

## 四肢短縮性小人症に合併したFibrous dysplasiaの1例

研究協力者 桐田卓・倉修治 札幌医科大学、整形外科  
分担研究者 佐々木鉄人 北海道立心身障害者総合相談所所長

**要約** これまで報告を見ない軟骨無形成症（遺伝子診断にて確定）性小人症の脛骨に線維性骨異形成症を合併した症例の診断と治療経過の報告である。10歳時に病変部の搔爬と骨移植を施行した。その後、右脛骨近位（病巣より近位と思われる部位）にて2回にわたり骨延長術を行い、右脛骨全体で215mmの延長が達成された。しかし、線維性骨異形成病変の再発と拡大をきたした。19歳時に、再度病巣搔爬と骨移植を施行し、経過観察中である。線維性骨異形成病変が存在する近くでの骨延長は慎重でなければならない。

**【緒言】**四肢短縮性小人症の原因として軟骨無形成症や軟骨低形成症などが知られており、両者の鑑別は時に難渋することがある。一方、fibrous dysplasiaは骨内に線維性組織とそのmetaplasiaによる線維性骨の形成を見る一種の骨形成異常症であり、骨腫瘍類似疾患とされている。我々は四肢短縮性小人症にfibrous dysplasiaを合併した1例を経験したので報告する。

### 【症例】

症例：19才女性。

現病歴：1979年11月6日、胎生40週と5日で骨盤位にて出生した。発達は頸定が4ヵ月、歩行開始が1才2ヵ月であった。1才時に四肢の短縮を指摘され、四肢短縮性小人症と診断されたが確定診断はつかなかった。この頃より右脛骨近位端に骨皮質の菲薄化を伴った骨透亮像が指摘されていた。四肢短縮に対して、1989年8月にOrthofix創外固定器を用いて左大腿骨、下腿骨の骨延長術及び右脛骨近位端骨腫瘍の搔爬と骨移植術を行った。総骨延長量は130mmであり、骨腫瘍病変の病理組織診断は、fibrous dysplasiaであった。1990年2月右大腿骨、下腿骨の骨延長術を行い、総骨延長量は130mmであった。1992年4月両下腿骨の再骨延長術を行った。総骨延長量は各々85mmであった。同年11、12月には左、右上腕骨の骨延長術を行い、総骨延長量は100mmであった。

家族歴：特記すべきことなし。

現症：身長138cm、体重43kg。上肢長は両側とも50cm、下肢長は右64cm、左65.5cmであった。近位節優位の四肢短縮を認めるが、頭蓋、顔面の異常は認められず、Albright症候群で生じる皮膚の色素沈着や性的早熟も認められなかった。

血液検査所見：特記すべきことなし。

画像所見：

単純X線像では、頭蓋、顔面では前額の突出、頭蓋底の短縮は認められず、hyperostosisも見られなかった。(図1) 手部では中手骨、指節骨の短縮及び横径の軽度増大が認められるが三尖手変形は認められなかった。足部では両第一中足骨の短縮が認められた。骨盤、股関節ではシャンバングラス状の小骨盤腔及び腸骨の低形成が認められ、両大腿骨頸部の短縮も認められた。(図2) 胸椎、腰椎の単純X線像では、脊柱の側弯は認められないが、胸腰椎部の後弯の減少と下位腰椎部の前弯の軽度増加を認めた。(図3) また各椎体高の増大が見られるが、椎体の変形はなく、椎弓根間距離の増大も認められない。以上のX線学的所見より軟骨低形成症と診断した。一方、右下腿の単純X線像では脛骨近位部に外側骨皮質欠損を伴う長径9cmの多房性の腫瘍性病変を認めた。(図4) この腫瘍性病変に一部骨切り線が含まれたために、骨延長時にelongationされた可能性があった。第一回の骨延長にて腫瘍の長軸

方向への増大が見られ腫瘍の長径が8cmに増大した。腫瘍の近傍での骨延長にもかかわらず骨形成は良好であった。第2回の骨延長では腫瘍の増大は認められなかった。

断層X線像でも同様に右脛骨近位端外側にスリガラス状陰影を持つ骨皮質欠損を認め、CT像でも内部に隔壁を持つ多房性病変を認めた。

MRI axial、sagittal像では右脛骨近位にT1強調像でlow intensity、T2強調像でisoからlow intensityのmassを認めた。

