

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 9 月 7 日現在

機関番号：32647

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2011～2015

課題番号：23500893

研究課題名(和文)染色体異常のある子どもの保育 心疾患の影響

研究課題名(英文)Childcare of children with chromosome abnormalities: effects of congenital heart diseases

研究代表者

高野 貴子 (Takano, Takako)

東京家政大学・家政学部・教授

研究者番号：50236246

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：染色体異常の子どもに合併する先天性心疾患の種類や治療等に関し、5病院のカルテ調査と、2地域の保護者のアンケート調査を行った。ダウン症候群患者の総数は1310人(女626,男684)となり、その中で先天性心疾患のある女は354人(57%)、男は338人(49%)で、女の方が先天性心疾患を有する割合が有意に高かった。手術の有無で3段階に分けると、「先天性心疾患の手術あり」の女は199人(32%)、男は175人(26%)で、女に手術が必要な先天性心疾患が有意に多かった。主病変は多い順に心室中隔欠損症、心房中隔欠損症、房室中隔欠損症、動脈管開存症、ファロー四徴症で、動脈管開存症は女に多かった。

研究成果の概要(英文)：We investigated congenital heart diseases in children with chromosome abnormalities. Our research is based on medical charts from five hospitals and two questionnaire surveys of the patients' parents. The total number of patients with Down syndrome in the present research was 1310, with 626 females and 684 males. The rate of complication of congenital heart diseases in females (354; 57%) was higher than that in males (338; 49%) significantly ($p=0.010$). Moreover, females had significantly more medical operations related to heart diseases (199; 32%) than males (175; 26%) ($p=0.018$). Those heart diseases were VSD, ASD, AVSD, PDA and TOF, in the order of appearance frequency. PDA was found in more females than males.

研究分野：Child health

キーワード：Down syndrome Congenital heart disease Sex difference

1. 研究開始当初の背景

染色体異常は出生児の0.6 - 0.8%と報告されていて、そのうちダウン症候群(以下DS)は長らく0.1%と報告されてきた。近年、日本では男女とも婚姻年齢が上昇し、従って出産年齢が上昇し、高齢出産が増加している(<http://www.mhlw.go.jp/toukei/list/dl/81-1a2.pdf>)。これに伴い、トリソミー出産も増加していると推定される。人数の多いダウン症候群ではそのような推定値(梶井正2011,文献)や産科病院でのモニタリング(<http://www.icbdsrj.jp/index.html>)によるデータが示されている。

乳児死亡率が世界最低を誇る日本で、今なお乳児死亡原因の第1位は「染色体異常、奇形及び変形」すなわち先天異常である。染色体異常による死亡は、治療の難しい18トリソミーや13トリソミーの死亡が考えられるが、一方21トリソミーを主体とするDSでは平均寿命が延長し、日本では48.9歳と報告されている(Masaki *et al.*1981,文献)。

平均寿命の男女差を見ると、日本と同様にAustraliaも平均寿命は女の方が長い。しかし、DSの死亡年齢中央値は男性61.1歳、女性57.8歳と、DSの平均寿命は女性の方が3.3歳短いと報告された(Glasson *et al.*2002,文献)。この性差の理由は、女性の先天性心疾患の罹患率が高く、生後数年の死亡率が女性の方が高いためではないかとしている。

われわれは既にDSの保護者へのアンケートで、先天性心疾患の罹患率に性差があることに気づいた(未発表)。この観点から、調査人数、調査方法を改善した研究計画を立て、染色体異常のある子どもたちの心疾患の性差、重症度や死亡の性差はあるかなどの実態を明らかにしたいと考えた。

2. 研究の目的

日本では、染色体異常児に対する乳幼児期の医療水準は向上し、DSでは平均寿命が延長

している。しかし心疾患を合併する場合の生命予後はいまだに厳しい。本研究では、染色体異常のある子どもの心疾患の合併(種類、重症度、性差)、治療(内科的療法、手術)、転帰、死亡等に関して、大学付属病院と関連病院に勤務する小児循環器専門医によるカルテ調査、ならびに保護者へのアンケート調査から、特に生命予後に影響する先天性心疾患の性差に着目して解析した。染色体異常児の自然経過、長期予後についての新たな知見を得る目的に加えて、得られた結果を保護者や保育士の保育や療育に役立て、患児の保育や治療に見通しを与えることも目的とした。

正しい知識や適切な情報が不足していると、保育の現場では不必要に心配し、症状に過敏に反応することもあり、子どもの状態を冷静に把握しにくくなる。特に生死を左右する可能性のある心疾患に関してはなおさらである。正確な自然歴や予後を知り、性差も含めたきめ細かい配慮の見通しが立てられると、安心した保育を提供することができ、染色体異常のある子どもたちの健やかな育成を保障できると考え、本研究を着想した。

