

外表奇形のモニタリングに関する 研究小委員会のまとめ

分担研究者 丸毛 英二

研究協力者 荻野 洋一 松井 一郎 荻田 幸雄

芦沢 正見 日暮 真 神保 利春

先天異常モニタリング

1. モニタリング

“monitor” という語は “warn” を意味するラテン語 “monere” に由来し、定期的、継続的にある事象を監視記録する行為に用いられ、近年環境汚染が社会問題になるに伴ない、環境測定領域でよく用いられ、そのデータに基づいて警報あるいは関係機関に警告などの行政措置がとられている。

一方、フランス語の “surveiller” 由来のサーベイランスなる語は元来感染容疑者の行動監視の意味で使われた検疫用語であったが、今日では感染症、非感染症を問わず、発生から流行（頻発）情報の収集、その整理・解析・結果の迅速な配布、対策計画の設定及びその実施に必要な一切の情報活動を総合して表現する語として好んで用いられ、一口でいえば “information for action” であるともいわれている。このようなサーベイランスの一連の枠組みのなかでのモニタリングというと、きまった測定場所（定点）を設け、特定の測定者が定期的・継続的に特定の事象に対して情報収集・解析を行う、いわばサーベイランスの一要素として位置づけられる。しかし、現在、モニタリングとサーベイランスという言葉はこのような区別なく用いられ、ほとんど同義語とってよいと思われる。

2. 先天異常モニタリングのねらいと目的

先天異常モニタリングは、人類集団における奇形や突然変異の頻度をモニターすることによって、環境における未知の突然変異原や催奇形原の集団内への導入、あるいは増加を早期に発見し指摘することがねらいであり、主として環境要因によるヒトの先天異常発生の抑止に役立つことを目的とするものである。

しかし、実際に突然変異原や催奇形原を直接ヒトの胎芽・胎児標本を用いて確認することは倫理上の制約があるため、間接的な方法ではあるが、奇形・染色体異常・血清蛋白構成アミノ酸の構造変異などを変動の指標（マーカー）として化学物質などの未知変異原・催奇形原の導入および既知変異原・催奇形原へのばく露による影響の増大を常時監視するわけである。

3. モニタリングのためのマーカーの選定と診断基準の統一

マーカーには突然変異原検出のためのマーカーと催奇形原検出のためのマーカーがある。

前者には軟骨發育不全症・無虹彩症・Apert 症候群などの常染色体優性疾患の発生頻度、上述の血清蛋白の構造の変異、染色体の異常、性比の変動などがあるが、専門的な検査機関を必要としたり、発生頻度の稀な遺伝性疾患ではかなり大きなサイズの対象集団を必要とするという難点がある。

後者のマーカーには比較的容易に視診で確認できる外表奇形が適している。厚生省先天異常モニタリング研究神奈川班では48種類、大阪府班では22種類の外表奇形が選定されモニタリングが試行されている。

現在、国際的な先天異常モニタリング組織である International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring System (ICBDMS, 本部ニューヨーク) では11のマーカー*を定め、加盟モニタリングプログラム(現在22ヵ国にわたり17のプログラムが参加)からの四半期ごとにそれぞれの発生報告を集計配布しているが、11という数は国際比較のための最大公約数的のものであって、これで十分という意味ではない。

なお、マーカーである既知の先天奇形のみにとらわれていては、新しく導入された未知物質へのばく露がもたらす新しいタイプの症候(群)を逸するおそれがあり、いずれにせよ、全身の外表をくまなく精視して、あらかじめ定めたクライテリアに合致した外表奇形には記載しておくことが肝要である。そのため「その他の(外表)奇形」欄は欠かすことはできない。

マーカーの選定にあたっては催奇形原の影響に対しなるべく感度のよいもので、しかも診断のバラツキの少ないものが望ましい。また頻度変化の検出感度は出現が高頻度ほど大になるので、比較的高頻度の奇形がマーカーとしては適している。一方、検出の特異性については、先天異常の大多数の成因が多因子性であり、単一の環境因子との1対1の対応をとることはきわめて少ないと考えられ、表現型の特異性が高く、しかも頻度も少なくないものに目をつければよいことになっているが、実際問題として難しい。

催奇形原による先天異常には複合奇形が特異(サリドマイドの例、風疹症候群の例)であることからみて、複合奇形の出没にさいしては別にプールしてモニターすることが望まれる。また低体重児には、相対的に小奇形もふくめ先天異常が多発することが知られているので、ハイリスクグループとみなして、特別の監視体制下におくことも考えられる。化学的物質にふれる作業に従事する婦人集団についても、プロスペクティブに、また、レトロスペクティブな監視を強め、できれば流産胎芽をふくめた検査が望まれよう。

診断の見方をなるべく均一にするためには、診断基準の統一は不可欠であり、手引きを作成して、標準化されたフォーマットにきめられた手順に従って記載することが必要となる。

4. 集団のサイズと頻度変化の検出

集団のサイズと出現頻度によって検出力は左右される。たとえば比較的高頻度のマーカーの頻度が0.001の場合、集団のサイズが10万であると、頻度変化が22.2%以上で有意の変化といえるが、サイズが1万になると、83.9%以上の変化がないと有意の増加とはいえなくなり、検出力は甚だしく低下する。

頻度の増加を有意性をもって警告するためには当然モニタリング開始前にベースライン頻度（平常発生頻度）がマーカーごとに定められる必要がある。

有意性の検定には、品質管理に用いられる QC チャート法、Shewart chart 法、cusum test 法、Z-test 法などがある。

5. 先天異常モニタリング体制

先天異常児出産情報に具備すべき項目としてつぎのものがあげられる。①異常（奇形）の名称，②出産場所，③産婦の居住地，④分娩年月日，⑤患児の父母の年令，⑥血族婚の有無，⑦患児の性，⑧生・死産の別，⑨出生時体重，⑩在胎期間，⑪患児の父母の職業（要すれば職歴），⑫妊娠前，妊娠中の飲酒歴，喫煙歴，⑬薬剤，レ線などその他 potential teratogens に対する曝露歴など。

