

Waardenburg 症候群の1家系

金沢大学医学部解剖学第三講座(主任: 松田健史助教授)

松 田 健 史
高 橋 暁
津 島 邦 彦
尾 小 山 重 雄
武 田 公 男
相 模 嘉 夫
倉 橋 弘

(昭和47年3月7日受付)

1908年 Hammerschlag¹⁾ は部分白児と虹彩異色に聾が合併している1例を報告している。さらにDawin²⁾ は青い眼で白毛の猫が聾であることを「種の起原」に記述しているなど、人間および動物界における聾と皮膚色、虹彩色との関連は、長い間注目されていた。1951年 ウトレヒト大学の Waardenburg³⁾ は、14家系161例について上述の関連性を精査し、新しい症候群を確立した。この症候群は——1. 内眼角外側偏位(Dystopia canthi medialis), 2. 鼻根部隆起(Hyperplasia radialis nasi), 3. 内側眉毛密生(Hyperplasia supercillii medialis), 4. 限局性白毛(Leucismus pilorum), 5. 虹彩異色(Heterochromia iridum), 6. 先天性聾(Surditas congenita)——の6大症候から成立している。以後 Waardenburg's Syndrome (以下 W. S. と略する) と呼称されるにいたった。著者らは発端者である男児とその父親に Heterochromia iridum をみだし、この2症例を W. S. と判定したので報告すると共にこの症候群について種々の考察を加える。

症 例

偶然の機会に著者らの1人高橋によって男児が発端者としてみだされた。家系図は図1に示すごとく4世代22人である。

1. 発端者(家系図番号IV-5)

発端者は満2歳の男児である。左右上眼瞼において、正常の丸みが消失しかくばっている点がある。(図2矢印標示) 左右上眼瞼は矢印標示点より内眼角

に向って急峻に下降し、下眼瞼涙点をも覆うにいたる。そのため角膜内側部の強膜は、ほとんどみられない状態になり、角膜外側部の強膜存在部位との間に大きさの差が生じている。内眼角の外側偏位により、内眼角幅は増大しているが、瞳孔間距離は増大していない。著者らは上眼瞼の矢印標示点を下降点と仮称する。虹彩色は右眼茶褐色、左眼淡青色である。左右虹彩色間に差がありいわゆる虹彩異色を示している。

鼻根部は全体として隆起し、眉毛の内側部はよく発達している。皮膚色素脱失、前頭部の限局性白毛、聴覚異常は認められない。

2. 発端者の父親(Ⅲ-5)

左右上眼瞼形態は発端者の上眼瞼形態と類似している。下降点(仮称)が存在し、この点から上眼瞼は急峻に内眼角に向って下向する。(図2参照) このため内眼角は外側に偏位し、内眼角幅は増大している。しかし瞳孔間距離は増大していない。虹彩色は右眼が淡青色、左眼が茶褐色である。いわゆる虹彩異色を示している。

鼻根部は隆起し、眉毛の内側部はよく発達している。なお前頭部 Trichion より右側の部に、細い線状の白毛が認められる。

その他の部位の皮膚色素脱失や聴覚異常は認められない。

3. その他の家族

発端者の母親(Ⅲ-6)、父方の祖母(Ⅱ-2)、叔母(Ⅲ-10)、の3人は W. S. の症候が認められない。また他の家系図内17人についての問診では、W. S. の

The Family of Waardenburg's Syndrome. Takeshi Matsuda, Akira Takahashi, Kunihiro Tsushima, Shigeo Okoyama, Kimio Takeda, Yoshio Sagami, Hiromu Kurahashi, Department of Anatomy (Director: Associate Prof. T. Matsuda), School of Medicine, Kanazawa University.

