

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患政策研究事業）

Kenny-Caffey症候群類縁疾患の実態調査と
診断指針作成のための研究

平成27年度 総括研究報告書

研究代表者 北中 幸子

平成28（2016）年 5月

目 次

I. 総括研究報告	
Kenny-Caffey症候群類縁疾患の実態調査と診断指針作成のための研究	1
北中幸子	
A. 研究目的	2
B. 研究方法	3
C. 研究結果	3
D. 考察	5
E. 結論	7
F. 健康危険情報	7
G. 研究発表	7
H. 知的財産権の出願・登録状況	9
I. 図表	10
(添付資料1) ホームページ	19
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	20
III. 研究成果の刊行物・別刷	21

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患政策研究事業）
平成27年度 総括研究報告書

Kenny-Caffey 症候群類縁疾患の実態調査と診断指針作成のための研究
研究代表者 北中幸子 東京大学大学院医学系研究科小児医学講座准教授

研究要旨

Kenny-Caffey症候群は、著明な低身長、低カルシウム血症、長管骨の骨膜肥厚、目の異常を伴う希少難治性症候群である。我々は最近、Kenny-Caffey症候群2型の原因遺伝子が *FAM111A* 遺伝子であることを同定した。この遺伝子は、より重症で生命予後不良の osteocraniostenosis の原因でもあることも同年に報告された。一方、Kenny-Caffey症候群1型は、*TBCE* 遺伝子が原因であるが、この遺伝子はHRD (hypoparathyroidism-retardation-dysmorphism) 症候群と同じである。このように、原因遺伝子が判明してきたことにより、Kenny-Caffey症候群の疾患解明がすすんできているが、Kenny-Caffey症候群の診断指針は、まだ確立していない。この研究の目的は、Kenny-Caffey症候群類縁疾患の全国実態調査を行い、診断指針を作成することにより、Kenny-Caffey症候群の疾患概念を確立することである。

平成26年度の本研究で行った Kenny-Caffey 症候群類縁疾患の全国患者調査により、Kenny-Caffey 症候群1例、Kenny-Caffey 症候群疑い1例、osteocraniostenosis 1例、低カルシウム血症を伴う低身長症1例の症例データを収集した。すでに研究者らが情報を収集している症例を合わせ、Kenny-Caffey 症候群の全国患者数は約10例であった。平成27年度には、同意の得られた2例について、Kenny-Caffey 症候群の原因として報告されている *TBCE* 遺伝子および *FAM111A* 遺伝子の解析を行った。その結果、1例に *FAM111A* の遺伝子変異を認めた。調査により収集した臨床を報告例と合わせ、64症例の臨床所見についてまとめた。その結果をもとに、Kenny-Caffey 症候群の診断の手引きを作成した。疾患頻度が低い場合、診断には遺伝子解析を取り入れた。また、本疾患は一般人だけでなく医師にも情報周知がすすんでいないため、Kenny-Caffey 症候群のホームページを作成した。このホームページで情報提供をすることにより、今後本疾患の理解が深まることが想定される。

研究分担者 磯島豪 東京大学大学院医学系研究科小児医学講座助教

A. 研究目的

Kenny-Caffey 症候群(KCS)は、著明な低身長、副甲状腺機能低下症、長管骨の骨膜肥厚と髄質の狭小化、大泉門の開大と閉鎖遅延、目の異常を伴う症候群である。新生児期から低カルシウム血症によりけいれんを起こし、成長障害を伴うため著明な低身長を呈する。本症候群は、精神発達遅滞を伴い常染色体劣性遺伝の 1 型 (OMIM#244460)と、精神発達遅滞を伴わず常染色体優性遺伝をする 2 型 (OMIM#127000)に分類されている。KCS1 型は、1998 年にクウェートの近親婚の 8 家系の連鎖解析から原因遺伝子が常染色体 1q42-43 にあることが報告され、2002 年に *TBCE* (tubulin chaperone E) 遺伝子が原因であることが明らかにされた (Parvari R, et al, 2002)。KCS2 型は、文献上も報告数が少なく日本においても、これまで 5 例の散発例しか報告されておらず、*de novo* の変異による単一遺伝子異常が原因として想定されていたが、2013 年にスイスのグループと私どものグループが、エクソームシーケンズ解析により *FAM111A* 遺伝子が原因であることを明らかにした (Isojima T et al 2014, Unger S et al 2013)。一方で KCS1 型の原因遺伝子である *TBCE* 遺伝子は、精神発達遅滞を伴う HRD (hypoparathyroidism - retardation-dysmorphism) 症候群の原因でもあることも報告されている (Parvari et al 2002)。KCS2 型の原因遺伝子である *FAM111A* 遺伝子は、子宮内発育遅延、著明に細い長管

