

平成28年4月4日

出生前遺伝カウンセリングに関する提言

日本遺伝カウンセリング学会

出生前遺伝カウンセリングについて

遺伝カウンセリングとは、クライアント（依頼者である患者や家族）のニーズに対応する遺伝学的情報などを提供し、クライアントがそれらを十分に理解した上で自らによる意志決定ができるように援助する医療行為である。したがって提供すべき情報は、単なる遺伝性疾患の医学的情報や検査内容だけではなく、社会的な支援体制や倫理的問題なども含めた広汎なものとなり、心理的な対応技術も必要となる。非指示的な、共感的理解を示した受容的な態度が重要であり、このような対応の中で、クライアント自身が問題解決能力を高めていくコミュニケーションプロセスが遺伝カウンセリングといえる。

近年、妊娠中に胎児の情報を診断する出生前診断の技術が急速な進歩を遂げており、胎児や新生児に適切な治療を提供することも可能となってきたが、疾患をもつ人の出生の排除に利用される懸念や、生命の尊厳にかかわる倫理的問題の包含も指摘されている。したがって出生前診断の施行には、きわめて慎重な対応が求められており、「遺伝学的検査に関するガイドライン」を遵守し、適切な遺伝カウンセリングの上でなされるべきとされている。一方で、出生前の遺伝カウンセリングは、妊婦とパートナーと胎児という3者の立場を同時に考える必要があること、状況によって人工妊娠中絶との関連が生じること、限られた時間で重大な決断をしなければならない可能性があることなどから、遺伝カウンセリングの中でも、特に難しい分野と考えられている。

今後も出生前診断に関する技術の進歩と新しい検査の開発が予想され、出生前診断に関連する悩みを抱えるカップルはいっそう増加すると考えられる。

以上のことから、遺伝に関わる複数の職種や診療科の会員で構成されている日本遺伝カウンセリング学会としては、遺伝カウンセリング体制の充実が喫緊の課題と考え、以下の提言を行う。なお本提言の個々の内容で対象とする人は異なるが、出生前診断に関与する全ての人（医療職者のみならず検査を希望される人も含めて）に向けてのものである。

1. 出生前遺伝学的検査における遺伝カウンセリングの重要性と出生前遺伝学的検査に共通した遺伝カウンセリング内容について

- 出生前遺伝学的検査に関わる全ての医療職者と検査希望者は、遺伝カウンセリングの重要性を認識することが必要であり、本検査はカップルへの遺伝カウンセリングの上、インフォームドコンセントを得て施行されるべきである。
- 出生前遺伝学的検査の実施に当たっては、関連する学会の見解・ガイドラインを遵守する。
- 出生前遺伝学的検査に共通する遺伝カウンセリングの内容として、検査の適応、検査の限界、心配する疾患(頻度、病態、サポート体制)、具体的な検査内容、倫理的問題点などを十分

に説明する。

2. 高次施設に出生前遺伝学的検査の対応を依頼する前の一次施設における対応について

- 遺伝の専門資格取得者が在籍しない施設においても、出生前診断に関する相談には、遺伝カウンセリングマインドを持った初期対応を行い、必要なら高次施設へ紹介する。
- 出生前診断に関わる全ての医療職者は、検査にともなう意義、不利益を理解し、また自らの限界を認識できるよう研鑽する。
- 高次施設との円滑な連携を確保するために連携体制を構築する。

3. 個別の出生前遺伝学的検査における具体的な遺伝カウンセリング内容について

(1) 羊水検査、絨毛検査

- 倫理的及び社会的問題を包含していることに留意し、それらをふまえて、解説に記す内容を情報提供する。

(2) 母体血清マーカー試験、組み合わせ検査を含む超音波検査を用いた検査（NT など）

- 通常の妊婦健診として行う検査ではないことを認識する。
- 出生前染色体検査の確定検査を実施するか否かを判断するためのトリソミーを対象とした非確定検査（スクリーニング検査）であり、その結果のみを用いて染色体疾患の診断をしてはならない。確定診断には侵襲的検査を要する。
- 検査の実施と結果の説明は基準に則って行い、その後の精査や侵襲検査の選択肢を提示する。疾患リスクが高いと判断された場合に確定検査を施行しないと染色体正常を染色体異常と誤認する可能性がある。

(3) 無侵襲的出生前遺伝学的検査（NIPT）（研究）

- 出生前染色体検査の確定検査を実施するか否かを判断するためのトリソミーを対象とした非確定検査（スクリーニング検査）であり、その結果のみを用いて染色体疾患の診断をしてはならない。確定診断には侵襲的検査を要する。
- 検査の実施と結果の説明は基準に則って行い、その後の精査や侵襲検査の選択肢を提示する。疾患リスクが高いと判断された場合に確定検査を施行しないと染色体正常を染色体異常と誤認する可能性がある。

- 実施施設は、施設基準、実施基準、遺伝カウンセリング体制等を整備して各施設での倫理申請、許可を得たうえで日本医学会に申請をおこない、許可されたのち、臨床研究として行う。

< 特殊な検査；着床前診断(研究) >

- 着床前診断は、日本産科婦人科学会の『着床前診断に関する見解』に基づいて実施することを遵守する。
- 実施施設は、施設基準、実施基準、遺伝カウンセリング体制等を整備して各施設での倫理申請、許可を得たうえで日本産科婦人科学会に申請をおこない、許可されたのち、臨床研究と

