

Table 1 Radiological features in individuals evaluated for the *COL1A1* p.Arg1014Cys mutation

Family no.	Pedigree no.	p.Arg1014Cys	Sex	Onset	Hyperostosis									
					Femur	Tibia	Fibula	Humerus	Radius	Ulna	Clavicle	Mandible	Ribs	
A ^a	II-1	+	F	3 months	R/L	R	R	–	R	R	–	–	–	
	II-2	+	F	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	
	II-3	+	M	2 years	L	R	–	–	–	–	–	–	–	
	I-2	+	F	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	
B ^a	III-1	–	F	1 month	+	+	+	–	–	–	–	–	–	
	III-2	–	M	months	+	+	+	–	–	–	–	–	–	
	III-3	–	F	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	
	II-2	–	F	3 years	+	+	+	–	–	–	–	–	–	
Australia [4, 9]	II-1	+	F	3 weeks	+	R/L	+	+	+	+	+	+	–	
	II-2	+	F	2 weeks	+	+	+	+	R/L	R/L	+	+	–	
Thai [19]	I-3	+	M	/	–	R/L	–	–	R/L	–	–	–	+	
	II-2	+	M	0 month	–	R/L	/	–	R/L	/	–	–	–	
	II-7	+	M	/	–	–	–	–	–	–	–	–	+	
	II-11	+	F	S	–	R	/	–	–	–	–	–	–	
	III-15	+	F	11 days	–	R/L	–	–	–	–	–	–	–	
	III-3	–	F	/	–	–	–	–	+	/	–	–	–	
Korea A [3]	II-1	+	M	2 months	R	R/L	–	–	R/L	R	–	+	–	
Korea B [3]	II-1	+	M	9 months	–	R/L	–	–	–	–	–	+	–	
	II-2	+	F	4 months	R	R/L	–	–	R/L	R/L	–	+	–	
Korea C [3]	II-1	+	F	1 month	–	–	L	–	R/L	–	–	+	–	
Korea D [3]	II-1	+	F	2 months	–	R/L	–	–	R	–	–	+	–	
	I-1	–	M	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	
	I-2	+	F	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	
Korea E [3]	II-2	+	M	0 month	–	R/L	–	–	–	–	–	–	–	
	I-1	+	M	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	
	I-2	–	F	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	
France [11]	Pt	+	M	0 day	+	+	+	+	–	–	–	+	+	
India [15]	Pt	+	M	3 months	R/L	R/L	–	–	–	–	–	–	–	
Italy [2]	VI-1	+	F	14 days	+	+	–	–	+	+	–	/	/	
	VII-2	+	M	2 months	–	+	+	–	+	+	–	/	/	
	V-2	+	M	15 days	–	+	+	–	–	–	–	/	/	
	VI-4	+	F	2 months	–	+	+	+	+	+	–	/	/	
	VII-3	+	M	10 days	–	+	+	–	+	+	–	/	/	
	V-5	+	M	20 days	+	+	–	+	+	+	+	/	/	
	IV-11	+	M	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
	VI-11	+	M	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	
	V-3	+	M	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	

F female, M male, /no data available, R right, L left, + presence of the common mutation or clinical signs, – absence of the common mutation or clinical signs, S soon after birth

^a Families presented on this paper

Mutational analysis of *COL1A1* and *COL2A2*

The mutation analysis was approved by the ethics committees of Osaka University Graduate School of Medicine and Keio University School of Medicine, and informed consent was obtained from the proband and family members for the

analysis of the *COL1A1* and *COL2A2* genes. Genomic DNA was extracted from peripheral blood by using the QuickGene-810 and QuickGene DNA whole blood kit (FUJIFILM Corporation, Tokyo, Japan) according to the manufacturer's instructions. We analyzed the previously reported mutation in *COL1A1* by digestion of the purified polymerase chain

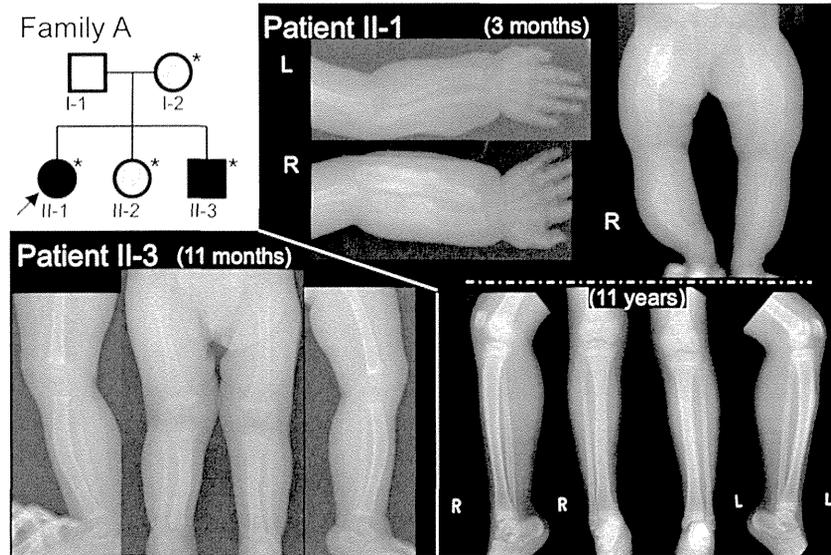


Fig. 1 Left upper panel shows the pedigree of family A (*COL1A1* mutation positive). Black symbol, affected individual; white symbols, no symptoms according to history; gray symbols, mutation-positive, but healthy family members; asterisk, mutation-positive individual. The arrow indicates proband of family A. Right upper panel (II-1 at the age

