

<症 例>

Cardiofacial syndrome の一卵性双胎例

(平成8年12月24日受付)

(平成9年9月8日受理)

¹⁾福井愛育病院小児科, ²⁾京都府立医科大学小児科, ³⁾福井循環器病院小児科
⁴⁾京都府立医科大学附属小児疾患研究施設内科部門, ⁵⁾福井循環器病院外科
増田 淳司¹⁾²⁾ 松下 浩子¹⁾²⁾ 黒田 啓史¹⁾²⁾ 石原 義紀¹⁾
神谷 康隆³⁾⁴⁾ 糸井 利幸⁴⁾ 大中 正光⁵⁾

key words : cardiofacial syndrome, asymmetric crying facies, 先天性心疾患, 一卵性双胎,
気管食道瘻

要 旨

一卵性双胎で、H型先天性気管食道瘻と Cardiofacial syndrome を合併した女児例を経験した。症例は在胎37週、出生体重2,010g、双胎第2子女児。出生時からチアノーゼを認め、心臓超音波検査で動脈管開存、心房中隔欠損を伴った肺動脈閉鎖兼心室中隔欠損と診断した。経管栄養を契機にチアノーゼ発作を認めたため、食道造影を施行したところ、H型先天性気管食道瘻を認め、生後27日に瘻管切離術を施行した。第1子女児は心室中隔欠損を伴っていたが asymmetric crying facies は認めず、本症例は Cardiofacial syndrome の成因を考える上で貴重な双胎例であると考えられた。

はじめに

Cardiofacial syndrome は、片側性の部分顔面神経麻痺または口角下制筋の低形成、欠損により、啼泣時に片側の口角と下口唇部が外側下方に下降し左右非対称となる (asymmetric crying facies) と共に、先天性心疾患を合併する稀な症候群であり、Cayler¹⁾²⁾によって初めて報告された。今回、著者らは第1子は心室中隔欠損を伴い、第2子はH型先天性気管食道瘻と Cardiofacial syndrome を合併した一卵性双胎例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例：生後16日、女児。

主訴：チアノーゼ、徐脈。

妊娠経過：母体に薬物、感染徴候、放射線被曝など、特記すべき事項はない。胎児エコーでは、隔膜が一絨毛膜二羊膜の一卵性双胎であり、妊娠5週から出産までに双胎間の不均衡は指摘されていない。

分娩経過：在胎37週5日、出生体重2,010g、Apgar

別刷請求先：(〒602) 京都市上京区河原町通広小路上
梶井町465
京都府立医科大学小児科 増田 淳司

Score 9点 (1分)、10点 (5分)、双胎第2子として、帝王切開術で出生。娩出後の胎盤に異常所見は認めなかった。

現病歴：出生時からチアノーゼを認め、心臓超音波検査で Fallot 四徴症 (TOF) と診断された。生後14日から、強度のチアノーゼ発作を認めるため、生後16日当院紹介入院となった。

入院時現症：体重2,130g、大泉門は平坦。顔貌は、両眼解離、扁平な鼻根部。上眼瞼の肥厚を認めたが、眼裂の縮小、口蓋裂はなかった。啼泣時、左側の口角と下口唇部は外側下方に下降し、右側眼瞼は閉眼不能であった (図1)。呼吸音は清明。心音は胸骨左縁第2～3肋間に連続性雑音 Levine 2/6 を聴取し、2音は単一であった。腹部は平坦で軟。肝臓は1横指触知した。四肢に浮腫はなく、大腿動脈は bounding pulse であった。

入院時検査成績：末梢血、血液生化学検査上 (表1) は IgM の上昇を認める以外、特に異常は認めなかった。後に9番染色体の腕間逆位 (46,XX,inv(9)(p11q13)) が判明した (図2)。胸部 X線写真上 (図3)、心胸郭比は0.65、肺血管陰影は軽度減弱し、両側上肺



図1 顔貌

表1 末梢血, 血液生化学検査

一般血液検査		血液生化学検査	
RBC	359×10 ⁴ /mm ³	GOT	28 IU/l
Hb	13.5 g/dl	GPT	4 IU/l
Ht	39.6 %	LDH	625 IU/l
WBC	14,600 /mm ³	BUN	5.9 mg/dl
N/L	46/52	Cr	0.34 mg/dl
CRP	<0.2 mg/dl	T.P.	5.4 g/dl
IgM	51 mg/dl	T-Bil	4.1 mg/dl
末梢血血液ガス分析		Na	139 mEq/l
pH	7.342	K	5.2 mEq/l
pCO ₂	43.7 mmHg	Cl	108 mEq/l
pO ₂	37.0 mmHg	Ca	10.4 mg/dl
B.E.	-1.9 mEq/l		



図3 胸部X線写真. 心胸郭比は0.65, 肺血管陰影は軽度減弱し, 両側上肺野に浸潤陰影を認める.

