

先天性心血管疾患の疫学調査

1990年4月～1999年7月、2,654家系の報告

作成担当組織：日本小児循環器学会疫学委員会

作成担当委員：松岡瑠美子，森 克彦，安藤 正彦

背景

先天性心血管疾患 (congenital cardiovascular disease: CCVD) の成因には 遺伝子病 (メンデル遺伝)，染色体異常などの遺伝要因が全CCVDの約8%を占め，風疹，母体の全身病，薬剤など催奇形因子や環境要因によるものが約2%ある。これら成因の判明したCCVDは全CCVDの10%以下であり，現在のところ，残りの90%は成因が不明であり，多因子遺伝とされている¹⁾。多因子遺伝の説明にFalconer²⁾による多因子遺伝 (非メンデル形質) の閾値理論 (multifactorial inheritance with threshold) がある。

多因子遺伝は遺伝的決定要因に2，3少数遺伝子の：オリゴジーン系) または特定の形質に対して周辺の限られた作用を示す多数の遺伝子座 (多遺伝子的：ポリジーン系) または，多因子的背景に単一の主要遺伝子座の関与が存在している場合などに分けられるが，これらの遺伝的要因が，環境要因と相互に作用し合って疾患が出現すると考えられている³⁾。

分子遺伝学の発展により，CCVDの多様な表現型の基本にある個別の疾患遺伝子の同定が次々に進められている。しかし，実際は遺伝子型と表現型が必ずしも単純に一対一対応しない場合がある。すなわち，純粋にメンデル遺伝のみで決定されるCCVDは少数であり，ほとんどは胎内における形態形成，生後の発育，発達，加齢における環境要因により，疾患遺伝子の関与が左右され，表現型の多様性と深く関わっていることが明らかとなってきた。21世紀では，CCVDの疾患に関わる遺伝子の情報を早期にとらえることにより疾患の早期診断，早期治療，ひいては発症の予防法の開発が期待される。遺伝子異常の診断が可能となれば，環境を早期に整えることにより，発症予防，症状の軽減，さらには細胞治療，遺伝子治療を視野に入れた包括的遺伝子医療の到来が期待できる。そのためには，長年にわたる多くの臨床経験を基礎とした表現型の把握法と，個々のCCVDの症例を類似の表現型を示す他のCCVDから確実に識別する方法の創出が大切であると考えられる。

方法

1990年4月～1999年7月の10年間にわたって，病名，総同胞数，同胞内発症数，家族内発症数，家系図，双生児の

Key words:

先天性心血管疾患，疫学，成因分類，家族内発症，環境要因

有無，生下時体重・週数，妊娠中母親の異常と薬物等の使用内容，症候群・合併症の有無，流産・死産既往，出産時両親年齢，血族結婚の有無など81項目の詳細な表現型，遺伝子型を含む臨床記録の記載と患児の母親からのアンケート調査を行い，日本小児循環器学会疫学委員会に登録した。これらを集計し，今後の診断，治療，予防，遺伝相談に役立てる目的で，CCVD成因分類，疾患別CCVDの頻度，家族内再現率，集積家系の疾患一致率，双生児のCCVD，出産時母親年齢，両親の年齢差，妊娠中の母親の嗜好および疾病などについて検討を行った。

各条件による比率の差は， χ^2 検定を用いて有意差検定を行った。 $p < 0.05$ で有意差ありとした。各CCVDの一般人口での頻度“P”は，CCVDの一般人口頻度を1.06⁴⁾とし，今回の調査で得られた各CCVD相対頻度を乗じて求めた。再現期待値は第一親等での再現頻度を求めるEdwards⁵⁾の式からPを算出した。同胞にCCVD患者が1名以上いる頻度を同胞内再現率とし，各CCVD発症者以外の同胞のCCVD発症例数を同胞総数-家系数で除した。

この調査への参加は自発的なものであり，参加される方の意志は十分尊重され，かつ，プライバシーの保護のため個人の氏名等が外部に漏れることがないように，個人情報の管理保護を十分慎重に配慮し，調査を行った。

以下の32の施設より2,654家系のCCVDの調査が集積され，その内容の検討が行われた。

32の施設名：札幌医科大学小児科，北海道大学医学部小児科，北海道立小児総合保健センター循環器科，中通総合病院小児科，東京女子医科大学附属日本心臓血圧研究所循環器小児科，東京女子医科大学第二病院小児科，榊原記念病院小児科，慶應義塾大学医学部小児科，順天堂大学医学部小児科，日本大学医学部小児科，神奈川県立こども医療センター循環器科，筑波大学医学部小児科，群馬県立小児医療センター循環器科，自治医科大学小児科，土浦協同病院小児科，福井愛育病院小児科，岐阜大学医学部小児科，天理よづ相談所病院小児科，愛媛大学医学部小児科，和歌山県立医科大学小児科，近畿大学医学部心臓小児科，倉敷

別刷請求先：〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1

東京女子医科大学附属日本心臓血圧研究所循環器小児科 松岡瑠美子

Table 1A Etiologic basis of CCVD

Etiologic basis	This study 1990. 4-1999. 7 (2,654 cases)		*Tokyo Women's Medical University Inpatients with CCVD ⁶⁾ 1976 (422 cases)
	Cases	%	%
Primarily genetic factors			
• Single mutant gene	124	4.7	1.4
• Chromosomal	217	8.2	3.1
Primarily environmental factors			
• Teratogen	13	0.5	87.2
• Polygene	2,300	86.7	

*The Heart Institute of Japan, Tokyo Women's Medical University
CCVD: congenital cardiovascular disease

中央病院小児科，徳島大学医学部小児科，島根医科大学小児科，九州大学医学部小児科，福岡市立こども病院循環器科，九州厚生年金病院小児科，久留米大学医学部小児科，佐賀医科大学小児科，宮崎医科大学小児科，鹿児島生活協同病院小児科，鹿児島大学医学部小児科

結 果

1. CCVDの成因的分類

成因的分類として，4つのカテゴリ（遺伝子病，染色体異常，催奇形因子，多因子遺伝）の頻度をTable 1Aに示した．遺伝子病4.7%，染色体異常8.2%，催奇形因子0.5%，多因子遺伝86.7%であった．このように原因不明な多因子遺伝が多くを占めていた．染色体異常217例の内訳をTable 1Bに示した．Down症候群が染色体異常の65.9%（全CCVDの5.4%）を占め，22q11.2欠失症候群は20.7%（全CCVDの1.7%），Williams症候群が7.8%（全CCVDの0.6%）と続いた．

2. CCVDの頻度

Table 2に各種主診断別CCVDの頻度を示した．心室中隔欠損（VSD）が最も多く32.1%であり，ファロー四徴（TOF；11.3%），心房中隔欠損（ASD；10.7%）と続き，3疾患を合わせると全CCVDの54.1%と過半数を占めた．

3. CCVDの家族内発症家系，同胞内再現率，双胎児の検討

1) 親子間発症

CCVDの親子間発症家系をTable 3に示した．全CCVD 2,654家系中，2.2%（58家系）に親子間発症を認めた．

最も多かったのがVSD 17家系で，親子間発症家系の29.3%を占めた．母親がCCVDであった例が10例，父親は7例であった．CCVDの親子間発症例のうち，親子でVSDが認められた頻度（親子間一致率）は47.1%（8/17）であった．VSDの父親，母親は，それぞれ4家系であった．児がVSDであり，

Table 1B Chromosomal abnormalities on CCVD

CCVD	Cases	%
Down syndrome	143	65.9
del 22q11.2 syndrome	45	20.7
Williams syndrome	17	7.8
Others	12	5.5
• 3P+, 7 translocation	1	
• partial 3q ter trisomy	1	
• Cat cry syndrome (5p-syndrome)	1	
• 6 P-	1	
• 46XY, 8P+	1	
• 46XY, 9 inversion	1	
• 10P+	1	
• 13-trisomy syndrome	1	
• Turner syndrome	1	
• 46XX/47XXX/48XXXX	1	
• 47XX mar	1	
• 47XYY/45Xmosaic	1	
Total	217	

CCVD: congenital cardiovascular disease

親がVSD以外のCCVDを有する9家系のうち，親のCCVDの内訳は，ASD 6家系，動脈管開存（PDA），TOF，大動脈狭窄（AS）が各1家系であった．

児がASDの親子間発症家系は12家系であり，親もASDを有する家系が8家系（父親5，母親3）であり，親子間一致率が66.7%（8/12）と高頻度に認められた．他の4家系の親は，PDA 2家系，Ebstein奇形，ASが各1家系であった．

