

軟骨低形成症の粗大運動発達や特徴に関する調査

矢 吹 さゆみ¹⁾・中 村 純 人¹⁾・滝 川 一 晴²⁾
小 崎 慶 介³⁾・岡 田 慶 太⁴⁾・芳 賀 信 彦⁵⁾

1) 都立北療育医療センター 整形外科

2) 静岡県立こども病院 整形外科

3) 心身障害児総合医療療育センター

4) 東京大学医学部付属病院 整形外科

5) 東京大学医学部附属病院 リハビリテーション科

要 旨 軟骨低形成症(Hypochondroplasia : 以下, HCH)は, 軟骨無形成症(Achondroplasia : 以下, ACH)と比べ早期診断が難しい. 要因として, HCH は ACH と共通の特徴もあるが軽度なため, 単純な低身長として見過ごされている可能性が考えられる. このことより, HCH の運動発達が正常に近いことが推察された. HCH の診断は X 線所見による診断基準の報告はあるが, 運動発達の報告はないため, 我々は運動発達や特徴について明らかにする目的で以下の研究を行った. 我々は HCH と診断された 16 名の出生時週数, 身長, 体重, 遺伝子検査, 運動発達, 身体所見と X 線所見の有無を過去の記録で調査した. 結果は, 出生時週数, 身長, 体重, 運動発達はおおむね正常範囲だった. 身体所見, X 線所見で HCH の診断は過去の報告同様に困難だった. しかし, 運動発達が正常であることは ACH との鑑別, HCH の早期診断に有用な可能性がある.

はじめに

軟骨低形成症(Hypochondroplasia : 以下, HCH)であることの診断が軟骨無形成症(Achondroplasia : 以下, ACH)と比較すると難しいため, 診断に至る時期が ACH より遅くなる. 要因として, HCH は ACH と共通する特徴もあるが, その特徴が軽度であり, 出生時の明らかな四肢短縮がないため, 家族のみならず, 医師も単純な低身長として見過ごしている可能性が考えられる. そこで, 単純な低身長として見られる要因として, HCH の運動発達が正常に近い可能性があることが推察された. 現在, HCH の診断としては X 線所見による診断基準の報告は散見されるが¹⁾⁴⁾, 粗大運動発達の報告はない. その

ため, 我々は HCH の粗大運動発達や特徴について明らかにすることを目的に以下の研究を行った.

対象と方法

HCH と診断された症例は 39 名, そのうち Hall らが報告した X 線の診断基準⁴⁾を参考とし, 遺伝子検査陽性の症例, もしくは二つ以上の陽性所見がある症例を合わせた男 7 名, 女 9 名, 合計 16 名の診療録を後方視的に調査した. 調査項目は, 初診時年齢, 在胎週数, 出生時身長, 出生時体重, 2 歳以降の身長が $-5SD$ 未満の症例, 遺伝子検査, 粗大運動発達, 身体所見, X 線所見とした. 身体所見では前額部の突出, 大後頭孔狭窄, 中耳炎, 三尖手の有無とした. X 線所見の調査項目は, 椎弓根間距離の狭小化(図 1), 椎体後陥凹(図 2),

Key words : hypochondroplasia(軟骨低形成症), achondroplasia(軟骨無形成症), gross motor development(粗大運動発達)
連絡先 : 〒 420-0953 静岡県静岡市葵区漆山 860 静岡県立こども病院 整形外科 矢吹さゆみ 電話(054)247-6251
受付日 : 2018 年 6 月 24 日

方形で短縮した腸骨(図3), 大腿骨頸部短縮(図3), 骨端部の flaring を伴う長管骨の短縮(図4), 長い腓骨遠位端(図5)とした。なお, 記載のないものは不明とした。X 線の評価方法では, 椎弓

根間距離の狭小化の有無は $L4/L1 < 1$ を陽性所見とした。その他の項目は Hall らの X 線診断基準⁴⁾を参考としているが, その診断基準も客観的な数値はなく, 本研究も骨端核が未出現で計測が困難

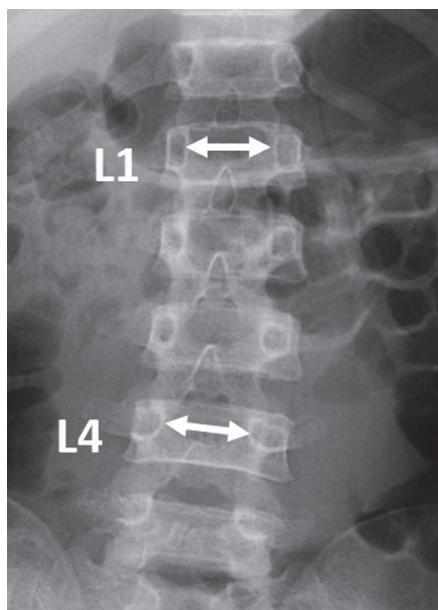


図1. 椎弓根間距離の狭小化($L4/L1 < 1$)

