

図4 エックス線 CT 写真

- a. 過剰歯を含む水平断（縦線：図 b のスライス面，横線：図 c のスライス面，\*：過剰歯根尖部）
- b. 矢状断（矢印：歯胚）
- c. 前頭断（\*：過剰歯根尖部，矢印：切歯管）
- d. 3D 再構成画像（矢印：過剰歯）

やや鼻中隔よりには有茎性の異所性歯を認めた（図 5 a, b）。1% キシロカイン（10 万倍エピネフリン含有）を局所麻酔し，周囲粘膜を切除した。粘膜剥離を進めると，切歯孔付近まで連続した棚状軟組織を認めたため茎部にて切除し，過剰歯と一塊として摘出した（図 5 c, d）。電気メスにて止血後，切除面をサージセル<sup>®</sup>で被覆し終了した。摘出物は，軟組織に被覆された部位も含めて大きき 15 mm×5 mm×5 mm であった（図 5 e）。菌冠に相当する部位の色調は黄褐色で，表面は粗造であった。摘出物のエックス線写真から，歯様構造物は歯根未完成歯に類似した形態で，内部に歯髓腔様の構造を有すると考えられた（図 5 f）。

術後の合併症はなく創傷治癒は良好であった。新たな過剰歯発生の有無を含めて定期的な経過観察を行っていく方針である。  
摘出物の病理組織学的所見および診断（図 6）：摘出し

た歯様構造物は，エナメル質，象牙質，セメント質，歯根膜および歯髓組織が，正常な歯と同様に配置された構造をとっていた。歯髓は委縮し象牙芽細胞をほとんど認めず壊死していた。その周囲には，リンパ球および形質細胞等の炎症性細胞の浸潤，密集した線維性結合組織からなる炎症性肉芽組織を認めた。根尖周囲には，歯根肉芽腫に類似する柵状に伸展した上皮組織と壊死組織を認めた。以上の病理組織学的所見より，右鼻腔内の異所性過剰歯と診断された。

### 考 察

鼻腔内に認められる過剰歯は，その萌出部位や形態から正中歯との関連が示唆される。正中歯の発生機序については，一般的な過剰歯の場合と同様に，①先祖返り説，②歯胚分裂説，③歯堤の過剰形成説が提唱されている<sup>1-4)</sup>。

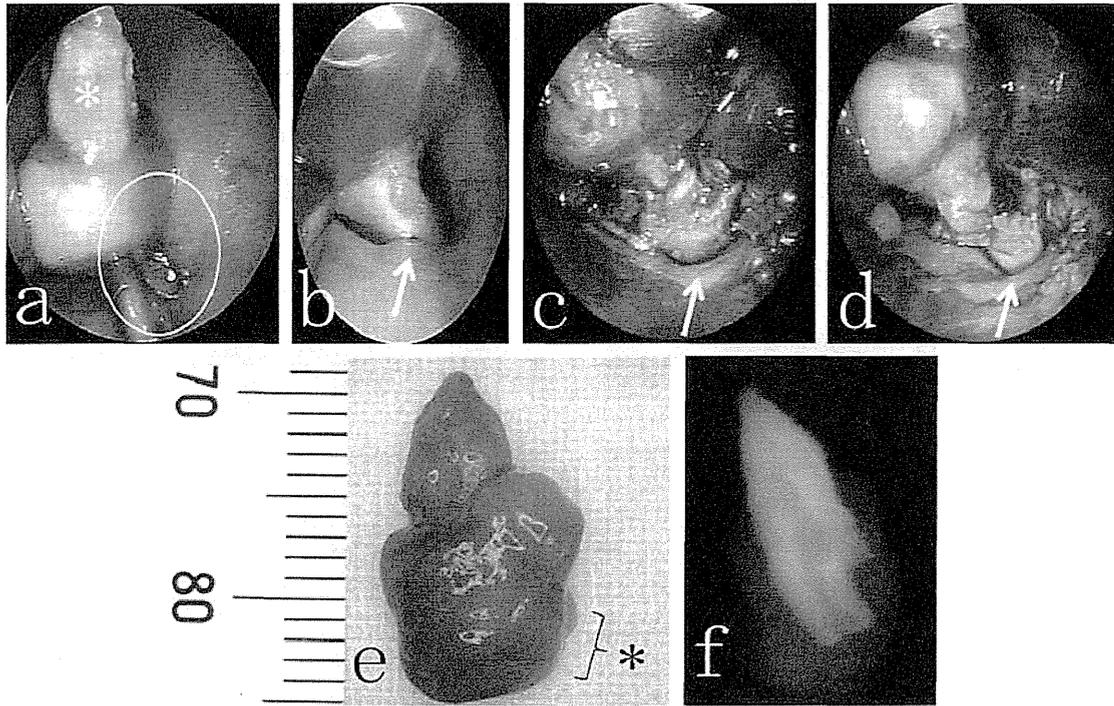


図5 術中写真

- a. 過剰歯全体像 (\*: 歯冠相当部, 丸枠: 有茎性の基部)
- b. 有茎性の基部拡大図 (矢印: 切歯孔)
- c. 粘膜剥離の後, 切歯孔へ続く柵状組織を明示 (矢印: 切歯孔)
- d. 図cの柵状組織とその切断部位 (矢印: 切歯孔)
- e. 摘出物の外観 (\*: 切断部位)
- f. 摘出物のエックス線写真像

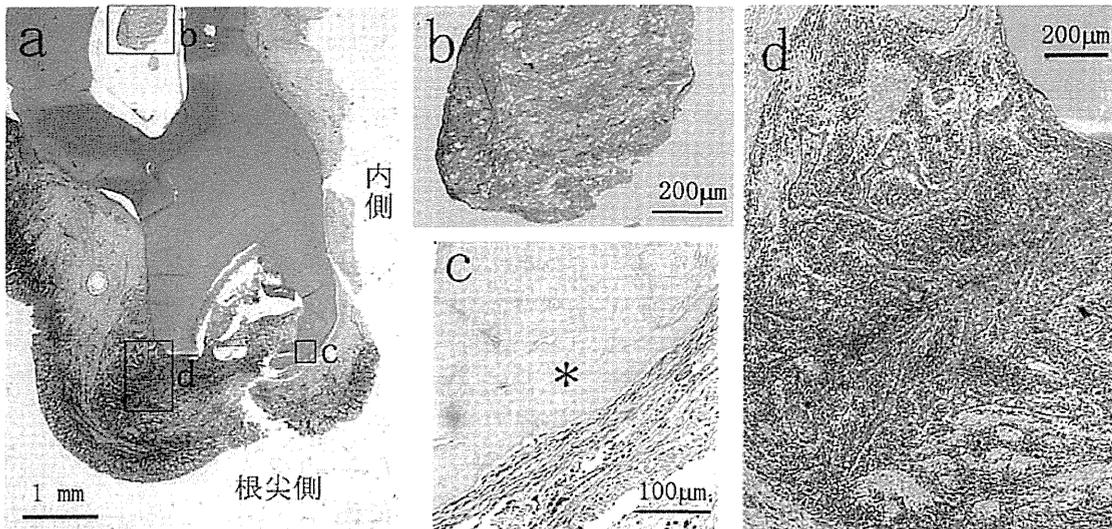


図6 摘出物の病理組織画像 (HE 染色)

- a. 弱拡大
- b. 壊死した歯髄組織 (強拡大)
- c. セメント質 (\*) と周囲の歯根膜細胞 (強拡大)
- d. 根尖部の柵状に増殖した上皮 (強拡大)

①は、古代の生物種において、切歯が3本存在したことに着目した仮説である。②は、一つの歯胚が何らかの異常により二つに分かれ、一方が正常な切歯に、他方が過剰歯に成長したとする仮説である。③は、異常に活性化した歯堤の過成長により、過剰歯胚が発生したとする仮説である。現在のところ、③が最も広く支持されている。さらに正中歯の場合は唇顎口蓋裂との関連も推定されている<sup>4)</sup>。しかし、正中歯を含めて一般的な過剰歯の詳細な発生機序は未だ解明されていない。上顎前歯部においては、胎生期に乳切歯の歯胚、顎前骨、切歯管とその内部を走行する神経・血管、鼻腔などが、狭い領域でほぼ同時期に発生する<sup>5)</sup>。また、歯の発生には上皮と神経堤由来の間葉組織との相互作用が必須である<sup>7,8)</sup>。したがって、臨床現場で遭遇する正中歯の位置、形態、数、萌出方向と萌出部位などは、胎生期における歯堤とその周辺組織の発生と異常が密接に関連して生じた結果であると推定される。

本症例では、犬歯様の形態をした過剰歯が有茎性の腫瘤とともに鼻腔内に孤立して存在していた。腫瘤は可動性を有し基部に向かって紡錘状の細い柵状組織となり切歯管内へ連続していた。摘出物の病理組織所見から、歯髄は壊死し根尖周囲には歯根肉芽腫様組織を認めた。歯根の形成状況は永久切歯歯胚よりも乳切歯に近かった。患児は顎骨内に正中歯を指摘された既往がなく、乳切歯および永久切歯歯胚の位置異常は認めなかった。これらの所見から、本症例では胎生期の切歯管形成領域に発生した過剰歯胚が周辺組織とともに成長しながら鼻腔側に迷入した結果、右鼻腔底の切歯孔から鼻腔内に出現するに至ったと推定される。顎骨に埋伏する正中歯では切歯管と近接する例が珍しくない。本症例にみられた過剰歯と切歯管との直接的な関連を示す所見が、正中歯の発生機序を解明する上で何らかの手がかりになることが期待される。また、本症例では過剰歯の歯冠に明らかな実質欠損を認めなかった。したがって、過剰歯が鼻症状を引き起こす感染源となった機序として、鼻腔内において微生物感染が過剰歯の歯周組織を介して根尖周囲へ拡大し、炎症性肉芽組織を形成するとともに、根尖孔より歯髄に感染が波及し歯髄壊死をきたした可能性が考えられる。

鼻腔内の異所性歯の診断には、鼻鏡や内視鏡による鼻孔からの観察とともに、CT検査が極めて有用である<sup>9,10)</sup>。CT画像では、鼻腔内の歯の形態、萌出方向、位置、数、上顎骨および上顎乳切歯・永久切歯との関連を詳細に解析することができる。また、鼻腔内の外来性異物、歯牙腫、骨腫、石灰化囊胞性歯原性腫瘍、悪性腫瘍

