

軟骨低形成症の診断ガイド

概念・定義

軟骨低形成症は近位肢節により強い四肢短縮型の低身長をきたす先天性の骨系統疾患である。遺伝様式は常染色体顕性遺伝である。軟骨無形成症に似た X 線所見を示す症例から、異常の程度が軽く特発性低身長症に近い症例まで、重症度には幅がある(1-3)。

病因

分子遺伝学的検査の進歩により、現在では軟骨低形成症の責任遺伝子は *FGFR3* であるとされ(2-4)、2023 年版の骨系統疾患の国際疾病分類においても軟骨低形成症の関連遺伝子としては *FGFR3* のみが記載されている(4)。軟骨低形成症の約 70-80% に *FGFR3* の p.Asn540Lys バリエント (c.1620C>A もしくは c.1620C>G) を認めるとされるが(2)、他の部位の *FGFR3* バリエントも認められている(4, 5)。一方、臨床症状や放射線学的所見から軟骨低形成症が疑われながら、*FGFR3* にバリエントが同定されなかった例も報告されている(1, 5)。

臨床症状

近位肢節に優位な四肢の短縮、低身長を認めるが、軟骨無形成症と比べると程度は軽い。出生時には明らかな四肢の短縮はみとめず、乳児期での臨床診断は困難であるとされる。三尖手は一般的には認めない。軽度の精神発達遅滞が認められることがある(2)。次第に、比較的長い体幹と四肢短縮を伴う低身長、正常もしくは軽度の大きな頭蓋、軽度の腰椎前弯症、腹部の突出、肘伸展と前腕回外運動制限などの身体的特徴が明らかとなり、小児期には内反膝を認める(3)。ずんぐりした体型、短指を伴う小さく幅広の手足、全身的な軽度の関節弛緩、腹部突出を伴う腰椎前弯、学習障害、黒色表皮腫、側頭葉てんかんも特徴とされる(2)。成人身長は男性で 138–165 cm、女性で 128–151 cm と報告されている(2)。また、*FGFR3* の p.Asn540Lys バリエントが確認された患者の成人身長については、男性 143.6 cm (131–154.5) 、女性 130.8 cm (124–138) と報告されている(6)。

単純 X 線検査所見

骨所見の特徴は軟骨無形成症と同様であるが、より軽症である。小児慢性特定疾病情報センターの軟骨低形成症の診断の手引き(1)に X 線検査所見が以下のように記載されている。

1. 四肢（正面）：

管状骨は短い※ 1、長管骨の骨幹端は軽度の不整※ 1、大腿骨頸部の短縮※ 1、腓骨遠位端が長い※ 2、尺骨遠位端が短い※ 2、尺骨茎状突起が長い※ 2

2. 脊椎（正面、側面）

腰椎椎弓根間距離の狭小化※ 1 [L4/L1 比の低下]（乳児期には目立たない）※ 1、椎弓

根前後径の短縮※ 2、腰椎椎体後方の陥凹※ 2

3. 骨盤（正面）

腸骨翼は軽度の低形成※ 1

4. 手（正面）

管状骨は軽度から中等度の短縮※ 1

5. 手（正面）

三尖手、管状骨は太く短い

※ 1 頻度の高い所見 ※ 2 頻度の高くない所見

なお、成長過程で骨所見が変化するため、別紙に年長児の骨所見と胎児、新生児、乳児の骨所見についてより詳細に記載し、軟骨低形成症の X 線診断の手引きとした。

診断

臨床症状、X 線検査所見から臨床診断される。しかし、軟骨無形成症と比べて所見は軽度であることが多く、診断が困難な例がある(1)。また、遺伝子バリエーションに異質性があり、患者の表現型は幅広く、重症例では軟骨無形成症に類似し、軽症例では特発性低身長症と診断されている場合がある(2)。軟骨低形成症に関連することが知られているヘテロ接合性の *FGFR3* 遺伝子病的バリエーションを同定することによって診断が確定される(2-5)。

以上より臨床的特徴と X 線検査所見による軟骨低形成症の臨床診断の正確性には限界があり、軟骨低形成症の診断は *FGFR3* 遺伝子検査によって確定することが望ましい。

