

## 移行期医療支援ガイド

### 軟骨無形成症

大幡泰久 1, 2, 3、窪田拓生 2, 3、難波範行 2, 3、鬼頭浩史 3、  
藤原幾磨 1, 2、長谷川行洋 1、川井正信 1, 2

1. 日本小児内分泌学会 移行期対応委員会
2. 骨代謝委員会
3. 厚生労働省難治性疾患研究政策事業

「先天性骨系統疾患の医療水準と患者 QOL の向上を目的とした研究」研究班

#### 1 疾患名および病態

軟骨無形成症(ACH)は四肢短縮型低身長を呈する骨系統疾患であり(1)、約 10,000 から 30,000 出生に 1 人の割合で罹患すると報告されている(2, 3)。成長軟骨板における増殖軟骨細胞と前肥大軟骨細胞に発現する線維芽細胞増殖因子受容体 3(FGFR3)は下流のシグナル伝達により、軟骨細胞の増殖と分化を抑制する働きがある(4)。ACH においては 97%以上において、*FGFR3* 遺伝子の恒常性機能獲得型病的バリエーションである c.1138G>A (p.Gly380Arg)をヘテロ接合性に有している(4, 5)。本バリエーションにより FGFR3 シグナルが増強するため、軟骨細胞の分化と軟骨基質の産生と増殖が抑制され、軟骨内骨化が障害される。そのため軟骨内骨化に依存して形成される椎体や長管骨、頭蓋底部の骨の成長が本疾患では障害されることにより、以下に示す症状を生じる(6)。

#### 2 小児期における一般的な診療

##### 【主な症状】

軟骨内骨化の障害により、近位肢節により強い四肢短縮型の著しい低身長、頭蓋が相対的に大きく、前額部の突出、鼻根部の陥凹、顔面正中部の低形成、相対的に下顎が突出するといった特徴的な顔貌、三尖手などを呈する(6)。成人身長は男性で 130.4 cm、女性で 124.0 cm である(7)。

#### 【診断の時期と検査法】

胎児期の超音波検査により四肢短縮を指摘され、本疾患が疑われることがしばしばある。出生後に認められる上記特徴的な臨床所見と以下の骨 X 線所見により、新生児期から乳児期にかけて診断されることが多い。骨 X 線検査が診断において重要であり、太くて短い管状骨、骨幹端が幅広く不整で盃状変形(カップリング)を呈する長管骨、大腿骨の短縮、大腿骨近位部の帯状透亮像、特徴的な逆 V 字型を呈する大腿骨遠位骨端線、腓骨が脛骨より長い(腓骨長/脛骨長>1.1)、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、方形あるいは円形の低形成な腸骨翼、臼蓋の水平化、シャンパングラス様の小骨盤腔、頭蓋底の短縮、顔面骨低形成、三尖手などの特徴的な所見の有無により診断を行う。また遺伝学的検査により *FGFR3* 遺伝子の c.1138G>A (p.Gly380Arg)ヘテロ接合性病的バリエーションの検索も有用である(6)。本遺伝学的検査は保険適用である。

#### 【経過観察のための検査法】

ACH では成長障害のみならず、下記に示す合併症状が生じうるため、それらを評価する必要がある。特に頭蓋頸椎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(8, 9)、成長と発達のモニタリングは重要である。身長、体重、頭囲測定による成長や肥満の評価、精神運動発達評価、頭部 CT や MRI による神経画像評価、ポリソムノグラフィーによる睡眠評価、聴力評価、脊柱後弯、内反膝、下肢弯曲の X 線評価を経過観察のために行う(10)。

## 【治療法】

低身長に対する内科的治療法としては本邦では 1997 年に成長ホルモン(GH)治療が保険適用となっている。治療効果としては成人身長が男性で 0.6 SD (+3.5 cm)、女性で 0.5 SD (+2.8 cm)の増加が報告されている(11)。外科的治療法としては創外固定器を用いた四肢延長術があり、ACH と軟骨低形成症における下肢延長術のメタ解析では、平均獲得身長は 9.5 cm であったと報告されている(12)。

