

遺伝性疾患の頻度，ならびに  
それに影響する諸要因の研究

東京医科歯科大学難治疾患研究所

田 中 克 己

研 究 目 的

本研究は心身障害を中心とする各種遺伝性疾患が日本人集団にどの頻度で存在するかを明らかにするとともに，この頻度に影響する自然淘汰の強さ，突然変異の頻度，近親婚率などの現状と時代的变化を調べて，心身障害者頻度の将来の見とおしを知り，その予防に関する方針樹立に必要な基礎資料とする。遺伝性疾患には類似の症状を示しながら本態の異なる場合が少なくないので，疾患の分類にあたっては特にこのような異質性の存在を考慮しつつ遺伝要因の分析に努めたが，これも心身障害の病因究明と予防に役立つであろう。

本研究は班員田中克己と6名の協力者（柳瀬敏幸・中島章・藤木典生・近藤喜代太郎・安田徳一・今泉洋子）によって行われた。

研究方法および研究成果

全国各地区および愛知県心身障害者コロニーなどで独自の調査を行ったほか，視覚障害者・身体障害者の調査，全国死産票・死亡票の検索，戸籍調査・文献資料の分析などによって次の成果を得た。

(1) 遺伝性疾患・異常の種類と頻度

前年度に引きつづき柳瀬は5名の教室員の協力のもとに，内外の医学・遺伝学関係の文献を広く探索して，ヒトのすべての遺伝性疾患・異常，染色体異常に関する遺伝学的事実を調べ，2409疾患のリストを作った。この数はMcKusick(1975)の有名な遺伝形質カタログの集録数を上まわっているが，McKusickのカタログには正常形質を含んでいるのに対し柳瀬のリストは淘汰に関し中立な421形質を除外しており，多因子疾患を含めたことを考慮し

しても遺伝性疾患のみを考えれば差はさらに大きく世界最大の規模に達している。

疾患の内訳をみると生化学的変異体は従来漠然と200余種と推測されていたが、遺伝的に異質のものを区別して算定した結果560余種類に及ぶことが判明した。臓器別では骨・関節・付属器疾患336，皮膚系統疾患189，視器系統疾患188，症候群（2系統以上罹患）182などが比較的多い部類に属する。

各疾患について罹患者頻度，保因者頻度，遺伝子頻度，適応度，突然変異率遺伝予後，病因の類似したモデル動物などの詳細な記載が進められている。

心身障害者のハンディキャップを数値に表わすための基準として適応度を用いることができよう。罹患個体が生殖年齢まで生存する割合と一般集団のそれとの比（相対生存度）を $f_1$ ，罹患者中結婚するものの割合と一般集団の結婚率との比（相対結婚率）を $f_2$ ，罹患者の1人当り出生児数と一般集団のそれとの比（相対産児率）を $f_3$ ，としたとき，この三つの値のいずれかが0，すなわち相対増殖率 $f$ が0のものは2,409疾病中612（25.4%）であり，900種（37.4%）は $1 > f > 0$ と判定された。残る897疾病はなお検討中である。すべての疾患の適応度が明らかになった段階で，遺伝的荷重を推定する予定である。

## (2) 先天盲における遺伝的荷重

中島と安田は藤木慶子らの協力を得て前年度に引きつづき，4回にわたった全国盲学校および国立視覚障害者センターの児童生徒延43,000名の調査資料を分析した。盲児中における疾患別分布を見ると，外因による失明の多い角膜疾患と眼球癆の割合は急減し，先天性乃至遺伝性疾患による失明が相対的にも実数でも増加しつつあることがわかった。近年の近親婚率低下によって劣性遺伝性疾患の減少が期待されたが昭和50年の調査結果にもその傾向がまだ明かではなく，先天性盲の両親の近親婚率は依然22.4%の高率であった。ただ網膜芽細胞腫と無虹彩症で近親婚率の著明な低下が認められた。

先天性・遺伝性盲と後天性盲の両親における近親婚率を木村の式（1958）に当てはめて分析した結果，先天性・遺伝性盲を支配する劣性有害遺伝子の任意交配荷重（A値）は0.0019～0.0021，近交による荷重（B値）は0.0731

