

NIPTの対象とされるトリソミーについて

大阪医科大学
小児高次脳機能研究所／LDセンター／小児科
玉井 浩

略歴

略歴

- 1979年 大阪医科大学卒業
- 1985年 同大学 大学院修了
- 1985年 同大学 助手（小児科学）
- 1988～1990年 米国オハイオ州立大学、サール薬品研究所留学
- 1994年 同大学 講師（小児科学）
- 1996年 同大学 教授（小児科学）
- 2006年 日本ダウン症療育研究会会長
- 2010年 日本ダウン症協会大阪支部長
- 2013年 日本小児神経学会幹事
- 2014年 公益財団法人 日本ダウン症協会理事
- 2014年 公益社団法人 日本小児科学会副会長
- 2017年 成人期ダウン症研究会会長
- 2019年 日本ダウン症学会理事長

出生前診断に関する学会シンポジスト

- 2014年6月28日 第38回 日本遺伝カウンセリング学会 シンポジスト
- 2015年3月 8日 第 9回 日本小児科学会倫理委員会 公開フォーラム シンポジスト
- 2015年6月18日 第62回 日本小児保健協会学術集会 シンポジスト

トリソミー症候群

- ヒトでの常染色体トリソミーでは、**21, 18, 13** トリソミーのみが出生可能

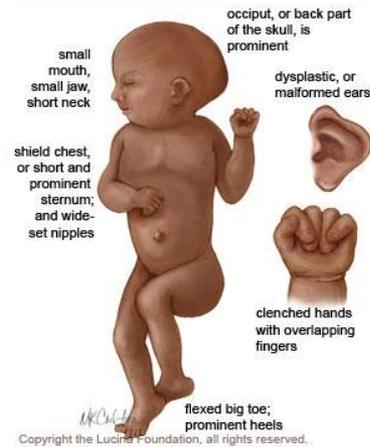
21 トリソミー
(ダウン症候群)



平均寿命

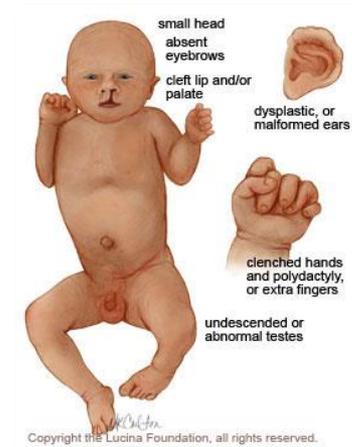
60 年

18 トリソミー
(エドワード症候群)



数時間～数年

13トリソミー
(パター症候群)



数時間～数ヶ月

小児慢性特定疾病情報センターから

13 トリソミー

出生児の5,000～12,000人に1人とされ、小頭症、頭蓋骨部分欠損、小眼球症、網膜異形成、口唇口蓋裂・高口蓋、耳介形態異常、耳介低位、手指の屈曲拘縮・重なり、踵の突出などを示し、成長障害、重度の発達の遅れ、中枢神経系合併症を認めることが多い。

小児慢性特定疾病情報センターから

18トリソミー

出生児の3,500～8,500人に1人とされ、成長障害、身体的特徴、先天性心疾患、肺高血圧、呼吸器系合併症、消化器系合併症、泌尿器系合併症、筋骨格系合併症、難聴、悪性腫瘍（Wilms腫瘍、肝芽腫）などの症状を呈する。

小児慢性特定疾病情報センターから

21トリソミー

出生児の600～800人に1人とされる。

新生児期には、特徴的な顔貌、手掌単一屈曲線、筋緊張低下を主徴とする。

先天性心疾患、消化器疾患、環軸椎(亜)脱臼、一過性骨髄増殖症や白血病などの血液疾患、点頭てんかんなどの神経疾患、内分泌疾患、眼科・耳鼻咽喉科疾患

その他：歯科的問題、排尿機能障害、性腺機能不全症、20歳代を中心としての社会性に関連する能力の退行様症状

ダウン症の出生頻度

平成28年度外表奇形等統計調査結果

(約300の分娩施設が協力)

