Cornelia de Lange 症候群の側頭骨病理所見について

山辺 習・相川 通・安斎 友博
村上 正文・大谷 巖

Temporal Bone Findings in a Case of Cornelia de Lange Syndrome

Syu Yamanobe, Tohru Aikawa, Masafumi Murakami,
Tomohiro Anzai and Iwao Ohtani

(Fukushima Medical College)

The temporal bone findings in a case of Cornelia de Lange syndrome are reported. The temporal bones showed shortened cochlea, maldevelopment of the posterior semicircular canal, malformations of the auditory ossicles, mesenchymal tissue in the tympanic cavity, wide angle of the facial genu and large bony defect of the facial canal.

Key words: Cornelia de Lange syndrome, temporal bone, pathology

はじめに

Cornelia de Lange 症候群は、1933年にオランダの女医、Cornelia de Lange が、特異な顔貌と多数の奇形に、精神発達遅滞、発育障害を伴った2症例を、“Types degenerativus Amstelodamensis”として報告したのが最初であり¹⁾、小児科領域では比較的ポピュラーな奇形症候群である。本症候群の耳科学的な異常所見として、耳介の低位付着が比較的高頻度に認められ、また難聴を伴った症例も数例報告されている。しかしながら、本症候群の側頭骨病理に関する報告はいまだ認められない。

今回われわれは、Cornelia de Lange 症候群と診断され、生後39日で死亡した女兒の側頭骨病理所見を検討した結果、種々の形態異常を認めたので、若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

患児は母親が29歳で出産。妊娠中の異常も特

になく、家族歴にも特記すべきことはなかった。

現病歴：在胎35週 1460 g 自然分娩にて出生、生後より全身のチアノーゼ、tachypnea があり、翌日より経管栄養を開始した。生後17日目には、号泣時の口唇のチアノーゼ、第3肋間胸骨左縁から心尖部にかけての systolic murmur を認め、抗生剤の投与、輸液および酸素吸入などを行ったが、生後21日目、自発呼吸が消失し、人工呼吸器にて呼吸管理となった。生後38日目、anoxic spell が出現、その後 bradycardia となり、生後39日目で死亡した。asymmetric cranium, curled hair と長い睫毛、上下眼瞼の腫脹、前向き鼻孔、頬部の腫脹、耳介低位などが認められ、特異的な顔貌を呈していた(図1)。また、右4指、左3, 4指の斜指、両2, 3趾の合指、両4趾の長指など、四肢の奇形、さらには先天性心疾患(Tetralogy of Fallot)が認められた。これらの臨床症状より、Cornelia

de Lange 症候群と診断された。染色体検査にては染色体異常を認めなかった。

剖検では、上述の所見の他、脈管奇形として、右鎖骨下動脈起始異常、胸部大動脈より分岐する左肺動脈、腹部大動脈より分岐する右肺動脈が認められ、臓器奇形として、両肺の不完全分葉、左右が上部で連続する副腎、二分口蓋垂などが認められた。

側頭骨病理組織学的所見

側頭骨は死亡後約8時間で採取した。Heiden-

図1 上下眼瞼の腫脹，前向き鼻孔，耳介低位などの特異な顔貌異常が認められる。

図2 右耳。鼓室内に間葉組織が認められる。耳管(T)から鼓室内にかけて炎症細胞の浸潤が、また顔面神経管の欠損が認められる。
M: ツチ骨。I: キヌタ骨。F: 顔面神経。
fp: アブミ骨底。tm: 鼓膜張筋。

hain-SuSa 液で固定後、5%三塩化酢酸で脱灰し、celloidin 包埋後、25 μ の厚さで水平断連続切片を作製し、10枚毎にH-E染色を施行し、光学顕微鏡下に観察した。左耳は内耳道より前方部が採取されておらず、蝸牛、鼓膜などは観察できなかった。また右耳も、外耳道と鼓膜はほとんど採取されなかった。

右側頭骨：

1) 外 耳

外耳道、鼓膜は採取されておらず観察できなかった。

2) 中 耳

鼓室内は間葉組織で満たされていた。耳管から中耳腔にかけて、炎症細胞の浸潤が認められるが、これは気管内挿管によって中耳炎が引き

図3 右耳。ツチ骨(M)に long anterior processus が認められる(矢印)。
I: キヌタ骨。

図4 右耳。顔面神経膝部での屈曲角度が広がっている。
F: 顔面神経。

起こされたものと思われる (図 2)。

耳小骨は、キヌタ骨が太く変形しており、ツチ骨には異常に長い anterior process が認められたが、変形は軽度で、連鎖異常は認められなかった (図 3)。

3) 顔面神経

顔面神経の走行異常は認められなかったが、膝部の屈曲角度は広く (図 4)、水平部から垂直部にかけて広範な顔面神経管の欠損が認められ、顔面神経は間葉組織内に存在していた (図 2, 図 5)。

4) 内 耳

蝸牛は 2 回転しかなく、短蝸牛を示しており (図 6)、cochlear reconstruction 法にても蝸牛管の長さは 25.18 mm であった (図 7)。しかしながら、ラセン器には特に変化はなく、有毛

