唇・顎・口蓋裂の遺伝学的研究
第1報 統計学的分析による遺伝学的研究
——特に多因子遺伝について——

石井正俊

Genetic study on cleft lip and/or cleft palate

1. Genetic study by statistical analysis
——from the point of multifactorial inheritance——

Masatoshi ISHII

Abstract: A genetic and epidemiological analysis was carried out on 1,574 patients with cleft lip and/or cleft palate (CL/CP) who visited the clinic of Second Department of Oral and Maxillo-facial Surgery, Tokyo Medical and Dental University Hospital from 1960 to 1987. These patients are evaluated with respect to sex ratio, laterality, and family study. The family study includes the rate of affected families, the relationship of the type of cleft between the probands and their parents and siblings, the affected rates of the parents and siblings, the culcation of affected rates of parents and siblings of the probands in polygenic inheritance by Edwards, and the culcation of Penrose's expected relative frequency of siblings of the probands. The results of analysis above indicated that CL/CP is most likely to have the character of multifactorial inheritance.

Key words: cleft lip and cleft palate (唇顎口蓋裂), genetic study (遺伝学的研究), multifactorial inheritance (多因子遺伝)

緒 言

唇・顎・口蓋裂(以下 CL/CP)疾患はヒトの外表奇形のなかで最も高頻度に発生する奇形であるが、その成因に関しては今なお不明な点が多い。しかしながら、その発現に遺伝的要因が関与していることは、本疾患の多発家系の存在、一卵性双生児における本疾患の一致率が二卵性双生児の場合に比べて有意に高いことなどから、古くから推察されてきた。

世界で最初に系統的な CL/CP についての遺伝学的研究を行ったのは Fogh-Andersen (1942)¹⁾ で本疾患の原因究明に一つの大きな方向性を示した。彼は、口唇裂(以下 CL)および唇顎口蓋裂(以下 CLP)とをあわせ

て1つの群とし(以下 CL および CLP で CL±P)、口蓋裂(以下 CP)を別の群とし、両群は相異なる遺伝様式をとると報告した。それは、両群の間で男女比が異なること、それぞれの疾患患者の血縁者には患者と同一の疾患が現れる傾向が強いこと、同胞発症率が異なることの3つの理由によるものであった。彼は、CP は不完全な浸透度を持つ単純優性形質であるのに対し、CL±P は遺伝的要因により変化する不完全な浸透度をもつ劣性または優性の単純遺伝形質であるとした。これに対する新しい解釈が登場したのはそれより20年以上も経ってからであった。Falconer (1965)²⁾ がポリジーン系の概念をヒトの疾患に適用し、罹病のしきい説モデルを提唱して以来 CL/CP にもこの概念が導入され、以後多くの支持者を得るに至った³⁻²⁴⁾。しかしながら、それ以前に常染色体優性遺伝と思われる先天性下口唇瘻を伴う CL±P、CP 混在家系や伴性劣性遺伝を疑わせる CL±P、CP 混在家系の報告^{25, 26)} もみられていた。それを裏付けるように、近年の遺伝学的解析の進歩により CL/CP がかならずしも多因子遺伝説と合致しないとする報告²⁷⁻³¹⁾ も散見されるようになった。Bixler (1981)²⁸⁾ は多因子遺伝と

東京医科歯科大学歯学部第2口腔外科学教室

(主任：榎本昭二教授)

The Second Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Faculty of Dentistry, Tokyo Medical and Dental University (Chief: Prof. Shoji Enomoto)

受付日：平成3年1月7日

表 1 裂型別および男女別頻度

	男 性	女 性	合 計	男女比 (男:女)	有意差**
CL±P	725	484	1,209	1:0.67	P<0.001
CL	260	227	487	1:0.87	n.s.
(CL-A*	(118	(81	(199	(1:0.69	(n.s.
CL+A*	142	146	288	1:1.03	n.s.
CLP	465	257	722	1:0.55	P<0.001
CP	134	231	365	1:1.72	P<0.001
合 計	859	715	1,574	1:0.83	P<0.05

東医歯大2口外 1960~1987

* ±Aは顎裂の有無を示す

** 有意差検定はカイ2乗検定により行った

されていたもののなかに単因子遺伝によるものが混在していると報告した。さらに Chung (1986)³³⁾ らは CL±P において、デンマーク人と日本人の家系資料より分離比解析を行い、デンマーク人では主側遺伝子が大きな役割を果たし、日本人ではポリジーンおよび環境要因によることが報告された。一方 Moore ら (1987)³⁴⁾ は分子生物学的手法を用いて、X染色体と口蓋裂遺伝子との連鎖を疑わせる家系について報告している。

わが国における CL/CP の疫学調査、家系調査は古くから行われているが多因子遺伝の観点から系統的行われた研究は少ない。^{14~16, 18, 19)} そこで著者は、当科をおとずれた CL/CP 患者の統計遺伝学的研究、特に多因子遺伝についての検討を行い、若干の考察を加え、報告するものとする。

研究対象および方法

1960年から1987年にかけての28年間に東京医科歯科大学第2口腔外科に入院し、手術を行った CL/CP 患者1,574名を対象とした。そして、その診療録および対面調査をもとに患者の生年月日、性別、臨床所見、家族歴についての情報を集めた。また、不明な点は患者および患者の家族の面接をするなどして極力資料の信頼性を高めるようにした。

なお日本人の一般集団における発生頻度は宮崎ら (1985)³⁵⁾ のわが国における全国調査を用いた。また、本文中の有意差検定にはカイ2乗検定を用いた。

結 果

1. 裂型別頻度および男女比

裂型別頻度では対象1,574名のうち、CLが30.9% (487/1,574)、CLPが45.9% (722/1,574)、CPが23.2

% (365/1,574) であった。男女別頻度についてみると、CL/CP全体では男性で54.6% (859/1,574) であったのに対して、女性で45.4% (715/1,574) であり、その男女比は1:0.83で男性がやや多く有意差を認めた (P<0.01)。裂型別ではCLでは男性53.4% (260/487)、女性46.6% (227/487) で、男女比は1:0.87と男性がわずかに多かったが、有意差は認めなかった。CLPでは男性64.4% (465/722)、女性35.6% (257/722) で男女比は1:0.55と男性が女性の約2倍多く有意差を認めた (P<0.001)。CPでは男性36.7% (134/365)、女性63.3% (231/365) で男女比は1:1.72で逆に女性のほうが多く有意差を認めた (P<0.001) (表1)。

2. 左右差

CL, CLP全体としてみると、片側性77.5% (937/1,209)、両側性22.5% (272/1,209) でその比率は1:0.29で片側性が圧倒的に多かった。片側性の中では左側が右側の約2倍を占めた。これを口唇裂のみ (以下 CL-A)、唇顎裂 (以下 CL+A)、CLPとに分けてみると、赤坂¹³⁾ が指摘しているように両側性の割合がおのおの6.5% (13/199)、15.3% (44/288)、29.8% (215/722) と裂の程度が広範に及ぶほど高くなる傾向が認められた。片側性の中で左右比をみてみるとそれぞれ1:0.68, 1:0.54, 1:0.48ですべてにおいて左側の方が多く認められた (表2)。

3. 家系内発生

a. 家系内発生率および家系内集積度

一般的な傾向を知るために CL/CP 発端者の血縁者で同奇形を有する者について調査したところ、その比率は10.8% (169/1,566) であった。これを発端者の裂型別にみると、CL, CLP, CP それぞれ11.4% (55/482)、10.4% (75/720)、10.7% (39/364) と大きな差は認められなかった。そこで各裂型を発端者の男女別でみると、CL, CLPでは顕著な差は認められなかったが、CP

表 2 破裂側による裂型別頻度

	片側性			両側性	合 計	片側性： 両側性	右：左
	左	右	左＋右				
CL	269	161	430	57	487	1：0.13	1：0.60
(CL-A	(111	(75	(186	(13	(199	(0.07	(1：0.68
CL+A	158	86	244	44	288	0.18	1：0.54
CLP	342	165	507	215	722	1：0.42	1：0.48
合 計	611	326	937	272	1,209	1：0.29	1：0.53

東医歯大2口外 1960～1987

表 3 家系内発生頻度

裂型および 発端者の性	家系内発生 陽性家系	総家系数	%
CL	55	482	11.4%
(男性	(26	(255	(10.2%
女性	29	227	12.8%
CLP	75	720	10.4%
(男性	(48	(463	(10.4%
女性	27	257	10.5%
CP	39	364	10.7%
(男性	(17	(133	(12.8%
女性	22	231	9.5%
合 計	169	1,566	10.8%
(男性	(91	(851	(10.7%
女性	78	715	10.9%

東医歯大2口外 1960～1987

表 4 家系内発生陽性家系1家系あたりの発生数

裂型および 発端者の性	1名	2名	3名以上	合 計
CL	50	4	1	55
(男性	(24	(2	(0	(26
女性	26	2	1	29
CLP	66	9	0	75
(男性	(43	(5	(0	(48
女性	23	4	0	27
CP	36	3	0	39
(男性	(16	(1	(0	(17
女性	20	2	0	22
合 計	152	16	1	169
(男性	(83	(8	(0	(91
女性	69	8	1	78

東医歯大2口外 1960～1987

の場合は男女それぞれ12.8% (17/133), 9.5%(22/231)と男性発端者の血縁者により高率の発症者が認められた(表3).

