

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：遺伝性疾患をもつ小児のトータルケアを考える場合、患者のみならず、その背景にも考慮を払うべきであると判断し、(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)疾患に罹患した患者の生活管理・指導體制の検討の3課題について研究を行った。(1)では地域を限って遺伝性疾患(先天異常)の発症数を調査し、遺伝相談数のニーズを推定し、(2)では発症前、保因者診断について、我が国での実情と、診断精度向上の手技開発について検討した。(3)では遺伝性患児に実生活を調査し、生活管理・指導體制の在り方を追及した。

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中で、完全にまたは部分的に遺伝に因る疾患が、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、遺伝性疾患は小児の大きな死亡原因になっている。遺伝性疾患の多くは患者に慢性的痛ましい精神的あるいは身体的な障害をもたらしている。そのうえ、遺伝病の患者家族は非常に圧迫を受け、悲惨な状態におかれている。さらに遺伝病のもつ社会的負荷はこれに止まらない……。”これはWetherallの“The new genetics and clinical practice”の冒頭に

揚げられた文である。

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成果を医療行政に反映させ、遺伝性疾患患児の生活を守り、一方で遺伝病の社会的負荷の軽減にも考慮を払うことを考えて以下の3本の柱を立てて研究を行った。

1. 遺伝相談システムに関する研究

遺伝性疾患の実態を特定地区に限定して調査し、その上で、遺伝相談を医療行為(行政)の中でどう位置付けるか、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に関する研究

熊本大学医学部小児科 (Dep. of Pediatrics, Kumamoto Univ.)

発症前診断、出生前診断、保因者診断の技術は年々進歩し普及しつつある。本研究では、まだ我が国の実態を知り、さらには精度向上のための研究へと結び付け、本診断の必要性を再確認したい。

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

これまで治療法が開発されている疾患でも、またそうでない疾患であっても、罹患している患児の natural historyや生活管理体制が十分に検討されていない疾患がある。ここではそれらの疾患に焦点を当てて、患者の実生活に役立つ指針を作りたい。

【研究成果の要約】

1. 遺伝相談のシステムに関する研究

(1) 遺伝性疾患・先天異常の自然発症率・ 悉皆調査

集団内における遺伝性疾患・先天異常の自然発症率を知ることで、そこから逆算して遺伝相談の需要を推定することにした。そのため調査地域として神奈川県逗子市を定め、昭和50～59年に出生した6,797人を対象として悉皆調査・追跡調査した。先天異常の発症率は5.6%であった。遅れて診断される精神発達遅延を追加すると出生あたり6～7%が遺伝性疾患、先天異常症に罹患すると推定される。

(2) 遺伝相談、出生前診断の国際調査

470国、667施設に調査用紙を発送し、各施設での遺伝相談、出生前診断サービスの実態を調査中である現在のところ1/3からの返事を得ている。

2. 発症前診断の精度向上に関する研究

(1) 我が国における絨毛診断の現状と問題点

現在、絨毛採取法として経腹壁法と、経頸法に分けられるが、現在行われているもののほとんどが後者である。問題はこの手技を移行した後、妊娠予後とくに検査後の流死産率であるが、かつて3.6%であったものが最近2年間では1.7%と低下しており、自然流産率との間にほとんど差を認めなくなった。絨毛採取についてはかなり精度が上がったものと思われる。

(2) PCR法を用いた母体血による胎児性別 判定の検討

これまでも胎児と母体間にはごく少量の血液交流があり、母体血中に胎児由来の血球が存在していることが知られている。そこで今後、この母体血内に混在している胎児血球を用いて、出生前診断を行うことが可能かどうかというのが興味ある問題として浮かんで来よう。今回は、胎児血球を分離しないで、母体血をそのままサンプルとして用い、PCR法でY染色体特異塩基配列102bpを増幅して、電気泳動上で確認し、胎児の性別判定を試みた。男児を分娩した母体血DNA15例からは全例この102bpが確認された。しかし一方、女児出産児の母体血中にも約50%にこの102bpが認められ、今後さらに検討する必要性が示唆された。

(3) 出生前診断における遺伝子診断の応用

全国の小児科・産婦人科161施設を対象として、DNA解析による出生前診断施行の状況を調査した。解答率は74%であった。88施設において何らかの方法で発生前診断を行っており、特に16施設ではDNA診断を施行していた。対象疾患は13で、

このうち Duchenne型筋ジストロフィー、血友病、21-ヒドロキシレース欠損症が上位3位を占めた。診断率向上を目的として、絨毛由来のmRNA利用の可能性を検討した。その結果、これまで胎盤絨毛では遺伝子発現が確認されていなかったオルニチントランスカルバミラーゼで、そのmRNAがRT-PCRで増幅されることが見いだされた。この所見は、DNA診断の幅を拡げてくれる所見といえる。

