

原 著

22q11.2 欠失症候群における特徴的顔貌の検討
—三次元レーザースキャナを用いて—¹⁾東京女子医科大学 医学部 耳鼻咽喉科学 (主任:石井哲夫教授)²⁾同 形成外科学ヤマムラ ユキエ¹⁾・タカヤマ ミキコ¹⁾・イシイ テツオ¹⁾・テラダ シンイチ²⁾
山村 幸江¹⁾・高山 幹子¹⁾・石井 哲夫¹⁾・寺田 伸一²⁾

(受付 平成 12年 10月 17日)

**Characteristics of Facial Features in 22q11.2 Deletion Syndromes by Using
the Three-Dimensional Curved Surface Measuring Equipment****Yukie YAMAMURA¹⁾, Mikiko TAKAYAMA¹⁾, Tetsuo ISHII¹⁾ and Shinichi TERADA²⁾**¹⁾Department of Otolaryngology (Director: Prof. Tetsuo ISHII),²⁾Department of Plastic and Reconstructive Surgery,

Tokyo Women's Medical University, School of Medicine

The DiGeorge syndrome, velo-cardio-facial syndrome and conotruncal anomaly face syndrome have similar but variable phenotypes and share the deletion of 22q11.2. The 22q11.2 deletion syndrome includes the following facial appearance: widely spaced eyes, narrow eyelids, small mouth, prominent apex nasi, flat and widened nasal dorsum. A diagnosis of this syndrome may be made based solely on facial appearance. However, a more accurate and objective evaluation is necessary as facial appearance largely depends on examiner's impressions. A 3-dimensional laser scanner with a slit laser light was used to quantitatively evaluate the facial morphology of the patient, and the effectiveness of this method in diagnosing 22q11.2 deletion syndrome was evaluated. Nine cases of 22q11.2 deletion syndrome were diagnosed from 1994 to 1997 (3 males, 6 females, age range: 4~31 years). We used a 3-dimensional curved surface measuring equipment, to measure the face 3-dimensionally, imputing data digitally. The image obtained with this method showed a reduction in the choroid fissure, with a widened dorsum nasi and the dorsum nasi inclination angle was steeper in the apex nasi than in the radix nasi. In conclusion, the facial appearance of cases of 22q11.2 deletion syndrome, such as reduction in the choroid fissure, a widened dorsum nasi and prominent apex nasi can be evaluated quantitatively.

はじめに

22q11.2 欠失症候群とは, DiGeorge 症候群, 軟口蓋心臓顔貌症候群, 円錐動脈幹異常顔貌症候群の 3 症候群のうち 22 番染色体 q11.2 の半接合体部分欠失のある, 隣接遺伝子症候群である¹⁾. 本症候群

は特有な顔貌をもち, 両眼隔離, 眼裂縮小, 小さな口²⁾, 扁平な鼻根部, 幅広い鼻背, 丸い鼻尖部(いわゆるだんご鼻)など³⁾が指摘されている. また本症候群は外耳, 中耳奇形の合併や中耳炎, 副鼻腔炎⁴⁾⁵⁾を伴うことがあり, 耳鼻咽喉科を受診す

る機会が少なくない。そこで顔貌の特徴を定量的に計測することで、臨床診断の補助にしたいと考え、本研究を行った。

顔貌の特徴の定量的評価については、すでに本症候群の部分疾患である円錐動脈幹異常顔貌症候群において、写真撮影と人類学的計測を用いた報告があり⁶⁾、健常者および他の先天性心疾患との明らかな相違が認められている。しかし、人類学的計測をはじめ、石膏模型、立体写真、モアレトポグラフィーなどの従来の方法は、患者への負担や測定時間などの点で、日常診療では用い難い。また、軟部組織の微妙な三次元形態を評価するためには、精度の点で問題がある。

そこで、無侵襲で短時間に軟部組織の立体形状を記録できる三次元レーザースキャナ^{7)~9)}を用いて、22q11.2欠失症候群の症例と正常者の顔貌とを比較検討した。