図1 家系図

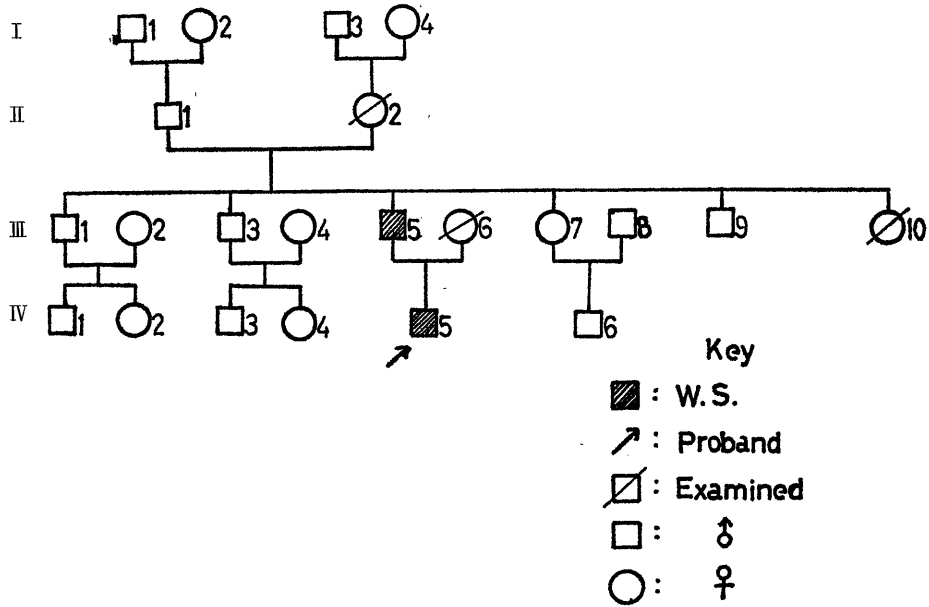
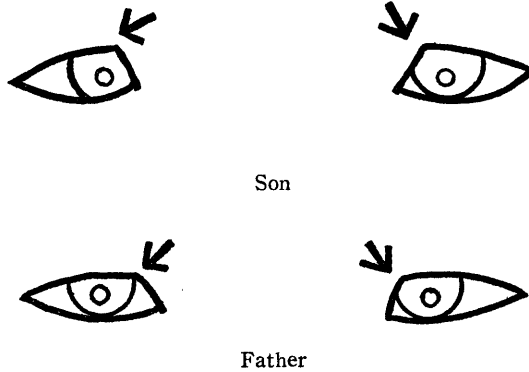


図 2



症候はききだしえなかった。

総 括

1家系22人中父親と男児の2人に、Heterochromia iridium をみいだした。精査するに Waardenburg³⁾ の分類した6大症候のうち本2症例に出現しているを症候を表1に示す。

発端者の男児と父親の眼瞼は、特異な眼瞼異常形態を示している。すなわち眼瞼正常形態は、強膜の角膜内側部と外側部がほぼ同等の大きさにみえるのに反して、この眼瞼異常形態では角膜内側部の強膜がほとんどみいだされない。また上眼瞼は急峻なカーブで下降し、下眼瞼に達し特異な内眼瞼交連を形成している。

著者らはこの急峻カーブの始まるところに矢印で標示し、下降点と仮称する。下降点を有する上眼瞼の形態は、発端者の男児と父親とで相似し、左右内側眼瞼交連がそれぞれ外側に偏位している。したがって内眼角幅は増大して、一見 Hypertelorism のようにみえるが、瞳孔間距離は増大していない。

虹彩異色は、発端者の男児では左眼淡青色、父親では右眼淡青色と、左右逆に出現している。父親は前頭部に線状の限局した白毛があり (Leucismus pilorum), いわゆる White forelock がある。男児には出生時より White forelock は認められない。以上表1に示すような W. S. の症候が、本2症例にみいだされたので、W. S. と判定した。

表 1

Symptoms	Son	Father
1) Dystopia canthi medialis lateroversa	+	+
2) Hyperplasia radicis nasi	+	+
3) Hyperplasia supercillii medialis	+	+
4) Leucisms pilorum or poliosis	-	+
5) Heterochromia iridum	+	+
6) Surditas congenita	-	-

考 察

W. S. の研究は、眼科学、耳鼻咽喉科学、皮膚科学、人類遺伝学とその関連領域が広い。

著者らは考察をすすめるにあたり、まず既往の内外報告例を渉猟し、人類遺伝学的アプローチをおこなった。Waardenburg³⁾ が1951年にこの症候群を唱えて以来20年をすぎた現在、その症候群個々の概念にも追加が提起されているので、紹介、検討を試み、さらに病因の面からも考察する。

1. 既往における報告例 (史的考察)

W. S. に関連する報告は、内外に多数ある。外国文献は、Waardenburg³⁾ が新症候群として確立した1951年の前後に分類、我が国の文献は、W. S. の1962年第1例報告前後に分類する。

1) 1951年以前の外国文献

Hammerschlag¹⁾、Urbantschich⁴⁾ はそれぞれ部分白児と虹彩異色と聾を、Van Glise⁵⁾ は、白児と虹彩異色と聾を、Rizzoli⁶⁾ は前頭部白毛と全身性白児の2例を、Mende⁷⁾ は前頭部白毛と眉毛・睫毛の異常密生と体幹・体肢の色素脱失と聾を、Stannius⁸⁾ は虹彩異色を、Leonardi⁹⁾ は内眼角の外側偏位と虹彩異色を、Walsh¹⁰⁾ は内眼角の外側偏位、鼻根部隆起、聾、前頭部白毛と口蓋垂の欠損を、Klein¹¹⁾ は虹彩異色、部分白児、聾、無顎症と胸郭の形成障害を報告している。