して行う。

4. 出生前遺伝学的検査の現状と課題について ～網羅的解析が可能な時代となって～

- 検査の実施責任医師および検査施設の担当者は、特定の疾患への罹患の有無を調べる疾患特異的検査と、胎児の全ゲノムを網羅的にスクリーニングする検査の違いについて十分に理解し、それぞれの検査の詳細について熟知する必要がある。検査の実施責任医師は、クライアントの依頼に対して適切な検査法を選択して実施するとともに、得られた結果の解釈と説明にも適切に対応することが求められる。
- マイクロアレイや次世代シーケンサーによる遺伝学的検査は、出生後の罹患者の診断として非常に有用な検査法である。しかしながら、条件等により解析感度や精度が異なるといった技術的問題に加え、偶発的所見や、臨床的影響を伴わない又は明らかでないあるいは症状があっても個体差が大きいゲノムバリエーション[用語解説参照]も検出されうることなど、多くの留意点がある。結果の解釈には高度な遺伝学的知識を必要とすることを深く認識し、こうした新しい技術の出生前診断への応用には、慎重な議論と検討が必要である。実施することが決定された場合でも、多職種臨床遺伝専門家が協働して検査体制の整備を行う必要があり、検査の適切な実施には、国内での実施体制の整備、検査担当者の人材育成、結果の蓄積（臨床情報、転帰を含む）とデータの医療・医学への還元など、日本の医療制度の問題をふまえた幅広い議論が必要である。

5. 今後の遺伝カウンセリング体制の構築について

出生前遺伝学的検査の実施に際し、母子保健サービスの不備によって妊婦の不安が増大することを防ぐため、妊娠期のケア体制の整備を提案する。

- 産科医療機関を中心として、女性が妊娠中に経験する心・身体・役割の変化に適応できるよう配慮あるケア・相談体制を整える。
- 妊婦健診担当者と出生前遺伝カウンセリング担当者は、相互に密接な連携体制を構築する。
- 胎児・新生児との死別を経験する人々への継続的なグリーフケアの体制を整備する。
- 全ての妊婦が遺伝カウンセリングを受けやすくするために、各都道府県に遺伝カウンセリング部門を設置することが望ましい。遺伝カウンセリング部門は、医師、認定遺伝カウンセラー、遺伝看護専門看護師が常時勤務し、当該地域の保健医療福祉関係者、社会福祉士や臨床心理士等と連携する独立した部門であることが望ましい。

本提言作成担当者

理事長	斎藤加代子	東京女子医科大学附属遺伝子医療センター
担当理事	平原 史樹	国立病院機構横浜医療センター
出生前遺伝カウンセリング検討委員会委員長		
	金井 誠	信州大学医学部保健学科小児・母性看護学領域
出生前遺伝カウンセリング検討委員会委員		
	浦野 真理	東京女子医科大学附属遺伝子医療センター

川目 裕	東北大学東北メディカル・メガバンク機構 遺伝子診療支援・遺伝カウンセリング分野
黒澤 健司	神奈川県立こども医療センター 遺伝科
左合 治彦	国立成育医療研究センター 周産期・母性診療センター
鈴木 由美	日本医科大学付属病院看護部・遺伝診療科
堤 正好	株式会社エスアールエル マーケティング部
三宅 秀彦	京都大学附属病院遺伝子診療部
武藤 香織	東京大学医科学研究所ヒゲム解析センター公共政策研究分野
山田 崇弘	北海道大学大学院医学研究科総合女性医療システム学講座 /北海道大学病院 産科・臨床遺伝子診療部
吉田 邦広	信州大学医学部神経難病学講座
四元 淳子	お茶の水女子大学基幹研究院自然科学系
涌井 敬子	信州大学医学部遺伝医学・予防医学教室
作成協力者	
佐々木 愛子	国立成育医療研究センター産科
中込 さと子	山梨大学総合研究部成育看護学講座

平成 28 年 4 月 4 日

出生前遺伝カウンセリングに関する提言の解説

日本遺伝カウンセリング学会

出生前遺伝カウンセリングについて

遺伝カウンセリングとは、クライアント（依頼者である患者や家族）のニーズに対応する遺伝学的情報などを提供し、クライアントがそれらを十分に理解した上で自らによる意志決定ができるように援助する医療行為である。したがって提供すべき情報は、単なる遺伝性疾患の医学的情報や検査内容だけではなく、社会的な支援体制や倫理的問題なども含めた広汎なものとなり、心理的な対応技術も必要となる。非指示的な、共感的理解を示した受容的な態度が重要であり、このような対応の中で、クライアント自身が問題解決能力を高めていくコミュニケーションプロセスが遺伝カウンセリングといえる。

近年、妊娠中に胎児の情報を診断する出生前診断の技術が急速な進歩を遂げており、胎児や新生児に適切な治療を提供することも可能となってきたが、疾患をもつ人の出生の排除に利用される懸念や、生命の尊厳にかかわる倫理的問題の包含も指摘されている。したがって出生前診断の施行には、きわめて慎重な対応が求められており、「遺伝学的検査に関するガイドライン」を遵守し、適切な遺伝カウンセリングの上でなされるべきとされている。一方で、出生前の遺伝カウンセリングは、妊婦とパートナーと胎児という 3 者の立場を同時に考える必要があること、状況によって人工妊娠中絶との関連が生じること、限られた時間で重大な決断をしなければならない可能性があることなどから、遺伝カウンセリングの中でも、特に難しい分野と考えられている。

