

**SURVEY OF A KINDRED WITH HEREDITARY ENAMEL
HYPOPLASIA, HAND ANOMALIES, PHENYLKETONURIA,
AND DISORDERS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM**

遺伝性エナメル質減形成症，フェニルケトン尿症，手指奇形
および精神障害を有する一家系の調査成績

SHOTARO NERIISHI, M.D. 鍊石昇太郎



ATOMIC BOMB CASUALTY COMMISSION

国立予防衛生研究所－原爆傷害調査委員会

JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH OF THE MINISTRY OF HEALTH AND WELFARE

TECHNICAL REPORT SERIES

業 績 報 告 書 集

The ABCC Technical Reports provide the official bilingual statements required to meet the needs of Japanese and American staff members, consultants, advisory councils, and affiliated government and private organizations. The Technical Report Series is in no way intended to supplant regular journal publication.

ABCC業績報告書は、ABCCの日本人および米人専門職員、顧問、評議会、政府ならびに民間の関係諸団体の要求に応じるための日英両語による記録である。業績報告書集は決して通例の誌上発表に代るものではない。

**SURVEY OF A KINDRED WITH HEREDITARY ENAMEL
HYPOPLASIA, HAND ANOMALIES, PHENYLKETONURIA,
AND DISORDERS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM**

遺伝性エナメル質減形成症，フェニルケトン尿症，手指奇形
および精神障害を有する一家系の調査成績

SHOTARO NERIISHI, M.D. 鍊石昇太郎

Approved 承認 25 July 1968

Department of Clinical Laboratories

臨 床 検 査 部



ATOMIC BOMB CASUALTY COMMISSION
HIROSHIMA AND NAGASAKI, JAPAN

A Cooperative Research Agency of
U.S.A. NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES - NATIONAL RESEARCH COUNCIL
and
JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH OF THE MINISTRY OF HEALTH AND WELFARE

with funds provided by
U.S.A. ATOMIC ENERGY COMMISSION
JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH
U.S.A. PUBLIC HEALTH SERVICE

原 爆 傷 害 調 査 委 員 会

広島および長崎

米 国 学 士 院 - 学 術 会 議 と 厚 生 省 国 立 予 防 衛 生 研 究 所
と の 日 米 共 同 調 査 研 究 機 関

米 国 原 子 力 委 員 会， 厚 生 省 国 立 予 防 衛 生 研 究 所 お よ び 米 国 公 衆 衛 生 局 の 研 究 費 に よ る

ACKNOWLEDGMENT

The author wishes to express his sincere appreciation for the assistance shown by Dr. Nikolas A. Janovski of the Department of Pathology, Nagasaki ABCC, in the preparation of tooth specimens; Dr. Naomichi Sujaku of Child Health Study Team, in the dental study; Dr. Masayoshi Sakai, former chief of Pediatrics Department, Goto Public Hospital, Nagasaki Prefecture, in the field investigation; Drs. Yasuaki Takahashi and Yasumasa Gendo of First Internal Medicine Department, Nagasaki University School of Medicine, in the determination of free amino acid; Mr. Yoshiharu Hirayoshi of the Department of Medical Sociology, Nagasaki ABCC, in the collection of data; Mr. Yoshio Okamoto of the Department of Statistics of same, in the illustration work; and Drs. Howard B. Hamilton and Arthur D. Bloom of the Department of Clinical Laboratories, Hiroshima ABCC, in the preparation of this paper.