➡ □ 出産児総数:116,605名のうち、ダウン症は200名
出生率は1,000人に1.71人 (約600人に1人)

出生頻度の変遷 (鳥取/島根地方)

1949-1958 : 0.935 (1/1070)

1959-1968 : 0.815 (1/1227)

1969-1978 : 0.803 (1/1245)

1980-1989 : 1.34 (1/748)

1990-1999 : 1.74 (1/573)

Am J Med Genet

(2008)

最近の報告では、1/450-500 (2019)

日本における過去10年間の出生数は不変

高齢出産の増加

1980年 2.1%

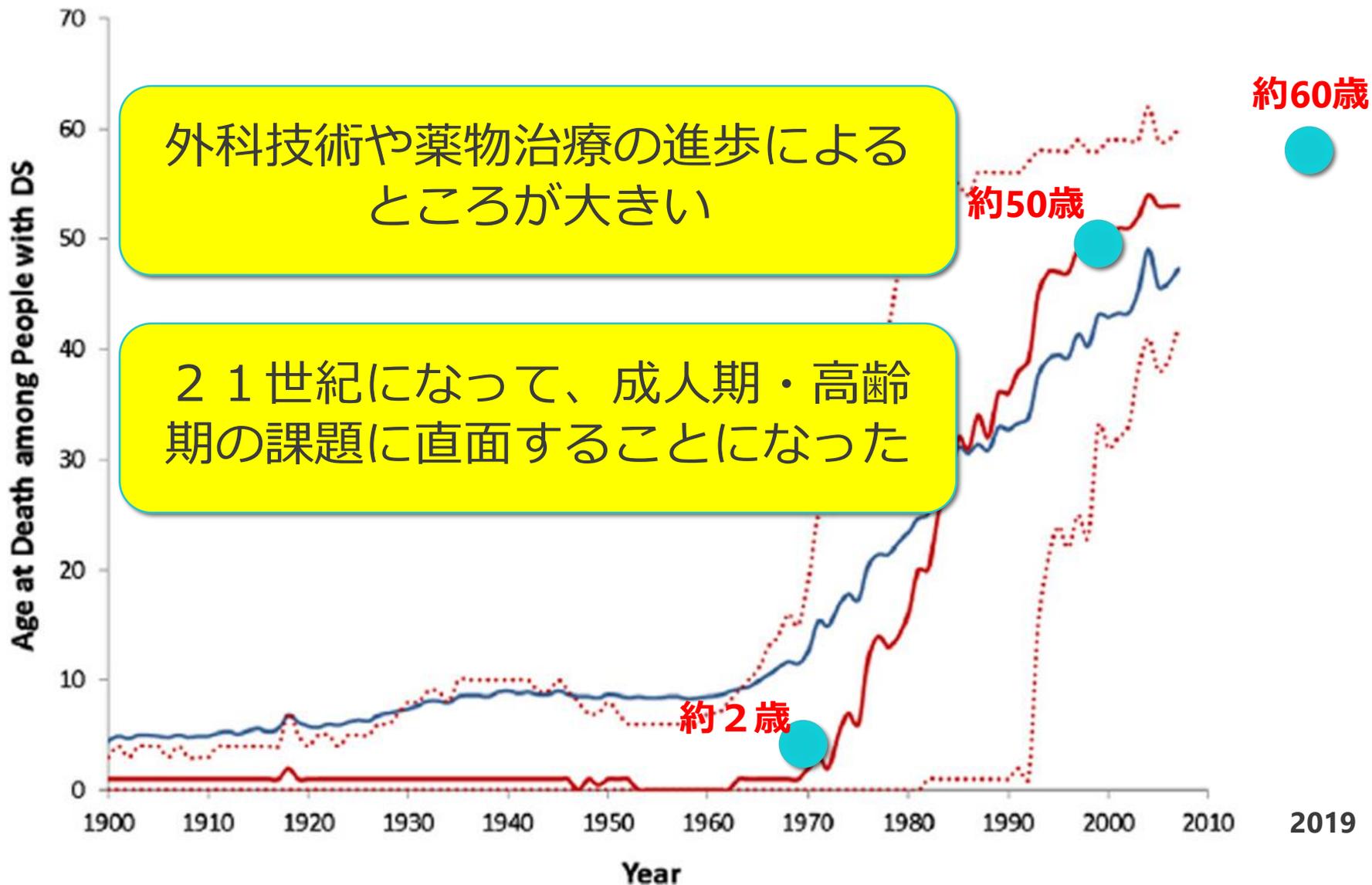
