

# 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 佐々木本道 安田徳一 外村 晶

芦沢正見 黒木良和 古山順一

工藤昭夫

本小委員会は、わが国における各種先天異常の発生を正確に把握し、かつ経時的変化を追跡することにより、発生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、これまでに先天異常モニタリングの統計的方法を詳しく検討し、すぐれた方法を開発した。昭和56年度にその方法を用いて、厚生省母子衛生課調査報告に基づいて先天性代謝異常を解析し、逐次検定法がすぐれた方法であることをすでに証明したが、昭和57年度はZ法、累積和法、および逐次検定法を、多因子性と考えられる外表奇形を中心とした先天異常の資料（神奈川県における実地調査）に応用検討した（安田）。この結果、ポアソン確率を用いて異常の経時的変動を記述する方法としてのこれら三つの方法が、いずれも応用出来ることを確認した。理論的には、一時的異常をとらえるZ法、異常増減の傾向をみる累積和法は、誤警報の危険率を10%に抑えてあるのに対し、監視期間を任意に調整出来る逐次検定法は、誤警報発令の危険率のみならず警報不発令の危険率も10%とし、両方チェックできる。いずれにせよ、これらの方法の開発および実地資料を用いた応用を通して以下のことが明らかとなった。

- (1) 調査数（分母）がほぼ一定であれば（モニタリングシステムが軌道に乗れば、調査数は必然的にほぼ一定となるはずである）異常実数（分子）を監視すれば十分である。
- (2) 異常実数は小さいので、変動限界としてポアソン確率による90%信頼区間を設定する。
- (3) 異常の月別実数は一時点変化を監視する（Z法）のによく、累積和実数は異常数の増（減）傾向を長期的に監視するのによい。
- (4) 逐次検定法は適当な期間を適時に設定し、その期間内で累積和実数で監視するので、対象とする先天異常に柔軟に対処することが出来る。
- (5) 時間的集積性を尺度として異常数の増（減）を監視するセット法は、調査票に出生順位を付することが要請されるが、これは実際には煩雑で不可能に近い。

(6) 統計的に有意な増(減)により警報が発令された場合、その原因として考えられるのは次の通りである。第一は人為的誤りによる。第二は監視システムの統計的性質による。そして第三として変異原による場合である。いずれの場合も統計学者を含めた専門家の検討が要請される。

先天異常の疫学および遺伝に関する調査研究法を考えるためのモデル疾患として、21-hydroxylase 欠損症(先天性副腎過形成)をとりあげ検討を進めてきたが、本年度はマスキリングのためのより正確でより簡便な方法を開発、およびこの方法とすでに開発した方法を用いたマスキリングを引続き行った(笹月, 下沢)。新しい方法として、<sup>125</sup>Iを用いて Disc-17-OHP(直径 3 mm ディスク中の 17 $\alpha$ -hydroxyprogesterone の値を直接〔抽出せず〕あるいは抽出後測定する方法を開発検討し、直接法の簡便さ、および抽出法の特異性の高さ(硫酸塩混入 2%以下)を明らかにした。これらの方法によるマスキリングの結果、20,975名の新生児のなかから 2名の本症患者が発見された。これまで推定された本症頻度 1/45,000 よりかなり高頻度の可能性がある。このことは札幌市のデータ 1/17,000 からも支持される。このマスキリングを通して、疑陽性者の再検のための呼出し方、それに応じた者の割合など、他の先天異常の場合にも共通の一般化しうる問題点が明らかにされた。これまでの 4年間を通じて、先天性副腎過形成の遺伝と疫学に関し以下のような成果を得た。

- (1) 先天性副腎過形成と HLA との密な連鎖(lod score=5.660 ; at  $\theta=0.00$ )および HLA-A11 との強い連鎖不平衡を明らかにした。
- (2) 単純劣性遺伝であることを確認したが、患者は女兒が圧倒的に多く、このことは女兒外陰男性化で女兒患者の診断が比較的容易であることに比し、男児患者が正確に診断されていないことを示す。
- (3) 患者は末子に多く、両親が患児の再誕生をおそれた結果と判定された。
- (4) マスキリング方法の開発とその応用による問題点の把握。

