

201231076A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業

レリーウイル症候群の診断法確立と  
治療指針作成

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 深見 真紀

平成25（2013）年3月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業

レリーワイル症候群の診断法確立と  
治療指針作成

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 深見 真紀

平成25（2013）年3月

總 括 研 究 報 告



レリーワイル症候群の実態把握と新規発症機序の解明

研究代表者 深見真紀（独）国立成育医療研究センター 分子内分泌研究部長

研究要旨

本邦におけるレリーワイル症候群 (LWS) の実態把握と発症機序の解明に関し、下記の成果が得られた。1) LWS の臨床診断における SHOX 変異スクリーニングシステムの有用性が確認された。また LWS の原因となる新たな遺伝子異常が明らかとなった。2) 疫学二次調査を行い、日本人患者の臨床像を明確にした。3) 患者の画像データから、本症の前腕骨変形に橈骨、尺骨、月状骨を結ぶ異常な靭帯 (Vickers ligament) が大きく関与する可能性を見出した。4) 患者の手術所見から、重度の Madelung 変形を有する全例で ligament 形成が認められることを確認した。5) 文献検索から、本症に対する成長ホルモン治療と性腺抑制療法の短期有効性を明確とした。6) 研究成果を、国際データベースおよび研究班ホームページで公表した。

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：浜松医科大学・小児科教授

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・小児科教授

長谷川行洋：都立小児総合医療センター・部門長

関敦仁：（独）国立成育医療研究センター・整形外科医長

他の研究班との連携

本研究は、成育研究開発事業「成育希少疾患の症例登録と予後追跡」（研究代表者：深見真紀、研究分担者：緒方勤）と連携して推進した。

研究協力者：

土屋貴義 独立行政法人 国立成育医療研究センター 研究員

西村玄 都立小児総合医療センター・科長

A.研究目的

レリーワイル症候群 (LWS) は関節可動域制限、疼痛、成長障害により生涯にわたるQOL低下を招く難病であるにもか

かわらず、実態が不明であり、診断法と治療指針が確立されていない。

本研究班は H22 年度にフィジビリティースタディーとして 1) 82 例の患者を把握し、本症の発症頻度に男女差が存在することを明確とした。2) SHOX 周辺領域を対象としたアレイ comparative genomic hybridization (CGH) システムを構築し、新規欠失を見出した。3) 橈骨楔状骨片組み換え法を開発し、本法が短期的に QOL を改善することを明確とした。4) 成長ホルモン投与が短期的に成長障害を改善することを明らかとした。5) ホームページと国際データベースを介した情報発信を開始した。

H23 年度は、上記の成果に基づき、新規患者の遺伝子解析、本症に特徴的な画像所見の明確化、現行治療法の評価を行った。

H24 年度は、上記の成果を発展させ、下記の研究を行った。

B.研究方法

1. 分子遺伝学的解析

カスタムアレイ CGH 法, Multiplex ligation dependent probe amplification (MLPA)法などを組み合わせた効率的

SHOX遺伝子変異スクリーニング法について検討した。

## 2. 疫学二次調査

初年度に行った全国疫学一次調査で「患者あり」と回答した47施設の主治医に調査票を送付し、患者の詳細な臨床データを集積した。

## 3. 画像解析

臨床的にLWSと診断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。

## 4. 手術時の所見に基づくLWS発症機序の検討

初年度に本研究班では、Madelung変形症例に対して新しい骨切り術を開発し、これによる橈骨遠位部のアライメント改善と尺骨に対する相対長確保の重要性を示した。本年度は、重度のMadelung変形のため当院で手術を行った5症例7手について外科的所見を検討した。

## 5. 現行の内科的治療の有効性と安全性の検討

SHOX異常症の治療に関する文献検索を行い、成長ホルモン(GH)治療およびGH+GnRHアナログ併用治療の総説を選択した。また、LWSおよびLWS類縁疾患およびターナー症候群でのGH治療に関する質の高い知見を文献検索した。これらをもとに、現行の内科的治療の有効性について検討した。

(倫理面の配慮)

国立成育医療研究センター倫理委員会における承認課題は下記のとおりである。

### 疫学調査

「レリーワイル症候群の臨床症状に関する調査研究（平成23年12月28日承認 課題番号526）」

### 遺伝子解析

「先天奇形症候群の遺伝的要因の探索（平成23年12月8日承認 課題番号518）」

「成長障害における遺伝的要因の探索（平成23年12月8日承認 課題番号

519）」

### 患者登録

「先天奇形症候群の患者登録システムの確立と推進に関する研究（平成24年11月13日承認 課題番号622）」

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. 分子遺伝学的解析：

SHOX翻訳領域内変異陰性患者のCGH解析により、1例において従来知られているエンハンサー領域の下流の微小欠失を同定した。また、2例でSHOXを含む性染色体擬常染色体領域の微小重複を同定し、本症の発症にSHOX過剰が関与する可能性を見出した。また、CGHを用いた解析システムでは日本人LWS患者の70%以上を占める微小欠失を含む大部分の異常が1度の解析で検出可能であることを明らかとし、臨床遺伝子診断における本システムの有用性を確認した。

