

先天異常モニタリングシステムの 統計的方法の検討 (3)

—地 理 的 変 異—

安 田 徳 一

(放射線医学総合研究所
遺伝研究部)

緒 言

先天異常の発生頻度に地域差がなければ、モニタリングの対象となる集団はどの地域を選んでも初期の目的を達成する。しかし、もし地理的変異があれば、調査集団は発生頻度に対応して設定する必要が生じる。この問題を考えるため、昭和52年度より全国的に行われている先天性代謝異常等検査実施状況資料（厚生省母子衛生課）を用いて、日本における常染色体劣性遺伝病の地理的分布を検討した。検査が軌道に乗ったと考えられる昭和54年度以降の3ヵ年の間に延出生数4,708,874の94%が検査を受けている。その結果、ヒスチジン血症621名、フェニルケトン尿症72名、ガラクトース血症61名、ホモシスチン尿症31名が発見された。これらの数値は100万人当りにすると、それぞれ140, 16, 14, 7になる（安田1982; Yasuda, 1984）。

異常発生頻度の地域集積性に関する統計的方法の研究は、これまで白血病などのがんの疫学では行われているが、先天異常に組織的に適用された例はほとんどない。異常の時間的集積性は地理的集積性に比べ、警報発令に関して時間的にそれほど急を用しないためか、モニタリングの研究面ではともかく、実際面では取り上げられなかったのかも知れない。

方 法

地理的分布の一様性を確立するには、その統計的検定法を開発する必要がある。各先天性代謝異常症毎の(47)都道府県別の発生数(x_i)が集計されているので、これを用いた。それぞれの x_i は平均値 m_i のポアソン分布にしたがうとする。すなわち、各都道府県で x_i 名の異常を観察する確率 $P(x_i)$ は次のように表わされる。

$$P(x_i) = \frac{(m_i)^{x_i}}{x_i!} e^{-m_i} \quad (i=1, 2, \dots, 47)$$

日本全体の異常数 $X = x_1 + x_2 + \dots + x_{47}$ を観察する確率は

$$P(x) = \frac{m^x}{X!} e^{-m}$$

ただし $m = m_1 + m_2 + \dots + m_{47}$ は日本全体で期待される異常数である。

ところで、各都道府県で観察される異常者数($x_i: i=1, 2, \dots, 47$)は日本全体の総数(x)

を47都道府県に割当たと考えることが出来、もし各都道府県での異常の発生数が“統計的に独立”であれば、この確率は多項分布の確率で表わすことが出来る。もちろん、各県間の人の移動、里帰り分娩などで数学的厳密性は成立し得ないが、実用上それらの影響は小さいと考える。したがって、

$$P(x_1, x_2, \dots, x_{47} | x) = \frac{x!}{x_1! x_2! \dots x_{47}!} (M_1)^{x_1} (M_2)^{x_2} \dots (M_{47})^{x_{47}}$$

ただし $M_i = m_i / m (i=1, 2, \dots, 47)$ である。

各都道府県における異常数が同じポアソン確率で得られたかどうか——つまり、異常者が各都道府県で同じように分布しているか——を検定する問題は「 $x (= x_1 + x_2 + \dots + x_{47})$ 個の玉を47個の箱にそれぞれ $(x_1, x_2, \dots, x_{47})$ のやり方で入れたが、玉がそれぞれの箱に入る確率は M_i である」ことを検定する問題と同等である。後者の問題は

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^{47} \frac{(x_i - M_i x)^2}{M_i x}$$

が自由度46のカイ自乗分布に従う性質を利用して検定することが出来る。この方法で、母数 m_i が都道府県の検査数 (b_i) に比例すると考えれば、未知の定数 λ に対して、 $m_i = b_i \lambda$ 。したがって、 $m = \lambda(b_1 + b_2 + \dots + b_{47})$ だから

$$M_i = b_i / (b_1 + b_2 + \dots + b_{47})$$

となる。 $b_1 + b_2 + \dots + b_{47}$ は全国における総検査数だから、 M_i は各都道府県での検査数の日本全体での割合に相当する。未知の定数が消去されて M_i が実測値から求められるのがこの方法の特徴となっている。

