

(12) 代謝疾患 (より厳密には代謝性骨疾患)

低フォスファターゼ症

1. 概要

低フォスファターゼ症は骨系統疾患の一つで、組織非特異的アルカリフォスファターゼ (ALP) の欠損が原因である。発症時期および症状の広がりに基づいて、胎内で発病する周産期型、生後半年以内に発病する乳児型、小児期に発病し乳歯の早期脱落を伴う小児型、成人期に発病する成人型、症状が歯に限局する歯限局型の5つの病型に分類される。四肢短縮、内反膝、骨折、骨変形、低身長、痙攣、乳歯早期脱落などの症状を呈する。骨X線像では、くる病類似の所見を呈するが、血中ALP活性は低値である。

2. 疫学

周産期型低ホスファターゼ症は、10万出生に一人程度の頻度で見られる稀な疾患である。日本で最も頻度の高い変異である c. 1559delT 変異は一般人口の480分の1の頻度で見られ、ホモ接合体となって周産期重症型として発症する確率は1/920000であると計算される。c. 1559delTのホモ接合体以外で重症型となる比率を勘案すると、重症型は150000人に1人程度の発症となる。他の病型の頻度は知られていないが、周産期型より多い可能性がある。

3. 原因

組織非特異型ALPをコードするALPL遺伝子異常により、ALPの酵素活性が低下することにより発症する。今までに200以上の変異が報告され、登録されている (http://www.sesep.uvsq.fr/03_hypo_mutations.php)。本症は、ALPの活性低下により発症するが、症状とその原因の因果関係には不明な点が残されている。

4. 症状

四肢短縮、内反膝、骨痛、骨変形、低身長、痙攣、乳歯早期脱落などの症状を呈する。重症例では呼吸障害により致死的である。乳児型ではしばしば高カルシウム血症を伴い、体重増加不良を呈する。骨強度の低下により易骨折性となる。

5. 合併症

呼吸障害、体重増加不良、骨折

6. 治療法

確実な治療法はない。対症療法として人工呼吸、低カルシウムミルク、抗痙攣剤（ビタミン6）。先進的実験的治療法として骨髄移植。今後の期待として、リコンビナントALPによる酵素補充療法の治験が世界的に行われており、新たな治療法となる可能性が高い。

7. 研究班 重症骨系統疾患の予後改善に向けての集学的研究

(11)整形外科疾患

軟骨異栄養症（軟骨低形成症）

1. 概要

線維芽細胞増殖因子受容体3型(Fibroblast growth factor receptor type 3:FGFR3)の異常による疾患で近位部優位な四肢の短縮、低身長を呈する。その症状は同じFGFR3による疾患である軟骨無形成症よりも軽度である。

2. 疫学

明確な出生頻度については不明で軟骨低形成症の発症頻度の1/8程度とされている。

3. 原因

FGFR3の異常が原因である事が多く、FGFR3のN540K変異が多く認められるが全例ではなく、他の遺伝子変異も多数認められている。また軟骨低形成症が疑われる児においてもFGFR3に変異が同定されない例、また他の骨系統疾患が軟骨低形成症と診断されている事もある。

4. 症状

近位部優位な四肢の短縮、低身長を認める。低身長や四肢の短縮の度合いなど臨床症状は軟骨無形成症と比べて軽度また、多彩である。また特発性の低身長や他の骨系統疾患と症状が類似することがあり、しばしば診断が困難な場合がある。レントゲン所見も軟骨無形成症と比べて所見は軽度であることが多く、椎弓根間距離の短縮は軽度、もしくは認められない。また、腸骨翼の低形成も軽度であり、正常とのoverlapがあることから診断に苦慮する例も存在する。

5. 合併症

てんかんなどの合併が知られている。

6. 治療法

低身長に対する成長ホルモン治療が保険適応となっており、軟骨無形成症と比して治療効果は良好である。

7. 研究班 重症骨系統疾患の予後改善に向けての集学的研究

(11)整形外科疾患

軟骨異栄養症 (SADDAN(severe achondroplasia with developmental delay and acanthosis nigricans)syndrome

:サダン症候群)

