

家族内発症心血管疾患(心室中隔欠損,心房中隔欠損,ファロー四徴,動脈管開存) に関する疫学調査報告 1999年8月~2002年7月

作成担当組織: 日本小児循環器学会心血管疾患の遺伝子疫学委員会

作成担当委員: 松岡瑠美子, 南沢 享, 秋元 馨, 市田 路子,
太田八千雄, 小川 俊一, 小野 安生, 小山耕太郎,
黒江 兼司, 小坂 和輝, 里見 元義, 城尾 邦隆,
瀬口 正史, 高橋 悦郎, 中川 雅生, 羽根田紀幸,
馬場 清, 福重淳一郎, 前田 潤, 村井 孝安,
森 一博, 森 克彦, 吉永 正夫, 安藤 正彦

背景

日本小児循環器学会・心血管疾患の遺伝子疫学委員会では、遺伝子疫学調査を通じ、小児の心疾患の臨床、成因、病態解明に役立てることを目標として、3年度ごとに研究目標を設定してきた。平成11~13年度(1999年8月~2002年7月)の3年間は、「心室中隔欠損(以下VSD)、心房中隔欠損(以下ASD)、動脈管開存(以下PDA)、ファロー四徴(以下TOF)の心血管疾患(以下CCVD)について、同胞内、親子間発症の家族歴を有する症例についての検討」を研究目標とした。

方法

1999年8月~2002年7月の3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、家族内再現実測値、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 $\cdot P$ は、CCVDの一般人口頻度を $1.06^{(1)}$ 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1親等での再現頻度を求めるEdwards²⁾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実測値とし、各CCVD発端者以外の同胞のCCVD発症例数を同胞総数-家系数で除した。

Key words:

家族性先天性心血管疾患, 遺伝子, 成因分類, 環境要因, 疫学調査

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、個人情報管理保護を十分慎重に配慮し、調査を行った。

以下の21の施設より62家系のCCVDの調査が集積され、その内容の検討が行われた。今回の報告では、この62家系に加えて、疫学委員会において1990年4月以来23の施設より集積されてきた疫学アンケート調査の中から、条件に見合った86家系を加え、合計148家系の同胞内、親子間発症例について、検討した。なお、同胞内、親子間で、CCVDが異なる場合は、発端者の疾患でデータを集計した。

1999年8月~2002年7月(21施設)

秋田大学医学部小児科, 岩手医科大学小児科, 鹿児島大学医学部小児科, 神奈川県立こども医療センター循環器科, 金沢医科大学医学部小児科, 北里大学医学部小児科, 倉敷中央病院心臓病センター, 群馬県立小児医療センター循環器科, 慶應義塾大学医学部小児科, 埼玉県立小児医療センター循環器科, 榊原記念病院小児科, 滋賀医科大学医学部小児科, 静岡県立こども病院循環器科, 聖隷浜松病院小児科, 千葉県循環器病センター小児科, 土浦協同病院小児科, 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, 徳島大学医学部小児科, 富山医科薬科大学小児科, 日本医科大学小児科, 兵庫県立こども病院循環器科

1990年4月~1999年7月(23施設)

愛媛大学医学部小児科, 九州厚生年金病院小児科, 九州大学医学部小児科, 倉敷中央病院小児科, 久留米大学医学部小児科, 群馬県立小児医療センター循環器科, 鹿児島大学医学部小児科, 榊原記念病院小児科, 札幌医科大学小児

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

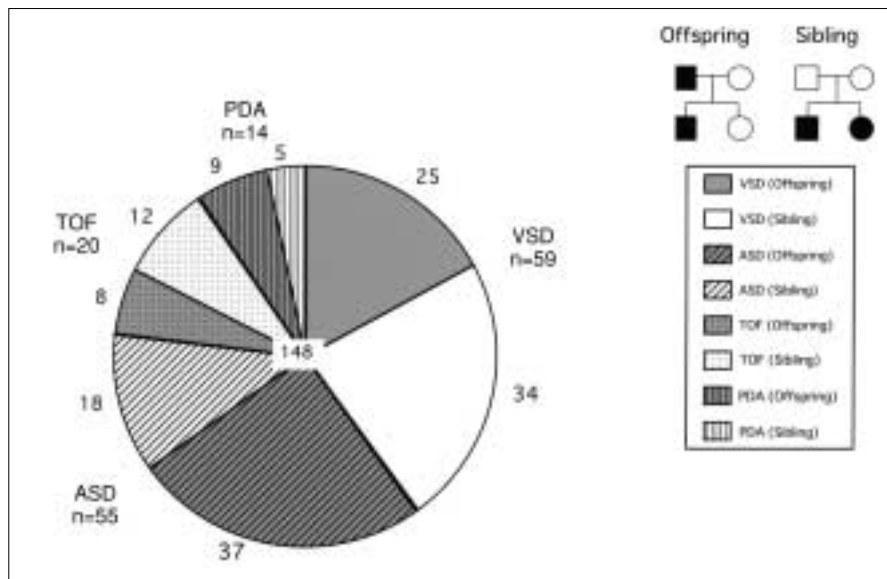


Fig. 1 Objects.