骨、頭蓋骨の骨化不全、顔面形成異常、脾臓の無形成を伴う予後不良の症候群である Osteocraniostenosis (OCS) の原因であることも報告されており、これらは KCS 類縁疾患と考えられている (Unger S et al 2013)。さらに低カルシウム血症を伴う均整のとれた低身長の児の中には、*TBCE* 遺伝子や *FAM111A* 遺伝子が原因である児が存在する可能性がある (Guo MH et al 2014)。しかしながら、KCS とその類縁疾患は希少疾患であるためその疾患概念が確立していない。

本研究では、KCS とその類縁疾患について実態調査を行い、その疾患概念を確立して診断基準を作成することを目的として行った。

まず、初年度に全国患者調査を行った。関連する学会に調査協力を依頼し、日本小児内分泌学会と日本未熟児新生児学会より承諾が得られ、評議員に調査票を送付した。対象は、全国の Kenny-Caffey 症候群類縁疾患 (Kenny-Caffey 症候群 1 型、2 型、HRD 症候群、osteocraniostenosis、低カルシウム血症を伴う低身長症) の患者であり、対象年齢の上限および下限は設けなかった。ただし、除外基準としては、原因が判明している特発性副甲状腺機能低下症とした。各疾患の臨床所見について、写真をつけた説明文を付した。一次調査にて診療ありと回答した施設の医師に対して、二次調査票を送付した。アンケート内容は、診断名、生年月、性別、家族歴、遺伝子解析実施の有無、発症/診断時年齢・身長・体重、出生時計測、低カルシウム血症時の血液検査・尿検査、表現型、治療内容である。

平成 27 年度は、これらの情報をもとに、

診断の手引きの作成、ホームページの作成を行う。

B. 研究方法

全国調査の1次調査にて診療ありと回答した施設の医師に対して、2次調査票を送付し、回答を得た。得られた臨床情報と、これまで当施設で収集した症例のデータ、及び報告例の症状をもとに、KCSの症状の頻度を分析し、まとめた。

症状の頻度より、診断の手引きを作成した。80%以上の症例に認められた症状を主症状とした。さらに、KCS1, KCS2 それぞれに分けた際に80%以上の症例に認められた症状を副症状とした。また、検査所見も考慮した。

遺伝子解析は、平成26年度に作成したプロトコールに従い施行した。また、ホームページを作成した。

〈倫理面への配慮〉

a. 全国患者調査

疫学研究については、「疫学研究に関する倫理指針」「臨床研究に関する倫理指針」「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（平成27年4月より）」に則った。東京大学医学部倫理委員会に研究課題の申請を行い、「Kenny-Caffey 症候群類縁疾患の実態調査と診断指針作成のための研究」で承認を得た（東京大学医学部研究倫理審査 平成26年12月 第10669号）。データは機密性が担保された場所に保管し、パスワードがかかるスタンドアローンのコンピューターで行った。各学会の評議員あての依頼は、学会理事長の承認のもと、学会事務局より

送付した。回答は、学会事務局を通して、あるいは、同意があった場合は直接研究代表者あてに送付された。

b. 遺伝子解析研究

ヒト遺伝子解析研究については、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」に則って行われた。すでに東京大学医学部ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会において倫理審査を受け、課題名「Kenny-Caffey 症候群2型の原因遺伝子の同定」（平成22年6月22日、G3060号）で承認を受けた。本研究は当倫理委員会の規程に従い、説明文書・同意書に沿って担当医師が被験者もしくは代諾者に研究内容を説明し、同意書に署名をとった。

C. 研究結果

a. 全国患者調査

1次調査にて回答があった105施設の中の6施設においてKCS類縁疾患の診療経験があった。2次調査を行ったところ、4施設から4例についての回答があった（回答率66.7%）。

4例の内訳としては、KCS1例、KCS疑い1例、OCS1例、低カルシウム血症を伴う低身長症1例であった。2次調査で得られた臨床情報のまとめについて表1に示した。年齢は0歳が3例、2歳が1例であった。男女は同数で、家族歴を有してるものはなかった。出生時は、低出生体重児が2例、在胎週数相当では身長が小さい例が1例あった。全例で特異的顔貌を認め、全例で低カルシウム血症

を認めた。眼の異常は3例に認め、1例では認めなかった。骨膜肥厚を認めたのは1例であった。検査所見では、貧血が2例、血小板減少が1例、低マグネシウム血症が2例、性腺機能低下症が1例、甲状腺機能異常が2例あった。心機能障害を1例に認めた。Gバンドによる染色体分析を行った3例では正常核型であった。

