

# 学位論文内容の要旨

愛知学院大学

論文提出者

中原晋一

論文題目

口唇裂、口唇口蓋裂発生の左右差に関する検討

## I. 緒言

口唇・口蓋裂は、顔面奇形の中で最も多く、本邦では 0.15～0.25% (500 人に 1 人程度) の発生率といわれている。病因は未だ明らかではないが、遺伝的要因、環境的要因が、それぞれ積み重なり、ある一定のしきい値を超えた時に口唇口蓋裂が発生するという多因子しきい説が有力視されている。当研究室ではこれまでに遺伝的要因、環境的要因さらに抑制因子について様々な研究を行ってきた。これらの研究のスタートラインとして疫学研究は非常に重要であるが、多くの疫学的研究は口唇裂、口唇口蓋裂、口蓋裂といった裂型間の比較しかなされていなかった。当研究室の夏目らは披裂パターン法を開発し、その後、当研究室では披裂パターンにより、各裂型間の詳細な分析を行い報告してきた。

このようは先行研究をふまえ、今回は披裂パターン法により、未だ明らかにされていなかった、口唇裂の左右差と性の関係、また、生下時体重につき分析を行った。

## II. 対象および方法

### 1. 対象

1989 年～2016 年の期間に愛知学院大学歯学部附属病院を受診し、データベースに登録された口唇・口蓋裂患者 4,321 例を対象とした。

### 2. 方法

調査用紙から裂型、裂側、性別等の疫学データを収集して集計した。ま

た、当研究室の長瀬らが改良した16コードの披裂パターンにより分類できた2,579例については、パターン法にて分析した。さらに生下時体重を裂型別に比較した。

長瀬らが改良した16コードの披裂パターンは、口唇裂については左側の赤唇をL1、白唇をL2、鼻腔底をL3、右側は同様にL4～L6の6コード、顎裂については、左側は唇側歯槽をA1、歯槽頂をA2、右側は同様にA3、A4の4コード、口蓋裂については口蓋垂をP1、軟口蓋をP2、硬口蓋後方をP3、硬口蓋前方切歯管に達するものをP4、左側歯槽口蓋側をP5、右側歯槽口蓋側をP6の6コードで表し、披裂の範囲を「L4～L6」などと表示する。

検定は生下時体重および在胎日数は $t$ 検定、その他は $\chi^2$ 検定を用い、危険率5%未満をもって有意とした。

### Ⅲ. 結果

#### 1. データベースの概要

データベースに登録された口唇口蓋裂患者の中で裂型が明らかな症例は4,321例であった。この内、男性は2,285例(52.9%)、女性2,036例(47.1%)であり、裂型別では、口唇裂が1,435例(33.2%)、口唇口蓋裂が1,820例(42.1%)、口蓋裂が1,066例(24.7%)であった。また、口唇裂において顎裂の無いものは647例(15.0%)、顎裂の有るものは788例(18.2%)であった。

## 2. 裂型別性差

裂型別の性差は、口唇裂が男性 762 例 (53.1%)、女性 673 例 (46.9%)、口唇口蓋裂が男性 1,106 例 (60.8%)、女性 714 例 (39.2%)、口蓋裂が男性 417 例 (39.1%)、女性 649 例 (60.9%) であった。また、口唇裂において顎裂の無いものは男性 349 例 (53.9%)、女性 298 例 (46.1%)、顎裂の有るものは男性 413 例 (52.4%)、女性 375 例 (47.6%) であった。

## 3. 裂側

口唇裂、口唇口蓋裂に関してその裂側を見てみると、口唇裂は左側が 780 例 (55.1%)、右側が 463 例 (32.7%)、両側が 172 例 (12.2%)、口唇口蓋裂は左側が 788 例 (44.4%)、右側が 439 例 (24.7%)、両側が 549 例 (30.9%) であった。また、口唇裂において、顎裂の無いものは左側が 340 例 (54.0%)、右側が 235 例 (37.4%)、両側が 54 例 (8.6%)、顎裂の有るものは左側が 440 例 (56.0%)、右側が 228 例 (29.0%)、両側が 118 例 (15.0%) であった。なお、口唇裂において 20 例、口唇口蓋裂において 44 例が裂側不明であった。

