両側性唇顎口蓋裂を伴う 4p-症候群の1例

山田 俊平・田中 信幸・吉増 秀實・水谷 雄
小林 裕・斎藤 正夫・小室千鶴子・塩田 重利

A case of 4p-syndrome with a bilateral cleft lip and palate

Shumpei YAMADA・Nobuyuki TANAKA・Hidemi YOSHIMASU・Yu MIZUTANI
Hiroshi KOBAYASHI・Masao SAITO・Chizuko KOMURO・Shigetoshi SHIODA

Abstract: 4p-syndrome (Wolf-Hirschhorn syndrome) is a rare congenital abnormality, characterized by delayed growth and development and facial dysmorphism associated with partial deletion of the short arm of chromosome 4 (4p-). Among many clinical findings, cleft lip and/or palate are the major manifestations. This is the case report of a male infant with 4p-syndrome, including a bilateral cleft lip and palate. Physical examination showed severe growth retardation, seizures, deafness, multiple craniofacial defects including a bilateral cleft lip and palate, inguinal hernia, hypoplastic dermal ridges, and so on. Roentgenographic investigation revealed dysplasia of the permanent dentition. Cytogenetic studies showed that the short arm of chromosome 4 was deleted and the band 4p 15.32 or 4p 15.33 was broken, although both parents had normal karyotypes. These findings are common features of this syndrome.

Repairs of the bilateral cleft lip and palate were performed at the age of 9 months, 1 year and 4 months, and 3 years and 4 months, respectively. The postoperative course was good.

Operations on cleft lip and/or palate for 4p-syndrome patients without serious complications are thought to be generally possible, although careful consideration is required.

Key words: 4p-syndrome (4p-症候群), Wolf-Hirschhorn syndrome (Wolf-Hirschhorn 症候群), cleft lip and palate (唇顎口蓋裂)

緒 言

4p-症候群は4番染色体短腕の部分欠失に起因するまれな先天異常で、1965年にWolfら¹⁾およびHirschhornら²⁾がオートラジオグラフィーにより独立した疾患単位として証明した。本症候群は多彩な症状を呈するが、そのなかで唇顎口蓋裂の合併頻度は比較的高い、われわれ

は、両側性唇顎口蓋裂を伴う4p-症候群の1例を経験したので、その概要を文献的考察を加え報告する。

症 例

患 者: 6か月 男児。

初 診: 昭和62年9月■日。

主 訴: 唇、顎の破裂。

家族歴: 家族内に血族結婚はなく、染色体異常症を有するものは認められない。

在胎歴: 母親は妊娠4か月目に膀胱炎に罹患し抗生物質(薬剤名不明)を服用している。

現病歴: 父親■歳、母親■歳時の第1子として、昭和62年2月■日に某産院で在胎40週、誘発および吸引分娩

東京医科歯科大学歯学部口腔外科学第一講座
(主任: 塩田重利教授)

The First Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Faculty of Dentistry, Tokyo Medical and Dental University (Chief: Prof. Shigetoshi Shioda)

受付日: 平成3年1月18日

写真1 術前の正面顔貌写真（9か月時）

にて出生。出生時、身長 45.5 cm, 頭囲 31 cm, 体重 1,934 g であった。染色体検査 および 臨床的特徴から 4p-症候群と診断された。その後、感冒にて近小児科を受診した際、両親が唇顎口蓋裂について相談した。同医の紹介により、当大学小児科を経て当科を受診した。

現 症

全身所見：初診時、身長 58 cm, 体重は 4,300 g. 強度の身体発育遅延、精神発達遅滞、伝音性難聴が認められ、生後より強直性間代性痙攣の重積発作をくり返してきた。頭部 CT では、前頭葉の萎縮、側脳室の軽度拡大が認められた。四肢異常として内反足、体幹では鼠径ヘルニア、仙骨部の陥凹を認め、また皮膚隆線の低形成が観察された。

