

症例報告

高 IgE, IgG₄血症を伴った4q⁻症候群 (介在型欠失) の 1 例

東京女子医科大学 小児科学

アキオカ ヌウコ イズミ タツロウ フクヤマ ユキオ
秋岡 祐子・泉 達郎・福山 幸夫

(受付 平成5年6月22日)

A Case Report: 4q-Syndrome (Interstitial Deletion Type) with Serum Hyper-IgE and IgG₄**Yuko AKIOKA, Tatsuro IZUMI and Yukio FUKUYAMA**

Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical College

4q-syndrome is an extremely rare disease with quite variable clinical presentations. Different modes of chromosomal deletion, i.e. interstitial and terminal, have been suggested as one of the reasons for the diversity of clinical symptoms.

By comparing a case (described below) and previous reports of 4q-syndrome, we identified; 1) the primary locus of the defect within the chromosome responsible for the clinical features which are frequently observed in this syndrome. 2) the chromosomal defect leading to a hyper-IgEemia.

An eleven month old girl presented with growth failure, mental retardation and peculiar facial appearance, i.e. hypertelorism, small saddle nose, low set ears, microcephalus, micro-retrognathia and micromelia. Her karyotype was 46XX, del (4) (q27, q31, 22). The patient had severe atopic eczema with elevated serum IgE, IgG₄ levels and a low activity of suppressor T cells. Initial lab data demonstrated; IgE 4,460 IU/ml, IgG₄-milk 76 U/ml, Leu2a 17.4% (control 28.7% ± 5.4%), Leu3a 49.2% (50.2 ± 6.8%), Leu3a/2a 2.38 (2.6 ± 0.6). Her parents have normal karyotypes, although her father has allergic rhinitis and hyper-IgEemia.

Twenty-one previous cases of 4q-syndrome were reviewed. It is still debated whether interstitial deletion of 4q should be included in 4q-syndrome, since patients with the interstitial deletion represent quite different clinical symptoms from those with the terminal deletion. Despite the interstitial deletion, our patient demonstrated features of typical 4q-syndrome with terminal deletion. By reviewing previous cases, it was found that only patients with 131 deletion (both interstitial and terminal types of 4q-syndrome) had such typical features of the syndrome.

Deletion of 4(q27) was another defect found in the present case. q26 and q27 of chromosome 4 are gene loci responsible for IL-2, which regulates processing of T cells. Since IgE specific suppressor T cells play an important role in suppression of IgE biosynthesis, the deletion of 4(q27) is likely to cause down regulation of IgE suppressor T cells which in turn induces overproduction of IgE. Thus, it is speculated that low activity of suppressor T cells and hyper-IgEemia, unique findings in the present case, are the consequence of a 4(q27) deletion.

はじめに

Golbusら¹⁾が1973年に4番染色体長腕欠失例を報告して以来、現在まで報告されている症例の大部分は終末部までの欠失例である。今回、我々は高IgE血症、アトピー性皮膚炎を伴った4q⁻介在

型欠失例を経験した。

近年、染色体上の遺伝形質、その領域が明らかになってきており、本例の欠失部位の遺伝子表現型と高IgE血症との関連で考えることは非常に興味深いと思われた。

症 例

患児：11カ月女児。

主訴：哺乳力微弱，体重増加不良，アトピー性皮膚炎。

家族歴：父母は46XY，46XXと正常染色体。母はアレルギー性疾患はないが，父はアレルギー性鼻炎を持ち，IgE 556 IU/ml，RAST法でスギ，カンジダともに2(+)であった。

既往歴：在胎41週1,900g IUGR (intrauterine growth retardation)で生まれ仮死はないが啼泣，吸啜とも弱かった。4カ月時，著明な低身長，体重増加不良，鞍鼻，眼球突出など多発小奇形と発達遅延，アトピー性皮膚炎を主訴に当科初診し，染色体検査やアレルギー検査を受けた。

現病歴：7カ月時離乳食開始後，強い掻痒を伴いアトピー性皮膚炎が増悪した。患児の血清蛋白，牛乳に対するIgEが強陽性のため自宅にて除去食を始めたが，やや軽快したのみで，食事療法や内分泌検査のため11カ月時入院となる。

