

わが国におけるエドワーズ症候群およびパトー症候群の疫学

西 基*

抄録

目的:人口動態統計の資料などにより,18トリソミー(エドワーズ症候群)および13トリソミー(パトー症候群)について最近のわが国における死亡の動向を分析し,ここから発生の状況などを推測した。

資料:全国および各都道府県におけるエドワーズ症候群およびパトー症候群の死亡は1999年から2014年までの人口動態統計(ICD10)によった。

結果:エドワーズ症候群の1999年から2014年までの全国における死亡数は2,596人だったが,うち2,568人(98.9%)が0-4歳で,2,363人(91.0%)が0歳でそれぞれ死亡していた。0歳の出生10万対死亡率は13.5(出生7,400対1)であった。0-4歳人口10万人当たり死亡率と暦年の相関係数は,0.469で有意だった($P<0.05$)。パトー症候群の全国における死亡数は621人だったが,うち605人(97.4%)が0-4歳で,551人(88.7%)が0歳でそれぞれ死亡していた。0歳の出生10万対死亡率は3.14(出生32,000対1)であった。0-4歳人口10万人当たりの死亡率と暦年との相関係数は0.729と有意で($P<0.05$),エドワーズ症候群よりも増加の様子が明らかだった。母年齢が40歳以上の出生数と0歳死亡数の関係を見ると,パトー症候群の相関係数は0.438で有意の正の相関関係が認められた($P<0.05$)が,エドワーズ症候群は-0.235,かつ有意でなかった($P>0.05$)。地域ブロック別では,両症候群とも関東地方に多く,中部地方に少ない傾向が認められた。

結論:両症候群とも大部分が0歳で死亡していたことから,出生10万対死亡率は発生率とほぼ同等と考えられた。母年齢40歳以上出生数とエドワーズ症候群の0歳死亡数との関係は有意でなかったことから,エドワーズ症候群の発生と出産時母体高齢化との関係については,出生前診断の結果による中絶例が増加することなどにより結果的に出産時母体高齢化の影響が小さくなった可能性,あるいは高齢化によりエドワーズ症候群の死産が増えた結果,出生数には大きな変化が来なかった可能性などが考えられた。

キーワード:人口動態統計,エドワーズ症候群,パトー症候群。

I 緒言

現在,染色体異常の発生を直接把握する方法はない。21トリソミー(ダウン症候群)は染色体異常の中では最も頻度の高いものであるが,わが国では発生に関する公的登録制度はない。またその死亡数は人口動態統計の項目としては存在するが,本症候群は平均して数十年の寿

命を有することから,この資料は発生数を推定する手段としては使えない。

一方,18トリソミー(以下,エドワーズ症候群)と13トリソミー(以下,パトー症候群)は,先天性心疾患や無呼吸発作などにより,出生後数年で大部分が死亡するとされる(古庄,2007;前田,2009;西,2013)。イングランド・ウェールズにおける報告(Wu,2013)でも,エドワーズ症候群の生存期間の中央値は14日,パトー症候群のそれは10日であった(いずれもモザイク例を含まないフル例)。このため,これら症候群の出生数と死亡

*看護学科生命基礎科学講座

数はほぼ同等とみなすことができる。

また、これら染色体異常の発生と出産時母体年齢との関係は以前から指摘されており、約50年前の英国の報告 (Taylor, 1968) でも、エドワーズ症候群の出産時母体年齢の平均値は31.7歳、パトー症候群のそれは31.6歳であった。

人口動態統計には、これら2つの症候群の死亡数が公表されていることから、これを利用することにより、最近のわが国における、これら2つの症候群の死亡の動向を分析して発生数を推定し、さらにここから最近増加している高齢出産との関係や地域別の相違なども検討した。

II 方法

全国および各都道府県におけるエドワーズ症候群およびパトー症候群の死亡は、1999年から2014年までの人口動態統計の資料 (ICD10) によった。

人口動態統計におけるエドワーズ症候群に関連する項目は

Q91.0 18トリソミー, 成熟〈減数〉分裂時の不分離によるもの

Q91.1 18トリソミー, モザイク (有糸分裂時の不分離による)

