

日本産科婦人科学会雑誌 ACTA OBST GYNAEC JPN Vol. 47, No. 3, pp. 237—243, 1995 (平7, 3月)

胎児ダウン症のスクリーニング法としての母体血中 α -fetoprotein 測定の診断的価値

兵庫医科大学分娩新生児部

*兵庫医科大学産婦人科

別所 健史 金沢理一郎* 塩谷 朋弘*
満尾 瑞* 香山 浩二*

Maternal Serum Alpha-fetoprotein as a Screening Test for Fetal Down Syndrome

Takefumi BESSHO, Riichirou KANAZAWA*, Tomohiro SHIOTANI*,
Mizumi MITSUO* and Koji KOYAMA*

Perinatal Unit, Hyogo Medical College, Hyogo

*Department of Obstetrics and Gynecology, Hyogo Medical College, Hyogo

概要 胎児ダウン症では母体血中 α -fetoprotein (MSAFP) は低値を示すことが知られているが、本邦においてダウン症診断スクリーニング法としての MSAFP の診断精度について詳細に検討した報告はないので、今回の検討を行った。1989年10月より1994年6月までの期間に、妊娠14週から20週の間に胎児染色体異常の出生前診断を目的として羊水穿刺が行われた際に母体の肘静脈より全例採血を行った。正常児と判明した妊娠700例(対照群)と、ダウン症を有する妊娠11例(ダウン症群)について検討した。対照群における各妊娠週数の中央値(median)を算出し、negative predictive value, positive predictive value, sensitivity, specificity, false positive rate を比較検討した。対照群とダウン症群における multiple of median (MoM) の平均値はそれぞれ 1.12 ± 0.67 と 0.78 ± 0.47 であった。カットオフ値を <0.45 , <0.50 , <0.55 , <0.60 MoM に設定した場合の negative predictive value は 98.6%, 98.5%, 99.0%, 99.2% であり、また positive predictive value はそれぞれ 6.3%, 4.0%, 9.1%, 8.6% であり、ともにカットオフ値の違いによる差はほとんど認められなかった。しかし sensitivity はカットオフ値を高くするに従い、9.1%, 9.1%, 36.4%, 54.5% の順に鋭敏になった。逆に false positive rate は 2.1%, 3.4%, 5.7%, 9.1% の順に高率となり、specificity が低下した。また母体年齢と MSAFP を組合わせることにより、より正確なリスク評価を行うことが可能となった。

Synopsis An association between a low maternal serum alpha-fetoprotein (MSAFP) level and an increased incidence of Down syndrome is well documented. This study was undertaken to elucidate the diagnostic efficacy of MSAFP as a screening test for Down syndrome in 711 Japanese women who underwent genetic amniocentesis between 14 and 20 gestational weeks of age in Hyogo Medical College Hospital. The mean value for the multiple of the median (MoM) of the MSAFP level in 11 pregnancies associated with Down syndrome was 0.78 ± 0.47 and 1.12 ± 0.67 , respectively. A cut-off value of <0.45 , <0.50 , <0.55 and <0.60 MoM yielded negative predictive values of 98.6%, 98.5%, 99.0% and 99.2%, positive predictive values of 6.3%, 4.0%, 9.1% and 8.6%, a sensitivity of 9.1%, 9.1%, 36.4% and 54.5%, and false positive rates of 2.1%, 3.4%, 5.7% and 9.1%, respectively. The combining of MSAFP and maternal age improves the expected results of a strategy for Down syndrome.

