

人工流産による染色体異常モニタリングの検討

佐々木 本 道

(北海道大学理学部動物染色体研)

外 村 晶

(東京医科歯科大学難治研)

黒 木 良 和

(神奈川県立こども医療センター)

古 山 順 一

(兵庫医科大学遺伝学)

はじめに

染色体異常のモニタリングは 1) 新生児, 2) 自然流産, 3) 人工流産, 4) 羊水細胞などを対象として実施可能である。1) に関しては一昨年度および昨年度にその必要性, 意義, 実施方法などについて検討し, 欧米諸国およびわが国における発生頻度を比較考察した。

目 的

本年度は流産, とくに人工流産による染色体異常モニタリングの実施上の問題点と国内外における研究の現状を総括・検討することを目的とした。

研究の背景

流産における染色体研究の実態と研究法の標準化については WHO (1966) の会議による詳細な報告がある。その後, 経口避妊薬使用経験者よりの流産では染色体異常 (特に三倍体) が増加するという Carr (1970) の報告を契機として, 再び WHO の会議 (1972) により, この問題が検討された。この会議の内容は公表されていないが, 三倍体は致死的であり, 公衆衛生上あまり問題にならないが, 現時点では情報が不十分であるので, 出生可能な染色体異常も含めてさらに十分な研究を行い, それらの発生状況を監視することの必要性が認められた。Klinger et al. (1973, 1976) は自然流産, 人工流産, 新生児を対象とした調査で, 経口避妊薬使用者, その他の避妊薬使用者, 両者とも未使用者の 3 群間の染色体異常出現率に有意差を認めなかったと報告している。

Warburton et al. (1977) はニューヨーク市における自然流産および羊水細胞の染色体の継続調査中に, ある特定時期の妊娠産物においてトリソミーの出現率が平常時の 2~4 倍に増大したことを認めたが, その原因を究明することはできなかった。最近, Morton et al. (1982)

はハワイの自然流産における染色体異常の推移を5年間にわたり調査し、その結果を異常のタイプ別に統計学的に分析したところ、母由来の三倍体と16トリソミーは増加し、Xモノソミーは減少しつつあるが、四倍体の出現率には一定の傾向がみられないということを認めた。この研究は明らかにモニタリングを指向した試みであるが、要因の解析は不成功に終わっている。

人工流産を用いた Yamamoto et al. (1982) の前向き (prospective) 研究によると、妊婦が妊娠前後にインフルエンザ、肺炎などの感染歴、あるいは下熱剤、鎮痛剤などの薬物服用歴をもっている場合には、そうでない場合よりも染色体異常の出現率が高まり、とくに、薬物服用群では三倍体の増加が顕著であったという。一方、Nielsen et al. (1982) のオランダにおける新生児の染色体調査においても母親の薬物服用歴 (ホルモン剤、精神安定剤、鉄剤、スルホンアミドなど) と染色体異常との関連を示唆する結果が得られている。

人工流産によるモニタリングの意義

ヒトでは認知された妊娠の約15%は自然流産に終り、自然流産の約50%は染色体異常によると推定されている (UNSCEAR 1980)。新生児での染色体異常の出現率は昨年度報告した通り約0.6%であるので (黒木ら, 1982)、染色体異常の大部分のものは出生前に淘汰されてしまうことになる。自然流産にみられる染色体異常は新生児のそれに比べて、その数も種類も圧倒的に多いが、両者における異常の種類は明らかに異なる (表1)。たとえば、自然流産で多く見出される16トリソミー、三倍体などは新生児にはみられないし、新生児に多い XXY, XYY, XXX などの性染色体トリソミーは自然流産には見出されていない。すなわち、16トリソミーや三倍体は致死性であるのに対し、性染色体トリソミーは出生後も生存可能な異常であると考えられる。したがって、自然流産により染色体異常のモニタリングをすることは、本来生まれて来ることのできないような異常を対象としていることになり、新生児でのそれに比べると公衆衛生的にも、社会的あるいは個人的にもその意義は異なる。