Q91.2 18トリソミー, 転座

Q91.3 エドワーズ (Edwards) 症候群, 詳細不明であるが、このうち、Q91.0, Q91.1, Q91.2の死亡数はきわめて少ないこと (対象の16年間にそれぞれ0, 2, 1例), またモザイク例はフルの例よりも生命予後が一般に良好である (Wu, 2013) などの相違があることから、今回は

Q91.3 エドワーズ (Edwards) 症候群, 詳細不明のみを採用した。

パトー症候群に関連する項目は

Q91.4 13トリソミー, 成熟〈減数〉分裂時の不分離によるもの

Q91.5 13トリソミー, モザイク (有糸分裂時の不分離による)

Q91.6 13トリソミー, 転座

Q91.7 パトー (Patau) 症候群, 詳細不明であるが、エドワーズ症候群と同様の理由により、今回は

Q91.7 パトー (Patau) 症候群, 詳細不明のみを採用した。

各都道府県の0-4歳人口は2000年, 2005年, および2010年の国勢調査の平均とし、全国の0-4歳人口は1999年から2014年までの各年のものを用いた。出生数は人口動態統計によった。

III 結果

(1) エドワーズ症候群

1) 死亡時年齢の分布と0歳における出生10万対死亡率

表1に1999年から2014年までを通算した数字を示す。全国において2,596人が死亡していたが、うち2,568人 (98.9%) が0-4歳での、2,363人 (91.0%) が0歳での死亡であった。この期間における0歳の出生10万対死亡率の平均は13.5であった。

表1. エドワーズ症候群の年齢別死亡数 (1999-2014年通算).

年齢	死亡数
0歳	2363
1歳	141
2歳	39
3歳	18
4歳	7
5-9歳	20
10-14歳	7
15-19歳	0
20-24歳	1
総数	2596

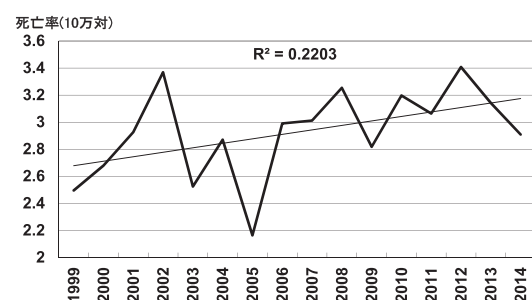
2) 男女比

全年齢を通算して、男児は987例、女児は1,609例で、女児が男児の約1.6倍であった。

3) 全国における各年の死亡率の変化

5歳以上死亡例はごく少数であることから、今回は0-4歳での死亡のみを対象とし、0-4歳人口10万人当たりの数字を算出した。暦年との相関係数 (ピアソン) は、0.469で有意 ($P < 0.05$) であった (図1, 相関係数が有意だった場合、回帰直線とR²乗値を示す; 以下同様)。

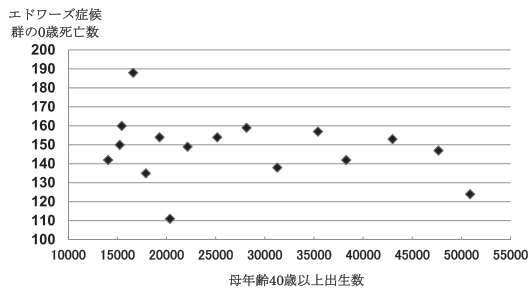
図1. エドワーズ症候群の死亡率 (0-4歳人口10万対) の推移.



