

# 記者会見資料

場所 厚生労働記者クラブ

日程 26/Apr/2016 14 時から 1 時間

会見人 仲田洋美 医師

①中国四国広域がんプロフェッショナル養成コンソーシア

ム香川大学医学系研究科がんプロ腫瘍内科コース 1 期生

②新宿ミネルバクリニック

③一般社団法人 ELSI 研究会理事

望月宣武 弁護士

①日本羅針盤法律事務所

②一般社団法人 ELSI 研究会理事長

## 母体血を用いた出生前遺伝学的検査に関する臨床研究の問題点

仲田洋美

- ①新宿ミネルバクリニック 院長
- ②中国四国広域がんプロフェッショナル養成コンソーシアム香川大学医学系研究科がんプロ腫瘍内科コース社会人枠大学院生
- ③一般社団法人ELSI研究会 理事

## 一般社団法人ELSI研究会

- 医師・弁護士たちの研究倫理・臨床倫理・医事法学のリテラシー向上を目的として設立
- 医学と法律学は社会の両輪
- その軸たるべく機能したい
  - ✓ 理事は弁護士と医師で構成 同数を予定（現在、弁護士理事が一名欠員）
  - ✓ 名誉総裁は高久史磨日本医学会会長

## 社員、理事長 望月宣武弁護士

### ● 東京大学法学部卒

- ✓ 東京大学在学中に障害者権利擁護活動、法改正運動に携わる。
- ✓ 政治家秘書を経て、北海道大学法科大学院に1期生として入学。
- ✓ 2007年 弁護士登録
- ✓ 2008年 北見赤十字病院事件を受任

## 社員、理事 仲田洋美医師

- 高知医科大学医学部卒1995年医籍登録第371210号
  - ✓ 1995年、第3内科入局。
  - ✓ 2002年 臨床試験不正を告発して母校を強制辞職。
  - ✓ 2002年 中央大学法学部学士入学（商法以外を学んで中途退学）
  - ✓ 2005年 母校の外科からの要請で臓器横断型腫瘍内科医として第2外科教室に赴任
  - ✓ 2008年、がん対策基本法に基づいてその理念を実現する医療職を養成するという目的で設置されたがんプロフェッショナル養成プラン（医学部大学院コース）の一つ、中国四国広域がんプロフェッショナル養成コンソーシアム香川大学医学系研究科がんプロ腫瘍内科コースに1期生として入学。
    - 2010年、腫瘍内科コースのアウトカムであるがん薬物療法専門医を取得
    - 2011年、遺伝性腫瘍の診療体制の整備が必要を感じて、兵庫医科大学遺伝学教室に国内留学の上、臨床遺伝専門医を取得
    - 2011年、望月弁護士と出会い、北見赤十字病院事件の協力医となる。

## 資格

- ・ 医籍登録番号 第371210号
- ・ 麻酔科標榜医 厚生労働省医政発第1017001号 麻 第26287号
- ・ 日本内科学会 認定内科医 第19362号
- ・ 日本内科学会 総合内科専門医 第7900号
- ・ 日本プライマリ・ケア連合学会 指導医 第2014-1243号
- ・ 日本臨床腫瘍学会 がん薬物療法専門医 第1000001号
- ・ 臨床遺伝専門医制度委員会認定 臨床遺伝専門医 第755号
- ・ 日本がん治療認定医機構 がん治療認定医 第10190193号
- ・ 日本感染症学会認定 インフェクションコントロールドクター ID3121号
- ・ 日本化学療法学会 抗菌化学療法認定医 第J-535号

## 理事(医師)

- ・ 吉田雅幸 東京医科歯科大学生命倫理研究センター長、医学系倫理委員会連絡会議理事、臨床遺伝専門医、循環器専門医、老年病専門医、動脈硬化専門医
- ・ 横井晃洋 札幌大学遺伝医学教授、日本人類遺伝学会理事、日本内分泌学会評議員、臨床遺伝専門医、日本内分泌学会専門医、日本糖尿病学会専門医
- ・ 植田真一郎 琉球大学臨床薬理学教授、同大学倫理委員会委員、J-CLEAR（臨床研究適正評価教育機構）副理事長、日本臨床薬理学会元理事長、日本薬理学会評議員など
- ・ 西山成 香川大学薬理学教授、同大倫理委員会副委員長、日本腎臓学会評議員、日本内分泌学会評議員、日本高血圧学会評議員、日本薬理学会評議員など
- ・ 仲田洋美 新宿ミネルバクリニック、香川大学医学系研究科

## 理事(弁護士)

- ・**兼川真紀** 早稲田大学法学部卒  
インテグラル法律事務所  
前日本弁護士連合会事務次長
- ・**松田竜(りょう)** 一橋大学法学部卒  
小寺・松田法律事務所 札幌弁護士会副会長
- ・**莊 美奈子** 京都大学法学部卒 飯塚合同法律事務所  
セブン&アイホールディングス顧問弁護士

7

## はじめに

- ・当該会見は、誰かを告発するというのが趣旨ではありません。
- ✓ 医療安全の考え方としては、発生してしまったことについて責任を追及するのではなく、次に同じことが起らないようにしていく、ということです。
- ・わたしたちは、失敗の中から学んで次につなげていくことしかできません。

8

## 当該会見で指摘する問題点は

- ・既に国が関係する部署のすべてに連絡して、このような問題を未来に生じないようにするための政策提言も行っています。
  - ✓ 我が国は、既にディオバン、STAP問題で臨床研究、基礎研究の両方で世界から信頼を得られにくい状況にあります。
  - これを改善するために、倫理審査委員会の果たすべき役割は大きいのです。
  - ✓ 海外からの信用を損ねないために、いまこそ倫理審査の質を上げねばなりません。

9

## 本会見までの経緯

- ・懇意にしている全国新聞記者から、「NIPTがアウトカムが出ない研究であるということが問題になっているがどういうことか」と質問を受けた。
- ✓ このときのわたしの返事は、「日本医学会がコントロールして行っているものなのでそんなはずはない」
- しかし、これが「大きな組織がやっていたら問題ない」、「多くの目を通していることは正しい」というナンセンスな思い込みであったことが判明した。

10

平成25年3月9日

「母体血を用いた新しい出生前遺伝学的検査」についての共同声明

社 団 法 人 日 本 医 师 会  
会 長 横倉 義武  
日本 医 学 会  
会 長 高久 史継  
公益 社 团 法 人 日 本 産 科 婦 人 科 学 会  
理 事 長 小 西 郁 生  
公 益 社 団 法 人 日 本 产 婦 人 科 医 会  
会 長 木 下 勝 之  
一 般 社 团 法 人 日 本 人 類 遺 伝 学 会  
理 事 長 福 鳴 義 光

11

「母体血を用いた新しい出生前遺伝学的検査」については、平成24年8月末のメディア報道を契機に国民から大きな関心が寄せられ、日本産科婦人科学会の中に検討委員会が設置されました。同委員会には、日本小児科学会からの委員、日本人類遺伝学会からの委員、および法学・倫理の専門家も委員として加わり、有識者からの意見聴取を行うとともに、公開シンポジウムにより広く一般からの意見聴取も行いました。また、日本医師会および日本医学会でも本検査に関する会議がもたれました。

このような議論を経て、平成24年12月15日、日本産科婦人科学会は「母体血を用いた新しい出生前遺伝学的検査J指針(案)」を提示しました。この指針(案)には、パブリックコメントとして、200通を超える貴重なご意見が寄せられました。日本産科婦人科学会ではこれらのご意見も取り入れ、平成25年3月9日、「母体血を用いた新しい出生前遺伝学的検査」指針を確定しました。

このたび、日本医師会、日本医学会、日本産科婦人科学会、日本産婦人科医会および日本人類遺伝学会は、「母体血を用いた新しい出生前遺伝学的検査について共同して下記の方針で臨むことにいたしました。

12

1. 本検査には倫理的に考慮されるべき点のこと、試料を分析する検査会社が未だ国内にはないこと、わが国独自の解析経験とデータの蓄積が存在しないことなどから、その実施は、**まず臨床研究として**、認定・登録された施設において慎重に開始されるべきである。また、文部科学省、厚生労働省、経済産業省の定める「ヒトケノム・遺伝子解析研究に関する倫理令指針」、および日本医学会の「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」に則って行われるべきである。

2. 本検査を実施する施設の認定・登録は、日本医学会臨床部会運営委員会「遺伝子・健康・社会」検討委員会の下に設置する「母体血を用いた出生前遺伝学的検査J施設認定」登録部会で行う。本部会は、日本産科婦人科学会、日本小児科学会、日本人類遺伝学会からの委員および法医学・倫理の専門家で構成される。

3. 今後、出生前遺伝学的検査には、今聞るような常染色体の数的異常にに関する検査以外にも種々の遺伝学的検査が開発されることを予想される。このような検査を用いた出生前診断では、十分な遺伝カウンセリングが行われる体制の整備が必要であり、私たちは、わが国における遺伝カウンセリング体制のより一層の普及と充実のために努力する所存である。

4. 日本医師会、日本医学会、日本産科婦人科学会、日本産婦人科医会、日本人類遺伝学会の会員以外の、学術団体、医学研究機関、医療機関、臨床検査会社、遺伝子解析施設、遺伝子解析の仲介会社、健康関連企業、マスマディアなどにも、本指針の考え方を尊重するよう呼びかける。

13

新型出生前診断、中国企業が既に実施 学会は注意喚起  
2013年12月22日朝日新聞

妊婦の血液で胎児の染色体異常を調べる新型出生前診断について、日本で営業活動を始めた中国BGI社に医療機関から数十件の問い合わせがあり、すでに一部で検査を行ったことが分かった。

十分な説明力不足セミナー(遺伝相談)なしに検査が広がりかねないとして、日本医学会は23日に会見し、指針を守るよう注意喚起する。

中国BGI社の関連会社BGI-Green(神戸市)の劉建橋社長が朝日新聞の取材に応じ、複数の病院やクリニックで1件約10万円で検査の契約を結んだことを明らかにした。すでに、採取した血液を香港の事業所に輸送され、これまでに結果が出た検査はすべて陰性だったという。具体的な施設名や数は明らかでないが、日本医学会が示して、遺伝相談が整っていないと認定した医療機関は含まれていないと認めた。同社は今月から関東や関西地方を中心に、産婦人科の医療機関を調べて資料を送付。

これまでに数件の問い合わせがあり、担当者がお向かいで費用や検査方法を説明しているという。

血液だけで利用できる新型出生前診断は、結果によって、十分な情報と知識なしに人工妊娠中絶につながりかねない可能性が否定できない。このため、日本産科婦人科学会(日産婦)は3月、この検査の実施施設は、常勤の小児科医の勤務や遺伝に関する専門外来の設置などを要件にする指針をまとめた。この指針をもとに日本医学会が実施施設を認定している。

しかし、同社が契約した医療機関はいずれも、学会の認定施設ではないという。劉社長は「学会の認定施設ではないが、小児科医がいて、遺伝カウンセリング体制が整っているところと契約している。学会の指針には該成だ」と話した。

現時点で、学会が認定していない施設の検査を許負った理由については答えないかった。

国内で遺伝相談の専門家の育成は流れがちで、総合病院でも専門家がいる施設は少ないので実情だ。

日本医学会の「遺伝子・健康・社会」検討委員会は、これまでにBGI社の検査が野放しに広がりかねないと判断、23日に都内で緊急の記者会見を開き、日産婦の指針や、慎重な実施を求めて厚生労働省の通知を守るよう呼びかけることを決めた。この後各会員団だけで可能で、産婦人科医以外にも広がる可能性があるため、国内118の学会を率いる日本医学会が呼びかけることにした。日産婦の小西郁生理事長は「新型出生前診断を提供する医療機関は、ルールにのっとって実施して欲しい」と話す。

14

2013年12月23日  
開催 各位  
日本医学会臨床部会運営委員会「遺伝子・健康・社会」検討委員会  
委員長 福嶋義光

「母体血を用いた新しい出生前遺伝学的検査」に関する最近の報道について  
この度、新型出生前遺伝学的検査(NiPT)について、日本産科婦人科学会の指針\*およびこれを元に開催された日本医学会の開催にて、本検査の実施に関する検討を行っている旨のコメントが掲載されました。日本医学会臨床部会運営委員会「遺伝子・健康・社会」検討委員会においては、この事項は大変興味があり、少しおもしろい事態と捉えており、厳密に、以下の基準を行なうものです。

記

1. 国内でNiPTを受託・実施する検査会社には、わが国の現状を十分理解の上、上記指針\*を遵守した事業活動を行なわたい。

\*日本産科婦人科学会「母体血を用いた新しい出生前遺伝学的検査」に関する最新の報道について  
[http://www.jog.or.jp/news/pdf/guide/infoForNiPT\\_201309.pdf](http://www.jog.or.jp/news/pdf/guide/infoForNiPT_201309.pdf)

\*\*日本医師会、日本医学会、日本産科婦人科学会、日本小児科学会、日本人類遺伝学会「母体血を用いた新しい出生前遺伝学的検査についての共同声明」  
<http://jams.med.or.jp/rinshoboku1/gm/Statement.pdf>

以上

15

## 研究計画書

研究課題名  
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

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

研究組織  
共同研究者  
北川道弘 山王病院副院長  
和田誠 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長  
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センター長  
閑沢明彦 昭和大学医学部産婦人科学教室教授(研究事務局)

16

研究協力者  
川口 裕 浜口はるか 横浜市立大学病院産婦人科助教  
三浦清徳  
山下隆博  
澤井英明  
山田崇弘  
室月 淳  
佐竹 修  
池田敏郎  
鈴森伸宏  
種元智洋  
四元淳子  
遠藤俊明  
福島明宗  
生野泰史  
平久道也  
松原圭一  
吉田俊幸  
前田和勇  
小川昌宣  
谷田伸治  
佐世正勝  
難波 慎  
長田久夫  
西脇春紀  
岡本陽子

お茶の水女子大学大学院(遺伝カウンセリング)教授  
長崎大学病院産婦人科准教授  
東京大学病院産婦人科講師  
兵庫医科大学病院産婦人科助教授  
北海道大学病院産婦人科助教授  
宮城県立こども病院産科副長  
国立病院機構奈良医療センター中國がんセンター産婦人科医長  
鹿児島大学病院遺伝カウンセリング室主任准教授  
名古屋市立大学病院産婦人科准教授  
東京慈恵会医科大学産婦人科准教授  
昭和大学医学部産婦人科学室特別研究生  
札幌医科大学附属病院産科定期准教授  
岩手医科大学附属病院産婦人科准教授  
新潟大学医学部総合病院産科婦人科助教  
神戸大学医学部附属病院産科婦人科助教  
愛媛大学医学部附属病院産科婦人科准教授  
福岡大学病院総合病院産科婦人科准教授  
福島大学病院産科婦人科准教授  
大坂府立母子保健総合病院産科副長  
国立病院機構九州医療センター産科婦人科医長  
香川大学医学部付属病院産科婦人科講師  
山口県立総合医療センター総合周産期母子医療センター長  
埼玉医科大学病院産科婦人科講師  
千葉大学医学部附属病院産科母性医療科准教授  
藤田保健衛生大学医学部産婦人科准教授  
大阪府立母子保健総合医療センター産科副長

17

金川武司 小川正樹 中村博昭 高木純美代 金井 誠 塚 誠司 和泉尚一郎 片桐由起子 笠井猪代 渡邊 浩 木戸浩一郎 成瀬勝彦 吉松 浩 藤田大輔 早田 桂 兵頭麻希 近藤美音 池上信儀 川野由紀枝 大場 隆  
大阪大学大学院医学系研究科産科婦人科学教室講師 東京女子医科大学病院母子保健センター准教授 大阪市立総合医療センター産科副長 長野県立こども病院産科副部長 信州大学医学部附属病院産婦人科准教授 山形大学医学部附属病院産婦人科講師 東海大学医学部附属病院産婦人科教授 東邦大学医学センター大森病院産婦人科准教授 日本赤十字社医療センター第三産婦人科部長 日本医科大学付属病院遺伝診療科部長 北京大学医学部附属医院産婦人科准教授 奈良県立医科大学付属病院産婦人科助教 国立循環器病研究センター周産期・婦人科部長 大阪医科大学附属病院産婦人科助教 岡山大学病院産科婦人科助教 広島大学病院産科婦人科助教 四国こどもとおのの医療センター周産期医長 高知大学医学部附属病院産科婦人科講師 大分大学医学部附属病院産科婦人科助教 熊本大学医学部附属病院産科婦人科准教授

18

#### 4.研究目的:

胎児の染色体疾患や遺伝子疾患を診断するためには、羊水穿刺や绒毛採取などにより胎児細胞を採取して検査する必要がある。しかし、これらの侵襲的な方法は羊水検査には約0.3%、绒毛検査には約1%の流産のリスクや、ごく稀ではあるが腸管の損傷や感染などの母体合併症があることから、リスクを伴わない無侵襲的な胎児遺伝学的検査法の開発が期待されてきた。1997年に母体血漿中に胎児由来のcell-free DNAが循環していることが報告され、それを用いた胎児診断が研究されてきた。そこで次世代シーケンサーが登場して研究が加速された。胎児由来のcell-free DNAは母体血漿中のDNA断片の約10%を占めている。母体血漿中のDNA断片を網羅的にシークエンスし、各々のDNA断片が何番染色体に由来しているかを同定して各染色体に由来するDNA断片量の変化から胎児の21トリソミー、18トリソミー、13トリソミーの診断を行う方法が開発された。国際的な臨床試験で、ハイリスク妊婦においては、侵襲的検査を回避して流産などの検査に関連した合併症を減らすのに有効であったと報告された(Palomaki, 2011, 2012)。羊水検査や绒毛検査を受ける多くの妊婦にとって、この検査法により安全に信頼度の高い検査結果が得られるというメリットがある。欧米ではハイリスク妊婦を対象に本検査が提供されており(ACOG, 2012)、羊水検査や绒毛検査の件数が有意に減少傾向にあることも報告されている(Chetty, 2013)。

目的の中に背景が書かれている

19

米国とアジアの一部では、胎児染色体疾患の検出法としてすでに臨床検査サービスが始まっている。しかし、母体血中cell-free DNAを用いた検査は、無侵襲的であるため安易に検査がひろまり、適切な遺伝カウンセリングもなく出生前診断が行われることが強く危惧されている。日本産科婦人科学会は、遺伝カウンセリングを行う体制が整うまでは、広く一般産婦人科臨床に導入すべきではないとしている。そこで、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において限定的に行われるにとどめるべきであるとし、日本医学会臨床部会運営委員会「遺伝子・健康・社会」検討委員会の下に設置された「母体血を用いた出生前遺伝学的検査」施設認定・登録部会に認定・登録された施設で、2013年4月から臨床研究として開始された。

