

※第1回NIPT等の出生前検査に関する専門委員会資料3（山田参考人提出資料）

# NIPTを取り巻く 最近の海外の現状

2023/5/31

## 検査の対象者と対象疾患について

こども科研 三宅班

「出生前検査に関する情報提供体制、遺伝カウンセリング体制、支援体制の  
構築のための研究」

山田崇弘、柴田有花、関沢明彦、山田重人、西垣昌和、三宅秀彦

# 本邦の現状

## NIPT等の出生前検査に関する情報提供及び施設 (医療機関・検査分析機関) 認証の指針, 2022

日本医学会 / 出生前検査認証制度等運営委員会

### ●NIPTの対象者

NIPTが受検の選択肢となる妊婦は、従来本検査の対象となる疾患の発生頻度が高くなる以下の状態である。

- ・ 高年齢の妊婦
- ・ 母体血清マーカー検査で、胎児が染色体数的異常を有する可能性が示唆された妊婦
- ・ 染色体数的異常を有する児を妊娠した既往のある妊婦
- ・ 両親のいずれかが均衡型ロバートソン転座を有していて、胎児が13トリソミーまたは21トリソミーとなる可能性が示唆される妊婦
- ・ 胎児超音波検査で、胎児が染色体数的異常を有する可能性が示唆された妊婦

※ただし、対象疾患の発生頻度によらず、適切な遺伝カウンセリングを実施しても胎児の染色体数的異常に対する不安が解消されない妊婦については、十分な情報提供や支援を行った上で受検に関する本人の意思決定が尊重されるべきである。

# 本邦の現状

NIPT等の出生前検査に関する情報提供及び施設  
(医療機関・検査分析機関) 認証の指針, 2022

日本医学会 / 出生前検査認証制度等運営委員会

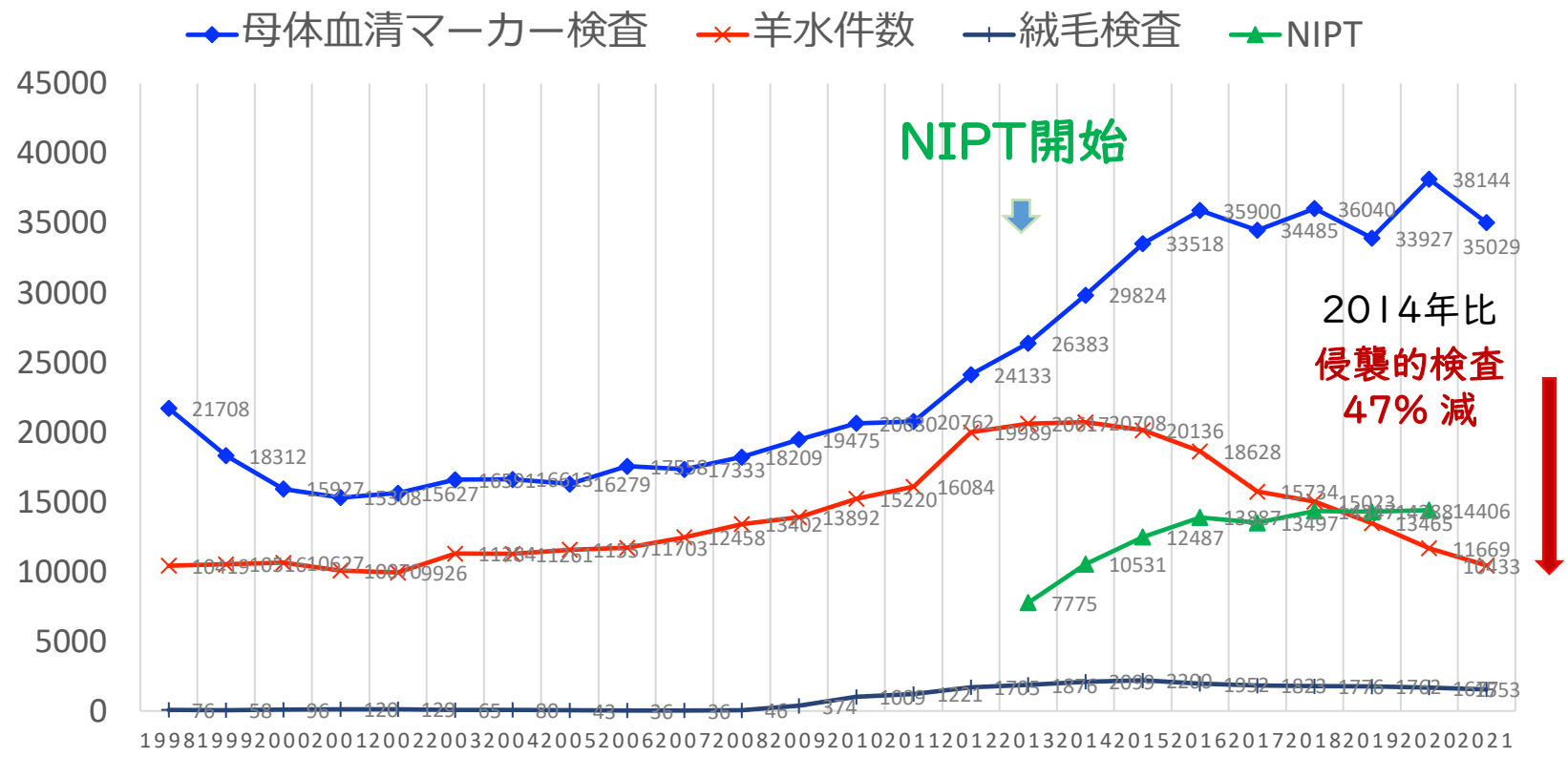
## ●NIPTの対象疾患

本指針に基づくNIPTの対象は、  
13トリソミー、18トリソミー、21トリソミーとする。

※これら3疾患以外の疾患については、分析的妥当性や臨床的妥当性が現時点で十分に確立されていない。・臨床応用にあたっては慎重な対応が必要である。

# 出生前遺伝学的検査数の内訳と年次推移

国立成育医療研究センター 佐々木愛子先生調査  
(厚労科研小西班)



# NIPT (をはじめとした非確定的検査) 開発の 目的

- 侵襲を伴う出生前検査の負担を軽減すること (現に非確定的検査の普及とともに羊水検査は減っている)
- 決して新生児マススクリーニングのように全数から効率的に疾患を抽出するような目的ではない (2013年の時点から一貫している)

# 海外におけるNIPTに関する指針・ガイドライン

		ISPD（国際出生前診断学会）, 2023
対象者	全妊婦	◎ →公的補助・費用対効果分析・ヘルスケアシステム・社会的/文化的/法的な違いから、国や地域により状況が異なることが配慮される。
	ハイリスク妊婦	
	双胎	○ →双胎の判定保留率：3.6 (1.6-13.2)%、再検査成功率：50 (14.3-83.3)%
対象疾患	13/18/21トリソミー	◎
	性染色体異数性	◎ →精度は担保されるが、実施においては社会的/文化的/法的な違いが配慮される。
	CNV染色体微細欠失/重複	× →22q11.2症候群を含め臨床的有用性に関するデータ不十分であり、一般集団に対する日常的な使用は推奨されない。
	他の常染色体異数性	× →臨床的有用性に関するデータ不十分であり、一般集団に対する日常的な使用は推奨されない