### 2. 疫学二次調査

27例の患者データが集積された。下記の点が明確となった。1) 患者は、10-14歳時に低身長もしくは前腕骨変形を主訴として受診する例が最も多い。患者の過半数は女性である。2) 成長ホルモンもしくは成長ホルモンと性腺抑制療法の併用では、有効例と無効例が存在する。3) 本邦のLWSにおいて小児期に外科的介入を要する骨変形が稀ではない。一方、前腕骨変形の程度に比較して関節可動性は比較的保持される。

### 3. 画像解析

本症では、初期の骨変化として橈骨遠位端尺骨側の成長板の不均一な早期閉鎖が生じることが明らかとなった。その後、橈骨、尺骨、月状骨を結ぶ異常な靭帯 (Vickers ligament) が形成される。Vickers ligament 存在下に骨の伸長が生じるため、月状骨の変位と尺骨亜脱臼など、Madelung 変形に典型的な骨変化が生じると推測される。

### 4. 手術時の所見に基づく発症機序の検討

手術した全7手に Vickers ligament が存在した。橈骨遠位掌尺側から尺骨頭・橈骨関節縁・月状骨への索状構造を呈した。橈骨遠位の骨と靭帯の形状・付着部から本靭帯は三角線維軟骨複合体の部分的な遺残であると推察した。

### 5. 現行の内科的治療の有効性と安全性の検討

LWS および LWS 類縁疾患の低身長に対する GH 単独治療および GH+GnRH アナログ併用治療に関する国内外の最近の知見によれば、これらの治療は成人期における身長予後を改善すると考えられている。しかし RCT は2年間のデータが一論文のみ存在し、長期的な RCT は存在しなかった。

なお、本研究班の二次調査では、40% が無治療で経過観察されていることが明らかとなった。GH もしくは GH+GnRH アナログ併用が行われた6例では、身長 SDS 改善例と無効例が存在した。しかし、今回把握された症例では最終身長に達した例はなかった。

## D. 考察

### 1. 分子遺伝学的解析

LWS の遺伝子診断における SHOX 遺伝子変異スクリーニング法の有用性が確認された。本症の遺伝子診断は患者の予後予測、治療法の選択、遺伝相談に有用である。なお、SHOX 過剰症は、従来の FISH や直接塩基配列決定では同定不可能であるが、われわれが開発したシステムでは容易に検出される。本システムは、他の

ゲノム異常症の診断にも応用可能である。さらに、SHOX エンハンサー領域の同定は、器官形成におけるホメオボックス遺伝子の発現制御機構の解明につながる成果である。今後、変異陽性患者を対象とする次世代シーケンズ解析等により、さらに新たな発症機序が解明されると期待される。

### 2. 疫学調査

日本人 LWS の臨床像が明確となった。本症の発症もしくは重症化にエストロゲン以外の性特異的因子が関与する可能性が示唆された。また、LWS において、小児期に外科的介入を要する重度の骨変形を呈する症例が稀ではないことが見出された。さらに、本研究の結果は、LWS の低身長の原因となる下腿の長管骨伸長障害と前腕骨変形が異なる因子によって支配される可能性を示唆する。これには、前腕特異的に形成される異常靭帯が関与している可能性がある。

### 3. 画像解析

画像解析から、LWS の Madelung 変形には、Vickers ligament の関与が大きいことが示唆される。今後、Madelung 変形が軽度の小児期に、MRI を用いて Vickers ligament を同定することが可能になれば、その成果は Vickers ligament 切除という LWS の新規外科的治療法に結び付くと期待される。

### 4. 手術時の所見に基づく LWS 発症機序の検討

重度の Madelung 変形を有する5症例7手全例で明瞭な Vickers ligament の形成を認め、本症の前腕骨変形の進展にこの靭帯の形成が大きく寄与することが示唆された。なお、この靭帯は、正常の結合織に圧負荷がかかることによって形成されると推測される。

### 5. 現行の内科的治療の有効性と安全性の検討

今回の検討結果は、2年間の治療成績、成人身長での評価では SHOX 遺伝子異常での GH 治療が有効であることを示して

## 総括研究報告書

いる。今後、さらに多数の患者のデータの解析により、治療法を最適化し、骨以外の安全性、治療適応の検討、予後予測指標の明確化を行う必要がある。

## E. 結論

LWS の分子基盤、発症機序について有用な知見が得られた。また、内科的治療についてその短期的安全性と有効性が明確となった。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

## 1. 論文発表

1. Nagasaki K, Tsuchiya S, Saitoh A, Ogata T, Fukami M. Neuromuscular Symptoms in a Patient with Familial Pseudohypoparathyroidism Type Ib Diagnosed by Methylation-Specific Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification. *Endocrine J* 2012 (in press)
2. Fukami M, Tsuchiya T, Takada S, Kanbara A, Asahara H, Igarashi A, Kamiyama Y, Nishimura G, Ogata T: Complex genomic rearrangements in the SOX9 5' region in a patient with Pierre Robin sequence and hypoplastic left scapula. *Am J Med Genet A* 158A (7): 1529-1534, 2012
3. Nagasaki K, Iida T, Sato H, Ogawa Y, Kikuchi T, Saitoh A, Ogata T, Fukami M: PRKAR1A mutation affecting cAMP-mediated G-protein-coupled receptor signaling in a patient with acrodysostosis and hormone resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 97 (9): E1808-1813, 2012.
4. Takagi T, Seki A, Matsumoto H, Morisawa Y, Kusakabe H, Takayama S.: A radiographic method for evaluation of the index-hypoplastic thumb angle. *J Hand Surg Am.* 2012;37(11):2320-2324
5. 関敦仁：骨軟骨異形成症. *小児内科* 44 増刊号:818-819, 2012
6. 関敦仁：上肢の先天異常. *MB Orthop.* 25(9): 17-28, 2012
7. 関敦仁, 宮崎馨, 高山真一郎：小児の手指にみられる軟骨性腫瘍類似疾

