

SHOX 異常症の診断・治療指針

SHOX 異常症に対する成長ホルモン治療の適正な使用のために

＜SHOX 遺伝子・SHOX タンパクについて＞

SHOX (Short stature homeobox containing gene) は、性染色体短腕偽常染色体領域 (pseudoautosomal region 1) からクローニングされた遺伝子で、テロメアから約 500–600 kb の部位に存在する (図 1) (1, 2)。*SHOX* 遺伝子は、前腕・下腿・頭頸部など、ターナー骨格徴候が認められる骨組織で強く発現し、当該部位の骨成長および骨形成を制御する (3)。そして、基本的に X 染色体不活化を受けないために、男女共に 2 コピーの活性型として存在する。

SHOX 遺伝子・*SHOX* タンパクに関する知見は以下のようにまとめられる (図 1)。*SHOX* 遺伝子は、約 40 kb のゲノムサイズで、2 つの major isoforms (292 アミノ酸をコードする *SHOXa* と 225 アミノ酸をコードする *SHOXb*)、ならびにエクソン 2a, 7-1, 7-2, 7-3 を伴う minor alternative isoforms をコードする (2)。2 つの alternative promoters (Promoter 1, Promoter 2) を伴い (Promoter 2 が主要プロモーター) (4)、さらに少なくとも 3 つのエンハンサーを上流に、また、少なくとも 5 つのエンハンサーを下流に有する (2, 5, 6)。*SHOX* タンパクは、エクソン 3-4 にコードされる DNA 結合ホメオドメイン (paired-like domain) を有する転写因子であり、さらに核移行シグナル、ダイマー形成ドメイン、OAR 転写活性ドメイン、リン酸化部位を有する (2)。これらのうち、OAR 転写活性ドメインは、*SHOXa* には存在するが、*SHOXb* には存在せず、そのため、*SHOXa* が主たる生理機能を発揮するとされている。*SHOX/SHOX* は、成長板で発現し、多くの骨形成因子 (FGFR3, Bmp4, RUNX, CNP, NPR2 など) と相互作用し、細胞増殖・アポトーシス・軟骨細胞肥大を調節する (2)。

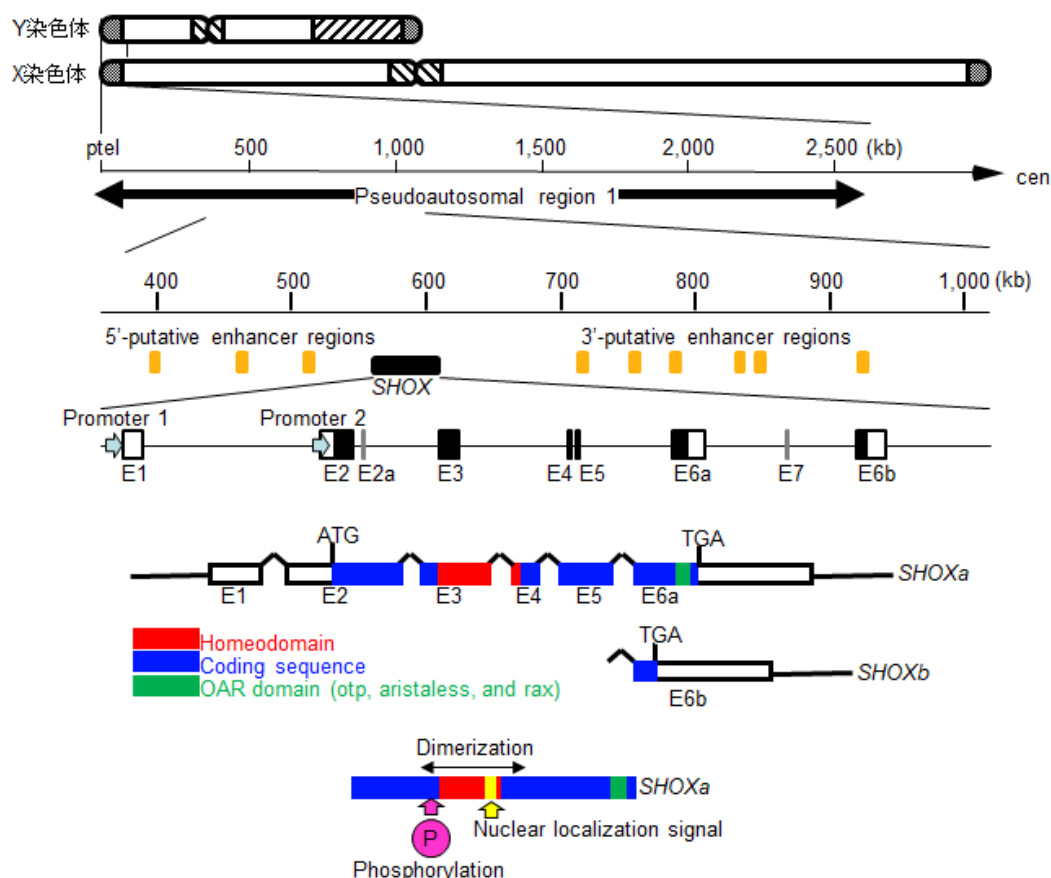


図 1. *SHOX* 遺伝子と周辺領域の構造

＜SHOX 遺伝子異常と SHOX 異常症の定義＞

FISH (Fluorescence *in situ* Hybridization) 法、MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) 法、アレイ CGH (array-based Comparative Genomic Hybridization) 法、サンガーシーケンス、次世代シーケンス等により、SHOX 機能低下を招くと判定されるコピー数異常あるいは病的バリエーションが同定された状態を SHOX 遺伝子異常と呼ぶ。コピー数低下 (欠失) やコピー数増加 (重複) は、SHOX 周辺に限局し、通常の核型解析 (G 分染法等) では検出されないサイズである。なお、コピー数増加 (重複) とは、SHOX のコード領域・発現調節領域の構造に影響を及ぼし、その結果、コピー数低下 (欠失) と同様、SHOX 発現を抑制すると推測されるものである。したがって、47,XXX に見られるような SHOX のコード領域・発現調節領域全長のコピー数が増加することで SHOX 遺伝子量効果 (身長促進効果) を発揮するものではないことを付記する。ヘテロ異常が大部分を占めるが、極めて稀に両アレル異常も認められる。そして、SHOX 遺伝子異常が病的表現型を伴う状態を SHOX 異常症と呼ぶ。

＜SHOX 異常症用語＞

SHOX 異常症を表す用語として、以下のものが使用されている。

ICD10: H00492 SHOX-関連ハプロ不全疾患

ICD11: H00492 SHOX-関連低身長症 (下位グループ: 特発性低身長、Leri-Weill 軟骨骨異形成症、Langer 中間肢節短縮型形成異常)

OMIM 127300 Leri-Weill dyschondrosteosis 異軟骨骨症 (Leri-Weill) (日本整形外科学会)

OMIM 249700 Langer mesomelic dysplasia 中間肢異形成症, Langer 型 (日本整形外科学会)

＜SHOX 異常症の臨床症状＞

SHOX 片アレル異常 (正常核型における SHOX ハプロ不全) は、特発性低身長ならびに橈骨・尺骨・手根骨のアラインメント異常を伴う前腕 Madelung 変形を特徴とする Leri-Weill 軟骨骨異形成症 (LWD) を招くことが知られている。ここで、四肢骨症状は、主に性腺エストロゲンの骨成熟作用により重症化するとされている (2, 7, 8)。すなわち、性腺エストロゲンが、SHOX ハプロ不全により不均一な早期癒合を生じやすくなった骨組織 (成長板) に対して骨成熟効果をおよぼすことで、早期から大量のエストロゲンに暴露される女性優位に骨病変の増悪を招くとされている。事実、特発性低身長の表現型は、小児期患者および思春期以降の男性患者で多く認められ、LWD は、思春期以降の女性患者で高頻度に同定される。そして、典型的な症例の身長は、特発性低身長を示す患者では、一般集団の -2 SD をやや下回る程度で成人年齢まで推移するが、LWD を示す患者では、小児期においては一般集団の -2 SD をやや下回る程度で推移するものの、思春期と共に前腕・下腿の短縮を主因として急速な低下傾向を示し、その結果、LWD を示す患者の身長 SDS は、成人期において、小児期に比較し 0.6 SD 程度低下する (7, 9, 10,)。また、この概念は、LWD がターナー症候群患者で稀にしか認められない理由を、性腺エストロゲン分泌不全の観点から説明する。

