

我が国における定型網膜色素変性症の遺伝疫学的解析

—全国14施設調査(予報)—

藤木 慶子¹⁾, 早川むつ子¹⁾, 金井 淳¹⁾, 松村 美代²⁾
 小泉 閑²⁾, 玉井 信³⁾, 塩野 貴³⁾, 所 敬⁴⁾
 赤沢 嘉彦⁴⁾, 久保田伸枝⁵⁾, 河野真一郎⁵⁾, 松井 瑞夫⁶⁾
 湯沢美都子⁶⁾, 小口 芳久⁷⁾, 明尾 潔⁷⁾, 安達恵美子⁸⁾
 武田 憲夫⁸⁾, 三宅 養三⁹⁾, 矢ヶ崎克哉⁹⁾, 若林 謙二¹⁰⁾
 石坂 伸人¹⁰⁾, 本田 孔士¹¹⁾, 坂上 欧¹¹⁾, 宇山 昌延¹²⁾
 岸本 伸子¹²⁾, 石橋 達朗¹³⁾, 本多 貴一¹³⁾, 伊佐敷 靖¹⁴⁾
 鷺木 一彦¹⁴⁾, 大庭 紀雄¹⁴⁾

¹⁾順天堂大学医学部眼科, ²⁾兵庫県立尼崎病院眼科, ³⁾東北大学医学部眼科

⁴⁾東京医科歯科大学医学部眼科, ⁵⁾帝京大学医学部眼科, ⁶⁾日本大学医学部眼科

⁷⁾慶応大学医学部眼科, ⁸⁾千葉大学医学部眼科, ⁹⁾名古屋大学医学部眼科

¹⁰⁾金沢大学医学部眼科, ¹¹⁾京都大学医学部眼科, ¹²⁾関西医科大学眼科

¹³⁾九州大学医学部眼科, ¹⁴⁾鹿児島大学医学部眼科

要 約

1989年9月16日から2カ月間、東北から九州までの14施設を受診した定型網膜色素変性症の患者253名中、家系情報がえられた182家系について両親の近親婚の頻度を用いて遺伝的異質性の解析を行った。常染色体劣性遺伝形式をとる割合は47.6%、常染色体優性は17.3%、孤発例は34.6%と推定された。過去の調査と比較すると、常染色体劣性の割合の減少がうかがわれること、孤発例の増加がみられることが注目される。このことは、最近数十年における近親婚率の減少、家族あたりの子供数の減少化の進行がこのような現象に関連しているかもしれない。また、X染色体性の家系は調査票から推定できたのは1例(0.5%)であった。しかし、両親正常で同胞に発症がみられた25家系のうち男子のみの発症が6家系あり、孤発例では男子発端者数が女子発端者数より13家系多かった。このような事例にはX染色体性のものが含まれている可能性がある。(日眼会誌 96:225-230, 1992)

キーワード：網膜色素変性症、遺伝的異質性、近親婚、常染色体劣性遺伝、遺伝疫学

An Epidemiogenetic Study of Typical Retinitis Pigmentosa in Japan
 —A Preliminary Report of Nationwide, Multicenter Study—

Keiko Fujiki¹⁾, Mutsuko Hayakawa¹⁾, Atsushi Kanai¹⁾, Miyo Matsumura²⁾
 Hisashi Koizumi²⁾, Makoto Tamai³⁾, Takashi Shiono³⁾, Takashi Tokoro⁴⁾
 Yoshihiko Akazawa⁴⁾, Nobue Kubota⁵⁾, Shinichiro Kono⁵⁾, Mizuo Matsui⁶⁾

別刷請求先：113 文京区本郷3-1-3 順天堂大学医学部眼科学教室 藤木 慶子

(平成3年4月12日受付, 平成3年5月23日改訂受理)

Reprint requests to: Keiko Fujiki, Ph.D. Department of Ophthalmology, Juntendo University School of Medicine.

3-1-3 Hongo, Bunkyo-ku 113, Japan

(Received April 12, 1991 and accepted in revised form May 23, 1991)

Mitsuko Yuzawa⁶⁾, Yoshihisa Oguchi⁷⁾, Kiyoshi Akeo⁷⁾, Emiko Adachi⁸⁾
 Norio Takeda⁸⁾, Yoza Miyake⁹⁾, Katsuya Yagasaki⁹⁾, Kenji Wakabayashi¹⁰⁾,
 Nobuto Ishizaka¹⁰⁾, Yoshihito Honda¹¹⁾, Hiroshi Sakaue¹¹⁾, Masanobu Uyama¹²⁾
 Nobuko Kishimoto¹²⁾, Tatsuro Ishibashi¹³⁾, Takakazu Honda¹³⁾, Yasushi Isashiki¹⁴⁾
 Kazuhiko Unoki¹⁴⁾ and Norio Ohba¹⁴⁾

