INFLUENCE OF HEREDITY AND CONSTITUTION UPON CHRONIC SINUSITIS IN CHILDREN

Part 1- Familiar prevalence in chronic sinusitis

By

T. SHIMIZU

From the Department of Otolaryngology, Faculty of Medicine, Shinsku University, Matsumoto (Director: Prof. T. Suzuki)

Though the familiar prevalence in chronic sinusitis was already recognized especially, no investigation had been made. The author conducted rhinological examinations on series of 152 families consisted of 304 parents and 536 children and analyzed statistically the results of examinations following to the method introduced by Araya in 1939. The analysis revealed the fact that there existed a significant familiar prevalence in the incidence of chronic sinusitis. Besides, the author observed a close correlation in the incidence of the disease between parents and children as well as between siblings.

小児慢性副鼻腔炎の遺伝体質学的研究

第1編 慢性副鼻腔炎の家族集積性について

信州大学医学部耳鼻咽喉科教室 (主任 鈴木篤郎教授)

清水 哲夫
シズキ タツオ

第1章 緒 言

多くの慢性疾患におけると同様に、慢性副鼻腔炎においてもその発生要因の一つとして本疾患に罹り易い素質の存在が考えられている。親子、同胞がそろって本疾患に罹患していると云うような例に我々はよく遭遇するのであつて、このような事実から本疾患には罹患しやすい遺伝的素質の存在するであろう事は経験的には肯定されるのであるが、本問題は従来あまり深くは研究されておらない。併し本疾患の発生に罹患しやすい素質がどれ程強く影響するものであるか、又この素質が体質学的見地より見ていかなる特徴を有しておるか云うような疑問を解決する事は、単に本疾患発生要因の解明に資するのみではなく、本疾患殊に小児本疾患の治療乃至予防方針を確立するためにも極めて重要な根本的資料を提供するものと云わねばならない。

以上の見地から、私は教室における小児慢性副鼻腔炎研究の一環として、本疾患の遺伝体質学的諸問題に種々の検討を加え、若干の知見を得たのであるが、本編においてはまず本疾患の家族集積性を中心に記述し、以下編を追つて記載を進めて行きたい。

第2章 観察材料及び観察方法

第1節 観察材料

松本市近郊農村2小学校児童中より、少くとも2回以上の検診により明らかに慢性副鼻腔炎罹患児と思われる者、及び対照として本疾患の疑いの全くない児童とを発端者として選び、これ等の中から更に家族全員(両親及び同胞全部)調査可能な例を選出した。

第2節 観察方法

このようにして選出された家系の家族全員に直接面接し、鼻鏡検査により本疾患の有無と罹患程度を調査した。調査に当つて診断の不明確なものについては、レ線写真及び試験穿刺を併用して確かめた。調査された数は発端者罹患児なるもの94家系家族総数536名、発端者正常児なるもの58家系家族数310名、計152家計846名である。第1表に発端者の性別及び年齢別分布を示した。

第3節 家族集積性の検定

ある疾患が一家族に集積して出現する傾向のある場合、この疾患に集積性があると称する。若しその疾患が極めて稀に発生する疾患であるならば、濃厚家系を見出

第1表 発端者の性別及び年齢分布

年齢	正常児			罹患児			計
	♂	♀	計	♂	♀	計	
5~6	2		2	2		2	4
7	1		1	4	2	6	7
8	8	5	13	11	13	24	37
9	6	5	11	8	10	18	29
10	4	3	7	9	5	14	21
11	6	9	15	14	4	18	33
12~	7	2	9	9	3	12	21
計	34	24	58	57	37	94	152

ただで家族集積性があると推定する事が可能であろう。併し本疾患の如く極めて頻度の多い疾患の場合は単に濃厚家系を見出しただけでは、果して有意の現象であるかあるいは単なる偶然的現象であるかを判定する事が出来ない。従つてかかる場合には、罹患者を発端者として多くの家系を調査し、その罹患頻度や罹患程度を対照係の発症率と統計的に比較して差の有意性を検定する必要がある。

1939年荒谷¹⁾は疾患の家族集積性の有無を確率論的に証明する一つの方法を導入した。

ある疾患の発生率 (q) = 罹患患者数 / 被検者全員を求め、 $p = 1 - q$ とする。今この疾患が全く家族集積性なく発生すると考えると、家族人員 n なる家族が総計 N あり、そのうち m 人罹患している家族数は、 $N(p + q)^n$ なる展開の第 (m+1) 項に等しい。このようにして患者の理論的分布が求められる。かくして理論数を算出し、これと実測数との間の差の有意性をカイ 2 乗検定法により検定するのである。