SHOX 片アレル異常は、短頸・高口蓋・小顎症などの頭頸部ターナー骨格徴候や外反肘・第 4 中手骨短縮などの四肢ターナー骨格徴候の発症因子としても知られている (3, 11)。しかし、これらのターナー骨格徴候～特に頭頸部ターナー骨格徴候～は、リンパ管形成遺伝子のハプロ不全により生じたリンパ浮腫が、SHOX ハプロ不全により変形しやすくなった骨組織に対して圧迫効果を及ぼすことで出現しやすくなるとされている (11)。事実、頭頸部の骨症状は、リンパ浮腫を伴うターナー症候群患者において高頻度に認められるが、SHOX 異常症患者では稀にしか同定されない。

SHOX 両アレル異常は、重度の低身長を伴う Langer 中間肢節短縮型形成異常 (LMD) を招く (2, 12, 13)。したがって、LMD 患者の両親は通常 SHOX ハプロ不全を有し、典型的には LWD を呈する。

＜SHOX 異常症の臨床診断＞

SHOX は前腕・下腿で強く発現し、そのハプロ不全は、同部位の成長障害や骨変化を引き起こす。したがって、LWD を呈する患者のみならず、特発性低身長と診断される患者においても、前腕・下腿の短縮や特徴的な骨所見が同定されることが多く、これらは SHOX 異常症の臨床診断を行う上で有用な指標となる。そして、GH 治療の観点からは、GH 治療対象患者が主に小児期（～思春期早期）であることから、前腕 Madelung 変形が明瞭ではない小児期（～思春期早期）の低身長患者における臨床診断が重要となる。ここで、身体計測として重要な座高やアームスパン測定が、臨床現場でほとんど行われておらず、学校身体測定においてもなされていない一方、手のエックス線写真は、骨年齢評価の目的でほぼ例外なく撮影される。したがって、手のエックス線写真において SHOX 異常症に特徴的な所見を見出すことは、SHOX 異常症を同定する上で重要な契機となる。

特徴的骨エックス線写真所見

骨年齢評価を目的として撮影される手のエックス線写真から得られる所見が重要である。現在までに SHOX 異常症が同定された小児期患者のエックス線写真所見から、いくつかの特徴的所見が見出されている（図 2-4）。これらの骨変化は、基本的に橈骨遠位部内側（尺骨側）の成長障害・早期癒合に起因する。初期には橈骨遠位骨端核の **triangulation** が単独で認められることがあるが、通常、複数の所見が組み合わされて観察される。以下に注目すべき所見を列記する (2, 7, 8, 14)。特に、早期診断を行う上で臨床的有用性が高いと考えられる指標に（*）を付した。これらの所見が 1 つ以上認められるときには、身体学的計測を進め、遺伝子診断を考慮する。

- 橈骨遠位部内側（尺骨側）の骨端低形成（橈骨遠位骨端核の三角形化、**triangulation**）（*）
- 橈骨遠位成長板の尺骨側にむかう弓状走行（成長板が直線的ではない）（*）
- 橈骨遠位部内側（尺骨側）の成長板早期融合（*）
- 橈骨遠位部内側（尺骨側）の骨幹端透亮像（*）
- 橈骨遠位部内側の骨幹端透亮像の近位端の嘴状突起
- 橈骨尺側遠位端の骨突起
- 橈骨遠位部外側の骨端先鋭化
- 橈骨・尺骨遠位部距離の増加
- 橈骨の背側・外側への弯曲（*）
- 橈骨・尺骨の短縮
- 尺骨の背側亜脱臼
- 変形した橈骨尺骨間への手根骨（月状骨）の陥入
- Carpal angle の低下（ $\leq 117^\circ$ ）（10 歳以上位からの指標であるが早期からも認めうる）（*）
- Triangulation index（ ≥ 4.0 ）（10 歳以上位からの指標）

Madelung 変形（Leri-Weill 軟骨骨異形成症）を示すエックス線写真所見

上記所見が高度になった状態が Madelung 変形であり、SHOX 異常症を推測させる強い根拠となる。なお、典型的な変形は小児年齢では低頻度である。

その他

SHOX はターナー骨格徴候の原因であるため、高口蓋、短頸、第 4 中手骨短縮、外反肘なども SHOX 異常症を疑わせる所見である。しかし、前述のように、SHOX 異常症におけるこれらの症状の発症頻度は極めて低く、その臨床的価値は乏しいと考えられる。

