

〔総説〕 A群染色体欠失の疫学と臨床像

藤田弘子・孟 建国・石井ふみ代・川村みや子・新平鎮博

Epidemiology and Clinical Findings of Deletion of A Group Chromosome

HIROKO FUJITA, KENKOKU MOU, FUMIYO ISHII

MIYAKO KAWAMURA and SHIZUHIRO NIHIRA

I. はじめに

ヒト染色体の22対+XYが個々に識別できるようになったのは1960年代後半に於ける染色体分染法の開発によるものであり、早くもパリ国際会議(1971)には中期分裂像を用いた染色体分染法模式図や記載法が発表された。その後、年々分染の精度が高められ、1978年の国際染色体命名会議(ISCN)で高精度分染法と称する模式図が採択された。この報告によれば、G-バンドの総数がヒト中期分裂像で400、前中期は550、前期で850を越す多数のバンドが描出されている。この段階に至って染色体の微細な部分欠失・部分過剰の同定が可能となってきた。1970年代後半から、そうした部分欠失や過剰を持つ症例報告が増加し、染色体切断部位の信頼性も高くなり、多くの症候群が発掘されるようになってきた。

本研究は以上の如き状況を踏まえて、1977~1988年の12年間に発表された症例報告を収集し、生存可能な欠失部位を探索すると共に欠失部位に特有の症状を明らかにすることを試みるものである。

総説はデンバー会議(1960)で採択されたヒト染色体形態分類法に基づくA-Gの7群のうち、ここではA群染色体(No. 1, 2, 3)を対象としたA群3本を合計した長さをヒト染色体の相対的長さ(半数染色体の総和に対する%)で示すと、全体の1/4を占めている。

使用文献は、Index Medicus(1977~1989年度版)のChromosome Aに収録された文献を採用した。欠失は単純、逆位によるもののほか環状、転座からも生じるが、目的とする部位以外にも同時に異常をきたしている例は、原則として除外した。今回使用した文献は80編、症例は90例である。

II. 染色体欠失に関する研究報告状況

臨床所見に重点をおき染色体のバンド部位を基本にし

て図1に示すように1番及び2番染色体は短腕部2、長腕部4の6部分に分類し、3番染色体は短腕部、長腕部の各々2つの計4部分に分類した。

以下に短腕遠位部から長腕遠位部に向い、順を追って各々の染色体領域と使用文献を紹介する。

1. 1番染色体

(a) 短腕端部欠失 del(1)(p 34~36 pter)

末端部欠失はPalova 1985¹⁾(1 p 34 pter)とWenger 1988²⁾(1 p 35 pter)の2例がある。それ以前には端着糸型のD及びG群染色体短腕部と1P末端の相互転座から生じる派生染色体消失に伴う1p欠失をYunis 1981³⁾が45, ter rea(1; 21)(p 36; p 13)を、Steele 1984⁴⁾が45, ter rea(1; 13)(p 36; p 11)を報告している。

(b) 短腕の腕内欠失 del(1)(p 21~22 p 31.2~32)

この短腕中間欠失に関する例はPetersen 1987⁵⁾が報告した(p 22.1 p 31.2)と、他にはBene 1979⁶⁾の(p 21 p 32)の1例を見るのみである。また、Herg 1985はde novoのt(1; 2)(p 22; p 25)を伴う小さい欠失p 21 p 21.3の症例を報告しているが、これは含めなかった。

(c) 長腕の腕内欠失 del(1)(q 21~23 q 25)

Schwanitz 1977⁷⁾の第1例に続いて、Schinzel 1980⁸⁾の(q 21 q 25)とEstevez 1980⁹⁾の(q 22 q 25)の報告があり、Taysi 1984¹⁰⁾は(q 21 q 25)と(q 23 q 25)各1例、Silengo 1984¹¹⁾の(q 23 q 25)を合わせ6例を対象とする。全例とも両親は正常染色体を持つ単純欠失であるがSchwanitzの例は本人にinv(1)(p 13 q 25)を伴っている。

(d) 長腕の腕内欠失 del(1)(q 24 q 31~32)

Steinbach 1984¹²⁾は1例報告の中で5例(Crandall 1974, Turleau 1974, Garverの2例とKoivisto 1976)を収集していたが、その後Hamano 1987¹³⁾Scarborough 19

