

Figure 3. Transactivation assays of R84X and V75I LHX4 using *POU1F1(PIT1)* and α *GSU* reporter. *A and B:* COS7 cells were cotransfected with the pRL-CMV internal control vector, indicated amount (nanograms) of the effector plasmids, and the *POU1F1(A)* or α *GSU* (*B*) reporter. The data are the mean \pm s.e.m. of at least three independent experiments performed in triplicate transfections. The white, black, red, and blue bars indicate the data of the empty expression vectors, expression vectors with wild type (WT) LHX4, expression vectors with R84X LHX4, and V75I LHX4, respectively. R84X LHX4 exhibited markedly reduced transactivation, whereas V75I LHX4 retained partial activity. The two mutants did not exhibit any dominant negative effect. The data are mean \pm SEM of at least three independent experiments performed in triplicate transfections. *C and D:* GH3 cells were cotransfected with the pRL-CMV internal control vector, indicated amount (nanograms) of the effector plasmids, and the *POU1F1(C)* or α *GSU* (*D*) reporter.

doi:10.1371/journal.pone.0046008.g003

central nervous system abnormalities were visualized. The patient responded well to GH replacement.

Functional studies

Both in COS7 and GH3 cells, wild type LHX4 stimulated transcription of the *POU1F1* and α *GSU* reporters in a dose-dependent manner. R84X LHX4 had markedly reduced transactivation, whereas V75I LHX4 retained partial activity (FIG. 3A-D). The two mutants had no dominant negative effect. Western blot analysis showed that the expression of V75I LHX4 was comparable to that of the wild type, whereas R84X LHX4 was not detected (FIG. 4A). The V75I LHX4 mutant localized to the nucleus (FIG. 4B). WT LHX4 showed specific binding to the elements, which were competed by excess amount of (200 times) cold competitors. The V75I LHX4, which has an intact HD, bound with similar or slightly high efficiency to the WT LHX4 (FIG. 4C).

Discussion

In the present study, our mutation prevalence data (three mutation carriers in a total of 91 CH patients: 3.3%) is comparable with earlier report of Graaff *et al.* (1.2%) [4] or Dateki *et al.* (1.4%) [5]. This study enrolled CH patients that fulfilled two definite inclusion criteria: 1) severe GH deficiency (GH peak < 3 ng/mL) confirmed by hypoglycemic provocation tests, which included IGHD and MPHD, and 2) anterior pituitary hypoplasia based on brain MRI. The subjects included in the two previous reports were diagnosed with MPHD and the reports of Dateki *et al.* did not describe any specific inclusion criteria. As *PROPI* common mutations (149delGA and 296delGA) are rare in Japan, our prevalence data were lower than that of Reynaud *et al.* [6]. These previous studies did not include screening for *SOX2*, *SOX3*, *OTX2* and *GLI2* (although the study by Dateki *et al.* included *SOX3* and *OTX2*), thus this study serves as the first report to include these genes. Despite extending the range of our genetic screening, our results imply the rarity of pathological abnormalities in the

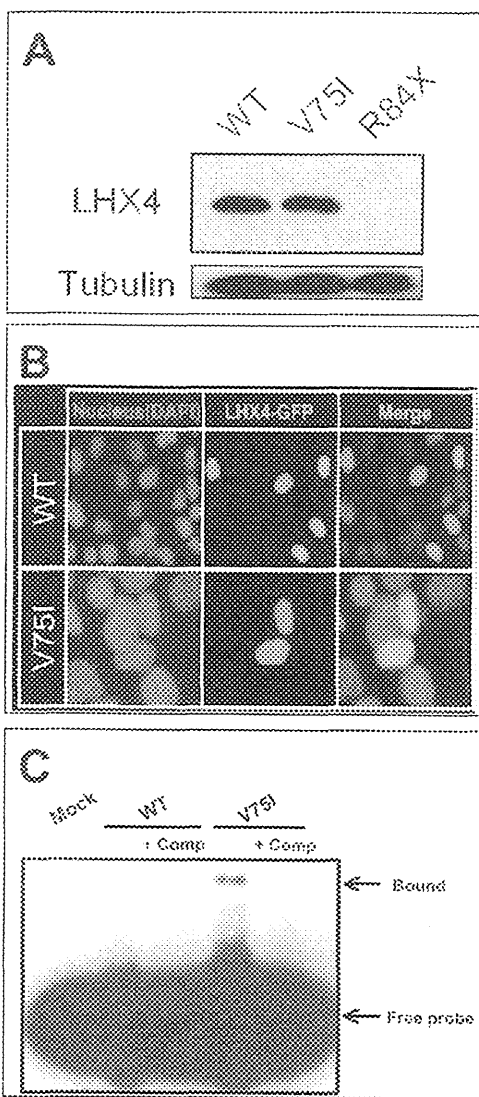


Figure 4. Functional characterization of two mutant *LHX4*. *A*, Protein expression level of myc-tagged WT and two *LHX4* mutants was assessed by western blot using a monoclonal anti-myc antibody. The expression of V75I *LHX4* was comparable to that of WT, whereas R84X *LHX4* was not detected. Tubulin was used as a control. *B*, Subcellular localization analysis. For subcellular localization analyses, we visualized and photographed COS7 cells transfected with GFP-tagged *LHX4* using a Leica TCS-SP5 laser scanning confocal microscope, after mounting the cells in Vectashield-DAPI solution. The WT and V75I *LHX4* are localized to the nucleus. *C*, EMSA experiments. WT *LHX4* showed specific binding to the elements, which was competed by excess amount of (200 times) cold competitors. The V75I *LHX4*, which has an intact HD, bound with similar or slightly high efficiency to the WT *LHX4*. doi:10.1371/journal.pone.0046008.g004

currently known genes responsible for CH. Further studies are required to understand the pathogenesis of CH.

References

- Romero CJ, Nesi-França S, Radovick S (2009) The molecular basis of hypopituitarism. *Trends Endocrinol Metab* 20:506–516.
- Kelberman D, Rizzotti K, Lovell-Badge R, Robinson IC, Dattani MT (2009) Genetic regulation of pituitary gland development in human and mouse. *Endocr Rev* 30:790–829.
- Pfaffle R, Klammt J (2011) Pituitary transcription factors in the aetiology of combined pituitary hormone deficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 25:43–60.
- de Graaff LC, Argente J, Veenma DC, Drent ML, Uitterlinden AG, et al. (2010) *PROP1*, *HESX1*, *POU1F1*, *LHX3* and *LHX4* mutation and deletion screening and *GH1 P89L* and *IVS3+1/+2* mutation screening in a Dutch nationwide cohort of patients with combined pituitary hormone deficiency. *Horm Res Paediatr* 73:363–371.
- Dateki S, Fukami M, Uematsu A, Kaji M, Iso M, et al. (2010) Mutation and gene copy number analyses of six pituitary transcription factor genes in 71

To date, eight families carrying a *LHX4* mutation have been reported [5,13–17]. We identified two novel mutations in *LHX4* (c.249-1G>A, p.V75I). Although both mutations were associated with impaired transactivation of *POU1F1* and α *GSU* without dominant-negative effects, indicating haploinsufficiency, the mechanism behind the loss of function resulting from these two mutations seems to be different. We did not detect R84X *LHX4* on western blotting, indicating that the protein expression is markedly reduced due to the protein's instability. On the other hand, western blotting, visualization of subcellular localization, and DNA binding test revealed no significant difference between the wild type and V75I *LHX4* variant. Val75 is a highly conserved amino acid located in the LD (FIG. 1C), which is important for protein-protein interaction, suggesting that substitution of Val75 to Ile results in defective interactions with transcriptional cofactors.

A striking finding of our report is that the proband, who carried the c.249-1G>A *LHX4* mutation, exhibited a gradual loss of ACTH. Although late onset ACTH deficiency is well known in CH patients with *PROP1* mutations [18–20] and *LHX3* [21], our study showed, for the first time, that a gradual loss of ACTH should be a point of concern among CH patients with *LHX4* mutations. Thus, this study suggests careful follow-up monitoring of the hypothalamic-pituitary-adrenal function in CH patients with *LHX4* mutations even if ACTH deficiency is not apparent at first evaluation. The patient's elder brother and sister were of normal adult height and had normal baseline hormonal levels. Even though this report is not the first description of the wide phenotypic spectrum in *LHX4* mutation carriers [13–17], it is noteworthy that *LHX4* mutation carriers can clinically and endocrinologically present as normal, even though the mutation is nonfunctional. The phenotypic variation documented in this study for patients with MPHD with mutations in *LHX4*, including dissimilarity within probands from the same pedigree, is likely partly due to the impact of other genes that are important but have not been recognized in pituitary development.

In summary, we found that only 3.3% of Japanese patients had mutation. *LHX4* mutation carriers exhibit wide phenotypic variability and can present as normal clinically and endocrinologically, even though they had a nonfunctional mutation. Gradual loss of ACTH should be monitored in CH patients with *LHX4* mutations.

Acknowledgments

We thank Kazue Kinoshita for technical assistance; Dr. Hirofumi Ohashi for establishing the Epstein-Barr virus transformed lymphocytes from the patient. We also thank Professor Takao Takahashi for his fruitful discussion of our study.

Author Contributions

Conceived and designed the experiments: MT SN TH. Performed the experiments: MT. Analyzed the data: MT. Contributed reagents/materials/analysis tools: TI MI NA SN YH YA KM MA. Wrote the paper: MT TH.