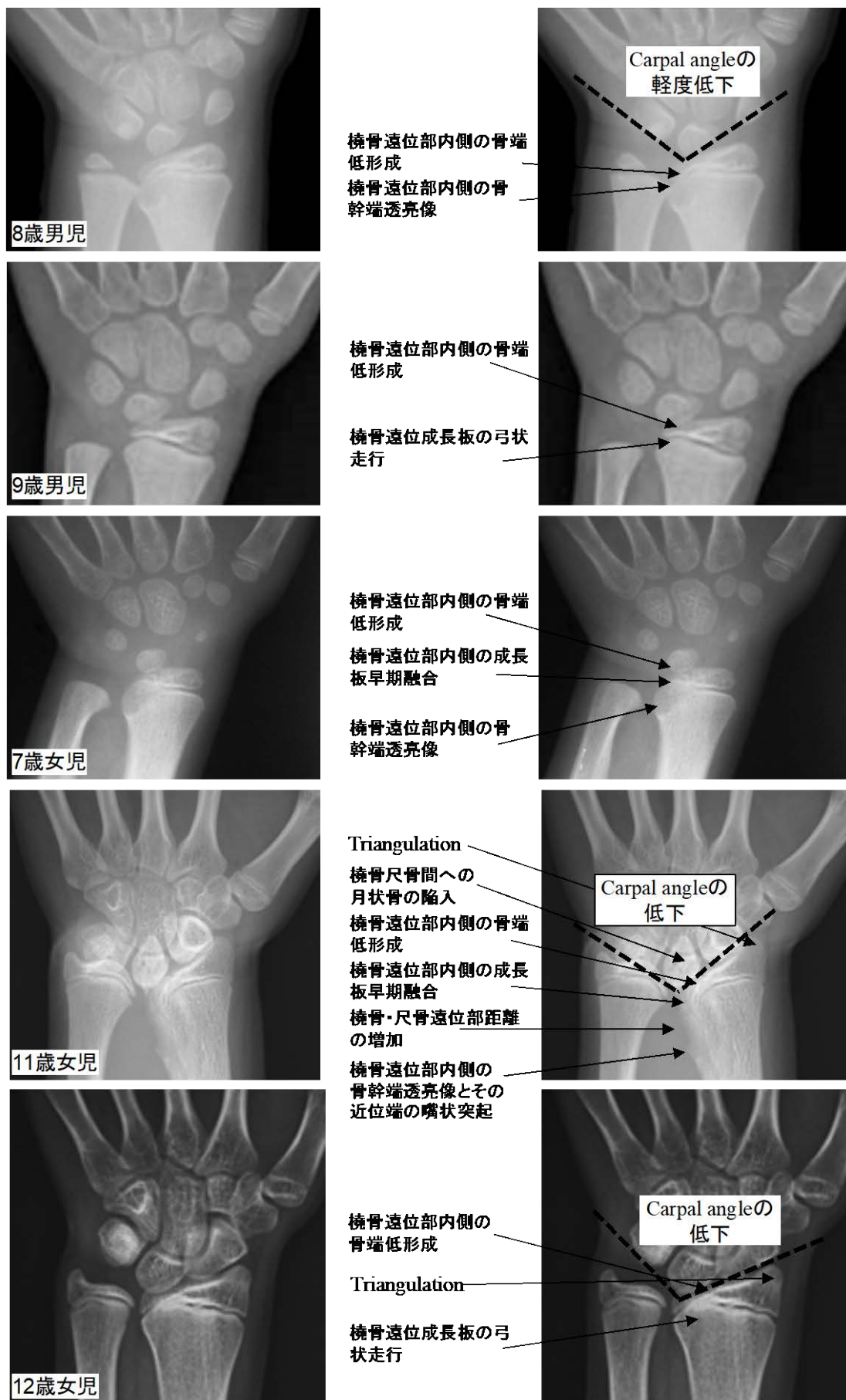


図 2. SHOX 異常症の特徴的エックス線写真所見-1

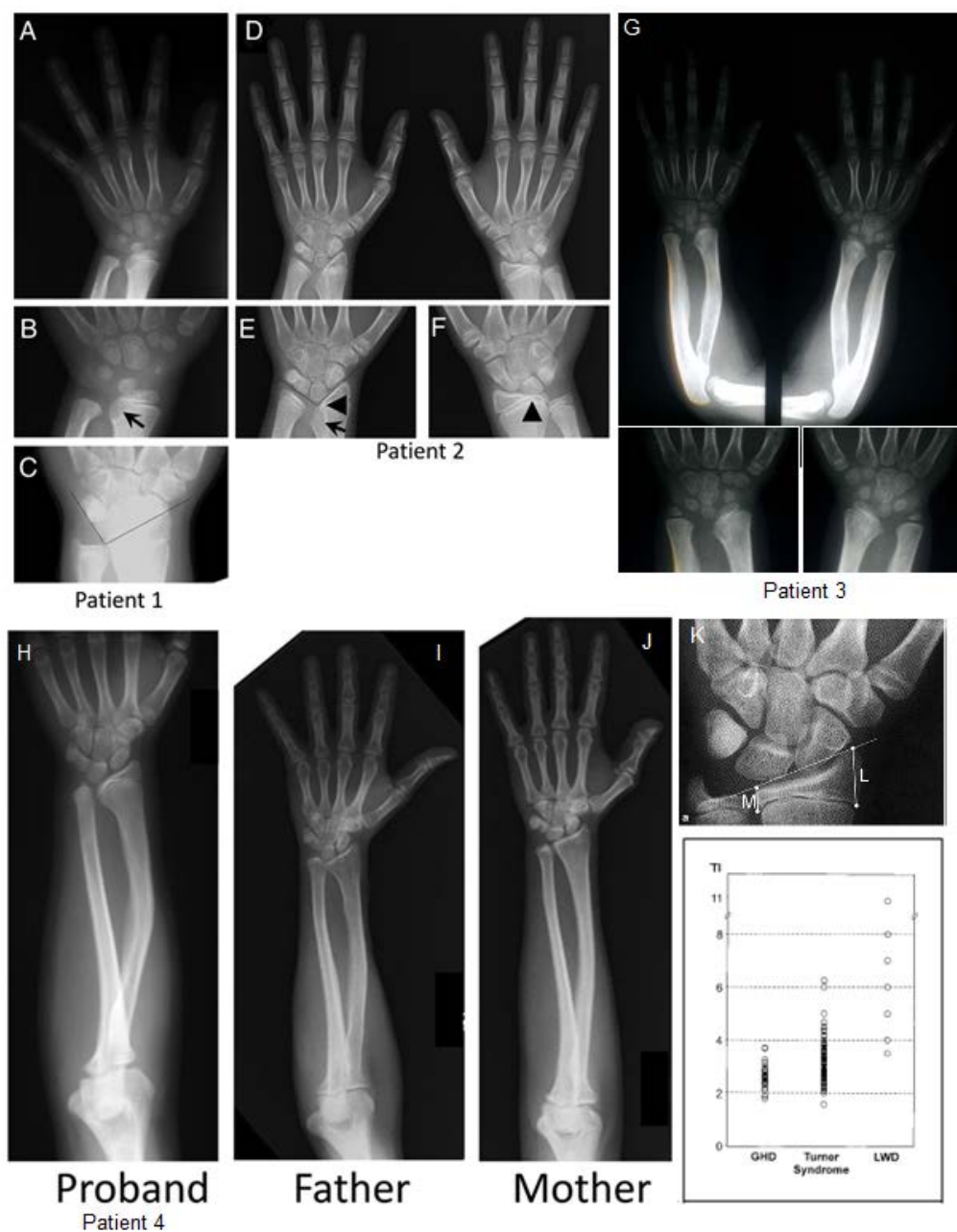


図 3. *SHOX* 異常症の特徴的エックス線写真所見-2

Patient 1 (*de novo* 3'-enhancer 欠失を有する 46,XY 男児、A, B は 8 歳 2 カ月、C は 16 歳時) (文献 2)。

Patient 2 (父由来 3'-enhancer 欠失を有する 46,XX 女児) (文献 2)。両者ともに橈骨遠位部内側 (尺骨側) の成長板早期融合と骨幹端透亮像 (矢印)、橈骨遠位部内側 (尺骨側) の骨端低形成 (矢頭)、carpal angle の低下 (接線で形成される角度) を示す。

Patient 3 (*SHOX* コード領域の欠失を有する 46,XX 女児) (7 歳)。橈骨遠位部内側 (尺骨側) の成長板早期融合と骨幹端透亮像、carpal angle の低下、橈骨・尺骨遠位部距離の増加、橈骨の背側・尺骨側への弯曲と短縮を呈する。

Patient 4 (父由来 3'-enhancer 欠失を有する 46,XX の 11 歳 6 カ月女児) (文献 2)。発端者 (H) は橈骨遠位部内側 (尺骨側) の骨端低形成と carpal angle の低下を、同じ欠失を有する父 (I) は carpal angle の低下を示す。正常の母 (J) には、そのような異常所見は見られない。

Triangulation index (TI = L/M) の求め方 (健常者のエックス線写真)。TI \geq 4.0 は、LWD を示唆する (文献 14)。

