

201024115A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

レリーウイル症候群の実態把握と 治療指針作成

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 深見 真紀

平成23（2011）年 3月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

レリーウイルス症候群の実態把握と
治療指針作成

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 深見 真紀

平成23 (2011) 年 3月

目 次

I. 総括研究報告

1. レリーウイルス症候群の実態把握と治療指針作成
深見 真紀

—————2

II. 分担研究報告

1. 全国疫学調査によるレリーウイルス症候群の実態把握
緒方勤

—————8

2. レリーウイルス症候群の画像診断に関する研究
宮寄治

—————11

3. レリーウイルス症候群に対する内科的治療の有効性と安全性
長谷川奉延

—————13

4. Madelung変形に対する手術法の研究
関敦仁

—————15

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

—————17

IV. 研究成果の刊行物・別刷

総括研究報告

レリーワイル症候群の実態把握と治療指針の作成

研究代表者 深見真紀（独）国立成育医療研究センター 室長

研究要旨

レリーワイル症候群 (LWS) に関する調査研究を行なった。主たる成果は、以下の5点である：1) 全国疫学調査により、これまでに世界で報告された患者の1/3以上に相当する79例を把握した。これにより、従来まれな疾患であると推測されていたLWSが、先天性骨形成異常症の中で頻度の高い疾患であることがはじめて明らかとなった。さらに分子遺伝学的診断がなされた症例は全体の半数以下であり、遺伝子解析技術の提供が重要課題であることが明確となった。2) 既報の欠失のすべてが1回の解析で同定できるアレイCGHシステムを構築し、これを用いて新規欠失を見出した。3) エストロゲンが疾患重症度修飾因子の一つであること、1例において成長ホルモン治療が安全かつ有効に行われたことを明らかとした。4) 新規外科的治療法である橈骨楔状骨片組み換え法を開発し、本法が骨症状の改善に有効である可能性を見出した。5) 研究班ホームページと国際変異データベースを介した情報発信を開始した。

研究分担者氏名・所属機関名及び所属機関における職名

緒方勤：（独）国立成育医療研究センター・分子内分泌研究部部长

宮寄治：（独）国立成育医療研究センター・放射線科医長

長谷川奉延：慶應義塾大学・小児科准教授

関敦仁：（独）国立成育医療研究センター・整形外科医長

A.研究目的

レリーワイル症候群 (LWS) は、*SHOX* 遺伝子の機能喪失変異に起因する優性遺伝疾患である。本症は、関節可動域制限、疼痛、成長障害などにより生涯にわたるQOL低下を招く難病である。これまで、世界で約200例の患者が報告されているが、正確な発症頻度と臨床像は解明されていない。また、本症の治療として、少数の患者では成長ホルモン療法や骨切り術などの治療が試みられているが、その有効性は充分検討されていない。

本研究班は、本邦におけるLWSの実態を把握し、遺伝子変異パターン、診

断指標となる画像所見、重症度修飾因子などを明らかとすることを目的として研究を行った。さらに、新規外科的治療について検討した。本研究の成果は、エビデンスに基づいたLWSの診断法と治療指針の確立の基盤となる。

B.研究方法

1. 疫学一次調査：

日本小児内分泌学会、日本手の外科学会、日本小児遺伝学会と連携し、LWS患者の診療にあたる可能性の高い2100名の専門医を対象とした全国疫学調査を行なった。方法は、アンケート形式で過去5年間の受診者数（疑い例を含む）と性別、染色体解析および*SHOX* 遺伝子解析の有無とその結果について調査した。同時に、過去に本研究班班員によって把握された患者の追跡調査を行なった。

2. 分子遺伝学的解析：

われわれはこれまでに、LWS患者における遺伝子異常には、*SHOX* 遺伝子内点変異、エクソン欠失、エンハンサー領域欠失が含まれることを見出している。本研究では、これまでに集積された患者

総括研究報告書

検体を対象として下記の3つの方法で解析を行い、LWSの遺伝子診断におけるこれらの方法の有効性を比較検討した；①Fluorescence in situ hybridization (FISH) 法：プローブとしてSHOXエクソン 3-6aを包含するコスミドとSHOX3'側エンハンサー領域を包含するDXYS-233BACを使用した。②Multiple ligation probe amplification (MLPA) 法：SHOXエクソンおよび3'側エンハンサー領域に対応する17座位を含む多数のプローブを使用した。③Array-Comparative genomic hybridization (Array-CGH) 法：擬常染色体領域内の約2 Mbの範囲をカバーするカスタムCGHオリゴアレイを作成して解析を行った。

以上の方法で欠失が同定されなかった患者に対しては、SHOX翻訳領域の直接塩基配列決定を行った。

3. 疾患重症度修飾因子の検討：

分子遺伝学的に診断された患者の臨床データの収集を開始した。さらに、詳細な情報が得られた症例に関しては、性別、年齢、思春期進行速度、変異パターンと疾患重症度の関連の有無について検討した。とくに、同一家系内の重症度症例間差異について詳細な解析を行った。

