

低身長を契機に診断された遺伝性多発性骨軟骨腫の家族例

児玉菜津子, 西垣五月, 濱崎考史, 新宅治夫

Citation	大阪市医学会雑誌.
Issue Date	2018-12-25
Type	Journal Article
Textversion	Publisher
Right	© 大阪市医学会. © Osaka City Medical Association. Osaka City Medical Association. https://osakashi-igakukai.com/ .

Placed on: Osaka City University Repository

低身長を契機に診断された遺伝性多発性骨軟骨腫の家族例

兒玉菜津子, 西垣 五月, 濱崎 考史, 新宅 治夫

大阪市立大学大学院医学研究科 発達小児医学

Familial Short Stature is Associated with Hereditary Multiple Osteochondromas

Natsuko Kodama, Satsuki Nishigaki, Takashi Hamazaki, Haruo Shintaku

(Department of Pediatrics, Osaka City University Graduate School of Medicine)

Abstract

A 5-year-old boy was referred to our hospital from public health service due to progressive short stature noticed at their three-years-old check-up. Perinatal history was unremarkable. At two years of age, he received chondrectomy of the left fourth digit. Based on his father's height (162 cm) and his mother's height (147 cm), his target height was estimated as 163 cm (-1.4 SD). On examination at our hospital, height was 100.5 cm (-2.2 SD) and obesity was 8.3%. No characteristic facial feature nor cardiac murmur was recognized, no joint stiffness nor pain was detected, and laboratory tests showed normal thyroid function and normal IGF-1 levels (94 ng/mL). Left hand-wrist radiograph for bone age revealed multiple osteochondromas. Additional osteochondromas were found in the scapula and distal radial bone thorough physical examination. Family interviewing revealed that his mother's uncle and grandmother also had similar osteochondromas. We diagnosed him as hereditary multiple osteochondromas (HMO) by detecting a c.992C >A (p.A331D) mutation in exon2 of *EXT1*. Since patients with HMO will be referred to pediatricians due to short stature as a chief complain, pediatric physicians need to be aware of this disease as a differential diagnosis for short stature. A detailed family history and physical inspection are essential for early diagnosis of this disease, and if diagnosed, genetic counseling is also important for the family.

要 約

5歳7ヵ月男児が3歳児健診で低身長を指摘され、改善しないため当科受診した。周産期・発達歴に異常なし。既往歴として2歳時に左4指の軟骨切除術を受けていた。父の身長162 cm, 母の身長147 cm, 目標身長163 cm (-1.4 SD)であった。初診時、身長100.5 cm (-2.2 SD), 肥満度8.3%, 特異顔貌や心雑音なく、関節可動域制限、疼痛部位なし。血液検査で甲状腺機能正常, IGF-1 94 ng/mLであった。骨年齢計測目的で撮影した左手単純レントゲンにて軟骨腫が多発していた。全身を観察すると、肩甲骨や橈骨遠位に外表から突出を触知した。家族歴で母, 母方叔父, 母方祖母に同様に軟骨腫があり、本人と母について *EXT1* 遺伝子の Exon 2 に c.992C >A (p.A331D) 変異を同定したため、遺伝性多発性骨軟骨腫と考えた。遺伝性多発性軟骨腫の小児例では、低身長を主訴として小児科医師が初診対応することもあるため、成長障害の鑑別疾患の一つとして念頭に置くとともに、詳細な家族歴聴取と全身診察が重要である。

Key Word: Hereditary multiple osteochondromas, Short stature, *EXT1*, Growth hormone, 遺伝性多発性骨軟骨腫, 低身長症, *EXT1* 遺伝子, 成長ホルモン

略語: HMO; hereditary multiple osteochondromas, FGF; fibroblast growth factors, BMP; bone morphogenic protein

