

intheknow

軟骨無形成症を知る

<https://www.achondroplasia.com/ja-jp/>



B:OMARIN®

BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社

施設名

あなたの氏名

2022年6月作成  
APAC-VOX-00012

なん こつ む けい せいしやう

# 軟骨無形成症って どんな病気？



## はじめに



軟骨無形成症は、低身長を示す骨系統の病気の中でもっとも一般的なものです。

この冊子では、軟骨無形成症とはどのような病気なのか、発症の原因や症状・合併症、診断や治療の方法などについて解説しています。

また、軟骨無形成症の治療を続けていくうえで医療費の負担軽減に役立つ医療費助成制度についてもご紹介しています。

病気についてよく知ることが、治療への第一歩となります。

この冊子をよくお読みになり、軟骨無形成症の理解にお役立てください。



intheknow

軟骨無形成症を知る

<https://www.achondroplasia.com/ja-jp/>



2

## 軟骨無形成症とは？



軟骨無形成症は、骨が成長する仕組みの一部がうまく働かず、身長が低くなったり、腕や脚(四肢)・指が短くなったりする病気です。こうした特徴のほかにも、全身の骨にさまざまな変化がみられます。

この病気の原因は、*Fgfr3*\*と呼ばれる遺伝子の変異です。*Fgfr3* 遺伝子は骨がつくられるときに重要な働きをしています。

軟骨無形成症患者さんの一部は両親からの遺伝によって生まれますが、多くの場合は病気のない両親から遺伝子の突然変異によって生まれることが分かっています<sup>1)</sup>。

また、軟骨無形成症患者さんは、日本では2万人に1人くらいの割合で生まれ<sup>2)</sup>、患者数は約6,000人<sup>2)</sup>と推定されています。世界では1~3万人に1人くらいの割合で生まれ、患者数は25万人以上とされています<sup>1,3)</sup>。

\* Fibroblast Growth Factor Receptor 3: 線維芽細胞増殖因子受容体3

1) Unger S et al. Curr Osteoporos Rep. 2017; 15: 53-60.

2) 難病情報センター ホームページ: 軟骨無形成症(指定難病276): <https://www.nanbyou.or.jp/entry/4570>  
(2022年6月現在)から引用

3) Foreman PK et al. Am J Med Genet A. 2020; 182: 2297-2316.



3



## 軟骨無形成症の原因は？

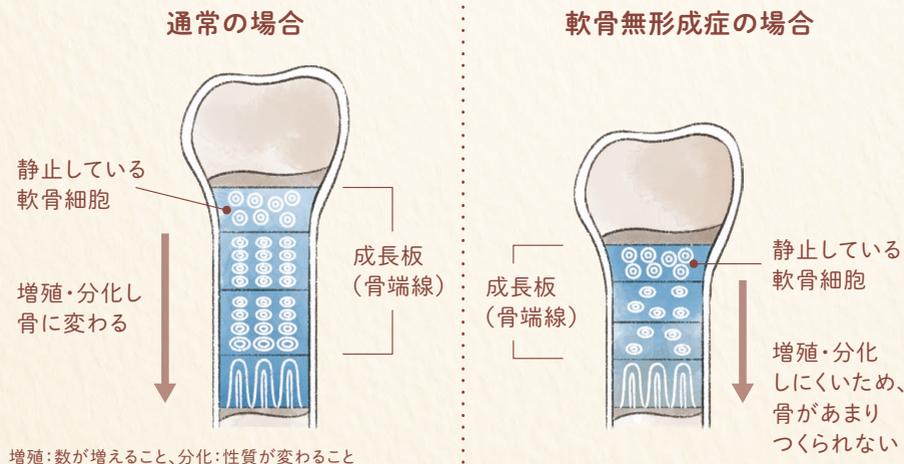
### 骨が成長するときには軟骨が働く

成長期の子どもの骨には、成長板(または骨端線)と呼ばれる軟骨細胞でできた部分があります(下図左)。骨が伸びるときには、この成長板が大事な役割を担っています。成長板では、軟骨細胞が数を増やし(増殖し)、性質を変えながら(分化しながら)、徐々に硬い骨に変わっていきます。体の大部分の骨は、このように伸びます。