児がTOFの親子間発症家系は7家系であり，TOFの親子間一致率は28.6%（2/7）のみであり，2家系とも父親がTOFであった．残りの5家系の親のCCVDは，両大血管右室起始（DORV），肺動脈狭窄（PS），VSD，右側大動脈弓（RAA），拡張型心筋症（DCM）が各1家系であった．

この10年間の疫学調査により集めた少ない親子間発症家系内での検討ではあるが，親子間一致率（平均41%）は，PDA（2/3），ASD（8/12）で66.7%と最も高く，次にVSD（8/17）の47.1%であった．TOF（2/7）では28.6%と上記CCVDに比べ一致率は低かった．

2) 同胞内再現率

Table 4にCCVD2,654家系における疾患別頻度と同胞内再現率を示した．再現期待値と再現実測値を各CCVDについて比較した．完全大血管転換（TGA），心内膜床欠損（AVSD，またはECD，以下AVSD（ECD）とする），大動脈縮窄（CoA）では，再現期待値と再現実測値の差が±0.1～0.4%とわずかで，ASD，TOF，DORV，PS，VSDがこれに続いた．再現実測値が再現期待値より高かった疾患は，数は少なかった

Table 2 Relative incidence of CCVD

Anomaly	This study 1990. 4-1999. 7 (2,654 cases)		Japan Welfare Facilities ⁴⁾ (1986) (Newborns 773 cases)		Hoffman ⁷⁾ Am J Cardiol, 1978 (3,104 cases)
	Cases	%	Cases	%	%
VSD	853	32.1	433	56.0	30.3
VSD+other LR shunt			31	4.0	
TOF	301	11.3	41	5.3	5.1
ASD	285	10.7	41	5.3	6.7
TGA	115	4.3	17	2.2	4.7
PS	98	3.7	74	9.6	7.4
DORV	76	2.9	10	1.3	0.2
PDA	74	2.8	28	3.6	8.6
AVSD (ECD)	61	2.3	14	1.8	3.2
TA	53	2.0	3	0.4	1
CoA	50	1.9	21	2.7	5.7
AS	39	1.5	3	0.4	5.2
TAPVC	36	1.4	9	1.2	1.1
SRV	34	1.3			
PPA	29	1.1	6	0.8	
CTGA	26	1.0	3	0.4	
Ebstein anomaly	19	0.7	3	0.4	
SV	18	0.7	5	0.6	0.3
MR	17	0.6	2	0.3	
SLV	13	0.5			
IAA	9	0.3			
HCM, HOCM, DCM	8	0.3	1	0.1	
PA	7	0.3			
MA	7	0.3			
PPS	6	0.2			
MS	4	0.2	1	0.1	
TAC	4	0.2	3	0.4	
HPLV	2	0.1	5	0.6	1.3
HPRV	2	0.1			2.2
Others	408	15.4	19	2.5	17.1

CCVD: congenital cardiovascular disease, VSD: ventricular septal defect, TOF: tetralogy of Fallot, ASD: atrial septal defect, TGA: transposition of the great arteries, PS: pulmonary stenosis, DORV: double outlet right ventricle, PDA: patent ductus arteriosus, AVSD (ECD): atrioventricular septal defect (endocardial cushion defect), TA: tricuspid atresia, CoA: coarctation of the aorta, AS: aortic stenosis, TAPVC: total anomalous pulmonary venous connection, SRV: single right ventricle, PPA: pure pulmonary atresia, CTGA: corrected transposition of great arteries, SV: single ventricle, MR: mitral regurgitation, SLV: single left ventricle, IAA: interruption of the aortic arch, HCM: hypertrophic cardiomyopathy, HOCM: hypertrophic obstructive cardiomyopathy, DCM: dilated cardiomyopathy, PA: pulmonary atresia, MA: mitral atresia, PPS: pure pulmonary stenosis, MS: mitral stenosis, TAC: truncus arteriosus communis, HPLV: hypoplastic left ventricle, HPRV: hypoplastic right ventricle

が右室性単心室 (SRV) 3 例 (+7.3%, $p < 0.05$), 三尖弁閉鎖 (TA) 3 例 (+3.8%, $p < 0.05$), PDA 4 例 (+3.7%), 総肺静脈環流異常 (TAPVC) 1 例 (+3.2%) があった。また CCVD の同胞内再現率は, PS 100.0% (4/4, $p < 0.05$), PDA 75.0% (3/4), ASD 66.7% (6/9), VSD 63.9% (23/36) であった。TOF は 15.4% (2/

13) と有意に低値であった ($p < 0.05$)。

3 双胎児における CCVD の頻度

Table 5A に示したように, 一卵性双胎 20 組中, 5 組が一卵性双胎で双方とも CCVD の発症 (concordant pair) であり, この頻度は過去の報告とほぼ同様であった。一方, 一卵性双

Table 3 Familial CCVD

CCVD	Probands	Identical CCVD	Other CCVD	Affected father			Affected mother				
				Probands	Identical CCVD	Other CCVD	Probands	Identical CCVD	Other CCVD		
VSD	17	8	9	7	4	3	ASD: 2 AS: 1	10	4	6	ASD: 4 PDA: 1 TOF: 1
ASD	12	8	4	7	5	2	Ebstein: 1 AS: 1	5	3	2	PDA: 2
TOF	7	2	5	3	2	1	DCM: 1	4	0	4	DORV: 1 PS: 1 VSD: 1 RAA: 1
PS	3	0	3	0	0	0		3	0	3	ASD: 1 VSD: 1 WPW: 1
PDA	3	2	1	1	0	1	VSD: 1	2	2	0	
DORV	2	0	2	0	0	0		2	0	2	ASD: 1 PPS: 1
HCM	2	2	0	2	2	0		0	0	0	
AVSD (ECD)	1	1	0	0	0	0		1	1	0	
DIRV	1	0	1	0	0	0		1	0	1	TOF: 1
IAA	1	0	1	0	0	0		1	0	1	VSD: 1
PPA	1	0	1	0	0	0		1	0	1	ASD: 1
TA	1	0	1	0	0	0		1	0	1	CTGA: 1
VT	1	0	1	0	0	0		1	0	1	PVC: 1
HPRV	1	0	1	0	0	0		1	0	1	VSD: 1
SVAS	1	1	0	1	1	0		0	0	0	
CoA	1	0	1	1	0	1	ASD: 1	0	0	0	
CTGA	1	0	1	1	0	1	VSD: 1	0	0	0	
DCM	1	0	1	1	0	1	PMD: 1	0	0	0	
TAPVC	1	0	1	1	0	1	ASD: 1	0	0	0	
Total	58	24	34	25	14	11		33	10	23	

CCVD: congenital cardiovascular disease, VSD: ventricular septal defect, ASD: atrial septal defect, TOF: tetralogy of Fallot, PS: pulmonary stenosis, PDA: patent ductus arteriosus, DORV: double outlet right ventricle, HCM: hypertrophic cardiomyopathy, AVSD (ECD): atrioventricular septal defect (endocardial cushion defect), DIRV: double inlet right ventricle, IAA: interruption of the aortic arch, PPA: pure pulmonary atresia, TA: tricuspid atresia, VT: ventricular tachycardia, HPRV: hypoplastic right ventricle, SVAS: supravalvular aortic stenosis, CoA: coarctation of the aorta, CTGA: corrected transposition of great arteries, DCM: dilated cardiomyopathy, TAPVC: total anomalous pulmonary venous connection, AS: aortic stenosis, PMD: primary myocardial disease, RAA: right aortic arch, WPW: Wolff-Parkinson-White syndrome, PPS: pure pulmonary stenosis, PVC: premature ventricular contraction

胎のうち片方がCCVDでないdiscordant pairが75%であった。二卵性双胎では18組のわずか1組のみがconcordant pairであった。

一卵性双胎のconcordant pair 5組のうち3組に同一のCCVDが認められた。内訳は、純型肺動脈弁閉鎖 (PPA) 2組, VSD 1組であった。他の2組は、VSD + CoA + PDAとVSD + ASD, TOFとVSD + 漏斗部狭窄のPSであり、VSDを共通に持つ類似疾患であった (Table 5B)。

4. CCVDの同胞内順位

CCVD 8疾患における家族内発症家系を除いた散発例1,596例の出生順位をTable 6Aに示した。症例が第1子と第2子のいずれかであったのは、全PDA症例の90.8%, AVSD (ECD) 症例の88.9%, VSD症例の86.6%, ASD症例の85.3%, TOF症例の85.2%, DORV症例の80.8%, TGA症例の80.4%であり、PS症例で78.1%と最も低頻度であった。