- patients with combined pituitary hormone deficiency: identification of a single patient with *LHX4* deletion. *J Clin Endocrinol Metab* 95:4043–4047.
6. Reynaud R, Gueydan M, Saveanu A, Vallette-Kasic S, Enjalbert A, et al. (2006) Genetic screening of combined pituitary hormone deficiency: experience in 195 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 91:3329–3336.
 7. Cogan JD, Wu W, Phillips JA 3rd, Arnhold IJ, Agapito A et al. (1998) The *PROP1* 2-base pair deletion is a common cause of combined pituitary hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 83:3346–3349.
 8. McLennan K, Jeske Y, Cotterill A, Cowley D, Penfold J, et al. (2003) Combined pituitary hormone deficiency in Australian children: clinical and genetic correlates. *Clin Endocrinol* 58:785–794.
 9. Rainbow LA, Rees SA, Shaikh MG, Shaw NJ, Cole T, et al. (2005) Mutation analysis of *POUF-1*, *PROP-1* and *HESX-1* show low frequency of mutations in children with sporadic forms of combined pituitary hormone deficiency and septo-optic dysplasia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 62:163–168.
 10. Machinis K, Amselem S (2005) Functional relationship between *LHX4* and *POU1F1* in light of the *LHX4* mutation identified in patients with pituitary defects. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 5456–5462.
 11. Radovick S, Nations M, Du Y, Berg LA, Weintraub BD, et al. (1992) A mutation in the *POU*-homeodomain of *Pit-1* responsible for combined pituitary hormone deficiency. *Science* 257:1115–1118.
 12. Crofton PM, Don-Wauchope AC, Bath LE, Kelnar CJ (2004) Cortisol responses to the insulin hypoglycaemia test in children. *Horm Res* 61:92–97.
 13. Machinis K, Pantel J, Netchine I, Léger J, Camand OJ, et al. (2001) Syndromic short stature in patients with a germline mutation in the LIM homeobox *LHX4*. *Am J Hum Genet* 69:961–968.
 14. Tajima T, Hattori T, Nakajima T, Okuhara K, Tsubaki J, et al. (2007) A novel missense mutation (P366T) of the *LHX4* gene causes severe combined pituitary hormone deficiency with pituitary hypoplasia, ectopic posterior lobe and a poorly developed sella turcica. *Endocr J* 54:637–641.
 15. Pfaeffle RW, Hunter CS, Savage JJ, Duran-Prado M, Mullen RD, et al. (2008) Three novel missense mutations within the *LHX4* gene are associated with variable pituitary hormone deficiencies. *J Clin Endocrinol Metab* 93:1062–1071.
 16. Castinetti F, Saveanu A, Reynaud R, Quentien MH, Buffin A, et al. (2008) A novel dysfunctional *LHX4* mutation with high phenotypical variability in patients with hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab* 93:2790–2799.
 17. Tajima T, Yorifuji T, Ishizu K, Fujieda K (2010) A novel mutation (V101A) of the *LHX4* gene in a Japanese patient with combined pituitary hormone deficiency. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 118: 405–409.
 18. Mendonca BB, Osorio MG, Latronico AC, Estefan V, Lo LS, et al. (1999) Longitudinal hormonal and pituitary imaging changes in two females with combined pituitary hormone deficiency due to deletion of A301, G302 in the *PROP1* gene. *J Clin Endocrinol Metab* 84:942–945.
 19. Asteria C, Oliveira JH, Abucham J, Beck-Peccoz P (2000) Central hypocortisolism as part of combined pituitary hormone deficiency due to mutations of *PROP-1* gene. *Eur J Endocrinol* 143:347–352.
 20. Pernasetti F, Toledo SP, Vasilyev VV, Hayashida CY, Cogan JD, et al. (2000) Impaired adrenocorticotropin-adrenal axis in combined pituitary hormone deficiency caused by a two-base pair deletion (301-302delAG) in the *prophet of Pit-1* gene. *J Clin Endocrinol Metab* 85:390–397.
 21. Bonfig W, Krude H, Schmidt H (2011) A novel mutation of *LHX3* is associated with combined pituitary hormone deficiency including ACTH deficiency, sensorineural hearing loss, and short neck-a case report and review of the literature. *Eur J Pediatr* 170:1017–1021.
 22. Ito J, Tanaka T, Horikawa R, Okada Y, Morita S, et al. (1993) Serum LH and FSH levels during GnRH tests and sleep in children. *J Jpn Pediatr Soc (in Japanese)* 97:1789–1796.
 23. Crofton PM, Don-Wauchope AC, Bath LE, Kelnar CJ (2004) Cortisol responses to the insulin hypoglycaemia test in children. *Horm Res* 61: 92–97.
 24. Fujieda K, Shimazu A, Hanyuu K, Tanaka T, Yokoya S, et al. (1996) Clinical evaluation of serum IGF-I, IGF-II and IGFBP-3 measured by IRMA kits in childhood. *Clinical Endocrinology (in Japanese)* 44: 1229–1239.
 25. Japan Public Health Association (1996) Normal biochemical values in Japanese children (in Japanese). Tokyo: Sanko Press.



小児の手指にみられる軟骨性腫瘍類似疾患

関 敦 仁* 宮 崎 馨* 高 山 真 一 郎*

要旨：小児期からみられる軟骨性腫瘍類似疾患の中で、多発性軟骨性外骨腫症、内軟骨腫症、メタコンドロマトーシスについて解説し、自験例を含めて手指を中心に治療法を紹介した。手指に発生した外骨腫は関節内発生例では直接変形や可動域制限につながるため、異常な軟骨面を含めて切除する。Buddy taping が早期運動療法に役立つ。成長軟骨に関わる腫瘍は側屈変形や成長障害の原因になるため、成長軟骨が確認できるまで架橋部を切除する必要がある。多発性外骨腫症や内軟骨腫症の前腕変形では腫瘍切除と仮骨延長が有効である。メタコンドロマトーシスはまれな疾患とされているが、まずは存在を認識することが必要である。この疾患では外骨腫と内軟骨腫の両方がみられ、骨端軟骨の小石灰化像が特徴である。軟骨性骨腫瘍の性質を把握することは治療方針を決定する上で重要である。

はじめに

外傷により指骨を骨折して来院した成人患者で、X線撮影により内軟骨腫が判明したという症例は比較的良好に経験するものと思われる。一方、小児の手指軟骨性腫瘍については当院の場合、多発性軟骨性外骨腫症の診断のもとに受診し、手指の病変が見つかる場合が多い。

本稿では、小児患者の手指に発生する多発性軟骨性腫瘍類似疾患のうち比較的良好に認められる多発性軟骨性外骨腫症、内軟骨腫症、まれではあるがX線像が似ているメタコンドロマトーシスについて解説する。

* Atsuhito SEKI et al, 国立成育医療研究センター, 整形外科

Infantile phalangeal disorders in multiple cartilaginous exostoses, enchondromatosis and metachondromatosis

Key words : Multiple cartilaginous exostoses, Enchondromatosis, Metachondromatosis

I. 多発性軟骨性外骨腫症 multiple cartilaginous exostoses

家族性多発性外骨腫症 (hereditary multiple exostoses) や多発性骨軟骨腫症 (multiple osteochondromatosis) とも呼ばれる。

常染色体優性遺伝の形式をとる遺伝性の高い疾患である。発生頻度は5万人から10万人に1人の割合で、約90%が家族性である。責任遺伝子は、exostosin 1 (EXT1, 8q24.1), exostosin 2 (EXT2, 11p12-p11), exostosin 3 (EXT3, 19p) とされ、なかでも前二者の変異により軟骨細胞分化の抑制が障害され、異所性の骨軟骨形成が起こるとされており、本疾患の約70%を占める¹⁾²⁾。

本疾患の特徴として、四肢長管骨の骨幹端や扁平骨に、有茎または広基性の外骨腫がみられる(図1)。手指では中節骨、基節骨、中手骨にもみられ、独特の形状を呈する。発生形状の分類を示す(表1)³⁾。また、成長軟骨近傍に発生した場合に骨の成長障害をきたすことがあり、指・上下肢短縮や

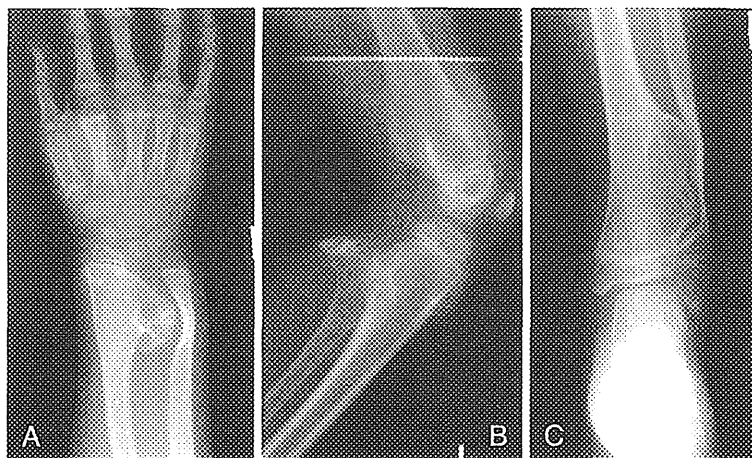


図 1 多発性軟骨性外骨腫症
四肢に好発する。

- A 橈骨遠位に外骨腫を認める。腫瘍は尺骨を圧迫し尺骨の変形と菲薄化を惹起している。腫瘍を切除すると尺骨変形は徐々に回復する。
- B 膝周囲は特に好発部位である。大腿骨後内方へ突出する場合、周囲筋と接触する部位に運動時痛を感じることもある。
- C 脛骨遠位骨幹端の外骨腫。腓骨の変形と菲薄化をもたらしている。

脚長差のほかに上肢では尺骨短縮とそれに伴う橈骨の弯曲異常を認める場合がある。

治療は、関節可動域制限や運動時痛の原因と考えられる場合に外骨腫切除術を行うことが多い。軟骨帽を完全に切除することが重要である。指骨の関節内発生例に対しては関節軟骨とともに切除する場合がある。関節軟骨の温存のために矯正骨切り術のみを行えば、腫瘍の増大とともに側屈変形や可動域制限が増悪する。当院では、関節軟骨を含めて外骨腫を切除して指骨アライメントを矯正し、隣接指との buddy taping のもとに早期に屈伸運動を行う治療を行っている (図 2)。また、成長軟骨に影響して指節骨の短縮を惹き起こす場合があり、その際は成長軟骨が見えるまで骨腫部分を切除している (図 3)。前腕の変形に対しては変形の原因や対象年齢を考慮する。尺骨遠位成長軟骨部分に外骨腫を認め、尺骨の短縮と橈骨の弯曲変形を合併した場合は外骨腫の切除と尺骨延長を行う (図 4)。患者の成長軟骨が保たれていれば橈骨の弯曲は尺骨の延長につれて改善する。足関

節の外反変形に対しては脛骨骨切り術、数 cm 以上の下肢脚長差に対しては成長期であれば成長軟骨抑制、成長終了後は骨延長を考慮する。


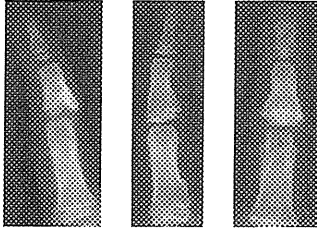

悪性転化については 0.9~5% とされており、肩甲骨や骨盤など体幹近くに発生した外骨腫が 30 歳以降に二次性軟骨肉腫となる傾向がある¹⁾。疼痛の出現、腫瘍の増大、単純 X 線像での顕著な石灰化、骨シンチグラフィで異常集積像の増加などがあれば悪性転化を疑い、切除する。二次性軟骨肉腫に対する放射線療法や化学療法の有効性は確立されていない。

