唇顎口蓋裂を合併した Cornelia de Lange 症候群の 1 症例

福田 仁一・山崎 博・向野 明甫・山田 長敬

A case of Cornelia de Lange syndrome with cleft lip and palate

Jinichi FUKUTA・Hiroshi YAMASAKI・Akitoshi MUKUNO・Nagayoshi YAMADA

緒 言

Cornelia de Lange 症候群は、1933 年にオランダの Cornelia de Lange 女史¹⁾により“Sur un type nouveau de degeneration (Type amstelodamensis)”として記載されたのが最初である。その後、欧米では現在までに 250 例に近い報告がなされ、本邦においても、1963 年奥平ら²⁾が初めて報告して以来、現在までに 58 例²⁻³⁷⁾を数える。

本症の主症状は、特徴的な顔貌、身体および知能の発育障害、小頭症、睫毛、眉毛の過剰発育、耳介の低位付着、種々の四肢奇型および低音の唸るような泣き声等である。このような症状とともに、口蓋裂を伴った報告は散見される^{2,18,25,30,33,34,38-44)}が、唇顎口蓋裂を伴った報告は沖本ら³⁷⁾の 1 例にすぎず、非常にまれであると思われる。

わわれは、最近、唇顎口唇裂を合併した本症例を経験したので報告する。

症 例

患 者：[] 男児 昭和 51 年 [] 月 [] 日生。

初 診：昭和 51 年 8 月 [] 日。

主 訴：審美障害。

家族歴：両親ともに健康で、患児は父、母ともに 23 歳の時、第 2 子として出生した。両親の家系に血族結婚、奇型、知能障害のある者を認めない。母親に自然流産、死産の既往はなく、また患児妊娠中に X 線照射、薬剤投与を受けたことはなく、特別な疾病にも罹患していない。

既往歴および現病歴：生下時体重 2,500g、身長 42cm、在胎週数 38 週で出生した。出生直後より低く唸るような

泣き声、独特な顔貌などを認めたため、本症候群と診断された。その後、唇顎口蓋裂を合併していたため、形成手術を目的として、生後 4 か月日に本学第 1 口腔外科に紹介された。

入院時所見：生後 5 か月で体重は 5,560 g と発育不良

写真 1

写真 2

九州歯科大学第 1 口腔外科学教室（主任：山田長敬教授）

First Department of Oral Surgery, Kyushu School of Dental Medicine (Chief: Prof. Nagayoshi Yamada)

受付日：昭和 53 年 5 月 1 日

写真 3

写真 4

である。体位は後弓反張位をとる。頭蓋は小頭症で、頭髪が長く密生し、前額部をおおい、後頭部は項部まで低く生えている。また、生毛は前額部のほかに肩および腰部にも認められる。

眉毛は濃く、左右が中央でつながり、睫毛は長く、カールしている。左側の唇顎口蓋に裂を認める。そのため、左側鼻翼は圧平され、右側に牽引されている。また、右

写真 5

側鼻孔は前上方を向き、鼻梁は平坦で、やや短い。鼻孔と上唇の間は長く、上口唇は薄い。右側赤唇部では鼻孔に至る Congenital scar を認める。また、口角は全体的に下方へ下がっていて、鼻と口唇周囲の皮膚はチアノーゼ様に青味を呈している。両側耳介はやや大きく、低位に付着している（写真 1, 2）。

皮膚は乾燥していて、前胸部、腹部および下肢に大理石紋理が認められる。

上肢では、手が小さく、両側拇指の近位付着を認める。手掌は両側ともに猿線を有している（写真 3）。また、下肢では、第 2・3 趾の皮膚性不完全合趾症を認める（写真 4）。

外性器は發育不全で両側性停留辜丸を認める（写真 5）。

検査成績：表 1 に示すごとく、末梢血液検査では異常所見を認めない。血清生化学検査では、 γ -Globulin が 5.5% とやや低値を示すのみで、ほかには異常所見を認めない。染色体検査では、46 XY、正常男性である。また、眼底検査、ECG、EEG、IVP の検査にもなんら異常を認めていない。

