

## 症 例

### 同胞内発生をみた同種心奇形（心内膜床欠損症） について

西尾克彦<sup>1)</sup> 松田三郎<sup>1)</sup> 奥平貞英<sup>1)\*</sup> 佐藤 晃<sup>1)\*\*</sup>  
志田 寛<sup>2)</sup> 森本雅己<sup>2)</sup> 関 竜幸<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> 岡谷塩嶺病院胸部外科(院長: 芹沢弘文), <sup>2)</sup> 信州大学医学部第二外科学教室

### CLINICAL REPORT OF CONGENITAL HEART DISEASE (ENDOCARDIAL CUSHION DEFECT) IN SIBLINGS

Katsuhiko NISHIO<sup>1)</sup>, Saburo MATSUDA<sup>1)</sup>, Sadahide OKUDAIRA<sup>1)\*</sup>,  
Akira SATO<sup>1)\*\*</sup>, Hiroshi SHIDA<sup>2)</sup>, Masami MORIMOTO<sup>2)</sup> and  
Tatsuyuki SEKI<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Thoracic Surgery, Okaya Enrei Hospital, Okaya City  
(President: Hirobumi SERIZAWA), <sup>2)</sup> Second Department of Surgery,  
Faculty of Medicine, Shinshu University

Key words: 遺伝因子 (genetic factor), 環境因子 (environmental factor), 相互作用 (interaction),  
心内膜床 (endocardial cushion), 家族内発生 (familial aggregates), 双生児法 (twin  
studies), 多因子性遺伝 (multifactorial inheritance)

#### 緒 言

先天性異常や疾患など人類にみられる多くの変異の  
成因は、生物学的なより広い視野からみると遺伝因  
子、環境因子と両者の相互作用によるものとされてい  
る。これまでの医学が主として外的因子と呼ばれる環  
境要因による疾患、たとえば細菌、ウイルスその他の  
微生物による感染症の発見、治療、予防に向けられて  
きた。しかし近年の各種抗生剤の開発と普及は、死亡  
率と死因を著しく変化させ、明らかに感染症による死  
亡率を激減させている。ところがこれに代って、先天  
異常や疾患が相対的に増加し、例えば Carter<sup>1)</sup> は、  
こゝ70年間に先天異常による乳児死亡率は、全乳児死  
亡の5%から20%に増加、本邦でも30年間に乳児死亡  
率は9%から1.31%に激減しているが、死因としての

先天異常の割合は、1.5%から実に15.4%に激増して  
いる<sup>2)</sup>。しかるにこの方面の医学が、比較的古い歴史  
をもちながら輝かしい現代医学の発展の陰で最も取り  
残されている。このことは今後の医学がこれら先天異  
常の成因の究明、診断の確立、治療法の開発、そして  
予防ないし発病防止の問題などに一層の研鑽が望まれ  
るところでもある。最近になり各種薬剤の催奇形作  
用、有害ガスによる大気汚染などにみる外的要因（環  
境因子）が、社会的問題にエスカレートしようやく一  
般大衆にもアピールされてきた。

先天性心疾患 (congenital heart disease, 以下  
CHD) についてみてみると診断、自然歴を考慮したうえ  
での治療面の進歩にひきかえ、その成因についてはほ  
んど知られていない。人体例では有名な風疹、さら  
に最近のサリドマイドの催奇形作用以外はその因果関

\* 現 信州大学医学部第二内科学教室

\*\* 現 信州大学医学部第二外科学教室

係に明確性を欠き、さらに昨今の臨床遺伝学の進歩に基づき、染色体異常を含む各種遺伝性疾患で心奇形を合併するものを加えても全体の数パーセントであり、大多数の CHD はその成因がつかめていない。このような問題の解決に一步近づけるいとぐちとして CHD をもつ双生児、さらに同一家族内に発生した CHD の研究があり、これらの例でも遺伝的素因（内的要因）と胎生環境（外的要因）との複雑な相互作用によるものであろうと考えられている。

私は、最近臨床ならびに手術所見が極めて類似する心内膜床欠損症（endocardial cushion defect, 以下 ECD）の兄弟例を経験したので、主に成因について文献的考察を加えて報告する。

