	50.0%
5.5mm-6.4mm	50.5%	10.1%	24.2%	30.0%
6.5mm以上	64.5%	19.0%	46.2%	15.0%



【引用】 Souka AP, et al. Am J Obstet Gynecol. 2005; 192: 1005-21

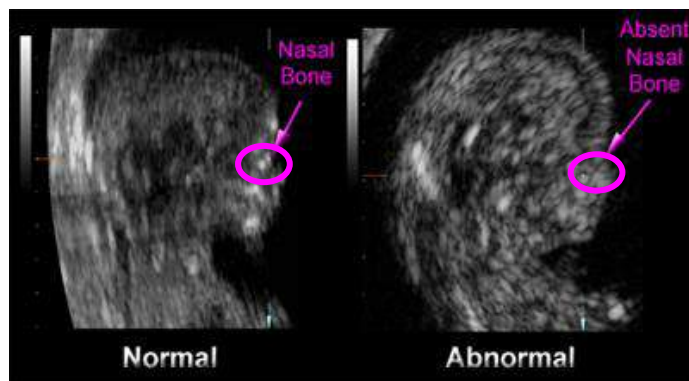
【引用】 Wright D, et al. Ultrasound Obstet Gynecol. 2008; 31: 376-83

- 99th centile をこえる (=CRL にかかわらず 3.5mm 以上) 場合には、染色体異常などのリスクが飛躍的に上昇する。また、染色体異常に関係なく胎児死亡や大奇形のある確率も上昇する。
- 一方で、NT が 6.5mm を超えるような場合にも正常な妊娠経過をたどる場合がある。

② Nasal bone : 鼻の骨の状態

＜鼻の骨がない場合＞

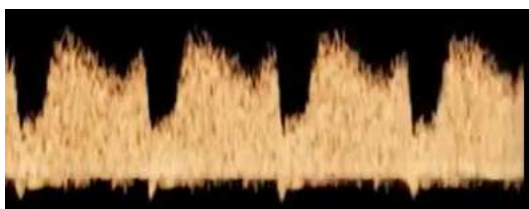
- 染色体異常がない人の1～3%に見られる。
- 21トリソミーの人の約70%に見られる。
- 18トリソミーの人の約50%に見られる。
- 13トリソミーの人の約30～40%に見られる。



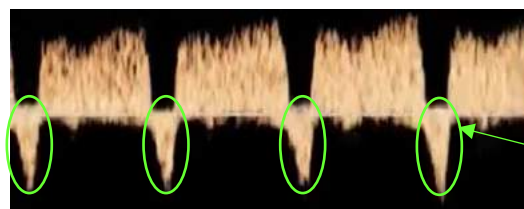
③ Ductus Venosus PI : 静脈管の血流

＜静脈管で逆流が見られる場合＞

- 染色体異常がない人の約3%に見られる。
- 21トリソミーの人の約65%に見られる。
- 18トリソミーの人の約55%に見られる。
- 13トリソミーの人の約55%に見られる。
- 逆流が見られた赤ちゃんの約80%は、健康上に問題の見られない赤ちゃんと言われています。