Kajii et al. (1980) によると、自然流産より得られた胎児またはその附属物の大部分 (約95%) は妊娠8~18週のものであり、染色体異常の出現率は9~11週でもっとも高く、19~30週ではサンプル数も少く、異常率もいちじるしく低下していた。このことから、妊娠12週ぐらいまでの中絶による人工流産に見出される染色体異常には出生可能なものと自然流産につながるものとの両者が含まれており、新生児に比べると異常の頻度が高く、種類も多いものと考えられる。一般にモニタリングの実施に当っては、対象となる異常の発生率が高いほど、サンプル数が少なくてもすむが、自然流産における染色体異常の検出率は報告者によっていちじるしく異なり、5.4~64.0%の大幅の変異を示している (大浜, 1982)。これはサンプルの数、収集・選出法、分析の成功率、調査年代による分析技術の違いなどさまざまな要因によるものと考えられるが、これらを統一してモニタリングを実施することは必ずしも容易ではない。人工流産においても同様の要因が考えられるが、自然流産ほど材料的制約がきびしくないので、検査法の標準化が比較的容易である。また、人工流産における染色体異常の出現率は後述のように自然

表1 Incidences of major chromosome abnormalities in induced and spontaneous abortions and newborns

	Induced abortions* (N=7,623)		Spontaneous abortions** (N=1,128)		Newborns*** (N=69,054)	
	No.	%	No.	%	No.	%
<u>Sex-chromosome aneuploids</u>						
XXY	12	0.157	—	0.0	47	0.068
XYY	1	0.013	—	0.0	50	0.072
XXX	7	0.092	—	0.0	29	0.041
X	30	0.394	111	9.840	16	0.023
others	—	0.0	—	0.0	18	0.026
<u>Autosomal aneuploids</u>						
+ D	24	0.314	53	4.698	3	0.004
+ E	38	0.498	91	8.067	8	0.012
+ G	50	0.656	53	4.698	83	0.120
others	36	0.473	56	4.965	1	0.001
<u>Autosomal structural changes</u>						
t	6	0.079	12	1.064	134	0.194
others	8	0.105	8	0.709	11	0.016
<u>Polyploids</u>						
3n	20	0.262	58	5.142	—	0.0
4n	7	0.092	26	2.305	—	0.0
<u>Miscellaneous</u>						
	4	0.052	6	0.532	—	0.0
Total	243	3.188	490	43.439	431	0.624

* Compiled from twelve surveys (Sasaki unpubl.). ** From three surveys with banding (Lauristen 1976, Hassold, et al. 1978, Kajii, et al. 1980). *** From nine surveys compiled by Kuroki, et al. (1982).

流産の場合ほど大幅な変異を示さず、出生後も生存可能な異常と自然流産につながる異常との両者を、出生以前に検出できるので、異常事態を早期に発見し、その要因を探索することができる。妊娠中絶は多くの場合妊娠12週以前に行われるので、染色体異常の発生にもっとも関係のある受精前後における薬物服用などに関係する妊婦の記憶が新しいという利点もある。

羊水細胞培養による染色体異常の出生前診断は、通常妊娠16~20週に行われるので、出生可能な異常が大部分を占めるが、培養開始から分析までにかかなりの日数を要し、短期間に多数の

表2 Summary of chromosome studies in induced abortions

References	No. of specimens karyotyped	Karyotypically abnormal		Mean gestation ¹⁾	Mean maternal age	Tissues used ²⁾ cultured (+) or not (-) [% success]
		No.	(%)			
Yasuda, et al. (1967) ³⁾	188	5	(2.7)	6.0	29.0	Em (-) [69%]
Toinomura, et al. (1969) ³⁾	609	11	(1.8)	7.1	27.1	Em (+) [83%]
Ford, et al. (unpubl.) ³⁾	307	0	(0.0)	11.0	27.7	Em (-) [97%]
Kajii, et al. (1978)	182	0	(0.0)	11.1	30.2	Em (+) [92%]
Sasaki, et al. (1971, 1975)	1,297	16	(1.2)	9.6	26.9	Mostly Em (+) [65%]
Klinger, et al. (1976)	1,233	9	(0.7)	7~14	24.7	Mostly Em (+) [43%]
Fujimoto, et al. (1978) ⁴⁾	314	26	(8.3)	8.3	39.9	Mostly Em (+) [?]
Tsuji and Nakano(1978) ⁴⁾	256	13	(5.1)	8.3	40.1	Mostly Em (+) [95%]
Hahneman (1973)	172	6	(3.5)	12.5	26.5	Em/Ex-em (+) [55%]
Kajii, et al. (1978)	728	24	(3.2)	11.1	28.4	Em/Ex-em (+) [97%]
Yamamoto, et al. (1978)	1,250	80	(6.4)	8.4	28.0	Em/Ex-em (-) [79%]
Ohama (1978)	1,087	53	(4.9)	5~12	22.9	Em/Ex-em (+) [86%]
Total	7,623	243	(3.2)	9.3	29.9	

1) Menstrual age in weeks. 2) Em=Embryonic tissues. Ex-em=Extraembryonic tissues.