II. (多発性)内軟骨腫症 (multiple)enchondromatosis

少なくとも 2 つ以上の骨に軟骨性腫瘍が認められるもので、遺伝子変異 (PTHRL1) の報告もあるが散発性が多い⁴⁾⁵⁾。最初の報告者から Ollier 病とも呼ばれる。

幼児期から少年期にかけて多発性に内軟骨腫を認め、長管骨の関節近傍や扁平骨に膨隆像と骨皮

表 1 手指に発生した外骨腫の分類³⁾

Type	腫瘍の局在	X線正面像
A	成長軟骨の反対側の骨幹端から骨端に発生 (基節骨頭に発生した例)	
B	成長軟骨近傍から発生 (いずれも中節骨基部に発生)	
C	骨幹端の隆起性病変 (中節骨骨幹端より末梢の骨隆起を認める)	

局在により Type A, B, C に分けた。Type A は X 線で確認できる骨端線と反対側に発生する例で基節骨・中手骨では骨頭周囲に認める。Type B は骨端線にかかる外骨腫で基節骨・中手骨基部に発生したもの。成長軟骨に対する影響により側屈や短縮の原因になると考える。Type C は骨幹部寄りに骨隆起を認めるもの。Type B に対して発生時期の違いによることも考えられる。

質の菲薄化を認める。それにより関節変形や可動域制限、骨の成長障害・短縮をきたす。同側の上・下肢など片側優位に発生することが多い。指節骨・中手骨が多く、次いで趾節骨・中足骨、大腿骨、上腕骨、橈・尺骨に多くみられる (図 5)。

治療は、関節可動域制限や脚長差などの機能障害や骨の病的骨折に対して行われ、骨延長や矯正骨切りが適用される。単発性の内軟骨腫と異なり、多発する腫瘍すべてを腫瘍切除 (および骨移植) することは不可能である。手指に多発した場合は機能的に支障なければそのまま経過観察する。病的骨折が疑われた際は病巣搔爬ののちにハイドロキシアパタイトを挿入して良好な結果が得られた

との報告がある⁴⁾。多発性外骨腫症と同様に尺骨短縮により橈骨が弯曲した例では、成長軟骨が保たれていれば尺骨延長することにより前腕の変形を矯正できる (図 6)。

悪性転化は、壮年期以降で 10~30%とされており、単発性内軟骨腫の場合の 1%に比して、かなり高率である。腫瘍の急速な増大を認めた場合、生検による診断が必要である。

また、1942 年に Carleton が血管腫と多発性内軟骨腫を合併した先天異常症候群を過去の報告者にちなんで Maffucci 症候群と定義した⁴⁾。血管腫は海綿状あるいは毛細血管性血管腫が多く、皮内・皮下・粘膜・内臓に発生する。まれな疾患で、

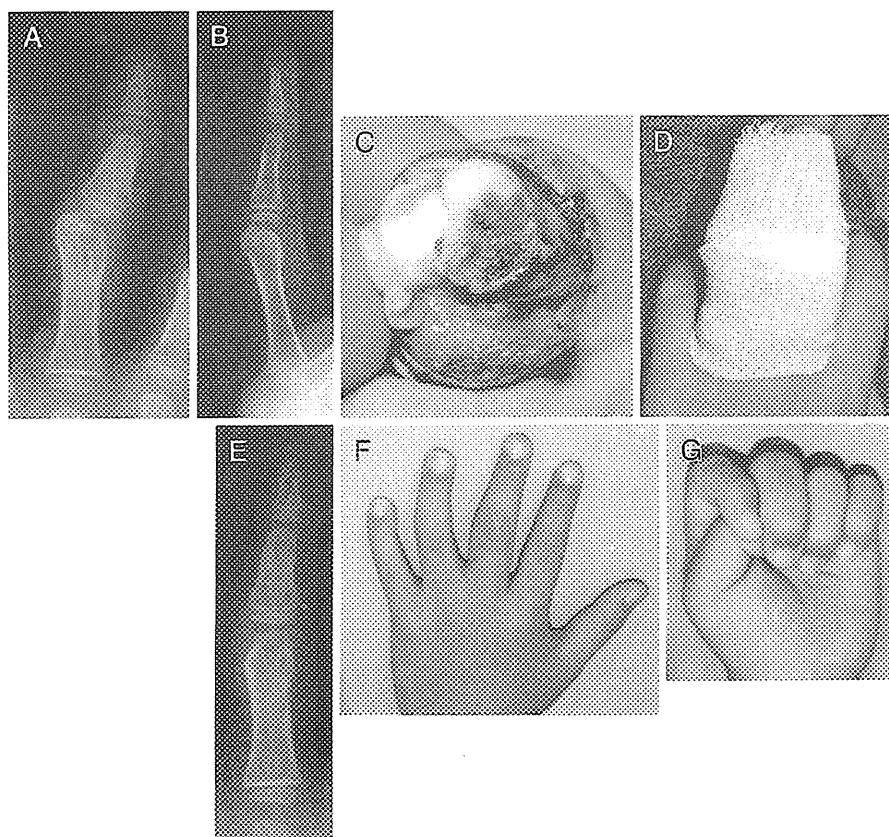


図 2 基節骨頭に発生した外骨腫症例

- A 右中指 X 線正面像。基節骨頭の尺側に骨隆起を認める。
- B 右中指 X 線側面像。骨頭背側に骨隆起を認める。
- C 術中所見。側副靭帯を一旦切離して関節面を展開し、外骨腫を切除した。
- D 早期運動療法を行うため隣接環指と buddy taping とした。
- E 術後7カ月、正面像。アライメント良好で関節裂隙も保たれている。
- F 伸展位アライメントは問題ない。PIP に若干の撓屈を認める。
- G 屈曲位では隣接指との overlap なく、良好な機能を獲得した。

軟骨肉腫への悪性転化以外に血管肉腫・リンパ管肉腫、さらにほかの悪性腫瘍の合併例が報告されている。

Ⅲ. メタコンドロマトーシス metachondromatosis

多発性軟骨性外骨腫症に類似する外骨腫を伴う疾患で、1971年に Maroteaux が報告して命名した⁶⁾。手足に多発性外骨腫様の骨隆起と内軟骨腫様 X 線像を認める。関節軟骨にみられる小石灰

化陰影が特徴である(図7)。また、骨盤や大腿骨大転子部・長管骨骨幹端では内軟骨腫様変化がみられる(図8)。

まれな疾患とされているが、Beals は多発性外骨腫症と報告された91家系のうち3.3%が本疾患であったとしている⁶⁾。遺伝形式は常染色体優性遺伝と考えられており、近年、Bowen ら⁷⁾が11家族のうち4家族に PTPN11 の変異がみられたことを報告した。

本疾患と多発性軟骨性外骨腫症の相違点につい

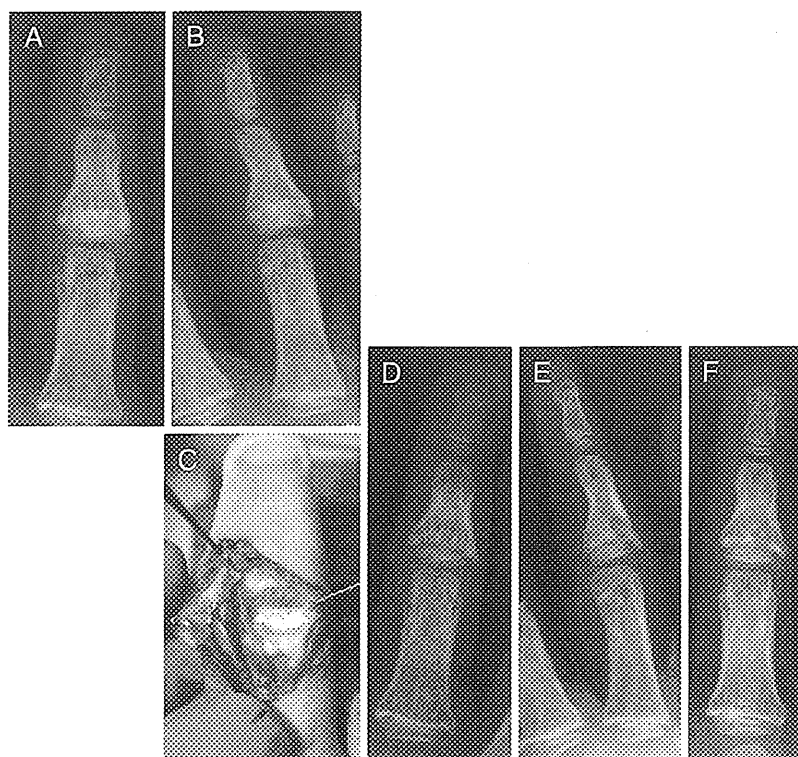


図 3 中節骨基部骨幹端に発生して短縮をもたらした症例（6歳男児）

- A 右中指 X 線正面像。中節骨基部骨端線が架橋されている。
 B 右中指 X 線斜位像。中節骨骨端線背側に骨性架橋を認める。
 C 術中所見。指背腱膜を切開して関節面背側を展開。架橋した外骨腫を切除したところで、成長軟骨層を認める。
 D・E 手術直後の X 線正面像と側面像。骨性架橋は切除され、骨端線を確認できる。
 F 術後 1 年半の X 線正面像。1 年半経過しても骨端線は開存している。

でのまとめを示す（表 2）。

治療であるが、腫瘍の自然消退がみられる場合もあるので、手指の関節内や近傍に発生したための関節変形や可動域制限がなければ経過観察でよい場合もある。ただし、骨頭のペルテス様変化が報告されており、注意を要する。悪性化の報告は、2010 年に初めて脛骨近位部の軟骨肉腫が 1 例報告されたのみである⁹⁾。

指骨に発生した腫瘍が自然消退した姉妹例を示す（図 9）。姉では脛骨近位の骨端軟骨に発生した石灰化または骨病変がそのまま通常の骨化核と融合して関節変形を遺残せず、正常像となった（図

