

# 先天異常モニタリングの実地調査に 関する研究（鳥取班）

分担研究者 堺 宣道\*

研究協力者 竹下研三\*\* 安東吾郎\*\*\* 前田一雄\*\*

牧野礼一郎\*\*\*\* 高嶋幸男\*\* 滝田親友朗\*

## 要 約

1. 県単位レベルで行なう先天異常モニタリングでの発生頻度（昭和62年9月まで）を実地調査研究班で決定しているマーカー奇形にしたがって報告した。今年度の奇形発生でとくに目だった増加を示すものはなかった。過去14年間の症例について月別に発生状況を検討した。とくに発生が異常に突出した月や季節はなかった。

外表奇形の原因として染色体異常があるが、地域内の症例について分染法の前後によりどのような染色体異常の発見が増加したかを原因不明の精神遅滞集団において検討した。分染法を行なうようになって染色体異常と診断される頻度は約3倍に増加した。その中で、外表奇形があり、出生後早期に診断される症例は部分トリソミーに集中していた。部分モノソミーや均衡型染色体異常は奇形の合併が少なく、診断される年齢も比較的高く、出生時に行なわれる外表奇形モニタリングではこの種の染色体異常症は含まれてこない可能性の高いことが考えられた。

キーワード：先天異常，モニタリング，染色体異常，奇形

## は じ め に

先天異常モニタリングの方法には、広い人口集団において population based もしくは hospital based で行なうもののほかに、小さな集団において多面的かつ質の高い内容をもつモニタリングによってその目的を達する方法も存在する。鳥取実地調査班はそのようなモニタリングの方法の開発を目指している。本年度の報告は、各モニター奇形の従来からの実数報告と過去14年間の症例について月別での発生状況をみた。

また、これらの奇形発生のひとつの原因に染色体異常があるが、分染法のルーチン化によって染色体異常の発見率がどのくらい増加しているか、増加しているとすればどのような特徴をもって増加しているかを、原因不明の精神遅滞児を対象として検討を行なってみた。

---

\* 鳥取県衛生環境部 \*\* 鳥取大学医学部 \*\*\* 鳥取県立中央病院 \*\*\*\* 鳥取県医師会

## 研 究 方 法

モニタリングの調査方法についてはすでに昨年度の報告に述べているので省略する。染色体異常の検討は、1972年から1984年の13年間の間に鳥取大学脳研小児科に受診した鳥取、島根両県にて出生し、年齢29歳までの原因不明の精神遅滞児(者)を対象とした。臨床的に診断可能なダウン症候群、18トリソミー、13トリソミー、5p- および遺伝性疾患はすべて除外した。症例は男225例、女175例、計400例であった。検査時の年齢別実数は表3のとおりである。症例には当然のことながら染色体異常に関係の深い奇形の合併例が多かった。結果の解釈を容易にするため対象例を合併奇形の数により3群に分けた。すなわち、大奇形・小奇形3個以上有するものを奇形群、1-2個のものを中間群、奇形合併のないものを非奇形群とした。

染色体検査は、末梢血リンパ球培養で、15-20個の分裂中期細胞で染色体数をカントウシ、写真撮影あるいはスケッチ分析により3-5個の核型分析をおこなった。1972年から1982年8月までの210例では、まずギムザ染色で分析し、異常が疑われる症例にGバンド染色を行なった。1982年9月以降の206例には、全例にRバンドをあるいはGバンドを行なった。Gバンド法はトリプシン処理ギムザ染色、Rバンド法はすでに報告している方法(Ieshima, 1984)によった。その他、必要に応じて、高精度分染法、Cバンド、NORバンド法を用いた。

## 結 果

### 1. マーカー奇形の本年度の報告

昭和62年9月末日までの結果は表1のとおりである。34マーカー奇形についてはとくに目立った変化はみられなかった。マーカー奇形以外の奇形についてもとくに目立った奇形の報告はみられなかった。

