

多施設共同研究による本邦における妊婦血清 トリプルマーカー基準値設定の試み

出生前診断研究会母体血清マーカー研究グループ

- ¹⁾長崎大学医学部産科婦人科学教室, ²⁾済生会福岡総合病院産婦人科, ³⁾東野産婦人科医院,
⁴⁾大分県出生前診断検討委員会, ⁵⁾広島大学医学部産科婦人科学教室, ⁶⁾産婦人科ひさながクリニック,
⁷⁾末永産婦人科麻酔科医院, ⁸⁾鹿児島市立病院産婦人科, ⁹⁾国立長崎中央病院産婦人科,
¹⁰⁾大分市医師会立アルメイダ病院産婦人科, ¹¹⁾えびの共立病院, ¹²⁾久留米大学医学部産科婦人科学教室,
¹³⁾名古屋市立緑市民病院産婦人科, ¹⁴⁾九州大学生体防御医学研究所附属病院生殖内分泌婦人科,
¹⁵⁾聖マリア病院産婦人科, ¹⁶⁾北九州市立戸畑病院産婦人科, ¹⁷⁾宮崎医科大学産婦人科学教室,
¹⁸⁾県立宮崎病院産婦人科, ¹⁹⁾琉球大学医学部産婦人科学教室, ²⁰⁾社会保険徳山中央病院産婦人科,
²¹⁾佐賀県立病院好生館産婦人科, ²²⁾愛育会福田病院, ²³⁾釧路労災病院産婦人科, ²⁴⁾北九州市立若松病院産婦人科,
²⁵⁾大分医科大学産科婦人科学教室, ²⁶⁾産業医科大学産婦人科学教室, ²⁷⁾旭川医科大学産婦人科学教室,
²⁸⁾藤枝市立総合病院産婦人科, ²⁹⁾新潟市民病院産婦人科, ³⁰⁾愛媛大学医学部産科婦人科学教室,
³¹⁾北九州市立医療センター産婦人科, ³²⁾市立敦賀病院産婦人科,
³³⁾長崎大学医学部原爆後障害医療研究施設分子医療部門変異遺伝子解析研究分野

宮村 庸剛 ¹⁾	斉藤 伸道 ²⁾	東野 純彦 ³⁾	永田 新 ³⁾
肥田木 孜 ⁴⁾	石丸 忠之 ¹⁾	増崎 英明 ¹⁾	大濱 紘三 ⁵⁾
三春 範夫 ⁵⁾	久永 幸生 ⁶⁾	末永 五郎 ⁷⁾	末永 俊郎 ⁷⁾
波多江正紀 ⁸⁾	上塘 正人 ⁸⁾	布施 正樹 ⁹⁾	平井 雅直 ⁹⁾
永田 秀昭 ¹⁰⁾	黒木 達 ¹¹⁾	黒木 透 ¹¹⁾	薬師寺道明 ¹²⁾
堀 大蔵 ¹²⁾	中谷 剛彬 ¹³⁾	鷺見 整 ¹³⁾	和氣 徳夫 ¹⁴⁾
松田 貴雄 ¹⁴⁾	河野 勝一 ¹⁵⁾	上妻 益隆 ¹⁵⁾	高山 俊弥 ¹⁶⁾
池ノ上 克 ¹⁷⁾	金子 政時 ¹⁷⁾	立山 浩道 ¹⁸⁾	嶋本 富博 ¹⁸⁾
金澤 浩二 ¹⁹⁾	佐久本 薫 ¹⁹⁾	伊東 武久 ²⁰⁾	川野 秀昭 ²¹⁾
野見山 亮 ²¹⁾	松井 和夫 ²²⁾	山崎 和文 ²³⁾	品川 裕利 ²⁴⁾
宮川 勇生 ²⁵⁾	穴井 孝信 ²⁵⁾	吉松 淳 ²⁵⁾	柏村 正道 ²⁶⁾
吉村 和晃 ²⁶⁾	石川 睦男 ²⁷⁾	玉手 健一 ²⁷⁾	香山 文美 ²⁸⁾
徳永 昭輝 ²⁹⁾	越智 博 ³⁰⁾	山中 研二 ³⁰⁾	尾上 敏一 ³¹⁾
山崎 洋 ³²⁾	新川 詔夫 ³³⁾		