3) cf. Kajii (1973). 4) Selected specimens for higher maternal ages of 35 or more.

サンプルを集めることがむずかしいのでモニタリングのためにはあまり有効な系ではない。ただし、同一地域で同一期間に行った新生児や流産での調査結果と比較考察する上では有用な情報を提供するものと考えられる。

人工流産における染色体異常の実態

表2は人工流産の染色体に関する従来の報告をまとめたものである。分析総数7,623例中243例(3.2%)に染色体異常が認められているが、異常率は報告者によって異なり、0から8.3%までの幅がある。これは母年令、妊娠期間、分析に用いた材料(胎児またはその附属物)などの差によるものと考えられる。

染色体異常を示した243例の内訳は、常染色体の異数性(主としてトリソミー)を示すものが148(60.9%)でもっとも多く、次いで性染色体の異数体(51例, 21.0%), 倍数体(27例, 11.1%), 構造異常(13例, 5.3%), その他(4例, 1.6%)である(表3)。この表から明らかのように、人工流産には致死的な異常がかなり含まれている。このことは表1にも自然流産および新生児集団と比較して示してある。常染色体トリソミー、Xモノソミー、倍数体などは出生前に強い淘汰を受けるが、性染色体トリソミーはほとんど障害なく出生しうることがわか

表3 Types and frequencies of abnormal karyotypes found in induced abortions

Autosomal aneuploids		Sex-chromosome aneuploids	
+ A	2	X	26(10.7%)
+ 2	4	X/XY	3
+ 3	2	X/XX	1
+ 4	1	XXY	11 (4.5%)
+ 5	2	XXY/XY	1
+C or X	5	XXX	7 (2.9%)
+ 7	1	XXX/XX	1
+ 9	1	XXY	1
+10	1		
+11	1	Total	51(21.0%)
+ D	20 (8.2%)	Polyploids	
+14	2	69, XXY	11 (4.5%)
+15	2	69, XXX	7 (2.9%)
+ E	9 (3.7%)	71, XXY, +C, +G	1
+16	14 (5.8%)	69, XXX/46, XX	1
+17	1	92, XXXY	1
+18	14 (5.8%)	92, XXXX	1
+ G	22 (9.1%)	92, XXXY/46, XY	2
+21	19 (7.8%)	92, XXXX/46, XX	2
+22	9 (3.7%)	92, XXXX, +11	1
+C mos	1	Total	27(11.1%)
+C or X mos	2	Structural abnormalities	
+C or X/-C or X/XX	2	t (13 ; 14)	2
+D mos	1	t (D ; D)	3
+G mos	3	t (G ; G)	1
+22 mos	1	inv(2)	1
+ 2, +16	1	others	6
+16, +20	1	Total	13 (5.3%)
+ D, +17 or 18	1	Other abnormalities	
+ D, + F	1	miscellaneous	4 (1.6%)
+18, + G	1	Grand Total	243 (100%)
-E mos	1		
Total	148(60.9%)		

る。人工流産における XXY と XXX の出現率はいずれも新生児のものより高いが、これは人工流産の平均母年齢が高い (29.9才) ことによるものと思われる。また、人工流産で XYY が少ない理由は明らかでないが、XYY と Gトリソミーの識別に多少不確実な要素が含まれている可能性がある。母年齢の影響は常染色体トリソミーについても考えられ、トリソミーの種類と出現率は新生児、人工流産、自然流産の3者間で異なる。たとえば、新生児と人工流産ではGトリソミーが、自然流産ではEトリソミーがもっとも多い。新生児のGトリソミーはすべて21トリソミー (+21) であるが、人工流産と自然流産には22トリソミー (+22) が含まれており、+21と+22の割合は前者では2:1、後者では1:1である。同様に、新生児のEトリソミーはすべて+18であるのに対して、自然流産のそれは大部分が+16であり、人工流産では両者の割合が1:1である。

表4 Frequency of chromosome abnormalities (trisomies) by maternal age of induced abortions

