口蓋裂を伴った Apert 症候群の 1 症例

大澤 薫・竹川政範・大坪誠治・吉田裕一
松田光悦・西村泰一・池畑正宏*・北 進一

A case of Apert's syndrome with cleft palate

Kaoru OHSAWA・Masanori TAKEKAWA・Seiji OHTSUBO
Yuuichi YOSHIDA・Mitsuyoshi MATSUDA・Taiichi NISHIMURA
Masahiro IKEHATA*・Shin'ichi KITA

Abstract: A case of Apert syndrome with cleft palate is presented. The fetures of the case were characterized by acrocephaly syndactyly of hands and feet, facial abnormality, maxillary hypoplasia and cleft palate.

Craniofacial pattern analyses were carried out by lateral roentgenographic cephalogram. The results showed maxillary hypoplasia. Furthermore, the rate of area between cranial and facial space was measured with CARDIAS GP 2,000 (Nac CO. JAPAN), and it was showed that the cranial space of this case was smaller than the average values of normal children.

With regard to the clinical findings and the craniofacial pattern, his mother showed a strong similarity. Moreover, she was given many drugs, including some antibiotics, for hepatitis therapy early in her pregnancy. As stated above, it is assumed that hereditary and/or environmental factors were the cause or causes of the abnormalities.

Key words: Apert syndrome (アペルト症候群), cleft palate (口蓋裂)

緒 言

Apert 症候群は、1906年に Apert¹⁾ によって Acrocephalosyndactyly と命名されて以来頭蓋の形態異常と、対称性に発現する合指趾症とを合併した先天性奇形症候群として報告されている。また本症候群は頭蓋、指趾の奇形の他にも、心奇形、内臓奇形など種々の奇形を合併することが多いとされている。

本症候群においては頭蓋の形態異常に伴い頭蓋・中顔

面の劣成長を伴うことが一般に知られているが、われわれの検索し得た限りではこのことについて計測分析した報告は少ない。さらに本症候群の病因については、現在まで種々の説が唱えられているが確証が得られたものは少なく、不明である。

今回われわれは、口蓋裂を伴った Apert 症候群の 1 症例を経験し、頭蓋・顔面形態についての分析を試み、さらに本症候群の病因についての検討を行ったので報告する。

症 例

患 者：5 歳10か月 男子

初 診：1989年 8 月■日。

主 訴：構音障害。

家族歴：母親が本症候群を疑わせる顔面と趾の所見をしていた。また患児の伯母も同様な顔貌と指趾の所見を呈していた。

妊娠時状況：母親は患児の妊娠初期において肝炎のため多種類の抗生剤を服用しており、また高血圧のため塩

旭川医科大学医学部歯科口腔外科学講座

(主任：北進一教授)

* 旭川赤十字病院口腔外科

(主任：池畑正宏部長)

Department of Oral and Maxillofacial Surgery,
Faculty of Medicine, Asahikawa Medical College
(Chief: Prof. Shin'ichi Kita)

* Department of Oral and Maxillofacial Surgery,
Asahikawa Red Cross Hospital (Chief: Dr.
Masahiro Ikehata)

受付日：平成 2 年 8 月20日

写真1 両側第1指の短指症（矢印）を示す。

写真2 両側第1趾の短趾症（矢印）と両側第2, 3趾の癒合症（矢頭）を示す。

写真3 顔貌写真（正面）

写真4 上下顎石膏模型写真

分制限を受けていた。さらに31歳という比較的高齢な初産でもあった。

分娩時状況：在胎週数40週で子宮口開大不全症(4 cm)のため帝王切開にて出産した。患児は生下時体重 2,776 g, 身長48 cm, 頭囲34 cm, 胸囲32.5 cm であり, Apgar score は7点であった。

現病歴：生後6か月検診時に保健所より, Down 症候群の疑いで近医小児科を紹介され, 精査の結果頭蓋, 顔面と指趾の異常および口蓋裂の存在が指摘された。5歳頃より開鼻声を主体とする構音の異常が著明となり, 小児科医より口蓋形成術を勧められ当科を受診した。

