

診 療

母体血中 α -fetoprotein による先天性異常の
出生前スクリーニングの検討

釜石市民病院産婦人科

中 谷 一 夫 遠 藤 英 敬

東北大学医学部産婦人科学教室

木 村 芳 孝

A Study of Antenatal Screening of Congenital Anomalies
by Maternal Serum Alpha-fetoprotein

Kazuo NAKATANI and Hidetaka ENDOH

Department of Obstetrics and Gynecology, Kamaishi City Hospital, Iwate

Yoshitaka KIMURA

Department of Obstetrics and Gynecology, Tohoku University School of Medicine, Sendai

Key words: Maternal serum α -fetoprotein • Congenital anomalies • Antenatal screening

緒 言

近年、欧米では染色体異常例、とくに Down 症妊娠が低い母体血中 α -fetoprotein (以下、母体血 AFP) を示すことから、これをその出生前診断に応用する試みが広く行われている。当科での経験では、常染色体異常以外の先天異常児妊娠でも高頻度に異常値を示す結果が得られたことから、母体血 AFP によるその出生前スクリーニングの有用性について検討を行つた。

対 象

1. 1987年10月1日以降、当科を受診した妊娠継続希望妊婦全例に対して、無作為に妊娠16～23週のいずれかの時期に各1回母体血 AFP を測定し(大塚アッセイ研究所)、そのうち、1990年4月30日までに妊娠を終了した多胎分娩例を除く738例を検討の対象とした。

2. その間の対象とした妊娠例のうち、生後確診した先天異常児妊娠例は6例(Tracheoesophageal fistula, Renal agenesis, Osteogenesis imperfecta, 18-trisomy, Duodenal atresia, ASD+PDA)であり、胎児死亡切迫例(原因不明胎児死亡の約1～2週前、何らかの先天異常と推

表1 『異常例』

症例	年齢	妊娠週数	母体血 AFP (ng/ml)	MOM*	診 断
1	24	16	28.1	0.66	Tracheoesophag. fistula
2	27	18	200.0	3.03	Renal agenesis
3	28	19	47.9	0.64	Osteogenesis imperfecta
4	29	19	69.7	0.93	18-trisomy
5	23	21	54.9	0.58	Duodenal atresia
6	30	23	79.3	0.57	ASD+PDA
7	29	22	378.8	2.71	Impending IUFD

*MOM: Multiple of median

定)の1例を加えた計7例を当研究における『異常例』とした(表1)。なお、対象例中には4例の子宮内胎児死亡(IUFD)が存在した。

方 法

1. 母体血 AFP 基準値の設定: 全対象の738例から上記異常例7例と IUFD 4例の計11例を除いた727例をもとに、各週ごとの母体血 AFP 基準値(平均値、標準偏差、中央値)を求めた。

2. 正常妊娠例と異常例における値の分布から、母体血 AFP による出生前診断の意義を retro-

表 2 母体血 AFP 基準値

妊娠週数	16	17	18	19	20	21	22	23
症例数	71	52	125	129	108	68	78	96
Mean(ng/ml)	45.4	57.5	69.7	77.6	93.2	102.4	136.8	148.3
SD	16.1	19.9	24.7	26.5	28.5	34.3	47.7	47.7
Median	42.6	56.0	66.1	74.8	89.8	94.9	133.2	139.7
2.0MOM*	85.2	112.0	132.2	149.6	179.6	189.8	266.4	279.4
0.7MOM	29.8	39.2	46.3	52.4	62.9	66.4	93.2	97.8

*MOM: Multiple of median

表 3 母体血 AFP と異常例の関連および診断効率

母体血 AFP(MOM)	異常例頻度(%)	Sensitivity	6/ 7=0.86
		Specificity	621/727=0.85
>2.0	2/ 9(22.2)	PPV	6/112=0.05
0.7>	4/103(3.9)	NPV	621/622=0.99 ₈
異常域		FPR	106/112=0.95
計	6/112(5.4)*	FNR	1/622=0.00 ₂
正常域 2.0~0.7	1/622(0.2)*	Prevalence	7/734=0.00 ₉

