

昭和39年度 ACATALASEMIA, HYPOCATALASEMIA

調 査 集 計

岡山大学医学部耳鼻咽喉科学教室（主任：高原滋夫教授）

高	原	滋	夫	小	倉	義	郎
岡	崎	英	生	安	原	皓	三
貞	本	昌	規	大	島	昭	夫

〔昭和40年4月17日受稿〕

無カタラーゼ血症 acatalasemia（以下無「カ」血症と略記する）は発見¹⁾⁹⁾以来、その臨床医学的興味はいうまでもなく、生化学、血液学、免疫学、遺伝学と、広く生物学の基礎的な部門にわたつても更に深い学術的な課題を提供してきた。

その一研究部門である人類遺伝学に関しては、本症の遺伝子が人類の間に現われてから、それが劣性であるためヘテロ接合体—低カタラーゼ血症 hypocatalasemia（以下低「カ」血症と略記する）—の表現型は、一見正常者と全く変りないこと、劣性遺伝子のホモ接合体である無「カ」血症も、特定の悪条件下の場合以外では重篤な症状を起さないことなどにより、他の多くの悪性遺伝病の場合のように、その遺伝子が自然淘汰による減少を蒙ることの比較的少いまま現在に至つたと考えられる。

このように、遺伝子保有者に生存上何らの支障をおよぼさないばかりでなく、外見上にも正常者と区別されるような特徴を現わさない場合、その遺伝子は遺伝学上の単なるラベルとして子孫に伝えられる。そして最も自然の状態で人類の繁殖、移動、衰微と共に消長する訳である。

しかも、多くの場合は劣性遺伝子をヘテロの形で保有する個体 gene carrier を正常者から明確に区別することは不可能に近いのであるが、この無「カ」血症を起す異常遺伝子 acatalasemic gene においては、その保因状態 carrier state すなわち、低「カ」血症者の存在を血液カタラーゼ活性の定量という生化学的検査により検出するのである²⁴⁾²⁹⁾。

以上の諸点より、本症遺伝子の検索は人類遺伝学

上極めて重要かつ興味ある研究と考えられる。そこで我々は本症発見以来、無「カ」血症々例の追加発見につとめその家系の遺伝学的調査をすすめるとともに、昭和34年以降は日本国内各地において低「カ」血症者発見を目的とする集団選別検査 screening test を実施してきた。その大要は、昭和37年度までの Acatalasemia Hypocatalasemia 調査集計⁴³⁾ および Hypocatalasemia の出現頻度に関する昭和38年度調査報告⁴⁴⁾ に発表した。以下、昭和39年度において行つた調査について報告する。

調査方法および成績

1. 低「カ」血症集団選別検査

低「カ」血症者検出を主目的とする選別検査 screening test には Herbert 法¹⁹⁾²⁰⁾ を応用した簡便法（Kobara 法³³⁾）を用いた。この方法で選別された個体については、更に Herbert 法によつてカタラーゼ活性値を測定し低「カ」血症者であることを確認した。

昭和39年度の集団選別検査の実施成績は次の通りである。

- a) 徳島県三好郡祖谷地方の小、中学校学童1,921名。低「カ」血症者なし。
- b) 岡山大学新入学生1,028名。検出低「カ」血症者は2例。
- c) 岡山朝鮮人学校児童15名。検出例なし。