### 2. マーカー奇形の過去14年間の月別変化

マーカー奇形の月別実数は表2の通りとなった。月別発生内容でとくに目立つ傾向はみられなかった。3-5月を春、6-8月を夏、9-11月を秋、12-2月を冬として検討を行なってみたが、季節によってとくに発生の増加はなかった。

### 3. 分染法による染色体異常発見の増加とその異常内容

表4に各群における染色体異常の頻度を示した。染色体異常の発見率は、染色体分染法のルチン化により上昇した。すなわち、全体で6.7%から12.1%に上昇した。中でも、奇形群では7.1%から21.6%と有意に上昇した( $P < 0.05$ )。中間群、非奇形群でも、有意とはならなかったが、それぞれ9.6%から17.6%、3.0%から5.6%と発見される頻度が増加した。分染法によって発見されてきた症例は分染法がなされなかったら、ほとんどが異常なしと報告されるものであった。なお、これらはすべて常染色体異常症であり、性染色体異常はGiemsa法と分染法の間に発見される頻度の増加はみられなかった。

分染法により異常とされた内容は微細な部分トリソミー、部分モノソミー、逆位などであっ

表 1 鳥取モニタリングのマーカ-外表奇形報告数と頻度（／10,000出産）

（昭和63年2月1日現在）（空白はすべて0）

期 間	昭和49年2月 —61年9月		昭和61年 10月—12月		昭和62年 1月—3月		昭和62年 4月—6月		昭和62年 7月—9月		昭和49年2月 —62年9月		
	届出数	頻度	届出数	頻度	届出数	頻度	届出数	頻度	届出数	頻度	届出数	頻度	
全出産数	50,735		1,453		1,351		1,340		1,492		56,371		
死産数	224		1		2		3		3		233		
無脳	22	4.3							2	13.4	24	4.3	
脳ヘルニア	6	1.2									6	1.1	
水頭	17	3.4									17	3.0	
小頭	12	2.4			2	14.8					14	2.5	
単前脳胞	1	0.2	2	13.8							3	0.5	
小眼球	10	2.0									10	1.8	
白内障	15	3.0	1	6.9							16	2.8	
小耳	24	4.7	1	6.9	4	29.6			1	6.7	30	5.3	
外耳道閉鎖	13	2.6			2	14.8					15	2.7	
唇裂	27	5.3			2	14.8	1	7.5	1	6.7	31	5.5	
唇口蓋裂	49	9.7	3	20.6	1	7.4	1	7.5			54	9.7	
口蓋裂	46	9.1	1	6.9	2	14.8			2	13.4	51	9.0	
その他の顔面裂	5	1.0			1	7.4	1	7.5			7	1.2	
二分脊椎	23	4.5			2	14.8			1	6.7	26	4.6	
食道閉鎖	8	1.6					1	7.5			9	1.6	
臍帯ヘルニア	6	1.2									6	1.1	
腹壁破裂	9	1.8									9	1.6	
鎖肛	28	5.5			2	14.8	1	7.5			31	5.5	
尿道下裂（男子）	16	6.2			1	7.4	1	7.5	1	6.7	19	6.7	
膀胱外反	0	0									0	0	
性不分明	6	1.2									6	1.1	
多指	49	9.7	2	13.8	1	7.4	3	22.4	1	6.7	56	9.9	
合指	21	4.1	2	13.8	2	14.8					25	4.4	
裂手	3	0.6									3	0.5	
上肢減形成	16	3.2									16	2.8	
上肢絞扼輪	0	0									0	0	
多趾	23	4.9	1	6.9	1	7.4					27	4.8	
合趾	35	6.9	2	13.8	1	7.4			2	13.4	39	6.9	
裂足	1	0.2							1	6.7	1	0.2	
下肢減形成	12	2.4									12	2.1	
下肢絞扼輪	0	0									0	0	
ダウン症候群	43	8.5	2	13.8	4	29.6	1	7.5	3	20.1	53	9.4	
軟骨無形成	8	1.6									8	1.4	
結合双生児	0	0									0	0	
計	件数	554	109.2	17	117.0	28	207.3	10	74.6	15	100.5	624	110.7
	人数	460	90.7	15	103.2	17	125.8	10	74.6	13	87.1	515	91.4

