

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors have no conflict of interest. This research was supported by the Grant-in-Aid for Scientific Research on Innovative Areas (22132004) from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology (MEXT), by the Grant-in-Aid for Scientific Research (B) (23390249) from the Japan Society for the Promotion of Science (JSPS), the Grants for Research on Intractable Diseases (10103415) (11103332) from the Ministry of Health, Labor and Welfare and the Grant of National Center for Child Health and Development (23A-1).

REFERENCES

- Andelfinger G, Tapper AR, Welch RC, Vanoye CG, George AL Jr, Benson DW. 2002. KCNJ2 mutation results in Andersen syndrome with sex-specific cardiac and skeletal muscle phenotypes. *Am J Hum Genet* 71:663–668.
- Annunen S, Körkkö J, Czarny M, Warman ML, Brunner HG, Kääriäinen H, Mulliken JB, Tranebjaerg L, Brooks DG, Cox GF, Cruysberg JR, Curtis MA, Davenport SL, Friedrich CA, Kaitila I, Krawczynski MR, Latos-Bielenska A, Mukai S, Olsen BR, Shinno N, Somer M, Vikkula M, Zlotogora J, Prockop DJ, Ala-Kokko L. 1999. Splicing mutations of 54-bp exons in the COL11A1 gene cause Marshall syndrome, but other mutations cause overlapping Marshall/Stickler phenotypes. *Am J Hum Genet* 65:974–983.
- Benko S, Fantes JA, Amiel J, Kleinjan DJ, Thomas S, Ramsay J, Jamshidi N, Essafi A, Heaney S, Gordon CT, McBride D, Golzio C, Fisher M, Perry P, Abadie V, Ayuso C, Holder-Espinasse M, Kilpatrick N, Lees MM, Picard A, Temple IK, Thomas P, Vazquez MP, Vekemans M, Roest Crollius H, Hastie ND, Munnich A, Etchevers HC, Pelet A, Farlie PG, Fitzpatrick DR, Lyonnet S. 2009. Highly conserved non-coding elements on either side of SOX9 associated with Pierre Robin sequence. *Nat Genet* 41:359–364.
- Gordon CT, Tan TY, Benko S, Fitzpatrick D, Lyonnet S, Farlie PG. 2009. Long-range regulation at the SOX9 locus in development and disease. *J Med Genet* 46:649–656.
- Hill-Harfe KL, Kaplan L, Stalker HJ, Zori RT, Pop R, Scherer G, Wallace MR. 2005. Fine mapping of chromosome 17 translocation breakpoints \geq 900 Kb upstream of SOX9 in acampomelic campomelic dysplasia and a mild, familial skeletal dysplasia. *Am J Hum Genet* 76:663–671.

Holder-Espinasse M, Abadie V, Cormier-Daire V, Beyler C, Manach Y, Munnich A, Lyonnet S, Couly G, Amiel J. 2001. Pierre Robin sequence: a series of 117 consecutive cases. *J Pediatr* 139:588–590.

Jakobsen LP, Ullmann R, Christensen SB, Jensen KE, Mølsted K, Henriksen KF, Hansen C, Knudsen MA, Larsen LA, Tommerup N, Tümer Z. 2007. Pierre Robin sequence may be caused by dysregulation of SOX9 and KCNJ2. *J Med Genet*. 44:381–386.

Jamshidi N, Macciocca I, Dargaville PA, Thomas P, Kilpatrick N, McKinlay Gardner RJ, Farlie PG. 2004. Isolated Robin sequence associated with a balanced t(2;17) chromosomal translocation. *J Med Genet* 41:e1.

Lecointre C, Pichon O, Hamel A, Heloury Y, Michel-Calemard L, Morel Y, David A, Le Caignec C. 2009. Familial acampomelic form of campomelic dysplasia caused by a 960 kb deletion upstream of SOX9. *Am J Med Genet A* 149A:1183–1189.

Ledig S, Hiort O, Scherer G, Hoffmann M, Wolff G, Morlot S, Kuechler A, Wieacker P. 2010. Array-CGH analysis in patients with syndromic and non-syndromic XY gonadal dysgenesis: evaluation of array CGH as diagnostic tool and search for new candidate loci. *Hum Reprod* 25:2637–2646.

Leipoldt M, Erdel M, Bien-Willner GA, Smyk M, Theurl M, Yatsenko SA, Lupski JR, Lane AH, Shanske AL, Stankiewicz P, Scherer G. 2007. Two novel translocation breakpoints upstream of SOX9 define borders of the proximal and distal breakpoint cluster region in campomelic dysplasia. *Clin Genet* 71:67–75.

Mansour S, Hall CM, Pembrey ME, Young ID. 1995. A clinical and genetic study of

campomelic dysplasia. *J Med Genet* 32:415–420.

Meyer J, Südbeck P, Held M, Wagner T, Schmitz ML, Bricarelli FD, Eggermont E, Friedrich U, Haas OA, Kobelt A, Leroy JG, Van Maldergem L, Michel E, Mitulla B, Pfeiffer RA, Schinzel A, Schmidt H, Scherer G. 1997. Mutational analysis of the SOX9 gene in campomelic dysplasia and autosomal sex reversal: lack of genotype/phenotype correlations. *Hum Mol Genet* 6:91–98.

Pop R, Conz C, Lindenberg KS, Blesson S, Schmalenberger B, Briault S, Pfeifer D, Scherer G. 2004. Screening of the 1 Mb SOX9 5' control region by array CGH identifies a large deletion in a case of campomelic dysplasia with XY sex reversal. *J Med Genet* 41:e47.

Sekido R, Lovell-Badge R. 2008. Sex determination involves synergistic action of SRY and SF1 on a specific Sox9 enhancer. *Nature* 453:930–934.

Velagaleti GV, Bien-Willner GA, Northup JK, Lockhart LH, Hawkins JC, Jalal SM, Withers M, Lupski JR, Stankiewicz P. 2005. Position effects due to chromosome breakpoints that map approximately 900 Kb upstream and approximately 1.3 Mb downstream of SOX9 in two patients with campomelic dysplasia. *Am J Hum Genet* 76:652–662.