当センターならびに研究協力施設でも、「無侵襲的の出生前遺伝学的検査である母体血中cell-free DNA胎児染色体検査の遺伝カウンセリングに関する研究」(倫理委員会受付番号: 602)として2013年4月から開始したところ、被検者数は2013年9月末時点での登録数の100例を上回る計3500例を越えたため、2014年3月で終了する予定である。この研究結果に基づいて、遺伝カウンセリング体制の妥当性の評価ならびに問題点が検証され、無侵襲的の出生前遺伝学的検査を臨床で適切に運用するための遺伝カウンセリングの基礎資料が作成されている。ただし、日本産科婦人科学会では、本検査は認定・登録された施設において臨床研究として行われるべきであるとしている。そこで、本研究は、当センターならびに研究協力施設において、検査に際しては適切な遺伝カウンセリングを行い、検査後の妊娠帰結や児の状況を継続的に把握して解析する「前向きコホート研究として実施」。

前向きコホート研究は、介入群と非介入群との間で、エンドポイントとして設定されたイベント発生率の違いが「偶然のはづき」によって説明できる範囲に収まっているかどうか(「収まっている」という仮説を「無仮説」という)を統計的に検定するものである。したがって、最も大切な【検査費が何なのか?】を早く前向きコホート研究の計画書を、検査計画として記載することは出来ない。

20

#### 5.研究対象:

母体血中cell-free DNAを用いた検査を希望する妊婦のうち、以下の条件をすべて満たす者

1) 妊娠10週以降の妊婦

2) 「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」(日本産科婦人科学会、日本医学会)で定める以下のいずれかに該当する者

胎児超音波検査で、胎児が染色体数の異常を有する可能性が示唆された者。

母体血清マーカー検査で、胎児が染色体数の異常を有する可能性が示唆された者。

染色体数の異常を有する児を妊娠した既往のある者。

高齢妊婦の者。

高齢の定義がない、日産婦の高齢の定義はあくまでも日産婦のものであり、この研究計画書ではこの研究の高齢の定義をきちんと書かねばならない。

両親のいのち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者。

3) 夫婦またはカップルからの希望があり、研究参加の意義について十分な遺伝カウンセリングによる理解の後、同意が得られた場合

十分とは何かについて定義がない

21

コホート研究のサンプルサイズは推測ではなく計算して出すもの

#### 6.被験者数の設定:

18,000例 2013年4月から9月までの検査受検者数から推定

#### 7.研究期間:

倫理委員会承認から5年間

多施設共同なのに各施設の倫理審査委員会に通ってからなの?

#### 8.研究方法:

母体血中cell-free DNAを用いた無侵襲的の出生前遺伝学的検査を希望する妊婦に下記の施設条件を満たす各研究実施施設において遺伝カウンセリングを行う。遺伝カウンセリングは臨床遺伝専門医ならびに認定遺伝カウンセラーが担当し、専門外来にて行う。自発的な研究参加希望があった場合に、末梢より約20mLを採血する。検体をSequenom社等に送り、胎児の21番、18番、13番染色体の数の変化の有無を母体血漿中の胎児由来のcell-free DNAを次世代シーケンサーを用いて検査する。検査結果は、遺伝カウンセリング外来で説明し、妊婦が自律的にその後の追加検査を含めた選択が行えるように支援する。各症例について、妊娠の帰結や児の状況など(症例報告項目)を研究事務局へ集計し、解析する。

なにをどのように解析するのか? 婦無仮説がないため、どのように統計処理をするのか、エンドポイントはなにかなど、前向きコホート研究に必要なものが一切ない。そもそも症例報告項目は、研究計画の中にきちんと書かねばならない、逆に、書いていないことを勝手にやってはいけないのである。これでは分析できない。

22

#### 【施設条件】

- ・「母体血を用いた出生前遺伝学的検査に関する指針」(日本産科婦人科学会、日本医学会)で定める要件をすべて満たす施設
- ・出生前診断、どくに13番、18番、21番染色体の数的異常例について、自然史や支援体制を含めた十分な知識および豊富な診療経験を有する産婦人科医師(産婦人科専門医)と、出生前診断、どくに13番、18番、21番染色体の数的異常例について、自然史や支援体制を含めた十分な知識および豊富な診療経験を有する小児科医師(小児科専門医)がともに常時勤務していることを要し、医師以外の認定遺伝カウンセラーまたは遺伝看護専門職が在籍していることが望ましい。上記の産婦人科医師(産婦人科専門医)は臨床遺伝専門医であることが望ましく、上記の小児科医師(小児科専門医)は臨床遺伝専門医または周産期(新生児)専門医であることが望ましい。上記の産婦人科医師(産婦人科専門医)、小児科医師(小児科専門医)の少なくとも一方は臨床遺伝専門医の資格を有することを要す。

臨床遺伝専門医は横断的に診療可能として養成されているのに、小児科と産婦人科領域の臨床遺伝専門医しかNIPITに参加できないようになっているのはなぜだ疑問。人類遺伝学会は自分たちの専門医養成トレーニングプログラムが守られていないと言っているのか?

2. 遺伝に関する専門外来を設置し、1項目述べた産婦人科医師と小児科医師(および認定遺伝カウンセラーまたは遺伝看護専門職)が協力して診療を行っていること。

3. 検査を希望する妊婦に対する検査施行前の遺伝カウンセリングと検査施行後に結果を説明する遺伝カウンセリングのいずれについても、十分な時間をとって行う体制が整えられていること。なお、検査施行前の遺伝カウンセリングには、1項目で挙げた専門職のすべてが直接関与することが望ましい。また検査施行前の遺伝カウンセリングから検査の実施までには、被検妊婦自身が検査受検の要否について十分に考慮する時間をもつことができるよう配慮すること。

十分な時間をかけたら適切なカウンセリングなのか?

4. 検査施行後の妊婦経過の観察を自施設において続けることが可能であること。

なぜ自施設であるひつがあるのか?

5. 絨毛検査や羊水検査などの侵襲を伴う胎児染色体検査を、妊婦の意向に応じて適切に施行することが可能であること。

6. 妊婦が侵襲を伴う胎児染色体検査を受けた後も、妊婦のその後の判断に対して支援し、適切なカウンセリングを継続できること。

認定遺伝カウンセラー-CGCは医療職ではなく、養成課程によっては医療職でなくても入学可能としているため医療の知識がないCGCもあるが? 適切なカウンセリングはどのように定義するのか?

7. 出生後の医療やケアを実施できる、またはそのような施設と密に連携する体制を有すること。

23

24

【症例報告項目】

- ・症例情報
  - 1. 施設名
  - 2. 記載者氏名
  - 3. 記載日
  - 4. 病院ID
  - 5. 検査日
  - 6. 検査日年齢
  - 7. 検査理由
  - 8. 検査結果
  - 9. 妊娠歴
  - 10. 不妊治療歴
  - 11. その他出生前診断受検歴
- ・検査後の転帰
  - 1. 妊娠合併症
  - 2. 妊娠帰結
  - 3. 分娩施設
  - 4. 分娩様式
  - 5. 分娩日
  - 6. 出生体重
  - 7. 出生時の児の異常
  - 8. 1か月検診時の児の異常

25

これらの報告項目で、どうやってNIPT non invasive prenatal testingの意思決定過程における遺伝カウンセリングの有用性についてのアウトカムが出せるのか？

9.予測される成果・研究の意義:

無侵襲であるために安易に受検することが懸念される妊娠婦に、適切な遺伝カウンセリングを提供できる施設で、適切に検査が運用できる体制が確立される。

それは医療政策として行うべきであり、研究のアウトカムではないのでは？

10.研究参加のメリット・デメリット:

メリット: 研究参加を希望すれば検査を受けることができ、絨毛検査や羊水検査などの侵襲的な検査が回避できる。

デメリット: 検査における採血(約20mL)と自費診療であること。

11.研究参加の自由と撤回権:

①同意の取得は、無侵襲的の出生前遺伝学の検査の施行前に臨床遺伝専門医または認定遺伝カウンセラーが、遺伝カウンセリング外来で行う。

②同意の撤回は、同意をした後でも可能である。ただし、血液検体が検査会社に提出された後であれば検査費用は発生する。

③説明書・同意書・同意撤回書は添付資料参照。

12.費用負担・研究費:

本研究で実施する検査費用(約21万円)は患者負担とする。データ解析などは成育医療研究開発費(24-2)を使用する。

13.個人情報の保護・研究成果の取扱い:

事務局へ送付される症例報告内容は無記名であり、個人情報は含まない。各施設において検査結果を含む臨床データおよび同意書等を取扱う際は、被験者のプライバシー保護に十分配慮する。

研究成果は、被験者を特定できる情報は使用せず、学会や学術雑誌へ公表する。

\*個人情報分担管理者 左合治彦 周産期・母性診療センター センター長

26

14.研究終了後の資料・試料の取扱い:

資料は研究終了後に廃棄する。試料は該当しない。

15.試料及び情報の流れ・撤回に関する手続き:

添付資料参照。

16.医療情報の利用:

8.研究方法の症例報告項目を参照。

17.研究計画終了届「様式6」の提出予定期日

研究終了後1ヶ月内

18.参考文献等の添付

1)Palomaki, 2011  
2)Palomaki, 2012  
3)ACOG, 2012  
4)Chetty, 2013  
5)先行研究(受付番号602)の報告  
6)母体血を用いた出生前遺伝学的検査に関する指針  
7)「母体血を用いた新しい出生前遺伝学的検査」についての共同声明

27

## NIPT研究の問題点

- 前向きコホート研究であると書かれている
- ✓しかしながら、帰無仮説という最も大切なものを欠くため、研究としてアウトカムを出せない。
- 論点:
  - ①NIPTはその侵襲性が採血のみと軽度であるため、羊水検査等に比較して爆発的に普及する可能性が高い。生命の選択につながる検査を安易に普及させるべきでない
  - ➡規制の必要性
  - ②規制手段として日本医学会、日本産科婦人科学会、日本人類遺伝学会等で臨床研究として行うことには決定した。
  - ➡規制手段の決定
  - ③規制としての研究ならアウトカムが出ないデザインでも許されるのか？ ➡そのようなことを予定して同意をとっているのか？**純粹に研究計画の瑕疵の問題**

28

## Step1:CQは何か？

- Clinical Question : CQ 4種類
  - ①病気や診療の実態を調べる: 例; 病気の頻度など
  - ②診断法を評価する: 例; この検査はこの疾病的診断に有用か？
  - ③要因とアウトカムの関係を調べる: どのような要因がアウトカム(例; 疾病の発症や悪化、合併症の発症、死亡など)と関係があるかというリスクファクター研究。
  - ④治療・予防法の効果を調べる: 例: 治療法AとBどちらが優れているか？

29

## Step2:CQをRQにする

- Research Question RQ
- ✓あいまいな疑問であるCQを具体的かつ明確で、実施可能な研究の形に整える。
- ✓研究目的を具体的かつ明確に伝える短い文章のこと
  - 必要な要素
    - 実施可能性、真に興味深いこと、問題の切実性、科学的に測定可能であること、修正可能性、独自性、倫理性、構造化、具体的で明確な表現

30

## PECO／PICO

### ● Patients(対象者)

- ✓ Exposure(要因)／Intervention(介入)
  - ✓ Comparison その要因／介入の有無を比較
  - ✓ Outcomes 効果
- ✓ 例:P13/18/21トリソミー妊娠可能性の高い妊婦  
E 有資格者による遺伝カウンセリング後NIPT  
C 無資格者による遺伝カウンセリング後NIPT  
O P13/18/21トリソミー陽性の場合の堕胎率  
帰無仮説:有資格者によるGCをしても墮胎率は変わらない

31

## 帰無仮説とは

### 仮説検定

第1段階 検定すべき母数についての仮説を立てる。  
ある理論から予想される事実を証明するために、調査または実験を行い、データを収集する。  
この際の作業仮説(または実験仮説)を対立仮説 H1とする。  
例: 新しく開発された薬剤は、従来薬より有効である  
これに対して、作業仮説を否定する仮説を帰無仮説 H0とする。  
例:新しく開発された薬剤は、従来薬より有効とはいえない

仮説検定の対象となるのは帰無仮説。  
帰無仮説が棄却されれば、対立仮説が支持される。  
つまり、帰無仮説は棄却されて始めて研究者の調査・実験意図が達せられるわけ  
でこの意味で 帰無仮説(無に帰される仮説)と呼ばれるのである。

32

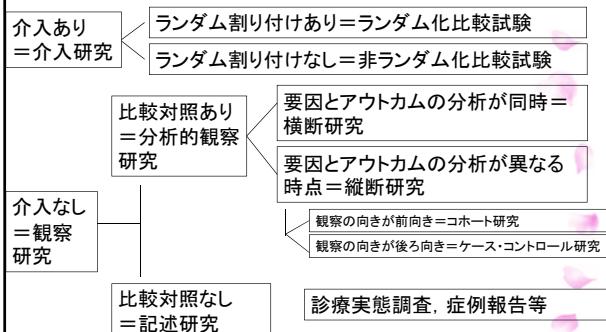
## サンタ論法

- 祈った！降った！よかった！  
雨はいつか降る。  
降ったのは雨乞いの効果か？



33

## 研究デザインの「型」



34

## 今回のNIPTコンソーシアムの研究計画では

- 比較を欠くのであるから、記述研究でしかありえない。

35

## エビデンスレベル

- Level
  - 1a ランダム化比較試験のメタアナリシス
  - 1b 少なくとも一つのランダム化比較試験
  - 2a ランダム割付を伴わない同時コントロールを伴うコホート研究(前向き研究)  
2b ランダム割付を伴わない過去のコントロールを伴うコホート研究
  - 3 ケース・コントロール研究(後ろ向き研究)
  - 4 処置前後の比較などの前後比較、対照群を伴わない研究
  - 5 症例報告、ケースシリーズ
  - 6 専門家個人の意見(専門家委員会報告を含む)

36

## エビデンスレベルが高いからと言つて

- 研究デザインがコホートではないのにコホートと書いてはいけないのは自明の理。
  - ✓ 問題は、なぜこれが多数の大学病院を含む大病院の倫理審査委員会とナショナルセンターの倫理審査委員会を通過したかである。
  - ✓ 医療安全の見地からは、責任追及はしないが、原因を調査して、今後の発生を予防する対策は講じなければならない。

37

## 国立成育医療センターの研究計画者に問い合わせたところ

- これは日本医学会が研究で規制すると決めた研究であり、だからいいんだ。
- アウトカムが出来ないデザインを研究と呼べません、コホートと書いている以上帰無仮説が必要です。そもそも何の倫理指針に従うのかすら記載がありません、一体どうやってナショナルセンターである成育の倫理審査委員会を通ったのですか？
  - ✓ これは疫学研究の観察研究として採血を位置付けているから、介入ではないのだ。なんでもかんでも採血があれば介入というわけではないのだ。
    - 百歩譲って、たとえ疫学研究であったとしても、コホート研究には帰無仮説が必要です。
  - ✓ 失礼な奴だ、どこの大学だ？指導教官は誰だ？
    - そんなこと関係ないじゃないですか？どうぞいくらでもわたしの大学院にご連絡くださいませ。だれもそんな馬鹿馬鹿しいことで私を指導したりは致しませんが、【時代錯誤も甚しき】
  - ✓ 怒って電話を切られました。
    - NIPTに規制が必要だ、規制手段として臨床研究と言う形にする。研究計画はきちんと立てねばならない、これらはすべて階層の違う問題であるが、みぞくそー娘。
    - このような議論の仕方は海外では通用しない。

38

## 検査提出先との利益相反(Conflict Of Interest: COI)は大丈夫か？

- NIPTは開始時点ではシーケノム社に限定されていた。
  - ✓ 現在はそれが撤廃されて、どの会社に提出しても良いことになっている。
  - ✓ アメリカではCLIA(Clinical Laboratory Improvement Amendments)法が1988年からあり、臨床検査のクオリティーコントロールがなされている。検査会社はアメリカ。
  - ✓ 質の問題ではないとすると、1社に限定した理由は何か？NIPTコンソーシアムは合理的に説明する義務を負う。

39

## 臨床研究のご法度

- 泥縄：データーを取ってから研究デザインを考える
- Research Questionが具体的でない
- 対象、セッティングを明示していない
- 主要な要因やアウトカムを設定していない
- 変数の測定方法の信頼性と妥当性を検討していない
- 研究の型や解析デザインを事前に決めていない
- 結果の解釈において臨床的社会的意味を検討しない

臨床研究の道標 NPO法人健康医療評価研究機構

40

## 更なる問題：論文不正

DOI: 10.1002/pud.4839

ORIGINAL ARTICLE PRENATAL DIAGNOSIS

Nationwide demonstration project of next-generation sequencing of cell-free DNA in maternal plasma in Japan: 1-year experience

Haruhiko Soga,<sup>1,2</sup> Atsushi Sekine,<sup>1,3\*</sup> and Japan NIPT consortium<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Japan NIPT consortium, Tokyo, Japan

<sup>2</sup>Center of Maternal, Fetal and Reproductive Medicine, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan

<sup>3</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Showa University School of Medicine, Tokyo, Japan

\*Correspondence to: Atsushi Sekine, Department of Obstetrics and Gynecology, Showa University School of Medicine, Tokyo, Japan.

© Members of Japan NIPT consortium can be found in Appendix 1.

Abstract

Objectives To report the 1-year experience of a nationwide demonstration project to introduce noninvasive prenatal testing of aneuploidy from maternal plasma and discuss how to implement this program in Japan.

Methods The test was conducted to detect aneuploidy in high-risk pregnant women with adequate genetic counseling. The clinical data, test results and pregnancy outcomes were collected.

Results A total of 142 (1.0% of all pregnancies) women, 76% (90%) had negative results, and four (0.7%) had results that were not interpretable. Of the 142 women who tested positive, 13 cases resulted in intrauterine fetal death, and three cases refused to undergo the invasive procedure. Of the 130 positive cases confirmed by karyotyping, a total of 120 cases were detected (92%). The detection rate was 95% for trisomy 21, 88% for trisomy 18, and 75% for trisomy 13. In the follow-up study of the negative cases (n=138), only one false-negative case of trisomy 18 was detected.