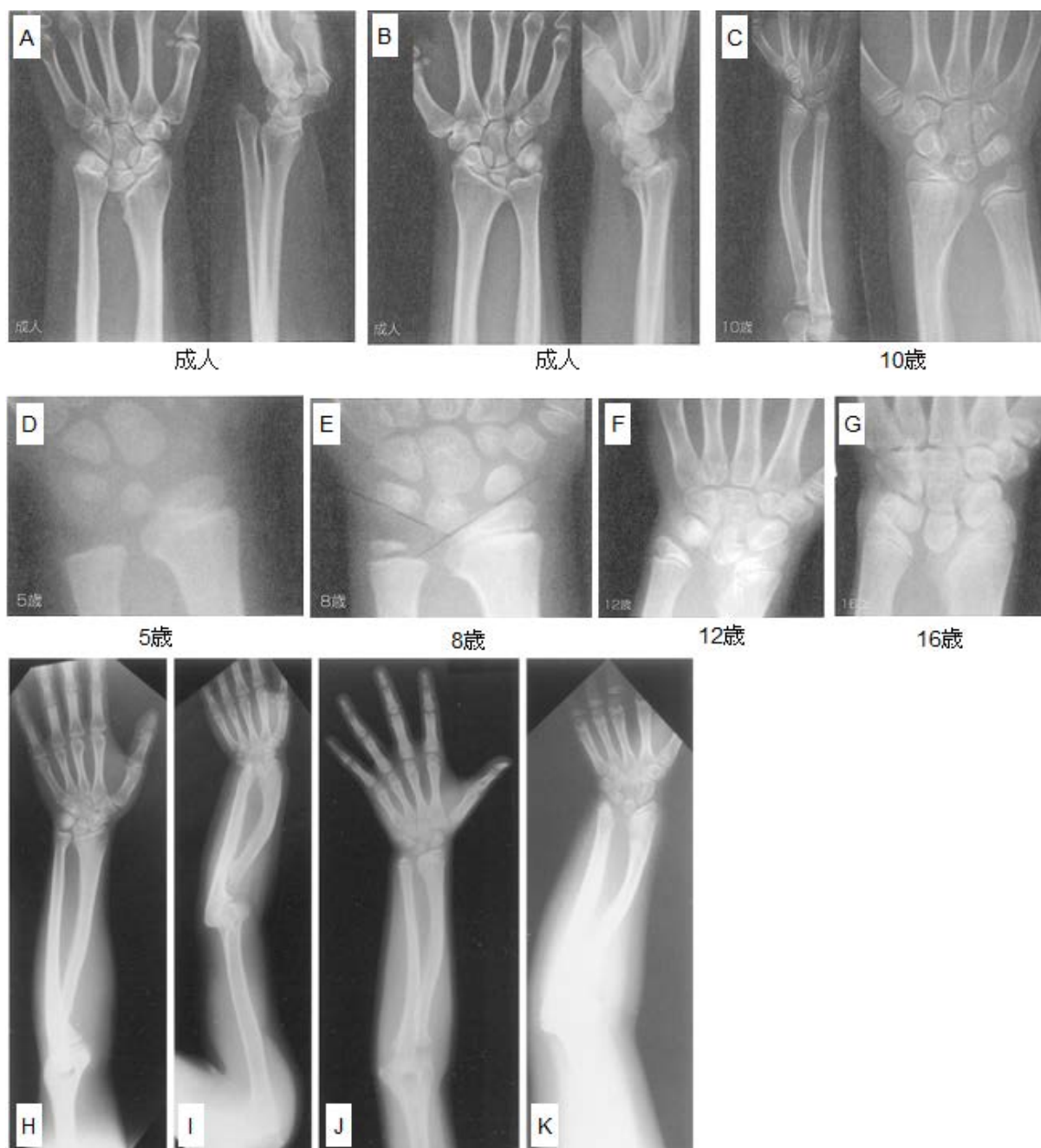


図 4. SHOX 異常症の特徴的エックス線写真所見-3

A, B, C : 典型的な LWD。橈骨関節面の尺側傾斜、三角形の骨端核、尺骨背側脱臼が見られ、橈骨遠位部内側（尺骨側）の骨幹端透亮像は A で目立つ。

D-G: 同一患者における年齢変化。

H, I: SHOX コード領域欠失を有する父 (H) と生理を伴う 14.3 歳の娘 (I)。

J, K: SHOX コード領域欠失を有する 8.3 歳 (J) と月経を伴う 11.6 歳 (K) の姉妹 (文献 7)。これらは、骨所見が思春期以降の女性で明瞭となることを示す。

特徴的身体計測所見

四肢体幹比 (Extremities-to-Trunk Ratio) (Binder score)

Binderらが提唱した指標であり、(下肢長LL+アームスパンAS) / 座高SH (下肢長は身長-座高で算出) が、 $1.95 + 0.5 \times \text{身長H (m)}$ より低値のとき ~ すなわち $(LL+AS) / SH < 1.95 + 0.5 H (m)$ のとき ~ *SHOX*異常症が疑われる (15)。この指標を満足する低身長小児の12%が*SHOX*異常症を有すると推定されている。なお、この指標は、身長が110 cm以下の小児では下腿の短縮が進んでいないために信頼性に低いとされている。このスコアリングは、正常範囲のデータが不要で、患者のデータのみで算定可能である。

身体所見スコアリングシステム (Rappold score)

Rappoldらのグループは、1,608名の孤発性あるいは家族性低身長を有する小児患者において*SHOX*遺伝子解析を行い、68例において*SHOX*異常症を同定した (この時期ではエンハンサーは同定されていなかったため、解析されていない) (16)。そして、詳細な身体所見の解析から、以下のスコアリングシステムで7ポイントをcut-offとしたとき、感度61%、陽性的中率19%で*SHOX*異常が同定されている。エンハンサー領域の解析がなされていないことを考えると、おそらくスコアリングシステムで7ポイントをcut-offとしたときの陽性検出率はさらに増加すると思われる (2)。なお、4ポイントをcut-offとしたとき、感度71%、陽性検出率11%で*SHOX*異常が同定されている。このスコアリングも、正常範囲のデータが不要で、患者のデータのみで算定可能である。

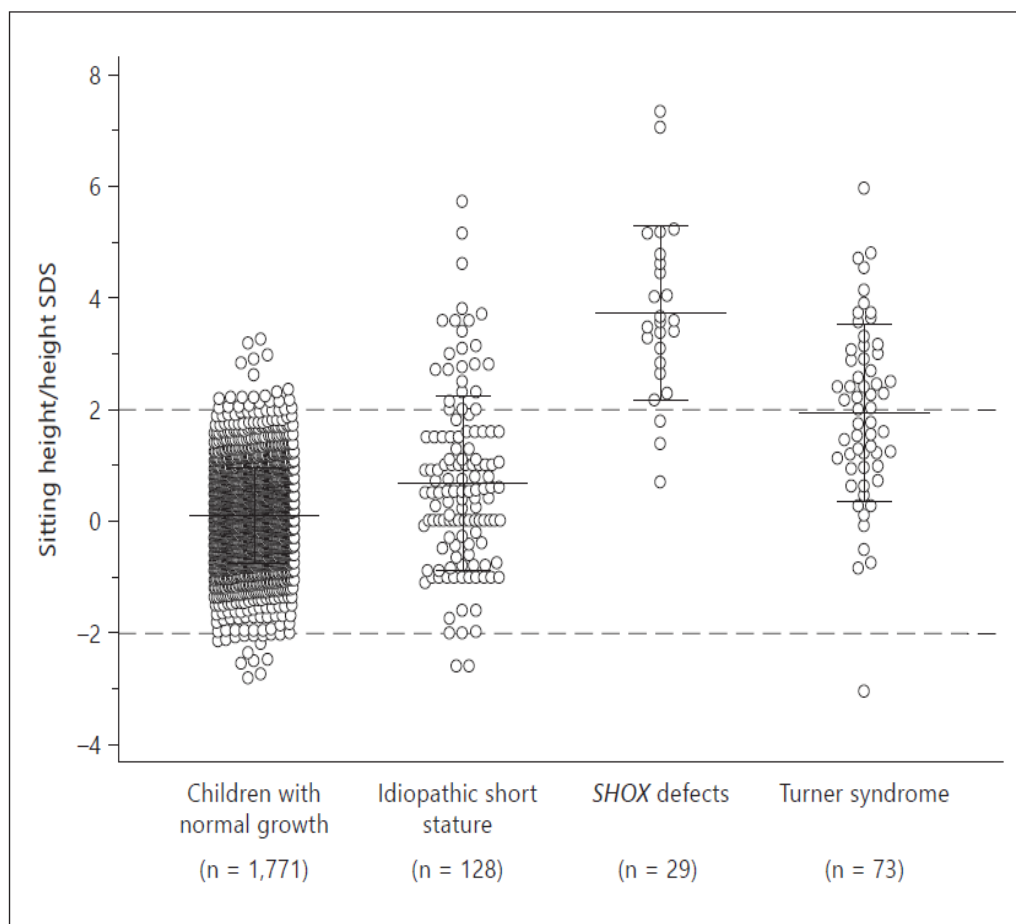
SHOX片アレル異常 (ハプロ不全) スコアリングシステム		
症状	クライテリア	ポイント
肘関節の尺骨脱臼	有	5
Body Mass Index	>50%	4
前腕短縮	有	3
前腕湾曲	有	3
筋肉肥大	有	3
アームスパン/身長比	<96.5%	2
座高/身長比	>55.5%	2
外反肘	有	2
計		24