通常の血液の流れ

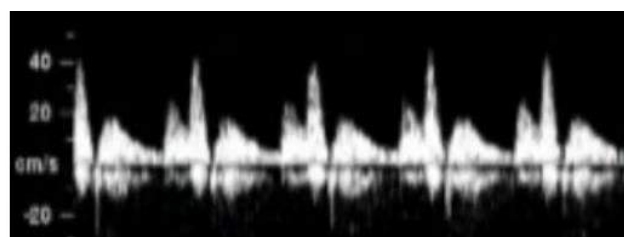


血液の逆流がおきている場合

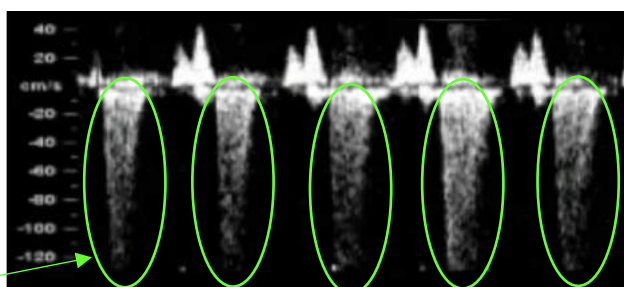
④ Tricuspid Doppler : 三尖弁^{さんせんべん}の血流

＜三尖弁で逆流が見られる場合＞

- 染色体異常がない人の約3%に見られる。
- 21トリソミーの人の約55%に見られる。
- 18トリソミーの人の約30%に見られる。
- 13トリソミーの人の約30%に見られる。
- 染色体異常以外にも、心臓の病気との関連が深いため、今後も心臓の状態を慎重に観察することをお勧めする場合があります。



通常の血液の流れ



逆流

血液の逆流が起きている場合

赤ちゃんの身体のかたちに変化がある = 染色体疾患があるわけではありません。
 一方で、赤ちゃんの身体のかたちに変化はない = 染色体疾患がないわけでもありません。

特に、NT 以外の3つに該当した場合でも、胎児の大多数は正常といわれています。

つまり、超音波所見は、あくまで染色体疾患などの可能性を示唆する材料のひとつです。

確定診断のためには、羊水検査（または絨毛検査）が必要です。

■■■ ② OSCAR 検査：非確定的検査 ■■■

●検査の目的●

□ 赤ちゃんに染色体疾患（21トリソミー、18トリソミー、13トリソミー）がある可能性を調べる。

●検査の方法●

- ① 超音波検査：胎児のCRL（頭からお尻までの長さ）、NT（首のむくみ）、心拍数の情報を入手します。
- ② 採血：お母さんから約6ml採血します。Free hCGβとPAPP-Aの数値を測定します。
→これらの結果と、お母さんの年齢などの情報を組み合わせて染色体疾患の確率を算出します。



●結果の見方●

(例)

年齢のみによる推定値
本検査法で補正した推定値

21トリソミー
1 : 959
1 : 4

18トリソミー
1 : 7200
1 : 100000

13トリソミー
1 : 11100
1 : 100000

(カットオフ値：Trisomy21 ≤ 1:250, Trisomy18 ≤ 1:100, Trisomy13 ≤ 1:100)

<<確率とカットオフ値を比較>>

スクリーニング陽性（ピンク色）：本検査法で補正した推定値 ≥ カットオフ値

スクリーニング陰性（青色）：本検査法で補正した推定値 < カットオフ値

●結果の考え方●

- （ダウン症候群における）検出率：83%
⇒スクリーニング陰性（青色）＝染色体異常がないわけではない。
1 : 100000 の場合、同じ結果を受け取った 100000 人に 1 人のお母さんが該当の染色体疾患（18トリソミー、13トリソミー）の赤ちゃんを妊娠している可能性があります、という意味です。
- 陽性的中率：5%程度（母体年齢により異なります）
⇒スクリーニング陽性（ピンク色）＝染色体異常が必ずあるわけではない。
1 : 4 の場合、同じ結果を受け取った 4 人に 1 人のお母さんが 21トリソミー（ダウン症候群）の赤ちゃんを妊娠している可能性があります、という意味です。
- 確定診断のためには、羊水検査（または絨毛検査）が必要です。



★★★★ポイント★★★★

- 高齢妊娠の場合、下記のようなことが想定されます。
このような場合に、流産リスクのある追加検査（確定的検査）を受けるのかを考えておく必要があります。
年齢のみによる推定値 ≥ 本検査法で補正した推定値 ≥ カットオフ値（スクリーニング陽性）
＝自身の年齢から推定される値よりも可能性は下がったが、検査結果としてはスクリーニング陽性。

■ ■ ■ ③ クアトロテスト：非確定的検査 ■ ■ ■

● 検査の目的 ●

- 赤ちゃんに染色体疾患（21トリソミー、18トリソミー、神経管閉鎖障害）がある可能性を調べる。
- 双胎（ふたご）あるいは品胎（3人以上の妊娠）の場合、18トリソミーの結果は出ません。

