

NIPT をご希望の妊婦さんへ

母体血中 cell-free DNA を用いた無侵襲的出生前遺伝学的検査の臨床研究

同意説明文書

金沢医科大学病院 産科婦人科

作成日：2016年 8月 1日（第1版）

2017年12月 1日（第2版）

2018年 3月20日（第3版）

1. はじめに

この説明文書は、「母体血中 cell-free DNA を用いた無侵襲的出生前遺伝学的検査の臨床研究」について説明したものです。この研究に参加するかどうかをお決め頂く際に、遺伝カウンセリングの内容を補い、研究内容のご自身の理解を助ける為に用意されています。この説明文書の内容で分からない事や疑問点などがありましたら、遠慮なくお尋ねください。

2. 母体血中 cell-free DNA 胎児染色体検査について

近年、高齢妊娠の増加に伴い、赤ちゃんの染色体疾患を危惧する妊婦さんの数は増加しています。また、超音波診断装置の性能の向上や診断技術の進歩により、妊娠の早い時期に染色体疾患と関連する赤ちゃんの超音波所見が見つかる事もあります。実際に、このような状況におかれた妊婦さんは、羊水穿刺や絨毛採取による染色体検査を行うかどうかを検討する事になります。しかし、羊水検査には 0.3%、絨毛検査には 1%の流産のリスクがあり、母体にとっても胎児にとっても侵襲の少ない検査法の開発が検討されていました。

1997 年に妊婦さんの血液の血漿成分中に胎盤に由来する浮遊 DNA が含まれている事が報告され、それを用いて赤ちゃんの性別や遺伝子病を診断する研究が行われて来ました。また、赤ちゃんの染色体疾患の診断に応用する研究も行われていました。そこに、高速度に遺伝子配列を読む研究装置が開発され、この研究分野に応用されるようになりました。この装置を用いて、母体血漿中の浮遊 DNA の断片の遺伝子配列を解読する事で、DNA 断片が何番染色体に由来しているかを判定する事ができます。そして、染色体ごとにその断片数を集計して、赤ちゃんの染色体の数の変化、その代表的疾患がダウン症候群（21 トリソミー）や 18 トリソミー、13 トリソミーですが、その検出を行います（母体血中 cell-free DNA 胎児染色体検査：母体血胎児染色体検査と略す）。この検査の精度ですが、検査結果が陰性の場合、赤ちゃんにその染色体疾患がみられる確率は 0.1%以下と言えます。検査結果が陽性の場合、赤ちゃんにその染色体疾患のみられる確率は相当高くなりますが、年齢や異常所見の有無によって異なります。通常の適応で羊水検査を受ける方（今回この検査を受ける方に相当します）の場合は、この検査の陽性適中率（検査が陽性と出た場合に実際に染色体疾患が見られる確率）は約 80~95%です。

このように本検査は、母体と赤ちゃんの双方にとって侵襲がなく、生まれてくる赤ちゃんに見られる主な染色体疾患である 21 番、18 番、13 番染色体の数の変化を高い精度で検出する検査です。検査には、赤ちゃんに疾患があるのに陰性とする（偽陰性）事や疾患が無いのに陽性とする（偽陽性）事が稀にあります。よって、確実な診断には羊水穿刺や絨毛採取による染色体検査が必要になります。また、母体の血漿中に浮遊する胎児の DNA 断片量が少ないとうまく結果が出なくて‘判定保留’となる事があります。その場合はもう一度採血を

して再度検査をするかどうかを遺伝カウンセリングによって決めて頂く事になります。再検による追加の費用は発生しません。

この検査で検出する染色体疾患はダウン症、18トリソミー、13トリソミーの3種類のみです。ダウン症は21番染色体が1本多い染色体疾患です。そこで、21トリソミーとも呼ばれます。ダウン症候群は常染色体の変化による疾患の中では最も頻度が高い疾患です。ダウン症の人には知的発達や運動発達の遅れがみられたり、先天性疾患などの病気の合併がみられますが、その程度は一人一人で異なります。発達は全体的にゆっくりな傾向があります。根本的な治療法は今の所ありませんが、最近の医療や療育、教育の進歩によりほとんどの方が学校生活や社会生活を送っています。中には趣味を生かし、画家や書道家、俳優として活躍している人もいます。

