

2 型コラーゲン異常症関連疾患

1. 疾患名並びに病態

疾患名：

2 型コラーゲン異常症関連疾患

病態：

2 型コラーゲン(*COL2A1*)遺伝子変異を認め、X線所見が類似した複数の疾患をまとめた疾患群である。遺伝子変異は点突然変異によることが多いが、特定の塩基に集中しておらず、変異の位置や種類によって重症度も多様で、疾患ごとに多彩な症状を示す。

2019 年版骨系統疾患国際分類では、軟骨無発生症 2 型(Langer-Saldino 型)、軟骨低発生症、扁平椎異形成症 Torrance 型、先天性脊椎骨端異形成症 (SEDC)、著しい骨幹端変化を伴う脊椎骨端異形成症 (SEMD) (早発性関節症を伴う軽症脊椎骨端異形成症と脊椎骨端異形成症 Stanescu 型を含む)、Kniest 骨異形成症、脊椎末梢異形成症、中足骨短縮を伴う脊椎骨端異形成症 (Czech 異形成症)、Stickler 症候群 1 型、大腿骨近位骨端異形成症の 10 疾患が 2 型コラーゲングループに分類されている。

2. 小児期における一般的な診療

主な症状：

近視、網膜剥離、難聴を高率に合併する。口蓋裂、Pierre-Robin シークエンスの合併も多い。顔面正中部の低形成と小顎症が目立つ特徴的な顔貌を呈する。重症例は胎児期や周産期に死亡する。骨幹端部・骨端部の異形成による関節の不適合、アライメント不良、不安定性により、早期に変形性関節症（特に股関節、膝関節）を発症する。脊椎異形成による側彎などの脊柱変形や、脊柱管狭窄や脊椎不安定性（環軸関節亜脱臼）による脊髄障害を生じることがある。低身長を呈することが多い。

診断の時期と検査法：

乳幼児期から学童期に、臨床所見や単純 X 線像の所見から本疾患群を疑って遺伝子検査を行い確定診断に至ることが多い。軽症例では、家族性変形性股関節症などを契機として、成人期に偶発的に確定診断されることがある。

経過観察のための検査法：

早期から眼科や耳鼻科で合併疾患の診断や予防的介入、治療を開始する。整形外科では定期的に単純 X 線像撮影を行い、四肢関節や下肢アライメント、脊柱変形や脊椎不安定性の評価を行う。単純 X 線像上の表現型は SEDC グループと Kniest/Stickler グループに分かれる。前者の骨変化の特徴は傍体幹骨（椎骨、恥骨、大腿骨頭）の骨化遅延である。後者は成長板

の横径増加による管状骨のダンベル状変形が特徴である。周産期致死例では胸郭低形成、長管骨の短縮と骨幹端部の拡大を示し、脊椎では椎体全体または頸椎の、骨盤では恥骨の非骨化が特徴である。

治療法：

疾患特異的な治療法は確立されておらず、対症療法を行う。口蓋裂、聴力障害、眼障害については、診断時期や重症度に応じて保存的治療、リハビリテーションや外科的治療を行う。小顎症による歯列不良に対しては矯正治療が行われる。内反股や下肢アライメント異常（O脚、X脚）には、矯正骨切り術や guided growth 法による外科的治療を行う。低身長に対する脚延長術は関節症変化の進行が懸念されるため、推奨されない。脊柱変形に対しては装具治療または矯正固定術、環軸関節亜脱臼や同高位での頸髄症に対しては固定術や除圧術を要することがある。重症例では呼吸管理を行う。

小児期の合併症および障がいとその対応：

網膜剥離は発症すると失明する可能性があるため、早期診断と定期的診察、予防的介入が重要である。

3. 成人期以降も継続すべき診療

若年発症の変形性関節症や脊椎疾患による日常生活動作障害が生じる可能性が高いため、成人期以降も継続して整形外科での定期的な診療を要する。眼疾患、聴力障害についても継続した診療を要する。

4. 成人期の課題

医学的問題：

成人期以降の長期予後に関するデータ集積はない。しかし、脊柱変形や関節障害は高頻度に発症するため、脊髄症、脊柱管狭窄症、変形性関節症（特に股関節）に対する整形外科的治療が必要になる。

生殖の問題：

多くは常染色体顕性遺伝、または突然変異で発症する。前者の場合、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。SEDC では常染色体潜性遺伝例も報告されている。

社会的問題：

変形性関節症が進行すると移動に補助具（車椅子や杖など）を要することが多いため、進行予防のためにスポーツ活動への参加には制限があり、就労に際しても職種が限られる可能性がある。

5. 社会支援

医療費助成：

小児慢性特定疾病に認定されており、医療費助成制度の対象疾患である。対象基準は、

- ① 骨折又は脱臼の状態が続く場合
- ② 重度の四肢変形、脊柱側彎または脊髄麻痺のうち一つ以上の症状に治療が必要な場合
- ③ 治療で呼吸管理（人工呼吸器、気管切開術後、経鼻エアウェイ等の処置を必要とするものをいう。）又は酸素療法を行う場合

のいずれかに該当する場合である。指定難病には認定されていない。

生活・社会支援：

・障害（視覚、聴覚、肢体不自由）の程度によっては、身体障害者手帳の交付を受けることが可能であり、医療費（18歳以上）・補装具・リフォーム費用の助成、税金の軽減、公共料金の割引、障害者雇用での就職という公的な福祉サービスを受けることができる。

・厚生労働省が定める「障害福祉サービス」は、個々の障害の程度や勘案すべき事項（社会活動や介護者、居住などの状況）を踏まえ個別に支給が決定される「障害福祉サービス」と、市町村の創意工夫により状況に応じて柔軟に実施できる「地域生活支援事業」の2つに大別される。前者は「介護給付」と「訓練等給付」から成る。いずれも居住する市町村で相談の上申請手続きを行い、必要性を総合的に判定する工程を経て支給が決定される。

・国民年金法で定められた障害の程度（障害者手帳の等級とは異なる）に該当する場合は、障害年金（障害基礎年金または障害厚生年金または障害手当金）の受給対象となり、国民年金保険料が免除される。

（参考文献）

1. 骨系統疾患マニュアル改訂版第3版
2. Bone Dysplasias: An Atlas of Genetic Disorders of Skeletal Development 4th edition.
3. 2019年度版骨系統疾患国際分類の和訳
4. 小児慢性特定疾病情報センター https://www.shouman.jp/disease/details/15_02_010/
5. 厚生労働省 社会福祉サービスについて
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/hukushi_kaigo/shougaisahukushi/service/naiyou.html
6. 日本年金機構 障害年金
<https://www.nenkin.go.jp/service/jukyu/shougainenkin/jukyu-yoken/20150401-01.html>

（文責）

日本小児整形外科学会