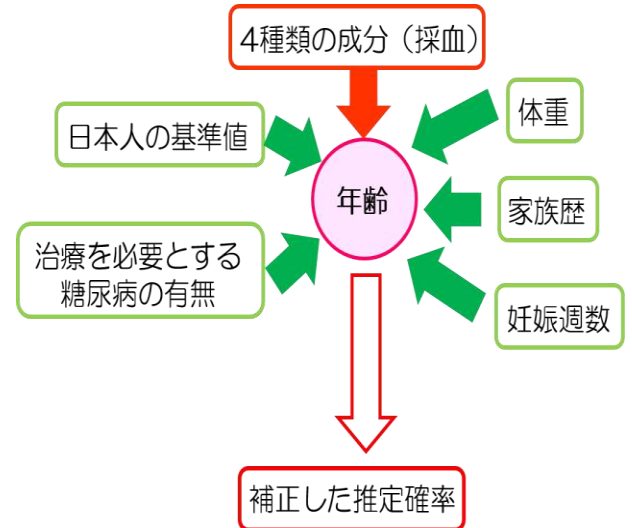
● 検査の方法 ●

- ① 採血：お母さんから約2～3ml採血します。

4つの成分（FAP・hCG・uE3・Inhibin A）の数値を測定します。

→これらの結果と、お母さんの年齢などの情報を組み合わせて染色体疾患の確率を算出します。

	FAP	hCG	uE3	Inhibin A
ダウン症候群	↓	↑	↓	—
18トリソミー	↓	↓	↓	↑
神経管閉鎖障害	↑	—	—	—



● 検査の見方 ●

(例)

Screen Negative

または

Screen Positive
〇〇（ダウン症など）の確率がカットオフ値より高い

解釈：

(例)

第2三半期でダウン症である確率は、約1/〇〇〇です。 ← 補正した推定確率

または

第2三半期でダウン症である確率は、カットオフ値である1/295よりも高く、約1/〇〇〇です。

開放性二分脊椎がある確率は、約1/〇〇〇です。これに無脳症などの開放性神経管奇形を含めた全体の確率は、約1/〇〇〇です。

第2三半期で18トリソミーである確率は、この妊娠においては高くありません。 = $\leq 1/100$

カットオフ値	クアトロテスト
21トリソミー	$\leq 1/295$
18トリソミー	$\leq 1/100$
開放性二分脊椎	$\leq 1/290$
開放性神経管奇形	$\leq 1/145$

<< 確率とカットオフ値を比較 >>

Screen Positive：本検査法で補正した推定値 \geq カットオフ値

Screen Negative：本検査法で補正した推定値 $<$ カットオフ値

●結果の考え方●

<ダウン症候群における検査精度>

検査精度	% (n = 19112)	意味
検出率	86.67	赤ちゃんがダウン症である場合に Screen Positive となる確率
陽性的中率	2.21	Screen Positive の中で赤ちゃんが実際にダウン症である確率
陰性的中率	99.97	Screen Negative の中で赤ちゃんが実際にダウン症ではない確率
偽陽性率	9.04	赤ちゃんがダウン症ではない場合に Screen Positive となる確率
偽陰性率	13.33	赤ちゃんがダウン症である場合に Screen Negative となる確率

【引用】周産期遺伝カウンセリングマニュアル改定2版より一部改変

□ (ダウン症候群における) 検出率：86.67%

⇒ **Screen Negative** = 染色体異常がないわけではない。

1/2100の場合、同じ結果を受け取った2100人に1人のお母さんが該当の疾患(21トリソミー、開放性神経管奇形など)の赤ちゃんを妊娠している可能性があります、という意味です。

□ (ダウン症候群における) 陽性的中率：2.21%程度(母体年齢により異なります)

⇒ **Screen Positive** = 染色体異常が必ずあるわけではない。

1/4の場合、同じ結果を受け取った4人に1人のお母さんが該当の疾患(21トリソミー、開放性神経管奇形など)の赤ちゃんを妊娠している可能性があります、という意味です。

□ 確定診断のためには、**羊水検査**(または**絨毛検査**)が必要です。

★★★★ポイント★★★★

□ 高齢妊娠の場合、下記のようなことが想定されます。

このような場合に、流産リスクのある追加検査(確定的検査)を受けるのかを考えておく必要があります。

年齢のみによる推定値 \geq 本検査法で補正した推定値 \geq カットオフ値 (**Screen Positive**)

