

集団の遺伝的荷重に及ぼす遺伝病
治療の影響に関する研究

国立遺伝学研究所

松 永 英

研 究 目 的

現在わが国では家族計画が広く普及し、子どもを少なく生んで丈夫に育てるというパターンが国民生活の中に定着してきた。この傾向が今後とも末長く続くことは疑いないから、それに伴って遺伝病の早期診断と早期治療に対する国民のニーズも、これからますます高まることが予想される。本研究の目的は、こうした傾向が子孫の世代の遺伝的荷重にどのような影響を及ぼすかを検討することにある。

昨年度は常染色体劣性の先天性代謝異常症（例：フェニルケトン尿症）を完全治療したときの遺伝的影響を検討したが、今年度は代表的な常染色体優性の疾患として網膜芽細胞腫をとりあげ、これについてわが国の医療の実状に即した検討を行なった。

研 究 成 果

(1) 網膜芽細胞腫の患者の治癒率

網膜芽細胞腫は小児の眼を冒す悪性腫瘍で、放置すれば死の転帰を免がれない。したがってわが国では、西欧の近代医学が初めて導入された1880年ころまで、患者の生存率はゼロに近かったろう。この生存率はその後どれくらいに上昇してきただろうか？

この点を検討するために3つの基礎資料を用いた。第1は、1900年～1940年の期間に7つの国立大学（東大・九大・東北大・金沢大・新潟大・千葉大・名大）の付属病院眼科に入院し、網膜芽細胞腫と診断され、眼球摘出手術を受けた患者206名。第2は、1945年～1958年の期間に北海道

に発生した網膜芽細胞腫の患児74名。これらの患者を発端者として、まず現住所と生死の別をつきとめ、生存しているときはさらにアンケートと家庭訪問によって最近の情報を得た。第3は文献資料で、1962年～1973年の間に順天堂大学で扱われた患児41例である。以上の患者を追跡調査し、生死不明のものを除いて、手術後5年以上生存したものを治癒者と判定した。

治癒率は、第1の資料では両眼性が $3/18=16.7\%$ 、片眼性が $63/125=50.4\%$ ；第2の資料では両眼性が $8/25=32.0\%$ 、片眼性が $27/45=60.0\%$ ；第3の資料では両眼性が $8/11=72.7\%$ 、片眼性が $5/9=55.6\%$ であった。これから、網膜芽細胞腫の患者の治癒率は、今世紀に入ってから着実に上昇していることがわかる。近い将来には恐らく80%以上になるだろう。

(2) 網膜芽細胞腫の患者の婚姻率と産児数

第1の資料での治癒者66例中、7例は26歳以下で結婚しないうちに死亡していた。残り59例と、全国の盲学校の卒業生のなかに見出された両眼性網膜芽細胞腫の治癒者3名を合わせた62例を対象として、婚姻率と産児数を調べた。患者の平均年齢は、男40歳、女41歳である。片眼性患者のうち結婚している者は、男で $34/36=94.4\%$ 、女で $16/20=80.0\%$ 。(対照として1965年の国勢調査結果を用いると、36～40歳の婚姻率は男で95%、女で88%)。また、結婚した患者の平均産児数は男で 2.26 人 ± 0.25 人、女で 1.38 人 ± 0.30 人であった。(対照として人口問題研究所の出産力調査結果を用いると、50歳未満の有配偶女子の平均産児数は1962年が2.31人、1967年が2.28人)。これから、片眼性の男性患者は一般集団と変わらないが、女性患者はやや婚姻率が低く、産児数も少ない。

他方、両眼性の患者で結婚しているものは、男3人中1人、女3人中2人であった。例数が少ないが、両眼性の患者は盲人として社会的ハンディキャップが大きい。

(3) 散発性症例のうちの遺伝性の割合

結婚して子どもを持っている両眼性網膜芽細胞腫の発端者3例は、健康な両親を持ち、血族に同病者の出現はないから、散発性とみられる。ところがその子どもを調べたところ、3例はいずれの場合も子どもに網膜芽細胞腫を伝えていることがわかった。これから、散発性両眼性症例はすべて新生優性突然変異