モニタリング体制には大別して，①立会医師（要すれば助産婦もふくめる）からの届出制によるもの（population-based であり，地域全体の incidence が得られる）。②協力指定病院を設定して情報収集を所定のフォームで行うものがある。この場合は症例に対し 2～3 例のマッチドコントロールを設けて疫学的要因調査に即応することも可能である。

情報収集体制には公的責任を担保できるセンターを中心に若干のサテライトセンターが配置され，情報収集—検索—解析—警報（警告）の一連のプロセスがフィードバック機構をもったシステムとして機能することが要求されよう。プライバシー保護のためのシステムもサブシステムとしてセットしておくことも必要である。なお警報（警告）を示すレベルに達した場合は，機を失せず応急疫学チームが組めるようセンター，サテライトセンター，協力指定医療機関から成る調査機構がスタッフをふくめて前以って用意されていることが望まれる。そのためには薬剤・嗜好品・環境汚染物質などの環境モニタリングスラムと連関をもたせたトータルシステムが行政として指摘されることが今後の課題であろう。

なお先天異常モニタリングによって集積される情報や知見はモニタリング本来の目的以外に，先天異常の要因解明のための資料や，遺伝相談のための基礎資料として役立つほか，登録制とリンクすることによって，ひいては患児の福祉に役立つのみならず，集団としてのリハビリテーションなど福祉のたしかな推定値を提供することができよう。またハイリスク妊娠のケースが確認されることによって，先天異常の防止に貢献することが期待されるのである。

用語の解説

1. 先天異常・先天奇形・外表奇形の考えかたと用語の整理

日常の診療で，私達はかなり任意に先天異常・先天奇形・外表奇形あるいは内臓奇形などの用語を使いわけている。これらの用語はたがいに密な関連（共通集合）をもつものであり，また同義語ではない点わかっているが，議論のさいに混同したり，同義に扱ってしまうことがある。

現在，先天異常モニタリング・外表奇形調査の研究が進行している。この狙いは，外表奇形

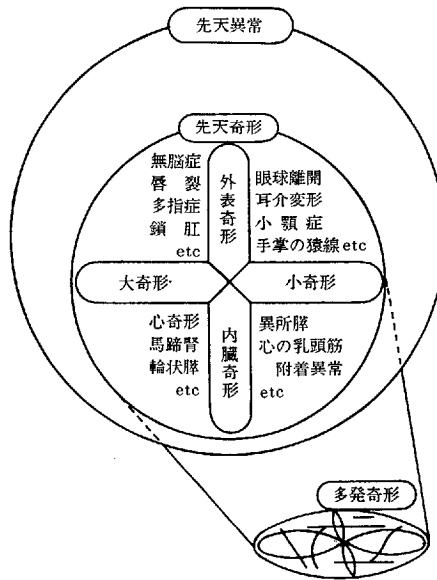


図1 先天異常と先天奇形の関連

という表現型（症状）の調査を通じて先天異常の発生動向を把握する点である。1961年のサリドマイド惨禍は、解明の発端があざらし肢症という悲惨な四肢奇形であった。したがって四肢奇形など外表奇形の把握はモニタリングのひとつの大きな柱で、環境要因の解明・規制から予防への道をひらくものであろう。

一方、先天代謝異常の一連の疾患は同じ先天異常であっても殆ど奇形を合併せず、通常は症状発現とともに乳児期以降で診断される（現在は一部で早期診断可能）。この一群は、突然変異遺伝子によるメンデル遺伝病で、この発生動向の把握もモニタリングの重要な柱のひとつとなっている。モニタリング研究では先天異常のそれぞれの領域で用いられる用語が複雑に交錯する。

そこで外表奇形の診断手順の解説にさきだって、先天異常モニタリングで議論される関連用語を簡潔に整理しておきたい。

図1は先天異常と先天奇形の関連を示したものである。先天奇形 congenital malformations は出生時にすでに存在する構造上の欠陥であり、形態異常の大きさは、大きなものから、顕微鏡的なものまで含まれる（通常のモニタリング研究ではもちろん後者は含まれない）。それらは体表表面に存在する場合も内部に生じることもある。家族発生をみる例や散発的な発生、遺伝性の疾患や遺伝と関係ない場合、単一臓器に発生するときと多発性の場合など、色々である。

先天奇形は、より広義の概念である先天異常 congenital anomalies, birth defects に含まれる。出生時に存在する機能の異常、生化学・代謝・諸検査の異常は先天異常であっても、先天

奇形とは当然区別される（先天代謝異常など）。一般には先天異常と先天奇形が同義的に使用され、また同義使用で支障のない場合も多い。とくに患者や親への対応のなかで、「奇形」という言葉のもつ強い響きは強烈な印象をあたえる。また、この言葉に対する社会の偏見は根づよく、家族への衝撃は一層加速される。先天異常と先天奇形が医学用語として区別されていて、家族に対する適宜な同義使用はむしろ必要であろう。

奇形 malformation という語の意味の変遷をたどってみると、本来意図したところは大きな形態異常で体表面の欠陥に限られていた。病理学の発達、剖検の実施とともに身体内部の構造異常が含まれていった。奇形の範囲が広がってきたが、新生児期で診断される奇形は限定されている。

内臓奇形たとえば心奇形や馬蹄腎 etc. などの多くは新生児期に気づかれずに過ごす。こどもの成長とともに障害が明らかになったり、あるいは偶然の健診機会から診断されることもある。新生児期に把握される奇形頻度はおおよそ1%前後であるが、たとえば1才以降の再調査、追跡調査では2倍、3倍の高値を示すことになる。

奇形を障害程度で区別することは重要である。奇形の大、小の区分—大奇形 major anomaly と小奇形 minor anomaly—は観察者による主観の混入は免れ得ないが、臨床での利用は診断や治療を進めるさい極めて有用である。前者は生命をおびやかしたり、機能面で重大なハンディキャップの原因となる奇形を指す。後者は医療の面から、あるいは美容の点で個人が社会生活を送るうえに支障のない程度の形態異常をさす。小奇形は奇形症候群の診断に際して重要である。

