

表 7 6名の先生によるアンケートの集計

症例	次のものを選ぶ	A	B	C	D	E	F	%
	10 短肢症			○	○	○	○	4 (66.6)
A	11 手の欠損				○			1 (16.6)
	12 あざらし症	○	○					2 (33.3)
B	4 指欠損	○	○					2 (33.3)
	10 短肢症	○	○	○	○	○	○	6(100.0)
C	10 短肢症	○	○	○	○	○	○	6(100.0)
	12 あざらし症						○	1 (16.6)
D	10 短肢症	○	○	○	○			4 (66.6)
	17 その他					○	○	2 (33.3)
解決法	A このまゝで良い					○		1 (16.6)
	B くわしい説明をつける	○	○	○	○		○	5 (83.3)
	C 調査項目を増す	○					○	2 (33.3)

出現確率 の表		症 状				
		短肢症	手の欠損	指の欠損	あざらし 肢	その他
症 例	A	0.66	0.16	0.	0.33	0.
	B	1.00	0.	0.33	0.	0.
	C	1.00	0.	0.	0.16	0.
	D	0.66	0.	0.	0.	0.33

所はあるが、大まかな傾向や、方法論の考察に充分役立つことが分った。

精度の高い調査表の症例数を増して検討することで先天奇型発生の監視計画に充分利用できることが分った。

2. 日本母性保護医協会の作成した調査表(表6)を検討する目的で、四肢退行奇型に属する症状の異なる4症例の写真(A, B, C, D 図1)を添付したアンケート用紙をわが国の専門家21名に送り教えをこうた。そのうち返事は13名からあったが、用紙に記入して返送して下さった6名についてまとめた。(表7)この解釈にはいろいろの意見があろうが、WHOの reduction deformity of limb (四肢退行奇型、欠損奇型)のかわりに短肢症という用語が選ばれる傾向が分った。

文 献

- 1) 木田; 先天奇形監視計画試案, 厚生指標, 23, 5, 3-10, 51.
- 2) 木田; 先天奇形診断学, 小児神経学の進歩, 5, 195-217, 51.
- 3) 木田; 先天異常症候論, 臨床婦人科産科, 30, 10, 809-813, 51.
- 4) 木田, 土屋; 先天性四肢欠損の分類のための国際用語の提案 (Dundec 報告) の紹介, 先天異常, 17, 81-91, 1977.
- 5) 木田; 先天性四肢奇形読影のための用語法, 臨床放射線, 投稿中, 小児科臨床7月号.

先 天 異 常 症 候 論

帝京大医学部小児科学助教授 木 田 盈 四 郎

成書によれば、「症候 symptom とは疾患の存在を指示する現象である」と述べられている。その中で、他覚的症状は徴候 sign として特に区別していることが多い。

生まれつきの疾患の中には、本人に障害として意識されぬものや、日常生活にさして障害にならぬものがある。将来悪化が見込まれるために、治療の対象と考えられる場合などには疾患として取り扱われる。生まれた時すでにみられる現象を先天性 congenital といい、正常域から外れているものを異常 anomaly という。その定義のなかには、生命に不利である(障害)の意味は入ってい

ないが、一般に、正常範囲から著しく外れているものの中に生命に不利のことが多いので、実際は同じ意味として使われる。先天異常のなかで特に代謝障害のあるものを先天代謝異常、形態的变化のあるものを先天奇形と呼んでいる。

このように、先天異常は生まれつきみられるために、症状が徐々に進行することはあるが概して安定している。また多くは、発育障害、知能障害を合併し、重症の場合は、感染に対して抵抗性が弱いことが多い。

疾患の存在を指示する現象を症候と定義すると、逆に

症候の組み合わせを疾患と考えることが許されるだろう。それが症候群という考え方である。以前は、ほとんど全ての疾患がこのようなものとして理解されていたが、近年、科学技術の進歩によって、病因やその仕組みが明らかとなった疾患がふえてきた。その結果、現在では、必ずしも以前ほど、この症候群診断の意義は認められていないが、先天異常、特に奇形の多くは病因と関係づけられていないので、症候群診断は重要である。このように先天奇形は、症候の組み合わせによって診断されるものが多いが、これは医学の歴史が示しているように、診断の終局的目標ではなく、病因追求の一つの過程として理解されるべきと考えられる。

I. 先天異常の症候

症候群診断を実際に行なう場合を考えると、そこで用いられる症候は、定義がはっきりしており、お互いに区別し易いものである必要がある。定義がはっきりしておらず、区別できぬ場合には、診断資料の段階で個人差がはいり役立たない。また、一回の診断で患者から得られる症候の数が多いと、一つ一つが不正確となるので、100以内にしばって考える。

