

## クリニカルカンファレンス3(周産期)

## 周産期出生前診断

## 2) 母体血清マーカーの意味するところ

座長：愛育病院  
岡井 崇国立成育医療研究センター周産期センター  
副院長：周産期センター長  
左合 治彦横浜市立大学  
平原 史樹

## はじめに

母体血清マーカー検査とは、母体血清中の胎児・胎盤由来ホルモン・蛋白質の測定から、胎児が21トリソミー、18トリソミー、13トリソミー、神経管閉鎖障害に罹患している可能性を推定する検査である。1994年に海外より日本に導入され、その後急速に普及したが妊婦の不安を引き起こす社会問題となり、1999年に厚生科学審議会先端技術評価部会が“母体血清マーカー検査に対する見解”を出した。本年、同じく無侵襲的な遺伝学的出生前診断検査である無侵襲的母体血胎児染色体検査が日本に導入され、出生前診断への関心が高まっている。母体血清マーカー検査の現状と今後の展望について述べる。

## 母体血清マーカー検査とは

母体血清マーカー検査の歴史は、1970年代に無脳児や開放性神経管閉鎖障害で母体血清AFPが高値であることを見出されたことに始まる。その後、1980年代に、胎児染色体異常で母体の血清AFPが低値、胎児染色体異常で母体の血清hCGが高値、胎児ダウン症で母体uE3が低値ということが次々に見出され、1990年頃に欧米において母体血清マーカー検査が胎児スクリーニング検査として確立し、普及していった。

妊娠初期にはPAPP-AとhCG、妊娠中期

(表1) 各疾患における母体血清マーカー値の変化

	AFP	hCG	uE3	InhibinA	PAPP-A
神経管閉鎖障害	↑	—	—	—	—
21トリソミー(ダウン症)	↓	↑	↓	↑	↓
18トリソミー	↓	↓	↓	—	↓
13トリソミー	↓	↓	↓	—	↓

## Maternal Serum Marker Screening Tests

Haruhiko SAGO

Center for Maternal-Fetal and Neonatal Medicine, National Center for Child Health and Development, Tokyo

Key words: Down syndrome · Maternal serum marker · Prenatal diagnosis · Screening test

今回の論文に関連して、開示すべき利益相反状態はありません。

(表2) 日本における母体血清マーカー検査数(一部推定)



(表3) 各検査法による21トリソミー検出の感度

検査法	感度
年齢のみ	30%
中期血清マーカー	70%
NT	75%
初期血清マーカー	65%
初期血清マーカー+NT	90%

(偽陽性率5%)  
Nicolaides : Prenat Diagn 2011

には AFP, hCG, uE3, inhibinA をマーカーとして用いている。初期血清マーカー検査は Nuchal translucency (NT) と組み合わせて用いられており、日本では中期血清マーカー検査が主体である<sup>1)</sup>。各胎児疾患における母体血清マーカーの値の変化を表1に示す。AFP は神経管閉鎖障害では増加するが、21トリソミー、18トリソミー、13トリソミーでは低下する。18トリソミー、13トリソミーではすべてのマーカーが低下する。21トリソミーでは、hCG と InhibinA は増加する。

母体血清マーカー検査は、推定罹患確率を求める非確定的検査である。各疾患の推定罹患確率は、母体年齢別の固有の確率を基にして、各マーカーの尤度比(likelihood ratio)を掛けて算出される。また体重、人種、家族歴によって補正される<sup>2)</sup>。

### 日本における母体血清マーカー検査の歩み

日本における母体血清マーカー検査は、1994年に海外より導入され、その後急速に普及したが妊婦の不安を引き起こす社会問題となり、1999年に厚生科学審議会先端技術評価部会が“母体血清マーカー検査に対する見解”において「医師が妊婦に対して本検査の情報を積極的に知らせる必要はない」とした。検査数は1998年2.1万件から次第に減少し、2001年には1.5万件となったが、その後年々微増し2008年には1.8万件まで増加し、2012年にはさらに増加していると推定される<sup>13)</sup>(表2)。

