

A CYTOGENETIC STUDY OF 92 CASES OF DOWN'S SYNDROME
HIROSHIMA AND NAGASAKI

Down 症候群 92 例の細胞遺伝学的調査
広島・長崎

RICHARD E. SLAVIN, M.D.

NANAO KAMADA, M.D. 鎌田七男

HOWARD B. HAMILTON, M.D.



TECHNICAL REPORT SERIES

業 績 報 告 書 集

The ABCC Technical Reports provide the official bilingual statements required to meet the needs of Japanese and American staff members, consultants, advisory councils, and affiliated government and private organizations. The Technical Report Series is in no way intended to supplant regular journal publication.

ABCC 業績報告書は、ABCC の日本人および米人専門職員、顧問、評議会、政府ならびに民間の関係諸団体の要求に応じるための日英両語による記録である。業績報告書集は決して通例の誌上発表に代るものではない。

A CYTOGENETIC STUDY OF 92 CASES OF DOWN'S SYNDROME HIROSHIMA AND NAGASAKI

Down 症候群 92 例の細胞遺伝学的調査
広島・長崎

RICHARD E. SLAVIN, M.D.^{1†}
NANA O KAMADA, M.D.^{2‡} 鎌田七男
HOWARD B. HAMILTON, M.D.²

Approved 承認 24 February 1966



ATOMIC BOMB CASUALTY COMMISSION
HIROSHIMA AND NAGASAKI, JAPAN

A Cooperative Research Agency of
U.S.A. NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES - NATIONAL RESEARCH COUNCIL
and
JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH OF THE MINISTRY OF HEALTH AND WELFARE
with funds provided by
U.S.A. ATOMIC ENERGY COMMISSION
JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH
U.S.A. PUBLIC HEALTH SERVICE

原 爆 傷 害 調 査 委 員 会

広島および長崎

米 国 学 士 院 - 学 術 会 議 と 厚 生 省 国 立 予 防 衛 生 研 究 所
と の 日 米 共 同 調 査 研 究 機 関

米 国 原 子 力 委 員 会, 厚 生 省 国 立 予 防 衛 生 研 究 所 お よ び 米 国 公 衆 衛 生 局 の 研 究 費 に よ る

Departments of Pathology¹ and Clinical Laboratories²

病理部¹ および臨床検査部²

† Surgeon, US Public Health Service, Division of Radiological Health, Research Branch, assigned to ABCC

米 国 公 衆 衛 生 局 放 射 線 保 健 部 研 究 部 門 所 属 医 師 で ABCC へ 派 遣

‡ Department of Hematology, Research Institute for Nuclear Medicine and Biology, Hiroshima University; Visiting Research Associate, ABCC

広 島 大 学 原 爆 放 射 能 医 学 研 究 所 血 液 学 研 究 部 門, ABCC 客 員 研 究 員

CONTENTS

目次

Introduction	緒言	1
Materials and Methods	材料および方法	1
Results and Discussion	成績および考察	2
Summary	要約	8
References	参考文献	12

TABLES 表

1. Distribution of karyotypes and mean maternal age for 92 cases of Down's syndrome Down 症候群92例の核型分析と母親の平均年齢	2
2. Maternal age distribution and relative incidence for 86 Down's cases Down 症候群86例の母親の年齢別分布と相対的頻度	7
3. Paternal age distribution and relative incidence for 85 Down's cases Down 症候群85例の父親の年齢別分布の相対的頻度	7
4. Distribution of live-birth rank after exclusion of maternal age effect 母親の年齢の影響を除いた出生順位別分布	7
5. List of cases 症例のリスト	9

FIGURE 図

1. A typical karyogram 代表的な核分析	4
-----------------------------------	---

ACKNOWLEDGMENT

感謝のことば

The authors are indebted to Dr. Hiroo Kato and Dr. Roy C. Milton of the ABCC Department of Statistics for assistance in analyzing the data; to Dr. William J. Schull of the Department of Human Genetics, School of Medicine, University of Michigan, and Dr. Ei Matsunaga, Department of Human Genetics, National Institute of Genetics, Mishima, Japan for suggestions in preparation of the manuscript; to Mr. Shozo Iida, ABCC Department of Clinical Laboratories, for invaluable technical assistance.

We are grateful to Dr. M. Tanaka, Director of the Roppo School in Hiroshima; Dr. N. Ida, Chief of Pediatrics of Toyo Kogyo Hospital; Dr. T. Otani, Professor of Pediatrics of Hiroshima University Medical School; Dr. M. Murakami, Chief of Pediatrics of Hiroshima Citizens Hospital; Dr. T. Komae, Chief of Pediatrics of Hiroshima Prefectural Hospital; Dr. S. Fukinbara, Chief of Pediatrics of the Hiroshima Railway Hospital; Dr. R. Imai, Director of the Hanazono School in Kure; Dr. K. Sasaki, Director of the Sakura School in Shobara; Dr. R. Tanaka, Director of the Roppo School in Fukuyama; Dr. N. Inoue, Director of the Zeno School in Fukuyama; Dr. T. Watanabe, Director of the Miyajima School at Ono; Dr. S. Hayashida, Director of the Nagasaki Hikarigaoka School; Dr. A. Kosone, Director of the Nagasaki Urakami School; and Dr. A. Amamoto, Director of the Nagasaki Minori School, without whose help this study would not have been possible.

著者らは、資料の解析に援助をいただいた ABCC 統計部の加藤寛夫博士および Dr. Roy C. Milton, 草稿作成にあたって意見をいただいた Michigan 大学医学部人類遺伝学教室 Dr. William J. Schull および三島市国立遺伝学研究所人類遺伝学部松永 英博士、および貴重な技術的援助をいただいた ABCC 臨床検査部 飯田昭三氏に謝意を表す。

次の諸氏にも感謝の意を表す。この方たちの援助によって本調査を実施することができた。田中正雄・広島市六方学園長、井田憲明・東洋工業付属病院小児科部長、大谷敏夫・広島大学医学部小児科学教授、村上基千代・広島市民病院小児科部長、古前敏明・県立広島病院小児科部長、富金原 茂・広島鉄道病院小児科部長、今井良一・呉市はなぞの学園長、佐々木謹爾・庄原市さくら学園長、田中了諦・福山市六方学園長、井上農富雄・福山市ゼノ少年牧場長、渡辺 侃・大野町宮島学園長、林田三四郎・長崎光が丘学園長、小曾根晃雄・長崎浦上学園、天本愛晃・長崎みのり学園長。

A paper based on this report was presented at the Tenth Annual Meeting of the Japanese Society for Human Genetics, Kumamoto City, Japan, 9 October 1965, and published in Japanese Journal of Human Genetics 12:17-28, 1967

本報告に基づく論文は、1965年10月9日熊本市で開催された日本人類遺伝学会第10回年次大会および人類遺伝学雑誌12: 17-28, 1967年に発表した。

A CYTOGENETIC STUDY OF 92 CASES OF DOWN'S SYNDROME HIROSHIMA AND NAGASAKI

Down 症候群 92 例の細胞遺伝学的調査
広島・長崎

INTRODUCTION

The cytogenetics of Down's syndrome has been extensively studied in the past few years and the underlying chromosome defect, in the majority of cases trisomy 21, is well recognized.¹ The purpose of this paper is primarily to present data which supplements other recent reports from Europe, U.S.A., and Japan.²⁻⁹ A survey of 92 patients with Down's syndrome is described, giving cytogenetic, parental age and birth rank data. In addition, a case with trisomy 21 and a D/D translocation is presented.