4. 画像データの解析：

遺伝子変異が同定された患者の画像データを収集、解析し、本症診断の指標となる所見を明らかとした。本年度はとくに、手の単純レントゲン写真において、早期診断に役立つ初期の骨変化を見出すことを目標とした。

5. 現行の内科的治療の実態把握：

遺伝子型が明らかとなった患者における成長ホルモン投与の実態を調査し、身長 SDS の改善効果について検討した。さらに成長ホルモン治療の安全性を調査した。

6. 新規外科的治療法の開発：

重度の骨症状を呈する思春期以降の女性患者 4 例を対象として、橈骨楔状骨片組み換え法を行った。本法は、楔状骨を切り出して向きを変えて掌側へ

挿入、橈骨アライメント矯正を行った後に固定する方法である（別紙 2、図 3）。その後、4 例の患者について関節可能域や ADL の評価を行い、短期予後を検討した。

（倫理面の配慮）

疫学研究は、疫学研究に関する倫理指針（平成 19 年文部科学省・厚生労働省告示第 1 号）を遵守して施行した。調査に関する具体的な手続きは、「難病の患者数と臨床疫学増把握のための全国疫学調査マニュアル第二版」に順じた手順で行った。

遺伝子解析は、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成 16 年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号）を遵守して施行した。すべての検体は、書面でインフォームドコンセントを得た後に採取され、各医療機関で匿名化が行なわれた。

C. 研究結果

1. 疫学調査：

732 施設から回答が得られ、これまで全世界で報告された患者の 1/3 以上に相当する 79 例の患者が把握された（表 1）。これにより、LWS が、先天性骨形成異常症の中で頻度の高い疾患であることがはじめて明らかとなった。なお、男女の患者数は 11：68 であり、本症の発症率に明確な男女差があることが見出された。

さらに、FISH 解析などの分子遺伝学的診断がなされた症例は全体の半数以下であること、および、ターナー症候群など性染色体異常症に合併する LWS は比較的まれであることが見出された（表 1）。

表 1

| 患者なし | 5年以内にLWS患者の変影あり | | | |
|-------|-----------------|---------|--------|-------|
| 690施設 | 42施設 79例 | | | |
| | 染色体異常陽性 | 変異/欠失陽性 | SHOX正常 | 解析未施行 |
| | 5例 | 25例 | 10例 | 39例 |

総括研究報告書

2. 分子遺伝学的解析：

これまでに集積された35例の解析により、下記の点が明確となった。①本症の遺伝子変異には人種差があり、本邦では *SHOX* 全エクソン欠失の頻度が比較的高いと推測される。②FISH 法、MLPA 法、CGH 法はいずれも既報の欠失の同定に有効である。③LWS 発症には未同定の *SHOX* 翻訳領域外欠失が関与する可能性があり、その同定には CGH が有効である。④*SHOX* 遺伝子内点変異は、翻訳全体に広く分布する。

これに基づき、われわれは既報の欠失を含む擬常染色体領域内新規欠失のすべてが1回の解析で同定できるカスタム CGH アレイシステムを構築した（別紙2 図1）。さらに、このシステムを用いて、患者1例において、新たな *SHOX* 翻訳領域外微小欠失を同定した。

3. 疾患重症度修飾因子の検討：

変異陽性患者家系の解析から、*SHOX* 全エクソン/エンハンサー領域欠失と遺伝子内点変異がほぼ同等の表現型を招く一方、思春期発来テンポが重症度を修飾することが見出された。とくに、思春期以降の女性において、前腕骨変形と成長障害が増悪する傾向があることが明確となった。

4. 画像データの解析：

初期の骨変化として、橈骨遠位部内側の成長板早期融合を示唆する metaphysis 透亮像と carpal angle 減少がとくに重要であることが見出された（別紙2 図2）。これらの所見は、小児低身長患者に対してルーチン検査として撮影される手の単純レントゲン写真で確認可能であるため、臨床診断の指標として有用性が高い。

5. 現行の内科的治療の実態把握：

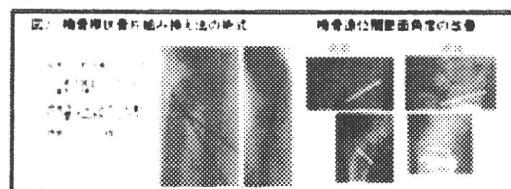
これまでに集積された1例の患者データから、成長ホルモンは、短期的に本症の低身長を改善することが見出された。有害事象は認められなかった。我が国において治療を行われた患者が1例のみであったことは、本症に対する

成長ホルモン治療が保険収載されていないことに起因すると考えられる。なお、性腺抑制療法の効果については、データの集積を開始した。

6. 新規外科的治療法の開発：

橈骨楔状骨片組み換え法を行った4例中3例において著明な ADL 改善を認め、1例では軽度の手関節不安定感の残存を認めた（図2）（別紙2 図3）。明らかな合併症は認められなかった。この成績は、本法が LWS の新規治療法として有効である可能性を示唆する。

