

C. 研究結果

新生児期より臨床的な症状を呈し、NICU 管理を必要とした 7 例を検討した。

NICU より生存退院が可能であったのは、7 例中 5 例であった。NICU で死亡した 2 例は呼吸不全による死亡で、1 例は人工呼吸管理から離脱できず、人工呼吸管理中に重度の呼吸不全で死亡した。1 例は脳幹の低形成が胎児診断されており、人工呼吸管理は行わなかった。呼吸不全のため、日齢 3 に永眠した。5 例で脳幹障害が原因と考えられる呼吸障害を呈した。3 例の呼吸障害は重症で出生直後より人工呼吸器管理を必要とした。人工呼吸器より離脱できた 2 例も、離脱後も嚥下障害と呼吸障害のため、それぞれ 3 か月間、5 か月間の長期の NICU での入院が必要であった。2 例は人工呼吸器管理を新生児期には必要とせず、退院できたが、経管栄養は必要であった。

退院後も嚥下障害や胃食道逆流、呼吸障害が進行する症例が多く、乳児期、幼児期に 4 例が死亡している。

退院できた症例でも、全例で在宅医療が必要であり、退院後に症状の悪化が認められた。メビウス症候群の退院指導として以下の活動を行った。

嚥下障害、呼吸障害のため、吸引、経管栄養、在宅酸素が必要であった。嚥下障害のため、哺乳は困難で理学療法士の援助が必要であった。

退院指導を具体的に行うために経管栄養、吸引、哺乳指導内容を動画で撮影し DVD で指導できるような体制作りをした。

リハビリ指導（哺乳指導を含む）のために、リハビリコーナーを設置した。

第 56 回日本未熟児新生児学会において「メビウス症候群 18 例の臨床的検討」の演題で共同演者として寄与した。

D. 考察

新生児期より臨床的な症状を呈し、NICU 管理を必要としたメビウス症候群は非常に重症であり、NICU を退院できた症例も在宅医療を必要としていた。退院後に症状が悪化することも多く、乳幼児期に死亡する例も多かった。

E. 結論

疾患の正しい理解と健康管理指針に基づいた早期診断・早期治療により、患者の長期的生命予後の向上が期待できる。障害をもつ子供を安心して育て、仕事など社会参加も可能とする真のバリアフリー社会の実現に向けての厚生労働行政政策形成の参考資料となると考える。

F. 研究発表

1. 論文発表

Ohyama M, Nagasawa M. How do Japanese women maintain milk supply for months in a Neonatal Intensive Care Unit setting? Results of a maternal survey 1 month after delivery. On submission to *International Breastfeeding Journal*.

Ohyama M, Itani Y, Ishikawa H, Tanaka Y. Umbilical cord ulcer: Is association with congenital upper intestinal atresia so rare? Japanese case series and review of the literature. *International Journal of Pediatrics* (on submission)

田仲健一, 大山牧子, 猪谷泰史. 腎尿路奇形を原因とする羊水過少例の自然歴. *こども医療センター医学誌* 2011; 40:124-129.

川戸仁, 大山牧子, 猪谷泰史, 石川浩史. 羊水過多を伴う胎児の予後 よりの確な胎児説明のために. *こども医療センター医学誌* 2011; 40:120-123.

大山牧子. 災害と子どもたち 笑顔を守り未来を築くためにできること (第2回) 災害時における乳幼児の栄養. Neonatal Care 2011; 24:920-924.

大山牧子. 口唇・口蓋裂を持つ赤ちゃんの直接授乳はどう援助する? Neonatal Care 2011; 24:1086-1089.

大山牧子. 呼吸障害がある赤ちゃんでも, 直接授乳は進められる? Neonatal Care 2011; 24:1090-1093.

2. 学会発表

片岡愛、松井潔、柴崎淳、大山牧子. メビウス症候群18例の臨床的検討. 第56回日本未熟児新生児学会学術集会(2011年11月14日、東京)

Ohyama M, Tanaka Y. 7th Asia Pacific IAP Congress, Umbilical cord ulcer: Is association with congenital upper intestinal atresia so rare? Japanese case series and review of the literature. May 22, 2011, Taipei

山口直人、大山牧子、猪谷泰史. 胎内診断されたCaroli病(先天性多発肝内胆管拡張症)の一例. 第47回日本周産期新生児医学会総会 (2011

年7月11日、札幌)

真々田容子、中川ふみ、大山牧子. ドンペリドンが著効した低プロラクチン血症性母乳分泌不全の1例. 第114回日本小児科学会学術集会(2011年8月14日、東京)

中川ふみ、真々田容子、大山牧子. 母子分離状況での母乳育児を支援するために 母乳分泌促進剤の効果と安全性について. 第114回日本小児科学会学術集会 (2011年8月14日、東京)

Ohyama M. Smoking and Breastfeeding. 第7回日本禁煙医学会総会(2011年11月27日、那覇)

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

メビウス症候群の中樞 MRI 所見の研究

研究分担者 相田 典子

地方独立行政法人神奈川県立病院機構 神奈川県立こども医療センター 放射線科部長

研究要旨

メビウス症候群の実態を把握し、診断基準の作成と単一ではないと考えられる病因の解明に寄与するため、同症候群の中樞画像所見を明らかにすることを目的とした。臨床的に診断された 14 例の中樞 MRI（MRI 施行時 0～9 歳、うち新生児 5 例、乳児 6 例）を retrospective に、脳幹の形態と信号異常、小脳と天幕上病変、1mm 以下の 3D 画像が撮像された 6 例では第 6, 7 脳神経の形態について検討した。14 例中、脳幹奇形と診断したのは 7 例で、4 例は中脳蓋肥厚と水頭症、橋から延髄に強い低形成を伴う共通の所見を呈した。2 例は橋から延髄が扁平な奇形を認めた。1 例は橋がほとんど欠損した奇形であった。4 例に小脳異常を伴った。残り 7 例では脳幹形態はほぼ正常で、全体小作りが 1 例、部分的にやや小さいのが 2 例で信号異常は指摘できなかった。第 6, 7 脳神経を thin slice で評価できた 6 例全例で異常が認められ、奇形群 3 例で両脳神経が正常に確認できず、非奇形群 3 例で片側または両側で顔面神経の異常、2 例で外転神経の異常を認めた。以上より、メビウス症候群の主要な病因として脳幹奇形が考えられる。非奇形群でも第 6, 7 脳神経異常が高率であることが示唆される。

共同研究者

片岡 愛（神奈川県立こども医療センター総合診療科）
柴崎 淳（同 新生児科）

A. 研究目的

メビウス症候群は、先天性顔面神経麻痺、外転神経麻痺を特徴とし、高率に四肢異常や他の脳神経麻痺を伴う。原因、発生頻度は不明で、多くは孤発例だが家系列の報告がある。多彩な症状から、チーム医療による生涯にわたる健康管理が必要な疾患である。本分担研究では、画像診断の観点から、メビウス症候群の診断基準作成と、単一ではないと考えられる病因の解明に寄与するため、同症候群の中樞 MRI 所見を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

研究方法は retrospective study で、神奈川県立こども医療センターで 1999 年以降に臨床的にメビウス症候群と診断され MRI の施行された 14 例の 17 回の MRI（男児 5 例、女児 9 例、MRI 撮像時年齢：日齢 2 から 9 歳）につき、脳幹形態と信号異常、小脳異常、外転神経、顔面神経の形態（1mm スライス以下の 3D 撮像 6 例）、を 1 名の小児神経画像診断を専門とする放射線診断専門医が評価した。

（倫理面への配慮）

本研究は临床上施行された画像診断を後方的に検討したものであり、すべての個人情報 は潜在化した。よって倫理面の問題はない。

C. 研究結果

1. 脳幹奇形群

14 例中 7 例が脳幹奇形と診断された。このうち 4 例は中脳蓋の肥厚、中脳水道狭窄による水頭症、橋から延髄の低形成を示す共通の所見で、2 例に小脳異常を合併した (図 1)。2 例は橋延髄移行部から延髄の低形成を呈し、両例ともに第 6, 7 脳神経の異常が見られた (図 2)。

図1 水頭症合併脳幹奇形(4例)

