

Cornelia de Lange 症候群の四肢形態異常に関する アンケート調査

国立成育医療センター整形外科

高 木 岳 彦・高 山 真一郎・日 下 部 浩
西 脇 徹・江 口 佳 孝

要 旨 Cornelia de Lange 症候群(CdLS)は重度の成長障害や精神発達遅滞とともに特徴的顔貌を呈する先天性疾患である。多彩な身体障害を有し、手指や肘の機能・形態異常も少なくないが、これまで整形外科領域での治療は極めて稀であった。今回、四肢の機能障害・形態障害の頻度やそれらに対する治療の要求の程度を調べるために、患者の親の会(CdLS Japan)の協力を得てアンケート調査を行った。登録85例中40例(男性22例, 女性18例, 平均年齢5.1歳)に回答を得た。その形態は多岐にわたり、特に尺側列形成不全(回答78手中45手)、肘関節屈曲拘縮(76肘中44肘)が高頻度にみられた。またリハビリテーション中心の治療がなされ、効果が不確定でありながらも改善を求め治療を続行している現状も判明した。

はじめに

Cornelia de Lange 症候群(以下; CdLS)とは特徴的な顔貌、精神発達遅滞、多毛、心機能異常、消化管形態異常、四肢形態異常などを特徴とした先天異常症候群で、報告により発生頻度は様々であるが1~5万人に1人¹⁾とされる。ほとんどが散発例であり、最近、その責任遺伝子の1つが発見された²⁾³⁾が、いまだ原因は不明である。本症候群はCornelia de Lange³⁾によって1933年に報告されたが、それ以前の1916年にBrachmann⁴⁾がすでに本症候群を記載していたため、Brachmann de Lange 症候群とも呼ばれる。

CdLSは、主に生命維持のために循環器障害や摂食障害に対する治療が中心となるが、生命予後の改善につれ、四肢の形態異常が注目されるようになり、当科でも相談を受ける症例が増えてきて

いる(図1, 2)。

この現状を受けて、今回、四肢の機能障害・形態異常はどの程度みられるのか、治療に対する要求はどの程度あるのか調べるために患者の親の会(CdLS Japan, <http://www.geocities.jp/cdlsjp/>)を通じてアンケート調査を行った。

対象と方法

患者の親の会であるCdLS Japanに登録されている患児85例に対し以下の項目についてアンケートによる調査を行った(図3)。

1. 手・指についての形態異常の有無
2. 足・趾についての形態異常の有無
3. 肘・膝についての可動域制限の有無
4. 四肢機能障害に対する診察・治療歴の有無

Key words: Cornelia de Lange syndrome(Cornelia de Lange 症候群), congenital anomalies(先天異常), mono-dactyly(単指), elbow flexion contracture(肘屈曲拘縮)

