

日暮 真(山梨医大保健学Ⅱ)
木田盈四郎(帝京大小児科)
鈴木 康之(東京小児療育園)
家島 厚(鳥取大脳研小児科)
長谷川和子(静岡県立こども病院)
飯島 純夫, 竹下 達也(山梨医大保健学Ⅱ)

はじめに

正常なヒトの染色体に関する知識が増大したことにより、種々の先天異常の染色体研究への道がひらけた。1959年にLejeuneらがDown症候群3例の染色体分析を行い、全例にもっとも小型の端部着糸型染色体(現在の21番染色体)が1本過剰にみられることを発見した。この報告を契機として、Turner症候群、Klinefelter症候群における染色体異常がつきつきと発見され、現在まで幾多の種類の染色体異常が記載されてきた。染色体異常症と一言でいっても、その臨床像はさまざまであるし、その種類も多い。代表的なDown症は約1,000分婉に1の頻度であるが、他の常染色体トリソミー症候群(代表的なもの)は5,000~10,000分婉に1、Klinefelter症候群・YY個体・triple Xは男児女児それぞれ500~1,000分婉に1、XO型のTurner症候群は10,000分婉に1、染色体の部分的構造異常のみられるものは約2,000分婉に1などといわれてきている。これらの臨床像は、外表奇形をとともなるもの、内臓奇形をとともなるもの、発育障害や精神発達遅滞をとともなるもの、二次性徴に欠けるもの、外見的には全く異常を認めぬもの等々さまざまである。これらの多様な臨床像をもつ染色体異常児を、臨床の場で、いかに検査適応の有無をスクリーニングするか、またその方法の問題はなにかについて検討した。

乳幼児期各年令別染色体検査の適応基準

スクリーニング、よりわけ検査の定義は、WHOのRegional Committee for Europeによると「多人数に対して速やかに実施し得る、なるべく簡単な方法で、疾病異常者またはその疑いのあるものを暫定的によりわけ作業」(中山健太郎、訳)という。スクリーニングには、当然のことながら、受容性・信頼性・妥当性・費用などの問題がともなう。染色体異常症のスクリーニングについて考えてみると、前述の問題点をすべて、克服するべく100%満足のゆくスクリーニング方法は、現時点ではあるとはいえないであろう。すなわち、身体的に全く無徴候であり、精神発達面においても正常範囲にあるとしか考えられない個体で、異常核型を有するものが存在する以上(性染色体異常のあるものやモザイク例)、染色体分析を実施してみない限り、その異常を発見することが不可能であるからである。このような限界状況を頭に入れておきながら、現段階で信頼性の少しでも高いスクリーニング方法を用いざるを得ないのが現状である。

染色体異常は出生直後に診断すべきであるかも知れぬが、実際には新生児期・乳児期・幼児期・学童期・思春期、さらにはときには成人に至って診断が確定されることもある。そこで、幼児期前半迄の各マイルストーン(乳幼児健診の時期にあわせて)における染色体検査の適応条件について検討したものを表1に示した。

表1 染色体検査の適応

- 1) 新生児期
 ◇①家族歴より染色体異常を思わせる場合
 ◇②大奇形・小奇形の多い場合
 (参考条件)③または④を伴うことが多い
 ③筋トーンの異常
 ④SFD
 ◇⑤原因不明の死亡児で奇形を伴う例
- 2) 3~4カ月児
 ◇①複数の大奇形・小奇形
 ②成長障害(体重増加不良, 低身長, 小頭症)
 ③運動発達遅滞・筋緊張低下
 ④認知機能の遅れ
 ⑤dermatoglyphics の異常
 ① +/- ②~④
- 3) 1才6カ月
 ◇①精神運動発達遅滞
 ◇②通常とは異なった顔貌
 ◇③多発小奇形
 ④身体発育不全
 ⑤dermatoglyphics の異常
 ⑥その他 大奇形, 筋緊張の異常, 易感染性
 けいれん, 皮膚色素異常
 ①+②+③+/- ④ or ⑤
- 4) 3歳以上
 ◇①1才6カ月の適応
 ②家族性精神発達遅滞男児 Fragile X syndrome
 ③性腺機能不全, 高身長 Klinefelter syndrome 3 or 以下の低身長
- 5) その他 一部の遺伝病 高精度分染法
 Prader-Willi syndrome
 Aniridia-Wilms syndrome
 Miller-Dieker syndrome
 Retinoblastoma
 Beckwith syndrome
 Duchenne muscular dystrophy (female case)

