

200936240A

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患克服研究事業

軟骨無形成症の臨床診断基準の作成

平成21年度 総括・分担研究報告書

平成22年3月

研究代表者 安井 夏生



厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患克服研究事業

軟骨無形成症の臨床診断基準の作成

平成21年度 総括・分担研究報告書

平成22年 3 月

研究代表者 安井 夏生

# 目 次

1. 研究者名簿	1
2. 総括研究報告	
軟骨無形成症の疾患概要	3
研究代表者 安井夏生 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部運動機能外科学)	
軟骨無形成症の臨床診断基準の作成	6
研究代表者 安井夏生 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部運動機能外科学)	
研究分担者 芳賀信彦 (東京大学リハビリテーション科)	
松井好人 (富山大学大学院医学薬学研究部 (医学))	
鬼頭浩史 (名古屋大学大学院医学系研究科整形外科)	
奥住成晴 (神奈川県立こども医療センター肢体不自由児施設)	
3. 研究成果の刊行に関する一覧表	13
4. 分担研究報告	
1. 軟骨低形成症の疾患概念について	15
芳賀信彦 (東京大学リハビリテーション科)	
2. FGFR3 変異遺伝子の発現機序について	19
松井好人 (富山大学大学院医学薬学研究部 (医学))	
3. 軟骨無形成症の診断基準に含めるべき	
X線所見に関する研究	22
鬼頭浩史 (名古屋大学大学院医学系研究科整形外科)	
4. 診断基準に含めるべき身体所見について	26
奥住成晴 (神奈川県立こども医療センター肢体不自由児施設)	

# 研究者名簿

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業

軟骨無形成症の臨床診断基準の作成

平成21年度研究者名簿

区 分	氏 名	所 属 等	役 職
研究代表者	安井 夏生	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 運動機能外科学	教 授
研究分担者	芳賀 信彦	東京大学リハビリテーション科	教 授
	松井 好人	富山大学大学院医学薬学研究部（医学）	助 教
	鬼頭 浩史	名古屋大学大学院医学系研究科整形外科	講 師
	奥住 成晴	神奈川県立こども医療センター肢体不自由児施設	施設長

# 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

軟骨無形成症の疾患概要

研究代表者：安井夏生（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部運動機能外科学 教授）

**研究要旨** 骨系統疾患は全身骨に異常をきたす骨・軟骨異形成症osteochondrodysplasiaと、特定の骨のみに異常をきたす異骨症dysostosisに分類されてきた（文献1）。軟骨無形成症は前者に属する疾患で、四肢短縮型低身長を呈する骨系統疾患としては最も多いものである。その疾患概念はよく確立されているが、骨系統疾患には類似の病名が多く混乱をきたす場合がある。本研究班の班員は骨系統疾患のエキスパートばかりであるが、研究に先立ち軟骨無形成症の疾患概念につき確認が行われた。

1. 頻度

軟骨無形成症（achondroplasia）は四肢短縮型低身長を呈する先天性骨系統疾患の代表であり、米国の統計では1万出生あたり0.36-0.60人の割合で発生するとされる（文献2）。本邦における患者の実数は把握できていないが、米国と同じ発生頻度とすると4000-7000人の患者が存在することになる。

2. 症状

軟骨無形成症の成人の平均身長は男子では130.4cm、女子では124.0cmと低い（文献3）。特に手足が短く座高は比較的保たれている（図1）。その他の身体的特徴として、大きな頭蓋、鞍鼻、特有の顔貌、三尖手（図2）、肘伸展制限、腰椎の強い前彎などがあげられる。X線所見としては、大きな頭蓋冠、よく発達した下顎骨、顔面骨の低形成、太く短い長管骨、骨幹端の flaring および cupping、水平の臼蓋、切れ上がった大坐骨切痕、