図2



7. 情報発信：

以上の研究成果を研究班ホームページおよび国際 *SHOX* 変異データベース上に公表した（別紙2 図4）。また、LWS 診断の手引（案）を作成した（添付資料）。

D. 考察

本研究により、LWS が従来推測されていたより頻度の高い疾患であることが明確となった。さらに、LWS の病態について重要な知見が多く得られた。とくに重要な点は、下記のとおりである。

1. LWS 発症における男女差：

SHOX 遺伝子変異の発生率は男女で差がないと推測されるにも関わらず、患者の男女比が1:6であったことから、本症の発症と重症化に女性特有の因子が寄与することが示唆される。これに関しわれわれは、性腺エストロゲンが *SHOX* 半量不全の骨成長板早期融合を促進する可能性を見出している。本症の疾患重症度が患者の思春期進行速度によって修飾されることは、この仮説に一致する。したがって、性腺抑制療

法は、本症の骨症状の重症化予防に有効である可能性が高い。今後、臨床データの集積による検討が必要である。

2. 日本人における *SHOX* 遺伝子変異パターン：

これまでに集積された患者解析の結果からは、本邦においては、*SHOX* 全エクソン欠失が最も高頻度であることが示唆される。これは、エンハンサー領域欠失が最も高率であるとする欧米の報告と異なる。このような変異パターンの人種差は、性染色体上の微細構造異常の発症機序の観点から、学術的に重要な知見である。

本研究班で構築したカスタムCGHシステムは、100 bp 以上のすべての擬常染色体領域内欠失/重複が同定可能であるのみならず、そのサイズと切断点の位置の決定が可能である。今後、本研究班ではこの方法を用いて、多数の患者の解析を行い、LWS 患者における遺伝子変異の成立機序を解明する計画である。これらの知見は、染色体構造異常に起因する遺伝病発症機序の解明に役立ち、さらに、日本人 LWS 患者を対象とした効率的遺伝子診断システムの構築につながる。

3. 分子遺伝学的解析：

本研究により、約半数の症例においては、分子遺伝学的解析がなされていないことが明確となった。LWS の遺伝子診断は、確定診断や治療指針の決定に重要であるのみならず、遺伝カウンセリングの際にも必須である。しかし、現在、*SHOX* 遺伝子解析は少数の施設において研究室レベルで行なわれているのみである。事実、疫学調査の際には、複数の医師から遺伝子解析の希望が出され、遺伝子解析技術の提供が喫緊の課題であることが明らかとなった。今後、本研究班では、効率的 *SHOX* 遺伝子解析システムの構築のみならず、継続可能な遺伝子診断体制の構築を行う計画である。

4. 疾患重症度修飾因子：

本研究の結果は、エストロゲンが LWS の重症度決定因子の一つであることを示唆する。一方、重度の骨変化を呈する思春期前の男児が 2 例見出されたことから、未知の疾患重症度修飾因子が存在すると推測される。今後、多数の患者の遺伝子型—表現型解析から、本症の重症度修飾因子が明らかになると期待される。これは、本症の治療指針の決定において、重要な情報となる。

5. 現行の内科的治療の実態把握：

本年度の解析から、成長ホルモンは短期的に身長を改善することが確認された。なお、海外の報告では、LWS に対する成長ホルモン投与は短期的に成長障害を改善するが、プロポーションの増悪を招く可能性があると言われていた。しかし、これまでに解析された患者は少数である。今後、本研究班では、成長ホルモン治療または性腺抑制療法を受けた多数の患者の予後データを集積し、薬物投与の効果および有害事象の有無を解析する計画である。これにより、内科的治療の適正化と成長ホルモン治療に対する反応性を予測する指標の同定が可能になると期待される。

6. 新規外科的治療法の開発：

これまで、LWS に対する外科的治療として、一部の患者において尺骨短縮骨切り術などが行われていたが、前腕の短縮を増悪するなど、必ずしも満足すべき結果が得られなかった。本研究班では、新規治療法である橈骨楔状骨片組み換え法を開発し、本法が短期的に臨床症状を改善することを見出した。本法では、前腕骨の短縮を招くことなしに関節可動域拡大が可能であると期待される。今後、患者のフォローアップにより本法のアウトカムを明らかとし、従来法との予後を比較検討する必要がある。

E. 結論

本年度の調査により、当初予想され

たより多数の LWS 患者が存在することが明確となった。今後、これらの患者の臨床データと検体の解析を行うことにより、LWS の病態が明らかとなると期待される。本症の予後は、骨変化が明瞭となる前の早期に治療を開始することにより大きく改善すると予想されることから、診断法と治療指針の確立は急務である。

今後、本研究班では、疫学二次調査と集積されたデータ/検体の解析により、遺伝子診断システムの確立、画像診断指標の明確化、疾患重症度決定因子の解明、各治療法の適正化を行う計画である。また、変異陰性患者の解析に基づき、新たな疾患発症機序の解明を目指す。その後、これらの知見を統合し、LWS の診断法と治療指針を確立して一般に公表する予定である。