Key words: AFP (alpha-fetoprotein) • Down syndrome • Prenatal diagnosis

緒 言

妊娠中期における母体血中 α -fetoprotein (MSAFP) の測定は羊水検査とともに、英国を初めとする欧米においては古くから神経管欠損症のスクリーニング法として産科臨床に定着してきた。そのような背景のなかで、1984年、Merkatz et al. によって MSAFP と胎児ダウントン症の関係が報告されて以来、ダウントン症のスクリーニング法としての診断的価値について数多くの検討が行われてきた^{1,2)}。一方、我が国は神経管欠損症発症率が世界でも最も低い国のひとつであるため、欧米のように MSAFP によるスクリーニングが普及するような医学的必然性はあまりなかった。ところが、近年の高齢妊婦の増加にともない、加齢とともにダウントン症の発生頻度が増加するという事実に基づいて羊水検査が行われる機会が増加し、それに並行して MSAFP 測定によるダウントン症のスクリーニングに対する認識も高まりつつある。しかし、MSAFP 値は人種差などによる測定差異があり³⁾、正常値の設定も容易ではないため、欧米の報告が本邦においてどのような診断価値を有するかは不明であった。これまでに散発的に経験された胎児染色体異常症例と MSAFP 測定値との関係に関する報告は散見されるが^{4)~6)}、ダウントン症診断スクリーニング法としての診断精度について詳細に検討した報告はないので、今回の検討を行った。

対象と方法

当科において1989年10月より1994年6月までの期間に、妊娠14週から20週の間に胎児染色体異常の出生前診断を目的として羊水穿刺が行われた際に母体の肘静脈より全例採血を行った。そのうち羊水細胞の染色体の分析結果が判明している症例を対象としたが、羊水検査後に流産した例、胎児奇形を疑う例、双胎、妊娠週数不明例は対象外とした。最終的に正常児と判明した妊婦700例(対照群)と、ダウントン症と判明した妊婦11例(ダウントン症群)について検討した。

羊水検査の適応は高齢妊婦が85%を占め、染色体異常児を分娩した既往を有する症例は9%，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2%であった。検査日の妊娠週数は最終月経より算出したが、月経周期不順の場合は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(±SD)と妊娠週数はそれぞれ37.3±3.1歳、16.8±1.4週であり、ダウントン症群においては37.1±4.5歳、16.5±1.1週であり、両群間には差を認めなかった。

MSAFP の測定は immunoradiometric assay 法 (IRMA, 商品名: α -フェト・リアビーズ、ダイナボット株式会社) を使用した。

対照群における各妊娠週数の MSAFP の中央値(median)を算出し、すべての正常症例とダウントン症症例の各測定値を中央値で除し、その週数における中央値の何倍に相当するかを算出した値、すなわち MoM (multiple of median) に換算した。種々の MoM のカットオフ値を設定して、MSAFP によって胎児ダウントン症のスクリーニングを行ったと仮定したときの true positive, true negative, false positive, false negative を判定し、negative predictive value, positive predictive value, sensitivity, specificity, false positive rate を比較検討した。

結 果

1. 各妊娠週数における対照群の MSAFP の中央値(median)

表1に示すごとく、対照群の MSAFP の中央値を各妊娠週数別に算出した。妊娠週数が進むに従い、中央値の増加傾向がみられた。

2. 対照群とダウントン症群における MSAFP (MoM) の累積度数分布の比較

図1において、点線で示される曲線は対照群(Normal population) 700例の MSAFP (MoM) の累積度数分布である。対照群における MoM は最低値0.05から最高値10.0の間に分布しており、

表1 各妊娠週数における対照群の MSAFP の中央値

妊娠週数	14	15	16	17	18	19	20
症例数	17	142	282	153	85	14	7
中央値 (ng/ml)	22	38	43	50	57	65	91