複数の奇形の存在はその扱いがむづかしい。二つの奇形がたまたま偶然に合併したのか、単一疾患（奇形症候群）の部分症状なのかを判断しなければならない。また近年の奇形研究の進展にともない、奇形症候群 malformation syndrome、奇形の併存 association、奇形の連鎖 anomalad、変形 deformation などの用語が登場してきている。必ずしも全体の合意を得たとはいえないが、この領域の用語も整理の試みが進められている。その内容を表1に示した。

2. 先天異常の病因と外表奇形

上述のように先天奇形は先天異常に含まれるのであるが、まず後者の基本概念を明らかにしておこう。

先天異常は通常、病因の作用する時期に従って、(1)遺伝子病 genopathy、(2)配偶子病 gametopathy、(3)胎芽病 embryopathy、(4)胎児病 fetopathy の四つのカテゴリーで区分されている。このなかには総計で最低2,000から3,000を超える疾患単位の存在が想定されている。

表2に先天異常の上記4区分の特徴を表示し、病因と疾患例示を記入した。病因は大別して遺伝が主役をしめる先天異常（広義の遺伝病）と環境因子が主役をしめる先天異常に区別される。通常は遺伝・環境の相互作用による先天異常（主として一般奇形）が追加されるのであるが、ここでは多因子性遺伝病として広義の遺伝病に含めた。

表2の最右欄に外表奇形の強さという表現で一応の方向づけを行ってみた。それぞれのカテ

表1 奇形の用語の整理

用語	英人名	内容	例	備考
小奇形	minor anomaly minor malformation	微少な形態の異常，治療の対象とならない	二分口蓋垂，猿線，内眼角贅皮	変質徴候と呼ぶことあり
大奇形	major anomaly major malformation	機能面で重大なハンディキャップの原因となる。美容上も社会生活面で支障をきたす	治療を要する奇形，口唇裂	
小変異	minor variation (minor variant)	正常個体でかなりの頻度に認められる微少な形態の変異	前額・項部・正中部の赤酒様血管腫，耳介のダーウィン結節，陰嚢水腫	奇形，小奇形と混同してはならない
奇形	malformation	限局した形成異常より生じる第1次の構造欠陥	口唇裂	
変形	deformation	かつては正常に形成された部分の形態または構造の変更	斜頸	
奇形の連鎖	anomalad	原発の構造異常に続発した奇形をあわせたもの	ロバン・アノマラド	通称はピエル・ロバン症候群
奇形症候群	malformation syndrome	同一の病因に由来すると考えられる一定数の奇形や障害が併存する傾向。これは単一の形態形成の過誤によるものではない	ダウン症候群	
奇形の併存	association	上記の anomalad や syndrome にあたるとは考えられない奇形の組合せ，知識が進めば上記に属すると判明するかも知れない	ウィルムス腫瘍に合併する半身肥大	

多発性の奇形疾患の分類

(iii) 知られている形態異常の症候群

(iv) 知られていない形態異常の症候群

A. 奇形症候群 malformation syndrome

1. 原因の分っているもの

a. 染色体異常

b. 遺伝子異常

(i) 知られている代謝異常

(ii) 知られていない代謝異常

c. 環境因子によるもの

2. 原因のわからないもの

B. 奇形の連鎖 anomalad

C. 奇形の併存 association

D. 上記のカテゴリーに属さない奇形の組合せ

ゴリーの疾患が外表奇形をもつ程度を大まかに示したものである。

多発性奇形（症候群）の診断

出生した新生児の外表奇形と緊急治療を要する内臓奇形を早期に診断し，対処することは極めて重要である。生命維持に危険で重篤な症状にみちびく奇形，あるいは目につきやすい場所の奇形は新生児期に容易に診断され，あるいは過大視されるであろう。しかし小さな母班，

表2 病因の作用時期による先天異常の疾病区分 (用語と考えかた)

ヒト発生の概式図	先天異常の区分	程度 (出生あたり)	一般的特徴	発生原因	先天異常の例示と病因		外表奇形の強さ
					追加する遺伝子の種類	遺伝様式	
	④ 遺伝子の時期 遺伝子病 Geno- pathy	1%	① 3,000 に近い疾患が記録されている。 ② 多くの種類の疾患が含まれる。奇形や各種の代謝異常、神経、筋疾患など。 ③ 重症のもの、重症のもの、区々。	① 新しい突然変異の発生 ② 親のひとりか優性遺伝病 ③ 親が劣性遺伝病の保因者	① メンデル遺伝法則に従う。 ② 優性遺伝病は親から子に劣性遺伝病は保因者による伝達で、世代的 skip をみる。 ③ または血縁に多い。	① 常染色体性優性遺伝病：多指症、マルファアン症候群 ② 常染色体性劣性遺伝病：鎌状赤血球症、フェニルケトン尿症、チロシノーシスなど多くの先天代謝異常 ③ X 染色体遺伝病：血友病、色盲、Duchenne 型筋ジストロフィー	(-) #
	⑥ 配偶子の時期 配偶子病 Gameto- pathy	0.5%	① 配偶子病は染色体異常のことと、100種類に近い疾患がある。 ② 全身性の障害で、成長障害、多発奇形、精神薄弱を合併する。	① 染色体突然変異の発生 ② 親が配座保因者	① 殆んどが親の生殖細胞突然変異から生じる。 ② 一部の親は配座保因者で遺伝的危険度が高い。	① 常染色体異常：ダウン症候群、13 トリソミー症候群、18 トリソミー症候群、猫泣き症候群 ② 性染色体異常：ターナー症候群、クラインフェルター症候群、超女性 (XXX), XYY 症候群	#
	⑦ 胎芽の時期 胎芽病 Embryo- pathy	3%	① 一般奇形の大多数が含まれる。遺伝と環境相互作用の結果生じると考えられている。 ② 疾患数は多い。	① 遺伝的背景は明らかだが、発症機序は不明。 (奇形発症のしきい説)	① 数ヶケの数十対の遺伝子環境因子も重要	① メンデル法則に従わない。 ② 経験的再現危険率はメンデル遺伝病より低い。	(-) #
	⑧ 胎児の時期 胎児病 Feto- pathy	1.5%	① 胎芽病とは異なる奇形形成はなく、症状は機能障害が中心である。	① 薬剤、化学物質の作用結果として ② 母体のウイルス感染 ③ 放射線	① 梅毒、トキソプラズマ、サイトメガロウイルス、ヘルペスウイルス etc. による母体感染 ② 胎児性水俣病、新生児カネキニ油病、胎児性ヒダントイン症候群、etc. ③ 胎児性アルコール症候群 ④ 母体の糖尿病と巨大児出生、母体の甲状腺・副甲状腺疾患と胎児病、etc. ⑤ 胎児性赤芽球症(血液型は遺伝決定による)、双生児間輸血症候群、etc.	① 環境因子が主役の先天異常 ② 環境因子が主役の先天異常	(-) #