TOFにおける第1子での発症頻度は、CCVD8疾患の第1

Table 4 Recurrence risks given one sibling who has the CCVD

CCVD	Families	Incidence of CCVD (%)	Siblings	Estimated population incidence P (%)	Expected \sqrt{P} (%) ⁵⁾	Affected siblings	Observed recurrence risks (%)	Identical CCVD	Recurrence risks (%)	1980 Nora suggested risk ¹⁾ (%)
VSD	853	32.1	1,722	0.34	5.8	36	4.1	23	2.6	4.2
TOF	301	11.3	616	0.12	3.5	13	4.1	2	0.6	3.0
ASD	285	10.7	610	0.11	3.3	9	2.8	6	1.8	2.9
TGA	115	4.3	261	0.05	2.2	3	2.1	0	0.0	1.7
PS	98	3.7	221	0.04	2.0	4	3.3	4	3.3	2.7
DORV	76	2.9	163	0.03	1.7	2	2.3	1	1.1	
PDA	74	2.8	148	0.03	1.7	4	5.4	3	4.1	3.5
AVSD (ECD)	61	2.3	122	0.02	1.4	1	1.6	0	0.0	2.6
TA	53	2.0	111	0.02	1.4	3	5.2	0	0.0	1.0
CoA	50	1.9	106	0.02	1.4	1	1.8	0	0.0	1.8
TAPVC	36	1.4	60	0.01	1.0	1	4.2	0	0.0	
SRV	34	1.3	70	0.01	1.0	3	8.3	0	0.0	
Others	618		1,291			215				
Total	2,654		5,501			295		39		

Estimated population incidence of each category of CCVD (P) = General population incidence of CCVD(1.06)⁴⁾ × Incidence of each category of CCVD
 Expected P was calculated using Edward's⁵⁾ formula

Observed recurrence risks = No. of affected siblings or Identical CCVD / (No. of siblings - No. of families)

CCVD: congenital cardiovascular disease, VSD: ventricular septal defect, TOF: tetralogy of Fallot, ASD: atrial septal defect, TGA: transposition of the great arteries, PS: pulmonary stenosis, DORV: double outlet right ventricle, PDA: patent ductus arteriosus, AVSD (ECD): atrioventricular septal defect (endocardial cushion defect), TA: tricuspid atresia, CoA: coarctation of the aorta, TAPVC: total anomalous pulmonary venous connection, SRV: single right ventricle

子での発症頻度の平均値(45.4%)に比して、54.1%と有意に高値であった($p < 0.05$)。一方、TGAでは、第1子での発症頻度は、35.3%($p < 0.05$)と有意に低値であったが、第4子での発症頻度が平均値2.2%に比して、5.9%と高値であった。また、PSでは第3子の発症頻度が平均値12.6%に比して20.7%と高値であった。

CCVD 8疾患における同胞数をTable 6Bに示した。第1子のCCVD発症例における同胞数を検討してみると、同胞数1名は、CCVD 8疾患における平均値48.0%に比して、VSDで58.8%と有意に高値を示し($p < 0.05$)、TGA(41.7%)、ASD(37.7%)、PS(31.4%)で低値を示した。

第1子または第2子でのCCVD発症例における1名または2名の同胞数は、CCVD 8疾患における平均値69.5%に比べ、VSD(77.3%)、TOF(73.9%)、DORV(72.1%)、ASD(71.1%)、TGA(69.6%)と高値を示し、AVSD(ECD)(67.7%)、PDA(66.2%)、PS(58.3%)で低値を示した。すなわち、同胞数3名がPSの20.7%と最も多く、AVSD(ECD)で7.4%と最も少なかった。

5. 血族結婚の頻度

血族結婚に関する情報が得られた2,069家系中57家系(2.8

%)に、血族結婚を認めた。各CCVDにおける血族結婚頻度をTable 7に示した。内訳は、いとこ同士が最も多く52.6%(30/57)であった。

CCVD別の血族結婚の頻度は、PS 4.1%(4/98)、Down症候群3.5%(5/143)、VSD 2.6%(22/853)、ASD 2.1%(6/285)であった。TOF、DORVでは各3家系に、TGA、PDA、TA、TAPVCでは各2家系に血族結婚を認めた。すなわち、血族結婚は、各CCVD家系の1.0~5.6%に認められたが特有な疾患はなかった。症例数は少ないがEbstein奇形、Noonan症候群、Cornelia de Lange症候群、CHARGE連合、右室二腔症(DCRV)、Holt-Oram症候群にも各1家系の血族結婚があった。Fig. 1に地域別頻度を示した。地域的な有意差は認められなかったが、今後の調査の積み重ねが待たれる。

6. CCVD出産時の母親の年齢と両親の年齢差

Fig. 2Aに示すように、全症例のうち、母親年齢の情報が得られた2,589例のCCVD患児の出産時における母親年齢は、23歳から33歳が多く、27歳と29歳にほぼ同数の2峰性を示した。これは1996年、厚生省「人口動態統計」でみる母親の出産時年齢のピークと一致していた。主な疾患VSD、TOF、ASDをみるとVSD 842例では、27歳と29歳にピークの

Table 5A Concordant rates of CCVD in twins with CCVD

	Zygoty	Concordant		Discordant cases	Unknown cases	Total cases	
		Cases	%				
This study 1990. 4-1999. 7 (2,654 cases)	Monozygotic	5	25.0	15		20	
	Dizygotic	1	5.6	16	1	18	
	Unknown	0	0.0	3		3	
*Tokyo Women's Medical University (1972) ⁸⁾	Monozygotic	8	21.6	30		38	
	Dizygotic	2	7.0	27		29	
	Unknown	2	14.1	16		18	
Nora ⁹⁾	Monozygotic	6	46.0	7		13	
	Dizygotic	1	4.2	23		24	
Ref ⁹⁾	Monozygotic	9	25.0	27		36	
	Dizygotic	2	4.9	39		41	
Total	Monozygotic	28	26.0	79		107	p<0.01
	Dizygotic	6	5.4	105	1	112	
	Unknown	2	9.5	19		21	

*The Heart Institute of Japan, Tokyo Women's Medical University

Table 5B Summary of twins with CCVD

	Monozygotic				Dizygotic			
	CCVD - CCVD	Cases	N - CCVD	Cases	CCVD - CCVD	Cases	N - N-CCVD	Cases
PPA - PPA	2		N - VSD	5	VSD - SRV	1	N - VSD	5
VSD - VSD	1		N - ASD	4			N - ASD	3
VSD, CoA, PDA - VSD, ASD	1		N - TOF	2			N - TOF	2
TOF - VSD, PS	1		N - Asplenia	1			N - CoA	1
			N - PPA	1			N - DORV	1
			N - Ebstein	1			N - MR	1
			N - TGA	1			N - PDA	1
							N - PS	1
						N - PTA	1	

N: Normal heart, CCVD: congenital cardiovascular disease, PPA: pure pulmonary atresia, VSD: ventricular septal defect, CoA: coarctation of the aorta, PDA: patent ductus arteriosus, ASD: atrial septal defect, TOF: tetralogy of Fallot, PS: pulmonary stenosis, TGA: transposition of the great arteries, SRV: single right ventricle, DORV: double outlet right ventricle, MR: mitral regurgitation, PTA: persistent truncus arteriosus

Table 6A Rank order of sporadic probands with CCVD in siblings

Rank order	1		2		3		4		5		6		Unknown		Total Cases
	Cases	%	Cases	%	Cases	%	Cases	%	Cases	%	Cases	%	Cases	%	
VSD	337	46.7	288	39.9	83	11.5	10	1.4	4	0.6	0	0.0	0	0.0	722
TOF	139	54.1	80	31.1	26	10.1	8	3.1	3	1.2	0	0.0	1	0.4	257
ASD	114	46.3	96	39.0	33	13.4	3	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	246
TGA	36	35.3	46	45.1	14	13.7	6	5.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	102
PS	35	42.7	29	35.4	17	20.7	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	82
DORV	26	38.2	29	42.6	11	16.2	1	1.5	0	0.0	1	1.5	0	0.0	68
PDA	30	46.2	29	44.6	5	7.7	1	1.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	65
AVSD (ECD)	29	53.7	19	35.2	4	7.4	1	1.9	1	1.9	0	0.0	0	0.0	54
Total	746	45.4*	616	39.1*	193	12.6*	31	2.2*	8	0.5*	1	0.2*	1	0.1*	1,596

*: Average

CCVD: congenital cardiovascular disease, VSD: ventricular septal defect, TOF: tetralogy of Fallot, ASD: atrial septal defect, TGA: transposition of the great arteries, PS: pulmonary stenosis, DORV: double outlet right ventricle, PDA: patent ductus arteriosus, AVSD (ECD): atrioventricular septal defect (endocardial cushion defect)

