

分担研究：遺伝性疾患をもつ小児の生活管理・  
指導に関する研究——総括

松 田 一 郎

要約：(1) 遺伝相談システムに関する研究，(2) 発症前診断の精度向上，(3) 遺伝性(先天異常)疾患に罹患した患児の生活管理・指導体制の検討，の3課題について研究を行った。(1)では遺伝相談の実態調査を行い、それを通じて遺伝相談の医療に占める役割を強調した。(2)ではいくつかの疾患について発症前診断，保因者診断の可能性を証明した。(3)ではいくつかの遺伝性代謝病及びDown症の患者について、診療指針を決める基礎データの収録を行った。

見出し語： 遺伝病，先天異常，遺伝相談，発症前診断，生活指導指針

研 究 目 標

“環境による疾患が次々と制圧されるにつれて、完全にまたは部分的に遺伝に存在される疾患が、小児の罹患率や死亡率の中で大きな割合を占めるようになってきた。先進国ではこれら疾患による小児病棟への入院患者は全体の1/3にも達し、遺伝病は小児の大きな死亡原因になっている。遺伝病の多くは慢性の痛ましい精神的あるいは身体的な障害の病因になっている。このように遺伝病は保健・社会・教育行政上のかなりの重病になっている。そのうえ、遺伝病の患者家族は非常な圧迫を受け、悲惨な状態に置かれている。さら

熊本大学小児科 (Dep. of Pediatrics, Kumamoto Univ.)

に、遺伝病のもつ社会的負担はこれに止まらない……。”

これは Wetherall の “The new genetics and clinical practice” の冒頭に掲げられた文である。

われわれは遺伝性疾患の今日的課題を理解し、研究を通じて得られた結果を医療行政に反映させ、“遺伝病のもつ社会負担”を軽減させることにも考慮を払うことを考え、以下の3本の柱を立てて研究を行ってきた。

1. 遺伝相談システムに関する研究

実際に遺伝相談の対象となった疾患ケース

を解析し、それに対しての具体的対応を含めた実態調査を行い、医療行為(行政)の中で遺伝相談をどう位置付けるか、この問題に対する解答を出したい。

## 2. 発症前診断の精度向上

発症前診断, 出生前診断, 保因者診断の技術は年々進歩している。特にDNA解析によるそれらが可能になったことで対象疾患も飛躍的に増えた。それだけに精度を如何に向上させるかが問題である。我が国で比較的発症頻度の高い疾患, 社会的に問題となっている疾患などを対象に選び、研究を行う。

## 3. 遺伝性(先天異常)疾患に罹患した患児の生活管理・指導体制の検討

これまでに治療法が開発されている疾患であっても、その生活管理体制が十分に検討されていないなかったり、またその必要性が強く説かれている疾患がある。糖原病, Wilson病, Down症候群などがそれに相当する。此处での研究結果をまとめて、患者の実生活に役立つ指針作りを目指したい。

### 研究成果の要約

#### 1. 遺伝相談システムと出生前診断に関する研究

松井一郎, 鈴森 薫, 杉山幸八郎,  
岡田節男, 足立立子

##### (1) 名古屋市における遺伝相談の実態調査

昭和60年～平成2年1月までに行われた合計219件について解析が行われた。相談内容は近親婚 18件, 精神疾患 45件, 視覚異常 35件, 聴覚異常 16件, 神経筋疾患 20件, 染色

体異常5件, 皮膚疾患 12件, その他 32件であった。

実際には、専門カウンセラーに依頼する前に、保健婦による一般相談, 医師による助言・指導(一次)が行われており、こうした一次・二次相談方式は、今後他の機関でも検討する必要がある。特に医療として遺伝相談を定着させるのには、この方式は1つのヒントを与えてくれるものである。

##### (2) 遺伝相談における胎児診断の役割

昭和60年から今年まで5年間に行われた羊水検査は1233例, 絨毛検査は101例である。羊水検査の内訳は染色体分析1153件, 先天代謝異常24件, 絨毛検査の内訳は染色体分析75件, 先天代謝異常10件, DNA解析16件となっている。

絨毛採取は妊娠の週に行えるのと、羊水細胞と異なり細胞培養の手間がはぶけ、それだけ検査に要する時間を短縮出来るので今後さらに普及する可能性が高い。

## 2. 発症前診断の精度向上

### (1) 非ケトーツス型高グリシン血症の出生前診断に関する研究

多田啓也, 久米晃啓, 呉 繁夫

非ケトーツス型高グリシン血症は常染色体性劣性遺伝の先天代謝異常症で、重篤な精神障害を呈するが、有効な治療法は確立されていない。本症は北欧ではフェニルケトン尿症に匹敵する頻度と言われている。病因であるグリシン開裂酵素は東北大学 多田グループにより世界で初めて証明され、さらにこの酵

