

生前 CHARGE 欠陥連合と診断され、 剖検後 DiGeorge 症候群との 鑑別が困難であった一症例

長 沼 廣, 阿 部 淳一郎*, 山 本 克 哉**
加 藤 晴 一**, 中 川 洋**, 井 上 重 夫***
村 山 晴 喜, 佐 藤 真 一, 湯 田 浩 司

はじめに

数ある先天性多発奇形の中に、CHARGE 欠陥連合と呼ばれる稀な疾患がある。

CHARGE 欠陥連合は 1979 年に Hall¹⁾ により初めて記載され、1981 年、Pagon^ら²⁾ により提唱された先天性多発奇形である。C は coloboma (視神経欠損), H は heart anomaly (心奇形), A は atresia choanae (後鼻腔閉鎖), R は retardation of growth, development (発育障害), G は genital anomaly (外性器奇形), E は ear anomaly and deafness (耳の奇形) の頭文字である。これら頭文字で示した奇形以外にも多くの異常を見る。同様の奇形を伴う疾患には染色体異常によるものが多く、DiGeorge 症候群、常染色体トリソミー症候群、染色体欠失などが知られている。この中で DiGeorge 症候群は 22 番染色体に異常を示し、胸腺、上皮小体の異常に伴う免疫不全や低カルシウム血症を主な症状とするが、心奇形をはじめ、前述の種々の奇形を伴う。すなわち、幾つかの点で CHARGE 欠陥連合と DiGeorge 症候群には共通した異常を見る。

我々は CHARGE 欠陥連合を疑われ、第 22 番染色体異常と気道の奇形を認め、剖検の結果 DiGeorge 症候群を疑わせる胸腺、上皮小体の低形成ないし無形成を観察した一剖検症例を経験し

たので報告する。

症 例

症例: 0 歳 1 ヶ月 女児

家族歴: 特記すべきことなし

現病歴: 在胎 37 週、2,526 g にて出生。Apgar score 6 点。妊娠中、羊水過多 (約 6,000 cc) があり、奇形を疑われていた。出生後、断続的な cyanosis があり、他院にて酸素吸入を受けていた。胸部レ線で左第 2 弓の陥没、左第 4 弓の突出を認め、ファロー四徴症の疑いがもたれ、当院小児科紹介となった。入院時、頻脈、陥没呼吸、著明な全身チアノーゼがあり、直ちに心エコーが施行され、ファロー四徴症と診断された。経過より、動脈管開存型と判断され、プロスタグランディン I の投与を受け、チアノーゼは改善した。しかし、陥没呼吸は持続し、経鼻チューブ挿入の際に通過障害 (後鼻腔閉鎖) を認め、ただちに気管内挿管が行なわれた。経過中に確認された先天性異常は両側紅彩欠損、ファロー四徴症、両側後鼻腔閉鎖、小顎症、感音性難聴で、臨床的に CHARGE 欠陥連合が強く疑われた。更に、気管狭窄も認められ、外科的治療も考慮されたが、染色体の異常も見つかったため、内科的治療にて経過観察された。次第に、CRP も上昇し、肺炎の合併が疑われて治療を受けたが、呼吸不全が増悪し、第 37 日目に死亡した。経過中にテタニーなどの症状はなかった。

検査成績: WBC 11,900/mm³, RBC 298×10⁴/mm³, Hb 11.9 g/dl, Ht 31.8%, Platelet 27.9×10⁴/mm³, GOT 52 IU, GPT 14 IU, LDH 1,109

仙台市立病院病理科

* あべ小児科クリニック

** 仙台市立病院小児科

*** いのうえ小児科クリニック

IU, ALP 329 IU, Na 140 mEq/L, K 4.9 mEq/L, Cl 105 mEq/L, PO₂ 51.7 mmHg, PCO₂ 61.2 mmHg, pH 7.239, 末梢血液像：分節核球 9%, 棒状核球 73%, 好酸球 0%, 好塩基球 0%, リンパ球 13%, 単球 5%, CRP(-)

