

## 7. わが国における先天性代謝異常症の疫学調査成績

研究協力者 北 川 照 男

(日本大学医学部小児科)

先天性代謝異常症は、人種によって発生頻度が著しく異なる場合があり、たとえば鎌状赤血球症は、黒人に多く白人に少なく、ティサックス病はユダヤ人に多く、フェニルケトン尿症は、フィンランド人に少なくアイルランド人、ドイツ人に多い。これは、異なる環境における長い生活の歴史において、或る特定の遺伝子をもつものが自然淘汰されたり、或る特定の遺伝子をもつ保因者がその環境での生存に有利な条件をそなえていて逆淘汰されるためといわれている。

わが国は過去の歴史において、他国から長く隔離されていて、国際的な人的交流が欧米に比較すると少なく、わが国民は均一な人種と考えられているが、古くから中国や朝鮮とは密接な交流があり、またわが国民は古くはフィリピンやマレーシアなどの東南アジアから渡来したともいわれている。もし、わが国民も古くは海外から渡来した幾つかの民族に由来し、各地で居を構えたと仮定するならば、遺伝性疾患の頻度分布にも地域差がみられる筈であり、これを調べることはわが国の遺伝性疾患の地域別分布を知る上で意義あることと考える。そこで、先天性代謝異常症のうちで特に今回は、フェニルケトン尿症など6疾患をとりあげて、各地の発生頻度を比較検討したので報告する。

### 研 究 方 法

1) 新生児マス・スクリーニングによるフェニルケトン尿症とヒスチジン血症の地域別発生頻度は、昭和54年4月の厚生省の調査成績に基づいて検討した。すなわち、全国で行なわれている Guthrie 法によるフェニルケトン尿症およびヒスチジン血症のスクリーニング成績を、厚生省家庭児童局母子衛生課が各地の検査センターに問い合せて調査したものを参考とした。

2) フェニルケトン尿症患者の地域別分布は、フェニルケトン尿症親の会に登録されている患者の住所を調査し、その地域の人口10万当りの有病率を算出した。

3) 肝型糖原病、Tay-Sachs 病、Gaucher 病、Niemann-Pick 病については、昭和43年に日本小児科学会分科会小児代謝研究会が中心になって、全国の大学病院、国公立病院を対象として、診療中の先天性代謝異常症の症例を広範に調査したので、フェニルケトン尿症と共に上記4疾患の患者数の調査成績から、その地域別頻度の概数を算出した。

また、昭和49年度文部省特定疾患、先天代謝異常症研究班(班長山川民夫教授)は、全国の大学病院、国公立病院を対象として診療中の先天性代謝異常症の疾病別患者数を調査したので、その成績を小児代謝研究会の調査成績の信頼度を判定する資料として使用した。

## 研究成績

ガスリー法によるフェニルケトン尿症およびヒスチジン血症のスクリーニング成績からみたこの2疾患の地域別発生頻度は、図1に示すように、ヒスチジン血症の発生頻度の全国平均は10万人当り約11例であって、近畿、四国、九州を除いて各地域とも10万人当り7例から15例であるが、四国は10万人当り25例、九州は22例、近畿は17例とその頻度がやや高い傾向がみられた。

これに対して、フェニルケトン尿症の発生頻度の全国平均は人口10万当り1.5例で、ヒスチジン血症の発生頻度の約 $\frac{1}{7}$ であって、欧米諸国に比較するとその頻度が著しく低い、更に興味あることはヒスチジン血症に比較して、その発生頻度に著しい地域差がみられたことである。すなわち、北海道の頻度は全国平均とほぼ同様であるが、東北地方はやや頻度が低く、さらに関東甲信越は人口10万当り0.3例とその頻度は著しく低いのに対して、中部、北陸、近畿における頻度が高く、人口10万当り3～5例で、九州も約2例で関東甲信越および東北よりも明らかにその頻度は高かった。すなわち、ヒスチジン血症の頻度は、東北、関東甲信越、中部北陸地方で大きな地域差はみられなかったが、フェニルケトン尿症の頻度は、東北、関東甲信越に比較して中部北陸および近畿地方が著しく高く、両者の地域別発生頻度は明らかに異なっていた。

わが国におけるフェニルケトン尿症の発生頻度の地域差が、スクリーニング検査の信頼度の地域差に基づくものか否かを検討するために、フェニルケトン尿症親の会に登録しているフェ