感謝のことば

歯の標本作製にあたっては長崎 ABCC 病理部 Nikolas A. Janovski 博士に、歯科学的調査については児童健康調査班員朱雀直道博士に、現地調査においては元長崎県五島公立病院小児科部長坂井正義博士に、遊離アミノ酸測定については長崎大学医学部第1内科学教室の高橋泰昭博士および玄洞靖正博士に、資料収集については長崎 ABCC 医科社会学部の平吉義治氏に、製図については同じく統計部の岡本義夫氏に、また論文作成にあたっては広島 ABCC 臨床検査部の Howard B. Hamilton 博士および Arthur D. Bloom 博士に負うところが大きい。ここに謝意を表します。

* * * *

The contents of this paper were partly presented at the 5th and 10th Annual Meetings of the Japan Society of Human Genetics, and at the 64th Annual Meeting of the Japan Society of Pediatrics. A paper based on this report was published in the Japanese Journal of Human Genetics 13:54-8, 1968.

本論文の要旨は、日本人類遺伝学会第5回および第10回年次総会ならびに日本小児科学会第64回年次総会において口演した。本報告に基づく論文は、人類遺伝学雑誌(13:54-8, 1968年)に発表した。

CONTENTS

目 次

INTRODUCTION 緒 言	1
RESULTS 結 果.....	1
DISCUSSION 考 察	4
SUMMARY 要 約	5
REFERENCES 参考文献.....	6
List of Subjects Reported 被検者リスト.....	7
Figure 1. Pedigree	
図 家 系 図.....	2
Photograph 1. X-ray picture of hand anomalies	
写 真 手指奇形のX線像.....	2

SURVEY OF A KINDRED WITH HEREDITARY ENAMEL HYPOPLASIA, HAND ANOMALIES, PHENYLKETONURIA, AND DISORDERS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

遺伝性エナメル質減形成症，フェニルケトン尿症，手指奇形
および精神障害を有する一家系の調査成績

INTRODUCTION

A kindred with hereditary enamel hypoplasia in three generations was found on an island of Nagasaki Prefecture, Japan. In addition to the enamel hypoplasia patients, one member of this kindred had multiple bony anomalies of the hands, one was phenylketonuric, and four had disorders of the central nervous system.

The present report summarizes the interesting clinical and laboratory findings in this kindred.

RESULTS

The proband, E. H., a 9-month-old female (III 7, in Figure 1) was found to have brown teeth on physical examination in February 1953, at ABCC Nagasaki. She was otherwise normal on physical examination.

The mother of the proband (II 5) who was 31 years of age at that time, was found to have the same discoloration of the teeth as her child, and in addition had finger defects of both hands. X-ray films of both her hands, taken at the Department of Radiology, ABCC, revealed a syndactyly of the left middle and ring fingers, and hypoplasia of some of the digits of both hands (Photograph 1). These malformed digits were adequately covered with soft tissue and appeared to be congenital in nature. Films of her teeth showed periapical abscess of some teeth. No other abnormalities were found on a skeletal X-ray survey. Sections of her teeth, prepared at the Department of Pathology, ABCC (Dr. N. A. Janovski), showed a diffuse thinness of the enamel layer, and the diagnosis of hereditary enamel hypoplasia was made.

The father of the proband (II 4) was normal on physical examination.

結 言

3代にわたって遺伝性エナメル質減形成症をもつ1家系が長崎県の島にみいだされた。家系中の1名はエナメル質減形成症に加えて両手の多形骨異常を示し、1名はフェニルケトン尿症をもち、4名は中枢神経系の障害に罹患していた。