*Department of Ophthalmology*¹³⁾-¹⁴⁾, *Eye Clinic*²⁾,

¹⁾*Juntendo Univ.*, ²⁾*Hyogo Prefectural Amagasaki Hosp.*, ³⁾*Tohoku Univ.*,

⁴⁾*Tokyo Medical and Dental Univ.*, ⁵⁾*Teikyo Univ.*, ⁶⁾*Nihon Univ.*,

⁷⁾*Keio Univ.*, ⁸⁾*Chiba Univ.*, ⁹⁾*Nagoya Univ.*, ¹⁰⁾*Kanazawa Univ.*,

¹¹⁾*Kyoto Univ.*, ¹²⁾*Kansai Medical Univ.*,

¹³⁾*Kyushu Univ.* and ¹⁴⁾*Kagoshima Univ.*

Abstract

We performed a nationwide, multicenter study of typical retinitis pigmentosa with reference to the inheritance patterns of the disease. A total of 253 probands were registered during two months of 1989, and an analysis of the parental consanguinity of 182 probands with the method of inbreeding coefficient enabled us to estimate the relative prevalence of genetic types; autosomal recessive trait: 47.6%; autosomal dominant trait: 17.3%; sporadic cases: 34.6%. A comparison of the results with previous studies has indicated a decrease in the prevalence of the autosomal recessive trait and an increase in the sporadic cases, as would be expected from the decrease in consanguineous marriages and offsprings in the past few decades in Japan. X-linked retinitis pigmentosa was rarely identified, but precise evaluation of its frequency needs further investigation. (*Acta Soc Ophthalmol Jpn* 96: 225-230, 1992)

Key words: Retinitis pigmentosa, Genetic heterogeneity, Consanguineous marriage, Autosomal recessive trait, Genetic epidemiology

I 緒言

網膜色素変性症は、世界各地で4,000~7,000人に1人の有病率と推測され、遺伝的異質性を有する最も重要な眼疾患の一つである。遺伝的異質性として、常染色体劣性、常染色体優性、X染色体性の遺伝形式をとるものと孤発例(単発例)が知られる。これらの遺伝形式別の割合に関する調査資料には、国によって差異が見られる^{1)~5)}。欧米諸国と比較して近親婚率が顕著に高かった我が国における調査では、常染色体劣性の相対頻度が高かった^{6)~8)}。最近の我が国では近親婚率の減少、家族あたりの子供数の減少化、核家族化の進行による家族構成の変化、高齢化による人口構成の変化などがみられる。このような顕著な社会的変動とあいまって本症の実態も変わってきていると予想される。本論文においては、北海道、中国、四国を除く広域14施設において一定期間に観察された定型的な網膜色素変性症患者を調査対象とし、患者の両親の近親

婚資料を集団遺伝学的手法を用いて解析して本症の遺伝的異質性の動向を検討した結果を報告する。

II 対象及び方法

調査対象は定型網膜色素変性症とした。すなわち、中心性、片眼性、区画型、色素性傍静脈脈絡膜萎縮症、レーベル先天盲などの非定型網膜色素変性症、choroideremiaなどの近縁疾患、Usher症候群などの症候群、続発性網膜変性症は対象から除外した。1989年9月16日から2ヵ月間、東北から九州までの13大学病院、1公立病院を受診した新患および再来患者を調査した。各施設に共通の調査表として、初診時と調査時における種々の臨床所見に関する個人調査表、および家族歴、自覚症状、受診状況に関する問診表とを使用した。この結果、合計253名の患者(男性122名、女性131名)が登録された。患者の平均年齢は49±16歳(5~58歳)であった。これらの症例の臨床所見などの詳細は別に報告した⁹⁾¹⁰⁾。今回は、問診表に記入された

家族歴に関する資料について、以下のような集団遺伝学的方法を用いて解析した。

資料の解析方法は1972年から3年間に行われた厚生省特定疾患網膜色素変性症研究班による全国調査資料の解析方法⁶⁾に準じた集団遺伝学的手法を用いた。まず、発端者を下記の6群に分類した。