VSD: ventricular septal defect, ASD: atrial septal defect, TOF: tetralogy of Fallot, PDA: patent ductus arteriosus

科，島根医科大学小児科，順天堂大学医学部小児科，筑波大学医学部小児科，天理よろづ相談所病院小児科，東京女子医科大学循環器小児科，東京女子医科大学第2病院小児科，徳島大学医学部小児科，中通病院小児科，日本大学医学部小児科，福井愛育病院小児科，福岡市立こども病院循環器科，北海道大学医学部小児科，宮崎医科大学小児科，和歌山県立医科大学小児科

結 果

148家系のCCVD中，VSDを発端者とする家系が59家系と最も多く，次いでASD 55家系，TOF 20家系，PDA 14家系の順であった．発症様式とその内訳をFig. 1 にまとめた．また，各CCVDについて，おのおのの特徴を詳細に検討した．

1. 心室中隔欠損 (VSD)

親子間発症は25家系であり，そのうち，親子間発症でかつ同胞内の発症も認めるのは2家系であった．同胞内発症は34家系に認め，親子間発症数は同胞内発症数に比べて0.7倍と低かった (Fig. 1)．家系内で，VSDの再現が認められたのは，同胞のCCVD名が不明であった1家系を除いた58家系中69% (40/58) であり，約3割はVSD以外のCCVDを有していた．発端者の性別は男35例，女23例，不明1例で男女比が1.5であった．

1) VSDの病型

VSDの病型は³⁾記載のある41例についての内訳を検討した．I型は8例 (20%) で，2例に大動脈右冠尖逸脱 (以下RCCP) + 大動脈弁閉鎖不全 (以下AR)，1例にRCCP + AR + 左上大静脈遺残 (以下PLSVC)，1例にRCCP，1例にARを認

めた．II型は4例 (10%) で，1例にRCCPを認めた．III型は27例 (66%) で7例が肺高血圧 (以下PH) を伴っていた．混合型2例 (II型 + III型 + RCCP，III型 + V型 + PH) は5%であった．発端者の合併CCVDとしてはASD (II) が4例で，VSDの病型の記載のある3例全例がIII型であった．PDAは4例で認められ，そのうち3例がPHを伴っていた．肺動脈狭窄 (PS) が4例，ASD (II) + 大動脈縮窄 (以下CoA) が1例，右室二腔症 (DCRV) が1例，心内膜線維弾性症 (EFE) が1例であった．

2) VSDの親子間発症

親子間発症が認められた25家系中，父親を介して次世代にCCVDが浸透している家系が12家系，母親を介する家系が13家系と性差は認められなかった．25家系中の14家系56%に同一疾患であるVSDの浸透が認められた (Fig. 2)．そのうち，父親を介してVSDが浸透している家系が83% (10/12) であり，母親を介する家系が31% (4/13) であり，父親を介したVSDの浸透が，母親を介するVSDの浸透の2.7倍であった (Fig. 3)．残りの11家系のうち，両親のどちらかがASDであった家系が7家系，母親がTOFであった家系が1家系，母親がPDAであった家系が2家系，息子がPDAであった家系が1家系であった．VSDを有している親14名中，VSD以外のCCVDを合併する者はいなかったが，次世代のVSD 7例 (50%) に，VSD以外のCCVDの合併を認めた．そのCCVDの合併の内訳は，ASD (II) 2例，PFO + PH 1例，PDA 2例，PS 1例，ASD (II) + CoA 1例であった．親子双方のVSDの病型に関する記載のあったものが2家系と少なかったが，1家系は父がII型で子がI型，もう1家系では父がII + III型で子がIII型であった．親子間でのVSDの病型の相違につい