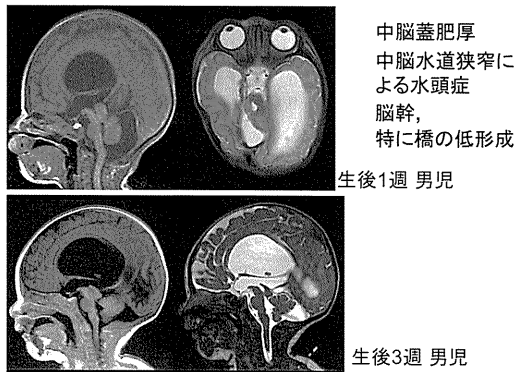
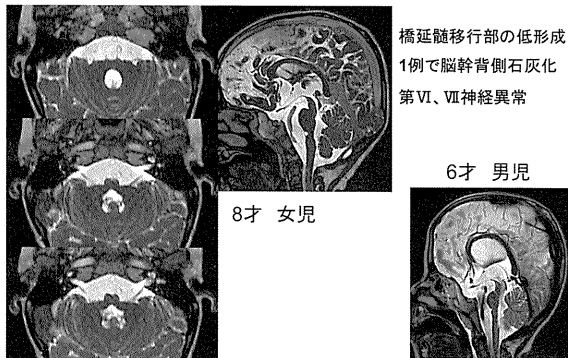


図2 橋延髄移行部の低形成(2例)



残りの脳幹奇形 1 例は橋がほとんど欠損し、小脳低形成を伴う特異な奇形であった。

2. 非奇形群

脳幹奇形を認めない 7 例は全例信号異常や小脳異常を認めず、全体または部分的に小さい脳幹を呈した例が 3 例あり、1mm 以下の脳神経の撮像を行った 2 例で第 7 脳神経異常を 1 例で第

6 脳神経異常を認めた (図 3)。4 例では脳幹形態は正常と判断され、1mm 以下の脳神経撮像を行った 2 例で第 6, 7 脳神経異常を認めた (図 4)。

図3 非奇形群 脳幹小作り(3例) 9才 女児

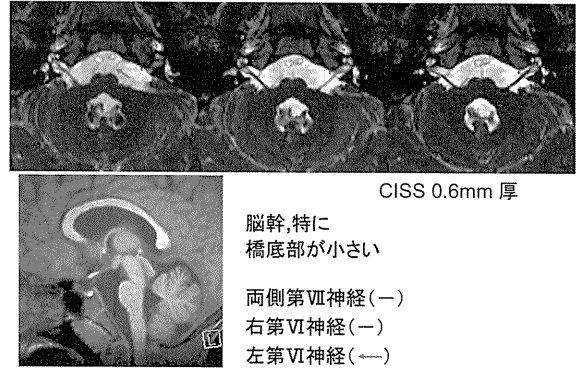
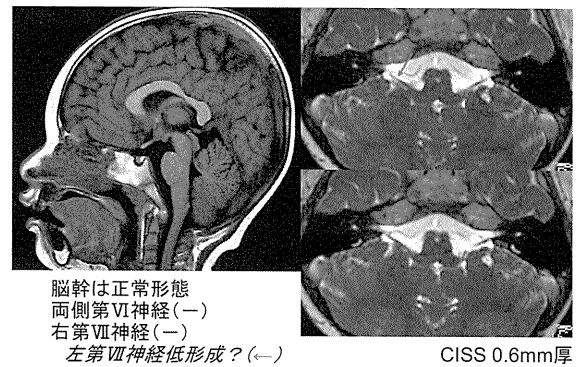


図4 非奇形群 正常脳幹(4例) 2才 女児



D. 考察

中脳蓋肥厚、中脳水道狭窄による水頭症、脳幹視床の石灰化を示す脳幹奇形 4 例では画像所見はほぼ共通であり、橋延髄移行部に強い低形成を示した。4 例中 2 例はいわゆる Poland-Möbius 症候群であり、胎生期の椎骨動脈血流障害が示唆される病型であった。脳奇形の相同性から、この 4 例は同じ病因によることが推察され、椎骨脳底動脈系血流の胎生期の異常は最も考えやすい原因である。また、橋延髄移行部の低形成を示す脳幹奇形 2 例も水頭症は合併しないものの前述の 4 例の脳幹奇形の軽症型とも考

えうる。脳幹奇形群は下位脳神経障害の合併もほぼ必発で、新生児から重篤な神経症状を呈することが多く、このような群では、脳幹奇形は本症候群の主要な病因と考えられる。

非奇形群では、4例は脳幹形態は正常で信号異常も認められず、通常のMRI画像だけでは臨床症状を説明することは不可能であった。しかし1.0mm以下の薄いスライスの3D撮像を行って、脳神経に合わせた再構成などを行うことにより、この撮像法を行った全例で第6, 7脳神経の何らかの異常が検出でき臨床症状に合致した。これらの脳神経が欠損または低形成を示す原因は解明できていないが、本症候群の神経症状を現す本質的な所見と考えられ、診断に寄与できる重要な所見と考えられる。

E. 結論

メビウス症候群の主要な病因として脳幹奇形があり、小児例では大きな割合を占める。また、奇形群、非奇形群に関わらず、1mm以下の薄いスライスによる3D撮像を行うと第6, 7脳神経の異常が検出でき、本症候群の診断に重要で本質的な所見と考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

Tachibana Y, Aida N (8人中8番目). Effective performance of T1-weighted FLAIR brain imaging with BLADE in children. *Magnetic Resonance in Medical Sciences*, in press.

Tomiyasu M, Aida N (7人中2番目), Takahito Wada T. Acute hemicerebellitis in a pediatric patient: a case report of a serial MR spectroscopy study. *Acta Radiologica*, in press.

Tanoue K, Matsui K, Nozawa K, Aida N. Predictive value of early radiological

findings in inflicted traumatic brain injury. *Acta Paediatr*. 2012 Feb 21. [Epub ahead of print]

Niwa T, Aida N (8人中2番目), Takahara T. Anatomic dependency of phase shifts in the cerebral venous system of neonates at susceptibility-weighted MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2011;34(5):1031-6.

Tachibana Y, Aida N (5人中2番目), Enomoto K, Iai M, Kurosawa K. A case of Sjögren-Larsson syndrome with minimal MR imaging findings facilitated by proton spectroscopy. *Pediatr Radiol*. 2011 Jun 29. [Epub ahead of print]

Taoka T, Aida N (9人中2番目), Kichikawa K. Transient hyperintensity in the subthalamic nucleus and globus pallidus of newborns on T1-weighted images. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011; 32(6):1130-7.

Gomi K, Aida N (14人中12番目), Ohhama Y, Tanaka Y. Papillary carcinoma with extensive squamous metaplasia arising from thyroglossal duct cyst in an 11-year-old girl: significance of differentiation from squamous cell carcinoma: a case report. *J Pediatr Surg*. 2011;46(4):e1-4.

Tsuyusaki Y, Aida N (9人中7番目), Kure S, Osaka H. Paradoxical increase in seizure frequency with valproate in nonketotic hyperglycinemia. *Brain Dev*. 2011 Feb 11. [Epub ahead of print]

Shinkai M, Aida N (11人中11番目). Recanalized umbilical vein as a conduit for mesenterico/ porto-Rex bypass for patients with extrahepatic portal vein obstruction. *Pediatr Surg Int*, 2011;27(3):315-9.