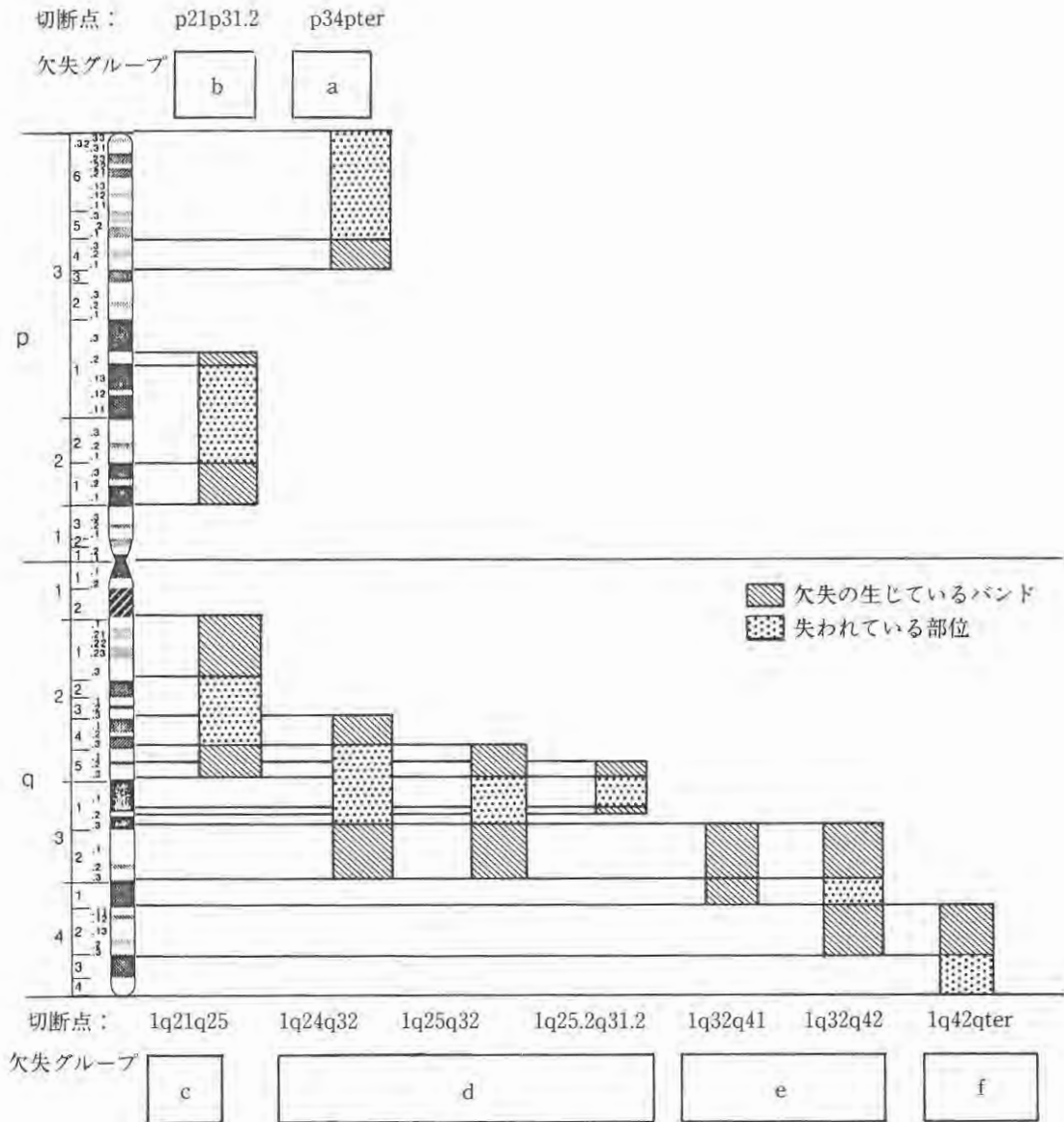


図1 4番染色体欠失の部位

88¹⁴⁾の各1例と共に1977年後の3例について述べる。全例 de novo の単純欠失であるが、Steinbach の例は inv (1) (q 31, 2 q 44) を伴う。

(e) 長腕の腕内欠失 del (1) (q 32 q 41~42)

第1例はAl-Awadi 1986¹⁵⁾による (q 32 q 42), 続いてBocian 1987¹⁶⁾の (q 32 q 41)と、Youssoffian 1988¹⁷⁾の (q 32, 3 q 42, 3) の3例がある。

(f) 長腕の端部欠失 del (1) (q 42~43 qter)

Johnson 1985¹⁸⁾は第1例報告者Mankinen 1976を初め自験例を含む15例の考察を行った。この中で核型がこの部

位に概当しない例や学会発表を除く9例 (Andrie 1978¹⁹⁾ Kessel 1978²⁰⁾, Molina 1978²¹⁾, Dignan 1979²²⁾) と、Juberg 1981²³⁾, Neu 1982²⁴⁾, Turleau の2例1983²⁵⁾ その後のMontero 1984²⁶⁾, Speevak 1985²⁷⁾, Johnson 1985¹⁸⁾, Watson の2例1986²⁸⁾, Manonier-Hanu 1986²⁹⁾ Meinak の2例1987³⁰⁾, Menks Ribeiro 1987³¹⁾, Tam isari 1988³²⁾, 以上19例を対象に使用する。家族性は2家系あり, Juberg²³⁾の t (1 ; 16) (q 43 ; q 24) mat, Speevak²⁷⁾の inv (1) (q 42 q 44) mat で三代にわたり5人の inversion を発見している。

2. 2番染色体

(a) 短腕端部欠失 del (2) (p 23~24 pter)

Zakai 1977³⁴⁾は (p 23 pter) を報告したが臨床像は簡単であるため、ここではEmmanuel 1979³⁵⁾の2例 (Neidich 1987³⁶⁾が再度同じ症例について報告) とPenchaszadeh 1987³⁷⁾を合わせて3例を対象とする。

(b) 短腕の腕内欠失 del (2) (p 11 p 22)

Fryns 1979³⁸⁾の (p 11 p 21) と marker を余分に持つ欠失例と、Puca 1981³⁹⁾の (p 13 p 15) 1例のほか、Wibb 1988⁴⁰⁾は短腕 p 22欠失に t (3; 7) (p 21; q 22) を伴う例を報告している。

(c) 長腕の腕内欠失 del (2) (q 12 q 14)

Antich 1981⁴¹⁾の1例である。

(d) 長腕の腕内欠失 del (2) (q 21 q 24), del (2) (q 22~24 q 31)

Fryns 1977⁴²⁾の (q 21 q 24), Takahashi 1985⁴³⁾とVolra-huizo 1986⁴⁴⁾の (q 23 q 24. 1) と (q 23. 3 q 24. 2) の3例はほぼ同じ欠失として扱う。また、McConnell 1980⁴⁵⁾の (q 22 q 31) とMoller 1984⁴⁶⁾ (q 24. 2 q 31. 05) はほぼ同じ欠失部位を持ち、核型は ins (7; 2) (q 21. 2; q 24. 2 q 31. 05) mat で母と祖父、曾祖父に均衡転座があり、母の世代に2人の2 q 24 q 31トリソミーがあり、また発端者は姉妹といとこで3人の2 q 24 q 31モノソミーがある。Sabtai 1982⁴⁷⁾の (q 23 q 34) では異常は5%モザイクであり、今回は後の1例は染色体上、問題があるため、臨床像の対象からは外して7例とする。

(e) 長腕の腕内欠失 del (2) (q 31 q 33)

Taysi 1981⁴⁸⁾に始まり、Young 1983⁴⁹⁾, Franceschini 1983⁵⁰⁾, Buchanan 1983⁵¹⁾, Al-Awadi 1983⁵²⁾, Pai 1983⁵³⁾の姉妹例及びBenson 1986⁵⁴⁾の8例である。Pai, は父親に2 q 12部位へ q 31 q 33が挿入していることを見出している。

(f) 長腕端部欠失 del (2) (q 34~36 qter)

切断部位に共通性がなくYoung⁴⁹⁾は (q 36 qter), Sanchez 1984⁵⁵⁾は (qterq 35) としている。Warter 1976⁵⁶⁾は中間欠失の形で (q 34 q 36) としているが、これも加え3例とした。Narahara 1985 (q 33. 3 q 35)⁵⁷⁾は対象に加えていない。

3. 3番染色体

(a) 短腕端部欠失 del (3) (p 25 pter)

Verjaal 1978⁵⁸⁾とFineman 1978⁵⁹⁾は同年、p 25切断の症例を報告し、現在まで同じ切断点の症例は少なくとも14例を数えた。(Smith の2例1980⁶⁰⁾, Gonzales 1980⁶¹⁾, Merrild 1981⁶²⁾, Schinzel 1981⁶³⁾, Hig-

ginbottom 1982⁶⁴⁾, Beneck 1984⁶⁵⁾, Witt 1985⁶⁶⁾, Tolnic 1986⁶⁷⁾, Reifen 1986⁶⁸⁾, Schayzer 1987⁶⁹⁾, Brand 1987⁷⁰⁾)。このうちSchinzel は t (1; 3) (q 32; p 25) mat に由来する。14例を対象とする。

(b) 短腕の腕内欠失 del (3) (p 13 p 21), (p 11 p 14. 2)

Kogami 1979⁷¹⁾, Wyandt 1980⁷²⁾による (p 13 p 21) の2例がある。またSichong 1981⁷³⁾は (p 11 p 14. 2), Neri 1984⁷⁴⁾は (p 12 p 14. 2) を各1例報告した。Wyandt は父に逆位を認めているが、他の3例は de novo 欠失である。父にXY Yを認めたもの⁷³⁾, 患児自身 t (3; 18) を伴っているもの⁷¹⁾が含まれる。