### 骨の成長にかかわるFgfr3遺伝子

軟骨無形成症の原因は、Fgfr3と呼ばれる遺伝子の変異です。Fgfr3遺伝子に変異があると、Fgfr3遺伝子からつくられるFGFR3分子の働きに異常が起こり、成長板にある軟骨細胞がうまく働かなくなります(下図右)。骨の成長に必要な軟骨細胞の増殖と分化が、うまく進まなくなってしまうのです。

### 骨が伸びるメカニズムと軟骨無形成症



### 軟骨細胞におけるFGFR3の働きと軟骨無形成症

FGFR3の働きをもう少し詳しくみてみましょう。FGFR3は軟骨細胞の表面にある受容体と呼ばれる分子(下図)で、FGFR3は骨の成長を抑えるシグナル(信号)を軟骨細胞の中に送ります。

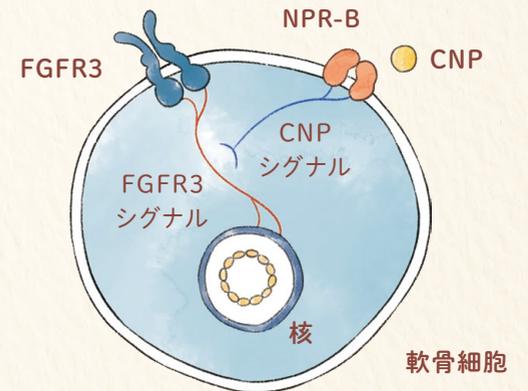
軟骨無形成症では、Fgfr3遺伝子の変異により、FGFR3シグナルが過剰に活発な状態になります。つまり、骨の成長を抑えるシグナルが強すぎるため、骨の成長が妨げられてしまうのです。

### CNPがFGFR3の働きを抑える

軟骨細胞には、骨の成長を促すシグナルを送る受容体もあります。NPR-B<sup>※1</sup>に、CNP<sup>※2</sup>と呼ばれる分子が細胞の外側でくっつくと、骨の成長を促すシグナルが送られます。このように、CNPはFGFR3シグナルを抑える働きをします。

※1 ナトリウム利尿ペプチド受容体B  
※2 C型ナトリウム利尿ペプチド

### FGFR3シグナルとCNPシグナル



## どのような症状がみられるの？

軟骨無形成症の代表的な症状は低身長です。出生時の身長はさほど小さくないものの、成長期でも身長が伸びにくく、治療を受けなかった場合、成人のときの身長は、男性で130cm程度、女性で124cm程度になるといわれています<sup>1)</sup>。

そのほか、腕や脚が短い、指が短く、手を広げたときに中指と薬指の間が離れる(三尖手<sup>さんせんしゅ</sup>)といった特徴もみられます。また、頭が相対的に大きい、おでこ<sup>さんせんしゅ</sup>と下あごが前方に突き出ている、顔の真ん中がややへこんでいる、鼻の周囲が低いなど、顔だちにも特徴があることが知られています。

軟骨無形成症は多くの場合、知的発達には影響しないとされています<sup>2)</sup>。

1)立花克彦ほか. 小児科診療 1997; 60: 1363-1369.  
2)Hunter AG et al. J Med Genet. 1998; 35: 705-712.