Conclusions We described our nationwide 1-year experience with noninvasive prenatal genetic testing. It is expected that this will contribute to a better understanding of the clinical application of NIPT and its future implementation in the perinatal care system with respect to genetic counseling in Japan. © 2014 John Wiley & Sons, Ltd.

Funding source: Sponsored by the Center of the National Center for Child Health and Development 243, Japan.

Conflict of interest: None declared

41

## 何が不正か？

- 研究計画にあった「前向きコホート」を削り落としている。
  - これを書いたら絶対英文雑誌の査読を通らない。
  - 査読のない雑誌への投稿は業績と認められない。
  - 意図的に自分の都合が悪いものを削除する＝改ざん
- 研究計画になかった高齢妊娠の定義を35歳以上と入れている。
  - ＝ねつ造
  - ✓ 臨床研究は研究計画がすべて。
    - アウトカムでのないデザインである以上、アウトカムを出してはならない。
    - 出したらそれ自体が不正である。

42

## 日本の常識世界の非常識

- 赤信号みんなで渡れば怖くない(日本)
- 赤信号みんなで渡ればはねられる(海外)
- 海外のジャーナルに投稿する以上、海外のルールに従わねばならない。

43

## さらに別の問題が発覚(時間不足で調査できていない)

- NIPTコンソーシアム事務局の昭和大学関沢先生によると
  - ✓ 当該研究計画は1年でクローズした。
  - ✓ 現在第3次が走っている。
  - ✓しかし、わたしの国内留学先であった兵庫医科大学では倫理審査をこの件に関して一度しかしていない。
    - 研究計画を変更したのにもかかわらず、倫理審査委員会にかけていないのか？？
    - 調査が必要である。

44

## NIPT規制の必要性

- 母体の採血だけという圧倒的な低侵襲性
  - ✓ 安易に普及して生命の選択につながるというジレンマ
    - このため、規制は必要である

45

## 規制のためなら方法が不正でもいいのか？

- NIPTには規制が必要である
- 規制方法として臨床研究としてのみ行うことに決めた
- 研究デザインは別途国立成育医療センターが多施設共同研究として組んだ。
  - ✓ これらはすべて階層の違う問題である。
    - 一つ一つは問題ない。
      - ✓ 問題は、規制としての研究が研究としての体をなしていなかったことなのである。

46

## たとえ規制手段としての臨床研究であったとしても

- 臨床研究として行うのであれば、研究デザインは研究として成り立つように組まねばならないのである。
  - ✓ 研究として成り立たないデザインを、ナショナルセンターの倫理審査委員会が通してしまったことが最大の問題である。
    - 多施設共同の場合、大元の倫理審査を信用して、簡素化された手続きでその他の機関では審査されてしまう。

47

## 判りやすくたとえると

- 急病の家族を受診させるのにスピード違反でパトカーに止められた。
  - ✓ 動機と無関係に行為が義務法則に合致することを求めるのが法律や各種指針
    - たとえ急病の家族を急いで受診させたくても、スピード違反することは許されない
  - 同じ理由で、たとえNIPTの規制のためではあっても、研究が研究としての体をなしてない、それに国費が投入されるのは、**補助金等に係る予算の執行の適正化に関する法律に抵触**するおそれがある。

48

## 結果として

- 現在までに66施設が登録されている
- ✓ これらの医療機関の倫理審査委員会を致命的なデザインの瑕疵があるまま通過してしまった。
- 倫理審査委員会は【全会一致の原則】があるため、一人でも反対していたら通らないものである。

49

## 不本意ながら

- 日本の倫理審査委員会の審査能力の低さを証明してしまったと言っても過言ではない。

50

## 問題①迅速審査

- 2008年改正の「臨床研究に関する倫理指針」  
(9)倫理審査委員会は、軽微な事項の審査について、委員長が指名する委員による迅速審査に付すことその他必要な事項を定めることができる。迅速審査の結果については、その審査を行った委員以外のすべての委員に報告されなければならない。  
＜細則＞この指針がいう迅速な審査に委ねることができる事項は、一般的に以下のとおりである。  
① 研究計画の軽微な変更  
② 共同研究であって、既に主たる研究機関において倫理審査委員会の承認を受けた臨床研究計画を他の共同臨床研究機関が実施しようとする場合の臨床研究計画の審査  
③ 被験者に対して最小限の危険(日常生活や日常的な医学検査で被る身体的、心理的、社会的危険の可能性の限度を超えない危険であって、社会的に許容される種類のもの)を超える危険を含まない臨床研究計画の審査

51

## 迅速審査の問題点

- ②に該当する研究計画のすべてを迅速審査の対象とするのは大変危険。「主たる研究機関」の倫理審査委員会が十分な審査能力を有していることが、②を認める前提条件であるが、現在の日本の倫理審査委員会には質の保証がないためである。  
倫理審査委員会の委員長は、②に該当する研究を迅速審査の対象としてよいかどうか、極めて慎重に判断するべきであり、「主たる研究機関」の倫理審査委員会の質が確認できない場合は、通常審査を行う方が無難である。  
✓ <http://www.medkyushu-u.ac.jp/recnet/fukuoka/e-learning/flow.html#h10>
- **迅速審査の方法については指針には明確な規定がない。**  
疫学研究と臨床研究の倫理指針が統合されて人を対象とする医学系研究に関する倫理指針になったが、それでも同じ。
- **迅速審査に関わる人数も委員会が決めればよい**ため現状では1名でも可。

52

## 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 平成26年12月22日

迅速審査 倫理審査委員会は、次に掲げるいずれかに該当する審査について、当該倫理審査委員会が指名する委員による審査(以下「迅速審査」という。)を行い、意見を述べることができる。**迅速審査の結果は倫理審査委員会の意見として取り扱うものとし、当該審査結果は全ての委員に報告されなければならない。**

- ① 他の研究機関と共同して実施される研究であって、既に当該研究の全体について共同研究機関において倫理審査委員会の審査を受け、その実施について適当である旨の意見を得ている場合の審査
- ② 研究計画書の軽微な変更に関する審査
- ③ 侵襲を伴わない研究であって介入を行わないものに関する審査
- ④ 軽微な侵襲を伴う研究であって介入を行わないものに関する審査

53

## 問題点②倫理審査と関係ない事情を斟酌して デザインの瑕疵を知りながら通した

- その道でずっとやってきた第一人者がやっているのであるから。  
➡ その道の第一人者がやることと、倫理審査を四角四面に行わなければならぬことは別の次元の問題。
- 受けたいという妊婦の希望にこたえなければならないから。  
➡ 妊婦の希望にこたえることと、瑕疵があると知っていて倫理審査を通することは別問題。研究計画に瑕疵があることを指摘してなおしてもらう、NIPTコンソーシアムに入らずNIPTを臨床研究として行ふことも可能である(例:聖路加国際病院)。

54

## 今回の事態を受けて①

- 迅速審査のありかたを再考せねばならない
  - 性善説に立つこと自体に無理がある。  
性善説を捨てることは性悪説を取ることと同義ではない。
  - 人は誤りをおかすものである、というHuman Errorの概念を理解するようにつとめ、システムティックに誤りの発生を防止するという医療安全の考え方を正しく普及することが肝要である。
    - 誰かを責めても発生したことはなかったことにできない
    - 医療法を定める国こそ、同法に医療安全を盛り込むからにはその理念を各種指針に取り入れるべきである。

55

## 今回の事態を受けて②

- 倫理委員会のクオリティーコントロールが必要である。
  - このままでは、日本の研究成果を海外のジャーナルが安心して査読できない。
  - 医療評価機構は、すでに倫理委員会の設置を義務付けているが、その運用の適正性について全く評価項目に入れていない。
  - 外形だけを評価する(あればよい?ないよりも?)ことにどれくらい意味があるのかを考えるべき。

56

## NIPT規制の必要性

- 近い将来、ゲノム編集が技術的に可能になる。いつか胎児の遺伝子変異を診断できる時代も到来する。
- 生命の選択、デザイナーズ・ベイビーといった重いテーマと向き合わねばならない。
- 国民的議論をするテーマである。
  - 遺伝子変異をもっていても生まれる権利、遺伝子変異をもった子を産まない権利という二つのぶつかり合い
  - 前者は胎児であり意思表明できないのが最大の問題

57

## 遺伝性疾患患者として胎児の代弁を試みる

- わたしは胎児ではないが、希少常染色体優性遺伝性疾患患者である。
  - 全ての胎児を代弁できないが、この場で少し代弁してみたい。
  - わたしは、偽性偽性副甲状腺機能低下症という希少常染色体優性遺伝性疾患患者である。
    - しかし、それを知って結婚した夫との間に3回出産して子供をもった。
    - わたし自身は、自分が遺伝性疾患患者と知らなかっただけで、結婚当時医学生だったため、知識がなかった。

58

## 希少常染色体優性遺伝性疾患患者兼臨床遺伝専門医1

- 1987年、偽性偽性副甲状腺機能低下症と診断。
- 1988年、高知医科大学医学部医学科入学。
- 2008年、がん対策基本法の理念を現場で実行する医療職養成のために設置された大学院コース、がんプロフェッショナル養成プラン1期生として、中国四国広域がんプロフェッショナル養成コンソーシアム香川大学医学系研究科がんプロ腫瘍内科コースに入学。
- 腫瘍内科コースの取得目標であるがん薬物療法専門医を2010年に取得。
- 遺伝性腫瘍の診療体制の整備が必要だと気づき、臨床遺伝専門医トレーニングコースに入るため、兵庫医科大学に2011年より国内留学。
- 2011年4月、勉強していたら自分が希少常染色体優性遺伝性疾患者だと突然気が付いた。

59

## 希少常染色体優性遺伝性疾患患者兼臨床遺伝専門医2

- 臨床遺伝専門医として、出生前診断にかかると、時代によつては、わたしは産まれることが出来なかつたのであると感じる。
- わたしには遺伝子変異がある。そのため骨格異常があり、うまれてこのかた正常だつたことは一秒もない。
- わたしの持つ病的遺伝子は、インプリントィングという現象がある遺伝子であり、わたしは父から新生突然変異(配偶子形成過程でおこる突然変異)により病的遺伝子を伝達されているので、骨格形成異常が主体である。
- 母親のわたしが子供たちに病的遺伝子を伝達すると、知的障害を含めた多彩な症状をもつた偽性副甲状腺機能低下症となるため、必ず重症化する。
- 知っていたらわたしは出産したのか?

60

## 希少常染色体優性遺伝性疾患 患者兼臨床遺伝専門医3

- ・ 臨床遺伝専門医として、出生前診断にかかわると、時代によっては、わたしは産まれることが出来なかつたのであると感じる。
- ・ わたしには遺伝子変異がある。そのための骨格異常があり、生まれてこのかた正常だったことは一秒もない。
- ・ わたしの持っている病的遺伝子は、インプリンティングという現象がある遺伝子であり、わたしは父から新生突然変異(配偶子形成過程でおこる突然変異)により病的遺伝子を伝達されているので、骨格形成異常が主体である。
- ・ 母親のわたしが子供たちに病的遺伝子を伝達すると、知的障害を含めた多彩な症状をもった偽性副甲状腺機能低下症となるため、必ず重複化する。
- ・ 知っていたらわたしは出産したのか？

61

## 希少常染色体優性遺伝性疾患 患者兼臨床遺伝専門医4

- ・ 夫は知っていたことである。子供たちは病的遺伝子を伝達されていないが、もしも偽性副甲状腺機能低下症だったとしても育てられると思っていたそである。
- ・ 何も知られなかったことについては、今でも疑問に思っている。
- ・ 母親になれたことについては、単純に幸せだと感じている。
- ・ 胎児を代弁すると、「わたしの生まれる権利を奪わないでほしい」

62

## ゲノム医療の扉

### ● 時代には逆らえない。

- ✓しかし、生命倫理を法制化することも視野に入れて国民的議論をする必要はないのか？
- ✓先進諸外国は殆ど生命倫理を法制化している。
- ✓韓国も法制化あり。

63

## もうひとつのコンソーシアム問題

### ● 遺伝性乳がん卵巣がんHBOC

#### ✓ 日本医学会「遺伝子・健康・社会」検討委員会 2014年次報告

12. 日本医学会臨床部会運営委員会「遺伝子・健康・社会」検討委員会 平成 23 年度に発足した委員会で、日本医学会として遺伝情報の取り扱い、検査の質保証、提供体制などに取り組むことを目的としている。委員長: **福嶋義光**(信州大 学医学部教授)、委員: 鎌谷直之(株式会社スマージェン情報解析研究所長)、高田史男(北里大学大学院医療系研究科臨床遺伝医学教授)、**中村清吾**(昭和大学医学部乳腺外科教授／大学病院プレストセンター 診療科長)、宮地勇人(東海大学医学部基盤 診療医学系臨床検査学教授)、横田俊平(国際医療福祉大学熱海病院長)、小西郁生(京都大学大学院産婦人科学教授)の 7 名で構成されている。第 8 回委員会は、平成 26 年 5 月 29 日に開催した。主な議題は、1. NIPT 施設認定・登録部会、2. わが国に於ける**遺伝性乳癌卵巣癌診療体制**の構築、3. 遺伝子検査ビジネス関連の動向。

第 9 回委員会は、平成 26 年 12 月 4 日に開催し、主な議題は、1. NIPT 現状報告と課題、2. **遺伝性乳癌卵巣癌総合診療体制制度**、3. 遺伝医療、「遺伝子検査」ビジネスにまつわる動き等であった。

64

## HBOCコンソーシアム

- NIPTコンソーシアム方式で、予防的乳房切除RRM、予防的卵巣卵管切除RRSOを施設登録して規制しようとする動きがある。
  - ✓やはりCOIという問題があるが、これでよいのか？検討を要する。
  - 問題をオープンにして、国民的議論をすることが肝要である。

65

## 乳癌学会診療ガイドライン2011年版

### ● HBOCを初めて盛り込んだ

- ✓しかし、ファルコバイオシステムズの執行役員権藤氏と共にBRCA1/2遺伝子検査の普及につとめていた認定遺伝カウンセラー田村智恵子氏がこの部分を一人で記載した。
  - 当時のガイドライン委員長は、現在日本医学会の「遺伝子・健康・社会」検討委員会委員の中村清吾氏。
  - ✓田村氏がこの部分を一人で書いて、だれも知識がなかったのでチェック機構が働かなかつたことについては、ガイドライン小委員長の村上茂氏(故人)から聴取すみ。(証拠として保管中)

66

## 2012年遺伝カウンセリング学会発表より・某大学乳腺外科

- ・僕たちのところの遺伝専門医は、がんに興味はありません。
- ・仕方がないので、僕たちが資格を取って遺伝カウンセリングをしています。
- ・資格と言うのは、家族性腫瘍学会のセミナーの受講終了です。
- ・BRCA1/2の検査を受注する会社が、契約に当たりこのセミナーを受けていることを要件としています。
- ・僕たちは遺伝専門医ではありませんから、血縁者に関しては全く関与していません。

## 2012年遺伝カウンセリング学会発表より・遺伝性乳がん卵巣がん

当該疾患について、日本乳がん学会ガイドラインにて、2011年版で初めて言及されました。

総説：遺伝性乳癌と遺伝子検査、遺伝カウンセリング  
改訂日：2011/09/01 CQID：400003

乳癌の5～10%は遺伝性であると考えられている。そこで、遺伝的な乳癌発症リスクを評価し、リスクが高い人に対する早期発見、早期治療を目指し、個人の遺伝的リスクに基づく検診サーベイランスや治療を実施することが推奨されている。欧米では、乳癌既発症者を対象に遺伝性乳癌の可能性を評価し、遺伝子検査や遺伝カウンセリングを実施している。遺伝的要因が存在する可能性が高いと評価された場合には、それに基づいて、家系内の既発症者および未発症高リスク者を対象とした検診サーベイランス、リスク軽減手術、薬物による化学予防などをを行うことが標準的医療となりつつある。日本では、健康保険が適応でないなどの事情もあるが、これらの事項がほとんど行われていないのが現状で、今後、早急なる診療体制の整備が期待されている。

- (1)既発症者の乳癌が遺伝性である可能性を考慮すべき状況
- (2)遺伝性乳癌家系の可能性がある場合に推奨される詳細な評価(二次詳細評価)
- (3)遺伝性乳癌を考慮する場合の選択肢としての遺伝子検査
- (4)遺伝的に乳癌発症リスクが高いと考えられる人々に対する検診などの対策
- (5)乳癌の遺伝カウンセリング
- (6)心理支援

## (5)乳癌の遺伝カウンセリング

乳癌の遺伝について扱う際は、通常の乳癌診療の中で、あるいは、別途面談時間を設けるなどして、十分な時間を確保し、これらの事項を実施することが推奨されている。

そうした際に、欧米では遺伝カウンセリングの実施が推奨されているが、欧米の「遺伝カウンセリング」と、日本の「遺伝カウンセリング」は、その内容や担当者の専門性が必ずしも同じではない。欧米における遺伝性腫瘍の遺伝カウンセリングでは、個人や家系の癌の遺伝性の詳細評価や遺伝子検査の選択肢を考慮すべきかどうかの判断がなされ、評価結果に基づいた情報の提供が行われる。遺伝性乳癌などの遺伝性腫瘍では、個人と他の血縁者の既往歴をもとに遺伝性腫瘍の可能性を評価することが、欧米の遺伝カウンセリングの大きな柱の一つである。

一方、日本では、遺伝カウンセリングの多くが小児先天性疾病や産科領域で実施してきた歴史がある。癌の一般診療で一次的に拾いあげられた症例に対して、遺伝カウンセリング専門外来にて遺伝性腫瘍の可能性の詳細な評価を行うという作業は、これまでほとんど経験されていない。また、日本における遺伝カウンセリングの主たる担い手として、全国に約600人の臨床遺伝専門医、約100人の認定遺伝カウンセラー有資格者が存在するが、こうした人々のほとんどは遺伝性乳癌の遺伝カウンセリングに関して十分な教育を受けておらず、実際のカウンセリングの経験にも乏しい。さらには、遺伝性乳癌の遺伝カウンセリングの標準的内容の議論もまだ十分に行われていないのが現状である。

なお、2011年2月に発表された日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」によれば、「すでに発症している患者を対象とした遺伝学的検査に関する事前の説明とインフォームドコンセントの確認は原則として主治医が行う」とされている。したがって今後は、乳癌と診断された人に対して行う遺伝子検査の事前の説明とインフォームドコンセントの確認は、乳腺専門医を中心となって行なうことが期待されている。

