

診 療

22q11.2 欠失を伴った VACTERL 連合の 1 例

¹⁾神奈川県立こども医療センター周産期医療部産科²⁾神奈川県立こども医療センター新生児科

青木 茂¹⁾ 川瀧 元良²⁾ 平吹 知雄¹⁾ 浅見 政俊¹⁾
 橋本 栄¹⁾ 瀬戸山琢也¹⁾ 山中美智子¹⁾

A Case of VACTERL Association with Microdeletion of 22q11.2

Shigeru AOKI¹⁾, Motoyoshi KAWATAKI²⁾, Tomoo HIRABUKI¹⁾, Masatoshi ASAMI¹⁾,
 Sakae HASHIMOTO¹⁾, Takuya SETOYAMA¹⁾ and Michiko YAMANAKA¹⁾

¹⁾Department of Obstetrics, Kanagawa Children's Medical Center, Yokohama²⁾Department of Neonatology, Kanagawa Children's Medical Center, Yokohama

Abstract Here we report a case of VACTERL association with microdeletion of 22q11.2. Although VACTERL association complicated chromosome aberration is rare, there are characteristic common phenotype "cardio-vascular defects" in both VACTERL association and microdeletion 22q11.2. When we encounter conotruncal type cardiac defects, we should consider microdeletion of 22q11.2.

Key words: VACTERL association · Microdeletion of 22q11.2 · Cardiovascular defects ·
 Conotruncal type of cardiac defect

緒 言

VACTERL 連合とは胎生期の中胚葉分化異常により発生し、椎骨異常(Vertebral defects)、鎖肛(Anal atresia)、心血管奇形(Cardio-vascular defects)、食道閉鎖を伴う気管食道瘻(Trachea-Esophageal fistula)、橈骨および腎の異形成(Radial and Renal dysplasia)、四肢異常(Limb defect)のうち3種以上を同一個体に認める奇形連合のことをいう。今回我々は22q11.2欠失を伴ったVACTERL連合の1例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：32歳，1回経妊0回経産(人工中絶1回)。
 家族歴，既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：妊娠初期より前医にて妊婦健診を受け，妊娠14週頃cystic hygromaを指摘されたが経過観察となっていた。妊娠20週頃より胎児胸椎の強い屈曲および胸部の発育不全を指摘され，妊

娠25週3日当院に紹介受診となり妊娠26週精査のため入院とした。

当院の胎児超音波検査の精査では，推定児体重は約900gで週数相当であったが，胸椎レベルでの脊椎の高度な変形(図1)がみられ，それに伴って胸囲/腹囲比=0.79(正常値は0.80以上¹⁾)と胸郭低形成が疑われた。その他両側橈骨低形成疑い，心奇形(大血管転位症疑い)，後頭部の浮腫などが認められた。

多発奇形を合併しているため，ご夫婦の同意を得て妊娠27週1日に羊水染色体検査を施行したが，G-bandingでの結果は46,XYと正常核型であった。

高度の胸郭変形および低形成による肺低形成が疑われ更に心奇形もあるため予後は不良と推察した。また，出生後の児に対して積極的な治療を行わないことをご夫婦に説明し同意を得た。その後，外来にて経過観察としたが，児発育は順調であり



図 1 胎児超音波写真：脊椎が胸椎レベルで著しく屈曲している。

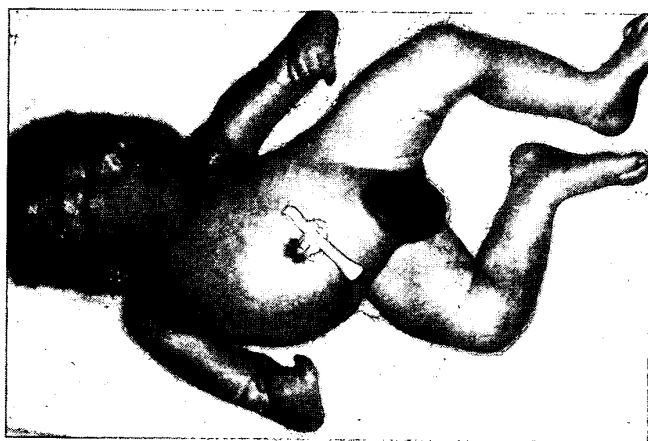


図 2 出生児：側彎，前腕の短縮，手関節の屈曲，右第1指付着異常，左第1指の欠損，体幹の短縮，陰嚢腫大，鎖肛が認められた。

超音波所見に大きな変化は認められなかった。妊娠 36 週にてご夫婦の誘発分娩に対する同意が得られたため，母体産道の損傷予防目的に誘発分娩の方針とし，妊娠 36 週 1 日経膈分娩となった。

新生児所見

児は体重 2,306g，身長 40.5cm の男児で，1 分値の Apgar score は 4 点であった。児は出生直後よりほとんど啼泣せず，すぐに徐脈となり生後 50 分に呼吸不全のため死亡となった。

