

先天異常の疫学・遺伝に関する研究 小委員会まとめ

分担研究者 笹月 健彦

研究協力者 外村 晶 安田 徳一 橋本 道夫

工藤 昭夫 佐々木本道 黒木 良和

古山 順一

はじめに

マスキングによって各種先天異常の発症を正確に把握し、かつ経時的変化を追求することにより、発症頻度の上昇を鋭敏に捕え、必要に応じてその疫学および遺伝学的解析を速やかに行い、有効な対応手段を講じようとする先天異常モニタリングシステムの確立を目的とする。

この目的を達成するために、疫学・遺伝に関する小委員会では昭和55年度は先天異常モニタリングの統計的方法を詳しく検討し、さらに初年度に引き続き先天性副腎過形成をモデル疾患としてとりあげ、これのマスキングの方法を開発し、これを応用して実際に先天性副腎過形成のマスキングを行うことにより、一般にマスキングを実施するにあたっての問題点を検討した。次に特定の先天異常が、ある時点で有意の上昇を示した場合、環境要因をどのように解析すべきか、環境要因解析に関する検討を行った。

また、先天異常モニタリングにおける細胞遺伝学的調査研究の重要性は改めて述べるまでもないが、本小委員会では、細胞遺伝学的調査研究に関する検討会を開催し、詳細な検討を加えた。

A. 先天異常モニタリングの統計的方法の検討

先天異常の発生頻度を正確に把握すること、そして各先天異常のわが国における発生頻度のベースラインを理解すること、さらには発生頻度の経時的変化を正しく検出することができるような統計学的方法を開発することが、先天異常モニタリングシステムの確立に大変重要である。

この目的のために、すでにいくつかの方法が考案され、国際的にも応用されている。たとえば、シューハートの3シグマ法の応用としてのZ法、累積和(CUSUM)法、Chenのセット法などがある。安田徳一協力者により、これらの方法が実際にこれまで厚生省に集められた資料を利用して、詳しく検討され、それぞれの長所および短所が指摘された。これらをふまえて

安田協力者により改良した新しい方法が検討されつつあり、実際の資料を用いてさらに改良を加え次年度中には完成した形で提出される予定である。

B. 先天性副腎過形成（21-水酸化酵素欠損症）のマスキリーニングに関する研究

先天性副腎過形成は、

(1)臨床的に単純男性型、および塩喪失型の2型が存在し、遺伝的不均一性の問題がある一方、単純劣性遺伝でありながら患者は女兒が圧倒的に多いなどの問題があること、

(2)早期診断早期治療により、予後に決定的好影響を与えうること、

(3)わが国における発生頻度は40,000出産に1人と推定されているが、決定的情報に欠けること、

(4)マスキリーニング法が開発されていないこと、

などの理由から、先天異常の疫学・遺伝に関する研究小委員会は、本小委員会の目的を達成するためのモデル疾患の一つとしてとりあげ、初年度は特にその遺伝学的問題点を解析したが、本年度は、本疾患のマスキリーニング方法の開発とその応用によるマスキリーニングの実施、およびそれを通しての先天異常のマスキリーニングにおける問題点の検討を目的として研究調査を行った。

先天性代謝異常症ならびにクレチン症のマスキリーニングと同様に、生後4～6日の新生児を対象とし、heel-prickにより採血した滷紙血からパンチした直径3mmディスクの1個を用い、これを保存する場合は-80℃で凍結保存したものを用い、radioimmunoassayにより、17 α -hydroxyprogesteroneを定量することにより、先天性副腎過形成のマスキリーニングを行うことが可能となった。本法は検体としては、他の先天性代謝異常症のマスキリーニング用滷紙血の一部を用いることができ、乾燥滷紙は室温で郵送可能であり、false positive, false negativeがないこと、結果の再現性が高いこと、また、測定は多量の検体を短時間で処理できること、などマスキリーニングに必要な条件を満たしている。他方費用、測定技術の習得など、なお改善の余地は残されているが、実用に際しての障害となるものではない。

