

胎児ダウン症診断における妊娠中期超音波 スクリーニングの診断的価値

兵庫医科大学産科婦人科学教室

別所 健史 平 省三 沢井 英明
小森 慎二 香山 浩二

Clinical Significance of Ultrasonographic Screening for Down Syndrome in the Second Trimester

Takefumi BESSHO, Shozo TAIRA, Hideaki SAWAI,
Shinji KOMORI and Koji KOYAMA

Department of Obstetrics and Gynecology, Hyogo Medical College, Hyogo

概要 目的：超音波検査法は日常の産科臨床において胎児発育評価に必要不可欠な検査法となっているが、その異常所見を手掛かりとして胎児ダウン症のスクリーニングが試みられている。一般的にダウン症児の四肢長は著明に短縮していることが多いため、胎児の大腿骨などの計測結果をもとにスクリーニング法としての診断的価値を検討した。方法：今回当科で行ってきた羊水検査症例のなかで正常児と判明した734例とダウン症13例を対象として、BPD (biparietal diameter), FL (femur length), BPD/FL ratio, M/E FL ratio (measured/expected femur length ratio)を比較検討した。結果：胎児ダウン症におけるBPDは13例中の2例が $-1.5SD$ 以下の異常域の値を示し、FLは13例中の3例が $-1.5SD$ 以下の異常域の値を示した。BPD/FL ratioは13例中の4例が $+1.5SD$ 以上の異常域の値を示し、その他の9例中8例は各週数における平均値以上を示し、全体的に大腿骨の発育遅延傾向がみられた。M/E FL ratioは13例中4例が 0.91 以下の異常域の値を示した。BPD, FL および BPD/FL ratio によるスクリーニングの sensitivity (detection rate) は BPD/FL ratio と M/E FL ratio が最も優れ、FL, BPD の順に30.8, 30.8, 23.1, 15.4%であった。false positive rate は BPD, BPD/FL ratio, FL, M/E FL ratio の順に、2.7, 5.7, 6.0, 11.4%であった。結論：本パラメーターによる超音波スクリーニング法単独では高精度の診断法とはいえず、日常臨床に応用するにはさらに検討を要すると考えられた。

Synopsis Objective: This study was undertaken to evaluate the clinical significance of ultrasonographic screening for the detection of Down syndrome in the second trimester of pregnancy of Japanese women. Materials and methods: BPD (biparietal diameter), FL (femur length), BPD/FL ratio and M/E FL (measured/expected femur length) ratio were measured in 734 normal second-trimester fetuses and 13 consecutive Down syndrome fetuses undergoing genetic amniocentesis mainly for advanced maternal age. Results: Two fetuses with Down syndrome had small BPD, three fetuses had a short femur length, four fetuses had a high BPD/FL ratio and four fetuses had a low M/E FL ratio. A cutoff value of $1.5SD$ below the mean value for the normal populations for BPD and FL, that of above $1.5SD$ for BPD/FL ratio, and that of 0.91 or less for M/E FL ratio yielded a sensitivity of 15.4, 23.1, 30.8 and 30.8% and false positive rates of 2.7, 6.0, 5.7 and 11.4%, respectively. Conclusion: The ultrasonographic measurements of femur length for the screening of Down syndrome in the Japanese population revealed the low discriminative ability reported in recent studies conducted in Western countries. Further investigation would be necessary to apply it as the routine screening method for Down syndrome in clinical practice.

Key words: Ultrasonography • Prenatal diagnosis • Down syndrome • Femur length

緒 言

本邦における高齢妊婦の増加とともに胎児染色体異常の出生前診断に対する認識が高まり、近年の羊水検査施行数は著しく増加している。しかし、その検査の安全性が確立されたとはいえ副作用は皆無ではないため¹⁾、全年齢域の妊婦に行うことが可能な無侵襲の一次スクリーニング法が必要とされている。超音波検査法は日常の産科臨床において胎児発育評価に必要不可欠な検査法となっているが、その異常所見を手掛かりとして胎児ダウン症のスクリーニングが試みられている。一般的にダウン症児の四肢長は著明に短縮していることが多いため²⁾³⁾、胎児大腿骨⁴⁾⁵⁾や上腕骨計測⁶⁾⁷⁾を中心とした検討が欧米で報告されているが、本邦における詳細な報告はない。そこで今回、当科で行ってきた羊水検査症例のなかでダウン症と判明している胎児の大腿骨などの計測結果に関して診断的価値を検討し、文献的考察を加えた。

