

出生前診断における胎児染色体異常の頻度

東北大学医学部産科学婦人科学教室

上原 茂樹 高林 俊文 宮下 則子 小菅 周一
 室月 淳 倉林由美代 木村 博史 岩本 充
 遠藤 英敬 渡辺 孝紀 岡村 州博 矢嶋 聰

Incidence of Fetal Chromosomal Aberration in Prenatal Cytogenetic Examination

Shigeki UEHARA, Toshifumi TAKABAYASHI, Noriko MIYASHITA,
 Shuichi KOSUGE, Jun MUROTSUKI, Yumiyo KURAHAYASHI,
 Hiroshi KIMURA, Mitsuru IWAMOTO, Hidetaka ENDO,
 Takanori WATANABE, Kunihiro OKAMURA and Akira YAJIMA

Department of Obstetrics and Gynecology, Tohoku University School of Medicine, Sendai

概要 当科において胎児染色体分析を施行した1,047名について、それらの検査理由別に集計し、以下に示したような成績を得た。

1) 高齢妊婦(35歳以上)一胎児染色体異常出現率は3.2%で、加齢によりその頻度は増加した。異常の種類としては21 trisomy, 18 trisomy, 47, XXYの数的異常と9番染色体逆位、転座の構造異常などが含まれていた。構造異常はde novoのものでない可能性もあり、それを除いた異常出現率は1.5%であった。

2) 染色体異常児の分娩既往をもつ妊婦一異常出現率は3.4%であったが、両親に異常保因者のみられたものあるいはその可能性の高い逆位を除けば0.5%にとどまった。特に転座型Down症候群を除いたDown症候群, 18 trisomy, 13 trisomy児の分娩既往妊婦がそれらを反復した例はなかった。

3) 胎児染色体異常を疑う所見の指摘を受けた妊婦一異常出現率は16.9%と高率で、染色体異常と関係する超音波断層所見としては、羊水量の異常、子宮内胎児発育遅延、各種奇形、胎児水腫、消化管閉塞、臍帯ヘルニア、単一臍帯動脈、小脳低形成などがあげられた。しかもこれらの所見は複数みられる例が多かった。

4) 夫婦に染色体異常保因者が存在する妊婦一異常出現率は40.0%と極めて高率で、特に転座、逆位の親から児への伝播がみられた。

Synopsis One thousand forty-seven fetal samples were obtained from women who received the prenatal cytogenetic examination for different reasons. In this study, the incidence of fetal chromosomal aberration related to each reason was analyzed. The incidence of de novo chromosomal aberration in the fetuses of the higher maternal age group was 1.5% (8/525: 4 cases of 21-trisomy, 2 cases of 18-trisomy and 2 cases of 47,XXY). The incidence in the group of women who had borne (a) chromosomally abnormal child(ren) was 0.5% (1/202). There was no repeat of 21-trisomy, 18-trisomy or 13-trisomy in this study. The incidence in the group of women who had ultrasonographic abnormalities was 16.9% (26/154). In this study, abnormal amniotic fluid volume, intrauterine growth retardation, malformation, hydrops fetalis, intestinal obstruction, omphalocele, single cord artery and cerebellar hypoplasia were related to chromosomal aberrations. The incidence in the group of women whose husband or herself was cytogenetically abnormal was 40.0% (26/65). This high value indicated that parental translocation and inversion are easily transmitted to their offspring.

Key words: Prenatal diagnosis • Fetal karyotype • Amniocentesis • Fetal blood sampling • Chromosomal aberration

緒言

1956年にヒトの染色体数が46であることの確認

がなされ²⁰⁾、その後1970年の染色体分染法の確立⁸⁾によつて個々の染色体の精密な識別が可能となる

にいたり、染色体は数のみならず構造についても分析がなされるようになった。それと前後して1966年に羊水浮遊細胞の培養により胎児染色体分析をした報告¹⁷⁾がされて以来、いくつかの改良⁹⁾¹¹⁾を経て、胎児染色体異常の出生前診断が臨床的に広く行われるようになった。そして現在では、羊水のみならず、絨毛や胎児血などを検体とした染色体分析も臨床レベルで行われている。当科においても、1981年より羊水を用いた胎児染色体検査を開始し、高齢妊娠、染色体異常児の分娩既往、また超音波断層法などにより胎児異常の指摘を受けたなど、種々の検査理由を主訴とする妊婦1,047名に対して胎児染色体分析を施行してきた。そこで本研究では、胎児染色体分析結果を検査理由別に集計し、各々の理由における異常頻度とそこで