素を構成する P-蛋白, H-蛋白, T-蛋白を分別測定する手法も同じく同グループの手に依るものである。

これまで、疾患の性質から出生前診断を望む声が強かったが、羊水細胞内には本酵素遺伝子は発現していないため、ほぼ不可能であった。そこで、多田らは検査材料に胎盤絨毛を選び、それについてグリシン開裂酵素を測定したところ、十分な活性を認め、この手技が本症の出生前診断に役立つことが判った。これまでに 7例のハイリスクについて、絨毛を用いた出生前診断を行い、うち 1例に本症を診断した。残りの6例は正常であった。

#### (2) 日本人正常集団の PAH 遺伝子における RFLPs と PKU 家系における遺伝子解析

荒木 清, 松尾宣武,  
工藤 純, 清水信義

フェニルケトン尿症(PKU)は代表的な先天性アミノ酸代謝異常症で、常染色体劣性の疾患である。我が国では新生児マススクリーニングの対象疾患の1つであり、治療法を確立している。但し、食事治療を長く続けなければならぬこと、maternal PKUの問題などで、出生前診断を希望する両親が多い。

PKUの病因酵素であるフェニルアラニンヒドロキシラーゼ(PAH)の cDNA及びゲノムDNAはいずれも Wooらにより解明されているので、松尾らは Wooより cDNAの供与を受け、日本人での PAH遺伝子のRFLPsを調べ本症の羊水診断施行のための基礎資料を作成した。

RFLPsは MspI, EcoR I, Bgl II, Pur II, EcoR V, Hind III, Xmn I 処理により得られるが、米国人

と日本人ではハプロタイプに差のあることが判明した。またこの結果 RFLPsを用いての出生前診断は我が国では、米国に比して可能性が低いことも判明した。

#### (3) Adrenoleucodystrophyの遺伝子診断

DNAプローブST14-1を用いた遺伝子診断と化学診断を組み合わせた保因者診断の試み

遠藤文夫, 松田一郎

Adrenoleucodystrophy(ALD)はX連鎖の遺伝疾患で小児型, 若年型, 成人型に分けられるが、小児型が最も重症で頻度が高い。この型では4-8歳頃から知能低下を中心とする神経・精神の異常を来す。病因は不明であるが、very long chain fatty acids 特に 26:0, 25:0, 24:0 が血漿, 赤血球, 羊水細胞に蓄積するのでこれが診断に用いられてきた。DNAプローブ(ST14-1)は L. Mandell から供与されたものを用いた。IaqI 処理すると 16のハプロタイプに分けられることが判った。実際に2家系についてこれを用いて保因者診断を行った。さらに血漿の脂質解析のデータと合わせて解釈することにより、このDNA解析が臨床的に十分利用できると考えられた。但し、このプローブと ALD遺伝子座との距離が正確に知られていないので、今後さらに症例を増やして lod scoreを検討し、誤診率を算出する必要がある。

#### (4) RFLPsを利用した血友病の保因者診断

福井 弘, 西村拓也,  
中 寛之, 吉岡 章

血友病A及びBはいずれもX連鎖劣性遺伝

の疾患で、それぞれ第Ⅶ、第Ⅺ因子の欠損が病因である。これらの血漿中濃度を定量しても、保因者診断には必ずしも役立たないことから、保因者診断には DNA解析が必要になった。

血友病Aについては現在4つのプローブが有用と言われている。1) エクソン17, 18をカバーし、イントロン18に BclI サイトRFLPのある F8, 2) イントロン22の XbaI サイトのRFLPを見出す FⅧ因子遺伝子近くにある TaqI サイトDxs52である。これらを組み合わせて用いると血友病Aの保因者診断は約70%に可能と考えられた。

血友病Bの保因者診断では3つのプローブが用いられている。1) 遺伝子内プローブcⅦ, 2) 遺伝子外プローブ pX58dⅢc, 3) 同じく遺伝子外プローブpX45k である。これを用いた検査では、血友病Aよりはやや低く、約50%のケースで保因者診断が可能であることが判明した。