18トリソミーは、18番染色体が一本多い染色体疾患です。子宮内から赤ちゃんの体重発育が遅れる事が多く、90%に先天性の心臓病があり、その重症度が赤ちゃんの生命力に大きく影響すると考えられています。また運動面、知的な発達は強い遅れを認めます。出生1ヶ月で約半数が亡くなり、1年後の生存率は約10%とされていますが、中学生になるまで成長した方もいらっしゃいます。

13トリソミーは、13番染色体が一本多い染色体疾患です。複数の先天性の内臓疾患などを合併します。80%以上が重篤な先天性心疾患を合併するとされ、運動や知的な発達は強い遅れを認めます。生命的な予後は内臓合併症によりますが、1年後の生存率は10%とされています。

どの赤ちゃんにも先天性の異常などの障がいを持って生まれて来る可能性があります。先天性疾患の頻度が3~5%とされています。染色体疾患の赤ちゃんの出生頻度は約0.6%です。染色体疾患を持つ赤ちゃんの障がいの程度には個人差が大きく、普通となんら変わりなく発育する赤ちゃんもいますが、障がいの程度が重篤で生後まもなく亡くなる場合もあります。生まれつき障がいを持っている事は、その子供の個性の一面でしかなく、障がいを持つことと本人および家族の幸、不幸は本質的には関連がないとされています。障がいには上記のような先天性のものもありますが、生後に起こる障がいもあり、我々全てがいつかは何らかの障がいを持って生活する可能性があると言えます。

3. 検査の方法について

本検査は、妊婦さんが検査や検査で分かる疾患、検査結果によって起きうる状況について十分理解した上で研究参加を希望される場合に行われる検査です。高齢妊娠、前のお子様が発症した、超音波検査で染色体疾患を疑う所見があるなど、赤ちゃんに染色体疾患（ダウン症 [21トリソミー]、18トリソミー、13トリソミー）がみられる可能性が通

常の妊婦さんに比べて高いと考えられる妊婦さんを対象とした検査です。検査を希望される場合は、本検査と共に羊水検査や絨毛検査などの確定的検査も説明して遺伝カウンセリングを行います。

本検査は、確定的検査ではないので、超音波所見などでダウン症 [21 トリソミー]、18 トリソミー、13 トリソミーが極めて高く疑われる場合や他の染色体疾患が疑われる場合は、本検査を受ける意味がありません。その説明を理解した上で、本検査を自らの意思で希望する場合に約 20mL 採血します。血液は、国内の検査会社に送られて検査されます。この検査会社は、十分な遺伝カウンセリングができる施設からのみ検体を受領している信頼できる検査会社です。

検査で分かる事は、赤ちゃんの染色体の中で 21 番、18 番、13 番染色体の数的変化の有無です。検査結果が出るまでには約 2 週間掛かります。検査結果は NIPT 専門外来で説明します。検査結果が染色体疾患を疑うという結果であった場合には、その結果の意味やその後の確定的検査を受けるかどうかの判断などについて、自ら判断できるように遺伝カウンセリングを行いながらサポート致します。

後述のように、本研究は臨床研究として行われ、検査を受けた方の結果や転帰などを把握してその内容は研究事務局へ送付されます。検査を受けた方のデータや検体から氏名等の個人情報情報を削り、代わりに新しく符号又は番号を付けて匿名化を行います。研究対象者とこの符号（番号）を結びつける対応表は外部に漏れないように厳重に保管します。なお、研究への参加を希望しない場合には、検査を受ける事はできません。

4. 検査に伴う利益と不利益

本検査のメリットは、赤ちゃんの 21 番、18 番、13 番染色体の数的変化による疾患の有無の可能性を知りたい場合に、絨毛検査や羊水検査などの流産のリスクのある侵襲的な検査を行わないで結果を得る事が出来る事です。

本検査のデメリットは、採血が必要な事と自費診療になる事です。また検査の結果に動揺したり、混乱したり、不安や心配になる可能性があります。

5. 本検査は臨床研究として行われます

羊水検査や絨毛検査と同様に、母体血胎児染色体検査を受ける前後の遺伝カウンセリングは不可欠です。特に新しい検査であり、検査を受ける意味、検査の限界、検査の結果とその後の対応など、今まで以上に細心な注意を払った遺伝カウンセリングが必要となります。母体血胎児染色体検査は、侵襲が無く流産のリスクが無い為、適切な遺伝カウンセリングを受けないで安易に検査を受ける事が懸念されます。その為、十分な遺伝カウンセリングの提供