以上の成績を、昭和34年以来当教室で行つてきた集団検査成績に併せて整理すると表1のようになる。

表 1 各地域における年度別集団選別検査成績

地 域	被検査者数	低「カ」血症者		検査年度	
		例数	%		
伊那地区 (長野県)	第 1 次	925	19	2.05	1959
	“ 2 “	1050	11	1.05	1960
	“ 3 “	1321	8	0.61	“
	小 計	3296	38	1.15	
大東地区 (島根県)	第 1 次	618	6	0.97	1960
	“ 2 “	767	4	0.52	1961
	小 計	1385	10	0.72	
赤坂町 (岐阜県)	2363	3	0.13	1963	
和歌山市	269	0	—	“	
古座川 (和歌山県)	2109	0	—	“	
対馬 (長崎県)	厳原町	1596	1	0.06	“
	他地区	2642	16	0.61	“
	小 計	4238	17	0.40	
祖谷地区 (徳島県)	1921	0	—	1964	
岡山市	岡大入学生	740	0	—	1960
	“	875	2	0.23	1961
	“	990	4	0.40	1962
	“	1050	0	—	1963
	“	1028	2	0.19	1964
	一般市民	760	0	—	1961
小 計	5443	8	0.15		
岡山市 周 辺 朝 鮮 人	第 1 次	68	0	—	1960
	“ 2 “	120	2	1.67	“
	“ 3 “	233	1	0.42	“
	“ 4 “	354	4	1.13	“
	“ 5 “	80	3	3.75	1961
	“ 6 “	45	0	—	1962
	“ 7 “	22	1	4.55	“
	“ 8 “	53	0	—	1963
	“ 9 “	15	0	—	1964
広島市周辺朝鮮人	598	2	0.33	1963	
小 計	1588	13	0.82		

2. 無「カ」血症家系調査

昭和39年初頭、岡山県下で発見された無「カ」血症2家系2例⁴⁾につき家系調査を行い、更に1名の無「カ」血症例を追加発見した。その家系は YAM (図1)一居住地は大阪府一およびGIO (図2)で、

家系図に見られるように症例の両親はそれぞれ、いとおよび半いとこの近親結婚である。そして家系中に無「カ」血症者の他に多数の低「カ」血症者が保因者 gene carrier として潜在していることがわかる。

以上の2家系に表3の、37.SHIを加えた3家系が昭和39年中に発見された。従つて、昭和39年末現在における無「カ」血症発見例は37家系80例(表2)となる。

表 2 既発見無「カ」血症家系および症例数 (昭和39年12月31日現在)

発 見 地	家系数	症例数
日本 (日 本 人)	34	69
(朝 鮮 人)	1	3
ス イ ス	2	8
計	37	80

考 按

無「カ」血症に関する一連の研究は昭和21年、高原が進行性壊疽性顎骨炎を起した一少女に手術を施し、術後創腔洗滌の目的で注加した過酸化水素水が発泡することなく、瞬時に黒変したことから始まる。

この特異な現象は血液中にカタラーゼ酵素を欠くために起ることが分り、このような“無カタラーゼ血液症”者に発症する進行性壊疽性口腔病変を発見者に因んで高原氏病と呼ぶ。