今後も出生前診断に関する技術の進歩と新しい検査の開発が予想され、出生前診断に関連する悩みを抱えるカップルはいつそう増加すると考えられる。以上のことから、遺伝に関わる複数の職種や診療科の会員で構成されている日本遺伝カウンセリング学会としては、遺伝カウンセリング体制の充実が喫緊の課題と考え、以下の提言を行う。なお本提言の個々の内容で対象とする人は異なるが、出生前診断に関与する全ての人（医療職者のみならず検査を希望される人も含めて）に向けてのものである。

【提言】

1. 出生前遺伝学的検査における遺伝カウンセリングの重要性と出生前遺伝学的検査に共通した遺伝カウンセリング内容について

- 出生前遺伝学的検査に関わる全ての医療職者と検査希望者は、遺伝カウンセリングの重要性を認識することが必要であり、本検査はカップルへの遺伝カウンセリングの上、インフォームドコンセントを得て施行されるべきである。
- 出生前遺伝学的検査の実施に当たっては、関連する学会の見解・ガイドラインを遵守する。
- 出生前遺伝学的検査に共通する遺伝カウンセリングの内容として、検査の適応、検査の限界、心配する疾患(頻度、病態、サポート体制)、具体的な検査内容、倫理的な問題点などを十分に説明する。

【提言の解説】

(1) 遺伝カウンセリングの重要性

出生前診断の施行には、きわめて慎重な対応が求められており、「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン(日本医学会)」、「遺伝学的検査に関するガイドライン(遺伝医学関連学会)」、「日本産婦人科学会等の見解」を遵守し、適切かつ十分な遺伝カウンセリングの上でなされるべきである。

(2) 出生前遺伝学的検査に共通する遺伝カウンセリングの内容

①検査の適応

『遺伝学的検査に関するガイドライン』(遺伝医学関連学会)では、以下の条件をもつカップルからの希望があり、検査の意義について十分な理解が得られた場合に行うとされている。

- (a) カップルのいずれかが、染色体異常の保因者である場合
- (b) 染色体異常症に罹患した児を妊娠、分娩した既往を有する場合
- (c) 高年妊娠の場合
- (d) 妊婦が新生児期もしくは小児期に発症する重篤なX連鎖遺伝病のヘテロ接合体の場合
- (e) カップルのいずれもが、新生児期もしくは小児期に発症する重篤な常染色体劣性遺伝病のヘテロ接合体の場合

(f) カップルのいずれかが、新生児期もしくは小児期に発症する重篤な常染色体優性遺伝病のヘテロ接合体の場合

(g) その他、胎児が重篤な疾患に罹患する可能性のある場合

ただし「疾患の重篤性」の評価は非常に難しい。日本産科婦人科学会は着床前診断に関する倫理審査委員会において2004年に「重篤な疾患とは、成人に達する以前に日常生活を強く損なう症状が発現したり、生存が危ぶまれる疾患」と述べている。担当医のみで判断するのではなく臨床遺伝専門医を含む複数の医師や倫理委員会で議論したり、高次施設(十分な遺伝カウンセリング体制の整った施設)へ紹介することが望ましい。

また一般に35歳以上とされることが多い高年妊娠が、全妊娠の20%以上を占める現状では、検査がマスキング化されないように注意する必要がある。極めて多くの高年妊婦が検査を希望した場合、現状の遺伝カウンセリング体制で対応可能か否かの検証も必要である。

②検査の限界

3~5%の生産児は先天異常をもつ可能性があること、出生前遺伝学的検査で判明する疾患は、超音波検査によって診断される形態異常を除けば殆ど染色体異常のみで、ごく一部の先天異常が診断されるに過ぎないことを認識する。染色体異常を対象とする非確定検査では診断を確定できないので、非確定検査が陽性の場合に確定検査を施行しないと染色体正常を染色体異常と誤認する可能性がある。そのために染色体異常の診断には確定検査の施行が必須であることをクライアントが理解できるような説明が必要である。

③心配する疾患の頻度、病態、サポート状況

検査を希望する理由を確認した上で説明する。同じ内容でも説明の仕方で受け手の印象は大きく変わる。例えばダウン症候群の出生頻度(30歳(0.1%)、40歳(1%))の説明で『40歳では危険率が30歳の10倍も高い』との説明は40歳の妊婦に大きな不安を感じさせるが、『問題ない確率が、99.9%か99.0%の違い』、『40歳では99%ダウン症候群ではない』との説明も同じ内容である。両方の説明を行うことで、医療職者の考えを表出せず、妊婦の客観的判断を支援することに繋がる。疾患に対する支援団体、各種社会資源など、サポート状況の情報提供も重要である。担当者は適切な遺伝カウンセリングが提供

できるようにロールプレイなどを含む十分な研鑽を積む必要がある。

④具体的な検査内容

具体的な検査としては、確定検査としての羊水検査、絨毛検査、非確定検査としての母体血清マーカー試験、組み合わせ検査を含む超音波検査を用いた検査（NT など）、NIPT、などが挙げられる。

伝えるべき内容としては、各検査の具体的な方法と実施時期、結果が判明するまでの期間、母体と胎児のリスク（合併症、流産率、など）、正診率（陽性的中率と陰性的中率：偽陽性と偽陰性の存在）、検出限界、検査で陽性だった場合の対応、などが挙げられる。

⑤倫理的な問題点（人工妊娠中絶についても含む）

出生前診断は希望者がいて、技術的に可能であれば何を行なってもよいわけではない。その結果での人工妊娠中絶は、生命の選択や差別につながるの考えもあり、倫理的問題は人工妊娠中絶との関連で生ずる。倫理的問題を認識せずに検査を受けた場合、検査後にクライアントの精神的葛藤を増大させる危険性があり、検査の実施には賛否両論あることの情報提供が重要である。