3. 研究の方法

2つの方法で患者データを得た。病院のカルテデータと患者保護者への郵送アンケートデータである。最終的に5カ所の医療施設(A,B,C,D,E)と2カ所のアンケート(S,T)となった。

- (A) ダウン症専門外来カルテ：臨床遺伝専門医によるデータ取得
- (B~D) 大学病院電子カルテ：小児循環器専門医によるデータ取得
- (E) 小児専門病院電子カルテ：小児循環器専門医によるデータ取得
- (S) 静岡県のダウン症児の親の会の会員(患児の保護者)への郵送アンケート
- (T) 東京都内の保育(統合保育)施設卒園者の保護者への郵送アンケート

郵送アンケート調査は、研究目的を明記した説明文と、アンケートに同意する場合のみ返信するための返信用封筒を同封し、患児保護者からの郵送による回答方法で行った。

以上の調査に先立ち、研究代表者が所属する東京家政大学の研究倫理委員会の承認を得た。また各病院に実施計画書を提出し、個別に臨床研究倫理委員会の承認を得てからカルテにアクセスした。そのうち(D)の大学病院では小児科ホームページ「臨床研究について」の中で、研究目的、データ収集などの研究方法を掲載し、患者家族への周知と同意、同意の撤回に配慮した。

全てのデータは氏名、住所、患者IDと連結不可能な形の暗号化したデータファイルとし、統計解析はSPSS(Ver.21)を使用した。

4. 研究成果

都内5病院のカルテデータ、2地域(東京、静岡)のアンケートデータを得た。染色体異常症のうち、解析は症例数の多いDS患者に限定することとした。

(1) DS総数は1310人(女626,男684)となった。先天性心疾患を合併している患者は692人で全体の53%だった。その中で先天性心疾患のある女は354人(57%)、男は338人(49%)で、女の方が先天性心疾患を有する割合が有意に多かった(二乗検定で $p=0.010$) (表1)。

表1 DSの男女別の先天性心疾患合併の有無

性別	心疾患		合計
	あり	なし	
女	354 57%	272 43%	626 100%
男	338 49%	346 51%	684 100%
合計	692 53%	618 47%	1310 100%

(2) 心臓手術の有無で3段階に分けると、「先天性心疾患の手術あり」の女は199人(32%)、男は175人(26%)で、女に手術が必要な先天性心疾患が有意に多かった(二乗検定で $p=0.018$) (表2)。

表2 DSの男女別の先天性心疾患合併と心臓手術の有無

性別	心疾患あり		心疾患なし	合計
	手術あり	手術なし		
女	199 32%	155 25%	272 43%	626 100%
男	175 26%	163 24%	346 51%	684 100%
計	374 29%	318 24%	618 47%	1310 100%

この結果は、DSの平均寿命が男より女の方が3.3年短いというオーストラリアからの報告(Glasson *et al.* 2002, 文献)を説明する要因の一つと考えられる。

(3) 心疾患の種類を主病変で集計すると、多い順に心室中隔欠損症(VSD)、心房中隔欠損症(ASD)、房室中隔欠損症(AVSD)、動脈管開存症(PDA)、ファロー四徴症(TOF)であった(表3)。

表3 男女別の先天性心疾患(主病変)の種類

主病変	性別				総計
	女		男		
	人数	%	人数	%	
VSD	142	40.7%	130	39.4%	272
ASD	75	21.5%	70	21.2%	145
AVSD	55	15.8%	47	14.2%	102
PDA	48	13.8%	40	12.1%	88
TOF	23	6.6%	30	9.1%	53
総計	349	100.0%	314	100.0%	679

動脈管開存症(PDA)は女に多い傾向があった($p=0.005$) (表4)。

表4 男女別の動脈管開存症(PDA)合併の有無

性別	PDA		心疾患 なし	合計
	あり	PDA以外の心疾患		
女	115 18%	239 38%	272 43%	626 100%
男	87 13%	251 37%	346 51%	684 100%
合計	202 15%	490 37%	618 47%	1310 100%

(4) DS患者の出生年別に先天性心疾患の罹患の性差を検討すると、1970～1990年代生まれは女に先天性心疾患が多かったが、その後性差は見られなくなった(表5)。これについては心臓超音波検査の普及による診断精度の向上や手術成績の向上などのさまざまな要因が考えられるため、さらなる検討が必要と思われた。

