

先天性四肢障害に関する臨床的研究

—— 奇形症候群の整理出生後診断 ——

帝京大学医学部小児科 木 田 盈 四 郎

はじめに

疾病を整理する終局的目標と考えられるのは、患者からえられた症状や検査結果などの資料にもとずいて、患者を原因別に分けることである。

ところが、先天異常のなかには、患者資料と病因との関係がみつかっていないものが多いから、症状の組合せを症候群 (Syndrome) とよんで整理する方法がとられている。

疾病を整理する方法は、生物の分類にならって、えられた資料にもとずいて分類する人為分類とでもよばれる方法と、病因によって分類する自然分類とでもよばれる方法の2つが考えられる。国際疾病分類¹⁾のなかの先天異常の分類項目は、主として死因統計に利用されており、障害された器官別の分類であるから、どちらかといえば人為分類といえる。本稿中に紹介する Smith の分類²⁾は、①染色体異常、②環境因子、③遺伝病、④1つの障害から派生した二次的障害とが混在した Anomalad の4つの柱で整理されており、どちらかといえば、自然分類に入るかも知れない。

I. 生物の分類と先天奇形の分類

生物に名前をつけ、分類整理しようという試みは古くからあったが、それにはっきりと方法づけをしたのは Carl von Linne (スウェーデン, 1707-1778) であるといわれている。彼は雄蕊の特長などで植物を24に分類し、さらにその他の特長でそれを細分した。こうした分類は人為分類とよばれている。Charles Darwin (イギリス, 1809-1882) は「種の起源」(1859)を著して、生物は下等のものから高等のものに枝分的に変化したと考えた。生物の形の特長には、時間系列を考えた進化という系統的關係があることがわかった。これが自然分類である。

生物の進化を起こす要因の説明として、Jean Lamarck (フランス, 1744-1829) が「動物哲学」(1809)のなかでとなえた用不用説、Hage de Vries (オランダ, 1848-1928) のとなえた突然変異説の2つの流れがある。

一方、先天奇形を統一的に理解しようとするとな次のようになる。生物は、配偶子形成、受精卵の發育分化、分娩などの過程のなかで数多くの誤りを起こしており、そのうち環境に適応したわずかのものだけが生き残り、それは先天奇形(異常)とよばれるが、さらにその中のきわめてわずかのものだけが同じ形の子孫を産み、それがたまたま環境のなかでもとの生物より有利に生き残り、もとの生物を圧倒して繁殖することがある。そうした過程が進化とよばれる。地球上のある時期に生存していたものは、化石などの何らかの形でその証拠が残る、そのため、すべての生物は進化という考えで統一的に理解できると考えられている。

ところが、現存する先天奇形の多くは、それを起こした原因、およびそれが作用する發育段階、作用部位などいくつかの要因にもとずいての整理は必ずしも成功していない。その理由として、生物体で、細胞分裂、發育分化のなかでの誤りが起こると、その個体の多くは死亡してしまうので、生き残ったもの同志の關係から、そこで起こった異常の全貌が明らかにできないためと考えられる。このことは、先天奇形が無秩序に無原則的に生じたと考えるべきではなく、あたかもそのようにみえるほど、失われた連鎖の鎖の数が多いためと考えられる。したがって、先天奇形を系統的に理解するためには、症例を多く集めて、個体差を検討し、症状の移行形の配列からその法則性を把握する以外にない。典型的なものの周辺にある非典型的なものの配列である。

生物学の分野では、先天奇形は古くから、生命とくに個体發生の法則性を解き明かす鍵として注目されていた。実験動物学が現在の生物学の骨組みを作っていると説明されており、つまり実験的手法が生物体の機能、反応と調節さらに生殖、發生、遺伝、といった生物学の全分野でとり上げられて初めて生物学が近代科学の仲間入りができたのである。

II. 国際疾病分類

国際保健機構 (WHO) は、1900年に国際死因分類

(179 項目) のフランス版を皮切りに、永い歴史のあと、国際疾病分類 International Classification of Diseases (ICD) (8 版, 1965) を発表した。それには感染および寄生虫、新生物、内分泌・栄養・代謝疾患など17項目に分かれており、その一部として先天異常(XIV)、周生期死亡(XV)が含まれている。