連絡先 〒160-8582 東京都新宿区信濃町35 慶應義塾大学医学部整形外科 高木岳彦 電話(03)5363-3812
受付日:平成18年1月6日

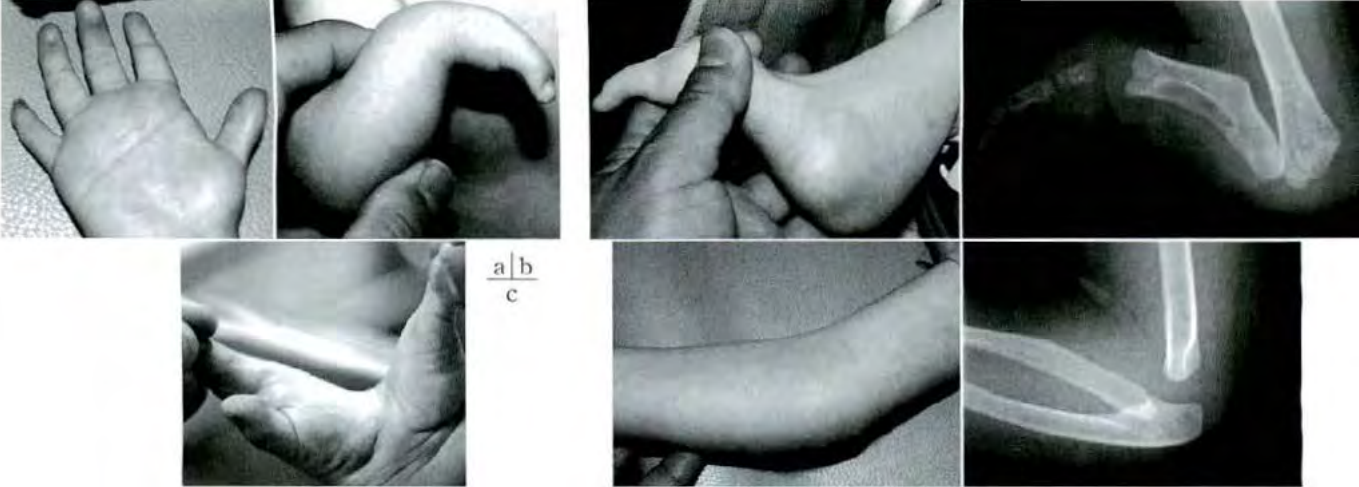


図 1. 当科において経過観察中の Cornelia de Lange 症候群患者の手・指
a: 小指低形成, b: 単指, c: 裂手

図 2. 当科において経過観察中の Cornelia de Lange 症候群患者の肘関節
高度屈曲拘縮(伸展-90°未満)症例
a: 肉眼写真, b: X線写真
軽度屈曲拘縮(伸展-30°)症例
c: 肉眼写真, d: X線写真

a | b
c | d

【整形外科・形成外科、四肢に関するアンケート】

性別 男 女 年齢 才 月

お子さんの四肢はどのような状態ですか？下記の質問にお答えください。わからない質問や回答しにくい質問などは、とぼしてかまいません。なお強制ではありませんので、回答できない方はお手数ですが、返信用封筒にてご返送をお願いします。

① 手について欠損・裂指などの異常がありますか？またあると診断された事がありますか？

例：右手肘から先が相手で人差し指1本、左手裂指で親指、人差し指、小指（曲がっている）指が短いなど、異常のない方はなしに○をつけてください。

ある・なし

ある方は空いているスペースに状態をお書きください。（イラストでの説明でもかまいません）

② 足に欠損・合趾などの異常がありますか？またはあると診断されたことはありますか？

例：右足は中足指の欠損、左足は人差し指・中指の合趾が短いなど、異常のない方はなしに○をつけてください。

ある・なし

ある方は空いているスペースに状態をお書きください。（イラストでの説明でもかまいません）

③ 肘・腕の屈伸拘縮はありますか？またはあると診断された事がありますか？

例：肘が伸びない

ある・ない・わからない・その他（ ）

ある方は空いているスペースに状態をお書きください。（イラストでの説明でもかまいません）

④ 上記の内容で、診療や治療を受けた事がありますか？

診療を受けた事がある・一度も無い・一度だけ・定期的に受けている・今はしていない・その他（ ）

⑤ どんな診療ですか？

レントゲンを使った・触診のみ・レントゲンと触診の両方・その他（ ）

⑥ それはどんなお薬/方法ですか？

OT（お薬療法）・PT（理学療法）・サポーターなどで固定する・その他（ ）
何かありましたらお書きください。

⑦ その方法は効果がありますか？

あったと思う・ないと思う・わからない・その他（ ）

⑧ 今後も続けますか？

続ける・続けない・やめたい・その他（ ）

何かありましたらお書きください。

図 3. CdLS Japan 会員に配布したアンケート用紙

結 果

回答は 40 例(男児 22 例, 女児 18 例, 回答率 47%) に得られた。平均年齢は 5.1 歳(0 歳 4 か月 ~ 15 歳 0 か月)であった。

1. 手・指の形態異常が「ある」が回答 78 手中 57 手と 3/4 近くを占めた(図 4)。その内容は、単指, 合指, 斜指, 裂手, 手が全体的に小さいなど多彩であった。その中でも、特に尺側列形成不全(回答 78 手中 45 手)が高頻度であった。

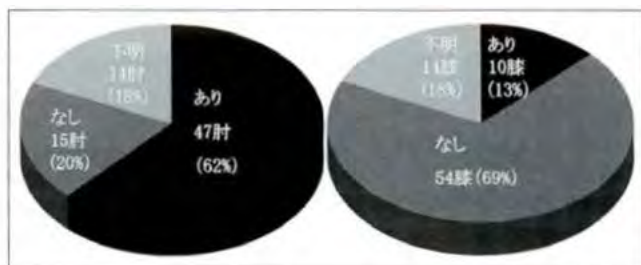
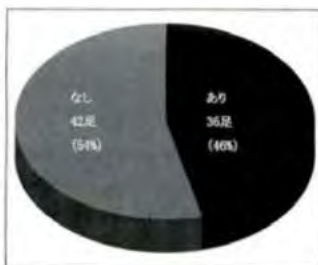
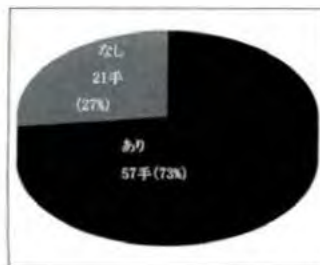


図 4.