1. 概要

線維芽細胞増殖因子受容体 3 型 (Fibroblast Growth Factor Receptor Type 3:FGFR3) の異常による疾患であり、軟骨無形成症同様の四肢の短縮、前頭部の突出、平らな鼻根部などの症状を認めるがこれらの症状は軟骨無形成症よりも程度が強い。下腿の骨は後方への彎曲を示すのも特徴である。また胸郭の低形成からくる出生後の呼吸困難が認められる。その他黒色表皮腫 (acanthosis nigricans) や中枢神経系の合併症を認める。

2. 疫学

明確な出生頻度については不明であるが、日本国内での報告は数例にとどまる。

3. 原因

FGFR3 の異常が原因である。1 種類の遺伝子変異 (K650M 変異) のみが原因として同定されている。

4. 症状

四肢の短縮、前頭部の突出、平らな鼻根部などの症状を認める。これらの症状は軟骨無形成症よりも程度が強い。下腿の骨は後方への彎曲を示す。また胸郭の低形成からくる出生後の呼吸困難が認められる。黒色表皮腫 (acanthosis nigricans) は幼少期に頸部をはじめ胸部、腋窩、そけい部、手背などに出現する。中枢神経系の合併症も効率に合併し、発達遅延の他、てんかん、水頭症などが報告されている。成人に至った例でも身長が 100cm 程度と軟骨無形成症の 8-9 歳程度の身長にとどまる。

5. 合併症

中枢神経系の合併症も高率に合併し、発達遅延の他、てんかん、水頭症などが報告されている。

6. 治療法

胸郭の低形成による呼吸困難に対して気管内挿管、及び人工呼吸管理が行われるが人工呼吸管理から離脱できる者が多い。

7. 研究班 重症骨系統疾患の予後改善に向けての集学的研究

(17) 奇形症候群

致死性骨異形成症（タナトフォリック骨異形成症）

1. 概要

致死性骨異形成症 thanatophoric dysplasia は 1967 年に Maroteaux らが独立した疾患として報告した。” thanatophoric” とは death bearing（致死性）を意味するギリシャ語であり邦訳すると致死性骨異形成症となる。主な特徴は長管骨（特に上腕骨と大腿骨）の著明な短縮である。線維芽細胞増殖因子 3 遺伝子の点突然変異が原因で発症することが判明している。その X 線所見から大腿骨が彎曲（受話器用変形）し、頭蓋骨の変形のない 1 型と、大腿骨の彎曲は少なく、頭蓋骨がクローバー葉様に変形した 2 型に分類される。いずれにおいても肋骨の短縮による胸郭低形成で、ベル状胸郭となり、重度の呼吸障害を来す。また巨大頭蓋と前頭部突出を示し、顔面は比較的低位形成である。周産期致死性の骨系統疾患の代表的な疾患であるが、近年は呼吸管理の進歩により長期生存の報告がある。平成 25 年 7 月に日本整形外科学会雑誌に掲載される骨系統疾患の国際分類では名称がタナトフォリック骨異形成症と改定された。

2. 疫学

頻度は出生児（死産を含む）の 1/20,000~1/50,000 程度である。重症の四肢短縮を示す周産期致死性とされる先天性骨系統疾患では最も頻度が高い。理論上は常染色体優性遺伝形式であるが、出生後早期に死亡することが多く、妊孕性のある年齢に至らないため、実際の発症は全例が新生突然変異である。

3. 原因

疾患の原因は線維芽細胞増殖因子 3 遺伝子の点突然変異による。1 型では複数の遺伝子変異の集中部位が報告され、アミノ酸の置換（Arg248Cys、Ser249Cys、Gly370Cys、Ser371Cys、Tyr373Cys）や、終止コドンのアミノ酸への置換（stop807Gly、stop807Arg、stop807Cys）などを引き起こす。日本人では Arg248Cys が 1 型の約 60~70% にみられ最も多く、次いで Try373Cys 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 型については全例で Lys650Glu 変異が検出されている。

4. 症状

児は著明な四肢長管骨の短縮を認め、これは特に近位肢節に著しい。頭蓋骨は巨頭を示し、前頭部突出と鼻根部の陥凹が顕著である。胸郭は低位形成でこれによる呼吸不全症状を示す。また腹部膨満と相対的な皮膚過剰による四肢皮膚の皺壁などが特徴である。