Table 6B Rank order of probands with CCVD in siblings

No. of Sib. CCVD	1		2		3		4		5		2 in Sib.		3		4		5			
	%	Cases	%	Cases	%	Cases	%	Cases	%	Cases	%	Cases	%	Cases	%	Cases	%	Cases		
VSD	337	58.8	198	32.3	109	8.0	27	0.9	3	0	0	288	87.2	251	12.5	36	0.3	1	0	0
TOF	139	52.5	73	38.8	54	7.9	11	0.7	1	0	0	80	78.8	63	20.0	16	1.3	1	0	0
ASD	114	37.7	43	51.8	59	9.6	11	0.9	1	0	0	96	76.0	73	24.0	23	0.0	0	0	0
TGA	36	41.7	15	44.4	16	8.3	3	5.6	2	0	0	46	87.0	40	13.0	6	0.0	0	0	0
PS	35	31.4	11	54.3	19	14.3	5	0.0	0	0	0	29	62.1	18	31.0	9	6.9	2	0	0
DORV	26	50.0	13	46.2	12	3.8	1	0.0	0	0	0	29	82.8	24	17.2	5	0.0	0	0	0
PDA	30	53.3	16	36.7	11	10.0	3	0.0	0	0	0	29	55.2	16	10.3	3	0.0	0	0	0
AVSD(ECD)	29	58.6	17	31.0	9	10.3	3	0.0	0	0	0	19	94.7	18	5.3	1	0.0	0	0	0
Total	746	48.0*	27	41.9*	36	9.0*	8	1.0*	0.9	0*	0	616	78.0*	62.9	16.7*	12.4	1.1*	0.5	0*	0

No. of Sib. CCVD	3		4		5		4 in Sib.		5		5 in Sib.		6		6 in Sib.		Sibling unknown		Total
	%	Cases	%	Cases	%	Cases	%	Cases	%	Cases	%	Cases	%	Cases	%	Cases	%	Cases	
VSD	83	95.2	79	4.8	4	0	0	10	100.0	10	0	0	4	100.0	4	0.0	0	0	722
TOF	26	92.3	24	7.7	2	0	0	8	100.0	8	0	0	3	66.7	2	33.3	1	0	257
ASD	33	100.0	33	0.0	0	0	0	3	100.0	3	0	0	0	0.0	0	0.0	0	0	246
TGA	14	92.9	13	7.1	1	0	0	6	100.0	6	0	0	0	0.0	0	0.0	0	0	102
PS	17	94.1	16	5.9	1	0	0	1	100.0	1	0	0	0	0.0	0	0.0	0	0	82
DORV	11	100.0	11	0.0	0	0	0	1	100.0	1	0	0	0	0.0	0	0.0	0	0	68
PDA	5	100.0	5	0.0	0	0	0	1	100.0	1	0	0	0	0.0	0	0.0	0	0	65
AVSD(ECD)	4	100.0	4	0.0	0	0	0	1	100.0	1	0	0	1	100.0	1	0.0	0	0	54
Total	193	96.8*	15	3.2*	1	0*	0	31	100.0*	3	0*	0	8	33.3*	0	4.2*	0	1	1,596

*: Average, Sib.: Siblings
 CCVD: congenital cardiovascular disease, VSD: ventricular septal defect, TOF: tetralogy of Fallot, ASD: atrial septal defect, TGA: transposition of the great arteries, PS: pulmonary stenosis, DORV: double outlet right ventricle, PDA: patent ductus arteriosus, AVSD (ECD): atrioventricular septal defect (endocardial cushion defect)

Table 7 Consanguineous marriage

CCVD	Total	Consanguinity positive		Details of consanguineous marriage				
		Cases	%	Cousin	Second cousin	Aunt/nephew	Others	Unknown
VSD	853	22	2.6	10	0	1	4	7
ASD	285	6	2.1	1	0	0	2	3
Down syndrome	143	5	3.5	4	0	0	0	1
PS	98	4	4.1	3	0	0	0	1
TOF	301	3	1.0	2	0	0	0	1
DORV	76	3	3.9	3	0	0	0	0
TGA	115	2	1.7	0	0	0	0	2
PDA	74	2	2.7	0	0	0	1	1
TA	53	2	3.8	1	1	0	0	0
TAPVC	36	2	5.6	1	0	0	0	1
Ebstein anomaly	19	1	5.3	1	0	0	0	0
Noonan syndrome	10	1	10.0	1	0	0	0	0
Cornelia de Lange syndrome	2	1	50.0	1	0	0	0	0
CHARGE association	2	1	50.0	1	0	0	0	0
DCRV	1	1	100.0	1	0	0	0	0
Holt-Oram syndrome	1	1	100.0	0	0	0	0	1
Total	2,069	57	2.8	30	1	1	7	18

CCVD: congenital cardiovascular disease, VSD: ventricular septal defect, ASD: atrial septal defect, PS: pulmonary stenosis, TOF: tetralogy of Fallot, DORV: double outlet right ventricle, TGA: transposition of the great arteries, PDA: patent ductus arteriosus, TA: tricuspid atresia, TAPVC: total anomalous pulmonary venous connection, DCRV: double chambered right ventricle

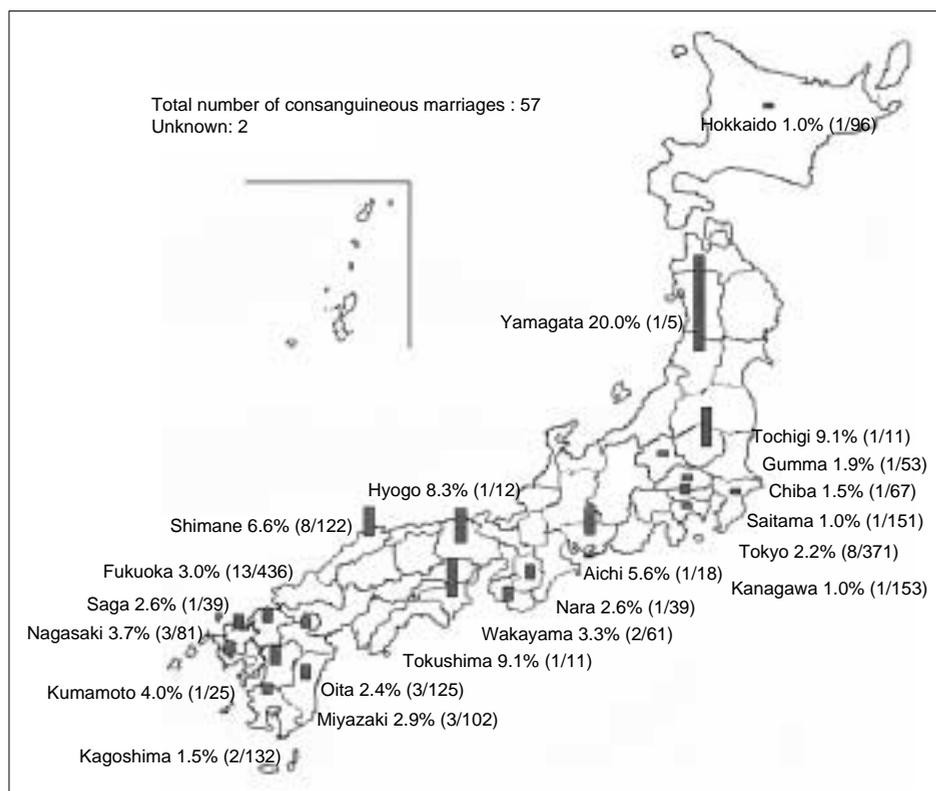


Fig. 1 Distribution of consanguineous marriage (1990. 4-1999. 7). (Number of consanguineous marriages/number of patients by prefectures) Place of residence at 3 months gestation.

