

2025 年 3 月 29 日

東京慈恵会医科大学

佐村 修 殿

公益社団法人日本小児科学会

NIPTの臨床研究に関する意見書

研究課題名：胎児疾患に対する非侵襲性出生前遺伝学的検査による解析

研究責任者：佐村 修（東京慈恵会医科大学）

このたびは、非侵襲性出生前遺伝学的検査（NIPT）の臨床研究計画について、研究計画書および説明同意文書の共有をいただき誠にありがとうございます。

当学会では、2024 年 11 月に「母体血を用いた非侵襲性出生前遺伝学的検査（NIPT）の臨床研究に関する日本小児科学会の基本姿勢 2024」*として母体血中の遊離核酸を用いた非侵襲性出生前遺伝学的検査（以下 NIPT）の臨床研究への基本姿勢を表明させていただきました。この基本姿勢の中で、NIPT を用いた臨床研究が行われる際の課題、懸念点を述べておりますが、今回提出していただいた臨床研究は、研究全体としての目的と意義に不透明な部分があり、解決すべき課題、懸念点が残っていると言わざるを得ません。

*https://www.jpeds.or.jp/modules/guidelines/index.php?content_id=156

もし仮に、このように、研究参加者（夫婦）に妊娠中に解析結果を返却する形での臨床研究を行うのであれば、研究参加の決定前にご夫婦へ検出されうる結果の臨床的意義の解釈や限界について十分に説明を行う必要があります。また、解析結果の解釈や、結果の報告に際しては判断が難しい症例も想定されることより、染色体コピー数変化や多様な染色体疾患を持つ児の診療経験が豊富な小児科医の関与は必須と考えます。

大枠としてのこの臨床研究の意義、そしてその先に目指す展開について、大きな構想があるものと想像いたします。一度、関係者間で具体的な意見交換の場を設けるのはいかがでしょうか。立案された先生方のお考えを共有いただき、当学会としても、今後の方向性について考える機会とさせていただきますと幸いです。

以下に、解決が必要と考える課題について述べます。今後、NIPT が新しい局面に向かうにあたり、共に考えたい論点として共有させていただきます。

・科学的合理性の担保

今回、立案された研究の目的および意義につきまして「米国で臨床応用されている母体血胎児全染色体領域ゲノム定量検査」が根拠として挙げられていますが、2023 年に改訂となった米国産婦人科学会（American College of Obstetricians and Gynecologists：ACOG）の委員会報告**でも、NIPT 技術を用いた全染色体領域のゲノム定量検査の実施については慎重な立場をとっておりますし、侵襲的検査におけるマイクロアレイ染色体検査についても、検査の限界を指摘し胎児に重篤な臓器異常がある場合に絞って実施を検討すると明記されています。

** : <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/committee-opinion/articles/2016/12/microarrays-and-next-generation-sequencing-technology-the-use-of-advanced-genetic-diagnostic-tools-in-obstetrics-and-gynecology>

先天性疾患を持ち出生した児について、染色体検査（G 分染法、FISH 法、マイクロアレイ法）でその原因が同定される確率や、どのような疾患が含まれるかは、すでにデータが蓄積されてきております。またマイクロアレイ法などで検出される微細な染色体の欠失あるいは重複の中には表現型への影響がない、あるいは不明であるものが検出される場合もあることは公知です。その中で、胎児の「おおよそ 7 Mb 以上の染色体欠失・重複」を調べることにより、具体的にどのような疾患を検出し、「胎児疾患が疑われる妊婦」のどのくらいの割合を想定しているのか、そのような状態を NIPT で検出することの意義は何なのかなどを含め、科学的な根拠の明示が必要と考えます。

そのうえで、今回の研究対象者の選定方針は、この研究目的にかなっているのか疑問です。「胎児疾患が疑われる妊婦」が条件であれば「胎児」の評価をした上で選定されるべきであり（具体的には、選択基準の（４）（５）（６）は「胎児疾患が疑われる」とは言えないと考えます）、その基準は明確にすべきではないでしょうか。選択基準にもよりますが 2000 名の解析を行っても、その他の対象とする染色体変化の頻度から 3 種類の染色体トリソミー疾患以外について統計学的に有意なデータが得られる可能性は低いと考えます。

