

## 276 軟骨無形成症

### ○ 概要

#### 1. 概要

軟骨無形成症は四肢短縮型低身長症を呈する骨系統疾患の代表で、およそ2万出生に1人の割合で発生する。特徴的な身体所見と X 線像から診断は容易であるが有効な治療法はない。成人身長は男性で約 130cm、女性で約 124cm と低く著明な四肢短縮のため、患者は日常生活で様々な制約をうける。脊柱管狭窄のため中高年になると両下肢麻痺を呈したり、下肢アライメントの異常による変形性関節症を発症し歩行障害を生じたりすることが少なくない。

#### 2. 原因

原因遺伝子は染色体領域 4p16.3 に存在する *FGFR3*(線維芽細胞増殖因子受容体3)である。遺伝様式は常染色体顕性遺伝(優性遺伝)であるが、約 90%以上は新規突然変異によるものとされ、健康な両親から生まれる。患者の 95%に *FGFR3* の G380R 点変異(380 番目のグリシンがアルギニンに置換される変異)をみとめる。*FGFR3* の構造は、細胞外領域、膜貫通領域、細胞内領域(チロシンキナーゼドメインを含む)の3つの部分に分けられるが、本症の点変異は膜貫通領域に存在する。一方、同じ *FGFR3* のチロシンキナーゼドメインに存在する点変異(N540K 点変異が代表的)では軟骨低形成症となる。*FGFR3* のシグナルは軟骨細胞の増殖に対し抑制的に作用するが、本症の原因となる変異型 *FGFR3* は受容体シグナルが恒常的に活性化される機能獲得型変異であり、軟骨細胞の分化が促進され軟骨内骨化の異常を来し長管骨の成長障害、頭蓋底の低形成などを生じると考えられている。

#### 3. 症状

出生時から四肢短縮を認めるが、出生身長は、さほど小さくはない。成長とともに低身長が目立つようになり、成長期の身長増加は小さい。成人身長は男性で約 130cm、女性で約 124cm である。顔貌の特徴は出生時からみられる。乳幼児期(3歳頃まで)に問題になるのは、大後頭孔狭窄及び頭蓋底の低形成による症状である。大後頭孔狭窄では延髄や上位頸髄の圧迫により、頸部の屈曲制限、後弓反張、四肢麻痺、深部腱反射の亢進、下肢のクローヌス、中枢性無呼吸がみられる。水頭症も2歳までに生じる可能性がもっとも高い。無呼吸、呼吸障害は中枢性と鼻咽頭狭窄による閉塞性の要因から生じる。胸郭の低形成が高度な場合、拘束性肺疾患や呼吸器感染症の反復、重症化も問題になる。中耳炎の罹患も多く、本症の約 90%で2歳までに発症する。多くは慢性中耳炎に移行し、30~40%で伝音性難聴を伴う。脊柱管狭窄は必発であり、小児期に症状が発現することはまれであるが、成長とともに狭窄が増強し、しびれ、脱力、間欠性跛行、下肢麻痺、神経因性膀胱による排尿障害などを呈することが多い。側彎や亀背などの脊柱障害や、腰痛、下肢痛もしばしばみられる。乳児期に運動発達の遅延はあるが知能は正常である。このほか、咬合不整、歯列不整がみられる。

#### 4. 治療法

本質的な治療はない。大後頭孔狭窄による神経症状を呈したものでは減圧手術をおこなう。水頭症で明

らかな頭蓋内圧亢進症状や進行性の脳室拡大をていしたものではシャント手術をおこなう。低身長に対しては成長ホルモン投与や創外固定を用いた四肢延長術などが行われる。過剰な FGFR3 シグナルを抑制する C 型ナトリウム利尿ペプチドアナログ製剤(ボソリチド)が 2022 年に発売され、投与可能となった。脊柱管狭窄症に対しては外科的除圧術(椎弓形成術や固定術)が行われる。

## 5. 予後

積極的な医学的評価を行わない場合は乳幼児期に約2～5%の突然死が生じる。突然死の原因はおもに無呼吸であると考えられている。大半が知能面では正常であり、平均余命も正常であるとされる。脊柱管狭窄に伴う両下肢麻痺や下肢のアライメント異常による下肢変形が経年的に増加する。厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)軟骨無形成症の病態解明と治療法の開発における芳賀の報告によると、歩行障害が6歳で2%、12歳で5%、20歳から60歳までの成人で17%と明らかに増加しており成長終了後早期からの下肢・脊椎病変による歩行障害が発生する頻度が高い。

