

妊娠24週に診断されたタナトフォリック骨異形成症 (Thanatophoric dysplasia; TD) 症例と早期診断の重要性

田中 宏和¹⁾・林 敬二²⁾・國友 紀子³⁾・山本 健太¹⁾・天雲 千晶¹⁾
伊藤 恵¹⁾・森 信博¹⁾・新田絵美子¹⁾・花岡有為子¹⁾・金西 賢治¹⁾

- 1) 香川大学医学部母子科学講座 周産期学婦人科学
2) 小豆島中央病院 産婦人科
3) 香川大学医学部附属病院 卒後臨床研修センター

Thanatophoric dysplasia diagnosed at 24 weeks of gestation and its problems (importance of early diagnosis)

Hirokazu Tanaka¹⁾・Keiji Hayashi²⁾・Noriko Kunitomo³⁾・Kenta Yamamoto¹⁾・Chiaki Tenkumo¹⁾
Megumi Ito¹⁾・Nobuhiro Mori¹⁾・Emiko Nitta¹⁾・Uiko Hanaoka¹⁾・Kenji Kanenishi¹⁾

- 1) Perinatology and Gynecology, Kagawa University School of Medicine
2) Obstetrics and Gynecology, Shodoshima Central Hospital
3) Postgraduate Clinical Training Center, Kagawa University Hospital

タナトフォリック骨異形成症 (Thanatophoric dysplasia; TD) は、骨系統疾患のうち胎児四肢短縮症の中では最も一般的なものである。TDの生命予後は極めて不良であり、ほとんどの症例では生後数時間以内に新生児死亡に至るため、早期診断が極めて重要となる。

今回、妊娠24週0日に胎児四肢短縮および羊水過多にて、当院を紹介受診し、典型的な超音波像（極端な四肢短縮大腿骨の変形〈受話器型〉、長管骨骨幹端のCupping、頭囲拡大、胸郭低形成、あやつり人形様の肢位、羊水過多症）からTDと診断した症例を経験した。妊婦は、妊娠31週に母体適応による帝王切開が施行された。また、産褥期に抑うつ症状を発症し、精神神経科受診を要した。この症例を通じTDの早期診断の重要性を考察したので報告する。

Thanatophoric dysplasia is the most common fetal limb-shortening skeletal disease. Early diagnosis is crucial because TD has a very poor prognosis, and most cases lead to neonatal death within the first few hours of life. A primipara was referred to our hospital for fetal limb shortening and polyhydramnios at 24 weeks of gestation. We diagnosed thanatophoric dysplasia based on the typical ultrasound images (extremely short limbs, talk-receiving type deformity of the femur, long bone epiphyseal cupping, head circumference enlargement, flat vertebral body, thorax hypoplasia, puppet-type limb position, and polyhydramnios). She required cesarean section at 31 weeks of gestation, and had depressive symptoms during puerperium. In this case, we report the importance of the early diagnosis of TD.

キーワード：タナトフォリック骨異形成症、胎児四肢短縮症、骨系統疾患、出生前診断

Key words：Thanatophoric dysplasia

緒 言

骨系統疾患とは、骨、軟骨、靱帯など骨格を形成する組織の成長・発達・分化の障害により、骨格の形成・維持に異常をきたす疾患の総称である。それら骨系統疾患のうち、タナトフォリック骨異形成症 (Thanatophoric dysplasia; TD) は、胎児期に確認される胎児四肢短縮症の中では最も一般的なものであり、6,000～17,000分婉に1例の頻度とされている¹⁾。しかしながら、生命予後は極めて不良であり、ほとんどの症例では生後数時間以内に新生児死亡に至るため、早期診断が極めて重要となる。

今回、妊娠24週0日に胎児四肢短縮および羊水過多にて、当院を紹介受診し、典型的な超音波像からTDと診断した症例を経験した。最終的に妊娠31週に帝王切開を要する特異な臨床経過をとったこともあり、この症例を通じTDの早期診断の重要性を考察したので報告する。