患. *整・災外* 55: 503-511, 2012

8. 佐々木康介, 関敦仁, 宮崎馨, 高木岳彦, 日下部浩, 高山真一郎, 松本守雄：Morquio 症候群に対する整形外科手術. *日小整会誌* 21(1):136-140, 2012
9. 中村千恵子, 高山真一郎, 関敦仁, 日下部浩, 福岡昌利, 谷渕綾乃：VATER association における橈側列異常の特徴について. *日小整会誌* 21(2):345-349, 2012

## 2. 学会発表

1. Nagasaki K, Ogata T, Fukami M. PRKAR1A mutation in a Japanese patient with pseudohypoparathyroidism type Ia-like phenotype. 51th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology 2012, Leipzig-Germany, 2012.9.22
2. 長崎啓祐, 佐藤英利, 小川洋平, 菊池透, 緒方勤, 深見真紀. 偽性副甲状腺機能低下症 Ia 型と類似の臨床像を呈する女兒に同定した新規 PRKAR1A 変異例. 第 46 回日本小児内分泌学会学術集会, 大阪, 2012.9.28
3. 長崎啓祐, 緒方勤, 深見真紀. ホルモン抵抗性を伴う Acrodysostosis の女兒における新規 PRKAR1A 変異の同定と機能解析. 日本人類遺伝学会第 57 大会, 東京, 2012.10.24 関敦仁, 高山真一郎, 福岡昌利, 中村千恵子, 谷渕綾乃: Metachondromatosis の経過に伴う X 線像の変化. 第 55 回日本手外科学会. 横浜. 2012.4
4. 福岡昌利, 高山真一郎, 中村千恵子, 関敦仁, 中村俊康：多発性軟骨性外骨腫症における前腕回旋障害と再建手術. 第 55 回日本手外科学会. 横浜. 2012.4
5. 谷渕綾乃, 関敦仁, 福岡昌利, 中村千恵子, 高山真一郎：屈指症における近位指節間関節周囲形態の治療前後の変化. 第 55 回日本手外科学会. 横浜. 2012.4
6. 高山真一郎, 関敦仁, 福岡昌利, 森澤妥, 高木岳彦：短母指外転移行行による母指対立再建術. 第 55 回日本手

外科学会.横浜.2012.4

8. 中村千恵子、高山真一郎、関敦仁、  
福岡昌利、谷渕綾乃：VATER 連合に  
おける橈側列異常とその治療につい  
て．第 55 回日本手外科学会.横  
浜.2012.4

3.ホームページ

<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

## 疫学調査に基づくレリーワイル症候群の実態把握

研究分担者 浜松医科大学 小児科 教授 緒方勤

### 研究要旨

疫学二次調査を行い、レリーワイル症候群（LWS）の病像を明らかとした。27例の患者データから、下記の点が明確となった。1) 10-14歳時に低身長もしくは前腕骨変形を主訴として受診する例が最も多い。2) 患者数に明瞭な男女差があることから、本症の発症もしくは重症化に性特異的因子が強く影響する可能性がある。3) 成長ホルモンもしくは成長ホルモンと性腺抑制療法の併用が行われた症例では、有効例と無効例が存在することから、今後のデータ集積が必要である。4) LWSにおいて小児期に外科的介入を要する骨変形が稀ではない。一方、前腕骨変形の程度に比較して関節可動性は比較的保持される。5) LWSの低身長の原因となる下腿の長管骨伸長障害と前腕骨変形は、異なる因子によって支配される可能性がある。

### 他の研究班との連携

本研究は、成育研究開発事業「成育希少疾患の症例登録と予後追跡」（研究代表者：深見真紀、研究分担者：緒方勤）と連携して推進した。

### A. 研究目的

レリーワイル症候群（LWS）は、成長障害、骨変形、関節可動域制限、疼痛等を主訴とする先天性疾患である。本症は、性染色体上の遺伝子 SHOX のヘテロ機能喪失変異によって生じる。本研究班では初年度に、日本小児内分泌学会、日本小児遺伝学会、手の外科学会の会員を対象としてLWSの疫学調査を行い、従来まれな疾患であると考えられていたLWSが先天性骨系統疾患の中で比較的頻度が高い病態であることを見出した。本年度は、この成果に基づき、日本人患者の病態把握を目的として疫学二次調査を行った。