2) 1951年以後の外国文献

i) 症例報告

Keizer¹²⁾ はオランダの1家系、Wildervanck¹³⁾ はオランダの5例を、Mckenzie¹⁴⁾ は4歳の少年を発端者とする3世代5例を、Couteou-Lagarde^{ら15)} は4世代4例を、Alemán¹⁶⁾ はキューバ人の2歳の男児を、Wilbrandt^{ら17)} は3世代9例を報告している。Panfique^{ら18)} は3世代14人中10例を、特にHeterozygousな女性が、先天性聾の男性と結婚、3

人の子供が Homozygous と推定している。Willemont¹⁹⁾ は2家系11人中8例を、Dunn²⁰⁾ は3世代4例を、Basile²¹⁾ はブラジルの1家系8例を、Siedlanowska-Brzosko^{ら22)} は母親と兄弟2人計3例を、Ahrendts²³⁾ は5家系34例を、Rugel^{ら24)} は1家系6世代中2例を、McDonald^{ら25)} は南アフリカ有色人種の聾施設の3例を、Boniface²⁶⁾ は2卵性双生児を含む5例を、Goldberg²⁷⁾ はアメリカ黒人、オランダ混血、インドネシア混血の家系から14例を、Cant^{ら28)} は3世代4例を、Feingold^{ら29)} は2世代2例を、そのうちの1例では症候が、年齢により異なって出現していることを報告している。Najman^{ら30)} は2世代2例を、De Mello e Olivira^{ら31)} は4世代12例を、Mahajan^{ら32)} は2世代3例を報告している。

ii) 先天異常合併例

W. S. の6大症候の他に、先天異常が合併している報告がある。Dada^{ら33)} は高口蓋弓と歯の異常の1例を、Ulivelli^{ら34)} は両眼隔離症の4例を、Giacoia^{ら35)} は兔唇の1例を報告している。

iii) 染色体核型分析

Wildrandt^{ら17)}、Rugel^{ら24)}、Boniface^{ら26)}、Cant^{ら28)}、Ulivelli^{ら34)}、Giacoia^{ら35)} の6報告の染色体核型分析結果によると、いずれもその数と構造に異常が認められない。

iv) 集団遺伝学的報告

DiGeorge^{ら36)} はペンシルベニア州聾学校の257人中6例を、Partington³⁷⁾ は、オンタリオ州聾施設514人中3例を、Hansen^{ら38)} は Negro の1家系中10例を、Robinson^{ら39)} は1家系40人中22例を、François^{ら40)} は1家系7世代347人中162例 (♂85例; ♀77例) を、DeHass^{ら41)} は Waardenburg³⁾ の調査家系を再検索して6世代56例 (♂28例; ♀28例) を、Grimaud^{ら42)} はユーゴスラビア人家系3世代37人中19例を、Rysenaer^{ら43)} は6世代37例 (♂18例; ♀19例)

を報告している。

3) 1961年以前の我が国の文献

甲野⁴⁴⁾は眼科外来患者7222中、虹彩異色を示す男性4人女性3人の計7例を、岡本⁴⁵⁾は陸軍兵士1846中、虹彩異色を示した6例を報告している。これらの報告を初めとして、主として虹彩異色および聾などが合併した報告は、湖崎⁴⁶⁾、山本⁴⁷⁾、都築⁴⁸⁾、前田⁴⁹⁾、河本⁵⁰⁾、林⁵¹⁾、清水⁵²⁾、松岡⁵³⁾、田上⁵⁴⁾、池上⁵⁵⁾、神作⁵⁶⁾、田村⁵⁷⁾、長崎⁵⁸⁾、野中⁵⁹⁾、松本ら⁶⁰⁾の諸氏である。

4) W. S. の我が国の報告例

大倉ら⁶¹⁾が初めて W. S. の報告を1962年におこなって以来、W. S. の報告が相ついでいる。野村⁶²⁾は兄弟の2例、須田⁶³⁾、伊藤⁶⁴⁾は1家系5世代44人中4例(♂2; ♀2)を、宇山ら⁶⁵⁾は3世代21人中4例(♂2; ♀2)を、兼子⁶⁶⁾は父親と男児の2例を、半田⁶⁷⁾は1家系4世代25人中4例(♂2; ♀2)と、西日本の聾学校調査結果による遺伝子頻度と突然変異率の推定をしている。