症 例

29歳、20XX年11月1日～6日間を最終月経にて自然妊娠。G2P0（人工流産1回）。既往歴は、19歳時にうつ病と診断され20XX年6月まで精神科を受診されていた。家族歴は特記すべきことなし。

妊娠初期検査で異常なく、その後も妊娠中期まで近医

(有床診療所)にて妊婦健診を実施されていた。妊娠23週1日の健診で羊水過多を疑われ、腹部緊満あるため塩酸リトドリンを処方され内服していた。妊娠23週6日に“里帰り”出産目的で前医を受診した。四肢短縮および羊水過多症を指摘され、妊娠24週0日に当院紹介受診となった。

初診時(妊娠24週0日)および妊娠25週3日の超音波検査で、TD (type I) と診断した。(図1・2)

・超音波検査所見(初診時)

BPD-68.4mm (3.1SD), FL-18.3mm (-7.6SD), AFI-25.12cm

大腿骨屈曲変形(受話器型)と長管骨骨幹端のCupping, 胸郭低形成あり。

・超音波検査(妊娠25週3日)

BPD-72.3mm (3.0SD), FL-17.2mm (-9.0SD), AFI-31.81cm

脛骨長-17.4mm, 腓骨長-13.9mm, 上腕骨長-22.5mm, 尺骨長-11.3mm, 橈骨長-9.0mm (全て-3.0SD未満), 頭蓋骨の変形なし, 長管骨の変形(受話器型)と骨幹端のCuppingあり, 下腿の肢位は外旋しつま先が外方を向く。胸郭低形成を認める。四肢の長管骨お

よび肋骨の骨折所見なし。羊水過多症あり。

妊娠27週3日の3D超音波像にて、胎児上下肢の著明な短縮と皮膚の皺壁を認め、四肢の伸展と下腿の外旋した肢位を再確認した。(図3)

妊娠25週3日に胎児骨CTを施行し、3DCTにて四肢短縮および長管骨彎曲, 胸郭低形成, 椎体は扁平でH型, 頭蓋底および腸骨低形成を確認した(図4)。

妊娠30週3日, 羊水過多症(AFI-57.71cm)による母体の腹部緊満症状が非常に強くなり呼吸困難感が増強したこと, およびBPD-92.9mm (4.9SD)となり妊娠継続によって児頭骨盤不均衡(CPD)の可能性が高くなると予測されることから, 本人・夫と相談の上で, 人工的な早産の方針となった。

妊娠30週4日, ラミナリア桿による頸管拡張術を施行し, 妊娠30週5日より子宮収縮薬(オキシトシン)による陣痛誘発を行った。妊娠30週5日に破水し, その後も痛みを伴う頻回の子宮収縮が得られたが, 分娩の進行は認められず, 妊娠31週0日に母体発熱(40.9度)および血液検査異常(WBC-19,520/ μ l, CRP-7.94mg/dl)