などとの鑑別診断にも有用である<sup>11)</sup>。鼻腔内の異所性歯は、異物や感染源として鼻閉感、鼻汁、鼻出血、局所疼痛、異物感など多様な症状の原因となり、耳鼻科を受診する機会が多い。一方、歯科で普及しているパノラマエックス写真は、上顎前歯部の鼻腔底付近に存在する不透過物の鮮明な描出には必ずしも適さない。したがって、鼻腔内の異所性歯は歯科よりも耳鼻科で発見されることが多いと考えられる。摘出の時期は、顎骨内にある正中歯と同様に自覚症状の程度、上顎骨への植立状態、上顎永久切歯との位置関係、上顎永久切歯の形成状態などを考慮して決められる<sup>12-15)</sup>。小児の場合、上顎永久切歯の形成状態および過剰歯との位置関係が特に重要である。摘出方法としては、鼻内視鏡手術手技の普及とともに、近年では鼻内視鏡を用いた鼻腔からの摘出法が広く行われている<sup>16-18)</sup>。

本症例では、鼻症状を契機としてかかりつけ耳鼻科医により鼻腔内に歯様異物が発見された。また、異物が正中歯と関連する可能性もあることから当科を紹介された。患児には齲蝕菌がほとんどなく、歯科医院でのエックス線検査を頻繁に受けた既往はなかった。したがって、本症例の臨床経過からは顎骨内の逆生正中歯が徐々に鼻腔に萌出したのか、過剰歯胚が発生初期から右鼻腔底近傍に位置していたのかは特定できなかった。

治療は、本院耳鼻咽喉科と連携して全身麻酔下で内視鏡を用いて行った。手術操作は耳鼻科医が行い、当科は術中に過剰歯と切歯管、上顎骨、上顎永久切歯歯胚などとの関係について情報提供する役割を分担した。術後の経過は今のところ良好である。しかし、過剰歯抜去後に抜去した周辺での過剰歯再発例も報告されている<sup>19)</sup>。今後も、かかりつけ耳鼻科医および歯科医と連携し、注意深く経過観察する方針である。鼻腔底は解剖学的に口蓋と連続する領域であり、臨床的に耳鼻科と歯科の境界領域でもある。したがって、小児歯科臨床においても、患児に難治性の鼻症状を認めた場合は多種多様な可能性を念頭に置いて、早期に耳鼻科と連携しながら診療することが重要である。

## 結 論

今回我々は、6歳8か月の男児の右鼻腔内に異所性過剰歯を認めた1例を経験した。過剰歯の形態は犬歯様で歯根相当部は軟組織腫瘤に包まれ切歯孔へと続いていた。上顎骨の吸収像および乳切歯・永久切歯歯胚の位置異常は認めなかった。本院耳鼻咽喉科と連携し、鼻内より内視鏡下に腫瘤基部で切除し腫瘤と過剰歯を一塊として摘出した。術後の経過は良好である。再発に注意しな

から経過観察を行う方針である。

## 文 献

- 1) Stellzig A, Basdra EK, Komposch G: Mesiodentes: incidence, morphology, etiology, *J Orofac Orthop*, 58: 144-153, 1997.
- 2) Van Buggenhout G, Bailleul-Forestier I: Mesiodens, *Eur J Med Genet*, 51: 178-181, 2008.
- 3) Hyun HK, Lee SJ, Lee SH, Hahn SH, Kim JW: Clinical characteristics and complications associated with mesiodentes, *J Oral Maxillofac Surg*, 67: 2639-2643, 2009.
- 4) Rajab LD, Hamdan MA: Supernumerary teeth: review of the literature and a survey of 152 cases, *Int J Paediatr Dent*, 12: 244-254, 2002.
- 5) Barteczko K, Jacob M: A re-evaluation of the premaxillary bone in humans, *Anat Embryol*, 207: 417-437, 2004.
- 6) Radlanski RJ, Emmerich S, Renz H: Prenatal morphogenesis of the human incisive canal, *Anat Embryol*, 208: 265-271, 2004.
- 7) Chai Y, Jiang X, Ito Y, Bringas P Jr, Han J, Rowitch DH, Soriano P, McMahon AP, and Sucov HM: Fate of the mammalian cranial neural crest during tooth and mandibular morphogenesis, *Development*, 127: 1671-1679, 2000.
- 8) Soukup V, Epperlein HH, Horáček I, Cerný R: Dual epithelial origin of vertebrate oral teeth, *Nature*, 455: 795-798, 2008.
- 9) Moreano EH, Zich DK, Goree JC, Graham SM: Nasal tooth, *Am J Otolaryngol*, 19: 124-126, 1998.
- 10) Krishnan B, Parida PK, Gopalakrishnan S, Satyaparakash MV: An unusual cause of epistaxis in a young patient: the supernumerary nasal tooth, *Oral Maxillofac Surg*, 17: 315-317, 2013.
- 11) Choudhury B, Das, AK: Supernumerary tooth in the nasal cavity, *MJAFL*, 64: 173-174, 2008.
- 12) Koch H, Schwartz O, Klausen B: Indications for surgical removal of supernumerary teeth in the premaxilla, *Int J Oral Maxillofac Surg*, 15: 273-281, 1986.
- 13) 角尾明美, 鈴木康生, 佐々竜二: 上顎正中中部逆生理伏過剰歯の顎骨内の動きに関する研究-パノラマエックス線写真による経年的観察-, *小児歯誌*, 34: 960-971, 1996.
- 14) 岩寺信嘉, 種市梨紗, 篠口杏子, 野島靖子, 南川 元, 吉原俊博, 八若保孝: 口蓋に沿って後方へ移動した上顎正中埋伏過剰歯の2例, *小児歯誌*, 49: 465-473, 2011.
- 15) Iwai T, Aoki N, Yamashita Y, Omura S, Matsui Y, Maegawa J, Tohrai I: Endoscopic removal of bilateral supernumerary intranasal teeth, *J Oral Maxillofac Surg*, 70: 1030-1034, 2012.
- 16) Kim DH, Kim JM, Chae SW, Hwang SJ, Lee SH, Lee HM: Endoscopic removal of an intranasal ectopic tooth, *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 67: 79-81, 2003.
- 17) Sanei-Moghaddam A, Hyde N, Williamson P: Endoscopic removal of a supernumerary tooth from the nasal cavity in an adult, *Br J Oral Maxillofac Surg*, 47: 484-485, 2009.
- 18) Clementini M, Morlupi A, Agrestini C, Di Girolamo M, Di Girolamo S, Ottria L: Endoscopic removal of supernumerary tooth from the nasal cavity of a child: a case report, *Oral Implantol (Rome)*, 5: 21-25, 2012.
- 19) 両側下顎埋伏過剰歯の抜去後に同部位に新たな過剰歯が発生した1例: 中本紀道, 依田哲也, 中本 文, 安部貴大, 佐藤 毅, 坂田康彰, *日口外誌*, 56: 506-510, 2010.

## Endoscopic Removal of Intranasal Supernumerary Tooth in Cooperation with Otorhinolaryngologists at Kyushu University Hospital

Keiji Masuda<sup>1)</sup>, Haruyoshi Yamaza<sup>2)</sup>, Soichiro Nishigaki<sup>2)</sup>, Takako Ogasawara<sup>1)</sup>  
Ken-ichi Yanagita<sup>1)</sup>, Yuuta Hirofujii<sup>2)</sup> and Kazuaki Nonaka<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>*Department of Pediatric Dentistry and Special Needs Dentistry, Kyushu University Hospital*

<sup>2)</sup>*Section of Pediatric Dentistry, Division of Oral Health, Growth and Development,*

*Kyushu University Faculty of Dental Science*

*(Chief: Prof. Kazuaki Nonaka)*

We report a case of an intranasal supernumerary tooth detected in a 6-year-8-month-old boy. The patient was suffering from recurrent bleeding and discharge from the right nasal cavity. An endoscopic inspection performed by a local physician found a crown-like whitish object in the right nostril, and he was referred to our department for diagnosis and treatment. Computed tomography of the nasal cavity showed a radiopaque mass resembling a tooth, which was incompletely covered by a sleeve of nasal mucosa on the floor of the right nasal cavity. Fully erupted primary dentition and no defects of permanent tooth germs were noted, findings consistent with a diagnosis of intranasal supernumerary tooth. In cooperation with otorhinolaryngologists in our hospital, the supernumerary tooth was excised from the base of the sleeve of nasal mucosa using endoscopic surgery. There was no bony socket. A histologic examination of the specimen showed a tooth structure consisting of enamel, dentin, cementum, and necrotic pulp tissue with an ordinary arrangement. Inflamed granulation tissue was also seen around the tooth. The postoperative course was satisfactory and there was no recurrence.

**Key words :** Intranasal tooth, Mesiodens, Endoscopic surgery

## Dandy-Walker variant の患児に 歯の形成不全症の合併が疑われた 1 例

増田 啓次<sup>1)</sup> 中村 志保<sup>2)</sup> 山口 登<sup>3)</sup>  
小笠原 貴子<sup>1)</sup> 山座 治義<sup>2)</sup> 西垣 奏一郎<sup>2)</sup>  
柳田 憲一<sup>1)</sup> 廣藤 雄太<sup>2)</sup> 野中 和明<sup>2)</sup>

**要旨:** Dandy-Walker variant は Dandy-Walker malformation の軽症型で、小脳虫部の発生異常と第四脳室の嚢胞状拡張を主な特徴とする。我々は Dandy-Walker variant の患児に歯の形成不全症の合併が疑われた 1 例を経験した。

患児は初診時年齢 10 歳 5 か月の男児で、歯の実質欠損を伴わない  $\overline{6}$  の根尖性歯周炎およびこれと関連する右側下顎骨周囲膿瘍の精査加療を目的に当科を紹介受診した。Dandy-Walker variant に合併する重度の精神発達遅滞のため診療に協力が得られず、精査加療は全身麻酔下にて行った。デンタルエックス線検査により  $\overline{6}$  を含めた永久歯多数に細い歯根、希薄な象牙質および歯髓腔の拡大を認めたため、歯質の脆弱化をきたす何らかの歯の形成不全症が強く疑われた。しかし歯の色調・外観の異常、破折、著明な咬耗・摩耗はいずれも認めず確定診断には至らなかった。 $\overline{6}$  は脆弱な歯質に生じた微細な亀裂から徐々に歯髓感染を起こし、根尖性歯周炎から膿瘍形成に至ったものと推定された。治療として感染根管処置、既製冠による歯冠修復および根尖搔爬を行った。その後、 $\overline{6}$  にも同様の症状が出現したため、全身麻酔下にて感染根管処置、既製冠による歯冠修復および根尖搔爬を行った。同時に症状のない  $\overline{6}$  については予防的に既製冠装着による歯冠保護を行った。現在のところ、これらの処置歯の経過は良好である。しかし、歯質の脆弱化が疑われる他の永久歯にも同様の歯髓感染が生じる可能性がある。今後も定期的な口腔衛生指導を行いながら注意深く経過観察する方針である。

