

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

神奈川県における先天異常症候群発生頻度の推定

研究分担者 黒澤健司
神奈川県立こども医療センター遺伝科・部長

研究要旨

多臓器に症状を有す先天異常症候群の多くは遺伝子・ゲノムの異常を原因として、根本治療は困難である。この先天異常症候群の自然歴に関する研究は合併症管理に有用である。同時に、こうした先天異常症候群の発生頻度を明らかにすることも医療施策を行う上での基本情報として重要である。今回、神奈川県の小児病院受診症例から先天異常症候群の発生頻度を推定した。臨床診断が明確で遺伝学的検査により確定が可能な症候群の発生頻度はこれまでの報告とほぼ一致したが、症候群によっては過去の報告との乖離が目立つ疾患もあった。医療施策において発生頻度の推定は重要であり、今後も継続した調査が重要である。

A. 研究目的

多臓器に症状を有す先天異常症候群の多くは遺伝子・ゲノムの異常を原因として、根本治療は困難である。こうした難治性疾患である先天異常症候群の自然歴を明らかにすることは極めて重要である。自然歴を明らかにすることにより、医療サイドの理解が得られ、合併症管理に有用となる。さらに自然歴に関する情報は、将来に対する親の不安を取り除くことを可能とし、結果として長期的予後の改善が期待できる。同時に、こうした先天異常症候群の発生頻度を明らかにすることも医療施策を行う上での基本として重要である。

これまで、我々は神奈川県において、小児病院における受診例および人口ベースの先天異常モニタリング調査のデータを参考にしつつ、代表的な先天異常症候群の発生頻度について検討してきた。この10年の間に代表的な先天異常症候群は指定難病となり、遺伝学的検査による診断の確定が可能となった。こうした背景から、改めて発生頻度について再検討を行った。

B. 研究方法

対象は、神奈川県立こども医療センター遺伝科へ受診歴のある20歳未満の先天異常症候群症例である。診断は臨床症状の組み合わせから臨床遺伝専門医でもある経験豊かなDysmorphologyの専門家によってなされた。診断の確定は多くの例が遺伝学的検査によったが、遺伝学的検査が確立されていない症候群につい

ては臨床診断とした。一般集団の出生数は、神奈川県で公表されている神奈川県人口統計調査結果を参照し、概数を用いた。

（倫理面への配慮）

検討にあたっては全ての個人情報に潜在化させた。

C. 研究結果

神奈川県における調査対象の一般小児人口（20歳未満）約1,508,000人を分母として、代表的な先天異常症候群受診例から、発生頻度を推定した。その結果、ルビンスタイン・テイビ症候群1例/11万出生、CFC症候群1例/25万出生、コストロ症候群1例/38万出生、チャージ症候群1例/7万出生、歌舞伎症候群1例/3万出生、メビウス症候群1例/17万出生、マルファン症候群1例/5万出生、コフィン・ローリー症候群1例/50万出生、モワット・ウィルソン症候群1例/25万出生、クルーゾン症候群1例/14万出生、コフィン・シリス症候群1例/10万出生、ヤング・シンプソン症候群1例/19万出生、であった。

D. 考察

今回、小児病院受診の先天異常症候群症例数から、県内の先天異常症候群発生頻度を推定した。専門家による臨床診断が可能で、遺伝学的検査で確定が可能な先天異常症候群では、これまで文献に記載ある発生頻度とほぼ一致した。具体的には、ルビンスタイン・テイビ症候群は

1/10万-12万 (Hennekam et al., 1990)、歌舞伎症候群 1/32000 (Niikawa et al., 1988)、コストロ症候群 1/38万出生 (Giannoulatou et al., 2013) が上がり、過去の報告と完全に一致する症候群も少なくない。一方で、過去の報告と乖離が目立った症候群もあり、代表的なものとしてチャージ症候群があげられる。今回の調査では1例/7万出生としたが、オランダの調査では1例/15,000出生 (Janssen et al., 2012)、カナダでは1例/8500出生 (Issekutz et al., 2005) としている。先天異常症候群の多くは新生変異に由来し、人種差はないことからこの乖離は明らかに診断評価のバイアスに由来するはずである。さらなる検討は必要である。

今回の調査の限界としては、いくつかの点がある。一つは、対象症候群症例が20歳未満であるが、遺伝学的検査が臨床へ導入されたのはまだこの10年ほどで、年長症例では臨床診断が中心になっていることがあげられる。また、小児病院受診群を対象とした調査であり、分母に比較して県内全例調査とは異なる。したがって、実際の頻度は、これより高い可能性がある。これまで我々はダウン症候群の発生頻度を先天異常モニタリング調査として継続評価してきたが、ダウン症候群の場合、県内出生の約2/3の症例が受診していることが推定され、全例ではない。ダウン症候群とほぼ同じ割合で県内出生例が受診しているとすると、今回得られた頻度より高い可能性がある。

遺伝学的検査が今後これまで以上に臨床検査と導入されることにより、より正確な先天異常症候群の発生頻度の評価が可能となる。

E. 結論

小児病院受診症例から先天異常症候群の発生頻度を推定した。臨床診断が明確で遺伝学的検査により確定が可能な症候群の発生頻度はこれまでの報告とほぼ一致したが、症候群によっては過去の報告との乖離が目立つ疾患もあった。医療施策において発生頻度の推定は重要であり、今後も継続した調査が重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Kumaki T, Enomoto Y, Aida N, Goto T, Kurosawa K. Progression of cerebral and cerebellar atrophy in congenital contractures of limbs and face, hypotonia, and developmental delay. *Pediatr Int*. 2022;64(1):e14734.
2. Murakami H, Uehara T, Enomoto Y, Nishimura N, Kumaki T, Kuroda Y, Asano M, Aida N, Kosaki K, Kurosawa K. Persistent Hyperplastic Primary Vitreous with Microphthalmia and Coloboma in a Patient

with Okur-Chung Neurodevelopmental Syndrome. *Mol Syndromol*. 2022;13(1):75-9.

2. 学会発表

1. 榎本友美、鶴崎美徳、黒澤健司, ABL1の変異による両側無眼球症の症例, 第61回日本先天異常学会学術集会, 東京(オンライン), 2021.8.7-8. 国内
2. 黒澤健司、榎本友美、鶴崎美徳, SETおよびSPTAN1を含む9q34.11欠失症候群は地歴障害と特徴的顔貌を示す, 第61回日本先天異常学会学術集会, 東京(オンライン), 2021.8.7-8. 国内
3. 上原健史、関衛順、露崎悠、榎本友美、黒澤健司, LARS1遺伝子異常の1例, 第61回日本先天異常学会学術集会, 東京(オンライン), 2021.8.7-8. 国内
4. 関衛順、上原健史、熊木達郎、武内俊樹、小崎健次郎、黒澤健司, 脳瘤を認めたPPP2R5D関連神経発達遅滞の1例, 第66回日本人類遺伝学会, 横浜, 2021.10.14-16. 国内
5. 西村直人、榎本友美、関衛順、熊木達郎、村上博昭、林朋子、佐藤博信、武内俊樹、小崎健次郎、黒澤健司, 環椎低形成の合併を認めたShashi-Pena症候群の1例, 第66回日本人類遺伝学会, 横浜, 2021.10.14-16. 国内

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