

## 鳥取県における先天異常モニタリングの研究

### 1. 外表奇形の調査に関する報告 2. 分子疫学から見た調査研究

(分担研究：先天異常のモニタリングに関する研究)

研究協力者：竹下研三<sup>1</sup>

協同研究者：大谷恭一<sup>2</sup>、難波栄二<sup>3</sup>、大野貴子<sup>1</sup>

要約：1974年より始められた鳥取先天異常モニタリングシステム(TOM)で調査した外表奇形の発生頻度を今年度を含めて全体の数値を報告した。水頭症や無脳症の頻度が少しずつ減少する傾向があるが、その他のマーカー奇形に変化は見られていなかった。なお、総分娩数の漸減、多胎児数、低出生体重児数、高年齢出産数の漸増は続いていると考えられた。

先天異常の背景にある遺伝子変異を調べるため、遺伝子が発見された疾患について日本人での異常の内容を検討した。今回は、脆弱X症候群と脊髄性筋萎縮症の遺伝子変異について分析結果を報告した。脆弱X症候群の頻度は原因不明の精神遅滞児において1%を超えず、欧米の報告より日本人で明らかに少ないと考えられた。また、脊髄性筋萎縮症での遺伝子異常は欧米と同じくエクソン7と8に欠失が集中しており、その頻度も90%と同じ傾向をもっていた。

見出し語：先天異常モニタリング、奇形、分子疫学、脆弱X症候群、脊髄性筋萎縮症

#### 1. 外表奇形の調査に関する研究

##### 【研究目的】

鳥取県の年間出生数は約6,000である。母集団としてはわが国総出生数の0.5%に過ぎないが、外表奇形モニタリングの精度から見ればいくつかの利点がある。例えば、里帰り分娩では県外へ出ていって出産する件数より県外から帰って出産する里帰り分娩数が多く、県内在住者の分娩内容が確実に把握できる。また、県内在住者で出生した児の90%が3歳児健診に受診しており、外表奇形児の予後を推測する条件や、出生後には判断がつかないが年月を経て明らかになる奇形症候群などのその他の先天異常との関連においても同一地域で把握、比較できる点や、外表奇形に伴って新たに派生する身体問題、福祉問題などにもある程度の内容把握が可能な点などに於いて鳥取モニタリングシステムは他にはできない特徴を有する。この外表奇形の報告は、それらのベース資料として集められ報告されている。

##### 【対象と方法】

鳥取県内の総出産児を対象としている。方法については、これまで大きく3つの時期で少しずつ変更した方法で行ってきた。第1期(1974-1981)は、県内の主要8施設からの出産時報告に、主要2施設(鳥取大学医学部附属病院と県立中央病院)に受診する児から先天異常に関係する内容の児を追加し、集計してきた。第2期(1982-1995)は、県内すべての医療機関にこの報告をお願いし、集計を行ってきた。第3期は、現在の方法であり、再び県内主要8施設からの出産児外表奇形の報告方法である。なお、ここでも主要2施設からの追加集積は行っている。最終的な外表奇形は、これらの病院資料の追加を加えて行っている。

##### 【結果】

1996年前半期までの個々の報告件数は、表1の通りである。

一部の奇形に減少傾向があるが、特別に増加が目立つ奇形はない。なお、出産状況全体の傾向、すなわち基本データについては、平成6年度に報告しているごとく、総分娩数の低下傾向、多胎児数の増加傾向、低出生体重児の増加傾向、高年齢出産率の増加傾向は続いているとみたい。また、ある特定の奇形の多発、重複奇形児の増加などは見られず、全体としては安定して内容で推移している。

##### 【考察】

昨年度行ったように二分脊椎の出産頻度には東部、中部、西部で差が存在する。県内の生活環境に差はないと判断しているが、微妙な差があるの否かについて、その差が外表奇形の発生の差に影響を与えるものであるか否かを含めて今後検討を行いたい。このモニタリング研究がスタートして頃、奇形発生頻度の地域差についてはすべての奇形について検討をしたが、二分脊椎を除いて気に掛かるような内容はなかった。母集団の小さい地域でのモニタリングは、数値によるデータでのチェックの他に時系列発生などの図示する方式でのチェックも有用である。今後はこの方法も定期的に含めて検討を加えていきたい。

#### 2. 分子疫学からみた調査

##### 一脆弱X症候群と脊髄性筋萎縮症一

##### 【研究目的】

症候として表出される先天異常には、親の世代から引き続いてうけているものと、その個体に突然変異として出現しているものがある。これまでの多くの先天性疾患の調査は親世代から続いている疾患と突然変異によって出現してきているものとの区別

