

論文名：Criteria for radiologic diagnosis of hypochondroplasia in neonates
(軟骨低形成症の新生児期エックス線所見による診断クライテリア)

新潟大学大学院医歯学総合研究科

氏名 齋藤 朋子

【背景と目的】

軟骨低形成症 (HCH) は, FGFR3 変異により近位部の四肢短縮を伴う低身長を呈する骨系統疾患で, 約 50,000 人に 1 人の割合で発症するといわれている。しかし HCH は軟骨無形成症に比べて臨床症状やエックス線所見が軽度で診断に苦慮し, 就学前に低身長を契機に発見されることが多い。いくつかの特徴的なエックス線所見を参考に診断されるが, 新生児期のエックス線所見による診断基準は存在しない。

申請者らは以前, 2 例の HCH 症例について報告した。胎児期に四肢短縮を指摘されていたにも関わらず出生後には異常を指摘されず, 3 歳時に低身長のため受診した際に HCH と診断された。この 2 症例の新生児期の骨盤部エックス線写真を振り返ると, 3 歳時に比べ HCH の特徴的所見がより明確であり, 新生児期エックス線写真は HCH の早期診断に有用であると考えられた。しかし特徴的所見は主観的であり, 評価者によってはエックス線撮影をしても見逃す場合もある。そこで今回, HCH の新生児期エックス線写真の特徴的所見が, 客観的指標で評価可能か検討した。

【対象・方法】

対象は FGFR3 変異陽性の HCH7 例と正常コントロール 30 例で, 生後 28 日以内にエックス線撮影を行った。HCH に特徴的とされるエックス線所見である, 1) 腸骨の短縮 (左右腸骨の最大横径/最大縦径の平均), 2) 方形腸骨 (iliac angle), 3) 坐骨切痕の短縮 (坐骨切痕部の長さ), 4) 水平臼蓋 (臼蓋の角度), 5) 大腿骨の短縮 (大腿骨長/身長), 6) 大腿骨の骨幅の増加 (大腿骨骨幹中央部幅/大腿骨長), 7) 大腿骨の骨幹端の flaring (大腿骨遠位端最大横径/大腿骨長), 8) 椎弓根間距離の狭窄, 9) 大腿骨近位部帯状透亮像, の 9 つの項目で評価し, 正常コントロールと比較し HCH 症例の鑑別が可能か検討した。

【結果】

1) 腸骨の短縮, 3) 坐骨切痕の短縮, 4) 水平臼蓋, 5) 大腿骨の短縮, 6) 大腿骨の骨幅増加, の 5 項目において, HCH 群とコントロール群で統計学的有意差を認め ($p<0.01$), HCH の診断に有効であると考えられた。うち項目 3, 5, 6 で両群間で計測値のオーバーラップは認めなかったが, 項目 1, 4 ではオーバーラップを認めた。これらの項目について, 正常コントロールから得た計測値の $\pm 2SD$ から HCH 診断の基準値を作

【別紙2】

成した (1) >0.80 , 3) $<7.5\text{mm}$, 4) $<22^\circ$, 5) <0.14 , 6) >0.10)。また項目9は主観的な指標であるが、7例中6例で認め、診断に有効であると判断した。

これらの結果を基に、スコアリングによるHCH診断フローチャートを作成した。胎児期に-2から-4SDの四肢短縮を認め頭囲が正常範囲であった正期産児を対象に、出生後エックス線撮影を行い評価する。大項目は項目3, 6とし満たした場合は各々2点、小項目は項目1, 4, 5, 9とし満たした場合は各々1点とする。合計6点以上の場合にHCHを疑いFGFR3遺伝子解析を考慮することを提案する。尚、今回検討したHCH群の7例すべて6点以上であった。

【考察】

新生児期のHCHは外見上特異的所見に気づかれにくく新生児期診断は困難であるとされてきたが、近年、胎児期の四肢短縮の指摘が早期診断につながったとの報告が散見されている。HCHの最終的な確定診断はFGFR3遺伝子解析であるが、エックス線所見のスコアリングシステムは早期診断に有用と考える。

今回の申請者らの検討では、新生児期には腸骨の短縮、坐骨切痕の短縮、幅広く短縮した長管骨、というエックス線所見を認めた。一方で、年長児で特徴的所見とされている椎弓根間距離の狭窄は新生児では認めなかった。

胎児四肢短縮は、HCHなどの軽症の骨系統疾患の他、21トリソミーなどの染色体異常、子宮内胎児発育遅延などを示唆する所見である。この診断基準を用いることで骨系統疾患以外の四肢短縮を来す疾患と鑑別可能となる。ただし、軽症の軟骨無形成症など他の非致死性骨系統疾患との鑑別は困難である場合がある。よってこの診断基準は、専門家でなくてもすべての医師が使用できるスクリーニングとして用い、最終的な確定診断はFGFR3遺伝子解析を考慮する。

【結論】

妊娠中期以降に胎児四肢短縮を指摘されていた症例は、出生時にエックス線撮影することでHCHの早期診断が可能である。申請者らの作成したエックス線所見による診断クライテリアは早期診断に有用と考える。