備考 ◇比較的診断的価値の高いもの
 染色体異常の診断には、Down 症候群などのように
 生下時より臨床診断が容易なものもあるが、両親の
 受け入れがうまくいくよう染色体異常の説明に十分
 配慮する。そのためにも、染色体の検査、診断告知
 は1か月以降とする方が望ましい。
 長期的に健康管理、療育の体制をつくる。

新生児期における適応の中で、家族歴……
 なる項があるが、これはくり返す自然流産歴を
 母親が有しているとか、同胞を含み近親に染色
 体異常者が存在するとか、高年令の母親からの
 出生児であるとかをさす。大奇形は内臓奇形を
 含む外表奇形で、実生活上障害を伴う奇形をい
 い、小奇形は生活上障害を伴わぬ変質徴候をい

う。原則として染色体異常の発生は配偶子期に
 遡り、新しい個体の出発点である受精卵は、す
 でに染色体異常を有している。このような事実
 より、染色体異常は多系統の臓器・組織に多彩
 な形態異常や機能異常を招来する。但し、この
 ことは常染色体には妥当であるが、性染色体異
 常では外表奇形を伴うことが少ない。これは性
 染色体異常においては、X染色体の不活性化が
 その一因を担っているのかも知れない。筋トー
 ンスは低緊張の場合が多いが、高緊張の場合も
 留意する必要がある。在胎週数に比して体重
 の小さいSFD (small-for-dats infants) または
 light-for-dats infants もまた注意しな
 ければならない。

3~4カ月児期における適応事項では、新生
 児期のそれと同じく大奇形・小奇形しかも複数
 に組みあわされたものに留意せねばならない。
 さらに、乳児期前半における発育の遅小(哺乳
 力微弱も含めて)、精神運動発達遅滞・筋緊張
 の異常等にも留意する。運動発達の遅小は主要
 な症状の一つであるが、姿勢反対の発達より筋
 トーンの低下が著しい。頸定が悪くとも引き
 おこし反応はよかったり、寝返りをしなくとも
 誘発すると立ち直り反応はよくでる。知能のお
 くれもこの時期で推定可能となる。正中をこえ
 て追視しないとか、笑いかけないなどが指標と
 なる。

1才6カ月児では精神運動発達遅滞が前面に
 ててくる症状で、これに付随して特異な顔貌や
 小奇形に留意する。もち論、身体発育の不全、
 筋緊張の異常、皮膚色素異常、けいれん、内臓
 奇形等の有無にも心する。この時期の精神運動
 発達遅滞についてより具体的に述べるとすれば、
 自発性に乏しく、活気がない、遊びの豊かさに
 欠ける、他人よりの働きかけに対する反応に乏
 しく、また拒否反応を示す。特定の人を区別で
 きない、相手によって反応をかえることができ
 ない、意味のある言葉を発しない、一人で歩け
 ない等である。特異な顔貌では、とくに全体的
 なバランスを欠くような顔貌で表情も乏しいこ
 とに注意する。多発奇形は、とくに身体各部に
 非系統的にみられる小奇形で、軽度なものにも

注意する。

3才児以上では1才6カ月児の留意事項に加えて、性腺機能不全、高身長や低身長、家族性精神発達遅滞(男児)等にも配慮する。

そのほか、近年開発された高精度分染法導入により確立された異常としてPrader-Willi症候群、Aniridia-Wilms症候群、Langers-Giedion症候群、Sipple症候群、Retinoblastoma等がある。これらは、たとえばPrader-Williにおける15番染色体長腕近位部、Langer-Giedionにおける8番染色体長腕遠位部、Sippleにおける20番染色体短腕近位部における腕内欠失が多くみられるというもので、それぞれの臨床像をもとに、ある程度ねらいをつけてのち実施すべき検査であると考える。