本研究の成果は、厚生労働行政の面において、質の高い医療サービスの提供と医療コスト削減に役立ち、遺伝子診断技術の向上に貢献するのみならず、成長障害と骨形成異常に対する新規治療法の開発に役立つと期待される。

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

1.論文発表

1. 深見真紀. 最近話題の遺伝子異常による内分泌および類縁疾患 ホルモンと臨床（印刷中）2010
2. 関敦仁、十字琢夫：母指変形再建の

コツ、リウマチ診療の要点と盲点、
木村友厚 編. 文光堂 東京
2010.190-195

3. 関敦仁、十字琢夫：リウマチ性手指変形、アトラス骨・関節画像診断-関節上肢、井樋栄二 編. 中外医学社 東京 2010. 78-80
4. 池上博泰、丹治敦、堀内行雄、高山真一郎、関敦仁、中村俊康、桃原茂樹、戸山芳昭:K-NOW 人工関節の特徴と臨床成績. 関節外科 2010;29:281-289
5. Dateki S, Fukami M, Uematsu A, Kaji M, Iso M, Ono M, Mizota M, Yokoya S, Motomura K, Kinoshita E, Moriuchi H, Ogata T. Mutation and gene copy number analyses of six pituitary transcription factor genes in 71 patients with combined pituitary hormone deficiency: identification of a single patient with LHX4 deletion. J Clin Endocrinol Metab. 95(8): 4043-4047, 2010
6. Fukami M, Koji Muroya K, Miyake T, Iso M, Kato F, Yokoi H, Suzuki Y, Tsubouchi K, Nakagomi Y, Nobuyuki Kikuchi N, Horikawa R, Ogata T. GATA3 abnormalities in six patients with HDR syndrome. Endocr. J. 58(2):117-121, 2011
7. Dateki S, Fukami M, Tanaka Y, Sasaki G, Moriuchi H, Ogata T. Identification of chromosome 15q26 terminal deletion with telomere sequences and its bearing on

genotype-phenotype analysis. Endocr. J.
2011 (in press)

2.学会発表

1. 深見真紀 小児内分泌疾患の分子
診断-SHOX 異常症 第142回染色
体研究会 2010年6月
2. Seki A, Takagi T, Morisawa Y,
Miyazaki K, Sasaki K, Takayama S: A
new osteotomy for Madelung
deformity, 11th Triennial Congress of
the International Federation of Society
of the Hand, Seoul 2010.
3. 関敦仁, 高山真一郎, 細見僚, 斎藤
治和, 森澤妥: Madelung 変形に対す
る矯正骨切り術の工夫, 第53回日
本手の外科学会学術集会, 新潟
2010
4. 緒方勤 身長を規定する遺伝子・ゲ
ノム 日本内分泌学会、京都 2010

3.ホームページ

[http://www.nch.go.jp/endocrinology/LWS/
index.html](http://www.nch.go.jp/endocrinology/LWS/index.html)

4.国際データベース

<http://www.hd-lovd.uni-hd.de/>

H.知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

- 1.特許取得
なし
- 2.実用新案登録
なし
- 3.その他
なし

分 担 研 究 報 告

全国疫学調査によるレリーワイル症候群の実態把握

研究代表者 緒方勤 （独）国立成育医療研究センター 分子内分泌研究部 部長

研究要旨

レリーワイル症候群 (LWS) に関する全国疫学調査をおこない、これまでに世界で報告された患者の 1/3 以上に相当する 82 例を把握した。本研究により、従来まれな疾患であると推測されていた LWS が、先天性骨形成異常症の中で頻度の高い疾患であることがはじめて明らかとなった。また、*SHOX* 遺伝子異常の発生頻度は男女同率であると推測されるにも関わらず男女比が 11 : 71 であることから、本症の臨床症状の重症化に明確な性差が存在することが見出された。この成績は、LWS の骨変化の重症化に女性ホルモン量が関与するという仮説に一致する。さらに分子遺伝学的診断がなされた症例は全体の半数以下であり、遺伝子解析技術の提供が重要課題であることが明確となった。

研究協力者

なし

A. 研究目的

レリーワイル症候群 (LWS、別名レリーワイル中肢骨短縮症) は、*SHOX* 遺伝子の機能喪失変異に起因する常染色体優性遺伝疾患である。1998 年に本症の原因遺伝子が解明されてからこれまでに、世界で約 200 例の患者が報告されている。しかし LWS の正確な発症頻度と臨床像は解明されていない。さらに、*SHOX* 遺伝子異常はしばしばターナー症候群に代表される性染色体の数的異常や構造異常に合併するが、LWS 患者のなかで性染色体異常症合併例の占める割合は検討されていない。

本研究班は、本邦における LWS の実態を把握することを目的として、本症患者の診療にあたる可能性が高い全国の専門医を対象とした疫学調査研究を行った。

B. 研究方法

1. 疫学調査：

日本小児内分泌学会、日本手の外科学会、日本小児遺伝学会と連携し、LWS 患者の診療にあたる可能性の高い 2100 名の専門医を対象としてアンケート形式で疫学調査を行なった。質問紙を添付資料 1 に示す。さらに、これまでに本研究班班員によって把握された患者の追跡調査を行なった。

