

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、その患児のもつ家庭・社会環境を無視して論ずることはできない。そこで、(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・指導体制の検討の3課題を設け、検討を行った。(1)については、我が国のみならず欧米各国の実状を調査した、(2)では発症前、保因者診断について、我が国での実情を調査し、診断精度向上の手技開発について検討した。(3)では遺伝性疾患患児の実生活を調査し、自然歴を知り、生活管理・指導体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の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な圧迫を受け、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、障害者のいる社会こそがノーマルな社会であるという認識に立ち、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. 相談システムに関する研究

遺伝相談の実態を検討する目的でアンケート調査を行い、各国の遺伝相談システムがどう活動しているか、その構成メンバーは誰か、問題がある

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

とすればそれは何かなどについて調査した。この結果は近い将来、遺伝相談が医療行政の中で定着する場合、有用なデータになり得ると思う。

2. 発症前診断の精度向上に関する研究

発症前診断、保因者診断の技術は、近年DNA解析の手法が利用されるようになり、対象疾患数も増え、年々普及しつつある。本研究では、診断精度の向上のための研究へと発展させたいと願っている。特定の遺伝病の親の会が出生前診断に積極的になりつつある現状も、この研究の意義を高からしめるものである。

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

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、遺伝性疾患医罹患している患児の自然歴を知り、生活指導・管理に役立てることは大切である。本研究では、具体的に幾つかの比較的頻度の高い疾患を選び、患者の実生活に役立てる指針を作りたい。また治療法そのものについても検討を加えてみたい。

【研究成果の要約】

1. 遺伝相談のシステムに関する研究

遺伝相談および出生前診断の国際調査

欧米各国の遺伝相談または出生前診断担当者672名(米国370名、その他 カナダ、イギリス、ブラジル、オーストラリア、ドイツ、オランダ、チェコスロバキア、メキシコ、スペイン、キューバ、フランス、インド、イスラエルなど48ヵ国 302名)にアンケート用紙を送り、49%の回答を得た。遺

伝相談に携わっているのはほとんどが医師であるが、その他 genetic counselor の携わっている処もあることがわかった。遺伝相談の内容については我が国のそれと大差はないが、件数は年々増加の傾向にあることは明白であった。問題点としては、遺伝相談の運営費・検査費用の問題、組織・業務の充実の必要性、啓蒙教育の必要性などがあげられた。

2. 発症前診断の精度向上に関する研究

(1) 胎児皮膚生検による遺伝性皮膚疾患の出生前診断

これまで出生前診断の材料採取法としては、羊水穿刺、絨毛採取(経膈的及び経腹壁的)、胎児採血が行われてきた。今回鈴木らは胎児皮膚生検の技術を開発し、実際に先天性表皮水泡症、白皮症の出生前診断を試み、成功した。

(2) DNA解析による出生前診断の現状

最近DNA解析が普及したことに関連して、我が国のDNA解析を用いた出生前診断がどの程度行われているかを調べた。Duchenne筋ジストロフィー、血友病A、OTC欠損症、21ヒドロキシラーゼが主な疾患で、他に低ホスファターゼ血症、Lesch-Nyhan症候群、筋緊張型筋ジストロフィー症、Gaucher病、Zellweger病と続いていた。

(3) DNA解析によるOTC欠損症

OTC欠損症は約8万人に1人の割合で発症する、尿素サイクル異常症の中では最も頻度の高い、X染色体優性遺伝の疾患である。これまで7家系について出生前診断を行った。うち2例はRFLPによる診断、5例は発端者または保因者(母親)に見いだされた変異配列を直接、羊水細胞、絨毛か

ら抽出したDNAを解析して診断した 7例中3例が男性罹患胎児と診断され人工妊娠中絶を受けた。後りは妊娠を断続した。出生児に患者がいないことを確認した。

(4) 血友病Aの出生前診断

これまで、7年間に血友病A保因者妊婦42例の54胎児について出生前診断を行った成果をまとめた。CVS/Yプローブ、羊水診断/染色体分析を行い、性別判定を行った。女性胎児14例は妊娠を継続させた。男性胎児28例については胎児採血を行い、それを検査材料として、血友病A罹患の有無を診断した。うち8例は患者で、1例を除いて全例、人工妊娠中絶された。

