

15・2. 熱性痙攣の遺伝学的研究

東京女子医科大学

福 山 幸 夫
香 川 和 子

ま え が き

熱性痙攣が家族性に出現する傾向があることは従来より知られている。また Lennox-Buchthal, M. は、双生児の資料を集めて、一卵性双生児での一致率が80%、二卵性双生児では12%であったことから、熱性痙攣に遺伝子型の寄与の大きいことを推定した。近年その遺伝様式に関して、有馬らは常染色体性劣性遺伝といい、OvnstedやFrantzenらの浸透率不完全な単純優性遺伝あるいは多因子遺伝など様々に議論されているが、まだ広く学界の承認を得たものはない。

著者は熱性痙攣の307家系につき、家族歴に関し詳細な情報を集めて、熱性痙攣の近親における熱性痙攣罹患率、患児の痙攣タイプとの関係などの資料に基づき遺伝学的分析を試みたので報告する。

対象および方法

昭和42年6月から、昭和49年3月末日までの間に東京女子医科大学小児科を受診し、熱性痙攣と診断された400余名の患者のうち、受診もしくはアンケートおよび電話問診により、臨床経過および家族歴聴取が可能であった307家系について検討した。熱性痙攣の定義としては、頭蓋外感染症に伴う38.0℃以上の発熱によりひきおこされた痙攣とした。そして発端者の熱性痙攣を、全く臨床的な観点から、福山による分類条件(表1)を用いて単純型と複合型に分類し、各々について遺伝性を検討した。

発端者の男女比は、ほぼ男:女=1.5:1、初発年齢は、3カ月から6才にわたり、6カ月から23カ月にピークを示した。痙攣の頻度は、1回のみのもので22%、10回以上のものが11%を占め、その他では2~5回にピークを示した。307例中、単純型が131例(男78例、女53例)、複合型が

176例(男110例,女66例)であった。最終観察時の患児の平均年齢は,単純型5才1カ月(男5才0カ月,女5才4カ月),複合型5才7カ月(男5才9カ月,女5才3カ月),同胞の最終観察時の平均年齢は,単純型5才10カ月(男5才9カ月,女5才10カ月),複合型6才9カ月(男6才8カ月,女6才9カ月)であった。

結 果

(1) 熱性痙攣患児の近親における熱性痙攣罹患率

表2に示すように,熱性痙攣患児の同胞における熱性痙攣罹患率は19.86%,両親においては13.19%伯叔父および伯叔母においては3.93%,祖母では0.65%であった。

(2) 両親における熱性痙攣の有無と同胞における罹患率

両親共に熱性痙攣のない群(233家系),父のみに熱性痙攣のある群(39家系),母のみに熱性痙攣のある群(28家系),両親共に熱性痙攣のある群(7家系)の4群について同胞罹患率を検討した(表3)。全体としてみると,同胞罹患率は両親共に熱性痙攣のない群18.0%,片親のみ熱性痙攣のある群23.2%,両親共に熱性痙攣のある群66.6%と,両親に熱性痙攣がある程高くなった。発端者の痙攣タイプが単純型の場合には各々10.0%,34.6%,100.0%と両親に熱性痙攣がある程同胞罹患率は高くなり,片親罹患群と両親罹患群をまとめて検定すると $\chi^2=8.702$, $p<0.01$ で有意差を認めた。発端者の痙攣が複合型の場合には,各々32.9%,17.0%,50.0%と,この傾向ははっきりしなかった。

(3) 発端者の痙攣回数と同胞罹患率

発端者の痙攣回数と同胞罹患率について調べた。発端者の痙攣回数を1~4回,5~9回,10回以上の3群に分け,単純型,複合型および同胞男児,同胞女児をすべて含めた全体としてみると(表4),同胞罹患率は1~4回16.2%,5~9回21.9%,10回以上28.8%と発端者の痙攣回数が増加するに従い高くなった(ただし $\chi^2=3.754$, $0.1<p<0.2$)。この傾向は発端者が男児の場合によりはっきりしていた。

