

# 染色体異常の出生前スクリーニングに対する NIPTの影響

Prof. Dr. Bernd Eibenによるドイツにおける出生前検査の進歩の説明および  
VeriSeq™ NIPT Solution v2の経験



PROF. DR. BERND EIBEN

HEAD OF PRENATAL TESTING,  
AMEDES GROUP

GRADUATED BIOLOGIST, HUMAN  
GENETICIST GFH; CLINICAL  
LABORATORY GENETICIST

MEMBER, FETAL MEDICINE  
FOUNDATION, GERMANY

## はじめに

胎児の発育中には、胎盤の正常な細胞のターンオーバーから、母体血液中に循環するCell-Free DNA(cfDNA)の小断片が生じます。このcfDNAは、単純な採血で収集し、次世代シーケンサー(NGS)で解析することで、胎児染色体異常を確認できます。この非侵襲的出生前検査(NIPT)は、より正確な初期スクリーニングを提供することで、患者および婦人科医が侵襲的な羊水穿刺または絨毛生検を回避するのに役立ちます。

Prof. Dr. Bernd Eibenは、婦人科および内分泌学を強く重視したドイツの医療診断サービスプロバイダーである、amedes Groupの出生前スクリーニング部門を率いています。同氏は、ドイツのFetal Medicine Foundationの創設者の一員でもあります。Prof. Eibenは、1984年以来、出生前遺伝子検査に携わっており、じかに検査メソッドの進歩を目撃してきました。博士は、妊娠女性のニーズと安全性に焦点を置いた、正確かつ、有益な検査手順を強く支持しています。amedesでの博士の最近の業績には、妊娠女性および婦人科診療を支援するためのNIPTの有効性に関する広範囲に及ぶ評価があります。

当社は、Prof. Eibenに、博士と博士のチームが、NIPTサービスを提供するために婦人科医および産科医とどのように協力し、amedesがサービスの一環として、イルミナのVeriSeq NIPT Solution v2をどのように使用しているかについて伺いました。また、遺伝子検査に関してドイツの政策が、妊婦のための出生前スクリーニングオプションにどのように影響しているかについても伺いました。

## インタビュー

「当社の経験では、妊婦が不必要なリスクを避けつつ、出生前検査から明確な可能性のある情報を受け取ることは非常に役立っています。当社の第一目標は、妊婦および胎児が常に健康な状態にあることです。」

**質問：amedesが自社のポートフォリオにNIPTを提供することにつながった臨床的要因および事業的要因は何だったのですか。**

**Prof. Bernd Eiben (BE)：**amedesは、婦人科学を常に強く重視していました。当社の頑健な遺伝子検査サービスを用いてNIPTに関わることはほぼ当然のことでした。当社の経験では、妊婦が不必要なリスクを避けつつ、出生前検査から明確な可能性のある情報を受け取ることは非常に役立っています。当社の第一目標は、妊婦および胎児が常に健康な状態にあることです。

**質問：amedes検査製品にNIPTを含めようと決心したのはなぜですか。**

**BE：**NIPTは、出生前検査に対する当社のアプローチにおいて常に特別な役割を担ってきました。当社は、素晴らしい全般的なサービスを提供することによって、個人で開業する仲間たちを助けることが自分たちの義務だと単に考えているのです。婦人科医は、できるだけ明確な情報を望んでいます。これは、理想的な周産期管理戦略を選択するためには重要なことです。

NIPTをオーダーする決断および周産期管理の変更の可能性は、医師と妊婦との間の密接な協力関係の上でなされるべきです。すべての女性の自己決定に関する権利は、最も重要です。amedesは、明確な情報を提供することによって、このアプローチをサポートしています。ほとんどの妊婦に対して、NIPTは頑健で信頼性の高いデータに基づいた、明確かつ信頼できる結果を提供します。妊婦はそれぞれの状況をよりよく評価でき、必要であれば、医師と共に、存在するあらゆる不確実性に対処することができます。ほとんどの場合、NIPTの結果は妊婦に安心感を与えています。

**質問：NIPTを提供し始めたとき、婦人科医は当初どのような反応でしたか。**

**BE：**反対はありませんでした。実際、婦人科コミュニティの中で現代テクノロジーに非常に詳しい一部の人々にとっては、NIPTオプションを提供することは重要な目標だったと言った方が正確かもしれません。そうはいても、利用できたこれまでの唯一のオプションが羊水穿刺や絨毛生検などの侵襲的手順であり、多くの人々は、母体採血から多くの情報が得られるとは考えられなかったのです。また、初めの段階では懐疑的であったり、当社が約束した検査力が実際に務まるかどうか疑問に思っている婦人科医もいました。