染色体検査法の選択

ルーチンの検査として染色体検査が定着したと同じ染色体検査でも従来の方法から分染法、高精度分染法と検査の質にレベルの違いがあり、臨床医の中に混乱がある。外注検査でも分染法(主にG-band)はルーチン化され、希望すれば高精度分染も可能である。従来の方法で見落とされていた微小な異常が分染法で発見されたように、高精度分染でより微小な異常が発見されてきている。しかし、分染法の精度を上げればそれだけ労力と費用を要する訳で、全例を高精度分染で検査することはルーチン検査としては不可能である。そこで、分染法をルーチン検査とする場合の問題点を整理し、より合理的な検査法の選択について述べたい。

染色体分染法でわかる情報には、①染色体のバンドを識別すること(G-band, R-band, Q-band)、②染色体の特定の部位を染め分けること(C-band, NOR-band, DA/DAPI band)と2種類ある。図1に示すように、分染にも色々とレベルがあり、どのレベルで分染がなされたか注意が必要である。G-bandとR-bandの分染は逆の関係にあるが、一般にwhite bandの異常は見落としやすく、臨床的に異常が強く疑われる例では両者を併用する方がよい。日本で

は、G-bandが一般化しているが、BrdUを用いたR-band簡便法は大量の標本処理が可能であること、性染色体異常のスクリーニングにも利用できることなどルーチン検査として利点が多い。C-bandやNOR-bandは、G-band, R-bandで必要と考えられた時、なされるべき検査であろう。ルーチン検査での染色体検査の選択を表2に示すが、一次スクリーニングとしては、400~550 band程度のC or R-bandで十分である。高精度分染とは、染色体のバンドの数が550以上識別可能な分染をいい、G-band, R-bandで可能である。手技が煩雑なので、今の所、適応は表に示したものに限定されると考えられる。

染色体異常が再検査によって初めて診断された例もあり、臨床的に染色体異常が強く疑われる例では、より質の高い分染か分染法を変えて再検することも必要であろう。一次スクリーニングでの異常の精査は、臨床遺伝医(染色体の専門家)の手に委ねる方が望ましい。また、染色体異常の両親への説明は、安易になされるべきではなく、臨床遺伝医により医学管理、療育方針を含めてなされるべきと考える。

図1 分染のレベル

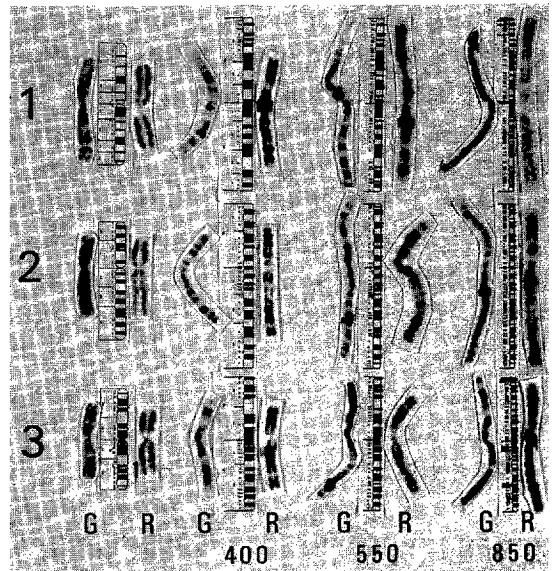
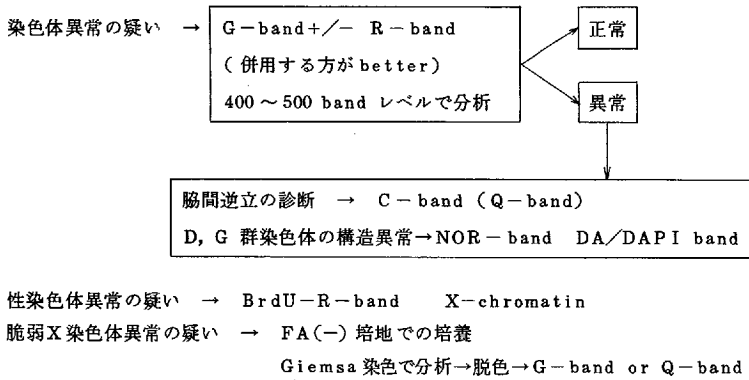


図2 染色体分染法の選択



高精度分染法の適応

- 染色体異常の切断点の確立
- ルチン検査で微小な異常が疑われる場合
- 臨床症状を伴った相互転座例
- 高精度分染で診断される症候群 (Prader-Willi synd. etc.)

