

母体血清マーカー検査  
クアトロテスト<sup>®</sup>

医療関係者用資料



## 検査の目的

クアトロテスト(母体血清マーカー検査の一種)は、母体血清中の4つのマーカー(AFP, hCG, uE3, InhibinA)を測定して、胎児が対象疾患に罹患している確率を算出するスクリーニング検査です。羊水検査や、より正確な情報を得るための画像診断の必要性を考慮する材料になります。

クアトロテストは、母体年齢のみに依存しない妊婦さん一人ひとりの確率を算出します。「母体年齢固有の確率」に、胎児が対象疾患であった場合の母体血清中の4つのマーカーの増減から得られる「Likelihood Ratio」を乗じて算出します。さらに、基準となる確率(カットオフ値)より高い場合はスクリーニング陽性、低い場合はスクリーニング陰性と報告されます。

### 対象疾患

- ダウン症候群 (21トリソミー)
- 18トリソミー
- 開放性神経管奇形

### 留意事項

- クアトロテストは、胎児が対象疾患に罹患している確率を算出するスクリーニング検査です。
- スクリーニング陽性であっても、生まれる児が対象疾患に必ず罹患しているという意味ではなく、スクリーニング陰性であっても、対象疾患に罹患した児が絶対に生まれないという意味ではありません。
- 胎児がダウン症候群および18トリソミーであるかどうかについて、より正確な情報を得るためには、羊水染色体分析の実施が必要です。開放性神経管奇形の場合には、超音波検査などの詳しい画像診断・羊水 $\alpha$ -フェトプロテイン検査・羊水アセチルコリンエステラーゼ検査などの実施が必要です。
- 胎児が対象疾患以外の先天異常である確率を算出するものではありません。
- クアトロテストは遺伝学的検査です。検査実施の前には、被検者への遺伝カウンセリングを行い、インフォームドコンセントを取得してください。

## 検体および検体採取時期

◆ 血清：2～3ml

◆ 検査推奨時期：15週から17週頃まで

15週0日から21週6日まで検査をすることが可能ですが、クアトロテストの結果を見てから羊水検査を受ける場合があるため、17週頃までに検査を受けることが望ましいです。妊娠15週未満、妊娠22週以降の検体は、確率算出に用いる基準データベースがないため、受託できません。

## 測定物質と測定方法

略 称	正 式 名	測定方法
AFP	$\alpha$ -フェトプロテイン ( $\alpha$ -fetoprotein)	CLEIA*
hCG	ヒト絨毛性ゴナドトロピン (human chorionic gonadotropin)	CLEIA*
uE3	非抱合型エストリオール (unconjugated estriol)	CLEIA*
InhibinA	インヒビンA (Inhibin A)	ELISA**

\* CLEIA (Chemiluminescent Enzyme Immunoassay)：化学発光酵素免疫測定法

\*\* ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay)：酵素免疫測定法

## 確率算出方法

### 胎児が対象疾患である場合の4つの母体血清マーカーの増減

4つの血清マーカーは妊娠が進むにつれて増減しますが、胎児がクアトロテストの対象疾患であることによっても増減します。

	AFP	hCG	uE3	Inhibin A
ダウン症候群	↓	↑	↓	↑
18トリソミー	↓	↓	↓	—
開放性神経管奇形	↑	—	—	—

### 確率算出方法概要

#### MoM値の算出

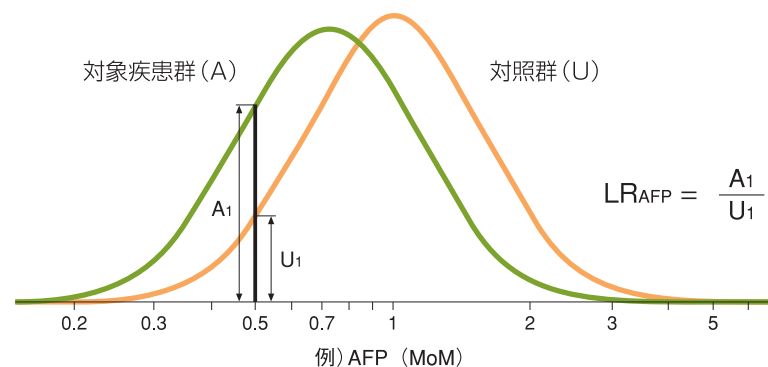
4つの血清マーカーそれぞれについて、測定データから妊娠週数毎の中央値を求めます。妊娠日数毎の中央値を求めるために、15週から21週までの妊娠週数毎に、中央値と平均妊娠日数を計算し、回帰曲線を作成します。この回帰曲線から、4つの血清マーカーそれぞれの妊娠日数毎の中央値を求めます。