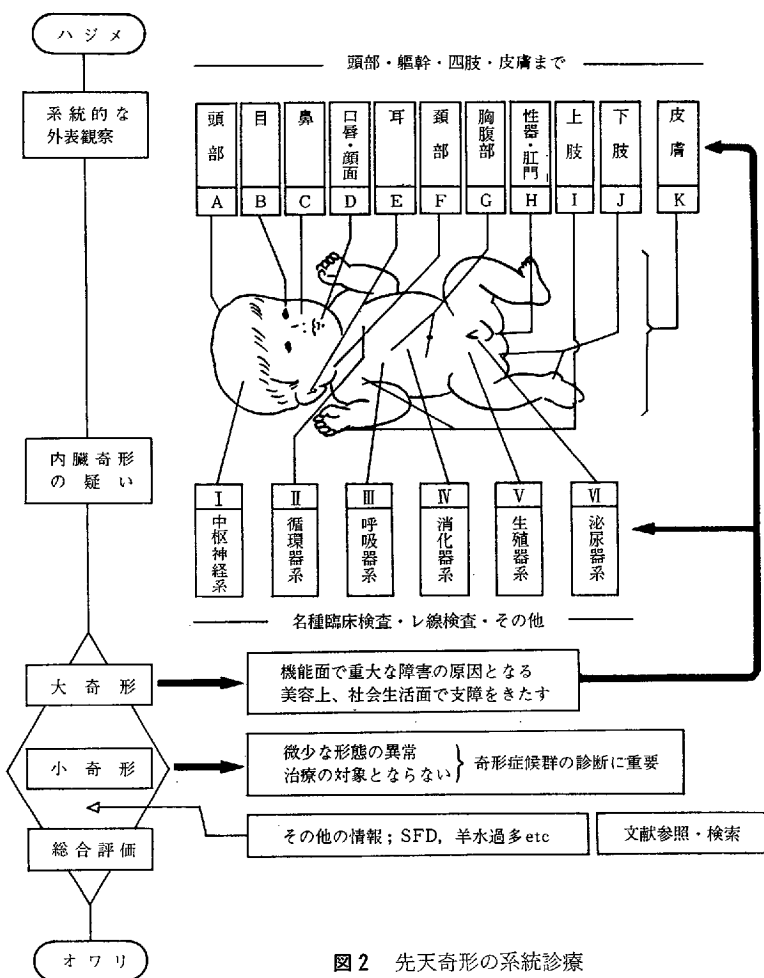


図2 先天奇形の系統診療

Café an lait 斑，顔面・四肢にみられる小奇形などの多くは見過されることも多い。当然のことながら一定の手順に従った系統的な診療が重要である。

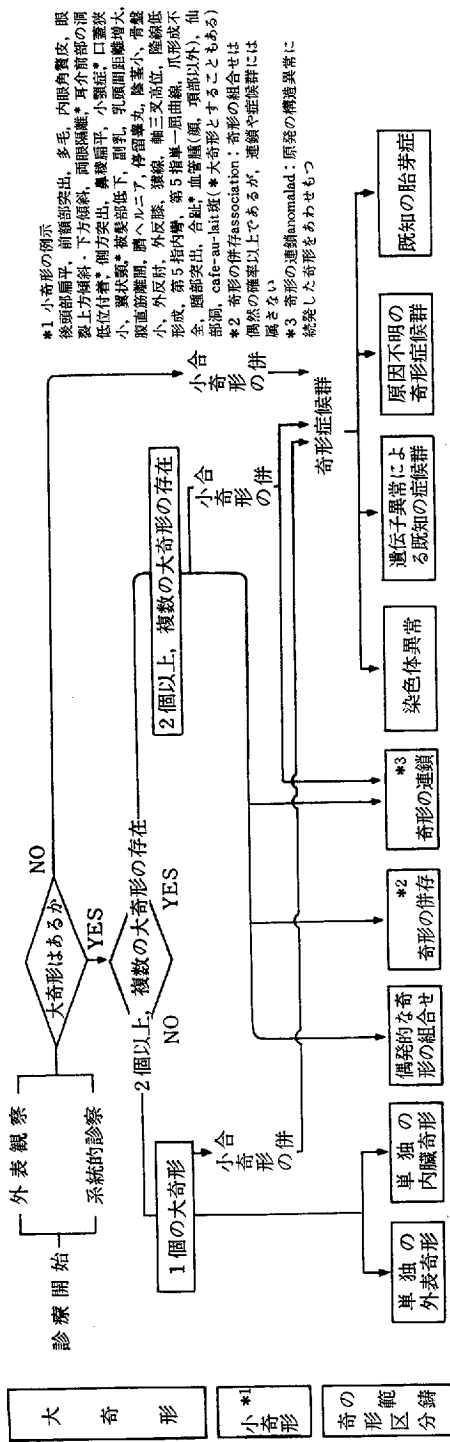
図2に診療の流れを図示した。図の身体各部に対応する奇形の例を表3に示した。診療の要点は，見落しのないようにノの一語につける。

