

Table 1
Frequency of the GAA haplotype in the controls and the patients.

Haplotype ^a	Controls		Patients	
	Number	Frequency	Number	Frequency
GG	1017	0.71	21	0.58
AA	274	0.19	15	0.42
GA	139	0.10	0	0.00
AG	0	0.00	0	0.00
Total	1430	1.00	36	1.00

Statistically significant differences between controls and patients in each haplotype; GG, $p = 0.145$; AA, $p = 0.004$; GA, $p = 0.053$.

^a Abbreviations for haplotype are depicted as follows; GG, c.[1726G; 2065G]; AA, c.[1726A; 2065A]; GA, c.[1726G; 2065A]; AG, c.[1726A; 2065G].

Statistical analysis

The measured values are expressed as means \pm SD unless otherwise indicated. Two-sample independent-groups *t*-test was used for data comparison between the two groups. Data comparison among three or more groups was based on analysis of variance (ANOVA) with respective all pair-wise multiple comparison post-hoc analysis utilizing the Bonferroni's method. Categorical variables were compared with chi-square analysis. Results were considered to be significant at $p < 0.05$.

Results

Validation of the measurement of A α Glu activity in DBSs

The within-imprecision of the present method was estimated by repeated analysis of some DBSs with different activities. The within-run CVs ($n = 12$) were 1.9–5.6%. To estimate between-day imprecision, the DBSs in sealed plastic bags were stored at -20°C and then assayed with the present method over 12 days. The between-day CVs ($n = 12$) were 3.4–6.8%. The stability of the enzyme activity in DBSs was assessed by determining the average activity of 5 different DBSs stored at room temperature, at 4°C and at -20°C for 2, 4, 8 and 16 weeks. The activity change was less than 10% for 16 weeks at either 4 or -20°C .

A α Glu activity in DBSs from healthy newborns and patients with GSDII

The A α Glu activity in DBSs from 715 healthy Japanese newborns (controls) and 18 patients with GSDII was measured with

4MU- α Glc in the presence of acarbose. As shown in Fig. 1 there was no normal Gaussian distribution of activities in the control group, instead there appeared to be a bimodal distribution: a minor group with less than 9.0 pmol/h/disk of enzyme activity and a major group with activities of more than 9.0 pmol/h/disk. Four individuals in the minor control group fell into the range of activities measured in the patient group (0–2.8 pmol/h/disk). The poor separation between the minor control group and the patient group was not improved by taking the ratio of acarbose-inhibited over uninhibited activity into account (data not shown).

Genotyping with DBSs from healthy newborns and patients with GSDII

We then examined the allele frequencies of 4 GAA haplotypes and 10 diplotypes as determined by two SNPs (c.1726G>A and c.2065G>A) using DNA extracted from the same blood spots that were used to measure the A α Glu activity (Tables 1 and 2). Significant correlation was observed between the enzyme activity in the DBS and the diplotype of the DNA from the same spot. Twenty-seven of the 28 individuals homozygous for c.[1726A; 2065A] (3.9% of the total number of controls) belonged to the minor group with low enzyme activity, whereas individuals heterozygous for c.[1726G; 2065G] and c.[1726A; 2065A] formed together a broad range of activities overlapping with those from c.[1726A; 2065A] or c.[1726G; 2065G] homozygotes (Table 2). The mean activity of c.[1726G; 2065A] homozygotes was only slightly lower (82%) than that of c.[1726G; 2065G] homozygotes, but c.[1726A; 2065A] homozygotes had markedly lower activity (12%).

The c.[1726A; 2065A] allele had a significantly higher frequency (42%) in the patient group than in the control group (19%). Twelve of the 18 patients had either one (9 cases) or two (3 cases) c.[1726A; 2065A] allele(s) indicating linkage disequilibrium of the two SNPs between controls and patients. None of the controls nor patients had a c.[1726A; 2065G] allele.

Validation of genotyping with DBSs

Six of the diplotypes that we identified with the present method were confirmed by sequence analysis of genomic DNA from 18 DBS samples (six diplotypes, $n = 3$ each). There was no discrepancy between the results obtained by either method (data not shown).

Table 2
Frequency of the GAA diplotype and A α Glu activity in the controls and the patients.

Diplotype ^a	Controls		Enzyme activity ^b		Patients		Enzyme activity ^b	
	Number	Frequency	Mean \pm SD		Number	Frequency	Mean \pm SD	
			Range	Range			Mean \pm SD	Range
GG/GG	360	0.503	36.4 \pm 11.2	12.4–102.1	6	0.333	0.5 \pm 0.5	0–1.1
GG/AA	194	0.271	19.5 \pm 6.9	7.7–47.4	9	0.500	1.0 \pm 0.9	0–2.8
AA/AA	28	0.039	4.4 \pm 1.7	1.4–10.1	3	0.167	0.5 \pm 0.3	0.2–0.8
GG/GA	103	0.144	32.8 \pm 9.6	6.7–58.0	0	0	–	–
GA/GA	6	0.008	29.8 \pm 9.3	16.0–41.2	0	0	–	–
GA/AA	24	0.034	17.4 \pm 4.1	11.3–28.6	0	0	–	–
AG/AG	0	0	–	–	0	0	–	–
GG/AG	0	0	–	–	0	0	–	–
GA/AG	0	0	–	–	0	0	–	–
AG/AA	0	0	–	–	0	0	–	–
Total	715	1.000	29.4 \pm 13.2	1.4–102.1	18	1.000	0.8 \pm 0.8	0–2.8

^a Abbreviations for diplotype are depicted as the combination of the haplotypes described in Table 1.

^b A α Glu activity in a 3.2-mm diameter disk from DBSs of Japanese newborns (controls) and Japanese patients with GSDII was measured in duplicate with 4-methylumbelliferyl α -D-glucopyranoside as substrate in the presence of 3 $\mu\text{mol/L}$ acarbose. The activity was expressed as pmol methylumbelliferone/h/disk. Statistically significant differences between GG/GG and other diplotypes; GG/AA, $p < 0.001$; AA/AA, $p < 0.001$; GG/GA, $p = 0.052$; GA/GA, $p = 0.057$; GA/AA, $p < 0.001$.

Please cite this article in press as: S. Kumamoto et al., High frequency of acid α -glucosidase pseudodeficiency complicates newborn screening for glycogen storage disease type II in the Japanese population, Mol. Genet. Metab. (2009), doi:10.1016/j.ymgme.2009.03.004

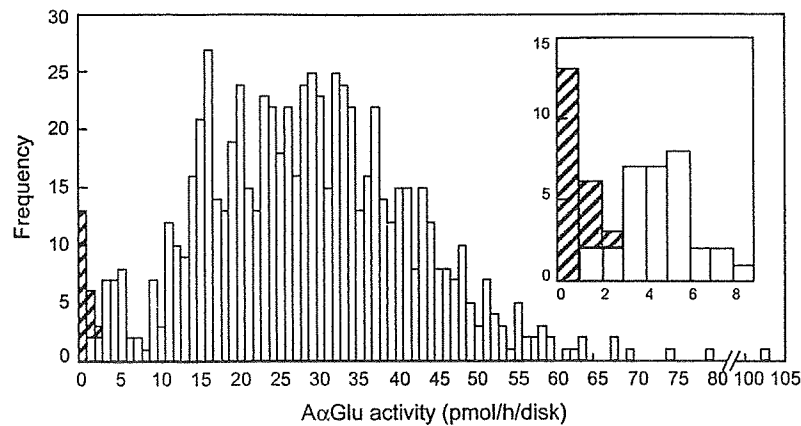


Fig. 1. Distribution of A α Glu activity in DBS from controls and patients. The A α Glu activity was measured with 4MU- α Glu as substrate in the presence of acarbose using DBSs from 715 Japanese healthy newborns (controls) and 18 Japanese patients with GSDII. Open and hatched bars represent the controls and the patients, respectively. The enzyme activities (mean \pm SD, pmol/h/disk) were 29.4 ± 13.2 for the controls and 0.8 ± 0.8 for the patients, and the range of the activities were 1.4–102.1 for the controls and 0–2.8 for the patients. The measurement was performed as described in Subject, materials and methods, and the data were expressed as an average of duplicate determinations. Inset indicates the area of low activities enlarged.

Discussion

In this study, we measured the A α Glu activity in 715 randomly collected DBSs from Japanese newborns, and obtained a bimodal distribution of the activities (a major group with 684 individuals and a minor group with 31 individuals). We could then demonstrate by ARMS that 27 of 31 control individuals (minor group) with an activity of less than 9.0 pmol/h/disk (30.6% of total mean) were c.[1726A; 2065A] homozygotes. Three other individuals with very low activity (7.7, 7.9 and 8.8 pmol/h/disk) were c.[1726G; 2065G]/c.[1726A; 2065A] heterozygotes and one individual (6.7 pmol/h/disk) was c.[1726G; 2065G]/c.[1726G; 2065A] heterozygote. One c.[1726A; 2065A] homozygote had slightly higher activity (10.1 pmol/h/disk) (Table 2). The 28 homozygotes with c.[1726A; 2065A] representing 3.9% of the study group (Table 2) had on average a markedly lower A α Glu activity (12%) than the homozygotes with c.[1726G; 2065G] forming approximately 50% of the study group. Thus, we observed a close correlation between the enzyme activities and the genotypes of the donors. The actual diplotype frequency of c.[1726A; 2065A]/c.[1726A; 2065A] in our sample collection (3.9%) comes close to what we could calculate from the published c.[1726A; 2065A] allele frequency in the Japa-

nese population based on the allele frequencies in the NCBI and in our own sample set [24]. Four of the 28 (14%) homozygotes with c.[1726A; 2065A] had an A α Glu activity that fell in the patient range (0–2.8 pmol/h/disk). This poses a serious problem for newborn screening in Japan. If 3.9% of the population is homozygote with c.[1726A; 2065A] and 14% of them has very low activity it means that newborn screening potentially results in 0.56% false positive cases, which is too many to handle. Heterozygotes with genotype c.[1726G; 2065G]/c.[1726A; 2065A] had about half the activity (54%) of c.[1726G; 2065G] homozygotes. None of the DBSs from these heterozygotes or those from individuals with other diplotypes overlapped with the patient range.