染色体異常モニタリングに関して、新生児を対象としたものはすでに詳細に検討し報告したが、本年度は流産とくに人工流産を用いた方法について詳細な検討が加えられた(佐々木ら)。自然流産の場合にはその約50%に染色体異常が観察され、その種類は新生児に認められる染色体異常とは大きく異なる。すなわち自然流産に多くみられる16トリソミーや三倍体は新生児にはみられないことから、これらの異常は致死的といえる。他方新生児に多い性染色体トリソミー(XXY, XYY, XXX)は、自然流産ではみられない。人工流産はこれら放置しても自然流産するものをも含むことになることから、自然流産および新生児に認められる染色体異常がともに観察されると推測され、実際に検査結果は推定通りとなっている。自然流産における染色体異常は致死的なものが多いことから、これを監視することは新生児の場合に比してその意義は異なるが、勿論先天異常のモニタリングの目的には合致している。しかも種類、頻度が新生児の場合よりはるかに多いことから、自然流産で得られる情報をも含めた人工流産での染色体異常のモニタリングは、以下の点において優れていると考えられる。

- (1) 致死的異常，半致死的異常，出生可能な異常の三者を同時に検出できる。
- (2) 新生児に対する有害因子を早期に探知できる。
- (3) 未知の有害因子を母親の記憶から探索する場合，より新しく正確な情報が得られる。
- (4) 材料が比較的豊富で集めやすい。

この3年間，先天異常モニタリングに染色体異常をとり入れる場合の具体的な問題点が詳しく検討され，いくつかの提言がなされた。染色体異常検索に関しては，技術上の問題はほとんど解決されているが，時間，人手，費用などに関しては解決すべき点を含んでいる。しかしながら染色体異常は，異常の種類によってその成因が異なることから，異常を発現せしめた環境の有害要因の検出に際して有利であるともいえよう。

統計的方法によって，ある特定の先天異常の発生頻度の有意の上昇を検出することが出来た場合，そしてそれがすでに述べたモニタリングシステム自身や，それに携わった人のレベルでのエラーが除外出来た場合，どのようにしてその原因となったであろう環境要因を検出するための手段を講じなければならないか，そしてまたそのためにどのような機構をモニタリングシステムが保有していなければならないかについて，多くの議論を重ねてきた。既存の法，機構，プログラムをどのように利用すべきか，また欧米諸国での実情からの提言もなされた（声沢）。先天異常の地域分布図（工藤）の応用とも関連づけて考察され，現在提言をとりまとめ中である。



## 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



本小委員会は、わが国における各種先天異常の発生を正確に把握し、かつ経時的変化を追跡することにより、発生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、これまでに先天異常モニタリングの統計的方法を詳しく検討し、すぐれた方法を開発した。昭和 56 年度にその方法を用いて、厚生省母子衛生課調査報告に基づいて先天性代謝異常を解析し、逐次検定法がすぐれた方法であることをすでに証明したが、昭和 57 年度は Z 法、累積和法、および逐次検定法を、多因子性と考えられる外表奇形を中心とした先天異常の資料(神奈川県における実地調査)に応用検討した(安田)。この結果、ポアソン確率を用いて異常の経時的変動を記述する方法としてのこれら三つの方法が、いずれも応用出来ることを確認した。理論的には、一時的異常をとらえる Z 法、異常増減の傾向をみる累積和法は、誤警報の危険率を 10%に抑えてあるのに対し、監視期間を任意に調整出来る逐次検定法は、誤警報発令の危険率のみならず警報不発令の危険率も 10%とし、両方チェックできる。いずれにせよ、これらの方法の開発および実地資料を用いた応用を通して以下のことが明らかとなった。