MATERIALS AND METHODS

Most of the patients with Down's syndrome were drawn from eight schools for mentally retarded children, five in Hiroshima Prefecture and three in Nagasaki Prefecture, and from one vocational training school for mentally retarded adults in Hiroshima Prefecture. Through five large hospitals in Hiroshima City, 12 additional non-institutionalized cases were ascertained. In the children's schools, the upper age limit is 18, and though there is no stated lower limit few cases are under 8 years of age. Those selected for cytogenetic study were presumed Down's syndrome cases based on clinical examination by physicians in the schools and hospitals.

A total of 101 cases were examined cytogenetically, 64 in Hiroshima and 37 in Nagasaki. With one exception, studied by bone marrow technique, chromosome preparations were made through short-term culture of peripheral leukocytes by a modification of the method of Moorehead et al.¹⁰ Whenever it seemed indicated and was possible, chromosomes of the families of the patients were examined by the same method.

緒言

ここ数年来、Down 症候群の細胞遺伝学的研究が広く行なわれており、本症の根源的な染色体異常が、主として 21 番目の染色体のトリソミーであることが証明されている。¹ ここでは、ヨーロッパ、アメリカおよび日本で最近発表されている結果報告²⁻⁹ に、われわれの得た資料を追加報告することがおもな目的である。われわれは、Down 症候群 92 例の調査を行なったが、その細胞遺伝学的所見、親の年齢および出生順位に関する資料を報告する。このほか、21 番目の染色体のトリソミーと D/D 転座の認められた 1 例についても報告する。

材料および方法

この研究における Down 症候群患者の大部分は、広島県 5 か所と長崎県 3 か所、合わせて 8 か所の精神薄弱児収容施設および広島県の 1 成人精神薄弱者職業訓練所から得た。さらに広島市の 5 つの大病院を通じて施設未収容者 12 例が確認された。これらの児童収容施設では、年齢の制限は最高 18 歳であって、最低年齢は別に決められていないが、8 歳以下の者は少ない。細胞遺伝学的調査の対象としたのは、これらの施設および病院において行なわれた臨床診察により、Down 症候群患者と推定された者である。

広島 64 例、長崎 37 例、合計 101 例の細胞遺伝学的検査を行なった。1 例を骨髄検査法によったほかは、Moorehead らの変法¹⁰ により、末梢血液中の白血球の短期培養を行なって、染色体標本を作成した。必要と思われるものについては可能な限り、同じ方法によって、患者の家族の染色体も検査した。

RESULTS AND DISCUSSION

Of the 101 patients examined cytogenetically, 92 (57 in Hiroshima and 35 in Nagasaki) were found to have chromosomal abnormalities consistent with the clinical diagnosis of Down's syndrome. Details for these 92 cases are given in Table 5. Table 1 summarizes the results.

TABLE 1 DISTRIBUTION OF KARYOTYPES AND MEAN MATERNAL AGE FOR 92 CASES OF DOWN'S SYNDROME

表1 Down 症候群92例の核型分析と母親の平均年齢

Abnormality 異常	Cases 例数	Relative Frequency 相対的頻度	Mean Maternal Age at Birth of Subject 患者出生時の母親の平均年齢
G21 trisomy 21番目の染色体のトリソミー	86		
G21 trisomy and D/D translocation 21番目の染色体のトリソミーおよびD/D転座	1	94.6	33.2
D/G translocation D/G転座	3	3.3	24.0
Mosaic 46/47 モザイク形成46/47	2	2.2	32.0
Total 計	92	100.1	32.9

Trisomy of chromosome 21 accounted for 86 cases (53 male, 33 female). Two sibs (cases 85, 86) were trisomic for chromosome 21. Another case of 21 trisomy had a D/D translocation with five short acrocentric chromosomes (case 87). Three of the remaining five cases had D/G translocations (cases 88, 89, 90) and the other two were mosaics (cases 91, 92) in whom, on peripheral blood culture, two distinct cell lines were demonstrable: 57% and 55% respectively had 46 normal chromosomes, while the remainder, containing 47, were trisomic for chromosome 21.

It is possible that a few mosaics may have been missed, since only blood cultures were employed. Ideally, more than one type of tissue should be studied, but in practice this is not always feasible. Whether the nine clinically presumed Down's syndrome cases who were cytogenetically normal on a single peripheral blood culture are mosaics or not, remains to be determined. Makino¹¹ reported two sibs with Down's syndrome who had normal karyotypes from single peripheral blood culture. He implied that further study, presumably of other tissues, was required to be certain that mosaicism was not the underlying cause. Hamerton and Polani¹² pointed out the importance of determining whether or not Down's syndrome is always associated with excess material of chromosome 21 and emphasized the necessity of obtaining adequate clinical data, before accepting a diagnosis of Down's syndrome in the face of a normal chromosome complement.

成績および考察

細胞遺伝学的検査を受けた患者 101 人のうち, 92人(広島 57人, 長崎35人)に Down 症候群の臨床診断と一致する染色体異常を認めた. これら92例に関する詳細は, 表5に示す. 表1は, この成績を要約したものである.

21番目の染色体のトリソミーが86例に認められ, そのうち33例は女性で, 53例は男性であった. この中には, 兄妹2人(症例85および86)に21番目の染色体のトリソミーが認められたものもあった. このほか, 21番目の染色体のトリソミーを有する1例に小型 acrocentric 染色体5個およびD/D転座が認められた(症例87). 残りの5例のうち3例はD/G転座を示し(症例88, 89および90), 2例にはモザイク形成が認められ(症例91および92), その末梢血液培養では, はっきりと異なる2系列の細胞が証明された. すなわち, この2人の細胞のそれぞれ57%および55%には正常染色体46個を認めたが, 残りの細胞では染色体数が47個で, 21番目の染色体のトリソミーが認められた.

血液培養検査だけによったので, モザイク形成の見落とされたものも若干あるであろう. 理想としては, 2種類以上の組織について検査を行なう必要があるが, 実際は, これは必ずしも実行できるとは限らない. ただ1回の末梢血液培養検査で細胞遺伝学的には正常と認められたが, 臨床上 Down 症候群患者と推定された9例にはたしてモザイク形成があるか否かを明らかにすることは, 今後に残された問題である. 牧野¹¹ は1回だけの末梢血液培養検査で核型分析が正常と認められた Down 症候群の同胞2人について報告している. かれは, モザイク形成がその根本的原因でないことを確かめるためには, 他の組織についても検査を行なう必要があることを示唆した. Hamerton および Polani¹² は, Down 症候群が常に21番目の染色体の過剰を伴うものであるか否かを究明することが重要であると指摘し, 正常な染色体構成がある例における Down 症候群の診断を確認するためには適切な臨床資料を得ることの必要性を強調した.