この調査以前にすでに確定診断されている4例を加え、症状を把握できたKCS類縁疾患患者数は、全国で10例であった。

b. 遺伝子解析

全国調査で症例の把握をした4例の中から同意の得られた1例と2次調査依頼中の1例についてKCSの原因として報告されている *TBCE* 遺伝子および *FAM111A* 遺伝子の翻訳領域についてサンガ法にて解析を行った。プライマーとその条件については表2の通りである。KCS疑いとされた低カルシウム血症、易感染性を伴う症例については、*TBCE* 遺伝子および *FAM111A* 遺伝子ともに異常は認められなかった。KCS2型と診断された症例については、*TBCE* 遺伝子には変異を認めなかったが、*FAM111A* 遺伝子に図1に示すようなミスセンス変異 (p.I310L) をヘテロ接合性に有していた。両親についても検索したところ、両親には本変異は認めず *de novo* の変異であった。同変異は *polyphen2* による *in silico* 解析では *benign* と予測された。今までKCS2で認められた変異についても同様に *benign* であった。

c. 臨床症状のまとめ

国内の症例が希少であったことから、さらに、報告例も含めて臨床症状を検討した。今回の調査で把握したKCS症例と、この調査以前にすでに確定診断していた4例、および、これまでに文献上KCSとして報告された症例(Moussaid Y et al 2012、他)に認められた主要な臨床症状について、KCS1とKCS2に分けて表3にまとめた。症例数はKCS1型、KCS2型それぞれ、27例、37例で総数64例である。性別は、KCS1は女性が多かったが、KCS2は男女ほぼ同数であった。精神運動発達遅滞は、KCS1の84%と多くの症例に認め、KCS2では13%にとどまり、KCS1とKCS2の差が明らかであった。骨膜肥厚と髄質の狭小化はどちらも約90%と多くの症例で認めた。また、大泉門閉鎖遅延は、KCS1の20%、KCS2では93%に認めた。低身長はどちらもほぼすべての症例に認めた。低身長について成長ホルモンの精査を行った例では24%に成長ホルモン分泌不全が認められた。子宮内発育遅延は、KCS1では85%と多く、KCS2では29%であった。低カルシウム血症はどちらも約90%と多くの症例で認められた。また、副甲状腺機能低下症がKCS1の86%、KCS2の79%に認められた。特徴的は身体所見としては、前額の突出90%以上、小眼症が約70%、小顎症が約75%、歯の以上が約80%と高率に認められた。遠視がKCS1の35%、KCS2の80%とKCS2に多く、斜視はいずれも80-90%で認められた。その他、貧血を約半数で認めた。

d. 診断の手引き作成

症状の頻度より、診断の手引きを作成した(表4)。80%以上の症例に認められた症状を主症状とした。主症状としたのは、低身長、特徴的な顔貌、眼の異常の3項目である。さらに、KCS1, KCS2 それぞれに分けた際に80%以上の症例に認められた症状を副症状とした。KCS2では、大泉門閉鎖遅延と相対的大頭、KCS1では精神発達遅滞と子宮内発育遅延であった。検査所見については、80%以上に認められた低カルシウム血症、副甲状腺機能低下症を挙げた。また、参考所見として、比較的特徴とされている低マグネシウム血症、KCS1で認められる免疫異常、約半数に認める貧血を挙げた。単純X線所見としては、本症候群に特徴的な、長管骨の骨膜肥厚と髄質の狭小化と、頭蓋冠の板間層欠失を挙げ、参考書件として、骨年齢遅延を挙げた。本疾患は、大変希少であることから、遺伝子診断が有用であると考え、遺伝子解析で既知の変異が見つかった場合は、確定例とした。

e. 情報の周知

本疾患は一般人だけでなく医師にも情報周知がすすんでいないために、把握されている症例数が少ない原因と考えられた。そのため、Kenny-Caffey症候群のホームページを作成し、情報提供を行うこととした(参考資料1)。今後、研究費が新たに得られれば、コンテンツの充実を図っていきたい。

D. 考察

本調査により KCS 類縁疾患は、我が国

では非常に稀であることが判明した。症状を把握できた KCS 類縁疾患患者数は、全国で 10 例であった。臨床症状を報告例と合わせて検討したところ、KCS の臨床症状の中でも、低身長はほぼ全員に認められる症状であった。KCS では、四肢短縮型の軟骨異栄養症などと異なり、均整の取れた低身長を示すことが特徴である。また、成人身長は、121-152cm と著明な低身長であることが報告されている(Larsen JL et al 1985)。成長障害は、子宮内発育遅延として胎内から生じる場合があり、KCS1 型では子宮内発育遅延が 85%存在する。これに対して、KCS2 型では子宮内発育遅延は 29%しか存在せず、出生後から成長障害が見られるのが特徴の 1 つである。

低カルシウム血症については、新生児期から低カルシウム血症による痙攣を起こすものが多い。また、多くの場合には、低カルシウム血症、高リン血症の時に、副甲状腺ホルモンが低値または同定出来ないことが多く、低カルシウムの原因は副甲状腺機能低下症であると考えられている。さらに、KCS 症例の剖検例では、副甲状腺は同定されなかったことから、KCS の副甲状腺機能低下症は副甲状腺の形成障害によると想定されている(Boynton JR et al 1979, Parvari R et al 2007)。画像所見として、頭部 CT において副甲状腺機能低下症に伴う大脳基底核の石灰化を認めることもある。また、軽度の低マグネシウム血症を伴うことが多く(Isojima T et al 2014, Fanconi S et al 1986)、副甲状腺機能低下症は、二次的なものである可能性もある。いずれにしても低カルシウム血症は KCS の大きな特徴であり、診断上重要な所見である。