= 自身の年齢から推定される値よりも可能性は下がったが、検査結果としては **Screen Positive**。

陽性的中率が低いとどうなるの・・・？

陽性的中率が低い場合、

“実際には染色体異常のない赤ちゃん”でも“**スクリーニング陽性 (Screen Positive)**”という結果が出やすいということになります。とくに、年齢からのみによる推定値がカットオフ値よりも高い場合、“**スクリーニング陽性 (Screen Positive)**”になりやすいと考えられます。

このとき、実際には赤ちゃんに染色体異常がないにもかかわらず、本来であれば不要であった羊水検査を受けることにより、流産リスク(約1/300)が生じることとなります。

つまり、次のどちらのパターンであれば羊水検査を受けるのかについて考えておく必要があります。

- ① 年齢にかかわらず、**スクリーニング陽性 (Screen Positive)**”の場合
- ② 年齢からのみによる推定値よりも検査で補正された推定値が高かった場合

■■■ ④ NIPT（新型出生前診断）：非確定的検査 ■■■

●検査の目的●

- 赤ちゃんに染色体疾患（21トリソミー、18トリソミー、13トリソミー）がある可能性を調べる。
- 双胎（ふたご）の場合も検査は可能ですが、どちらに染色体疾患があるかは分かりません。

●検査の対象者●

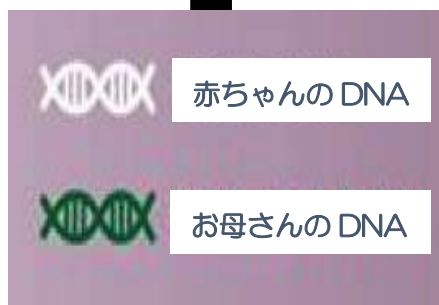
この検査は、現在臨床研究の一環として行われており、検査をする＝研究に参加するという形となります。そのため、検査を受けられる人は次のどれかに該当されるご夫婦のみとなります。

- **高年妊娠の場合（分娩予定日に35歳以上／採卵時の年齢が34歳2ヶ月以上）**
※分娩予定日に35歳以上の場合でも、採卵時の年齢が34歳2ヶ月未満の場合は対象外となります。
- **対象の3つの染色体疾患のある赤ちゃんを妊娠、あるいは出産されたことがある場合**
- **赤ちゃんに対象の3つの染色体疾患がある可能性の上昇を指摘されている場合**
⇒超音波検査（妊婦検診、胎児ドック）、OSCAR検査などで可能性の上昇を指摘されている場合
⇒ご夫婦のどちらかが、13/18/21番染色体の転座保因者の場合

