

心身障害児検査の特徴に関する研究

—特に染色体検査の集中化・自動化について—

大 橋 成 一

(国立病院医療センター)

星 野 辰 雄

(国立病院医療センター)

山 田 清 美

(国立病院医療センター)

長 谷 川 知 子

(国立病院医療センター)

渡 辺 宏 子

(全国療育相談センター)

杉 本 幸 子

(全国療育相談センター)

はじめに

近年の医学の進歩は、小児診療科領域においても大きな変革をもたらし、治療対象とする疾患は肺炎・伝染病などの感染症をはじめとする急性疾患にかわって、近年は慢性疾患が相対的に増加しており特にその根本的治療法および療育をめぐる諸問題に社会的な関心が深まっている現況である。国・公立医療機関における対象疾患の中で、小児慢性疾患の占める割合は今後さらに増大すると予想されるので、我々は真剣にこれに対処しなければならない。

小児慢性疾患は、罹病期間が長いために義務教育期間にまたがることが多く、医療と教育とを巻き込んだ重要な問題をかかえている。特に、心身障害児にとって教育は生涯教育であり、その家族にとって療育問題はより深刻な悩みである。

著者らは、これまで遺伝学的な側面から心身障害児の療育問題を論じてきた。疾患の遺伝的背景をよく分析して明らかにし、これか

ら不幸な子供を産まないために再発防止に適切な助言および措置を講ずることが必要であると提言してきた。そのためには、遺伝学的な検査が重要視される。

現在、臨床検査項目としてルーチン化されている遺伝検査としては、新生児における代謝異常の検査と先天異常児における染色体異常の検査が主なものである。代謝異常検査については、数種類の項目では集団検査できるところまで方法論が簡便化されており、また実際に集団検査を施行して異常児を発見し根本的治療を施して救済していることは画期的な成果である。一方、染色体検査は分析方法が煩雑で微細であるために省力化することができず、多くの検体を処理することができないという悩みを抱えていた。ようやく最近になり、種々の社会的要請から染色体分析の自動化が試みられ開発されるに至った。

ここでは、この開発された染色体自動分析装置の使用経験を踏まえて、心身障害児の染色体検査の集中化および自動化や将来の検査体制などについて論じてみたい。

1. 小児慢性病において占める遺伝性疾患の比重

小児期に発病する代表的な慢性疾患として挙げられる心疾患・腎疾患・筋ジストロフィー・知覚および運動神経障害・喘息・てんかん・血友病などを挙げてみても、遺伝要因が深く発病とかかわりあっていることが容易に想像できよう。さらに、我が国の乳児死亡の原因別では昭和45年以来先天異常が第一位を占めており、また児童相談所における相談内容の中でも精神薄弱などの心身障害に関する件数が最も多いことなどから、特に小児期の慢性疾病においては遺伝が重要なかわり合いをもっていることは明らかである。

多くの遺伝性疾患は、その発症年齢が一般に若年であることが特徴として知られている。このことは、逆に同一疾患では発症年齢が若年のものは晩年のものに較べて、発病に環境要因より遺伝要因が強く作用していると推測される。したがって、若年性の糖尿病・高血圧・関節リウマチなどの小児慢性病には遺伝が重要な発症要因として注目されており、この事実は広く一般人にも認識させ十分に考慮しなければならない問題である。

遺伝様式には、単一遺伝子の支配によるものと多数遺伝子の支配によるものがある。血友病や筋ジストロフィーのある型は、単純な遺伝形式を示して単一の遺伝子によって支配される。多数遺伝子支配では、主に量的形質の遺伝にみられる同義多数遺伝子の場合と異なった遺伝子の多数の組み合わせによる場合とが考えられる。後者は、昔から遺伝的体質として認識されていたものであり、疾患に関連する具体的な因子を明らかにすることは容易ではない。多数遺伝子支配の場合には、遺伝要因は宿主の疾患に対する感受性や抵抗性に関連しており、発症には遺伝要因より環境因子の影響力がより強いと考えられている。