入院時現症 (図1)：身長-5.9SD，体重-4.0SD，頭囲-2.6SD，短頸，毛髪線低位，乳頭間解離，狭骨盤，小肢症のため下半身の先細りが目立つ。特徴的な顔貌を呈し眼間解離，内眼角贅皮，眼球突出，低い鼻根部，上向きの鼻孔，鼻唇溝が

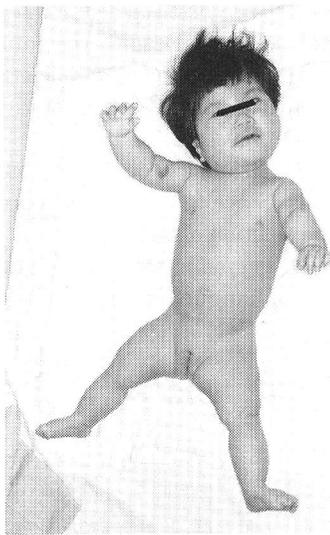


図1 患児全身像

浅く鼻の下が長い，うすい唇，小顎で下顎は後退し，高口蓋を示す。低位耳介，耳介は変形し，左右第5指は短小で内弯している。胸腹部に異常所見なし。四肢に軽度の低緊張を認め，坐位は不能，津守・稲毛式発達指数は58だった。

入院時検査所見 (表1)：血清IgEは著明高値で多種食物に強陽性，牛乳に対するIgG₄値も高値で，Prausnitz-Kustner反応では卵白に陽性を示していた。リンパ球サブセットでcytotoxic-suppressor T cellの減少を認めたが，PHA (phytohemagglutinin)やConA (concanavalin A)による幼若化試験は正常反応だった。また，成長ホルモンの分泌は正常で，骨年齢は11カ月で年齢相当だった。

染色体は46XX，4q⁻で，高精度分析法によりq27からq31までの介在型欠失，46XX del(4)(q27q31.22)の核型と考えられた (図2)。

治療・経過：アトピー性皮膚炎は除去食，抗アレルギー剤の投与，ステロイド外用することで皮

表1 入院時検査所見

| 血液一般検査 | | 免疫学的検査所見 | |
|----------------|------------------------|--------------------|-----------------|
| RBC | 440万/mm ³ | IgG | 1,149 mg/dl |
| WBC | 12,300/mm ³ | IgM | 99 mg/dl |
| seg | 29% | IgA | 46 mg/dl |
| lym | 58% | IgE | 4,460 IU/ml |
| eos | 4% | 卵白 | 4+ |
| Hb | 12.8 g/dl | 牛乳 | 2+ |
| Ht | 38.1% | 大豆 | 2+ |
| Plt | 41.4万/mm ³ | 米 | 4+ |
| 血清生化学 | | 小麦 | 2+ |
| TP | 7.1 g/dl | 大麦 | 2+ |
| BUN | 11.2 mg/dl | IgG ₄ | |
| Cr | 0.5 mg/dl | 牛乳 | 76 U/ml |
| Na | 140 mEq/l | 卵白 | <25 U/ml |
| K | 4.1 mEq/l | 大豆 | 0.9 U/ml |
| Cl | 103 mEq/l | P-Kテスト | |
| Zn | 90 ug/dl | 卵白，牛乳，大豆 | - |
| Cu | 138 ug/dl | 卵黄 | + |
| 内分泌学的検査 | | リンパ球幼若化試験 | |
| T ₃ | 164 ng/dl | PHA, ConA, PWM; 正常 | |
| T ₄ | 9.9 ug/dl | リンパ球サブセット | |
| SMC | 0.48 U/ml | Leu2a | 17.4%(28.7±5.4) |
| Insulin 負荷試験 | | Leu3a | 49.2%(50.2±6.8) |
| GH 前値 | 2.0 ng/ml | Leu3a/2a | 2.83 |
| ピーク値 | 18.0 ng/ml | | |

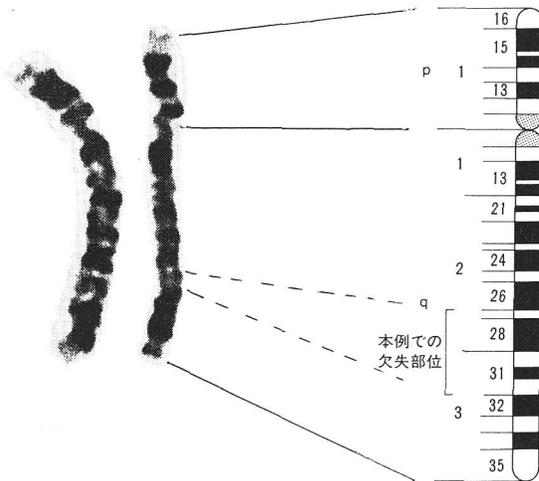


図2 染色体分析：46XX del(4)(q27 q31 22)