**Key words:** Dandy-Walker variant, 歯牙異形成症, 脆弱歯質

### 緒言

Dandy-Walker variant (DWV) は、Dandy-Walker malformation (DWM) の一亜型として、1976 年に Harwood-Nash らが初めて報告した<sup>1)</sup>。DWM は脳の先天奇形のひとつで、小脳虫部の発生異常とそれに伴う第四脳室の嚢胞状拡張を特徴とする。典型例では①小脳虫部低形成、②第四脳室の嚢胞状拡張、③静脈洞交会・横静脈洞・小脳テントの挙上に伴う後頭蓋窩の拡大が認められる<sup>2,3)</sup>。一方 DWV は、DWM と比較して第四脳室の嚢胞状拡張お

よび後頭蓋窩の拡大が軽度な症例とされる<sup>3,4)</sup>。診断は頭部 MRI および CT 画像所見をもとに行われる。DWM, DWV とともに中枢神経系を含めた種々の全身合併症が報告されている<sup>5-9)</sup>。しかし、歯・歯周組織・歯列咬合にみられる合併症は報告が少なく、歯の形成不全症の合併の有無についても詳細は不明である<sup>9,10)</sup>。

今回、我々は DWV の患児に歯の形成不全症の合併が疑われる 1 例を経験した。患児の歯科的特徴と治療経過について考察を加え報告する。なお、本症例の公表について保護者の同意を得ている。

### 症例

患児：初診時年齢 10 歳 5 か月（男児）

主訴： $\overline{6}$  部頰側歯肉の腫脹と疼痛

現病歴：1 歳頃より某施設内の歯科診療所にて定期的に口腔清掃指導を受けていた。乳歯列期にエナメル質形成不全症もしくは象牙質形成不全症の診断・治療を受けたことはなかったという。9 歳 10 か月時、下顎右側臼歯

<sup>1)</sup>九州大学病院小児歯科・スペシャルニーズ歯科

<sup>2)</sup>九州大学大学院歯学研究院小児口腔医学分野

福岡市東区馬出 3-1-1

(主任：野中和明教授)

<sup>3)</sup>医療法人プラタナス会・いざき歯科

福岡市中央区伊崎 3-13

(院長：岩本憲明)

(2013 年 11 月 13 日受付)

(2014 年 2 月 7 日受理)

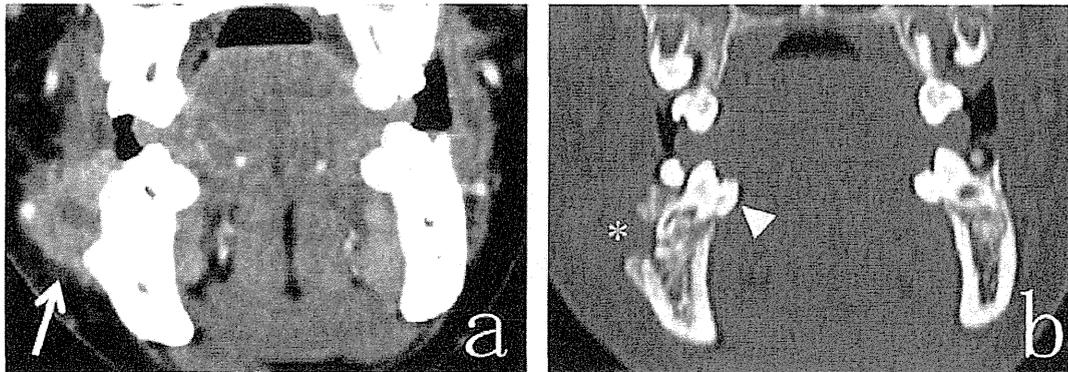


図1 造影CT像

- a. 軟組織モード (矢印: 6] 部頬側の炎症性病変, 内部に low density area を認める)  
 b. 硬組織モード (\*: 皮質骨の吸収断裂像, 矢頭: 6] 歯冠)

部頬側歯肉に腫脹と疼痛が出現した。同歯科診療所を受診したところ菌性感染を疑われた。しかし視診・触診では 6 ED] 歯冠に実質欠損および破折を認めず, 感染源の特定には至らなかった。抗生剤投与により疼痛症状は軽快したものの, 約6か月間腫脹が消失しないため, 腫瘍性病変の可能性を疑われ精査・加療を目的に当院顎口腔外科を紹介受診した。

精神発達遅滞および脳性麻痺による体動をコントロールするため, 静脈内鎮静下にて超音波検査および造影CT検査が施行された。その所見から, 6] 歯根周囲の炎症性病変が皮質骨を吸収しながら頬側へ拡大し, 膿瘍もしくは肉芽組織を形成したものと考えられた (図1)。

原因歯と考えられる 6] および関連する炎症性病変の精査・加療を目的に, 当院顎口腔外科より当科を紹介され初診となった。

既往歴: #1. DWV, #2. 重度精神発達遅滞, #3. 脳性麻痺

母親の妊娠分娩歴に異常なく, 児は在胎41週6日, 出生体重3,842gで仮死なく出生した。4か月健診で定顎を認めず当院小児科を紹介受診し, 精査の結果, DWVと診断された。

家族歴: エナメル質形成不全症・象牙質形成不全症を含め, 歯の形成不全症を有する者はいない。

身体所見:

(全身所見) 当科初診時の身長は128cm, 体重は17kgで, ローレル指数は81(標準値116~144)であった。DWVに合併する脳性麻痺のため自立歩行困難で, 車いすを使用していた。

(口腔外所見) 顔貌はやや非対称で右側頬部に軽度の腫脹を認めた (図2a)。右顎下部には大豆大で可動性のあ

るリンパ節を1個触知した。

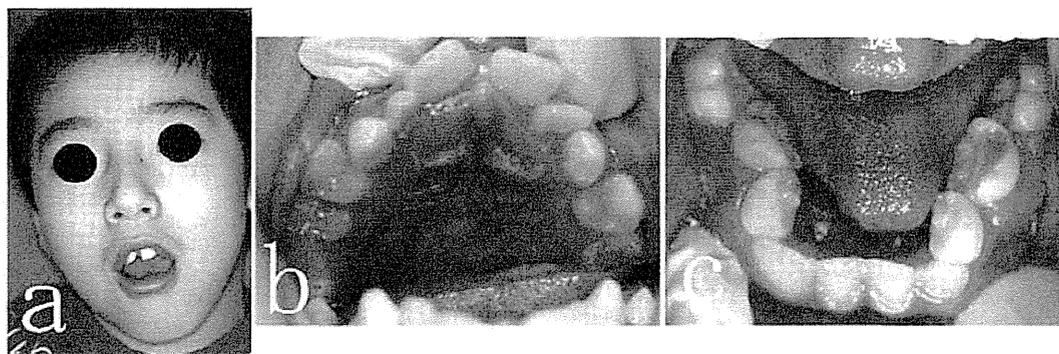
(口腔内所見) 6] 頬側に弾性やや硬で境界明瞭な腫瘍を認めた。明らかな波動は触知できなかった。6] を含め, 萌出歯には色調および外観の異常, 齲蝕, 破折, 著しい咬耗・摩耗はいずれも認めなかった (図2b, c)。2|2] はともに 1|1] に比して歯冠幅径が大きく, それぞれ下顎犬歯との融合歯が疑われた (図2c)。上下顎とも歯列弓の狭窄と歯の叢生を認めた (図2b, c)。咬合は臼歯部のみで咬合し, 前歯部は開咬であった。

検査所見: 初診時に施行した下顎骨側斜位撮影検査では, 6] 歯根は細く象牙質の希薄化が疑われた (図3a)。また根尖部には境界やや不明瞭な類円形の透過像を認めた (図3a)。6] および 7 5 4 | 4 5 7 歯胚においても歯髓腔の拡大と象牙質の希薄化が疑われた (図3a, b)。

臨床診断: #1. 6] 慢性根尖性歯周炎, #2. #1に起因する右側下顎骨周囲膿瘍

治療方針: DWVに合併する重度の精神発達遅滞のため患児の協力が得られず, 外来診療室での詳細な口腔内診査およびデンタルエックス線検査は施行できなかった。6] 根尖部透過像の原因については, 当科初診時に撮影した下顎骨側斜位撮影写真から 6] の歯質の脆弱化が一因であることは推定されたものの, 詳細は不明であった。

そこで, デンタルエックス線撮影と治療方針立案を含め, 口腔内診査・診断・治療を全身麻酔下に行う方針とした。保護者は, 患児が精神発達遅滞のため入院生活に十分適応できないのではないかと不安を抱き, 日帰り全身麻酔を強く希望した。そこで, 日帰り可能にするため1回の治療を最長2時間程度で終わるよう制限し, 診



d

6	5	4	C	B	1		1	2	C	4	5	6
6	E	D			2		1	2		D	E	6

図2 初診時写真

a: 正貌 b: 上顎歯列 c: 下顎歯列 d: 萌出歯

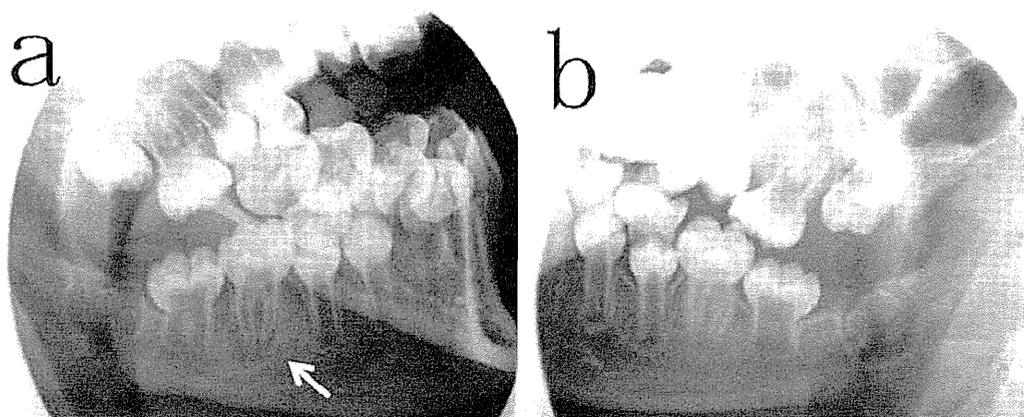


図3 下顎骨側斜位撮影

a: 下顎右側 (矢印: 6) 根尖部の透過像 b: 下顎左側

断と治療の内容によっては2回に分けて治療を行う計画を保護者に提案し、保護者の同意を得た。

### 経 過

初回の全身麻酔下治療において、まず全萌出歯のデンタルエックス線撮影を行った(図4)。654|456、62|6および未萌出の75|457 歯胚に希薄な象牙質および歯髓腔拡大を認めた。1|1の冠部歯髓腔は不明瞭で狭窄が疑われた。歯槽骨の希薄化・粗造化は認めなかった。6|について、エックス線検査・視診・触診を合わせても、歯髓と交通するような明らかな実質欠損は認めなかった。以上の所見から、多数歯に脆弱な歯