次に家系内発生を認める家系内の集積度について調査したところ、発端者の他の血縁者が1名の家系が全体の89.9%を占め、2名の家系が9.5%で、3名以上の家系はわずかに1家系(0.6%)を認めるに過ぎなかった. また同様の分析を発端者の男女別で行ったが特別な傾向は認められなかった(表4).

b. 発端者とその親および同胞における裂型の相関
親子発症例26例、および同胞発症例24例における裂型の相関において、共通していることはCLおよびCLP発端者の親および同胞にはCL, CLPが発生し、CP発端者の親および同胞にはCPが発生する傾向がきわめて強いことである(表5, 6). 例外としてCP発端者の親にCLP, CP発端者の同胞にCLが各1名認められたが、これらは全観察数からして、それぞれ0.29%(1/

339), 0.14%(1/728)と一般のCL±Pの発生率(0.14%, 宮崎ら³⁵⁾)と比較しても有意差は認められなかった.

c. 親の発生率

1度近親である親の発生率は、CL±P発端者では0.75%(18/2,404), CP発端者では1.24%(9/728)であり、CP発端者のほうがやや高値を示した(表7).

また、発端者の男女別の解析結果では、CL±Pでは男性発端者0.84%(12/1,436)に対して、女性発端者0.62%(6/968)であり、CPにおいてはそれぞれ0.75%(2/266), 1.52%(7/462)であった(表7).

CLとCLPとをその発端者別で両親の罹患率を比較してみると、本研究においてはCLでは0.83%(8/964)であったのに対し、CLPでは0.69%(10/1,440)であった.

父方、母方のどちらの影響をより強く受けるかについて、発端者と血縁発生者との関係について調査したとこ

ろ、本研究では CL±P, CP とともに顕著な傾向はみられなかった(表8)。

次に親から子へと本疾患が受け継がれる場合の各裂型における期待値と実測値の比較を行った。CL±P では母親→男児が18例中5例で期待値の4.32人に対してわずかに高く、父親→女児は3例で期待値の4.32人に対してわずかに低い傾向を示した。一方、CP では父親→女児

が8例中4例で期待値の1.86人に対して2倍以上高く、また母親→男児が1例であり期待値の1.86人に対してわずかに低い傾向を示した(表9)。

d. 同胞発生率

1度近親である同胞における発生率は CL±P 発端者では1.45% (21/1,448), CP 発端者では0.86%(3/349)であった。この値は一般集団における発生頻度, 0.14%, 0.04%と比較してそれぞれ11倍, 21倍ときわめて高かった(表10)。

また、CL と CLP とをその発端者別で比較すると、CL では1.15% (7/609) であったのに対し、CLP では1.67% (14/839) とわずかに高値を示した。

発端者の男女別で調べると、CL±P の場合、男性では1.06% (9/846), 女性では1.99% (12/602) と女性発端者により高率に認められた。そのうち男性のほうが発

表 5 発端者とその親における裂型の相関

		父 親			母 親		
		CL	CLP	CP	CL	CLP	CP
発端者	CL	■ ■ ■ ■ ● ●			■ ● ●		
	CLP	■ ■	■ ■ ●		■ ■ ■ ■ ■ ■		
	CP		■	● ● ●			■ ● ●

発端者の性 男性：■
女性：●
東医歯大2口外 1960～1987

表 6 発端者とその同胞における裂型の相関

		同 胞		
		CL	CLP	CP
発端者	CL	■ ■ ● ● ● ● ●	●	
	CLP	■ ■ ■ ● ● ● ● ● ●	■ ■ ■ ● ●	
	CP	■		■ ■

発端者の性 男性：■
女性：●
東医歯大2口外 1960～1987

表 7 発端者の両親における発生率

発端者	罹患両親/両親総数	%
CL	8/964	0.83%
(男性 女性)	(4/510 4/454)	(0.78% 0.83%)
CLP	10/1,440	0.69%
(男性 女性)	(8/926 2/514)	(0.86% 0.39%)
CP	9/728	1.24%
(男性 女性)	(2/266 7/462)	(0.75% 1.52%)
CL±P	18/2,404	0.75%
(男性 女性)	(12/1,436 6/968)	(0.84% 0.62%)
合 計	27/3,132	0.86%
(男性 女性)	(14/1,702 13/1,430)	(0.82% 0.91%)

東医歯大2口外 1960～1987

表 8 父方, 母方における発生頻度

	父 方						母 方					
	父	祖父母	おじ, おば	いとこ	他	合 計	母	祖父母	おじ, おば	いとこ	他	合 計
CL	5	1	5	6	4	21	3	1	5	6	6	21
CLP	5	2	8	6	15	36	5	0	8	4	10	27
CP	5	0	4	6	7	22	4	1	6	1	5	17
合 計	15	3	17	18	26	79 54.9%	12	2	19	11	21	65 45.1%

東医歯大2口外 1960～1987

表 9 発端者とその罹患両親における性別の関係

	親→発端者	観察数	期待値*
CL±P	父親→男児	7	5.58
	父親→女児	3	4.32
	母親→男児	5	4.32
	母親→女児	3	2.28
CP	父親→男児	0	1.08
	父親→女児	4	1.86
	母親→男児	1	1.86
	母親→女児	3	3.21

* 期待値は当科における CL±P, CP の性比から計算した

東医歯大 2 口外 1960~1987

表 10 発端者の同胞における発生率

発端者	罹患同胞/同胞総数	%
CL	7/609	1.15%
(男性)	(2/303)	(0.66%)
(女性)	(5/306)	(1.63%)
CLP	14/839	1.67%
(男性)	(7/543)	(1.29%)
(女性)	(7/296)	(2.36%)
CP	3/349	0.86%
(男性)	(3/124)	(2.42%)
(女性)	(0/225)	(0%)
CL±P	21/1,448	1.45%
(男性)	(9/846)	(1.06%)
(女性)	(12/602)	(1.99%)
合 計	24/1,797	1.34%
(男性)	(12/970)	(1.24%)
(女性)	(12/827)	(1.45%)

東医歯大 2 口外 1960~1987

生率の高い CLP においてはそれぞれ1.29% (7/543), 2.36% (7/296) で女性発端者により高率に認められた。女性のほうが発生率の高い CP の場合は逆に、それぞれ 2.42% (3/124), 0% (0/225) で男性発端者により高率に認められた。

考 察

ヒトの形質は、“あるかないか”であるとか“A か B か”といった質的形質と、“大きい小さいか”であるとか“多いか少ないか”といった量的形質とに大別される。量的形質を支配する遺伝子は多数あって、さらにそ

図 1 多因子しきい説モデル図

れに環境による影響が加わり、それらの総合的な形が表現型として現れる。このような形質を支配する複数の遺伝子をポリジーンといい、単純遺伝形質を支配する主遺伝子と区別している。多因子しきい説はこの概念を疾患の罹病にあてはめたものである。すなわち、ある疾患の発症に関わる遺伝的要因、環境要因を総合した因子の数(罹病度)が一定のしきい限界以下ならばその固体は発病しないが、しきい限界を越えたものは罹病状態が発現するといふものである。Falconer (1965)²⁾ は、この説をしきい値モデルにより説明した(図1)。このモデルに従うと、ポリジーンにより支配される形質の特徴として以下の点があげられ、これを用いて形質がポリジーンにより支配されているかどうかを検定することができる³⁶⁾。

1) 患者の近親者では、1度近親、2度近親、3度近親と血縁関係が薄くなるほど疾病の発生頻度は減少するが、この減少は単因子遺伝による期待値よりも大きい。

2) 発生率の低いほうの性が発端者の場合の同胞罹患率のほうが、発生率の多いほうの性が発端者となった場合の同胞罹患率に比べて高い。

3) より重症患者の血縁者ほど発生頻度が多い。

4) 血族内での罹患率が高くなるほど再発罹患率が高くなる。

5) 1度近親における発生頻度の上限はおおよそ $q^{1/2}$ 、2度近親で $q^{3/4}$ 、3度近親で $q^{7/8}$ である (Edwards, 1960³⁷⁾, 1976³⁸⁾)。ただし q は病気の発生頻度を表わす。

