

説明文書

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

1. はじめに

この説明文書は、「母体血中 cell-free DNA を用いた非侵襲的出生前遺伝学的検査の臨床研究」について内容を説明したものです。この研究に参加するかどうかをお決めいただく際に、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ために用意されています。この説明文書の内容でわからないこと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こともあります。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ことになります。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が含まれていることが報告され、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きました。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ことで、DNA断片が何番染色体に由来しているかを判定することができます。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%以下といえます。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うける方（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（検査が陽性とでた場合に実際に染色体疾患が見られる率）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）ことや、疾患がないのに陽性とする（偽陽性）ことが稀にあります。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でなくて判定保留となることがあります。その場合はもう一度採血をして再度検査することとなります。再検査による追加の費用は発生しません。

この検査で検出でき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、先天性心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ところありませんが、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 1 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ことが多く、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%といわれていますが、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 1 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 年後の生存率は約 10%といわれています。

どの赤ちゃんにも先天性の疾患などの障がいをもって生まれてくる可能性があります。先天性の疾患の頻度は 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もっていることは、その子どもの個性の一面でしかなく、障がいをも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いわれています。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、我々すべてがいつかはなんらかの障がいをもって生活する可能性があるといえます。

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わかる疾患、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、前のお子様が染色体疾患であった、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、本検査ととも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、本検査を受ける意义がありません。それら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。血液は米国の検査会社(Sequenom社やAriosa社、Natera社、Verinata社のいずれか)に送られて検査されます。これらは、十分な遺伝カウンセリングができる施設からの検体のみを受領している信頼できる検査会社です。

検査でわかることは、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。検査結果がでるまでには約2週間かかります。検査結果は遺伝カウンセリング外来で説明します。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いたします。

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。事務局へ送付される報告内容は無記名ですので個人情報に含まれません。なお、研究への参加を希望しない場合には、検査を受けることはできません。

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ことができることです。

本検査のデメリットは、採血が必要なことと自費診療になることです。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、いま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、侵襲がなく流産のリスクがないため、適切な遺伝カウンセリングを受けずに安易に検査を受けることが懸念されます。そのため、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。そこで当センター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こと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ために、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、2014年4月頃から開始し、35,000人の妊婦さんに参加して頂く予定です。

6. 研究に参加することによる利益と不利益

本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ことで、将来検査を受けられる方へ貢献することができるといえます。

7. 研究参加の自由と同意撤回の自由

検査を選択され研究に参加するかどうかは自由で、ご自身および配偶者に相当する方お二人でお決めいただきます。研究参加を選択されない場合にも何ら不利益はありません。また、いったん同意された後でも、いつでも同意を撤回することができます（検査を受けた後に同意撤回された場合は、検査結果を伝えないようにいたします。採血をした翌日以降に同意撤回のご連絡をいただいた場合には、血液がすで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。）。

本研究では配偶者の方も同意をいただく必要があるため、配偶者の方とは一緒によくお読みください。他の家族の方と一緒にご覧いただいても結構です。

この検査を選択される場合は、「同意書」にご自身および配偶者の方のお二人の署名をお願いします。

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。検査費用は、約21万円です。

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ことが必要です。本研究で実施する検査は、

日本では2013年4月に開始されたばかりであり、その結果やその後の対応と帰結などは、医療の進歩にかかわる大切な情報となります。そのため、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おこなう研究です。当センターの他に以下のような複数の施設で行います。

この臨床研究は臨床検査会社その他民間企業からの資金援助は受けておりません。

研究実施施設（2013年11月30日現在）

北海道大学、札幌医科大学附属病院、岩手医科大学附属病院、宮城県立こども病院、昭和大学病院、山王病院、東京女子医科大学、日本医科大学付属病院、横浜市立大学附属病院、埼玉医科大学病院、千葉大学医学部附属病院、新潟大学医歯学総合病院、名古屋市立大学病院、藤田保健衛生大学病院、大阪大学医学部附属病院、大阪市立総合医療センター、大阪府立母子保健総合医療センター、兵庫医科大学病院、神戸大学医学部附属病院、奈良県立医科大学、岡山大学病院、広島大学病院、徳島大学病院、愛媛大学医学部附属病院、四国こどもとおとなの医療センター、国立病院機構九州医療センター、長崎大学病院、福岡大学病院、大分大学医学部附属病院

11. 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：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）

施設内担当医師

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 センター長
和田 誠司：国立成育医療研究センター 周産期・母性診療センター 胎児診療科医師
佐々木愛子：国立成育医療研究センター 周産期・母性診療センター 産科医師
小崎 里華：国立成育医療研究センター 器官病態系内科部 遺伝診療科医長
西山 深雪：国立成育医療研究センター 周産期・母性診療センター 遺伝カウンセラー