CNV:コピー数変化

◎:強く推奨 ○:推奨  
△:保留 ×:推奨しない

# 海外におけるNIPTに関する指針・ガイドライン —北米—

		アメリカ ACMG,2022	アメリカ ACOG,2020	カナダ SOGC-CCMG,2017
対象者	全妊婦	◎	◎	× →多くの地域で財政的に不可能
	ハイリスク妊婦			○ →従来 of 非確定的検査で陽性
	双胎	◎	○	○
対象疾患	13/18/21 トリソミー	◎	◎	◎
	性染色体 異数性	◎	○	○
	CNV 染色体微細 欠失/重複	○ (22q11.2欠失症候群) × (網羅的解析) →精度が未確立 →稀少疾患では臨床的検証が困難	× (網羅的解析) →精度が未確立	×
	他の常染色体 異数性	× →臨床的有用性が低い	× →非モザイク例：臨床的有用性が低い →モザイク例：精度が未確立	言及なし
	その他		胎児の性別判定	・胎児の性別判定 ・Rh式血液型不適合妊娠 ・父親由来の常染色体遺伝性疾患

# 海外におけるNIPTに関する指針・ガイドライン —欧州—

		イギリス NHS England, 2021	ドイツ G-BA,2019	イタリア NHS,2015	オランダ ※臨床研究の報告 (TRIDERNT-2), 2019
対象者	全妊婦			言及なし	◎
	ハイリスク妊婦	◎ →従来の非確定的検査で陽性(1/150≦)	◎ →統計的に対象疾患の可能性が高い(詳細の言及はなし)	言及なし	
	双胎	◎	言及なし	◎	◎ →Vanishing twin,DD双胎は除外
対象疾患	13/18/21トリソミー	◎	◎	◎	◎
	性染色体異数性	×	言及なし	△ →精度が未確立	×
	CNV染色体微細欠失/重複	×	言及なし	△ →精度が未確立	△ →精度が未確立
	他の常染色体異数性	×	言及なし	言及なし	△ →精度が未確立
	その他			単一遺伝子疾患	



# 海外におけるNIPTに関する指針・ガイドライン —アジア—

		中国 NHC,2016	韓国 KSMFM,2021
対象者	全妊婦		○ →費用対効果からハイリスク妊婦が優先
	ハイリスク妊婦	◎ →従来 of 非確定的検査で陽性	◎
	双胎	◎	× →単胎と比較し判定保留率が高く、性能が劣る
対象疾患	13/18/21トリソミー	不明	◎
	性染色体異数性	不明	◎
	CNV 染色体微細欠失/重複	不明	× →陽性的中率が低く実用的でない
	他の常染色体異数性	不明	言及なし
	その他		

## 海外の動向 一対象者一

## 海外の動向 一対象疾患一

- ①性染色体異数性疾患
- ②CNV・微細欠失疾患
- ③他の常染色体異数性疾患
- ④その他  
～ 単一遺伝子疾患

# 海外の動向 ー対象者ー

全妊婦～ハイリスク妊婦に限定まで、国により方針が様々である。

例：オランダ※の場合 ※国のシステムとしてNIPTを実施

TRIDENT試験(2014年～):初期コンバインド検査でハイリスク( $\geq 1/200$ )または既往歴のある妊婦が対象

TRIDENT-2試験(2017年～):全ての妊婦が対象

RATs: 稀な常染色体トリソミー SAs: 構造異常

高リスク群

低～中リスク群

-	TRIDENT-1 (High-Risk Population)		TRIDENT-2 (General-Risk Population)	
	NIPT Result Frequency (%)	PPV (%)	NIPT Result Frequency (%)	PPV (%)
T21	2.24 <sup>a</sup>	94 <sup>a</sup>	0.33	96
T18	0.36 <sup>a</sup>	80 <sup>a</sup>	0.07	98
T13	0.43 <sup>a</sup>	67 <sup>a</sup>	0.08	53
RATs	1.11 <sup>b</sup>	15 <sup>b</sup>	0.18	6
SAs	0.47 <sup>b</sup>	50 <sup>b</sup>	0.16	32
Complex abnormal profiles	0 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>	0.02	64

陽性率  
4.61%

陽性率  
0.84%

一般集団を対象とした場合、特に稀な染色体トリソミーでは陽性的中率が低下する

→不必要な羊水穿刺が増える

# 海外の動向 一対象疾患一

①性染色体異数性疾患

②CNV・微細欠失疾患  
(染色体の一部の量の増減)

③他の常染色体異数性疾患

④その他  
～ 単一遺伝子疾患

ゲノムワイド解析

# 海外の動向 ー対象疾患ー

## ①性染色体異数性疾患

対象：アジア／オーストラリア／欧米の胎児医学または臨床遺伝専門家

方法：メールによる質問紙調査

対象	国 <small>※同国でも地域により対象が異なる場合がある。</small>			
13/18/21	イギリス フランス オランダ	ポルトガル ノルウェー スウェーデン	オーストリア スロバキア	中国 南オーストラリア
13/18/21 性染色体	スペイン ポルトガル ドイツ イタリア チェコ	スイス ラトビア リトアニア デンマーク	スウェーデン フィンランド アイスランド モンテネグロ イスラエル	アメリカ合衆国 北東/南東/西オーストラリア タイ
13/18/21 一部の微細欠失	西オーストラリア			
13/18/21 一部の微細欠失 性染色体	スペイン スイス リトアニア ベラルーシ	クロアチア アルバニア ギリシャ キプロス	リトアニア セルビア ロシア	アメリカ合衆国 中国・香港 シンガポール 西オーストラリア
13/18/21 ゲノムワイド	オランダ			
13/18/21 性染色体 ゲノムワイド	ベルギー ハンガリー スイス			アメリカ合衆国 南東/西/南オーストラリア

性染色体を対象としている国は比較的多く存在する。<sup>13</sup>

# 海外の動向 ー対象疾患ー

## ①性染色体異数性疾患

対象：アジア／オーストラリア／欧米の胎児医学または臨床遺伝専門家

方法：メールによる質問紙調査

		NIPTを受検する妊婦の割合				
		<10%	10-24%	25-49%	50-75%	> 75%
性染色体結果を希望する妊婦の割合	<10%	イギリス チェコ デンマーク フィンランド スウェーデン アイスランド	ラトビア スロバキア イスラエル ロシア	フランス ノルウェー ベラルーシ ギリシャ	オランダ	
	10-24%		ポルトガル ハンガリー スイス エストニア	リトアニア キプロス タイ	中国 タスマニア	
	25-49%			スペイン セルビア シンガポール 南/西オーストラリア	イタリア	
	50-75%				ドイツ アルバニア クロアチア 南東オーストラリア	
	> 75%					ベルギー 香港

# 海外の動向 ー対象疾患ー

## ②CNV・微細欠失疾患（染色体の一部の量の増減） （22q11.2症候群※）

※一般頻度：1/4,000-5,000人

対象：1992-2021年に報告された22q11.2症候群の出生前検査に関する文献  
方法：システマティック・レビュー  
結果：3報が該当

感度：69.6%-100%

Reference	Sensitivity%	Specificity%	Positive Predictive Value (PPV)%	Negative Predictive Value (NPV)%	
A. Dar et al., 2022 [26]	83.3	99.8	52.6	99.9	中リスク群
B. Lin et al., 2021 [28]	100	99.9	53.9	99.9	中リスク群
C. Bevilacqua et al., 2021 [29]	69.6 *	100 *	100 *	98 *	高リスク群