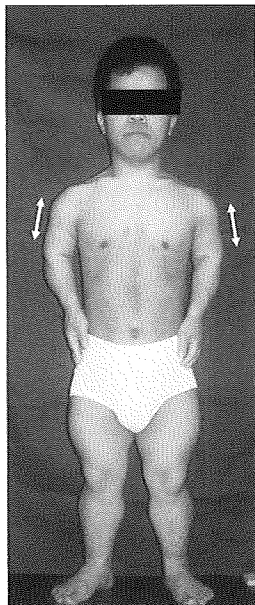


図1

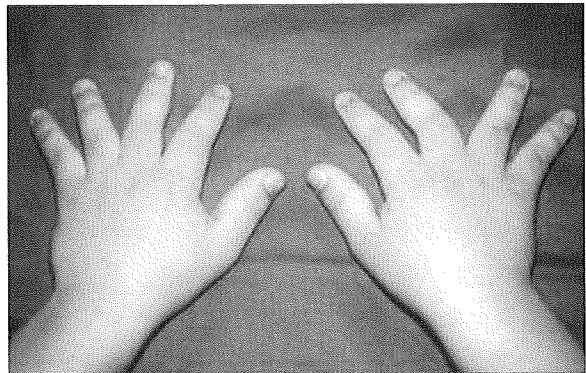


図2



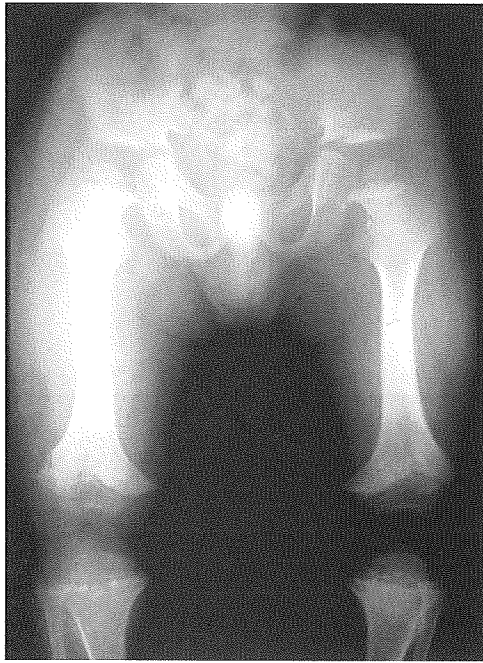
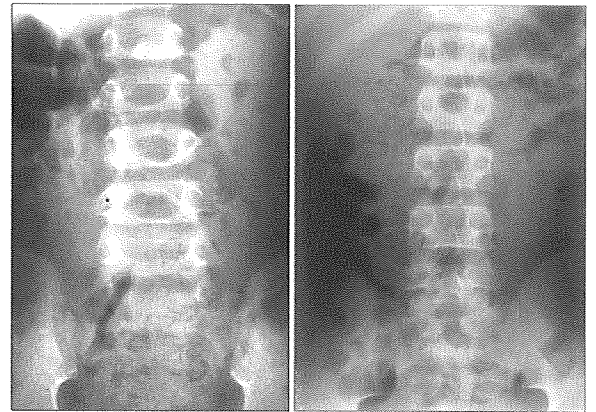


図3

扁平な大腿骨頭、長い大転子、大腿骨頸部の短縮（図3）、相対的に長い腓骨、腰椎椎弓根間距離の狭小化（図4）、椎体後方の陥凹、などがあげられる（文献4）。上記身体所見とX線所見から軟骨無形成症の臨床診断は専門家にとっては比較的容易であるが、非典型例では他の骨系統疾患との鑑別が問題となる。骨格のX線所見の読影に慣れていない産婦人科医や小児科医にとって新生児期に骨系統疾患の診断を行うことは必ずしも容易でない。周産期に軟骨無形成症と診断されたものの中には他の四肢短縮型骨系統疾患が少なからず含まれている。

### 3. 病名

骨系統疾患には臨床症状やX線像が似たものが多く、同病異名や異病同名により混乱をきわめた時期がある。たとえばドイツ語圏ではachondroplasiaの同義語としてchondrodystrophia faetalis（文献5）という病名が用いられた時期があり、本邦でも胎児性軟骨異栄養症という病名が軟骨無形成症の同義語として普及した。しかし本疾患は胎児期だけの病気ではないこと、疾患の本態は軟骨のジストロフィーではないことなどから欧米ではchondrodystrophia faetalisという病名は用いられなくなった。1970年、世界の骨系統疾患の



正常

軟骨無形成症

専門家がパリで一堂に会し、1疾患1病名を原則とした骨系統疾患国際分類が制定された。それ以降、本疾患はachondroplasiaとして国際的に統一され、OMIM（Online Mendelian Inheritance in Man）でもachondroplasia（MIM#100800）は独立疾患として認知されている。日本語名としては軟骨無形成症が用いられるようになった。

軟骨無形成症とよく似た表現型を有するが明らかに軽症型の疾患として軟骨低形成症hypochondroplasia（MIM#146000）がある。軟骨無形成症と軟骨低形成症は対立遺伝子疾患であり（文献6）、骨系統疾患国際分類ではFGFR3グループに分類されているが、遺伝子の異常部位が異なるため互いに独立した疾患として認識されている（文献7）。同一家系内に両疾患が混在することはない。

軟骨無形成症と身体所見は似るがX線所見の全く異なる疾患として偽性軟骨無形成症pseudo-achondroplasia（MIM#177170）がある。この疾患の原因遺伝子はCOMP（Cartilage oligomeric matrix protein）であり、軟骨細胞の小胞体内に異常タンパクの蓄積を認める（文献8）。その病態はachondroplasiaとは全く異なる疾患である。



#### 4. 原因遺伝子

軟骨無形成症の原因遺伝子は4番染色体短腕(4p16.3)に存在するFGFR3(Fibroblast Growth Factor Receptor 3:線維芽細胞増殖因子の受容体3)である(文献9, 10)。患者の98%にFGFR3遺伝子の1138番目のヌクレオチドにG→A点変異が認められ、その結果FGFR3タンパクの380番目のグリシンがアルギニンに置換される変異が発生する(G380R変異)。軟骨無形成症の軽症型ともいえる軟骨低形成症はFGFR3のN540K変異により発生する(文献11)。FGFR3は軟骨細胞増殖のnegative regulatorと考えられており、G380R変異タンパクは細胞膜で2量体を形成することにより常にスイッチ・オンとなる(constitutively active)とされる。FGFR3の異常部位の違いで重症度が異なる機構はまだ解明されていない。FGFR3の遺伝子診断は信頼できるが保険適応とはなっておらず、特定の施設で研究レベルでの実施しか行われていないのが現状である。

#### 5. 障害

軟骨無形成症の患者は著しい低身長のため小児期から日常生活に様々な支障をきたす。学校では机や椅子に手足が届かず、トイレや手洗いにも不便がある。自動販売機に手が届かず銀行やホテルのカウンターも高すぎて届かない。身長140cmに満たない本疾患患者は改造車を持ち込まないと自動車の免許証が取得できない。現在のところ低身長だけでは身体障害者とは認定されないが何らかの配慮が必要である。

軟骨無形成症には低身長以外にも多くの医学的問題点がある。新生児期には大後頭孔狭窄に伴う睡眠時無呼吸が問題となり、幼児期にはアデノイドや滲出性中耳炎が、成人では変形性関節症や脊柱管狭窄に伴う四肢麻痺が問題となる。知能は正常であり生命予後は一般に良いが、社会生活や医療・福祉・教育の面で小児期から特別な配慮が必要な疾患である。

1. 安井夏生:先天性骨系統疾患。標準整形外科学253-271, 2008
2. Waller, D. K., Correa, A., Vo, T. M., Wang, Y.,

Hobbs, C., Langlois, P. H., Pearson, K., Romitti, P. A., Shaw, G. M., Hecht, J. T. The population-based prevalence of achondroplasia and thanatophoric dysplasia in selected regions of the US. *Am. J. Med. Genet.* vol. 146A, 2385-2389, 2008.