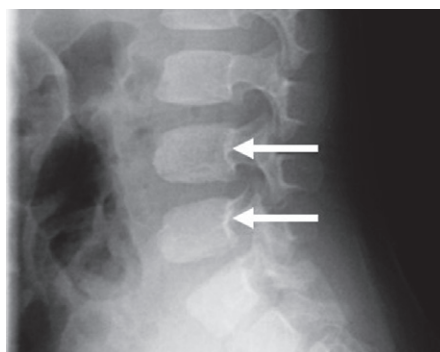


図2. 椎体後面陥凹

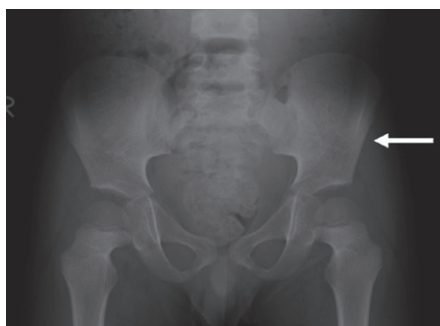


図3. 方形で短縮した腸骨

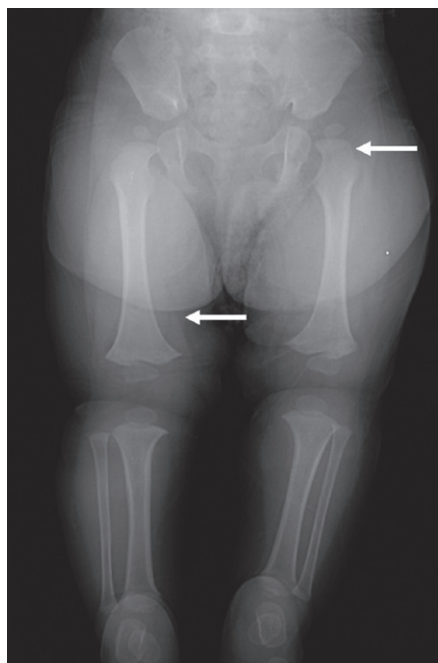


図4. 大腿骨頸部の短縮と骨端部 flaring を伴う長管骨の短縮

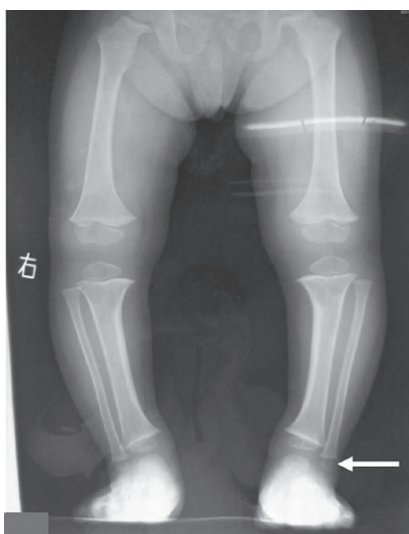


図5. 長い腓骨遠位端
(*図1~5は同一症例のX線ではなく, 読影者5名全員が一致した所見のあるX線を提示した)

であり、多くは見た目で判定した。長い腓骨遠位端の有無は、立位 X 線で足関節が内反しているものを陽性とした。これらの X 線を 4 名の整形外科医と 1 名の放射線科専門医の 5 名がそれぞれ読影し、所見あり、なし、疑いの 3 段階で評価、5 名中 3 名以上が一致した所見を陽性とした。

結 果

初診時年齢は 1 歳から 15 歳であり、中央値は 5 歳 6 か月だった。在胎週数は 35~41 週(平均 38 週)、身長は 42~51 cm(平均 47 cm)、体重は 2224~3680 g(平均 2958 g)とおおむね正常範囲であった。HCH は -5SD 未満の低身長になることが多いといわれており²⁾、本研究では 13 名(不明 1 名)が該当した。遺伝子検査は 4 名が陽性であり、全例 N540K の変異だった。残りの 12 名は未実施だった。運動発達については、信頼性と妥当性が担保された尺度を用いた評価がされておらず、数値化できなかったが、マイルストーン順に見ると、定頭は 3~5 か月(平均 4 か月)、座位は 5~11 か月(平均 8 か月)、独歩は 9~20 か月(平均 13 か月)だった。身体所見では前額部突出が 5 名(不明 1 名)、三尖手が明らかなのは 3 名、1 名が疑いで軽度だった(不明 1 名)。大後頭狭窄は 1 名(不明 9 名)、中耳炎は 1 名(不明 10 名)であった。