みられた異常の種類について検討を加え、胎児染色体検査の臨床的意義について考察した。

対象及び方法

1. 対象

胎児染色体分析の臨床応用を開始した1981年9月より1990年9月までの間に、東北大学医学部附属病院産婦人科を受診し当科にて検体採取を行った妊婦に加えて、他施設より染色体分析のため検体の送付をうけた妊婦の総計1,047名を対象とした。当科では胎児染色体検査の必要性、方法、それに伴う副作用、不成功の可能性などを説明し、これに対する承諾を得た後にこの検査を施行することになっている。検査理由及び各々の該当妊婦数を表1に示した。ただし検査理由の重複を68名でみたため、該当者数の合計は対象妊婦総数を上回

表1 胎児染色体検査理由及びその異常発現頻度

検査理由	該当者数*1	分析不能数	異常発現数*2 (率)	確実に de novo の異常発現数 (率)
高齢妊娠 (35歳以上)	536	11	17 (3.2)	8 (1.5)
染色体異常児の分娩既往	212	4	7 (3.4)	1 (0.5)
胎児染色体異常を疑う所見の指摘	165	11	26(16.9)	21(13.6)
夫婦に染色体異常保因者が存在	65	0	26(40.0)	0
奇形児の分娩既往	36	3	0	0
家系に染色体異常者が存在	26	3	1 (4.3)	0
反復流産・死産の既往	14	0	1 (7.1)	0
妊娠初期母体血中 α -fetoprotein 低値	14	0	0	0
脳性麻痺児の分娩既往	7	0	1(14.3)	0
新生児死亡の既往	3	0	1(33.3)	0
家系に奇形・障害者が存在	3	0	0	0
不明・その他	37	3	0	0

*1; 検査理由の重複が68名でみられた。 *2; 逆位は異常とし、付随体の増大は正常変異とした。

表2 高齢妊婦における年齢別胎児染色体異常

年齢	被検者数*1	異常発現数 (率)	異常の種類
35	40	0	
36	67	1 (1.5)	46, XY, inv(9)
37	82	3 (3.7)	47, XX, +21 47, XY, +21 46, XX, inv(9)
38	71	0	
39	85	2 (2.4)	47, XX, +21 46, XX, inv(9)
40	75	4 (5.3)	46, XX, t(7; 22) 46, XY, inv(9) 46, XX, inv(9) 47, XY, +18
41	51	3 (5.9)	47, XY, +21 47, XX, +18 47, XXY
42	37	4(10.8)	47, XXY 46, XX, inv(9) 46, XX, inv(9) 46, XX, inv(9)
43	11	0	
44	5	0	
45	1	0	

*1; 被検者数に分析不能例は含めなかった。

表3 染色体異常児分娩既往妊婦の胎児染色体異常

既往分娩児の染色体異常	被検者数	異常発現数 (率)	異常の種類
Down 症候群*1	153	3(2.0)	46, XY, inv(9) 46, XX, inv(9) 47, XXY
18 trisomy	15	0	
13 trisomy	12	0	
Turner 症候群	3	0	
9 番染色体逆位	3	1(33.3)	46, XX, inv(9)*3
5p-	3	0	
4p-	2	0	
Klinefelter 症候群	2	0	
イソ染色体 i(Xp)	2	0	
7 番染色体異常 (詳細不明)	2	1(50.0)	46, XX, +7q*4
不均衡型転座*2	2	2(100)	46, XY, t(6; 8)*5 45, XX, t(14; 21)*6
均衡型転座	1	0	
5q-	1	0	
13q+	1	0	
17p-	1	0	
9 番染色体異常 (モザイク)	1	0	
17 番染色体異常 (モザイク)	1	0	
不明	3	0	