Multicenter Study for Maternal Serum Triple Markers to Establish Japanese Standards

Maternal Serum Marker Study Group, Japan Association of Prenatal Diagnostics

Tsunetake MIYAMURA¹⁾, Nakamiti SAITO²⁾, Atsuhiko TOUNO³⁾, Shin NAGATA³⁾,
 Tsutomu HIDAKI⁴⁾, Tadayuki ISHIMARU¹⁾, Hideaki MASUZAKI¹⁾, Koso OHAMA⁵⁾,
 Norio MIHARU⁵⁾, Sachio HISANAGA⁶⁾, Goro SUENAGA⁷⁾, Toshiro SUENAGA⁷⁾,
 Masayuki HATAE⁸⁾, Masato KAMITOMO⁸⁾, Masaki FUSE⁹⁾, Masanao HIRAI⁹⁾,

Hideki NAGATA¹⁰⁾, Satoshi KUROKI¹¹⁾, Tohru KUROKI¹¹⁾, Michiaki YAKUSHIJI¹²⁾,
 Daizo HORI¹²⁾, Takayoshi NAKAYA¹³⁾, Hitoshi WASHIMI¹³⁾, Norio WAKE¹⁴⁾, Takao MATSUDA¹⁴⁾,
 Katsuichi KAWANO¹⁵⁾, Masutaka KOZUMA¹⁵⁾, Toshiya TAKAYAMA¹⁶⁾, Tsuyomu IKENOUE¹⁷⁾,
 Masatoki KANEKO¹⁷⁾, Hiromichi TATEYAMA¹⁸⁾, Tomihiro SHIMAMOTO¹⁸⁾, Koji KANAZAWA¹⁹⁾,
 Kaoru SAKUMOTO¹⁹⁾, Takehisa ITO²⁰⁾, Hideaki KAWANO²¹⁾, Makoto NOMIYAMA²¹⁾,
 Kazuo MATSUI²²⁾, Tomofumi YAMAZAKI²³⁾, Hirotoishi SHINAGAWA²⁴⁾, Isao MIYAKAWA²⁵⁾,
 Takanobu ANAI²⁵⁾, Jun YOSHIMATSU²⁵⁾, Masamichi KASHIMURA²⁶⁾, Kazuaki YOSHIMURA²⁶⁾,
 Mutsuo ISHIKAWA²⁷⁾, Kenichi TAMATE²⁷⁾, Fumiyoshi KAYAMA²⁸⁾, Akiteru TOKUNAGA²⁹⁾,
 Hiroshi OCHI³⁰⁾, Kenji YAMANAKA³⁰⁾, Toshikazu ONOUE³¹⁾,
 Hiroshi YAMAZAKI³²⁾ and Norio NIIOKAWA³³⁾

¹⁾ Department of Obstetrics and Gynecology, Nagasaki University School of Medicine, Nagasaki

²⁾ Department of Obstetrics and Gynecology, Fukuoka Saiseikai General Hospital, Fukuoka

³⁾ Touno Obstetrics and Gynecology, Fukuoka

⁴⁾ Advisory Committee on Prenatal Diagnostics in Ohita Prefecture, Ohita Branch Office of
 Japan Association of Obstetricians and Gynecologists, Ohita

⁵⁾ Department of Obstetrics and Gynecology, Hiroshima University School of Medicine, Hiroshima

⁶⁾ Hisanaga Clinic of Obstetrics and Gynecology, Fukuoka

⁷⁾ Suenaga OB/GYN Clinic, Fukuoka

⁸⁾ Department of Obstetrics and Gynecology, Kagoshima City Hospital, Kagoshima

⁹⁾ Department of Obstetrics and Gynecology, Nagasaki-Chuo National Hospital, Nagasaki