母体血清マーカー検査と同じ非確定的検査に NT 検査がある。米国や英国では、全ての妊婦にこれらの非確定的検査を用いるスクリーニングプログラムが提供されている。2011年に日本産科婦人科学会“「出生前に行われる検査および診断に関する見解」の改定”が行われ、「母体血清マーカー検査を行う場合には、適切かつ十分な遺伝カウンセリングを提供できる体制を整え、適切に情報を提供する条件で施行する」こととした。しかし、こ

(表 4) 推奨される検査法の 21 トリソミー検出の感度

検査法	感度
中期血清マーカー	60%
初期血清マーカー+中期血清マーカー(integ)	80%
初期血清マーカー+NT	80%
初期血清マーカー+NT+中期血清マーカー(step/con)	90%
初期血清マーカー+NT+NB, TR, DV(con)	90%

(偽陽性率 3%)

con : contingent

integ : integrated

step : step-wise sequential

ISPD Position Statement 2013

これはマススクリーニングを容認するものではない。

### 母体血清マーカー検査の位置付け

各検査法による21トリソミー検出の感度を表3に示す<sup>4)</sup>。偽陽性率5%における感度は、年齢によるスクリーニングでは30%であるが、中期血清マーカー検査では70%となるが、初期血清マーカー検査にNT検査を組み合わせると90%まで上昇する。2013年 International Society of Prenatal Diagnosis (ISPD)が胎児染色体異常スクリーニング検査に関する見解を発表した<sup>5)</sup>。それによると、ダウン症の推定確率を母体年齢のみで判断するのは不十分である。妊娠初期に評価を希望する場合は妊娠初期マーカー検査+NT検査を用いる。妊娠14週以降に評価を希望する場合は中期血清マーカー検査を用いる。初期と中期血清マーカー検査の組み合わせは有用である、といったものである。これらはすべての妊婦に胎児染色体異常スクリーニングプログラムを提供している場合であり、日本の現状とは異なる。しかし、中期血清マーカー検査を用いるのであれば、表4に示すように、初期血清マーカー検査を組み合わせることにより感度は上昇する。血清マーカー検査数も増加傾向にあり、日本においても初期血清マーカー検査を用いることを検討する時期に来ている。

### おわりに

母体血清マーカー検査は、中期血清マーカー検査単独から、初期血清マーカー検査+NT検査ならびに中期血清マーカー検査の組み合わせに進歩し、検出感度も高くなり、欧米では初期血清マーカー検査を用いた検査が主流となり推奨されている。日本における母体血清マーカー検査は、中期血清マーカー検査が主体で、検査数は一時減少したが再度増加傾向にある。出生前遺伝学的検査を希望する場合は、母体血清マーカー検査は無侵襲的検査法のひとつの選択肢であり、日本において初期血清マーカー検査の導入が望まれる。母体血清マーカー検査を受ける前と後には遺伝カウンセリングが必須であり、出生前診断に関する遺伝カウンセリングのさらなる普及が望まれる。

### 《参考文献》

1. Sasaki A, Sawai H, Masuzaki H, Hirahara F, Sago H. Low prevalence of genetic prenatal diagnosis in Japan. *Prenat Diagn* 2011 ; 31 : 1007—1009

- 
2. 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
  3. 佐々木愛子, 左合治彦. 母体血清マーカー検査の現状と今後の方向性. *日本遺伝カウンセリング学会誌* 2013; 34: 1—4
  4. Nicoklaides KH. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn* 2011; 31: 7—15
  5. Position statement from the Aneuploidy Screening Committee on behalf of the Board of the International Society for Prenatal Diagnosis. *Prenat Diagn* 21 MAY 2013, DOI: 10.1002/pd.4139
-