(c) 長腕の腕内欠失 del (3) (q 22~23 q 24~26)

少なくとも5例の報告があり、(A1-Awadi 1960⁷⁵⁾, Franceshini 1983⁷⁶⁾, Martsof 1983⁷⁷⁾, Williamson 1981⁷⁸⁾, Alvarado 1987⁷⁹⁾, 切断点は少しづつ異なり、(q 23 q 25)⁷⁵⁾⁷⁷⁾⁷⁹⁾ と (q 22. 1 q 24)⁷⁸⁾, (q 23 q 26)⁷⁶⁾ の3種に分けられる。父親の dir ins (2; 3) (q 22. 1; q 24) から生まれたWilliamsonの症例は⁷⁸⁾家系内に2 q モノソミー2例, 2 q トリソミー3例が生まれている。

(d) 長腕端部欠失 del (3) (q 28 qter)

Alvarez Arratia 1984⁸⁰⁾の1例報告があるに過ぎない。

III. 臨床像

1. 1番染色体の臨床像

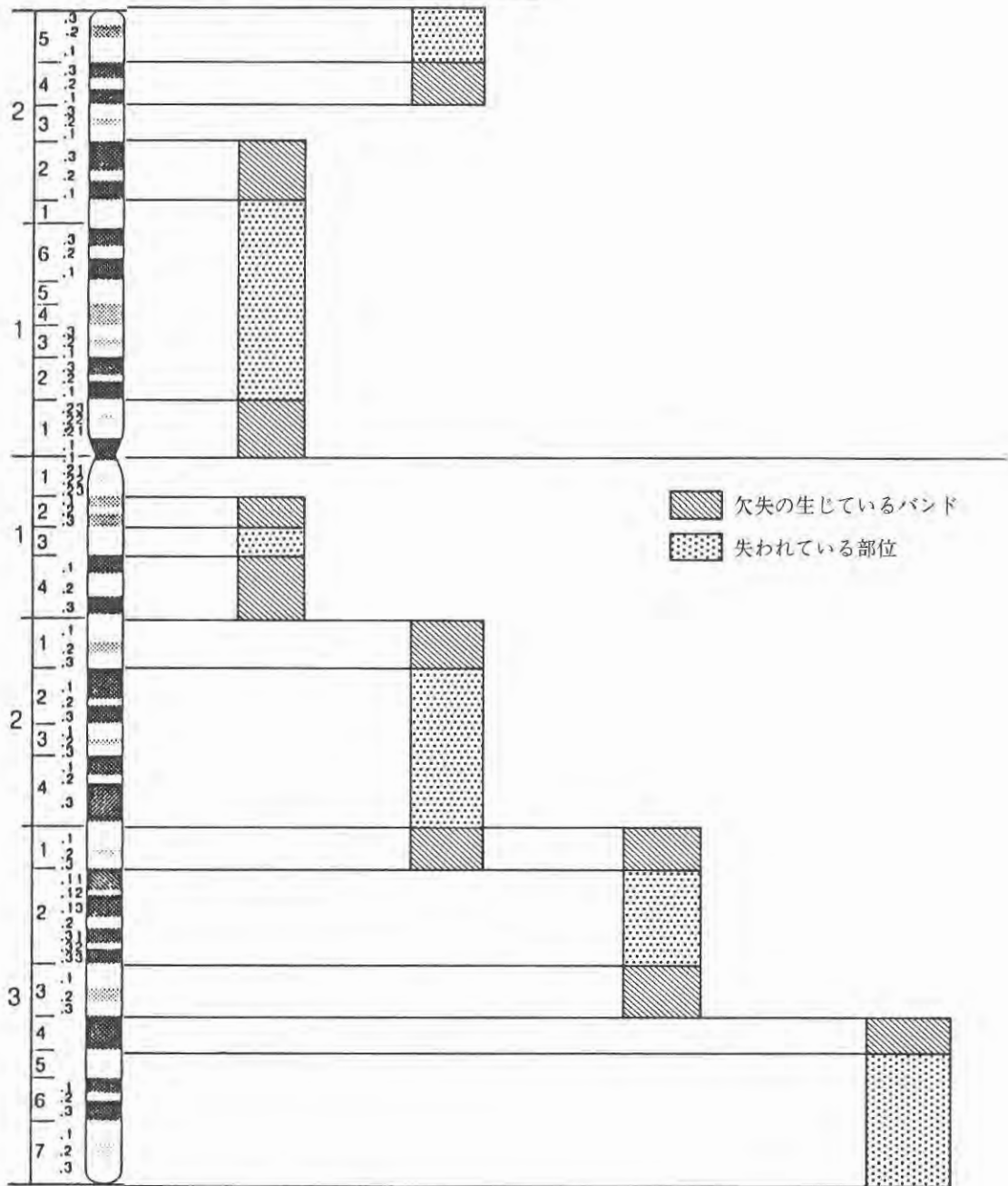
(a) 短腕端部欠失 del (1) (p 34~36 pter)¹⁻⁴⁾

中度発達遅滞の男子学童2例¹⁻²⁾は乳児期に停留こ丸とやや奇妙な顔貌に気付く程度で重篤な奇形はない。症例1¹⁾では短指、四肢体幹の多毛がある。症例2²⁾は幼児期から多動で精神科の投薬を受けていたが学齢期には学習障害児、さらに自閉症と診断された。9才で多食が始まり肥満のためPrader-Willi Syndromeを疑い本症が発見された。内分泌正常、骨年齢はやや高い。神経学的検査で軽度の運動失調を認める。言語は発音不明瞭、構音障害がある。

(b) 短腕腕内欠失 del (1) (p 21~22 p 31. 2~32)⁵⁻⁶⁾

女性2例で、両者に丸い顔、大きい鼻と口、小顎、変形耳介、低身長に記載がある。症例1⁵⁾は中度発達遅滞、顔面、軀幹の肥満、二次性徴は正常である。症例2⁶⁾は著明な発達遅滞があり、歩行開始5才頃で、言語は話せない。初潮は20才で始まったが二次性徴は不十分である。30才の身長128 cm, 頭囲48 cm である。眼は両側虹彩欠