なお、2025 年 12 月時点では軟骨低形成症に対して *FGFR3* 遺伝子検査*の保険適用はない。

*軟骨無形成症に対して *FGFR3* 遺伝子検査は保険適用が認められている。かずき DNA 研究所かずき遺伝子検査室で実施されている。

https://www.genetest.jp/test_search.html

文献

1. 日本小児内分泌学会. 軟骨低形成症: 小児慢性特定疾病情報センター; 2014 [updated Oct/6/2014. 1.0:[Available from: https://www.shouman.jp/disease/instructions/15_02_003/. アクセス 2025 年 12 月 13 日
2. Bober MB, Bellus GA, Cheung MS, Jain M, Nikkel SM, Tiller GE. Hypochondroplasia in GeneReviews® Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [updated September 25, 2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1477/>. アクセス 2025 年 12 月 13 日
3. Spranger JW, Brill PW, Hall C, Nishimura G, Superti-Furga A, Unger S. BONE

DYSPLASIAS: An Atlas of Genetic Disorders of Skeletal Development. 4th ed: OXFORD; 2018.

4. Unger S, Ferreira CR, Mortier GR, Ali H, Bertola DR, Calder A, et al. Nosology of genetic skeletal disorders: 2023 revision. Am J Med Genet A. 2023;191(5):1164-209.
5. Converse PJ. Hypochondroplasia; HCH #146000 Online Mendelian Inheritance in Man® Johns Hopkins University; 1986 [updated 2/5/2014. Available from: <https://omim.org/entry/146000>. アクセス 2025 年 12 月 13 日
6. Arenas MA, Del Pino M, Fano V. FGFR3-related hypochondroplasia: longitudinal growth in 57 children with the p.Asn540Lys mutation. J Pediatr Endocrinol Metab. 2018;31(11):1279-84.

軟骨低形成症診断ガイドワーキンググループ

磯島 豪	虎の門病院（日本小児内分泌学会骨代謝委員会）
大藺恵一	医誠会国際総合病院（日本小児内分泌学会）
大幡泰久	大阪大学（日本小児内分泌学会骨代謝委員会）
岡田慶太	東京大学（日本小児整形外科学会）
鬼頭浩史	あいち小児保健医療総合センター（日本小児整形外科学会）
窪田拓生	大阪母子医療センター（日本小児内分泌学会骨代謝委員会）
伊達木澄人	長崎大学（日本小児内分泌学会骨代謝委員会）
難波範行	鳥取大学（日本小児内分泌学会骨代謝委員会）
西村 玄	武蔵野陽和会病院（The International Skeletal Dysplasia Society）
長谷川高誠	岡山大学（日本小児内分泌学会骨代謝委員会）
藤原幾磨	仙台市立病院（日本小児内分泌学会骨代謝委員会）
松下雅樹	名古屋大学（日本小児整形外科学会）
道上敏美	大阪母子医療センター（日本小児内分泌学会骨代謝委員会）

2026 年 1 月 20 日

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）

「先天性骨系統疾患の医療水準と患者 QOL の向上を目的とした研究」班 研究代表者
大阪母子医療センター研究所 骨発育疾患研究部門 道上敏美

日本小児内分泌学会骨代謝委員会 委員長

鳥取大学医学部 周産期・小児医学分野 難波範行

軟骨低形成症 (hypochondroplasia) の X 線診断の手引き

(西村玄先生作成)

年長児の骨所見

疾患単位としての軟骨低形成症の提唱と確立は、Ravenna (1913), Leri/Linossier (1924) の初期の記載と、Maroteaux と Lamy (1964) による Leri の報告に対する言及、Kozlowski (1964) ら複数のグループによる追加報告による。年長児の骨変化の記載は、Beals (1969), Kozlowski (1973), Hall and Spranger (1979) らによって確立された (1, 2)。診断的として記載されたものは以下である。全体の骨変化のパターンは軟骨無形成症のそれと同じだが非常に軽症であるとされた。