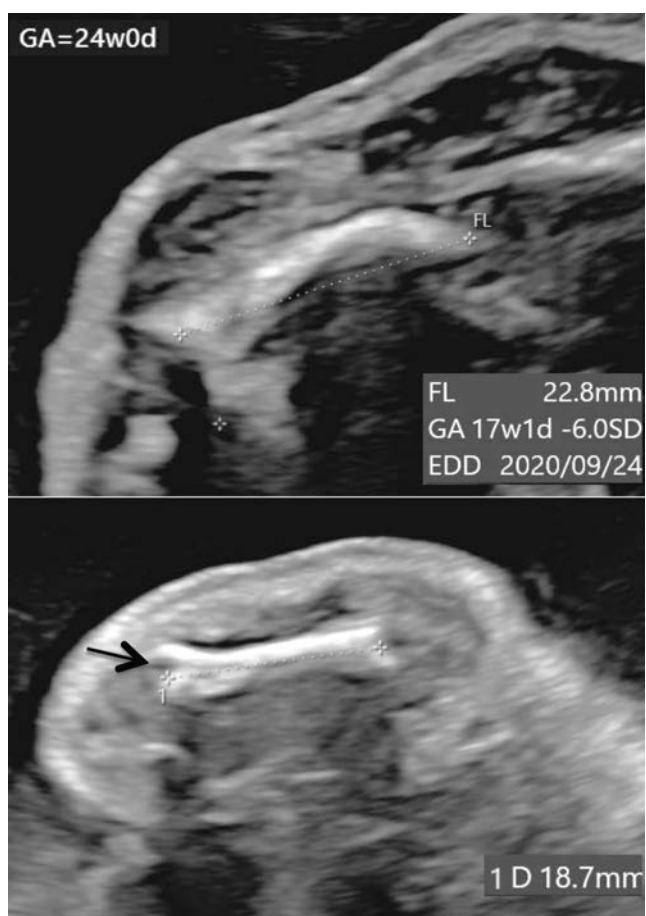


図1 妊娠24週0日の2D超音波像

上: 大腿骨, 著明な短縮(-6.0SD)と受話器型変形を認める。
下: 上腕骨, 短縮しており, 骨幹端にCupping (→)を認める。



図2 妊娠24週0日の2D超音波像(左)と3D超音波像・透過モード(右)

2Dで胸郭低形成(矢印)と腹部膨隆が確認できる。3Dでは椎骨・肋骨が全体に表示されるため胸郭低形成はより明らかである。

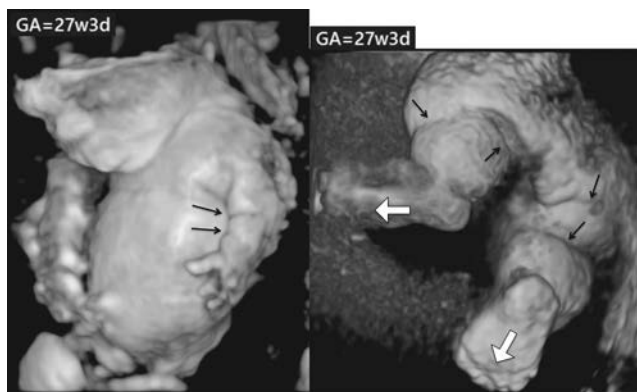


図3 妊娠27週3日の3D超音波像

左: 腹部は膨隆, 左上肢は伸展しているが, 短く皮膚の皺壁→が確認できる。また軀幹に比して頭部は大きい。
右: 短縮し伸展した両下肢は, 外旋しつま先が外側(⇨)を向いている。皮膚の皺壁(→)も明らかである。

より臨床的絨毛膜羊膜炎と診断。母体適応にて緊急帝王切開を施行した。

児は、体重1,662g、身長34.5cm、頭囲29.5cm、Apgar Score 1分後5分後ともに1点、臍帯動脈血pH-7.242であり、重症新生児仮死であった。事前に両親と相談の上積極的な胎児蘇生を行わない方針としており、経過観察にて生後65分で早期新生児死亡となった。(図5)

母体は、術後抗菌薬投与にて感染治療を行い、産褥8日目に軽快退院となった。分娩後2週間健診時に実施したエジンバラ産後うつ質問票で13点(第10問〈自傷企図念慮〉2点)であったため、当院精神神経科を紹介受診した。産褥1ヶ月健診における同質問票でも13点(第10問〈自傷企図念慮〉1点)であり、以降も精神神経科受診を継続している。

考 案

骨系統疾患(skeletal dysplasia)は、骨・軟骨・靱帯など骨格を形成する組織の成長・発達および分化過程の障害により、骨格の形態や構造に全身性の異常をきたす疾患の総称である。骨系統疾患のほとんどが遺伝性の疾患であり、骨系統疾患国際命名法会議で改訂された最新の国際分類(2019)²⁾では461疾患が記載されていることからわかるように多岐にわたる。それらの中で、胎児期に確認される可能性がある疾患群は胎児骨系統疾患と定義され、胎児四肢短縮症として確認されるタナトフォリック骨異形成症(TD)、軟骨無形成症(Achondroplasia; ACH)、軟骨無発生症(Achondrogenesis; ACG)、骨形成不全症Ⅱ型・Ⅲ型(Osteogenesis imperfecta; OI type Ⅱ・type Ⅲ)などがその代表疾患である。