レ線学的所見：頭蓋は小頭で、上顎骨は顎裂によるレ線透過像を認める。胸部、上・下肢には異常所見を認めない（写真 6, 7）。

臨床経過：経口摂取不可能なため、鼻腔強制栄養により哺育を行ったが、吐乳が再三認められ、体重増加傾向は思わしくなかった。入院後、気管支肺炎を併発したため、一時某小児科へ転院。軽快後、全身麻酔下において、左側口唇形成手術を行った。術後、吐乳、発熱を繰り返したが、術後 14 病日に当科を退院。現在、当科外来にて経過観察中である。なお、口蓋形成手術は生後 1 年 8 か月ごろを予定している。

表 1 検査所見

末梢血液検査		血清検査	
RBC	481 × 10 ³	TP	7.0 g/dl
WBC	10,600	A/G	1.60 %
Ht	40 %	Alb	61.6 %
Hb	12.3 g/dl	Glb	
Reti	14 %	α ₁	3.9 %
Plate	119/10 oif	α ₂	14.9 %
Hemogram		β	13.7 %
Baso	0 %	γ	5.5 %
Eosin	5 %	ZTT	2.4 KU
Band	1 %	TTT	2.6 MU
Seg	31 %	GOP	42.0 KU
Lymph	60 %	GPT	29.0 KU
Mono	3 %	ALP	39.7 KAU
Urinalysis No Abnormality		LDH	587 WU
眼科検査	Normal	LAP	211 GRU
ECG	Normal	黄疸指数	6
EEC	Normal	総ビリルビン	1.4 mg/dl
IVP	Normal	総コレステロール	
Chromosome			166 mg/dl
46 XY Normal		Urea-N	10.5 mg/dl
		Creatinine	0.7 mg/dl
		Blood Sugar	109 mg/dl

写真 6

写真 7

また、精神発育は遅く、首すわりは生後約1年で認めたが、いまだ歩くことはなく、寝返りができる状態である。歯牙萌出は1年3か月にて下顎乳中切歯を認めた。

考 按

本症の発生原因については、いまだ全く不明である。環境因子として、大量のレントゲン被曝^{30,39)}、母親の妊娠中における特殊な薬剤の服用^{10,12,16,23,29,39)}、インフルエンザ^{10,23,39)}、トキシプラズマ³⁹⁾、風疹⁴⁵⁾、妊娠中毒症^{5,15)}などがあげられている。しかしながら、いずれも報告が散発的で、自験例においては妊娠中なら特別な環境因子もうけていない。このことからすれば、Opitz⁴⁶⁾が報告しているように、どの環境因子も本症の主因とはならないようである。また、患児出生時の両親の年齢、患児の出生順位についても、過去の文献から特別な関係は認められていない。在胎日数については、多くの症例で満期に近いにもかかわらず低体重であることが多い。これは胎生期に发育障害を生ずるようななんらかの影響をうけているのではないかと考えられる。

次に遺伝に関してみると、Falek⁴³⁾は3人の罹患患者をもつ一家系を、Borghini⁴⁷⁾は患児の父親とその祖

父に奇型を認めた家系を、Ptacek³⁹⁾は兄弟発生例を、Silver⁴⁵⁾は患児の祖父、曾祖父が患児とよく似た足の奇型を有する一家系を、Pearce⁴⁸⁾は両親がいとこ結婚である本症の2家族発生例を報告している。しかしながら、小池¹⁵⁾は男女ほぼ同率に発生していることから伴性遺伝は否定されうるとし、また、同胞の発生率が少ないことなどから優性遺伝も否定できると述べている。このことから、本症の遺伝に関する決定的確証はなく、今後の研究をまたねばならない。

