

## 軟骨無形成症合併妊娠の1例

藤田 麻美・村上 明弘・川崎 真奈・田中結美子・住浪 義則

山陽小野田市民病院 産婦人科

### Pregnancy with achondroplasia: a case report

Mami Fujita・Akihiro Murakami・Mana Kawasaki・Yumiko Tanaka・Yoshinori Suminami

Division of Obstetrics and Gynecology, Sanyo-Onoda City Hospital

軟骨無形成症 (Achondroplasia: ACH) は四肢短縮性低身長を呈する骨系統疾患で、非致死性の先天性四肢短縮症の代表的疾患である。今回ACH合併妊娠を経験したため文献的考察を加え報告する。症例は30歳の初産婦。月経は順調で自然周期で妊娠成立し、妊娠29週で近医より周産期管理目的に当科を紹介された。初診時妊婦の体重は74.5kg (非妊時66kg) で、体格指数 (BMI) は34.7kg/m<sup>2</sup>だった。これまで児に頭位拡大や四肢短縮は認めず発育は良好だった。妊娠33週で施行した骨盤計測により強度の狭骨盤であったため、児頭骨盤不均衡の診断で分娩方法は選択的帝王切開術を選択した。妊娠子宮増大による臓器圧迫症状としての労作時呼吸困難感を認めたため、妊娠35週から入院管理した。妊娠35週で施行した腰椎単純MRIでは軽度の脊柱管狭窄は認められたが腰椎変形なく、脊髄も膜下硬膜外併用麻酔が可能と判断した。妊娠37週4日脊髄も膜下硬膜外併用麻酔下に選択的帝王切開術施行し、2,768g、身長50cmの女児を娩出した。児に四肢短縮やACH特異的顔貌は認めなかった。術後経過は良好で母児ともに退院した。ACHはその特徴的な体型により様々な周産期合併症を伴うことがある。またACH合併妊娠の帝王切開術時の麻酔は骨格異常により困難な症例があるため、より安全に施行するには麻酔科との連携が必要である。

Achondroplasia (ACH) is the most common phenotype associated with a disproportionately short stature. We report a case of pregnancy with ACH. A 30-year-old pregnant woman with achondroplastic dwarfism was transferred to our hospital at 29 weeks of gestation for perinatal management. Her body weight was 74.5 kg, and body mass index was 34.7 kg/m<sup>2</sup>. Fetal ultrasonography showed normal growth with no enlargement of the head circumference or shortening of the limbs. She was hospitalized for respiratory distress at 35 weeks of gestation. Cesarean section was performed due to cephalopelvic disproportion under spinal and epidural anesthesia. She delivered a female neonate with a weight of 2,768 g at 37 weeks of gestation without any anomaly. Her postoperative course was good, and she was discharged from the hospital.

キーワード：軟骨無形成症, 妊娠, 肥満, 児頭骨盤不均衡, 帝王切開術

Key words: achondroplasia, pregnancy, obesity, cephalopelvic disproportion, caesarean section

### 緒言

軟骨無形成症 (Achondroplasia: ACH) は非致死性の四肢短縮症性低身長を呈する骨系統疾患である。病因はFGFR3遺伝子のGly380Arg変異で、常染色体優性遺伝形式をとり、そのほとんどが突然変異による<sup>1)</sup>。ACHではFGFR3遺伝子のGly380Arg変異によって内軟骨骨化が障害されるため四肢短縮を伴う低身長以外に大後頭孔狭窄や水頭症、睡眠時無呼吸症候群、脊柱管狭窄症や中耳機能障害、内反膝、肥満などさまざまな合併症を伴う。予後は良好だが、肥満が睡眠時無呼吸症候群や脊柱管狭窄症に影響し心血管関連死が多いという報告もある<sup>2)</sup>。知能は正常で妊孕性は保たれている。ACH合併妊娠はその特徴的な体型のため、様々な合併症をきたすことがある<sup>3)</sup>。分娩様式は児頭骨盤不均衡により帝王切開術が選択されることが多いが、麻酔が困難なこともあ

り、麻酔科との連携が必要である。今回ACH合併妊娠を経験したため文献的考察を加え報告する。

### 症例

年齢：30歳

身体所見：身長138cm、非妊時体重66kg、体格指数 (BMI) 34.7kg/m<sup>2</sup>

妊娠歴：1回経妊0回経産

家族歴：低身長なし、両親・パートナーは正常身長

現病歴：生後4か月ころ低身長、特異顔貌、四肢短縮などの臨床症状から軟骨無形成症と診断された。大泉門の拡大があり水頭症を疑われたが、精密検査で否定された。遺伝子診断は家族が希望されず施行されていない。幼児期から中学校2年生まで成長ホルモン療法を行い、15・16歳で下肢骨延長術を施行し、身長は125cmから138cmまで伸びた。下肢骨延長術は全身麻酔下で施行さ