対象と方法

当科において1981年より1994年5月までの期間に妊娠14週から24週の間には胎児染色体異常の出生前診断を目的とした羊水検査が行われた症例を対象とした。羊水検査を行う前に全例の児頭大横径(biparietal diameter: BPD)および胎児大腿骨長(femur length: FL)を測定したが、胎児の位置によりいずれかが計測不可能であった症例は除外し、その他胎児奇形の疑いを有する場合や、双胎、妊娠週数不明例も対象外とした。最終的に正常児と判明した734例(対照群)と、ダウン症13例(ダウン症群)について検討した。検査の適応は高齢妊婦が82%を占め、染色体異常児を分娩した既往を有する症例は8%、親族に染色体異常患者を有する症例が3%、夫婦のいずれかが染色体異常の保因者である症例は1%、その他6%であった。検査日の妊娠週数は最終月経より算出したが、月経周期不整の場合は1st trimesterにおいて補正された週数を参考とした。対照群における母体の平均年齢と妊娠週数はそれぞれ37.4±3.5歳、16.9±1.3週であり、ダウン症群においては37.0±4.6歳、16.7±0.9週であり、両群間には差を認めなかった。

対照群におけるBPD、FLおよびBPDに対するFLの比(BPD/FL ratio)⁴⁾の妊娠週数別ノモグラムを作成し、13例の胎児ダウン症の各計測値をプロットした。また正常胎児734例より求められたFLとBPDの直線回帰式によって実測BPDに対応する予測標準FL値(EFL: expected femur length)を算出し、実測FL値に対する比率(M/E FL ratio: measured/expected femur length ratio)⁵⁾を求めた。BPD、FLの異常域はともに-1.5SD以下、BPD/FL ratioの異常域は+1.5SD以上とした⁴⁾。M/E FLは0.91以下を異常とした⁵⁾。それぞれのパラメーターを用いた超音波スクリーニングによるtrue positive, true negative, false positive, false negativeを判定し、sensitivityとfalse positive rateを比較検討した。

結 果

1. 正常胎児における諸計測値(表1)

表1に示されるように、BPDとGW(gestational weeks)の間には、 $BPD = 2.842 \times GW - 8.791$ (相関係数: $r = 0.768$, $p < 0.001$)の相関関係が認められ、1週間におけるBPDの平均増加度は2.9mmであった。FLとGWの間には、 $FL = 2.444 \times GW - 18.890$ ($r = 0.817$, $p < 0.001$)の相関関係が認められ、1週間におけるFLの平均増加度は2.4mmであった。BPD/FL ratioとGWの間には、 $BPD/FL \text{ ratio} = -0.123 \times GW + 0.002 \times GW^2 + 3.354$ ($r = 0.571$, $p < 0.001$)の相

表1 正常胎児における諸計測値

GW	BPD	FL	BPD/FL ratio
	mean±1.5SD	mean±1.5SD	mean±1.5SD
14(n=14)	29.8±5.6	15.1±2.7	1.95±0.15
15(n=98)	33.9±4.4	17.9±3.0	1.90±0.24
16(n=246)	36.6±4.2	20.1±3.2	1.83±0.20
17(n=176)	39.8±5.3	22.6±3.5	1.77±0.15
18(n=131)	42.2±5.3	25.2±3.9	1.69±0.18
19(n=44)	44.6±5.6	27.6±4.4	1.63±0.11
20(n=20)	47.0±5.0	29.7±3.5	1.59±0.14
21(n=5)	50.0±5.9	32.4±4.4	1.59±0.11