本疾患は妊娠期間中にその可能性を疑われることも多く、胎児の段階では妊娠 16~18 週といった妊娠中期から著明な四肢短縮を示す。しかし临床上は胎児の発育の個体差もあることから、実際に明らかな四肢短縮を認めて本疾患が疑われるのは 22 週以降でないと難しい。妊娠 20 週ごろからはほとんど大腿骨の伸長はみられず、妊娠 30 週頃からは羊水過多を伴うことが多い。これらの所見があれば本疾患が疑われ、先端的な医療としては羊水細胞を用いた FGFR3 遺伝子の変異を検出することで確定診断が可能である。ただし、遺伝子診断では本疾患であれば診断は確定するが、他の骨系統疾患の場合には診断は不明のままである。そこで近年は胎児の 3 次元ヘリカル CT の実施により確定診断にかなり迫ることができるようになり、他の骨系統疾患も含めて診断に迫ることが可能であることから、実施される頻度が増えてきている。ただしレントゲン被曝の問題があることから実施には慎重である必要がある。胎児は児頭が大きいことから、分娩予定日前後になると児頭骨盤不適合から経膈分娩が困難になりやすい。

出生後は呼吸不全のため、呼吸管理を行わない限り、早期に死亡することが多い。呼吸管理を行った場合には、1 年以上の長期生存が可能であるが、周産期の積極的な治療に関しては、医学的側面

や生命倫理の点からは議論のあるところである。現実の対応としては家族と良く相談しつつ個別の状況での判断が一般的ではないかと思われる。

出生後のレントゲン診断では顔面と頭蓋底の低形成、大きな頭蓋冠と側頭部の膨隆、前頭部突出が特徴である。肋骨の短縮により胸郭は著しく低形成で、ベル型となる。肋骨も含め長管骨は著しく弯曲しており、特に大腿骨は、正面像で電話の受話器様の変形を示す特徴的な所見である。また長管骨の骨幹端は拡大し、いわゆる杯状変形や棘状変形という所見をみる。脊椎は扁平化し、正面像では逆U字型やH字型を呈するが、椎間腔は保たれる。鎖骨は高位で、肩甲骨は低形成である。骨盤は腸骨翼の垂直方向の低形成により方形化を示し、臼蓋は水平化、坐骨切痕の短縮がみられる。なお、2型では頭蓋の変形がより著明でいわゆるクローバー葉様頭蓋を示す。これは1型よりも側頭部がより顕著に膨隆していることによる所見である。また大腿骨の短縮の程度は1型よりは軽度で、弯曲は認めないか軽度である。ただし1型でもクローバー葉様変形を認めることもあり、明確に区別できないケースもある。

5. 合併症

胸郭低形成に伴う重症の呼吸障害がみられ、死亡の原因となる。

6. 治療法

根治的な治療はなく、対症療法を行う。出生後早期に死亡する（周産期死亡）ことが多いが、呼吸管理を行えば、長期生存も可能である。

7. 研究班

重症骨系統疾患の予後改善に向けての集学的研究

(11) 整形外科疾患

遺伝性多発性外骨腫

1. 概要

骨外に発育する軟骨帽に覆われた骨性隆起(外骨種／骨軟骨腫)が、長管骨の骨幹端周囲あるいは扁平骨表面から生じ、全身各所に多発する常染色体優性遺伝性疾患である。

2. 疫学

本邦での正確な頻度は明らかではないが、白人では5万人に一人の有病率が報告されており、稀な疾患ではない。EXT1の異常に伴う場合の方がEXT2よりも重症の表現型をとり、その頻度比は1:2~1:1である。しかしこれらの中で、四肢の短縮・変形、脊柱の変形など早期から重症の経過をとる頻度に関する詳細は明らかではない。

3. 原因

EXT1 (8q24.11-q24.13) および EXT2 (11p12-p11) の遺伝子以上にとまなう疾患であるが、それに対する原因療法はない。

4. 症状

良性骨腫瘍である外骨腫(骨軟骨腫)が多発し、それによる物理的な圧迫障害(骨性突起による疼痛、神経圧迫症状、関節可動域制限など)と成長期からの外骨腫近傍の成長軟骨や骨端軟骨の成長障害に伴う骨変形、低身長、四肢や脊柱の著しい変形などの症状を特徴とする。しかし、多くの例は無症候性であり、また有症候性のもので多くは突起状、隆起状の骨の圧迫症状である。四肢や体幹の変形を生ずる重症例は少ない。