*1; 転座型 Down 症候群を含まない。*2; 転座型 Down 症候群を含む。*3; 父・母とも逆位保因者であった。

*4; 父が転座保因者であった。*5; 母が転座保因者であった。*6; 母が転座保因者で転座型 Down 症候群児の分娩既往があった。

つている。また妊娠機会が異なる複数回検査施行の妊婦は別々に統計処理した。

検査理由のうち「高齢妊娠」については35歳以上の各年齢ごとに(表2),「染色体異常児の分娩既往」では染色体異常の種類別に(表3)検討した。また「胎児染色体異常を疑う所見の指摘」では疑いの原因となつた超音波所見別の集計を行い(表4),同時に発現のみられた各染色体異常について,どのような超音波所見が当初観察されていたかを示した(表5)。更に「夫婦に染色体異常保因者が存在」では夫婦の染色体異常の種類別の集計も行つた(表6)。

2. 検体採取法

得られた検体は,羊水のみのものが924名,胎児血のみのものが111名,胎児胸水・腹水を検体としたもの3名,複数種の検体を得たものが9名であった。

羊水採取は,妊娠15週以降に局所麻酔を施し,超音波断層法下での経腹的子宮穿刺によつて,約15~17mlの羊水を採取するという方法で行つた⁴⁾。

胎児血の採取は,胎児臍帯静脈が穿刺可能な太

表4 胎児染色体異常を疑つた胎児超音波所見とその異常発現頻度

超音波所見	該当胎児数	異常発現数 (率)
羊水過多	38	12(31.6)
子宮内胎児発育遅延	33	9(27.3)
胎児水腫	30	5(16.7)
顔面・四肢奇形	14	1(7.1)
頭部奇形	11	1(9.1)
心奇形	11	4(36.4)
消化管閉塞	9	3(33.3)
水腎症	7	0
腹腔内腫瘍	7	1(14.3)
頸部滑液嚢胞	5	1(20.0)
腹壁破裂	4	0
横隔膜ヘルニア	4	0
腎嚢胞	3	1(33.3)
羊水過少	3	2(66.7)
臍帯ヘルニア	3	2(66.7)
単一臍帯動脈	3	2(66.7)
髄膜瘤	2	0
臍帯腫瘍	2	0
心脱出	2	0
心腫瘍	1	0
小脳低形成	1	1(100)
多発奇形	8	5(62.5)

表5 各胎児染色体異常例における胎児超音波所見 (年代順)

染色体異常の種類	超音波所見
47, XX, +18	羊水過多
45, X	胎児水腫
47, XX, +18	羊水過多
47, XY, +13	羊水過多
46, XY, t(10;15)	胎児水腫
47, XX, +18	多発奇形
47, XY, +18	羊水過多・臍帯ヘルニア
46, XY, +6P	子宮内発育遅延・多発奇形
47, XX, +18	羊水過多
47, XY, +18	羊水過多
47, XX, +21	胎児水腫
46, XY/46, XY, -21, +t(21;21)	胎児水腫
47, XX, +13	子宮内発育遅延・心奇形・兔唇
47, XY, +18	羊水過多・子宮内発育遅延・多発奇形
46, XY, -21, +t(21;21)	羊水過多・十二指腸閉塞
47, XX, +18	羊水過多・多発奇形
45, X, inv(9)	胎児水腫・頸部滑液嚢胞
47, XX, +18	羊水過多・子宮内発育遅延・単一臍帯動脈
47, XX, +18	羊水過多・子宮内発育遅延・多発奇形・消化管閉塞
47, XY, +18	子宮内発育遅延・心奇形・臍帯ヘルニア
47, XY, +13, inv(9)	心奇形・単一臍帯動脈
46, XX, inv(9)	腹腔内腫瘍
47, XY, +18	羊水過少・子宮内発育遅延・腎嚢胞
47, XY, +18	羊水過多・子宮内発育遅延・多発奇形・消化管閉塞
47, XY, +18	羊水過少・子宮内発育遅延・小脳低形成
46, XX, inv(9)	羊水過少

さになる妊娠20週以降より施行できるが、本研究では胎児染色体異常が疑われる所見が指摘された妊婦に対して行つたため、大部分は妊娠24週以降の妊婦が対象となつた。この場合はほとんどの例で羊水採取は併行しなかつた。その方法は、既に報告したように⁵⁾、被検妊婦に局所麻酔を施した後に、超音波断層下に21~23GのPTC針にて臍帯静脈を穿刺するものである。胎動によつて臍帯の浮動があり、穿刺困難な場合には胎児殿部などに筋弛緩剤 O. Pancuronium Bromide, 0.3~0.5 mg/kg (椎定体重) の投与を先行した。