### ○要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和元年度医療受給者証保持者数)  
100人未満
2. 発病の機構  
不明(患者の90%以上は正常の両親から生まれた突然変異である。)
3. 効果的な治療方法  
未確立(現在のところ有効な治療法はない。)
4. 長期の療養  
必要(脊柱管狭窄症、変形性関節症に対する予防や治療が必要である。)
5. 診断基準  
あり(日本小児内分泌学会作成の診断基準あり。)
6. 重症度分類  
脊柱管狭窄症を認め、modified Rankin Scale(mRS)の評価スケールを用いて、3以上を対象とする。もしくは、呼吸評価スケールを用いて、3以上を対象とする。

### ○情報提供元

「重症骨系統疾患の予後改善に向けての集学的研究班」

研究代表者 大阪大学 名誉教授 大藺恵一

「先天性骨系統疾患の医療水準と患者 QOL の向上を目的とした研究班」

研究代表者 大阪大学大学院医学系研究科小児科学 准教授 窪田拓生

## <診断基準>

Definite を対象とする。

### A. 症状

1. 近位肢節により強い四肢短縮型の著しい低身長  
( $-3SD$  以下の低身長、指極/身長 $<0.96$  の四肢短縮)
2. 特徴的な顔貌(頭蓋が相対的に大きい、前額部の突出、鼻根部の陥凹、顔面正中部の低形成、下顎が相対的に突出) : 頭囲 $>+1SD$
3. 三尖手(または三叉手)(手指を広げた時に典型的には中指と環指の間が広がる手、既往でもよい)

### B. 検査所見

単純 X 線検査

1. 四肢(正面) 管状骨は太く短い、長管骨の骨幹端は幅が広く不整で盃状変形(カップリング)、大腿骨頸部の短縮、大腿骨近位部の帯状透亮像、大腿骨遠位骨端は特徴的な逆 V 字型、腓骨が脛骨より長い(腓骨長/脛骨長 $>1.1$ 、骨化が進行していないため乳幼児期には判定困難。)
2. 脊椎(正面、側面) 腰椎椎弓根間距離の狭小化(椎弓根間距離 L4/L1 $<1.0$ )(乳児期には目立たない)、腰椎椎体後方の陥凹。
3. 骨盤(正面) 坐骨切痕の狭小化、腸骨翼は低形成で方形あるいは円形、臼蓋は水平、小骨盤腔はシャンパングラス様。
4. 頭部(正面、側面) 頭蓋底の短縮、顔面骨低形成。
5. 手(正面) 三尖手(または三叉手)、管状骨は太く短い。

### C. 遺伝学的検査

線維芽細胞増殖因子受容体3型(*FGFR3*)遺伝子の *G380R* 変異を認める。

### D. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

骨系統疾患(軟骨低形成症、変容性骨異形成症、偽性軟骨無形成症など。臨床症状、X 線所見で鑑別し、鑑別困難な場合、遺伝子診断を行う。)

## <診断のカテゴリー>

Definite: Aのうち3項目(18歳以上では1. と2. の2項目)を満たし、かつBのうち5項目全て(18歳以上では1~4. の4項目)を満たしDの鑑別すべき疾患を除外できる

または、Probable、PossibleのうちCを満たす

Probable: Aのうち2項目以上を満たし、かつBのうち3項目以上を満たしDの鑑別すべき疾患を除外できる。

Possible: Aのうち2項目以上を満たし、かつBのうち2項目以上を満たしDの鑑別すべき疾患を除外できる

<重症度分類>

脊柱管狭窄症を認め、modified Rankin Scale(mRS)の評価スケールを用いて、3以上を対象とする。もしくは、呼吸評価スケールを用いて、3以上を対象とする。

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書		
modified Rankin Scale		参考にすべき点
0	まったく症候がない	自覚症状及び他覚徴候がともにない状態である
1	症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状及び他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2	軽度の障害: 発症以前の活動が全て行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3	中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4	中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5	重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である
6	死亡	

日本脳卒中学会版

呼吸 (R)

- 0. 症候なし。
- 1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
- 2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
- 3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
- 4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
- 5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。）。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。

令和9年4月適用開始予定