国際疾病分類 (ICD) 1976年版でも原則的に同じで、細分類の項目が整理されれば800から700と少なくなっている。先天奇形は20項目が当てられ、神経、心および循環、消化器、筋骨格にそれぞれ3項目ずつがあてられ、性泌尿系に2項目、眼、耳顔頸、呼吸器、皮膚、染色体異常にそれぞれ1項目ずつが割当てられている。

この分類は、主として死因統計などに利用され、こうした目的には便利であるが、どちらかといえば固定した人為的分類であり、患者の治療や予後を目的とした診断には必ずしも適さない。とくに、遺伝毒物や胎児毒物などの原因を考え、患者の遺伝子の欠陥が直接症状として現れる優性遺伝病や、外見から胎芽期の異常が疑われる先天奇形などの疫学的集計を目的とした場合には役立たない。

しかし、後述するように、先天奇形を原因別に整理しようとしても、多くの場合症状と原因とは直接結びつかなく、主な症状に注目してさらに他の症状の合併などを細かくみることによって原因と関係づけられた疾患名に到達するはずであり、器官別分類がこうした目的に原則的に不適当だとは考えられない。ICDの病因論的理解と発展が必要と思われる。

III. 病因別分類について

ところで、先天奇形を病因的に分類することが可能であろうか。

先天奇形のなかで病因と関係づけられた確定診断ができるものに染色体異常がある。つぎに、胎芽期や胎児期に母親の服用した薬物や環境によって起こったと考えるものには、妊娠中の既往歴と一定の奇形のパターンや組合せが一致するものがある。この数は現在ではあまり多くはないが、年々着実にその関係がわかったものが増加している。胎芽病または胎児病である (Smith の分類の18)。

遺伝病は、その形態 (症状) の類似性によって診断できる。先天代謝異常のように酵素欠損が検査でわかるものを除いて、単純な遺伝病は、現在まですでに報告されている特定の遺伝病とその症状が似ており、それ以外のものと考えられないものが、その遺伝病と診断される。

先天奇形の診断にはこうした3つの柱が考えられているが、Smith はそれに Anomalad (ここでは複合奇形と訳す) という考えを導入した。それは散発し遺伝病の証拠のないもので、おそらく環境因子がその引き金になっていると推定される。

IV. Smith の分類

Smith は “一般に認められているヒト奇形パターン” Recognizable patterns of human malformation (1976) のなかで、それらを21項目に分類整理している。そのなかで、形態形成時の部分的障害によって起こる一次的構造異常を奇形 malformation (例、兔唇) とよび、正常な形をしたものが後に形や構造が変化した変形 deformation (例、斜視)、また、一次的構造異常とその影響で起こった二次的構造異常とが合併した複合奇形 anomalad (例、ロビン型複合奇形、以前ピエロロバン症候群とよんでいたもの)、同じ原因によることが一般に認められている奇形の一組で、形態形成時の単独な部分障害と考えられるものを除いたものを奇形症候群 malformation syndrom (例、ダウン症候群)、また、一般に認められている奇形のなかで、現在では症候群や複合奇形とは考えられないが、知見が増えればこれらに分類できると思われるものを多発奇形 association (例、ウィルムス腫瘍を伴った片側性肥大) とを分けて考えている。つぎにこれらを項目別に紹介する。

1) 染色体異常症候群

この群には、染色体数異常11、染色体形態異常7、最近 XO/XY モザイクとの関連が疑われている Noonan 症候群 (male Turner 症候群)、遺伝子を染色体の一部と考えて、他の群に分類できない X 連鎖遺伝病である Aarskog 症候群を含めている。心奇形と特異な顔貌とときに高カルシウム血症を認める Williams 症候群をこの群に入れる理由は明らかでない。

2) 均衡のとれた低身長

この群には、常染色体性優性遺伝 2、同索性遺伝 5、その他 De Lange 症候群、Rubinstein-Taybi 症候群、鼻翼低形成、甲状腺機能低下、難聴を特長とする Johanson-Blizzard 症候群が含まれる。

