

出生前診断における遺伝カウンセリング

田辺 記子

遺伝カウンセリングとは

近年、遺伝学の急速な発展により、ヒト疾患の遺伝学的基盤に関する知見が急速に増大し、発症の原因遺伝子が明確な疾患も増えてきている。さらには、ヒトゲノムが安価に解析できる技術も開発されてきており、今後ますます遺伝学が実際の臨床現場において重大な役割を果たすことが予想される。こういった状況に伴い、臨床現場においては遺伝医療といわれる分野が拡大し、「遺伝カウンセリング」の重要性も認識されてきている。

遺伝カウンセリングは、Ad Hoc Committee on Genetic Counseling (1975) をはじめに定義されているが、米国遺伝カウンセラー学会 (2006) では以下のように定められている¹⁾。

遺伝カウンセリングとは、遺伝学的寄与が疾患にもたらす医学的・心理的・家族への影響に関して、個人がそれらを理解し適応していくことを援助するプロセスであり、下記の過程を統合的に組み入れたものである。

- －疾患の発症や再発の可能性をアセスメントするための、家族歴や病歴の解釈
- －遺伝（遺伝形式や遺伝形質）、検査、マネジメント、予防、資源、研究に関する教育
- －インフォームドチョイス（情報を得た上で選択肢を自律的に選ぶ決断）と、リスクや疾患の状況に対する適応を促進するためのカウンセリング

遺伝カウンセリングに係わる専門家として、日本においては日本人類遺伝学会と日本遺伝カウンセリング学会が共同で認定している非医師の認定遺伝カウンセラーや、臨床遺伝専門医が存在する。遺伝カウンセリングにおいては、各診療科の医師、看護師、臨床心理士などとともに多職種チームによるクライアントへの対応が望まれる。今回解説する出生前診断は妊娠初期に行われる場合が多いが、その検査結果は当事者が人工妊娠中絶を行うかどうかという大きな問題に直面する可能性がある

（注：母体保護法では、人工妊娠中絶を認める期間は妊娠22週未満であるが、胎児異常を事由とした人工妊娠中絶は認められていない）。妊娠後には時間的制約が課せられる場合も多いが、出生前診断を行うかどうかという段階で十分な遺伝カウンセリングを行う必要がある。

出生前診断とは

広義の出生前診断には、胎児の状態を調べる「狭義の出生前診断」と人工授精によって得られた着床前受精卵の遺伝的状态について調べる「着床前診断」が含まれる。

胎児の状態を調べる「狭義の出生前診断」で利用される検査方法としては、絨毛組織の一部を採取して行われる「絨毛検査」、羊水穿刺により採取した羊水中の胎児細胞を用いて行われる「羊水検査」、腹部エコーおよび経膈エコーなどの画像により胎児の状態をみる「超音波検査」、母体血清に含まれる特定成分の値を検査することによって検査対象疾患 (21トリソミー、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「母体血清マーカー検査」、昨年報道により話題となっている“母体血中の胎児DNAを利用して行う検査”である「無侵襲的出生前遺伝学的検査 (Non-invasive prenatal genetic testing: NIPT)」がある。本解説では、NIPTについて後に詳述する。

胎児の細胞を実際に採取して行われる検査である絨毛検査と羊水検査は胎児の状態そのものを反映する「確定的検査」であるが、超音波検査、母体血清マーカー検査、NIPTは胎児の状態を予測する「スクリーニング検査」である。その中でも、NIPTは他の検査に比べて精度が高い点で特徴的と言える。

前述の通り、出生前診断では胎児の遺伝学的特徴や胎児の状態を推定する/知ることとなる。検査を希望する人々の中には「自分の子どもが病気に罹っていないことを確認したい」という気持ちがあるであろうことは否定できないが、胎児が治療法のない重篤な疾患に罹っていることを知る可能性があること、さらには検査では見つからない疾患があること (検査結果は異常なしと言われ

ても、実際には子どもが何らかの重篤な疾患に罹患していることもある)も十分に理解したうえで検査を受けることが重要である。多くの妊婦や家族は、自分の子どものことについて考え、心配しているからこそ出生前診断を行う。そういった人々の気持ちに寄り添うことが遺伝カウンセリングでは重要である。

新型出生前診断の遺伝カウンセリングとその課題

2012年のNIPTに関する報道により、出生前診断に関するさまざまな議論が起こったことは記憶に新しい。NIPTは、2011年に米国で利用が開始し、日本では日本産科婦人科学会の指針により臨床研究(研究課題名:無侵襲的出生前遺伝学的検査である母体血中cell-free DNA胎児染色体検査の遺伝カウンセリングに関する研究)として2013年4月より開始され、2013年10月15日現在、全国31の認定施設で実施されている^{2,3)}。

