

# 軟骨無形成症診療ガイドライン

ガイドライン最終版の公開日：2019年1月11日

## 【本ガイドライン作成の目的】

診療医に軟骨無形成症の標準的医療を示し、臨床決断を支援する。

\* 本ガイドラインは医師の診療方針を縛るものではなく、医師の診療の助けになることを目的としている。実際の診療は個々の患者の状態に応じて担当医が判断すべきものである。

## 【対象とする疾患】

軟骨無形成症

## 【ガイドラインの利用者】

- 1 新生児・小児を診療する医師
- 2 内分泌疾患・代謝異常症を専門とする医師
- 3 脳神経外科、整形外科、耳鼻咽喉科、歯科を専門とする医師

## 【軟骨無形成症の概要】

### A 疾患概要と診断

軟骨無形成症 (achondroplasia, MIM 100800, 以下、本症) は四肢短縮性低身長を呈する骨系統疾患である<sup>1)</sup>。軟骨無形成症の正確な頻度は不明であるが、全世界で約 25 万人以上が罹患しているとされ、出生 10,000~30,000 に 1 人と報告されている<sup>2)3)</sup>。

本症では、近位肢節により強い四肢短縮型の著しい低身長、特徴的な顔貌 (頭蓋が相対的に大きい、前額部の突出、鼻根部の陥凹、顔面正中部の低形成、下顎が相対的に突出)、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、長管骨の骨幹端は幅が広く不整で盃状変形 (カップリング)、大腿骨頸部の短縮、脛骨より長い腓骨、腰椎椎弓根間距離の狭小化、腰椎椎体後方の陥凹、坐骨切痕の狭小化、白蓋の水平化、頭蓋底の短縮、顔面骨低形成などがみられる (図 1)。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なう (表 1) (<http://www.nanbyou.or.jp/entry/4571>)。胎児期には頭位拡大 (97% タイル超)、大腿骨の短縮 (5% タイル未満)、三尖手などがみられる<sup>4)</sup>。本症の特徴的な臨床症状、骨レントゲン所見は出生時からみられるが、約 20% は出生時に診断されていないとされる<sup>5)</sup>。本症では、大後頭孔狭窄、脳室拡大、睡眠時無呼吸、上気道狭窄、中耳炎、狭胸郭、脊柱管狭窄、脊椎後弯、下肢変形、関節弛緩などが見られる。Gene Review Japan のホームページの記載は情報が豊富で参考となる (<http://grj.umin.jp/grj/achondroplasia.htm>)。海外では、Health Supervision として論文化されて

おり、本症患者のフォローアップに役立つ<sup>4)5)6)</sup>。しかしながら、エビデンスレベルの高いデータに乏しいので、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。

## B 病因

本症の97%以上に、染色体4p26.3に位置するFGFR3遺伝子のGly380Arg変異（ほとんどがc.1138G>A、ごく一部がc.1138G>C）を認め、遺伝型としての均質度は高い<sup>7)8)</sup>(GeneReviewsJapan: <http://grj.umin.jp/grj/achondroplasia.htm>)。遺伝様式は常染色体優性遺伝であるが、約80%は新規突然変異によるものとされ、健常な両親から生まれる<sup>2)</sup>。

## C 病態

FGFR3はFGF18あるいはFGF9と結合し、自己リン酸化するとともに、下流細胞内シグナル伝達分子を活性化する。その経路にはFRS2 $\alpha$ からGRB, SOS, RASを伝わって、Raf/MEK/ERK系を通じて転写因子のSox9を活性化し、軟骨細胞の肥大化を抑制する経路と、Stat1の活性化からp21を活性化して軟骨細胞の増殖を抑制する経路がある。

本症を引き起こす変異FGFR3は恒常的に活性化された状態にあり、FGF受容体を自己リン酸化し、その下流の細胞内シグナル伝達分子のRaf/MEK/ERKおよびStat1の活性化を引き起こす<sup>8)</sup>。その結果、軟骨細胞の分化、軟骨基質の産生および増殖が抑制される。軟骨組織を介して骨が形成される内軟骨性骨化が障害されるため、長管骨の伸長が不良となり、四肢短縮性低身長を呈する。

椎体や頭蓋底を構成する骨の大部分も内軟骨性骨化によって形成されるため、本症では上記の骨の骨化が障害され、大後頭孔狭窄、脳脊髄液の還流不良による脳室拡大・水頭症、脊柱管狭窄などが生じると考えられている。

## D 症状・合併症

### 1. 身長：

出生時から四肢短縮を認めるが、出生身長は、さほど小さくはない。男児の平均身長が47.5 cm、女児の平均身長が47.0 cmである<sup>9)</sup>。成長とともに低身長が目立つようになる。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。成人身長は男性130cm程度、女性124cm程度である。米国の本症の報告でも成人身長は日本の報告とほぼ同様である<sup>10)</sup>。

### 2. モニタリング、発達、QOL

頭頸部移行部の大後頭孔狭窄による脊髄圧迫によって引き起こされる突然死が、本症の5-10%に見られると報告されているため<sup>5)11)</sup>、モニタリングや早期の介入が重要である。成長、発達をモニタリングすることが基本となる。患者の身長、体重、頭囲、発達を本症の標準を参考に評価する<sup>2)5)10)12)</sup>。本症の頭囲は健常児より大きいことが多く、粗大運動はしば

しば遅れる。微細運動は通常遅れない。言語発達の程度は様々である。全体として、多くの本症患者で知的発達は問題ない。本症患者では身体的障害があるため、運動、セルフケア、日常活動や学校生活に制限が生じることがある<sup>2)11)</sup>。本症小児は健常小児とは異なる発達プロフィールであることを認識しておくべきである<sup>12)13)</sup>。本症の成人患者では、その兄弟姉妹に比べて、年収、学歴、自己評価、QOLは低いと報告されている<sup>14)</sup>。本症患者の日常生活や社会生活の障害の要因を探求し、可能な限り除去していくことが必要である<sup>15)</sup>。

### 3. 大後頭孔狭窄

大後頭孔狭窄による頸髄延髄接合部の脊髄圧迫はよく見られるが、症候性の脊髄圧迫の頻度は高くない<sup>11)</sup>。しかし、症状として、睡眠時無呼吸、呼吸障害、脊髄症、水頭症、突然死などがみられる。2歳までに6.7～13.3%の本症患者で、大後頭孔減圧術が必要とされたと報告されている<sup>16)17)</sup>。大後頭孔狭窄関連合併症の評価方法と介入時期は定まっていない。頸髄延髄接合部の脊髄圧迫を減らすため、乳児早期は頭頸部領域を丁寧に扱うこと、早期に座位型の歩行器や抱っこ紐を使用しないことが望まれる。最近、多職種 of 専門家パネルが、デルフィ法に基づいて、大後頭孔狭窄に関するコンセンサスガイドラインを発表した<sup>18)</sup>。病歴、身体所見、ポリソムノグラフィーに異常がある場合に、画像検査を行うことを推奨している。

### 4. 脳室拡大

本症では脳室拡大を認めることが多い。内軟骨性骨化障害による頭蓋底形成不全のため、頸静脈孔狭窄がみられ、脳脊髄液の灌流不全が生じる。硬膜静脈洞圧の上昇も脳室拡大に寄与しているとされる<sup>18)</sup>。本症の脳室拡大は、一般的には交通性であり、真の水頭症（神経症状を伴う脳室拡大）は稀であるが、重篤な合併症の一つである<sup>2)</sup>。水頭症の症状として、易刺激性、大泉門膨隆、頭痛、嘔吐、うっ血乳頭、外転神経麻痺、片麻痺、意識障害、血圧上昇、徐脈などがある。特に1歳ごろまでは注意深い観察が推奨される<sup>11)</sup>。頭蓋内圧亢進症状を認める水頭症に対しては脳室腹腔（VP）シャント手術を行う。

### 5. 脊柱管狭窄症

脊柱管狭窄症は年長児や成人の本症患者でよくみられる<sup>1)</sup>。脊柱管狭窄症の症状として四肢の痛み、しびれ、筋力低下、運動障害、間欠性跛行、膀胱直腸障害などを呈する。20歳までに6.5%の患者が、40歳までに17%の患者が脊柱管狭窄症の診断を受け、その内、約40%の患者が手術を受けていると報告されている<sup>19)</sup>。腰部脊柱管狭窄症の要因として、狭小な脊柱、椎間板の突出、椎体の突起、椎体の後弯性楔状変形、過剰な腰部の前弯、椎体の不安定性などが挙げられる<sup>11)</sup>。脊柱管の変形を減らすため、無理な座位は避けた方が望ましい。脊椎椎弓切除術は、経験豊富な外科医によって、脊髄の不可逆的な障害が起こる前に施行されることが望ましい<sup>1)</sup>。

## 6. 脊椎後弯

胸腰椎後弯はよく見られる合併症の一つである。可逆性の後弯は 90%以上の本症の乳児に見られるが、歩行開始とともに改善する<sup>11)</sup>。しかし、後弯は小児期、思春期に進行し、成人の 15~30%に不可逆性の後弯変形が認められる。後弯は脊柱管狭窄症に寄与していると考えられる。早期の座位保持が椎体前縁の楔状変形、後弯、脊柱管狭窄症のリスク因子であると考えられている<sup>20)21)</sup>。独立して自ら座位が保持できるようになるまでは無理に座位保持をさせないことが推奨されている。