切断点： 2p11p22 2p24pter
 欠失グループ： b a



2

切断点： 2q12q14 2q21q31 2q31q33 2q34qter
 欠失グループ： c d e f

図2 2番染色体欠失の部位

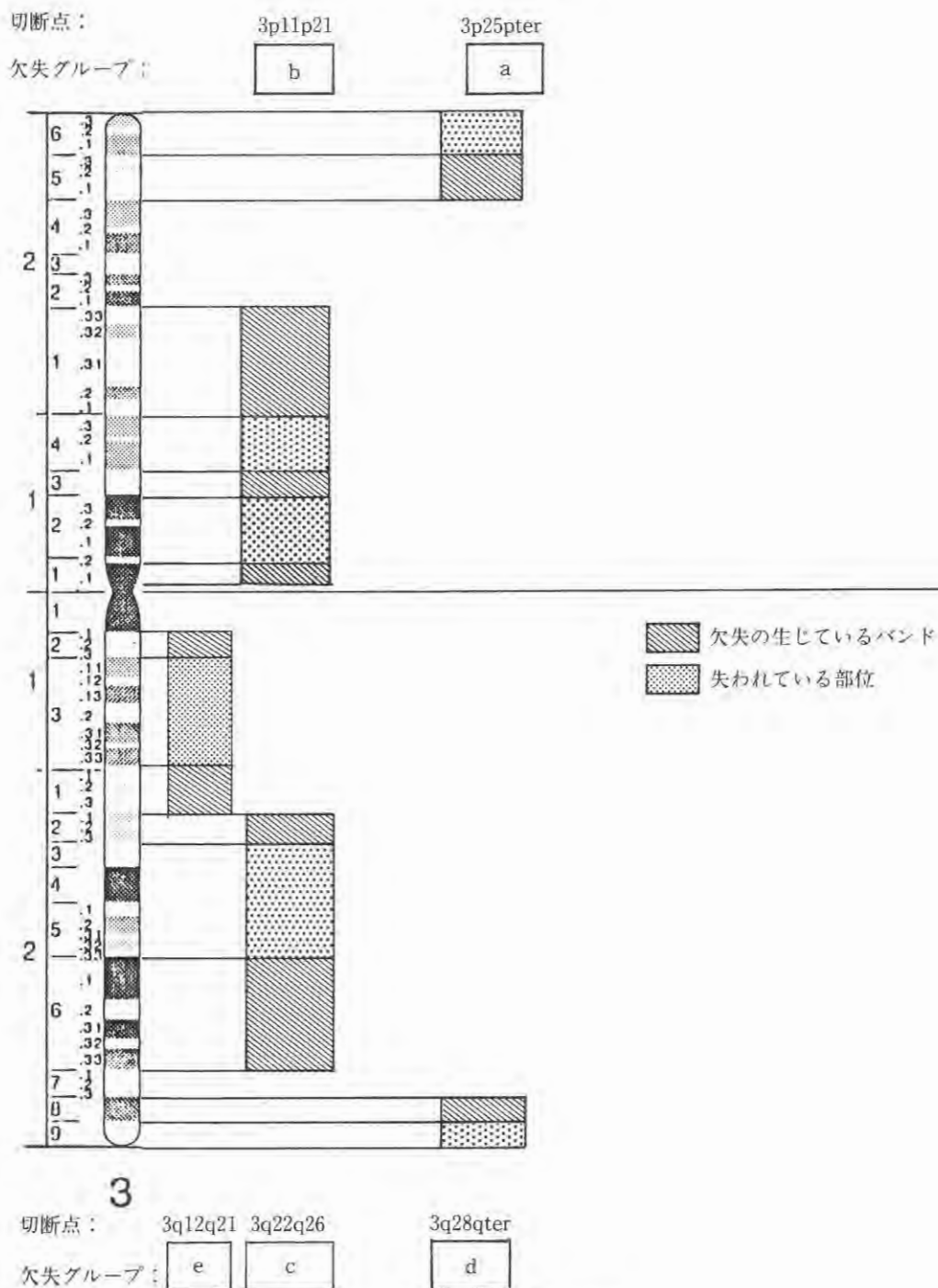


図3 3番染色体欠失の部位

損と弱視がある。

(c) 長腕腕内欠失 del(1)(q 21~23 q 25)⁷⁻¹¹

切断点は遠位部 q 25で一致するが近位部は q 21, q 22, q 23と異なる6例がある。奇形の共通性が高く、6例

全部に両側兔唇口蓋裂，男子は鼠径ヘルニア，停留こう丸，外性器發育不全がある。1例は6カ月で死亡した。¹¹⁾ 年長児は8才⁹⁾と6才¹⁰⁾であるが，兩人とも立位がとれず，1人は3才で座ったが，8才児は這うだけで座れない。兩

表 1 1番染色体欠失症の臨床像

切断部位	1 q 21 q 25	1 q 24 q 32	1 q 42 qter
欠失グループ	c	d	f
頭部, 顔面:	特異な顔面 小頭 丸い顔 耳介変形 眼裂狭小 両側性兔唇 口蓋裂	兔唇 口蓋裂 虹彩欠損	よく似た顔 かん高い泣声 口蓋裂, 兔唇を伴う 口蓋垂欠損 小眼球症 頭皮欠損 大脳の脳梁欠損 水頭症 脳ヘルニア 小脳萎縮
体幹:	両側臍ヘルニア 両側停留こう丸 筋緊張低下 第12肋骨欠損	停留こう丸 尿道下裂	腎異常: 片側欠損水腎腫 機能不全 男性外性器異常: 尿道下裂 停留こう丸 臍ヘルニア 女性外性器異常: 陰狭窄 小陰唇肥大 潜在二分脊椎 仙骨形成異常
四肢:	指は太短かい 屈曲 骨年齢遅延 関節亞脱臼	短指	短指症 その他手の異常 合趾 外反足
内臓:		腎欠損	心臓奇形, VSD 大動脈狭窄 肺動脈弁閉鎖 大動脈騎乗 動脈管開存
発達:	著名な精神, 身体発達遅滞 悪性癲癇	満期産低体重 著名な精神, 身体発達遅滞	著名な精神, 身体発達遅滞 癲癇発作
死亡:	6カ月: 肺炎	死産: 1 4カ月: 1	17日: 心不全 20カ月: 心不全, 解剖で副脾 4カ月: 腎機能不全 14カ月: 肺炎

人とも頭囲42~43 cm, 身長は2才程度で言葉は出ていない。各例とも発達予後は不良である。

(d) 長腕腕内欠失 del(1)(q 25 q 31~32)¹²⁻¹⁴⁾

臨床的に共通しているところは満期産で低体重, 著名な発達遅滞, 短指, 男子3人は停留こう丸がある。顔貌及び奇形は必ずしも一致しない。Steinbach¹²⁾は尿道下

裂、腎欠損、多指症など多発大奇形を挙げている。Scarborough¹⁴⁾は狭い頭蓋でPotter顔面と表現している。生後間もなく死亡したが、肝肥大以外、X線所見で主要臓器、骨の異常はなかった。

(e) 長腕腕内欠失 del (1) (q 32 q 41~42)¹⁵⁻¹⁷⁾

新生児死亡の2例に奇形の共通性は少ない。Al-Awadiの症例¹⁵⁾は脳ヘルニア、先天性心奇形、単一臍動脈があり、Yousouffromの症例¹⁷⁾は左横隔膜完全欠損、左肺低形成で手術中に死亡した。唯一の生存症例は6才女¹⁶⁾で発達遅滞は中度、身体発達は-3SDの低身長である。稀な所見として下唇部に2つの瘻孔があり、Van del Woede Syndrome¹⁸⁾が疑われた。その他粘膜下口蓋裂、短指趾、骨年齢遅延。第2仙骨椎体欠損が見つかった。