## 症 例（図 1、2）

症例 1（図 1、2）8 才 男児 松本市入山辺 在住

家族歴：両親は健康、近親結婚でない。症例は第 1 子で弟妹各 1 名、妹は健康、症例 2（弟）とともに妊娠中の母体に明らかな感染、薬物摂取、放射線被爆などはなく、流・早産の既往もない。生下時体重 3100g、发育正常。

現症ならびに経過：体格普通、栄養良好、チアノーゼはない。左前胸部に膨隆があり、震顫を伴わない収縮期雑音（ $\frac{3}{6}$ ）を胸骨左縁第 2 肋間にきき、同部で第 2 音の固定性分裂を認めた。この他に心尖部から左腋窩へ放散する全収縮期雑音（ $\frac{2}{6}$ ）を聴取した。胸部レ線所見（図 3）は、心胸郭比 55.4%，左第 2・4 弓、

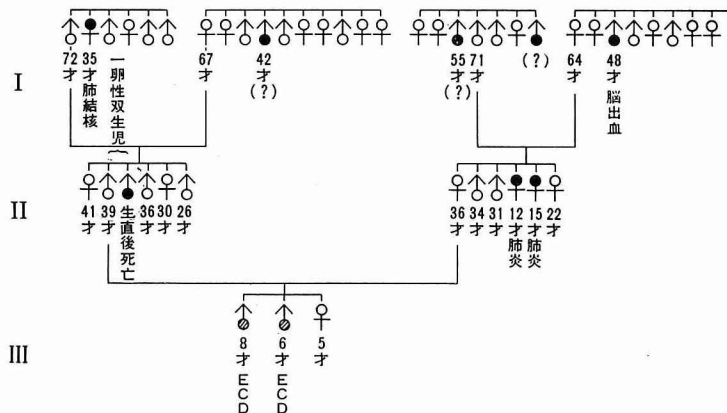


図 1 家 族 歴

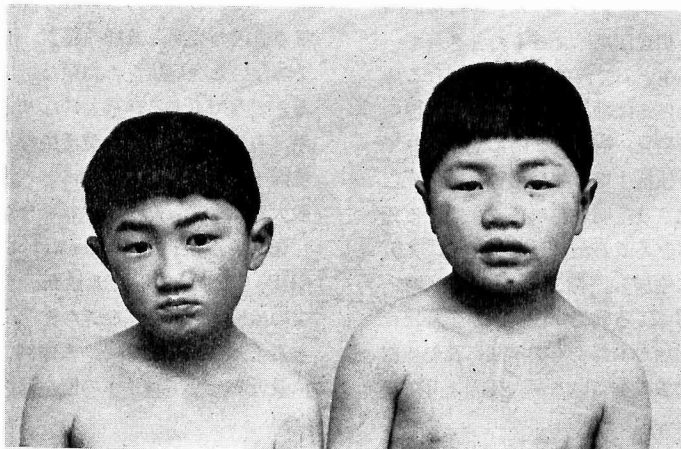


図 2 症例 2

症例 1

# 同胞内発生をみた同種心奇形（心内膜床欠損症）について

右第2弓の突出があり，肺血管陰影は明らかに増強している。心電図（図4）は左軸偏位（ $-54^{\circ}$ ），不完全右脚ブロック，房室ブロック（第1度）， $aV_L$  で qRS 型である。術前の右心カテテル法（表1）では，カテテルは心房下位で容易に左房へ抜け，右室・肺動脈圧と大静脈・右房収縮期圧の軽度上昇を認め，心房下位レベルで63.3%の左-右短絡を認めた。以上からECDとして1971年2月10日，超低体温麻酔下，最低温 $22.9^{\circ}\text{C}$ （食道温），血流遮断時間 $30'27''$ で， $3.0\times 3.0\text{ cm}$ の不完全型ECDをテフロンパッチで縫着閉鎖した。また僧帽弁前尖の亀裂部は放置し，一方三尖弁中隔尖もいくつにも分れ，弁としての機能は明らかに不十分と考えられたが，僧帽弁前尖亀裂部と同様無処理に終った。使用血液は $600\text{ cc}$ （ $31.5\text{ cc/kg}$ ）と少ない。術後3年の心電図は相変わらず左軸偏位であるが，P-Q間