Vikkula M, Mariman EC, Lui VC, Zhidkova NI, Tiller GE, Goldring MB, van Beersum SE, de Waal Malefijt MC, van den Hoogen FH, Ropers HH, Mayne R, Cheah KSE, Olsen BR, Warman ML, Brunner HG. 1995. Autosomal dominant and recessive osteochondrodysplasias associated with the COL11A2 locus. *Cell* 80:431–437.

Wada Y, Nishimura G, Nagai T, Sawai H, Yoshikata M, Miyagawa S, Hanita T, Sato S, Hasegawa T, Ishikawa S, Ogata T. 2009. Mutation analysis of SOX9 and single copy number variant analysis of the upstream region in eight patients with campomelic dysplasia and

acampomelic campomelic dysplasia. *Am J Med Genet A* 149A:2882–2885.

White S, Ohnesorg T, Notini A, Roeszler K, Hewitt J, Daggag H, Smith C, Turbitt E, Gustin S, van den Bergen J, Miles D, Western P, Arboleda V, Schumacher V, Gordon L, Bell K, Bengtsson H, Speed T, Hutson J, Warne G, Harley V, Koopman P, Vilain E, Sinclair A. 2011. Copy number variation in patients with disorders of sex development due to 46,XY gonadal dysgenesis. *PLoS One* 6:e17793.

Zaritsky JJ, Eckman DM, Wellman GC, Nelson MT, Schwarz TL. 2000. Targeted disruption of Kir2.1 and Kir2.2 genes reveals the essential role of the inwardly rectifying K(+) current in K(+)-mediated vasodilation. *Circ Res* 87:160–166.

FIGURE LEGENDS

Fig. 1. Roentgenograms of the patient at 2 weeks of age. Mild hypoplasia of left scapula (white arrows) and micrognathia (a white arrowhead) are indicated.

Fig. 2. Chromosomal banding and FISH analysis. **A:** High-resolution chromosomal banding indicating the presence of a deletion and an inversion on the long arm of chromosome 17, centromere. **B:** Representative results of FISH analysis. The arrowheads denote RP11-84E24-BAC containing *SOX9* (green signals); the arrows indicate RP11-20N01-BAC on 17q21.31 (red signals). Two signals of an apparently different distance are present on two chromosome 17, indicating an inversion on one of two chromosome 17. Signals for *SOX9* are normally present on both chromosome 17. **C:** Schematic representation of the genomic rearrangement of the patient.

Fig. 3. Genomic abnormalities around *SOX9*. **A:** Oligoarray CGH analysis in the patient. The black, the red, and the green dots denote signals indicative of the normal, the increased ($>+0.5$), and the decreased (<-1.0) copy numbers, respectively. The deletion is 2.99 Mb in length and encompasses 18 Refseq genes and several highly conserved non-coding elements. The proximal border of the deletion is located at a point 1.16 Mb upstream of *SOX9*. Genomic positions are referred to the Human Genome (February 2009, hg 19; NCBI Build 37). **B:** Schematic representation of genomic lesions and clinical features of present case and previously reported patients [Pop et al., 2004; Velagaleti et al., 2005; Hill-Harfe et al., 2005; Leipoldt et al., 2007; Jakobsen et al., 2007; Lecointre et al. 2009; Ledig et al., 2010; Benko et al., 2010 and White et al., 2011]. The white areas denote monosomic regions and the black areas, the disomic regions. The purple area indicates the inverted region. The blue regions in translocation-positive patients indicate DNA sequences derived from other chromosomes; the approximate location of translocation breakpoint clusters are shown in green, and the number of breakpoints within each cluster is shown in parenthesis. The gray region depicts a dosage-unknown region. The orange

dot denotes a nucleotide substitution. HCNE-F2, the highly conserved non-coding element with enhancer activity reported by Benko et al. [2009]; PRS, Pierre Robin sequence; ACD, acampomelic campomelic dysplasia; GD, gonadal dysgenesis; CD, campomelic dysplasia.

特集 コピー数変異

小児内分泌疾患とゲノムコピー数異常

深見真紀 緒方 勤

生 体 の 科 学

第 62 卷 第 6 号 別刷

2011 年 12 月 15 日 発行

(財) 金原一郎記念医学医療振興財団 / 医学書院

小児内分泌疾患とゲノムコピー数異常

深見 真紀 緒方 勤

近年、分子遺伝学的解析技術の進歩に伴い、ゲノムコピー数異常が容易に検出されるようになった。これにより、さまざまな単一遺伝子異常症において疾患発症の原因となる微小欠失や重複が同定された。このようなコピー数異常には遺伝子翻訳領域を包含する欠失や重複だけでなく、翻訳領域から離れた領域の異常が含まれる。本稿では、コピー数異常に起因する小児内分泌疾患の例として、SHOX 異常症とアロマターゼ過剰症について概説する。

1 SHOX 異常症(レリーワイル症候群)

性染色体短腕擬常染色体領域に位置する遺伝子 SHOX は、骨細胞特異的に転写活性化作用を發揮する核内転写因子をコードしている¹⁾。SHOX は X 不活化を受けず、男女ともに2コピーの活性型

で存在する。1コピーの SHOX の機能喪失(半量不全)は低身長、ターナー骨格徴候、レリーワイル症候群(LWD)の原因となる。LWD は四肢短縮と前腕マデルング変形を主徴とする先天性骨形成異常症であり、これまでに200例以上の患者が報告されている。

われわれはこれまでに、典型的なLWDを呈する日本人患者29家系50例の解析を行い、本症の分子遺伝学的異常を明らかとしている(図1)²⁾。とくに重要な知見として、下記の3点が挙げられる。

第1に、LWD患者における遺伝子異常の主体は遺伝子内点変異ではなく微小欠失である。これは、29家系のうち SHOX 遺伝子内点変異を有する家系が5家系のみであり、21家系は微小欠失を有していたことに基づく。なお、これらの欠失は2Mbp以下であり、通常の細胞遺伝学的検査では