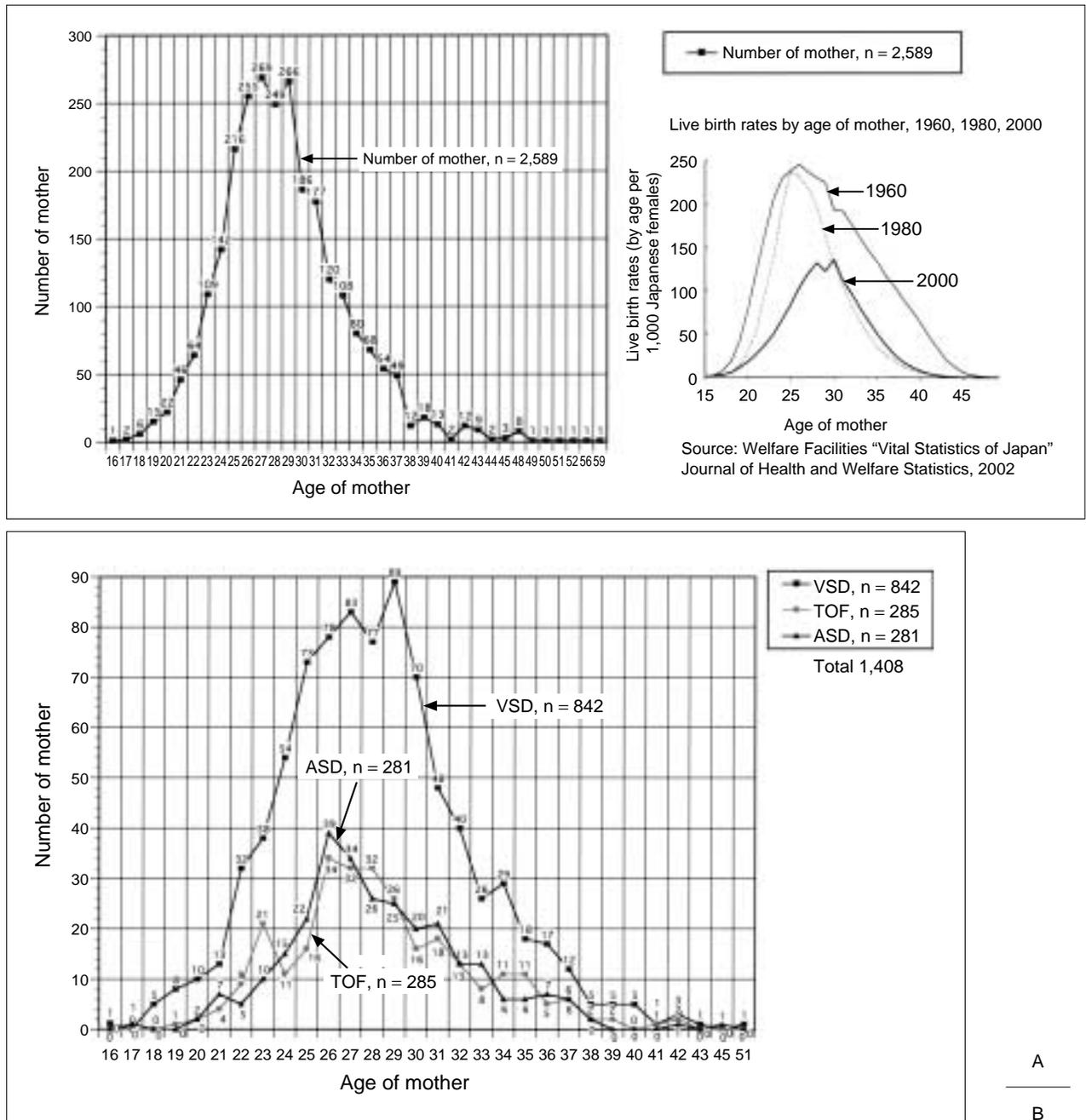


Fig. 2 Age of mother at birth.
 A Proband with CCVD.
 B Proband with VSD, TOF or ASD.

ある2峰性を示し、CCVDの全体の傾向と一致していた(Fig. 2B). TOFは23歳と26~28歳になだらかなピークのある2峰性を、ASDは26歳にピークを認め、厚生省の母親の出産時年齢のピークより比較的若い母親が多かった。

Fig. 3Aに情報が得られたCCVD 2,579例の両親の年齢差(父親年齢-母親年齢)を示した。年齢差なしが341例と最も多かった。疾患別にみると、VSDでは3峰性のピークを示し、

年齢差なしが最も多く、次に父親が母親より3歳年上、6歳年上と続いた。TOF, ASDでは父親が母親より0~2歳年上のなだらかなピークを認め、TOFでは5歳年上にも小さなピークを認められた(Fig. 3B)。

7. 出生時体重

主なCCVD 8疾患別に出生体重をTable 8に示した。この

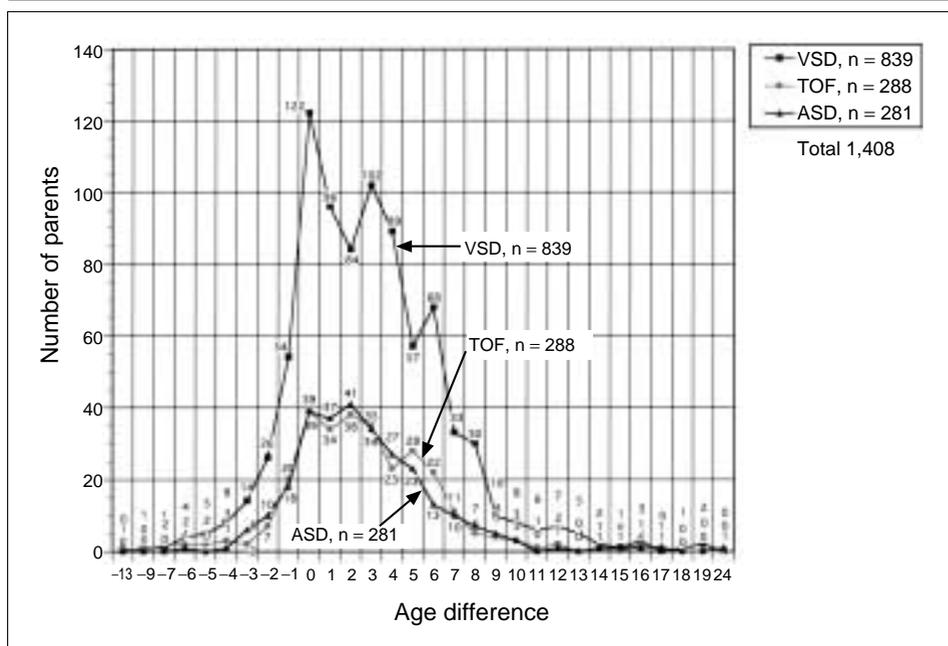
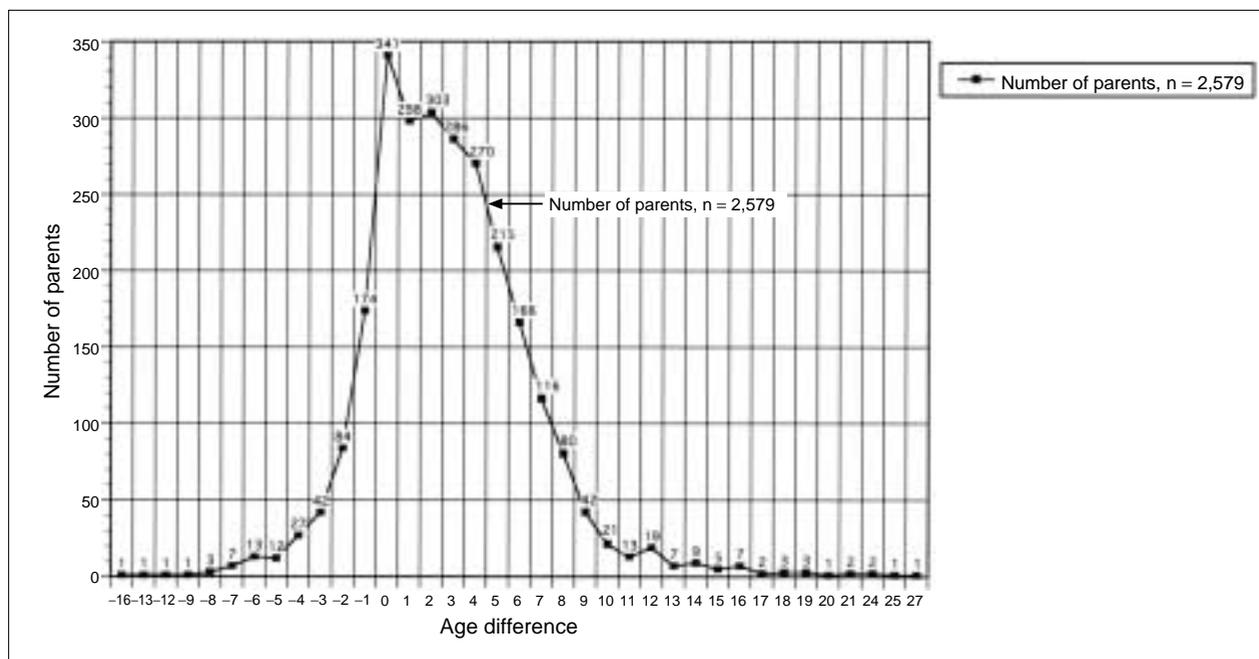


Fig. 3 Age difference between parents.

A Proband with CCVD.

B Proband with ASD, TOF or ASD.