胎児骨系統疾患の頻度は、海外の報告では1万分娩あたりTD-0.69~0.78, ACH-0.37~0.78, ACG-0.23, OI type Ⅱ-0.18~0.52, OI type Ⅰ・Ⅲ・Ⅳ-0.18~0.26とされ、それ以外の窒息性胸郭異形成症

(Asphyxiating thoracic dysplasia; ATD)、点状軟骨異形成症(Chondrodysplasia punctate; CDP)等はさらに低頻度である^{3) 4)}。本邦での正確な発生頻度の報告はないが、胎児骨系統疾患フォーラムによる101例の検討では、詳細不明の29例を除外した72例のうちTD-17例、ACHおよび軟骨低形成症(Hypochondroplasia)-9例、OI type Ⅱ・Ⅲ-9例、OI type Ⅰ・Ⅳ-9例、低フォスファターゼ症(Hypophosphatasia)-6例、ATD-6例、CDP-4例であり、他の疾患は2例以下であった¹⁾。これらからもTDの頻度が胎児骨系統疾患のうち最も高頻度であろうことが推測される。

TDの原因は、成長因子受容体のFGFR3(fibroblast growth factor receptor 3)遺伝子のヘテロ接合変異とされる。この変異は特殊な例外(親の性腺モザイク)を除いてほぼ全てが突然変異により発症するため、通常次回以降の妊娠に影響はしない。

診断は、主に超音波検査でなされ、表1に示すような著明な四肢短縮、大腿骨の変形(受話器型)、頭位拡大、狭小な胸郭(ベル型胸郭)、扁平な椎骨(H型・逆U時型)等を確認することで、ほぼ診断が可能である。その他、骨格の変形に伴い腹部膨満や皮膚の皺壁も認められる。一方で、OI type Ⅱ・Ⅲで見られるような骨折像や超音



図4 胎児骨3DCT (左:正面像, 右:側面像)

四肢短縮および長管骨彎曲あり。胸郭は低形成、椎体は扁平で腰椎部はH型を呈する。頭蓋底および腸骨も低形成。頭蓋骨に明らかな変形なく、四肢長管骨および肋骨に骨折の所見は認めない。



図5 出生児

児頭は躯幹に比して大きい。腰部は小さく腹部膨満あり。全四肢は短縮、特に近位が著明に短縮しており、皮膚の皺壁が目立つ。足は外向きで“操り人形型”の肢位となっている。

波プローブの圧迫による頭蓋骨の変形等の所見は通常認められない。四肢は常に伸展位であり、両足のつま先は外方を向くいわゆる“あやつり人形型”といわれる姿勢となる。これは極端な四肢短縮を呈するACGではつま先が内側を向くことから、両者の鑑別における重要な点となる。また、著明な羊水過多症となることも多い¹⁾。

超音波で胎児四肢短縮症が疑われた場合、胎児骨3D-CTは長管骨の短縮と頭蓋骨の拡大、胸郭低形成が1つの画像で観察できるため、非常に有用である。また胎内で発生した骨折の有無が確認でき、他の骨系統疾患との鑑別を行う上でも、必須の検査となっている。

これらの所見、特に著明な四肢短縮と頭囲拡大は通常妊娠20週以降には顕著となっており、妊娠20週前後に行われる妊婦健診において、児頭大横径（BPD）、大腿骨長（FL）、羊水量を計測することで比較的容易にスクリーニングできると考えられる。近年、1st trimesterにおけるnuchal translucency（NT）肥厚とTDとの関連が指摘されており^{5) 6)}、NT肥厚を認めた場合にはBPDとFLの推移に注意を払うことも早期診断の上で重要である。

児の予後に関しては、TDは以前は“致死性”と称されていたことからわかるように非常に予後不良な胎児骨系統疾患であり、胸郭低形成による呼吸不全によりほとんどの症例は、生後数時間以内に早期新生児死亡に至る。稀には呼吸管理を行うことで生後数ヶ月以上の生存例が報告されているが、社会生活は不可能である。