2016年 70.6%

出生前診断の受検率の増加

全妊娠の 7.2%

高齢妊娠の25%

ダウン症者の寿命は伸びている



ダウン症候群とヒト染色体トリソミー

21 トリソミー

- 21番染色体のトリソミーが原因
- 精神発達障害、造血異常など多彩な合併症
- 21番染色体上の遺伝子量効果によると考えられている

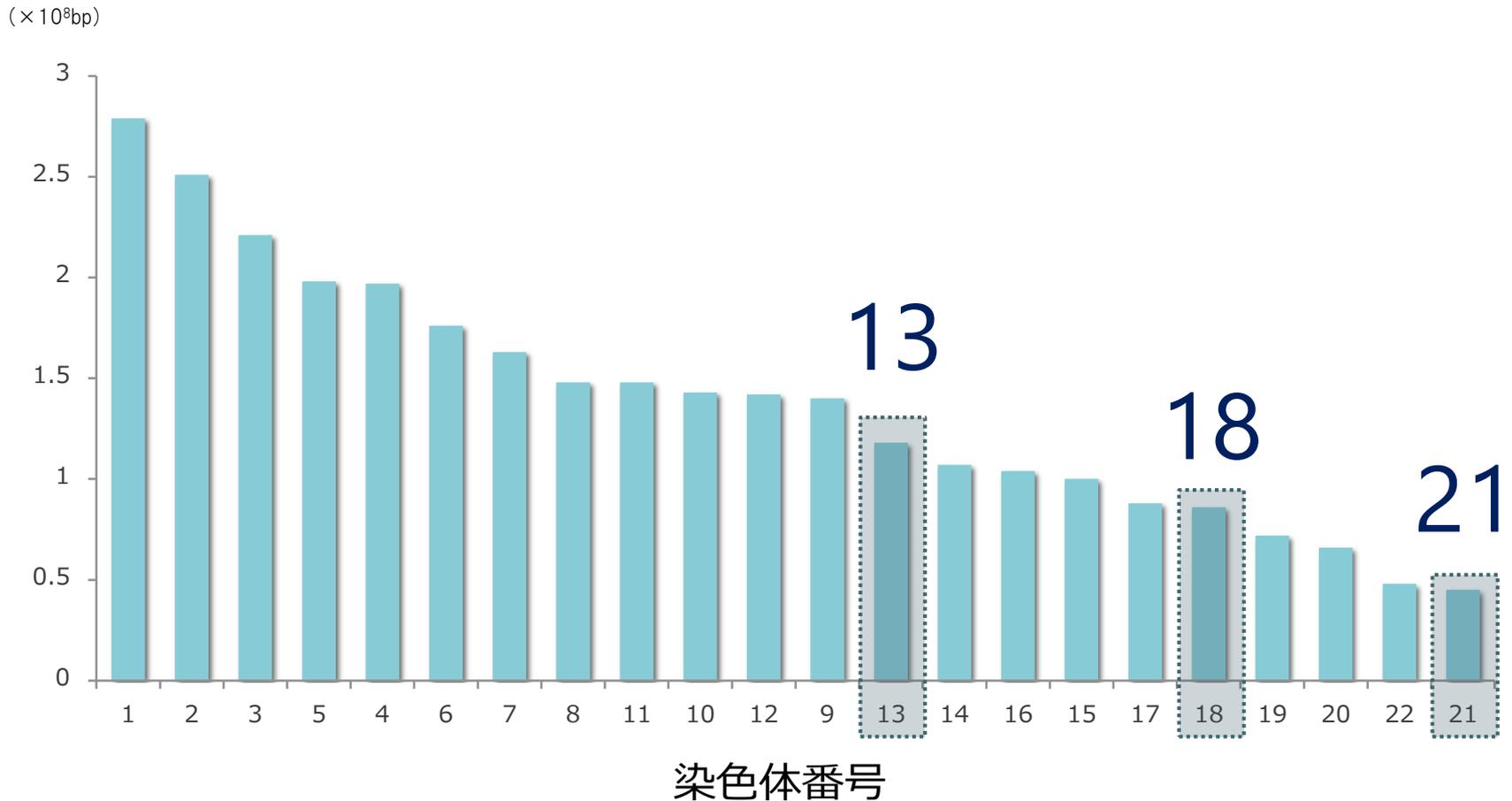
18 トリソミー

13 トリソミー

- ヒトで出生可能なトリソミーは3つだけ
 - 21トリソミー (平均寿命 60歳)
 - 18トリソミー (数時間～数年)
 - 13トリソミー (数時間～数ヶ月)

