

反復・習慣流産の原因としての染色体異常保因者への 遺伝外来における対応に関する検討

新潟大学産科婦人科学教室（主任：田中憲一教授）

石 田 道 雄

Studies on the Genetic Counselling for
the Recurrent or Habitual Aborters
with Chromosomal Aberration

Michio ISHIDA

*Department of Obstetrics and Gynecology,
Niigata University School of Medicine
(Director: Prof. Kenichi TANAKA)*

In order to establish the appropriate way of the counselling for couples with chromosomal aberration and recurrent or habitual abortion, the more substantial method for the prediction of pregnant prognosis in these patients was sought from the results of genetic counselling performed at genetic counselling outpatient clinic, department of obstetrics and gynecology, Niigata University School of Medicine, between April, 1982 and April, 1991.

The results were as follows:

- 1) Out of 104 couples with recurrent abortion who were offered genetic counselling during indicated period at our outpatient clinic, in 29, the chromosomal aberration was observed.
- 2) Of twenty-nine couples, in 15, the wives were carriers, and in remaining 14, the husbands were carriers.
- 3) The chromosomal aberrations included 12 cases of reciprocal translocation, 6 cases of Robertsonian translocation, 4 cases of pericentric inversion, 4 cases of sex chromosome aneuploidy, 1 case of 14 p⁺, 1 case of 22 p⁺ and 1 case of Yq⁺.
- 4) Relatively high rates of spontaneous abortion were obtained by accumulation of past pregnant history in patients with chromosomal aberration compared with the theoretical

Reprint requests to: Michio ISHIDA,
Department of Obstetrics and Gynecology,
Niigata University School of Medicine,
1-757, Asahimachi-dori, Niigata City,
951, JAPAN.

別刷請求先：〒951 新潟市旭町通1番757
新潟大学医学部産科婦人科学教室

石田道雄

risks of abortion.

5) Application of empiric risks was considered to be more appropriate and practical for predicting the prognosis of further pregnancy for the couples of recurrent or habitual abortion with chromosomal aberration.

Key words: recurrent aborters, carriers of chromosomal aberrations, genetic counselling, empiric risks
不妊症, 染色体異常保因者, 遺伝相談, 経験的危険率

I. 結 言

反復・習慣流産（不妊症）は様々な原因に由来し得ると考えられているが、中でも、妻または夫の染色体異常によるものは、その頻度が高く、種類も多様であり、さらに生児を得難い例も多いといった点でとりわけ特徴的である。諸者の報告を平均すると、不妊症夫婦10ないし20組に1名の頻度で染色体異常保因者が見い出されており^{1)~62)}、したがって、不妊症の診療において細胞遺伝学的検索を行うことは、今日ほとんど常識化するに至っている。しかし一方、いざ染色体異常保因者が発見された場合の対応（遺伝相談）は決して容易なものではない。その主たる要因の1つとして、妻または夫が染色体異常保因者である夫婦（以下、染色体異常保因夫婦）における妊娠予後の予測が難しいという点を挙げるができる。だが、当然のことながら、予後の予測を示すことは遺伝相談の上で避けて通ることの出来ない重要なステップである。本研究では新潟大学医学部附属病院産科婦人科遺伝外来（以下、当外来）の成績をもとに、染色体異常保因夫婦でかつ不妊症を呈する夫婦へのより良い対応、特に妊娠予後の適切な推定方法について検討を行った。

II. 研究 方法

1. 研究対象および細胞遺伝学的検索方法

1982年4月より1991年4月までの9年間に当外来で扱った不妊症関係の遺伝相談104件から染色体異常保因夫婦が関与していた29件を抜き出し、異常の内容、妊娠歴、および皮膚紋理について検討を行った。

染色体分析は、末梢静脈血リンパ球を材料に、Gibco社製クロモゾームメジウムキットを用いて72時間培養法により行った。分染法は、主としてG-banding法を用いたが、症例によっては、必要に応じ、Q-banding, C-banding, 高精度分染法を追加した。なお、他施設で染色体異常を発見された後に当外来へ紹介されたケースは、すべて核型標本写真を持参していたため、当外来で改め

て検索を行った症例はなかった。

皮膚紋理は、不妊症夫婦のうち、記録し得た100例、151名（うち染色体異常保因者18名）を対象に、猿線（SC）、母指球紋（TH）、小指球紋（HYP）、軸三叉の高位（t', t''）、手指の弓状紋（A）、尺側蹄状紋（UL）、橈側蹄状紋（RL）、渦状紋（W）の出現頻度を解析した。

2. 遺伝相談について

現在、当外来で不妊症に関して行っている遺伝相談の手順を概説する。

反復・習慣流産夫婦のほとんどは、当科不妊症外来を経て遺伝外来へ紹介される。その時点で、夫婦の染色体核型は未検査である場合が多かったが、近年では外注検査が急速に普及したことにより、染色体異常を発見された後に当外来へ紹介される例が増加しつつある。

当外来では、まず最初に詳細な家系図を作成し、次いで、皮膚紋理を可能な限り夫婦両者について記録する。これらが終了したところで、染色体検査の必要性を説明するが、既に染色体異常を指摘された症例では、染色体について基本的解説が行われ、染色体異常保因状態（Carrier）に関する問題点の質疑応答がなされる。その際「Carrierとは異常な人間である」という誤解を招かぬよう細心の注意を払っている。

Carrierについて理解が得られた段階で、今後予想される妊娠予後に関する説明に入る。

妊娠予後としては、以下の4通りを想定し、それぞれが起きる確立（危険率）を算出する。

1. 児の核型・表現型が共に正常。
2. 児が染色体異常保因者。
3. 児が核型・表現型共に異常。
4. 流産、子宮内胎児死亡を来す。

算出方法には、減数分裂における染色体の対合図を用いる理論的方法（理論的危険率）と、症例の集計による経験的方法（経験的危険率）とがあるが、当外来では可能な限り経験的危険率を算出して対応することを目標にしている。経験的危険率を求める際に必要な症例は文献

