

日本人妊婦のデータに基づいた胎児出生前診断における 母体血清マーカー検査の再評価

学位論文内容の要旨

緒言

最近、我が国においても、胎児染色体異常の危険率を算出する方法として母体血清中の α -フェトプロテイン (AFP)、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン (hCG) および非抱合型エストリオール (uE3) を用いた母体血清マーカー試験には社会的にも関心が高まっている。しかしながら、母体血清マーカーの測定値および MOM (multiple of median : 中央値の倍数) 値は妊娠週数、母体体重および人種など症例固有の因子に加え、測定方法、環境因子などの影響を受けることが知られている。従って、欧米における成績を直接的に我が国の症例に当てはめることができないばかりか、我が国の中でも地域性、施設間の差異を考慮せずに判定してよいかは不明である。現在、我が国では主に4つの臨床検査会社で本検査が実施されているが、その測定時期・方法による相違、あるいはダウン症候群 (DS) リスク値の相違などは全く検討されていない。

本研究では我が国の胎児出生前診断における母体血清マーカーの測定時期、ならびに現在施行されている臨床検査施設での測定方法および解析プログラムの相違などによる影響を部分的ではあるが日本人母集団において検討した。

対象と方法

1. 測定妊娠期間について： 1997年1月から1999年4月までに北海道大学医学部附属病院ならびに関連教育病院産婦人科 12 機関を受診し、本研究への同意が得られた 2,809 名の妊婦を対象とした。妊娠第 1 三半期後期 (1st TM) (妊娠 10 週 0 日~13 週 6 日) と第 2 三半期前期 (2nd TM) (妊娠 14 週 0 日~20 週 6 日) の 2 回にわたり、同一妊婦から血清を採取し、AFP, free β hCG, uE3 を測定した。次に、日本人妊婦のデータに基づいた MOM 値を算出するため本研究に同意の得られた 5,594 例の各マーカーを測定し、各妊娠週数 (10 進法による日数に換算) における median 値を算出した。体重および妊娠週数による補正を行った後、2,809 症例 (5,618 検体) の MOM 値と母体年齢に基づく DS リスク値を算出し、2 群間における相違を統計学的手法を用いて検討した。
2. 測定キットおよび解析プログラムの相違による影響の検討： 本研究に同意が得られ、健常児を出産した妊婦 193 名より、2nd TM において採血し、直ちに血清を分離した後、A 社 (AFP, free β hCG, uE3), B 社 (AFP, total hCG, uE3) においてそれぞれのマーカーを測定した。次いで、日本人妊婦のデータに基づいた MOM 値を算出するため、1. と

同様に A 社では 2,820 例, B 社では 4,258 例の妊婦の同意のもとに各マーカーを測定し, 各妊娠週数における median 値を算出し, 193 症例における各マーカーの MOM 値を算出した. 解析プログラムにおける相違はこれらの値を, A 社では Spencer ら (1993) の $\alpha\beta$ テスト, および B 社では Wald ら (1988) のトリプルマーカーテストにおける出生前診断解析プログラムを日本人用に改変したものをを用いて行い DS リスク値を算出した. それぞれの解析プログラムに用いた測定値の相関, リスク値の相関を分析し, リスク値に関しては更にレベル別一致率, カットオフ値別一致率に関して検討した.

3. 測定キットについて: AFP は Abbott 社製キット (IRMA 法), total hCG は Wallak 社製キット (TR-FIA 法), free β hCG は CIS 社製キット (IRMA 法), uE3 は DPC 社製キット (RIA 法) を用いて, それぞれ測定を行った.

結 果

総症例数は 2,809 例 (5,618 検体) で, 異常例数は 6 例 (12 検体) であった. 1st TM と 2nd TM での DS リスク値レベルの一致率は 61.7% (1,734/2,809) であった. リスク値レベルで 3 段階以上の乖離がみられたものを除いた一致率は 92.1% (2,588/2,809) であった. カットオフ値 1/250 以上のものと 1/250 未満のもの 2 群に分けて一致率をみたところ 2 群間で 95% の一致を認め, 両群間に有意な差は認められなかった. 測定施設および測定キットによる影響を検討した結果, AFP MOM 値では極めて高い相関 ($R^2=0.8336$) を示した. β hCG と total hCG, および uE3 MOM 値では比較的高い相関が得られたが, 数例において大きな乖離が認められた. DS リスク値の相関を検討した結果, 全例での相関は $R^2=0.3773$ であったが, DS リスク値 1/5,000 以上で $R^2=0.1786$, DS リスク値 1/1,000 以上で $R^2=0.0723$ と相関が低くなり, 症例によってはばらつきが認められた. 完全にレベルが一致したものは 81.3% (157/193) であった. また, カットオフ値 (1/250) 別の一致率も 94.3% (182/193) であった.

考 察

母体血清マーカー検査における測定時期, 測定キット, および DS 解析プログラムによる影響を日本人母集団のデータをもとに初めて検討した.