¹⁰⁾ Department of Obstetrics and Gynecology, Almeida Memorial Hospital, Ohita

¹¹⁾ Ebino Women's Hospital, Miyazaki

¹²⁾ Department of Obstetrics and Gynecology, Kurume University School of Medicine, Fukuoka

¹³⁾ Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya City Midori Municipal Hospital, Nagoya

¹⁴⁾ Department of Reproductive Physiology and Endocrinology,
 Medical Institute of Bioregulation, Kyushu University, Beppu

¹⁵⁾ Department of Obstetrics and Gynecology, St. Marry's Hospital, Fukuoka

¹⁶⁾ Department of Obstetrics and Gynecology, Kitakyushu Municipal Tobata Hospital, Fukuoka

¹⁷⁾ Department of Obstetrics and Gynecology, Miyazaki Medical College, Miyazaki

¹⁸⁾ Department of Obstetrics and Gynecology, Miyazaki Prefectural Hospital, Miyazaki

¹⁹⁾ Department of Obstetrics and Gynecology, University of the Ryukyus, Naha

²⁰⁾ Tokuyama Central Hospital, Tokuyama

²¹⁾ Department of Obstetrics and Gynecology, Saga Prefectural Hospital Kouseikan, Saga

²²⁾ Fukuda Hospital, Kumamoto

²³⁾ Department of Obstetrics and Gynecology, Kushiro Rosai Hospital, Hokkaido

²⁴⁾ Department of Obstetrics and Gynecology, Kitakyushu Municipal Wakamatsu Hospital, Fukuoka

²⁵⁾ Department of Obstetrics and Gynecology, Ohita Medical College, Ohita

²⁶⁾ Department of Obstetrics and Gynecology, University of Occupational and Environmental Health, Fukuoka

²⁷⁾ Department of Obstetrics and Gynecology, Asahikawa Medical College, Hokkaido

²⁸⁾ Department of Obstetrics and Gynecology, Fujieda Municipal General Hospital, Shizuoka

²⁹⁾ Department of Obstetrics and Gynecology, Niigata City General Hospital, Niigata

³⁰⁾ Department of Obstetrics and Gynecology, Ehime University School of Medicine, Ehime

³¹⁾ Department of Obstetrics and Gynecology, Kitakyushu Municipal Medical Center, Fukuoka

³²⁾ Department of Obstetrics and Gynecology, Tsuruga City Hospital, Fukui

³³⁾ Department of Human Genetics, Nagasaki University School of Medicine, Nagasaki

概要 母体血清トリプルマーカー値(母体血清 α -フェトプロテイン, フリー β -ヒト絨毛性ゴナドトロピンおよび非結合型エストリオール)には人種差を認めるとの報告がある. そこで, これらのマーカーの本邦における基準値を設定するために, 多施設共同研究を行った.

母児ともに合併症のない1,641例の正常妊婦(妊娠12~20週)を対象として各マーカーを測定し, 妊娠週数ごとの中央値を算出した. 平均年齢は 30.5 ± 4.8 歳(17~46歳), 妊娠週数および母体体重の平均は, それぞれ 14.9 ± 1.8 週(12~20週)および 52.6 ± 7.0 kg(35~94kg)であった. その結果, α -フェトプロテインの中央値は, 妊娠12週の18.1ng/ml から妊娠20週の85.55ng/ml まで, 同様に非結合型エストリオールは0.35ng/ml から3.34ng/ml まで漸増し, フリー β -ヒト絨毛性ゴナドトロピンは妊娠12週の53.85ng/ml から妊娠20週の9.95ng/ml まで漸減した.