10）。

おわりに

小児期からみられる軟骨性腫瘍類似疾患の中で、多発性軟骨性外骨腫症、内軟骨腫症、メタコンドロマトーシスについて解説し、自験例を含めて手指を中心に治療法の実際を紹介した。メタコンドロマトーシスはまれな疾患とされているが、まずは存在を認識することが必要である。軟骨性骨腫瘍の性質を把握することは治療方針を決定する上で重要である。

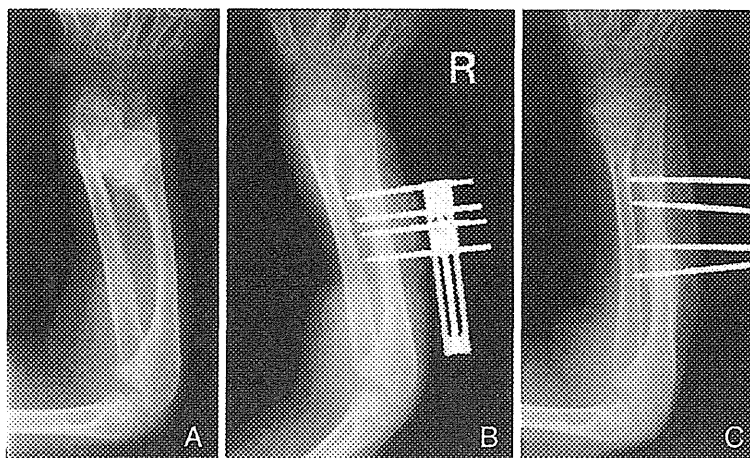


図 4 尺骨遠位の外骨腫により尺骨短縮と橈骨変形をもたらした症例
A X線像。尺骨遠位に外骨腫を認める。尺骨は軽度短縮し、腫瘍は橈骨を圧迫し橈骨の変形を惹起している。
B 手術後。外骨腫は切除され尺骨延長器が設置された。尺骨遠位部の輪郭が形成された。橈骨骨皮質の圧痕像を確認できる。
C 延長終了後。尺骨仮骨延長が進み橈骨長とのバランスが改善した。橈骨の圧痕像は remodeling により消退した。

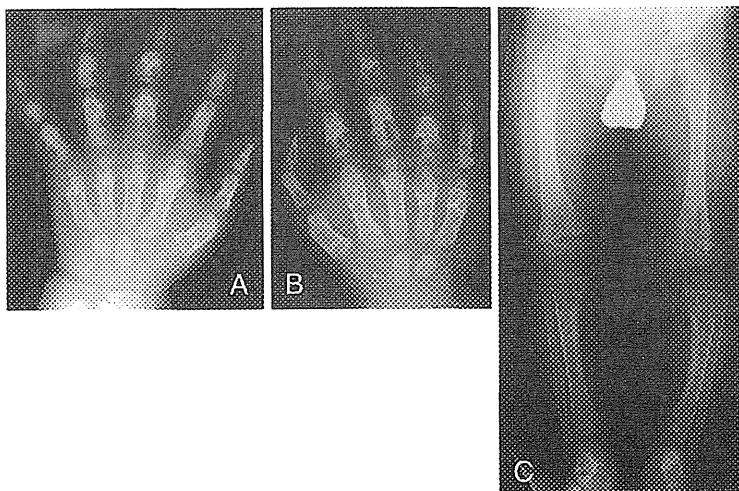


図 5 内軟骨腫症の X 線像

- A 左手指正面像。末節骨・中節骨・基節骨・中手骨すべてに内軟骨腫を認める。日常動作での痛みや不安定感はないことが多いが、骨折に注意を要する。
B 右手指正面像。左側と同様。
C 両下肢正面像。左側優位に大腿骨・脛骨ともに骨幹端に内軟骨腫を認めるが、右側にも存在する。左下腿は軽度の彎曲を認める。

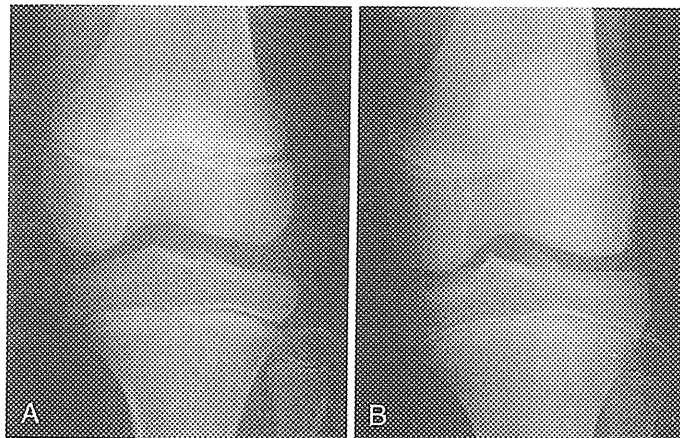


図 10 脛骨関節軟骨に発生した異常像

- A 7歳女兒における左膝正面像。脛骨内側骨端軟骨に骨化異常を認めるが、症状の訴えや徒手検査上の異常はない。
- B 11歳時。成長した骨化核と癒合し、ほぼ正常像となった。臨床症状はない。

文 献

- 1) 板東和弘ほか：多発性軟骨性外骨腫症. 最新整形外科学体系 21 (中村利孝ほか編), 中山書店, 314-317, 2007
- 2) 下村哲史：多発性軟骨性外骨腫症. 骨系統疾患マニュアル (日本整形外科学会小児整形外科委員会編), 改訂第2版, 南江堂, 134-135, 2007
- 3) 大西哲朗ほか：手術療法を行った手指外骨腫の検討. 日手会誌 26 : 82-85, 2010
- 4) 橋本伸之ほか：内軟骨腫症 (Ollier 病と Maffucci 症候群). 最新整形外科学体系 21 (中村利孝ほか編), 中山書店, 318-324, 2007
- 5) 高村和幸：内軟骨腫症 (Ollier). 骨系統疾患マニュアル (日本整形外科学会小児整形外科委員会編), 改訂第2版, 南江堂, 136-137, 2007
- 6) 和田郁雄：メタコンドロマトーシス. 骨系統疾患マニュアル (日本整形外科学会小児整形外科委員会編), 改訂第2版, 南江堂, 142-143, 2007
- 7) Bowen ME et al : Loss-of-function mutations in PTPN11 cause metachondromatosis, but not Ollier disease or Maffucci syndrome. PLoS Genet 7 : e1002050, 2011 [Epub 2011 Apr 14]
- 8) Mavrogenis AF et al : Chondrosarcoma in metachondromatosis ; a case report. J Bone Joint Surg 92-A : 1507-1513, 2010

* * *

* *

特集：知っておきたい整形外科小児外来診療 ABC

上肢の先天異常

関 敦仁*

Key words : 先天異常 (congenital anomaly), 手術 (surgery), 前腕 (forearm), 手関節 (wrist), 母指 (thumb), 指 (finger)

Abstract 小児整形外科の診療で比較的遭遇する機会の多い上肢の先天異常や X 線上特徴のあるものについて紹介した。また、分類表の項目を併記して母指多指症、三節母指、合指症、裂手症、合短指症、絞扼輪症候群、母指形成不全、内反手、Madelung 変形、Leri-Weill 異軟骨骨症などの疾患群の位置づけや治療法について画像とともに説明した。先天異常症例に対応する際には疾患に関する知識は当然必要であるが、親の精神的受容を配慮しながら個別の重傷度や問題点を踏まえて治療計画を練るべきである。また、説明は繰り返し行う必要がある。

小児整形外科の外来診療に際して、比較的遭遇する機会の多い上肢の先天異常や X 線上特徴のあるものについて紹介した。疾患名に上肢先天異常の分類項目 (表 1) を併記した¹⁾。

診察に際して知っておくべきこと

1. 上肢の発生について

受精後 2 か月間は器官発生の臨界期であり、その間は上肢の原器である肢芽は内的・外的刺激に対して損傷を受けやすい。睡眠剤サリドマイドによるあざらし肢症は、胎生 4 週に発生する肢芽に対して薬剤が化学的損傷を加えた結果とされている²⁾。5 週では手板に指板肥厚が起こり、やがて指の基となる指放線が形成される。6~7 週にかけて指放線間の細胞がアポトーシスを起こし、指間部が消退することにより、指が分離形成される。この過程がうまく働かない場合に皮膚性合指となる。指放線がなくなれば裂手症などの指の欠損を引き起こす。

2. 遺伝性について

合短指症などの横軸欠損や絞扼輪症候群には遺伝性が認められない。それ以外は両側発症例に遺伝性を疑うが、疾患により様々である。また、同一家系内発生では母指多指症で 3~5% であるが、小指多指症では 16~30% と多くなる³⁾。

3. 親のストレスと医師の対応

出生前診断が行われるようになり、産科医の行うエコー検査で先天異常を出産前に指摘される場合があるが、産後に整形外科を受診する段階でも親や親族の精神的な受け入れは十分でないことが多い。そこで医師は病状と治療方法の説明をわかりやすく繰り返し行う必要がある。特にまず当面何をすべきかを指導することが重要である。治療計画や展望については受診時に繰り返し説明する。小児科を受診していない場合は、内科的異常の検索を依頼する必要がある。

上肢の異常について

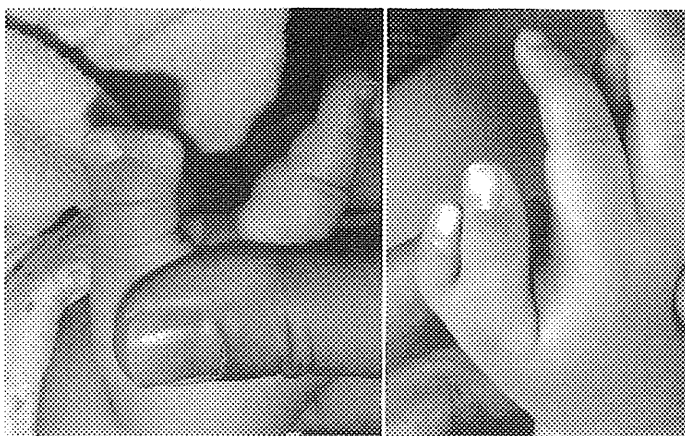
1. 手指の異常

手指の先天異常については多岐にわたる。分類表の項目からいくつか紹介する。

* Atsuhito SEKI, 〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1 国立成育医療研究センター整形外科, 医長

表 1. 手の先天異常分類(日本手外科学会先天異常委員会改訂版 2000 年)
簡略化して紹介する.

