

# 日本整形外科学會雜誌

— 別 刷 —

社団法人 日本整形外科学会



## 「運動器の10年」関節リウマチの診断と治療の新展開

### 関節リウマチ治療の新展開\*

石黒直樹 小嶋俊久 杉浦文昭 土屋廣起 石川尚人†

#### RA 病態と治療法

関節リウマチ (rheumatoid arthritis, RA) の発症機序は、関節滑膜をはじめとする関節組織中で、免疫応答の異常が起こることから始まると考えられている。T (Tリンパ球) 細胞は、滑膜組織中の抗原提示細胞により、主要組織適合抗原である HLA (human leukocyte antigen) とともに表出された抗原ペプチドを認識することで活性化される。これは T 細胞の認識異常であり、T 細胞の増殖を伴う。活性化された T 細胞、滑膜細胞やマクロファージからはサイトカイン、成長因子の産生過剰が起こり、増殖性滑膜炎・関節炎が発症する。そして、関節軟骨、骨の破壊が最終的に起こる。これはプロテアーゼ (蛋白分解酵素)、発痛物質であるプロスタグランジン (prostaglandin, PG) E<sub>2</sub>, あるいはフリーラジカルの過剰産生が持続的に起こる結果である (図 1)<sup>1)</sup>。この RA 病態と各種薬物治療との関係は T 細胞の増殖抑制に働く MTX (methotrexate), LEF (leflunomide), 増殖抑制, 認識異常による活性化抑制の両面作用の FK506 (tacrolimus) がある。図 1 の中段「増殖性滑膜炎・関節炎」までの段階で働く薬剤の総称として従来疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs: disease modifying anti-rheumatic drugs) が用いられてきた。増殖性滑膜炎の発症に炎症性サイトカイン、増殖因子の関与が明らかとなって以来、これの制御は新たな治療法に使用できる可能性が指摘され、種々の方法が実験的には検討されていた<sup>2)</sup>。このような背景をもとにタ

ンパク製剤を用いた治療が実用化された。炎症性サイトカインを抑制する治療、抗サイトカイン療法と呼ばれるものがそれで、RA 治療に大きな変化をもたらした<sup>3)</sup>。抗サイトカイン治療薬がすべて遺伝子組み換えのタンパク製剤であることから生物学的製剤とも言われる。また、これら製剤がはっきりとした標的物質を持つことから従来治療薬と区別される。

図 1 の最下段の「関節軟骨・骨の破壊・疼痛」に対しては、PGE<sub>2</sub> を抑制する非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs: nonsteroidal anti-inflammatory drugs) に加えて、最近にはさらに生物学的製剤がこれに追加されている。現時点での RA の薬物治療においては抗リウマチ作用を持つ薬剤が重視されている。

#### RA に対する抗 TNF $\alpha$ 療法

抗 TNF $\alpha$  作用を発揮するために、①サイトカイン分子を無力化・破壊する抗体療法、②サイトカインのレセプターへの結合を阻止する治療 (可溶性レセプターやレセプター競合阻害物質の使用)、③サイトカインの産生を阻止する治療 (転写調節因子を阻害) などがあげられる。現在は無力化、破壊する方法としての抗体治療薬 [インフリキシマブ (infliximab), アダリムマブ (adalimumab)] と受容体への結合を阻止するリコンビナント可溶性受容体治療薬 [エタネルセプト (etanercept)] とがあり、特にインフリキシマブとエタネルセプトはともにわが国で臨床使用が開始されている。従来治療と比較して最も強調されているのが骨関節の破壊抑制効果である<sup>4)</sup>。各種 DMARDs による治療が骨関節破壊抑制効果を持つことの証明は意外にデータが乏しく、さらに DMARDs の骨関節破壊防止効果も不十分なものに終わるとするものが多かった<sup>5)</sup>。一方、抗サイトカイン治療薬は十分にこれら防止効果が期待されている<sup>4)</sup>。実際、臨床的にも抗 TNF $\alpha$  治療を行うことにより、DAS28 (CRP), MMP-3 に代表される臨床指

**Key words:** Rheumatoid arthritis, Biologic agents, Anti-TNF $\alpha$

\* Novel therapy for rheumatoid arthritis

† 名古屋大学大学院医学系研究科機能構築医学専攻運動・形態外科学。Naoki Ishiguro, Toshihisa Kojima, Fumiaki Sugiura, Hiroki Tsuchiya, Hisato Ishikawa: Musculoskeletal and Cutaneous Surgery, Program in Function Construction Medicine, Graduate School of Medicine, Nagoya University

### 関節リウマチの病態

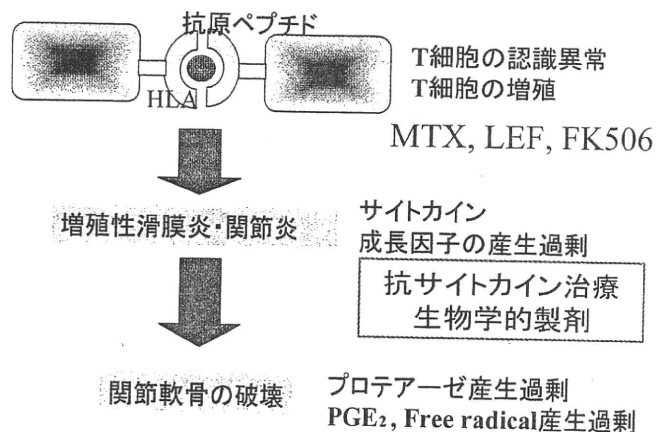


図1 関節リウマチの病態. RAの病態については未解決な部分も多いが、一応現状ではこのように考えると理解しやすい。近年はB細胞を標的とした治療も開始されており、この図も見直されるかもしれない。

標の改善のみならず、X線所見での軟骨下骨病変の沈静化、関節裂隙の回復などが観察される症例を経験する。これは従来のDMARDsでは大きく検討されていなかった点であるが、やはり抗TNF $\alpha$ 治療のような破骨細胞活性化機序までも標的とする治療の優越性を示すデータである。

#### 2種類の抗TNF $\alpha$ 治療の違い

インフリキシマブはキメラ抗体に分類される。この抗体はTNF $\alpha$ 分子に直接結合することにより、TNF $\alpha$ を無力化するばかりでなく、産生細胞を傷害する、あるいは受容体に結合したTNF $\alpha$ に作用して受容体から引き離す効果などが予想されている<sup>6)</sup>。しかし、キメラ抗体のために抗体(human anti-chimeratic antibody, HACA)の形成が懸念される<sup>7)</sup>。このためにMTXとの併用が使用条件とされている。ヒト化抗体のアダリムマブはわが国ではまだ市販されていない(20年初夏発売予定)。エタネルセプトは2分子のヒト型可溶性TNFレセプターとIg-GFcフラグメントを遺伝子組み換え操作によって合成したタンパク質である。ヒト化されているのでMTXとの併用は必要がなく、単剤投与が可能である。MTXの適応のない患者(肝障害、腎障害、肺障害の既往などを持つ患者)に使用可能である点は大きな違いである。したがって、医師の治療上の薬剤選択自由度が高く、他のDMARDsや免疫抑制剤との併用療法も可能である。エタネルセプトとFK506の組み合わせがインフリキシマブを含む治療に全く反応しな

い症例に優れた治療効果を示した症例を経験した(図2)。この組み合わせは新しい可能性を開く治療法と考えている。

#### 骨関節破壊抑制効果の検討

抗TNF $\alpha$ 治療薬はともに高価であり、その使用によって表面上の医療コストが上昇するが、骨軟骨破壊が抑制されれば、RA患者の手術適応の割合が減ることになり、総合的な医療コスト、障害により発生する社会的損失は縮小することが予想される。しかし、治療にはやはりタイミングが重要である。当然、積極的リウマチ治療と言えどもすべての患者において骨関節破壊抑制効果が期待できるわけではないことを銘記する必要がある。実際軟骨組織中の主要な構成物質であるII型コラーゲンはコラゲナーゼの働きによって分解を受ける<sup>8)</sup>。このII型コラーゲンの分解が起こる場所は決まっており、ここの断片のみを認識する抗体を作成しII型コラーゲンの分解を評価できる系を確立した<sup>9)</sup>。これによりさまざまな体液を用いて関節軟骨由来のII型コラーゲン分解を評価できる。この評価系を用いてインフリキシマブの使用症例について治療前後での軟骨代謝を検討したデータを示す。患者背景を表1に示す。インフリキシマブ治療を当院で開始して最初の患者群であり、人工関節置換術を股、膝、肘のいずれかに1カ所以上受けた患者が10名、平均罹病期間10年と進行した症例が多かった。17例中1年間治療を継続できたものは12例で5例が肺炎を含む合併症・副作用のため

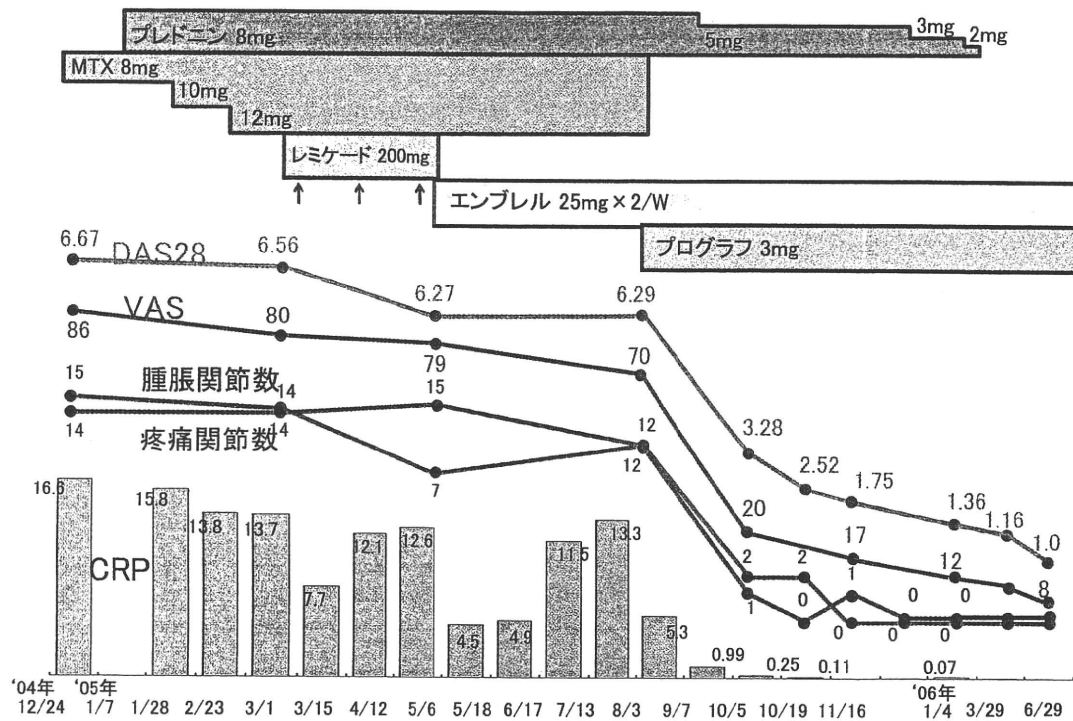


図2 32歳女性, RA 症例の治療経過. MTX では効果不十分なためにインフリキシマブを追加したにも関わらず十分な治療効果を得ることができなかった. 最終的にエタネルセプトとFK506の併用療法で優れた治療効果を得て, 寛解状態に導入することができた. ステロイド投与も中止可能となっている.