Fragile (X) 症候群の検査適応

染色体検査の今日的課題の一つに、Fragile (X)の問題である。欧米で男子の1/1000-1/2000の発生であるといわれ、ダウン症に続く発生といわれ、しかも治療的がかりのある疾患でありながら、本邦での検索が進んでいない。その原因には日本人における発生頻度が低いこと、検査法の不確かさなど、いろいろと言われている。我々の経験を振り返って、現時点での臨床検査としての位置づけをまとめておきたい。

始めに、梶井らの指導により葉酸除去培養液による検索を行った。その時の対象は、兄弟例を中心として伴性劣性遺伝を思わせる家系を検索の対象とした。しかし、このシリーズでは一例も発見できず、各地の協力者からも症例の追加は見られなかった。

たまたま見かけた症例が、臨床的特徴に類似するため、追加で検査を行ったところ、葉酸除去MEMにPHM-M2%, FCS 5%の条件下にて、20%以上ものFrag(X)を発見した。発見後に家系調査を補足し直したものの本人以外の

家族に異常を認めず、家系検索にてもそれ以上のFra(X)陽性者はいなかった。

現在、sporadic caseは約1/3ともいわれ、発症家系数でいえばむしろ家系を上回る報告もある。このような例の検索には、遅滞児に対するマス・スクリーニングを行う方法と、臨床症状を選んで行う場合があってよいと考える。我々の例からいえることは、臨床症状がFrag(X)においても検査適応の基準になりうるということである。

その臨床的特徴は、(表2)にあるように言われており、我々の症例も典型的であった。大きくやや下方についた、軟骨の低形成のために柔らかい耳介で有り、顔は長く細めで、下顎が突出していた。頭囲は大きく、前頭部の突出傾向にあった。このような症例で発達遅滞・学習障害・自閉症などの場合は、積極的に検索する必要があると考える。大きな睪丸については、乳幼児期からの特徴とするものもあるが、思春期以後に特徴的なものと理解するのが妥当のようで、小児科領域では補足的なものと考えられる。

次に、この家系ではその他の発症がないこと、Frag(X)を発見できないことから、母親を正常

とし、突発例としてあつかったが、明らかに保因者でありながら検査が正常な例も多く報告されており検査精度の課題も残される。培養液（表3）より葉酸を除去するだけでも20%の陽性率であったが、さらにBudrの添加により38%に、またNaOH添加によりpHをあげることにより40%と若干上昇させることができた。この他MTXの添加も保因者検索には有効な手段であるが、検査の効率が悪くなるため一般的とはいえない。むしろ分析核数を増やして、せめて200にすれば検索として充分であると考ええる。

結局、Frag(X)の検査適応は、知的障害にスクリーニングの一環として行われてよいものと思われる。

ただし、Frag(X)の検索にあたり、de la Cruzが述べているように、発症メカニズムなど未解明の疾患であり、female carrierの1/3が障害を持つ反面2/3は正常であること、男性でありながら無症状のいわゆるmale carrierの例があることなどから、家系検索・診断告知は配慮が必要で、特に出生前検査においては、慎重であるべきと考える。

表2 Frag(X)の臨床像

1. 学習障害, 知的障害, 自閉症などの精神症状
2. 大きく, 薄い耳介
3. 前頭部・上眼けん部の突出
4. 長く細めの顔, 下顎の突出
5. 大きな睾丸

表3 Frag(X)検査法

	Sutherland et al.	Kajii
基礎培養液	TC-199	MEM
葉酸	0.01mg/L	(-)
Thymidine	(-)	(-)
FCS	10%	5%