(f) 長腕端部欠失 del (1) (q 42~43 qter)^{18-31.81)}

男10女9、乳児死亡は4例^{18) 20) 23) 26)}で、成人例はなく最年長6才²⁷⁾である。顔貌は症例間で極めてよく似ている。Johnsonによるとその特徴に小頭、丸い顔、短く幅広い鼻、上向きの鼻孔、眼裂外斜下、口角の下った弓状の長い上唇、後退した小顎などを挙げている。

奇形の共通性も高く、口蓋の異常は口蓋裂が最も多く、兔唇を伴うものから、口蓋垂欠損までその程度は様々である。心奇形は半数近く合併し、多くは心室中隔欠損症であるが、肺動脈弁狭窄症、(Dignan²²⁾)、Johnsonの肺動脈弁閉鎖¹⁸⁾、大動脈騎乗、動脈管開存(Kessel²⁰⁾)などがある。

外性器は陰茎、会陰尿道と二分陰嚢の半陰陽(Juberg²³⁾)、外性器發育不全、尿道下裂と停留こう丸(Andrie¹⁹⁾)、勃起痛を伴うⅢ度尿道下裂(Dignam²²⁾)、Ⅰ度尿道下裂(Kessel²⁰⁾)など程度の差は見られる。女児では腔狭窄(Mankiner⁸¹⁾)小陰唇肥大と肛門の前方位(Johnson¹⁸⁾)などがある。指趾では長さ、太さ、屈曲などの異常や皮膚合指症、爪低形成がある。

全例に小頭症と著明な発達遅滞がある。5才児(Andrie¹⁹⁾)は2-3カ月の発達、3才児(Mankinen¹⁸⁻²⁾)は支えて座る程度の発達である。しかし6才児(Speevak²⁷⁾)は3才程度の発達があると記載している。また、半数の症例に筋緊張低下、かん高い泣声、熱性あるいは大発作性痙攣が認められた。

中枢神経系では、脳梁欠損と皮質萎縮(Turleau²⁵⁾)、Johnson¹⁸⁾水頭症に伴う脳室と槽の拡大(Nen²⁴⁾)がCTにより明らかにされた。神経管欠損、後頭部脳ヘルニア、(Menks Ribeiso³¹⁾)二分脊椎S1-2(Andrie¹⁹⁾)と両方の異常を伴う姉妹例が米国の学会で発表されている(Golabiら1982⁸²⁾)。頭皮欠損(Tamisari³²⁾)、や両小眼球症(Manouvier-Hann²⁹⁾)の各1例もある。

内臓では単一腎(Mankinen⁸¹⁾)、病理解剖で発見された副脾(Juberg²³⁾)、骨X線は頸肋骨、側弯、後弯などが見られる。

2. 2番染色体の臨床像

(a) 短腕端部欠失 del (2) (p 23 pter)³⁵⁻³⁷⁾

3例は乳児2例と12才の男子で、内臓奇形はなく、1例に軽いVSDを見る程度である。発達遅滞は12才児の場合³⁵⁾、4才の頃に座るようになるが立位は取れない。身長は152 cm、頭囲50 cmである。指の屈曲、関節拘縮が強い。

(b) 短腕の内腕欠失 del (2) (p 11 p 22); del (2) (p 13 p 15)³⁸⁻³⁹⁾

Frynsの例³⁸⁾は座位15カ月、歩行は2.5才で獲得した。14才時点身体計測値は身長162 cm、体重42 kg、頭囲53 cmで瘦せ型軽度小頭、二次性徴正常、言語発達不良を伴う中度発達遅滞がある。身体奇形は左停留こう丸、脊椎後彎で内臓には障害を伴っていない。

Ducaの例は、重度発達遅滞があり10カ月で座るが、5才では歩行ができず、言語もない。身長は8-9才で3才程度の体型であるが、頭囲は5才に相当する。骨年齢1才と遅延を見るが、その他の臨床検査で異常はない。

(c) 長腕の腕内欠失 del (2) (q 12 q 14)⁴¹⁾

Antich 1981⁴¹⁾の学会報告が1例あるに過ぎない。男性で顔面非対称、前額突出、耳介変形及び低位、下顎後退を見る。奇形の合併が著明で兔唇口蓋裂、心奇形、水腎症、前位肛門があり、重度発達遅滞がある。

(d) 長腕の内腕欠失 del (2) (q 21 q 31)⁴²⁻⁴⁵⁾

乳児死亡の2例は^{42) 45)}大頭症、軟部口蓋裂、Ⅱ・Ⅲ指の強い重なり、Ⅱ・Ⅲ趾のギャップ、心奇形が共通している。Fryns⁴²⁾の症例は眼瞼下垂、両眼白内障があり、2カ月死亡の剖検で動脈管開存、卵巣腫が見られた。McConnell⁴⁵⁾の例は生後15時間で死亡し剖検では著しい中枢神経障害があった。後頭部のMeningomyelocele、脳水腫⁴³⁾、右冠動脈欠損、総動脈管、肺葉形成異常があった。

乳児の2例^{43) 44)}にも、I趾欠損、指の強い屈曲がある。また、Takahashiの症例は白内障があり発達は著しく悪い、3才末で座位がとれなかった。心臓、脳奇形はない。この2例は染色体上q 23 q 24の欠失に対して、死亡の2例はq 21 q 24で欠失部分が少し長く、q 22が脳の大きな障害にかかっているのかも知れない。

(e) 長腕の腕内欠失 del (2) (q 31 q 33)⁴⁸⁻⁵⁴⁾

幼児例は11カ月から2才の5例で、精神、身体発達ともに著明な遅滞がある。顔貌の共通性が高く、顔面は前頭突出、小顎の丸顔で鼻に特徴が強く太くて大きい鼻梁が目立つ。眼裂狭小、眼瞼下垂、口蓋裂が多い。指趾の

表2 2番染色体欠失症の臨床像

切断部位	2 p 24 pter	2 p 11 p 22	2 q 21 q 31	2 q 31 q 33
欠失グループ	c	d	d	e
頭部, 顔面:	小頭, 後頭突出 逆三角顔 眼裂斜下 幅広い鼻梁	顔面非対称 斜視 歯萌出遅延	大頭 小さい顔 白内障 眼裂下垂 軟部口蓋裂 脳ヘルニア	共通した顔貌 小頭, 小眼裂 大きくて低位耳介 大きい鼻 小顎 口蓋裂
体幹:		脊椎後彎 短頸		11肋骨
四肢:	第5指内彎 屈曲症	外反足	小さい手足 I, II趾間 ギャップ I趾欠損	足関節異常 第5指屈曲 合指趾 I, II趾間 ギャップ
内臓:	なし	なし	心臓奇形, PDA 総動脈管 肺葉形成不全	心臓奇形(ASD VSD, PDA) 解剖で単一臍動脈
発達:	重度遅滞 乳児期痙攣	中-重度遅滞 身長正常	重度の身心遅滞	痙攣発作 発達中 ~ 重度遅滞 低身長
死亡:	2か月: 気管 支肺炎 解剖でボタロー 開存, 卵巣奇形		2カ月: 心不全 15分: 脳奇形	3日: 多発奇形 単一臍動脈 11肋骨 脳回異常 2才: 心不全