## 2012年遺伝カウンセリング学会発表より・遺伝診療関連ガイドライン

- 1994「遺伝カウンセリング、出生前診断に関するガイドライン」(日本人類遺伝学会)  
1995「遺伝性疾患の連代子診断に関するガイドライン」(日本人類遺伝学会)  
1997「ヒトゲノムと人権に関する世界宣言」(UNESCO)  
1998「遺伝医学と遺伝サービスにおける倫理問題に関する国際ガイドライン」(WHO)  
1998「家族性腫瘍研究会における遺伝子診断の研究とそれを応用した診療に関するガイドライン」(家族性腫瘍研究会)  
1998「母体血清マーカー検査に関する見解」(日本人類遺伝学会倫理審議委員会)  
1998「ヒトの体外受精、胚移植の臨床応用の範囲についての見解」(日本産科婦人科学会)  
1999「母体血清マーカー検査に関する見解」(日本産科婦人科学会周産期委員会)  
1999「遺伝子解析研究に付随する問題等に対応するための指針(ミニニアム指針)」(厚生省) (3省指針の策定で廃止)  
2000「ヒトゲノム研究に関する基本原則」(科学技術会議・生命倫理委員会)  
2001「遺伝学的検査に関するガイドライン(案)」(遺伝医学関連8学会)  
2001「ヒト遺伝子検査受託に関する倫理指針」(社)日本衛生検査所協会  
2001「ヒト遺伝子検査受託に関する倫理指針」(三省指針) (文部科学省、厚生労働省、経済産業省)  
2003「ヒト遺伝情報に関する国際宣言」(UNESCO)  
2003「遺伝子検査に関するガイドライン(10 学会ガイドライン)」(遺伝医学関連10 学会)  
2004「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン」(厚生労働省)  
2011「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)

## 2012年遺伝カウンセリング学会発表より・日本医学会 医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン

### 3-1)すでに発症している患者の診断を目的として行われる遺伝学的検査

すでに発症している患者を対象とした遺伝学的検査は、主に、臨床的に可能性が高いと考えられる疾患の確定診断や、検討すべき疾患の鑑別診断を目的として行われる。遺伝学的検査は、その分析的妥当性、臨床的妥当性、臨床的有用性<sup>[注3]</sup>などを確認した上で、臨床的および遺伝医学的の有用性を考慮した場合に実施する。過度の遺伝学的検査が必要となる場合は、検査の範囲や順番に依り、臨床的に追加診断した上で実施する。検査実施に際しては、検査前の適切な時期に、その意義や目的の説明を行うことと加えて、結果が得られた後の状況、および検査結果が血族縁者に影響を与える可能性があること等についても説明し、被検者やそれらを十分に理解した上で検査を受けるが受けないかについて本人が自律的に意思決定できるように支援する必要がある。十分な説明と支援の後に、書面による同意を得ることが推奨される。これら遺伝学的検査の事前の説明と同意・了解(成人におけるインフォームド・コンセント、未成年者等におけるインフォームド・コンセント)の確認は、原則として主治医が行う。また、必要に応じて専門家による遺伝カウンセリング<sup>[注4]</sup>や意思決定のための支援を受けられるように配慮する。

すでに発症している患者を対象とした遺伝学的検査に関する事前の説明とインフォームドコンセントの確認は原則として主治医が行う

日本医学会の許可もなく勝手に都合よく短縮して乳癌学会ガイドラインに引用 著作権法違反か？！

### [注4]遺伝カウンセリング

遺伝カウンセリングは、疾患の遺伝学的関与について、その医学的影響、心理学的影響および家族への影響を人々が理解し、それに適応していくことを助けるプロセスである。このプロセスには、1)疾患の発生および再発の可能性を評価するための家族歴および病歴の解釈、2)遺伝現象、検査、マネージメント、予防、資源および研究についての教育、3)インフォームド・チョイス(十分な情報を得た上で自律的選択)、およびリスクや状況への適応を促進するためのカウンセリング、などが含まれる。

現在、わが国には、遺伝カウンセリング担当者を養成するものとして、医師を対象とした「臨床遺伝専門医制度」<<http://jbmg.org/>>と非医師を対象とした「認定遺伝カウンセラーリー制度」<<http://plaza.umin.ac.jp/~GC/>>があり、いずれも日本人類遺伝学会と日本遺伝カウンセリング学会が共同で認定している。

遺伝カウンセリングに関する基礎知識・技能については、すべての医師が習得しておくことが望ましい。また、遺伝学的検査・診断を担当する医師および医療機関は、必要に応じて、専門家による遺伝カウンセリングを提供するか、または紹介する体制を整えておく必要がある。

日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」の概要(<http://jams.med.or.jp/guideline/genetics-diagnosis.html>)

### 新ガイドライン作成に至るまでの経緯

2009年10月26日に、日本医学会から日本人類遺伝学会倫理審議委員会に、遺伝医学関連10学会「遺伝学的検査に関するガイドライン」の見直しについての依頼状が届いた。日本人類遺伝学会倫理審議委員会、および同理事会は、遺伝学的検査に関係する学会の協力を求め、作成委員会を結成し、見直し作業を開始した。

しかし、当該ガイドラインは、10学会ガイドラインを廃止するものではない。

## 遺伝学的検査に関するガイドライン(10学会ガイドライン)

- IV. 遺伝学的検査と遺伝カウンセリング  
2. 遺伝カウンセリングは、十分な遺伝医学的知識・経験をもち、遺伝カウンセリングに習熟した臨床遺伝専門医などにより被検者の心理状態をつねに把握しながら行われるべきである。遺伝カウンセリング担当者は、必要に応じて、精神科医、臨床心理専門職、遺伝看護師、ソーシャルワーカーなどの協力を求め、チームで行なうことが望ましい。

## ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針

### 12 遺伝カウンセリング

#### (1)目的

ヒトゲノム・遺伝子解析研究における遺伝カウンセリングは、対話を通じて、提供者及びその家族又は血縁者に正確な情報を提供し、疑問に適切に答え、その者の遺伝性疾患等に関する理解を深め、ヒトゲノム・遺伝子解析研究や遺伝性疾患等をめぐる不安又は悩みにこたえることによって、今後の生活に向けて自らの意思で選択し、行動できるよう支援し、又は援助することを目的とする。

#### (2)実施方法

遺伝カウンセリングは、遺伝医学に関する十分な知識を有し、遺伝カウンセリングに習熟した医師、医療従事者等が協力して実施しなければならない。

## 医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン

### 10. 遺伝情報を診療に活用する場合の取扱い

遺伝学的検査等により得られた遺伝情報については、本人の遺伝子・染色体の変化に基づく体質、疾病的発症等に関する情報が含まれるほか、その血縁者に関する情報もあり、その情報は生涯変化しないものであることから、これが漏えいした場合には、本人及び血縁者が被る被害及び苦痛は大きなものとなるおそれがある。したがって、遺伝学的検査等により得られた遺伝情報の取扱いについては、UNESCO国際宣言等(別表5-6参照)、別表5に掲げる指針及び関係団体等が定める指針を参考とし、特に留意する必要がある。

また、検査の実施に同意している場合においても、その検査結果が示す意味を正確に理解することが困難であったり、疾病的将来予測性に対してどのように対処すればよいかなど、本人及び家族等が大きな不安を持つ場合が多い。したがって、医療機関等が、遺伝学的検査を行う場合には、臨床遺伝学の専門的知識を持つ者により、遺伝カウンセリングを実施するなど、本人及び家族等の心理社会的支援を行う必要がある。

## 2012年遺伝カウンセリング学会発表より・規制手段

- ①法律による規制：違反行為に対する罰則規定に担保された強制力を特徴とするため、大きな規制効果を期待することができる。
- ②政府ガイドラインによる規制
  - (i) 法律に基づくガイドライン：特定の法律によって規制効果が担保
  - (ii) 単なる省令などのガイドライン：各省庁の権限内においてと限定されるが、行政指導などの規制ツールを使って一定の規制効果を確保することができる。
- ③専門家集団のガイドラインなど内部規定による規制：内部規定であるため、専門家集団内でのみ規制効果を発揮。規制効果は概して弱い。⇒非会員には関係ない。

## 2012年遺伝カウンセリング学会発表より・ガイドラインによる規制の問題点

- ・ガイドラインの遵守状況監査システムの不存在  
⇒規制効果が定量的に把握できない

## ガイドライン遵守をある程度担保してきた要因

### ①資格要件

⇒ガイドラインを読めば、遺伝学的検査は、遺伝子診療の専門家である臨床遺伝専門医の指導の下に行われ、また、遺伝カウンセリングは、同じく臨床遺伝専門医と認定遺伝カウンセラーによって行われることと解釈できる。どちらの資格も日本人類遺伝学会と日本遺伝カウンセリング学会によって認定および管理されている。

②遺伝学的検査が行われているのは大学病院や地域の基幹病院が中心であった。

⇒そのような医療機関において無資格者に遺伝学的検査を実施させるということは考えにくい。主要学会が有する関連資格のコントロール権限を通じた、秩序維持策はある一定程度機能してきた。

## 2012年遺伝カウンセリング学会発表より・社会情勢の変化

- ・コマーシャルベースの検査が登場。  
以前は大学病院など、医療業界の中でも高い倫理性と責任を求められる医療機関が主に検査を提出してきた。
- ・乳がん学会ガイドラインにHBOCが記載されたことを根拠に「主治医でもできることになったんですよ」
- ・「専門医は持つてなくても、専門家です」 ⇒おれさま専門家

## 2012年遺伝カウンセリング学会発表より・結語

- ・ガイドラインは、法律と違い、公権力による罰則を受けたり、指導されることはないものの、ある程度の遵守を望めるものではある。
- ・しかし、ガイドラインは、その策定趣旨を理解しようとせず、一文だけ抜き取られて利用されることも、現実としてある。

## 乳癌学会ガイドライン問題

- ファルコが懇意にしているCGC田村氏が書いたこのガイドラインを手に、全国の乳腺外科に検査を売り込んだ
- ✓ ガイドライン作成過程のCOI問題
  - 2012年2月に中村清吾氏に直接指摘して、人類遺伝学会との間で訂正する運びとなつたにもかかわらず、2013年1月時点に放置されていた。
  - ✓ この間、人類遺伝学会は、乳癌学会からの依頼で草案を作る作業をした。

86

## HBOCコンソーシアム第1回学術集会 2013年1月

- すべて企業の名前を入れた共催(冠つき)で行われた
  - ✓ 最後の部分は、ファルコがスポンサーになり、ファルコの学術顧問という肩書き(まるで外部の人材であるかのような誤解を招く)で、実際は執行役員である権藤氏が講演した。
  - これが学術集会のあり方なのか?
    - ✓ これではまるで企業の講演会ではないか?
    - 全国の大学から参加した人たちは、どうやって出張旅費を申請していいかわからない事態となつた。

87

## 乳癌学会ガイドライン訴訟

- この有様に一石を投じるべく、乳癌学会を名誉毀損で訴えた
- ✓ まったく理由がなければ、公判はない
- 一応公判はされた
  - ✓ 名指していないからという理由で結果は棄却
  - 乳癌学会の言い分を公式に出してもらうためであつたので、目的は達成
  - 原告訴訟代理人 望月宣武 他
  - 被告訴訟代理人 野村憲弘 他

88

## 乳癌学会の主張

- 遺伝専門医は遺伝性乳癌を診療できない
- 産婦人科は遺伝性乳癌卵巣がんを診療できない
  - ✓ 自分たちの書いた内容の真実性を主張するというあきれた主張を繰り返した
    - 日本は、COIまみれのガイドラインを作り、他の学会の専門医を役立たず呼ばわりして、その真実性を証明する、という世界に恥すべき国である。

89

## 乳癌学会ガイドライン訴訟の帰結

- 小ガイドライン委員長の村上茂氏の自殺
- ✓ 訴訟提起数日後、職場でネクタイによる縊死をはかり、植物状態で集中治療室に搬入。
- 植物状態の間に、乳癌学会に対して退会届が出された
  - ✓ 死亡時には会員ではなかったので、コメントもない
  - 乳癌学会は、ニュースレターの中で、訴訟原告となつた会員に対して、乳癌学会に対する名誉毀損であるとして除名処分を検討している旨を明記した。規約にない理由で、会員の除名処分を検討するのが学術団体なのか、はなはだ疑問である。

90

## 規制手段について

- このような有様の中、本当にこうしたコンソーシアムが規制する側として適格性があるのかについて、一石を投じるものである。
  - ✓ 規制の適格性の担保をいかに実現するか？
  - ✓ 今後の大きな課題である。

## 研究計画書

### 1. 研究課題名

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

### 2. 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

### 3. 研究組織

#### 共同研究者

|       |                                  |
|-------|----------------------------------|
| 北川道弘  | 山王病院副院長                          |
| 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長  |
| 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 |
| 関沢明彦  | 昭和大学医学部産婦人科学教室教授（研究事務局）          |

#### 研究協力者

|        |                              |
|--------|------------------------------|
| 川目 裕   | お茶の水女子大学大学院（遺伝カウンセリング）教授     |
| 浜之上はるか | 横浜市立大学病院産婦人科助教               |
| 三浦清徳   | 長崎大学病院産婦人科准教授                |
| 山下隆博   | 東京大学病院産婦人科講師                 |
| 澤井英明   | 兵庫医科大学病院産婦人科准教授              |
| 山田崇弘   | 北海道大学病院産婦人科助教                |
| 室月 淳   | 宮城県立こども病院産科部長                |
| 佐村 修   | 国立病院機構呉医療センター・中国がんセンター産婦人科医長 |
| 池田敏郎   | 鹿児島大学病院遺伝カウンセリング室特任准教授       |
| 鈴森伸宏   | 名古屋市立大学病院産婦人科准教授             |
| 種元智洋   | 東京慈恵会医科大学産婦人科助教              |
| 四元淳子   | 昭和大学医学部産婦人科学教室特別研究生          |
| 遠藤俊明   | 札幌医科大学附属病院産科周産期科准教授          |
| 福島明宗   | 岩手医科大学附属病院産婦人科准教授            |
| 生野寿史   | 新潟大学医歯学総合病院産科婦人科助教           |
| 平久進也   | 神戸大学医学部附属病院産科婦人科特命助教         |
| 松原圭一   | 愛媛大学医学部附属病院産婦人科准教授           |
| 吉里俊幸   | 福岡大学病院総合周産期母子医療センター准教授       |
| 前田和寿   | 徳島大学病院産科婦人科准教授               |

|       |                            |
|-------|----------------------------|
| 小川昌宣  | 国立病院機構九州医療センター産科婦人科医長      |
| 谷垣伸治  | 杏林大学医学部附属病院産婦人科講師          |
| 佐世正勝  | 山口県立総合医療センター総合周産期母子医療センター長 |
| 難波 聰  | 埼玉医科大学病院産婦人科講師             |
| 長田久夫  | 千葉大学医学部附属病院周産期母性科診療教授      |
| 西澤春紀  | 藤田保健衛生大学医学部産婦人科准教授         |
| 岡本陽子  | 大阪府立母子保健総合医療センター産科副部長      |
| 金川武司  | 大阪大学大学院医学系研究科産科学婦人科学教室講師   |
| 小川正樹  | 東京女子医科大学病院母子総合医療センター准教授    |
| 中村博昭  | 大阪市立総合医療センター産科副部長          |
| 高木紀美代 | 長野県立こども病院産科副部長             |
| 金井 誠  | 信州大学医学部産科婦人科学教室教授          |
| 堤 誠司  | 山形大学医学部附属病院産婦人科講師          |
| 和泉俊一郎 | 東海大学医学部附属病院産婦人科教授          |
| 片桐由起子 | 東邦大学医療センター大森病院産婦人科准教授      |
| 笠井靖代  | 日本赤十字社医療センター第三産婦人科部長       |
| 渡邊 淳  | 日本医科大学附属病院遺伝診療科部長          |
| 木戸浩一郎 | 帝京大学医学部附属病院産婦人科准教授         |
| 成瀬勝彦  | 奈良県立医科大学附属病院産婦人科助教         |
| 吉松 淳  | 国立循環器病研究センター周産期・婦人科部長      |
| 藤田太輔  | 大阪医科大学附属病院産婦人科助教           |
| 早田 桂  | 岡山大学病院産科婦人科助教              |
| 兵頭麻希  | 広島大学病院産科婦人科助教              |
| 近藤朱音  | 四国こどもとおとの医療センター周産期科医長      |
| 池上信夫  | 高知大学医学部附属病院産科婦人科講師         |
| 川野由紀枝 | 大分大学医学部附属病院産科婦人科助教         |
| 大場 隆  | 熊本大学医学部附属病院産科婦人科准教授        |

#### 4. 研究目的 :

胎児の染色体疾患や遺伝子疾患を診断するためには、羊水穿刺や絨毛採取などにより胎児細胞を採取して検査する必要がある。しかし、これらの侵襲的な方法は羊水検査には約0.3%、絨毛検査には約1%の流産のリスクや、ごく稀ではあるが腸管の損傷や感染などの母体合併症があることから、リスクを伴わない無侵襲的な胎児遺伝学的検査法の開発が期待されてきた。1997年に母体血漿中に胎児由来のcell-free DNAが循環していることが報告され、それを用いた胎児診断が研究されてきた。そこに次世代シークエンサーが登場して研究が加速された。胎児由来のcell-free DNAは母体血漿

中のDNA断片の約10%を占めている。母体血漿中のDNA断片を網羅的にシークエンスし、各々のDNA断片が何番染色体に由来しているかを同定して各染色体に由来するDNA断片量の変化から胎児の21トリソミー、18トリソミー、13トリソミーの診断を行う方法が開発された。国際的な臨床試験で、ハイリスク妊婦においては、侵襲的検査を回避して流産などの検査に関連した合併症を減らすのに有効であったと報告された(Palomaki, 2011, 2012)。羊水検査や絨毛検査を受ける多くの妊婦にとっては、この検査法により安全に信頼度の高い検査結果が得られるというメリットがある。欧米ではハイリスク妊婦を対象に本検査が提供されており(ACOG, 2012)、羊水検査や絨毛検査の件数が有意に減少傾向にあることも報告されている(Chetty, 2013)。