4) 母年齢が40歳以上の出生数との関係

各年における母年齢が40歳以上の出生数と、0歳のエドワーズ症候群の死亡数との関係を図2に示す。0歳のみとしたのは、可及的出産と同じ年における死亡数に近づけるためである (例えば4歳の死亡例は、4年前の出

図2. 母年齢40歳以上出生数とエドワーズ症候群の0歳死亡数との関係。



生となり、対応関係が崩れる)。相関係数は -0.235 と負であって、かつ有意ではなかった ($P>0.05$)。

5) 地域ブロック別の死亡率

人口の少ない県では、死亡数も少なくなって、都道府県別では結果が不安定となることから、各都道府県における1999年から2014年までの死亡総数、つまり全年齢における死亡数を東北・関東・中部などのブロック別に総合し、1年平均の全年齢の死亡数を算出した。大部分は0-4歳における死亡であったことから、各ブロックの0-4歳の人口で割って死亡率を算出した(例えば北海道は平均人口219,974人、16年間で92例の死亡で、人口10万対死亡率2.61)。全国の死亡率(2.91)を当該ブロックの人口に掛けて、それぞれのブロックの期待死亡数を算出し(例えば北海道は16年間で $2.91 \times 219,974 \times 16 = 102.4$ 人)、それぞれのブロックの実死亡数との間で χ^2 乗検定を行ったところ(例えば北海道の χ^2 乗値は $(102.4 - 92)^2 \div 102.4 = 1.06$, $P>0.10$)、関東地方は有意に多く、中部地方は少ない傾向などが認められた(表2)。

表2. 地域ブロック別のエドワーズ症候群の死亡率(0-4歳人口10万対, 1999-2014年通算)。

地域ブロック	死亡率
北海道	2.61
東北	2.40 *-
関東	3.42 *+
中部	2.68 #-
近畿	2.46* -
中国	2.79
四国	2.33 #-
九州	3.19 #-
全国	2.91

χ^2 乗検定

有意に多い *+ ($P<0.05$)
 有意に少ない *- ($P<0.05$)
 多い傾向がある #+ ($P<0.10$)
 少ない傾向がある #- ($P<0.10$)

(2) パトー症候群

1) 死亡時年齢の分布と0歳における出生10万対死亡率

1999年から2014年までを通算した数字を表3に示す。全国において621人が死亡していたが、うち605人(97.4%)が0-4歳での、551人(88.7%)が0歳での死亡であった。この期間における0歳の出生10万対死亡率の平均は3.14であった。

表3. パトー症候群の年齢別死亡数(1999-2014年通算)。

年齢	死亡数
0歳	551
1歳	27
2歳	14
3歳	10
4歳	3
5-9歳	15
10-14歳	1
15-19歳	0
20-24歳	0
総数	621

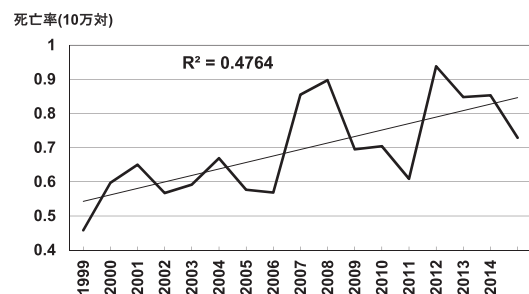
2) 男女比

全年齢を通算すると、男児303、女児318例と、ほぼ同等であった。

3) 全国における各年の死亡率の変化

エドワーズ症候群と同様、0-4歳人口10万人当たりの数字を算出した。暦年との相関係数は、0.729で有意($P<0.05$)、つまり増加傾向にあった(図3)。

図3. パトー症候群の死亡率(0-4歳人口10万対)の推移。



4) 母年齢が40歳以上の出生数との関係

図4に各年における母年齢が40歳以上の出生数と、0歳のパトー症候群の死亡数の関係を示す。エドワーズ症候群と異なり、相関係数は0.438で有意だった ($P<0.05$)。

5) 地域ブロック別の死亡率

エドワーズ症候群と同様の手法で死亡率を算出し、やはり同様にそれぞれのブロックについて χ^2 乗検定を行った。関東地方は多い傾向があり、中部地方は有意に少なかった(表4)。

図4. 母年齢40歳以上出生数とパトー症候群の0歳死亡数との関係.