胎児胸水・腹水の採取は胎児水腫のみに施行したが、その方法は胎児血採取の場合と同様であつた。

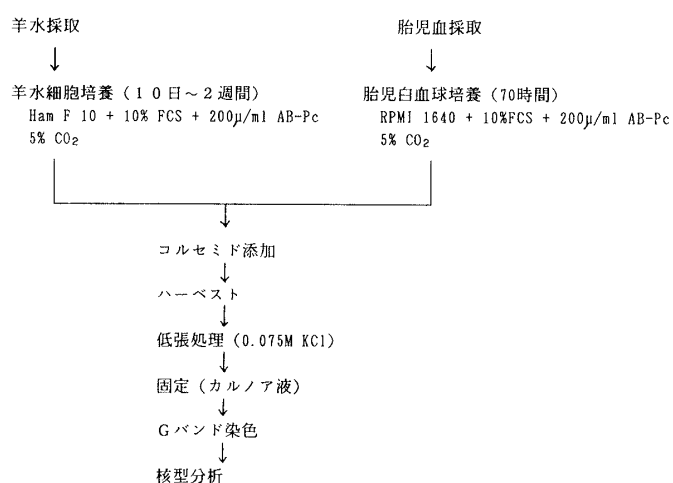


図1 染色体分析法

表6 夫婦の染色体異常と胎児染色体異常

	被検者数	異常発現数 (率)	異常の種類
妊婦が保因者			
転座	41	18(43.9)	転座; 17例 47, XY, +21
モザイク	4	0	
9番染色体逆位	3	1(33.3)	逆位
夫が転座保因者			
転座	11	4(36.4)	転座; 4例
モザイク	2	0	
9番染色体逆位	1	0	
夫婦とも保因者			
妊婦: 9番染色体逆位	2	2(100)	逆位+転座; 1例
夫: 転座			逆位のみ; 1例
夫婦とも9番染色体逆位	1	1(100)	逆位

3. 染色体分析法

図1に示したような手順で行った。

4. 染色体異常の判定

本研究において染色体異常と判定したのものには, trisomy, 45, X, 47, XXY, 47, XYYの数的異常, 転座, 逆位, 挿入, 重複, 欠失, イソ染色体の構造異常が含まれるが, 正常変異とされる付随体の大きさの増大¹⁾は含めなかつた。またモザイクを除いた転座, 逆位などは親からの伝播によるものとの考え⁶⁾から de novo の異常の中には含めなかつた。

結 果

1. 高齢妊娠を理由とした胎児染色体分析結果

35歳以上の妊婦を高齢妊娠として集計した。表1に示したように, これの該当者数は536名で, 培養開始後細胞増殖が得られないなどの理由で染色体分析が不能であつたものは11名(再検査がなされた場合は不能とした検査を集計より除いた)あつた。胎児染色体異常出現者は17名で, その出現率は3.2% (17/525)となる。高齢妊娠と他の理由を重複した妊婦が64名あり, うち1名に胎児染色体異常(9番染色体逆位)の発現をみた。しかしこれは加齢による異常というよりはむしろ両親の異常の伝播と考えて集計から除いた。更に異常をみた17名のうち, 9番染色体逆位や転座以外の, 確実に de novo の異常と考えられるものは8名で, その異常出現率は1.5%にとどまつた。

35歳以上の妊婦を年齢別に集計した結果を表2に示した。異常出現率は, 40, 41歳で5%を越え, 42歳では10%を上回つた。また異常の種類をみると, それぞれ9番染色体逆位が8例, 21 trisomyが4例, 18 trisomyが2例, 47, XXYが2例, 及び均衡型転座が1例あつた。その他正常変異と考えられる付随体増大が3例(46, XY, 15ps+(35歳), 46, XY, 15ps+(38歳), 46, XX, 15ps+(39歳))みられた。