その後、Genoniらは、エンハンサー領域も含めた*SHOX*遺伝子解析を281名の低身長小児において実施し、19例で*SHOX*異常症を同定した (17)。そして、136例において年間成長速度が求められた結果、上記のRappold scoreに年間成長速度が ≤ -1.5 SDSという基準を加えることで、Rappold score > 7あるいは年間成長速度が ≤ -1.5 SDSの場合、*SHOX*異常症19例中17例が該当し (感度89.5%、特異度58.1%、陽性的中率25.8%、陰性的中率97.1%)、*SHOX*異常症ではない117例では49例が該当した。また、Rappold score > 4あるいは年間成長速度が ≤ -1.5 SDSの場合、同じく*SHOX*異常症19例中17例が該当し (感度89.5%、特異度44.4%、陽性的中率20.7%、陰性的中率96.3%)、*SHOX*異常症ではない117例では65例が該当した。これは、年間成長速度 ≤ -1.5 SDSという因子を加えることで陽性的中率が増加することを示唆する (17)。このスコアリングは、有用ではあるが、実臨床で行うにはやや煩雑と思われる。

座高/身長比

*SHOX*異常症に伴う下肢 (特に下腿) の短縮を評価する指標である。Malaquiasらは、図5Aに示すように、1,771名の健常小児における座高/身長比の分布を明らかとし、特発性低身長小児において座高/身長比が+2 SD以上のとき19%の頻度で*SHOX*異常症が検出されること、*SHOX*異常症小児患者の88%で座高/身長比が+2 SD以上であることを報告している (18)。これは、座高を計測すれば使用できる簡便かつ有用な指標であり、本邦においても座高/身長比のSDS曲線が作成されていることから (図5B) (19)、座高/身長比+2 SD以上をcut-offとすることで*SHOX*異常症のスクリーニングが可能である。

A



B

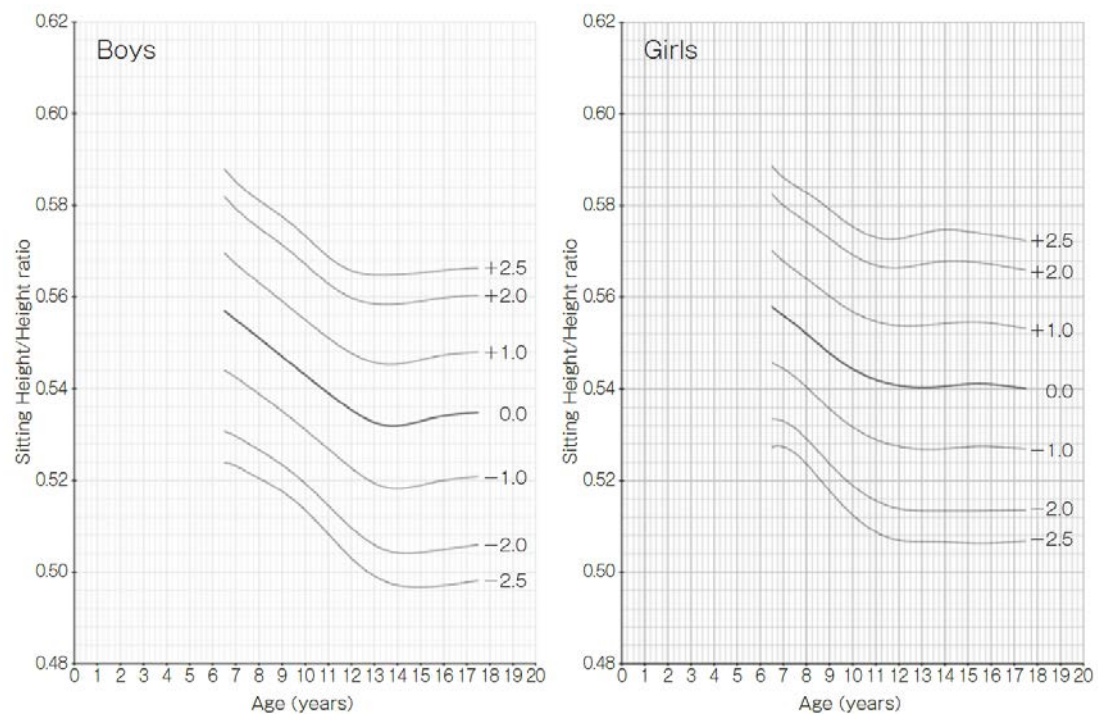


図 5. 身体計測データ

A. 座高/身長比。SHOX 異常症患者の大多数は+ 2 SD 以上の値を示す (文献 18 から)。

B. 日本人の座高/身長比 (文献 19 から)。

さらに、Woltersらは、449名の低身長小児から見出した22例のSHOX異常症患者において、陽性的中率が、アームスパン/身長比 <96.5%の指標で21%、座高/身長比 >55.5%の指標と Binder score で25%であったと報告している(20)。そして、8歳以下の小児では、下肢長の短縮がアームスパンの短縮よりも明瞭であり、座高/身長比がよい指標であると報告している。これは、座高や下肢長(身長 - 座高)がよいスクリーニングの指標となることを支持する。

<臨床診断フローチャート>

以上のデータから、実臨床においては、図6に示す臨床診断アプローチが推奨される。ただし、Gold Standardは存在せず、また、ほとんど異常所見を示さないSHOX異常症患者が存在することから、エックス線写真や身体計測値に明らかな異常がない場合でも、検査を否定するものではないことを付記する。

臨床診断アプローチ

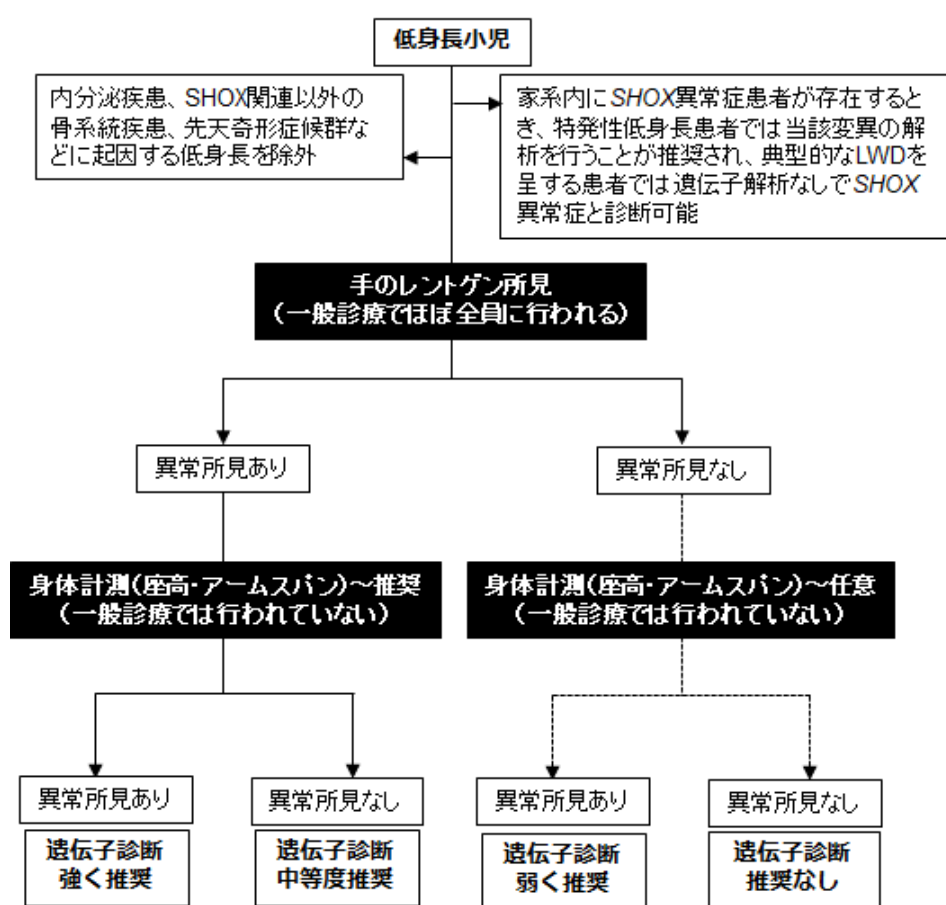


図6. 推奨される臨床診断アプローチ

<SHOX 異常症の遺伝子診断>

遺伝子診断手法

SHOX 異常症の遺伝子診断に用いられる方法は、下表に示す通りである。ここで、MLPA は、コピー数異常が変異の大多数を占めること、SHOX コード領域から上流・下流のエンハンサー領域までの様々なコピー数異常を検出できることから、第一選択として挙げられる（これはあくまでも MLPA プローブ部位のコピー数異常であるため、下表では簡略化して (+) と記載したのもでも、必ずしも 100%検出できるものではない）。なお、アレイ CGH は、高いコピー数異常検出能力を有するものの、われわれの試行経験上、MLPA で検出した微細コピー数異常（特にエンハンサー領域の微細コピー数異常）の全てを同定できる訳ではないこと、また、FISH は、コード領域のうちプローブ検出領域のみしか解析できないことを付記する。そして、点変異（DNA 配列異常）についてはシーケンス解析の対象となる。したがって、現在判明している SHOX 異常症の原因は、MLPA とシーケンスではほぼ検出可能である。なお、FISH は特発性低身長と LWD において、アレイ CGH は LWS において保険適用となっている。