The A α Glu activity distribution curves depicted in Fig. 2 are based on the frequencies of the three GAA genotypes, c.1726G/G, c.1726G/A and c.1726A/A, in the Japanese population and illustrate the problem encountered in newborn screening. Obviously, the high number of false positives is caused by the high frequency of the c.1726A/A allele in the Japanese population. The same problem will be encountered in other Asian countries [24]. Especially, in Taiwan higher frequency of c.1726A/A (14% of normal individuals) was reported as compared to that in Japan (3.9%) [29]. In practice, the very first large scale newborn screening for GSDII in Taiwan

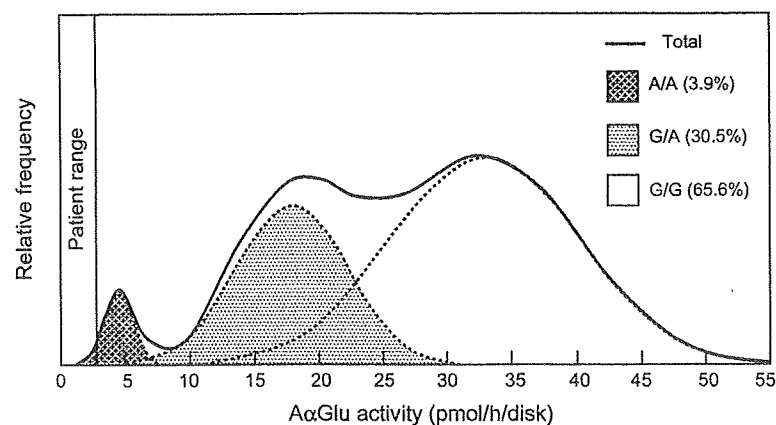


Fig. 2. Estimated distribution of A α Glu activity in DBS in Japan based on the frequency of the three genotypes, c.1726G/G, c.1726G/A and c.1726A/A. Gaussian curves illustrating the distribution of A α Glu activities in DBS were drawn for the Japanese populations based on the frequencies of the three relevant GAA genotypes, and their mean and SD of the enzyme activity; c.1726G/G, 33.0 ± 10.0 ($n = 469$); c.1726G/A, 18.5 ± 5.5 ($n = 218$); and c.1726A/A, 4.4 ± 1.7 pmol/h/disk ($n = 28$).

Please cite this article in press as: S. Kumamoto et al., High frequency of acid α -glucosidase pseudodeficiency complicates newborn screening for glycogen storage disease type II in the Japanese population, Mol. Genet. Metab. (2009), doi:10.1016/j.ymgme.2009.03.004

encompassing 132,538 newborns required a second DBS from 1093 newborns (0.82% of total) when the cut-off value was set at 25% of normal mean A α Glu activity [4]. Most of these recalls might have been c.[1726A; 2065A] homozygotes. After publication of the Taiwanese study, we tried to improve the feasibility of the screening procedure by adopting the assay conditions described by Chien et al. [4]. Forty DBSs from 12 patients and 28 c.[1726A; 2065A] homozygotes were subjected to the screening procedure with the following cut-off values; the A α Glu activity, less than 8% of normal mean; the ratio of neutral over acid α -glucosidase activities, more than 60; and the percentage inhibition of total α -glucosidase activity by acarbose, more than 80% [4]. Using the combination of these criteria, none of the c.[1726A; 2065A] homozygotes was identified as false positive, but 2 of the 12 patients were misdiagnosed (unpublished data). The use of a different substrate coupled to a different assay procedure (e.g., the newly developed substrates for tandem mass spectrometry) might solve the problem [10–13]. Tandem mass spectrometry worked remarkably well in a pilot study in 10,279 Austrian newborns. The calculated recall rate would have been only 0.039% [5]. But, it must be emphasized that the great majority of Austrians is Caucasian, and that the frequency of c.[1726A; 2065A] homozygotes in that population is probably very low.

As it stands, our method based on the measurement of A α Glu activity in DBSs using 4MU- α Glc in the presence of 3.0 μ mol/L acarbose detects 1.5% of Japanese newborns as potential patients at a cut-off value of 4.0 pmol/h/disk without false negative outcomes. But, at lower cut-off value some patients will be missed (Tables 2 and 3). We have demonstrated the feasibility of obtaining GAA genetic information from the DNA that remains on the DBSs, but the application is not sufficient as second tier test. If an activity of less than 3 pmol/h/disk is found in an individual with any diplotype other than c.[1726A; 2065A] homozygote, this individual is very likely to have GSDII. However, a c.[1726A; 2065A] homozygote with low activity remains to be diagnosed.

Notably, there were three c.[1726A; 2065A] homozygotes among the 18 proven patients. Although the sample size is small, it seems that the frequency of the c.[1726A; 2065A] allele is higher in the patient (42%) than in the control population (19%), which is suggestive for a founder effect. This hypothesis can be investigated by GAA sequence analysis of the 12 patients that are either homozygote or heterozygote for c.[1726A; 2065A]. They are then expected to share a common pathogenic mutation besides the linked c.1726G>A and c.2065G>A SNPs. Gene sequencing is in progress to clarify this possibility. Interestingly, c.1935C>A leading to amino acid substitution D645E is the most common pathogenic mutation in the Southeastern part of China and in Taiwan. This mutation was first reported by Shieh and Lin [28] to be linked to c.2065G>A, whereas linkage to c.1726G>A was not investigated at that time. Recently, Wan et al. reported that they could not find any specific polymorphism that links to the pathogenic c.1935C>A mutation in the same Chinese population [29]. This would mark

position c.1935 as a mutational hotspot, although c.1935C>A is not very common in Japan among patients with GSDII (6.8% of the mutant alleles) [30,31].

In conclusion, our findings illustrate that homozygosity for the c.[1726A; 2065A] allele, resulting in “pseudodeficiency” of A α Glu, complicates newborn screening for GSDII in the Japanese and other Asian populations. Our findings also suggest that one or more pathogenic mutations are associated with this allele. Further investigations are required to optimize the selectivity of the newborn screening procedure and to minimize the number of cases that have to be recalled for second or third tier testing.

Acknowledgments

We wish to thank Mitsuyasu Ikeda, Sho-hei Shigetou and Yasushi Ueyanagi of Kumamoto University for their excellent technical supports. This work was supported by grants from The Japan Society for the Promotion of Science (Grant-in-Aid for Scientific Research C, T.O.), and connected to the Dutch TI Pharma initiative to commence a project on Sustainable Orphan Drug Development through Registries and Monitoring (T6-208).

References

- [1] N.A. Chamoles, G. Niizawa, M. Blanco, D. Gaggioli, C. Casentini, Glycogen storage disease type II: enzymatic screening in dried blood spots on filter paper, *Clin. Chim. Acta* 347 (2004) 97–102.
- [2] M. Spada, S. Pagliardini, M. Yasuda, T. Tukul, G. Thiagarajan, H. Sakuraba, A. Ponzzone, R.J. Desnick, High incidence of later-onset Fabry disease revealed by newborn screening, *Am. J. Hum. Genet.* 79 (2006) 31–40.
- [3] H. Zhang, H. Kallwass, S.P. Young, C. Carr, J. Dai, P.S. Kishnani, D.S. Millington, J. Keutzer, Y.T. Chen, D. Bali, Comparison of maltose and acarbose as inhibitors of maltase-glucoamylase activity in assaying acid alpha-glucosidase activity in dried blood spots for the diagnosis of infantile Pompe disease, *Genet. Med.* 8 (2006) 302–306.
- [4] Y.H. Chien, S.C. Chiang, X.K. Zhang, J. Keutzer, N.C. Lee, A.C. Huang, C.A. Chen, M.H. Wu, P.H. Huang, F.J. Tsai, Y.T. Chen, W.L. Hwu, Early detection of Pompe disease by newborn screening is feasible: results from the Taiwan screening program, *Pediatrics* 122 (2008) e39–45.
- [5] A. Dajnoki, A. Muhl, G. Fekete, J. Keutzer, J. Orsini, V. DeJesus, X.K. Zhang, O.A. Bodamer, Newborn screening for Pompe disease by measuring acid alpha-glucosidase activity using tandem mass spectrometry, *Clin. Chem.* 54 (2008) 1624–1629.
- [6] K. Umaphysivam, A.M. Whittle, E. Ranieri, C. Bindloss, E.M. Ravenscroft, O.P. van Diggelen, J.J. Hopwood, P.J. Meikle, Determination of acid alpha-glucosidase protein: evaluation as a screening marker for Pompe disease and other lysosomal storage disorders, *Clin. Chem.* 46 (2000) 1318–1325.
- [7] K. Umaphysivam, J.J. Hopwood, P.J. Meikle, Determination of acid alpha-glucosidase activity in blood spots as a diagnostic test for Pompe disease, *Clin. Chem.* 47 (2001) 1378–1383.
- [8] P.J. Meikle, E. Ranieri, H. Simonsen, T. Rozakis, S.L. Ramsay, P.D. Whitfield, M. Fuller, E. Christensen, F. Skovby, J.J. Hopwood, Newborn screening for lysosomal storage disorders: clinical evaluation of a two-tier strategy, *Pediatrics* 114 (2004) 909–916.
- [9] P.J. Meikle, D.J. Grasby, C.J. Dean, D.L. Lang, M. Bockmann, A.M. Whittle, M.J. Fietz, H. Simonsen, M. Fuller, D.A. Brooks, J.J. Hopwood, Newborn screening for lysosomal storage disorders, *Mol. Genet. Metab.* 88 (2006) 307–314.
- [10] Y. Li, C.R. Scott, N.A. Chamoles, A. Ghavami, B.M. Pinto, F. Turecek, M.H. Gelb, Direct multiplex assay of lysosomal enzymes in dried blood spots for newborn screening, *Clin. Chem.* 50 (2004) 1785–1796.
- [11] M.H. Gelb, F. Turecek, C.R. Scott, N.A. Chamoles, Direct multiplex assay of enzymes in dried blood spots by tandem mass spectrometry for the newborn screening of lysosomal storage disorders, *J. Inher. Metab. Dis.* 29 (2006) 397–404.
- [12] X.K. Zhang, C.S. Elbin, W.L. Chuang, S.K. Cooper, C.A. Marashio, C. Beauregard, J.M. Keutzer, Multiplex enzyme assay screening of dried blood spots for lysosomal storage disorders by using tandem mass spectrometry, *Clin. Chem.* 54 (2008) 1725–1728.
- [13] V.R. De Jesus, X.K. Zhang, J. Keutzer, O.A. Bodamer, A. Muhl, J.J. Orsini, M. Caggana, R.F. Vogt, W.H. Hannon, Development and evaluation of quality control dried blood spot materials in newborn screening for lysosomal storage disorders, *Clin. Chem.* 55 (2009) 158–164.
- [14] H. Van den Hout, A.J. Reuser, A.G. Vulto, M.C. Loonen, A. Cromme-Dijkhuis, A.T. Van der Ploeg, Recombinant human alpha-glucosidase from rabbit milk in Pompe patients, *Lancet* 356 (2000) 397–398.
- [15] L. Klinge, V. Straub, U. Neudorf, T. Voit, Enzyme replacement therapy in classical infantile Pompe disease: results of a ten-month follow-up study, *Neuropediatrics* 36 (2005) 6–11.