## 7. 閉塞性睡眠時無呼吸、呼吸症状

呼吸器症状・徴候は本症患者でしばしば認められる。胸郭低形成、上気道閉塞、頸髄延髄移行部圧迫が要因と考えられている<sup>11)</sup>。上気道閉塞はよく見られ、10~85%の患者が睡眠時無呼吸や慢性呼吸障害の治療が必要とされる。特に、上気道閉塞の頻度が高く、ポリソムノグラフィーが有用であると報告されている<sup>22)</sup>。中枢性・閉塞性睡眠時無呼吸、胃食道逆流、拘束性肺疾患、慢性心不全の本症患者が複数例報告されている<sup>23)</sup>。外科的介入の時期を逸しないために、定期的なポリソムノグラフィーによる睡眠時無呼吸の評価が推奨されている<sup>5)</sup>。

## 8. 中耳炎、難聴、歯科：

持続性もしくは再発性の中耳炎は本症の小児でよく見られる。2歳までに、ほぼ90%の本症小児が中耳炎を経験し、25%以上の小児で慢性再発性中耳炎を認めると報告されている<sup>19)</sup>。顔面中央部低形成、エウスタキオ管の短縮、小咽頭、アデノイド・扁桃の相対的肥大との関連性が指摘されている。再発性中耳炎に対してはアデノイド扁桃摘出術や鼓膜チューブ留置術を積極的に実施することがコンセンサスとなっている<sup>1)</sup>。5歳までに50%以上の本症小児が鼓膜チューブ留置術を経験すると報告されている<sup>6)</sup>。再発性中耳炎は伝音性難聴のリスクとなる。成人本症の50%以上に難聴を認めるとされる<sup>24)25)</sup>。難聴は、言葉の遅れの原因となり、さらにはコミュニケーション能力に影響を及ぼすため、早期の聴力検査が推奨される。また、歯の歯列不整が問題となることもある<sup>2)</sup>。顔面中央部低形成が要因とされている。

## 9. 四肢合併症：

本症は近位肢優位の四肢短縮型低身長を示すため、頭頂部、背部中央部、臀部に手が届かないことがある<sup>11)</sup>。また、肘関節と股関節の伸展障害と膝関節と指関節の過伸展がよく見られる。股関節の伸展障害は腰椎仙椎前弯、腰背部痛に寄与していると推察されている。さらに、学童以上の小児や成人の本症患者では、内反膝がよく見られる。幼児期から学童期にかけて内反膝が急速に進行し、40%以上の成人に認められる<sup>19)</sup>。内反膝は慢性的な下肢

痛、歩容異常の原因になり得る。22%の患者で脛骨骨切り術が、主に12歳から20歳の間に行われたと報告されている。

## 10. 肥満

肥満は本症によく見られる合併症で、閉塞性睡眠時無呼吸、内反膝、脊柱管狭窄症、前弯などに影響する<sup>11)</sup>。本症では心血管関連死が多いと報告されている<sup>26)</sup>。本症特異的成長曲線を用いて、体重を適切に管理することが重要である<sup>27)28)29)30)</sup>。

## E 治療

### 1. 成長ホルモン (GH) 治療：

本症のヒト GH 治療開始時の適応基準は次の①～⑤を全て満たすことが必要である：①男子、女子とも3歳程度以上(立位の身長測定が可能のこと)、②骨年齢：男子 17歳未満、女子 15歳未満、③現在の身長が同性、同年齢の標準値-3SD以下、④本症の身体的特徴、⑤合併症：手術的治療を考慮する程の大孔狭窄、脊柱管狭窄、水頭症、脊髄・馬尾圧迫等がMRI・CT上認められないこと。また、これらのための圧迫による臨床上問題となる神経症状が認められないこと。GH治療の身長に対する短期的な効果はいくつか報告されている。5年間に身長 SDS が低用量で1.3SD、高用量で1.6SD改善したという報告<sup>31)</sup>や、治療開始前に比べて身長速度が1年目に2.6cm/年、2年目に0.7cm/年増加したという報告<sup>32)</sup>がある。一方、3年間のGH治療で身長 SDS の改善が0.3SDにとどまったという報告もある<sup>33)</sup>。成人身長の検討では、男性で0.6SD(3.5cm)の増加、女性で0.5SD(2.8cm)の増加がみられたと報告されている<sup>34)</sup>。

### 2. 四肢延長術：

本症の低身長、四肢短縮の改善のため実施されることが多い。創外固定器を用いた下肢延長術は長期の治療期間、高頻度の合併症が見られるため、脚延長術開始の意思決定は患者自身で行うことが望ましく、意思決定が可能となる年齢を考慮し、12歳以降が推奨されている<sup>35)</sup>。本症と軟骨低形成症の下肢延長術のメタ解析では、平均年齢は14.5歳、平均獲得身長は9.5cm、healing index(骨を1cm伸ばすのにかかる日数)は30.8日/cm、下腿もしくは大腿延長術当たりの合併症は0.68であった<sup>36)</sup>。後遺症として、尖足、腓骨神経麻痺の残存、膝関節・足関節の外反変形が報告されている。韓国の下肢延長術の報告では、平均年齢は14歳4か月、平均獲得身長は大腿骨で8.4cm、脛骨で9.8cm、healing indexは大腿骨で28.1日/cm、脛骨で10.7日/cm、骨延長術当たりの合併症は大腿骨で0.41、脛骨で0.41であった<sup>37)</sup>。合併症として、創外固定器抜去後の骨折、股関節の拘縮などが報告されている。本症では、上腕骨延長術も施行されているがまとまった報告は少ない。平均獲得延長は

8.3～9.8cm、healing index は 24.8～31.1 日/cm、上腕骨延長術当たりの合併症は 0.79～0.88 であった<sup>38)39)</sup>。後遺症として、関節の可動域制限、骨折などが報告されている。患者、家族、整形外科医と、術前に十分に話し合っておくことが重要である。

表 1 軟骨無形成症の診断基準

---

A. 症状

1. 近位肢節により強い四肢短縮型の著しい低身長  
( $-3SD$  以下の低身長、指極/身長 $<0.96$  の四肢短縮)
2. 特徴的な顔貌 (頭蓋が相対的に大きい、前額部の突出、鼻根部の陥凹、顔面正中部の低形成、下顎が相対的に突出) : 頭囲 $>+1SD$
3. 三尖手 (手指を広げた時に中指と環指の間が広がる指)

---

B. 検査所見

単純 X 線検査

1. 四肢 (正面) 管状骨は太く短い、長管骨の骨幹端は幅が広く不整で盃状変形 (カップリング)、大腿骨頸部の短縮、大腿骨近位部の帯状透亮像、大腿骨遠位骨端は特徴的な逆 V 字型、腓骨が脛骨より長い (腓骨長/脛骨長 $>1.1$ 、骨化が進行していないため乳幼児期には判定困難)。
2. 脊椎 (正面、側面) 腰椎椎弓根間距離の狭小化 (椎弓根間距離 L4/L1 $<1.0$ ) (乳児期には目立たない)、腰椎椎体後方の陥凹。
3. 骨盤 (正面) 坐骨切痕の狭小化、腸骨翼は低形成で方形あるいは円形、臼蓋は水平、小骨盤腔はシャンパングラス様。
4. 頭部 (正面、側面) 頭蓋底の短縮、顔面骨低形成。
5. 手 (正面) 三尖手、管状骨は太く短い。

---

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

骨系統疾患 (軟骨低形成症、変容性骨異形成症、偽性軟骨無形成症など。臨床症状、X 線所見で鑑別し、鑑別困難な場合、遺伝子診断を行う。)

---

D. 遺伝学的検査

線維芽細胞増殖因子受容体 3 型 (*FGFR3*) 遺伝子の G380R 変異を認める。

< 診断のカテゴリー >

**Definite** : A のうち 3 項目 + B のうち 5 項目全てを満たし C の鑑別すべき疾患を除外したもの。または、**Probable**、**Possible** のうち **D** を満たしたもの。

**Probable** : A のうち 2 項目以上 +、B のうち 3 項目以上を満たし C の鑑別すべき疾患を除外したもの。

**Possible** : A のうち 2 項目以上 + B のうち 2 項目以上を満たし C の鑑別すべき疾患を除外したもの。

---

(指定難病 276 : <http://www.nanbyou.or.jp/entry/4571>)

図1 軟骨無形成症患者の X 線像

- A. 太く短い脛骨、脛骨・大腿骨の骨幹端は幅が広く不整で盃状変形、脛骨より長い腓骨
- B. 腰椎椎弓根間距離の狭小化
- C. 坐骨切痕の狭小化、臼蓋の水平化、方形・円形の腸骨翼、大腿骨頸部の短縮

A



B



C



## CQ と推奨のまとめ

- CQ1** 頭部 MRI 検査は大後頭孔狭窄による脊髄圧迫を同定するために有用か  
推奨 大後頭孔狭窄による脊髄圧迫を同定するために頭部 MRI 検査を推奨する (1B)
- CQ2** 大後頭孔狭窄による脊髄圧迫に対する大後頭孔減圧術施行は有効か  
推奨 神経学的症状や神経学的異常所見、中枢性呼吸障害を伴う大後頭孔狭窄による脊髄圧迫に対して、大後頭孔減圧術を推奨する (1B)
- CQ3** 頭部 MRI 検査は水頭症を同定するために有用か  
推奨 神経症状を伴う脳室拡大(水頭症)を同定するために頭部 MRI 検査を推奨する(1B)
- CQ4** 脳室拡大に対してシャント手術施行は有効か  
推奨 神経症状を伴う脳室拡大(水頭症)に対してシャント手術を推奨する(1C)
- CQ5** 睡眠時無呼吸の推奨される診断方法は何か  
推奨 簡易型睡眠検査とポリソムノグラフィーを状況に応じて選択する(1C)
- CQ6** 閉塞性睡眠時無呼吸に対して非侵襲的陽圧換気療法は有用か  
推奨 閉塞性睡眠時無呼吸に対して非侵襲的陽圧換気療法を提案する(2C)
- CQ7** 閉塞性睡眠時無呼吸に対して扁桃摘出術やアデノイド切除術は有用か  
推奨 閉塞性睡眠時無呼吸があり、扁桃・アデノイド肥大を認める場合に外科治療を提案する(2C)
- CQ8** 軟骨無形成症では肺高血圧症を発症するか  
推奨 なし D
- CQ9** 脊椎管狭窄症に対する脊椎除圧術は有効か  
推奨 神経症状を伴う脊椎管狭窄症に対して、脊椎除圧術を推奨する(1B)
- CQ10** 発達障害の頻度はどの程度か  
推奨 発語の遅れが 25%程度に認められる(1C)
- CQ11** 四肢延長術の推奨される年齢は何歳か  
推奨 脚延長術は、インフォームド・アセントが可能な 12 歳以降の開始を提案する(2D)