3. 立花克彦、諏訪城三、西山宗六、松田一郎 全国調査に基づいた軟骨無形成症患児の身長を検討。小児科診療8号(125)1363-1369, 1997

4. 鬼頭浩史。軟骨無形成症 骨系統疾患マニュアル(日本整形外科学会・小児整形外科委員会編)22-24, 2007

5. Chiari, H. Ueber familiaere Chondrodystrophia foetalis. *Muench. Med. Wschr.* vol. 60, 248-249, 1913.

6. McKusick, V. A., Kelly, T. E., Dorst, J. P. Observations suggesting allelism of the achondroplasia and hypochondroplasia genes. *J. Med. Genet.* vol. 10, 11-16, 1973.

7. Superti-Furga A, Unger S. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2006 revision. *Am J Med Genet* 143A: 1-18, 2007

8. Briggs MD, Hoffman SM, King LM, Olsen AS, Mohrenweiser H, Leroy JG, Mortier GR, Rimoin DL, Lachman RS, Gaines ES. et al. Pseudoachondroplasia and multiple epiphyseal dysplasia due to mutations in the cartilage oligomeric matrix protein gene. *Nat Genet.* 10: 330-6, 1995

9. Rousseau F, Bonaventure J, Legeai-Mallet L, Pelet A, Rozet JM, Maroteaux P, Le Merrer M, Munnich A. Mutations in the gene encoding fibroblast growth factor receptor-3 in achondroplasia. *Nature.* 1994 Sep 15;371(6494):252-4.

10. Shiang R, Thompson LM, Zhu YZ, Church DM, Fielder TJ, Bocian M, Winokur ST, Wasmuth JJ. Mutations in the transmembrane domain of FGFR3 cause the most common genetic form of dwarfism, achondroplasia. *Cell.* 29;78(2):335-42, 1994.

11. Bellus GA, McIntosh I, Smith EA, Aylsworth AS, Kaitila I, Horton WA, Greenhaw GA, Hecht JT, Francomano CA. A recurrent mutation in the tyrosine kinase domain of fibroblast growth factor receptor 3 causes hypochondroplasia. *Nat Genet.* 10(3):357-9, 1995.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

軟骨無形成症の臨床診断基準の作成

研究代表者：安井夏生（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部運動機能外科学 教授）

研究分担者：芳賀信彦（東京大学リハビリテーション科 教授）

松井好人（富山大学大学院医学薬学研究部（医学） 助教）

鬼頭浩史（名古屋大学大学院医学系研究科整形外科 講師）

奥住成晴（神奈川県立こども医療センター肢体不自由児施設 施設長）

**研究要旨** 軟骨無形成症の身体所見とX線所見から臨床診断規準を作成した。身体所見として含めるべき項目は①身長が正常の $-5SD$ 以下、②指極/身長比が $0.96$ 以下、③鞍鼻あり、④三尖手あり、X線所見として含めるべき項目は⑤腓骨長/脛骨長 $>1.1$ 、⑥大腿頸部長/転子間距離 $<0.8$ 、⑦椎弓根間距離 $L4/L1 <1.0$ 、⑧椎体後方陥凹（posterior scalloping）あり、⑨水平の臼蓋あり、である。以上の9項目を満たせば間違いなく軟骨無形成症と診断してよいと考える。

A. 研究目的

軟骨無形成症の表現型は比較的均質であり、骨系統疾患の専門家にとって診断は難しくない。しかし一般の整形外科医や小児科医にとって他の骨系統疾患との鑑別は必ずしも容易でない。FGFR3の遺伝子診断は信頼できるが保険適応となっておらず、特定の施設で研究レベルでの実施しか行われていないのが現状である。

本研究の目的は日常診療で誰もが使える軟骨無形成症の診断基準を作成することである。

B. 研究方法

研究代表者と研究分担者（以下班員）が軟骨無形成症患者の身体所見とX線所見を持ち寄り、診断規準として採用すべき項目につき検討した。目標を100例とし、乳幼児期、小児期、成人期にわけ身体所見と画像所見を定量的に解析した。また身体所見と画像所見から典型的軟骨無形成症と診断した症例と遺伝子診断まで確定した軟骨無形成症との臨床所見の差につき検討した。非典型例には順次遺伝子診断を追加した。また他の骨系統疾患との鑑別の目的でFGFR3以外の遺伝子検査も