結 果

表1はヒスチジン血症の各都道府県別異常数 (x_i) 、100万人あたりの発生頻度 (I_i) 、検査数の割合 (M_i) を示したもので、異常数のポアソン確率による期待値、適合度のカイ自乗値も与えてある。各都道府県のコード番号は図1に示してある。全国で適合度のカイ自乗値 $\chi^2 = 166.49$ は自由度46で有意である ($p \ll 0.001$)。各都道府県については自由度1のカイ自乗値3.84をもって5%水準で有意の目安とした。異常数が期待値より低かったのは、秋田県、群馬県、東京都、山梨県、兵庫県、大分県、沖縄県の1都6県であり、一方異常数が期待値より高かったのは、大阪府、島根県、岡山県、広島県、徳島県、香川県、愛媛県の1府6県であった。大阪府を除き、6県は瀬戸内海を囲う中国・四国地方であることは大変印象的である(図2)。これらは統計的に有意である。

図3はフェニールケトン尿症患者数 (x_i) と100万人あたりの発生頻度 (I_i) である。適合度のカイ自乗値は $\chi^2 = 72.90$ (自由度46) で統計的に有意である ($p \approx 0.01$)。とくに京都府、福岡県で有意に高く出ているが、これは5%点を基準にしているためとも考えられる。これは40回に2度は差が出ることを予想して検定しているからで、47都道府県中2～3県で第一種の

表1 Incidence of histidinemia in provinces of
Japan 1979~1982

i Province	Ob(x _i)	Exp	χ^2	100M _i	10 ⁶ I _i
1. Hokkaido	27	30.97	0.51	4.99	122
2. Aomori	4	8.31	2.24	1.34	67
3. Iwate	11	8.33	0.86	1.34	184
4. Miyagi	10	12.49	0.50	2.01	112
5. Akita	1	6.64	4.79*	1.07	21
6. Yamagata	3	7.61	2.79	1.23	55
7. Fukushima	14	13.41	0.04	2.16	146
8. Ibaragi	9	13.68	1.60	2.22	92
9. Tochigi	11	9.05	0.42	1.46	170
10. Gumma	3	10.40	5.27*	1.68	40
11. Saitama	17	23.48	1.79	3.78	101
12. Chiba	29	21.67	2.48	3.49	187
13. Tokyo	34	52.98	6.80*	8.53	90
14. Kanagawa	24	31.90	1.96	5.14	105
15. Niigata	15	14.95	0.00	2.41	140
16. Toyama	6	5.68	0.02	0.92	148
17. Ishikawa	7	6.46	0.05	1.04	152
18. Fukui	4	4.66	0.09	0.75	120
19. Yamanashi	0	4.29	4.29*	0.69	0
20. Nagano	8	11.76	1.20	1.89	95
21. Gifu	14	10.78	0.96	1.74	183
22. Shizuoka	12	19.27	2.74	3.10	87
23. Aichi	24	34.40	3.14	5.54	98
24. Mie	8	8.80	0.07	1.42	127
25. Shiga	5	6.05	0.18	0.97	116
26. Kyoto	11	12.36	0.15	1.99	125
27. Osaka	55	40.08	4.91*	6.58	188
28. Hyogo	17	27.64	4.10*	4.45	86
29. Nara	6	4.55	0.46	0.73	184
30. Wakayama	1	4.91	3.11	0.79	29
31. Tottori	7	3.87	2.53	0.62	253
32. Shimane	15	4.54	24.10*	0.73	462
33. Okayama	17	10.48	4.06*	1.69	227

i Province	Ob(x_i)	Exp	χ^2	100M _i	10 ⁶ I _i
34. Hiroshima	32	15.36	18.03*	2.47	291
35. Yamaguchi	12	8.40	1.54	1.35	200
36. Tokushima	11	4.39	9.95*	0.71	350
37. Kagawa	15	5.45	16.73*	0.88	385
38. Ehime	17	8.76	7.75*	1.41	271
39. Kochi	6	4.19	0.78	0.68	200
40. Fukuoka	37	25.75	0.44	4.15	201
41. Saga	5	5.31	0.02	0.86	132
42. Nagasaki	9	9.94	0.09	1.60	127
43. Kumamoto	18	12.00	3.00	1.93	210
44. Oita	2	7.48	4.01*	1.20	37
45. Miyazaki	9	6.88	0.65	1.11	183
46. Kagoshima	18	11.24	4.06*	1.81	224
47. Okinawa	1	8.64	6.76*	1.39	16
All Japan	621	166.49**			140

x_i : no. of affected children. M_i : proportion of children tested in the i -th province. I_i : incidence of affected children in one million live births in the i -th province. *Significance judged by $\chi^2=3.84$ with one degree of freedom. **Significant at 0.1% level with 46 degrees of freedom.

Total number of children tested was 4,439,848, which consisted of 94.24% of live borns during April 1979 to March 1982.

