口蓋裂を合併した Cornelia de Lange 症候群の2症例

河合 幹・鍋谷秀信・杉浦正幸・栗田賢一
織家 茂・下郷和雄・富 武司・宮田隆夫

Two cases of Cornelia de Lange syndrome with cleft palate

Tsuyoshi KAWAI・Hidenobu NABETANI・Masayuki SUGIURA・Kenichi KURITA
Shigeru ORIYA・Kazuo SHIMOZATO・Takeshi TOMI・Takao MIYATA

緒 言

Cornelia de Lange 症候群は1933年オランダの小児科医 Cornelia de Lange¹⁾が Typus Amstelodamensis として発表したのが最初で、その後欧米では250例近く、本邦でも60例²⁻²³⁾近く報告されている。

本症の主症状は特異な顔貌、身体および知能の発育障害、短い四肢、低い唸るような泣き声などである。このような症状とともに約10%口蓋裂が存在するといわれている^{20,24,25)}。

われわれは、本症候群に硬軟口蓋裂と粘膜下口蓋裂を伴った2症例を経験したので報告する。

症 例

症例1：[] 女児 昭和53年7月[]日生。

初 診：昭和54年7月[]日。

家族歴：両親ともに健康で、患児は父31歳母25歳の時、第1子として出生した。両親は図1のごとく血族結婚を認めた。また第2子は昭和56年6月11日出生し、5日目に死亡したが、両眼隔離、眼裂吊り上り、幅広い鼻根部など一見 Down 症様顔貌を呈し、両側手指欠損、鎖肛、水頭症を認めたとのことである。母親は患児妊娠に特別な既往をもっていない。

既往歴および現病歴：生下時体重 2,200 g、身長 45 cm、在胎週数 39 週で出生し、哺乳力微弱であったため 6 か月間入院しその間に本症候群と診断された。その後、某大学小児科より口蓋裂があるとのことで当科を紹介され、昭和54年7月[]日来院した。

愛知学院大学歯学部第2口腔外科学教室

(主任：河合 幹教授)

The Second Department of Oro-Maxillo-Facial Surgery, School of Dentistry, Aichi-Gakuin University (Chief: Prof. Tsuyoshi Kawai)

受付日：昭和58年3月9日

患児 患児より2年11か月下の弟、出生直後死亡、諸種全身奇形あり

図1 症例1の家族歴

写真1 症例1(2歳3か月時)の全身所見

現 症

全身の所見：全身的な発育遅延が著明で図2に示すごとく身長、頭囲、体重は正常児に比して著しく低い。皮

図 2 症例 1 の成長曲線の対比

写真 2 症例 1 (2 歳 3 か月時) の背部所見 (矢印は多毛を示す)

写真 3 症例 1 の左手指

膚はやや黒く、全身的に多毛で小柄である(写真1, 2). 手・足は小さく、指趾も短く、両手掌に猿線があり、第1指・第5指は屈曲線が1本のみである(写真3). 四

肢痙性緊張が強く後弓反張姿勢をとりやすい。泣き声は低くて太く、おもちゃを出しても手を出さず母親に対する認識もない。食物は手でつかんで食べることもある

図 3 症例 1 の顎発育

写真 4 症例 1 (2歳3か月時) の顔貌所見

が、ほとんど母親より食べさせてもらい、固視追視はあるがすぐに視線をそらす。

顔貌においては、眉毛は濃く眉間にて融合し睫毛も濃く長くカールしている。鼻は小さく上向きで、口唇は薄く、上唇中央は口ばし様を呈した口角は下方へ下がっている(写真4)。

口腔内所見：歯牙の萌出は遅く2歳3か月時には

写真 5 症例 1 の上顎模型

写真 6 症例 1 (2歳3か月時) の口腔内所見

写真 7 症例 1 の頭部 X 線写真

写真 8 症例 1 (3 歳 1 か月時) の手根骨 X 線写真

$\frac{D}{B} \frac{BA}{A} \frac{AB}{B} \frac{D}{B}$ の萌出が認められ、歯牙は小さい(写真 5)。上顎は小さく口蓋は狭くかつ高く口蓋裂を伴う(写真 6, 図 3)。

