

新しい形の致死性小人症

——致死性四肢短縮型小人症——

名古屋大学整形外科 杉 浦 保 夫
三重大学整形外科 鶴 田 登 代 志

内 容 紹 介

体型は achondroplasia に似ていながら死産するか、あるいは出生直後に死亡する新しい型の致死性四肢短縮型小人症 lethal shortlimbed dwarfism に対する関心が世界的にたかまってきた。現在までに8つの疾患単位が明らかにされているので、自験例を中心にそれらの臨床所見、X線所見、遺伝様式についてその大要を述べ、その要約としてこれらの疾患単位の特徴、鑑別診断を表示した。これら疾患の学問的追求には更に多くの集積が必要であり、広域の全産婦人科医の協力が望まれる。



図 1 Achondrogenesis, type 2 の外観

I. は じ め に

最近、体型は achondroplasia, chondrodystrophia foetalis に似ていながら死産するか、あるいは出生直後に死亡する新しい型の致死性四肢短縮型小人症 lethal short-limbed dwarfism に対する関心が世界的にたかま

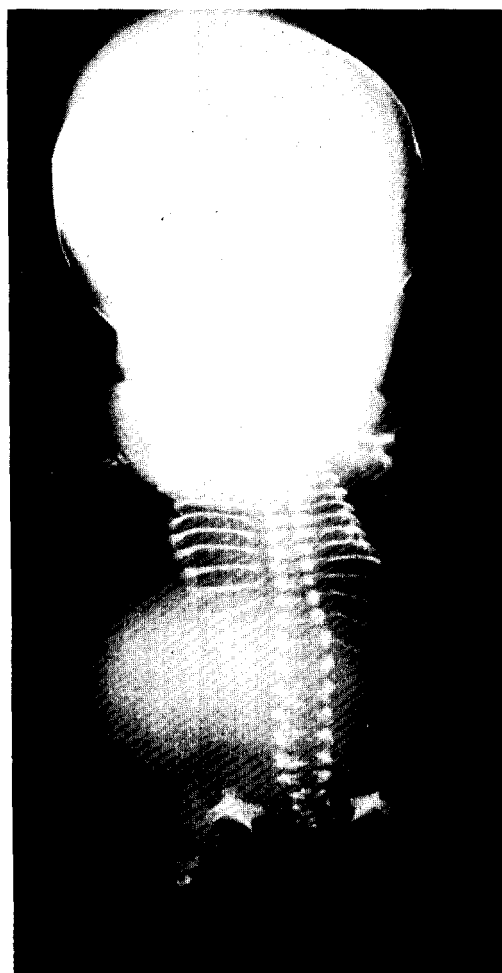


図 2 Achondrogenesis, type 2 のX線写真



図 3 Thanatophoric dwarfism の外観

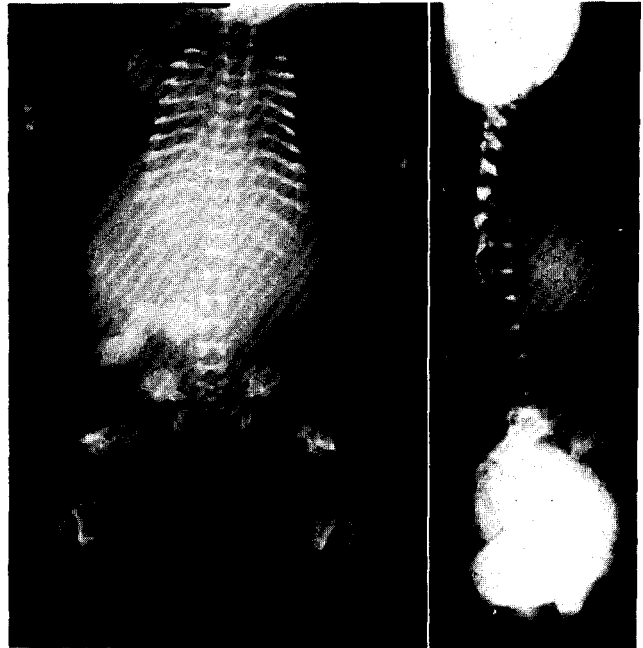


図 4 Thanatophoric dwarfism のX線写真
a. 前後像 b. 側面像

ってきている^{31, 32, 33, 34, 35}、わが国においても1972年、著者の一人、鶴田・黒柳ら³⁶によってその1症例が発表されて以来、いくつかの症例が発表されてくるようになり^{12, 27, 30, 31, 32, 33, 34, 35}、また綜説的にも述べられるようになってきた^{32, 33, 34}。1975年、著者の一人、杉浦³⁷は愛知医報において本症の存在を紹介し、症例の蒐集について懇請した。また1977年、著者ら³⁸は第5回国際先天異常学会において、日本各地より蒐集し得たこの種疾患32例をまとめて展示発表を行い、各国研究者たちの注目を集めた。