頭蓋顔面所見：小頭症、眉間部の突出、弓状の眉、両眼隔離、斜視、内眼角贅皮、大きく低位付着性の耳介、両側耳前部の瘻孔、幅広い鼻稜、口角斜下、短い人中、両側性唇顎口蓋裂、舌小帯強直症、小下顎症を認め、従来報告されている 4p-症候群特有の症状を多数認めた（写真 1, 2）。

染色体検査 高精度分染法による染色体分析の結果、4 番染色体短腕に部分欠失を認め、break point は p 15.32 あるいは p 15.33 と考えられた（写真 3）。なお、両親の染色体分析では異常は認められなかった。

臨床検査所見：特記すべき異常所見認めず。

臨床診断：4p-症候群に伴う両側性唇顎口蓋裂。

処置および経過：9 か月時に右側口唇形成術、1 歳 4 か月時に左側口唇形成術、3 歳 4 か月時に口蓋形成術を施行した。術前からバルプロ酸ナトリウム 120 mg/日の内服により痙攣予防に努めていたが、1 回目の口唇形成

写真2 術前の口唇（上）、口蓋（下）（9か月時）
両側性完全唇顎口蓋裂が認められる。 写真3 高精度分染法による染色体分析
（矢印：break point を示す）

術の術後に痙攣発作を起こした。すぐに抗痙攣剤を投与（ジアゼパム 1.5 mg 静注、抱水クロラル 500 mg/日経腸）したところ軽快し、再発はみられなかった。その他は術中、術後とも異常は認めず軽快退院した。なお、2 回目の口唇形成術からは術後、予防的に抱水クロラル 500 mg/日を経腸投与した。術後、吸嚥障害、飲食物の鼻腔内への流入は改善されたが、3 歳 8 か月現在（写真 4, 5）、身長 81 cm, 体重 6,700 g で、依然として身体的発育遅延、精神発達遅滞が認められる。また、歯牙

所見として 3 歳 8 か月現在, 上下顎左右の ACD 萌出がみられるのみで全体的に萌出遅延が認められた。同時期の頭部 X 線写真上では, 永久歯胚の形成が確認されなかった (写真 6)。

考 察

4p-症候群は, 1961年に Hirschhorn と Cooper³⁾により最初に報告されたが当初は染色体分析において 5p-

症候群との分別ができず Bp-と記載されていた。1965年に Wolf ら¹⁾は, オートラジオグラフィによりこの 2 種の染色体異常を区別し, 以後独立した疾患単位として, 4p-症候群あるいは Worf-Hirschhorn 症候群と呼称

写真 4 術後の正面顔貌写真 (3 歳 8 か月時)

写真 5 術後の口唇 (上), 口蓋 (下) (3 歳 8 か月時)

写真 6 単純 X 線写真 (3 歳 8 か月時)

明らかな永久歯胚は認められない。

表 1 4P-症候群にみる臨床像とその頻度

	症 状	本 症 例	頻 度 (Centerwall et al. 1975)
一般症状	出生時低体重	+(1,934g)	10~50%
	身体発育遅延	+	50~100%
	精神発達遅滞	+	50~100%
	筋緊張低下	+	50~100%
	痙 攣	+	50~100%
	難 聴	+	<10%
頭 蓋 顔 貌	小頭症	+	50~100%
	眉間部突出	+	50~100%
	両眼隔離	+	50~100%
	斜 視	+	50~100%
	内眼角贅皮	+	50~100%
	耳介低位	+	50~100%
	単調な耳介	+	50~100%
	耳前部瘻孔	+	10~100%
	幅広い鉤鼻	+	50~100%
	口角斜下	+	50~100%
	短い人中	+	10~100%
	唇裂, 口蓋裂	+	50~100%
	小下顎症	+	50~100%
体 幹	鼠径ヘルニア	+	<10%
	仙骨部陥凹	+	10~50%
四 肢	内反足	+	<10%
心 臓	先天性心疾患	—	10~50%
泌尿生殖器	尿道下裂	—	10~50%
	停留睾丸	—	10~50%
皮 膚	隆線低形成	+	50~100%