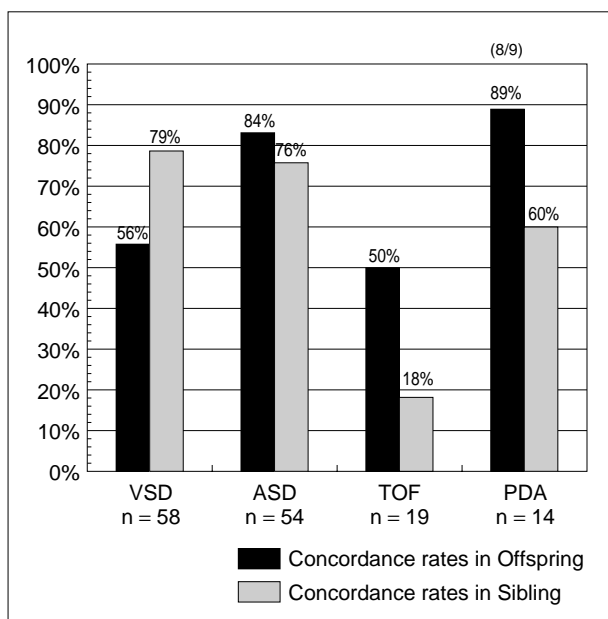


Fig. 2 Recurrence of identical CCVD.

VSD: ventricular septal defect, ASD: atrial septal defect, TOF: tetralogy of Fallot, PDA: patent ductus arteriosus

て検討するために、今後のデータの蓄積が必要と思われた。興味深い家系としては、ASDの合併があった1家系で、父親がASDの合併のないVSDを有し、父方祖父がASDのみを有しており、ASD、VSDの発症に同一の遺伝的素因がある可能性が示唆された。またPSの合併のあった1家系では、VSDのある父親と息子(発端者)双方に甲状腺機能亢進症の合併が認められた。また、10年間(1990~1999年)の疫学調査の結果の分析より、PS 2例の母親が向精神薬を服用していたことが判明している(本号 p.606~621)。その他のCCVD以外の合併奇形として、親子間発症1家系の発端者に耳介、前額に血管腫を認めた。

3) VSDの同胞内発症

同胞内発症が認められた34家系のうち、同胞のCCVD名が不明であった1家系を除いた33家系では、79%(26/33)でVSDを再現していた(Fig. 2)。また、同胞内発症が認められた34家系中、CCVDを有する同胞が2名以上いる家系は5家系あり、すべての家系で発端者を含めCCVDを有する同胞数は3名であった。そのうち、2家系(同胞数はそれぞれ5, 3名)で発端者を含む3名の同胞がともにVSDを有しており、そのうち、VSDの病型に関する記載がある1家系(同胞数3名)では、3名全員III型であった。残りの3家系のうち、1家系(同胞数3名)では2名はVSD、1名はTOFであった。1家系(同胞数6名)では、VSD 2名を、1名はPSであった。1家系(同胞数4名)ではVSD 1名、ASD 1名、肺動脈閉鎖(以下PA) 1名であった。CCVDを有する同胞が2名である28家系のうち、22家系の同胞内でVSDを共有していた。このうち、VSDの病型の記載のあった8家系、発端者

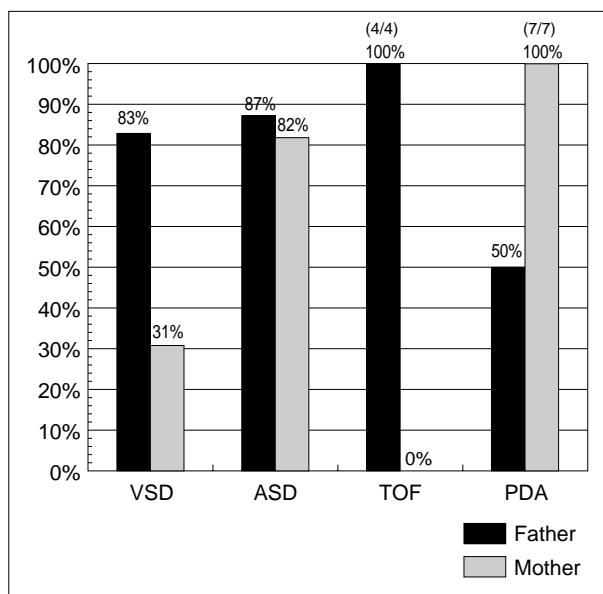


Fig. 3 Hereditary pattern of identical CCVD in familial CCVD. VSD: ventricular septal defect, ASD: atrial septal defect, TOF: tetralogy of Fallot, PDA: patent ductus arteriosus