血清 Ca および液性，細胞性免疫機能は不明である。

染色体検査では x 染色体の長腕過剰，第 22 番染色体の欠損異常，第 9 番染色体の腕間逆位を認めた (45, x, xq+, 22, inv (9p+q-))。X 染色体の長腕の過剰部位は 22 番染色体由来の可能性があり，9 番染色体の腕間逆位は正常変異と考えられた。

剖検所見：剖検は死亡 5 時間後に行なわれた。臨床的に問題になる外表奇形を確認し，開胸するも胸腺は肉眼的には確認されなかった。心臓では心房中隔欠損，心室中隔欠損（前中隔後部欠損），大動脈右方偏位，肺動脈狭窄，右室肥大，動脈管不完全閉鎖を認めた。肺では左右共に不完全分葉が見られた。

気管を切開すると，中部にポリープ状の隆起が見られ（図 1），その下部では強い狭窄を認めた。肉眼的には気管粘膜の強い炎症は認めなかった。

組織所見：気管のポリープは，扁平上皮で覆われ，気管支付属腺の過形成からなり，他の粘膜も扁平上皮化生を起こしていた（図 2a, b）。壁の線維性肥厚も見られたが，炎症性細胞浸潤は軽度見られるのみであった。気管狭窄部位では気管軟骨が欠損し，粘膜の扁平上皮化生，気管支付属腺の

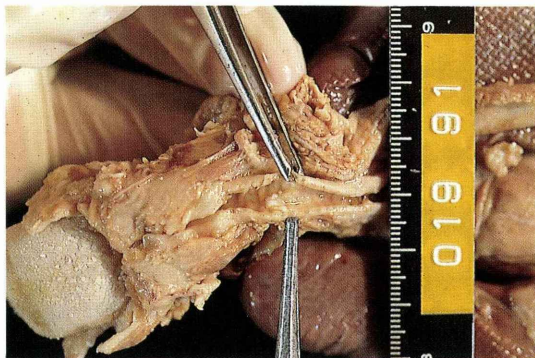


図 1. 気管中央部にポリープ性病変を見る。



図 2a. 気管ポリープの組織像。被覆上皮は扁平上皮で，対面する隆起性病変を認める。(HE 染色，弱拡大)



図 2b. ポリープ基部では気管支付属腺の軽度過形成を見る。(HE 染色，強拡大)



図 3. 気管狭窄部組織像。気管軟骨が欠損し，粘膜の扁平上皮化生，気管支付属腺の過形成，壁の強い線維性肥厚を認める。(HE 染色，弱拡大)

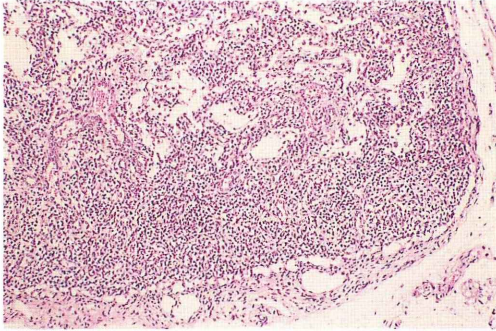


図4. リンパ節組織像。リンパ球は痕跡程度にしか見られず、胚中心はなく、傍皮質領域から髄索にかけてのリンパ球は著しく減少している。(HE 染色体, 中拡大)

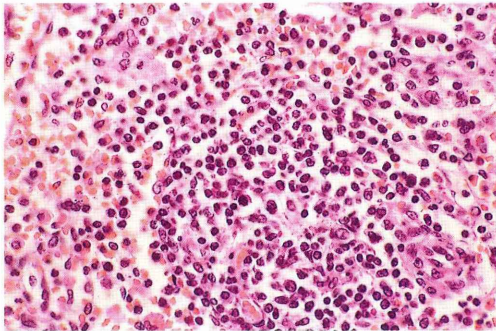


図5. 脾臓組織像。リンパ球濾胞の形成がなく、リンパ球の減少をみる。(HE 染色体, 強拡大)