米国とアジアの一部では、胎児染色体疾患の検出法としてすでに臨床検査サービスが始まっている。しかし、母体血中cell-free DNAを用いた検査は、無侵襲的であるため安易に検査がひろまり、適切な遺伝カウンセリングもなく出生前診断が行われることが強く危惧されている。日本産科婦人科学会は、遺伝カウンセリングを必要とする妊婦に対して臨床遺伝学の知識を備えた専門医が遺伝カウンセリングを適切に行う体制が整うまでは、広く一般産婦人科臨床に導入すべきではないとしている。そこで、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において限定的に行われるにとどめるべきであるとし、日本医学会臨床部会運営委員会「遺伝子・健康・社会」検討委員会の下に設置された「母体血を用いた出生前遺伝学的検査」施設認定・登録部会に認定・登録された施設で、2013年4月から臨床研究として開始された。

当センターならびに研究協力施設でも、「無侵襲的出生前遺伝学的検査である母体血中cell-free DNA胎児染色体検査の遺伝カウンセリングに関する研究」（倫理委員会受付番号：602）として2013年4月から開始したところ、被検者数は2013年9月末時点で設定数の1000例を上回る計3500例を越えたため、2014年3月で終了する予定である。この研究結果に基づいて、遺伝カウンセリング体制の妥当性の評価ならびに問題点が検証され、無侵襲的出生前遺伝学的検査を臨床で適切に運用するための遺伝カウンセリングの基礎資料が作成されている。ただし、日本産科婦人科学会では、本検査は認定・登録された施設において臨床研究として行われるべきであるとしている。そこで、本研究は、当センターならびに研究協力施設において、検査に際しては適切な遺伝カウンセリングを行い、検査後の妊娠帰結や児の状況を継続的に把握して解析する前向きコホート研究として実施する。

## 5. 研究対象：

母体血中 cell-free DNA を用いた検査を希望する妊婦のうち、以下の条件をすべて満たす者

- 1) 妊娠 10 週以降の妊婦
- 2) 「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」（日本産科婦人科学会、日本医学会）で定める以下のいずれかに該当する者

- ・ 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者。
- ・ 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者。
- ・ 染色体数的異常を有する児を妊娠した既往のある者。
- ・ 高齢妊娠の者。
- ・ 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者。

3) 夫婦またはカップルからの希望があり、研究参加の意義について十分な遺伝カウンセリングによる理解の後、同意が得られた場合

6. 被験者数の設定：

18,000 例 2013 年 4 月から 9 月までの検査受検者数から推定

7. 研究期間：

倫理委員会承認から 5 年間

8. 研究方法：

母体血中 cell-free DNA を用いた無侵襲的出生前遺伝学的検査を希望する妊婦に下記の施設条件を満たす各研究実施施設において遺伝カウンセリングを行う。遺伝カウンセリングは臨床遺伝専門医ならびに認定遺伝カウンセラーが担当し、専門外来にて行う。自発的な研究参加希望があった場合に、末梢より約 20mL を採血する。検体を Sequenom 社等に送り、胎児の 21 番、18 番、13 番染色体の数的変化の有無を母体血漿中の胎児由来の cell-free DNA を次世代シークエンサーを用いて検査する。検査結果は、遺伝カウンセリング外来で説明し、妊婦が自律的にその後の追加検査を含めた選択が行えるように支援する。各症例について、妊娠の帰結や児の状況など（症例報告項目）を研究事務局へ集計し、解析する。

【施設条件】

「母体血を用いた出生前遺伝学的検査に関する指針」（日本産科婦人科学会、日本医学会）で定める要件をすべて満たす施設

1. 出生前診断、とくに 13 番、18 番、21 番染色体の数的異常例について、自然史や支援体制を含めた十分な知識および豊富な診療経験を有する産婦人科医師（産婦人科専門医）と、出生前診断、とくに 13 番、18 番、21 番染色体の数的異常例について、自然史や支援体制を含めた十分な知識および豊富な診療経験を有する小児科医師（小児科専門医）がともに

常時勤務していることを要し、医師以外の認定遺伝カウンセラーまたは遺伝看護専門職が在籍していることが望ましい。上記の産婦人科医師（産婦人科専門医）は臨床遺伝専門医であることが望ましく、上記の小児科医師（小児科専門医）は臨床遺伝専門医または周産期（新生児）専門医であることが望ましい。上記の産婦人科医師（産婦人科専門医）、小児科医師（小児科専門医）の少なくとも一方は臨床遺伝専門医の資格を有することを要する。

2. 遺伝に関する専門外来を設置し、1項に述べた産婦人科医師と小児科医師（および認定遺伝カウンセラーまたは遺伝看護専門職）が協力して診療を行っていること。
3. 検査を希望する妊婦に対する検査施行前の遺伝カウンセリングと検査施行後に結果を説明する遺伝カウンセリングのいずれについても、十分な時間をとって行う体制が整えられていること。なお、検査施行前後の遺伝カウンセリングには、1項で挙げた専門職のすべてが直接関与することが望ましい。また検査施行前の遺伝カウンセリングから検査の実施までには、被検妊婦自身が検査受検の要否について十分に考慮する時間をもつことができるよう配慮すること。
4. 検査施行後の妊娠経過の観察を自施設において続けることが可能であること。
5. 純毛検査や羊水検査などの侵襲を伴う胎児染色体検査を、妊婦の意向に応じて適切に施行することが可能であること。
6. 妊婦が侵襲を伴う胎児染色体検査を受けた後も、妊婦のその後の判断に対して支援し、適切なカウンセリングを継続できること。
7. 出生後の医療やケアを実施できる、またはそのような施設と密に連携する体制を有すること。

### 【症例報告項目】

#### 症例情報

1. 施設名
2. 記載者氏名
3. 記載日
4. 病院 ID
5. 検査日
6. 検査日年齢
7. 検査理由
8. 検査結果
9. 妊娠歴
10. 不妊治療歴
11. その他出生前診断受検歴

#### 検査後の転帰

1. 妊娠合併症

2. 妊娠帰結
  3. 分娩施設
  4. 分娩様式
  5. 分娩日
  6. 出生体重
  7. 出生時の児の異常
  8. 1か月検診時の児の異常
9. 予測される成果・研究の意義：  
無侵襲であるために安易に受検することが懸念される妊婦に、適切な遺伝カウンセリングを提供できる施設で、適切に検査が運用できる体制が確立される。
10. 研究参加のメリット・デメリット  
メリット：研究参加を希望すれば検査を受けることができ、絨毛検査や羊水検査などの侵襲的な検査が回避できる。  
デメリット：検査における採血（約20mL）と自費診療であること。
11. 研究参加の自由と撤回権：  
① 同意の取得は、無侵襲的の出生前遺伝学的検査の施行前に臨床遺伝専門医または認定遺伝カウンセラーが、遺伝カウンセリング外来で行う。  
② 同意の撤回は、同意をした後でも可能である。ただし、血液検体が検査会社に提出された後であれば検査費用は発生する。  
③ 説明書・同意書・同意撤回書は添付資料参照。
12. 費用負担・研究費：  
本研究で実施する検査費用（約21万円）は患者負担とする。データ解析などは成育医療研究開発費（24-2）を使用する。
13. 個人情報の保護・研究成果の取扱い：  
事務局へ送付される症例報告内容は無記名であり、個人情報は含まない。各施設において検査結果を含む臨床データおよび同意書等を取扱う際は、被験者のプライバシー保護に十分配慮する。  
研究成果は、被験者を特定できる情報は使用せず、学会や学術雑誌へ公表する。  
\*個人情報分担管理者 左合治彦 周産期・母性診療センター センター長

**14. 研究終了後の資料・試料の取扱い :**

資料は研究終了後に廃棄する。試料は該当しない。

**15. 試料及び情報の流れ・撤回に関する手続き :**

添付資料参照。

**16. 医療情報の利用 :**

8. 研究方法の症例報告項目を参照。

**17. 研究計画終了届「様式6」の提出予定日**

研究終了後1ヶ月内

**18. 参考文献等の添付**

- 1) Palomaki, 2011
- 2) Palomaki, 2012
- 3) ACOG, 2012
- 4) Chetty, 2013
- 5) 先行研究（受付番号602）の報告
- 6) 母体血を用いた出生前遺伝学的検査に関する指針
- 7) 「母体血を用いた新しい出生前遺伝学的検査」についての共同声明

## ORIGINAL ARTICLE

# Nationwide demonstration project of next-generation sequencing of cell-free DNA in maternal plasma in Japan: 1-year experience

Haruhiko Sago<sup>1,2</sup>, Akihiko Sekizawa<sup>1,3\*</sup> and Japan NIPT consortium<sup>†</sup>

<sup>1</sup>Japan NIPT consortium, Tokyo, Japan

<sup>2</sup>Center of Maternal-Fetal, Neonatal and Reproductive Medicine, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan

<sup>3</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Showa University School of Medicine, Tokyo, Japan

\*Correspondence to: Akihiko Sekizawa. E-mail: sekizawa@med.showa-u.ac.jp

†Members of Japan NIPT consortium can be found in Appendix 1.

## ABSTRACT

**Objective** To report the 1-year experience of a nationwide demonstration project to introduce noninvasive prenatal testing of aneuploidy from maternal plasma and discuss how to implement this program in Japan.

**Methods** The test was conducted to detect aneuploidy in high-risk pregnant women with adequate genetic counseling. The clinical data, test results, and pregnancy outcomes were recorded.

**Results** Of the 7740 women tested, 142 (1.8%) had positive results, 7594 (98.1%) had negative results, and four (0.1%) had results that were not reportable. Of the 142 women who tested positive, 13 cases resulted in intrauterine fetal death, and three cases refused to undergo the invasive procedure. Of the 126 positive cases confirmed on karyotyping, a normal karyotype was observed for trisomy 21 in three cases, trisomy 18 in eight cases, and trisomy 13 in two cases. In the follow-up study of the negative cases ( $n=1638$ ), only one false-negative case of trisomy 18 was detected.

**Conclusions** We described our nationwide 1-year experience with noninvasive prenatal genetic testing. It is expected that the present data will stimulate a debate regarding prenatal genetic testing and hopefully lead to improvements in the perinatal care system with respect to genetic counseling in Japan. © 2014 John Wiley & Sons, Ltd.

Funding sources: Supported by the Grant of the National Center for Child Health and Development 24-3, Japan.

Conflicts of interest: None declared

## INTRODUCTION

Noninvasive prenatal genetic testing for aneuploidy is currently available using analyses of cell-free DNA in the maternal blood.<sup>1</sup> The clinical application of this test has become widespread worldwide.<sup>2</sup> In Japan, noninvasive prenatal testing (NIPT) for the detection of trisomy 21, trisomy 18, and trisomy 13 (NIPT) has been applied in clinical research since April 2013 and is limited to use by institutions certified by the Japanese Association of Medical Sciences (JAMS).

In the mid-1990s, there was public controversy when second trimester serum marker tests were first introduced in Japan,<sup>3</sup> associated with a dramatic increase in the use of the tests to detect Down syndrome. The ethics of prenatal screening based on serum markers was debated in the context of Japanese law, which does not allow for the termination of pregnancy as a result of fetal abnormalities. The Expert Committee on the Prenatal Diagnosis of the Science Council for Evaluating Advanced Medical Techniques of Japan published the 'View on prenatal serum marker screening' guidelines in 1999, which state that physicians are not required to provide information regarding this test to pregnant women and should not recommend such testing. Thereafter, the number of maternal

serum screening tests decreased.<sup>4</sup> Prenatal genetic screening tests, such as those using maternal serum markers and/or nuchal translucency examinations, are currently performed in Japan according to the individual patient's request, not as routine care, as no national prenatal screening policies have been adopted in this country. Therefore, the rate of prenatal genetic diagnosis remains extremely low<sup>4</sup> and care systems to provide prenatal genetic counseling during usual obstetrics care are not well established in Japan.

Concurrent with this background in Japan, the use of NIPT as a commercially available test began in October 2011 in the USA. The introduction of this test in Japan was expected within a few years; however, the debate over prenatal testing in Japan has not advanced from that observed during the 1990's controversy. Many people are apprehensive that women may opt to terminate their pregnancy based on the findings of NIPT without receiving genetic counseling with adequate consideration for the fetus,<sup>5</sup> including understanding the possible ramifications of a positive outcome. There is concern that introducing the test into general clinical practice in Japan under these circumstances may cause confusion and revive criticism of prenatal genetic testing within society.

For this reason, we planned a clinical study to introduce the test with accompanying adequate genetic counseling at university hospitals and other major institutions. Our aim was to establish adequate circumstances for obtaining a prenatal diagnosis taking into consideration the social and ethical debate in Japan in order to prevent confusion regarding the tests. In responding to the high level of social interest in NIPT, the Japan Society of Obstetrics and Gynecology (JSOG) published a 'policy statement on noninvasive testing of fetal aneuploidy using maternal blood' on March 9, 2013. This JSOG statement notes that: 'The test should not be widely introduced into general obstetric clinical practice in Japan until a system is in place for specialists of obstetrics with knowledge of clinical genetics to provide appropriate genetic counseling to pregnant women who require it. The test should only be carried out in pregnant women with an increased risk for fetal aneuploidy, and conducting the test in mass screening of general pregnant women should be strictly prohibited.' In addition, the statement goes on to say that, 'There should be restrictions in the implementation of the test to a limited number of institutions with the ability to offer adequate genetic counseling.' Therefore, this statement indicates the need for a policy to put forward requirements for institutions to use the test, certify institutions that meet these requirements, and recognize a protocol for implementing the test at such institutions for use in clinical research. The view of the JSOG is echoed by the JAMS, Japan Medical Association, Japan Society of Human Genetics, and Japan Association of Obstetricians and Gynecologists.

In response, we conducted a clinical research study of this test beginning in April 2013 at major institutions with clinics for prenatal genetic counseling. Our research covered almost all cases of NIPT performed in Japan. The aim of the current report is to describe the 1-year experience of a Japanese nationwide demonstration project of NIPT and discuss how to implement such testing against a background in which no prenatal screening policies have been adopted.

## METHODS

Prenatal genetic testing for trisomy 21, trisomy 18, and trisomy 13 using cell-free DNA in maternal plasma was carried out among pregnant women who requested testing at institutions authorized by the JAMS between April 2013 and March 2014. The details of the study protocol, including the recruitment of pregnant women who requested testing, are provided on the Internet (<http://www.nipt.jp/>). The number of participating institutions was 15 in April 2013 and rose to 37 by March 2014. The test was performed at 10 to 18 weeks of gestation in women with a singleton pregnancy at increased risk of aneuploidy. The study participants included women 35 years of age or older, fetuses with ultrasonographic or maternal serum marker findings indicating an increased risk of aneuploidy, women with a history of children affected by trisomy, or a parent carrying a balanced Robertsonian translocation with an increased risk of trisomy 13 or trisomy 21. Genetic counseling was provided by a genetic specialist or a certified genetic counselor. The sessions were structured to discuss the referral indications, preexisting risks, features of the various forms of trisomy, implications of the test results, benefits and limitations of prenatal genetic

testing, and a review of all testing options. In the sessions, we used common counseling materials comprising 80 pages with numerous graphs and tables. The materials were used to maintain a certain degree of uniformity for genetic counseling at each institution. In addition, after the initial counseling session, a leaflet summarizing the content of the counseling program was distributed. A total of 20 mL of blood was collected from the pregnant women after obtaining their informed consent at each institution, and the samples were subsequently sent to Sequenom, Inc. (San Diego, CA, USA) for MaterniT Plus tests, which include molecular analyses of trisomy 21, trisomy 18, and trisomy 13.<sup>6,7</sup> The cost of testing (approximately \$2000) was paid for by the pregnant women, without any accommodations or insurance coverage. The results of the tests were explained at each institution in the genetic counseling sessions. If the results were positive, then either amniocentesis or chorionic villus sampling, in which the cost was included in the initial cost of the testing, was performed for karyotyping, as was previously explained to the women. The karyotype results were also explained in genetic counseling sessions, and continuous genetic counseling with a pediatrics geneticist was also offered. This study is a multicenter prospective cohort study. The clinical data, test results, and pregnancy outcomes were collected and aggregated every month at the data center of the secretariat. This study is a part of a clinical trial registered with the University Medical Information Network clinical trials registry (UMIN000009338) that includes a pre-NIPT and post-NIPT questionnaire study of genetic counseling. The clinical research was approved by the institutional ethics committee of each institution.

## RESULTS

In 1 year, 7740 tests were carried out. More than 95% of the tests were performed in women 35 years of age or older (Table 1). The mean (range) age of the pregnant women was 38.3 (21–48) years, the mean gestational age at the time of testing was 13.3 (10.0–19.9) weeks, and the mean body mass index (BMI) was 20.9 (14.1–37.0). The mean turnaround time of testing was 5.2 calendar days, taking more than 10 days in only 0.9% of cases.

Of the 7740 women tested, 141 (1.8%) had positive results, 7581 (98.0%) had negative results, and 18 (0.2%) had results that were not reportable at the first test. Of the 18 women for whom judgment was deferred, 16 were retested, including one woman found to be positive for trisomy 18, 13 women found to be negative, and two women again with unreportable results (Figure 1). The rate of positive findings was higher among the women with fetuses exhibiting ultrasonographic findings indicative of an increased risk of aneuploidy (Table 1).

Of the 142 women who tested positive, 13 (9.2%) and 2 (1.4%) cases resulted in intrauterine fetal death (IUFD) before and after the test results were reported, respectively. Of the cases of IUFD diagnosed before the invasive procedures, karyotyping was carried out in four cases using chorionic villus tissues of the miscarriage, with trisomy confirmed in each case (Table 2). Of the 126 positive women who underwent invasive procedures, chromosomal abnormalities of trisomy 21, 18, and 13 were confirmed in 70, 34, and 9 cases, respectively.