から引用するが、そのために普段から文献(症例報告)を渉猟し、症例は核型別にコンピューター登録を行っている。この文献収集および染色体異常保因者核型別症例の登録は、Ascertainmentを2回異常の流産を経験した夫婦として(異常児出産を契機に染色体異常保因者が発見された症例は排除して)、現在までの所62文献、516症例についてなされた¹⁾⁻⁶²⁾。その詳細は、1. 相互転座250件、2. ロバートソン型転座118件、3. 逆位等の構造異常67件、4. 性染色体異常81件である。しかし、同一の異常症例を文献的に見いだせない場合も多く、この場合には、理論的危険率をまず用い、例えば相互転座では、切断部位が当該保因者と全く同一ではないにしろ、関与する染色体の組合せが等しい症例の妊娠予後を参考にして重み付けを行うなど工夫を加えている。クライアットに対しては、危険率算出の過程、数値の持つ意味、明確な数値を提示し難い理由などについて十分な理解が得られるまで、理解度に応じた説明を行っている。また、この際、いたずらに挙児に対する意欲を失わせることの無いよう配慮が必要であるが、現実には正常児を得る確率は決して高くない場合が多いので、ここの加減が難しいところである。

最後に、出生前診断に関する説明がなされる。その内

容はおもに次の4項目である。

1) 妊娠が継続した場合でも、児に染色体異常の存在する確率が一般の妊娠に比べて高いこと。2) 児の染色体異常を出生前に羊水検査等により知り得ること、但し、これらの検査は決して万能でないこと。3) 出生前診断を受けるか否かは、あくまで当該夫婦が決定すべき問題であること。4) 妊娠が継続する見通しがついたら、早めに受診し、検査の計画を立てる必要があること。

なお、これらの対象に対する出生前診断の本格的説明は、実際に希望して受診がなされた時点で行っている。その際には、「保因者と同型の染色体異常が胎児に発見された場合どの様な道を選択するのか」などについても事前に綿密な話し合いを行い、方針を決定しておくのは勿論である。

III. 結 果

不育症夫婦104例中、21例は他施設で夫婦のいずれかに染色体異常を発見された後に紹介されてきた症例であった。残り83例は、当科受診後に染色体検査が行われ、うち8名に染色体異常保因者が発見された。したがって、当科受診後に染色体検査を受けた群についてみると、染色体異常保因者の頻度は $8/83=9.6\%$ 、すなわち、保

表1 保因者一覽

(妻が保因者)			(夫が保因者)		
No.	核 型	A-B-C	No.	核 型	A-B-C
1	46, XX, t (1 ; 2) (q44 ; q33)	2-0-0	1	46, XY, t (1 ; 17) (q43 ; q12)	3-0-0
2	46, XX, t (1 ; 15) (p13 ; q26)	4-0-0	2	46, XY, t (4 ; 10)	2-0-0
3	46, XX, t (6 ; 7) (p25 ; p15)	3-0-0	3	46, XY, t (6 ; 13) (p22.3 ; q12)	5-2-1
4	46, XX, t (6 ; 7) (q27 ; q11)	4-0-0	4	46, XY, t (7 ; 8) (p15 ; q11.2)	2-0-0
5	45, XX, t (13q ; 14q)	2-2-0	5	46, XY, t (7 ; 11) (7p11p ; 7q11q)	2-0-0
6	45, XX, t (13q ; 14q)	4-0-0	6	46, XY, t (7 ; 13) (q32 ; q22)	3-0-0
7	45, XX, t (13q ; 14q)	3-1-0	7	46, XY, t (8 ; 21) (q24.2 ; q21.2)	4-0-0
8	45, XX, t (13q ; 14q)	3-1-0	8	46, XY, t (14 ; 18) (q32 ; q23)	3-1-0
9	45, XX, t (14q ; 15q)	5-0-0	9	46, XY, inv(5) (p33 ; q11)	3-0-0
10	45, XX, t (14q ; 15q)	4-0-0	10	46, XY, inv(7) (p13 ; q22)	2-0-0
11	47, XXX	3-1-0	11	46, XY, inv(9) (p13.1 ; q21.1)	6-0-0
12	47, XXX	3-0-0	12	46, XY, inv(9)	3-0-0
13	45, X/46, XX/47, XXX	3-0-0	13	46, XY/47, XXY	3-0-0
14	46, XX, 14 p ⁺	3-0-0	14	46, XY q ⁺	3-0-0
15	46, XX, 22 p ⁺	4-1-0			

A: 流産回数

B: 表現型正常児数

C: 表現型異常児数

因者の頻度は反復・習慣流産夫婦の10.4組につき1名の割合であった。結局、104夫婦中計29名の染色体異常保因者が見いだされ、その詳細は表1に示した。なお、表1に示した各症例の妊娠歴の大半は遺伝相談時点の数字であるが、相談後の妊娠歴を追跡し得た症例に関しては現時点で判明している数値を追加して示した。染色体異常保因者は、男女別では女性15名、男性14名とほぼ同数であり、夫婦両者に染色体異常を検出した症例はなかった。症例を染色体異常の種類別に見ると、29例中、相互転座12例、ロバートソン型転座6例、腕間逆位4例、X染色体数の異常4例、さらに14 p⁺、22 p⁺、Y q⁺ (long Y) が各1例であった(表2)。現在までのところ、ロバートソン型転座の男性保因者例、および、腕間逆位の女性保因者例は経験していない。

全体で最も例数の多かった相互転座に注目すると、男

性保因者が8例で、女性保因者4例の2倍であった。しかし、男性保因者例では計28妊娠中24回が流産であるが、生産も4回(うち異常児分娩が1回)あるのに対し女性保因者例では計13妊娠全てが流産であった。全症例の妊娠を合計すると、104妊娠中流産は94、正常児出産が9、異常児出産が1であった。また、夫婦単位で見ると、相互転座12夫婦中、1名でも生児を得た夫婦は2組、ロバートソン型転座6夫婦の場合は3組であった(表3)。全症例の集計では、29夫婦中、生児を得ている夫婦は現在6夫婦である。遺伝相談後さらに妊娠が成立し、かつ追跡し得たのは4例であった(図1)。うち、2例は妻が13・14ロバートソン型転座、1例は夫が6・13均衡型相互転座、もう1例は妻が性染色体異常(47, XXX)を有するものであった。13・14ロバートソン型転座の2夫婦では相談後計3名の生児を得ているが、この場合全例