回帰曲線から求めた妊娠日数の中央値で、実測値を割ることにより、MoM値 (Multiple of Median) を求めます。MoM値は実測値が中央値の何倍であるかを示します。4つの血清マーカーは胎児または胎盤で産生されたものが母体血液中に流出したものであるため、母体の血液量により希釈されます。そのため、母体体重により補正します。

$$\text{補正MoM値} = \frac{\text{実測値}}{\text{妊娠日数の中央値}} \times \text{体重による補正值}$$

#### 確率の計算 (例：ダウン症候群の確率)

確率の計算は対象疾患毎に行われます。補正MoM値の正規分布曲線 (対象疾患群および対照群) を作成します。図のAFPの場合は、補正MoM値を対数変換して正規分布曲線を作成しています。補正MoM値における対象疾患群と対照群の分布の高さの比率から Likelihood Ratio (LR) を求めます。LRは、対象疾患である“見込み”を示します。



母体年齢から推定される対象疾患の児の出生確率である「母体年齢固有の確率」に4つの血清マーカーから得られたLRを乗じて、母体年齢のみに依存しない妊婦さん一人ひとりの確率を算出します。血清マーカーを単独で使用した場合には、精度の低いスクリーニング検査になりますが、関連の少ないマーカーを複数組み合わせることにより精度を高めています。

#### 胎児がダウン症候群である確率

$$= \text{母体年齢固有の確率} \times \text{LR}_{\text{AFP}} \cdot \text{hCG} \cdot \text{uE3} \cdot \text{InhibinA}$$

## 確率に影響を与える因子

ダウン症候群や開放性神経管奇形の家族歴、インスリン依存性糖尿病の有無により、確率の補正をします。



\* 18トリソミーの場合は家族歴の有無で補正をしません。

## 確率の解釈

### 確率の解釈

妊婦さん一人ひとりの確率が「1/500」のように報告されます。確率が1/500の場合、「同じ1/500の結果を得た妊婦さんが500人いたとすると、その中の1人が対象疾患の胎児を妊娠している可能性があります」と解釈します。

### カットオフ値の設定

ダウン症候群	18トリソミー	開放性神経管奇形
1/295	1/100	1/145

### スクリーニング陽性／スクリーニング陰性の解釈

カットオフ値を基準とし、高い場合はスクリーニング陽性 (Screen Positive)、低い場合はスクリーニング陰性 (Screen Negative) と報告します。それぞれ次のように解釈します。

スクリーニング陽性 (Screen Positive)	児が対象疾患である確率はカットオフ値より高いが、生まれる児が必ず対象疾患に罹患しているということではない。
スクリーニング陰性 (Screen Negative)	児が対象疾患である確率はカットオフ値より低いが、対象疾患に罹患した児が絶対に生まれないということではない。

## 参考データ

クアトロテストはスクリーニング検査です。弊社では、1994年から2004年までにトリプルマーカー・スクリーニングまたはクアトロテストを受けた症例について追跡調査を行いました。ダウン症候群は、1999年から2004年までにクアトロテストを受けた19,112例を対象に解析しました<sup>1)</sup>。18トリソミーおよび開放性神経管奇形については、InhibinAを確率計算に使用しないことから、1994年から2004年までにトリプルマーカー・スクリーニングまたはクアトロテストを受けた55,747例を対象に解析しました<sup>2)</sup>。

### 検査の検出率(感度)、特異度、正診率

#### ダウン症候群

	罹患	非罹患	合計
スクリーニング陽性	39	1,724	1,763
スクリーニング陰性	6	17,343	17,349
合計	45	19,067	19,112

- 検出率(感度): 86.67% (=39/45)
- 特異度: 90.96% (=17,343/19,067)
- 陽性結果の正診率: 2.21% (=39/1,763)
- 陰性結果の正診率: 99.97% (=17,343/17,349)

19,112例の調査からは、スクリーニング陽性の結果を得たのは9.22% (=1,763/19,112)でした。そのうちダウン症候群の児を妊娠していたのは39例で検出率(感度)は86.67%、陽性結果の正診率は2.21%でした。陰性結果の正診率は99.97%であり、スクリーニング陰性の結果を得た17,349例のうち6例はダウン症候群の児を妊娠していました。

#### 18トリソミー

	罹患	非罹患	合計
スクリーニング陽性	34	242	276
スクリーニング陰性	10	55,461	55,471
合計	44	55,703	55,747

- 検出率(感度): 77.27% (=34/44)
- 特異度: 99.57% (=55,461/55,703)
- 陽性結果の正診率: 12.32% (=34/276)
- 陰性結果の正診率: 99.98% (=55,461/55,471)