その後、本症の発見例が増すに従いこの歯性顎骨炎などの口腔病変は必ずしも起らないことが分り、

家系図記号説明

- 女 性
- 男 性
- ◻ 検査済正常者
- ◐ 低「カ」血症者
- ◑ 無「カ」血症者
- ⊕ 死 亡 者
- ↗ 発 端 者

右肩の数字はカタラーゼ活性測定値

图 1 YAM 家系

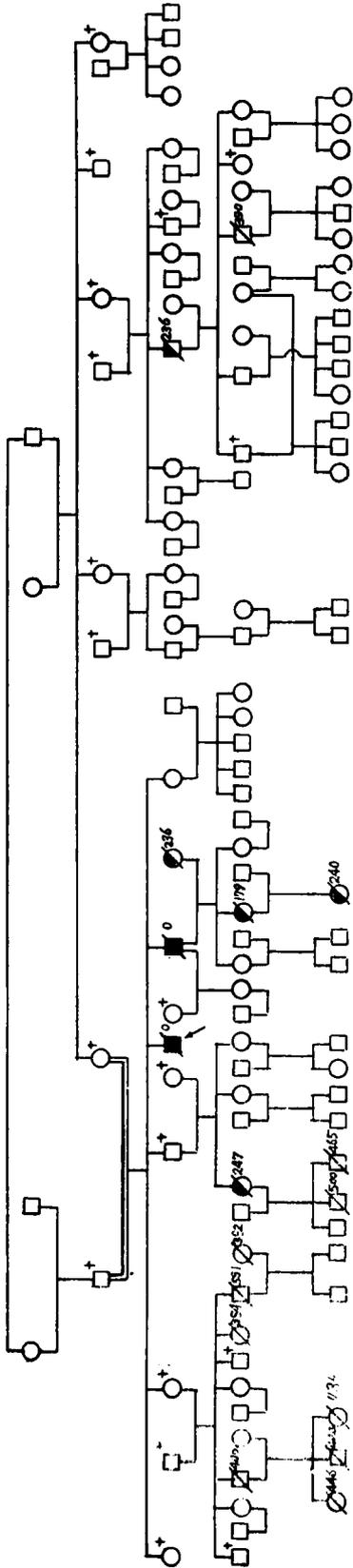


图 2 GIO 家系

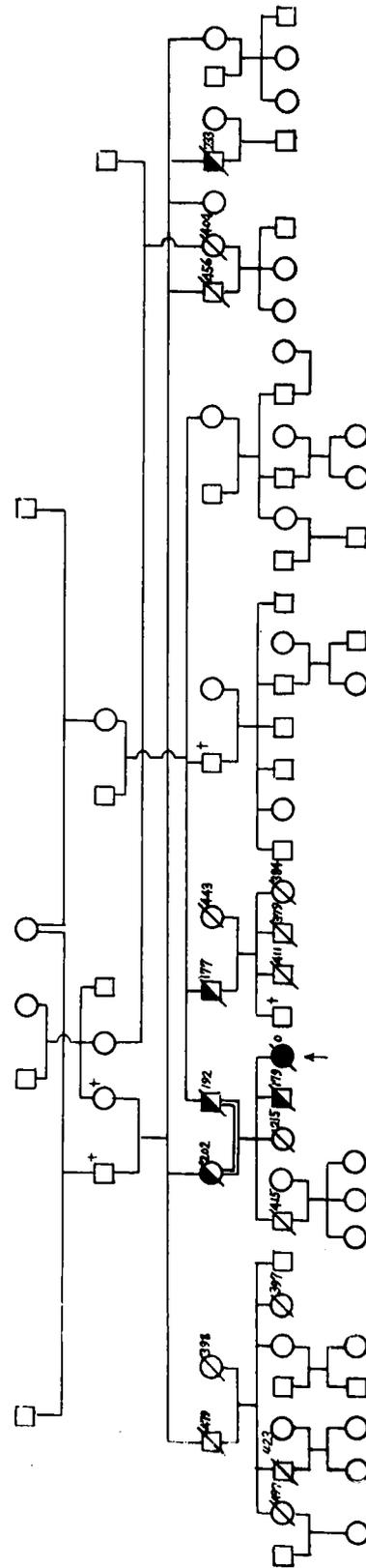


表 3 無「カ」血症家系一覽 (昭和39年末現在)