これらの致死性四肢短縮型小人症の病像を明らかにし、各疾患間の鑑別診断を行うことは、単に学問的興味があるばかりでなく、日常臨床面上、特に遺伝相統の面でもきわめて重要な意義を有するものであるので、ここに各疾患の概要を報告したいと思う。

II. 各種の致死性四肢短縮型小人症

1. Achondrogenesis

1936年、Parenti²²が anostegenesis の病名で発表したのが最初であるが、1952年、Fraccaro⁵²が achondrogenesis の病名を用いて以来、今日までこの名称が用いられている。著者らは現在までに同胞例を含めて3例を

蒐集しており、最近、新井・平沢¹²も同胞例を発表している。

a. 臨床所見：突出した腹部を有し、短い体幹のため頭が大きく見える。全体に水腫状の外観を呈し、四肢は著しく短縮している。死産するか、出生後間もなく死亡する(図1)。

b. X線所見：脊椎骨、特に腰椎、仙椎の骨化が著しく遅延もしくは欠如している。胸部は樽状で type 1 では肋骨の多発骨折を伴っているが、type 2 では肋骨骨折を伴っていない。骨盤では両型とも腸骨が小さく、type 2 では特徴的な三日月状の内・外縁をしており、恥骨、坐骨の骨化も著しく遅延している。四肢長管骨は極度に短く、骨幹端部が拡大し、type 1 では骨幹端部に骨棘形成が見られる(図2)。

c. 遺伝様式：常染色体性劣性遺伝疾患である。

2. Thanatophoric dwarfism (dysplasia)

1967年、Maroteauxら¹⁹が文献中の21例に自験4例を加えて独立疾患として報告したのが最初である。さほど稀な疾患ではないようで、外国文献中にはすでに100例に及ぶ報告があり、わが国でも花岡⁷、服部⁸の報告がある。著者らも現在までに6例を集め得ている。

a. 臨床所見：鼻根部陥凹と眼球突出を伴う不均衡に大



図 5 Hypophosphatasia, congenital lethal form の外観

きい頭と狭い胸郭を有し、比較的正常長の体幹と、両上肢を外転した特有な「あやつり人形」様肢位をとった著しく短い四肢の小人症である。通常生後数分あるいは数時間のうちに死亡する。症例の約3分の2に羊水過多が報告されている(図3)。

b. X線所見：頭蓋骨が大きく顔面骨はやや小さく、まれに clover-leaf skull が報告されている。脊椎骨は前後像でH字形または逆U字形を呈し、椎弓根間距離は腰椎下方に向かうにしたがって狭小化する。側面像で高度の扁平椎が見られ、椎間腔は逆に著しく拡大している。骨盤では腸骨の垂直径が減少し、臼蓋は水平位をとっている。坐骨切痕は狭く、恥骨、坐骨は短くて幅が広い。四肢長管骨は短くて太く、骨幹部は彎曲し、骨幹部端部は拡大している。この所見はとくに大腿骨に著明であり、telephone receiver deformity と形容される特有な像を呈する。短管骨は極度に短くて幅が広い(図4)。

