

先天異常の疫学・遺伝に関する 研究小委員会のまとめ

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 古山 順一
黒木 良和 自見庄三郎

昭和56年度本小委員会は、先天異常モニタリングシステム確立のための基礎的研究を重ね、以下のような成果を得た。

安田は、先天異常の発生数がポアソン分布をするとして、これまでに利用されてきた統計的方法、すなわちZ法および累積和法の他に、逐次検定法を開発し、日本全国で実施されている先天性代謝異常症の資料を利用して、これらの方法の特徴を比較検討した。(1)Z法は一時的な変化を検出するのに適していること、しかしながら異常値を見過す誤りの評価がないこと、(2)累積和法は漸進的変化を監視するのに適しており、特に変化を勾配として視覚でとらえるのに適している。(3)逐次検定法は、検定期間を任意に調整することができる点で、Z法および累積和法の両方の特徴をそなえており、さらに取りすぎの誤り、見過しの誤りもそれぞれ評価しているので、対象となる先天異常に柔軟な対応ができると評価している。逐次検定法が先天代謝異常症の資料について応用されたのは勿論はじめてであり、今後このような単因子遺伝性疾患ではなく、外表奇形、精神遅滞などの資料について、この逐次検定法を応用し、他の方法との比較検討を行うことにより、先天異常モニタリングにおける統計的方法としての最終の評価をする予定である。なお今回、統計的方法検討のために例として用いた先天代謝異常症は、いずれも常染色体劣性遺伝形質であり、その発生頻度が急に变化するとは考え難く、今回鋭敏にとらえられた発生頻度の変化は、真の意味の発生頻度の变化ではなく、これに関与しているヒトの側の問題、あるいはシステムの問題を鋭敏に反映していることが指摘され、先天性代謝異常症のような発生頻度の大きな変動が起こらないと推測される疾患を、このモニタリングシステムのなかに入れておくことにより、システムそのもののモニタリングが行える可能性を示している。

先天異常の発生頻度の上昇が確認された場合、それが日本全国共通の現象か、あるいは特定の地域にかたよった現象であるかを正しく評価することは、発生頻度の上昇をもたらした環境要因を解明しようとする際に非常に重要である。工藤は小児癌の資料（大阪府立成人病センター調査部長、藤本伊三郎博士提供）を利用して、地域分布図、地域別時間的推移についての解析法を開発した。これはマイクロコンピューター、ラインプリンターを用いて分布図を作成

し、地域集積性の検定、各地域における発生頻度の年次変異の検定ができるように、プログラムされている。これを用いて例えば小児癌の地域分布図を作成すると、特定の地域が他に比して有意に高い発生率を示すこと、および特定の地域において発生率が経時的に有意の変動を示したことが視覚的に容易に把握できる。

この方法によって、環境その他の要因を探索する上での手掛りを与え、集中的に調査研究すべき地域を明確に示すことができる。今後、各種の先天異常についてこの方法を応用し、その有用性を示していく予定である。

笹月は、21-hydroxylase 欠損による先天性副腎過形成をモデル疾患としてとりあげ、その genetic heterogeneity や遺伝標識との連鎖など遺伝的解析を行い、他の先天異常をとりあつかう際に一般化しうるような項目につき検討してきたが、今年度は昨年度に引き続き下沢を中心としてこれのマススクリーニングを、新しく開発した方法でスタートし、マススクリーニングにおける問題点の解析を行った。対象は浜松市を中心とした静岡県西部地区にて、昭和56年5月から57年1月までの間に出生した新生児7,550名で、検体は先天性代謝異常症のマススクリーニングのために採られた乾燥濾紙血液からの3mm ディスク1個を使用した。昨年度すでに報告した17 α -hydroxyprogesterone の radioimmunoassay により診断したが、この方法により、2回検査しても99th percentile 以上の高値を確認した要精検者は全体の0.97% (73名)であった。このうち精密検査に応じたものは35名 (47.9%)であり、うち1名が本症と確定診断された。他の34名については、生後1～2ヵ月の時点では正常と考えられた。本症のわが国における発生頻度は、case assessment 方式によると約44,000人に1人とされているが、本法によるマススクリーニングの結果は、これよりも高頻度であることを示唆している。最近アラスカ地方において11,177人を対象として行われたマススクリーニングにおいても本症が3名発見されており、case assessment 方式による発生頻度より高頻度であることが報告されている。また今回発見された本症患者は臨床症状が極めて軽度であったことは、本症にいわゆる軽症型の存在を意味し、本症発症頻度の正確な把握には、case assessment 方式ではおそらく不足で、マススクリーニングの実施の重要性が示された。特定の疾患のマススクリーニングにおいてその疾患の診断に、簡単な臨床所見を用いるだけでは不十分で、より直接的な laboratory data を必要とすることがここでも示された。さらに先天異常のなかでも早期診断、早期治療により、予後に決定的好影響を与え得るような疾患については、診断のための技術の開発改良と、それを利用したマススクリーニングの重要性が示された。