3) 老人様顔貌

ここには常染色体性劣性遺伝病の3つが含まれる。1~2歳頃から発病し、毛髪脱落、皮下脂肪萎縮、骨変化のみられる Progeria 症候群、20歳で白髪となり薄い線維性皮下組織を持つ Werner 症候群、幼児期から老人性変化がみられる Cockayne 症候群がある。

4) 性器異常と発育遅延

鼻孔上向き，眼瞼下垂，Ⅱ—Ⅲ趾合趾，男児の尿道下裂，潜伏辜丸のみられる Smith-Lemli-Optiz 症候群は常染色体性劣性遺伝，嚙下障害，尿道下裂，両眼隔離のある Optiz-Frias 症候群はX連関遺伝が疑われており，扁平な顔，前腕短縮，外陰部発育不全の Robinow 症候群は常染色体性優性遺伝である。

5) 奇形を伴った早期発育促進

生下時に発育がよく，3～4歳で発育が促進し，身長や手足が大きく，知能障害と共同運動が障害されている Sotos 症候群（脳性巨人症），骨成熟促進，屈指，特有な顔の Weaver 症候群，発育と成熟の促進，浅い眼窩，幅広い指中節のみられる Marshall 症候群，巨舌，臍ヘルニア，耳介皺襞のみられる Bechwith-Wiedemann 症候群など，この群に属するすべてのものは原因不明である。

6) 奇形を伴った神経筋異常

この群には常染色体性優性遺伝 2，同劣性遺伝 7，X連関遺伝が含まれる。筋低緊張，肥胖，小さい手足の Prader Willi 症候群のみ原因不明。

7) 顔面奇形を主とするもの

この群には，常染色体性優性遺伝 1，X連関遺伝 5を除いて6つあって，そのうち5つはすでに説明した Anomalad（複合奇形）であり，1つが Association（多発奇形）である。

Anomalad には，脳神経核に一次的障害が起こる Moebius 型複合奇形，前頭鼻部異形成型複合奇形（顔面正中裂症候群），Robin 型複合奇形（ビュールロバン症候群），唇口蓋裂型複合奇形，顔面・耳介・脊柱型多発奇形がある。Association には，左右対称な泣き顔・心疾患型多発奇形がある。

8) 顔面と四肢奇形を主とするもの

この群に属する14のうち，常染色体性優性遺伝 7，同劣性遺伝 3，X連関遺伝 2が含まれる。舌および指の発育不全症候群，多発性外骨症と球根状の鼻および幼児期にゆるんだ余分の皮膚を持つ Langer-Giedion 症候群の2つの原因はわからない。

9) 四肢奇形を主とするもの

常染色体性優性遺伝をする Holt-Oram 症候群（心・四肢症候群），劣性遺伝病としては，四肢減形成・魚鱗癬症候群，Fanconi 汎血球減少症候群，橈骨無形成・血小板減少症候群の3つがあり，X連関遺伝としては母指3指節と貧血のある Aase 症候群が含まれる。

Anomalad としては，羊膜および絨毛膜線維の形成を伴った羊膜の裂傷を一次障害とする羊膜帯型複合奇形，

片側性の大胸筋欠損と手の合指症をもつ Poland 型複合奇形が含まれる。大腿骨低形成・顔面異常症候群は原因が不明である。

10) 骨軟骨異形成

この群には骨系統疾患の大部分が属し，常染色体性優性遺伝 13，同劣性遺伝 13，X連関遺伝 1が含まれる。また，常染色体性優性遺伝と劣性遺伝がともに考えられるものが2つある。Gorlin 型前頭骨幹端異形成症候群のみ，原因不明である。

11) 骨化石症を伴った骨軟骨異形成

この群には常染色体性優性遺伝 2，同劣性遺伝 4が含まれている。

12) 頭蓋骨癒合症

常染色体性優性遺伝として，Crouzon 症候群（頭蓋顔面異骨症），Saethre-Chotzen 症候群（尖頭合指症Ⅲ型），Pfeiffer 症候群，Apert 症候群があり，劣性遺伝として Carpenter 症候群がある。