近年 ACH に対する新規治療薬として C 型ナトリウム利尿ペプチド(CNP)アナログであるボソリチドが開発され、2022 年 6 月に本邦で承認された。2 年間の追跡調査では年間成長率が治療開始前 4.26 cm/年に対し 52 週目 5.39 cm/年、104 週目 5.52 cm/年とその効果が持続していることが報告されている(13)。

## 【合併症状とその対応】

大後頭孔狭窄による脊髄圧迫により、睡眠時無呼吸、呼吸障害、脊髄症、水頭症、突然死などが見られる(乳児期から小児期)。頭部 MRI 検査が脊髄圧迫の同定に推奨され、神経学的症状や異常所見を認める場合は大後頭孔減圧術が推奨される(6)。脳室拡大を認めることも多く(乳児期から小児期)、神経症状を伴うことは稀ではあるが、重篤な合併症の一つであり、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、徐脈などが出現しうる。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)シャント手術が推奨される(6)。胸腰椎後弯は脊柱管狭窄症のリスク(小児期)であると考えられており(14, 15)、無理に座位保持をさせないことが推奨されている(6)。気道閉塞による閉塞性睡眠時無呼吸も報告されており(乳児期から小児期)、定期的なポリソムノグラフィーによる評価が推奨されている(8)。難聴(乳児期から小児期)や歯列不整(小児期)を伴うことがあるため、早期の聴力検査や歯科との連携が推奨される(6)。持続性もしくは再発性の中耳炎の合併も多く(乳児期から小児期)、アデノイド扁桃摘出術

や鼓膜チューブ留置術が施行される(1)。中耳炎の管理は難聴の予防に対しても重要である。学童以降では内反膝がよく見られ、慢性的な下肢痛、歩容異常の原因となりうるため、脛骨骨切り術や骨端線抑制術が必要となることがある(16)。肥満もよく見られる合併症で(小児期)、閉塞性睡眠時無呼吸、内反膝、脊柱管狭窄、腰椎仙椎前弯などに影響し、本症に多いと報告されている心血管系関連死のリスクにつながるため(17)、体重を適切に管理することが重要である(6)。小児期の注意すべき合併症を表 1 に示す。

### 3 移行期、成人期における一般的な診療

#### 【主な症状】

肥満は移行期、成人期における ACH の主要な健康問題である(18)。腰椎仙椎前弯と肥満の影響から、腰痛を訴えることが多い。脊柱管狭窄症もよく見られ、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。ACH において 20 歳までに 6.5%、40 歳までに 17%の患者が脊柱管狭窄症の診断を受け、そのうち 40%が外科的手術を施行されていると報告されている(16)。また小児期に合併する再発性中耳炎は伝音性難聴のリスクとなり、成人 ACH 患者の 50%以上に難聴を認めるとされる(19, 20)。閉塞性睡眠時無呼吸も小児期から引き続き認めることが多い。

#### 【経過観察のための検査法】

腰痛が跛行や筋緊張の亢進、歩行距離の減少や膀胱直腸障害といった神経学的な徴候を伴う場合は脊柱管狭窄症に起因することが考えられるため、全脊椎の MRI 検査が考慮されるべきである。胸腰椎後弯の進行がないか確認するため、定期的に骨 X 線で評価を行う。

#### 【治療法】

画像検査にて脊髄の圧迫が証明されている成人 ACH 患者において、脊柱管狭窄症の症状を呈する場合は、経験豊富な外科医によって脊椎椎弓切除術による減圧術を、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(1)。