本報告はこの家系の興味ある臨床および検査所見についてまとめたものである。

結 果

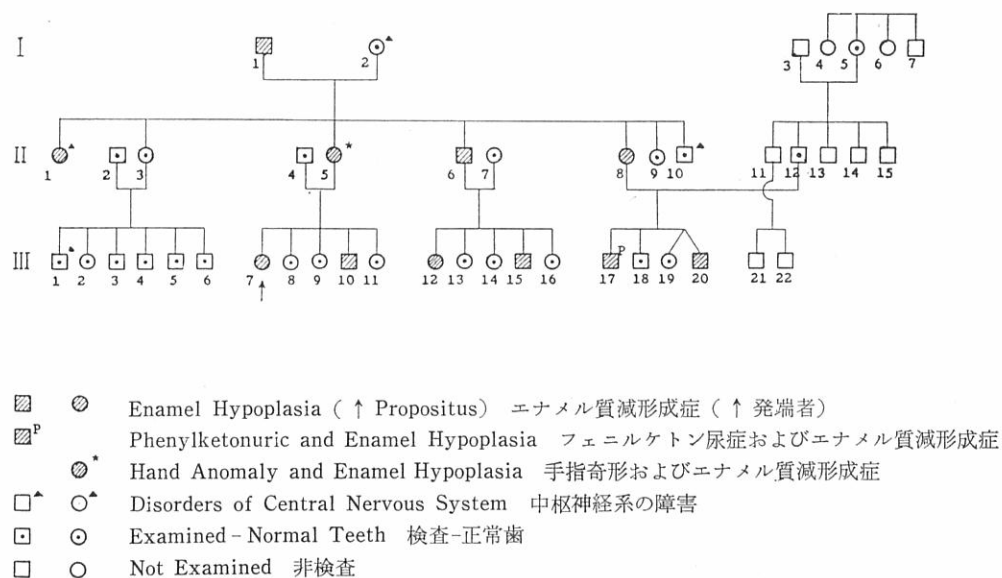
発端者 E. H. は9か月の女児で(図1, III 7) 長崎 ABCC のクリニックにおいて1953年2月の診察で黄褐色歯を有していることを発見された。他の検査は正常であった。

発端者の母親(II 5)は当時31歳で発端者と同じ歯の変色を示し、そのうえ両手指の欠損を有していた。ABCC 放射線部で撮影した両手のX線像では左第3および第4指骨の癒合と全手指の部分的減形成が認められた(写真1)。これら奇形手指は適度に軟組織でおおわれ先天性のように思われた。歯のX線フィルムはいくつかに根尖周囲膿瘍を示していた。骨格のX線像はほかに異常はなかった。同病理部で(N. A. Janovski)で作製された歯の切片はエナメル質の薄層なことを示し、遺伝性エナメル質減形成症の診断が確立された。

発端者の父親(II 4)の診察所見は正常であった。

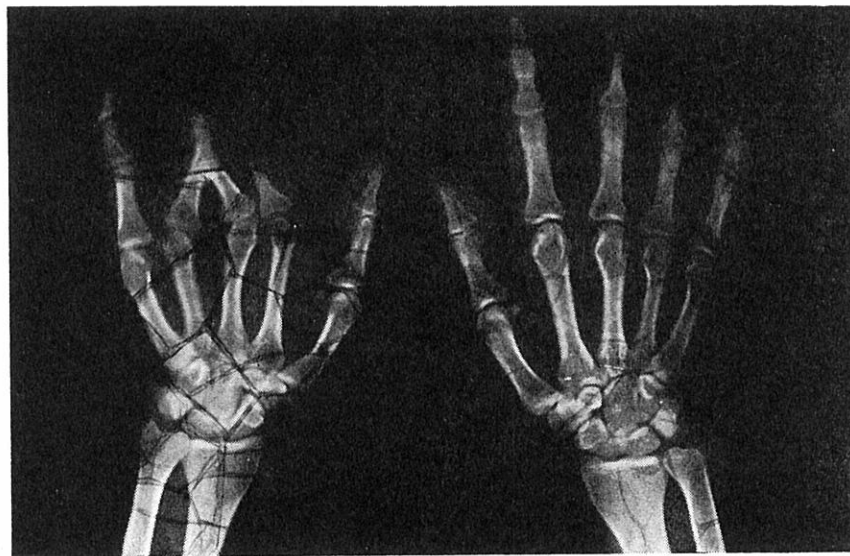
FIGURE 1 PEDIGREE OF A KINDRED WITH HEREDITARY ENAMEL HYPOPLASIA, HAND ANOMALIES AND DISORDERS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