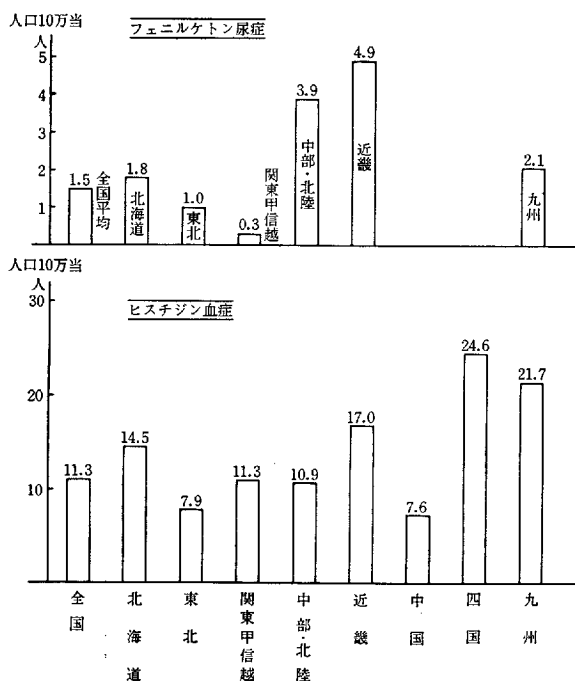


図1 新生児マス・スクリーニングで発見された疾患の地域別発生頻度(昭和154年4月、人口10万人当り)

フェニルケトン尿症患児の地域別頻度を調査した。その成績は表1に示すように、東北、関東甲信越は人口10万当り0.5~0.6例であるが、中部北陸、近畿、九州は1.4~2.6例で、マス・スクリーニングで得られた成績と同様に、関東甲信越、東北地方は、中部北陸、近畿に比較してその頻度が低かった。

図2はフェニルケトン尿症親の会に登録されている患者についての調査成績と、マス・スクリーニングで得られた調査成績とを対比したものであり、この図からも両者がよく一致しているのが明らかである。

フェニルケトン尿症は、最も広く知られた先天性代謝異常症の一つであり、昭和43年の小児代謝研究会の調査でも86例が報告され、また昭和49年の文部省特定研究、先天代謝異常症の研

表1 PKU 親の会に登録している PKU 患者 (昭和54年7月現在)

	人口	PKU 例数	PKU 同胞例	発生頻度 (人口10万当り)	1家系1例とした場合の頻度 (〃)
北海道	5,338×10 <sup>6</sup>	1	—	0.187	同左
東北	9,233×10 <sup>6</sup>	6	—	0.650	〃
関東甲信越	38,031×10 <sup>6</sup>	20	1家系2人	0.526	0.500
中部・北陸	14,016×10 <sup>6</sup>	20	3家系6人	1.428	1.213
近畿	20,527×10 <sup>6</sup>	54	7家系15人	2.631	2.241
中国	7,365×10 <sup>6</sup>	5	—	0.679	—
四国	4,039×10 <sup>6</sup>	0	—	—	—
九州	8,124×10 <sup>6</sup>	14	2家系4人	1.723	1.477

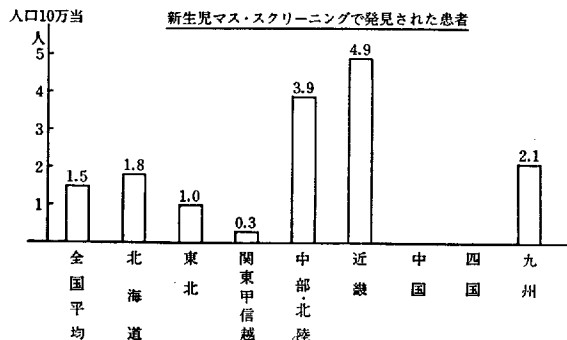
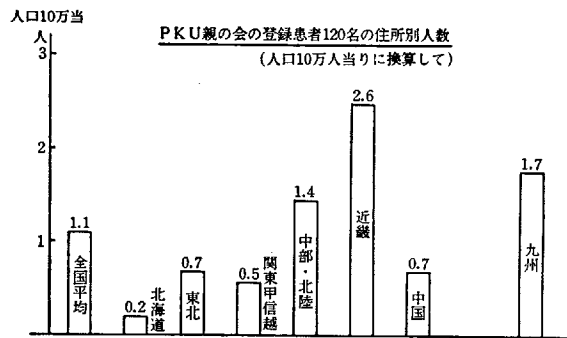