結 論

熱性痙攣患児 307 例を単純型 (131 例) と複合型 (176 例) に分類し、各々遺伝学的分析を試みた。その結果、熱性痙攣には家族集積性がみられ、遺伝子型の関与することが示唆された。遺伝様式は以下の結果より多因子遺伝様式に最もよく適合した。

(1) 一般集団における熱性痙攣罹患率 2.9% と、今回の調査の同胞罹患率 19.86% の比 6.85 は、多因子遺伝仮説の期待比 5.87 にかなり近似していた。

(2) 同胞罹患率は、親の罹患の有無に影響され、両親が正常の場合より、片親や両親が罹患している場合に高くなった。また 2 子家系で第 1 子が罹患している場合、第 2 子の罹患率は親の罹患度と平行して高くなった。

(3) 発端者の痙攣回数増加と共に同胞罹患率は増加した。

(4) Falconer の方法に基づき遺伝率を計算すると、76% という高い遺伝率が得られ、本症の易罹病度に対し遺伝子型の寄与の大きいことがわかった。

上記の結果は、単純型と複合型では、単純型にその傾向がよりはっきりしていた。

表 1 “単純型” 熱性痙攣の定義

-
- 1) てんかんの家族歴 (-)
 - 2) 分娩外傷その他脳障害の原因となりうる疾患の既往がない
 - 3) 発病年齢：生後 6 ヶ月～満 6 才以内
 - 4) 発作の持続時間：最高 20 分以下
 - 5) けいれん：左右対称性、単症状 (-)
 - 6) 発作終了後：持続性意識障害 (-)、片麻痺 (-)
 - 7) 明らかな神経症状、知能・性格障害を有しない
 - 8) 発作が短時間に頻発することはない
-

複合型はこのうち 1 項目以上一致しないものすべてを含める
(福山 1963)