奇形が目立つ, 屈指症, 合指症, I・IIギャップ, 長いI趾, 四肢関節拘縮がある。心奇形の頻度も高い。

死亡例で最年長2才児は, 大動脈狭窄, ASD, 頻回の痙攣発作, 脳室拡大が認められた。剖検は行われていない。3日目死亡例⁵⁴⁾は両側兎唇口蓋裂, 単一臍動脈, 11肋骨, 骨盤發育不良を認めた。剖検では右側頭葉異常, VSD, 卵円孔開存があった。

以上の如く, q 31 q 33は顔貌, 指趾に共通所見があり, 外観的にも診断が可能と述べている研究者もあり症例が集積すれば, 2 q モノソミー症候群が認められよう。しかし, 染色体部位の境界については検討の必要がある。

(f) 短腕端部欠失 del (2) (q 34~35 qter)⁵⁵⁻⁵⁷⁾

Young の症例は8カ月児で兎唇口蓋裂, 合指症, 長い指, 二分脊椎, 痙攣があり, 著明な心身発達の遅延が

ある。Sanchz 1984の9カ月女児は指趾に複数の合指症, 骨発達遅延と心身発達遅延を見るが, q 31 q 33 とは異なる顔貌であり, 鼻はむしろ小さく, 三角顔と記載している。

3. 3番染色体異常の臨床像

(a) 短腕端部欠失 del (3) (p 25 pter)⁵⁸⁻⁷⁰⁾

13症例の報告者は顔貌の共通性が高く3 p 症候群を提唱する人が多い。頭蓋は小頭, 塔状頭, 長頭, 前額突出, 毛髪はえぎわ低位を伴う三角頭蓋の印象がある。眼は両眼隔離, 内眼角贅皮, 眼裂斜上で短く上眼瞼下垂, 眉毛叢生を見る。鼻は鼻梁が低く扁平で, 鼻孔は上を向く。口は長い人中, 薄い口唇, 口角斜下, 歯の形態異常を見る。耳介は変形及び低位, 大きい耳がある。下顎後退症, 小顎症をみる。体幹部では短頸, 非対称胸部, 臍ヘルニア, 停留こう丸, 仙骨部陥凹を見る。四肢はO脚, 短母

表3 3番染色体欠失症の臨床像

切断部位	3 p 25 pter	3 q 22 q 26
欠失グループ	a	c
頭部, 顔面:	共通した特異な顔貌 三角頭蓋 前頭突出 耳介低位 眉毛叢生 眼瞼下垂 小顎症 口蓋裂	小眼球 眼裂狭小 大きい鼻背 大きく変形した耳介の低位附着 口蓋裂
体幹:	短頸 脊椎側彎 臍ヘルニア 停留辜丸 仙骨部凹陷	
四肢:	多指症 屈指症 四肢関節屈曲	関節拘縮 内反足 筋緊張亢進
内臓:	心臓奇形, VSD, 腎臓低形成, 水腎腫 臍ヘルニア	心臓奇形, VSD
発達:	重度遅滞 低身長 痙攣発作 色盲 難聴	重度遅滞 低身長
死亡:	新生児3例 心臓奇形 三尖弁閉鎖 完全房心管 骨発育不全 尿管, 腎形成不全 脳梁欠損 脂肪肝	

指, 重積指, 内反足, 大きい足, 掌紋に猿線, 腕三又高位がある。内臓は心奇形 (VSDなど) 5例, 腎奇形3例, 悪性痙攣は2例, 精神発達遅滞が著明であり, 3SD以下の低身長を伴う。新生児剖検の1例 (Brand⁷⁰⁾) に稀な心奇形として重複僧帽弁, 完全房心管, 三尖弁閉鎖の合併があった。

(b) 短腕の腕内欠失 del (3) (p 13 p 21)⁷¹⁻⁷⁴⁾
欠失の大きさは不一致であるが, この部位に4例 (男

2女2)がある。いずれも乳児例で1女兒が22カ月時に肺炎で死亡している。生下時体重はすべて2000g以上であるがその後の発達は著しく遅滞している。外表奇形は(a)に類似している。

(c) 長腕の腕内欠失 del (3) (q 22~21 q 24~26)⁷⁵⁻⁷⁹⁾
q 22 q 25が4例と q 23 q 26 1例の5例 (男2女3)を含めた。年齢は7カ月から20才と成人例もある。症例間に年齢差も大きく, 共通点を挙げるには不十分であるが, 小眼球, 眼瞼狭小, 両眼開離, 斜視など眼症状の記載が多い。大きい鼻, 大きい耳介も共通している。関節拘縮, 筋緊張亢進, 心奇形ではVSDが3例に見られる。兔唇と口蓋裂は各1例に見る。

(d) 長腕の端部欠失 del (3) (q 28 qter)⁸⁰⁾
q 28 qter は3カ月時心不全で死亡したが解剖は行わなかった。小頭, 小眼球, 両側兔唇口蓋裂, 心臓肥大, 第13肋骨, 四肢屈曲があり, 外見は13トリソミーに類似する。

(e) 長腕近位部欠失 del (3) (q 12~13 q 21)⁸³⁻⁸⁵⁾
著者らは1985⁸³⁾ (q 12 q 21)の1例を発表し, Arai 1982⁸⁴⁾ (q 13 q 21)とOkada 1987⁸⁵⁾ (q 12 q 21)がある。

IV. 疫 学

(1) 類 度

(a) 1番染色体
欠失総数は41例で, 男性21例, 女性20例, 性差がない。新生児期で診断された症例は4例 (9.7%)で, 2カ月~2才までの乳児期は16例 (39.2%)を占める。低体重児 (2000g以下) は8例 (19.5%)である。障害児が生まれた時の母親の年齢分布は19才以下6例 (14.6%), 20才~29才までは19例 (46.3%), 30~34才は8例 (19.5%), 高齢出産婦1例である。そのほか, 年齢不明の症例は9例である。死亡児は9例 (22.0%)で, 死亡原因は先天性心奇形による心不全, 肺炎, 腎機能不全である。

(b) 2番染色体
2番染色体欠失の25例の中には, 男性8例, 女性17例, 性比は0.46で, 女性に多い。生下時低体重児 (1500g) が1例 (4.0%)である。診断時年齢分布は1カ月4例 (16.0%), 2カ月~2才8例 (32.0%), 3才~17才は12例 (48.0%), 年齢不明者は1例を含める。両親の年齢分布では35才以上の父親が1例のみである。死亡児は5例 (20.0%)を占める。死亡時年齢は生後15分~2才までの新生児期及び乳児期である。原因では多発奇形 (心奇形, 脳奇形, 骨系統奇形) による心不全, 脳不全, 肺炎を認める。