2. 染色体異常児の分娩既往を理由とした胎児染色体分析結果

この理由についての該当者は212名で, そのうち4名が分析不能であつた。異常核型は7例にみられ, 異常出現率は3.4% (7/208)となつた(表1)。

しかし7例の異常のうち4例は夫婦のどちらかが転座あるいは逆位保因者であり, また2例は胎児が9番染色体逆位を発現したもので, やはり de novo な異常でない可能性がある。したがって確実な de novo の異常は1例となり, 異常出現率も0.5% (1/202)にとどまつた。表3に示したように, 既往分娩児の染色体異常がDown症候群とされている153例(転座型Down症候群を除く)で, 3例に異常発現をみた。しかし2例の9番染色体逆位と1例の47, XXYで, Down症候群の反復はみられなかつた。また18 trisomy, 13 trisomyを含めたその他の異常においても, 夫婦内に異常保因者がいない限り, 異常が反復したという例はなかつた。

3. 胎児染色体異常を疑う所見が超音波断層法などで指摘されたことを理由とした胎児染色体分析結果

この理由により胎児染色体検査が行われたものは165名である。そのうち11名が分析不能であり, 異常出現者は26名で, 異常出現率は16.9% (26/154)となる(表1)。理由の重複が高齢妊娠と本理由の間のみで4例にみられたが, すべて正常核型を得ている。

胎児染色体異常が疑われた超音波断層法所見とそれに関連した染色体異常の出現頻度を表4に示した。表からわかるように羊水過多, 子宮内胎児発育遅延, 胎児水腫, 多発奇形, 心奇形, 頭部奇形などの各種奇形, 消化管閉塞, 腹腔内腫瘍, 頸部滑液嚢胞, 腎嚢胞, 羊水過少, 臍帯ヘルニア, 単一臍帯動脈, あるいは小脳低形成などに染色体異常との関連性がみられる。そこで今回みられた個々の染色体異常胎児について, 染色体異常を疑つた当初の超音波断層法所見を年次順に表5に示した。それによると初期には所見が少数であるが, 年次が推移するにつれて所見の数が増えていることがわかる。

4. 夫婦に染色体異常保因者が存在することを理由とした胎児染色体分析結果

表1に示したように, 本理由の該当者は65名で, そのうち26名に染色体異常出現がみられ, その頻度は40.0%とほかに比べて最も高かつた。夫婦の

染色体異常は、表6に示したように転座、9番染色体逆位、及びモザイクの3種類であつた。これらのうち転座では、夫婦を合算した54例中23例(42.6%)で胎児に転座の発生をみた。夫婦の転座54例の内訳は相互転座34例、ロバートソン型転座8例、不明12例であつた。また、胎児の転座23例は相互転座16例、ロバートソン型転座4例、不均衡型3例で、このうち不均衡型転座はすべて相互転座保因者夫婦の児に発現した。また9番染色体逆位は夫婦合わせて7例(1例は夫婦とも逆位保因者)あり、そのうち4例(57.1%)の胎児に同様の逆位がみられた。それに対してモザイクは、45, Xや47, XXX, 47, XXYを含むもの(45, X/46, XX/47, XXX : 45, X/46, XX : 46, XY/47, XXY)であつたが、少なくとも今回の検討では胎児の異常はみられなかつた。

5. その他の理由における胎児染色体分析結果

表2において、胎児染色体異常の発現がみられた理由についてのみその異常発現者についての詳細を述べる。まず家系に染色体異常者が存在することを理由とした妊婦でみられた胎児染色体異常の1例は、高齢妊娠(40歳)で弟がDown症候群の重複理由であつたが、胎児に9番染色体逆位を来した。反復流産の既往を理由とした1例も、夫が転座保因者であり重複理由であつたが、胎児に夫と同型転座をみた。脳性麻痺児の分娩既往を理由とした1例では、両親及びその脳性麻痺児に9番染色体逆位がみられ、胎児にやはり同型逆位が発現した。また新生児死亡の既往を理由とした1例は、2回の新生児死亡の既往がある妊婦で、胎児に9番染色体逆位をみている。

考 案

胎児染色体検査を臨床の場合や遺伝相談において説明する際に、胎児染色体異常発現のリスクを数値によつて示すことができれば、より明確なものとなる。また胎児染色体異常に対して過度な不安を持つ妊婦に対してはその不安を和らげることができよう。しかし、これまでの胎児染色体異常に関する報告は、特に妊婦の加齢との関係に多く¹⁰⁾¹²⁾¹³⁾¹⁶⁾、その他の理由による分析は少ない²⁾⁴⁾。その点からも本研究における諸種の理由別の異常