次いで7例の21トリソミーについて, 上記より得られた中央値より各マーカーの MoM 値を算出して検討したところ, α -フェトプロテインの MoM 値はいずれも 1.0 未満, フリー β -ヒト絨毛性ゴナドトロピンは1例を除いていずれも2.0以上であり, 非結合型エストリオールは, 1例を除いていずれも 1.0 未満であった. なお α -フェトプロテインおよびフリー β -ヒト絨毛性ゴナドトロピンは体重による補正を行い, 非結合型エストリオールは補正しなかった.

以上より, トリプルマーカーは21トリソミーのスクリーニングに有用と考えられるが, 今後, 一般の産科臨床において母体血清マーカーによる出生前診断が普及するようであれば, さらに例数を追加してより高精度の基準値を設定する必要がある.

Abstract Objective : We evaluated triple markers (α -fetoprotein, free β -human chorionic gonadotropin, and unconjugated estriol) in the second trimester to establish Japanese standards.

Methods : Serum samples were collected from 2,201 pregnant women between 12 and 20 weeks of gestation as a part of a multicenter prenatal diagnosis study. Median values of each marker were calculated from 1,641 unaffected pregnancies. Multiples of the median for each of the three markers were also calculated for trisomy 21.

Results : The mean age, gestational weeks and maternal body weight were 30.5 years, 14.9 weeks and 52.6kg, respectively. The median α -fetoprotein value increased from 18.1 ng/ml at 12 weeks of gestation to 85.55 ng/ml at 20 weeks of gestation. The median unconjugated estriol value also increased from 0.35 ng/ml at 12 weeks of gestation to 3.34 ng/ml at 20 weeks of gestation, but the median value of free β -human chorionic gonadotropin decreased from 53.85 ng/ml to 9.95ng/ml. Seven cases of trisomy 21 were included in our study. In all of these seven cases, the multiples of the median of α -fetoprotein were less than 1.0 and those of free β -human chorionic gonadotropin were more than 2.0. The multiples of the median of unconjugated estriol were less than 1.0 in six of them.

Conclusion : The medians of Japanese triple markers were calculated from 1,641 unaffected pregnancies in a multi center study.

Key words : Trisomy 21 · Japanese · α -fetoprotein · free β -human chorionic gonadotropin · Unconjugated estriol

緒 言

従来欧米では, 妊娠中期の母体血清 α -フェトプロテイン(AFP)は, 無脳症や二分脊椎症などの診断法として用いられていた. ところが1980年代中期より, 母体血清 AFP 低値と胎児染色体異常とくに21トリソミーとの関連が報告され, 1980年代末からは検出率を上げるため AFP にヒト絨毛性ゴナドトロピン(hCG)を加えたダブルマーカー, さ

らに非結合型エストリオール(uE₃)を加えたトリプルマーカーによるスクリーニング法が開発された. しかし, 各測定値には人種差が存在するとの意見もあり, 日本人の基準値については必ずしも確立されていないのが現状である. さらに, 本邦においては遺伝カウンセリングが十分に行われていないため, 本検査が通常の臨床検査として普及した際に混乱が生じることを危惧する意見もあ

Table 1 Median values and range of each markers

gestational weeks (numbers)	12 w (59)	13 w (354)	14 w (363)	15 w (328)	16 w (243)	17 w (131)	18 w (79)	19 w (52)	20 w (32)
AFP (ng/ml)	18.10 (7.2-96.6)	26.00 (8.6-87.1)	31.10 (9.4-97.0)	39.25 (13.2-101.1)	45.35 (16.6-115.7)	57.25 (27.0-148.0)	58.8 (24.2-121.9)	78.1 (23.7-185.3)	85.55 (138.1-441.3)
free β -hCG (ng/ml)	53.85 (14.5-388.1)	42.00 (9.8-380.3)	32.50 (7.4-264.1)	21.00 (5.5-126.6)	16.95 (2.8-109.9)	13.00 (2.6-93.2)	11.00 (3.4-76.8)	8.40 (2.4-49.6)	9.95 (3.8-40.8)
u-E ₃ (ng/ml)	0.350 (0.04-1.5)	0.690 (0.08-2.84)	0.945 (0.14-4.19)	1.35 (0.12-6.6)	1.67 (0.23-4.22)	1.97 (0.47-7.12)	2.47 (0.39-9.25)	2.955 (0.38-5.91)	3.34 (0.98-9.11)