1)鳥取大学脳神経小児科 2)鳥取県立中央病院

3)鳥取大学遺伝子実験施設

が行われていなかった。鳥取県や山陰地方（鳥取・島根）を調査し、出生人口当たりの発生頻度として報告してきたいろいろな先天性疾患の疫学数値は、日本人における数値として代表的な内容となっている。これらの貴重な資料をベースにして、分子レベルでの分析可能な疾患について分析検討を行っている。これらの資料は、日本人における初めての世代における突然変異の頻度調査となろう。

#### 【対象と方法】

県内の主要な医療機関に受診し、いろいろな医療を受けた先天性の各種疾患につき、調査を行っている。その中で、分子遺伝学的に分析が行える疾患について保護者の同意を得て遺伝子解析を行った。今回は、精神遅滞の中で分子遺伝学的研究方法での進歩の著しい脆弱X症候群と代表的な脊髄疾患である脊髄性筋萎縮症について検討を行った。

前者の方法は、リンパ球からのDNAを採取し、PCR法およびサザンプロット法にて解析した。詳細な方法は、Nanba E et al. Brain & Dev. を参照されたい。後者は、リンパ球からのDNAを用いてこの疾患の責任遺伝子と考えられているSMN遺伝子の異常を、PCR-SSCP法と銀染色法を組み合わせて、従来の報告より簡便な方法で検索した。

対象は、脆弱X症候群については、米子市を中心とした地区における児童・生徒で精神発達に遅れを指摘されている男児である。知能テストは、田中ビネー、WISC、WISC-Rなどのテストにより70以下の男児を対象にした。平均年齢は10.7歳であった。脊髄性筋萎縮症については、山陰地区に在住している患者10名を対象にした。重症型（Werdnig - Hoffmann disease, Type I）4例、中間型（Type II）4例、軽症型（Kugelberg-Welander disease, Type III）2例であった。

#### 【結果】

脆弱X症候群は、256例の精神遅滞児（男児）から2例（0.8%）の症例において、Xq27.3のFRAXA領域に存在するFMR-1遺伝子での3塩基繰り返し配列（CGG）の明らかな延長を確認した。なお、この2例とも家族の検索により母親のDNAにも延長が確認され、母親から受けついで異常遺伝子による例と確認された。

脊髄性筋萎縮症について、山陰在住の10例（Type I:4例、Type II:4例、Type III:2例）について検討を行った。10例中8例（80%）（Type I:4例、Type II:3例、Type III:1例）にtelomere側のexon7,8に、1例（10%）（Type II）にtelomere側のexon8に、1例（10%）（Type II）に異常を認めなかった。なお、Type IIIの患者の1名の父親にexon8のcentromere側に欠失を認めた。その他の母親5名と父親1名には欠失は認めなかった。

#### 【考察】

脆弱X症候群は、分子レベルで異常が発見された精神遅滞の代表的な疾患である。欧米における頻度は、多くが2%から6%の精神遅滞男児に認められると報告されている。今回の調査では0.8%であった。この分析はその後も続けられているが、上昇を見せる傾向はない。日本人における頻度は欧米人より少な

く、精神遅滞男児の1%以下と考えられる。FRAXAの繰り返し配列は平均16回であり、40を超えるものは一般対照にはない。異常例は全例これらをはるかに超えていた。また、検索できた全例において母親の一方の遺伝子に3塩基配列の延長が確認できた。この母親の中には、軽度の知的障害の疑われた例もあるが、まったく知的に異常を認めない母親や姉妹例もあった。これらの内容については今後の問題であるが、この遺伝子異常の多くは、筋硬直ジストロフィーと同じく親の世代以前から出現している可能性が高いと考えられた。なお、Xq28.0のFRAXE領域のGCCでの繰り返し配列が異常に延長する脆弱X症候群も報告されているが、現在の所、このような症例は我々の症例には見つかっていない。

脊髄性筋萎縮症では、SMA遺伝子のホモ接合性の欠失の報告が高頻度で報告されている。多くが98.6%での報告であるが、我々の結果も同様であった。症状と欠失の頻度については一定していないが、Type IIIでの頻度がやや低い。欠失の部位はエクソン7、8での報告が多い。我々の結果も同様であった。欠失結し津はセントロメア側のSMN遺伝子に親の1人から異常が検出された事実をどう説明していくのかはまだわからない。欠失内容と臨床型との相関は明らかでなかった。

表1.鳥取県先天異常実地調査成績：1974～96(上半期)