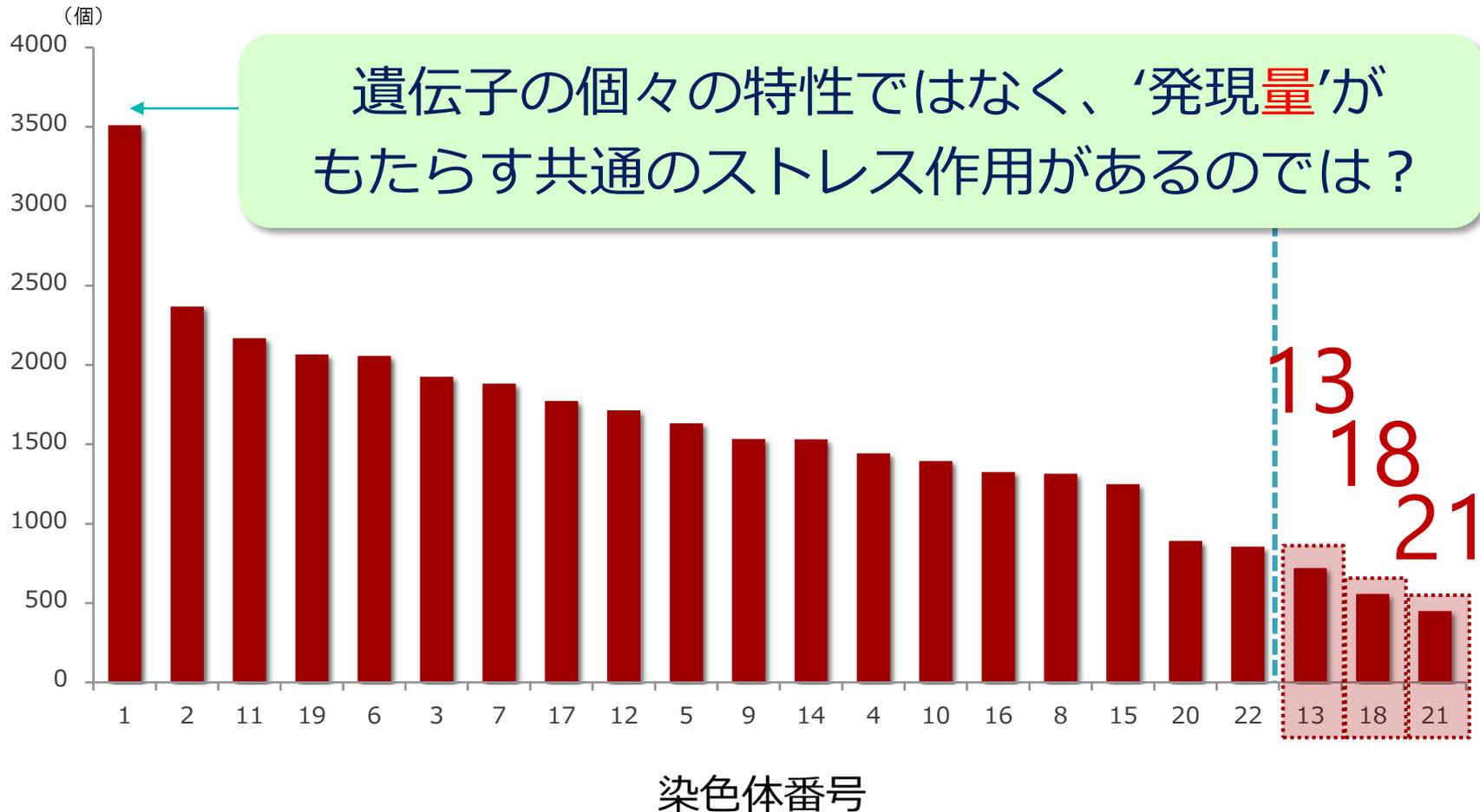
トリソミーの症状と遺伝子数

塩基数



トリソミーの症状と遺伝子数

遺伝子数



現状のダウン症児者の診療はほとんど合併症 に対する診療

NIPTをはじめとする出生前
診断にも対応が求められる

新生児期～乳幼児期

先天性心疾患、消化器疾患、血液疾患、内分泌疾患、眼科・耳鼻科疾患、
整形外科疾患、神経疾患

学童期～思春期

内分泌疾患・肥満、整形外科疾患、眼科・耳鼻科疾患

若年成人期

精神疾患、退行様症状

成人～高齢期

老化、脳血管障害、心疾患

内分泌・代謝疾患

甲状腺機能低下症

全年代に発症、成人の40%、小児の20%

症状：行動が遅くなった、意欲減退、体重増加

治療：甲状腺ホルモン補充療法

甲状腺機能亢進症

思春期前後～20代に多い

症状：体重減少、易疲労、意欲減退、行動異常

治療：抗甲状腺剤、アイソトープ治療、手術

高尿酸血症

成人の約50%、尿酸排泄の低下による

痛風発作は比較的起こしにくいとされている

長期合併症（痛風腎）の頻度不明

治療：プリン体摂取制限、運動、水分摂取、内服治療は8.5mg/dl以上で考慮