6) 同胞の予測相対頻度は、常染色体優性遺伝で $1/2q$ 、常染色体劣性遺伝で $1/4q$ 、多因子遺伝で $1/\sqrt{q}$ となる (Penrose, 1953³⁹⁾)。

CL/CP の家系調査、統計学的研究はこれまでに諸外国では多数行われており、本疾患が多因子遺伝の性格をよく表わしていることが証明されている。しかしながらわが国において、多因子遺伝の側面から系統的に行われた研究は比較的少ない^{15), 19)}。

表 11 日本人における裂型別および男女別頻度—従来の報告—

報告者	報告年	CL			CLP			CP			合 計		
		男性	女性	合計	男性	女性	合計	男性	女性	合計	男性	女性	合計
穴 沢	1940	71	83	154	77	46	123	11	13	24	159	142	301
筒 井	1951	91	68	159	292	99	391	89	104	193	472	271	743
疋 田	1953	13	9	22	16	15	31	5	9	14	34	33	67
佐 分	1954	69	80	149	84	49	133	11	19	30	164	148	312
小 林	1958	68	73	141	195	95	290	52	98	150	315	266	581
小 林	1958	17	20	37	34	13	47	5	12	17	56	45	101
讃 井	1962	514	593	1,107	671	342	1,013	136	262	398	1,321	1,197	2,518
黒 住	1963	80	102	182	201	94	295	129	185	314	410	381	791
永 井	1967	309	356	665	689	410	1,099	143	281	424	1,141	1,047	2,188
田 中	1972	144	122	266	329	177	506	97	162	259	570	461	1,031
石 井	1982	36	27	63	51	41	92	30	61	91	117	129	246
八重垣	1983	71	41	112	66	41	107	22	52	74	159	134	293
今 井	1984	32	20	52	53	45	98	13	20	33	98	85	183
山 城	1984	40	28	68	76	37	113	21	20	41	137	85	222
合 計 (男女比, 男:女) (%)		1,555	1,622	3,177	2,834	1,504	4,338	764	1,298	2,062	5,153	4,424	9,577
		(1:1.04)		(33.2)	(1:0.53)		(45.3)	(1:1.70)		(21.5)	(1:0.86)		(100)
著 者 (男女比, 男:女) (%)		260	227	487	465	257	722	134	231	365	859	715	1,574
		(1:0.87)		(30.9)	(1:0.55)		(45.9)	(1:1.72)		(23.2)	(1:0.83)		(100)

1. 一般集団における発生頻度

一般集団における発生率は、奇形においての統計学的研究のうちもっとも基本になるものであり、その奇形の原因、成り立ち、遺伝様式を推定するうえでは必要不可欠である。宮崎ら⁴⁰⁾はその調査にあたって注意すべき点として、調査地域、調査対象、調査年代、調査の統一性をあげている。

調査地域については、たとえ同一人種であってもその地域ごとの人類遺伝学的な相違や環境の差異を考慮すれば、その発生率に差が生ずることは十分考えられる。宮崎ら (1985)³⁹⁾ のわが国における全国調査でも、東日本に比べ西日本に高率に発生するとの報告がみられる。

調査対象を新生児のみとするか、死産、流産を一般集団および症者に加えるか否か、Down 症候群などの染色体異常疾患の一症状として現われた場合に数に加えるか否か、また母集団の大きさがどの程度かによって発生率は異なってくる。Vanderas (1987)⁴¹⁾ の報告から出生のみを対象とした場合、死産を含めた場合に分けて計算すると、白人では出生のみを対象とした場合、出産 1,000 人に対して 1.30 人であったのに対し、死産を含めたものでは 1.51 人となり高率であった。黒人でもそれぞれ 0.63 人と 0.65 人でわずかに後者が高率であった。Niswander (1972)⁴²⁾、Dronamraju (1982)⁴³⁾ は 2 つの

しきい値という概念を用いて、胎児死には本奇形が多い理由を説明している。すなわち外因子しきいモデルにおいて第 1 のしきい値を越えたものには本奇形が発生し、さらに第 2 のしきい値を越える因子を持つものは胎児死となるとしている。

調査年代による発生率の上昇は Fogh-Andersen (1961)⁴⁴⁾ によって報告されたものだが、これは調査の精密度が増したことや医学の進歩により死産や早期死亡が減少したことが大きな理由と考えられ、真の発生率の増加とはいえないと思われる。他の理由として、化学物質、ストレスなどの母体に対する影響もあげられているが、そうであるなら母体に払う注意や関心度の増加、遺伝相談の発達などによる意識の高まりといった発生率を低下させる要因も考慮に入れるべきであろう。いずれにしても年代による発生率の上昇については今後の長期にわたる調査を待って結論を出す必要があると思われる。

調査の統一性については、診断基準の統一、診断に当たる医師の能力の向上、広域な系統的な調査などを徹底し、充実を図る必要があろう。

上記 4 点の他に人種による発生率の差は本疾患の遺伝学的側面を考える上で見落とすことはできないであろう。人種による人類遺伝学的な差が認められるのはよく知られたところであり、居住地、生活様式などの環境要

表 2 裏装上皮と洞炎手術からの期間, 感染, 根尖突出との関係

上 皮	期 間		感 染		根尖突出		
	<20年	≥20年	+	-	+	-	
扁平上皮	5	14	16	3	12(6)	7	19
立方上皮	3	3	4	2	3(0)	3	6
扁平上皮+線毛円柱上皮	5	15	16	4	14(7)	6	20
線毛円柱上皮	31	59	53	37	41(22)	49	90
上皮なし	7	28	20	15	14(6)	21	35
	51	119	109	61	84(41)	86	170

(): 失活歯含有例

表 3 組織化学染色施行例の上皮形態

嚢 胞	扁平上皮		扁平上皮+ 線毛円柱上皮	線毛円柱上皮
	角 化	非角化		
歯源性嚢胞	9	42	2	2
含歯性嚢胞	8	17	0	0
歯根嚢胞	1	25	2	2
術後性上顎嚢胞	0	4	3	38

写真 1 POMC の裏装上皮

多列線毛上皮と扁平上皮の混在をみる(上), 少数例ではあるが単層ないし2層の立方上皮による裏装もみられた(下)(H-E 染色: 上;×50, 下;×200).

写真 2 扁平上皮で裏装されたPOMC の1例(上)と上顎残留嚢胞における裏装上皮(下)

POMC は重層扁平上皮が観察される一方, 残留嚢胞は2層の線毛上皮からなる(下)(H-E 染色: 上, 下; ×200).

ていた. ついで線毛上皮と扁平上皮の両方からなるもの(写真1上)が20例(11.8%), 扁平上皮のみの裏装が19例(11.2%)認められ, 6例(3.5%)は立方上皮のみで被覆されていた(写真1下). 裏装上皮と臨床所見との関係についてみると(表2), 上顎洞炎手術から処置までの期間が, 20年未満では51例中10例(19.9%)に, 20年以上では119例中29例(24.4%)に扁平上皮の裏装を認め

た. したがって, 期間と裏装上皮との間には明らかな相関関係は見出し得なかった. 上皮と感染既往との関係では, 線毛上皮のみの場合には90例中53例(58.9%)に感染既往があったのに対し, 扁平上皮, 立方上皮が認められた場合にはその割合は上昇し, 特に扁平上皮のみで裏装されていた症例では19例中16例(84.2%)に感染の既往が認められた. さらに歯根尖と上皮との間にも弱い

表 13 日本人における破裂側による裂型別頻度—従来の報告—

報告者	報告年	CL				CLP				合 計			
		両側	左側	右側	合計	両側	左側	右側	合計	両側	左側	右側	合計
穴 沢	1940	10	96	48	154	22	70	31	123	32	166	79	277
筒 井	1951	20	104	35	159	96	194	101	391	116	298	136	550
疋 田	1953	2	10	7	19	3	16	9	28	5	26	16	47
小 林	1958	16	68	48	132	69	136	71	276	85	204	119	408
讃 井	1962	117	646	338	1,101	206	545	258	1,009	323	1,191	596	2,110
永 井	1967	68	393	204	665	228	597	274	1,099	296	990	487	1,764
今 井	1984	4	19	23	46	20	39	19	78	24	58	42	124
山 城	1984	13	41	14	68	40	48	25	113	53	89	39	181
合 計		250	1,377	717	2,344	684	1,645	788	3,117	934	3,022	1,505	5,461
(%)		(10.7)	(58.7)	(30.6)	(100)	(21.9)	(52.8)	(25.3)	(100)	(17.1)	(55.3)	(27.6)	(100)
片側：両側		1 : 0.12				1 : 0.31				1 : 0.22			
左側：右側		1 : 0.53				1 : 0.48				1 : 0.50			
筆 者		57	269	161	487	215	342	165	722	272	611	326	1,209
(%)		(11.7)	(55.2)	(33.1)	(100)	(29.8)	(47.4)	(22.9)	(100)	(22.5)	(50.5)	(27.0)	(100)