5. 合併症

骨成長の終了とともに、外骨腫の成長も停止する。稀に成長終了後に悪性転化(軟骨肉腫への悪性化が主で、頻度は2~4%とされる)することがあり、成人後の腫瘤の増大や疼痛の増強は悪性化を示唆する症状として注意する。成長期より四肢体幹の重度の変形をきたす例では、それに伴う二次的な合併症をきたす可能性が考えられるが十分な情報はない。

6. 治療法

無症状の場合は経過観察するだけであるが、疼痛を訴えるもの、外見上問題となるも、関節運動障害の原因となるものは切除の対象となる。再発を防ぐために軟骨帽の完全切除が原則である。四肢の変形や脚長差を生ずるものも切除の対象となり、またすでに生じた変形に対しては矯正骨切り術や骨延長術を併用する。

7. 研究班 重症骨系統疾患の予後改善に向けての集学的研究

前述の頻度に見るように遺伝性多発性外骨腫はさほど稀な疾患ではないが、これらの中で、四肢の短縮・変形、脊柱の変形など早期から重症の経過をとる頻度に関する詳細は明らかではない。また幼少期より変形による症状をきたす障害の大きい患者に対しての十分な治療法はなく、早期診断、治療介入の方法、そのタイミングなど治療体系の開発と確立が重要である。本班研究では、歩行の障害や体幹の変形などの重度の障害に至る例の頻度と時期、罹患骨の状況を調査するとともに、根本的、早期からの治療の確立をめざす。

(11) 整形外科疾患

過剰運動症候群

1. 概要

全身の複数関節に過可動性を来す症候群で、変形や不安定性による機能障害を来す。関節痛、機能障害に至る重症例の頻度はきわめて少なく、正確な罹患率も不明である。過剰運動症候群という概念の重要性は 2000 年以降に次第に認識されてきている。しかしまだ疾患概念としての関節過剰運動の定義にまだコンセンサスが得られておらず、十分に確立された診断基準もない。そのような中で、マルファン症候群、エーラーズ-ダンロス症候群 III 型、あるいは骨形成不全症の軽症の臨床的特徴を呈しつつ遺伝性の結合織疾患 hereditary connective tissue disorder (HCTD) として、関節の過剰運動性により機能障害をきたす病態であるとの疾患概念が単純化されて理解しやすいが、実際の深遠かつ正確な病態把握には今後のさまざまな検討が必要な段階である。

2. 疫学

軽症のもの多くは見過ごされているとも考えられるが、小児期から重症の症状を呈する頻度はきわめて少ない。現時点での正確な情報はない。

3. 原因

家系内に同様の症状の集積の見られる場合もあり、テネイシン-X、コラーゲンなどを含め結合組織に関わる複数の原因があると考えられるが、原因は不明である。

4. 症状

関節周辺の不定愁訴から発症し、全身の複数の関節過可動から関節脱臼、亜脱臼、関節の変形へと進行することがある。変形と不安定性による支持性の低下、関節痛などの症状を呈するが、症状の改善に至る経過良好の例から疼痛管理の難しい例まで、症状に幅がある。

5. 合併症

関節症状のみの場合もあるが、皮膚症状、自律神経症状を有することがある。

6. 治療法

疼痛管理が重要であり、理学的療法、装具や生活指導に加えて心理的なサポートも重要である。確立された治療指針はなく、治療法として存在するものはすべて、対処的な方法のみである。

7. 研究班 重症骨系統疾患の予後改善に向けての集学的研究

小児期より著しい関節の過剰運動性を有する場合には、さまざまな装具をもちいながら関節の安定性をえることで日常生活を維持することになりその不利益は大きい。しかし、外観上正常にみられることから、適切な装具療法や生活指導を受けずに、見過ごされる場合も多いため、正確にその問題点を明らかにすることがまず求められる。本研究班ではまず疫学的な把握を行い、さらにその病状と臨床的な問題点の理解を行うことに取り組む。

(11) 整形外科疾患

骨パジェット病

1. 概要

局所で、異常に亢進した骨吸収とそれに引き続く過剰な骨形成（骨リモデリングの異常）が生ずる結果、骨微細構造の変化と骨の形態的な腫大・変形とそれに伴う局所骨強度の低下を来す疾患である。