of 3 months): cortical bone thickness of the right radius, right ulna, both femora, and the right tibia. Right lower panel (II-1 at the age of 11 years): mild deformity of the legs. Left lower panel (II-3 at the age of 11 months): mild deformity of both tibiae

reaction (PCR) product with HypCH4IV [10]. In family B, we analyzed all coding exons and flanking introns of *COL1A1* and *COL1A2* by PCR and direct sequencing.

Results

Dual-energy X-ray absorptiometry analysis

Mutation

The bone mineral density (BMD) Z score or T score of the lumbar spine for L₂₋₄ was determined by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA; Discovery A, Hologic).

The proband of family A had the common heterozygous p.Arg1014Cys mutation in *COL1A1*, as did her affected younger brother. In addition, her mother and younger sister also carry the same mutation, but they have had no history of soft tissue swelling and bone deformity. They also have no

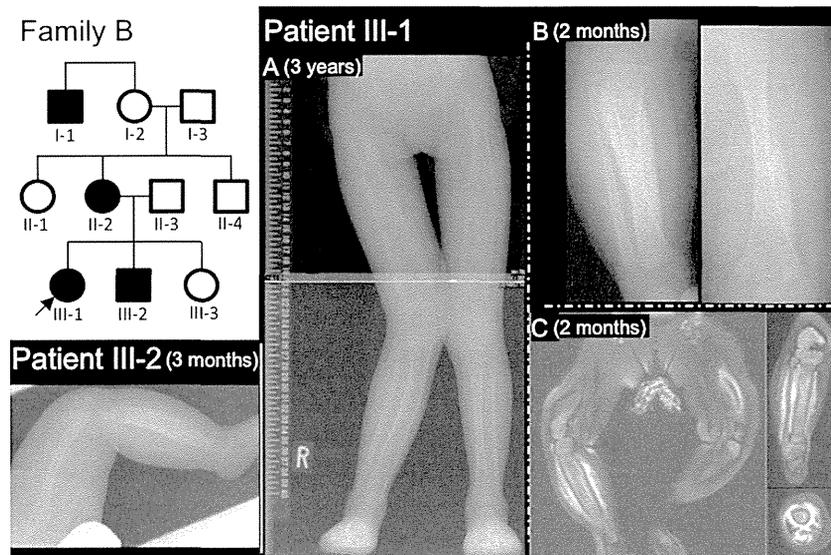


Fig. 2 Left upper panel shows the pedigree of family B (mutation negative). Black symbol, affected individual; white symbols, no symptoms according to history. The arrow indicates the proband of family B. Right panel: a (III-1 at the age of 3 years) bone deformity of both femora and the right tibia, b (III-1 at the age of 2 months) cortical bone thickness of the

right tibia and swelling of the surrounding soft tissues, and c (III-1 at the age of 2 months) MRIs (fat-saturated T2-weighted images) revealing large lesions in the surrounding soft tissues and bone marrow with increased signal intensity on lower legs. Left lower panel (III-2 at the age of 3 months): cortical bone thickness of left lower leg

evidence of either joint laxity or soft skin. Her healthy father could not be examined.

The three patients in family B had no detectable mutation in either *COL1A1* or *COL2A2*. Exome sequencing was not feasible in this family.

BMD

The proband of family A showed a BMD of 0.852 g/cm² of L2–L4 (Z score +0.3) at the age of 12 years. Her mother, who has regular menstrual cycles, had a L2–L4 and total hip BMD of 1.096 g/cm² (Tscore +0.8) and 0.990 g/cm² (Tscore +1.2), respectively, at the age of 36 years.

The mother (II-2) of family B, who also has regular menstrual cycles, had L2–L4 BMD of 1.138 g/cm² (Tscore +1.1) at the age of 40 years.

Discussion

We found the common *COL1A1* mutation, p.Arg1014Cys, in the proband of family A (II-1) and the younger brother (II-3) who both presented with clinical and radiographic findings consistent with Caffey disease, whereas the same mutation was detected in her mother (I-2) who was asymptomatic and with normal radiological findings. Furthermore, her sister (II-2) who had no signs or symptoms suggesting this disease had also the same mutation. This family indicates rather low penetrance of Caffey disease as has been reported previously [3, 9, 10]. Gensure et al. reported that only 79 % of the family members with this mutation had signs or symptoms of Caffey disease [10]. Although the precise mechanism has yet to be elucidated, it is likely that an additional genetic or environmental condition is required for the manifestation of the disease. Likewise, the factor(s) contributing to the recurrence of the disease is unknown [1]. However, it is most likely that the p.Arg1014Cys substitution in *COL1A1* is linked to Caffey disease because several familial cases have been reported to have this mutation (Table 1). In the “osteogenesis imperfecta & Ehlers-Danlos syndrome variant databases” [6], this mutation was not found in patients with osteogenesis imperfecta or healthy subjects.