対象と方法

1. 対象

対象は1994~1997年の3年間に東京女子医科大学付属病院を受診し、fluorescence in situ hybridization法による遺伝子検索の結果、染色体22q11.2欠失を確認した9症例(男性3例、女性6例)、年齢4~31(平均値13.9±8.5)歳とした(表1)。対照は健常者10例(男性3例、女性7例)、年齢4~26(13.3±8.7)歳とした。

2. 測定方法

顔表面の計測には、三次元曲面形状計測装置Voxelan HEW 300M(浜野エンジニアリング社製、川崎)を用いた。本装置による顔表面立体計

測の方法についてはすでに寺田ら⁸⁾による詳細な報告がある。基本的には三角測量の原理に基づき、光源(スリットレーザー光回転照射ヘッド)から測定点(対象表面の投光点)までの距離を投光角度から算出する。160mm視野サイズの解像度は幅0.48mm、高さ0.008mmで、走査の所要時間は約10秒である。走査の間、被験者は閉眼し、静止の状態である必要があるが、痛みなどの侵襲は全くない。計測で得られるデータは、投光角度画像(対象表面の高さ画像に変換)と輝度画像である。これらの画像データについて、専用の三次元解析ソフト3D-Rugle(メディックエンジニアリング、横浜)により、以下の解析を行った。

1) 顔表面2点間空間距離の解析による顔貌の評価

まず曲率画像(図1)を作成し、2点間空間距離計測の基準点として次の点を選択した。左右の外眼角(①と①′)、左右の内眼角(②と②′)、左右の鼻背最外側点(③と③′)、左右の鼻翼最外側点(④と④′)および左右の口角(⑤と⑤′)。これらの基準点をもとに、外眼角間距離(①と①′間の距離)、内眼角間距離(②と②′間の距離)、最大鼻背幅(鼻背最外側点間距離:③と③′間の距離)、鼻幅(鼻翼最外側点間距離:④と④′間の距離)、口幅(口角間距離:⑤と⑤′間の距離)をそれぞれ計測した。

22q11.2欠失症候群の顔貌の特徴の指標として、上記の2点間空間距離の計測値から、以下の比の値を算出した。

(1) 両眼隔離の程度の指標として:内眼角間距

表1 22q11.2欠失症候群の症例とその主な表現型

症例	性	年齢(歳)	主な表現型
1	男	31	特有顔貌, 心奇形(ファロー四徴症)
2	男	11	特有顔貌, 心奇形(ファロー四徴症), 軽度精神発達遅滞
3	男	8	特有顔貌, 心奇形(ファロー四徴症), 軽度精神発達遅滞
4	女	29	特有顔貌, 心奇形(大血管転位, 肺動脈狭窄), 精神分裂病
5	女	21	特有顔貌, 心奇形(ファロー四徴症), 軽度精神発達遅滞
6	女	19	特有顔貌, 心奇形
7	女	14	特有顔貌, 心奇形(ファロー四徴症), 軽度精神発達遅滞
8	女	10	特有顔貌, 心奇形
9	女	4	特有顔貌, 心奇形

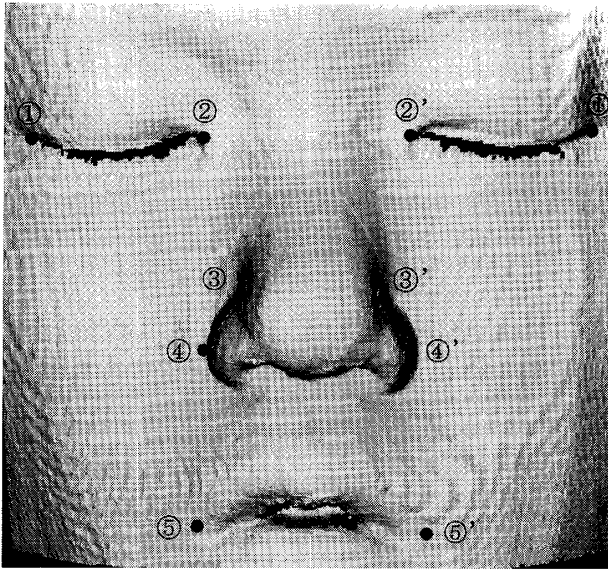


図1 顔表面の曲率画像

顔表面のカーブの変化率を元に作成した。変化率が小さい領域が白に近く、変化率が大きい領域が黒に近く表示される。この画像をもとに測定の基準点を次のように定めた。

①右外眼角, ②右内眼角, ③右鼻背最外側点, ④右鼻翼最外側点, ⑤右口角, ①'左外眼角, ②'左内眼角, ③'左鼻背最外側点, ④'左鼻翼最外側点, ⑤'左口角。

