

表1. Sprangerらの教科書による所見

<p><b>【主たる臨床所見】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○比較的体幹が長く四肢が短縮した低身長</li> <li>○頭蓋は正常またはやや大頭</li> <li>○腰椎前弯のわずかな増加と腹部の突出</li> <li>○肘伸展・前腕回外の制限</li> <li>○小児期のO脚</li> </ul>
<p><b>【主たるX線所見】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○腰椎で、椎弓根間距離の中等度狭小化、椎弓根前後径の短縮、椎体後面の陥凹</li> <li>○管状骨の短縮とsquaring</li> <li>○太くて短い大腿骨頸部</li> <li>○脛骨に比較して延長した腓骨遠位</li> <li>○ときに脳頭蓋の中等度拡大</li> </ul>

表2. Lachmanの教科書による所見

<p><b>【臨床所見】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○程度の様々な四肢短縮型低身長、がっしりした体格</li> <li>○前額部突出</li> <li>○太い手指・足趾</li> <li>○O脚</li> </ul>
<p><b>【X線所見】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○頭蓋はほぼ正常か中央部低形成</li> <li>○尾側に向かい狭くなる椎弓根間距離</li> <li>○長管骨：短く、骨幹部が太く見え、骨幹部部はflaring。尺骨は橈骨に比し短縮し、茎状突起が延長。腓骨遠位延長。太く短い大腿骨頸部。脛骨近位骨端はrectangular。</li> <li>○軽度から中等度の短指</li> </ul>

(頻度が高いまたは重要な所見を抽出)

いまは重要な所見として挙げられている臨床所見、X線所見でも(表2)、やはり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。

別の教科書におけるPauliの記載<sup>12)</sup>では、軟骨無形成症—重症の軟骨低形成症—軽症の軟骨低形成症—正常、には連続性があり、臨床所見、X線所見で軟骨無形成症と軟骨低形成症を鑑別するのは難しい、とされている。

### 3. 医学文献による軟骨低形成症の特徴と診断

Bealsは12例の軟骨低形成症の臨床所見、X線所見を表3のようにまとめた<sup>5)</sup>。詳細な記述であるが、症例数が少なく、客観的な基準に乏しい。

表3. Bealsの文献による所見

<p><b>【臨床所見】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○出生時身長は44.5~50.8cmで、学齢期までに低身長が明らかになる</li> <li>○6例の最終身長は130.08~147.30cm</li> <li>○アームスパン—身長、上節長/下節長は正常範囲を逸脱しないが、下肢短縮の傾向</li> <li>○頭蓋はrectangularで軽度frontal bossingの傾向があるが、頭囲と顔貌は正常</li> <li>○体幹はずっしりし、腰椎前弯、腹部突出</li> <li>○手足(の指?)は太いが変形なし</li> <li>○全身の関節弛緩が軽度あり</li> <li>○多くの患者で軽度の肘伸展・前腕回外制限</li> <li>○歩行開始時に内反膝があり、数年で軽快</li> <li>○軽度の踵内反</li> <li>○運動発達は全例正常、精神発達は2名で遅れ</li> </ul>
<p><b>【X線所見】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○長管骨骨幹端部の軽度flaringと骨端部のsquared-off appearance(膝で目立つ)</li> <li>○橈骨・上腕骨、脛骨・大腿骨の計測で(全例ではないが)軽度mesomelia</li> <li>○頭蓋骨は正常</li> <li>○腰椎の椎弓根間距離は軟骨無形成症ほど狭くないが、正常ほど広くない</li> <li>○腰椎の椎体後面は軽度陥凹</li> <li>○骨盤ではiliac flare正常、大きい(?)坐骨切痕、正常の白蓋、大腿骨頸部の短縮</li> <li>○腓骨遠位は延長し、足関節面は内反</li> <li>○距骨体部はやや平坦で、頸部はやや短縮</li> <li>○肘は正常だが、一部で軽度異形成</li> <li>○尺骨遠位の短縮、橈側への突出、茎状突起延長</li> <li>○成人で舟状骨waistは狭く、橈骨茎状突起はsharp</li> <li>○乳児期から幼児期までにX線の異常は現れず、腓骨遠位の延長、尺骨の短縮とflaring、腰椎椎体後面の陥凹が最も早く現れる</li> </ul>

初めて軟骨低形成症の診断基準を示したのはHall & Sprangerであり<sup>13)</sup>、39例を分析し、臨床所見としては外見(顔貌?)は正常だが非均衡型低身長の患者、大頭の有無は問わない、とした上で、表4に示すX線学的基準を示した。客観的な数値を用いた基準ではないが、所見の出現頻度に基づきprimary criteriaとsecondary criteriaを分けており、現在最も広く用いられている。Hall & Sprangerの基準を判断するには、最低限のX線写真として腰椎2方向、骨盤正面、下腿正面、手正面が必要ということになる。

PrinsterらはHall & Sprangerの診断基準のうち、彼らの論文で80%以上の出現率を示した8

表4. Hall & SprangerのX線学的診断基準

<p><b>【Primary Criteria】</b>                  ○腰椎椎弓根間距離は正常または狭小化*                  ○方形で短縮した腸骨*                  ○太く短い大腿骨頸部*                  ○骨幹端部の軽度flaringを伴う長管骨短縮*                  ○軽度から中等度の短指*</p>
<p><b>【Secondary Criteria】</b>                  ○椎弓根前後径の短縮*                  ○腰椎椎体後面の陥凹*                  ○長い腓骨遠位端*                  ○短い尺骨遠位端                  ○長い尺骨茎状突起</p>
<p><b>【Nonspecific radiological features】</b>                  ○椎体高の減少                  ○高い腰椎                  ○脛骨近位骨端がrectangular</p>

\*: Prinsterらの論文で用いられた所見

つの所見(表4の\*印)を用い、これらのうち3つ以上の出現を有意と取り、2名の放射線科医が21例の軟骨低形成症を診断した<sup>14)</sup>。その結果、2名の放射線科医がともに軟骨低形成症と診断したのは21名中10名で、全例で2名が一致した所見は、腰椎椎弓根間距離は正常または狭小化、腰椎椎体後面の陥凹、長い腓骨遠位端の3つであった。N540Kの遺伝子変異の有無でははっきりした差がなかった。