常染色体異常と皮膚紋理の異常

常染色体異常のスクリーニングに用いるtriasの一つに皮膚紋理がある(図3)。

先天異常児の皮膚紋理に特異な所見がみられるところから、皮膚紋理分析の重要性があらためて認識されてきた。

皮膚紋理をみる際、皮膚隆線 epidermal ridges のみならず、関節部の屈曲線 flexion crease にも注目すべきで、この両者の所見を記載するのが通例である。

染色体異常の個体では、指・手掌・足底に特異な紋型、あるいは正常個体においてみられるこれらの部位の紋型の組み合わせからの変異が立証された。そこで、皮膚紋理分析が染色体検査の適否をきめる重要な根拠となったり、臨床診断での重要な手がかりとなってくる。

皮膚紋理の pattern には、多少の民族差も考慮せねばならないところから、かつての協同研究者であった松井による本邦における正常集団の解析から得た、きわめてまれな所見を図化したものを図4,5に示した。

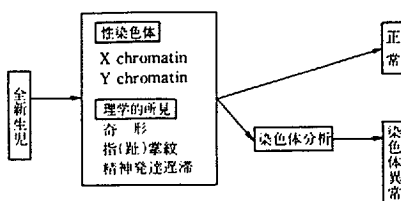


図3 スクリーニングの方法

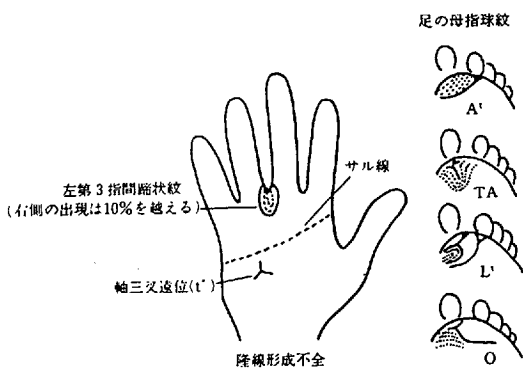


図4 正常集団に出現の可能性は5%前後

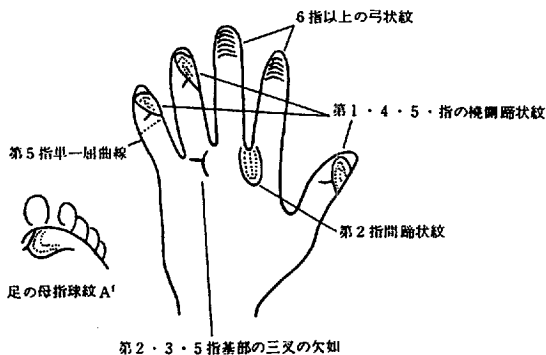


図5 正常集団に出現の確率は1%以下、上の1項でもあれば異常と判定できる

そこで、今回常染色体異常の trias とされている内臓奇形を含む奇形・精神発達遅滞（但し新生児期に他の2つの条件を満していたものは

を有する症例の約半数弱に常染色体異常を認められたことになる。なお、自例中には、常染色体異常があつて、これらの trias を有さぬ症例は無かつた。常染色体異常例で比較的多くみられる皮膚紋理の異常としては、軸三叉速位・小指球部の異常紋・左側第三指間の蹄状紋であつた。

おわりに

多様な臨床像を有する染色体異常症を診断し早期に対応する目的で、染色体検査適応基準策定の試みを行なつた。ここに一応の案を提示したが、染色体異常症の臨床像の多様性（なかに

表4 常染色体異常と皮膚紋理異常

Congenital malformations + Mental retardation + Abnormal patterns of dermatoglyphics 153例*
(含内臓奇形)

サル線・軸三叉超位 ($t' \sim t''$)
 隆線形成不全・左第3指間蹄状紋
 6指以上の弓状紋・第5指単一屈曲線
 第1・4・5指の骨側蹄状紋
 第2指間蹄状紋・第2・3・5指基部三叉欠如
 小指球部の異常紋、母趾球部異常紋

