

C. 研究結果及び考察

1) 死亡統計から見た平均余命の分析

平成6年の平均余命を岩手県の二次医療圏別に見ると、男では久慈医療圏が0歳平均余命(平均寿命)で73.99(全県76.23)、65歳平均余命で15.90(全県16.82)といずれも最下位であり、男の二戸医療圏も0歳平均余命で74.53、65歳平均余命で16.15と低い。しかし、女の場合は久慈医療圏が0歳平均余命で83.38(全県82.98)、65歳平均余命で21.86(全県21.98)とほぼ県平均並みで、二戸医療圏では0歳平均余命で84.13、65歳平均余命で22.16とトップクラスであった。

年齢階級別死亡率(人口10万対)では、男性の50歳代において久慈医療圏が50-54歳734.3、55-59歳1121.7、二戸医療圏が50-54歳890.7、55-59歳1213.2と全国平均(50-54歳478.6、55-59歳783.9)及び岩手県平均(50-54歳555.6、55-59歳806.5)よりかなり高い傾向にあった。また、死因別には、男性において、悪性新生物では久慈医療圏が50-54歳165.2、55-59歳269.6、二戸医療圏が50-54歳174.5、55-59歳299.0と全国平均(50-54歳169.6、55-59歳326.1)及び岩手県平均(50-54歳174.8、55-59歳275.6)と同程度かより低い傾向があるのに対し、心疾患と脳血管疾患を合計したものでは、久慈医療圏が50-54歳238.6、55-59歳304.3、二戸医療圏が50-54歳312.2、55-59歳393.0と全国平均(50-54歳115.5、55-59歳185.9)及び岩手県平均(50-54歳145.7、55-59歳210.1)よりかなり高い傾向にあった。この他、例数が少ないのだが、両医療圏に共通して男性の55-59歳で肝疾患、不慮の事故、自殺が多い傾向があった。これらの傾向は女性では殆ど認められなかった。

2) 社会的関連要因に係わる調査

この地域における社会的環境の特徴は出稼ぎ者が未だに極めて多いことである。岩手県における出稼ぎ労働者は平成8年度15,203人であり、就業者数に占める割合は2.03%であるが、久慈職業安定所管内(久慈医療圏と同じ)では5,305人(就業者中15.84%)二戸職業安定所管内(二戸医療圏と同じ)では2,725人(就業者中7.05%)であり、岩手県の出稼ぎ者の52.8%を占めている。

老人保健法による基本健康診査の結果から両

医療圏における40-59歳の男性29,086人の有所見者率を抽出し、同地域の出稼ぎ者健康診断における40-59歳の男性3,418人の有所見者率と比較すると、基本健診では高血圧5.2%、心電図異常8.1%、貧血15.4%、肝機能異常22.6%(うちアルコール性9.0%)、耐糖能異常11.4%、腎機能異常1.2%であり、出稼ぎ者健診では、高血圧9.5%、心電図異常6.1%、貧血7.2%、肝機能異常46.7%(うちアルコール性26.8%)、耐糖能異常19.7%、腎機能異常0.6%であった。出稼ぎ者健診では、貧血は少ないものの高血圧、特にアルコール性の肝機能異常、耐糖能異常などが多かった。

聞き取り調査を含めたアンケート調査の結果によると、出稼ぎ者では砂糖入りの缶入りコーヒーなどの飲用が多く、一日の平均飲用本数は3本に及んでいた。非出稼ぎ者では平均2本であった。また、ストレスを感じている人の割合に差は無いものの、出稼ぎ者では酒やギャンブルでストレスに対処するという人が多く見られた。

こうした生活態様の傾向と、健診成績や死亡状況との関連性が示唆された。

D. 結論

以上、リジン尿性蛋白不耐症の多発地域とみなされる岩手県久慈・二戸地区において、その疾病構造を概観したが、50歳代の男性において循環器疾患による死亡が多く、平均寿命を短縮させる要因にもなっていることが示唆された。また、こうした疾病構造を招く要因として、この地域に特徴的な出稼ぎによる生活様式上の問題点が存在することが示唆された。

E. 研究発表

1. 学会発表

岩手県北地域における平均寿命とその関連要因の検討 ～生活習慣に関する実態調査～

稲葉洋子、本多 孝(久慈保健所) 鈴木久子(盛岡保健所) 澤里栄介、小泉 明(二戸保健所) 中村晴彦(大野村診療所) 立身政信(岩手医大・医・衛生公衆衛生)

第11回岩手公衆衛生学会(2000年2月19日 盛岡市)

Fanconi-Bickel症候群の遺伝子解析：

ヘテロ保因者における腎性糖尿のメカニズムに関する研究

分担研究者 大浦敏博（東北大学大学院医学系研究科小児医学講座
小児病態学分野 助教授）

研究要旨

Fanconi-Bickel症候群3家系を対象としてGLUT2遺伝子の解析を行ないV423E、IVS2-2A>G、Q287X、L389Pの4つの変異を新たに同定した。V423EとL389Pのヘテロ保因者においては腎性糖尿が見られることが明らかとなり、ヘテロ保因者であっても今後の腎症状の発現の有無を注意深く観察する必要がある。

A. 研究目的

Fanconi-Bickel症候群(以下FBS)は肝腎へのグリコーゲンの蓄積、近位尿細管障害、グルコース、ガラクトースの利用障害を特徴とする常染色体劣性遺伝疾患である。1997年に本疾患の責任遺伝子がグルコース輸送体の一つであるGLUT2であることが同定された。今回我々は本症のヘテロ保因者が腎性糖尿を呈することを発見した。FBSにさらに他のグルコース輸送系の異常が合併する可能性は低く、この腎性糖尿の原因は変異GLUT2によるdominant negative効果と推測した。本研究ではFBS3家系を対象とし、そのヘテロ保因者の遺伝子変異と腎性糖尿の関係について分析する。