出生前検査において、NIPT の利点の一つは不必要な侵襲的検査を削減することであり、発生確率の上昇する条件がある程度確立されている染色体トリソミー疾患については、NIPT を実施することでその利益が得られるものと考えますが、「おおよそ 7 Mb 以上の染色体欠失・重複」が疑われるために侵襲的検査を検討する状況においては、NIPT を行うことにより侵襲的検査がどの程度削減できると想定されるのか、逆に、発生頻度の低い遺伝学的状況にまで解析範囲を広げることで偽陽性が増え不必要な侵襲的検査が増える可能性はないか、具体的かつ科学的な検討がされているのか不明です。

・倫理的・社会的影響を踏まえた配慮

出生前検査は、妊娠・出産・育児に関する包括的な支援の一環として提供されるものであり、障害や疾患の有無によって分け隔てられることなく相互に人格と個性を尊重しあいながら共生する社会（障害者基本法第 1 条）に立脚した対応が求められていると考えます。しかし、結果として、現在 NIPT が行われている 3 種類の染色体トリソミー疾患においても、胎児の疾患が確定された後に、高い確率で人工妊娠中絶の判断がなされていることはすでに報告されております。そして、出産そしてその後の子育てについて漠然とした不安をもつ妊婦にとって安心感を得るための『スクリーニング』検査となる可能性も示唆されています。出生前検査の検査結果に影響を受けて人工妊娠中絶を行うことは、ひいては障害のある者を排除することを許容していることに他ならず、他者が多様性のある個人の生きる権利や生命、尊厳を尊重すべきとするノーマライゼーションの理念に反するのではないかという懸念点は以前より指摘されており、社会の中でその議論が不十分なまま、研究といえども NIPT での解析範囲を広げることは社会への影響も大きいと考えます。胎児の表現型との関連の解釈が極めて難しい染色体の変化が推定された場合には、その結果、研究参加者やパートナーの不安・苦悩を引き起こし、さらに、医学的解釈が困難な状況下で人工妊娠中絶の判断がとられる可能性についても、具体的な検討が必要ではないでしょうか。

医療現場で提供される検査と研究として行われる解析との明確な境界は一般的にはわかりにくく、出

生前検査認証制度等運営委員会による認証制度下の基幹施設でこの研究が行われることは、上述のように科学的合理性についても課題が残る状況であるにも関わらず、「全染色体を対象とした出生前検査はどのような妊婦も受けたほうが安心だ」「3種類の染色体トリソミー疾患だけでは不十分である」というような誤った理解に繋がる可能性が危惧されます。NIPTはリスクのある胎児の状況を正確に把握するための手段であって、『スクリーニング』検査となるべき手法ではありません。本研究における解析の問題や懸念、そして手法の限界が十分に伝達される体制は必須と考えます。

・妊婦・パートナーへの個別の支援体制の拡充

NIPT等の出生前検査に関する専門委員会による令和6年3月の「NIPTの臨床研究における課題と対応（見解）（案）」にもあります通り、このような研究でNIPTが検出する遺伝的特徴は多様であり、表現型への影響を推定することが困難なことも多いこと、疾患頻度が低いことにより十分な自然歴情報がないこと等の理由により、十分な情報に基づく自律的な意思決定は容易ではありません。微細欠失・重複等を含めた染色体疾患についての知識、経験を十分に有する複数の診療科の医師等が協力して、解析結果についての検討を行ったうえで、研究参加者や出生児へのサポート体制（福祉関係機関やピアサポート等との連携を含む）を構築する必要があると考えますが、本研究計画書からは、研究参加者に対応する十分な体制があるとは判断しかねます。多くの施設が研究に参加しますが、各施設間の支援体制に大きな格差が生じることも懸念されます。研究に関する詳細なインフォームドコンセント、また、診療として行う3種類の染色体トリソミー疾患に関する情報提供や遺伝カウンセリングとは明確に分けて、本研究の対象となる染色体の構造変化についての十分な情報提供と質の高い遺伝カウンセリングが必要不可欠と考えます。

また、本研究での観察項目は多岐にわたり、研究参加者が同意する事項も多岐にわたると考えます。どのような条件の時にどのような追加項目が提示されるのか（胎盤解析、出生児の採血、夫婦の採血など）研究計画書および説明同意文書で明確にし、項目によっては、同意文書も別文書にする等の対応を求めます。

以上、当学会としての意見となります。先にも述べましたが、これらを踏まえて、より建設的で具体的な議論につなげたいと考えております。ご検討いただけますよう、どうぞよろしくお願い申し上げます。