隔はほぼ正常値に復帰した（図4）。

症例2（図1，2）6才 男児（第2子）

生下時体重 $3800\text{ g}$ ，本例の場合も正常分娩，發育良好。

現症ならびに経過：体格栄養普通，チアノーゼはない。左前臓部に軽度の膨隆があり，震顫を伴わない収縮期雑音（ $\frac{3}{6}$ ）を胸骨左縁第3肋間にきき，第2音の固定性分裂を認めるほか第1例と同様心尖部から左腋窩へ放散する僧帽弁閉鎖不全によると考えられる全収縮期雑音（ $\frac{2}{6}$ ）を聴取した。胸部レ線所見（図5）では，心胸郭比49.2%，肺血管陰影の増強を認めた。心電図（図6）では，左軸偏位（ $-49^{\circ}$ ），不完全右脚ブロック，房室ブロック（第1度）， $aV_L$  で qRS 型などすべて第1例と酷似する所見である。術前の右心カテテル法（表1）では，カテテルは容易に左房へ抜

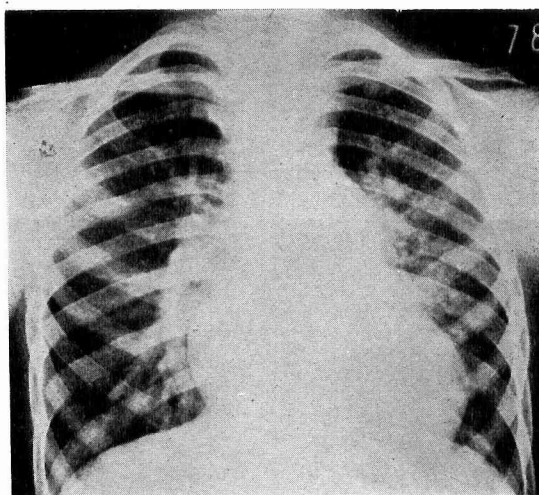


図 3

症例 1

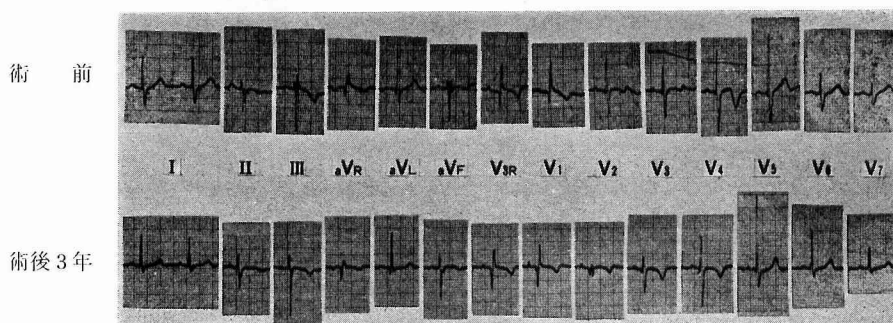
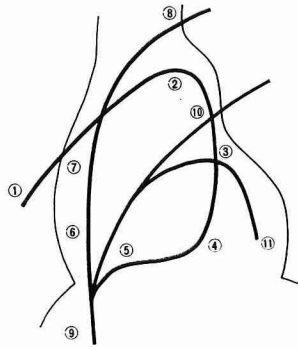


図 4

表 1

Findings of Cardiac Catheterization  
(intracardiac pressures and O<sub>2</sub> content)

