

家系および集団レベルにおける研究

15・1. 先天性肥厚性幽門狭窄症の遺伝学的研究

東京女子医科大学

福 山 幸 夫

大 沢 真 木 子

目 的

先天性肥厚性幽門狭窄症は家族性に発生し、双生児一致例の少なくないことから、遺伝要因の関与することは疑いないとされ、その遺伝様式は多因子遺伝のモデルによく合致するといわれている。しかし本邦における系統的な遺伝学的分析は乏しいので全国より症例を集め分析する。

対 象

全国大学病院、研修病院、およびそれに準ずる病院の小児科150科、外科182科、計332科に対し、本症調査への協力可否を尋ねたところ、159科(48%)から回答があった。そのうち132科(全体の40%)は協力可能と回答があり、これらに対し改めて症例の詳細につき報告を求めたところ、81病院の小児科45科、外科55科、計100科(76%)より回答が得られた。このアンケートより得られた症例計773例を分析に用いた。発端者では男が圧倒的に多く、男女比はほぼ4.2:1であった。

結 果

(1) 出生順位との関係

収集した症例中、出生順位の判明した男568例、女141例を男女別に出生順位により分類し、この分布を期待数と比較した(表1)。男患児では第1子の観察数が期待数に比べ1%水準で有意に多く、第2子では逆に5%水準で

有意に少い。第3子以下もやはり観察数の方が少ない。一方女患児では出生順位の影響はほとんどみられなかった。

(2) 出生順位を一定にした場合における母の年令の影響(表2)

出生順位と両親の年令とは密接な相関を有するので、上記の出生順位の影響の中に母の年令効果が含まれているか否かを確かめるため次の様な分析を行った。

男患児では、第3子で母年令30～34才時出生の観察数が有意に多かった。

女患児では、第1子の母年令30才以上の階級は観察数の方が有意に多く、また第2子では30～34才の観察数が有意に多い。

(3) 母の年令を一定にした場合の出生順位の影響(表3)

母の出産年令階級ごとに、各出生順位の患者期待数を求め、観察数と比較した。

(a) 男患児：母の年令25～29才の階級では、第1子のみ観察数の方が多く、第2子以下は観察数の方が少なく、差はいずれも有意である。母の年令30才以上および24才以下でもこの傾向はみられるが25～29才階級に比し不明瞭である。

(b) 女患児：母の年令を一定にした時、どの年令階級でも出生順位の影響は顕著でなく、有意差を示すものはなかった。

(4) 出生順位別、母の年令別の患者の性比

各出生順位別、出生時母年令別に、患児中で男児の占める割合を求めた。出生順位および母年令の判明した584例中、男児の割合は80.3%で、全体からみると母の年令が高いほど男児の割合は減る傾向がある。30才未満と30才以上を比較すると、第1子では男児が占める割合は84.3%と69.4%で、若年母から生まれた患児の男児の占める割合の方が5%水準で有意に高く、第2子でも有意ではないが同様の傾向が見られる。しかし第3子以降では逆に母の出産時年令の高い階級の方が若年階級よりも男児の割合は多くなっている。

(5) 双生児例

収集した症例の中に双生児例が5組見出された。一卵性と報告された男子組2組はともに本症罹患に関し一致しており、卵性不明の男子組2組と2卵性の男女組は不一致であった。同胞資料を入手できた発端者683名中5名が双生児として生まれているが、この率(1/137)は本邦双生児産の頻度に比べて

大差がないので、本症が双生児に多いとはいえない。

(6) 患者の両親の近親婚

本資料で両親に近親婚の記載されているものは3例(いとこ1, いとこ半1 またいとこ1)のみで、 $0.38 \pm 0.22\%$ の低率であった。

(7) 家族性発現

双生児以外の家族性発症は14家系に見られた。親が罹患していたと思われる例は2家系であった。これら親子例2家系を除いた12家系は、すべて正常な両親から生まれた同胞罹患例である。そこで親子例と双生児例を除外し、孤発例も含めて単胎児における同胞罹患率を計算した。発端者の兄弟の罹患率は男発端者の場合5.1%, 女発端者の場合4.5%で、姉妹の罹患率(男発端者の場合0%, 女発端者の場合1.7%)より著しく高く、1%水準で有意の差を示し、一般集団における男女罹患率の差をそのまま示している。本邦の一般新生児における本症の発生頻度は0.06%であるといわれている。これらの値と比較すると、発端者の同胞の罹患率は全平均で2.7%と一般頻度の約4.5倍も高い。