Among parents of this group there were seven consanguineous marriages, involving first cousins in three instances and second cousins in the others, for an overall consanguinity rate of 7.6%, slightly but insignificantly different from the rates for Hiroshima and Nagasaki of 5.9% and 8.0% respectively.¹³

Although parents (one or both) of several of the patients were exposed to the atomic bomb either in Hiroshima or Nagasaki some time before conception, most doses of radiation were very low according to recent estimates.¹⁴

The mother of Case 77, who was 1630 m from the hypocenter, could have received a maximum air dose of 16 rad. All other exposed parents (excluding case 81, see below) were beyond 2000 m, and with one exception, the mother of Case 19 in Nagasaki whose dose estimate is 8 rad, were beyond the point in either city where the maximum estimated air dose is 1 rad (2180 m and 2740 m respectively for Hiroshima and Nagasaki). Hence it may be stated with confidence that, with the two exceptions noted, the exposed parents probably received vanishingly small amounts of ionizing radiation at the time of the bomb.

The maximum estimated air dose for the mother of case 81 (1400 m from the hypocenter) is 54 rad. However, the situation in this case is different from those above, since the child was conceived 3 months before the bomb.

Thus, in this series, there is clearly not sufficient data upon which to base any conclusion about the relative frequency of Down's syndrome in the exposed and nonexposed parents.

The karyotype for the patient with the presumed D/D translocation had a modal number of 46 with trisomy 21 and only two chromosome pairs in the 13-15 group (Figure 1). An additional chromosome resembling number 3, with a median centromere, was interpreted as the product of a translocation between the long arms of the two missing chromosomes from the 13-15 group. The translocation chromosome was not readily identifiable. Clinically the patient was indistinguishable from 21 trisomy Down's syndrome. This case is apparently similar to one reported by Hustinx¹⁵ (cited by Hamerton), of a Down's syndrome patient having 46 chromosomes, 21 trisomy and a 13-15 translocation. Walker and Harris¹⁶ reported transmission of such a translocation chromosome through three generations of a kindred in which, however, no cases of Down's syndrome occurred. Hamerton et al¹⁷ found a similar translocation in two sisters, one of whom produced a typical trisomy 21 Down's syndrome child, without the 13-15 translocation.

この中に両親の血族結婚が7例あり、そのうち3例はいとこ同士の結婚、その他は、またいとこ同士の結婚であった。その全体としての血族結婚の割合は7.6%で、広島5.9%、長崎の8.0%に対してわずかに異なるが有意な差はない。¹³

患者の中には、親(両親の1方または両方)が受胎以前に広島または長崎で原爆に被爆した者が若干名あるが、最近入手された線量推定¹⁴によれば、その大部分の被曝線量は非常に少なかったと思われる。

爆心地から1630 mの地点にいた症例77の母親は、最大16 radの空中線量を受けたであろう。その他の被爆した親は(後述の症例81を除いて)すべて爆心地から2000 m以遠にいたもので、1例(被曝線量推定値が8 radである長崎の症例76の母親)を除いて、両市とも推定最大空中線量が1 radとされた地点(広島では2180 m、長崎では2740 m)以遠にいた。したがって、上記の2例を除いて、被爆した親は、原爆時にはきわめて少量の電離放射線の照射を受けたにすぎないということが確信をもっていえるであろう。

症例81の母親は、爆心地から1400 mの地点で被爆し、その推定最大空中線量は54 radである。しかし、この症例の場合は、原爆の3か月前に受胎しているため、上記のものとは事情が違う。

したがって、今回の調査では、被爆した親と被爆していない親におけるDown症候群の頻度について結論を下すためには、資料が不十分であることは明らかである。

D/D転座があると推定された患者の核型分析では、染色体数46に最頻値があり、21番目の染色体にトリソミーが認められ、13-15群にはただ2対の染色体が認められたにすぎない(図1)。さらに、中央部に着糸点を持ち、第3番目の染色体に類似する余分の染色体1個を認めたが、これは13-15群から欠けている2個の染色体の長腕間に起こった転座によって生じたものと解釈した。転座染色体は容易に識別できなかった。臨床的には、この患者と21番目の染色体にトリソミーが認められるDown症候群患者との区別は不可能であった。本例は、46個の染色体、21番目の染色体のトリソミーおよび13-15群における転座が認められたDown症候群例としてHustinxが報告しているところ(Hamertonの引用例¹⁵)と同じであると思われる。WalkerおよびHarris¹⁶は、このような転座染色体が一家族の3世代にわたって遺伝した例を報告しているが、この家族には、Down症候群は現われなかった。Hamertonら¹⁷は2人の姉妹に同様の転座を発見したが、うち1人には21番目の染色体に典型的トリソミーの認められたDown症候群患者が生まれた。しかし、