検査成績：末梢血液検査には異常所見を認めず、心電図では左右とも心室肥大はないが右房負荷が認められ、心音図では心尖・第 4 肋間に収縮期 crescend・decrescend の雑音が認められ、心室中隔欠損が疑われる。脳波、頭部 CT に異常はなく染色体は正常 46XX である。

X 線所見：頭部の矢状縫合部は疎であり指圧痕が認められ(写真 7)、3 歳 1 か月時の手根骨では有頭骨有鉤骨の骨核はみられるが橈骨骨端核はまだみられない(写

写真 9 症例 2 の正面顔貌所見(初診時)

写真 10 症例 2 の側面顔貌所見(初診時)

真 8)。また、胸部 X 線写真では異常は認められない。

症例 2：[redacted] 女児 昭和 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日生。

初 診：昭和 53 年 11 月 [redacted] 日。

主 訴：発音障害。

家族歴：両親とも健康で、両親の家系に血族結婚・奇形を有するものは認めない

在胎期間中既往歴：母親は妊娠初期に便秘薬を服用し、後期に 3 回ほど流産の兆しがあり、そのつど産婦人科医の治療をうけた。

写真 11 症例 2 の上顎模型
(左：初診時 中：術前所見 右：術後 6 か月所見)

現病歴：生下時体重 2,300 g，在胎週数 39 週で出生し，3 歳頃より言語発育の遅れに気づき，某言語訓練センターに通院していたが治療効果がないため当院言語治療室に紹介され，昭和53年11月 来院した。

臨床診断：粘膜下口蓋裂。

現 症

全身所見：知能発育は遅滞し，動作は緩慢である。全体に小柄で毛深く，上肢両示指に屈指を認める。顔貌は両側眉毛が濃く正中方向に伸び，鼻はやや小さく上向きで，口裂は弧状を帯びてやや大きく，赤唇は薄い（写真 9，10）。

口腔内所見：全体に歯牙の生歯が遅れて小さい感じをうける。軟口蓋の動きはなく鼻咽腔はやや広い感じで，光の透過により軟口蓋正中中部粘膜下口蓋裂を認め，触診により硬口蓋正中後縁に V 字形骨欠損を触れる（写真 11）。

検査成績：末梢血液検査，尿検査には異常所見を認めない。

臨床経過：言語検査により母音において開鼻声，子音において鼻腔漏出による構音不全が認められたが鼻孔閉鎖により単語レベルまで改善される。

昭和53年 1 月 GOF 全麻下において口蓋形成術を行ったが，知能が低いため言語改善の確認がむずかしく，術後 6 か月以降の来院が中絶したまま連絡がとれず経過は不明である。

考 察

本症候群の報告数については1933年から1968年までに諸外国により 248 例²⁶⁾が，本邦では1963年から1978年までに58例が報告されている¹⁶⁾。

本症の発生原因についてはいまだ不明であるが，環境因子として父親のレントゲン被曝例²⁷⁾，母親の妊娠中における薬物の服用^{5,7,9,13,27)}，母体妊娠中の感染症²⁷⁾（イ

表 1 本症例の症状

		症例 1	症例 2
1. 発 育	生来の発育障害 骨の発育障害	＋ ＋	＋ ？
2. 中枢神経	精神薄弱 初期筋緊張亢進	＋ ＋	＋ －
3. 頭 蓋	小頭症	＋	＋
4. 下 顎	小下顎症 著明な接合部触知	＋ ＋	± ？
5. 鼻	小さい鼻，前上方に向いた鼻孔	＋	＋
6. 口	特徴ある口唇 口蓋裂	＋ ＋	＋ ＋
7. 泣 き 声	低いうなるような声	＋	？
8. 目	密生した眉毛 長いカールしたまつ毛 目の異常	＋ ＋ ？	＋ ＋ －
9. 皮 膚	全身多毛 乳頭および臍の低形成	＋ －	＋ －
10. 下 肢	小肢症 合肢症	＋ －	＋ －
11. 上 肢	小肢症 短肢および欠指 第 5 指の斜指 猿様掌線 拇指近位側付着 肘関節拘縮	＋ － ＋ ＋ ＋ －	＋ － ＋ ＋ ＋ －