先天奇形症候群として報告されているものは、まれなものを入れれば1,000以上ある。その中に特に重要と思われる症候群を174選んで、パンチカードに整理したことがある¹⁾。そこでは、パンチカード穴の数だけの症候が利用できるから、その症候の有無を文献上で調べて、それぞれのカードにパンチした。こうして選んだ88の症候は次のようなものであった。

1. 計測できるもの

- A. 巻尺小頭症、巨大頭蓋
- B. 身長計—短軀
- C. 滑動計—短頭症、塔状頭蓋
- D. その他—両眼隔離、両眼狭窄（頭囲内径係数）、生下時低体重（問診・体重計）

2. 検査で分かるもの

- A. レントゲン検査—頭蓋骨癒合、下顎低形成、脊椎骨変形、短肢症、短指症、蜘蛛状指趾、乏指、裂手裂足、橈骨低形成・無形成、幅広い母指と母趾、合指趾症、彎曲手、母指低形成・無形成、多指趾症、母指3指節症、第V指低形成、膝・膝・股関節脱臼、腎奇形
- B. 眼科的検査—眼球突出、斜視、近視、小眼球、緑内障、白内障
- C. 指掌紋検査—手掌横断皺、腕三叉遠位、指尖弓状紋優位、指尖渦状紋優位

- D. その他—歯の異常（歯科）、難聴（聴力検査）、てんかん発作（脳波）、先天性心疾患（胸部レ線、心電図、心カテーテル法など）、貧血・血小板減少（血液検査）、知能低下（知能検査）、筋緊張低下、筋緊張亢進（徒手筋力テスト）

3. 触診でわかるもの

- 頭蓋変形、後頭扁平隆起、泉門閉鎖遅延、翼状頸、脊椎変形、関節運動制限・過伸展、血管腫、潜伏辜丸、そけい・臍ヘルニア、肝脾腫

4. 視診でわかるもの

- A. 頭蓋—前頭隆起
- B. 眼域—両眼隔離、内眼角側方転位、両眼狭窄、内眼角ぜい皮、眼裂斜上、眼裂斜下、眼球突出、眼瞼下垂、眼裂狭小
- C. 眼—斜視、青色強膜、小眼球、虹彩欠損、無眼球、単眼症
- D. 鼻—鼻背低下、鼻背隆起、鼻翼低形成、鉤鼻、鞍鼻
- E. 顔—扁平な幅広い顔、鳥に似た顔貌、仮面状顔貌、粗野な顔、老人様顔貌
- F. 口上顎低形成、下顎低形成、上顎前突、高いアーチ状の口蓋、兔唇、口蓋裂、巨舌
- G. 耳—耳介低位、耳介奇形、耳介聳立
- H. 胸部—翼状頸、漏戸胸、鳩胸、小胸郭
- I. 四肢—揺り椅子の底状の足、爪低形成または異形成

- J. 皮膚・毛—色素沈着、血管腫、脱毛症、多毛症
- K. 神経—運動失調

- L. 陰部—尿道下裂、外陰部奇形、小陰茎

（以上の症候の詳細と類似語、同義語、関連語、および計測法、標準値については前書¹⁾を参照せられたい。）

先天奇形の症候のなかで特に生命や生活に影響しない、むしろ変異といった現象は、minor anomaly（微症状、変質微候）と名づけられていて、診断に特に有意義であると認められている。患者を診断して症候の有無を知り、パンチカードによって、その組み合わせが一致する数の多い症候群名を知ることができる。

II. 症候の組み合わせ

症候群診断に理論的よりどころがあるわけではない。それはすでに述べたように、疾患の存在を示す現象が症候と名づけられ、逆に症候の組み合わせを症候群、つまり疾患と考えたわけだから、循環論法となるわけである。

最近、臨床医学全般にわたって、従来、主観的、個人的なものとして放置していた診断が、そのままではいけない。誰がみても同一の疾患、患者を同一に診断できる方法がないかという要望が高まってきた。これは、医療が普及して社会のなかで定着してきたことと、診断技術の発展とコンピューターや関数計算機の普及と関係していると思われる。

診断の客観化、個人差をなくそうという試みは患者の主訴、既往歴、家族歴、診断所見などから、どのような検査が必要であるかという判断ができ、さらに必要な資料が全てそろった段階で、疾患 D_1 である確率がどのくらい、疾患 D_2 である確率がどのくらいかという結論が導かれることである。

