Cornelia de Lange syndrome と診断された稀有なる口蓋裂の1症例

佃 富夫・宮井正明・中田賀朗・吉田幸子

Rare cleft palate diagnosed as Cornelia de Lange syndrome: report of a case

Tomio TSUKUDA・Masaaki MIYAI・Yoshio NAKATA・Yukiko YOSHIDA

緒言

1933年オランダの小児科医 Cornelia de Lange¹⁾ が Typus degenerativus Amstelodamensis として初めて報告した1つの症候群は、その後、報告者の名前をとり Cornelia de Lange syndrom と呼ばれている²⁾。
本症の主症状は、特異な顔貌、身体および知能の发育障害、小短頭症、眉毛密生、耳介の低位着生、短肢症、拇指近位着生、足指の合指症などで、さらに不定症状として多毛症、高口蓋、小指彎指症、上腕骨短指症などが記載されている。本症例は、諸外国ですでに200数例が報告され³⁾、わが国での報告も、奥平⁴⁾による最初の報告以来、現在までに40数例⁵⁻³³⁾が数えられている。
われわれは口蓋裂を合併する本症例に遭遇したので、文献的考察とともにその臨床所見を報告する。

症例

症 例： 女性 3歳7か月（昭和44年2月）
家族歴：父親の飲酒癖が強いほか、両親とも健康で、家系の中に血族結婚、奇形を有するものは認めない。患者は出生時の両親の年齢は父35歳、母32歳である。患者は同胞7人の末子で、第1子は死産、第2子は生後6日目に死亡、第4、5、6子は中絶し、生存中の同胞は第3子と第7子の本患者である。
既往歴：生下時体重3,150g、身長46.5cmで、正常分娩であったが、出生時すでに顔貌が異様であったという。また生後哺乳力が弱く、吐乳もときどきみられた。
現病歴：生後口蓋部の異常を小児科医に指摘され、当科を受診して口蓋裂と診断された。昭和47年9月、

口蓋形成術施行のため当科に入院した。
主 訴：口蓋部の破裂。
入院時所見：年齢は3歳7か月であるが发育不良で、体格は平均値を下まわり、身長年齢は約2歳1か月に相当する（表1）。特異な顔貌、小下顎症と口蓋裂を合併しているため Pierre-Robin Syndrome を疑い、当学小児科に全体的精査を依頼したところ Cornelia de Lange syndrome と診断された。
顔貌は特有である。すなわち、鼻は小さく、鼻孔は上向き、鼻と上唇との間は比較的長く、口唇は薄く三日月

表 1 身体計測値

身長	84.6 cm (94.5 cm)
体重	9.1 kg (13.775 kg)
頭囲	45.2 cm (48.6 cm)
胸囲	45.8 cm (50.7 cm)

( ) 内は標準値

写真 1

徳島大学歯学部口腔外科学教室第1講座（主任：筒井英夫教授）
First Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Dental School, Tokushima University (Chief: Prof. Hideo Tsutsui)
受付日：昭和53年2月21日

写真 2

写真 3

写真 4

写真 5

写真 6

状に両側が下降し、小下顎を呈している。眉毛は長くて左右が正中で癒合し、睫毛は長く巻き上がっている。表情は無表情で活気に乏しい(写真1, 2)。背部には著明な多毛がみられ、軽度の側彎症を合併している(写真3)。

口腔内は顎間骨後縁から口蓋垂にかけて正中部に口蓋裂がみられ、X線写真像では顎歯槽骨には破裂を認めない。上顎歯牙にう蝕が多いが歯の奇形、異常はない(写真4, 5)。また、手掌には左側に横行する1本の猿

線があり(写真6)、左右第5指は先端が細く尖って内方へ彎曲している。拇指の近位付着がみられる(写真7)。足趾は左右第2, 3足趾に不完全な癒合がある(写真8)。全身の筋肉は初期筋緊張亢進が軽度認められる。

