

進行性股関節亜脱臼を認めた Schimke immuno-osseous dysplasia の 1 例

神奈川県立こども医療センター整形外科

中 村 直 行・奥 住 成 晴・町 田 治 郎
宮 川 祐 介・大河内 誠・草 山 善 洋

神奈川県立こども医療センター血液再生医療科

神奈川県立こども医療センター感染免疫科

大久保 淳・気賀沢 寿 人

鹿 間 芳 明

神奈川県立こども医療センター病理科

東京都立清瀬小児病院診療放射線科

五 味 淳

西 村 玄

要 旨 症例は9歳、女児で、主訴は左大腿痛であった。家族歴に特記すべきことはなかった。現病歴は4歳時、低身長を主訴に当院内内分泌科に紹介となり、体幹に散在する色素斑、体幹優位の低身長、樽状胸郭、腹部突出、球根状鼻、単純X線像で卵形軽度扁平椎体、蛋白尿、Tリンパ球機能異常などから、Schimke immuno-osseous dysplasia の診断に至った。9歳時、骨髄移植入院の際、左大腿痛による立位歩行困難から、初めて当科を受診した。当科初診時現症は、身長は95 cmで、体重は14 kgであった。運動麻痺や知的障害はなく、左股関節に可動域制限と他動痛を認めた。単純X線像にて両大腿骨頭は亜脱臼位にあり、関節裂隙の狭小化と臼蓋側の骨硬化像を認めた。骨髄移植後一時生着傾向を認めたが、急性肺炎や急性呼吸窮迫症候群などを併発し移植後105日目で永眠された。Schimke immuno-osseous dysplasia は稀な疾患であるが、内科的救命処置を必要とする。過去の報告では股関節痛から発症し、脊椎骨端異形成症として看過されていた例もあることから、注意を要する。

はじめに

Schimke immuno-osseous dysplasia⁹⁾ (以下、SIOD)は脊椎骨端異形成、進行性腎障害、細胞性免疫不全、皮膚色素斑、血管異常といった多臓器に表現される常染色体劣性遺伝病である。非常に稀な疾患であり、渉猟し得た限り本邦では小児科領域からの報告が2例あるのみである¹⁾⁵⁾。また、近年 SMARCA1 遺伝子変異²⁾が原因の一つとし

て着目されている。今回我々は、進行性股関節亜脱臼を認めた稀な SIOD の1例を経験したので報告する。

症 例

症 例：整形外科初診時9歳、女児である。

主 訴：主訴は左大腿痛と、これによる立位歩行困難である。

家族歴：特記すべきことはない。

Key words : cellular immunodeficiency (細胞免疫機能異常), renal deficiency (腎症), Schimke immuno-osseous dysplasia (Schimke 型免疫不全性骨異形成症), SMARCA1 (SMARCA1 遺伝子), spondyloepiphyseal dysplasia (脊椎骨端異形成)

連絡先：〒232-8555 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21年2月14日



図 1. 体幹の色素斑
色素斑は体幹を中心に径
5 mm ほどのものが散在
していた。

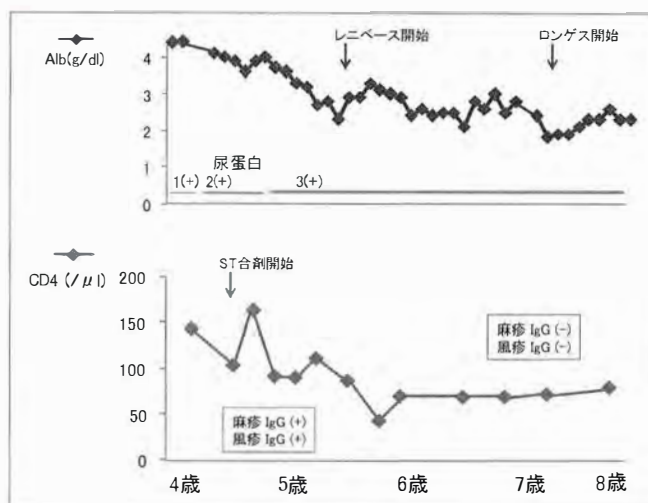


図 2. 4 歳時
腰椎側面単純 X 線像
脊椎側面像にて上下椎体縁の
円形化を示す軽度卵形扁平化
や洋梨様変化を認めた。



図 3. 4 歳時 両股正面単純 X 線像
大腿骨骨端の軽度形成不全を認めた。

図 4.
血中 Alb, 尿蛋白, CD4 陽性細胞数の推移
蛋白尿の進行に合わせ、血中アルブミン値も
低下して行き、病期の進行に伴うように CD4
細胞数も減少した。