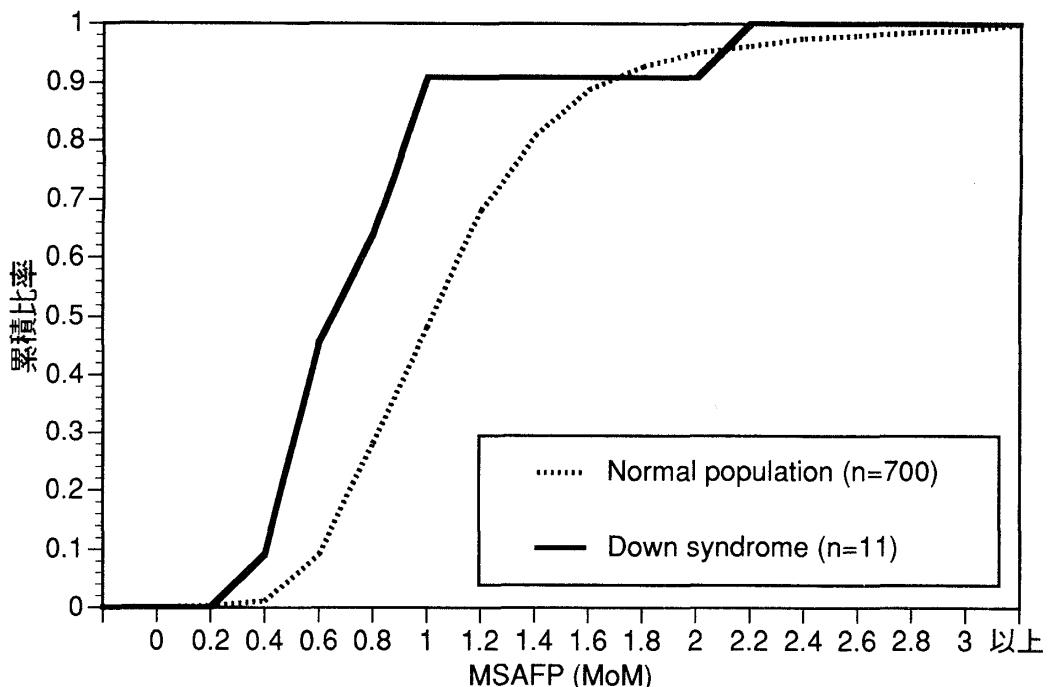


図1 対照群とダウン症群におけるMSAFP (MoM) の累積度数分布の比較

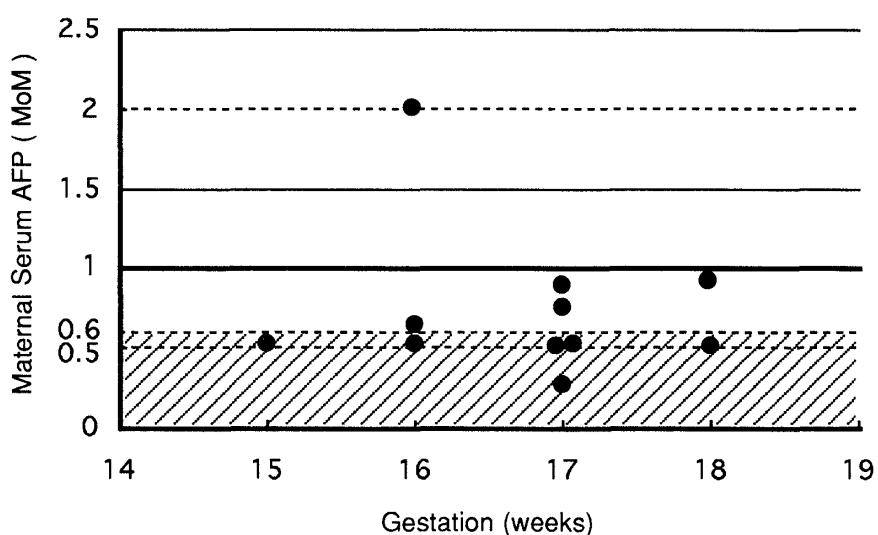


図2 ダウン症群における妊娠週数別 MSAFP (MoM) の分布

平均値は 1.12 ± 0.67 であった。一方、実線で示される曲線はダウン症群11例のMSAFP (MoM) の累積度数分布である。ダウン症群におけるMoMは最低値0.34から最高値2.07の間に分布しており、平均値は 0.78 ± 0.47 であった。累積度数曲線はダウン症群では対照群に比して、平均値差0.34 MoMの左方シフトが認められた。