Table 1 Indications for testing and rates of positive findings

| Indication       | No tested (%) | No positive results |            |            | Total | Positive rate (%) |
|------------------|---------------|---------------------|------------|------------|-------|-------------------|
|                  |               | Trisomy 21          | Trisomy 18 | Trisomy 13 |       |                   |
| Maternal age     | 7387 (95.4)   | 68                  | 41         | 9          | 118   | 1.6               |
| Previous history | 226 (2.9)     | 0                   | 3          | 1          | 4     | 1.8               |
| Ultrasonography  | 108 (1.4)     | 11                  | 6          | 3          | 20    | 18.5              |
| Serum marker     | 16 (0.2)      | 0                   | 0          | 0          | 0     | 0                 |
| Translocation    | 3 (0.04)      | 0                   | 0          | 0          | 0     | 0                 |
| Total            | 7740          | 79                  | 50         | 13         | 142   | 1.8               |

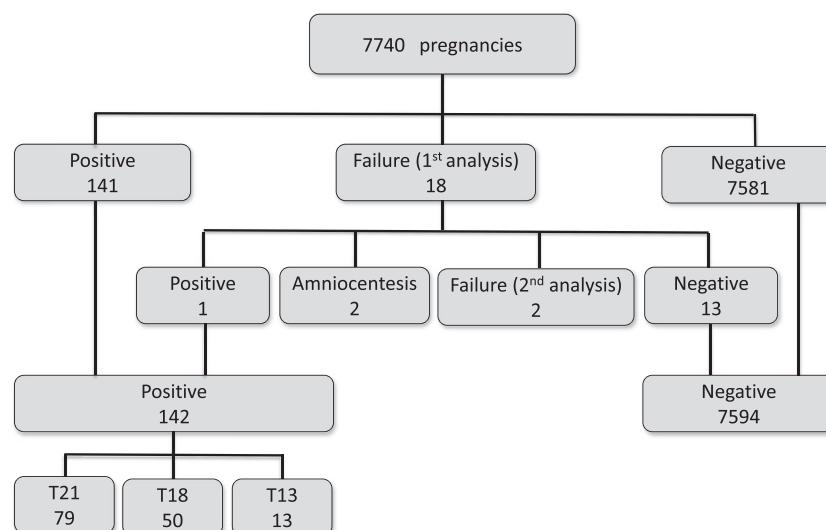


Figure 1 NIPT results for 7740 women tested between April 2013 and March 2014 in Japan

Table 2 Karyotype and pregnancy outcomes in the cases with positive NIPT results

|   |                           | Trisomy 21 | Trisomy 18 | Trisomy 13 | Total |
|---|---------------------------|------------|------------|------------|-------|
| Positive results                                  |                           | 79         | 50         | 13         | 142   |
| Invasive procedure performed ( <i>n</i> = 126)    | Normal karyotype          | 3          | 8          | 2          | 13    |
|   | Trisomy                   | 70         | 34         | 9          | 113   |
|   | IUFD                      | 0          | 1          | 1          | 2     |
|   | Termination of pregnancy  | 69         | 33         | 8          | 110   |
|   | Continuation of pregnancy | 1          | 0          | 0          | 1     |
| Invasive procedure not performed ( <i>n</i> = 16) | IUFD                      | 3          | 8          | 2          | 13    |
|   | Karyotype analyzed        | 1          | 2          | 1          | 4     |
|   | Karyotype not analyzed    | 2          | 6          | 1          | 9     |
|   | Withdrawal                | 3          | 0          | 0          | 3     |

IUFD, intrauterine fetal death.

The positive predictive value in this study population was 95.9% (70/73) for trisomy 21, 81.0% (34/42) for trisomy 18, and 81.8% (9/11) for trisomy 13, respectively. Each case that was found to have trisomy 18 and trisomy 13 resulted in IUFD before the results of amniocentesis were reported. Among the cases confirmed to involve fetal aneuploidy (*n* = 111), 110

women opted to terminate their pregnancy, while one woman opted to continue the pregnancy. Although the genetic counseling sessions were carried out with thoughtful consideration, three women who tested positive for trisomy 21 refused to undergo invasive procedures and opted to terminate the pregnancy.

Of the 1638 women who tested negative and for whom follow-up was provided after birth at the time of May 2014, only one false-negative case of trisomy 18 was detected.

## DISCUSSION

NIPT for trisomy 21, 18, and 13 was first applied in April 2013 in Japan as a nationwide trial conducted by the Japan NIPT consortium. At the end of March 2014, the test was carried out at 39 institutions, of which 37 were participants in our study and two institutions are currently less active. Therefore, our findings represent the results of realistic nationwide data for NIPT in Japan. In the present study, a total of 7740 women underwent NIPT with prenatal genetic counseling sessions provided by genetic specialists in the first year. More than 95% of the subjects were women 35 years of age or older, and the rate of positive findings was 1.8%. It is unreasonable that pregnant women with an advanced maternal age be primarily subjected to the test. However, because information regarding screening tests for fetal aneuploidy is not routinely provided to pregnant women and such testing not common in Japan, the main indication among the study subjects was an advanced maternal age. We believe that it is too late to establish a screening strategy that includes maternal serum or ultrasound markers in Japan. As the cost of NIPT decreases dramatically in the near future, NIPT will become a standard screening method for pregnant women who request testing for fetal chromosomal abnormalities.

There were some women with a normal karyotype fetus among those who tested positive in this study. Consequently, the positive predictive value in this study population was 95.9% (70/73) for trisomy 21, 81.0% (34/42) for trisomy 18, and 81.8% (9/11) for trisomy 13, respectively. These rates are within the expected range, and invasive prenatal examinations are mandatory to confirm positive results. Two percent of the women (3/142) who tested positive refused to undergo invasive confirmatory procedures and opted to terminate their pregnancy. In this study, all participants were provided genetic counseling sessions before and after testing by genetic specialists at authorized institutions. The genetic counseling sessions included a discussion of the implications of the results and the need for invasive procedures in cases that test positive. Without adequate genetic counseling, more women who test positive may refuse to undergo invasive procedures and opt to terminate their pregnancy. Therefore, providing high-quality prenatal genetic counseling is a key issue in order to successfully conduct NIPT.

Of the 142 positive cases, 15 (10.6%) resulted in IUFD. The rate of IUFD in the positive cases was 3.8% (3/79) for trisomy 21, 18% (9/50) for trisomy 18, and 23.1% (3/13) for trisomy 13. Of the 111 trisomy cases confirmed using invasive procedures, excluding IUFD, 110 (99.1%) women opted to terminate their pregnancy. Suzumori *et al.* reported that women electing NIPT tend to have higher rates of depression and anxiety.<sup>8</sup> Women with psychological distress may often terminate their pregnancy. IUFD is sometimes observed in the NIPT-positive cases and leads to increase the psychological distress. Careful attention regarding the implications of IUFD in NIPT-positive cases and pregnancy termination is therefore needed when providing genetic counseling for women who undergo NIPT.

Among the women who tested negative out of a total of 7740 patients, we obtained follow-up data after birth in only 1638 cases and confirmed one false-negative case of trisomy 18. The false-negative rate of testing was less than 0.1%. Because this rate was originally very low, more cases should be included in order to determine the actual false-negative rate of testing, and it is necessary to continue collecting follow-up data in the study population. Although the blood samples were sent to the USA from Japan in this study, the rate of analysis failure was very low compared with that observed in other reports<sup>6</sup>, namely, 0.2% in the first analysis and 0.05% (4/7740) in the first and second analyses. The rate of analysis failure differs according to the methodology of the companies, with a low fetal fraction and destruction of cell-free DNA suspected to be the main causes of this phenomenon. Although the fetal fraction of cell-free DNA tends to be low in the plasma from obese women,<sup>9</sup> the mean BMI of the current participants was 20.9, which implies that Japanese pregnant women are less obese. We therefore believe that the main factor accounting for the low rate of analysis failure is the low prevalence of obesity in our study population. In addition, the procedures for handling the blood samples at authorized institutions are suspected to be effective in preventing the destruction of cell-free DNA. Therefore, the rate of analysis failure is very low, even when the samples are shipped from abroad, using appropriate blood handling.

In the present study, 98% of the pregnant women with a high risk for aneuploidy were able to avoid more invasive procedures, with a risk of a false-negative result of 0.06% (1/1638). In addition, there are great advantages for women 35 years of age or older and those with a history of having a child with a trisomy. Recently, the number of births in Japan has decreased yearly, while the number of pregnant women 35 years of age or older has markedly increased, exceeded 25% of total pregnancies. This reflects the annual increase in the number of invasive genetic tests.<sup>4</sup> However, insufficient information regarding maternal serum screening tests and ultrasonographic markers is currently provided to pregnant women. Against this background, the present results imply that offering NIPT for pregnant women who wish to undergo prenatal screening of aneuploidy is a reasonable strategy for reducing the number of invasive procedures.<sup>10</sup> Furthermore, it is expected that the present nationwide demonstration project of NIPT will stimulate debate regarding prenatal genetic testing and hopefully lead to improvements in the perinatal care system with respect to genetic counseling in Japan.

## ACKNOWLEDGEMENTS

We thank all the members of the Japan NIPT consortium for their thoughtful cooperation on this project.

### WHAT'S ALREADY KNOWN ABOUT THIS TOPIC?

- The clinical application of noninvasive prenatal testing of fetal aneuploidies from cell-free DNA in maternal plasma began in the USA in 2011, and the use of this test has since become widespread worldwide. However, there is controversy as to how to implement the test as a prenatal genetic screening test.

## WHAT DOES THIS STUDY ADD?

- This study describes the findings of a nationwide demonstration project to introduce noninvasive prenatal testing of fetal aneuploidies from maternal plasma in Japan, based on the historical background of prenatal diagnosis. In settings in which no prenatal screening policies have been adopted, it is reasonable to offer this test to pregnant women who wish to undergo prenatal screening of aneuploidy in order to reduce the number of invasive procedures.

## REFERENCES

- Chiu RW, Chan KC, Gao Y, et al. Noninvasive prenatal diagnosis of fetal chromosomal aneuploidy by massively parallel genomic sequencing of DNA in maternal plasma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(51):20458–63.
- Bianchi DW, Platt LD, Goldberg JD, et al. Genome-wide fetal aneuploidy detection by maternal plasma DNA sequencing. *Obstet Gynecol* 2012;119(5):890–901.
- Onda T, Kitagawa M, Takeda O, et al. Triple marker screening in native Japanese women. *Prenat Diagn* 1996;16(8):713–7.
- Sasaki A, Sawai H, Masuzaki H, et al. Low prevalence of genetic prenatal diagnosis in Japan. *Prenat Diagn* [Letter]. 2011;31(10):1007–9.
- Yotsumoto J, Sekizawa A, Koide K, et al. Attitudes toward non-invasive prenatal diagnosis among pregnant women and health professionals in Japan. *Prenat Diagn* 2012;32(7):674–9.
- Palomaki GE, Deciu C, Kloza EM, et al. DNA sequencing of maternal plasma reliably identifies trisomy 18 and trisomy 13 as well as Down syndrome: an international collaborative study. *Genet Med* [Clinical TrialMulticenter StudyResearch Support, Non-U.S. Gov't]. 2012;14(3):296–305.
- Palomaki GE, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, et al. DNA sequencing of maternal plasma to detect Down syndrome: an international clinical validation study. *Genet Med* [Clinical TrialMulticenter StudyResearch Support, Non-U.S. Gov'tValidation Studies]. 2011;13(11):913–20.
- Suzumori N, Ebara T, Kumagai K, et al. Non-specific psychological distress in women undergoing noninvasive prenatal testing because of advanced maternal age. *Prenat Diagn* 2014;34(11):1055–60.
- Wang E, Batey A, Struble C, et al. Gestational age and maternal weight effects on fetal cell-free DNA in maternal plasma. *Prenat Diagn* 2013;33(7):662–6.
- Larion S, Warsof SL, Romary L, et al. Uptake of noninvasive prenatal testing at a large academic referral center. *Am J Obstet Gynecol* 2014 PII : S0002-9378(14)00611-5. doi: 10.1016/j.ajog.2014.06.038.

## APPENDIX 1. Japan NIPT consortium members contributing in this study

- Takahiro Yamada: Department of Obstetrics and Gynecology, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Japan
- Toshiaki Endo: Department of Obstetrics and Gynecology, Sapporo Medical University School of Medicine, Japan
- Akimune Hukushima: Departments of Obstetrics and Gynecology, Iwate Medical University School of Medicine, Japan
- Jun Murotsuki: Department of Maternal and Fetal Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine, Miyagi Children's Hospital, Japan
- Kamei Yoshimasa: Departments of Obstetrics and Gynecology, Saitama Medical University School of Medicine, Japan
- Satoshi Nanba: Departments of Obstetrics and Gynecology, Saitama Medical University School of Medicine, Japan
- Junko Yotsumoto: Department of Obstetrics and Gynecology, Showa University School of Medicine, Japan
- Hisao Osada: Department of Obstetrics and Gynecology, Chiba University Graduate School of Medicine, Japan

Yasuyo Kasai: Department of Obstetrics and Gynecology, Japanese Red Cross Medical Center, Japan

Atsushi Watanabe: Division of Clinical Genetics, Nippon Medical School Hospital

Yukiko Katagiri and Naoki Takesita: Department of Obstetrics and Gynecology, Toho University Omori Medical Center, Japan

Masaki Ogawa: Perinatal Medical Center, Tokyo Women's Medical University Hospital, Japan

Tomohiro Tanemoto: Department of Obstetrics and Gynecology, The Jikei University School of Medicine, Tokyo, Japan

Osamu Samura: Department of Obstetrics and Gynecology, The Jikei University School of Medicine, Tokyo, Japan

Michihiro Kitagawa: Sanno Hospital, Tokyo, Japan

Takashi Okai: Maternal and Child Health Center, Aiiku Hospital, Tokyo, Japan

Shun-ichiro Izumi: Department of Obstetrics and Gynecology, Tokai University School of Medicine, Japan

Haruka Hamanoue: Department of Human Genetics, Yokohama City University Graduate School of Medicine, Japan

Fumiki Hirahara: Department of Obstetrics and Gynecology, Yokohama City University Graduate School of Medicine, Japan

Kazufumi Haino: Department of Obstetrics and Gynecology, Niigata University Medical and Dental Hospital, Japan

Nobuhiro Suzumori: Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya City University, Japan

Naoki Hamajima: Department of Pediatrics, Nagoya City West Medical Center

Haruki Nishizawa: Department of Obstetrics and Gynecology, Fujita Health University, Japan

Yoko Okamoto: Department of Obstetrics, Osaka Medical Center and Research Institute for Maternal and Child Health, Japan

Hiroaki Nakamura: Department of Obstetrics, Osaka City General Hospital, Japan

Takeshi Kanekawa: Department of Obstetrics and Gynecology, Osaka University Faculty of Medicine, Japan

Jun Yoshimatsu: Department of Perinatology and Gynecology, National Cerebral and Cardiovascular Center, Japan

Hideaki Sawai: Department of Obstetrics and Gynecology, Hyogo College of Medicine, Japan

Shinya Tairaku: Department of Obstetrics and Gynecology, Kobe University Graduate School of Medicine, Japan

Katsuhiko Naruse: Department of Obstetrics and Gynecology, Nara Medical University, Japan

Hisashi Masuyama: Okayama University Graduate School of Medicine, Japan

Maki Hyodo: Hiroshima University Graduate School of Medicine, Japan

Takashi Kaji: The University of Tokushima Faculty of Medicine, Japan

Kazutoshi Maeda: Department of Obstetrics and Gynecology, Shikoku Medical Center for Children and Adults, Japan

Keiichi Matsubara: Department of Obstetrics and Gynecology, Ehime University School of Medicine, Japan

Masanobu Ogawa: Department of Obstetrics and Gynecology, Clinical Research Institute, National Hospital Organization Kyushu Medical Center, Japan

Toshiyuki Yoshizato: Center for Maternal, Fetal and Neonatal

Medicine, Fukuoka University Hospital, Japan

Kiyonori Miura: Department of Obstetrics and Gynecology,  
Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences,  
Nagasaki, Japan

Hideaki Masuzaki: Department of Obstetrics and Gynecology,  
Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences,  
Nagasaki, Japan

Takashi Ohba: Department of Obstetrics and Gynecology,  
Kumamoto University, Kumamoto, Japan

Yukie Kawano: Department of Molecular Pathology, Faculty  
of Medicine, Oita University, Japan

Miyuki Nishiyama: Center of Maternal-Fetal, Neonatal and  
Reproductive Medicine, National Center for Child Health and  
Development, Japan

科学的根拠に基づく

# 乳癌 診療ガイドライン

## ② 痘学・診断編

### 2011年版

日本乳癌学会編

金原出版株式会社

## 乳癌診療ガイドライン②疫学・診断編（第1版）作成委員一覧

### 診療ガイドライン委員会

|       |                             |       |                            |
|-------|-----------------------------|-------|----------------------------|
| 中村 清吾 | 昭和大学医学部乳腺外科〔委員長〕            | 堀井 理絵 | がん研究会有明病院病理部               |
| 大野 真司 | 国立病院機構九州がんセンター乳腺科<br>〔副委員長〕 | 光森 通英 | 京都大学大学院医学研究科放射線腫瘍学・画像応用治療学 |
| 岩田 広治 | 愛知県がんセンター中央病院乳腺科            | 向井 博文 | 国立がん研究センター東病院化学療法科         |
| 角田 博子 | 聖路加国際病院放射線科                 | 村上 茂  | 広島市立安佐市民病院外科               |
| 徳田 裕  | 東海大学医学部乳腺・内分泌外科             |       |                            |

### 診療ガイドライン小委員会

#### ● 疫学・予防

|       |                                  |       |                                   |
|-------|----------------------------------|-------|-----------------------------------|
| 村上 茂  | 広島市立安佐市民病院外科〔委員長〕                | 徳永えり子 | 九州大学大学院消化器・総合外科                   |
| 池田 雅彦 | 福山市民病院乳腺甲状腺外科                    | 中山 貴寛 | 大阪大学大学院医学系研究科乳腺・内分泌外科             |
| 岩崎 基  | 国立がん研究センターがん予防・検診<br>研究センター予防研究部 | 山内 英子 | 聖路加国際病院乳腺外科                       |
| 岡村 仁  | 広島大学大学院保健学研究科                    | 山城 大泰 | 三菱京都病院乳腺外科                        |
| 黒井 克昌 | 都立駒込病院臨床試験科・外科                   | 山本精一郎 | 国立がん研究センターがん対策情報セ<br>ンターがん情報提供研究部 |
| 斎藤 信也 | 岡山大学大学院保健学研究科                    | 下妻晃二郎 | 立命館大学総合理工学院生命科学部生<br>命医学科〔アドバイザー〕 |
| 平 成人  | 岡山大学病院乳腺・内分泌外科                   |       |                                   |
| 田村智英子 | 木場公園クリニック                        |       |                                   |