染色体に関しては、異常を認めた報告は、Schlesinger⁴⁰⁾、Hienz⁴⁹⁾、Jervis⁵⁰⁾、Bishun⁵¹⁾、Massimo⁵²⁾、Craig⁵³⁾、Falek⁴³⁾、Broholm⁵⁴⁾、窪田¹¹⁾、村上前²⁹⁾、沖本³⁷⁾等で、その数も少ない。また、その異常は translocation や extra small fragment が多い。しかし、McArthur⁴⁴⁾によれば、これらの異常が

表 2 臨床症状の対比

発 育	： 発育不良	+
	骨端形成遅延	+
中枢神経	： 知脳発育遅延	+
	筋緊張亢進	+
頭 蓋	： 小頭症	+
下 顎	： 小下顎	+
	下顎結合突出	—
鼻	： 小上り鼻	+
	鼻孔上向	+
口	： 特有の口唇，口	+
声	： 低音の唸り声	+
目	： 左右眉癒合	+
	長い巻いた睫毛	+
	水晶体異常	—
皮 膚	： 全身多毛	+
	大理石様皮膚	+
	顔面チアノーゼ	+
	乳首，臍形成不全	—
足	： 短肢症	—
	第2・3趾癒合	+
手・上肢	： 短肢症	—
	海豹肢症体，乏指症	—
	第5指斜指	—
	猿様掌線	+
	拇指低位付着	+
	肢関節の伸展性強直	—

以上のような症状の中でも，特に口腔領域についてみると，口蓋が一般的には高口蓋を呈している。しかし，ときに口蓋裂がみられ，著者の渉猟した外国文献90例中13例³⁸⁻⁴⁴⁾，国内では58例中9例^{2,18,26,30,33,34,37)}の報告がある。発生頻度は外国では14.4%，国内では15.5%でほぼ一致した頻度を認めている。

しかしながら，自験例のように唇顎口蓋裂を合併した報告は，沖本ら³⁷⁾の両側唇顎口蓋裂を伴った1例以外には国内外いずれにもみられない。また，唇裂のみについてみても，Ptacek ら³⁹⁾が下唇正中に notch のある1例を報告しているにすぎない。

本症候群の主症状を Ptacek ら³⁹⁾ および Silver⁴⁵⁾ がまとめたものと自験例を比較すると表2のごとくで，ほぼ主症状を満たしており，典型的な本症であると考えられる。

検査所見についてみると，低 γ -Globulin 血症^{3,14,30)}，低 β -Globulin 血症³⁵⁾，血漿アミノ酸分析でグルタミン酸高値³⁹⁾，汎低アミノ酸尿症³⁹⁾，脳下垂体機能不全を疑わせる甲状腺刺激ホルモン分泌低下⁴⁰⁾，副腎機能不全⁴⁾などの異常が文献的に散見される。自験例においても γ -Globulin の比較的低値を認めたが，現時点では本症との因果関係の推定は困難である。

鑑別すべき疾患として Gargoylism, Cretinism, Down 症候群，下垂体性侏儒症，外胚葉性異形成症，Bonnie-Ulrich 症候群等があるが，本症の特有の顔貌より，いずれも鑑別はあまり困難でなく，自験例でも上記疾患は除外できると思われる。

結 語

唇顎口蓋裂を合併した Cornelia de Lange 症候群の1例を経験したので報告するとともに，若干の文献的考察を行った。

本論文の要旨は，昭和52年10月22日，第22回日本口腔外科学会総会において発表した。

文 献

- 1) De Lange, C.: Sur un type nouveau de degeneration (Type amstelodamensis). Arch Med Enf 36: 713 1933.
- 2) 奥平昌彦，他：Cornelia de Lange 症候群の1例。小診療 26: 769 1963.
- 3) 福島忠見，他：Cornelia de Lange 症候群の1例。小紀 11: 354 1965.
- 4) 辰野克子，他：Cornelia de Lange 症候群の1例。臨小医 13: 1 1965.
- 5) 堀口東司：De Lange Syndrome の一例。千葉医会誌 42: 89 1966.