されるようになった。正確な発生頻度は不明であるが、1/25,000 以下であろうといわれている⁴⁾。現在までに、欧米で百数十例、本邦で二十例前後の報告がある。臨床的特徴として身体発育不全、重度の精神発達遅滞、頭蓋顔面異常、痙攣、心奇形、生殖器異常、皮膚紋理の異常など広範囲に多彩な症状を示すとされている。このうち、頭蓋顔面異常には小頭症、眉間部の突出、幅広い鼻稜、弓状の眉、両眼隔離、内眼角贅皮、唇裂または唇顎口蓋裂、高口蓋、小顎症、短く幅広い人中、大きく低位付着性の耳介、耳前部瘻孔などが認められている^{4,13)}。今回われわれが経験した症例はこれらの4p-症候群特有の臨床像を多く示し(表1)、染色体検査の結果、4番染色体短腕に部分欠失が認められたことから定型的な4p-症候群と考えられる。

本症候群における唇裂、口蓋裂の合併頻度について Centerwall ら⁴⁾は、50~100%と報告しており多彩な症状のなかでも比較的高い傾向にある。染色体分染法の発達により、4p-症候群の染色体構造異常には単なる4番

表 2 4P-症候群における口唇、口蓋部の奇形頻度

	部分欠失 (42例)		転座 (13例)		合 計 (55例)	
	No.	%	No.	%	No.	%
高口蓋	12	29	1	8	13	24
口蓋裂	12	29	2	15	14	25
唇顎口蓋裂	8	19	4	30	12	22
口唇裂	2	4	1	8	3	5
正 常	8	19	5	40	13	24

染色体短腕の部分欠失ばかりでなく、転座を伴うもの⁴⁾や頻度は少ないが環状染色体の構造をとるもの³⁾などが含まれることが明らかになってきた。Morishita ら³⁾は、4p-症候群における口唇口蓋部の異常を、1) 高口蓋、2) 口蓋垂裂を含む口蓋裂単独、3) 唇顎口蓋裂の3つのタイプに分類し、既報告例についてその分布頻度を古典的診断による症例、染色体分染法により解析した症例ご

とにまとめている。今回、著者らはそれ以後に報告された症例および自験例を含めて、染色体分染法により解析され、口唇口蓋部の奇形について上記の分類が明確になされているものに限って同様にまとめた^{4),6-39)}(表2)。その結果、通常みられる口唇口蓋部の奇形の比率(唇顎口蓋裂:唇裂:口蓋裂=2:1:1)とはかなり異なり、唇裂単独症例はほとんどなく、唇顎口蓋裂も少ない傾向にあること、そして口蓋裂単独例が多いという特徴があることがわかった。この結果は Morishita ら³⁾の報告とおおむね一致するが、転座を示す症例については口蓋部に異常の認められないものがあることや、唇顎口蓋裂の比率もやや多いなど多少異なる結果になった。これについては、口腔症状の明確な記載がされている転座の症例が少ないことから、今後の症例の付加による検討に待たねば明確なことはいえない。また Morishita ら³⁾は、発症機序から高口蓋を口蓋裂単独の場合の変型とみなせるかもしれないと述べている。ただし、高口蓋の診断基準が報告者により一定ではないと思われることから、現段階で同一にして論じるには多少無理があろう。いずれにしても、4p-症候群の局所症状として現れる口腔の裂奇形が通常の場合とは異なる発症機序による可能性が考えられる。

歯牙所見については、Wolf ら¹⁾が 4p-症候群の症状の1つとして永久歯の歯数不足を指摘し、また Burgerdijk ら²⁰⁾が 14 歳の症例において同様のことを報告している程度で詳細な記載が少ない。その理由として、ほとんどの報告例が 3 歳以下の永久歯胚の形成が X 線上看られない症例であり、さらに十分な口腔の追跡調査も行われていないことが考えられる。自験例では、3 歳 8 か月の時点で X 線写真上明らかな永久歯胚が観察されなかったが、これが石灰化遅延によるのか、または歯胚そのものの形成不全によるのかは不明で、今後追跡調査して確認したいと考えている。いずれにしても、永久歯胚の形成不全ないし発育遅延は本症候群の特徴の1つである可能性があり、今後の症例において十分検索していく必要がある。

