

先天異常モニタリング等に関する研究

鳥取県における先天異常の頻度と対策

研究協力者：竹下研三¹⁾ 大谷恭一²⁾ 前岡幸憲¹⁾、江原寛昭¹⁾、難波栄二³⁾

1)鳥取大学医学部脳神経小児科 2)鳥取県立中央病院小児科 3)鳥取大学遺伝子実験施設

【要約】：マーカー奇形のモニタリング精度を3つの情報収集方法によった場合に、異常発生の迅速性と確実性という点から考察した。出産時での医療機関報告のみに頼る方法は明らかに頻度が低かった。死産児からの情報や非典型例の脱落が考えられた。精度を高めるには、1歳6か月健診の情報や死産チェックなどを追加するか、あるいは、信頼できる医療機関のみからのデータ解析が必要と考えられた。しかし、これらは迅速性という点で問題が残った。出産時モニタリングで情報収集不可能な先天異常の頻度をこれまでの報告からまとめた。結節性硬化症、筋ジストロフィー症、プラダー・ビリー症候群、18・13トリソミー、脆弱X症候群、二分脊椎などである。これらの中で遺伝的な要因による筋ジストロフィーなどは遺伝相談により減少することが明らかとなった。

見出し語：外表奇形 母斑症、筋ジストロフィ、奇形症候群、染色体異常

【研究目的】

1. これまでの外表奇形モニタリングの資料から、モニタリングに要求される異常発見の迅速性と確実性に焦点を当て、どのようなモニタリングが望ましいかを検討する。
2. 出産時の奇形モニタリングは、環境要因から生じる先天異常のすべてを把握できる方法ではない。遺伝的な疾患と考えられている疾患を含めすべての先天異常を把握して始めて出生前の環境異常を把握できることになる。これまで鳥取県、山陰地区を通して把握してきた先天異常を総括し、その対策を立案する上での必要な情報をまとめてみる。

【研究の対象と方法】

研究目的1は、昨年度の報告資料を基に検討する。鳥取先天異常モニタリングは、情報収集を異なった3つの方法によって行ってきた。第1期は1974-1981年の7年間で、県下の主要医療機関を選定し、そこからの情報にさらにその機関の診療録、3歳児健診票、死亡・死産小票を共同研究者が個別に調査し追加、集計した。第2期の1982-1989年の7年間は県内すべての医療機関に報告を依頼し、さらに上と同様の調査を追加し、集計した。第3期は1990-1996年の6年間で、医療機関のみの報告をそのまま集計した。

研究目的2は、母斑症、筋ジストロフィー、プラダー・ビリー症候群などは鳥取県、鳥根県の主な医療機関や発達障害児施設の診療録調査と、さらに保護者団体などの協力を得て調査を行ってきた。脆弱X症候群などは検査依頼の症例から算出した。重篤な染色体異常症は鳥取県に限って調査し、さらに死産小票などを参考にした。遺伝相談は在宅訪問やいろいろな障害児・者検診などの時間を利用して行った。

【結果】

研究目的1：医療機関からのデータのみの場合は、出産1万当たり81.2のマーカー奇形の頻度に対して、

医療機関に3歳児健診などのデータを追加集計した場合は101.3となり、0.5%以下で両群には有為の差となった。一方、限定医療機関の場合の頻度は、88.7となり、上の2者の中間値をとった。この結果は、迅速性を求める場合にそのデータはかならずしも十分な資料になりえないことを意味していた。各奇形の内容については一定の結果は得られなかった(表1)。

研究目的2：各疾患ごとの頻度を以下にまとめる。

結節性硬化症は、鳥根・鳥取の人口集団において10万当たり3.2であった。遺伝子頻度は10万当たり1.6となった(表2)(Ohno K, et al. Brain Dev 3:57-64, 1981)。15年後にこの再調査を行ったが、わずかの増加であり、有意ではなかった。しかし、調査範囲を専門家の多い地域に狭めると頻度は約10倍に上昇した(報告中)。軽症例が増加の要因であった。性差はなかった。

Prader-Willi症候群は、山陰地方において1980-1989の10年間で、10万出生当たり6.64であり、遺伝子頻度は10万当たり3.32と推測された(Ehara H, et al. Brain & Dev 17:324-326, 1995)(表2)。

筋ジストロフィーは、1956-1990年の35年間を、始めの5年(1956-1960)と後半の5年(1986-1990)の2群に分け比較すると、デ1シヤヌ型では10万出生当たり22.3→15.5、福山型では5.6→2.1と減少し、筋硬直ジストロフィーで1.9→2.4とわずかに増加していた(Takeshita K, et al. Muscle & Nerve Sppl 1:169, 1994.)。この間には遺伝相談の充実と近親結婚率の減少があった。福山型と筋硬直ジストロフィーに性差はなかった(表3)。

18・15トリソミー、5p-症候群は、鳥取県において1983-1992年の10年間で、出生10万当たりそれぞれ24.3、7.1、5.7であった(表4)(小谷和彦、他周産期医学 24:1994-1999, 1994)。性差では18トリソミーに女児が多かった。

