

## Antley-Bixler 症候群 3 症例の足部異常

神奈川県立こども医療センター整形外科

中村 直行・町田 治郎・芦川 良介  
田丸 智彦・武田 賢・奥住 成晴

**要旨** Antley-Bixler syndrome (以下 ABS) は、多くの骨格異常を有する稀な疾患であり、Antley と Bixler によって 1975 年初めて報告された。その代表的な先天異常として、頭蓋骨早期癒合症、洋梨状鼻、耳介異常などの顔貌特徴、後鼻孔狭窄、上腕骨と橈骨の骨性癒合、クモ状指、多発関節拘縮、外性器異常などがみられる。近年、P450 oxidoreductase 遺伝子変異が本症の原因遺伝子として報告された。これまで、ABS の足部奇形についての詳細な報告は無く、今回、当科で経験した 3 症例を検討した結果、

- ・第 2 楔状骨第 2 中足骨癒合
- ・第 4 中足骨短縮
- ・足趾中節骨欠損ないしは末節骨中節骨癒合

の 3 点が、共通の異常として認められた。変形に伴う立位歩行障害に対して装具治療を行っている。本症患者はステロイド生成異常に伴う易疲労性があり、長距離歩行が困難なため、かえって足部への過大な負担はかかりにくく、靴型装具程度の対応で十分であると思われた。しかし、屈趾変形により疼痛を訴えた 1 例に手術治療を行い経過良好であった。

### はじめに

Antley-Bixler syndrome (以下 ABS) は、多くの骨格異常を有する稀な疾患であり、Antley と Bixler<sup>1)</sup> によって 1975 年初めて報告された (MIM. #207410)。その代表的な先天異常として、頭蓋骨早期癒合症、洋梨状鼻、耳介異常などの顔貌特徴、後鼻孔狭窄、上腕骨と橈骨の骨性癒合、クモ状指、多発関節拘縮、外性器異常などがみられる。特に顔面中心低形成による後鼻孔狭窄は呼吸障害と呼吸器感染症の合併を招き、頭蓋縫合早期癒合症による頭蓋内圧亢進と合わせ、予後を左右する。近年、P450 oxidoreductase (POR) 遺伝子変異が本症の原因遺伝子として認知され、より明解な確定診

断への助けとなっている。

当科では、ABS と診断された 3 例を経験している。ABS の足部異常についての詳細な報告は無いが、当科で経験した 3 例は比較的特徴的で共通した異常を示していた。そして、足部変形に伴う立位歩行障害に対して装具治療を行っているが、1 例は足趾変形が進行し、手術治療を行い経過良好であった。今回われわれは、これら 3 例の足部変形と 1 例の術後経過に関して報告する。

### 症 例

**症例 1:** 8 歳、女兒。血族婚のない両親 (母 30 歳、父 25 歳) の第 2 子。家族歴には父方の叔母に欠指症を伴う者があった。在胎 37 週 3 日に子宮内発

**Key words :** Antley-Bixler syndrome (Antley-Bixler 症候群), foot deformity (足部変形), tarsal coalition (足根骨癒合), camptodactyly (屈趾症)

**連絡先 :** 〒 232-0066 神奈川県横浜市南区六ツ川 2-138-4 神奈川県立こども医療センター整形外科 中村直行  
電話 (045) 711-2351

**受付日 :** 平成 19 年 2 月 6 日

図 1.  
症例 1 : 生後  
6 か月時  
両側上腕骨・  
橈骨癒合



育遅延と骨盤位のため、帝王切開により体重 2,050 g で出生した。洋梨状鼻や耳介異常などの特異顔貌、クモ状指、多発関節拘縮、尿生殖洞などの外表異常がみられた。染色体分析では 46,XX と正常女性核型を示した。頭蓋縫合早期癒合症は認められなかったが、上腕骨・橈骨癒合など(図 1)特徴的な臨床所見から ABS と診断され、後に POR 遺伝子変異が確認された。喉頭軟化症による軽度呼吸障害がみられたが、特別な治療なく成長に伴い軽快した。哺乳不良にて生後 2 か月から経管栄養を要したが、1 歳 7 か月で全量経口哺乳が可能となった。