Centerwall ら⁴⁾は、4 番染色体短腕の欠失程度と臨床症状の軽重とに相関が認められると述べたが Johnson ら¹³⁾、Miller ら⁴⁰⁾、さらに Tanaka ら¹⁴⁾は関連性は認められないと報告している。Francke ら⁴¹⁾は、4 番染色体短腕の近位約 1/2 (p11 から p15.2 まで)が欠失した 30 歳の女性の症例を報告しているが、臨床像は従来の 4p-症候群とは明瞭な差異が認められている。これらのことから、同症候群の発現には短腕遠位端部の欠失が重要であると推定された。その後、Wilson ら²⁷⁾は 13 例の 4p-症候群患者の細胞遺伝学的解析から、同症候群に必須の遺伝子座位は 4p16 に存在することを示唆した。

近年分子生物学の進展に伴い、胚発生過程の遺伝子レベルでの解析が進みつつある。ホメオボックス遺伝子群

は胚発生過程を調節していると考えられ、マウス胎仔において中枢神経系、特に脊索の前後軸に沿って時期特異的に互いに異なる発現パターンが認められている⁴²⁾。この遺伝子群の1つであるマウスの Hox-7 の発現は胎令 9.5 日において神経管、頭蓋下の間葉、第一および第二鰓弓、心臓の内皮細胞、肢芽に認められており、これらの器官の形態形成に関与している可能性が示唆されている^{43,44)}。最近 Ivens ら⁴⁵⁾はヒトの HOX 7 をクロニングし、その染色体マッピングを行ったところ 4p16.1 に位置することを示した。さらに彼らは 4p-症候群患者について検索したところ、すべてではないが数例に HOX 7 遺伝子の欠失を認めている。以上のことから、HOX 7 遺伝子は同症候群の発症に必須な候補遺伝子であることを示唆している。

臨床上、本症候群の生命予後は一般に不良であり、心不全、痙攣重積、易感染性、摂食困難、誤飲性肺炎などが原因となり約 1/3 が 1 歳までに死亡するといわれてきた³⁷⁾。しかしながら医学的管理の向上から、生命に直接支障をきたす症状の軽重によっては長期生存の可能性もあり、欧米では 24 歳の男性例²⁷⁾と女性例¹⁶⁾が報告されている。口唇、口蓋の形成手術については随伴症状の優先順位によるが吸気障害の改善、易感染性の防止などの医学的管理上、および患者家族の対社会的、心理的配慮から適応される機会に遭遇する可能性がある。本症例には心奇形は認められず、痙攣の重積発作もコントロール可能と判断し、口唇、口蓋形成手術を施行した。1 回目の口唇形成術の術後に痙攣発作をきたしたが、抗痙攣剤の投与によりその後順調に経過した。このように 4p-症候群患者においても、各全身症状に対して関連各科と提携し慎重な術中、術後管理を行えば十分手術可能と考えられる。

結 語

今回、われわれは 6 か月、男児の両側性唇顎口蓋裂を伴う 4p-症候群の 1 例を経験し口唇、口蓋の形成手術を行う機会を得たので文献的考察を加えてその概要を報告した。

本論文の要旨は、第 24 回日本口腔科学会関東地方会 (1990 年 12 月 8 日、東京)において発表した。

引 用 文 献

- 1) Wolf, U., Reinwein, H., et al.: Defizienz an den kurzen Armen eines Chromosoms Nr. 4. Humangenetik 1: 397-413 1965.
- 2) Hirschhorn, K., Cooper, H.L., et al.: Deletion of short arms of chromosomes 4-5 in a child with defects of midline fusion. Human-genetik 1: 479-482 1965.