多くの場合、医師の医学的判断は、不十分、不確実な情報のもとで、しかも緊急に行なわねばならぬことが多い。これは意志決定理論と呼ばれる方法で処理できる問題である。それによると意志の決定は、その時点までに得られた資料だけで判断して遺憾の念がなかったかどうかで決定の良否が決まるので、結果によって判断してはいけないという立場をとっている²⁾。

これはたとえば、発熱のある患者に、解熱剤を投与するという医師の判断が、正しかったかどうかという問題を考えた時、患者がその結果下熱したかどうかによって判断してはならぬことを意味している。発熱は、年齢、食欲、顔つき、胸部所見、咽喉所見など診断時に医師が得た情報の全てを総合的に判断すれば、解熱剤を投与することなく、自然に解熱するものがあるはずであり、そうした判断ができるかどうか、従来医学的に十分検討していなかったことに気づかせられる。解熱剤が全く無害な物質でないこと、自然に放置しておいても解熱する疾病があり得ることを考えた時、医師の反射的に投薬する傾向が批判されるのである。

ここで、もう一つ大切な考え方がある。それは確率である。それは、症状や診断などがどの程度確実であるかを示す尺度であって、全く起こらぬと考えられる場合に0、必ず起こると考えられる場合に1とおかれ、単純な0から1までの数値で、全ての確率は表現できる。ここでいう確率は全て主観確率 personal probability の意味であり、詳しくは Lusted の著書³⁾を参照せられたい。全ての判断に誤りが起こりうることはよく知られている。誤りが起こる確率をできるだけ小さくするように条件を設定することができる場合がある。誤りには二つのものがある。本当は正しいものを間違えて正しくないとする誤りと、逆の誤りの2種類である。前者は第1種 (α)

偽陰性の誤りといわれ、後者は第2種 (β) 偽陽性の誤りと名づけられている。経験上われわれは、20回1に回ぐらいの誤りが許されることが多い。これを20回に1回の誤りの危険がある、つまり5%の危険率と表現する。

こうした考え方に基づいて患者の症候群を診断する方法は大別して3種類の方法がある。

この三つの方法について詳しく述べる紙数はないが、いずれの場合でも患者を診察して症候 (S_j) の有無をみる。それを a_i とする。つまり a_i は患者の症候 S_1 の有無を示し、有の場合1、無の場合0となる。疾患を D_k とおく。疾患 D_1 の出現頻度は、疾患 (D_1) と診断された患者数を全対象数で割ったもので $P(D_1)$ と書くことができる。これは疾患 D_1 の主観確率ともいえる。疾患 D_1 の患者について、症候 S_1 の出現頻度は、 D_1 のもとでの S_1 の出現頻度のことであるから条件付確率の符号を利用して $P(S_1|D_1)$ と表す。一般に疾患 D_1 の症候 S_i は $P(S_i|D_1)$ となる。

患者を診断するということは、患者の症候 $a_1, a_2, \dots, a_3, \dots, a_n$ を得たとき、この患者が疾患 D_1 である確率はどのくらいかということを求めることである。

1. ベイズの定理による方法

詳しいことは成書をみて戴くとして、Warner 等がベイズ定理の拡張形と次の式を提案した。(Warner and Stauffer, 1966⁴⁾)

$$P(D_1|a_1, a_2, \dots, a_n) = \frac{P_{D_1} \prod_{j=1}^{j=n} (P(S_j|D_1)^{a_j} (1-P(S_j|D_1))^{1-a_j})}{\sum_{i=1}^{i=k} (\text{分子})_i}$$

ここで \prod は積、 \sum は和を示す。

この式で D_1 の事前確率 P_D がわからぬことが多い。わかる場合でも先天奇形の発生頻度は常にきわめて低いから、Edwards ら (1963) の考えたポアソン分布を利用する方法がある⁵⁾。それは、次式で与えられる。

$$P_n = \frac{m^n}{n!} e^{-m}$$

ここで、 m は測定単位間隔あたりの事象の平均数、 n は測定間隔あたりの観測事象の数、 P_n はこのときの確率である。

$P(D)$ は、観察者によって異なった値ができるので、これを避けて Fischer の尤度比を用いる方法があるが、別に述べた⁶⁾ので省略する。

2. 症例の重みづけの方法

実際にベイズの定理やフィッシャーの尤度比を使って

計算してみると、必ずしも満足できる結果が得られないことがある。経験的に、これらの方法は、症候の出現が相互に関連が強い場合に使用できるのではないかとの印象を持つ。先天奇形の場合は、症候は相互に関連が薄いと考えられるので重みづけの方法が用いられる⁷⁾。

$$W.A = \frac{\sum_{i=1}^n w_i a_i}{\sum_{i=1}^n a_i}$$

ここに $W.A$ は加重平均、 W_i は S_i の重み、 a_i 患者の症候の有無、 $W.A$ は診断指標 diagnostic index ともいわれ、患者がある疾病の特徴を全て持っていれば1、一つも持っていなければ0となるはずである。