## **CQ1 頭部 MRI 検査は大後頭孔狭窄による脊髄圧迫を同定するために有用か 推奨 大後頭孔狭窄による脊髄圧迫を同定するために頭部 MRI 検査を推奨す る (1B)**

軟骨無形成症 (ACH) では内軟骨性骨化が障害されている。大後頭孔を構成する後頭骨は内軟骨性骨化によって成長するため、ACH では大後頭孔の狭窄が見られる。大後頭孔狭窄は頸延髄接合部の脊髄圧迫を引き起こすことがあり、中枢性睡眠時無呼吸 (CSA) や突然死の要因となる<sup>18)</sup>。他に、頸部痛、球麻痺症状、膀胱障害、麻痺、腱反射亢進、クローヌスなどが見られる。

ACH51名中、MRI 検査とポリソムノグラフィー (PSG) を6カ月間隔以内に行った17名 (平均年齢: 2.4歳) の検討を行った<sup>40)</sup>。8名に頭頸部移行部の脊髄圧迫 (狭窄部位での脊髄の concavity/deformity)、1名に脊髄空洞症、3名に T2 強調画像での脊髄の高信号を認めた。脊髄空洞症の1名は筋緊張低下とクローヌスを認めた。T2 強調画像での高信号の1名は CSA を認めた。脊髄圧迫の1名は睡眠時無呼吸 (SA) と嚥下障害を認めた。また、MRI 所見 (計測による狭窄の程度、T2 高信号、圧迫所見) は、SA の重症度と相関しなかった。

神経学的異常所見を認めた ACH10名 (平均年齢: 13か月) の内、MRI 検査を施行した9名全例において、頭頸部移行部の脊髄の T2 強調画像での高信号が見られた<sup>41)</sup>。

四肢延長のため整形外科に紹介され、神経学的症状や異常所見を認めた ACH26名 (平均年齢: 11歳) において、MRI を施行した<sup>42)</sup>。狭窄が23名で見られ、その内13名に重度の頸髄圧迫 (大後頭孔の頸延髄接合部の kinking もしくは pinching)、1名に脊髄空洞症などを認めた。

神経呼吸症状を発症する年齢は様々であり<sup>43)</sup>、MRI 検査の推奨年齢を決定するのは困難である。新生児期から神経呼吸症状を有する症例もあるため<sup>43)</sup>、注意深い経過観察が必要である。神経呼吸症状があれば速やかに MRI 検査を実施する。無症状の場合、2005年の米国内小児科学会の Health Supervision では、スクリーニングとして MRI もしくは CT と PSG を推奨している<sup>5)</sup>。一方、2015年の国際専門家パネルによるコンセンサスでは、無症状の場合のスクリーニングとして、終夜睡眠検査は推奨されているが、MRI や CT は推奨されていない<sup>18)</sup>。

## **CQ2 大後頭孔狭窄による脊髄圧迫に対する大後頭孔減圧術施行は有効か 推奨 神経学的症状や神経学的異常所見、中枢性呼吸障害を伴う大後頭孔狭窄 による脊髄圧迫に対して、大後頭孔減圧術を推奨する (1B)**

軟骨無形成症 (ACH) では内軟骨性骨化が障害されている。大後頭孔を構成する後頭骨は内軟骨性骨化によって成長するため、ACH では大後頭孔の狭窄が見られる。大後頭孔狭窄は頸髄延髄接合部の脊髄圧迫を引き起こすことがあり、中枢性睡眠時無呼吸 (CSA) や突然死の要因となる<sup>18)</sup>。約 5~25% の症例で大後頭孔減圧術を受けている<sup>17)</sup>。術式として後頭下頭蓋骨切除術と環椎椎弓切除術が行われることが多い<sup>17)44)45)</sup>。神経学的症状や神経学的異常所見、中枢性呼吸障害を伴う大後頭孔狭窄による脊髄圧迫に対して、大後頭孔減圧術が有効かどうかを検討する。

167 名の ACH 患者の症例対照研究では、フォローされている 109 名を大後頭孔減圧術施行の有無の 2 群に分けて、健康関連 QOL を比較検討している<sup>46)</sup>。次の 3 つの内、2 つを認めた 55 名 (平均年齢 : 約 18 歳) に対して大後頭孔減圧術を施行した : (1) 下肢腱反射やクローヌス、(2) CSA・中枢性低呼吸、(3) MRI 検査で脳脊髄液の圧迫もしくは減少。術後の観察期間は 10.2 年であった。この条件に当てはまらず、神経症状のない 54 名 (平均年齢 : 約 31 歳) は大後頭孔減圧術を受けなかった。健康関連 QOL を評価する SF-36 では年齢と性別で調整後も両群間に差はなかった。死亡例は、減圧術施行群で 1 名、非減圧術施行群で 12 名であった。より重症な減圧術施行群とより軽症な非減圧術施行群で、SF-36 に差を認めなかったことから、大後頭孔減圧術は有効であると結論付けている。

ACH43 名 (平均年齢 : 70 ヶ月) に対して大後頭孔減圧術を施行した<sup>45)</sup>。42 名に以下の症状があった (腱反射亢進やクローヌス : 21 名、筋緊張低下 : 12 名、閉塞性睡眠時無呼吸 : 15 名、CSA : 7 名)。平均観察期間は 70 ヶ月で、全例に症状の改善を認めた。合併症として、脳脊髄液の漏出 (7 名)、再手術 (5 名)、感染 (2 名)、pseudomeningocele (1 名) が見られた。

神経症状を有する ACH37 名 (平均年齢 : 29 ヶ月) に対して大後頭孔減圧術を施行した<sup>44)</sup>。症状として、筋緊張低下が 28 名、脊髄症が 12 名、発達遅滞が 5 名であった。37 名中 29 名に症状の改善を認めた。平均観察期間は 67.4 ヶ月であった。合併症として、硬膜裂傷 (3 名)、異所性静脈洞からの出血 (1 名) が生じた。

ほぼ全例に神経症状や呼吸症状を有する ACH18 名 (平均年齢 : 23 ヶ月) に対して大後頭孔減圧術を施行した<sup>17)</sup>。15 名は、術前に、四肢麻痺、腱反射亢進、クローヌス、睡眠時無呼吸 (SA)、チアノーゼのうち、少なくとも一つの症状が見られた。1 名は呼吸停止を認めた。1 名は水頭症のみ、1 名は頸髄での頭部 MRI 検査の T2 強調画像高信号のみであった。平均観察期間は 8 年 2 ヶ月であった。手術関連合併症は、硬膜損傷の 2 名と硬膜静脈洞からの出血の 1 名であった。18 名中 14 名は長期的には経過良好であった。呼吸停止の 1 名は改善なく死亡した。気管切開の施行、CSA の持続、長期経過不明が 1 名ずつであった。

神経学的異常所見を認めた ACH10 名に対して大後頭孔減圧術を施行した（平均手術年齢：12.5 ヶ月 [4～23 か月]）<sup>41)</sup>。手術後の平均観察期間は 21.7 ヶ月であった。運動機能の改善は 7 名に見られた。2 名は変化なく、1 名は増悪した。SA に関して、7 名に改善を認めたが、1 名は増悪した。

CSA や神経学的症状のないときに紹介された ACH53 名（平均年齢：11 ヶ月）と呼吸症状や神経症状の懸念があるために紹介された ACH52 名（平均年齢：24 ヶ月）において、神経学的異常所見を認めたそれぞれ 5 名と 5 名に対して大後頭孔減圧術を施行した<sup>16)</sup>。10 名中 9 名において神経症状の改善が見られた。手術が遅れた 1 名は神経症状が術後も残存した。術後の一過性髄液漏を 1 名に認めた。

以上より、神経学的症状や神経学的異常所見、中枢性呼吸障害を伴う ACH 患者の大後頭孔狭窄に対する大後頭孔減圧術は、多くの症例で症状の改善を認める。治療介入が遅すぎると効果が乏しいため、手術適応のある患者を見逃さないために、ACH 患者の神経症状、神経学的所見や呼吸状態を定期的に評価する。また、国際専門家パネルでは、MRI 検査で、大後頭孔狭窄による脊髄圧迫と脊髄の信号変化を認めた場合や神経学的異常所見と大後頭孔狭窄による脊髄の陥凹（indentation）を認めた場合、準緊急的な大後頭孔減圧術を推奨している<sup>18)</sup>。一方、脊髄の信号変化や神経症状を伴わず、大後頭孔狭窄による脊髄圧迫のみ場合は大後頭孔減圧術を推奨していない。