表1 インフリキシマブ+MTX 治療患者背景 (治療前値)

対象患者	N=17	男性 4, 女性 13
平均年齢	57歳	(30-71歳)
平均罹病期間	10年	(1-30年)
17名中人工関節置換術を受けているものは10名であった.		
治療前症状		
腫脹関節数(対象 48 関節)	平均 13 関節	(2-32 関節)
疼痛関節数(対象 48 関節)	平均 14.5 関節	(3-38 関節)
DAS28 CRP	平均 5.0	(3.3-6.8)
CRP(mg/dL)	平均 3.4	(0.3-8.6)

に中止された. 12例のうち DAS28-CRP を用いた EULAR(European League Against Rheumatism) response criteria により治療効果を判定して, 効果あり群(7例)と効果なし群(5例)に分類し, X線での骨関節破壊と血清中 C2C, MMP-3 について検討した(図3). Modified Sharp score を用い X線評価の結果では効果なし群に比べ効果あり群では54週時の X線評価で score の低下, すなわち破壊の改善傾向が見られる(図4). しかし, 欧米の臨床研究が対象とする患者の平均 Modified Sharp score に比べて, 本研究の対象者はかなり関節破壊が進んでいることが理解できる. RA にお

### 臨床効果 インフリキシマブ+MTX

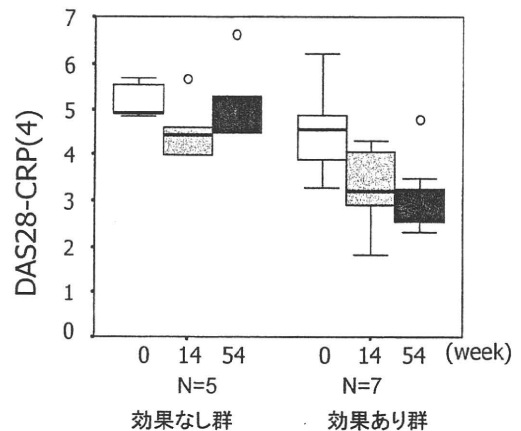


図3 インフリキシマブと MTX の併用療法の治療効果. DAS28-CRP による効果判定の結果を示す. 17例中5症例が54週までに副作用(肺炎を含む)のために治療中止している. DAS28-CRP を用いた EULAR response criteria により治療効果を判定, 効果あり群と効果なし群に分類している.



### X線骨関節破壊抑制効果の評価 インフリキシマブ+MTX治療

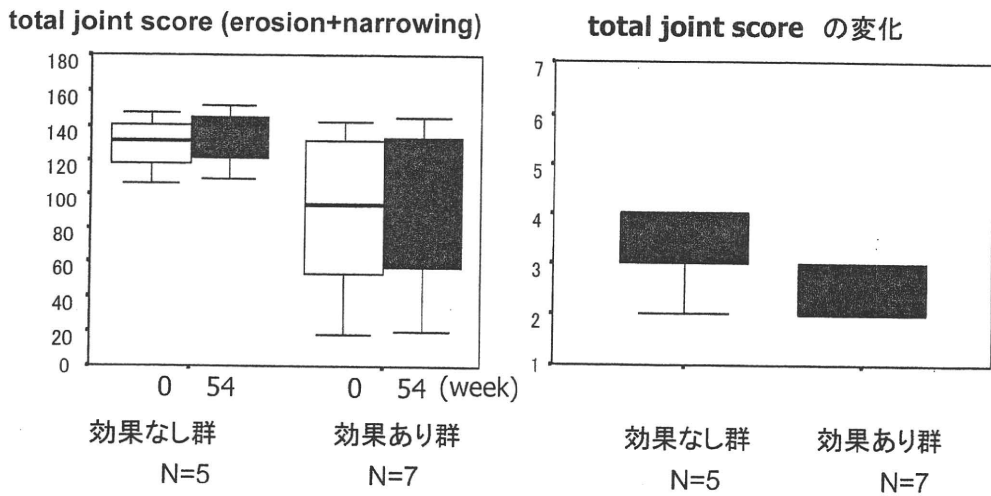


図4 Modified Sharp score による骨関節破壊評価(X線)の結果を示す。今回対象となった患者群はかなり進行例が多いので治療前の Sharp Score がすでに 100 以上に達していること、効果がないと判断されたものは治療前から Sharp Score が高い傾向にあることに注意が必要。進行した症例には臨床効果が不十分となりやすい傾向が見られることが推察される。

### 血清中のC2CとMMP-3の変化 インフリキシマブ+MTX治療

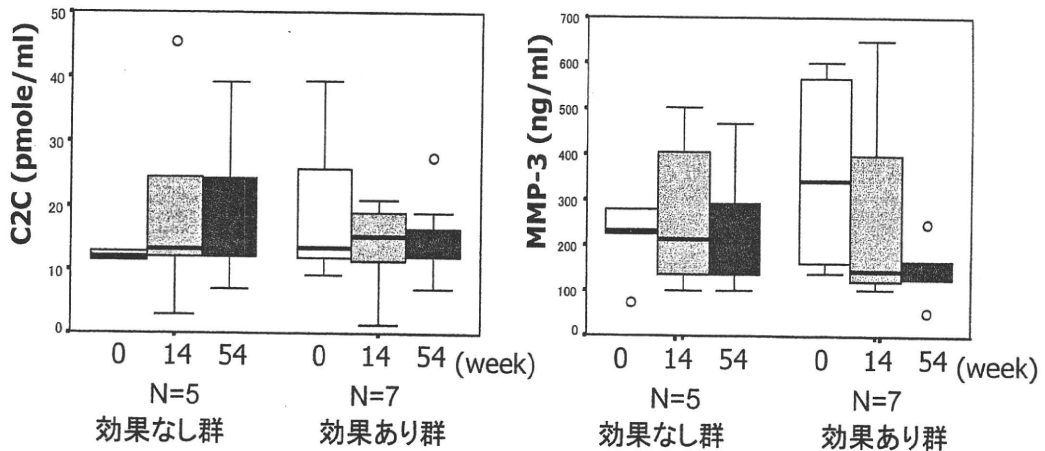


図5 血清中 MMP-3 と C2C の変化を示す。臨床的に効果がないと判断された群でも MMP-3 の低下が見られる。一方臨床的に効果があると判断された群においても軟骨分解を示す C2C の低下は明らかではなかった。すなわち、軟骨破壊は抑制できていないことになる。

いて MMP-3 は CRP よりも疾患特異性が高い関節炎症指標と考えられる<sup>10)</sup>。インフリキシマブと MTX の併用療法は臨床的効果がなかったと判定された群においても MMP-3 値の改善をもたらしていることがわかる。

しかし、II 型コラーゲンの分解産物から評価した軟骨組織破壊は臨床効果ありと判定された群でも明らかではなかった(図5)。症例数が少なく有意差を検出するには至らなかったが、抗 TNF $\alpha$  治療が炎症に対して強い

表 2 関節リウマチの関節破壊 2 つの面

<ul style="list-style-type: none"> <li>• 炎症に伴う破壊</li> <li>• 滑膜炎に伴うサイトカイン, MMP の過剰産生</li> <li>• 破骨細胞の過剰な活性化</li> <li>• 抗リウマチ治療で対応可能</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 関節構成体の脆弱化</li> <li>• 力学的バランスの破綻</li> <li>• 二次的な滑膜炎           <ul style="list-style-type: none"> <li>- 破壊産物による刺激</li> <li>- 非特異的炎症</li> </ul> </li> <li>• 加速度的な破壊の主役?</li> </ul>
---	--

効果を示し、かつ臨床症状の改善から効果ありと判断されるものには X 線所見の分析から軟骨下骨の破壊抑制や改善効果が期待できる。しかし、軟骨組織の破壊予防効果は進行例を対象とした場合は必ずしも十分な抑制効果と言えない結果であった。

RA の関節破壊を考える上で重要なことは破壊機序に 2 つの要素が関係することである (表 2)。RA の炎症性病態が直接関節組織に働き破壊を起こす機序と障害を受けた関節、および関節組織を使用して生活、運動をすることにより二次的な関節破壊が起こる機序である。この力学的耐用性の破綻がむしろ加速度的な関節破壊を起こす可能性がある。メカニカルストレスと関節破壊の問題はすでに変形性関節症を始め多くの関節症で指摘されている<sup>11)</sup>。この検討からわかるように関節破壊が進行した症例に強力な抗リウマチ治療を行っても真の意味での関節破壊抑制は困難であるかもしれない。関節破壊の点からも病初期の患者に対する抗 TNF $\alpha$  治療に代表される破壊抑制効果の期待できる強力な治療が望ましいことになる。やはり強力な治療と言えども時期を失した治療は本来の実力を発揮できない可能性がある。