本症の原因になるとは考えられないと述べている。自験例においても染色体にはなんら異常は認めていない。

臨床症状は多種多彩であり，本症に特異的な症状，徴候はなく，特に，その特徴的な顔貌が端緒となり，それに頻度の多い合併奇型がみられた症例に本症と診断される傾向がある。

臨床症状や徴候のおもなものを列举してみると，生下時低体重，乳児，特に新生時期においての筋肉緊張亢進，口周チアノーゼ，大理石様皮斑，低く唸るような泣き声，眉毛癒合，長くカールした睫毛，鼻根部が低く前上方を向いた鼻孔，薄い上口唇，下方に向いた弧状を描いた口角，高口蓋，口蓋裂，小さな乳輪，小さな臍，停留睾丸など特に男性外生殖器發育不全，尿道下裂，鼠径ヘルニア，小短肢症，肘関節屈曲拘縮，拇指低位付着，第5指彎曲，指趾不足，第2趾と第3趾間の癒合，猿線などの掌紋，腸回轉異常，重複腸管，肥厚性幽門狹窄症などの消化器系の奇型，卵円孔開存，VSD, ASD, PDA などの心臓奇型，近視，視神経萎縮などの眼科的異常線など，さまざまな身体的異常がかなりの頻度に合併している。

- 6) 檀上 保, 他: Cornelia de Lange Syndrome と思われる 1 例. 臨小医 15: 330 1967.
- 7) 大槻 博, 他: Cornelia de Lange 症候群の 1 例. 臨神経 7: 627 1967.
- 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. 小紀 13: 241 1967.
- 10) 坂本真枝, 他: Cornelia de Lange Syndrome の 1 例. 小診療 31: 397 1968.
- 11) 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. 小診療 31: 1173 1968.
- 12) 中村 正, 他: Cornelia de Lange 症候群と思われる 1 例. 小診療 31: 498 1968.
- 13) 原 典良, 他: Cornelia de Lange Syndrome の 1 剖検例. 小臨 22: 941 1969.
- 14) 中島 克, 他: Cornelia de Lange 症候群の 1 例. 小臨 22: 552 1969.
- 15) 小池麒一郎, 他: Cornelia de Lange 症候群の 1 剖検例並びに文献的考察. 日小会誌 73: 10 1969.
- 16) 近藤恵信, 他: Cornelia de Lange 症候群の 2 例. 日小会誌 73: 144 1969.
- 17) 大堂庄三, 他: Cornelia de Lange 症候群の 2 例. 小臨 23: 708 1970.
- 18) 八木二郎, 他: Cornelia de Lange 症候群の 2 剖検例. 先天異常 10: 239 1970.
- 19) 福井正雄: Cornelia de Lange 症候群の 1 例について. 小臨 23: 366 1970.
- 20) 石川信義, 他: Cornelia de Lange Syndrome の 2 例. 臨小医 18: 119 1970.
- 21) 山本正生, 他: Cornelia de Lange 症候群と思われる 1 例. 小児科 11: 858 1970.
- 22) 岩垣浩之, 他: Cornelia de Lange 症候群の 1 例. 日小会誌 75: 981 1971.
- 23) 楊 忠村: Cornelia de Lange 症候群の 1 剖検例. 横浜医学 22: 93 1971.
- 24) 野口昌良, 他: コルネリア・デ・ランゲ症候群の 1 例. 先天異常 11: 135 1971.
- 25) 福山幸夫, 他: Cornelia de Lange 症候群. 脳と発達 3: 573 1971.
- 26) 山口耀子, 他: Cornelia de Lange 症候群の 2 症例. 広島医学 25: 879 1972.
- 27) 五十嵐鉄馬: Cornelia de Lange 症候群の 1 症例. 横浜医学 24: 158 1973.
- 28) 末光 茂: Cornelia de Lange 症候群と自傷行為. 精神医学 15: 887 1973.
- 29) 村上龍助, 他: Cornelia de Lange 症候群の 2 例. 小診療 36: 1479 1973.
- 30) 和田紀之, 他: Cornelia de Lange 症候群の 1 例. 小臨 27: 1086 1974.
- 31) 田中順子, 他: Cornelia de Lange Syndrome の 1 例. 神奈川医誌 3: 121 1975.
- 32) 津川 敏, 他: de Lange Syndrome の 2 症例. 医療 29: 95 1975.
- 33) 仰 富大, 他: Cornelia de Lange 症候群と診断された稀有なる口蓋裂の一症例. 日口腔会誌 24: 198 1975.