重みづけの方法は、このままではないが、すでに発表していることがある⁸⁾。

3. 症候の組み合わせによる方法

実際に患者を診察して、いくつかの疾患について症候の出現頻度を調べてみると、症候の組み合わせに特有のパターンがある。この方法は診断基準の作成に役立つ。(Collen 1964)。この例についても別に発表したので参照されたい⁹⁾。

このように、症候群診断を科学的にするためには、正確に調査され、診断された症例数をふやして検討すべきである。そうして始めてまれな疾患である先天奇形についての診断基準ができるのである。これが可能ならば、疫学調査に利用でき、実際に利用されれば、地域別、時期別の疾患別発生頻度が得られる。これが、人類に奇形を起こす外因と相関すると考えられるから、奇形を起こす環境因子の研究の手がかりが得られ、ここで初めて原因除去に有効な手段がとれる。

III. 先天異常の原因

最後に原因について簡単にふれると、(a. 病因, b. 病態, c. 病因, d. 疫学)

1. 遺伝子の障害によるもの

- 環境変異源などによる遺伝子の欠損。
- 遺伝病の全て。
- McKusik のマニル¹⁰⁾ (代謝異常も入る)
- 出生時の1%ぐらい、1疾患10万人に1人。

2. 染色体の切断によるもの

1. と同じ原因だが障害が大きい。
- 知能低下、精薄がほとんど。
- 染色体型の異常、染色体培養 (分染法) によって診断できる。

d. 不明

3. 染色体の分裂機構の障害

- 細胞分裂の障害因子、加齢など。
- 知能低下、精薄、発育障害、ダウン症、ターナー症などが含まれる。
- 染色体数の異常、染色体培養で診断。
- 出生時の約1%以上。

4. 胎芽病

- 胎芽期 (受精から3カ月) の外因 (催奇因子) による。

b. 器官の発生障害 (奇形)

c. 先天奇形症候群の一部。

d. 生下時1%, 3歳までで発見可。

5. 胎児病

- 胎児期 (妊娠3カ月から出生まで) の外因による。
- 経胎盤で障害 (水銀、感染源)、レ線。
- 奇形は少ない。(諸検査による)
- 不明

6. 周生期障害

- 出生前後
- 脳酸素欠乏、感染などによる。
- 脳性麻痺など、原因追求は困難。
- 不明。

IV. おわりに

先天異常の症候について、ごく大筋を述べた。

患者を診察して、病名をつける診断という作業は、すでに述べたように必ずしも容易なことではないが、医師が避けて通れない問題である。

この問題の解決について、全く見通しがないわけではないことを理解して頂きたいと考えている。

いずれにしても、正確な診断と分類の根底には、正確な患者資料の収集と、人類遺伝学などの基礎的学問の普及がある。

いうまでもなく、症候論は、疫学的研究、原因追求といった面への波及が見込まれる臨床医学の重要な一面であり、この学問の発展を期待したい。これが患者の幸福に与える恩恵が大きいと信ずる。

文 献

- 1) 木田盈四郎: 先天奇形症候群パンチカードシステムによる診断の手引き, 医学書院, 1974.
- 2) 森田優一: 意志決定の統計学, 講談社 現代新書, 1973.
- 3) 野村 裕, 中村正彦共訳: 臨床診断への新しい道一

意思決定の理論と実際—Lee B. Lusted 著 1976, コロナ社.

- 4) Warner, H. R., and Stauffer, W. M.: Some techniques for computer assisted diagnosis of heart disease. In Proceedings on Automated-Data Processing in Hospitals. Elsinore, Denmark, April-May 1966, pp. 362-74. (文献3)より引用)
- 5) 野村 裕, 中村正彦共訳: 臨床診断への新しい道—意思決定の理論と実際—, p. 7, 1976.
- 6) 木田盈四郎: 先天奇形診断学, 小児神経の進歩V,

診断と治療社, 1976.