いるわけだが、居住地、生活様式などの環境要因が異なっている。したがって、この発生率の差は人類遺伝学的要因に加えて、環境要因も考慮に入れる必要があると思われる。

2. 裂型別頻度および男女比

本研究結果は裂型別頻度、男女比ともにわが国における従来の報告^{1,17,45-79)}とはほぼ一致するものであった(表11)。しかし一方、これらを人種別にみると、CLでは黒人(36.0%)、日本人(33.2%)、白人(24.3%)の順に高く、CLPでは日本人(45.3%)、白人(42.9%)、黒人(36.6%)の順で高く、またCPでは白人(32.8%)、黒人(27.4%)、日本人(21.5%)の順に高かった(表12a, 12b)。Fogh-Andersen(1942)¹⁾の説に従ってCL, CLPを遺伝学的に同一の疾患とするならば、発生率の低い黒人ではCLの割合が高く、CLPの割合が低いのにに対して、逆に発生率の高い日本人ではCLPの割合が高いということは、しきい値モデルに当てはめて考えてみるとCLPはCLの重症型と考えても矛盾しない。

次に人種別に男女比をみると、白人では全体では、1:0.73と男性により多くみられた。裂型別では、CL, CLP, CPそれぞれ1:0.60, 1:0.52, 1:1.32であり、従来からいわれているようにCL, CLPともに男性が女性の2倍近く発生し、CPでは女性が多いものの日本人よりその差はわずかであった。黒人における報告はわずかでであるが、全体では、1:1.06と男女ほぼ同数であり、裂型別でもそれぞれ男女ほぼ同数であった。Fogh-AndersenがCL, CLPはCPとは異なった遺伝

様式を取るとした根拠の一つとして、CL, CLPでは男女比が似ておりCPではそれとは異なることをあげているがこのことは日本人と黒人では確認できなかった。

男女差の現われる原因については、赤坂(1970)¹³⁾、讃井(1962)⁵⁰⁾、小林(1958)⁴⁹⁾、田中(1972)¹⁷⁾らは生物学的な人種差や居住地域の環境条件が関与していると指摘しているが、さらに具体的にはMeskin(1968)⁷²⁾らは、男女それぞれにおける1次口蓋、2次口蓋の形成時期の違いと“Teratogen(催奇形性因子)”という概念を用いて説明している。しかしながら、この説はすべての人種に当てはめると各人種において口蓋形成時期に男女間でずれが生ずることになり、説明がつかなくなる。いずれにしても今までのところ満足できる解答は得られていない。

3. 左右差

本研究結果はわが国におけるこれまでの報告^{45-47,49,50,52,55,56)}と比較すると、全体およびCL群ではほぼ一致していたが、CLP群では本研究において両側性が29.8%とやや高率を示していた(表13)。

白人における報告^{1,57-59,67,73,74,80)}と本研究を比較した場合も、CL, CLP群ともに大きな差は認められなかった。黒人における報告^{79,81)}では破裂側の一致は確認できなかったが、例数が少ないため、今後の報告を待つより他はない(表14a, 14b)。

両側性は片側性と比較して重症型か否かについては、両側性CLP発端者と片側性CLP発端者との間で近親発生率を調べた報告^{3,7,8,11,12,18)}が多数認められ、ほとんどの報告で両側性CLP発端者の近親により高率に発生

表 14-a 白人における破裂側による裂型別頻度—従来の報告—

報 告 者	報告年	CL				CLP				合 計			
		両側	左側	右側	合計	両側	左側	右側	合計	両側	左側	右側	合計
Fogh-Andersen	1942	17	88	33	138	105	179	76	360	122	267	109	498
Hixon	1951	21	99	75	195	106	130	80	316	127	229	155	511
Beder	1956	7	39	16	62	93	104	57	254	100	143	73	316
Fraser & Calnan	1960	18	48	27	93	39	82	31	152	57	130	58	245
Seskin	1960	6	8	6	20	27	15	5	47	33	23	11	67
Ingalls	1964	1	12	3	16	19	22	12	53	20	34	15	69
Chi	1970	3	21	4	28	19	33	12	64	22	54	16	92
Czeizel	1971	20	127	53	200	102	202	71	375	122	329	124	575
Chapman	1983	12	40	31	83	51	56	35	142	63	96	66	225
合 計		105	482	248	835	561	823	379	1,763	666	1,305	627	2,598
(%)		(12.6)	(57.7)	(29.7)	(100)	(31.8)	(46.7)	(21.5)	(100)	(25.6)	(50.2)	(24.1)	(100)
片側：両側		1：0.14				1：0.47				1：0.34			
左側：右側		1：0.51				1：0.46				1：0.48			

表 14-b 黒人における破裂側による裂型別頻度—従来の報告—

報 告 者	報告年	CL				CLP				合 計			
		両側	左側	右側	合計	両側	左側	右側	合計	両側	左側	右側	合計
Oluwasanmi	1970	5	37	24	66	9	10	9	28	14	47	33	94
Iregbulem	1982	19	72	67	158	48	45	23	116	67	117	90	292
合 計		24	109	91	224	57	55	32	144	81	164	123	386
(%)		(10.7)	(48.7)	(40.6)	(100)	(39.6)	(38.2)	(22.2)	(100)	(21.0)	(42.5)	(31.9)	(100)
片側：両側		1：0.12				1：0.65				1：0.28			
左側：右側		1：0.83				1：0.58				1：0.75			

者を認めており、両側性の方が片側性よりも重症であるとして、多因子しきい説における、より重症な患者の血縁者ほど、近親発生率が高いとする説を裏付けている。

4. 家系内発生

a. 家系内発生率および家系内集積度

家系内発生率は本研究結果では10.8% (169/1,566)であったが、日本人^{17, 45, 47, 48, 51, 53, 56, 52~54)}および白人^{1, 55, 60, 66, 67, 69, 71)}における家系内発生率の従来の報告では、日本人では6.0~23.4%で平均14%前後であったのに対し、白人では6.0~23.4%で平均20%前後であり、白人の家系内発生率のほうがやや高率であった。このことは、白人における本疾患の遺伝性の高さを示唆するものであった。

先天奇形のある種のもののはっきりと家族性を示すが、多くの疾患では、5%かそれ以下であることが多く、これらの疾患は多因子遺伝により説明される。本研究結果においても、同一家系に3名以上現われた家系は

わずかに1家系(0.6%)を認めるに過ぎなかったが、これは本疾患が多因子遺伝の性格を持つことを示唆するものである。

b. 発端者とその親および同胞における裂型の相関

発端者がCL±Pの場合その親および同胞にはCL±Pが発生し、一方、CP発端者の親および同胞にはCPが発生する傾向がきわめて強いという結果は、先人の報告^{17, 45, 49, 50)}と一致するものであった(表15)。例外としてCP発端者の親とCLP、CP発端者の同胞にCLが各1名認められたが、これらは全観察数からして、それぞれ0.29% (1/339)、0.14% (1/728)と一般のCL±Pの発生率(0.14%、宮崎ら³⁵⁾)と比較しても有意差はなく、小林(1958)⁴⁹⁾、讃井(1962)⁵⁰⁾の例と同様、偶然に発生したとみなすことができよう。

Fogh-Andersen(1942)¹⁾がCL±PとCPとは異なる遺伝様式によるものであると提唱した理由の一つに、同一家系内には同一疾患が現われる傾向が強いこと

表 15 両親および同胞における発端者との裂の関係—従来の報告—

報告者 報告年	発端者	同 胞			両 親		
		CL	CLP	CP	CL	CLP	CP
穴 沢 1940	CL	10	4	1	4	0	0
	CLP	3	8	1	1	0	0
	CP	0	0	0	0	0	0
小 林 1958	CL	3	2	0	5	0	0
	CLP	4	4	0	2	3	0
	CP	0	0	5	0	0	1
讃 井 1962	CL	32	14	0	10	2	0
	CLP	18	13	0	24	5	0
	CP	1	0	9	0	0	0
田 中 1972	CL	2	1	0	1	0	1
	CLP	1	6	2	7	2	1
	CP	0	0	1	1	0	1
合 計	CL	47	21	1	20	2	1
	CLP	26	31	3	34	10	1
	CP	1	0	15	1	0	2
著 者	CL	6	1	0	8	0	0
	CLP	8	6	0	5	5	0
	CP	1	0	2	0	1	7