13) その他の骨異形成

常染色体性優性遺伝として合指節症と鼻翼低形成を特長とする多発性骨癒合症候群，多発性外骨腫症候群，爪膝蓋骨症候群，肘関節の変形と短い前腕を特長とする Leri-Weill 軟骨骨形成異常症候群，中手骨と指骨の短縮を持つV型短指症候群，Beals 型耳介骨異形成症候群があり，同劣性遺伝として腓骨痕跡状と小下顎および肢中部型低身長を特長とする Langer 型肢中部型小人症候群，短指と小さい球面水晶体を特長とする Weill-Marchesani 症候群がある。仮性甲状腺機能低下症として知られている Arbright 型遺伝性骨異形成症候群はX連関遺伝である。短手，小鼻，知能低下を特長とする尖端異骨症候群の原因はわからない。

14) 貯蔵障害

常染色体劣性遺伝として，びまん性ガングリオンソッド症候群Ⅰ型（重症幼児型），Leroy Ⅰ細胞症候群（ムコリピド症Ⅱ），Hurler 症候群（ムコ多糖類症Ⅰ），仮性 Hurler 型多発性異栄養症候群（ムコリピド症Ⅲ），Maroteaux-Lamy 型ムコ多糖類症候群・軽病および重症型（Ⅳ），Morquio 症候群（ムコ多糖類症Ⅳ），Sanfilippo 症候群 A および B（ムコ多糖類症Ⅶ），Scheie 症候群（同Ⅴ）の8つがあり，Hunter 症候群（同Ⅱ）のみX連関遺伝。

15) 結合織障害

常染色体性優性遺伝として，Marfan 症候群，拘縮型くも指症候群（Beals 症候群），Camurati-Engelman 症候群（進行性骨幹端異形成），Ehlers-Danlos 症候群，

遅発型骨形成不全症候群, 線維異形成型骨形成不全症候群があり, 劣性遺伝としてホモチヌチン尿症候群, 短く幅広い長管骨と多発骨折, および青色強膜をもつ常染色体劣性型骨形成不全症候群 (Vrolik 病), 先天性骨性線維異形成症候群, 弾力性仮性黄色腫症候群がある。

16) 過誤腫症

常染色体性優性遺伝としては結節性硬化症候群, 神経線維腫症候群 (Recklinghausen), 網膜血管腫と小脳血管芽細胞腫をもつ Von Hippel-Lindau 症候群, 粘膜皮膚色素沈着と腸管ポリープをもつ Peutz-Jeghers 症候群, 大腸ポリープと骨腫の Gardner 症候群, Osler 型出血性毛細管拡張症候群, 多発性神経腫症候群, 基底細胞母斑(瘡)症候群, 多発性黒子症候群がある。劣性遺伝として先天性角化異常症候群がある。この群には, 男性が致死の遺伝病の色素失調症候群 (Bloch-Sulzberger 症候群), 皮膚局所変性と合指および歯奇形をもつ Goltz 症候群がある。

Anomalad としては Sturge-Weber 型複合奇形, 神経皮膚黒皮症型複合奇形, 線状脂肪性母斑複合奇形がある。原因不明のものには, 片側性四肢肥大と血管腫の Klippel-Trenaunay-Weber 症候群, McCune-Albright 症候群 (嚢腫線維性骨炎), 真性軟骨腫と血管腫の Maffucci 症候群, 骨軟骨腫症候群がある。

17) 外胚葉異形成

常染色体性優性遺伝には発汗減少と唇口蓋裂および爪異形成の Rapp-Hodgkin 型外胚葉異形成症候群, Robinson 型爪異栄養難聴症候群, 爪異形成と手掌足底角化異常の Clouston 症候群, 毛髪の振れとエナメル質低形成および骨硬化を示す毛歯骨症候群 (TDO), 先天性硬爪症候群, 強皮骨膜症候群の6つがある。同劣性遺伝には, 常染色体劣性型発汗減少外胚葉異形成症候群, Björnstad 型振転毛難聴症候群, 色素性乾皮症候群が含まれ, X連鎖遺伝には発汗減少性外胚葉異形成症候群がある。