3. ダウン症群における妊娠週数別 MSAFP (MoM) の分布

図2は各ダウン症例の妊娠週数別 MSAFP (MoM) の分布を示したものである。0.60MoM以下の領域が斜線で示されているが、総数11例中6例がこの中に含まれていた。また11例中10例は1.0 MoM以下であり、何れの週においても低値を示した。

4. MSAFPによるスクリーニングの診断精度の比較

MSAFPのカットオフ値を <0.45 , <0.50 ,

表2 カットオフ値の違いによる MSAFP スクリーニングの判定結果の比較

スクリーニング結果	胎児核型	<0.45MoM <0.50MoM <0.55MoM <0.60MoM			
		<0.45MoM	<0.50MoM	<0.55MoM	<0.60MoM
陰性	正常核型 (T. N.)	685	676	660	636
陰性	ダウントン症 (F. N.)	10	10	7	5
陽性	正常核型 (F. P.)	15	24	40	64
陽性	ダウントン症 (T. P.)	1	1	4	6
	合計	711	711	711	711

T. N.: true negative, F. N.: false negative, F. P.: false positive, T. P.: true positive

表3 カットオフ値の違いによる MSAFP スクリーニングの診断精度の比較

診断精度	<0.45MoM	<0.50MoM	<0.55MoM	<0.60MoM
negative predictive value	98.6%	98.5%	99.0%	99.2%
positive predictive value	6.3%	4.0%	9.1%	8.6%
sensitivity	9.1%	9.1%	36.4%	54.5%
false positive rate	2.1%	3.4%	5.7%	9.1%
specificity	97.9%	96.6%	94.3%	90.9%

<0.55, <0.60MoM に設定して、胎児ダウントン症のスクリーニングを行ったと仮定した場合の判定結果を比較したものが表2である。この結果に基づいて算出された診断精度を比較したものを表3に示した。カットオフ値を<0.45, <0.50, <0.55, <0.60MoM に設定した場合の negative predictive value は98.6%, 98.5%, 99.0%, 99.2% であり、また positive predictive value はそれぞれ6.3%, 4.0%, 9.1%, 8.6% であり、ともにカットオフ値の違いによる差はほとんど認められなかった。しかし sensitivity はカットオフ値を高くするに従い、9.1%, 9.1%, 36.4%, 54.5% の順に鋭敏になった。逆に false positive rate は2.1%, 3.4%, 5.7%, 9.1% の順に高率となり、specificity が低下した。

5. 高齢と MSAFP の組合せによるダウントン症発生率のリスク評価

母体年齢が増加するにつれダウントン症発生率も増加することはよく知られているが⁷⁾、高齢妊婦において年齢要素に MSAFP を組合せることによってダウントン症発生率のリスクを更に明確に評価しうるか否かを検討した。今回の調査対象で35歳以上の高齢妊婦数は対象群557名およびダウントン症群9例の合計566例である。表4に示すように母体年齢を35～36歳、37～38歳、39～40歳、41歳以上

表4 高齢と MSAFP の組合せによるダウントン症発生率のリスク評価

年齢	1.0MoM 未満	1.0MoM 以上	合計(全 MoM)
35～36	0/64(0%)	0/54(0%)	0/118(0%)
37～38	3/72(4.2%)	0/83(0%)	3/155(1.9%)
39～40	3/80(3.8%)	0/88(0%)	3/168(1.8%)
41～	3/50(6.0%)	0/66(0%)	3/116(2.6%)

の4群に分類し、それぞれ MSAFP が1.0MoM 未満の場合、1.0MoM 以上の場合、MoM を問わない場合(合計)の発生率を比較した。その結果、37～38歳の妊婦の MoM が1.0未満を示した場合、そのダウントン症発生率は、MoM を問わない場合の1.9%から4.2%に増加し、年齢のみに比べて約2倍(4.2/1.9)のリスクを有すると評価することが可能となった。同様に、39～40歳、41歳以上の場合も、それぞれ1.8%から3.8%の約2倍(3.8/1.8)に、2.6%から6.0%の約2倍(6.0/2.6)に増加することが明らかにされた。