が可能な限られた施設で限定的に行われるべきとされています。そこで当院ならびに研究協力施設において十分な遺伝カウンセリング体制を整えて臨床検査として実施し、検査結果とその後の対応や転帰を調べます。この研究の目標は、ただ検査を受けて頂くだけではなく、検査の実態（検査を受けた方の結果とその後の対応や転帰など）を把握して解析できる体制を整備する事を目的としています。なお、研究結果は、日本産科婦人科学会が将来的に行う症例登録制度の作成の為に、学会に提供されます。

研究は、母体血胎児染色体検査を希望する妊婦さんを対象として、2013年4月から2017年9月末までに50,000人以上の妊婦さんに参加して頂いています。

6. 研究に参加する事による利益と不利益

研究の予測される成果として、検査を受けるに際して遺伝カウンセリングを適切に行って検査の実態を登録する体制が整う事で、将来検査を受けられる方へ貢献する事が出来ると言えます。

7. 研究参加の自由と同意撤回の自由

研究参加は自由です。本研究の参加にはパートナーの方も同意を頂く必要がありますので、パートナーの方と一緒に本説明文をお読みください。両者が納得された場合に「同意書」にご自身およびパートナーの方のお二人の署名をお願いします。

いったん同意された後でも、いつでも同意を撤回する事が出来ます。ただし、採血後に同意を撤回された場合には、血液が既に検査会社に送られているため、検査費用の返金はできません。その場合には、検査結果は破棄いたします。

検査するかどうか気持ちが定まらない場合には、検査時にパートナーや家族の方と一緒にお願いいたします。一緒に説明を受けることをお勧めいたします。

8. 費用負担

本研究で実施する検査は自己負担の検査で自費診療となります。費用は、約20万円前後です。

9. 研究結果の学術的発表と個人情報の保護

一般に、新しい検査法を臨床に導入した際には、その精度や利用価値についてのデータを正しく蓄積し、学問的に公表していく事が必要です。本研究で実施する検査は、日本では2013年4月に開始され、その結果やその後の対応と帰結などは、医療の進歩に関わる大切な情報となります。その為、カルテ情報を収集させていただきます。またそれらを含めて、学術

集会・論文などで発表させていただきます。その場合には、妊婦さん個人を特定できるような情報は完全に削除し、個人情報の保護には十分な配慮を講じます。

10. 研究組織

この臨床研究は、出生前診断に精通した臨床遺伝専門医・認定遺伝カウンセラーが複数名所属し、専門外来を設置して診療している施設が共同で行う研究です。

11. この臨床研究に係る資金ならびに関連機関との関わり

この臨床研究は、成育医療研究センター開発費で実施します。当院に置ける研究組織には、FDD-MB 株式会社の役員が含まれています。この臨床研究の計画・実施・報告においては学校法人金沢医科大学利益相反マネジメント規定に則って、適切に行われます。*FDD-MB 株式会社は、母体血中の胎児細胞から DNA 分析を行う技術に関する金沢医科大学発ベンチャー企業です。

12. 問い合わせ先

この臨床研究全体の責任者・連絡窓口は以下の通りです。

- ・ 研究責任者 : 佐合 治彦
国立成育医療研究センター 周産期・母性診療センター長
〒157-8535 東京都世田谷区大蔵2-10-1
TEL : 03-5494-0181 (代)
- ・ 研究事務局 : 関沢 明彦
昭和大学医学部産婦人科
〒142-8666 東京都品川区旗の台1-5-8
TEL : 03-3784-8000 (代)
- ・ 当院における研究責任医師 : 笹川 寿之
金沢医科大学病院 産科婦人科
〒920-0293 石川県河北郡内灘町大学1-1
TEL : 076-286-3511 (代表)
- ・ 当院の連絡先 : 高木 弘明
金沢医科大学病院 産科婦人科

〒920-0293 石川県河北郡内灘町大学1-1

TEL : 076-286-3511 (代表)