マーカー奇形	1974~96.6	I 期		II 期		III 期		
		病院ベース 1974~81 2,478/年	頻度	人口ベース 1982~89 5,872/年	頻度	全数報告制 1990~96.6 6,801/年	頻度	
集計母数	113,170	21,987	頻度	46,977	頻度	44,206	頻度	
奇形児数	1,030	195	88.7	476	101.3	359	81.2	
1 無脳症	34	3.0	14	6.4	17	3.6	3	0.7
2 脳(髄膜)瘤	8	0.7	3	1.4	3	0.6	2	0.5
3 水頭症	36	3.2	9	4.1	18	3.8	9	2.0
4 小頭症	24	2.1	10	4.5	11	2.3	3	0.7
5 単前脳胞	4	0.4	0		4	0.9	0	0.0
6 小眼球症	21	1.9	3	1.4	14	3.0	4	0.9
7 白内障	19	1.7	8	3.6	10	2.1	1	0.2
8 小耳	58	5.1	3	1.4	42	8.9	13	2.9
9 外耳道閉鎖	32	2.8	2	0.9	18	3.8	12	2.7
10 唇裂	52	4.6	14	6.4	21	4.5	17	3.8
11 唇口蓋裂	93	8.2	20	9.1	42	8.9	31	7.0
12 口蓋裂	73	6.5	11	5.0	46	9.8	16	3.6
13 顔面裂	11	1.0	2	0.9	9	1.9	-	
14 二分脊椎症	41	3.6	10	4.5	24	5.1	7	1.6
15 食道閉鎖	13	1.0	2	0.9	9	1.9	2	0.5
小腸閉鎖	9	2.0					9	2.0
16 横隔膜ヘルニア	13	1.3	6	2.7	7	1.5	-	
◇ 膈帯ヘルニア	10	1.0	1	0.5	9	1.9	-	
17 腹壁破裂	23	2.0	1	0.5	9	1.9	13	2.9
18 鎖肛	37	3.6	12	5.5	25	5.3	13	2.9
* 心雑音	62	14.0					62	14.0
19 尿道下裂	43	7.6	4	1.8	25	5.3	14	6.3
20 膀胱外反	1	0.1	0		0		1	0.2
21 性不確定	7	0.6	3	1.4	3	0.6	1	0.2
22 多指	106	9.4	20	9.1	59	12.6	27	6.1
23 合指	43	3.8	5	2.3	28	6.0	11	2.5
24 裂手, 欠指	8	0.7	0		5	1.1	3	0.7
25 上肢減形成	19	1.7	9	4.1	10	2.1	-	
26 上肢絞扼輪	1	0.1	0		1	0.2	1	0.1
27 多趾	43	3.8	14	6.4	19	4.0	10	2.3
28 合趾	63	5.6	14	6.4	35	7.5	14	3.2
内反足	24	5.9					26	5.9
29 裂足	2	0.2	1	0.5	1	0.2	-	
30 下肢減形成	12	1.1	8	3.6	4	0.9	-	
31 下肢絞扼輪	1	0.1	0		0		1	0.1
* 皮膚欠損	3	0.7					3	0.7
32 タウン症候群	99	8.7	22	10.0	51	10.9	26	5.9
33 軟骨異常栄養症	12	1.1	2	0.9	8	1.7	2	0.5
34 結合双生児	0	0.0	0		0		-	

1990年～：腹壁異常(膈帯ヘルニア, 腹壁破裂) (頻度は 出産 10,000 対)

[注]

- ・ I 其月 ~ 3歳児健診票(1981年以降分), 主要病院診療録, 死亡・死産小票(1977年以降分)の調査で補正・追加
- ・ II 其月 ~ 3歳児健診票, 主要病院診療録, 死亡・死産小票の調査で補正・追加
- ・ III 其月 ~ 報告のあった素データのみ
- ・ 3歳児健診票は1978年度から全県下で統一版を作成し, 担当者が可能な限りの補正を行った。
- ・ 1996年1月からシステム変更
- ・ 1995年1月以降, 上記以外の主な報告奇形  
 クルーゾン病 骨欠損(頭蓋骨) 球状水晶体  
 Treacher-Collins症候群 Pierre-Robin症候群 上下歯肉癒合異常  
 縦隔嚢腫 肺嚢胞症 腸回転異常 腹部腫瘍 水腎症, 尿管; 右 内反手; 右  
 口囲広範囲血管腫 カサバツハ・メリット症候群 4p-症候群 13トリソミー



## 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



要約:1974年より始められた鳥取先天異常モニタリングシステム(TOM)で調査した外表奇形の発生頻度を今年度を含めて全体の数値を報告した。水頭症や無脳症の頻度が少しずつ減少する傾向があるが、その他のマーカー奇形に変化は見られていなかった。なお、総分娩数の漸減、多胎児数、低出生体重児数、高年齢出産数の漸増は続いていると考えられた。先天異常の背景にある遺伝子変異を調べるため、遺伝子が発見された疾患について日本人での異常の内容を検討した。今回は、脆弱X症候群と脊髄性筋萎縮症の遺伝子変異について分析結果を報告した。脆弱X症候群の頻度は原因不明の精神遅滞児において1%を超えず、欧米の報告より日本人で明らかに少ないと考えられた。また、脊髄性筋萎縮症での遺伝子異常は欧米と同じくエクソン7と8に欠失が集中しており、その頻度も90%と同じ傾向をもっていた。