- 3) Hirschhorn, K. and Cooper, H.L.: Apparent deletion of short arms of one chromosome (4 or 5) in a child with defects of midline fusion. *Human Chromosome Newsl* 4: 14 1961.
- 4) Centerwall, W.R., Thompson, W.P., et al.: Translocation 4 p-syndrome. *Am J Dis Child* 129: 366-370 1975.
- 5) Morishita, M., Shiba, R., et al.: The oral manifestations of 4 p-syndrome. *J Oral Maxillofac Surg* 41: 601-605 1983.
- 6) Del Mazo, J., Abrisqueta, J.A., et al.: Partial deletion of 4 p 16 band in a ring chromosome and Wolf syndrome. *Hum Genet* 44:105-108 1978.
- 7) Mikelsaar, A.V.N., Lazjuk, G.J., et al.: A 4p-syndrome. *Hum Genet* 19: 345-347 1973.
- 8) 大堂庄三, 田中 洋, 他: 4 p-症候群の臨床的考察. *日児誌* 78: 252-258 1974.
- 9) Zellweger, H., Bardach, J., et al.: The short arm deletion syndrome of chromosome 4 (4 p-syndrome). *Arch Otolaryngol* 101: 29-32 1975.
- 10) Dunbar, R.D., Toomey, F.B., et al.: Radiologic signs of the 4 p-(Wolf) syndrome. *Pediatric Radiology* 117: 395-396 1975.
- 11) 柳瀬義男, 篠原多美子: 4 p-症候群の1例. *小児科* 16: 397-400 1975.
- 12) Neu, R.L., Shott, R.J., et al.: 4 p-phenotype in an infant with t (4 p-; 19 p or q+) mat translocation. *Am J Dis Child* 129: 363-365 1975.
- 13) Johnson, V.P., Mulder, R.D., et al.: The Wolf-Hirschhorn (4 p-) syndrome. *Clin Genet* 10: 104-112 1976.
- 14) Tanaka, T., Yamamoto, Y., et al.: Clinical features and chromosomal loss in the 4 p-syndrome. *Cong Anom* 17: 169-175 1977.
- 15) 堀田秀樹, 稲葉 博, 他: 多指症を伴った4 p-症候群の1例. *児診* 40: 413-418 1977.
- 16) 加我牧子, 茂木富美子, 他: 四番染色体短腕欠損症(4 p-症候群)の1例. *児臨* 31: 680-684 1978.
- 17) Hedner, K., Carlsson, E., et al.: Wolf-Hirschhorn syndrome and balanced (4; 10) translocation in the father. *Clin Genet* 12: 101-103 1977.
- 18) Wilcox, L.M., Bercovitch, L., et al.: Ophthalmic features of chromosome deletion 4 p-(Wolf-Hirschhorn syndrome). *Am J Ophthalmol* 86: 834-839 1978.
- 19) Mortimer, J.G., Chewings, W., et al.: Trisomy 4 p and deletion 4 p-in a family having a translocation, t (4 p-; 12 p+). *Hum Hered* 28: 132-140 1978.
- 20) Burgersdijk, R. and Tan, H.L.: Oral symptoms of the Wolf syndrome; Report of Case. *J Dent Child* 45: 488-489 1978.
- 21) Fernandes, B.J., Gardner, H.A., et al.: The 4 p-syndrome-an autopsy study. *Human Pathology* 11: 683-685 1980.
- 22) Fryns, J.P., François, B., et al.: The Wolf-Hirschhorn syndrome, deletion of the short arm of chromosome 4. *Acta Pediatr Belg* 32: 135-139 1979.
- 23) Azumi, J., Furuta, I., et al.: Two cases of 4 p-syndrome with cleft palate. *Sapporo Med J* 48: 218-221 1979.
- 24) Lurie, I.W., Lazyuk, G.I., et al.: The Wolf-Hirschhorn syndrome. I. Genetics. *Clin Genet* 17: 375-384 1980.
- 25) 長谷川知子, 平林万里子, 他: 4 p-症候群の1例. *児臨* 34: 1951-1957 1981.
- 26) Stoll, C., Pennerath, A., et al.: 4 p-syndrome in a girl with translocation t (1; 4) (q 11; p 16) mat. *Hum Genet* 56: 413-415 1981.
- 27) Wilson, M.G., Towner, J.W., et al.: Genetic and clinical studies in 13 patients with the Wolf-Hirschhorn syndrome [del (4 p)]. *Hum Genet* 59: 297-307 1981.
- 28) Stengel-Rutkowski, S., Warkotsch, A., et al.: Familial Wolf's syndrome with a hidden 4 p deletion by translocation of an 8 p segment. Unbalanced inheritance from a maternal translocation (4; 8) (p 15.3; p 22). Case report, review and risk estimates. *Clin Genet* 25: 500-521 1984.
- 29) 政所治道, 大堂庄三, 他: 4 p-症候群の予後一年長児例を含む2症例の報告とわが国での報告例の予後一. *日児誌* 88: 2576-2582 1984.
- 30) 大西徹郎, 猿山恵三, 他: 口蓋裂を伴った4 p-syndromeの1例(抄). *口科誌* 34: 934-935 1985.
- 31) 高橋幸利, 久野保夫, 他: 4 p-症候群の1例と合併心奇形—文献例92例との比較検討— *日児誌* 89: 2402-2407 1985.
- 32) 渋谷 徹, 小谷芳人, 他: 4 p-症候群を有する患者の麻酔経験. *日歯麻誌* 14: 597-603 1986.
- 33) Martsolf, J.T., Chase, T.R., et al.: Familial transmission of Wolf syndrome resulting from specific deletion 4 p 16 from t (4; 8) (p 16; p 21) mat. *Clin Genet* 31: 366-369 1987.
- 34) 村上貴孝, 杉本健郎, 他: 複雑部分発作を伴った4 p-症候群の1例. *児臨* 41:1241-1245 1988.
- 35) Léonard, C. and Huret, J.L.: A photometer used for diagnosing a small-sized 4 p deletion in Wolf syndrome. *Clin Genet* 34: 276-278 1988.
- 36) 小崎 武, 北條泰男, 他: 4 p-症候群女児例の臨床的並びに細胞遺伝学的検討. *児診* 51:325-328 1988.
- 37) 提箸延幸, 重原岳雄, 他: 口唇裂を合併した4