小倉ら⁶⁸⁾は遺伝関係がなく突然変異と考察した3例を、鈴木ら⁶⁹⁾は東京都内聾学校10校の836人中12例(1.4%)を、門脇ら⁷⁰⁾は9例の報告と、追跡調査により症候出現が年齢により表現度に差があることと、指掌紋分析の結果、猿線と弓状紋の出現が多いことを述べている。

W. S. の先天異常を合併しているものとして、驚

津ら⁷¹⁾は顎骨形成異常の1例を、小口は眼瞼下垂の1例を報告している。

一方、染色体核型分析をおこなった須田⁶³⁾、宇山ら⁶⁵⁾、門脇ら⁷⁰⁾、小口⁷²⁾の4氏の報告は、いずれも染色体の数と構造に異常が認められなかった。

2. 人類遺伝学的分析

W. S. に関する家系資料より、著者らは人類遺伝学的分析を試みた。

1) W. S. の家系内出現率および性比

各家系資料中 W. S. の罹患者と正常者および罹患者の性別が判明しているのを表2、表3に示す。人種差を考慮せずに、罹患者と正常者の比をとると、213:438=0.486:1 で家系内出現頻度は48.6%である。

罹患者中の性比は、131:124=1.05:1.00である。家系内出現率50%、性比1:1の理論比と χ^2 -testをおこなうに、いずれも有意の差がなく、99%の信頼限界で理論比と一致していないことが否定されないで、遺伝形式は常染色体性優性遺伝と推定される。

2) 優性遺伝としての先天性聾

先天性聾の遺伝形式は、種々の説があるが、一般に常染色体劣性遺伝としている。しかし W. S. の症候のひとつである聾は常染色体性優性遺伝をするので、Heterogeneity として注目しなければならない。先天性聾のうち W.S. の占める頻度は、Waardenburg³⁾、DiGeorgeら³⁶⁾、Partington³⁷⁾、半田⁶⁷⁾、鈴木ら⁶⁹⁾で表4に示す。これらの報告例を人種差を無視し

表 2

Authors	W. S. (Affected)	Normal (Non Affected)	Total
Hansen (1965)	10	4	14
Robinson (1965)	22	18	40
François (1965)	162	185	347
Grimaud (1966)	19	18	37
Total	213	225	438

表 3

	Male	Female
François (1965)	85	77
De Hass (1966)	28	28
Rysender (1967)	18	19
Total	131	124

て合算すると $55/6640 \times 100 = 0.82\%$ となる。

3. 症 候

本症候群は Waardenburg³⁾ により 6 大症候に規定されているが、その後一部の症候の解釈に追加がみられる。著者らはこの点について解明したい。

1) 内眼角外側偏位

内眼角外側偏位は図 3 に示すような特異な上眼瞼異常を示している。上眼瞼窮隆の一部から内眼角に向けて急峻なカーブで下降し、内側眼瞼交連を形成している。この急峻カーブのはじまる矢印標示点を、著者らは下降点と仮称した。今後この下降点の上眼瞼窮隆上における位置を指標として、数値で標示する方法を考慮している。

2) 先天性聾

Fisch⁷³⁾ によれば W. S. は Audiograph 上 2 型に分類される。第 I 型は全聾 (total deafness) で、

低音部領域がわずかにきこえるのみである。第 II 型は中等度難聴 (moderate degree of deafness) で、1 KC より 4 KC の範囲は、60 db の減少、8 KC の高音域は 10 db の減少というパターンを示している (図 4 参照)。さらに、Fisch⁷³⁾ は 3 歳 6 カ月の少女の W. S. 剖検例により コルチ器のみの欠損を認めて、他の聴覚伝導路系にほとんど異常が認められないことを指摘している。