Postition	症 例 1		症 例 2	
	Pressure (mmHg) max/min (mean)	O <sub>2</sub> -Sat. (%)	Pressure (mmHg) max/min (mean)	O <sub>2</sub> -Sat. (%)
① γPA (branch)	33/15 (30)		26/10 (16)	
② PA (main)	43/19 (30)	84.4	34/10 (20)	85.8
③ RV (outflow)	45/2 (24)	79.5	38/2 (22)	87.8
④ RV (inflow)			38/-2 (16)	87.0
⑤ RA (low)	} 12/4 (8)	84.9	} 6/2 (4)	86.3
⑥ RA (middle)		80.6		83.5
⑦ RA (high)				75.0
⑧ SVC	} 14/4 (8)	76.8	6/4 (5)	73.0
⑨ IVC		69.7	5/0 (3)	76.8
⑩ LA	18/5 (10)	90.4	10/2 (6)	94.0
⑪ LV			122/10 (60)	94.6
⑫ Artery	126/98(107)	89.8	120/84 (96)	94.5
L-R shunt Ratio (%)	63.3		46.3	
Flow Ratio	2.4		2.1	
Pressure Ratio (%)	20.2		15.2	
Resistance Ratio (%)	8.4		7.2	

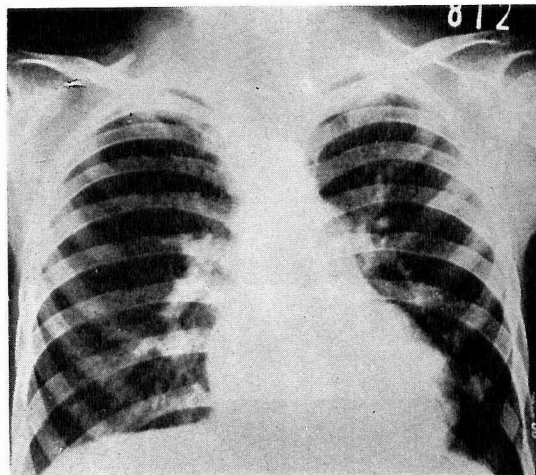


図 5

けたが三尖弁閉鎖不全を思わせる心房波は認められない。また心房中位レベルで46.3%の左-右短絡を証明した。さらに本例では同時に施行した選択的左室造影で、左室流出路の延長と狭小像 (goose neck sign) を認めた (図7)。以上から ECD として1973年1月26日、超低温麻酔下、最低温 22.5°C、血流遮断時間

40'10"で、2.5×3.0cmの不完全型 ECD をテフロンパッチで縫合閉鎖した。なお本例でも症例1と同様に僧帽弁前尖の亀裂部は、術前の心臓血管造影法で有意の僧帽弁閉鎖不全のないことから放置、三尖弁中隔尖は弁尖がいくつにも分れ、hypoplastic で痕跡的であった。従って解剖学的には術後、房室弁閉鎖不全は残存

# 同胞内発生をみた同種心奇形（心内膜床欠損症）について

## 症例 2

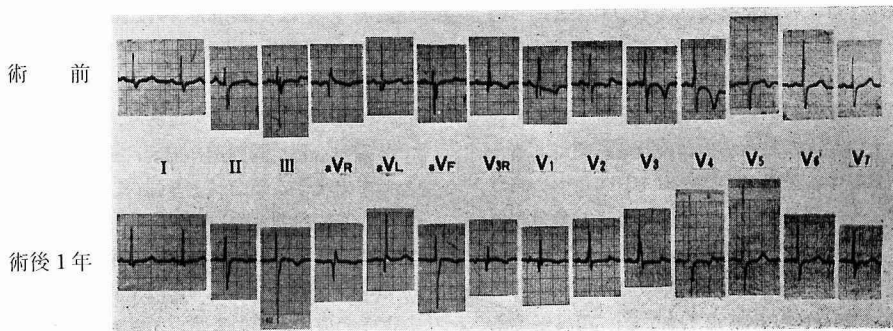
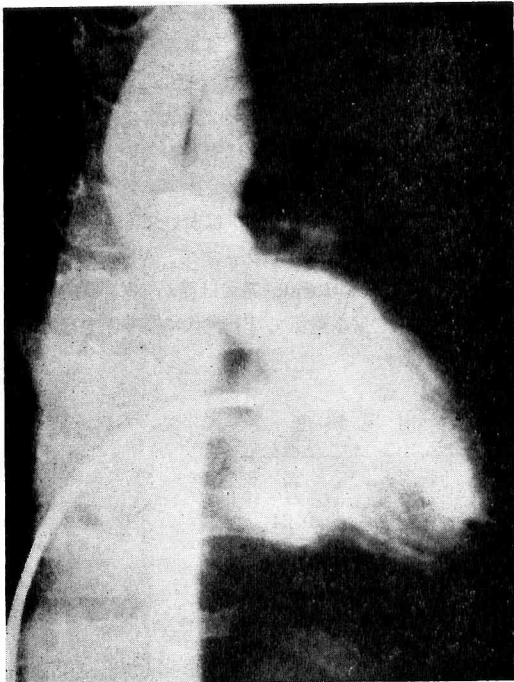