#### 【合併症とその対応】

肥満を管理するため、定期受診の際には体重測定と BMI の計測を行い、その経過を患者やその家族と共有し、健康的な食事の重要性を認識するよう指導する。閉塞性睡眠時無呼吸が示唆される徴候を認める場合は、ポリソムノグラフィーによる評価を検討する。血圧のモニタリングも重要である。ACH 患者は上腕の短縮を認めるため、患者に適したマンシェットを用いた測定が必要である。早期より聴力低下に至るリスクがあるため、通常よりも若年齢から聴力のスクリーニング検査を検討する(18)。移行期・成人期の注意すべき合併症を表 1 に示す。

#### 【移行にあたっての注意点】

ACH では成人期に上記のような症状、合併症に対して、整形外科(脊柱管狭窄症)、耳鼻科(難聴)、内科(肥満)、睡眠専門外来(睡眠時無呼吸症)のように、複数の診療科受診が必要になる。小児期には小児科がハブとなって、各症例において個別に評価を行い、各専門診療科へのコンサルトを行うことが多いが、成人診療科において ACH 診療のハブになる経験豊富な医師は不足しているため、今後の啓発活動が重要である。また患者本人に対して成人期以降に出現しうる合併症とその対応の必要性を認識してもらうため、移行期の診療の際に丁寧な指導が必要である。

### 4 移行期・成人期の課題

#### 【生殖の問題(妊娠・出産、遺伝の問題等)】

ACH では妊娠や出産は可能であり、International Achondroplasia Consensus Statement Group では ACH 妊婦の周産期管理は可能であると明言しているが(21)、妊娠前の評価、早産の場合の

管理、出産場所、麻酔方法、周産期のケアなどを事前に準備することが重要であり、児頭骨盤不均衡のリスクがあるため分娩時は帝王切開術が推奨されている(21)。ACH のために早産のリスクが増加することはないが、母体要因のため早期産が必要になることがある(21)。ACH は常染色体顕性遺伝(優性遺伝)形式の遺伝性疾患であるが、ACH 患者の 80%は非罹患両親から出生する突然発症である(2)。しかし両親のどちらかが ACH である場合、その子は 50%の確率で ACH となり、両親がともに ACH である場合 25%は正常平均身長(ACH 非罹患)、50%は ACH、残りの 25%は重症 ACH のため通常周産期致死となる(18)。このような遺伝学的背景を理解するために、思春期以降において、ACH 患者もしくは ACH のパートナーを有する方には、遺伝カウンセリングを受けられる体制が提供されることが推奨されており(18)、正確な遺伝カウンセリングを行うためには、遺伝学的検査(保険収載)を施行することが望ましい。

#### 【社会的問題(就学、就労等の課題)】

就園・就学時の注意点とその対応: 低身長のため机や椅子、洗面所などで高さなどの調整が必要となる。相対的に大頭であり、頸椎に過剰な負担がかかり、大後頭孔狭窄の悪化を避けるため、マット運動やトランポリンなどで頸部に負担がかからないような指導が必要となる。他の園児や学童と同じ距離を同じ速度で歩行しようとする、ACH 患児にとっては負担が大きくなり、関節痛などの原因となりうるため配慮が必要である。一方で過度な活動性の制限は本人の積極性を過剰に抑止してしまい、自己肯定感の喪失や、運動不足による肥満の増悪の誘因となってしまうため、バランスの良い指導が重要であり、各症例に応じた細やかな管理が望ましい。骨延長手術を受ける場合は長期の入院加療が必要となるため、学業に支障がなるべく出ないように、長期休暇中に行ったり、院内学級を活用したりするなどの配慮が必要である。

就労時の注意点とその対応: 低身長と上肢の短さから、高所に手が届かないことが起こりうるため、職場の環境調整や、職業内容の調整が必要になることがある。自動車免許の取得ならび

に運転の際には、最終身長が 140 cm に満たない場合、手動運転装置車などの調整が必要になることがある。下肢の神経症状を考慮して、肉体労働は避けたほうが望ましい。脊柱管狭窄症に対する手術加療が必要な場合は長期の療養を余儀なくされる点にも配慮が必要である。