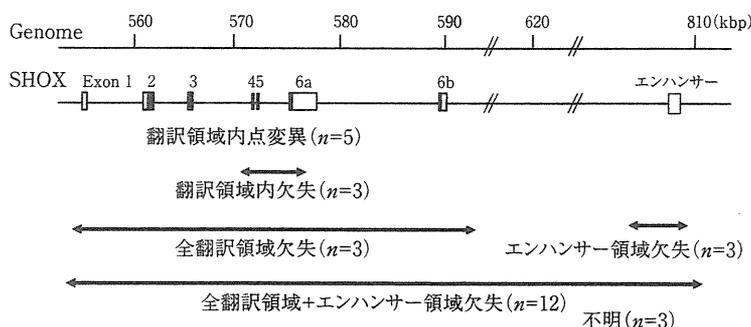


図1 日本人レリーワイル症候群患者29家系における遺伝子異常

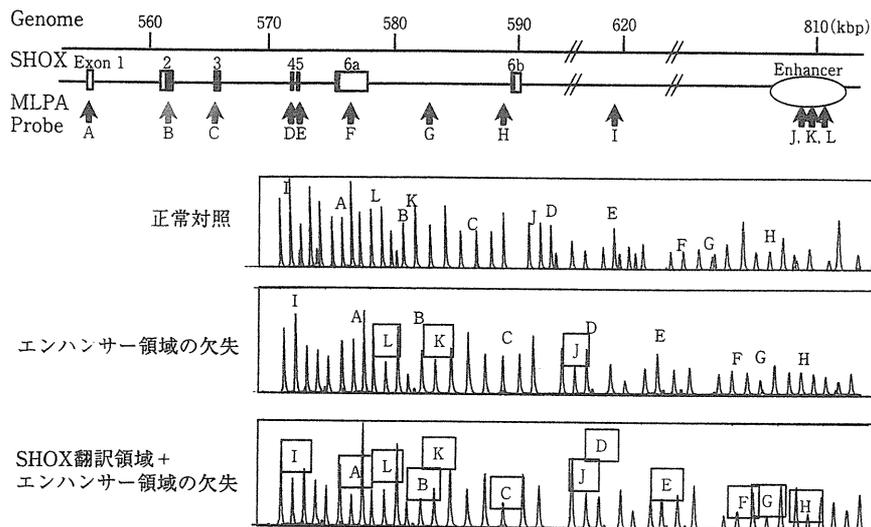


図 2 レリーワイル症候群患者における multiple ligation probe amplification (MLPA) 法による欠失の同定
四角で囲ったプローブのピークの減少が認められ、この領域を包含するヘテロ接合性欠失が示唆される。

同定不可能であった。大部分の症例の欠失は、*SHOX* 翻訳領域を包含するコスミドをプローブとした FISH 解析または *SHOX* 遺伝子上流の (CA)_n 多型を利用したマイクロサテライト解析で同定された。一方、3 例において認められた遺伝子内微小欠失は、multiple ligation probe amplification (MLPA) 法によってはじめて同定可能であった(図 2)。さらに最近、より感度の高い方法としてアレイ comparative genomic hybridization (CGH) 法が用いられるようになった。MLPA 法とアレイ CGH 法は患者のゲノム DNA のみを用いて微小欠失の同定が可能であることから、*SHOX* 異常症のような欠失主体の疾患のスクリーニング法としてきわめて有用である。

第 2 に、LWD 患者における微小欠失のサイズと位置はさまざまである。切断点の塩基配列解析から、これらの欠失の発症には相同配列間での組換え異常 (non-allelic recombination), および、non-homologous end-joining (NHEJ) の両者が関与することが示唆されている(図 3)。これは、*SHOX* が存在する性染色体擬常染色体領域において高頻度に組換えが生じること、また、*SHOX* 周辺に *Alu* などの反復配列が多く存在することによって説明される。反復配列は直接的に組換え異常の原因となるのみならず、NHEJ の発症リス

クを高めると考えられる。

第 3 に、LWD 患者の遺伝子異常には *SHOX* 翻訳領域から離れた部位の微小欠失が含まれる。この欠失領域内には *SHOX* の骨特異的発現を支配するエンハンサーが存在し、このエンハンサーの機能喪失がほぼ完全な *SHOX* 発現消失を招くと予想される。現在、このエンハンサーの存在部位は *SHOX* 翻訳領域から 3' 側に約 250-300 kbp 離れた約 10 kbp の範囲に限局化されている。しかし、翻訳領域の下流に存在するエンハンサーが *SHOX* 発現を制御する機序は解明されていない。

なお、LWD 患者における微小欠失のパターンには人種差が存在する可能性がある。われわれが行った日本人患者の解析では、全翻訳領域とエンハンサー領域をともに包含する欠失が最も高頻度であった(図 1)。一方、スペインからはエンハンサー領域に限局した微小欠失の頻度が最も高いとの報告がなされている。今後、多数の患者の解析により、個々の人種における微細欠失のパターンが明らかとなると期待される。このような知見は人種特異的多型の解明につながる可能性がある。

2 アロマターゼ過剰症

アロマターゼ過剰症 (AEXS) はアロマターゼ遺

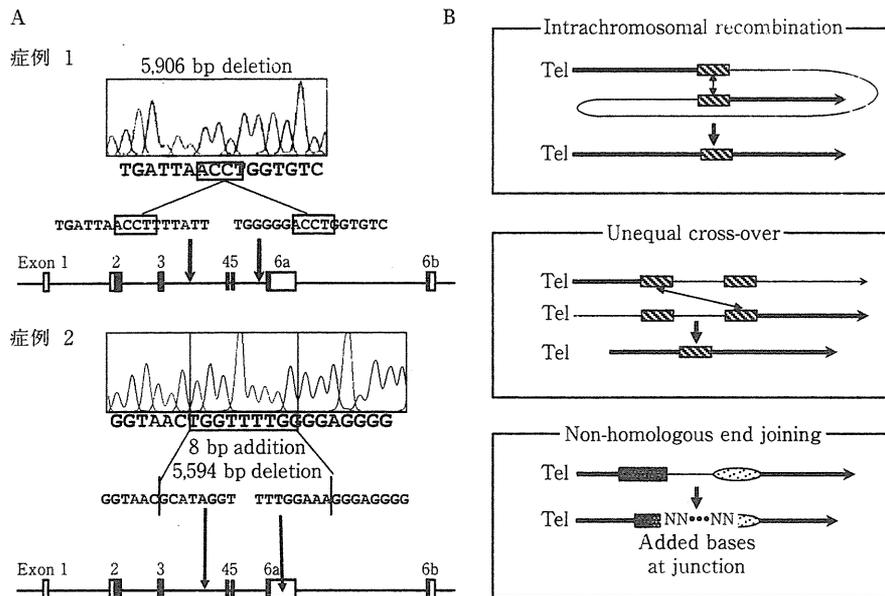


図 3 レリーワイル症候群患者 2 例における切断点の塩基配列解析
SHOX 欠失の発症には組換え異常および non-homologous end-joining の両者が関与することが示唆される。