No mutations in *COL1A1* or *COL1A2* were identified in the patients of family B. However, bone lesions consistent with the diagnosis of familial Caffey disease were found in the femora, tibiae, and fibulae of the affected individuals in family B (Table 1). Thus, there can be considerable overlap between familial cases with and without the *COL1A1* mutation (Table 1). Since we could not identify a novel mutation in *COL1A1* or *COL1A2*, it appears likely that another heterozygous mutation in an as-of-yet unknown gene is responsible for the affected members of family B and possibly other cases of Caffey disease, too, either infantile or prenatal forms. This is strong

evidence that similar phenotypic findings can be caused by different mutations. Exome analysis may be necessary to identify the responsible gene, although relatively low penetrance and few family members may prevent identification.

Increased T2-weighted images in patient II-1 of family B reflected increased water content consistent with edema surrounding the hyperostotic cortical bone and bone marrow [17, 18]. Although the pathogenesis of Caffey disease remains unclear, this edema suggested inflammatory events in the soft connective tissues surrounding the affected bone and bone marrow [11]. Inflammatory cytokines including prostaglandin E may stimulate periosteal reaction, although we did not examine inflammatory cytokines in our patients.

Bone mineral density of patients with Caffey disease has been reported in only one patient [20]; however, the relation between bone mineral density and the p.Arg1014Cys mutation has not been investigated. The patients in family A, the girls and their asymptomatic mother, had normal bone mineral density. In addition, the mother of family B who was symptomatic during childhood and does not carry the common mutation also had normal bone mineral density. These results suggest that Caffey disease, regardless of the p.Arg1014Cys mutation, is not associated with alterations in bone strength.

In conclusion, we obtained further evidence for genetic heterogeneity of Caffey disease and demonstrated normal bone mineral density in adult patients with this disease.

Acknowledgments This study was supported in part by grants-in-aid from the Ministry of Health, Labour, and Welfare (KH20Q007a-1) of Japan.

Conflict of interest All the authors do not have anything to declare.

References

- Borochowitz Z, Gozal D, Misselevitch I, Aunallah J, Boss JH (1991) Familial Caffey's disease and late recurrence in a child. *Clin Genet* 40:329–335. doi:10.1111/j.1399-0004.1991.tb03104.x
- Ceruti-Mainardi P, Venturi G, Spunton M, Favaron E, Zignani M, Provera S, Dallapiccola B (2007) Infantile cortical hyperostosis and *COL1A1* mutation in four generations. *Eur J Pediatr* 170:1385–1390. doi:10.1007/s00431-011-1463-0
- Cho TJ, Moon HJ, Cho DY, Park MS, Lee DY, Yoo WJ, Chung CY, Choi IH (2008) The c.3040C>T mutation in *COL1A1* is recurrent in Korean patients with infantile cortical hyperostosis (Caffey disease). *J Hum Genet* 53:947–949. doi:10.1007/s10038-008-0328-5
- Couper RT, McPhee A, Morris L (2001) Indomethacin treatment of infantile cortical periostosis in twins. *J Paediatr Child Health* 37:305–308. doi:10.1046/j.1440-1754.2001.00633.x
- Cundy T (2012) Recent advances in osteogenesis imperfecta. *Calcif Tissue Int* 90:439–449. doi:10.1007/s00223-012-9588-3
- Dalgleish R (1997) The human type I collagen mutation database. *Nucleic Acids Research* 25:181–187. <http://www.le.ac.uk/genetics/collagen/index.html>
- Dutta S, Jain N, Bhattacharya A et al (2005) Infantile cortical hyperostosis. *Indian Pediatr* 42:64–66