現 症

全身および指趾所見：栄養, 体格とも中等度で特に異常は認めず, 神経学的にも異常は認めなかった。しかし小陰茎症と小睾丸症などの生殖器の異常が認められた。また左右対称性に両手第1指の短指症と両側第1趾の短趾症が存在し, 両趾第2, 3趾の一部は癒合症を呈していた(写真1, 2)。また患児は鼻腔内に閉塞性のため鼻炎を頻回にくり返しており, 両側の耳管は調節機能不全のため, 中耳炎を生じやすく難聴が認められた。

頭蓋および顔貌所見：頭蓋は長く前後径の延長した塔

状の形態で, 後頭部は平坦であった。顔貌所見としては眼球突出, 眼球離開, 小眼裂症, 眼裂の外下方への斜走がみられ, 鼻は低く鼻根部の広い, いわゆる Parrot nose を呈していた(写真3)。さらに両内斜視と眼球振盪を認めた。

口腔内所見：上下顎の歯列は混合歯列期で全歯とも健全であった。軽度の歯列不全を認めるが上下顎の咬合関係はほぼ良好であった(写真4)。しかし上顎臼歯部歯槽堤は肥厚し, そのため硬口蓋正中中部が溝状に陥凹し, 狭く高い口蓋を呈していた。さらに口蓋垂裂, 硬口蓋後縁部の骨欠損, 軟口蓋正中中部の筋層欠如による光透過性など, Calnan²⁾の3徴候を満たす粘膜下口蓋裂を認めた(図1)。

X線写真所見：頭部X線規格写真による頭蓋および顔面所見では, 頭蓋骨の冠状および矢状縫合部の癒合を認

図 1 口腔所見

写真 5 矢状縫合部の癒合（矢印）を示す頭部X線規格写真（正面）

写真 6 冠状縫合部の癒合（矢印）を示す頭部X線規格写真（側面）

写真 7 両側第1指の骨の形成不全（矢印）を示す。

写真 8 両側第1趾の骨の形成不全（矢印）を示す。

めた（写真5, 6）。また手足の単純X線写真で両手第1指と両足第1趾に対象的な骨の形成不全を認めたが、各指趾骨に骨性癒合は認められなかった（写真7, 8）。

臨床検査所見：血液一般，生化学および尿一般検査において異常は認められなかった。

染色体検査所見：46 XY を示し，染色体の数および構造に異常は認められなかった。

臨床診断：Apert 症候群，粘膜下口蓋裂。

処置および経過：1989年10月■日，粘膜下口蓋裂に対して全身麻酔下に口蓋形成術を施行した。術後経過は良好で咀嚼，嚥下などの機能障害はなく，発音も開鼻声が減少して単音による発語明瞭度および会話明瞭度の増加が認められている。また初診時より小児科，整形外科，脳神経外科など各科との対診を行い，全身的に精査を行

った結果，心奇形，内臓奇形などの Apert 症候群における重篤な障害は認められていない。

頭蓋・顔面形態分析結果

頭蓋・顔面形態の分析は側方頭部X線規格写真による角度的，距離的計測により行った。本症例の分析結果を，S点を原点としFH平面を基準としたプロフィログ

(Standard : by Sakamoto)

図 2 プロフィログラム

表 1 頭部X線規格写真分析

計測部位	平均値	測定値
FH to SN plane	7.79	15.00
Facial angle	82.85	81.52
SNP	74.90	66.24
Y-axis	71.45	81.52
Convexity	168.50	165.80
A-B plane	-5.75	-14.22
SNA	81.35	73.01
SNB	76.38	67.54
Mandibular plane	31.13	39.73
Gonial angle	130.48	151.42
Ramus inclination	88.50	83.51
L-1 to Mandibular	84.42	74.22

(Standard: by Iizuka)

ラム³⁾に示した(図2)。Skeletal patternにおいて、N-Sは+2S.D.を示し、頭蓋底の位置が前方向に成長していた。またConvexityは-1S.D.、A-B planeが+2S.D.を示すことより上下顎の前後の発育が不調和を呈していた。またY-axisが標準偏差内であり、SNAは-2S.D.であることから上顎前歯部の後方位が示された。またMandibular planeとGonial angleが両方とも+2S.D.であり、下顎骨の前方回転を示した(表1)。