実際に患児を前にしたときの判断は，(1)奇形は単独のものか，(2)複数であるか，が最初の方向づけであろう。個々の異常については，(3)大奇形 major anomaly か，(4)小奇形 minor anomaly か，あるいは(4)新生児にみられる正常形質の小変異か，を評価する。単独の奇形のばあい医療対応の方向づけは容易である。緊急度に応じて，(1)緊急の新生児外科手術（臍帯ヘルニア，鎖肛 etc.），(2)随伴症状に対する早期の対処（重症心奇形の心不全，唇裂/口蓋裂のさいの哺乳障害 etc.），あるいは(3)産科退院後一定の時期を経ての根治治療コース（多指症，尿道下裂 etc.）などの方向づけを行う。

新生児期の単独奇形で特に注意すべきは半陰陽である。出生時の外性器のみによる性の判定

表3 外表奇形と内臓奇形

区分	部位と器官系	奇形の例示
外表奇形	1 頭蓋	無脳症, 頭蓋脊椎破裂, 脳髄膜瘤, 小頭症, 先天性水頭症
	2 眼	無眼球症, 小眼球症, 牛眼, 先天性白内障, 虹彩欠損, 眼瞼欠損, 単眼症
	3 鼻	鼻翼欠損, 単一鼻孔, 二分鼻
	4 口唇・顔面	唇裂, 正中唇裂, 横顔面裂, 斜顔面裂, 口蓋裂, 小下顎症, 先天性歯, 無歯症
	5 耳	外耳道閉鎖, 小耳症, 無耳症, 埋没耳, 副耳, 耳垂裂, 耳垂欠損, 耳瘻孔
	6 頸部	翼状頸, 先天性頸癭, 先天性頸部リンパ管腫
	7 軀幹	漏斗胸, 胸筋欠損, 副乳, 先天性脊柱彎曲異常, 心臓脱出, 腹壁破裂, 先天性腹壁筋欠損 (prune belly 症候群), 臍帯ヘルニア, 脊髄髄膜瘤, 膀胱外反
	8 性器・肛門	尿道下裂, 尿道上裂, 停留睾丸, 陰莖低形成, 陰核肥大 (女性仮性半陰陽), 膣欠損, 鎖肛
	9 上肢	多指症, 欠指症, フォコモリー, ペロメリー, 合短指症, 先天性絞扼輪症候群, 裂手症, 巨指症, 先天性爪甲欠損症, 内反手, 関節拘縮
	10 下肢	大腿骨欠損, 脛骨欠損, 腓骨欠損, フォコモリー, ペロメリー, 多趾症, 欠趾症, 合趾症, 裂足症, 巨趾症, 先天性絞扼輪症候群, 先天性股関節脱臼, 内反足
	11 皮膚	過剰伸展, 血管腫, 母斑, 先天性魚りんせん
内臓奇形	I 中枢神経系	無回転, 小回転, 大回転, 異所発生, 無嗅脳症, 単脳室, 前脳症, 小脳髄症, 巨脳症, 孔脳症, 脳梁欠損症, 透明中隔欠損症, 透明中隔嚢胞, 脳神経枝欠損, 二分脊髄, 髄膜瘤, 小脳欠損症, 水頭症
	II 循環器系	心房中隔欠損, 心室中隔欠損, 動脈管開存, 肺動脈弁狭窄, 三尖弁閉鎖, 僧帽弁狭窄, 大血管転位, 心内膜欠損症, 総動脈幹遺残, 単心室, 二腔心, ファロー四徴, 大動脈閉鎖, エプシュタイン奇形, 左心形成不全症候群, 右胸心, 大動脈縮窄症, 僧帽弁閉鎖不全, 左心室憩室, 肺動静脈瘻, 肺動脈還流異常, 右側大動脈弓, 大血管輪, 冠動脈起始部異常
	III 呼吸器系	総鼻腔閉鎖, 喉頭横膜, 先天性喉頭喘鳴, 重複声帯, 気管無形成, 気管憩室・気管支憩室, 気管狭窄, 気管瘻肺の無形成, 先天性のう胞肺, 肺葉欠損, 過剰肺葉, 横隔膜ヘルニア, 先天性横隔膜挙上症
	IV 消化器系	食道閉鎖, 食道気管瘻, 食道狭窄, 重複食道, 短縮食道, 先天性幽門狭窄, 十二指腸閉塞, 十二指腸重複, 総腸間膜症, 腸管回転異常, 移動結腸, ヒルシュスプルング病, 輪状痔, 内臓逆位, 異所性痔, 痔管狭窄, 痔囊腫, 胆道欠損, 胆道閉鎖, 先天性胆管拡張症, 肝嚢腫
	V 生殖器系	卵巣欠如, 線状卵巣, 卵巣睾丸 (真性半陰陽), 性腺發育異常, 重複子宮, 双角子宮, 単角子宮, 子宮の無形成, 処女膜閉鎖, 睾丸無形成
	VI 泌尿器系	両側腎無形成, 単腎, 過剰腎, 嚢胞腎, 馬蹄腎, 腎形成不全, 腎位置異常, 重複腎, 重複腎盂, 重複尿管, 尿管異常開口, 尿管憩室, 膀胱欠損, 重複膀胱, 膀胱憩室, 尿道直腸瘻, 尿管無形成および形成不全, 尿管管降下不全, 尿管管瘻, 尿道欠損症, 前部尿道憩室・重複尿道



*1 小奇形の例示
後頭部扁平、前額部突出、多毛、内眼角贅皮、眼裂上方傾斜、下方傾斜、両眼内眦、耳介前部の溝底位付着、側方突出、鼻蹼扁平、小顎症、口蓋狭小、翼状頭、被髪部低下、副乳、乳頭間距離増大、尿道遊離頭、膈ヘルニア、停留嚢丸、陰莖小、骨盤小、外反肘、外反膝、猿線、軸三叉並位、陰嚢不形成、第5指内巻、全、圓部突出、合配、血響腫(頭、項部以外)、仙部洞、cafe-au-lait斑(*大奇形とすることもある)