図 6



goose neck sign

図 7

しているが、機能的には僧帽弁は3弁でも良いわけであり、本症の完全な解剖学的修復を行うなら、田口ら<sup>2)</sup>のいうように心室中隔欠損部をテフロンパッチで充填し、僧帽弁と三尖弁口の面をほぼ同一平面上にして人工弁置換をすることであるが、一般には不完全型 ECD では一次孔欠損の閉鎖のみで良好な成績をあげている。使用血液は 500cc (26.3cc/kg)。術後経過は順調で、パッチ縫着に基因すると考えられる房室プロ

ックの発生はなかったが、両症例共に24~48時間に一過性の接合部調律の発生をみた。術後1年の心電図では、左軸偏位、P-Q間隔0.14"と不変である(図6)。

なお症例1, 2に末梢静脈血の白血球培養法による染色体検索を試みたが数、形態ともに異常は認められなかった。

## 考 案

ECD と呼ばれる先天性心奇形は、心内膜床の發育異常に基因するすべての心奇形を包括している。すなわち重症例が心房中隔下部と心室中隔上部に欠損孔があり、両心房室内に共通の房室口をもつ完全型 ECD (総房室管開存症) であり、軽症例が心房中隔一次孔開存またはそれに僧帽弁前尖、三尖弁中隔尖の亀裂を有する不完全型 ECD といわれる心奇形である。

正常の心内膜床は、胎生第4週の心臓管の心房心室間のくびれ部分に増殖する未分化間葉組織で、そのうち前後の背側および腹側の心内膜床が隆起し互いに癒合し6週中に左右の房室口に分割し、三尖弁・僧帽弁組織および弁輪の起源となる。さらに心内膜床組織は上下方向にも延びて心房中隔一次孔を閉鎖し心室中隔膜性部を形成する。このように心内膜床は胎生4週から8週にかけて心房中隔一次孔、心室中隔膜性部、両房室弁の原基となる。この心内膜床組織の形成異常または發育杜絶によって房室口の分割、中隔の形成が正常に行われない奇形群が ECD である。従来本症は Down 症候群 (G-trisomy) に合併することが多く、その理由として Down 症候群では、その他乳頭筋、弁組織の異常などのいわゆる minor anomaly を伴うことが多いことから、Down 症候群では心内膜床あるいは心中隔組織の發育にかなり特異的奇形因子の

関与の可能性を示唆しているともいわれている。

さて一般に CHD の出現頻度は、その対象となる母集団によってことなり、新生児で 0.32~0.83%<sup>(4)~9)</sup> 学童では 0.1~0.21%<sup>(10)~14)</sup> と減少する。これは高度で複雑な心奇形の多くが生後 1 年未満で死亡し、それ程重症でないものが学童期まで生き残れる結果である。一方 CHD を有する患児が家族内に CHD をもつ頻度は、表 2 のように同胞内発生については、対象例を多数扱っている Lamy<sup>16)</sup>、Neil<sup>17)</sup>、Campbell<sup>20)</sup> によれば、各々 1.46、1.51、1.7% であり、McKeown<sup>15)</sup>、Zoethout<sup>19)</sup>、Nora<sup>9)</sup> のそれは 1.8、4.0、3.4% である。また親に CHD をみる頻度は、Nora<sup>9)</sup> によれば 1.8% と高率であるが、多くは 0.24~0.35%<sup>(15)17)20)</sup> と一般出現頻度と大差がない。従って CHD を有する患児が同胞内に CHD 患児をもつ頻度は、一般の CHD 発生頻度の 1.8~12.5 倍の高率となる。一方また女兒の場合 CHD の根治手術により生殖年齢に達し、従来不可能であった妊娠、分娩が遂行されるようになり、Neil<sup>17)</sup> は CHD を有する母親からの分娩結果を分析し、CHD 患児を産む頻度は普通一般の発生頻度の 6 倍であると報告し、大内<sup>21)</sup> は CHD をもつ 80 例の母親から生れた 87 例の新生児中 8 例 (9.2%) の高率で CHD の発生をみたという。さて家族内発生をみた CHD の