表2 染色体異常種類別頻度および妊娠予後

異常の種類	妻が保因者 (件数) A-B-C	夫が保因者 (件数) A-B-C	計 (件数) A-B-C
相互転座	(4) 13-0-0	(8) 24-3-1	(12) 37-3-1
ロバートソン型転座	(6) 21-4-0	(0)	(6) 21-4-0
腕間逆位	(0)	(4) 14-0-0	(4) 14-0-0
X染色体数の異常	(3) 9-1-0	(1) 3-0-0	(4) 12-1-0
14 p ⁺	(1) 3-0-0	(0)	(1) 3-0-0
22 p ⁺	(1) 4-1-0	(0)	(1) 4-1-0
Y q ⁺	(0)	(1) 3-0-0	(1) 3-0-0
計	(15) 50-6-0	(14) 44-3-1	(29) 94-9-1

A: 流産回数
B: 表現型正常児数
C: 表現型異常児数

表3 染色体異常種類別児頻度

異常の種類	(妻が保因者) A/B	(夫が保因者) A/B	計 A/B
相互転座	0/4	2/8	2/12
ロバートソン型転座	3/6	0/0	3/6
腕間逆位	0/0	0/4	0/4
X染色体数の異常	1/3	0/1	1/4
14 p ⁺	0/1	0/0	0/1
22 p ⁺	1/1	0/0	1/1
Y q ⁺	0/0	0/1	0/1
計	5/15	2/14	7/29

A: 生児を得た夫婦数
B: 当該夫婦数

とも核型、表現型は正常であって、これらのうち2名は既に出生前に羊水診断により正常核型が確認されていた。

6・13相互転座の症例では、相談後4回の妊娠が成立し、うち1回が自然流産、3回が生産であったが、その内容としては、うち1回は児の染色体に異常(6・13相互転座に加え2番染色体長腕に微細な欠失を認めた)がみられ、表現型も多発奇形をともなっていた。残りの2回は父親と同核型の保因者であった。本夫婦では相談後4回目の妊娠時に初めて羊水診断依頼があり、検査の結果父と同じ保因者と診断され、出生後の診察で表現型正常が確認されている。47,XXXの例では、相談直後に成立した妊娠が継続したため、依頼により羊水診断がなされた。結果は46,XXであり、出生後の診察でも表現型に異常を認めていない。

不育症夫婦の皮膚紋理は表4に示した。妻、夫のそれぞれについて、保因者と非保因者の皮膚紋理に有意差

は認められなかった。しかし、検討症例は少ないものの、女性保因者には猿線が多く、手指渦状紋の頻度が低い傾向が、男性保因者の場合は、むしろ、猿線、母指球紋の頻度が低い傾向がみられた。

IV. 考 案

染色体異常を有しながらも、表現型が正常である個体を、染色体異常保因者と呼ぶ。これら保因者は種々のきっかけで発見され得るが、不妊症、不育症、異常児出産などの主として生殖に関するトラブルが契機となる場合が圧倒的に多い。

保因者を発見・診断する際、夫婦の染色体検査が必須なのは当然であるが、染色体核型と皮膚紋理(Dermatoglyphics)の関連性を示唆する報告も散見されるため、当外来では不育症夫婦に対し指掌紋理の記録を染色体検査と平行して行ってきた。すなわち、指掌紋理の応用に

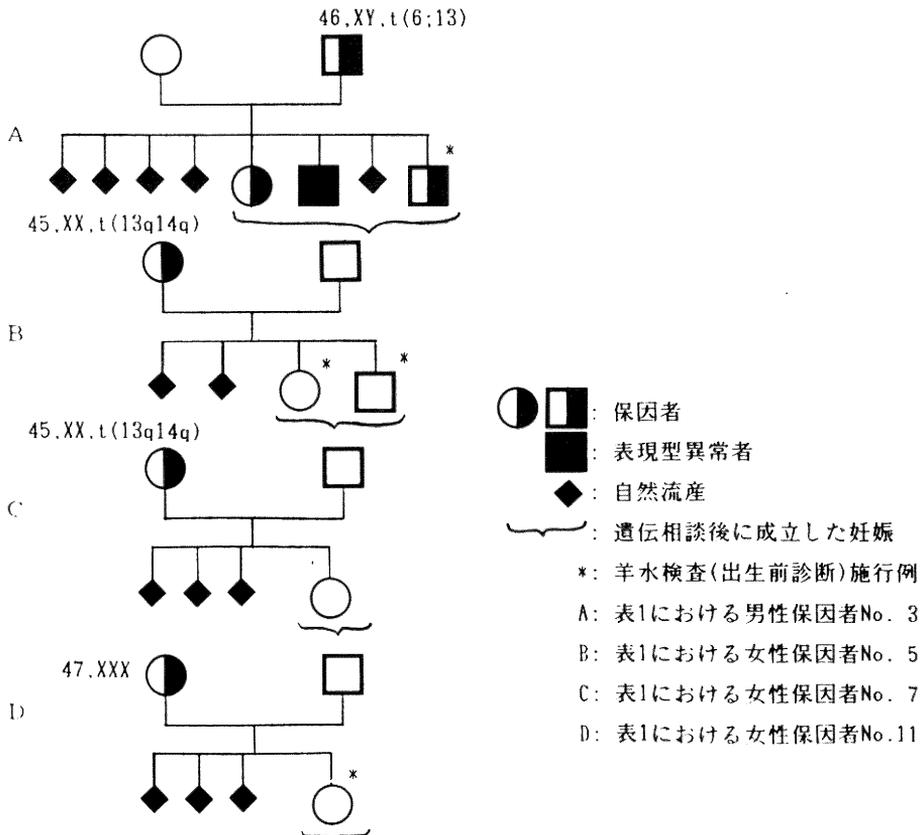


図1 遺伝相談後に妊娠が成立し、かつ追跡し得た症例

より、染色体検査の結果を待たずして染色体異常保因状態の推定が可能であれば、臨床的に意義があると考えられるからである。しかし、当外来における集計からは保因者群とそれ以外の群との指掌紋理に有意差は認めていない(表 4)。従って、さらに多数の症例を検討する必要はあろうが、現時点では、保因者推定の方法として、皮膚紋理の調査は必須とは言い難いと考えられた⁶³⁾。ただ、18番染色体の一部(18q21)の如く特殊な部位に関してはモノソミーまたはトリソミー状態が皮膚紋理に重大な影響を及ぼすという見解もあり⁶⁴⁾、不育症と皮膚紋理の関連が見直される余地は残されていると思われる。