離/外眼角間距離 (②と②'間の距離/①と①'間の距離)

(2) 眼裂縮小の程度の指標として: 左右眼裂幅の和/外眼角間距離 (①と①'間の距離から②と②'間の距離を差し引いた距離/①と①'間の距離)

(3) 小さな口の指標として: 口幅/外眼角間距離 (⑤と⑤'間の距離/①と①'間の距離), 口幅/鼻幅 (⑤と⑤'間の距離/④と④'間の距離)

(4) 幅広い鼻背の指標として: 最大鼻背幅/外眼角間距離 (③と③'間の距離/①と①'間の距離), および最大鼻背幅/鼻幅 (③と③'間の距離/④と④'間の距離)

2) 顔表面断面像の解析による外鼻形態の評価

22q11.2欠失症候群における扁平な鼻根部, 幅広い鼻背, 丸い鼻尖部 (いわゆるだんご鼻) の定量的評価には, 以下の方法を用いた。

(1) 鼻根, 鼻翼上部, 鼻尖部の基準点の決定 (図2a)

顔表面の曲率画像 (図1) 上で定めた基準点の中から, 以下の基準点を用いた。

②右内眼角, ②'左内眼角, ③右鼻背最外側点, ③'左鼻背最外側点, ④右鼻翼最外側点, ④'左鼻翼最外側点。

このうち左右内眼角 (②と②') を結ぶ線の中点を鼻根の基準点とした。鼻中隔可動部と上口唇の移行点 (×) と鼻根とを結ぶ線を鼻梁線とした。この鼻梁線と左右鼻背最外側点 (③と③') を結ぶ線との交点を鼻翼上部とし, 左右鼻翼最外側点 (④と④') を結ぶ線と鼻梁線との交点を鼻尖部とした。

(2) 鼻根と鼻翼上部における鼻梁線傾斜角度の計測法 (図2b)

鼻梁線における顔表面矢状断面像において, 鼻根を通る接線 (A) の傾斜角度を鼻根における鼻梁線傾斜角度とし, 鼻翼上部を通る接線 (B) の傾斜角度を鼻翼上部における鼻梁線傾斜角度とした。

(3) 顔表面水平断面像における鼻根高, 鼻尖部高の算出法 (図2c)

鼻根の水平断面像 (図2c上) において, 鼻根から, 左右内眼角を結ぶ直線上に下ろした垂線の長さを鼻根高 (H) とした。同様に, 鼻尖部を含む水平断面像 (図2c下) において, 鼻尖部から左右鼻翼最外側点を結ぶ直線上に下ろした垂線の長さを鼻尖部高 (h) とした。

(4) 鼻屋傾斜角度, 鼻翼傾斜角度の算出法 (図2d)

鼻根の水平断面像 (図2d上) における鼻屋の傾斜は, 内眼角部から鼻梁にかけて漸増, 漸減し, この途中に変曲点 P が存在する。この変曲点の接線と左右内眼角 (②と②') を結ぶ直線のなす角度を鼻根における鼻屋傾斜角度 (Q) とした。同様に鼻尖部の水平断面像 (図2d下) において, 変曲点 P の接線と左右鼻翼最外側点 (④と④') を結ぶ直線のなす角度を鼻翼傾斜角度 (q) とした。

3. 統計処理

22q11.2欠失症候群と健常者群それぞれにおける, 顔表面2点間空間距離および鼻根高と鼻尖部高の平均値, 顔貌特徴の指標とした各比の平均値, および鼻の高さの比, 傾斜角度の平均値の比較には Student t 検定を用い, 5% 以下を有意水準とした。