出現率が臨床において役立つことが期待される。

本研究では、染色体異常の範疇に9番染色体逆位を加え、付随体の増大は加えなかつた。その理由は、9番染色体逆位保因者は遺伝子的には平衡が保たれており又は不活性化されていることより表現型は正常であるが、その子孫では遺伝子的平衡が乱される結果、異常が現れる可能性が考えられる¹⁾。一方付随体の増大は、多くの正常人に発見されており正常変異と考えられている¹⁾ことによる。

高齢妊婦において胎児染色体異常出現率が高くなることは、21 trisomyのみならず他の染色体異常でも報告されており¹⁰⁾¹²⁾¹³⁾¹⁶⁾、明確なことと言える。本研究においても、35歳以上の妊婦全体より得られた異常出現率は3.2%であつたが、特に40歳以上ではその率は増加した。ただし異常の種類については、9番染色体逆位及び転座が多く含まれており、これらがde novoの異常ではない可能性が高いため、加齢による異常出現とは断定できない。そこで、これらを除いた異常出現率をみると1.5%(8/525)となつた。この値は、low riskの妊婦について行つた胎児染色体分析の1.0%¹⁹⁾、新生児についての0.59%¹⁴⁾などの報告と比較すると高値となつているものの、極めて高い値ではない。したがつて胎児染色体異常を反映するscreening法が望まれるが、妊婦血中 α -fetoprotein値³⁾も完全なものとは言えず、今後の発展が期待される。

染色体異常児の分娩既往を理由とした妊婦の胎児染色体異常出現率は3.4%であつたが、夫婦に染色体異常保因者がある場合を除けば1.5%となり、かつ9番染色体逆位もde novoの異常でないとすれば0.5%となる。したがつて染色体異常児を分娩した妊婦及びその夫に染色体異常がなければ、21 trisomy, 18 trisomy, 13 trisomyを含めた染色体異常の反復出現率はStene et al.の1.3~1.8%¹⁸⁾との報告と同様にかなり低いものと言ふことができる。そこで、染色体異常児の分娩既往を訴える妊婦では、遺伝による伝播が考えられる転座などの染色体異常の存在が推測される場合あるいは染色体異常児の核型が不明の場合は、

high risk として夫婦及び胎児の染色体検査をすべきであるが、そうでない場合には、他の要因の介在がなければ low risk としての対処でよいと言えよう。

超音波断層法による胎児の形態異常がみられた場合の染色体異常合併は17.5%とかなり高率であった。超音波断層所見としては羊水量の異常、子宮内胎児発育遅延、奇形、胎児水腫などが関連するものとしてあげられ、しかもそれらの所見が複数存在する傾向が強かった。これに対し横隔膜ヘルニア、腹壁破裂、心脱出など大奇形の症例で染色体異常の合併がみられなかったことは、奇形発現の機序との関係で課題を残すところである。近年の超音波断層法手技の向上に合わせて多くの胎児異常が妊娠中に指摘されるようになった。その場合は high risk としての染色体検査は必要と言えるが、しかしそれらは大部分が妊娠22週以降の胎児についてである。したがって仮に染色体異常の診断ができて、胎外生存不可能な18 trisomy や13 trisomy はともかく、その扱いに苦慮する場合があります。早期の出生前診断法の確立が強く望まれるところである。

夫婦に染色体異常保因者が存在する場合の胎児染色体異常は当然ながら高率で、その傾向は夫婦に転座や逆位保因者の存在した例でみられた。夫婦のモザイク6例では胎児に異常の発現はなく、その理由として異常胎児が既に流産していた可能性、あるいはモザイクであつても正常核型の比率が大きかった可能性などが考えられた。

胎児染色体異常の発現は、親の異常の遺伝による場合と、高齢妊娠など何らかの誘因があつて胎児に偶発的に異常が起こる場合の2種につきる。したがって、前者の防止にはその夫婦のもつ遺伝的背景をよく調べることが必要となる。特に反復流・死産、新生児死亡の既往、脳性麻痺児の存在などは夫婦に転座・逆位の存在を疑わせる因子と考えてよく、その胎児は high risk と言える。しかし後者の防止には、それを予測する手段が α -fetoprotein などの血中値測定は報告されているものの不確実なため、結局胎児染色体検査に頼るしかない。近年の晩婚化による高齢妊婦の増加に

