多数の先天性欠如歯と埋伏歯ならびに 複数の含歯性嚢胞を生じた Lowe 症候群の 1 例

山田 瑛子¹⁾・小林 孝憲^{1,2)}・小山 貴寛¹⁾
池田 順行¹⁾・齋藤 太郎¹⁾・高木 律男¹⁾

A case of Lowe syndrome with congenital missing teeth, impacted teeth, and dentigerous cysts

YAMADA Eiko¹⁾・KOBAYASHI Takanori^{1,2)}・KOYAMA Takahiro¹⁾
IKEDA Nobuyuki¹⁾・SAITO Taro¹⁾・TAKAGI Ritsuo¹⁾

Abstract: Lowe syndrome is an X-linked recessive inheritance disease characterized by congenital cataracts, intellectual disability, and renal failure. We report a case of Lowe syndrome associated with congenital missing teeth, impacted teeth, and dentigerous cysts. The patient was a 16-year-old boy seen for pediatric dental management. A panoramic radiograph showed numerous lesions, including missing bilateral mandibular first and second premolars, impacted maxillary bilateral canines and left second premolar, and radiolucent lesions around both mandibular third molars. Based on computed tomographic findings, the radiolucent lesions were suspected to be dentigerous cysts or keratocystic odontogenic tumors. With the patient under general anesthesia, bilateral extraction of the mandibular third molars and extirpation of the cysts were performed. The pathological diagnosis of both lesions was dentigerous cysts. The postoperative progress was good, but expansion of radiolucent areas was detected around both maxillary third molars 2 years after the operation. Bilateral extraction of the maxillary third molars was performed with the patient under general anesthesia. The pathological findings led to the diagnosis of hyperplastic dental sacs as opposed to dentigerous cysts. There have been no clinical or radiographic signs of cyst recurrence and no change in the position of the unerupted teeth during 5 years of follow up.

Key words: Lowe syndrome (ロウ症候群), congenital missing teeth (先天性欠如歯), impacted teeth (埋伏歯), dentigerous cyst (含歯性嚢胞)

緒 言

Lowe 症候群は先天性白内障、精神発達遅滞、近位尿管障害を主な特徴とするまれな先天性代謝疾患である¹⁻³⁾。顎顔面領域では、合併症として歯の形成異常や不正咬合、先天性欠如歯や埋伏歯を伴うことが多いとされる⁴⁻⁹⁾。海外では多発性に埋伏歯の歯冠周囲透過像を伴った含歯性

嚢胞、もしくはその類似変化が認められたとする報告もある⁷⁻¹⁰⁾ものの、本邦ではこれまでに同様の報告はみられない。今回われわれは、多数の先天性欠如歯や埋伏歯ならびに複数の含歯性嚢胞を生じた Lowe 症候群を経験したので報告する。

症 例

患 者: 16 歳, 男性.
初 診: 2010 年 6 月.
主 訴: 下顎の奥歯に異常があると言われた.
家族歴: 2 人の兄が Lowe 症候群にてそれぞれ 31 歳時と 4 歳時に死亡.
既往歴: 転倒による頭蓋骨陥没骨折, てんかん, 慢性膿皮症.
現病歴: 出生直後より白内障が認められていたが, 生後

¹⁾新潟大学大学院医歯学総合研究科顎顔面口腔外科学分野
(主任: 高木律男教授)

²⁾長岡赤十字病院歯科口腔外科
(主任: 飯田明彦部長)

¹⁾Division of Oral and Maxillofacial Surgery, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences (Chief: Prof. TAKAGI Ritsuo)

²⁾Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Nagaoka Red Cross Hospital (Chief: Dr. IIDA Akihiko)