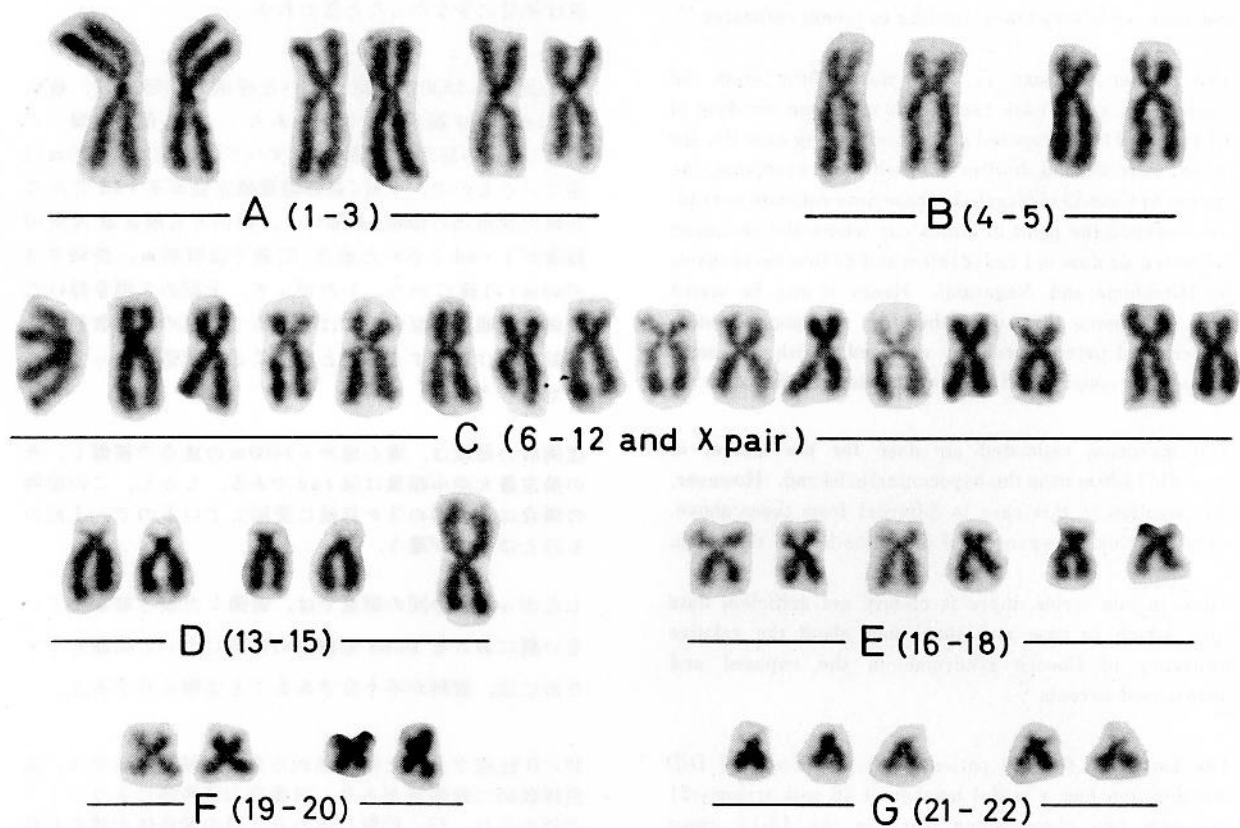


Figure 1 A typical karyogram from the patient with trisomy 21 and D/D translocation (Case 87). There are only two chromosome pairs in the 13-15 group. A single additional chromosome similar to number 3 is presumed to be the result of a translocation between the long arms of the missing pair. There is an extra chromosome in the 21-22 group, accounting for the trisomy in this case of Down's syndrome.

図1 21番目染色体トリソミーとD/D転座が認められた患者(症例87)の代表的な核分析。第13-15群に染色体が2対のみ認められる。第3番目の染色体に類似した過剰の染色体が1個あるのは、欠如した染色体1対の長腕の間に生じた転座の結果と思われる。第21-22群に過剰の染色体があって、このDown症候群例におけるトリソミーを形成している。

They stated that the presence of the translocation might have somehow predisposed to nondisjunction of chromosome 21, resulting in Down's syndrome. Whether the D/D translocation in our case was sporadic or inherited is unknown, since chromosome study of the parents was not possible. Inheritance of the translocation seems somewhat more likely, however, than the primary occurrence of the two events, nondisjunction and translocation.

Neither parent of the two sibs with 21 trisomy (cases 85, 86), nor those of the mosaics (cases 91, 92) were available for chromosome study. The parents and four sibs of case 87, having the D/D translocation combined with 21 trisomy, were phenotypically normal, but chromosome study was refused. In two of the three cases of D/G translocation (cases 88, 89) the parents' karyotypes were normal. The mother and three sibs of case 90 were cytogenetically normal; the father was not available for study.

In at least two of the translocation cases, the abnormality appears to be sporadic in occurrence rather than inherited, since the parents' karyotypes were normal. Similar findings have been reported by others,^{3,4,18,19} and the data of Day and Wright⁵ show that approximately three-quarters of the translocations (D/G) responsible for Down's syndrome arise de novo.

The relative proportions of different karyotypes (trisomy 21, translocations and mosaics; see Table 1) differ only slightly and insignificantly from those reported by others.^{2,4,20} In each study, trisomy 21 constituted over 90% of the entire group.

Mean maternal age at the patient's birth in this series is similar to those reported elsewhere,^{2,3,20} in all instances being 3 to 5 years greater than the controls. Considered in terms of karyotypes, mean maternal ages for the trisomy 21 and mosaic groups are likewise greater than in the controls, whereas for the translocations it is near or below normal, data also in agreement with the reports cited above.

This series of Down's patients represents a highly selected group, a fact that is apparent in the manner of ascertainment. The excess of males (61.6%) is doubtless a reflection of the altered sex ratio for all individuals in the schools from whence they were drawn, as well as an indication that female Down's patients, being more tractable than males, or more likely to be kept at home.^{21,22}

The age distribution in this series is likewise an indication of the selective bias inherent in the sample. The range is from 2 months to 22 years with a mean of 12.4 years.

13-15群における転座は認められなかった。かれらは転座の存在が、ともかくも21番目の染色体における不分離の素因を成すもので、その結果 Down 症候群が生まれるものであろうという。親の染色体検査が不可能であるから、われわれの症例における D/D 転座が散発性であるのか遺伝性であるのかは不明である。しかし、不分離および転座の2つの事象が特発的に起こったと考えるよりも、転座が遺伝していたと考える方が妥当のように思われる。

21番目の染色体のトリソミーが認められる2人の兄妹(症例85および86)の親およびモザイク形成の認められる患者(症例91および92)の親に対する染色体検査はできなかった。D/D 転座と21番目の染色体のトリソミーが併合した症例87の両親および同胞4人の表現型は正常であったが、染色体検査は拒否された。D/G 転座の認められた3例のうち2例(症例88および89)では、親の核型分析は正常であった。症例90の母親および同胞3人は、細胞遺伝学的に正常であったが、父親について調査することはできなかった。

本調査における転座例のうち少なくとも2例においては、親の核型分析は正常であったから、この異常は遺伝的というよりは、むしろ散発性のものと思われる。同様の事実が他の研究者^{3,4,18,19}によっても報告されており、さらに Day ならびに Wright⁵ の資料は、Down 症候群の原因となった転座(D/G)の約4分の3が新たに現われたものであることを示している。

各種核型(21トリソミー、転座およびモザイク形成。表1参照)の相対的頻度は、他の研究者が報告しているもの^{2-4,20}とはわずかに異なっているだけで、その差は有意ではない。いずれの調査でも、21番目の染色体のトリソミーが全体の90%以上を占めている。

今回調査した患者の出生時の母親の平均年齢は、他で報告されているもの^{2,3,20}と似ており、全例とも調査対照群より3歳ないし5歳高い。同様に、核型別にみた場合も、21番目の染色体のトリソミーおよびモザイク形成群における出生時の母親の平均年齢は、調査対照群より高い。一方、転座の場合は、正常に近いか正常以下である。この所見も前記の各報告者によって発表されている結果と一致している。

今回調査した Down 症候群患者は、非常に選択的に選ばれた群であって、このことは症例確認方法からみて明らかである。男性が多いのは(61.6%)、患者の選ばれた施設における全患者の性比が正常でないことを反映しており、また女性の Down 症患者が男性よりも従順であるため家庭に置かれやすいということを示している。^{21,22}

今回の調査における年齢分布も、この標本の選択的抽出による偏りを示すものである。その分布の範囲は、生後2か月から22歳にわたり、平均は12.4歳である。しかし、

However, all but nine cases are over 8 years old; moreover eight of those were located through hospital records.

It is evident, therefore, that selecting matched controls to obtain maternal age expectations²³ for our 86 trisomy 21 patients is out of the question. We elected to use Japanese vital statistics for 1952-63 and employed the method suggested by Tonomura et al²⁰ which takes into account changing proportions of older and younger mothers in the population during these years.