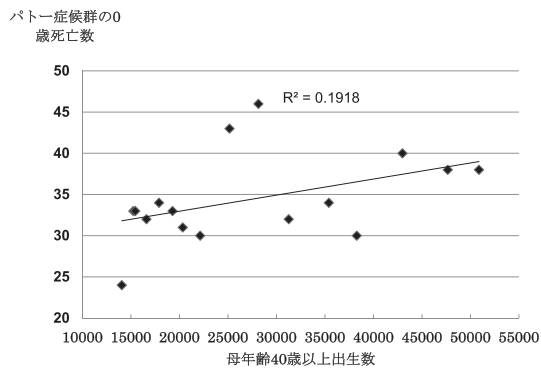


表4. 地域ブロック別のパトー症候群の死亡率（0-4歳人口10万対，1999-2014年通算）.

地域ブロック	死亡率
北海道	0.74
東北	0.73
関東	0.79 #+
中部	0.44 *-
近畿	0.64
中国	0.78
四国	0.81
九州	0.81
全国	0.70

χ²乗検定

多い傾向がある #+ (P<0.10)

有意に少ない *-(P<0.05)

IV 考察

エドワーズ症候群もパトー症候群も年齢別の死亡数は0歳が90%前後で最も多く、かつ0-4歳で97-8%が死亡していた。エドワーズ症候群では女兒が男児よりも多かったが、パトー症候群ではほぼ同等であった。Kurokiら（2004）の報告によれば、56例のエドワーズ症候群の生産児において、男児が25例、女兒が31例であったとしている。今回も女兒の死亡数が男児より多かったが、この報告と矛盾しない結果である。

地域ブロック別の死亡率においては、いずれの症候群も関東地方に多く、中部地方に少ない傾向がみられた。成人の慢性疾患などでは、治療を継続して受ける目的で専門病院のある県や市に転居し、後にそこで死亡すると、統計上、その県や市での死亡にカウントされることから、専門病院のある県や市の死亡率が、統計上、高く出ることがあり得る。しかし、今回は0歳での死亡で検討したことから、このような人為的理由は考えにくく、結局その理由は明らかにし得なかった。

エドワーズ症候群もパトー症候群も死亡率は有意な増

加傾向を示していたが、図1と図3を比較すれば、また相関係数をみれば、前者の増加傾向は後者ほど明らかではないことがわかる。一般に、染色体異常症の発生率は、出産年齢が高まるにつれ上昇するとされる。Hook（1981）の推定による母体年齢の増加に伴う発生率の増加の状態をみると、両症候群の間に大きな相違はない。しかし、今回の分析の結果では、エドワーズ症候群の0歳死亡数と母年齢40歳以上の出生数との相関係数は負、かつ有意ではなかった。エドワーズ症候群の発生は、出生前診断の結果による中絶例が増加することなどにより結果的に出産時母体高齢化の影響が小さくなった可能性、あるいは高齢化によりエドワーズ症候群の死産が増えた結果、出生数には大きな変化が来なかった可能性などが考えられた。一方、パトー症候群は、0歳死亡数と母年齢40歳以上の出生数との相関係数が有意な正の値だったことから、高齢出産の影響を被っているとは言えるものの、出生前診断や中絶などの状況においてエドワーズ症候群と大きく相違する点はないと考えられることから、両症候群で異なった結果が得られた真の原因は不明とせざるを得ない。

今回得られた死亡率は、発生率に極めて近いと考えられることから、エドワーズ症候群の発生率は出生10万対13.5（出生7,400対1）、パトー症候群は出生10万対3.14（出生32,000対1）にそれぞれほぼ一致すると考えられるが、これは増加傾向にある目下の値であって、今後変化し得るであろう。最近では、無侵襲的出生前遺伝学的検査が急速に発達しており、母体血での診断がかなりの精度でつくようになってきている（夏目，2015；尾崎，2015）。この検査がより普及し、かつ精度が上がれば、中絶の増加は恐らく避けられないため、両症候群の出生数は減少する可能性がある。また、手術など治療技術の進歩によって（岩見，2011）、将来、死亡率が減少する可能性もあり、今後の動向が注目される。

本研究に利益相反はない。

文献

- 古庄知己（2007）. 日本における18トリソミーの予後. 日本未熟児新生児学会雑誌 19,38-42.
- Hook EB (1981). Rates of chromosome abnormalities at different maternal ages. *Obst Gynecol*, 58,282-285.
- 岩見裕子, 寺田明佳, 松村寿子, 他（2011）. 当センターにおける18トリソミー児に対する積極的医療介入による治療と予後の変化. 日本未熟児新生児学会雑誌, 23,95-100.
- Kuroki Y, Kurosawa K (2004). No sex differences in 18

trisomy births in the Kanagawa Birth Defects Monitoring Program. *Congenital Anomalies*, 44, 97-98.