がI型の3家系で同胞はI型が2家系、II型が1家系で漏斗部のVSDであった。また発端者がII型の2家系では、2家系とも同胞はIII型であった。発端者がIII型の3家系は、同胞全員がIII型であった。すなわち、同胞例であっても、VSDの病型に一定の傾向が認められ、VSDの病型にも何らかの遺伝的素因の可能性が示唆された。同胞がVSD以外の心奇形を再現した6家系において、CCVDの内訳は、ASD 3例、PDA 2例、TOF + PA 1例であった。VSDの発端者を含まない同胞総数は68名で、1家系平均2名の同胞を有し、発端者以外の50%の同胞にCCVDを発症していた。同胞内発症者34家系(73名)の性別は、男39、女34とほぼ同数であった。同胞内発症家系の1家系は、発端者がI型VSDで妹がII型VSD + PHをもつDown症患者であった。その他の心外奇形としては、同胞内発症4家系の発端者に鼻咽頭閉鎖不全1例、十二指腸閉鎖1例、脊椎形成不全1例、内角角贅皮 + 右副乳1例を認めた。

2. 心房中隔欠損(ASD)

親子間発症は37家系に認められたが、そのうち、親子間発症でかつ同胞内の発症も認めるのは1家系であった。同胞内発症は18家系に認め、親子間発症数が同胞内発症数に比べ、その比率が、VSDの0.7倍と異なり、2.1倍と親子間発症頻度が有意に高かった(<0.01)(Fig. 1)。55家系中、CCVDの分類に関する記載のなかった1家系を除いた81%(44/54)にASDの共有を認めた。37家系の親子間発症では84%(31/37)に、17家系の同胞内発症では76%(13/17)にASDの再現があった(Fig. 2)。発端者の性別は男24例、女31例と男女比が

0.8であった。

1) ASDの病型

ASDの病型は⁴⁾、記載のあった29例のうち、一次口欠損型ASD(以下ASD(I))は1例、二次口欠損型ASD(以下ASD(II))は28例であった。発端者の合併心奇形にはVSD+僧帽弁逆流(MR)1例、VSD+PS1例、VSD+PDA1例、PS4例、PDA1例、MR3例、僧帽弁逸脱(以下MVP)1例、situs inversus1例があった。

2) ASDの親子間発症

37家系の親子間発症のうち、父親を介して次世代にCCVDが浸透している家系が15家系、母親を介する家系が22家系と、父由来は母由来の0.7倍であった。このうち父親を介して次世代にASDが浸透している家系が87%(13/15)、母親を介している家系が82%(18/22)であり、次世代への浸透に対して両親の性別の影響を認めなかった(Fig.3)。ASDの再現が認められなかった6家系の内訳は、母親がVSDの2家系、母親がPDAの2家系、父親がEbstein奇形の1家系、父親が大動脈弁狭窄の1家系であった。父親が大動脈弁狭窄であった家系では、発端者の兄もASDを発症している親子間および同胞内発症家系であった。

ASDを有している親31名中、ASD以外の合併心奇形を有する者は、VSD1例とPSが1例のみであった。この2家系では、それぞれ発端者にも共通の合併心奇形ASD+VSD、ASD+PSを認めた。また、親が合併心奇形のないASD29例の発端者のうち、24%(7/29)にASDに加えて他の心奇形の合併を認めた。その合併心奇形の内訳は、PS1例、VSD+PS1例、VSD+PDA1例、MR2例、MVP1例、situs inversus1例であった。発端者の性別は男19例、女18例と男女比が1.1と性差は認められなかった。

3) ASDの同胞内発症

同胞内発症が認められた18家系中、CCVDを有する同胞が2名以上いる家系は3家系あった。2家系では、発端者を含む3名の同胞がともにASDを有していた。1家系では発端者が三卵性品胎であったが、三卵性品胎のうち女児2例がASD(II)を有し、男児はCCVDを認めなかった。同胞のCCVD名が不明であった1家系を除いた17家系では、同胞の76%(13/17)でASDの再現が認められた(Fig.2)。ASDが再現していない4家系では、同胞がVSDを有していた。発端者を含まない同胞総数は42名で、1家系平均2.3名の同胞を有し、発端者以外の約半数(43%)の同胞にCCVDが発症していた。発端者の同胞内順位は、第1子6例、第2子6例、第3子5例、第6子1例であった。同胞内発症が認められた18家系中、CCVDを有する同胞39名の性別は男11例、女28例で男女比が0.4と女性が男性に比べて多い傾向がみられた。

3. ファロー四徴(TOF)