現病歴：在胎 36 週 6 日で切迫早産にて出生した。出生時体重は 1,525 g, 身長は 40.0 cm, アプガースコアは 6/9 であった。低出生体重, 低血糖, 新生児呼吸窮迫症候群にて 2 か月入院加療された。4 歳時, 身長 86.5 cm (< -4 SD), 体重 11.0 kg (< -2 SD) と体格が小さいため, 精査目的で当院内内分泌科に紹介となった。体幹に散在する径 5 mm 前後の褐色色素斑 (図 1), 体幹優位の低身長, 樽状胸郭, 腹部突出, 鼻根部は平坦で鼻翼が丸い球根状鼻, 単純 X 線像から卵形軽度扁平椎体 (図 2), 大腿骨骨端の軽度形成不全 (図 3) を認め, SIOD が疑われた。臨床検査にて蛋白尿, T リンパ球機能異常を認め, 歯牙形成異常を追認し, 確定診断となった。

4 歳当院初診時の検査所見

〈末梢血液検査〉

白血球数 $4000/\mu\text{l}$ (好中球 51%, リンパ球 32%), ヘモグロビン濃度 13.6 g/dl, 血小板数 $32 \times 10^3/\mu\text{l}$

〈生化学検査〉

TP 7.6 g/dl, Alb 4.4 g/dl, T.Bil 0.3 mg/dl, AST 31 IU/l, ALT 15 IU/l, LDH 281 IU/l, BUN 10.5 mg/dl, Cre 0.25 mg/dl, T-cho 210 mg/dl, CRP 0.10 mg/dl

〈尿検査〉

蛋白 1+, 潜血なし



◀ 図 5.

8 歳，当科初診時現症
体幹優位の低身長に加え，色素斑，樽状胸郭，腹部突出，球根状鼻といった外観的特徴の他，高い声が印象的であった。
(写真呈示：保護者了承済)



図 6. 8 歳時▶

胸腹部正面単純 X 線像
樽状胸郭の進行に加え，椎体高および椎体間隙の低下，骨盤低形成も認めた。

〈免疫能検査〉

CD4 $143/\mu\text{l}$ (正常値 250-530)，IgG 881 mg/dl (同 870-1700)，IgA 122 mg/dl (同 110-410)，IgM 98 mg/dl (同 46-260)，PHA 26644 (同 20500-56800)，ConA 22828 (同 20300-65700)，control 227 (同 127-456)

〈内分泌検査〉

TSH $4.3 \mu\text{IU}/\text{ml}$ (同 0.5-5.0)，FT3 $4.34 \text{ pg}/\text{l}$ (同 2.3-4.3)，FT4 $1.52 \text{ ng}/\text{dl}$ (同 0.9-1.7)

4 歳時当院初診時の検査所見からは，軽度の蛋白尿と免疫検査での CD4 陽性細胞数の減少を認めた。

この当時の股関節正面単純 X 線像では明らかな臼蓋形成不全や骨頭の外側化は認めなかった (図 3)。下腿など他部位に骨端異形成も認めなかった。

5 歳時より感染予防の目的で ST 合剤 (バクトラミン) の内服を，6 歳時より蛋白尿に対してエナラプリル (レニベース) を，8 歳時より甲状腺機能低下症に対してレボチロキシナトリウム (チラーヂン S) を開始した。しかし，その後の経過で蛋白尿の進行に合わせ，血中アルブミン値も低下して行き，病期の進行に伴うように CD4 細胞数も減少した (図 4)。

8 歳頃から左大腿痛が生じていたが，今回骨髄移植目的の入院時には立位歩行が困難となっていたため，同症状を主訴に整形外科を初診した。

8 歳当科初診時所見

身長 95.1 cm ($< -5 \text{ SD}$)，体重 14.4 kg ($< -2 \text{ SD}$)。体幹優位の低身長に加え，色素斑，樽状胸郭，腹部突出，球根状鼻といった外観的特徴 (図 5) の他，高い声が印象的であった。神経障害や知的障害は認めなかった。左大腿に有意な所見はなく，左股関節に可動域制限と運動痛を認め，Scarpa 三角に圧痛があり，Patrick テスト陽性であった