Table 3
Diagnostic property of newborn screening with different cut-off values on DBSs from 715 controls and 18 patients in Japanese populations.

Cut-off value (pmol/h/disk)	Normal mean activity (%)	False positive (%)	False negative (%)
10.0	34.0	39/715 (5.5)	0/18 (0)
9.0	30.6	31/715 (4.3)	0/18 (0)
8.0	27.2	30/715 (4.2)	0/18 (0)
7.0	23.8	28/715 (3.9)	0/18 (0)
6.0	20.4	26/715 (3.6)	0/18 (0)
5.0	17.0	18/715 (2.5)	0/18 (0)
4.0	13.6	11/715 (1.5)	0/18 (0)
3.0	10.2	4/715 (0.6)	0/18 (0)
2.0	6.8	2/715 (0.3)	1/18 (5.5)

Please cite this article in press as: S. Kumamoto et al., High frequency of acid α -glucosidase pseudodeficiency complicates newborn screening for glycogen storage disease type II in the Japanese population, *Mol. Genet. Metab.* (2009), doi:10.1016/j.ymgme.2009.03.004

- [16] P.S. Kishnani, D. Corzo, M. Nicolino, B. Byrne, H. Mandel, W.L. Hwu, N. Leslie, J. Levine, C. Spencer, M. McDonald, J. Li, J. Dumontier, M. Halberthal, Y.H. Chien, R. Hopkin, S. Vijayaraghavan, D. Gruskin, D. Bartholomew, A. van der Ploeg, J.P. Clancy, R. Parini, G. Morin, M. Beck, G.S. De la Gastine, M. Jokic, B. Thurberg, S. Richards, D. Bali, M. Davison, M.A. Worden, Y.T. Chen, J.E. Wraith, Recombinant human acid [alpha]-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease, *Neurology* 68 (2007) 99–109.
- [17] M. Rossi, G. Parenti, R. Della Casa, A. Romano, G. Mansi, T. Agovino, F. Rosapepe, C. Vosa, E. Del Giudice, G. Andria, Long-term enzyme replacement therapy for Pompe disease with recombinant human alpha-glucosidase derived from Chinese hamster ovary cells, *J. Child Neurol.* 22 (2007) 565–573.
- [18] C.I. van Capelle, L.P. Winkel, M.L. Hagemans, S.K. Shapira, W.F. Arts, P.A. van Doorn, W.C. Hop, A.J. Reuser, A.T. van der Ploeg, Eight years experience with enzyme replacement therapy in two children and one adult with Pompe disease, *Neuromuscul. Disord.* 18 (2008) 447–452.
- [19] L.P. Winkel, J.M. Van den Hout, J.H. Kamphoven, J.A. Disseldorp, M. Remmerswaal, W.F. Arts, M.C. Loonen, A.G. Vulto, P.A. Van Doorn, G. De Jong, W. Hop, G.P. Smit, S.K. Shapira, M.A. Boer, O.P. van Diggelen, A.J. Reuser, A.T. Van der Ploeg, Enzyme replacement therapy in late-onset Pompe's disease: a three-year follow-up, *Ann. Neurol.* 55 (2004) 495–502.
- [20] T. Merk, T. Wibmer, C. Schumann, S. Kruger, Glycogen storage disease type II (Pompe disease)—influence of enzyme replacement therapy in adults, *Eur. J. Neurol.* 16 (2009) 274–277.
- [21] A.T. van der Ploeg, A.J. Reuser, Pompe's disease, *Lancet* 372 (2008) 1342–1353.
- [22] T. Okumiya, J.L. Keulemans, M.A. Kroos, N.M. Van der Beek, M.A. Boer, H. Takeuchi, O.P. Van Diggelen, A.J. Reuser, A new diagnostic assay for glycogen storage disease type II in mixed leukocytes, *Mol. Genet. Metab.* 88 (2006) 22–28.
- [23] Y. Tajima, F. Matsuzawa, S. Aikawa, T. Okumiya, M. Yoshimizu, T. Tsukimura, M. Ikekita, S. Tsujino, A. Tsuji, T. Edmunds, H. Sakuraba, Structural, biochemical studies on Pompe disease and a "pseudodeficiency of acid alpha-glucosidase", *J. Hum. Genet.* 52 (2007) 898–906.
- [24] M.A. Kroos, R.A. Mullaart, L. Van Vliet, R.J. Pomponio, H. Amartino, E.H. Kolodny, G.M. Pastores, R.A. Wevers, A.T. Van der Ploeg, D.J. Halley, A.J. Reuser, p.[G576S; E689K]: pathogenic combination or polymorphism in Pompe disease?, *Eur. J. Hum. Genet.* 16 (2008) 875–879.
- [25] Y. Suzuki, A. Tsuji, K. Omura, G. Nakamura, S. Awa, M. Kroos, A.J. Reuser, Km mutant of acid alpha-glucosidase in a case of cardiomyopathy without signs of skeletal muscle involvement, *Clin. Genet.* 33 (1988) 376–385.
- [26] B.E. Nickel, P.J. McAlpine, Extension of human acid alpha-glucosidase polymorphism by isoelectric focusing in polyacrylamide gel, *Ann. Hum. Genet.* 46 (1982) 97–103.
- [27] M.L. Huie, M. Menaker, P.J. McAlpine, R. Hirschhorn, Identification of an E689K substitution as the molecular basis of the human acid alpha-glucosidase type 4 allozyme (GAA 4), *Ann. Hum. Genet.* 60 (1996) 365–368.
- [28] J.J. Shieh, C.Y. Lin, Frequent mutation in Chinese patients with infantile type of GSD II in Taiwan: evidence for a founder effect, *Hum. Mutat.* 11 (1998) 306–312.
- [29] L. Wan, C.C. Lee, C.M. Hsu, W.L. Hwu, C.C. Yang, C.H. Tsai, F.J. Tsai, Identification of eight novel mutations of the acid α -glucosidase gene causing the infantile or juvenile form of glycogen storage disease type II, *J. Neurol.* 255 (2008) 831–838.
- [30] S. Tsujino, M. Huie, N. Kanazawa, H. Sugie, Y. Goto, M. Kawai, I. Nonaka, R. Hirschhorn, N. Sakuragawa, Frequent mutations in Japanese patients with acid maltase deficiency, *Neuromuscul. Disord.* 10 (2000) 599–603.
- [31] J.R. Pipo, J.H. Feng, T. Yamamoto, Y. Ohsaki, E. Nanba, S. Tsujino, N. Sakuragawa, F. Martiniuk, H. Ninomiya, A. Oka, K. Ohno, New GAA mutations in Japanese patients with GSDII (Pompe disease), *Pediatr. Neurol.* 29 (2003) 284–287.