受付日: 2018 年 1 月 10 日

採択日: 2018 年 9 月 25 日

写真 1 顔貌写真

A：まばらな毛髪，弛緩した口唇を呈している。
B：左側耳前部に副耳が認められる（矢印）。

4 か月時に筋緊張低下，発達遅滞が明らかとなり，また手関節 X 線写真にて「くる病」を認めたことや家族歴を総合して Lowe 症候群と診断され，当院小児科にて活性型ビタミン D3 製剤の内服加療を受けていた。2005 年 4 月に母親が右側頬部の腫脹に気づき当院小児歯科を受診したところ， $\overline{D}$ 部の歯肉腫脹を認めた。その際， $\frac{D}{D}$ が晩期残存しており，パノラマ X 線写真にて $\overline{54|45}$ が先天欠如していたため，抜歯やう蝕処置とあわせて定期的に経過観察を行うこととなった。その後は頬部の腫脹や炎症所見はみられなかったが，2008 年 8 月のパノラマ X 線写真にて， $\overline{8|8}$ の歯冠周囲に X 線透過像が認められた。X 線写真を撮影しながら経過をみていたが徐々に増大するため，2010 年 6 月，当科を紹介され受診した。

現 症：

全身所見；身長 146 cm，体重 35 kg。四肢体幹に外表奇形は認められない。

口腔外所見；まばらな毛髪や弛緩した口唇，左側耳前部に副耳が認められた。また先天性白内障による視力低下もあった（写真 1A, B）。

口腔内所見；上顎では $\overline{83|358}$ が，下顎では $\overline{854|458}$ が未萌出で，同部は正常粘膜で被覆されていた（写真 2A～C）。

画像所見；パノラマ X 線写真では， $\overline{8|8}$ は下顎枝部に位置し，それぞれの歯冠を含む透過像が認められた（写真 3A）。また $\overline{54|45}$ は先天欠如していた。上顎では $\overline{83|358}$ が未萌出であった。単純 CT では， $\overline{8|8}$ の歯冠を含む単房性，境界明瞭な嚢胞様病変が認められ，頬舌側皮質骨は膨隆し

菲薄化していた（写真 3B, C）。

臨床診断：両側下顎骨嚢胞， $\overline{54|45}$ 先天欠如， $\overline{3|35}$ 完全埋伏歯。

処置および経過：全身麻酔下に生検を兼ねた嚢胞開窓術を予定したが，術中所見より嚢胞内に $\overline{8|8}$ 歯冠を含んでいたため嚢胞性病変と判断し，歯冠とともにすべての嚢胞壁を摘出した。創部は両側ともに開放創とし，抗菌薬軟膏塗布ガーゼを填塞して手術を終了した。全身麻酔管理を含め術中偶発症はなかった。術後 1 日目と 5 日目に血液検査および尿検査を施行したが，血中クレアチニン値や尿素窒素値は術前と著変なく，腎機能の悪化や代謝性アシドーシスなどの合併症は認められなかった。術後 7 日目にガーゼを除去し，術後 9 日目に退院となった。

その後も定期的な外来通院にて経過観察を行い，創部の経過は良好であった。しかし，術後 2 年時のパノラマ X 線写真にて $\overline{8|8}$ の歯冠周囲透過像の増大傾向が認められ（写真 4），単純 CT でも同様の所見がみられたため，両側上顎骨嚢胞の臨床診断にて全身麻酔下に抜歯術を行った。術後 5 年の現在も経過観察中で， $\overline{3|35}$ は未萌出であるが，新たな嚢胞性病変の出現は認められていない。

病理組織学的所見：下顎の手術標本は両側ともに嚢胞壁は線維性肉芽組織から成り，内腔面は菲薄な非角化性重層扁平上皮で被覆されており，いずれも含菌性嚢胞の診断であった（写真 5）。上顎の手術標本は両側ともに歯小嚢組織過形成の診断であり，嚢胞としての構造はみられなかった。

病理組織学的診断： $\overline{8|8}$ 部含菌性嚢胞， $\overline{8|8}$ 部歯小嚢組織過形成。

写真2 口腔内写真

A: 上顎 B: 下顎 C: 8部

上下顎ともに空隙歯列弓を呈しており, 8は未萌出で正常粘膜で被覆されている。

写真3 パノラマX線写真およびCT写真

A: パノラマX線写真 B: CT (水平断) C: CT (冠状断)

下顎骨には 88を含む頬舌的に膨隆した単房性嚢胞様透過像が認められる。

写真4 パノラマX線写真

写真3と比較し 88の歯冠周囲透過像の増大傾向が認められる。

写真5 病理組織像

(8部の嚢胞壁表層, H-E染色, ×100)

