Waardenburg 症候群の一家系について

玉田 彰・小林 敏代*・水野 春雄・佐々木 功**

A Pedigree of Waardenburg's Syndrome in a Japanese Family

Akira Tamada, Toshiyo Kobayashi, Haruo Mizuno and Isao Sasaki
(Shizuoka City Hosp.)

Waardenburg described in 1951 the syndrome with which his name is associated. The main components of the syndrome are:

- 1) Dystopia canthi medialis lateroversa
- 2) Hyperplasia radialis nasi
- 3) Hyperplasia supercilii medialis
- 4) Poliosis——White forelock
- 5) Heterochromia iridum
- 6) Unilateral or bilateral neural deafness

Waardenburg's syndrome is inherited as a Mendelian dominant but the various features are not always found together in any given case, according to the penetrance and expressivity of the genes.

In this case, a 4 year old boy has pale blue eyes without any other eye anomalies and in our E.N.T. clinic, he was also found to have a congenital neural deafness on the right side, by E.R.A. system.

In addition, he also had the characteristics of 1) and 3) listed above.

The latter 2 characteristics were also evident in the grandmother, mother and one of the uncles.

They do not, however, show any other anomalies.

This syndrome is considered to be transmitted through the maternal genes.

は じ め に

日本人の体色は平均的に淡黄色で、髪は黒色が多く、目（虹彩）の色は褐色が圧倒的に多く認められる。

白色人種の中で、特にスカンジナビア諸国では金髪で青い目の人々が数多くみられる。Phenylketonuria 症例では日本人においても金髪で青い目の児童をみることがしばしば観察されている。

同様に Waardenburg 症候群では人種の如何をとわず鮮やかな青い澄んだ目が高率に現われる。今回生後より美しい青い目が認められ、しかも脳波聴検にて右の一側性神経性の難聴を伴った幼

*静岡市立静岡病院耳鼻咽喉科

**静岡市立静岡病院小児科

児をみたのでここに報告する.

症 例

患児: 4 才, 男子,

主訴: 青い目 (青色虹彩)

現病歴: 出生直後に母親は新生児が青い目をしているのに気付いた. その後某医を訪ずれ診断を仰いだがよくわからないとの返事であった. この時 Phenylketonuria の有無が調べられたが異常はなかった. 他に異常がないようにみえたためそのまま放置していた. 2~3 才頃より近所の子供達と遊ぶようになったが, 目が青くてきらきらと光るため友達からよくいじめられるようになった. そのため心配した母親は再度精査のため静岡市立病院小児科を訪ずれた.

初診時発育は正常で鳩胸が軽度認められる以外に異常を認めなかった. 目が青いため眼科受診をし Waardenburg 症候群の疑いとの診断がなされた. 言語の発達も正常で聴こえも正常のようにみうけられたが精査のため耳鼻科受診となった.

既往歴: 特に難聴をみなかったが電話の受話器を右耳で取るのをひどく嫌がる性向があった.

家族歴: 両親共に家系に欧米系人種との結婚歴をもたない.

母親 (図 3-II-2) は生来両内眦間 (45mm) が普通の人より広いと指摘されていた (図 1).

母親は男兄弟 3 人の一人 (図 3-II-3) とそっくりだとよくいわれ, 又この二人は祖母 (図 3-I-1) とよく似ているといわれていた. 曾祖父, 母についてはよく知らないが家系に青い目や難聴児が生まれたと聞いたことは今回を除いて一度もなかった. 母親は自分の眉毛が濃すぎるため一旦剃って筆で描いている.

母親の兄弟及び祖母は面接されなかったが上記の口述をもとにして家系図 (Pedigree) を作成してみた (図 3).

父親 (図 3-II-1) の家系には異常児の出

図 1

図 2

産を全く見ていない.

全身所見: 肉体的, 精神的発育は正常で運動能力, 会話能力共に全く正常である.

頭頸部: 髪は黒色で白色前髪 (White forelock) を生来認めなかった. 頭蓋骨の発達も正常で頸部の運動も正常である. 甲状腺腫等はいられない.

目: 虹彩は両側共鮮やかな青色である (Isochromia iridum) (写真 1). 内眦間は 40mm

写真 1

で外眦間は95mmであった (Dystopia canthi medialis lateroverna). 眉毛は内側部で特に密生しており鼻根上部で合流している (Hyperplasia supercilii medialis-confluent eyebrows with hypertichosis) (図 2). 光反射, 眼底, 眼球運動共に正常である.