18) 環境因子によるもの

生下時からの発育不全と小頭症および短い眼瞼裂の胎性アルコール症候群, 難聴と白内障および動脈管開存症の風疹症候群, 頭蓋骨異形成と幅広い鼻柱および耳介低形成のアミノプテリン症候群, 鼻軟骨低形成と斑点状骨端および血液凝固阻止剤の Warfarin 投与の既往で胎生ワーファリン症候群, 前頭隆起と上向きの鼻および眉毛斜上の胎生トリメタジオン (ミノアレピアチン) 症候群, 両眼隔離と幅広く低い鼻背および爪低形成の胎生ヒダントイン (アレピアチン) 症候群が含まれる。

19) 種々の症候群

常染色体性優性遺伝には, Leri 型過剰骨化症候群, 紅彩異形成と部分的無歯症および筋緊張性異栄養のある Rieger 症候群, 低身長と関節硬直および遠視の Moore-Federamm 症候群, 睫毛重生リンパ浮腫症候群がある。劣性遺伝としては, Laurence-Moon-Biedl 症候群, 大脳肋骨下顎症候群, 妖精症候群, Berardinelli 型脂肪異栄養症候群, 皮膚弛緩発育遅延症候群, Fabry 症候群 (びまん性脳幹血管角化症), Riley-Day 症候群 (家族性自律神経失調症), 腺液分泌不全と白血球減少の Schwachman 症候群, 血小板減少と湿疹および免疫不全の Wiskott-Aldrich 症候群, 部分的白色症と大型顆粒白血球をもつ Chediak-Higashi 症候群がある。原因不明のものとしては, 第V指の爪低形成と粗野な顔の Coffin-Siris 症候群がある。

20) 種々の複合奇形

常染色体性劣性遺伝である内臓逆位と副鼻腔炎および気管支拡張症の Kartagener 型複合奇形を除くすべては散発的で原因不明である。片側型複合奇形, 全前脳型複合奇形, 髄膜脊髄瘤無脳症後頭孔脳脱出型複合奇形, 中隔視神経異形成型複合奇形, 無甲状腺性甲状腺機能低下型複合奇形, IV鰓弓およびIII, IV鰓嚢の誘導の一次的障害による DiGeorge 型複合奇形, 早期の頸椎発育障害による Klippel-Feil 型複合奇形, 腹筋欠損型複合奇形, 臍下中胚葉の障害による膀胱外反型複合奇形, 総排出腔外反型複合奇形, 下部中腎管障害により起こる陰閉鎖と痕跡子宮の Rokitansky 型複合奇形, 羊水過少型四徴 (ポッター症候群), 中胚葉の中後軸障害による人魚体奇形型複合奇形がある。

21) 種々の多発奇形

これには VATER 型多発奇形がある。V は脊椎 vertebral および心室中隔欠損 ventricular septal defects, A は肛門閉鎖 anal atresia, TE は食道閉鎖を伴った気管食道瘻 T-E fistula with esophageal atresia, R は橈骨異形成 radial dysplasia および腎奇形 renal anomaly のことである。無紅彩や片側性肥大症と合併した Wilms' 腫瘍型多発奇形がある。

V. 先天奇形整理の将来像

すでに述べたように, 先天奇形診断の目的は, 患者の利益と発生予防の2つがある。正しい診断名を知ることによって, 患者本人や家族がその異常がどうして起こったか理解でき, 治療や予後について展望が開け, 社会の偏見や無用の誤解から逃れることが多い。

先天異常はすべて合せると、出生児の5%位産れると見積まれているが、その起こり方の生物学的原則を考えると、一見異常でないものがそのようにみえるのは偶然にすぎない。先天異常を恐れる人類の心情には根強いものがあるが、この問題は避けて通って解決できるものではない。先天異常が起こっている現実を直視し、それを人間の一つの属性であり、自分の問題として把握しながら、その予防について現実的に考えるときがきている。およそ人間と生れて、この問題の現実から逃れられるものは誰もいないのである。