伝子 (*CYP19A1*) の過剰発現に起因するまれな常染色体優性遺伝疾患である。アロマターゼは男性ホルモン(アンドロゲン)を女性ホルモン(エストロゲン)へと変換するミクロゾーム酵素である。AEXS を有する男性患者ではエストロゲン過剰産生を反映して、乳房腫大、骨年齢促進、性腺機能不全が認められる。女性患者の多くは無症状であるが、一部の症例では月経不順や思春期早発が生じる。2003 年、Shozu らおよび Demura らにより、AEXS 2 家系と 2 孤発例において、アロマターゼ遺伝子上流の染色体逆位が同定された^{3,4)}。このような逆位陽性患者では、*CYP19A1* と近隣に位置する広範囲発現遺伝子の間でキメラ遺伝子が形成されることにより、アロマターゼ過剰発現が生じると推測される。

2011 年、われわれは 6 家系 18 例(家系 A-F)の AEXS 患者の解析を行い、本症の原因となる新たなコピー数異常を同定した⁵⁾。家系 A と B では、*CYP19A1* 翻訳領域から 10,983 bp 離れた領域に 79,156 bp の大きさのタンDEM重複が同定された(図 4A, B)。この領域は、*CYP19A1* の非翻訳エクソン 1(組織特異的プロモーター)11 個のうちの七つ(エクソン IIa, I.8, I.4, I.5, I.7, I.f, I.2)を包含していた。この重複の fusion point は

反復配列外にあり、1 塩基の相同性を有していた。mRNA 解析では *CYP19A1* エクソン 1 のうちのひとつを有する正常なクローンのほかに、5' 側にエクソン I.4, 3' 側にエクソン I.8 が結合したクローンが得られた(図 4C)。このクローンはスプライスエラーによって生じた産物であると推測される。このようなキメラクローンの存在は、非生理的な位置に存在する遠位のプロモーターからも転写が生じていることを示すものである。したがって、家系 A と B では *CYP19A1* プロモーター数の増加によって転写効率が増加し、アロマターゼ遺伝子過剰発現が生じたことが示唆される。

家系 C では *CYP19A1* スタートコドンから 141,758 bp 離れた領域に 211,631 bp の欠失が同定された(図 5A, B)。この欠失は隣接遺伝子 *DMXL2* エクソン 2-43 と *GLDN* エクソン 5-10 を包含していた。この欠失の切断点は、一方は LINE 1 配列内、他方は反復配列外にあり、33 塩基の由来不明の塩基配列の挿入を伴っていた。mRNA 解析では *CYP19A1* エクソン 1 のうちのひとつを有する正常クローンのほか、*DMXL2* エクソン 1 と *CYP19A1* エクソン 2 を含む *DMXL2-CYP19A1* キメラクローンが得られた(図 5C)。

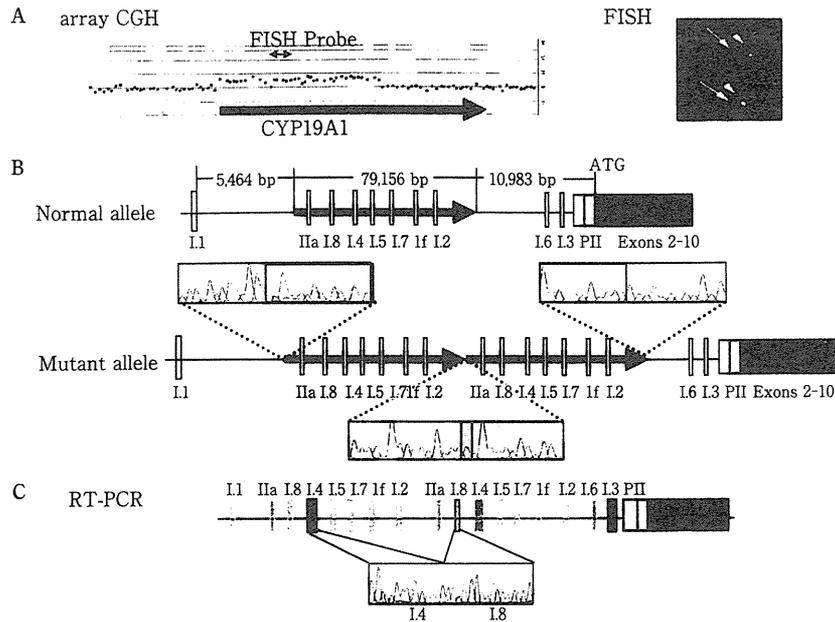


図4 アロマトラーゼ過剰症家系AとBにおける遺伝子異常

A: アレイ CGH 解析(左)と FISH 解析(右)。CYP19A1 のプロモーター領域のヘテロ接合性重複が同定された。B: ゲノム構造異常。CYP19A1 エクソン1のうち七つを包含するタンデム重複。Fusion point は反復配列外にあり、1塩基の相同性を有する。C: mRNA 解析。5'側にエクソン I.4、3'側にエクソン I.8 が結合した mRNA クローンが同定された。このクローンの存在は遠位に増えたエクソン I.4 から転写が生じていることを示唆する。