また本症例の頭蓋骨と顔面骨との面積比を、側方頭部X線規格写真上で頭蓋骨と顔面骨の外径線を使って描写した後、Nac社のCARDIAS GP 2,000を使って面積の計測を行った。その結果4:1の割合を示し、同年齢健康常者の平均的面積比5:1との比較において頭蓋骨の面積の減少が認められた。

写真 9 母親の右側第1指の短指症(矢印)を示す。

写真 10 母親の右側第1指の骨の形成不全(矢印)を示す。

つぎに患児の母親(37歳)についても分析を行った。全身的には異常は認められなかったが、右手第1指が短指症を呈し、手指X線写真所見で右手第1指の骨の形成不全が認められた(写真9, 10)。母親の顔貌所見は、眼球突出、眼球離開、小眼裂症、眼裂の外下方への斜走が認められた。鼻形態は低く、鼻根部が広いParrot noseを呈していた(写真11)。また口腔内所見としては、上下顎の咬合関係は反対咬合で、軽度の歯列不正を呈していた。口蓋部には異常は認められなかった。頭蓋・顔面X線写真所見では、縫合部の異常は認められなかった。さらに患児の場合と同様の頭蓋・顔面形態分析結果をプロフィログラム³⁾に示した(図3)。Skeletal patternにおいて、N-Sは標準偏差内であり、頭蓋底の位置は正常であった。A-B planeは-2S.D.を示し、上下顎の前後の不調和が認められた。またSNAが-1S.D.であることから上顎前歯部の後方位を示しており、SNBとFacial angleの両方とも+1S.D.で、Ramus inclinationが+2S.D.を示したことから下顎骨の前方回転が認められた(表2)。

写真 11 母親の顔貌写真（正面）

図 3 プロフィログラム（母親）

考 察

Apert 症候群は頭蓋骨癒合異常症と、対称性の合趾症とを合併する先天性奇形症候群である¹⁾。そして従来の報告⁴⁻⁷⁾から頭蓋、指趾の変化には種々の程度のものが存在している。特に頭蓋形態については、頭蓋骨癒合異常の程度またはその患者の年齢によっても障害の程度が違い、同年齢健常者と比較してあまり変形の少ないものから、塔状頭蓋を呈する著しい変形まで幅広い種類が知られている⁸⁾。これらには Crouzon 症候群または Greig 症候群との移行型があり、Bonnievie⁹⁾はこれらを一括して Kranio-digito-faziale Komplex der Anomalien, Dyskranio-Dyschalangien と命名している。

表 2 頭部X線規格写真分析（母親）

計測部位	平均値	測定値
FH to SN plane	6.19	6.20
Facial angle	84.83	87.30
Y-axis	65.38	64.00
Convexity	7.58	6.22
A-B plane	-4.81	+8.83
SNA	82.32	78.21
SNB	78.90	81.84
Mandibular plane	28.81	31.23
Gonial angle	122.23	137.52
Ramus inclination	2.93	16.01
Interincisal	124.09	108.22
L-1 to Mandibular	96.33	96.82

(Standard: by Iizuka)

表 3 Apert 症候群の諸症状

部 位	症 状
1. 頭 蓋	頭蓋骨癒合異常，後頭部の平坦化
2. 四 肢	合指，短指，巨指
3. 顔 面	中顔面部の劣成長，相対的な下顎前突，眼球突出，両眼隔離，外眼角下垂，鼻根部の平坦化，難聴
4. 口 腔	高口蓋，口蓋裂，埋伏歯，奇形歯，不正咬合
5. その他	精神發育の遅延，内臓奇形

(栗田 浩による)

症例は口蓋裂を主症状とし、頭蓋・顔面の形態異常、対称的な皮膚性の合趾症と骨性の短指趾症、生殖器の異常および軽度の精神發育の遅延を有していた。したがって本症例は、表 3 に示したような Apert 症候群の典型的なものではないが、David, W.S. の基準⁸⁾を十分に満たしており、本症候群の範疇に属すると考えられる。

頭蓋・顔面形態については、一般的に頭蓋骨の変形と、中顔面の劣成長が知られている。頭蓋骨の変形のため二次的な脳の發育障害が誘発され知能障害が生じるであろうということが報告されている¹⁰⁾。しかしながらこの頭蓋骨の変形について測定分析した報告は、われわれの検索し得た限りではないようである。今回われわれは頭蓋骨の發育抑制に伴う頭蓋内面積の変化を知るために頭蓋X線規格写真上で計測した頭蓋腔と顔面腔との面積比についての分析を行った。その結果、表 4 で示したように、本症例においては同年齢健常者の面積比の平均値¹¹⁾と比較してあきらかな減少を認めた。したがってこ