よつて染色体検査数も年々増加の傾向をたどっている。このような現状をふまえ、染色体分析をする者は、artifact による error の発生⁷⁾¹⁵⁾を極力少なくし、安全で早期、迅速に正確な結果を得られる技術の導入・改良を心がける必要があると言える。

文 献

1. 牧野佐二郎：染色体の多型—正常変異。染色体・人類の細胞遺伝、195、医学書院、東京、1979。
2. 齊藤伸道：出生前の細胞遺伝学的検査に関する研究。日産婦誌、33：1971、1981。
3. 新宅裕子、高林俊文、佐々木裕之、小澤信義、新川 尹、浜崎洋一、矢嶋 聰：母体血中 α -fetoprotein による胎児染色体異常 screening。日産婦誌、41：185、1989。
4. 高林俊文、佐々木裕之、新宅裕子、笹本喜代、宮下則子、曾 宗仁、小沢信義、矢嶋 聰：羊水穿刺による出生前診断。産と婦、55：427、1988。
5. 渡辺孝紀、岡村州博、矢嶋 聰：胎児採血と胎児 well-being。産婦の実際、投稿中
6. Boue, J., Taillemite, J.L., Hazael-Massieux, P., Leonard, C. and Boue, A.: Association of pericentric inversion of chromos 9 and reproductive failure in ten unrelated families. Humangenetik, 30: 217, 1975.
7. Breed, A.S.P.M., Mantingla, A., Beekhuis, J.R., Kloopsterman, M.D., Ten Bolscher, H. and Anders, G.J.P.A.: The predictive value of cytogenetic diagnosis after CVS; 1500 cases. Prenat. Diag., 10: 101, 1990.
8. Caspersson, T., Zech, L. and Johansson, C.: Quinacrine mustard-fluorescence of human chromosomes. Expl. Cell Res., 61: 475, 1970.
9. Cederqvist, L.L., Wennerstrom, C., Senterfit, L. B., Baldrige, P.B. and Rothe, D.: Simplified method for the accelerated growth of amniotic fluid cell cultures. Am. J. Obstet. Gynecol., 116: 871, 1973.
10. Golbus, M.S., Loughman, W.D., Epstein, C.J., Halbasch, G., Stephens, J.D. and Hall, B.D.: Prenatal genetic diagnosis in 3000 amniocentesis. New Engl. J. Med., 300: 157, 1979.
11. Gray, C., Davidson, R.G. and Cohen, M.M.: A simplified technique for the culture of amniotic fluid cells. J. Pediat., 79: 119, 1971.
12. Hook, E.B.: Rates of chromosome abnormalities at different maternal age. Obstet. Gynecol., 58: 282, 1981.
13. Hook, E.B.: Chromosome abnormalities in older women by maternal age; Evaluation of

- regression-derived rates in chorionic villus biopsy specimens. *Am. J. Med. Genet.*, 35 : 184, 1990.
14. *Jacobs, P.A.* : Epidemiology of chromosome abnormalities in man. *Am. J. Epidemiol.*, 105 : 180, 1977.
15. *Jacobson, C.B. and Barter, R.H.* : Intrauterine diagnosis and management of genetic defects. *Am. J. Obst. Gynec.*, 99 : 796, 1967.
16. *Polani, P.E., Alberman, E., Berry, A.C., Blunt, S. and Singer, J.D.* : Chromosome abnormalities and maternal age. *Lancet*, ii : 516, 1976.
17. *Steele, M.W. and Breg, W.R.* : Chromosome analysis of human amniotic-fluid cells. *Lancet*, i : 383, 1966.
18. *Stene, J., Stene, E. and Mikkelsen, M.* : Risk for chromosome abnormality at amniocentesis following a child with a noninherited chromosome aberration. *Prenat. Diag.*, 4 : 81, 1984.
19. *Taber, A. and Philip, J.* : Incidence of fetal chromosome abnormalities in 2264 low-risk women. *Prenat. Diag.*, 7 : 355, 1987.
20. *Tjio, J.H. and Levan, A.* : The chromosome number of man. *Hereditas*, 42 : 1, 1956.
(No. 7004 平3・6・14受付)
-