



## 出生前相談外来を受診する方へ

群馬大学医学部附属病院 産科

出生前検査とは、胎児が生まれつき内臓の形の異常や染色体異常（先天異常）をもっていないかなどを、わかる範囲でお母さんのおなかの中にいる間に調べる検査です。前もって知っておくことにより、生まれた後の治療や心の準備ができる場合がある一方で、診断がつくことによって悩みが増える場合もあります。

検査には染色体異常の診断やリスクを判定するもの（遺伝学的検査）と脳や心臓などの臓器の異常を診断する形態学的検査（超音波検査）があります。遺伝学的検査は一般に行う検査ではなく、特別な理由や強い希望により受けることができる検査です。そのため、検査を受ける前には、検査の方法や合併症、検査でわかること・わからないこと、わかる疾患についての理解、検査を受けることの意味について十分考えていただくことが重要です。また検査結果について十分理解してその後の対応を一緒に考えることが必要です。

そこで出生前遺伝学的検査を受けるかどうかを考えている方には、遺伝カウンセリングを行う専門外来である周産期相談外来をお勧めしています。

### 先天異常について

医学的な処置が必要な先天異常(major congenital anomaly)をもって出生する児の割合は約3%と言われます。一番頻度が高い先天異常は心奇形で、1000人中約6-7人に見られます。染色体異常は1000人中3-4人と言われますが、種類によっては胎内でなくなるケースも少なくありません。

先天異常が生じる原因としては、両親の遺伝的因子・環境因子、あるいはその両方の組み合わせ(多因子)、母体のウイルス感染に伴う場合などがあります。ただ、原因不明のことも少なくありません。

<遺伝的因子の場合>

- ・染色体異常 染色体数の異常や染色体の部分的な欠失・重複など(=遺伝子数の不均衡)
- ・単一遺伝子変異 一つの遺伝子の異常(=遺伝子の機能異常)

が考えられます。

<環境因子の例>

葉酸不足や、一部の薬物摂取・飲酒・喫煙、母体糖尿病などが挙げられます。

多因子による先天異常の成り立ちとしては、特定の環境因子への個人の体質を、遺伝的因子が高める可能性も考えられています。口唇・口蓋裂や特定の心奇形・神経管奇形などがその例として挙げられます。

## 出生前遺伝学的検査について

遺伝学的検査にはその病気が存在しているかの確率をみる非確定的検査と診断を確定する確定検査があります。非確定的検査には妊娠中期母体血清マーカー検査(クアトロテスト™)や妊娠初期コンバインド検査、NIPT などがあります。診断を確定する検査には絨毛検査、羊水検査があります。非確定的検査では診断を確定することができませんので、確率が高いとご心配な妊婦さんは診断を確定するためには羊水検査か絨毛検査を受ける必要があります。

遺伝学的検査は一般に行う検査ではなく、特別な理由や強い希望がある妊婦さんのみが受けることができる検査です。

当院では現在、非確定的検査として、妊娠初期コンバインド検査、妊娠中期母体血清マーカー検査(クアトロテスト™)、NIPT を、確定的検査として、羊水検査を行っております。その他の検査をご希望される場合には他の施設へ紹介・受診する必要があります。

胎児超音波スクリーニング検査は希望がない方をのぞいて、ほぼすべての妊婦さんを対象に行っています。

## 遺伝学的検査の種類(週数別)

遺伝学的検査は週数別に以下ようになります。

検査でわかることやその程度、検査を受ける時期などは検査の種類によってさまざまです。次ページからそれぞれの検査について説明します。

表 5. 出生前遺伝学的検査法

非侵襲的・非確定的検査(リスクを判定する検査)
妊娠 10~16 週 : NIPT
妊娠 11~13 週 : 妊娠初期コンバインド検査 (NT 測定 + 母体血清マーカー)
妊娠 15~18 週 : 妊娠中期母体血清マーカー検査
侵襲的・確定的検査(診断を確定する検査)
妊娠 11~14 週 : 絨毛検査
妊娠 16 週 ~ : 羊水検査

(日本産婦人科医会 HP より)

当病院の周産期遺伝外来で遺伝カウンセリングを受けた後に、検査を受けるかどうかはご夫婦の意思によるものです。したがって、基本的にはご夫婦でのご受診を推奨しております。可能な限りご夫婦でご受診ください。

### 妊娠初期コンバインド検査

これまでは別々に独立した検査として行われてきた妊婦さんの血液検査(母体血清マーカー検査)と超音波検査での NT(Nuchal Translucency)計測(NT 検査)を妊娠初期に組み合わせて行うことで、検査の精度を上げて胎児の一部の病気の確率を計算する非確定的検査です。

検査時期は、NT 検査と同じで胎児の頭殿長(大きさ)が 45-84mm の期間(大体妊娠 11 週半ば~妊娠 13 週)です。出産時年齢に相当したリスクに、NT 検査の結果と血液中の 2 種類の成分の濃度を加味して、21 トリソミー(ダウン症候群)、18 トリソミーの確率が算出されます。採血から結果が出る前に 1 週間~10 日かかります。