表4 A群染色体欠失症の疫学

切 断 部 位	1 番 染 色 体 欠 失						2 番 染 色 体 欠 失						3 番 染 色 体 欠 失			
	1p34pter	1p21p32	1q21q25	1q24q32	1q32q42	1q42qter	2p24pter	2p11p22	2q12q14	2q21q31	2q31q33	2q34qter	3p25pter	3p11p21	3q22q26	3q28qter
欠失グループ	a	b	c	d	e	f	a	b	c	d	e	f	a	b	c	d
性 別																
♂	3	0	3	4	1	10	2	2	1	2	1	0	9	1	2	0
♀	1	2	3	3	2	9	1	1	0	5	7	3	5	3	3	1
生下時体重																
2000 g	0	1	2	2	1	2	0	0	0	1	0	0	2	0	1	1
2001-2500 g	0	0	2	5	1	8	0	2	0	2	4	2	6	2	4	0
2501-3000 g	0	1	0	0	1	3	2	1	0	1	2	1	4	1	0	0
3001	2	0	1	0	0	6	1	0	0	0	1	0	1	1	0	0
不 明	2	0	1	0	0	0	0	0	1	3	1	0	1	0	0	0
診断時年齢																
1カ月	0	0	0	1	2	1	0	0	0	1	2	1	3	1	1	0
2カ月-2才	0	0	3	3	0	9	2	0	0	2	3	1	6	1	2	1
3才-17才	2	1	2	2	1	8	1	3	0	4	3	1	3	1	1	0
18才	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	1	0
不 明	2	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0
父親の年齢																
19才	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0
20-29才	0	1	3	3	0	10	1	2	0	3	3	0	3	2	2	1
30-34才	0	1	0	0	1	5	0	1	0	0	2	1	2	1	0	0
35才	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	6	0	0	0
不 明	4	0	1	4	1	4	0	0	1	3	3	2	2	1	3	0
母親の年齢																
19才	0	0	1	1	1	2	1	0	0	2	1	0	1	0	1	0
20-29才	0	1	4	4	0	10	1	1	0	2	5	0	7	3	1	1
30-34才	0	1	0	1	0	5	1	2	0	0	0	1	1	1	0	0
35才	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	4	0	2	0
不 明	4	0	1	1	1	2	0	0	1	3	2	2	1	0	1	0
死 亡 数	0	0	1	2	2	4	1	0	0	2	2	0	2	0	0	1

(10)

(c) 3番染色体

24例では男、女性各12例である。診断時年齢では5例(20.8%)は1カ月以内に診断され、10例(41.6%)は2カ月～2才、5例(20.8%)は3才～17才、3例(12.5%)18才以上で診断された。両親の年齢分布では35才以上の父親が6例(25.0%)、母親も6例を占める。他の欠失部位に比べ、親は高齢の傾向である。死亡児は新生児期の3例で、死亡の原因は心奇形、腎形成不全、脳梁欠損、脂肪肝である。また、少なくとも3人は成人に達していた。生下時体重は低体重(2500g以下)が16/24人(66.7%)で胎内発育不良である。

(2) 遺 伝

大多数の症例は両親の核型が正常であるが、遺伝性の症例は7例であった。1番染色体欠失の症例では母親の保因者が2例であった。Speevak²⁷⁾らは inv(1)(q 44) mat, Juberg²³⁾らは t(1;16)(q 43 q 24) mat を報告した。2番染色体欠失については Pai⁵³⁾は ins(1;2)(q 31 q 33; q 12) pat の核型を持ち、Moller⁴⁶⁾は inv ins(7;2)(q 21.2; q 31.05 q 24.2) mat の一家系を報告した。また、Moller の症例の家系は三代に3人の染色体欠失と、2例の2q 過剰があった。3番の症例では Schinzel⁶³⁾は t(1;3)(q 32; p 25) mat, williamson⁷⁸⁾は dir ins(11;3)(q 22.1; q 22.1 q 24) pat で、Wyandt⁷²⁾は父に逆位を認めた。したがって、父親の保因者が2例、母親の保因者が1例である。

V. 結 語

以上のごとく、12年間(1977-1988)の Index Medicus のA群染色体欠失の文献から以下のように、切断部位と臨床症状の相互関係を明らかにした。

- (1) 収集した文献は80篇、症例は90例である。その中に、1番染色体欠失の症例は41例、2番染色体欠失は25例、3番染色体欠失の症例は24例であり、男女比は、それぞれ1:1、1:2、1:1と2番染色体にのみ女性が多かった。
- (2) 切断部位については染色体のバンド部位に基づいて、1番は6グループ(短腕2部位、長腕4部位)、2番は6グループ(短腕2部位、長腕4部位)、3番は4グループ(短腕2部位、長腕2部位)に大別された。
- (3) 各番の切断点と臨床的な特有の症状、共通性、精神身体の発達、臓器奇形の頻度などを検討した。
- (4) 症例の生下時状況、両親の年齢、診断時年齢、死亡時年齢及び原因などを疫学として探索した。
- (5) 家族性の遺伝による欠失は7家系で父方保因者3、母方4である。

文 献

1. Palova, A. et al: Hum Genet 69, 94 (1985)
2. Wenger, S.L. et al: J Med Genet 25, 263 (1988)
3. Yunis, E. et al: Hum Genet 56, 279-82 (1981)
4. Steels, M. W.: Clin Genet 25, 59-62 (1984)
5. Petersen, et al: J. Med Genet 24: 229-31 (1987)
6. Bene, M. et al: J. Med Genet 16, 323-27 (1979)
7. Schwanitz, G. et al: Acta Genet Med Genellol 26, 173-5 (1977)
8. Schinzel A, Schmid, W: Clin Genet 18, 305-13 (1980)
9. Esfevez P. et al: J Med Genet, 17, 483-6 (1980)
10. Taysi, K. et al: Am J Med Genet 13, 423-30 (1982)
11. Silengo, MC. et al: Clin Genet 25, 549-52 (1984)
12. Stenbach, P. et al: Am J Med Genet 19, 131-6 (1984)
13. Hamamoto, S. et al: Ann Genet 30, 126-8 (1987)
14. Scarbrough, P.R. et al: Prenatal Diagnosis 8, 169-74 (1988)
15. Al-Awadi, S. A. et al: Am J Med Genet 23, 931-3 (1986)
16. Bocian, M. et al: Am J Med Genet 26, 43-7-43 (1987)
17. Youssouffian, H. et al: Hum Genet 78, 267-70 (1988)
18. Johnson, et al: Am J Hum Genet 22, 685-94 (1985)
19. Andrie, M. et al: Hum Genet 41, 115-20 (1978)
20. Kessel, E. et al: Hum Genet 42, 333-7 (1978)
21. Molina, M. et al: An Esp Pediat 11, 729-32 (1978)
22. Dignan, P. et al: Hum Genet 48, 151-6 (1979)
23. Juberg RC. et al: At J Hum Genet 33, 455-63 (1981)