2. 学会発表

相田典子、柴崎淳、野澤久美子、丹羽徹、立花泰彦、松井潔. メビウス症候群小児例の中樞画像所見. 第41回日本神経放射線学会 (2012年2月3日、志摩)

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
升野光雄	応用編 1. 遺伝カウンセリングのポイント 7) 多因子遺伝：口唇裂・口蓋裂	福嶋義光	遺伝子医学MOOK別冊 遺伝カウンセリングハンドブック	メディカルドゥ	大阪	2011	pp317-321
升野光雄	6-10 ムコ多糖症の遺伝子座位	折居忠夫	ムコ多糖症UPDATE	イーエヌメディックス	東京	2011	pp98-99

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Masuno M, Watanabe A, Naing BT, Shimada T, Fujimoto W, Ninomiya S, Ueda Y, Kadota K, Kotaka T, Kondo E, Yamanouchi Y, Inoue M, Ouchi K, Kuroki Y.	Ehlers-Danlos syndrome, vascular type: A novel missense mutation in the <i>COL3A1</i> gene.	Congenit Anom (Kyoto)			in press
Kurosawa K, Enomoto K, Tominaga M, Furuya N, Sameshima K, Iai M, Take H, Shinkai M, Ishikawa H, Yamanaka M, Matsui K, Masuno M.	Spastic quadriplegia in Down syndrome with congenital duodenal stenosis/atresia.	Congenit Anom (Kyoto)			in press
Kurosawa K, Tanoshima- Takei M, Yamamoto T, Ishikawa H, Masuno M, Tanaka Y, Yamanaka M.	Sirenomelia with a de novo balanced translocation 46,X,t(X;16)(p11.2;p12.3).	Congenit Anom (Kyoto)			in press
Kurosawa K, Masuno M, Kuroki Y.	Trends in occurrence of twin births in Japan.	Am J Med Genet Part A	158A	75-77	2012
Soneda A, Teruya H, Furuya N, Yoshihashi H, Enomoto K, Ishikawa A, Matsui K, Kurosawa K.	Proportion of malformations and genetic disorders among cases encountered at a high-care unit in a children's hospital.	Eur J Pediatr	171	301-305	2012
大山牧子.	口唇・口蓋裂を持つ赤ちゃんの直接授乳はどう援助する？	Neonatal Care	24	1086-1089	2011
大山牧子.	呼吸障害がある赤ちゃんでも、直接授乳は進められる？	Neonatal Care	24	1090-1093	2011

IV. 研究成果の刊行物・別刷

1. 遺伝カウンセリングのポイント

7) 多因子遺伝：口唇裂・口蓋裂

升野光雄

口唇裂・口蓋裂の治療は、形成外科的治療を中心としたチーム医療により計画的に行われる。治療は長期にわたり、患者・家族への心理社会的対応も必要である。口唇裂・口蓋裂のおよそ3割には合併奇形を認めることから、患者の健康管理、遺伝形式に応じた情報提供など適切な遺伝カウンセリングを行ううえで、臨床遺伝専門医などによる臨床遺伝学的評価が重要である。非症候群性口唇裂・口蓋裂では、最低3世代の家系図を作成し、経験的再発率を推定する。再発予防として、妊娠中の禁煙・禁酒、バランスのとれた食事と葉酸摂取について情報提供する。

key words

非症候群性口唇裂, 多因子遺伝疾患, 葉酸摂取, 一次口蓋, 二次口蓋, 口唇裂, 口唇顎裂, 口唇顎口蓋裂, 口蓋裂, 経験的再発率

はじめに

非症候群性口唇裂・口唇顎口蓋裂は、多因子遺伝疾患とされ、妊娠中の喫煙、葉酸摂取などの環境要因と複数の疾患感受性遺伝子の解明が進んでいるが、その相互作用も含めて全貌はいまだ明らかではない。口唇裂・口蓋裂のおよそ3割には合併奇形を認めることから、患者の健康管理、遺伝形式に応じた情報提供など適切な遺伝カウンセリングを行ううえで、臨床遺伝専門医などによる臨床遺伝学的評価が重要である¹⁾。

I. 発生

1. 一次口蓋の発生と口唇裂

胎生第6～7週に左右の内側鼻隆起は、正中部で癒合して一次口蓋（顎間部）となり、上口唇の人中、4本の上顎切歯を含む歯槽部、切歯孔前方の硬口蓋を形成する。上口唇は、胎生第7週末までに内側鼻隆起と左右の上顎隆起が癒合して形成される。この過程が障害されると口唇裂、口唇顎裂が生じる²⁾。

2. 二次口蓋の発生と口蓋裂

胎生第6週に上顎隆起の一部が内方へ突出した左右の口蓋突起は、胎生第7週には水平位に上昇し、胎生10～11週までに癒合して二次口蓋となり、切歯孔後方の硬口蓋、軟口蓋、口蓋垂が形成される。三角形の一次口蓋と二次口蓋とが癒合する部位に切歯孔が残る。切歯孔より後方の二次口蓋の癒合障害により口蓋裂が生じる²⁾。

II. 分類

1. 発生学的分類

口唇裂・口蓋裂は、上述の発生学的見地に基づき、3群に分類される。

- ①一次口蓋裂：口唇裂、口唇顎裂
- ②一次・二次口蓋裂：口唇顎口蓋裂
- ③二次口蓋裂：口蓋裂

さらに、口唇裂、口唇顎裂（以下、口唇裂と呼ぶ）は、片側と両側に、裂の程度により不完全（外鼻孔に達していない）と完全（外鼻孔まで達する）に分類される。

口蓋裂は、切歯孔後方の裂の程度により、口蓋垂裂（二分口蓋垂）、軟口蓋裂、硬軟口蓋裂と粘膜下口蓋裂（粘膜の連続性は保たれるが、軟口蓋筋が正中部で分離する）に分類される³⁾。

2. 合併奇形による分類

死産児、妊娠中絶も含めた先天異常サーベイランスによると、口唇裂・口唇顎口蓋裂の26.2～29.0%に他の奇形を合併し、口蓋裂の46.7～51.7%に他の奇形を合併する⁴⁾。

(1) 症候群性 (syndromic clefts)

口唇裂・口蓋裂の約15%は、染色体異常症、単一遺伝子疾患、あるいは催奇形因子による疾患の部分症状としてみられ、400以上の症候群が知られている²⁾。

(2) 非症候群性 (non-syndromic clefts)

他の合併奇形を伴わない単独性 (isolated) と同義に用いられる場合と、単独性だけでなく、他の合併奇形を伴うが既知の症候群に合致しないもの

(multiple) も合わせて非症候群性と分類されることもある⁵⁾。上述のサーベイランスによると、isolated が 63.2%、multiple が 25.6%である⁴⁾。

Ⅲ. 疫学

1. 有病率

単独性口唇裂・口蓋裂は先天奇形の中で発生頻度が高い異常の1つである。WHOの報告では、日本の生産児1万人あたりの頻度は、単独性口唇裂・口唇顎口蓋裂は16.04人(0.16%)で、ボリビアの22.94人に次いで高く、単独性口蓋裂は4.54人(0.045%)で、世界の平均的頻度である⁶⁾。

2. 分類別頻度

日本の諸家の報告を以下にまとめる³⁾。

(1) 裂型別割合

口唇裂(29.7%)、口唇顎口蓋裂(48.8%)、口蓋裂(21.5%)である。

(2) 裂型別性別比

口唇裂は男女差がなく(男/女0.96)、口唇顎口蓋裂は男性に多く(1.84)、口蓋裂は女性に多い(0.59)。全体の男女比は1.18でやや男性に多い。

(3) 罹患側別割合

口唇裂は、左側(56.8%)、右側(31.7%)、両側(11.5%)であり、口唇顎口蓋裂は、左側(49.8%)、右側(25.3%)、両側(25.4%)である。

Ⅳ. 病因

1. 遺伝形式

非症候群性口唇裂・口唇顎口蓋裂(cleft lip with or without cleft palate : CL/Pと略す)は同一の遺伝学的機序で発生し、非症候群性口蓋裂(cleft palate alone :

CPと略す)とは機序が異なるとされている。

CL/Pは、複数の遺伝要因と環境要因の複雑な相互作用により発症する多因子遺伝疾患である⁷⁾。CPは多因子遺伝モデルには合致しないという報告が多く、CL/Pよりも遺伝的異質性に富むと考えられている²⁾。

2. 遺伝要因

表現型のバリエーションについて、どの程度が遺伝要因に帰することができるかの割合を示す遺伝率は、日本人ではCL/Pが53%、CPが62%⁸⁾と、海外の報告(CL/Pが17~45%、CPが33~49%)⁹⁾よりも高い。

CL/Pの疾患感受性遺伝子として、連鎖解析や関連連鎖解析から、*MSX1*、*IRF6*など少なくとも17の遺伝子が明らかにされている。CPでは、*MSX1*、*TBX22*が示唆されている¹⁰⁾。

3. 環境要因

CL/Pの危険因子として妊娠中の喫煙、大量飲酒、糖尿病、フェニトイン、レチノイン酸などの報告がある。CPの危険因子として妊娠中の喫煙がある。

(1) 喫煙の影響

症例対照研究13編とコホート研究2編のメタ分析により、CL/Pでは、妊娠中の喫煙群の非喫煙群に対する相対危険は1.34(95%信頼区間1.25~1.44)、CPでは、1.22(95%信頼区間1.10~1.35)である⁵⁾。