図 1 遺伝性エナメル質減形成症、手指奇形および精神障害を有する家系



PHOTOGRAPH 1 X-RAY PICTURE OF HAND ANOMALIES, PATIENT, II 5

写真 1 患者 II 5 の手指奇形の X 線像



Siblings of the proband: three sisters (III 8, 9, 11) and one brother (III 10) were born subsequently. Among them, only the brother developed brown teeth. These children also had other skeletal anomalies detectable only by X-ray examination. Skeletal X-ray studies showed a spina bifida occulta at L5 of III 8; delayed ossification of carpal center of III 10; and a short phalanx of the fifth digit of III 11.

Other members of this kindred reside on an island of Nagasaki Prefecture, and a total of 27 members have now been examined by the author. Among them was a child (III 17) who was brought to the ABCC clinic because of delayed motor development. The child was born in August 1959. His birth weight was 2900 g. When the child was 3 months old, his parents noticed dark violet discoloration of his gingiva. Four months later, brown teeth erupted. The child was examined at 14 months of age at ABCC in October 1960. He was 77.5 cm in height and 10.2 kg in weight (average for his age). His motor development was delayed and he could not turn over or crawl. His hair and skin were light in color. Eczema of the skin was not present at that time, but appeared 5 months later. The brown teeth (upper 4, lower 4) were noticed. The serum phenylalanine level was elevated to 30 mg/100 ml (normal, 4 mg/100 ml) as measured by the paper-chromatography method at the 406 General Medical Laboratory. Both Phenistix and ferric chloride tests of the urine were positive. A serologic test for syphilis was negative. A skeletal X-ray survey was normal. Electroencephalogram taken at the Department of Psychiatry, Nagasaki University Hospital, was negative. A diagnosis of phenylketonuria was made, and the child was admitted to the Department of Pediatrics, Nagasaki University Hospital (Professor Nariyuki Izumi and Dr. Masayoshi Sakai). He was put on a low phenylalanine diet, but it was discontinued by the parents after discharge. At 5 years of age, the child appeared to be a typical phenylpyruvic oligophrenia patient.

The boy's brother (III 18) had normal teeth; a sister (III 19), one of the pair of subsequently born heterozygous twins, also had normal gingiva and normal teeth, but the twin brother (III 20) was observed by the author to have dark violet gingiva at 3 months of age. Brown teeth subsequently developed.

発端者の同胞には妹3名(Ⅲ8, 9, 11)と弟1名(Ⅲ10)が生まれた。そのうち弟だけが異常歯を萌出した。弟妹たちはX線検査でのみ発見しうる骨異常を有していた。すなわちⅢ8が第5腰椎に潜在性脊椎椎裂を、Ⅲ10が掌腕骨の石灰化遅延を、Ⅲ11が第5指中節骨の短小を示した。

家系中の他の家族は長崎県の島に在住している。これまでに総数27名を著者が診察した。そのうちの男児1名(Ⅲ17)は運動発育の遅延を理由にABCCのクリニックを訪れた。患児は1959年8月に出生し生下時体重は2900gであった。月齢3か月のころ歯肉が暗紫色であることに両親が気付いた。4か月後に黄褐色の歯が萌出した。14か月のころ、すなわち1960年10月にABCCで診察を受けた。身長77.5cm、体重10.2kgで普通である。運動発育が遅延しており、寝返りができず、はうこともできなかった。毛髪と皮膚の色が淡かった。皮膚の湿疹はそのときには認められなかったが、5か月後には存在した。黄褐色歯(上4, 下4)が認められた。血清フェニルアラニン量は30mg/100ml(正常では4mg/100ml)、米軍第406部隊総合医学研究所においてペーパークロマトグラフィー法により測定した。尿のフェニステイクテストと第2塩化鉄溶液試験はともに陽性を示した。血清梅毒反応は陰性であった。全身骨X線検査は正常であった。長崎大学病院精神科で行なった脳波検査の所見に異常はなかった。患児はフェニルケトン尿症の診断をつけられ長崎大学病院小児科(和泉成之教授ならびに坂井正義博士担任)に入院した。低フェニルアラニン食餌療法にはいったが、これは退院後両親のもとでは中止された。5歳のときの患児は典型的なフェニル蕉性ブドウ酸性精神薄弱児となっていた。