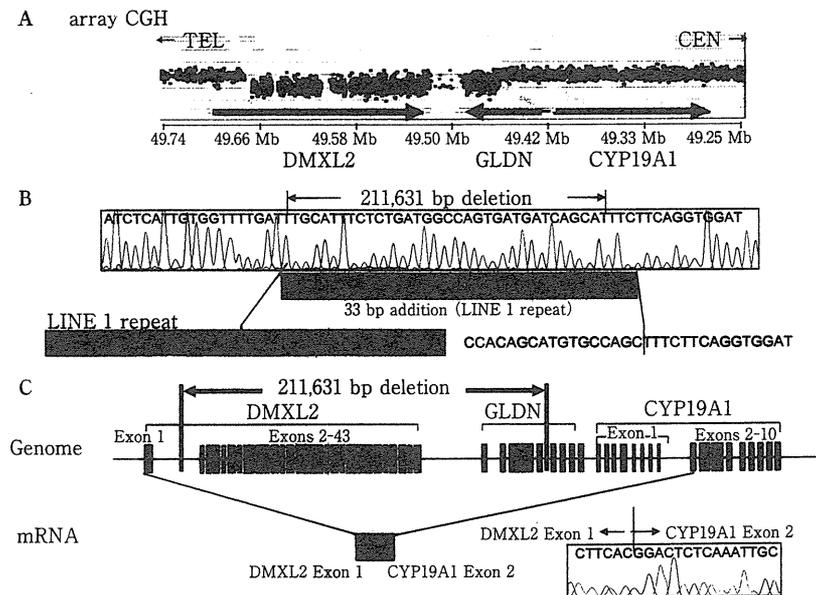


図5 アロマトラーゼ過剰症家系Cにおける遺伝子異常

A: アレイ CGH 解析。CYP19A1 上流領域のヘテロ接合性欠失が同定された。B: ゲノム構造異常。DMXL2 エクソン2-43とGLDNエクソン5-10を包含する欠失が同定された。切断点は一方はLINE1配列内、他方は反復配列外にあり、33塩基の由来不明の塩基配列の挿入を伴う。C: mRNA 解析。DMXL2-CYP19A1 キメラ mRNA クローンが同定された。

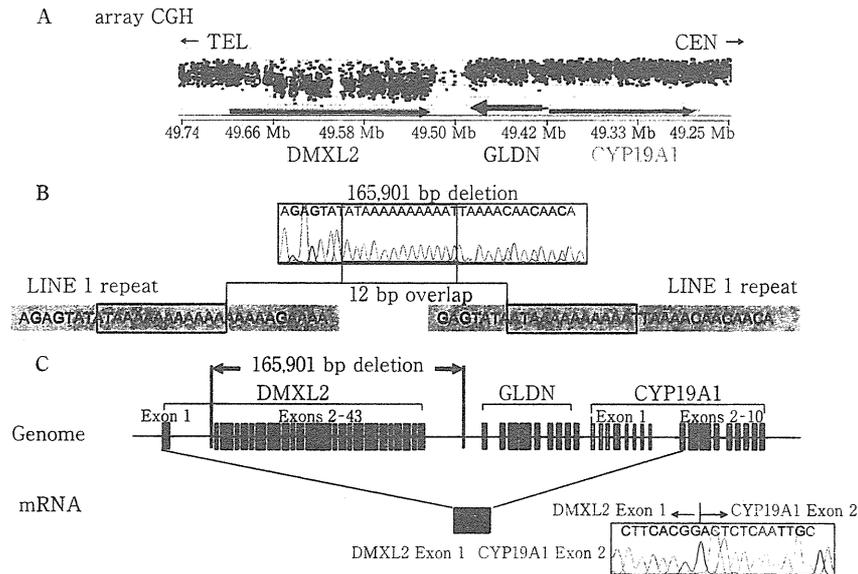


図 6 アロマトラーゼ過剰症家系 D-F における遺伝子異常

A: アレイ CGH 解析。*CYP19A1* 上流領域のヘテロ接合性欠失が同定された。B: ゲノム構造異常。*DMXL2* エクソン 2-43 を包含する欠失が同定された。切断点はともに LINE 1 配列内にあり、12 塩基の重複を伴う。C: mRNA 解析。*DMXL2-CYP19A1* キメラ mRNA が同定された。

このクローンの存在は、欠失によって *DMXL2* エクソン 1 と *CYP19A1* エクソン 2 の間でスプライスが生じ、その結果、*CYP19A1* 翻訳領域が *DMXL2* プロモーターによる制御を受けるようになったことを示唆する。

家系 D-F では *CYP19A1* スタートコドンから 174,315 bp 離れた領域に 165,901 bp の欠失が同定された(図 6A, B)。この欠失は *DMXL2* エクソン 2-43 を包含していた。この欠失の二つの切断点はともに LINE 1 配列内にあり、12 塩基の重複を伴っていた。これらの家系では家系 C と同様の機序で *DMXL2-CYP19A1* キメラ遺伝子が形成され、アロマトラーゼ遺伝子過剰発現が生じたと推測される(図 6C)。

患者の遺伝子型-表現型解析から、遺伝子変異パターンと臨床症状の重症度の間にはある程度の相関があることが明らかとなった。すなわち、重複陽性患者では比較的軽度の、欠失陽性患者では中等度の症状が認められた。また、過去に報告された逆位陽性患者では重度の乳房腫大や骨年齢促進が生じることが見出されている。このことは、本症の重症度が *CYP19A1* に結合したプロモーターの機能と構造を反映することを示唆する。生

理的 *CYP19A1* プロモーターの重複は通常 *CYP19A1* 発現部位に局限した過剰発現を招くため、比較的少量のアロマトラーゼ蛋白過剰産生を招くと推測される。一方、欠失例と逆位例のキメラ遺伝子では、広範囲発現遺伝子のプロモーターによる多臓器・組織での *CYP19A1* 遺伝子発現増加が生じ、比較的多量のアロマトラーゼ蛋白が産生されると予想される。さらに、*CYP19A1* エクソン 2 と *DMXL2* エクソン 1 の両者に翻訳開始コドンを持つ *DMXL2-CYP19A1* キメラ遺伝子は、アロマトラーゼ蛋白のほかに *DMXL2* 翻訳開始コドンから読み取られる無機能蛋白をコードするが、エクソン 1 に翻訳開始コドンを持たない逆位例のキメラ遺伝子ではアロマトラーゼ蛋白のみが産生される。このため、アロマトラーゼ蛋白産生量は *DMXL2-CYP19A1* キメラ遺伝子より逆位例のキメラ遺伝子においてはるかに多いと考えられる。このようなプロモーター構造の違い(融合プロモーターを有するエクソン上の翻訳開始点の有無)が、欠失陽性患者と逆位陽性患者の重症度の差に寄与している可能性がある。さらに、増加したエストロゲンによる負のフィードバックは生理的 *CYP19A1* プロモーターの重複では認められ