NIPTの手法はおもに、母体血中のDNA断片を“シーケンシングする手法”(massively parallel sequencing: MPS)と、“SNPs解析を行う手法”とがあるが、本解説では国内臨床研究で用いられている前者について取り上げる。

MPS法では、母体血漿中に含まれるDNA(胎児DNAが母体DNAの10%程度の濃度で混在している)の断片を1000万以上解析し、どの染色体に由来するかを決定する。21番染色体を例にすると、胎児が正常核型の場合には21番染色体由来のDNA断片はDNA断片全体の1.3%であるが、胎児が21トリソミー(ダウン症候群)の場合には1.42%となる。これは、正常核型の場合は21番染色体が2本であるのに対し、21トリソミーでは21番染色体が3本存在するためである。検査は、妊娠10週以降に母体血約20 mlを採血するのみでよい。ただし、この検査で解析される胎児由来のcell free DNAの大部分は胎児の細胞由来ではなく、胎盤の絨毛細胞に由来している点において注意が必要である。

この検査が大きな話題となった背景には、絨毛検査(絨毛検査をきっかけとする流産率は約1%)や羊水検査(羊水検査をきっかけとする流産率は約0.3%)と異なり胎児への侵襲性がないこと、早い時期からの検査が可能であること、簡易な検査(採血のみ)であること、感度が高いこと、があげられるであろう。従来、検査結果の精度が高い羊水検査や絨毛検査が胎児の遺伝学的状態を知る方法として用いられてきたが、検査に伴う流産のリスクがあるために、出生前診断を避ける妊婦もいた。従来の母体血清マーカー検査は精度が高いとは言えなかったこと、またその意義や結果の解釈の理解が難しいことから日本では積極的に実施されてこなかった。一方で、今

回の検査は妊婦の血液採取のみで行われるため、検査を受ける側のハードルは低くなったといえる。しかしながら、検査は安易に行われるべきものではなく、検査を受ける側がその内容を十分に理解し、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がある。

報道でセンセーショナルに用いられた数値「99%」については正しく認識しておかなければならない。感度、特異度が99%以上という報道は印象深い。しかしながら、陽性的中率や陰性的中率は対象となる集団の罹患率に依存する数値である。ハイリスク集団(たとえば、42歳で子どもを出産する集団)での21トリソミー陽性的中率は95%を超える数値であるが、ローリスク集団(たとえば、30歳で子どもを出産する集団)での陽性的中率は30%程度という数値となり、NIPTがあくまでもスクリーニング検査であるという認識は重要である。一方で、陰性的中率は高い。

今回、臨床研究で用いられる検査方法では、21トリソミー、18トリソミー、13トリソミーの3疾患のみを対象としているが、技術上は胎児の全ゲノム配列を推定することも可能であり、実際に研究レベルでは開発が進んでいる。今後も、新たな技術開発が進み、さまざまに臨床応用されるであろう。指針や法律で科学技術的手法の利用について定められているものがある一方で、法的規制などは追いついていないのが現状である。「できること」と「できないこと」、「やっていいこと」と「やってはいけないこと」は異なり、我々は「できること」と「やっていいこと」の判断をしなければならない。個々の場面で、個々人が想像力・創造力を働かせて考えることは重要である。くわえて、一人で考えず、周囲の人やさまざまな考えを持つ人と意見を交わすことによって、その時点での結論に近づいていく努力が求められる。

文 献

- 1) Resta, R. *et al.*: A new definition of Genetic Counseling: National Society of Genetic Counselors' Task Force report. *J. Genet. Couns.*, **15**, 77 (2006).
- 2) 日本医学会臨床部会運営委員会「遺伝子・健康・社会」検討委員会
http://jams.med.or.jp/rinshobukai_ghs/facilities.html
- 3) 日本産科婦人科学会
http://www.jsog.or.jp/ethic/H25_6_shusseimae-idengakutekikensa.html

参考資料

- ・ 福嶋義光(編) 遺伝医学MOOK 別冊「遺伝カウンセリングハンドブック」(株)メディカルドゥ(大阪)
- ・ NIPT コンソーシアム <http://www.nipt.jp/index.html>
- ・ https://www.igaku-shoin.co.jp/paperDetail.do?id=PA03037_02