検査を希望する理由の多くは、胎児異常がないことを確認して安心したいという気持ちである。しかし、異常が判明した場合には、人工妊娠中絶を行なうかどうかという、さらに重大な決断を迫られることがある。望んだ妊娠を自分達の判断で中絶することや、妊娠中期での中絶の体験は、精神的なトラウマとなる場合もあり、人工妊娠中絶は母体に肉体的・精神的負担を生ずることの情報提供は重要である。また、人工妊娠中絶の施行は母体保護法で規定されている。同法では「妊娠の継続又は分娩が身体的又は経済的理由により母体の健康を著しく害する場合、あるいは暴行若しくは脅迫によって又は抵抗若しくは拒絶することができない間に姦淫されて妊娠した場合」のみで施行を認めており、期間は妊娠 22 週未満である。したがって胎児異常を理由とした中絶は法的に認められてはならず、胎児異常における中絶の理由は、「その妊娠の継続又は分娩が身体的又は経済的理由により母体の健康を著しく害するとの判断」によって行なわれていることも情報提供すべきである。

【提言】

2. 高次施設に出生前遺伝学的検査の対応を依頼する前の一次施設における対応について

- 遺伝の専門資格取得者が在籍しない施設においても、出生前診断に関する相談には、遺伝カウンセリングマインドを持った初期対応を行い、必要なら高次施設へ紹介する。
- 出生前診断に関わる全ての医療職者は、検査にともなう意義、不利益を理解し、また自らの限界を認識できるよう研鑽する。
- 高次施設との円滑な連携を確保するために連携体制を構築する。

【提言の解説】

・ 遺伝の専門家が全ての産科施設に在籍することは難しい状況であるが、今後とも出生前診断に関する技術開発は進行し、従来に増して出生前診断に関連する悩みを抱えるカップルの増加が懸念される。一次施設として出生前検査に対応していない産科施設においても、遺伝カウンセリングマインド：『カップルが重大な選択を自らの意思で決定できるように、適切な情報を提供して支援する気持ち』を有した対応が重要である。

・ 高次施設にクライアントを紹介する場合、一次施設での初期対応で医療職者の価値観が示されると、クライアントの意識に反映され、高次施設での遺伝カウンセリングが困難になる可能性があるので留意する。

・ 一次施設においても出生前診断の対象となる病態を正しく理解し、適切な遺伝学的判断を遂行できる能力の習得が望まれるが、自施設での対応が困難な場合には高次施設への依頼が望ましく、これには自らの限界を知る事も重要となる。自施設で対応出来る範囲を理解し、普段から高次施設との連携体制の構築に努め、高次施設も一次施設との連携を図るように努力すべきである。

【提言】

3. 個別の出生前遺伝学的検査における具体的な遺伝カウンセリング内容について

(1) 羊水検査、絨毛検査

- 倫理的及び社会的問題を包含していることに留意し、それらをふまえて、解説に記す内容を情報提供する。

(2) 母体血清マーカー試験、組み合わせ検査を含む超音波検査を用いた検査 (NT など)

- 通常の妊婦健診として行う検査ではないことを認識する。
- 出生前染色体検査の確定検査を実施するか否かを判断するためのトリソミーを対象とした非確定検査 (スクリーニング検査) であり、その結果のみを用いて染色体疾患の診断をしてはならない。確定診断には侵襲的検査を要する。
- 検査の実施と結果の説明は基準に則って行い、その後の精査や侵襲検査の選択肢を提示する。疾患リスクが高いと判断された場合に確定検査を施行しないと染色体正常を染色体異常と誤認する可能性がある。

(3) 無侵襲的出生前遺伝学的検査 (NIPT) (研究)

- 出生前染色体検査の確定検査を実施するか否かを判断するためのトリソミーを対象とした非確定検査 (スクリーニング検査) であり、その結果のみを用いて染色体疾患の診断をしてはならない。確定診断には侵襲的検査を要する。
- 検査の実施と結果の説明は基準に則って行い、その後の精査や侵襲検査の選択肢を提示する。疾患リスクが高いと判断された場合に確定検査を施行しないと染色体正常を染色体異常と誤認する可能性がある。
- 実施施設は、施設基準、実施基準、遺伝カウンセリング体制等を整備して各施設での倫理申請、許可を得たうえで日本医学会に申請をおこない、許可されたのち、臨床研究として行う。

< 特殊な検査 ; 着床前診断 (研究) >

- 着床前診断は、日本産科婦人科学会の『着床前診断に関する見解』に基づいて実施することを遵守する。
- 実施施設は、施設基準、実施基準、遺伝カウンセリング体制等を整備して各施設での倫理申請、許可を得たうえで日本産科婦人科学会に申請をおこない、許可されたのち、臨床研究として行う。

【提言の解説】

(1) 羊水検査、絨毛検査

- ・ どのカップルからも先天異常児が生まれる可能性は 3~5% あること、検査結果が陽性だった場合どうするのかを熟慮する必要があること、確定検査の結果が陽性で人工妊娠中絶が選択される場合には法的・倫理的問題が存在する上に身体的・精神的負担がかかること等を、十分に時間をかけて考えられ