- 34) 藤田淳秀, 他: Cornelia de Lange 症候群の 3 症例. 日口腔会誌 24: 199 1975.
- 35) 菅野 明, 他: Cornelia de Lange 症候群の 1 症例. 日小会誌 80: 175 1976.
- 36) 幅 光正, 他: Cornelia de Lange Syndrome の 2 症例(うち 1 例に鎖肛を合併). 小診療 40: 231. 1977.
- 37) 沖本雄一郎, 他: 両側唇顎口蓋裂を伴った Cornelia de Lange 症候群の 1 例. 形成外科 20: 460 1977.
- 38) Laurence, K.M., et al.: Chromosomes in typus degenerativus amstelodamensis (de Lange's Syndrome). Lancet 29: 1426 1963.
- 39) Ptacek, L.J., et al.: The Cornelia de Lange Syndrome. J Pediatr 63: 1000 1963.
- 40) Schlesinger, B., et al.: Typus Degenerativus Amstelodamensis. Arch Dis Child 38: 349 1963.
- 41) Noé, O.: Amsterdam dwarfs. Four cases of typus degenerativus amstelodamensis. Clin Pediatr 3: 541 1964.
- 42) Johnson, R.A., et al.: The de Lange Syndrome. N Z Med J 64: 386 1965.
- 43) Falek, A., et al.: Familial de Lange Syndrome with chromosome abnormalities. Pediatrics 37: 92 1966.
- 44) McArthur, J.M., et al.: De Lange Syndrome; Report of 20 cases. Can Med Assoc J 96: 1185 1967.
- 45) Silver, H.K.: The de Lange Syndrome. Am J Dis Child 108: 523 1964.
- 46) Opitz, J.M., et al.: de Lange Syndrome. Lancet 7: 1019 1964.
- 47) Borghi, A., et al.: Nanismo degenerativo di Amsterdam (Typus Amstelodamensis-malattia di Cornelia de Lange): Presentazione de un caso e considerazioni di ordine genetico. Acta Genet Med Gemellol 3: 365 1954.
- 48) Pearce, P.M., et al.: Six cases of de Lange Syndrome, parental consanguinity in two. Med J Aust 1: 502 1967.
- 49) Hienz, H.A.: Chromosome in typus degenerativus amstelodamensis (de Lange's Syndrome). Lancet 14: 585 1963.
- 50) Jarvis, G.A., et al.: De Lange Syndrome. J Pediatr 63: 634 1963.
- 51) Bishun, N.P., et al.: de Lange Syndrome. Lancet 20: 439 1965.
- 52) Massimo, P.L., et al.: Syndrome de malformations multiples avec un chromosome supplémentaire chez une petite fille. Ann Pediatr

- 204: 244 1965.
- 53) Craig, A.P., et al.: Translocation in de Lange's Syndrome ? Lancet 28: 445 1965.
- 54) Broholm, K.A., et al.: An inherited chromosome aberration in a girl with signs of de Lange Syndrome. Acta Paediatr Scand 57: 547 1968.
- 55) Familant, J.W.: Cornelia de Lange Syndrome. A Second Case is Reported in the Negro. Clin Pediatr 7: 411 1968.