[Distribution of paternal age by maternal age is not available prior to 1952 (Table 2). Patients born before or after this period were included in 1952 and 1963, respectively, an unavoidable defect in the analysis. The fact that 38 of the trisomics were born before 1952 unduly weights the data towards the earlier years, tending to cancel out any effect the changing proportions of mothers' ages might have on the distribution: if mother's age distribution is calculated by using over-all average for the period, the relative incidence is virtually identical with that shown in Table 3.]

Table 2 shows the maternal age distribution of the 86 trisomy 21 cases to be significantly different from expectation, as is the mean maternal age of 33.3 years, 5.2 years greater than the controls; the relative incidence increases steeply with age beyond 35.

These data on maternal age are consistent with other studies demonstrating that maternal age is an important factor in 21-trisomy and probably also in mosaicism when a majority of the cells are trisomic (the 'class B' mosaics of Matsunaga²⁴). Although others have indicated that the increased risk of Down's syndrome to younger mothers may be due to inherited translocations in the parents,^{5, 25, 26} this is not true of at least two of our patients whose parents were cytogenetically normal, similar to several cases reported by others.^{3, 20} The association of recurrent 21 trisomy and of de novo translocations with other parental chromosome aberrations, parental mosaicism in the germ cells, and genetic predisposition to nondisjunction have been cited as possible additional factors in the hereditary transmission of Down's syndrome.^{4, 5, 26, 27} Further surveys, including family studies, are required to define these factors more clearly.

Others have pointed out that when maternal age effect is separated from that of paternal age, the latter apparently is of no significance in Down's syndrome,^{20, 22, 24, 28, 29} with the exception of 21-22 translocation cases, where an association with paternal age has been demonstrated.³⁰ Similarly, for our 86 cases of trisomy, after excluding maternal age using the method of Tonomura et al,²⁰ paternal age distribution and relative incidence, shown

9例を除き全部8歳以上であった。なお、この9例中8例は病院の記録によって所在がわかったものである。

したがって、21番染色体トリソミー86例について母親の年齢期待値²³を計算するための対照者を選択することは明らかに不可能である。そこで、われわれは、1952-63年の日本の人口統計資料を用いることにし、計算には外村ら²⁰が報告したこの期間中の日本全国の高年齢および若年齢の母親の比率の変動を考慮に入れる方法を用いた。

(1952年以前の父親の年齢についての母親の年齢別分布に関する資料はない(表2)。この期間以前または以後に生まれた患者は、それぞれ1952年と1963年に含めたが、これは今回の解析における避けられない欠点である。トリソミー38例が1952年以前に生まれていることは、資料中にこの期間の初期の症例が特に多いことになり、各年齢層における母親の割合の変動が分布に及ぼしうると考えられる影響を打ち消す傾向がある。母親の年齢分布を、この期間全体の平均を用いて計算すると、相対的頻度は表3とはほとんど同じになる。)

表2は、21番染色体トリソミー86例の母親の年齢分布が期待値と有意な差があることを示す。同様に、母親の平均年齢の33.3歳が、対照群より5.2歳高く、相対的頻度は35歳を越えると急増する。

今回の母親の年齢に関する資料は、他の研究と一致しており、21番目の染色体トリソミーおよびほとんどの細胞がトリソミーとなっているモザイク形成(Matsunagaの「B群」モザイク形成²⁴)では、母親の年齢が重要な因子であることを示している。他の研究者は、若い母親におけるDown症候群の発生危険率が高いのは、親における遺伝性転座によると示唆しているが、^{5, 25, 26}われわれの患者の少なくとも2人については、これはあてはまらない。すなわち、この2人の患者の親は細胞遺伝学的には正常で、他の研究者が報告している例と類似している。^{3, 20}再発性の21番染色体トリソミーおよび新しく発生した転座と親におけるその他の染色体異常との間の関係、あるいは親の生殖細胞におけるモザイク形成や不分離の遺伝的素因などが、Down症候群の遺伝における追加的要因としてあげられている。^{4, 5, 26, 27}これらの要因をいっそう明確に定義づけるためには、家族調査を含めてさらに調査を進める必要がある。

他の研究者は、母親の年齢の影響と父親の年齢の影響を分けてみた場合、21-22転座例に父親の年齢との関係が認められていること³⁰を除けば、Down症候群では父親の年齢は有意でない指摘している。^{20, 22, 24, 28, 29}同様に、われわれのトリソミー86例では、外村らの方法²⁰を用い

TABLE 2 MATERNAL AGE DISTRIBUTION AND RELATIVE INCIDENCE FOR 86 DOWN'S CASES
(TRISOMY 21)

表2・Down 症候群86例の母親の年齢別分布と相対的頻度(21番染色体トリソミー例のみ)

Age 年齢	Observed 観察値	Expected 期待値	Relative Incidence 相対的頻度
< 24	13	24.4	0.53
25-29	22	37.1	0.59
30-34	8	17.4	0.46
35-39	22	5.7	3.86
40-44	15	1.3	11.54
45+	6	0.1	60.00
Total 計	86		
Mean 平均	33.3	27.1	
SD 標準偏差	7.8	4.2	

The deviation from expectation is highly significant: $P < .001$
期待値との差はきわめて有意: $P < .001$

TABLE 3 PATERNAL AGE DISTRIBUTION AND RELATIVE INCIDENCE FOR 85 DOWN'S CASES,
EXCLUDING MATERNAL AGE EFFECT (TRISOMY 21)

表3 Down 症候群85例の父親の年齢別分布と母親の年齢効果を除いたときの相対的頻度
(21番染色体トリソミー例のみ)

Age 年齢	Observed 観察値	Expected 期待値	Relative Incidence 相対的頻度
< 24	2	4.0	0.50
25-29	18	18.6	0.97
30-34	19	16.3	1.17
35-39	10	13.3	0.75
40-44	14	16.0	0.88
45-49	12	11.3	1.06
50-54	8	4.5	1.78
55+	2	1.1	1.82
Total 計	85		
Mean 平均	37.2	32.6	
SD 標準偏差	9.1	6.0	

The deviation from expectation is not significant: $P > .1$
期待値との差は有意でない: $P > .1$

TABLE 4 DISTRIBUTION OF LIVE-BIRTH RANK AFTER EXCLUSION
OF MATERNAL AGE EFFECT

表4 母親の年齢の影響を除いた出生順位別分布

Parity 出生順位	Observed 観察値	Expected 期待値
1	20	17.7
2	21	15.8
3	15	13.4
4	7	10.6
5+	23	28.2

The deviation from expectation is not significant: $P > .20$
期待値との差は有意でない: $P > .20$

in Table 3, do not differ significantly from the control population.

[When the corresponding calculation is performed for maternal age distribution (maternal age 'corrected' for paternal age) the relative incidence shown in Table 3 is not substantially altered.]

Though Sigler et al²⁹ were unable to demonstrate a significant association between paternal age and Down's syndrome, they caution that further well controlled studies are necessary to settle this point. The problems of accurately assessing birth rank effect were recently discussed by Tonomura et al²⁰ and their arguments apply equally to our data.