るよう配慮する。提供すべき情報は多岐にわたるため、カップルの精神状態や受け入れ状況にも配慮して遺伝カウンセリングを進め、カップルの意思決定を支援する。

- ・検査実施前および実施後の結果の説明の遺伝カウンセリングでは、必要に応じて経験ある小児科医による情報提供やピアカウンセリングの場面設定も考慮する。

- ・個別検査に関する説明内容を以下に示す。

- ① 絨毛検査：妊娠 11～14 週頃に採取した胎盤の元となる絨毛を用いて遺伝学的検査を行う。経膈法を用いた場合には流産率が約 1～3%と高いが、熟練者が行った場合の経腹法では羊水検査と大きな差はないとする報告もある。DNA 収量に優れるため出生前遺伝子診断の際には培養を要さない利点がある。しかし染色体検査を目的とした場合には羊水検査と同様に結果が出るまで 2 週間程度を要する。母体組織の混入、胎盤性モザイクによる影響に十分留意する必要がある。

- ② 羊水検査：妊娠 15 週以降に経腹的に羊水を採取して遺伝学的検査を行う。

流産率が約 0.2～0.3%存在し、結果が出るまで 2 週間程度を要する。

(2) 母体血清マーカー試験、組み合わせ検査を含む超音波検査を用いた検査 (NT など)

- ・母体血清マーカー検査は妊娠 15～17 週頃に母体血を用い、年齢、体重、妊娠歴、家族歴、既往歴などの因子を用いて、確率を測定する。21 トリソミー、18 トリソミー、開放性神経管奇形についての確率が算出される。

- ・超音波検査により得られる所見のうち、直接的に胎児の異常を示すわけではないが、その所見が得られた場合にはそれに対応した胎児異常の存在する確率が上昇すると報告されている所見があり、これらは超音波ソフトマーカーと呼ばれる。超音波ソフトマーカー検査は、妊婦健診時に行われる「通常超音波検査」とは異なり、非確定的遺伝学的検査の 1 つとして扱い、遺伝カウンセリングの上、カップルのインフォームドコンセントを得て行う (産婦人科診療ガイドライン産科編 2014 Q106-2、日本産科婦人科学会「出生前に行われる検査および診断に関する見解」平成 25 年 6 月 22 日)。妊娠 11～13 週頃に行う本検査と母体血清マーカーを加えた組み合わせ検査が欧米では一般

的に普及しているが同様の注意が必要である。

- ・超音波ソフトマーカー検査の実施にあたっては、国際規定に沿った精密な画像を用いて行い、データを基に適切な解釈を行う（産婦人科診療ガイドライン産科編 2014 Q106-3）。また、これらのマーカーを用いて算出されたリスク値の説明は、各個人の事前確率を考慮しつつ説明し、妊婦本人・夫とともに遺伝カウンセリングの中で自律的な意思決定ができるようサポートする。そのためには、検査をどのような目的で受検するのかを明確にするための事前の遺伝カウンセリングが重要である。

- ・超音波ソフトマーカー検査は、あくまでも非確定検査（スクリーニング検査）としてのリスク算定であり確定診断ではない。検査担当医が超音波検査にて得られた画像所見を超音波ソフトマーカーではなく、胎児超音波異常所見（胎児疾患）と判断した場合には、妊婦と胎児の主治医として妊婦とその家族へその違いについて理解を得られるように説明の上、胎児疾患の診断・治療にあたる。よって、超音波検査実施者は、その検査目的とそれにより得られた所見の意味するものを明確に把握した上で施行しなければならない。

(3)NIPT(研究)

- ・非確定検査（スクリーニング検査）であるが、従来よりも高い精度の結果が得られる。そのために確定検査と同様であると誤解される可能性があり慎重な対応が必要である。日本医学会へ臨床研究としての申請が必要であり、十分な遺伝カウンセリング体制が整っている認定施設で、研究として行われている。

- ・妊娠 10 週以降（一部 9 週以降）に母体血で検査し、21 トリソミー、18 トリソミー、13 トリソミーの 3 つに関して、確定検査を施行する必要があるという情報が提供される。

<特殊な検査；着床前診断(研究)>

- ・受精卵の 1～2 割球あるいは胚盤胞を用いるため、出生前診断のために体外受精を行う必要がある。検査対象が母体外の受精卵であることなど、通常の出生前診断とは異なる特殊な検査である。

- ・診断には、体外受精と高度な生殖補助医療技術、臨床遺伝学と遺伝学的解析の知識と技術を有することが必要で、日本産科婦人科学会に認定された施

設で、臨床研究として行われている。

- ・ 1～2割球あるいは胚盤胞という限られた検体を用いて正確に診断することが要求されるため、問題となる家系内の変異について、実施前に正確に診断されていることが必要であり、十分な事前確認検査が必要である。

- ・ 日本産科婦人科学会の「着床前診断」に関する見解に従い、検査の実施責任医師以外の第三者からも、十分な遺伝カウンセリングがなされていることが求められる。

- ・ 以下の①②が適応対象となる。

- ①重篤な遺伝性疾患児を出産する可能性のある、遺伝子変異ならびに染色体異常を保因する場合

- ②均衡型染色体構造異常に起因すると考えられる習慣流産（反復流産を含む）

※ 反復する不妊症、原因不明の習慣流産に対する有効性を評価する着床前診断（染色体スクリーニング）の研究が計画されている

【提言】

4. 出生前遺伝学的検査の現状と課題について ～網羅的解析が可能な時代となって～

- 検査の実施責任医師および検査施設の担当者は、特定の疾患への罹患の有無を調べる疾患特異的検査と、胎児の全ゲノムを網羅的にスクリーニングする検査の違いについて十分に理解し、それぞれの検査の詳細について熟知する必要がある。検査の実施責任医師は、クライアントの依頼に対して適切な検査法を選択して実施するとともに、得られた結果の解釈と説明にも適切に対応することが求められる。