当科は、1 歳時に両上腕・前腕骨癒合症にて受診した。2 歳時に内反尖足が認められ、内反用足底板と足関節内外側を強化した靴型装具を処方した。3 歳頃より外反傾向となり足底板を外反用に変更した。しかし、易疲労性であり長時間の立位や歩行は困難であった。5 歳時にステロイド生成異常確認され補充療法開始。その後、20 分程度の歩行が可能となった。8 歳現在、採型にて作成した足底板と半長靴の組み合わせで足底の皮膚トラブルなどなく、経過良好である。足部単純 X 線像(図 2)にて、距踵関節癒合、距骨舟状骨癒合、第 2 楔状骨第 2 中足骨癒合、立方骨第 3 楔状骨癒合、第 4 中足骨短縮、第 3、第 4 趾末節骨中節骨癒合が認められた。

症例 2 : 28 歳、男性。血族婚のない両親(母 26 歳、父 27 歳)の第 2 子。家族歴に特記すべきもの無し。在胎 39 週で母親狭骨盤のため遷延分娩・吸引処置にて 2,800 g で出生。洋梨状鼻、耳介異常、広い眼裂、眼球間距離短縮など特異的顔貌あり。小陰茎、停留睪丸、クモ状指、屈趾など異常が認められた。染色体分析にて 46,XY と正常男

図 2.  
症例 1 : 8 歳時  
距踵関節癒合、距骨舟  
状骨癒合、第 2 楔状骨  
第 2 中足骨癒合、立方  
骨第 3 楔状骨癒合、第  
4 中足骨短縮、第 3、第  
4 趾末節骨中節骨癒合



図 3.  
症例 2 : 28 歳時  
第 2 楔状骨第 2 中足骨  
癒合、第 4 中足骨短縮、  
第 3 末節骨中節骨癒合、  
第 4、5 趾中節骨欠損



性核型を示した。6 歳時に原発性性腺機能低下症の診断を受ける。小人症に対して 14 歳から 3 年間成長ホルモン療法を受け、二次性徴も発来し外性器は正常となった。身長も伸びたが、体重増加不良が目立ち、軽微な感染でも寝込むことが多く、17 歳時に内分泌科にて再評価されステロイド合成障害、副腎機能低下症の診断を受け、ステロイド補充療法を開始した。後に POR 遺伝子変異が確認された。

当科は両内反足、屈趾にて 1 歳 7 か月に受診した。現在まで易疲労性はあるが、足底板と市販のスポーツシューズで日常生活上の障害はない。足部単純 X 線像(図 3)から、第 2 楔状骨第 2 中足骨癒合、第 4 中足骨短縮、第 3 末節骨中節骨癒合、第 4、5 趾中節骨欠損が認められた。

症例 3 : 17 歳、男子。不妊治療後の自然妊娠で血族婚のない両親(母 28 歳、父 36 歳)の第 1 子。家族歴に特記すべきもの無し。在胎 39 週 2 日。児頭骨盤不均衡にて帝王切開により 3,300 g で出生した。新生児仮死があった。染色体分析にて 46,XY と正常男性型であった。重度呼吸障害のため人工呼吸管理を 2 週間行われ、その後も 1 歳 2 か月まで気管内挿管をうけた。乳児期に誤嚥による心停止を 2 回起こした。頭蓋縫合早期癒合症