2. 疫学データの解析：

各医療機関における過去5年間の受診者数（疑い例を含む）と性別、染色体解析および塩基配列決定、FISH法、MLPA法を用いた*SHOX*遺伝子解析の有無とその結果について調査した。

3. 臨床データの集積：

分子遺伝学的に診断された患者の臨床データ、画像データの収集を開始した。さらに、患者における成長ホルモン投与の実態を調査し、身長 SDS の改

善効果について検討を開始した。

（倫理面の配慮）

本疫学研究は、疫学研究に関する倫理指針（平成19年文部科学省・厚生労働省告示第1号）を遵守して施行した。調査に関する具体的な手続きは、「難病の患者数と臨床疫学増把握のための全国疫学調査マニュアル第二版」に順じた手順で行った。

C. 研究結果

1. 患者数：

739施設から回答が得られ、うち患者ありと回答した施設は47であった。患者数は、合計82例であった（表1）。これは、これまでに全世界で報告された患者の1/3以上に相当する。

2. 男女比：

男女の患者数は11:71であり、本症の発症率に明確な男女差があることが見出された。

3. 遺伝子診断

FISH解析などの分子遺伝学的診断がなされた症例は全体の半数以下であることが明確となった。遺伝子異常が同定された症例の大部分は、*SHOX*欠失であった。ターナー症候群を含むX染色体異常症に合併するLWSは比較的まれであることが見出された。なお10例においては、*SHOX*遺伝子解析で明らかな異常が同定されなかった。

D. 考察

1. 患者数

本研究により、LWSが従来推測され

ていたより頻度の高い疾患であることが明確となった。さらに、骨変化が軽微な症例や非典型的な症例では、臨床診断がなされていない症例が多く存在する可能性がある。今後、LWSの遺伝子解析システムが構築され、一般的に分子遺伝学的診断が可能となれば、さらに多くの患者が同定される可能性がある。とくに、患者家族のなかから明らかな臨床症状を呈さない変異陽性者の同定がなされれば、*SHOX*異常症の詳細な臨床スペクトラムが明らかとなり、疾患重症度修飾因子が明確になると予想される。

2. LWS患者数の性差：

*SHOX*遺伝子はX染色体とY染色体に1コピーずつ存在する遺伝子であり、*SHOX*変異/欠失の発生率は男女で差がないと推測されるにも関わらず、患者の男女比は1:7であった。このことから、本症の発症と重症化に女性特有の因子が寄与することが示唆される。これに関しわれわれは、性腺エストロゲンが*SHOX*半量不全の骨成長板早期融合を促進する可能性を見出している。このことは、性腺抑制療法が本症の骨症状の重症化予防に有効である可能性を示唆する。今後、臨床データの集積による検討が必要である。

3. 分子遺伝学的解析：

本研究により、約半数の症例においては、分子遺伝学的解析がなされていないことが明確となった。LWSの遺伝子診断は、確定診断や治療指針の決定に重要であるのみならず、遺伝カウンセリングの際にも必須である。

しかし、現在、*SHOX* 遺伝子解析は少数の施設において研究室レベルで行なわれているのみである。事実、疫学調査の際に、複数の医師から遺伝子解析の希望が出され、遺伝子解析技術の提供が喫緊の課題であることが明らかとなった。*LWS* を招く *SHOX* 遺伝子異常の半数以上は欠失であると推測されることから、通常の塩基配列決定だけでなく、欠失同定を含めたシステムの構築が必要である。

ターナー症候群患者はほぼ全例が *SHOX* 半量不全を有するにも関わらず、*LWS* においてターナー症候群患者の占める割合が比較的小さいことが見出された。これは、ターナー症候群患者では高頻度に合併する卵巣機能不全のためエストロゲン効果が小さいことによって説明される。

10 例においては、*SHOX* 遺伝子に異常が同定されなかった。これらの症例においては、*SHOX* の発現調節機構または *SHOX* 以外の未知の遺伝子に異常が存在すると推測される。今後、これらの患者の詳細な遺伝学的解析により *LWS* の新たな発症機序が解明される可能性がある。

4. 臨床データの蓄積

今後、把握された多数の患者の臨床データを解析することにより、*LWS* の診療に役立つ知見が得られると期待される。これには、エストロゲン以外の疾患重症度修飾因子の同定、早期診断指標の同定、現行の治療の有効性等が含まれる。さらに、患者登録体制を整備し、継続可能なフオ

ローアップ体制を構築することにより、*LWS* の治療成績の向上が期待される。

E. 結論

全国疫学調査により、当初予想されたより多数の *LWS* 患者が存在すること、本症の患者数に性差を認めることが明確となった。また、分子遺伝学的診断がなされている症例は比較的少数であり、遺伝子解析システムの構築が急務であることが明確となった。

今後、多数の患者の臨床データと検体の解析を行うことにより、*LWS* の病態が明らかとなると期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