Table 2 Triple markers of trisomy 21

gestational weeks	AFP		free β -hCG		uE ₃	
	ng/ml	MoM	ng/ml	MoM	ng/ml	MoM
13 w	16.4	0.61	136	2.75	0.07	0.101
15 w	35.2	0.98	108.7	4.37	0.74	0.548
15 w	28.1	0.69	57	2.81	1.31	0.97
15 w	2.9	0.54	55.1	2.46	0.83	0.614
16 w	40.2	0.91	157.6	7.96	1.12	0.670
16 w	32.3	0.62	87.3	4.44	3.37	2.02
16 w	28.1	0.69	30.2	1.48	1.25	0.79

る。一方、ダブルマーカーとトリプルマーカーのいずれが有用であるか、あるいはhCGとfree β -hCGのいずれを用いるべきかなど、明らかにすべき問題点は少なくない。

本研究は、日本人における母体血清マーカーの基準値設定を目的とした多施設共同によるものである。

研究対象および方法

本研究は西日本を中心とした全国33施設の多施設共同研究として施行した。各施設の担当者は妊婦に対して本研究の主旨を十分に説明し、文書による同意の得られたものを対象として、母体血清のAFP、free β -hCGおよびuE₃(以下トリプルマーカーと略す)を測定した。研究期間は1996年3月より1997年3月までとした。対象のうち、トリプルマーカー検査のみ行ったものをⅠ群、併せて羊水穿刺による染色検査を行ったものをⅡ群とし、これらの症例については検査申込み時に妊娠週数、母体体重、双胎妊娠および母体糖尿病の有無を確認した。さらに妊娠の転帰が判明した後、流産、胎児死亡あるいは胎児奇形の有無などについて調査した。妊娠週数は超音波断層法による胎

児計測を基に決定した。

母体血清マーカーの基準値設定については、妊娠12～20週の間にトリプルマーカーを測定した母児ともに正常な例の結果から、妊娠週数ごとの各測定値の中央値を算出した。さらに21トリソミーについて、妊娠週数による中央値の変動を考慮し、その測定値を中央値に対する倍数(MoM値: multiples of median)として表示した。AFPおよびfree β -hCGについては体重による補正を行ったが、uE₃は体重による補正を行わなかった。なおAFPの計測にはダイナボット社のRIAキット α -フエト・リアビーズ、free β -hCGにはCIA社のIRMAキットボードエルザ・F-betaHCGおよびuE₃にはDPC社のRIAキットCoat-A-Count Free Estriolをそれぞれ使用した。推計学的有意差の検定にはt検定を用い、危険率5%未満をもって有意差があるものと判定した。

研究成績

計測対象はⅠ群1,743例およびⅡ群458例の計2,201例であった。このうち妊娠の転帰が判明したものは1,773例(Ⅰ群1,573例、Ⅱ群200例)であり、さらに69例は糖尿病合併などの母体理由で、63例は

胎児奇形などの胎児理由で解析対象より除外したので、結局中央値および MoM 値の算出に用いたものは1,641例(I群1,492例, II群149例)であった。母体平均年齢はI群 29.8 ± 4.3 歳およびII群 36.9 ± 4.5 歳であり、両者に推計学的有意差を認めた($p < 0.0001$)。なお両群を合わせた平均年齢は 30.5 ± 4.8 歳(17~46歳)であった。妊娠週数および母体平均体重は、それぞれ 14.9 ± 1.8 週(12~20週)および 52.6 ± 7.0 kg(35~94kg)であった。AFPの中央値は妊娠12週の18.1ng/mlから妊娠20週の85.55ng/mlまで、同様に uE_3 中央値は0.35ng/mlから3.34ng/mlまで漸増し、free β -hCG中央値は妊娠12週の53.85ng/mlから妊娠20週の9.95ng/mlまで漸減した(Table 1)。7例の21トリソミーについては、AFPのMoM値はいずれも1.0未満、free β -hCGのMoM値は1例を除いていずれも2.0以上であり、 uE_3 については1例を除いていずれも1.0未満であった(Table 2)。