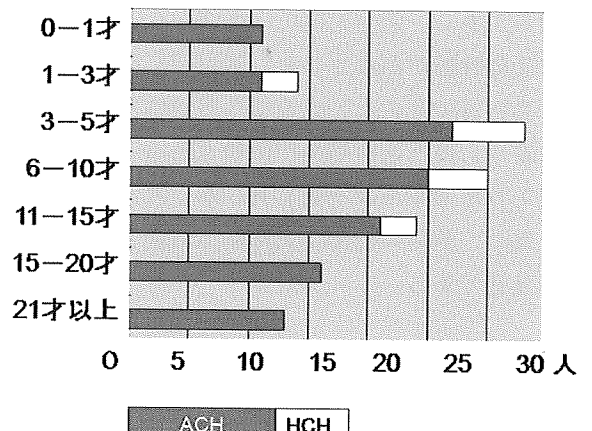
行った。

患者の画像やデータは匿名化をはかり専用のノートパソコンで管理する。研究に際しては個々の患者の同意（インフォームド・コンセント）を得た上で個人情報の守秘に十分留意した。本研究計画は徳島大学の倫理委員会に申請中である。

C. 研究結果

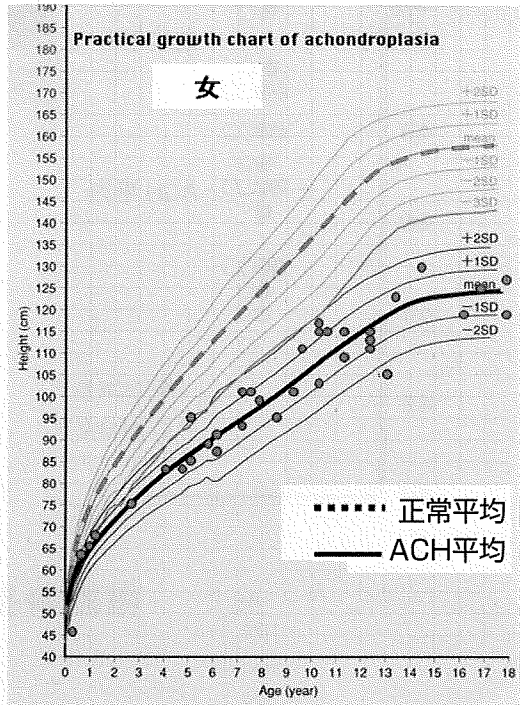
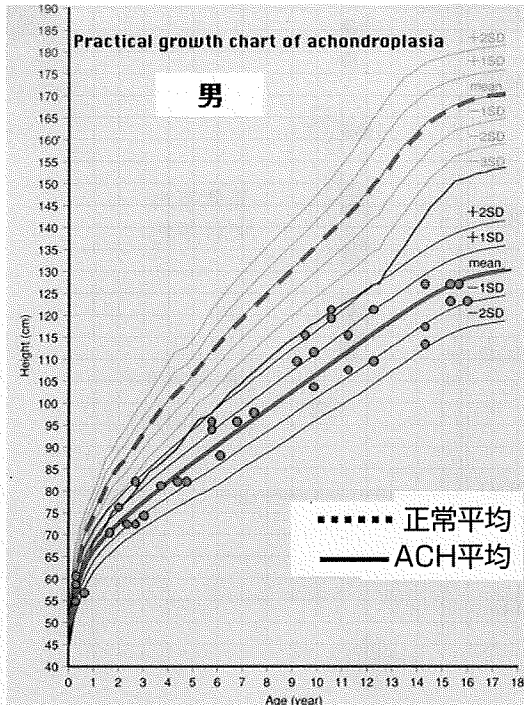
1. 調査対象

本研究で調査対象とした症例は軟骨無形成症：124例、軟骨低形成症：17例、その他の骨系



## 軟骨無形成症の成長曲線

立花克彦、諏訪城三、西山宗六、松田一郎・小児科診療 60: 1363-1369, 1997より改変



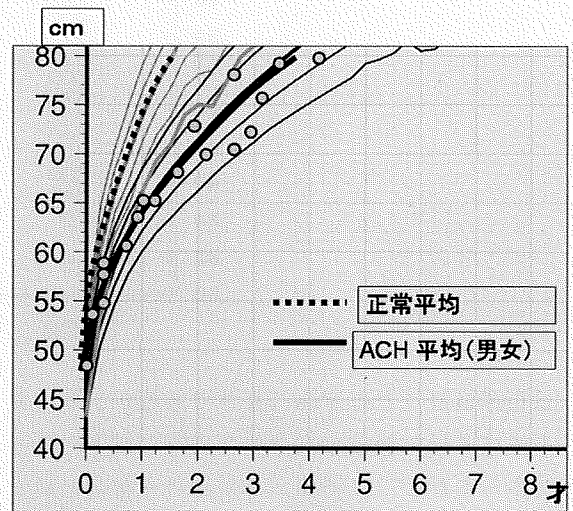
統疾患：20例、対照（正常者）：45例であった。それぞれの患者の年齢分布を図1に示す。軟骨無形成症のうちFGFR 3 遺伝子のG380R変異を確認されたものが30例、軟骨低形成症のうちFGFR 3 遺伝子のN540K変異が確認されたものが8例あった。その他の骨系統疾患で遺伝子異常まで確認したものは6例であった。

### 2. 調査項目

身体所見として身長、体重、指極、頭囲などを計測した。また鞍鼻、三尖手、肘伸展制限、腰椎前彎、などの有無を検討した。X線所見として大腿骨長と脛骨長比、脛骨・腓骨長比、腰椎椎弓根間距離、椎体高と前後径、骨盤の縦横径比、小骨盤腔の縦横径比、大腿骨頸部長と大小転子間距離の比などを測定した。また水平の白蓋や腰椎椎体後方の陥凹の有無などを検討した。