X 線所見では、椎弓間距離が 1 以下で狭小化の所見がありと判断された症例は 16 名中 2 名(13%)と少なく、多くは正常範囲内であった。椎体後面陥凹は 16 名中 7 名(44%)、方形で短縮した腸骨は 16 名中 8 名(50%)、太くて短い大腿骨頸部は 16 名中 13 名(81%)、骨幹端部の Flaring を伴う長管骨短縮は 16 名中 8 名(50%)、長い腓骨遠位端は 16 名中 12 名(75%)だった。

考 察

HCH を 3 歳までに診断することは非常に困難との報告があるように、²⁾ 早期診断が難しい。しかし、HCH は ACH より成長ホルモン治療が有効という報告があり⁶⁾、早期診断が望ましいと考

えられる。現在、遺伝子検査で 70% は診断が可能であり²⁾、早期診断には有用であるが、倫理的な点を含め容易にはできない検査でもあるため、確定診断の最終手段であると考えられる。本研究の HCH を健常児と ACH の過去の文献による特徴を比較し、HCH の早期診断につながる特徴が得られるかどうかを検討した。在胎週数、身長と体重は HCH では正常であり、これは過去の報告と同様であった⁴⁾。身長に関しては、ACH が早期から重度な低身長になることに比べ、HCH は 2 歳前までは低身長に気づかないことが多い⁴⁾、低身長の程度も -5SD 未満であることが多い³⁾。したがって、低身長と指摘された時期と低身長の程度も ACH との鑑別に重要である。本研究において、HCH と ACH の最大の違いは粗大運動発達であった。中村らが報告した ACH の運動発達の 90% 通過月齢と比較すると⁵⁾、本研究の HCH はほぼ正常であった。過去の報告の身体所見と X 線の比較では、Beals の報告では手の所見で三尖手はないと記載してある¹⁾。本研究では遺伝子陽性例では三尖手はなかったが、遺伝子検査未実施の症例では所見ありと記録されていた。Hall らが 100% みられると報告した、短縮している腸骨と骨幹端部の flaring を伴う長管骨短縮は⁴⁾、本研究では遺伝子検査陽性例も含めて 50% であった。報告の半数となった理由は、長管骨では短縮はあっても明らかな flaring は伴っていない症例が半数だったという読影結果になったことである。このように、HCH の身体所見、X 線所見ではバリエーションが広く、「軽度の ACH」-「HCH」-「正常」には連続性があり、臨床所見、X 線所見で ACH と HCH を鑑別することは難しいといわれており³⁾、本研究でも同様であった。このことから、軽度の ACH の特徴がある低身長の児を診療する際は、運動発達遅滞の有無を確認することが HCH と ACH の鑑別に簡易的かつ有用でかつ早期診断へつながる可能性がある。

まとめ

16 名の HCH の特徴を調査した。HCH では在

胎週数，出生時体重と身長，粗大運動発達はおおむね正常であった．身体所見，X線では診断は困難だった．HCHとACHの鑑別と早期診断に粗大運動発達が簡易的かつ有用である可能性が示唆された．

謝 辞

本稿のX線読影に関してご協力いただいた，聖マリアンナ医科大学放射線医学講座 藤川あつ子先生に深謝いたします．

文献

- 1) Beals RK. : Hypochondroplasia : a report of five kindreds. J Bone Joint Surg **51-A**:157-184, 1969.
- 2) Bober MB, Bellus GA, Nikkel SM : Hypochondroplasia. GeneReviews®
- 3) 芳賀信彦 : 軟骨低形成症の疾患概念について．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，15-18, 2010.
- 4) Hall BD, Spranger J : Hypochondroplasia : Clinical and Radiological Aspects in 39 cases. Radiology **133** : 95-100, 1979.
- 5) 中村茂，芳賀信彦，池川志郎ほか : 軟骨無形成症乳幼児の運動発達および身体発育．日小整会誌 **4** : 7-10, 1994.
- 6) Tanaka N, Katsumata N, Horikawa R et al : The Comparison of the Effects of Short-Term Growth Hormone Treatment in Patients with Achondroplasia and with Hypochondroplasia. Endocr J **50** : 69-75, 2003.