手術所見：画像所見、前回の病理組織所見より polyostotic formのfibrous dysplasiaの診断にて腫瘍の搔爬と腓骨、腸骨移植術を行った。腫瘍は肉眼的に白色、弾性硬であり、断面では内部に黄色の組織が存在した。鏡検像では線維性の結合組織とともに woven boneが観察され、破骨細胞や泡沫細胞の集簇像も認められた。(図5) 病理組織診断としてfibrous dysplasiaに矛盾しない所見であった。細胞異形や核分裂像は認められず、悪性所見は認められなかった。

入院中に、確定診断のため本人及び両親より血液を採取し、遺伝子診断を行った。両親に遺伝子異常は認められなかったが、本人からはFGFR3遺伝子のG380R変異(G→A at nucleotide 1338)が認められたことにより本症例は軟骨無形成症と診断された。

【考察】四肢短縮型小人症の中で近位節短縮型小肢症に分類される軟骨無形成症、軟骨低形成症、偽性軟骨無形成症は臨床的に類似する部分があり、鑑別に難渋することがある。臨床的な診断としては、①軟骨無形成症に特徴的な所見である前額部の突出、鼻根部の陥凹といった頭蓋、顔貌異常が認められなかったこと、②四肢短縮、低身長等の発現が出生時でなく1才時であること、③偽性軟骨無形成症でよく見られる卵円状椎体、椎体前方舌状突出等の脊柱変化が見られないことから、本症例は軟骨低形成症に類似すると考えられた。近年骨系統疾患に対して遺伝子診断が主流となっている。軟骨無形成

症、軟骨低形成症はFGFR3の遺伝子変異が原因とされており、偽性軟骨無形成症はCOMPの遺伝子変異とされている。本症例でも確定診断をするために遺伝子診断を行ったところ軟骨無形成症の98%以上で認められるFGFR3遺伝子のG380R変異が認められ、軟骨無形成症と診断された。臨床的な診断だけでは限界があり、確定診断には遺伝子診断が有用であった。

一方fibrous dysplasiaはDisorganized development of cartilage and fibrous component of skeletonに分類される骨系統疾患の一型であり、その組織像、病態は骨内に線維性組織とそのmetaplasiaによる線維性骨の形成を見る骨形成異常症である。また近年の遺伝子学的研究によりWeinsteinらはG蛋白 $\alpha$  subunitのpostzygotic somatic mutation、Candelieriらはc-fos proto-oncogene合成能の増加がfibrous dysplasiaの原因と報告している。

本症例における軟骨無形成症とfibrous dysplasiaの合併は、我々が渉猟しえた限り報告例はない。本症例においては腫瘍の近傍で1回目130mm、2回目85mm、総量215mmの骨延長が可能であった。Harrisらは脚長差を有するfibrous dysplasia患者に脚延長を施行し、その部位にosteogenic sarcomaが発生した1症例を報告している。彼等は異常なmetaplasiaの骨新生が骨延長という生体に対する刺激が加わることによって悪性化し、dysplastic boneに対する骨延長は禁忌であると述べている。本症例では骨延長後10年経過しているがfibrous dysplasiaのsarcomatous changeは認めず、十分な骨延長が可能であった。しかし、今後も注意深い経過観察が必要と思われる。

#### 【結語】

- 1.四肢短縮性小人症と合併したfibrous dysplasiaの1例を報告した。
- 2.本症例の四肢短縮は臨床的には軟骨低形成症と考えられたが、遺伝子診断にて軟骨無形成症であることが確認できた。
- 3.fibrous dysplasiaの近傍で215mmの骨延長が可能であった。