～0.1143と推定され、両値とも時代的変動は有意でなかった。先天性・遺伝性盲の異常相当量は1個体当たり0.15～0.17と推定された。近親婚による荷重の増加量と任意交配荷重との比 $B/A$ は3.6～5.4という大きい値であるから、先天性・遺伝性盲の頻度は主として突然変異と自然淘汰との釣り合によって維持されていることになる。

### (3) 脊髄小脳変性症の遺伝学的分析

本症には多くの亜型があるが、臨床病理学的分類は必ずしも明確ではなく、遺伝学的にも問題が多く、これが本疾患群の病因や治療に関する研究の発展を妨げている。近藤は本疾患群の異質性を考慮しつつ予備的分析を試みた。

(a) Friedreich病 小児期に発病、脊髄性失調・骨変形などを呈する。収集した45同胞群中2同胞群のみは累代発現し、近親婚はなく、同胞12名中7名が罹患しており、単純優性を思わせる。他はすべて両親正常で、39.0%に近親婚があり、単純劣性と考えられるが、分離比は17.7%にすぎず、期待値25%よりも低い。

(b) Marie病 215同胞群を集めた。青・中年期に発病し小脳性失調・錐体路症状などを呈する。しかし病理像は不定で疾患単位としての独立性が疑わしい。多くは単純優性といわれるが、他の遺伝形式も見られる。伴性劣性の確実な家系はなかった。全体の近親婚率は13.6%で、ことに両親正常で近親婚のある16同胞群では分離比が16.3%であり、単純劣性型の混入が疑われる。近親婚がなく片親罹患の92同胞群では分離比0.231で、年齢補正や複合確認を考慮しても単純優性の期待比0.5よりも著しく小さく、Menzel型の混入が疑われた。近親婚がなく両親正常な49同胞群のうち40同胞群は孤発例であり、この群は単純優性型の突然変異、単純劣性型で同胞に偶然ホモ接合体が現われなかったものを初め、種々の遺伝機構が考えられる。

### (c) オリーブ橋小脳萎縮症(OPCA)、晩発性小脳皮質萎縮症(LCCA)

初老期以降に発病し、小脳性失調のほかOPCAでは他の種々の神経症状を伴う。孤発例が多いが、単純優性を思わせる家系もある。病理学的には両者は互に移行する。収集したOPCA191同胞群とLCCA100同胞群中、近親婚率は6.4%と2.6%で単純劣性型はほとんど含まないと思われる。伴性劣性型の確実な例もない。孤発家系はそれぞれ81.1%と90.1%で、片親が罹患し

た同胞群でも分離比は小さく、単純優性は否定される。同胞再現率は3.9%と3.8%であるが、2児罹患後の値は8.7%、7.1%と上昇すること、発病年齢が若いほど同胞再現率が高いことなど、多因子性を示唆する特徴が見られた。

#### (4) 血友病の自然淘汰と突然変異率

血友病患者の適応度は従来0.3程度といわれ、それに基づいて突然変異率が推定されてきた。この適応度の値はふつう患者の平均産児数と、正常同胞のそれとの比によって求められる。しかし血友病患児の一部は診断確定前に頭蓋内出血、消化管出血などのため死亡するものがあり、これを血友病による死亡と気付かれないまま正常同胞に算えると、血友病患児の死亡率を低く見つもり、正常同胞の死亡率を高く見つめる結果、患者の適応度が高く推定されるおそれがある。

そこで田中は血友病研究班で集められた血友病A患者の近親を種々の群に分け、5才までの死亡率を推定したところ、母が確かに保因者と判定された場合、患者の“正常”兄弟（血友病と診断されなかった兄弟）における死亡数は、孤発例患者の“正常”兄弟、父方いとこ（男）、母方“正常”おじの男児などの死亡率から推定した期待死亡数に比べて2.2～3.4倍も高く、差はいずれも高度に有意であった。また母が保因者の場合、患者の母方“正常”おじの死亡数は、孤発例の“正常”母方おじ、父方おじの死亡率から推定した期待死亡数の約2倍で、やはり高度の有意差を示した。一方、患者の姉妹や母方おばと対照との間には死亡率の差が認められなかった。

