染色体異常と口腔・顔面領域の病変

九州歯科大学第一口腔外科学教室(主任:平川正輝教授)

平川正輝・足立公助

(昭和44年2月15日受理)

CORRELATION BETWEEN CHROMOSOMAL ABERRATIONS
AND ORO-FACIAL DEFORMITIES

By

Masateru HIRAKAWA, Kousuke ADACHI

First Department of Oral Surgery (Director: Prof. Masateru HIRAKAWA)

Kyushu Dental College, Kitakyushu, Japan

In recent years, evidences are accumulating for demonstrating the correlation between the chromosomal aberrations and certain clinical disorders. In the present study, we have first made a brief review of available literatures on the oro-facial disorders that accompanied some chromosomal anomalies, with special reference to any correlation existing between chromosome constitutions and clinical findings particularly involving some abnormalities in the oro-dento-facial region.

Further, we have carried out the chromosome analysis on 82 patients of congenital deformities of oro-dento-facial region using the technic of peripheral leukocyte culture, and the results obtained were summarized as follows.

Structural aberrations in autosomes were observed in the following 4 cases out of 82 subjects.

1. A 17-year-old girl who had the unilateral complete cleft lip and alveolus, showed the abnormal chromosome constitution, 46, XX, t(Dp+; Ep-)(D/E reciprocal translocation).
2. A 26-year-old female patient who had the cleidocranial dysostosis combined with multiple tooth impaction, showed the chromosome constitution, 46, XX, Gp+ (Enlarged arm (short) of G).
3. A 7-year-old boy who had the bilateral incomplete cleft lip, showed the chromosomal constitution, 46, XY, 1?+(Long No.1).
4. A 20-day-old male baby who had the bilateral complete cleft lip-alv. and palate showed the chromosomal constitution, 46, XY, Gp+mat (Familial transmission).

As regared to the sex-chromosome abnormalities, we observed a long Y chromosome in 7 male patients who showed the following cleft deformities. These included 2 cases of unilateral complete cleft lip-alv. and palate, 2 cases of bilateral complete cleft lip-alv. and palate, 1 case of bilateral complete cleft lip, 1 case of bilateral incomplete cleft lip, and 1 case of unilateral incomplete cleft lip.

It was of considerable interest that all 10 cases of cleft deformities except for 1 of cleidocranial dysostosis had the cleft of prepalate or its combined cleft in its cleft types.

I はじめに

1959年Lejeune らによって、Down 症候群における染色体異常個体の発見がなされ、染色体異常が臨床と結びついてから、未だ10年に満たないが、その間における人類細胞遺伝学の発展は目ざましく、すでに報告された染色体異常性疾患もかなりの数に達している。そして現在なお新しい染色体異常が次々と報告されつつある。

しかしながら口腔顔面領域の先天異常疾患に対するこの方面の研究は極めて少なく、まだ緒についたばかりである。ところが現時点において染色体異常が確認され、また近い将来染色体異常性症候群として取り扱われるであろうと思われる疾患にまなこを向けると、それぞれ特徴ある臨床像とともに口腔外科領域における各種の先天異常との結びつきをもつものが意外に多いことに気付く。この問題に対して口腔外科医としても無関心ではいられない。そこで口腔外科学、医学、遺伝学などとの緊密な提携が望まれる。

著者らは、現在まで染色体異常性疾患として確立されたもののうち、口腔顔面領域の異常を有するものについて、その染色体構成ならびに臨床像の概要をのべ、あわせて口腔奇形と染色体異常を有する自験例を紹介する。

II 染色体検索方法

染色体検査の方法としては、末梢血培養法、骨髓直接法、組織培養法などがあるが、臨床的には末梢血培養法が最も簡単で、患者に与える負担も少なく、よく用いられている。しかし mosaic の場合などの分析には一つの方法では不十分で組織培養法が必要となってくる。また性染色体異常が疑われる症例では、直接に染色体分析を行なわなくても口腔粘膜などによる性染色質 (sex chromatin) を検査することにより間接的に性染色体構成を推定することができる。

著者らは Moorhead らの方法を若干簡略化した末梢血培養法により、標本作製にあたっては Rothfels および Siminovitch の空気伸展法を採用しているので、その手技ならびに性染色質検査術式についてのべる。

1. 末梢血培養法

著者らの行なっている方法はおよそ次の通りである。

(1) 1mg/1ml heparin で浸した滅菌注射器で静脈

血を主として肘静脈より約 5～8 ml 採血する。採血したのち、滅菌試験管に移し、2～3時間室温に放置し、血漿分離を待つ。(4℃に保てば24時間後の培養も可能である)

(2) 得られた血漿 1～2 ml を培養液 (LYG medium: Earle 液に Yeast extract 1.0g/l, lactalbumin hydrolysate 5.0g/l および l-glutamin 0.2g/l を加え、さらに streptomycin および penicillin をそれぞれ 100r/ml, 100u/ml 加えたもの、または T.C medium 199で pH を 7.2～7.4 に調整したもの) 3～6 ml と混和し、血漿と培養液の比が 1 対 3 となるようにする。これを 4 ml づつ培養瓶 (TD-15 Earle flask) に分注する。

(3) これに PHA (Phytohemagglutinin) を 0.03～0.05ml づつ加え、よく混和したのち 37℃ 孵卵器内で 65～72時間培養する。培養期間中 pH 調整のための培養液の交換は必要なく、一日数回培養瓶を軽く振り、壁についた細胞の一部を浮遊させるようにする。

(4) 上記培養後、50r/ml colchicine または 5r/ml colcemide を 0.05ml 加え、混和後さらに 2～3時間 37℃ 孵卵器内で培養する。

以上の操作は無菌的に実施し、細菌混入には十分注意する必要がある。

(5) colchicine 作用後、培養瓶壁より、強振、pipetting ないし機械的に培養細胞を剥離し、遠沈管に移し、800～1000rpm 7 分間遠沈する。