### CQ3 頭部 MRI 検査は水頭症を同定するために有用か

#### 推奨 神経症状を伴う脳室拡大（水頭症）を同定するために頭部 MRI 検査を推奨する（1B）

軟骨無形成症（ACH）では脳室拡大を認めることが多い。内軟骨性骨化障害による頭蓋底形成不全のため、頸静脈孔狭窄がみられ、脳脊髄液の灌流不全が生じる。頸静脈孔狭窄による硬膜静脈洞圧の上昇によって髄液吸収障害が引き起こされ、脳室拡大が生じるとされている。また、静脈側副血行路の発達、病態の安定に寄与していると考えられている<sup>47)</sup>。ACH の水頭症の多くは「交通性」であるため、頭囲拡大と脳室拡大以外の症状に乏しく、代償された水頭症という表現もある<sup>18)</sup>。しかし、少数例では神経症状を呈し、治療も必要となるため、水頭症はACHの重篤な合併症と考えられる<sup>2)</sup>。水頭症の症状として、易刺激性、大泉門膨隆、頭囲拡大、頭痛、嘔吐、うっ血乳頭、外転神経麻痺、片麻痺、意識障害、血圧上昇、徐脈などがある。水頭症の緊急的な精査には頭部CT検査が行われることが多いが、頭部MRI検査は脳室拡大の評価だけでなく、大後頭孔狭窄の評価も行いやすい利点がある。

無症状のACH17名（平均年齢：4.8歳）に対して頭部MRI検査を実施した<sup>48)</sup>。進行性脳室拡大を5名（1歳～8歳）に、非進行性脳室拡大を6名（7カ月～12歳）に、正常サイズの脳室を6名（6ヶ月～15歳）に認めた。

頭頸部移行部の脊髄圧迫が疑われたACH患者10名（平均年齢：2.9歳）に対して、頭部MRI検査を行った<sup>49)</sup>。脳室の大きさは、中等度の拡大から正常まで認めた。継時的評価ができた6名のうち2名で、進行性の脳室拡大が見られた。また、6名に大後頭孔狭窄、小脳扁桃ヘルニアを伴った2名に中枢性無呼吸と後頭下の間欠的頭痛を認めた。

神経学的異常を認めない8名のACH患者（平均年齢：5.7歳）において、頭部MRI検査を行った<sup>50)</sup>。脳室拡大は5名に見られ、1名が重度、2名が中等度、2名が軽度であった。

学童期の16名のACH患者（平均年齢：7.4歳）において、頭部MRI検査と神経心理的な評価を行った<sup>51)</sup>。11名にMRI検査を実施し、9名に脳室拡大を認めたが、2名には見られなかった。

慢性頭痛を認めたACH2名（12歳、14歳）において頭部MRI検査を施行した<sup>52)</sup>。側脳室と第3脳室の拡大を認めた。内視鏡的第三脳室底開窓術（endoscopic third ventriculostomy）によって、症状の改善を認めた。

神経症状と脳室拡大を認めたACH2名において頭部MRI検査が実施された<sup>53)</sup>。1名は、大泉門拡大がみられた生後7ヶ月の女児で、MRI検査で脳室拡大、大後頭孔狭窄を認め、脳室圧モニタリングで脳圧亢進を認めた。もう1名は、視力障害が見られた生後17ヶ月の男児で、MRI検査で脳室拡大、大後頭孔狭窄を認め、眼科診察で視神経萎縮を、脳室圧モニタリングで脳圧亢進を認めた。2名とも脳室腹腔（VP）シャントにより脳圧が低下した。

以上より、脳室拡大や水頭症の同定には、頭部MRI検査が有用である。ただ、MRI所

見のみで治療介入が決定されるわけではないため、継続的に評価し、進行性の頭囲拡大や臨床症状の有無と併せて、評価することが必要である。

#### CQ4 脳室拡大に対してシャント手術施行は有効か。

#### 推奨 神経症状を伴う脳室拡大(水頭症)に対してシャント手術を推奨する(1C)

軟骨無形成症(ACH)では脳室拡大を認めることが多い。内軟骨性骨化障害による頭蓋底形成不全のため、頸静脈孔狭窄がみられ、脳脊髄液の灌流不全が生じる。硬膜静脈洞圧の上昇も脳室拡大に寄与しているとされる<sup>18)</sup>。ACHの脳室拡大は、一般的には交通性であり、真の水頭症(神経症状を伴う脳室拡大)は稀であるが、重篤な合併症の一つである<sup>2)</sup>。水頭症の症状として、易刺激性、大泉門膨隆、頭囲拡大、頭痛、嘔吐、うっ血乳頭、外転神経麻痺、片麻痺、意識障害、血圧上昇、徐脈などがある。頭囲拡大と脳室拡大以外の症状が乏しい水頭症では、一般的には脳室腹腔(VP)シャントは施行されない。シャント術施行の症例の割合は4.3~50%と、報告により幅がある<sup>17)</sup>。また、有意な頭蓋内圧亢進症がある場合、シャント後のslit ventricle syndrome 予防するために、flow-regulated valve(自動可変抵抗バルブ)システムやprogrammable valve(圧可変式バルブ)システムを用いるのがよいかもしれない。

嘔吐もしくは水平眼振と脳室拡大をそれぞれ認めたACH2名(4歳2か月と4歳8か月)に対してVPシャントを施行したところ、症状の消失を認めた<sup>54)</sup>。観察期間はそれぞれ4年と2年であった。

片側顔面のスパズム、頭痛、脳室拡大を認めたACH1名(15歳)に対してVPシャントを施行し、症状は消失した<sup>55)</sup>。

慢性頭痛、側脳室と第3脳室の拡大を認めたACH2名(12歳、14歳)において、内視鏡的第三脳室底開窓術(endoscopic third ventriculostomy)によって、症状の改善を認めた<sup>52)</sup>。

水頭症と頭痛を認めた症例において、内視鏡的第三脳室底開窓術によって症状が消失したことが報告されている<sup>17)</sup>。

少数の症例報告が散見されるのみであるが、神経症状の消失を認めており、VPシャントは神経症状を伴う脳室拡大に有効であると考えられる。内視鏡的第三脳室底開窓術の有効性も経験される<sup>18)</sup>。ただし、神経症状が脳室拡大に起因するかどうかを事前に十分に検討する必要がある。また、大後頭孔狭窄を有する水頭症の症例に対して、大後頭孔減圧術によって脳室拡大が改善したという意見がある一方で<sup>18)</sup>、増悪したという例もあり<sup>47)</sup>、コンセンサスは得られていない。

## CQ5 睡眠時無呼吸の推奨される診断方法は何か

### 推奨 簡易型睡眠検査とポリソムノグラフィーを状況に応じて選択する (1C)

軟骨無形成症 (ACH) の乳児において、睡眠時無呼吸 (SA) も含めた睡眠時呼吸障害は 30~60%に見られるとされている<sup>18)</sup>。ACH 患者の乳児期の死亡増加の原因として SA が考えられている。SA は閉塞性、中枢性、混合性に分類される。中枢性睡眠時無呼吸 (CSA) は大後頭孔狭窄による頸髄延髄接合部の脊髄圧迫の除圧術が必要であった症例に多く見られたと報告されている<sup>16)</sup>。SA の評価としてポリソムノグラフィー (PSG) が推奨されているが、小児で実施できる施設は少ない<sup>18)</sup>。PSG では、酸素飽和度 (SpO<sub>2</sub>)、鼻と口の気流、いびき音、体位、胸部と腹部の呼吸運動、心電図、脳波、眼球運動図、オトガイ筋表面筋電図、前脛骨筋表面筋電図を評価する。一方、簡易型睡眠検査では、SpO<sub>2</sub> モニター、鼻プレッシャーセンサを用いる。簡易型睡眠検査では、中枢性と閉塞性の区別はできない。我が国でも、小児の PSG が実施できる施設は限られているため、問診、診察、家庭ビデオ撮影や終夜パルスオキシメトリなどのスクリーニング検査により総合的に判断すべきとされているが、睡眠検査のゴールドスタンダードは PSG であることに留意すべきである<sup>56)</sup>。簡易型睡眠検査と PSG の間に位置する睡眠検査が実施されることもある。

88 名の ACH 患者 (5 名の気管切開施行後、7 名の酸素投与中の患者を含む) (中央値年齢: 1.2 歳) において、PSG を施行した<sup>57)</sup>。閉塞性睡眠時無呼吸 (OSA) 回数の中央値は 0 回/時 (範囲: 0~19.2)、酸素低下を伴う CSA は 0.5 回/検査 (0~49)、最低 SpO<sub>2</sub> は 91% (50~99) であった。約 48%の ACH 小児に睡眠時の呼吸の異常 (主に低酸素) が見られた。重篤な無呼吸症例は少なくないと結論づけている。

22 名の ACH 患者 (平均年齢: 約 3 歳) において PSG を実施した<sup>58)</sup>。症状として、4 名に倦怠感、15 名に発汗過多、7 名に SA、6 名に努力呼吸、1 名にチアノーゼを認めた。19 名で酸素濃度の低下、1 名で CSA、8 名で OSA を認めた。

46 名の ACH 患者 (平均年齢: 3.9 歳) において PSG を実施した研究では、無症状の症例も含まれ、32 名にいびきを認めた<sup>59)</sup>。口呼吸、夜間覚醒、昼間の傾眠の症例もあった。25 名に OSA を認めた。OSA 指数の中央値は 0.8 回/時 (範囲: 0~28.5)、中枢性無呼吸指数は 0.8 回/時 (0~6.2)、apnea-hypopnea index (AHI) は 6.5 回/時 (0~33.5) であった。AHI < 5 が 21 名、軽度 OSA (AHI: 5~10) が 13 名、中等度 OSA (AHI: 10~15) が 7 名、重度 OSA (AHI > 15) が 5 名であった。全 46 名の SpO<sub>2</sub> の最低値の中央値は 88.0% (72~96) であった。