ンフルエンザ，トキソプラズマ，風疹)，妊娠中毒症などがあげられている。われわれの症例の 2 例目は，母親の妊娠中に便秘薬の服用が行われていたが関係は断定し難い。

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，染色体核分析で異常を認めた報告例もある^{28,29)}。Stevenson³⁰⁾は双生児の一方に本症候群を有する患児の例を報告し，染色体異常は 5 % 以下であると述べている。われわれの症例では第 1 例目に血族結婚を認め，2 年 11 か月の年齢差の弟が，一見 Down 症様顔貌，両側手指欠損，鎖肛，水頭症などの所見を呈し出生 5 日目に死亡したとのことであったが，患児との遺伝関係の確認はできなかった。

本症候群の場合，多種多彩な臨床症状を呈し，その特徴的な顔貌が発端となり本症候群と診断された場合が多

い、臨床症状、徴候のおもなものを列挙してみると生下時低体重、筋肉緊張亢進、大理石様皮斑、低く唸るような泣き声、正中で融合するほど濃い眉毛、長くカールした睫毛、鼻根部が低く前上方に向いた鼻孔、薄い上嘴唇、口角が下垂し弧状を描く口裂、高口蓋、歯牙の萌出遅延、小さな乳輪、小さな臍、外性器發育不全、尿道下裂、鼠径ヘルニア、短肢症、肘関節屈曲拘縮、拇指低位附着、第 5 指湾曲、指趾不足、猿線などの掌紋、消化器系の奇形、卵円孔開存、VSD・ASD・PDA などの心臓奇形、眼科的異常などかなりの頻度で合併している³¹⁻³³⁾。われわれの症例では表 1 のごとく合併奇形を有していた。

本症候群における知能精神発達遅滞も顕著で IQ は 50 以下ともいわれており、末光³⁴⁾、大沼ら³⁵⁾、Watson³⁶⁾ は自傷行為を認めたとの報告をしているが、われわれの経験した 2 症例とも知能障害、知能発達遅延を認めた。

本症候群は生来發育障害があり、骨を X 線写真により検索した報告³⁸⁾も種々みられ、われわれの経験した症例でも手根骨の石灰化の遅延が認められ、全身的・局所的にも發育遅延が明らかであった。