家 系	発 見 時 所 住 居	被 検 者 数	正 常			低「カ」血症			無「カ」血症			発端者の両親 の血縁関係	文 献
			男	女	計	男	女	計	男	女	計		
1. NAK	岡 山	14	2	1	3	5	2	7	1	3	4	いとこ半	1~7)9)
2. FUK	"	14	4	6	10	0	3	3	1	0	1	いとこ (2代連続)	2~7)
3. ABE	島根大東	21	2	4	6	7	4	11	2	2	4	いとこ	2)4~7)
4. YOS	富 山	2							1	1	2	"	10~12)
5. KAN	埼 玉	2							0	2	2	"	11, 12)
6. SAI	沼 津	2							2	0	2	"	13)
7. KAZ	札 幌	3							1	2	3	不 明	14)
8. YAN	八 幡	2							1	1	2	いとこ(2代前 にふたいとこ)	15)
9. MOM	福 岡	2							1	1	2	いとこ	16)
10. ISH	三 重	2				0	1	1	0	1	1	いとこ	17)
11. MIY	長野伊那	22	2	3	5	6	8*	14	3	0	3	(4代前に血縁)	18, 19)
12. NAG	島根大東	19	6	2	8	5	4	9	1	1	2	半いとこ	20)
13. MYM	富 山	21	10	10	20				1	0	1	いとこ	21)
14. KNZ	高 知	16	5	5	10	3	2	5	1	0	1	"	23)
15. HAY	長野伊那	8	0	2	2	2	1	3	2	1	3	"	25)
16. YOK	山 形	19	3	1	4	7	6	13	0	2	2	"	
17. SAK	熊 本	3							0	3	3	いとこ半(祖 先に更に遠縁)	26, 27)
18. BOK△	藤 沢	3							1	2	3	いとこ	28)
19. KOB+													19)
20. ITO	長野伊那	10	1	1	2	2	4	6	1	1	2	ふたいとこ	19)
21. OSA	"	9	4	3	7	1	0	1	0	1	1	なし	30)
22. WAT	福 島	8	1	0	1	3	1	4	1	2	3	いとこ半	34)
23. TAK	長野小諸	11	2	1	3	0	3	3	2	3	5	いとこ	35)
24. INA	"	10	3	0	3	2	3	5	1	1	2	ふたいとこ半	35)
25. KIT	名 古 屋	5				0	2	2	1	2	3	なし	36)
26. KOH	長野伊那	32	6	12	18	6	7	13	0	1	1	不 明	
27. V†	ス イ ス	37	12	4	16	8	8	16	1	4	5	"	37, 38)
28. B†	"	35	12	6	18	8	6	14	2	1	3	"	37, 38)
29. TEX	広 島	4	0	1	1	1	1	2	1	0	1	"	40)
30. OHH	"	116	49	47	96	10	7	17	2	1	3	いとこ	41)
31. XXX	布 施	1							1	0	1	(近 親 結 婚)	42)
32. YKT	藤 沢	1							0	1	1	不 明	
33. WAK	長 野	9	1	2	3	1	2	3	1	2	3	いとこ	
34. TAN	大 阪	11	4	2	6	2	2	4	0	1	1	不 明	
35. YAM	"	17	6	4	10	1	4	5	2	0	2	いとこ	45)
36. GIO	岡 山	19	6	6	12	4	2	6	0	1	1	半いとこ	45)
37. SHI	水 戸	24	8	12	20	1	2	3	0	1	1	いとこ	
		533	149	135	284	85	84	169	35	45	80		

注 * 20. ITO 家より據した低「カ」血症女子1名を含む

+ 11. MIY と血縁あり, 家族員を11. に整理

△ 朝鮮人

† スイス人

過酸化水素水滴加による血液黒変の現象のみが本症の本質的徴候として残った。

この現象はそのままオキシフル試験として本症選別検査に広く利用されている。その手技は耳垂などを穿刺して小出血点を作り、これに少量のオキシフル(過酸化水素水)を注ぎ血液が発泡することなく黒変するか否かをみるのみであるから、選別法として極めて好適な簡便な方法である。

この方法により、主として日本各地の耳鼻科、歯科の臨床医から報告された無「カ」血症家系は現在までに37家系80例に達している(表2)。そのうちの1家系は日本在住の朝鮮人、2家系はスイスで発見された白人の家族である。日本における本症家系の発見地は図3のように北海道より九州まで各地に散在しており、本症の遺伝子は広く全国的に分布していると考えられる。既発見の無「カ」血症家系の諸項目については一覧表として表3に示した。表の左列は固有の家系番号および略号、続いて居住地を、右列に症例数、両親の血縁関係、参考文献を記した。

さて、このオキシフル試験で検出できる無「カ」血症は出現頻度の極めて低い日本人10万人に1人と推定される⁴⁰⁾一ホモの状態であり、遺伝学的に、より重要な保因者であるヘテロ接合体、すなわち低「カ」血症者を見つけるには更に手数のかかる生化学的検査が必要になってくる。

現在、確実でかつ比較的簡便な方法として Herbert

法が用いられるが、これも選別法としてはかなり煩瑣なのでこれより滴定操作を省いた Kobara 法により選別検査を行つている。この方法によつて特定地域の住民や学校の生徒児童などの集団を対象とした選別検査や、検出された低一、あるいは無「カ」血症家族員の検査を実施している(表4、5)。

