

15・4. 円錐角膜の遺伝学的解析

順天堂大学医学部

中 島 章

藤 木 慶 子

田 辺 歌 子

京都府立医科大学

糸 井 素 一

本疾患は16～19才頃から発症する角膜が円錐状に突出してくる疾患である。その成因は不明であり、また遺伝性を疑われながらも、殆んどが孤発例であることから、本格的な解析がなされないまゝ今日に至っている。

本研究は1973—1977まで順天堂大学眼科で治療した約800例の円錐角膜（以後K.C.とする）患者の中で、家族歴を得ることができた239家系について遺伝学的解析を行ったものである。

資料及び遺伝学的解析

来院患者を発端者として面接問診により家族歴をとり、家族については来院できた者については可能なかぎり検査を行った。表1は得られた資料を集計したものである。239人の患者の両親は全て正常で同胞罹患例は2例、他にいとこに罹患者のいた2家系の他は全て孤発例であった。同胞罹患率は0.45%となった。K.C.と診断される場合丈について言えば、両親はすべて正常であるが、K.C.患者の近親のうち特に両親に、角膜深層部に糸状及び点状の混濁が認められ、これがK.C.と何らかの関係があるらしいことがFranceschetti & Maeder (1954), 糸井 (1976)によって報告されている。そこでこの所見に注目し、これをK.C.に関する異常者として集計を行った。表2は両親の結婚のタイプ別に分けて、患者の同胞の異常の出方を見たものである。これによると両親共正常、一方が正常、共に異常の順に同胞の出現率が増している。この値については家族の調査が進むと増加する可能性が残されているが、正規の単純な遺伝様式にあてはまる値ではない。

表3はK.C.患者の両親の近親結婚の頻度を示したものである。(1)はK.C.に関してのみ、(2)は混濁を含む場合である。これらの値を一般集団中のそれと比較するにあたって、近年の我国の近親婚の率が急速に減少しているので、第一子の平均年齢から両親の結婚年代を推測し、十分余裕を持たせた1947-1957と許される限りの新しい年代1952-1957との2つの年代の一般集団の近親婚の頻度と比較した。結果はいずれの場合との比較においても差は認められなかった(表4)。すなわち、K.C.患者の両親の近親結婚の率は一般集団中のそれと殆んど変わらないと言える。

次にMorton(1970)によるモデルに従って多因子分析を試みた。表5は分析結果を示したもので、 χ^2 値が一番小さくなった時の遺伝力と各々の理論値を示したものである。この前後の χ^2 値もかなり小さく、非常によく理論値と調査値が一致した。従って、K.C.丈の時の遺伝力は56~70%、混濁を含む場合は34~42%の範囲であると考えてよい。この時の一般集団中の頻度はK.C.丈では $1/10000 \sim 1/30000$ で χ^2 値が最小になるのは $1/20000$ 、混濁を含む場合は $1/200 \sim 1/800$ でこのうち最小の χ^2 値を与えるのは $1/300$ であった。

結 果

239人のK.C.患者を発端者とした家族歴の調査結果は2家系に同胞罹患例があった他にいとこに罹患のいた2家系を除いては全て孤発例であった。しかし同胞罹患率は0.45%となり一般集団で認められる頻度($1/10000$ 前後と考えられている)よりわずかに高い傾向を示した。

K.C.患者の両親の近交係数($F=0.0031 \pm 0.0009$)は一般集団中のそれ(1947-1957年, $F=0.0031 \pm 0.0002$, 1952-1957年, $F=0.0022 \pm 0.0003$)と差はなかった。

一方、K.C.患者の近親に角膜深層部に糸状及び点状の混濁が見られることから、この所見に注目して、これをK.C.に関して異常として集計した結果、両親共に正常、一方が正常、共に異常の順にこの所見の同胞の出現率が増したが、しかしこれらの分離比は単純な遺伝様式に合うものではなかった。

Morton(1970)のモデルによる多因子分析の結果は調査値と理論値がよ

く一致し、K.C.丈の時の遺伝力は56～70%、混濁を含む場合は34～42%であった。

考 察

中島等(1968)は親子相関と双生児の相関から、角膜表面の曲率半径の遺伝力を0.7と推定した。K.C.は角膜が円錐状に突起変形するものであり、今回得た遺伝力56～70%はこれとそれ程かけ離れたものではない。

一般集団中の頻度について、Duke-Elder(1965)によると1/1000～1/25000まで大きく巾があり、日本においても1/10000前後と推測されているが確実な調査結果に基づく算定はなされていない。本研究において多因子分析の際に、この値を色々にかえて逆に推定する方法をとった。これによるとK.C.丈の場合は1/10000($x^2=0.11 \times 10^{-9}$)～1/30000($x^2=0.53 \times 10^{-11}$)の範囲でいずれもよく理論値と調査値が一致した。表5には x^2 値が一番小さくなった1/20000の時の遺伝力及び理論値を示したが、この範囲でいずれの値をとっても大差はない。混濁を含む場合についても、多因子分析の結果から、1/200($x^2=0.53$)～1/800($x^2=0.54$)の範囲でよく理論値と調査値が合い、 x^2 値が最小になるのは1/300($x^2=0.0054$)の時であった。この場合の一般集団中での頻度の調査は行なわれていないのでこれが妥当な値かどうか判断の基準がない。