*2 奇形の併存association: 奇形の組合せは偶然の確率以上であるが、連鎖や症候群には属さない

*3 奇形の連鎖anomalad: 原発の構造異常に続発した奇形をあわせもつ

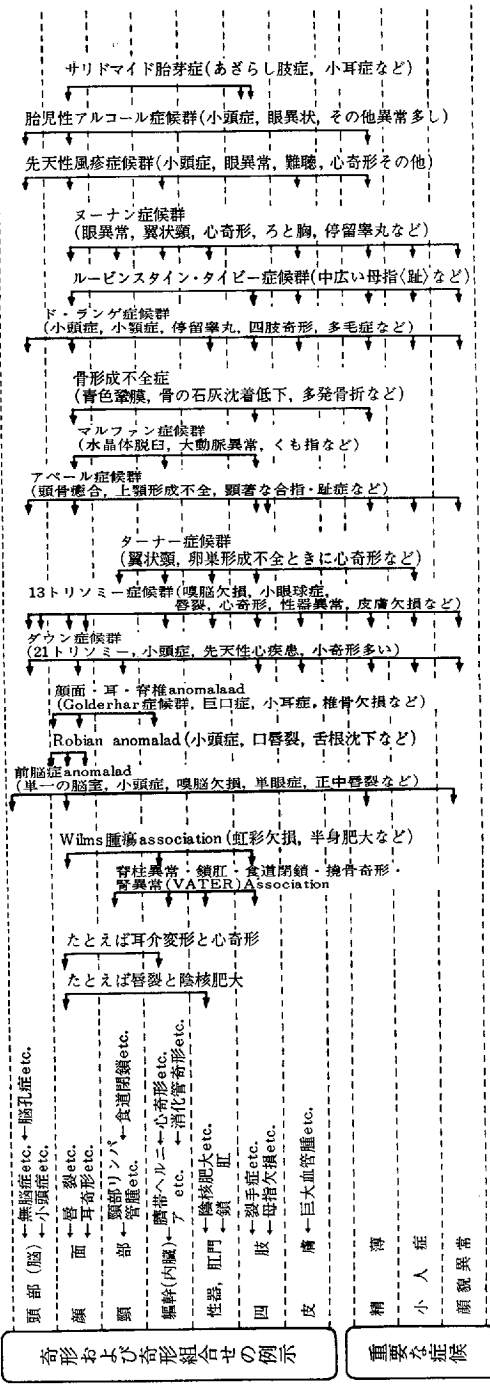


図3 多発奇形奇形の診断

は99.9%まで問題がないであろう。しかし、半陰陽など紛らわしい外性器の場合は安易な判断はしてはならない。最近ではX染色質、Y染色質、染色体分析が容易に行えるから、遺伝的な性 (genetic sex) を知り、将来の方向づけを慎重に考えるべきである。そのためには早急に他科の専門医 (泌尿器科, 小児科, 内分泌科, 遺伝科など) と協議すべきである。ときには将来の性の変更を配慮した名前 (ひろみ, かおるなど) を示唆する必要も生じよう。出生届の期間が14日以内であるから上記を急ぐ必要がある。将来の性の変更は家庭裁判所で煩雑な手続きを要し、また両親の精神的苦痛は非常に大きいから、出生後早期の正しい対応は極めて重要である。

複数の奇形が存在するばあい、診断の方向づけは簡単でないことが多い。しばしば遭遇する唇裂/口蓋裂はもちろん単独奇形として発症することが圧倒的に多いが、奇形症候群に随伴する部分症状のことも少なくない。13トリソミーの60%に、18トリソミーの15%に、またダウン症候群でも稀 (0.5%) に合併する。その他の染色体異常、前脳症、原因不明の奇形症候群、そのほか優性・劣性の遺伝病に合併することも多く、唇裂/口蓋裂を部分症状とする疾患数は70余にあがっている。複数の奇形では状態がより重篤であるから、初期の診断と治療の方向づけが重要。

複数の奇形を診断するさい奇形症候群にいたる診断手順を図3にまとめ、奇形のカテゴリーと対応させた。奇形症候群は複数の大奇形の存在 (原則として) に加えて、多数の小奇形の合併が特徴である。おもな小奇形は顔面 (および手) に集中しているから、患児を一瞥した印象が大きな診断根拠となる。このような瞬時的、直観的診断 Augenblick (eyeblick) diagnosis は以外と信頼度も高く、そのことは多数の助産婦、看護婦が新生児期のダウン症候群をかなりの確に診断している現実から窺うことができる。

図3にはそれぞれの奇形カテゴリーの例示を行ったが、疾患の種類は多数存在する。個々の疾患の表現型の特徴は容易に暗記できないから診断手引き書を活用することが望ましい。

先天奇形の国際疾病分類 (ICD)

先天奇形の過去の疫学調査をみると、それぞれの調査が独自に先天奇形の定義や分類を行っており統一がみられない。病因がまちまちであり、かつ膨大な疾患数を対象とする先天奇形の分類を一側的な配列とすることは容易ではない。

現在、国際的にもっとも通用する先天奇形の分類は、WHO の国際疾病分類 International Classification of Diseases (略称 ICD) である。原前世紀末、疾病分類の国際会議が準備され基本分類が作成された。この分類はほぼ10年毎の改訂を経て現在にいたっており、1975年の第9回修正が最も最近の分類である。

国際疾病分類は全ての疾病と障害を17の大分類群にまとめている。

伝統的な5大分類体系が受け継がれ、それらは 1) 全身病 (I, II, III), 2) 解剖学的系統別の疾患 (IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XII, XIII), 3) 分娩・先天異常・周産期疾患 (XI,

XIV, XV), 4) 症状など (XVI), 5) 損傷および中毒 (XVIII) である。

先天異常は第 XIV 章に一括されるが、この内容は殆どが体表部および内臓の形態異常であり、第 7 回修正以前に用いられた先天奇形をそのまま引きついでものである。したがって奇形—形態異常の分類には XIV 章をそのまま用いることができる。