- I. 形成障害(発育停止)：上肢の一部あるいは全体が形成されない異常
- A 横軸形成障害(合短指症)
 - B 縦軸形成障害(橈側列形成不全 尺側列形成不全)
 - C あざらし肢症
 - D 筋腱形成障害
 - E 爪形成障害
- II. 分化障害：皮膚・骨・関節・筋・神経・血管などの構成単位がいったんは形成されたが、最終的な段階まで分化しなかった異常
- A 先天性骨癒合症(橈尺骨癒合症, 中手骨癒合症など)
 - B 先天性橈骨頭脱臼
 - C 指関節強直
 - D 拘縮・変形(多発性関節拘縮症, 風車翼手, 屈指症, Madelung 変形など)
 - E 腫瘍類似疾患(血管腫, リンパ管腫, 神経線維腫症など)
- III. 重複：指の数が過剰に形成される異常
- A 母指多指症
 - B 中央列多指症
 - C 小指多指症
 - D 対立可能な三節母指
 - E その他の過剰指節(症)
 - F 鏡手
- IV. 指列誘導異常：手板内に指放線が誘導され指の数が決まる際の障害
- A 軟部組織：皮膚性合指, 過剰な指間陥凹
 - B 骨組織：骨性合指, 中央列多指, 裂手, 三節母指, 複合裂手
- V. 過成長
- A 巨指症
 - B 片側肥大
- VI. 低成長
- A 小手(症)
 - B 短指(症)
 - C 斜指(症)
- VII. 絞扼輪症候群：いったん形成された上肢に障害が加わり発現する異常
絞扼輪・リンパ浮腫・先端合指・切断型
- VIII. 骨系統疾患および先天異常症候群の部分症(Apert 症候群, Leri-Weill 異軟骨骨症, VATER 連合など)
- IX. その他(分類不能例を含む)



a|b

図 1.
母指多指症

- a：末節部で爪が重複している。ほぼ同等の大きさ。
- b：MP 関節から末梢で重複している。

1) 母指多指症(III. 重複-A)

先天異常のなかでは多く、多指症は約 1,000 人に 1 人といわれる。母指多指症は、末節骨の分

岐・重複から中手骨までの分岐・重複までの様々な型がみられる(図 1, 2)。X 線像に基づいた、日本手外科学会の分類を表に示す(表 2)。一般に橈



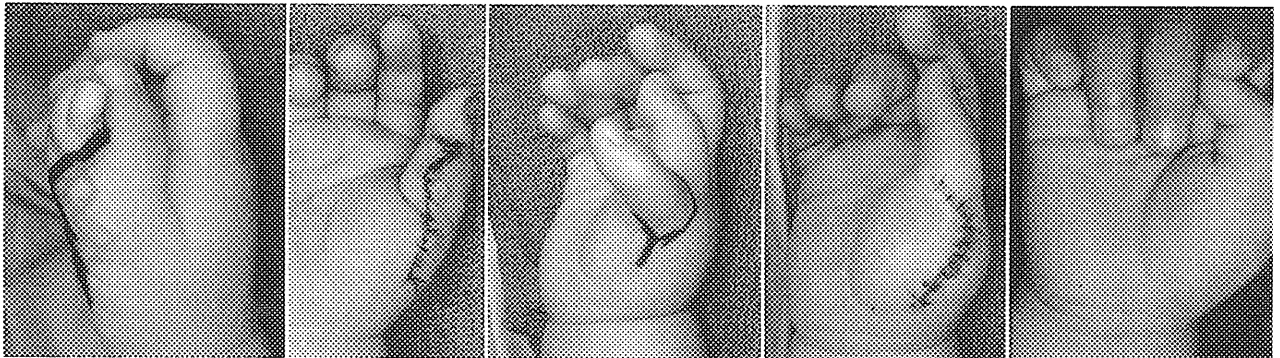
a|b|c|d

図 2. 母指多指症の X 線像

- a : 末節骨が重複した 2 型. 重複に見えても軟骨性に癒合している場合がある.
- b : 基節骨以遠が重複した 4 型
- c : 4 型であるが橈側指は三節母指となっている. 日手会分類では「三節母指を伴った 4 型」と表記する.
- d : 中手骨が分岐した 5 型

表 2.
母指多指症分類(日手会 2000 年)
X 線像で評価する.

1 型	末節骨の分岐
2 型	末節骨の重複
3 型	基節骨の分岐とそこから指先部までの重複
4 型	基節骨から指先まで重複
5 型	中手骨の分岐とそこから指先部までの重複
6 型	中手骨から指先まで重複
7 型	浮遊母指様の重複余剰指
8 型	その他



a|b|c|d|e

図 3. 母指多指の治療

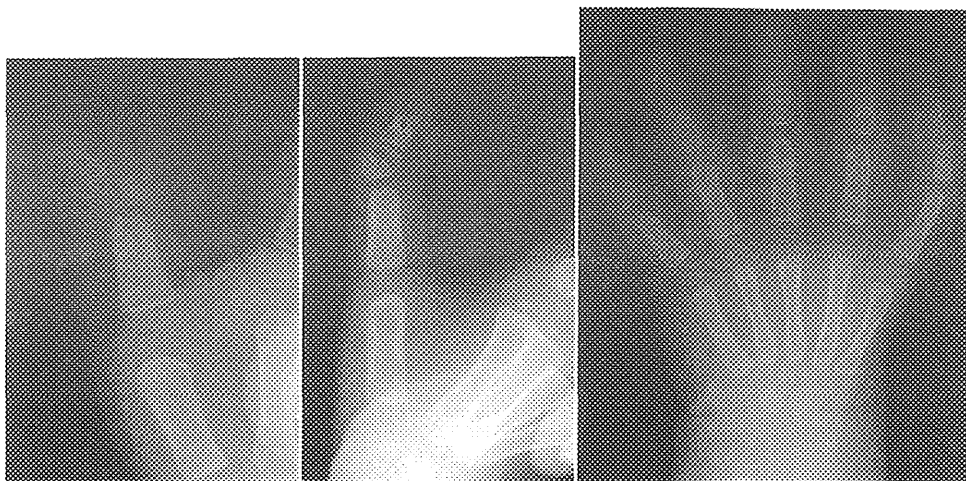
- a : 3 型の手術. 切除するほうに皮弁を膨らませて骨と筋を処理した後で皮弁を形成しながら縫合する. 短母指外転筋を再縫着する.
- b : a の縫合終了後. 安静時肢位で自然な軽度回内位をとる.
- c : 4 型の手術
- d : 余剰指についての短母指外転筋の分岐部を尺側指の背側に縫着. 自然な軽度回内位をとる.
- e : 創跡は目立たない.

側指が尺側より低形成であるが, 1, 2 型ではほぼ同等の例もある(図 1-a). 手術は橈側の余剰指を切除することが多い. 単純な皮切・縫合で仕上げ

るほうが目立たないことが多い(図 3).

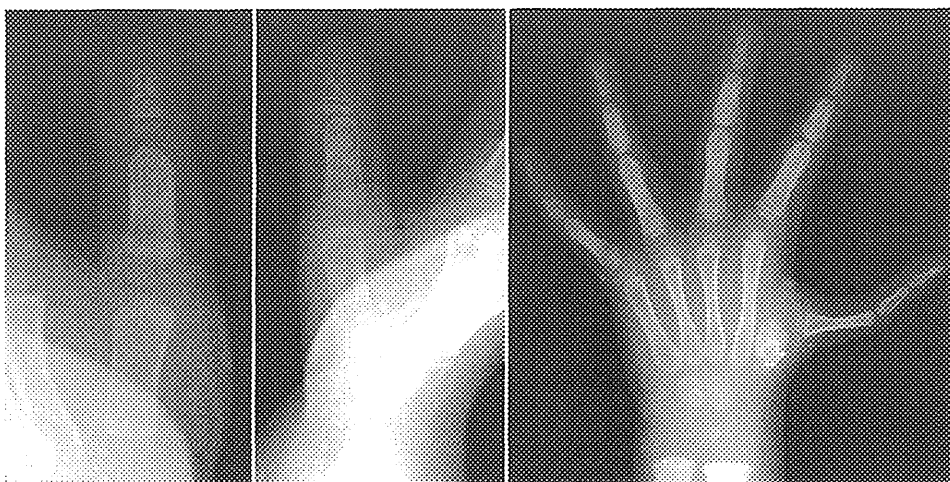
2) 対立可能な三節母指(Ⅲ. 重複-D)

母指の基節骨と末節骨の間に小さな骨化核を認



a|b|c

図 4.
三節母指の X 線像
a : 末節骨と基節骨間に小さく丸い骨化核を認める。
b : 末節骨が重複しているように見える。余剰指節はやや大きく、三角形を呈する。この部分で母指は尺屈している。
c : 対立できない三節母指。母指球筋がない。



a|b|c

図 5.
三節母指の治療
a, b : 余剰指節を摘出して鋼線を 3~4 週留置
c : 対立不能の三節母指は、母指化術を行い対立位に設置した。

める程度のものや、中節骨様となる例がある(図 4)。末梢は尺屈していることが多い。また、他の指に対して対立位をとれず、母指としてのつまみができない場合は(対立可能ではない)三節母指、または五指手と呼ばれる(図 4-c)。

治療は中節骨に相当する余剰指節を摘出して靭帯を縫縮し、一時的鋼線刺入固定を行う(図 5-a, b)。年長になると末梢側の関節固定術とともにアライメントの矯正を行う。五指手の場合は、母指化術を行う(図 5-c)。

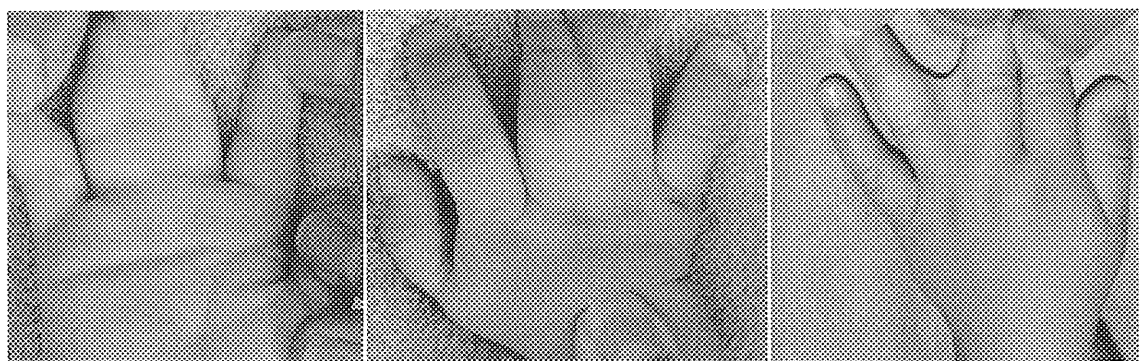
3) 合指症(Ⅳ. 指列誘導異常-A 軟部組織)