* $p < 0.01$ ($\chi^2 = 30.4$ $df = 1$)

PPV: positive predictive value

NPV: negative predictive value

FPR: false positive rate

FNR: false negative rate

spective に検討した。有意差の検定は χ^2 検定によった。

結 果

1. 母体血 AFP の妊娠週数別基準値は、妊娠16週から22週までは有意の上昇を示した(表2)。

2. 母体血 AFP の正常域は、異常例の値から2.0~0.7MOM と設定した。

3. 2.0MOM 以上の13例中 4 例は IUFD であり、これを除いた 9 例中 2 例(22.2%)が異常例であつた。また、0.7MOM 以下の103例中 4 例(3.9%)が異常例であつた。すなわち、全体として母体血 AFP 異常域の112例中 6 例(5.4%)が異常例であつた。これは母体血 AFP 正常域の異常例頻度0.2%よりも有意に高い出現頻度であつた($p < 0.01$, $\chi^2 = 30.4$, $df = 1$)(表3)(図1)。

4. 母体血 AFP の上記先天異常児妊娠の予知能は、sensitivity: 86%, specificity: 85%, positive predictive value (PPV): 5%, negative predictive value (NPV): 99.8%, false positive rate (FPR): 96%, false negative rate (FNR): 0.2%, 検討期間内の異常例の prevalence rate は

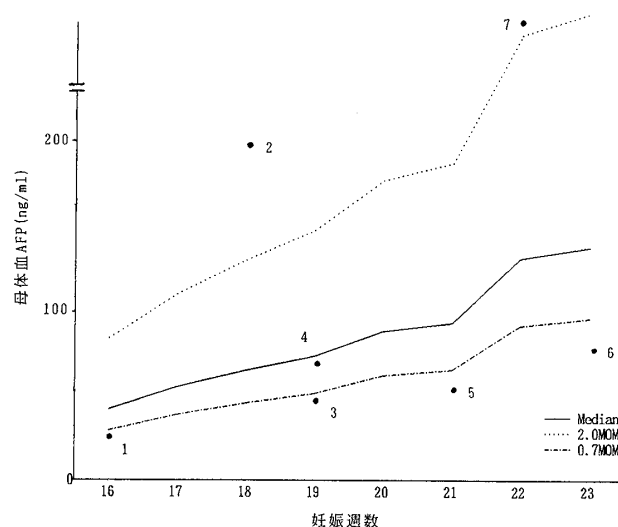


図1 異常例の母体血 AFP 分布

0.95%であつた(表3)。

考 察

出生前診断は、通常詳細な超音波診断(UST)、羊水診断、胎児血診断などによるが、時間的制約、生体への侵襲などの問題から、それらの適応となる症例の選別が必要であり、当報告ではその一つの手段としての母体血 AFP によるスクリーニン

グについて検討した。

母体血 AFP を用いた先天異常児妊娠のスクリーニングを文献的にみると、常染色体異常については、Down 症に関するものが大多数である。Down 症は、その約80%が35歳以下の年齢層から出生することから、年齢のみを high risk factor とした場合には、相当数の Down 症が精検の対象とされないまま分娩することになる⁴⁾。Cuckle et al.²⁾は、母体年齢のみを risk factor としたときの羊水穿刺による Down 症の発見率は140例に1例であつたが、母体血 AFP の combination により精検の対象を90例中1例に縮小できたと報告している。18-trisomy については、症例4の母体血 AFP は正常値を示したが、Lindenbaum et al.⁵⁾はその値の低下の程度は21-trisomy の場合よりやや大きく、正常妊娠の場合より平均約33%低い値を示したと述べ、35歳以下の18-trisomy の28%は低い母体血 AFP により発見され、これは Down 症の場合の20%よりやや高頻度であつたとしている。逆に、母体血 AFP の上昇は、これら常染色体異常の存在の可能性の低いことを示し、これらの疾患に対しては negative diagnosis の意義を有するとしている¹⁾。