第2表 荒谷氏法による家族集積性検定

家族内患者数	家族人数									家族数計	患者数計	χ^2
	3	4	5	6	7	8	9	10				
0	1 (1.1)	14 (7.6)	8 (4.2)	6 (2.5)	2 (0.9)	0 (0.4)	0 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	32	0	13.8
1	2 (1.8)	8 (16.2)	10 (11.3)	4 (8.1)	6 (3.4)	2 (1.7)	0 (0.4)	0 (0.2)	0 (43.1)	32	32	2.8
2	1 (1.0)	15 (13.0)	9 (12.1)	6 (10.8)	6 (5.4)	1 (3.1)	1 (0.9)	1 (0.5)	40 (46.8)	80	80	1.0
3	0 (0.2)	4 (4.6)	7 (6.5)	7 (7.8)	3 (4.8)	2 (3.4)	2 (1.1)	0 (0.8)	26 (29.1)	78	78	0.3
4			1 (0.6)	2 (1.7)	5 (3.1)	2 (2.6)	0 (2.3)	0 (0.9)	11 (11.9)	44	44	1.9
5				0 (0.2)	3 (0.7)	0 (0.8)	3 (0.5)	0 (0.5)	6 (3.6)	30	30	
6					1 (0.1)	0 (0.2)	2 (0.3)	0 (0.2)	4 (1.0)	24	24	
7						0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.1)	1 (0.1)	7	7	
計	4	42	36	33	18	12	4	3	152	245	245	19.8
人数計	12	168	180	198	126	96	36	30	846			$P < 0.01$

第3章 観察成績

第1節 荒谷氏法による本疾患の家族集積性

全観察家系を一括し、前述の荒谷氏法により、理論値と実測値とを比較して見ると、結果は第2表の如く、家族中1人の罹患患者もない家族数及び家族中に多数の患者の存在する家族数は理論値より大であるのに、家族中の少数者殊に1人のみ罹患している家族数は集積性なしと仮定して理論的に算出した値より低い。理論値と実測値との差は統計学的に有意義であり、この成績より本疾患には家族集積性ありと結論する事が出来る。

第2節 発端者とその両親の罹患状態

発端者罹患児の場合をその病変の程度により重症及び軽症の2群に区分し、これに発端者正常児の場合を加えて3群とし、これ等各群における両親の各罹患程度の頻度を求めた。その結果は第3表に示す如くで、発端者重症の者の両親には罹患程度の高度のものが多く、反対に発端者施常の者の両親には正常の者が多く、その間統計学的に有意な差が認められた。

第3表 発端者とその両親との罹患状態の関係

発端者	両親の罹患程度		
	重症	軽症	正常
重症 19例	9 (23.7%)	10 (26.3%)	19 (50.0%)
軽症 75例	21 (14.0)	33 (22.0)	96 (64.0)
正常 58例	9 (7.7)	11 (9.5)	96 (82.8)

$$\chi^2 = 17.75 \quad P < 0.01$$

若し本疾患に家族集積性がないとすれば、発端者の罹患の有無や程度によつて両親の罹患状態に相違はない筈であるから、この場合有意の差を認めた事は家族集積性を肯定する一つの事実となるわけである。

第3節 発端者とその同胞の罹患状態

前節と同様、発端者を罹患の有無及び程度によつて3群に別ち、各群における同胞の各罹患程度の頻度を算出して見た (発端者152名中、5名は同胞がおらぬため除外した)。第4表に示す如く、この場合も発端者重症の者の同胞には罹患程度の高いものが多く、これに反して正常なものの同胞には正常な者が多いと云う傾向が認められ、この差も統計学的に有意であつた。この事も亦本疾患の家族集積性を肯定する一つの事実である。