検査所見

〈末梢血液検査〉

白血球数 $4700/\mu\text{l}$ (好中球 74%，リンパ球 15%)，ヘモグロビン濃度 $10.5 \text{ g}/\text{dl}$ ，血小板数 $38.8 \times 10^4/\mu\text{l}$

〈生化学検査〉

TP $5.1 \text{ g}/\text{dl}$ ，Alb $1.4 \text{ g}/\text{dl}$ ，T.Bil $0.4 \text{ mg}/\text{dl}$ ，AST $31 \text{ IU}/\text{l}$ ，ALT $22 \text{ IU}/\text{l}$ ，LDH $244 \text{ IU}/\text{l}$ ，BUN $20.7 \text{ mg}/\text{dl}$ ，Cre $0.47 \text{ mg}/\text{dl}$ ，T-cho $551 \text{ mg}/\text{dl}$ ，CRP $0.10 \text{ mg}/\text{dl}$

〈尿検査〉

蛋白 3+，潜血なし

〈免疫能検査〉

CD4 $< 100/\mu\text{l}$ (正常値 250-530)，IgG 303 mg/dl (同 870-1700)，IgA 133 mg/dl (同 110-410)，IgM 108 mg/dl (同 46-260)，PHA 11600 (同 20500-56800)，ConA 8160 (同 20300-65700)，



図 7. 8 歳時 両股正面単純 X 線像
股関節は臼蓋形成不全を呈し、大腿骨頭は側方転位し亜脱臼していた。また、関節裂隙の狭小化と臼蓋側の骨硬化像を認めた。

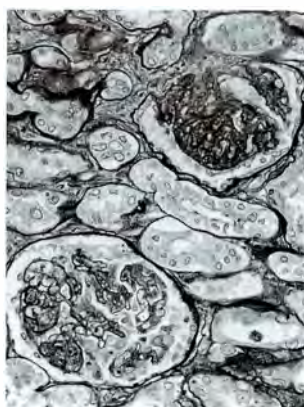


図 8. 腎組織病理検査(剖検)
PAM 染色×40
典型的な巣状糸球体硬化症像を呈していた。

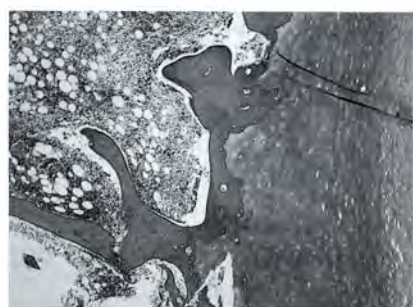


図 9. 椎骨病理所見(剖検)
HE 染色×4
軟骨細胞の形成不全の他、骨小柱における骨化部位での細胞配列の乱れが認められた。

control 195(同 127-456)

〈内分泌検査〉

TSH 0.81 μ IU/ml(同 0.5-5.0), FT3 2.4 pg/ml(同 2.3-4.3), FT4 0.79 ng/dl(同 0.9-1.7)

〈遺伝子検査〉

SMARCAL1 遺伝子変異は認められなかった。

8 歳時骨髄移植目的にて入院時の検査所見では蛋白尿の増悪、血中アルブミン値の低下を認めた。また、CD4 細胞数やリンパ球幼若化反応の低下、甲状腺機能低下を認めた。近年原因遺伝子の一つと報告される SMARCAL1 遺伝子変異は陰性であった。

〈単純 X 線像〉

樽状胸郭の進行に加え、椎体高および椎体間隙の低下、骨盤低形成も認めた(図 6)。また、股関節は臼蓋形成不全を呈し、大腿骨頭は側方転位し亜脱臼を呈していた(図 7)。今回の大きな変化はこの股関節像であり、先程の 4 歳時から考えると、臼蓋形成不全や神経障害がなかったにもかかわらず、両大腿骨頭は予想外の亜脱臼位にあり、関節裂隙の狭小化と臼蓋側の骨硬化像を認めた。

その後の経過

9 歳 4 か月時に血液・再生医療科を中心として致死的な免疫不全に対して非血縁同種骨髄移植が施行された。移植後 30 日目の骨髄検査ではドナータイプの完全キメラ生着が確認され、免疫能も回復傾向であった。しかしその後、移植後急性