鼻: 鼻根部での肥大, 隆起 (Hyperplasia radialis nasi) はみられない (写真 1).

耳: 外耳道, 鼓膜は両側共に正常である.

口咽喉: 特に異常をみない.

胸部: 軽度の鳩胸がみられる. 心音は正常である.

腹部: 正常内である.

四肢: 運動, 感覚障害を認めない.

皮膚: 正常な淡黄色で白斑他の色素異常を認めない.

胸部レ線: 正常

E.C.G., 心音図: 正常

耳レ線: Stenvers 法で両側共に正常な内耳像 (三半器官が明瞭) がみられる.

脳波聴検 (Dana-Japan 製, Danac8 使用): AP 波形は右側 (4 KHz, 8 KHz) で全く反応

図 4 AP (R) 4 KHz

をみない (図 4, 5).

A P 波は左側 (4KHz, 8KHz) で正常な反応をみる (図 6, 図 7 の矢印図分).

(A P 波形の測定は鼓膜輪より約 2cm 外方の外耳道に銀ボール電極を接着して行った.)

B S R は右側 (1000Hz, 2000Hz) で第 1 波より反応が全くみられない (図 8, 図 9).

B S R の左側 (1000Hz, 2000Hz) では第 1 波より全く正常な反応波形がみられる (図 10, 図 11).

図 5 AP (R) 8 KHz

図 6 AP (L) 4 KHz

図7 AP (L) 8 KHz

図8 BSR (R) 1000 Hz

図9 BSR (R) 2000 Hz

図10 BSR (L) 1000 Hz

図11 BSR (L) 2000 Hz

考

按

先天性難聴⁹⁾は非遺伝性と遺伝性の2種類に大別される。前者は先天性難聴の約2/3を占め妊娠中におけるキニン、ストレプトマイシンの投薬をうけた場合や、風疹、流行性耳下腺炎、梅毒などの感染症にかかった時および脳底部の未成熟あるいは出産時の骨折によって生じる。

遺伝性難聴には Waardenburg 症候群のように生後よりみられるものから耳硬化症のように大人になって発現するものまで多種類みうけられる。頻度順にあげれば耳硬化症が最も多く(欧米の統計)、次いで Pendred 病(甲状腺腫と難聴)、Waardenburg 症候群、Usher 症候群(Retinitis pigmentosa と難聴)、Treacher-Collins 症候群、Crouzon 病、Osteogenesis imperfecta などがみられる。

Waardenburg 症候群¹¹⁾は1951年オランダの Waardenburg によって、オランダの難聴児の施設を使用し、多数の症例を詳細に検討した結果発表された。

その主要症状は次の通りである。(その主要症状の形態への発現率(Penetrance)は最後に

%で示した。)

1) 内眦の外側への移動(Dystopia canthi medialis lateroversa) —99%

2) 鼻根部の平坦化と隆起(Hyperplasia radices nasi) —78%

3) 眉毛の内側部の密生と左右よりの合流(Hyperplasia supercilii medialis) —45%

4) 前額部髪の色化(White forelock-poliosis) —17%

5) 虹彩の青色化(Heterochromia iridum) —25%

6) 一側性又は両側性の難聴(Surditus congenita) —20%

Waardenburg 症候群は常染色体優性遺伝でメンデルの法則に忠実に従うとされている。上記に示された症状がそれぞれの症例により発現を異にするのは遺伝子の浸透性(Penetrance)とその形質への発現性(Expressivity)が多様なためと考えられる。

1) の症状は99%と高率で Waardenburg 症候群の患者には必発の症状と考えられる。内眦

間の距離は大人の男性で 33~34mmが、女性では32~33mm が平均の正常の長さと考えられている。

本症例では母親の内眥間距離は 45mmで明らかな延長を示している。しかも眉毛は濃く内側部で特に密生している(図 1)ことから、母親は **Waardenburg** 症例群の遺伝子を持っているものと考えられる。しかも母親は兄弟の一人と祖母に瓜二つと言われる程によく似ていることから、祖母より遺伝子が母親へと伝えられたものと思われる。しかも祖母は自分の子供達 4 人の 2 人に **Waardenburg** 症候群を遺伝していることからメンデルの常染色体優性遺伝をほぼ忠実に具現している。