55,747例の調査からは、スクリーニング陽性の結果を得たのは0.50% (=276/55,747)でした。そのうち18トリソミーの児を妊娠していたのは34例で検出率(感度)は77.27%、陽性結果の正診率は12.32%でした。陰性結果の正診率は99.98%であり、スクリーニング陰性の結果を得た55,471例のうち10例は18トリソミーの児を妊娠していました。

#### 開放性神経管奇形

	罹患	非罹患	合計
スクリーニング陽性	39	221	260
スクリーニング陰性	8	55,479	55,487
合計	47	55,700	55,747

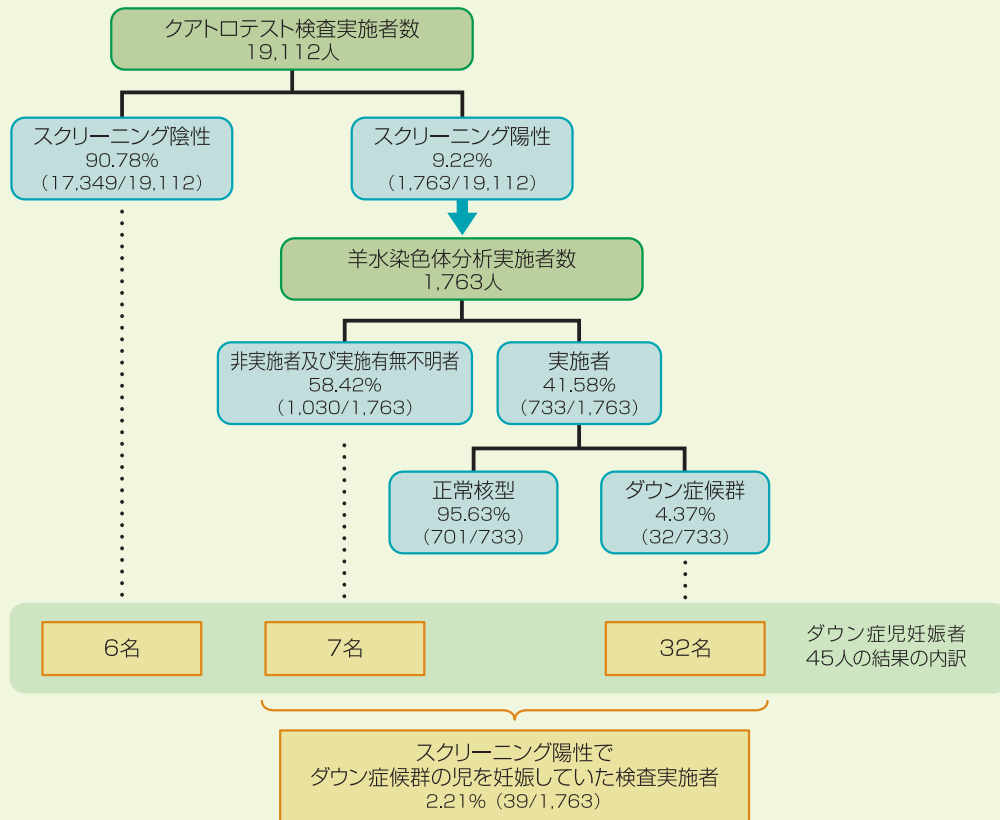
- 検出率(感度): 82.98% (=39/47)
- 特異度: 99.60% (=55,479/55,700)
- 陽性結果の正診率: 15.00% (=39/260)
- 陰性結果の正診率: 99.99% (=55,479/55,487)

55,747例の調査からは、スクリーニング陽性の結果を得たのは0.47% (=260/55,747)でした。そのうち開放性神経管奇形の児を妊娠していたのは39例で検出率(感度)は82.98%、陽性結果の正診率は15.00%でした。陰性結果の正診率は99.99%であり、スクリーニング陰性の結果を得た55,487例のうち8例(0.02%)は開放性神経管奇形の児を妊娠していました。

1) 社内資料: 1999年1月から2004年8月 クアトロテストを受けた症例についての追跡調査

2) 社内資料: 1994年1月から2004年8月 トリプルマーカー・スクリーニング、及びクアトロテストを受けた症例についての追跡調査

## ダウン症候群におけるスクリーニング陽性被検者の羊水染色体分析実施状況



## 患者様への検査結果のご説明にあたって

### ＜クアトロテスト後の意思決定＞

クアトロテストは、胎児が対象の疾患に罹患している確率を算出するスクリーニング検査です。クアトロテスト後の検査として、胎児が対象疾患であるかどうかについてより正確な情報を得るための検査があります。ダウン症候群および18トリソミーは羊水染色体分析が確定診断となり、開放性神経管奇形には、超音波検査などの詳しい画像診断・羊水 $\alpha$ -フェトプロテイン検査があります。そのため、患者様はクアトロテストの結果を確認した後に、検査を受けるかどうかについて意思決定をすることになります。