2,000~7,000 人に 1 人といわれる。皮膚性合指と骨性合指がある。胎生期に手指が形成される過程で、5 本の指放線が分離・形成される。この分離がうまく誘導されない場合は皮膚性合指となり、指放線が癒合すると骨性合指となる。指先ま

での完全皮膚性合指に対して、指間部のみずかきが高いだけの例は不全合指と呼ばれる(図 6)。

治療は皮膚性合指の場合、皮弁形成と植皮を行う。背側矩形皮弁から指間を形成する。掌側は指皮線に沿うものとそれを結ぶ斜めの線で作図して瘢痕拘縮を予防する(図 7-a~c)。術後の植皮部色素沈着が少ないため、採皮は足内側から行っている(図 7-d)。植皮の際に細かい縫合が必要である(図 8)。この操作の後に鋼線を指先から刺入して、皮膚が生着するまで指の術後安静を図る。骨性合指の治療も同様に皮弁形成と植皮を行うが、骨を分離した際に関節の動揺が顕著となることもあり、鋼線固定は長めに留置している(図 9)。

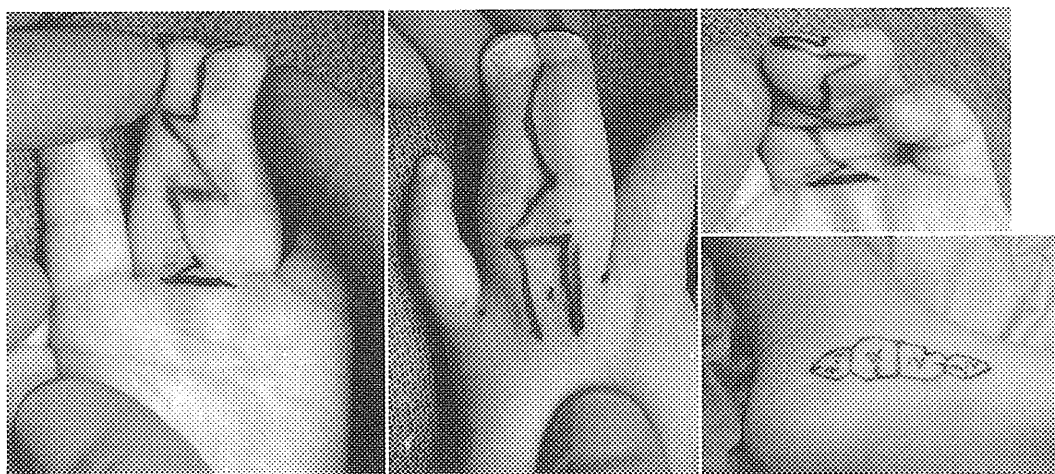
他にみられる合指として Apert 症候群の骨性合指(Ⅷ. 骨系統疾患)⁴⁾(図 10)、絞扼輪症候群の部分症である先端合指症、合短指症などがあるが



a|b|c

図 6. 合指症

- a : 中指・環指間の皮膚性合指. 掌側から観察
- b : aと同じ. 背側から.
- c : 不全合指. 水かきが高くなっている.



a|b|c
d

図 7. 合指症の皮切デザイン

- a : 掌側は指皮線に沿うものと,それを結ぶ斜めの線で作図して癒痕拘縮を予防する.
- b : 背側矩形皮弁から指間を形成する. Zig-zag 切開は掌側に比して浅い.
- c : 爪郭を形成するための指先部デザイン
- d : 足内側部からの採皮. あらかじめ滅菌した紙で採型してまとめて採皮部に記す.

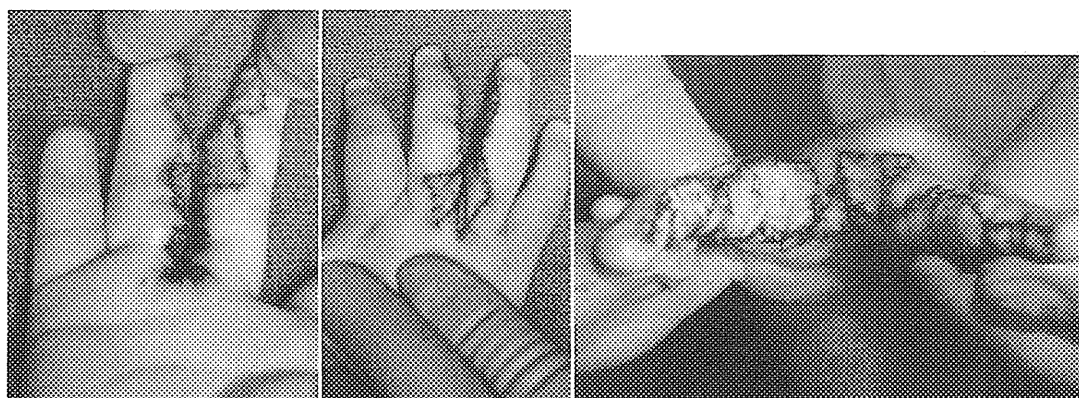
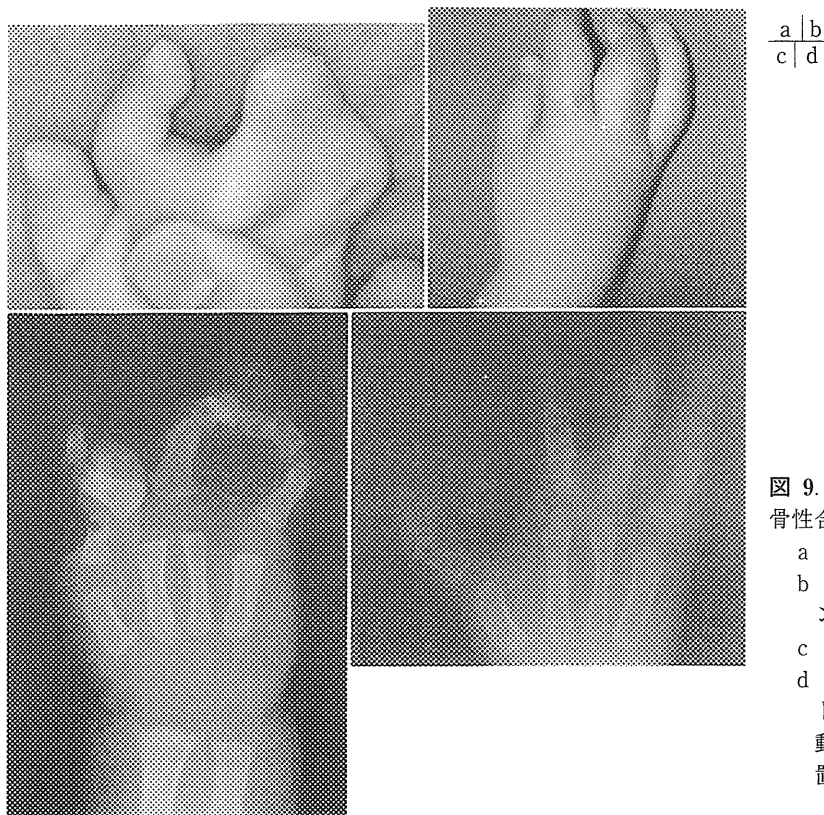


図 8. 合指症に対する分離・皮弁形成・植皮後

細かく縫合する. この後指の安静を目的として指先部から鋼線を刺入する.
皮膚用吸収糸を使えば鎮静・麻酔下の抜糸は不要.

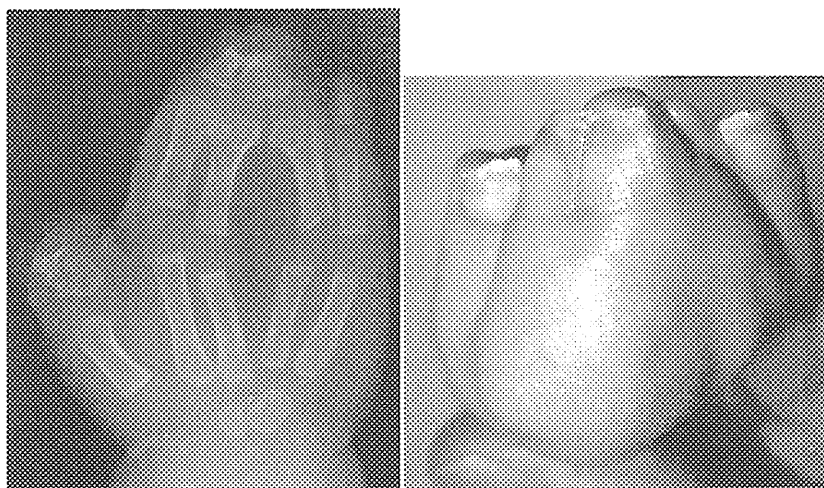


a | b
c | d

図 9.

骨性合指の治療

- a : 治療前の外観
- b : 治療後の外観. 分離後アライメントも改善している.
- c : 治療前の X 線像
- d : 治療後の X 線像. アライメント改善. 骨性合指では分離後関節動揺があれば鋼線をやや長めに留置する.



a | b

図 10.

Apert 症候群にみられる骨性合指

- a : 末節骨が癒合している. 中指環指間基節骨同士は開いている.
- b : 示指・中指・環指の爪が連続している.

指列誘導異常には分類されない.

4) 裂手症(Ⅳ. 指列誘導異常-B 骨組織)

指放線が余分に形成されると多指になるが, 中央指列(示指, 中指, 環指)の指放線の異常形成と癒合, 欠損により中央列多指と裂手が発生すると考えられている. 深い指間陥凹を認める(図 11).

治療は指間陥凹を形成するとともに第一指間を

形成する. 中手骨が遺残する場合は骨切り術により中手骨の乗り換えを行うとよい(図 12). 皮弁作成では近年 Upton 法が注目されている⁵⁾(図 13).