## 5 医療支援制度

### 【小児慢性特定疾病医療費助成制度】

ACH は小児慢性特定疾病に認定されており、治療対象患者は助成の対象となる。ただし、GH 治療を行う場合には、別途 GH 治療の基準を満たす必要がある。

### 【難病医療費助成制度(指定難病)】

ACH は指定難病に認定されており、助成の対象となる。診断基準が Definite であり、重症度分類において、脊柱管狭窄症を認め、modified Rankin Scale (mRS) の評価スケールを用いて、3 以上が対象となる。

## 6 小児科医から成人診療科へのメッセージ

ACH は骨系統疾患の中では比較的頻度の高い疾患です。病態は比較的均質ではありますが、症例ごとに抱えている症状や合併症には幅があり、個別の評価と場合によっては介入が必要となります。生涯にわたる健康管理が必要であり、整形外科、耳鼻科、内科、睡眠専門外来など、合併症に応じて様々な診療科に関わっていただくことが望ましく、上記の既知のリスクに対しての経過観察をお願いいたします。小児科医も ACH の専門家として、積極的に成人 ACH 診療に関わり、成人診療科医と協力して、よりよい医療環境整備に尽力することが大切であると考えています。多くの成人 ACH 患者は通常の生活を送られていますが、適切な診療が身体的および精神的健康状態に重大な影響を与えます。残念ながら成人 ACH 患者ではその兄弟姉妹に比較して、年収、自己評価、QOL が低いと報告されており(22)、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となります(23)。移行期医療を円滑に進め、各 ACH 患者に最適な医療提供体制の構築に御協力のほどお願いいたします。

#### 7 成人診療科医から小児科医へのメッセージ

移行期医療において、ACH のみならず、症例ごとに小児期にどのような病歴、治療歴、合併症を有しており、どのように対応され、現在どのような問題があるのかといった診療情報が小児科から成人診療科へ提供されることが重要ですが、ACH においても小児期の診療情報提供は重要です。ACH では生涯にわたり合併症のリスクがあるため、適切な健康管理が必要ですが、成人診療科において適切な受け入れ先がないという問題があります。成人の場合、移行の際にはそれぞれの合併症に応じた診療科での経過観察が必要になりますが、成人 ACH の病態に詳しい医師がハブとなり、適切な医療体制を構築することが大切です。そのなかで、例えば整形外科関連合併症が主である場合、整形外科が主科となることが適切である一方で、各成人 ACH 症例のおかれた環境や社会的状況、家族や本人の希望や問題となる合併症に応じて、主科にこだわらず耳鼻科や内科と小児科の併診など柔軟な対応が重要であると考えます。移行の際に小児科医の主治医の先生方にそのような成人診療科における医療体制の特徴を患者様とご家族に説明していただくと、より移行がスムーズに進み、患者様の QOL の向上に有効であると考えます。

#### 引用文献

1. Horton WA, Hall JG, Hecht JT. Achondroplasia. Lancet. 2007;370(9582):162-72.
2. Unger S, Bonafe 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. Ornitz DM, Marie PJ. Fibroblast growth factor signaling in skeletal development and disease. *Genes Dev.* 2015;29(14):1463-86.
5. 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.
6. Kubota T, Adachi M, Kitaoka T, Hasegawa K, Ohata Y, Fujiwara M, et al. Clinical Practice Guidelines for Achondroplasia. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2020;29(1):25-42.
7. 立花 克彦, 諏訪 せい三, 西山 宗六, 他. 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.* 1997;60(8):1363-9.
8. Trotter TL, Hall JG, American Academy of Pediatrics Committee on G. Health supervision for children with achondroplasia. *Pediatrics.* 2005;116(3):771-83.
9. Ireland PJ, Pacey V, Zankl A, Edwards P, Johnston LM, Savarirayan R. Optimal management of complications associated with achondroplasia. *Appl Clin Genet.* 2014;7:117-25.
10. Hoover-Fong J, Scott CI, Jones MC, Committee On G. Health Supervision for People With Achondroplasia. *Pediatrics.* 2020;145(6).
11. 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.
12. Kim SJ, 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.
13. Savarirayan R, Tofts L, Irving M, Wilcox WR, Bacino CA, Hoover-Fong J, et al. Safe and persistent growth-promoting effects of vosoritide in children with achondroplasia: 2-year results from an open-label, phase 3 extension study. *Genet Med.* 2021;23(12):2443-7.
14. 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.
15. Misra SN, Morgan HW. Thoracolumbar spinal deformity in achondroplasia. *Neurosurg Focus.* 2003;14(1):e4.
16. Hunter AG, Bankier A, Rogers JG, Sillence D, Scott CI, Jr. Medical complications of achondroplasia: a multicentre patient review. *J Med Genet.* 1998;35(9):705-12.