An additional difficulty is that our patients come from two widely separated areas varying significantly in a number of their demographical characteristics, possibly sufficient to cause additional bias in the data. Table 4 shows the distribution of live-birth rank for these 86 Down's patients, using the method of Tonomura et al²⁰ to correct for maternal age (but not corrected for year of birth, see page 6). The difference between observation and expectation is not statistically significant, which is consistent with the prevailing view that birth rank is irrelevant in the etiology of Down's syndrome.²⁷ In our opinion, however, while these data do not stand in contradiction to this thesis, neither do they offer convincing support, owing to some of the problems alluded to above.

SUMMARY

In a cytogenetic survey of 92 patients with Down's syndrome from institutions for mentally retarded individuals in Hiroshima and Nagasaki, Japan, 86 cases were found to have trisomy 21, the chromosome abnormality most often associated with this congenital anomaly. Two patients, mosaics, had two distinct cell lines: approximately 50% of the cells contained a normal chromosome complement of 46; the remaining cells had 47 chromosomes with 21 trisomy. Three cases had modal chromosome numbers of 46 with D/G translocations. One patient, with a modal number of 46, had in addition to 21 trisomy, a D/D translocation.

The distribution of parental age at birth of the patients is similar to those reported for Down's syndrome patients elsewhere in Japan as well as in Europe and the United States. Mean maternal age was 5.2 years greater than normal; mean paternal age, after correcting for maternal age, was not significantly different from normal. Live-birth rank distribution was not significantly different from normal controls.

て母親の年齢を除けば、表3に示したように、父親の年齢分布と相対的頻度は、対照群と有意な差はない。

(母親の年齢分布について同様な計算を行なった場合、すなわち、母親の年齢を父親の年齢で補正すると、表3に示す相対的頻度はほとんど変わらない。)

Sigler ら²⁹は、父親の年齢と Down 症候群との間に有意な関係は証明できなかったが、この点を解決するためには、さらに適切な対照群を得て調査を進める必要があると強調している。最近、外村ら²⁰は、出生順位の影響の正確な評価に伴う諸問題について検討を加えているが、かれらの議論はわれわれの資料にも等しく当てはまる。

もう1つむずかしい点は、われわれの患者が互いに遠く離れた2つの地区から求められていることで、両地区の人口統計学的特性のいくつかには大きな差があって、これらの差は、われわれの資料に余計な偏りを導くほどであるかもしれない。表4には、Down 症患者86例における出生順位別分布を示したが、ここでは外村らの方法²⁰で母親の年齢について補正を加えてある。(ただし、出生年度に対しては修正を加えていない。6ページ参照)。観察値と期待値との間の差は統計的には有意でなく、これは、出生順位が Down 症候群の成因と無関係であるという一般の説²⁷と一致している。しかし、われわれの資料は、この説を否定するものではないが、前記の理由のため、この説を強く支持することもできないと思われる。

要 約

広島および長崎における精神薄弱児収容施設から抽出した、Down 症候群患者92例について細胞遺伝学的調査を実施した結果、86例に21番目の染色体におけるトリソミー、すなわち最も頻繁にこの先天性奇形に伴う染色体異常が認められた。モザイク形成を示す患者2例にはっきりと異なる2つの系列の細胞が認められた。すなわち、その細胞のうち約50%は、46個の正常染色体構成をもつもので、残余の細胞は、第21番目の染色体にトリソミーが認められて47個の染色体をもつものであった。3例には染色体数46に最頻値のあるD/G転座が認められた。また、染色体数の最頻値が46である患者1例に、第21番目の染色体のトリソミーのほか、さらにD/D転座が認められた。

患者の出生時における親の年齢の分布は、ヨーロッパおよび米国、ならびに日本の他の土地の Down 症候群患者について報告されているところと同じである。母親の平均年齢は正常に比べて5.2歳高く、母親の年齢による修正を加えたあとの父親の平均年齢は、正常なものと有意な差を示さなかった。出生順位別分布も正常対照群例と有意な差は認められなかった。

TABLE 5 LIST OF CASES

表5 症例のリスト

Case Number 症例番号	Sex 性	Birth 出生年月	Age at Patient's Birth 出生時の親の年齢		Live Birth Rank 出生順位	Number of Sibs 同胞数	Source 出所
			Paternal 父親	Maternal 母親			
Trisomy 21 21トリソミー							
1	F 女	May 5月 65	30	26	1/1		HT
2	F 女	Nov 11月 64	28	26	1/1		HT
3	F 女	May 5月 64	30	27	3/3		HT
4	M 男	Oct 10月 64	29	28	2/2		HC
5	F 女	Jan 1月 64	33	31	2/2		HP
6	M 男	Dec 12月 63	41	37	3/3		HU
7	F 女	Oct 10月 62	29	26	2/2		HU
8	M 男	Feb 2月 60	33	28	2/3		HO
9	M 男	Aug 8月 57	27	26	2/5		HU
10	M 男	Apr 4月 57	32	26	3/3		N1
11	F 女	Apr 4月 57	?	38	1/?		HP
12	M 男	Jun 6月 57	33	43	4/4		N1
13	F 女	Nov 11月 56	25	20	1/2		H4
14	M 男	Jan 1月 56	25	23	1/2		H1
15	M 男	Sep 9月 56	30	26	2/2		N1
16	F 女	Feb 2月 56	32	30	3/3		N1
17	M 男	Nov 11月 56	46	38	6/6		N1
18	F 女	Dec 12月 56	45	39	4/4		H2
19	M 男	May 5月 56	45	41	7/7		N2
20	M 男	Mar 3月 55	27	21	1/2		N1
21	F 女	May 5月 55	28	23	1/3		N3
22	M 男	Dec 12月 55	24	26	1/2		N2
23	M 男	Jan 1月 55	30	28	1/1		H1
24	M 男	May 5月 55	34	28	4/5		N1
25	F 女	Jul 7月 55	61	35	3/3		H3
26	M 男	Jul 7月 55	42	36	3/3		H1
27	F 女	Apr 4月 55	41	38	6/6		HO
28	M 男	May 5月 55	50	38	8/8		N1
29	F 女	Apr 4月 55	43	49	5/5		N1
30	F 女	Nov 11月 54	24	22	2/3		N3
31	F 女	Jul 7月 54	28	23	1/2		H4
32	M 男	Jun 6月 54	36	36	3/3		N2
33	F 女	Aug 8月 54	25	37	2/3		H5
34	M 男	Dec 12月 54	46	43	2/2		N1
35	F 女	Apr 4月 54	47	45	8/8		H2
36	M 男	Apr 4月 53	27	26	4/5		H1
37	M 男	May 5月 53	32	28	3/4		H4
38	M 男	Nov 11月 53	36	33	5/5		H1
39	M 男	May 5月 53	45	46	6/6		N1
40	F 女	Apr 4月 52	26	25	2/3		H3
41	F 女	Jul 7月 52	36	29	2/4		N2
42	F 女	Apr 4月 52	31	33	3/4		H5
43	M 男	Jun 6月 52	43	33	5/5		H3
44	M 男	May 5月 52	52	39	2/3		N1
45	M 男	Jun 6月 52	42	42	2/2		H1
46	M 男	Oct 10月 52	46	44	8/8		N3
47	M 男	Jun 6月 52	57	45	5/5		HU
48	M 男	May 5月 51	30	24	2/2		H1
49	F 女	Jun 6月 51	32	25	1/3		N3
50	M 男	Jun 6月 51	35	29	3/4		N3
51	M 男	Jun 6月 51	50	35	1/1		N1
52	M 男	Mar 3月 51	51	39	5/5		H5