図2 フェニルケトン尿症の地方別頻度

究班の調査では109例が報告された。

また、同時に他の先天性代謝異常症についても調査したが、そのうちで臨床診断および生化学的診断が比較的容易な肝型糖原病、Tay-Sachs病、Gaucher病およびNiemann-Pick病の報告例数をフェニルケトン尿症のそれと比較し、その値を換算したところ表2のようであった。すなわち、フェニルケトン尿症1例に対する各疾患の報告例数を昭和43年度と昭和49年度の2つの調査で比較すると、昭和49年度の調査成績に基づく例数のほうが低かった。しかしフェニルケトン尿症1例に対して肝型糖原病は0.56～0.8例、Tay-Sachs病は0.26～0.31例で両者に大きな差異はなかったが、Gaucher病は0.14～0.33例、Niemann-Pick病は0.05～0.10例で、異なる2回の調査成績で2倍以上の大きなひらきがみられた。

昭和43年度の小児代謝研究会の調査成績によって、各疾患の患者の地域別分布を調べたところ、図3のようにフェニルケトン尿症はマス・スクリーニングの成績や親の会に登録されている患者の調査成績と同様に、人口10万当りの患者数は、東北地方や関東甲信越に比較して近畿、九州に多かった。また、肝型糖原病の発生頻度が全国平均に比べて特に高いのは東北、中国、四国、九州で、Gaucher病の頻度が特に高いのは中国地方であった。しかし、Tay-Sachs

表2 本邦における先天性代謝異常症疾患別症例数の比較

	S43年小児代謝研究会の調査：高井俊夫ほか		S49年文部省先天性代謝異常症研究班の調査：班長 山川民夫	
	報告例	頻度*	報告例	頻度*
フェニルケトン尿症	86	1.00	109	1.00
肝型糖原病	69	0.80	61	0.56
Tay-Sachs病	27	0.31	28	0.26
Gaucher病	28	0.33	15	0.14
Niemann-Pick病	9	0.10	5	0.05

\* フェニルケトン尿症を1として他の疾患の例数を換算したもの

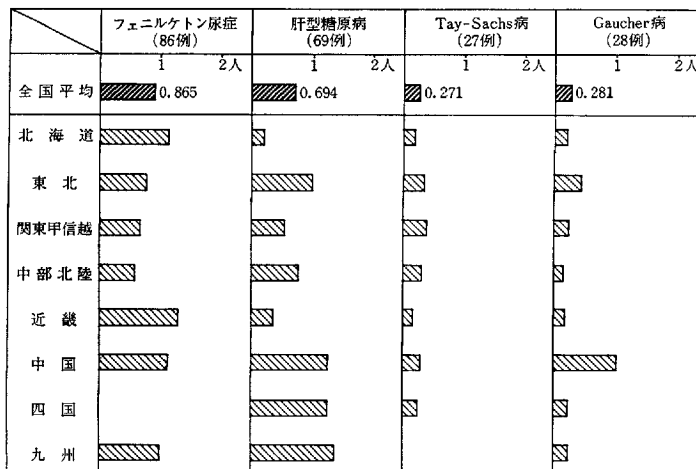


図3 本邦における先天性代謝異常症の頻度 ( )内は実数 (昭和43年, 小児代謝研究会, 人口10万人当り)

病の発生頻度には、フェニルケトン尿症、肝型糖原病および Gaucher 病にみられたように、特定地域で特に高い発生頻度は認められなかった。

## 考 按

先天性代謝異常症のうちから、6疾患を選んでわが国における地域別発生頻度を調査したが、その対象は何れも常染色体劣性遺伝性疾患である。したがって、地域によって近親結婚率が異なれば、その発生頻度はその影響を受ける可能性がある。大都市に比較すると山間僻地において、わが国の近親結婚率がなお高いと考えられるが、関東甲信越と近畿地方において、その近親結婚率に著しい差異があるとは思われない。そして、関東甲信越や近畿地方に比較すると、東北、四国、九州地方において近親結婚率が高いと思われ、フェニルケトン尿症、ヒスチジン血症、肝型糖原病がその一部の地域で比較的高い発生頻度を示したのは、その影響があるのかも知れない。

また、これらの稀な疾患の地域別発生頻度や有病率を調査する場合、マス・スクリーニングによって無差別的に発見し、診断しようとする場合はあまり問題とならないが、臨床診断や詳細な生化学的診断に頼って発見し、診断する場合は、各地域の医師のこれらの疾患についての診断技術の良否が、その患者数に影響を与えらると思われる。したがって、この点も成績を検討する場合は、十分に考慮しなければならない。

そこで、今回の調査では、ヒスチジン血症の地域別発生頻度をマス・スクリーニング成績から、フェニルケトン尿症のそれをマス・スクリーニング成績と親の会に登録されている患者、および昭和43年の小児代謝研究会の調査成績から算出し、これを総合的に判定して医師の診断技術の良否の影響をうけないように注意した。