ところで先天異常のなかで、先天代謝異常、遺伝性血液疾患、その他多くの奇形を伴わない先天異常は ICD でそれぞれの臓器系統の疾病に分類されている。先天異常の全容を把握するためにはこうした疾患の再掲集計が必要である。その他複合奇形や奇形症候群の扱いについても問題を残している。

ICD は世界各国で最も広く使用されている疾病であるが、このほかに Systematized Nomenclature of Medicine (SNOMED-SNOP の改訂版)、米国病理学会命名委員会の分類などがある。

表 4 国際疾病分類 (ICD) の大分類

I. 感染症および寄生虫症 (001—139)
II. 新 生 物 (140—239)
III. 内分泌、栄養および代謝疾患ならびに免疫障害 (240—279)
IV. 血液および造血器の疾患 (280—289)
V. 精 神 障 害 (290—319)
VI. 神経系および感覚器の疾患 (320—389)
VII. 循環系の疾患 (390—459)
VIII. 呼吸系の疾患 (460—519)
IX. 消化系の疾患 (520—579)
X. 泌尿生殖系の疾患 (580—629)
XI. 妊娠、分娩および産じょく〈褥〉の合併症 (630—676)
XII. 皮膚および皮下組織の疾患 (680—709)
XIII. 筋骨格系および結合組織の疾患 (710—739)
XIV. 先 天 異 常 (740—759)
XV. 周産期に発生した主要病態 (760—779)
XVI. 症状、徴候および診断名不明確の状態 (780—799)
XVII. 損傷および中毒 (800—999)
損傷および中毒の外因の補助分類 (E 800—E 999)
健康状態に影響を及ぼす要因および保健サービス受療の理由に関する補助分類 (V 01—V 82)
作因による産業災害の分類
() 内は ICD 番号

*クリアリングハウスの11マーカー

1. 無脳症, 2. 脊椎破裂, 3. 先天性水頭症, 4. 口蓋裂, 5. 唇裂および唇裂を伴う口蓋裂, 6. 気管食道瘻, 食道閉鎖および狭窄, 7. 結腸・直腸および肛門管の閉鎖および狭窄,
8. 尿道下裂および上裂, 9. 上下肢の減数異常, 10. 臍ヘルニア, 11. 母年令 30 才未満/以上別のダウン症候群

表5 国際疾病分類(第9修正, 1975)による主要な先天異常

XIV 先天異常	745.3 単心室	750 上部消化管のその他の先天異常
740 無脳症及び類似異常	745.4 心室中隔欠損	750.0 舌小帯短縮(症)
740.0 無脳症<体>	745.5 二次口型心房中隔欠損	750.1 舌のその他の異常
740.1 頭蓋脊椎披裂	745.6 心内膜床欠損	750.2 口腔及び咽頭のその他の明示された異常
740.2 後頭孔脳脱出(症)	745.7 二腔心	750.3 気管食道瘻, 食道閉鎖及び狭窄
741 脊椎披裂<二分脊椎>	745.8 その他	750.3a 気管食道瘻及び食道閉鎖
741.0 水頭症を伴うもの	745.9 詳細不明の中隔欠損	750.3b 食道狭窄及びその他
741.9 水頭症の記載のないもの	746 心臓のその他の先天異常	750.4 食道のその他の明示された異常
742 神経系のその他の先天異常	746.0 肺動脈弁の異常	750.5 先天性肥厚性歯門狭窄
742.0 脳ヘルニア<瘤>	746.1 先天性三尖弁閉鎖及び狭窄	750.6 先天性(食道)裂孔ヘルニア
742.1 小頭症	746.2 エプスタイン(Ebstein)奇形<病>	750.7 胃のその他の明示された異常
742.2 脳の減少奇形	746.3 先天性大動脈弁狭窄	750.8 上部消化管のその他の明示された異常
742.3 先天性水頭症	746.4 先天性大動脈弁閉鎖不全(症)	750.9 上部消化管の詳細不明の異常
742.4 脳のその他の明示された異常	746.5 先天性僧帽弁狭窄(症)	751 消化系のその他の先天異常
742.5 脊髄のその他の明示された異常	746.6 先天性僧帽弁閉鎖不全(症)	751.0 メッケル(Meckel)憩室
742.8 神経系のその他の明示された異常	746.7 左心形成不全症候群	751.1 小腸の閉鎖及び狭窄
742.9 脳, 脊髄及び神経系の詳細不明の異常	746.8 心(臓)のその他の明示された異常	751.1a 十二指腸閉鎖
743 眼の先天異常	746.9 心(臓)の詳細不明の異常	751.1b 空腸閉鎖
743.0 無眼球症	747 循環系のその他の先天異常	751.1c 回腸閉鎖
743.1 小眼球症	747.0 動脈管開存	751.1d 十二指腸狭窄
743.2 牛眼<水眼>	747.1 大動脈縮窄<絞窄>	751.1e 空腸狭窄
743.3 先天性白内障及び水晶体異常	747.2 大動脈のその他の異常	751.1r 回腸狭窄
743.4 コロボーム及びその他の前房の異常	747.3 肺動脈の異常	751.1g その他
743.5 後房の異常	747.4 大静脈及び肺静脈異常	751.2 結腸, 直腸及び肛門管の閉鎖及び狭窄
743.6 眼瞼, 涙器及び眼窩の先天異常	747.5 臍動脈の欠如<欠損>又は低形成<形成不全>	751.2a 結腸閉鎖
743.8 眼のその他の明示された異常	747.6 末梢血管系のその他の異常	751.2b 直腸閉鎖
743.9 詳細不明の眼の異常	747.8 循環系のその他の明示された異常	751.2c 肛門閉鎖
744 耳, 顔及び頸の先天異常	747.9 循環系の詳細不明の異常	751.2d 先天性結腸狭窄
744.0 聴力障害の原因となった耳の異常	748 呼吸系の先天異常	751.2e 先天性直腸狭窄
744.1 副耳	748.0 後鼻孔閉鎖	751.2r 先天性肛門狭窄
744.2 耳のその他の明示された異常	748.1 鼻のその他の異常	751.2g その他
744.3 耳の詳細不明の先天異常	748.2 喉頭横隔	751.3 ヒルシュスプルング<Hirschsprung>病及び結腸のその他の先天性機能障害
744.4 鰓溝, 鰓のう<囊>胞, 鰓瘻及び前耳洞	748.3 喉頭, 気管及び気管支のその他の異常	751.4 腸固定の異常
744.5 頸翼<webbing of neck>	748.4 先天性のう<囊>胞肺	751.4a 腸回転異常(症)及び結腸腸間膜症
744.8 顔及び頸のその他の明示された異常	748.5 肺の無発生, 低形成<形成不全>及び異形成	751.4b その他
744.9 詳細不明の顔及び頸の異常	748.6 肺のその他の異常	751.5 腸のその他の異常
745 心臓球の異常及び心中隔閉鎖異常	748.8 呼吸系のその他の明示された異常	751.6 胆のう<囊>, 胆管及び肝(臓)の異常
745.0 総動脈幹遺残	748.9 呼吸系の詳細不明の異常	751.6a 先天性胆道閉鎖
745.1 大血管の転位<転換>	749 口蓋裂及び唇裂	751.6b 先天性胆管拡張症
745.2 フェロー四徴	749.0 口蓋裂	
	749.1 唇裂	
	749.2 唇裂を伴う口蓋裂	