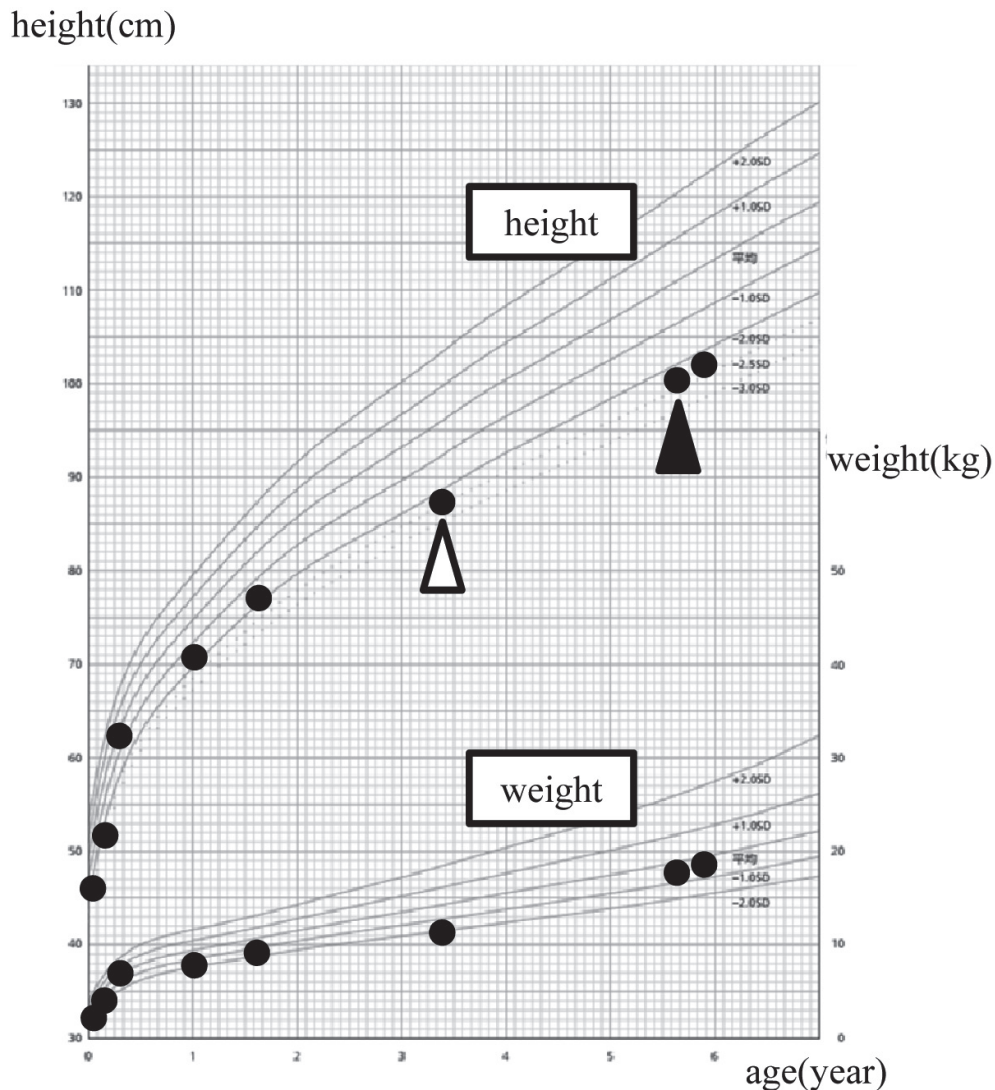


Fig. 1 Growth chart of this patient. △, Three-years-old check-up; ▲, The age of 5 years and 7 months.

諸 言 症 例

遺伝性多発性骨軟骨腫（以下HMO; hereditary multiple osteochondromas）は多発性骨軟骨腫の増殖を特徴とする常染色体優性遺伝性疾患で、頻度は1/50000出生程度である^{1,2)}。原因遺伝子として90%以上の症例でEXT1もしくはEXT2にヘテロ変異が同定される^{3,4)}。軟骨腫は特に成長軟骨の閉鎖する思春期終了時期までに増大傾向が強く、神経圧迫症状や関節可動域制限などが出現する場合は外科的切除術が必要となる^{5,6)}。軟骨腫は大部分が良性であるが、生涯で0.5%-5%程度に悪性化すると報告されている^{7,8)}。軽度の低身長を呈することも知られており、特にEXT1遺伝子に変異を有する症例ではEXT2の症例よりも高頻度と報告されている⁹⁾。