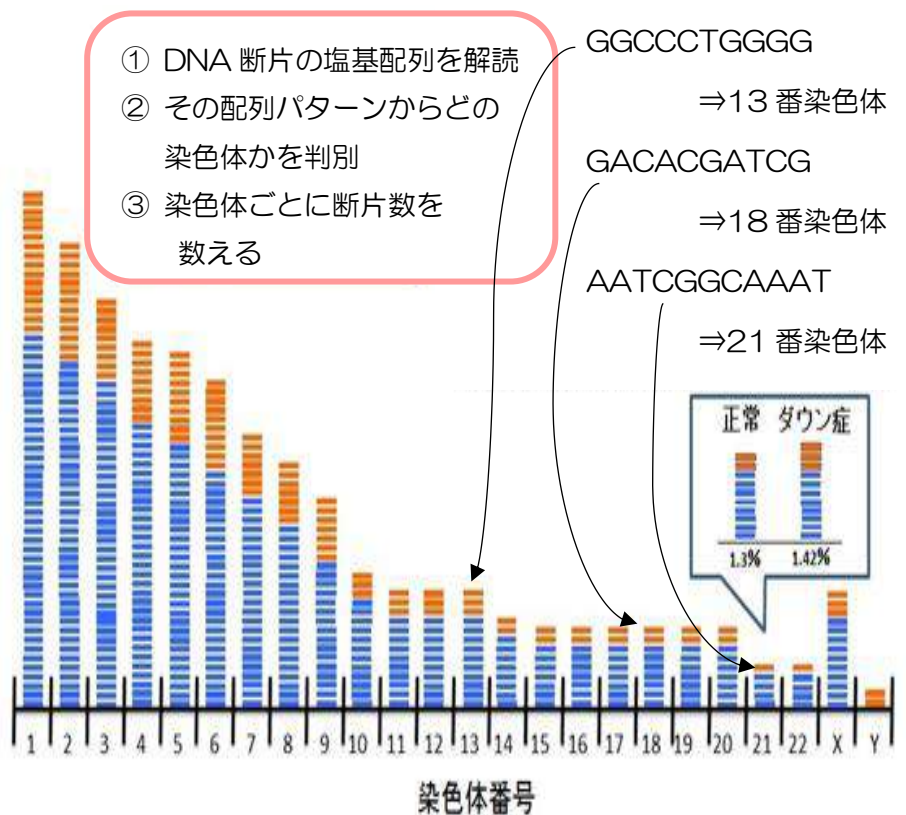
●検査の方法●

- ① 採血：約20採血します。
お母さんの血液の中には、赤ちゃんの染色体の情報（cell-free DNA）が約10%程度含まれています。それを、お母さんの情報とともに該当の3つの染色体が多くなっているかどうかを調べます。

胎盤由来の
情報です



※性別は分かりません※



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、各染色体由来のDNA断片の量的な割合をみることで、特定の染色体についての変化を検出します。

●検査の見方（検査会社により異なります）●

（例）

Negative 陰性	○トリソミー：Positive 陽性	判定保留
-------------	--------------------	------

●検査の考え方●

① Negative 陰性

「赤ちゃんに染色体疾患（21トリソミー、18トリソミー、13トリソミー）がある可能性は非常に低い」と考えます。ただし、赤ちゃんに該当の3つの染色体疾患がある可能性が“0”ではありません。また、赤ちゃんに対象の3つの染色体疾患以外の先天異常がある可能性は否定できません。

② ○トリソミー：Positive 陽性

「赤ちゃんに染色体疾患（21トリソミー、18トリソミー、13トリソミー）がある可能性が高い」と考えます。ただし、どの染色体疾患であるか、またお母さんの年齢によってその精度は異なります。この検査結果が出た場合でも、赤ちゃんに必ず診断された染色体疾患があるとはいえません。そのため、羊水検査などによる確定診断を必ず受けてください。（妊娠を必ず継続する場合にはご相談ください）

③ 判定保留

「検査結果がきちんと出なかった」と考えます。（1%以下の可能性）
原因の1つとして、赤ちゃんの染色体の情報（cell-free DNA）が少なかった、ヘパリン・アスピリンなどを使用していたということなどがあります。その場合、妊娠週数が進めば赤ちゃんが大きくなり、赤ちゃんの染色体の情報（cell-free DNA）も増えると考えられるため、基本的には再採血を行います（再検査）。ヘパリン・アスピリンを使用の方は、使用を中断できるのかなどを処方した医師に必ずご確認ください

<<検査精度>>

★★★ダウン症候群の検査精度★★★ 検出率：99.1%

検査時年齢	陽性的中率	陰性的中率
30	67.8%	99.999%
35	84.4%	99.999%
40	95.2%	99.98%
45	98.7%	99.3%