**質問: 個別の婦人科医の期待や願望は時間と共に変化していると言えますか。**

**BE:** そうですね。妊娠初期スクリーニングをはじめとして、婦人科医の期待や願望には全く驚くべき変化が起こっています。過去20年間、これらの非侵襲的検査システムの認知はより一層広がってきており、一般の人々にまで広がっています。また、一般的な報道だけではなく婦人科医コミュニティにおいても関心の高まりがみられました。

非侵襲的検査が進歩したことで、絨毛検査や羊水検査のような侵襲的出生前検査が大幅に減少しています。公表された研究によると、この減少は90%に至り、これら侵襲的検査の縮小につながっています。<sup>1,2</sup> そうだとすると、超音波検査の改善、妊娠初期スクリーニングおよび現在のNIPTなど、その他の進歩が確実に重要な要因となります。

当初、激しい規制に関する協議が行われていたため、多くの人々はNIPTに懐疑的でした。ドイツの遺伝子診断法は、あらゆる医療目的に対する遺伝子検査の使用を規制しています。さらに、医師は、特定の検査を提供できるようにするために、遺伝子カウンセリングに対する特別な資格を取得する必要があります。これらの資格は、検査自体を行うことに直接関係していませんが、検査に関するカウンセリングを行うために必要です。amedesでは、これらの適格性基準を頭に入れて置くためにかなり努力しており、必要とされる公式な授業を提供することによって医師の資格取得を支援しています。

**質問: 婦人科医は、NIPTをオーダーすることへの利益は実際にどこにあると考えているのでしょうか。**

**BE:** もちろん、婦人科医は、妊婦に最適な出生前管理を行いたいという思いが原動力となっています。また、ほとんどの妊婦は、当然、健康な子供を出産したいと思っています。過去20年にわたる出生前超音波検査の進歩は、多くの妊婦からの一定程度の期待につながりました。改良されたスクリーニングによって、当社は純然たる可能性のあるリスクから遠ざかることができ、それをより正確にできます。

また、結果がどのように伝えられるかということも重要です。当社は、「ここにリスクがあります。」と言うことはできず、「これをさらに検証する必要があります。」と言わなければなりません。ほとんどの妊婦および婦人科医にとって、検査の意味することは今ではより明確であり、婦人科医の中でNIPTの評判は高まっています。総体的に、NIPTはすでに定着しつつあり、そして今後も広がり、妊娠初期スクリーニングの必須の部分となるでしょう。

「また、非侵襲的検査が進歩したことで、絨毛検査や羊水検査のような侵襲的出生前検査が大幅に減少しています。公表された研究によると、この減少は90%に至り、これら侵襲的検査の縮小につながっています。」

「現在のところ、VeriSeq NIPT Solution v2は最も進歩した、利用可能なプラットフォームであると考えています。この理由はPCRフリーの手順にあります。この手順により、1日という高速処理時間が必然的に可能になります。現在、これが最も速い、利用可能な処理手順であると思います。」

**質問:** 今日、ドイツにおいて、NIPTはどのように提供され、どのように払い戻しがなされているかについてご説明いただけますか。

**BE:** NIPTは、ドイツでは出生前異数性スクリーニングのために主要な検査となっています。近年、NIPTに対して公共部門による還付金制度を確立するための交渉が行われていたのですが、2019年にドイツ連邦合同委員会が最終的にNIPTの還付金制度を決定し、この還付金制度は2022年から開始されることが見込まれています。

**質問:** 一部の国々では、NIPTはリスクに関わらず、すべての女性に提供できる1次検査として一般的に推奨されています。NIPTの1次使用に関する見解をお聞かせいただけますか。

**BE:** 遅かれ早かれ、私は、NIPTはほとんどの妊婦に対する重要なオプションになると考えています。しかし、事前の遺伝子カウンセリングの重要性を強調する必要があります。私は、そのようなカウンセリングの義務を課している、ドイツ遺伝子診断法を支持しています。