表4 日本人低「カ」血症15家系の調査成績

家系	被検者	正常者	低「カ」血症者 [†]
1. Takizawa	9	3	6
2. Kitazawa	7	4	3
3. Komachiya	5	3	2
4. Odagiri	6	3	3
5. Hara	6	3	3
6. Kagoshima	6	3	3
7. Karasawa	4	2	2
8. Takeda	24	19	5
9. Kubomura	28	16	12 [*]
10. Yoshida	8	5	3
11. Oguri	13	6	7
12. Kato	8	6	2
13. Nawa	3	0	3
14. Kawase	19	14	5
15. Mineji	19	18	1
	165	105	60

[†] 集団選別検査により発見された発端者を含む

* 無「カ」血症 26. KOH 家系へ嫁した女子1名を含む

図3 無カタラーゼ血液症37家系の分布 (数字は発見順に従つた家系番号、表3参照)

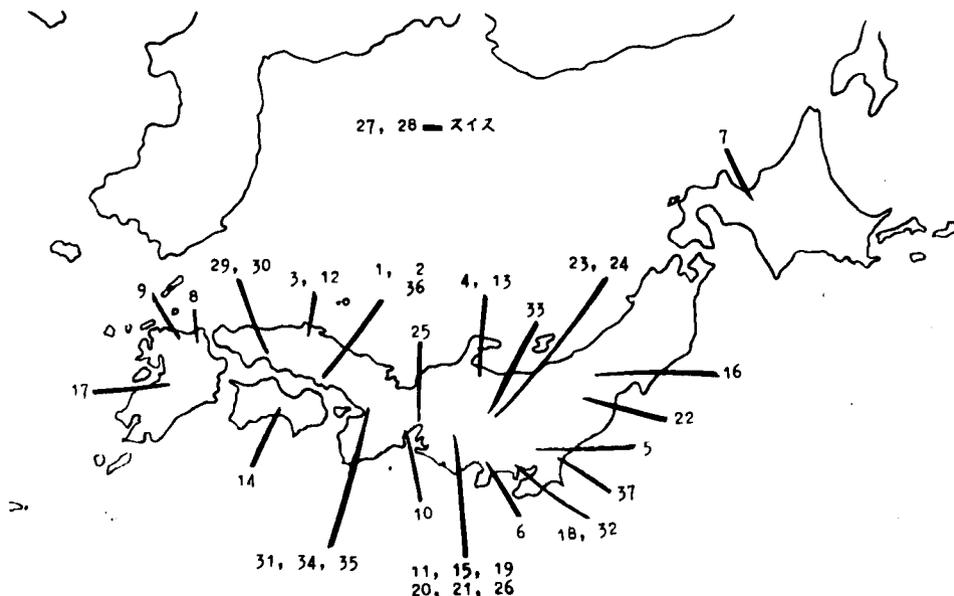


表 5 朝鮮人低「カ」血症 5 家系の調査成績

家 系	被検者	正常者	低「カ」血症者
1. Tei	4	2	2
2. Sai	8	5	3
3. Kim(Okayama)	16	6	10
4. Kim	6	3	3
5. Boku	4	2	2
	38	18	20

† 集団選別検査により発見された発端者を含む

本年度の調査成績を併せた昭和39年末現在における集団選別検査の成績は表 1 に示される。

それによると低「カ」血症者の発現頻度にはかなりの地域差が認められる。岡山市における調査は主に大学生を対象としているが、この集団は全国各地の出身者からなるので、0.15%という値は日本人全体の平均値に比較的近いものではなかろうか。これに対し、和歌山、徳島県下における調査値は0%、岐阜県の学童調査では0.13%とそれを下廻る数値が出ている。

日本在住の朝鮮人1,588名の調査では0.82%という高率を示したが、日本人においても無「カ」血症

多発地帯である長野県伊那地区、島根県出雲大東地区ではそれと同程度の頻度を示している。また、対馬における値が0.40%と朝鮮人、一般日本人のほぼ中間値を示していることは、その地理的位置から考えて甚だ示唆的である。