生活習慣病

低血圧者が多く、高血圧症はほとんどない
動脈硬化の程度も軽い

その他の生活習慣病

	ダウン症 (%)	一般人口 (%)
肥満	28	男性35.1、女性27.4
高脂血症	14.3~61.0	男性9.8%、女性17.3%
糖尿病	6.7	12.1

平成28年日本人の国民健康栄養・調査

循環器疾患

僧帽弁逸脱症 約60%

僧帽弁閉鎖不全症 約17%

睡眠時無呼吸症候群

成人の約50%

筋緊張の低下、鼻咽頭の構造的な問題

不機嫌、日中の行動異常

耳鼻咽喉科・眼科疾患

耳鼻咽喉科

難聴および聴力低下 約70%
感音性、伝音性難聴ともにあり

眼科疾患

視力障害 約70%
白内障 約40%
円錐角膜 約15%

いずれもADLの低下の原因になり得る

整形外科疾患

環軸椎不安定症 約18%

 亜脱臼による症状出現 約1~2%

骨粗鬆症 約50%

変形性頸椎症 約30~40%

変形性股・膝関節症

精神・神経疾患

てんかん 約8%

小児期と高齢期に多い

思春期以降～30代：精神疾患 約20～40%

うつ病

こだわりの悪化、強迫症/強迫性障害

その他の精神疾患 (psychotic like disorder)