(2) 葉酸摂取による発生予防効果

妊娠第1三半期における葉酸摂取の予防効果は、前向き研究5編のメタ分析により、CL/Pでは葉酸摂取群の非葉酸摂取群に対する相対危険は0.51(95%信頼区間0.32~0.95)、CPでは1.19(95%信頼区間0.43~3.28)である。症例対照研究12編のメタ分析により、CL/Pでは相対危険は0.77(95%信頼区間0.65~0.90)、CPでは0.80(95%信頼区間0.69~0.93)で

表① 口唇裂、口唇顎口蓋裂、口蓋裂を合併する疾患

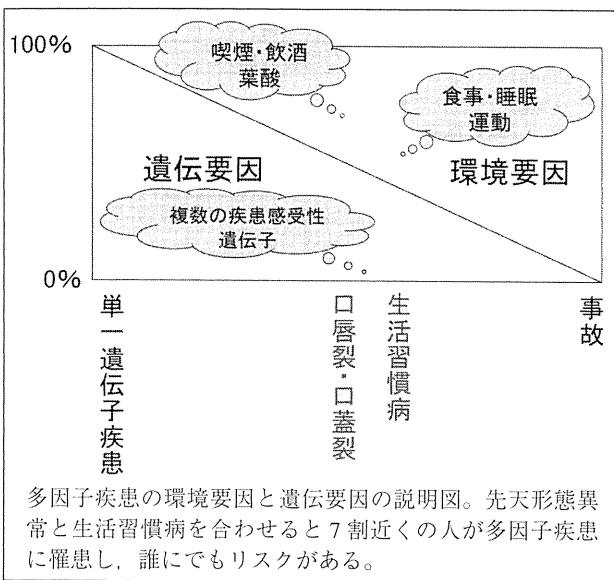
疾患名	主な所見	遺伝形式
van der Woude 症候群	下口唇小窩、部分性無歯症	常染色体優性
Kallmann 症候群	性腺機能不全、無嗅覚症	常染色体優性、常染色体劣性
Opitz G 症候群	両眼開離、嚙下困難、尿道下裂	X連鎖

表② 口蓋裂を合併する疾患

疾患名	主な所見	遺伝形式
X連鎖口蓋裂	舌小帯短縮	X連鎖
Stickler 症候群	Robin シークエンス*、顔面正中中部低形成、関節過伸展、強度近視、感音性難聴、低身長	常染色体優性
Saethre-Chotzen 症候群	短頭、上顎低形成、幅広い母指趾、皮膚性合指趾 精神運動発達遅滞を伴う場合	常染色体優性 染色体微細欠失
22q11.2 欠失症候群	Robin シークエンス、幅広い鼻稜、先天性心疾患、精神運動発達遅滞	染色体微細欠失

* Robin シークエンス：小下顎、口蓋裂、舌沈下を三徴とする。口蓋裂は通常のV字型ではなく、U字型を呈する。

図① 多因子疾患の発症要因



ある。CPでは予防効果は一定していない¹¹⁾。

北米では1998年から、神経管閉鎖障害の発生低減のため、穀類加工食品への葉酸強化が義務づけられた。1996年以前と比較して、1998年以降では口唇裂・口蓋裂の有病率もわずかに減少している〔相対危険0.94(95%信頼区間0.92～0.96)]¹²⁾。

4. 遺伝要因と環境要因の相互作用

妊娠中の喫煙と胎児のGSTM1とGSTT1遺伝子型との相互作用など、遺伝要因と環境要因の相互作用が報告されているが、その全貌はいまだ明らかにはされていない¹³⁾。

V. 治療

口唇裂・口蓋裂の治療には、胎児診断されたケースへの対応も含めた出生前からのチーム医療体制（形成外科医，小児矯正歯科医，耳鼻咽喉科医，言語聴覚士，看護師，産科医，新生児科医，小児科医，臨床遺伝専門医，認定遺伝カウンセラー，医療ソーシャルワーカー）が必要である。年齢と必要に応じた形成外科の治療（口唇形成術，口蓋形成術，咽頭弁形成術，外鼻修正術，顎裂部骨移植，外鼻修正術）を中心としたチーム医療が計画的に提供される。治療は長期にわたり，患者・家族への心理社会的対応も必要である¹⁴⁾。

VI. 遺伝カウンセリング

1. 症候群性との鑑別診断

口唇裂，口唇顎口蓋裂，口蓋裂の診察

の際に注意すべき所見の一例を表①，②に示す。このような疾患が疑われる場合は，両親も含めて臨床遺伝専門医などによる評価が必要である。すべての疾患が乳幼児期に診断可能とは限らないことにも留意する。

2. 多因子疾患の説明

どのカップルにも，口唇裂・口蓋裂を含めた先天形態異常のリスクは5%ほどあり，生活習慣病も含めると7割近くの人が多因子疾患に罹患し，誰にでもリスクがあることを説明する（図①）。

(1) 遺伝要因

罹患者は，両親から疾患感受性遺伝子を受け継いでいることを説明する（図②）¹⁵⁾。

(2) 環境要因

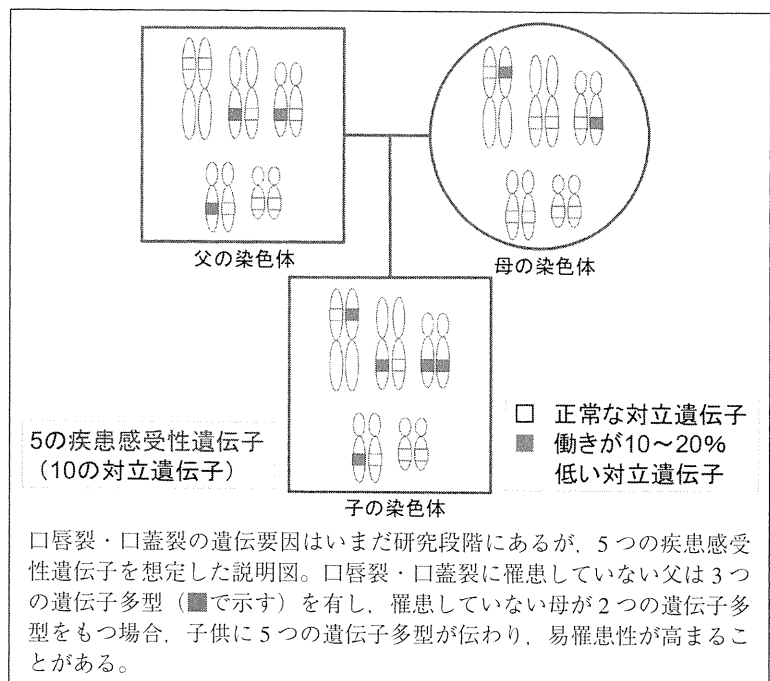
例えば喫煙群で，CL/Pの相対危険が1.34になる説明では，妊娠中の喫煙により約600人に1人のリスクが，450人に1人へと頻度が上がるというように具体的に説明する。

母親が，自身の妊娠中の喫煙，葉酸の摂取不足が，子供の口唇裂・口蓋裂の原因であったと誤解し，自責の念にかられないように，喫煙・葉酸摂取は集団としての影響であり，個人の原因を特定するものではないことも強調して説明する。

3. 再発率

血縁者へのリスクは，最低3世代の家系図を作成し，経験的再発率により推定する。日本人のデータは，ほとんどが第一度近親に限られているため¹⁶⁾，参考のため海外のデータも対比して示す¹⁷⁾¹⁸⁾（表③）。一般に，

図② 口唇裂・口蓋裂の遺伝要因（文献15より改変）



表③ 口唇裂・口蓋裂の経験的再発率 (文献 16, 17, 18 より)