## 4. 男女間における裂側の比較

片側性の口唇裂、口唇口蓋裂について、さらに男女間で左右差を比較したところ、顎裂の無い口唇裂では、男性が左側 55.3%、右側 44.7%、女性が左側 63.6%、右側 36.4% ( $p=0.043$ )、口唇裂全体では、男性が左側 59.3%、右側 40.7%、女性が左側 66.7%、右側 33.3% ( $p=0.007$ ) と両者におい

て左側が多いことに変わりはないものの、男性の左右差が女性と比較し有意に小さい結果となった。

#### 5. 披裂パターンによる分析

披裂パターンの記録のあった症例は、顎裂の無い口唇裂で 647 例中 304 例、顎裂の有る口唇裂で 788 例中 634 例、口唇口蓋裂で 1,821 例中 822 例、口蓋裂で 1,066 例中 819 例であった。

これらを披裂パターンで分類したところ、顎裂の無い片側性口唇裂において、鼻腔底にまで及んだ症例は、304 例中「L4～6」1 例のみであった。

顎裂の有る片側性口唇裂においては、「L1～3、A1～2」が最も多く、ついで、「L4～5、A3」、「L1～2、A1～2」の順であった。また、男女比で母比率検定を行った所、「L1～2、A1」、「L4～5、A3～4」、「L1～2、A1～2」では男性に有意に多く、「L4～6、A3～4」、「L1～3、A1～2」では女性に有意に多い結果となった。

口唇口蓋裂においては、男女とも「L1、A1～2、P1～5」が最も多く、「L4、A1～4、P1～4、6」が続いた。パターン数が多く、傾向的なものは明らかではなかった。

口蓋裂においては全体では女性に多いが、男女比で母比率検定を行ったところ、披裂の程度が比較的軽度な「SMCP」、「P1」では男性の比率が有意に高く、比較的重度な「P1～P2」、「P1～P3」は女性の比率が有意に高かった。

## 6. 生下時体重の裂型別比較

生下時体重が明らかな 439 名を対象に、裂型別に比較した所、裂型別の平均生下時体重は、口唇裂で 3048.7g、口蓋裂で 2972.2g、口唇口蓋裂で 2949.8g であり、口唇裂の内、顎裂の無いものは 2992.3g、顎裂の有るものは 3083.6g であった。また、口蓋裂と口唇口蓋裂を合わせたものは 2956.9g であった。

顎裂の有る口唇裂は、口蓋裂、口唇口蓋裂、両者を合わせた群と比較し、いずれも有意に高い値となり、口唇裂全体でも口唇口蓋裂および口蓋裂と口唇口蓋裂を合わせた群と比較し有意高い値であった。この結果は、口蓋裂の有無で有意差を認める結果となった。なお、在胎日数は各群間で有意差を認めなかった。

## IV. 考察

口唇・口蓋裂は、本邦では 0.15～0.25% (500 人に 1 人程度) の発生率といわれているが、同じ年でも地域により、また同じ地域でも年により差があり、きめ細やかな調査が必要であると考えられる。裂型に関しても同様に、披裂の有無のみでなく、その程度も含めて考えるために、16 コードの組み合わせによる披裂パターンによる検討を行った。

### 1. 裂型別性差

裂型分布においては従来の報告の多くと同様に口唇口蓋裂が最も多く、次いで口唇裂、口蓋裂と続いた。当科は鼻孔や歯槽の術前矯正から手術、

術後の言語治療まで一貫して治療を行っているため、偏りがなく、従来の報告の多くと同様の順位になったものと考えられた。

## 2. 裂型別性差

裂型別の性差については、口唇裂と口唇口蓋裂は男性に多く、口蓋裂は女性に多いという点では、従来の報告と同様のものであった。このことは、今回の結果が、日本人における口唇・口蓋裂の標準的な集団としてのデータベースになっていると類推された。