43 名の ACH 患者 (平均年齢: 3.9 歳) において、睡眠検査 (41 名) や PSG (2 名) が実施された<sup>60)</sup>。43 名の中には、アデノイド扁桃摘出術 (6 名)、アデノイド摘出術 (9 名)、脳外科手術 (6 名: その内、5 名が大後頭孔減圧術) が睡眠検査前に実施されていた。24 名に OSA を認め、その内訳は、軽症 (AHI 1.5-5) が 13 名、中等症 (AHI 5-10) が 4 名、重症 (AHI 10 以上) が 7 名であった。最低 SpO<sub>2</sub> (%) は、軽症 OSA 患者で 87 ± 7% (平均

± SD)、中等症 OSA で 86 ± 6%、重症 OSA で 75 ± 14%であった。

17名の1歳前に呼吸症状を認めた ACH 患者（中央値年齢：11 ヶ月）において、臨床情報、睡眠機能検査、肺機能検査が検討された<sup>23)</sup>。症状・徴候として、OSA、神経症状、右室肥大が認められた。全例に睡眠検査で OSA を認めた。4%の SpO<sub>2</sub> 低下回数は 0～82 回/検査、睡眠中の SpO<sub>2</sub> が 92%未満を占める割合は 0～95%、CSA は 0～5 回/検査であった。その後の精査の結果、7 名でアデノイド扁桃摘出術、2 名で大後頭孔減圧術が施行された。

以上より、ACH の SA の評価に PSG は有用である。検討例は少ないが、簡易型睡眠検査も SA のスクリーニングとして有用である可能性がある。SA を認めた場合、アデノイドや扁桃の肥大、大後頭孔狭窄などの原因検索が重要である。

## CQ6 閉塞性睡眠時無呼吸に対して非侵襲的陽圧換気療法は有用か

### 推奨 閉塞性睡眠時無呼吸に対して非侵襲的陽圧換気療法を提案する (2C)

軟骨無形成症 (ACH) 患者に閉塞性睡眠時無呼吸 (OSA) はよく見られ、50%以上の患者に合併していると報告されている<sup>18)</sup>。狭い気道、顔面中央部の低形成、筋緊張の低下が要因と考えられている。非侵襲的陽圧換気療法 (non-invasive positive pressure ventilation: NPPV) として、主に continuous positive airway pressure (CPAP) と bilevel positive airway pressure (BiPAP) が使用されている<sup>61)</sup>。

30名のACH患者(中央値年齢:6.6歳)において終夜睡眠検査と体性感覚誘発電位が行われ、17名が治療必要と判断された<sup>62)</sup>。13名がnasal CPAPを、3名がアデノイド扁桃摘出術、1名が減量を施行した。その結果、呼吸障害指数、夜間体動・覚醒、閉塞性のイベントが改善した。

45名のACH患者(平均年齢:3.9歳)においてポリソムノグラフィー(PSG)で実施され、25名が閉塞性睡眠時無呼吸と診断された<sup>59)</sup>。その内、9名においてnasal CPAPが行われ、呼吸指数、覚醒指数、SpO<sub>2</sub>の改善が見られた。

43名のACH患者(平均年齢:3.9歳)において、睡眠検査(41名:簡易型睡眠検査、2名:PSG)が実施された<sup>60)</sup>。43名の中には、アデノイド扁桃摘出術(6名)、アデノイド摘出術(9名)、脳外科手術(6名:その内、5名が大後頭孔減圧術)が睡眠検査前に実施されていた。24名にOSAを認めた。アデノイド扁桃摘出術施行例に重症OSA(apnea-hypopnea index (AHI) 10以上)はいなかった。CPAPを施行した2名は夜間のSpO<sub>2</sub>の改善を認めた。OSAを認めなかったが、肺泡低換気を認めた1名において、CPAPが行われ、改善を認めた。

フォロー中の30名のACH患者(中央値年齢:3.0歳)の内、肺泡低換気が持続する5名に対してNPPVが施行された<sup>63)</sup>。3名は上気道手術後も終夜PSGの異常所見が持続していた。乳児1名にはCPAPを、その他の4名にはBiPAPによる換気補助を行った。その結果、AHIやSpO<sub>2</sub>の低下が改善した。さらに、言語の発達、集中力や日中の倦怠感の改善が見られた。

以上より、ACH患者でNIPPVの効果を検討した症例数は多くはないが、上記のように有効性が報告されているため、OSAの治療法の一つとして提案する。

**CQ7 閉塞性睡眠時無呼吸に対して扁桃摘出術やアデノイド切除術は有用か  
推奨 閉塞性睡眠時無呼吸があり、扁桃・アデノイド肥大を認める場合に外科治療を提案する (2C)**

軟骨無形成症 (ACH) 患者に閉塞性睡眠時無呼吸 (OSA) はよく見られ、50%以上の軟骨無形成症 (ACH) 患者に合併していると報告されている<sup>18)</sup>。顔面中央部の低形成、相対的アデノイドや扁桃の肥大が影響している要因と考えられている<sup>5)</sup>。アデノイド扁桃摘出術によく反応する症例もあれば、術後に無呼吸の改善を認めなかった症例もあると報告されている<sup>4)</sup>。

43名のACH患者(平均年齢:3.9歳)において、睡眠検査(41名:簡易型睡眠検査、2名:ポリソムノグラフィー(PSG))が実施された<sup>60)</sup>。43名の中には、アデノイド扁桃摘出術(6名)、アデノイド摘出術(9名)、脳外科手術(6名:その内、5名が大後頭孔減圧術)が睡眠検査前に実施されていた。24名にOSAを認めた。アデノイド扁桃摘出術施行例に重症OSA(apnea-hypopnea index (AHI) 10以上)はいなかった。

8名のACH患者(中央値年齢:2.0歳)において、PSGの後、アデノイド扁桃摘出術が施行された<sup>57)</sup>。手術前後の睡眠構築に有意差がなかったが、多くの症例は、完全なCSAではなく、閉塞性低換気であった。重症の4名(それぞれ、AHIが11.9、25.8、最低SpO<sub>2</sub>が33%、53%)はAHIやSpO<sub>2</sub>の有意な改善を認めた。

22名のACH患者が耳鼻咽喉科で精査を受けた<sup>64)</sup>。その内、7名がアデノイド扁桃摘出術を受けた。術前に、全例が扁桃アデノイド肥大を認め、5名にPSGで異常を認めた。手術後、4名で臨床的改善を認めたが、2名はOSAが持続し、1名は術後急性呼吸窮迫症候群(ARDS)のため死亡した。

アデノイド扁桃肥大、PSGの異常を認めた4名のACH患者に対して、扁桃アデノイド摘出術を行った<sup>58)</sup>。手術後、AHIは有意な改善を認めなかったが、SpO<sub>2</sub>とTpCO<sub>2</sub>の改善を認めた。

以上より、ACH患者でアデノイド扁桃摘出術の効果を検討した症例数は多くはないが、上記のように有効性が報告されているため、扁桃・アデノイド肥大を認めるOSAの治療法の一つとして提案する。

## CQ8 軟骨無形成症では肺高血圧症を発症するか 推奨 なし D

軟骨無形成症 (ACH) 患者における肺高血圧発症の機序は明らかではない。上気道閉塞、狭胸郭、中枢性無呼吸、間欠的肺胞低換気が要因と想定されている<sup>65)</sup>。ACH 患者で肺高血圧症認めた症例は報告されているが、いずれも 1 名報告であった<sup>65)66)67)</sup>。3 名とも睡眠障害を認めていた。2 名 (年齢: 11 ヶ月、18 ヶ月) は大後頭孔減圧術によって<sup>65)66)</sup>、1 名 (年齢: 5 歳) はアデノイド扁桃摘出術によって<sup>67)</sup>、肺高血圧症の改善が見られた。

以上から、報告症例数が少ないため、推奨しなかったが、ACH 患者では睡眠障害、大後頭孔狭窄、アデノイド・扁桃肥大によって肺高血圧症を発症する可能性があり、注意を要する。

## CQ9 椎管狭窄症に対する椎管切除術は有効か

### 推奨 神経症状を伴う椎管狭窄症に対して、椎管切除術を推奨する (1B)

椎管狭窄症は年長児や成人の軟骨無形成症 (ACH) 患者でよくみられる<sup>1)</sup>。椎管狭窄症の症状として四肢の痛み、しびれ、筋力低下、運動障害、間欠性跛行、膀胱直腸障害などを呈する。20歳までに6.5%の患者が、40歳までに17%の患者が椎管狭窄症の診断を受け、その内、約40%の患者が手術を受けていると報告されている<sup>19)</sup>。別の報告では、ACH患者の78%に腰部の椎管狭窄に伴う神経症状を認め、その内、1/3の患者で外科的介入が必要であったと報告されている<sup>68)</sup>。ACH患者では、椎弓根の短縮(特に胸腰椎)、腰椎の椎弓根間距離の減少、椎弓の肥厚によって椎管狭窄症の頻度が増加しているとされる<sup>69)</sup>。著者らは、ACH患者の多くは腰部の先天性椎管狭窄による間欠性跛行を主訴に脳神経外科外来を受診すると報告している。また、歩容の変化を訴える一部の患者では、胸椎下部の椎管の変性狭窄(degenerative narrowing)がよく認められると報告している。その原因として、椎間関節の肥厚、黄色靭帯の肥厚、椎間板変性が指摘されている。椎管切除術は、経験豊富な外科医によって、脊髄の不可逆的な障害が起こる前に施行されることが望ましい<sup>1)</sup>。

神経症状を有する椎管狭窄症のACH患者49名(平均年齢:約38歳)に対して、椎管切除術を実施した<sup>70)</sup>。症状出現後手術までの期間が短い方が、歩行距離の改善程度がより良好であった。また、症状出現後6か月までに手術を施行した症例ではRankin level(身体障害の程度)の改善を認めたが、7か月以降に手術を施行した症例では改善を認めなかった。約31%に硬膜切開などの術中の合併症を、約41%に感染などの術後の合併症を認めた。