表 2 外表奇形の月別発生状況 (昭和49年2月より62年9月までの14年間の報告例について)(空白は0)

	1月	2月	3月	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	計	平均値	
無脳	2	3	3	2	1	3	1	1	3	3	2	0	24	2.0	
脳ヘルニア							2		1	2		1	6	0.5	
水頭	3			2	1	2	1	2		3	2	1	17	1.4	
小頭	2	1	2		2	3	1	1			2		14	1.2	
単前脳胞								1		1		1	3	0.3	
小眼球			2		2	1	1	2			2	1	11	0.9	
白内障		1	5	1		1		2	2	1	2	1	16	1.3	
小耳	4	5	2	4	1	1	1	2	4	1	4	4	33	2.8	
外耳道閉鎖	1	2	2	2		1		1	3	2	2		16	1.3	
唇裂	1	1	5	5	2	1	1	1	2	2	5	5	31	2.6	
唇口蓋裂	4	3	8	4	5	2	4	6	7	3	5	6	57	4.8	
口蓋裂	7	3	7	2	3	4	4	3	8	3	4	5	53	4.4	
顔面裂	1			2	1	1		1				1	7	0.6	
二分脊椎	4	1		3	2	2	5	1	3	2	4		27	2.3	
食道閉鎖	1	1	1	1		1	1		1		1	1	9	0.8	
臍帯ヘルニア	2		1	1		1			2				7	0.6	
腹壁破裂			2	1	1		2	1	1	1			9	0.8	
鎖肛	2	2	6	3	3	3	1	2	5	2	3		32	2.7	
尿道下裂	2	2	3	1	1	2	2		2	1	2	1	19	1.6	
性不分明			3		2			1					6	0.5	
多指	3	6	6	9	4	3	6	6	4	2	1	10	60	5.0	
合指	6	2	1	2	1	1	2		3	3	4	3	28	2.3	
裂手					1						1	1	3	0.3	
上肢減形成	2	1	1	1			2	3	1	4	1	2	18	1.5	
多趾	4	1	5	1	1	5	2	4	2	1	1	1	28	2.3	
合趾	4	3	3	3	4	2	3	4	2	4	6	6	44	3.7	
裂足												1	1	0.1	
下肢減形成	1	1	2		1		1	2	1	1	1	1	12	1.0	
ダウン症候群	6	5	6	2	2	3	4	4	8	2	5	7	54	4.5	
軟骨無形成症			1	3			1		1	1	1		8	0.7	
結合双生児															
計	件数	62	44	77	55	41	43	48	51	66	46	62	58	653	54.4
	人数	49	36	53	44	35	37	41	40	56	38	52	49	530	44.2

表 3 精神遅滞児（者）における染色体異常検査対象

	男	女	計
0-11か月	43	44	87
1-4 歳	74	59	133
5-9 歳	45	32	77
10-14 歳	26	18	44
15-19 歳	22	10	32
20-29 歳	15	12	27
計	225	175	400

表 4 奇形群, 中間群, 非奇形群における染色体異常の頻度 (Giemsa 法と分染法との比較)

	総数	部分トリソミー		欠失, 環状		均衡型異常		計	
		No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
奇形群	121	10	8.3	4	3.3	1	0.8	15	12.4
Giemsa	70	2	2.9	2	2.9	1	1.4	5	7.1
分染	51	8	15.7*	2	3.9	0	0	10	19.6**
中間群	119	0	0	6	5.0	4	3.4	9	7.6
Giemsa	72	0	0	3	4.2	0	0	3	4.2
分染	47	0	0	3	6.4	3	6.4	6	12.8
非奇形群	160	1	0.6	2	1.3	1	0.6	4	2.5
Giemsa	60	0	0	0	0	0	0	0	0
分染	100	1	1.0	2	2.0	1	1.0	4	4.0
計	400	11	2.8	12	3.0	5	1.3	28	7.0
Giemsa	202	2	1.0	5	2.5	1	0.5	8	4.0
分染	198	9	4.6	7	3.5	4	2.0	20	10.1

