

学位論文題名

Maternal Serum Markers in Pregnancies Associated with Fetal Trisomy 21 of Native Japanese Women with or without Fetal Morphological Abnormalities

(日本人女性における21トリソミー胎児妊娠時の
妊娠中期母体血清マーカー値ならびに21トリソミー胎児の
形態異常の有無による各マーカーへの影響に関する研究)

学位論文内容の要旨

緒言

一般に妊娠・分娩は 20 代が理想的ともいわれ、母体が高齢化すると胎児染色体異常の出現頻度も高くなる。その中でもダウン症候群 (DS) は周産期において最も頻度の高い常染色体数異常 (21 トリソミー) であり、近年の晩婚・晩産化を背景に我が国では DS の出生は増加している。最近、出生前診断における母体血清中 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) を組みあわせることにより効率的に 21 トリソミーを検出できることが示され、社会的にも関心が高まっている。しかし母体血清マーカー物質の測定値および MOM (multiple of median : 中央値の倍数値) 値には妊娠週数、母体体重および人種など症例固有の因子の影響を受けることが知られている。また、これまで胎児の形態異常の種類によっては各マーカーが変動することが指摘されながら、21 トリソミー胎児妊娠時での影響については全く不明であった。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、日本人の 21 トリソミー胎児妊娠時の各マーカー固有の値も全く検討されておらず日本人でのデータ集積が急務と考えられる。本研究では日本人妊婦の 21 トリソミー胎児妊娠における母体血清マーカー値の基準値を算出し、胎児形態異常の有無および種類による影響を日本人母集団のデータをもとに検討した。

対象と方法

1989 年 4 月から 1998 年 8 月までに北海道大学医学部附属病院産婦人科を受診し、出生前羊水染色体検査を受けた後 DS 児を出産した患者で、本研究への同意が得られた 30 名 (27~44 歳, 39.1 ± 3.8 歳 : mean \pm SD) の妊婦を対象とした。妊娠初期に胎児の頭臀長を計測して妊娠週数の確認および補正を行い、採血時に妊婦の体重を測定した。妊娠第 2 三半期前期 (妊娠 14 週 0 日~20 週 6 日) に妊婦から血清を採取し、AFP は Abbott 社製キット (IRMA 法), total hCG は Wallak 社製キット (TR-FIA 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。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 5,971 例の正常単胎妊娠妊婦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)における中央値(median)を算出し、体重および妊娠週数による補正を行った後、30 症例における母体血清マーカーの MOM 値を算出し、胎児形態異常の有無とその種類による影響を検討した。

結 果

30 症例の内、通常の超音波断層法検査により 11 例に胎児形態異常が認められた。頸部嚢胞を伴った胎児腹水症例(1 例)では、AFP 高値(1.15 MOM)、hCG 異常高値(12.72 MOM)、および uE3 低値(0.53 MOM)であった。嚢胞性リンパ管腫症例(3 例)では 1 例に AFP 異常高値(4.30 MOM)、hCG(0.45 MOM)および uE3(0.06 MOM)の異常低値が認められた。羊水穿刺 2 週間後子宮内胎児死亡症例(1 例)では AFP が高値(1.79 MOM)であった。頸部嚢胞症例(6 例)では、AFP MOM > 1.5 であった症例が 1 例、hCG MOM > 2.0 が 3 例、hCG MOM < 1.0 が 2 例、uE3 MOM < 0.5 が 1 例に認められた。計 30 症例における AFP、hCG、および uE3 の各 MOM 値は、それぞれ 0.87 ± 0.13 (mean \pm SD)、 2.37 ± 0.42 、 0.69 ± 0.05 であった。また、胎児形態異常群(11 例)の AFP MOM 値は 1.20 ± 0.32 で、胎児形態異常が認められなかった非胎児形態異常群(19 例)の 0.67 ± 0.03 と比べ有意($p < 0.05$)に高かった。また、hCG MOM 値は胎児形態異常群および非胎児形態異常群でそれぞれ 3.37 ± 1.06 、 1.79 ± 0.15 と胎児形態異常群で有意($p < 0.05$)に高かった。uE3 MOM は胎児形態異常群では 0.59 ± 0.07 と非胎児形態異常群の 0.75 ± 0.07 に比べ低い値を示した。