#### ● 検診・診断

|       |                    |       |                          |
|-------|--------------------|-------|--------------------------|
| 角田 博子 | 聖路加国際病院放射線科〔委員長〕   | 島田 友幸 | 平鹿総合病院乳腺科                |
| 磯本 一郎 | 長崎大学大学院放射線診断治療学分野  | 戸崎 光宏 | 亀田メディカルセンター乳腺センター<br>乳腺科 |
| 大貫 幸二 | 岩手県立中央病院乳腺外科       | 中島 一毅 | 川崎医科大学乳腺甲状腺外科            |
| 河合 賢朗 | 東北大学大学院医学系研究科腫瘍外科学 |       |                          |
| 小島 康幸 | 聖マリアンナ医科大学乳腺内分泌外科  |       |                          |

#### ● 病理診断

|       |                   |       |                           |
|-------|-------------------|-------|---------------------------|
| 堀井 理絵 | がん研究会有明病院病理部〔委員長〕 | 本間 尚子 | 東京都健康長寿医療センター研究所老<br>年病理学 |
| 小塙 祐司 | 川崎医科大学病理学2        | 前田 一郎 | 聖マリアンナ医科大学診断病理学           |

### 診療ガイドライン評価委員会

|       |                               |       |                    |
|-------|-------------------------------|-------|--------------------|
| 光山 昌珠 | 北九州市立医療センター外科〔委員長〕            | 田村 和夫 | 福岡大学医学部腫瘍・血液・感染症内科 |
| 稻治 英生 | 大阪府立成人病センター乳腺・内分泌<br>外科〔副委員長〕 | 福井 次矢 | 聖路加国際病院一般内科        |

## 総説：遺伝性乳癌と遺伝子検査、遺伝カウンセリング

### ◆ 解説

乳癌の5~10%は遺伝性であると考えられている。そこで、遺伝的な乳癌発症リスクを評価し、リスクが高い人に対する早期発見、早期治療を目指し、個人の遺伝的リスクに基づく検診サーベイランスや治療を実施することが推奨されている。欧米では、乳癌既発症者を対象に遺伝性乳癌の可能性を評価し、遺伝子検査や遺伝カウンセリングを実施している。遺伝的要因が存在する可能性が高いと評価された場合には、それに基づいて、家系内の既発症者および未発症高リスク者を対象とした検診サーベイランス、リスク軽減手術、薬物による化学予防などを行うことが標準的医療となりつつある。日本では、健康保険が適応でないなどの事情もあるが、これらの事項がほとんど行われていないのが現状で、今後、早急なる診療体制の整備が期待されている。以下、NCCN ガイドライン「遺伝的要因/家族歴を有する高リスク乳癌卵巣癌症候群」(二次資料①)を基本におきながら、ACOG(米国産科婦人科専門医学会)の診療指針(二次資料②)、USPSTF(米国予防サービス医療専門委員会)の診療指針(二次資料③)、ASCO(米国臨床腫瘍学会)の会告(二次資料④⑤)なども参照して要点を紹介し、解説する。

### (1) 既発症者の乳癌が遺伝性である可能性を考慮すべき状況

特定の患者の乳癌が遺伝性であるか否かを、臨床所見や家族歴などから判断する明確な基準は存在しない。そこで、NCCN ガイドラインでは 2 段階の評価方式を推奨している。まず、乳癌既発症者に対しては、一般診療などを通じて父方母方の家族歴を調査し、表 1 の項目に 1 つ以上該当する場合には遺伝性乳癌の可能性を考慮していったん拾いあげる(一次拾いあげ)。未発症者に

表 1 遺伝性乳癌家系である可能性を考慮すべき状況(一次拾いあげ)

NCCN ガイドライン(二次資料①)では、以下のうち 1 項目以上にあてはまる場合は、いったん拾いあげて、詳細な評価を実施すべきとしている

- 若年発症性乳癌(50 歳以下が目安。浸潤性および非浸潤性乳管癌を含む)
- 同一患者における 2 つの原発乳癌(両側性あるいは同側の明らかに別の複数の原発癌を含む)。または、乳癌と卵巣癌/卵管癌/原発性腹膜癌のいずれかを合併。  
もしくは、  
父方母方どちらか一方の家系の近縁の血縁者の中に、原発乳癌症例が 2 例以上、または乳癌症例と卵巣癌/卵管癌/原発性腹膜癌症例の両者がみられる場合
- 父方母方どちらか一方の家系内で、乳癌症例とともに以下の癌症例のいずれか 1 つ以上がみられる場合: 甲状腺癌、肉腫、副腎皮質癌、子宮内膜癌、膵臓癌、脳腫瘍、びまん性胃癌(小葉癌とびまん性胃癌がみられる場合は CDH1 遺伝子の検査を考慮する)。皮膚症状(Cowden 症候群を考慮)、または、白血病/リンパ腫
- 血縁者において乳癌の易罹患性遺伝子の既知の病的変異が存在する
- 遺伝的リスクが高いとされている集団(Ashkenazi 系ユダヤ人など)
- 男性乳癌
- 卵巣癌/卵管癌/原発性腹膜癌

おいても遺伝的な乳癌発症リスクが高い可能性が憂慮される場合には、その人の血縁者の癌発症状況が表1の項目について評価を行う。1つ以上の項目に該当する場合には、その家系を詳細な評価の対象とするためにいったん拾いあげる。次に、拾いあげた人々に対して専門家による詳細な評価(二次詳細評価)を行い、可能性が高いと判断した場合には、遺伝子検査や検診サーベイランスなどについて、既発症者、未発症者を含めた個人やその血縁者と話し合う。

乳癌患者においては、他に家族歴がなくても、状況によっては遺伝性乳癌の可能性を考慮しなければならない。家系員の数が少なかったり男性が多かったりすると、見かけ上家族歴がみられないからである。表1にあるように、若年発症、同一患者における癌多発、男性乳癌、卵巣癌などの症例が家系内に1例でもあれば、他の家族歴がなくても一次拾いあげの対象となる。

一次拾いあげの方策としては、問診票の活用、外来や病棟での家族歴聴取、患者向け冊子・ポスターの設置、遺伝性腫瘍に焦点をあてた症例検討会など、さまざまな工夫を講じることが望まれる。

## (2) 遺伝性乳癌家系の可能性がある場合に推奨される詳細な評価(二次詳細評価)

表1の項目に該当する場合は、遺伝性腫瘍の専門家に紹介する。そこでは、患者(場合によっては未発症者)のニーズや心配な点を尋ねるとともに、家族歴や既往歴の十分な聴取を行って、遺伝性乳癌卵巣癌、Li-Fraumeni 症候群、Cowden 症候群などを念頭において、対象家系の詳細な評価を行い、遺伝子検査の選択肢を考慮すべきかどうかを判断する(評価手順はNCCN ガイドライン参照)。

これらの詳細な評価を行う専門家としては、NCCN ガイドラインでは遺伝カウンセラーや遺伝専門医を挙げているが、米国と異なり、日本の遺伝カウンセラーや臨床遺伝専門医は必ずしも遺伝性腫瘍の詳細な評価に慣れていないことの認識も必要である[本項(5)参照]。ASCOでは、癌専門医の腫瘍遺伝学教育に力を入れており、今後、日本においても癌診療に従事する医師は腫瘍・遺伝学に関する基礎的な知識の習得が望まれる。さらに、遺伝性腫瘍の詳細な評価を行う専門家へ容易に紹介できるシステムの整備が急務である。

## (3) 遺伝性乳癌を考慮する場合の選択肢としての遺伝子検査

NCCN ガイドラインでは、本項(2)の詳細評価の結果、遺伝性乳癌家系の可能性が疑われ、遺伝子検査を考慮すべきと判断された個人やその血縁者に対しては、遺伝子検査の選択肢を提示することを推奨している。ここで注意すべき点は、「遺伝子検査実施」を推奨しているわけではなく、「遺伝子検査が選択肢であることの提示」を推奨していることである。

代表的な遺伝性乳癌は「遺伝性乳癌卵巣癌(HBOC: hereditary breast and ovarian cancer)」である。HBOC が疑われる場合は、その主たる原因として知られている2つの遺伝子、*BRCA1*, *BRCA2* の病的変異の有無を調べる遺伝子検査の選択肢を提示する。状況により他の遺伝性腫瘍症候群の可能性が考えられる場合は、それぞれの原因遺伝子の検査を選択肢として提示する(Li-Fraumeni 症候群では *TP53* 遺伝子、Cowden 症候群の場合は *PTEN* 遺伝子など)。これらの遺伝子検査は、癌細胞において変化した遺伝子の検査ではなく、先天的な遺伝子変異の有無を調べる検査であり、生殖細胞系列の遺伝子検査と呼ばれる。

遺伝子検査を受けるかどうかは、個人の自由意志に基づく選択である。遺伝子検査の選択肢を提示する際には、表2の事項について話し合い、インフォームドコンセントを取得した後、検査

**表2 遺伝子検査について話し合う際に提示すべき項目**

以下の項目について、文書と口頭でわかりやすく説明を行う(二次資料②⑤⑥参照)。

- 個人・家系において予想される遺伝性腫瘍症候群(たとえば遺伝性乳癌卵巣癌)とその原因遺伝子(たとえば *BRCA1*, *BRCA2*)
- 遺伝形式(通常は常染色体優性遺伝)、病的変異を有する人からその子どもに当該病的変異が伝わる確率(通常は1/2)、家系内で遺伝している可能性がある血縁者
- 個人において遺伝子の病的変異が存在する可能性の予想確率(注1)
- 病的変異をもつ人において100%癌が発症するわけではないこと、および、発症する可能性のある各種癌の発症頻度とそれぞれの癌の自然歴、診断、治療法
- 遺伝子検査の方法
- 遺伝子検査の目的、期待される利益、予想される不利益(注2)
- 一遺伝子の病的変異の有無を調べることで、当該家系が遺伝性腫瘍家系であるかどうか評価するための情報が得られる  
一家系に伝わる遺伝子の病的変異が特定されれば、家系内の血縁者においてその病的変異の有無を調べることで、各家系員が癌易感性体质を受け継いだか否かがわかる
- 一遺伝子検査により個人の癌易感性リスクが判明すれば、リスクに基づく予防策(早期発見のための癌検診など)を考慮することができる  
一検査結果の本人や家族にもたらす心理的影響(たとえば、病的変異が見つかって本人や家系が精神的ショックを受けることがある一方で、わかってすっきりするケースもある。また、病的変異が見つからなかった場合には、安心することもあるが、かえって落ち着かない気持ちになることもある。さらに、実際に検査を受けるかどうかや、検査の話や結果を伝えるかどうかなどをめぐって家族の中で軋轢が生じたり、サバイバーズ・ギルト[家族の中で自分が病的変異を受け継がなかったときに、他の家族に対して申し訳ないなどという想い]を感じたりすることがある。)
- 一遺伝子の病的変異を有する未発症者に対して、生命保険や任意加入の医療保険などへの加入・支払い拒否などの差別問題が生じる可能性がある
- 予想される検査結果とその解釈(病的変異あり、なし、多型、判別不能)
- 遺伝子検査の限界、不確実性(遺伝子の病的変異が見つかっても必ずしも発症するとは限らず、実際に発症するか否かや、具体的な発症時期を予測することはできない。また、家族歴などから遺伝性が強く示唆される家系においても、病的変異が見つからない場合もあり、そうした場合にはたとえ病的変異が認められなくても、遺伝性腫瘍の存在は完全には否定できない)
- 病的変異が見つかった場合、血縁者が同じ病的変異を有している可能性があること(将来的に、血縁者に対して、癌の遺伝性や病的変異の存在の可能性について知らせる必要が出てくる場合がある)
- プライバシーの保護
- 遺伝的な癌易感性が否定されても、一般の人にみられる癌リスクは存在すること(たとえば、乳癌の遺伝的リスクが否定されたとしても、乳癌の一般的なリスクは残る)
- 遺伝子の状態は生活習慣などを変えても一生不变であること
- 検査費用(施設の状況によって異なる、遺伝カウンセリングの費用が別途必要な場合はそれについても言及)
- 日本においてこれらの遺伝子検査は健康保険の適応ではない(2011年9月現在)
- 遺伝子検査の結果に基づいて、既発症者および未発症者に考慮される対策(検診サーベイランス、リスク軽減手術、化学予防など)の概要と限界
- 遺伝子検査を受けなかった場合の今後の対策、選択肢
- 今すぐには遺伝子検査を受けなくても、後から気持ちが変わった時点でいつでも受けられること
- 病的変異が見つかった場合、血縁者が同じ病的変異を有している可能性があるため、血縁者との間で検査結果を共有し、癌の遺伝性や病的変異の存在の可能性について知らせることが重要であること

(注1) *BRCA1*, *BRCA2* 遺伝子の病的変異が見つかる確率に関しては、米国では、Myriad社が公開している集計データ(Myriad Model)がよく用いられている。

(<https://www.myriadpro.com/bracanalysis-prevalence-tables> または、<http://www.myriad.com/lib/brac/brcaprevalence-tables.pdf> 参照)

このほか、個人や血縁者の病歴に応じて病的変異がある可能性を推測する BRCAPRO プログラム(<http://astor.som.jhmi.edu/brcapro/>)や、日本人の集計データ<sup>1)</sup>なども利用可能である。

(注2)何をメリット、デメリットと感じるかは、検査を受ける個人や家族によって異なるので、受け取る人の感じ方を尊重する。

を実施する。

家系内のどの人から遺伝子検査を行うべきかに関しては、家族の事情に配慮しつつ、遺伝子の病的変異を有している可能性が高い人(既発症者、なかでも若年発症者や癌多発症例など)から行なうことが望ましいとされている。

なお、遺伝子検査を受けなくても遺伝性乳癌家系の可能性が高い場合には、変異陽性症例に準じて既発症者のフォローアップや未発症者の検診サーベイランスなど(本項(4)参照)を実施する。ただし、遺伝子の病的変異は次世代に2分の1の確率で伝わることから、遺伝子検査が普及すれば高リスク症例として検診サーベイランスの対象となる未発症者は理論上半数となる。検診サーベイランスを受ける人の時間的、精神的負担や、検診を実施する医療機関の精度管理や負担、また費用などの面からも、遺伝子検査がある程度普及することの利点も少なくないと考えられている。

#### (4) 遺伝的に乳癌発症リスクが高いと考えられる人々に対する検診などの対策

遺伝的に乳癌発症リスクが高いと考えられる人に対しては、リスク状況に応じて適切な対策を考慮し、その情報を当人に伝え、それらの対策を実施することが推奨されている。

たとえば、*BRCA1*, *BRCA2* 遺伝子のいずれかに病的変異が存在する場合、乳癌および卵巣癌の発症リスクが一般集団より高くなり、乳癌の生涯発症リスクは65～74%，卵巣癌については、*BRCA1* 遺伝子変異を持つ場合39～46%，*BRCA2* 遺伝子変異を持つ場合12～20%とされている(二次資料②)。したがって、高リスクを前提とした乳癌検診サーベイランスによる二次予防をはじめ、リスク軽減手術(乳房切除術)や、薬物による化学予防などが考慮される。表3に、NCCNガイドラインの推奨事項を示す。

なお、乳癌既発症者においても、HBOCの可能性が高いと評価された場合は、新たな原発乳癌や卵巣癌リスクが考えられるため、表3を参考に、未発症者のサーベイランスに準じた対策を取ることが推奨されている。

こうした対策を考慮する対象者としては、遺伝子の病的変異が見つかった人だけでなく、遺伝子検査を受けていなくても病的変異を持つ可能性が高いと推測されている個人や、遺伝子検査で病的変異が見つからなくても家族歴などから遺伝的要因の存在が否定できない個人も含めて考える。これらの人々に対し、癌検診サーベイランス、リスク軽減手術、化学予防などに関する、その方法、費用、癌の検出率や予防ができる程度と限界などの情報提供を行う。

日本では、これらの予防策のほとんどが保険診療の中で実施することが、許容されていない。特に、リスク軽減手術や化学予防に関してはごく一部の施設で実施が検討されている段階に過ぎず、健康保険も適応されないことから、現状では、施設の状況に応じて実施可能な選択肢を提示するにとどまるであろう。しかしながら、遺伝的に乳癌発症リスクが高い人に対する検診サーベイランスは、侵襲の少ない予防策として欧米ではすでに推奨、実施されており、日本においても乳癌発症高リスク者の検診サーベイランス体制の整備は急務である。また、NCCNガイドラインにおいて、リスク軽減乳房切除術は個人の希望によって考慮すべき選択肢という扱いであるが、卵巣卵管切除術は適切な時期に実施することが推奨されている。卵巣癌は検診による早期発見が困難であるという実情を考慮して、今後日本においてもリスク軽減卵巣卵管切除術が実施できる体制の早急なる整備が望まれる。

**表3 遺伝的に癌リスクが高いと考えられる人々への対策(二次資料①)**

## &lt;女性に対して&gt;

- 自己乳房検診の訓練と教育を行い、18歳から月に一度の定期的自己乳房検診を開始する。
- 半年毎の医師による乳房視触診を25歳から開始する。
- 25歳から、もしくは、家系内で最も早く発症した年齢に基づいて個別に設定した年齢から、毎年のマンモグラフィおよび乳房MRIスクリーニングを開始する。
- 症例ごとにリスク軽減乳房切除術について話し合い、乳癌発症予防効果や乳房再建も可能であること、およびリスクに関するカウンセリングを行う。
- 理想的には35~40歳の間に、出産の完了に伴って、あるいは、家系内の最も早い卵巣癌の発症年齢に基づいて、リスク軽減卵巣管切除術を勧める。挙児希望についての話し合いや、癌リスクの程度、期待できる乳癌および卵巣癌の予防効果、更年期症状の対応策、実施する可能性がある短期ホルモン補充療法(HRT)、その他関連する医学的事項に関してカウンセリングを行う。
- リスク軽減卵巣管摘出術を選択しなかった患者においては、6ヵ月毎の経腔超音波とCA-125検査の併用による卵巣癌検診を、35歳から、もしくは、家系内の最初の卵巣癌診断年齢より5~10年早い年齢から考慮し、閉経前女性においてはできれば月経周期の1~10日目に実施する。
- 乳癌と卵巣癌の化学予防の選択肢について、そのリスクと利益を含めて考慮する(NCCN乳癌リスク軽減ガイドライン参照)。
- 利用可能であれば、研究段階の画像診断やスクリーニング臨床試験による検診サーベイランスを考慮する(たとえば、新規画像診断法や検診間隔の短縮など)。

## &lt;男性に対して&gt;

- 自己乳房検診の訓練と教育を行い、月に一度の定期的自己乳房検診を行う。
- 半年毎の医師による乳房視触診を実施する。
- ペースラインのマンモグラフィ検査を行い、女性化乳房や乳房実質/乳腺の陰影がみられたときは、毎年のマンモグラフィを考慮する。
- 前立腺癌のスクリーニングを考慮する(NCCN前立腺癌早期発見ガイドライン参照)。