考 案

本邦における平成7年の出生数は約119万人であり、このうち、35歳以上の母親は約11万人(9.2%)である¹⁾。一方、鈴木森ら²⁾は平成5年の35歳以上の妊婦に対する染色体検査は約5,000件と推定しており、本邦の高齢妊婦に対する染色体検査施行率は5%以下と考えられる。羊水穿刺や絨毛採取などの染色体検査は母体やとくに胎児に対して無侵襲とはいえず、このことが出生前染色体検査が一般に普及しない要因の一つと考えられる。欧米においては、母体血中の生化学的マーカーが染色体異常、とくに21トリソミーの出生前診断に用いられている。最近になって、本邦においても、AFP、hCG および uE_3 の3種類のマーカーにより、21トリソミー児を妊娠している確率を算出するトリプルマーカー検査が注目されている。3種類のマーカーのうちhCGのかわりにfree β -hCGを用いることもあり、また uE_3 を除く2種類のマーカーの組合せを用いることもある³⁾。

染色体異常に対する母体血清マーカーとして最初に着目されたのはAFPであり、1984年、Merkatz et al.⁴⁾が21トリソミーや18トリソミーでは母体血清AFPが低値であることを報告した。彼らは18

トリソミーを分娩した母体の妊娠16週における血清AFP値が測定感度以下であったことから、母体血清AFP測定と羊水穿刺を同時に行った3,862例を後方視的に検討し、41例の常染色体トリソミーのうち36例は1.0MoM未満であった(13トリソミー-3/3, 18トリソミー-12/13, 21トリソミー-21/25)と報告した。これ以後、母体血清AFP低値と21トリソミーとの関連について多数の報告がなされている⁵⁾⁶⁾。

胎児が21トリソミーの場合に母体血清AFPが低値となる機序についてはいまだ必ずしも明らかではない。妊娠15週頃に胎児で産生されるAFPは大部分が胎児肝由来であり、21トリソミー胎児では正常胎児に比較して肝のAFPレベルが低下しているため母体血清AFPが低値となることも考えられる⁷⁾。

母体血清hCGに関しては、当初、自然流産の際はhCGが低値であり、また自然流産には染色体異常例が多いことから、染色体異常例ではhCGが低値となるとの仮説のもとに研究が開始された⁸⁾。ところが、hCGが0.25MoM未満では染色体異常が8%および正常が2.7%であったのに対し、hCGが2.5MoMを越えた場合は染色体異常が56%および正常が1.35%であったことから、hCGの高値と染色体異常例との関連が明らかになった。1989年、Petrocik et al.⁹⁾は21トリソミーの60%以上はhCGが2.0MoM以上であり、単独でもAFPよりすぐれたマーカーであるが2種類のマーカーを組合せることにより偽陽性率を低下させることができると報告した。一方、Spencer¹⁰⁾は、母体年齢、母体血清AFPおよび uE_3 にhCGを加えた場合とfree β -hCGを加えた場合でカットオフ値を1/300とした際の21トリソミーの検出率を比較し、偽陽性率はともに5.9%であったが、検出率はそれぞれ52%と66%で後者の方が優れたマーカーであると報告している。その後もhCGあるいはfree β -hCGの有用性について報告されている^{11)~13)}が、21トリソミーでhCGが高値となる機序はなお明らかでない。

uE_3 に関しては、1988年にCanick et al.¹⁴⁾が22例の21トリソミーのうち16例(73%)のMoMが1.0未

満であったことを報告し、さらに同グループは母体年齢および母体血清 AFP に uE_3 を加えることにより偽陽性率を低下させることができると報告した¹⁵⁾。 uE_3 は胎児副腎、肝臓および胎盤で産生される。21トリソミーでは、胎盤が小さいこと、副腎皮質は低形成であること、あるいは肝での産生が低下していることなどから uE_3 の低下が説明されるが、いずれも必ずしも説明されているわけではない。