A. 一般集団（有病率1/1,542）

B. 一般集団（有病率1/1,118）

C. 胎児超音波検査によって心奇形が認められたハイリスク集団（有病率 1/16）\*

※再発率を検討する上では、母親の染色体情報を含めて精査することが必要である。

# 海外の動向 ー対象疾患ー

## ②CNV・微細欠失疾患（染色体の一部の量の増減）

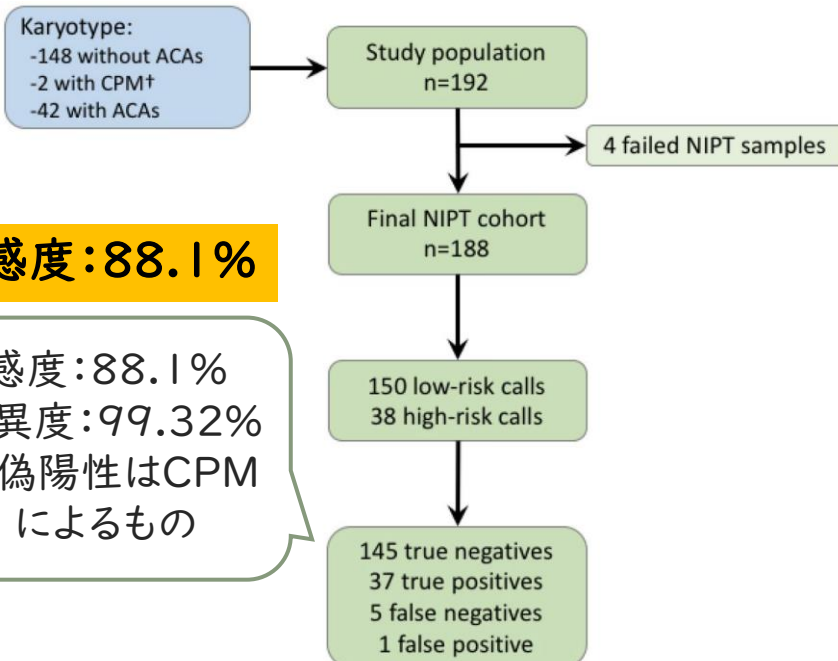
対象：侵襲的検査により核型分析またはマイクロアレイを実施し、ACAsが明らかになった  
42例およびコントロール集団150例（CPM2例含）（フランス）

方法：侵襲的検査およびゲノムワイドなNIPTの結果をふまえた精度の検討

結果：**7Mb以上**の染色体不均衡型転座の場合、不均衡型転座の感度は約85%

ACAs: SUAsまたはRATs SUAs: 不均衡型転座 RATs: 稀な常染色体トリソミー

### 【不均衡型転座+常染色体トリソミーの場合】



### 【不均衡型転座のみの場合】

Type of Rearrangement	Observed on Karyotype, n	Detected by NIPT, n	Detection Rate, % (95% CI)
Deletion	13	11	84.6 (54.6–98.1)
Duplication	28	24	85.7 (67.3–96.0)
Interstitial	5	5	100 (47.8–100)
Terminal	36	28	77.8 (60.9–89.9)

感度:

- ・欠失: 84.6%
- ・重複: 85.7%
- ・中間部欠失: 100%
- ・端部欠失: 77.8%

**感度: 85%**

→端部欠失だと感度が下がる??



# 海外の動向 —対象疾患—

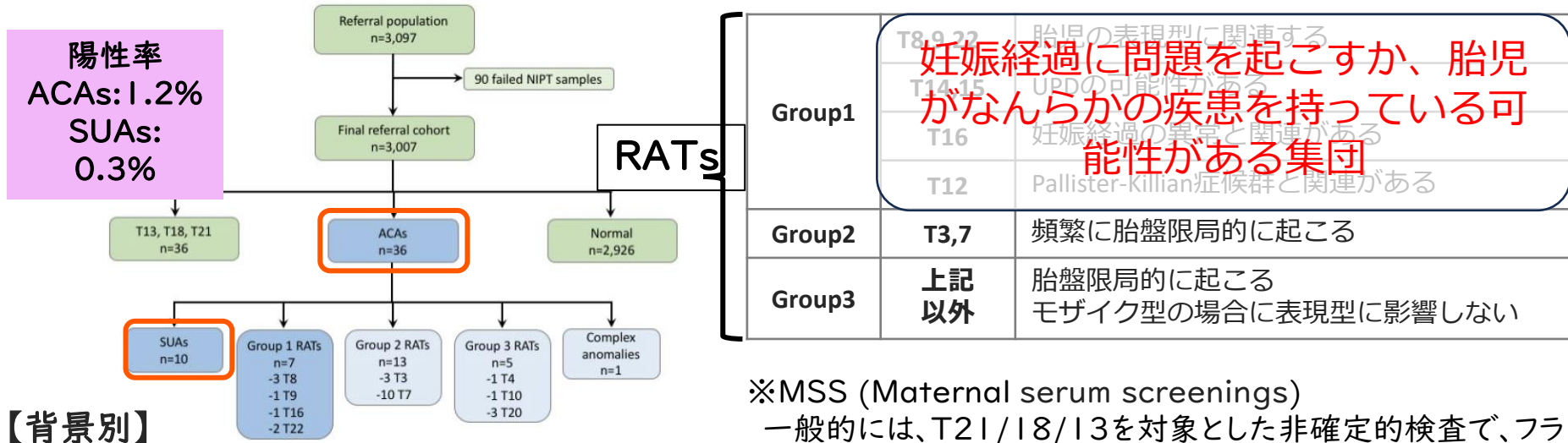
## ②CNV・微細欠失疾患（染色体の一部の量の増減）

対象：その他の非確定的検査結果や既往歴/両親のロバートソン転座のために一般的なNIPTを実施した妊婦3,097例（フランス）

方法：追加でゲノムワイドなNIPTを実施（※結果の返却や染色体検査は未実施）

結果：陽性率はACAs 1.2%（36/3,007例）、SUAs 0.3%（10/3,007例）

ACAs: SUAsまたはRATs SUAs: 不均衡型転座 RATs: 稀な常染色体トリソミー MSS: 母体血清マーカー



陽性率  
ACAs: 1.2%  
SUAs: 0.3%

### 【背景別】

Population Type	Total, Excluding Failures	Group 1 + SUAs	Group 2	Group 3	Prevalence of All ACAs	Prevalence of Group 1 + SUAs
MSS ≥ 1/1000 ※	2660	14	10	5	1.09%	0.53%
MSS < 1/1000	140	1	0	0	0.71%	0.71%
First-tier screening	153	1	3	1	3.27%	0.65%
Previous history of fetal trisomy or parental Robertsonian translocation	54	1				

陽性率  
右記集団の場合: 0.33%

※MSS (Maternal serum screenings)

一般的には、T21/18/13を対象とした非確定的検査で、フランスではMSSが1/50~1/1000の場合にNIPTが実施される。MSS (PAPP-A/ $\beta$ -hCGのMoM値) がハイリスクの場合は、ACAsのリスクも高いことが報告されている。