**質問:** イルミナのVeriSeq NIPT Solution v2の採用決定についてご説明いただけますか。

**BE:** 過去10年間、当社はNIPT技術の進歩を見てきました。NIPTプラットフォームの多くは、技術的に発達し、今では最新式となっています。例えば、処理時間が以前はどれくらいかかっていたか、そして今ではどれくらい速いかは明らかです。しかし、その他のプラットフォームはさらに発展することがないため、NIPT技術はこれらのプラットフォームから本質的に遠ざかっていました。現在のところ、VeriSeq NIPT Solution v2は最も進歩した、利用可能なプラットフォームであると考えています。この理由はPCRフリーの手順にあります。この手順により、約1日という高速処理時間が必然的に可能になります。これが現在利用可能な、最も高速な手順であると思います。また、胎児DNA断片量を確実に測定できることも当社にとって非常に重要であり、具体的には、イルミナがプロセス全体に大幅な改善を行ってくれました。

別の重要な採用理由は、実行プロセスでした。初代VeriSeq NIPT Solution v1およびVeriSeq NIPT Solution v2のどちらについても、当社のラボワークフローへの検査の導入が本当にうまくいき、迅速に行えました。イルミナの導入チームのみなさんに非常に感謝しています。彼らは本当に素晴らしい仕事をしてくれました。

**質問: VeriSeq NIPT Solution v2のダイナミックカットオフは頑健性と失敗率に影響していますか。**

**BE:** 特に注目に値することとして、VeriSeq NIPT Solution v2での胎児DNA断片量に関する重点的な改善により、当社が以前観察した不一致が解消されたことがあげられます。胎児DNA断片量のダイナミックカットオフにより、現在では、ごく少量の胎盤DNA量を含むNIPTサンプルを評価できます。幸運なことに、当社のラボでは胎児DNA断片量が4%を下回るため、サンプルの失敗が起こることがめったにありません。そのため、当社にとって、この新しいv2ソリューションは、ほとんどの場合非常に信頼性の高いツールであり、失敗率が非常に低く、その失敗率は現在およそ0.4%です。<sup>3</sup> この失敗率は、当社が以前に所有していた他のNIPTプラットフォームと比較しても非常に低いものであり、私から見れば、驚くべき数値です。これはつまり、妊娠女性の99.6%に自信をもって結果をお届けすることができることを意味します。

また、サンプルを受け取ってから結果を報告するまでのターンアラウンドタイムは、たった4日ほどです。これは、短時間で妊婦に対して通常は明るい知らせができるという意味なので、重要です。この点は当社が非常に嬉しく思うことです。

**質問: 最近、VeriSeq NIPT Solution v2を使用した博士の経験から得た知見を公表されました。これらの研究の目的と最も重要な結論について教えてください。**

**BE:** これらの論文で報告したこととは、実際の臨床現場での実例であり、これが非常に重要なことだと考えます。当社は、合計で41,600以上のNIPTサンプルについて報告しました。患者とデータを検証し、検証したサンプルのほとんどは、すべてのリスクレベルを含む通常の集団から得られたものであると結論付けました。ただし、一般的な集団の構成はドイツでは変化しています。女性は、平均出産年齢が約33歳という高齢で出産しますが、この年齢は過去10~20年間に急激に上昇しました。<sup>3</sup>

13、18、21トリソミーまたはXモノソミーに対してハイリスクであることが分かっている妊娠に焦点を置きました。当社が追跡したのは合計545例でした。ハイリスクなNIPT結果のある症例のうち、ほぼ83%の臨床的な経過観察情報を受け取りました。全体として、異常なNIPT結果症例のうちの83%の経過観察情報および正常なNIPT結果症例のうちの16%の経過観察情報を含んだこのコホートにおいて、感度および特異性は99%を優に上回っていました。<sup>3</sup>

これらの数字は素晴らしいのですが、最も重要な値ではありません。陽性適中率 (PPV) が妊婦にとってより重要です。PPVは、陽性のNIPT結果が臨床的な現実性を真に表す確率を示しています。言い換えると、胎児にも確認されるものということです。PPVは、多数の種々のパラメーターに応じて異なり、最も重要な値は疾患の有病率です。有病率が上昇するにつれて、PPVも上昇します。例えば、21トリソミーと13トリソミーを比較した場合、21トリソミーは13トリソミーよりも高い有病率となりました。この場合、PPVの間にも明確な違いがあります。当社の研究データから、21トリソミーに対するPPVは合計335例のうち94.1%であることが分かります。13トリソミーは、PPVが60.5%とずっと低いです。18トリソミーはちょうど81%を下回り、21トリソミーと13トリソミーの間にあります。Xモノソミーは66%ですが、紹介患者の理由を考えた場合、理解できます。<sup>3</sup>