各々の内容をみると、同一疾患として出現する率が高い。たとえば Campbell<sup>22)</sup> は 40 組中 26 組が同一 (65%)、8 組が類似、異なるものは 6 組であるとしている。これを同胞内に限定すれば、CHD の一致・不一致率は表 3 に示すごとくであり、本邦例でも同一傾向である<sup>23)</sup>。また同胞例の場合、その CHD 患児は同性として出現する傾向がより強い。

以上家族内発生例の検討を行っていくと、CHD の成因に遺伝因子が関与している事実は明らかである。さらに実験動物でも人体とほぼ同頻度に心奇形がみられ、その成因も酷似していると考えられるが、純系およびある種属に多発してみられることから、奇形発生に遺伝子の関与は明白な事実である。たとえば家鶏にも自然発生性心奇形があり、Siller<sup>26)</sup> は、褐色レグホンの 6 純系 613 例を剖検して、3 系統で心室中隔欠損症 (ventricular septal defect, 以下 VSD) を高率 (84.2, 49.5, 31.4%) に、他の 3 系統では低率 (5.9, 5.0, 3.6%) に認め、系統間に有意の差のあることを記載している。この系統により発生率に差のみられることは、Long-Gross 系ラットにおいても観察され、Fox<sup>27)</sup> は、Olson-Gross 系ラットで、VSD が 25% みられるに対し、California 系では僅か 4%、さらに両者の交配により父系遺伝で F<sub>1</sub> 世代に高率系を得るこ

表 2 CHD の家族内出現頻度

報 告 者	先天性 心疾患 患者数	出 現 頻 度 (%)	
		同 胞	親
McKeown <sup>15)</sup> (1953)	425	1.8	0.24
Lamy <sup>16)</sup> (1957)	1188	1.46	0
Neil <sup>17)</sup> (1960)	1000	1.51	0.35
Fuhrmann <sup>18)</sup> (1961)		2.75 ± 1.52	
Zoethout <sup>19)</sup> (1964)	126	4	
Campbell <sup>20)</sup> (1965)	1227	1.7	0.3
Nora <sup>9)</sup> (1966)	517	3.4	1.8

表 3 CHD の同胞内一致・不一致率

報 告 者	同胞例数	Identical	Similar	Dissimilar
McKeown <sup>15)</sup> (1953)	5	3	1	1
Campbell <sup>22)</sup> (1959)	22	12	10	0
Christensen <sup>23)</sup> (1963)	13	9	4	0
Ehlers <sup>24)</sup> (1966)	23		11	12
合 計	63		50 (79.4%)	13 (20.6%)