神経症状を有する椎管狭窄症のACH患者44名(平均年齢:約13歳)において、60回の椎管切除術が実施された<sup>71)</sup>。43回の手術は頸部以外の椎管切除術であった。全員に神経症状の改善が認められた。11回が再手術、43回は椎管固定術も施行された。7名に硬膜切開などの合併症が認められた。

神経症状を有する腰部椎管狭窄症のACH患者36名(10~73歳)において、椎管切除術を行った<sup>72)</sup>。25名は神経症状が完全に消失し、8名は症状の部分的改善を認めた。2名に効果なく、1名はフォローできなかった。1名に硬膜外血腫を認めた。

神経症状を有する胸腰部椎管狭窄症のACH患者30名(平均年齢:15歳程度)において、胸椎切除術を実施した<sup>68)</sup>。多くの症例で症状の改善を認め、神経因性跛行は全例消失した。一部の症例では、感覚障害、腰痛、失禁、失調、神経根障害、筋力低下が残存した。13名に硬膜切開などの合併症を認めた。

二つ以上の神経症状を有する胸部椎管狭窄症のACH患者20名(平均年齢:51歳)に対して、椎管切除術もしくは椎弓間切除術を施行した<sup>69)</sup>。椎管狭窄症の複数の評価スケールはわずかだが、全て有意に改善した。重篤な合併症は見られなかった。

神経症状を有する椎管狭窄症のACH小児患者10名(平均年齢:15歳程度)におい

て、5～8 脊椎の椎弓切除術を施行した<sup>73)</sup>。術後 10 ヶ月～2.6 年に、全例に後弯を認め、脊椎固定術が施行された。5 脊椎以上の椎弓切除術を実施する場合は、同時に脊椎固定術も行った方がよいかもしれない。

以上より、神経症状を伴う脊椎管狭窄症に対して、脊椎除圧術は有効であると考えられる。脊椎固定術については今後の検討が必要である。

## CQ10 発達障害の頻度はどの程度か

### 推奨 発語の遅れが 25%程度に認められる (1C)

軟骨無形成症 (ACH) の臨床マネジメントについて記載された文献では、ACH において粗大運動の発達遅れは認めるが、知能面での遅れは多くないとされ、発語の遅れ 25%、伝音性難聴 40%と記載されている<sup>4)</sup>。ACH の発達に関する報告は、ACH を対象として質問紙で評価を行われた次のオーストラリアからの 3 報の観察研究がある。

2歳までの 20名の ACH 児の発達に関して、家族が質問に答える形でまとめたものでは、粗大運動、コミュニケーション能力、摂食能力に関しての遅れを認めたが、細かい運動に関しての遅れは認めないとされている<sup>74)</sup>。

また、48名の ACH 児に対する評価では、粗大運動およびコミュニケーション能力において、マイルストーン上の遅れを認めたと報告されている<sup>13)</sup>。

さらに、3~7歳の軟骨無形成症児 35名に対して検討した研究では、自分の身の回りのことをこなす能力、移動能力、社会認知において遅れがあると報告されている<sup>75)</sup>。

## CQ11 四肢延長術の推奨される年齢は何歳か

推奨 脚延長術は、インフォームド・アセントが可能な 12 歳以降の開始を提案する (2D)

脚延長術の治療経過における指標として Lengthening index: LI や Healing index: HI がある。これらはいずれも 1cm の延長に必要な期間として定義される。

251 名、3~50 歳 (平均 15.3 歳) の脚延長術例について LI を調べた論文では、LI は年齢、背景疾患および対象部位によって異なり、例えば年齢別では、3~9 歳で 1.4 ヶ月/cm、10~17 歳で 1.6 ヶ月/cm、18~21 歳では 1.7 ヶ月/cm、22~50 歳では 2.4 ヶ月/cm と、年齢が若いほど LI が低く、すなわち延長しやすい。疾患別の検討では軟骨無形成症 (ACH) は 1.2 ヶ月/cm と報告されている<sup>38)</sup>。

58 名に対して 111 回の脚延長術を行った後の骨折の頻度について検討された文献では、脚延長の開始年齢は 10.1 歳 (range: 2.1~20.3 歳) と報告されている<sup>76)</sup>。

また、脚延長術に関する 12 編の文献に関するシステマティックレビューによると、脚延長術開始の意思決定は患者自身で行うことが望ましく、意思決定が可能となる年齢を考慮し、12 歳以降が推奨されている<sup>35)</sup>。

36 名 (内 3 名が ACH) の患者に対して脚延長を行った報告では、11.1 歳 (range: 3~18 歳) に開始されていた<sup>77)</sup>。

6 名の患者 (内 2 名が ACH) において初回と 2 回目の手術での合併症を比較した検討では、初回延長術は平均 8.5 歳、2 回目は平均 11.5 歳で開始と報告されている<sup>78)</sup>。

58 名の ACH に対する脚延長術の報告では、開始年齢は ACH  $16.7 \pm 0.49$  歳と報告されている<sup>79)</sup>。

18 編の臨床研究を含むシステマティックレビューでは、計 547 名に対して 1581 回の脚延長術施行され、経過年数は平均 4.3 年が全体で、その内 ACH/軟骨低形成症 (HCH) 症例は 367 名、1111 回の延長術 (脛骨 620 回、大腿 491 回)、平均 4.1 年のフォローであったが、ACH/HCH 症例の脚延長の開始時期は平均 14.5 歳 (4~35 歳) であり、平均 9.5cm (6~12 cm) の延長、HI は平均 30.8 日/cm (24~41 cm) と報告されている<sup>36)</sup>。

報告により開始時年齢には幅があり、LI および HI から低年齢での開始も考慮されるため、今回のガイドラインではインフォームド・アセントが得られると考えられる 12 歳以降を提案する。脚延長術は長期間にわたる治療であり、合併症や術後に残る手術痕のことなど種々の要素も考慮すると、脚延長術を受けることに対する患者自身の意思決定能力を鑑みる必要がある。手術開始時期につ

いては、脚延長術の経験豊富な整形外科医と十分に相談し、個々の症例に応じて決定することが望ましい。

## 文献

1. Horton WA, Hall JG, Hecht JT. Achondroplasia. *Lancet*. 2007;370(9582):162–72.
2. Unger S, Bonafé L, Gouze E. Current Care and Investigational Therapies in Achondroplasia. *Curr Osteoporos Rep*. 2017;15(2):53–60.
3. Waller DK, Correa A, Vo TM, Wang Y, Hobbs C, Langlois PH, et al. The population-based prevalence of achondroplasia and thanatophoric dysplasia in selected regions of the US. *Am J Med Genet A*. 2008;146A(18):2385–9.
4. Wright MJ, Irving MD. Clinical management of achondroplasia. *Arch Dis Child*. 2012;97(2):129–34.
5. Trotter TL, Hall JG, American Academy of Pediatrics Committee on Genetics. Health supervision for children with achondroplasia. *Pediatrics*. 2005;116(3):771–83.
6. Ireland PJ, Johnson S, Donaghey S, Johnston L, Ware RS, Zankl A, et al. Medical management of children with achondroplasia: evaluation of an Australasian cohort aged 0-5 years. *J Paediatr Child Health*. 2012;48(5):443–9.
7. Bellus GA, Hefferon TW, Ortiz de Luna RI, Hecht JT, Horton WA, Machado M, et al. Achondroplasia is defined by recurrent G380R mutations of FGFR3. *Am J Hum Genet*. 1995;56(2):368–73.
8. Ornitz DM, Marie PJ. Fibroblast growth factor signaling in skeletal development and disease. *Genes Dev*. 2015;29(14):1463–86.
9. 立花克彦, 諏訪成三, 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* 60(8): 1363-1369, 1997.
10. Horton WA, Rotter JI, Rimoin DL, Scott CI, Hall JG. Standard growth curves for achondroplasia. *J Pediatr*. 1978;93(3):435–8.
11. Ireland PJ, Pacey V, Zankl A, Edwards P, Johnston LM, Savarirayan R, et al. Optimal management of complications associated with achondroplasia. *Appl Clin Genet*. 2014;7:117–25.
12. Todorov AB, Scott CI, Warren AE, Leeper JD, Scott Jr. CI, Warren AE, et al. Developmental screening tests in achondroplastic children. *Am J Med Genet*. 1981;9(1):19–23.
13. Ireland PJ, Johnson S, Donaghey S, Johnston L, McGill J, Zankl A, et al. Development in children with achondroplasia: a prospective clinical cohort study. *Dev Med Child Neurol*. 2012;54(6):532–7.
14. Gollust SE, Thompson RE, Gooding HC, Biesecker BB. Living with achondroplasia in an average-sized world: An assessment of quality of life. *Am J Med Genet*. 2003;120A(4):447–58.
15. Haga N. Management of disabilities associated with achondroplasia. *J Orthop Sci*.