### B. 研究方法

#### 1. 調査方法

初年度に行った全国疫学一次調査で「患者あり」と回答した47施設の主治医に調査票を送付し、患者の臨床データを集積した。

#### 2. 調査内容

性別、家族歴の有無、主訴（①低身長 ②関節可動域制限 ③関節不安定性 ④疼痛 ⑤関節変形 ⑥その他）、治療内容、開始時年齢、効果、臨床症状と成長パターン。

なお、臨床症状として下記の項目を調査した。

身長、アームスパン、レントゲン上前腕骨変形、関節可動域制限、その他の症状、二次性徴の程度。

前腕骨変形と関節可動域制限の程度は下記のように評価した。

前腕骨変形：軽度：carpal angleの低下、橈骨成長板の早期癒合、橈骨および尺骨遠位端の先鋭化。中等度：橈骨の軽度の湾曲。重度：橈骨の明瞭な短縮または湾曲、関節亜脱臼

関節可動域制限：軽度：診察上関節可動域制限を認めるが、日常生活上は支障を認めない。重度：日常生活に支障がある。

（倫理面への配慮）

本研究は、疫学研究に関する倫理指針および臨床研究に関する倫理指針を遵守して施行した。調査に関する具体的な手続きについては、「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。医師を対象とする調査研究は、質問表に対するアンケート方式で行い、患者の個人識別情報を

切り離れた状態で回答を得た。

現在通院していない研究対象者等、同意の取得が困難な場合には、疫学研究に関する倫理指針『第3の1(2)②イ 既存資料等のみを用いる観察研究の場合』に基づき、また、試料提供施設については疫学研究に関する倫理指針『第4の3(2)①当該試料が匿名化されていること（連結不可能匿名化または連結可能匿名化であって対応表を提供しない場合）』に基づき、研究対象者からインフォームドコンセントを受けることを必ずしも要しないと判断した。しかし、研究の意義、目的、方法、研究機関名、および問い合わせ・苦情等の窓口についての情報を研究代表施設である国立成育医療研究センターのホームページに掲載し、可能な限り情報の周知と同意撤回の機会の確保を行った。

### C. 研究結果

16施設から回答があり、27名の患者のデータが得られた。各項目の回答は以下の通りである。

図1. 結果のまとめ

1. 受診時年齢：患者の年齢は2.2-81歳（中央値12.0）であった。5歳以下で受診した2例の受診理由は、それぞれ低身長と家族解析であった。70歳以上で受診した2例の受診理由は、関節可動域制限であった。

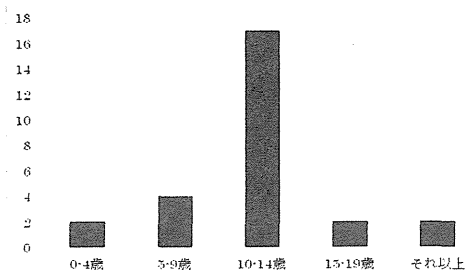


図2. 受診時年齢分布

2. 性別：男性は2例、女性25例であった。  
3. 家族歴：14例で低身長もしくは骨変形の家族歴を認めた。  
4. 主訴：低身長のみが13例であった。関節可動域制限、変形、疼痛のうちの1つ、もしくは2つ以上を主訴とした症例は10例であった。4例では、低身長と骨異常の両者を認めた。  
5. 治療：無治療で経過観察している症例が11例、成長ホルモン(GH)、もしくはGHと性腺抑制療法(GnRHa)の併用が6例で行われていた。GHについては、効果ありと

された症例と、無効と判断された症例が存在した。手術は10例で行われていた。手術とGH投与、手術とGH、LHRHaの併用投与の組み合わせの治療が行われた症例が含まれていた。

### 6. 臨床症状

受診時身長SDSとレントゲン上の前腕骨変形の程度のデータを下図に示す。重要な点として、下記の点が明らかとなった。第1に、1例を除き全例が平均以下の身長であったが、身長SDSが-2.0SD以上の症例が11例あった。このことから、すくなくとも小児期においてLWS患者は必ずしも病的低身長を呈さないことが示唆される。第2に、低身長の程度と前腕骨変形の程度は相関しないことが明確となった。第3に、レントゲン上の骨変形と関節可動域制限の程度には乖離を認めた。大部分の症例では中等度以上の骨変形を認めたが、過半数では関節可動域に異常を認めなかった。とくに、重度の関節可動域制限を認めた症例は2例のみであった。



図4. 患者の前腕。明瞭なMadelung変形を認めるが(左)、関節可動域は比較的保持されている(右)。

### D. 考察

1. 受診時所見：本研究では、10-14歳時に低身長もしくは前腕骨変形を主訴として受診した例が最も多いことが明確となった。重要な点として、下記の2点が挙げられる。第1に、2例以外は全例女性であった。SHOX遺伝子異常の発症頻度は男女同率と推測されるにもかかわらず、患者の男女比に大きな差が認められることは、本症の発症に性特異的因子が影響する可能性を示唆する。これまでにわれわれは、性腺エストロゲンがSHOX異常症の骨異常の重症化因子であることを提唱している。本研究では思春期前年齢から明瞭な患者数の男女差を認めたことから、エストロゲン以外の未知の性特異的因子の関与が示唆される。また、男性では女性より多くの未診断例が存在すると推測される。第2に、約半数の症例で家族歴

を認めた。SHOX は性染色体上に位置する遺伝子であるが、遺伝形式は常染色体優性遺伝である。本研究の結果は、このことに一致する。この結果は、SHOX 異常症の診断において、詳細な家族歴の聴取が有用であることを示唆する。