今回、我々は低身長を主訴に来院した5歳男児を発端者とし、EXT1のミスセンス変異を有するHMOの1家系を経験したので報告する。

患者: 5歳7ヵ月、男児。

主訴: 低身長。

既往歴: 2歳時に左第4指軟骨腫切除術以外には特記すべきことなし。正常発達。

周産期歴: 在胎39週、体重2758g、身長46.7cm、頭位経膈分娩。仮死なし。

家族歴: 父162cm（別離）、母147cm、目標身長163cm（-1.4SD）

現病歴: 3歳児健診で低身長を指摘された。当時家庭の事情ですぐに受診できず、その後改善しないため、5歳7ヵ月に当科受診（成長曲線: Fig. 1）。

身体所見: 身長100.5cm（-2.2SD）、体重16.9kg（-0.6SD）、肥満度8.3%、特異顔貌なし、心雑音なし、外反肘なし、四肢短縮なし、皮疹なし。外陰部: 正常男性型、P-1、精巣容積2mL、両側陰嚢内に触知。



Fig. 2 Left hand radiograph of this patient showing multiple osteochondroma.

初診時の対応: -2 SD 前後で推移しており、精密検査の緊急性の必要はないと判断した。スクリーニングのための採血と、骨年齢測定のための左手単純レントゲンを撮影し帰宅とした。

血液検査: 血算、一般生化学検査に異常なし。TSH 2.63 μ IU/mL, fT4 1.31 ng/dL, IGF-1 94 ng/mL (年齢性別の ± 2 SD 値: 44-193)。

左手単純レントゲン: 軟骨腫の多発を認めた (Fig. 2)。

その後の経過: 体表を診察すると橈骨遠位、左肩甲骨部にも外表から突出を触知した。詳細な家族歴を聴取すると、母、母方叔父 2 名、母方祖母に同様に軟骨腫の既往があった。叔父 2 名には増大した軟骨腫に対し、外科的切除術が施行されていた (家系図: Fig. 3)。病態、遺伝形式から HMO と考え、原因遺伝子の中で高頻度とされる *EXT1* 遺伝子の解析を行った (Table 1)。本人の末梢血から DNA を抽出し、*EXT1* 遺伝子の全 Exon 領域に対しダイレクト

シーケンス法を行ったところ、Exon2 に c.992C > A (p.A331D) 変異をヘテロで認め (Fig. 4)、母にも同じ変異を認めた。このミスセンス変異は HMO として既報であり、本症例の病因変異と考えた¹⁰⁾。以上、家族歴・臨床症状・遺伝子変異から HMO と診断した。関節可動域制限や疼痛、脚長差を認めず、この段階で外科的介入は不要と考えられた。遺伝カウンセリングとして、本疾患の浸透率は男性 100%、女性 96% で常染色体優性遺伝形式をとることから、次児の罹患率は約 1/2 であること、本児の子世代も罹患率は約 1/2 であることを説明した¹¹⁾。本症例の低身長症について、随時採血で IGF-1 が年齢性別基準値として正常範囲であり、ここ数年の成長率低下を認めないこと、非罹患者の父も低身長であることから、本症例の低身長の原因は成長ホルモン分泌不全ではなく、HMO や家族性によるものと考え、成長ホルモン分泌負荷試験は実施せず、成長を経過観察することとした。患者家族へ、一般

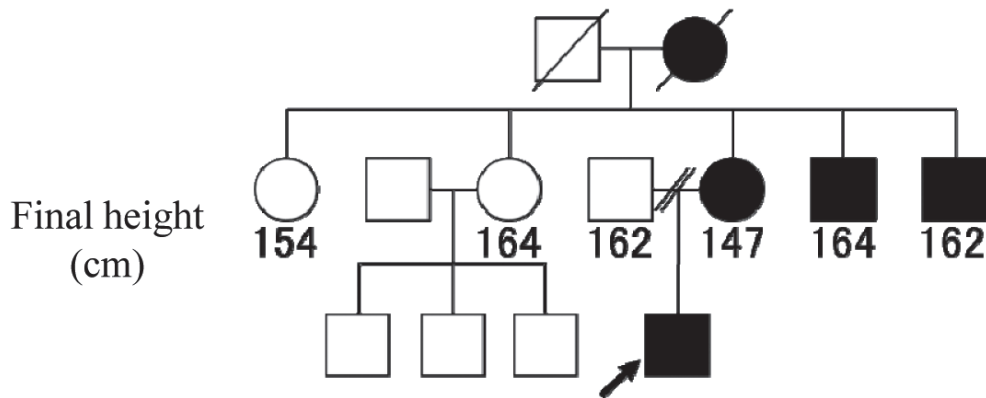


Fig. 3 Pedigree of the family. Bold symbols are patients with multiple osteochondromas. Genetic analysis was performed in the proband (arrow) and his mother.