- マイクロアレイや次世代シーケンサーによる遺伝学的検査は、出生後の罹患者の診断として非常に有用な検査法である。しかしながら、条件等により解析感度や精度が異なるといった技術的問題に加え、偶発的所見や、臨床的影響を伴わない又は明らかでないあるいは症状があっても個体差が大きいゲノムバリエーション[用語解説参照]も検出されうることなど、多くの留意点がある。結果の解釈には高度な遺伝学的知識を必要とすることを深く認識し、こうした新しい技術の出生前診断への応用には、慎重な議論と検討が必要である。実施することが決定された場合でも、多職種の臨床遺伝専門家が協働して検査体制の整備

を行う必要があり、検査の適切な実施には、国内での実施体制の整備、検査担当者の人材育成、結果の蓄積（臨床情報、転帰を含む）とデータの医療・医学への還元など、日本の医療制度の問題をふまえた幅広い議論が必要である。

【提言の解説】

(1) 疾患特異的検査

- ・ 目的
特定の染色体異常あるいは遺伝子変異の解析
- ・ 適応
胎児が特定の重篤な遺伝性疾患を伴う可能性のあるカップル
- ・ 材料
羊水細胞、絨毛細胞
- ・ 遺伝学的検査法
細胞遺伝学的検査（G 分染法、座位特異的染色体 FISH 法、マイクロアレイ染色体検査法など）、分子遺伝学的検査（シーケンス解析、MLPA 法、RFLP 法、サザンプロット解析など）、遺伝生化学的検査（酵素測定など）。
- ・ 実施条件
発端者および保因者の特定の染色体異常、遺伝子変異が適切に評価されていて、十分高い再発率が推定される家系で、予想される胎児の染色体異常あるいは遺伝子変異が、用いようとしている検査方法で確定診断が可能であることが、事前に確認できていること
- ・ 留意事項
①得られた結果だけをそのまま伝えるのではなく、胎児画像診断や胎児発育状態など種々の検査所見、専門家の意見なども総合した解釈の上で結果を説明する。
②染色体構造異常の多くは、その再構成と異常断片の大きさが症例により様々であり、検査法や材料によって、検出できる異常の種類、感度・精度、検出限界が異なるため、既知の構造異常の検出を目的とする場合であっても、実施しようとする出生前遺伝学的検査で診断が可能であることを事前に確認した検査法を適切に選択することが必要である。

(2) 網羅的解析

- ・ 目的
染色体異常(数的異常、構造異常)の解析

(2-a) 非確定検査

- ・ 遺伝学的検査法
母体血清マーカー試験、組み合わせ検査を含む超音波検査を用いた検査 (NT など)、 NIPT
- ・ 適応
重篤な遺伝性疾患を懸念して、出生前染色体検査を希望するカップル。ただし NIPT は高年妊娠等の臨床研究参加条件がある。
- ・ 実施条件
関連ガイドラインに準ずる。ハイリスクの結果が得られた場合には確定検査を実施する (確定検査を実施せずに妊娠継続をしてゆくという選択肢はある)。
- ・ 留意事項
 - ① 通常の妊婦健診における十分な事前説明なしでの実施、パンフレットの配布や動画閲覧のみでの実施は、マスキング化する危険があり、厳に慎まなければならない。
 - ② カップルは、望まない結果への対応を十分に想定しておく必要がある。
 - ③ 非確定検査は、確定検査を実施するか否かの判断のために行うもので、その結果のみを用いて染色体疾患の診断をしてはならないことを、カップルが十分に理解した上で検査を行う。
 - ④ 国外では性染色体異数性や微細欠失などを含む構造異常も、非確定検査として NIPT で解析しているが、本邦の「母体血を用いた新しい出生前遺伝学的検査に関する指針」では 2015 年 12 月時点では対象として認められておらず、トリソミーのみを対象としている。

(2-b) 確定検査

- ・ 遺伝学的検査法
分染法による核型分析
- ・ 適応
胎児が染色体異常である確率が高い場合 (高年妊娠、非確定検査の結果、

カップルのいずれかが染色体構造異常、その他胎児が重篤な疾患に罹患する可能性のある場合など)

- ・ 材料
 - 羊水細胞、絨毛細胞
- ・ 実施条件
 - 適応や報告のあり方は、関連学会の見解・ガイドラインを遵守する。
- ・ 留意事項
 - ① 結果の解釈が困難な事例(例えば均衡型構造異常、微細な不均衡型構造異常、微小過剰マーカー染色体、ヘテロクロマチンを伴わない異形染色体、モザイクの解釈など)が検出される場合があることを事前に認識しておくことが必要である。
 - ② 上記のような場合、追加検査や両親の染色体検査が検討されることを認識しておくことが必要である。
 - ③ 必要に応じて細胞遺伝学の専門家の意見を参考にすることが考慮される。
 - ④ 異数性染色体異常の検出を目的とした間期核 FISH 法を用いた迅速検査のみで確定診断とすべきではない。

(2-c) マイクロアレイ染色体検査法 (本邦では出生前検査として一般に使用されている現状ではないが、今後の臨床応用に関して、慎重な検討を要する検査)

・ マイクロアレイ染色体検査は従来の G 分染法より不均衡異常については解像度が高いが、以下について認識しておく必要がある。

- ① 均衡型構造異常 (相互転座、逆位など) やプローブの設定されていない領域の異常は検出できない。
- ② ゲノムコピー数異常に伴う染色体構成が確認できない。
- ③ 低頻度モザイクは検出が困難な場合がある。
- ④ 検出された CNV の解釈が困難である場合がある。
- ⑤ 染色体異形の情報は得られない。
- ⑥ アレイのプラットフォームにより多倍体の検出感度が異なる。
- ⑦ 試料の種類と処理法の違いにより、検出感度が異なる。