\*:  $P < 0.025$     \*\*:  $P < 0.05$

た。相互転座の発見される頻度には変化はみられなかった。このことは、これらの染色体異常が分染法によって新しく発見されてきたものであることを逆にうらづける結果でもあった。具体的には、奇形群で、46, XX, -3, +der(3)t(3;9)(p25;q34.1) mat, 46, XX, dup(12)(p24.2-pter), 46, XY, dup(5)(p23-pter), 46, XX, del(1)(p42) 中間群で、46, XX, del(11)(p11 p13), t(11;3)(p13;q27), 46, XX, del(15)(q12 q13), 非奇形群で、46, XX, del(15)(q12 q13) であった。

#### 4. 分染法により発見された染色体異常症の奇形の特徴について

表 5 に染色体異常の発見された年齢から 5 歳未満と 5 歳以上の症例に分けて示した。両群とも共通して合併奇形の数が 5 個以上で有意に染色体異常の発見される率が高くなった。しかし、5 歳以上の群には、奇形の数 2 個以上でも染色体異常の多くみつけられるグループがあった。染色体異常の中では、部分トリソミーにおいて奇形の数が 5 個以上の奇形群から発見されたが、その他の染色体異常では 2 個以下の症例にもけっこう多く発見されていた。

生下時体重で検討すると、奇形を伴うほど、低出生体重、SFD (Small for date) の割合が有意に多くなったが、同時に染色体異常の発見率も高くなった (表 5)。逆に、巨大児のグル

ープから染色体異常はみられなかった。均衡型異常はほとんどが正常体重を示した。部分トリソミー、部分欠失の異常では約半数が低出生体重児であった。

身長发育でみると、染色体異常は低身長に多く、とくに奇形を合併すると有意に高くなった。高身長のグループに異常例は発見されなかった。部分トリソミー、モノソミーはほとんどが低身長を示し、均衡型異常は全例正常の身長を示した(表5)。

頭囲については、染色体異常は小頭症に多く発見され、さらに奇形群に有意差をもって多くなった。大頭症には染色体異常はみられなかった。小頭症は、部分トリソミーの大部分、部分モノソミーの約半数にみられたが、生下時体重、身長と同じく均衡型異常にはみられなかった。てんかん発作は

表5 奇形群、中間群非奇形群でみた各種情報ごとの染色体異常症例数とその異常内容

	奇形群		中間群		非奇形群		計		部分トリソミー	部分欠失環染色体	均衡型異常
	例数	異常例(%)	例数	異常例(%)	例数	異常例(%)	例数	異常例(%)			
診断時年齢 5歳未満	84	10(11.9)	66	1(1.5)	70	1(1.4)	220	12(5.5)	10	2	0
5歳以上	36	5(13.9)	47	7(14.9)	97	3(3.1)	180	15(8.3)	1	10	4
低出生体重児	36	8(22.2)	25	4(16.0)	19	0(0)	80	12(15.0)	6	5	1
SFD	36	6(16.7)	22	4(18.2)	18	0(0)	76	10(13.2)	6	3	1
正常体重児	74	8(10.8)	80	4(5.0)	140	4(2.7)	294	16(5.4)	5	7	4
巨大児	6	0(0)	4	0(0)	6	0(0)	16	0(0)	0	0	0
低身長	56	14(25.0)	42	5(11.9)	29	2(6.9)	127	21(16.5)	10	11	0
正常身長	54	1(1.9)	67	3(4.5)	137	2(1.5)	258	6(2.3)	1	1	4
高身長	3	0(0)	3	0(0)	4	0(0)	10	0(0)	0	0	0
小頭	38	8(21.1)	36	3(8.3)	30	2(6.7)	104	13(12.5)	7	6	0
正常頭囲	72	5(6.9)	73	5(6.9)	133	2(1.5)	278	12(4.3)	3	6	3
大頭	7	2(28.6)	3	0(0)	7	0(0)	17	2(11.8)	1	0	1