写真 7

写真 8

表 2 臨床検査成績

血液検査	
赤血球数	445×10 ⁴ cum
白血球数	8,700 cum
血色素量	12.3 g/dl
色素指数	0.8
出血時間	3分
凝固時間	4分

尿検査	
17-KS	1.24 mg/dl
17-OHCS	0.45 mg/dl

血清学的検査	
クレアチニン	0.4 mg/dl
クレアチン	0.6 mg/dl
血糖値	78 mg/dl
Na	138.5 mEq/L
K	3.3 mEq/L
Cl	103.0 mEq/L
血清総蛋白	7.8 g/dl
A/G	1.83
アルブミン	64.8%
グロブリン	
α ₁	3.5
α ₂	9.8
β	8.0
γ	14.1

泣き声は特徴的で、低音で唸るような声である。
胸、腹部には特に異常所見を認めない。

検査成績

- 1) 血液、血清および尿検査：特に異常所見は認めない(表2)。
- 2) 染色体核分析：末梢血リンパ球培養での染色体核分析は46×X型で正常である(表3)。
- 3) X線所見：頭は小頭であるが、トルコ鞍に異常はない。頭部X線規格写真の分析では小下顎症がみられる(表4)。
- 4) その他：眼底所見、皮膚所見には異常を認めない。構音障害は強く、年齢に比較し発語数は少なく、知能の低下が疑われた。

表 3 染色体核分析

考察

入院後、Push back method により口蓋形成術を施行し、術後発音練習を行ったが、理解力に乏しく、入院中の言語治療効果は十分ではなかった。退院後は定期的なRe-call にも患者との連絡がとれず、経過は不明である。

本症候群の報告数については、Berg ら³⁾により1933年から1968年までに諸外国より248症例が集められ、文献的考察が詳細に加えられている。本邦では1963年、奥平

表 4 頭部X線規格写真分析

ROENTGEN CEPHALOMETRIC ANALYSIS				
(IIA 5y1m±1.2)				
Name: 3y7m				
	Mean	S.D.		
Facial angle	84.50	3.24		
Convexity	169.43	2.74		
A-B plane	-5.70	2.41		
Mandibular plane	29.50	3.40		
Y-axis	61.51	3.39		
Occlusal plane	12.55	2.95		
Interincisal	148.40	9.50		
L-1 to Mandibular	85.71	4.11		
FH to SN	10.14	2.98		
SNP	75.29	3.77		
SN-GN	70.86	3.40		
SNA	80.09	3.43		
SNB	76.04	3.47		
U-1 to FH plane	96.55	6.51		
U-1 to SN plane	87.19	6.51		
Genial angle	129.95	5.26		
Ramus inclination	83.00	4.36		

表 5 各国の報告数

アメリカ合衆国	92	スペイン	3
イギリス	49	スウェーデン	3
日本	45	オーストリア	2
ドイツ	15	イスラエル	2
イタリア	14	ニュージーランド	2
フランス	11	台湾	2
オーストラリア	10	エール	1
オランダ	10	ジャマイカ	1
スイス	9	大韓民国	1
フィンランド	6	ブルートリコ	1
ベルギー	5	南アフリカ	1
カナダ	4	ユーゴスラヴィア	1
チェコ	3	計	293

らにより口蓋裂を有する本症が初めて報告され、以後、われわれが調べた範囲では1974年までに45例報告されている(表5)。

Ptacekら³⁴⁾は本症の異常発現部位を发育、中枢神経、

表 6 本症の主症状と発表例別出現数

主 症 状		発表者別出現数		
		Silverの報告例	本邦報告例	本症例
発 育	生来の发育障害	33/33	45	+
	骨の发育遅滞	14/22	25	-
中枢神経	精神薄弱	32/32	39	+
	初期筋緊張亢進	8/8	12	+
頭 蓋	小短頭症	34/34	29	+
下 顎	小下顎症	30/30	29	+
	著明な接合部触知	6/6	9	±
鼻	小さい鼻、前上方に向いた鼻孔	33/33	39	+
口	特徴ある口唇と口	22/22	41	+
	口蓋裂	?	4	+
泣 き 声	低いうるような泣き声	12/12	25	+
目	密生した眉毛	33/33	41	+
	長いカールした睫毛	31/31	44	+
	目の異常	9/11	9	-
皮 膚	全身多毛	24/24	31	+
	大理石様皮膚および顔面部チアノーゼ	14/14	21	-
	乳頭および臍の低形成	5/6	6	±
下 肢	小 肢 症	35/35	34	±
	第2および第3足指の合指	24/31	11	+
上 肢	小 肢 症	32/35	31	±
	短肢および欠指	11/34	7	-
	第5指の斜指	23/26	22	+
	猿 線	17/23	25	+
	母指近位側付着	29/32	20	+
	肘関節拘縮	15/21	16	+