→MSSのリスクが高いかつ超音波所見の正常の集団に対し、SUAs+Group 1のみ推奨する。

※超音波所見がある場合は、感度が高くないことから侵襲的検査（マイクロアレイ検査）を推奨



# 海外の動向 ー対象疾患ー

## ②CNV・微細欠失疾患 (染色体の一部の量の増減)

海外検査会社 (Sequenom)での臨床実績

※CNVは7Mb以上の大きさに限定して報告される

陽性率

全体:4.7% (4,121/86,902例)

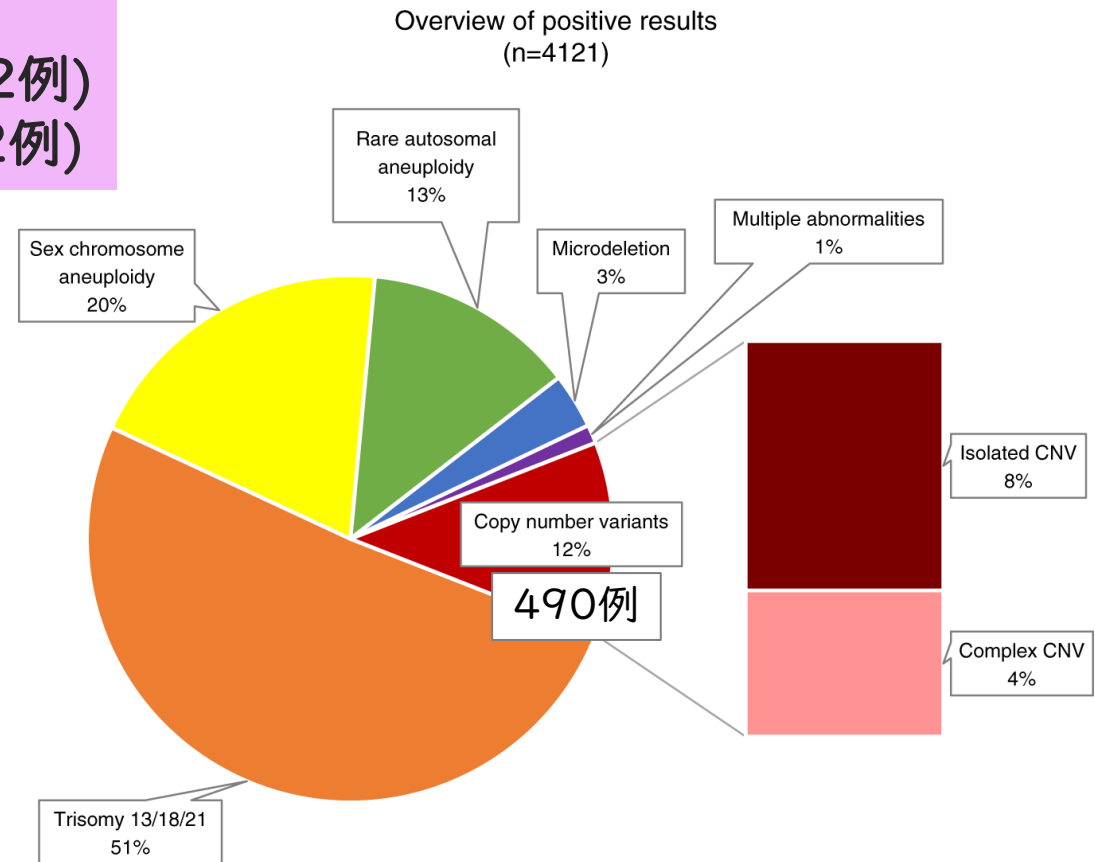
CNV:0.56% (490/86,902例)

490例中

234例で胎児または新生児の  
染色体情報を収集

真陽性 168例

陽性的中率:71.8%



# 海外の動向 ー対象疾患ー



## ③他の常染色体異数性疾患 (Rare Autosomal Aneuploidies: RAAs)

対象:ゲノムワイドなNIPTにより、RAAsが疑われた109例

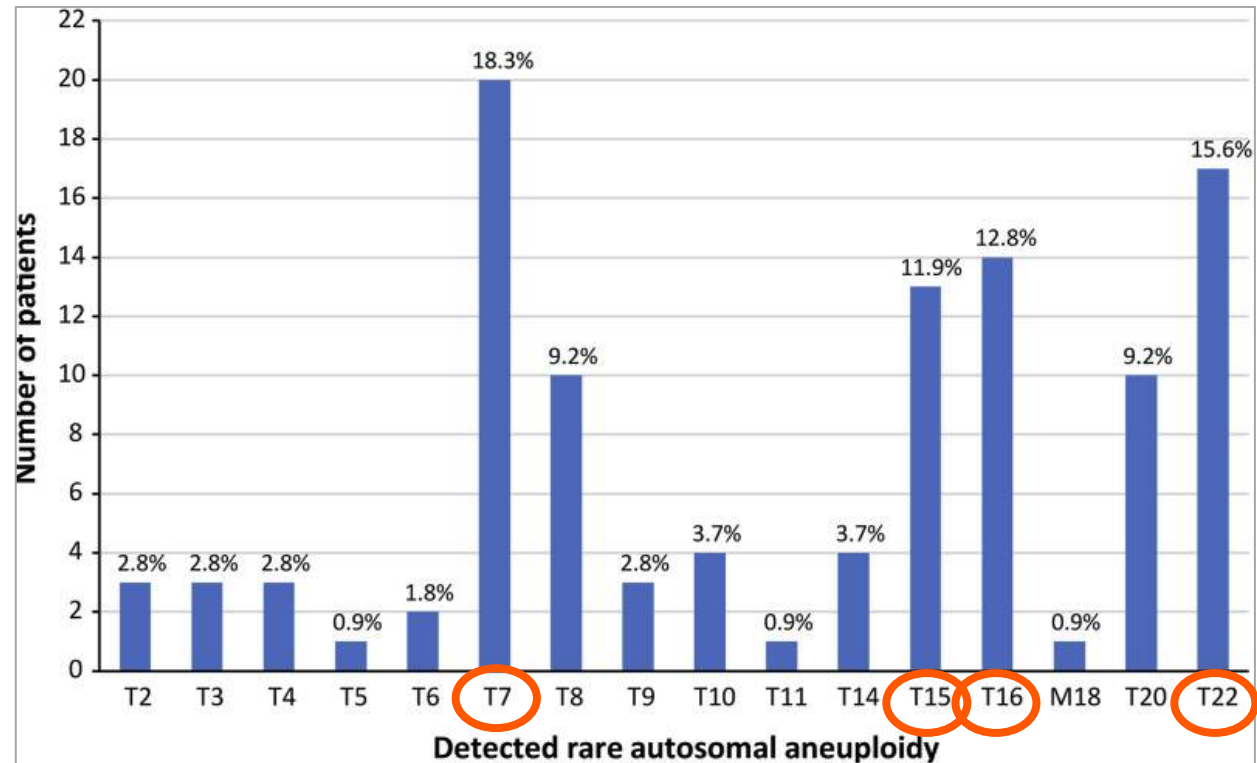
方法:染色体結果(羊水検査/絨毛検査/POC)および妊娠帰結の検討

RAAs: 稀な常染色体異数性

### 【妊婦背景】

平均年齢	36.1y
受検理由	N (%)
母体年齢	64 (58.7%)
超音波所見	3 (2.8%)
家族歴	2 (1.8%)
上記の複数に該当	5 (4.6%)
本人の希望	35 (32.1%)