表 2 Morbidity Rate in Relatives of Febrile Convulsion Patients

Type of F.C.	Simple			Complicated			Total		
Sex of Proband	Male	Female	Total	Male	Female	Total	Male	Female	Total
Father	$\frac{11^*}{78}$ (14.1)	$\frac{5}{53}$ (9.4)	$\frac{16}{131}$ (12.2)	$\frac{20}{110}$ (18.1)	$\frac{10}{66}$ (15.1)	$\frac{30}{176}$ (17.0)	$\frac{31}{188}$ (16.4)	$\frac{15}{119}$ (12.6)	$\frac{46}{307}$ (14.9)
Mother	$\frac{9}{78}$ (11.5)	$\frac{5}{53}$ (9.4)	$\frac{14}{131}$ (10.6)	$\frac{14}{110}$ (12.7)	$\frac{7}{66}$ (10.6)	$\frac{21}{176}$ (11.9)	$\frac{23}{188}$ (12.2)	$\frac{12}{119}$ (10.0)	$\frac{35}{307}$ (11.4)
Brothers	$\frac{10}{39}$ (25.6)	$\frac{2}{12}$ (16.6)	$\frac{12}{51}$ (23.5)	$\frac{15}{63}$ (23.8)	$\frac{8}{35}$ (22.8)	$\frac{23}{98}$ (23.4)	$\frac{25}{102}$ (24.5)	$\frac{10}{47}$ (21.2)	$\frac{35}{149}$ (23.4)
Sisters	$\frac{3}{28}$ (10.7)	$\frac{3}{28}$ (10.7)	$\frac{6}{56}$ (10.7)	$\frac{9}{50}$ (18.0)	$\frac{7}{32}$ (21.8)	$\frac{16}{82}$ (19.5)	$\frac{12}{78}$ (15.3)	$\frac{10}{60}$ (16.6)	$\frac{22}{138}$ (15.9)
Paternal	Uncles	$\frac{2}{132}$ (1.5)	$\frac{4}{88}$ (4.5)	$\frac{6}{220}$ (2.7)	$\frac{12}{193}$ (6.2)	$\frac{2}{135}$ (1.4)	$\frac{14}{328}$ (4.2)	$\frac{14}{325}$ (4.3)	$\frac{6}{548}$ (3.6)
	Aunts	$\frac{1}{124}$ (0.8)	$\frac{1}{93}$ (1.0)	$\frac{2}{217}$ (0.9)	$\frac{6}{211}$ (2.8)	$\frac{1}{106}$ (0.9)	$\frac{7}{317}$ (2.2)	$\frac{7}{335}$ (2.0)	$\frac{2}{199}$ (1.0)
Maternal	Uncles	$\frac{7}{138}$ (5.0)	$\frac{7}{113}$ (6.1)	$\frac{14}{251}$ (5.5)	$\frac{15}{187}$ (8.0)	$\frac{2}{78}$ (2.5)	$\frac{17}{265}$ (6.4)	$\frac{22}{325}$ (6.7)	$\frac{9}{191}$ (4.7)
	Aunts	$\frac{7}{142}$ (4.9)	$\frac{4}{86}$ (4.6)	$\frac{11}{228}$ (4.8)	$\frac{8}{181}$ (4.4)	$\frac{4}{103}$ (3.8)	$\frac{12}{284}$ (4.2)	$\frac{15}{323}$ (4.6)	$\frac{8}{189}$ (4.2)
Paternal	Grand father	$\frac{0}{78}$ (0)	$\frac{0}{53}$ (0)	$\frac{0}{131}$ (0)	$\frac{2}{110}$ (1.8)	$\frac{0}{66}$ (0)	$\frac{2}{176}$ (1.1)	$\frac{2}{188}$ (1.0)	$\frac{0}{119}$ (0)
	Grand mother	$\frac{0}{78}$ (0)	$\frac{0}{53}$ (0)	$\frac{0}{131}$ (0)	$\frac{0}{110}$ (0)	$\frac{0}{66}$ (0)	$\frac{0}{176}$ (0)	$\frac{0}{188}$ (0)	$\frac{0}{119}$ (0)
Maternal	Grand father	$\frac{1}{78}$ (1.2)	$\frac{0}{53}$ (0)	$\frac{1}{131}$ (0.7)	$\frac{2}{110}$ (1.8)	$\frac{0}{66}$ (0)	$\frac{2}{176}$ (1.1)	$\frac{3}{188}$ (1.5)	$\frac{0}{119}$ (0)
	Grand mother	$\frac{0}{78}$ (0)	$\frac{0}{53}$ (0)	$\frac{0}{131}$ (0)	$\frac{3}{110}$ (2.7)	$\frac{0}{66}$ (0)	$\frac{3}{176}$ (1.7)	$\frac{3}{188}$ (1.5)	$\frac{0}{119}$ (0)

No. of Relatives with F.C.

* No. of Relatives

(Incidence of F.C., %)