2. 学会発表

1. 緒方勤 身長を規定する遺伝子・ゲノム 日本内分泌学会、京都 2010

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

レリーワイル症候群の画像診断に関する研究

研究分担者 国立成育医療センター 宮寄治 医長

研究要旨

レリーワイル症候群（LWS）の臨床診断におけるもっとも重要な指標は、前腕 Madelung 変形である。LWS の予後改善には、明確な骨変形を生じる以前に診断し、治療を開始することが必須である。われわれは、LWS の初期の骨レントゲン所見として、橈骨遠位部内側の成長板早期融合を示唆する metaphysis 透亮像と carpal angle 減少がとくに重要であることを見出した。これらの所見は、低身長患者に対してルーチン検査として撮影される手の単純レントゲン写真で確認可能であるため、臨床診断の指標として有用性が高い。

共同研究者

なし

A. 研究目的

レリーワイル症候群 (LWS) は、成長障害 (低身長) と四肢骨の変形を主徴とするまれな先天性骨形成異常症である。本症に最も特徴的な所見は、前腕 Madelung 変形である。これまでに、本症の Madelung 変形が年齢とともに増悪すること、その重症度に症例間差異が大きいことが知られている。

本研究の目的は、日本人患者における骨形成異常の実態と疾患重症度決定因子を明らかにし、さらに診断指標となる画像所見を明確にすることである。本年度はとくに、早期診断に役立つ初期の骨変化を見出すことを目標として研究を行った。

B. 研究方法

1. 画像データの解析

これまでに SHOX 遺伝子異常が同定された患者の画像データを収集し、本症に特徴的なレントゲン所見について検討した。とくに、大部分の患者で撮影されている手の単純レントゲン写真を対象として詳細な解析を行った。

2. 遺伝子型・表現型解析

従来、LWS の遺伝子異常には、SHOX 遺伝子全欠失、遺伝子内微小欠失、遺伝子内点変異、3'側エンハンサー領域の欠失が含まれることが知られている。これらの遺伝子異常の種類と骨変形重症度と相関の有無について検討した。

3. 疾患重症化因子の検討

遺伝子型以外の疾患重症度に関連する因子について検討した。とくに、同じ遺伝子変異を有する同一家系患者における疾患重症度の差について詳細な解析を行った。

C. 研究結果

1. 画像所見

本症に特徴的な所見として、橈骨と尺骨遠位側の先鋭化、橈骨の短縮と屈曲、手根骨 carpal angle (通常 108 度以上)の減少、橈骨遠位成長板の早期融合、epiphysis 低形成などが認められた。

LWS の初期の骨レントゲン所見として、橈骨遠位部内側の成長板早期融合を示唆する metaphysis 透亮像と carpal angle 減少がとくに重

要であることが明確となった(図1)。

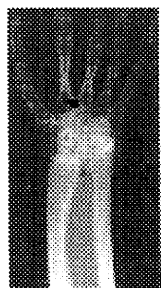


図1. LWS患者のレントゲン像。橈骨遠位部の成長板早期融合（尺骨側）が認められる。

2. 遺伝子型・表現型解析

本症では、明らかな遺伝子型-表現型相関がないことが明らかとなった。すなわち、SHOX全遺伝子欠失、遺伝子内欠失、遺伝子内点変異、エンハンサー欠失の各群において、様々な重症度の骨変化が認められた。さらに、同一家系内においても重症度に明瞭な差が存在することが明らかとなった。すなわち、男性よりも女性において、さらに女兒よりも成人女性において、重度のMadelung変形を認める傾向があった。

3. 疾患重症化因子

本症の骨変化は、男性よりも女性において重度であり、とくに思春期以降の女性において重度となることが明確となった。さらに、骨変形の進行は思春期テンポに相関し、思春期早発傾向を認める女性において重症化しやすいことが明らかとなった(図2)。

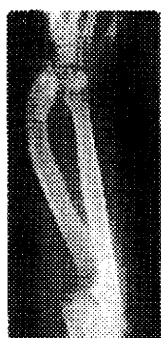


図2. 思春期進行テンポが比較的早い女性LWS患者のレントゲン像。著明な橈骨湾曲と短縮を認める。

D. 考察

重度のMadelung変形と低身長を呈する症例においては、LWSの診断は比較的容易であるが、軽症例では臨床症状からの診断は困難である。一方、変形が軽度の小児期に診断し、早期から性腺抑制療法などの治療を開始することにより、LWSの予後は大きく改善すると期待される。本研究では、低身長小児のルーチン検査として撮影されることの多い手の単純レントゲンで、LWSの早期診断に役立つ所見の検討を行った。今後、さらに多くの画像データの集積により、より診断に役立つ指標が見出されると期待される。

さらに、本症の症状の重症度が、SHOX遺伝子異常の種類ではなく、おもに性別や思春期進行テンポによって決定されることが見出された。これは、本症の骨症状が、性腺エストロゲン(女性ホルモン)によって修飾されるという仮説に一致する。したがって、思春期早発傾向を認める女兒においては、小児期からのより積極的な治療が望ましいことが示唆される。

E. 結論

LWSの初期診断に役立つ画像所見が明確となった。さらに、本症の症状の重症度が、性別や思春期進行テンポに大きく依存することが見出された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

2. 学会発表

1. Miyazaki O, et al: Radiological evaluation of dysmorphic thorax in paternal uniparental disomy 14. 53rd annual meeting. Society for Pediatric Radiology. April 14-17 Boston, USA.

