

トリソミー-21

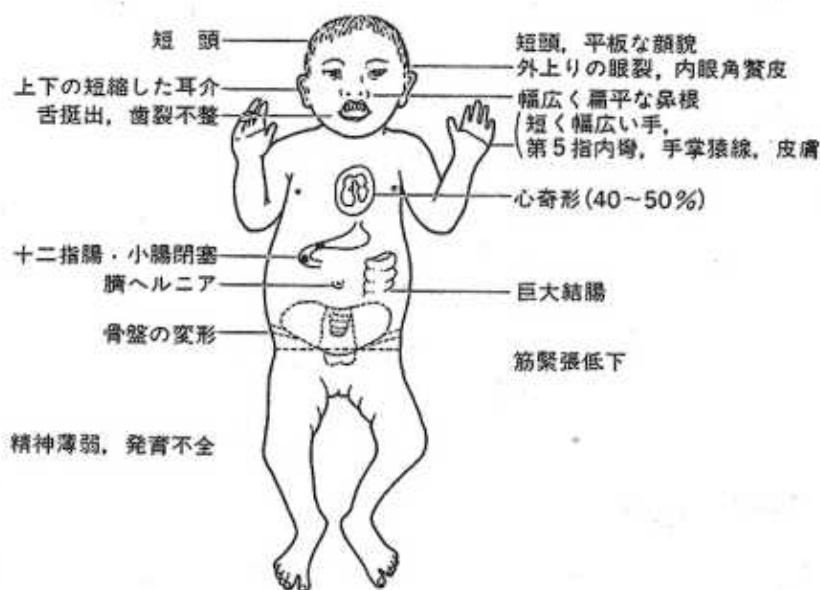


図1 . Down 症候群の臨床症状



図2 . 脛側弓状紋

トリソミー-21 の表現型は Down 症候群です。Down 症候群は知的障害・多発奇形を伴う症候群中でも最も多く、その 93%~96% はトリソミー-21 (47,XX or XY,+21) で、2%~3% が正常・トリソミー-21 のモザイク、2%~5% が Robertson 型転座トリソミー-21 (14/21 転座・21/21 転座・21/22 転座など) です。非モザイク型のトリソミー-21 を主体に、胎生期・新生児期・乳児期に染色体分析して同定したときの問題点について述べます。

1 . 新生児期の Down 症候群の診断

Down 症候群の表現型は特徴があるので診断は難しくありませんが、新生児では表現型が揃っていないので診断が難しいことがあります(図1)。新生児期の臨床細胞遺伝学の専門家による診断的中率は 95%、非専門家では 75% です。

新生児で Down 症候群を疑ったら、診断に役立つのは足裏の母趾球部の紋型です。隆線に対して直角の方向から斜めに照明をあて、拡大鏡を使って観察します。母趾球部の紋型は大きいので、手掌紋・指紋などに比べて観察が容易です。両側とも脛側弓状

紋 (arch tibial) です(図2)。正常新生児と比べて観察してください。正常児の大部分は渦状紋を持ち、5% が両側の母趾球部に脛側弓状紋を持ちます。言い換えると、Down 症候群を疑うに足る臨床所見があって両側母趾球部がこの紋型だったら、まず間違いありません。

2 . 新生児・乳児の染色体検査

新生児で Down 症候群を疑うときは、染色体検査の結果を早く知る必要があります。トリソミー-21 の新生児培養リンパ球は分裂が早いので、微量の血液 (0.5 ml) を培養液入りのチューブに入れて輸送し、48 時間培養することによって結果が得られます。リンパ球間期核を用いる FISH 検査でも迅速診断できます。(FISH 検査では転座型トリソミーを見分けられないので、培養による染色体分析を併用する必要があります。) 検査技師が頬粘膜細胞を採取して標本を作ることができる場合は、頬粘膜細胞の間期核 FISH 分析も良い方法です。出生前からトリソミー-21 を疑う根拠があるときは、あらかじめ準備して出生時に臍帯血を採取します。

3. Down 症候群の合併症

先天性心奇形を約 40%に、消化管奇形（鎖肛、十二指腸閉鎖など）を約 5%に認めます。心奇形は多い方から心内膜床欠損（房室中隔欠損）、動脈幹開存、心室中隔欠損、心房中隔欠損です。重症の心奇形を診断し早期に手術するために、出生後できるだけ早く心超音波検査をすべきです。

新生児期に骨髄細胞の一過性遊出を認めることがあり、一過性白血病（transient leukemia）、一過性骨髄細胞増殖症候群（transient myeloproliferative syndrome）、一過性異常骨髄球遊出（transient abnormal myelopoiesis; TAM）などと呼びます。[09c トリソミー-21 と一過性白血病]を参照。これとは別に、乳児期急性白血病が正常の 20 倍にのびます。