B. 研究方法

1) 対象

症例1（1980年生まれ） 生後2-3ヶ月より腹部膨満に気づく。7ヶ月より繰り返す発疹のため近医を受診したさい、肝腫大を

指摘され当科を受診した。身長 -2.8SD、体重 -1.5SD、肝5横指触知。尿糖、タンパク尿、汎アミノ酸尿、GOT、GPT高値、空腹時低血糖、肝組織へのグリコーゲンの蓄積を認めた。糖原病関連の肝内酵素はいずれも正常であった。アルカリ製剤などに加え、5歳時よりコーンスターチ療法を開始し、成長率の改善をみている。

症例2（1980年生まれ） 生後1ヶ月より体重増加不良を指摘され、精査にて5ヶ月時Fanconi症候群と診断された。低身長、精神発育遅延が認められていた。肝機能障害（GOT、GPT 100台）、低血糖、血中ケトン体高値なども呈し、糖原病の合併が疑われた。15歳時隣県に転居のため、当院に紹介となった。身長 -4SD、IQ 66、肝4横指触知。尿糖、タンパク尿、汎アミノ酸尿、尿β2MG高値を認めた。

症例3（1998年生まれ） 新生児マススクリーニングにてボイトラー法正常、ペイゲン法 20mg/dl以上として、当院へ紹介と

なった。初診時血中ガラクトース 48mg/dl。GOT、GPT正常だが胆道系酵素の上昇あり。肝腫は認められなかった。薄層クロマトグラフィー分析ではキナーゼ、エピメラーゼ欠損は否定的だった。乳糖除去ミルクで血中ガラクトースは正常化したが、尿中還元糖反応は強陽性を示し、グルコースが認められた。尿の精査では汎アミノ酸尿、尿 β 2MGの高値を認め、空腹時血糖 65mg/dl、食後血糖は180-200 mg/dlであった。

2) GLUT2遺伝子の解析

GLUT2の遺伝子解析を行なうにあたり患者もしくは両親より同意を得た。末梢白血球もしくは培養リンパ芽球よりゲノムDNAを抽出し、GLUT2遺伝子の11エクソンを各々PCRで増幅し、ダイレクトシーケンシング法にて塩基配列を決定した。

3) ブドウ糖負荷試験

常法に従い、症例1の両親と兄、症例3の両親に75gのブドウ糖を経口負荷し、前、負荷後1、2時間に血糖と尿糖を測定した。

C. 研究結果

遺伝子解析の結果、症例1にはエクソン9にTからAへの塩基置換により423番目のValがGluとなる変異がホモ接合でみられた (V423E)。症例2にはイントロン2のスプライスアクセプター部位のagがggとなる変異がホモ接合でみられた (IVS2-2A>G)。症例3はエクソン6のCからTへの変化によりストップコドンとなるQ287X変異と、エクソン8のTからCへの置換でのLeuからProへのミスセンス変異 (L389P) の複合ヘテロ接合体であった。

症例1の両親と兄はV423E、症例3の父はQ287X、母はL389Pの各々ヘテロ接合体であることが分かった。ブドウ糖負荷試験の結果では血糖は負荷後上昇するも糖尿病

域の者はいなかった。症例1のヘテロ保因者はいずれも負荷後尿糖は陽性となった。症例3では母 (wild/L389P) は尿糖が出現したが、父 (wild/Q287X) は尿糖は陰性であった。

D. 考察

今回報告した変異はいずれも各患者に固有のものであり、共通変異は存在しなかった。今後変異と症状の関連有無を考える上でより多くの変異解析と症例の検討が重要と考えられる。

ヘテロ保因者での尿糖の出現は非常に興味深い。V423EとL389Pのヘテロ接合体はいずれも尿糖が陽性であり、腎尿細管での尿糖排泄の閾値が低下していた。GLUT2蛋白は524アミノ酸より構成され細胞膜にoligomerとして存在している。ヘテロ保因者のGLUT2は正常サブユニットとミスセンスを持つ変異サブユニットで構成され、ある特定の変異を持つサブユニットとの組み合わせで立体構造が変化しグルコース輸送活性が大幅に低下するのであろう (dominant negative inhibition)。一方、ナンセンス変異の場合、変異サブユニットは不安定で分解を受けるためdominant negative効果をもたらさないとと思われる。Q287Xのヘテロ保因者で尿糖が出現しないのはこの仮説を支持している。

本症患者ではファンコニ腎症は必発である。ヘテロ保因者であってもすでに尿糖が出現しているものでは加齢に伴い他の腎症状が出現しないか慎重に経過を観察する必要があると思われる。

E. 結論

FBSのヘテロ保因者の一部は腎性糖尿を呈することが明らかとなった。従来常染色体劣性遺伝疾患ではヘテロ保因者は正常と考えられているが、本症の場合はヘテロ保

因者であっても、加齢に伴う経過に注意する必要があると思われる。

F. 研究発表

1) 大浦敏博、坂本修、小川英伸他：マス・スクリーニングで発見されたFanconi-Bickel症候群の一例。日本マス・スクリーニング学会誌、第9巻2号、60、1999年

2) 坂本修、大浦敏博、小川英伸他：Fanconi-Bickel症候群の遺伝子解析。日本先天代謝異常学会雑誌、第15巻2号、257、1999年