発端者との関係	口唇裂・口唇顎口蓋裂 (%)		口蓋裂 (%)	
	日本人	白人	日本人	白人
同胞 (発端者以外の罹患者も含む全体的なリスク)	1.81 *	4.0.	1.06 *	1.8
同胞 (発端者以外に罹患者なし)	1.73 ***	2.2	1.46 ***	
同胞 (同胞 2 名が罹患)	6.15 ***	10	7.69 ***	8
同胞 (同胞 1 名と片親 1 名が罹患)	4.14 * 15.79 ***	10		
子供	2.33 **	4.3	1.61 **	3
第二度近親		0.6		0.28
第三度近親		0.3		
一般頻度	0.16 (1/625)	0.1 (1/1000)	0.045 (1/2,200)	0.04 (1/2,500)

* 日本における論文 5 編の集計による
 ** 日本における論文 2 編の集計による
 *** 日本における論文 1 編の集計による

他の合併奇形を伴うが既知の症候群に合致しない場合の経験的再発率は、上記より低いとされる。

4. 再発リスク低減についての説明

旧厚生省は、2000 年に「神経管閉鎖障害の発症リスク低減のための妊娠可能な年齢の女性等に対する葉酸の摂取に係る適切な情報提供の推進について」を通知している。その中で、妊娠の 1 ヶ月以上前から妊娠 3 ヶ月までの間に、通常の食事に加えて、栄養補助食品から 1 日 0.4mg の葉酸摂取が必要であるとしている。さらに、神経管閉鎖障害の児の妊娠歴のある女性に対しては、妊娠 1 ヶ月以上前から妊娠 3 ヶ月までの間、医師の管理下での葉酸の摂取が必要であることも記載されている。口唇裂・口蓋裂もこれに準じた情報提供が妥当であろう。妊娠中の禁煙・禁酒も合わせて伝える。

カナダ産婦人科学会のガイドライン 2007 では、神経管閉鎖障害、口唇裂・口蓋裂などの先天形態異常の再発予防のため、少なくとも妊娠 3 ヶ月以上前から妊娠 12 週まで 1 日 5 mg、妊娠 12 週以降から産後 4 ~ 6 週まで 1 日 0.4 ~ 1.0mg の葉酸摂取が推奨されている¹⁹⁾。しかし、高用量葉酸摂取の再発予防効果は、限られた非ランダム化介入研究の報告しかなく、二重盲検無作

為割付 (1 日 4 mg 摂取群と 1 日 0.4mg 摂取群) による前方視的共同研究がブラジルなど 7 カ国で進行中である²⁰⁾。

おわりに - 遺伝診療体制の現状 -

北米では 296 施設に口唇裂・口蓋裂治療チームがあるが、200 近くの治療チームで遺伝カウンセリングあるいは臨床遺伝学的評価が提供されている²¹⁾。一方、日本では、日本口蓋裂学会による全国調査 (2008 年) によると、口唇裂・口蓋裂のチーム医療において、臨床遺伝専門職 (臨床遺伝専門医、認定遺伝カウンセラー) の関わりは 111 施設のうち 20 施設においてのみであった²²⁾。

遺伝カウンセリングの需要については、オーストラリアにおける非症候群性口唇裂・口蓋裂を含む多因子疾患の受診率 15.9% が参考になるが²³⁾、日本におけるデータは見当たらない。基幹病院における遺伝診療体制の充実が急務であるが、臨床遺伝専門医、特に clinical dysmorphologist が限られた現状においては、まずは形成外科医、小児科医が鑑別診断の重要性と診断のポイントを認識するとともに、院内外の遺伝診療部門との連携を図ることが現実的であろう。

◆ 参考文献 ◆

- Mitchell LE, Beaty TH, et al : Cleft Palate Craniofac J 39, 93-100, 2002.
- Hennekam RCM, Krantz ID, et al : Gorlin's Syndromes of the Head and Neck 5th ed, 943-955, Oxford University Press, 2010.
- 森口隆彦 編 : 口唇裂口蓋裂の総合治療 改訂第 2 版, 7-18, 克誠堂出版, 2003.
- Stoll C, Alembik Y, et al : Cleft Palate Craniofac J 37, 41-47, 2000.
- Little J, Cardy A, et al : Bull World Health Organ 82, 213-218, 2004.
- Mossey P, Castilla E : Report of a WHO Registry Meeting on Craniofacial Anomalies, 86-89, World Health Organization, 2003.
<http://whqlibdoc.who.int/publications/2003/9241591102.pdf>
- Chung CS, Bixler D, et al : Am J Hum Genet 39, 603-611, 1986.
- Tanaka K, Fujino H, et al : Jinrui Idengaku Zasshi 14, 1-9, 1969.

- 9) Nordstroem REA, Laatikainen T, et al : Cleft Palate Craniofac J 33, 340-347, 1996.
- 10) Lidral AC, Moreno LM : Curr Opin Pediatr 17, 731-739, 2005.
- 11) Badovinac RL, Werler MM, et al : Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 79, 8-15, 2007.
- 12) Yazdy MM, Honein MA, et al : Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 79, 16-23, 2007.
- 13) Shi M, Wehby GL, et al : Birth Defects Res C Embryo Today 84, 16-29, 2008.
- 14) 森口隆彦 編：口唇裂口蓋裂の総合治療 改訂第2版, 34-37, 克誠堂出版, 2003.
- 15) 中込弥男：絵でわかるゲノム・遺伝子・DNA, 37, 講談社, 2002.
- 16) Koguchi H : Etiology of Cleft Lip and Cleft Palate, 297-323, Alan R Liss, 1980.
- 17) Harper PS : Practical Genetic Counselling 7th ed, 235-237, Arnold, 2010.
- 18) Christensen K, Mitchell LE : Am J Hum Genet 58, 182-190, 1996.
- 19) Wilson RD, Désilets V, et al : J Obstet Gynaecol Can 29, 1003-1013, 2007.
- 20) Wehby GL, Murray JC : Oral Dis 16, 11-19, 2010.
- 21) Strauss RP : Cleft Palate Craniofac J 35, 473-480, 1998.
- 22) 日本口蓋裂学会学術調査委員会 編：口唇裂・口蓋裂の治療プラン：全国111診療チームにおける現況, 一ツ橋印刷, 2008.
- 23) Glynn A, Collins V, et al : Genet Med 11, 287-293, 2009.

6-10 ムコ多糖症の遺伝子座位

升野 光雄

はじめに

ヒト遺伝子地図作成(遺伝子マッピング)の解析法の開発は、ヒトゲノムプロジェクトの進展と密接に関連している。ムコ多糖症の遺伝子座位の記載にあたり、ヒト遺伝子地図作成の概要と解析法について解説する。

ヒト遺伝子地図作成

遺伝子座位を特定の染色体に位置づけたものを遺伝子地図とよび、その作成法により、遺伝的地図と物理的地図に分けられる。

国際協力(米・英・日・仏・独・中)のもと、ヒトゲノムプロジェクト(1990～2003)によりヒトゲノムの全塩基配列が決定され、「人類の歴史の中でつくられた最も偉大な地図」と評された。ヒトゲノムプロジェクトでは、遺伝的地図と物理的地図を相互に関連づけながら、究極の物理的地図であるゲノムの全塩基配列を決定した。

1 遺伝的地図(genetic map)

遺伝的地図は、染色体上の遺伝子座位間の相対的な位置関係を表示したものである。多型マーカー(個体差がみられるDNA塩基配列)を用いて多数の家系に連鎖解析を行い、組換え頻度を実測して、マーカー間の距離や位置関係を明らかにする。遺伝的距離はcM(センチモルガン)という単位で表し、1cMは減数分裂時の組み換え頻度1%に相当する¹⁾。

多型マーカーには、RFLP(restriction fragment length polymorphism:制限酵素断片長多型)、VNTR(variable number of tandem repeat;9～65塩基の縦列反復配列数の違いによる多型)、マイクロサテライト(1～4塩基の縦列反復配列数の違いによる多型)などがある。1992年にはマイクロサテライトに基づく最初の遺伝的地図が作成された。1994年にはマイクロサテライトが1cMあたり1個の高密度遺伝的地図が完成し、詳細な物理的地図作成のための重要な骨組みとなった。

2 物理的地図(physical map)