いずれにせよ、現在の資料で日本人における無「カ」血症遺伝子の精確な頻度を算出することは困難で、今後も更に調査範囲を拡大してデータを蓄積する必要がある。また調査の手を海外にのぼし、近隣諸邦諸民族の遺伝子頻度を知ることが、民族相互の近縁関係、更には人類の移動という人類遺伝学の諸問題にもふれる将来の課題であろう。

結 語

昭和39年(1964年)度において岡山大学耳鼻科教室の行った *Acatlasemia Hypocatalasemia* に関する調査成績を報告し、あわせて同年末現在の無「カ」血症報告例および同年末までに行つた低「カ」血症集団選別検査成績について整理集計を行つた(各図表参照)。

昭和39年末における無「カ」血症報告例は37家系80例である(表2)。

文

- 1) 高原滋夫他：血液「カタラーゼ」欠乏に因ると惟れる歯性進行性壊疽性顎骨炎の臨床的並に実験的研究について、耳喉、21：53, 1949(昭24)。
- 2) Takahara, S.: Progressive Oral Gangrene Probably due to Lack of Catalase in the Blood, *Lancet*, Dec. 6, p.1101, 1952.
- 3) Takahara, S.: Progressive Oral Gangrene due to Acatlasemia, *Laryngoscope*, 64：685, 1954.
- 4) Takahara, S.: Acatlasemia (Lack of Catalase in Blood) and an Oral Progressive Gangrene, *Proc. of Japan Acad.*, 27：295, 1951.
- 5) Takahara, S. et al: Acatlasemia II. Contents of Catalase in Blood and Tissues of Men and Animals, *Proc. of Japan Acad.*, 28：383, 1952.
- 6) Takahara, S. et al: Acatlasemia III. On the Heredity of Acatlasemia, *Proc. of Japan Acad.*, 28：585, 1952.
- 7) 高原滋夫：無カタラーゼ血液症並に夫に因つて

献

- きたと惟える新疾患の提唱、岡山医学会誌、63：8, 1951(昭26)。
- 8) 高原滋夫：無カタラーゼ血液症並に夫に因る新しい歯性口腔疾患について、公衆衛生、12：18, 1952(昭27)。
- 9) 宮本久雄：血液カタラーゼ欠除に因る歯性進行性壊疽性顎炎について、岡山医学会誌、64：1952(昭27)。
- 10) 吉屋 勝：御茶ノ水学会誌、3：63, 1951(昭26)。
- 11) 吉屋 勝：無カタラーゼ症について、口腔病、19：18, 1952(昭27)。
- 12) 上代皓三：無カタラーゼ症、総合医学、12：915, 1955(昭30)。
- 13) 吉屋 勝他：極めて軽症な経過をとつた「無カタラーゼ症」の1例について、口腔病、20：277, 1953(昭28)。
- 14) 林 一他：カタラーゼの一症例、日口腔科、3：254, 1954(昭29)。
- 15) 久原勝之他：兄妹に現われた無カタラーゼ症遺

