

201231076B

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業

レリーウイルス症候群の診断法確立と
治療指針作成

平成23-24年度 総合研究報告書

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

レリーウイルス症候群の診断法確立と
治療指針作成

平成23-24年度 総合研究報告書

研究代表者 深見 真紀

平成25(2013)年3月

レリーワイル症候群の実態把握と治療指針の作成に関する研究

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

本研究では下記の成果が得られた。1) 関連学会と連携して専門医に対する疫学一次調査、二次調査を行い、本邦におけるレリーワイル症候群（LWS）の実態を把握した。2) 効率的SHOX遺伝子変異スクリーニングシステムを構築し、LWSの臨床診断におけるこのシステムの有用性を確認した。さらに、遺伝子内変異陰性患者における新たな遺伝子異常を解明した。3) 患者の画像データを解析し、診断の指標となる初期の骨変化を明らかとした。また、前腕骨変形に異常靭帯の形成が関与することを明確とした。4) 成長ホルモン治療と性腺抑制療法の実態と有効性、限界を明確とした。5) 新規外科的治療法である橈骨楔状骨片組み換え法を開発し、4例の患者に行った。さらにその短期予後を検討した。6) LWS診断の手引（案）を作成した。7) 研究成果を国際データベースと研究班ホームページで公開した。今後、患者登録システムの運営、術後患者のフォローアップなど、現在の成果を活用して研究を推進することにより、LWSの治療指針が確立されると期待される。

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

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

本研究は、本邦におけるレリーワイル症候群（LWS）の実態を把握し、診断法の確立と治療指針の作成を目的とし

て行った。本研究の必要性は、LWSが関節可動域制限、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点にあった。とくに、本症の予後改善には、早期診断法の確立が必須であると考えられていた。

B.研究方法

1. 分子遺伝学的解析

LWSの過半数がSHOX遺伝子欠失であることに基づき、カスタムアレイ comparative genomic hybridization (CGH) 法、Multiplex ligation dependent probe amplification (MLPA) 法を用いた迅速スクリーニングシステムを構築した。この方法を用いて患者解析を行い、臨床診断における本システムの有用性を検討した。

2. 疫学調査

日本小児内分泌学会、日本手の外科学会、日本小児遺伝学会と連携し、LWS患者の診療にあたる可能性の高い専門医を対象とした全国疫学調査を行なった。同時に、本研究班班員によって把握された患者の追跡調査を行なった。さらに、患者の詳細な病態を把握するために疫学二次調査を行った。

3. 画像解析

患者の画像データを収集し、本症に特徴的なレントゲン所見について検討した。とくに手の単純レントゲン写真を対象として詳細な解析を行った。さらに3D-CTを用いて本症の骨変化の特徴を明らかとした。

4. 新規外科的治療法の検討

重度のMadelung変形症例4例に対して新規外科的治療法である橈骨楔状骨片組み換え法を行った。本法は、楔状骨を切り出して向きを変えて掌側へ挿入、橈骨アライメント矯正を行った後に固定する方法である。その後、関節可能域やADLの評価を行い、短期予後を検討した。

5. 現行の内科的治療の有効性と安全性の検討

LWSに対する成長ホルモン（GH）単独投与およびGnRHアナログによる性腺抑制療法の有効性と安全性を、論文メタ解析により検討した。また、SHOX欠失を合併するターナー症候群におけるGH治療の有効性についても検討を行った。

6. 手術時の所見に基づくLWS発症機序の検討

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。

（倫理面の配慮）

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

C.研究結果

1. 分子遺伝学的解析：

本症の迅速遺伝子診断システムを開発した。本システムでは、日本人LWS患者の70%以上を占める擬常染色体領域内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。この解析により、1例において従来知られているエンハンサー領域以外の微小欠失を同定し、新たな遠位エンハンサーが存在する可能性を見出した。また、2例でSHOXを含む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。

2. 疫学調査

LWS が従来の推定より頻度の高い疾患であることを明確とした。さらに、LWS の病態について下記の点を明らかにした。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