### 【RAAsが疑われた109例の内訳】※T13/18/21は除く



# 海外の動向 - 対象疾患 -



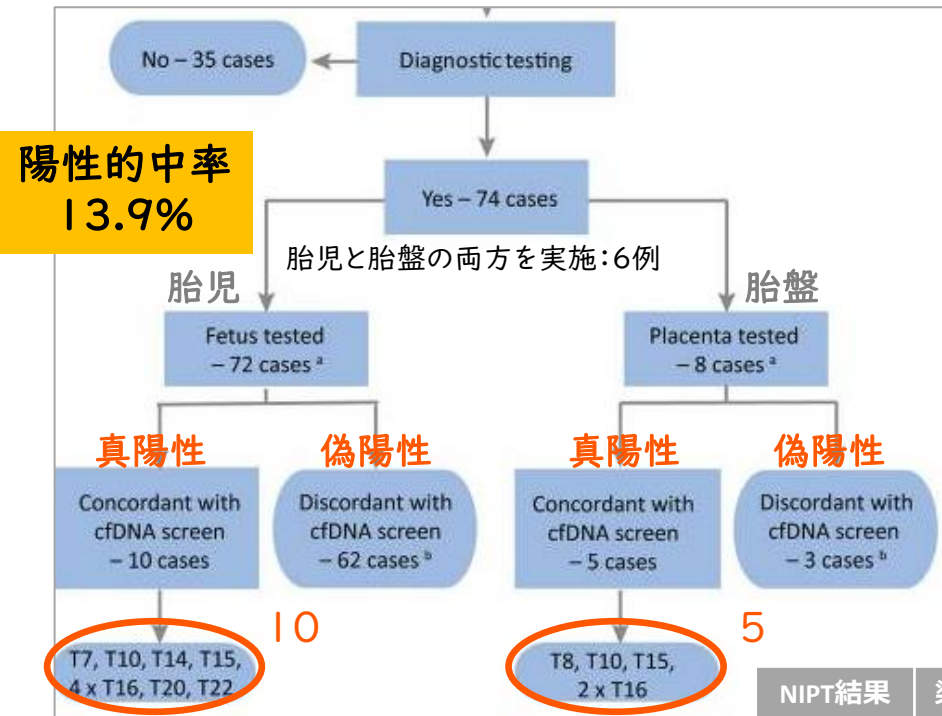
## ③他の常染色体異数性疾患 (Rare Autosomal Aneuploidies: RAAs)

対象:ゲノムワイドなNIPTにより、RAAsが疑われた109例

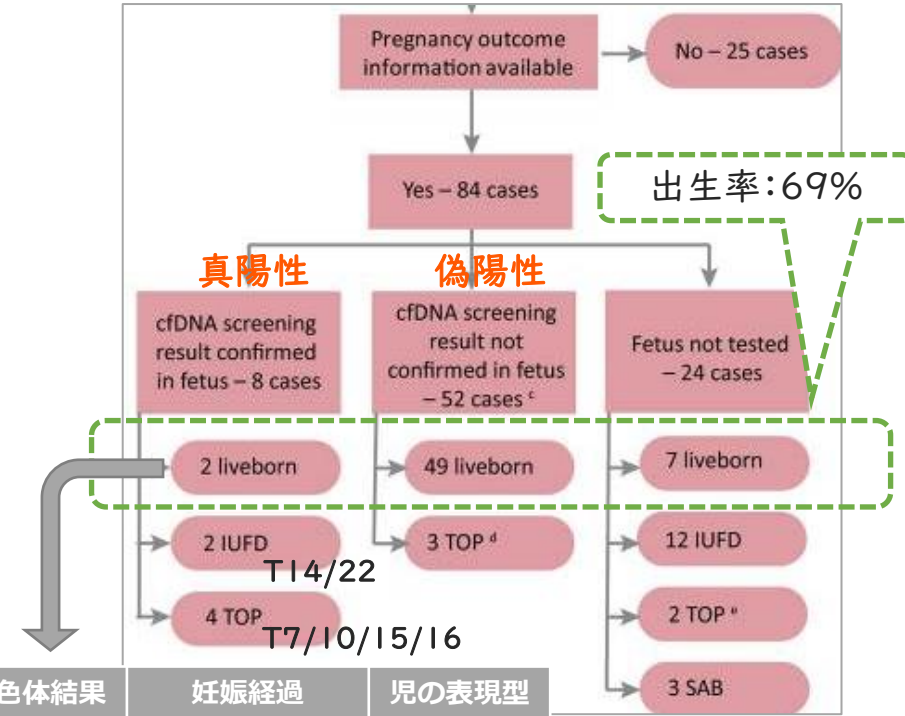
方法:染色体結果(羊水検査/絨毛検査/POC)および妊娠帰結の検討

結果:胎児RAAsの陽性的中率は13.9%(10/72例)であった。

### 【染色体結果】



### 【妊娠帰結】



### 16トリソミーが4名で検出

胎児と胎盤の両方にRAAsを認めた症例は存在しなかった。

NIPT結果	染色体結果	妊娠経過	児の表現型
T16	UPD16 母由来	妊娠高血圧腎症 早産(27-32w) →IUGR適応	口蓋裂
T20	モザイク	異常なし	異常なし