#### 4. 軟骨低形成症と genotype-phenotype

Ramaswamiらは臨床所見、X線所見より軟骨低形成症と診断した65例について、C1620A変異を認めた28例(HCH+)、C1620AorGを認めない37例(HCH-)に分け、G1138Aを認めた軟骨無形成症18例(ACH)と比較した<sup>15)</sup>。身長はHCH+とHCH-との間に有意差はなく、共にACHより有意に高かった。座高は有意差をもってACH > HCH+ > HCH-であった。下節長は逆に有意差をもってACH < HCH+ < HCH-であった。以上より軟骨無形成症は軟骨低形成症より特に下節長が短い、遺伝子変異のある軟骨低形成症では体幹も短く、遺伝子変異のない軟骨低形成症は均衡型低身長である、と述べている。

MatsuiらはG380R変異を確認した軟骨無形成症、N540K変異を確認した軟骨低形成症、正常

表5. Matsuiらの結果のまとめ

	ACH (G380R) n=28	HCH (N540K) n=8	Normal control n=30
身長(SD)	-5.3±1.2 ns	-4.2±1.5	
指極比	90.4±3.6	< 96.9±2.4	
IPD ratio (L1/L4)	1.18±0.10	> 1.02±0.09	> 0.89±0.05
Fibula/tibia ratio	1.12±0.03	> 1.07±0.03	> 1.01±0.02
Pelvic index	0.42±0.03	> 0.37±0.04 ns	0.37±0.03

対照群の身体計測値、X線計測値を比較し、表5のような結果を得た<sup>16)</sup>。X線計測値として、L1/L4の椎弓根間距離比、腓骨長/脛骨長比率、Pelvic index(左右の涙痕間距離を骨盤幅で除したもの)を用いることにより、椎弓根間距離の減少、腓骨の延長、方形で短縮した腸骨、の所見が軟骨低形成症では軟骨無形成症よりも軽度であることを客観的に示した。しかし、軟骨無形成症と軟骨低形成症には表現型がオーバーラップする例外が存在するとも述べている。

#### D. 考察

軟骨低形成症は確立された疾患概念であるが、診断基準としてはHall & Sprangerによるものが広く用いられている。しかしPrinsterらが示しているようにその妥当性は十分に検討されていない。特にFGFR3遺伝子の変異が軟骨無形成症、軟骨低形成症で明らかになり、既知の遺伝子変異を認める軟骨低形成症、既知の変異を認めないが臨床的に軟骨低形成症と診断できる例、について、軟骨無形成症、正常対照群との比較が試みられてきた。しかしこれに関しても一定の見解は得られておらず、今後は特に軟骨無形成症、軟骨低形成症の鑑別のため、Matsuiらが報告しているような客観的な評価法に基づく判断基準の作成が必要である。

#### E. 結論

軟骨低形成症の疾患概念について、過去の報告

を検討した。Hall & Sprangerによる診断基準が広く用いられているが、その妥当性の検討が不十分であり、特に遺伝子変異との関係も含めて、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。

#### 【参考文献等】

- 1) Hypochondroplasia; HCH. Available from OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=146000> (cited 2010 April 2)
- 2) Francomano CA: Hypochondroplasia. Available from GeneReviews URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=hypochondroplasia> (cited 2010 April 2)
- 3) Lamy M, Maroteaux P: Les Chondrodystrophies Genotypiques. Paris: L'Expansion Scientifique Francaise, p26, 1961.
- 4) Ravenna F: Achondroplasia et chondrohypoplasie. contribution clinique. N Iconog Salpatriere 26: 157-184, 1913.
- 5) Beals RK: Hypochondroplasia: a report of five kindreds. J Bone Joint Surg Am 51: 728-736, 1969.
- 6) Kozlowski K, Zychowicz C: Hypochondroplasia. Fortschr a d Geb d Roentgenstr 100: 529-535, 1964.
- 7) Kozlowski K: Hypochondroplasia. Polish Rev Radiol and Nucl Med 29: 450-459, 1965.
- 8) Bellus GA, et al: A recurrent mutation in the tyrosine kinase domain of fibroblast growth factor receptor 3 causes hypochondroplasia. Nature Genet 10: 357-359, 1995.
- 9) Heuertz S, et al: Novel FGFR 3 mutations creating cysteine residues in the extracellular domain of the receptor cause achondroplasia or severe forms of hypochondroplasia. Europ J Hum Genet 14: 1240-1247, 2006.
- 10) Spranger JW, Brill PW, Poznanski A: *Bone Dysplasias* 2nd ed. 2002.
- 11) Lachman RS: *Taybi and Lachman's Radiology of Syndromes, Metabolic Disorders, and Skeletal Dysplasias* 5th ed. 2007.
- 12) Pauli RM: Hypochondroplasia. In *Management of Genetic Syndromes*, 2nd ed. (Cassidy SB,

Allanson JE, eds) 2005.

- 13) Hall BD, Spranger J: Hypochondroplasia-clinical and radiological aspects in 39 cases. Radiology 133: 95-100, 1979.
- 14) Prinster C, Del Maschio M, Beluffi G, et al: Diagnosis of hypochondroplasia-the role of radiological interpretation. Pediatr Radiol 31: 203-208, 2001.
- 15) Ramaswami U, Rumsby G, Hindmarsh PC, et al: Genotype and phenotype in hypochondroplasia. J Pediatr 133: 99-102, 1998.
- 16) Matsui Y, Yasui N, Kimura T, et al.: Genotype phenotype correlation in achondroplasia and hypochondroplasia. J Bone Joint Surg Br 80: 1052-1056, 1998.

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 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.
- 2) 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. 日整会誌 83 (10) : 793-796, 2009.
- 3) 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.