- 加, 臨齒, 205: 12, 1954 (昭29).
- 16) 調賢哉: 「無症状型無カタラーゼ血液症」について, 耳喉, 28: 121, 1956 (昭31).
- 17) 北尻金三郎他: アカタラセミアの1症例, (演), 日耳鼻, 57: 97, 1954 (昭29).
- 18) 竹内和夫: 無症状型無カタラーゼ血液症症例, 耳喉, 29: 121, 1957 (昭32).
- 19) 藤森春樹他: 無カタラーゼ血液症の3症例, 耳喉, 34: 213, 1962 (昭37).
- 20) 小倉義郎他: 腎炎を合併した無カタラーゼ血液症の2症例, 耳喉, 30: 20, 1958 (昭33).
- 21) 米丸年也他: 無カタラーゼ血液症, 十全医会誌, 60: 140, 1958 (昭33).
- 22) 高原滋夫他: 文献に見られた無カタラーゼ血液症35例に就ての統計的観察, 日耳鼻, 61: 1727, 1958 (昭33).
- 23) 大西長昇他: 無症状型無カタラーゼ血液症の一例, 治療, 41: 771, 1959 (昭34).
- 24) Nishimura, E. T. et al.: Carrier State in Human Acatalasemia, Science, 130: 333, 1959.
- 25) 今川与曹他: 無カタラーゼ血液症の2例について, 口腔病, 29: 22, 1962 (昭37).
- 26) 栃原義人, 無カタラーゼ血症の1例, 歯学報, 58: 401, 1958 (昭33).
- 27) 栃原義人: 無カタラーゼ血症患者に初見参, 西海医報, 119: 3, 1958 (昭33).
- 28) 矢田晴次: 稀有なる無カタラーゼ血液症の一症例, 日歯評論, 204: 7, 1959 (昭34).
- 29) Takahara, S. et al.: Hypocatalasemia A New Genetic Carrier State; J. Clin. Invest., 39: 610, 1960.
- 30) 清水俊雄: 進行性壊疽性上顎炎の1例, (演), 日耳鼻, 59: 1155, 1956 (昭31).
- 31) 高原滋夫他: 無カタラーゼ血液症とその遺伝, 耳喉, 33: 337, 1961 (昭36).
- 32) Hamilton, H. B.: 無カタラーゼ血症と低カタラーゼ血症, 広島医学, 15: 185, 1961 (昭36).
- 33) Hamilton, H. B. et al.: The Frequency in Japan of Carriers of the Rare "Recessive" Gene Causing Acatalasemia; J. of Clin. Invest., 40: 2199, 1961.
- 34) 今川与曹他: 無カタラーゼ血液症の一家系について, 口腔病, 29: 34, 1962 (昭37).
- 35) 今川与曹他: 無カタラーゼ血液症の二家系について, 口腔病, 29: 28, 1962 (昭37).
- 36) 西村善三郎: 無カタラーゼ血液症の1家系2症例について (演), 日耳鼻, 64: 353, 1961 (昭36).
- 37) Aebi, H. et al.: Two Cases of Acatalsia in Switzerland; Experientia 17: 466, 1961.
- 38) Aebi, H. et al.: Observations in two Swiss Families with Acatalsia; Enzymol. biol. clin., 2: 1, 1962.
- 39) 高原滋夫: 無カタラーゼ血液症, 人類遺伝, 7: 37, 1962 (昭37).
- 40) Hamilton, H. B. 他: まれな劣性遺伝病, 無カタラーゼ血症保因者の日本における頻度, 人類遺伝誌, 8: 163, 1963 (昭38).
- 41) Hamilton, H. B. 他: 人の無カタラーゼ症の遺伝的異質性, 人類遺伝誌, 9: 46, 1964 (昭39).
- 42) 中辻清重: 無カタラーゼ血液症の1例, 布施市医会誌, 2号, 1963 (昭38).
- 43) 高原滋夫他: 昭和37年度までの Acatalasemia Hypocatalasemia 調査集計, 日耳鼻, 67: 1421, 1964 (昭39).
- 44) 高原滋夫他: Hypocatalasemia の目見頻度に関する昭和38年度調査報告, 岡山医会誌, 77: , 1965 (昭40).
- 45) 小倉義郎他: 歯科診療により発見された無カタラーゼ血液症の2家系, 口腔病, 32: , 1965 (昭40).

Report of Field Survey on Acatalasemia and
Hypocatalasemia in 1964

by

Shigeo Takahara, Yoshio Ogura,

Kozo Yasuhara, Hideo Okazaki.

Masanori Sadamoto and Akio Ohshima

from the Department of Otolaryngology Okayama University Medical School

(Director: Prof. S. Takahara)

The authors reported the results of the field survey and family follow-up of acatalasemia and hypocatalasemia during the year of 1964.

Among 2,964 individuals submitted to the screening test for the purpose of detecting acatalasemic gene carriers in various parts of Japan, two proved to be hypocatalasemia.

On examination of the remaining 34 members of two acatalasemic families, there were one case of acatalasemia and 11 of hypocatalasemia in addition to the formerly known cases.

Consequently, the total of reported acatalasemic cases amounted to 80 cases of 37 families by the end of 1964.