Author Mean gestation (w)	Ohama (1982) 5~12	Yamamoto (1980) 8.4	Kajii, et al. (1978) 11.1	Fujimoto, et al. (1978) 8.5	Tsuji and Nakano (1978) 8.3
Maternal age					
15~24	10(6)/279 3.6 (2.2)%	19(8)/455 4.2 (1.8)%	7(1)/213 3.3 (0.5)%	—	—
25~34	20(16)/642 3.1 (2.5)%	30(19)/550 5.5 (3.5)%	10(7)/385 2.6 (1.8)%	—	—
35~39	19(17)/223 8.5 (7.6)%	16(14)/172 9.3 (8.1)%	1(1)/93 1.1 (1.1)%	6(6)/134 4.4 (4.4)%	2(2)/123 1.6 (1.6)%
40~49	22(19)/91 24.2(20.9)%	15(14)/63 23.8(22.2)%	5(4)/37 13.5(10.8)%	20(17)/180 11.1 (9.4)%	11(11)/133 8.3 (8.3)%
Total	71(58)/1,235 5.7 (4.7)%	80(55)/1,240 6.5 (4.4)%	23(13)/728 3.2 (1.8)%	26(23)/314 8.3 (7.3)%	13(13)/256 5.1 (5.1)%

表5 Frequency of chromosome abnormalities by maternal age and developmental stage estimated by gestational age of induced abortuses

(Fujimoto, et al. unpublished)*

Developmental stage Gestational age (week)	Neurula 5	Tail-bud embryo 6	Complete embryo 7	Metamorphosing embryo		Fetus 10~12	Total
				8	9		
Maternal age							
35~39	2/17 (11.8%)	4/44 (9.1%)	2/46 (4.3%)	2/36 (5.6%)	2/15 (13.3%)	3/15 (20.0%)	15/173 (8.7%)
	8/107=7.5%			7/66=10.6%			
40~44	5/16 (31.3%)	7/38 (18.4%)	13/61 (21.3%)	6/21 (28.6%)	4/19 (21.1%)	2/17 (11.8%)	37/172 (21.5%)
	25/115=21.7%			12/57=21.1%			
45~49	1/1	1/4	3/6	1/2	1/2	0/0	7/15 (46.7%)
	5/11=45.5%			2/4=50.0%			
Total	8/34 (23.5%)	12/86 (14.0%)	18/113 (15.9%)	9/59 (15.3%)	7/36 (19.4%)	5/32 (15.6%)	59/360 (16.4%)
	38/233=16.3%			21/127=16.5%			

* Data should not be used in publications without consent of Dr. S. Fujimoto, Hokkaido Univ.

表4は高年令(35才以上)の母親よりの人工流産を比較的多く含む報告から、染色体異常の出現率を母年令の階級別に比較したものである。いずれの場合も母年令が高いほど異常が多くなり、それは主としてトリソミーの増加によっていることがわかるが、同一母年令群でも報告によって異常率が異なり、それは妊娠期間の違いなどによるものと思われる。表5は北大医学

部産婦人科藤本ら（未発表）の高年妊婦よりの人工流産の染色体に関する最近2年8ヵ月間の調査資料である。この結果から高年者ほど異常率が高くなることは明らかであるが、同一母年令群でも妊娠週別の異常率には多少の変動があり、形態形成期を境にしてデータを二分してみたが、その前後において明瞭な変化はみられなかった。同様の傾向は Yamamoto (1980) の報告にもみられている。Kajii et al. (1978) の調査によると、異常率が急速に低下するのは12週以後である。サンプル数が少いので確実とはいえませんが、表5の結果から、妊娠5週の異常率は6週以後に比べ各母年令群とも特に高いようである。以上のことから考えて、少なくとも6～12週の人工流産であれば、全体を母年令別にまとめて異常率を比較しても差しつかえないように思われる。ただし、染色体異常の発生機構は異常の種類によって異なるので（松永，1982参照）、モニタリングに当っては異常の種類別に、致死性あるいは半致死性異常と出生可能な異常とを区別して考察する必要がある。

モニタリング実施上の留意事項

人工流産により染色体異常のモニタリングを実施するに当っては以下の事項に関し十分な配慮が必要である。

1. 材料の採択

自然流産、切迫流産などの徴候が全く認められない健康な妊婦より、人為的に中絶された妊娠産物（胎児またはその附属物）のみを検査対象とする。

2. 方法

培養または直接法によるが、いずれにしても成功率を高くし、異常核型は分染法により正確に分析する必要がある。異形性を示す染色体のトリソミーと三倍体については不分離の発生時期と由来を可能な限りしらべておく。絨毛を培養する場合には母体由来の細胞が混入するおそれがあるので、培養前にXおよびYクロマチンをしらべておき、培養による結果と矛盾するものは除外する。