## &lt;男性・女性に対して&gt;

- 可能性のある癌の兆候や初発症状に関する教育を行う。特に、*BRCA1*, *BRCA2*遺伝子の病的変異を有する人において重要とされている。
- 他の癌のスクリーニングについて、NCCNの他のガイドラインの内容に言及する(NCCN癌発見・予防・リスク軽減ガイドライン参照)。

## &lt;血縁者へのリスク&gt;

- 血縁者に乳癌発症リスクが遺伝している可能性、および、リスク評価やマネージメントの選択肢について助言する。
- 遺伝カウンセリングを受けること(米国の場合、日本においては本項(5)参照)、および、遺伝的リスクが考えられる血縁者における遺伝子検査を考慮することを勧める。

\*なお、*BRCA1*, *BRCA2*遺伝子のいずれかに病的変異が存在する個人が乳癌と診断された場合、乳房温存療法後の温存乳房内再発リスクや対側の乳癌の発症リスクが一般集団より有意に高いとする報告がある<sup>2)</sup>。これを根拠に、乳房温存療法が可能なケースでも乳房切除術を考慮することがあり、欧米では、*BRCA1*, *BRCA2*遺伝子の病的変異の有無は術式を決めるための情報としても利用される場合がある。NCCN「乳癌」ガイドライン(二次資料⑦)では、*BRCA1*, *BRCA2*遺伝子の病的変異が判明している35歳以下の女性または閉経前の女性においては、乳房温存治療は相対的禁忌としている。今後日本でも、*BRCA1*, *BRCA2*遺伝子検査の普及に伴い、こうした方向性が出てくることが予想される。

**表4 乳癌の遺伝性を考慮した診療の中で実施されるべき事項**

1. 遺伝性乳癌家系である可能性を考慮すべき状況にある人々を拾いあげる(本項(1)参照)
2. それらの人々を対象とした詳細な評価を実施する(本項(2)参照)
3. 個人・家系の遺伝的評価の結果および関連する事項の最新で正確、十分な情報を提供する
4. 必要に応じて、遺伝子検査の選択肢について話し合い(本項(3)参照)、遺伝子検査を実施した場合は、その結果と解釈について説明する
5. 家系内の遺伝的要因の存在状況に基づいて、既発症者・未発症者の将来の癌リスクを考慮した癌検診サーベイランスなどの予防策について情報提供し、そうした検診などを受けられるように適切な機関に紹介したりコードィネートを行ったりする(本項(4)参照)
6. インターネットや書籍などの情報資源、当事者団体情報、国内外の研究の状況などの情報を提供する
7. 必要に応じて、個人や家族の心理社会的状況に対する心理カウンセリング的な支援を行ったり、選択肢に対する自律的決定のプロセスを支援したり、他の心理援助専門職に紹介したりする(本項(6)参照)

## (5) 乳癌の遺伝カウンセリング

**表4に、乳癌の遺伝性を考慮した診療の中で実施されるべき事項を示す。**

乳癌の遺伝について扱う際は、通常の乳癌診療の中で、あるいは、別途面談時間を設けるなどして、十分な時間を確保し、これらの事項を実施することが推奨されている。

そうした際に、欧米では遺伝カウンセリングの実施が推奨されているが、欧米の「遺伝カウンセリング」と、日本の「遺伝カウンセリング」は、その内容や担当者の専門性が必ずしも同じではない。欧米における遺伝性腫瘍の遺伝カウンセリングでは、個人や家系の癌の遺伝性の詳細評価や遺伝子検査の選択肢を考慮すべきかどうかの判断がなされ、評価結果に基づいた情報の提供が行われる。遺伝性乳癌などの遺伝性腫瘍では、個人と他の血縁者の既往歴をもとに遺伝性腫瘍の可能性を評価することが、欧米の遺伝カウンセリングの大きな柱の一つである。

一方、日本では、遺伝カウンセリングの多くが小児先天性疾患や産科領域で実施してきた歴史がある。癌の一般診療で一次的に拾いあげられた症例に対して、遺伝カウンセリング専門外来にて遺伝性腫瘍の可能性の詳細な評価を行うという作業は、これまでほとんど経験されていない。また、日本における遺伝カウンセリングの主たる担い手として、全国に約600人の臨床遺伝専門医、約100人の認定遺伝カウンセラー有資格者が存在するが、こうした人々のほとんどは遺伝性乳癌の遺伝カウンセリングに関して十分な教育を受けておらず、実際のカウンセリングの経験にも乏しい。さらには、遺伝性乳癌の遺伝カウンセリングの標準的内容の議論もまだ十分に行われていないのが現状である。すなわち、**遺伝性乳癌を考慮した対象者の拾いあげや遺伝性の評価、情報提供などの実施に関して、日本には既存のモデルは存在しないに等しく、これから体制を整えていかねばならない状況であることを認識しなければならない。**乳癌患者や家系を施設内の既存の遺伝カウンセリング実施外来に紹介したり、遺伝カウンセラーを雇用したりしただけでは十分とはいえない。現状では、**遺伝カウンセリングという言葉にこだわるよりも、表4の1.～5.の内容が何らかの形で実施されるよう体制を整えることが必要である。**実際に乳癌診療を実施している施設内では、一次拾いあげ、二次詳細評価の流れをどのように設置するかを検討し、担当者がNCCNガイドラインなどを熟知したうえで体制を組む必要がある。

なお、2011年2月に発表された日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」(二次資料⑧)によれば、「すでに発症している患者を対象とした遺伝学的検査に関する事

## 癌遺伝子診断と予防

前の説明とインフォームドコンセントの確認は原則として主治医が行う」とされている。したがって今後は、乳癌と診断された人に対して行う遺伝子検査の事前の説明とインフォームドコンセントの確認は、乳腺専門医を中心となって行なうことが期待されている。

### (6) 心理支援

医療のいかなる現場においても人々の心理社会的な面に対する配慮は重要である。しかし、国内外の指針に基づいて考えると、遺伝性乳癌を扱う際には、まずは表4の1.～5.の項目の実施がまず優先されるべきである。日本では、遺伝カウンセリングの内容として「こころのケア」に注目が集まることが多いが、癌の遺伝性評価と関連事項の情報提供がきちんと行われなければ、欧米では遺伝カウンセリングとはみなされない。したがって、乳癌の遺伝カウンセリングでは基本的な心理面への配慮を行いつつも、遺伝性の評価と情報提供を適切に行なうことが先決である。また、臨床心理学的視点からみると、癌や遺伝に伴う心配や不安、悩みがあることや、家族の間での意見の不一致などがみられることは自然なことであり、多くの人は、時間の経過とともに自分で気持ちを整理したり家族の問題に対応したりすることができるとされている。たとえ患者や家族が混乱したり、決断できない状況に陥ったとしても、医療者が代わりに決断するような介入をしてはならない。医療者は患者や家族を落ち着いて見守りながら、悩んだり決断できないことは普通であることを認め、安心して悩んだり不安を感じたりすることができることを保証することが重要である。そのうえで、さらなる心理社会的支援が必要と考えられた場合には、個人や家族の求めに応じて、心理カウンセリング技術に長けた心理援助専門職に紹介することが望ましい。また医療費助成などの制度に関しては、医療ソーシャルワーカーを利用できることなどの情報を提供する。

### ◆ 参考にした二次資料

- ①National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Genetic/familial high-risk assessment : breast and ovarian. V. 1. 2010
- ②American College of Obstetricians and Gynecologists : ACOG Committee on Practice Bulletins—Gynecology ; ACOG Committee on Genetics ; Society of Gynecologic Oncologists. ACOG Practice Bulletin No. 103 : Hereditary breast and ovarian cancer syndrome. Obstet Gynecol 2009 ; 113(4) : 957-66.
- ③Clinical Guideline, Genetic Risk Assessment and BRCA Mutation Testing for Breast and Ovarian Cancer Susceptibility : Systematic Evidence Review for the U. S. Preventive Services Task Force. Annals of Internal Medicine 2005 ; 143(5) : 362-79.
- ④Robson ME, Storm CD, Weitzel J, Wollins DS, Offit K ; American Society of Clinical Oncology. et al. American Society of Clinical Oncology Policy Statement Update : Genetic Testing for Cancer Susceptibility. J Clin Oncol 2010 ; 28(5) : 893-901.
- ⑤American Society of Clinical Oncology Policy Statement Update : genetic testing for cancer susceptibility. J Clin Oncol 2003 ; 21(12) : 2397-406.
- ⑥日本家族性腫瘍学会. 家族性腫瘍における遺伝子診断の研究とこれを応用した診療に関するガイドライン(2000年版). <http://jsft.umin.jp/guideline.html>

- ⑦National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. ver.2. 2011
- ⑧日本医学会. 医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン（2011年2月）. <http://jams.med.or.jp/guideline/genetics-diagnosis.pdf>

### ◆ 参考文献

- 1) Sugano K, Nakamura S, Ando J, Takayama S, Kamata H, Sekiguchi I, et al. Cross-sectional analysis of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in Japanese patients suspected to have hereditary breast/ovarian cancer. *Cancer Sci* 2008; 99(10): 1967-76. (レベル4)
- 2) Bordeleau L, Panchal S, Goodwin P. Prognosis of BRCA-associated breast cancer: a summary of evidence. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 119(1): 13-24. (レベル3a)



## 設立記念学術総会

この度、日本HBOCコンソーシアムの設立を記念し、下記の設立記念学術総会を開催いたします。

本会の事業計画のご案内とともに、HBOC診療の日本の現状と課題を、第一人者の先生からご報告いただきます。HBOCに関わる多くの方々のご参加をお待ち申し上げます。

記

**■定員に達しましたので、受付を終了いたしました。**

**日時：**2013年1月20日（日）

10：20から17：00

**場所：**フクラシア東京ステーション  
5階

東京都千代田区大手町2-6-1

朝日生命大手町ビル

**プログラム：**別添 (PDF)

## 第一回学術総会 のお知らせ

2013年1月に設立記念学術総会を開催いたします。

■定員に達しましたので、受付を終了いたしました。

2013年1月20日

## 入会のご案内

入会申込等手続きはこちらになります。

**事務局**

**会場アクセス：フクラシア東京ス****テーションHP参照**

学術総会参加費

医師：5000円

医師以外：3000円

参加には事前の申し込みが必要です。

申し込み締切：2013年1月10日

日本HBOCコンソーシアム事務局

〒142-8666

東京都品川区旗の台1-5-8

昭和大学医学部 乳腺外科 教授室内

TEL/FAX : 03-3784-8707

E-mail : hboc-office@mopera.net

なお、会場の都合で定員（240名）に達し次第、受付を閉め切らせていただきます。

参加申込書：[wordファイル](#)  
[PDFファイル](#)

© 2011 日本HBOCコンソーシアム

# 第1回日本HBOCコンソーシアム 学術総会 プログラム

開会の辞 (10:20~10:25) 青木 大輔 (慶應義塾大学医学部産婦人科学教室)

## 第1部 (10:30~11:10)

座長：青木 大輔 (慶應義塾大学医学部 産婦人科学教室)

演者：中村 清吾 (昭和大学医学部 外科学乳腺外科学部門)

「HBOCコンソーシアムの構想」

## 第2部 (11:10~12:30)

(共催：サノフィ株式会社)

座長：有賀 智之 (都立駒込病院 乳腺外科)

演者：大住 省三 (四国がんセンター 乳腺外科)

「乳腺専門医の立場から」

村上 好恵 (東邦大学 看護学部)

「カウンセリングの立場から」

## 第3部 (13:40~15:00)

(共催：日本化薬株式会社)

座長：片渕 秀隆 (熊本大学医学部 産科婦人科)

演者：鈴木 直 (聖マリアンナ医科大学 産科婦人科)

「HBOCを見据えた卵巣がんの診断と治療」

小林 浩 (奈良県立医科大学 産科婦人科学教室)

「HBOCを見据えた卵巣がん検診」

戸崎 光宏 (亀田メディカルセンター 乳腺科)

「乳がん検診に関する追加コメント」

## 第4部 (15:10~16:30)

(共催：科研製薬株式会社)

座長：杉山 徹 (岩手医科大学 産婦人科)

演者：竹島 信宏 (がん研有明病院 婦人科)

「HBOCにおけるリスク低減卵巣卵管切除術」

山内 英子 (聖路加国際病院 乳腺外科)

「乳がんリスク低減手術に関する追加コメント」

高松 潔 (東京歯科大学市川総合病院 産婦人科)

「卵巣欠落症状とホルモン補充療法」

## 第5部 (16:30~16:50)

(共催：株式会社ファルコバイオシステムズ)

座長：三木 義男 (がん研究所 遺伝診断研究部)

演者：権藤 延久 (株式会社ファルコバイオシステムズ 学術顧問)

「BRCA 1/2 遺伝子解析の最前線」

閉会の辞 (16:50~17:00) 三木 義男 (がん研究所 遺伝診断研究部)

学会年会費の払込率について調査が必要であるとの意見もあった。

2) 地方会について、乳癌学会全体の会計へ組み入れるかどうか、顧問の会計事務所と協議した結果、従来通り本会計とは個別にする結論になった経緯が報告され、承認された。この際、地方会については現在教育研修委員会の下の管轄となっているが、今回のような問題も含め、種々の問題があるため、別個の委員会管理下としたほうがよいのでは、という意見が報告された。

3) 学会への寄付金の受け入れについて顧問会計事務所と協議した結果、大きな問題はないとの判断され、寄付金募集をすすめる方針が報告され、承認された。

4) 学会から支出された研究費・報奨金について、研究費については個人の課税対象にならないようにし、報奨金については租税申告対象であることが報告された。

5) 第21回日本乳癌学会学術総会の予算について、渡辺会長から報告がなされた。

#### 【国際委員会】(中村委員長)

1) ホームページの英語版について改定作業をしていることが報告された。

2) ホームページ日本語版の国際委員会のコンテンツに「海外留学生便り」という連載企画をしており、現在MDアンダーソンに留学中の増田先生に執筆依頼をしていることが報告された。また、国際学会の開催スケジュールを掲載することも予定されていることが報告された。

3) International Advisory Boardを設置し、乳癌学会の活動に貢献されている海外のエキスパートに参加をお願いしていることが報告された。乳癌学会の活動を定期的に報告して国際交流事業等を行う際に支援をお願いすることを目的とするものであり、11名の候補者名があり、Boardの設置とメンバーについて承認された。

4) 2013年6月のASCOの際に、第一回Japan nightとして、ASCO参加者の特に若手を対象として学会で会場を設営して情報交換ができるように企画していることが報告された。予算については国際委員会の予算内で行うことが確認された。また、ASCO若手発表者を対象にTravel Grantを3名、各10万円を出すことを企画しているとの報告があり、これについては寄付などから支弁を考慮するとされた。

5) 第21回日本乳癌学会学術総会において国際委員会企画として、乳癌学会で懇意にしている東京医科大学のJ.パトリック バロン先生の講演を予定していることが報告された。

#### 【専門医制度委員会】(岩瀬委員長)

1) 認定医審査の結果について、新規161名、更新261名であったことが報告され、承認された。

2) 施設認定サイトビジットについて、診断で申請した広島県の施設を訪問し、適切であったことが報告された。

3) 専門医セミナーについての研修クレジットについては4点としたことが報告された。

4) 日本専門医制度評価認定機構とのヒアリングが3月23日にあったことが報告された。そこで現状の日本乳癌学会の専門医制度のスタンスについて説明したことなどが報告された。その際に、認定医・指導医についての問題、基盤学会特に内科については専

門医の取得が必要になる可能性があること、専門医の更新については基盤学会の専門医の更新が必要になる可能性があることなどが報告されたが、まだ機構との間で確定したものではなく、今後継続討議することとなった。

5) 第21回日本乳癌学会学術総会において、専門医制度についての討論会を予定していることが報告された。

6) 指導医については、平成26年度に公示、平成27年度から実施する予定であることが確認された。

#### 【施設認定委員会】(河野委員長)

施設認定について、NCD導入にあわせ、外科治療での申請についてはNCD登録のみで症例リストはなしとし、それ以外については具体的な症例記録の提出を求めるようになることが提案された。その際に、外科治療以外の申請についてはサイトビジットの可能性について表記しておくこと、また具体的な記載例も入れた方がよい、等の意見があった。提案は承認された。

#### 【ガイドライン委員会】(向井委員長)

1) ガイドラインのアップデートの際に、日本のエビデンスを優先すること、またインパクトのあるエビデンスが途中で出てきた際にはWeb版の特定の部分(What's new)に記載し、本文の更新は即時行わない方針であることが報告された。また、海外にエビデンスを発信する意味で、Breast Cancer誌にも掲載する方向であることが報告された。また、内容としてはすべてではなく要約版であることが説明された。

2) ガイドラインの出版タイムテーブルが提示され、最終的に理事会での承認が必要であるが時間的な制約があるため、予めメール回覧することとなった。

3) 今回の訴訟について報告があった。池田理事長から詳細が説明され、一緒に被告とされた田村先生と協調していくこと、すでに野村弁護士に依頼したこと、3月22日に第一回口頭弁論があったことなどが報告された。この議論の中で中村先生からも今回の先方からの抗議に以前からガイドライン修正の話があった旨の説明があった。また提訴した会員の資格停止について、係争中であるのでそのままという意見と、提訴自体で学会に対する名誉毀損にあたるので現段階でも会員資格停止をすべきではないか、という意見もあった。

#### 【保険診療委員会】(伊藤委員長)

1) 外保連・内保連合同による「内視鏡における適切な診療報酬に関するワーキンググループ」が組織される予定であることが報告され、乳癌学会の委員として森田先生を推薦したことが報告され承認された。

2) 平成26年度診療報酬改訂に向けた外保連経由の要望事項(11項目)が提示され、人工乳房関係については形成外科学会・外科学会・臨床外科学会と連名で、MRI撮影については日本磁気共鳴医学会と連名としていることが報告された。また、内保連経由で、病理学会と連携して、OSNA法と病理診断の増点申請もしていることも報告された。この議論の際に中村先生から、人工乳房関係についてはTEの価格設定の関係で7月以後の承認になった等の説明があった。

#### 議題2. 第21回日本乳癌学会学術総会について(渡辺会長)

1) 今回の抄録集について説明があり、演題数の増加のため、冊子体では携帯に重くまた費用の面から、冊