(6) 遠沈後、上澄をすて、沈渣に 37℃ 加温の hypotonic solution (0.5% sodium citrate) 3～4 ml を加え、静かに混和したのち、37℃ にて 20 分間静置する。

(7) これを再び 800～1000rpm 7 分間遠沈後、沈渣に Carnoy 固定液 (メチルアルコール: 醋酸 = 3:1) 3～4 ml を加え、pipetting したのち、20分間室温に放置する。

(8) 再び遠沈後、同様な操作を 2～3 回繰返す。

(9) 得られた沈渣に適量の Carnoy 液を加え、細胞浮遊液を作り、70%アルコールで脱脂ずみの slide glass に 1～2 滴々下し、ヘアードライヤーで速やかに乾燥する。

(10) 乾燥後、20倍ギムザ染色液で15～20分間染色し、水洗後、キシレンにて透徹し、合成ビオライトで封入し検鏡する。

なお培養血液が微量の際には、ヘパリンを加えた全血5～6滴をヒトAB型血清または子牛血清2ml、PHA 1～2滴を混じた培養液6mlに加え、上記と同じ方法で培養処理し、以下同様な方法で標本を作成している。

2. 性染色質検査法

性染色体異常を間接的に知る方法として性染色質検査法がある。通常口腔粘膜上皮細胞がよく用いられるが染色方法はCresyl echt violet または Aceto orcein などによるものがある。後者は一時標本という欠点はあるにせよ、簡単でしかも即時に検査できるので、一般検査として手軽に行なえる利点があり、著者らも採用しているので、その術式についてべる。

染色液は1% Aceto-orcein を用い、舌圧子にて口腔粘膜をこすり、これをスライドグラスにぬり、すみやかに液を1滴々下してカバーグラスをかけ濾紙にはさんで軽くおしつぶす。周囲をパラフィンで封入し、数分後に油浸系レンズにて鏡検する。こうすることによって核周辺に1μ前後の三角形または半月状の濃く染った部分を見る。男性では陰性、女性では陽性である。すなわち女性では30～70%の出現率を示し、10%以下の場合にはまず異常を疑ってみる。

3. 染色体分析方法および正常核型

(1) 分析方法

染色体分析の方法は、主として Denver system, London conference および Chicago conference system に従った。これは国際的規約であって分析の主眼はまず44本の常染色体を長さの順に1対ずつ配列し、相同染色体の各対に大きいものから順に1から22まで番号をつけ、この22対の常染色体をさらに大きさ、着糸点の位置、2次狭窄の有無、附随体の存在などを目標にして、No. 1～3をA群、No. 4～5をB群、No. 6～12をC群、No. 13～15をD群、No. 16～18をE群、No. 19～20をF群およびNo. 21～22をG群の計7群にする。また性染色体については番号をつけず、XあるいはY染色体と呼び、No. 6とNo. 7の中間に位置するものをX染色体と考え、Y染色体は、No. 21～No. 22に属するもののうち、最も大きく濃く染り、形態的にも長腕が互いに接近し、他の染色体と区別できるものを撰ぶ。次に各染色体の特徴を記す。(Fig. 1)

A群 (No. 1～3): 最も大きく、No. 1は着糸点が

Fig. 1. 正常ヒト核型分析図
(Ferguson-Smith, et al.)

中央にあり、No. 2はやや端にあり、No. 3はNo. 1に似るが、No. 1より小さい。

B群 (No. 4～5): 比較的大きく、着糸点は端よりにある。No. 4とNo. 5の区別はできない。

C群 (No. 6～12): 中等大で、形態はA、B群に似る。性染色体Xは、No. 6と7の中間に位置するが、一般にNo. 6～12の区別はできない。

D群 (No. 13～15): 着糸点が端にあり、容易に他と区別される。短腕に附随体をみることがある。No. 13～15の区別はできない。

E群 (No. 16～18): No. 16は着糸点は中央にあり、No. 17は端よりであるが中央に近く、No. 18は端よりにみられる。

F群 (No. 19～20): No. 16に似るが小さく、No. 19と20はよく似ている。

G群 (No. 21～22): 最も小さく、着糸点は端にあり、性染色体Yはこの中で一番大きく、長腕を互いに接近させている。一般に短腕に附随体をみることがあるが、No. 21と22は区別できない。

以上の分析は、光学顕微鏡を用いて最初低倍率で標本全体をくまなく観察し、拡がりのよい中期分裂像を見付け、油浸系を用いてカウントし、同時に構造ならびに数的異常を確かめ写真撮影を行なう。これをキャビネ版に引伸し、個々の染色体を切抜き分析する。通常核分裂像は30～50のカウントを、分析は少なくとも5個は必要であり、異常染色体を検出した場合はこれ以上の検索を必要とする。

(2) 正常核型

上記の方法で分析すると、正常染色体数は男女ともに46個で、男性は22対の常染色体に性染色体XY、女性は22対の常染色体にXX性染色体を有する。核型は通常総染色体数、性染色体で示される。すなわち正常男性核型では46, XY、女性では46, XXである。

Ⅲ 染色体異常による疾患

個々の染色体異常の種類および臨床像については、その1つ1つを記すことはとうていできないので、ここでは染色体異常による疾患として、また独立した症候群として取り扱われているもののうち、口腔顔面に何等かの異常を合併することが知られているもののみについて述べる。

染色体異常は大きく分けて、常染色体異常と性染色体異常に分けられ、またこれらは数値異常と構造異常に大別される。

以下、順をおって、その染色体構成ならびに臨床像について記す。

1. 常染色体異常

(1) ダウン症候群 (Down's syndrome)

1866年、Langdon-Down が白痴の一分類として「モーク人型」を記載したが、その後 Mongolism なる概念が独立した。近年では Down 症候群の名が広く用いられている。