##### 2. 学会発表

- 1) 芳賀信彦、小崎慶介、滝川一晴: 骨系統疾患における医療と教育の連携. 第82回日本整形外科学会学術集会(シンポジウム「肢体不自由児療育における医療と教育の連携」)、2009.5.14-17、福岡。

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

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

FGFR3変異遺伝子の発現機序について

研究分担者 松井 好人 富山大学大学院医学薬学研究部（医学） 助教

A. 研究目的

軟骨無形成症の原因として同定されたFGFR 3 遺伝子の変異が疾患の表現型を発現するに至る分子機構を理解すること。

B. 研究方法

われわれはこれまでに、日本人の軟骨無形成症患者においてもFGFR 3 遺伝子のG380R変異が高率にみつかることや、日本人の軟骨低形成症患者の半数近くにFGFR 3 遺伝子のN540K変異がみつかることを報告してきた (Matsui et al., J Orthop Sci 1996)。自験例において遺伝子診断を実施して、軟骨無形成症と軟骨低形成症の遺伝子型と表現型を解析したところ、身体的特徴としては低身長程度、ならびに指極と身長比（四肢短縮の程度を反映すると考えられる）が、X線上は第4腰椎と第1腰椎の椎弓根間距離比（尾側ほど顕著になる脊柱管狭窄の程度を反映する）、ならびに腓骨長と脛骨長の比（下腿のO脚変形を部分的に反映しうる）などが、両者と健常者との区別には有用であることが判明したが、軟骨無形成症の軽症例と軟骨低形成症の重症例の鑑別は困難であることがわかった (Matsui et al., J Bone Joint Surg [Br] 1998)。今回、厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）により多施設共同研究を組織して軟骨無形成症の臨床診断基準の作成するにあたり、FGFR 3 遺伝子の変異が疾患の表現型を発現するに至る分子機構の基盤を理解するため、文献を網羅的に検索することによって、上記に関する現時点における共通の理解を評価・検討した。

C. 研究結果

FGFR 3はFGFRファミリー（FGFR 1- 4）のメンバーで、膜貫通型のFGF（主なりガンドはFGF2,4,9,18）受容体である。骨格系では成長軟骨の増殖層と前肥大層に局在し、骨格系以外では消化器、副腎、神経、生殖器系において発現が知られている。FGFR 3は細胞外に3つの免疫グロブリン様ドメインと細胞内に2つのチロシンリン酸化ドメインを持ち、軟骨無形成症でみつかるとは細胞膜を貫通する領域（膜貫通ドメイン）に集中しているのに対して、軟骨低形成症でみつかるとはチロシンリン酸化ドメインに局在する。成長軟骨におけるFGFR 3シグナルは、リガンドが細胞外の免疫グロブリン様ドメインに結合することによって、モノマーが膜上を移動してダイマーを形成することに始まる。その結果、細胞内チロシンリン酸化活性が上昇するため、自己リン酸化されたチロシンにシグナル伝達物質が集積して、MAPK、STAT 1、PLC $\gamma$ 、AKT/PKBの活性化に至る。例えば成長軟骨に発現が知られているCNP（C型ナトリウム利尿ペプチド）は、MAPK経路に拮抗することがわかっているため、MAPK経路の活性化による細胞外マトリックス合成、軟骨細胞の増殖や最終分化の抑制に拮抗しうると考えられる。

成長軟骨では、変異FGFR 3は細胞内ドメインのチロシン残基の自己リン酸化を亢進させ、上記のシグナル伝達経路を介して細胞の増殖に抑制的に作用するものと考えられている。軟骨無形成症で膜貫通ドメインにみつかるとはG380R変異は、変異FGFR 3の形成するダイマーを安定化させることで、変異FGFR 3の自己リン酸化を促進するし、軟骨低形成症でチロシンリン酸化ドメインにみつかるとはN540K変異は、変異FGFR 3の自己リン酸化

活性そのものを促進することが、それぞれ分子生物学的手法を用いた基礎研究により示されている。他方、成長軟骨以外における変異FGFR 3は、細胞内ドメインのチロシン残基の自己リン酸化の亢進を介して、上記のシグナル伝達経路を通じて細胞の増殖を促進することが、例えばがんなどの研究において、やはり分子生物学的手法を用いた基礎研究により示されている。

FGFR 3の変異に関連した癌の治療において、阻害薬剤や中和抗体を用いたFGFR 3シグナルの抑制が注目され、一定の成果をあげている。一方では、前述したCNPシグナルをリコンビナントCNPの投与やCNPの抑制性受容体であるNPR-Cを阻害することで活性化し、FGFR 3シグナルに拮抗することも試みられてきた。これらの知見を、軟骨無形成症や軟骨低形成症に応用するには至っていないのが現状であるが、それには以下の2つが治療開発上の問題点となっている。ひとつには、軟骨組織特有の細胞外マトリックスは無血管、稠密で強く負に荷電していることから、これに囲まれた軟骨細胞への薬剤配達方法の問題であり、もうひとつは出生から骨格成長の終了まで長期にわたる治療期間の問題である。

#### D. 考察

軟骨無形成症は四肢短縮型低身長を呈する骨系統疾患の代表で、約2万出生に1人の割合で発生するとされることから、理論的には全国で約6000人の患者がいると推定される。短い手足に大きな頭蓋、独特の顔貌を呈するが、知能は正常であり生命予後は良い。成人身長は120-130cmと低く、社会生活や医療、福祉、教育の面で特別な配慮が必要である。本研究班は軟骨無形成症の臨床診断基準を策定することを目標に活動してきたが、FGFR 3の遺伝子変異がどのような機序で成長障害をきたすのかについてはいまだ不明な点が多く残されていることが明らかになった。例えば、軟骨無形成症患者の成長軟骨では肥大軟骨細胞のアポトーシスが観察されるが、現在の変異FGFR 3の発現機序の理解だけでは説明に無理があると思われる。今後、われわれ臨床医と基礎医学研究者がより緊密な連携体制を確立して、軟骨無形成症のより詳細な表現型を十分に説明しうるFGFR 3

変異の分子機構を明らかにしていく中で、本疾患の病態が細胞レベル、分子レベルで解き明かされ、ひいては本質的な治療法の開発に結びつくものと考えた。

#### E. 結論

今回の研究により、軟骨無形成症におけるFGFR 3遺伝子の変異が疾患の表現型を発現するに至る分子機構解明の現状を理解できた。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Matsui Y, Michigami T, Tachikawa K, Yamazaki M, Kawabata H, Nishimura G. Czech dysplasia occurring in a Japanese family. *Am J Med Genet Part A* 149A: 2285-2289, 2009.
- 2) Kubo T, Matsui Y, Naka N, Araki N, Goto T, Yukata K, Endo K, Yasui N, Myoui A, Kawabata H, Yoshikawa H, Ueda T. Expression of HMGA 2-LPP and LPP-HMGA 2 fusion genes in lipoma: Identification of a novel type of LPP-HMGA 2 transcript in four cases. *Anticancer Res* 29:2357-2360, 2009.
- 3) Takagi R, Kawabata H, Matsui Y. Thumb polydactyly with symphalangism in young children. *J Hand Surg B* 34E:800-804, 2009.
- 4) Fukazawa H, Kawabata H, Matsui Y. Mirror foot: treatment of three cases and review of the literature. *J Children's Orthop* 3: 277-82, 2009.
- 5) Yukata K, Matsui Y, Shukunami C, Hirohashi N, Ohtani O, Kimura T, Hiraki Y, Yasui N. Differential expression of Tenomodulin and Chondromodulin-1 at the insertion site of the tendon reflects a phenotypic transition of the resident cells. *Tissue Cell* 42: 116-120, 2010.