I群：親の少なくとも一方が本症である場合。

II群：両親は正常で、同胞にのみ本症が発現している場合。

III群：両親と同胞は正常だが、その他の近親（発端者の子を含む）に本症が発現している場合。

IV群：両親は正常で、同胞およびその他の近親に本症が発現している場合。

V群：孤発例（家系の中で1人だけ本症が発現している場合）

VI群：情報が不十分なために上記のいずれの群にも分類出来ない場合。

次にこのようにして整理した資料を用いて、それぞれの群において常染色体劣性遺伝が占める割合を以下の方法によって推定した。最初に、II群（親は正常で同胞のみに発症している場合）は常染色体劣性であると仮定した。そして、近親婚資料から計算されたそれぞれの群における平均近交係数、および一般集団における平均近交係数を用いて各群に含まれるとみなされる常染色体劣性の割合を次式にしたがって計算した。

$$y_i = (F_i - F_g) / (F_{II} - F_g) \dots\dots\dots (1)$$

ここで、 y_i ：I～V群の各群（ $i = I \sim V$ ）での常染色体劣性の割合； F_i ：各群における近親婚資料から計算された平均近交係数； F_{II} ：II群における平均近交係数； F_g ：日本人一般集団における平均近交係数。日本人の平均近交係数には厚生省人口問題研究所による近親婚調査資料を用いた¹¹⁾¹²⁾。この場合、近親婚の頻度す

なわち平均近交係数には時代によって顕著な推移がみられる。今回問題とする患者群の出生年代は1929年以前26.5%，1930～1949年45.4%，1950～1969年22.1%，1970年以後の出生は5.9%であった。そこで、親の結婚年次を患者の出生から2年前と仮定して表1に示すように患者の両親の結婚年分布をとり、一般集団の近親婚頻度の加重平均を求めた。結果は平均近交係数 $F_g = 0.00412$ 、いとこ婚頻度 $C = 0.058 (5.8\%)$ となった。

III 結 果

253名（発端者251名）の家族歴資料のうち71名は情報不足であった。また、1名は家系図からX染色体劣性遺伝と判断された。これらを除いた181名（181家系）における親の近親婚率は約25%であった。いとこ婚が半数を占め、いとこ半、またいとこ、その他の近親婚が残りの約半数を占めた。表2は181家系における患者出現パターンから5群に類別して、それぞれの群における親の近親婚の有無とその内容を集計した資料、および各群における平均近交係数を求めた結果を示す。I群では近親婚はほとんどみられなく、平均近交係数はゼロとみなされた。一方、II～V群の間には近親婚の頻度に差異がみられ、平均近交係数の差異が明らかであった。すなわち、II群（両親正常で同胞発症）で平均近交係数は最も大きく、IV群（両親正常で同胞とその他の近親に発症）でもっとも小さかった。

平均近交係数と一般集団におけるそれとを用いて、上記の式(1)にしたがって、常染色体劣性の含まれる割合を群ごとに求めた結果を表3に示した。次に、各群において家系数に応じて常染色体劣性の割合をふりわけ、その他の遺伝形式の家系数を算定した結果を同じく表3に示した。I群（18家系）では常染色体劣性

表1 結婚年別にみた我国の一般集団の近親婚分布¹¹⁾¹²⁾と本資料患者の両親の結婚年分布

結 婚 年	一 般 集 団 中 の 近 親 婚 分 布							計	不明	平 均 近 交 係 数 (F _i)	両親の結婚年分布
	いとこ婚	いとこ半	又いとこ	又いとこ半	その他の血族	他人婚					
～1947. 6. 1	46 (7.2)	16	24	—	18	536	640	30	0.00586	182 (71.9)	
1947. 6. 2～1957. 6. 1	96 (3.7)	25	44	—	55	2352	2572	127	0.00290	32 (12.6)	
1957. 6. 2～1967. 6. 1	38 (1.0)	29	39	—	37	3646	3789	138	0.00103	24 (9.5)	
1967. 6. 2～1983. 6. 1*	27 (0.7)	10	21	9	13	3815	3895	179	0.00062	15 (5.9)	
計	207 (1.9)	80	128	9	123	10349	10896	474		253 (100.0)	

* 1967. 6. 2以降の資料は今泉 (1986)¹²⁾より引用

一般集団中の平均近交係数の加重平均 $F_g = 0.00472$ 、いとこ婚の加重平均 $C = 0.058 (5.8\%)$

() 内は%

表2 各群における発端者の両親の近親婚分布と平均近交係数

群	あ り					なし	不明	計	平均近交係数 (Fi)
	いとこ	いとこ半	またいとこ	その他	小計				
I: 親の少なくとも一人が本症罹患	—	—	—	2	2	15	1	18	0.0
II: 両親正常で同胞発症	5	1	—	3	9	14	2	25	0.01494
III: 両親と同胞は正常でそれ以外の近親(発端者の子を含む)に発症	2	—	—	1	3	9	1	13	0.01042
IV: 両親正常で同胞とその他の近親者に発症	—	—	1	1	2	4	—	6	0.00260
V: 孤発例	19	2	4	5	30	89	—	119	0.01103
計 (%)	26 (14.3)	3 (1.7)	5 (2.8)	12 (6.6)	46 (25.4)	131	4	181	0.01015