楔状採取骨の組み替えにより 骨切り術を行った Madelung 変形の 1 例

関 敦仁, 森澤 妥, 高山真一郎, 日下部 浩, 松本 浩明,
高尾 英龍, 池田 幹則

楔状採取骨の組み替えにより骨切り術を行った Madelung 変形の 1 例

関 敦仁, 森澤 妥, 高山真一郎, 日下部 浩, 松本 浩明, 高尾 英龍, 池田 幹則
国立成育医療センター整形外科

New procedure of replaced wedge osteotomy for Madelung deformity: A case report

Atsuhito Seki, Yasushi Morisawa, Shinichirou Takayama, Hiroshi Kusakabe,
Hiroaki Matsumoto, Eiryu Takao, Mikinori Ikeda

Department of Orthopaedics, National Center for Child Health and Development

■ Key words

骨切り術 (Osteotomy), マーデルング変形 (Madelung deformity), 楔状骨 (wedge)

Madelung 変形に対する治療については、いまだに標準的手技が確立されているとはいえない。今回われわれは、橈骨遠位背側から楔状骨を切り出し、これを掌側から挿入固定する手技により良好な成績を得たので報告する。

症例は 13 歳女児である。2007 年 1 月より左右の手関節部の変形と運動制限が著明になり、利き手の左手関節背屈時痛も強くなったため、同年 7 月に近医から紹介されて当科を受診した。

初診時所見。左手関節：背屈 10° 掌屈 40° 橈屈 40° 尺屈 10° 回外 10° 回内 45° であり、背屈時痛と回外時痛を認めた。左肘は過伸展 10° 屈曲 135° で、

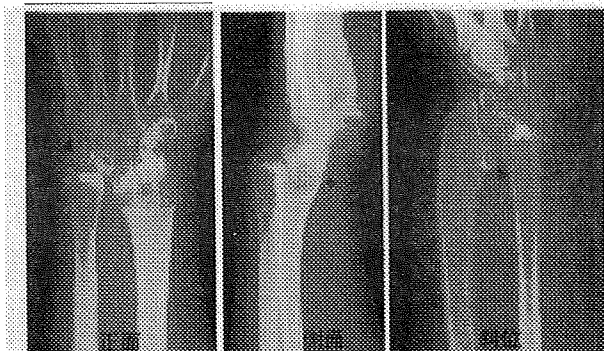


図 1. 初診時 XP

両肘とも 25° の外反肘を認めた。初診時 X 線では橈骨の掌尺屈変形、尺骨頭背側亜脱臼、遠位橈尺関節離開、橈骨月状関節掌側亜脱臼を認めた(図 1)。3DCT でも同様の所見を呈した(図 2)。

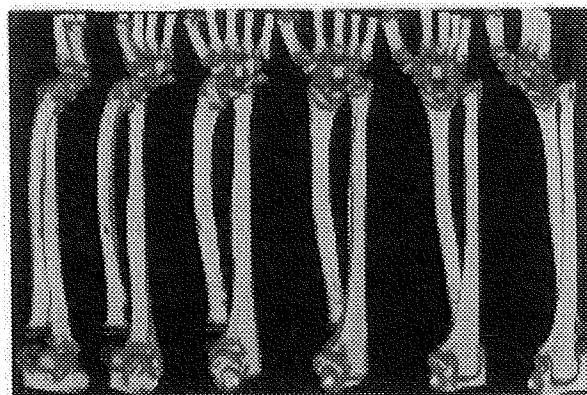


図 2. 術前 3DCT (前腕中間位)

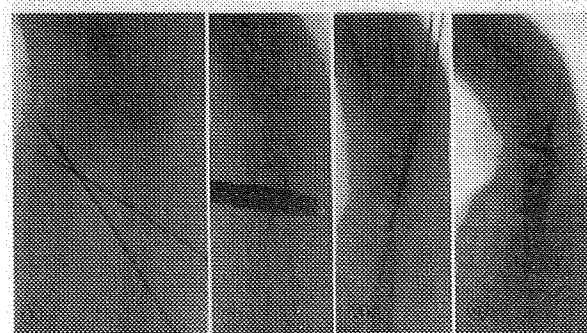


図 3. 術中 XP. 手術手順：①掌背側より進入して楔状骨を切り出す ②掌側軟部組織展開 ③楔状骨挿入橈骨遠位部を背側へ移動 ④掌側プレート固定、尺背側に骨移植

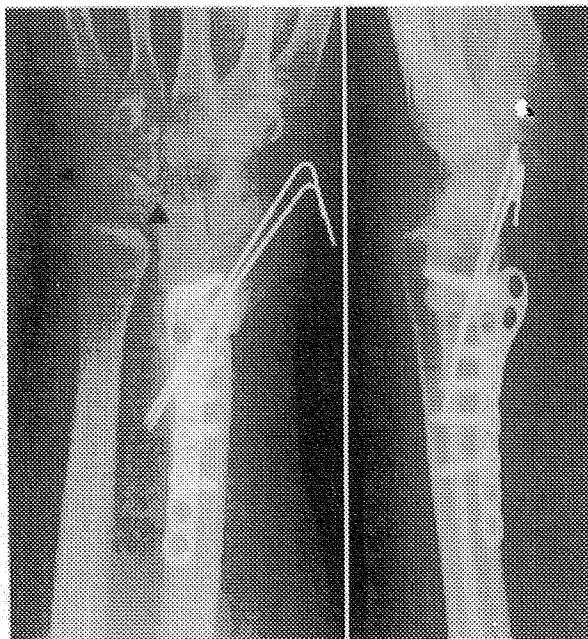


図4. 術直後XP. 橈骨延長の指標：XP正面像で尺骨頭に三角骨が重ならないように橈骨を延長した。

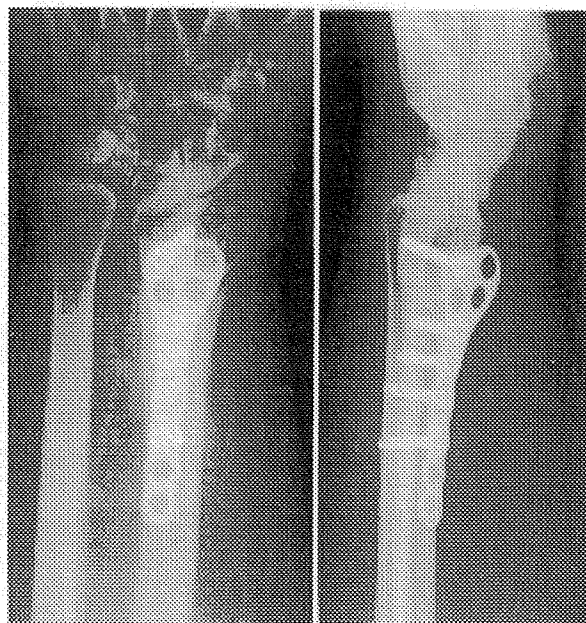


図5. 術後7ヵ月XP

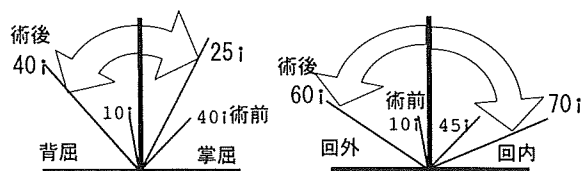


図6. 左手関節術後可動域

2007年10月に左手関節部の手術を行った。手術手技を示す。橈骨遠位端に対して掌側と背側の2方向から進入。背側に底辺を持ち、頂角約30°の三角形の楔状骨を切り出す。掌側の軟部組織を展開、牽引して掌側から楔状骨を挿入。この時橈骨遠位端が尺骨頭に近づくように背側にシフトさせる。この状態で直径1.5mmのKirschner鋼線を刺入してさらに掌側からプレートで固定した。背側に隙間ができたがこれは肘頭から骨碎片の移植を行った(図3)。骨切り術の結果、橈骨月状関節面が安定化し、尺骨頭と三角骨の重なりが無くなったことから、橈骨が若干延長したことが分かる(図4)。骨癒合が遅延したため術後3ヵ月から3ヵ月間超音波骨刺激装置を使用した。術後7ヵ月のX線像では良好に骨癒合していた(図5)。

関節可動域は、手関節背屈40°掌屈25°、回外60°回内70°と改善した。ADLでは、洗顔動作が容易になり、手掌をついて痛み無く起立可能となった(図6)。

■考 察

Madelung変形とは、橈骨の前方尺側彎曲と尺骨の背側突出を伴う変形である⁵⁾。橈骨遠位骨端線掌尺側部の成長障害に起因するとされるがその原因は不明である。外傷、感染、多発性内軟骨腫、Leri-Weill小人症(前腕短縮を合併)に関連する。症状を呈する症例では、背屈制限、回外制限、尺骨頭背側突出部の痛みとそれによる外観の不満が訴えとなることが多い。

治療法は、1. 橈骨掌尺屈変形に対して楔状骨切り術(骨移植、切除閉鎖)¹⁾、ドーム状骨切り術²⁾、Langenskiold法⁶⁾(骨端線閉鎖前に骨端線閉鎖部切除により成長とともに変形が矯正される)が行われている。2. 尺骨背側突出に対して尺骨短縮骨切り、Sauve-Kapandji法、Darrach法が試みられ、治療に際しては1.と2.が併施されている⁴⁾。3. 橈骨変形と尺骨背側突出を同時に

改善する目的で Ilizarov 法³⁾ が試みられているが、本手術法である楔状骨組み替え骨切り術もこれに属する。また、4. 手関節不安定症に対して橈骨月状骨間固定が報告されている。

■ 結 語

Madelung 変形に対して、楔状骨組み替え骨切り術により良好な結果が得られた1例を報告した。

【文 献】

- 1) dos Reis, F.B., et al.: Osteotomy of the radius and ulna for the Madelung deformity. J.Bone Joint Surg. 80-B: 817-824, 1998.
- 2) Herring, J. A.: Madelung's deformity; Tachdjian's pediatric orthopaedics, pp547-553, Saunders, Philadelphia, 2008
- 3) Houshian, P.B., et al.: Madelung Deformity treated with Ilizarov technique: A report of two cases. J. Hand Surg. 25B: 4: 396-399, 2000
- 4) 岩田佳久ほか：Madelung 変形に対する手術療法. 日手会誌, 21(3): 261-266, 2004
- 5) Schmidt-Rohlfing, B., et al.: Madelung deformity: clinical features, therapy and results. J Pediatric Orthop. 10(4): 344-348, 2001.
- 6) Vickers D., et al.: Madelung deformity: Surgical prophylaxis during the late growth period by resection of the dyschondrosteosis lesion. J. Bone Joint Surg. 17B: 401-407, 1992

いわゆる成長痛と器質的要因による下肢痛との鑑別診断について

国立成育医療センター整形外科

日下部 浩・高山 真一郎・関 敦 仁
森 澤 妥・中川 敬介・松本 浩 明

要 旨 いわゆる成長痛とは幼時期から学童期の小児において、大腿部から膝周辺を中心とした部位に夜間激しい疼痛を訴えるが、日中はほとんど症状が出現しないものに用いられる病名である。