過誤が起り得ることの例証となっている。

ガラクトース血症 (図 4), ホモシスチン尿症 (図 5) については適合度のカイ自乗値はそれぞれ $\chi^2_{46}=175.93$ ($p \leq 0.001$), $\chi^2_{46}=55.76$ ($p \approx 0.15$) という値が得られたが, いずれも異常者数が少く, 地理的変異として確認するのは困難と考える。各都道府県別についていえば, 岐阜県, 岡山県, 愛媛県がガラクトース血症が有意に多く (図 4), ホモシスチン尿症では埼玉県, 奈良県で有意となっている (図 5)。

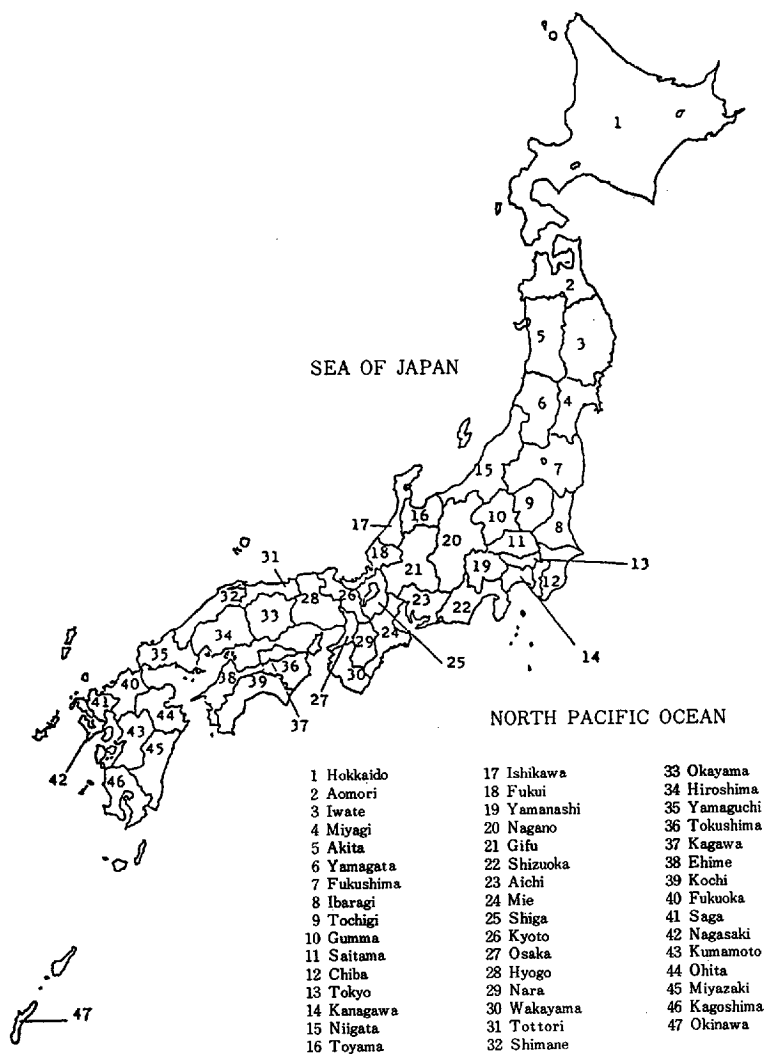
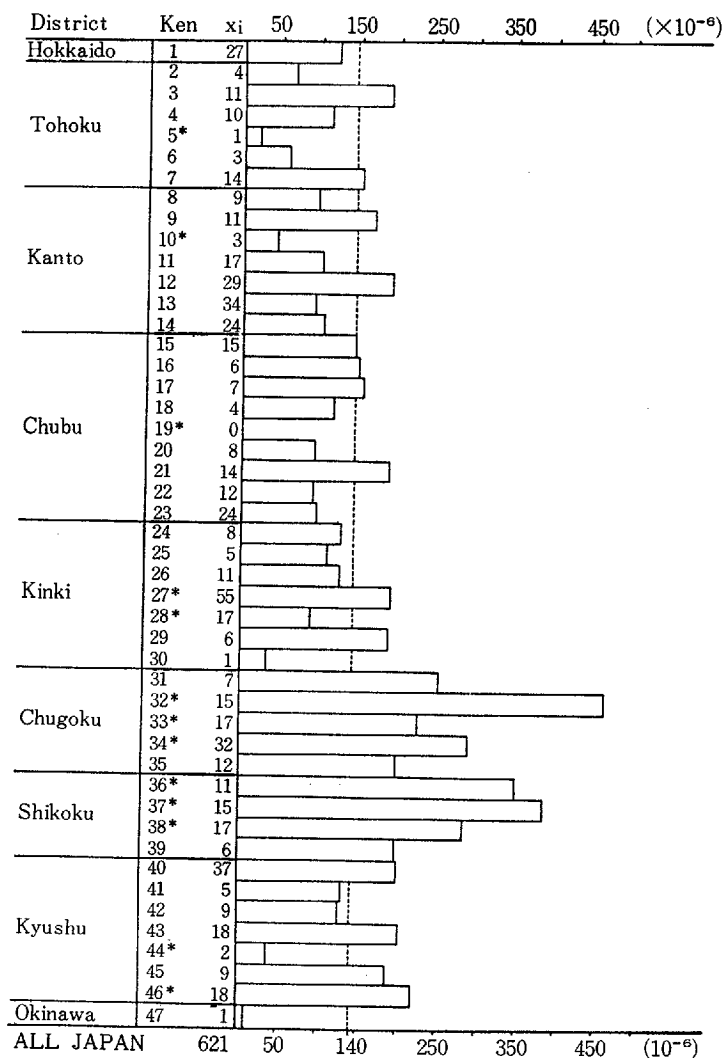