8. Estes K, Nowicki M, Bishop P (2007) Cortical hyperostosis secondary to prostaglandin E1 therapy. *J Pediatr* 151:441. doi:10.1016/j.jpeds.2007.02.066
9. Fried K, Manor A, Pajewski M, Starinsky R, Vure E (1981) Autosomal dominant inheritance with incomplete penetrance of Caffey disease (infantile cortical hyperostosis). *Clin Genet* 19:271–274. doi:10.1111/j.1399-0004.1981.tb00708.x
10. Gensure RC, Mäkitie O, Barclay C, Chan C, Depalma SR, Bastepe M, Abuzahra H, Couper R, Mundlos S, Sillence D (2005) A novel *COL1A1* mutation in infantile cortical hyperostosis (Caffey disease) expands the spectrum of collagen-related disorders. *J Clin Invest* 115:1250–1257. doi:10.1172/JCI200522760
11. Glorieux FH (2005) Caffey disease: an unlikely collagenopathy. *J Clin Invest* 115:1142–1144. doi:10.1172/JCI25148
12. Kamoun-Goldrat A, Martinovic J, Saada J, Sonigo-Cohen P, Razavi F, Munnich A, Merrer ML (2008) Prenatal cortical hyperostosis with *COL1A1* gene mutation. *Am J Med Genet A* 146A:1920–1824. doi:10.1002/ajmg.a.32351
13. Kamoun-Goldrat A, le Merrer M (2008) Infantile cortical hyperostosis (Caffey disease): a review. *J Oral Maxillofac Surg* 66:2145–2150. doi:10.1016/j.joms.2007.09.007
14. Katz DS, Eller DJ, Bergman G, Blankenberg FG (1997) Caffey's disease of the scapula: CT and MR findings. *AJR Am J Roentgenol* 168:286–287. doi:10.2214/ajr.168.1.8976971
15. Letts M, Pang E, Simons J (1994) Prostaglandin-induced neonatal periostitis. *J Pediatr Orthop* 14:809–813
16. Ranganath P, Laine CM, Gupta D, Mäkitie O, Phadke SR (2011) *COL1A1* mutation in an Indian child with Caffey disease. *Indian J Pediatr* 78:877–879. doi:10.1007/s12098-010-0339-z
17. Saatci I, Brown JJ, McAlister WH (1996) MR findings in a patient with Caffey's disease. *Pediatr Radiol* 26:68–70. doi:10.1007/BF01403711
18. Sanders DG, Weijers RE (1994) MRI findings in Caffey's disease. *Pediatr Radiol* 24:325–327. doi:10.1007/BF02012117
19. Saul RA, Lee WH, Stevenson RE (1982) Caffey's disease revisited. Further evidence for autosomal dominant inheritance with incomplete penetrance. *Am J Dis Child* 136:55–60. doi:10.1001/archpedi.1982.0390370058014
20. Suphapeetipom K, Tongkobpetch S, Mahayosnond A, Shotelersuk V (2007) Expanding the phenotypic spectrum of Caffey disease. *Clin Genet* 71:280–284. doi:10.1111/j.1399-0004.2007.00768.x
21. Thometz JG, DiRaimondo CA (1996) A case of recurrent Caffey's disease treated with naproxen. *Clin Orthop Relat Res* 323:304–309
22. Ueda K, Saito A, Nakano H et al (1980) Cortical hyperostosis following long-term administration of prostaglandin E1 in infants with cyanotic congenital heart disease. *J Pediatr* 97:834–836

Presentation Brief 1

骨格徴候を伴う，過成長症候群

大園 恵一

大阪大学大学院医学系研究科 小児科学

成長障害は，臨床的には低身長が問題となることが多いが，過成長も同様に重要な疾患が原因となるので注目すべきである。過成長をきたす疾患の鑑別診断としては，胎児期からの過成長であるかどうか，骨格徴候を伴うかどうか，キーポイントとなる。講演では骨格徴候を伴う過成長症候群を対象とし，以下の疾患についてオリジナルデータを含めて解説した。

Sotos 症候群は，過成長，大頭，発達障害を 3 主徴とし，心臓や尿路系の奇形を伴うこともある。過成長は乳幼児期に明らかであるが，次第に成長速度は減速して，成人身長は正常であることも多い。NSDI (nuclear receptor-binding SET domain-containing protein 1) が責任遺伝子である。

Weaver 症候群は出生時からの過成長，特徴的顔貌，骨年齢促進，発達遅滞などを特徴とし，成人期も高身長であることが多い。EZH2 (enhancer of zeste, drosophila, homolog 2) が原因遺伝子であることが明らかにされている。EZH2 は SET 領域を含むヒストンメチルトランスフェラーゼをコードし，NSDI はヒストンメチルトランスフェラーゼの複合体形成分子をコードするが，メチル化を行うリジン残基の位置は異なる。

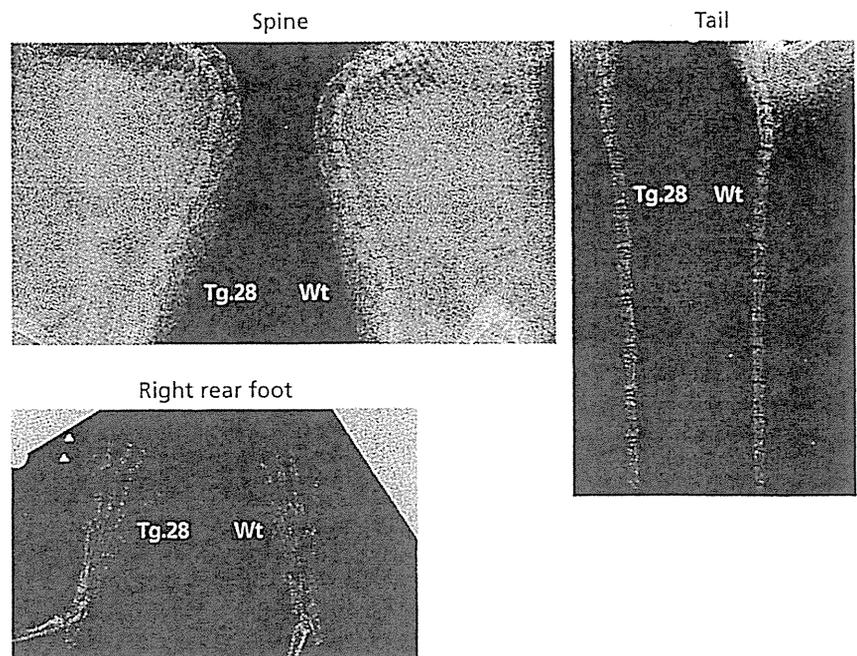
Loeys-Dietz 症候群は Marfan syndrome type II とも呼ばれ，Marfan 様体型は呈するが，水晶体の亜脱臼は示さず，動脈瘤を発症するなどの特徴を有する。一般的には，クモ状指は呈するが，高身長を呈しないとされる。本症候群の責任分子は，TGF- β 受容体 1 あるいは 2，TGF- β ，SMAD3 である。われわれは，高身長を呈し，動脈瘤がない本症候群の 1 例を経験しており，高身長をきたす疾患の一つとしても考慮すべきと考えている。