患児の弟(Ⅲ18)は正常歯をもっていた。つぎに生まれた2卵性双生児の片方である妹(Ⅲ19)も正常の歯肉を示して正常歯を出したが、もう一方の弟(Ⅲ20)は生後3か月のころに歯肉が暗紫色を呈していることを著者が確認した。そのあと黄褐色の歯が萌出した。

Four maternal relatives of the boy with phenylketonuria were found to have disorders of the central nervous system. They were the grandmother (I 2) with depression; an aunt (II 1) with mental retardation; an uncle (II 10) with schizophrenia; and a cousin (III 1) with idiopathic epilepsy. All received treatment for their diseases at the Department of Psychiatry, Nagasaki University Hospital.

A microassay measurement of plasma free amino acid levels was done on three subjects with enamel hypoplasia (II 5, 6, 8) and on five normal subjects (I 5; II 2, 3, 12; III 1). Also, urinary amino acid levels were determined on two subjects with enamel hypoplasia (II 5, 6) and on two normal subjects (III 8, 9). All these plasma and urinary measurements of free amino acids were normal.

DISCUSSION

Hereditary enamel hypoplasia, or amelogenesis imperfecta hereditaria, is a rare disease. Witkop¹ reported that the frequency of this disease was 1 in 12,000-14,000 school children in the State of Michigan, U. S. A., and Tsuji & Obi² stated that they found no instance of the disease in 2500 children examined in Sapporo City, Japan. Three reports on kindreds with this disease in Japan have been published by Hiyama & Kanai,³ Shirasuga & Sugano⁴ and Tsuji & Obi.² All cases, including the present one, showed an autosomal dominant hereditary pattern.

Robinson et al⁵ reported that all observed patients with enamel hypoplasia had, in their experience, curly scalp hair. The members of this family did not exhibit this trait.

It is unclear whether the hand anomaly was related to the dental anomaly (enamel hypoplasia), both tissues being embryologically of ectodermal origin. Rather, the anomalies seemed to occur independently of one another because there was only one person with hand anomaly in the enamel hypoplasia patients.

It was interesting to observe that the babies who showed the dark violet discoloration of the gingiva at 3 months of age, subsequently developed brown teeth (enamel hypoplasia). The discoloration of the gingiva

フェニルケトン尿症患児の母親の親戚中4名が中枢神経系の障害を有することが判明した。すなわち、祖母(I 2)がうつ病、伯母(II 1)が精神薄弱で、叔父(II 10)が精神分裂症であった。さらにいとこ(III 1)は真性てんかん患者であった。かれらはそれぞれの病気に対する治療を長崎大学病院精神科で受けた。

血漿中の遊離アミノ酸の微量定量をエナメル質減形成症患者3名(II 5, 6, 8)および正常者5名(I 5; II 2, 3, 12; III 1)について行ない、また尿中遊離アミノ酸定量を患者2名(II 5, 6)および正常者2名(III 8, 9)について行なった。これらすべての測定値は正常であった。

考 察

遺伝性エナメル質減形成症はまれな疾患である。Witkop¹はこの疾患の頻度は米国ミシガン州では学童12,000-14,000人に1人の割合であると報告し、辻・小尾²は札幌市の2500人の小児中には皆無であったと報告している。日本では、この疾患を有する家系について檜山・金井,³白須賀・菅野⁴および辻・小尾²の3報告がある。本報告例を含めすべての例が常染色体性優性遺伝形式を示した。