### 最 後 に

RA は原因不明の疾患とされ、根本治療困難な状態が続いた。しかし、病態の理解と治療法の進歩が大きな変革をもたらしつつあって、患者が従来のように不治の病ではなく、リウマチ症状から開放され共存できる状態が生まれつつある。骨破壊抑制効果を十分に期待するならば、進行した関節リウマチ患者では不十分な結果に終わる可能性を指摘したい。むしろ早期患者に使用して炎症病態を早期から抑制することにより、二次的な関節破壊を予防することが重要である。病初期と言えども積極的な抗リウマチ治療を行う必要がある。当然、治療は効果ばかりに目を向けていると大きな落とし穴が存在することは RA に関してもステロイド薬

の教訓を持って経験している。抗サイトカイン治療についても種々の問題が指摘されつつある<sup>12)</sup>。しかし、それでも現状の RA 治療は十分であると言い切れるであろうか。今後第 3、第 4 の抗サイトカイン療法が導入されることにより、さらに選択肢が広がり、RA 治療が大きく変わることを予感している。

### 文 献

- 1) Harris EJ. Rheumatoid arthritis: Pathophysiology and implications for therapy. *New Engl J Med* 1990; 322: 1277-89.
- 2) Choy EHS, Panayi GS. Mechanisms of disease: Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2001; 344: 907-16.
- 3) Olsen N J, Stein CM. New drugs for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004; 350: 2167-79.
- 4) O'Dell JR. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004; 350: 2591-602.
- 5) Quinn MA, Conaghan PG, Emery P. The therapeutic approach of early intervention for rheumatoid arthritis: what is the evidence? *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40: 1211-20.
- 6) 竹内勤. 炎症性サイトカインを標的とした生物学的製剤. *日本臨床* 2005; 63: 1601-6.
- 7) van der Laken CJ, Voskuyl AE, Roos JC, et al. Imaging and serum analysis of immune complex formation of radiolabeled infliximab and anti-infliximab in responders and non-responders to therapy for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006; 22: 253-6.
- 8) 石黒直樹, 小嶋俊久. 関節軟骨にみるプロテオグリカン分解酵素. *Clin Calcium* 2004; 14: 38-44.
- 9) Hollander AP, Heathfield TF, Webber C, et al. Increased damage to type II collagen in osteoarthritic articular cartilage detected by a new immunoassay. *J Clin Invest* 1994; 93: 1722-32.
- 10) Ishiguro N, Ito T, Obata KI, et al. Determination of stromelysin-1, 72 and 92 Kda type IX

- collagenase, tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1), and TIMP-2 in synovial fluid and serum from patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1996; 23: 1599-604.
- 11) Kurz B, Lemke AK, Fay J, et al. Pathomechanisms of cartilage destruction by mechanical injury. *Ann Anat* 2005; 187: 473-85.
- 12) Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, et al. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 295: 2275-85.

## VI. リウマチ性疾患

石 黒 直 樹

臨床雑誌『整形外科』59巻・7号（7月号，第700冊）〔2008年7月1日〕・別刷

南 江 堂

## VI. リウマチ性疾患

石黒直樹\*

[整形外科 59 巻 7 号 : 740~747, 2008]

### ◎ はじめに ◎

治療法開発により病態解明の糸口がみつき、その検討から理解が深まるという循環が成立し、関節リウマチ (RA) の治療は大きく転換した。骨・軟骨代謝研究の進歩から破骨細胞の分化機序や軟骨破壊にかかわる酵素群の実態が詳細に検討され、骨関節破壊の機序解明に著しい進歩がみられた。これらの知識の統合により、大きく RA 治療は進歩した。しかし、一方 RA の発症原因については不明な点が多く、根治可能な治療法がみつかっていないことも事実である。

基本的には T 細胞が滑膜組織中の抗原提示細胞の働きで、主要組織適合抗原である human leukocyte antigen (HLA) とともに表出された未知の抗原ペプチドを認識することで活性化されるといわれているが、詳細は未知のままである。RA では患者 T 細胞の認識異常が起こり、活性化 T 細胞の増殖が起こっている。活性化 T 細胞、滑膜細胞やマクロファージからはサイトカイン [特に腫瘍壊死因子 (TNF)  $\alpha$ 、インターロイキン (IL)-6, IL-17], 成長因子の産生過剰が起こり、増殖性滑膜炎・関節炎が発症する。そして、関節軟骨、骨の破壊が最終的に起こる。関節組織破壊はプロテアーゼ (蛋白分解酵素)、発痛物質であるプロスタグランジン (PG)  $E_2$ 、あるいはフリーラディカルの過剰産生が持続的に起こる結果である。しかし、基本的な免疫異常についてはまったく解明

されていない。

RA の薬物治療では永らく疼痛を引き起こす PGE<sub>2</sub> を抑制する非ステロイド性抗炎症薬 (nonsteroidal anti-inflammatory drugs : NSAIDs) と、免疫応答もしくは増殖性滑膜炎・関節炎を抑制する疾患修飾性抗リウマチ薬 (disease modifying anti-rheumatic drugs : DMARDs) が主体であった。近年、広く用いられるようになったメトトレキサート (MTX)、レフルノミドは T 細胞増殖抑制に効果を発揮する。タクロリムスは T 細胞の認識異常と増殖に抑制的に作用する免疫抑制作用が主体の薬である。一方、生物学的製剤はサイトカインの作用を抑制することにより発揮する薬剤が主流となっている。

### ■ ■ I. RA 治療の進歩

以前の RA 治療は薬理なき薬効であった。すなわち、なぜ効果が期待できるのかははっきりしないままに抗リウマチ薬としての効果のみが強調されていた。この関係が大きく変化した今後の抗リウマチ薬には、はっきりとした標的をもち、この標的の抑制により効果を発揮するようにデザインされている。この変化がもっとも大きな治療薬の概念における変化である。

### ■ ■ II. サイトカインを標的とした治療

#### 1. TNF $\alpha$ 阻害治療の概念

サイトカインは、多彩な生理活性を有する分

Key words : RA, biologic reagent, DMARDs

\* N. Ishiguro (教授) : 名古屋大学大学院整形外科 (Dept. of Orthop. Surg., Nagoya University Graduate School and Faculty of Medicine, Nagoya).

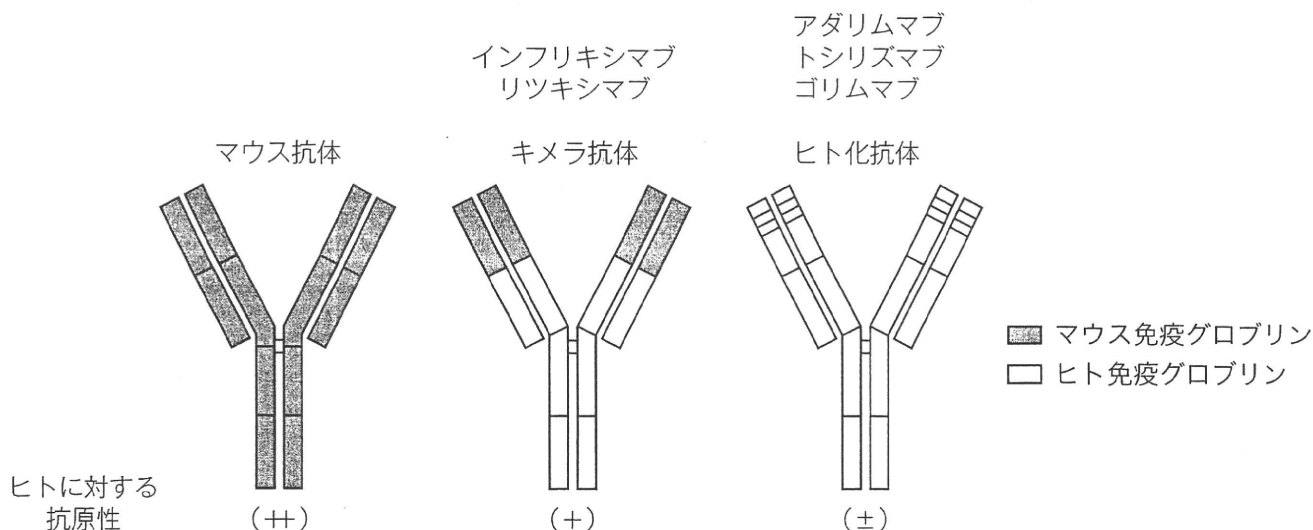


図 1. 各種抗体の構造模式図. インフリキシマブに代表されるキメラ抗体は抗原認識 (Fab) 部位を中心におよそ 30% 程度のマウス由来の蛋白構造をもつ. キメラ抗体に対する抗体の発生が懸念される. インフリキシマブではこれを抑制する目的もあって MTX との併用が必要である. リツキシマブ (RTX) では infusion reaction が問題となる. ヒト化抗体 (アダリムマブ, ゴリムマブ, トシリズマブなど) ではヒト化を図ることにより抗体産生の頻度を下げる努力が払われている. このほかに PEG 化 Fab fragment (CDP870) による TNF 阻害治療が検討されている.

子量約 10~50 kDa の, 細胞から産生される蛋白である. 生体内においては, 作用の異なる多数のサイトカイン同士が相互に作用し合うことによってサイトカインネットワークを形成している. この中で TNF $\alpha$ , IL-6, IL-1 が RA の病態において重要である. TNF $\alpha$  はマクロファージなどから 26 kDa の前駆体として産生され, 17 kDa の分泌型あるいは膜型のサイトカインとして細胞表面の特異的受容体と結合することで多彩な生物学的作用を示す. TNF $\alpha$  受容体には分子量 55 kDa の P55 [TNF レセプター (TNF-R) 1, CD120a] と 75 kDa の P75 (TNF-R2, CD120b) の 2 種類が存在し, いずれにも TNF $\alpha$  と TNF $\beta$  の両者が結合しうる. 産生された TNF $\alpha$  の大部分は TNF $\alpha$  converting enzyme (TACE) により細胞膜から離れ放出され, 一部は細胞膜上にとどまることが知られている. TNF $\alpha$  は標的細胞表面の受容体を介して細胞を刺激し, MMP-1, 3, COX-2 など関節破壊や炎症にかかわる物質の産生をうながす. また細胞膜表面の P75, P55 受容体も酵素的に切断され, 可溶性 TNF 受容体として TNF $\alpha$  の調節因子として機能する. 抗 TNF $\alpha$  抗体を用いて直接 TNF $\alpha$  を無力化する方法と, リコンビナント受容体を作成してこのおとり受

容体との結合により無力化させる方法が治療法として考えられた.