表5 出生年代別の先天性心疾患合併の性差

出生年代	性別	心疾患		総計	女 - 男
		あり	なし		
1970	女	34	44	78	
1970	男	10	44	54	44 - 19%
計		44	88	132	p=0.003
1980	女	63	60	123	
1980	男	46	76	122	51 - 38%
計		109	136	245	p=0.033
1990	女	74	50	124	
1990	男	85	94	179	60 - 47%
計		159	144	303	p=0.037
2000	女	135	102	237	
2000	男	154	109	263	57 - 59%
計		289	211	500	p=0.719
2010	女	48	16	64	
2010	男	42	23	65	75 - 65%
計		90	39	129	p=0.199
総計		691	618	1309	

<引用文献>

梶井正、わが国の高齢出産と Down 症候群増加傾向の分析、日本小児科学会雑誌、111 巻、2007、1426-1428

Masaki M, Higurashi M. *et al.* Mortality and survival for Down syndrome in Japan. Am J Hum Genet. 33(4)、1981、629-39

Glasson EJ1, Sullivan SG *et al.* The changing survival profile of People with Down's syndrome: implications for genetic counseling. Clin Genet、62(5)、2002、390-393

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計7件)

高野貴子、Down 症候群、小児内科 特集/ 先天異常症候群、査読無、Vol.47、No.10、2015、pp.1751-1754

高野貴子、ダウン症候群、今日の臨床サポート 改訂第3版、査読無、2016/4/1、オンライン臨床サポートツール
<http://clinicalsup.jp/jpoc/>

高野貴子、ダウン症候群、今日の臨床サポート 改訂第2版、査読無、2014/6/13、オンライン臨床サポートツール
<http://clinicalsup.jp/jpoc/>

高野貴子、ダウン症候群、今日の臨床サポート、査読無、2013/3/15、オンライン臨床サポートツール
<http://clinicalsup.jp/jpoc/>

高野貴子、臨床像、小児科臨床 ミニ特集・ダウン症 最近の話題、査読無、Vol.64、No.10、2011、pp.2103-2108

高野貴子、Down 症候群、小児内科 特集・ライフスパンからみた小児科診療、査読無、Vol.43、No.9、2011、pp.1461-1463

高野貴子、高木晴良、ダウン症候群の保育、療育、就学、就労、退行、医療機関受診の実態、小児保健研究、査読有、Vol.70、No.1、2011、pp.54-59

【学会発表】(計3件)

赤木美智男、高野貴子、高木晴良、萩原教文、野木森宣嗣、犬塚亮、ダウン症候群に合併する先天性心疾患の性差、第62回日本小児保健協会学術集会、2015年6月18日～20日、長崎ブリックホール

高野貴子、ダウン症候群と診断された子どもたちー現状と未来ー、第224回山の手小児懇話会、2012年5月17日、東京、日本子ども家庭総合研究所

高野貴子、高木晴良、先天性疾患のtransition care ダウン症候群をモデルとして、第14回東京大学小児医学研究会、2012年2月4日、東京、東大病院中央診療棟 II 大会議室

【図書】(計7件)

高野 貴子 他、総合医学社、小児科診療ガイドライン 第3版、2016、670 (519-521)

高木 晴良 他、医学書院、系統看護学講座基礎分野 統計学(第7版)、2016、220

高野 貴子 他、朝倉書店、口腔科学、2013、1096 (210-214、631-633)

高野 貴子 他、南江堂、今日の治療と看護(改訂第3版)、2013、1467 (1315-1318)

高野 貴子 他、医学出版社、子どもの病気、2012、289 (237-243)

高野 貴子 他、総合医学社、小児科診療ガイドライン 第2版、2011、670 (617-619)

高野 貴子 他、文光堂、小児科学 第10版、2011、1141 (343-360)

【その他】 ホームページ等

東大小児科ホームページ「臨床研究について」
http://square.umin.ac.jp/ped/assets/chromosomal_abnormality_research.pdf

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高野 貴子 (TAKANO, Takako)
東京家政大学・家政学部・教授
研究者番号：50236246

(2) 研究分担者

赤木 美智男 (AKAGI, Michio)
杏林大学・医学部・教授
研究者番号：40167812

高木 晴良 (TAKAKI, Haruyoshi)
東京医療保健大学・看護学部・准教授
研究者番号：90187930

(3) 連携研究者

萩原 教文 (HAGIWARA, Norifumi)
帝京大学・医学部・講師
研究者番号：10365950

犬塚 亮 (INUZUKA, Ryo)
東京大学・医学部・講師
研究者番号：00597560

金子 正英 (KANEKO, Masahide)
関東中央病院・小児科・統括部長
研究者番号：50725421

小野 博 (ONO, Hiroshi)
国立成育医療研究センター・循環器科・
医長 研究者番号：90376476

(4) 研究協力者

野木森 宜嗣 (NOGIMORI, Yoshitsugu)
東京大学・医学部・専門研修医