るが、欠失や逆位による非生理的プロモーターでは存在しない、あるいは乏しいと推測され、これも臨床像の違いに寄与していると思われる。

以上の成績は、生理的プロモーターの重複および遺伝子上流の微小欠失が遺伝子過剰発現を招き、ヒトの遺伝病の原因となることを世界で初めて示すものである。なお、切断点の塩基配列解析から、家系 A と B の重複は fork stalling and template switching (FoSTeS) によって説明可能であり、家系 C と家系 D-F の欠失はそれぞれ non-homologous end joining と non-allelic recombination に一致することが見出された。このことは、本症の発症に DNA 複製エラーと組換え異常に起因する多様な染色体微細構造異常が関与することを示唆する。このような多様な構造異常が *CYP19A1* 周辺領域に認められることから、この染色体領域にはゲノム微細構造異常を生じやすいなんらかの特異的モチーフが存在すると推測さ

れる。

結 語

近年、小児内分泌疾患の発症にさまざまなコピー数異常が関与することが明確となった。このようなゲノム微細構造異常は小児内分泌疾患以外の疾患の発症にも関与する可能性がある。

●文 献

- 1) 緒方勤：ターナー症候群の遺伝学，メディカルレビュー社，東京，2003
- 2) Fukami M, Dateki S, Kato F et al : *J Hum Genet* 53(5) : 454-459, 2008
- 3) Shozu M, Sebastian S, Takayama K et al : *N Engl J Med* 348 : 1855-1865, 2003
- 4) Demura M, Martin RM, Shozu M et al : *Hum Mol Genet* 16 : 2529-2541, 2007
- 5) Fukami M, Shozu M, Soneda S et al : *J Clin Endocrinol Metab* 96(6) : E1035-1043, 2011

RECONSTRUCTION OF THE FIRST WEB IN CONGENITAL THUMB ANOMALIES

Yasushi Morisawa, Shinichiro Takayama and Atsuhito Seki

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

Toshiyasu Nakamura and Hiroyasu Ikegami

*Department of Orthopaedic Surgery
Keio University School of Medicine
Tokyo, Japan*

Received 31 August 2010; Revised 12 October 2010; Accepted 25 October 2010

ABSTRACT

Reconstruction of the first web is an important technique for thumb adduction contracture accompanying congenital anomalies. Our previous cases have been reviewed here to evaluate and compare the indications, results, and problems for these two techniques. The angle formed by the first and second metacarpals (first-second metacarpal angle; 1–2 MCA) on the antero-posterior (AP) view of the hand, with the thumb in maximum radial abduction, was measured from X-ray.

There were 37 patients (43 hands: 27 males, ten females). The average age at the time of surgery was 6.6 years (range, two to 22 years). The five-flap Z-plasty was performed on 20 hands. The spinner flap was performed on 23 hands. The Spinner flap is indicated when contractures are severe or when the preoperative 1–2 MCA is $<20^\circ$. The five-flap Z-plasty is indicated when contractures are mild or when the preoperative 1–2 MCA is $\geq 20^\circ$.

Keywords: Congenital; First; Web; Hand; Anomaly.

INTRODUCTION

Reconstruction of the first web is an important technique to correct thumb adduction contracture accompanying congenital anomalies, including congenital clasped thumb, arthrogryposis multiplex congenita and hypoplastic thumb. We usually perform a five-flap Z-plasty¹ or a Spinner flap² to reconstruct the first web (Figs. 1(A) and 1(B)). Generally, the five-flap Z-plasty is performed for mild cases, while the Spinner flap is done for severe cases. However, no study has yet been reported regarding the true indications for these procedures. In this study, our

previous cases are reviewed and assessed by X-ray to evaluate the indications, results, and problems of these two techniques.

METHODS

The cases included 37 patients (43 hands) who underwent first web reconstruction within the four-year period from 2004 to 2007. There were 27 male and ten female cases, and their age at the time of surgery was two to 22 years old (average 6.6 years old). The average postoperative follow-up period was 19.2 months. In these cases, the five-flap Z-plasty was

Five-flap Z plasty

Spinner flap

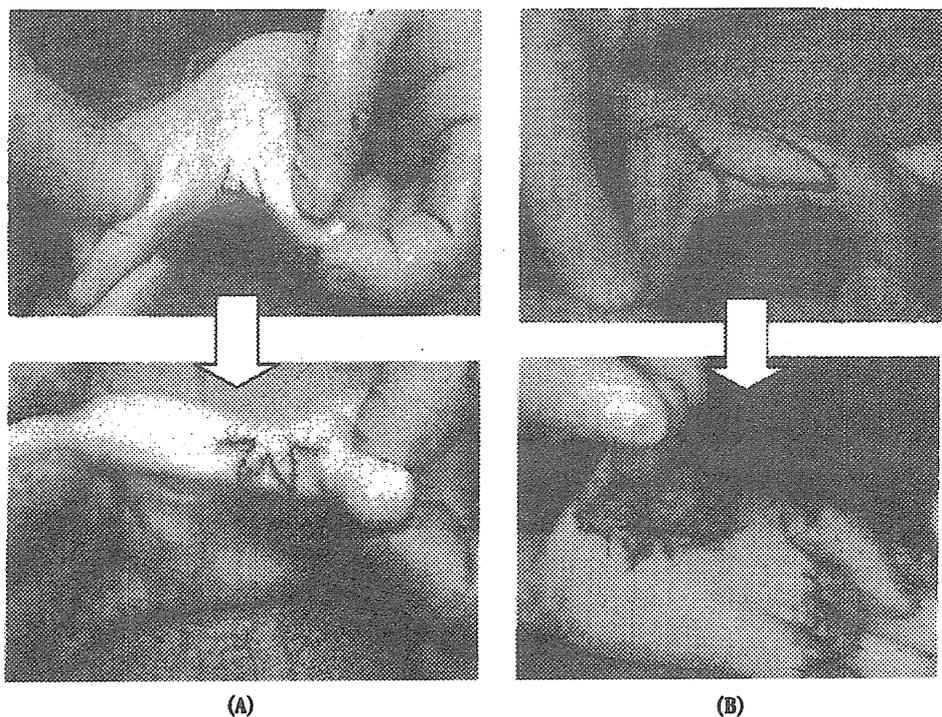


Fig. 1 (A) Five-flap Z-plasty. (B) Spinner flap.

performed on 20 hands, and the Spinner flap was performed on 23 hands. Details are shown in Table 1. Release of the thumb adductor and the first dorsal interosseous muscle were performed; where necessary we added the release of the capsule of the thumb CM joint. Condition of the first web at the final follow-up was classified into the following three categories:

- Good: Improvement was satisfactory, compared with the preoperative condition, and no problem with Activities of Daily Living (ADL) were experienced.