(5) 血友病Bの出生前診断

血友病B保因者妊婦6例の11胎児について出生前診断を行った。CVS/Yプローブ、羊水細胞/染色体分析を行い、性別判定をした。11例中4例が女性胎児で妊娠を継続した。男性胎児8例中4例は胎児採血を行い、2例は血友病と診断され妊娠中絶、2例は正常と判断され妊娠継続したが、うち1例は後に誤診であることが判明した。

(6) PCRを用いた血友病Aの出生前診断

第Ⅷ因子の遺伝子内DNA多型(RFLP)を利用して血友病Aの出生前診断を行った。これまで、第Ⅷ因子遺伝子内には2つの(Bcl I/イントロン18, Xba I/イントロン22)RFLPsがあることが知られ、DNA診断に用いられてきた。今回、前者、イントロン18のBcl I切断サイトを含むDNA配列をPCRで増幅し、次にBcl I処理してDNA診断を行う手法を利用して4例について出生前診断した。1例が血友病Aと診断された。

(7) 非ケトーシス型高グリシン血症の出生前

診断：酵素診断ならびにDNA診断の比較
非ケトーシス型高グリシン血症(NKH)は治療法が開発されていない。重篤な遺伝病で家族からの出生前診断の要望の高い疾患である。多田らは、胎盤絨毛に本疾患の病因酵素、グリシン開裂酵素(GCS)が発現していることに着目し、酵素診断による出生前診断法を開発した。さらにGCSの遺伝子を解析し、DNA診断も加えて、診断をより確実なものにする手法も開発した。実際に20家系(フィンランド)について出生前診断を行い、5例が罹患胎児と判定され、いずれも妊娠中絶され、その中絶胎児でGCS欠損が確認された。

(8) 日本人フェニルケトン尿症(PKU)家系の遺伝子診断

日本人のPKUは、欧米人PKUと異なり、特定のハプロタイプと疾患遺伝子の間に連鎖不均衡がない。そこでヘテロ結合率の高いRFLPを見いだすことが、PKUの出生前診断を実用化させるために必須である。

これまでの結果(Bgl II: p=0.38, EcoRV: p=0.40, Hind III: p=0.38)に加えて、イントロン8内の(Xmn I サイトを含む領域) 230bpをPCRで増幅し、Xmn I 処理によるRFLPの有効性を検討し、p=0.17の結果を得た。

(9) 乳児型低ホスファターゼ症の出生前診断

PCR法を用いる組織非特異型アルカリホスファターゼ遺伝子内 Alu配列SSCPの検出

乳児型低ホスファターゼ症は組織非特異型アルカリホスファターゼ欠損による重症の骨形成不全のため乳児期に死亡する常染色体劣性遺伝病である。出生前診断を目標にして、肝型アルカリホス

ファクターゼ第1エクソン上流の A₆配列を含む 367bpをPCRで増幅し、PCR-SSCPを行ったが、positiveの結果は得られなかった。

(10) Prader-Willi症候群(PWS)とAngelman症候群(AS)の分子病理学的診断法に関する研究

PWSとASは異なった疾患であるが、それぞれ約60%に1側15q11-13の腕内欠失が見られる。この欠失部分の正確な範囲、両者間での差位などについてはまだ同定されていないが、欠失染色体のみられるPWS16年AS12例について、染色体の親起源を検討した。欠失診断には8種のDNAMARKERを用い、サザンプロット法で解析した。この結果、親起源が同定できたPWSでの欠失染色体は父由来、ASでの欠失染色体は母由来であることが認められた。