考 察

本研究では、30 症例という比較的多数の 21 トリソミー胎児妊娠における AFP、hCG、uE3 の分析に加え、超音波断層法によって検出された 21 トリソミー胎児形態異常の有無およびその種類による母体血清マーカー値への影響を本邦で初めて検討した。その結果、胎児形態異常が検出された場合、AFP および hCG は胎児形態異常の認められなかった症例に比べ有意($p < 0.05$)に高いことが明らかとなった。また、その内訳として、胎児腹水、嚢胞性リンパ管腫および頸部嚢胞症例では AFP および hCG が高い症例がみられ、嚢胞性リンパ管腫では uE3 低値を示すことが明らかとなった。これらのことは 21 トリソミー妊娠の際の本検査の値およびリスク値が胎児形態異常の有無によって大きく左右されることを意味する。

一方、21 トリソミー胎児妊娠時における欧米各施設(欧米 25 施設、827 DS 症例)の報告から集計した AFP MOM 値 0.75 ± 0.09 (mean \pm SD)と比較すると、今回の日本人 21 トリソミー胎児妊娠 30 症例全体の AFP MOM 値は 0.87 ± 0.13 と高く、胎児異常群ではさらに 1.20 と有意($p < 0.05$)に高く、また、胎児形態異常症例を除くと 0.67 ± 0.03 と有意($p < 0.05$)に低値であった。同様に hCG MOM 値 2.12 ± 0.37 (欧米 21 施設、632 DS 症例)と比べ、30 症例全体では 2.37 ± 0.42 とやや高く、胎児異常群では 3.37 ± 1.06 と有意($p < 0.05$)に高く、胎児形態異常症例を除くと 1.79 ± 0.15 と有意($p < 0.05$)に低値であった。uE3 MOM 値は 0.72 ± 0.11 (欧米 13 施設、431 DS 症例)であり、今回の成績と比べ統計学的な有意差は認められなかった。これらのことは欧米の 21 トリソミー胎児妊娠母体血清マーカー MOM 値と比べ、日本人のそれらは AFP および hCG では高いこと、および uE3 では大きな相違は認められないことが初めて明らかになった。また、本研究により胎児形態異常と

胎児染色体異常との間には強い相関があり、妊娠初期の超音波検査は特に重要と思われ、単にリスク値のみを評価するのではなく、胎児形態異常の有無およびマーカー個々の値を評価することが必要であることが示された。

以上の研究結果より、日本人母集団のデータをもとに日本人妊婦の 21 トリソミー胎児妊娠における母体血清マーカー値の基準値を初めて示すことができた。また、胎児形態異常の有無および種類による影響を検討することは、本検査法を臨床応用する上で極めて有益な情報をもたらすものと考えられた。また、羊水染色体検査を希望する 34 歳以下の妊婦に母体血清マーカー試験を補助手段の一つとして用い、胎児染色体異常のカウンセリングにおいて有用な情報を提供してくれるものと考えられた。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 藤 本 征 一 郎

副 査 教 授 小 林 邦 彦

副 査 教 授 水 上 尚 典

学 位 論 文 題 名

Maternal Serum Markers in Pregnancies Associated with Fetal Trisomy 21 of Native Japanese Women with or without Fetal Morphological Abnormalities

(日本人女性における21トリソミー胎児妊娠時の
妊娠中期母体血清マーカー値ならびに21トリソミー胎児の
形態異常の有無による各マーカーへの影響に関する研究)