今回の研究で, 1st TM における各母体血清マーカーの MOM 値および DS リスク値が 2nd TM におけるそれらと有意差を認めなかったことから, 1st TM における母体血清マーカー検査が 2nd TM とほぼ同等の信頼度をもつ可能性があることを初めて明らかにすることができた. このことは, 現行より早期から母体血清マーカー検査を用いた出生前診断が可能であることを意味する. これは検査結果を踏まえた上での現行の妊娠 15~18 週に行われている羊水染色体検査時期を早期化できることを示唆している. また, AFP では非常に高い相関が得られたが, hCG および uE3 では, 大きく乖離する症例も一部に認められた. DS リスク値の相関を検討した結果では, 症例によってはばらつきが認められたものの, いずれの解析プログラムを使用しても, ほぼ変わらない検出率が得られることが明らかとなった. すなわち, 母体血清マーカーは測定時期の早期化, 解析プログラムの変更を加えても, ほぼ同等の結果が得られること, その一方で症例によってはリスク値に大きな差異が生じることを初めて明らかにすることができた. 羊水穿刺は妊娠 14 週頃から安全に施行することができるので, 母体血清マーカー検査をより早期に行うことができれば羊水染色体検査を繰り上げて実施することができ, 妊娠の帰結を決定する際のクライアント・妊

婦の精神的、肉体的負担が軽減されることが考えられる。

以上の研究結果より、母体血清マーカー検査における測定時期、測定キット、およびDS解析プログラムによる影響を日本人母集団をもとにした解析プログラムを用いて初めて明らかにすることができた。本検査法に対する医療側の理解度、遺伝カウンセリングなど本検査法に伴う妊婦へのカウンセリングシステムの拡充、さらにはより精度の高い日本人独自のデータベースの整備などが母体血清マーカーの今後の臨床応用にあたって望まれる。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 藤 本 征 一 郎
副 査 教 授 西 信 三
副 査 教 授 水 上 尚 典

学 位 論 文 題 名

日本人妊婦のデータに基づいた胎児出生前診断における 母体血清マーカー検査の再評価

胎児出生前診断における α -フェトプロテイン (AFP), ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン (hCG) および非抱合型エストリオール (uE3) を用いた母体血清マーカー試験の測定時期, ならびに臨床検査施設での測定方法およびダウン症候群 (DS) リスク値の解析プログラムの相違などによる影響を日本人母集団において検討することを目的とした。

1997年1月から1999年4月までに, 同意が得られた2,809名の妊婦を対象とし, 妊娠第1三半期後期 (1st TM) (妊娠10週0日~13週6日) と第2三半期前期 (2nd TM) (妊娠14週0日~20週6日) の2回にわたり, 同一妊婦から血清を採取し, AFP, free β hCG, uE3 を測定した。次に, 日本人妊婦のデータに基づいた MOM 値を算出するため同意の得られた5,594例の各マーカーを測定し, 各妊娠週数における median 値を算出した。体重および妊娠週数による補正を行った後, 2,809症例 (5,618検体) の MOM 値と母体年齢に基づく DS リスク値を算出し, 1st TM と 2nd TM の2群間における相違を検討した。

測定キットおよび解析プログラムの相違による影響を検討するため, 同意が得られ, 健常児を出産した妊婦193名より, 2nd TM において採血し, 直ちに血清を分離した後, A 施設 (AFP, free β hCG, uE3), B 施設 (AFP, total hCG, uE3) においてそれぞれのマーカーを測定した。次いで, 日本人妊婦のデータに基づいた MOM 値を算出するため, A 施設では2,820例, B 施設では4,258例の妊婦の同意のもとに各マーカーを測定し, 各妊娠週数における median 値を算出し, 193症例における各マーカーの MOM 値を算出した。解析プログラムにおける相違は, A 施設では Spencer ら (1993) の $\alpha\beta$ テスト, および B 施設では Wald ら (1988) のトリプルマーカーテストにおける出生前診断解析プログラムを日本人用に改変したものをを用いて行い, DS リスク値を算出・比較した。すなわち, それぞれの解析プログラムに用いた測定値の相関, リスク値の相関を分析し, リスク値に関しては更にレベル別一致率, カットオフ値別一致率に関して検討した。

総症例数は2,809例 (5,618検体) で, 異常例数は6例 (12検体) であった。1st TM と 2nd TM での DS リスク値レベルの一致率は61.7% (1,734/2,809) であった。リスク値レベルで3段階以上の乖離がみられたものを除いた一致率は92.1% (2,588/2,809) であった。カットオフ値1/250以上のものと1/250未満のもの2群に分けて一致率をみたところ2群間で95%の一致を認め, 両群間に有意な差は認められなかった。測定施設および測定

キットによる影響を検討した結果、AFP MOM 値では極めて高い相関 ($R^2=0.8336$) を示した。free β hCG と total hCG, および uE3 MOM 値では比較的高い相関が得られたが、数例において乖離が認められた。DS リスク値の相関を検討した結果、全例での相関は $R^2=0.3773$ で、完全にレベルが一致したものは 81.3% (157/193) であった。また、カットオフ値 (1/250) 別の一致率も 94.3% (182/193) であった。

公開発表にあたり、水上教授 (副査) より、1st TM, 2nd TM のダウン症リスク値の被験者への報告について、ハイリスクと判定された症例における羊水検査の割合について、1st TM における検査の信頼性について、質問があった。次いで、西教授 (副査) からは uE3 測定値が施設によってばらつく原因について、AFP, hCG がダウン症妊娠の母体血中で下降、上昇する理由について、最後に藤本教授 (主査) からは、異なる検査施設間で 3 段階以上リスクレベルが違った症例の数 (%) について、1st TM でローリスク、2nd TM でハイリスクと診断された症例の数 (%) について、質問があった。

いずれの質問に対しても、申請者は、対象のデータ解析結果、国外の文献的知見、自身の臨床経験などをもとに概ね妥当な回答をなした。

審査員一同は、母体血清マーカー検査における測定時期の早期化、ならびに検査施設および DS 解析プログラムの相違による影響を日本人母集団のデータをもとに初めて検討した本研究の成果を評価し、申請者が博士 (医学) の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。