751.6c 先天性肝多のう〈囊〉胞性疾患	754.4 先天性反張膝及び脚〈下肢〉の長骨の彎曲	た異常
751.6a その他	754.5 足の内反異常	757.4 毛髪のみ示された異常
751.7 脾(臓)の異常	754.6 足の外反異常	757.5 爪のみ示された異常
751.8 消化系のその他の明示された異常	754.7 足のその他の異常	757.6 乳房のみ示された異常
751.9 消化系の詳細不明の異常	754.8 その他の明示されたもの	757.8 外皮のその他の明示された異常
752 生殖器の先天異常	755 四肢のその他の先天異常	757.9 外皮の詳細不明の異常
752.0 卵巣の異常	755.0 多指〈趾〉(症)	758 染色体異常
752.1 卵管及び広間膜の異常	755.1 合指〈趾〉(症)	758.0 ダウン〈Down〉症候群
752.2 重複子宮	755.2 上肢の減数異常	758.1 パトウ〈Patau〉症候群
752.3 子宮のその他の異常	755.3 下肢の減数異常	758.2 エドワード〈Edward〉症候群
752.4 子宮頸, 膣及び女性外生殖器の異常	755.4 詳細不明の肢の減数異常	758.3 染色体欠失症候群
752.5 停留睪丸	755.5 上肢のその他の異常, 肩甲帯を含む	758.4 正常個体における平衡性染色体転座〈balanced autosomal translocation〉
752.6 尿道下裂及び尿道上裂	755.6 下肢のその他の異常, 骨盤帯を含む	758.5 染色体異常によるその他の病態
752.7 性別不分明及び偽半陰陽	755.8 詳細不明の肢のその他の明示された異常	758.6 性器發育異常
752.8 生殖器のその他の明示された異常	755.9 詳細不明の肢の詳細不明の異常	758.7 クラインフェルター〈Klinefelter〉症候群
752.9 生殖器の詳細不明の異常	756 その他の筋骨格先天異常	758.8 性染色体異常によるその他の病態
753 泌尿器の先天異常	756.0 頭蓋及び顔面骨の異常	758.9 詳細不明の染色体異常による病態
753.0 腎無発生及び發育不全〈形成異常〉	756.1 脊柱の異常	759 その他及び詳細不明の先天異常
753.1 のう〈囊〉胞性腎疾患	756.2 頸肋	759.0 脾の異常
753.2 腎盂及び尿管の閉塞性欠損	756.3 肋骨及び胸骨のその他の異常	759.1 副腎の異常
753.3 腎(臓)のその他の明示された異常	756.4 軟骨形成異常〈異栄養〉(症)	759.2 その他の内分泌腺の異常
753.4 尿管のその他の明示された異常	756.5 骨形成異常(症)〈ジストロフィー〉	759.3 内臓逆位(症)
753.5 膀胱の外反	756.6 横隔膜の異常	759.4 結合双生児
753.6 尿道及び膀胱頸部の閉鎖及び狭窄	756.7 腹壁の異常	759.5 結節硬化(症)
753.7 尿管の異常	756.8 筋, 腱, 筋膜及び結合組織のその他の明示された異常	759.6 その他の組織過誤症〈hamartoses〉, 他に分類されないもの
753.8 膀胱及び尿道のその他の明示された異常	756.9 筋骨格系の詳細不明の異常	759.7 多発性先天異常と記載されたもの
753.9 泌尿系の詳細不明の異常	757 外皮の先天異常	759.8 その他の明示された異常
754 主要先天性筋骨格異常	757.0 脚の遺伝性浮腫	759.9 詳細不明の先天異常
754.0 頭蓋, 顔面及び顎	757.1 先天性魚りんせん〈鱗鮮〉	
754.1 胸鎖乳突筋	757.2 皮膚掌紋異常	
754.2 脊椎	757.3 皮膚のその他の明示され	



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



2. 先天異常モニタリングのねらいと目的

先天異常モニタリングは、人類集団における奇形や突然変異の頻度をモニターすることによって、環境における未知の突然変異原や催奇形原の集団内への導入、あるいは増加を早期に発見し指摘することがねらいであり、主として環境要因によるヒトの先天異常発生の抑制に役立つことを目的とするものである。

しかし、実際に突然変異原や催奇形原を直接ヒトの胎芽・胎児標本を用いて確認することは倫理上の制約があるため、間接的な方法ではあるが、奇形・染色体異常・血清蛋白構成アミノ酸の構造変異などを変動の指標(マーカー)として化学物質などの未知変異原・催奇形原の導入および既知変異原・催奇形原へのばく露による影響の増大を常時監視するわけである。