c. 遺伝様式：この疾患の遺伝様式は未知である。

3. Hypophosphatasia, congenital lethal form

Hypophosphatasia 低アルカリフォスファターゼ血症

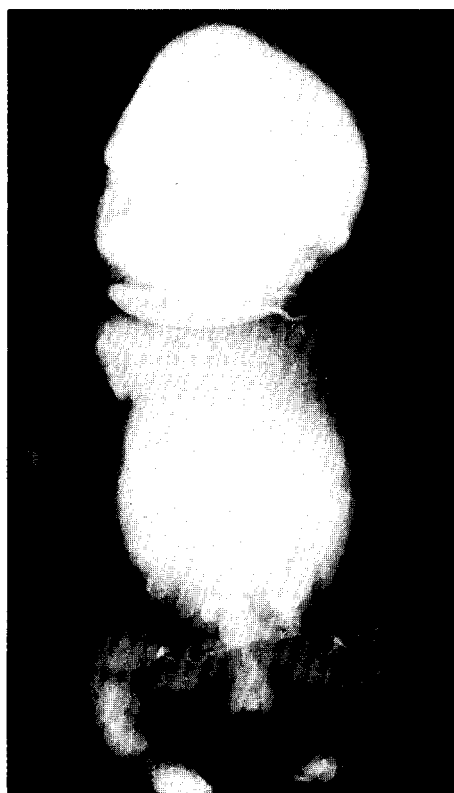


図 6 Hypophosphatasia, congenital lethal form のX線写真

の存在は、1948年、Rathbun²³⁾によって初めて明らかにされたが、1970年、Wendler and Mutz²⁴⁾は本症の周産期致死例を報告し、この型に対し Hypophosphatasia congenita letalis の名称を提唱した。わが国では熊谷ら¹³⁾、赤塚ら¹⁾、北野ら¹¹⁾、瀬尾ら²⁶⁾、川田ら¹⁰⁾の報告がある。著者らも5例を蒐集している。

a. 臨床所見：頭部は球状膜様で骨を触知せず、四肢も重症例では著しく短く骨を触知しない。軽症例では骨幹部に骨を触知するが骨幹部端部は膨隆する(図5)。死産するか生後間もなく死亡するものが多いが、軽症例では数カ月生存するものもある。

b. X線所見：頭蓋は膜様頭蓋 caput membranaceum を呈して骨陰影を認めない。重症例では体幹、四肢の骨格も痕跡的に現出されるに過ぎない(図6)。軽症型では四肢長管骨骨幹部端部に重症のくる病所見を呈する。

c. 血液・尿生化学的所見：重症型では出生直後に死亡するので測定不能であるが、数カ月間生存する例では、血清アルカリフォスファターゼ値は著しく低く、尿中フォスフォエタノールアミンが証明される。



図 7 Osteogenesis imperfecta, congenital recessive form の外観

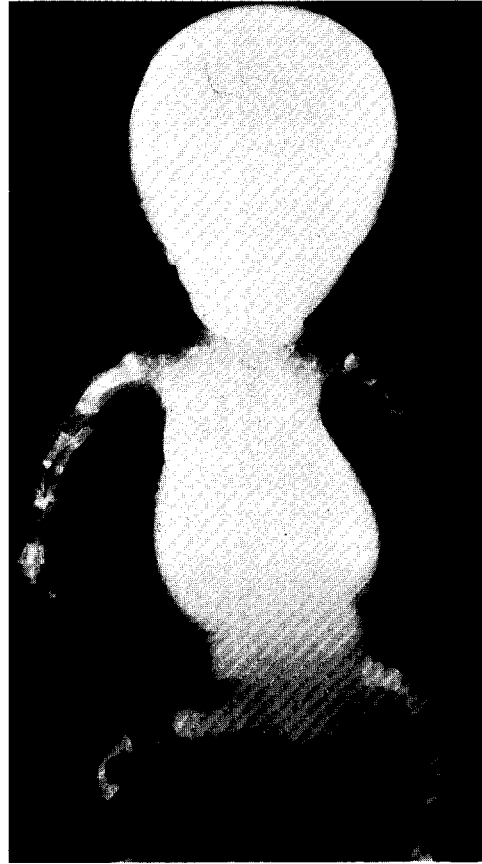


図 8 Osteogenesis imperfecta, congenital recessive form のX線写真

d. 遺伝性：常染色体性劣性遺伝疾患で、両親すなわち heterozygote (carrier) のアルカリフォスファターゼ値は低値を示す。

4. Osteogenesis imperfecta, congenital recessive form

骨形成不全症はきわめて古くから知られた疾患であり、臨床的にその発症時期および重症度により先天性骨形成不全症 osteogenesis imperfecta congenita, 晩発性骨形成不全症 osteogenesis imperfecta tarda に分類されてきた。1974年, Spranger ら³⁰⁾は先天性型の大部分は致死性であり、常染色体性劣性遺伝を示すのに対し、晩発性型は常染色体優性遺伝を示し、生命に対する予後のよいことを明らかにした。清水²⁷⁾も致死性同胞例を報告しており、著者らも congenital recessive form 10 例を集めて得ている。