第4表 発端者と同胞との罹患状態の関係

発端者	同胞の罹患程度		
	重症	軽症	正常
重症 19例	11 (18.0%)	12 (19.7%)	38 (62.3%)
軽症 71例	16 (8.3)	42 (21.8)	135 (69.9)
正常 57例	6 (4.4)	21 (15.4)	109 (80.2)

$$\chi^2=13.03 \quad 0.01 < P < 0.02$$

第4節 両親罹患の有無による子供の罹患率の差異

両親罹患の有無を基準とし、これによる子供の罹患率の相違を知らんがために、両親罹患、父親罹患母親罹患及び両親正常の4群に分ち各群における子供の罹患率を出した。結果は第5表に示す如く、両親罹患群、片親罹患群、両親正常群における子供の罹患率はそれぞれ63.6%、46.6%、21.8%であり、両親の罹患の有無が子供の罹患へ強く影響している状態が認められ、これ等の差も統計学的に有意であった。尤もこの数値は発端者を含めたものであり、この場合発端者として罹患児が比較的多く選ばれている事を考慮すると、若し at random な家系調査の方法を採用したとすれば、各群共これよりやゝ少ない数値になるものと思われる。

なお片親罹患群中父親罹患に比して母親のみ罹患している例が遙かに多く、統計学的に検定してみても単なる偶然的現象とは思われない。成人における本疾患罹患者に男女性別差が存在するものかどうかは今後検討すべき問題の一つであろう。尤も父親罹患群も母親罹患群でも子供の罹患者には相違は認められない。

第5表 両親罹患の有無の子の罹患率への影響

親	家系数	子供数	罹患数	罹患率
両親罹患	11	44	28	63.6%
片親父	21	72	35	48.6
片親母	50	192	88	45.8
両親正常	70	234	51	21.8

次に両親正常70家系のみにつき、両親の親又は同胞に本疾患罹患者があつたかどうかを問診し、それによつて本疾患に関する負荷の有無を判定した。この負荷の有無に従つて両親正常家系を更に3群に別つて子供の罹患率を調査して見ると、第6表の如く、たとえ両親に罹患状態は認められぬ場合でも、どちらかに本疾患に関する負荷のある場合には、子供への発生率は片親がはつきり

罹患している場合の子供への発生率と殆ど差異のない事が判明した。

第6表 両親正常なもので親の近親の罹患者の有無による子の罹患率の差

近親の罹患者	家系数	子供数	罹患数	罹患率
両親にあり	1	4	4	100%
片親にあり	11	41	18	43.9
両親になし	58	189	29	15.3

} 48.9%

第5節 両親罹患の有無による子の罹患率の年令的変動

両親の罹患状態を、両親又は片親罹患群と両親正常群との2群に別ち、各群における子供の本疾患罹患率を8年令段階に区分して観察した。成績は第7表及び第1図に示す如くで、4才迄は率群共殆ど罹患率は認められぬが、5才以上の年令段階では両親又は片親罹患群の子供の罹患率は両親正常群のそれに比して遙かに大となり、その差は17才以後の成人期に入つても少しも減少しておらぬ点が注目される。

第7表 両親罹患の有無による子の罹患率の年令的変動

年令	両親片親罹患群			両親正常群		
	正常	罹患	罹患率	正常	罹患	罹患率
0~4	14	1	6.7%	9	0	0%
5~7	25	14	35.9	23	5	17.9
8~10	31	54	63.5	37	23	38.3
11~13	26	34	56.7	42	13	23.6
14~16	23	18	43.9	25	6	19.4
17~19	14	15		14	2	
20~22	15	9	44.1	16	2	7.8
23~	9	6		17	0	
計	157	151	49.0	183	51	21.8

第1図 罹患率の年令的変動 (第7表より)

第4章 考 按

第1節 文献的考察

既に述べた如く、本疾患が1家族に集積して出現する

傾向のある事は、経験的事実としては一般に知られているようであるが、これに関する学問的な検討は最近迄あまりなされておならない。各種耳鼻科疾患の遺伝的傾向を強調し、これに関して多くの研究を為している露のWojatschek一派⁴⁹⁾も、慢性化膿性中耳炎や萎縮性鼻炎の家族的集積発生の事実については家系的調査を基に報告しているが、何故か本疾患については殆どふれていない。1927年 Bilancioni⁵¹⁾が同胞及び母親に同様の病変を認めた22才男子の慢性副鼻腔炎症例を報告し、1934年 Grünberg⁵⁴⁾は父親に本疾患があり、更に子供11人中9人、孫(玄孫)21人中8人が本疾患に罹患せる1家系について報告、不規則優性遺伝子(irregular dominant gene)によるものと推論しているが、このような濃厚家系は、本疾患の如き発生頻度大なる疾患では、偶然的現象としても存在するかもしれず、単なる家系の報告だけでは本疾患の家族集積性、更に進んで遺伝的傾向の存在を証明する材料とはなり難い。