前田潤, 山岸敬幸, 新垣義夫, 他 (2009). 平成17~19年度研究課題報告18および13トリソミーの心表現型・遺伝子型と予後. *日本小児循環器学会雑誌*, 25,216-220.

夏目岳典, 岩間一浩, 大村隼也, 他 (2015). 1. 出生前診断ー出生前遺伝学的検査NIPTを我々はどう考えるかー. *日本未熟児新生児学会雑誌*, 27,134-138.

西恵理子 (2013). 13トリソミー症候群. *小児科臨床*, 66 (増刊), 1253-1257.

尾崎依里奈, 川崎祐也, 杉本奈央, 他 (2015). 母体血

中のDNAを用いる出生前遺伝学的検査における21・18・13トリソミー罹患に関わる確率表の作成ー母体年齢と妊娠週数に特異的な陽性的中立. *日本遺伝カウンセリング学会誌*, 36,75-81.

Taylor A (1968). Autosomal trisomy syndromes: A detailed study of 27 cases of Edwards' syndrome and 27 cases of Patau syndrome. *J Med Genet*, 5,227-252.

Wu J, Springett A, Morris J (2013). Survival of trisomy 18 (Edwards syndrome) and trisomy 13 (Patau syndrome) in England Wales: 2004-2011. *Am J Med Gen Part A*, 161, 2512-2518.

Epidemiology of Edwards and Patau syndromes in Japan

Motoi NISHI

Abstract

Purpose: Through the analysis of the mortality of 18 trisomy (Edwards syndrome) and 13 trisomy (Patau syndrome) employing the data of vital statistics, incidence of these 2 syndromes in Japan is speculated.

Materials: The numbers of death of the 2 syndromes in the whole country and in each of the prefectures are dependent of vital statistics from 1999 to 2014 (ICD10).

Results: The number of death of Edwards syndrome from 1999 to 2017 in Japan was 2,596. Among them, 2,568 (98.9%) died at the ages of 0 - 4 years, and 2,363 (91.0%), at 0 years of age. The mortality rate at 0 years was 13.5 (1 out of 7,400 live births). The correlation coefficient between mortality rates per 100,000 population at 0 - 4 years of age and calendar years was 0.469 ($P < 0.05$). The number of death of Patau syndrome was 621. Among them, 605 (97.4%) died at the ages of 0 - 4 years, and 551 (88.7%), at 0 years of age. The mortality rate at 0 years was 3.14 (1 out of 32,000 live births). The correlation coefficient between mortality rates per 100,000 population at 0 - 4 years of age and calendar years was 0.729 ($P < 0.05$). Thus, the mortality rate of Patau syndrome increases more evidently than that of Edwards syndrome. The correlation coefficient between the number of death of Patau syndrome at 0 years of age and the number of live births whose mothers' ages were 40 years or over was 0.438 ($P < 0.05$). But that of Edwards syndrome was -0.235, which was not significant ($P > 0.05$). In the Kanto district, the observed numbers of death of the 2 syndromes were higher than expected, and in the Chubu district, they were lower than expected.

Conclusions: Since most of the patients of both of the syndromes died at 0 years of age, their mortality rates were considered to be almost the same as their incidence rates. Since correlation of the Edwards syndrome with maternal age was not significant, it is possible that the effects of mothers' aging was attenuated by increase in artificial abortions through prenatal diagnosis or that the number of live birth of this syndrome changed little by increase in the number of still birth through mothers' aging.

Key words: Edwards syndrome, Patau syndrome, vital statistics