物理的地図は、染色体DNA上にある同定可能な指標(遺伝子、多型マーカーなど)の絶対的な位置を表示したものである。塩基対数を距離の単位とし、1,000塩

基対(kb)や100万塩基対(Mb)で表す。遺伝的地図の1cMは平均すると約1Mbの距離に相当する。

低密度の物理的地図は、染色体のバンドで表される。高密度の物理的地図には、整列クローン地図(contig map)がある。ヒト全ゲノムを制限酵素で限定分解した断片(完全切断をしないことにより、大きな断片を得ることができる)をクローニングし、その挿入断片がどのDNAマーカーを含んでいるかを分析し、部分的に重複したクローンを本来の染色体上の順序に配列することによって作成する。

酵母人工染色体(yeast artificial chromosome: YAC、挿入断片の大きさは数Mbまで可能)クローンが連続して染色体のゲノムをカバーする物理的地図(YAC contig map)は1993年に完成した。YACクローンをさらに細菌人工染色体(bacterial artificial chromosome: BAC、挿入断片は300 kbまで可能)、コスミド(挿入断片は40 kbまで可能)へと小さな整列クローンを作成し、各クローンの塩基配列を連結することで全塩基配列(30億塩基対)が決定された²⁾。日本の研究グループは、22番、21番、11番、18番染色体の塩基配列決定に貢献した。

現在では、染色体ごとに詳細な物理的地図と遺伝的地図の情報がインターネット上で無料公開されている。

遺伝子マッピングの解析方法

1 連鎖解析

遺伝性疾患家系において、疾患とともに伝達される多型マーカーを探索する。Lod score(logarithm of odds)が3以上を示す多型マーカーが得られると疾患遺伝子座位をそのマーカー近傍に特定できる。

2 体細胞雑種パネル

ヒト細胞と齧歯類細胞を融合させた雑種細胞は、選択的にヒト染色体が失われ、数本のヒト染色体を保持した状態で安定する。ヒト染色体の一部をさまざまな組合せでもつ雑種細胞のパネルを用いると、ヒト遺伝子を特定の染色体あるいは染色体領域にマッピングできる。具体的には、体細胞雑種パネルの酵素活性測定や、遺伝子がすでに単離されていれば、体細胞雑種パネルのDNAから遺伝子DNAをPCR増幅することで

決定する。

3 染色体異常(欠失・転座)細胞

遺伝子が座位する染色体が判明している場合には、当該染色体部分欠失(あるいは部分重複)細胞における酵素活性測定により、遺伝子座位の領域を局限することができる。染色体転座切断点から遺伝子座位が推定されることもある。

4 *in situ* ハイブリダイゼーション

当初は、放射性同位元素で標識した遺伝子DNAをプローブとして、オートラジオグラフィーで検出した染色体標本上の銀粒子の分布を解析することで遺伝子座位を決定していた。オートラジオグラフィーは時間を要し、精度も高くはないという欠点があった。蛍光色素でDNAを標識する蛍光*in situ* ハイブリダイゼーション(FISH)の登場により、DNAの染色体上へのマッピングをYACクローンのような大きな挿入断片でも簡便に2日で行えるようになった(図)³⁾。FISHの普及も遺伝子地図作成を大きく推進した。

ムコ多糖症の責任遺伝子マッピングの論文は、1990年代に*in situ* ハイブリダイゼーション(ISH)を中心に解析されたものである。今や、物理的地図が完成し、いくつかのヒトゲノムブラウザがインターネット上に公開されている。ISHでは肉眼により染色体バンドを判定するため、ゲノムブラウザの遺伝子座位とは若干異なることがある。したがって、本書では最終的な遺伝子座位として、UCSC Genome Browser (<http://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgTracks?org=human>) のデータを記載した。

文献一覧

- 1) 高野貴子: ヒトの染色体地図. 遺伝学事典, 東江昭夫・徳永勝士・町田泰則 編集, 朝倉書店, p283-284, 2005.
- 2) ゲノムプロジェクトとモデル生物. ヒトの分子遺伝学, 第3版, 村松正實・木南 凌 監修, メディカル・サイエンス・インターナショナル, p236-257, 2005.
- 3) 升野光雄: 奇形診断の新しい検査. 別冊 日本臨床 領域別症候群シリーズNo.33 先天異常症候群辞典(上巻), p34-40, 日本臨床社, 2001.

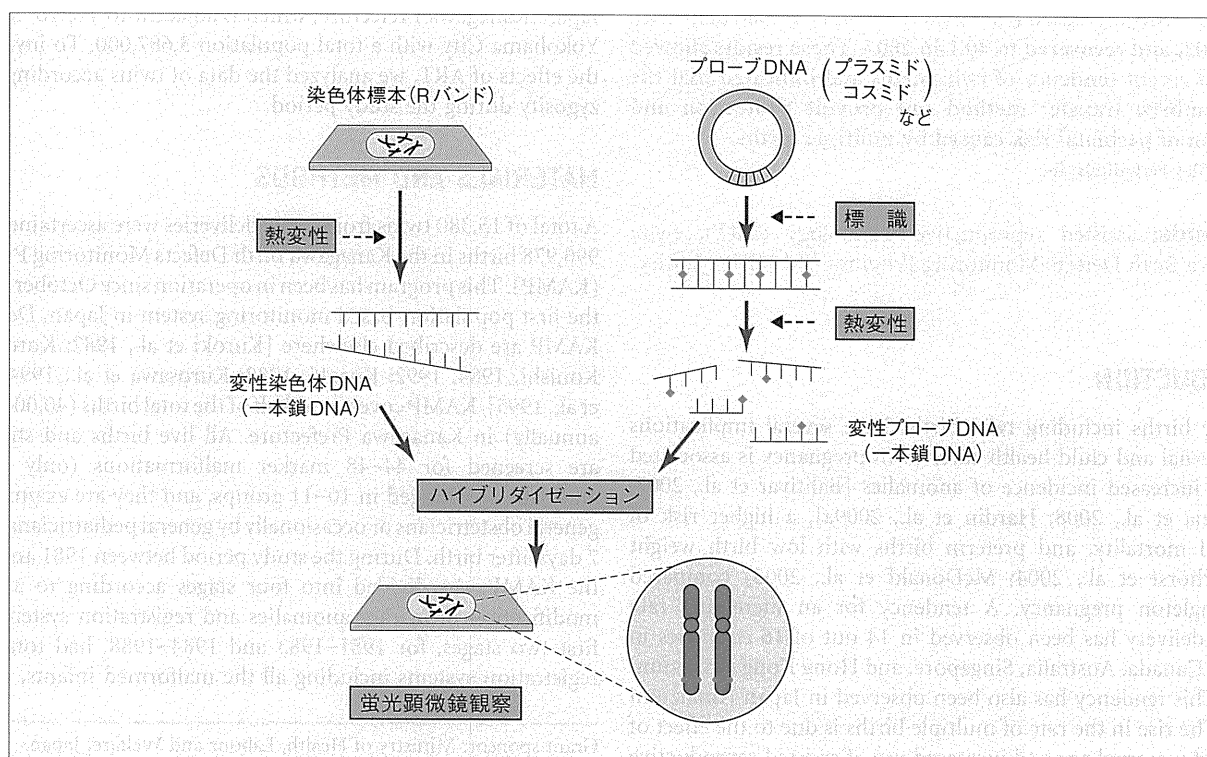


図 蛍光*in situ* ハイブリダイゼーション(FISH)の概要^{3) 改変}

Trends in Occurrence of Twin Births in Japan

Kenji Kurosawa,^{1*} Mitsuo Masuno,² and Yoshikazu Kuroki²¹Division of Medical Genetics, Kanagawa Children's Medical Center, Yokohama, Japan²Kawasaki University of Medical Welfare, Kurashiki, Japan

Received 1 May 2011; Accepted 3 October 2011

The rise in the rate of multiple births since the 1980s is due to the effect of advanced maternal age and increased use of assisted reproductive technology (ART). To determine the trends of prevalence in twin births, we studied the data of a population-based birth defects monitoring system during 26 years in Kanagawa Prefecture, Japan. A total of 15,380 twins from 7,690 deliveries were ascertained from 990,978 births in the Kanagawa Birth Defects Monitoring Program (KAMP) during 1981–2008. From the start of KAMP in 1981, the incidence of twin births had been consistently increasing from 57.0 to 98.6 per 10,000 deliveries until 2003, but after this time, the incidence declined to 78.5 in 2007. While the rate of monozygotic twins has been stable (~40 per 10,000 deliveries) after 1990, that of dizygotic twins increased from 25.3 to 57.3 per 10,000 deliveries until 2002, and recovered to 40.1 in 2007. These results showed the most recent tendency of twin births and indicated that the single embryo transfer method can provide protection and reduction of perinatal risk caused by multiple births.