手・指についての形態異常の有無(回答 78 手)

図 5.

足・趾についての形態異常の有無(回答 78 足)

図 6. (a)肘・(b)膝についての可動域制限の有無(回答 76 肘・78 膝)

a|b

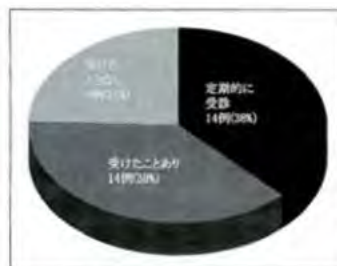
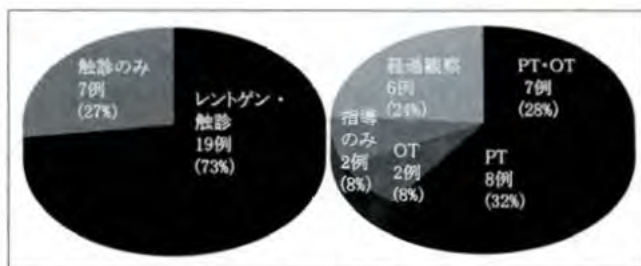


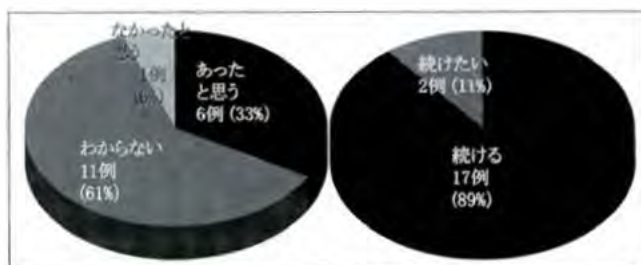
図 7.

四肢機能障害に対する受診歴の有無(回答 37 例)



a|b

図 8. 四肢機能障害に対する a: 診察方法 (回答 26 例), b: 治療方法 (回答 25 例)



a|b

図 9. 四肢機能障害に対する a: リハビリテーション・治療の効果 (回答 18 例), b: 今後のリハビリテーション・治療への意欲 (回答 19 例)

2. 足・趾の形態異常が「ある」が回答 78 足中 36 足と半数に満たず、また手・指ほどはその形態異常は変化に富むものではなかった(図 5)。

3. 肘の可動域制限が「ある」が回答 76 肘中 47 肘であった(図 6-a)。

膝の可動域制限が「ある」が回答 78 膝中 10 膝であった(図 6 b)。

4. 四肢の形態異常に関して受診歴があるが約 3/4 を占めた(図 7)。診察方法では、回答 26 例中 19 例と 3/4 近くが「レントゲンと触診の両方」の診察を受けていたが、残りは「触診のみ」であった(図 8-a)。

治療方法としては回答 25 例中 17 例と 7 割近くが PT あるいは OT のリハビリテーションを受けていたが、外科的治療を受けている症例はなかった(図 8 b)。

治療の効果が「あったと思う」は回答 18 例中わずか 6 例であった(図 9-a)。しかし、回答のあった全例が現在の治療を今後も「続ける」あるいは「続けたい」と答えた(図 9 b)。

考 察

Cornelia de Lange 症候群の四肢形態異常に関して言及した論文は X 線写真での検討を中心に古くから散見される。Kurlander ら⁸⁾は 11 例の X

線写真の検討を行い、第 1 中手骨の短縮、斜指を伴った小指中節骨の低形成、橈骨近位の変形を本症候群の特徴とした。Peeters⁷⁾は 20 例の検討を行い、第 1 中手骨短縮は診断の一助になるとしている。Braddock ら⁹⁾の検討では、小指中節骨低形成、小指斜指、橈骨頭低形成/脱臼が 14 例中それぞれ 13 例、9 例、11 例にみられ、上肢に特徴的な形態異常がみられることを示した。さらに 16 例中 9 例に肋骨が 13 対存在し、これも本症候群の特徴となりうることを指摘した。また Repesch ら¹⁰⁾は 34 例で X 線写真、外観上の特徴を検討し、第 1 中手骨や小指中節骨の低形成の他に肘関節屈曲拘縮が半数近く占めることを示した。