質を生じる何らかの歯の形成不全症が疑われた。6|根尖部の炎症性病変は、歯質が脆弱なために生じた微細な亀裂から徐々に細菌感染が進行し、慢性根尖性歯周炎から膿瘍形成に至ったものと推定された。そこで6|は感染根管治療を行い保存する方針とした。麻酔時間と治療時間の制約から初回は、口腔内診査、デンタルエックス線撮影、交換期乳歯の抜去までを行った。抜去乳歯の肉眼所見では、Eの咬合面に一部、象牙質に達する実質欠損を認めた(図5: 矢印)。しかし、これは齶蝕による実質欠損の可能性もあり、その他の抜去乳歯の肉眼所見も合わせ、歯の形成不全症を示す明らかな所見は認めなかった(図5)。

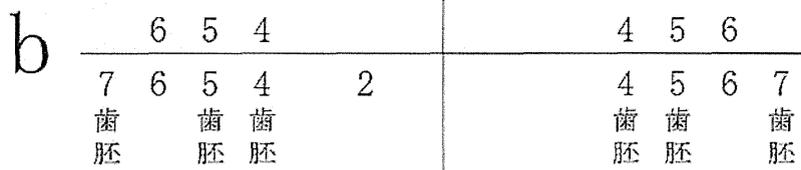
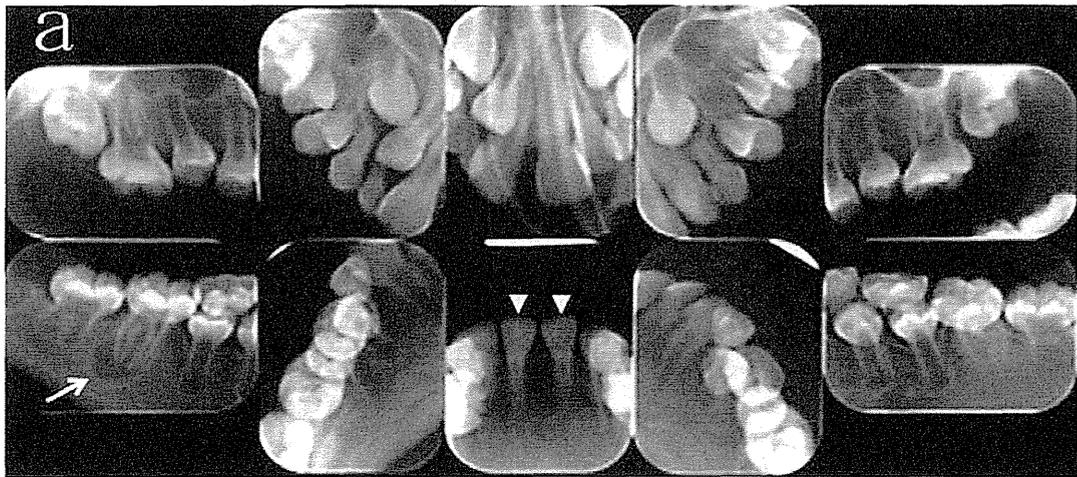


図4

a: 初回全身麻酔下で撮影したデンタルエックス線写真。6の根尖部には類円形の境界明瞭な透過像を認める(矢印)。I-Iの歯冠歯髄腔は狭窄を認めた(矢頭)。  
 b: エックス線写真で象牙質の希薄化と歯髄腔拡大を認めた歯と歯胚

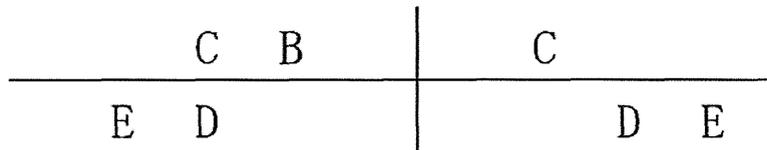
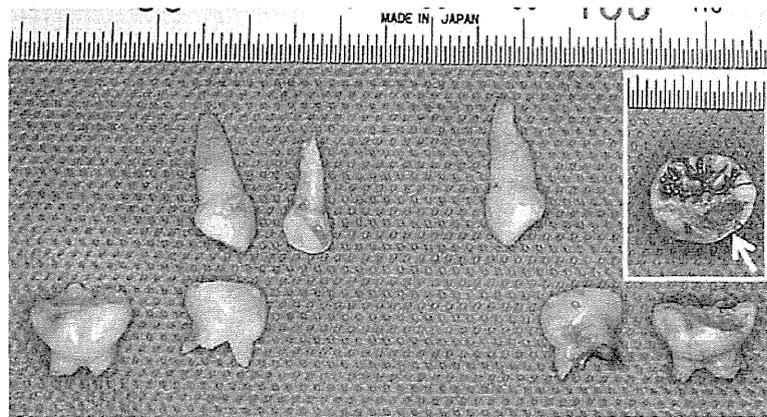


図5 初回全身麻酔下で抜去した乳歯  
 矢印: Eの咬合面に認めた象牙質に達する実質欠損

3か月後、2回目の全身麻酔下治療にて6の感染根管処置・水酸化カルシウム糊剤による根管充填・既製冠修復に加え、根尖搔爬を行った(図6a~c)。その他、萌

出中の永久歯にフィッシャーシーラントを行った。6に関する術後の経過は良好である(図6e)。

しかし、この処置の約2か月後、6にも明らかな齲

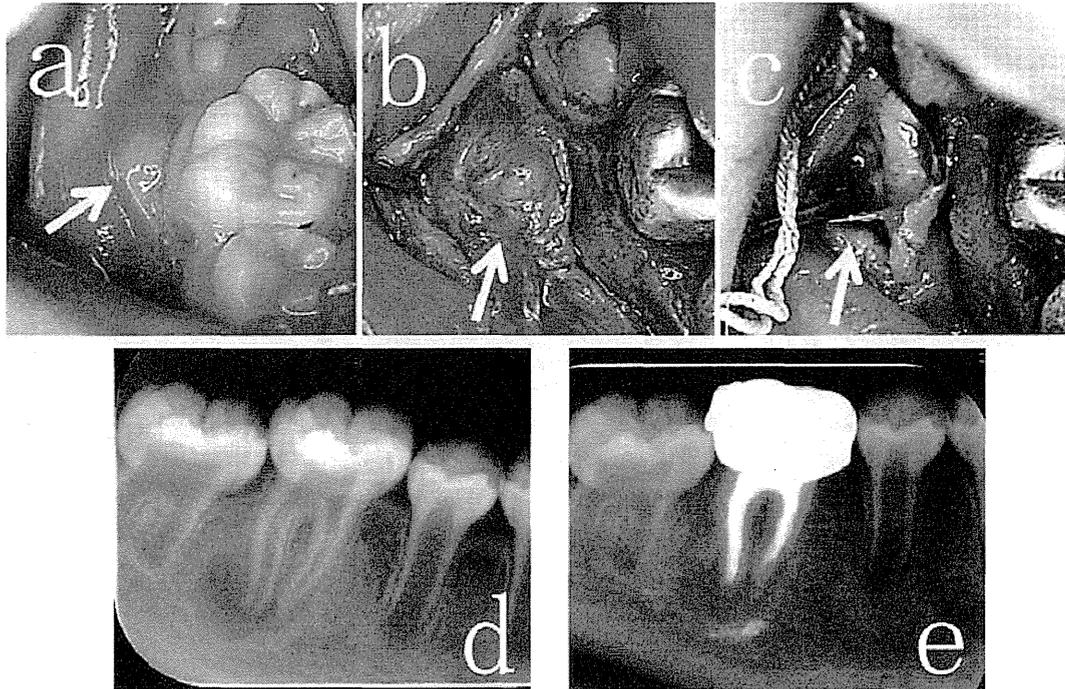


図6 6] の治療経過

- a: 6] 頬側歯肉腫脹 (矢印)
- b: 6] 頬側の粘膜骨膜弁剥離し膿瘍を包む組織を明示 (矢印)
- c: 排膿後, 6] 根尖部を搔爬 (矢印)
- d: 術前デンタルエックス線写真
- e: 術後2か月目のデンタルエックス線写真 (6] の感染根管処置を施行した3回目の全身麻酔下治療時に撮影)

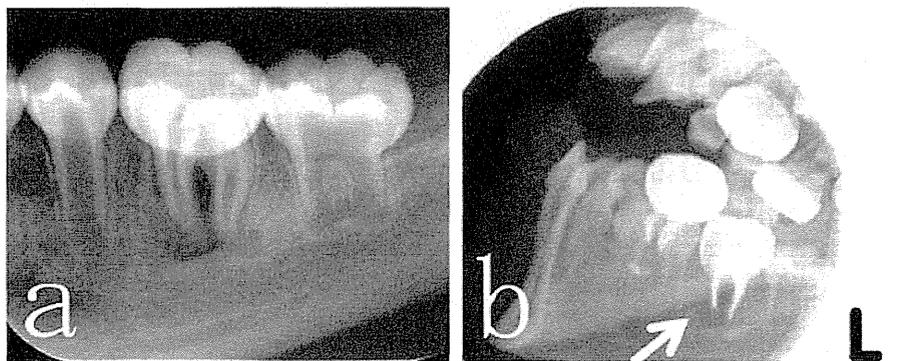


図7 6] の治療経過

- a: 術前デンタルエックス線写真
- b: 治療翌日の下顎骨側斜位撮影 (矢印: 6]

蝕を伴わない根尖病巣および骨膜下膿瘍が出現した。3回目の全身麻酔下治療を施行し、6] の感染根管処置・水酸化カルシウム糊剤による根管充填・既製冠修復・根尖搔爬を行った(図7)。さらに症状のない6|6については、歯冠保護のため予防的に既製冠を装着した。現在のところ、これらの処置歯の経過は良好である。しかし、他の歯にも形成不全が強く疑われるため、同様の症

状が出現する可能性がある。今後も定期的に口腔衛生指導を行いながら、注意深く経過観察する方針である。

### 考 察

DWV は DWM の一亜型であり、第四脳室の拡張および後頭蓋窩の拡大が DWM に比較して軽度な症例とされる<sup>1)</sup>。両者とも、小脳虫部の発生過程で生じた異常に