3. 妊娠期間の推定

特別の場合以外は、妊婦の口述による最終月経（LMP）の初日から中絶までの日数を以て妊娠期間を推定する。胎児またはその一部（頭、四肢など）が得られた場合には、頭頂から臀部までの長さ、胎盤の大きさ、体節の数、四肢の発育状態などにより発生の時期（stage）を推定し、LMPによるものと1週間以上違いのあるものは補正する。ただし、致死性染色体異常あるいは明らかな表現型異常を認めたものについては、発育不全あるいは発育停止後1週間以上子宮内に残存している可能性があるため、LMPによる。

4. 母年令（父年令）

できる限り両親の年令を生年月日で記録しておき、中絶時の年令だけでなく、受精時あるいは中絶しなかった場合の出産時年令をも推定できるようにしておき、いずれの尺度でも新生児その他の系での結果と同じレベルで比較・考察ができるようにしておく。

5. その他の記録

術前に妊婦（および配偶者）の住所、氏名、職業、病歴（遺伝病、染色体異常を含む）、結婚歴、妊娠歴（流・死産、多胎、妊娠中絶）、生活様式、経済、社会的状況などを記録しておく。妊娠前および後の薬物使用、放射線被曝（診断・治療X線を含む）などについては特にくわしくしらべておく必要があることはいうまでもない。

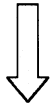
ま と め

以上に述べたように、人工流産による染色体異常のモニタリングはそれに要する労力と経費を惜しまなければ十分に実施可能であり、新生児、自然流産、羊水細胞などを対象としたモニタリングよりも以下の点において優れた系であると考えられる。

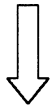
1. 致死的異常、半致死的異常、出生可能な異常の3者を同時に検出できる。
2. 新生児に対する有害因子を早期に探知できる。
3. 未知の有害因子を母親の記憶から探索する場合に、より新しく正確な情報が得られる。
4. 材料が比較的豊富で集めやすい。高年妊婦に限定して材料を集めれば、異常率も適当に高く、異常の種類も多いので、有意サンプル数が新生児の場合よりも少くとも異常の発生を予知できる。また、異常の種類によって成因が異なるので、有害因子の推定にも有利である。

主要参考文献

- 1) Carr, D.H. : Canad. Med. Assoc. J., **103** : 343~348, 1970.
- 2) Fujimoto et al. : Proc. Jpn. Acad., **54B** : 601~606, 1978.
- 3) Kajii, T. et al. : Hum. Genet., **55** : 87~98, 1980.
- 4) Kajii, T. et al. : Hum. Genet., **43** : 247~258, 1978.
- 5) Klinger, H.P. et al. : Obstet. Gynec., **48** : 40~48, 1976.
- 6) 黒木良和, 他 : 厚生省心身障害研究. 昭和56年度研究報告書, 196~200, 1982.
- 7) 松永 英 : 医学のあゆみ, **121** : 738~744, 1982.
- 8) Morton, N.E. et al. : Cytogenet. Cell Gene., **33** : 232~239, 1982.
- 9) Nielsen, J. et al. : Hereditas, **96** : 109~117, 1982.
- 10) 大浜紘三 : 日産婦誌, **30** : 1687~1695, 1978.
- 11) Sasaki, M. et al. : Jpn. J. Hum. Genet., **20** : 69~70, 1975.
- 12) WHO : Bull. WHO, **34** : 765~782, 1966.
- 13) Tsuji, K. and Nakano, R. : Obstet. Gynec., **52** : 542~544, 1978.
- 14) Tonomura, A. et al. : Jpn. J. Hum. Genet., **14** : 264, 1969.
- 15) UNSCEAR : Genetic effects of radiation. Vienna, Sept., 1~12, 1980.
- 16) Warburton, D. et al. : Lancet, **ii** : 201, 1977.
- 17) 山本正治 : 新潟医学会誌, **89** : 367~371, 1975.
- 18) Yamamoto, M. et al. : Hum. Genet., **60** : 360~364, 1982.



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



まとめ

以上に述べたように,人工流産による染色体異常のモニタリングはそれに要する労力と経費を惜しまなければ十分に実施可能であり,新生児,自然流産,羊水細胞などを対象としたモニタリングよりも以下の点において優れた系であると考えられる。

1. 致死的異常,半致死的異常,出生可能な異常の3者を同時に検出できる。
2. 新生児に対する有害因子を早期に探知できる。
3. 未知の有害因子を母親の記憶から探索する場合に,より新しく正確な情報が得られる。
4. 材料が比較的豊富で集めやすい。高年妊婦に限定して材料を集めれば,異常率も適当に高く,異常の種類も多いので,有意サンプル数が新生児の場合よりも少くても異常の発生を予知できる。また,異常の種類によって成因が異なるので,有害因子の推定にも有利である。