細胞もほぼ保たれていた (図 8)。また軽度の endolymphatic hydrops を認めた。半規管では、上半規管と、外側半規管には特に異常は認められなかったが、後半規管は非常に太く、直接卵形嚢と交通しており、アーチを形成していなかった (図 9)。

左側頭骨：

1) 外 耳

外耳道、鼓膜は採取されておらず、観察できなかった。

2) 中 耳

右耳と同様に鼓室内に間葉組織が認められた。

耳小骨では、ツチ骨の形態異常が認められ、ツチ骨柄の先端が太くなっており、アレイ状の

図 5 右耳. 顔面神経垂直部にも広範な顔面神経管の欠損が認められる。
F: 顔面神経. Sm: アブミ骨筋.

図 7 右耳. 蝸牛管の長さは 25.18 mm で短蝸牛を示している。

図 6 右耳. 蝸牛は 2 回転しか認められない. 軽度の endolymphatic hydrops を認める。

図 8 右耳. ラセン器には異常を認めず、有毛細胞もほぼ保たれている。

形をしていた(図10)。他の耳小骨奇形および耳小骨連鎖異常は artifact によると思われる耳小骨の dislocation がつよく判断が困難であった。

3) 顔面神経

ほぼ右耳と同様な所見が認められ、顔面神経膝部の屈曲角度は広く、また水平部から垂直部にかけて広範な顔面神経管の欠損が認められた(図11, 図12)。

4) 内 耳

蝸牛は採取されず観察できなかった。前庭および半規管は右耳と異なり、正常であった。

考 察

Cornelia de Lange 症候群は、眉毛叢生、前向き鼻孔を伴う低い鼻、うすい上口唇と口角

の下がった口、小下顎などの特異な顔貌異常、小頭症、不均衡に小さい四肢、母指近位付着、足趾の合指症、生下時低体重、発育障害、精神発達遅滞などを主症状とする奇形症候群である。1933年 Cornelia de Lange が最初に報告してから小児科領域では、比較的に数多くの報告がなされており、耳鼻咽喉科領域でも散見される。

本症候群に比較的高率に発生する耳科学的な異常所見としては耳介の低位があげられ、小島ら²⁾の報告によれば、本邦での耳介低位の発現頻度は82%であり、今回の症例にも認められた。しかし、その他耳科学的に奇形が認められたとする報告は少なく、本症候群の側頭骨病理に関する報告は皆無である。

図9 右耳。後半規管(PSC)がアーチを形成せず直接卵形嚢(U)と交通している。
LSC: 外側半規管。

図11 左耳。鼓室内に間葉組織を認め、また顔面神経管の欠損が認められる。
F: 顔面神経。fp: アブミ骨底。

図10 左耳。ツチ骨柄が太く変形している。artifact とおもわれる dislocation が認められる。
M: ツチ骨。I: キヌタ骨。

図12 左耳。顔面神経垂直部にても顔面神経管の欠損が認められる。
F: 顔面神経。Sm: アブミ骨筋。

一方、本症例に難聴を伴った症例については、Ptacek ら³⁾が3症例、Silver⁴⁾が1症例、McIntire と Eisen⁵⁾が1症例、Watson⁶⁾が双生児の2症例、渡部ら⁷⁾が兄弟の2症例を報告しているが、いずれも記載に乏しい。Egelund⁸⁾は、難聴を伴った2症例を報告し、その1症例について、X線断層撮影を施行し側頭骨に奇形は認めなかったと述べている。また、加我ら⁹⁾は、本症候群6例にABR検査を施行し、6例全てに著しい閾値の上昇を認めたと報告している。

本症候群では高率に精神運動発達遅滞を伴い、しかも多くは幼児期前半までに死亡することから、難聴が気付かれないことが多いものと考えられ、難聴を伴う頻度はいままで考えられているよりも高い可能性もあり、側頭骨の形態学的異常についての検索もきわめて重要であるといえる。

一般に奇形について推論する場合、その組織の発生を考えることが重要である。そこで、今回の症例について、異常の認められた内耳、耳小骨、顔面神経管の発生を述べながら考察する。

内耳の発生は、胎生3週のotic placodeの出現に始まり、5週後から6週前後に蝸牛、前庭の分化が始まる。蝸牛は7週でほぼ1回転から1回転半となり、8週でほぼ完成する¹⁰⁾。本症例の蝸牛はほぼ2回転であり7～8週頃の異常が考えられる。ただし、ラセン器はほぼ正常に發育していた。

一方半規管の形成は6週ごろに起こり、卵形囊、球形囊の分化は7週頃である。半規管はまず半円状の突出物として発生し、その後その中心部が吸収され、半規管が形作られる。この中心部の吸収不全が起ると、前庭と合流したポケット状の半規管となる¹⁰⁾¹¹⁾。本症例の後半規管の形成異常も同様な原因で起こったと思われる。