## 考 察

外表奇形の鳥取県内での異常な発生増多は昨年度において確認されていない。サリドマイド奇形の発見を挙げるまでもなく、新しい奇形発生の確認は小集団地域においても可能である。しかし、そこで異常な発生ではないかと疑いをもつことができるためには地域内でのすべての奇形発生に関する質のたかい調査システムが常時機能している必要がある。今回はまだ確認ができていなかった月別発生の状況を鳥取モニタリングが始まってからの全症例において検討を行なってみた。当然のことと予想されたが、月によって特異な増加のパターンはなかった。3か月ごとにまとめた季節別についても検討を加えたが変化はみられなかった。

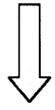
分染法による染色体異常の増加は当然予想されたことであるが、このことに関する報告は意外に少ない。Nielsenら(1982)は新生児集団の染色体異常の研究で分染法を行なわなかった時と行なった時とで、異常のみつかった率が前者で0.83%であったのに対し、後者では2.02%に上昇したと報告している。彼らの報告でも、われわれの報告と同じく異常の内容は逆位と重複であっ

た。残念ながら、われわれの逆位、相互転座の症例はすべての症例について両親の検索を行っていない。これらの異常が両親のレベルからすでに確認されているものか、その個体にのみ新しく発生したものが明らかにされていない。環境の変化によるこの種の染色体異常の増加の可能性についてはさらに家族検査を含めて今後症例を集積していく必要があると考えている。

奇形の合併が多いことが染色体異常の指標になることは当然であるが、この指標では均衡型異常のほとんどがもれ落ちてしまうことを事実であった。低出生体重、SFD、低身長、小頭、てんかん発作などの情報も部分トリソミー、部分モノソミーを疑う情報にはなっても、均衡型異常を疑う情報にはなりえなかった。外表奇形によるモニタリングの原因を染色体レベルで考えると、以上のような特徴を理解しておくことは大切であると考えられた。

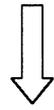
## 文 献

1. Takeshita K, Ando G and Makino R.: Monitoring of congenital malformations in Tottori, 1979-1983. Cong Anom, 24, 395-402, 1984.
2. 家島 厚, 竹下研三: 精神遅滞集団における細胞遺伝学的研究 (I) 日児誌 89, 1612-23, 1985.
3. 家島 厚, 竹下研三: 精神遅滞集団における細胞遺伝学的研究 (II) 日児誌 89, 2097-2102, 1985.



## 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



### 要約

1. 県単位レベルで行なう先天異常モニタリングでの発生頻度(昭和62年9月まで)を実地調査研究班で決定しているマーカー奇形にしたがって報告した。今年度の奇形発生でとくに目だった増加を示すものはなかった。過失 14 年間の症例について月別に発生状況を検討した。とくに発生が異常に突出した月や季節はなかった。

外表奇形の原因として染色体異常があるが、地域内の症例について分染法の前後によりどのような染色体異常の発見が増加したかを原因不明の精神遅滞集団において検討した。分染法を行なうようになって染色体異常と診断される頻度は約 3 倍に増加した。その中で、外表奇形があり、出生後早期に診断される症例は部分トリソミーに集中していた。部分モノソミーや均衡型染色体異常は奇形の合併が少なく、診断される年齢も比較的高く、出生時に行なわれる外表奇形モニタリングではこの種の染色体異常症は含まれてこない可能性の高いことが考えられた。