現在母体血清マーカーとして臨床的に検討されているものは、前述した4種類 (AFP, hCG, free β -hCG, uE_3) であるが、これらの測定値は、妊婦体重による補正あるいはマーカーの選択と組合せなどいくつかの問題点を含んでいる。前者については、AFP は体重による補正を行うことでほぼ一致しているが、hCG, free β -hCG および uE_3 については統一した見解は得られていない。後者については、hCG と free β -hCG のいずれを選択すべきかという点と他のマーカーに uE_3 を加えるべきかという点が議論されているが、ともに結論は出ていない^{16)~18)}。

また本邦で母体血清マーカーテストを実施する際には、各マーカーの測定値の人種差についても考慮する必要がある。各マーカー値にはいずれも、人種差があるとする意見と体重補正により人種差は問題とならないとする意見があるが⁹⁾¹¹⁾¹⁹⁾、多数例による比較研究はいまだ実施されていない。そのため、本邦において母体血清マーカーテストを実施するためには、日本に居住する日本人のデータを集積、解析する必要がある。本邦における母体血清マーカーに関しては、これまで Onda et al.²⁰⁾ および名取ら²¹⁾ の報告がある。Onda et al. は日本人の母体血清中の AFP, hCG および uE_3 値を測定し、母体体重による補正を行っても日本人の各測定値は白人より高値であり、これは人種差によるものと考えしている。測定方法の違いや MoM 値で表現している報告が多いため、これまでに報告された文献の結果と本研究の結果を単純に比較することは困難であるが、いずれのマーカーも欧米の白色人種に比較すると高値のように思える。また uE_3 に関しては、Onda et al. の報告に比べても

高値であるが、これは体重補正の有無が関与しているものと考えられる。名取らの報告は、AFP, free β -hCG および uE_3 を測定した1,323検体すべてについて染色体検査の結果が判明しており、この点できわめて意義深い解析であるが、一方、対象の平均年齢が36.5歳であり、35歳以上が78.8%を占めている点に問題がある。

本共同研究では、母児ともに正常と考えられる妊婦で出生後に児が正常と判断された例を対象とし、母体血清マーカーの基準値設定を試みた。また、多施設共同研究を選択することにより、幅広い年齢層を対象とすることができた。しかし、正常例と判断した児の染色体検査が未施行であることや実際に21トリソミーであった例が少数であったことは今後さらに検討すべき点である。母体血清マーカーテストは倫理的側面はもとより、その施行に際してさまざまな問題点が指摘されている。この検査が広く臨床応用されるためには、より精度の高い基準値を早急に設定する必要がある。

文 献

1. 厚生省児童家庭局母子保健課. 主なる人口動態統計と人口. 財団法人母子衛生研究会編 母子保健の主たる統計 東京: 母子保健事業団, 1997; 20
2. 鈴森 薫. 出生前診断の現況. 産婦人科治療 1997; 74: 14—17
3. 佐藤孝道, 宮川智幸, 塩田恭子. 母体血清マーカー試験とその問題点. 産婦人科治療 1997; 74: 43—49
4. Merkatz IR, Nitwsky HM, Marci JN, Johnson WE. An association between low maternal serum α -fetoprotein and fetal chromosomal abnormalities. Am J Obstet Gynecol 1984; 148: 886—894
5. Doran TA, Cadesky K, Wong PY, Mastrogiacomo C, Capello T. Maternal serum α -fetoprotein and fetal autosomal trisomies. Am J Obstet Gynecol 1986; 154: 277—281
6. New England Regional Genetics Group Prenatal Collaborative Study of Down Syndrome Screening. Combining maternal serum α -fetoprotein measurements and age to screen for Down Syndrome in pregnant women under age 35. Am J Obstet Gynecol 1989; 160: 575—581
7. Kronquist KE, Dreazen E, Keener SL, Nicholas TW, Crandall BF. Reduced fetal hepatic alpha-fetoprotein levels in Down's syndrome. Prenant