表3 各群における常染色体劣性遺伝の占める割合 (yi) と遺伝的異質性の割合の推定

群	(yi)	発端者			常優	常劣	孤発	X性
		男	女	計				
I	—	7	11	18	18.0	—	—	—
II	1.0	12	13	25	—	25.0	—	?
III	0.4260	5	8	13	7.5	5.5	—	(1)*
IV	—	2	4	6	6.0	—	—	—
V	0.4716	66	53	119	—	56.1	62.9	?
計		92	89	181	31.5	86.6	62.9	(1)*
		182*(%)			(17.3)	(47.6)	(34.6)	(0.5)

* X性と推定した1家系が加わる。



は皆無であり、家系図における患者出現パターンから全て常染色体優性とみなされた。II群(25家系)では、全て常染色体劣性と仮定された。III群(13家系)では、5.5家系が常染色体劣性にふりわけられ、残りの7.5家系が常染色体優性とみなされた(なお、この群には表3の家系図に示したX染色体性の1家系が別に加わる)。IV群(6家系)では常染色体劣性は含まれていないから、すべて常染色体優性とみなされた。V群(孤発例, 119家系)では56家系が常染色体劣性にふりわけられ、残りの63家系はどのような遺伝形式によるか推定できなかった。

このようにして求めた群別の資料を集計して、182家系の遺伝形式別頻度は、常染色体優性遺伝が17.3%、常染色体劣性遺伝が47.6%、孤発例が34.6%となった。なお、家系図における患者出現パターンからX染色体劣性遺伝が確実視されたのは1家系(0.5%)であった。

IV 考 按

今回の調査は2カ月という短期間であったこと、年齢期の若年齢層の患者が受診しにくい期間であったこと、資料数が少ないこと、などいくつかの不備を伴っている。だが、過去に報告された同様の調査資料と比較すると、いくつかの興味ある推移をうかがうことができる。表4は、我が国における本症の遺伝的異質性の割合を調査年代順に列挙したものである。調査年が1960~1964年の9大学病院、1公立病院、と全国76盲学校と10盲施設、1972~1975年の1大学病院、1972~1976年の全国12大学病院と1国立病院、1980~1989年の1大学病院である。これらの資料には、孤発例を全て常染色体劣性遺伝とみなして整理したもの、症候群に合併した症例や続発性変性症を含むと思われる資料もある。したがって、相互比較するのはやや困難ではあるが、常染色体劣性遺伝の相対的割合が近年は減少傾向にあることを読み取ることができると思われる。例えば約30年以前に9大学病院および1公立病院で観察された1,650家系の解析資料⁷⁾と今回資料とを比較すると常染色体劣性遺伝の割合が相対的に減少している。家族あたりの子供数の減少化の進行によって過去には常染色体劣性の患者出現パターンを示したであろう家系が減少して、その代わりに孤発例のパターンをとる家系が増加したと理解することができるであろう。換言すれば、最近しばしば見られる孤発例の中には常染色体劣性遺伝の者が含まれていると考えられる。一方で、戦後における近親婚の劇的な減少によって常染色体劣性の患者が減少したことも考える必要があろう。いずれにせよ、社会的要因の網膜色素変性症の遺伝的異質性に及ぼしたであろう影響

表4 日本人集団における網膜色素変性症の遺伝的異質性の割合

著者	田 辺 ⁷⁾ (1972)	大庭ら ⁸⁾ (1975)	松永ら ⁶⁾ (1977)	藤木ら ¹³⁾ (1989)	本資料	
調査年	'60-'64	'59 & '64	'72-'75	'72-'76	'80-'89	'89
孤 発	(36.0)	(26.6)			44-51	34.6
常 劣	54.6	64.7	88.5*	67	32-39	47.6
常 優	(8.6)	(8.3)	10.6	30	11-12	17.3
X 性	(0.8)	(0.4)	0.9	3**	4.8	0.5
家系数	1650 ¹⁾	839 ²⁾	104 ³⁾	588 ⁴⁾	379 ⁵⁾	182 ⁶⁾

1: 9 大学病院および1 公立病院 (()の数字は論文に表示されている数値から算出したもの)