2. 治療の現状:本研究対象では、40%が無治療で経過観察されていた。成長ホルモン(GH)、もしくはGHと性腺抑制療法(GnRHa)の併用が行われた6例では、身長 SDS 改善例と無効例が存在した。しかし、今回の症例では最終身長に達した例はなく、LWS に対するこれらの治療の有用性は不明である。今後、さらなるデータの蓄積が必要である。なお、今回の症例では、44%で手術が行われていた。本調査では、明瞭な Madelung 変形を伴う症例が多く把握され、バイアスがかかっている可能性が否定できないが、この結果は LWS において小児期に外科的介入を要する骨変形が稀ではないことを示唆する。

3. 臨床症状:本研究によって、身長 SDS と前腕骨変形の程度は相関しないことが明らかとなった。このことは、LWS の低身長の原因となる下腿の長管骨伸長障害と前腕骨変形が異なる因子によって決定される可能性を示唆する。なお本研究班では、前腕 Madelung 変形の発症と増悪に Vickers ligament の形成が関与することを見出している。一方、このような異常靭帯形成は下肢には認められない。このことから、下腿と前腕ではともに成長板の早期融合に起因する成長障害が生じ、前腕ではこれに加えて異常靭帯による不均一な骨伸長や変形が生じる可能性がある。今後、さらに詳細な検討により、このような異常の発生に関与する因子を明らかにする必要がある。

さらに、今回 LWS では関節可動域制限が軽度であることが見出された。一般に、Madelung 変形では高頻度に関節可動域制限が生じることが知られている。今回の成績は、比較的関節の運動性が保たれる前腕骨変形がレリーワイル症候群の特徴のひとつである可能性を示唆される。

## E. 結論

27 例のデータから日本人 LWS の臨床像が明確となった。小児患者の男女差からは、本症の発症もしくは重症化にエストロゲン以外の性特異的因子が関与する可能性が示唆された。また、GH、もしくはGHとLHRHaの併用が行わ

れた症例では有効例と無効例が存在することから、今後のデータ集積が必要であることが明確となった。また、LWS において小児期に外科的介入を要する骨変形が稀ではないこと、一方、前腕骨変形の程度に比較して関節可動性は比較的保持されることが見出された。さらに、本研究の結果は、LWS の低身長の原因となる下腿の長管骨伸長障害と前腕骨変形が異なる因子によって支配される可能性を示唆する。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Nagasaki K, Tsuchiya S, Saitoh A, Ogata T, Fukami M. Neuromuscular Symptoms in a Patient with Familial Pseudohypoparathyroidism Type Ib Diagnosed by Methylation-Specific Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification. *Endocrine J* 2012 (in press)
2. Fukami M, Tsuchiya T, Takada S, Kanbara A, Asahara H, Igarashi A, Kamiyama Y, Nishimura G, Ogata T: Complex genomic rearrangements in the SOX9 5' region in a patient with Pierre Robin sequence and hypoplastic left scapula. *Am J Med Genet A* 158A (7): 1529-1534, 2012.
3. Nagasaki K, Iida T, Sato H, Ogawa Y, Kikuchi T, Saitoh A, Ogata T, Fukami M: PRKAR1A mutation affecting cAMP-mediated G-protein-coupled receptor signaling in a patient with acrodysostosis and hormone resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 97 (9): E1808-1813, 2012.

### 2. 学会発表

1. Nagasaki K, Ogata T, Fukami M. PRKAR1A mutation in a Japanese patient with pseudohypoparathyroidism type Ia-like phenotype. 51th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology 2012, Leipzig-Germany, 2012.9.22

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）  
分担研究報告書

2. 長崎啓祐, 佐藤英利, 小川洋平, 菊池透, 緒方勤, 深見真紀. 偽性副甲状腺機能低下症Ia型と類似の臨床像を呈する女兒に同定した新規 PRKARIA 変異例. 第46回日本小児内分泌学会学術集会, 大阪, 2012.9.28
3. 長崎啓祐, 緒方勤, 深見真紀. ホルモン抵抗性を伴う Acrodysostosis の女兒における新規 PRKARIA 変異の同定と機能解析. 日本人類遺伝学会第57大会, 東京, 2012.10.24

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



## レリーワイル症候群の低身長に対する成長ホルモン単独治療および成長ホルモンと GnRH アゴニスト併用治療の有効性に関する最近の知見

研究分担者 長谷川 奉延 慶應義塾大学医学部小児科学教室 教授

### 研究要旨

レリーワイル症候群(LWS)および SHOX 遺伝子異常による LWS 類縁疾患の低身長に対する成長ホルモン(GH)単独治療および GH+GnRH アナログ併用治療に関する国内外の最近の知見によれば、成長ホルモン(GH)単独治療および GH+GnRH アナログ併用治療は成人身長を改善すると考えられている。

### 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。FDA および EMEA は既に LWS における低身長に対して正規に成長ホルモン(GH)治療を認可している。昨年の研究で、LWS 日本人 2 名、非日本人 4 名に対する GH+GnRH アナログ併用治療の成長に対する有効性、骨変形に対する安全性を報告した。本年度は、LWS および SHOX 遺伝子異常による LWS 類縁疾患の低身長に対する GH 単独治療および GH+GnRH アナログ併用治療に関する国内外の最近の知見を整理することを目的とした。