誘引：身体的要因、環境の変化

周囲の過剰な期待

40代以降：アルツハイマー病

小児期の標準的診療指針

1) 乳幼児期

2～3ヶ月ごとに受診し、小学生からは半年ごとに受診する。

- ✓ 眼科チェック： 新生児期（先天白内障の有無）
1歳・3歳・5歳では、屈折異常のチェックと眼鏡調整
- ✓ 耳鼻科チェック：新生児期、1歳に難聴のチェック
- ✓ 整形外科チェック：2歳半～3歳（頸椎、足関節→装具）
- ✓ 歯科チェック：乳児期の摂食指導と齲歯の予防
- ✓ 小児科：ワクチン接種、成長曲線（身長・体重）チェック
甲状腺機能、成長ホルモンなどの血液検査は年1～2回
小児循環器チェック（肺高血圧、利尿剤の調整）
ダウン症としての発達milestoneを確認

ダウン症児のための療育プログラム

（作業療法、理学療法、言語指導など）

小児期の標準的診療指針

2) 学童期～思春期～若年成人期

- ✓ 代謝・内分泌系のチェック（肥満、糖尿病、高尿酸血症など） 年1～2回実施する。
- ✓ 学校卒業後の環境変化による適応状況（行動異常など）のチェック
- ✓ 神経学的チェック（環軸椎亜脱臼、行動異常など）
- ✓ 整形外科チェック（側弯症、外反扁平足など）

成人期の健康管理指針（案）

定期健康診断（年に1回）

- ✓ 一般的な健康診断（心電図、胸部レントゲンを含む）
僧帽弁逸脱症（僧帽弁逆流・閉鎖不全、心不全）
- ✓ 生活習慣病のチェック（高脂血症、糖尿病、肥満症）
- ✓ 甲状腺機能、尿酸値
- ✓ 歯科受診

2～3年に1回は受診

- ✓ 眼科（白内障の有無）
- ✓ 耳鼻咽喉科（中耳炎、難聴）

20歳前後で1回は評価

- ✓ 認知機能検査（心理検査）：退行様症状、認知症の予測

現在のダウン症候群児者のケア

教育・福祉から見た場合

特別支援学校、高等支援学校、地域小中学校の支援学級だけでなく、児童発達支援事業所、放課後児童デイサービスも整備されるようになり、利用できる制度は増加している。

支援学校卒業後も、自立支援コース、就労継続A型・B型、生活介護など事業所も数は増え整備されてきた。学びの機会を増やす方向で既存の大学に特別なコースが計画されたり、社会福祉法人にも福祉型専攻科として、学びの場を提供するところも増えている。また、これまでもオープンカレッジはいくつかの大学には存在する。

グループホームも整備されつつあるが、数はまだ少ない。

現在のダウン症候群児者のケア

社会制度から見た場合

特別児童扶養手当、障害基礎年金も存在する。後見人制度も整備されているが、さまざまな課題があり、制度変更もあり得る。

家族会の相談機能としての役割は大きく、家族が孤立しないように医療や行政からも連携を期待されている。家族会の役割として、家族と家族をきめ細かく繋ぎ、不安を取り除くようなピア・カウンセリングや不合理な事実を社会に発信して、当事者と家族が生きていきやすい社会の実現を目指すことも役割である。

