

## クリニカルカンファレンス8 遺伝カウンセリングと出生前診断

## 2) 羊水検査で染色体異常を認めたとき

鹿児島大学  
中江産婦人科  
池田 敏郎

座長：横浜市立大学  
平原 史樹

名古屋市立大学  
杉浦 真弓

## 緒言

出生前の胎児染色体検査には、さまざまな方法があり、多くは羊水細胞によって行われている。また検査方法も次々と実用化される新しい技術によって、多くの選択肢があるが最初に行われる検査法としては、G-band 分染法が一般的である(表1)。

本発表では、現在最も普及している羊水細胞を用いたG分染法を中心に述べたい。羊水を採取し、検査ラボに提出し結果を得るところまでの技術的問題はほぼクリアされているが、検査前の不十分な遺伝カウンセリングおよびインフォームド・コンセントにより、結果判明後に妊婦のみならず、提出した医師さえも、想定外の結果(表2)に翻弄されることがある。それを避けるためには、どのような結果が返ってくる可能性があるかを提出医が知っておく必要があり、妊婦にもそのような場合に、遺伝カウンセリングを受ける機会を迅速に提供できるような体制を作っておく必要がある。

## 染色体結果の例

周知のように、ほとんどのケースでは、高齢妊娠あるいは超音波マーカー、母体血清マーカー検査をきっかけに検査を受けている。超音波診断で強く疑えるもの、たとえば典型的

(表1) 出生前染色体検査

- |  |
|--|
| <input type="checkbox"/> 検体による分類<br><input type="checkbox"/> 羊水、絨毛、胎児血など<br><input type="checkbox"/> PGD, PGS(着床前診断, 同スクリーニング)<br><input type="checkbox"/> 母体血中胎児細胞<br><input type="checkbox"/> 検査方法による分類<br><input type="checkbox"/> G-band 法などの分染法<br><input type="checkbox"/> FISH 法(間期核でも可能)<br><input type="checkbox"/> アレイ CGH(コピー数異常をゲノムワイドで解析) |
|--|

## How Should We Correspond to the Detection of the Chromosomal Abnormality by the Amniotic Fluid Analysis?

Toshiro IKEDA

Department of Obstetrics and Gynecology, Kagoshima University, Kagoshima

Nakae Ob/Gyn Clinic, Kagoshima

**Key words:** Genetic counseling · Chromosomal abnormality · Prenatal diagnosis · Chromosome Aberrations · Chromosome Heteromorphisms

(表2) 想定外の異常

- 性染色体異常
  - 45,X, 47,XXY, 47,XYY, 47,XXX など
  - 上記を含むモザイク, キメラ
- 構造異常
  - 均衡型相互転座, 不均衡型相互転座
  - 逆位, 欠失, 重複など
- 正常変異(異形)
  - 46,XY,inv(9)(p12q13)
  - 46,XY,1qh+
- その他(マーカー染色体など多数)

(表3) 適応別, 想定外の結果  
(トリソミー 21, 18, 13 以外)

- 母体高齢(60%弱): 異常核型 3%
  - 性染色体異常(17%)
  - 異数性異常モザイク(12%)
  - 45,X(4%)
  - 不均衡型構造異常(3%)
- NT(5~10%): 異常核型 11%
  - 性染色体異常(11%)
  - 異数性異常モザイク(10%)
  - 45,X(7%)

データ: 九州メディカルサイエンス  
2002~2006年 羊水 9191 検体

なトリソミー18など提出医があらかじめ予想している異常もあるにはあるが、一般的に返ってくる結果は46,XX または46,XY の正常核型である。異常として提出医が想定しているものは、トリソミー21(ダウン症候群)やトリソミー18, トリソミー13までと思われる。しかしながら、それ以外の結果も意外に多く(表3)、結果報告書の意味がよく理解できず十分な説明ができない医師も多いと考えられる。