2. 疫学

欧米での高い有病率であるのに比較して、アジアではその有病率は極めてきわめて低い。2002年から2003年にかけて行われた本邦での調査では全年齢での人口比で100万人に2.3名の有病率で、日本で数百名程度の患者数であった。その90%以上が45歳以上、24歳以下の症例はこの調査ではとらえられなかった。また本邦での家族集積性は6.3%で、欧米の15-40%に比較して少ないことも明らかとなっている。したがって、本邦で成長期より症状を呈する若年性の骨パジェット病はきわめて稀であるといえる。しかし、稀なゆえに診断に至っていない可能性も考えられ、本研究班によりその実態が明らかになることが望まれる。

3. 原因

高齢者に発症する通常の散発性の骨パジェット病の一部で、また家族性発症骨パジェット病の多くの例で破骨細胞の働きが活性化される結果となるさまざまな遺伝子の変異が確認されている。また、家族性や若年性骨パジェット病では全身多骨性の患者が多くより重症の病型である。さらに若年性骨パジェット病では、筋障害とデメンチアを伴う症候性の骨パジェット病もあり、また家族性筋委縮性側索硬化症で骨パジェット病の遺伝子異常が確認される例もある。

4. 症状

罹患骨の疼痛と変形が主な症状であり、頭蓋骨、顎骨、鎖骨など目立つ部位の腫脹・肥大や大腿骨の彎曲がみられる。四肢の罹患骨は骨折を、顎骨の変形はかみ合わせの異常や開口障害などの歯科的な障害、頭蓋骨の肥厚・肥大は難聴、視力障害、脊柱の肥大は脊柱管狭窄症などの神経学的な障害を来す原因となる。若年性、症候性の骨パジェット病は多骨性あるいは全身性で骨の変形も強く、高齢者に散発性に生ずる骨パジェット病に比較して変形や機能障害が強い。症候性のものに関しては骨変形に伴う機能障害に加えて他の症状を重複する点でより支障は大きい。

5. 合併症

罹患骨から骨肉腫や骨原発悪性線維性組織球腫 MFH などの悪性腫瘍の発生がある（本邦の調査では1.8%）。

6. 治療法

本邦では、リセドロネート、エチドロネート、カルシトニンが治療薬として認可されているが、第一選択薬はリセドロネート 17.5mg/日×56日間投与であり、血清骨型アルカリホスファターゼ値を下げ、骨の疼痛を軽減する効果が得られる。

7. 研究班 重症骨系統疾患の予後改善に向けての集学的研究

遺伝性、家族性に若年者に生ずる骨パジェット病に関する疫学的情報、あるいは成長期からどのような骨変形や機能障害をきたすのかに関する情報は世界的にも乏しく、本邦では全くない。若年で全身の骨変形や高ALP血症がみられる例で骨パジェット病の可能性はないか、あるいは筋障害やデメンチア、あるいは筋委縮性側索硬化症がみられる例で骨の変形や高ALP血症が合併していないかという観点での調査を行う。全身の骨変形やさまざまな症候性の病態で苦しむ患者の骨病変が患者の機能に与える負の影響、それに対する治療介入の有用性の有無が、本研究班により明らかとなることで、このような患者の機能改善に寄与できると考える。

疾患分野（12）代謝疾患

致死性骨形成不全症

1. 概要

骨形成不全症は先天的な1型コラーゲンの異常による疾患であり、骨脆弱性のため易骨折性を認める。軽症のものでは外傷により年1～2回程の骨折が見られる程度で、骨変形は来さないことが多い。しかるに重症のものでは、胎児期から骨化不全や全身骨の骨折を認め、四肢骨の変形のみならず、肋骨骨折を来たして胸郭低形成となり、出生後呼吸不全を起こすため、最重症のものでは致死性である。本研究の目的は、胎児期での適切な診断を行い、出生後呼吸管理とともにビスフォスフォネートにより生命予後を改善させる治療法を確立することである。

2. 疫学

不明（骨形成不全症全体では1.5～2万出生に1名程度）。

3. 原因

骨の構成蛋白のおよそ90%を占める1型コラーゲンの異常により発症する。患者の9割以上は1型コラーゲン遺伝子（COL1A1あるいはCOL1A2のいずれか）の変異が原因で、常染色体優性遺伝様式を呈する。その他に、常染色体優性、または劣性遺伝様式を呈するものとして、最近1型コラーゲン分子や線維の生成、あるいは骨芽細胞の分化に関わる様々な因子の異常が次々と明らかになってきている（CRTAP、LEPRE1、PP1B、SERPINH1、FKBP10、SP7、SERPINF1、BMP1、TMEM38B、IFITM5、WNT1）。