図6. 虫垂組織像。粘膜固有層内のリンパ球濾胞の形成が全く見られない。(HE 染色体, 弱拡大)

では、胎児層の脱落所見を認めた。剖検上、明かな感染巣は見つからなかった。

以上、剖検所見をまとめると、心奇形(ファロー四徴症)、両側後鼻腔閉鎖、両側紅彩欠損、気管中部のポリープ性病変、両側肺の不完全分葉、胸腺、上皮小体の欠損ないし低形成、リンパ装置の低形成である。

形態的には CHARGE 欠陥連合に DiGeorge 症候群様病変を伴った症例と考えられた。

考 察

CHARGE 欠陥連合の定義の中で、Pagon ら²⁾ は Coloboma, choanal atresia のいずれか、あるいは両方を認め、更に congenital heart anomaly, postnatal growth deficiency, mental retardation and/or CNS anomalies, hypogenitalism, ear anomalies and/or deafness の5症状のうち、2ないし3症状以上を持つ症例を CHARGE 欠陥連合とした。

本症例は虹彩欠損、後鼻腔閉鎖、心奇形、感音性難聴を伴い、臨床的には CHARGE 欠陥連合に合致すると考えられる。本症例に於て外性器異常は認められなかったが、外性器異常は男児に多い⁴⁾。気道の異常も高頻度で合併し得るが³⁾、これらの気道狭窄は鼻腔、咽頭にかけての上部気道の異常である。本症例の様に気道内のポリープ性病変および気管軟骨の欠損を伴った症例の報告はこれまで見られていない。ポリープが先天的なもの

過形成、壁の強い線維性肥厚を認めた(図3)。狭窄部上下の気管壁はほぼ正常の組織像を示した。リンパ節では、ほとんどリンパ球は痕跡程度にしか見られず、胚中心はなく、傍皮質領域から髄索にかけてのリンパ球は著しく減少し(図4)、免疫染色の結果、リンパ球のほとんどがB細胞系で、T細胞はごくわずかしき認めなかった。脾臓でもリンパ球の形成はほとんど見られず(図5)、やはりほとんどがB細胞系リンパ球であった。虫垂を含む他の消化管のリンパ装置も著しい低形成を示していた(図6)。頸部組織および胸部縦隔組織を多数の切片を作製し検索したが、胸腺、上皮小体を見つけることが出来ず、胸腺、上皮小体の欠損ないし低形成を合併していると判断した。肝(78g)では脂肪変性、左右副腎(2g, 2g)

か後天的なものかは問題であるが、以下の理由で先天性と判断した。すなわち、限局的であるが気管軟骨の欠損があり、ポリープも炎症性ではなく過誤腫的なものであること、両肺の分葉異常を見ることなどである。

CHARGE 欠陥連合では、その他、小顎症、高口蓋、口蓋裂、口蓋裂、DiGeorge 症候群、食道閉鎖、腎無形成、重複尿路、鎖肛、脊椎被裂、短指症、外反尖足など様々な奇形を合併し得ると記載されている⁴⁾。

本症例では更に性染色体、第 22 番染色体に異常を認めたが、これまで CHARGE 欠陥連合に染色体異常を合併した症例は 3 例しか報告されていない⁵⁻⁷⁾。Pagon らは、CHARGE 欠陥連合は染色体異常を伴わず、何等かの催奇形因子によるものと考えており、この点で染色体異常による DiGeorge 症候群や染色体トリソミー症候群等と区別している²⁾。

染色体異常の合併に関して見ると本症例が CHARGE 欠陥連合と断定して良いか疑問が残る。また、興味深いことに、詳細な病理組織検索にも拘らず、胸腺、上皮小体を観察することが出来ず、これらの欠損ないし低形成があると判断された。更に、リンパ装置の低形成も認められ、第 22 番目の染色体欠損異常とを合せて考慮すると DiGeorge 症候群の合併が強く疑われた⁸⁻¹¹⁾。