- 7) 野村 裕, 中村正彦共訳: 臨床診断への新しい道—意思決定の理論と実際—, p. 57, 1976.
- 8) 木田盈四郎: サリドマイド胎芽病の診断基準についての考察, 日医新, 2530, 47-50, 1972.
- 9) 木田盈四郎: Bayes の定理を用いて四肢奇形の診断基準を作る試み, 小児科臨床, 投稿中, 昭和51年.
- 10) McKusick: Mendelian inheritance in man, The Johns Hopkins University Press. 4. ed. 1975.

先天性四肢障害に関する臨床的研究

(Hurler 症候群の骨変化と欠損酵素)

岐阜大学小児科 折 居 忠 夫

遺伝性ムコ多糖代謝異常症(MPS 症)はムコ多糖の分解に関与する lysosome 由来の酵素である各種の glycosidase および sulfatase の欠損により惹起される遺伝性代謝異常症である。全身の各組織(間葉組織, 脳組織, 内臓組織)にムコ多糖の蓄積をきたし臨床的に多彩な症候すなわち特有の顔貌, 軟骨内化骨障害, 関節の伸展制限, 心障害, 角膜の混濁, 知能障害を惹起しムコ多糖尿を伴うことが特徴である。現在次のごとく分類されている。すなわち α -L-iduronidase deficiency である,

① MPS IH (Hurler syndrome), ② MPS IS (Scheie syndrome), ③ MPS IH/S (Hurler-Scheie compound), iduronate sulfatase deficiency である, ④ MPS II A (Hunter syndrome, severe), ⑤ MPS II B (Hunter syndrome, mild), heparan sulfate sulfatase deficiency である, ⑥ MPS III A (Sanfilippo syndrome A), N-acetyl- α -D-glucosaminidase deficiency である, ⑦ MPS III B (Sanfilippo syndrome B), chondroitin sulfate N-acetyl hexosamine sulfate sulfatase deficiency である, ⑧ MPS IV (Morquio syndrome), N-acetylgalactosamine-4-sulfatase deficiency および Arylsulfatase deficiency の認められる ⑨ MPS I VA (Maroteaux-Lamy syndrome, classic form), ⑩ MPS VIB (Maroteaux-Lamy syndrome, mild form) および β -glucuronidase deficiency である ⑪ MPS V II である。

今回筆者は MPS 症の各型の骨変化について検討を鑑別の資料にせんと試みたが無意味であることに気付いた。

最近筆者は臨床症候尿中ムコ多糖の分析所見から MPSI 型と考えて発表して来た症例で α -L-iduronidase の欠損を認めない3症例を経験した。

症例1と2(図1)は兄弟で兄は9才, 弟は4才の時精査を行っている。症例3(図1)は両親がまたいとこ結婚で4才の時精査を受けている。症例1, 2, 3ともに特有の顔貌, 角膜の混濁, 高度の精神運動発達遅延, 関節の運動制限, 特有の軟骨内化骨障害, 肝脾腫(症例1, 肝7cm, 脾3.5cm; 症例2, 肝5cm, 脾1.5cm; 症例3, 肝3.5cm), 臍ヘルニアなどの特徴的症候と組織学的所見を備え, 尿中ムコ多糖の増量とから典型的な MPSI (Hurler 症候群)と診断していた。症例1は15才で死亡したが12才時重心施設へ収容され, 2年前より嚥下困難のため経管栄養, 死亡1年前より流涎の嚥下も不能となり, 頻回の吸引を行っており, 除脳強直の状態で痛覚にのみわずかに反応していた。症例2は現在11才であるが症例1よりも症状が軽く, 排尿排便は教えないがなお歩行が可能である。症例3は現在10才で歩行は出来ず排尿排便は教えないが長時間椅子に坐っていることができる。

3症例の骨所見では図2に示す如く椎骨のレ線像では椎体は卵形で前後径の短縮, 楔状変形, スパーテル様肋骨を認める。骨盤(図3)は腸骨下部狭小臼臼は拡大して不規則である大腿骨頸部は狭くさらに大腿骨骨頭核の扁平化を認める。手部(図4)では橈骨と尺骨は太く, 手根骨の骨化遅延, 中手骨近位端の尖鋭化, 指関節の屈曲拘縮がみられる。

↓ **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

成書によれば、「症候 symptom とは疾患の存在を指示する現象である」と述べられている。その中で、他覚的症状は徴候 sign として特に区別していることが多い。

生まれつきの疾患の中には、本人に障害として意識されぬものや、日常生活にさして障害にならぬものがある。将来悪化が見込まれるために、治療の対象と考えられる場合などには疾患として扱われる。生まれた時すでにみられる現象を先天性 congenital といい、正常域から外れているものを異常 anomaly という。