KCS の診断において骨のレントゲン写真での所見は重要である。骨レントゲン上最も特徴的なのは、長管骨の骨膜肥厚と髄質の狭小化である。この所見は、長管骨の中心部において特に顕著に認められるが、骨端、骨幹端では普通は認められない。また、KCS では大泉門の閉鎖の遅延を認め、2歳を超えても大泉門が開大していることが多い。大泉門閉鎖遅延は、相対的な大頭を示す KCS2 型では 93% とよく認められるが、小頭を示す KCS1 型では 20% と少ない。頭蓋冠の板間層欠失は、KCS1 型にも 2 型にも特徴的な所見である。骨の成熟そのものは問題ないとされ、骨年齢は遅れるものもいれば、年齢相応のものも存在する。

特徴的な顔貌も KCS の特徴の 1 つであった。具体的には、前額の突出、小眼症、小顎症、歯の異常を伴うことが多い。前述の通り KCS1 型では小頭症を、KCS2 型では相対的大頭症を伴うことが多い。眼の異常については、小眼球症による遠視を認めることが多く、斜視も多く認められた。その他、偽性乳頭浮腫、帯状角膜症、両側視神経萎縮、閉塞性緑内障、弱視などが報告されている。

その他の症状としては、貧血、肝機能障害、男性の性腺機能低下症、免疫能の異常などが挙げられる。貧血については約半数に認められた。鉄欠乏性貧血が特徴的とされているが、髄質の狭小化によるものか不明である(Kenny FM et al 1966)。肝機能障害については、原因は不明であるが、症例報告が散見される。性腺機能低下症については、KCS 男児において、精巣が小さいことが報告されている(Hoffman WH et al

1998)。KCS は希少疾患のため確定は難しいが、これまで KCS 母子例は報告されているが、父子例は報告されておらず、男性の性腺機能低下症は存在する可能性がある。一方で、最初に報告された母子例において、母は3回妊娠して、2人の児を産んでおり、現在のところ女性において性腺機能低下症はないと考えられている。免疫能の異常については、KCS1 型でよくみられる症状であり、繰り返す細菌感染症が特徴的で液性免疫の異常が想定されるが、細胞性免疫の異常の報告もある。

このような症状の出現頻度から、診断の手引きを作成した。情報を集められた症例がほとんど KCS1 あるいは KCS2 であったため、今回は KCS のみに絞って作成した。他の類縁疾患については、さらに症例を集めて、臨床症状を分析した上で、追加していくことが適切と考えられる。

遺伝子解析については、本研究により、新たな FAM111A ミスセンス変異を KCS2 型の症例に認めた。これまで、KCS2 型の変異は数種類のホットスポットが知られているが、本変異は全く報告がないものであった。現在は、KCS2 の変異が、FAM111A の機能にどう影響するのか不明であるため、機能解析ができない。本変異は *in silico* 解析で benign とされたが、今まで KCS2 で認められた変異についても同様に benign であったことから、本変異も病因となる可能性がある。今後、同変異の症例を見つけることと、機能解析により明らかにできると考えられる。

E. 結論

KCS 類縁疾患の全国患者調査を行った。その結果、KCS 類縁疾患は非常に稀であることがわかった。臨床症状の頻度をまとめ、診断の手引きを作成した。一方で、医師の知識不足により、この調査に含まれなかった例も少なからずあると考えられたため、ホームページを作成した。今後、一般人を含めて、広く情報提供が必要であると思われる。

参考文献

Boynton JR, Pheasant TR, Johnson BL, et al. Ocular findings in Kenny's syndrome. *Arch Ophthalmol* 97:896-900,1979

Fanconi S, Fisher JA, Wieland P, et al. Kenny syndrome: Evidence for idiopathic hypoparathyroidism in two patients and for abnormal parathyroid hormone in one. *J Pediatr* 109: 469-475, 1986

Guo MH, Shen Y, Walvoord EC, et al. Whole exome sequencing to identify genetic causes of short stature. *Horm Res Paediatr* 82: 44-52, 2014

Hoffman WH, Kovacs K, Li S, et al. Kenny-Caffey syndrome and microorchidism. *Am J Med Genet.* 80: 107-111, 1998

Isojima T, Doi K, Mitsui J, Oda Y, Tokuhiro E, Yasoda A, Yorifuji T, Horikawa R, Yoshimura J, Ishiura H, Morishita S, Tsuji S, Kitanaka S. A recurrent de novo FAM111A mutation causes Kenny-Caffey syndrome type 2. *J Bone Miner Res.* 29:992-8, 2014

Kenny, F. M., Linarelli, L. Dwarfism and cortical thickening of tubular bones: transient hypocalcemia in a mother and son. *Am. J. Dis. Child.* 111: 201-207, 1966.

Larsen JL, Kivlin J, Odell WD. Unusual cause of short stature. *The American Journal of Medicine.* 78: 1025-1032, 1985.