本症の染色体異常が確認されたのは、1959年フランスの Lejeune らが本症候群の患者の染色体数は46でなくて47であり、21番目の常染色体が1個多く、trisomy をなしていることを顕微鏡下にとらえたのが最初である。この事実は多くの研究者により相ついで確認され、この基本型のほか、さらに転座型染色体異常(① trisomy 21の過剰染色体が13-15群のいずれかに転座したもの、すなわちD/G転座型。② 12 trisomy の長腕か21-22群のどちらかに転座したもので、G群4個のうち1個はmetacentric になっているG/G転座型とがある。)やmosaic (47 trisomy/46 trisomy)を示す患者の存在などが明らかにされたのである。これはいずれも21番目の常染色体の1個のすべてか、あるいは大部分が過剰に存在しており、本症候群が常染色体No. 21の量的異常に起因していることは疑いの余地のないものとなってきた。

発生頻度：700回の出産に1人といわれ、母親の年齢に関係し、高年の母から極めて高い頻度で生れる。また母親が転座型染色体を有する場合には子供の1/3に過剰染色体をもつものが現われる。また興味あることは、Fraccaro (1960)により、D/G転座型が母親から受継が

れるのに対し、G/G転座型は父親が保因者であることが観察されている事実である。

臨床像：知能障害および身体の発育が遅延し、頭は前後径が短く、眼裂はやや斜上方に走り眼内角の贅皮(epicanthus)、両眼隔離(hypertelorism)、鞍鼻(saddle nose)、短指症、屈指症、手掌に猿縁(simian crease)の出現、関節の過度可動性、心弁膜障害、外性器発育不全、二次性徴のおくれなどが知られている。

口腔顔面症状としては、鼻梁、上顎骨の発育不全がみられ、これに伴い、小口、相対的下顎前突、V型下顎、開口狭、高口蓋などを呈し、乾燥した口唇、溝状舌、巨大舌、歯牙萌出遅延、先天性欠歯または数不足、歯列不正、交叉咬合などが見られ、またまれに唇裂、口蓋裂などを合併することが知られている。

(2) D₁トリソミー症候群 (D₁trisomy syndrome)

D群常染色体のうちの1個のtrisomyに原因すると考えられる本疾患は、Patau (1960)により先天性多奇形を有する女性においてNo. 13-15に1個の過剰染色体を有する染色体数47の症例が記載されたのが最初で、染色体異常にもとづく所見から体系づけられた新しい症候群の1つである。本症はEllis (1960), Therman (1961), Lubs (1961)の症例をはじめとして、その後相次いで報告されているが非常に少なく、本邦においては小西(1965)の記載のみである。本症は常染色体D群に1個の過剰染色体を有するもので、男性の場合は47, XY, D+, 女性では47, XX, D+であらわされる先天性染色体異常疾患である。

発生頻度：最初に推定したのはTherman (1961)らで、大体20万人の出産に対して1人、高く見積っても1万人に1人以下であるとのべている。一般に高年令の母親から生れるが、患者の約半数は3カ月以内、ほとんどが5カ月以内に死亡する例が多いため現段階では十分に信頼できる出生児当りの発生頻度は得られていない。

臨床像：Down症候群に比べ、多種多彩であり、早期死亡が多いが、現在までに報告された症状を列挙すると、精神薄弱、難聴または聾、痙攣発作、前額の傾斜がみられる。眼症状は本症に特有で無眼症、または小眼症、先天的白内障、虹彩欠損などがあり、また耳介下方付着(low set ear)および変形、屈指症、多指症、合指症、爪の形成不全(hyperconvex)、先天性心奇形、性器発育不全、呼吸器系形成不全、多発性血管腫、腎奇形などが挙げられている。

口腔顔面症状としては唇裂、口蓋裂が大部分の症例に認められ、主要症状の1つとなっている。頭蓋骨は発育

がわるく、小頭、前額部傾斜、菲薄な側頭骨がみられ、その他 micrognathia, oligodontia, 舌尖部の分裂を高頻度に認める。

(3) Eトリソミー症候群 (E trisomy syndrome)

本症はD₁ trisomy 同様、染色体異常が最初に発見され、その所見にもとずいて疾患単位として体系づけられたものである。すなわち1960年に Edwards らは、全身に多数の奇形を合併した乳児の染色体分析を行ない、E群に1個の過剰を認め、No. 17 trisomy として報告し、ついで Smith (1960), Patau (1961) らは、No. 18 trisomy として記載している。また17-18 trisomy という報告もみられるが、最近 autoradiography により、No. 17と18が容易に区別できることが明らかになり、形態的に異常は17よりむしろ18に近いとされ、18 trisomy としての報告が圧倒的に多くなった。本邦においても中込 (1963), 松田 (1964) らの記載がみられる。すなわち本症は常染色体E群 (18) に1個の過剰染色体を有するもので、染色体構成において男性の場合47, XY, 18+, 女性では47, XX, 18+であらわされる先天性染色体異常疾患である。

発生頻度: D₁ trisomy より高く、Hecht (1963) らは 2×10^{-3} という極めて高い値を推定しているが、他の研究者は $2.2 \sim 2.5 \times 10^{-4}$ という近似的な値を報告している。患児の性比は女児に高く、80%以上を示す。母親の年齢はしばしば40才以上であり、約90%は6カ月以内に死亡する。

臨床像: 共通症状として生下時体重は低く、全身の緊張性が高く、明らかな知能障害を示す。また神経系の異常、耳介の下方付着と変形、指の屈曲拘縮と奇形、四肢の強い緊張性が挙げられ、このほかヘルニア、心奇形、第1趾の背屈、下肢の両側への開排制限、足の変形、胸骨の短小、腎奇形、潜伏睪丸、尿路異常、小骨盤、横隔膜性内臓転位、突出した後頭骨形成不全、掌紋の異常などが比較的高頻度に見られる。