疹はやや軽快したが，3歳時，血清IgEは8,870 IU/mlと依然高値で，身長70cm(-6.5SD)，体重7,000g(-4.9SD)で，著明な発達遅延を認めている。

考 案

4q-症候群は，成長障害，精神遅滞を呈し多発小奇形はSatyr ear，鞍鼻，眼間解離，内眼角贅皮，第5指内弯を特徴とする稀な疾患で，調べうる限り21例報告されている¹¹⁻¹⁴⁾。染色体分析では終末部の欠失例が多いが，欠失部位の短い例や介在型欠失例では，上述の表現型が軽症，あるいは共通点の少ない例がある。そこで，4q-症候群で，共通臨床像を発現する責任欠失部位を検討するため欠失部位によって，I：q31から終末部までの欠失群18例，II：q33から終末部までの欠失1例，III：介在型欠失5例にわけて臨床像を対比した(表2)。渡辺ら¹⁴⁾は介在型欠失例は欠失部位，範囲により症候の組み合わせも異なるようであるので4q-の特殊型として別個に扱った方がよいと述べているが，介在型欠失でも本例のようにq31を含む症例(表中III-4, 5)はI群と同様の多彩な症候を併せもつ傾向があるようで表現型の発現においてq31が重要と思われた。

一方，高IgE血症は4q-症候群の症候としては非特異的である。患児は離乳食前から多種の食物に著明な高IgE値を示し，卵以外の食物ではアト

ピー性皮膚炎は誘発せず，父のアレルギー性素因由来だけでは考えにくい点がある。ブドウ球菌などによる皮膚および下気道の重症感染，反復感染もなく高IgE血症群とはいえない。そこで，高IgE血症をIgE産生機序から染色体欠失部位の遺伝子主座との関連で推察する。IgEはその産生過程でIgE産生特異的 suppressor T細胞がB細胞の形質細胞への分化を抑制している¹⁷⁾¹⁸⁾。T細胞の分化にIL-2が関与していることから4q26-27にあるIL-2の遺伝子座が欠失しているため，患児の suppressor T細胞が減少しIgE産生抑制が不十分な結果，著しい高IgE血症が生じることが疑われた。

なお，本稿の要旨は，第30回日本先天異常学会(1990, 7)において発表した。

文 献

- 1) Golbus MS, Conte FA, Daentl DL: Deletion from the Long Arm of Chromosome 4(46, XX, 4q-) Associated with Congenital Anomalies. J Med Genet 10: 83-85, 1973
- 2) Ferrier S, Freund M: A propos d'un cas de deletion du bras long du chromosome B4(b4q-). Arch Genet (Zur) 47: 16-26, 1974
- 3) Van Kempen C: A patient with congenital anomalies and a deletion of the long arm of chromosome 4[46, XX, del(4)(q31)]. J Med Genet 12: 204-212, 1975
- 4) Back E, Hertel C, Vogel M et al: Deletion of the long arm of chromosome 4(46, XX, del(4)(q31)) in a patient with congenital anomalies. Ann Genet 20: 294-296, 1977
- 5) Frias JL, Nelson RM, Ray SL: Deletion of the long arm of chromosome 4: A clinically identifiable syndrome? Birth Defects 14: 355-358, 1978
- 6) Townes PL, White M, Di Marzo SV: 4q-Syndrome. Am J Dis Child 133: 383-385, 1979
- 7) Mitchell JA, Packman S, Loughman WD et al: Deletion of different segments of the long arm of chromosome 4. Am J Med Genet 8: 73-89, 1981
- 8) Davis JM, Clarren SK, Salk DJ: Brief clinical report: The del(4)(q31) syndrome—A recognizable disorder with atypical robin malformation sequence. Am J Med Genet 9: 113-117, 1981

