

## <診断基準>

本診断基準によりタナトフォリック骨異形成症 1 型または 2 型の診断を確定する。それぞれの項目については下の解説を参照すること。

### A. 症状

- 1) 著明な四肢の短縮
- 2) 著明な胸郭低形成による呼吸障害
- 3) 巨大頭蓋(または相対的的巨大頭蓋)

### B. 出生時の単純エックス線画像所見(正面・側面)

- 1) 四肢(特に大腿骨と上腕骨)長管骨の著明な短縮と特有の骨幹端変形
- 2) 肋骨の短縮による胸郭低形成
- 3) 巨大頭蓋(または相対的的巨大頭蓋)と頭蓋底短縮
- 4) 著明な椎体の扁平化
- 5) 方形骨盤(腸骨の低形成)

### C. 遺伝子検査

線維芽細胞増殖因子受容体 3 (fibroblast growth factor receptor 3 : FGFR3) 遺伝子のアミノ酸変異を生じる点突然変異

### D. 診断の確定

次の 1) と 2) の両方を満たせば診断が確定する。また 1) は満たすが、2) は満たさないまたは明確ではない場合は、1) と 3) の両方を満たせば診断が確定する。

- 1) 「A. 症状」の項目 1) ～ 3) のすべてを満たすこと。
- 2) 「B. 出生時の単純エックス線画像所見」の項目 1) ～ 5) のすべてを満たすこと。
- 3) 「C. 遺伝子検査」でいずれかの変異が同定されること。

## <解説>

### A. 症状

- 1) 著明な四肢の短縮は、特に近位肢節(大腿骨や上腕骨)にみられ、低身長となるが、体幹の短縮は軽度またはほぼ正常である。骨の短縮に対して、軟部組織は正常に発育するため、四肢で長軸と直角方向に皮膚の皺襞が生じる。
- 2) 著明な胸郭低形成により呼吸障害や腹部膨隆を示す。胎児期には嚥下困難による羊水過多がほぼ必発で、しばしば胎児水腫を呈する。多くは出生直後から呼吸管理が必要で、呼吸管理を行わない場合は、呼吸不全により新生児死亡に至ることが多い。

- 3) 巨大頭蓋は頭蓋冠の巨大化によるもので、顔面中央部は比較的低形成となり、前頭部突出や鼻根部陥凹(鞍鼻)と中央部の平坦な顔貌を示す。なお、相対的的巨大頭蓋(relative macrocephaly)とは実際には頭蓋の大きさは標準値と変わらないか軽度の拡大であるが、胸郭低形成、四肢の長管骨の著明な短縮と椎体の扁平化により生じた低身長など、四肢体幹が小さくなるため、頭蓋が相対的に大きく見えることを意味する。
- 4) その他の症状としては筋緊張の低下、大泉門開大、眼球突出などがある。短管骨も短縮するので短指趾症となり、三尖手(trident hand)を示すこともある。また、加齢により皮膚の黒色表皮腫が出現することが多い。

#### B. 出生時の単純エックス線画像所見(正面・側面)

エックス線画像では骨格異常の全体パターンの認識が重要であり、上記の個々の所見の同定にあたっては、診断経験の豊富な医師の読影意見や成書の図譜等を参照し、異常所見を診断することが必須である。なお、これらのエックス線画像所見の診断は出生時(出生後満 28 日未満の新生児期)に撮影された画像を対象とする。