		FISH	アレイ CGH	MLPA	シーケンス
欠失	コード領域の全～大部分	+/-	+	+	-
	コード領域の微細部分	+/-	+/-	+	-
	エンハンサー領域の全～大部分	-	+	+	-
	エンハンサー領域の微細部分	-	+/-	+	-
重複*	さまざまな領域	-?	+/-	+	-
点変異	シーケンス異常	-	-	-	+
保険適用		有	有†	無	無
保険病名		ISS/LWS	LWS		
実施施設		商業ラボ	商業ラボ	成育	かずさ
コスト		2,631 点	8,000 点	45,000 円	49,500 円

+/- (欠失・重複部位による)

実施施設は、全て衛生検査所資格を有している。

*重複については P2 <SHOX 遺伝子異常と SHOX 異常症の定義>を参照。

†施設基準 (遺伝カウンセリング加算の施設基準) を満たした保険医療機関が診断を目的として衛生検査所に遺伝学的検査を委託した場合に保険請求可能。

遺伝子異常の頻度

SHOX 遺伝子異常の内訳は、報告により様々であるが、概ねコピー数異常が約 80% (60-90%)、シーケンス異常が残りをおとされている (2)。そして、SHOX 遺伝子異常の頻度は、対象患者の背景、遺伝学的解析手法の特性、エンハンサー解析の有無などのために報告ごとに大きく異なるが、特発性低身長では概ね 10% (1.1-22.2%)、LWD では 70-90% とされている (2)。このため、SHOX 遺伝子異常は、特発性低身長で最も多く認められる単一遺伝子疾患である (2)。なお、遺伝学的原因 (欠失・重複・遺伝子変異、コード領域の異常かエンハンサー領域の異常か) による表現型の差異は認められていない。

近年エンハンサー領域まで含めた MLPA 解析とシーケンス解析が行われた報告がなされている。Shima らは、日本人特発性低身長小児 312 人と LWD 小児 16 人を MLPA とシーケンスで解析し、SHOX 遺伝子異常を特発性低身長小児 12 人 (コピー数異常 10 人とシーケンス異常 2 人) (頻度 3.8%) と LWD 8 人 (コピー数異常 6 人とシーケンス異常 2 人) (頻度 50%) で同定した (21)。また、Genori らは、281 人の低身長小児を MLPA とシーケンスで解析し、SHOX 遺伝子異常を 19 人 (コピー数異常 14 人とシーケンス異常 5 人) (頻度 6.8%) で同定した (17)。したがって、発症頻度データにはバラツキが認められるが、SHOX 遺伝子異常は、低身長を招く重要な原因と結論づけられる。

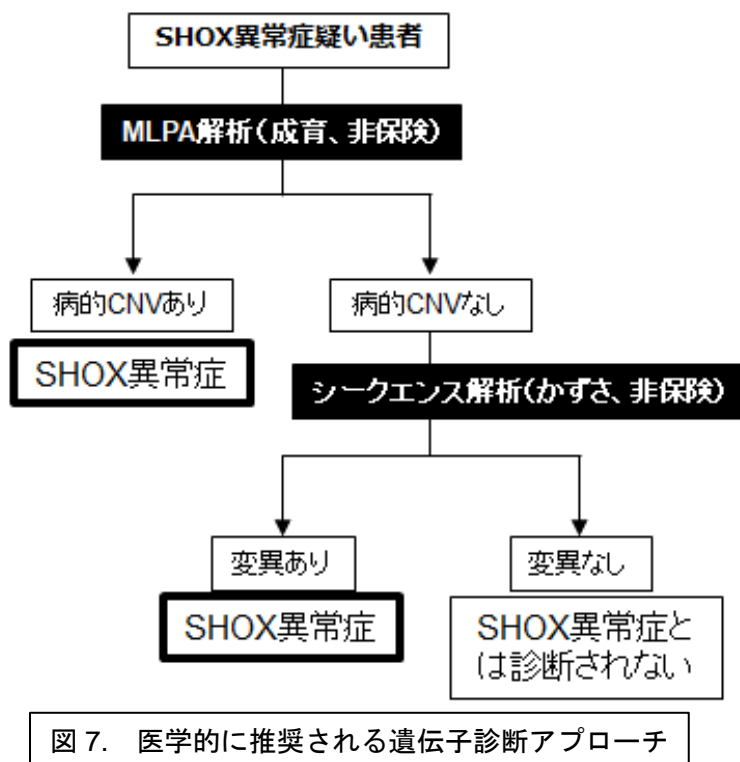
<遺伝子診断フローチャート>

医学的に推奨される遺伝子診断アプローチ

上記から医学的には、MLPA によるコード領域から上流・下流のエンハンサー領域を含むコピー数解析を第一選択として行い、コピー数異常が認められない患者においてはシーケンス解析を

行うことが推奨される（図7）。この MLPA 解析は国立成育医療研究センターが衛生検査所の資格を取得して請け負っており、シーケンス解析はかずさ DNA 研究所が衛生検査所として請け負っている。

医学的に推奨される遺伝子診断アプローチ



保険適用検査を優先的に施行する遺伝子診断アプローチ

上記の方法は、共に保険適用となっていない。ここで特発性低身長に対しては FISH 検査が、LWD に対してはアレイ CGH が保険適用されているため、実臨床ではこれらを第一選択として行うことが推奨される（FISH よりもアレイ CGH がコピー数異常を検出する能力が高いので LWD ではこちらを選択することが推奨されるが、アレイ CGH は特発性低身長では保険適用となっていない）。そして、コピー数異常が検出されなかったときには、上記の医学的に推奨される遺伝子診断アプローチへと進む（図8）。

ここで問題は、アレイ CGH のコピー数異常検出能力である。上記の様に、アレイ CGH のコピー数異常検出能力は高いものの、われわれの試行経験上、MLPA で検出された微細コピー数異常（特にエンハンサー領域の微細コピー数異常）の全てが、アレイ CGH でも同定されている訳ではない。したがって、アレイ CGH でコピー異常が認められない LWD 患者では、このような微細コピー異常を可能な限り見逃さないために図8に示すアプローチを取ることが考えられる一方、アレイ CGH で微細欠失が検出されていない可能性を容認し、シーケンス解析へと進むことも考えられる（図9）。なお、MLPA ですべてのコピー数異常が検出されるとは限らないことも念頭に置くべきである。

遺伝子診断を必要としない症例

家系内に遺伝子異常が同定された家族がいるとき、特発性低身長の患者では、その表現型が SHOX 異常症のみならず多くの遺伝・環境因子で発症しうることから、家系内患者で同定されている SHOX 遺伝子異常を確認することが推奨される。一方、典型的な LWD を呈する患者では、その表現型が極めて SHOX 遺伝子異常に特徴的であることから、遺伝子診断なしで SHOX 異常症と診断可能と考えられる。しかし、保険適用検査で SHOX 異常症が確認できるときには、遺伝子診断が推奨される。