表2 Review of 4q Syndrome

| | Sex | Birth wt | Failure to thrive | M.R. | Microcephalus | Short saddle nose | Hyper-telorism | Epicanthal folds | Satyr ears | Cleft palate | Clinodactyly of 5th finger | C.H.D. | Others |
|------------------------------------|-----|----------|-------------------|------|---------------|-------------------|----------------|------------------|------------|--------------|----------------------------|--------|---|
| (I) del(4)(q31 qter) | | | | | | | | | | | | | |
| 1. Golbus et al ¹⁾ | F | T-AFD | + | ± | - | + | - | - | + | + | + | + | 4mo † |
| 2. Ferrer et al ²⁾ | F | " | + | ± | + | + | + | + | - | + | + | + | 4mo † |
| 3. Van Kempen et al ³⁾ | M | preT-AFD | + | + | + | + | + | + | + | + | + | - | |
| 4. Back et al ⁴⁾ | F | T-AFD | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | |
| 5. Frias et al ⁵⁾ | M | " | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | 1hr † |
| 6. Townes et al ⁶⁾ | M | preT-AFD | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | 1hr † |
| 7. Mitchell et al ⁷⁾ | F | T-AFD | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | 15mo † |
| 8. " | F | " | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | 23d † |
| 9. " | F | " | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | |
| 10. " | F | " | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | |
| 11. Davis et al ⁸⁾ | F | " | - | + | - | + | - | - | + | + | + | - | |
| 12. Lipton et al ⁹⁾ | F | " | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | |
| 13. Hisatomi et al ¹⁰⁾ | F | " | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | |
| 14. Chudley et al ¹¹⁾ | F | " | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | |
| 15. Frappa et al ¹²⁾ | M | " | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | |
| 16. Berger et al ¹³⁾ | F | " | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | 23d † |
| (II) del(4)(q33 qter) | | | | | | | | | | | | | |
| 1. Mitchell et al ⁷⁾ | F | T-AFD | + | ± | - | + | - | + | - | - | - | - | |
| (III) del(4) interstitial deletion | | | | | | | | | | | | | |
| 1. Watanabe et al ¹⁴⁾ | F | T-AFD | + | + | - | + | - | - | - | - | - | + | del(4)(q31 q33) or (q33 q35) |
| 2. Mitchell et al ⁷⁾ | F | " | - | + | - | - | + | + | - | - | - | + | cong. hypothyroidism hypothyroidism hypo γ-globulinemia |
| 3. " | F | T-SFD | + | + | - | - | - | - | - | - | - | - | pan aminoaciduria |
| 4. " | F | " | + | + | + | + | + | + | - | - | + | + | del(4)(q21.1 q25) del(4)(q27 q31.1) |
| 5. Present case | F | " | + | + | + | + | + | + | - | - | + | - | hyper IgE del(4)(q27 q31.22) |

T-AFD: term appropriate for date, T-SFD: term small for date, M.R.: mental retardation, C.H.D.: congenital heart disease.

- 9) **Lipson A, Collis J, Green C**: Partial deletion of the long arm of chromosome 4: A clinical syndrome. *J Med Genet* 19: 155-157, 1982
- 10) 久富 雄, 大曾根淳, 坂井希美子: 染色体第4番長腕欠損 [46, XX, del(4)(q31)] 例. 産婦の実際 31: 1295-1296, 1982
- 11) **Chudley AE, Pabello PD, Bingham W et al**: Letter to Editor: Del (4)(q31) syndrome. *Am J Med Genet* 13: 341-343, 1982
- 12) **Frappaz D**: Chromosome 4q- syndrome. *Pediatrics*, XXXV (4) 261, 1983
- 13) **Berger A, Dar H, Reiter A et al**: Chromosome 4q deletion syndrome: A case report. *Isr J Med Sci* 19: 850-852, 1983
- 14) 渡辺正規, 渡辺善一郎, 小川俊一ほか: 右主肺動脈閉鎖, 心室中隔欠損, 動脈管開存, 左上大静脈遺残, 両側重複腎盂・尿管を伴った4q interstitial deletionの1例. *小児臨* 41: 535-540, 1985
- 15) 戸田顕彦, 与座明雄, 龍神美穂ほか: 著明な高IgE血症を伴った重症複合免疫不全症の疑われた1例. *小児内科* 19: 897-901, 1987
- 16) 大柴顕洋: 高IgE症候群. *臨床免疫* 21: 1961-1968, 1989
- 17) 松橋直編: 免疫の新しい考え方Q&A. 協同企画通信, 東京 (1986)
- 18) 奥平博一: IgE抗体産生の調節. *臨床免疫* 20: 38-49, 1988