頭蓋顔面口腔頷野では、頭蓋における泉門開存、舟状頭を呈し、顔面では眼瞼下垂、内眥贅皮、眼裂狭小がみられ、小顎症、口蓋の変形 (high arch and/or narrow palate) は本症の主要症状で、唇裂、口蓋裂もしばしば合併する場合がある。また耳下腺形成不全がみられた報告もある。

(4) „猫泣き”症候群 (Cat cry syndrome, “Cri du chat” syndrome)

本症はその名の示す通り猫の“泣き声”様の泣き声を出すのが特徴である。

1963年 Lejeune らによって、はじめて報告された新しい症候群で、No. 5染色体の1個の短腕部の部分的欠失 (partial deletion) に起因すると考えられるもので、染色体構成は男性であれば46, XY, 5p-であらわされる。相同染色体の一方が部分的欠失を起していることは、その部の monosomy になっているわけでD₁あるいはE trisomy syndrome のような trisomy に基づく数的異常とは本質的に異なる構造異常である。この症候群の13%は保因者よりの遺伝であるといわれている。

臨床像: 知能障害、全身の發育不全、痙攣性四肢麻痺、性器發育不全など多彩な異常を示すほか、口腔顔面症状として顔貌に特徴があり、moonlike face と呼ばれるように円形をしている。小頭で両眼隔離、内眥贅皮、眼じりが下がり、耳介の低位、小顎症などを常に合併している奇形で、舌の沈下も知られている。

2. その他の常染色体異常

以上の4つの症候群は、その臨床像と染色体異常との対応性が明確にされており、すでに症候群として独立されたものであるが、常染色体に関する異常としては、これ以外に多くの報告があり、その中には新しい症候群として独立されようとしているものがいくつかあって、そのうちにも顔面・口腔領域の異常を伴うものがあるので、以下簡単にこれを紹介する。

(1) Cトリソミー・モザイク (C Trisomy mosaic)

1963年, El-Alfi らの報告が最初で、現在まで数例の報告がなされている。これらはいずれもC群に1個の過剰染色体を認め、正常細胞との mosaic 形式をとっているもので、単なるC群 trisomy は存在せず、mosaic 形式のみが生存可能と考えられる。しかしC群は形態的にも autoradiography によっても、その正確な分析は不可能で、C群のどの特定の染色体のトリソミーであるかは不明であるが、臨床的には同一の染色体異常に起因するものであるとすれば類似の臨床症状を呈するであろうことが常識的に考えられる。

臨床像: 精神薄弱、異常に長く細い軀幹、狭い腰、拇指または第2指の形成不全、筋緊張亢進、股関節の開排制限などが挙げられ、これに加えて頭蓋顔面口腔異常として頭蓋の変形 (frontal bossing), 耳介の変形および下方付着、小顎症などが共通症状とされている。

(2) 逆モーコ症 (Anti-mongolism)

1964年 Lejeune, Raisman らによって報告されたもので、Down 症候群ではNo. 21の trisomyであるのに対し、本症はNo. 21の長腕の欠失による部分的 monosomy である。両者は No. 21の長腕については逆の関係にあ

り、これと平行して臨床症状の一部が逆の関係にあることが、Anti-mongolismの名が用いられるゆえんである。

臨床像：逆の症状として筋緊張の昂進、八の字形の眼裂 (antimongoloid-slant), 高い鼻などで、共通症状として知能障害、心奇形があり、口腔顔面領域では小顎症、大きな耳介などが確認されている。

(3) No. 18長腕欠損症候群 (Long arm deletion of No. 18)

1934年 de Grouchy らによってはじめて記載され、18 trisomy 症候群がNo. 18 染色体の重複であるのとは逆に本症は長腕の部分的な monosomy によるものである。

臨床像：知能障害、眼底異常、小頭症、短身、心奇形などがあり口腔顔面症状としてはあまり特定の症状は認められていないが、顔貌において三カ月様顔貌、耳介の変形、外耳道の閉鎖ないし狭窄などが挙げられている。

(4) No. 4の短腕欠損症候群 (short arm deletion of No. 4)

1965年、Wolf, Hirschorn らにより報告されたものであり、No. 5の短腕の欠損が Cat cry syndrome であるのに対し、本症候群は No. 4の短腕の欠損による部分的 monosomy である、No. 4と5は形態的に区別し難いが autoradiography により、No. 4の長腕が比較的后期に複製することにより区別される。

臨床像：前額中央の毛細血管腫、虹彩の不全または欠損、Preauricular dimple, 重症精薄、痙攣発作、男児では尿道下裂、掌紋の形成不全が見られ、口腔顔面症状として顔貌は非対称で、大きく曲った鼻、高口蓋、口蓋裂が主要症状として挙げられている。

このほか、本領域と関係深い疾患で染色体異常の検出されているものに、口腔指頭顔症候群、Marfan 症候群が記載されており、前者はNo. 1 染色体の構造異常、後者ではNo. 13およびNo. 21染色体の付随体の肥大が確認されているが、この染色体異常がすべての報告例において検出されているわけではなく、同様な疾患において異常の認められなかった記載例もあり、同症候群と染色体異常との関連性については現段階では明確にされていない。また著者らは口腔指頭顔症候群の1例に対して分析を試みたが、異常は検出されなかった。

3. 性染色体異常

(1) ターナー症候群 (Turner's syndrome)

1938年、Turner により、表現形は女性であるが、性腺發育不全、卵巣發育不全を伴い一名 gonadal dysgenesis として知られている疾患である。本症の性染色質は女性であるのに陰性であることは Polani (1954) に

よって知られていたが、1959年 Ford らが染色体数45でX染色体の monosomy によるものであることを明らかにした。

代表的な染色体構成は45, X, 性染色質(-)であるが、種々なる亜型が存在し、性染色質陽性のものもある。これはX染色体の構造異常すなわちX染色体の大きさの異なる場合かまたは mosaic による場合である。mosaic による場合は性染色体構成 XO/XX で染色体数は45/46が混在する。この場合性染色質は正常女性にくらべ少く陰性と陽性の細胞が混在する。