れたが気道確保困難はなかった。月経は順調で自然排卵周期で妊娠成立した。妊娠初期より前医で妊娠管理されていたが、低身長のため周産期管理目的に当科へ紹介となった。当科初診は妊娠29週3日で、胎児超音波検査では児の発育は良好で、児頭大横径 (biparietal diameter: BPD) の拡大や大腿骨長 (femur length: FL) の短縮および羊水過多は認めなかった。その後の超音波検査でも児の発育は良好で、児のACHは否定的だった。ACHが常染色体優性遺伝であるため、ACH患者と正常身長者から生まれる子供がACHとなるリスクは50%である<sup>1)</sup>。そのため遺伝カウンセリングについて説明したが、ご夫婦は希望されなかった。ACHは肥満のことが多く、合併症の一つでもある<sup>4)</sup>。本症例も非妊時BMI34.7と非妊時から肥満だった。ACHにおいて肥満は脊柱管狭窄症や睡眠時無呼吸症候群に影響し、心血管合併症により早期死亡に至ることもある<sup>2)</sup>。産科的には肥満により妊娠高血圧症候群や妊娠糖尿病などの産科的合併症のリスクが高くなる。体重を適正に管理する必要があると考え、妊娠32週で栄養指導を行い食事内容を見直した。診察室血圧は正常、尿蛋白は陰性で妊娠高血圧症候群は認めなかった (表1)。妊娠初期や妊娠中期で

の随時血糖値は正常で妊娠糖尿病は認めなかった (表2)。妊娠週数が進むにつれて妊娠子宮増大による臓器圧迫症状としての労作時呼吸困難感が強くなり自宅でも必要以外は臥床していることが多くなったため、母体管理のため妊娠35週で管理入院となった。入院後食事は管理栄養士と相談し1200Kcal/日としたところ、体重は減少し労作時呼吸困難は改善した。分娩様式を決めるため妊娠33週で骨盤計測したところ、産科的真結合線6.9cmと狭骨盤だったため (図1)、分娩様式は児頭骨盤不均衡による選択的帝王切開術とした。ACH症例の場合帝切時の麻酔は骨格異常のため全身麻酔、区域麻酔ともにリスクを伴う可能性がある<sup>5)</sup>。麻酔科へ紹介し妊娠35週で腰椎単純MRI施行したところ、椎間板ヘルニア・前弯後弯認めず、L4/5、L5/S1に軽度脊椎管狭窄を認めるのみだった (図2)。最終的に術前の麻酔科診察で脊髄くも膜下硬膜外併用麻酔が可能と判断された。棘突起は肥満のため触知しにくく、腰部超音波下にマーキングして穿刺することとなった。妊娠37週4日で脊髄くも膜下硬膜外併用麻酔下に選択的帝王切開術を施行した。児は2,768g、身長50cmの女児で、Apgar score 9/9で出産となった。児はACH特有の特異顔貌や四肢短縮などは

表1 妊娠中の血圧・尿蛋白所見

週数	体重 (kg)	血圧 (mmHg)	尿蛋白
29週3日	74.5	123/71	—
31週4日	75.7	114/70	—
33週4日	76.9	134/83	+/-
35週4日	77.1	121/76	—
36週1日	75.5	114/70	+/-
37週3日	75.9	117/75	—

表2 血液検査所見

末梢血血液検査	妊娠初期 (前医)	妊娠31週 (当科)
WBC (/μl)	8340	10450
RBC (万/μl)	422	401
Hb (g/dL)	13.1	12.6
PLT (万/μl)	20.7	18.1
Glu (mg/dl)	77	89



図1 妊娠33週 骨盤計測（立位側面撮影）  
産科的真結合線は6.9cm



図2 妊娠35週 腰椎単純MRI T2強調画像 矢状断  
矢印の部位（L4/5, L5/S1）は軽度狭窄している

認めなかった。術後経過は良好だったが、母体上肢短縮のため授乳法を習得するまでに時間を要した。入院中のベッド、椅子などは体型に合わず、高さ調整が必要で足台なども使用した。助産師による体型に合わせた児の抱き方や乳頭保護器を使用しての授乳指導を受け、術後9日目、母児ともに退院した。