2: 76 盲学校および10 盲施設

3: 東京大学附属病院 (*: 孤発例61例 (61/92, 66.3%)を含む)

4: 12 大学病院および1 国立病院 (**: 表型模写を含む)

5: 順天堂大学附属病院

6: 13 大学病院および1 公立病院

を的確に把握するためには患者の親の結婚年代をたとえば戦前の場合と最近の20年の場合とにわけて比較検討するのが有用であろう。

X染色体遺伝の相対的頻度は、英国では16%¹⁾、米国では10%前後³⁾、と比較的多い¹³⁾⁻⁵⁾。一方、我が国では1~5%⁶⁾⁸⁾¹³⁾、中国では3%²⁾とこの遺伝形式による網膜色素変性症の頻度は低いとする報告が多い。今回の調査においても家系図からこの遺伝形式によると判定されたのはわずかに1家系(0.5%)であった。しかしII群(両親は正常で、同胞のみ同一疾患が見られる場合)として分類された25家系の中には、男性に限って発症している家系が6家系あった。X染色体性網膜色素変性症においては、母親は外見上は健康であるが眼底には軽度のgenetic markerがしばしば観察される。したがって、このような患者の母親の眼底を調べれば、少なくとも一部の家系ではX染色体性であることが判明するかもしれない。また、孤発例群の発端者の性比は、他群と比べて逆になっている(表3)ことも注目し値するだろう。男性が過剰なことは統計的に有意とはいえなかったが、孤発例として分類された患者の中にX染色体性の者が含まれる可能性を否定できないであろう。今回の資料について大胆な類推を試みてみると、男性同胞のみが罹患した6家系、および孤発例の男性の多い分の13家系が全てX染色体性であると仮定すれば、家系図からこの遺伝形式と判定された1家系を加えて、その相対的頻度は11%(20/182=0.1099)となる。この数値は上限を見積もっているであろうから、やはり我が国においてはこの遺伝形式が英国ほどには多くはないと推測される。いずれに

しても、DNA診断技術が臨床研究で活用されるであろう近い将来にはX染色体性網膜色素変性症のみならずこの疾病の遺伝的異質性の実態はさらに明確になることが期待される。

文 献

- 1) Jay M: On the heredity of retinitis pigmentosa. Br J Ophthalmol 66: 405-416, 1982.
- 2) Hu D: Genetic aspects of retinitis pigmentosa in China. Am J Med Genet 12: 51-56, 1982.
- 3) Boughman JA, Fishman GA: A genetic analysis of retinitis pigmentosa. Br J Ophthalmol 67: 449-454, 1983.
- 4) Bunker CH, Berson EL, Bromley WC, et al: Prevalence of retinitis pigmentosa in Maine. Am J Ophthalmol 97: 347-365, 1984.
- 5) Heckenlively JR, Boughman JA, Friedman LH: Pedigree analysis, In Heckenlively JR (ed): Retinitis pigmentosa, JB Lippincott Co., 14-24, 1988.
- 6) 松永 英, 林 月容: 網膜色素変性症の遺伝学的研究. 厚生省特定疾患網膜色素変性症調査研究班, 昭和51年度報告書, 網膜色素変性症の臨床・病因・疫学に関する研究, 119-125, 1977.
- 7) 田辺歌子: 網膜色素変性症の遺伝学的考察. 人類遺伝学雑誌 16: 119-153, 1972.
- 8) 大庭紀雄, 谷野 洸: 網膜色素変性症の遺伝的異質性に関する研究—遺伝形式別頻度について—. 日眼会誌 79: 1807-1812, 1975.
- 9) 早川むつ子, 藤木慶子, 金井 淳, 他: 原発性定型網膜色素変性症の予後に関する検討—14施設調査—. 臨眼 45: 271-275, 1991.
- 10) 早川むつ子, 松村美代, 大庭紀雄, 他: 網膜色素変性症及び類縁疾患に関する予備調査の報告(予

報). 厚生省特定疾患網膜色素変性症調査研究班, 平成元年度報告書, 18-20, 1990.

- 11) **Imaizumi Y, Shinozaki N, Aoki H**: Inbreeding in Japan: Results of a nation-wide study. *Jpn J Hum Genet* 20: 91-107, 1975.
- 12) **Imaizumi Y**: A recent survey of consan-

guineous marriages in Japan. *Clin Genet* 30: 230-233, 1986.

- 13) **Fujiki K, Hayakawa M, Hotta Y, et al**: Heterogeneity of typical retinitis pigmentosa in Japan. *Jpn J Hum Genet* 36: 95, 1991.