图 1 Map of Japan and code for the provinces.



2 Histidinemia. Observed numbers of affected individuals (x_i) and incidences per one million in districts and provinces (ken) of Japan. The symbol * indicates a significant departure ($p < 0.05$) from the total material.

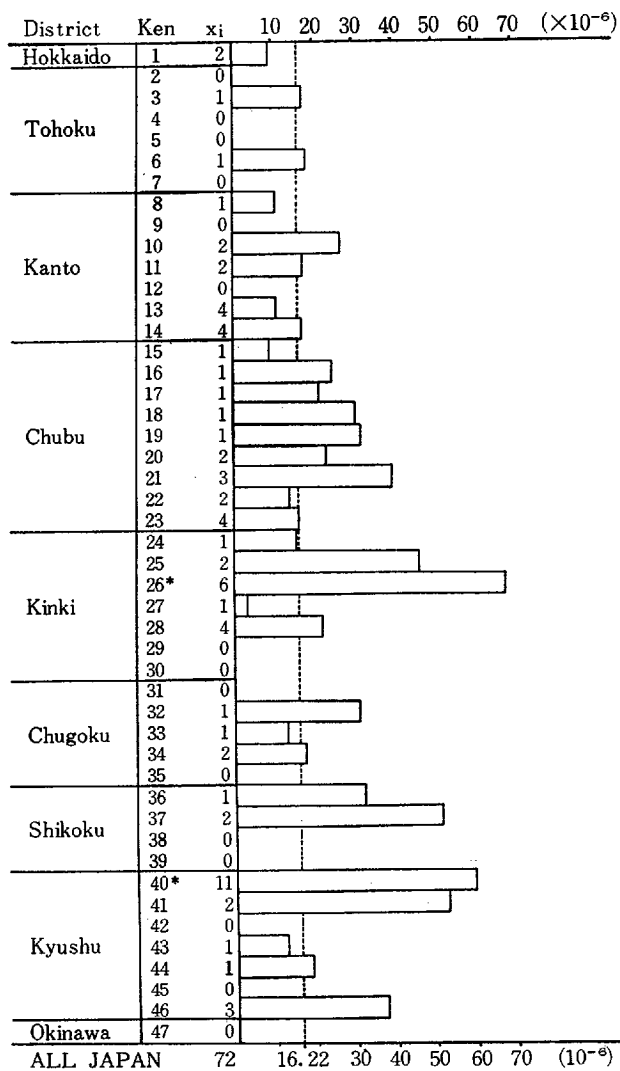


図 3 Phenylketonuria. The same as Fig. 2.