本疾患と他疾患との鑑別がどのように行われているかを明らかにするため、国立成育医療センター整形外科の初診患者を対象に調査を行った。

2004年の1年間の国立成育医療センター整形外科の初診患者数1,010例のうち、23例(2.3%)が一度はいわゆる成長痛と診断されていた。当院初診前にいわゆる成長痛と診断されていた症例は8例で、うち2例が当科初診時に診断名が変更され、それぞれペルテス病1例、単純性股関節炎1例であった。当科において初めて、いわゆる成長痛と診断された症例は15例であった。

いわゆる成長痛との診断が、他の疾患に鑑別された症例が、23例中2例認められた。今回調査での鑑別診断は単純性股関節炎とペルテス病であったが、器質的疾患には他に予後不良のものもあるため、鑑別診断の徹底が重要であることを考慮すると、注意すべき結果となったと思われる。

はじめに

いわゆる成長痛という診断名は、幼時期から学童期の小児において、膝周辺から下腿を中心とした部位に夜間激しい疼痛を訴えるが、日中はほとんど症状が出現しない状態に対して使われている。器質的異常が見られない、原因不明の疾患とされている。

症状は長期化しても数年間で自然寛解し、後遺障害は見られないが、類似の症状を呈する器質的疾患との鑑別が重要である。本疾患と他疾患との鑑別状況を明らかにするため、国立成育医療センター整形外科の初診患者を対象に調査を行った。

方 法

2004年の1年間の国立成育医療センター整形外科の初診患者のうち、いわゆる成長痛と診断されたことのある症例について、その後の経過により診断名が変更された症例の有無について調査した。

また、疼痛部位と疼痛出現時間帯を、診断名が変更となった例と、最終的にいわゆる成長痛と診断された例に関して、比較検討した。

結 果

2004年の1年間の国立成育医療センター整形外科の初診患者数は1,010例であった。このうち、23例(2.3%)が一度はいわゆる成長痛と診断

Key words : growing pains(成長痛), differential diagnosis(鑑別), transient synovitis of the hip(単純性股関節炎), Legg-Calvé-Perthes' disease(ペルテス病)

連絡先 : 〒157-8535 東京都世田谷区大蔵2-10-1 国立成育医療センター整形外科 日下部 浩 電話(03)3416-0181
受付日 : 平成20年2月1日

表 1. 診断名変更例の特徴

・ Case 1
—診断：ペルテス病
・ 突然，運動，歩行と関係なく， <u>左膝上部の疼痛出現</u>
・ <u>夜間痛ではない</u>
・ 1週間で軽快， <u>跛行あり</u>
・ 半年後，同様の症状出現
・ Case 2
—診断：単純性股関節炎
・ 誘因なく膝痛が出現， <u>1週間歩行不可</u> ，その後軽快
・ <u>夜間痛ではない</u>

表 3. 疼痛出現時の状況

—夜間のみに限局	
・ 10例	
—夜間のみに限局しない	
・ 11例	
—うち診断名変更例	2例
—状況によるもの	
・ 運動後など	3例
・ その他	
—寒冷時	1例
—正座のあと	1例
—嫌なことがあった時	1例
—雨の日，通学時など	1例

されていた，男児13例，女児10例，当科受診時平均年齢は6歳であった。

23例のうち，前医受診歴のある症例が21例(91%)あり，このうち8例が当科初診前にいわゆる成長痛と診断されていた。この8例のうち2例が当科初診時に診断名が変更され，それぞれペルテス病，単純性股関節炎，各1例であった(表1)。(以下，診断名変更例と示す。)この2例の他に，診断名が変更となった例はなかった。

この2例を除くと，最終的にいわゆる成長痛と診断された例は21例(2.1%)となった。当科において初めて，いわゆる成長痛と診断された症例は15例であった。疼痛部位では，いわゆる成長痛症例では大腿部から膝関節周辺に集中する傾向がみられたが，診断名変更例では，そのような傾向はなかった(表2)。

いわゆる成長痛症例の疼痛出現時の状況は夜間のみに限局するものが10例，夜間のみに限局しないものが11例と半数が夜間のみに限局しており，診断名変更例ではすべて夜間のみに限局していなかった(表3)。

表 2. 疼痛部位

	成長痛	診断名変更例	total
股関節周辺	3	1	4
大腿部～膝関節周辺	18	1	19
下腿～足部	6	0	6
部位不特定・その他	2	0	2

n=23 疼痛部位の重複あり

表 4. 受診状況

全初診患者に占めるいわゆる成長痛患者の割合	
—今回調査	2.1%
—国立小児病院における過去の調査	
・ 1971年：	1.9%
・ 1985～1990年：	2.9%
—Reported frequency of visits (Macarthur C, 1996)	
・ Pediatric OS+RH：	2% (1-4)
・ Pediatricians：	1% (1-3)
・ Family physicians：	1% (1-2)

また，時間帯によらず，状況によるものとして運動後など(3例)，その他寒冷時などの疼痛出現を認めた。

考 察

成長痛という名称は固有の疾患単位を示しているわけではなく，痛みが成長期のみにかかるという観点に基づく便宜的な使用が許容されている⁷⁾⁹⁾。しかしながら成長そのものに伴う痛みという概念には，否定的な意見が多い¹⁾⁵⁾⁸⁾。

Petersonは成長という現象は非常にゆっくりとしたものであり，生理的には気づかないほどのものであるため，成長過程そのものが疼痛の原因となることはあり得ないとしている⁸⁾。

Noonanら⁶⁾は，骨の成長が，非荷重時に起こるといふ動物実験の結果から，本疾患の疼痛が主に夜間就寝時に生じることとの関連性を指摘しているが，単に骨の成長する時間帯の一致のみで疼痛発生の要因となるは必ずしもいえない。

成長痛の小児には反復性腹痛・頭痛などの合併が多いことから心因性の要素が大きいと指摘されており，杉本らは，母子関係としての神経質な患児，過干渉な保護者という関係に着目し，アンケート調査の結果から保護者側の過干渉を誘因に挙げている¹⁰⁾。

いわゆる成長痛の有病率には2.6～49.4%と各

表 5. 小児の下肢痛の主な要因(村上 1991)

I. 器質的疾患	
A) 外傷性疾患	一般骨折, 特殊骨折(疲労骨折, 病的骨折, 被虐待児症候群), overuse syndrome, 挫傷, 捻挫, 靭帯損傷, 腱損傷, 腱鞘炎, 脱臼, 関節血症, 半月板損傷, 膝蓋軟骨軟化症, compartmental syndrome, 大腿骨頭すべり症など
B) 炎症性疾患	化膿性骨髄炎(急性, 亜急性, 慢性), 化膿性関節炎, 単純性関節炎, 結核性関節炎, 化膿性脊椎炎, 化膿性仙腸関節炎, 蜂窩織炎, 軟部組織腫瘍, 筋炎, リンパ節炎など
C) 骨端症	ペルテス病, オスグート・シュラッテル病, ケーラー病, フライバイグ病, 踵骨骨端症, 離断性骨軟骨炎など
D) 膠原病	若年性関節リウマチ, 皮膚筋炎, 強皮症など
E) 血管, 血液疾患	血管腫, リンパ管腫, 血友病, 紫斑病など
F) 先天性疾患	先天性股関節脱臼(亜脱臼, 白蓋形成不全), 骨系統疾患, 円板状メニスクス, 分裂膝蓋骨, 膝蓋骨脱臼(先天性, 習慣性), 足根骨癒合症, 足根副骨(外脛骨など), 先天性垂直距骨(先天性扁平足), 関節過剰運動を伴う全身関節弛緩など
G) 腫瘍性疾患	良性: 類骨骨腫, 骨嚢腫, 巨細胞腫, 組織球症 X, 骨軟骨腫, 線維性骨異形成症, ベーカー嚢腫など 悪性: 骨肉腫, Ewing 肉腫, 軟部組織肉腫, 骨転移性腫瘍(神経芽細胞腫など), 白血病など
H) その他	Hüftlenden-strecksteife(椎間板ヘルニア, 馬尾神経腫瘍), 二分脊椎(脊椎形成異常), 絞扼性神経炎など
II. 下肢形成異常	
A) 股関節	過大前捻角症候群(内旋歩行)
B) 膝関節	X脚(外反膝), 反張膝, O脚(内反膝)など
C) 足部	外反扁平足, 内反足, 尖足, 踵足(鉤足), 凹足など
III. 原因不明	
	いわゆる成長痛(心因性反応)

(文献4)より引用)

種報告がある²⁾。今回の調査では、国立成育医療センターの1年間の全初診患者のうち本疾患は21例(2.1%)で、国立小児病院における過去の調査では、1971年の1年間で1.9%、1985~1990年の6年間では2.9%と、全初診患者に対する受診比率は一度増加したものの、その後はあまり変化していない⁴⁾(表4)。

Macarthurらのトロントでの小児科医、家庭医、小児整形外科医、小児リウマチ医の受診状況調査では、1~4%で、小児整形外科医、小児リウマチ医では平均2%とわずかに高かった³⁾(表4)。

いわゆる成長痛の有病率は比較的高く、一定の割合で整形外科、小児科を受診しており、無視できるものではない。また、国立成育医療センターでの本疾患受診患者の前医受診歴は91%と高く、診断までに日数を要しているという側面もある。

村上は、日常の小児診療の場でよく遭遇する下

肢痛、特に不定期に反復する一過性下肢痛について、いわゆる成長痛という診断の下に処理され、愁訴が長期化する場合、保護者が成長痛という診断に納得がいかないまま、原因を求めて複数の医療機関を訪れている現状を指摘し、いわゆる成長痛とは原因不明の下肢痛であるが、器質的疾患との鑑別が最も重要であり、重大な疾患の見落としがあってはならないと警告している⁴⁾。

いわゆる成長痛は、症状は長期化しても数年間で自然寛解し、後遺障害は見られないが、他の器質的要因による下肢痛には、一部の化膿性関節炎などの炎症性疾患や悪性腫瘍性疾患など、予後不良のものもあるため(表5)、これら器質的疾患による疼痛との鑑別が重要である。

結 論

1) 国立成育医療センター整形外科の2004年

の1年間の初診患者を対象に、いわゆる成長痛との診断に対する鑑別状況調査を行った。

2) いわゆる成長痛との診断が、経過中変更となった症例が、23例中2例(8.7%)に認められた。

3) いわゆる成長痛では、疼痛部位は大腿から膝関節周囲に多く、疼痛出現時間帯は夜間に限局するものを半数に認めたが、診断名変更例ではこの傾向はなく、理学所見だけでなく、病歴からもこれを除外することは十分に可能と思われ、非定型例には、一定期間後(3~6週間後など)に再診する必要があると思われる。

4) いわゆる成長痛の予後は良好であるが、類似の症状を呈する器質的疾患には予後不良のものもあるため、鑑別診断の徹底が重要である。

文 献

- 1) Brenning R : Growing pains. Acta Societatis Medicorum Upsaliensis 65 : 185-201, 1960.
- 2) Evans AM, Scutter SD. Prevalence of "Growing Pains" in young children. J Pediatr 145 : 255-258, 2004.
- 3) Macarthur C, Wright JG, Srivastava R et al : Variability in physicians' reported ordering and

perceived reassurance value of diagnostic tests in children with 'Growing Pains'. Arch Pediatr Adolesc Med 150 : 1072-1076, 1996.