耳小骨の原基は、胎生4週半頃に形成される。胎生6週にツチ骨柄、キヌタ骨長脚が第2鰓弓より分離する。胎生7週にツチ骨、キヌタ

骨、アブミ骨が互いに独立し、形態的な分化もすすむ。胎生8週半から9週にかけて耳小骨は軟骨化し、形も成人の耳小骨にほぼ似たものとなる。胎生35週でほぼ完成する¹²⁾。本症例ではartifactと思われる耳小骨のdislocationがみられるが、特に左耳のツチ骨には明らかに形態異常が認められ、これはおそらくは胎生9週以前に原因があると思われる。

顔面神経管の形成については、内耳道ならびに、水平部および垂直部内側壁は胎生8週頃軟骨性に形成されるが、水平部および垂直部の鼓室側壁の形成は胎生9週頃垂直部上部で始まり、水平部における鼓室側壁は18週頃になってから作られる。水平部中央の骨化が最も遅れる。顔面神経の走行は胎生6週頃から水平部、垂直部の区別ができるようになり、8週終わり頃にはほぼ内耳道部、水平部及び垂直部が形成される。しかしいまだ顔面神経膝部および水平部から垂直部に移行する部分の屈曲角度は鈍角で、成人にみられるような走行となるのは18週頃である¹³⁾。本症例の顔面神経管の広範な欠損は胎生9週以前に發育が停止したものと考えられる。

本症候群の病因については、いまだ明らかではないが、小池ら¹⁴⁾は、本症候群の剖検例を報告し、その中で、ほとんど全ての大きな臓器ないしは重要な組織に多彩な異常が認められ、それも臓器または組織の未熟性という特徴によって規定される傾向があり、胎生4～7週ないしはそれ以前に一定パターンの障害が起きているのではないかと推論している。

今回の症例の側頭骨には、耳小骨の形態異常、中耳腔内の間葉組織の遺残、顔面神経管の広範な欠損、顔面神経の膝神経節部での鈍角走行、短蝸牛、後半規管の形態異常などの所見が認められたが、これらの種々の奇形も、小池らの報告と同様の傾向があるように思われる。本症候群には様々な奇形が認められることから、側頭骨奇形も本症候群の一部分症として起こることが充分考えられる。しかしながら、

これらの奇形は側頭骨奇形を伴う他の疾患や症候群でもしばしば認められるもので、本症候群に特徴的なものとはいえないが、今後本症候群の難聴を検索する上で、重要な所見であると考えられた。

まとめ

生後39日女児の Cornelia de Lange 症候群の側頭骨病理所見について報告した。その主な所見は、耳小骨の形態異常、中耳腔内の間葉組織の遺残、顔面神経管の広範な欠損、顔面神経の膝神経節部での鈍角走行、短蝸牛、後半規管の形態異常などであった。

なお、本論文の要旨は、第35回日本基礎耳科学会にて口演した。

参考文献

- 1) de Lange C : Sur un type nouveau de dégénération (Typus Amstelodamensis). Arch Med Infant 36 : 713~719, 1933.
- 2) 小島滋恒, 他 : Cornelia de Lange 症候群の2症例. 小児科臨床 32 : 1785~1790, 1979.
- 3) Ptacek LJ, et al : The Cornelia de Lange syndrome. J Pediat 63 : 1000~1020, 1963.
- 4) Silver HK : The de Lange syndrome. Amer J Dis Child 108 : 523~529, 1964.
- 5) McIntire MS and Eisen JD : The Cornelia de Lange syndrome-A case report with mild mental retardation. Amer J Ment Defic 70 : 438~442, 1965.
- 6) Watson A : Cornelia de Lange syndrome; occurrence in twins. Aust J Derm 20 : 7~9, 1979.
- 7) 渡部雅愛, 他 : 難聴を合併した Cornelia de Lange 症候群の兄弟例. 臨床遺伝研究 4 : 5~14, 1982.
- 8) Egelund EP : Congenital hearing loss in patients with Cornelia de Lange syndrome. J Laryngol Otol 101 : 1276~1279, 1987.
- 9) 加我君孝, 他 : Cornelia de Lange 症候群6症例の聴性行動反応と ABR. Audiology Japan 29 : 599~600, 1986.
- 10) Jackler RK, et al : Congenital malformations of the inner ear; a classification based on embryogenesis. Laryngoscope 97 Suppl 40 : 2~14, 1987.
- 11) 野村恭也, 平出文久 : 耳科学アトラス. 176頁, 中外医学社, 東京, 1974.
- 12) 船坂宗太郎 : 耳小骨の個体発生とその奇形. 耳展 22 : 207~211, 1979.
- 13) 松村元良 : 側頭骨内顔面神経に関する発生学的研究 : ヒト胎児における組織学的観察. 日耳鼻 84 : 815~825, 1981.
- 14) 小池麒一郎, 他 : Cornelia de Lange 症候群の一部検例並びに文献的考察. 日児誌 73 : 10~24, 1969.

(別刷請求先 : 山辺 習
〒960-12 福島市光が丘1番地
福島県立医科大学耳鼻咽喉科学教室)