児は側彎のため脊椎が左方へ強く屈曲しており，前腕の短縮，手関節の屈曲，右第1指付着異常，左第1指の欠損，体幹の短縮，右鼠径ヘルニアと思われる陰嚢腫大，鎖肛が認められた(図 2)。また死亡後の児のレントゲン写真では椎骨の胸椎



図 3 胸腹部 X 線写真：肋骨は左上部に 2 本認められるも大半は欠損していた。

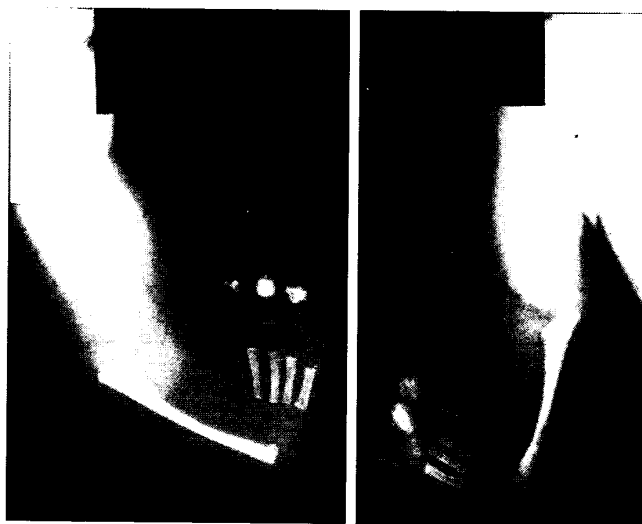


図 4 上肢の X 線写真：両側橈骨の欠損，手関節の屈曲が認められた。

レベルでの著しい屈曲と左肋骨の欠損，両側橈骨の欠損が確認された(図 3, 図 4)。22q11.2 欠失症候群では眼裂狭小，鼻根部扁平，両眼離開，耳介低位などの円錐動脈幹異常顔貌が特徴的であり，本症例においてもこれらの所見がみられたが，この出生直後の時点では明らかな異常はなしと判断した。また，椎骨異常，心奇形，鎖肛の存在から VACTERL 連合と診断した。

病理解剖所見

剖検所見では，椎骨異常(側彎，半側椎骨)，鎖肛，心血管異常(兩大血管右室起始，肺動脈狭窄，心室中隔欠損，心房中隔欠損，左大静脈遺残，右

大動脈弓), 両側橈骨欠損, 病理学的腎異形成様変化が認められ VACTERL 連合が再確認された. その他にも肺低形成(肺/体重比 0.0033, 正常値 > 0.015), 左肋骨欠損, 右第 1 指付着異常, 左第 1 指の欠損, 小舌症, 耳介低位, 右横隔膜の部分欠損, 腸回転異常, 副脾, 異所性胸腺, 右外鼠径ヘルニアが確認された. なお心血管異常において 22q11.2 欠失症候群に特徴的な conotruncal anomaly pattern を示していたため, 児の末梢血にて FISH 法を行ったところ 22q11.2 欠失が確認された.

考 察

VATER association は, 1973 年に Quan and Smith²⁾により提唱されたもので, 椎骨異常(Vertebral defect), 鎖肛(Anal atresia), 食道閉鎖を伴う気管食道瘻(Tracheo-Esophageal fistula), 橈骨および腎の異形成(Radial and Renal dysplasia)の 5 つの頭文字をとって命名され, このうち 3 奇形以上を合併する例が VATER 連合とされた. これらの奇形は non-random anomaly であり, 偶発的に合併するものではないことから「association」と名付けられている. Baumann et al.³⁾は更に心血管奇形(Cardio-vascular defects), 四肢異常(Limb defect)を追加し VACTERL 連合とした. 今日では, その重複奇形の多彩さから VACTERL 連合と呼ばれることが多い. 発生学的にみると気管, 肺, 食道の原基である前腸の分化, 心室中隔の形成, 腎の分化, 四肢および椎体の発生, 尿道直腸中隔の形成などの中胚葉の分化発生は, 胚子期に終了する. Quan and Smith²⁾は, 中胚葉より分化するこれらの諸器官の奇形が多発している VATER 連合では, 形成期の重なる胎齢 35 日までの何らかの異常がこれらの奇形群を引き起こしたのではないかと推察している. Khoury et al.⁴⁾によると, VACTERL 連合の頻度は 10,000 の出生に対して 1.62 例とされ, そのうち 34% は 37 週以前の分娩で, 54% は出生児体重が 2,500g 以下であるとされる. Weaver et al.⁵⁾の報告した 46 例によると主な合併頻度は, 心奇形(73.2%), 食道気管異常(67.4%), 腎奇形(60.9%), 脊椎異常(58.7%), 鎖肛(56.5%), 橈骨欠損(15.2%)である. したがってこれらのうち 2 つ以上の所見が観察された場合は VACTERL 連合を念頭にお

く必要があるといえよう. 予後に関しては, 長坂ら⁶⁾により報告された本邦での VACTERL 連合 50 人を対象とした調査によると, 生存率は 60% であり, 致死的な奇形や重症心奇形がなければ, その予後は比較的良好であり個々の奇形に対しては積極的に外科的, 内科的治療が行われるべきであると述べている. なお本症例では肺低形成が疑われ心奇形も認めたため予後不良と判断し積極的治療は行わなかった. また, その疫学的特徴に関しては, 早産(28.0%), 低出生体重児(45.7%)の頻度が高く, 染色体異常(0%)の頻度が少ないとしている.