★★★18トリソミーの検査精度★★★ 検出率：>99.9%

検査時年齢	陽性的中率	陰性的中率
30	34.5%	99.9999%
35	66.0%	99.99%
40	86.5%	99.98%

★★★13トリソミーの検査精度★★★ 検出率：91.7%

検査時年齢	陽性的中率	陰性的中率
30	6.4%	99.99%
35	20.3%	99.98%
40	44.2%	99.94%

<検出率（感度）>

赤ちゃんが対象の3疾患である場合に
検査結果が陽性となる確率

<陽性的中率>

陽性の場合に赤ちゃんが
実際にその染色体疾患である確率

<陰性的中率>

陰性の場合に赤ちゃんが
実際にその染色体疾患ではない確率

<NIPT コンソーシアム発表>

検査時年齢	陽性的中率
ダウン症候群	96.5%
18トリソミー	88.1%
13トリソミー	58.4%
全体	90.3%

【引用】産婦の進歩第65巻2号 母体血中胎児DNAを用いた無侵襲的出生前遺伝学的検査（NIPT）、澤井英明

【引用】NIPT コンソーシアム「母体血胎児染色体検査」遺伝カウンセリング資料

【引用・改変】Gardner RJM: Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling, 4th Edition, New York, Oxford University Press, 2011

2013.4～2018.3までの受験者のデータ

■ ■ ■ ⑤ 羊水検査：確定的検査 ■ ■ ■ ■

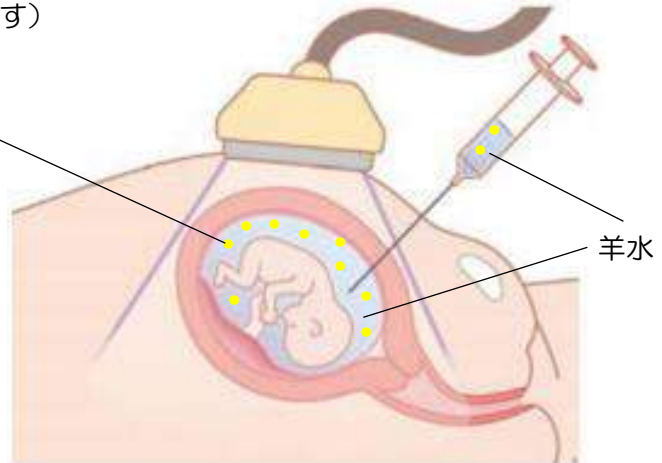
●検査の目的●

- 赤ちゃんに染色体疾患全般がないかどうかを調べる。
- 赤ちゃんに開放性神経管障害がある可能性を調べる。

●検査の方法●

- 超音波検査をして、赤ちゃんの状態を確認します。
赤ちゃんの心拍、羊水の量、胎盤の位置、赤ちゃんの位置などを確認し、おなかから針を指します。
(場合によっては中止、延期する場合があります)

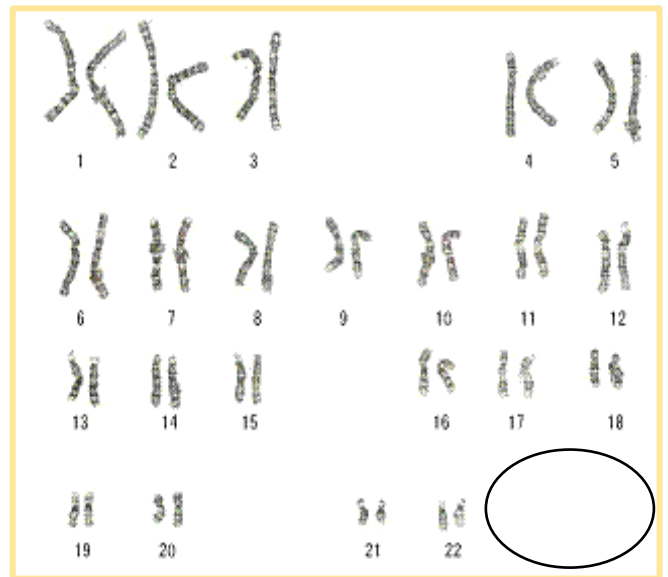
赤ちゃんから剥がれ落ちた皮膚や
おしっこ = 赤ちゃん自身の細胞
= 赤ちゃん自身の染色体



- おなかの横辺りに細い針（採血の針よりも細い針を使います）を指し、20~24mlの羊水を採取します。

●検査の見方・考え方●

- 左図のような形で結果が返ってきます。
そのため、すべての染色体の”数の変化”と”形の変化”を知ることができます。
- 染色体の微細な変化やモザイクについては、分からない場合があります。
- 症状のない変化や意義が明確ではない変化が見つかることもあります。
- 特別な事情がない限り、性別についてはお伝えしておりません。(検査会社からも性別については伏せた状態で結果が戻ってきます)