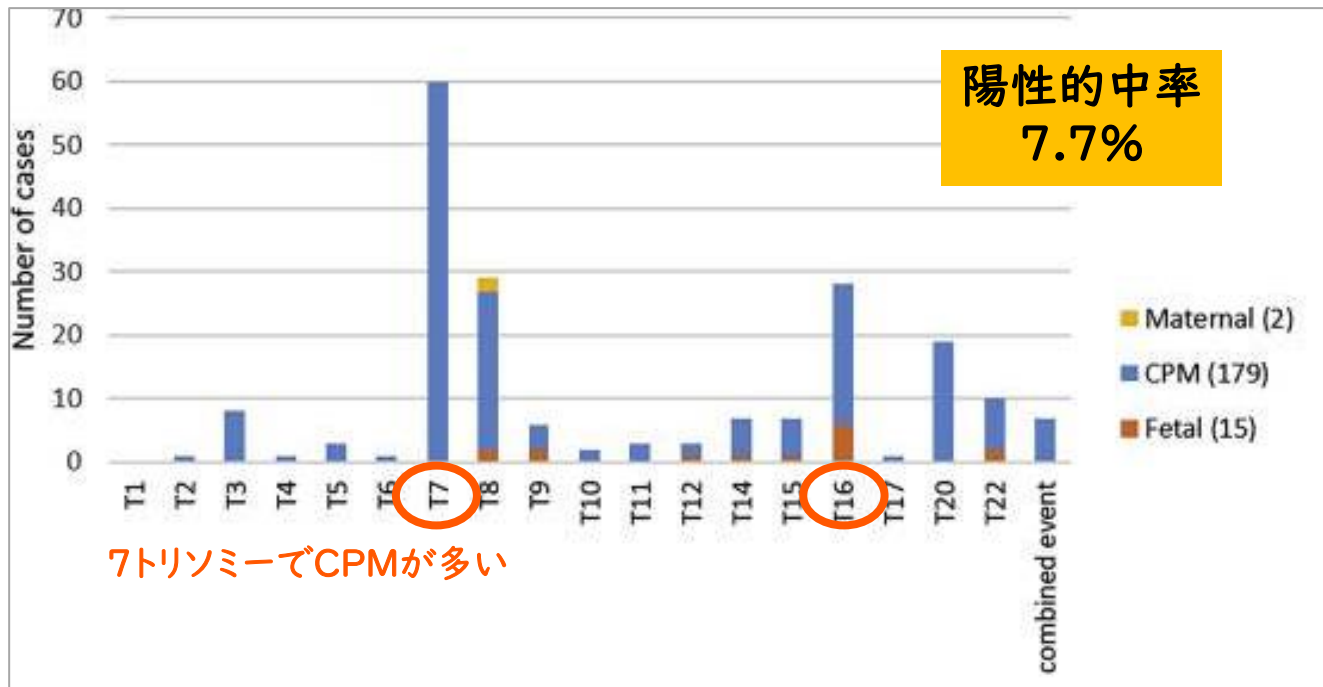
# 海外の動向 ー対象疾患ー

## ③他の常染色体異数性疾患 (Rare Autosomal Aneuploidies: RAAs)

対象: オランダの臨床研究(TRIDENT-2)に参加しゲノムワイドNIPTを実施した妊婦のうち、RAAsが疑われた196例(全体の0.18%)

方法: 染色体検査(羊水検査/絨毛検査/胎盤/出生後母体血)

結果: 胎児RAAsの陽性的中率は、7.7%(15/196名)であった。



常染色体異数性のCPMは、妊娠経過に有害な影響を起こす場合がある(特にT16)

→CPMの検出は、妊娠管理を実施する上で有益な情報になる??

# 国内の動向



対象:胎児に-2.0SD以上のFGRを認める妊婦40例

方法:ゲノムワイドなNIPTを実施し、陽性の場合に胎児および胎盤の染色体検査で確認した。

結果:胎盤の陽性的中率は80%(4/5例)であった。

陽性率  
12.5%  
(5/40例)

#	Age	Gravida	Parity	Gestation weeks at diagnosis	Lowest SD value of fetal weight	Result from cfDNA in maternal plasma	Fetal / neonatal Karyotype	Placental Karyotype	Gestational weeks at delivery	Birth weight (SD)	Placental weight
1	35	2	1	19 w (-3.9SD)	-4	Trisomy 22	46,XX	47,XX, +22	37.1	1119g (-5.1SD)	255g (-2.6SD)
2	38	2	1	22 w (-3.6SD)	-5.1	Trisomy 2	46,XY	47,XY, +2	31.0	498g (-5.6SD) IUFD	200g (-1.5SD)
3	31	3	1	26 w (-2.5SD)	-3.4	Trisomy 2	46,XX	47,XX,+2	34.7	1390g (-2.9SD)	240g
4	32	3	0	23 w (-2.0SD)	-3	Trisomy 2	47,XX,+mar [14] /46, XX [6]	47,XX,+mar (sSMC derived from chr.2)	38.8	2045g (-2.6SD)	470g (-1.0SD)
5	38	1	0	32 w (-2.0SD)	-2.8	Trisomy 7 (about 12% mosaic)	46,XX	46,XX	34.3	1549g (-2.0SD)	250g

胎盤の陽性的中率:80%(4/5例)

CPMは、重度なFGRの約10%を占める。

胎盤中の異常細胞割合が多いほど胎盤機能障害やFGRが重症化する傾向がある。22



# 海外の動向 一対象疾患一

## ④その他(単一遺伝子疾患)

### 【遺伝子疾患に対するcfDNAを用いた研究の歴史】

1998 PCR法により胎児由来成分が母体血漿/血漿中cfDNAの3-6%を占めることを発見

1998 RhD陰性妊婦のRhD遺伝子型判定を実施

2000 胎児の性別判定を実施

### 胎児の単一遺伝子疾患判定を実施(軟骨無形成症)

2010 両親と胎児のSNP法を利用し、胎児のゲノムワイド解析を実施

父親由来:シーケンス解析で判定

母親由来:ハプロタイプ解析で判定

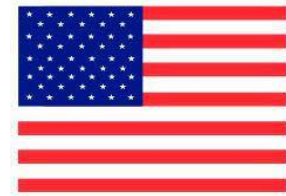
2012 母親由来・突然変異の場合にもシーケンス解析が活用

2016 ゲノムワイドなシーケンス解析の発展

2019 両親由来(劣性疾患)・Indelの場合にもシーケンス解析が活用

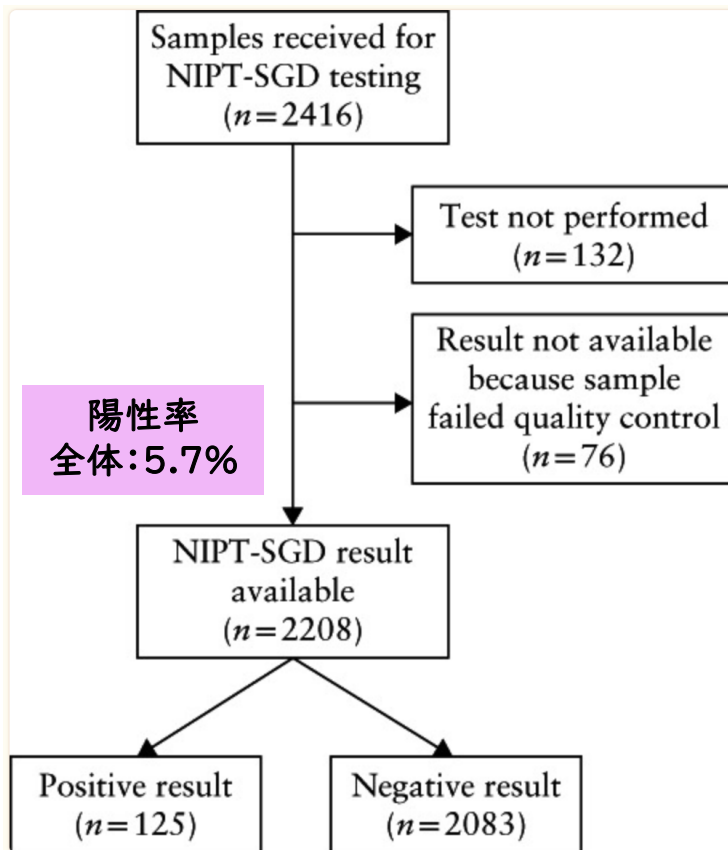
一般集団をターゲットとする単一遺伝子疾患を対象とした商業ベースの出生前検査が開始

# 海外の動向 —対象疾患—



## ④その他(単一遺伝子疾患)

対象: 2017/4-2019/11に30遺伝子を対象にNIPTを実施した妊婦2,208例  
 方法: NIPT後に確定的検査(出生前または出生後)を推奨し、精度を確認  
 結果: 遺伝情報が確認された症例では偽陽性・偽陰性は認められなかった。