### 3. 身長

研究対象とした軟骨無形成症患者は正常者と比べ $-5SD$ - $9SD$ の著しい低身長を呈した。これは過去の軟骨無形成症の身長の検討（文献1）と男女ともよく一致した（図2）。

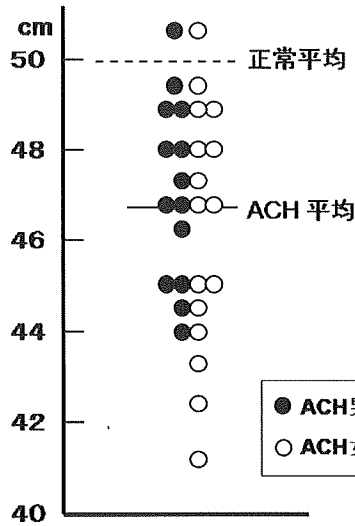


今回の調査で軟骨無形成症患者の出生時身長は正常児と比較してそれほど低くないものが多いことが明らかとなった（図3、4）。軟骨無形成症ではむしろ出生後の成長が著しく障害され、多くの患者は2歳までに $-5SD$ の低身長を呈するようになる。軟骨無形成症患者の出生時体重は正常児とほとんど変わらなかった。

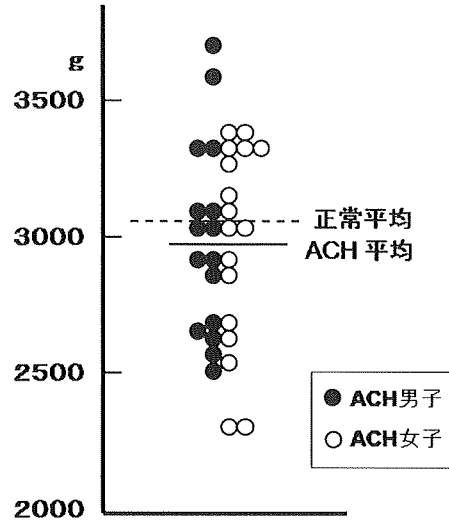
### 4. 指極/身長比

指極（arm span）とは両上肢を水平に伸ばしたときの左右の指先間の距離をいう。正常者で

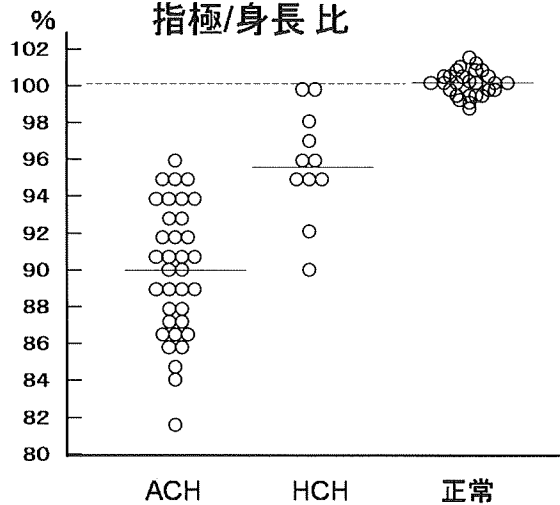
## 出生時身長



## 出生時体重



## 指極/身長比



は指極は身長とはほぼ同じ長さであるが、軟骨無形成症では指極は全例身長約96%以下の長さであった(図5)。指極/身長比は正常者と軟骨無形成症患者を区別する良い指標と考えられた。一方、軟骨低形成症では指極は正常者と軟骨無形成症患者の中間的な値を示した。個々の患者を比較すると軟骨低形成症患者の中には軟骨無形成症患者と変わらないほど指極/身長比の小さいものから、正常者に近いものまで様々であった。指極/身長比により軟骨無形成症を正常者と区別することは容易であるが、軟骨低形成症患者を軟骨無形成症患者や正常者と区別することは難しかった。

### 5. 頭囲

頭囲の拡大は軟骨無形成症の重要な身体的特

徴と考えられるが、今回の調査では患者の頭囲を測定したデータが十分なかったため、診断項目としての適否を検討することはできなかった。

### 6. 鞍鼻

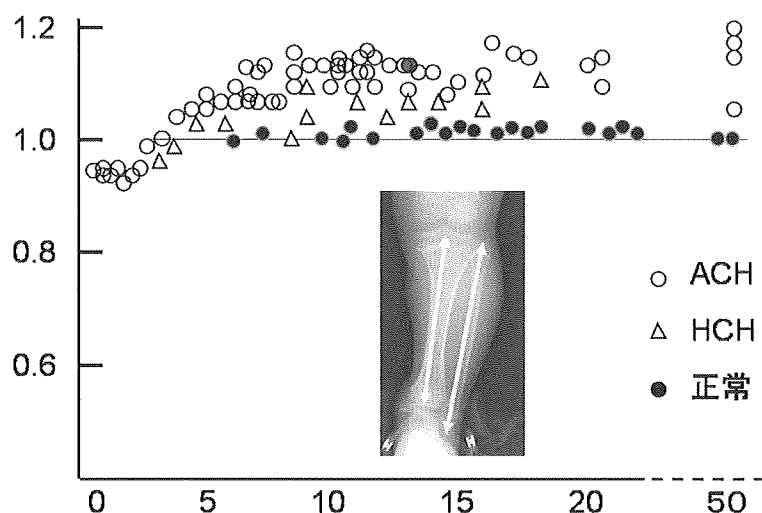
124例の軟骨無形成症患者のうち鞍鼻の有無につき調査できたものは67例であった。そのうち鞍鼻「あり」と判定されたものが63例(94.0%)、「なし」と判定されたものが1例(1.5%)、鞍鼻「±」と判定されたものが2例(3.0%)あった。軟骨低形成症と診断された17症例の中には鞍鼻を呈するものは1例もなかった。