(4) 血友病Aの出生前診断

a) RFLPを利用した妊娠早期の血友病A

出生前

血友病Aの出生前診断を胎盤絨毛細胞を用いて行った。まずY染色体特異プローブ(DYZ1)を用いて性別診断を行い、次に第VIII因子遺伝子内RFLPsをBcl I/intron 18とXba/intron 22を利用して診断した。9例中6例は女兒で、このうち8例が保因者、3例は非保因者であった。3例の男子のうち2例が患者でいずれも人工妊娠中絶を行った。残りの1例は非血友病児であった。

b) 胎児血採血による妊娠中期出生前診断

妊娠中期16~18週の場合には、超音波断層誘導の下に、経腹壁的に胎児肝(一部臍帯)採血を行い、0.5~1.0mlの胎児血を得、それをサンプルとしてVIII因子活性と抗原量を定量した。男子胎児23例中6例が血友病Aと診断され、人工妊娠中絶後確認された。17例中は非血友病患者と診断され、出生後確認された。

(5) 乳児型低ホスファターゼ症の出生前診断

乳児型低ホスファターゼ症の出生前診断を行うために、アルカリホスファターゼ遺伝子内のRFLPを利用した。RFLPはBcl I/イントロン、

SCrI I/12エキソンを指標とした。調査の結果、日本人ではこのRFLPを用いて、61%の確立で出生前診断が行われ得ると結論された。

(6) 非ケトーシス型高グリシン血症

本症は重篤な中枢神経障害を呈する遺伝病で有効な治療法がなく、出生前診断が望まれていた。今回、胎盤絨毛に本症の病因酵素であるグリシン開裂酵素が発現していることを見だし、それを利用して診断する手法を可能にした。これまでに12例の診断を行い3例が罹患し、9例非患者であることを確認した。

なお、EBウイルスでトランスフォームした細胞でも本酵素が発現していることを見いだされた。これまで保因者診断が困難であっただけにこの発見は臨床的に大きな意味を有している。

(7) 日本人正常集団およびフェニルケトン尿症

4家系のPAH遺伝子のRFLP解析

日本人正常集団を解析し、Bgl II (3.6kb:0.70, 1.7kb:0.30), EcoRV (30kb:0.35, 25kb:0.65), Hind III (4.2kb:0.30, 4.0kb:0.70)の結果を得た。この結果からPKUの出生前診断にRFLPを用いれば約65%に可能という推定が下される。

(8) 染色体バンド特異的描画法の開発

—染色体構造異常の診断への応用—

由来不明の染色体をもつ先天異常患者について、その染色体の同定をより迅速に行うことを目的として研究した。特定の染色体からDNAを抽出し、それを用いて蛍光 in situ ハイブリダイゼーションを行い、由来不明の染色体の同定を行う方法で、今回の研究ではX及びY染色体、それに15q11.2バンドを用いた。この手法は種々の染色体異常症の診断に有用である。

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

(1) Wilson病患者の全国実態調査成績および生活管理・指導に関する研究

全国 200床以上の病院に対して Wilson病の実態を調査した。その結果、425名(男:223, 女:128)の患者記録が集計された。肝型(45.7%), 肝神経型(28.4%), 神経型(16.5%), 激症肝炎型(5%), 溶血を伴うもの(11.9%), 記載なし(2.2%)であった。小児は 8~11歳に発症ピークがあり、肝型が最も多く見られた。早期から治療を受けている者の予後は良く、70.2%が治療により普通の生活をしてきた。Dペニシラミン服用中に出産した数16例、トリニン服用中に出産した数 2例あり、いずれも健康児を出産した。

(2) 肝型糖原病患者の生活管理に関する検討

肝型糖原病は栄養治療が基本であり、これを正しく守って生活管理をすれば、肝障害・腎障害などをかなりの確率で予防することが可能である。7例の患者について、食事プロトコルを決め、それを厳守することでいずれも良好な結果を得ている。また、1例ではあるが、正常児出産の記録は、今後の患者の生活管理の面で貴重な記録である。

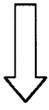
(3) メチルマロン酸血症, プロピオン酸血症患者の生活管理・指導に関する研究

メチルマロン酸血症, プロピオン酸血症は代表的な先天性有機酸血症である。栄養治療に加えて、L-カルニチンが有効言われていたが、我が国では昨年ようやく入手可能となった。カルニチン服用後12例中 9例に症状の改善が見られた。年長児14例について見ると、4例が特殊学級に通って

るし、4例が普通授業についていけないと訴えている。今後、乳幼児期より栄養治療, L-カルニチンを投与した場合に、どのような結果になるか、期待したいというところである。

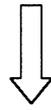
(4) Sotos症候群の健康管理

30例のSotos症候群患者について遺伝形式や臨床所見を整理した。特に「大きな手」と表現される所見を客観化するため Metacarpophalangeal pattern profile を用い、その有用性を確かめた。これまで不明とされていた遺伝形式については常染色体優性と推定した。今後これらの所見は患児及び家族の遺伝相談での貴重な資料となるものと考ええる。



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



要約: 遺伝性疾患をもつ小児のトータルケアを考える場合、患者のみならず、その背景にも考慮を払うべきであると判断し、(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)疾患に罹患した患者の生活管理・指導體制の検討の3課題について研究を行った。(1)では地域を限って遺伝性疾患(先天異常)の発症数を調査し、遺伝相談数のニーズを推定し、(2)では発症前、保因者診断について、我が国での実情と、診断精度向上の手技開発について検討した。(3)では遺伝性患児に実生活を調査し、生活管理・指導體制の在り方を追及した。