保険適応検査を優先的に施行する
遺伝子診断アプローチ

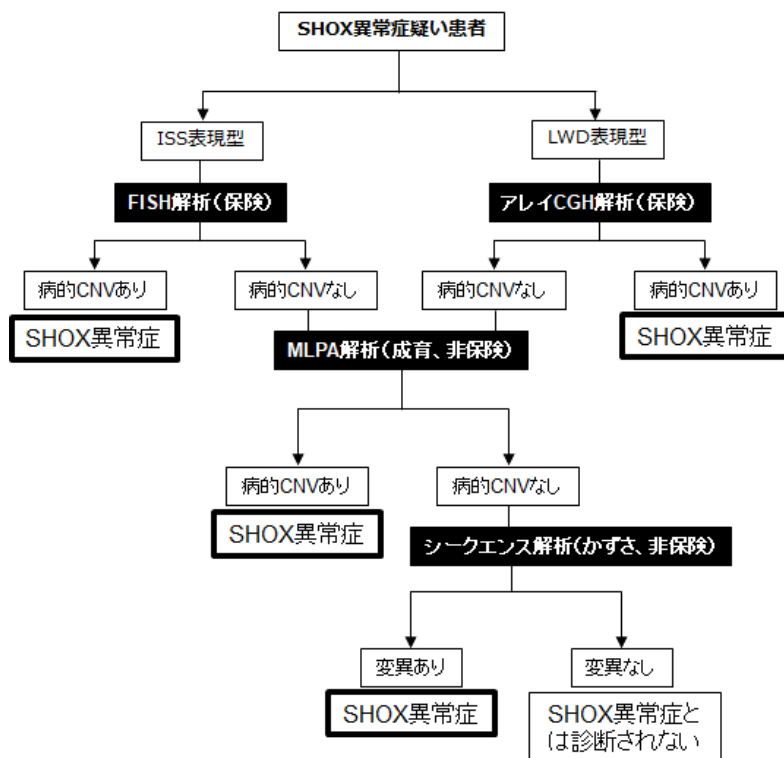


図 8。保険適用検査を優先的に施行する遺伝子診断アプローチ（アレイ CGH では検出できない微細コピー数異常を可能な限り見逃さない手法）

保険適応検査を優先的に施行する
遺伝子診断アプローチ

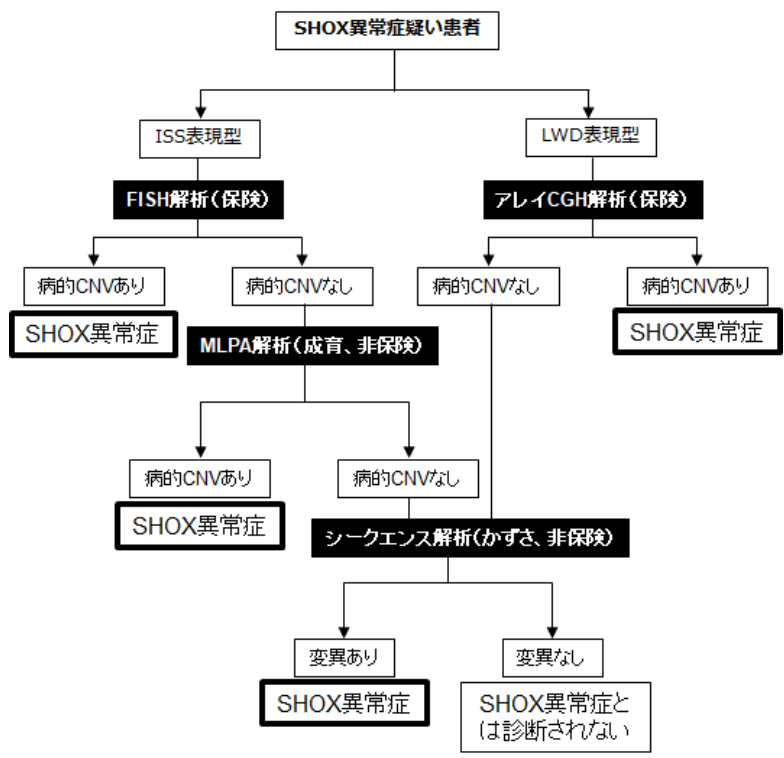


図 9。保険適用検査を優先的に施行する遺伝子診断アプローチ（アレイ CGH で微細コピー数異常が見逃される可能性を容認するとき）

＜SHOX異常症に対するGH治療＞

対象

(1) 骨端線閉鎖を伴わないSHOX異常症における低身長への適用基準

SHOX異常症と確定診断された者で、身長が標準身長 -2.0 SD以下である場合、又は年間の成長速度が2年以上にわたって標準値 -1.5 SD以下である場合

(2) 骨端線閉鎖を伴わないSHOX異常症における低身長の治療継続基準

1年ごとに以下の基準を満たしているかどうかを判定し、いずれかを満たしたときに治療を継続する。

- 1) 成長速度 ≥ 4 cm/年
- 2) 治療中1年間の成長速度と、投与前1年間の成長速度の差が1.0 cm/年以上の場合
- 3) 治療2年目以降で、治療中1年間の成長速度が下記の場合
2年目 ≥ 2 cm/年
3年目以降 ≥ 1 cm/年

(3) 治療中止基準

- 1) 上記治療継続基準1)～3)のいずれも満たさないとき
- 2) 骨年齢が男17歳、女15歳以上に達したとき

投与量

1週間に体重kg当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として0.35 mgを6～7回に分けて皮下に注射する（0.35 mg/kg/週）。

留意事項

- (1) 臨床試験において重篤な副作用の報告はない。
- (2) 他の疾患におけるGH治療と同様の注意事項を遵守する。
- (3) Madelung変形がGH治療で増悪するという報告は認められない（なお、重度のMadelung変形については整形外科的治療の適応となりうる）(22)。
- (4) 現時点では小児慢性特定疾病の助成対象とはならない。

海外におけるGH治療の現状

	米国	英国（インドも同様）	仏国	独国
治療量	0.35 mg/kg/週週 (= 50 μ g/kg/日)	0.315–0.35 mg/kg/週 (= 45–50 μ g/kg/日)	0.315–0.35 mg/kg/週 (= 45–50 μ g/kg/日)	0.315–0.35 mg/kg/週 (= 45–50 μ g/kg/日)
遺伝子診断の要否	記載なし	必要	必要	必要
開始基準～身長	記載なし（低身長とのみ記載されている）	記載なし（低身長とのみ記載されている）	骨軟骨症状（低身長、ならびにMadelung変形など）を伴う低身長 ≤ -2 SD)	記載なし（低身長とのみ記載されている）
開始基準～年齢	記載なし	記載なし（思春期が近い児に投与開始することは推奨されない）	記載なし（思春期が近い児に投与開始することは推奨されない）	記載なし（思春期が近い児に投与開始することは推奨されない）
治療中止条件	記載なし	・治療開始後1年後の成長速度 $< +1.0$ SD ・成長速度 < 2 cm/年 ・骨年齢が女兒で14歳以上、男児で16歳以上	・治療開始後1年後の成長速度 $< +1.0$ SD ・成長速度 < 2 cm/年 ・骨端線の癒合が見られた場合 ・腫瘍が発生した場合	・治療開始後1年後の成長速度 $< +1.0$ SD ・成長速度 < 2 cm/年 ・骨年齢が女兒で14歳以上、男児で16歳以上

米国

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/019640s091s1051bl.pdf

英国

<https://www.medicines.org.uk/emc/product/3780/smpc#gref>

フランス <https://www.lilly.fr/assets/nos-medicaments/liste-medicaments/pdf/umatrope/umatrope-fiche-information-therapeutique.pdf>

<https://www.lilly.fr/assets/nos-medicaments/liste-medicaments/pdf/umatrope/umatrope-fiche-information-therapeutique.pdf>

ドイツ

<https://www.fachinfo.de/pdf/002445?redirect-referrer=https%3A%2F%2Fwww.lilly-pharma.de%2Funsere-produkte%2Fproduktuebersicht>

インド

<https://assets.ctfassets.net/4mixfnd0r856/3TIIdwO0oIFbv6QrEc7QMWD/9d84d8c99d728b34f004fb6690769440/Humatrope.pdf> (英国と同じ)