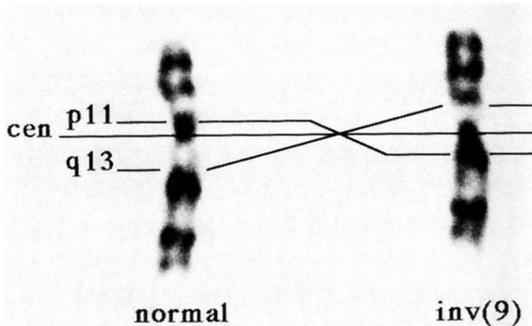


図2 染色体検査(G-バンド法). 9番染色体の腕間逆位(46,XX,inv(9)(p11q13))を認める.

野に肺炎と思われる浸潤陰影を認め, 胸腺陰影は不明瞭であった. 心電図上(図4)は電気軸は65°と軸偏位はなかったが, V1誘導のT波は上向きで右室肥大パターンであった. 心臓超音波検査で, 心室中隔欠損(VSD), 大動脈騎乗(Ao overriding, 30%), 肺動脈閉鎖(PA), 心房中隔欠損(ASD), 動脈管開存(PDA)を認めたため, ASDを伴った肺動脈閉鎖兼心室中隔欠

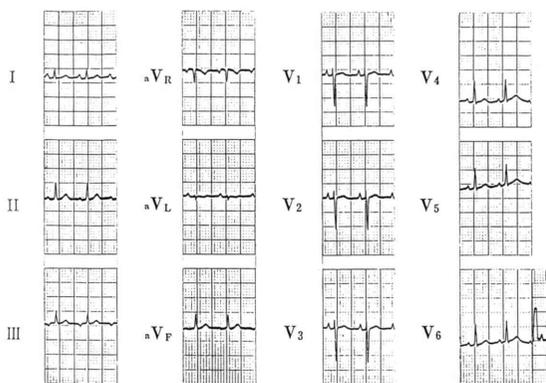


図4 心電図. 電気軸は65°で, V1誘導のT波は上向きで右室肥大パターンである.



図5 食道造影. 生後20日, 第5～第6頸椎の高さで気管と食道を交通する瘻管(矢印), gastroesophageal reflux (GER) を認める.

損 (PA with VSD) と診断した.

入院後臨床経過: 入院時の末梢血血ガス分析では低酸素血症を認めなかったため, lipo PGE₁は使用せず, 静脈路確保のみで経過を観察した. 生後18日, 経管栄養中にチアノーゼ, 徐脈を認めた. 以後も経管栄養を契機に同様の発作を繰り返すため, 生後20日, 経口で食道造影を施行した(図5). 第5～第6頸椎の高さで気管と食道を交通する瘻管を認め, H型気管食道瘻(TEF: tracheoesophageal fistula)と診断した. また, このとき, gastroesophageal reflux (GER)も認めた. 以上から本症例でのチアノーゼ発作は, GERにより逆流した乳汁がTEFを通じて気管内に流れ込んだために起こったものと考えられた. 生後27日, 瘻管切離術を施行した. 術後GERによる乳汁の逆流による誤嚥性肺炎を起こしたが, 生後54日の食道造影では瘻管, GERともに認めず, 切離術術後からチアノーゼ発作も消失した. 肺野の浸潤陰影消失後, 胸腺陰影を確認できた. 入院中に低カルシウム血症は認めなかった. 生後6カ月時に低酸素血症を伴うチアノーゼ発作を認めたため, Blalock Taussig 短絡術を施行した. 現在3歳であるが, 左側の口唇下垂は軽減したが, 右側眼瞼は閉眼不能のままである. 現在まで精神運動発達遅延は指摘されていない.

なお, 血液型, 染色体の核型が第2子と同一であった第1子は, 膜様部心室中隔欠損(VSD)を伴っていたが, asymmetric crying faciesは認めなかった. 第1子の出生体重は1,908gで, 出生時のIgMは19.6 mg/dlであった.

考 案

Cardiofacial syndromeで asymmetric crying

faciesとなる原因は, 顔面神経下顎縁枝の発育不良や麻痺による下口唇下垂のすべて, あるいは一部の筋力低下によるとする説と, 特にその中の口角下垂筋の低形成, 欠如によるとする説がある. 触診, 生検, 口角下垂筋の筋電図によれば, 後者の口角下垂筋の低形成を原因とする説が有力である³⁾, 顔面神経全麻痺の症状は, 啼泣時に顔面の動きが健側のみで観察され麻痺側の口角が下垂するが, asymmetric crying faciesにおける部分的顔面神経麻痺(下顎縁枝の麻痺)では, これとは逆に, 啼泣時には障害側の口角が動かないので下垂しない. したがって, 著者らの症例では部分的顔面神経麻痺の障害側は口角下垂のない右側であるが, 右側の閉眼不能も伴っていたため, 閉眼不能が右側の顔面神経麻痺由来であるのか, 筋原性であるのか, 臨床的には判断できなかった.