3) 症候発現率

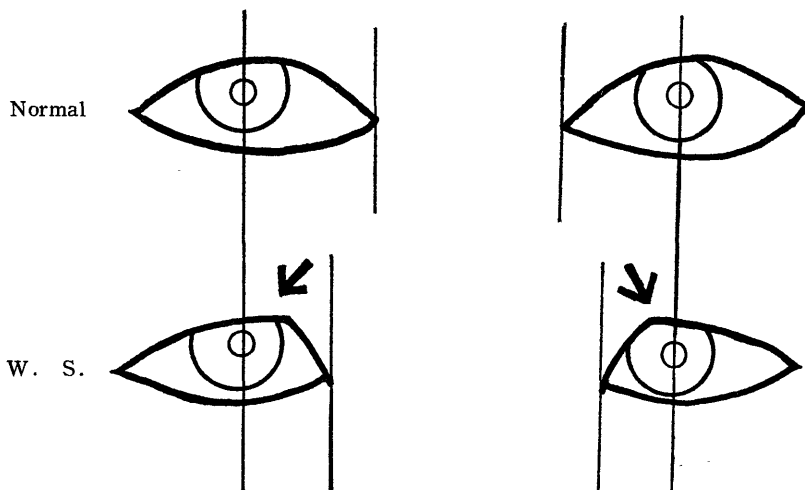
6 大症候の発現は、罹患者個々により異なっている。Francois⁴⁰⁾、Rysenaer⁴³⁾、Waardenburg³⁾ の記載より表 5 に、その発現頻度を示すと内眼角外側偏位、鼻根部隆起、内側眉毛密生の 3 症候は、3 氏を通じておおむね 50% 以上に、限局性白毛、虹彩異色、先天性聾の 3 症候は 20% 以下に出現している。

しかし、この 6 大症候のうち限局性白毛に関して、

表 4

Authors	Districts	Congenital Deafness	W. S.	Frequency
Waardenburg (1951)	Holland	840	12	1.43%
DiGeorge (1960)	Pensylvania	257	6	2.33%
Partington (1965)	Ontario	514	3	0.58%
Handa (1967)	West Japan	4193	22	0.52%
Suzuki (1968)	Tokyo	836	12	1.47%
		6640	55	0.82%

図 3



著者らは、Feingold ら²⁹⁾、門脇ら⁷⁰⁾が述べているように、年齢差があるので同一罹患者を追跡調査しないと、頻度は正確をきしえないと考えている。

4. 病因

W.S. に関する病因は、Waardenburg³⁾は胎生早期(8~10週)時の絨毛膜の裂隙説を唱えているが、その他に有力仮説として2説がある。

第1説はFisch⁷³⁾の神経堤細胞発生障害説(Developmental fault in the neural crest)、第2説はMckenzie¹⁴⁾とCampbell⁷⁴⁾の第1鰓弓症候群説(First arch syndrome)である。Fisch⁷³⁾はW.S.の症候群が外胚葉性に由来するとして、胎生期の神経堤細胞(Crista neuralis)の障害を想定している。神経堤は耳胞の形成の役割をはたし、また虹彩と脈絡膜の色素細胞は神経堤の細胞に由来することが実

験的に証明されている。さらに前頭部の限局性白毛出現部位は、系統発生的に頭頂眼の存在していた場所であるとしている。(図5参照)

有力な第2説として、Mckenzie¹⁴⁾とCampbell⁷⁴⁾は第1鰓弓症候群説を唱えている。胎生初期の第1鰓弓領域の血流障害、すなわち舌骨弓から生じた鑑骨動脈が、将来鑑骨になる中胚葉性組織を貫通して、顎骨弓の下顎突起にいたり、2枝に分岐、1枝は眼窩へ、1枝は上顎突起にいたる。この血管分布の異常により、W.S.の症候が生ずると説明している。安野ら⁷⁵⁾は前頭部白髪、内眼角外側偏位、眉毛および鼻根部の異常も、外側鼻突起からの発生過程における異常によるとしている。Morton⁷⁶⁾が報告した口蓋破裂や兔唇の合併例は外側鼻突起領域の異常とも考えられる。しかしPartington³⁷⁾は第1鰓弓症候群のなかに遺伝