をあげたが、本研究結果をはじめ多くの研究者がこの説を支持している。これに対して Curtis (1957)⁵⁵⁾は CL±P と CP との混在家系をあげることにより、また Chabora (1974)⁸⁶⁾、Bonaiti (1982)¹¹⁾は家系内の相異なるタイプの裂奇形の頻度と偶発の発生率との比較より、両者の遺伝様式は無関係ではないとして Fogh-Andersen の説に異論を唱えている。

c. 親の発生率

CL±P の近親罹患率の方が CP のそれより高いとする Fogh-Andersen の説は本研究では確認できなかった。従来の報告をみても、報告者によりかなりのばらつきがあるが、わが国における報告^{17,18,49,50)}では CL±P では平均1.19%、CP では0.42%であった(表16)。白人における従来の報告^{7,9~11,60,66,71,87)}では、CL±P では1.78%、CP では1.51%でありともに日本人の発生率より有意に高値を示した(ともに $P < 0.001$ /表17)。

本研究における発端者の男女別の解析結果では、CL±P では男性発端者0.83% (12/1,436) に対して、女性発端者0.62% (6/968) であり、CP においてはそれぞれ0.75% (2/266)、1.52% (7/462) であり(表7)、発生率の少ないほうの性の近親により高率に発症者が現われるとする多因子しきい説における現象は確認できなかった。

CL と CLP とをその発端者別で両親の罹患率を比較してみると、本研究においては CL では0.83% (8/964) であったのに対し、CLP では0.69% (10/1,440) であり、より重症者の血縁者に高率に発生するという多因子しきい説の現象は確認できなかった。従来の報告ではその合計では日本人^{17,18,49,50)}、白人^{7,9,60,71,87)}ともに CLP のほうが CL より高率に発生しており、日本人では有意差を認めた ($P < 0.05$)。

父方、母方のどちらの影響をより強く受けるかについては、過去の報告例からみても意見の別れるところで、穴沢(1941)⁴⁵⁾、Poradowska (1967)⁷¹⁾、Woolf (1964)⁵¹⁾らは母親からの影響が大きいとしているが、赤坂(1970)¹³⁾、佐藤 (1988)¹⁵⁾らは特別な傾向はないとしている。

多因子しきい説では発生率の低い性のほうが発生に至るために多くの因子を必要とすると想定される。Tolarová (1987)¹²⁾はこの考え方を親子発症例に当てはめ、CL±P においては、母親→男児が最も危険率が高く、父親→女児が最も低いとし、CP においては逆に、父親→女児が最も危険率が高く、母親→男児が最も危険率が低いと報告した。

本研究(表9)においても CL±P、CP いずれについても同様の傾向がみられ、例数としては少ないものの Tolarová の説を支持するものであった。

表 16 日本人における発端者の両親の発生率—従来—の報告—

報告者 報告年	CL 罹患数/総数 %	CLP 罹患数/総数 %	CP 罹患数/総数 %	CL±P 罹患数/総数 %	合 計 罹患数/総数 %
小 林 1958	5/244 2.05%	5/504 0.99%	1/264 0.38%	10/748 1.34%	11/1,012 1.09%
讃 井 1962	12/2,006 0.60%	29/1,890 1.53%	0/744 0%	41/3,896 1.05%	41/4,640 0.88%
田 中 1972	2/278 0.72%	10/550 1.82%	2/232 0.86%	12/828 1.45%	14/1,060 1.32%
佐 藤 1988	6/402 1.49%	8/606 1.32%	3/174 1.72%	14/1,008 1.39%	17/1,182 1.44%
合 計	25/2,930 0.85%	52/3,550 1.46%	6/1,414 0.42%	77/6,480 1.19%	83/7,894 1.05%
著 者	8/964 0.83%	10/1,440 0.69%	9/728 1.24%	18/2,404 0.75%	27/3,132 0.86%

表 17 白人における発端者の両親の発生率—従来—の報告—

報告者 報告年	CL 罹患数/総数 %	CLP 罹患数/総数 %	CP 罹患数/総数 %	CL±P 罹患数/総数 %	合 計 罹患数/総数 %
Peer 1958	3/212 1.42%	1/354 0.28%	3/234 1.28%	4/566 0.71%	7/800 0.88%
Woolf 1963	—	—	4/270 1.48%	17/836 2.03%	21/1,106 1.90%
Poradowska 1967	3/252 1.19%	13/512 2.54%	3/330 0.91%	16/764 2.09%	19/1,094 1.74%
Czeizel 1972	6/302 1.99%	11/544 2.02%	1/178 0.56%	17/846 2.01%	18/1,024 1.76%
Bear 1976	—	—	4/294 1.36%	13/646 2.01%	17/940 1.81%
Carter 1982	3/326 0.92%	7/522 1.34%	1/334 0.30%	10/848 1.18%	11/1,182 0.93%
Bonaiti 1982	—	—	19/676 2.81%	20/936 2.14%	39/1,612 2.42%
合 計	15/1,092 1.37%	32/1,932 1.66%	35/2,316 1.51%	97/5,442 1.78%	132/7,758 1.70%

d. 同胞発生率

CL±P 発端者の同胞発生率のほうが CP 発端者の同胞発生率より高率であるという本研究結果は、Fogh-Andersen の説と合致するものであった。このことは従

来の報告においても認められており、日本人(表18)^{17,18,49-51)}、白人(表19)^{1,7-11,55,57,88)}ともにすべての報告で CL±P 発端者のほうが CP 発端者よりも高率に発生しており、それぞれの合計では有意差を認めた(それぞれ

表 18 日本人における発端者の同胞の発生率—従来—の報告—

報告者 報告年	CL 罹患数/総数 %	CLP 罹患数/総数 %	CP 罹患数/総数 %	CL±P 罹患数/総数 %	合 計 罹患数/総数 %
小 林 1958	—	—	4/397 1.01%	14/990 1.41%	18/1,387 1.30%
讃 井 1962	46/2,564 1.79%	31/1,951 1.59%	9/791 1.14%	77/4,515 1.71%	86/5,306 1.62%
田 中 1972	3/123 2.44%	8/248 3.23%	1/97 1.03%	11/371 2.96%	12/468 2.56%
佐 藤 1988	11/287 3.83%	12/436 2.75%	2/110 1.82%	23/723 3.18%	25/833 3.00%
合 計	60/2,974 2.02%	51/2,635 1.94%	16/1,395 1.15%	125/6,599 1.89%	141/7,994 1.76%
著 者	7/609 1.15%	14/839 1.67%	3/349 0.86%	21/1,448 1.45%	24/1,797 1.34%

表 19 白人における発端者の同胞の発生率—従来—の報告—

報 告 者 報 告 年	CL 罹患数/総数 %	CLP 罹患数/総数 %	CP 罹患数/総数 %	CL±P 罹患数/総数 %	合 計 罹患数/総数 %
Fogh-Andersen 1942	—	—	13/517 2.51%	56/1,140 4.91%	69/1,657 4.16%
Fraser & Baxter 1954	—	—	3/101 2.97%	9/140 6.43%	12/241 4.98%
Curtis (Montreal) 1961	—	—	7/283 2.47%	25/543 4.60%	32/826 3.87%
Curtis (Toronto) 1961	—	—	13/424 3.07%	49/1,101 4.45%	62/1,525 4.07%
Woolf 1971	21/488 4.30%	42/1,086 3.87%	—	63/1,574 4.00%	—
Czeizel 1972	5/176 2.84%	16/306 5.23%	6/180 3.33%	21/482 4.36%	27/662 4.08%
Bear 1976	—	—	2/224 0.89%	7/575 1.22%	9/799 1.13%
Carter 1982	9/401 2.24%	20/637 3.14%	5/398 1.26%	29/1,038 2.79%	34/1,436 2.37%
Bonaiti 1982	—	—	10/350 2.86%	28/927 3.02%	38/1,277 2.98%
合 計	35/1,065 3.29%	78/2,029 3.84%	59/2,477 2.38%	287/7,520 3.82%	283/8,423 3.36%

表 20 日本人における発端者の性別ごとの同胞の発生率—従来の報告—

報告者 報告年	発端者 の 性	CL 罹患者/総数 %	CLP 罹患者/総数 %	CP 罹患者/総数 %	CL±P 罹患者/総数 %	合 計 罹患者/総数 %
小 林 1958	男 性	—	—	1/142 0.70%	6/549 1.09%	7/691 1.01%
	女 性			4/256 1.56%	8/465 1.72%	12/721 1.66%
Fujino 1963	男 性	25/1,268 1.97%	22/1,364 1.61%	6/254 2.36%	47/2,632 1.79%	53/2,886 1.84%
	女 性	23/1,550 1.48%	17/747 2.28%	5/596 0.84%	40/2,297 1.74%	45/2,893 1.56%
田 中 1972	男 性	2/71 2.82%	5/155 3.23%	0/40 0%	7/226 3.10%	7/266 2.63%
	女 性	1/52 1.92%	3/93 3.23%	1/57 1.75%	4/145 2.76%	5/202 2.48%
佐 藤 1988	男 性	—	—	1/28 3.57%	11/381 2.83%	12/409 2.93%
	女 性			1/82 1.22%	12/334 3.59%	13/416 3.13%
合 計	男 性	27/1,399 2.02%	27/1,519 1.78%	8/464 1.72%	71/3,788 1.87%	79/4,252 1.86%
	女 性	24/1,602 1.50%	20/840 2.38%	11/991 1.11%	64/3,241 1.97%	75/4,232 1.77%
著 者	男 性	2/303 0.66%	7/543 1.29%	3/124 2.42%	9/846 1.06%	12/970 1.24%
	女 性	5/306 1.63%	7/296 2.36%	0/225 0%	12/602 1.99%	12/827 1.45%