調査が行われていた期間(1990~1999年)の厚生省「人口動態統計」によると1990年の出生体重の平均は3,130gで、その後3,070g(1996年), 3,065g(1997年), 3,055g(1998年), 3,050g(1999年)と年々減少傾向にあり、平均出生体重は3,090gであった。

この一般人口の出生体重の平均値(3,090g)より有意に低値を示した疾患はTOF(2,820g), AVSD(ECD)(2,907g), ASD

(3,017g)であった($p < 0.05$)。一方、TGAでは、3,178gと一般人口の出生体重平均値より有意に高値を示した($p < 0.05$)。

8. 妊娠中の母体環境要因

1)喫煙, 飲酒, コーヒーの常用

妊娠中の母親の嗜好品を、Table 9 に示した。一般人口における母親の妊娠中の喫煙率は、1990年は5.6%であった

Table 8 Birthweight of CCVD

CCVD	Max (g)	Min (g)	Average (g)	<2,500g	%	Cases	5% risk	t
VSD	6,130	1,236	3,084	80	9.4	853	NS	0.25
TOF	4,025	752	2,820	69	22.9	301	p<0.05	9.22
ASD	4,540	1,100	3,017	29	10.2	285	p<0.05	2.46
TGA	4,340	2,310	3,178	4	3.5	115	p<0.05	-2.39
PS	4,050	2,184	3,025	8	8.2	98	NS	1.60
DORV	4,050	1,808	3,044	8	10.5	76	NS	0.89
PDA	4,000	1,160	2,998	11	14.9	74	NS	1.43
AVSD (ECD)	4,020	1,800	2,907	13	21.3	61	p<0.05	3.45

NS: no significance, p<0.05 is considered significant

CCVD: congenital cardiovascular disease, VSD: ventricular septal defect, TOF: tetralogy of Fallot, ASD: atrial septal defect, TGA: transposition of the great arteries, PS: pulmonary stenosis, DORV: double outlet right ventricle, PDA: patent ductus arteriosus, AVSD (ECD): atrioventricular septal defect (endocardial cushion defect)

< Source >

Welfare Facilities "Vital Statistics of Japan"

General population	1990	1999	Average (1990-1999)
Average weight (kg)	3,130	3,050	3,090
<2.5kg (%)	5.6	7.2	6.4

Table 9 Cigarette smoking, alcohol and coffee intake of mother

CCVD	Cases		Cigarette				Alcohol				Coffee	
	n		n	%	χ^2	n	%	χ^2	NS	n	%	
VSD	853		103	12.1	21.7	p<0.05	169	19.8	1.69	NS	484	56.7
TOF	301		37	12.3	8.45	p<0.05	68	22.6	4.10	p<0.05	166	55.1
ASD	285		35	12.3	7.96	p<0.05	69	24.2	7.18	p<0.05	186	65.3
TGA	115		16	13.9	5.98	p<0.05	32	27.8	7.34	p<0.05	76	66.1
PS	98		11	11.2	1.60	NS	17	17.3	0.04	NS	49	50.0
DORV	76		7	9.2	0.21	NS	14	18.4	0.01	NS	48	63.2
PDA	74		12	16.2	7.29	p<0.05	14	18.9	0.03	NS	51	68.9
AVSD/ECD	61		7	11.5	1.15	NS	13	21.3	0.42	NS	42	68.9
Total	1,863		228	12.3*			396	21.3*			1,102	61.8*

*: Average, NS: no significance, p<0.05 is considered significant

CCVD: congenital cardiovascular disease, VSD: ventricular septal defect, TOF: tetralogy of Fallot, ASD: atrial septal defect, TGA: transposition of the great arteries, PS: pulmonary stenosis, DORV: double outlet right ventricle, PDA: patent ductus arteriosus, AVSD (ECD): atrioventricular septal defect (endocardial cushion defect)

< Source >

Welfare Facilities "Vital Statistics of Japan"

	General investigation (smoking rates of pregnant mothers) (%)	General investigation (drinking rates of pregnant mothers) (%)
1990	5.6	
2000	10.0	18.1
Average	7.8	

が、2000年には10.0%と増加している。両年の喫煙率の平均値7.8%と各CCVDの母親の妊娠中の喫煙率とを比較すると、PDA, TGA, TOF, ASD, VSDで有意に高値を示した($p<0.05$)。一般人口における妊娠中の母親の飲酒率は、2000年の18.1%というデータしかない。これと比較すると、TGA, ASD, TOFの母親妊娠中の飲酒率は有意に高値であった($p<0.05$)。コーヒーは、各CCVDの半数以上の母親が妊娠中も嗜好していた。

2)CCVDの母親の流産・死産の既往頻度

Table 10にCCVDの母親の流産・死産の既往頻度を示した。CCVD 8疾患, 1,863例の母親の流産経験者は平均25.4%, 死産経験者(妊娠8カ月以降)は平均1.2%であった。

3)周産期の妊娠異常

Table 11は周産期の妊娠異常10項目(切迫流産・早産, 感染症・アレルギー, 糖尿病, 貧血, 膣炎, 妊娠悪阻, 妊娠中毒症, 甲状腺異常, その他の疾患, 外科手術)の母体異常を示した。周産期の異常に関する厚生省の統計がないので一般人口頻度と比較はできなかったが、CCVDの主な8疾患で、平均53.7%の母親は妊娠中に何らかの異常を示した。妊娠異常の中で最も多かったのが貧血で22.4%, 次に感染症の20.0%, 切迫流産(7カ月前)・切迫早産(8カ月に以降)の13.6%であった。

妊娠中の異常は、8疾患でPDAの母親が62.2%と最も高く、次いでTGA60.0%, AVSD(ECD)57.4%, DORV55.3%であった。

PDAの母親では、貧血27.0%(平均22.4%), 切迫流産・早産16.2%(平均13.6%), 妊娠中毒症9.5%(平均5.1%)とこれら3項目はいずれもCCVD 8疾患の中で最も高値を示した。

TGAの母親では、感染症・アレルギーが25.2%(平均20.0%), 貧血23.5%(平均22.4%)であり、かぜが全感染症の87%を占め、妊娠早期(1~3カ月)のかぜの罹患率もAVSD(ECD)と同様に高かった。また妊娠早期のヘルペスウイルス感染症が2例, 喘息, 蕁麻疹などのアレルギー性疾患が各1例あった。

AVSD(ECD)の母親も感染症・アレルギーが26.2%と多く、切迫流産・早産が14.8%であった。またかぜが85.7%で、母親の妊娠早期の罹患率も高かった。その他、関節リウマチ, 蕁麻疹が各1症例ずつあった。

妊娠早期での母親のかぜや流感の罹患は、AVSD(ECD)67%, TGA65%, ASD59%, VSD55%, PS55%, TOF54%, PDA29%, (平均58%)であり、最もかぜや流感の罹患の頻度が低かったのがPDAの母親であった。

DORVの母親では、感染症・アレルギーは26.3%とCCVD 8疾患の中で最も多く、その内訳は全例(100%)がかぜであり、このうち83%が妊娠早期の罹患であった。切迫流産・早産も多く15.8%であった。

その他TOFとPDAの母親では感染症・アレルギーが18.9%であり、このうち、PDAの母親ではかぜが全感染症の63.6%

で、妊娠早期のかぜの罹患率が29%とCCVD 8疾患中、最も頻度が低かった。膀胱炎が18.2%, 腎盂炎, 副鼻腔炎, 耳下腺炎も各1例にみられた。妊娠中の膣炎は、PDAが4.1%にみられ、他の疾患を上回っていた。

TOFの母親では86.7%がかぜで、妊娠早期のかぜの罹患率は約半数であった。ほかに、風疹が2例, 帯状疱疹, 喘息, 卵アレルギー, 急性虫垂炎が各1例に認められた。

VSDの母親では、かぜが70.2%と、妊娠早期におけるかぜ, 流感の罹患率はTOFの母親と同様、約半数に認められた。そのほかに、尿路感染症5例, 麻疹1例, 伝染性紅斑1例, 喘息2例, 関節リウマチ1例であった。CCVD 8疾患中、感染症・アレルギーが最も低頻度であったASDの母親ではかぜの頻度が68.8%とPDAの母親に類似していた。妊娠早期のかぜの罹患率は59%とCCVD 8疾患の平均であった。切迫流産・早産は平均13.6%前後の割合で妊娠中の母親にみられた。PDAで最も多く、次に、DORV, AVSDと続いた。

妊娠中毒症は、PDA 9.5%, TOF 7.3%, DORV 6.6%に認められ、全CCVDの平均5.1%に比し高率であった。

母親の糖尿病は、VSD, TOF, ASD, DORV, PDAで認められた。母親の甲状腺機能異常症は、VSDで6例, TOF, ASDでそれぞれ1例ずつみられた。