では、染色体検査により発見され、保因者であると診断された者の悩みにはどう対応したら良いのであろうか。染色体異常に対する根本的な治療法の無い現在、表現型が正常なこれら保因者に対しては遺伝相談というかたちで医療がなされている。逆に、これら染色体異常保因者またはその夫婦への対応は、遺伝相談のうちでも特に重要な1分野であるといえる。とはいえ、これらに対して、適切な遺伝相談を行うことが決して容易なことでないこともまた事実である。遺伝相談の場では、当該夫婦に対する染色体検査の結果の告知から、最終的に彼らが家族計画を立てる……すなわち、生殖に関する意志を決定するに至るまでの間には多くの段階があり、これらを的確にクリアすることが要求されるのである。これらの各段階は、純粋に遺伝学および技術的問題にかかわるものと、倫理的問題とに大別されるが、特に後者の問題としては、カウンセリングの結果、当該夫婦が不幸な状態に陥ることの無いように、すなわち、どう対応することが彼らに幸福をもたらすのかを考えることも必要である。これは、個々のカウンセラーの人生観にもかかわって来る問題であって、どの様な対応が正しいのかを一律に決めることはできない。

一方、倫理的問題を論ずる前に、現実の問題として、当該夫婦の今後の妊娠における予後が的確な計算により推定されていることが必須である。つまり、この数値が彼らの今後の意志決定に対し重要な影響を及ぼすことからして、計算は説得性のある方法でなされ、なおかつ、出た数値の意味づけと、さらには、信頼性の限界についても納得の行く説明がなされるべきである。

さて、当外来におけるこの方面への対応であるが、産婦人科の特殊性からか、保因者の発見は異常児発生によるものよりは反復・習慣流産由来の者が圧倒的に多い。そのため、次回妊娠での妊娠予後(危険率)の算出がより要求されるわけである。

表 4 男女別、保因者、非保因者別、手掌紋理所見(実数)

		PALM					FINGER				
		SC	TH	HYP	t'	t''	UL	A	RL	W	
夫	保因者	5	0	0	0	0	0	23	2	1	24
	非保因者	46	8	4	20	8	2	230	11	13	206
	計	51	8	4	20	8	2	253	13	14	230
妻	保因者	13	4	0	1	0	1	81	5	0	44
	非保因者	87	12	3	9	21	3	481	20	18	351
	計	100	16	3	10	21	4	562	25	18	395

各危険率の算出に際しては、まず、第一成熟分裂における染色体の対合図を描き、どの様な染色体の組合せを有する配偶子がどの程度の割合で生ずるかを計算することが一般的に行われる作業であろう(図 2)。しかし、例えば相互転座の場合、こうして得られた理論的な流産率が現実と比して低過ぎることが大きな問題である。そこで、さらに一步進めて、より現実に近い対合図を用いる方法が考えられる。すなわち、相互転座を有する個体では、第1成熟分裂の異常染色体の対合(Pairing)において当該染色体は四価(Quadrivalent)の状態を経て両極に牽引されるが、この Quadrivalent の図を描いて各配偶子の形成頻度を探る方法である(図 3)。この方法で考えると Alternate segregation 以外は総て Aneuploidy を生ずることから、正常妊娠の確率が低くなるであろうことは容易に想像可能である。しかし、当該染色体が Quadrivalent を形成後、両極へ牽引される際には紡錘糸の付着角度やタイミングによって多様な分離が起こり得、そこへさらに Interchromosomal Effect の如き他の染色体の行動までも考慮すると、各配偶子の形成される頻度を正確に算出することはやはり不可能といわざるを得ない。また、Aneuploidy を有する受精卵が流産に至るのか異常児として出生するのかの理論的判定は困難な場合も多い。

これを自験例でみると、12組の相互転座夫婦のうち10組までは全妊娠が流産に終わっているが、残り2組は習慣流産に至りながらも、計4名の生児(うち1名は異常児)を得ている(表 1, 2, 3)。すなわち、現実としては総じて生児を得難く、それでいて症例により予後に相当な差が有ると言えそうである。しかもこの予後(危険率)については、各々の症例についてその染色体核型をもとに理論的にいかに追究したにしろ算出が困難であることは、前述のごとくである。それでも相互転座および Robertson 型転座の場合は妊娠予後を理論的に探る手がか

りが多少存在すると言えるが、逆位等の場合は対合図を描いてもどのような配偶子がどの程度の頻度で生ずるのかは更に求め難いのが現実である。したがって、満足な遺伝相談を行うためには何か別な方法で危険率を算出することが必要になって来る。

以上の如き理由から著者は、不育症を呈する染色体異常保因者夫婦に対しては「経験的危険率」を導入して妊娠後の推定を行い、遺伝相談に利用してきた。この場合、経験的危険率とは「クライアントと同一の染色体異

常を有し、しかもその異常が不育症を契機に発見されたCaseを文献的に可能な限り多く探し、それらにおける実際の妊娠予後を集計して得た流産率や、異常児出生率」である。従って本法は、問題にする染色体異常と同一の異常を有する症例の報告が過去にない場合は利用できないという難点はあるが、現実に基づいた数値の得られるのが大きな利点である。なお、症例を集める際、問題にしている異常と同一の症例が文献的に発見されていてもその夫婦が不育症を呈していない場合は資料として