発生頻度：出産回数の0.03%で、精薄女子では0.05%に見られる。

臨床像：卵巣欠如あるいは痕跡、原発性無月経、小児様子宮、知能障害、身体發育不全(短身)、翼状頸、外反肘、指爪の形成異常、大動脈狭窄、腎異常、先天性聾などを認め、口腔顔面症状として頭蓋顔面骨の非対称、下顎發育不全、高口蓋、口角の下垂、歯列不正、歯牙の早期萌出、矮小歯、歯根の短小などを合併している。

(2) クラインフェルター症候群 (Klinefelter's syndrome)

1942年 Klinefelter により表現型男性であるが、睪丸發育不全、精子形成不全、女性型乳房、知能障害などの一連の症候群として記載された。また Bradbury (1956) により本症が男性であるのに性染色質陽性であることは指摘されていたが、1959年 Jacobs らによって染色体構成47, XXYであることが最初に確認された。本症の基本型は47, XXYであるが、その後染色体分析例が多くなるにつれて、同様な臨床症状を呈するにもかかわらず、性染色体構成XXYだけでなく、XXXY, XXXXY, XYY, XYYなど多彩なものが発見されている。これらは性染色質陽性で、その数はX染色体の数に比例し、Xの数より1を差引いた数に等しいことが明判している。

発生頻度：出産回数の0.02~0.03%で、精薄男子ではその1~3%がこの異常であるといわれている。

臨床像：知能障害に加えて矮小睪丸、無精子症、精細管の硝子様変性、女性化乳房、尿中 gonadotropine の上昇などがみられる。口腔症状として特有な異常は知られていないが、2, 3の報告において唇裂、口蓋裂の合併例が記載されている。

(3) XXX-症候群 (Triplo-X syndrome)

1959年 Jacobs らによって最初に報告されたもので染色体数47, 性染色体構成XXXすなわち47, XXXの染色体構成を示す症候群である。

臨床像：正常女性としての表現をもち、一般にその性的機能は正常に保たれていることが多く、妊娠も可能である。しかしまれに性器発育不全、無月経などをあらわすものがあるとされている。またそのほとんどに智能低下が見られることは興味深い。口腔症状としては高口蓋、小顎症、不正咬合、くさび状切歯などの報告がみられる。

IV 教室における先天異常患者に対する染色体検索成績

著者らは口腔外科領域における先天異常の病因解明の1つとして、その細胞遺伝学的研究を行なった。すなわち唇裂、唇-顎裂および唇-顎-口蓋裂58例、口蓋裂13例、Pierre Robin 症候群5例、横顔裂、斜顔裂、口腔指頭顔症候群、下顎顔面異骨症、頭蓋鎖骨異骨症それぞ

れ1例の計82例について末梢血培養法による染色体分析を試みた。

各症例において染色体の数的異常は認められず、modal number は46であり、aneuploid cell ならびに polyploid cells は10%前後で一定した核型は示していなかった。また唇裂、唇-顎裂および唇-顎-口蓋裂11例、口蓋裂2例、Pierre Robin 症候群2例の計15例において tetraploid or neartetraploid cell を0.76%の頻度で認めた。

次に全検体82例中、常染色体の構造異常4例、男性検体47例中7例にY染色体の形態異常を検出した。

(Table. 1, 2)

Table 1. Autosomal anomalies

Case No.	Age : Sex	Diagnosis	No. of cells observed	No. of cells analysis	Chromosome constitution
1	17 f	Unilateral complete cleft lip with cleft alveolus	55	30	46, XX, t(Dp+; Ep-)
2	26 f	Cleidocranial dysostosis	50	8	46, XX, Gp+
3	7 m	Bilateral incomplete cleft lip	50	8	46, XY, 1?+
4	1M m	Bilateral complete cleft lip with cleft alveolus and-palate	50	12	46, XY, Gp+mat

Table 2. Sex chromosome anomalies

Case No.	Age : Sex	Diagnosis	No. of cells observed	No. of cells analysis	chromosome constitution
5	29 m	Unilateral complete cleft lip with cleft alveolus and-palate	57	26	46, X and long Y
6	7 m	Bilateral incomplete cleft lip with cleft alveolus	47	6	46, X and long Y
7	3 m	Unilateral complete cleft lip with cleft alveolus and-palate	50	8	46, X and long Y
8	3 m	Bilateral incomplete cleft lip	50	7	46, X and long Y
9	6 m	Unilateral incomplete cleft lip	49	6	46, X and long Y
10	11 m	Bilateral complete cleft lip with cleft alveolus and-palate	52	6	46, X and long Y
11	15 m	Bilateral complete cleft lip with cleft alveolus and-palate	54	8	46, X and long Y

これら染色体異常の発生機構など、その詳細については次回にゆずるとして、今回はその異常例の染色体構成ならびに臨床像について記す。

(1) D/E転座症例

本例はD群とE群の構造異常すなわちD群染色体とNo. 16染色体の相互転座を確認し、染色体構成は46, X X, t (Dp+; Ep-)を示した。(Fig. 2)

臨床像：患者は片側性唇顎裂を伴う17才の女性で、出

産時の父年令は30才、母年令29才である。全身所見では体格中等度で、やや短身、身体各部の異常は発見できない。局所顔貌所見では左側完全唇顎裂のため、左上口唇部に第一次口唇形成術後の手術瘢痕を認め、患側鼻翼の圧平感、左鼻下部の陥凹が観察される。また口腔内では[23部に顎の破裂が存在し、口蓋裂は認めない。また眼裂、耳部などにおいても異常は見られず、外性器の発育も正常である。

Fig. 2. D/E 転座症例の核型分析図

染色体構成46, XX, t (Dp+; Ep-)

2個の構造異常を示す染色体がみられる (矢印)