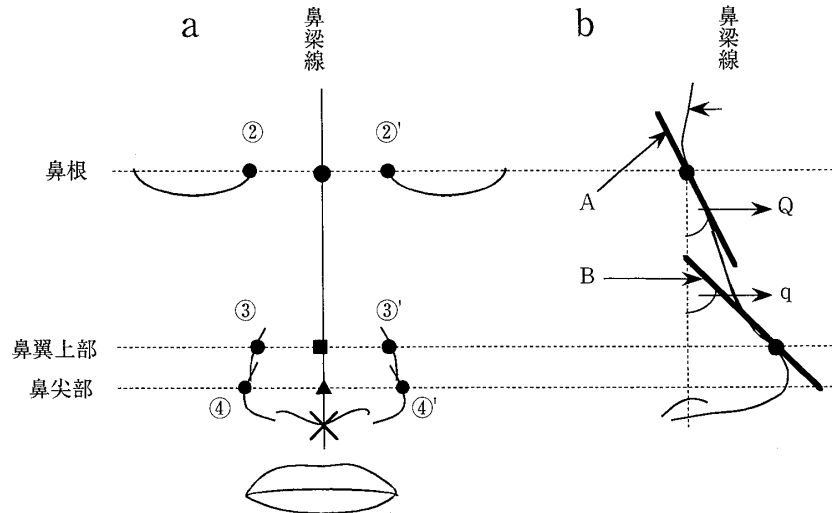


図2 外鼻形態の定量的評価法

a：鼻根，鼻翼上部，鼻尖部の基準点の決定法

顔表面の曲率画像（図1）のシェーマを示す．図1に示した基準点のうち以下の点を用いた．

②右内眼角，②'左内眼角，③右鼻背最外側点，③'左鼻背最外側点，④右鼻翼最外側点，④'左鼻翼最外側点．

そのうえで左右内眼角（②と②'）を結ぶ線の中点（●）を鼻根の基準点とした．鼻中隔可動部と上口唇との移行点（×）と鼻根とをむすぶ線を鼻梁線とした．これらをもとに，さらに以下の基準点を定めた．

鼻翼上部（■）：左右鼻背最外側点（③と③'）を結ぶ線と鼻梁線との交点，鼻尖（▲）：左右鼻翼最外側点（④と④'）を結ぶ線と鼻梁線との交点．

b：鼻根と鼻翼上部における鼻梁線傾斜角度の計測法

鼻梁線における顔表面矢状断面像のシェーマを示す．この図より以下の角度を求めた．

鼻根における鼻梁線傾斜角度（Q）：鼻根（●）を通る接線（A）の傾斜角度，鼻翼上部における鼻梁線傾斜角度（q）：鼻翼上部（■）を通る接線（B）の傾斜角度．

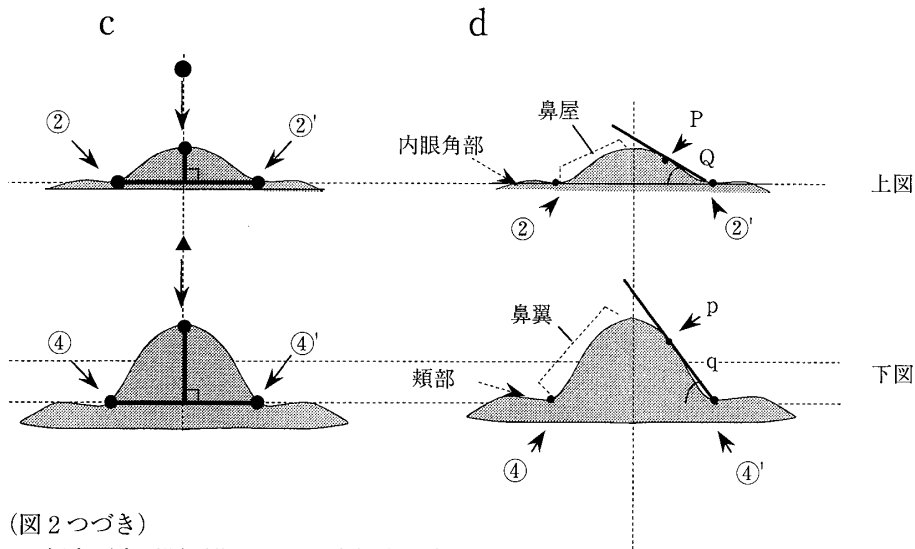
結 果

22q11.2欠失症候群と健常者群との顔表面2点間空間距離の平均値の差は，外眼角間距離，内眼角間距離，最大鼻背幅，鼻幅，口幅，鼻根高，鼻尖部高のいずれにおいても統計的有意差を認めなかった．しかし最大鼻背幅は，健常群（平均20.4±2.6cm）に対して22q11.2欠失症候群（平均22.6±2.0cm）のほうが広い傾向にあった（ $p=0.06$ ）．