Moussaid Y, Griffiths D, Richard B, Dieux A, Lemerrer A, Leger J, Lacombe D, Bailleul-Forestier I. Oral manifestations of patients with Kenny-Caffey syndrome. *Eur J Med Genet.* 55: 441-445, 2012

Parvari R, Hershkovitz E, Grossman N, et al. Mutation of TBCE causes hypoparathyroidism-retardation-dysmorphism and autosomal recessive Kenny-Caffey syndrome. *Nat Genet.* 32: 448-52, 2002

Parvari R, Diaz GA, Hershkovitz E. Parathyroid development and the role of tubulin chaperone E. *Horm Res.* 2007; 67(1):12-21, 2007

Unger S, Gorna MW, Le Béche A, et al. FAM111A mutations result in hypoparathyroidism and impaired skeletal development. *Am J Hum Genet.* 92:990-995, 2013

F. 健康危険情報
なし

G. 研究発表

論文発表

1. 磯島豪、北中幸子：Kenny Caffey 症候群と類縁疾患。日本臨床

- 73:1959-1964, 2015
2. Isojima T, Ishizawa M, Yoshimura K, Tamura M, Hirose S, Makishima M, Kitanaka S. Hereditary 1,25-dihydroxyvitamin D-resistant rickets (HVDRR) caused by a VDR mutation: A novel mechanism of dominant inheritance. *Bone Rep.* 2, 68-73, 2015.
 3. Isojima T, Kushima R, Goishi K, Tsuchida S, Watanabe T, Takahashi N, Kitanaka S. Mineral status of premature infants in early life and linear growth at age three. *Pediatr Int.* 2015 57:864-9.
 4. Tamura M, Isojima T, Kawashima M, Yoshida H, Yamamoto K, Kitaoka T, Namba N, Oka A, Ozono K, Tokunaga K, Kitanaka S. Detection of Hereditary 1,25-Hydroxyvitamin D-Resistant Rickets Caused by Uniparental Disomy of Chromosome 12 Using Genome-Wide Single Nucleotide Polymorphism Array. *PLoS One.* 10:e0131157, 2015
 5. Shiraishi M, Haruna M, Matsuzaki M, Murayama R, Kitanaka S, Sasaki S. Validity of a self-administered diet history questionnaire for estimating vitamin D intakes of Japanese pregnant women. *Matern Child Nutr.* 2015 11:525-36.
 6. Ersoy B, Kiremitci S, Isojima T, Kitanaka S. Successful intermittent intravenous calcium treatment via the peripheral route in a patient with hereditary vitamin D-resistant rickets and alopecia. *Horm Res Paediatr.* 2015;83:67-72.
 7. Matsushita R, Isojima T, Takaya R, Satake E, Yamaguchi R, Kitsuda K, Nagata E, Sano S, Nakanishi T, Nakagawa Y, Ohzeki T, Ogata T, Fujisawa Y. Development of waist circumference percentiles for Japanese children and an examination of their screening utility for childhood metabolic syndrome: a population-based cross-sectional study. *BMC Public Health.* 15:1121, 2015
 8. Lee J, Isojima T, Chang MS, Kwun YH, Huh R, Cho SY, Sohn YB, Jin DK. Disease-specific growth charts for Korean infants with Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A.* 167A:86-94, 2015
 9. Kwun Y, Kim SJ, Lee J, Isojima T, Choi DS, Kim DK, Huh J, Kang IS, Chang M, Cho SY, Sohn YB, Park SW, Jin DK. Disease-specific Growth Charts of Marfan Syndrome Patients in Korea. *J Korean Med Sci.* 30:911-6, 2015
 10. Isojima T, Sakazume S, Hasegawa T, Ogata T, Nakanishi T, Nagai T, Yokoya S. Growth references for Japanese individuals with Noonan syndrome. *Pediatr Res.* 79:543-8, 2016.
 11. 北中幸子 ビタミンD欠乏症の発症に関する遺伝子多型 ビタミン 89, 72-74, 2015.
 12. 北中幸子 小児におけるビタミンD代謝と骨 腎と骨代謝 28: 209-215, 2015.
 13. 磯島豪. 成長発達の仕組み. *小児内科* 47 suppl, 21-25, 2015