## 3. 裂側

口唇裂と口唇口蓋裂に関し、裂側を見てみると、全体では左側が多く、右側、両側の順で続いたが、口唇裂と比較し、口唇口蓋裂では両側の比率が増え、左側、両側、右側の順であった。これは過去の報告でも同様の傾向を示した。

## 4. 男女間における裂側の比較

片側性の口唇裂、口唇口蓋裂について、さらに男女間で左右差を比較したところ、顎裂の無い口唇裂ならびに口唇裂全体において、左側が多いことに変わりはないが、男性の左右差が女性と比較し有意に小さかった。私が渉猟し得た範囲では、これまでに男女間で裂側の左右差に言及した報告はなかった。

平山は、70胎の正常口唇屍胎児および口唇裂を有する屍胎児5胎を用いて、左右の顔面動脈の発育状態を観察し、顔面動脈の発育の違いが口唇裂

の裂側に影響している可能性が示唆されると報告している。顔面動脈の発育の違いが裂側に影響する可能性は、顎裂の無い口唇裂ならびに口唇裂全体において、男性の左右差が女性と比較し有意に小さかった今回の結果は顔面動脈の発育や分布が男女間で異なる可能性も示唆している。

#### 5. 披裂パターンによる分析

顎裂の有る片側性口唇裂において、「L1～2、A1」、「L4～5、A3～4」、「L1～2、A1～2」は男性に、口唇の披裂がより大きい「L4～6、A3～4」、「L1～3、A1～2」は女性に有意に多い結果となった。口蓋裂において、「SMCP」、「P1」は男性に有意に多く、披裂のより大きい「P1～2」、「P1～3」は女性に有意に多い結果と考えあわせると、女性の披裂は男性より大きいものになりやすい可能性が示唆された。

この結果はパターン法による細かい分析により、明らかにできたものであり、パターン法の有用性が再確認された。

#### 6. 生下時体重の裂型別比較

生下時体重の裂型別比較では、口蓋裂を有するものは、口蓋裂を有さないものと比較し、生下時体重が小さい値となった。

口蓋裂を有する場合、出生後は経口摂取不良のため体重の増加が悪い症例も見られるが、胎生期の栄養は胎盤から臍帯を經由して行われており、経口摂取は行っていない。したがって口蓋裂の存在が、体重の低下をもたらしたのではなく、体重の増加に影響をおよぼす何らかの成長因子が、



口蓋裂の発生にも関与している可能性が示唆された。

## V. まとめ

口唇・口蓋裂患者 4,321 例の疫学調査を行った。

1. 裂型、性差、裂側については、過去の報告と同様の結果であった。
2. 披裂パターンでさらに細かく分類することで、口唇裂の裂側において、左側が多いことに変わりはないものの、男性の左右差が女性と比較し有意に小さいことが明らかとなった。
3. 顎裂の有る片側性口唇裂ならびに口蓋裂においては、披裂の重度なものは女性に有意に多かった。
4. 生下時体重を裂型別に比較した所、口蓋裂がないグループは口蓋裂があるグループより有意に大きかった。

口蓋裂の発生にも関与している可能性が示唆された。

## V. まとめ

口唇・口蓋裂患者 4,321 例の疫学調査を行った。

1. 裂型、性差、裂側については、過去の報告と同様の結果であった。
2. 披裂パターンでさらに細かく分類することで、口唇裂の裂側において、左側が多いことに変わりはないものの、男性の左右差が女性と比較し有意に小さいことが明らかとなった。
3. 顎裂の有る片側性口唇裂ならびに口蓋裂においては、披裂の重度なものは女性に有意に多かった。
4. 生下時体重を裂型別に比較した所、口蓋裂がないグループは口蓋裂があるグループより有意に大きかった。