二分脊椎は、10万出生当たり24.4となった。約4,096出生当たり1であった。性差は女児が男児に対

し 24:11と多く、1%で有意であった。

脆弱X症候群は、精神遅滞児の中の頻度として、0.78%であった (Namba E, et al. Brain & Dev 17:317-321, 1995.)。

【考察】

研究目的1. 情報源として医療機関だけの情報では、同種の奇形が多発して生まれた場合に、その把握に問題は生じないと考えられるが、それほど多発してこなかった場合には正しく把握できないことを考えておかねばならない。可能な限り、他からの情報収集を考えられねばならないであろう。出生後からの短い期間でかつ外表奇形の把握精度から考えやすい方法としては、1歳6か月健診の利用がもっとも考慮しやすい方法であろう。われわれが3歳児健診票からデータを集めた理由は健診票が県下で統一されていたため、情報収集にもっとも容易であったのが理由であった。近年、3歳児健診も市町村に移管された。健診票の統一が不可能となっている自治体も多いと考えるが、何らかの方法でマーカー奇形を健診でチェックするシステムを導入できれば、出産時のデータと合わせて信頼性の高い内容になると考えられる。ただ、迅速性からいけば、ここには少なくとも1年6か月の時間が必要となる。出産時の情報と1歳6か月健診の情報をそれぞれ時系列的に図表化し、重ね合わせて把握することも一考されるべきであろう。

研究目的2.

環境汚染は当然のことながら遺伝子変異の原因にもなりうる。われわれの資料は、その意味では将来の比較資料として利用されるべきものであろうと考えている。

このような疾患の持つ問題は、何より診断方法である。十分な診断力を臨床的にもった医師がいて、かつ、それを裏付ける検査能力が備わっていないとすればならない。幸いに、われわれの近隣にはこれらの疾患に関心をもつ医師が多く活躍しており、これが外国に比較しても遜色しない内容となっているものとする。全国規模でこの方法を取り込むとするならば、全国に数カ所のモニター地域を指定し、情報を集めることも考慮されるべきかもしれない。

遺伝相談はある種の遺伝性疾患には有効である。ここでの遺伝相談は何も先端的な検査技術を利用したものではない。明確な保因者を家系図から家族に知らせるだけの作業と原因が近親結婚に可能性が高いという内容を説明するだけであった。今後は遺伝子診断が利用されていくため、さらに減少の傾向を示すことになるだろう。

表1 鳥取先天異常モニタリング

	I期 (1974-81)	II期 (1982-89)	III期 (1990-1996)	計
母数	21,987	5,872	6,801	113,170
奇形児	195	476	359	1,030
頻度	88.7	101.3	81.2	91.0

表2 プラダー・ビリー症候群と結節性硬化症の頻度と関連疾患の他からの報告頻度

Disease	Prevalence ($\times 10^{-5}$)	Incidence ($\times 10^{-5}$)	Mutation rate ($\times 10^{-5}$)
Prader-Willi syndrome			
San-in district	5.72	6.64	3.32
North Dakota [10]	6.2		
Skaraborg [9]	13		
Tuberous sclerosis [14]	3.2	3.2	1.6
Congenital myotonic dystrophy [15]	2.73	1.5	
von Hippel-Lindau syndrome [16]	1.89	2.78	4.4
Neurofibromatosis type I [17]			2.4-4.3

表3 山陰における筋ジストロフィーの経年的な発生頻度 (1956-1990年)

Duchenne Muscular Dystrophy	No. of DMD	Incidence
1956-'65	25	22.3×10^5
1966-'75	18	16.8×10^5
1976-'85	14	15.5×10^5
1956-'85	57	19.4×10^5
Fukuyama Congenital Muscular Dystrophy	No. of FCMD	Incidence
1961-'70	13	5.62×10^5
1971-'80	5	2.59×10^5
1981-'90	3	1.59×10^5
1961-'90	21	3.79×10^5

表4 18トリソミー、13トリソミー、5p-の頻度(1983-1992)

	18 trisomy	13 trisomy	5p-
No. of patients	17	5	4
No. of Birth	69,928	69,925	69,928
Prevalence /10,000	2.43	0.71	0.57



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]: マーカー奇形のモニタリング精度を 3 つの情報収集方法によった場合に、異常発生の迅速性と確実性という点から考察した。出産時での医療機関報告のみに頼る方法は明らかに頻度が低かった。死産児からの情報や非典型例の脱落が考えられた。精度を高めるには、1 歳 6 か月健診の情報や死産チェックなどを追加するか、あるいは、信頼できる医療機関のみからのデータ解析が必要と考えられた。しかし、これらは迅速性という点で問題が残った。出産時モニタリングで情報収集不可能な先天異常の頻度をこれまでの報告からまとめた。結節性硬化症、筋ジストロフィー症、プラダー・ピリー症候群、18・13 トリソミー、脆弱 X 症候群、二分脊椎などである。これらの中で遺伝的な要因による筋ジストロフィーなどは遺伝相談により減少することが明らかとなった。