4. 症状

骨脆弱性による易骨折性、骨変形。

5. 合併症

胸郭低形成による呼吸不全。

6. 治療法

ビスフォスフォネート投与。長管骨への髄内釘挿入。呼吸不全を来す場合は、人工呼吸管理。

7. 研究班

重症骨系統疾患の予後改善に向けての集学的研究

(11) 整形外科疾患

大理石骨病

1. 概要

大理石骨病は、骨吸収障害に基づくびまん性骨硬化性病変の総称である。異質性の高い疾患であり、予後不良な常染色体劣性乳児型（乳児悪性型）と軽症の常染色体優性成人型（遅発型）が主要な病型であるが、中間型や、尿細管性アシドーシスを伴う Carbonic anhydrase II 欠損症、免疫異常を伴う OL-EDA-ID と呼ばれる病型も存在する。乳児悪性型は骨髄機能不全、肝脾腫、進行性難聴や視力障害等の症状を呈し、治療が行われなければ致死的である。成人型（遅発型）では骨折や骨髄炎などを起こす。近年、複数の責任遺伝子があいついで同定されたが、これらの遺伝子は破骨細胞の形成や機能に関与する。病型により、病態や臨床症状、予後、治療が異なるため、遺伝子診断を含めた病型診断が重要である。

2. 疫学

常染色体優性成人型が 10 万人に 1 人（ブラジルでの調査）、乳児型はより少ない。

3. 原因

骨吸収を担当する破骨細胞の形成や機能の障害にもとづく。乳児型大理石骨病を引き起こす責任遺伝子として、これまでに 5 遺伝子が同定されている。空胞型プロトンポンプ $\alpha 3$ サブユニットをコードする TCIRG1、クロライドチャネルをコードする CLCN7、マウスの grey-lethal のヒトオルソログである OSTM1、破骨細胞の分化や活性化、生存に関わる RANKL をコードする TNFSF11、RANKL に対する受容体である RANK をコードする TNFRSF11A である。成人型（遅発型）大理石骨病は CLCN7 や LRP5 のヘテロ変異で引き起こされる。中間型大理石骨病は、CLCN7 変異の他、PLEKHM1 遺伝子の変異に基づく症例の報告がある。これらの遺伝子に変異の見つからない症例も認められ、未同定の責任遺伝子の存在が推察される。

4. 症状

乳児悪性型大理石骨病は通常、乳児期早期に大頭症、進行性難聴および視力障害、肝脾腫、重度の貧血で発症する。これらの症状は未熟骨の吸収障害に基づく。すなわち、難聴、視力障害は神経管狭小化による神経圧迫症状として出現し、貧血は骨髄腔の狭小化による。代償的髄外造血により肝脾腫がひき起こされる。汎血球減少となるため感染や出血を起こしやすく、治療が行われなければ幼児期までに死亡することが多い。中間型は小児期に発症し、骨折や骨髄炎、低身長、軽度～中等度の貧血、髄外造血、歯牙の異常、顔面神経麻痺、難聴等を種々の程度に呈する。成人型は通常、小児期に骨折や下顎の骨髄炎、顔面神経麻痺などで気づかれる。未熟骨が成熟した緻密骨に置き換えられず、易骨折性を来す。

5. 合併症

乳児悪性型大理石骨病においては、骨髄狭小化に伴う骨髄機能不全により、貧血、易感染性、出血傾向を来す他、神経管狭小化による神経圧迫症状として進行性難聴や視力障害を来す。中間型や成人型においても、同様の神経圧迫症状を種々の程度に呈するほか、しばしば骨折や骨髄炎を合併する。

6. 治療法

TCIRG1 や CLCN7、TNFRSF11A など破骨細胞系列の細胞に発現する遺伝子の変異による大理石骨病については、治療として造血幹細胞移植が行われる。一方、TNFSF11 の変異に基づく大理石骨病においては造血幹細胞移植は無効であり、RANKL のリコンビナント蛋白質の投与が有効である。造血幹細胞移植を受けた症例の追跡研究から、移植時年齢の重要性が示唆されている。また、神経管狭小化にともなう神経症状の進行を抑制する意味でも早期の移植が必要である。