TDの妊娠経過では、羊水過多症のため妊娠30週以降、妊娠継続が困難となる可能性があり、また児頭拡大により経膈分娩が困難となることも予測される。今回の

症例でも、妊娠30週以降羊水過多による母体の腹部膨満症状が著明となり、妊娠継続が困難であったこと、および児頭拡大に伴う児頭骨盤不均衡の可能性を考慮して、妊娠30週4日に分娩誘発の方針となった。3日間の子宮収縮薬使用にても分娩が進行せず、結果的に子宮内感染による母体適応での帝王切開を実施するに至った。

TDは予後が極めて不良であること、比較的高頻度であることに加えて、妊娠20週前後には診断可能なことが多いことから、早期診断が非常に重要となる疾患の1つと考えられる。妊娠継続は、母体の心身に対する負荷が大きくなることが予測されるため、法的な問題は残るが妊娠22週以前に診断された場合には人工流産の選択肢が考慮される。もっともいずれの場合でも、妊娠中・分娩後を通じて母体の心身に対する配慮を心がけるとともに、十分なカウンセリングと精神的な支援が必要であると考えられる。TDのスクリーニングとして実施される超音波検査は、一次施設における妊婦健診時に一般的に行うことができる範囲内のものであり、決して難しいものではないと思われる。スクリーニング検査は、両親に対して妊娠継続に関する選択肢を提示できるように、妊娠20週前後に実施することが望ましいと考える。

文 献

- 1) 室月 淳, 胎児骨系統疾患フォーラムWiki <https://plaza.umin.ac.jp/~fskel/cgi-bin/wiki/wiki.cgi?page=FrontPage>. [2020.7.17]
- 2) Mortier GR, Cohn DH, Cormier-Daire V, Hall C, Krakow D, Mundlos S, Nishimura G, Robertson S, Sangiorgi L, Sanarirayan R, Sillience D, Superti-Furga A, Unger S, Warman ML. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2019 revision. *Am J Med Genet A* 2019; 179: 2393-2419.
- 3) Camera G, Mastroiacovo P. Birth prevalence of skeletal dysplasias in the Italian multicentric monitoring system for birth defects. *Prog Clin Biol Res* 1982; 104: 441-449.
- 4) Al-Gazali LI, Bakir M, Hamid Z, Varady E, Varghes M, Haas D, Bener A, Padmanabhan R, Abdulrazzaq YM, Dawadu A. Birth prevalence and pattern of osteochondrodysplasias in an inbred high risk population. *Birth Defects Part A Clin Mol Teratol* 2003; 67: 125-132.
- 5) Tonni G, Palmisano M, Ginocchi V, Ventura A, Baldi M, Baffico AM. Dysmorphic choroid plexuses and hydrocephalus associated with increased nuchal translucency: early ultrasound markers of de novo thanatophoric dysplasia type II with cloverleaf skull (Kleeblattschaedel). *Congenit*

表1 タナトフォリック骨異形成の超音波診断

著明な四肢短縮
大腿骨の受話器型変形
骨幹端の盃状変形（Cupping）
骨折は通常認めない
脊椎の扁平化（H字状・逆U字状）
腸骨低形成
頭囲拡大（BPDが大きい）
頭蓋骨のクローバー様変形（Type II）
胸郭低形成（ベル型胸郭）
腹部膨満
四肢伸展・「あやつり人形様」の姿勢
足のつま先は外向き
四肢の皮膚に皺壁を認める。
羊水過多

Anom (Kyoto) 2014; 54: 228-232.

- 6) Chen CP, Chang TY, Lin TW, Chern SR, Chen SW, Lai ST, Chuang TY, Wang W. Prenatal diagnosis of hydrancephaly and enlarged cerebellum and cisterna magna in a fetus with thanatophoric dysplasia type II and a review of prenatal diagnosis of brain anomalies associated with thanatophoric dysplasia. Taiwan J Obstet Gynecol 2018; 57: 199-122.

【連絡先】

田中 宏和
香川大学医学部周産期学婦人科学
〒769-0793 香川県木田郡三木町大字池戸 1750-1
電話：087-891-2174 FAX：087-891-2175
E-Mail：hiroka@med.kagawa-u.ac.jp