CNP 受容体機能獲得型異常症

C 型ナトリウム利尿ペプチド (CNP) はナトリウム利尿ペプチドファミリーに属し，内軟骨性骨化のための重要な因子である。CNP

はナトリウム利尿ペプチド受容体 B (NPR-B) と結合し，グアニル酸シクラーゼ領域が活性化され cGMP を産生し，cGMP 依存性プロテインキナーゼ (PKG II) を介して FGF 受容体 3 シグナル系の MAP キナーゼ伝達を抑制することにより軟骨の分化・増殖を調整している。CNP 過剰産生トランスジェニック (Tg) マウスは過成長をきたし，CNP あるいは NPR-B ノックアウトマウスは矮小化することも報告されている。Acromesomelic dysplasia, type Maroteaux として報告した低身長を呈する骨系統疾患が，NPR-B の機能喪失型変異である。さらにわれわれは，NPR-B の機能獲得型変異による高身長家系を 2012 年に報告した。本変異受容体を軟骨において発現する Tg マウスは，椎体や趾骨の延長を示した (図)。その後，NPR-B の機能獲得型変異による高身長家系は，韓国，欧州でも認められ，疾患単位として確立した。近年では，軟骨無形成症に対する身長促進治療薬として CNP アナログの開発も進んでおり，低身長を主症状とする骨系統疾患などに対する臨床応用が期待されている。

図 機能獲得型変異 NPR-B を軟骨において発現するトランスジェニックマウスの骨 X 線画像
本トランスジェニックマウス (Tg.28) は，椎体，尾骨，趾骨などが野生型に比べて伸長していた。



10. 内分泌

軟骨無形成症

大阪大学大学院医学系研究科小児科学 おおぞの けいいち 大園 恵一

本疾患は四肢短縮型低身長をきたす代表的疾患で、3型線維芽細胞増殖因子受容体(FGFR3)異常ファミリーに分類される。骨単純X線像では、腰椎椎弓根間距離の狭小化などが特徴的である。合併症として水頭症、大孔狭窄、睡眠時無呼吸などがある。-3SD以下の低身長に対し、成長ホルモン治療が行われる。

診断のポイント

軟骨無形成症(achondroplasia)は、四肢短縮型低身長をきたす代表的疾患である。軟骨無形成症および、より軽症の軟骨低形成症(hypochondroplasia)は、3型線維芽細胞増殖因子受容体(fibroblast growth factor receptor 3:FGFR3)異常ファミリーに分類される¹⁾²⁾。軟骨無形成症では、低身長、四肢短縮、顔貌異常、頭囲拡大、三尖手などがみられる。

骨単純X線像としては、太く短い管状骨、骨幹端のcupping、弾丸様椎体、腓骨が脛骨より長いこと、腰椎椎弓根間距離の狭小化などが特徴的である(図)。その他、頭蓋冠は大きいのに対して顔面骨および頭蓋底は小さいこと、小さな坐骨切痕小骨盤腔などの所見がみられる。新生児期には扁平椎を認めることがある。症状と骨X線像とあわせて診断を行う。

遺伝子診断として、軟骨無形成症におけるFGFR3遺伝子の検討では、98%以上の症例で380番目のグリシンがアルギニン酸に変換される(p.G380R)変異が認められる¹⁾²⁾。軟骨低形成症においても同じFGFR3遺伝子に変異が認められるが、全例ではない。もっとも多い変異はp.N540Kである。軟骨低形成症は軽症で、診断に苦慮する場合もあり、遺伝子検査も参考にする。

重症度評価

軟骨無形成症および軟骨低形成症は、タナトフォ

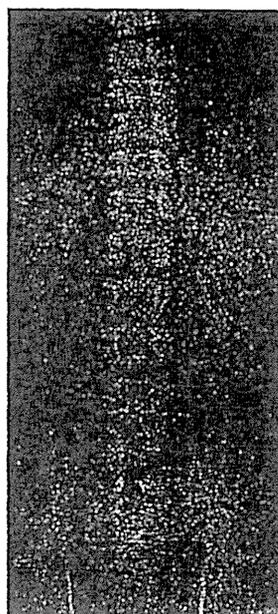


図 軟骨無形成症患児の腰椎正面像

椎弓根間距離が腰椎L1からL5にかけて正常では広がるのに対して、むしろ狭くなっている。座骨切痕が短縮しているのも特徴である

リック骨異形成症(thanatophoric dysplasia), SADDAN(severe achondroplasia with developmental delay and acanthosis nigricans)とともに、FGFR3異常ファミリーに分類される。タナトフォリック骨異形成症はもっとも重症で致死のとされていたが、新生児医療の進歩により生存例も増えてきたので、病名を致死性からタナトフォリック骨異形成症に変更している。軟骨低形成症はもっとも軽症で正常との境界例もあると考えられるが、もっとも多いp.N540K変異を伴う例では、低身長は明らかであることが多い。