## 2. TNF 阻害薬の種類と要項

### a. インフリキシマブ (図 1)

抗 TNF $\alpha$  中和抗体の作成では, 異種蛋白の割合を減らす必要がある. このためヒト TNF $\alpha$  分子をマウスに免疫して作製された抗ヒト TNF $\alpha$  抗体 (イムノグロブリン G: IgG) の V 領域 (全体の約 25%) を残し, C 領域をヒト IgG に置換したキメラ抗体 (インフリキシマブ) が開発された. この抗体は遊離 TNF $\alpha$  の無力化, 細胞表面の膜結合型 TNF $\alpha$  の無力化, さらには TNF $\alpha$  産生細胞を除去する作用をもつことが大きな特徴である. 異種蛋白を含むキメラ抗体のため, 単独反復投与では抗キメラ抗体が約 17% に出現して効果を減弱させる. MTX 併用で抗キメラ中和抗体産生を抑制したところ, MTX 効果不十分例において明らかな臨床効果と関節破壊抑制効果を示した<sup>1)</sup>. 発病後 3 年以内の MTX 未使用 RA 患者に対する MTX とインフリキシマブの併用療法の成績 [active controlled study of patients receiving infliximab for treatment of rheumatoid arthritis of early onset (ASPIRE) study] では, ACR20, 50, 70 反応率が MTX とイン

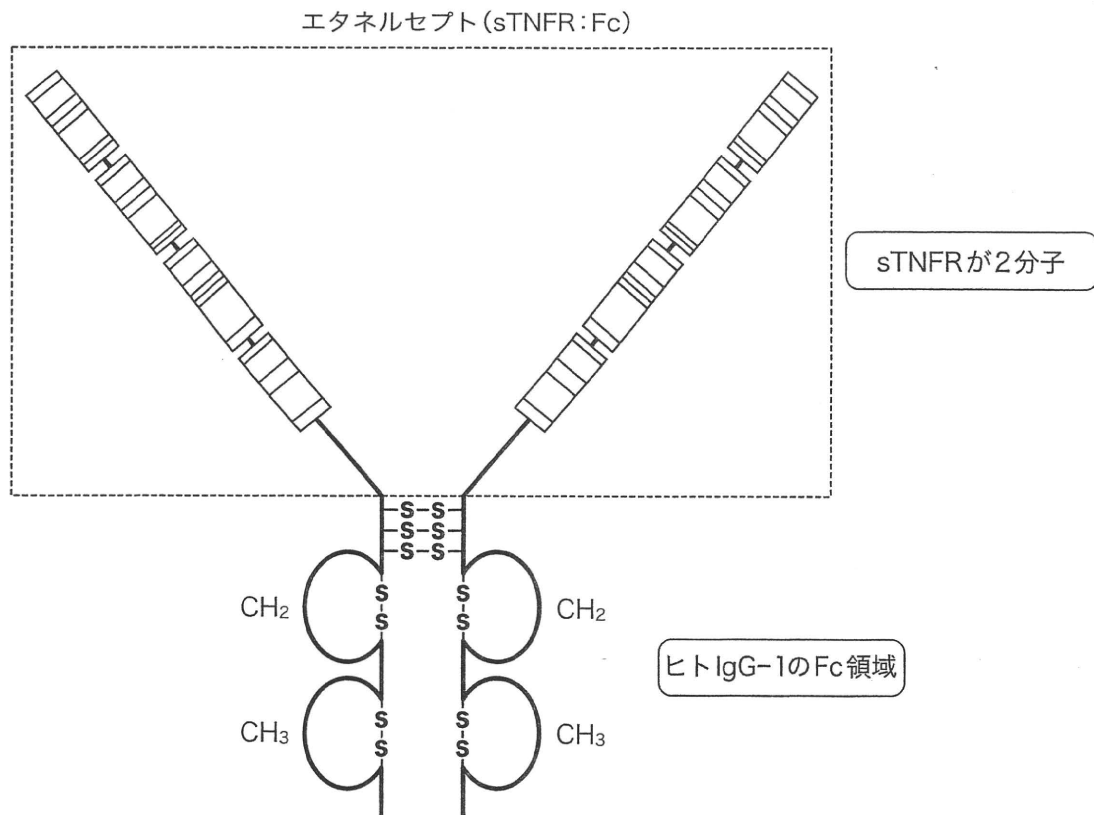


図 2. エタネルセプトの構造模式図. TNF $\alpha$  P75 受容体の細胞外部分と IgG Fc 部分との融合蛋白, ヒト蛋白同士の融合蛋白であるが, このような構造物は自然界には存在しない (文献 17 より一部改変).

フリキシマブ 3 mg/kg 併用群でそれぞれ 62.4%, 45.6%, 32.5%, 関節破壊はインフリキシマブ併用群ではほぼ完全に抑制されるというデータが公表された<sup>2)</sup>. この薬剤のわが国への導入の影響は非常に大きく, 従来の治療概念を一変させた.

#### b. エタネルセプト (図 2)

エタネルセプトは, 遺伝子工学的に作製された二つの P75 分子とヒト IgG の Fc 部分 1 分子からなる融合蛋白である. TNF $\alpha$  と TNF $\beta$  の両者を阻害する点が抗体製剤とは異なる. エタネルセプトも MTX 無効例を対象として優れた追加併用効果が確認された<sup>3)</sup>. Trial of etanercept and methotrexate with radiographic patient outcomes (TEMPO) 試験において, DMARDs に効果不十分な RA 患者 (約 40% に MTX 使用歴) に対して, MTX またはエタネルセプト単独, MTX+エタネルセプト併用の 3 群の比較が行われた. MTX 単独で 60% の患者において関節破壊進行の抑制がみられ, エタ

ネルセプト単独では 68%, 両者併用で 78% であった. 併用による効果増強が観察された<sup>4)</sup>. 早期 RA 患者を対象とした検討では, エタネルセプト使用群と MTX 使用群では関節破壊の進行抑制効果が比較され, vdH-Sharp における 6 ヶ月後と 1 年後の平均骨びらん増加は, MTX 使用群の 0.68, 1.03 に比べ, 週 2 回 25 mg のエタネルセプト使用群ではそれぞれ 0.30, 0.47 と有意に少なかった. この効果は 2 年後も持続しており, 優れた骨破壊進行抑制効果が確認された<sup>5)</sup>. すでに RA 治療薬として評価は確立しており, 発売後の治療環境を大きく変化した.

#### c. アダリムマブ (図 1)

アダリムマブは phagedisplay 法を用いて作製された完全ヒト型抗 TNF $\alpha$  モノクローナル抗体 (IgG-1) である. エタネルセプトと同様に単独投与, MTX との併用のいずれでも有用性が示されている. この薬剤では罹病期間 3 年以内の MTX 未投与早期 RA 患者を MTX 群,



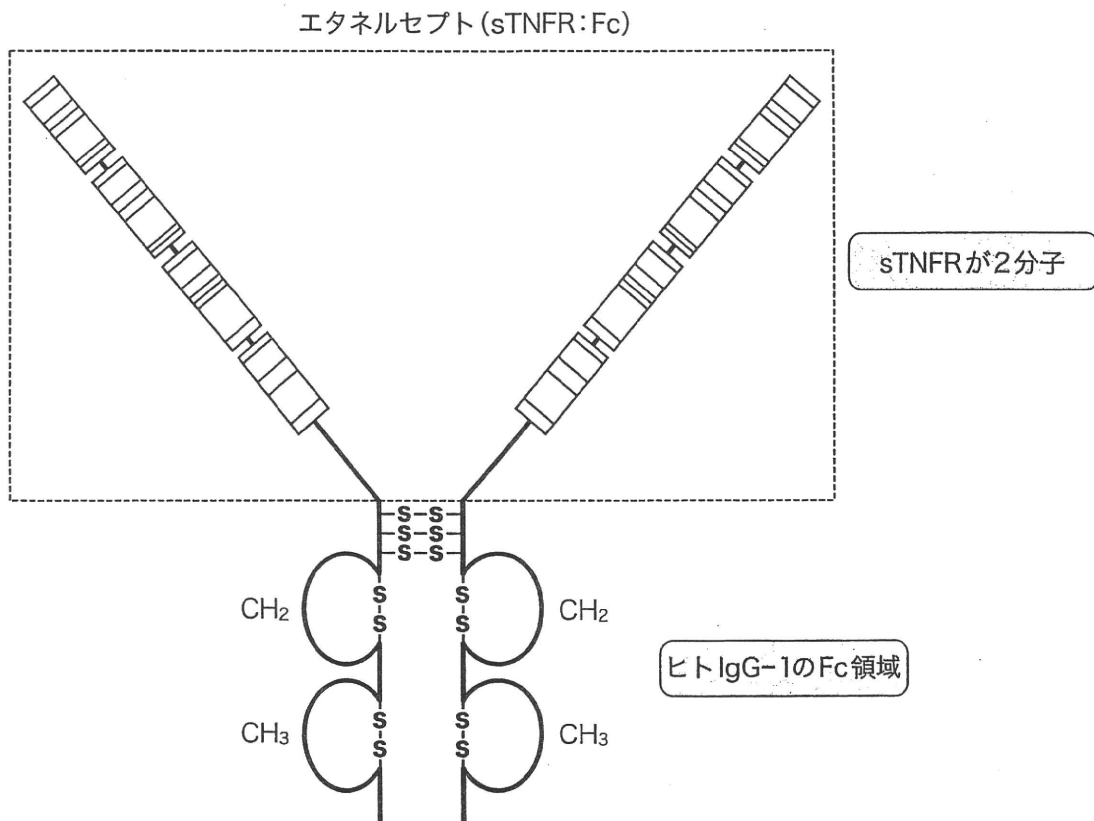


図 2. エタネルセプトの構造模式図. TNF $\alpha$  P75 受容体の細胞外部分と IgG Fc 部分との融合蛋白, ヒト蛋白同士の融合蛋白であるが, このような構造物は自然界には存在しない (文献 17 より一部改変).

