

## 2) 小児の脊髓性進行性筋萎縮症の臨床遺伝学的研究

福山幸夫\*

研究協力者 大澤真木子\* 原田淳子\*  
鈴木陽子\* 平山義人\*

### 目 的

小児の脊髓性進行性筋萎縮症(以下 SPMA と略)の Werdnig-Hoffmann 病(以下 WH と略)や、Kugelberg-Welander 病(以下 KW と略)は、ともに乳幼児期ないし小児期に発症し、決定的治療法のない予後不良の疾患である。その遺伝形式については、WH では常染色体性劣性遺伝、KW ではその他に伴性劣性遺伝<sup>1)</sup>、常染色体性優性遺伝<sup>2)</sup>ともいわれている。またさらに両者が遺伝的に異質なのか同質なのかについてさえも議論がある。

Emery<sup>3), 4)</sup>は、小児の SPMA を I 型: 3 カ月から 9 カ月に発症する WH, II 型: 3 カ月から 15 カ月発症で 4 年以上生存する、やや予後良好の中間型、III 型: 24 カ月以後発症の KW の 3 型に分類し、各々が遺伝的にも独立した疾患であろうと提唱している。

本症が予後不良の疾患であることを考えると、遺伝相談の基礎資料となるデータは不可欠である。しかるに日本人に関する基礎資料が皆無であるので、自験例につき、臨床的ならびに遺伝学的に検討した。

### 対 象

対象は、著者らが 1954 年から 1977 年 11 月末までに経験した症例である。

WH は、81 家系 101 例あり、Byers<sup>5)</sup>らの基

準に従い、発症年齢に従い 3 型に分類し分析を行った。すなわち I 型は 3 カ月未満発症例で 26 家系 39 例、II 型は 3 カ月から 12 カ月発症例で 32 家系 37 例、III 型は 1 才以後発症例で 23 家系 25 例であった。

KW は 10 家系 11 例あり、これらについても検討した。

### 方法ならびに結果

#### A. WH

##### I 臨床的分析

##### 1. 臨床症状(表 1)

臨床症状を記載の明らかな 71 例についてみると表 1 のごとくであった。妊娠中胎動が弱いことに気づかれることは比較的稀で、III 型では 1 例にも認められていない。筋力低下は全例に認めたが、I・II 型では全身性に認める例が多いのに対し、III 型では下肢優位例が多く 53% を占めていた。筋トーンの低下は、I・II 型では全例に認め、III 型では 67% に認めた。外観的に判定できる筋萎縮は I 型では少なく、II・III 型では約 80% に認めた。手指のふるえは I・II 型では約 60% に認めたが、III 型では 40% にしかなかった。球麻痺症状は末期以外は余り認めなかった。肘間筋罹患は I 型で 77% と高率に認めたが、II・III 型では余り認められなかった。膝蓋腱反射は I・II 型では全例で消失していたが、III 型では約半数で保たれていた。

\* 東京女子医科大学小児科学教室

表1 Clinical signs and symptoms of S.P.M.A. in infancy and childhood.

Type (age of onset)		I (0-2 mo)	II (3-12mo)	III (>1yr)	total (%)
number of cases		26	30	15	71 (100)
weak foetal movement		2	4	0	6
muscle weak- ness	generalized	25	21	6	52 (74)
	upper < lower	1	9	8	18 (25)
	upper > lower	0	0	1	1 (1)
muscle hypotonia	upper ext	26	29	10	65 (92)
	lower ext	26	29	10	65 (92)
muscle atrophy		7	22	12	41 (58)
tremor		14	18	6	38 (54)
bulbar involvement		5	1	0	6 (8)
intercostal m. involvement		20	4	1	25 (35)
areflexia		26	29	7	52 (73)
spine deformity		3	12	3	18 (25)
joint contracture		8	7	8	23 (32)

2. 臨床経過

臨床経過の明らかな73例について運動機能を見ると、全体的にみて発症年齢の早いものほど重篤であった。I型は27例中25例は定額すらないまま乳児期に死亡した(平均死亡年齢6.6カ月, 男5.6カ月, 女7.5カ月)。他の2例の最終観察時年齢は2才(定額可能)と3才6カ月(坐位保持可能)であった。II型は31例中3例は定額のないうまま死亡している。しかし他の例で最高運動機能を見ると、定額のみ5例, 坐位保持18例, 立位保持可能3例, 独

歩可能2例と74%の例が坐位保持可能以上の運動機能を示した。III型では16例中14例(88%)が立位保持可能以上の運動機能を示している。

また全体として生命の予後を見ると表2のごとくで、最終観察時に98例中43例は生存しており、死亡例の74%は1才未満で死亡、満4才以上生存した例では30例中1例のみしか死亡していなかった。

3. 発症年齢分布(図1)

KWも混ぜて発症年齢分布を見ると、図1

表2 Age at death in infantile spinal muscular atrophy (Werdnig-Hoffmann disease)