Robinsonら⁵は、かれらが観察したエナメル質減形成症患者全員が縮毛頭髮を有していたと報告している。本家系家族にはそのような形質を示したものはいなかった。

手指奇形と歯の異常(エナメル質減形成)とがともに胎生学上外胚葉系の組織よりなることから、互いに関連があるとすべきか否かは断定できない。むしろここでは別個に発生したものと考えるべきかもしれない。それは、エナメル質減形成症患者のうちで手指奇形を有していたのは1名のみであるからである。

月齢3か月ころに歯肉色が暗紫色に変色した乳児が、次いで褐色歯(エナメル質減形成歯)を萌出するのを観察するのは興味深い。歯肉の変色は局部的循環障害のためかもしれないがその真因は不明である。ヒトのエナメル質形成は生後2

may be due to a local circulatory disturbance, but its real cause is unknown. The enamel formation of human beings is said to take place during the period between 2 weeks and 10 months after birth.⁶ So, it is likely that the discoloration of the gingiva of the patients with enamel hypoplasia has some connection with the disturbance of enamel formation.

The pathogenesis of the hereditary enamel hypoplasia is unknown. The author tried to determine if there is a specific pattern of amino acids in serum level and in urinary excretion associated with hereditary enamel hypoplasia, but the results were negative.

Phenylketonuria is a disease more frequently seen than hereditary enamel hypoplasia in Japan. Tanaka et al⁷ reported that its prevalence in Japan is estimated to be $1.6-1.8 \times 10^{-5}$. It is known that patients with psychiatric disease are often found among the heterozygous carriers of phenylketonuria. The kindred reporting here also had four persons with disorders of the central nervous system, though detection of the carrier state, by phenylalanine loading, could not be done. Utena and Isogai⁸ have summarized cases of psychiatric patients among the family of phenylketonurics, reported in the Japanese literature including the present case.

It is conceivable that more than two rare hereditary diseases might occur in one kindred; but the coexistence of two such rare diseases as hereditary enamel hypoplasia and phenylketonuria must be rare, indeed. The epidemiology of hereditary diseases on this island deserves further investigation.

SUMMARY

A 9-month-old female was found to have hereditary enamel hypoplasia at the ABCC clinic, Nagasaki, in 1953. Subsequently, 11 out of 34 members examined in this kindred were found to have enamel hypoplasia in three generations, consistent with an autosomal dominant pattern. The mother of the propositus had, in addition to the enamel hypoplasia, multiple bony anomalies of both hands which were considered to be congenital in nature. No other members of the family had such apparent hand anomalies. Her children, however, showed minor bony changes.

週間から10か月の間に行なわれるという。⁶ それからするとエナメル質減形成症患者の歯肉の変化とエナメル質形成障害との間になんらかの関連があるらしく思われる。

遺伝性エナメル質減形成症の病因については未解決の状態にある。著者は血清中の、あるいは排泄尿中のアミノ酸が遺伝性エナメル質減形成症を特徴づけることがあるかどうかをみたが結果は陰性であった。

フェニルケトン尿症は、日本においては遺伝性エナメル質減形成症よりしばしばみられる疾患である。田中ら⁷は日本における有病率を $1.6-1.8 \times 10^{-5}$ であると推定した。フェニルケトン尿症の異型接合体保持者の中にはしばしば精神病患者がみられるということは周知のことである。本家系においても4名の中樞神経障害者がみられた。もっとも、かれらにフェニルアラニン負荷による保因者発見検査はしなかった。台・五十貝⁸は本家系をも含む日本の文献にみいだされた家系内の精神症患者例についてまとめた成績を発表している。

二つ以上のまれな遺伝性疾患が同一家系のなかに発生することはありうることである。しかしながら、遺伝性エナメル質減形成症とフェニルケトン尿症のようなまれな疾患が、同一家系内に共存したということはまれなことである。この島の地域の遺伝疾患の疫学的調査がさらに行なわれるべきであろう。