その他の疾患は、子宮筋腫, 頸管無力症, 前置胎盤, 胎盤機能不全, 膣ポリープ, 卵巣腫など婦人科疾患, 頭痛, 胃炎, 胃痛, 腹痛, 腰痛, 尿路結石, 便秘, 食中毒, 階段より落下, 筋肉痛, 椎間板ヘルニア, 不整脈, 黄疸, 高脂血症, IgG腎症などが全CCVD中40例にみられた。PS 2例の母親で、向精神薬を服用していた。

妊娠中の外科手術が、14例に施行されており、4例の母親が卵巣腫摘出術(VSD 2例, ASD 1例, PDA 1例), 1例の母親が部分胎状奇胎による人工中絶術(TGA 1例), 3例の母親が子宮口縫縮術(VSD 1例, TOF 1例, AVSD 1例), 3例の母親が抜歯(VSD 2例, うち1例は骨膜切除術, DORV 1例), TOFの2例の母親が虫垂摘出術, VSDの1例の母親が子宮ポリープ切除術を受けていた。

4)催奇形因子としての風疹

風疹の母体感染が認められたのは全CCVD中23例であり、そのうち児が風疹症候群(congenital rubella syndrome: CRS)と診断された症例が12例で、CCVDの内訳はPDA+PS 4例, PDA 2例, PS 2例, PDA+AS 1例, PPS 1例, PS+AS 1例, VSD+PDA 1例であった。また、児がCRSと診断されていなかった11例のCCVDの内訳は、VSD 5例, ASD(II) 2例, AS 1例, TAPVC 1例, TOF 1例, TOF+PA+PDA 1例であった。そのうち1例はDown症候群であった。

考 察

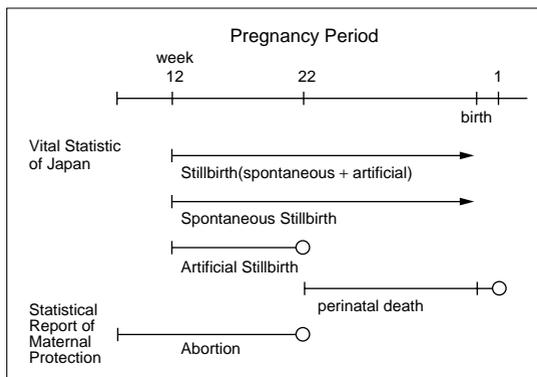
CCVDの成因分類に関する日本のデータは、1976年の東京女子医科大学に入院した422例のCCVD成因区分²⁾があ

Table 10 Incidence of abortion and stillbirth of mother of CCVD patients

CCVD	Cases		Abortion		Total No. of abortions	Total No. of spontaneous abortions	Total No. of artificial abortions	Stillbirths		
	n	n	%	Times	Times	Times	n	%	Times	
VSD	853	213	25.0	299	197	102	5	0.6	5	
TOF	301	92	30.6	137	102	35	3	1.0	3	
ASD	285	77	27.0	90	55	35	6	2.1	6	
TGA	115	29	25.2	37	18	19	1	0.9	1	
PS	98	25	25.5	34	23	11	1	1.0	1	
DORV	76	19	25.0	21	17	4	1	1.3	1	
PDA	74	15	20.3	25	18	7	2	2.7	2	
AVSD (ECD)	61	15	24.6	18	12	6	0	0.0	0	
Total	1,863	485	25.4*	661	442	219	19	1.2*	19	

*: Average

CCVD: congenital cardiovascular disease, VSD: ventricular septal defect, TOF: tetralogy of Fallot, ASD: atrial septal defect, TGA: transposition of the great arteries, PS: pulmonary stenosis, DORV: double outlet right ventricle, PDA: patent ductus arteriosus, AVSD (ECD): atrioventricular septal defect (endocardial cushion defect)



Journal of Health and Welfare Statistics, 2002

< Source >

Welfare Facilities "Vital Statistics of Japan"

	1990	1999
Total No. of spontaneous stillbirths	21,689	16,711
Total No. of artificial stillbirths	27,207	21,741
Total	48,896	38,452
Birth number	1,221,585	1,177,669

Journal of Health and Welfare Statistics, 2002

< Source >

Welfare Facilities "Vital Statistics of Japan"

Year	Spontaneous stillbirths	Artificial stillbirths	Total	Birth number
			%	
1990	21,689	27,207	48,896	4.0 1,221,585
1999	16,711	21,741	38,452	3.3 1,177,669
	38,400	48,948	87,348	3.7 2,399,254

Journal of Health and Welfare Statistics, 2002

る．近年，FISH法の導入により22q11.2欠失症候群，Williams症候群など染色体の微小欠失の診断，疾患遺伝子の解析が進んだことにより，染色体検査が一般的に行われるようになり，多因子遺伝の様式をとると思われていた疾患の

いくつかは，染色体異常の成因区分に分類されるようになったと思われる．今回の10年間に行った81項目の詳細な表現型，遺伝子型を含む臨床記録の記載，患児の母親からのアンケート調査により，興味深い結果が得られた．

Table 11 Mother's condition in perinatal period

Cases	Pregnant abnormalities		Threatened abortion, threatened premature delivery		Infectious disease, allergy		Diabetes mellitus		Anemia		Vaginitis		Pregnant hyperemesis		Pregnant toxicosis		Thyroidal abnormalities		Others		Operation		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
CCVD	853	418	49.0	98	11.5	142	16.6	7	0.8	202	23.7	13	1.5	9	1.1	45	5.3	6	0.7	16	1.9	6	0.7
VSD	301	152	50.5	41	13.6	57	18.9	2	0.7	60	19.9	7	2.3	0	0.0	22	7.3	1	0.3	7	2.3	3	1.0
TOF	285	124	43.5	38	13.3	34	11.9	1	0.4	58	20.4	4	1.4	3	1.1	17	6.0	1	0.4	4	1.4	1	0.4
ASD	115	69	60.0	12	10.4	29	25.2	0	0.0	27	23.5	2	1.7	0	0.0	3	2.6	0	0.0	5	4.3	1	1.0
TGA	98	51	52.0	13	13.3	16	16.3	0	0.0	23	23.5	3	3.1	0	0.0	2	2.0	0	0.0	2	2.0	0	0.0
PS	76	42	55.3	12	15.8	20	26.3	1	1.3	15	19.7	2	2.6	0	0.0	5	6.6	0	0.0	1	1.3	1	1.0
DORV	74	46	62.2	12	16.2	14	18.9	1	1.4	20	27.0	3	4.1	0	0.0	7	9.5	0	0.0	1	1.4	1	1.4
PDA	61	35	57.4	9	14.8	16	26.2	0	0.0	13	21.3	1	1.6	1	1.6	1	1.6	0	0.0	4	6.6	1	1.6
AVSD(ECD)	1863	937	53.7*	235	13.6*	328	20.0*	12	0.6*	418	22.4*	35	2.3*	13	0.5*	102	5.1*	8	0.2*	40	2.7*	14	0.9*
Total																							

*: Average

CCVD: congenital cardiovascular disease, VSD: ventricular septal defect, TOF: tetralogy of Fallot, ASD: atrial septal defect, TGA: transposition of the great arteries, PS: pulmonary stenosis, DORV: double outlet right ventricle, PDA: patent ductus arteriosus, AVSD (ECD): atrioventricular septal defect (endocardial cushion defect)

1986年厚生省班会議の調査および1978年Hoffman⁷により欧米諸国の7論文(3,104例)をまとめたものがあり、これらと今回の結果を比較した。日本の一般人口での生産児にCCVDが占める頻度は、1986年の厚生省研究班により報告されたデータがあり、1.06%であった⁴)。これより前に、日本で最初の調査は、1958年Neelら¹⁰が原爆被害者追跡調査を対象に行った統計がある。発生頻度は0.69%であり、1986年の値はこの1.5倍にあたる。Neelらのデータは一地域に限られており、CCVDの追跡調査も十分とは言えず、各疾患別CCVDの頻度も不明であった。欧米諸国におけるCCVDの頻度をみると、1990年Hoffman¹¹)による0.405~1.02%という報告がある。日本におけるCCVDの頻度も全生産児数の約1%であり、人種間に明らかな差はなかった。

VSDの頻度は、厚生省の調査と比べ低値であり、欧米諸国の頻度に類似していた。PDAの頻度は、日本人では欧米諸国の頻度より少なく、人種差があることが示唆された。TOF, ASDは、厚生省および欧米諸国の調査に比して高値を示した。厚生省の調査は、全国50施設で一般人口の生産児を対象にした、各CCVDの発症頻度であるのに対し、今回の疫学調査は、全国32施設の小児科外来または小児循環器科外来を訪れた患者を対象にしているため、軽症例、自然治癒例や重症死亡例が含まれていないことが考えられる。専門病院で治療の必要なTOF, ASDが高い割合で含まれていることを示している。

