

高年令婦人と染色体異常児との関連について

広島大学医学部産科婦人科学教室

藤原 篤, 大 浜 紘 三
日 浅 毅, 岡 本 悦 治

研究目的

高年令婦人から出生する新生児には、各種の先天異常が高頻度にみられる。その中でも特に染色体異常に起因する先天異常は母体年齢が大きく関与するが、実は新生児に見られる染色体異常は発生する異常児の極く一部であって、染色体異常児の大部分は妊娠初期に自然流産することが知られている。

そこで我々は妊娠初期の人工流産児と Down 症候群の双方を用いて、染色体異常の発生に関与する母体年齢の影響の検討を行なった。

研究方法

妊娠 1 2 週以前の人工流産児を無菌の状態ではじめ、生理食塩水でよく洗浄して胎児および付属物組織を分別し、細切した後スライドグラス上に塗布して 20% 牛胎仔血清加イーグル MEM 培養液を添加し、37°C で培養した。細胞増殖が盛んな時期にコルセミドを添加し、通常の下張液処理、カルノア固定、火焰固定により染色体標本を作成した。従来のギムザ染色標本で異常を認めた例では、更にトリプシン処理による G-band 標本を作成した。染色対の観察は顕微鏡下および写真上で行ない、分析は Chicago 及び Paris 会議の規定に従って行なった。また母親および父親の年齢等に関する臨床調査は必要に応じて実施した。

Down 症候群では、臨床的に本症と診断ないしは疑診された例について、患者とその両親より採血して末梢リンパ球培養を行ない染色体標本を作成した。更に染色体異常を認めた例では G-band, Q-band 分析も併せ行なった。両親の年齢、妊娠歴等に関する臨床調査も必要に応じて実施した。

研究結果

1. 人工流産児に関する研究結果

総計 1,295 例の人工流産物が集められたが、胎児又は付属物が認められて培養されたのは 1,248 例であった。そのうち 1,106 例の染色体分析が行なわれ、染色体異常は 57 例 (5.2%) に見出された。染色体異常の中ではトリソミーが最も多く、複合異数体を含めると 47 例に達し、その他にモノソミー X: 5 例, 3 培体: 2 例, 4 培体: 2 例, モザイク: 1 例が認められた。トリソミー及び複合異数体の中では 16 番染色体が過剰に存在する例が 16 例で最も多く、次いで 22 番染色体 8 例, 21 番染色体 7 例の順であった。

母体年齢を 5 才間隔に分け、各年齢群での染色体異常の頻度をみると、表 1 に示す如く 24 才以下: 3.7%, 25-29 才: 2.9%, 30-34 才: 3.1% であるのに対し、35-39 才: 8.6%, 40 才以上 20.9% と母体年齢が 35 才以上になると染色体異常頻度は急上昇する結果であった。また染色体異常をトリソミーとそれ以外に分けて母体年齢の影響を検討した結果、トリソミー以外では母体年齢が 40 才以上になると頻度は多少高くなるもののその影響は少なく、それに対しトリソミーでは 35 才以上から影響が見られその影響も強いとの成績が得られた。しかしトリソミーを端着糸点染色体である D.G. 群と、中部ないしは次中部着糸点染色体である E. 群と、その他の群に分けて分析した結果では特に各群間における差異は認めなかった。

なお父親年齢と染色体異常との関連についての分析では、父親年齢そのものは染色体異常発生の

要因とはならないとの結果であった。

2. Down 症候群に関する研究結果

現在迄に染色体検査により Down 症児と診断されたのは 207 例で、その内訳は標準型 G-トリソミー (47, +G) 189 例, D/G 転座 9 例, G/G 転座 6 例, モザイク 3 例であった。両親の染色体検査で、2 例の 47, +G の母親と 3 例の D/G 転座例の母親に染色体異常が認められ、後者はいずれも D/G 転座保因者であった。母体年齢調査が行なわれた 155 例における核型別の母体年齢分布を表 2 に示したが、それによると 47, +G 群では 35 才以上が 27 例で 19.3% を占めていたが、これは昭和 50 年度の全国統計における 35 才以上の産婦の頻度である 3.8% と比較すると著しく高いものであった。これに対し転座例の 12 例では母体年齢はいずれも 34 才以下で 47, +G 群とは異なる年齢分布であり平均年齢も 26.8 才で 47, +G に比べ 2.8 才低かった。また母体年齢に妊娠順位を加味して検討するに、29 才以下の 92 例中初回の妊娠で患児を受胎したのが 45 例 (48.9%) で、残る 47 例は 2~4 回目の妊娠であった。一方 30~34 才の 36 例では初回妊娠が 3 例 (8.3%) であるのに対して、2~4 回目は 28 例 (77.8%) を占め、5 回目以後の妊娠は 5 例 (13.9%) であり、35 才以上では 27 例中 8 例 (29.6%) が初回妊娠、13 例 (48.1%) が 2~4 回目、6 例 (22.2%) が 5 回目以後の妊娠で Down 症児を受胎していた。