表 21 白人における発端者の性別ごとの同胞の発生率—従来の報告—

報告者 報告年	発端者 の 性	CL 罹患者/総数 %	CLP 罹患者/総数 %	CP 罹患者/総数 %	CL±P 罹患者/総数 %	合 計 罹患者/総数 %
Woolf 1971	男 性	12/288 4.17%	24/708 3.39%	—	36/996 3.61%	—
	女 性	9/200 4.50%	18/378 4.76%		27/578 4.67%	
Carter 1982	男 性	2/257 0.78%	18/448 4.02%	2/178 1.12%	20/705 2.84%	22/883 2.49%
	女 性	7/144 4.86%	2/189 1.06%	3/220 1.36%	9/333 2.70%	12/553 2.17%

P<0.05, P<0.01).

同じ1度近親である親の発生率と比較した場合,CL±P,CPともにその平均値では2倍近く同胞発生率のほう

が高率であり,そこには本疾患が,単に遺伝的要因だけでなく,社会的背景をも含めた環境要因が関与していることを示すものと思われた.

表 22 日本人における発端者の片親が発症者である場合の同胞の発生率

報告者 報告年	CL 罹患数/総数 %	CLP 罹患数/総数 %	CP 罹患数/総数 %	CL±P 罹患数/総数 %	合 計 罹患数/総数 %
小 林 1958	—	—	1/1 100%	0/24 0%	1/25 4.00%
Fujino 1963	2/26 7.69%	3/70 4.29%	0/0	5/96 5.21%	5/96 5.21%
田 中 1972	0/2 0%	0/8 0%	0/2 0%	0/10 0%	0/12 0%
著 者	1/12 8.33%	1/6 16.67%	0/10 0%	2/18 11.11%	2/28 7.14%
合 計	3/40 7.50%	4/84 4.76%	1/13 7.69%	7/148 4.73%	8/161 4.97%

表 23 白人における発端者の片親が発症者である場合の同胞の発生率

報 告 者 報 告 年	CL±P 罹患数/総数 %	CP 罹患数/総数 %	合 計 罹患数/総数 %
Fogh-Andersen 1942	8/59 13.56%	4/24 16.67%	12/83 14.46%
Curtis (Montreal) 1961	3/17 17.65%	0/0 —	3/17 17.65%
Curtis (Toronto) 1961	10/50 20.00%	4/28 14.29%	14/78 17.95%
合 計	21/126 16.67%	8/52 15.38%	29/178 16.29%

日本人と白人との比較では、CL±P、CPともにその合計値では白人のほうが高値を示しており、どちらも有意差を認めた（それぞれ $P < 0.001$, $P < 0.01$ ）。

CL と CLP とをその発端者別で比較した結果では、CL では1.15% (7/609) であったのに対し、CLP では1.67% (14/839) とわずかに高値を示しており、この結果は、より重症患者の血縁者ほど発生率が高いという多因子しきい説における現象を確認するものであり、遺伝学的な面からみても、CLP は CL の重症型ととらえることができた。同様の報告は田中 (1972)¹⁷⁾、Czeizel (1972)⁹⁾、Carter (1982)⁷⁾らに認めるが、逆の報告^{8,18,50)}もあり合計値では有意差を認めなかった。

多因子遺伝においては、発生率の低いほうの性の患者の血縁者での発生頻度は、発生率の高いほうの性の患者での発生頻度より高くなると想定される。このことは、本研究結果においても CL±P、CP いずれにおいても確

認されたが、ともに有意差を示すまでには至らなかった。従来の報告 (表20, 21) でも同様の報告が Fujino (1967)²³⁾、Tanaka (1967)¹⁴⁾、Woolf (1971)⁸⁾、Koguchi (1975)¹⁶⁾、佐藤 (1988)¹⁸⁾、によりなされているが、やはり有意差を認めるまでには至っていない。

片親が発症者である場合は、CL、CLP の男性発端者に各1名を認めたのみで、これを従来の報告 (表22, 23) と合計すると、日本人^{17,49,59)}では CL±P で4.73% (7/148)、CP で7.69% (1/13) であり、白人^{1,88)}では CL±P で16.67% (21/126)、CP で15.38% (8/52) であった。これらの数値は、全体の同胞発生率に比較してきわめて高い数字であり、特に白人ではその傾向が顕著に現われている。これは、血縁者により多くの患者がいるほど発端者の同胞での出現頻度は高くなるという多因子遺伝の考え方を裏付けるものといえるであろう。

表 24 両親、同胞の罹患率および多因子遺伝における期待率の比較

	罹患者数/総数	罹患者率	一 般 集 団		多因子遺伝		
			期待値	期待率	期待値	期待率	
両親	CL±P	18/2,404	0.75	3.27	0.136	88.7	3.69
	CP	9/728	1.24	0.27	0.037	14.0	1.92
同胞	CL±P	19/1,430	1.33	1.94	0.136	52.8	3.69
	CP	3/339	0.88	0.13	0.037	6.5	1.92

表 25 同胞における CL±P および CP の予測相対頻度

	一般集団の 頻度 (q)	同胞の頻度 (s)	観測値 (s/q)	予 測 値		
				優 性 (1/2q)	劣 性 (1/4q)	多因子 (1/√q)
CL±P	0.0014	0.0145	10.36	367.1	178.6	26.7
CP	0.0004	0.0086	21.50	1,250.0	625.0	50.0

e. 多因子遺伝疾患の近親罹患率

Edwards (1960³⁷⁾, 1976³⁸⁾)によれば、多因子遺伝疾患における近親罹患率の期待値では、1度近親の場合、一般集団の発生率をqとするとその上限は $q^{1/2}$ である。宮崎ら(1985)³⁵⁾による一般発生頻度はCL±Pで0.136%、CPで0.037%であるから、その期待値の上限はそれぞれ3.69%、1.92%である。本研究において、1度近親である親および同胞における期待率と期待値を調べたものを表24に示す。両親についてはCL±Pでは実測罹患率は0.75% (18/2,404)、CPでは1.24% (9/728)であり、ともに多因子遺伝の予測範囲であった。また全親数に期待率を乗じた期待値ではCL±P、CPそれぞれ実測値の18人、9人に対して88.7人、14.0人であった。同胞については実測罹患率はCL±P、CPそれぞれ1.33% (19/1,430)、0.88% (3/339)であり、ともに多因子遺伝の予測範囲であった。また多因子遺伝による期待値では、CL±P、CPそれぞれ実測値の19人、3人に対し52.8人、6.5人であった。

f. 同胞発症の予測相対頻度

同胞発症の予測相対頻度は、常染色体優性遺伝で $1/2q$ 、常染色体劣性遺伝で $1/4q$ 、多因子遺伝で $1/\sqrt{q}$ となる(Penrose, 1953³⁹⁾)。これにもとづいて同胞の観測値および各種遺伝様式における予測値を計算したところCL±P、CPそれぞれにおいて観測値は10.36、21.50となり多因子遺伝の期待値にもっとも近いものであった(表25)。

結 語

1960年から1987年にかけての28年間に東京医科歯科大学第2口腔外科に入院し、手術を行ったCL/CP患者1,574名を対象として、その診療録および面接をもとに統計学的、遺伝学的分析を行い、次のような結果を得た。

1. 裂型別頻度は、CLが30.9%、CLPが45.9%、CPが23.2%であった。
2. 男女比は、CLで1:0.87と男性にわずかに多かったが有意差は認めなかったのに対し、CLPでは1:0.55と男性に多く、有意差を認めた($P<0.001$)。CPでは逆に1:1.72と女性に多く有意差を認めた($P<0.001$)。
3. 左右差では、両側性の割合はCL-A、CL+A、CLPと裂の範囲が広範に及ぶほどそれぞれ6.5%、15.3%、29.8%と高くなる傾向が認められた。また左右の比較ではCL-A、CL+A、CLPそれぞれ1:0.63、1:0.54、1:0.48とすべてにおいて、左側に多く認められた。
4. 同一家系内に発端者を含めて2人以上発生した家系は、CL/CP全対象中10.8%であった。発端者による裂型別調査では、CLで11.4%、CLPで10.4%、CPで10.7%と大きな差は認められなかった。男女別の調査では、CP発端者において、発生率の低い男性の血縁者で12.8%であったのに対し、発生率の高い女性の血縁者で9.5%と男性発端者により高率に認められた。
5. 家系内集積度の調査では、全多発家系中、発端者