とを実証し、VSD 発生が子宮内環境を原因とするより遺伝子に負うところが大きであると結論している。

さらに古くから双生児における遺伝性の証明と称して、先天性異常や疾患の成因について、遺伝因子がどのように関与しているかを知る目的に双生児法 (twin studies) がある。周知のごとく双生児には遺伝的組成が全く同一である一卵性双生児 (monozygotic) と、2 人の同胞が同時に胎内で生活を共にしたと同じであり、遺伝的組成も同胞間にみられるのと同じ差としか考えられない二卵性双生児 (dizygotic) とがある。ところが内外の文献をみても、卵性決定は多くの報告者が出生時所見でのみ行い、血液型、皮膚紋理、血清および尿中アミノ酸パターンにいたるまでの厳格な卵性診断がなされていないのが現状である。Nora<sup>28)</sup>は文献上信頼できる卵性決定が行われた双生児心疾患例に、自験例を加えて表 4 のような結果を発表している。田村<sup>30)</sup>らによって文献的に集計された血液型で卵性決定されている一卵性双生児で、二児共に CHD である場合は (ASD, ASD+VSD)<sup>28)</sup>, (ASD, coarctation+PDA), (VSD, VSD)<sup>28)</sup> 2 組, (TF, TF)<sup>28)</sup>, (PS, PS)<sup>28)</sup>, (PDA, PDA)<sup>28)</sup> 6 組, (VSD, ASD)<sup>29)</sup>, (EF, EF)<sup>29)</sup>, (VSD, TF)<sup>30)</sup> 3 組等であり、二卵性双生児では、二児共に CHD である場合は (TF, PS)<sup>31)</sup>, (PDA, PDA)<sup>28)</sup>, (PS, PS)<sup>28)</sup> 等である。以上のことから、双生児でみる限り CHD を有する一卵性双生児でも、二児共に CHD である比率は一児のみ CHD であるより稀れであるが、二児共に CHD である比率と、二児共が同一 CHD をもつ比率は、やはり一卵性双生児例に多い。ところが一卵性双生児で二児共に CHD を有しながらこれが異なった CHD である

場合、たとえば高尾<sup>30)</sup>、田村<sup>30)</sup>の報告のように一方が非チアノーゼ型 CHD である VSD であり、他方がチアノーゼ型 CHD である TF の対がみられる事実は、CHD の成因に関して遺伝因子のみならず、環境因子の果す役割の大きいことを示唆するものとして興味がある。

さて環境因子 (外的因子) に関しては、実験動物の妊娠母体や胎児に奇形誘発因子 (teratogenic agents) を用いて、人体例とほとんど類似した心奇形を発生させることが実証されているが、作用時期は受身となる胎児組織側では受精前、心臓形成期前および心臓形成期間中の三時期が想定されるが、どの実験においても各誘発因子に共通に心臓形成期前のしかも狭い時間帯で、奇形の発生する頻度が高いことから、“ある特定の奇形は組織分化の一定時期に奇形原因因子を作用させると発生する、”つまり奇形誘発因子が異なっても、作用させる組織分化の時期が同じなら同種の奇形が発生するという Stockard<sup>32)</sup>の説があり、さらに単一の奇形原因因子で種々の CHD を作ることができ、この際どの種の奇形でもその特定時期に因子を作用させればよいとの解釈もできる。次いで環境因子を強調する説として Uchida<sup>33)</sup>は、一卵性双生児における双方の心奇形の不一致は、分娩前の子宮内環境の差からくるものであるとか、一般に双生児で CHD をもつものは、ないものより多くの場合後から生れるとの説も、環境の差が異なった表現型を生じた結果であるとし、Campbell<sup>20)</sup>も CHD の発生にはある環境条件が必要で、一卵性双生児の CHD の不一致は双生児の片方への血行障害の存在を考慮している。

なお両親が健康で、近親婚率が高く生れた子供に CHD 患児を有する場合は、CHD が劣性遺伝疾患であるとの疑いをもたれることがあり、文献的にも劣性遺伝を強調しているもの<sup>20)</sup>もあるが、多くの症例が本例のように必ずしも両親の近親結婚は認められず、家系資料からの劣性遺伝の証明は困難である場合が多

ASD : 心房中隔欠損症  
PS : 肺動脈狭窄症  
PDA : 動脈管開存症  
EF : 心内膜線維性症  
TF : ファロー四徴症

表 4 双 生 児 と CHD

Zygosity	CHD-CHD	CHD-正常	合 計
Monozygotic	23 (26.1%)	65 (73.9%)	88組
Dizygotic	7 (6.7%)	97 (93.3%)	104組
Doubtful Zygosity	7 (9.0%)	71 (91.0%)	78組
Monozygotic (completely diagnosed)	9 (25.0%)	27 (75.0%)	36組
Dizygotic (completely diagnosed)	2 (4.9%)	39 (95.1%)	41組