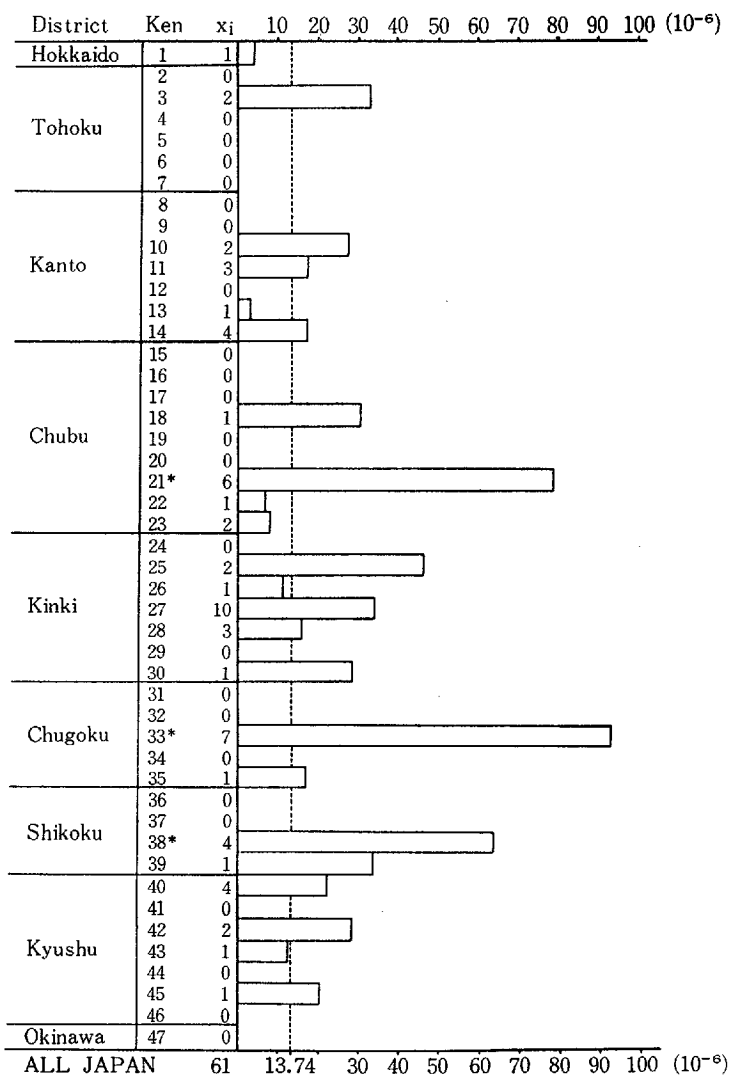


図4 Galactosemia. The same as Fig. 2.

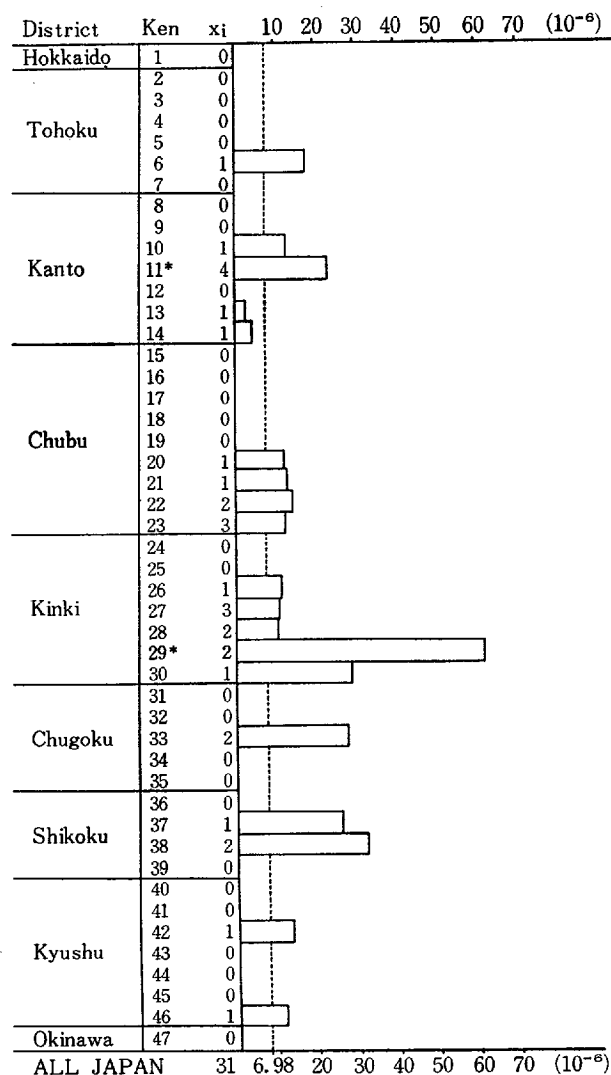


図5 Homocystinuria. The same as Fig. 2.

考 按

瀬戸内海を囲む形で、中国・四国地方にヒスチジン血症の発生頻度が統計的に有意に高いのは大変興味深い事実である。この地理的集積性の要因を考按することはモニタリングの施策の上でも重要である。

第1に考えられるのは「受検率の違いという人為的な偏りによる」という見方である。しかしながら、全国受検率が90%を越えていること、とくに東北地方で受検率が低く、中国・四国地方で受検率が高かったという傾向はなく、都市部で若干受検率が低い傾向はみられたが、この場合の地理的集積性の要因とは考え難いことから受検率の差によるとは考え難い。

表2 First cousin marriages(%) and incidences of inborn errors of metabolism in 9 districts in Japan