オーストラリア

<https://www.guildlink.com.au/gc/ws/lilly/pi.cfm?product=lyphumat>
(SHOX 異常症の記載なし)

文責：緒方勤

SHOX 異常症の診断・治療指針ワーキンググループ

緒方勤	浜松医療センター・浜松医科大学
深見真紀	成育医療研究センター研究所、日本小児内分泌学会遺伝子診断委員会委員長
難波範行	鳥取大学医学部、日本小児内分泌学会骨代謝委員会委員長
水野晴夫	藤田医科大学、日本小児内分泌学会下垂体・成長障害委員会委員長
伊藤善也	日本赤十字北海道看護大学、日本小児内分泌学会成長曲線管理委員会委員長
西村玄	埼玉医科大学難病センター
室谷浩二	神奈川県立こども医療センター
横谷進	福島県立医科大学

文献

1. Rao E, Weiss B, Fukami M, Rump A, Niesler B, Mertz A, Muroya K, Binder G, Kirsch S, Winkelmann M, Nordsiek G, Heinrich U, Breuning MH, Ranke MB, Rosenthal A, Ogata T, Rappold GA. Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome. *Nat Genet.* 1997;16(1):54–63. doi: 10.1038/ng0597-54.
2. Marchini A, Ogata T, Rappold GA. A track record on SHOX: from basic research to complex models and therapy. *Endocr Rev.* 2016;37(4):417–48. doi: 10.1210/er.2016-1036.
3. Clement-Jones M, Schiller S, Rao E, Blaschke RJ, Zuniga A, Zeller R, Robson SC, Binder G, Glass I, Strachan T, Lindsay S, Rappold GA. The short stature homeobox gene SHOX is involved in skeletal abnormalities in Turner syndrome. *Hum Mol Genet.* 2000;9:695–702. doi: 10.1093/hmg/9.5.695.
4. Blaschke RJ, Töpfer C, Marchini A, Steinbeisser H, Janssen JWG, Rappold GA. Transcriptional and translational regulation of the Leri-Weill and Turner syndrome homeobox gene SHOX. *J Biol Chem.* 2003 Nov 28;278(48):47820-6. doi: 10.1074/jbc.M306685200.
5. Skuplik I, Benito-Sanz S, Rosin JM, Bobick BE, Heath KE, Cobb J. Identification of a limb enhancer that is removed by pathogenic deletions downstream of the SHOX gene. *Sci Rep.* 2018 Sep 24;8(1):14292. doi: 10.1038/s41598-018-32565-1.
6. Fukami M, Shindo J, Ogata T, Kageyama I, Kamimaki T: SHOX far-downstream deletion in a patient with non-syndromic short stature. *Am J Med Genet A* 2022 Jul;188(7):2173-2177. doi: 10.1002/ajmg.a.62734.
7. Kosho T, Muroya K, Nagai T, et al., Skeletal features and growth patterns in 14 patients with haploinsufficiency of SHOX: implications for the development of Turner syndrome., *J Clin Endocrinol Metab.*, 1999, 84(12):4613-4621, by permission of by Oxford University Press. Copyright © 1999 by The Endocrine Society.
8. Ogata T, Matsuo N, Nishimura G. SHOX haploinsufficiency and overdosage: impact of gonadal function status. *J Med Genet.* 2001 Jan;38(1):1–6. doi: 10.1136/jmg.38.1.1.
9. Fukami M, Nishi Y, Hasegawa Y, Miyoshi Y, Okabe T, Haga N, Nagai T, Tanaka T, Ogata T. Statural growth in 31 Japanese patients with SHOX haploinsufficiency: support for a disadvantageous effect of gonadal estrogens. *Endocr J.* 2004;51(2):197–200. doi: 10.1507/endocrj.51.197.
10. Fukami M, Matsuo N, Hasegawa T, Sato S, Ogata T. Longitudinal auxological study in a female with SHOX (short stature homeobox containing gene) haploinsufficiency and normal ovarian function. *Eur J Endocrinol* 2003;149(4):337–41. doi: 10.1530/eje.0.1490337.
11. Ogata T, Muroya K, Matsuo N, Shinohara O, Yorifuji T, Nishi Y, Hasegawa Y, Horikawa R, Tachibana K. Turner syndrome and Xp deletions: clinical and molecular studies in 47 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(11):5498-508. doi: 10.1210/jcem.86.11.8058.
12. Robertson SP, Shears DJ, Oei P, Winter RM, Scambler PJ, Aftimos S, Savarirayan R. Homozygous deletion of SHOX in a mentally retarded male with Langer mesomelic dysplasia. *J Med Genet.* 2000;37(12):959-64. doi: 10.1136/jmg.37.12.959.
13. Ogata T, Muroya K, Sasaki G, Nishimura G, Kitoh H, Hattori T. SHOX nullizygosity and haploinsufficiency in a Japanese family: implication for the development of Turner skeletal features. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(3):1390–4. doi: 10.1210/jcem.87.3.8348.
14. Binder G, Fritsch H, Schweizer R, Ranke MB. Radiological signs of Leri-Weill dyschondrosteosis in Turner syndrome. *Horm Res.* 2001;55(2):71-6. doi: 10.1159/000049973. PMID: 11509862. Copyright © 2001 Karger Publishers, Basel, Switzerland.
15. Binder G, Ranke MB, Martin DD. Auxology is a valuable instrument for the clinical diagnosis of SHOX haploinsufficiency in school-age children with unexplained short stature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:4891–6. doi: 10.1210/jc.2003-030136.
16. Rappold G, Blum WF, Shavrikova EP, Crowe BJ, Roeth R, Quigley CA, Ross JL, Niesler B. Genotypes and phenotypes in children with short stature: clinical indicators of SHOX haploinsufficiency. *J Med Genet.* 2007 May;44(5):306-13. doi: 10.1136/jmg.2006.046581.
17. Genoni G, Monzani A, Castagno M, Ricotti R, Rapa A, Petri A, Babu D, Giordano M, Prodam F, Bona G, Bellone S. Improving clinical diagnosis in SHOX deficiency: the importance of growth velocity. *Pediatr Res.* 2018 Feb;83(2):438-444. doi: 10.1038/pr.2017.247.
18. Malaquias AC, Scalco RC, Fontenele EG, Costalonga EF, Baldin AD, Braz AF, Funari MF, Nishi MY, Guerra-Junior G, Mendonca BB, Arnhold IJ, Jorge AA. The sitting height/height ratio for age in healthy and short individuals and its potential role in selecting short children for SHOX analysis. *Horm Res Paediatr.* 2013;80(6):449-56. doi: 10.1159/000355411. Epub 2013 Nov 26. PMID: 24296787. Copyright © 2013 Karger Publishers, Basel, Switzerland.
19. Sugiura R, Murata M. The cubic functions for spline smoothed L, M, and S curves for sitting height

- and sitting height/height ratio reference charts for Japanese children. 日成長会誌. 2022;28(2):51-61.
20. Wolters B, Lass N, Wunsch R, Böckmann B, Austrup F, Reinehr T. Short stature before puberty: which children should be screened for SHOX deficiency? *Horm Res Paediatr*. 2013;80(4):273-80. doi: 10.1159/000354989.
 21. Shima H, Tanaka T, Kamimaki T, Dateki S, Muroya K, Horikawa R, Kanno J, Adachi M, Naiki Y, Tanaka H, Mabe H, Yagasaki H, Kure S, Matsubara Y, Tajima T, Kashimada K, Ishii T, Asakura Y, Fujiwara I, Soneda S, Nagasaki K, Hamajima T, Kanzaki S, Jinno T, Ogata T, Fukami M; Japanese SHOX study group. Systematic molecular analyses of SHOX in Japanese patients with idiopathic short stature and Leri-Weill dyschondrosteosis. *J Hum Genet*. 2016;61(7):585-91. doi: 10.1038/jhg.2016.18.
 22. 関敦仁。外科的治療。緒方勤監修、神崎晋・深見真紀編集、SHOX 異常症：基礎から最新治療まで。診断と治療社。2017：34-40.