母体高齢を適応に検査を受けた場合の想定外の結果として、最も多いものは性染色体異常であり、その次に異数性モザイク、構造異常と続く。また報告書に記載されないこともあるが、明らかに形が異なっても、表現型・リプロダクションに影響を与えないことが判明している正常異形と呼ばれるものにも、しばしば遭遇する。

### 想定外の検査結果(表2, 3)

#### 性染色体異常

##### 47,XYY

これは、47,XYYつまりクラインフェルター症候群とは異なり、明らかな症状を呈さない。高身長傾向と活発な性格の傾向が統計的に認められるが、その他に問題はなく、遺伝性もないと考えられている。つまり正常亜型といえるのではないだろうか。以前犯罪者が多いとの情報があった。それがいまだに、書籍やインターネット上にあるため、それを見た妊婦は、大きな不安をいだくと考えられる。

##### 47,XXX

XXX 症候群, トリプルX 症候群, 超女性, などと呼ばれているがいずれの用語も, 正確な情報を与えられなければ, はじめて聞いた妊婦は自分の胎児は異常であると, 思うであろう。ターナー症候群をターナー女性と呼ぶことが多くなってきたように, トリプルX 女性といった方が適切かもしれない。47,XYY と同様に, これも正常亜型と考えた方がよいと思っている。統計的には, 若干消極的な性格であったり, 同胞との比較研究では, IQ がわずかに低いという傾向はあるものの, 個人としてみれば, 46,XX の女性とほとんど変わらないといえる。またその子のリプロダクションに問題はなく, 妊娠した場合に47,XXX やクラインフェルター症候群(47,XXY)の子供が多いということもない。そのため, 適切な検査後の遺伝カウンセリングを受けた場合には, 人工妊娠中絶にいたることは, まずない。

## 47,XXY

クラインフェルター症候群であるが、男性不妊および、アンドロゲン不足から軽度の女性化が問題になる以外、基本的には正常と考える。アンドロゲンは補充療法が可能であるし、男性不妊と言っても、補助生殖医療(ART)の発展で子供を持つ方も次第に増えてきている。本症候群については、泌尿器科を中心に詳しい医師を探すことは容易と思われるので、可能ならばできるだけ、詳しい医師からも情報を直接得られるようにすることが望まれる。

## 45,X

ターナー症候群(ターナー女性)であるが、これも小児科、婦人科医で詳しい医師を探すことができるはずである。また各地にターナー女性およびその家族の会が存在しているため、妊婦の希望があれば、ターナー女性やその家族から直接、話を聞くこともできる。内性器の発育不全とともに低身長が問題であったが、現在は成長ホルモンやエストロゲンの投与方法が確立されているので、極端な低身長等で困ることも少なくなっている。またあまり強調すべきではないが、少数ながら妊娠例もあることを説明することで、救われることもあるかもしれない。一般的には、計算や図形認識に弱いが、文章力に富む傾向があるといわれている。自分の医療体験を通して医療の道に進む場合も多く、医師や看護師として活躍している方も相当数いるようである。

以上、代表的な4種の性染色体異常を示したが、実際にはモザイクやこれ以外の異常も多々ある。ただ一般的にいえることは、性染色体異常は常染色体とは異なり症状に乏しいということである。検査をした産科医の簡単な説明だけで、妊娠継続かどうかを夫婦に選択させるようなことがないように、注意しなければならない。

**構造異常**

単に染色体数の異常ではなく、形の異常を構造異常と呼んでいる。転座、逆位、挿入などがあるが、しばしば問題になる均衡型相互転座および正常変異について述べる。

## ・均衡型相互転座

均衡型相互転座とは、2種類(まれに3種類以上)の染色体の一部が相互に入れ替わっているということである。そのため、2つの染色体の形は異なることになるものの遺伝子のバランスとしては、一般的に正常で特に症状を呈さない。両親のどちらかが同じ転座をもっていることも多く、その場合には胎児も親同様に無症状であると考えられる。問題は、両親に転座がなかった場合(突然変異)に約5%といわれるが、児に何らかの異常がみられることである。これは、転座で起こった切断点が遺伝子の中や、その近傍にあることで遺伝子の発現に異常を呈するためと考えられる。理論的には、切断点を中心として、DNA解析を行い、さらに機能に影響がないかどうかを調べればよい。しかし現時点ではそのような分析、機能にどの程度の影響があるのかを予測することは技術的、経済的あるいは時間的にも不可能である。