遺伝的な原因による心身障害においては、原因が明らかになったとしても不治であると

いう理由で、これまで積極的に原因を解明する努力が欠けていたと思われる。近年では、遺伝病の原因を生化学的手法によって解明する研究がなされており、まだ数は少ないが原因が明らかになった疾患が年々増加している。真の原因が明らかになれば、治療も可能となる場合が多い。しかし、多くの遺伝病ではまだそこまで解明されていないのが現状で、将来に残された大きな研究課題である。

このように、小児慢性疾患と遺伝とは密接に関連しており、疾患の診断や予後および再発防止には遺伝的な検索や指導助言が必要不可欠である。

2. 遺伝検査の現状

遺伝検査として現在施行されている検査は、大別して代謝異常検査と染色体異常検査が挙げられる。その他、HLA検査などが最近注目されているが検査を施行している病院はまだ少数である。

先天性代謝異常症は一般に重篤な心身障害を呈し、不幸な転帰をとる疾患が多い。遺伝生化学的な手法によって、疾患の原因である酵素欠損部位や病態の代謝過程が明らかになるにつれて、検査によって早期発見しさらに早期から治療を開始することによって障害を未然に防止することが可能になった。さらに検査方法の改良および簡便化により、フェニルケトン尿症やガラクトース血症のような代謝異常は沪紙血液を郵送して検査することができるようになり集団検査が可能となった。

我が国においては諸外国より遅れて、ようやく昭和52年度より厚生省が行政レベルで新生児における代謝異常症の検索のための集団検査を実施している。この飛躍的な発展の陰には技術的な進歩があり、アミノ酸自動分析器の普及・ガスクロマトグラフの医学的応用・ラジオイムノアッセイ法の改良などが挙げられる。

しかし、遺伝性の小児疾患は数多くあり、

そのほとんどは病因が不明であるといっても過言ではない。遺伝病の真の原因が生化学的手法によって明らかにすることができれば、根本的治療法にも望みが出てくることになる。これからの遺伝学は、遺伝病の真の原因を明らかにすることが使命として要請されている。そのために、従来の患者の血液・尿などを採取して検査するだけでなく、患者の体細胞を培養して細胞株として保有し細胞のもつ遺伝的な欠陥を広く多角的に検索する研究方法が用いられるようになった。遅々としているが着実に成果があげられており、このような研究方法が遺伝病の真の原因を解明するのに役立つと期待されている。

心身障害の成因として重要視される染色体異常の検査は、民間の検査センターが1カ所と全体としては極めて少数の国・公立病院や大学病院の検査科で施行しているに過ぎない。その原因の1つとして、染色体検査に熟練した検査技師が不足していることが挙げられる。その上に、検査の件数が年々増加しており需要に応じきれなくなっているのが現状である。染色体検査は、3日間の血液培養・標本作製・核型分析・判定といずれの作業過程を見ても検査は煩雑かつ微細で熟練を要し時間がかかるという欠点がある。その上に、熟練した検査技師が不足しており多くの検体を処理できないという悩みがある。また、細胞遺伝学的な技術は染色体分染法の開発とともに近年さらに急速の進歩を遂げており、その教育および技術の研修の場が少ないために検査技師では追いつけず習得できない状況となっている。

3. 遺伝検査の集中化

患者の血液・尿を採取して検査する一般の生化学的検査に較べて、遺伝検査には次のような特殊性がある。①検査結果をもとにして、患者の一生を支配するような医学的診断が下される。②検査結果が診断の唯一の決め手となる場合が多い。③したがって、検査結

果の誤りは特にこの検査においては絶対に許されない。

染色体検査や代謝異常検査においては、これらは本質的な検査であるために患者の病態によって検査に異常所見が生じることはないので、検査には高度の技術的水準と信頼性が要求される。しかし、検体数に関しては一般検査項目と比較すると極めて少数である。しかし検査のための設備・機器は、代謝異常検査ではガスクロマトグラフやアミノ酸自動分析器のような高価な分析機器を必要とし、染色体検査では無菌培養室・恒温器・遠心器・顕微鏡などの高価な機器を必要とする。