基本病態

本疾患をひき起こす変異FGFR3は恒常的に活性化された状態にあり、細胞内シグナル伝達分子のmitogen-activated protein kinase(MAPK)およびStat1の活性化により軟骨細胞の分化を促進する一方で、細胞増殖を抑制する結果、長管骨の伸長が不良となり、四肢短縮性低身長を呈する骨系統疾患がひき起こされる。また、思春期の成長スパートがみられず、この間にも相対的に低身長の程度が悪化する。低身長は年齢とともに正常からの差が顕著となり、最終身長は男性130cm程度、女性125cm程度である。

正確な発症頻度は不明であるが、軟骨無形成症では出生15,000~20,000人に1人程度とされている。FGFR3異常ファミリーに属する疾患では新規突然変異による例が多いが、次世代へは常染色体優性遺伝する。

私の治療方針

軟骨無形成症に関し、早期に正確な病気の説明を行い、両親の受け入れを促す。見た目の問題を重視されることもあるが、通常の社会生活を営む成人患者も多いことを述べる。何よりも患者自身が前向きであることが多く、医療関係者や両親はサポートにまわる姿勢で接するとよい。少なくとも3歳までは、定期的な診察と頭部MRI検査により大孔狭窄、水頭症の進行に注意する。頸部に負担がかかるような運動や、激しい運動を避けるように指導している。入学時には、机や椅子、トイレ、手洗いなどに関し、著しい低身長であることがハンディとならないように配慮を求める。

軟骨異常栄養症（軟骨無形成症および軟骨低形成症）の低身長に対する内科的治療としては、成長ホルモン（growth hormone: GH）治療が選択される。GH量は0.55 mg/kg/週と多いので、糖尿病などの副作用の有無を確実に検討していく必要がある。神経学的な問題を避けるために、3歳以降でのGH治療開始が望ましいと考えている。当科の経験では、軟骨低形成症では身長のキャッチアップがみられ、軟骨無形成症でも半数程度は身長増加効果がみられる。脚延長術に関しては、整形外科医から親のみならず本人にもていねいに説明をしたうえで、同意をとる必要がある。

管理の実際

現在のところ本症を完治させる治療法はないが、低身長や睡眠時無呼吸症候群（sleep apnea syndrome: SAS）などの合併症に対する治療が行われるようになり、QOLは改善されてきている。知的にも問題となることはほとんどない（時に分娩時障害に伴う後遺症が問題となる）が、顎定や独歩などの身体運動的指標は遅れる。軟骨低形成症には神経発達上の問題がみられる場合があるので、注意する。

合併症として、交通性水頭症、大孔狭窄、SAS、中耳炎、脊柱管狭窄症、不整咬合などが問題となる。また、腰椎部の前彎が増強して臀部が後方に突出し、肘関節では伸展障害がみられる。脳神経外科、整形外科、耳鼻科などとの連携が大切である。

骨端線閉鎖を伴わない-3 SD以下の低身長の本疾患患者において成長ホルモン治療が適応となっているが、手術的治療を考慮するほどの大孔狭窄、脊柱管狭窄、水頭症、脊髄・馬尾圧迫などがMRI/CT上で認められる場合、および神経症状が認められる場合には適応とならない。低身長に対して脚延長術も行われる。

軟骨無形成症の重要な合併症の一つとしては、前述したようにSASがある³⁾。軟骨無形成症にSASが合併する原因としては、中枢性の原因の他に、顔面骨や胸部の低形成に基づく気道の解剖学的異常や気管・気管支の脆弱性などがあると考えられる。SAS

の確定診断のためには睡眠ポリソムノグラフィ検査（polysomnography: PSG）が行われる。SASの原因および程度に応じて、扁桃腺・アデノイド摘出術や持続陽圧呼吸（continuous positive airway pressure: CPAP）療法が行われる。

最新ガイドライン

わが国のガイドラインはないが、GRJ（Gene Reviews Japan）ホームページの軟骨無形成症サイト（<http://grj.umin.jp/grj/achondroplasia.htm>）の記載は参考となる。海外では、Health Supervisionとして論文化されており、軟骨無形成症患者のフォローアップに役立つ^{3)~5)}。しかしながら、エビデンスレベルの高いデータには乏しく、論文報告やアンケート調査結果に基づいた内容となっている。

近年のトピックス

Na利尿ペプチドファミリーに属するC型Na利尿ペプチド（C-type natriuretic peptide: CNP）が、内軟骨性骨形成に重要な因子であることが明らかとなった。CNPはNa利尿ペプチド受容体B（natriuretic peptide receptor B: NPRB）と結合し、細胞内にてcGMPを産生し、cGMP依存性蛋白キナーゼGII（cGMP-dependent protein kinase GII: PKGII）を介してFGFR3シグナル系のMAPK伝達を抑制することにより、軟骨の分化・増殖を調整している⁶⁾。CNP過剰産生トランスジェニック（Tg）マウスは過成長をきたし、CNPあるいはNPRBノックアウトマウス