17. 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.
18. Savarirayan R, Ireland P, Irving M, Thompson D, Alves I, Baratela WAR, et al. International Consensus Statement on the diagnosis, multidisciplinary management and lifelong care of individuals with achondroplasia. *Nat Rev Endocrinol*. 2022;18(3):173-89.
19. McDonald JM, Seipp WS, Gordon EM, Heroy J. Audiologic findings in achondroplasia. *Basic Life Sci*. 1988;48:143-7.
20. 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.
21. Savarirayan R, Rossiter JP, Hoover-Fong JE, Irving M, Bompadre V, Goldberg MJ, et al. Best practice guidelines regarding prenatal evaluation and delivery of patients with skeletal dysplasia. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;219(6):545-62.
22. 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 A*. 2003;120A(4):447-58.
23. Haga N. Management of disabilities associated with achondroplasia. *J Orthop Sci*. 2004;9(1):103-7.

表 1

乳児期(0—1 歳)	小児期(1—13 歳)	思春期/青年期(13—18 歳)	成人期(18 歳以上)
	身体機能障害	身体機能障害	身体機能障害
	社会的機能の障害	社会的機能の障害	社会的機能の障害
	疼痛	疼痛	疼痛
粗大運動発達遅延	粗大運動発達遅延		
	緻密運動と器用さの問題		
脱力感を伴う筋緊張低下	脱力感を伴う筋緊張低下		
	身の回りのことができるようになる時期が遅れる	身の回りのことができにくい	身の回りのことができにくい
	肥満	肥満	肥満
	生活の質の低下	生活の質の低下	生活の質の低下
大後頭孔狭窄	大後頭孔狭窄	大後頭孔狭窄	大後頭孔狭窄
頸延髄部の圧迫	頸延髄部の圧迫	頸延髄部の圧迫	頸延髄部の圧迫
脳室拡大	脳室拡大		
中耳炎/慢性中耳浸出液	中耳炎/慢性中耳浸出液	中耳炎/慢性中耳浸出液	
聴力低下	聴力低下	聴力低下	聴力低下
	言語の遅れ		
	歯科不正咬合	歯科不正咬合	歯科不正咬合
脊柱後弯	脊柱後弯	脊柱後弯	脊柱後弯
	腰椎前弯	腰椎前弯	腰椎前弯
	症候性脊柱管狭窄	症候性脊柱管狭窄	症候性脊柱管狭窄
上気道狭窄	上気道狭窄	上気道狭窄	上気道狭窄

睡眠障害をもたらす呼吸異常	睡眠障害をもたらす呼吸異常	睡眠障害をもたらす呼吸異常	睡眠障害をもたらす呼吸異常
	股関節屈曲拘縮	股関節屈曲拘縮	股関節屈曲拘縮
	内反膝	内反膝	内反膝
突然死	早期死亡	早期死亡	早期死亡

引用文献 Hoover-Fong J, et al. Lifetime impact of achondroplasia: Current evidence and perspectives on the natural history. Bone 146: 115872, 2021 より一部改変