+……はっきりと認められるもの -……認められないもの ±……どちらとも判別しがたいもの

頭蓋、下顎、鼻、口、泣き声、目、皮膚、下肢、上肢の11部位に区分し、それぞれの主要症状を分類した。

この分類法に従い Silver³⁵⁾の報告例35例と本邦の既報告例45例とわれわれの症例を表記した(表6)。なお、Silverの報告では検討された症例数と、そのうちの異常出現数が明らかであったが、本邦においては、検討された症例数が不明のため、異常出現数だけを記載した。

この成績を検討すると、发育障害、精神薄弱、小さく上方に向いた鼻、特徴ある口唇と口、密生した眉毛、長

表 7 報告例の年齢別分類

年 齢	諸 外 国	本 邦
死 産	3	0
1 ～ 31日	26	9
1 ～ 11月	56	21
1 ～ 2 歳	49	5
3 ～ 5 歳	37	4
6 ～ 10歳	41	3
11 ～ 15歳	19	0
16 ～ 20歳	5	0
21 ～ 30歳	3	0
31 ～ 33歳	2	0
不 明	7	3
計	248	45

いカールした睫毛などはいずれにおいても高率に認められる症状である。しかし、初期筋緊張亢進、下顎の著明な接合部触知、目の異常、大理石様皮膚および顔面チアノーゼ、乳頭および臍の低形成、第 2 および第 3 足趾の合指、短指および欠指などは本邦例では比較的少ない。

その他の異常所見としては口蓋裂、鼠蹊ヘルニア、心臓奇形、外性器異常、停留睪丸、腸管系異常などが報告されている。

このうち本症例のように口蓋裂を合併する本症候群はまれで、Berg らは248例中30例を報告しているが、本邦においてはわれわれの症例を加えて46例中 5 例である。このことから推論して口蓋裂を合併する本症の発現率は約10%程度と思われる。

次に年齢別では、Berg らは248例中15歳未満の各年齢層に平均してみられるというが、本邦では1歳未満が45例中30例と圧倒的に多くみられた(表 7)。

性別では、本邦45例中男子20例、女子 19 例、不明 6 例、Berg らは248例中男子119例、女子123例、不明 6 例で性差は認めなかった。

本症の病因については、染色体異常、母体の催奇形薬剤の服用、催奇形疾患の罹患などの環境因子が考えられるが、いまだその原因は不明である。遺伝関係については同胞例を報告するもの、遺伝歴を認めるもの、両親の血族結婚を認めるものもあるが、大部分の報告はこれらを認めていない。染色体核分析についても、異常を認めたものは外国でも少数例であり、本邦では窪田ら、村上らの 2 症例に異常が認められたと報告されている。

結 語

3 歳 7 か月の女児で口蓋裂を併発した非常に珍しいと思われる Cornelia de Lange syndrome の 1 例を臨床

的に観察し、若干の文献的考察を加えて症例追加のため報告した。

なお、本論文の要旨は第29回日本口腔科学会総会において発表した。

稿を終わるに当たり、御校閲を頂いた徳島大学歯学部口腔外科学教室筒井英夫教授に深く感謝致します。

文 献

1) De Lange, C.: Sur un type nouveau de dégénération (typus Amstelodamensis). Arch Mèd Enfant 36: 713 1933.

2) Jervis, G.A., et al.: De Lange syndrome: the "Amsterdam type" of mental defect with congenital malformation. J Pediat 63: 635 1963.

3) Berg, J.M., et al.: The de Lange Syndrome. Institute for Research into Mental Retardation, Pergamon press, Oxford et al., 1970.