### 軟骨無形成症患者さんの特徴



手を広げたときに  
中指と薬指の間が離れる



- 身長が低い
- 腕や脚が短い
- 頭が相対的に大きい
- おでこ<sup>さんせんしゅ</sup>と下あごが前方に出ている
- 顔の真ん中がややへこんでいる など

## どのように診断するの？



軟骨無形成症は、症状(身体的特徴)と骨のX線(レントゲン)画像をもとに診断します。

診断の基準となる症状は、腕と脚が短い、身長が低い、顔だちや手の形が特徴的であること(6ページ参照)などです。X線検査では、腕と脚、脊椎、骨盤、頭、手などの骨の画像をみて、形が変わっているか、短いかどうかを調べます。

また、低身長になる病気は軟骨無形成症以外にもあるため、患者さんの症状やX線画像から、ほかの病気ではないことを確認する必要があります。症状とX線検査の結果からほかの病気との区別が難しいときには、必要に応じて遺伝子の検査を行います。

遺伝子の検査では、軟骨無形成症の原因である *Fgfr3* 遺伝子の変異があるかどうかを調べます。

軟骨無形成症患者さんの多くは出生時や出生後に診断されます。また、胎児期に行われる超音波検査の結果(大腿骨の長さなど)から軟骨無形成症が疑われると判断されることもあります。

参考: 軟骨無形成症診療ガイドライン作成委員会. 軟骨無形成症診療ガイドライン, 2019年

### 診断のポイント

症状	● 腕と脚が短い ● 身長が低い ● 顔だちの特徴 <sup>さんせんしゅ</sup> ● 三尖手がみられる
X線検査	腕、脚、脊椎、骨盤、頭、手の骨が変形している、短い
鑑別診断	低身長を示すほかの病気(軟骨低形成症、変容性骨異形成症、偽性軟骨無形成症など)ではないことを確認する 症状とX線検査のみでは区別が難しい場合には遺伝子検査を行う
遺伝子の検査	<i>Fgfr3</i> 遺伝子に変異がある

## あらわれやすい合併症は？

軟骨無形成症では、乳幼児期から成人期まで、生涯を通じてさまざまな合併症があらわれます。

乳幼児期からあらわれる大後頭孔狭窄だいこうとうこうきょうさくは、頭蓋骨の底の部分にある神経えんすい（延髄）が通る穴が狭いために、神経を圧迫してしまう疾患です。症状として、呼吸障害、脊髄症、突然死などがみられます。

睡眠時無呼吸、中耳炎、難聴、歯並びの乱れもよくみられる合併症です。

合併症の種類により、診療科が異なる場合があります。担当医とよく相談して治療を進めていくことが大切です。

参考：軟骨無形成症診療ガイドライン作成委員会. 軟骨無形成症診療ガイドライン, 2019年  
Pauli RM. Orphanet J Rare Dis. 2019; 14: 1.

### 軟骨無形成症の主な合併症とあらわれやすい時期

	乳幼児期	小児期	思春期	成人期
大後頭孔狭窄	■			
中耳炎	■	■		
睡眠時無呼吸	■	■	■	■
内反膝 <small>ないほんしつ</small> *1		■	■	■
肘のこわばり		■	■	■
胸腰椎後弯 <small>きょうようついこうわん</small> *2・腰椎過前弯 <small>ようついかせんわん</small> *3		■	■	■
歯の問題		■	■	■
脊柱管狭窄症 <small>せきちゅうかんきょうさくしやう</small> *4		■	■	■
肥満		■	■	■
慢性疼痛		■	■	■
心理社会的影響		■	■	■