表2に顔貌特徴の指標とした比の値を示す．22q11.2欠失症候群と健常者群で有意差があったものは，眼裂縮小の指標値と幅広い鼻背の指標値であった．すなわち，22q11.2欠失症候群においては眼裂縮小の指標値とした左右眼裂幅の和/外眼角間距離（ 65.1 ± 2.1 ）が健常者群の値（ 68.1 ± 2.5 ）よりも有意に小さかった（ $p<0.01$ ）．幅広い鼻背の指

標値は，最大鼻背幅/外眼角間距離（ 25.7 ± 2.3 ）と，最大鼻背幅/鼻幅（ 67.2 ± 3.2 ）がいずれも，健常者群の値（ 23.1 ± 2.0 および 57.1 ± 2.7 ）よりも有意に大きかった（ $p<0.01$ ）．なお，有意差はなかったものの，小さな口の指標値である口幅/鼻幅（ 84.4 ± 4.9 ）は健常者群の値（ 100.3 ± 3.7 ）より小さい傾向がみられた（ $p=0.43$ ）．

表3に外鼻形態の評価に用いた各部位の傾斜角度と高さの比を示す．22q11.2欠失症候群と健常者群で有意差があったものは，鼻翼傾斜角度のみであった．すなわち22q11.2欠失症候群の鼻翼傾斜角度（ 66.2 ± 6.0 度）は健常者群の値（ 60.8 ± 6.4 度）よりも有意に大きく（ $p<0.01$ ），22q11.2欠失症候群は頬と鼻翼のなす角度の大きな丸い鼻尖部となっていることが数値化できた．



(図2つづき)

c：顔表面水平断面像における鼻根高，鼻尖高の算出法

上の図：鼻根高の算出法．鼻根を含む水平断面像において，鼻根（●）から左右内眼角（②と②'）を結ぶ直線におろした垂線の長さを求め，これを鼻根高（H）とした．
下の図：鼻尖高の算出法．鼻尖部を含む水平断面像において，鼻尖部（▲）から左右鼻翼最外側点（④と④'）を結ぶ直線におろした垂線の長さを求め，これを鼻尖高（h）とした．

d：鼻屋傾斜角度，鼻翼傾斜角度の算出法

上の図：鼻根の水平断面像を示す．ここで鼻屋の傾斜は内眼角部から鼻梁にかけて漸増，漸減し，この途中に変曲点P（矢印）が存在する．この変曲点の接線と左右内眼角（②と②'）を結ぶ直線のなす角度を鼻根における鼻屋傾斜角度Qとした．

下の図：鼻尖部の水平断面像を示す．上の図と同様に，変曲点P（矢印）の接線と左右鼻翼最外側点（④と④'）を結ぶ直線のなす角度を鼻翼傾斜角度qとした．

表2 顔貌特徴の指標とした顔面2点間空間距離の比率

顔貌の特徴	顔貌特徴の指標	22q11.2欠失群 (n=9)	健常者群 (n=10)
両眼隔離	内眼角間距離 / 外眼角間距離	36.0±2.0	35.3±3.2
眼裂縮小	左右眼裂幅の和 / 外眼角間距離	65.1±2.1*	68.1±2.5
小さな口(対外眼角間距離)	口幅 / 外眼角間距離	42.1±5.4	44.0±5.6
小さな口(対鼻幅)	口幅 / 鼻幅	84.4±4.9	100.3±3.7
幅広い鼻背(対外眼角間距離)	最大鼻背幅 / 外眼角間距離	25.7±2.3*	23.1±2.0
幅広い鼻背(対鼻幅)	最大鼻背幅 / 鼻幅	67.2±3.2*	57.1±2.7