Table 1 Primers used in *EXT1* gene analysis

Exon	Forward sequence	Reverse sequence
1-first half	AAAGGCATCCAGAGAAGGTG	TGGAGACTCTGCACTTTGGA
1-latter half	AGGGCTCCAGGTTCTACACC	CTCAGTTCAGGCTCAAAGG
2	ACCCAACCTCCTTCTCAAAA	CAGATCCTCAAGGGAAACCA
3	TCAAAAATGCCAGTCATTGAG	CTGGGGAGATTTTGTGGAA
4	AAGAATAAAAGCCTAACCCAGTTG	CACACATCCCTAATAGCAAACA
5	TTTCGAATTTGGATTGAGCA	TTCCATTTTGAATGCTCTG
6	ACATTTGCTCCAGCATGAGG	CGGGGGATAACAGGTAAGGA
7	TGCTGAGATTTCCAGTCCT	CTAGGGCCAAGCCCAAAGT
8	AGGTGAGGATGGGAGAATTG	CAAGGCACGGCTAAAAGAAG
9	AGTCCCCGGATTTTGCATTA	GCAAAACTTAAGCGGGGATA
10	GGGATTCAAAGAATGGGTATG	CTGGGTGGAACAGCTAGAGG
11	GCTCATTGCTGACTCCAT	CAATCTGGCTCTGCTGATGA

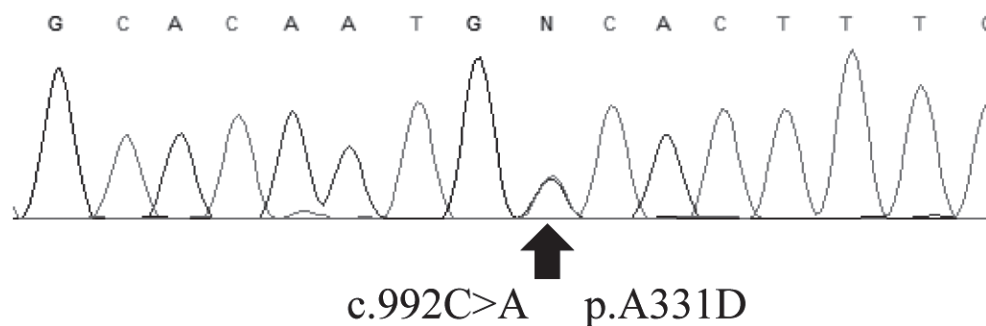


Fig. 4 Sequence analysis of the *EXT1* gene. Chromatograms show the heterozygous missense variant (c.992C >A, p.A331D) of the *EXT1* gene in the proband and his mother.

的に生命予後は良好であるが、軟骨腫の増殖により神経症状や脚長差が出現しうること、稀であるが悪性化の可能性もあるため、神経症状出現時や外表から軟骨腫が急激増大した場合は速やかに受診する必要があることを伝え、定期通院中である。

考 察

HMOは以前に多発性外骨腫 (multiple exostosis) と呼ばれていた疾患と同一で、原因遺伝子名は *EXT* で exostosis に由来している。骨の成長障害や軟骨腫による神経圧迫症状、関節可動域制限などを呈し、多くが12歳

までに診断される¹²⁾。本症例は骨の成長障害から低身長をきたし5歳で診断に至った。遺伝カウンセリングを実施し、次兄や発端者の次世代の発症率について、また母親や他の発症血縁者の悪性化リスクについて情報提供することができた。小児科領域では -2 SDを下回る低身長に対してGH分泌不全が確認されれば成長ホルモン治療が行われる。しかしHMOでは成長ホルモン治療による腫瘍の増殖作用が懸念され、その評価には賛否両論ある¹³⁾。低身長の程度も、あくまで一般集団と比べて低身長という程度で、多くは -2 SDを下回らないうえ、さらにGH分泌不全を合併する確率は低いため、成長ホルモン治療に至る症例は少ないと考えられる¹¹⁾。本症例でも成長率の低下が見られないこと、IGF1値が正常範囲であることから成長ホルモン分泌不全は考えにくく、低身長については積極的介入しなかった。