## 考 案

ACHは非致死性先天性四肢短縮症のなかで最も頻度が高い疾患であり、*FGFR3*遺伝子の変異によって生じる。遺伝様式は常染色体優性遺伝をとり、約80%は突然変異により健常な両親から生まれる<sup>1)</sup>。全世界で約25万人以上が罹患しているとされ、出生頻度は出生10,000～30,000に1人と報告されている<sup>6)</sup>。我が国では1995年から1999年の間、骨系統疾患の出生有病率を知る目的で全国調査が行われ、ACHの5年間の出生数は80例で、出生1万に対する出生有病率は0.14であるがアンケートの回収率、未受診例、発症の遅れなどを考慮すると、出生有病率は、算出値の2倍以上と推測されるという報告がある<sup>7)</sup>。ACHは近位肢節により強い四肢短縮型の低身長、特異顔貌（大頭蓋、前額部突出、根部陥凹、顔面中央部低形成、下顎突出など）、腰椎彎曲を特徴とし、三尖手、内反膝などがみられる。内軟骨性骨化障害による頭蓋底形成不全のため頸静脈狭窄がみられ、脳脊髄液の灌流不全が生じることから脳室拡大をきたしやすい<sup>4)</sup>。本症例は生後4か月頃に水頭症が疑われたが精査の結果否定された。ACH症例では大後頭孔狭窄による脊髄圧迫はよくみられ、症状として睡眠時無呼吸や呼吸障害、

突然死などがあり、乳児期早期は頭頸部領域を丁寧に扱うことが望ましい<sup>4)</sup>。本症例は1歳時に大後頭孔狭窄を疑われたが、精査の結果否定された。脊柱管狭窄症は年長児や成人でよくみられる<sup>4)</sup>。本症例でも腰椎単純MRIで軽度脊柱管狭窄症を認めたが、症状とされる間欠性跛行や四肢の痛み、足のしびれ、運動障害などは認めなかった。ACHでは閉塞性睡眠時無呼吸もしばしば認められ、胸郭低形成、上気道閉塞、延髄移行部圧迫が要因と考えられている<sup>4)</sup>。拘束性肺疾患も複数例報告されているが、本症例は術前検査の呼吸機能検査では呼吸機能は正常だった。生命予後は良好な疾患で、多くの場合知的発達は問題ない。出生時から四肢短縮を認めるが、出生身長はさほど小さくはない。しかし成長とともに低身長が目立つようになる<sup>4)</sup>。本症例も出生時身長は48cmだったが、その後低身長が顕著になり、特異顔貌も認められたため、生後4か月でACHと診断された。成人身長は男性130cm程度、女性124cm程度である<sup>8)</sup>。本症例は幼児期から成長ホルモン療法を、青年期には下肢骨延長術を行い、身長が138cmまで伸びた。ACHでは肥満が大きな問題となり、閉塞性睡眠時無呼吸、内反膝、脊柱管狭窄症、腰椎変形などに影響する。成人の場合、肥満が脊柱管狭窄症関連の罹病率を悪化させかねず、非特異的関節障害が生じやすくなり、心血管合併症による早期死亡に至ることもある<sup>2)</sup>。ACHでは肥満は脂肪分布や脂肪細胞に特異性があり、インスリン感受性が維持されて2型糖尿病をきたしにくいという報告がある<sup>9)</sup>。一般的に肥満度を表す指標として国際的に用いられているBMIはACH患者に合わせて標準化されたものではない

ため、判断が難しい。BMI以外に皮下脂肪厚や腹囲、体脂肪率、腹囲/臀部比などの指標を合わせて総合的に評価していく必要があると言われている。また、肥満予防のため幼児期からACH向けの標準体重と、身長と体重を対比させた表を用いて早期介入することも推奨されている<sup>10~12)</sup>。

ACH妊婦・肥満についてはコントロールの基準となるものがない。一般的に妊婦の肥満については妊娠高血圧症候群、妊娠糖尿病、帝王切開分娩、巨大児などのリスクが高いと言われ、妊娠中の体重増加量は妊婦の栄養指導における評価項目の一つである。産婦人科診療ガイドライン産科編2020によるとBMI $\geq$ 30の場合の体重増加量は個別対応で5 kg程度が一応の目安になっている<sup>13)</sup>。本症例では妊娠29週での体重増加が8 kgだったため体重コントロール目的に妊娠31週で栄養指導を行った。尚、今まで報告があったACH合併妊娠のうちほとんどが妊娠前体格は肥満であったが、妊娠糖尿病を合併した症例はなかった。これはACHが耐糖能異常をきたしにくいことと関連があるのではないかと考えPubMed, CiNii Research, J-STAGEなどで検索したが、該当の文献は出てこなかった。