角膜深層部の混濁をK.C.と関係があるとして、これを含めて解析した場合、もしこれがK.C.の潜在患者あるいは保因者であるならば、遺伝力は高くなるのではないかと期待したのであるが、逆に低下を来たした。

一方、Morton(1959)の方法による分離分析の結果は確認の確率 $\pi=0.65 \pm 0.01$ 、孤発例の頻度は両親共に正常(N×N)の場合は $x=0.88 \pm 0.05$ 、一方が異常(N×A)の場合は $x=0.86 \pm 0.09$ となり遺伝力の低さを裏づける結果となった。このことはあるいは混濁はK.C.とは関係がないことを示唆するのではないかと思われるが、なお慎重に検討したい。

要 旨

1973-1977まで順天堂大学眼科において治療した約800人の円錐角膜

患者のうち家族歴を得ることができた239家系について遺伝学的解析を行った。239家系中同胞罹患者2家系、いとこに罹患者のいた2家系の他は全て孤発例であった。同胞の罹患者率は0.48%であった。

患者の両親の近親婚の頻度（近交係数 $F = 0.0031 \pm 0.0009$ ）は一般集団中のそれと変わらなかった。

多因子分析の結果は、調査値と理論値は極めて良く一致（ $p > 0.99$ ）して、遺伝力は56～70%であった。また角膜深層部の糸状及び点状の混濁を円錐角膜に関して異常とみなして解析を行った結果、遺伝力は34～42%となった。

謝 辞

稿を終るにあたり、多大の御協力をいただいた当大学電子計算機室樺沢一之先生に深謝致します。

文 献

- 1) Duke-Elder, W.S. (1965). System of Ophthalmology VIII.
- 2) Duke-Elder, W.S. (1965). System of Ophthalmology. VIII. Diseases of the outer eye. St. Louis, Mosby. 950-976.
- 3) Franceschetti & Maeder (1954). Bull. Soc. franc. Ophthal., 67-146. Cited from System of Ophthalmology. VIII. ed. Duke-Elder (1965).
- 4) 糸井素一 (1976). 円錐角膜とその類似疾患 - 550例の分析. 日本眼科学会誌 80(9): 925-931.
- 5) Morton, N.E. (1959). Genetic tests under incomplete ascertainment. Amer. J. Hum. Genet. 11:1-16.
- 6) Morton, N.E., Yee, S., Elston, R.C. & Lew, R. (1970). Discontinuity and quasi-continuity alternative hypothesis of multifactorial inheritance. Clin. Genet. 1:81-94.

- 7) Nakajima, A., Kimura, T., Kitamura, K., Uesugi, M. and Handa, Y. (1968). Studies on the heritability of some metric traits of the eye and the body. Jap. J. Hum. Genet. 13(1):20-39.

表1 Family data of keratoconus probands

Probands	239
Parents	Both normal
Sibs	
total	446
affected	2
rate	.0045 ± .0032

表2 Classification by mating type of parents in keratoconus probands

Mating type	No. of sibships	No. of sibs	No. of abnormal	Rate ± S.E.
N X N	202	382	6	0.0157 ± 0.0064
N X A	34	57	3	0.0526 ± 0.0296
A X A	3	7	1	0.1429 ± 0.1323
Sum	239	446	10	0.0224 ± 0.0070

N: normal
A: abnormal

S.E.: standard error

表3 Frequency of consanguineous marriages
in normal parents and general population

Year married	Unrelated	1st Cousin	1 1/2 Cousin	2nd Cousin	Others	Unknown	Total
1947-1957	2352	96	25	44	55	128	2699
1952-1957	1314	37	9	22	28	60	1477
Keratoconus	224	11	1	—	3	—	239
Abnormal	189	10	1	—	2	—	202

表4 Difference of inbreeding coefficients (F)
between parents of keratoconus patients
and general population

Year married	F	S.E.	Test of difference	
			(1)	(2)
1947-1957	0.00307	0.00024	P>0.9	0.7<P<0.8
1952-1957	0.00223	0.00028	0.3<P<0.4	P≠0.3
(1)	0.00311	0.00086		
(2)	0.00333	0.00097		

(1): keratoconus

(2): abnormal

表5 Analysis of multifactorial inheritance
by Morton's model

Class	a	n	q	Exp. q	Chi sq.
General population	1	20000	.00005	.00005	.22×10 ⁻¹¹
Sibs of probands	2	446	.00448	.00448	.27×10 ⁻¹¹
T=3.89, h ² =62.0%, x ² =0.49×10 ⁻¹¹ P>>.99.					
General population	1	300	.00333	.00345	.1323
N × N	6	382	.01571	.01548	.0128
Sibs	N × A	3	.05263	.05349	.0008
	A × A	1	.14286	.14314	.0000
T=2.71, h ² =36.2%, x ² =.0034, P>.99					

↓
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
↓

本疾患は16~19才頃から発症する角膜が円錐状に突出してくる疾患である。その成因は不明であり、また遺伝性を疑われながらも、殆んどが孤発例であることから、本格的な解析がなされないまゝ今日に至っている。

本研究は1973-1977まで順天堂大学眼科で治療した約800例の円錐角膜(以後K.C.とする)患者の中で、家族歴を得ることができた239家系について遺伝学的解析を行ったものである。