以外の罹患者が1名の家系が89.9%，2名の家系が9.5%，3名以上の家系が0.6%と家系内浸透度は低かった。

6. 発端者の親の性では CL, CLP, CP いずれも特別な傾向は認められなかった。

7. 親子発症例において，CL±P では最も危険率が高いとされる母親→男児は期待値より実測値がわずかに高い値を示し，最も低いとされる父親→女児は期待値よりもわずかに低い値を示した。CP においては，最も危険率が高いとされる父親→女児は期待値より2倍以上高く，最も低いとされる母親→男児は期待値より低い値を示した。

8. 発端者とその両親との裂型の関係では，CL±P 発端者においてはその両親はすべて CL±P であった。CP 発端者においては CLP が1名みられたのみで，あとはすべて CP であったが，この1名は偶然の発生とみなすことができた。

9. 発端者とその同胞との裂型の関係では，CL±P 発端者においてはその同胞はすべて CL±P であった。CP 発端者においては CL が1名みられたのみであとはすべて CP であったが，この1名は偶然の発生とみなすことができた。

10. 1度近親である発端者の両親における罹患者率は，CL±P では0.75%であり，そのうち CL では0.83%，CLP では0.69%であった。CP では1.24%であった。発端者の男女別の結果では，CL±P では男性発端者で0.84%，女性発端者で0.62%であり，そのうち CL ではそれぞれ0.78%，0.88% CLP ではそれぞれ0.86%，0.39%，CP ではそれぞれ0.75%，1.52%であった。

11. 1度近親である発端者の同胞における罹患者率は，CL±P では1.45%であり，そのうち CL では1.15%，CLP では1.67%であった。CP では0.86%であった。発端者の男女別の結果では，CL±P では男性発端者で1.06%，女性発端者で1.99%であり，そのうち CL ではそれぞれ0.66%，1.63%，CLP ではそれぞれ1.29%，2.36%であった。CP ではそれぞれ2.42%，0%であった。

12. 発端者の両親の多因子遺伝における期待値の上限は，CL±P で88.7，CP で14.0であり，観測値の18，9はこれを越えるものではなかった。また，発端者の同胞の多因子遺伝における期待値の上限は，CL±P で52.8，CP で6.5であり，観測値の19，3はこれを越えるものではなかった。

13. 同胞の観測相対頻度および各種遺伝様式における期待値を計算したところ CL±P, CP それぞれにおいて観測値は10.36, 21.50となり多因子遺伝の期待値にもっとも近いものであった。

14. 以上の結果より CL±P, CP とともに多因子遺伝としての性格をよく示していると思われた。

引用文献

- 1) Fogh-Andersen, P.: Inheritance of harelip and Cleft Palate. *Nyt Nordisk Forlag Arnold Busck, Copenhagen*, 1942, p 154-178, p 210-231.
- 2) Falconer, D.S.: The inheritance of liability to certain diseases, estimated from the incidence among relatives. *Ann Hum Genet* 29: 51-76 1965.
- 3) Fraser, F.C.: The genetics of cleft lip and cleft palate. *Am J Hum Genet* 22: 336-352 1970.
- 4) Poole, A.E.: Genetics of cleft lip and cleft palate. *Dent Clin North Am* 19: 171-180 1975.
- 5) Woolf, C.M., Woolf, R.M., et al.: Cleft lip and heredity. *Plast Reconstr Surg* 34: 11-14 1964.
- 6) Bixler, D., Fogh-Andersen, P., et al.: Incidence of cleft lip and palate in the offspring of cleft parents. *Clin Genet* 2: 155-159 1971.
- 7) Carter, C.O., Evans, K., et al.: A three generation family study of cleft lip with or without cleft palate. *J Med Genet* 19: 246-261 1982.
- 8) Woolf, C.M.: Congenital cleft lip, a genetic study of 196 propoiti. *J Med Genet* 8: 65-71 1971.
- 9) Czeizel, A. and Tusnady, G.: A family study on cleft lip with or without cleft palate and posterior cleft palate in Hungary. *Human Heredity* 22: 405-416 1972.
- 10) Bear, J.C.: A genetic study of facial clefting in northern England. *Clin Genet* 9: 277-284 1976.
- 11) Bonaiti, C., Briard, M.L., et al.: An epidemiological and genetic study of facial clefting in France. I. Epidemiology and frequency in relatives. *J Med Genet* 19: 8-15 1982.
- 12) Tolarová, M.: Orofacial clefts in Czechoslovakia. *Scand J Plast Reconstr Surg* 21: 19-25 1987.
- 13) 赤坂脩子：唇，顎，口蓋裂の成因に関する統計学的ならびに細胞遺伝学的研究。人類遺伝誌 15: 35-96 1970.
- 14) Tanaka, K., Fujino, H., et al.: Recurrent risk of cleft lip and palate among relatives of patients with special considerations of sex and racial differences. *Jap J Hum Genet* 12:141-149 1967.
- 15) Tanaka, K., Fujino, H., et al.: Cleft lip and palate: Some evidences for the multifactorial traits and estimation of heritability based upon Japanese data. *Jap J Hum Genet* 14: 1-9 1969.
- 16) Koguchi, H.: Recurrent rate in offspring and

- siblings of patients with cleft lip and/or cleft palate. *Jap J Hum Genet* 20: 207-221 1975.
- 17) 田中俊彦: 口唇・顎・口蓋裂の臨床遺伝学的ならびに疫学的研究. *人類遺伝誌* 16: 278-308 1972.
 - 18) 佐藤和則: 口唇裂および口蓋裂の遺伝学的研究, とくに多因子遺伝を中心として. *日口蓋誌* 13: 157-181 1988.
 - 19) 高橋庄二郎: 口唇裂および口蓋裂の発生機序と発生原因. *日口蓋誌* 13: 49-61 1990.
 - 20) 田中克己: 多因子遺伝形質としての先天奇形. *小児医学* 6: 43-65 1973.
 - 21) 松永 英: 先天奇形における遺伝的要因. *医学のあゆみ* 103: 910-918 1977.
 - 22) Fraser, F.C.: Updating the genetics of cleft lip and palate. *Birth Defects* 10: 107-111 1974.
 - 23) Fujino, H., Tashiro, H., et al.: Empirical genetic risk among offspring of cleft lip and cleft palate patients. *Jap J Hum Genet* 12: 62-68 1967.
 - 24) Carter, C.O.: Genetics of common single malformations. *Brit Med Bull* 32: 21-26 1976.
 - 25) 柳瀬敏幸: 病気の遺伝学, 第1版, 金原出版, 東京, 1981, p 638-639.
 - 26) Van Der Woude, A.: Fistula Labii Inferioris Congenita and its association with cleft lip and palate. *Am J Hum Genet* 6: 244-256 1953.
 - 27) Weinstein, E.D. and Cohen, M.M.: Sex-linked cleft palate report of a family and review of 77 kindreds. *J Med Genet* 3: 17-22 1966.
 - 28) Bixler, D.: Genetics and clefting. *Cleft Palate J* 18: 10-18 1981.
 - 29) Melnick, M. and Shields, E.D.: Allelic restriction: a biologic alternative to multifactorial threshold inheritance. *Lancet* 24: 176-179 1976.
 - 30) Ching, G.H.S. and Chung, C.S.: A genetic study of cleft lip and palate in Hawaii. I. interracial crosses. *Am J Hum Genet* 26: 162-176 1974.
 - 31) Chung, C.S., Ching, G.H.S., et al.: A genetic study of cleft lip and palate in Hawaii. II. complex segregation analysis and genetic risks. *Am J Hum Genet* 26: 177-188 1974.
 - 32) Demenais, F., Bonaiti-Pellie, C., et al.: An epidemiological and genetic study of facial clefting in France. II Segregation analysis. *J Med Genet* 21: 436-440 1984.
 - 33) Chung, C.S., Bixler, D., et al.: Segregation analysis of cleft lip with or without cleft palate: a comparison of Danish and Japanese population data. *Am J Hum Genet* 39: 603-611 1986.
 - 34) Moore, G.E., Ivens, A., et al.: Linkage of an X-chromosome cleft palate gene. *Nature* 326: 91-92 1987.
 - 35) 宮崎 正, 小浜源郁, 他: 我が国における口唇裂口蓋裂の発生率について. *日口蓋誌* 10: 191-195 1985.
 - 36) Emery, A.E.H.: *Methodology in Medical Genetics, An Introduction to Statistical Methods*, 2nd Ed, Longman Group Limited, Edinburgh, 1986. (安田徳一訳: 遺伝医学の統計的方法, 共立出版, 東京, 1987, p 52-63.)
 - 37) Edwards, J.H.: The simulation of Mendelism. *Acta Genet* 10: 63-70 1960.
 - 38) Edwards, J.H.: Risks of malformed relatives. *Lancet* 19: 1348 1976.
 - 39) Penrose, L.S.: The genetical background of common diseases. *Acta Genet* 4: 257-265 1953.
 - 40) 宮崎 正編: 口蓋裂, その基礎と臨床, 第1版, 医歯薬出版, 東京, 1982, 40-55頁.
 - 41) Vandas, A.P.: Incidence of cleft lip, cleft palate, and cleft lip and palate among races: a review. *Cleft Palate J* 24: 216-225 1987.
 - 42) Niswander, J.D., MacLean, C.J., et al.: Sex ratio and cleft lip with or without cleft palate. *Lancet* 21: 858-860 1972.
 - 43) Dronamraju, K.R., Bixler, D., et al.: Fetal mortality associated with cleft lip and cleft palate. *Johns Hopkins Med J* 151: 287-289 1982.
 - 44) Fogh-Andersen, P.: Incidence of cleft lip and palate: constant or increasing? *Acta Chir Scand* 122: 106-111 1961.
 - 45) 穴沢順一: 兔唇および口蓋裂の遺伝. *廣応医学* 21: 711-770 1941.
 - 46) 筒井英夫: 兔唇口蓋裂の成因に関する研究—第1編— *歯科学雑誌* 8: 3-8 1951.
 - 47) 足田善夫: 長崎市に於ける兔唇並に口蓋裂の発生頻度. *長崎医学会雑誌* 28: 1371-1375 1953.
 - 48) 佐分 妙: 兔唇及口蓋裂の遺伝学的研究. *東京女医大誌* 24: 132-147 1954.
 - 49) 小林八州男: 兔唇・口蓋裂の遺伝学的研究. *人類遺伝学雑誌* 3: 73-99 1958.
 - 50) 讃井善治: 口唇裂・口蓋裂の臨床統計的ならびに遺伝学的研究. *人類遺伝学雑誌* 7: 194-233 1962.
 - 51) 黒住静之, 岡崎英生, 他: 兔唇・口蓋裂の遺伝. *人類遺伝学雑誌* 8: 120-127 1963.
 - 52) 永井 敏, 増山弥太郎, 他: 口唇・顎・口蓋裂の統計的観察—形態的分類— *口科誌* 16: 319-325 1967.
 - 53) 石井純一, 橋本賢二, 他: 東京医科歯科大学第1口腔外科における過去3年間の唇顎口蓋裂患者の臨床統計的研究—裂型別にみた変遷と合併奇形について—. *日口蓋誌* 7: 77-84 1982.
 - 54) 八重垣 健, 亀山忠光, 他: 久留米大学口腔外科における唇顎口蓋裂の臨床統計的観察. *日口*