District	Proportion of first cousin marriages (%)	Incidence $\times 10^6$			
		1	2	3	4
Hokkaido	1.37	122	9.0	0.0	4.5
Tohoku	2.75	106	4.9	2.5	4.9
Kanto	1.70	109	11.1	6.0	8.6
Chubu	2.10	112	19.9	8.7	12.5
Kinki	1.83	137	18.6	12.0	22.6
Chugoku	1.37	272	13.1	6.6	26.2
Shikoku	0.96	301	18.4	18.4	30.7
Kyushu	3.97	174	32.0	3.6	14.2
Okinawa	2.05	16	0.0	0.0	0.0
correlation coefficient*		-0.31	0.41	-0.39	0.06

1 : histidinemia. 2 : phenylketonuria.

3 : homocystinuria. 4 : galactosemia.

*between proportion of first cousin unions and incidence of respective disorder.

第2に気のつく要因は「近親婚」である。ヒスチジン血症の遺伝様式は「常染色体劣性」なので、発生頻度との相関があれば、地理的集積性の一部を説明することが出来よう。先天性代謝異常等検査実施状況資料には当然のことながら近親婚についての記載はなく、止むを得ず昭和47年（1972）に行った全国調査（今泉他，1975），および沖縄については，野原他（1976）の報告によるいとこ婚の地方別頻度を用いた。これは，いとこ婚は近親婚でも比較的容易に調査し得ること，あまり小地域のいとこ婚率では地域を代表しているのかの危惧を考慮したものである。ヒスチジン血症を始めとして，フェニールケトン尿症，ホモシスチン尿症，ガラクトース血症，それぞれの発生頻度といとこ婚率との単純相関係数を計算してみた（表2）。フェニールケトン尿症では正の相関（ $r=0.41$ ）がみられたが，残りの3異常では負あるいは零相関である。まったく無関係の調査資料をつき合せているので，この相関係数が事実を正しく反映しているかどうかは疑問の余地が残る。しかし，この結果を形式的に解釈するなら，いとこ婚は，ヒスチジン血症の地理的集積性の要因として考えられたとしても，一次的な要因ではなからう。この問題の解決にはすくなくともいとこ婚を含めた家族集積性の調査を，代謝異常症の高発生地区および低発生地区で行う必要がある。

第3に考えられる要因は「遺伝子頻度の機会的変動」である。巨視的に考えれば，日本人は列島にはば隔離された集団で，そのなかで移住をし，都道府県別の47“部分集団”を構成して

表3 Estimated gene frequency of recessive diseases

Disorder	Incidence (I)	Gene frequency (q) as the solution of $q^2 + q\alpha = I$		
		($\alpha=0.0$)	($\alpha=0.002$)	($\alpha=0.005$)
Histidinemia	140/10 ⁶	0.0118	0.0109	0.0096
Phenylketonuria	16/10 ⁶	0.0040	0.0031	0.0022
Galactosemia	14/10 ⁶	0.0037	0.0029	0.0020
Homocystinuria	7/10 ⁶	0.0026	0.0018	0.0014

いる。このような集団構成では、遺伝子頻度の機会的変動と移住も含めた突然変異による遺伝子頻度の変化とが平衡を保ち、劣性ホモ（代謝異常者）の発生率はガンマ分布であらわされることが知られている（Nei, 1968）。ただし、部分集団はある先祖集団からわかれたものとし、劣性遺伝子の頻度はあまり高くないとする。部分集団の有効な大きさをN, 劣性遺伝子頻度をq, 劣性ホモ（ここでは先天性代謝異常者に相当する）の淘汰係数をs, 突然変異率をuとすると、発生率（I）のガンマ確率は

$$\phi(I)dI = \frac{A^B}{\Gamma(B)} I^{B-1} e^{-AI} \cdot dI$$

で表わされる。ただし $I=q^2$, $A=2Ns$, $B=2Nu$ 。ここで、発生率の期待値は B/A であることを指摘しておく。

この模型では $I=q^2$ の式からも明らかなように任意婚を仮定している。すでに述べたように、近親婚と異常発生頻度とに相関が検出できなかったとはいえ、現実の発生率は

$$I=q(q+\alpha+h)$$

に近いものであろう。ここに α は近親婚の程度を表わす集団近交係数で1972年の調査では $\alpha=0.00179$ である。h はヘテロ個体が発症する割合であるが、ここでは $h=0$ とする。したがって $q > \alpha$ であれば $I=q^2$ がほぼ成立し、前出のガンマ確率の模型を資料に適用しても差し支えがなからう。