によるとみなされる。事実、これまでの外国文献の資料を合わせると、両眼性の親からの子どもにおける分離比は50%に近い(表1)。

一方、片眼性の散発性発端者では、子どもの健康状態の判明している28例中、網膜芽細胞腫を伝えていたものはわずか1例にすぎなかった。産児数の分布を考慮すると、片眼性散発性症例中の遺伝性の割合は5%と推定され、残り95%は表型模写とみなされる。表2は、片眼性散発例の親から生まれた子どもを追跡調査した文献報告を集録したもので、どの調査でも発端者の大部分が非遺伝性であるという点で一致している。

(4) 自然淘汰の緩和の帰結

網膜芽細胞腫の発生率は約2,000人の乳児に1人の割で、そのほとんど全部が、現在までのところ散発性である。しかし、治癒率の向上に伴って、罹患親からの遺伝例が次第にふえてきている。散発性症例の内訳は、片眼性が約2/3で両眼性は残り1/3を占めるが、片眼性の95%は表型模写で、残りの片眼性の5%と両眼性の全例は遺伝性(新生突然変異によるものが大部分で、一部は健康な保因者からの遺伝による)とみなされることがわかった。したがって、真に遺伝性の症例の割合は、散発性症例全体の約40%となる。

理論的にいうと、網膜芽細胞腫のような本来致死的な優性遺伝病の患者が完全治癒し、正常者と同じように子どもをうんでいった場合には、毎代の患者の増加率は接合体当りの突然変異率に等しく、この率は約 1.6×10^{-5} と推定される。相対増加率でいうと、全症例の約40%が遺伝する型とみなされるから毎代の増加分は初期頻度の40%である。つまり患者のふえ方は1代後には1.4倍、2代後には1.8倍、3代後には2.2倍……というようになる。ただしこれは、表型模写の原因となる環境因子に変動がなく、全症例の完全治癒を仮定したときのふえ方であるから、最大限のふえ方である。わが国では現在、網膜芽細胞腫の患者の治癒率が上昇しつつあり、近い将来には80%を超えるものとみられる。問題は両眼性の症例であるが、その治癒率も向上しているから、遺伝的リスクの大きいという事実を、治癒した患者に正しく伝えることが肝要である。

- 1) Matsunaga, E. and Ogyu, H. (1976). Retinoblastoma in Japan: Follow-up survey of sporadic cases. Jap. J. Ophthalmol. 20, 72-88.
- 2) 松永 英 (1975). 人口動向・家族計画とその遺伝学的意味. 東京医学, 83, 330-343.
- 3) 松永 英 (1976). 経口避妊薬による突然変異誘発の問題. 産婦人科治療, 32, 88-93.

表 1. 網膜芽細胞腫の散発性両眼性患者の F₁ 追跡調査 (文献例)

報 告 者	子どものいる	子 ども の 数	
	発端者の数	計	罹患者
Vogel (1957)	2	3	0
Schappert-Kimmijser et al. (1966)	7	22	12
Sorsby (1972)	10	14	8
Briard-Guillemot et al. (1974)	8	9	5
松永・尾久 (1976)	3	11	4
計	30	59	29 (49.2%)

表 2. 網膜芽細胞腫の散発性片眼性患者の F₁ 追跡調査 (文献例)

報 告 者	発 端 者 の 数		子 ども の 数	
	子どものいる者	患児のいる者	計	罹患者
Böhringer (1956)	9	2	17	2
Vogel (1957)	36	1	73	2
Tucker et al. (1957)	8	2	18	2
Schappert-Kimmijser et al. (1966)	68	10	177	16
Nielsen & Goldschmidt (1968)	15	0	28	0
Briard-Guillemot et al. (1974)	41	1	84	1
松永・尾久	28	1	67	1
計	205	17 (83%)	464	24 (5.2%)

↓ **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

研究目的

現在わが国では家族計画が広く普及し、子どもを少なく生んで丈夫に育てるというパターンが国民生活の中に定着してきた。この傾向が今後も未長く続くことは疑いないから、それに伴って遺伝病の早期診断と早期治療に対する国民のニーズも、これからますます高まることが予想される。本研究の目的は、こうした傾向が子孫の世代の遺伝的荷重にどのような影響を及ぼすかを検討することにある。