分離比計算の結果、家族性出現家系では血友病患者の約30%が見落され、“正常”者に含まれていた兄弟の20～25%が血友病のため死亡していたことになる。従って血友病患者の真の適応度は従来の推定値の約2分の1の0.15程度に過ぎず、突然変異率は従来の推定値の1.2倍と考えられる。

#### (5) 原因不明の脳性麻痺および精神遅滞の遺伝要因の解析

藤木は前年度までの研究で、ダウン症と自閉症の親における近親婚率が対照（正常児の親）とほぼ等しいのに対し、脳性麻痺と原因不明の精神遅滞の親には近親婚率が約2倍も高いことを明らかにし、これら異常の少なくとも一部に劣性有害遺伝子が関与していることを示唆した。この研究は本年度も続けられ、昭和45年から昭和50年末までに愛知県心身障害者コロニー中央病院を訪れ

た外来患者 9,561名について両親および祖父母のいとこ婚を戸籍により調査し、疾患別に詳しく検討した。

まず染色体異常や後天性原因によることの確実な脳性麻痺と精神遅滞では両親のいとこ婚率が低くて対照と同程度である。先天代謝異常（フェニルケトン尿症，ガラクトース血症など）では両親のいとこ婚率が43%に達するが，これは大部分が劣性遺伝病であるから当然といえよう。家族性脳性麻痺も50%がいとこ婚から生まれており，これまた主として劣性有害遺伝子によることが推定される。原因不明の脳性麻痺，精神遅滞，および精神遅滞を伴うてんかんでは親のいとこ婚率が対照の2～2.4倍であって，少なくとも一部に劣性有害遺伝子の関与していることは確実と考えられる。

次に患者の祖父母の近親婚の影響を分析した。原因不明の先天性脳性麻痺では母方祖父母のいとこ婚率が父方祖父母のそれよりも有意に高く，先天性精神遅滞や，精神遅滞を伴うてんかんでも有意ではないが同様の傾向が認められ，母体のホモ接合性の上昇がこれら異常の原因になり得ることが示唆された。これに反し，後天性原因の明らかな脳性麻痺・精神遅滞，先天代謝異常，染色体異常，および精神遅滞を伴わないてんかん，ならびに対照では父方・母方祖父母間にいとこ婚率の差が認められなかった。

一方，再生不能性貧血患者でも87組の両親のうち10組（11.5%）がいとこ同士で，他の近親婚も含めると27.6%に達し，やはり劣性遺伝子が関与しているらしい。しかし父方祖父母と母方祖父母との間には近親率に差が認められなかった。

#### (6) 中枢神経系先天奇形の成因

今泉は昭和44～46年の3年間における全国の死産票と死亡票から無脳症・二分脊椎および先天水頭症による死亡5,000例以上を選び，そのうち1,281例につき両親の近親婚を戸籍により調べた。親の結婚年次により昭和41年以前と42年以後とに分け，各異常につき親のいとこ婚率と全近親婚率を比較したところ，どの異常でも，結婚年次の新しい群の方が著しく低い近親婚率を示し，一般集団における最近の近親婚減少と歩調を合せている。結婚年次をほぼ等しくするものについて比較すると，先天水頭症の親は一般集団に比べていとこ婚率，全近親婚率とも高い傾向にあるが差は有意でない。無脳症と二分脊椎

の親もいとこ婚率の僅かな上昇が示唆されるが有意ではなく、全近親婚率については全く増加が認められない。従って中枢神経系先天奇形の形成に対する常染色体劣性遺伝子の効果は、たとえ存在するとしても、ごく軽微だと推定される。

#### (7) 近年における近親婚率低下の主因と将来の予測

昭和49年度の本研究において、わが国の近親婚が急激に減少してきたことを報告した。その原因として通婚圏の拡大と異性近親の減少との二つが考えられるが、田中はそのいずれが主因であるかを追及した。すなわち長野県中部のある村落で、明治初年以来の戸籍を利用し、1800～1909年の間に生まれた婦人891名を発端者としてその孫12,448名を調べた。まず結婚した孫におけるいとこ婚率は1800～1849年生まれが発端者群では5-6%であったが、その後急激に低下し、1860年代群で2.35%、1870年代群は0.89%で、1880年以後に生まれた発端者群では1,457名の孫のうち、いとこと結婚したものは1名もなく、全国調査の結果と歩調を合せている。一方、結婚した孫1人当りの結婚した異性いとこの数は最初低くてしだいに増加し、1840～1889年群ではほぼ10人台を持続してきた。従って、この集団における近親婚率低下は主として異性いとこ数減少以外の原因によるものと推定できる。