20家系において、親子間発症は8家系、同胞内発症は12家系と親子間発症数が同胞内発症数に比べて、その比率が

0.7倍とVSDの比率と同様低かった(Fig.1)。家系内で、TOFの再現が認められたのは、同胞のCCVD名が不明であった1家系を除いた19家系で32%(6/19)と、VSD家系におけるVSD再現率69%(40/58)、ASD家系におけるASD再現率81%(44/54)、PDA家系におけるPDA再現率79%(11/14)に比べ、CCVD同一疾患再現率が有意に低かった($p<0.05$)。今回検討を加えたCCVD4疾患の中で最も同一疾患再現率が低いTOFの中でも、親子間一致率は50%(4/8)で、同胞内再現率18%(2/11)に比べ2.8倍と、親子間発症例でより強い遺伝的要因の関与の可能性を示した(Fig.2)。発端者の性別は男13例、女7例で男女比は1.9であった。

1) 合併心奇形

発端者の合併心奇形はPA3例、単一頸動脈1例、部分肺静脈還流異常(以下PAPVC)+右側大動脈弓(以下RAA)2例であり、このうち、1例はASD(II)+主要大動脈肺動脈側副動脈(以下MAPCA)を伴っていた。

2) TOFの親子間発症

親子間発症が認められた8家系中、50%(4/8)でTOFを再現していた(Fig.2)。TOFを再現していた4家系はすべて父親を介して、次世代にTOFが浸透していた(Fig.3)。この際、浸透した次世代における性別は、男2例、女2例と特に男性に偏ることはなかった。他の4家系は母親がVSD、PS、両大血管右室起始(以下DORV)、RAAが各1家系であった。

3) TOFの同胞内発症

同胞内発症が認められた12家系中、同胞のCCVD名が不明であった1家系を除いた11家系中18%(2/11)のみがTOFを再現していた(Fig.2)。1家系で発端者が男児の一卵性双胎であったが、一方の男児はVSD+PSを伴っていた。残りの同胞がTOF以外の心奇形を示した8家系のCCVDの内訳は、VSD2例、PDA1例、総肺静脈還流異常(以下TAPVC)1例、大動脈離断(以下IAA)1例、大血管転換症(以下TGA)1例、TGA+IAA+VSD1例、心内膜床欠損(以下AVSD(ECD))1例であった。このうち発端者の兄がAVSD(ECD)を有した家系では、発端者がTOFの男児で、二卵性双生児であったが、一方の女児にはCCVDは認めなかった。発端者を含まない同胞総数は28名で、1家系平均2.3名の同胞を有し、発端者以外の43%の同胞がCCVDを発症していた。発端者の同胞内順位は、第1子4例、第2子6例、第3子1例、第5子1例であった。同胞内発症が認められた12家系中、24例の男女比が、2.4(17/7)とASDの男女比0.4とは逆に男性に多い傾向があった。また、TOF家系では、アンケートの結果、同胞のCCVD名が不明であった1名を除いた発端者の36%(4/11)が低出生体重児であること、58%(7/12)に母親の妊娠中における貧血がみられ、それらの頻度が他のCCVD3疾患に比べて有意に高かった($p<0.005$)。また、コーヒーをはじめとする嗜好品の愛用度などが、有意差はなかったが他の疾患に比べ高かった。

4. 動脈管開存 (PDA)

14家系において、親子間発症は9家系であり、そのうち、親子間発症でかつ同胞内の発症も認めるのは2家系であった。同胞内発症は5家系であり、親子間発症が同胞内発症に比べ1.8倍多かった (Fig. 1)。家系内で、PDAを再現していたのは、79% (11/14)であった。発端者の性別は男8例、女5例であった。

1) 合併心奇形

発端者の合併心奇形は、VSD+ASD 1例、PLSVC 1例、AR 2例、AR+MR 1例、MR 1例であった。

2) PDAの親子間発症

親子間発症を認めた9家系中、89% (8/9) がPDAを再現していた (Fig. 2)。また、9家系の親子間発症のCCVDのうち、父親を介して次世代にCCVDが浸透している家系が2家系、母親を介する家系が7家系で父由来は母由来の0.3倍であった。このうち母親を介する全例 (7/7) で、次世代にPDAが浸透しており、母親がPDAであった場合、その浸透率は極めて高いことが確認されたが、父親を介した例も、CCVD 2家系中、1家系に認められた (Fig. 3)。この1家系ではPDAの父親からPDAの男子が生まれた。他の1家系はVSDを有している父親から2例のPDAの子 (男1, 女1) が生まれた。PDAが浸透した次世代での性別は、男6例、女3例と特に女性に偏ることはなかった。また1例にはPDA以外にARの合併を認めた。