「...この新しいv2ソリューションは、非常に信頼性の高いツールであり、失敗率が非常に低く、当社のラボでの失敗率は現在およそ0.4%です。この失敗率は、当社が以前に所有していた他のNIPTプラットフォームと比較しても非常に低いものであり、私から見れば、驚くべき数値です。これはつまり、妊婦の99.6%に自信をもって結果をお届けすることができることを意味します。」

「当社は、イルミナの担当者の方々と定期的に連絡を取っており、そこで交わされる議論は非常に建設的かつ肯定的であると言えます。最も重点に置くべきは、妊娠女性の幸福であり、当社全員がこの共有された目的に重点を置くことに賛同しているため、すべての関係者が最善を尽くしています。」

35歳以上の高齢母体年齢の典型的な初期徴候を取り上げた場合、NIPT陽性結果のある21トリソミーに対するPPVが95%であることが確認できます。35歳未満の母体グループの場合だと84.4%となります。<sup>4</sup> つまり、NIPTでは、PPVの明らかな増加が認められます。

**質問: 技術面とは別に、イルミナとの連携をどのように特徴付けますか。**

**BE:** 当社は、イルミナの担当者の方々と定期的に連絡を取っており、そこで交わされる議論は非常に建設的かつ肯定的であると言えます。最も重点に置くべきは、妊娠女性の幸福であり、当社全員がこの共有された目的に重点を置くことに賛同しているため、すべての関係者が最善を尽くしています。

## 詳細はこちら

VeriSeq NIPT Solution v2: [jp.illumina.com/products/by-type/ivd-products/veriseq-nipt.html](https://jp.illumina.com/products/by-type/ivd-products/veriseq-nipt.html)

## 使用目的の陳述

VeriSeq NIPT Solution v2は、妊娠10週目以上の妊婦の末梢全血からゲノムワイドな胎児遺伝子の異常を検出するためのスクリーニング検査として使用することを目的とした体外診断用医薬品です。VeriSeq NIPT Solution v2は、全ゲノムシーケンスを使用し、すべての常染色体に対する部分的重複および微小欠失、ならびにすべての染色体に対する異数性状況を検出します。本検査は性染色体異数性(SCA)のレポート作成を要求するオプションがあります。本製品は、診断またはその他の周産期管理の決定に唯一の根拠として使用しないでください。母体血液からのCell-Free DNA解析に基づく非侵襲的出生前検査(NIPT)は、スクリーニング検査であり、診断ではありません。妊娠に関する取り返しのつかない決断を下す前に、詳細な確定検査が必要です。

## 参考文献

1. Bianchi DW, Parker RL, Wentworth J, et al. [DNA sequencing versus standard prenatal aneuploidy screening](#). *N Engl J Med*. 2014;370(9):799-808. doi:10.1056/NEJMoa1311037
2. Robson SJ, Hui L. [National decline in invasive prenatal diagnostic procedures in association with uptake of combined first trimester and cell-free DNA aneuploidy screening](#). *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2015;55(5):507-510. doi:10.1111/ajo.12380
3. Eiben B, Borth H, Kutur N, et al. [Clinical experience with noninvasive prenatal testing in Germany: Analysis of over 500 high-risk cases for trisomy 21, 18, 13 and monosomy X](#). *Obstet Gynecol Rep*. 2021;5(1): DOI: 10.15761/OGR.1000157
4. Borth H, Teubert A, Glaubitz R, et al. [Analysis of cell-free DNA in a consecutive series of 13,607 routine cases for the detection of fetal chromosomal aneuploidies in a single center in Germany](#). *Arch Gynecol Obstet*. 2021;303(6):1407-1414. doi:10.1007/s00404-020-05856-0

## イルミナ株式会社

〒108-0014 東京都港区芝 5-36-7 三田ベルジュビル 22 階  
Tel (03) 4578-2800 Fax (03) 4578-2810  
jp.illumina.com

 [www.facebook.com/illuminakk](https://www.facebook.com/illuminakk)

販売店

本製品の使用目的は体外診断用に限定されます。すべての地域や国で利用可能とは限りません。販売条件 : [jp.illumina.com/tc](https://jp.illumina.com/tc)

© 2022 Illumina, Inc. All rights reserved.

すべての商標および登録商標は、Illumina, Inc または各所有者に帰属します。

商標および登録商標の詳細は [jp.illumina.com/company/legal.html](https://jp.illumina.com/company/legal.html) をご覧ください。

予告なしに仕様および希望販売価格を変更する場合があります。

Pub. No. M-GL-00231 v1.0-JPN 24JAN2022

**illumina**<sup>®</sup>