肥満に加えACHは低身長、腰椎変形を伴うために腹腔内の容量が制限される。このため妊娠子宮が胎児の成長に伴い増大すると、胸郭を圧迫し肺容量が制限され呼吸困難などの臓器圧迫症状をきたすようになる<sup>3)</sup>。この症状には個人差があり、渡場らの報告では周産期管理を行った4例全例に臓器圧迫症状を認めているが、今泉らの報告では2例とも臓器圧迫症状は認めていない<sup>14) 15)</sup>。本症例では妊娠期間中、羊水過多や妊娠高血圧症候群は認めなかったが、妊娠子宮増大による臓器圧迫症状としての労作時呼吸困難感を認めた。

患者は切迫早産症状を認めず妊娠37週4日まで妊娠継続でき、選択的帝王切開術を施行し児を娩出した。ACHは著明な狭骨盤のため経膈分娩は困難であり、ほとんどの症例に帝王切開術が選択される。本症例でも妊娠33週で施行した骨盤計測により産科的真結合線6.9cmと狭骨盤を認めたため児頭骨盤不均衡と診断し選択的帝王切開術を選択した。一般的に帝王切開術の麻酔は誤嚥や挿管困難を回避するため、区域麻酔を選択することが多いが、ACH合併妊娠の場合は腰椎変形や脊柱管狭窄により区域麻酔は困難になることが多い。このため術前にMRI等を用いた十分な評価が必要である。区域麻酔が不可な場合に全身麻酔を選択する場合も顔面骨形成異常や大後頭孔の狭窄、頸部の可動域制限によりマスク換気や気管内挿管困難な可能性がある<sup>16)</sup>。そのため事前に気道の評価やマスク換気困難予測因子の評価を行う必要がある。気道の評価はMallampati分類、開口距離、上切歯の突出、下顎の大きさと同方移動 (upper lip test)、頤・

甲状軟骨間距離、舌骨・甲状軟骨間距離、頤・胸骨間距離、頸椎の可動性などの気道確保困難を予測する簡単なテストを組み合わせて総合的に判断される<sup>17)</sup>。マスク換気困難予測因子はMOANS (M: mask seal, O: obese, A: age, N: no teeth, S: snores or stiff) が用いられる<sup>18)</sup>。本症例ではこれらの結果から気道確保には問題ないと評価された。しかし一方でACH合併妊娠の全身麻酔時には気道確保・口頭展開は問題なかったと報告もある<sup>19)</sup>。現在、ACH合併妊娠の帝王切開術の麻酔法について推奨される方法はない。腰椎や顔面形成の程度は個人差が大きいため、症例ごとにより適切な麻酔法について麻酔科と十分に協議の上決定することが重要と思われる<sup>20) 21)</sup>。

ACHの遺伝様式は常染色体優性遺伝であるため浸透率は100%であり、*FGFR3*遺伝子変異を持つのはすべてACHの臨床症状を呈する。このためACH合併妊娠では50%の確率で児がACHとなる。両親ともACHの場合は25%の確率でホモ接合体のACHとなり、児は致死性の経過をたどる<sup>1)</sup>。超音波所見で四肢の短縮を認めた場合、致死性であるかどうかの判断が重要である。致死性の場合、超音波検査で妊娠初期から四肢の著明な短縮傾向が認められ、妊娠16~18週には-2SD以上の四肢短縮を示し、その後も週数が進むにつれて正常との差が拡大していく。また致死性の場合、四肢短縮以外の所見、例えばBPDの大きさの異常や胸郭の形成不全、羊水過多症を認めることがある。一方、非致死性の場合には妊娠22~24週以降になって発見され、四肢短縮も比較的軽度で、妊娠期間中にはそれ以外の合併症を認めないことが多い。また、四肢短縮を示す疾患は骨系統疾患だけではなく、染色体異常症でも起こりうる。したがって四肢短縮が明らかであれば羊水検査を考慮することも必要である<sup>1)</sup>。本症例は妊娠29週で当科紹介となったが、前医でも当科でも胎児超音波で児の発育は良好で、四肢の短縮なく、羊水過多も認めなかった。そのため児のACHは否定的だった。今後第2子妊娠時には50%の確率で児がACHとなるため再度情報提供し、遺伝カウンセリングの意思を確認する必要があると考える。妊娠・分娩そして育児に関しては初めての経験であるため不安が強い。妊娠経過中に起こりうることや分娩方法、麻酔方法などについては早いうちからご本人・ご家族へ情報提供することが必要である。そして産褥期にはこれまでと大きく変わり授乳・入浴介助などの育児が始まる。低身長、四肢短縮によりなかなか思ったようにそれらができないことで焦りや気持ちの落ち込みなども出てくる。ご本人の思いを傾聴し、希望に沿った育児ができるよう、必要に応じて、社会的資源を利用してサポートする必要がある。