より第四脳室が嚢胞状に拡大することが主な病態と考えられている<sup>2-4)</sup>。DWMの全身合併症として、中枢神経系では脳梁欠損、髄膜瘤、水頭症、痙攣、精神運動発達遅滞、脳性麻痺などが報告されている<sup>5,6)</sup>。中枢神経系以外では、心室中隔欠損、ファロー四徴症などの先天性心奇形が多く報告されている<sup>5,7)</sup>。一方、DWVの全身合併症についても、DWMに比較すると少数ではあるものの、同様な合併症が報告されている<sup>8,9)</sup>。口腔顎顔面領域の合併症としては、口唇裂・口蓋裂・顎骨形成不全・矮小歯・歯列不正が報告されている<sup>7-10)</sup>。しかし、エナメル質形成不全症、象牙質形成不全症、歯牙異形成症など、歯質の脆弱化をきたす歯の形成不全症の合併について詳細は不明である。

本症例の当科来院契機となった歯科疾患は、視診・触診および画像検査から $\overline{6}$ 根尖部から顎骨に広がる炎症性病変であった。原因歯と考えられた $\overline{6}$ には、齲蝕・歯の破折といった明らかな歯の実質欠損および歯槽骨吸収をきたす重度の歯周炎を認めず、炎症性病変の原因は特定できなかった。しかし、エックス線検査所見で多数歯に象牙質の希薄化および歯髓腔の拡大を認めたことから、歯質の脆弱化をきたす何らかの歯の形成不全症の合併が疑われた。 $\overline{6}$ の歯髓感染の機序として、歯質が脆弱なために微細な亀裂が生じて徐々に細菌感染が進行し、慢性根尖性歯周炎から膿瘍形成に至った可能性が最も考えられた。類似の症状は、象牙質形成不全症や歯牙異形成症でも特徴的に認められる<sup>11-15)</sup>。それに加えて、象牙質形成不全症では、肉眼所見として歯の色調異常、著しい歯の咬耗・摩耗、エックス線検査所見として歯根部の委縮、歯髓腔の狭窄が特徴である<sup>11,12)</sup>。歯牙異形成症は、エナメル質・象牙質ともに形成が障害されるために歯質の脆弱化をきたす疾患である<sup>15)</sup>。臨床症状として歯の色調異常、形態異常、高い齲蝕罹患性、萌出遅延、埋伏歯などの特徴を示す<sup>13-15)</sup>。エックス線写真では、歯冠の輪郭が不明瞭で、歯髓腔も拡大し、全体的にエックス線不透過性の低下を示す<sup>13-15)</sup>。限局する特定領域の歯群にのみ認められる例では、局所性歯牙異形成症といわれる。発症原因や発症機序の詳細は未だ明らかにされていない<sup>15)</sup>。

本症例では、乳歯列期には歯の形成不全症の症状出現、診断、および治療を受けた既往はいずれもない。また保護者の問診結果および当院小児科の経過記録を検討したところ、胎児期、出産期、出生後を通して、永久歯に限定した形成不全を生じうる環境要因も認めなかった。これらに加え、抜去乳歯、永久歯の外観、色調、形態、エックス線検査所見および臨床経過を考え合わせて

も、エナメル質形成不全症、象牙質形成不全症、歯牙異形成症のいずれに該当するか、特定が困難であった。また、DWVの発症機序とされる小脳虫部の発生異常・第四脳室の嚢胞性拡張と、歯の形成不全症との関連も現在のところ不明である。

$\overline{6}$ 以外の永久歯についても歯質の脆弱化が疑われることから、 $\overline{6}$ と同様の歯髓感染が出現する可能性がある。しかし本症例ではDWVに合併する重度の精神発達遅滞のため症状の訴えや確認が極めて困難である。歯肉腫脹や歯髓壊死の臨床所見が明確に出現してから処置を検討せざるをえない可能性が極めて高い。実際に全身麻酔下で $\overline{6}$ の感染根管処置を行った約2か月後の定期観察で来院した際に、 $\overline{6}$ に $\overline{6}$ と同様の明確な炎症所見を認めた。そのため3回目の全身麻酔下での治療が必要となった。したがって、本症例では歯髓感染の早期発見・早期治療とともに予防もとりわけ重要となる。

エナメル質形成不全症・象牙質形成不全症・歯牙異形成症においては歯の破折・咬耗・摩耗の予防を目的として、萌出間もない幼若永久歯であっても、既製冠・コンポジットレジン冠などによる歯冠の被覆が行われることがある<sup>16,17)</sup>。そのような場合、鑄造冠や前装冠など審美性も考慮した永久修復へと順次移行させる。また特定歯への咬合圧集中を緩和するためスプリント療法も有効な場合がある<sup>17)</sup>。しかし、重度の精神発達遅滞を合併している場合、これらの予防的処置は困難を伴いやすい。また、歯の形成不全症に対する診断が確定できておらず、萌出歯に異常な咬耗・摩耗も認めない段階で、予防的全体被覆冠装着を行うべきか否かの判断は難しい。

本症例では3回目の全身麻酔下治療時に、 $\overline{6}$ の感染根管処置とともに臨床的に無症状の $\overline{6}$ 生活歯に対して予防的に既製冠を装着した。これは、患児が前歯部開咬で主に第一大臼歯を中心に咬合していたことと、審美的に金属の既製冠が許容範囲であるとの考えから行った処置である。今後は第二大臼歯も予防的既製冠装着の適応となると考えられる。しかし、本症例において咬合圧がより低いと考えられる小白歯・犬歯・前歯に同様の予防的歯冠保護が適応か否かは今後の検討課題である。

現在は、①歯面へのフッ化物の使用・フィッシャーシーラントによる歯質強化、②十分な歯面清掃によるプラーク定着期間の減少、③シヨ糖類の摂取を控える食習慣の確立、といったより侵襲度の低い一般的な方法を優先して行っている。しかし、歯髓腔の拡大を伴う象牙質形成不全症の場合は経時的に歯髓腔が閉塞し、歯髓感染を生じた場合に根管治療が困難となる可能性がある。症例によっては根尖搔爬・逆根管充填などより侵襲度の高い

処置の適応となることもある<sup>13)</sup>。定期的な口腔衛生指導を長期間継続し歯髄感染を予防するために、①歯科的病状とリスクを丁寧に説明して保護者の理解と協力を得る。②保護者と患児の負担増にならない程度に可能な限り来院間隔を短縮することも極めて重要である。さらに、歯髄感染の予防・早期発見・早期治療を強化するため、抜去歯や脱落歯については病理組織検査を、保護者の同意が得られれば遺伝子検査を行うなど、本症例の歯の形成不全症についてより詳細に解析することも今後の検討課題である。

## 結 論

1. DWV の患児に歯の形成不全症の合併が疑われた1例を経験した。
2.  $\overline{6|6}$  に生じた歯の実質欠損を伴わない慢性根尖性歯周炎は、象牙質形成不全症または歯牙異形成症にも認められる特徴である。しかし、現病歴、家族歴、臨床経過および臨床所見からは、歯の形成不全をきたす疾患の同定には至らなかった。
3. DWV に合併する重度の精神発達遅滞のため、全身麻酔下にて  $\overline{6|6}$  の感染根管処置・既製冠による歯冠修復・根尖搔把を行った。症状のない  $\underline{6|6}$  については、予防的に既製冠を装着し歯冠保護を行った。現在のところ経過は良好である。しかし、他の歯も類似の症状を示す可能性が考えられるため、今後も定期的に口腔衛生指導を行い注意深く経過観察する方針である。

本論文は第50回日本小児歯科学会大会（2012年、東京）にて発表した内容を加筆修正したものである。

## 文 献

- 1) Harwood-Nash, DC, Fita, CR: *Neuroradiology in Infants and Children*, St. Louis: Mosby, 1014-1019, 1976.
- 2) Benda CE: The Dandy-Walker syndrome or the so-called atresia of the foramen Magendie, *J Neuropathol Exp Neurol*, 13: 14-29, 1954.
- 3) Shekdar K: Posterior fossa malformations: Semin *Ultrasound CT MR*, 32: 228-241, 2011.
- 4) Parisi MA, Dobyns WB: Human malformations of the mid-brain and hindbrain: review and proposed classification scheme, *Mol Genet Metab*, 80: 36-53, 2003.
- 5) Hart MN, Malamud N, Ellis WG: The Dandy-Walker syndrome. A clinicopathological study based on 28 cases, *Neurology*, 22: 771-780, 1972.
- 6) Hirsch JF, Pierre-Kahn A, Renier D, Sainte-Rose C, Hoppe-Hirsch E. The Dandy-Walker malformation. A review of 40 cases, *J Neurosurg*, 61: 515-522, 1984.
- 7) Pascual-Castroviejo I, Velez A, Pascual-Pascual SI, Roche MC, Villarejo F: Dandy-Walker malformation: analysis of 38 cases, *Childs Nerv Syst*, 7: 88-97, 1991.
- 8) Sasaki-Adams D, Elbabaa SK, Jewells V, Carter L, Campbell JW, Ritter AM. The Dandy-Walker variant: a case series of 24 pediatric patients and evaluation of associated anomalies, incidence of hydrocephalus, and developmental outcomes., *J Neurosurg Pediatr.*, 2: 194-199, 2008.
- 9) Akgul A, Babaroglu S, Bahar I, Bokesoy I, Birincioglu L, Cobanoglu A: An unusual combination: aortic arch coarctation associated with Dandy-Walker variant. *Int J Cardiol* 113: 258-260, 2006.
- 10) Kusumoto Y, Shinozuka O: Oral findings and dental treatment in a patient with Dandy-Walker syndrome: a case report, *Spec Care Dentist*, in press, 2013.
- 11) Hart PS, Hart TC: Disorders of human dentin. *Cells Tissues Organs*, 186: 70-77, 2007.
- 12) Barron MJ, McDonnell ST, Mackie I, Dixon MJ: Hereditary dentine disorders: dentinogenesis imperfecta and dentine dysplasia, *Orphanet J Rare Dis*, 3: 31, doi: 10.1186/1750-1172-3-31, 2008.
- 13) Fanibunda KB, Soames JV: Odontodysplasia, gingival manifestations, and accompanying abnormalities, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 81: 84-88, 1996.
- 14) 棚瀬精三, 安井清子, 近藤亜子, 尾辻 涉, 姚 軍, 近藤 俊, ほか: 上顎臼歯部に認められた Regional Odontodysplasia の長期咬合管理, *小児歯誌*, 38: 639-648, 2000.
- 15) Hamdan MA, Sawair FA, Rajab LD, Hamdan AM, Al-Omari IK: Regional odontodysplasia: a review of the literature and report of a case, *Int J Paediatr Dent*, 14: 363-370, 2004.
- 16) 細矢由美子, 山邊陽出代, 井上 孝, 後藤謙治: 象牙質形成不全を伴う遺伝性エナメル質形成不全症姉妹の2症例 - 12年間にわたる口腔管理 -, *小児歯誌*, 37: 631-641, 1999.
- 17) 加納能理子, 猪狩和子, 門馬祐子, 真柳秀昭: 昭骨形成不全症児の口腔内所見とスプリントを用いた咬合管理, *小児歯誌*, 38: 1149-1156, 2000.