a. 臨床所見：患児は骨を欠いた膜様のぶよぶよの頭蓋を呈し、眼は青色強膜を示す。四肢は多発骨折のためし

ばしば短縮、彎曲する。呼吸障害著しく死産または出生後数分で死亡する(図7)。

b. X線所見：頭蓋は膜様頭蓋 caput membranaceum で骨を欠き、四肢長管骨は短く、骨幅は太いもの、細いもの様々で、多発性の骨折が認められる(図8)。

c. 遺伝性：常染色体性劣性遺伝疾患である。

5. Campomelic dwarfism (dysplasia)

1971年, Maroteaux ら¹⁷⁾は小人症、特有な顔貌、口蓋裂、脛骨表面皮膚の凹み、多発性の骨・軟骨異常を伴い、呼吸障害のため新生児期に死亡した6症例を発表し、campomelic dwarfism の名称を与えた。本邦報告例はなく、自験例もない。

6. Short rib-polydactyly syndrome

1971年, Majewski ら¹⁵⁾は狭隘な胸郭、両手・両足の多指(趾)、口唇裂または口蓋裂、多発性内臓奇形、不均衡に短い脛骨を有する新生児小人症の致死例を初めて独立疾患として記載した。1974年, Spranger ら³⁰⁾はこの



図9 Short rib-polydactyly syndrome の外観
性器異常のため性別不能、鎖肛があり両手・
足に軸後性多指(趾)症がある

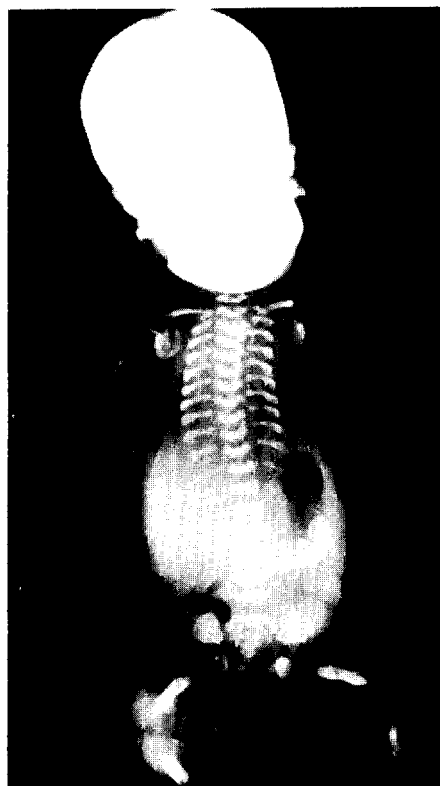


図10 Short rib-polydactyly syndrome
のX線写真

奇形症候群に対して short rib-polydactyly syndrome の名称を与え、Majewski type と Saldino-Noonan type に分類した。

a. Majewski type: 本邦でも茂木ら¹⁹⁾、児玉ら¹²⁾の報告がある。

1) 臨床所見: 水腫状外観を呈する四肢短縮無小人症で、胸部は非常に狭く、腹部は膨隆している。耳介低位、口唇裂または口蓋裂、喉頭蓋形成不全、心脈管異常、囊胞腎、生殖器異常を含む多発内臓奇形が見られる。多指(趾)症は本症の特徴であり軸前性のことも軸後性のこともある。患児は呼吸不全のため生後数時間あるいは数日以内に死亡する。

2) X線所見: 肋骨が非常に短く、水平に走行する。脛骨の著しく短いのが本型の特徴であり、多指(趾)症が見られる。

3) 遺伝様式: この型の遺伝様式はまだよく判っていない。

b. Saldino-Noonan type: 1972年、Saldino ら²⁰⁾が外

見上は前型に似ているが、骨格所見の明らかに異なる同胞例を記載したのが最初の報告である。わが国では著者の一鶴田ら²¹⁾の例、他に見原(1977)の追加発表が見られる。

1) 臨床所見: 水腫状外観を示す四肢短縮型の小人症で、頭髪が薄く、胸部は著しく狭く、腹部は膨隆している。心脈管系異常、生殖器異常などを含む多発性奇形が見られるが、Majewski type では口唇裂、口蓋裂が多く見られるのに反してこの type では鎖肛が見られる。多指は軸後性のことが多い(図9)。Majewski type と同様に死産するか出生後間もなく死亡する。

2) X線所見: 肋骨は極度に短くて水平位をとり、その前方端は膨隆している。腸骨は小さくて口蓋は平坦である。肩甲骨は小さい。四肢長管骨は短く、その骨幹端部は棘状突出を伴ってギザギザの観を呈しており、ローソクの焰状 candle flame と形容されている。さらに上腕骨、大腿骨などの近位骨端核が生後時すでに骨化しているのもこの type の特徴といわれている。短管骨の骨化