したがって、検体数が少ないけれども分析には熟練した技術と高価な機器を必要とするという事情から、遺伝検査は地域的に検体を収集して1カ所で集中的に検査する体制が実際的であり望ましい。

現在、先天性代謝異常検査については全国的範囲で80カ所以上の大学病院・公立病院・研究機関などでその地域の検査を集中的に担当して実績をあげている。

一方、染色体検査においては検査可能な施設は年々増加しているが集中化の体制はまだ確立されていない。各施設においては、限られた人員で一般検査の片手間仕事として検体を扱っているのが実状である。その弊害として、判定に至るまでに時間がかかることや判定の誤りが多いなど問題が多く指摘されている。

4. 染色体検査の自動化と自動分析器

一般に、検査に要する人員を急増させることなく検査の能率を上昇させる最適の方法は自動化である。臨床検査の自動化としては血球自動分類器、自動化学分析器などが開発され、すでに実用化されている。染色体自動分析器については、現在まで世界中で数種類がそれぞれ独自の方法で開発され製作されているが、非常に高価であるために主に研究用と

して開発が続けられており、実際のルーチン検査に使用しているところは少ないといわれている。

我が国最初の染色体画像処理装置は、財団法人医療情報システム開発センターが東京芝浦電気株式会社の協力を得て、昭和50年から52年までの3年間で約2億円を費やして開発された機器システムである。染色体検査の自動化を計り、検査の高速化と省力化を意図したものである。

本装置の機能は、顕微鏡（VANOX型、オリンパス社）からテレビカメラで入力され

た染色体画像をコンピューター（TOSBAC-40C、東芝社）を用いて処理して、染色体の長さ・面積・腕比・端点数などを計測したのち、染色体を形態的特徴から定められている7つの染色体群に分類しカラーディスプレイに表示したのち、対話によって核型分析に供することができるようになっている。また、すべての処理画像は磁気テープに録画することができ、さらにドット・プリンターによりハード・コピーとして得ることができる。