フリキシマブ 3 mg/kg 併用群でそれぞれ 62.4%, 45.6%, 32.5%, 関節破壊はインフリキシマブ併用群でほぼ完全に抑制されるというデータが公表された<sup>2)</sup>. この薬剤のわが国への導入の影響は非常に大きく, 従来の治療概念を一変させた.

#### b. エタネルセプト (図 2)

エタネルセプトは, 遺伝子工学的に作製された二つの P75 分子とヒト IgG の Fc 部分 1 分子からなる融合蛋白である. TNF $\alpha$  と TNF $\beta$  の両者を阻害する点が抗体製剤とは異なる. エタネルセプトも MTX 無効例を対象として優れた追加併用効果が確認された<sup>3)</sup>. Trial of etanercept and methotrexate with radiographic patient outcomes (TEMPO) 試験において, DMARDs に効果不十分な RA 患者 (約 40% に MTX 使用歴) に対して, MTX またはエタネルセプト単独, MTX + エタネルセプト併用の 3 群の比較が行われた. MTX 単独で 60% の患者において関節破壊進行の抑制がみられ, エタ

ネルセプト単独では 68%, 両者併用で 78% であった. 併用による効果増強が観察された<sup>4)</sup>. 早期 RA 患者を対象とした検討では, エタネルセプト使用群と MTX 使用群では関節破壊の進行抑制効果が比較され, vdH-Sharp における 6ヵ月後と 1年後の平均骨びらん増加は, MTX 使用群の 0.68, 1.03 に比べ, 週 2 回 25 mg のエタネルセプト使用群ではそれぞれ 0.30, 0.47 と有意に少なかった. この効果は 2 年後も持続しており, 優れた骨破壊進行抑制効果が確認された<sup>5)</sup>. すでに RA 治療薬として評価は確立しており, 発売後の治療環境を大きく変化させた.

#### c. アダリムマブ (図 1)

アダリムマブは phagedisplay 法を用いて作製された完全ヒト型抗 TNF $\alpha$  モノクローナル抗体 (IgG-1) である. エタネルセプトと同様に単独投与, MTX との併用のいずれでも有用性が示されている. この薬剤では羅病期間 3 年以内の MTX 未投与早期 RA 患者を MTX 群,

アダリムマブ 40 mg 隔週投与群, 併用群に分けて効果を検討した early treatment of rheumatoid arthritis with adalimumab plus methotrexate versus adalimumab alone or methotrexate alone (PREMIER) 試験が有名である。1~2年後の ACR 反応率は, アダリムマブ・MTX 併用群ではそれぞれの単独群に比較して有意に優れていた (1年後 ACR50 反応率は MTX 群 46%, アダリムマブ群 41%, 併用群 62%)。Modified Sharp スコアでみると, 2年後の関節破壊のスコア変化が MTX 群 10.4, アダリムマブ群 5.5, 併用群 1.9 と 3 群間に有意差を認めた。興味あることに臨床指標の改善以上に X 線像における進行を抑制していた<sup>6)</sup>。2008 年から市販予定である。

#### d. ゴリムマブ (図 1)

完全ヒト型モノクローナル抗体製剤である。MTX 投与下で, ゴリムマブ 50 mg あるいは 100 mg を 2 週または 4 週ごとに皮下注射した成績結果が報告されている<sup>7)</sup>。今後の関節破壊抑制効果の検討結果がまたれる。本邦での開発が始まった。

### 3. 抗 IL-6 阻害治療の概念

IL-6 は免疫応答や炎症反応, 種々の細胞の増殖・分化の調節などに関係するサイトカインである。RA では IL-6 の過剰産生が病態形成にかかわる。RA 患者滑膜組織において IL-6 は関節滑膜細胞やマクロファージから過剰に産生され, 自己免疫反応を増強し, リウマトイド因子をはじめとする自己抗体の産生に関与し, 炎症細胞浸潤をうながし滑膜炎の増悪を引き起こす。血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor: VEGF) の産生誘導から, 関節滑膜の血管新生を促進することや, TNF $\alpha$  と協調して MMP-1, -3 の産生を誘導し, 骨・軟骨を破壊すると考えられる。骨代謝における IL-6 の役割は, 間葉系の前駆細胞から骨芽細胞への分化を刺激するとともに, 骨芽細胞に対する抗アポトーシス作用をもつ。しかし, RA における IL-6 の主要な役割はむしろ破骨細胞の形成であり, 骨吸収にかかわる。IL-6 の破骨細胞活性化作用は直接的なものではなく, 骨芽細胞依存性で, IL-1 や TNF と同様に receptor activator of nuclear factor (NF)- $\kappa$ B ligand

(RANKL) の発現を増強し, 破骨細胞を活性化する<sup>8)</sup>。また, IL-6 の骨吸収作用には IL-1 や TNF, parathyroid hormone-related protein (PTHrP) との相互作用がある。IL-6 の過剰産生は RA の骨破壊を悪化させると考えられる。また, 破骨細胞の分化には可溶性 IL-6R (sIL-6R) が必要である。一方関節外においては, IL-6 は慢性炎症に伴う発熱や倦怠感を引き起こすばかりでなく, 肝細胞に作用し CRP や血清アミロイド A などの急性期蛋白の産生をうながす。また, 慢性炎症に伴う低色素性貧血の原因ともいわれる<sup>9)</sup>。IL-6 は細胞膜上に発現している GP130 の 2 分子と IL-6, IL-6 可溶性受容体の 2 分子ずつが結合して, 合計 6 量体を形成することによりシグナルを伝える (図 3)。細胞膜上に発現した IL-6 受容体に比較して可溶性受容体の数は多く, 作用では優位にあるとされている。

#### [IL-6 阻害薬] (図 1)

IL-6 受容体に対して特異的に阻害するヒト化抗 IL-6 受容体抗体, トシリズマブが開発された。トシリズマブは膜型 IL-6R と sIL-6R の両方の IL-6 結合部位を認識するヒト化モノクローナル抗体で, IL-6 の結合を競合的に阻害する。ヒト化により半減期が延び, かつ反復使用を行っても中和抗体が出現しにくい特徴をもつ。トシリズマブによる治療効果の発現には, トシリズマブの血中濃度の維持が重要である。トシリズマブが検出される症例では, CRP や血清アミロイド A などの急性期蛋白は完全に正常化することが示された<sup>10)</sup>。薬物動態からは, 血中のトシリズマブ濃度を維持するためにはトシリズマブを 8 mg/kg 体重量を 4 週ごとに投与する用法・用量が設定された。効果の最大化には血中濃度の維持が必要であるが, 抗体ができにくい特長などから個々の症例において用法・用量の調節ができる可能性を指摘したい。臨床研究としては study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI) 試験が有名である。Modified Sharp スコアによる検討で 1 年後に骨びらん, 関節裂隙の狭小化とともに, 従来の DMARDs 使用群に比べ, トシリズマブ使用群では有意にスコアの増加が少なく, 関節

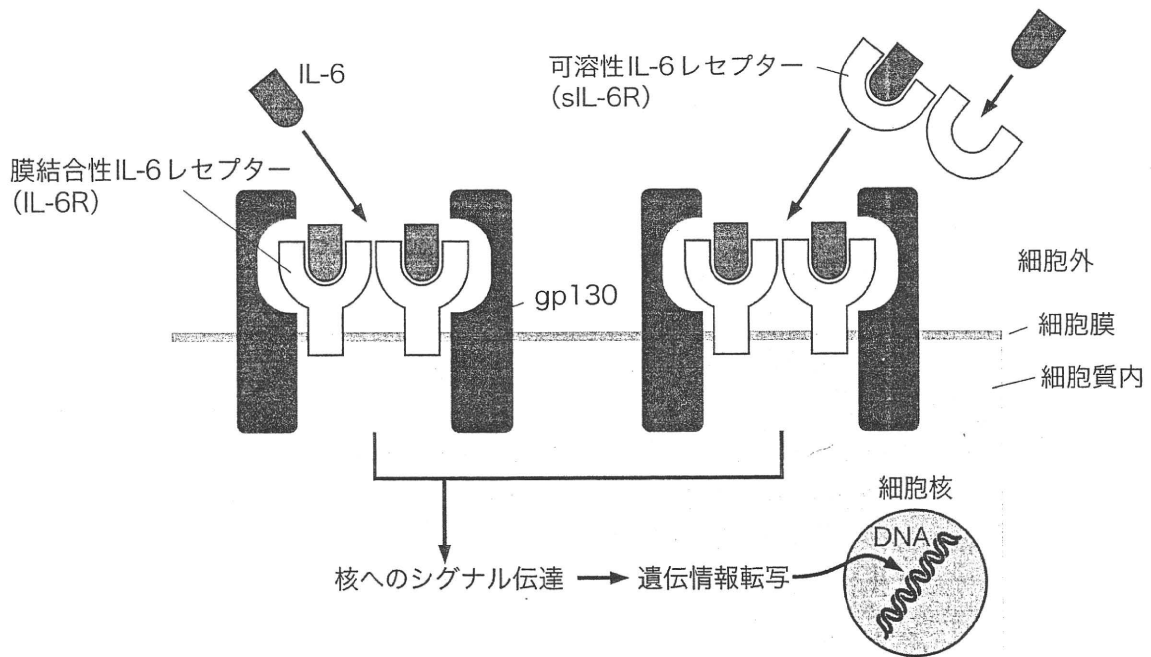


図 3. IL-6 による刺激の模式図. トシリズマブは IL-6 受容体に対する抗体である. 可溶性受容体, 膜上受容体の両方に結合可能で, この分子を無力化することにより IL-6 刺激を遮断することができる.

破壊の進行抑制効果が確認された<sup>11)</sup>. IL-6 が TNF と異なる作用を有することから, TNF 阻害が無効な症例に対する有効性が期待されるが, 安全性から TNF 阻害薬との併用は推奨できない.