一方, 22 番染色体長腕の欠失を伴う 22q11.2 欠失症候群は, 1993 年に Wilson et al.⁷⁾により Digorge 症候群, 円錐部動脈幹異常顔貌症候群, 軟口蓋心臓顔貌症候群の 3 疾患の主要症状をとり CATCH 22 (C = cardiac defect, A = abnormal faces, T = thymic hypoplasia, C = cleft palate, H = hypocalcemia, 22 = 22 番染色体長腕欠損)とその呼称が提唱された. しかし 1995 年 McDonald-McGinn et al.⁸⁾により眼間開離, 尿道下裂, 喉頭・気管・食道奇形を主症状とする Opitz-GBBB 症候群でも 22q11.2 の欠失が報告されており, 染色体 22q11.2 の欠失のあるこれら 4 つの症候群は円錐動脈幹異常顔貌を共通に伴うが, 円錐動脈幹異常顔貌以外の表現型スペクトラムは CATCH22 よりさらに広範囲であることが判明し CATCH22 と呼称するよりも 22q11.2 欠失症候群と呼ばれるようになった⁹⁾.

22q11.2 欠失症候群にみられる心血管異常は, 円錐部を含む心室中隔欠損, 心流出路奇形(Fallot 四徴症, 総動脈幹遺残, 大血管転位, 両大血管右室起始), 大動脈の奇形(大動脈離断, 右側大動脈弓, 鎖骨下動脈起始異常)などの円錐動脈幹部の心奇形(conotruncal anomaly)を特徴としている. 本症例における心血管異常は, 両大血管右室起始, 肺動脈狭窄, 心室中隔欠損, 心房中隔欠損, 左大静脈遺残, 右大動脈弓であり, conotruncal anomaly pattern を示していたため 22q11.2 欠失が疑われた. このため, 児の末梢血を用いて FISH 法を行い 22q11.2 の欠失を確認した.

VACTERL 連合は、すでに述べたとおり、染色体異常の合併頻度は低く、我々の調べた 22q11.2 欠失を伴っている例は、文献的報告はされていない。しかし、VACTERL 連合と 22q11.2 欠失症候群には、心血管異常という共通した表現型スペクトラムがあり、特に心血管異常が conotruncal anomaly pattern を呈する場合には、22q11.2 欠失症候群も念頭において検索すべきであると考えられる。

結 語

22q11.2 欠失を伴った VACTERL 連合の 1 例を報告した。胎児期においても、椎骨異常、心奇形、腎奇形、橈骨欠損、四肢異常などの所見のうち 2 つ以上が観察された場合は、VACTERL 連合を念頭において検索し、特に心血管異常が conotruncal anomaly pattern を呈する場合には、22q11.2 欠失症候群の合併も考慮すべきであると考えられた。

本症例の投稿にあたり貴重なご助言を頂いた神奈川県立こども医療センター遺伝科の黒澤健司先生に深謝いたします。

文 献

1. D'Alton M, Mercer B, Riddick E, Dudley D. Serial thoracic versus abdominal circumference ratios for the prediction of pulmonary hypoplasia in premature rupture of the membranes remote from

- term. Am J Obstet Gynecol 1992; 166: 658—663
2. Quan L, Smith DW. The VATER association. J Pediatr 1973; 82: 104—107
3. Baumann W, Greinacher I, Emmrich P, Spranger J. VATER or VACTERL syndrome (author's transl). Klin Padiatr 1976; 188: 328—337
4. Khoury MJ, Cordero JF, Greenberg F, Frickson JD. A population study of the VACTERL association: Evidence for its etiologic heterogeneity. Pediatrics 1983; 71: 815—820
5. Weaver DD, Mapstone CL, Yu P. The VATER association—Analysis of 46 patients. AJDC 1986; 140: 225—229
6. 長坂久司, 安水洗彦, 端 晶彦, 永井聖一郎, 今西由紀夫, 加藤順三. 出生前に診断しえた VATER 連合の 1 例—本邦報告例の疫学的・症候学的考察—. 日産婦誌 1992; 44: 1193—1196
7. Wilson DI, Burn J, Samble P, Goodship J. Digorge syndrome, part of CATCH22. J Med Genet 1993; 30: 852—856
8. McDonald-McGinn DM, Emanuel BS, Zackai EH. Autosomal dominant opitz-GBBB syndrome due to 22q11.2 deletion. Am J Med Genet 1995; 59: 103—113
9. 松岡瑠美子. 22q11.2 欠失症候群. 小児科心療 1997; 7: 1125—1131
(No. 8249 平 14・4・16 受付, 平 14・9・2 採用)