### B. 研究方法

「SHOX」および「treatment(あるいは治療)」のキーワードで PubMed および医中誌を検索した。ヒットした論文の中から 2000 年以降に LWS あるいは“LWS の臨床症状を示さない SHOX 遺伝子異常”による低身長に対する GH 治療の総説を選択した。

総説の中から、GH 単独治療および GH+GnRH アナログ併用治療に関する記載をまとめた。

### (倫理面への配慮)

検索した論文上ですでにすべての患者は匿名化されている。

### C. 研究結果

#### 1) 選択された総説

The SHOX gene and the short stature. Roundtable on diagnosis and treatment of short stature due to SHOX haploinsufficiency: How genetics, radiology and anthropometry can help the pediatrician in the diagnostic process padova. De Sanctis V, Tosetto I, Lughetti L, Antoniazzi F, Ciementi M, Toffolutti T, Facchin P, Monti E, Pisanello L, Tonini G, Greggio NA. *Pediatr Endocrinol Rev* 9:727-733, 2012.

Short stature due to SHOX deficiency: Genotype, phenotype, and therapy. Binder G. *Hor Res Paediatr* 75:81-89, 2011.

Short stature caused by isolated SHOX gene haploinsufficiency: update on the diagnosis and treatment. Jorge AA, Funari MF, Nishi MY, mendonca BB. *Pediatr Endocrinol Rev* 8:79-85, 2010.

#### 2) 総説に記載されている GH 単独治療および GH+GnRH アナログ併用治療に関する記載

GH 単独治療は LWS の成人身長を改善する可能性がある。すなわち未治療 LWS の自然経過によると、11 歳時の身長 SDS の平均は-1.2、成人身長は-2.4 であった。一方 11 歳時の身長平均-2.3SDS の患児に GH 単独治療を行った際の成人身長は平均-1.7SD であり、+0.6SD の改善を認めた。

GH+GnRH アナログ併用治療は女児において思春期発来を遅らせ、思春期発来の早い LWS あるいは、

Madelung 変形を持つ LWS に恩恵をもたらすかもしれない。

#### D. 考察

1) 国際的には LWS あるいは LWS 類縁疾患における低身長に対し、GH 単独治療および GH+GnRH アナログ併用治療は未治療時に比して成人身長を高くする効果を有すると考えられている。GH 治療の投与量あるいは開始時期、GnRH アナログの開始時期あるいは中止時期、および GnRH アナログ投与量の最適化、骨変形に対する GH 単独治療および GH+GnRH アナログ併用治療の影響、GnRH アナログによる骨密度への影響、等は今後の課題である。なお、今回の総説では GH 単独治療と GH+GnRH アナログ併用治療の効果の優劣には言及していないことに注意すべきである。

#### E. 結論

LWS あるいは LWS 類縁疾患の低身長に対して、GH 単独治療および GH+GnRH アナログ併用治療は成人身長を改善すると考えられている。

#### 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

なし

## Madelung 変形の研究 - Vickers ligament の形状と成因について

研究分担者 国立成育医療研究センター整形外科 医長: 関敦仁

### 研究要旨

Madelung 変形手術例の術中観察所見から Vickers ligament (V 靭帯) の成因を考察した。手術した全 7 手に V 靭帯が存在した。橈骨遠位掌尺側から尺骨頭・橈骨関節縁・月状骨への索状構造を呈した。橈骨遠位の骨と靭帯の形状・付着部から本靭帯は三角線維軟骨複合体の部分的な遺残であると推察した。

### 共同研究者

深見真紀 (独) 国立成育医療研究センター  
分子内内分泌研究部

### A. 研究目的

1992 年に Vickers が報告した、Madelung 変形に特有の手関節部掌側の索状構造 (Vickers ligament、以下 V 靭帯) は、成因についていまだ不明な点が多い。手術中に観察できた所見からその成因について考察する。

### B. 研究方法

当院で手術を行った 5 症例 7 手について V 靭帯の形状と付着部位を調査した。その中で 3 例 4 手が遺伝子検査を受けて 2 例 2 手に SHOX 異常を認めた。

#### (倫理面への配慮)

個人の特定ができないように手術所見のみを対象として検討した。

### C. 研究結果

V 靭帯は全 7 手に存在した。SHOX 異常の有無で形状の違いはなかった。起始は橈骨の茎状突起から約 2・3 cm 近位掌尺側で、橈骨掌側骨膜表面から V 靭帯表面までなめらかに連続していた (図 1)。靭帯起始を丁寧にはがすと全例橈骨は約 1mm の陥凹を認めた。陥凹部は、この起始を頂点として橈骨尺骨切痕を底辺とする縦長逆三角形の皿状陥凹を呈した。この三角皿状陥凹を埋めるように索状構

造が存在した (図 2)。この構造の厚さは橈骨関節縁掌尺側部から約 5mm 近位が最大で 5mm 程度であった。V 靭帯停止部は尺骨頭と橈骨関節縁、月状骨掌側縁であり、三角線維軟骨複合体に融合した。