レリーワイル症候群に対する内科的治療の有効性と安全性

研究分担者 長谷川奉延 慶應義塾大学医学部小児科 准教授

研究要旨

わが国において過去に低身長を有するレリーワイル症候群 1 例に対して、成長ホルモン治療が行われていた。1 年間の治療により身長は -3.35 SD から -2.55 SD に改善し、有害事象は認めなかった。文献的考察と合わせると、低身長を有するレリーワイル症候群に対する成長ホルモン治療は有効かつ安全と考える。

共同研究者
なし

A. 研究目的

レリーワイル症候群(LWS)の主症状の1つは低身長である。EUではLWSにおける低身長に対して正式に成長ホルモン治療が認可されている。一方、我が国においては、LWSの低身長に対する成長ホルモン(GH)治療は保険収載されていない。本研究の目的は臨床的かつ分子遺伝学的にLWSと診断され、GH治療を受けた患者におけるGHの有効性ならびに安全性を検討することである。

B. 研究方法

第1に、わが国におけるGH治療患者の最大登録コホートである成長科学協会のデータベースにアクセスし、2000年以降にLWSの低身長に対して内科的治療(GH治療)を行われた患者を抽出した。

第2に、上記の方法により抽出したGH治療を行われたLWS患者において以下の項目を検討した。1. 患者基礎データ：性別、出生時の在胎週数・身長・体重・その他特記すべきこと、父の身長、母の身長、染色体核型あるいは分子遺伝学的解析結果、GH負荷試験結果、血中IGF-1、甲状腺機能検査、その他の臨床検査成績 2. GH治療開始時データ：暦年齢、身長、体重、身長SD

スコア、身長成長速度、骨年齢、二次性徴の有無 3. GH治療開始およそ1年後データ：身長、体重、身長SDスコア、1年間の獲得身長、骨年齢、二次性徴の有無、有害事象の有無、投与GH量。

得られた結果よりGH治療の有効性と安全性について検討した。

第3にEUにおけるLWSに対するGH治療の有効性と安全性について文献的考察をおこなった。Growth hormone is effective in treatment of short stature associated with short stature homeobox-containing gene deficiency: two-year results of a randomized, controlled, multicenter trial. Blum WF, et al. J Clin Endocrinol Metab 92:219-228, 2007 を参照した。

C. 研究結果

1) GH治療を行われたLWS患者数：1名のみであった。

2) 1.患者基礎データ：女性、在胎40週、身長48.6cm、体重3,270gram、経膈頭圍分娩で出生、新生児仮死なし、新生児黄疸の遷延なし。父の身長168cm、母の身長144cm、染色体46,XX, ish del (p22 del (X)(P22.3,22.3)、アルギニン負荷試験GH頂値4.29 ng/mL、血中IGF-1 82.0 ng/mL、TSH 0.72microU/mL、freeT4 1.12 ng/dL。2.GH治療開始時データ：暦年齢4歳7カ月、身長90.1cm (-3.35 SD)、体重14.0kg、身長成長速度 -2.27 SD、骨年齢2歳6カ月、二次性徴無し。

3. GH治療開始9カ月後データ:身長97.7cm(-2.55 SD)、体重15.90kg、1年間の獲得身長+9.67cm/年、骨年齢3歳6カ月、二次性徴無し。有害事象無し。投与GH量は0.175mg/kg/週。

3) 52名(男児24, 女児28)の思春期前(年齢3.0~12.3歳)の低身長LWS患児をGH治療群(N=27)と未治療群(0.35mg/kg/週)(N=25)の2群に割り振ったところ、1年後および2年後の身長はGH治療群で 8.7 ± 0.3 cm/年および 7.3 ± 0.2 cm/年、未治療群で 5.2 ± 0.2 cm/年および 5.4 ± 0.2 cm/年(ともに $P < 0.001$)であった。重篤な有害事象は認められなかった。

D. 考察

1) わが国において低身長に対して内科的治療(GH治療)を行われたLWS患者が1例のみであったことは、LWSに対するGH治療が保険収載されていないことが一因と考える。

2) およそ1年間のGH治療により身長は-3.35SDから-2.55SDへと改善し、骨年齢の進行は12カ月にとどまった。また有害事象は認められなかった。以上より、本症例に対するGH治療は有効かつ安全であったと考える。

3) EUで認められた低身長を有するLWSに対するGH治療効果はTurner症候群に対する治療効果とほぼ同等である。

E. 結論

LWSの低身長に対するGH治療は有効かつ安全である。ただし、至適投与量については今後の課題である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