Cardiofacial syndromeは, 先天性心疾患の合併奇形としてVSD, TOFのようにVSDを含む心奇形が多い. この理由として, 胎生5, 6週頃には, 顔面筋, 顔面神経の形成に関与する舌骨弓と心原基が近接すること, 心室中隔の形成時期と顔面筋への顔面神経支配が形成される時期がほぼ一致することによって考えられている. また, 心血管系以外の合併奇形の頻度も非常に高く, 特にその臨界期を胎生5, 6週頃とする臓器の奇形が多く, Cardiofacial syndromeの発生に対するこの時期の外的因子の関与を示唆する一つの根拠

となっている。気管食道付近の合併奇形としては、TEF, tracheoesophageal atresia を Pape⁹⁾が各1例報告している。食道と気管は前腸腹側の共通の憩室様突起として発生し、34日から36日頃両側壁のひだが癒合する形で分離されて完成する。そして、この隔壁形成が障害されるとH型気管食道瘻が発生すると考えられている⁹⁾。つまり、本症例も、従来の報告と同様にその臨界期を胎生5、6週頃とする臓器の合併奇形を有することになる。

Cardiofacial syndrome は、本邦では50例以上の報告があるが、その原因は未だ不明である。本症候群の病因として、Cayler は、妊娠初期のウイルスの不顕性感染を唱え、Naganuma⁶⁾は合併心疾患の病型、心外奇形のパターンから、多数の遺伝的素因に環境因子が作用して発症する多因子遺伝である可能性を示唆した。その他に遺伝的要因の関与を疑わせる報告も散見する⁷⁾⁸⁾。

著者らの症例では、妊娠経過中母体に外的因子の曝露を疑わせる明らかな臨床症状は認めず、Cayler、吉原⁹⁾の報告のように、発症の集積を示唆するような同時期の報告例もなかった。しかし、双胎第1子の出生時のIgMが19mg/dlであったのに対し、患児の当院入院時のIgMは上昇しており、子宮内感染の存在を疑わせる。

本症例は、隔膜が一絨毛膜二羊膜であり、同じ性、血液型で同じ染色体部位に腕間逆位を認める一卵性双胎であったので、単一遺伝子病を原因とするのは難しい。また、9番染色体腕間逆位を認めたが、これは健康人でも認めることがあり、病的意義は不明である。これまでに本症候群に特異的な染色体異常は報告されていない。しかし、最近、FISH法でCATCH 22症候群と診断された15例において、臨床的に先天性心疾患、特徴的な顔貌、口蓋裂、知能低下を伴ったvelo-cardiofacial syndromeと診断できる5例全例に口角下制筋の低形成を認めたとする報告がある。この報告は、口角下制筋の低形成を伴うCardiofacial syndromeがCATCH 22症候群の一表現型である可能性を示唆している¹⁰⁾。本症例はFISH法を施行できていないが、Cardiofacial syndromeである本症例が身体的特徴が軽微なCATCH 22症候群であることも考えられる。

先天性心疾患の発生には風疹ウイルス、サリドマイドなど環境因子によるものも知られており、先天性心疾患の病因の大部分は環境因子と遺伝的素因との相互作用による多因子遺伝によると考えられている。

Naganumaが述べたようにCardiofacial syndromeが多因子遺伝を病因とするならば、なぜ一卵性双胎の一方のみがCardiofacial syndromeであったのか疑問が残る。一つの仮説として子宮内環境が双胎間で異なっていた可能性がある。著者らの症例は、妊娠5週から胎児エコーが施行され、出産までに双胎間の不均衡は指摘されておらず、出生時の体重、血液検査上も双胎間輸血症候群を思わせる所見はない。しかし、最近妊娠の診断に超音波検査法が用いられるようになって、一絨毛膜性双胎において妊娠初期に胎嚢像や胎児を複数認めても、出生時には単胎として生まれるvanishing twinと呼ばれる症例があることが分かってきた¹¹⁾。このような症例の存在は、一卵性双胎であっても胎児が必ずしも同一の子宮内環境にあるとは言えないことを意味している。また、本症例は二羊膜性双胎であり、双胎間は二枚の羊膜で隔てられている。したがって、母体が外的因子に曝露された場合、一卵性双胎であったとしても、子宮内環境の相違のためにその胎児への影響には個体差が生じる可能性があると考えられる。もう一つの仮説として、PA with VSDとVSDの臨界期の間に外的因子が作用した可能性がある。PA with VSDは胎生33日から36日にかけて形成される円錐動脈幹中隔の偏位が成因であるが、VSDの成因は胎生38日に形成される膜様中隔の欠損である¹²⁾。PA with VSDに合併したH型気管食道瘻の臨界期が胎生34日から36日頃であるので、胎生34日から36日の間に外的因子に曝露されれば今回のような双胎例が起こり得る。