※1 膝から下の脚が外側に曲がった状態(O脚)のことです。

※2 背中あたりの骨が後ろ側に大きく曲がった状態のことです。

※3 腰あたりの骨が前側に大きく曲がった状態のことです。

※4 背骨の変形により、神経の通り道(脊柱管)が狭くなることで起こる病気です。  
腕や脚の痛み、しびれ、筋力低下などの症状がみられます。

## どのような治療法があるの？

軟骨無形成症の治療法は、患者さんの年齢やどのような合併症があるかなどによって、患者さんごとに異なってきます。

現在、乳児期から思春期までの患者さんに行われる治療には、次のような選択肢があります。

各治療法の詳細については担当医にご相談ください。

### ■ CNP類縁体治療

CNP (5ページ参照)に類似した構造を持つ薬剤を注射して行う治療です。

CNPと同様に、軟骨無形成症でみられるFGFR3シグナルの過剰な働きを抑えることで、骨の成長を促します。

### ■ 成長ホルモン治療

成長ホルモン剤を投与する治療です。成長ホルモンは体内で分泌されるものですが、体の外からも投与することで、骨の成長を刺激します。

### ■ 四肢延長術

外科手術によって脚や腕の骨を伸ばす方法です。骨に切れ目をつくり、修復される時の骨を、器具を使ってゆっくり引っ張ることで、少しずつ骨を伸ばします。



# 医療費助成制度について

## 治療を続けるうえでの経済的負担を軽減できる

患者さんやご家族が経済的な負担を心配することなく治療を続けられるように、医療費の自己負担を軽減できる公的制度が整備されています。

利用できる制度や助成内容は、患者さんの疾患や年齢、世帯の所得、お住まいの地域などによって異なります。詳しくは担当医や病院のソーシャルワーカーにご相談ください。

乳幼児 (0～6歳)	小学生 (7～12歳)	中学生 (13～15歳)	高校生～ 20歳未満 (16～19歳)	20歳以上
国が指定する疾患・重症度に基づく認定、もしくは身体障害認定が必要な制度				
小児慢性特定疾病医療費助成制度				
難病医療費助成制度※1				難病医療費助成制度
重度心身障害者(児)医療費助成制度※2				
疾患や重症度にかかわらず、いずれの患者さんも利用できる制度				
乳幼児・子ども医療費助成制度※3				
高額療養費制度				

※1 小児慢性特定疾病医療費助成制度のひと月あたりの自己負担上限額は、難病医療費助成制度の上限額よりも低く設定されているため、小児慢性特定疾病医療費助成制度を利用できる場合は、難病医療費助成制度を利用するよりも負担額が軽減されます。

※2 身体障害認定を受け、1・2級の身体障害者手帳を交付された方が利用できる制度です(市区町村により3級でも利用できる場合があります)。市区町村によって所得制限が設けられている場合があります。

※3 対象年齢は市区町村によって異なりますが、多くの場合、中学3年生までとなっています。



## 軟骨無形成症の患者さんが利用できる主な制度

### ■ 小児慢性特定疾病医療費助成制度 対象:18歳未満\*

国の定める小児慢性特定疾病と診断され、助成対象として認定された患者さんの医療費の自己負担を軽減する制度です。

軟骨無形成症は小児慢性特定疾病の一つに定められています。

※18歳になった時点で本制度の対象であり、かつそれ以降も引き続き治療が必要と認められる場合には、20歳未満まで対象となります。

**申請先** お住まいの都道府県・指定都市・中核市の窓口

参考▶ 小児慢性特定疾病情報センター <https://www.shouman.jp/assist/>

### ■ 難病医療費助成制度 対象:全年齢

国の定める指定難病と診断され、助成対象として認定された患者さんの医療費の自己負担を軽減する制度です。

軟骨無形成症は指定難病の一つに定められています。

**申請先** お住まいの都道府県・指定都市の窓口

参考▶ 難病情報センター <https://www.nanbyou.or.jp/>

### ■ 乳幼児・子ども医療費助成制度 対象:自治体の定める年齢

乳幼児や子どもの医療費の自己負担を自治体が助成する制度です。制度の名称や対象年齢、助成内容などは自治体によって異なります。

**申請先** お住まいの市区町村の窓口

### ■ 高額療養費制度 対象:全年齢

医療機関や薬局の窓口で支払ったひと月の医療費が所定の上限額を超えたとき、その超えた金額を支給する制度です。

**申請先** ご加入の健康保険等の保険者\*の窓口

\*健康保険組合など。国民健康保険の場合はお住まいの市区町村