考 察

胎児ダウントン症の場合に MSAFP が低下する機序については明確に解明されていないが、基本的には、胎児の発育遅延などに起因する AFP 産生量の低下や、胎盤、羊水、卵膜などを経由して母体血中に移行する AFP 量が減少することによる

表5 妊娠中期各週におけるMSAFPの中央値の報告者別の比較 (単位: ng/ml)

妊娠週数						測定方法	報告者	文献	対象
15週	16週	17週	18週	19週	20週				
38	43	50	57	65	91	RIA(ダイナポット社)	本研究	—	日本人
—	42.6	56	66.1	74.8	89.8	RIA(大塚アッセイ)	中谷ら	5)	日本人
43.4	62.6	72.5	—	—	—	EIA	新宅ら	4)	日本人
42	46	54	56	64	—	EIA(ダイナポット社)	林と神津	6)	日本人
26.1	29.3	32.3	38	43.1	44.4	不明	Evans et al.	9)	米国白人
25.8	30.8	33.2	45.1	48.1	56.7	不明	Evans et al.	9)	米国黒人

と考えられている⁸⁾。この現象はダウン症に限られたことではなく、18トリソミーなどの他の染色体異常についても既に報告されている¹⁾。

MSAFPを胎児ダウン症のスクリーニング法として用いるにあたっては、従来より種々の問題点が指摘されており、これが欧米に比べて本邦における臨床応用があまり普及しなかった医学的要因のひとつと考えられる。そのなかでも最も大きな問題点は正常値の設定であろう。多くの産科施設において行われるMSAFPはそれぞれの検査施設や外注の検査会社において種々のキットを用いて測定されている。その結果、測定条件の違いによって同じ検体でも結果に相違が生ずるという事態が発生する。また妊娠週数によって正常値が変化していくことや、妊娠週数の正確な評価が絶対条件とされていることなどが更に問題を複雑にしている。そのために検査結果を絶対値で評価するのではなく、その週数における中央値の何倍かを示す相対的単位、MoMに換算して評価されている。表5は我々の結果とこれまでに報告されている各妊娠週数のMSAFPの中央値を比較したものであるが、他施設のデータをそのまま単純には流用できないことが容易に理解でき、自施設においてMoMを設定することの重要性が示唆されよう。

その他の問題点として、人種の違いによって正常値が相違することがあげられる。表5に示すように、黒人や黄色人種は白人に比べて高値を示す⁹⁾。また体重の重い妊婦や糖尿病の合併例では低値を示すといわれている¹⁰⁾¹¹⁾。

MSAFPスクリーニングの診断精度に関しては既に欧米から数多くの報告が行われている。62

例のダウン症群と36,652例の対照群について検討したCuckle and Waldの報告²⁾によれば、0.50MoMをカットオフ値とした場合、false positive rateは5%で、21%のダウン症が発見された。また26例のダウン症群と3,340例の対照群について検討したAshwood et al.の報告¹²⁾によれば、同じく0.50MoMをカットオフ値として3%のfalse positive rateで、28%が発見され、0.55MoMをカットオフ値として5%のfalse positive rateで、35%のダウン症が発見された。

今回の我々の結果と比較した場合、0.50MoMをカットオフ値とした場合は9.1%が発見されたに過ぎなかったが、0.55MoMの場合は、5.7%のfalse positive rateで36.4%のダウン症が発見されたことになり、彼らとほぼ同等の精度を有することが判明した。彼らの報告における母集団は一般妊婦であったのに対し、今回我々が検討した母集団は羊水検査を行った症例に限定され、また85%が35歳以上の高齢妊婦であるという特殊な集団であったため、同一次元で単純な比較を行うことはできない。したがって、本来の一般スクリーニングの意義を検討するためのコントロールの母集団としてはふさわしくないが、羊水検査を受けるか否かの選択に迷っているような高齢妊婦に対しては、本研究結果は同じ年齢条件を持つ特定の母集団に限定して検討された具体的なリスクの情報を提供しうるものとして臨床的価値を見出すことができよう。しかし、人種による診断精度の違いが存在することはまず否定的と考えられ、本邦におけるMSAFPのスクリーニングを推進していくうえで、重要な基礎的根拠になるものと思われる。また本研究の対象数が少ないため、断定的

