

小児の成長パターンとそれ
らが健康に及ぼす影響—軟
骨形成不全

免責事項

- 未承認医薬品や、承認医薬品の承認されていない使用法について講演者が論じることがありますが、そのような場合、1つ以上の法域での承認状況を表している可能性があります
- 講演者が適応外使用や未承認使用について言及する場合には、その旨を必ず開示するようUSF HealthおよびtouchIMEから通知を受けています
- USF HealthおよびtouchIMEの活動においてこれらの製品や使用方法が言及されても、未承認製品や未承認の使用方法をUSF HealthおよびtouchIMEが推奨したり暗示したりするものではありません
- USF HealthおよびtouchIMEは、誤謬や不作為によるいかなる責任も負いません

座談会参加者：



Andrew Dauber博士
Children's National Hospital、
米国、ワシントンDC



Nadia Merchant博士
Children's National Hospital、
米国、ワシントンDC

骨の増殖： 正常および異常な生理学を理解する

Andrew Dauber博士

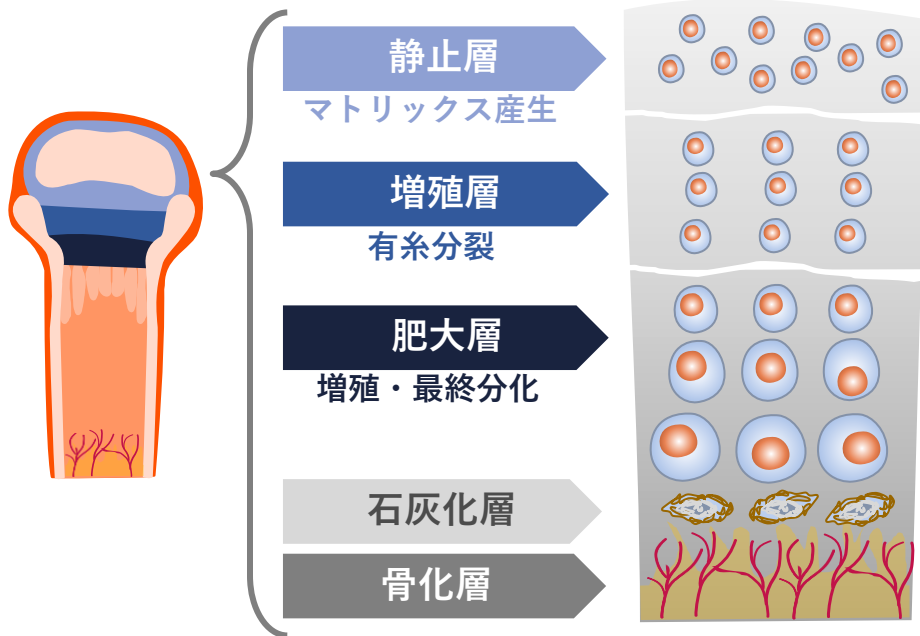
Children's National Hospital、
米国、ワシントンDC



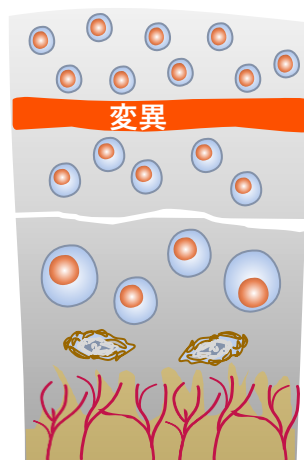
骨形成におけるFGFR3とNPR2の同時制御の役割

成長板における骨形成：^{1,2}

通常の増殖^{1,2}



軟骨形成不全では成長板における骨形成が調節不全¹⁻³



静止軟骨細胞

軟骨細胞産生は少ない

成熟・増殖する軟骨細胞が減少

軟骨内骨化の低下

FGFR3、線維芽細胞増殖因子受容体3; NPR2、ナトリウム利尿ペプチド受容体2。

1. Ciszewski P.: 以下で入手可能 : <https://bit.ly/3x1Or0C> (2022年6月8日アクセス); 2. Ornitz DM, Legeai-Mallet L. *Dev Dyn.* 2017;246:291-309;

3. Krejci P, et al. *J Cell Sci.* 2005;118:5089-100.

骨形成におけるFGFR3とNPR2の同時制御の役割

成長板における骨形成：^{1,2}

通常の増殖^{1,2}

軟骨形成不全^{1,2}は成長板における骨形成が調節不全

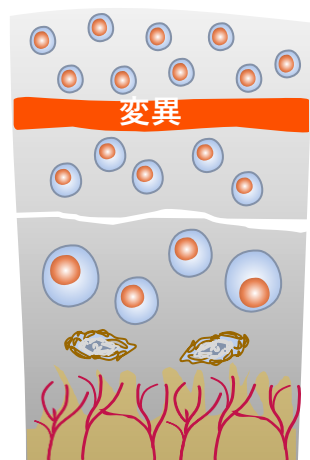
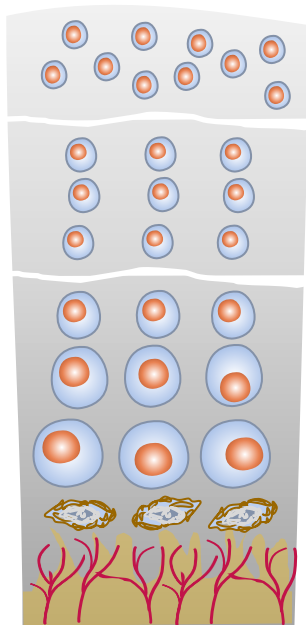
FGFR3²⁻⁵