### 7. 三尖手

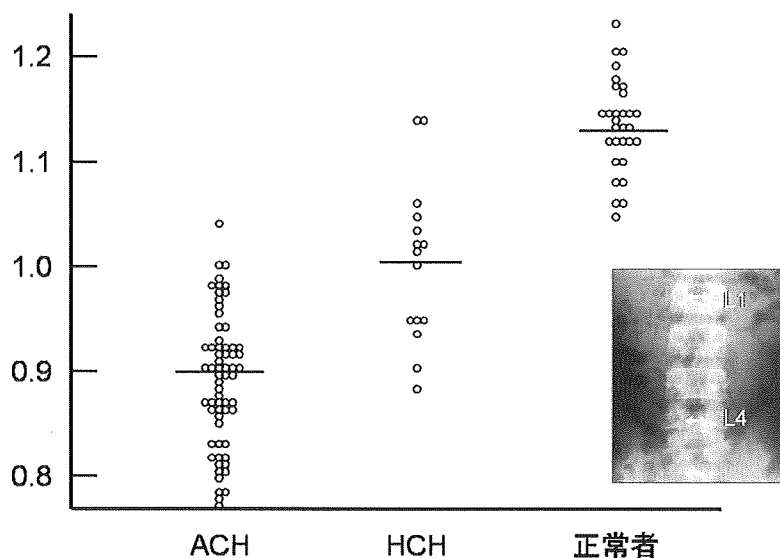
124例の軟骨無形成症患者のうち三尖手の有



### 腓骨長／脛骨長 : F/T ratio



### 腰椎椎弓根間距離 L4/L1比



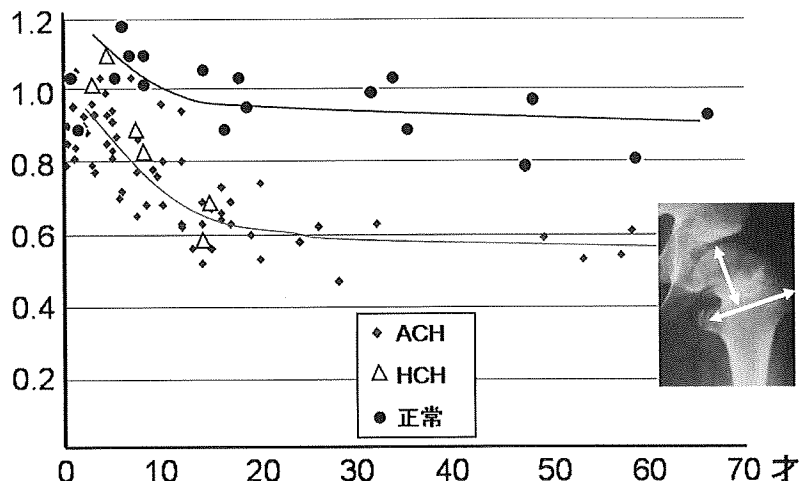
無につき調査できたものは67例である。そのうち三尖手「あり」とされたのは56例(83.6%)、「なし」と判定されたものが9例(13.4%)、三尖手「±」とされたものが2例(3.0%)であった。三尖手「なし」とされた9例中3例にFGFR3遺伝子検査が行われており、いずれもG380R変異が認められた(表3)。軟骨低形成症と診断された17症例の中には三尖手を呈するものは1例もなかった。

#### 8. 腓骨長／脛骨長

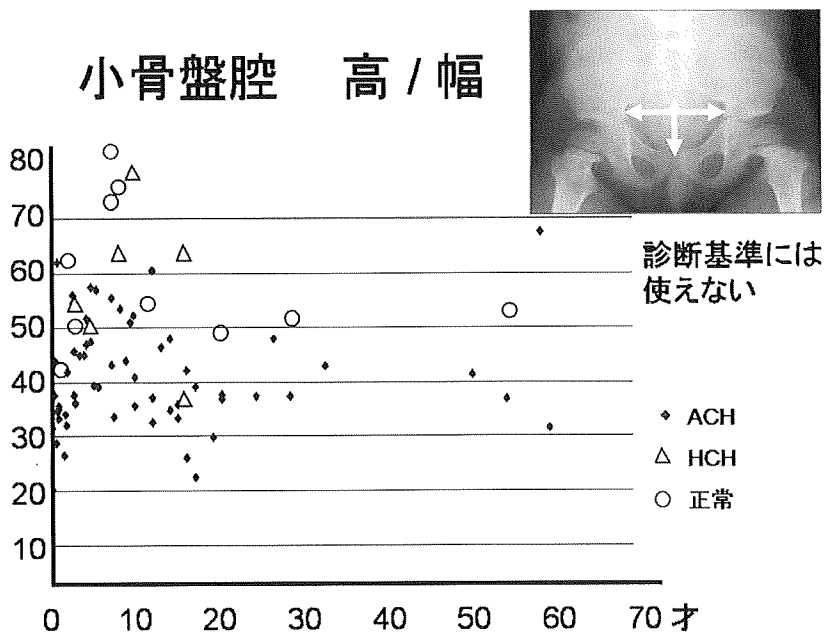
軟骨無形成症では脛骨に比べ腓骨が相対的に長いとされる。X線画像測定ツールを用いて実