- 1) 四肢(特に大腿骨と上腕骨)長管骨は著明な短縮を示す。しかし四肢長管骨の短縮の程度を客観的に評価するための出生後の身体計測やエックス線の計測値は報告されていない。ひとつの指標としては出生前の超音波検査の胎児大腿骨長(femur length: FL)計測値で、少なくとも妊娠 22 週以降 28 週未満では 4SD 以上、妊娠 28 週以降は 6SD 以上の短縮がみられる。出生後の身体計測やエックス線の計測においてもこれらの値を指標とする。
- また、特有の骨幹端変形があり、長管骨の骨幹端は軽度不整と骨幹方向への杯状陥凹(cupping)、軽度拡大(flaring または splaying)を示し、骨幹端縁は角状突起様(spur)となる。これらの所見により近位端骨幹端には骨透亮像を認める。1 型では大腿骨の彎曲が著明で電話受話器様変形(French telephone receiver femur)を示す。2 型では大腿骨は直状で短縮の程度は 1 型よりやや軽度のことが多く、彎曲は認めないかきわめて軽度である。
- 2) 肋骨の短縮により胸郭は低形成となりベル状胸郭となる。
- 3) 巨大頭蓋と頭蓋底短縮のために、前頭部が突出し、顔面中央部は比較的低形成である。2 型では側頭部の膨隆により頭蓋骨のクローバー葉様変形(cloverleaf skull)を認めることが多いが、これは 1 型でも認めることがあり、また 2 型でも認めないことがあるので、1 型と 2 型の確定には大腿骨の所見が優先される。また、大後頭孔の狭窄による脳幹圧迫症状を呈することが多い。
- 4) 著明な椎体の扁平化により椎間腔は拡大し、椎体は正面像では H 字または U 字型を示し、側面像では前縁がやや丸みを帯びる。正面像での腰椎椎弓根間距離の狭小化は診断のための客観的な指標であるが、在胎週の早い例では目立たないこともある。
- 5) 方形骨盤(腸骨の低形成)は骨盤骨の所見として重要である。腸骨は低形成で垂直方向に短縮し、横径は相対的に拡大する。腸骨翼は正常の扇型を示さず方型である。坐骨切痕は狭く短縮し、臼蓋は水平化している。Y 軟骨部分の陥凹骨突起と組み合わせは三尖臼蓋として観察される。

## C. 遺伝子検査

遺伝子検査は確定診断としての意義が大きい。

- 1) 1 型: 線維芽細胞増殖因子受容体 3 (fibroblast growth factor receptor 3 : FGFR3) 遺伝子の点突然変異によりアミノ酸の置換や終止コドンへの置換が生じることが原因である。アミノ酸の置換 (c.742C>T ⇒ Arg248Cys、c.746C>G ⇒ Ser249Cys、c.1108G>T ⇒ Gly370Cys、c.1111A>T ⇒ Ser371Cys、c.1118A>G ⇒ Tyr373Cys、c.1949A>T ⇒ Lys650Met) や、終止コドンのアミノ酸への置換 (c.2419T>G ⇒ stop807Gly、c.2419T>C または c.2419T>A ⇒ stop807Arg、c.2421A>T または c.2421A>C ⇒ stop807Cys、c.2420G>T ⇒ stop807Leu、c.2421A>G ⇒ stop807Trp) などが報告されている。日本人では Arg248Cys が 1 型の約 60~70% にみられ最も多く、次いで Tyr373Cys 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) 2 型: 全例で FGFR3 遺伝子の c.1948A>G ⇒ Lys650Glu 変異が報告されている。
- 3) 遺伝子変異については新たな変異が報告される可能性があるため、必ずしも前項の変異に限定されるものではないが、アミノ酸変異を伴わない遺伝子変異では疾患原因とはならない。こうした遺伝子変異の情報についてはウェブ上の GeneReviews® (米国 NCBI のサイト <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/> の中のデータベース) などの記載を参考にする。
- 4) 理論上は常染色体優性遺伝形式をとるが、出生後の新生児期から乳幼児期に死亡することが多く、ほとんどは妊孕性のある年齢に至らないことや、その年齢に至ったとしても妊孕性は期待できないことから、実際の発症は全例が新生突然変異である。従って発症頻度は出生児 (死産を含む) の 1/20,000~1/50,000 程度と稀である。

### ＜重症度分類＞

診断基準自体を重症度分類等とし、診断基準を満たすものをすべて対象とする。

#### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。