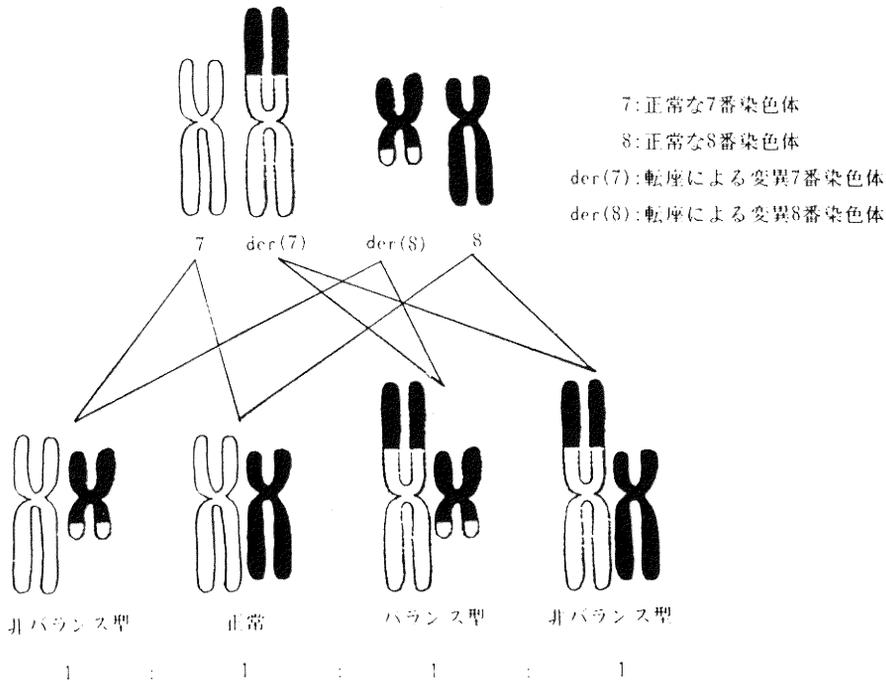


図2 理論的危険率を考える際の対合図
 (表1における男性保因者 No. 4 の場合)

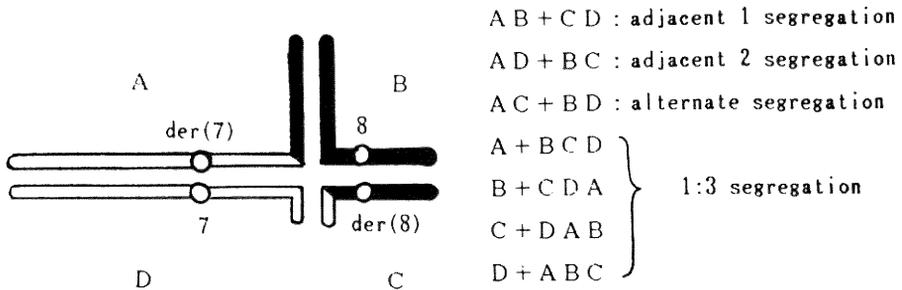


図3 4価染色体図を用いる方法
 (図1における男性保因者 No. 4 の場合)

用いないわけであるが、これは当該夫婦と可能な限り条件をマッチさせた症例における妊娠歴を用いたためである。ただ、この方法は流産を繰り返した後に検索を受けた症例のみを集計するため、その時点の集計を基に今後を占うとすれば流産率を高く見積りすぎる可能性がないとは言えない。検索開始後の妊娠歴のみを集計すべきとの考えもあろう。しかし、流産を何回繰り返した所で検索を受けるかは多分に人為的な要素に左右される。そのため、検索以前の妊娠歴を集計から除くことは、やはり数値に人為的操作を加えることになり妥当性を欠くと思われる。むしろ、検索後の追跡報告が文献的にも非常に乏しく、資料として用い難い現状では、検索以前の妊娠歴をそのまま集計する方が好ましいと考えられる。勿論、流産率を多少高く見積り過ぎる可能性のあることは承知している必要があり、説明の際はこの点にも必ず触れている。だが、経験的危険率が集計に基づく数値である以上、できるだけ多くの症例を文献的に集積することと同時に自験例を追跡し、集計に加え、経験的危険率をより確かなものに修正して行くことは必要である。ここで理論的危険率と経験的危険率を、Robertson 型転座保因者について対比させると以下の如くである。Robertson 型転座染色体異常保因者の場合、表現型正常児を得る確率は、理論的には1/2ないしは2/3程度であり、次回も流産する危険率は1/4ないしは1/2程度と考えられる。しかしながら、現実には、例えば当外来での経験によると、13:14タイプ(4例)と14:15タイプ(2例)について、前者では計16妊娠中流産が12回、生産が、4回(すべて正常児)であるのに対し、後者では、計9回の妊娠の全てが流産に終わっている。

このように、相互転座の場合と同様、現実には理論値に比して流産率が高く、また、関与する染色体により予後が異なるものと考えられる。一方、13:14タイプについて、反復・習慣流産を Ascertainment として収集した

文献¹⁾⁻²⁷⁾から経験的危険率を求めると、流産を来す確率84.5%、保因者を含めた正常児を得る確率11.6%、異常児を得る確率3.9%などとなり、やはり決して気安いものではないことが示唆される(表5)。このタイプのように報告症例の多いものについては、妊娠予後の推定を保因者の男女別に振り分けて算出することが可能であり、より確かな値を得ることも可能になるものと思われるのであるが、残念ながらこういったものは特殊なタイプに属し、大多数の相互転座例などでは、染色体の組合せの一致まではみても、切断・再癒合部位の一致をみることは極めて少ないのが現状である。この問題の解決のためには、この方面での症例の報告を期待する以外にはないのである。

次に、第9番染色体の腕間逆位、すなわち inv(9)の問題に触れてみたい。この核型は、一般におけるスクリーニング検査により約1%程度の検出頻度を呈し⁶⁵⁾、ために、反復・習慣流産との関連は、重視し難いとする見解もあるが、Ascertainment をあくまでも反復・習慣流産に求め得る inv(9)に限った場合、これを単なる偶然の合併とみて良いか否かは大きな問題である⁶⁶⁾⁻⁶⁹⁾。自験例(表1)の2夫婦の場合、計9回の妊娠はすべて自然流産に終わっており、染色体核型との関連は無視し得ないものと考えている。特に逆位に関しては、理論的に危険率を算出することは相互転座以上に困難なことと考えられ、従って経験的危険率の果たす役割がさらに大きくなって来るといえよう。また、inv(9)に限らず、long Y や 14 p+, 22 p+, などについても、これらを正常変異とみる向きもあるのであるが、文献的に必ずしも無害と言い切れるものではないことから、ここでは広く染色体異常として取り扱った⁷⁰⁾⁻⁷³⁾。また、X染色体における数の異常についても、反復・習慣流産との関連で意見が必ずしも一致していないのが現状である⁸⁾⁴²⁾、inv(9)におけると同様に流産との因果関係を理論的に