- 2004;9(1):103–7.
16. Pauli RM, Horton VK, Glinski LP, Reiser CA. Prospective assessment of risks for cervicomedullary-junction compression in infants with achondroplasia. *Am J Hum Genet.* 1995;56(3):732–44.
  17. King JAJ, Vachhrajani S, Drake JM, Rutka JT. Neurosurgical implications of achondroplasia. *J Neurosurg Pediatr.* 2009;4(4):297–306.
  18. White KK, Bompadre V, Goldberg MJ, Bober MB, Campbell JW, Cho T-J, et al. Best practices in the evaluation and treatment of foramen magnum stenosis in achondroplasia during infancy. *Am J Med Genet A.* 2015;170A(1):42–51.
  19. Hunter AG, Bankier A, Rogers JG, Sillence D, Scott CI, Scott Jr. CI, et al. Medical complications of achondroplasia: a multicentre patient review. *J Med Genet.* 1998;35(9):705–12.
  20. Pauli RM, Breed A, Horton VK, Glinski LP, Reiser CA. Prevention of fixed, angular kyphosis in achondroplasia. *J Pediatr Orthop.* 1997;17(6):726–33.
  21. Misra SN, Morgan HW. Thoracolumbar spinal deformity in achondroplasia. *Neurosurg Focus.* 2003;14(1):e4.
  22. Waters KA, Everett F, Sillence D, Fagan E, Sullivan CE. Breathing abnormalities in sleep in achondroplasia. *Arch Dis Child.* 1993;69(2):191–6.
  23. Tasker RC, Dundas I, Laverty A, Fletcher M, Lane R, Stocks J. Distinct patterns of respiratory difficulty in young children with achondroplasia: a clinical, sleep, and lung function study. *Arch Dis Child.* 1998;79(2):99–108.
  24. McDonald JM, Seipp WS, Gordon EM, Heroy J. Audiologic findings in achondroplasia. *Basic Life Sci.* 1988;48:143–7.
  25. Tunkel D, Alade Y, Kerbavaz R, Smith B, Rose-Hardison D, Hoover-Fong J. Hearing loss in skeletal dysplasia patients. *Am J Med Genet A.* 2012;158A(7):1551–5.
  26. Wynn J, King TM, Gambello MJ, Waller DK, Hecht JT. Mortality in achondroplasia study: a 42-year follow-up. *Am J Med Genet A.* 2007;143A(21):2502–11.
  27. Hoover-Fong JE, Schulze KJ, McGready J, Barnes H, Scott CI. Age-appropriate body mass index in children with achondroplasia: interpretation in relation to indexes of height. *Am J Clin Nutr.* 2008;88(2):364–71.
  28. Hunter AG, Hecht JT, Scott CI. Standard weight for height curves in achondroplasia. *Am J Med Genet.* 1996;62(3):255–61.
  29. Hoover-Fong J, McGready J, Schulze K, Alade AY, Scott CI. A height-for-age growth reference for children with achondroplasia: Expanded applications and comparison with original reference data. *Am J Med Genet Part A.* 2017;173(5):1226–30.
  30. Hoover-Fong JE, McGready J, Schulze KJ, Barnes H, Scott CI. Weight for age charts

- for children with achondroplasia. *Am J Med Genet A*. 2007;143A(19):2227–35.
31. Hertel NT, Eklöf O, Ivarsson S, Aronson S, Westphal O, Sipilä I, et al. Growth hormone treatment in 35 prepubertal children with achondroplasia: a five-year dose-response trial. *Acta Paediatr*. 2005;94(10):1402–10.
  32. Tanaka H, Kubo T, Yamate T, Ono T, Kanzaki S, Seino Y. Effect of growth hormone therapy in children with achondroplasia: growth pattern, hypothalamic-pituitary function, and genotype. *Eur J Endocrinol*. 1998;138(3):275–80.
  33. Tanaka N, Katsumata N, Horikawa R, Tanaka T. The comparison of the effects of short-term growth hormone treatment in patients with achondroplasia and with hypochondroplasia. *Endocr J*. 2003;50(1):69–75.
  34. Harada D, Namba N, Hanioka Y, Ueyama K, Sakamoto N, Nakano Y, et al. Final adult height in long-term growth hormone-treated achondroplasia patients. *Eur J Pediatr*. 2017;176(7):873–9.
  35. Schiedel F, Rödl R. Lower limb lengthening in patients with disproportionate short stature with achondroplasia: a systematic review of the last 20 years. *Disabil Rehabil*. 2012;34(12):982–7.
  36. Kim S-J, Pierce W, Sabharwal S. The etiology of short stature affects the clinical outcome of lower limb lengthening using external fixation. A systematic review of 18 trials involving 547 patients. *Acta Orthop*. 2014;85(2):181–6.
  37. Park K-W, Garcia RN, Rejuso CA, Choi J-W, Song H-R. Limb Lengthening in Patients with Achondroplasia. *Yonsei Med J*. 2015;56(6):1656.
  38. Koczewski P, Shadi M. Factors influencing bone regenerate healing in distraction osteogenesis. *Ortop Traumatol Rehabil*. 2013;15(6):591–9.
  39. Kim S-J, Agashe M V., Song S-H, Choi H-J, Lee H, Song H-R. Comparison between upper and lower limb lengthening in patients with achondroplasia. *J Bone Joint Surg Br*. 2012;94–B(1):128–33.
  40. White KK, Parnell SE, Kifle Y, Blackledge M, Bompadre V. Is there a correlation between sleep disordered breathing and foramen magnum stenosis in children with achondroplasia? *Am J Med Genet Part A*. 2016;170(1):32–41.
  41. Shimony N, Ben-Sira L, Sivan Y, Constantini S, Roth J. Surgical treatment for cervicomedullary compression among infants with achondroplasia. *Child's Nerv Syst*. 2015;31(5):743–50.
  42. Fernandes JA, Devalia KL, Moras P, Pagdin J, Jones S, McMullan J. Screening for spinal stenosis in achondroplastic patients undergoing limb lengthening. *J Pediatr Orthop B*. 2014;23(2):181–6.
  43. Colamaria V, Mazza C, Beltramello A, Polo A, Boner A, Antoniazzi F, et al.

- Irreversible respiratory failure in an achondroplastic child: the importance of an early cervicomedullary decompression, and a review of the literature. *Brain Dev.* 1991;13(4):270–9.
44. Reina V, Baujat G, Fauroux B, Couloigner V, Boulanger E, Sainte-Rose C, et al. Craniovertebral Junction Anomalies in Achondroplastic Children. *Adv Tech Stand Neurosurg.* 2014;40:295–312.
  45. Bagley CA, Pindrik JA, Bookland MJ, Camara-Quintana JQ, Carson BS. Cervicomedullary decompression for foramen magnum stenosis in achondroplasia. *J Neurosurg.* 2006;104(3 Suppl):166–72.
  46. Ho NC, Guarneri M, Brant LJ, Park SS, Sun B, North M, et al. Living with achondroplasia: quality of life evaluation following cervico-medullary decompression. *Am J Med Genet A.* 2004;131(2):163–7.
  47. Swift D, Nagy L, Robertson B. Endoscopic third ventriculostomy in hydrocephalus associated with achondroplasia. *J Neurosurg Pediatr.* 2012;9(1):73–81.
  48. Moritani T, Aihara T, Oguma E, Makiyama Y, Nishimoto H, Smoker WRK, et al. Magnetic resonance venography of achondroplasia: correlation of venous narrowing at the jugular foramen with hydrocephalus. *Clin Imaging.* 2006;30(3):195–200.
  49. Rollins N, Booth T, Shapiro K. The use of gated cine phase contrast and MR venography in achondroplasia. *Childs Nerv Syst.* 2000;16(9):569–75.
  50. Hirabuki N, Watanabe Y, Mano T, Fujita N, Tanaka H, Ueguchi T, et al. Quantitation of flow in the superior sagittal sinus performed with cine phase-contrast MR imaging of healthy and achondroplastic children. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2000;21(8):1497–501.
  51. Thompson NM, Hecht JT, Bohan TP, Kramer LA, Davidson K, Brandt ME, et al. Neuroanatomic and neuropsychological outcome in school-age children with achondroplasia. *Am J Med Genet.* 1999;88(2):145–53.
  52. Etus V, Ceylan S. The role of endoscopic third ventriculostomy in the treatment of triventricular hydrocephalus seen in children with achondroplasia. *J Neurosurg Pediatr.* 2005;103(3):260–5.
  53. Erdinçler P, Dashti R, Kaynar MY, Canbaz B, Ciplak N, Kuday C. Hydrocephalus and chronically increased intracranial pressure in achondroplasia. *Childs Nerv Syst.* 1997;13(6):345–8.
  54. Yamada Y, Ito H, Otsubo Y, Sekido K. Surgical management of cervicomedullary compression in achondroplasia. *Childs Nerv Syst.* 1996;12(12):737–41.
  55. Yamashita S, Matsumoto Y, Tamiya T, Kawanishi M, Ogawa D, Nagao S. Disappearance of hemifacial spasm after ventriculoperitoneal shunting in a patient

- with achondroplasia--case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2005;45(2):104–7.
56. 加藤久美. 小児の閉塞性睡眠時無呼吸. *日本小児科学会雑誌*. 121(10): 1637-1644, 2017.
  57. Mogayzel PJ, Carroll JL, Loughlin GM, Hurko O, Francomano CA, Marcus CL. Sleep-disordered breathing in children with achondroplasia. *J Pediatr*. 1998;132(4):667–71.
  58. Schlüter B, De Sousa G, Trowitzsch E, Andler W. Diagnostics and management of sleep-related respiratory disturbances in children with skeletal dysplasia caused by FGFR3 mutations (achondroplasia and hypochondroplasia). *Georgian Med News*. 2011;(196–197):63–72.
  59. Afsharpaiman S, Sillence DO, Sheikhvatan M, Ault JE, Waters K. Respiratory events and obstructive sleep apnea in children with achondroplasia: investigation and treatment outcomes. *Sleep Breath*. 2011;15(4):755–61.
  60. Tenconi R, Khirani S, Amaddeo A, Michot C, Baujat G, Couloigner V, et al. Sleep-disordered breathing and its management in children with achondroplasia. *Am J Med Genet Part A*. 2017;173(4):868–78.
  61. Castro-Codezal ML, Dehaan K, Featherstone R, Bedi PK, Martinez Carrasco C, Katz SL, et al. Long-term non-invasive ventilation therapies in children: A scoping review. *Sleep Med Rev*. 2018;37:148–58.
  62. Waters KA, Everett F, Sillence DO, Fagan ER, Sullivan CE. Treatment of obstructive sleep apnea in achondroplasia: evaluation of sleep, breathing, and somatosensory-evoked potentials. *Am J Med Genet*. 1995;59(4):460–6.
  63. Julliand S, Boulé M, Baujat G, Ramirez A, Couloigner V, Beydon N, et al. Lung function, diagnosis, and treatment of sleep-disordered breathing in children with achondroplasia. *Am J Med Genet A*. 2012;158A(8):1987–93.
  64. Collins WO, Choi SS. Otolaryngologic Manifestations of Achondroplasia. *Arch Otolaryngol Neck Surg*. 2007;133(3):237–44.
  65. Schiller O, Schwartz M, Bruckheimer E, Michowitz S, Garty BZ. Pulmonary Hypertension in an Infant with Achondroplasia. *Pediatr Neurosurg*. 2008;44(4):341–3.
  66. Ito T, Sawaishi Y, Ito Y, Sugawara A. Severe pulmonary hypertension in an infant with achondroplasia. *Lancet*. 2001;358(9287):1062.
  67. Yildirim SV, Durmaz C, Pourbagher MA, Erkan AN. A case of achondroplasia with severe pulmonary hypertension due to obstructive sleep apnea. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2006;263(8):775–7.
  68. Bydon M, Macki M, Xu R, Ain MC, Ahn ES, Jallo GI. Spinal Decompression in