表 4 健常者の頭蓋腔と顔面腔の面積比

年齢(歳)	面積比 (頭蓋腔：顔面腔)
1	8：1
2	6：1
6	5：1
18	2：1

(Hellman による)

のことは頭蓋骨の発育が抑制されていることを示し、頭蓋内面積も小さいということが示唆される。しかしながらこのことが直接脳の発育や知能の発育に影響を及ぼすか否かは本分析結果からは不明である。また顔面の変形については、皮膚表面上で計測したもの¹²⁾や頭部X線規格写真によるプロフィールグラムを用いて分析した報告が多数ある^{4,5)}。これらの結果から中顔面の劣成長ということに関しては、上顎骨の骨縫合部が早期に癒合する結果この部位での成長が抑制されるためとされている。また下顎骨は正常な成長を示しても前方回転により相対的に下顎前突を呈するようになりやすいことが報告されている¹³⁾。われわれの分析においても上顎骨および下顎骨に同様の結果を得た。

Apert 症候群における口蓋裂の発生頻度は30～40%であると報告されている^{14,15)}。本症候群の場合、上顎骨の発育抑制に伴って上顎歯列がV字型になり歯の叢生を呈する結果、歯槽突起の肥厚を生じ、口蓋正中中部が溝状に陥凹した狭く高い口蓋 (Byzantine arch palate)¹⁶⁾ を呈するといわれている。本症例においても同様の形態を呈していた。

本症候群の病因については、遺伝因子説^{17,18)}と環境因子説¹⁹⁾、そして両者の相互作用によるものとされる多因子遺伝説²⁰⁾が唱えられているが、どれも確証の得られたものはないまだに不明である。遺伝因子説では、常染色体優性遺伝によるとする説¹⁷⁾もあるが、多くの症例は単発例であり、家族内発生を認めないことが多いことから突然変異によるという説¹⁸⁾もある。一方環境因子説では、頭蓋、顔面および指趾の形成時期が胎生 5～6 週であり、この時期あるいはこれ以前に母体に対して栄養障害、ウイルス感染、催奇形薬剤の使用などの外因性因子が加われば、これら奇形を合併しやすいと報告されている¹⁹⁾。われわれの症例では、母親における頭蓋・顔面の分析より母親の頭蓋形態には異常を認めなかったが、中顔面の劣成長と指趾の異常が認められ、患児と共通した所見を示したことより遺伝因子が関与した可能性が最も考えられる。一方妊娠初期において母親が肝炎のため多種類の抗生剤を服用したという事実もあり、これは頭蓋・顔面および生殖器の形成時期に一致することからならんかの環境因子の関与があったことも全く否定できな

い。これらのことより、本症例に関しては遺伝因子と環境因子が複雑に作用した、いわゆる多因子遺伝による可能性が考えられる。

一般的に Apert 症候群に対する処置として、頭蓋の形成異常に対しては積極的な頭蓋開溝術を、指趾の癒合には分離術が早期に施行されている。また Kreiborg ら¹³⁾によれば中顔面部の劣成長に対して、Le-Fort Ⅲ 型に準じた上顎骨複合体の前方への移動術を施行した結果、良好な顔貌が得られたと報告している。しかし術後においても術前と同様に上顎骨成長の抑制と異常なりモデリングを示したり、相対的な下顎前突が生じると報告されており、成長期全体にわたる長期経過観察が必要と考えられる。また口蓋裂に対しては口蓋形成術を、歯および歯列の異常には歯科あるいは矯正治療が必要とされる²¹⁾。われわれの症例に対しても口蓋形成術が施行され、現在は良好に経過している。

結 論

われわれは口蓋裂を伴った Apert 症候群の 1 症例を経験し、本症例の頭蓋・顔面形態と頭蓋腔と顔面腔の面積比率の分析を行った。また病因について検討を行い、以下のような結論を得た。