© 2011 Wiley Periodicals, Inc.

Key words: assisted reproductive technology (ART); twin; Kanagawa Birth Defects Monitoring Program (KAMP); zygosity

INTRODUCTION

Multiple births including twin births have several implications for maternal and child health care. Twin pregnancy is associated with an increased incidence of anomalies [Bahtiyar et al., 2007; Glinianaia et al., 2008; Hardin et al., 2009a], a higher risk of perinatal mortality, and preterm births with low birth weight [Helmerhorst et al., 2004; McDonald et al., 2005] compared with singleton pregnancy. A tendency for an increasing rate of twin delivery has been observed in 14 out of 16 countries in Europe, Canada, Australia, Singapore, and Hong Kong [Imaizumi 1998]. This tendency has also been observed in Japan [Imaizumi 2000]. The rise in the rate of multiple births is due to the effect of advanced maternal age and increased use of assisted reproductive technology (ART) [Bondel and Kaminski, 2002]. In the USA and Europe, between 20 and 30% of deliveries following ART are twin births compared with 1% following spontaneous conception [Andersen et al., 2008; Wright et al., 2008]. However, the rate of twin pregnancies in the USA has stabilized at 32 per 1,000 births in 2006 [Chauhan et al., 2010]. In Australia, recent data

How to Cite this Article:

Kurosawa K, Masuno M, Kuroki Y. 2012.
Trends in occurrence of twin births in Japan.
Am J Med Genet Part A 158A:75–77.

indicated that the proportion of twin deliveries decreased in 2006 [Wang et al., 2008].

To determine the trends of prevalence in twin births, we studied the data of a population-based birth defects monitoring system during 26 years between 1981 and 2008 in Kanagawa Prefecture, Japan. Kanagawa Prefecture, which is adjacent to Tokyo, includes Yokohama City with a total population 3,687,000. To investigate the effects of ART, we analyzed the data of twins according to the zygosity during the study period.

MATERIALS AND METHODS

A total of 15,380 twins from 7,690 deliveries were ascertained from 990,978 births in the Kanagawa Birth Defects Monitoring Program (KAMP). This program has been in operation since October 1981 as the first population-based monitoring system in Japan. Details of KAMP are described elsewhere [Kuroki et al., 1982; Kuroki and Konishi, 1984, 1992; Kuroki, 1988; Kurosawa et al., 1994; Yuan et al., 1995]. KAMP covers one-half of the total births (40,000 births annually) in Kanagawa Prefecture. All live births and stillbirths are screened for 44–48 marker malformations (only surface anomalies), arranged in 10–11 groups, and they are examined by general obstetricians or occasionally by general pediatricians within 7 days after birth. During the study period between 1981 and 2008, the KAMP was divided into four stages according to a minor modification in marker anomalies and registration systems. The first two stages, for 1981–1983 and 1984–1988, had total birth registration systems including all the malformed infants, normal

Grant sponsor: Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan.

*Correspondence to:

Kenji Kurosawa, MD, PhD, Division of Medical Genetics, Kanagawa Children's Medical Center, 2-138-4 Mutsukawa, Minami-ku, Yokohama 232-8555, Japan. E-mail: kkurosawa@kcmc.jp

Published online 21 November 2011 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com).

DOI 10.1002/ajmg.a.34362

infants, and all multiple births. However, in the last two stages, 1989–2000 and 2001–2008, all malformed infants as well as all multiple births were registered with two consecutive normal infants. Information on zygosity is not available in the KAMP, and therefore, we used Weinberg's differential rule for zygosity estimation [Fellman and Eriksson, 2006; Hardin et al., 2009b]. The incidence of twin births was defined as the number of twin pairs per total deliveries.

RESULTS

During the period of analysis, the incidence of malformed infants was 0.88% in live births and 17.24% in stillbirths. The sex ratio was 1.05. From the start of KAMP at 1981, the incidence of twin births had been consistently increasing from 57.0 per 10,000 deliveries until 2003 (Fig. 1). This tendency is consistent with the results of previous studies [Imaizumi, 1998, 2000]. The incidence of twin births peaked at 98.6 per 10,000 deliveries in 2003, but after this time, the incidence declined to 78.5 per 10,000 deliveries in 2007. The incidence of monozygotic twins fluctuated during the first 10 years, but after 1990 the incidence was stable at 40 per 10,000 deliveries. The incidence of dizygotic twins increased from 25.3 to 57.3 per 10,000 deliveries in 2002, but rapidly decreased to 40.1 in 2007, while the incidence of monozygotic twins was stable (Fig. 2). These results indicated that the incidence of twins is directly affected by the rate of dizygotic twins, and that the incidence of dizygotic twin births has already reached its peak, at least in the urban area of Japan.

DISCUSSION

Our study found that during the last 20 years, the incidence of twin births increased from 57 to 98 per 10,000 deliveries, but after it reached a peak in 2003, it recovered to 78.5 per 10,000 deliveries in 2007. Our study demonstrated that the trend in twin births was affected by the incidence of dizygotic twins. The incidence of monozygotic twins was stable at 40 per 10,000 deliveries, while that of dizygotic twin births attained a peak in 2002 with 57.3 per 10,000 deliveries, and it declined to 40.1 after this time. To the best

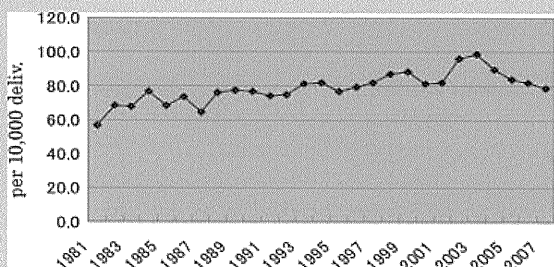


FIG. 1. Trends of the incidence of total births of twin pairs per total deliveries in Japan. The rate of twin births consistently increased from 57.0 per 10,000 deliveries in 1981 to 98.6 in 2003, but after this time, the rate recovered to that of the 1990s.

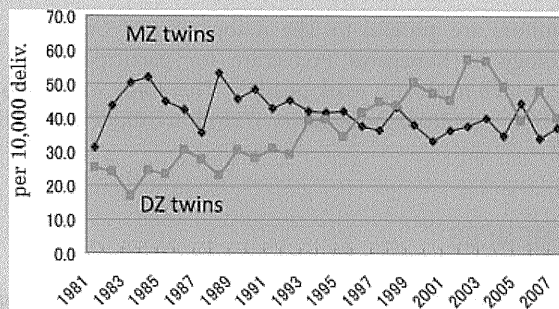


FIG. 2. Comparison of the rate of twin births between monozygotes and dizygotes. In the first 10 years, the fluctuation was remarkable in the rate of births in monozygotic twins for unknown reasons, but during the last 20 years, the rate was stable at approximately 40 per 10,000 deliveries. However, the rate of dizygotic twins consistently increased to reach a peak in 2003, and it then rapidly decreased.

of our knowledge, this is the first report describing the trends of a decrease in the rate of twin births in Japan. Because the rates of monozygotic twins are thought to be constant throughout the world, our results on the tendency of the rates of monozygotic twins have implication of the accuracy of the study. In the USA, between 1980 and 2006, the rate of twin pregnancies consistently increased from 18.9 to 32.1 per 1,000 births [Chauhan et al., 2010]. However, the rapid rise appeared to end in 2004 and the rate stabilized in 2006. A rise in the prevalence of twin births has also been observed in Austria, Finland, Norway, Sweden, Canada, Australia, Hong Kong, Israel, and Singapore [Imaizumi, 1997]. The rate of twin births in these countries stabilized between 2004 and 2006, and recent trends of a decreasing rate has been reported in some countries [Wang et al., 2008].