4.骨延長部のfibrous dysplasiaに悪性化の所見はなかったが、今後注意深い経過観察が必要である。

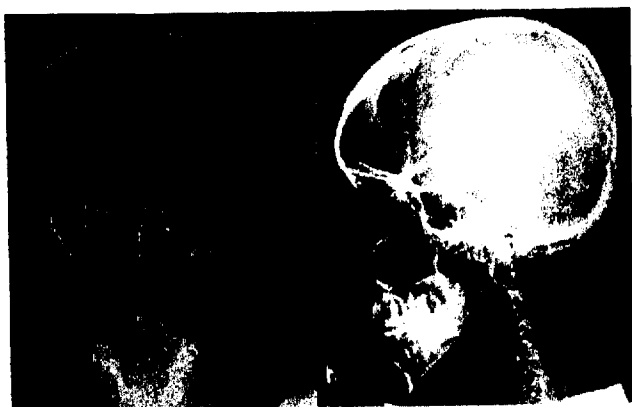


図1.頭蓋骨単純X線像(正面、側面)



図4.右下腿骨単純X線像(正面、側面)

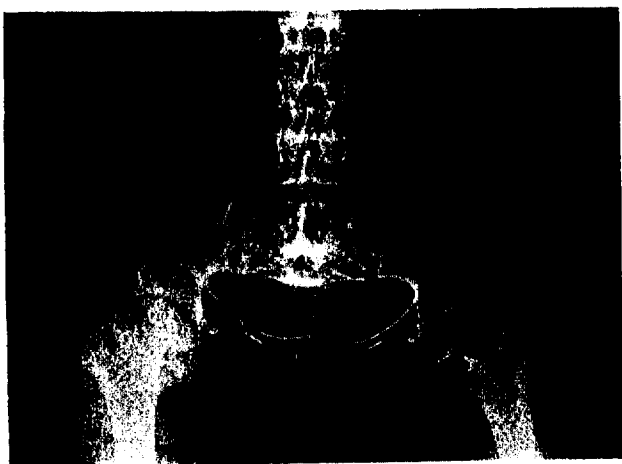


図2.骨盤正面単純X線像



図3.腰椎単純X線像(正面、側面)

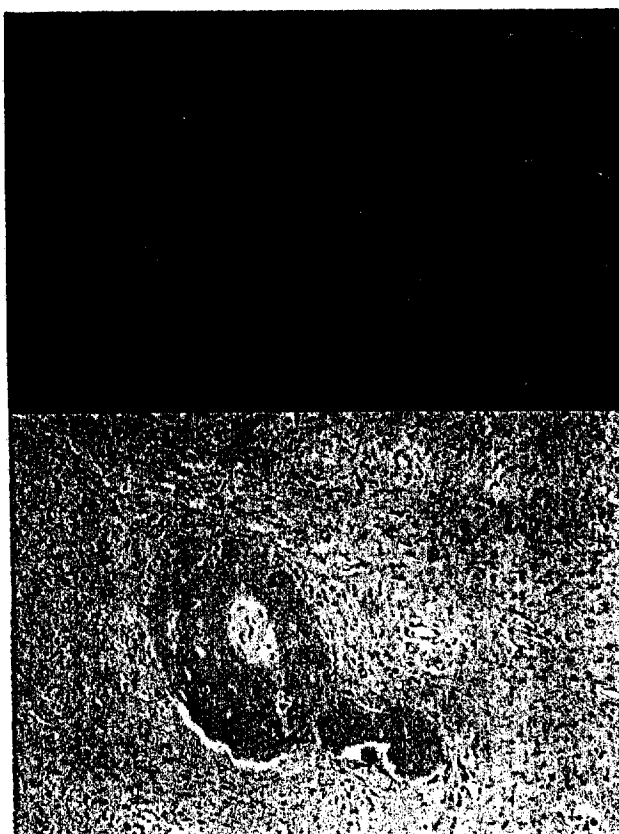


図5.病理組織像

↓ 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

要約 これまで報告を見ない軟骨無形成症（遺伝子診断にて確定）性小人症の脛骨に線維性骨異形成症を合併した症例の診断と治療経緯の報告である。10歳時に病変部の搔爬と骨移植を施行した。その後、右脛骨骨近位（病巣より近位と思われる部位）にて2回にわたり骨延長術を行い、右脛骨全体で215mmの延長が達成された。しかし、線維性骨異形成病変の再発と拡大をきたした。19歳時に、再度病巣搔はと骨移植を施行し、経過観察中である。線維性骨異形成病変が存在する近くでの骨延長は慎重でなければならない。