胎児が親となった場合に児に異常が出る可能性を心配することもある。一般的には、5~10%に染色体の不均衡が原因と考えられる異常を持つ児が出生するといわれているが、実際にはその切断点により不妊症、習慣流産の場合から、ほとんど異常が発生しないものまであり、経験的データや大きな家系図があれば、それぞれのケースについてできるだけ正確な情報を与えるようにしたい。

**・正常変異(表4,表5)**

過去の研究により染色体の形態に異常があっても表現型・リプロダクションに影響のな

(表 4) 正常変異

- 過去の研究により形態的に異常があっても表現型・リプロダクションに影響のないもの
- 例
  - inv(9)(p12q13)
  - 1qh+などのヘテロクロマチン(異質染色質)の変異
  - セントロメア近傍の変異(ヘテロクロマチン)
  - 一端部付着型染色体(13-15, 21, 22)の単腕の変異
  - ユークロマチン(真性染色質)領域の変異
  - 脆弱部位の変異

(表 5) 正常変異であるか否か

- 既存のデータベースにあるかどうか
  - Atlas of Human Chromosome (Herman-E 著)
- C-band(場合によっては, Q-band, Ag-NOR, 両親の核型分析)を行う
  - ヘテロクロマチン領域の染色
  - 両親由来であるかどうか
- 正常変異であれば, 個々人の顔が異なるように, 染色体の個性である。
  - inv(9)だけで, 中絶になるケースも…

いものを正常変異(異形)という。定義のとおり, 正常として扱う。しかし結果説明によっては, 不安が高まり中絶にいたることも決して少なくない。

G-band 分染法で最も頻繁に見つかるものは, 9番染色体の逆位 inv(9)(p12q13)であるが, 一般的なものでも10種類は超える。最近では検査結果に正常変異であるとのコメントが書かれていることも多いが, ない場合でもただちに異常と考えるのではなく, 調べてから結果を知らせるべきだと考える。

## 結 語

日本の現状として, 遺伝カウンセラーとりわけ染色体に詳しい遺伝カウンセラーを探すことは非常に困難と言わざるを得ない。この現状を解決するように, 関連学会にはさらなる努力をお願いしたい。ただ出生前診断の遺伝カウンセリングでは, 時間に限られていることも多く, 詳しい遺伝カウンセラーといえども, 初回のカウンセリングまでに十分な情報を得ることが困難な場合もある。どのような状況であれ, たとえ限られた時間内であっても, 遺伝カウンセラー(あるいは結果を説明する医師)は文献検索はもとより電子メールや電話等で専門家にコンサルトを積極的に行い, できるだけ正確な情報を与えると共に, 心の声を聞くというつもりで, 夫婦とよく話し合っていくことが重要であろう。

## 《参考文献》

1. CHROMOSOME ABNORMALITIES AND GENETIC COUNSELING (Gardner, Sutherland)
2. Genetic Disorders and the Fetus : Diagnosis, Prevention, and Treatment (Milkunsky)
3. Atlas of Human Chromosome Heteromorphisms (Wyandt, Tonk)
4. CATALOGUE OF UNBALANCED CHROMOSOME ABERRATIONS IN MAN (Schinzel)
5. ISCN 2005
6. 染色体異常を見つけたら <http://www16.ocn.ne.jp/~chr.abn/>
7. 均衡型染色体異常 <http://www.g-band.com/>