HMOの原因遺伝子として*EXT1*、*EXT2*が報告されており、どちらもプロテオグリカンを構成するヘパラン硫酸の合成に必要な糖転移酵素をコードしている¹⁴⁾。*EXT1*と*EXT2*は複合体を形成して働き、どちらか片方の遺伝子のヘテロ変異でも全身のヘパラン硫酸合成が半減することが知られている¹⁵⁾。ヘパラン硫酸の合成に際し*EXT1*が*EXT2*より主要な役割を担うため、*EXT1*変異症例のほうが臨床症状は顕著と報告されており、本症例もHMOの典型的症状をもち*EXT1*遺伝子の変異を同定した¹⁶⁾。本症例の家系で見られたように、一般に男性のほうが軟骨腫の増殖が顕著とされているが、その機序は不明である¹⁷⁾。同一家系、同一性別、同変異でも症状の強さに個人差が大きいことも知られており、現在のところ変異部位と臨床像の関連はないとされている⁸⁾。

*EXT*遺伝子の片アレルのみ、つまりヘテロ変異により骨軟骨腫が多発するメカニズムは完全には解明されていない。単純に*EXT*遺伝子を片アレルノックアウトした*EXT1*^{+/-}マウスではHMOの臨床像を呈さない¹⁸⁾。本症例では詳細な検討ができず立証できなかったが、*EXT*遺伝子のヘテロ変異を持つ個体に発生した骨軟骨腫から採取した細胞を遺伝解析すると、二次的にヘテロ接合性の消失(loss of heterozygosity)が確認できたとする報告もある¹⁹⁾。すなわち骨軟骨腫細胞においては、生殖細胞変異に加えて、いわゆるセカンドヒットとして局所的な体細胞性変異が生じている機序が推測されている。

ヘパラン硫酸プロテオグリカンは発生や成長の過程にある細胞膜の表面や細胞外マトリックスにおいて、FGF、BMPといった成長因子の安定性、受容を制御していることが示唆されている²⁰⁾。HMO患者ではヘパラン硫酸が減少し、細胞増殖・組織のパターン形成に重要なFGFやBMPのシグナリングが制御できず、異所性に骨軟骨腫が形成されHMOの病態を呈すると考えられる²¹⁾。また、ヒ

トHMO患者の骨軟骨腫ではヘパラーゼ蛋白が多く発現しており、これによりヘパラン硫酸がさらに分解・減少する²²⁾。このヘパラーゼを阻害すると軟骨形成が抑制されることが示されており、今後の治療標的となる可能性が期待される²³⁾。

低身長は小児内分泌外来の初診で最も多い主訴で、健診や一般診療で相談を受ける機会も多い。HMOは根本的治療がなく、主に切除術の適応があり整形外科領域の疾患のようではあるが、本症例のように小児科の主訴で初診対応することもあるため、成長障害という一般的主訴に対する鑑別疾患の1つとして念頭におく必要があると考えた。