嚢胞壁は線維性肉芽組織から成り, 内腔面は菲薄な非角化性重層扁平上皮で被覆されている。

考 察

Lowe 症候群は 1952 年 Lowe ら¹⁾ によって初めて報告された X 染色体連鎖劣性遺伝による先天性代謝疾患で, X

染色体長腕の Xq25-26.1 が責任遺伝子として同定されている¹¹⁾. 診断は先天性白内障, 痙攣発作, 精神運動発育遅延, 筋緊張低下, さらに尿管アシドーシスやアミノ酸尿など

表 1 Lowe 症候群患者に含歯性嚢胞やその類似疾患を認めた報告例

報告者	年度	性別	年齢	部位	X線所見	治療	診断	合併症状
Roberts ⁷⁾	1994	M	11	$\frac{7}{7}$	歯冠周囲透過像	抜歯	$\frac{7}{7}$: 歯小嚢の拡大 $\frac{7}{7}$: 含歯性嚢胞 $\frac{7}{7}$: 所見なし	カリエス エナメル質形成不全
Batirbaygil ⁸⁾	1999	M	8	$\frac{31}{13}$	記載なし	清掃指導	$\frac{1}{1}$, $\frac{1}{1}$: 萌出性血腫 $\frac{3}{3}$, $\frac{3}{3}$: 萌出嚢胞	狭窄口蓋
Rodrigues ⁹⁾	2007	M	2	E	異常所見なし	清掃指導	E: 萌出嚢胞	狭窄口蓋 歯肉線維化 エナメル質形成不全
Brooks ¹⁰⁾	2009	M	18	$\frac{87}{87}$ $\frac{78}{78}$	歯冠周囲透過像	なし	$\frac{87}{87}$ $\frac{78}{78}$: 嚢胞様構造	歯周炎 エナメル質形成不全
自験例	2018	M	16	$\frac{8}{8}$	歯冠周囲透過像	抜歯 嚢胞摘出	$\frac{8}{8}$: 含歯性嚢胞 $\frac{8}{8}$: 歯小嚢過形成	カリエス 先天性欠如歯 埋伏歯

の腎症状、これらに伴うくる病等の臨床所見および遺伝子診断により下され^{2,3)}、頻度は非常にまれで10～50万人に1人と報告されている^{2,8)}。予後は一般的に不良とされ、主な死因は急激に進行する腎不全、またはこれに伴う感染症がほとんどであり、生命予後は30歳程度で、最長では43歳との報告もある^{2,3)}。自験例でも、患者の2人の兄がLowe症候群に伴う腎不全や敗血症にて、それぞれ31歳時と4歳時に死亡していた。

全身的には、眼の異常として先天性白内障、緑内障、斜視、眼震、角膜変性が報告されており、なかでも先天性白内障はLowe症候群の特徴的な所見である^{2,3)}。また腎臓の異常では、タンパク尿や代謝性アシドーシスを特徴とする近位尿細管障害や腎性くる病があり、これらが死因につながることが多い^{2,11)}。その他てんかんなどの中枢神経の異常や成長障害、骨病変も報告されている³⁾。顎顔面領域では顔貌所見として前額突出、まばらな毛髪、弛緩した口唇がLowe症候群に特徴的な顔貌とされており^{3,5,8)}、自験例でもほぼ同様の所見が認められた。

口腔内症状に関しては、口腔清掃不良に伴うカリエスや歯周炎をはじめ狭窄歯列、不正咬合、タウロドント、エナメル質形成不全が多く報告されているほか、先天性欠如歯や埋伏歯、歯の萌出遅延に関する報告もあり^{4～9)}、自験例でも複数の先天性欠如歯および埋伏歯が認められた。このうち狭窄歯列、タウロドント、エナメル質形成不全や先天性欠如歯、埋伏歯はくる病の続発症状とする報告もあり^{12～17)}、Lowe症候群特有というよりむしろ随伴する腎性くる病に起因している可能性が高いと思われるが、先天性欠如歯と埋伏歯以外は今回の症例では認められなかった。