一方、常染色体異常以外の先天異常についての報告は、母体血 AFP による先天異常スクリーニングの端緒となつた神経管欠損以外に関するものは少ない。高度の羊水過少症を有する妊娠時の胎児は、症例2のような尿路系奇形の合併の可能性を否定できないが、Dyer et al.³⁾によれば、多くの場合、羊水過少それ自体が母体血 AFP 上昇の原因であるとし、致死的奇形の有無にかかわらず、母体血 AFP 上昇と羊水過少を合併する例の予後は極めて不良であり、このような例39例中3例しか生存し得ない児であつたと述べている。しかし、当症例については、希望により妊娠を中断したのでその予後は不明である。羊水過少症における母体血 AFP 上昇の機序については、羊水中の高濃度の AFP が推定されるが明確な説明は見当たらない。消化管の先天異常は、通常妊娠28~30週以降に、超音波断層像の異常から疑診されることが多いが、症例5では、母体血 AFP は21週以前に異

表4 胎児死亡例

症例	年齢	妊娠週数	母体血 AFP (ng/ml)	MOM**
1	30	16	249.2	5.85
2	31	18	647.3	11.56
3	32	19	221.3	2.96
4*	29	21	484.7	5.11

*双胎の1児死亡例

**MOM: Multiple of median

常を示していたことに意義が認められる。症例3の Osteogenesis imperfecta (妊娠中絶)と症例6の ASD+PDA (IUGR: 他の奇形を認めず)の2例における低値の原因については不明である。しかし、AFP の産生は胎児肝によつて行われることから、発育異常児における低い母体血 AFP は児の未熟性を含めた、機能の異常を反映しているとも考えられる。

以上、母体血 AFP の正常域を0.7~2.0MOMと設定した場合、先天異常児妊娠7例中、18-trisomy (症例4)の1例は正常域に混入し、USTでも予測されなかつた。しかし、他の6例はいずれも異常域にあり、うち3例(症例2, 3, 5)はUSTでも異常が認められたが、2例(症例1, 6)は、通常の妊娠で行っている程度のUSTでは診断されなかつた。しかし、この2例はさらに綿密な超音波検査によれば診断され得る可能性が考えられる。症例7は推定胎児死亡時期から1~2週前の例であるが、その時点での通常の妊娠では異常はなかつた。ちなみに、対象例中の4例の胎児死亡例では、いずれも母体血 AFP は高値であり、これは浸軟現象による胎児 AFP の羊水内への漏出によると考えられることから、症例7での母体血 AFP の高値は、児死亡の原因としての何らかの先天異常による以外に、その時期に既に変性が開始していたことにもよると考えられる(表4)。

以上、母体血 AFP は出生前診断において、精検、あるいは close follow-up を必要とする例をスクリーニングするための優れた機能を有していると思われる。しかし、現状では、あくまで補助的手段であり、今後さらにその予知能を向上させるべく改善を要すると考えられた。

文 献

1. *Burton, B.K.*: Elevated maternal serum alpha-fetoprotein (MSAFP) interpretation and follow up. Clin. Obstet. Gynecol., 31: 293, 1988.
2. *Cuckle, H.S., Wald, N.J. and Lindenbaum, R. H.*: Maternal serum alpha-fetoprotein measurement: A screening test for Down's syndrome. Lancet, 1: 926, 1984.
3. *Dyer, S.N., Burton, B.K. and Nelson, L.H.*: Elevated maternal serum alpha-fetoprotein levels and oligohydramnios: Poor prognosis for pregnancy outcome. Am. J. Obstet. Gynecol. (in press)
4. *Knight, G.J., Palomaki, G.E. and Haddow, J. E.*: Use of maternal serum alpha-fetoprotein measurements to screen for Down's syndrome. Clin. Obstet. Gynecol., 31: 306, 1988.
5. *Lindenbaum, R.H., Ryynanen, M. and Holmes-Siedle, M.*: Trisomy 18 and maternal serum and amniotic fluid alpha-fetoprotein. Prenat. Diagn., 7: 511, 1987.

(No. 7123 平3・11・5受付)