文 献

- 1) Solomon L. Hereditary multiple exostosis. *Am J Hum Genet* 1964;16:351-363.
- 2) Schmale GA, Conrad EU 3rd, Raskind WH. The natural history of hereditary multiple exostoses. *J Bone Joint Surg Am* 1994;76:986-992.
- 3) Cheung PK, McCormick C, Crawford BE, et al. Etiological point mutations in the hereditary multiple exostoses gene *EXT1*: a functional analysis of heparan sulfate polymerase activity. *Am J Hum Genet* 2001;69:55-66.
- 4) Hecht JT, Hogue D, Strong LC, et al. Hereditary multiple exostosis and chondrosarcoma: linkage to chromosome II and loss of heterozygosity for *EXT*-linked markers on chromosomes II and 8. *Am J Hum Genet* 1995;56:1125-1131.
- 5) Stieber JR, Dormans JP. Manifestations of hereditary multiple exostoses. *J Am Acad Orthop Surg* 2005;13:110-120.
- 6) Jones KB. Glycobiology and the growth plate: current concepts in multiple hereditary exostoses. *J Pediatr Orthop* 2011;31:577-586.
- 7) Porter DE, Lonie L, Fraser M, et al. Severity of disease and risk of malignant change in hereditary multiple exostoses. A genotype-phenotype study. *J Bone Joint Surg Br* 2004;86:1041-1046.
- 8) Pedrini E, Jennes I, Tremosini M, et al. Genotype-phenotype correlation study in 529 patients with multiple hereditary exostoses: identification of "protective" and "risk" factors. *J Bone Joint Surg Am* 2011;93:2294-2302.
- 9) Clement ND, Duckworth AD, Baker AD, et al. Skeletal growth patterns in hereditary multiple exostoses: a natural history. *J Pediatr Orthop B* 2012;21:150-154.
- 10) Jennes I, Entius MM, Van Hul E, et al. Mutation screening of *EXT1* and *EXT2* by denaturing high-performance liquid chromatography, direct sequencing analysis, fluorescence in situ hybridization, and a new multiplex ligation-dependent probe amplification probe set in patients with multiple osteochondromas. *J Mol Diagn* 2008;10:85-92.
- 11) Wuyts W, Schmale GA, Chansky HA, Raskind WH.

- Hereditary Multiple Osteochondromas. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mefford HC, Stephens K, Amemiya A, Ledbetter N, editors. *Gene Reviews*. Seattle: University of Washington, 2013. PMID: 20301413.
- 12) Legeai-Mallet L, Munnich A, Maroteaux P, et al. Incomplete penetrance and expressivity skewing in hereditary multiple exostoses. *Clin Genet* 1997;52:12-16.
 - 13) Bozzola M, Gertosio C, Gnoli M, et al. Hereditary multiple exostoses and solitary osteochondroma associated with growth hormone deficiency: to treat or not to treat? *Ital J Pediatr* 2015;41:53.
 - 14) Bishop JR, Schuksz M, Esko JD. Heparan sulphate proteoglycans fine-tune mammalian physiology. *Nature* 2007;446:1030-1037.
 - 15) Anower-E-Khuda MF, Matsumoto K, Habuchi H, et al. Glycosaminoglycans in the blood of hereditary multiple exostoses patients: half reduction of heparan sulfate to chondroitin sulfate ratio and the possible diagnostic application. *Glycobiology* 2013;23:865-876.
 - 16) Busse-Wicher M, Wicher KB, Kusche-Gullberg M. The exostosin family: proteins with many functions. *Matrix Biol* 2014;35:25-33.
 - 17) Clement ND, Porter DE. Hereditary multiple exostoses: anatomical distribution and burden of exostoses is dependent upon genotype and gender. *Scott Med J* 2014; 59:35-44.
 - 18) Zak BM, Schuksz M, Koyama E, et al. Compound heterozygous loss of Ext1 and Ext2 is sufficient for formation of multiple exostoses in mouse ribs and long bones. *Bone* 2011;48:979-987.
 - 19) Reijnders CM, Waaijer CJ, Hamilton A, et al. No haploinsufficiency but loss of heterozygosity for EXT in multiple osteochondromas. *Am J Pathol* 2010;177:1946-1957.
 - 20) Billings PC, Pacifici M. Interactions of signaling proteins, growth factors and other proteins with heparan sulfate: mechanisms and mysteries. *Connect Tissue Res* 2015;56: 272-280.
 - 21) Huegel J, Mundy C, Sgariglia F, et al. Perichondrium phenotype and border function are regulated by Ext1 and heparan sulfate in developing long bones: a mechanism likely deranged in Hereditary Multiple Exostoses. *Dev Biol* 2013;377:100-112.
 - 22) Trebicz-Geffen M, Robinson D, Evron Z, et al. The molecular and cellular basis of exostosis formation in hereditary multiple exostoses. *Int J Exp Pathol* 2008;89: 321-331.
 - 23) Huegel J, Enomoto-Iwamoto M, Sgariglia F, et al. Heparanase stimulates chondrogenesis and is up-regulated in human ectopic cartilage: a mechanism possibly involved in hereditary multiple exostoses. *Am J Pathol* 2015;185:1676-1685.

(英文校正者: Katherine Santostefano)