ヒスチジン血症は、欧米諸国に比較してわが国では比較的頻度の高い疾患であるが、近畿、四国、九州を除いてその頻度には大きな地域差はみられなかった。これに対して、フェニルケトン尿症の頻度は3つの異なる方法で調査した成績が何れも東北、関東甲信越地方に低く、近畿、中部北陸、九州地方で高い傾向がみられ、これは診断技術の地域差や近親結婚率の地域差によるものではなく、各地域の住民のフェニルケトン尿症の遺伝子頻度の差によるものと思われた。そして、これは均一にみえるわが国民の地域的な人類学的不均一性を示すものであろう。

わが国のフェニルケトン尿症の発生頻度が明らかにされたために、それと関連して容易に臨床的に診断し得る他の先天性代謝異常症の発生頻度も類推することが可能となったが、この場合その適応となる疾患は、1) 出生後、臨床診断が可能となるまで生存し得ること。2) 生命についての予後がフェニルケトン尿症と類似していること。3) 乳幼児期から医師を訪れるような臨床症状を呈し、しかもその症状と検査所見が特徴的で臨床診断が比較的容易なこと。4) 複雑な生化学的検査を施行せずに、一応の臨床診断が可能であること。

以上の条件を満たす疾患としては肝型糖原病があるが、同時に Tay-Sachs 病、Gaucher 病および Niemann-Pick 病についてもその成績を比較する意味で調査した。その結果、全国の国

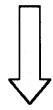
公立病院，大学病院を対象とした異なる2つのアンケート調査成績でほぼ一致した成績を得たのは肝型糖原病と Tay-Sachs 病で，Gaucher 病と Niemann-Pick 病は2つの異なる調査成績でフェニルケトン尿症に対する症例数が2倍以上も異っており，その成績は信頼できないと思われる。そして，この成績によればわが国の肝型糖原病の頻度は10万人に約1例となる。米国のユダヤ人の Tay-Sachs 病の保因者頻度は27.3人に1例，患児は約3,000人の出生に1例の高頻度と報告されている。勿論，Tay-Sachs 病は，生後6ヵ月以後になってから臨床診断が可能となり，幼児期に死亡するものが多いので，われわれの調査成績と保因者のマス・スクリーニングによって得られたユダヤ人の Tay-Sachs 病の発生頻度の調査成績を直に対比することはできないが，わが国の Tay-Sachs 病の頻度がユダヤ人に比較すると著しく低い事は明らかである。

肝型糖原病は単一の疾患ではなく，現在のところ glucose-6-phosphatase 欠損症，debranching enzyme 欠損症，hepatophosphorylase 欠損症，hepatophosphorylase kinase 欠損症の4型が良性の経過をとる肝型糖原病として知られている。筆者らは，31例の肝型糖原病の病型診断を行ない glucose-6-phosphatase 欠損症17例（55%），debranching enzyme 欠損症8例（26%），hepatophosphorylase または phosphorylase kinase 欠損症4例（13%），病型不明2例（6%）の成績を得ている。

その病型別頻度は別として，肝型糖原病の地域別分布を各地の報告例数と人口とから計算したところ，東北，中国，四国，九州でやや高い傾向を認め，これに対して，Tay-Sachs 病の頻度には著しい地域差はみられず，各疾患によって異なる地域別頻度を示すように思われた。

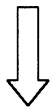
## む す び

先天性代謝異常症のマス・スクリーニング成績から，フェニルケトン尿症とヒスチジン血症の地域別頻度を検討すると共に，フェニルケトン尿症親の会に登録されている患者の地域別頻度，昭和43年の小児代謝研究会の調査報告からフェニルケトン尿症，肝型糖原病，Tay-Sachs 病の地域別頻度を比較検討した。その結果，各疾患によって特有の地域別頻度分布を示すのが認められ，その一部は，近親婚率，臨床診断技術の地域差によると思われたが，一部は均一に見えるわが国民の遺伝的不均一性によるものと思われた。



## 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



先天性代謝異常症は、人種によって発生頻度が著しく異なる場合があります、たとえば鎌状赤血球症は、黒人に多く白人に少なく、ティサックス病はユダヤ人に多く、フェニルケトン尿症は、フィンランド人に少なくアイルランド人、ドイツ人に多い。これは、異なる環境における長い生活の歴史において、或る特定の遺伝子をもつものが自然淘汰されたり、或る特定の遺伝子をもつ保因者がその環境での生存に有利な条件をそなえていて逆淘汰されるためといわれている。