## Unusual Tooth Dysplasia in Child with Dandy-Walker Variant : Case Report

Keiji Masuda<sup>1)</sup>, Shiho Nakamura<sup>2)</sup>, Noboru Yamaguchi<sup>3)</sup>, Takako Ogasawara<sup>1)</sup>  
Haruyoshi Yamaza<sup>2)</sup>, Soichiro Nishigaki<sup>2)</sup>, Ken-ichi Yanagita<sup>1)</sup>, Yuta Hirofuji<sup>2)</sup>  
and Kazuaki Nonaka<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>*Department of Pediatric Dentistry and Special Needs Dentistry, Kyushu University Hospital*

<sup>2)</sup>*Section of Pediatric Dentistry, Division of Oral Health, Growth and Development,  
Kyushu University Faculty of Dental Science*

*(Chief: Prof. Kazuaki Nonaka)*

<sup>3)</sup>*Medical Juridical person PLATANUS, IZAKI Dental Clinic*

*(Chief: Noriaki Iwamoto)*

Dandy-Walker malformation and Dandy-Walker variant are congenital cerebellar malformations characterized by cystic dilation of the fourth ventricle and enlarged posterior fossa associated with hypoplasia of the vermis. In Dandy-Walker variant, there is no substantial enlargement of the posterior fossa because of a relatively small cystic dilation of the fourth ventricle. We report a 10-year-6-month-old boy with Dandy-Walker variant complicated by hypoplasia in several of his permanent teeth. The patient was referred to the Pediatric and Special Needs Dental Clinic at Kyushu University Hospital for diagnosis and treatment of an unusual infected right mandibular lesion, which was possibly caused by a periapical infection of the right mandibular first molar. Due to severe mental retardation associated with Dandy-Walker variant, he was unable to cooperate for a further dental examination. In order to perform comprehensive dental assessment and treatment, intra-oral and dental X-ray examinations, and treatment were performed under general anesthesia. X-ray findings revealed a thin root or wide pulp chamber in many of the erupted permanent teeth, including the right mandibular first molar and permanent tooth germs. Also in the right mandibular first molar, a periapical cystic radiolucent lesion was noted without pulp exposure. These findings were most suggestive of general tooth hypoplasia along with fragile enamel or dentin. The periapical lesion in the right mandibular first molar was considered likely to be caused by a continuous bacterial infection in the root canals through fragile crowns. Amelogenesis imperfecta, dentinogenesis imperfecta, and odontodysplasia were also considered as possible existing conditions. However, none could be definitively diagnosed because no discoloration, attrition, enamel fracture, or severe dental caries were apparent in any of the erupted teeth. Further examinations are required to establish an accurate diagnosis. For treatment of the right mandibular first molar, mechanical root canal preparation, filling, and restoration with a steel crown were performed, followed by periapical curettage to remove pathologic tissue, and the postoperative course was satisfactory and uncomplicated. After 2 months, a periapical infectious lesion was found in the left mandibular first molar without any pulp exposure, which was very similar to the previous right mandible condition. We performed the same treatment under general anesthesia. In addition, prophylactic steel crowns were placed on the maxillary first molars, because general tooth hypoplasia with fragile crowns was strongly suggested. We found that long-term follow-up examinations were essential for early diagnosis and management of pulp infection without pulp exposure in other affected teeth.

**Key words :** Dandy-Walker variant, Odontodysplasia, Fragile tooth



## Patient Report

## Esophago-gastric motility and nutritional management in a child with ATR-X syndrome

Toshihiko Watanabe,<sup>1</sup> Katsuhiko Arai,<sup>2</sup> Masataka Takahashi,<sup>1</sup> Michinobu Ohno,<sup>1</sup> Kaori Sato,<sup>1</sup> Yasushi Fuchimoto,<sup>1</sup> Takahiko Wada,<sup>3</sup> Shinobu Ida,<sup>4</sup> Hisayoshi Kawahara<sup>5</sup> and Yutaka Kanamori<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Surgical Subspecialties, Division of Surgery, <sup>2</sup>Department of Medical Subspecialties, Division of Gastroenterology, National Center for Child Health and Development, Tokyo, <sup>3</sup>Department of Medical Ethics/Medical Genetics, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, <sup>4</sup>Departments of Pediatrics, Division of Gastroenterology, Nutrition and Endocrinology and <sup>5</sup>Department of Pediatric Surgery, Osaka Medical Center and Research Institute for Maternal and Child Health, Osaka, Japan

**Abstract** X-linked alpha thalassemia mental retardation (ATR-X) syndrome is an X-linked recessive disorder that often involves gastrointestinal symptoms. Aspiration pneumonia related to gastroesophageal reflux has been reported as the major cause of death, but gastrointestinal function has not been well investigated. The present report describes a child with ATR-X syndrome who suffered from periodical episodes of refractory vomiting. We investigated the function of upper alimentary tract and found that esophago-gastric dysmotility and severe gastric volvulus were the major causes of gastrointestinal symptoms. This child was surgically treated with anterior gastropexy and jejunal alimentation through gastrostomy, and the symptoms were relieved with good weight gain. This report may provide insight into the gastrointestinal function and nutritional management in children with ATR-X syndrome.

**Key words** ATR-X syndrome, gastroesophageal reflux, motility, nutritional access, PEG-J.

X-linked alpha thalassemia mental retardation (ATR-X) syndrome, which was first described in 1990 by Wilkie et al., is associated with alpha thalassemia, profound developmental delay, genital abnormality, and facial dysmorphism.<sup>1</sup> Mutations in the ATRX gene locus Xq13.3 were first described in 1995,<sup>2</sup> and, to date, a number of mutations have been identified in patients with ATR-X syndrome.<sup>3</sup> Gastrointestinal symptoms such as feeding difficulties, regurgitation, abdominal distention and chronic constipation have been recognized as common complications.<sup>4,5</sup> Given that aspiration pneumonia related to gastroesophageal reflux (GER) has been identified as the major cause of death in these patients,<sup>4-6</sup> investigation of gastrointestinal abnormalities is considered to reduce mortality and morbidity. There have been few studies on gastrointestinal issues in patients with ATR-X syndrome. We report a child with ATR-X syndrome treated successfully with laparoscopic anterior gastropexy and gastrojejunal feeding tube placement based on esophago-gastric motility findings.

## Case report

The male patient was born by normal spontaneous vaginal delivery at 36 weeks of gestation with a birthweight of 2581 g. He

remained in the neonatal care unit for 1 month due to poor sucking, unstable respiratory condition, and failure to thrive. Developmental milestones were markedly delayed. Clinical examination indicated hypotonia and facial dysmorphism, which consisted of telecanthus, depressed nasal bridge, and triangular mouth. His characteristic facial features and profound intellectual disability led us to consider ATR-X syndrome. Peripheral red blood cells (RBC) were screened for hemoglobin H (HbH) inclusion bodies. HbH inclusions were detected in 5% of brilliant crystal blue-stained RBC, and this was consistent with the clinical diagnosis of ATR-X syndrome. Genomic DNA showed a single nucleotide substitution in exon 8 of the ATRX gene, and characterization of ATRX mRNA showed an abnormal splicing, which was thought to be translated into an ATRX protein with a deletion of 21 amino acids (c.536A>G; r.[532\_594del]; p.V178\_K198del).

The patient had gastrointestinal-associated symptoms including drooling, severe regurgitation and vomiting, dysphagia, irritability, tympanism, and chronic constipation. Periodic episodes of refractory vomiting resulting in dehydration forced repetitive hospitalizations. Height (94 cm, -2.0 SD) and weight (12.2 kg, -3.0 SD) indicated severe growth delay and malnutrition. He was referred to a pediatric surgeon at 5 years of age in order to evaluate possible surgical interventions that may provide symptomatic improvement. Video manometry was conducted using a 16-channel side-hole catheter with 1 cm distance between holes, and this showed a lack of swallow-related primary peristalsis, and lower esophageal sphincter (LES) tones ranging from 20 to 30 mmHg.<sup>7</sup> The extremely weak simultaneous contraction of the

Correspondence: Toshihiko Watanabe, MD PhD, Department of Surgical Subspecialties, Division of Surgery, National Center for Child Health and Development, 2-10-1 Okura, Setagaya, Tokyo 157-8535, Japan. Email: watanabe-ts@ncchd.go.jp

Received 3 December 2013; revised 20 March 2014; accepted 27 March 2014.

esophageal body was followed by adequate LES relaxation, finally clearing the esophageal contrast medium into the stomach. Fluoroscopy showed a slightly dilated esophagus with a to-and-fro movement pattern of contrast medium and slow esophageal clearance (Fig. 1). In addition, GER and gastric volvulus of organo-axial rotation were evident with poor passage of contrast medium to the duodenum (Fig. 2a). Intestinal function was preserved without arrest or delayed passage of the contrast medium. Delayed gastric emptying was obvious with an evacuation rate of 11% at 1 h on <sup>99m</sup>Tc scintigraphy. GER episodes were assessed on 24 h pH multichannel intraluminal impedance (Sandhill Scientific, Highlands Ranch, CO, USA). The percent time of acidic and non-acidic reflux episodes was 5.0% and 8.4%, respectively. The mean acid clearance time was 189 s. These data suggested more prevalent non-acidic GER and esophageal dysmotility. There was no endoscopic mucosal lesion, but mild histological esophagitis was observed.