GW: gestational weeks

BPD: biparietal diameter

FL: femur length

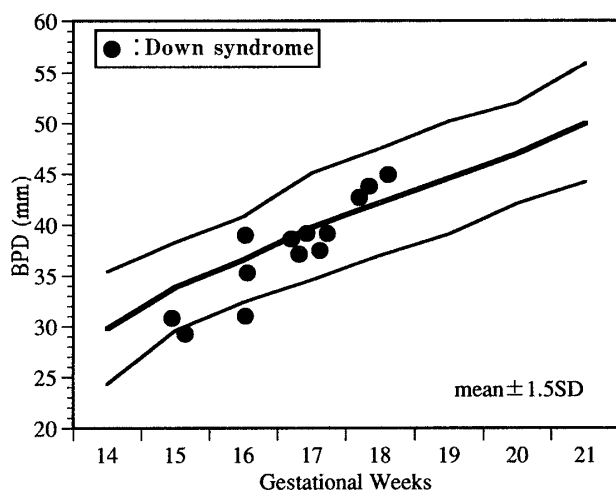


図1 胎児ダウン症における BPD の分布

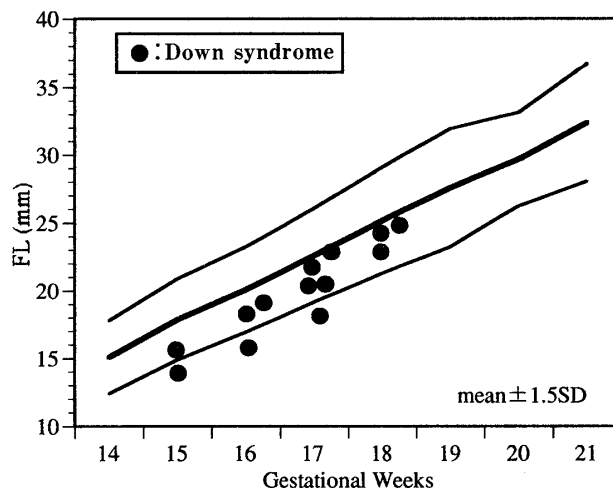


図2 胎児ダウン症における FL の分布

表2 胎児ダウン症の諸計測値

Patient number	GW	BPD (mm)	FL (mm)	BPD/FL ratio	M/E FL ratio
1	15	29.0*	14.0*	2.07	0.91*
2	15	31.5	15.5	2.03	0.91
3	16	31.3*	15.3*	2.05*	0.91*
4	16	35.0	18.0	1.94	0.94
5	16	38.6	18.8	2.05*	0.86*
6	17	39.0	22.0	1.77	1.00
7	17	38.6	20.9	1.85	0.96
8	17	37.5	20.2	1.86	0.96
9	17	38.3	17.7*	2.16*	0.82*
10	17	39.8	22.6	1.77	1.00
11	18	43.0	23.0	1.87*	0.92
12	18	41.8	24.2	1.73	1.00
13	18	45.0	25.0	1.80	0.94

*: 異常値

M/E FL: measured/expected femur length ratio

関関係が認められ、下肢の発育速度が児頭のそれを凌駕するため妊娠の進行とともに BPD/FL ratio は漸減していった。FL と BPD との間には、 $FL = 0.254 \times BPD + 0.006 \times BPD^2 + 2.993$ ($r = 0.902$, $p < 0.001$) の相関関係が認められた。この回帰式より EFL を求めた。

2. 胎児ダウン症における BPD の分布 (図1)

13例中の2例が-1.5SD以下の異常域の値を示した(表2の症例1, 3)。その他の11例の値は各週数における平均値付近に散在しており、特別な発育遅延傾向は認めなかった。

3. 胎児ダウン症における FL の分布 (図2)

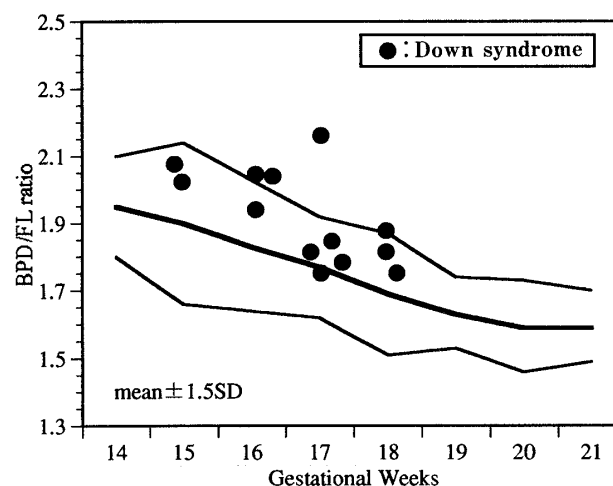


図3 胎児ダウン症における BPD/FL ratio の分布

13例中の3例が-1.5SD以下の異常域の値を示した(表2の症例1, 3, 9)。その他の10例すべての値も各週数における平均値以下であり、全体的に大腿骨の発育遅延傾向がみられた。