結 語

Cornelia de Lange 症候群に口蓋裂を合併した症例を 2 例経験したので、臨床的観察と若干の文献的考察を加え報告した。

本論文の要旨は、昭和 56 年 10 月 30 日、第 26 回日本口腔外科学会総会において発表した。

引 用 文 献

- De Lange, C.: Sur un type nouveau de dégénération (Typus Amstelodamensis). Arch Med Enfants 36: 713 1933.
- 奥平昌彦, 他: Cornelia de Lange 症候群の 1 例 (会). 小診療 26: 769 1963.
- 福島忠見, 他: Cornelia de Lange 症候群の 1 例 (会). 小紀 11: 354 1965.
- 畑佐邦男, 他: Cornelia de Lange 症候群と思われる 3 例 (会). 小紀 13: 241 1967.
- 坂本真枝, 他: Cornelia de Lange syndrome の 1 例 (会). 小診療 31: 397 1968.
- 西村昂三, 他: Hemimelia を伴った Cornelia de Lange 症候群の 1 例 (会). 小診療 31: 535 1968.
- 中村 正, 他: Cornelia de Lange 症候群と思われる 1 例. 小診療 31: 498 1968.
- 中島 克, 他: Cornelia de Lange 症候群の 1 例. 小臨 22: 552 1969.
- 近藤恵信, 他: Cornelia de Lange 症候群の 2 例. 日小会誌 73: 144 1969.
- 原 典良: Cornelia de Lange syndrome の追加 (会). 小臨 22: 578 1969.
- 福井正雄: Cornelia de Lange 症候群の 1 例について (会). 小臨 23: 366 1970.
- 大堂庄三, 他: Cornelia de Lange 症候群の 2 例 (会). 小臨 23: 708 1970.
- 村上龍助, 他: Cornelia de Lange 症候群の 2 例. 小診療 36: 1479 1973.
- 和田紀之, 他: Cornelia de Lange 症候群の 1 例. 小臨 27: 1086 1974.
- 恩田健史, 他: Cornelia de Lange 症候群の少年に見られた白内障. 眼科臨床医報 74: 991 1980.
- 福田仁一, 他: 唇顎口蓋裂を合併した Cornelia de Lange 症候群の 1 症例. 日口外誌 24: 799 1978.
- 佐竹 格, 他: Cornelia de Lange 症候群の 1 例 (会). 日小会誌 84: 505 1980.
- 水城春美, 他: 口蓋裂を伴った Cornelia de Lange 症候群の 1 症例 (会). 日口外誌 26: 864 1980.
- 西川博明, 他: Cornelia de Lange 症候群の 1 例 (会). 小診療 44: 257 1981.
- 佃 富夫, 他: Cornelia de Lange syndrome と診断された稀有なる口蓋裂の 1 症例. 日口外誌 24: 553 1978.
- 藤田浄秀, 他: Cornelia de Lange 症候群の 3 症例 (会). 口科誌 24: 199 1975.
- 原 利通, 他: 歯肉肥大を伴った Cornelia de Lange 症候群と思われる 1 例. 日口外誌 25: 372 1979.
- 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 10: 460 1977.
- 前川喜平: Cornelia de Lange 症候群と Rubinstein-Taybi 症候群. 日本臨牀 36: 1468 1978.
- Vinken, P.J., et al.: Hand book of clinical Neurology. Vol. 1, ed, North Holland Pub, Amsterdam, 1977, p 219.
- Berg, J.M., et al.: 20) より引用.
- Ptacek, L.J., et al.: The Cornelia de Lange syndrome. J Pediatr 63: 1000 1963.
- Wilson, G.N., et al.: The association of chromosome 3 duplication and the Cornelia de Lange syndrome. J Pediatr 93: 783 1978.
- Yunis, E., et al.: Partial Trisomy 3 q. Hum Genet 48: 315 1979.
- Stevenson, R.E., et al.: Discordance for Cornelia de Lange syndrome in twins. J Med Genet 13: 402 1976.
- 大井 照: 音声スペクトログラフによる泣き声の研究. 日本新生児学会雑誌 13: 259 1977.
- Scully, C.: THE de LANGE SYNDROME: Report of two cases. Journal of Oral medicine 35: 32 1980.

- 33) Evens, L., et al.: OCULAR SYMPTOMS IN CORNELIA DE LANGE SYNDROME. Bull Soc Belge ophtalmol 175: 34 1977.
- 34) 末光 茂: Cornelia de Lange 症候群と自傷行為. 精神医学 15: 887 1973.
- 35) 大沼悌一, 他: Cornelia de Lange 症候群. 神経内科 6: 270 1977.
- 36) Watson, A.: CORNELIA de LANGE SYNDROME: OCCURRENCE IN TWINS. Aust J Derm 20: 7 1979.
- 37) Peeters, F.L. M.: Radiological Manifestations of the Cornelia de Lange Syndrome. Pediat Radiol 3: 41 1975.
- 38) Curtis, J.A., et al.: Spurs of the Mandible and supracondylar Process of the Humerus in Cornelia de Lange Syndrome. Am J Roentgenol 129: 156 1977.
-