肺炎や急性呼吸窮迫症候群を発症し、持続的血液濾過透析や人工呼吸管理といった高度な集中治療が行われたが、移植後 105 日目に永眠された。

剖検時腎組織像では、典型的な巣状糸球体硬化症像を呈していた(図 8)。また同時採取した椎骨の病理組織検査では、軟骨細胞の形成不全の他、骨小柱における骨化部位での細胞配列の乱れが認められた(図 9)。これらは過去に報告されている SIOD の組織所見³⁾と矛盾はなかった。

考 察

SIOD は、Schimke が 1971 年に初めて報告をした奇形症候群⁷⁾⁸⁾で、後に Spranger らが SIOD と命名した⁹⁾。現在、SNF-2 関連蛋白をコードする SMARCAL1 遺伝子変異が原因の一つとして報告されているが、その陽性率は臨床的に SIOD と診断される症例のうち約 50%といわれている²⁾。

SIOD の主要な臨床所見は、体幹優位の小人症(100%)や鼻梁陥凹(81%)、球根状鼻(85%)といった特徴的顔貌、蛋白尿(100%)、脊椎骨端異形成所見(90%以上)、多発性色素斑(82%)が高頻度で認められる所見である¹⁾。その他にも、本例に見られたような印象的な高い声や粗い頭髮なども報告されている。

骨異常は従来の脊椎骨端異形成症とは異なり、脊椎(97%)と大腿骨頭(94%)が主たるもので、他長管骨には少ない。本例も脊椎と大腿骨頭以外に

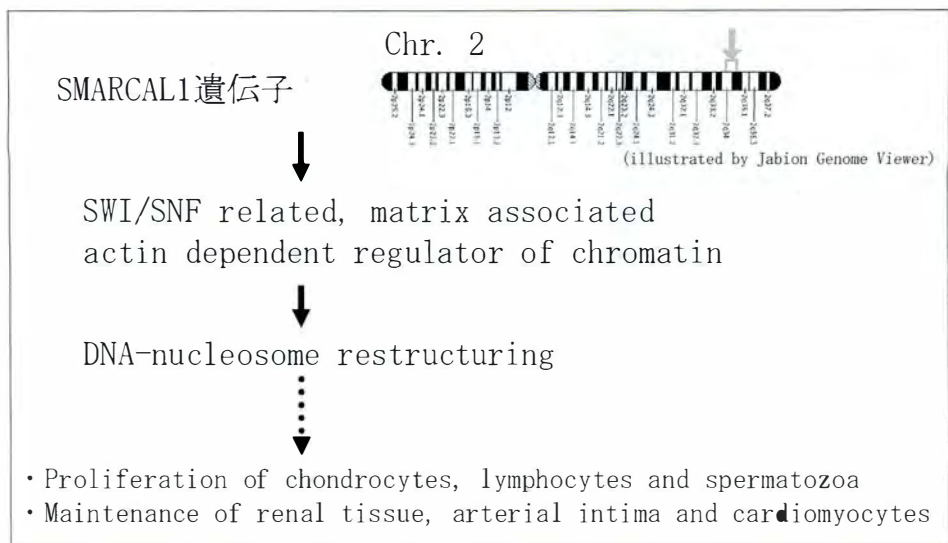


図 10. SMARCA1 遺伝子と SIOD
SMARCA1 遺伝子変異から SIOD 発現経路の詳細については、
いまだ解明の途中である。

は異常は認められなかった。

SIOD と診断される時期は、幼児期が多く、文献統計では早期発症 (0~2 歳) が 62%, 幼児期晚期発症 (3~5 歳) 24% である。

巣状糸球体硬化症の進行により腎不全へ進行し、進行性動脈硬化症による虚血性脳障害も多く報告されている。

知的障害は伴わない例が多く、本例もそうであった。

生命予後は腎障害、重症感染症、肺疾患、脳虚血、骨髄障害のいかんによるが、過去の報告では 15 歳までに約 9 割が死亡している¹⁾。

SIOD の治療に関しては、根本的治療はないとされる。腎障害に対して、薬物による内科的治療は無効で早期に透析、移植の適応となる。移植腎に腎症再発の報告はない。また、免疫異常に対しては、骨髄移植成功例の報告がある⁶⁾。