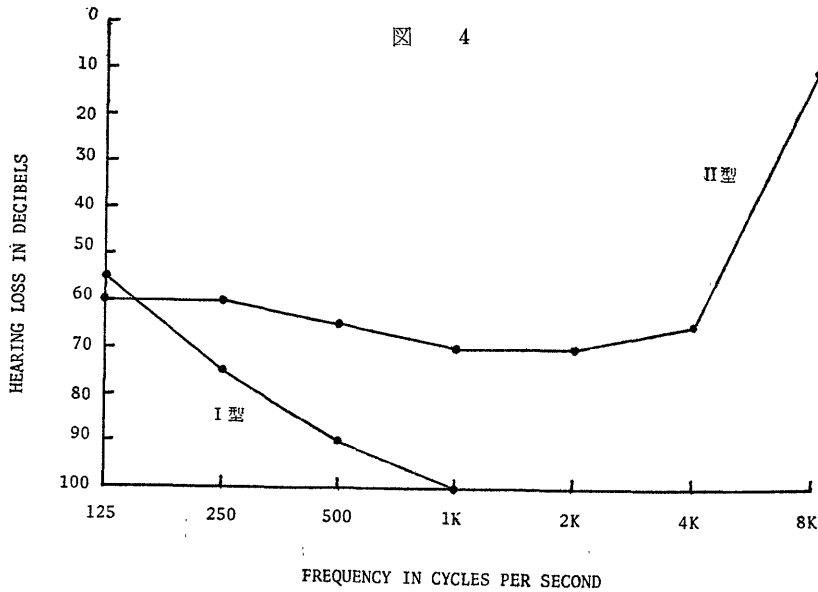
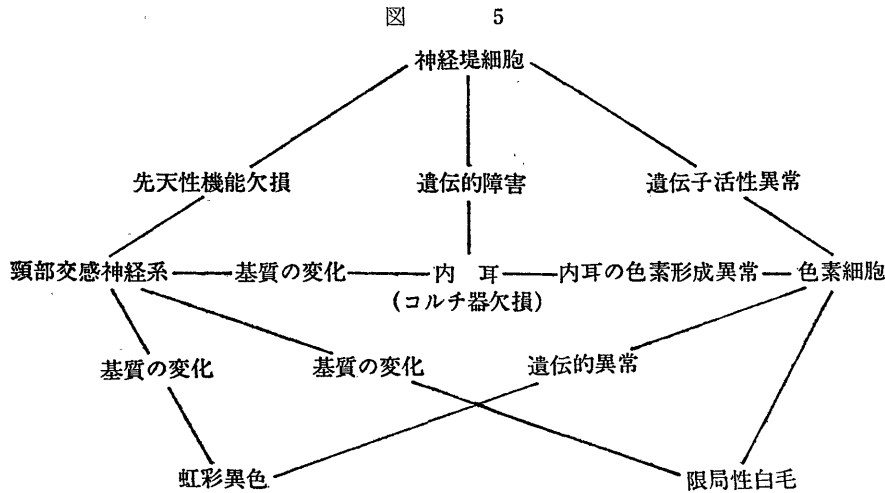


表 5

Symptoms	Waardenburg (1951)	Francis (1965)	Rysenaer (1967)
1) Dystopia canthi medialis laterovera	99%	76%	64.8%
2) Hyperplasia radices nasi	78%	54%	70.2%
3) Hyperplasia supercillii medialis	45%	52%	64.8%
4) Leucismus pilorum or poliosis	17%	6%	18.0%
5) Heterochromia iridum	25%	9%	24.3%
6) Surditas congenita	20%	9%	27.0%



形式の異なるものが含まれている。いわゆる Heterogeneity と第2 鯉弓も関与しているとの2点より反対している。

以上の2大仮説は W. S. の各症候を一元的に説明するには必ずしも十分ではない。

Mckenzie¹⁴⁾, Campbell⁷⁴⁾ の第1 鯉弓の血管領域による異常説は、それによってもたらされる物質代謝異常の考慮を前提としている。この物質代謝異常が何によって起因しているかを考える時、著者らは常染色体上の1 遺伝子の異常が神経堤細胞とその隣接領域に作用し、多面効果 (Pleiotropy or multiple effect) をもたらしたとする Fisch⁷³⁾ の説を発展させた仮説を提案したい。この点に関しては今後さらに十分な実証と討論が必要であろう。

結 論

1. 偶然の機会に男児を発端者としてみだし、1 家系4 世代22人についても検索をすすめた。発端者とその父親は Waardenburg が規定した6 大症候の内、発端者は、内眼角外側偏位、内側眉毛密生、鼻根部隆起、虹彩異色の4 症候、父親は発端者の有する4 症候に加えて限局性白毛を有しているので、2 症例共 W. S. と判定した。