な結論を導き出すことはできないが、実施にあたってカットオフ値をいくらに設定すべきかは、今後の大きな課題であろう。本邦における現在の染色体検査施設の検体処理能力を考えた場合、0.60MoM に設定すれば 9.1% の false positive の患者が羊水検査を受ける可能性が生ずるため、処理不可能となろう。また 0.50MoM ではわずかに 9.1% の胎児ダウントン症しか発見されないため、スクリーニングとしての意義は薄れる。したがって今回検討した四つのカットオフ値のうちで、最適値を選択するならば、0.55MoM であるといえよう。

MSAFP によるスクリーニングの精度を向上させるためには、採血時における妊娠週数が正確であることが必須条件である。妊娠週数の評価を誤れば MoM も大きく変わるために、月経周期が不順な場合は必ず 1st trimester に週数補正をしておく必要がある。また体重による MoM の補正も重要な要素である。体重が重い場合には母体循環血液量も多いため、血中 AFP が希釈されて低値を示すことがあり、false positive の原因となる。Palomaki et al.¹³⁾は MoM を $[1.555 - 0.000417 \times \text{母体体重 (ポンド換算)}]$ で除して得られた補正 MoM によって、sensitivity を損なうことなく false positive rate を減少させることができたと報告している。また最近、名取ら¹⁴⁾は 1,964 名の日本人妊婦の MSAFP を検討し、MSAFP MoM = $\text{AFP}/\exp(0.861 + 0.0685 \times \text{妊娠週数} - 0.00572 \times \text{体重})$ なる補正計算式を報告しており、簡便な評価方法として今後の MSAFP スクリーニングの普及に拍車をかけるものと考えられる。その他、MSAFP 以外に hCG や非抱合 estriol などのほかの母体血中マーカーを組合せることによって精度が格段に向上すると報告されている。欧米では既に double, triple marker の時代に移行しつつあるが¹⁵⁾¹⁶⁾、本邦の一部の施設においても実施され始めている¹⁷⁾¹⁸⁾。

今後、本邦において MSAFP によるスクリーニングが本格的に普及してゆくための第一段階の必要不可欠な条件は、検査法の統一と地域別の特定検査施設への検体の集中化であろう。このことに

より、種々の胎児情報、年齢や体重や妊娠週数などの母体情報、新生児予後情報などがデータベース化され、それに基づいて、個々の検査結果に対する定量的なリスク評価を行うことが可能となる。たとえば、母体年齢に MSAFP を加味することにより更に正確な定量的リスク評価が可能となる。Wald and Cuckle の報告¹⁹⁾によれば、35 歳の妊婦の胎児がダウントン症であるリスクが 1 : 380 である場合、MSAFP の結果がもし 0.4MoM であればそのリスクは 1 : 120 に増加し、もし 2.5MoM であればリスクは 1 : 1,800 であると評価し得るという。今回の我々の結果でも年齢に AFP を加味して評価することによってリスクを個別化し得たことが示された。

高齢妊婦は近年増加傾向にあるため羊水検査件数も増加している。羊水検査についてのカウンセリングの際に患者に対して母体年齢と胎児染色体異常の発生率に関するデータが提示されるが、多くの場合は欧米の文献からの引用である⁷⁾。1992 年に永井ら²⁰⁾により比較的多数の羊水検査症例をもとにして本邦初の我が国における発生頻度の報告が行われたが、いまだ十分数とはいえず、早期における全国規模の調査が望まれる。これら本邦の調査から算出される年齢と MSAFP の組合せによる定量的リスク評価を行うことは、35 歳以下のハイリスク症例をより効率的に抽出することを可能とするばかりでなく、高齢妊婦が羊水検査を受けるか否かの decision making を行う際に、ローリスク症例を選択的に抽出して患者に情報を提供し不要な羊水検査を減少させることを可能ならしめる効果をも有するものと期待される。