初期の手の単純レントゲン画像においては、橈骨遠位端尺骨側の不均一な早期融合像が重要であることが確認された。骨変形が進行した状態では、とくに橈骨の湾曲と短縮、月状骨の近位への変位が明瞭であった。月状骨の近位への変位の程度は、Madelung 変形の程度に相関していた。3D-CT では、本症において、橈骨遠位端関節角度の異常による手関節の可動域制限だけでなく、尺骨の亜脱臼と肘関節の形成不全が存在することが明確となった。また、本症の骨変化に Vickers ligament が大きく関与する可能性が見出された。

4. 外科的治療法の検討

橈骨楔状骨片組み換え法が、短期的に患者の症状を改善することが見出された。術後に手関節症状を訴えた症例は 2 例 3 手で、1 手は回外可動域が改善するにつれて発生した尺側部回外時痛、2 手は不安定感であった。尺側の回外時痛を訴えた 1 例は手術前後で小頭橈骨頭間が 8mm 短縮していた。不安定感を訴えた 2 手は 2.4mm と 1.6mm の短縮であった。不安定感を訴えた症例も日常生活動作困難となるほどの痛みやゆるみではなかった。

5. 現行の内科的治療の有効性と安全

性の検討

LWS あるいは LWS 類縁疾患における低身長に対し、GH および 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ことが明確となった。また、2 年間という短い期間に限定すれば、LWS および LWS 類縁疾患では骨変形の悪化等の報告はなく、ターナー症候群と比較しても安全性に差異を認めなかった。一方、LWS あるいは LWS 類縁疾患における骨変形に対し、GH および GnRH アナログ併用治療は骨変形予防効果を発揮しないことが見出された。一方、長期的な RCT データは存在しなかった。

6. 手術時の所見に基づく LWS 発症機序の検討

Madelung 変形陽性 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。

7. 情報発信

研究班ホームページ、国際 SHOX 変異データベース、学会シンポジウムなどを通じた情報発信を行った

D. 考察

1. 分子遺伝学的解析

本症の遺伝子診断における迅速 SHOX 変異スクリーニングシステムの有用性を確認した。本症の遺伝子診断は患者の予後予測、治療法の選択、遺伝相談などに有用である。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。このようなシステムは、他のゲノム異常症の診断にも応用可能である。

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。今後、継続的データの集積がなされれば、本症の重症度決定に関与する新たな因子が解明されると期待される。

3. 画像解析

本症の診断の指標となる画像所見を明確化した。すなわち、初期の画像においては、橈骨遠位端尺骨側の不均一な早期融合像が重要であることが確認された。これは、通常のルーチン検査として行われる骨年齢検査で同定可能であるため、診断的価値が高い。さらに、LWS患者のQOL低下の原因となる前腕の運動制限や疼痛の発症には、橈骨遠位端関節面の角度の異常だけでなく、尺骨の亜脱臼と肘関節の形成不全が大きく寄与することが見出された。また、本症の骨変化の重症化には、Vickers ligamentの関与が大きい可能性が見出された。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. 外科的治療法の検討

本症に対して新しい骨切り術（橈骨楔状骨片組み換え法）を開発した。これまで、LWSに対する外科的治療として、一部の患者において尺骨短縮骨切り術などが行われていたが、前腕の短縮を増悪するなど、必ずしも満足すべ

き結果が得られなかった。橈骨楔状骨片組み換え法は少なくとも短期的にはQOL改善に有用であり、安全性が高いことが見出された。なお、肘の腕橈関節の対向不良を呈するものには術後の手関節部の愁訴を認めることが明らかとなった。したがって、LWSの治療を計画する上で前腕長の獲得とともに腕橈関節の対向を改善する必要がある。一方、不安定感を訴えた症例も日常生活動作困難となるほどの痛みやゆるみではなかった。今後、長期アウトカムの調査とさらなる症例の集積が必要である。

5. 現行の内科的治療の有効性と安全性の検討

これまでに論文として報告された症例のデータから、LWSあるいはLWS類縁疾患において、GHおよびGnRHアナログ併用治療は低身長に対して有効であり、かつ安全であることが明確となった。一方、これらの治療の骨変形予防効果は明確ではなかった。しかしこれらは比較的少数の患者のデータに基づくものである。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、安全性を検討する必要がある。