これら三人に共通な症状は母親の顔つきより推察して 1) と 3) の症状である。難聴、青色紅彩は見られていないがこれら 2 つの 1) と 3) の症状は明らかに患者に遺伝している(図 2)。

上記をもとにして **Pedigree** (図 3) を作成したが患児には症状 5) の **Isochromia iridum** と症状 6) の一側性の神経性難聴とが新たに加わっている。この理由は患児では遺伝子の浸透力と発現力が強まったためと考えられる。

Waardenburg によれば 1) の症状は **Hyper-telorism** とは異なった症状と述べているが本症例に関しては人種的差異があるためか日本人では明確に区分できないようにみうけられた。

スカンジナビア諸国の白人種は正常下においても青い目の子供達が生まれている(**Isochromia iridum**)。このような場合 **Waardenburg** 症候群との鑑別はむづかしくなると考えられるが **Waardenburg** は **Heterochromia iridum** の場合のみを明らかな **Waardenburg** 症候群として診断した方がよいと提唱している。しかし彼の指摘しているごとくこのような統計のとり方には人種的差異を考慮すると無理がある。特に黒人³⁾、アメリカ・インディアンそして本症例のようにアジア人種である日本人の場合には青色紅彩はきわめてまれなものである。たとえ本症例のように **Heterochromia iridum** では

なくとも、単に **Isochromia iridum** の場合においてもそれは明らかな病変を示唆している。従って 5) の症状の発現率は病変を伴った **Isochromia iridum** を加えれば 25% よりかなり高いものと考えられる。

Fisch⁵⁾ は青色紅彩が生じる原因について次のように述べている。人間は人種の如何を問わず紅彩は基本的に青色であり、ここに色素が沈着してはじめて褐色他の色彩が生じるという。

Feingold⁴⁾ は特異な経過を示した **Waardenburg** 症候群を報告している。生後みられた **White forelock** は生後 6 週間できえ、生後両側共に青い目(**Isochromia iridum**)が生後 3 ヶ月頃より **Partial heterochromia iridum** にかわり 6 ヶ月には **Complete heterochromia iridum** に変化したという。この症例は **Fisch** の仮説を支持するものであろう。

Waardenburg の記載した主要 6 症状以外に下顎の異常発達の合併した症例を **Ahrendts**¹⁾ は報告し **Giacoia**⁹⁾ は兔唇と口蓋裂の合併例を報告している。本症例の母親の上口唇は形態が左右非対称で **Giacoia** の報告例の不全型のようにもみうけられた。

青色紅彩と神経性難聴という一見何のかかわりもない臓器が同時に障害をうける理由を **Fisch**⁵⁾ は次のようにのべている。

神経冠(**Neural crest**)は発生学的に聴器の形成と紅彩への色素沈着を行う指令をもった原基であり、これは大脳の形成とは全く独立したものだという。したがって **Waardenburg** 症候群ではこの神経冠が障害をうけるだけで、大脳の形成は正常に行なわれるために精神障害はみられないのであろう。

Fisch は病理学者、神経病理学者の協力を得て自験例の死体解剖例を側頭骨から大脳皮質に到るまで聴神経の経路に従って詳細に追跡、検討している。それによれば蝸牛ではコルチ器が完全欠損していたが基底膜はほぼ正常であり、**Spiral ganglion** は未発達で **Vascular stria** には萎縮が認められた。さらに中枢部分では第

8 脳神経の蝸牛神経部分のみが脱髄、萎縮をおこしていたという。しかし脳幹部より神経元をかえてよりの中枢部分は内側膝状体に到るまで全く正常であったという。すなわち神経元は同一の聴神経々路であってもそれぞれ独立に形成されるために transsynaptic に病変が及ばないのだという。

Thorkilgaard¹⁰⁾ は一側性難聴のみられた Waardenburg 症候群に両耳共にカロリックテストを行ない、両側共に同様の正常な反応が得られたと報告している。本症例でも 4 才のためにカロリックテストは施行していないが母親の観察や外来の観察から平衡障害はみられなかった。