従来の超音波検査(NT 検査)や血清マーカーを単独で用いた場合よりも精度は高くなりましたが、あくまでも確率の検査(非確定的検査)ですので、陽性(または確率が高い)と結果がでてでも確定診断ではありません。結果によりご希望の場合には、確定的検査(絨毛検査や羊水検査)を受けることができます。

## NT 検査(後頸部浮腫測定検査)

NT(後頸部皮下の超音波検査で黒く見える領域)は、どの胎児にもみられる超音波画像です。妊娠初期のある時期に、この胎児の首の後ろが厚く、むくみがある場合、一部の病気をもつ可能性が高いことが知られています。このむくみを見つける時期は、胎児の頭殿長(大きさ)が45-84mmの期間と決まっており、およそ妊娠11週半ばから妊娠13週までがその時期に相当します。この時期に、首の後ろの皮下の厚みが、正常範囲と比較して厚い場合には、染色体異常や心臓など内臓の病気を持っている可能性が、むくみがない胎児と比べて高いと言われてしています。

## 妊娠中期母体血清マーカー検査(クアトロテスト™)とは

妊婦さんから採血した血液中の成分の濃度より、胎児における一部の病気の確率を計算する非確定的検査です。

これらの成分は子宮内の胎児または胎盤から放出されており妊娠ごとに値は異なります。一部の病気では、これらの成分値が増減することが知られています。出産時年齢に相当したリスクに、この成分値の増減を加味して病気の確率が算出されます。

クアトロテスト™とは、妊娠15-18週に4種類のホルモンの値を測定し、21トリソミー(ダウン症候群)、18トリソミー、開放性神経管奇形についての確率を計算する検査です。採血から結果がでるまでに、1週間-10日かかります。

ただし、確率の検査(非確定的検査)ですので、陽性(または、確率が高い)と結果がでてでも確定診断ではありません。結果によりご希望の場合には、確定的検査(羊水検査)を受けることができます。

## NIPT

NIPTは、母体血を用いた出生前遺伝学的検査です。妊婦さんから採血した血液に含まれる胎児由来のDNA断片量より、胎児における一部の病気の確率を計算する非確定的検査です。当院では、妊娠12-16週に採血を行い、21トリソミー(ダウン症候群)、18トリソミー、13トリソミーについての確率(陽性・陰性・判定保留)を計算する検査です。採血から結果が出るまでに1週間から10日かかります。

現在、日本では日本医学会による認定施設で検査条件を満たす方を対象に行われていま

す。検査対象者は、

- ① 前のお子様に染色体の数の変化があった妊婦さん
- ② NIPT 以外の非確定的検査(母体血清マーカー検査や妊娠初期コンバインド検査)で染色体疾患の可能性が示唆された妊婦さん
- ③ 超音波検査で染色体疾患を疑う所見がある妊婦さん
- ④ 高年齢の妊婦さん
- ⑤ 上記3つの染色体疾患についてご心配の強い妊婦さんです。

従来の超音波(NT)検査や母体血清マーカー検査より精度が高くなりましたが、あくまでも確率の検査(非確定的検査)ですので、陽性と結果がでてでも確定診断ではありません。陽性の場合には確定的検査(羊水検査)を受けることになります。

## 羊水検査

羊水中に浮いている胎児由来の細胞を羊水とともに吸引し、染色体検査を行う確定的検査です。通常は妊娠 16 週以降で行っています。染色体検査(Gバンド法)の結果が出るまでに、約 2-3 週間かかります。必要がある場合には、一部の染色体の数的異常を調べる FISH 法という迅速法を併用することもあります。胎児自身の細胞を直接調べますので、結果は確定診断になります。検査中は、超音波機器を用いて胎児を避けて穿刺しますが、子宮に針を刺したことによる破水・出血・感染が起こりえます。多くの場合は適切な処置で対処できますが、それに続く胎児死亡や流産につながるリスクがあり、一般的にその確率はこの検査を受けた 300 人に 1 人とされています。羊水検査でわかる染色体異常は、先天異常の一部のみであり、すべての胎児の病気がわかるわけではありません。

## 絨毛検査 (当院では現在行っていません)

絨毛とは胎児の組織を構成している部分のことで、胎児と由来が同じであるため、それを採取して染色体検査を行う確定的検査です。

採取方法はお腹の上から穿刺して採取する経腹法と膣から専用の器具を用いて採取する経膣法があり、どちらを選択するかは検査時の胎盤の位置などにより決めます。胎盤の位置などによっては絨毛検査が不可能で、羊水検査の時期まで待ついただくことも

あります。染色体の検査法は羊水検査と同じように G バンド法で行います。必要があれば FISH 法も併用します。検査の時期は妊娠 11-14 週ごろで、検査による流産のリスクは約 100 人に 1 人とされています。