### 要 約

1) 遺伝性疾患・異常の完全なリストを作製する作業が順調に進行し、2,409疾患が掲載された。そのうち $\frac{1}{4}$ は早期死亡・完全不妊または結婚不能のため子孫を残し得ないもので、国民の福祉に重大な影響を与えている。

2) 先天盲を支配する劣性遺伝子は日本人6人につき1人の割合で潜在し、その頻度は主として反復突然変異により維持されているから、環境変異原の増加に比例して盲遺伝子も増加することが予想される。

3) 脊髄小脳変性症の亜型は遺伝的に単一でないことが明かになった。

4) 血友病患者には確診前に幼死するものがあり、自然淘汰率は従来推定値よりも著しく高く、従って真の突然変異率も高い。

5) 中枢神経系先天奇形に対する近親婚の影響は軽微である。

6) 先天代謝異常と家族性脳性麻痺は主として常染色体劣性遺伝子に支配される。原因不明の脳性麻痺と精神遅滞，および精神遅滞を伴うてんかんの少なくとも一部に劣性有害遺伝子が関与しており，これら異常には母方祖父母の近親婚による母体近交度の上昇も影響する可能性が示唆された。

7) 近年日本の近親婚率は急激に低下してきたが，その主因は近親者の減少ではなく，それ以外（例えば通婚圏拡大など）にあることがわかった。

#### 発 表 論 文

- 1) 柳瀬敏幸 (1976) 代謝異常の遺伝的調節.  
*Medicina* 13(7):908-914.
- 2) Yamaguchi, M., Tojima, H., Yanase, T. (1976)  
A family study of idiopathic cardiomyopathies. Proc. V.  
Internat. Congr. Human Genetics.
- 3) Imaizumi, Y. (1976) Distribution of the incidence  
of anencephaly in Japan. *Soc. Biol.* 23(2):66-72
- 4) 今泉洋子・三田房美 (1976) 無脳症の発生率に及ぼす母の出産年齢，  
出産順位；出産の季節および世帯の職業の影響。人口問題研究 139:33  
-43.
- 5) 今泉洋子・三田房美 (1976) 死産票および死亡票から得られた二分脊  
椎の発生率の地域格差。人口問題研究所年報 21.
- 6) Imaizumi, Y. (1977) A demographic approach to popu-  
lation structure in Gyoda and Hasuda, Japan. *Human  
Heredity* (in press).
- 7) Tanaka, K. (1977) Genetic effects of maternal inbre-  
eding in man on congenital abnormality, mental defect,  
infertility, and prenatal death. *Jap. J. Human Genet.*  
22 (in press).
- 8) Tanaka, K., Hayase, R. and Tanimura, M. (1977)  
Reliability of methods to estimate number of potentially  
marriageable first cousins for an individual, using the

- mean and variance of sibship sizes. Jap. J. Human Genet. 21 (in press).
- 9) 田中克己(1976) ヒト異常の相対適応度を推定する簡便な新しい方法—男女で選択の強さが異なる場合。東京医科歯科大学難治疾患研究所年報Ⅲ: 44-45.
  - 10) 高口秀夫・田中克己(1976) 唇裂・口蓋裂に対する選択。同上: 45
  - 11) 田中克己・早瀬玲子(1976) 近親婚の頻度に関する研究。同上: 46-47.
  - 12) 田中克己(1977) わが国の血族結婚。学士会会報734: 38-42.
  - 13) 藤木典生・山本学・大野尚文(1976) 血球酵素の多型と罹病性。発達障害研究所年報4: 10
  - 14) 藤木典生・細川計明・山本学(1976) 難病の臨床遺伝学的研究。同上: 11.
  - 15) 藤木典生・大石英恒・林幸正・鈴木春男・木村勇・白井泰子・岡田喜篤・津田克也・増田英子(1976) 遺伝相談。同上: 11-12.
  - 16) 白井泰子・藤木典生・高田利武・白井勲・柚木馥・加納妙子(1976) 心身障害児(者)に対する社会的受容性の基礎的研究。同上: 64-65.
  - 17) Fujiki, N., Nishigaki, I., Masuda, M., Hosokawa, K. and Kondo, M. (1976) Genetic studies on hypoplastic anemia (Abstract). 16th Internat. Congr. Hematol. 75.
  - 18) Fujiki, N., Nishigaki, I., Yamamoto, M., Nakai, T. and Masuda, M. (1976) Recent trends in genetic counselling in Japan (Abstract). V Internat. Congr. Human Genetics: 72.
  - 19) 藤木典生・西垣逸郎・細川計明(1977) 再生不良性貧血の臨床遺伝学的研究。発達障害研究所年報5(印刷中)
  - 20) 西垣逸郎・藤木典生・塚原玲子・木村勇(1977) 心身障害の病因論的情報アイテムの体系化(予報) 同上。
  - 21) 藤木典生・西垣逸郎・細川計明・山本学・大野尚文(1977) 再生不良性貧血の臨床遺伝学的研究(Ⅱ)。厚生省「再不貧」1976