そこで、集団近交係数として、1972年調査の数値0.002と30年前頃の数値と考えられる0.005それぞれについて、方程式 $q^2 + q\alpha = I$ から遺伝子頻度qを、ヒスチジン血症、フェニルケトン尿症、ガラクトース血症、ホモシスチン尿症について計算してみた（表3）。ヒスチジン血症だけが条件 $q > \alpha$ を充している。したがって、ガンマ確率への適合は、ヒスチジン血症では推定することができるが、他の3先天性代謝異常症については傾向を知るための計算にとどまる。

表4はその結果をまとめたものである。ホモシスチン尿症は発生頻度が低いため、若干統計的な修正を行う必要があったが、いずれにおいてもよく適合している。しかしながら、ヒスチジン血症を除き発生率において期待値と観測値とが一致していない。これは $q > \alpha$ の条件が成立していないことに依ると考えられる。図6は結果をグラフで表示したもので、横軸が代謝異

表4 Estimated parameters of a Gamma distribution for incidences of inborn errors of metabolism in Japan

Disorder	B (=2Nu)	$A \times 10^4$ (=2Ns)	Incidence of :		Chisquare for a goodness of fit (df)
			Expected	Observed	
			$(B/A) \times 10^6$	$(\times 10^6)$	
Histidinemia	2.56 ± 0.52	1.63 ± 0.35	157 ± 14	140	5.03(7)
Phenylketonuria	2.72 ± 0.70	0.11 ± 0.03	26 ± 4	16	8.75(10)
Galactosemia	1.56 ± 0.42	0.05 ± 0.02	29 ± 5	14	13.25(16)
Homocystinuria	2.56 ± 0.75	0.14 ± 0.04	18 ± 4	7	17.98*(7) (6.84(6))#

N : effective size of province population. u : mutation rate.

s : selection coefficient. * significant at 5 % level. # lumping of the second and the third classes together in homocystinuria.

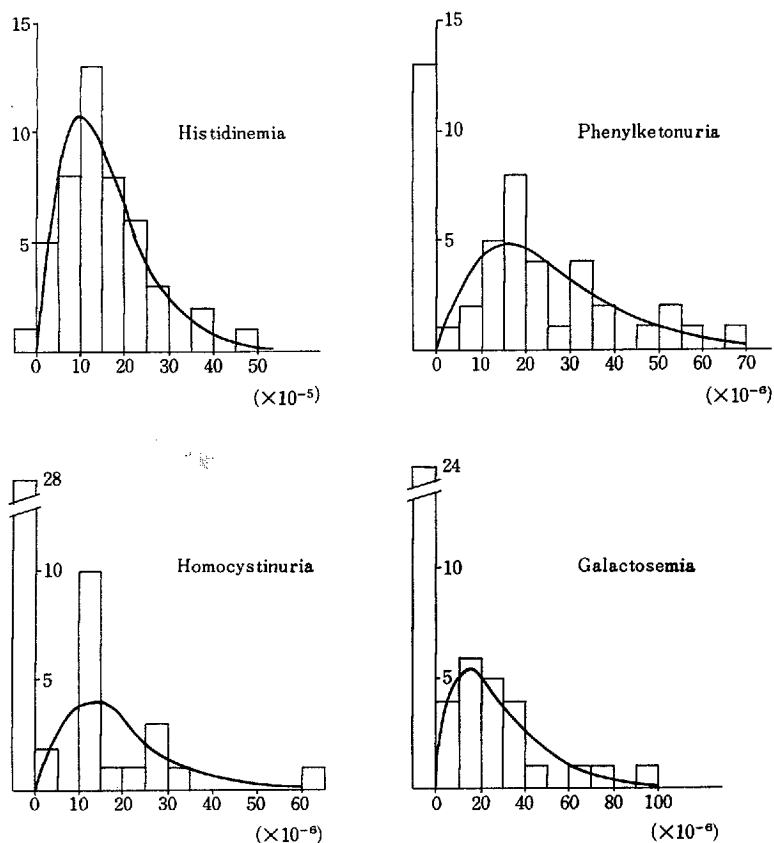


图6 Fits to a Gamma probability of local incidences of metabolic disorders in Japan. Abscissa : incidence. Ordinate : number of provinces. (—) : expected. histograms : observed. Number of provinces where no patient was observed is also given at the left side of the ordinate.