- 10) Rauh, L. W. : The incidence of organic heart disease in school children. *Amer. Heart J.*, 18 : 705-714, 1939
- 11) Weiss, M. M. : Incidence of rheumatic and congenital heart disease among school children of Louisville, Ky. *Amer. Heart J.*, 22 : 112-115, 1941
- 12) Robinson, S. J., et al. : Heart disease in San Francisco school children 1947 registry showing incidence, problems, and supervision techniques. *J. Pediat.*, 33 : 49-57, 1948
- 13) Gardiner, J. H., et al. : Prevalence of heart disease in Toronto children 1948-1949 cardiac registry. *Pediatrics*, 7 : 713-721, 1951
- 14) Polani, P. E., et al. : Aetiological study of congenital heart disease. *Ann. hum. Genet.*, 19 : 209-230, 1955
- 15) Mckeown, T., et al. : Familial incidence of congenital malformation of heart. *Brit. Heart J.*, 15 : 273-277, 1953
- 16) Lamy, M., et al. : Genetic and non-genetic factors in etiology of congenital heart disease. Study of 1,188 cases. *Amer. J. hum. Genet.*, 9 : 17-41, 1957
- 17) Neil, C. A., et al. : Family study of congenital heart disease. *Amer. J. Dis. Child.*, 100 : 617-618, 1960
- 18) Fuhrmann, W. : Untersuchungen zur Aetiology der angeborenen Angiokardiopathien. *Acta genet.*, 11 : 289-316, 1961
- 19) Zoethout, H. E., et al. : A family study of aortic stenosis. *J. med. Genet.*, 1 : 2-9, 1964
- 20) Campbell, M. : Causes of malformations of the heart. *Brit. Med. J.*, 2 : 895-904, 1965
- 21) 大内広子 : 心疾患妊婦の管理. *産婦人科治療*, 20 : 125-138, 1970
- 22) Campbell, M. : The genetic of congenital heart disease and situs inversus in siblings. *Brit. Heart J.*, 21 : 65-80, 1959
- 23) Christensen, F. K., et al. : Similar congenital heart disease in siblings. *J. Thoracic and Cardiovas. Surg.*, 45 : 592-598, 1963
- 24) Ehlers, K. H., et al. : Familial congenital heart disease. I Genetic and environmental factors. *Circulation*, 34 : 503-516, 1966
- 25) 松本英ほか : 家族発生をみた先天性心疾患. *胸外*, 23 : 741-746, 1970
- 26) Siller, W. G. : Ventricular septal defects in the fowl. *J. Path. Bact.*, 76 : 431-446, 1958
- 27) Fox, M. H. : Genetic transmission of congenital membranous ventricular septal defects in selectively in bred substrains of rats. *Circulat. Res.*, 20 : 422-433, 1967
- 28) Nora, J. J., et al. : Congenital heart disease in twins. *New Engl. J. Med.*, 277 : 568-571, 1967
- 29) Rubenstein, H. J. : Monozygotic twins concordant for ventricular septal defects, Case report and review of the literature of congenital heart disease in monozygotic twins. *Amer. J. Cardiol.*, 15 : 386-390, 1965
- 30) 田村英子ほか : 双生児と先天性心疾患. *小児科診療*, 33 : 1377-1383, 1970
- 31) 都筑康夫ほか : 先天性心疾患を有する双生児の研究. *日循誌*, 26 : 945, 1962
- 32) Stockard, C. R. : Development rate and structural expression. *Amer. J. Anat.*, 28 : 115-277, 1921
- 33) Uchida, I. A., et al. : Discordant heart anomalies in twins. *Amer. J. hum Genet.*, 9 : 133-640, 1957
- 34) Carleton, R. A., et al. : Familial occurrence of congenital heart disease, Report of three families and review of the literature. *New Engl. J. Med.*, 259 : 1237-1245, 1958
- 35) Nora, J. J. : Multifactorial inheritance hypothesis for the etiology of congenital heart diseases : The Genetic-environmental interaction. *Circulation*, 38 : 604-617, 1968
- 36) Edward, J. H. : The simulation of Mendelism. *Acta genet.*, 10 : 63-70, 1960
- 37) Newcombe, H. B. : International conference on congenital malformation. 2nd Conference 1963. *International Medical Congress*, 2nd Congress Ltd. pp. 347, 1964

(1974. 8. 17 受稿)