・ わが国では、出生後の染色体検査としてもマイクロアレイ染色体検査法は保険適応となっておらず、主に研究として実施されており、小児遺伝学会が

実施に関する考え方を会員へ示しているが

(<http://plaza.umin.ac.jp/p-genet/message/>, 2012)、ガイドライン等は制定されていない。一方、マイクロアレイ染色体検査法を用いた出生前診断については、日本産科婦人科学会の出生前に行われる遺伝学的検査および診断に関する見解において「新たな分子遺伝学的技術を用いた検査の実施について」として考え方が記載されている。マイクロアレイ染色体検査を網羅的解析としての出生前検査として導入するには多職種 of 臨床遺伝専門家が協同して検査体制の整備を行う必要があり、検査の適切な実施には、国内での実施体制の整備、検査担当者の人材育成、結果の蓄積（臨床情報、転帰を含む）とデータの医療・医学への還元など、日本の医療制度の問題をふまえた幅広い議論が必要である

- ・米国では形態的な異常所見がある場合に染色体核型分析に代わってマイクロアレイ検査を第一選択としても良い旨の声明（ACOG committee opinion no. 581, 2013）が出された。しかし、国によって出生前診断に対する考え方が異なっており、我が国の実情を踏まえて今後議論してゆく必要がある。

- ・マイクロアレイ検査は、様々なプラットフォームのマイクロアレイが販売されており、検出精度や検出感度が用いるアレイによって異なることや検出条件も用いる解析ソフトによって異なることを認識しておく必要がある。特に発端者に認めた特定の染色体不均衡（ゲノムコピー数異常）の検出を目的とする家系においては、出生前診断に用いるプラットフォームで検出可能かを事前に確認する必要がある。

(2-d) 微細欠失等を含む高解像度網羅的 NIPT

- ・現時点では本邦における「母体血を用いた新しい出生前遺伝学的検査に関する指針」において認められていない。しかし、諸外国では既に実施されており将来我が国へも導入される可能性がありえるため本提言に含めた。本検査は非確定検査であり、確定検査を実施するか否かを判断する目的で施行される。しかし、網羅的に微細欠失等が検出されると、マイクロアレイと同様に意義不明な変異や偶発的所見が問題になる可能性があり、想定していなかった疾患や判断困難な結果に対応することも起こりえるため、将来的にこれらの検査が施行されるとしても高次施設での対応が望ましい。

(3) 検査体制の整備と検査精度の管理

- ・出生前遺伝学的検査の解析結果は、重大な決断に直結するため、解析結果の信頼性の担保は極めて重要となる。検査を受託する企業や検査機関における検査項目ごとの解析精度が、公的な第三者機関によって評価されるような体制の整備が望ましい。特に国外企業における解析条件は異なる国のルールで決められており、正確な情報の把握が困難である。
- ・正確な解析精度を把握するためには、出生前遺伝学的検査の実施責任者が、検査後の妊娠経過から出産後に至る児の転帰を確認することが可能で、情報を共有する体制を整備することが重要である。
- ・同一家系でも、発端者(主に小児)、両親、胎児(受精卵)、検査後出産した児が、異なる医療機関で診察され、異なる検査施設で解析されることが多く、それぞれ異なる解析条件・精度で検査されるため、結果の解釈に混乱を来す可能性がある。同一家系における検査では、医療施設間で遺伝情報の共有と密接な連携体制の構築が重要となる。

【用語の解説】

ゲノムバリエーション：あらゆるゲノムの変化の総称（染色体倍数性異常、染色体異数性異常、染色体構造異常、ゲノムコピー数変化（CNVs）、塩基配列変化（単塩基置換、挿入、欠失、逆位、転座、等））

従来、染色体構造異常はG分染法では5～10Mbの大きさの変化がなければ検出できず、逆にシーケンス解析ではMb単位のDNA断片の欠失や重複の検出は困難であった。FISH法を用いることで100kb程度の欠失や転座などの確認も可能となったが、特定の領域に限られていた。しかし、マイクロアレイや次世代シーケンスの解析技術によって遺伝子レベルの網羅的ゲノム解析が可能になり、マイクロアレイ染色体検査では特異的DNA領域であれば数十kb程度の微細な量的不均衡を伴う染色体異常も検出可能になった。

核型分析で検出される染色体異常（倍数性異常、異数性異常、構造異常、異形）、マイクロアレイ解析で検出するゲノムコピー数変化、シーケンス解析で検出する塩基配列変化などのゲノムの変化をすべてゲノムバリエーションと表現し、症状に影響するもの（: pathogenic（病的））、影響しないもの（: benign（無害））、不確定なもの（: 意義不明）に分類する。健康成人のCNVsをデータベース化したDatabase of Genomic Variants < <http://dgv.tcag.ca> >によれば、既知の遺伝

子上にも多数の無害な CNVs が検出されていることが判明している。一方、G 分染法で検出された推定 10Mb を超える不均衡型構造異常を有していても特に臨床的に影響ない症例も報告されている。