1946年斎藤²¹⁾は本疾患罹患者を発端とした家系員総数中同一疾患を有するもの50.98%であるのに反し、非罹患者を発端者とした家系総員の罹患率は僅かに6.66%で、明かに前者の罹患率が高い事より、本疾患に家族集積性のある事を証明し、更にこれが素質の遺伝によるものであろうとの推定の下にいかなる遺伝形式をとるかを追及し、両親の一方が罹患者の時の子供に本疾患の出現する率が53.32%、両親共に罹患率である時その子供の罹患率が79.41%である事から、本疾患が優性遺伝をなすと仮定する場合の理論的罹患率50%及び75%にそれぞれ極めて近い値をとる事を指摘した。其後当教室の松尾、浅輪¹⁵⁾(1953)も小学生を発端者として検索し、(1)本疾患罹患児40例中片親若しくは両親が罹患者であつた場合は30例75%であるに反し、正常児25例中親が本疾患の場合は4例16%にすぎない、(2)親を基準にして子供への出現率を見ると、両親罹患の場合は子供の82.6%、片親罹患の場合は子供の60.2%、両親正常の場合は子供の10.0%に本疾患が出現する事を認めた。

その他 Sprockhoff⁴⁷⁾(1953)は27例の Sinobronchitis の小児のうち6例に家族罹患者を見たと言い、Kecht³⁷⁾(1955)は小児の本疾患を genuine Sinusitis と sekundäre Sinusitis とに区分し、前者においては遺伝的素質の存在を推測せしめるとしているが、いずれも本格的に本問題を追及した研究とは云い難い。最近岡本²⁰⁾は130家系650名について両親の本疾患罹患状態と子女のそれとの相関を調査し、両親共正常な場合は子

女に病変を示すものが20%、両親の一方に副鼻腔炎ある時は子女の罹患率はほぼ50%、両親共に副鼻腔炎の時は子女の罹患率80%になると、前記斎藤とほぼ等しい成績を収め、子女の本疾患罹患が両親のそれに強く規定支配される事を強調している。白川²³⁾は151名の患者中遺伝関係のある者は74例(49.0%)で、特にアレルギー性疾患を有する家系に高率に家族性、遺伝性を認める所から、アレルギー性素因の遺伝が本疾患遺伝の主因をなしているのではないかと推測している。

第2節 家族集積性とその要因

私は、本疾患における罹患素質の有無を検討する目的で家族集積性に関する観察を行い、その存在を確認し得たのであるが、併し元来疾患に家族集積性があると言う事は必ずしもその疾患に遺伝的素質があると言う事を意味しているわけではない。平山⁹⁾の云う如く、ある疾患に家族集積性があると言う場合には、(1)家族感染が存在する事、(2)家族に共通な罹患素質が存在する事、(3)疾患を誘発しやすい共通な生活環境が存在する事等の種々の要因が考えられる。この中で家族感染と云う事は伝染病等の家族集積性を論ずる際には無視出来ない要因であるが、本疾患の如き場合では重視する必要はないものと思われるから、問題は罹患素質及び生活環境に局限される。

本発症の発生に生活環境の影響の無視できぬ事は、既に平林⁷⁾の発表した都市農村における小児本疾患発生頻度の相違、大石、富木¹⁰⁾の報告した生活程度による本疾患発生頻度の相違等より容易に推測する事ができるが、罹患素質の方は、それが家族集積性をもたらす要因としてどれ程重要な役割を演じていかるかは今回の観察のみでは十分に明かにする事はできない。素質と環境との関係は次編に述べる双生児の研究によつてはじめて明かになるものと思う。勿論今回の観察中に罹患素質の存在が本疾患の家族集積性の要因をなしている事を推測せしめるような成績がないわけではない。今回の観察で両親の罹患状態と子供の罹患率との関係を調べているが、その中で同じ両親正常群でも両親のどちらかに本疾患に対する負荷のある場合と無い場合とでは、子供への発生率にかなりの相違があり、片親に負荷のある場合は、たとえその親自身に病変が認められなくとも、片親罹患群の場合とほぼ同一の子供への発生率を認めている。このような事実はやはり遺伝的素質が重要な役を演じている事を肯定するものと云えよう。勿論すべて素質が何等かの表現型をとるためには一定の環境が必要であり、これ