(8) 易罹病度の遺伝率

日本人の発生頻度と、発端者の同胞の罹患率を用いて、Falconerの方法により、本症の易罹病度の遺伝率を推定した。発端者を男女に分け、兄弟と姉妹についてそれぞれの遺伝率を求めると74~87%の値が得られた。その荷重平均は $83 \pm 8.0\%$ である。

要 約

全国81医療機関、100科の協力を得て先天性肥厚性幽門狭窄症の症例を収集し、773例の資料を臨床遺伝学的に分析した。

発端者では男が圧倒的に多く、男女比はほぼ4.2:1であった。本症の発現には、出生順位と母出産時年齢との両方が少なくとも一部は独立に影響している。男患児では母のどの年齢階級においても一般出生児に比し第1子が著しく多い。同一出生順位のものでは若い母が比較的少く、30才以後の母が多い傾向を示した。女患児では出生順位の影響はほとんどみられず、高年出産に多い傾向の方が顕著であった。

発端者の同胞における罹患率は、確認された同胞のみをとれば2.70%, 疑症をも含めると2.95%で、一般日本人新生児での頻度0.052~0.07%の40~60倍も高い。

資料中に双生児例が5組含まれていて、男-男組4組中2組が一致し、他の2組と男-女組1組は不一致であった。

遺伝様式は単純遺伝のモデルに合致せず、多因子遺伝に近い。Falconerの方法によって推定した易罹病度の遺伝率は約83%で、遺伝要因の寄与の大きいことが明らかになった。

表1 Effects of birth order on the occurrence of pyloric stenosis.

Male patients

Live birth order	Live birth in Japan, 1972		Pyloric stenosis		χ^2
	Number	%	Expected	Observed	
1	483,268	45.965	261.1	313	10.316**
2	400,140	38.058	216.2	179	6.401*
3	138,521	13.175	74.8	69	0.450
4-	29,460	2.802	15.9	7	4.982*
Total	1,051,389	100.000	568.0	568	

Female patients

1	453,120	45.895	64.7	69	0.286
2	376,514	38.136	53.8	54	0.001
3	129,806	13.148	18.5	16	} 0.900
4-	27,853	2.821	4.0	2	
Total	987,293	100.000	141.0	141	

Significance level: 1% (**) or 5% (*).

表 2 Effects of maternal age on the occurrence of pyloric stenosis in each birth order.

Male propositi

Maternal age in years	Live birth order								
	1			2			3 or later		
	Exp.	Obs.	χ^2	Exp.	Obs.	χ^2	Exp.	Obs.	χ^2
-24	134.78	118	2.089	25.89	20	1.340	2.86	1	
25-29	99.37	113	1.870	83.42	79	0.234	24.50	18	1.724
30-34	17.22	20	0.449	32.15	43	3.662	29.80	41	4.209*
35-	4.63	5	0.030	5.54	5	0.053	8.84	6	0.912
Total	256.00	256		147.00	147		66.00	66	

Female propositi

-24	28.47	23	1.051	7.94	7	0.111	0.69	3	} 0.018
25-29	20.93	20	0.041	25.54	19	1.675	5.96	4	
30-34	3.62	8	} 8.904**	9.84	18	} 4.857*	7.21	6	} 0.013
35-	0.98	3		1.68	1		2.14	3	
Total	54.00	54		45.00	45		16.00	16	

Significant at the 1% (**) or 5% (*) level.

表 3 Effects of live birth order in each maternal age class.

Male patients

Live birth order	Maternal age											
	24 or younger			25-29			30-34			35 or older		
	Exp.	Obs.	χ^2	Exp.	Obs.	χ^2	Exp.	Obs.	χ^2	Exp.	Obs.	χ^2
1	106.47	118	1.249	82.59	113	11.197***	17.26	20	0.435	3.02	5	
2	29.49	20	3.054	99.96	79	4.395*	46.47	43	0.259	5.21	5	0.008
3-	3.05	1		27.45	18	3.253	40.27	41	0.013	7.77	6	0.403
Total	139.01	139		210.00	210		104.00	104		16.00	16	

Female patients

1	25.26	23	0.202	16.86	20	0.585	5.29	8	1.388	1.33	3
2	7.02	7		20.51	19	0.111	14.34	18	0.934	2.26	1
3-	0.72	3		5.63	4		12.37	6	3.280	3.41	3
Total	33.00	33		43.00	43		32.00	32		7.00	7

Significance level: 0.1% (***), 1% (**) or 5% (*).

↓ 検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用 ↓
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります

目的

先天性肥厚性幽門狭窄症は家族性に発生し,双生児一致例の少なくないことから,遺伝要因の関与することは疑いないとされ,その遺伝様式は多因子遺伝のモデルによく合致するといわれている。しかし本邦における系統的な遺伝学的分析は乏しいので全国より症例を集め分析する。