同胞内CCVD再現率は、本疫学調査における再現期待値Pの結果やNora⁹)の再現実測値によく近似し、一般人口頻度の十数倍~数十倍であった。このことから、CCVD発症には、遺伝的素因や同胞内発症をもたらす何らかの催奇形因子の存在が疑われる。親子間、同胞内、双胎児のCCVDの家族内発症をみると、同一疾患の発症頻度が高いPDAやASDではその成因に疾患遺伝子の関与が強く示唆された。TOFは、家系内でのCCVDの発症頻度(2/13=15.4%)が比較的少ないが、同一CCVDではないもののDORV, PS, RAAなど円錐動脈幹領域の奇形であるTOF類似疾患が多く認められた。一致率の低いSRV, TA, TAPVCなどの疾患は症例数も少ないが、その成因にいくつかの遺伝子や環境要因の関与の可能性が示唆された。一卵性双胎と二卵性双胎で、concordant pair率や疾患一致率を他の報告とともに検討した。CCVDの成因に遺伝子が大きく関係しているとするれば、concordant pairが高率に認められることとなる。一卵性双胎が二卵性双胎よりconcordant pairも多く、同一の遺伝情報を有している一卵性双胎では、同一疾患一致率が有意($p<0.01$)に高値を示した。しかし、一卵性双胎においても、discordant pairが75.0%(15/20)も認められた。この結果より、CCVDには、疾患遺伝子の関与と同時に環境要因の関与、相互作用が強く示唆された。妊娠中の母親のCCVDの発症に密接な関係を持ったと考えられる薬剤や嗜好品の摂取および環境ホルモンを含めた催奇形因子が表現型を修飾、あるいは疾患

遺伝子の修飾因子となる可能性も考えられた。今回の調査では、家族内発症したCCVD家系において、父由来、母由来での有意差は認められなかった。今後も引き続き調査が必要と思われた。

血族結婚に関しても、地域的に差は認められなかった。2,130家系中57家系(2.7%)に血族結婚を認めるが、そのうちVSDで22家系と最も高頻度であった。血族結婚と各CCVDの発症との因果関係を調査するにはさらに多くの症例の蓄積を必要とした。

出生体重は一般人口における平均出生体重よりTOF, AVSD(ECD)は有意に低体重であった。一方、TGAは有意に重かった。2000年の厚生省の発表によると、年々減少傾向にある平均出生体重の原因の一つに、ここ10年間に急増している母親の喫煙を挙げている。

妊娠中の母親の嗜好品(喫煙, 飲酒, コーヒー)を検討した。PDAの母親では、妊娠中の喫煙が有意に多かった。TGAの母親が妊娠中の飲酒の頻度は27.8%で一般人口での18.1%に比べ高かった。コーヒーはCCVD 8疾患の半数以上の母親が妊娠中も摂取していた。TOF, ASD, TGAの母親は他のCCVDの母親および一般人口の妊娠中の母親に比べて、上記嗜好品をより多く摂取している傾向にあり、CCVDの発症に環境因子になり得る可能性が示唆された。人口動態統計における自然死産, 人工死産の総和の平均は3.7%で、1996年における周産期死亡率すなわち妊娠22週以降の死産率と早期新生児死亡率(生後1週未満)の合計が0.67%であることを考えると、上記CCVD 8疾患の母親での流産経験者は25.4%と一般人口に比べて非常に高値であった。中でも、TOFの母親は30.6%, ASDの母親は27.0%であった。流産・死産児の中にはCCVDによるものがあることも考えられ、出生されなかったがCCVDの同胞内集積の可能性も考えられた。喫煙, 飲酒, コーヒーの嗜好者が年々増大していることもあわせると母体の環境要因が多く影響していることも考えられた。

妊娠中の異常に関しては、貧血(22.4%), 感染症・アレルギー(20.0%), 切迫流産・切迫早産(13.6%), 妊娠中毒症, 低出生体重と喫煙, 飲酒, コーヒーの嗜好品が妊娠異常の中で高頻度であった。PDAの母親では、妊娠中の異常が多く、貧血, 切迫流産・早産, 妊娠中毒症がみられた。嗜好品では喫煙の頻度が最も高かった。TGA, AVSD(ECD), DORV, ASDの母親の妊娠中の異常も同様に多かった。PSの母親2例は向精神薬の投与を受けていた。CCVD発症にこれら環境要因が関わっている可能性が考えられた。

結 語

ここ10年間の疫学調査についてまとめた。細胞遺伝学および分子遺伝学の進歩は人類遺伝学の発展に多大な貢献をもたらした。この背景として、ヒトの遺伝子(ヒトゲノム解読プロジェクトによると現時点でのヒト完全長cDNAは約

32,000ともいわれている)には個人のほとんどすべての生命情報が含まれていること、遺伝子は血縁者で共有されていること、現在の解析技術により特定の染色体核型や特定の変異遺伝子を検出できること、さらに遺伝子による個人識別などが可能になったことが挙げられる。特に、DNAを用いた検査・診断の可能な遺伝性疾患の数は年々増加し、遺伝子解析の臨床的な有用性は広く認められるようになってきた。こうした状況に伴って、実際の遺伝医療の場では、染色体検査または遺伝子解析などによる遺伝学的検査(出生前検査、保因者検査、発症前検査、易罹患性検査などが含まれる)を施行し、遺伝情報を解明し診断するためには、検査前および診断後の遺伝カウンセリング、検査実施時のインフォームドコンセントの確認、および診断によって得られた個人の遺伝情報や診断に用いた生体試料の取り扱いなど、慎重に検討すべき問題が存在している。これらの状況も踏まえたうえで、日本におけるCCVDの疫学調査は、その成因解明、診断、予防、治療を進めていくうえで極めて重要であると思われる。今回、1990年から1999年までの調査結果をまとめた結果から、成因解明、診断、予防、治療につながる貴重な情報が得られたと思われる。今後も引き続き疫学調査を行っていくことにより、遺伝学的背景も含めた、日本人のCCVDの理解が深まることを期待する。

謝 辞

この調査の資料をまとめるにあたり、いくつかの施設からの二重、三重の報告を避けるべく、また後世に間違いのないデータとして残よう細心の注意を払い、全症例の確認を再度1症例ずつ行ってきました。報告までに時間がかかってしまいましたことを深くおわび申し上げます。今後も2000年より2010年に向けて同様な調査を続け、特に今後は、母親だけでなく父親からの情報の蓄積、まとめが行われることを期待するものです。最後に10年間という長期間2,654症例の81項目に関する膨大な情報を寄せていただいた方々、ならびにこの

膨大な資料のまとめをともに行っていた小松敬子氏、古谷幸幸博士、木村美佐氏、古谷道子氏に深謝いたすものです。本研究は、日本小児循環器学会からの奨励金により支援されました。

【参考文献】

- 1) Nora JJ: Update on the etiology of congenital heart disease and genetic counseling, in Van Praagh R, Takao A (eds): Etiology and Morphogenesis of Congenital Heart Disease. Futura New York, 1980, pp21-39
- 2) Falconer DS: Introduction to quantitative genetics, 2nd ed, London, Longman, 1981
- 3) Strachan T, Read AP: Human Molecular Genetics, 2nd ed, Oxford, BIOS Scientific Publishers, 1999
- 4) 中澤 誠, 瀬口正史, 高尾篤良: わが国における新生児心疾患の発生状況(厚生省心身障害研究, 心疾患研究班研究報告より). 日児誌 1986; 90: 2578-2587
- 5) Edwards JH: The simulation of Mendelism. Acta Genet Stat Med 1960; 10: 63-70
- 6) 安藤正彦: 新生児期心疾患の疫学. 周産期医学 1978; 8: 991-999
- 7) Hoffman JI, Christianson R: Congenital heart disease in a cohort of 19,502 births with long-term follow-up. Am J Cardiol 1978; 42: 641-647
- 8) 安藤正彦: 先天性心疾患疫学追求の将来: 主に成因について. 日児誌 1972; 76: 535-546
- 9) Nora JJ, Nihill MR, Vergo TA: Etiology of Congenital Heart Disease, in Jaffe OC (ed): Proceedings of the 1968 international symposium: Cardiac development with special reference to congenital heart disease. Dayton, University of Dayton Press, 1970, pp105-160
- 10) Neel JA: Study of major congenital defect in Japan infants. Amer J Hum Genet 1958; 10: 398-445
- 11) Hoffman JI: Congenital heart disease: Incidence and inheritance. Pediatr Clin North Am 1990; 37: 25-43