### ■ ■ ■ III. T リンパ球を標的とした治療

一般に, T 細胞が完全に活性化されるためには 2 種類のシグナルが必要である. それらは, 抗原提示細胞 (APC) 上に提示された抗原ペプチドと主要組織適合性抗原 (MHC) の複合体を, T 細胞受容体 (TCR) が認識することにより得られる抗原特異的シグナル (シグナル 1) と, 共刺激分子とその受容体ペアによりもたらされる抗原非特異的シグナル (シグナル 2) である. 共刺激分子は, 刺激性分子と抑制性分子に分類される. その中で CD28 は代表的な刺激性共刺激分子で, APC 上の CD80 および CD86 に結合し, APC からの正のシグナルを受け取る. CD28-CD80/86 相互作用は, T 細胞活性化の閾値を低下させ, T 細胞活性化に必要な APC 上の MHC-ペプチド複合体の数を減少させることができる (図 4). 結果として少ない抗原刺激に対しても T 細胞の反応性

を維持・増強する働きをもつことになる<sup>12)</sup>. 逆に CD28/CD80, CD86 の結合による相互作用を阻害することにより抗原提示が行われにくくなる. 過剰な抗原提示が行われなくなり, 自己免疫疾患における不要な抗原刺激を遮断することができる.

[T 細胞活性化阻害薬 [cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4-immunoglobulin (CTLA4-Ig)] (図 4)

アバタセプトは, ヒト CTLA-4 の細胞外領域にヒト IgG-1-Fc 領域を融合させた合成蛋白である, さらに補体結合能を低下させるために, IgG-1-Fc 領域に変異が導入されている. CD28 のアミノ酸配列に類似した構造部分をもつ合成蛋白である CTLA4-Ig, アバタセプトは CD80 または CD86 と結合し, CD28-CD80/86 相互作用を阻害することができる. 実際にはその他の抑制性共刺激分子 (PD-1, B7-H3 レセプター, B7Sl レセプターなど) があるので, すべての抗原提示が遮断されるわけではなく, 本剤の投与のみで免疫不全状態になることはない. MTX 抵抗性の RA 患者を対象とし, アバタセプトの追加併用効果を検討する試験 [abatacept in inadequate responders to

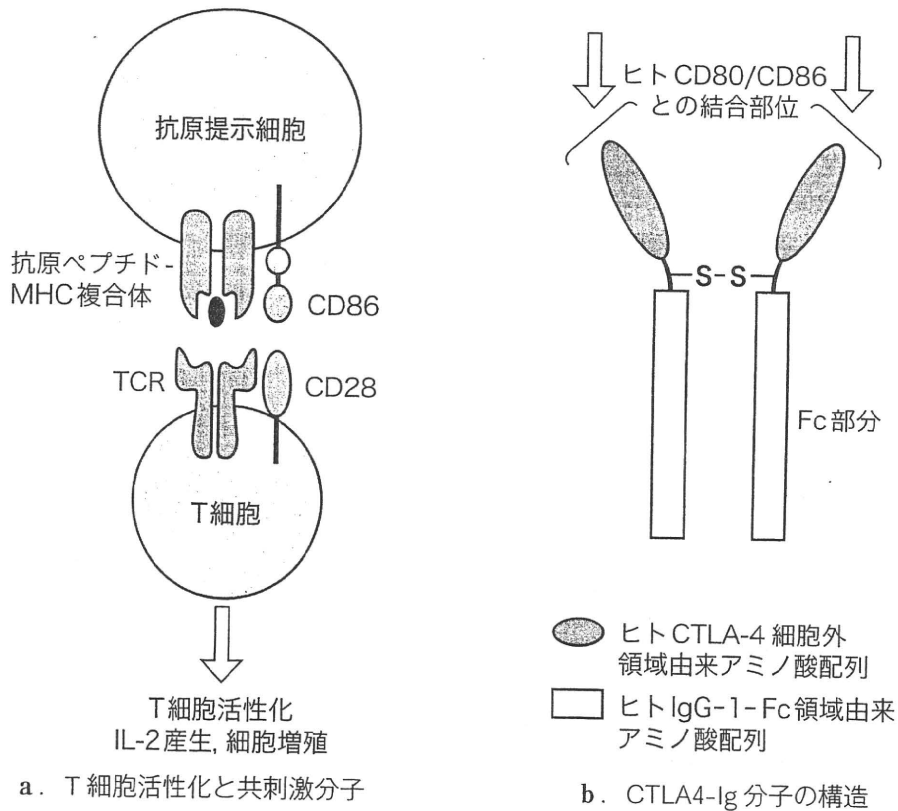


図 4. Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4-immunoglobulin (CTLA4-Ig) [アバタセプト] の作用と構造の模式図。Tリンパ球の活性化・維持には抗原提示細胞からの抗原提示とCD86-CD28の結合による相互作用が重要である。自己免疫状態では過剰な抗原提示が行われている可能性がある。CD86-CD28の結合阻害は過剰な抗原提示に対する反応性低下を起こす。CTLA4-IgはCD86、CD80と強く結合し反応性低下を引き起こすことが期待される。

methotrexate (AIM) 試験] が行われた。結果では6ヵ月後 ACR20, 50, 70 達成率 (プラセボ群) は 68 (40)%, 40 (17)%, 20 (6.5)% で、アバタセプト群が有意に優れていた。さらに同群では投与開始時と比較して HAQ の改善した患者の割合が有意に高かった<sup>13)</sup>。

#### ■ ■ ■ IV. Bリンパ球を標的とした治療 (抗CD20抗体治療)

TNF 阻害治療の無効例を対象として、B細胞表面抗原分子のCD20を標的とした、キメラ型抗CD20モノクローナル抗体 (リツキシマブ: RTX) によるB細胞除去療法が考案された (RTX自身はすでにCD20陽性B細胞悪性リンパ腫に対して臨床応用され、優れた抗腫瘍効果を有し日本を含めて世界中で使用されている)。

CD20分子は、染色体11q13に遺伝子座を有

する33~37kDaの4回膜貫通型糖蛋白である。B細胞全般に特異的に発現しているが、骨髓幹細胞やB細胞前駆細胞、形質細胞には発現しない。この分子の明確な機能はいまだ不明である。特徴として、細胞表面抗原分子としてのみ存在し可溶性分子は存在しないこと、抗体と結合してもantigen modulationやinternalizationを受けにくいことなどから、生物学的製剤の格好の標的となった。RTX (抗CD20抗体) は、マウス抗CD20モノクローナル抗体IgG-1の定常領域をヒトIgG-1κで置換したキメラ抗体製剤である。RTXがCD20と結合すると、抗体依存性細胞障害 (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity: ADCC) や補体依存性細胞障害 (complement-mediated cytotoxicity: CDC) によってB細胞が除去される。抗体結合による直接のアポトーシス誘導も考えられる。いずれにせよ、これら細胞

殺作用が CD20 陽性 B 細胞リンパ腫に対する抗癌作用をつくり出す。おそらく RA 患者においても同様に、CD20 陽性の B リンパ球の強力な抑制が抗 RA 効果をもたらすと考えられる。RA の病態では B 細胞は、リウマトイド因子や抗 CCP (環状シトルリン化ペプチド) 抗体といった自己抗体の産生細胞であるが、T 細胞に対する抗原提示細胞としての役割もはたしている。実際、RA 患者滑膜における T 細胞の活性化は、B 細胞に依存していることが示されている<sup>14)</sup>。B 細胞の量的な抑制により、B 細胞からの T 細胞に対する抗原提示が行われず、自己免疫異常の是正に働くと考えられている。

[B 細胞阻害薬 (キメラ型抗 CD20 モノクローナル抗体)] (図 1)

RTX は TNF 阻害療法無効例においても有効性が確認された。治療抵抗性 RA における治療の選択枝の一つとして米国では認可になった<sup>15)</sup>が、長期的な効果や有害事象、関節破壊抑制効果については明らかではない。米国では RTX 投与中の全身性エリテマトーデス (SLE) 患者 2 例が進行性多巣性白質脳症発症により死亡し、FDA より警告が発せられた。感染症を含めた詳細な検討が必要である。日本での開発計画はない。

## ■ V. 破骨細胞を標的とした治療

正常な骨リモデリングは、破骨細胞による急速な骨吸収と、それに続く骨芽細胞による緩徐な骨形成の過程から成立する。この吸収と形成にかかる所要時間のずれは重要な意味をもつ。一般的に吸収と合成がカップリングしている事実は正しいが、病的に吸収が亢進した状態 (RA, 癌骨転移) では破骨細胞の形成・活性化のタイミングが骨組織の命運を決定していると考えられる。RA や骨転移などの病的状態での局所的骨破壊は破骨細胞が重要な役割をはたす<sup>16)</sup>。RA では骨破壊の抑制が治療結果を大きくかえる可能性がある。RANKL は膜結合型のサイトカインであり、刺激によって骨芽細胞や骨髄間質細胞の膜表面に発現し、破骨細胞前駆細胞に存在する受容体 receptor activator of NF- $\kappa$ B (RANK) に作用することにより、破骨細胞への分化を誘導する。Osteoprotegerin

(OPG) は、可溶性のサイトカインであり、RANKL のデコイ受容体として調節にかかわる。すなわち RANK に対して RANKL と競合することによって RANKL-RANK の結合を抑制し、破骨細胞分化を阻害する。RANKL/RANK 系が RA 骨破壊部位での破骨細胞形成においても重要な役割をはたしている。RA 関節組織では炎症性細胞から産生されるサイトカイン (TNF $\alpha$ , IL-6 など) によって、RANKL の局所での産生が誘導される。TNF $\alpha$  が直接破骨細胞、あるいはその前駆細胞に直接作用し、RANKL 非依存性に破骨細胞へと分化する可能性も指摘されている。しかし、RANKL/RANK 系が病的状態での破骨細胞分化、活性化にもっとも深くかかわる存在であると一般的には理解されている。したがって、この RANK/RANKL 結合によるシグナルの遮断は骨破壊抑制効果をもつと期待される。

[RANKL 阻害薬 (抗 RANKL 抗体)]

完全ヒト型抗 RANKL モノクローナル抗体薬剤 (デノスマブ) は、RA 患者への投与により骨密度が増加し、骨代謝マーカーが低下するなど全身性の骨粗鬆に対する効果をもつこと、さらに MRI での検討から関節局所での骨破壊進行抑制が明らかとなった。この薬剤は直接的に RA の炎症を抑制する効果はないが、骨破壊を抑制することによって DMARDs 治療と組み合わせることにより、従来解決不能であった骨破壊の完全な抑制が可能となる。