測してみた結果を図6に示す。正常者では脛骨長と腓骨長はほぼ等しかった。5才以上の軟骨無形成症患者では腓骨長／脛骨長比は1.1以上を示すものが多かったが、2才以下の患者では腓骨長／脛骨長比は1.0以下を示した。これは腓骨の2次骨化中心(特に近位骨端核)の出現が脛骨よりも遅いため生じるX線計測上の問題であり、真の腓骨長／脛骨長比が年齢とともに変化しているものではないと考えられる。軟骨低形成症でも軟骨無形成症ほどではないが腓骨は脛骨に比し相対的に長い傾向にあった。

## 大腿骨頸部長 / 大小転子間距離



## 小骨盤腔 高 / 幅



### 9. 腰椎椎弓根間距離 (L4 / L1 比)

正常者では腰椎椎弓根間距離は上部腰椎よりも下部腰椎のほうが広い。軟骨無形成症では逆に下部腰椎のほうが上部腰椎よりも狭いのが特徴とされる。第1腰椎と第4腰椎の椎弓根間距離の比(L4 / L1 比)の計測結果を図7に示す。L4 / L1 比は正常者では平均1.12であったが軟骨無形成症では0.90と低かった。正常者と軟骨無形成症患者とのL4 / L1 比は重複が見られないほど明らかな差があったが、軟骨低形成症患者のL4 / L1 比は正常者とも軟骨無形成症患者とも重複がみられた。

### 10. 大腿骨頸部長 / 大小転子間距離

大腿骨頸部の短縮、よく発達した大小転子は軟骨無形成症のX線学的特徴のひとつである。そこで図8に示すように大腿骨頸部長 / 大小転子間距離を測定し軟骨無形成症の診断規準に加えることができるかどうかを検討した。正常人では大腿骨頸部長 / 大小転子間距離は0.8-1.2の間に分布した。軟骨無形成症では低年齢では正常者に近い値を示したが、大転子と小転子の骨端核出現後は0.8以下となり、その後も成長とともに0.6前後まで低下した。軟骨低形成症でも同様の傾向がみられた。

## 11. 小骨盤腔の高さ／幅

軟骨無形成症では大坐骨切痕が小さく切れ上がり、小骨盤腔はシャンペングラス様の形体を呈するとされる。このX線所見の特徴を定量化するため小骨盤腔の高さと幅を測定した(図9)。しかしこの測定値は正常人と軟骨無形成症患者、軟骨低形成症患者の間で明らかな差がみられず、診断項目として採用することはできないという結論に達した。

## 12. 水平白蓋の有無

水平白蓋の有無につき調査できたのは66例である。そのうち「あり」が53例(80.3%)、「なし」が7例(10.6%)、「±」と答えたものが6例(9.1%)あった。水平白蓋は小児期にはよく目立つが20才を超えた成人では9例中5例が「なし」と判定された。

## 13. 椎体後方の陥凹 (posterior scalloping) の有無

椎体後方の陥凹につき調査できたのは65例である。そのうち「あり」が61例(93.8%)、「なし」が4例(6.2%)、「±」と答えたものはなかった。

## D. 考察

### 1. 身体所見とX線所見

軟骨無形成症の身体所見とX線所見の解析により、本疾患の表現型をできるだけ定量的に評価した。その中で臨床診断規準として用いることができそうな身体所見4項目とX線所見5項目を表2に示す。臨床的に軟骨無形成症と診断された典型例の多くが9項目の全てを満たしていたが、遺伝子診断でFGFR3のG380R変異が確認された例でも全項目を満たしていないものが存在することがわかった。またX線計測は年齢の要素を考慮する必要があることがわかった。特に長管骨では骨端核の出現時期前後で測定値が変わることを考慮する必要がある。

### 2. 非定型例の解析

臨床的には軟骨無形成症と診断された症例でも上記診断項目を部分的に満たさない症例につき解析した結果を表3にまとめた。

### 3. 診断規準

上記診断項目を全て満たせば間違いなく軟骨無形成症と診断してよいと考える。正常者と軟骨無形成症の差は全ての項目で明らかである。他の骨系統疾患との鑑別、特に軟骨低形成症と

表2：診断規準に用いるべき項目

身体所見		X線所見	
身長<-5SD	100.0% (2才以上)	腓骨長/脛骨長>1.1	97.0% (10才以上)
		大腿頸部長/転子間距離<0.8	100% (10才以上)
指極/身長<0.96	100.0%	椎弓根間距離L4/L1<1.0	98.4%
鞍鼻あり	94.0%	椎体後方陥凹あり	93.8%
三尖手あり	83.6%	水平の白蓋あり	80.3%

表3：非定型例の解析

	年齢	性	FGFR3	身長	指極/身長	鞍鼻	三尖手	F/T	N/T	L4/L1	水平白蓋	椎体後面陥凹
1	0y0m	女	ND	43.0	ND	±	±	ND	ND	1.04	あり	あり
2	2y9m	男	ND	81.5	ND	あり	なし	0.97	0.96	ND	ND	ND
3	4y2m	男	G380R	77.4	0.95	なし	なし	ND	ND	ND	ND	ND
4	4y10m	女	G380R	80.9	ND	あり	あり	1.09	0.94	0.83	なし	あり
5	24y	女	G380R	148.0	ND	あり	なし	ND	0.58	0.91	±	あり
6	26y	女	ND	124.0	0.97	あり	あり	1.10	0.62	1.11	なし	あり
7	58y	男	G380R	138.2	ND	±	なし	1.06	0.61	0.82	なし	あり