### D. 考察

Madelung 変形に見られる橈骨遠位の掌尺屈形状は、成長の過程で橈骨遠位成長軟骨の掌尺側部が早期閉鎖を起こしたにもかかわらず背橈側部の成長が保たれていたために生じたと考えられている。その時、三角皿状陥凹は変形した橈骨尺骨切痕であり、橈骨関節縁に付着していた palmar radioulnar lig. とその奥に隣接する三角線維軟骨複合体が橈骨関節縁の成長に伴う変形にしたがって、幅を広げて遺残したものと推察する (図 3,4)。

### E. 結論

Madelung 変形手術例の全 7 手に Vickers ligament が存在した。橈骨遠位の骨と靭帯の形状・付着部から本靭帯は三角線維軟骨複合体の部分的な遺残であると推察した。

### F. 健康危険情報

治療目的で手術を行ったが術後経過良好で健康の被害はない。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. Takagi T, Seki A, Matsumoto H, Morisawa Y,

- Kusakabe H, Takayama S.: A radiographic method for evaluation of the index-hypoplastic thumb angle. J Hand Surg Am. 2012;37(11):2320-2324
2. 関敦仁：骨軟骨異形成症.小児内科 44 増刊号:818-819, 2012
3. 関敦仁：上肢の先天異常. MB Orthop. 25(9): 17-28, 2012
4. 関敦仁, 宮崎馨, 高山真一郎：小児の手指にみられる軟骨性腫瘍類似疾患. 整・災外 55: 503-511, 2012
5. 佐々木康介, 関敦仁, 宮崎馨, 高木岳彦, 日下部浩, 高山真一郎, 松本守雄：Morquio 症候群に対する整形外科手術. 日小整会誌 21(1):136-140, 2012
6. 中村千恵子, 高山真一郎, 関敦仁, 日下部浩, 福岡昌利, 谷渕綾乃：VATER associationにおける橈側列異常の特徴について. 日小整会誌 21(2):345-349, 2012
- 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

## 2. 学会発表

1. 関敦仁,高山真一郎, 福岡昌利, 中村千恵子, 谷渕綾乃:Metachondromatosis の経過に伴うX線像の変化.第 55 回日本手外科学会.横浜.2012.4
2. 福岡昌利、高山真一郎、中村千恵子、関敦仁、中村俊康:多発性軟骨性外骨腫症における前腕回旋障害と再建手術. 第 55 回日本手外科学会.横浜.2012.4
3. 谷渕綾乃、関敦仁、福岡昌利、中村千恵子、高山真一郎:屈指症における近位指節間関節周囲形態の治療前後の変化. 第 55 回日本手外科学会.横浜.2012.4
4. 高山真一郎、関敦仁、福岡昌利、森澤妥、高木岳彦:短母指外転移行による母指対立再建術. 第 55 回日本手外科学会.横浜.2012.4
5. 中村千恵子、高山真一郎、関敦仁、福岡昌利、谷渕綾乃:VATER 連合における橈側列異常とその治療について. 第 55 回日本手外科学会.横浜.2012.4



図1 Vickers ligament  
矢印で示す。橈骨遠位は図上方



図2 三角皿状陥凹  
矢印で示す

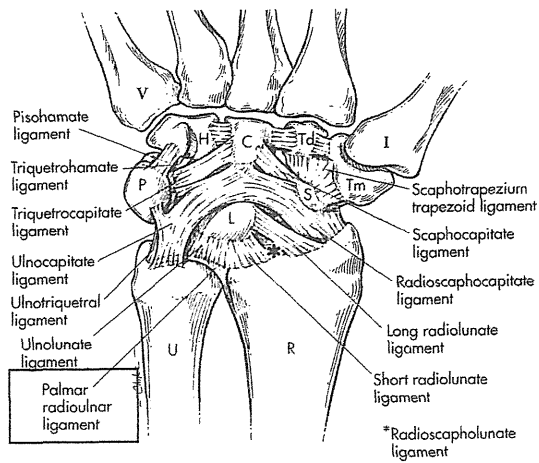


図3 正常な関節靭帯  
Palmar radioulnar ligament の  
奥の関節内に三角線維軟骨複合体が  
存在する



図4 Vickers ligament



## レリーワイル症候群に対する質の高い成長ホルモン治療エビデンス

研究分担者 長谷川 行洋

都立小児医療センター内分泌・代謝科

### 研究要旨

レリーワイル症候群(LWS)および SHOX 遺伝子異常による LWS 類縁疾患において成長ホルモン (GH) 治療が EU の一部の国で承認されている。SHOX 遺伝子が欠けているターナー症候群において GH 治療は低身長に対して短期的、長期的に有効かつ、安全とする報告が存在する。本研究の目的は、文献的に SHOX 遺伝子異常症に対する短期的、長期的 RCT 検討成績を調べることに加え、臨床的あるいは分子遺伝学的に LWS、あるいは LWS 類縁疾患と診断された患者における GH 治療効果をターナー症候群と比較する文献的データを確認することである。LWS、あるいは LWS 類縁疾患での RCT は2年間のデータが一論文のみ存在し、長期的な RCT は存在しなかった。LWS、あるいは LWS 類縁疾患とターナー症候群では、10歳から GH 治療量 0.35 mg/kg/week で治療した場合、疾患群による差異は認めず、成人身長は改善はおおよそ6-7cmと思われた。