Autosomal aberrations (Down症を除く) 72例** (異常率0.471)

Abnormal patterns of dermatoglyphics として注目すべきもの

- (1) t' or t''
- (2) hyjothenar patterns 小指球紋の異常
- (3) et. III rd Interdigital loop

* Down症候群を除く

** G-banding (一部はR-banding high resolution も含む)

この頃を含まぬ)・皮膚紋理異常(図4あるいは5)をみえず症例153例(常染色体異常の主要部分を占めるダウン症は除外)を対象とし、全例G-banding法(一部にR-banding・高精度分染法も含む)による染色体分析を実施したところ72例(47.1%)になんらかの常染色体異常を認められた(表4)。すなわち、前記 trias

は表現型の全く異常を認めぬ染色体異常症や臨床像をかなり修正してしまうモザイク例などがある)の故に、100%カバーし得る検査適応基準をつくることは不可能である。そのことを承知の上で、あえて基準案策定を試みたのは、少しでも無駄のない検査をしたいという検査の省力化と、より正確な診断と患児やその背後にあ

る家族への正しい対応を願って本研究を行なってきた。

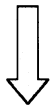
染色体検査技術が進歩してきた反面，得られた検査結果に対する解釈が難しい症例の出現をみるようになってきている。今後の課題の一つ

として，得られた検査結果の読み方に関するガイドラインが必要かも知れない。

最後に，われわれが実施した検査項目別の染色体検査成績について付表を示した。

付表

検査項目	検査の対象となった状態像	検査例数	陽性 (異常)	陰性 (正常)	境界	(例数)	明 不	意義についての意見 (必要、不要、その他など)
ルチン	ダウン症 精神発達遅滞(MR)+多発奇形 (Down症を除く)	271	270 (含モザイク例8)			1		臨床診断が容易なため別記したが家族性転座例を診断するためルチンの検査は必要(G/G転座の保因者が親の場合にはGバンド必要) 臨床診断がダウン症でルチン検査で異常が立証できぬ場合にはリンパ球以外の組織による分析が必要
G-banding等	MR+多発奇形 MR+奇形(含小奇形)+手掌紋異常	532 153	75 72	457 81				ルチンで正常とされたものが合計13例あり。少なくともGバンドはルチン化すべきである。dermatoglyphicsを加えると陽性率が上がる。
高精度分析法	Prader-Willi 症候群 Retinoblastoma	45 3	21 0	22 3	0 0	2 0		高精度分析法でないとは判定困難 (モザイク?)
fragile-X	男子、家族性MR 原因不明のMR男子	13 73	0 1	13 72	0 0	0 0		今后さらに検討の余地あり (民族における頻度差等を含め)



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

正常なヒトの染色体に関する知識が増大したことにより、種々の先天異常の染色体研究への道がひらけた。1959年に Lejeune らが Down 症候群 3 例の染色体分析を行い、全例にもっとも小型の端部着系型染色体(現在の 21 番染色体)が 1 本過剰にみられることを発見した。この報告を契機として、Turner 症候群・Klinefelter 症候群における染色体異常がつぎつぎと発見され、現在まで幾多の種類の染色体異常が記載されてきた。染色体異常症と一言でいっても、その臨床像はさまざまであるし、その種類も多い。代表的な Down 症は約 1,000 分婉に 1 の頻度であるが、他の常染色体トリソミー症候群(代表的なもの)は 5,000 ~ 10,000 分婉に 1、Klinefelter 症候群・YY 個体・triple X は男児女児それぞれ 500 ~ 1,000 分婉に 1・X0 型の Turner 症候群は 10,000 分婉に 1、染色体の部分的構造異常のみられるものは約 2,000 分婉に 1 などといわれてきている。これらの臨床像は、外表奇形をともなうもの、内臓奇形をともなうもの、発育障害や精神発達遅滞をともなうもの、二次性徴に欠けるもの、外見的には全く異常を認めぬもの等々さまざまである。これらの多様な臨床像をもつ染色体異常児を、臨床の場で、いかに検査適応の有無をスクリーニングするか、またその方法の問題はなにかについて検討した。