According to the esophago-gastric motility study, slow esophageal clearance and delayed gastric emptying were the two major findings. In these conditions, fundoplication might have adverse effect on esophageal clearance and worsen vomiting. Thus, we decided to perform correction of gastric position and jejunal alimentation without fundoplication. The button percutaneous endoscopic gastrostomy with jejunal extension (PEG-J) is a device for gastric decompression that prevents GER and facilitates jejunal nutritional access (GB jejunal button®; Fuji Systems, Tokyo, Japan; Fig. 3). Laparoscopic anterior gastropexy and gastrostomy were conducted, and button PEG-J was inserted to the upper jejunum under radiographic guidance. Postoperatively, the contrast study showed corrected gastric position (Fig. 2b). Gastric decompression through the gastric hub of the button was sufficiently effective to control GER symptoms, and the jejunal tube enabled adequate enteral feeding without any complication. The patient did not have episodes of regurgitation and did not

Fig. 1 (a) Manometric trace showing lack of swallowing-related primary peristalsis (rectangle). Note the weak simultaneous contraction of the esophageal body (dotted rectangle) and subsequent relaxation of the lower esophageal sphincter (LES). (b) Fluoroscopy showing impaired luminal clearance down to the stomach with spastic esophageal wall movement. UES, upper esophageal sphincter; WS, wet swallowing.

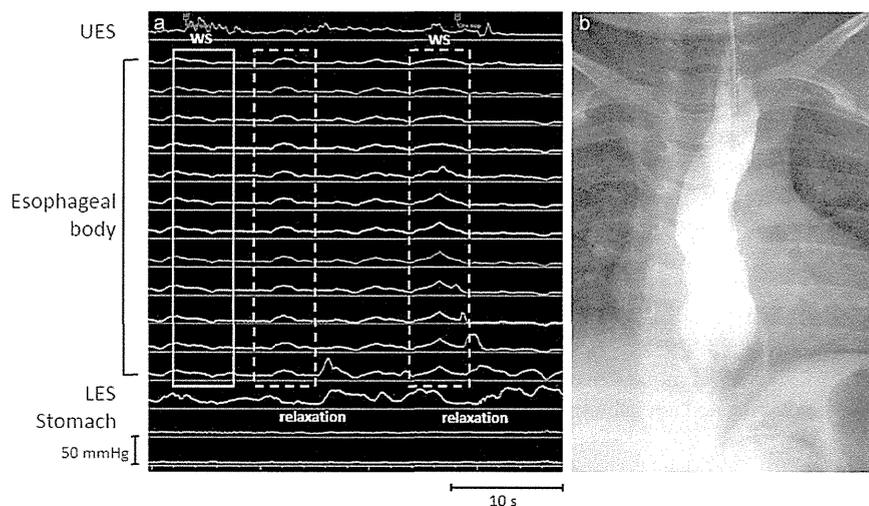
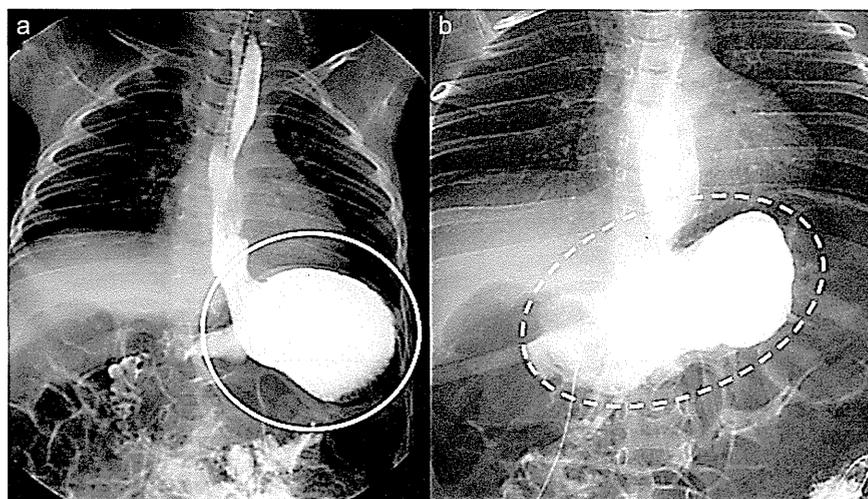


Fig. 2 (a) Fluoroscopy showing gastric volvulus with the stomach lying horizontally under the subphrenic space (circle). Note the striking gastroesophageal reflux into the upper esophagus. (b) The position of the stomach is corrected at the center of the abdomen by anterior gastropexy (dotted oval). The tip of the button PEG-J is located in the jejunum.



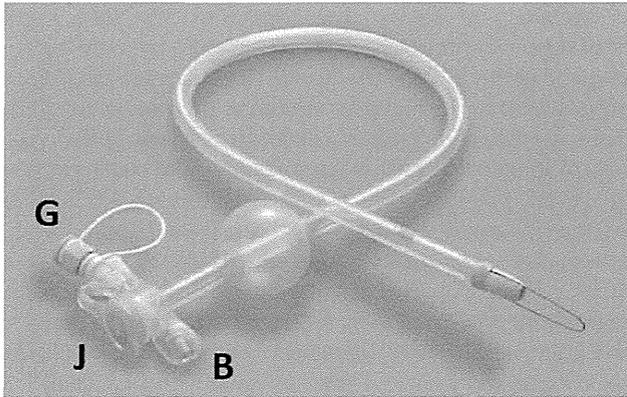


Fig. 3 The button-shaped percutaneous endoscopic gastrostomy with jejunal extension (PEG-J). Jejunal alimentation is conducted through hub J. This catheter enables gastric decompression with hub G. B, hub for balloon dilatation.

require further hospitalization. He began to take the full calorie requirement orally and water supplementation was given through the button PEG-J. He gained appreciable weight, and was at 16.1 kg ( $-1.8$  SD) 26 months after surgery (Fig. 4).

#### Discussion

The ATR-X syndrome is an X-linked recessive disorder that results from mutations in the ATRX gene.<sup>6</sup> Although gastrointestinal problems including drooling, GER, constipation, gastrointestinal bleeding, gastric volvulus, intestinal malrotation, ileus or pseudo-obstruction, and refusal to eat, are common complications of ATR-X syndrome,<sup>5</sup> proper nutritional management has not been well discussed. To our knowledge, this is the first report of a child with ATR-X syndrome to describe esophago-gastric dysmotility and subsequent management with laparoscopic anterior gastropexy and jejunal alimentation through the PEG-J.

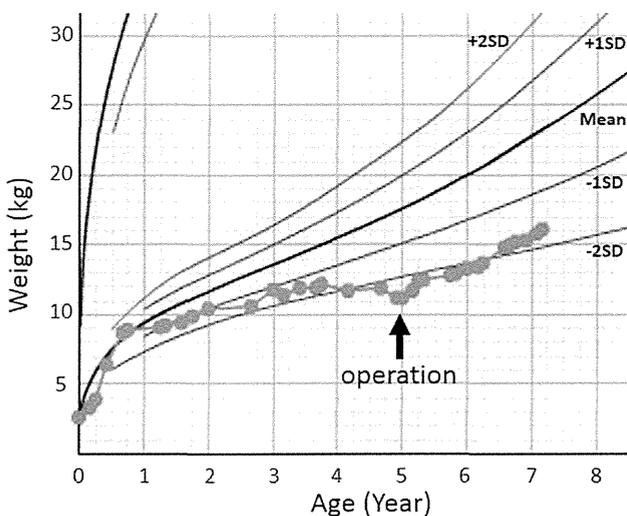


Fig. 4 Growth chart for weight. Note the drastic weight gain after surgery.

Given that patients with ATR-X syndrome have favorable life prognosis, appropriate nutritional management is of great importance.<sup>6</sup> The gastrointestinal phenotype of these patients includes diverse symptoms. According to analysis of 128 children with ATR-X syndrome, drooling (36%), GER (72%) and constipation (30%) have been described as the three major symptoms, as was the case with the present patient.<sup>5</sup> Moreover, some children suffered from upper gastrointestinal bleeding, aspiration of vomitus, intestinal malrotation, ileus, or pseudo-obstruction, and some of them died with these conditions.<sup>5</sup> Because of this situation, investigation of esophago-gastric motility is vital to provide understanding of physiological characteristics in each patient, and customize surgery, including nutritional access in patients with ATR-X syndrome. Laparoscopic fundoplication and tailored indication of gastrostomy have become the standard procedure in neurologically impaired children.<sup>8</sup> Although certain patients with ATR-X syndrome underwent fundoplication (10%) and gastrostomy (9%),<sup>5</sup> rash judgment to carry out fundoplication in those patients with GER who have poor esophageal clearance may worsen vomiting or disturb oral intake. Given that the present patient had slow esophageal clearance, we chose laparoscopic correction of gastric volvulus combined with button PEG-J placement.

PEG-J is often indicated in patients with gastroparesis for prevention of aspiration pneumonia and promotion of enteral feeding. The button PEG-J is a novel nutritional device, equipped with dual functions of post-pyloric feeding and gastric decompression via a cosmetic low-profile button. It is still inconclusive as to whether post-pyloric feeding results in decreased GER or aspiration.<sup>9,10</sup> Indeed, the present strategy was suitable for the condition of the patient, resulting in adequate calorie intake with weight gain, and advancement of oral feeding as well as ceasing of further admissions. In addition, because the outer part of the conventional PEG-J is large and often bothersome with risk of accidental tube removal in young children, this compact button-type device brings great peace of mind to the families or caregivers.

Recently, the ATRX protein has emerged as a critical mediator of cell survival during early neuronal differentiation in neuroblastoma<sup>11</sup> or glioma<sup>12</sup> in humans or in ATRX knockout mice.<sup>13</sup> Interestingly, Martucciello et al. reported non-identical twins diagnosed as having ATR-X syndrome in association with Hirschsprung disease and hypoganglionosis.<sup>5</sup> Thus, ATRX mutations may influence the development of the brain-gut axis or gut itself. Further research is expected in this field.

#### Conclusion

We investigated the gastroesophageal function of a child with ATR-X syndrome. In the present case, the lack of swallow-related primary peristalsis, and low-amplitude simultaneous contraction of the esophagus, gastroesophageal regurgitation secondary to gastric volvulus and delayed gastric emptying were the major causes of gastrointestinal symptoms. Laparoscopic anterior gastropexy and button PEG-J resulted in reasonable nutritional management with excellent quality of life. The present report may provide insight into the gastrointestinal function and

nutritional management of children with ATR-X syndrome. Further investigation is necessary to better manage this condition.

#### Acknowledgment

We declare that no funding was received for this work. The authors report no conflicts of interest.