先天異常のなかでも、常染色体性劣性の先天性代謝異常症のような場合には、すでに述べたようにその発生頻度は大きく変化するとは考え難い。このような先天異常の場合には、マススクリーニングによる早期診断、早期治療が現時点で考える最も重要なテーマであろう。そしてこのような疾患は、すでに述べたように発生率に大きな変化が起こることは考えにくいから、わが国における発生頻度は、ほぼ正確に把握することが可能であり、それは今後の医療を考えていく上での基礎的資料として重要である。

これに対し、環境因子の影響を強く受けて発現する先天異常の場合には、環境因子の変動に伴って、発生頻度が変化すると考えられ、この変化を経時的、地域別に鋭敏にとらえることの重要性が存する。すでに述べた方法により、これらの変化を感知した際に、その変化の原因となった環境要因を究明する疫学チームの必要性はいうまでもない。現実にはどのように環境要因をモニターしていくか、すでに述べた地域分布図にどのように環境要因を組み込み得るか次年度にはいくつかの試案を提出する予定である。

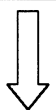
黒木は、染色体異常を指標としたモニタリングの実施条件を検討するために神奈川県立母子保健センターにおける全出産児を対象とした新生児染色体調査を行った。調査総数5,026例中、性染色体の数的異常 14例 (0.28%)、常染色体トリソミー 5例 (0.1%)、均衡型の常染色体構造異常 7例 (0.14%)、不均衡型の常染色体構造異常 6例 (0.12%)、合計染色体異常出現頻度は0.62%であった。これらの調査を通じて、技術的には全国的に統一された手技で実施可能であること、集団は実施施設および必要経費の観点から、人口ベースの悉皆調査は不可能に近く、病院ベースとならざるを得ないため、その選定にあたっては慎重でなければならぬこと、そして比較的多額の経費を必要とするが、流産胎児の染色体調査も組み入れることにより効果的な先天異常のモニタリングが可能であろうと考えている。

以上のように先天異常の疫学遺伝に関する研究小委員会では、統計遺伝学、人類遺伝学、疫学の立場から先天異常モニタリングの基礎的検討を行い成果を得たが、次年度はこれらの成果を実際に応用することによってさらに検討を深め、特に環境要因解明チームとの関係についての試案を提出したい。



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



昭和 56 年度本小委員会は、先天異常モニタリングシステム確立のための基礎的研究を重ね、以下のような成果を得た。

安田は、先天異常の発生数がポアソン分布をすることとして、これまでに利用されてきた統計的方法、すなわち Z 法および累積和法他に、逐次検定法を開発し、日本全国で実施されている先天性代謝異常症の資料を利用して、これらの方法の特徴を比較検討した。(1)Z 法は一時的な変化を検出するのに適していること、しかしながら異常値を見過す誤りの評価がないこと、(2)累積和法は漸進的变化を監視するのに適しており、特に変化を勾配として視覚でとらえるのに適している。(3)逐次検定法は、検定期間を任意に調整することができる点で、Z 法および累積和法の両方の特徴をそなえており、さらに取りすぎの誤り、見過しの誤りもそれぞれ評価しているので、対象となる先天異常に柔軟な対応ができると評価している。逐次検定法が先天代謝異常症の資料について応用されたのは勿論はじめてであり、今後このような単因子遺伝性疾患ではなく、外表奇形、精神遅滞などの資料について、この逐次検定法を応用し、他の方法との比較検討を行うことにより、先天異常モニタリングにおける統計的方法としての最終的評価をする予定である。なお今回、統計的方法検討のために例として用いた先天代謝異常症は、いずれも常染色体劣性遺伝形質であり、その発生頻度が急に変化するとは考え難く、今回鋭敏にとらえられた発生頻度の変化は、真の意味の発生頻度の変化ではなく、これに関与しているヒトの側の問題、あるいはシステムの問題を鋭敏に反映していることが指摘され、先天性代謝異常症のような発生頻度の大きな変動が起こらないと推測される疾患を、このモニタリングシステムのなかに入れておくことにより、システムそのもののモニタリングが行える可能性を示している。