また、絨毛細胞は完全には胎児の細胞と同じではないことがあり、胎児は全く正常なのに絨毛細胞では正常な細胞と異常な細胞が混ざり合っていることが約 1%あります。これを胎盤性モザイクといいます。そのような結果が疑われた時はもう一度、羊水検査で染色体検査をすることがあります。

## 胎児超音波検査

当病院での健診では胎児の発育や羊水量などの超音波検査を診察室で行いますが、それとは別により詳しい検査として妊娠 20 週前後および妊娠 30 週前後に 2 回の胎児超音波スクリーニング検査を行っています。この検査でわかることは胎児の発育(推定体重)、羊水量、胎児の主要臓器の異常の有無、胎盤・臍帯の異常の有無などです。この検査の目的は異常が早く見つかることにより、出生後の児の状態を予測することや出生直後から治療が必要な病気であれば、その準備をすることが可能になることです。胎児の異常は超音波検査でわかる場合とわからない場合があります。異常が見られた場合や疑われた場合は主治医より説明があり、精密検査を提案します。具体的には群馬県立小児医療センターへの紹介を行う可能性があります。

## 染色体・DNA・遺伝子とは

わたしたちの体を構成する数十兆個の細胞全てに、「染色体」と呼ばれる構造物が入っています。「常染色体」が 44 本(1-22 番、各 2 本ずつ)、主に性別決定に関わる「性染色体」が 2 本(男性は X と Y、女性は X が 2 本)の合計 46 本という構成です。染色体は両親から 23 本ずつ(常染色体 22 本、性染色体 1 本)受け継ぎます。通常の染色体の型(核型と呼びます)を男性では 46,XY、女性では 46,XX と表記します。

染色体は、「DNA」と、DNA に結合したタンパク質から構成されています。DNA の一部が、「遺伝子」と呼ばれる遺伝情報の設計図(A/T/G/C という 4 種類の塩基が連なり、設計図を構成)となっており、一本の DNA 上に数百～千数百個の遺伝子が断続的に配置されています。遺伝子の属する染色体番号、数、並んでいる順番などは全人種共通です。その設計図を元にして、それぞれが決まった機能を有する数万種類にも及ぶタンパ

ク質が作られ、それらがわたしたちの体を構成し、生きていく上で重要なあらゆる機能を担っています。

染色体異常とは、染色体数の異常や、構造異常による染色体の部分的な欠失・重複などが生じていることを指します。結果として遺伝子数の過不足が起きることで、さまざまな症状が出現する場合があります。以下に代表的な染色体異常症についての説明をします。

## 21トリソミー

21トリソミーは、ダウン症候群とも呼ばれています。

トリソミーとは、同じ番号の染色体が3本ある状態を指します。原因はほとんどの場合、精子や卵子が形成される過程で起きる染色体不分離と呼ばれる偶発的な現象です。通常は両親から同じ番号の染色体を1本ずつ受け継ぎ、計2本になるため、21番染色体上の遺伝子も2個ずつ保有していることとなります。それに対して21トリソミーの胎児の場合、父親あるいは母親いずれかから2本の21番染色体を受け継いでいるため、21番染色体上の遺伝子を各細胞に3個ずつ保有していることとなります。その他の番号の染色体に含まれる遺伝子との数のバランスが崩れることで発達の遅れが見られたり、心臓・消化管奇形なども合併したりすることがあります。出生頻度は約800人に1人です。トリソミーは、母親の年齢上昇に伴って頻度が増えることが知られていますが、父親の精子形成時の染色体不分離が原因となることがあります。

## 18トリソミー

18番染色体が各細胞に3本ずつ存在します。原因はほとんどが精子や卵子形成時の染色体不分離です。出生頻度は約8000人に1人です。重度の発達の遅れ、心臓をはじめとする内臓の奇形など、さまざまな症状が現れます。胎児期や新生児期に亡くなることが多い染色体異常です。

## 13トリソミー

13番染色体が各細胞に3本ずつ存在します。原因は一部の例外を除き、ほとんどが精子や卵子形成時の染色体不分離です。出生頻度は約10000人に1人です。重度の発達の遅れ、心臓・脳やその他の奇形など、さまざまな症状が現れます。胎児期や新生児期に亡くなることが多い染色体異常です。

母体年齢と児の染色体疾患罹患率(出産時)

母体年齢 (出産時)	21トリソミー	18トリソミー	13トリソミー
20	1/1441	1/10000	1/14300
25	1/1383	1/8300	1/12500
30	1/959	1/7200	1/11000
35	1/338	1/3600	1/5300
36	1/259	1/2700	1/4000
37	1/201	1/2000	1/3100
38	1/162	1/1500	1/2400
39	1/113	1/1000	1/1800
40	1/84	1/740	1/1400
41	1/69	1/530	1/1200
42	1/52	1/400	1/970
43	1/37	1/310	1/840
44	1/38	1/250	1/750
45	1/30	-	-

Gardner RJM. Chromosome abnormalities and genetic counseling, 4<sup>th</sup> ed. New York: Oxford University Press; 2011

より改変