#### (6) 顕微鏡染色体切断片から15q11-q12

特異的DNAライブラリーの作成とそのクローンを用いたAngelman症候群

新川詔夫, 濱辺淳一

Angelman症候群(AS), Prader-Willi症候群(PWS)では、いずれも遺伝子座位内15番染色体、長腕 q11-12に存在すると考えられている。これらはいわゆる隣接遺伝子症候群で、この部分の染色体の一部欠失が病因と推定されている。これまで両者は臨床症状から鑑別診断されてきたが、これをDNAレベルで行う目的で顕微鏡下に染色体相当部位を

microdissectionし、クローニングした。その結果250~350bpの大きさを持つ  $2 \times 10^4$ 個のクローンを得た。そのうちの1つ(P15NJ4)はAS患者 9例中 2例に欠失を認め、48例の PWSでは欠失を認めなかった。ASにかなり特異的なプローブと判断された。

### 3. 遺伝性(先天異常)患者の生活管理・指導體制の検討

#### (1) 肝型糖原病の生活管理に関する検討

大和田 操, 岩本孝夫

肝型糖原病は比較的頻度の高い疾患で、昭和57年に行われた調査では、5年間に 121例の肝型糖原病患者が発見され、このうち71例がI型と診断されている。今日では早期から食事療法を行うことにより正常か、ほぼ正常に近い発育が期待される。しかし、最近は腎糸球体障害例が報告されるようになり、長期管理のための指針の設定が必要と考えられるようになった。

6~7回と頻回に食事治療を与えること、学校給食では牛乳の代わりに糖原病治療ミルクを積極的に与えることなどにより発育については、かなり良好な結果を得ているが、今後、腎障害については全国の症例について調査するなど前向きに検討すべきであろう。

#### (2) Wilson病患者の長期追跡管理成績と

その問題点

青木継稔, 原 まどか

Wilson病は常染色体劣性の遺伝性銅代謝異常症であるが早期から投薬治療すれば、治療可能な疾患である。発症は数万人に一人と推

定されている。これまでも早期に診断され早期から治療を開始したことにより完全社会復帰した症例のあることが知られている。今回の追跡調査がそれを裏付ければ、何等かの手段により本症をスクリーニングすることの意味も出てくると思われる。

青木らはこれまで 43例の本症例の治療経験を有している。内訳は 男 21人、女 22人である。肝型 35例、神経型 3例、及び発症前診断した例 5例であった。

問題は本人の怠業で、このため追跡中に病像が悪化し死亡した例も数例存在した。

結婚年齢に達し、結婚した者も約半数に見られ、特に注目すべきは、女性患者で服薬しながら正常児を出産した例が 3例あったことである。

### (3) メチルマロン酸血症の治療成績と予後

永田憲行、松田一郎

メチルマロン酸血症は常染色体劣性の代表的な遺伝性有機酸血症である。全国調査で詳しい結果を得ている25例について解析した。このうち15例が死亡しているが、感染低栄養が大きな原因であった。またカルニチンの治療効果についてみると死亡例では 2/15、生存例では 7/10にL-カルニチンが投与され、しかも生存例 7例中 5例でIQ80以上の成績が得られた。幸い平成2年度からL-カルニチンが発売されるので、この疾患の治療成績については期待の持てる処である。さらに今後、他の症例(一次調査では 58例あるので)についてもできるだけデータを集め、それに基づいた生活指導方針を立てたいと考えて

いる。

### (4) Down症候群の自然歴に基づいた生活管理

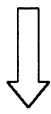
黒木良和、高田史男

染色体異常の中で最も頻度の高いDown症候群を取り上げ、定期健康診断でのチェック項目をあげ、生活管理上の指針を設定した。Down症候群の合併症で多く認められるのは、先天性心疾患(34.5%)、環軸椎不安定性(23.9%)、白内障(35.4%)、斜視(40.1%)、眼球振とう(24.4%)、屈折異常(76.3%)、耳鼻科疾患(59.0%)、その他消化管奇形(8.1%)、白血病(1.0%)、てんかん(3.0%)、甲状腺疾患(1.9%)などである。これらの合併症を早期発見・早期治療するためには 0~1歳では 3ヶ月に 1回、1~3歳では 6ヶ月に 1回(特に問題のある時は随時)、3歳以上は 年 1回の定期フォローが必要である。

今後は成人期に達した本症患者のクオリティオブ ライフを如何にするかを検討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



要約:(1)遺伝相談システムに関する研究,(2)発症前診断の精度向上,(3)遺伝性(先天異常)疾患に罹患した患児の生活管理・指導体制の検討,の3課題について研究を行った。(1)では遺伝相談の実態調査を行い、それを通じて遺伝相談の医療に占める役割を強調した。(2)ではいくつかの疾患について発症前診断,保因者診断の可能性を証明した。(3)ではいくつかの遺伝性代謝病及び Down 症の患者について、診療指針決める基礎データの収録を行った。