- 4) 村上賢久 : 不定期に反復する一過性下肢痛. 小児科 32 : 1533-1560, 1991.
- 5) Naish JM, Apley J : Growing pains ; a clinical study of non-arthritic limb pains in children. Arch Dis Child 26 : 134-140, 1951.
- 6) Noonan KJ, Farnum CE, Leiferman EM et al : Growing pains : are they due to increased growth during recumbency as documented in a Lamb model? J Pediatr Orthop 24 : 726-731, 2004.
- 7) Oster J : Growing pain ; a symptom and its significance. A review. Dan Med Bull 19 : 72-79, 1972.
- 8) Peterson HA : Leg aches. Pediatr Clin North Am 24 : 731-736, 1977.
- 9) Sheldon WPH : On aches and pains in the limb so-called growing pains. In diseases of infancy and childhood 5th ed, London, J & A. Churchill, p.611-613, 1946.
- 10) 杉本義久, 村上賢久, 下村哲史ほか : いわゆる成長痛について. 日小整会誌 6(1) : 95-99, 1996.

Abstract

Differential Diagnosis between Growing Pains and
Limb Pains comes from Other Organic Factors

Hiroshi Kusakabe, M. D., et al.

Division of Orthopedics, Department of Surgery Subspecialties, National Children's Medical Center,
National Center for Child Health and Development

The condition of "growing pains" is characterized by severe pain in the legs and the around knees, usually occurring at night in childhood. To clarify a differential diagnosis for these pains, we surveyed all new patients who visited the National Center for Child Health and Development, during one year.

Of the 1010 new patients who visited between January and December in 2004, 23 (2.3%) cases had been suggested as "growing pains".

15 cases were diagnosed as "growing pains" after the first visit. A further 8 cases had been diagnosed as "growing pains" elsewhere prior to visiting our department. However, 2 of these 8 were misdiagnosed, and on their first visit the diagnoses was changed to transient synovitis of the hip in one, and to Legg-Calvé-Perthes' disease in the other.

There were 2 of the 23 cases whose diagnosis was differentiated from "growing pains". The differential diagnoses were transient synovitis of the hip and Legg-Calvé-Perthes' disease in this study. However, considering the poor prognosis in some other cases with limb pain, the misdiagnosis in these 2 (8.7%) of 23 cases presented to the Center was significant and alarming.

先天性多数指屈曲拘縮例の母指および他の指の機能再建

国立成育医療センター整形外科

森澤 妥・高山 真一郎・関 敦 仁
日下部 浩・中川 敬介・松本 浩明

要 旨 Freeman-Sheldon syndrome, congenital windblown hand, congenital contractural arachnodactyly, arthrogryposis multiplex congenita, などでは先天性多数指屈曲拘縮を呈する。これらの過去5年の手術成績を報告する。

症例は11例15手, 男性8例, 女性3例, 手術時年齢は平均8歳であった。母指は15手, 母指以外の指は8手で手術を行った。母指の手術は①第1指間拘縮, ②MP関節屈曲拘縮, ③MP関節伸展・対立機能不全, の3点の改善を主たる目的とした。結果は母指に関しては最終診察時でのMP関節の自動伸展角度の測定および術前に比べての改善度評価を行った。他の指に関しては術前と最終診察時の屈曲拘縮角度を測定比較した。母指では上記3項目において15手中14手で改善がみられ, 手指PIP関節の屈曲拘縮も改善した。母指MP関節伸展・対立機能の改善は上記の3項目の中では一番難しい項目ではあるが, 今回, 短母指外転筋移行術を用いて有効な改善が得られた。

はじめに

先天性多数指屈曲拘縮を呈する代表的な疾患として Freeman-Sheldon 症候群(以下, FSS), 先天性風車翼手(congenital windblown hand; 以下, CWH), 先天性拘縮性くも状指(congenital contractural arachnodactyly; 以下, CCA), arthrogryposis multiplex congenita(以下, AMC)などがあげられる²⁾⁸⁾¹²⁾。これらの疾患, 特に前2者では母指の高度な屈曲内転拘縮, 手指の屈曲拘縮を呈することが多い。今回, これらの疾患の母指および他の指の機能再建術の有効性を検討する目的で手術成績を調査した。

対象と方法

今回対象としたのは, 先天性で多数指屈曲拘縮

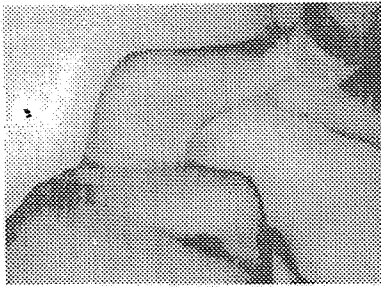
を呈する, いわゆる AMC, FSS, CCA, CWH と診断された疾患群で, 母指のみが罹患する先天性握り母指, 母指形成不全, 痙性麻痺による屈曲拘縮などは対象から除外した。

対象は最近5年間に手術を行った母指11例15手, そのうち8手18指では他の指(示指1, 中指7, 環指6, 小指4指)も手術を施行した。男性8例11手, 女性3例4手, 手術時年齢は3~19歳(平均8歳), 術後経過観察期間は7~40か月(平均24か月), 術前の母指MP関節自動伸展角度は-30~-125°(平均-75°)であった。手指の屈曲拘縮角度(MP関節を他動的に伸展0°とし, その時のPIP関節の屈曲拘縮角度: 図1)は表1の通りであった。なお, 乳児ではまず装具を装着し, 3歳前後で手術を行い, 3歳以降の症例は待機することなく手術を選択した。

Key words : congenital flexion contracture(先天性屈曲拘縮), Freeman-Sheldon syndrome(フリーマンシェルドン症候群), arthrogryposis multiplex congenita(先天性多発関節拘縮症), Z plasty(Z形成)

連絡先: 〒160-8582 東京都新宿区信濃町35 慶應義塾大学整形外科 森澤 妥 電話(03)3353-1211

受付日: 平成20年2月12日



◀ 図 1.
母指以外の手指
の屈曲拘縮角度
の測定

表 1. 母指以外の手指の屈曲拘縮角度
()内は数

指(数)	他動屈曲拘縮角(PIPJ)(°)
示指(1)	40
中指(7)	46
環指(6)	48
小指(4)	52

表 2. 母指の手術内容

第 1 指間の拘縮	内転筋・第 1 背側骨間筋腱切離	2 手
	+ Sliding flap	10 手
	+ Opposed Z plasty	3 手
屈曲拘縮	FPB, FPL 剥離	13 手
	+ FPB 切離 + FPL Z 延長	1 手
	+ FPB 切離 + FPL 延長(PL 腱移植)	1 手
対立伸展障害	EPB, EPL 剥離 + APB 移行	13 手
	EPB, EPL 剥離 + APB 移行 + 中手骨回旋骨切り	1 手
	MP 関節固定	1 手

手術にあたって①第1指間拘縮, ②屈曲拘縮, ③対立伸展障害の3要素の改善を主たる目的とした。第1指間拘縮に対しては母指内転筋・第1背側骨間筋切離15手とopposed Z plasty 3手あるいはsliding flap 10手を施行した。屈曲拘縮に対しては、FPB, FPL 剥離に加えて、FPL 延長(Z 延長1手あるいはPL 移植1手)、FPB 切離1手を施行した。対立伸展障害に対してはEPB, EPL 剥離に加えて、APB 移行を14手に行った。APB 移行は14手で移行腱末梢端をMP関節尺側へ縫合したが、そのうち2手ではAPBの低形成のためMP関節尺側へは縫合困難であり、EPLに縫合した。腱移行によっても母指MP関節の回内が不十分な1手では第1中手骨の回旋骨切りを同時に行った。術中所見でMP関節の適合性が悪い、すなわち、第1中手骨遠位関節面と母指基節骨近位関節面の彎曲がMP関節屈曲では適合していても、拘縮を解離して伸展させていくと彎曲が適合しない1手でMP関節固定術を施行した(表2)。他の指では手掌指節皮線に横皮切をもうけ拘縮を解離し、必要であれば腱鞘も切開した。

皮膚の欠損には全層遊離植皮を施行した。

術後の評価は母指に関しては最終診察時でのMP関節の自動伸展角度の測定および術前に比べて改善、不変、悪化の3段階の改善度評価を行った。すなわち①第1指間の拘縮, ②母指MP関節の自動伸展, ③対立機能, の3点についての改善度を3段階で評価した。改善度は術前も診察している医師が評価した。他の指に関しては術前と最終診察時の屈曲拘縮角度を測定、比較した。