親子間発症かつ同胞内発症の2家系は、上記のVSDの父親を介して2名のPDAの子 (男1, 女1) に1家系と、PDAの母親を介して2名のPDAの子 (男1, 女1) に認められた1家系がある。

3) PDAの同胞内発症

同胞内発症が認められた5家系中、60% (3/5) でPDAを再現していた (Fig. 2)。このうちCCVDを有する同胞が2名以上いる家系はなかった。他の2家系のうち1家系の同胞がVSD+ASD、残りの家系の同胞がVSDを有していた。また、この家系の発端者の父親は下肢合趾症の奇形を有していた。発端者を含まない同胞総数は15名で、1家系平均1.7名の同胞を有し、発端者以外の60%の同胞にCCVDを発症していた。発端者の同胞内順位は、第1子はなし、第2子1例、第3子4例であった。ASD (男女比が0.4) またはTOF (男女比が2.4) に認められたような同胞内発症例の男女比に差がある傾向はなく、VSDに認められたごとく男女ともほぼ同数であった。

考 案

今回の平成11~13年度 (1999年8月~2002年7月) の3年間の研究目標は、本疫学研究で取り上げた上記CCVD 4疾患に対する同胞内発症や、親子間発症がみられた家系に共通する特徴や際立った特色の結果を用い、今後の臨床、成因、病態解明に役立てることである。本研究の対象としたCCVD (ASD, VSD, PDA, TOF) の個々の全体像は、1990~

1999年の10年間の疫学調査の報告 (本号 p.606~621) にまとめられているため本報告では触れない。またCCVDの同胞内発症や親子間発症の頻度に関する報告はすでに諸外国^{5,6}や本邦⁷にあるが、近年、一部のCCVDで、疾患の成因となる疾患遺伝子の同定が可能となってきたこと、さらに本研究のようなCCVDの家族内集積傾向のある集団をまとめて解析した報告は、いまだ多くはなされていないことなどから、濃厚な家族集積性のある症例を集め、その遺伝学的疫学的背景を調べることは、CCVDの成因を求めるうえで、極めて重要であると考えられる。本研究においても、いくつかの点で興味深い知見を得ることができた。

1. CCVDの家族内集積家系における同一疾患の再現

今回研究の対象となったCCVD 148家系 (親子間発症79家系、同胞内発症69家系) のうち、同胞のCCVD名が不明であった3家系を除いた145家系中の70% (101/145) に同一CCVDの発症を認めた。このうち、同一CCVDは親子間発症CCVDの72% (57/79)、同胞内発症CCVDの64% (44/69) に認め、有意差はなかったが、親子間発症CCVDにおける同一CCVD発症頻度は同胞内発症CCVDより高いことが確認された。このことは、従来からも指摘されていた点であり⁵⁻⁷)、これらの家系においては同一の疾患遺伝子または疾患遺伝子に影響を与える環境因子の存在などがその成因となる可能性を強く示唆した。

2. CCVDの浸透における親の性別の偏り

例えばTOFでは、同一CCVDが浸透した家族性TOFの全4家系 (100%) が父親を介して子に伝えられたのに対して、PDAでは同一CCVDが浸透した家族性PDAの全8家系中、7家系 (88%) が母親を介して子にPDAが伝えられていた。しかし浸透した子側における性差は、TOF, PDAともに認められなかった。また、VSDでは父親を介して次世代にVSDが浸透している家系が83%、母親を介する家系が31%と父親を介したVSDの浸透が母親を介するVSDの浸透の2.7倍であった。ASDでは親の性別の偏りが認められなかった。

3. 同胞内発症CCVDにおける性別の偏り

ASDにおいて発端者の性差は認められなかったが、同胞内発症が認められた18家系中、CCVDを有する同胞39例の性別は男11, 女28で男女比が0.4と女性が男性に比べて多い傾向がみられた。一方、TOFではASDと同様、発端者の性差は認められなかったが、同胞内発症が認められた12家系中、CCVDを有する同胞24例の男女比が2.4と、ASDとは逆に男性に多い傾向があった。同胞全体での男女比は2001年の出生時における男女比が1.06:1.00であることを考えると、同胞内発症の場合、ASDでは女性に、TOFでは男性にCCVDを発症しやすいと考えられた。VSD, PDAでは性別の偏りが認められなかった。

Table 1 Congenital cardiovascular disease gene (ASD, AVSD, VSD, TOD, PDA)