4) 奥平昌彦, 他: Cornelia de Lange 症候群の 1 例. 小児科診療 26: 769 1963.

5) 福島忠見, 他: Cornelia de Lange 症候群の 1 例. 小児科紀要 11: 354 1965.

6) 辰野克子, 他: Cornelia de Lange 症候群の 1 例. 臨床小児医学 13: 1 1965.

7) 堀口東司: De Lange Syndrome の 1 例. 千葉大医誌 42: 89 1966.

8) 大浦敏明, 他: Cornelia de Lange 症候群の 4 症例. 先天異常 7: 128 1967.

9) 畑佐邦男, 他: Cornelia de Lange 症候群と思われる 3 例. 小児科紀要 13: 241 1967.

10) 檀上 保, 他: Cornelia de Lange syndrome と思われる 1 例. 臨床小児医学 15: 102 1967.

11) 坂本真枝, 他: Cornelia de Lange syndrome の 1 例. 小児科診療 31: 397 1968.

12) 西村昂三, 他: Hemimelia を伴った Cornelia de Lange 症候群の 1 例. 小児科診療 31: 535 1968.

13) 大槻 博, 他: Cornelia de Lange 症候群の 1 例. 臨床神経学 7: 627 1968.

14) 中村 正, 他: Cornelia de Lange 症候群と思われる 1 例. 小児科診療 31: 498 1968.

15) 寺嶋誠一, 他: Cornelia de Lange 症候群の 1 例. 山形県立病医誌 3: 64 1969.

16) 井上俊枝, 他: Cornelia de Lange 症候群の言語訓練の成果に関する一症例報告. 旭川荘研究年報 2: 19 1969.

17) 近藤恵信, 他: Cornelia de Lange 症候群の 2 例. 日児誌 73: 144 1969.

18) 中島 克, 他: Cornelia de Lange 症候群の 1 例. 小児科臨床 22: 552 1969.

19) 原 典良: Cornelia de Lange syndrome の追加. 小児科臨床 22: 578 1969.

- 20) 小池一郎, 他: Cornelia de Lange 症候群の 1 剖検例並びに文献的考察, 日児誌 73: 10 1969.
  - 21) Ni-ikawa, Norio, et al.: A chromosome study in 3 cases with Cornelia de Lange syndrome. Chromosome Information Service 10: 19 1969.
  - 22) 井出 醇, 他: 特異な眼異常を伴った Cornelia de Lange 症候群の 1 例, 山形県医師会会報 228: 22 1970.
  - 23) 福山幸夫, 他: Cornelia de Lange 症候群, 脳と発達 3: 573 1971.
  - 24) 福井正雄: Cornelia de Lange 症候群の 1 例について, 小児科臨床 23: 366 1970.
  - 25) 大堂庄三, 他: Cornelia de Lange 症候群の 2 例, 小児科臨床 23: 708 1970.
  - 26) 山本正生, 他: Cornelia de Lange 症候群と思われる 1 例, 小児科 11: 858 1970.
  - 27) 窪田義弘, 他: 染色体異常をともなった Cornelia de Lange 症候群の 1 剖検例, 日児誌 74: 1 1970.
  - 28) 楊忠 村: Cornelia de Lange 症候群の 1 剖検例, 横浜医学 22: 93 1971.
  - 29) 岩垣浩之, 他: Cornelia de Lange 症候群の 1 例, 日児誌 75: 981 1971.
  - 30) 山口耀子, 他: Cornelia de Lange 症候群の 2 症例, 広島医学 25: 879 1972.
  - 31) 村上龍助, 他: Cornelia de Lange 症候群の 2 例, 小児科診療 36: 1479 1973.
  - 32) 五十嵐鐵馬: Cornelia de Lange 症候群の 1 症例, 横浜医学 24: 158 1973.
  - 33) 和田紀之, 他: Cornelia de Lange 症候群の 1 例, 小児科臨床 27: 1086 1974.
  - 34) Ptacek, L.J., et al.: The de Lange Syndrome, Pergamon press. Oxford et al. 1970.
  - 35) Silver, H.K.: The de Lange syndrome. Typus Amstelodamensis. Amer J Dis Child 108: 523 1964.
-