本装置は開発後、国立病院医療センター臨床研究部遺伝疫学室に設置されており、53年

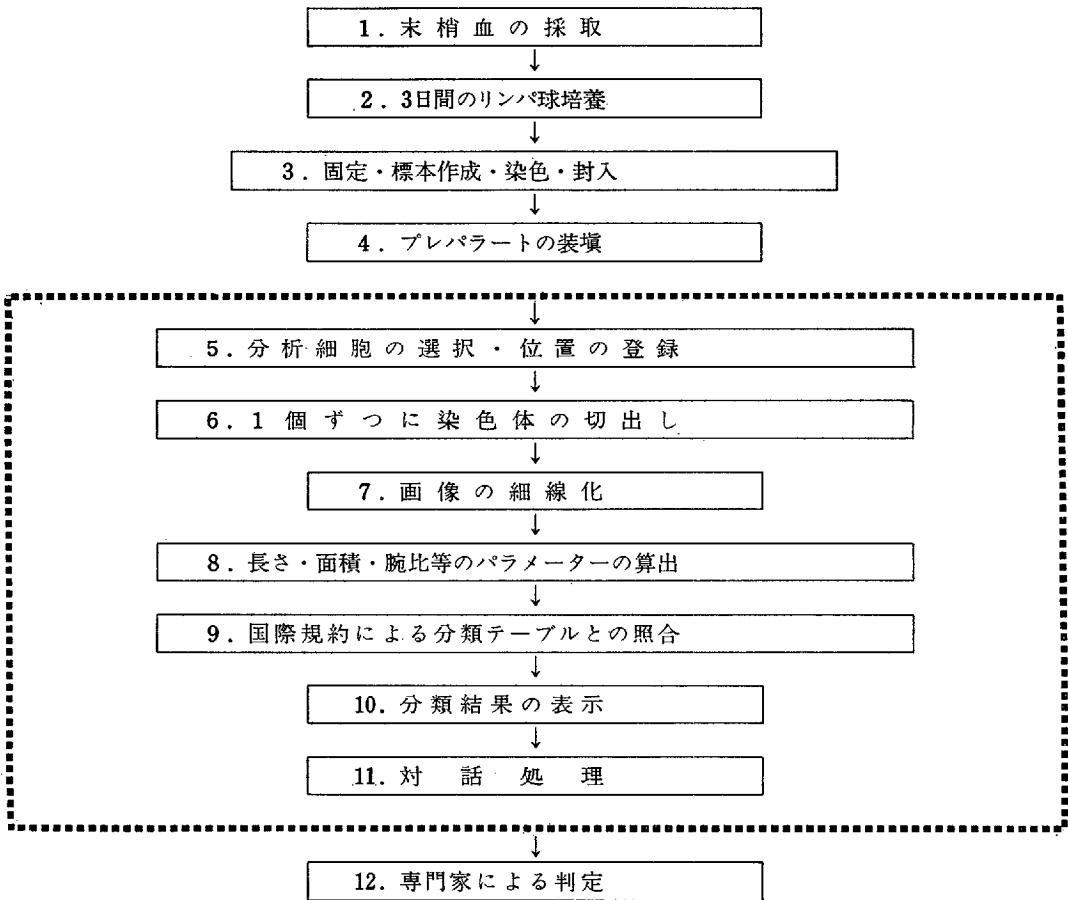


図1. 染色体検査の流れ

1～4. 従来通りの標本作製法

5～11. コンピューターによる画像処理の過程

度は実地試験を施行した。54年度からは、患者のルーチン検査に利用する予定である。次にこの装置の概略を述べる。染色体検査の流れは図式化して図1に示した(図1)。検体の採取から標本作製までの過程は従来通りである。染色された標本スライドを装置に装填したのち、手動によって分析に適した細胞を指示すると、その後は自動的に染色体画像を処理して分類パラメーターを算出し分類結果がテレビに表示される。手動によって対話を行なって分類の誤りを修正することができる。

性能について、以下に要約する。①操作は非常に簡単で、手動部分と自動部分とがよく分離しており省力化に役立つ。②ほとんどが自動的に処理され、手動部分が少ない。③分析時間は、1個の細胞の原画像の入力から種々の処理過程を経て分類結果の表示までに約20分を要する。④分類精度は、約4000個の染色体を処理させた結果、正分類率は77%であ

った。残りの誤分類された染色体は、対話によって修正することができる。⑤分析に要する必要経費は少なく、電気代のほかはコピーのための紙・インク代ぐらいである。

図2-3は、本装置による核型分析の実際の使用例である。症例は、全国療育相談センターを訪れた6才のダウン症候群の患児であるが、通常方法によって標本作製したのち自動分析器によって核型は47, XX, +Gと判明した(図2-3)。

従来の検査方法では、染色体像を35ミリフィルムに撮影し現像・印画紙焼付けを経て、拡大された写真を切り抜き、染色体を並べて分類して核型分析をするのに実働で約2日間を要するが、この染色体画像処理装置では約2時間で2~3個の核型分析を完了し患者の判定をすることができるので、検査の高速化と省力化に大きく貢献することが明らかとなった。