#### References

- 1 Wilkie AO, Buckle VJ, Harris PC et al. Clinical features and molecular analysis of the alpha thalassaemia/mental retardation syndromes. I. Cases due to deletions involving chromosome band 16p13.3. *Am J Hum Genet.* 1990; 46: 1112–26.
- 2 Gibbons RJ, Picketts DJ, Villard L, Higgs DR. Mutations in a putative global transcriptional regulator cause X-linked mental retardation with alpha-thalassaemia (ATR-X syndrome). *Cell* 1995; 80: 837–45.
- 3 Gibbons RJ, Wada T, Fisher CA et al. Mutations in the chromatin-associated protein ATRX. *Hum Mutat.* 2008; 29: 796–802.
- 4 Gibbons RJ, Brueton L, Buckle VJ et al. Clinical and hematologic aspects of the X-linked alpha-thalassaemia/mental retardation syndrome (ATR-X). *Am J. Med. Genet.* 1995; 55: 288–99.
- 5 Martucciello G, Lombardi L, Savasta S, Gibbons RJ. Gastrointestinal phenotype of ATR-X syndrome. *Am J. Med. Genet. A* 2006; 140: 1172–6.
- 6 Gibbons R. Alpha thalassaemia-mental retardation, X linked. *Orphanet J. Rare Dis.* 2006; 1: 15.
- 7 Kawahara H, Kubota A, Okuyama H, Oue T, Tazuke Y, Okada A. The usefulness of videomanometry for studying pediatric esophageal motor disease. *J. Pediatr. Surg.* 2004; 39: 1754–7.
- 8 Esposito C, Van Der Zee DC, Settini A, Doldo P, Staiano A, Bax NM. Risks and benefits of surgical management of gastroesophageal reflux in neurologically impaired children. *Surg. Endosc.* 2003; 17: 708–10.
- 9 Heyland DK, Drover JW, MacDonald S, Novak F, Lam M. Effect of postpyloric feeding on gastroesophageal regurgitation and pulmonary microaspiration: Results of a randomized controlled trial. *Crit. Care Med.* 2001; 29: 1495–501.
- 10 Marik PE, Zaloga GP. Gastric versus post-pyloric feeding: A systematic review. *Crit. Care* 2003; 7: R46–51.
- 11 Cheung NK, Zhang J, Lu C et al. Association of age at diagnosis and genetic mutations in patients with neuroblastoma. *JAMA* 2012; 307: 1062–71.
- 12 Kamnan K, Inagaki A, Silber J et al. Whole-exome sequencing identifies ATRX mutation as a key molecular determinant in lower-grade glioma. *Oncotarget* 2012; 3: 1194–203.
- 13 Berube NG, Mangelsdorf M, Jagla M et al. The chromatin remodeling protein ATRX is critical for neuronal survival during corticogenesis. *J. Clin. Invest.* 2005; 115: 258–67.

### 3-5 炎症性腸疾患など慢性消化器疾患児への予防接種

No	クリニカルクエスチョン	ステートメント	推奨 グレード	ページ
CQ30	CDDを有する小児において免疫抑制療法はVPDを含む感染症のリスクを伴うか	免疫抑制療法は一般に多彩な感染症のリスクを伴う。その一部にはVPDも含まれ、CDD患児においてVPDを含む感染症のリスクが懸念される	B	99
CQ30a	CDDを有する小児において免疫抑制療法の開始が予見される場合に接種すべき予防接種は何か	1.日本小児科学会が推奨するすべての予防接種を定期・任意接種の接種可能な期間を参考に済ませることが望ましい。同時接種してよい	A	101
		2.水痘ワクチン、麻しん・風しんワクチン、ムンプスワクチンを優先させる。次にB型肝炎、三種混合(DPT)、不活化ポリオワクチン、肺炎球菌、インフルエンザ菌、ヒトパピローマウイルス、日本脳炎ワクチン、年齢・流行状況を加味してインフルエンザワクチンの接種を考慮する	C1	
		3.水痘ワクチンについては免疫抑制療法開始前に2回接種することが望ましい	B	
		4.生ワクチンは免疫抑制療法開始の3週間前まで、免疫抑制療法終了後には3か月以上は空けて接種する。不活化ワクチンは、免疫抑制薬の投与によらず接種可能である	C1	
		5.BCGについては、免疫抑制療法開始前でも接種は注意を要する	B	
		6.日本肝臓学会では、生物学的製剤などを含む免疫抑制療法開始前に、HBs抗原・HBc抗体・HBs抗体のスクリーニングを行うことを提唱している	B	
CQ31	CDDを有する小児に対する免疫抑制療法の開始後に接種可能な予防接種は何か	1. 生ワクチンは原則として接種してはいけない	C2	103
		2. 不活化ワクチンは接種可能である	B	
CQ31a	CDDを有する小児に対する免疫抑制療法の開始後に接種効果を評価された予防接種はどれか	CDD患児においては少数の報告がB型肝炎ワクチン・A型肝炎ワクチン・インフルエンザワクチン・水痘ワクチンについてある。有効性を確認した報告はほとんどない	C1	104

No	クリニカルクエスチョン	ステートメント	推奨グレード	ページ
CQ32	CDDを有する小児と同居する健康な家族に推奨されるワクチンは何か	健康な家族にほぼすべてのワクチンを安全に接種できる。小児・成人のそれぞれの年齢に応じて接種することが望ましい	B	107
CQ33	インフリキシマブ投与下の母親から出生した児への生ワクチン接種は可能か	インフリキシマブなど生物学的製剤は新生児へ移行するため児は免疫抑制状態にある。生ワクチンは生後6か月頃まで見合わせる	C2	108
CQ34	乳児期発症IBD患者へ生ワクチンを接種してよいか	乳児期・幼児期に発症するIBDでは原発性免疫不全症を疑う必要がある。生ワクチン接種を避けることが望ましい	C2	109

小児期の炎症性腸疾患(inflammatory bowel disease, IBD)など慢性消化器疾患(chronic digestive disease, CDD)は、その治療に免疫抑制療法を用いることが多く、医原性の免疫不全状態に至りやすい。

このためCDDを有する小児を感染症から守る努力が求められる。本稿では予防接種によってCDD患児をワクチン予防可能感染症(vaccine preventable disease, VPD)から守る上で必要な最新の知見をガイドラインの形にまとめることとする。本稿は定期的に更新される必要がある。

## CQ30：CDDを有する小児において免疫抑制療法はVPDを含む感染症のリスクを伴うか

### ステートメント

免疫抑制療法は一般に多彩な感染症のリスクを伴う。その一部にはワクチン予防可能感染症(VPD)も含まれ、CDD患児においてVPDを含む感染症のリスクが懸念される(推奨グレード：B)

### 背景・解説

- ・ インフリキシマブをはじめとする生物学的製剤の普及で免疫抑制療法は強化されつつあり、これに伴いリスクも増加しつつある<sup>1)</sup>。
- ・ TREAT登録研究(N=6,273)によればクローン病患者の重篤な感染症リスクはインフリキシマブ使用と関連していた<sup>2)</sup>。
- ・ REACH(クローン病小児60例参加、インフリキシマブを3年間使用)研究でも10%に重篤な呼吸器感染を認めたとしている<sup>3)</sup>。
- ・ ESPGHAN Porto groupは成人領域で出された日和見感染(opportunistic infection, OI)防止に関するEuropean Crohn's and Colitis Organisation(ECCO)ガイドライン<sup>4)</sup>を参照し、小児に当てはめたコメンタリー(解説)を出している<sup>1)</sup>。免疫抑制療法下でmorbidityやmortalityが増加するものに麻疹・肺炎球菌感染症・インフルエンザ・ヒトパピローマウイルス(HPV)感染症・帯状疱疹・B型肝炎がある<sup>4)</sup>。例えば、成人のIBDではインフリキシマブ投与下の重篤な水痘初感染例や肺炎球菌肺炎例、de novo hepatitis B(B型肝炎再活性化)の報告がある。このためVPD防止には通

常の予防接種プログラムを完遂すべきである<sup>1,5-7)</sup>。

- ・ REACHやそのほかの研究では敗血症、帯状疱疹、*L. monocytogenes*髄膜炎、EBV関連リンパ増殖性疾患、ヒストプラズマ感染症、ニューモシステイス肺炎などの報告がある<sup>1,2,6,8,9)</sup>。
- ・ 製薬産業の出資する、欧米の小児IBD 5,000例を目標としたDEVELOP登録研究が2008年に開始されている。半数はインフリキシマブ投与例となる見込みである<sup>1)</sup>。
- ・ 成人へのトランジションの際は予防接種既往に関する情報を消化器内科医へまとめて伝えることが望ましい<sup>1)</sup>。

#### 文献検索

参考文献は、PubMedで以下の予備検索を行った。(2013.5.1)

- 1) (serious infection) AND (CDD) = 194件中、標題が関連するものは91件、意義あるものは31件、うち小児関連は4件。
- 2) (immunization[Mesh Major Topic]) AND (CDD) = 117件中、標題が関連するものは41件、ことに意味のあるものは8件、小児関連は4件。
- 3) (vaccine preventable disease) AND (CDD) = 21件、標題が関連するもの15件。意味のあるものは上記で抽出されたものと重複。

以上から「免疫抑制療法」に関する記載のあるものをハンドサーチし、本稿の目的に最も近い最新の二次資料を選択し、引用ないし記載されている情報を中心にCQとステートメントを作成した。

以上から、全体を俯瞰するため、本稿と関連の深い9件を選択した。

#### 参考文献

- 1) Veereman-Wauters G, de Ridder L, Veres G, et al. Risk of infection and prevention in pediatric patients with IBD : ESPGHAN IBD Porto Group commentary. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012 ; 54 : 830-7.
- 2) Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, et al. Serious infection and mortality in patients with Crohn's disease : more than 5 years of follow-up in the TREATtm registry. *Am J Gastroenterol.* 2012 ; 107 : 1409-22.
- 3) Hyams J, Walters TD, Crandall W, et al. Safety and efficacy of maintenance infliximab therapy for moderate-to-severe Crohn's disease in children : REACH open-label extension. *Curr Med Res Opin.* 2011 ; 27 : 651-62.
- 4) Rahier JF, many authors, European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). European evidence-based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2009 ; 3 : 47-91.
- 5) Rahier JF, Moutschen M, Van Gompel A, et al. Vaccinations in patients with immune-mediated inflammatory diseases. *Rheumatology (Oxford).* 2010 ; 49 : 1815-27.
- 6) Sands BE, Cuffari C, Katz J, et al. Guidelines for immunizations in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2004 ; 10 : 677-92.
- 7) 田尻 仁, 余田 篤, 友政 剛, 他 : 日本小児栄養消化器肝臓学会小児クローン病治療ガイドライン作成委員会. 小児クローン病治療ガイドライン. *日児誌.* 2013 ; 117 : 30-7.
- 8) Hoffman I, Vermeire S, Van Assche G, et al. Infliximab for pediatric Crohn's disease. *Drugs Today (Barc).* 2008 ; 44 : 615-28.
- 9) Friesen CA, Calabro C, Christenson K, et al. Safety of infliximab treatment in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004 ; 39 : 265-9.