- 6) Kubo T, Matsui Y, Naka N, Araki N, Myoui A, Endo K, Yasui N, Ohtani O, Suzuki K, Kimura T, Yoshikawa H, Ueda T. Specificity of fusion genes in adipocytic tumors. *Anticancer Res* 30: 661-664, 2010.
- 7) Kim O-H, Nishimura G, Song H-R, Matsui Y, Sakazume S, Yamada M, Narumi Y, Alanay Y, Unger S, Cho T-J, Park SS, Ikegawa S, Meinecke P, Superti-Furga A. A Variant of Desbuquois Dysplasia Characterized by Advanced Carpal Bone Age, Short Metacarpals, and Elongated Phalanges: Report of Seven Cases. *Am J Med Genet Part A* 152A: 875-885, 2010.
- 8) Yukata K, Kubo T, Matsui Y, Koizumi T, Takata S, Yasui N. Nonunion of capitulum femoral physal fracture with a large metaphyseal fragment-A case report-. *J Orthop Trauma*: in press.
- 9) Takahashi M, Kawasaki Y, Matsui Y, Yasui N. Fragmental bone transport in conjunction with acute shortening followed by gradual lengthening for a failed infected non-union of the tibia. *J Orthop Sci*: in press.
- 10) 松井好人. Scheie症候群. 小児の症候群 小児科診療 第72巻増刊号 診断と治療社 東京 361, 2009.
- 11) 松井好人, 川端秀彦, 西村玄, 池川志郎, 三宅敦, 道上敏美, 田村太資, 杉田淳, 中長優子. Desbuquois dysplasiaの軽症例と思われた1例. 第20回日本整形外科学会骨系統疾患研究会記録集: 35-36, 2009.
- 3) Matsui Y, Michigami T, Kawabata H, Kimura T, Ohtani O, Nishimura G. Czech dysplasia occurring in a Japanese family. 56th Annual meeting of the Orthopaedic research Society (New Orleans, Mar, 2010) .
- 4) Matsui Y, Kubo T, Naka N, Araki N, Myoui A, Endo K, Yasui N, Ohtani O, Suzuki K, Kimura T, Yoshikawa H, Ueda T. Specificity of the fusion genes in adipocytic tumors. 56th Annual meeting of the Orthopaedic research Society (New Orleans, Mar, 2010) .
- 5) 松井好人, 川端秀彦, 田村太資, 杉田淳, 中長優子, 中山雅弘, 西川正則. 病的骨折で発症した胸骨の軟骨性過誤腫. 第42回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 (平成21年7月 横浜) .
- 6) 松井好人, 川端秀彦, 亀ヶ谷真琴, 西須孝, 杉田淳, 田村太資. 大腿骨頭すべり症 (重症例)の治療経験. 第20回日本小児整形外科学会 (平成22年12月 松山) .
- 7) 松井好人, 道上敏美, 川端秀彦, 木村友厚, 大谷修, 西村玄. 両外反膝を呈した Czech dysplasiaの日本人家系. 第21回日本整形外科学会骨系統疾患研究会 (平成22年12月 松山) .

#### H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

- |           |     |
|-----------|-----|
| 1. 特許取得   | なし。 |
| 2. 実用新案登録 | なし。 |
| 3. その他    | なし。 |

#### 2. 学会発表

- 1) Matsui Y, Michigami T, Kawabata H, Kimura T, Ohtani O, Nishimura G. Czech dysplasia occurring in a Japanese family. Gordon Research Conference: Cartilage Biology and Pathology (Les Diablerets, Switzerland, June, 2009).
- 2) Matsui Y, Michigami T, Kawabata H, Kimura T, Ohtani O, Nishimura G. Czech dysplasia occurring in a Japanese family. Gordon Research Conference: Collagen (New London, NH, Jul, 2009) .

## 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

研究分担者 鬼頭 浩史 名古屋大学大学院医学系研究科整形外科 講師

**研究要旨** 軟骨無形成症の臨床診断基準を作成するために、診断基準に含めるべきX線所見につき検討した。軟骨無形成症45例（男21例、女24例）に対し、上下肢、骨盤および脊椎のX線よりさまざまな項目を測定し、それぞれを健常者と比較して診断基準となりうる軟骨無形成症に特有のX線所見を検討した。その結果、軟骨無形成症では腓骨長／脛骨長比、第4腰椎と第1腰椎との椎弓根間距離比（L4／L1比）、大腿骨頸部長／転子間距離比、腰椎側面像でのscallopingの有無、および学童期以下における水平白蓋の有無が診断基準となり得ると思われた。

### A. 研究目的

軟骨無形成症は低身長、特徴的な顔貌、特異姿勢（腰椎前弯の増強）などを特徴とする比較的頻度の高い骨系統疾患で<sup>1</sup>、線維芽細胞増殖因子受容体3（fibroblast growth factor receptor 3 : FGFR 3）の活性型変異により発症する<sup>2,3</sup>。骨成長が障害されることによる解剖学的な異常により、低身長だけでなく水頭症や大後頭孔狭窄、脊柱管狭窄など多彩な症状を呈することがあるので<sup>4,5</sup>、正確な診断は重要である。FGFR 3に変異のhot spotがあるため、遺伝子診断は比較的容易ではあるが<sup>6</sup>、実際には臨床所見およびX線所見（特に専門医によるX線読影に頼ることが多い）に基づいて診断されることが多いのが現状である。

本研究では、軟骨無形成症におけるX線所見を詳細に検討し、診断基準に含めるべき所見を確立することを目的とする。

### B. 研究方法

軟骨無形成症患者45例（男21例、女24例）および健常者45例を対象とした。両下肢正面、骨盤正面、両上肢正面、両手正面、脊柱正面、側面のレントゲンを撮影し、次のような項目に関してX線学的に測定し、年齢をマッチした健常者と比較した。