Clearly, the use of ART has contributed to the changes in the rate of twin pregnancies [Wright et al., 2008; Hansen et al., 2009]. ART twins have a greater risk of adverse perinatal outcome including preterm birth, low birth weight, and cerebral palsy compared with spontaneously conceived twins and singletons [Hansen et al., 2009]. The use of single embryo transfers reduces multiple birth rates and the risks of these adverse outcomes following ART. According to a report from the European Society of Human Reproduction and Embryology, compared with the number of cycles in 2003, fewer embryos were transferred in Germany in 2004, but there were still huge differences between countries [Andersen et al., 2008]. This transfer policy had a considerable impact in Belgium, Finland, Sweden, and several other countries [Andersen et al., 2008], and therefore, a reduced rate of twin births may be observed within a few years in these countries. In the case of Japan, the reduction of the rate was rapid, but a stable rate was not observed at the end of the study period. The rate of twin births may be stabilized when there is a balance between maternal age distribution in reproductive generation and establishment of technical standardization of single embryo transfer. Further analysis on the rates of multiple births based on the population-based monitoring system is required to determine the impact of ART.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors are grateful to The Association of Obstetrics and Gynecology in Kanagawa Prefecture for participating in the KAMP, which made this work possible. This study was supported in part by a grant from the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan.

REFERENCES

- Andersen AN, Goossens V, Ferraretti AP, Bhattacharya S, Felberbaum R, de Mouzon J, Nygren KG, The European IVF-monitoring (EIM) Consortium, for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). 2008. Assisted reproductive technology in Europe, 2004: Results generated from European resisters by ESHRE. *Hum Reprod* 23:756–771.
- Bahtiyar MO, Dulay AT, Weeks BP, Freidman AH, Copel JA. 2007. Prevalence of congenital heart defects in monochorionic/diamniotic twin gestations: A systematic literature review. *J Ultrasound Med* 26: 1491–1498.
- Bondel B, Kaminski M. 2002. Trends in the occurrence, determinants, and consequences of multiple births. *Semin Perinatol* 26:239–249.
- Chauhan SP, Scardo J, Hayes E, Abuhamad AZ, Berghella V. 2010. Twins: Prevalence, problems, and preterm births. *Am J Obstet Gynecol* 203: 305–315.
- Fellman J, Eriksson AW. 2006. Weinberg's differential rule reconsidered. *Hum Biol* 78:253–275.
- Glinianaia SV, Rankin J, Wright C. 2008. Congenital anomalies in twins: A register-based study. *Human Reprod* 23:1306–1311.
- Hansen M, Colvin L, Petterson B, Kurinczuk JJ, de Klerk N, Bower C. 2009. Twins born following assisted reproductive technology: perinatal outcome and admission to hospital. *Hum Reprod* 24: 2321–2331.
- Hardin J, Selvin S, Carmichael SL, Shaw GM. 2009a. The estimated probability of dizygotic twins: A comparison of two methods. *Twin Res Hum Genet* 12:79–85.
- Hardin J, Carmichael SL, Selvin S, Lammer EJ, Shaw GM. 2009b. Increased prevalence of cardiovascular defects among 56,709 California twin pairs. *Am J Med Genet Part A* 149A:877–886.
- Helmerhorst FM, Perquin DA, Donker D, Keise MJ. 2004. Perinatal outcome of singleton and twins after assisted conception: A systematic review of controlled studies. *BMJ* 328:261.
- Imaizumi Y. 1997. Trends of twinning rates in ten countries, 1972–1996. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)* 46:209–218.
- Imaizumi Y. 1998. A comparative study of twinning and triplet rates in 17 countries, 1972–96. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)* 47:101–114.
- Imaizumi Y. 2000. Epidemiology of multiple births in Japan, 1951–1998. In: Yanaihara T, editor. *Study on reproductive assisted medical service in Japan*. Tokyo: Ministry of Health and Welfare of Japan. pp 776–793 (in Japanese).
- Kuroki Y, Konishi H, Tsunoda A, Tadokoro F, Adachi K, Yagi S. 1982. A preliminary report on Kanagawa Birth Defects Monitoring Program (KAMP). *Cong Anom* 22:223–228.
- Kuroki Y, Konishi H. 1984. Current status and perspectives in the Kanagawa Birth Defects Monitoring Program (KAMP). *Cong Anom* 24:385–393.
- Kuroki Y. 1988. Monitoring of congenital anomalies. *Cong Anom* 28:S89–S99.
- Kuroki Y, Konishi H. 1992. Monitoring of congenital anomalies in Japan. *International Conference on Radiation Effects and Protection (Proceeding)*, Japan Atomic Energy Research Institute, pp 59–64.
- Kurosawa K, Imaizumi K, Masuno M, Kuroki Y. 1994. Epidemiology of limb-body wall complex in Japan. *Am J Med Genet* 51:143–146.
- McDonald S, Murphy K, Beyene J, Ohlsson A. 2005. Perinatal outcomes of in vitro fertilization twins: A systematic review and meta-analyses. *Am J Obstet Gynecol* 193:141–152.
- Wang YA, Dean JH, Badgery-Parker T, Sullivan EA. 2008. Assisted reproduction technology in Australia and New Zealand 2006. Assisted reproduction technology series no. 12. AIHW cat. no. PER 43. Sydney: AIHW National Perinatal Statistics Unit.
- Wright VC, Chang J, Jeng G, Chen M, Macaluso M. 2008. Assisted reproductive technology surveillance—United States, 2005. *MMWR CDC Surveill Summ* 56:1–22.
- Yuan P, Okazaki I, Kuroki Y. 1995. Anal atresia: Effect of smoking and drinking habits during pregnancy. *Jpn J Hum Genet* 40:327–332.

Proportion of malformations and genetic disorders among cases encountered at a high-care unit in a children's hospital

Akiko Soneda · Hideki Teruya · Noritaka Furuya · Hiroshi Yoshihashi · Keisuke Enomoto · Aki Ishikawa · Kiyoshi Matsui · Kenji Kurosawa

Received: 5 May 2011 / Accepted: 5 July 2011 / Published online: 16 July 2011
© Springer-Verlag 2011

Abstract Genetic disorders and birth defects account for a high percentage of the admissions in children's hospitals. Congenital malformations and chromosomal abnormalities are the most common causes of infant mortality. So their effects pose serious problems for perinatal health care in Japan, where the infant mortality is very low. This paper describes the reasons for admissions and hospitalization at the high-care unit (HCU) of a major tertiary children's referral center in Japan. We retrospectively reviewed 900 admission charts for the period 2007–2008 and found that genetic disorders and malformations accounted for a

significant proportion of the cases requiring admission to the HCU. Further, the rate of recurrent admission was higher for patients with genetic disorders and malformations than for those with acquired, non-genetic conditions. Over the past 30 years, admissions attributed to genetic disorders and malformations has consistently impacted on children's hospital and patients with genetic disorders and malformations form a large part of this facility. These results reflect improvements in medical care for patients with genetic disorders and malformations and further highlight the large proportion of cases with genetic disorders, for which highly specialized management is required. Moreover, this study emphasizes the need for involvement of clinical geneticists in HCUs at children's hospitals.

Grant sponsor The Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan

A. Soneda · N. Furuya · H. Yoshihashi · K. Enomoto · A. Ishikawa · K. Kurosawa (✉)
Division of Medical Genetics,
Kanagawa Children's Medical Center,
2-138-4 Mutsukawa, Minami-ward,
Yokohama 232-8555, Japan
e-mail: kkurosawa@kcmc.jp

H. Teruya
Division of Critical Care Medicine,
Kanagawa Children's Medical Center,
Yokohama, Japan

K. Matsui
Division of General Pediatrics,
Kanagawa Children's Medical Center,
Yokohama, Japan

H. Teruya
Department of Pediatrics, Yokohama Rosai Hospital,
Yokohama, Japan

K. Kurosawa
Clinical Research Institute, Kanagawa Children's Medical Center,
Yokohama, Japan

Keywords Malformation · Genetic disease · High-care unit · Children's hospital · Mortality

Introduction

Genetic disorders and birth defects account for a high percentage of the admissions to children's hospitals [4, 13]. In 2008 [5], the Ministry of Health, Labor and Welfare in Japan reported that congenital malformations, chromosomal abnormalities, and genetic diseases are the leading causes of death in children during the first year of life. As per that report, 999 infants under the age of 1 year died of congenital malformations and chromosomal abnormalities; this corresponds to 35.7% of the total number of deaths in this age group. Since 1985, congenital malformations and chromosomal abnormalities have remained the leading causes of infant mortality in Japan [5]. Indeed, in USA it