が備わっていなければ素質は潜在性のまゝで止まる事になる訳であるから、本疾患の発生においても両要因が併在して影響を与えておるものと考えなければならない。

第3節 罹患率の年令的変動について

第7表及び第2図により子供の罹患率の年令的変動を検討して見ると、4才以下の年令段階では、両群共に殆ど罹患率はなく、5才以上の段階になつて両群共罹患率が增加して来るのが認められるが、罹患率は両親又は片親罹患群の方が両親正常群に比して遙かに大である。両群共8～10才の年令段階で罹患率が最も大となるが、これは発端者の年令が主として8～12才であり、かつ発端者には罹患児が at random に抽出される場合に比べてかなり多く選ばれていると云う事にもよるのであるが、又これ等の年令に最も多発すると云う本疾患の年令的特徴の存在（平林⁷⁾）も一因をたしているものと思われる。年令の進むにつれて、罹患率は両群共に減少してくるが、この際両群の間に極めて著明な差異が認められる。即ち両親正常群の罹患率は14～16才の段階で20%に減じ、17才以上の段階では0～12%に過ぎない。しかるに両親又は片親罹患群では、17才以上の段階で、上述の年令的要因は既に消失してよい年代になつても、罹患率は40～50%の高度を保っている。この罹患率は小泉¹⁴⁾や富木¹⁷⁾の発表した同年代の本疾患自然発生率に比べても著しく高い。又第7表に見られる17才以上の罹患患者計34名中、両親正常群に属しているのは4名(12%弱)に過ぎず、残りの30名(88%強)はすべて少くとも両親のどちらかに罹患患者のあるものばかりである。

このような事実は、「両親が本疾患に罹患していない場合、子供は本疾患に罹患し難く、又たまたま罹患しても、その大部分は成人になる迄に自然治癒してしまうが、両親又は片親が罹患患者である場合は子供は本疾患に罹患し易く、又その過半数は自然治癒を営まず成人に到る迄残存すると云う推測を可能ならしめるもので、小兒慢性副鼻腔炎の予後を判定する上の一つの重要な資料を与えるものと考えられる。

第4節 罹患素質の遺伝形式について

本疾患の遺伝形式に関し Grünberg は不規則優性遺伝子によるものとし、斎藤は優性遺伝をすると仮定すると実測値によく合致すると称している。私の測定値も勿論これ等の主張を積極的に否定する成績が得られている訳ではない。併し私は既に述べた如く、本疾患の罹患素質の存在を確認するためには本編の如き観察のみでは不

充分と考える。殊にここで求められているものが罹患素質の遺伝形式であり、その指標となつているものが発病の有無である所に問題がある。同じ素質を有する者でも環境因子によりある者は発病が促進され、ある者は抑制されると云う事は当然考えられる。又素質のない者は絶対に罹患しないと云う証拠もない。更に年令によつて罹患率の異なる点を考えると、観察材料の年令段階も考慮に入れなければならない。こう考えると木田¹⁰⁾の云う如く、発病したものを有素質者、発病しないものを無素質者と判定して、それをそのまゝ遺伝統計の数値として取扱う事は、殊に本疾患の如く罹病と非罹病との境界の不鮮明な材料の場合妥当とは云えないように思われる。併し今これ等の問題点を一応無視して、強いて遺伝形式の判定をするとすれば、私の観察成績も、斎藤の云う如く、本疾患罹患素質は優性に遺伝すると仮定し得る事を示している。

第5章 結 語

1. 5～13才の慢性副鼻腔炎罹患児を発端者とする94家系家族総数536名及び同年輩の正常児を発端者とする58家系310名について本疾患の罹患状態を調査し、本疾患の家族集積性の有無を検討した。

2. 荒谷氏法による検定で、本疾患の家族集積性の存在が証明された。

3. 罹患状態を重症、軽症、正常の3群に区分し、発端者とその両親乃至その同胞との罹患状態の関係を調査した所、発端者重症の者の両親乃至同胞には罹患程度の高度のものが多く、反対に発端者正常の者では両親乃至同胞にも正常の者が多く、この差は統計学的に有意であつた。

4. 両親罹患の有無による子供の罹患率の相違を調査するに、子供の罹患率は両親罹患群に最も多く片親罹患群これに次ぎ、両親正常群に最も少なかつた。これ等の差も統計学的に有意である。

5. 更に子供の罹患率の年令的変動を見るに、両親正常群では子供が成人になるにつれ罹患率の減少が著明で、大部分が自然治癒する傾向にあるものと思われるが、両親又は片親罹患群では子供の罹患率は成人になつても40～50%の数値を保ち、疾患の残存を示す結果を得た。

(文献は第3編にまとめて記載する)

(原稿到着＝昭和33.3.26日—急載)