

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：先天性インプリント異常症の診断と生殖補助医療の安全性評価
2. 研究開発代表者： 有馬隆博・東北大学大学院医学系研究科（当該年度3月31日時点の所属）
3. 研究開発の成果

生殖補助医療（ART）の普及により、先天性GI異常症の発生頻度が増加していることが世界中で問題視されている。申請者は、これまで全国多施設共同研究によりGI異常症の増加とARTとの関連を明らかにした（難治性疾患克服事業）。これにはARTが、GIの確立する時期の配偶子を操作する事と関わっていると推察されるが、実態は不明である。本調査では、受療患者数推計のための第1次調査と、臨床疫学像実態把握のための第2次調査に分けて実態調査を行った。

(1) 第1次調査:国公立病院小児科2777科のうち、1957科から有効回答があり(有効回答率70.5%)、報告患者数は2055人であった。その内訳は、BWSが224人、ASが437人、PWSが1169人、SRSが183人、TNDMは42人であった。

(2) 第2次調査結果：第1次調査報告患者2055例のうち、46.1%にあたる948例の第2次調査票が回収された。このうち不適格率はなかった。また、今回の第2次調査では、患者氏名の記入を求めているため、重複率の算出は行えなかった。2次調査の結果より以下の事項が明らかとなった。

- 1) 各疾患の年齢推移：AS以外の4疾患で2～4歳がピークとなっており、近年増加傾向にあることが示唆されている。特にBWS、SRSは最近5～10年間に急増していることが疑われる。
- 2) 地域別疾患数：地域差はほとんどみられなかった。
- 3) 発症年齢別症例数：BWSにおいて2011年以降に発症した頻度が47%と高く、また、74.4%の症例が2006年以降に発症していた。AS、PWS、SRSにおいても同様の傾向がみられた。
- 4) 家族歴と近親婚の有無：BWSにおいて6.0%、ASにおいて1.8%、PWSにおいて1.2%、SRSにおいて1.4%、TNDMにおいて6.7%の症例に家族歴が認められた。
- 5) 不妊治療を受けたかどうか、また受けた場合はその内容：不妊治療を受けた親は1.8%～10.1%で、一般に不妊治療を受けている割合が10～15%なので、多いとは言えない。しかし、BWSが6.0%、ASが1.8%、PWSが4.8%、SRSが10.1%、TNDMが6.7%において不妊治療を受けていた。また、多くの症例は体外受精（IVF）あるいは顕微授精（ICSI）によるものであった。平成24年度のIVF+ICSIの出生児は年間10238人で全出生児の0.99%であるため、いずれの疾患も発症率は高く、特にBWSでは6.1倍、SRSでは10.2倍と圧倒的な高リスクが判明した。
- 6) 小児癌との関連：BWSは20例（17.1%）に小児癌が認められ、ASに2例（0.9%）、PWSとSRSに1例ずつ（PWS：0.2%、SRS：1.4%）認められた。
- 7) 各疾患の診断方法を示す。各疾患の診断に、臨床症状に加え、染色体およびDNA検査全てを行っている割合は0%～12%で、BWSとSRSに多く認められた。染色体およびDNA検査を行っていない割合は12.3%～60%で、BWSとSRSが高率であった。また、遺伝子診断の希望者は医師側で6.7%～36.2%にみられた。

4. その他
特になし