(2) G群染色体短腕の延長症例

本症例はG群染色体4個のうち、1個に短腕の延長を認め、染色体構成46, XX, Gp+を示した。(Fig. 3)

Fig. 3. G群染色体の短腕延長症例の核型分析図

染色体構成46, XX, Gp+, 矢印はG群染色体の短腕の異常を示す

臨床像：患者は鎖骨頭蓋異骨症を伴う26才の女性で、出産時の父年令は30才、母年令29才である。全身所見では身長が非常に低く、片側性（右側）鎖骨の部分的欠如がみられ、このため頸は長く、肩巾は狭く下っている。顔貌は無欲状を呈し、鼻根部は巾広く鼻唇溝ははっきりしている。頭部においては前頭骨、頭頂骨、後頭骨が突出し、眼窩は巾に比し高さが大で、眼窩上縁は眼球にさしかかったようになっている。頭蓋では大泉門、後側頭泉門が開存し、額の中央部より前頭部にかけて指状圧痕が認められる。またX線所見では恥骨縫合部は離開し、手掌部において指節短縮の像が見られ、明らかに発育は遅延し、骨年令は著しくおくれている。口腔内では著しい高口蓋があり、萌出歯牙は数歯で、乳歯の晩期残存を認め、下顎臼歯の欠損のため、咬合は深く上顎骨発育不全により反対咬合を呈している。

(3) 長No. 1染色体症例

本症はNo. 1染色体2個のうち、1個の構造異常で、No. 1染色体が不均衡で、No. 1染色体の1個が submeta-centric の形態を呈し、染色体構成46, XY, 1?+を示した。(Fig. 4)

Fig. 4. 長No. 1染色体症例の核型分析図

染色体構成46, XY, 1?+, 矢印はNo. 1染色体の異常を示す

臨床像：患児は両側性不完全唇裂のみを表現形とする7才男児で、出産時の父年令22才、母年令23才である。局所顔貌所見において両側上口唇部に不完全唇裂を認めるのみで、口腔内でも顎裂、口蓋裂は認めず、また身体他部の異常も観察されない。

(4) C/G転座症例

本症例にみられる異常染色体は着糸点が中央にある metacentric の形態を呈するもので、No. 16よりやや小さい染色体で、G群は3個しか認められない。染色体構成では46, XY, Gp+mat を示し (Fig. 5), 保因者は

Fig. 5. C/G 転座症例の核型分析図

染色体構成46, XY, Gp+mat. C/G 転座による metacentric の異常染色体がみられる (矢印)

母親、祖母および叔母に認められ、核型はG群染色体に1個の喪失があり、E群No. 16染色体に属する大きさの

metacentric なもの 1 個がみられ、他に C 群にも 1 個の喪失が見られ、代りに D 群に属する大きさの acrocentric なもの 1 個がみられ、染色体構成 46, XX, t (Cp-; Gp+) であることを確認した。(Fig. 6) すなわち本例は家族性 C/G 転座型染色体異常の 1 例であった。

Fig. 6. C/G 転座症例の carrier における核型分析図
染色体構成 46, XX, t (Cp-; Gp+), 2 個の構造異常を示す異常染色体がみられる (矢印)

臨床像：本例は両側性完全唇顎口蓋裂を主とする種々の複雑な先天奇形を伴う満期産未熟児（生下時体重 2,470g）で、生後 3 カ月余りで死亡している。患児の主な症状としては先に記した唇顎口蓋裂のほか、先天性歯牙、扁平頭蓋、眼間開離、左内眼角贅皮、耳介の下方付着および変形、手の尺側屈曲、右内反足、小陰茎、尿道下裂、右潜伏睪丸、右鼠径部ヘルニア、爪の彎曲、眼振（水平位）、短頸、頸部皮膚の過剰付着、左第Ⅱ趾の短小などのほか、剖検により心卵円孔開存、動脈管開存、右嚢胞腎、メッケル氏けい室、巨大虫垂、第 7 頸椎頸肋、右腹腔内停留睪丸が確認されている。

（5）長 Y 染色体症例

男性検体 47 例中、片側性完全唇顎口蓋裂 2 例、両側性完全唇顎口蓋裂 2 例、両側性不完全唇顎裂、片側性不完全唇裂、両側性不完全唇裂それぞれ 1 例の計 7 例に Y 染色体の形態異常すなわち長 Y 染色体を検出し、染色体構成では 46, X and long Y を示した。(Fig. 7)

以上のごとく、著者らの研究における先天異常患者の染色体異常の発現頻度は一般集団に比し高い値を示し、なかんずく Y 染色体異常の頻度が高いこと、また異常を検出した 11 例中、頭蓋鎖骨異常症の 1 例を除いて、残り 10 例はいずれもその裂型において prepalate またはこれを合併する奇形であったことは興味ある所見である。また極めて稀れな C/G 転座型異常例を検出し、それが家族性染色体異常であることを確認したことは、これらの染色

Fig. 7. 長 Y 染色体症例の核型分析図
染色体構成 46, X and long Y, 矢印は長 Y 染色体を示す

体異常と各疾患との詳細な関連性について明確にすることはできなかったが、今後さらに検討を要するところである。

V 考 案

各疾患別にその染色体構成および臨床像の詳細について述べたが、染色体異常による疾患にはいくつかの共通した症状がみられる。逆にこれらの症状がある場合には染色体異常を疑わねばならない。そこで比較的共通したしかもよく見受けられる症状を列挙してみると、まず頭部顔面口腔領域では、頭蓋の外形異常、小頭症、眼間距離、内眼角贅皮、鼻背の圧迫、耳介の下方付着および変形、小顎症、先天性歯牙欠損、歯列不正、口蓋の異常、唇裂、唇一顎一口蓋裂、翼状頸、短頸、軀幹では短身、ヨロイ状胸または乳嘴間隔離であり、四肢においては多指趾症または合指趾症、屈曲症、新生児乳児の手指のにぎり方の異常、手掌の猿縁、指掌紋の異常などである。性器では小さな陰茎、大きな陰核、尿道下裂、停留睪丸、男子の女性化乳房、内臓では心奇形が最も多く、腎、子宮奇形、知能障害などが通常合併奇形として確認されている。