図 4. 症例 3: 生後 4 か月時  
頭蓋縫合早期癒合, 顔面中央低形成

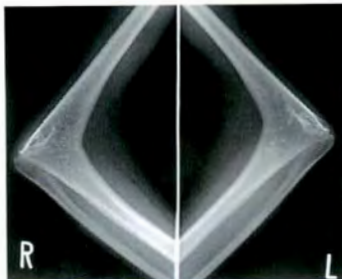


図 5. 症例 3: 17 歳時  
両側上腕骨・橈骨癒合



図 6. 症例 3: 16 歳時  
両側第 5 趾屈指趾変形



図 7. 症例 3: 16 歳時  
足部外観



図 8. 症例 3: キル  
シュナー鋼線にて  
両側第 5 趾 IP 関  
節固定



図 9. 症例 3: 術後 2 年  
良好に矯正位で固定されて  
いる。その他, 距踵関節癒  
合, 第 2 楔状骨第 2 中足骨  
癒合, 第 3 楔状骨立方骨癒  
合, 第 3・4 中足骨短縮, 第  
3・4・5 趾中節骨欠損がみ  
られる。



図 10. 症例 3: 術後 2 年  
足部外観

(図 4)にて生後 4 か月, 1 歳, 7 歳時に頭蓋骨骨切り術をうけた。当初は経管栄養であったが, 2 歳で経口哺乳可能となった。幼児期より睡眠時無呼吸があり, 下咽頭エアウェイ使用。14 歳で顔面骨延長術が行われていた。8 歳で遺伝科受診し, 洋梨状鼻, 耳介異常, 頭蓋縫合早期癒合症, クモ状指, 多発性関節拘縮などから ABS と診断された。14 歳時にステロイド異常が発見され, ステロイド補充療法を開始した。後に POR 遺伝子変異が確認された。

当科は 3 歳時, 多発関節拘縮にて受診した。上肢は上腕骨・橈骨癒合あり(図 5)。左 2 指 PIP・右 2, 3 指 PIP に 90° 屈曲強直, 下肢は足関節下足部内反変形, 距踵関節癒合, 第 2 楔状骨第 2 中足骨癒合, 第 2 楔状骨立方骨癒合, 第 3・4 中足骨短縮, 第 3・4・5 趾中節骨欠損が認められた(図 6)。当初は実用歩行もなく経過観察のみであったが, その後, 次第に歩行が安定してきたため, 10 歳より足底板治療を開始し, 12 歳より靴型装具使用し

良好に独歩していた。ところが, 16 歳頃より歩行時に屈指変形(図 7)していた両側第 5 趾に痛みを生じるようになった。患児の主訴である両第 5 趾屈指変形部の疼痛は, 足根骨癒合に伴う足部内反変形の結果, 増悪されたものであったが, 足根骨癒合症を解決する治療は大きな侵襲を伴うものであり, 今回は限局した屈指部分の矯正のみを選択した。手術は IP 関節底側よりアプローチし, 屈筋腱切離, 関節軟骨切除後, キルシュナー鋼線にて伸展位固定を行った(図 8)。術後 2 年の現在, 第 5 趾末節骨は良好に矯正位で固定されている(図 9)。外観上, 右足に若干のオーバーラップを認めるものの, 5 趾のアライメントは良好で, 術前の歩行時の疼痛は消失している(図 10)。

## 考 察

Antley-Bixler syndrome は, 1975 年 Antley と

Bixler によって初めて報告された。以来、現在までに 45 例を超える報告がある。1998 年に ABS 類似の臨床所見を呈した FGFR2 遺伝子変異の症例が報告された<sup>2)</sup>。しかし、この場合、常染色体優性遺伝となり、ステロイド生成異常も伴わない。のちにこの症例は本症ではない可能性が示唆された<sup>4)</sup>。本症では従来よりステロイド生成経路の異常が知られていたが、2004 年に Location 7q11.2 にある P450 oxidoreductase (POR) 遺伝子変異が本症の原因遺伝子として報告された<sup>3)</sup>。我々の経験した 3 例も POR 遺伝子変異は確認されているが、FGFR2 遺伝子変異は確認されていない。本症は常染色体劣性遺伝病とされており血族結婚例、同胞例報告もある<sup>5)~7)</sup>。