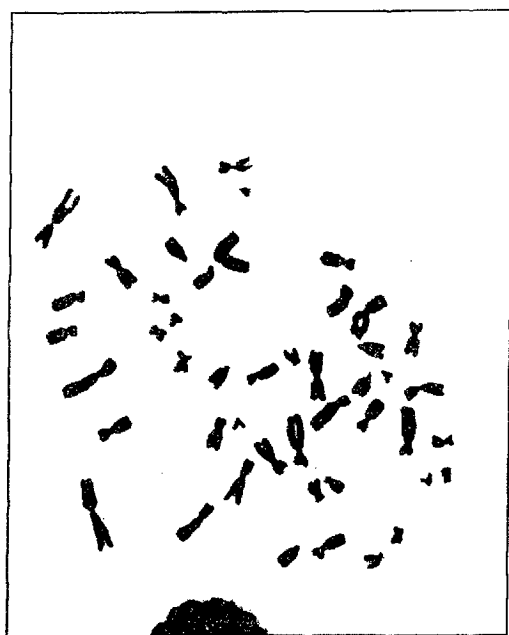


図2. ダウン症候群の患児の培養リンパ球で、画像処理に適した細胞(ハードコピーの複写による)。

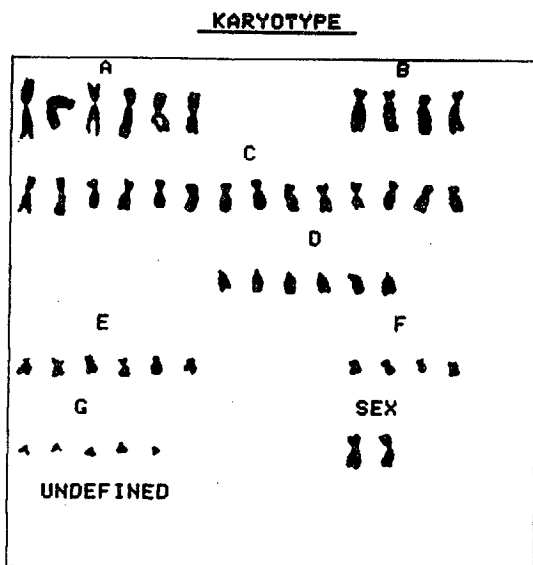


図3. その細胞のコンピューターによる分類結果で、核型は47, XX, +Gと判定された(ハードコピーの複写による)。

5. 染色体検査の将来

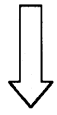
先進国である諸外国の例をみると、多くの国では地域ブロックごとに検体が収集されて検査が数カ所に集中化されセンター化されているのが現状である。検体収集のためには郵送方式をとっているところが多い。検査には十分な人員が確保されており、慎重な判定業務がなされている。そして、検査料が非常に高いことが特徴としてあげられる。染色体検査によって患者の一生を支配するような重大な決定がなされるので、検査料が高額であることは当然として受けとめられている。

一方、現在の日本では、熟練した検査技師が多くの肉体的労力と時間を費やして、臨床検査室の片隅で染色体検査を施行しておりその現状をみると、多くの問題が指摘される。それは、①熟練した検査技師が少ない、②検査する側にも充分な遺伝学的知識と高度の技術が要求されるが、その教育および研修の場が少ない、③分析技術が進歩して更に精密な解析ができるようになったが、それにはさらに分析に時間がかかりまた技術的にもむずかしくなっており習得できなくなってきた。そのため結果的には手抜き検査となる危険性がある、などである。また、判定までに時間がかかり過ぎることは（通常は他の検査もあり病院等の検査室では約1カ月）、患者の疾患原因を解明しようとする臨床医の意欲と理解を遠ざける一因ともなっているので忌々しき問題である。

このような現状を打破するためには、染色体検査を集中化させることが最適な方法と考えられる。この検査体制が確立されると、検査技師の人員をそれ程増加させることなく多くの検体を処理することができ、検査成績の信頼性の低下を防ぐことができる。また、検査に必要な試薬類・器材類を節約することができるのは勿論である。さらに将来、このような検査センターに染色体自動分析器が導入されれば、検査の高速化と省力化が理想的

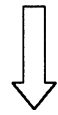
な形で成し遂げられると確信する。

さらに希望を述べれば、種々の遺伝検査は他と比較して検体数が少ないことや分析には高度の技術と多くの費用がかかるなどの共通した特徴があるので、全国で数十カ所に遺伝検査センターを設けて検査の集中化および自動化を計るのが望ましい。そこでは、代謝異常や染色体異常を含めた種々の遺伝検査を集中的に実施するとともに、遺伝病の登録・情報収集・遺伝解析などの研究センターとしての機能をもつ総合的な施設として実現されることを望みたい。



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



はじめに

近年の医学の進歩は、小児診療科領域においても大きな変革をもたらし、治療対象とする疾患は肺炎・伝染病などの感染症をはじめとする急性疾患にかわって、近年は慢性疾患が相対的に増加しており特にその根本的治療法および療育をめぐる諸問題に社会的な関心が深まっている現状況である。国・公立医療機関における対象疾患の中で、小児慢性疾患の占める割合は今後さらに増大すると予想されるので、我々は真剣にこれに対処しなければならない。