6. 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

E. 結論

LWSの発症機序および画像所見について有用な知見が得られた。また、本症の効率的遺伝子診断システムが構築され、外科的治療、内科的治療の安全性と有効性、限界が明確となった。今後、さらなる患者データの集積、次世代シーケンサーを用いた変異陰性患

者の遺伝子解析等により、本症に対する治療指針の作成がなされると期待される。

本研究で開発した迅速遺伝子解析システムと画像診断法は、臨床現場での早期診断に役立つ。LWS 患者の早期診断は、予後の改善、医療均てん化、医療費の削減に貢献すると期待される。さらに、LWS の遺伝子解析システムや患者登録システムは、他の先天性疾患のシステムのモデルとなる。

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

1.論文発表

1. 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.
2. Ogata T, Fukami M, Yoshida R, Nagata E, Fujisawa Y, Yoshida A, Yoshimura Y: Haplotype analysis of ESR2 in Japanese patients with spermatogenic failure. *J Hum Genet* 57 (7): 449–452, 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. Fukami M, Koji Muroya K, Miyake T, Iso M, Kato F, Yokoi H, Suzuki Y, Tsubouchi K, Nakagomi Y, Nobuyuki Kikuchi N, Horikawa R, Ogata T. GATA3 abnormalities in six patients with HDR syndrome. *Endocr. J.* 58(2):117–121, 2011
5. Dateki S, Fukami M, Tanaka Y, Sasaki G, Moriuchi H, Ogata T. Identification of chromosome 15q26 terminal deletion with telomere

sequences and its bearing on genotype-phenotype analysis. *Endocr J.* 58(3):155–159. 2011

6. Dateki S, Fukami M, Uematsu A, Kaji M, Iso M, Ono M, Mizota M, Yokoya S, Motomura K, Kinoshita E, Moriuchi H, Ogata T. Mutation and gene copy number analyses of six pituitary transcription factor genes in 71 patients with combined pituitary hormone deficiency: identification of a single patient with LHX4 deletion. *J Clin Endocrinol Metab.* 95(8): 4043–4047, 2010
7. 深見真紀. 最近話題の遺伝子異常による内分泌および類縁疾患 ホルモンと臨床 58 (7): 31-36 2011.
8. 深見真紀、緒方勤. 小児内分泌疾患とゲノムコピー数異常 生体の科学 62 (6) 546-551 2011.

2.学会発表

1. 深見真紀. SHOX の基礎と臨床 第 29 回 小児代謝性骨疾患研究会 2011 年 12 月 3 日、東京
2. 関敦仁ほか：Madelung 変形の治療における腕橈関節対向の重要性. 第 22 回日本小児整形外科学会学術集会，京都 2011. 12 月
3. 深見真紀. 小児内分泌疾患の分子遺伝学：最近の進歩と今後の展望 静岡県小児内分泌学術講演会 2011 年 12 月 1 日、浜松
4. 深見真紀. 先天性内分泌異常症を招くゲノム微細構造異常：CGH 解析による新たな疾患成立機序の解明。アジレントゲノミクスフォーラム 2011 年 6 月 14 日、東京
5. 深見真紀. 小児内分泌疾患診療に役立つ分子遺伝学の知識 第 45 回小児内分泌学会学術集会教育セミナー 2011 年 10 月 6 日、大宮

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

レリーワイル症候群診断の手引き（案）

I. 臨床症状（注1）

1. 成長障害：

大部分の症例では、思春期前から低身長を認める。骨変形が比較的軽度の症例では、-2 SD 程度の低身長となることが多い。明瞭な骨変化を伴う症例では、より重度の成長障害を認める。

2. 四肢短縮：

アームスパンと下肢長の低下。なお、座高や頭囲は通常正常範囲内である。

3. 前腕骨症状：

重度の骨変化を伴う症例では、手関節の可動域制限、前腕骨の変形や疼痛を認める。

4. 遺伝形式：

常染色体優性遺伝形式（注2）。孤発例も多く報告されている。ターナー症候群に合併することがある。

（注1）：本症の臨床症状の重症度には、症例間差異が大きい。明確な低身長や骨症状を認めない症例が多く存在する。思春期以降の女性において、比較的重度の症状を認める傾向がある。