表 1 致死性四肢短縮型小人症の要約

		Achondrogenesis	Thanatophoric dwarfism (dysplasia)	Hypophosphatasia, congenital lethal form
臨床所見	周産期蓋頭四	(+) 正常もしくは大著しく短縮	(+) 正常もしくは大(稀にクローバー葉状)著しく短縮	(+) 球状, 骨を触知せず短縮, 時に屈曲
X線所見	頭蓋冠	骨化良好	骨化良好(稀にクローバー葉状)	骨化不良
	脊椎間弓根距離	腰・仙椎部は骨化せず観察不能	著しく扁平下部腰椎ほどより狭小	時に骨化せず時に観察不能
	骨盤腸骨坐骨骨痕	長径短縮, 横径拡大狭隘	長径短縮, 横径拡大著しく狭隘	骨化不良時に観察不能
	長管骨骨幹部骨端部	著しく短縮, 骨幅拡大拡大陥凹, 有棘性	短縮, 著しく彎曲軽度拡大陥凹	骨幅減少, 骨化不良ジグザグあるいは観察不能ジグザグあるいは観察不能
	その他	肋骨骨折を合併することあり	(-)	骨折を合併することあり
その他	(-)	(-)	血清アルカリフォスファターゼ値低下, 尿中フォスフォエタノールアミン排泄	
遺伝性	常染色体性劣性	不明	常染色体性劣性	

は逆に不良である(図10).

3) 遺伝様式: この type にはいくつかの同胞発生例が知られており, 常染色体性劣性遺伝が示唆されている。

7. Chondrodysplasia punctata, recessive rhizomelic form

本症は1914年 Conradi によって初めて記載された疾患である。1971年, Spranger ら²⁹⁾ は本症を Conradi-Hünnermann 型と recessive rhizomelic 型に分類し, 後者は致死性であることを明らかにした。著者らも recessive form 1 症例を経験している。

8. Homozygous achondroplasia

1968年, Hall ら⁹⁾ は両親いずれもが achondroplasia である2例の致死性の四肢短縮型小人症を報告した。これらの症例の骨変化は thanatophoric dwarfism に類似しているが, より軽症型であった。彼らはこれら症例は achondroplasia gene の homozygote であろうと考えた。本邦報告例はなく, 自験例もない。

III. 考察とむすび

以上現在までに明確にされている8種の致死性四肢短縮型小人症について記述したが, それぞれの臨床所見, X線所見, 遺伝性を要約すれば表1のとおりである。

最近わが国においても各研究者よりの症例報告が行われてきたのを見ても分かるように, このような稀有疾患

も日本においても皆無ではなく, ただこれまでは単に奇形児の出産として学問的になら寄与することもなく, そのまま葬り去られていたものと考えられる。

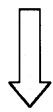
これらの疾患の学問的 pursuit には更に多くの症例の集積が必要であるが, このことはできるだけ広域の全産婦人科医, 助産婦の一元となった協力なくしては到底達成し難いものである。できるだけ鮮鋭な全身のカラー写真, 全身骨格のX線写真だけで充分検討に値する重要な資料となり得, そのほとんどについて確定診断が可能となろう。更に可能であれば剖見をして内臓奇形の有無, 骨・軟骨化過程の追求をすればこれに越したことはない。本誌では紙面の制約のため省略したが, 各疾患とも骨病理所見はきわめて異彩である。

文 献

- 1) 赤塚順一, 他: 小児科診察 36: 766, 1978.
- 2) 新井一夫, 平沢正夫: 産婦人科の実際 27: 881, 1948.
- 3) Cremin, B. J. and Beighton, P.: Brit. J. Radiology 47: 77, 1974.
- 4) Curran, J. P. et al.: Pediatrics 53: 76, 1974.
- 5) Fraccaro, M.: Folia hered. path. (Milano) 1: 190, 1952.
- 6) Hall, J. G. et al.: Birth Defects: Original Article Series, National Foundation-March of Dimes, New York, Vol. V. No. 4. p. 24, 1969.
- 7) 花岡知々夫, 他: 日産婦誌 29: 1169, 1977.