は矮小化することも報告されている。また、軟骨無形成症モデルマウスに対し、CNPの持続静脈投与により成長促進作用があることが報告された。近年では、軟骨無形成症に対する身長促進治療薬としてCNPアナログの開発も進んでおり⁷⁾、低身長を主症状とする骨系統疾患などに対する臨床応用が期待されている。

■ ピットフォールと対策 ■

本症に伴う水頭症は交通性であることが一般的で、すぐにシャント術の適応とはならない。しかし、水頭症が進行する場合や神経学的合併症がある場合は脳外科医に相談し、シャント術を行うかどうかを決定する。

大孔狭窄も合併率は高く、その存在のみで手術適応とはならないが、腱反射の亢進や下肢の麻痺があり、脊髓空洞症への進展が懸念される場合には適応となる。

小児科医はSASの合併率が高いことに注意する

必要がある。小児のPSGが行える施設は多くはないが、夜間の血中酸素濃度、心拍数のモニターを行い、低酸素血症と心拍数の増加がある場合はSASの合併を疑い、PSGを施行する。

中耳炎の合併率も高く、本症の全体的な管理は小児科医が中心となって行い、必要に応じて他科に相談していくシステムの構築が必要である。

■ 文献 ■

- 1) Vajo Z et al.: *Endocr Rev* 21:23-39, 2000
- 2) Foldynova-Trantirkova S et al.: *Hum Mutat* 33:29-41, 2012
- 3) Mogayzel PJ Jr et al.: *J Pediatr* 132:667-671, 1998
- 4) Trotter TL et al.: *Pediatrics* 116:771-783, 2005
- 5) Ireland PJ et al.: *J Paediatr Child Health* 48:443-449, 2012
- 6) Yasoda A et al.: *Nat Med* 10:80-86, 2004
- 7) Lorget F et al.: *Am J Hum Genet* 91:1108-1114, 2012

■ 著者連絡先 ■

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2
大阪大学大学院医学系研究科小児科学
大園恵一

タナトフォリック骨異形成症 1 型・2 型の診断基準と重症度分類（案）

厚生労働科学研究

胎児・新生児骨系統疾患の診断と予後に関する研究班

致死性骨異形成症の診断と予後に関する研究班

第 2 版：平成 27 年 2 月 10 日

< 診断基準 >

本診断基準によりタナトフォリック骨異形成症 1 型または 2 型の診断を確定する。それぞれの項目については下の解説を参照すること。

A. 症状

- 1) 著明な四肢の短縮
- 2) 著明な胸郭低形成による呼吸障害
- 3) 巨大頭蓋（または相対的的巨大頭蓋）

B. 出生時の単純エックス線画像所見（正面・側面）

- 1) 四肢（特に大腿骨と上腕骨）長管骨の著明な短縮と特有の骨幹端変形
- 2) 肋骨の短縮による胸郭低形成
- 3) 巨大頭蓋（または相対的的巨大頭蓋）と頭蓋底短縮
- 4) 著明な椎体の扁平化
- 5) 方形骨盤（腸骨の低形成）

C. 遺伝子検査

線維芽細胞増殖因子受容体 3（fibroblast growth factor receptor 3：FGFR3）遺伝子のアミノ酸変異を生じる点突然変異

D. 診断の確定

次の 1) と 2) の両方を満たせば診断が確定する。また 1) は満たすが、2) は満たさないまたは明確ではない場合は、1) と 3) の両方を満たせば診断が確定する。

- 1) 「A. 症状」の項目 1) ～ 3) のすべてを満たすこと。
- 2) 「B. 出生時の単純エックス線画像所見」の項目 1) ～ 5) のすべてを満たすこと。
- 3) 「C. 遺伝子検査」でいずれかの変異が同定されること。

< 解説 >

A. 症状

- 1) 著明な四肢の短縮は、特に近位肢節（大腿骨や上腕骨）にみられ、低身長となるが、体幹の短縮は軽度またはほぼ正常である。骨の短縮に対して、軟部組織は正常に発育するため、四肢で長軸と直角方向に皮膚の皺襞が生じる。
- 2) 著明な胸郭低形成により呼吸障害や腹部膨隆を示す。胎児期には嚥下困難による羊水過多がほぼ必発で、しばしば胎児水腫を呈する。多くは出生直後から呼吸管理が必要で、呼吸管理を行わない場合は、呼吸不全により新生児死亡に至ることが多い。
- 3) 巨大頭蓋は頭蓋冠の巨大化によるもので、顔面中央部は比較的低位形成となり、前頭部突出や鼻根部陥凹（鞍鼻）と中央部の平坦な顔貌を示す。なお、相対的的巨大頭蓋(relative macrocephaly)とは実際には頭蓋の大きさは標準値と変わらないか軽度の拡大であるが、胸郭低形成、四肢の長管骨の著明な短縮と椎体の扁平化により生じた低身長など、四肢体幹が小さくなるため、頭蓋が相対的に大きく見えることを意味する。
- 4) その他の症状としては筋緊張の低下、大泉門開大、眼球突出などがある。短管骨も短縮するので短指趾症となり、三尖手(trident hand)を示すこともある。また、加齢により皮膚の黒色表皮腫が出現することが多い。