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) 肝型糖原病の病型別頻度と長期予後に 関する研究

肝型糖原病I, III, VIII型のnatural historyを検討した。52例の酵素分析の結果、I型が最も多く、VIII, III型がそれに次いで多いことが判った。昨年の研究ではI型患者の予後は考えられているのよりも良く、結婚して子供を出産している女性患者もいることが判っている。III型の予後についてはあまり問題視されていなかったが、今回の調査で6例中2例が30歳代で死亡し、生存者でも20歳以後には筋症状、心筋障害、肝硬変などが高度に合併することがわかった。この所見はIII型の患者については、生活管理の方法を見直す必要があ

ること、出生前診断の必要が出てきたことを示している。

(2) 我が国におけるWilson病患者の全国調査成績及び長期管理上の問題とその対策
昨年に引き続き、症例数をさらに上乗せして、統計515例について検討した。治療法はD-ペニシラミンが主流を占めるが、これに副反応を示す場合には塩酸トリエシリンが用いられ効果をあげている。問題は正確な診断に至るまでの期間が症例によってはかなり長く、早期発見のための手段を考えるべきである。

3) Wilson病の医学的管理および生活管理・ 指導に対する指針

これまでの3年間の調実績に基づいて、具体的な指針を見いだした(A)医学的指導①定期検査、②服薬指導・怠薬防止、③D-ペニシラミン副作用の早期発見、(B)生活管理・指導①日常生活、②食生活、③学校生活、④就職、⑤結婚、⑥妊娠・出産、⑦予防接種などについて提言を行った。

(4) Wilson病のマスクリーニング

セルロプラスミンに対するモノクローナル及びポリクローナル抗体を作製し、ELISA法によるセルロプラスミンの微量測定法を開発した。1歳半の乳児検診の際に採取した乾燥濾紙血を利用して、Wilson病のマスクリーニングの可能性を検討した。総例数はまだ十分ではないが、この方法が有用であるとの結論を得た。

(5) 有機酸血症・尿素サイクル異常症患者の 生活管理・指導に関する研究

CPS欠損症1例、OTC欠損症18例、シトルリン血症6例、ビタミンB₁₂反応性メチルマロン

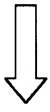
酸血症(MMA) 9例, ビタミンB₁₂反応性メチルマロン酸血症 5例, プロビオン酸血症 7例, 総数46例の患者について調査した。医学的指導及び生活管理・指導として、①定期検診・検査, ②食事指導とそのチェック, ③服薬指導 特に怠薬防止, ④学校生活での患者の支援体制の確立などが強調された。

(6) 尿素サイクル異常症の治療法, アルギニン製剤の必要性の検討

アルギニン血症を除く、4つの尿素サイクル異常症はいずれもアルギニンの合成が不十分で、患児ではアルギニンが必須アミノ酸になる。そこでアルギニンの投与が必須になるが、市販のアルギニン塩酸塩をそのまま用いることに種々の問題がある。それらを改善する目的で、製薬会社に依頼して製品を作成し、患児に服用させ、その効果を検討した。その結果、十分な反応を得ることができた。今後治療薬として普及させたい。

(7) Rubinstein-Taybi症候群の自然歴と生活管理に関する研究

一昨年はDown症候群, 昨年はSotos症候群の自然歴と生活管理について調査・検討したが、今年にはRubinstein-Taybi症候群の患者16例を対象に調査した。合併症が多彩であり、他科との協力診療の必要性が指摘された。従来記載のない内分泌異常の合併も認められた。さらに、強調すべきは、患者の中に2番染色体p13.3と、13番染色体p13.3を切断点とした相互転座が認められたことである。これまで7番と16番の相互転座の症例が報告されたのと合わせると、16番p13.3に本症に関与する遺伝子が存在する可能性が高くなってきたことになる。



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、その患児のもつ家庭・社会環境を無視して論ずることはできない。そこで、(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・指導体制の検討の3課題を設け、検討を行った。(1)については、我が国のみならず欧米各国の実状を調査した、(2)では発症前、保因者診断について、我が国での実情を調査し、診断精度向上の手技開発について検討した。(3)では遺伝性疾患患児の実生活を調査し、自然歴を知り、生活管理・指導体制の在り方を追及した。