この方法を用いて、特定地域の全出産児についてマスキリーニングを開始したが、検体の流れ、データの判定が困難な場合の再検のための再採血など、いくつかの問題点が指摘されつつあり、先天異常モニタリングシステム確立のために一般化して解決しなければならない。

C. 先天異常モニタリングの疫学

たとえばBで述べたように、マスキリーニングの方法を開発し、これを用いてマスキリーニングを行い、Aで述べたような方法で発生頻度の経時的变化を把握することができた場合、すなわち、ある特定の先天異常の発生頻度の上昇を検出し得た時、その上昇の原因の解明が重要となる。遺伝学的解析（患児の近交係数、双生児法の利用など）の他に、環境要因の解析、

すなわち先天異常モニタリングにおける疫学の重要性がここに存する。

特定の先天異常の発生頻度の上昇を知ってから、環境要因の分析をスタートするよりは、各種化学物質をはじめとする環境変異原に関して経時的に、製造、輸入、用途、毒性、消費量などを中心とした情報を蓄積、整備しておくことが必要であろう。すなわち先天異常のモニタリングと同時に、環境変異原のサーベイランスが必要ということになる。

わが国においては「化学物質の審査および製造などの規制に関する法律」（1973年制定、1974年施行）により、新規の化学物質の製造や輸入の前に、環境を汚染し、人の健康を損うおそれがあるか否かを事前に審査し、必要に応じて、その化学物質の製造、輸入を許可制としており、それらの情報は詳しく記録されている。農業に関しては、「農業取締法」、食品添加物、残留農薬は「食品衛生法」、家庭用品については「有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律」、労働環境に関しては「労働安全衛生法」により、新規および既存の化学物質についての有害性調査制度が定められている。

さらに国際的には、OECDがChemical Testing Programmを発足させ、55のガイドラインを設定し1981年に公刊される。さらに、Minimum Premarketing Set of Data (MPD)を定めこのなかに変異原性テストを含めている。WHOはInternational Programm of Chemical Safety (IPCS)を発足させ、さらにEnvironmental Health Criteria、さらには、食品添加物や残留農薬のAdmissible Daily Intake (ADI)を順次とりまとめ公刊している。また国連環境プログラム(UNEP)は、International Registry of Potentially Toxic Chemicals (IRPTC)の制度をはじめ、化学物質についての登録制度をすでに設け、機能している。

またILOはHealth Hazard Alert Systemを1978年より発足させ、94加盟国での協力体制をしいている。薬剤の分野でもWHOは副作用情報システムを設けている。

このように国内的にも国際的にも化学物質の登録、審査、毒性情報、製造および輸入などのデータや用途などの情報が蓄積、整備されはじめている。しかも発がん性、催奇形性、変異原性の情報に特に力点がおかれていることから、これらの情報を巧みに利用するために、先天異常モニタリングシステムのなかにも専門の機構を設けることが必要であろう。

他方、妊婦の全妊娠期間中のウィルス、バクテリアをも含めた環境因子との接触に関する記録の有用性が考えられるが、具体的には次年度以降の検討を待たねばならない。

D. 新生児の染色体異常に関する検討

染色体異常はその大部分が有害な優性効果をもつために、たとえ小さな異常であっても種々の程度の障害を現わす。UNSCEAR 1980の報告によると、新生児64,375名（男41,647名、女22,728名）について調査した結果、性染色体の数的異常150名（0.23%）、常染色体のトリソミー92名（0.14%）、常染色体の構造的異常、均衡型128名（0.20%）、不均衡型36名（0.06%）で、合計406名、出現頻度は0.63%で、新生児160名に約1名というきわめて高い出現率を示している。染色体異常の生成機構としては染色体の不分離とDNA損傷にもとづく切断と再結合