2. 発端者と父親の2 症例に出現している内眼角外側偏位は、上眼瞼形態、ことに下降点 (仮称) の存在によることを確認し、父子間で相似していることをみだした。

3. W.S. の内外文献の渉猟により、家系資料を分析、正常者と罹患者の比は 213:435(48.6%)、罹患者の性比は 131(♂):124(♀)=1.05:1.00 である。

4. 上記の数値を家系内出現率50%、性比1:1の理

論比と χ^2 -test の結果、有意差がなく、W. S. は常染色体性優性遺伝である。

5. 先天性聾疾患のうち、W. S. の優性遺伝によって生じた頻度は 55/6640、約0.82%である。

稿を終るに際し、文献の検索に御協力を頂いた金沢大学医学部眼科学教室米村大蔵教授と教室員各位および本学医学部図書館員各位に厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) Hammerschlag, V. : Zschr. f. Ohrenh., 56, 126 (1908).
- 2) Dawin, C. : 種の起源 (徳田編), 初版, 18頁, 東京, 岩波書店, 1959.
- 3) Waardenburg, P. J. : Amer. J. Hum. Genet., 3, 195 (1951).
- 4) Urbantschich, E. : Verh. Deutsch. Otol. Ges., 350, 153 (1910).
- 5) Van Glise, P. H. G. : Nederl. Tijdschr. Geneesk., 65, 397 (1921).
- 6) Rizzoli, F. : Boll. Soc. med. chir., 23, 102 (1877).
- 7) Mende, I. : Arch. Kinderh., 79, 214 (1926).
- 8) Stannius, H. : Proc. Roy. Soc. Med., 24, 1058 (1931).
- 9) Leonardi, E. : Boll. ocul., 10, 165 (1931).
- 10) Walsh, F. B. : Clinical Neuro-Ophthalmology, 1st ed., p. 412, Baltimore, Williams & Wilkins, Co., 1947.
- 11) Klein, D. : Arch. J. Klaus-Stiftg., 22, 366 (1947).
- 12) Keizer, D. P. R. : Nederl. Tijdschr. Geneesk., 96, 2541 (1952).
- 13) Wildervanck, L. S. : Nederl. Tijdschr. Geneesk., 101, 1120 (1957).
- 14) Mckenzie, J. : Arch. Dis. Child., 33, 477 (1958).

- 15) Couteou-Lagarde, J. M. & Collier, M. : J. Génét. Hum., 12, 146 (1963). 16) Alemán, E. : Rev. Cuba Pediat., 36, 266 (1964). 17) Wilbrandt, H. R. & Amman, F. : Arch. J. Klaus-Stiftig., 39, 80 (1964).
- 18) Panfique, C., Rarault, M. P. & Morgon, A. : Ophthal. Fr., 64, 694 (1964).
- 19) Willemont, J. : Ann. Oto-laryng., 81, 587 (1964). 20) Dunn, M. : Glasgow Med. Offr., 110, 144 (1964). 21) Basile, R. : J. Génét. Hum., 14, 87 (1965).
- 22) Siedlanowska-Brzosko, H. & Blaim, A. : Otolaryng. Pol., 19, 143 (1965). 23) Ahrendts, H. : Zschr. Kinderheilk., 93, 295 (1965). 24) Rugel, S. T. & Keates, E. U. : Amer. J. Dis. Child., 109, 579 (1965).
- 25) McDonald, R. & Marrison, V. C. : Clin. Pediat., 4, 739 (1965). 26) Boniface, L., Fontaine, G. & Serv, de Péd. : Sem. Hop. Paris, 42, 3044 (1966). 27) Goldberg, M. F. : Arch. Ophthal., 76, 797 (1966).
- 28) Cant, J. S. & Martin, A. J. : Brit. J. Ophthal., 51, 755 (1967). 29) Feingold, M., Robinson, M. J. & Gellis, S. S. : J. Pediat., 71, 874 (1967). 30) Najman, E., Reiner, B. Z. & Schmutzer, L. et al. : An. Bolnice DR. M. Stojanovic, 7, 290 (1968).
- 31) DeMello e Olivira, H. & Neira Gracia, F. : Rev. Bras. Oftal., 27, 15 (1968). 32) MahaJan, C. M. & Mehta, S. : Indian J. Pediat., 36, 11 (1969). 33) Dada, V. K., Dhir, S. P. & Agarwal, L. P. : Orient. Arch. Ophthal., 7, 49 (1969). 34) Ulivelli, A. & Silenzi, M. : Helv. Paediat. acta., 24, 123 (1969). 35) Giacoia, J. P. & Klein, S. W. : Amer. J. Dis. Child., 117, 344 (1969). 36) DiGeorge, A. M., Olmsted, R. W. & Harlery, R. D. : J. Pediat., 57, 649 (1960). 37) Partington, M. W. : Canad. med. Ass. J., 90, 1008 (1964). 38) Hansen, A. C., Ackauy, G. & Crump, E. P. : J. nat. med. Ass., 57, 8 (1965). 39) Robinson, G. C., Miller, J. R. & Soeparden, L. I. : J. Pediat., 67, 491 (1965). 40) François, J., Kluysevs, P. & Matton, V. L. : Acta. Genet. Med., 14, 353 (1965). 41) De Haas, E. B. H. & Tan, K. E. W. P. : Docum. Ophthal., 21, 239 (1966). 42) Grimaud, R. & Denert, M. : Laryng., 87, 323 (1966). 43) Rysenaer, L. : Acta. Oto-Rhino-Laryng., 21, 167 (1967). 44) 甲野謙三 : 日眼会誌, 22, 604 (1918). 45) 岡本晴一 : 中央眼医報, 13, 604 (1921). 46) 湖崎清一 : 中央眼医報, 14, 625 (1922). 47) 山本守部 : 日眼会誌, 28, 181 (1924). 48) 都築 剛 : 中央眼医報, 16, 652 (1924). 49) 前田卓三 : 実眼誌, 10, 701 (1924). 50) 河本重次郎 : 眼臨医報, 22, 319 (1927). 51) 林 勝三 : 眼臨医報, 24, 96 (1929). 52) 清水 真 : 中央眼医報, 23, 1150 (1931). 53) 松岡興之助 : 実眼誌, 16, 167 (1933). 54) 田上満年 : 実眼誌, 22, 166 (1939). 55) 池上鑑十郎 : 綜眼誌, 36, 1287 (1941). 56) 神作敏夫 : 綜眼誌, 37, 518 (1942). 57) 田村孝一郎 : 眼臨医報, 42, 161 (1948). 58) 長崎光夫 : 眼臨医報, 47, 746 (1953). 59) 野中 稔 : 眼臨医報, 48, 281 (1954). 60) 松本勝夫・山田 彰・時田 広 : 耳鼻咽喉, 33, 23 (1961). 61) 大倉興司・松田健史・落合靖一・折田洋造・鈴木和夫 : 人類遺伝, 8, 70 (1962). 62) 野村恭也 : 耳鼻咽喉, 35, 117 (1963). 63) 須田栄二 : 臨眼, 23, 637 (1965). 64) 伊藤 実・福士 豊・須田栄二 : 日皮会誌, 79, 481 (1969). 65) 宇山史郎・愛川和代・留守繁遠 : 日眼紀, 17, 150 (1966). 66) 兼子裕高 : 眼臨医報, 60, 343 (1966). 67) 半田順俊 : 遺伝, 21, 41 (1967). 68) 小倉義郎・小坂直也・瀬戸 卓・小田 吟 : 耳鼻臨, 61, 1082 (1968). 69) 鈴木安恒・古賀慶次郎・新納義晴・金子進伍・本村美雄 : 日耳鼻会報, 71, 1235 (1968). 70) 門脇純一・塩野寛・坂東きみえ : 小診療, 32, 922 (1969). 71) 鷺津邦雄・竹中義典・松尾彰三・小川和美 : 日口外誌, 13, 50 (1967). 72) 小口芳久 : 臨眼, 23, 1391 (1969). 73) Fisch, L. : J. Laryng. Otol., 73, 355 (1959). 74) Campbell, B. : Arch. Derm., 86, 718 (1962). 75) 安野友博・伊藤治夫・川口洋志 : 耳鼻臨, 60, 201 (1967). 76) Morton, F. : Arch. Ophthal. 76, 797 (1966).