調査項目：大腿骨長、脛骨長、腓骨長、骨盤高、骨盤幅、小骨盤腔高、小骨盤腔幅、大腿骨頸部長、転子間距離、水平白蓋の有無、上腕長、橈骨長、尺骨長、中手骨長、基節骨長、中節骨長、末節骨長、第4腰椎および第1腰椎の椎弓根間距離、第3腰椎高および幅、椎体scallopingの有無、楔状椎体の有無、および亀背の有無。

なお、上肢、下肢、手では両側を測定し、平均値を算出した。また、同一症例の経時的な所見についても合わせて検討した。

### C. 研究結果

年齢により骨端部の骨化状況が変化するため測定困難な項目も認めしたが、各測定値を詳細に検討したところ、下記のような項目が健常者との差を認めた。

#### 1. 腓骨長／脛骨長比（図1）

学童期以降では、軟骨無形成症では腓骨が相対的に長く、腓骨長／脛骨長比が1.1以上となるのに対し、健常者ではおおむね1.0前後であった。乳幼児期では腓骨骨端の骨化が不十分なため、X線計測と腓骨の正確な長さとの間に差異を認めるものと思われた。

#### 2. L4／L1比（図2）

脊椎正面像における第4腰椎と第1腰椎の椎弓根間距離の比をL4／L1比とすると、健常者

ではすべてL4/L1比が1.0以上となるのに対し、軟骨無形成症ではすべての症例で1.0以下であった。すなわち、軟骨無形成症では第4腰椎の椎弓根間距離が第1腰椎のそれより小さくなることが明らかとなり、この項目は年齢による影響を認めなかった。

### 3. 大腿骨頸部長/転子間距離比 (図3)

軟骨無形成症では、ほとんどの症例で大腿骨頸部長/転子間距離比が1.0以下であり、健常者に比べ小さい傾向にあった。特に0.8以下となる症例が多かった。すなわち、軟骨無形成症では大腿骨頸部の短縮が明らかであった。しかし、大転子および小転子の骨化、大腿骨近位骨端核の骨化が出現しない低年齢ではこの項目は測定困難であり、また健常者も同様であるが、年齢とともに数値が小さくなる傾向があるため年齢を考慮する必要がある。

### 4. 椎体後方のscalloping (図4)

軟骨無形成症では1歳以下の2例を除くすべての症例で腰椎側面像における椎体後方のscallopingを認めた。健常者では明らかなscallopingを認めるものは極めて稀であるため、この項目は幼児期以降の軟骨無形成症における特徴的な所見といえる。

### 5. 水平臼蓋 (図5)

学童期以前の軟骨無形成症では、ほとんどの症例において明らかな水平臼蓋を認めた。しかし、年齢が上がるにつれて水平臼蓋を示すものの割合は少なくなる傾向にあった。

## D. 考察

本研究の結果、診断基準に含めるべきX線所見としては腓骨長/脛骨長比、L4/L1比、大腿骨頸部長/転子間距離比、椎体後方のscalloping、および水平臼蓋などが候補に挙げられる。しかし、低年齢では骨端(脛骨、腓骨や大腿骨転子部、大腿骨頭など)の骨化が未出現あるいは不十分なため、軟骨成分を含めた正確な骨格の評価は困難で、腓骨長/脛骨長比や大腿骨頸部長/転子間距離比は診断基準となり得ない。また、椎体後方のscallopingは1歳以下では認められず、また水平臼蓋も年齢が上がるにつれて明らかでなくなる傾向があるため、これらの測定に際しては年齢を考慮

する必要がある。

特に新生児期および乳児期における診断においては、上述のような項目には限界がある。この時期における軟骨無形成症のX線所見としては、坐骨切痕の著しい狭小化および三尖臼蓋、大腿骨近位部の骨透亮像などが特徴的であり(図6)、骨盤正面X線の読影が有用である<sup>7</sup>。また、管状骨では骨幹端部の拡大およびcuppingをしばしば認める。本研究では新生児期、乳児期の症例数が少なく、これらX線所見が診断基準に適切かどうかの評価はできなかったため、今後の研究課題である。

軟骨無形成症では前頭部の突出、鼻根部の陥凹や、殿部の後方への突出などの特徴的な顔貌および姿勢を呈する。それらを現すX線所見としては、頭部の前後径/左右径の比、仙骨前傾度(腰仙角やsacral inclination)などが挙げられる。確かに測定できる範囲では仙骨前傾は著明で、診断基準になり得るかもしれない。しかし、上述のような指標について正確に測定可能なX線の数に限りがあったため、今回はそれらの検討はできなかった。

健常者との比較ではこれまでに述べてきたようなX線所見に明らかな差を認めたが、他の骨系統疾患、特にallelic diseaseである軟骨低形成症との比較は充分ではない<sup>8,9</sup>。軟骨低形成症は軽症例から軟骨無形成症に類似するやや重症例まで臨床的に幅があり<sup>10</sup>、確定診断は遺伝子解析にゆだねることとなる。今後、遺伝子解析で確定された軟骨低形成症とのX線所見を比較することが必要である。

## E. 結論

詳細なX線計測の結果、軟骨無形成症では腓骨が脛骨に比して長く、腰椎椎弓根間距離が尾側にいくにつれて小さくなり、大腿骨頸部長が転子部に比して短縮しており、腰椎椎体のscallopingを認め、水平臼蓋を示すものが多かった。すなわち、腓骨長/脛骨長比、第4腰椎と第1腰椎との椎弓根間距離比(L4/L1比)、大腿骨頸部長/転子間距離比、腰椎側面像でのscallopingの有無、および学童期以下における水平臼蓋の有無が診断基準となり得る可能性がある。