学会発表

1. 田村 麻由子、真船 亮、安戸 裕貴、下田 木の実、磯島 豪、笠間 健嗣、高橋 尚人、北中 幸子、岡明：性分化疾患から早期診断しコレステロール治療を行った Smith-Lemli-Opitz 症候群の1例。第 118 回日本小児科学会学術集会、大阪、2015/4/17-19
2. 北中幸子、田村麻由子、磯島豪：くる病・ビタミンD 欠乏症 90 例における遺伝子診断をもとにした病型別臨床所見。第 88 回日本内分泌学会学術総会 東京 2015. 4. 23-25
3. 田村麻由子、磯島豪、北中幸子：ビタミンD 依存性くる病 2 型の 7 家系におけるビタミンD 受容体遺伝子の 3 種類の新規変異とその機能解析。第 88 回日本内分泌学会学術総会 東京 2015. 4. 23-25
4. Saygın Abalı, MayukoTamura, Zeynep Atay, Pınar İsgüven, Tülay Güran, Belma Haliloglu, Serpil Baş, Tsuyoshi Isojima, Serap Turan, Sachiko Kitanaka, Abdullah Bereket. Hereditary vitamin D-resistant rickets (HVDRR): Report of Four Cases with successful use of intermittent IV calcium via peripheral route. European Society for Paediatric Endocrinology 54th Annual Meeting. Barcelona, Spain, 2015/10/1-3.
5. 田村麻由子、石澤通康、磯島豪、岡明、槇島誠、北中幸子：禿頭をきたすビタミンD 受容体遺伝子の新規変異の機能解析。第 49 回日本小児内分泌学会学術集会 東京 2015/10/8-10

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1：二次調査による臨床所見のまとめ

臨床所見	結果
診断年齢	0歳（3例）、2歳7か月（1例）
性別	男2例、女2例
家族歴	無（4例）
出生時身長・体重（週数）	24.4 cm・546g（30週）、40.5 cm・1758g（35週）、 44.8 cm・3066g（38週）、不明・3090g（40週）
精神発達遅滞	有（3例）、不明（1例）
特異的顔貌	有（4例）
低カルシウム血症	有（4例）
眼の異常	有（3例）無（1例）
歯牙形成不全	不明（4例）
免疫異常	有（2例）、無（2例）
骨膜の肥厚	有（1例）、無（2例）、不明（1例）
肝機能障害	無（4例）
成長ホルモン分泌不全	有（1例）無（2例）不明（1例）
貧血	有（2例）、無（2例）
腎機能障害	無（4例）
血小板減少	有（1例）、無（3例）
低マグネシウム血症	有（2例）、無（2例）
性腺機能低下症	有（1例）、不明（3例）
甲状腺機能異常	有（2例）、無（2例）
副腎機能異常	無（3例）、不明（1例）
心機能障害	有（1例）、無（3例）
成長ホルモン治療	有（1例）、無（3例）
Gバンド	正常核型（3例）、不明1例