考 察

新生児に見られる染色体異常の中で最も頻度が高く、かつその病態からして社会的にも多くの問題を含んでいるのは Down 症候群であり、しかも本症児のうち 47, +G の発生は母体年齢の上昇と強い相関があると考えられて来たが、今回の分析でもこれを裏付ける結果が得られた。トリソミーは配偶子形成過程において生ずる染色体不分離が原因となるが、特に母親側での不分離が強く関与していると考えられる。その理由としては、卵巣における卵子形成は既に胎生期に開始し、排卵

までの長年月を要するため、この間に各種の障害因子の蓄積および加齢自体の影響が加わり、不分離が発生しやすくなることが挙げられる。この考えからすると、母体年齢の影響はトリソミーや複合異数体に限られ、それ以外の異常に対する影響は殆どないこととなるが、人工流産児の成績および転座型 Down 症児の母体年齢分布はその考え方も肯定するものであった。

トリソミーの中でも D および G 群染色体等の端着糸点染色体のトリソミーが高年齢婦人に発生しやすいとされているが、しかし今回の人工流産児の成績では他の染色体に関しても同様の傾向があることが示され、この成績からすると高年齢婦人は単に D 及び G 群染色体トリソミーばかりでなく、凡ての染色体のトリソミー児をも受胎しやすいこととなる。

次に Down 症児について妊娠順位との関連をみると、母体年齢が 29 才以下の群で初回の妊娠で患児を受胎したのは約半数の 48.9% であるのに対し、30 才以上の群では患児の受胎が初回妊娠であった例は 17.5% でその頻度は 5 回目以後の妊娠のそれと同じであった。最近の高年齢者の分娩例や多産例が減少しており、それに伴って Down 症児の出生頻度も従来の 700~800 例に 1 例から 1000 例に 1 例と減少したとの報告も見受けられるが、今回の成績でも高令・多産者 (或るいは頻回妊娠) を減少させるよう適切な指導を行えば、ある程度の Down 症児の出生を防止し得ることが示されている。

要 約

人工流産児および Down 症児を用いて染色体異常発生に及ぼす母体年齢の影響を検討し以下の結果を得た。

1. 妊娠 2~3 カ月における染色体異常頻度は 5.2% であったが、母体年齢 35~39 才の群では 8.6%、40 才以上では 20.9% の高い頻度であった。
2. 染色体異常のうちトリソミーや複合異数体等の染色体不分離に起因する異常は高年齢婦人に高頻度に発生していた。
3. Down 症児のうち 47, +G 例を出産した母

体年齢分布は高年齢に偏し、35才以上の占める率は19.3%であった。

以上の婦人では頻回妊娠例が多く、63例中11例(17.5%)は5回目以後の妊娠で患児を受胎

4. Down 症児受胎の妊娠順位の検討で、30才以上していた。

表1 母体年齢別にみた人工流産児の染色体異常頻度

母体年齢	検索例数	染色体異常例数		計
		トリソミー*	その他	
～24	267	6(2.2)	4(1.5)	10(3.7)
25～29	308	7(2.3)	2(0.9)	9(2.9)
30～34	289	8(2.8)	1(0.3)	9(3.1)
35～39	175	14(8.0)	1(0.6)	15(8.6)
40～	67	12(17.9)	2(3.0)	14(20.9)
計	1106	47(4.2)	10(0.9)	57(5.2)

*、複合異数体例を含む

表2 Down 症候群における核型別の母体年齢分布

母体年齢	トリソミー		D/G および G/G 転座		モザイク		計		対照*
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	
～19	1	0.7	0	0	0	0	1	0.6	0.8
20～24	25	17.9	5	41.7	1	33.3	31	20.0	25.2
25～29	57	40.7	2	16.7	1	33.3	60	38.7	53.4
30～34	30	21.4	5	41.7	1	33.3	36	23.2	16.8
35～39	19	13.6	0	0	0	0	19	12.3	3.3
40～44	7	5.0	0	0	0	0	7	4.5	0.5
45～49	1	0.7	0	0	0	0	1	0.6	0.02
計	140	100	12	100.1	3	100	155	99.9	
平均	29.6		26.8		27.0		29.3		

* 我国における出産時母体年齢分布(昭和50年度厚生省統計より)

↓
検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります
↓

研究目的

高年令婦人から出生する新生児には、各種の先天異常が高頻度にみられる。その中でも特に染色体異常に起因する先天異常は母体年令が大きく関与するが、実は新生児に見られる染色体異常は発生する異常児の極く一部であって、染色体異常児の大部分は妊娠初期に自然流産することが知られている。

そこで我々は妊娠初期の人工流産児と Down 症候群の双方を用いて、染色体異常の発生に関与する母体年令の影響の検討を行なった。