図1：腓骨長／脛骨長比 A/B

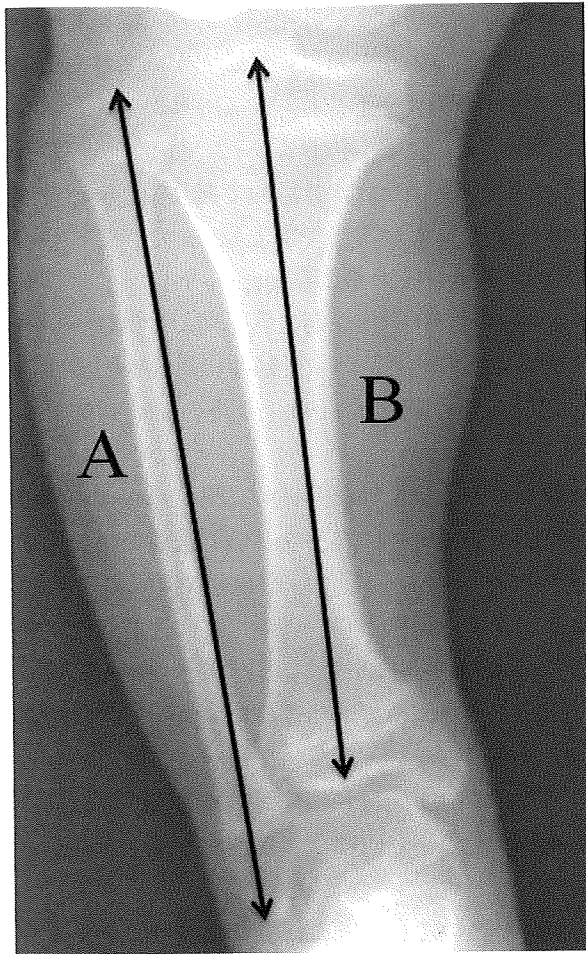


図3：大腿骨頸部長／転子間距離比 A/B

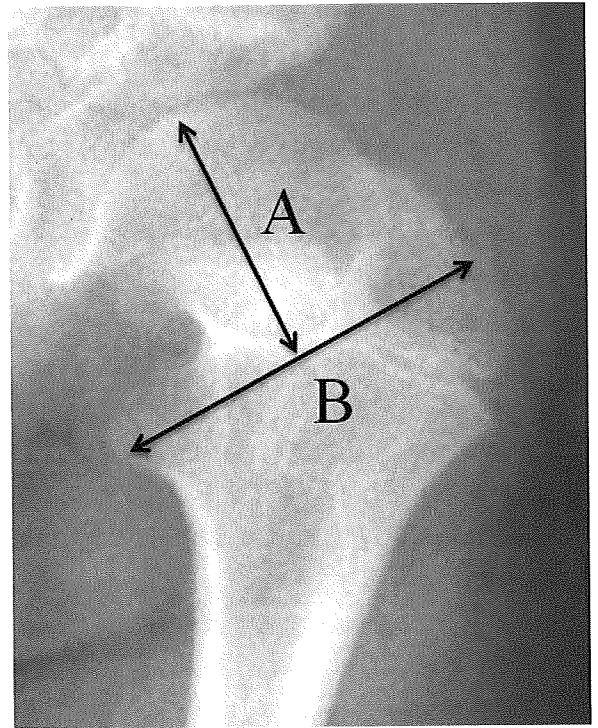


図2：L4/L1比

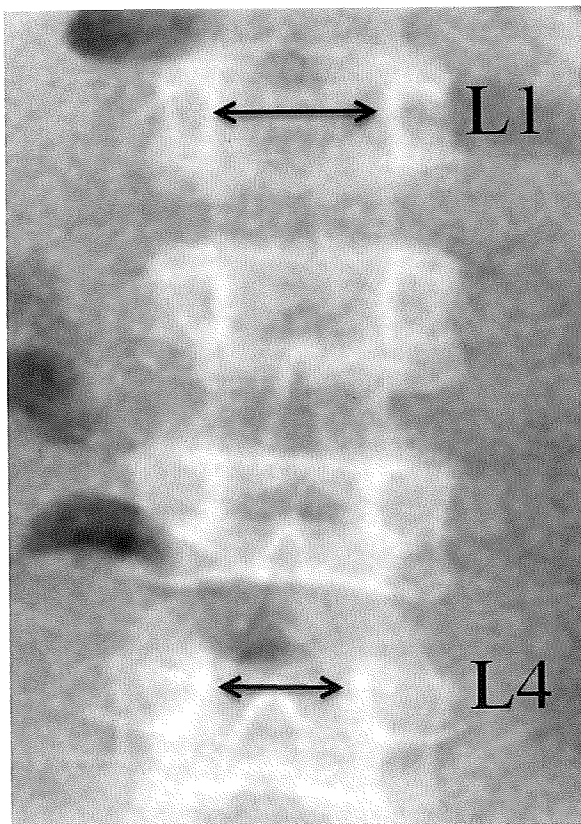


図4：腰椎椎体後方のscalloping

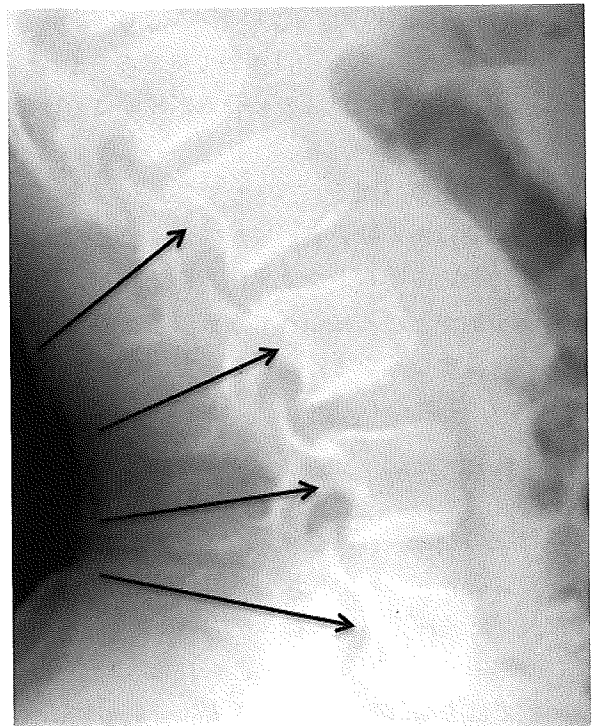


図5：水平白蓋

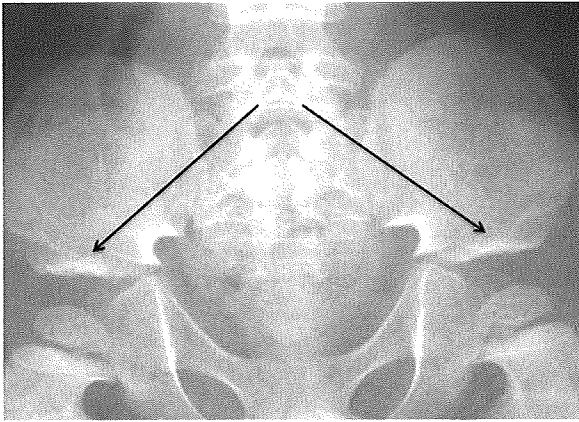
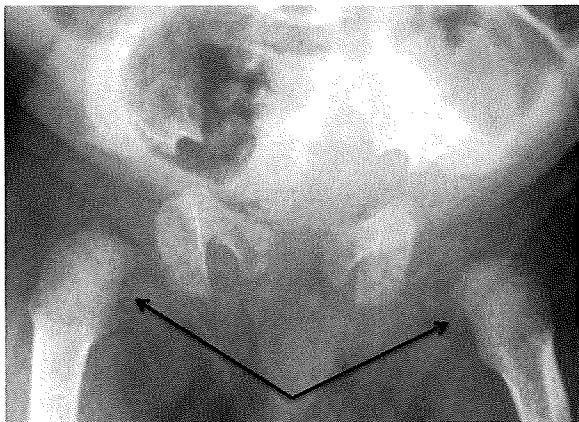