図 1 : KCS2 型で新たに同定された *FAM111A* ミスセンス変異

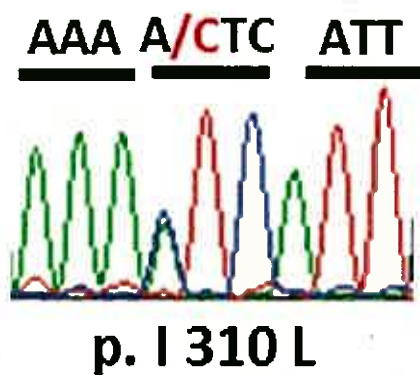


図2. Kenny-Caffey 症候群類縁疾患の遺伝子診断フローチャート

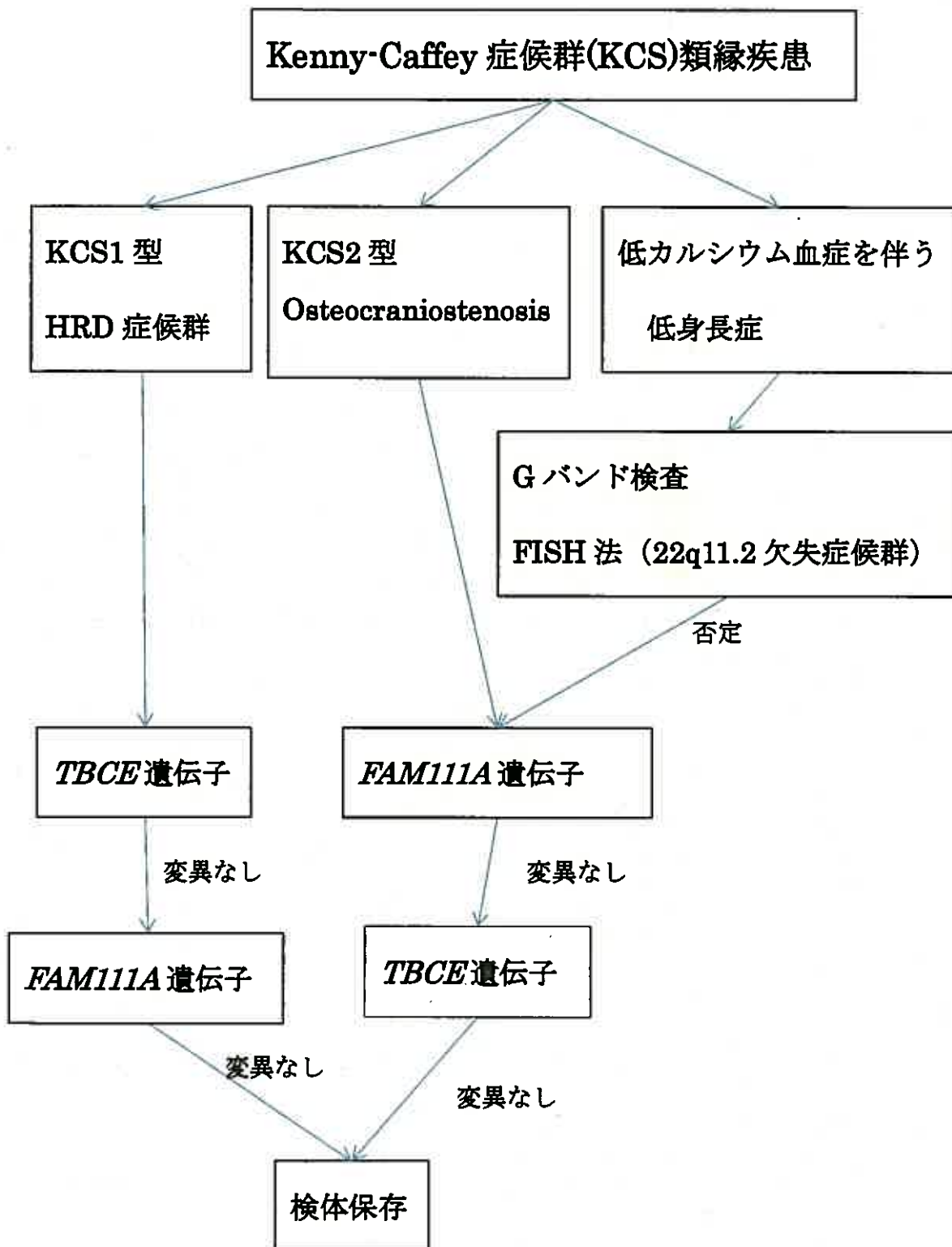


表 2 : TBCE 遺伝子および FAM111A 遺伝子解析に用いるプライマーと PCR 条件

プライマー	Sequence 5'・3'	大きさ (bp)	アニーリング 温度 (°C)
TBCEe1F	GTCATCCCAGGTTTCAGCAC	361	60
TBCEe1R	GGCTCTGGCAATCTGGGAAG		
TBCEe2F	TTCTTATCAGTGTGTATTTTCTTCC	285	60
TBCEe2R	GCTTACACAGAAACAGCTGCAA		
TBCEe3F	ACTTGTCATTCCCTCCTCC	302	60
TBCEe3R	TTCTTCCTCTCCATCCCTCC		
TBCEe4F	TMTATGGCCTTTCTTGGTGG	353	60
TBCEe4R	ACCAGTTTAGGAGCAAAGTC		
TBCEe5F	AATTTGGGTGGTGGTTACTG	332	60
TBCEe5R	AAGGAAGTTGTCAAGACTGG		
TBCEe6F	GCTCATGCTCTGGAATTAAG	335	60
TBCEe6R	TCAGCCTGAGTAATTCCTTC		
TBCEe7F	ACCCAGATTGTTGCTTTC	402	60
TBCEe7R	TGAGATAGGACATGGATTTC		
TBCEe8F	TGAGGCACTTGTGCTG	347	60
TBCEe8R	TCTAATTTGTGAAGGCAATG		
TBCEe9F	AGGGACCACTCAGGTTG	357	60
TBCEe9R	ATTCCATCATTGTTACCACG		
TBCEe10-11F	AAGAGTTCACCTTGCATGTC	465	60
TBCEe10-11R	AGAAGGAACCTCCAAACTC		
TBCEe12F	GGGACATGCTTTCCTGTTG	345	60
TBCEe12R	AGCCTCCCAAAGTGCTG		
TBCEe13F	GCATGTGCTATGGAGGAAG	372	60
TBCEe13R	CAAGAAGCCCAGGAAAGG		
TBCEe14F	TCTCTGGACGCTTACCTATC	358	60
TBCEe14R	ATCACACCACTGCACTCC		
TBCEe15F	GGCCATCTGTTGATGTGTG	249	60
TBCEe15R	TCTGAGGTCCACACTTTGAG		
TBCEe16F	TGCAATGATACTGTGGTCTC	326	60
TBCEe16R	CCAGGCAGTAGCTTACC		
TBCEe17F	TTAAGGGTAAGCTACTGCCTG	633	60
TBCEe17R	CCCAAGTTTAAGGGACATTC		
FAM111Ae4F	AGGGAGAGCAAGGTTGGAGC	530	54
FAM111Ae4R	GAGTGTGCCTGAACTAAACGTGC		

FAM111Ae5-1F	AAAGACTCGGGTTGCATTCAG	665	54
FAM111Ae5-1R	AGAAATCTGCCATCCTTGCAC		
FAM111Ae5-2F	CAGGCAGGACAAAGCATCG	700	50
FAM111Ae5-2R	ACCAATTATGGTTGCCCACTTAC		
FAM111Ae5-3F	TGGGTACTTATTCTGGGACAGTG	899	54
FAM111Ae5-3R	GCCTGGCAGATAGGAAATGG		