24. Neu, RL. et al : *Ann Genet* 25, 154-5 (1982)
25. Turleau, C. et al : *Ann Genet* 26, 161-164 (1983)
26. Montero. MR. et al : *Ann Genet* 27, 178-9 (1984)
27. Speevak, M. al : *Ann Genet* 28, 177-80 (1985)
28. Watson. MS. et al : *Am J Med Genet* 24, 1-6 (1986)
29. Manouvrier-Hanu S, et al : *Am J Med Genet* 25, 599-600 (1986)
30. Meinek, P. et al : *Am J Med Genet* 28, 3 71-6 (1987)
31. Menks Ribeiro, MC. et al : *Ann Genet* 30, 126-8 (1987)
32. Tamisari et al : *J Med Genet* 25, 211-2 (19 88)
33. Golabi, M. et al : *Am J Hum Genet* 34, 1 25A (1982)
34. Zakai, E. et al : *Cytogenet Cell Genet* 18, 108 (1977)
35. Emannel, BS. et al : *Am J Med Genet* 4, 1 67-72 (1987)
36. Nerdich J. et al : *Am J Med Genet* 27, 7 07-10 (1987)
37. Penchaszadeh VB. et al : *Am J Hum Genet* 27, 701-6 (1987)
38. Fryns JP. et al : *Hum Genet* 51, 123-5, (1979)
39. Duca D. et al : *Hum Genet* 57, 214-6 (1981)
40. Webb GC. et al : *J Med Genet* 25, 125-8 (1988)
41. Antich J. et al : *Clin, Genet* 19, 489 (1981)
42. Fryns JP. et al : *Hum Genet* 39, 233-8, (1977)
43. Takahashi Y. et al : *Jpn J Human Genet* 30, 297-305 (1985)
44. Volera-Huezo S. et al : *Bol Med Hosp Infant Mex* (1986)
45. Moconell TS. et al : *Human Pathology* 11. 2 02-5 (1980)
46. Moller M. et al : *Hum Genet* 68, 77-86 (1984)
47. Sabtei F. et al : *Ann Genet* 25, 156-8 (1982)
48. Taysi K. et al : *Ann Genet* 24, 245-7 (1981)
49. Young RS. et al : *J Med Genet* 20, 199-2 02 (1983)
50. Franceschini M. et al : *Hum Genet* 64, 98 (1983)
51. Buchanan, PD. et al : *Am J Med Genet* 1 5, 121-6 (1983)
52. Al-Awadi SA. et al : *J Med Genet* 20(6), 464-5 (1983)
53. Pai GS. et al : *Am J Med Genet* 14, 189- 95 (1983)
54. Benson K. et al : *Am J Med Genet* 25, 405- 11 (1986)
55. Sanchez JM. et al : *J Med Genet* 21, 147- 9 (1984)
56. Warter S. et al : *Hum Genet* 32, 225-7 (1976)
57. Narahara K. et al : *Hum Genet* 71, 37-40 (19 85)
58. Verjaal M. et al : *Am J Dis Child* 132, 43-5 (1978)
59. Fineman RM. et al : *Pediatrics* 61, 611-18 (1978)
60. Smith G. F. et al : *Am J Hum Genet* 32, 88A (1980)
61. Gonzales J. et al : *Ann Genet* 23, 119-222 (1980)
62. Merrild U. et al : *Eur. J Pediatr* 136, 21 1-6 (1981)
63. Schinzel A. et al : *J Med Genet* 18, 64-8 (1981)
64. Higginbottom MC. et al : *Med Genet* 19, 71- 73 (1982)
65. Beneck D. et al : *J Med Genet* 21, 307-310 (1984)
66. Witt D. R. et al : *Clin Genet* 27, 402-7 (19 85)
67. Tolnic JL. et al : *Clin Genet* 29, 538-9 (19 86)
68. Reifen RM. et al : *Clin Genet* 30, 127-30 (1986)
69. Schwyzer. U. et al : *Helv Paediat Acta* 42, 309-15 (1987)
70. Brand A. et al : *Pediatr Chrdiol* 8, 55-6 (1987)
71. Kogami K. et al : *Jpn J Hum Genet* 24, 2 45-252 (1979)
72. Wyandt HE. et al : *Am J Hum Genet* 32, 7 31-35 (1980)

73. Sichong Z. et al : Hum Genet 59, 178-81 (1981)
74. Neri G. et al : Am J Hum Genet 19, 189-93 (1984)
75. Al-Awadi S. A. et al : J Med Genet 23, 91-2 (1960)
76. Franceschini P. et al : Hum Genet 64, 97 (1983)
77. Martsolf JT. et al : Ann Genet 26, 97-9 (1983)
78. Williamson RA. et al : Am J Hum Genet 9, 105-11 (1981)
79. Alvarado M. et al : Am J Hum Genet 27, 781-6 (1987)
80. Alvarez Arratia MC. et al : Ann Genet 27, 109-11 (1984)
81. Mankinen CB, et al : National Foundation March of Dimes BD : OASX11(5), 131-6 (1976)
82. Golabi M. et al : Am J Hum Genet 34, 125 A (1982)
83. Nihira S. et al : Jap J Hum Genet 31, 139-40 (1985)
84. Arai K. et al : Med Genet Res 4, 1-4 (1982)
85. Okada N. et al : J Med Genet 24, 305-8 (1987)

(平成元年10月11日受理)

Summary

This is a review of clinical picture and epidemiology on partial deletions of no.1, 2 and 3 chromosome investigated by application of modern band techniques. The materials are acquired through all case reports referred to A group chromosomal abnormalities in Index Medicus published during the period of 1977-1988.

(1) A total 90 cases in 80 reports is consisted of 41 cases of no.1 chromosome, 25 of no.2 and 24 of no.3. Sex ratio of no.1 and no.3 chromosomes is 1.0 respectively, while that of no.2 chromosome is 0.5.

(2) Preferred breakpoints for partial deletions are found as follows ; del(1)(p34~36pter), del(1)(p21~22p31.2~32), del(1)(q21~23q25), del(1)(q24q31~32), del(1)(q32q41~42), del(1)(q42~43qter), del(2)(p23~24pter), del(2)(p11p22), del(2)(q12q14), del(2)(q21q24), (q22~24q31), del(2)(q31q33), del(2)(q34~36qter), del(3)(p25pter), del(3)(p13p21), (p11p14.2), del(3)(q22~23q24~26) and del(3)(q28qter).

(3) Mutual relationship between each deleted segment of chromosome and the corresponding clinical picture is investigated (Table 1~3).

(4) Table 4 summarizes epidemiological findings in each segment.

(5) In 7 families, the reciprocally translocated or inverted chromosome could be demonstrated in 3 fathers and 4 mothers.