（注2）：本症の責任遺伝子 SHOX は性染色体上の遺伝子であるが、擬常染色体領域に存在するため、本症の遺伝形式は常染色体優性遺伝となる。

II. 画像所見

前腕マデルング変形：

思春期前においては、橈骨成長板の早期癒合、橈骨遠位部内側の透過性亢進。思春期以降では、Carpal angle の狭小化（通常 118° 以上）、橈骨と尺骨遠位端の先鋭化、橈骨の短縮と彎曲。

III. 分子遺伝学的診断

SHOX 遺伝子機能喪失変異（注3）：

本症の遺伝子異常には、SHOX 遺伝子内点変異、エクソン欠失、エンハンサー領域欠失が含まれる。

（注3）：SHOX 遺伝子に変異を認めない症例が報告されている。

IV. 除外診断

- 骨形成異常：HOXD 遺伝子など SHOX 以外の遺伝子変異、もしくは、外的要因に起因する骨形成異常症
- 低身長：他の疾患または環境要因に起因する成長障害

国際 *SHOX* データベース

http://hyg-serv-01.hyg.uni-heidelberg.de/lovd/index.php?select_db=SHOX

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

Gene name: Short Stature Homeobox Gene
Gene symbol: **SHOX**
Chromosome Location: Xp22.1
Database location: <http://www.hd-lovd.uni-hd.de/>
Curator: [Steffi Wilke, Dr. Beate Niesler, Dipl.-Ing. \(FH\) Raloh Roeth](#) and [Prof. Gudrun Bagnold](#)
Date of creation: August 01, 2005
Last update: **January 29, 2010**
Version: **SHOX100129**
Add allelic variant: [Submit an allelic variant](#)
First time submitters: [Register here](#)
coding DNA reference sequence: SHOX reference sequence for describing allelic variants
Total number of allelic variants: **1163**
Number of unique allelic variants: **224**
Diagnostic testing: Molecular diagnostics for the *SHOX* gene is carried out by [Esoterix/Lancorp](#) for North America and [Bioscientia](#) for Europe.

研究班 ホームページ

<http://www.nch.go.jp/endocrinology/LWS/index.html>

厚生労働省難治性疾患研究事業
 レリーワイル症候群の実態把握と治療指針作成に関する研究班

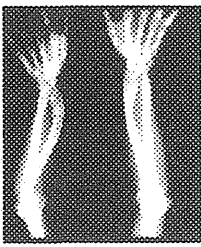
ホーム
 研究班について
 レリーワイル症候群の疾患概要
 レリーワイル症候群の原因遺伝子SHOX
 レリーワイル症候群におけるSHOX遺伝子異常
 レリーワイル症候群の診断
 レリーワイル症候群の治療
 参考文献
 研究成果
 掲載名簿
 リンク

レリーワイル症候群の疾患概念

レリーワイル症候群は、下記のような特徴を示す骨の形成異常症です。これまでに、世界中200例以上の患者さんが報告されています。

1. 手の骨の短縮

前腕を中心とする骨短縮を認めます。レントゲンでは、マテルンク変形と呼ばれる特徴的な変化が認められます(右図)。自覚症状として、関節可動域制限・変形・疼痛を生じることがあります。骨短縮の重症度には、個人差を認めます。

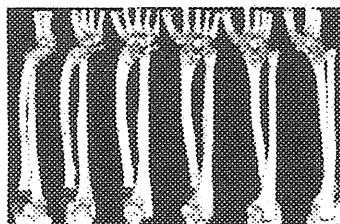


2. 成長障害

多くの患者さんでは、思春期前から軽度～中等度の成長長を認め、この成長障害は、女性では思春期からしばしば増悪します。なお、尿高や尿量は通常正常範囲内です。

3. 遺伝形式

常染色体優性遺伝形式を示しますが、孤発例も多く報告されています。また、クラーン症候群に合併することがあります。原因遺伝子は、SHOXです。



1. レリーワイル症候群の実態把握と治療指針作成に関する研究班 主任研究者 梶泉 博紀
 Copyright 2009 © レリーワイル症候群研究班. All rights reserved.