* $p < 0.05$ で有意差あり．

考 察

22q11.2欠失症候群の顔貌特徴については，すでに木内らにより⁹⁾，その部分疾患である円錐動脈幹異常顔貌症候群75例において，人類学的計測を用いた定量的評価がなされ，両眼隔離，眼裂縮小，小さな口がそれぞれ確認されている．本報告の，顔表面レーザー計測に基づく指標値を用いた方法では，健常者に比べて有意な眼裂縮小が確認でき

た．しかし，両眼隔離と小さな口については，本報告では有意差がなかった．この理由の第一には，測定点の違いが考えられる．木内らの両眼隔離の評価は顔面横径に対する内眼角間距離に基づいており，本方法における今後の課題として，顔面横径を指標値として加えて再検討する必要がある．

第二の理由に対象症例の年齢の差が考えられる．木内らの症例(年齢：1カ月～14歳，平均5.3

表3 水平断面像解析による外鼻形態の評価

	22q11.2 欠失群 (n=9)	健常者群 (n=10)
1 鼻梁線傾斜角度(鼻根部)	22.4±10.0	14.8±9.2
2 鼻梁線傾斜角度(鼻尖部)	30.3±5.8	33.4±6.2
3 鼻尖部高	19.4±3.7	18.6±4.3
4 鼻根部高 / 鼻尖部高	40.4±9.7	36.0±6.0
5 鼻屋傾斜角度(鼻根部)	45.2±10.3	39.7±7.2
6 鼻翼傾斜角度	66.2±6.0*	60.8±6.4

*p<0.05 で有意差あり。

歳)に比べて、本報告例(4~31歳, 平均13.9歳)は年長者が多く, 両眼隔離や小さな口といった特徴が, 成長に伴う顔貌の変化により修飾されている可能性がある。

次に, 22q11.2 欠失症候群の外鼻の視診上の特徴, すなわち扁平な鼻根部, 幅広い鼻背, 鼻背に比し小さくて丸い鼻尖部については, 本症候群における鼻根と鼻尖部の隆起の不均衡が理由のひとつと考えられる。そこで鼻幅と鼻背幅の比, 鼻根と鼻翼の傾斜角度の差, 鼻根部高と鼻尖部高を三次元的に解析した。この結果 22q11.2 欠失症候群では鼻背幅の広がり(最大鼻背幅/外眼角間距離および最大鼻背幅/鼻幅)と, 鼻翼傾斜角度が有意に大きく, 健常者に比し広い鼻背と, 頬と鼻翼のなす角度の大きな丸い鼻尖部(いわゆるだんご鼻)を数値で示すことができた。

以上をまとめると, レーザースキャナを用いた本方法は, 22q11.2 欠失症候群の顔貌特徴のうち眼裂縮小を短時間(約10秒間)の計測で定量的に評価できた点, および, 鼻の三次元的形態(幅広い鼻背と丸い鼻尖部)を定量的に評価できた点で, 従来の方法よりも客観的評価が可能となつたと考えられた。有意差のなかった指標値については, 今後特に低年齢の症例数を増やして検討を行う必要がある。小児症例については, 計測に要する時間は約10秒間と短いとはいえ, この間小児を不動にさせた状態で検査を行う工夫が必要となる。

以上の計測結果に関し, 顔面の発生と外鼻形態の関連を考察する。胎生4週末に神経堤細胞起源の間葉細胞によって顔面領域に5つの隆起が出現する。このうち前頭鼻隆起は口窩の上縁を構成し,

その両側に鼻板が形成される。胎生5週には, 鼻板は陥入して鼻窩となり, その周囲に内側および外側鼻隆起が形成される。口窩の両側にある上顎隆起は内側鼻隆起を正中線に向かって圧迫しながら内側に成長し, 内側鼻隆起は左右が癒合するとともに前方へ発育して鼻背と鼻尖部, 上唇の人中を生じる。外側鼻隆起からは鼻翼が形成される。鼻翼は外側鼻隆起に由来し, 鼻背と鼻尖部は内側鼻隆起由来である¹⁰⁾¹¹⁾。