B. 出生時の単純エックス線画像所見（正面・側面）

エックス線画像では骨格異常の全体パターンの認識が重要であり、上記の個々の所見の同定にあたっては、診断経験の豊富な医師の読影意見や成書の図譜等を参照し、異常所見を診断することが必須である。なお、これらのエックス線画像所見の診断は出生時（出生後満 28 日未満の新生児期）に撮影された画像を対象とする。

- 1) 四肢（特に大腿骨と上腕骨）長管骨は著明な短縮を示す。しかし四肢長管骨の短縮の程度を客観的に評価するための出生後の身体計測やエックス線的計測値は報告されていない。ひとつの指標としては出生前の超音波検査の胎児大腿骨長(femur length: FL)計測値で、少なくとも妊娠 22 週以降 28 週未満では 4SD 以上、妊娠 28 週以降は 6SD 以上の短縮がみられる。出生後の身体計測やエックス線的計測においてもこれらの値を指標としうる。

また、特有の骨幹端変形があり、長管骨の骨幹端は軽度不整と骨幹方向への杯状陥凹(cupping)、軽度拡大(flaring または splaying)を示し、骨幹端縁は角状突起様(spur)となる。これらの所見により近位端骨幹端には骨透亮像を認める。1 型では大腿骨の彎曲が著明で電話受話器様変形(French telephone receiver femur)を示す。2 型では大腿骨は直状で短縮の程度は 1 型よりやや軽度のことが多く、彎曲は認めないかきわめて軽度である。

- 2) 肋骨の短縮により胸郭は低位形成となりベル状胸郭となる。
- 3) 巨大頭蓋と頭蓋底短縮のために、前頭部が突出し、顔面中央部は比較的低位形成である。2 型では側頭部の膨隆により頭蓋骨のクローバー葉様変形(cloverleaf skull)を認めることが多いが、これは 1 型でも認めることがあり、また 2 型でも認めないことがあるので、1 型と 2 型の確定には大腿骨の所見が優先される。また、大後頭孔の狭窄による脳幹圧迫症状を呈することが多い。

- 4) 著明な椎体の扁平化により椎間腔は拡大し、椎体は正面像ではH字またはU字型を示し、側面像では前縁がやや丸みを帯びる。正面像での腰椎椎弓根間距離の狭小化は診断のための客観的な指標であるが、在胎週の早い例では目立たないこともある。
- 5) 方形骨盤（腸骨の低形成）は骨盤骨の所見として重要である。腸骨は低形成で垂直方向に短縮し、横径は相対的に拡大する。腸骨翼は正常の扇型を示さず方型である。坐骨切痕は狭く短縮し、臼蓋は水平化している。Y軟骨部分の陥凹骨突起と組み合わせは三尖臼蓋として観察される。

C. 遺伝子検査

遺伝子検査は確定診断としての意義が大きい。

- 1) 1型：線維芽細胞増殖因子受容体3（fibroblast growth factor receptor 3：FGFR3）遺伝子の点突然変異によりアミノ酸の置換や終止コドンへの置換が生じることが原因である。アミノ酸の置換（c.742C>T ⇒ Arg248Cys、c.746C>G ⇒ Ser249Cys、c.1108G>T ⇒ Gly370Cys、c.1111A>T ⇒ Ser371Cys、c.1118A>G ⇒ Tyr373Cys、c.1949A>T ⇒ Lys650Met）や、終止コドンのアミノ酸への置換（c.2419T>G ⇒ stop807Gly、c.2419T>C または c.2419T>A ⇒ stop807Arg、c.2421A>T または c.2421A>C ⇒ stop807Cys、c.2420G>T ⇒ stop807Leu、c.2421A>G ⇒ stop807Trp）などが報告されている。日本人では Arg248Cys が1型の約60～70%にみられ最も多く、次いで Tyr373Cys が20～30%に見られる。それ以外の変異や既知の変異が検出されないものが、～10%程度存在する。
- 2) 2型：全例で FGFR3 遺伝子の c.1948A>G ⇒ Lys650Glu 変異が報告されている。
- 3) 遺伝子変異については新たな変異が報告される可能性があるため、必ずしも前項の変異に限定されるものではないが、アミノ酸変異を伴わない遺伝子変異では疾患原因とはならない。こうした遺伝子変異の情報についてはウェブ上の GeneReviews®（米国 NCBI のサイト <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/> 中のデータベース）などの記載を参考にする。
- 4) 理論上は常染色体優性遺伝形式をとるが、出生後の新生児期から乳幼児期に死亡することが多く、ほとんどは妊孕性のある年齢に至らないことや、その年齢に至ったとしても妊孕性は期待できないことから、実際の発症は全例が新生突然変異である。従って発症頻度は出生児（死産を含む）の 1/20,000～1/50,000 程度と稀である。

<重症度分類>

診断基準自体を重症度分類等とし、診断基準を満たすものをすべて対象（重症）とする。