	Gene	Phenotype	Chromosome
ASD	TBX5 (T-box 5) ⁹⁾	Holt-Oram syndrome	12q24.1
	CSX/NKX2.5 (cardiac specific homeo box) ⁹⁾	ASD+AV block,	TOF 5q35
	GATA4 (GATA binding protein 4) ¹⁰⁾	ASD, VSD, PDA, PS, AVSD	8p23.1-p22
AVSD	CRELD1 (cystein-rich protein with EGF-like domains 1) ¹¹⁾	AVSD2	3p25.3
	GATA4 (GATA binding protein 4) ¹⁰⁾	ASD, VSD, PDA, PS, AVSD	8p23.1-p22
VSD	TBX5 (T-box 5) ⁹⁾	Holt-Oram syndrome	12q24.1
	GATA4 (GATA binding protein 4) ¹⁰⁾	ASD, VSD, PDA, PS, AVSD	8p23.1-p22
TOF	JAG1 (Jagged 1) ¹²⁾	Alagille syndrome	20p12
	CSX/NKX2.5 (cardiac specific homeo box) ⁹⁾	ASD+AV block, TOF	5q35
PDA	TFAP2B (transcription factor AP2-beta) ¹³⁾	Char syndrome	6p12
	GATA4 (GATA binding protein 4) ¹⁰⁾	ASD, VSD, PDA, PS, AVSD	8p23.1-p22

ASD: atrial septal defect, AV block: atrioventricular block, AVSD: atrioventricular septal defect, VSD: ventricular septal defect, PDA: patent ductus arteriosus, TOF: tetralogy of Fallot

4. 表現促進現象

症例数は多くはないものの、親から子に疾患が伝えられた場合に、子にその他のCCVDの合併が増える現象が認められた。例を挙げると、VSDを有している全14例の親はその他のCCVDの合併がないにもかかわらず、子の50%(7/14)にその他のCCVDの合併を認めた。ASDを有している全29例の親はその他の心奇形の合併がないにもかかわらず、子の24%(7/29)にその他の心奇形の合併を認めた。子の合併症の有無における父由来・母由来の偏りも検討したが、性差は認められなかった。このように世代を経るに従って疾患の重症度が増すことは、他の疾患においても報告されており、表現促進現象といわれている。興味深いことに、TOFでは父親を介した4例が全例TOFであったが、母親を介した4例のCCVDはVSD, PS, RAA, DORVと表現促進現象が認められる例があり、親の性別の偏りが認められた。この現象はPDAでは認められなかった。

5. ASDにおける強い遺伝要因

CCVD 4疾患の中で、ASDの親子間発症数と同胞内発症数の比が2.1倍と、VSD, TOFのそれらの比率, 0.7倍に比べ、親子間発症頻度が有意に高くその発症に遺伝要因が強く関連している症例が多いことが示唆された($p < 0.01$) (Fig. 1)。

6. TOFにおける低い同一疾患再現率

TOFでは、同胞のCCVD名が不明であった1家系を除いた19家系中、同一疾患再現率が32%(6/19)と、VSD(69%), ASD(81%), PDA(79%)の家系に比べ有意に低く($p < 0.05$)、特に同胞内発症の11家系のうちTOFを同胞に認めたのは2家系(18%)にすぎず、親子間よりもさらに同胞内でのTOFの発症頻度は低値を示した。

7. TOFに多い低出生体重児と母体の貧血

TOF家系では、低出生体重児、母親の妊娠中の貧血が、他のCCVD 3疾患より有意に多く認められ($p < 0.005$)、コーヒーをはじめとする嗜好品の愛用度なども他の疾患に比べ、有意差はなかったものの高かった。また、TOF家系では、親子間発症よりも同胞内発症が多く、同一疾患再現率が低いことと併せて考えると、TOFはVSD, ASD, PDAに比べ、妊娠中の母体環境などの環境因子が、その発症に強く関与している可能性が考えられた。

Whittemoreら⁸⁾はCCVDを有する427名の親から生まれた837名の子について、CCVDの頻度を調べているが、そのなかでもPDAの父親7名から生まれた18名の子はCCVDを認めていない。一方、PDAの母親38名から生まれた84名の子のうち、8例(10%)にCCVDを認めた。

今回の調査で認められたCCVDの次世代への浸透における親の性別の偏り、同胞内発症CCVDにおける性別の偏り、ASDにおける強い遺伝要因、TOFにおける低い同一疾患再現率、TOFに多い低出生体重児と母体の貧血などは、家数も十分とはいえないが、偶然として片付けるわけにはいかないと考え。今後さらに、全国の諸施設に協力していただき、同様の家系を集積することの重要性を強調したい。また次回、同様の調査をする際、アンケートの記入方法の改善やすべての項目への記入の徹底の呼びかけが必要であると思われた。最後に、参考までに最近報告されているVSD, ASD, TOF, PDAに関する疾患遺伝子、疾患候補遺伝子(Table 1)、催奇形因子(Table 2)に関して記載したので参考にされたい。