### 【受検理由】

Indication for NIPT-SGD*	Referrals (n)	Positive result	
		n	% (95% CI)
Positive family history	132	20	15.2 (10.0-22.3)
Abnormal US finding	514	99	19.3 (16.1-22.9)
Long-bone abnormality	178	60	33.7 (27.2-40.9)
Cranial/facial abnormality	21	6	28.6 (13.6-50.2)
Lymphatic system defect	150	20	13.3 (8.7-19.8)
Cardiac defect	31	4	12.9 (4.5-29.5)
Other or unspecified US finding	134	9	6.7 (3.4-12.4)
Advanced paternal age	912	2	0.2 (0.0-0.9)
Advanced maternal age/unspecified/other	650	4	0.6 (0.2-1.6)
Total	2208	125	5.7 (4.8-6.7)

陽性率  
 家族歴: 15.2%  
 超音波所見: 19.3%

→対象は家族歴または超音波所見あり症例に限定すべきか。

### 【受検週数】

Parameter	Positive result (n = 99)	Negative result* (n = 400)	All (n = 499)
Timing of referral†			
First trimester	7 (7.1)	87 (21.8)	94 (18.8)
Second trimester	62 (62.6)	223 (55.8)	285 (57.1)
Third trimester	30 (30.3)	90 (22.5)	120 (24.0)
Gestational age (weeks)	24.3 (11.4-36.7)	21.5 (9.4-38.3)	22.1 (9.4-38.3)

→妊娠後管理を前提に妊娠中/後期に受検する症例が多い。



# 海外の動向 - 対象疾患 -

## ④その他(単一遺伝子疾患) 商業ベースの検査例 (natera)

Vistara non-invasive prenatal screen



Vistara identifies probability for conditions that may have otherwise gone undetected until after birth or into childhood. All conditions are inherited in an autosomal or X-linked dominant fashion, which means that if the mutation is present, the child will be affected by the condition and experience related symptoms.

Condition <sup>1</sup> Gene(s)	Clinical synopsis <sup>2,3</sup>	Cases caused by de novo mutations <sup>2,3</sup>	Ultrasound findings <sup>2,3</sup>			Clinical actionability	Detection rate for gene <sup>1</sup>
			None	Third trimester	Non-specific		
<b>Achondroplasia</b> FGFR3	The most common form of skeletal dysplasia; may cause hydrocephalus, delayed motor milestones, and spinal stenosis	80%		●	●	Labor and delivery management, monitor for spinal stenosis, early sleep studies to reduce risk of SIDS	>96%
<b>Alagille syndrome</b> JAG1	Affects multiple organ systems and may cause growth problems, congenital heart defects, and vertebral differences	50% to 70%	●		●	Symptom-based treatment	>86%
<b>Antley Bixler syndrome</b> FGFR2	A type of craniosynostosis; also causes premature fusion of the arm bones, blockage of the nasal passage, and permanently flexed or extended joints	more severe forms		●		Fetal MRI, avoid instrumented delivery, corrective surgery, monitor for hydrocephalus	>96%
<b>Apert syndrome</b> FGFR2	A type of craniosynostosis; also causes abnormal formation of the fingers, toes, and wrists, and other organ anomalies	more severe forms		●		Fetal MRI, avoid instrumented delivery, corrective surgery, monitor for hydrocephalus	>96%
<b>Cardiofaciocervical syndrome 1,3,4</b> BRAF, MAP2K1, MAP2K2	Causes abnormalities of the heart, face, skin, and hair; may cause developmental delays and intellectual disability	majority	●		●	Fetal echocardiogram	>96%
<b>CATSHL syndrome</b> FGFR3	Acronym stands for camptodactyly, talipes, scoliosis, and hearing loss; may increase risk for intellectual disability	unknown	●			Early adoptive sign language and behavioral intervention	>96%
<b>CHARGE syndrome</b> CHD7	Acronym stands for coloboma, heart defects, atresia of the choanae, retardation of growth and development, genital abnormality, ear abnormalities; may cause hearing loss, developmental delays, and cleft lip and/or palate	majority	●	●	●	Early referral to endocrinology, adoption of sign language, and behavioral intervention	>91%
<b>Cornelia de Lange syndrome 1,2,3,4,5</b> NFE2L3, SMC1A, SMC3, RAD21, HDAC8	Causes a range of physical, cognitive, and medical challenges	99%	●		●	Monitor for cardiac, GI, and limb abnormalities	53% to >98%
<b>Costello syndrome</b> HRAS	Causes heart defects, intellectual disability, developmental delays, growth delays, and increased risk of malignant tumors	majority	●		●	Navigational or gastroenterology feeding, behavioral and medical intervention	>92%
<b>Crouzon syndrome</b> FGFR2, FGFR3	A type of craniosynostosis; also causes hearing loss and dental problems in some cases	more severe forms		●		Fetal MRI, avoid instrumented delivery, corrective surgery, monitor for hydrocephalus, early adoption of sign language	>96%
<b>Ehlers-Danlos syndrome, classic, type VIIA, cardiac valvular form, type VIIB</b> COL1A1, COL1A2	Causes defects in connective tissue that can vary from mildly loose joints to life-threatening complications, such as aortic dissection	50%	●			Orthotic treatment, monitoring for vascular complications	>92%
<b>Epileptic encephalopathy, early infantile, 2</b> CDKL5	Causes seizures with secondary developmental delay	majority	●			Monitor and treat seizures	>84%

● = some types or cases

Condition <sup>1</sup> Gene(s)	Clinical synopsis <sup>2,3</sup>	Cases caused by de novo mutations <sup>2,3</sup>	Ultrasound findings <sup>2,3</sup>			Clinical actionability	Detection rate for gene <sup>1</sup>
			None	Third trimester	Non-specific		
<b>Hypochondroplasia</b> FGFR3	Causes a mild form of dwarfism; may cause seizures with secondary developmental delay	up to 80%		●		Monitor and treat seizures	>96%
<b>Intellectual disability SYNGAP1</b>	Causes intellectual disability and developmental delays	~100%		●		Early behavioral interventions	>86%
<b>Jackson Weiss syndrome</b> FGFR2	A type of craniosynostosis; also causes foot abnormalities	more severe forms		●		Fetal MRI, avoid instrumented delivery, corrective surgery, monitor for hydrocephalus	>96%
<b>Juvenile myelomonocytic leukemia (JMML)</b> PTPN11	A rare pediatric blood cancer; five-year survival is approximately 50%	unknown		●		Monitor bloodwork and medical intervention	>96%
<b>LEOPARD syndrome 1,2 (Noonan syndrome with multiple lentiginos)</b> PTPN11, RAF1	Similar to Noonan syndrome, with notable brown skin spots (lentiginos); causes short stature, heart defects, bleeding problems, and, in some cases, mild intellectual disabilities	unknown	●		●	Fetal echocardiogram	>96%
<b>Muenke syndrome</b> FGFR3	A type of craniosynostosis; may cause hearing loss, developmental delays, and cleft lip and/or palate	unknown		●		Fetal MRI, corrective surgery, early adoption of sign language, and behavioral intervention	>96%
<b>Noonan syndrome 1,3,4,5,6,9</b> PTPN11, SOS1, RAF1, RIT1, KRAS, NRAS, SOS2, SHOC2, BRAF, MAP2K1, NRAS, CBL	Causes short stature, heart defects, bleeding problems, and, in some cases, mild intellectual disabilities	25% to 75%	●	●	●	Fetal echocardiogram, labor and delivery management, early assessment for learning differences	>92% to >98%
<b>Osteogenesis imperfecta, type I,II,III,IV</b> COL1A1, COL1A2	Causes fragile bones that break easily, often without an identifiable cause	more severe forms	●	●		Labor and delivery management, neonatal care, early recognition and treatment of fractures	>92%
<b>Pfeiffer syndrome type 1,2,3</b> FGFR2	A type of craniosynostosis; also causes hearing loss, intellectual disability, hand abnormalities, and may result in early death	more severe forms		●		Fetal MRI, avoid instrumented delivery, corrective surgery, monitor for hydrocephalus, early adoption of sign language, and behavioral intervention	>96%
<b>Rett syndrome</b> MECP2	Causes a rapid regression in language and motor skills at 6 to 18 months of age; autism, seizures, and long QT syndrome are often present	>99%		●		Evaluates for cardiac, monitor and treat seizures, early medical and behavioral interventions	>78%
<b>Sotos syndrome 1</b> NSD1	Overgrowth syndrome; also causes developmental delays, intellectual disability, and behavioral problems	>95%	●	●		Fetal echocardiogram, fetal renal ultrasound, and early behavioral intervention	>47%
<b>Thanatophoric dysplasia, types I,II</b> FGFR3	A severe skeletal disorder that typically results in stillbirth or neonatal death due to respiratory failure	majority			●	Labor and delivery management	>96%
<b>Tuberous sclerosis 1,2</b> TSC1, TSC2	Causes benign tumor growth in many organ systems in the body that can be life-threatening; may also cause seizures and secondary developmental delays	66%	●	●		Fetal echocardiogram, postnatal MRI, medical and behavioral interventions	>91% to >99%