結 果

母指MP関節自動伸展角度は $-50 \sim 15^\circ$ (平均 -12°)と改善を認めた。第1指間の開大に関しては改善14手、不変1手、母指MP関節自動伸展に関しては改善14手、不変1手、対立位保持に関しては改善14手、不変1手であった。各項目とも悪化はなかった。神経血管束の緊張が強かった2手では術前より改善はみられたが、十分な他動伸展は得られなかった。第1指間の癒痕拘縮のために1手で再手術を施行した。手指の屈曲拘縮角度は術前 $40 \sim 60^\circ$ (平均 47°)から最終診察時 $0 \sim 45^\circ$ (平均 22°)と改善した。

症例1: 4歳, 女児, FSS. 術前, 母指は屈曲内転拘縮を呈し, 第1指間の狭小, MP関節不安定性もみられた(図2)。APBの筋腹は比較的保たれていたが停止部が掌側に偏位し, 対立の力源として十分に機能していなかった。第1指間のopposed Z plasty, 屈筋腱・伸筋腱の腱剥離術, APB停止部をMP関節尺側へ移行した(図3)。術後2年の現在, 母指はMP関節自動伸展も得られ, 第1指間も十分開大し, 把持機能も改善が得られた(図4)。評価項目の3項目ともに改善である。

症例2: 6歳, 男児, FSS. 術前, 母指は屈曲内転拘縮を呈し, 拘縮のためにMP関節他動伸展も

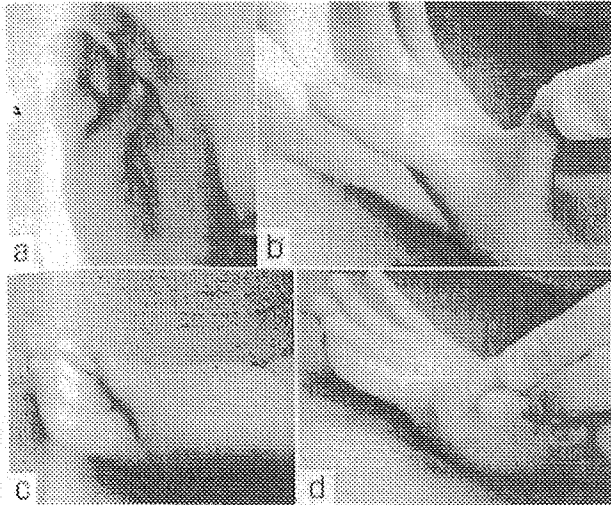


図 2. 症例 1: 4 歳, 女兒, FSS
 a, c: 母指の屈曲内転拘縮を認めた.
 b: 第 1 指間の狭小化を認めた.
 d: 母指 MP 関節の不安定性を認めた.

著しい制限が見られた(図 5). Sliding flap, 屈筋腱・伸筋腱の剥離を行ったが, MP 関節の適合性が著しく不良であったため, MP 関節固定術を施行した(図 6), 中・環・小指の拘縮に対しても拘縮解離・全層遊離植皮を施行した. 術後 2 年, 母指・他の指の伸展は十分ではないが, 把持機能の改善は得られた(図 7). 評価項目の 3 項目ともに改善である.

考 察

先天性多数指屈曲拘縮を呈する疾患には, FSS, CWH, CCA, AMC などが挙げられ⁹⁾¹⁰⁾. FSS は 1938 年, Freeman と Sheldon によって報告され, whistling face といわれる独特の顔貌を呈する⁹⁾⁴⁾. CWH は 1897 年 Boix が “deveation des doigts en coup de vent” という名称で最初に報告した. その後, 1990 年になって Wood と Biondi が wind-blown hand という名称を用いた⁶⁾¹³⁾. また, CCA は 1971 年, Beals と Hecht が最初に報告した疾患である¹⁾. AMC は出生時より存在する多発性関節拘縮症として 1841 年 Otto によって初めて報告され, 1905 年 Rosenkranz により arthrogryposis multiplex congenita と命名され, 現在では先天性に多数の関節拘縮と筋肉の低形成を呈する疾患として認識されている²⁾⁵⁾⁷⁾⁸⁾¹²⁾. これらの疾

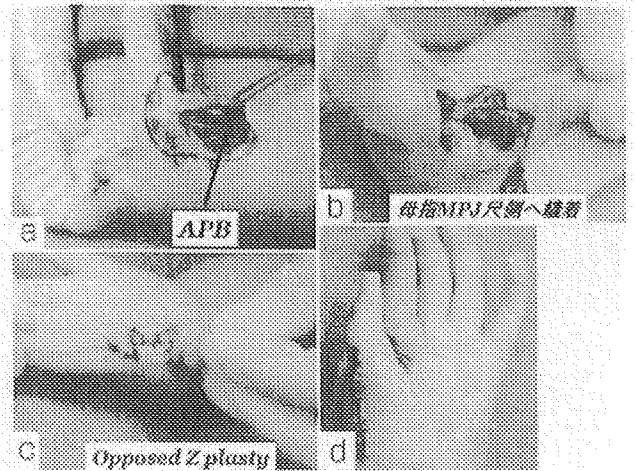


図 3. 症例 1: 術中所見
 a: APB は掌側に偏位していた.
 b: APB を MP 関節尺側へ縫着した.
 c: Opposed Z plasty
 d: 術後の状態(母指は良好な対立位を保っている)

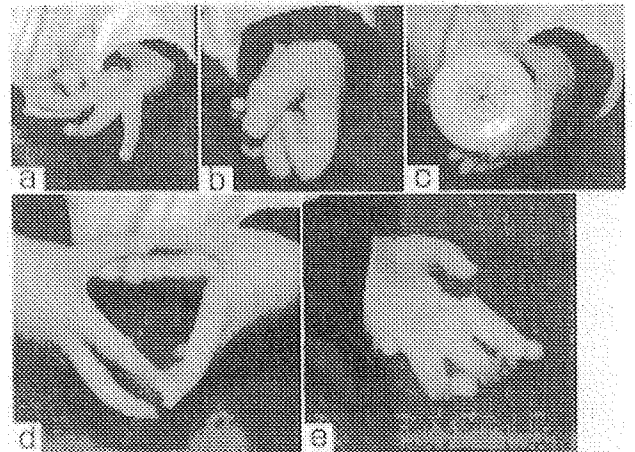


図 4. 症例 1: 術後 2 年
 a, e: MP 関節自動伸展も改善した.
 b, c: 母指は屈曲も可能で, 把持機能も改善した.
 d: 第 1 指間は開大した.

患ではいずれも母指は高度の屈曲内転拘縮を呈することが多い. 荻野らはこれらの疾患の鑑別を詳細に述べている⁹⁾¹⁰⁾. すなわち, 全身先天異常の観察を行い, 耳変形, 脊柱側弯症, 四肢延長があれば CCA, 小顎症が存在すれば FSS の類似疾患とした.

手に関しては, 同一手の複数指に先天性の屈曲変形をきたす場合, 尺側偏位が強い場合は CWH, 屈曲変形が目立つ場合は多発性の屈指症, 指が細く長い場合は CCA と診断されていた⁹⁾. しかし,

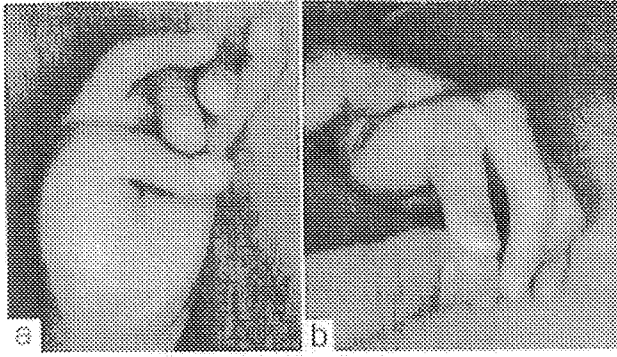


図 5. 症例 2: 6 歳, 男児, FSS
母指は屈曲内転拘縮のために MP 関節他動伸展は不良であった。

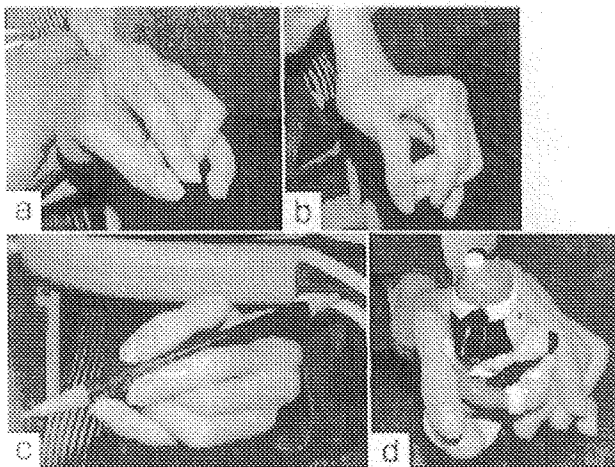


図 7. 症例 2: 術後 2 年
a ~ d: 母指は自動で伸展回内維持され, 把持機能も保たれていた。

手の変形のみで鑑別診断を行うのは不可能であり, また各々の疾患の境界に位置する症例もあり, これらが独立した疾患か否かは今後の検討を要する。

母指以外の指に対しては手掌指節皮線のところに横皮切をもうけ拘縮を解離し皮膚の欠損に植皮を用いる治療が行われている¹⁰⁾¹¹⁾。今回の検討では術前よりも改善はみられているが, その程度は症例によって異なっていた。

手術時期に関しては, 成長に伴い, 変形および不良肢位での関節の拘縮が増悪するため, 可及的早期の手術を勧める意見¹⁾⁸⁾¹²⁾, 機能評価のための期間を考慮してある程度の年齢まで待機を勧める意見²⁾⁵⁾など様々であり, 統一した見解は得られていない。我々は①乳児では母指は多くは屈曲内転位をとっており, 装具療法の効果のみきわめる,