【提言】

5. 今後の遺伝カウンセリング体制の構築について

出生前遺伝学的検査の実施に際し、母子保健サービスの不備によって妊婦の不安が増大することを防ぐため、妊娠期のケア体制の整備を提案する。

- 産科医療機関を中心として、女性が妊娠中に経験する心・身体・役割の変化に適応できるよう配慮あるケア・相談体制を整える。
- 妊婦健診担当者と出生前遺伝カウンセリング担当者は、相互に密接な連携体制を構築する。
- 胎児・新生児との死別を経験する人々への継続的なグリーフケアの体制を整備する。
- 全ての妊婦が遺伝カウンセリングを受けやすくするために、各都道府県に遺伝カウンセリング部門を設置することが望ましい。遺伝カウンセリング部門は、医師、認定遺伝カウンセラー、遺伝看護専門看護師が常時勤務し、当該地域の保健医療福祉関係者、社会福祉士や臨床心理士等と連携する独立した部門であることが望ましい。

【提言の解説】

(1) 妊婦へのケア・相談体制の整備

妊娠期は、妊婦自身の健康に対する不安やカップル・親子関係の問題が表面化し、妊娠・出産・産後の生活に対する不安が増大する。こうした不安やストレスは、出生前遺伝学的検査よりも、個々の妊婦の健康ならびに心理社会的状況に応じた支援体制の充実によって軽減可能となる。妊婦健診体制の整備として、丁寧な聴き取りと、妊婦が自身の思いを自由に語るための環境、時間、対応する人材の確保がなされるべきである。このためには、産科医、助産師、看護師に加え、心理相談ができる職種との連携が有効である。産科医や助産師に対し、妊娠期の心身の変化や役割変化による適応過程へのケア

と出生前診断の概要を統合した研修を整備することも重要である。

(2) 妊婦健診および出生前遺伝カウンセリング担当者の密接な連携体制の構築

心の大部分を占めるほどに胎児の健康を心配する妊婦や、出生前診断の情報がないと妊娠継続の決定ができない妊婦やパートナーがいる。また、胎児の発育不良や形態異常などで、出生前遺伝学的検査が胎児・新生児管理の一助になると判断するケースもある。

このような場合には、適切な情報提供を含む遺伝カウンセリングがなされるべきで、遺伝カウンセリングは、臨床遺伝専門医や認定遺伝カウンセラー、遺伝看護専門看護師といった遺伝医療専門家の対応が必須である。検査を受けるか否か、妊娠の継続か中断かなどに関わらず、妊婦健診や人工妊娠中絶の担当者と遺伝カウンセリング担当者、あるいは小児/新生児科の担当者が連携し、フォローアップできる体制を整える。こうした体制の構築には、一次施設と高次施設との調整役、多部門の医療職者同士の緊密な連携の調整役が重要となる。また複雑な状況になりうるからこそ、妊婦やパートナーの自律性や権利を擁護する役割を担う者が求められる。医師または医療コーディネーションの教育を受けている認定遺伝カウンセラー、専門看護師にその役割が期待される。

(3) 継続的なグリーフケアの体制を整備

重篤な症状を呈した胎児とその親には、診断時から妊娠期（胎児期）・分娩・新生児期の治療ケア方針に加え、死別後のグリーフワークまで継続したサポート体制を整えるべきである。

① 出生前診断で子どもが重篤な疾患を持つと知らされた妊婦や家族が、診断から死別までの間に十分なケアや遺伝カウンセリングが受けられる体制を整える。

産科医、小児・新生児科、臨床遺伝専門医が胎児の状態と予後の評価を行い、その後の妊娠分娩管理やケア方針が話し合われる。妊婦や家族が辛い事実を受け止めながらもその後の準備ができるようサポートするのは、助産師や遺伝看護専門看護師、認定遺伝カウンセラー、心理職等に期待される。また妊娠中絶の選択で葛藤する妊婦とパートナーに対しては、意思決定プロセスで熟考するためのカウンセリングが必須となる。遺伝カウンセ

リング担当者の重要な役割であり、臨床遺伝専門医、認定遺伝カウンセラー、遺伝看護専門看護師には、こうした苦悩の過程を責任持って支えることが期待される。

②子どもとの死別後のグリーフワークを支えるケア

死産後や新生児との死別後のグリーフワークを支えるためには、助産師や遺伝看護専門看護師による十分に準備された出産ケアと産後ケア、認定遺伝カウンセラーによるフォローアップカウンセリング、さらに心理職や同じ体験をした親たちによるピアサポートによる継続的な心理ケア体制が整備されることが望ましい。また胎児・新生児死亡を経験した親が、我が子が亡くなった理由を知ることは、その子どもの死を受容し、次子の妊娠に向けた準備をしていくうえで有用であり、フォローアップは親が希望する間、継続することが望ましい。

(4) 各都道府県における遺伝カウンセリング部門の設置

出生前遺伝学的検査に関連した遺伝カウンセリング体制の整備にあたっては、妊婦の不安の根源にある<先天的な障害を持った子どもと親の負担や辛さ>を解決していくための社会作りへの貢献まで視野に入れ、保育・療育・学校教育の関係者や、疾患をもつ人の社会参加を促進する政策決定が委ねられている行政職等の様々な関係者に働きかけ、遺伝学的疾患についての理解を促進し、当事者が生き生き生活できるような社会のノーマライゼーションを推進していく活動が含まれるべきである。

以上から、小児科医と産婦人科医の臨床遺伝専門医、認定遺伝カウンセラー、遺伝看護専門看護師が常時勤務し、社会福祉士や臨床心理士、他科の医療職者と定期的に連携できる独立した診療部門として遺伝カウンセリング部門が各県に設置されることが望ましい。

提言の解説担当者

1. 金井 誠
2. 三宅秀彦
3. 4. 浦野真理、黒澤健司、左合治彦、平原史樹、山田崇弘、涌井敬子
5. 中込さと子