● = some types or cases

References:  
 1. Validation data, Baylor 2020.  
 2. GeneReviews, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/NBK1116/>  
 3. Genetics Home Reference, <https://ghr.nlm.nih.gov/>

Vistara has been developed and its performance characteristics determined by the CLIA-certified laboratory performing the test. The test has not been cleared or approved by the US Food and Drug Administration (FDA), CAP accredited, ISO 13485 certified, and CLIA certified. © 2021 Natera, Inc. All Rights Reserved.

VTR\_MD\_FS\_LIST\_2021\_08\_2\_NAT-8020138

常染色体優性遺伝またはX連鎖優性遺伝形式をとる  
25疾患30遺伝子が対象

# 海外の動向 ー対象疾患ー

## ④その他(単一遺伝子疾患) 商業ベースの検査項目 (eurofins)



facilitates early diagnosis of single-gene disorders.

It involves 3 different levels of screening:



This test screens for **5 common inherited recessive genetic disorders**, such as **Cystic Fibrosis, Beta-Thalassemia, Sickle cell anaemia, Deafness autosomal recessive type 1A, Deafness autosomal recessive type 1B.**

**Genes screened:** CFTR, CX26 (GJB2), CX30 (GJB6), HBB



常染色体劣性遺伝形式をとる頻度の高い5疾患5遺伝子が対象





This test screens for **44 severe genetic disorders** due to **de novo** mutations (a gene mutation that is not inherited) in **25 genes**

**Genes screened:** ASXL1, BRAF, CBL, CHD7, COL1A1, COL1A2, COL2A1, FGFR2, FGFR3, HDAC8, JAG1, KRAS, MAP2K1, MAP2K2, MECP2, NIPBL, NRAS, NSD1, PTPN11, RAF1, RIT1, SETBP1, SHOC2, SIX3, SOS1



重症度が高い(突然変異が予想される)25疾患44遺伝子が対象



This test screens for both **inherited** and **de novo** single-gene disorders and represents a combination of the tests  and  providing a complete picture of the pregnancy risk.



上記2検査を網羅  
30疾患49遺伝子が対象

現在は特定の遺伝子を対象とした解析のみが臨床応用されている。

データの蓄積により、将来的にはより網羅的な遺伝子解析が登場する可能性がある。<sup>26</sup>

# 周産期の臨床の中で羊水穿刺が考慮される状況

NIPT開発の目標（当初から一貫して変わっていない）

- 侵襲を伴う出生前検査の負担を軽減すること

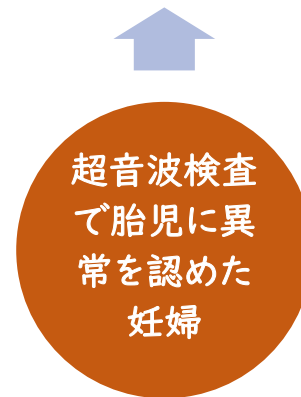
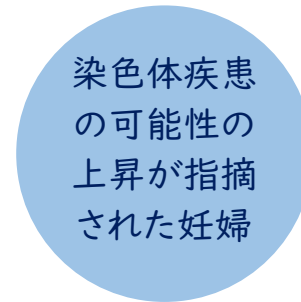
## 現状

- 高年齢での妊娠で増加する染色体疾患についてはNIPTを利用できるようになっている
- その他の理由で児の染色体検査（G-band/microarray）を希望する妊婦が存在し、NIPTの利用で羊水検査が回避できる妊婦がいる

疾患頻度の高い3つのトリソミーのNIPTで羊水検査の多くは回避できる



重度の胎児発育不全がある場合、25%程度に胎盤限局性モザイクが潜在している



22q11.2欠失症候群など微小欠失症候群  
（再発率は低い不安で検査を希望する妊婦は多い）



超音波検査で胎児異常がある場合には染色体マイクロアレイで5-10%程度の頻度で異常所見が検出される

超音波検査で胎児遺伝性疾患が強く疑われる異常所見が見つかることがあり、羊水細胞などを用いた遺伝子検査が行われることがある

# 重要なこと

3種の染色体トリソミー以外を対象とする検査については分析的妥当性や臨床的妥当性が十分に確立されていないため、その医学的意義を評価する必要がある。同時に倫理的・社会的影響等についても考慮して慎重に対応する必要があり、まずは臨床研究としての実施が推奨される。

- 遺伝カウンセリングは困難

検出される疾患は多様であり、表現型の推定が困難なことも多く、十分な情報に基づく自律的な意思決定は容易ではない。

- 頻度の低い疾患によって偽陽性が多くなり、侵襲的検査が増える

出生頻度が低い疾患であっても偽陽性は一定頻度で出現し、多くの疾患を対象とすることで検査全体での陽性率は上昇することになる。本検査の目的の一つは不必要な侵襲的検査を削減することにあるが、対象疾患を増やすことで偽陽性が増加し、結果的に侵襲的検査が増加することにもなりかねない。

- Gold standardである確定的検査を確保することは容易ではない

これら検査を実施する場合においては、異常所見が見つかった場合に確定検査する方法が確保されている必要があり、特に、単一遺伝子疾患において留意する必要がある。

## 3つのトリソミー以外のNIPTの臨床研究 を行う場合の留意点(案)

- NIPT実施の認証基幹施設を中心に臨床研究を行う  
検査から判明するゲノム変化について、適切な遺伝カウンセリングを提供するとともに、出生後も継続的にケアを提供できる体制下で行う。
- 目的が明確な対象（ハイリスク集団）に対して検査を行う  
検査にはマススクリーニングの懸念が示されていることへの配慮及び偽陽性に対する侵襲的検査の増加を防ぐため、精度が確保できるハイリスク集団を対象にする。
- 確定検査が確保される疾患に対して検査を行う  
NIPTは非確定検査であり、羊水検査などで確定検査が必要になる。

御清聴いただきありがとうございました