今回のアンケート調査でも手指の形態異常や肘関節屈曲拘縮が高い頻度で確認された。

しかし、これまでの報告のほとんどが形態異常に関することを示しているが、生命の維持のための治療が中心で、四肢の障害に対する積極的な治療法にまで言及していない。

Roposch ら⁸⁾は肘関節拘縮についてはADL上の問題はなく、ストレッチ訓練で改善する症例を呈示し、外科的手術は確実に機能向上が得られる症例を選択してなされるべきであるとしているが、図2のような症例はストレッチのみで十分な改善が得られることは考えにくい。

今回の調査により、リハビリテーション中心の治療で効果が不確定でありながらも改善を求めて治療を続行している。今後、医療側としても合併する消化器疾患や循環器疾患の管理を慎重に行ううえで、他の類似の先天異常と同様な手術的加療の可能性を検討したい。

まとめ

1) Cornelia de Lange 症候群に対し、アンケートによる四肢形態異常調査を行った。

2) 手指の形態異常、肘関節屈曲拘縮が特徴的であった。

文 献

- 1) Brachmann W : Ein Fall von symmetrischer Monodaktylie durch Ulnardefekt, mit

symmetrischer Flughautbildung in den Ellenbeugen, sowie anderen Abnormitäten (Zwerghaftigkeit, Halsrippen, Behaarung). *Jahrb Kinderheilk* 84 : 225-235, 1916.

- 2) Braddock DR, Lachmann RS, Stoppenhagen CC et al : Radiological features in Brachmann de Lange syndrome. *Am J Med Genet* 47 : 1006-1013, 1993.
- 3) de Lange C : Sur un nouveau de degeneration (typus Amstelodamensis). *Arch Med Enfants* 36 : 713-719, 1933.
- 4) 小崎里華, 奥山虎之 : Cornelia de Lange 症候群. *小児内科* 37 : 1339-1344, 2005.
- 5) Krantz ID, McCallum J, DeScipio C et al : Cornelia de Lange syndrome is caused by mutations in NIPBL, the human homolog of *Drosophila melanogaster* Nipped-B. *Nat Genet* 36 : 631-635, 2004.
- 6) Kurlander GJ, DeMyer W : Roentgenology of the Brachmann de Lange Syndrome. *Radiology* 88 : 101-110, 1967.
- 7) Peeters FLM : Radiological Manifestations of the Cornelia de Lange Syndrome. *Pediatr Radiol* 3 : 41-46, 1975.
- 8) Roposch A, Bhaskar AR, Lee F et al : Orthopaedic manifestations of Brachmann de Lange syndrome : a report of 34 patients. *J Pediatr Orthop B* 13 : 118-122, 2004.
- 9) Tonkin ET, Wang TJ, Lisgo S et al : NIPBL, encoding a homolog of fungal Scc2-type sister chromatid cohesion proteins and fly Nipped B, is mutated in Cornelia de Lange syndrome. *Nat Genet* 36 : 636-641, 2004.

Abstract

Survey of Upper and Lower Extremity Anomalies in Cornelia de Lange Syndrome

Takehiko Takagi, M. D., et al.

Division of Orthopaedics, Department of Surgical Subspecialties, National Children's
Medical Center, National Center for Child Health and Development

Cornelia de Lange syndrome (CdLS) is a congenital disorder recognized on the basis of characteristic facial features in association with growth retardation, mental retardation, and in many cases, extremity anomalies. We report findings from a questionnaire survey on the anomalies in the upper or lower extremities in 85 cases registered with a family support organization 'CdLS Japan'. A total of 40 responses were obtained on 22 males and 18 females with an average age of 5.1 years. There was a variety of deformities reported. The most common were ulnar ray deficiencies (45/78 hands) and elbow flexion contractures (47/76 elbows). Reports showed that the families were continuing the treatment for the anomalies even though the effects of rehabilitation were uncertain. The more the prognosis improved, the more the families hoped for improvement in the anomalies in the extremities.