表 3 Recurrence Rate in Siblings of Febrile Convulsion Patients

Parent with F.C.		No Parents with F.C.			Only Father with F.C.			Only Mother with F.C.			Parents with F.C.		
Sex of Prob.	Type of F.C.	Sex of Sibs		Total	Male	Female	Total	Male	Female	Total	Male	Female	Total
		Male	Female										
Male	Simple	$\frac{5^*}{31}$ (16.1)	$\frac{2}{16}$ (12.5)	$\frac{7}{47}$ (14.8)	$\frac{2}{5}$ (40.0)	$\frac{1}{9}$ (11.1)	$\frac{3}{14}$ (21.4)	$\frac{2}{2}$ (100.0)	$\frac{0}{3}$ (0)	$\frac{2}{5}$ (40.0)	$\frac{1}{1}$ (100.0)		$\frac{1}{1}$ (100.0)
	Complicated	$\frac{10}{47}$ (21.2)	$\frac{9}{37}$ (24.3)	$\frac{19}{84}$ (22.6)	$\frac{1}{9}$ (11.1)	$\frac{0}{11}$ (0)	$\frac{1}{20}$ (5.0)	$\frac{3}{6}$ (50.0)	$\frac{0}{2}$ (0)	$\frac{3}{8}$ (37.5)	$\frac{1}{1}$ (100.0)		$\frac{1}{1}$ (100.0)
	Total	$\frac{15}{78}$ (19.2)	$\frac{11}{53}$ (20.7)	$\frac{26}{131}$ (19.8)	$\frac{3}{14}$ (21.4)	$\frac{1}{20}$ (5.0)	$\frac{4}{34}$ (11.7)	$\frac{5}{8}$ (62.5)	$\frac{0}{5}$ (0)	$\frac{5}{13}$ (38.4)	$\frac{2}{2}$ (100.0)		$\frac{2}{2}$ (100.0)
Female	Simple	$\frac{0}{9}$ (0)	$\frac{1}{24}$ (4.1)	$\frac{1}{33}$ (3.0)	$\frac{0}{1}$ (0)	$\frac{2}{3}$ (66.6)	$\frac{2}{4}$ (50.0)	$\frac{2}{2}$ (100.0)	$\frac{0}{1}$ (0)	$\frac{2}{3}$ (66.6)			
	Complicated	$\frac{7}{25}$ (28.0)	$\frac{4}{22}$ (18.1)	$\frac{11}{47}$ (23.4)	$\frac{1}{5}$ (20.0)	$\frac{2}{7}$ (28.5)	$\frac{3}{12}$ (25.0)	$\frac{0}{4}$ (0)	$\frac{1}{3}$ (33.3)	$\frac{1}{7}$ (14.2)	$\frac{0}{1}$ (0)		$\frac{0}{1}$ (0)
	Total	$\frac{7}{34}$ (20.5)	$\frac{5}{46}$ (10.8)	$\frac{12}{80}$ (15.0)	$\frac{1}{6}$ (16.6)	$\frac{4}{10}$ (40.0)	$\frac{5}{16}$ (31.3)	$\frac{2}{6}$ (33.3)	$\frac{1}{4}$ (25.0)	$\frac{3}{10}$ (30.0)	$\frac{0}{1}$ (0)		$\frac{0}{1}$ (0)
Total	Simple	$\frac{5}{40}$ (12.5)	$\frac{3}{40}$ (7.5)	$\frac{8}{80}$ (10.0)	$\frac{2}{6}$ (33.3)	$\frac{3}{12}$ (25.0)	$\frac{5}{18}$ (27.7)	$\frac{4}{4}$ (100.0)	$\frac{0}{4}$ (0)	$\frac{4}{8}$ (50.0)	$\frac{1}{1}$ (100.0)		$\frac{1}{1}$ (100.0)
	Complicated	$\frac{17}{72}$ (23.6)	$\frac{13}{59}$ (22.0)	$\frac{30}{131}$ (22.9)	$\frac{2}{14}$ (14.2)	$\frac{2}{18}$ (11.1)	$\frac{4}{32}$ (12.5)	$\frac{3}{10}$ (30.0)	$\frac{1}{5}$ (20.0)	$\frac{4}{15}$ (26.6)	$\frac{1}{2}$ (50.0)		$\frac{1}{2}$ (50.0)
	Total	$\frac{22}{112}$ (19.6)	$\frac{16}{99}$ (16.1)	$\frac{38}{211}$ (18.0)	$\frac{4}{20}$ (20.0)	$\frac{5}{30}$ (16.6)	$\frac{9}{50}$ (18.0)	$\frac{7}{14}$ (50.0)	$\frac{1}{9}$ (11.1)	$\frac{8}{23}$ (34.7)	$\frac{2}{3}$ (66.6)		$\frac{2}{3}$ (66.6)

* $\frac{\text{No. of Sibs with F.C.}}{\text{No. of Sibs other than Proband}}$
(The Risk to Sibs, %)