7. 研究班 重症骨系統疾患の予後改善に向けての集学的研究

(13) 内分泌疾患

CNP/GC-B 系異常による骨系統疾患

(GC-B 異常症 (マロト一型遠位中間肢異形成症および GC-B 活性化による骨過伸長))

1. 概要

C 型ナトリウム利尿ペプチド (CNP) およびその受容体 B 型グアニル酸シクラーゼ (GC-B) は内因性骨伸長促進因子であるが、マロト一型遠位中間肢異形成症が GC-B 遺伝子の機能喪失型変異によることが確認されている。同疾患は骨系統疾患のひとつであり、生直後の骨格系には顕著な変化は認めないものの、生後 2 年までに急速な骨伸長障害をきたし、成人の最終身長は 5SD 以下となる。逆に GC-B 遺伝子の機能獲得型変異により過伸長をきたす本邦および韓国における家系が大阪大学より報告されている。

2. 疫学

マロト一型遠位中間肢異形成症が米国で 2,000,000 人に 1 人の頻度。

3. 原因

マロト一型遠位中間肢異形成症は GC-B 遺伝子の機能喪失型変異によりおこる。その原因は不明である。

4. 症状

低身長、四肢の中間部および遠位部の著しい伸長障害。生直後の骨格系には顕著な変化は認めないものの、生後 2 年までに急速に骨伸長障害をきたし、成人の最終身長は 5SD 以下となる。

5. 合併症

本疾患に特異的なものは知られていない。

6. 治療法

本疾患に特異的な治療法は確立されていないが、骨系統疾患に対する一般的な治療として骨延長術や成長ホルモン治療がおこなわれる。

7. 研究班 重症骨系統疾患の予後改善に向けての集学的研究

(11)整形外科疾患

軟骨異栄養症（致死性骨異形成症）

1. 概要

線維芽細胞増殖因子受容体3型(Fibroblast growth Factor Receptor Type 3:FGFR3)の異常が原因であり、胸郭の低形成による呼吸困難、近位部に強い骨(大腿骨、上腕骨)の短縮、前額部の突出、低い鼻根部などを主症状とする疾患である。

2. 疫学

明確な出生頻度については不明であるが、2万人から5万人に1人とされている。

3. 原因

FGFR3の異常が原因である。Type Iでは複数のFGFR3遺伝子変異が同定されている一方で、Type IIでは1種類の遺伝子変異(K650E変異)のみが原因として同定されている。

4. 症状

著明な四肢短縮、胸郭の低形成による呼吸障害、前頭部の突出、低い鼻根部、クローバーリーフ型の頭蓋を認める。Type Iではレントゲン写真上 Telephone receiver(電話の受話器)型の大腿骨の彎曲を認めるが、Type IIでは認めない。

5. 合併症

水頭症の合併を認める。

6. 治療法

胸郭の低形成による呼吸困難に対して気管内挿管、及び人工呼吸管理が行われている。その後も呼吸管理を要し、気管切開が必要となる。

7. 研究班

重症骨系統疾患の予後改善に向けての集学的研究

(11)整形外科疾患

軟骨異栄養症（軟骨無形成症）

1. 概要

線維芽細胞増殖因子受容体3型(Fibroblast growth Factor Receptor Type 3:FGFR3)の異常が原因の疾患であり、近位部優位な四肢の短縮、前頭部の突出、著明な低身長を認める。

2. 疫学

明確な出生頻度については不明であるが、2万人に1人程度とされており、骨系統疾患の中でも頻度が高い。

3. 原因

FGFR3の異常が原因である。患者の大部分にFGFR3遺伝子にG380R変異を認める。

4. 症状

近位部優位な四肢の短縮、前頭部の突出、平たい鼻根部を認める。また著明な低身長を認め、最終身長は男性で130cm、女性で122cm程度とされる。レントゲン所見では腰椎の椎弓根間距離が頭側から尾側に向かって正常と異なり狭くなる所見(interpedicular narrowing)や腸骨翼の低形成、長管骨の骨幹端の不整、短縮などが認められる。

5. 合併症

大後頭孔の狭窄による神経障害、中枢性無呼吸、水頭症を合併することがある。また脊柱管狭窄症による下肢痛、腰痛、間歇性の跛行などを認める。

6. 治療法

低身長に対する成長ホルモン治療が保険適応となっている。また四肢の短縮に対して整形外科的な骨延長術が行われている。

7. 研究班 重症骨系統疾患の予後改善に向けての集学的研究