

軟骨無形成症・軟骨低形成症

1. 疾患名ならびに病態

軟骨無形成症・軟骨低形成症

四肢短縮型の著しい低身長をきたす疾患である。骨の成長に対して抑制的に作用する線維芽細胞増殖因子受容体3 (fibroblast growth factor receptor 3 : FGFR3) の遺伝子変異によって発症する。軟骨無形成症では97%以上でFGFR3遺伝子の膜貫通領域におけるアミノ酸置換(G380R点変異)を認めるが、軟骨低形成症ではFGFR3遺伝子の細胞内領域に変異の集積(N540K点変異)がやや認められるものの、他の部位における変異を有するものもある。遺伝子変異によりFGFR3が過剰に活性化されることにより、全身の骨の伸びが悪くなる。

2. 小児期における一般的な診療

◇ 主な症状

四肢短縮型低身長、特徴的な顔貌(頭蓋が相対的に大きい、前頭部の突出、鼻根部の陥凹など)および姿勢(腰椎前弯の増強など)、三尖手などの臨床所見、特徴的なレントゲン所見(横長の骨盤、長管骨骨幹端部の不整、腰椎椎弓根間距離の狭小化など)を呈する。乳幼児期には鼻腔狭窄や扁桃・アデノイド肥大などによる閉塞性呼吸障害や、大後頭孔狭窄に伴う中枢性呼吸障害を伴うことがある。一般的に粗大運動発達は遅延する。特に低緊張が目立つ児では、胸腰椎移行部に後弯変形を認めやすい。幼児期から学童期にかけては、中耳炎など耳鼻科的な合併症を伴いやすい。思春期以降、肥満になりやすい。軟骨無形成症における最終身長は未治療の場合、男児で約130cm、女児で約124cmであり、著明な低身長となる。また関節が柔らかく、内反膝など下肢の変形を伴いやすい。このほか、咬合不整や歯列不整がみられる。

◇ 診断の時期と検査法

診断の時期：

特徴的な臨床所見とレントゲン所見から、新生児期から乳幼児期にかけて診断されることが多い。

◇ 治療法

四肢麻痺や下肢の痙性、中枢性無呼吸など頸髄延髄接合部の圧迫症状を認めるものに対しては、乳幼児期に後頭窩除圧術を行う。水頭症で明らかな頭蓋内圧亢進症状や脳室拡大が進行する例では、シャント手術を行う。運動発達が著しく遅延する場合には、理学療法を要することがある。胸腰椎部の後弯は歩行開始とともに改善することが多いが、重度な変形に対しては装具治療を行う。中耳炎は慢性中耳炎に移行しやすく、チュービング手術や扁桃アデノイド切除術など耳鼻科的な治療がしばしば必要となる。低身長に対しては、内科的には3歳以降に成長ホルモン治療が保険適応になっており、外科的には学童期以降に下肢骨の骨延長術が選択肢となるが、後者では長期にわたる入院加療が必要となる場合がある。近年、

C型ナトリウム利尿ペプチドのアナログ製剤であるボソリチドが開発され、2022年6月に本邦で承認された。

3. 成人期以降も継続すべき診療

◇ 移行・転科の時期のポイント

成人期以降には腰痛や脊柱管狭窄症に伴う脊髄神経症状を発症することがあるので、整形外科的な管理が重要となる。骨盤が前傾した特異な姿勢に肥満の影響も重なって、腰痛を訴えやすい。下肢痛やしびれ、間欠跛行などの腰部脊柱管狭窄症に伴う馬尾神経症状に対しては、除圧術の時期を考慮しなければならない。また、胸椎の黄色靭帯骨化を伴って脊髄症を発症することもあり、下肢の痙性、歩行障害、筋力低下など脊髄症の症状出現にも注意を要する。下肢変形がある場合、下肢荷重関節（股関節や膝関節）に変形性関節症を発症することがある。最終身長が140cm未満の例では、成人期のQOL（特に身体機能）やADL（車の乗り降りや階段昇降など）が低下するという報告がある。医療者は社会生活における患者の不自由を個別に把握し、それと患者の持つ医学的問題との関連を十分に検討するべきである。

4. 成人期の課題

◇ 医学的問題

脊柱管狭窄症や変形性関節症などにより下肢機能が障害されて移動能力が低下しやすく、杖や車椅子が必要になることがある。また脊髄神経麻痺により、排尿・排便障害をきたすことがある。一般的にこれら変性疾患は加齢に伴って病状が徐々に増悪する。

◇ 生殖の問題

妊娠や出産は可能であるが、骨盤腔が狭いため出産は帝王切開となる。常染色体顕性遺伝疾患であり、子は罹患した親から1/2の確率で変異遺伝子を受け継ぐ。

◇ 社会的問題

骨延長手術のために長期の入院加療が必要となる場合には、就学や就労の妨げとなることがある。加齢とともに下肢の神経症状が出現しやすいので、就労にあたり肉体労働は避けた方が望ましい。移動能力が低下しやすいため、自動車の免許取得が推奨されるが、最終身長が140cmに満たない場合には手動運転装置車への改造が必要となる場合がある。脊柱管狭窄症や変形性関節症に対して手術加療を行う場合には、長期の療養を余儀なくされる。

5. 社会支援

◇ 医療費助成

軟骨無形成症、軟骨低形成症ともに小児慢性特定疾病の医療費助成（申請は18歳未満の小児が対象、継続の場合は20歳未満まで助成対象）による医療費助成制度の対象疾患である。また、軟骨無形成症は指定難病に認定されており、難病の医療費助成制度の対象でもある。ただし難病指定に関しては、脊柱管狭窄症を認め、modified Rankin Scaleの評価スケールを用いて3以上が対象となるため、軽症の場合には対象とならない。

◇ 生活支援

身長が低いだけでなく上肢が短いことにより、高所のものや冷蔵庫の奥のものに手が届か

ない、排便の後始末が困難などの生活上の不都合が多く、自助具などの福祉用具が必要なことがある。

◇ 社会支援

整容上の問題に起因する社会的孤立、低い自己評価、社会適応困難などに対する精神面でのサポートが望まれる。

【参考文献】

軟骨無形成症診療ガイドライン（国立研究開発法人日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業「診療ガイドライン策定を目指した骨系統疾患の診療ネットワークの構築」 軟骨無形成症診療ガイドライン作成委員会）

【文責】

日本小児整形外科学会、日本整形外科学会