- Diagn 1990 ; 10 : 739—751
8. *Bogart MH, Pandian MR, Jones OW*. Abnormal maternal serum chorionic gonadotropin levels in pregnancies with fetal chromosome abnormalities. *Prenat Diagn* 1987 ; 7 : 623—630
 9. *Petrocik E, Wassman ER, Kelly JC*. Prenatal screening for Down syndrome with maternal serum human chorionic gonadotropin levels. *Am J Obstet Gynecol* 1989 ; 161 : 1168—1173
 10. *Spencer K*. Evaluation of an assay of the free β -subunit of choriogonadotropin and its potential value in screening for Down's syndrome 1. *Clin Chem* 1991 ; 37 : 809—814
 11. *Bogart MH, Jones OW, Felder RA, Best RG, Bradley L, Buts W, Crandall B, MacMahon W, Frank H, Wians J, Loeh PV*. Prospective evaluation of maternal serum human chorionic gonadotropin levels in 3428 pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1991 ; 165 : 663—667
 12. *Spencer K, Marci JN*. The use of free β -hCG in antenatal screening for Down's syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 1994 ; 101 : 175—181
 13. *Knight GJ, Palomaki GE, Neveux LM, Fodor KK, Haddow JE*. hCG and the free β -subunit as screening tests for Down syndrome. *Prenat Diagn* 1998 ; 18 : 235—245
 14. *Canick JA, Knight GJ, Palomaki GE, Haddow JE, Cuckle HS, Wald NJ*. Low second trimester maternal serum unconjugated oestriol in pregnancies with Down's syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 1988 ; 95 : 303—333
 15. *Wald NJ, Cuckle HS, Densem JW, Nanchahal K, Canick JA, Haddow JE, Knight GJ, Palomaki GE*. Maternal serum unconjugated oestriol as an antenatal screening test for Down's syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 1988 ; 95 : 334—341
 16. *Ryall RG, Staples AJ, Robertson EF, Pollard AC*. Improved performance in a prenatal screening programme for Down's syndrome incorporating serum-free hCG subunit analyses. *Prenat Diagn* 1992 ; 12 : 251—261
 17. *Wald NJ, Densem JW, Smith D, Klee GG*. Four-Marker serum screening for Down's syndrome. *Prenat Diagn* 1994 ; 14 : 707—716
 18. *Kellner LH, Weiner Z, Weiss RR, Neuer M, Martin GM, Mueenuddin M, Bombard A*. Triple marker (α -fetoprotein, unconjugated estriol, human chorionic gonadotropin) versus α -fetoprotein plus free- β subunit in second-trimester maternal serum screening for fetal Down syndrome : A prospective comparison study. *Am J Obstet Gynecol* 1995 ; 173 : 1306—1309
 19. *Muller F, Bussi res L, P lissier M-C, Oury J-F, Bou  C, Uzan S, Bou  A*. Doracial differences exist in second-trimester maternal hCH levels? A study of 23369 patients. *Prenat Diagn* 1994 ; 14 : 633—636
 20. *Onda T, Kitagawa M, Takeda O, Sago H, Kubonoya K, Iinuma K, Bradley LA, Canick JA, Krasikov NE, Ponting NR, Grier RE*. Triple marker screening in native Japanese women. *Prenat Diagn* 1996 ; 16 : 713—717
 21. 名取道也, 鈴森 薫, 工藤美樹, 武田佳彦. 母体血清中のAFP, free β CG, u-E3による胎児の21トリソミースクリーニングのための多施設共同研究. *臨婦産* 1997 ; 51 : 893—899
(No. 8045 平11・5・28受付, 平11・7・5採用)