- p-症候群の1例. 形成外科 31: 251-255 1988.
- 38) 中山裕樹, 諏訪喜宣, 他: 4p-症候群の1例 (抄). 日医大誌 55: 652 1988.
- 39) Fujimoto, A. and Wilson, M.G.: Growth retardation in Wolf-Hirschhorn syndrome. Hum Genet 84: 296-297 1990.
- 40) Miller, D.A., Warburton, D., et al.: Clustering in deleted short-arm length among 25 cases with a Bp-chromosome. Cytogenetics 8: 109-116 1969.
- 41) Francke, U., Arias, D.E., et al.: Proximal 4p-deletion; Phenotype differs from classical 4p-syndrome. J Pediatr 90: 250-252 1977.
- 42) Holland, P.W.H. and Hogan, B.L.M.: Expression of homeobox genes during mouse development: A review. Genes Dev 2: 773-782 1988.
- 43) Hill, R.E., Jones, P.F.D., et al.: A new family of mouse homeobox-containing genes; Molecular structure, chromosomal location, and developmental expression of Hox-7.1. Genes Dev 3: 26-37 1989.
- 44) Robert, B., Sassoon, D., et al.: Hox-7, a mouse homeobox gene with a novel pattern of expression during embryogenesis. EMBO J 8: 91-100 1989.
- 45) Ivens, A., Flavin, N., et al.: The human homeobox gene HOX 7 maps to chromosome 4p 16.1 and may be implicated in Wolf-Hirschhorn syndrome. Hum Genet 84: 473-476 1990.
- 46) Fryns, J.P., De Muelenaere, A., et al.: The 4p-syndrome in a 24-year-old female. Ann Genet (Paris) 24: 110-111 1981.
-