脊椎：

- 正面像で正常でみられる椎弓根間距離の尾側での漸次増加の消失
- 側面像で椎弓根の短縮
- 椎体後縁の陥凹
- 仙骨が腸骨に対して低位
 - * 撮影角度に影響されやすく、客観的な判断が難しい。

骨盤：

- 腸骨の方形化、正常で見られる腸骨翼の末広がり (iliac flaring) の消失
 - * 腸骨頭側の成長障害による。しかし、軟骨無形成症のそれに比べると非常に軽度。年長児では認められない可能性がある。
- 坐骨切痕の短縮
 - * 腸骨尾側の成長障害による。有用な所見だが、軽度で認識が難しい例もある。

長管骨

- 大腿骨頸部の短縮
- 骨幹端の末広がり (metaphyseal flaring) の強調
 - * 長管骨は短縮しているが骨幹端の横径が正常であるため相対的に強調されると考えられている。

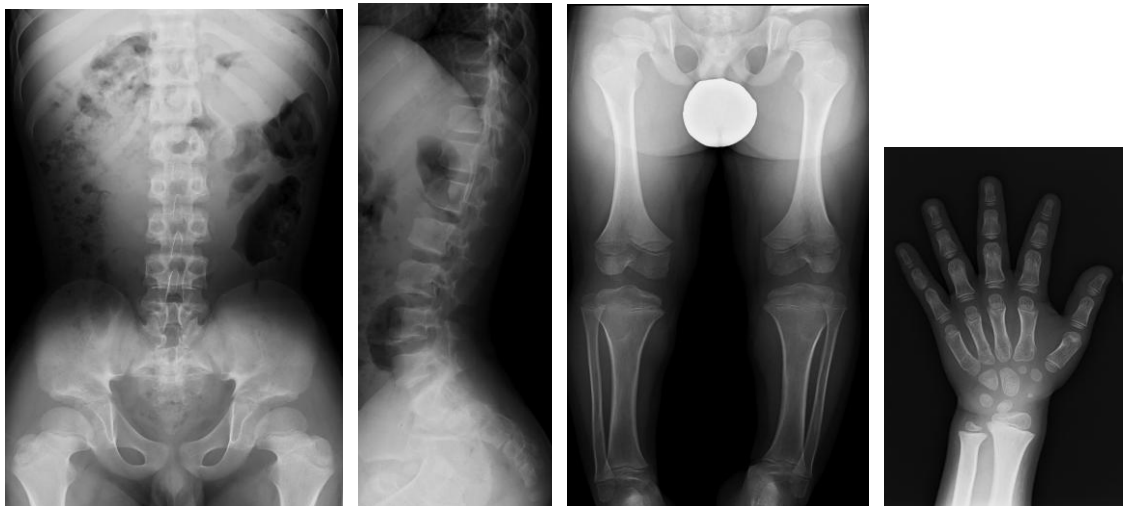
- 骨端核の角張り (squared)
* 脛骨近位で認識しやすいとされるが、客観的な認識は難しい。
- 腓骨遠位の過長
* 客観的な認識は難しい。
- 尺骨遠位の短縮
- 尺骨茎状突起の過長
* 茎状突起の骨化がない年少児では診断に役立たない。

短管骨

臨床的に短指が確認出来る例が多いが、X線写真で確診出来ることは少ない。

頭蓋骨

軟骨無形成症で認められる頭蓋底短縮が確認出来る例は稀である。軽度の前頭突出が観察されることがある。臨床的に大頭を示す例が多い。



8歳：軟骨低形成症として重症の表現型 (p.Tyr278Cys 確定例)。腸骨の方形化、坐骨切痕の短縮、椎弓根間距離尾側狭細化、椎弓根短縮、大腿骨頸部短縮、骨幹端の flaring、尺骨遠位短縮が明らかな。短管骨の短縮も特に中手骨で認識可能。



8 歳 (p.Asn540Lys 確定例)。腸骨の軽度方形化、坐骨切痕の軽度短縮、椎弓根間距離尾側狭細化、椎弓根短縮、大腿骨頸部短縮、腓骨遠位の過長、尺骨遠位短縮、尺骨茎状突起過長。