### 共同研究者

なし

#### A. 研究目的

レリーワイル症候群(LWS)の主症状は低身長、骨変形であり、約60%に SHOX 遺伝子異常を認める。SHOX 遺伝子異常症、および、LWS 類縁疾患(特発性低身長と診断されていた児の一部に認められる SHOX 遺伝子異常)にみられる低身長に対して短期的には GH 治療が有効性であることが近年多数報告されている。実際、近年、EU では正式に成長ホルモン(GH)治療が認可されている。一方、SHOX 遺伝子が片方のアレルで機能を持たないという点では共通するターナー症候群にみられる低身長には GH 治療が長期的な指標である成人身長を評価項目として、有効、かつ安全であると報告されている。LWS および LWS 類縁疾患での GH 治療の歴史は、ターナー症候群に比べ短い。

本研究の目的は、文献的に SHOX 遺伝子異常症に対する短期的、長期的 RCT 検討成績を調べることに加え、臨床的あるいは分子遺伝学的に LWS、あるいは LWS 類縁疾患と診断された患者における GH 治療効果をターナー症候群と比較する文献的データを確認することである。

#### B. 研究方法

LWS および LWS 類縁疾患およびターナー症候群(での GH 治療に関する質の高い知見を Pubmed での文献検索した。文献検索では、「turner syndrome, GH treatment, SHOX」をキーワードして過去10年間について行った。(倫理面への配慮)

検索した論文上ですでにすべての患者は匿名化されている。

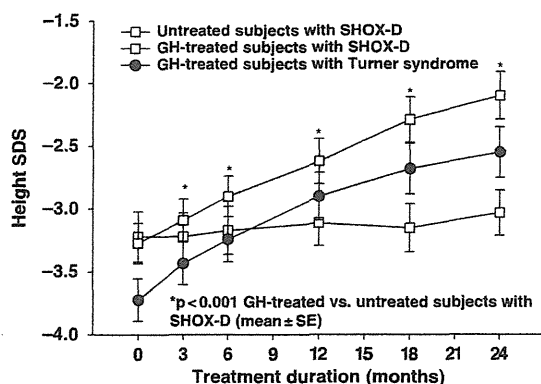
#### C. 研究結果

##### 1) 短期的治療結果

SHOX 遺伝子異常を含む LWS、あるいは LWS 類縁疾患に対する GH 治療の短期間の身長改善率に関して質の高い論文は文献1のみであった。論文1の成績はコントロール群をおいたランダム化比較試験から得られている。3歳以上、3%マイル以下の身長、身長増加速度 25%マイル以下、GH 欠損症が否定されている SHOX 欠失/変異あるいはターナー症候群の2年間の成績は上記の文献1で示されている。

SHOX 欠失/変異症例では、0.35 mg/kg/week の治療で、2年間で統計学的に有意に身長増加が得られたのみならず、その効果はターナー症候群のそれと統計学的に差異を認めなかった(図1)。

（図1； SHOX 遺伝子異常での2年間の GH 治療成績。  
無治療群およびターナー症候群との比較）



## 2) 長期的治療結果

SHOX 遺伝子異常を含む LWS、あるいは LWS 類縁疾患に対する成人身長を指標とする RCT は存在しなかった。成人身長に関するデータは唯一、文献 2 で以下の結果が示されている。SHOX 遺伝子異常 (N=14、開始時平均年齢 10.3 歳) では、身長 SDS 増加率として  $1.1 \pm 0.2$  SDS、ターナー症候群 (N=157、開始時平均年齢 10.9 歳) では、身長 SDS 増加率として  $1.2 \pm 0.1$  SDS であり、両者の増加率に有意差を認めなかった。この論文では、SHOX 遺伝子異常のデータを既に確立されているターナー症候群でのデータと比較している。

## D. 考察

今回の検討結果は、2 年間の治療成績、成人身長での評価では SHOX 遺伝子異常での GH 治療が有効であることを示している。2 年間の成績は RCT での成績に加え、SHOX 遺伝子異常とターナー症候群との比較である。成人身長については、SHOX 遺伝子異常とターナー症候群との比較である。

今後、SHOX 遺伝子異常での成人身長を指標とする GH 治療の国内データの収集が必要である。今回の論文 2 では、SHOX 遺伝子異常の成人身長の症例数が少ない。SHOX 遺伝子異常において無治療での身長の間差は大きいことが知られている。

## E. 結論

LWS あるいは LWS 類縁疾患における GH 治療が、ターナー症候群と同年齢に、同じ用量で行われた場合、成人

身長は両者ともに 6-7 cm 改善する可能性が高い。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Takagi M, Ishii T, Inokuchi M, Amano N, Narumi S, Asakura Y, Muroya K, Hasegawa Y, Adachi M, Hasegawa T. Gradual Loss of ACTH Due to a Novel Mutation in LHX4: Comprehensive Mutation Screening in Japanese Patients with Congenital Hypopituitarism. PLOS ONE 7 (9) e46008 2012

### 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

なし

(引用文献)

1) Blum WF, Crowe BJ, Quigley CA, Jung H, Cao D, Ross JL, Braun L, Rappold G, for the SHOX Study Group. 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. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92: 219-28.

2) Blum WF, Cao D, Hesse V, Fricke-Otto S, Ross JL, Jones C, Quigley CA, Binder G. Height gains in response to growth hormone treatment to final height are similar in patients with SHOX deficiency and Turner syndrome. Horm Res. 2009;71:167-72.