表3 Kenny-Caffey 症候群(KCS)の臨床所見のまとめ

	KCS1型	頻度 (%)	KCS2型	頻度 (%)	総数	頻度 (%)
報告例	27		37		64	
性別(男/女)	5/20		17/20		22/40	
遺伝形式	常染色体劣性		常染色体優性			
精神運動発達遅滞	16/19	84%	4/31	13%	20/50	40%
レントゲン所見						
骨膜肥厚と髄質の狭小化	22/25	88%	33/37	89%	55/62	89%
頭蓋冠の板間層欠失	17/22	77%	20/25	80%	37/47	79%
大泉門閉鎖遅延	5/25	20%	28/30	93%	33/55	60%
成長障害						
低身長	26/27	96%	35/37	95%	61/64	95%
子宮内発育遅延	23/27	85%	8/28	29%	31/55	56%
骨年齢の遅れ	13/21	62%	12/24	50%	25/45	56%
成長ホルモン分泌不全症					4/17	24%
低カルシウム血症						
低カルシウム血症	25/27	93%	31/35	89%	56/62	90%
症状を伴う低カルシウム血症	24/27	89%	30/35	86%	54/62	87%
副甲状腺機能低下症	18/21	86%	22/28	79%	40/49	82%
特徴的な顔貌						
前額の突出	20/22	91%	21/22	95%	41/44	93%
小眼症	10/14	71%	19/27	70%	29/41	71%
小顎症	19/25	76%	16/22	73%	35/47	74%
歯の異常	11/13	85%	14/17	82%	25/30	83%
相対的大頭	2/16	13%	18/19	95%	20/35	57%
小頭	16/18	89%	14/17	82%	30/35	86%
眼の異常	21/27	78%	32/36	89%	53/63	84%
遠視	7/20	35%	24/30	80%	31/50	62%
斜視	21/27	78%	32/36	89%	53/63	84%
その他						
貧血	5/9	56%	8/19	42%	13/28	46%

表4 【Kenny-Caffey 症候群の診断の手引き】

[主要項目]

(主症状)

1. 低身長
2. 特徴的な顔貌
前額の突出、小眼症、小顎症、歯の異常
3. 眼の異常
遠視、斜視

*KCS1 型・2 型ともに 8 割以上の症例で見られる。

(副症状)

1. 大泉門閉鎖遅延
2. 相対的大頭
3. 精神発達遅滞
4. 子宮内発育遅延

*KCS2 型で 8 割以上の症例で見られるが、KCS1 型では 2 割程度。

*KCS1 型で 8 割以上の症例で見られるが、KCS2 型では 2 割程度。

[検査所見]

(血液・尿)

1. 低カルシウム血症
2. 原発性副甲状腺機能低下症
3. 貧血
4. 免疫異常

(単純 X 線)

5. 長管骨の骨膜肥厚と髄質の狭小化
6. 頭蓋冠の板間層欠失
7. 骨年齢の遅れ

[遺伝子解析]

1. *TBCE* の変異 (KCS1 型)
2. *FAM111A* の変異 (KCS2 型)

主症状の 3 項目と検査所見の 1. 5. 6 を有する例、及び、主症状の 2 項目と副症状の 2 項目 (1. 2 あるいは 3. 4) と検査所見の 1. 5. 6 を有する例は確定例とする。さらに、遺伝子解析で既知の変異が見つかった場合は確実である。主症状の 2 項目と副症状の 1 項目と検査所見の 2 項目以上を

有する例は疑い例とし、遺伝子解析で確定することが望ましい。症状が上記に満たない場合も、遺伝子解析で既知の変異が見つかった場合は確定例とする。

[参考事項]

Kenny-Caffey 症候群(OMIM 244460, 127000)は著明な低身長、低カルシウム血症、長管骨の骨膜肥厚、眼の異常を伴う症候群である。本症候群は遺伝形式により常染色体劣性遺伝の1型と、常染色体優性遺伝の2型に分類される。1型の原因遺伝子は *TBCE*(tubulin chaperone E)遺伝子、2型の原因遺伝子が *FAM111A*(family with sequence similarity111 member A)遺伝子であることわかっているが、いずれの遺伝子も機能が不明であり、発症の機序は全くわかっていない。

[類縁疾患]

TBCE 異常によるもの

・ HRD(Hypoparathyroidism-Retardation-Dysmorphism)症候群 (OMIM 241410) : 副甲状腺機能低下、発達遅滞、特異的顔貌を主徴とする症候群。骨所見に乏しく KCS1 型と異なる。

FAM111A 異常によるもの

・ Osteocraniostenosis (Gracile bone dysplasia) (OMIM 602361) : 子宮内発育遅延、著明に細い長管骨、頭蓋骨の骨化不全、顔面・四肢の形成異常、脾臓の形成異常を伴う予後不良の症候群。