## 文 献

- 1) 澤井英明. 妊娠中に見つかる先天性四肢短縮症への対応と遺伝カウンセリング. 日本カウンセリング学会誌 2004; 25: 61-66.
- 2) Hecht JT, Francomano CA, Horton WA, Annegers JF. Mortality in achondroplasia. *Am J Hum Genet* 1987; 41: 454-464.
- 3) Lattanzi DR, Harger LH. Achondroplasia and pregnancy. *The Journal of Reproductive Medicine* 1982; 27: 363-366.
- 4) Kubota T, Adachi M, Kitaoka T, Hasegawa K, Ohata Y, Fujiwara M, Michigami T, Mochizuki H, Ozono K. Clinical practice guidelines for achondroplasia. *Clinical Pediatric Endocrinology* 2020; 29: 25-42.
- 5) Kalla GN, Fening E, Obiaya MO. Anaesthetic management of achondroplasia. *British Journal of Anaesthesia* 1986; 58: 117-119.
- 6) Unger S, Bonafé L, Gouze E. Current care and investigational therapies in achondroplasia. *Curr Osteoporos Rep* 2017; 15: 53-60.
- 7) 城良二, 君塚葵, 柳迫康夫, 三輪隆, 松山順太郎, 坂口亮. 骨系統疾患の出生数に関する全国調査. 日本整形外科学会雑誌 2000; 74: 486-490.
- 8) Horton WA, Rotter JI, Rimoin DL, Scott CI, Hall JG. Standard growth curves for achondroplasia. *J Pediatr* 1978; 93(3): 435-438.
- 9) Saint-Laurent C, Garcia S, Sarrazy V, Dumas K, Authier F, Sore S, Tran A, Gual P, Gennero I, Salles JP, Gouze E. Early postnatal soluble FGFR3 therapy prevents the atypical development of obesity in achondroplasia. *PLoS One* 2018; 13(14): e0195876.
- 10) Saint-Laurent C, Garde-Etayo L, Gouze E. Obesity in achondroplasia patients: from evidence to medical monitoring. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2019; 14: 253.
- 11) Hunter AG, Hecht JT, Scott CI. Standard weight for height curves in achondroplasia. *Am J Med Genet* 1996; 62: 255-261.
- 12) Hoover-Fong JE, McGready L, Schulze KJ, Barnes H, Scott CI. Weight for age charts for children with achondroplasia. *Am J Med Genet A* 2007; 143A: 2227-2235.
- 13) 日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会. 産婦人科診療ガイドライン産科編2020. 東京: 日本産婦人科学会 2020: 45-48.
- 14) 渡場孝弥, 尾見裕子, 和知敏樹, 佐合治彦, 林聡, 久保隆彦, 北川道弘, 名取道也. 軟骨無形成症合併妊娠4例の臨床的検討. 日本周産期新生児医学会雑誌 2005; 41: 608-611.
- 15) 今泉花梨, 鈴木聡, 青木千津, 野村泰久. 軟骨無形成症合併妊娠の2症例. 日本周産期新生児医学会雑誌 2020; 56: 133-137.
- 16) 安藤晃, 菱沼典正, 白鳥徹, 笹尾潤一, 田中聡, 川真田樹人. 軟骨無形成症合併妊婦の帝王切開の麻酔経験. 麻酔 2014; 63: 686-688.
- 17) 寺井岳三. 気道確保困難に役立つ気道の解剖学. 日本臨床麻酔学会誌 2010; 30: 333-341.
- 18) 中川雅史. 麻酔と気道確保①術前気道評価と麻酔法の選択. 日本臨床麻酔学会誌 2014; 34: 453-458.
- 19) Mayhew JF, Katz J, Miner M, Leiman BC, Hall ID. Anesthesia for the achondroplastic dwarf. *Canadian Anesthetists society journal* 1986; 33: 216-221.
- 20) Mikhael H, Vadivelu N, Braveman F. Safety of spinal anesthesia in a patient with achondroplasia for cesarean section. *Current Drug Safty* 2011; 6: 130-131.
- 21) Cevik B, Colakoglu S. Anesthetic management of achondroplastic dwarf undergoing cesarean section. *Middle East Journal Anesthesiol Case report* 2010; 20: 907-910.

## 【連絡先】

藤田 麻美

山陽小野田市民病院産婦人科

〒756-0088 山口県山陽小野田市大字東高泊1863番地1

電話: 0836-83-2355 FAX: 0836-83-0377

E-mail: mamichan03270309@gmail.com