表 5 27文献, 67夫婦の集計から見た13;14ロバートソン型転座保因夫婦の妊娠予後

保因者	夫婦数	総妊娠数 (流 正 保 異)	生児を得た夫婦数
夫	24	78 (61 11 2 4)	10 (41.7%)
妻	43	154 (135 9 5 5)	14 (32.6%)
計	67	232 (196 20 7 9)	24 (35.8%)
		84.5% 8.6% 3.0% 3.9%	

流: 流産回数
 正: 核型, 表現型共に正常な児の数
 保: 児が保因者の件数
 異: 異常児数

明示し難いものに対してこそ経験的危険率が遺伝相談を行う上で重要かつ有用と考えられるのである。すなわち、成熟分裂から胎芽に至るまでに関与する全ての条件をパラメーターとして盛り込んだ計算方法が開発され、理論的危険率と現実との一致がみられる時代が来るまでは経験的危険率の重要性は高く、そのためには、個々の症例の追跡、報告、さらには文献渉猟が今後も絶えることなく継続されていく必要があると考えられる。

以上、過去9年間に経験した反復・習慣流産を契機として発見されるに至った染色体異常保因者に於ける遺伝相談を通じ、経験的危険率の応用が現時点では最も妥当な予後評価につながる方法であると考えられた。

謝 辞

稿を終えるに当たり、ご指導、ご校閲を賜りました恩師田中憲一教授に感謝の意を表します。また、直接ご指導いただきました新潟大学医療技術短期大学部、本多達雄教授に深謝いたします。

参 考 文 献

- 1) Adzic, S., Markovic, S., Mijin, K., Sulovic, V. and Lazarevic, B.: Les chromosomes et la fertilité-étude cytogenétique des couples avec avortements spontanés. *Rev. Fr. Gynecol. Obstet.*, **76**: 201~205, 1981.
- 2) Andrews, T. and Roberts, D.F.: Chromosome analysis in couples with repeated pregnancy loss. *J. biosoc. Sci.*, **14**: 33~52, 1982
- 3) Antich, J., Clusellas, N., Twose, A. and Godo, R.M.: Chromosomal abnormalities in parents in case of reproductive failure. *Clin. Genet.*, **17**: 52, 1980.
- 4) Bhasin, M.K., Foerster, W. and Fuhrmann, W.: A cytogenetic study of recurrent abortion. *Humangenetik*, **18**: 139~148, 1973.
- 5) Bourrouillow, G., Colombies, P. and Dastugue, N.: Chromosome studies in 2136 couples with spontaneous abortions. *Hum. Genet.*, **74**: 399~401, 1986.
- 6) Brouset, A., Serville, F., Meynie, M., Moulinier, J. and Moretti, G.: Etude cytogenétique de 30 couples ayant présente plusieurs avortements spontanés. *Sem. Hop. Paris*, **51**: 299~302, 1975.
- 7) Byrd, J.R., Askow, D.E. and McDonough, P.G.: Cytogenetic findings in fifty-five couples with recurrent fetal wastage. *Fertil. Steril.*, **28**: 246~250, 1977.
- 8) Castle, D. and Brenstein, R.: Cytogenetic analysis of 688 couples experiencing multiple spontaneous abortions. *Am. J. Med. Genet.*, **29**: 549~556, 1988.
- 9) Chandley, A.C.: The chromosomal basis of human infertility. *Br. Med. Bull.*, **35**: 181~186, 1979.
- 10) Davis, J.R., Weinstein, L., Veomett, I.C., Shenker, L., Giles, H.R. and Hauck, L.: Balanced translocation karyotypes in patients with repeated abortion-Case study and literature review. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **144**: 229~233, 1982.
- 11) Diedrich, U., Hansmann, I., Janke, D., Opitz, O. and Probeck, H.D.: Chromosome anomalies in 136 couples with a history of recurrent abortions. *Hum. Genet.*, **65**: 48~52, 1983.
- 12) FitzSimmons, J., Wapner, R.J. and Jackson, L.G.: Repeated pregnancy loss. *Am. J. Med. Genet.*, **16**: 7~13, 1983.
- 13) Fryns, J.P., Kleczkowska, A., Kubien, E., Petit, P. and Van den Berghe, H.: Cytogenetic survey in couples with recurrent fetal wastage. *Hum. Genet.*, **65**: 336~354, 1984.
- 14) Geiger, C.J., Salzano, F.M., Mattevi, M.S., Erdtmann, B. and Rocha, F.J.: Chromosomal variation and genetic counseling-20 years of experience in Brazil. *Braz. J. Genet.*, **3**: 581~591, 1987.
- 15) Gregori, M.R., Gil, R., Lopez, C.G. and Pellin, A.: Cases observed an unusual translocation associated with recurrent spontaneous abortions. *Hum. Genet.*, **83**: 202, 1989.
- 16) Heritage, D.W., English, S.C., Young, R.B. and Chen, A.T.L.: Cytogenetics of recurrent abortions. *Fertil. Steril.*, **29**: 414~417, 1978.
- 17) Harger, J.H., Archer, D.F., Marchese, S.G., Muracca-Clemens, M. and Graver, K.L.: Etiology of recurrent pregnancy losses and outcome of subsequent pregnancies. *Obstet. Gynecol.*, **62**: 574~581, 1983.
- 18) Hecht, F., Hecht, B.K. and Berger, C.S.:

- Aneuploidy in recurrent spontaneous aborters: the tendency to parental nondisjunction. *Clin. Genet.*, **26**: 43~45, 1984.
- 19) **Hemming, L. and Bruns, C.**: Heterochromatic polymorphism in spontaneous abortions. *J. Med. Genet.*, **16**: 358~362, 1979.
- 20) **Husslein, P., Huber, J., Wagenbichler, P. and Schnedl, W.**: Chromosome abnormalities in 150 couples with multiple spontaneous abortions. *Fertil. Steril.*, **37**: 379~383, 1982.
- 21) **Kajii, T. and Ferrier, A.**: Cytogenetics of aborters and abortuses. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **131**: 33~38, 1978.
- 22) **Kim, H.J., Hsu, L.Y.H., Paciuc, S., Cristian, S., Quintana, A. and Hirschhorn, K.**: Cytogenetics of fetal wastage. *New Engl. J. Med.*, **293**: 844~847, 1975.
- 23) **Korner, H., Agricola, H. and Bayer, H.**: Clinical case reports. Translocation t (7 p⁺; 13 q⁻) Associated with recurrent abortion. *Hum. Genet.*, **28**: 83~86, 1975.
- 24) **Lamberti, L. and Massa, E.R.**: Paracentric inversion in a female with multiple miscarriages (7inv) (q2.13; 3.13). *Hum. Genet.*, **75**: 391, 1987.
- 25) **Lippman-Hand, A. and Vekemans, M.**: Balanced translocations among couples with two or more spontaneous abortions: Are males and females equally likely to be carriers?. *Hum. Genet.*, **63**: 252~257, 1983.
- 26) **Lucas, M., Wallace, I. and Hirschhorn, K.**: Recurrent abortions and chromosome abnormalities. *Br. J. Obstet. Gynecol.*, **79**: 1119~1127, 1972.
- 27) **Lybertou-Motaitou, E., Grigori-Kostaraki, P. and Kosmaidou-Aravidou, Z.**: Cytogenetics of recurrent abortions. *Clin. Genet.*, **23**: 294~297, 1983.
- 28) **Madan, K. and Kleinhout, J.**: First trimester abortions associated with a translocation t (1; 20) (p36; p11). *Hum. Genet.*, **76**: 109, 1987.
- 29) **Matton, M., Verschragen-Spae, M.R., de Bie, S. and van den Wijngaert, J.**: Incidence of T carriers amongst couples with repetitive abortion, after exclusion of any other etiology. *Clin. Genet.*, **17**: 78, 1980.
- 30) **Mc Manus, S.P. and de Arce, M.A.**: Cytogenetics of recurrent spontaneous abortions. *Ir. J. Med. Sci.*, **155**: 216~220, 1986.
- 31) **Mennuti, M.T., Jingeleski, S., Schwarz, R.H. and Mellman, W.J.**: An evaluation of cytogenetic analysis as a primary tool in the assessment of recurrent pregnancy wastage. *Obst. Gynecol.*, **52**: 308~313, 1978.
- 32) **Michels, V.V., Medrano, C., Venne, V.L. and Riccardi, V.M.**: Chromosome translocations in couples with multiple spontaneous abortions. *Am. J. Hum. Genet.*, **34**: 507~513, 1982.
- 33) **Neri, G., Serra, A., Campana, M. and Tedeschi, B.**: Reproductive risks for translocation carriers: cytogenetic study and analysis of pregnancy outcome in 58 families. *Am. J. Med. Genet.*, **16**: 535~561, 1983.
- 34) **New, R.L., Entes, k. and Bannerman, R.M.**: Chromosome analysis in case with repeated spontaneous abortions. *Obstet. Gynecol.*, **53**: 373~375, 1979.
- 35) **Niikawa, N. and Ishikawa, M.**: Whole-arm translocation between homologous chromosome 7 in a woman with successive spontaneous abortions. *Hum. Genet.*, **63**: 85~86, 1983.
- 36) **Nuzzo, F., Giorgi, R., Zuffardi, O. and Dambrosio, F.**: Translocation t (1 p⁺; 2 q⁻) associated with recurrent abortion. *Ann. Genet. (Paris)*, **16**: 211~214, 1973.
- 37) **Osztovcics, M.K., Toth, S.P. and Wessely, J.A.**: Cytogenetic investigations in 418 couples with recurrent fetal wastage. *Ann. Genet. (Paris)*, **25**: 232~236, 1982.
- 38) **Pantzar, J.T., Allanson, J.E., Kalousek, D.K. and Poland, B.J.**: Cytogenetic findings in 318 couples with repeated spontaneous abortion: A review of experience in British Columbia. *Am. J. Med. Genet.*, **17**: 615~620, 1984.
- 39) **Papp, Z., Gardo, S. and Dolhay, B.**: Chromosome study of couples with repeated spontaneous abortions. *Fertil. Steril.*, **25**: 713~717, 1974.
- 40) **Portnoi, M.F., Joye, N., Van den Akken, J.,**