重度心奇形・白血病を伴うと予後は不良ですが、乳児期・小児期早期を切り抜けたら平均余命は 50 歳を越えます。IQ（DQ）は年齢によって異なり、平均して 1 歳で 75 以上、11 歳以上で 30 以下です。正常/トリソミー-21 モザイクでは、脳細胞中の正常細胞の割合に比例して IQ が高くなります。

4. トリソミー-21 と母年齢

トリソミー-21 は母の加齢とともに増加します。これが高齢妊娠（35 歳以上）で出生前診断をする理由です。

表 1. 母年齢とトリソミー-21 の頻度

母年齢	羊水細胞 (妊娠 16 週)	新生児
25 歳	—	1/1,250
35 歳	1/250	1/356
40 歳	1/69	1/94

我が国は高齢出産が減少した時期があり、そのためトリソミー-21 も 1,000 人の出生について 1 人の割合でした。近年は晩婚化に伴って高齢出産が増える傾向にあり、2009 年には高齢出産が全出産の 22.5%になり、トリソミー-21 の出産も 501 人に 1 人に達したと推定されます。

5. トリソミー-21 の再発危険率

21 番染色体のトリソミーだけでなく、トリソミー-18、トリソミー-13、XXX、XXY の妊娠の次の妊娠ではトリソミー-21 の確率が高くなります（[07a 羊水分析の理由と染色体異常]を参照）。トリソミー-1 を出産（流産）したことによる不安は大きいので、次の妊娠が 30 歳以上なら羊水診断を受けるのが理論的に適当だと思われます。両親の染色体分析は出生前診断の代用にはなりません。

6. 非転座型トリソミー-21 では両親の染色体分析は必要ない

非転座型トリソミー-21 は親の生殖細胞の減数分裂または胎児の発生早期の体細胞分裂での不分離により生じます。遺伝性ではなく、同胞が Down 症候群だとか親がこの疾患の部分症状を持つ（モザイク型の可能性）などの特別な事情以外には、両親の染色体分析の必要はありません。（転座型トリソミー-21 は遺伝性のことがあるので、両親の染色体分析の必要があります。）

7. Robertson 型転座によるトリソミー-21

転座が親から遺伝している可能性があるため、両親の染色体分析をするのが理論的に適当です [03e Robertson 型転座を参照]。rob(21;21) 転座によるトリソミー-21 が親の転座に由来する確率は 3% 以下ですが、親が転座保因者だと正常の子が生まれる可能性がないので、両親の染色体検査をすべきです。

8. 胎生期のトリソミー-21

トリソミー-21 の胎児 5 人中 4 人は自然流産・死産で失われ、残りの 1 人が生まれます。妊娠 16 週で羊水診断をしてから出生に至る間に 23%が流死産します。流死産するトリソミー-21 と生まれるトリソミー-21 の間には本質的な違いは見出されません。

妊娠 10~14 週の超音波検査で頂部透明像の拡大があれば、絨毛分析（9~11 週）、羊水分析（15~16 週）の対象になります。但し、この所見はトリソミー-21 の他にトリソミー-18、トリソミー-13、45,X、その他の染色体異常にもみられます。鼻骨低形成が

あればトリソミー21の有力な証拠です。超音波所見を総合して、Down症候群のほぼ半数を同定できます。妊婦の血清マーカーテストは妊娠15~18週に母体血清中のAFP・uE3・β-hCGの濃度分布と母年齢をもとに、危険率を計算します。(トリソミー21ではAFP低下、uE3低下、β-hCG増加の傾向を示します。)triple testとも呼び、これにinhibin Aを加えたものをquadruple testと呼びます。

超音波所見・血清マーカーテストの異常はトリソミー21の危険を推定するに過ぎません。異常所見(母体血清マーカーテストでは母年齢35歳以上相当の危険率)を得たら、絨毛・羊水細胞の染色体分析によって確定(または否定)する必要があります。超音波検査、母体血清マーカーテストで異常がなくても、トリソミー21を否定することはできません。

妊娠後半に超音波検査の異常を認めたために羊水染色体分析することがあります。この時期のトリソミー21の所見としては、次のものがあります—胎

児水腫、心奇形、十二指腸閉鎖(羊水過多)、臍帯ヘルニア、胸水貯留、頂部透明像の拡大、高輝度腸管像、軽度の腎盂拡大。

9. 両親のカウンセリング

Down症候群は児の養育、次子の罹患の可能性など色々の問題があるので、時期をみて染色体カウンセリングを受けることを両親に勧めるのがよいと思われます。カウンセラーとしては日本人類遺伝学会の認定する臨床細胞遺伝学認定士が適当です。カウンセリングに紹介するときは、「見放す」のではなく主治医として「将来も見守ってゆく」態度を示してください。

胎生期から乳児期に至る期間にトリソミー21に遭遇したときの参考事項について述べました。詳しくは成書をご参照ください。

梶井 [2011年4月2日:改訂]