これらの神経学的徴候は Fisch の神経病理学的結果とよく一致している。本症例でも右側では A P 波形の反応が全くみられず右蝸牛神経の高度な障害を示している。右 B S R に反応がないのは右蝸牛神経障害による二次的なものであって脳幹部の障害を示すものではないと考えられる。

Waardenburg 症候群は古くより犬や猫にもみられており Davis²⁾ は 1934 年に蝸牛の電気刺激から難聴の合併した猫の症例を報告している。

Partington⁹⁾ は Waardenburg 同様難聴施

設を調査し、難聴児の 0.9% にこの症候群を認めたと報告している。

Waardenburg 症候群の鑑別にあたって重要なのは Vogt-Koyanagi-Harada 氏病⁷⁾ である。

Harada 氏病の特徴は青壮年期に発症し、両側性急性ビマン性ブドウ膜炎、耳鳴、神経性難聴（高音部）、平衡障害（フラフラ感）を主症状とし皮膚に白斑、体毛の白髪化がみられたりする。眼底の所見は Sunset-glow fundus（夕焼状眼底）と名づけられるほど異なるもので視力障害を伴う。Harada 氏病は原因が全く不明で Waardenburg 症候群の大人の型のようにみうけられたりするが後者では視力障害、眼底異常を認めることはきわめてまれである。本症例でも青色紅彩を除いて眼は全く正常であった。

Phenylketon 尿症は皮膚の色素沈着がほとんどないために皮下部がすくえてみえ全身 pink 色である。日本人でも髪は金髪で（金髪が髪の基本色ではないかと推察されるが）、目は褐色の場合もあるが大抵は青い。この症候群では適切な治療を行なわないと精神障害をひきおこす。Waardenburg 症候群では精神障害はみられない。このことより Phenylketonuria との鑑別は可能である。

ま と め

Waardenburg 症候群一家系の 4 才の日本人の男の子を報告した。その特徴は下記のようなであった。

- 1) Isochromia iridum
- 2) Right neural deafness
- 3) Dystopia canthi medialis lateroversa
- 4) Hyperplasia supercillii medialis

家系図より母親、その兄弟の一人、および祖母の三人が Waardenburg 症候群の遺伝をうけついでいると推測された。彼らの特徴は上記の 3) と 4) の症状がみられたにすぎなかった。このため Waardenburg 症候群の家系との指摘は明らかに青い目の患児を生じるまで判明しなかったであろう。

文

献

- 1) Ahrendts, H. : Das Waardenburg-Syndrom, dargestellt an fünf Familien, Ztschr. Kln-derh. 93 : 295, 1965.
- 2) Davis, H. et al. : The electric response of the cochlea, Amer. J. Physiol. 107 : 311, 1934.
- 3) DiGeorge, A.M. et al. : Waardenburg's syndrome ; a syndrome of heterochromia of the irides, lateral displacement of the medial canthi and lacrimal puncta, congenital deafness, and other characteristic associated defects. J. Pediat. 57 : 649, 1960.
- 4) Feingold, M., Robinson, M.J., and Gellis, S. : Waardenburg syndrome during the first year of life, J. Pediat. 71 : 874, 1967.
- 5) Fisch, L. : Deafness as part of an hereditary syndrome, J. Laryng. & Otol. 73 : 355. 1959.
- 6) Giacoia, J.P., and Klein, S.W. : Waardenburg's syndrome. with bilateral cleft lip, Am. J. Dis Child 117 : 344, 1959.
- 7) 加藤謙, 他 : 臨床眼底アトラス. 南山堂 109~111, 1976.
- 8) Lagos, J.C. : Differential diagnosis in pediatric neurology. Little Brown and Company, Boston, 106~110, 1971.
- 9) Partington, M.W. : Waardenburg's syndrome and heterochromia iridum in a deaf school population, Canad. M.A.J. 90 : 1008, 1964.
- 10) Thorkilgaard, O. : Waardenburg's syndrome in father and daughter, Acta ophth. 40 : 590, 1962.
- 11) Waardenburg, P.J. : A new syndrome combining developmental anomalies of the eyelids, eyebrows and nose root with pigmentary defects of the iris and head hair and with congenital deafness, Am. J. Human Genet. 3 : 195, 1951.

原稿到着 : 昭和54年 6 月 8 日
別刷請求先 : 玉田彰
〒420 静岡市追手町10番93号
静岡市立静岡病院耳鼻咽喉科