- Morlie, G. and Taillemite, J.L.:** Karyotype of 1142 couples with recurrent abortion. *Obstet. Gynecol.*, **72**: 31~34, 1988.
- 41) **Rozyrkowa, D., Kwiatkowaska, B.T., Stepien, J., Reczkiewicz, B. and Krzeminski, A.:** Recurrent abortions and paternal balanced translocation t (1 q⁻; 13 q⁺). *Hum. Genet.*, **28**: 349~351, 1975.
- 42) **Sachs, E.S., Jahoda, M.G., Van Hemel, J.O., Hoogeboom, A.J.M. and Sandkuyl, L.A.:** Chromosome studies of 500 couples with two or more abortions. *Obstet. Gynecol.*, **65**: 375~378, 1985.
- 43) **Schmidt, R., Ntowski, H.M. and Dar, H.:** Cytogenetic studies in reproductive loss. *JAMA.*, **236**: 369~373, 1976.
- 44) **Sciorra, L.J., Lee, M.L. and Cucurullo, G.:** Translocation Mosaicism in a woman having multiple miscarriages. *Am. J. Med. Genet.*, **22**: 615~617, 1985.
- 45) **Simpson, J.L., Elias, S. and Martin, A.O.:** Parental chromosomal rearrangements associated with repetitive spontaneous abortions. *Fertil. Steril.*, **36**: 584~590, 1981.
- 46) **Sant-Cassia, L.J. and Cooke, P.:** Chromosomal analysis of couples with repeated spontaneous abortions. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, **88**: 52~58, 1981.
- 47) **Schmid, W.:** Cytogenetic results in 96 couples with repeated abortions. *Clin. Genet.*, **17**: 85, 1980.
- 48) **Schwartz, S. and Palmer, C.G.:** Chromosomal findings in 164 couples with repeated spontaneous abortions: with special consideration to prior reproductive history. *Hum. Genet.*, **63**: 28~34, 1983.
- 49) **Stenchever, M.A. and Jarvis, J.A.:** Cytogenetic studies in reproductive failure. *Obstet. Gynecol.*, **37**: 83~89, 1971.
- 50) **Stenchever, M.A., Parks, K.J., Danies, T.L., Allen, M.A. and Stenchever, M.R.:** Cytogenetics of habitual abortion and other reproductive wastage. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **127**: 143~150, 1977.
- 51) **Stoll, C.:** Cytogenetic findings in 122 couples with recurrent abortions. *Hum. Genet.*, **57**: 101~103, 1981.
- 52) **Subrt, I.:** Original investigations reciprocal translocation with special reference to reproductive failure. *Hum. Genet.*, **55**: 303~307, 1980.
- 53) **Sudha, T. and Gopinath, P.M.:** Translocation (14; 21) (q11; q22) in a woman with history of abortions and a child with Down's syndrome. *Ann. Genet. (Paris)*, **33**: 162~164, 1990.
- 54) **Tho, S.P.T., Byrd, J.R. and Mc Donough, P.G.:** Chromosomal polymorphism in 110 couples with reproductive failure and subsequent pregnancy outcome. *Fertil. Steril.*, **38**: 688~694, 1982.
- 55) **Timar, L., Beres, J., Kosztolanyi, G. and Nemeth, I.:** De novo complex chromosomal rearrangement in a woman with recurrent spontaneous abortion and one healthy daughter. *Hum. Genet.*, **86**: 421, 1991.
- 56) **Toth, A., Gaal, M., Boesze, P. and Laszlo, J.:** Chromosomal abnormalities in 118 couples with recurrent spontaneous abortions. *Gynecol. Obstet. Invest.*, **18**: 72~77, 1984.
- 57) **Tsenghi, C., Stavridaski, C.M., Benetou, M.S., Maurou, A.K. and Matsaniotis, N.:** Chromosome studies in couples with repeated spontaneous abortions. *Obstet. Gynecol.*, **47**: 463~468, 1976.
- 58) **Tsenghi, C., Metaxotou, C., Mavrow, A.K., Benetou, M.S. and Matsaniotis, N.:** Parental chromosomal translocations and fetal loss. *Obstet. Gynecol.*, **58**: 456~458, 1981.
- 59) **Turleau, C., Colin, F.C. and de-Grouchy, J.:** Cytogenetic investigation in 413 couples with spontaneous abortions. *Eur. J. Obstet. Reprod. Biol.*, **9**: 65~74, 1979.
- 60) **Ward, B., Henry, G.P. and Robinson, A.:** Cytogenetic studies in 100 couples with recurrent spontaneous abortions. *Am. J. Hum. Genet.*, **32**: 549~554, 1980.
- 61) **Wolstenholme, J., Faed, M.J.W., Robertson, J. and Lamont, M.A.:** Chromosome abnormality in couples with histories of multiple abortions. The outcome of pregnancies subsequent to ascertainment and a study of familial translocation

- carriers. *Hum. Genet.*, **63**: 45~47, 1983.
- 62) **Zhang, S., Wu, X., Ho, Q. and Zhao, L.**: A familial chromosomal translocation t (6 q; 7 q) with habitual abortions. *Clin. Genet.*, **36**: 1~4, 1989.
- 63) 本多達雄, 石田道雄: 反復(習慣)流産経験夫婦における皮膚紋理の検討. *臨床遺伝研究*, **11**: 117~122, 1990.
- 64) **Reed, T.**: Hypothesis: association of the critical region of trisomy 18 and 18 q27-syndrom with dermatoglyphic findings and a growth suppressor (deleted in colon cancer) locus. *Clin. Genet.*, **39**: 391~395, 1991.
- 65) **Madan, K. and Bobrow, M.**: Structural variation in chromosome 9. *Ann. Genet. (Paris)*, **17**: 81~86, 1974.
- 66) **Guichaoua, M.L. and Robez, O.G.**: Meiotic behaviour of familial pericentric inversions of chromosome 1 and 9. *Ann. Genet. (Paris)*, **29**: 207~214, 1986.
- 67) **Fryns, J.P., Kleczkowska, A., Londers, L. and Van Den Berghe, H.**: Unusual chromosome 9 polymorphism and reproductive failure. *Ann. Genet. (Paris)*, **28**: 49~51, 1985.
- 68) **Boue, J. and Taillemite, J.L.**: Association of pericentrick inversion of chromosome 9 and reproductive failure in the unrelated families. *Hum. Genet.*, **30**: 217~224, 1975.
- 69) **Hsu, L.Y.F., Benn, P.A. and Tannenbaum, H.L.**: Chromosome polymorphism of 1, 9, 16, and Y in 4 major ethnic groups: A large prenatal study. *Am. J. Med. Genet.*, **26**: 95~101, 1987.
- 70) **Genest, P.**: Chromosome variants and abnormalities detected in 51 married couples with repeated spontaneous abortions. *Clin. Genet.*, **16**: 387~389, 1979.
- 71) **Kaeosar, M.E. and Mikelsaar, A.V.N.**: Chromosome investigation in married couples with repeated spontaneous abortions. *Hum. Genet.*, **17**: 277~283, 1973.
- 72) **Jacobs, P.A. and Frankiewics, A.**: The effect of structural aberrations of the chromosomes on reproductive fitness in man. II. results. *Clin. Genet.*, **8**: 169, 1975.
- 73) **Kadotani, T., Ohama, K. and Sato, H.**: A chromosome survey in 71 couples with repeated spontaneous abortions and stillbirths. *Proc. Jpn. Acad.*, **45**: 180~184, 1969.

(平成4年2月3日受付)