常発生頻度、縦軸は特定の発生頻度の都道府県数で、曲線が期待度数、ヒストグラムは観測度数である。代謝異常者が発見されなかった都道府県の度数もあわせて縦軸の左側に示してある。ヒスチジン血症の観測値がガンマ模型に適合していることがわかるが、他の3異常症でも傾向としては一致している。

以上の考察から、ヒスチジン血症の発生頻度が、瀬戸内海を囲んだ中国・四国地方で高頻度であることの説明の一つとして、遺伝子頻度の機会的変動が関与していることが示唆される。

ヒスチジン血症の地理的集積性を説明する要因の第4として考えられるのは、淘汰の働きである。全国的スクリーニングが行われている先天性代謝異常症はいずれも放置すれば精神遅滞を伴うといわれ、その予防のための早期発見と、その早期治療を行うのがその主旨でもある。ところが、スクリーニング開始以前に出生し、精神遅滞となった成人にヒスチジン血症によると考えられる症例がほとんど発見されていないことから、100万人あたり140人もの新生児の予後がどうなるのかは重大関心事である（和田義郎、私信）。先のガンマ模型での分析で、パラメータAは淘汰係数（s）を含んでいることから、4異常症の自然淘汰の作用の程度を知ることができる。集団の有効な大きさ（N）は同一集団について分析しているので、一定と考えてもよい。もちろん模型の前提条件に関する問題はあるが、表4からわかるように、ヒスチジン血症では $A=1.63$ で、フェニルケトン尿症（ $A=0.11$ ）、ガラクトース血症（ $A=0.05$ ）、ホモシスチン尿症（ $A=0.14$ ）に比較して1桁オーダーが高い。他の3異常症にくらべて、淘汰は緩やかといえよう。緩やかだから、他の異常症に比較して、より遺伝子頻度の機会的変動の効果が検出できたのではなかろうか。

いずれにせよ、地理的集積性の要因としての淘汰作用は現在のところわからない。

要 約

先天異常モニタリングの統計的方法の一つとして、発生頻度に地理的変異のある場合の解析法を、先天性代謝異常症を例として開発、検討した。発生頻度の低い先天異常についてはポアソン確率を用いることで、発生頻度の地域差は通常用いる適合度のカイ自乗を用いて検定できる。先天性代謝異常症の一つヒスチジン血症については、瀬戸内海を囲む中国・四国で高頻度で統計的に有意であることがわかった。一次的な要因として遺伝子頻度の機会的変動が考えられ、近親婚、淘汰作用はもし考えられたとしても二次的であろうと推論した。

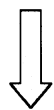
したがって、先天異常のモニタリングを行うにあたっては、その発生頻度に応じてモニタリング集団を設定し、対策を講じる必要があると考える。

文 献

- 1) 安田徳一：先天異常モニタリングシステムの統計的方法の検討—先天性代謝異常症を例として、昭和56年度報告書、厚生省心身障害研究「先天異常のモニタリングに関する研究」班長・山村雄一，pp. 183～188，1982.
- 2) Yasuda, N. : Geographical variations in inborn errors of metabolism in Japan. Human

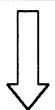
Heredity (in press), 1984.

- 3) Imaizumi, Y., Shinozuka, N. and Aoki, H. : Inbreeding in Japan : results of a nationwide study. Jpn. J. Hum. Genet., **20** : 91~107, 1975.
- 4) 野原 年, 仲間智隆, 古庄敏行, 安田徳一 : 沖縄県地区における近親婚の集団遺伝学的研究. 日本人類遺伝学会第20回大会, 東京, 人類遺誌, **20** : 291, 1976.
- 5) Nei, M. : The frequency distribution of lethal chromosomes in finite populations. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., **60** : 517~524, 1968.



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



緒言

先天異常の発生頻度に地域差がなければ,モニタリングの対象となる集団はどの地域を選んでも初期の目的を達成する。しかし,もし地理的変異があれば,調査集団は発生頻度に対応して設定する必要が生じる。この問題を考えるため,昭和 52 年度より全国的に行われている先天性代謝異常等検査実施状況資料(厚生省母子衛生課)を用いて,日本における常染色体劣性遺伝病の地理的分布を検討した。検査が軌道に乗ったと考えられる昭和 54 年度以降の 3 ヶ年の間に延出生数 4,708,874 の 94%が検査を受けている。その結果,ヒスチジン血症 621 名フェニールケトン尿症 72 名,ガラクトース血症 61 名,ホモシスチン尿症 31 名が発見された。これらの数値は 100 万人当りにすると,それぞれ 140,16,14,7 になる(安田 1982;Yasuda,1984)。

異常発生頻度の地域集積性に関する統計的方法の研究は,これまで白血病などのがんの疫学では行われているが,先天異常に組織的に適用された例はほとんどない。異常の時間的集積性は地理的集積性に較べ,警報発令に関して時間的にそれほど急を用しないためか,モニタリングの研究面ではともかく,実際面では取り上げられなかったのかも知れない。