図6：大腿骨近位部の骨透亮像



## F. 文献

1. Waller DK, Correa A, Tuan M Vo, et al. The population-based prevalence of achondroplasia and thanatophoric dysplasia in selected regions of the US. *Am J Med Genet* 146A : 2385-2389, 2008
2. Rousseau F, Bonaventure J, Legeai-Mallet L, et al. Mutations in the gene encoding fibroblast growth factor receptor- 3 in achondroplasia. *Nature* 371 : 252-254, 1994
3. ShiangR, Thompson LM, Zhu YZ, et al. Mutations in the transmembrane domain of FGFR 3 cause the most common genetic form of dwarfism, achondroplasia. *Cell* 7 : 335-342, 1994
4. Hunter AGW, Bankier A, Rogers JG, et al.

Medical complications of achondroplasia: a multicentre patient review. *J Med Genet* 35 : 705-712, 1998

5. Takamine Y, Kitoh H, Ito H, et al. Patellar dislocation in achondroplasia. *J Pediatr Orthop (B)* 17 : 47-49, 2008
6. Kitoh H, Nogami H, Yamada Y et al. Identification of mutations in the gene encoding the fibroblast growth factor receptor 3 in Japanese patients with achondroplasia. *Cong Anom* 35 : 231-234, 1995
7. 西村 玄. Family of achondroplasia. 骨系統疾患X線アトラスー遺伝性骨疾患の鑑別診断-. 医学書院 35-39, 1993
8. Bellus GA, McIntosh I, Snith EA, et al. A recurrent mutation in the tyrosine kinase domain of fibroblast growth factor receptor 3 causes hypochondroplasia. *Nat Genet* 10:357-359, 1995
9. Kitoh H, Yamada Y, Goto H, et al. A common mutation in the tyrosine kinase domain of the fibroblast growth factor receptor 3 gene in two Japanese patients with hypochondroplasia. *Cong Anom* 36:257-261, 1996
10. Rousseau F, Bonaventure J, Legeai-Mallet L, et al. Clinical and genetic heterogeneity in hypochondroplasia. *J Med Genet* 33:749-752, 1996

## G. 研究発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 診断基準に含めるべき身体所見について

研究分担者 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長

**研究要旨** 軟骨無形成症の診断において、身体の外観的な所見のうち決定的な項目はあるのか、従来漠然と捉えられてきた所見を、より決定的なものにすることができるのか、について検討した。軟骨無形成症126例の身体所見について検討し、顔貌における鞍鼻、肘の伸展障害がほぼ全例で見られた。一方、軟骨低形成症では見られなかったことは、鑑別点として有力である。今後は、それぞれの所見についての数量化を行うことが重要である。

### A. 研究目的

軟骨無形成症の診断において、身体の外観的な所見のうち決定的な項目はあるのか、従来漠然と捉えられてきた所見を、より決定的なものにすることができるのか、について検討することを目的とした。

### B. 研究方法

- 1) 軟骨無形成症および軟骨低形成症について、分担研究者への受診症例を集計し、顔貌、四肢や体幹の形態、関節可動域を含むいくつかの身体所見について検討した。
- 2) 従来おもな成書で説明されてきた身体的所見について比較検討した。
  - ① 従来汎用されてきた成書である *Fairbank: Atlas of General Affections of the Skeleton*<sup>1)</sup>、および *Tachdjian: Pediatric Orthopaedics*<sup>2)</sup> の2つから軟骨無形成症の身体所見を抽出し、それぞれの所見について成書ごとの一致、不一致を検討した。
  - ② 軟骨低形成症との鑑別診断項目について、従来汎用されてきた成書から抽出し、診断決定に重要か否か検討した。

### C. 研究結果

- 1) 分担研究者への受診症例における身体所見

軟骨無形成症は126例であり、男性は65例、女性61例で、観察時年齢はそれぞれ平均10.5±11.5才（0.1-58才）、10.5±9.4才（0-53才）であった。

男子では、出生時の身長は44~51cm（n=13、平均47.3±2.1cm）、出生時体重は2504~3785g（n=16、平均3003±376g）であった。身長に対するarm span（指極）の比は87~96%（n=13、平均88.6±3.1%）であった。trident hand（三尖手）は記載があった31例中、有り25例、無し4例（判定不可2例）であった。鞍鼻は記載があった30例中、有り27例、無し1例（判定不可2例）であった。

女子では、出生時の身長は41~51cm（n=16、平均45.7±2.5cm）、出生時体重は2315~3455g（n=17、平均2976±377g）であった。身長に対するarm span（指極）の比は81~96%（n=15、平均90.6±4.0%）であった。trident hand（三尖手）は記載があった25例中、有り20例、無し3例（判定不可2例）であった。鞍鼻は記載があった26例中、有り25例、無し0例（判定不可1例）であった。

軟骨低形成症は18例であり、男性は11例、女性4例で、観察時年齢はそれぞれ平均10.1±3.9才（3.2-15才）、12.5±5.3才（7-18才）であった。

男子では、出生時の身長は、記載のあった3例はいずれも49cm、出生時体重は2652~3298g（n=3、平均3070±362g）であった。身長に対

するarm span (指極)の比は95~100% (n=5、平均97.6±2.3%)であった。trident hand (三尖手)は記載があった9例中、有り0例、無し8例(判定不可1例)であった。鞍鼻は記載があった6例中、全例無しであった。

女子では、出生時の身長体重は記載あり1例でそれぞれ49cm、2830gであった。身長に対するarm span (指極)の比は95~98% (n=3、平均96.3±1.5%)であった。trident hand (三尖手)および鞍鼻は記載があった3例全例で無しであった。