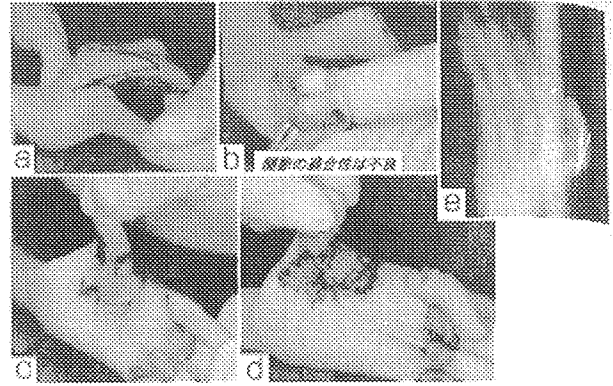


図 6. 症例 2: 術中所見

- a: Sliding flap
- b: MP 関節の適合性は不良であった。
- c: 母指および他の指の拘縮は改善した。
- d: 全層遊離植皮を施行した。
- e: MP 関節固定術を施行した。

②年少の場合, 腱移行などの手術手技を正確に行うのが難しい, ③麻酔管理上の問題, などを考慮して 3 歳前後での手術を施行している。

母指の障害の特徴は, 第 1 指間の拘縮, MP 関節屈曲拘縮, 対立伸展障害の 3 点に集約される⁴⁾。第 1 指間の拘縮に対しては母指内転筋, 第 1 背側骨間筋の切離に加え, opposed Z plasty あるいは sliding flap を用いるのが一般的で, 屈曲拘縮に対しては FPB, FPL の剥離を行い, 必要に応じ FPL の Z 延長, PL 移植での延長, FPB の切離などが必要である。対立伸展機能再建に対しては拘縮の改善(他動運動)および力源の確保(自動運動)の両者を必要とする。屈筋腱剥離のみで伸展の力源確保が十分ないと母指 MP 関節は再び屈曲拘縮に陥る。そのため対立伸展障害の治療に関しては EIP 移行術, FDS(IV)移行術などの腱移行が同時に施行されている。我々も過去には EIP 移行術を行っていたが, MP 関節の伸展を確保するのは難しく, IP 関節のみが伸展してしまう症例が見られた。そこで APB 停止部を切離し母指 MP 関節尺側に移行する術式を本疾患にも適用した。本術式では, 母指基節骨橈側に付着して, 母指橈側外転力として作用している APB を母指の背側をまわして母指基節骨尺側へ移行する。これによって移行した APB は母指の掌側外転, 回内効果のみでなく, 伸展力としても作用するが, MP 関節

のみを伸展させるので再建の目的によく合致している。さらに必要に応じて第1中手骨回旋骨切り術の同時施行, MP 関節の適合性が悪い場合は MP 関節固定術を施行している。今回, 14 手で APB 移行術を施行し, そのうち回外位拘縮が強い1手で第1中手骨回旋骨切り術を同時に施行した。APB 移行術は対立および MP 関節伸展再建の力源として有効であった。Mead⁷⁾は母指 MP 関節の固定術を積極的に勧めているが, 我々は関節面の適合性が不良な症例にのみ適応を限っている。また, これらの疾患の術後の評価は難しいが, 今回我々は改善目標とした3点(①第1指間の拘縮, ②母指 MP 関節の自動伸展, ③対立機能)の術前よりの改善度を改善, 不変, 悪化の3段階で評価した。

結 語

先天性多数指屈曲拘縮例の母指および他の指に対する11例15手の手術成績を検討した。

本疾患の母指機能再建, 特に対立伸展再建に対して APB 移行術は有効であった。

参考文献

- 1) Beals RK, Hecht F : Congenital contractural arachnodactyly. J Bone Joint Surg 53 A : 987-993, 1971.
- 2) Drummond DS, Siller TN, Cruess RL : Management of arthrogryposis multiplex congenita. Instr Course Lect 23 : 55-58, 1974.

- 3) Freeman EA, Sheldon JH : Cranio-carpo-tarsal dystrophy. An undescribed congenital malformations. Arch Dis Child 13 : 277-283, 1938.
- 4) Kalliainen L, Drake DB, Edgerton MT et al : Surgical management of the hand in Freeman-Sheldon Syndrome. Ann Plast Surg 50 : 456-462, 2003.
- 5) Lloyd-Roberts GC, Lettin AWF : Arthrogryposis multiplex congenita. J Bone Joint Surg 52B : 494-508, 1970.
- 6) Mccarroll HR Jr, Manske PR : The windblown hand : correction of the complex clasped thumb deformity. Hand Clin 8 : 147-159, 1992.
- 7) Mead NG, Lithgow WC, Sweeney HJ : Arthrogryposis multiplex congenita. J Bone Joint Surg 40 A : 1285-1309, 1958.
- 8) Mennen U, Heest AV, Ezaki AB et al : Arthrogryposis multiplex congenita. J Hand Surg 30B : 468-474, 2005.
- 9) 荻野利彦, 三浪明男, 加藤博之ほか : 先天性指屈曲変形 : 多数指罹患例の検討. 日手会誌 6 : 826-829, 1989.
- 10) 荻野利彦, 三浪明男, 加藤博之ほか : 多数指罹患屈指症の手術療法. 日手会誌 7 : 798-800, 1990.
- 11) 斉藤治和, 高山真一郎, 仲尾保志ほか : 風車翼手の治療経験. 日手会誌 20 : 751-755, 2003.
- 12) Yonenobu K, Tada K, Swanson AB : Arthrogryposis of the Hand. J Pediatr Orthop 4 : 599-603, 1984.
- 13) Wood VE, Biondi J : Treatment of the windblown hand. J Hand Surg 15 A : 431-438, 1990.

Abstract

Reconstruction of the Thumb and Fingers in Congenital Flexion
Contracture of Multiple Fingers

Yasushi Morisawa, M. D., et al.

Department of Orthopaedic Surgery, National Center for Child Health and Development

Freeman-Sheldon syndrome, congenital windblown hand, congenital contractural arachnodactyly and arthrogryposis multiplex congenita, each involves congenital flexion contracture of multiple fingers. In this study, we examined the outcome of thumb and finger reconstruction in 11 patients involving 15 thumbs treated surgically in the past 5 years. Of the 11 patients, the fingers of 8 hands were also treated surgically. They consisted of 8 males and 3 females, with an average age at the time of surgery of 8 years. The average follow-up period after surgery was 24 months. At surgery on a thumb, there are three points which have to be improved including the first web space contracture, the thumb metacarpo phalangeal joint (MPJ) flexion contracture and the dysfunction of opposition and MPJ extension. The postoperative results for the thumbs were evaluated by the range of motion (ROM) of MPJ and the comparison between preoperative and final follow-up for 3 grades (improved, no change and worsened) in above 3 points. The results for the fingers were evaluated by comparison of the proximal interphalangeal joint (PIPJ) flexion contracture angle between pre-operative and final follow-up. In the thumbs and fingers, good results were generally obtained. Although to improve the opposition and extension of the thumb MPJ is the most difficult in above three points, abductor pollicis brevis transfer is very effective.

巨趾症の治療経験

国立成育医療センター整形外科

中川 敬介・高山 真一郎・関 敦仁
日下部 浩・森澤 妥・松本 浩明

要旨 我々がこれまでに手術を施行した足の巨趾症について調査し、病態の特徴、治療方針などを検討した。症例は11例(男性6例,女性5例)21趾で、初診時年齢は7か月~23歳と多彩であった。治療方針は形態や年齢によって選択した。長軸方向調整手術を施行した症例は19趾(90%)で、骨端線抑制・閉鎖術を10趾(48%)に、趾短縮術(趾節骨切除, 関節固定等)を11趾(52%)に施行し、横軸方向調整手術を施行した症例は12趾(57%)であった。

足趾の治療は手指の治療と比べて整容的、機能的要求が異なる。足の巨趾症では、疼痛がなく、歩行・活動の障害にならないこと、健側と同じあるいは通常サイズの靴が履けることなどが治療の目標となる。長軸方向の成長抑制には基節骨・中足骨の骨端線固定, 中節骨の切除などを行い、手術による改善効果が得られたが、横軸方向の形成には軟部組織の切除のみでは限界があり、現在のところ満足できる方法がない。

はじめに

巨趾症は稀な疾患であり、原因や病態はいまだに不明で、現在のところ確立された治療法はない。また、手の巨指症に比べ、足の巨趾症に関するまとまった報告は少ない。足の巨趾症の治療は手の巨指症の治療と比べて整容的・機能的要求が異なると考える。我々がこれまでに手術加療を施行した足の巨趾症について調査し、病態の特徴、治療方針などを検討した。

対象および方法

対象症例は1984~2007年までに手術を施行した足の巨趾症11例(男児6例,女児5例)21趾である。初診時年齢は7か月~23歳,初回手術時年齢は11か月から23歳,平均フォローアップは5

表 1. 症例

分類(Tentamyの改良分類)	合併症
True macrodactyly	合指症 2
Static type 7	血管腫 2
Progressive type 3	脂肪腫 1
Hyperostotic macrodactyly 0	
Proteus syndrome 0	
Klippel-Weber syndrome 1	

年5か月(7か月~14年1か月)であった。

右8例15趾,左5例6趾で、趾別ではI趾3趾,II趾9趾,III趾4趾,IV趾2趾,V趾3趾であった。Tentamyの改良分類⁴⁾では、true macrodactylyのstatic type7例,progressive type3例,Klippel-Weber syndrome1例であった。

合併症としては、合指症2例,血管腫2例,脂肪腫1例が認められた(表1)。

Key words : macrodactyly (巨趾症), treatment policy (治療方針), epiphysiodesis (骨端線固定), resection (切除), phalanges (趾節骨)

連絡先 : 〒157-0074 東京都世田谷区大蔵2-10-1 国立成育医療センター整形外科 中川敬介 電話(03)3416-0181
受付日 : 平成20年4月16日