一方、含歯性嚢胞やその類似疾患である萌出嚢胞に関し

ては、海外ではLowe症候群患者の未萌出永久歯で4例の報告^{7～10)}がある(表1)。本邦ではLowe症候群患者に生じた含歯性嚢胞の報告は見当たらないが、これは、もとよりLowe症候群のうち顎顔面領域の合併症に注目した報告自体が少なく、含歯性嚢胞を伴ったとする報告例は海外文献も含めてさらに少ないうえ、疾患自体がまれで、腎障害など重篤な全身状態が重要視されるために口腔内の精査が行き届いていないことが背景として想定される。

含歯性嚢胞そのものの正確な成因は現在でも明らかになっていない¹⁸⁾。この点に関して、Lowe症候群と同じ先天性代謝疾患の1つで、全身の細胞にムコ多糖が蓄積するムコ多糖症のHunter症候群では多発顎嚢胞が生じるとされており、ムコ多糖が歯小嚢に貯留することで含歯性嚢胞様を呈するという報告がある¹⁹⁾。また、Lowe症候群では、健康人に比し尿中ムコ多糖排泄が著明に増加していることから、ムコ多糖の分解異常が示唆されており、Lowe症候群の臨床症状との関連を指摘する報告^{20～22)}を踏まえると、局所のムコ多糖代謝障害によって含歯性嚢胞が多発している可能性が考えられる。しかし、自験例および過去の4例^{7～10)}におけるムコ多糖代謝異常の詳細は不明であり、内容液の成分についても確認していないため、Lowe症候群における代謝異常状態が嚢胞形成にどのように関わっていたか不明である。一方、自験例では $\frac{8}{8}$ 部の病変が含歯性嚢胞と診断され、また上顎は嚢胞構造は未成熟なものの画像上は歯冠周囲の嚢胞性変化を伴っており、Hunter症候群同様、多発性格が明らかであった。多発顎嚢胞はくる病の典型症状には含まれておらず、Lowe症候群の部分症状として含歯性嚢胞やその類似病変が出現している可能性があり、遺伝子も含めた病因究明に寄与する可能性もあること

から今後も同様の合併症例の積み重ねが重要と考えられ、報告する意義は高いと思われた。

周術期管理については、過去にはフェニトイン内服による歯肉増殖症の Lowe 症候群患者に対し歯肉切除術を施行したところ、後出血や肺炎、DIC、腎機能障害の増悪といった合併症をきたした報告²³⁾もある。また、Lowe 症候群患者の全身麻酔管理においては、腎機能異常による代謝性アシドーシスや筋緊張低下に対する筋弛緩薬の投与、くる病による骨折への配慮が必要であるが、著明な代謝性アシドーシスを生じたり、クレアチニンキナーゼ高値にて生じる悪性高熱症に対して予防的にダントロレンナトリウムを投与した報告もみられる^{24, 25)}。自験例では周術期に合併症はみられなかったものの、Lowe 症候群患者の外科処置の際はより注意深い全身管理が必要と思われた。

Lowe 症候群では精神発達遅滞も伴うことから十分な口腔内衛生管理が困難であるうえ、歯数不足や顎骨内病変を伴う可能性も考えられる。さらに、周術期の電解質異常や急激に進行する腎不全など全身状態について注意が必要であり、生命予後も含めて全身ならびに口腔内管理について慎重な経過観察が必要と思われた。

結 語

今回われわれは、多数の先天性欠如歯と埋伏歯ならびに多発性に歯冠周囲透過像を生じた Lowe 症候群の 1 例を経験したので、その概要を報告した。

この論文の要旨のうち一部は、第 37 回（社）日本口腔外科学会北日本地方会（2011 年 5 月、新潟市）で発表した。

本論文に関して、開示すべき利益相反状態はない。

引 用 文 献

- 1) Lowe CU, Terry M, et al : Organic-aciduria, decreased renal ammonia production, hydrophthalmos, and mental retardation; a clinical entity. *AMA Am J Dis Child* 83: 164-184, 1952.
- 2) Loi M : Lowe syndrome. *Orphanet J of Rare Diseases* 1: 1-16, 2006.
- 3) 水沢備一：綜説 Lowe 症候群. *小児臨* 12: 1993-2001, 1996.
- 4) Ruellas AC, Pithon MM, et al : Lowe syndrome : literature review and case report. *Journal of Orthodontics* 35: 156-160, 2008.
- 5) Thomas GP and Grimm SE : Lowe's syndrome : review of literature and report of case. *ASDC J Dent Child* 61: 68-70, 1994.
- 6) Tsai SJ and O'Donnell D : Dental findings in an adult with Lowe's syndrome. *Spec Care Dentist* 17: 207-210, 1997.