要 約

月齢9か月の女児が遺伝性エナメル質減形成症を有するのが、1953年長崎 ABCC クリニックにおいて発見された。以後の家系調査により34名中11名が3代にわたり常染色体優性遺伝形式によりエナメル質減形成症を有していることが判明した。発端者の母親はそれに加えて先天性と思われる両手の多様な骨奇形を有していた。他の家族員にそのような顕著な手指奇形を有しているものはなかったが、そのこどもには軽度の骨変化が認められた。

One of the cousins of the propositus was found to be phenylketonuric, in addition to having enamel hypoplasia. Furthermore, four persons on the maternal side of the child with phenylketonuria were found to have had disorders of the central nervous system.

An attempt to find a specific abnormal pattern of free amino acids in the plasma and urine of the patients with enamel hypoplasia was unsuccessful.

発端者のいとこのうち1名は、エナメル質減形成症のほか、フェニルケトン尿症を有していた。またその母方の家族4名は中枢神経系の障害を有していた。

エナメル質減形成症患者の血漿ならびに尿中の遊離アミノ酸に特異的な傾向をみいだそうと試みたが不成功に終わった。


REFERENCES

参考文献

1. WITKOP CJ: Hereditary defects in enamel and dentin. *Acta Genet* 7: 694, 1957
(エナメル質および象牙質の遺伝性欠損)
2. 辻 正, 小尾 誠: エナメル質形成不全症の1家系について. *人類遺伝学雑誌* 6 (213): 118-23, 1961年
(TSUJI T, OBI M: A family of hereditary enamel hypoplasia. *Jinrui Idengaku Zasshi-Jap J Hum Genet*)
3. 檜山健児, 金井 保: 珐瑯質減形成症. *口腔病学会雑誌* 17 (1): 75-9, 1943年
(HIYAMA K, KANAI T: Enamel hypoplasia. *Kokobyo Gakkai Zasshi-J Jap Stomat Soc Ochanomizu*)
4. 白須賀 , 菅野 : 珐瑯質形成不全症. *口腔外科学会雑誌* 2 (3): 143, 1956年
(SHIRASUGA J, SUGANO T: Enamel hypoplasia. *Kokogekagakkai Zasshi-Oral Surg*)
5. ROBINSON GC et al: Hereditary enamel hypoplasia; Its association with characteristic hair structure. *Pediatrics* 37: 498, 1966
(遺伝性エナメル質減形成症. 毛髪の構造特徴との関係)
6. 落合靖一: エナメル質形成不全症. 詫摩小児科学第43編, 東西医学社, 1964年
(OCHIAI S: Enamel hypoplasia. *Takuma's Textbook of Pediatrics*, Chapter 43, Tozai Igakusha)
7. TANAKA K, et al: Phenylketonuria in Japan. *Jap J Hum Genet* 6: 65-77, 1961
(日本におけるフェニルケトン尿症)
8. 台 弘, 五十貝いち: Phenylketon 尿症家族内に見られた精神神経症状調査. *精神医学* 7: 1066-8, 1965年
(UTENA H, ISOGAI I: Disorders of central nervous system found in the family of phenylketonuria. *Seishin Igaku-Clin Psychiat*)

APPENDIX
付 録

LIST OF SUBJECTS REPORTED
被 検 者 リ ス ト

Master File No. 基本名簿番号	Name 氏名	Subject No. in this report 本報告の被検者番号
	H. S.	Ⅱ 5
	H. F.	Ⅲ 8
	N. Y.	Ⅲ 17
	N. I.	Ⅱ 12
	O. M.	Ⅱ 9
	N. T.	Ⅱ 8
	H. E.	Ⅲ 7
	H. C.	Ⅲ 9
	H. N.	Ⅲ 10
	H. Y.	Ⅲ 11