Osteogenesis imperfecta, congenital recessive form	Campomelic dwarfism (dysplasia)	Short rib-polydactyly syndrome	Chondrodysplasia punctata, recessive rhizomelic type	Homozygous achondroplasia
(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
球状, 骨を触知せず短縮, しばしば屈曲	大, 顔部扁平 中等度短縮	正 常 短 縮	正 常 短縮, 拘縮を合併	大, 底部短縮 著しく短縮
骨化不良	骨化良好	骨化良好	骨化良好	骨化良好, 底短縮
やや扁平	扁平, 側彎	ほとんど正常	正 常	中等度扁平 下部腰椎ほど より狭小
正 常	正 常	正 常	正 常	長径短縮, 横径拡大
正 常	正 常	正 常	正 常	著しく狭窄
骨幅減少もしくは拡大 多発骨折 正 常 平 担	著しく彎曲 正 常 平 担	短 縮 正 常 平 担	短 縮 正 常 平 担	短縮, 彎曲 拡大 陥凹, 有棘性
多発骨折	(-)	大腿骨頭核の早期出現	手根部, 足根部に小石灰化陰影の集積像	(-)
青色強膜	脛骨上皮膚に陥凹	両手・両足の 多指(趾)症	著明な関節拘縮	両親いずれも achondroplasia
常染色体性劣性	少なくともあるものは常染色体性劣性	Majewski 型は不明 Saldino-Noonan 型は常染色体性劣性	常染色体性劣性	二重優性

- 8) 服部専英, 他: 産婦人科診療 36: 379, 1978.
 9) Houston, C. S. et al.: J. Canad. Ass. Radiologists 23: 45, 1972.
 10) 川田節男, 他: 日本新生児学会 13: 76, 1976.
 11) 北野元生, 他: 日病会誌 56: 226, 1967.
 12) 児玉佳代子, 他: 周産期医学 8: 329, 1976.
 13) 熊谷公明, 他: 小児科臨床 21: 1133, 1968.
 14) 黒柳忠正, 他: 先天異常 12: 268, 1972.
 15) Majewski, F. et al.: Z. Kinderheilk. 111: 118, 1971.
 16) Maroteaux, P. et al.: Presse méd. 75: 2519, 1967.
 17) Maroteaux, P. et al.: Presse méd. 79: 1157, 1971.
 18) Maroteaux, P. et al.: Clin. Orthop. 114: 31, 1976.
 19) 茂木富美子, 他: 小児科臨床 30: 1228, 1977.
 20) 中田肇, 他: 臨床放射線 21: 433, 1976.
 21) Nolte, K.: Radiologie 16: 278, 1976.
 22) Parenti, G. C.: Pathologica 28: 447, 1936.
 23) Rathbun, J. C.: Am. J. Dis. Child. 75: 822, 1948.
 24) Ryan, J.: Australian Radiol. 15: 213, 1971.
 25) Saldino, R. M. et al.: Am. J. Roentgenol. 114: 257, 1972.
 26) 瀬尾究, 他: 日児会誌 77: 362, 1973.
 27) 清水保, 他: 産婦人科診療 35: 460, 1977.
 28) Spranger, J. et al.: Humangenetik 11: 190, 1971.
 29) Spranger J. et al.: Z. Kinderheilk. 116: 73, 1974.
 30) Spranger J. et al.: Bone dysplasias. An atlas of constitutional disorders of skeletal development. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 1974.
 31) 杉浦保夫: 愛知医報 703: 1, 1975.
 32) 杉浦保夫: 日整会誌 52: 595, 1978.
 33) 鶴田登代志, 他: 先天異常 17: 414, 1977.
 34) 鶴田登代志: 日整会誌 51: 777, 1977.
 35) Tsuruta, T. and Sugiura, Y.: Excerpta Medica. International Congress Series. No. 426, Fifth International Conference on Birth Defects, p. 118, 1977.
 36) Wendler, H. and Mutz, I.: Pediat. Prax. 9: 605, 1970.



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



内容紹介

体型は achondroplasia に似ていながら死産するか,あるいは出生直後に死亡する新しい型の至死性四肢短縮型小人症 lethal shortlimbed dwarfism に対する関心が世界的にたかまってきている。現在までに 8 つの疾患単位が明らかにされているので,自験例を中心にそれらの臨床所見, X 線所見, 遺伝様式についてその大要を述べ, その要約としてこれらの疾患単位の特徴, 鑑別診断を表示した。これら疾患の学問的追究には更に多くの集積が必要であり, 広域の全産婦人科医の協力が望まれる。