今回、手術適応となった症例の術式を決定する際、文献検索を行ったが、渉猟し得た範囲で、本症に伴う足部奇形を詳細に記載したものは無く、手術に関する報告も無かった。

そこで改めて、当院で治療中の 3 例の ABS の足部を観察すると、主たる異常として、各足根骨間に様々な骨癒合傾向が見られるなか、

- ・第 2 楔状骨第 2 中足骨癒合
- ・第 4 中足骨短縮
- ・足趾中節骨欠損ないしは末節骨中節骨癒合

が、足部の共通の異常として認められた。

また、本症に伴う足部変形への対応を考える際、本症患者に伴うステロイド生成障害を考え合わせる必要がある。当科で経験した 3 例は全例 POR 遺伝子変異が確認されており、ステロイド補充療法を要していた。本症例では、ステロイド生成異常に伴う易疲労性があり、長距離歩行が困難であることが多く、そのことがかえって足部への過大な負担をかかりにくくしている。そうした背景か

ら、足根骨癒合を主とした様々な足部異常があり得る疾患ではあるが、慢性的に疼痛等を訴える症例は少なく、靴型装具程度の対応で十分であることが多いと思われる。我々の経験した 3 例の中でも、1 例は屈指変形に対して手術を要したが、比較的簡易な手技で良好な結果を得ることが出来ている。今後も永続的にその治療効果が継続するのか、注意深く経過観察をしていきたい。

## 文 献

- 1) Antley RM, Bixler D : Trapezoidocephaly, mid-face hypoplasia and cartilage abnormalities with multiple synostoses and skeletal fractures. Birth Def Orig Art Ser XI : 397-401, 1975.
- 2) Chun K, Siegel-Bartelt J, Chitayat D, et al : FGFR2 mutation associated with clinical manifestations consistent with Antley-Bixler syndrome. Am J Med Genet 77 : 219-224, 1998.
- 3) Fluck CE, Tajima T, Pandey AV, et al : Mutant P450 oxidoreductase causes disordered steroidogenesis with and without Antley-Bixler syndrome. Nature Genet 36 : 228-230, 2004.
- 4) Gorlin RJ : Patient described by Chun et al : may not present Antley-Bixler syndrome. Am J Med Genet 83 : 64, 1999.
- 5) Schinzel A, Savoldelli G, Briner J, et al : Antley-Bixler syndrome in sisters : a term newborn and prenatally diagnosed fetus. Am J Med Genet 14 : 139-147, 1983.
- 6) Suzuki K, Kanda Y, Sugiyama K, et al : Antley-Bixler syndrome in a sister and brother. Jpn J Hum Genet 32 : 247-252, 1987.
- 7) Yasui Y, Yamaguchi A, Itoh Y, et al : The first case of the Antley-Bixler syndrome with a consanguinity in Japan. Jpn J Hum Genet 28 : 215-220, 1983

## **Abstract**

### Foot Anomalies in Antley-Bixler Syndrome : Three case reports

Naoyuki Nakamura, M. D., et al.

Department of Orthopaedic Surgery, Kanagawa Children's Medical Center

Antley-Bixler syndrome (ABS) was first reported in 1975 by Antley and Bixler. ABS is a rare disorder with extensive skeletal anomaly. The most common congenital anomalies are craniosynostosis, depressed nasal bridge, dysplastic ears, choanal stenosis, radiohumeral synostosis, arachnodactyly, arthrogyriposis, urogenital anomalies. Recently, P450 oxidoreductase gene mutations have been reported as the gene causing the syndrome. The present study is the first detailed report on the foot abnormalities in ABS. We have reviewed three cases that we have experienced involving the following foot anomalies ;

- middle cuneiform bone- II metatarsal coalition.
- IV brachymetapody,
- middle phalanx defect and/or distal phalanx-middle phalanx synostosis

We performed orthosis treatment for standing dysbasia with deformity. The patient of this disease has easy fatigability with steroidogenesis aberration, and it is difficult to walk for long distance. So we can control most cases with foot deformity by corrective shoes. One patient had pain by camptodactyly anamorphosis. He underwent surgical therapy, and the prognosis was good,