前述のごとく文献的には CHARGE 欠陥連合には DiGeorge 症候群が合併すると記載されているので、本症例に DiGeorge 症候群を認めても良いことになる。しかしながら、臨床的には末梢血のリンパ球が減少していたものの、特に易感染性の症状はなく、またテタニーなど低カルシウム血症の証拠もなく、生前に DiGeorge 症候群を疑わせる症状はなかった。

ところで、DiGeorge 症候群は第 3、第 4 鰓嚢の発生異常である為、胸腺、上皮小体異常の他に心、大血管の異常、眼間開離、耳介の変形、小顎症などの顔の異常、時に食道閉鎖、横隔膜ヘルニア、鎖肛、後鼻腔閉鎖なども合併する。すなわち、胸腺、上皮小体の異常を除けば、CHARGE 欠陥連合も DiGeorge 症候群も類似の異常を認めることにな

る。

この点から本症例が CHARGE 欠陥連合に DiGeorge 症候群が合併した症例なのか、DiGeorge 症候群の一亜型（不全型）なのかの鑑別が重用になる。しかし、本症例においては生前の免疫異常の有無を知る詳細な検査、血清カルシウム値の十分な検索がなされていないため、この問題に結論を出すことが出来ない。

これまで報告された症例で CHARGE 欠陥連合と DiGeorge 症候群の接点について論じた文献はほとんどないので、今後この点に付いても検討する必要があると思われる。

結 語

CHARGE 欠陥連合は稀な先天性奇形であるが、生前本症が疑われ、さらに第 22 番染色体異常を認めた症例を経験した。病理学的検索の結果、気管の先天性異常の合併が確認され、更に胸腺、上皮小体の欠損ないし低形成、リンパ装置の低形成が認められ、DiGeorge 症候群の合併或いは一亜型が強く示唆された。

文 献

- 1) Hall, B.D.: Choanal atresia and associated multiple anomalies. *J. Pediatr.* **95**, 395-399, 1979.
- 2) Pagon, P.A. et al.: Coloboma, congenital heart disease and choanal atresia with multiple anomalies. CHARGE association. *J. Pediatr.* **99**, 223-227, 1981.
- 3) Asher, B.F. et al.: Airway complication in CHARGE association. *Arch. Otolaryngol. Head. Neck. Sur.* **116**, 594-595, 1990.
- 4) 脇 千明 他: CHARGE association の 1 例. *小児科臨床* **38**, 193-195, 1985.
- 5) Hurst, J.A. et al.: Balanced t(6;8) (6p8p; 8q8q) and the CHARGE association. *J. Med. Genet.* **28**, 54-55, 1991.
- 6) 鈴木 浩 他: 家族性 6 番染色体腕間逆位と二峰性アルブミン血症を伴った CHARGE association の一例. *小児科臨床* **42**, 957-961, 1989.
- 7) Goldon, E. et al.: The CHARGE association. How well can they do? *Am. J. Dis. Child.* **140**, 918-921, 1986.

- 8) Rosenthal, I.M. et al. : Multiple anomalies including thymic aplasia associated with monosomy 22. *Pediatr. Res.* **6**, 358, 1972.
- 9) de la Chapelle, A. et al. : A deletion in chromosome 22 can cause DiGeorge syndrome.
- 10) Greenberg, F. et al. : Cytogenetic findings in a prospective series of patients with DiGeorge anomaly. *Am. J. Hum. Genet.* **43**, 605-611, 1988.
- 11) Lupski, J.R. et al. : DiGeorge anomaly associated with a de novo Y;22 translocation resulting in monosomy del(22) (q 11.2). *Am. J. Med. Genet.* **40**, 196-198, 1991.