- Fair: Improvement was observed to some extent, compared with the preoperative condition.
- Poor: There was no change or a worsened situation compared with the preoperative condition.

In addition, X-rays of the preoperative cases for 13 hands (ten hands five-flap Z-plasty and three hands spinner flap) were carried out. X-ray was also performed at preoperation and at the final follow-up, for 19 hands (six hands five-flap Z-plasty and 13 hands for the Spinner flap).

In the X-rays, the angle formed between the first metacarpal axis and the second metacarpal axis (the 1–2 metacarpal angle, 1–2 MCA) was used to evaluate the maximum radial abduction of the thumb in the anterior-posterior (A-P) view. (Figs. 2(A) and 2(B)). In cases of severe thumb contracture, X-ray of the hand was carried out with support, as shown in Fig. 2(C).

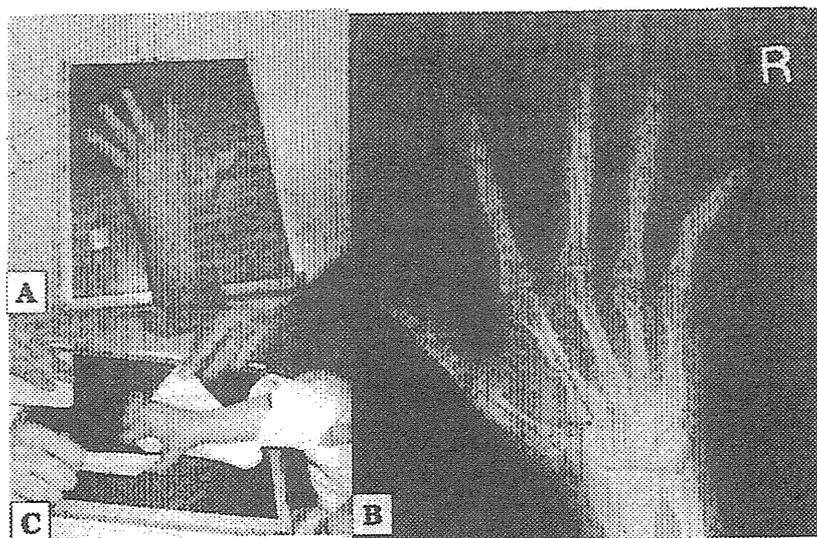
RESULTS

The evaluations of the first web at the final follow-up were as follows.

In the five-flap Z-plasty group, “Good” was found for 16 hands, “Fair” for two hands and “Poor” for two hands. In the

Table 1 Details of the Cases.

Five-Flap Z-Plasty	20 Hands
Hypoplastic thumb	11 hands
Congenital clasped thumb	5 hands
Thumb polydactyly postoperative deformity	2 hands
Arthrogryposis multiplex congenita	2 hands
Spinner Flap	23 Hands
Arthrogryposis multiplex congenita	15 hands
Hypoplastic thumb	5 hands
Congenital clasped thumb	2 hands
Others	1 hand



first -second metacarpal angle (1-2MCA)

Fig. 2 Evaluation by 1-2 metacarpal angle (1-2 MCA). (A and B) 1-2 MCA, 1-2 metacarpal angle, is defined as an angle formed between the first metacarpal axis and the second metacarpal axis on the radial abduction of the thumb in A-P view. (C) In case of severe thumb contracture, X-ray imaging of the hand was carried out with support.

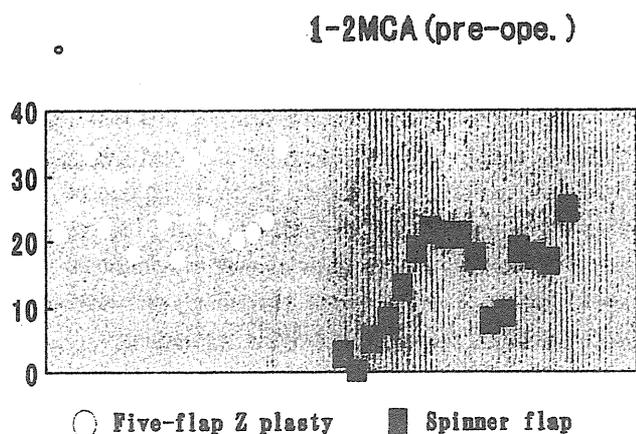


Fig. 3 1-2 MCA of preoperative cases. The five-flap Z-plasty was mainly applied for the cases with 1-2 MCA $\geq 20^\circ$.

Spinner flap group, "Good" was found for 20 hands, "Poor" for three hands and there were no "Fair" evaluations. Looking at the preoperative 1-2 MCA angle, 14 out of the 16 cases using the five-flap Z-plasty showed over 20° (Fig. 3).

In cases of the five-flap Z-plasty, the average 1-2 MCA was 24.7° before surgery, and it improved to 28° at the final follow-up. In cases of the Spinner flap, the average 1-2 MCA was 11.2° before surgery, and it improved to 19.8° at the final follow-up.

Among the patients who underwent the Spinner flap, a statistically significant difference was found in the improvement between the eight years and older group compared with the younger than eight years group (two-way Anova, $P < 0.005$) (Fig. 4). At preoperation, the average 1-2 MCA of those younger than eight years was smaller than that of the eight years and older group. However, at postoperation, the average 1-2 MCA of the younger than eight years group showed greater improvement.