4. 胎児ダウン症における BPD/FL ratio の分布 (図3)

13例中の4例が+1.5SD以上の異常域の値を示した(表2の症例3, 5, 9, 11)。その他の9例中8例は各週数における平均値以上を示し、全体的に頭部に対する大腿骨の相対的発育遅延傾向がみられた。症例1以外は、BPDやFLが異常値であった場合 BPD/FL も異常値を示していた。

5. 胎児ダウン症における M/E FL ratio の分布

表3 超音波スクリーニング法による胎児ダウン症の診断精度比較

Diagnostic value	BPD	FL	BPD/FL ratio	M/E FL ratio
true negative	714	690	692	650
false negative	11	10	9	9
false positive	20	44	42	84
true positive	2	3	4	4
sensitivity (detection rate)	15.4%	23.1%	30.8%	30.8%
false positive rate	2.7%	6.0%	5.7%	11.4%

13例中の4例が0.91以下の異常域の値を示した(表2の症例1, 3, 5, 9). すなわち, 30.8%において頭部の発育に対応する大腿骨の標準的発育がみられず, 予測値を下回っていた. その他の9例もすべて1.0以下であった.

6. 各パラメーターの診断精度の比較

表3に示すように, BPD, FL および BPD/FL ratio によるスクリーニングの sensitivity は BPD/FL ratio と M/E FL ratio が最も優れ, 続いて FL, BPD の順に 30.8, 30.8, 23.1, 15.4%であった. false positive rate は BPD, BPD/FL ratio, FL, M/E FL ratio の順に, 2.7, 5.7, 6.0, 11.4%であった.

考 察

平成4年度厚生省心身障害研究班の報告書¹⁾によると, 本邦における35歳以上の高齢妊婦のうち羊水検査を受けたものは約5%にすぎないと推測されている. しかし最近の羊水検査数は激増しており, これに対応して検査体制を充実させる必要がある一方で, 不必要な検査を減少させることのできる有効なスクリーニング法の開発も目下の急務といえよう. その方法のひとつとして各種の母体血中マーカーが検討されているが, その他の方法として, 既に日常の産科臨床に組み入れられている超音波検査についても若干の知見が得られてきた.

超音波検査による胎児染色体異常の診断時期は, 完成された異常所見を発見しやすい3rd trimester であることが多かった. 例えば, 18 trisomy では羊水の異常, 臍帯の異常, 著明な子宮内発育遅延 (IUGR) などが診断の手掛かりとなることが多いが, ダウン症についても同様である.

しかし, 胎児の小さい2nd trimester においては, 胎児項部皮膚肥厚所見 (nuchal fold thickness)⁸⁾⁹⁾ 以外の特異的な異常所見を呈することはまれであり, そのために胎児 biometry による身体部分の発育遅延所見が主に検討されている. ダウン症では胎生期より既に発育不全があるが, 池田²⁾によると出生時平均体重は男児2,986g, 女児2,899g と一般的には低体重であるものの, 産科的には SFD (small for dates) や IUGR とはいえない. 頭部の特徴としては, “頭幅” (BPD) はほぼ正常であるが, “頭長” は短縮して短頭 (brachycephalus) を呈する. 躯幹の発育は良好であるが, 下肢長や上肢長の発育は著明に劣っており, 身長に対して下肢長, 上肢長の短いいわゆる “ずんぐり型” を示す²⁾. また胎児においても同様の所見が報告されている³⁾.

胎児発育評価のパラメーターが超音波スクリーニングとして用いられるための必要条件としては, 簡単に描出可能なこと, 再現性があること, および多数の症例から得られた標準値が判明していることなどであろう. その条件を満たすものとして BPD と FL などが代表的であり, 平成5年には日本産科婦人科学会周産期委員会により, 「日本人胎児の大横径ならびに大腿骨長の超音波計測標準値」として全国規模の調査結果も報告されている.