## ● おわりに ●

RA における進歩と展望という内容で話題を提供した。以前のような経験による治療は影を潜め、RA 薬物治療は明確な分子標的に対する治療へと変化しつつある。効果が十分期待できる面、反対に感染症をはじめとする合併症の面は否定できない。しかし今や RA は決して不治の病ではなく、十分にコントロールできる病気となりつつある。EBM としての有効性が確立された薬剤をいかに個々の症例の risk and benefit をバランスして使用するか。今後の RA 治療にかかわる医師の求められるもっとも大切な課題である。

# A case of mesomelic dysplasia Kantaputra type – new findings and a new diagnostic approach

Karolina Anna Siwicka<sup>a</sup>, Hiroshi Kitoh<sup>b</sup>, Masaki Nishiyama<sup>b</sup> and Naoki Ishiguro<sup>b</sup>

Mesomelic dysplasia is a heterogeneous group of rare bone diseases characterized by disproportionate shortness of middle segments of limbs and short stature. This study reports a male patient with an early diagnosed mesomelic dysplasia Kantaputra type (MIM\*156232), characterized by symmetric, bilateral forearm and lower leg shortening with feet malformations and ankle-tarsal synostoses. As a result of several diagnostic biases in defining the mesomelic syndromes, we attempted to categorize symptoms and to clarify hitherto difficult discrimination between mesomeliae. Given that specific ankle joint alignment distortions seem to be pathognomonic for Kantaputra type (especially a fibulo-calcaneal and, to a lesser extent, a tibio-talar synostosis), but not detectable with plane radiography, we encouraged

use of MRI evaluation as an indispensable modality for proper diagnosis and further preoperative planning. *J Pediatr Orthop B* 17:271–276 © 2008 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins.

*Journal of Pediatric Orthopaedics B* 2008, 17:271–276

**Keywords:** ankle synostosis, bifid calcaneus, magnetic resonance imaging, mesomelic dysplasia, mesomelic dysplasia Kantaputra type

<sup>a</sup>Department of Hand Surgery, Medical University of Gdansk, Gdansk, Poland and <sup>b</sup>Department of Orthopaedic Surgery, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

Correspondence to Karolina Anna Siwicka, MD, Department of Orthopaedic Surgery, Nagoya University Graduate School of Medicine, 65 Tsuruma-Cho, Showa-Ku, 466-8550 Nagoya, Japan  
Tel: +052 744 1908; fax: +052 744 2260; e-mail: karolinasiwicka@amg.gda.pl

## Introduction

Mesomelic dysplasia is a heterogeneous group of disorders resulting from mutations at various chromosomal locations. The common feature of patients suffering from mesomelic dysplasia is a disproportional shortness of forearms and/or of lower legs and short stature ranging from a low normal height to a severe shortness. Rarely are the mesomeliae accompanied by other pathologies. A differential diagnosis may be unclear, because of the rarity of syndromes and overlapping of symptoms. Mesomelic dysplasia Kantaputra type has been reported only in three families in the English literature. It is inherited in an autosomal dominant trait with a spontaneous onset and is characterized by long bones shortening mostly pronounced in forearms. The patients have mild short stature, pes equinovarus with tiptoe gait, ankle synostoses, and often various carpo-tarsal coalitions.

We report a 31-month-old boy exhibiting such symptoms. We point out additional characteristics of Kantaputra mesomelic dysplasia not reported previously and highlight the importance of magnetic resonance imaging in the diagnosis and treatment planning.

## Case report

A case of a 31-month-old boy, the third child of a 31-year-old Brazilian mother, is reported. The 24-year-old father is Japanese. The parents are nonconsanguineous. The family history is unremarkable and clinical assessment of parents and siblings does not reveal any signs of bone abnormality. The patient was born at term, from the third, normal pregnancy and delivery. Birth weight was

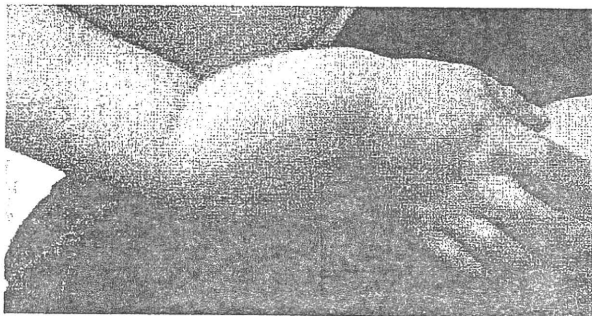
3000 g and birth length was 48 cm. At birth, a significant shortening of forearms and lower legs was noticed. Moreover, malformation of feet and bilateral limitation of forearm pronation–supination and motion restriction of ankle joints were described. Further examination did not reveal any additional abnormalities.

The patient was referred to our hospital at the age of 13 months because of severe feet deformities. At the clinical examination, a symmetric shortening of middle segments of extremities, most pronounced in the upper limbs, was observed. There was radial bowing of forearms and ulnar deviation of hands of 45° with flexion contracture of fingers, mainly at proximal interphalangeal joints and adduction of thumbs (Fig. 1). Forearm pronation–supination was limited bilaterally. Elbows demonstrated hyperextension of 30 and 45° and flexion of about 115 and 110° on the left and right side, respectively, in neutral forearm rotation, and in other rotational positions, range of motion was extensively enhanced or diminished. The patient had a short stature because of significant shortening of lower legs. Feet were fixed in plantar flexion with no active or passive motion. Soles were facing backward, feet dorsa downward, and front feet were adducted (Fig. 2). He could stand with support on the tips of his toes. There was no facial dysmorphism and his psychomotor development was adequate for his age. The karyotype was normal –46 XY.

Plain radiographs showed very short forearm bones with prevalence of involvement at ulnae that were broad and rectangular. The longer radii were bowed to counterpart

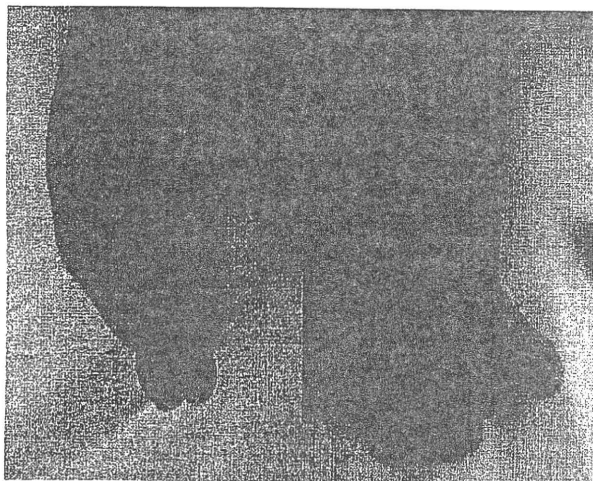


Fig. 1



Clinical appearance of the right upper extremity at the age of 31 months showing extremely shortened forearm and ulnar deviation of the hand.

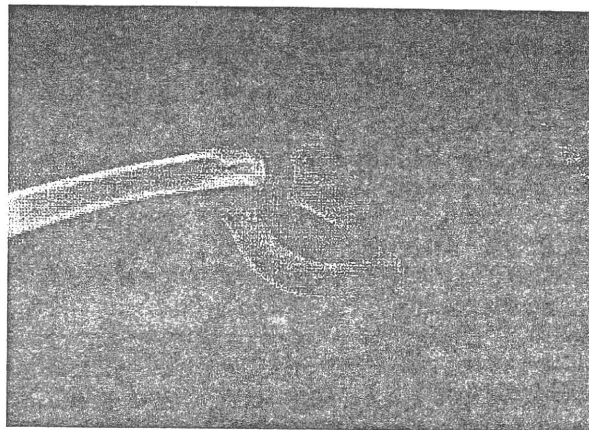
Fig. 2



Photographs of the right foot at the age of 15 months demonstrating severe equinus deformity fixed in plantar flexion, with backward sole, downward dorsum, and forefoot adduction.

the ulnar length. Severe Madelung deformity of distal forearm bones caused ulnar deviation of hands. Delay in ossification of carpal bones was evident (Fig. 3). Metacarpals and phalanges were normal and of proper number. Bilaterally tibia and fibula were shorter, with proximal fibula largely involved. Distal fibula presented in close proximity to calcaneus, and talus was displaced laterally in relation to distal tibia. Talar, calcaneus, and cuboid axis were deviated; therefore, the tibia was forming a common plane with the tarsals. An additional, small ossification center was evident posterior to that of the calcaneus (Fig. 4). Metatarsals and phalanges had a normal appearance. The radio-humeral ratio was 38% (normal value 75%); the tibio-femoral ratio was 68% (normal value 82%) indicating a severe forearm/lower leg shortening.

Fig. 3



Anteroposterior radiograph of the right upper extremity at the age of 31 months showing very short, broad, and rectangular ulna, bowed radius, delayed ossification of the carpal bones, and Madelung deformity of the hand.

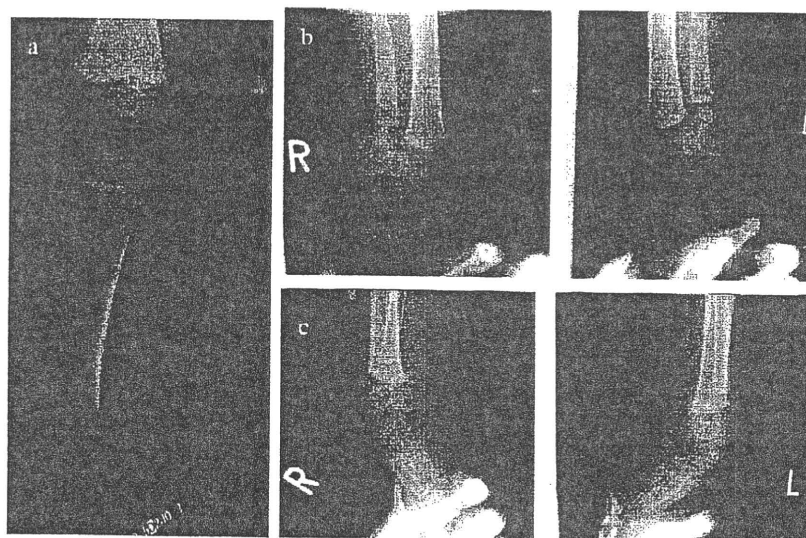
The ulno-humeral relation was even more striking – being 17%.