特に口腔外科領域においては次のような諸点についての観察が必要である。すなわち頭蓋の外形異常の有無、眼間距離、眼裂の走行およびその大きさ、鼻形、耳介の付着部位および変形の有無、小顎症、口蓋の変形（特に高口蓋）、唇裂、口蓋裂、歯列不正、先天性歯牙欠如または歯数不足、巨大舌の有無、翼状頸、短頸などについて検診し、これらの症状のいくつかを合併している場合は前記のごとく全身的に染色体異常にみられる諸症状について確認する必要がある。その他疾患によっては、このほか多彩な異常を合併している場合もあるので小さな奇形でも見逃さないことが大切である。

以上のごとく、一般に染色体異常疾患では内臓奇形特

に心奇形・腎奇形を合併している場合が多いため、染色体異常の検出に心掛けることは、ひいては先天奇形を有する新生児、乳児の治療にたづさわる我々口腔外科医にとってその患児の手術に対する治療指針となる。

しかしながら一般に染色体異常ではそれがいちぢるしい異常によるものであれば致死的に自然流産するもののように、事実流産胎児において高度の異常が報告されている。たとえ出生したとしても自験例4のごとく高度の奇形、代謝異常を有し、生活力に乏しく、死亡するものが多いと考えられる。したがって生後間もなく口腔奇形を取り扱う口腔外科医は産科医、小児科医など各分野との関連を密にして、その異常発見および処置に努力が払われなければならないことを深く認識した。

次に口腔-顎領域に明らかな奇形を有するもので、検査資料の入手できた82例に関する染色体検索結果によれば、常染色体異常としてD/E転座症例、G群染色体の大短腕、No. 1染色体の不均衡、C/G転座症例の計4例を、また男子検体例47例中、長Y染色体 (Long Y) を示す7例を検出した。以上の染色体異常を示す症例は、頭蓋鎖骨異骨症の1例を除き、いずれもPrepalateの裂またはこれを伴う裂奇形であったことは今後注目を要する問題である。

VI む す び

著者らは染色体異常性疾患のうち、その臨床像との対応性において明確にされているものでしかも口腔領域に病変を有するものを主に撰び、その染色体構成および臨床像、特に口腔領域の異常について言及した。併せて顔面口腔領域の異常を伴う82例につき染色体分析を行なった成績の概要についてのべた。検査82例中、常染色体の構造異常4例すなわち、D/E転座症例、G群染色体の大短腕、長No. 1染色体症例、家族性C/G転座型異常例、またY染色体の形態異常すなわち長Y染色体7例を検出した。

以上のべた多数奇形を認めた場合には特に染色体異常性疾患をマークして検索をすすめ対応処置を構ずることが心要である。

本研究と論文作製にあたり、染色体研究の基礎を御指導いただきました山口大学医学部小児科学教室小西俊造教授ならびに種々御援助をいただいた柳沢慧博士に深謝いたします。

文 献

1. 赤坂庸子；唇・顎・口蓋裂の成因に関する統計的ならびに細胞遺伝学的研究：日口科誌，17，275，(1968)。
2. 足立公助；口腔外科領域における染色体に関する研究：山口医学，17，(2)，(1968)。
3. Bradbury, J. T., et al；Chromatin test in Klinefelter's syndrome：J. Clin. Endocr., 16, 689, (1956)。
4. Chicago conference；Standardization in human cytogenetics. Brith defects：Original article series, II：2, The national fundation, New York. (1966)。
5. Denver conference；A proposed standard system of nomenclature of human mitotic chromosomes：Lancet i, 1063, (1960)。
6. de Grouchy, J., et al；Deletion partielle des bras longs du chromosome 18：Path. Biol. Paris, 12, 579, (1964)。
7. Ellis, J. R. and Marwood, J. C.；'Trisomy of a large acrocentric chromosome, (No.13)': Human chromosome newsletter No.2., (1960)。
8. Edwards, J. H., et al；A new trisomic syndrome：Lancet i 787, (1960)。
9. Ellis, J. R. and Marwood, J. C.；Autosomal trisomy syndrome：Lancet ii, 263, (1961)。
10. El-Alfi, O. S., et al；Possible trisomy in chromosome group 6-12 in a mentally retarded patient：Lancet i, 700, (1963)。
11. Ford, C. E., et al；A sex-chromosome anomaly in a case of gonad dysgenesis：Lancet i, 711, (1959)。
12. Fraccaro, M., et al；Chromosome abnormalities in father and mongol child：Lancet i, 724, (1960)。
13. Gorlin, R. J.；Chromosomal abnormalities and oral anomalies：J. dent. Res., 42, 1297 (1963)。
14. Gropp, A., et al；Near triploid chromosome constitution in epithelial-cell cultures of palatal mucosa from a case of cleft palate：Lancet i, 1167, (1964)。
15. Hamerton, J. L.；Chromosome in medicine：Heinemann medical books Ltd. (London), (1962)。
16. Hecht, F., et al；The no. 17-18 (E) trisomy syndrome：J. Pediat., 63, 605, (1963)。
17. Hirschorn, K., et al；Deletion of short arm of chromosome 4-5 in a child with defect of