Case Number 症例番号	Sex 性	Birth 出生年月	Age at Patient's Birth 出生時の親の年齢		Live Birth Rank 出生順位	Number of Sibs 同胞数	Source 出所
			Paternal 父親	Maternal 母親			
Trisomy 21 21トリソミー							
53	M 男	Oct 10月 51	52	43	5/5		N1
54	M 男	Mar 3月 51	50	48	3/3		N2
55	M 男	May 5月 50	36	24	2/3		N3
56	M 男	Aug 8月 50	28	27	2/2		N3
57	M 男	Apr 4月 49	25	21	1/3		H4
58	F 女	Feb 2月 49	37	28	1/2		N1
59	M 男	Sep 9月 49	32	33	1/2		N2
60	M 男	Oct 10月 49	38	35	1/1		H1
61	F 女	Aug 8月 49	39	38	6/7		N1
62	F 女	Jul 7月 49	40	38	5/8		H1
63	M 男	Aug 8月 49	46	40	1/1		H2
64	F 女	Aug 8月 49	45	41	6/6		H1
65	F 女	Aug 8月 49	47	41	5/6		N3
66	M 男	Aug 8月 48	31	29	4/4		H1
67	M 男	Dec 12月 48	34	34	2/4		H3
68	F 女	Oct 10月 48	40	35	3/3		H2
69	M 男	Oct 10月 48	41	35	1/1		H4
70	M 男	Aug 8月 48	41	37	6/6		H1
71	M 男	Dec 12月 48	50	39	7/7		N3
72	F 女	May 5月 48	44	43	10/10		H3
73	F 女	Oct 10月 47	25	20	1/2		H1
74	M 男	Oct 10月 47	26	20	2/3		H3
75	M 男	Jul 7月 47	45	34	5/5		H1
76	M 男	Jun 6月 47	40	37	7/7		H4
77	F 女	Apr 4月 47	43	40	2/2		H1
78	M 男	Oct 10月 46	24	22	1/4		H4
79	M 男	Jan 1月 46	39	41	4/4		N1
80	M 男	Oct 10月 46	43	43	3/3		H3
81	F 女	Jan 1月 46	54	46	4/4		H6
82	M 男	Aug 8月 45	53	41	2/2		H1
83	M 男	Jul 7月 45	49	42	7/7		H6
84	F 女	Jul 7月 44	37	38	3/3		H6
Sibs with Trisomy トリソミーの認められる同胞							
85	M 男	Aug 8月 53	31	27	3/4		H2
86	F 女	Aug 8月 50	28	24	2/4		H2
Trisomy with D/D Translocation D/D転座を伴うトリソミー							
87	F 女	Jul 7月 50	23	21	1/3		H1
D/G Translocation D/G転座							
88	M 男	Jun 6月 61	30	24	1/2		N3
89	F 女	Dec 12月 52	30	27	2/3		N1
90	F 女	Jan 1月 50	27	21	1/4		H3
Mosaics モザイク形成							
91	F 女	Oct 10月 54	33	26	3/3		N3
92	M 男	Jan 1月 54	40	38	5/7		H1

Chromosome preparations were from short-term peripheral blood cell cultures, with the exception of Case 4 which was from bone marrow.

Consanguinity The parents of Cases 5, 17 and 19 are first cousins; those of Cases 20, 38, 60 and 92 are second cousins.

Atomic Bomb Exposure of Parents The father of Case 5, the mothers of Cases 17, 28, 77, 81, 87 and 92, and both parents of Cases 19, 41 and 53 were either in Hiroshima or Nagasaki at the time of the 1945 atomic bombs. The estimated air dose for these parents, with three exceptions, are all less than 1 rad. The dose estimate for the mother of Case 19 is 8 rad; for the mother of Case 77, 16 rad; for the mother of Case 81, 54 rad. The latter was 3 months pregnant at the time of the bomb.

IQ Data The average IQ for 74 cases was 31, ranging from 11 to 52. Values were not available for Cases 1-9, 11, 27, 47 and 54; Cases 13, 31, 64, 69 and 87 were simply classified as 'idiots' by the referring institution.

Source column abbreviations are explained below:

H Hiroshima Prefecture
N Nagasaki Prefecture

H1 Roppo School for Mentally Deficient Children,
Hiroshima City
H2 Hanazono School, Kure City
H3 Sakura School, Shobara City
H4 Roppo School, Fukuyama City
H5 Zeno School, Fukuyama City
H6 Miyajima School, Ono Town

HC Hiroshima Citizens Hospital, Hiroshima City
HO Railway Hospital, Hiroshima City
HP Hiroshima Prefectural Hospital, Hiroshima City
HT Toyo Kogyo Hospital, Fuchu Town
HU Hiroshima University Medical School Hospital,
Hiroshima City
N1 Hikarigaoka School for Mentally Deficient Children,
Nagasaki City
N2 Urakami School, Nagasaki City
N3 Minori School, Nagasaki City

染色体標本は、末梢血液短期間培養により作成された。ただし、症例4は骨髄を使用した。

血縁 症例5, 17, 19の親はいとこどうしであり、症例20, 38, 60, 92の親はまたいとこである。

親の被爆 1945年の原爆時に、症例5の父親、症例17, 28, 77, 81, 87, 92の母親、症例19, 41, 53の両親は広島・長崎のいずれかにいた。3人を除けば、親の受けた推定空中線量は1 rad以下である。症例19の母親の受けた推定線量は8 rad, 症例77の母親では16 rad, 症例81の母親では54 radである。後者は原爆時に妊娠3か月であった。

知能指数に関する資料 74例の平均知能指数は31で、その範囲は11から52にわたっていた。症例1-9, 11, 27, 47, 54の知能指数は入手できなかった。症例13, 31, 64, 69, 87については、収容施設で「白痴」とだけ分類されていた。

出所欄の略字は、それぞれ下記のとおり。

H 広島県
N 長崎県

H1 広島市, 六方学園(精神薄弱児収容施設)
H2 呉市, はなぞの学園
H3 庄原市, さくら学園
H4 福山市, 六方学園
H5 福山市, ゼノ学園
H6 大野町, 宮島学園

HC 広島市, 市民病院
HO 広島市, 鉄道病院
HP 広島市, 県立広島病院
HT 府中町, 東洋工業病院
HU 広島市, 広島大学医学部付属病院
N1 長崎市, 光が丘学園(精神薄弱児収容施設)
N2 長崎市, 浦上学園
N3 長崎市, みのり学園