症例5の身長は両下肢延長術施行後のもの

の鑑別が問題となるが、今回調査した軟骨低形成症患者には鞍鼻、三尖手を呈した例はなく、十分鑑別できると考えられる。X線計測では個々の項目で数字の上では軟骨無形成症と軟骨低形成症の間に重複や逆転が見られる場合がある。しかし身体所見と合わせて複数項目を比較すれば鑑別は可能である。軟骨低形成症には椎体後方の陥凹や水平の白蓋はみられない。この診断基準を用いても鑑別できない例には遺伝子診断を実施する必要がある。

## E. 結論

軟骨無形成症の身体所見とX線所見から臨床診断規準を作成した。身体所見として含めるべき項目は①身長が正常の $-5SD$ 以下、②指極/身長比が $0.96$ 以下、③鞍鼻あり、④三尖手あり、X線所見として含めるべき項目は⑤腓骨長/脛骨長 $>1.1$ 、⑥大腿頸部長/転子間距離 $<0.8$ 、⑦椎弓根間距離 $L4/L1 <1.0$ 、⑧椎体後方陥凹 (posterior scalloping) あり、⑨水平の白蓋あり、である。以上の9項目を満たせば間違いなく軟骨無形成症と診断してよいと考える。

1. 立花克彦、諏訪城三、西山宗六、松田一郎  
全国調査に基づいた軟骨無形成症患者の身長を検討。小児科診療 8号 (125) 1363-1369, 1997



# 研究成果の刊行に関する一覧

## 研究成果の刊行に関する一覧

### 研究代表者：安井夏生

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻 号	ページ	出版年
安井 夏生	骨系統疾患における 脚延長術と変形矯正	日本整形外科 学会雑誌	83(10)	803-807	2009

### 研究分担者：芳賀信彦

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻 号	ページ	出版年
芳賀 信彦	骨系統疾患における 診断の基本	整形外科	60(10)	1109-1113	2009
芳賀 信彦	骨系統疾患に対する マネジメントと国内の 協力体制	日本整形外科 学会雑誌	83(10)	793-796	2009
芳賀 信彦	小児整形外科疾患の 長期経過とリハビリ テーション	J Clin Rehabil	19(3)	210-215	2010

# 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

軟骨低形成症の疾患概念について

研究分担者 芳賀信彦 東京大学リハビリテーション科 教授

**研究要旨** 軟骨低形成症の疾患概念を明らかにすることを目的に、過去の報告から、定義、特徴、診断に関する情報を収集した。疾患概念は確立し、Hall & Sprangerによる診断基準が広く用いられているが妥当性の検討が不十分であった。また遺伝子変異との関係も一定の見解が得られておらず、特に軟骨無形成症との鑑別のためには、客観的な評価基準に基づく診断基準を作成する必要があると考えた。

## A. 研究目的

軟骨無形成症の臨床診断基準を作成するためには、同じFGFR 3 遺伝子変異をもつ類似疾患である軟骨低形成症との鑑別が大きな問題になる。本研究の目的は、軟骨低形成症の疾患概念を明らかにし、軟骨無形成症の臨床診断基準作成に役立つ情報を収集することである。

## B. 研究方法

軟骨低形成症に関する過去の医学書、インターネット上の医療情報、医学文献をレビューし、定義、特徴、診断に関する情報を収集した。

（倫理面での配慮）

本研究はレビュー研究であり、基本的には患者・被験者に対する倫理的配慮を必要とするものではない。但し、患者の写真等の公表が必要な場合は、個人が特定できないような処理を行った。

## C. 研究結果

### 1. 軟骨低形成症とは

軟骨低形成症（Online Mendelian Inheritance in Man: OMIM #146000）<sup>1)</sup> は、臨床的、X線学的に軟骨無形成症の軽症の表現型を示す疾患で、軟骨無形成症と同様、線維芽細胞増殖因子受容体3型（FGFR 3: Fibroblast Growth Factor receptor 3）の遺伝子変異により生じる疾患である<sup>2)</sup>。

軟骨低形成症（hypochondroplasia）という言葉が初めて用いられたのは、1961年Lamy & Maroteauxによるものであるが<sup>3)</sup>、1913年にRavenna<sup>4)</sup> によってchondrohypoplasiaとして報告されていた2例は軟骨低形成症であった可能性がある<sup>5)</sup>。その後、Kozlowski、Bealsにより、さらに症例が報告され、疾患概念が確立されてきた<sup>5-7)</sup>。

1994年に軟骨無形成症でFGFR 3 の膜貫通領域に遺伝子変異が報告されたのに続き、1995年に軟骨低形成症の患者14名中8名で、FGFR 3 のチロシンキナーゼ領域にN540Kの遺伝子変異が報告された<sup>8)</sup>。以後、N328I、I538V、N540S、T、K650N、Qの変異が報告され、最近ではHeuertzらが既報の変異のない25名中6名に他の遺伝子変異があったと報告している<sup>9)</sup>。

### 2. 医学書・インターネット情報による軟骨低形成症の特徴と診断

OMIMでは軟骨低形成症の特徴を、①骨盤は正常、②軟骨無形成症のような神経合併症は通常生じない、③脛骨の弯曲はなく、腓骨近位（遠位？）の延長もない、④頭部は正常、⑤軟骨無形成症と同様脊柱管は尾側に向かい狭くなる、⑥手指は短いが三叉手ではない、と記載している。

Sprangerらの教科書<sup>10)</sup> では、主たる臨床所見、X線所見を挙げているが（表1）、軟骨無形成症と明らかに異なる表現型は記載されていない。

Lachmanの教科書<sup>11)</sup> の記載の中で、頻度が高