文 献

1. Merkatz IR, Nitowsky HM, Marci JN, Johnson WE. An association between low maternal serum alpha-fetoprotein and fetal chromosomal abnormalities. Am J Obstet Gynecol 1984; 148: 886-894
2. Cuckle HS, Wald NJ. Maternal serum alpha-fetoprotein measurement: A screening test for Down syndrome. Lancet 1984; i: 926-929
3. Crandall BF, Lebherz TB, Schroth PC, Matsumoto M. Alpha-fetoprotein concentrations in maternal serum: Relation to race and body

- weight. *Clin Chem* 1983; 29: 531-533
4. 新宅裕子, 高林俊文, 佐々木裕之, 小澤信義, 新川 尹, 浜崎洋一, 矢嶋聰. 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
 5. 中谷一夫, 遠藤英敬, 木村芳孝. 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. *日産婦誌* 1992; 44: 491-494
 6. 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
 7. Furguson-Smith MA, Yates JRW. Maternal age specific rates for chromosome aberrations and factors influencing them. Reports of collaborative European study on 52965 amniocentesis. *Prenat Diagn* 1984; 4: 5-44
 8. Cuckle HS, Wald NJ, Lindenbaum RH, Jonasson J. Amniotic fluid AFP levels and Down syndrome. *Lancet* 1985; i: 290-291
 9. Evans MI, Belsky RL, Clementino NA. Establishment of a collaborative university-commercial MSAFP screening program. A model for tertiary center outsearch. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 161: 1441-1446
 10. Wald NJ, Cuckle HS, Boreham J, Terzian E. The effect of maternal weight on maternal serum alpha-fetoprotein levels. *Br J Obstet Gynecol* 1981; 88: 1094-1096
 11. Henriques CU, Damm P, Tabor A, Pederson JF, Molsted-Pederson L. Decreased alpha-fetoprotein in amniotic fluid and maternal serum in diabetic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 960-964
 12. Ashwood ER, Chen E, Luthy DA. Maternal serum alpha-fetoprotein and fetal trisomy in women 35 years and older: Implications for alpha-fetoprotein screening programs. *Am J Med Genet* 1987; 26: 531-539
 13. Palomaki GE, Knight GJ, Kloza EM, Haddow JE. Maternal weight adjustment and low serum alpha-fetoprotein values. *Lancet* 1985; i: 468
 14. 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
 15. Cheng EY, Luthy DA, Zebelman AM, Williams MA, Lieppman RE, Hickok DE. A prospective evaluation of a second-trimester screening test for fetal Down's syndrome using maternal serum alpha-fetoprotein, hCG, and unconjugated estriol. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 72-77
 16. Haddow JE, Palomaki GE, Knight GJ. Prenatal screening for Down's syndrome with use of maternal serum markers. *N Engl J Med* 1991; 327: 588-593
 17. 林 由佳, 岡田節男, 鈴森 薫, 八神喜昭. 胎児染色体異常のマススクリーニングとしての母体血中 α -fetoprotein, intact hCG, unconjugated Estriol 値測定の意義. *日産婦誌* 1994; 46: S-260
 18. 北川道弘. 高齢妊娠と出生前診断. *日産婦誌* 1994; 46: S-109
 19. Wald NJ, Cuckle HS. AFP and age screening for Down syndrome. *Am J Med Genet* 1988; 31: 197-209
 20. 永井聖一郎, 塩田恭子, 為近慎司, 宮川智幸, 佐藤孝道. 基本的臨床データとしての高齢妊娠における胎児染色体異常率の算出. *日産婦誌* 1993; 45: S-510

(No. 7585 平6・11・11受付)