謝 辞

最後に本研究の意義を認め、多忙を極める診療の合間に、多大の時間を費やして、アンケート調査にご協力いただいた

Table 2 Teratogen for congenital cardiovascular disease

Teratogen	Class	Incidence of CCVD (%)	Syndrome & cardiac defects	
Drug/Alcohol	1	25-30	Fetal alcohol syndrome, ASD, PDA, VSD	
Amphetamine	2	10	VSD, PDA, ASD, TGA	
Hydantoin	2	2-3	Fetal hydantoin syndrome, PS, AS, CoA, PDA	
Trimethadione	1	15-30	Fetal trimethadione syndrome, TGA, TOF, HLHS	
Lithium carbonate	1	10	Ebstein anomaly, TA	
Sex hormone	2	2-4	TGA, VSD, TOF	
Thalidomide	1	5-10	Phocomeria, TOF, VSD, ASD, TAC	
Infection	Rubella viral infection	1	35	CRS, PPS, PDA, VSD, ASD
Maternal disease	Diabetes	1	3-5 (30-50)	TGA, VSD, CoA, hypertrophy, cardiomyopathy
	SLE	2	?	Heart block
	Phenylketonuria	2	25-50	TOF, VSD, ASD

SLE: systemic lupus erythematosus, CCVD: congenital cardiovascular disease, ASD: atrial septal defect, PDA: patent ductus arteriosus, VSD: ventricular septal defect, TGA: transposition of the great arteries, PS: pulmonary stenosis, AS: aortic stenosis, CoA: coarctation of the aorta, TOF: tetralogy of Fallot, HLHS: hypoplastic left heart syndrome, TA: tricuspid atresia, TAC: truncus arteriosus communis, CRS: congenital rubella syndrome, PPS: pure pulmonary stenosis

諸先生方，患者さまやそのご家族の方々，ならびにアンケート調査のまとめ，解析にご協力をいただいた事務局の古谷喜幸博士，木村美佐氏，古谷道子氏に深謝いたします．本研究は，平成11～13年度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) 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機序(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
- 2) Edwards JH: Simulation of mendelism. Acta Genet Stat Med 1960; 10: 63-70
- 3) 門間和夫：心室中隔欠損．高尾篤良，門間和夫，中澤 誠，中西敏雄編：臨床発達心臓病学，東京，中外医学社，2000，pp455-463
- 4) 松岡 優，中澤 誠：心房中隔欠損．高尾篤良，門間和夫，中澤 誠，中西敏雄編：臨床発達心臓病学，東京，中外医学社，2000，pp380-388
- 5) Nora JJ: Multifactorial inheritance hypothesis for the etiology of congenital heart diseases. The genetic-environmental interaction. Circulation 1968; 38: 604-617
- 6) Fraser FC, Hunter AD: Etiologic relations among categories of congenital heart malformations. Am J Cardiol 1975; 36: 793-796
- 7) 森 克彦：先天性心疾患の遺伝様式の検討．東京女医大誌 1975；45：118-135
- 8) Whittemore R, Wells JA, Castellsague X: A second-generation study of 427 probands with congenital heart defects and their 837 children. J Am Coll Cardiol 1994; 23: 1459-1467
- 9) Hatcher CJ, Kim MS, Basson CT: Atrial form and function: lessons from human molecular genetics. Trends Cardiovasc Med 2000; 10: 93-101
- 10) Garg V, Kathirya IS, Barnes R, et al: GATA4 mutations cause human congenital heart defects and reveal an interaction with TBX5. Nature 2003; 424: 443-447
- 11) Robinson SW, Morris CD, Goldmuntz E, et al: Missense mutations in CRELD1 are associated with cardiac atrioventricular septal defects. Am J Hum Genet 2003; 72: 1047-1052
- 12) Eldadah ZA, Hamosh A, Biery NJ, et al: Familial tetralogy of Fallot caused by mutation in the jagged1 gene. Hum Mol Genet 2001; 10: 163-169
- 13) Satoda M, Zhao F, Diaz GA, et al: Mutations in TFAP2B cause Char syndrome, a familial form of patent ductus arteriosus. Nat Genet 2000; 25: 42-46