現在のダウン症候群児者のケア

医療から見た場合

診療のほとんどは合併症に対するものである。

新生児～乳幼児～学童期：心疾患にはじまって、血液疾患、消化器疾患、整形外科疾患、眼科・耳鼻科疾患、内分泌疾患など

思春期～若年成人期：退行様症状、てんかんなどの神経疾患が加わる。

成人期～高齢期：さらに、アルツハイマー病などの老化や心臓疾患、脳血管疾患が加わる。

白血病は多いが、固形癌は少ない。てんかんは多いが、熱性痙攣は少ない。成人になっても高血圧は少なく、動脈硬化の程度も軽いとされる。

これからのダウン症候群児者のケア

教育／療育との協働で能力を開発できる。

文科省からも障害者の生涯学習の推進提言がある
学びたがっている人には、学ぶチャンス
福祉との連携は、生きがいを探すチャンスになる。

個人としての生産性より、人の役に立つ活動をしたい

医療だけでは、幸福にはなれない。

➡□ 医療に加え、加えて教育／福祉と連携して総合ケア。

生涯ケアが求められている。

➡□ 成人期の診療体系の確立が望まれている。

ダウン症児者の進路

成人期ダウン症者の所属先調査（2007年）

1) ダウン症協会に所属する5,000家族を対象、回答数858家族

(0～59歳)

就学前145名、小学生222名、中学生119名、高校生83名、18歳以上248名の回答結果、一般就労者は44名(17.7%)、福祉就労199名(80.2%)であった。

2) 東京都の知的障害特別支援学校を過去5年間（H15年～19年）に卒業した4,356人のうちダウン症者482人を対象に移行調査をした結果、一般就労者は53名（11.9%）であった。

NIPTの社会的課題

なぜ学会非認定の医療施設に妊婦は流れるのか？

- ✓ はじめからカウンセリングを希望しない？
- ✓ なんども受診できないから？
- ✓ 知らないことへの忌避感情、見えない未来に対する漠然とした不安？
障害への誤解、事実を知らされていない、判断までの期限が短い
➡ 煽られた不安
- ✓ 巨大マーケット（遺伝子ビジネス）の存在？
20万円 x 100万人 = 2,000億円
- ✓ 世界の潮流、社会の流れに乗れば安心？
国によっては社会保障、医療保険制度が異なることは知らされていない。日本のように健康保険制度や福祉手当、障害基礎年金制度、加入できる生命保険などが無い、あるいは不十分な諸外国とは単純に比較できないはず、しかし、その事実を知らせずに、世界基準に合わせることを当たり前と主張する人たちがいる。もっとも、日本より福祉制度は進んでいる国では、NIPTは認可されても、生まれてくる障害のある児には充実した福祉制度が存在する。

NIPTの社会的課題

学会非認定の医療施設は本当に良くないのか？

- ✓ 医療施設には何が期待されているのか？
 - 産婦人科専門医や小児科専門医、遺伝専門医に何を期待しているのか？
 - カウンセリングの内容が良ければ、医師の専門性は不要？
- ✓ 認定施設でのカウンセリング内容は、非認定施設のものより本当に優れているのか？
 - 非認定施設でのカウンセリング内容はどのようなもの？
 - 認定施設を受診した全妊婦のうち、受検した人の割合は？
 - カウンセリングを受けた後、受検を中止した人の割合は？
 - その受検しなかった理由は？
- ✓ 非認定施設で受験した人の意識調査は？
- ✓ 非認定施設でもカウンセリングをしている割合は？
 - その場合のカウンセリング内容は満足できるものだったのか？

米国の最新情報

Adherence of cell-free DNA noninvasive prenatal screens to ACMG recommendations.

Skotko BG, et al.

Genet Med. 2019 Oct;21(10):2285-2292

American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)の推奨にしたがって検査がおこなわれているのか、性染色体、常染色体の感度、特異度、陽性・陰性的中率、胎児分画などに関する変動や、通常検査するもの以外のcopy-number variantsなど検査会社の検査精度を調査した。10社中9社は胎児分画について報告し、10社中8社が13, 18, 21トリソミーだけを検査していた。ACMGの推奨に様々さ程度に合致しない検査方法を採用していて、検査ガイドンスに従っている会社はなかった。