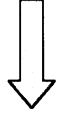
年報告書4：181-188.

22) 近藤喜代太郎(1977) 脊髓小脳変性症の遺伝序説。神経進歩21

(1):14-21.

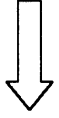
表1 心身障害児の両親および祖父母  
におけるいとこ婚の頻度

| 病名      | 家系数   | 3代の<br>祖先<br>確認 | 両親の<br>いとこ婚<br>数 (%) | 4代の<br>祖先<br>確認 | 父方祖父母<br>いとこ婚<br>数 (%) | 母方祖父母<br>いとこ婚<br>数 (%) |
|---------|-------|-----------------|----------------------|-----------------|------------------------|------------------------|
| 脳性麻痺    | 1,037 | 692             | 55(7.14)             | 280             | 5(1.79)                | 16(5.71)               |
| 先天性     | 999   | 661             | 50(7.56)             | 253             | 5(1.98)                | 15(5.93)               |
| 後天性     | 29    | 23              | 1(4.35)              | 20              | 0(0)                   | 0(0)                   |
| 遺伝性     | 9     | 8               | 4(50.00)             | 7               | 0(0)                   | 1(14.29)               |
| 精神遅滞    | 966   | 630             | 48(7.62)             | 311             | 9(2.89)                | 14(4.50)               |
| 先天性     | 906   | 598             | 47(7.86)             | 286             | 8(2.80)                | 14(4.90)               |
| 後天性     | 60    | 32              | 1(3.12)              | 25              | 1(4.00)                | 0(0)                   |
| 代謝異常    | 89    | 60              | 25(43.33)            | 30              | 1(3.33)                | 1(3.33)                |
| 染色体異常   | 527   | 360             | 16(4.44)             | 190             | 3(1.58)                | 3(1.58)                |
| てんかん    | 544   | 380             | 20(5.26)             | 245             | 11(4.49)               | 14(5.71)               |
| 精神遅滞(+) | 250   | 180             | 12(6.67)             | 167             | 9(5.39)                | 13(7.78)               |
| 精神遅滞(-) | 294   | 200             | 8(4.00)              | 78              | 2(2.56)                | 1(1.28)                |
| 自閉症     | 403   | 256             | 10(3.91)             | 85              | 2(2.35)                | 1(1.18)                |
| 対照(健康者) |       |                 |                      |                 |                        |                        |
| 小児      | 230   | 180             | 6(3.33)              | 60              | 2(3.33)                | 1(1.67)                |
| 成人      | 400   | 250             | 11(4.40)             | 80              | 3(3.75)                | 3(3.75)                |



## 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

本研究は心身障害を中心とする各種遺伝性疾患が日本人集団にどの頻度で存在するかを明らかにするとともに、この頻度に影響する自然淘汰の強さ、突然変異の頻度、近親婚率などの現状と時代的变化を調べて、心身障害者頻度の将来の見とおしを知り、その予防に関する方針樹立に必要な基礎資料とする。遺伝性疾患には類似の症状を示しながら本態の異なる場合が少なくないので、疾患の分類にあたっては特にこのような異質性の存在を考慮しつつ遺伝要因の分析に努めたが、これも心身障害の病因究明と予防に役立つであろう。