とが考えられるが、これらの異常を誘起する具体的要因としては母年齢以外まったく判っていないのが現状である。したがって、発生頻度がきわめて高いことや障害が重篤であることなどから考えて新生児における染色体異常の調査は先天異常モニタリングとして重要な課題の1つといえよう。

わが国においても、神奈川こども医療センター、新潟大・医・衛生、東大・医・母子保健などで行われた調査がある。またダウン症候群の発生頻度についても東大、東医歯大、神奈川こども医療センターなどにおいて調査されているが、いずれも調査対象数が少なかったり、調査方法に問題点があって、国際的評価に耐えうるデータとはなっていない。

新生児の染色体調査を全国レベルで行うという観点にたつて、遺伝・疫学小委員会ではその検討会を開催した。出席者は本小委員会の6名のほか染色体研究に従事している10名の方々に出席を依頼した。検討事項の概要は以下のごとくである。

1. 対象者の選定と数

調査対象の選び方の適正度を知るために、血液型、外表奇形、両親の年齢、出生順位など最低限必要なデータをとる。調査数は、実行可能な範囲として、年間3,000名ぐらいで3年間で約1万名について調査する。

2. 調査地域

北海道、東北、関東、中部、関西、中国・四国、九州の7地区に大別し、それぞれの主要都市において行う（例えば北海道地区では札幌市）。

3. 染色体分析

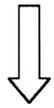
従来の調査では通常の染色法が用いられており、UNSCEAR 1977および1980のデータもこれによっている。しかし、染色体研究の進歩と国際的評価という観点から、すべて分染法を用いて染色体分析を行う。さらに会議ではダウン症候群を対象としたモニタリング、XクロマチンとYクロマチンを中心とした調査、モニタリングとしての染色体調査、経費などに関して検討がなされた。

新生児の染色体調査はきわめて重要な意義をもっている。しかし、研究者数、研究施設の能力などを考慮すると、研究施設のある主として大都市を中心にして年間3,000名（150名×20研究施設）を対象として3年間で約1万人について調査し、染色体異常の基礎的データを得ることが、まず必要である。

ま と め

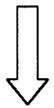
先天異常のモニタリングシステムを確立するための、最も基礎的な事項の検討を行った。ある特定の先天異常の発生頻度が上昇した場合、まずその上昇が統計学的に有意であることを検定しなければならない。そして次に、その上昇をもたらした遺伝的要因および環境要因の解析が必要となる。上昇の原因となった環境因子を明らかにすることは、先天異常モニタリングの大きな目的の一つである。このためには、人類をとりまく環境因子のサーベイランスシステム

の確立が必要であり、そのこと自体、一つの大事業である。これまでに、すでに確立された国内外のシステムやプログラムとどのように連携することができるか、現実的な検討を開始しなければならない。



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

マスキングによって各種先天異常の発症を正確に把握し、かつ経時的变化を追求することにより、発症頻度の上昇を鋭敏に捕え、必要に応じてその疫学および遺伝学的解析を速やかに行い、有効な対応手段を講じうるような先天異常モニタリングシステムの確立を目的とする。

この目的を達成するために、疫学・遺伝に関する小委員会では昭和 55 年度は先天異常モニタリングの統計的方法を詳しく検討し、さらに初年度に引き続き先天性副腎過形成をモデル疾患としてとりあげ、これのマスキングの方法を開発し、これを応用して実際に先天性副腎過形成のマスキングを行うことにより、一般にマスキングを実施するにあたっての問題点を検討した。次に特定の先天異常が、ある時点で有意の上昇を示した場合、環境要因をどのように解析すべきか、環境要因解析に関する検討を行った。

また、先天異常モニタリングにおける細胞遺伝学的調査研究の重要性は改めて述べるまでもないが、本小委員会では、細胞遺伝学的調査研究に関する検討会を開催し、詳細な検討を加えた。