- Achondroplastic Patients Using High-Speed Drill Versus Ultrasonic Bone Curette: technical note and outcomes in 30 cases. *J Pediatr Orthop*. 2014;34(8):780–6.
69. Vleggeert-Lankamp C, Peul W. Surgical decompression of thoracic spinal stenosis in achondroplasia: indication and outcome. *J Neurosurg Spine*. 2012;17(2):164–72.
70. Carlisle ES, Ting BL, Abdullah MA, Skolasky RL, Schkrohowsky JG, Yost MT, et al. Laminectomy in patients with achondroplasia: the impact of time to surgery on long-term function. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2011;36(11):886–92.
71. Sciubba DM, Noggle JC, Marupudi NI, Bagley CA, Bookland MJ, Carson BS, et al. Spinal stenosis surgery in pediatric patients with achondroplasia. *J Neurosurg Pediatr*. 2007;106(5):372–8.
72. Thomeer RTW, van Dijk JMC. Surgical treatment of lumbar stenosis in achondroplasia. *J Neurosurg*. 2002;96(3 Suppl):292–7.
73. Ain MC, Shirley ED, Pirouzmanesh A, Hariri A, Carson BS. Postlaminectomy kyphosis in the skeletally immature achondroplast. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2006;31(2):197–201.
74. Ireland PJ, Johnson S, Donaghey S, Johnston L, McGill J, Zankl A, et al. Developmental milestones in infants and young Australasian children with achondroplasia. *J Dev Behav Pediatr*. 2010;31(1):41–7.
75. Ireland PJ, McGill J, Zankl A, Ware RS, Pacey V, Ault J, et al. Functional performance in young Australian children with achondroplasia. *Dev Med Child Neurol*. 2011;53(10):944–50.
76. Launay F, Younsi R, Pithioux M, Chabrand P, Bollini G, Jouve J-L. Fracture following lower limb lengthening in children: a series of 58 patients. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2013;99(1):72–9.
77. Blondel B, Launay F, Glard Y, Jacopin S, Jouve J-L, Bollini G. Limb lengthening and deformity correction in children using hexapodal external fixation: preliminary results for 36 cases. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2009;95(6):425–30.
78. Khandanpour N, Connolly DJA, Raghavan A, Griffiths PD, Hoggard N. Craniospinal abnormalities and neurologic complications of osteogenesis imperfecta: imaging overview. *Radiographics*. 2012;32(7):2101–12.
79. Aldegheri R. Distraction osteogenesis for lengthening of the tibia in patients who have limb-length discrepancy or short stature. *J Bone Joint Surg Am*. 1999;81(5):624–34.

## 【作成委員】

国立研究開発法人日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業「診療ガイドライン策定を目指した骨系統疾患の診療ネットワークの構築」研究班（研究代表者 大藪恵一）  
軟骨無形成症診療ガイドライン作成委員会

委員名	委員所属	専門領域
窪田拓生*（委員長）	大阪大学大学院医学系研究科 小児科学	小児科専門医 内分泌代謝科（小児科）専門医
安達昌功*	神奈川県立こども医療センター 内分泌代謝科	小児科専門医 内分泌代謝科（小児科）専門医
北岡太一*	大阪大学大学院医学系研究科 小児科学	小児科専門医
長谷川高誠*	岡山大学病院 小児科	小児科専門医 内分泌代謝科（小児科）専門医
大藪恵一#	大阪大学大学院医学系研究科 小児科学	小児科専門医 内分泌代謝科（小児科）専門医
大幡泰久#	大阪大学大学院医学系研究科 小児科学	小児科専門医
藤原誠#	大阪大学大学院医学系研究科 小児科学	小児科専門医 臨床遺伝専門医
道上敏美#	大阪母子医療センター 環境 影響部門	小児科専門医
望月弘#	埼玉県立小児医療センター 代謝・内分泌科	小児科専門医 内分泌代謝科（小児科）専門医 腎臓専門医、透析専門医

\*作成委員およびシステマティックレビュー（SR）委員

#作成協力者

## 【作成委員の利益相反】

各委員より日本医学会診療ガイドライン策定参加資格基準ガイダンス（平成 29 年 3 月）に従って、以下のような申告を得た。その他の委員に、開示すべき利益相反はなかった。  
大藪恵一 講演料 ノボノルディスクファーマ

## 【作成のための資金源】

本ガイドラインは、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業「診療ガイドライン策定を目指した骨系統疾患の診療ネットワークの構築」の研究費補助金によって、ガイドライン作成委員会において作成された。

## 【診療ガイドラインの作成経過】

本ガイドラインでは、「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」を参考にして、軟骨無形成症の合併症を検討するためのクリニカルクエスション(clinical question : CQ)を設定し、システマティックレビュー (systematic re-view : SR) で得られたエビデンス総体に基つき、各 CQ に対する推奨文、推奨の強さおよび解説の作成を行った。また、軟骨無形成症の概説を前文で述べた。最終的な推奨の強さに関しては、ガイドライン作成委員全員の議論により決定した。

### 1. クリニカルクエスション(CQ)の設定

CQ の構成要素として、PICO (P : patients、problem、population、I : interventions、C : comparisons、controls、comparators、O : outcomes) を用いた。患者アウトカムに対して CQ を作成し、抽出したアウトカムの相対的な重要性の評価は、各アウトカムに 1～9 点の点数をつけ、得点が高いほどそのアウトカムは患者にとって重性が高いとする方法を採択した。1～3 点は「重要ではない (not important)」、4～6 点は「重要(important)」、7～9 点は「重大(critical)」として分類し、実際に SR を行うアウトカムは「重大」なものとして 6 点でより重要と判断したものに対して行った。

### 2. 文献検索

各 CQ について各作成委員が検索キーワードを決定し、検索式を作成したのち、MEDLINE (PubMed)を用いて検索した (検索日 : 2017 年 1 月 14 日)。一次スクリーニングは作成委員と SR 委員が行い、タイトルおよびアブストラクトから CQ に合っていないものを除外した。二次スクリーニングは SR 委員がフルテキストを読み、選択基準に合った論文を選択した。さらに、その後、有用と判断した論文は追加した (最終追加日 : 2018 年 3 月 1 日)。

### 3. 文献のエビデンスレベルとエビデンス総体の評価

軟骨無形成症は稀少疾患であるため、無作為化比較試験はなく、病例対照研究、横断研究および症例報告が主体であった。本ガイドラインでは、エビデンスの強さとして、表 1 に示す定義づけを行った、推奨の強さは、利益と害のバランスで益が害を上回るかを評価したうえで、最終的に決定した (表 2)。

CQ に対する推奨の強さについては、各 SR 委員が作成した推奨文を 4 名が議論したうえで、利益と害のバランスの評価を検討したのち、作成委員全員の承認を得て決定した。

---

表1 エビデンスの強さと定義

---

A (強)	効果の推定値に強く確信がある
B (中)	効果の推定値に中程度の確信がある
C (弱)	効果の推定値に対する確信は限定的である
D (とても弱い)	効果の推定値がほとんど確信できない

---

---

表2 推奨の強さ

---

1 強い推奨	「実施する」または「実施しない」ことを推奨する
2 弱い推奨	「実施する」または「実施しない」ことを提案する
なし	どちらともいえない

---

#### 4. 外部評価

- ① 日本小児内分泌学会会員意見聴取 (2018年8月16日-9月30日)
- ② 日本小児内分泌学会ガイドライン委員会の評価と提言 (2018年9月25日)
- ③ 日本小児内分泌学会理事会レビュー (2018年12月7-21日)
- ④ 日本小児内分泌学会理事会承認 (2018年12月21日)

#### 5. 患者団体への意見聴取

二つの患者団体(つくしの会、つくしんぼ)へ意見聴取を行った(2018年8月25日)

#### 【使用上の注意】

本ガイドラインは、特定の臨床状況において、適切な判断を行うために、医療者と患者を支援するために作成された。実際の判断には、個々の患者の状況に応じて医療者が総合的に決定すべきである。本ガイドラインは、臨床現場での診療の一助となるべく作成されたものであり、個々の医療を必ずしも縛るものではない。

#### 【改訂の時期】

本診療ガイドラインは公開5年以内に改訂を行う予定である。改訂に係る作成委員会は日本小児内分泌学会理事会の指示により組織する。なお、本診療ガイドラインの内容に重大な影響を与えると考えられるあらたな状況が発生し、日本小児内分泌学会理事会が緊急を要すると判断した場合には、「提言」として修正を行うことがある。