著者の調べ得た限りでは、Cardiofacial syndrome、CATCH 22症候群において、双胎例の報告は未だなく、著者らの一卵性双胎例が異なる心奇形を有し、合併奇形の臨界期が胎生5週頃に一致することは、本症の病因を論じる上で重要であると考えられる。

結 語

Cardiofacial syndromeの一卵性双胎例を経験した。Cardiofacial syndromeの成因について、文献的考察を加えて報告した。

本論文の一部は、第38回日本未熟児新生児学会(札幌)において発表した。

稿を終えるにあたり、御校閲賜りました京都府立医科大学小児科澤田 淳教授に深謝いたします。

尚、本症例は両親の了解を得て報告した。

文 献

- 1) Cayler GG: An "epidemic" of congenital

- facial paresis and heart disease. *Pediatr* 1967; 40: 666—668
- 2) Cayler GG, Blumenfeld CM, Anderson RL: Further studies of patients with the cardiofacial syndrome. *Chest* 1971; 60: 161—165
 - 3) Nelson KB, Eng GD: Congenital hypoplasia of the depressor anguli oris muscle: Differentiation from congenital facial palsy. *J Pediatr* 1972; 81: 16—20
 - 4) Pape KE, Pickering D: Asymmetric crying facies: An index of other congenital anomalies. *J Pediatr* 1972; 81: 21—30
 - 5) 仁科孝子, 沖永功太: 気管食道瘻. *JOHNS* 1991; 7: 775—780
 - 6) Naganuma M, Matsuo N: Etiology and morphogenesis of congenital heart disease. New York, Futura Publishing Compamy Mount Kisco, 1980, pp527—540
 - 7) 藤沢知雄, 永山恵美子, 田村英子, 川戸英彦, 永田真人, 五味昭彦, 高安俊介, 服部 淳, 佐多徹太郎: 先天性喘鳴, 嚥下障害, 精神身体発達遅延を伴った Cardiofacial Syndrome の同胞(姉弟)例. *小診療* 1979; 42: 749—753
 - 8) Perlman M, Reisner SH: Asymmetric crying facies and congenital anomalies. *Arch Dis Child* 1973; 48: 627—629
 - 9) 吉原隆夫, 糸井利幸, 中川雅生, 岡本 力, 石原義紀, 浜岡建城: Cardiofacial Syndrome の6例—臨床像と発生要因に関する検討—. *日小児会誌* 1986; 90: 1518—1522
 - 10) Giannotti A, Digilio MC, Marino B, Mingarelli R, Dallapiccola B: Cayler cardiofacial syndrome and del 22q11: Part of the CATCH22 phenotype. *Am J Med Genet* 1994; 53: 303—304
 - 11) 吉田啓治: 双胎における1児死亡例の管理と予後. *産婦人科治療* 1992; 65: 55—59
 - 12) 安藤正彦: 臨床発達心臓病学(高尾篤良編). 1版, 東京, 中外医学社, 1989, pp29—53

A Case of Cardiofacial Syndrome in Monozygotic Twins

Atsushi Masuda¹⁾²⁾, Hiroko Matsushita¹⁾²⁾, Hiroshi Kuroda¹⁾²⁾, Yoshinori Ishihara¹⁾,
Yasutaka Kamiya³⁾⁴⁾, Toshiyuki Itoi⁴⁾ and Masateru Onaka⁵⁾

¹⁾Department of Pediatrics, Fukui Aiku Hospital

²⁾Department of Pediatrics, Kyoto Prefectural University of Medicine

³⁾Department of Pediatrics, Fukui Cardiovascular Center

⁴⁾Division of Pediatrics, Children's Research Hospital, Kyoto Prefectural University of Medicine

⁵⁾Department of Surgery, Fukui Cardiovascular Center

The second newborn of monozygotic twins experienced cardiofacial syndrome with an asymmetric crying facies characteristically associated with congenital heart disease. She weighed 2,010 g at birth and experienced cyanotic attacks. She was diagnosed as having pulmonary atresia with atrial and ventricular septal defect accompanied by patent ductus arteriosus when examined by echocardiography. Because cyanotic attacks always occurred on gavage feeding, esophagography was performed. Tracheoesophageal fistula of the H type was also found. Operative closure of the fistula was performed at 27 days of age. Although her sister had ventricular septal defect, asymmetric crying facies was absent. This is a case of newborn monozygotic twins with similar and unparalled defects, and this case report may contribute to understanding the pathogenesis of cardiofacial syndrome.