胎児、新生児、乳児の骨所見

上に述べた初期の論文にも新生児、乳児の X 線像の例示はあるが、その特徴についての言及はない。年少時期の X 線診断は困難とする記載が目立つ。しかし、1990 年以降の出生前診断の経験と 2000 年以降の遺伝子診断の普及により (Jones et al., 1990; Bonnefoy et al, 2006)、新生児 (胎児期にも) の診断が容易であることが認識されてきた (3, 4)。新生児期の X 線写真の計測に基づくスコアリングによる診断も提唱されている (Saitoh et al., 2016) (5)。診断的な所見は以下である。

脊椎：

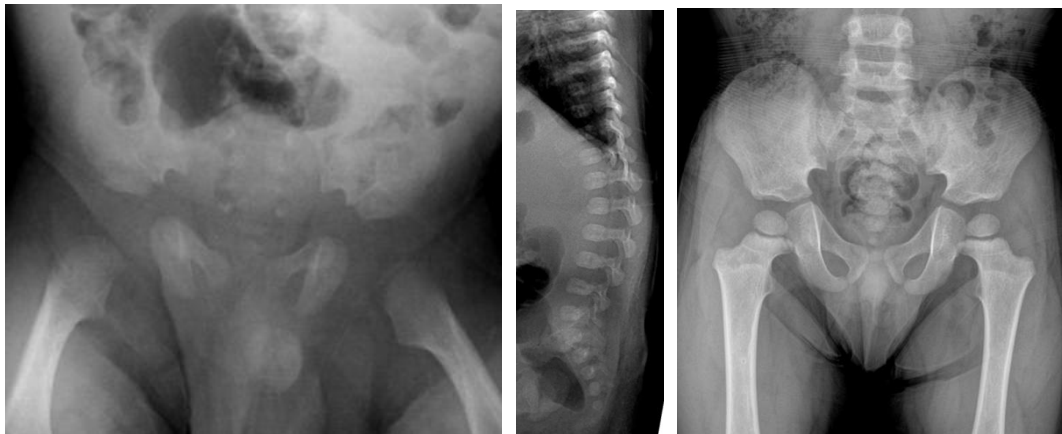
- 椎体の骨化は遅延して、正常の長方形ではなく丸みをおびている
 - 椎弓根間距離の尾側での漸次増加の消失、椎弓根の短縮
- * 所見が軽度で、明らかでない例もある。

骨盤：

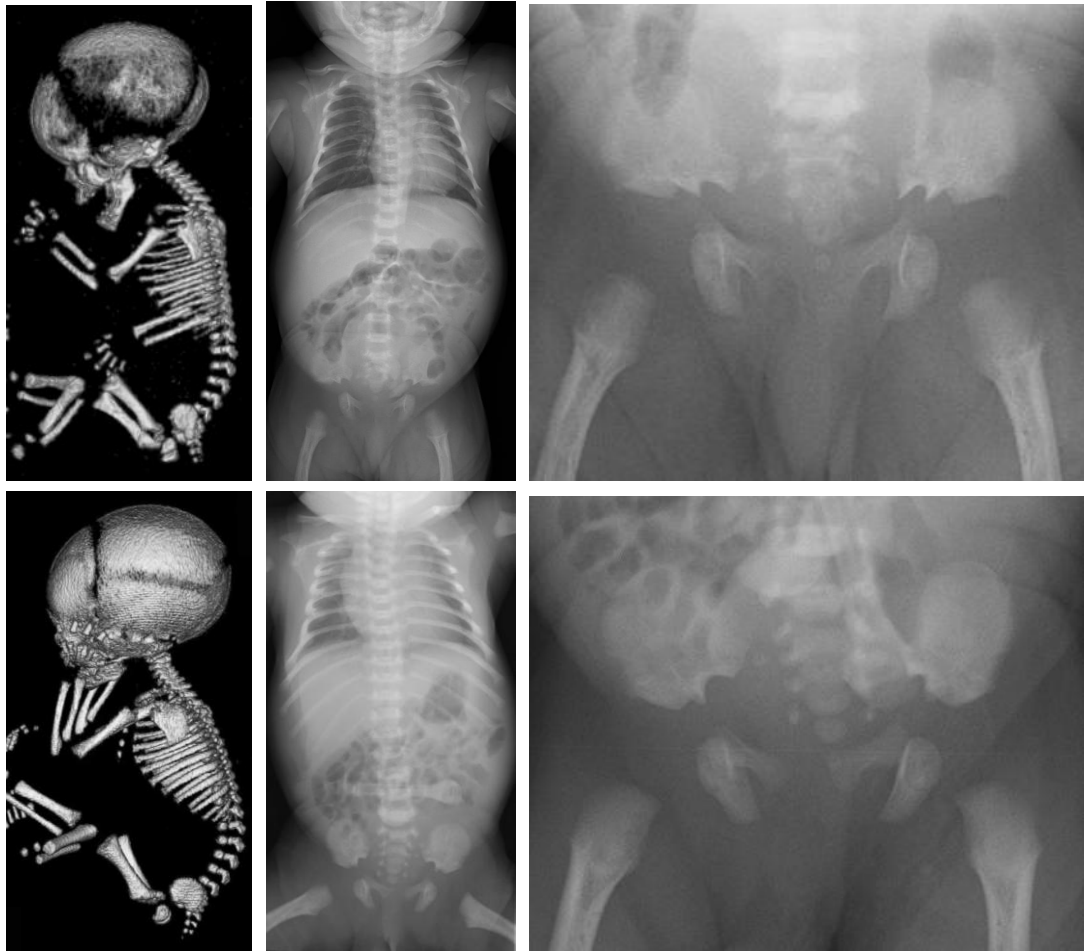
- 腸骨の方形化、坐骨切痕の短縮
- * 過去の記載に反して、新生児、乳児での認識が年長児よりも易しい。