### 染色体異常と母体年齢の関係

\*該当データなし

母体年齢	妊娠第2三半期		
	ダウン症候群 <sup>1)4)</sup>	18トリソミー <sup>1)2)3)</sup>	全染色体異常 <sup>2)</sup>
25歳	1/1040	1/4054	*
30歳	1/700	1/2728	*
35歳	1/297	1/1153	1/135
40歳	1/86	1/337	1/40
45歳	1/21	1/85	1/12

1) Cuckle HS, et al, Br J Obstet Gynaecol, 1987;94:387-402.

2) Hook EB, et al, JAMA, 1983;249:2034-2038.

3) Palomaki GE, et al, Prenat Diagn, 1995;15:713-723

4) Cuckle HS, et al, Screening for Down's syndrome, In: Lilford RJ, ed. Prenatal diagnosis and prognosis, 1990.

### ＜患者様の意思決定の支援のために＞

患者様の中には、スクリーニング陽性/陰性に関係なく、クアトロテスト後の検査の実施をご検討される方もいます。そのため、患者様の意思決定の判断材料となるような情報提供が推奨されます。

- 1) 確率の解釈については、様々な表現を用いた情報提供が推奨されます。

例えば、1/500の場合はパーセンテージで表すと0.2%です。「同じ1/500の結果を得た妊婦さんが500人いたとすると、その中の0.2%(1人)が対象疾患の赤ちゃんを妊娠している可能性があります。なお、残りの99.8%(499人)の妊婦さんの赤ちゃんは対象疾患ではありません」と解釈します。

- 2) 羊水染色体分析、羊水 $\alpha$ -フェトプロテイン検査を受けるかどうかについては、以下の3点を考慮される場合が多いようです。

#### ①クアトロテストの結果

(確率、およびスクリーニング陽性/陰性)

#### ②羊水穿刺に伴う流産の確率 (約1/300)

#### ③対象疾患毎の母体年齢固有の確率 (左表を参照)

## 受託要領

検査項目名	クアトロテスト
検体必要量	血清2～3ml
採取容器	ブレイン採血管、または血清分離剤入り採血管
検体の採取条件	<ul style="list-style-type: none"><li>採血後、全血を30分放置後、速やかに血清分離してください。</li><li>弊社専用血清容器に血清を分離し提出してください。</li><li>溶血（ヘモグロビン濃度 100mg/dl 以上）の場合、測定ができません。</li></ul>
検体の保存条件	冷蔵
所要日数	7日～10日 (ラボコープ・ジャパンにて検体を受領した日より起算)
備考	<ul style="list-style-type: none"><li>米国検査所受領時に検体採取から冷蔵保存で7日間以上経過した検体は測定できません。</li><li>妊娠15週未満、妊娠22週以降の検体は、確率算出に用いる基準データベースがないため、受託できません。</li><li>以下の場合は報告に制限がありますので、あらかじめご了承ください。 ＜単胎妊娠の方＞ 神経管欠損症の家族歴があり、かつインスリン依存性の糖尿病の方は、開放性神経管奇形の確率をご報告できません。 ＜双胎妊娠の方＞ 18トリソミーの確率をご報告できません。また、神経管欠損症の家族歴がある方やインスリン依存性の糖尿病の方は、開放性神経管奇形の確率もご報告できません。</li><li>本検査は、Laboratory Corporation of America® Holdings（米国）の子会社であるEsoterix Genetic Laboratories, LLCで実施します。</li></ul>

## 主要文献

Onda T, et al. Triple marker screening in native japanese women. Prenat. Diagn. 1996;16:713-717.

Yoshida K, et al. Dimeric Inhibin A as a Fourth Marker for Down's Syndrome Maternal Serum Screening in Native Japanese Women. J Obstet Gynaecol Res. 2000;26:171-174.

Screening for fetal chromosomal abnormalities. ACOG Practice Bulletin No. 77. Obstet Gynecol 2007;109:217-27.

## 通知等

- 厚生科学審議会先端医療技術評価部会・出生前診断に関する専門委員会「母体血清マーカー検査に関する見解」1999年6月
- 日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」2011年2月
- 日本産科婦人科学会「出生前に行われる遺伝学的検査および診断に関する見解」2013年6月