

双生児法による心身障害の 成因に関する研究

井上英二(東大医学部)

研究目的

遺伝子型と環境要因の両者によって発病すると考えられている数多くの疾患の成因を解明して、効果的な予防と治療に貢献するため、双生児コホートの前向き調査が可能なシステムを確立し、かつこのシステムの有効性を検討する。

研究方法および研究成果

新しい双生児レジスターの設立

昭和49年度より、神奈川県、沖縄県、鹿児島市、熊本県で、行政管理庁の許可を得て出生票と死産票の転写を開始した。表1は中間集計である。表2に副産物として得られた複産の頻度を示した。

この中、神奈川県では、神奈川県こども医療センター新生児科入院台帳に基づきデータベースとのレコードリンケージを開始し、近く同センターの退院病歴に基づきデータベースとのレコードリンケージを行なう。

既存の双生児レジスターへの情報の追加蓄積

東大脳研の8種の双生児レジスターの中の一つに、昭和49～51年度で67組を追加した。現在までの30年間の累積は888組で、すべて基本本となるデータを伴っている。他に情報量の飛躍的な増加を目的として、コホートの一部について血清(又は血漿)、唾液、尿の冷凍保存を行なった。

各種疾患の双生児における一致率の調査

比較的頻度の高い慢性疾患と感染症について文献調査を行なった結果、表3に示すように、髄膜炎菌感染を除くすべての疾患において、一致率は2卵性<1卵性<100%であった。この結果

は、これら疾患において遺伝子型と環境要因の両者が成因となることを示すものである。未だ研究の進んでいない他の多くの疾患の解明にも、双生児法は有力であろうという期待をもつことができよう。

双生児コホートの追跡調査

東大脳研の双生児レジスターの一つから948組を選び、25年経過後の追跡調査を行ない613組(62%)についての回答を得た。各個人についての健康調査は未完了であるが、長期にわたっての疫学調査が可能であることが示された。

双生児レジスターの応用

健康時の双生児血清の冷凍保存が、発病後の諸種検査結果のコントロールとしてきわめて有効であるという経験を、全身性エリテマトーデスの不完全一致例(1卵性)について得た。また集団内の正常値ではなく、一定の遺伝子型をもち、一定の生活環境を有する個人の正常値の範囲を推定する目的で、血清のGOT, GPT, ChE, LDH, ALP(以上冷凍保存材料を用いた), Amyおよび尿のAmy(以上新鮮材料を用いた)を測定し、1卵性双生児間の共分散を計算した。この共分散(COV_{AB})とこの集団における分散(V_{AB}, 双生児の一方からなる集団の分散と他方から成る集団における分散の平均)の差の平方根(V_{AB} - COV_{AB})^{1/2}が求める推定値(組内変動)である(表4)。

考 察

新しい双生児レジスターの有効性は、今後の各地域における進展にかかっている。既存の双生児レジスターは、今後できるだけ長期間、情報の追加と維持を行ないたい。その他の研究は双生児法による心身障害の成因の研究、とくに双生児コホートの前向き調査が、心身障害の予防に貢献するであろうことを示している。

表1 双生児コホート

	男男	男女	女女	1人以上 性不明	計	期間	調査集団
神奈川県						50.4 -	資料不備と県外居
2人出生	250	126	241	0	617	51.3	住者計9件を除く
1人以上死産	42	7	28	4	81		
計	292	133	269	4	698		
沖縄県						50.1 -	宮古保健所、八重
2人出生	70	50	77	0	197	51.12	山保健所管内を除く
1人死産	3	2	3	10	18		
2人死産	4	2	3	6	15		
計	77	54	83	16	230		
鹿児島市						51.1 -	
2人出生	16	6	15	0	37	51.12	
1人死産	1	0	0	0	1		
2人死産	1	2	4	0	7		
計	18	8	19	0	45		
熊本県						49.1 -	
2人出生	69	58	44	0	171	50.12	

表2 複産の頻度

	分娩頻度		双生児の		双生児分娩頻度*		調査期間
	双生児	三つ児	1卵性:2卵性	1卵性	2卵性		
神奈川県							50.4-
出生+死産	0.58%	0.007%	1.61:1	0.35%	0.22%		51.3
出生のみ	0.53%	0.005%	1.45:1	0.31%	0.22%		
沖縄県							50.1-
出生+死産	0.52%	0.014%	0.72:1	0.22%	0.30%		50.12
出生のみ	0.46%	0	0.70:1	0.19%	0.27%		
鹿児島市							51.1-
出生+死産			1.81:1				51.12
出生のみ			2.08:1				
熊本県							49.1-
出生のみ	0.48%	0.002%	1.48:1	0.28%	0.19%		50.12

* 1卵性:2卵性より性不明の組における卵性別の数を推定し、加算した(四捨五入)。

表3 各種疾患の双生児における一致率*

	1卵性例 2卵性例			1卵性例 2卵性例	
先天性心疾患	7	5	髄膜炎菌感染	0	0
リウマチ熱	14	7	流行性肝炎	4	2
すべての癌	16	14	肺炎	32	18
口唇裂	19	4	麻痺型ポリオ	36	6
(口蓋裂を伴なうものを含む)			中耳炎	40	29
十二指腸潰瘍	25	6	ジフテリア	50	37
口蓋裂	29	5	猖紅熱	51	47
気管支喘息	33	0	結核	54	18
脳卒中	38	19	癩	60	20
リウマチ様関節炎	49	7	エキリと赤痢	65	50
慢性てんかん(臨床診断)	54	27	流行性耳下腺炎	88	72
糖尿病	60	9	水痘	93	89
(臨床診断又は血糖値による診断)			百日咳	97	92
精神分裂病	69	20	麻疹	97	94
そううつ病	70	0			
本態性高血圧	71	47			
蕁麻疹	75	24			
神経皮膚炎	78	20			
精神薄弱	91	57			

* 前半の慢性疾患は、1卵性・2卵性とも、二つ以上の系統的研究の報告のあるもの。
一致率はその中位数。

表4 双生児における血清(S)と尿(U)の酵素活性値(I.U)と三の組内変動

	S-GPT	S-GOT	S-ChE	S-LDH	S-AIP	S-Amy	U-Amy
成人正常値	5-35	5-40	55-100	80-480	60-240	130-400	200-1500
双生児(12-16才)							
平均±標準偏差	26.79±7.199	47.75±13.88	.8919±.8144	393.5±109.2	135.5±135.5	270.3±65.40	322.5±156.0
人数	149	148	149	148	149	148	164
組内変動	±4.66	±8.63	±.104	±89.5	±40.7	±34.7	±81.8

↓
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
↓

研究目的

遺伝子型と環境要因の両者によって発病すると考えられている数多くの疾患の成因を解明して、効果的な予防と治療に貢献するため、双生児コホートの前向き調査が可能なシステムを確立し、かつこのシステムの有効性を検討する。