Madelung 変形に対する手術法の研究

研究分担者 国立成育医療研究センター病院整形外科 医長 関敦仁

研究要旨

Madelung 変形は、学童期から橈骨遠位の尺掌屈変形と尺骨頭背側脱臼を呈する先天異常である。痛みや可動域制限を訴える場合に手術適応となるが、いまだに標準的な手術法はない。そこで、新たに骨切り術の工夫を試みた。手術手技：橈骨遠位背側から楔状骨を切り出した後に、この骨皮質面の向きを変えて掌側から挿入する。これにより橈骨遠位端尺掌屈変形の矯正、橈骨遠位部の背側移動と橈骨延長による尺骨頭亜脱臼の軽減を同時に行う。対象は、愁訴のある Madelung 変形で、2007 年 10 月から 2009 年 1 月までに手術を行った患者 5 例 5 手である。結果は、4 例が満足で手関節部の安定感向上と可動域の改善を認めたが、Leri-Weill 症の 1 例は不安定感と母指の運動時痛を理由に不満足であった。関節角度は全例改善した。尺骨頭背側偏位は不満足 of 1 例に残存し、尺骨三角骨間距離についてはその同じ症例のみ 1mm と骨像が重なっていたが、満足の 4 例はいずれも +2mm 以上と骨間隙を認めた。Madelung 変形に対する新しい矯正骨切り術を工夫して、極短期間ではあるがおおむね良好な結果が得られた。

共同研究者
なし

A. 研究目的

Madelung 変形は、学童期から橈骨遠位の尺掌屈変形と尺骨頭背側脱臼を呈する先天異常である。痛みや可動域制限を訴える場合に手術適応となるが、いまだに標準的な手術法はない。そこで、新たに骨切り術の工夫を試みた。

B. 研究方法

手術手技：橈骨遠位背側から楔状骨を切り出した後に、この骨皮質面の向きを変えて掌側から挿入する。これにより橈骨遠位端尺掌屈変形の矯正、橈骨遠位部の背側移動と橈骨延長による尺骨頭亜脱臼の軽減を同時に行う。橈骨アライメントを矯正した状態で掌側プレートにより固定する。背側骨接合部の間隙には、尺骨近位部より骨を採取して碎片として移植する。対象は、愁訴のある

Madelung 変形で、2007 年 10 月から 2009 年 1 月までに手術を行った患者 5 例 5 手である。全例女性であり、その内 2 例は Leri-Weill 型異軟骨骨症、また 1 例は多発性骨端異形成症の Madelung 様変形である。評価方法：満足度、XP 上の橈骨遠位端関節角度、前腕中間位側面像による尺骨頭背側偏位の有無、橈骨延長の指標として尺骨三角骨間距離で評価した。

（倫理面への配慮）

患者には術前に治療方法、起こりうる有害事象、本治療に代わる治療法、治療参加への同意と撤回権等の説明を行い、インフォームドコンセントを得たのちに治療をおこなった。

C. 研究結果

4 例が満足で手関節部の安定感向上と可動域の改善を認めたが、Leri-Weill 症の 1 例は不安定感と母指の運動時痛を理由に不満足であった。関節角度は全例改善した。尺骨頭背側偏位は不満足

の1例に残存し、尺骨三角骨間距離についてはその同じ症例のみ-1mmと骨像が重なっていたが、満足 of 4例はいずれも+2mm以上と骨間隙を認めた。

D. 考察

Leri-Weill dyschondroosteosis という中間肢短縮型の小人症に対して、これまでに報告のあった手術法では骨切りによりさらに前腕を短縮することになったり、創外固定器やギブスキャストを用いて長くADL上の不自由を必要としたりするものであった。本法ではむしろ前腕を1cm前後延長しつつ前腕骨アライメントを矯正するものであり、機能的にも整容的にも効果が期待できる。今後症例をさらに増やして様々な症例に対応できるように手術手技を確立していきたい。

E. 結論

Madelung 変形に対する新しい矯正骨切り術を工夫して、極短期間ではあるがおおむね良好な結果が得られた。本術式は橈骨遠位関節面の角度矯正に加え、尺骨に対する橈骨のアライメントを改善する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 関敦仁、十字塚夫：母指変形再建のコツ、リウマチ診療の要点と盲点、木村友厚 編. 文光堂 東京 2010.190-195
2. 関敦仁、十字塚夫：リウマチ性手指変形、アトラス骨・関節画像診断-関節上肢、井樋栄二 編. 中外医学社 東京 2010. 78-80
3. 池上博泰，丹治敦，堀内行雄，高山真一郎，関敦仁，中村俊康，桃原茂樹，戸山芳昭：K-NOW 人工関節の特徴と臨床成績. 関節外科 2010;29:281-289

2. 学会発表

1. 関敦仁、高山真一郎、細見僚、斎藤治和、森澤妥：Madelung 変形に対する矯正骨切り術の工夫-橈骨楔状骨片組み替え法. 第53回日本手の外科学会学術集会、2010年4月、新潟（日手会誌 27：s250. 2010）
2. Seki A. et al.: A new osteotomy for Madelung deformity. 11th Triennial Federation of Society for Surgery of the Hand. 2010, Seoul

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他