長管骨：

- 大腿骨頸部の帯状の透亮像。
 - * 軟骨無形成症でも観察される骨変化で、scooping と呼ばれる。大腿骨近位部の背側が陥凹しているために生じる所見である。正面像で観察しやすいが、大腿骨が外転、外旋していても観察出来ることが多い。幼児早期にも観察できることがある。幼児での大腿骨頸部は短縮のみでなく、わずかに細く見えることがある。
- 骨幹端の末広がり (metaphyseal flaring)の強調
 - * 計測すれば確診出来る可能性が高いが視覚的判断は困難。撮影時肢位に影響される。



新生児期（左側と中央の写真）、3.5 歳（右側の写真）（同一症例, p.Asn540Lys 確定例）。新生児期に腸骨の方形化、坐骨切痕の短縮が明らか。椎体は丸みをおびた形態を示す。3.5 歳時にも腸骨、近位大腿骨は同じパターン of 異常を示す。坐骨切痕の短縮は新生児期に認識が容易。大腿骨近位は scooping、狭細化、短縮を示す。



上段：34 週の軟骨無形成症の胎児 CT と新生児期 X 線。下段：30 週の軟骨低形成症の胎児 CT と新生児期 X 線（p.Asn540Lys 確定例）。いずれも femoral scooping と腸骨の方形化、坐骨切痕の短縮、椎体変形を示すが、軟骨無形成症で程度が強い。

文献

1. Hypochondroplasia. Kozlowski K. In: Progress in Pediatric Radiology Intrinsic Diseases of Bones, Karger, Basel. 1973; 238-249.
2. Hypochondroplasia: clinical and radiological aspects in 39 cases. Hall BD, Spranger J. Radiology. 1979;133(1):95-100.
3. Prenatal diagnosis of skeletal dysplasia identified postnatally as hypochondroplasia. Jones SM, Robinson LK, Sperrazza R. Am J Med Genet. 1990;36(4):404-7.
4. Prenatal diagnosis of hypochondroplasia: three-dimensional multislice computed tomography findings and molecular analysis. Bonnefoy O, Delbosc JM, Maugey-Laulom B, et al. Fetal Diagn Ther. 2006;21(1):18-21.
5. Criteria for radiologic diagnosis of hypochondroplasia in neonates. Saito T, Nagasaki K, Nishimura G, et al. Pediatr Radiol. 2016;46(4):513-8.