表 4 Recurrence Rate in Siblings of Febrile Convulsion Patients

F.C. Frequency of Proband		1-4 x			5-9 x			10 x <		
Sex of Prob.	Sex of Sibs Type of F.C.	Male	Female	Total	Male	Female	Total	Male	Female	Total
Male	Simple	$\frac{3^*}{22}$ (13.6)	$\frac{1}{17}$ (5.8)	$\frac{4}{39}$ (10.2)	$\frac{6}{15}$ (40.0)	$\frac{1}{9}$ (11.1)	$\frac{7}{24}$ (29.1)	$\frac{1}{2}$ (50.0)	$\frac{1}{2}$ (50.0)	$\frac{2}{4}$ (50.0)
	Complicated	$\frac{7}{40}$ (17.5)	$\frac{4}{18}$ (22.2)	$\frac{11}{38}$ (18.9)	$\frac{3}{10}$ (30.0)	$\frac{2}{21}$ (9.5)	$\frac{5}{31}$ (16.1)	$\frac{5}{13}$ (38.4)	$\frac{3}{11}$ (27.2)	$\frac{8}{24}$ (33.3)
	Total	$\frac{10}{62}$ (16.1)	$\frac{5}{35}$ (14.2)	$\frac{15}{97}$ (15.4)	$\frac{9}{25}$ (36.0)	$\frac{3}{30}$ (10.0)	$\frac{12}{55}$ (21.8)	$\frac{6}{40}$ (40.0)	$\frac{4}{13}$ (30.7)	$\frac{10}{28}$ (35.7)
Female	Simple	$\frac{2}{8}$ (25.0)	$\frac{0}{15}$ (0)	$\frac{2}{23}$ (8.6)	$\frac{0}{2}$ (0)	$\frac{2}{9}$ (22.2)	$\frac{2}{11}$ (18.1)	$\frac{0}{2}$ (0)	$\frac{1}{4}$ (25.0)	$\frac{1}{6}$ (16.6)
	Complicated	$\frac{4}{23}$ (17.3)	$\frac{5}{17}$ (29.4)	$\frac{9}{40}$ (22.5)	$\frac{2}{5}$ (40.0)	$\frac{2}{11}$ (18.1)	$\frac{4}{16}$ (25.0)	$\frac{2}{7}$ (28.5)	$\frac{0}{4}$ (0)	$\frac{2}{11}$ (18.1)
	Total	$\frac{6}{31}$ (19.3)	$\frac{5}{32}$ (15.6)	$\frac{11}{63}$ (17.4)	$\frac{2}{7}$ (28.5)	$\frac{4}{20}$ (20.0)	$\frac{6}{27}$ (22.2)	$\frac{2}{9}$ (22.2)	$\frac{1}{8}$ (12.5)	$\frac{3}{17}$ (17.6)
Total	Simple	$\frac{5}{30}$ (16.6)	$\frac{1}{32}$ (3.1)	$\frac{6}{62}$ (9.6)	$\frac{6}{17}$ (35.2)	$\frac{3}{18}$ (16.6)	$\frac{9}{35}$ (25.7)	$\frac{1}{4}$ (25.0)	$\frac{2}{6}$ (33.3)	$\frac{3}{10}$ (30.0)
	Complicated	$\frac{11}{63}$ (17.4)	$\frac{9}{35}$ (25.7)	$\frac{20}{98}$ (20.4)	$\frac{5}{15}$ (33.3)	$\frac{4}{32}$ (12.5)	$\frac{9}{47}$ (19.1)	$\frac{7}{20}$ (35.0)	$\frac{3}{15}$ (20.0)	$\frac{10}{35}$ (28.5)
	Total	$\frac{16}{93}$ (17.2)	$\frac{10}{67}$ (14.9)	$\frac{26}{160}$ (16.2)	$\frac{11}{32}$ (34.3)	$\frac{7}{50}$ (14.0)	$\frac{18}{82}$ (21.9)	$\frac{8}{24}$ (33.3)	$\frac{5}{21}$ (23.8)	$\frac{13}{45}$ (28.8)

* No. of Sibs with F.C.

No. of Sibs other than Proband
(The Risk to Sibs, %)

↓
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
↓

まえがき

熱性痙攣が家族性に出現する傾向があることは従来より知られている。また Lennox-Buchthal, M. は、双生児の資料を集めて、一卵性双生児での一致率が 80%、二卵性双生児では 12%であったことから、熱性痙攣に遺伝子型の寄与の大きいことを推定した。近年その遺伝様式に関して、有馬らは常染色体性劣性遺伝とい

い、Ovnsted や Frantzen らの浸透率不完全な単純優性遺伝あるいは多因子遺伝など様々に議論されているが、まだ広く学界の承認を得たものはない。