先天奇形の発生を予防するためには、まずその原因を明らかにし、排除できるところから排除しなければならぬ。われわれの環境中には、遺伝子突然変異を起こすことが、いろいろの実験的手法で疑われている物質が沢山ある。こうした物質は、われわれの生活の中に密接に入り組んでおり、それらを排除してはわれわれの生活自体成り立たなくなってしまう⁹⁾。疑わしいものを避けることは原則的に不可能である。遺伝毒物の検出の精度は、ヒトの社会的生物学的現実からいって精度が高すぎると思われる。逆に、妊娠中に奇形を起こす物質の検索は、動物の種によって差があり、たとえば、サリドマイド剤はネズミに奇形を起こさなかったのであり、中性洗剤がネズミに奇形を起こさぬことは、中性洗剤がヒトで安全とはいえぬのである。つまり、胎児毒物の検出の精度は悪いと考えられる。

そこで、必要なのは、資料の収集と正確な判断である。判断の原則と、その原則にのった判断に必要な資料が望まれる。

先天奇形の診断と整理は、このようにヒトという種族の存否がかけられている問題を解く鍵であることは、行政当局、とくに厚生省や文部省がよく理解してほしい。

おわりに

先天奇形症候群の整理を、国際疫病分類、Smithの分類の2本の柱を中心に考えてみた。ヒト奇形の問題は、患者個人の健康管理といった方向と、患者の症候のきめの細かい検査にもとずいた診断と整理といった疫学的方向の2つに進むと思われる。

患者登録制度とその機関が早急に望まれている。最後に最近著者の発表した先天奇形についての論文を紹介しておく^{4)~11)}。

文 献

- 1) WHO: International classification of Disease, 8版, 1965, 1975.
- 2) Smith, D. W.: Recognizable patterns of Human Malformation. Saunders Co., 1976.
- 3) Fishbein et al.: 環境化学物質—その毒性と突然変異, 医歯薬出版, 1974.
- 4) 木田盈四郎: 先天奇形症候群, 医学書院, 昭49.
- 5) 木田盈四郎: 日本医事新報, 2730: 15-20, 1976.
- 6) 木田盈四郎: 小児神経学の進歩, 第5集, 195-217, 1976.
- 7) 木田盈四郎: 臨床婦人科産科, 30 (10): 803-813, 1976.
- 8) 木田盈四郎: 先天異常, 17: 81-91, 1977.
- 9) 木田盈四郎: 小児科臨床, 30: 1171-1177, 1977.
- 10) 木田盈四郎: 同上, 1187-1191, 1977.
- 11) 木田盈四郎: 臨床放射線, 22: 753-762, 1977.

先天異常の診断と取り扱い

—出生後診断—

帝京大学医学部小児科 木 田 盈 四 郎

大きく分けて疾病を診断する目的は二つある。その治療と予防のためである。

「その種類が何であるか確かめずに、ある疾患を治療することは、決して行なってはならぬ」とジリベール¹⁾(1772)も述べている。

ところが、先天異常のなかには治療の対象とならぬものが多く、また治療が行なわれる場合でも疾病を全治さ

せることは、殆どの場合望めぬから目的の一つは失われる。実際に何回も手術を受けた四肢奇形の患者ですら、その多くは自己の診断名や症状名を聞かされていないのには驚かされる。同じ傾向は全ての先天異常でもみられる。

診断によって疾病は分類される。つまり、診断は、患者の疾病を分類するために必ず経なければならぬ一つの

↓
検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります
↓

はじめに

疾病を整理する終局的目標と考えられるのは、患者からえられた症状や検査結果などの資料にもとずいて、患者を原因別に分けることである。

ところが、先天異常のなかには、患者資料と病因との関係がみつかっていないものが多いから、症状の組合せを症候群(Syndrome)とよんで整理する方法がとられている。

疾病を整理する方法は、生物の分類にならって、えられた資料にもとずいて分類する人為分類とでもよばれる方法と、病因によって分類する自然分類とでもよばれる方法の2つが考えられる。国際疾病分類 1)のなかの先天異常の分類項目は、主として死因統計に利用されており、障害された器官別の分類であるから、どちらかといえば人為分類といえる。本稿中に紹介する Smith の分類 2)は、染色体異常、環境因子、遺伝病、1つの障害から派生した二次的障害とが混在した Anomalad の4つの柱で整理されており、どちらかといえば、自然分類に入るかも知れない。