Age	Brandt (1950) ( -1950)	Byers et al. (1961) (1949 - 1960)		Fukuyama et al. (1956-1977. 11)	
	died	died	survivors	died	survivors
Less than 1 year	53 (56%)	22 (79%)	2	32 (74.4%)	1
1-4 yrs	23 (24%)	2 (7%)	11	10 (23.3%)	27
4-15 yrs	12 (13%)	4 (14%)	11	1 (2.3%)	29
15-20 yrs	6 (6%)	0	0	0	0
Age unknown	1 (1%)	0	0	0	0
Total	95 (100%)	28 (100%)	24	43 (100%)	55

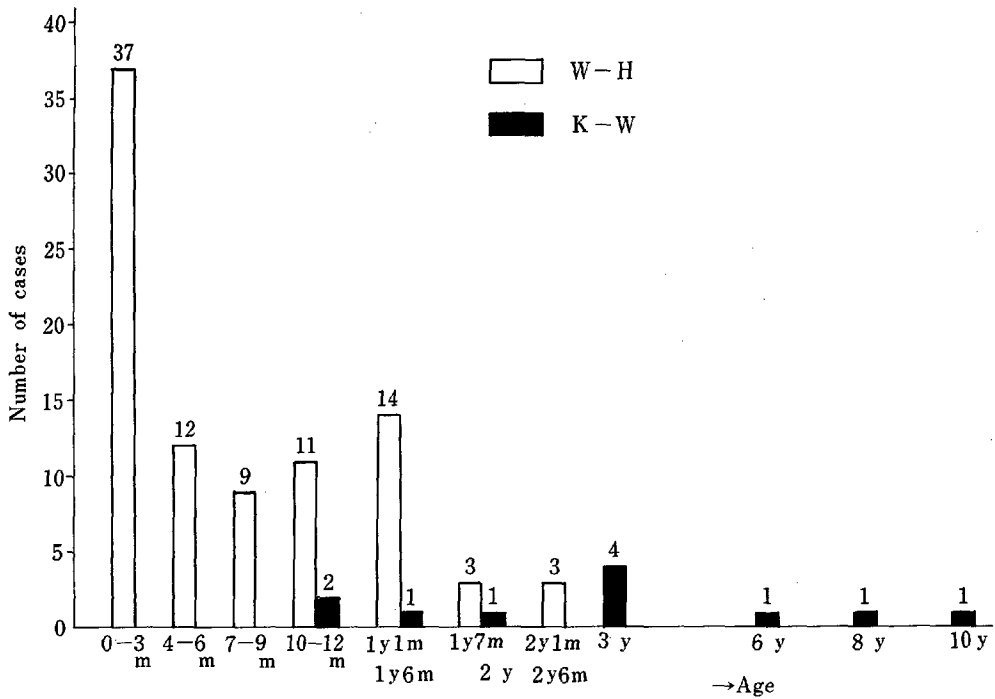


図1 Age distribution of onset

に示すごとく両者の発症年齢の間には完全な hiatus は認め難く、12か月から3才の間は両者が発症しうる可能性を示していた。

## II 遺伝的分析

### 1. 近親婚

6家系(7.5%)にしかなく、とくにいとこ婚は3家系(3.7%)のみ(その他いとこ半: 1, またいとこ: 1, みいとこ: 1), 近交係数は0.00298で、一般頻度<sup>6)</sup>のいとこ婚2.1%, 近交係数0.00179に比し余り高い頻度ではなかった。

### 2. 家族内発症

累代発症は1例もなく、同胞発症は17家系21.2%に認めた。I型10家系38.5%, II型5家系15.6%, III型2家系8.7%であった。

### 3. 男女比

男女比は全体で54:47, I型21:18, II型

19:16, III型14:13で性差はなかった。さらに孤発例のみの性比をみるとI型11:5, II型15:12, III型8:11であり, I型の孤発例に男児の多い傾向があったが有意ではなかった。

### 4. 分離比(表3)

将来発病の可能性のある例を非罹患者として含めた場合(a:分離比として最低値)とまたそれを除いた場合(b:分離比として最高値)の2通りの分離比を求めた。I型では $30.95 \pm 7.13 \sim 33.33 \pm 7.55\%$ , II型では $21.74 \pm 8.60 \sim 25.00 \pm 5.59\%$ , III型では $8.33 \pm 5.64 \sim 11.11 \pm 7.40\%$ , 全体で $22.47 \pm 4.33 \sim 25.97 \pm 4.94\%$ であった。III型のaの場合を除き, これらの値と常染色体性劣性遺伝と仮定した場合の理論的分離比25%との差は有意ではなかった。

表3 Segregation analysis

	No of family *	No of siblings of the propositi	No of affected siblings	Segregation ratio	Significance test	
I	a	20	42	13	30.95±7.13	t = 0.83
	b	20	39	13	33.33±7.55	t = 1.06
II	a	18	23	5	21.74±8.60	t = 0.38
	b	17	20	5	25.00±5.59	t = 0
III	a	17	24	2	8.33±5.64 **	t = 2.95
	b	12	18	2	11.11±7.40	t = 1.86
Total	a	55	89	20	22.47±4.33	t = 0.57
	b	49	77	20	25.97±4.94	t = 0.02