Abstract

A two-year-old boy with heterochromia iridium was found as a proband, and 22 members of his family in 4 generations were investigated in detail.

The proband and his father had the following signs that constitute the Waardenburg syndrome (1951);

- Proband: 1) Dystopia canthi medialis
2) Hyperplasia radialis nasi
3) Hyperplasia supercillii medialis
4) Heterochromia iridium

His father: Leucismus pilorum in addition to the Proband's four signs.

As to one of the signs, dystopia canthi medialis described by Waardenburg, Fisch, etc., we observed in detail our cases and compared them with the photographs in as many other reports as possible. We noted that this eyelid deformity showed a characteristic shape. It was that the upper eyelid came down in an almost vertical curve at the level of the medial limit of the cornea to fuse with the lower eyelid, thus forming an unusual type of medial palpebral commissure. We named temporarily the starting point of the vertical curve the descending point. Two cases showed the similar shape of the upper eyelid involving the descending point. We plan to represent the shape by index in future.

By the analysis of familial data from many reports as a human genetical approach, we computed the ratio of the affected to the non-affected in the families and the sex ratio of the affected. Ratios were 48.6%, and 1.05 (♂) : 1.00 (♀), respectively. As the result of the Chi-square test applied to the observed values, the hereditary mode of Waardenburg syndrome (abbreviated to W. S.) was inferred to be the autosomal dominant mode of inheritance. From the reports investigated at school for the deaf, we computed the frequency of W. S. in congenital deafness, and the value of 0.82% was obtained.

We could find no papers clearly explaining the etiology of W. S., but two hypotheses were advocated. One was the hypothesis of developmental fault in the neural crest (Fisch), and the other was that of the first arch syndrome (McKenzie). On the other hand, we prefer to suggest a hypothesis of a defective gene which participates in the development of the neural crest or auditory vesicle and that the various signs appear as the result of the multiple effect of it.