## 2) 従来おもな成書で説明されてきた身体的所見について比較検討した。

①Fairbank's Atlas of General Affections of the Skeleton<sup>1)</sup>、Tachdjian's Pediatric Orthopaedics<sup>2)</sup>の2つの成書から軟骨無形成症の身体所見を抽出し比較した。

全体像~体幹では(表1)、四肢短縮型の低身長、鞍鼻などは共通の所見として述べられている。Fairbank<sup>1)</sup>では“well known”として腰椎前彎を強調する。

四肢では(表2)、近位肢節の短縮、三尖手は共通である。Tachdjian<sup>2)</sup>では、肘関節の屈曲拘縮については“may be”と表現している。また脛骨の短縮度が腓骨よりも強い点が強調されている。

②軟骨低形成症の診断所見について、従来汎用されてきた成書から軟骨無形成症との相違点を抽出した。

Tachdjian<sup>2)</sup>では「重症度のスペクトラムは広い」、「低身長はあまり著明でない」としながら、発育完了時の身長として118-165cmと、非常に小さな例も含めたようである。

頭蓋・顔面では、軽度の前頭部突出、顔面中央部の低形成を示す例が多く、trident hand (三尖手)は認められないとする意見がある<sup>3)</sup>。

また、rhizomelia (近位肢節短縮)は軽度、前額-鼻根部、三尖手、肘可動域制限は著明でないとする記載もある<sup>4)</sup>。

## D. 考察

軟骨無形成症の身体所見は、顔貌その他におい

て、かなり特徴的と信じられている。その特徴を明確に表現できれば診断基準が作れそうだが、問題はそれらの特徴を客観的に表現できるか否かが問題となる。

顔貌について、「鼻根部の陥凹」、「鞍鼻」などについて、従来は主観的に有り無しで判定されてきたが、横顔を写真撮影するなどで数量的に表現することは可能である(図)。軟骨低形成症との鑑別では、むしろ数量化が必要と考えられる。今後の研究で検討することになろう。

肘の伸展障害はほぼ全例に見られ、程度の例はあるものの、角度まで表現せずにより無しで判定可能だろう。手指の形態のうち三尖手は、手の置き方で変化しやすいので、判定基準にはしにくい。

軟骨無形成症の身体所見として、低身長の程度を前提に、これらの顔貌や肘の局所所見を組み合わせた項目を診断基準に挙げることができると考える。

軟骨無形成症と軟骨低形成症との鑑別については、軟骨低形成症の、とくに遺伝子異常を確認できた症例が少ないことから容易ではない。身体所見やX線所見を数量的に表現することによって、両者の鑑別が確かなものになるだろうが、より正確には遺伝子異常を確認できた症例間の比較を行う必要がある。次の段階の研究課題となる。

## E. 結論

軟骨無形成症の身体的所見にかかわる診断基準としては、低身長の程度を前提に、顔貌や肘の局所所見を組み合わせた項目を挙げる。軟骨低形成症との鑑別については、遺伝子異常を確認できた症例間の比較を行うことが重要である。

### 【参考文献等】

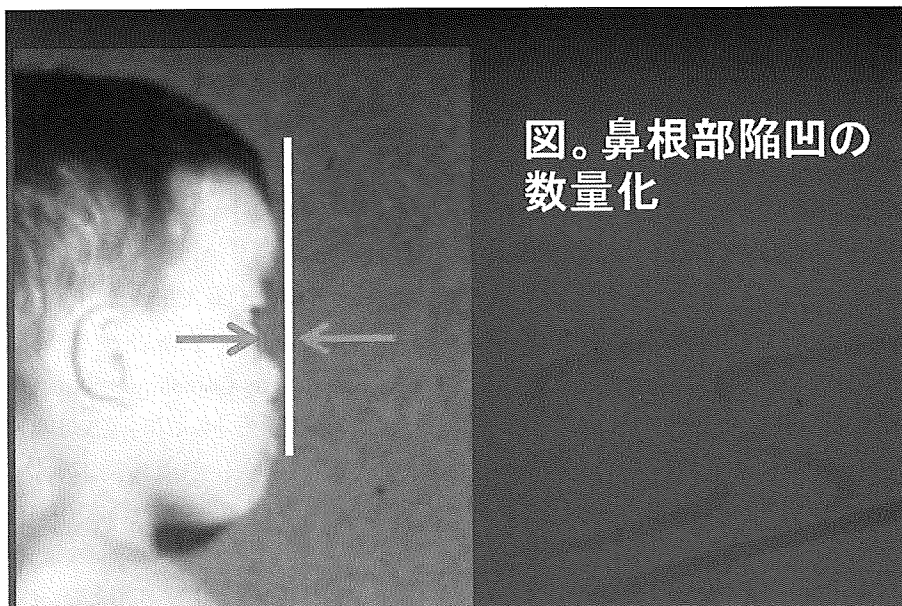
- 1) Fairbank's Atlas of General Affections of the Skeleton - 2<sup>nd</sup> ed. Churchill Livingstone.
- 2) Tachdjian's Pediatric Orthopaedics. - 3<sup>rd</sup> ed. W.B. Saunders Company.
- 3) 西村玄 著:「骨系統疾患X線アトラス」(医学書院)
- 4) 樋口周久、中瀬尚長:軟骨低形成症。「最新整形外科学体系」21巻、pp105-108 (中山書店)

表1. Achondroplasiaの身体所見-1

	Fairbank	Tachdjian
身長	short limbed dwarf※1	short stature※2 131cm, 124cm
体幹:四肢		trunk height ≒ normal
体幹:下肢		midpoint: 胸骨下縁
体幹概形	lumbar lordosis※1	
顔貌	bulging forehead※1	head large(hydroceph)
前額	prominent frontal area	frontal bossing
鼻根	depressed nasal bridge	depressed nasal bridge
顎		small maxilla < mandible
	※1 "well known"	※2: "most striking"

表2. Achondroplasiaの身体所見-2

	Fairbank	Tachdjian
肩-上腕	short (proximal segment) finger tip → iliac crest	"rhizomelic" finger tip → great. troch.
肘	lack of full elbow extens.	flex.contr. (may be)※
手・指	podgy with short fingers	short and broad starfish hand
	trident	trident
下肢 形態	short, bowing	"rhizomelic", may be bowed in varus
股-大腿	hip flexion contracture	
膝-下腿		short tibia < fibula
		※: radial head dislocation



図。鼻根部陥凹の  
数量化