ダウン症候群 (DS) は周産期において最も頻度の高い常染色体数的異常 (21 トリソミー) であり, 近年の晩婚・晩産化を背景に我が国では DS の出生は増加している. 出生前診断における母体血清中 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) を組みあわせることにより 21 トリソミーを検出できる母体血清マーカー検査が, 社会的にも関心をあつめている. 胎児の形態異常の種類によっては各マーカー値が変動することがこれまで指摘されながら, 21 トリソミー胎児妊娠の影響については全く不明であった. 日本人妊婦の 21 トリソミー胎児妊娠における母体血清マーカー値の基準値を算出し, 胎児形態異常の有無および種類による影響を日本人母集団のデータをもとに検討することを本研究の目的とした.

1989 年 4 月から 1998 年 8 月までに, 出生前羊水染色体検査により 21 トリソミー胎児妊娠の診断をうけた患者で, 本研究への同意が得られた 30 名 (27~44 歳, 39.1 ± 3.8 歳: mean \pm SD) の妊婦を対象とした. 妊娠第 2 三半期前期 (妊娠 14 週 0 日~20 週 6 日) に妊婦から血清を採取し, AFP は Abbott 社製キット (IRMA 法), total hCG は Wallak 社製キット (TR-FIA 法), uE3 は DPC 社製キット (RIA 法) を用いて測定した. 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 5,971 例の単胎妊婦の各マーカーを測定し, 各妊娠週数における中央値を算出し, 体重および妊娠週数による補正を行った後, 30 症例における母体血清マーカーの MOM 値を算出し, 胎児形態異常の有無とその種類による影響を検討した.

30 症例の内, 通常の超音波断層法検査により 11 例に胎児形態異常が認められた. すなわち, 頸部嚢胞を伴った胎児腹水 (1 例), 嚢胞性リンパ管腫 (3 例), 羊水穿刺 2 週間後子宮内胎児死亡 (1 例), 頸部嚢胞 (6 例) であった. 30 症例における AFP, hCG, および uE3 の MOM 値は, それぞれ 0.87 ± 0.13 , 2.37 ± 0.42 , 0.69 ± 0.05 であった. また, 胎児

形態異常群（11例）のAFP MOM値は 1.20 ± 0.32 で、胎児形態異常が認められなかった非胎児形態異常群（19例）の 0.67 ± 0.03 と比べ有意（ $p < 0.05$ ）に高かった。また、hCG MOM値は胎児形態異常群および非胎児形態異常群でそれぞれ 3.37 ± 1.06 、 1.79 ± 0.15 と胎児形態異常群で有意（ $p < 0.05$ ）に高かった。uE3 MOMは胎児形態異常群で 0.59 ± 0.07 、非胎児形態異常群で 0.75 ± 0.07 と差を認めなかった。

公開発表に際し、小林教授（副査）より、検討対象症例全例の体重補正について、また、体重補正を行う理由について、欧米の報告における体重補正の実施について、胎児形態異常群と非胎児形態異常群の比較において、正規分布をしていない標本での標準偏差の意味について、AFP MOM値が4.3の症例を除いた場合の有意差検定結果について、質問があった。次いで、水上教授（副査）からは、胎児形態異常とマーカー値との関係について着目した研究の開始時期について、DSリスク値がカットオフ値未満の胎児形態異常を有するDS児の例数について、質問があった。最後に、藤本教授（主査）から、画像診断とマーカー検査との優先順位について、35歳未満の妊婦に対するマーカー検査の意義について、35歳以上の妊婦におけるマーカー検査の位置づけについて、わが国におけるDS児の出生頻度の増加の理由について、ダウン症以外の染色体異常が検出される機序について、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、国外の文献情報、自身の研究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、日本人母集団のデータをもとに日本人妊婦の21トリソミー胎児妊娠における母体血清マーカー値の基準値を初めて示し、胎児形態異常の有無および種類による影響を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。