- 7) Roberts MW, Blakey GH, et al : Enlarged dental follicles, a follicular cyst, and enamel hypoplasia in a patient with Lowe syndrome : *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 77: 264-265, 1994.
- 8) Batirbaygil Y and Turgut M : Lowe syndrome: case report. *The Journal of Clinical Pediatric Dentistry* 23: 357-359, 1999.
- 9) Rodrigues Santos MT, Watanabe MM, et al : Oculocerebrorenal Lowe syndrome : a literature review and two case reports. *Spec Care Dentist* 27: 108-111, 2007.
- 10) Brooks JK and Ahmad R : Oral anomalies associate with the oculocerebrorenal syndrome of Lowe : Case report with multiple unerupted teeth and pericoronal radiolucencies. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 107: e32-e35, 2009.
- 11) Attree O, Olivos IM, et al : The Lowe's oculocerebrorenal syndrome gene encodes a protein highly homologous to inositol polyphosphate-5-phosphatase. *Nature* 358: 239-242, 1992.
- 12) Cranin AN : Aiding eruption of maxillary cuspids. *Dent Radiogr Photogr* 41: 27-34, 1968.
- 13) 西野瑞穂, 鎌田浩二, 他 : ビタミン D 依存性くる病 II 型の歯科的問題について. *小児歯誌* 28: 346-358, 1990.
- 14) スタッフネ : スタッフネ口腔 X 線診断学. 第 2 版. 医歯薬出版, 東京, 1980, 292-299 頁.
- 15) 菊池 進, 檜垣旺夫, 他 : 小児歯科学テキスト. デンタルフォーラム, 東京, 1988, 78 頁.
- 16) 石川梧郎, 秋吉昌豊 : 歯の発育異常. *口腔病理学 I* 第 4 版. 永末書店, 京都, 1984, 73-78 頁.
- 17) 黒須一夫, 長坂信夫, 他 : 歯数の過剰 (過剰歯). 現代小児歯科学 基礎と臨床. 改訂第 5 版. 医歯薬出版, 東京, 1994, 93-96 頁.
- 18) El-Naggar AK, Chan JKC, et al : WHO Classification of Head and Neck Tumours. Internal Agency for Research on Cancer, Lyon, 2017, p234.
- 19) 山田直之, 藤下昌巳, 他 : 遺伝性ムコ多糖異常症における歯・顎骨の X 線診断. *歯科放射線* 21: 256-264, 1982.
- 20) 坂井右子, 峰松小百合, 他 : Lowe 症候群の 1 症例の歯科的所見. *小児歯誌* 18: 253-259, 1980.
- 21) Kieras FJ, Houck GE Jr, et al : Low sulfated glycosaminoglycans are excreted in patients with the Lowe syndrome. *Biochem Med* 31: 201-210, 1984.
- 22) Wisniewski KE, Kieras FJ, et al : Ultrastructural, neurological, and glycosaminoglycan abnormalities in lowe's syndrome. *Ann Neurol* 16: 40-49, 1984.
- 23) 大多和薫, 伊藤弘人, 他 : 薬剤性歯肉増殖症の歯肉切除後に後出血をきたし苦慮した Lowe 症候群の 1 例. *障害者歯* 23: 158-162, 2002.
- 24) 丹羽 仁, 小谷芳人, 他 : Lowe 症候群患者の麻酔経験. *日歯麻誌* 15: 505-510, 1987.
- 25) 和藤幸弘, 川村和徳, 他 : Lowe 症候群の反復麻酔経験. *麻酔* 41: 1001-1007, 1992.