REFERENCES

参考文献

1. LEJEUNE J, GAUTIER M, TURPIN R: Etude des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens. C R Acad Sci (Paris) 248: 1721-2, 1959
(蒙古症患児9人の体染色体の研究)
2. GUSTAVSON KH: Down's Syndrome. A Clinical and Cytogenetical Study. Uppsala, Almqvist and Wiksells, 1964. pp 196
(Down症候群. 臨床学および遺伝細胞学的研究)
3. CHITHAM RC, MACIVER E: A cytogenetic and statistical survey of 105 cases of mongolism. Ann Hum Genet 28:309-15, 1965
(蒙古症105例の細胞遺伝学および統計学的調査)
4. HAMERTON JL, GIANNELLI F, POLANI PE: Cytogenetics of Down's syndrome (Mongolism). 1. Data on a consecutive series of patients referred for genetic counselling and diagnosis. Cytogenetics 4:171-85, 1965
(Down症候群(蒙古症)の細胞遺伝学. 1. 遺伝学的検査および診断のために紹介された一連の患者に関する資料)
5. DAY RW, WRIGHT SW: Down's syndrome at young maternal ages: chromosomal and family studies. J Pediat 66:764-71, 1965
(母親の若年時におけるDown症候群. 染色体調査および家族調査)
6. RICHARDS BA, STEWART A, et al: Cytogenetic survey of 225 patients diagnosed clinically as mongols. J Ment Defic Res 9:245-259, 1965
(臨床的に蒙古症と診断された225例の細胞遺伝学的調査)
7. EDGREN J, DE LA CHAPELLE A, KAARIAINEN R: A cytogenetic study of seventy three patients with Down's syndrome. J Ment Defic Res 10:47-62, 1966
(Down症候群73例の細胞遺伝学的研究)
8. PFEIFFER RA: Cytogenetic and clinical study of 312 Mongols. The significance of translocations and mosaicisms. Ann Genet 9:G94-96, 1966
(蒙古症312例の細胞遺伝学的ならびに臨床学的研究. 転座とモザイク形成の意義)
9. TONOMURA A: Cytogenetic survey in 106 cases of Down's syndrome. U.S.-Japan Joint Seminar on the Epidemiology of Congenital Malformations and Cancer, Tokyo, Japan, November 1-5, 1965
(Down症候群106例における細胞遺伝学的調査)
10. MOOREHEAD PS, NOWELL PC, et al: Chromosome preparations of leukocytes cultured from human peripheral blood. Exp Cell Res 20:613-6, 1960
(ヒト末梢血液から培養した白血球の染色体標本)
11. MAKINO S: Chromosomal studies in normal human subjects and in 300 cases of congenital disorders. Cytologia 29:13-262, 1965
(健康人および先天性障害例300例における染色体の研究)
12. HAMERTON JL, POLANI PE: Down's syndrome (mongolism) with normal chromosomes. Lancet 2:1229, 1962
(正常染色体の認められるDown症候群(蒙古症))
13. SCHULL WJ: Empirical risks in consanguineous marriages: sex ratio, malformation, and viability. Amer J Hum Genet 10:294-343, 1958
(血族結婚における実際の危険: 性比, 奇形および生育力)
14. AUXIER JA, CHEKA JS, et al: Free field radiation dose distribution from the Hiroshima and Nagasaki bombings. Health Phys 12:425-9, 1966
(広島および長崎の原爆による無遮蔽状態における放射線の分布)
15. HUSTINX TWJ: Cited in Hamerton et al. See ref 17
(Hamertonらの報告における引用例(参考文献17参照))
16. WALKER S, HARRIS R: Familial transmission of a translocation between two chromosomes of the 13-15 group (Denver classification). Ann Hum Genet 26:151-62, 1962
(13-15群(Denver分類法)の2個の染色体間における転座の家族性遺伝)
17. HAMERTON JL, GIANNELLI F, CARTER CO: A family showing transmission of a D/D reciprocal translocation and a case of regular 21-trisomic Down's syndrome. Cytogenetics 2:194-207, 1963
(D/D相互間転座の遺伝を示す1家族ならびに正常の21番目の染色体のトリソミーを示すDown症候群の1例)

18. POLANI PE, BRIGGS JH, et al: A mongol girl with 46 chromosomes. *Lancet* 1:721-4, 1960
(染色体数46個の蒙古症少女)
19. PETERSON CD, LUZZATTI L: The role of chromosome translocation in the recurrence risk of Down's syndrome. *Pediatrics* 35:463-9, 1965
(Down 症候群再発の危険にみられる染色体転座の役割)
20. TONOMURA A, OISHI H, et al: Down's syndrome: A cytogenetic and statistical survey of 127 Japanese patients. *Jap Jour Hum Genet* 11:1-16, 1966
(ダウン症候群127例の細胞遺伝学的ならびに統計的観察)
21. ENGLER M: *Mongolism*. Bristol, John Wright and Sons, 1949. pp 10-11
(蒙古症)
22. COHEN B, LILIENTHAL AM, SIGLER AT: Some epidemiological aspects of Mongolism: a review. *Amer J Public Health* 53:223-36, 1963
(蒙古症における若干の疫学的特徴. 再検討)
23. SIGLER AT, LILIENTHAL AM, et al: Radiation exposure in parents of children with mongolism (Down's syndrome). *Bull Hopkins Hosp* 117:374-99, 1965
(蒙古症 (Down 症候群) 患児の親が受けた放射線照射)
24. MATSUNAGA E: Parental age, live birth order and pregnancy free interval in Down's syndrome in Japan. In *Study Group on Mongolism of the Ciba Foundation*. London, J. and A. Churchill, 1967
(日本の Down 症候群における親の年齢, 出生順位および妊娠間隔)
25. GIANNELLI F, HAMERTON JL, CARTER CO: Cytogenetics of Down's syndrome (Mongolism). 2. The frequency of interchange trisomy in patients born at maternal age of less than 30 years. *Cytogenetics* 4:186-92, 1965
(Down 症候群 (蒙古症) の細胞遺伝学. 2. 30歳未満の母親に生まれた子供における転座性トリソミーの頻度)
26. PETERSON CD, LUZZATTI L: The role of chromosome translocation in the recurrence risk of Down's syndrome. *Pediatrics* 35:463-469, 1965
(Down 症候群再発の危険率に染色体転座の果たす役割)
27. LEJEUNE J: The 21 trisomy - current stage of chromosomal research. In *Progress in Medical Genetics*, Ed by Steinberg AG, Bearn AG, New York, Grune and Stratton, 1964. Vol 3, Chapter 5, pp 144-77
(第21番目の染色体のトリソミー. 染色体研究の現段階)
28. PENROSE LS: A method of separating the relative aetiological effects of birth order and maternal age, with special reference to mongolian imbecility. *Ann Eugen* 6:108-22, 1934
(特に蒙古症痴愚の発生における出生順序および母親の年齢の相対的影響識別の方法)
29. SIGLER AT, LILIENTHAL AM, et al: Parental age in Down's syndrome (mongolism). *J Pediat* 67:631-42, 1965
(Down 症候群 (蒙古症) における親の年齢)
30. PENROSE LS: Paternal age in mongolism. *Lancet* 1:1101, 1962
(蒙古症における父親の年齢)