- 1. 頭蓋骨癒合異常、指趾の癒合、顔貌の異常、上顎骨の劣成長および口蓋裂を有していた。
- 2. 頭部X線規格写真による 頭蓋・顔面形態分析の結果、本症例では上顎骨の劣成長と偽性下顎前突が認められた。
- 3. CARDIAS GP 2,000 (Nac社、日本)による頭蓋腔と顔面腔との面積比率は、本症の頭蓋腔の面積が健常者のそれよりあきらかな減少を示した。
- 4. 本症例の病因は遺伝因子と環境因子のいずれか、あるいは両者の関与した多因子遺伝による可能性が考えられた。

引 用 文 献

1) Apert, E.: De l'aclocephalosyndactylie. Bull Soc Med 23: 1310-1330 1906.
2) Galnan, L.S.: Submucous cleft palate. Brit J Plast Surg 6: 264-282 1954.
3) 坂本敏彦・日本人顔面頭蓋の成長に関する研究—Sella Turcicaを基準として— 日矯歯誌 18: 1-17 1959.
4) 今井頼子、小田島哲也、他：口蓋裂を伴った Apert's syndrome の 1 症例. 日口外誌 25: 85-89 1979.
5) 栗田 浩、倉科憲治、他：Apert 症候群の 2 例. 口科誌 38(4): 1058-1066 1989.
6) 村田真理江、橋本真待、他：Apert 症候群の 1

- 例. 臨放 25: 137-140 1980.
- 7) 高橋 徳, 飯田紀之, 他. Apert's Syndrome の一例. 奈良医学雑誌 25: 309-313 1974.
 - 8) David, W.S.: Recognizable patterns of human malformation.: Major problems in clinical pediatrics. Volume 7 in the series. 242-243 1976.
 - 9) Bonnevie, K.: Embryologica analysis of gene manifestation in Little and Bagg's abnormal mouse tribe. J Experimental Zoology 67: 443-520 1934.
 - 10) 工藤達之: 脳神経外科学. 第4版, 南山堂, 東京, 1970, p 311.
 - 11) Hellman, M.: Some facial fetures and their orthodontic implication. Amer J Orthodont 25: 927 1939.
 - 12) Farkas, L.G., Kolar, J.C., et al.: Craniofacial disproportions in Apert's syndrome: An anthropometric study. Cleft palate J 22: 253-265 1985.
 - 13) Kreiborg, S. and Aduss, H.: Preand posturgical facial growth in patients with Crouzen's and Apert's syndrome. Cleft palate J 22: 253-265 1985.
 - 14) Cohen, M.M.: A craniofacial and dentofacial study of acrocephalosyndactyly. M.S. Thesis, University of Minesota, 1969.
 - 15) Solomon, L.M., Medenica, M., et al.: Apert syndrome and palatal mucopolysaccharides. Teratology 8: 287-291 1973.
 - 16) Golin, R.J. and Goldman, H.M.: Thoma's Oral Pathology I. 1st Ed, Mosby Co, St Louis, 1970, p 10.
 - 17) Munro, I.R.: Orbit-cranio-facial surgery, Plastic & Reconst Surg 55: 170-176 1975.
 - 18) Blank, C.E.: Apert's syndrome (a type of Acrocephalosyndactyly): Observation on a british series of thirty-nine cases. Ann Human Genet 24: 151-164 1960.
 - 19) 寺山和雄, 他: 標準整形外科学. 第3版, 医学書院, 東京, 1986, p 353.
 - 20) 田中克巳: 先天異常と遺伝, 臨床科学 15: 341-346 1979.
 - 21) 石川好美, 堀本 進, 他: 鎖骨頭蓋異骨症の1例—その歯科的処置方針と埋伏歯の発生機序について— 口科誌 36: 797-805 1987.
 - 22) Peterson, S.J. and Pruzansky, S.: Palatal anomalies in the syndrome of Apert and Crouzun. Cleft Palate J 11: 394-403 1974.
 - 23) Patton, M.A., Goodship, J., et al.: Intellectual developement in Apert's syndrome; a long term follow up of 29 patients. J Med Genet 25: 164-167 1988.
 - 24) 植手鉄男: 抗生物質一選択と臨床の実際一. 改訂4版, 医薬ジャーナル社, 東京, 1983, 196-197頁.