- 羊水が採取できた場合でも、赤ちゃんの細胞が増えず、検査ができない可能性が約 1.5%程度あります。

●検査の危険性●

- おなかに針を指すことによって、破水、出血、子宮内感染などが起こり、流産する可能性は、約 0.3%(1/300)程度といわれています。
ただし、この時期にも自然に流産する可能性はあるため、そのような方々もこの中に含まれています。
- 赤ちゃんを超音波で確認しながら針を指すため、赤ちゃんを傷つける可能性は非常に低いです。
しかし、赤ちゃんが突然動いたりすることで、針と接触する可能性がわずかにあります。
- 針を指すことで、お母さん側にも腹腔内出血、羊水塞栓症、感染などの合併症がおこることがまれにあります。

出生前診断を受ける前に・・・

出生前診断を受けることは、赤ちゃんの今後を左右することに直結します。
そのため、検査を受ける前からご夫婦で赤ちゃんについて考えておく必要があります。

① 絶対に受けなければならない検査ではありません

赤ちゃんは、お父さんとお母さんのご家族です。
”家族や友人が勧めるから” ”先生に受けろと言われたから”ではなく、
検査を受けるかどうかについては“ご夫婦”でしっかりと考える必要があります。

② なんのために出生前診断を受けるのか

赤ちゃんに先天異常が見つかった場合に、妊娠中断の選択はあるのかどうか。あるいは、
赤ちゃんに先天異常が見つかった場合に、早くから情報収集をして赤ちゃんを迎える準備
をしたいのか。

考え方はひとそれぞれです

③ 赤ちゃんについてどの程度、どれくらいの精度を期待しているのか

④ どのくらいの費用とリスクをはらうのか

⑤ 赤ちゃんに先天異常が見つかった場合の意見がご夫婦で一致しているか

「検査結果が出てから考えます」という方がいらっしゃいます。
しかし、最終的な結果である羊水検査の結果は、早くても19週以降に結果が分かります。
日本では、妊娠の中断を選択する場合、21週6日までの処置が必要となります。
つまり、結果が出てから考えられる時間は限られているということです。

ご夫婦で意見が一致しない場合、十分な話し合いの時間が持てないまま、
決断を下さなければならなくなる危険性があります。

我々は、いずれの選択であっても、ご夫婦が十分に考えら末の選択であると考え、
そのお気持ちを持ち続けて進んでいただくことを願っております。

「妊娠の継続・中断」のどちらの場合でも、その選択肢に沿ったサポートをしてきます。

出生前診断結果一覧表

	21トリソミー	18トリソミー	13トリソミー	その他
年齢による可能性	1 /	1 /	1 /	
胎児ドック	1 /	1 /	1 /	早産（～34週）のリスク 1 /
OSCAR 検査	スクリーニング 陽性・陰性 1 /	スクリーニング 陽性・陰性 1 /	スクリーニング 陽性・陰性 1 /	
クアトロテスト	スクリーニング 陽性・陰性 1 /		—	開放性二分脊椎 1 /
				すべての開放性神経管奇形 1 /
羊水検査	正常核型 その他			開放性神経管奇形 1 /
NIPT	陽性・陰性	陽性・陰性	陽性・陰性	判定保留

カットオフ値より数値が大きいと“スクリーニング陽性”となります。しかし、“陽性”=“赤ちゃんに病気がある”とは限りません。また、“陰性”=“赤ちゃんに病気がない”ことを保証されるわけでもありません。

例えば、21トリソミーの確率が1/4であるとすると、同じ結果を受け取った4人に1人（25%）のお母さんが21トリソミーの赤ちゃんを妊娠している可能性があります。



<カットオフ値>

	OSCAR 検査	クアトロテスト
21トリソミー	≤ 1 / 250	≤ 1 / 295
18トリソミー	≤ 1 / 100	≤ 1 / 100
13トリソミー	≤ 1 / 100	—
開放性二分脊椎	—	≤ 1 / 290
開放性神経管奇形	—	≤ 1 / 145