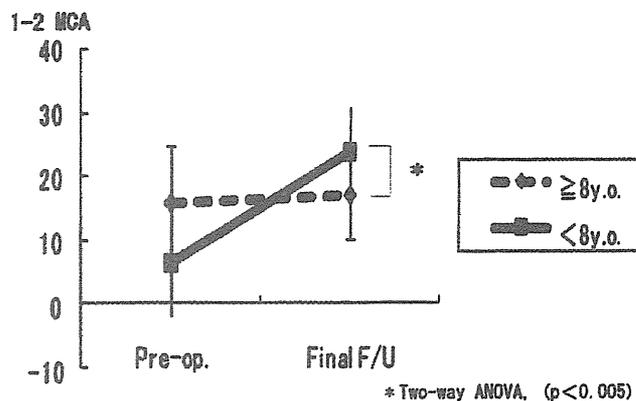


Fig. 4 Spinner flap group (two-way ANOVA, $p < 0.005$). Among the cases who underwent the Spinner flap, there was a significant difference in improvement statistically between the eight years or older group (seven hands) and the younger than eight years group (six hands).

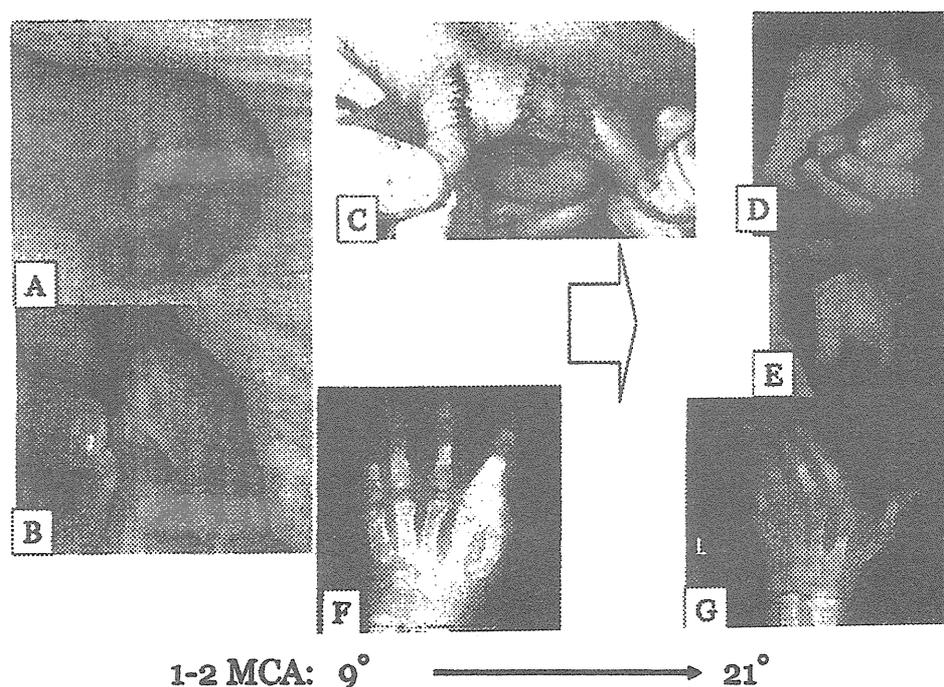


Fig. 5 A boy, four years old, Freeman-Sheldon syndrome. (A and B) There was severe contracture of the first web before surgery. (C) Just after operation. The Spinner flap, release of thumb adductor, the first dorsal interosseous muscle and capsule of thumb CM joint and transfer of extensor pollicis brevis were performed. (D and E) At seven months after the surgery, excellent width of the first web was obtained. (F and G) The 1-2 MCA was also improved.

The "Poor" one hand in the five-flap Z-plasty group and the "Poor" one case in the Spinner flap group were reoperated due to postoperative hypertrophic scarring.

CASE STUDY

The patient was a boy, four years old, suffering from Freeman-Sheldon syndrome. As there was severe contracture of the first web before surgery, the Spinner flap, release of the thumb adductor, the first dorsal interosseous muscle and capsule of the thumb CM joint, and transfer of the extensor pollicis brevis were performed. At seven months after the surgery, excellent width of the first web was obtained and there were no problems with ADL. This result was classified as "Good". Radiologically the 1-2 MCA was improved from 9° at preoperation to 21° at the final follow-up (Fig. 5)

DISCUSSION

In congenital anomalies, the reconstruction of the first web for thumb adduction contracture is an important technique and is applied frequently. The five-flap Z-plasty and the Spinner flap

are typical reconstruction procedures for the first web. For the evaluation of the first web, Meyer *et al.*³ used the distance between the central part of thumb MP joint and that of index finger MP joint to evaluate the first web in 103 hands. As the age of our patients ranged from infancy to adulthood, there were varieties of hand sizes. Therefore, we used angle measurement instead of a distance for evaluation.

In this study, the results of widening the first web showed more significant improvement using the Spinner flap than using the five-flap Z-plasty. Although the cases of the five-flap Z-plasty showed better results, almost all cases were over 20° of 1-2 MCA on preoperative X-ray. In other words, in cases where thumb flexion and adduction contracture was severe or where the pre-operative 1-2 MCA was $<20^{\circ}$, the Spinner flap should be applied. On the other hand, in cases where thumb flexion and adduction contracture was mild or the preoperative 1-2 MCA was $\geq 20^{\circ}$, the five-flap Z-plasty should be recommended. However, using the Spinner flap, better improvement of the first web contracture was obtained in the eight years and older group than in the younger than eight years group.

In summary, the postoperative results of the reconstruction of the first web for congenital anomalies were investigated, including evaluations of X-rays. The five-flap Z-plasty was mainly applied for the cases with $\geq 20^\circ$ of 1–2 MCA and postoperative results were good. Using Spinner flap, better improvement of the first web contracture was obtained in the eight years and older group than in the younger than eight years group.

References

1. Hirshowitz B, Karev A, Levy Y, A 5-flap procedure for axillary webs leaving the apex intact, *Br J Plast Surg* 30:48–51, 1977.
2. Spinner M, Fashioned transpositional flap for soft tissue adduction contracture of the thumb, *Plas Reconstr Surg* 44:345–348, 1969.
3. Meyer RD, Gould JS, Revision of the first web space: techniques and results, *Southern Med J* 74:1204–1209, 1981.

今月の主題 骨疾患

各論

骨の先天異常—上肢を中心に

関 敦仁

臨 床 検 査

第 55 卷 第 13 号 別刷

2011 年 12 月 15 日 発行

医学書院