外誌 29: 1957-1965 1983.

- 55) 今井智子, 鈴木規子, 他: 最近2年間における関東地区の口唇口蓋裂の発生状況について. 日口蓋誌 9: 148-158 1984.
- 56) 山城正宏, 儀間 裕, 他: 口唇裂口蓋裂の臨床的研究. 第2報, 過去8年間の統計的観察. 日口蓋誌 9: 48-55 1984.
- 57) Hixon, E.H.: A study of the incidence of cleft lip and cleft palate in Ontario. Can J Pub Health 42: 508-511 1951.
- 58) Fraser, F.C. and Baxter, H.: The familial distribution of congenital clefts of the lip and palate. Am J Surg 87: 656-659 1954.
- 59) Beder, O.E., Coe, H.E., et al.: Factors associated with congenital cleft lip and cleft palate in the pacific northwest. OS OM OP 9: 1267-1273 1956.
- 60) Peer, L.A., Streat L.P., et al.: Study of 400 pregnancies with birth of cleft lip-palate infants. Plast Reconst Surg 22: 442-449 1958.
- 61) Oldfield, M.C.: Some observation on the cause and treatment of hare-lip and cleft palate, based on the treatment of 1,041 patients. Brit J Surg 46: 311-321 1959.
- 62) Fraser, G.R. and Calnan, J.S.: Cleft lip and palate: seasonal incidence, birth weight, birth rank, sex, site, associated malformations and parental age. Arch Dis Child 36: 420-423 1961.
- 63) Loretz, W., Westmoreland, W.W., et al.: A study of cleft lip and cleft palate birth in California, 1955. Am J Pub Health 51: 873-877 1961.
- 64) Knox, G. and Braithwaite, F.: Cleft lips and palates in Northumberland and Durham. Arch Dis Child 38: 66-70 1963.
- 65) Gylling, U. and Soivio, A.I.: Frequency, morphology and operative mortality in cleft lip and palate in Finland. Acta Chir Scand 123: 1-5 1962.
- 66) Woolf, C.M., Woolf, R.M., et al.: A genetic study of cleft lip and palate in Utah. Am J Hum Genet 15: 209-215 1963.
- 67) Ingalls, T.H., Taube, I.E., et al.: Cleft lip and cleft palate: epidemiologic considerations. Plast Reconst Surg 34: 1-10 1964.
- 68) Green, J.C., Vermilion, J.R., et al.: Epidemiologic study of cleft lip and cleft palate in four states. J Am Dent Ass 68: 387-404 1964.
- 69) Gilmore, S.I. and Hofman, S.M.: Clefts in Wisconsin: Incidence and related factors. Cleft Palate J 4: 186-199 1967.
- 70) Conway, H. and Wagner, K.J.: Incidence of clefts in New York City. Cleft palate J 3: 284-290 1966.
- 71) Poradowska, W. and Jaworska, M.: Genetic study of congenital clefts of the palates, analysis of 546 cases. Acta Chir Plast 9:85-103 1967.
- 72) Meskin, L.H., Pruzansky, S., et al.: An epidemiologic investigation of factors related to the extent of facial clefts. I. sex of patient. Cleft Palate J 5: 23-29 1968.
- 73) Chi, S. and Godfrey, K.: Cleft lip and cleft palate in New South Wales. Med J Aust 19: 1172-1176 1970.
- 74) Czeizel, A. and Tusnadi, G.: An epidemiologic study of cleft lip with or without cleft palate and posterior cleft palate in Hungary. Hum Hered 21: 17-38 1971.
- 75) Brogan, W.F. and Woodings, T.L.: A decline in the incidence of cleft lip and palate in Western Australia, 1963 to 1972. Med J Aust 6: 8-11 1974.
- 76) Emanuel, I., Culver, B.H., et al.: The further epidemiological differentiation of cleft lip and palate: a population study of clefts in King County, Washington, 1956-1965. Teratology 7: 271-282 1973.
- 77) Owens, J.R., Jones, J.W., et al.: Epidemiology of facial clefting. Arch Dis Child 60:521-524 1985.
- 78) Altemus, L.A.: The incidence of cleft lip and palate among North American Negroes. Cleft Palate J 3: 357-361 1966.
- 79) Oluwasanmi, J.O. and Adekunle, O.O.: Congenital clefts of the face in Nigeria. Plast Reconst Surg 46: 245-251 1970.
- 80) Iregbulem, L.M.: The incidence of cleft lip and palate in Nigeria. Cleft Palate J 19: 201-205 1982.
- 81) Chapman, C.J.: Ethnic differences in the incidence of cleft lip and/or cleft palate in Auckland, 1960-1976. New Zeal Med J 96: 327-329 1983.
- 82) 筒井英夫: 兔唇, 口蓋裂の成因に関する研究 (特に日本人について), 第二編: 口科誌 3: 9-15 1954.
- 83) 塚本 敦, 吉田清明: 我が教室過去11年間における兔唇および口蓋裂患者の統計的観察について. 耳鼻臨床 49: 800-805 1956.
- 84) 宮田 研, 小松世潮, 他: 札幌医科大学口腔外科における過去8年間の唇顎口蓋裂患者の臨床統計的観察. 日口蓋誌 10: 75-85 1985.
- 85) Curtis, E.: Genetic and environmental factors in the etiology of cleft lip and cleft palate. J Canad Dent Ass 23: 576-580 1957.
- 86) Chabora, A.J. and Horowitz, S.L.: Cleft lip and cleft palate: one genetic system. Oral Surg 38: 181-186 1974.
- 87) Carter, C.O., Evans, K., et al.: A family study of isolated cleft palate. J Med Genet 19:

- 329-331 1982.
- 88) Curtis, E.J., Fraser, F.C., et al.: Congenital cleft lip and palate. *Am J Dis Child* 102: 853-857 1961.
- 89) Fujino, H., Tanaka, K., et al.: Genetic study of cleft-lips and cleft-palates based upon 2,828 Japanese cases. *Kyushu J Med Sci* 14: 317-331 1963.
-