5) 合短指症(Ⅰ-A. 横軸形成障害)

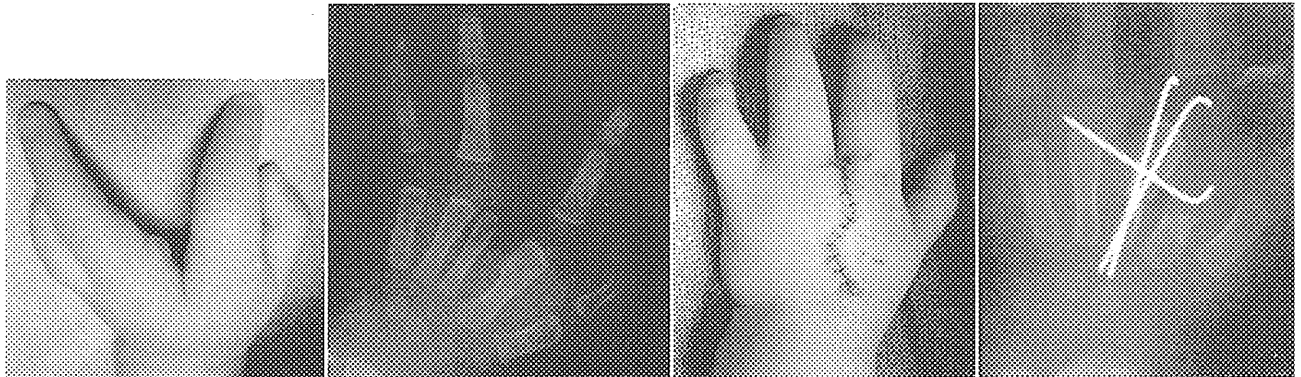
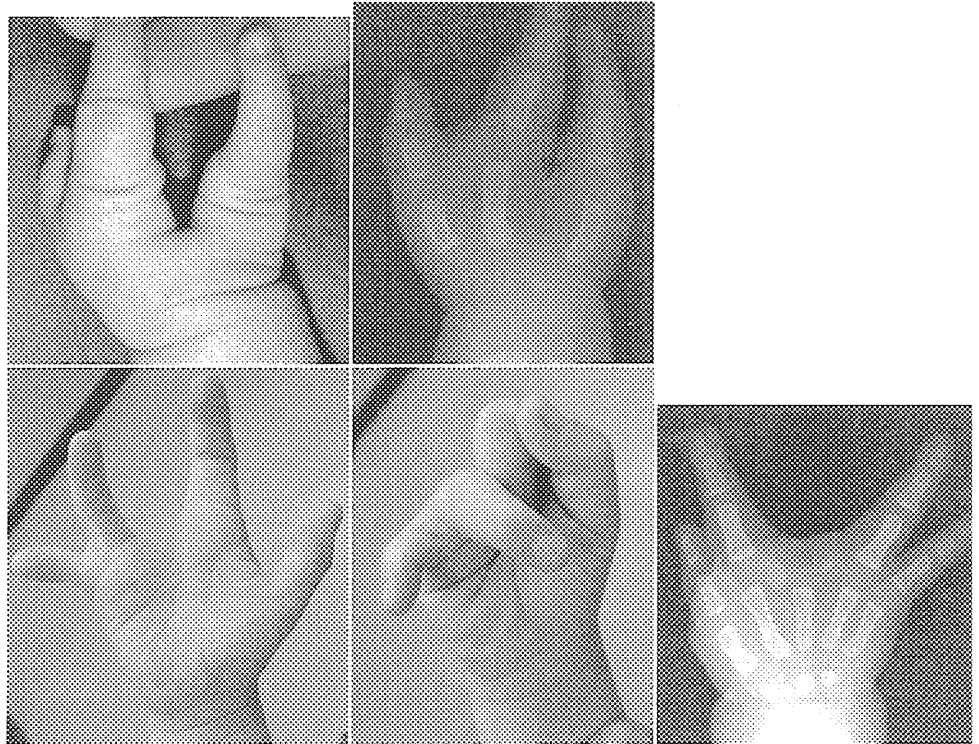
上肢の一部または全体が形成されない横軸形成障害を指し, 胎生期の鎖骨下動脈の血行障害が原

a|b|
c|d|e

図 11.

裂手と中央列多指

- a : 中央に深い陥凹があり, 3 指となっている。
- b : a の X 線像
- c : 中指が欠損して陥凹し, 4 指となっている。
- d : 屈曲時に指が overlap する。
- e : c の X 線像. 第 3 中手骨から示指と環指基節骨にかけて指骨重複の遺残と思われる像を認める. 裂手と中央列多指の関連を示す。



a|b|c|d

図 12. 裂手の治療

- a : 裂手術前
- b : a の X 線像
- c : 術後, 指間陥凹は形成されて指列が改善した。
- d : 骨切り術により中手骨の乗り換えを行った。

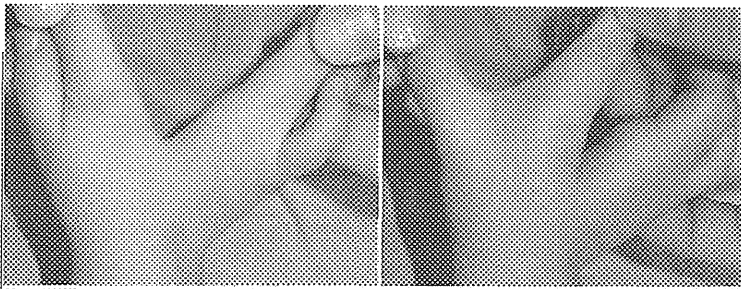
因とする説が提唱されている⁶⁾. 軽症例では指が短く皮膚性合指のみであるため, 合短指症と呼ばれる(図 14-a). 中節骨短縮・欠損から指節骨欠損, 中手骨欠損へと進む(図 14-b~e). また, 示指・中指・環指欠損の 2 指型, 母指のみ残る 1 指型などがある.

治療は運動可能な中手骨があれば骨延長して把握しやすくする(図 15).

6) 絞扼輪症候群(VII. 絞扼輪症候群)

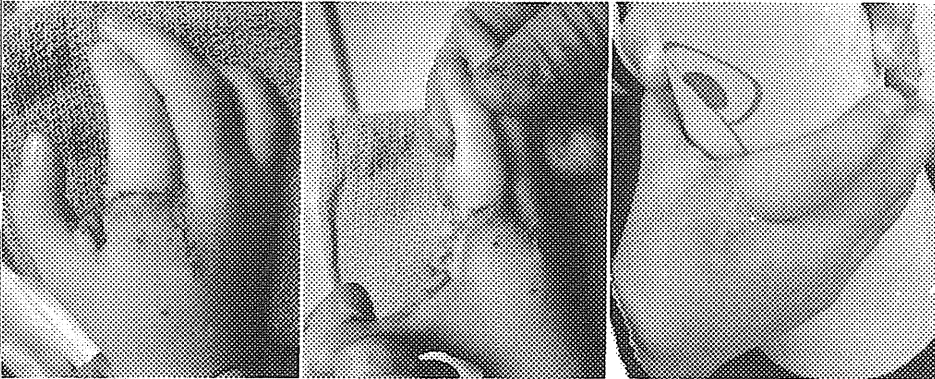
手指や前腕・下腿に輪状のくびれ, 指の先端合指や遠位部欠損(切断型), 絞扼輪以遠のリンパ浮腫がある. 先端合指では指の基部に, 本来の指間部である開窓部がみられる(図 16).

絞扼輪の治療は陥凹部の輪状切除と Z 形成を適応する. 先端合指は基部を指標に分離したのち必要なら植皮を行う(図 17).

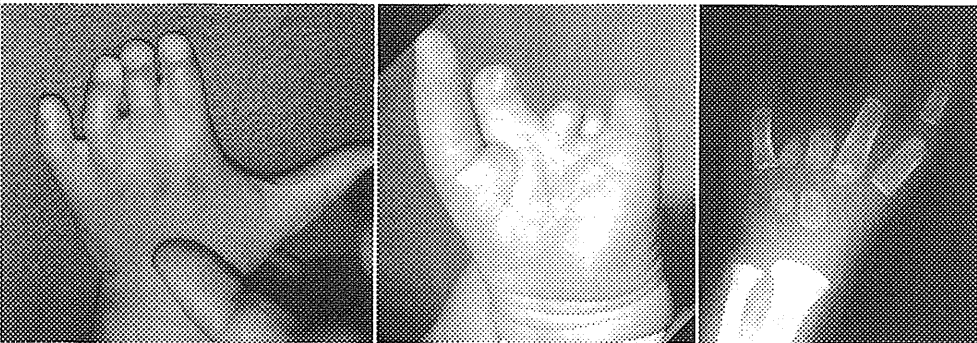


a | b
c | d | e

図 13.
裂手の治療(Upton 法)



- a : 裂手術前、深い指間陥凹あり。
- b : 第一指間は狭い。
- c : 術後、掌背側の皮膚を剝離して橈側へ移動。第2中手骨骨切り術併施。指間陥凹は形成されて指列が改善した。
- d : 第1指間の十分な開きを示す。
- e : 術後、円筒を母指示指間で把持している。



a | b | c
d | e

図 14.
合短指症各種

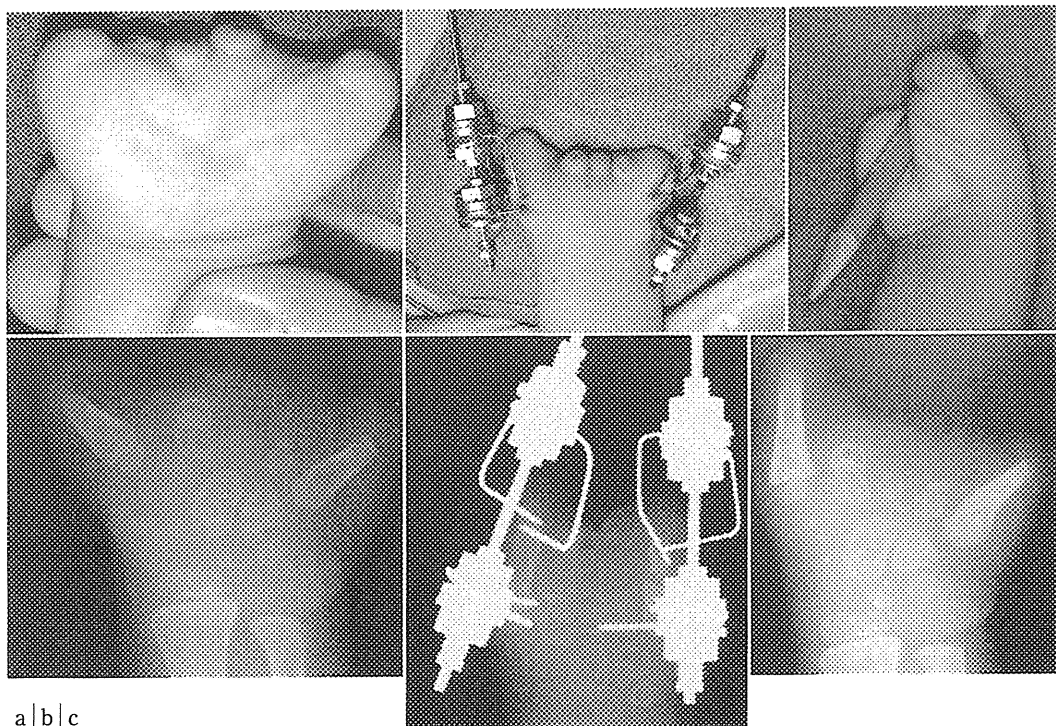
- a : 短指症型。皮膚性合指を認める。
- b : 母指と不完全な示指、小指
- c : b の X 線像
- d : 母指と不完全な小指を示す。
- e : 母指から小指まで欠損している。