Magnetic resonance assessment of feet, except for features characteristic of severe equinus deformity, revealed a variety of incomplete synostoses among tarsal and adjacent bones. There was a coalition between fibula and calcaneus forming the so-called fibulo-calcaneal complex articulating with the cuboid. The distal tibia was fused partially to a relatively small talus. This tibio-talar complex was articulating to a laterally placed navicularis. Both synostoses presented, furthermore, a calcaneo-tarsal coalition with a supplementary bone formation between talus and calcaneus. All synostoses were of cartilaginous type. (Fig. 5)

Due to ankle synostoses revealed in magnetic resonance, no conservative treatment of pes equinovarus could be successful. At the age of 15 months, the patient underwent an operative treatment addressing the feet. During surgery, all the above-described synostoses were distinguishable with direct vision. An appropriate tibio-fibulo-tarsal alignment was impossible to attain. A talectomy was performed bilaterally so some dorsal flexion could be accomplished. Owing to persisting fibulo-calcaneal coalition, motion at the ankle joint remained restricted. Postoperatively, plantar and dorsal flexion was 20 and 5°, respectively, on the right side and 40 and -10°, respectively, on the left side. A plantigrade foot configuration was achieved (Fig. 5). The patient could walk independently, however a short leg brace was recommended for all day to prevent recurrence of equinus deformity.

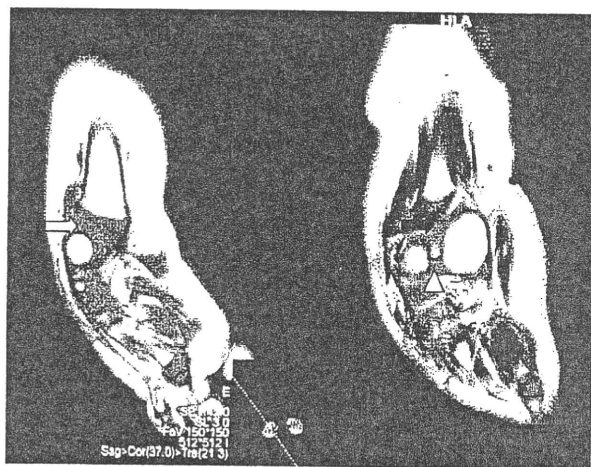


Fig. 4



Anteroposterior radiographs of the left lower leg (a), and bilateral feet (b), and lateral radiographs of the feet (c) at the age of 15 months. Hypoplasia of the fibula especially in the proximal region is remarkable (a). The talus is displaced laterally to the tibia (b). Talar, calcaneus, and cuboid axis is deviated bilaterally and an extra ossification of the calcaneus is observed bilaterally.

Fig. 5



Magnetic resonance of the left ankle at the age of 15 months demonstrating cartilaginous synostoses of fibula and calcaneus (black arrow), tibia and talus (white arrow), and a talocalcaneus synostosis with a supplementary bone formation (arrowhead).

## Discussion

Mesomelic dysplasia Kantaputra type was described for the first time in 1992, as a report of a Thai family consisting of three affected generations [1]. Since then only two additional families of Danish and Dutch origin have been reported [2,3]. The author of the original report, however, questioned the appurtenance of one of

these recently described families to mesomelic dysplasia Kantaputra type and suggested grouping it as a distinct unit deserving individual attention [4]. Kantaputra type appears as a spontaneous AD mutation of a complete penetrance and variable expressivity. The mesomelic involvement of upper limbs is mostly pronounced. Patients have short stature because of mild shortening of the lower legs. There is a short fibula, ankle synostoses, malformed tarsal bones, and foot deviation. Characteristically, patients exhibit severe equinus deformities and the so-called 'ballerina walk'. Multiple carpo-tarsal synostoses are also common. All features distinctive of Kantaputra mesomelia shared by other affected patients were present in our case (Table 1) [1-5].

In the most recent classification of genetic skeletal disorders, nine mesomelic dysplasias of various inheritances have been included: Leri-Weil (pseudo-AD), Langer (pseudo-AR), Robinow (AD and AR type), Kantaputra (AD), Nievergelt (AD), Kozłowski-Reardon (AR), Savarirayan (SP) type, as well as mesomelic dysplasia with acral synostoses - Verloes-David-Pfeiffer type (AD) [6]. Among these, a differential diagnosis may be complex and ambiguous.

The Kantaputra type requires differentiation with other types of mesomelic dysplasia. As number of mesomeliae show typical and distinctive spectra of symptoms, it is not difficult to promptly exclude some at early examination (Table 2) [1-5,7-13].

Table 1 Clinical and radiological findings in mesomelic dysplasia Kantaputra type

Characteristic findings	Ref. [1,4,5]	Ref. [3]	Ref. [2]	Reported patient
Short stature	Y	Y	Y	Y
Craniofacial dysmorphism	N	N	N	N
Delayed milestones	N	N	N	N
Normal karyotype	Y	Y	Y	Y
2q24-q32 linkage	Y	N	N	
Bilateral symmetric skeletal involvement	Y	Y	Y	Y
Wide distal humeral epiphysis	Y			Y
Short bowed broad radius	Y	Y	Y	Y
Short broad ulna	Y	Y	Y	Y
Ulna shorter than radius	Y	Y	Y	Y
Hand in ulnar deviation	Y	Y <sup>a</sup>	Y	Y
Carpal synostoses	Y <sup>a</sup>	N	Y	?
Carpal deficits	Y <sup>a</sup>	N	Y	?
Defects of metacarpals or phalanges	N	N	Y	N
Phalangeal joint contractures	Y	Y	Y	Y
Shortening of tibia and fibula	Y	Y	Y	Y
Proximal fibular hypoplasia	Y	Y		Y
Prominence on distal fibula	Y	N	Y	N
Tarsal synostoses	Y <sup>a</sup>	N	Y	Y
Tarsal deficits		N	Y	?
Malformation of talus/calcaneus	Y	Y	Y	Y
Bifid calcaneus				At early age
Defects of metatarsals/phalanges	N	N	Y hallux valgus	N
Pes equinovarus	Y	Y	Y or pes cavus/planus	Y
Tiptoe gait	Y	N-early surgical correction		Y <sup>b</sup>
Delayed ossification	Y			Y
Other skeletal involvement	N	N	Scoliosis	N
Extraskeletal involvement	N	N	One sensori-neural hearing loss	N

<sup>a</sup>Not all patients.

<sup>b</sup>Before surgical correction.

? Not determined because of young age.

More profound differential diagnosis is however necessary in distinguishing Kantaputra from Nievergelt and Langer type. Langer type is a homozygous state of a less severe pseudoautosomal dominant Leri-Weill dyschondrosteosis [8] (a progressive Madelung deformity of the forearms and a mild-to-moderate short stature [7]). In Langer mesomelia, bilateral short and bowed radius, short hypoplastic ulna, and ulnarly deviated hand closely resemble that of Kantaputra. Moreover, there are rudimentary fibula, short tibia with talipes equinovarus, tiptoe gait, and delay in development of secondary ossification centers, primarily in ulna, fibula, and radius. Nevertheless, Kantaputra arises in a family as a new incident, whereas all parents of Langer syndrome-affected patients display the above-described symptoms of dyschondrosteosis. Neither ankle nor carpo-tarsal coalitions are present in Langer type. Conversely, carpal and tarsal synostoses are recognized in Nievergelt

mesomelic dysplasia [12]. Characteristic of this disease, the massive carpo-tarsal coalitions may extend to metacarpals/metatarsals and phalanges. In conjunction with clubfoot deformity, these symptoms to some extent may resemble Kantaputra mesomelia. Bilateral elbow dysplasia, forearm shortening, brachy and clinocampylo-dactylia may be subject to incomplete phenotypic expression. The lower leg dysplasia ranges from mere involvement through moderate tibial and fibular dysplasia with exostoses to severely deficient, rudimentary rhomboid tibia accompanied by cutaneous dimples. The ankle synostoses have not been reported. Thus, a very careful radiological assessment should allow for differentiation of these seemingly alike diseases.

Carpo-tarsal synostoses may be inconstant findings for Kantaputra type; however, often they are simply overlooked on plain radiographs because of bone maturation delay and their chondrodesmotic character. Similar reasoning applies to diagnosis of conceivable carpo-tarsal deficiencies. Bone deficiency is accredited to a radiological appearance of delayed ossification, and conversely, at a later age, to multiple bony fusions and misshaping. In our patient neither carpal synostoses nor deficits have been diagnosed, but it cannot be excluded that they will gradually become apparent. Similarly, lower leg synostoses were primary not distinguishable with plain radiography. Magnetic resonance imaging of tarsi revealed fibulo-calcaneal and tibio-talar incomplete synostoses additionally fused at talo-calcaneal level and accompanied by an accessory bone within the talo-calcaneal joint. A complete, bony fusion is evident on radiographs of adult patients with Kantaputra type [1,2]. Magnetic resonance is an effective imaging modality that allows an explanation of the nature of incomplete synostosis encountered in children [14]. Owing to a nonfibrous but cartilaginous character of the coalition, this is a primary formation. It develops intrauterinarily, rather as a defect of differentiation of cartilaginous tarsals into separate elements, not as a secondary fusion of already well-delineated units. Lack of fusion lines in ankle coalitions of previously reported adult patients also confirms this hypothesis [1]. Although tarsal synostoses may not appear in all affected patients, fibulo-calcaneal fusion is a constant finding in Kantaputra type. Moreover, to the best of our knowledge, there have been no reports in the English literature on congenital ankle synostosis, neither as an idiopathic finding nor as a composite of any syndrome. Thus, primary fibulo-calcaneal synostosis appears to be a pathognomonic sign for Kantaputra type.

An interesting finding in our patient was an accessory calcaneal ossification center. The small posterior nucleus became fused to the main calcaneus at 2 years of age. The calcaneus begins ossification at the end of the second trimester of fetal life. Contrary to the majority of tarsal bones, it is already evident on radiographs at birth. Hardly