このパラメーターを用いた今回の我々の調査結果では, BPD については13例中2例が-1.5SD 以下の異常域の値を示したものの, その他の11例の値は各週数における平均値付近に散在しており, 特別な頭幅の発育遅延傾向は認めなかった(図1). また FL については13例中の3例が-1.5SD

以下の異常域の値を示し、その他の10例すべての値も各週数における平均値以下であり、全体的に大腿骨の発育遅延傾向がみられた(図2)。さらにBPD/FL ratioとM/E FL ratioにおいては、ともに13例中の4例が異常域の値を示したが、結果的にはこれらのsensitivityは30.8%にすぎなかった。

BPD/FL ratioの最初の報告者であるLockwood et al.⁴⁾はcutoffを+1.5SD以上として検討しているが、false positive rateは6%で、sensitivityは50~70%と高精度であったと報告して注目を浴びた。また、Benacerraf et al.⁵⁾も、FLの実測値/予測標準値の0.91以下をcutoffとした場合、68%のsensitivityであったとして非常に高い診断率を報告した。しかし、その後の追試では賛否両論に分かれたが、Shah et al.¹⁰⁾、Nyberg et al.¹¹⁾、Rodis et al.¹²⁾はそれぞれ18%のsensitivityと6%の疑陽性、14%のsensitivityと6%の疑陽性、18%のsensitivityであったと報告しており、結果的には当初期待されていたほどではないことが示されてきた。

その他の超音波による胎児四肢計測スクリーニングのパラメーターとして、最近では胎児上腕骨長(HL)に関する検討が報告されている。当初Benacerraf et al.⁶⁾はHLの実測値/予測標準値の0.91以下をcutoffとした場合、50%のsensitivity、6.25%のfalse positive rateであったと高い診断率を報告して注目を浴びたが、その後の追試で、Rotmensch et al.⁷⁾は28%のsensitivity、9%のfalse positive、Nyberg et al.¹³⁾は24.4%のsensitivity、4.7%のfalse positiveにすぎなかったと報告し、BPD/FLの場合と同様の経緯をたどっている。nuchal fold thicknessのsensitivityも報告によって45⁸⁾~26%¹⁴⁾の大きな幅が認められている。

最近の報告と同様に、今回の調査結果は良好な診断精度を有するとのLockwood et al.の報告を支持するものではなかった。上記のごとく諸家の報告の間に大きな精度差が存在する原因は明らかではないが、施設間における検者の経験や技量、超音波断層装置の性能の差、プローベの違いなど

もひとつの要因と推定されている¹⁵⁾。またダウン症の発生頻度が低いために単一施設において経験される症例数が限られ、一定数の症例を集めるために調査期間が長期化したり、検査条件に若干の相違があるにもかかわらず多施設の症例を同一基準で評価されている場合があることも一因と考えられる。しかし、最も大きな要因は、いずれの報告においても症例数が不足していることであり、超音波によるスクリーニングの診断的価値に対する真の評価を与えるためにはより多数の症例によるprospectiveなcontrolled studyが必要であろう。

近年本邦においても母体血中マーカーによる妊娠中期スクリーニングが一般化しつつあるが、 α -fetoprotein, hCG, unconjugated E3の組み合わせによるtriple markerを用いている施設はまだ少なく¹⁶⁾、 α -fetoproteinのみの場合が多い¹⁷⁾¹⁸⁾。本邦ではこれ単独による診断精度の検討はまだ報告されていないが、欧米においてはsensitivityは21~31%、false positive rateは5~11.6%と報告されている¹⁹⁾²⁰⁾。これらは今回の我々の超音波スクリーニング結果と同程度の精度であったが、それぞれ単独では決して高精度の診断法であるとの臨床的評価を与えることはできない。しかし、もし母体血中マーカーと超音波スクリーニングによって抽出された異常児が、それぞれ独立したグループである可能性が高ければ、両者を組み合わせることにより診断精度は飛躍的に向上することが考えられ、今後は是非検討すべきであろう。