22q11.2 欠失症候群の形態異常は, 神経堤細胞発生の異常に起因するとされる^{13)~16)}。22q11.2 欠失症候群では, 上顎隆起の癒合不全を原因とする口蓋裂が高頻度に存在する。しかし, 内側鼻隆起の癒合不全による唇裂は認められない⁵⁾。このことから 22q11.2 欠失症候群に見られる幅の広い鼻背と丸い鼻尖部の理由は, 上顎隆起の顔面正中側への発育が不十分なこと, その一方で, 内側鼻隆起の発育が良好なため, 結果的に内側鼻隆起が側方および前方へ隆起することが関連するものと推測する。

まとめ

22q11.2 欠失症候群の特徴的な顔貌を定量的に評価し, 臨床診断の補助とする目的で, 三次元レーザースキャナによる顔表面計測を行った。対象は, 22q11.2 欠失症候群9症例と, 健常者10例である。この結果, 22q11.2 欠失症候群では, 眼裂縮小の指標値(左右眼裂幅の和/外眼角間距離)が健常者群よりも有意に小さく, 鼻背幅の広がり(最大鼻背幅/外眼角間距離と最大鼻背幅/鼻幅)が有意に大きかった。また, 丸い鼻尖部の指標値(鼻翼傾斜角度)が有意に大きかった。

結論として, 本方法により 22q11.2 欠失症候群の顔貌の特徴のうち, 眼裂縮小, 幅広い鼻背と丸い鼻尖部について, これを数値化することで健常者との相違を示すことができた。

稿を終えるにあたり症例の検索とご教示をいただきました東京女子医科大学循環器小児科学門間和夫教授に, また遺伝子解析による診断についてご教示いただきました松岡瑠美子先生に深甚なる謝意を表します。

なお、本論文の要旨は第97回日本耳鼻咽喉科学会総会（1996.5,福岡）で口演した。

文 献

- 1) 松岡瑠美子：小児心疾患の分子遺伝学. 小児科診療 **62**: 660-667, 1999
- 2) Wilson DI, Burn J, Scanble P et al: DiGeorge syndrome: part of CATCH22. J Med Genet **30**: 852-856, 1993
- 3) Holder SE, Winter RM, Kamath S et al: Velocardiofacial syndrome in a mother and daughter. J Med Genet **30**: 825-827, 1993
- 4) 門間和夫：CATCH22と本邦初診断された極型ファロー四徴症. 小児臨 **47** (増刊) : 1596-1601, 1994
- 5) 長田恵子, 高山幹子, 石井哲夫：外耳奇形を伴うCATCH22症候群26症例の検討. Otol Jpn **6**: 105-144, 1996
- 6) 木内晶子：円錐動脈幹奇形に伴う特有顔貌に関する研究—円錐動脈幹顔容貌. 東女医大誌 **50**: 396-409, 1980
- 7) 寺田伸一, 河野太郎, 佐々木健司ほか：三次元レーザースキャナによる立体形状計測の実際と注意点. 形成外科 **41**: 55-63, 1998
- 8) 寺田伸一, 野崎幹弘：新しい非接触型三次元解析法. 医のあゆみ **170**: 268-269, 1994
- 9) 寺田伸一, 野崎幹弘：顔面非対称性の定量診断. 医のあゆみ **189**: 505-511, 1999
- 10) 塩田浩平：外鼻の発生学. JOHNS **10**: 1301-1304, 1990
- 11) Slavkin HC 著：頭蓋顎顔面の発生生物学.「頭蓋顎顔面の形態形成」(小澤英浩監訳, 山田まりえ翻訳) pp192-239, 西村書店, 東京 (1992)
- 12) 西島 信：神経堤細胞の心形態形成への関与. 小児医 **20**: 972-990, 1987
- 13) 山岸敬幸, 松岡瑠美子, 小島好文：22q11.2欠失症候群の遺伝学—細胞遺伝学から分子遺伝学, 発生生物学へ—. 日小児循環器会誌 **16**: 610-616, 2000
- 14) Yamagishi H, Garg V, Matsuoka R et al: A molecular pathway revealing a genetic basis for human cardiac and craniofacial defects. Science **283**: 1158-1161, 1999
- 15) 松岡瑠美子：症候からみた小児の診断学—顔貌の異常. 小児科診療 (増刊) **60**: 165-170, 1997
- 16) Matsuoka M, Kimura M, Scambler PJ et al: Molecular and clinical study of 183 patients with conotruncal anomaly face syndrome. Hum Genet **103**: 70-80, 1998