- midline fusion: *Humangenetic* 1, 479, (1965).
18. 平川正輝, 足立公助; 顎顔面口腔領域における先天異常患者の染色体に関する研究: 九州歯会誌, 21, 201, (1967).
 19. 平川正輝, 足立公助; 口腔外科領域における先天異常患者の細胞遺伝学的研究: 日口科誌, 17, 275, (1968).
 20. 井上英二, 柳瀬敏幸; 臨床遺伝学, 朝倉書店 (東京), (1968).
 21. **Jacobs, P. A., et al**; A case of human intersexuality having a possible XXY sex-determining mechanism: *Nature*, 183, 302, (1959).
 22. **Jacobs, P. A., et al**; Evidence for the existence of the human "superfemale": *Lancet* ii, 423, (1959).
 23. **Klinefelter, H. F. Jr., et al**; Syndrome characterized by gynecomastia, aspermatogenesis without a Leydigism, and increased excretion of follicle-stimulating hormone: *J. Clin. Endocr.*, 2, 615, (1942).
 24. **Konishi, S., et al**; A case of D₁ trisomy discovered in Japan: *Proc. Japan Acad.*, 41, 728, (1965).
 25. 小西俊造他; 染色体異常: 臨床と研究, 43, 1572, (1966).
 26. 小西俊造他; 小児科領域における染色体異常: 小児科, 8, 434, (1967).
 27. 小西俊造, 柳沢慧; 染色体異常と臨床; 治療, 50, 2593, (1968).
 28. 小西俊造他; 染色体異常と小児科; 診療と保険, 10, 1617, (1968).
 29. 小西俊造; 小児科領域における染色体異常: 日児誌, 72, 1430, (1968).
 30. 梶井正; 染色体異常—新しい症候群: 小児科, 9, 419, (1968).
 31. **Langdon-Down**; Observation on an ethnic classification of idios: *Clin. Lectures and Reports. London Hospital*, 3, 259, (1866).
 32. **Lejeune, J., et al**; Etudes des chromosome somatiques de neuf enfants mongoliens: *C. R. Acad. Sci. (Paris)*, 248, 1721, (1959).
 33. **Lubs, H. A. Jr., et al**; Trisomy 13—15; A clinical syndrome: *Lancet* ii, 1001, (1961).
 34. **Lejeune, J., et al**; Trois cas de délétion partielle des bras d'un chromosome 5.: *C. R. Acad. Sci. (Paris)*, 257, 3098, (1963).
 35. **Lejeune, J., et al**; Monosomic partielle de délétion partielle un petit acrocentrigal: *C. R. Acad. Sci. (Paris)*, 259, 4187, (1964).
 36. **Moorhead, P. S., et al**; Chromosome preparations of leukocytes cultured from human peripheral blood: *Exp. Cell Res.*, 20, 613, (1960).
 37. **Makino, S. and M. Sasaki**; A study of somatic chromosome in Japanese population: *Amer. J. Human Genet.*, 13, 47, (1961).
 38. **Makino, S., et al**; A long Y chromosome in man: *Chromosoma (Berl)*, 14, 154, (1963).
 39. 松田博他; 16—18 (17) trisomy 症候群の1例: 小児科臨床, 17, 956, (1963).
 40. **Makino, S.**; Chromosomal studies in normal human subjects and 300 cases of congenital disorders. (Pt.1), (Pt.2), (Pt.3): *Cytologia*, 29, 13, 125, 232, (1964).
 41. **Muramoto, J., et al**; A chromosome study of patients with cleft lip and cleft palate based on lesion biopsies in culture: *Jap. Jour. Human Genet.*, 11, 31, (1966).
 42. **Nakagome, Y., et al**; A case of trisomy 18 syndrome: *Paediatrica Univ. Tokyo*, 8, 49, (1963).
 43. 大倉興司他; 口腔領域にみられる遺伝性症候群 (1), (2): 歯展, 30, 793, 977, (1967).
 44. **Polani, P. E. et al**; Chromosomal sex in Turner's syndrome with coarctation of the aorta: *Lancet* ii, 120, (1954).
 45. **Patau, K., et al**; Multiple congenital anomaly caused by an extra autosome: *Lancet* i, 790, (1960).
 46. **Patau, K., et al**; Trisomy for chromosome No. 18 in man: *Chromosoma*, 12, 280, (1961).
 47. **Rothfels, K. H. and Siminovitch, L.**; An air-drying technique for flattening chromosomes in mammalian cells grow in vitro: *Stain Techn.*, 33, 73, (1958).
 48. **Reisman, L. E., et al**; Anti-mongolism studies in an infant with a partial monosomy of the 21 chromosome: *Lancet* ii, 394, (1966).
 49. **Smith, D. W., et al**; The No.18 Trisomy

- syndrome : J. Pediat., **60**, 513, (1960).
50. **Smith, D. W., et al** ; The 18 trisomy and D₁ trisomy syndrome : Am. J. Dis. Child., **102**, 587, (1961).
 51. **Soukup, S., et al** ; Chromosome in cleft palate tissues : Lancet **i**, 492, (1963).
 52. 佐藤公彦 ; Oral-facial-digital syndrome の 1 亜型について : 九州歯会誌, **22**, 43, (1968).
 53. **Turner, H. H.** ; A syndrome infantilism, congenital webbed neck and cubitus valgus : Endocrinology, **23**, 566, (1938).
 54. **Therman, E., et al** ; The D trisomy syndrome and XO gonadal dysgenesis in two sisters : Amer. J. Hum. Genet., **13**, 193, (1961).
 55. **Valentin, G. H.** ; Chromosome disorder : Heine-mann medical books Ltd. (London), (1966).
 56. **Wolf, U., et al** ; Deletion on short arms of a B-chromosome without "Cri du chat" syndrome : Lancet **i**, 769, (1965).
 57. **Wolf, U., et al** ; Defizienz an den Kurzen Armen eines chromosomes Nr. 4. : Humangenetik, **1**, 397, (1965).
 58. 柳沢慧 ; 精神薄弱児に関する細胞遺伝学的研究 : 日児誌, **72**, 130, (1968).
 59. 柳沢慧, 小西俊造 ; 染色体分析のための微量血液培養法 : 医学のあゆみ, **67**, 41, (1968).