\* No of family with more than two children

\*\* Significant at 1% level

表4 Intra-familial distribution of different types

No of family Types	Observed	Expected from random occurrence of the II and III types
I only	8	—
II only	4	3.57
II and III	2	2.86
III only	1	0.57

Each family had two affected sibs

5. 同胞間の病型一致性 (表4)

同胞発症例で同胞間の病型一致性をみると、I型では一致していたが、II型とIII型ではII型のみが4家系、IIとIIIが2家系、IIIのみが1家系あった。ここでII型とIII型が同一遺伝子による疾患と仮定し、II型とIII型で無作為に組み合わせをつくると表4に示したごとく、その期待値はIIのみ3.57、IIとIII2.86、IIIのみ0.57となり、観察値とよく一致した。またIIとIIIの同一家系内発症例では、ともに女兒がIII型、男児がII型で、女兒の方が軽症の傾向を示した。

B. KW

1. 近親婚

1例も認めなかった。

2. 家族内発症

母方の叔父に罹患者を認めたのが2家系、兄弟発症をみたのが1家系あり、いずれも発症者は男児であった。

3. 男女比

男女比は7:4であった。

4. 分離比

7.69±7.39%であったが、例数が少ないため結論的なことは言えない。

## 5. 臨床

患者の発症年齢は1才～10才であった。仮性肥大は7例に、筋萎縮は4例に認め、臨床経過は Duchenne 型筋ジストロフィー症とほぼ一致しているもの、それより重症のもの、良好のものとおよそ三群に分かれていた。

### 考案ならびに結語

WHを Byers らの基準に従い3型に分けて臨床像を検討したが、各型内で臨床像はそれぞれ酷似しているものの、各型間の区別を明確にすることは不能で、これら3型の臨床経過の差は同一疾患内での variation と考えられる。ただしIII型の一部には経過良好で他の疾患単位と思われるものも含まれていた。

家系を分析した結果、累代発症なく、同胞罹患が多く、全症例の分離比は常染色体性劣性遺伝の理論的分離比25%とよく一致し、本症の遺伝形式は常染色体性劣性遺伝と考えられた。近親婚が少ない点が問題となるが、このことから遺伝子頻度が比較的高いことが推定された。分離比がI型で高い傾向があったが、これはI型の臨床経過が急激であることから、孤発例は専門医の診察をうけないままに終わってしまうことが多いためと考えられる。またIII型で分離比が低い傾向があったが、1)発症年

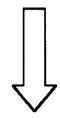
令が遅いため未発症例が確認されにくいことと、2)臨床像の良好のものがみられることも考えあわせ、遺伝的に異なる疾患の混在が原因となっている可能性もあると思われる。

KWについては家系数が少なく、決定的結論は得られなかったが、母方叔父や兄弟に罹患者がいること、男女共に発症していることを考えると、伴性劣性遺伝性疾患と常染色体性劣性遺伝性疾患の混在が考えられた。

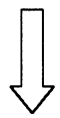
WH III型について、またKWについて、両者の関連からも今後さらに症例を収集し検討する必要があると思われる。

### 文 献

- 1) Hausmanowa-Petrusewicz, I., et al. : Neurology 213 : 335, 1976.
- 2) Tsukagoshi, H., et al. : Arch. Neurol. 14 : 378, 1966.
- 3) Emery, A. E. H. : J. Med. Genet. 8 : 481, 1971.
- 4) Fried, K. and Emery, A. E. H. : Clin. Genet. 2 : 203, 1971.
- 5) Byers, R. K. and Banker, B. Q. : Arch. Neurol. 5 : 140, 1961.
- 6) 今泉洋子, 他. : 人類遺伝学雑誌, 20 : 91, 1975.



## 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

小児の脊髄性進行性筋萎縮症(以下 SPMA と略)の Werdnig-Hoffmann 病(以下 WH と略)や, Kugelberg-Welander 病(以下 KW と略)は, とともに乳幼児期ないし小児期に発症し, 決定的治療法のない予後不良の疾患である. その遺伝形式については, WH では常染色体性劣性遺伝, KW ではその他に伴性劣性遺伝<sup>1)</sup>, 常染色体性優性遺伝<sup>2)</sup>ともいわれている. またさらに両者が遺伝的に異質なのか同質なのかについてさえも議論がある.

Emery<sup>3), 4)</sup>は, 小児の SPMA を Ⅰ型:3 ヲ月から 9 ヲ月に発症する WH, Ⅱ型:3 ヲ月から 15 ヲ月発症で 4 年以上生存する, やや予後良好の中間型, Ⅲ型:24 ヲ月以後発症の KW の 3 型に分類し, 各々が遺伝的にも独立した疾患であろうと提唱している.