文 献

1. 厚生省心身障害研究班(妊娠異常発現予知に関する研究). 平成4年度研究報告書, 1993; 106-115
2. 池田由紀江. ダウン児の身体発育. 周産期医学 1983; 13: 1029-1033
3. Fitzsimmonds J, Droste S, Shepard TH, Pascoe-Mason J, Chinn A, Mack LA. Long-bone growth in fetuses with Down syndrome. Am J Obstet Gynecol 1989; 161: 1174-1177
4. Lockwood C, Benacerraf B, Krinsky A, Blakemore K, Belanger K, Mahoney M, Hobbins J. A sonographic screening method for Down syndrome. Am J Obstet Gynecol 1987; 157: 803

- 808
5. *Benacerraf BR, Gelman R, Frigoletto FD.* Sonographic identification of second trimester fetuses with Down syndrome. *N Engl J Med* 1987; 317: 1371—1376
 6. *Benacerraf BR, Neuberg D, Frigoletto FD.* Humeral shortening in second-trimester fetuses with Down syndrome. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 223—227
 7. *Rotmensch S, Luo J, Liberati L, Belanger K, Mahoney MJ, Hobbins JC.* Fetal humeral length to detect Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 1330—1334
 8. *Benacerraf BR, Frigoletto FD.* Soft tissue nuchal fold in the second trimester fetus; standards for normal measurements compared with those with Down's syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 1146—1149
 9. *Itoh H, Ihara Y, Sagawa N, Mori T, Natsuyama E.* Nuchal-fold thickening in Down syndrome: Transient appearance and spontaneous resolution in the second trimester. *J Perinat Med* 1993; 21: 139—145
 10. *Shah YG, Eckl CJ, Stinton SK, Woods JR Jr.* Biparietal diameter/femur length ratio, cephalic index, and femur length measurements: Not reliable screening techniques for Down syndrome. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 186—188
 11. *Nyberg DA, Resta RG, Hickok DE, Hollenback KA, Luthy DA, Mahony BS.* Femur length shortening in the detection of Down syndrome: Is prenatal screening feasible? *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 1247—1252
 12. *Rodis JF, Vintzileos AM, Fleming AD, Ciarleglio L, Nardi DA, Feeney L, Scorza WE, Campbell WA, Ingardia C.* Comparison of humerus length with femur length in the fetuses with Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 1051—1056
 13. *Nyberg DA, Resta RG, Luthy DA, Hickok DE, Williams MA.* Humerus and femur length shortening in the detection of Down's syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 534—538
 14. *Benacerraf BR, Laboda LA, Frigoletto FD.* Thickened nuchal fold in fetuses not at risk for aneuploidy. *Radiology* 1992; 184: 239—242
 15. *Lockwood CJ, Lynch L, Berkowitz RL.* Ultrasonographic screening for the Down syndrome fetus. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 349—352
 16. 名取道也, 田中 守, 石本人士, 合田亘人, 清川 薫, 山内 潤, 宮崎豊彦, 小林俊文, 野澤志朗, 高木 司. 妊娠中期母体血清 α -fetoprotein および human chorionic gonadotropin の MoM 値の算出における妊娠週数, 母体体重, 母体年齢の影響について. *日産婦誌* 1994; 46: 562—566
 17. 林 明澄, 神津 弘. 当院における母体血中 α -フェトプロテイン (MSAFP) 532例の検討—中央値, 妊娠経過と臨床的評価—. *日産婦誌* 1992; 44: 1211—1218
 18. 新宅裕子, 高林俊文, 佐々木裕之, 小澤信義, 新川 尹, 浜崎洋一, 矢嶋 聡. 母体血中 α -fetoprotein による胎児染色体異常 screening. *日産婦誌* 1989; 41: 185—190
 19. *Cuckle HS, Wald NJ, Lindenbaum RH.* Maternal serum alpha-fetoprotein measurement: A screening test for Down syndrome. *Lancet* 1984; April 28: 926—928
 20. *Spencer K, Carpenter P.* Screening for Down's syndrome using serum alpha-fetoprotein: A prospective study indicating caution. *Br Med J* 1985; 290: 1940—1944
- (No. 7571 平6・10・14受付)