本例で認められた股関節異常に関しては、脊椎骨端異形成症所見は 90% 以上の症例に認められるとされるが、股関節亜脱臼は 5% と非常に稀であり、また、15 歳以上生存し得た 6 例のうち 1 例に変形性関節症所見の報告がある¹⁾。しかし、整形外科領域での報告がないため、場合によっては着目されていない可能性もある。また、股関節痛にて発症したが脊椎骨端異形成症の診断に留ま

り、後に進行性蛋白尿の発現を機に SIOD の診断に至った症例が存在する⁴⁾。そして現在までのところ、股関節異常に対する整形外科治療の報告はない。

SMARCA1 遺伝子は、SNF 蛋白や染色質のアクチン調節因子として関与しており、それらが障害される事により、骨形成や腎組織、血管内膜、T 細胞の機能維持に問題が生じるとされている²⁾³⁾が、詳細はいまだ解明の途中である (図 10)。

まとめ

1) 稀な Schimke immuno-osseous dysplasia の 1 例を報告した。

2) 脊椎骨端異形成症所見のほか、進行性股関節亜脱臼所見を認めた。

3) 股関節痛を初発症状として小児整形外科医がみる例があるが、救命的内科治療を必要とする疾患であるため、注意を要する。

文 献

- 1) Boerkoel CF, O'Neill S, André JL et al : Manifestations and treatment of Schimke immuno-osseous dysplasia : 14 new cases and a review of the literature. Eur J Pediatr 159 : 1-7, 2000.
- 2) Boerkoel CF, Takashima H, John J et al : Mutant chromatin remodeling protein SMAR-

- CAL1 causes Shimke immuno-osseous dysplasia. *Nat Genet* **30** : 215-220, 2002.
- 3) Clewing JM, Antalfy BC, Lücke T et al : Shimke immuno-osseous dysplasia : a clinicopathological correlation. *J Med Genet* **44** : 122-130, 2007.
 - 4) Hashimoto K, Takeuchi A, Ieshima A et al : Juvenile variant of Shimke immunoosseous dysplasia. *Am J Genet* **49** : 266-269, 1994.
 - 5) 本山 治, 大野百合子, 柳川悦子ほか : Shimke immuno-osseous dysplasia と診断された 14 歳男児腎移植例. *日小児腎不全会誌* **16** : 224-226, 1996.
 - 6) Petty EM, Yanik GA, Hutchinson RJ et al : Successful bone marrow transplantation in a patient with Shimke immuno-osseous dysplasia. *J Pediatr* **137** : 882-886, 2000.
 - 7) Shimke RN, Horton WA, King CR : Chondroitin-6-sulphaturia, defective cellular immunity, and nephrotic syndrome. *Lancet* **13** : 1088-1089, 1971.
 - 8) Shimke RN, Horton WA, King CR et al : Chondroitin-6-sulfate mucopoly-saccharidosis in conjunction with lymphopenia, defective cellular immunity and the nephrotic syndrome. *Birth Defects Orig Artic Ser* **10** : 258-266, 1974.
 - 9) Spranger J, Hinkel GK, Stöss H et al : Shimke immuno-osseous dysplasia : a newly recognized multisystem disease. *J Pediatr* **119** : 64-72, 1991.

Abstract

Schimke Immuno-osseous Dysplasia with Progressive Hip Subluxation : A Case Report

Naoyuki Nakamura, M. D., et al.

Department of Orthopaedic Surgery, Kanagawa Children's Medical Center

We report a case of a nine-year-old girl presenting left meralgia. She had been earlier diagnosed at four years old presenting short stature, as having Shimke immuno-osseous dysplasia in multiple lentigines, with short-trunk dwarfism, barrel chest, bulbous nasal tip, ovoid slightness flat body of vertebra, proteinuria, T lymphocyte dysfunction. There was no relevant family history. On admission she underwent bone marrow transplant, and was examined for standing dysbasia due to the left meralgia. She had no motor paralysis, and no intellectual impairment. The left hip showed restricted range of motion, with pain on passive movement. The femoral head was in subluxation, and X-ray showed narrowing in the joint space with osteosclerosis in the acetabulum. There was some relief in symptoms after the first bone marrow transplant, but she developed acute pancreatitis or acute respiratory distress syndrome, and died at 105 days after transplantation. Shimke immuno-osseous dysplasia is a rare disorder, and can be fatal. It might develop from coxalgia that could be misdiagnosed as spondylo-epiphyseal dysplasia.