7) 母指形成不全 (I-B. 橈側列形成不全)

母指の筋や骨格の形成不全。軽度の低形成や指先・指腹つまみの際に必要な母指対立運動ができない例からぶらぶら母指、母指完全欠損まで認める(図 18)。骨系統疾患や症候群の部分症として VATER 連合³⁾以外にも心房・心室中隔欠損を伴

う Holt-Oram 症候群⁷⁾などでもみられる。

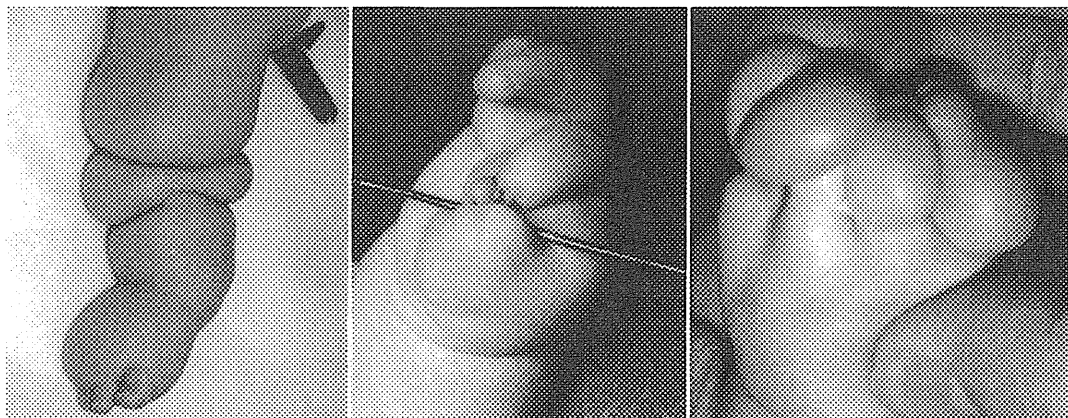
治療は、母指 CM 関節が安定している場合は第一指間形成、小指外転筋移行による母指対立再建を行う⁸⁾(図 19)。CM 関節が不安定であれば、関節再建を上記に先行して行うか、または、低形成の母指を切除して示指の母指化術を行う。



a|b|c
d|e|f

図 15. 合短指症の治療

- a : 全指欠損しているが、第 1, 5 中手骨を用いて把持動作を試みている。
- b : 第 1, 5 中手骨の骨延長
- c : 延長した第 1, 5 中手骨により指先を使いやすくなった。
- d : a の X 線像
- e : b の X 線像
- f : c の X 線像。中手骨が延長された。



a|b|c

図 16. 絞扼輪症候群

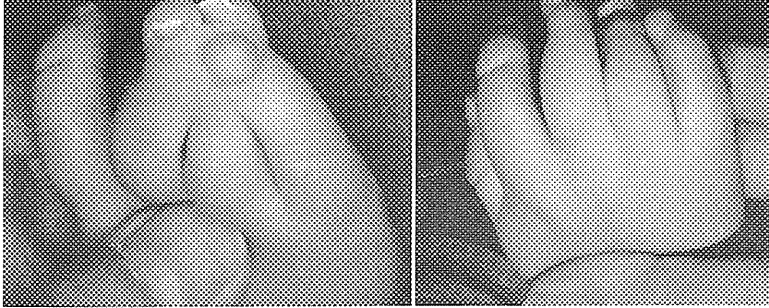
- a : 右下腿の二重絞扼輪
- b : 右母指, 示指, 中指の先端合指。消息子が開窓部を通過している。
- c : 絞扼輪の末梢のリンパ浮腫

2. 前腕・手関節

1) VATER 連合による内反手(Ⅷ. 骨系統疾患および先天異常症候群の部分症)

脊椎(V), 肛門(A), 気管(T), 食道(E), 尿路

系(R)の異常を合併した先天疾患では、橈骨の欠損または低形成により、手関節が内反する(図20)。母指の欠損や低形成を伴う。治療は尺骨遠位端を月状骨の位置に移行して一時固定する



a|b
c|d

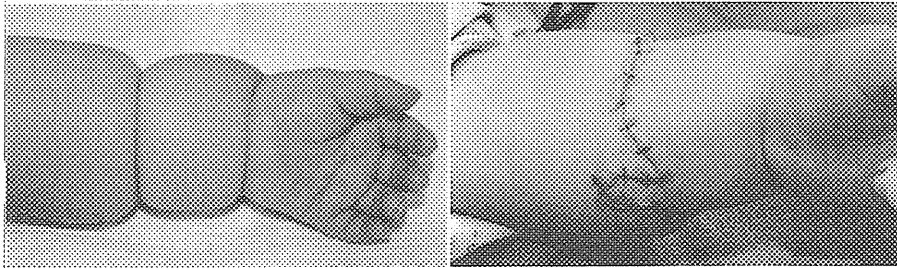


図 17.

絞扼輪症候群

- a : 開窓のある先端合指
- b : a の分離後. 開窓部はそのまま指間底となっている.
- c : 前腕の絞扼輪
- d : 皮膚輪状切除ののち Z 形成を追加. Z 形成は多すぎると膨隆することがある.

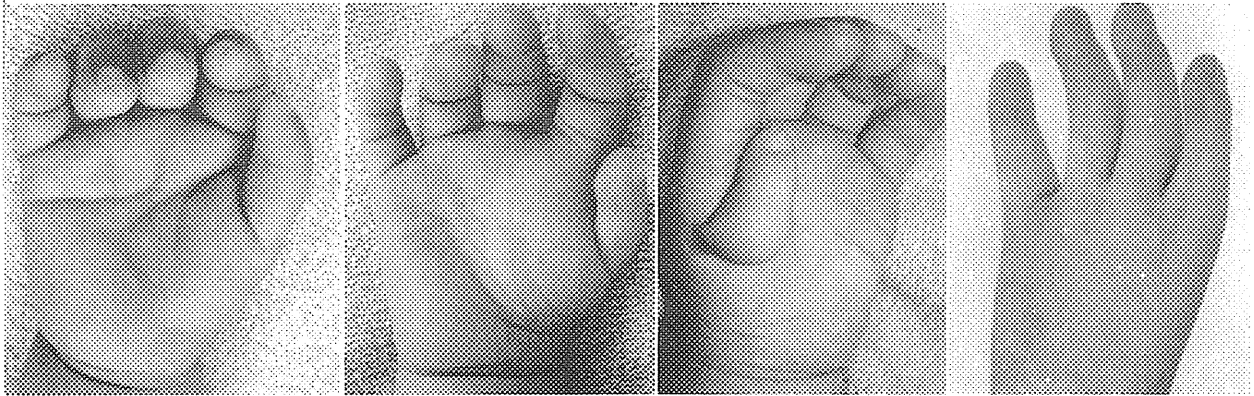


図 18. 母指形成不全

a|b|c|d

- a : 母指球の低形成
- b : 母指球の低形成と CM 関節不安定性あり
- c : 浮遊母指. 茎によってつながれるぶらぶら母指
- d : 母指の欠損

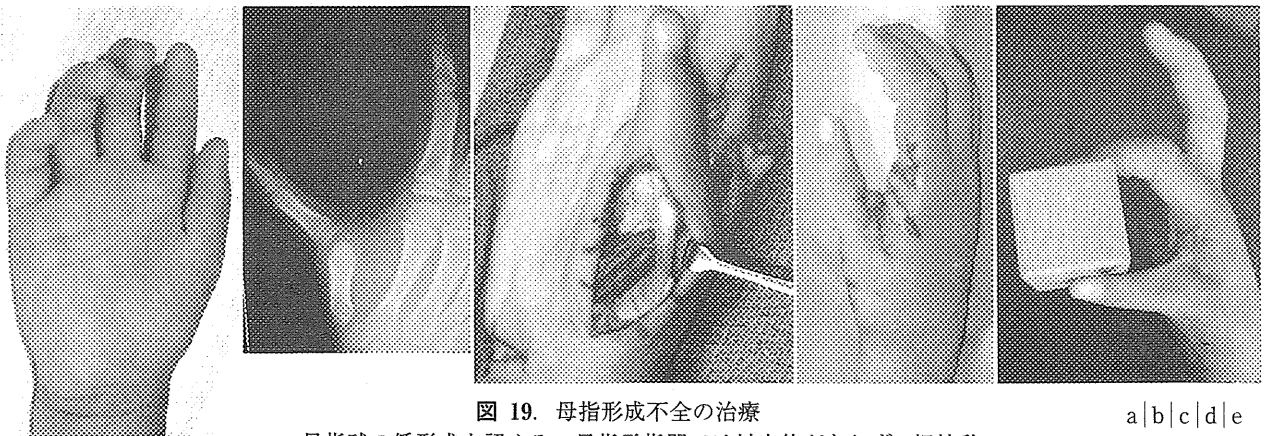


図 19. 母指形成不全の治療

a|b|c|d|e

- a : 母指球の低形成を認める. 母指示指間では対立位がとれず, 把持動作が不安定
- b : 筒をつかんだ X 線像. MP 関節が橈側へ傾いている.
- c : 短母指外転筋は欠損. 小指外転筋を伸筋腱の深層を通して母指基節骨背尺側に移行
- d : 術中の安静肢位で, 母指は軽度の掌側外転・回内位をとる.
- e : 術後母指は対立位をとることが可能になり, 把持動作が安定した.