軟骨の骨成長を負に調節する
軟骨細胞増殖と
最終分化を抑制

増殖・最終分化

CNP/NPR2^{3,4}

FGFR3の下流シグナル伝達
経路への作用に対抗する



FGFR3変異²⁻⁵

過剰なシグナル活性化を引き起こす

軟骨細胞の増殖と分化の調節を不全にする

軟骨の増殖を
阻害する

NPR2変異⁶

低身長症において報告
(AMDMおよびISS)

図は既報の図式から転載。^{1,2}AMDM、遠位中間肢異形成症、Maroteaux型; CNP、C型ナトリウム利尿ペプチド; FGFR3、線維芽細胞増殖因子受容体3; ISS、特発性低身長; NPR-2、ナトリウム利尿ペプチド受容体2。1.Ciszewski P.: 以下で入手可能: <https://bit.ly/3x1Or0C>(2022年6月8日アクセス); 2. Krejci P, et al. *J Cell Sci.* 2005;118:5089-100; 3. Klag KA, Horton WA. *Hum Mol Genet.* 2016;25:R2-8; 4. Ornitz DM, Legeai-Mallet L. *Dev Dyn.* 2017;246:291-309; 5. Marzin P, Cormier-Daire V. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2020;11:2042018820904016; 6. Wang SR, et al. *Hum Mutat.* 2015;36:474-81.

FGFR3変異と表現型の重症度



軟骨形成不全はFGFR3変異に起因する骨格異常ファミリーを網羅している¹⁻⁴

機能獲得変異によりFGFR3が活性化される
FGFR3の過剰活性化度に関連がある²

軟骨低形成症¹⁻⁴

あまり顕著でない軟骨形成不全タイプ

四肢と胴体の「軽度」不均衡、幼少期には
しばしば見過ごされる

軟骨形成不全¹⁻⁴

最も一般的な低身長骨異形成

短肢、巨頭症、
前頭隆起、顔面中央低形成

特徴は変化して時間とともに際立って
いく

致死性骨異形成症 (1型・2型)^{1,2,4}

1型：大腿骨が彎曲
2型：大腿骨はまっすぐ。頭蓋骨が四
つ葉のように変形
呼吸器疾患による呼吸困難、
しばしば致命的

調節不全で不均衡な骨成長が臨床兆候と合併症の基盤となっている

FGFR3、線維芽成長因子受容体。

1. Pauli RM, et al. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14:1; 2. Xue Y, et al. *Mol Genet Genomic Med.* 2014;2:497-503; 3. Sabir AH, et al. *Am J Med Genet.* 2021;185A:73-82;

4. Wrobel W, et al. *Int J Mol Sci.* 2021;22:5573.

個別化治療のための軟骨形成不全の検出と評価 成長チャートと評価基準

Andrew Dauber博士

Children's National Hospital,
米国、ワシントンDC



International Achondroplasia Consensus Statement Group



2022年の
声明



治療を改善し患者に合わせることで、臨床転帰を最適化し、軟骨形成不全と共に生きる人々のQoLを最大化する

検出と診断



ほとんどの場合、臨床的・放射線学的特徴から正確に診断できる



遺伝子検査は、臨床兆候が少ない場合の確認となる（出生前検査を含む）



FGFR3 p.Gly380Arg (c.1138G>A) 変異は症例の約99%に存在する

評価とモニタリング

成長と発達を定期的にモニターする：

頭囲、身長、体重、
身長対体重比

発達の目安はさまざまである：

標準化された症候群別スクリーニング
ツールと成長チャートを用いる

発達の目安の到達の遅延を調べる

多系統症状には包括的な継続的評価が必要

成長チャート、評価、個別化治療



年齢層別、症候群別チャートとツールを用いて、発達の目安の到達度を評価する必要がある。

治療の個別化のために
軟骨形成不全特有の成長チャートが作成された¹⁻⁷



International Achondroplasia
Consensus Statement Group 2022¹

CDC/WHOが推奨している人体測定指標：⁸⁻¹⁰

- 身体各部の長さ（上腕、下肢）
- 頭囲
- 頭殿長
- 座高
- 指極



推奨事項26

親に固有チャートと発達パラメータ記録簿
（身長、体重、頭囲）を渡すこと

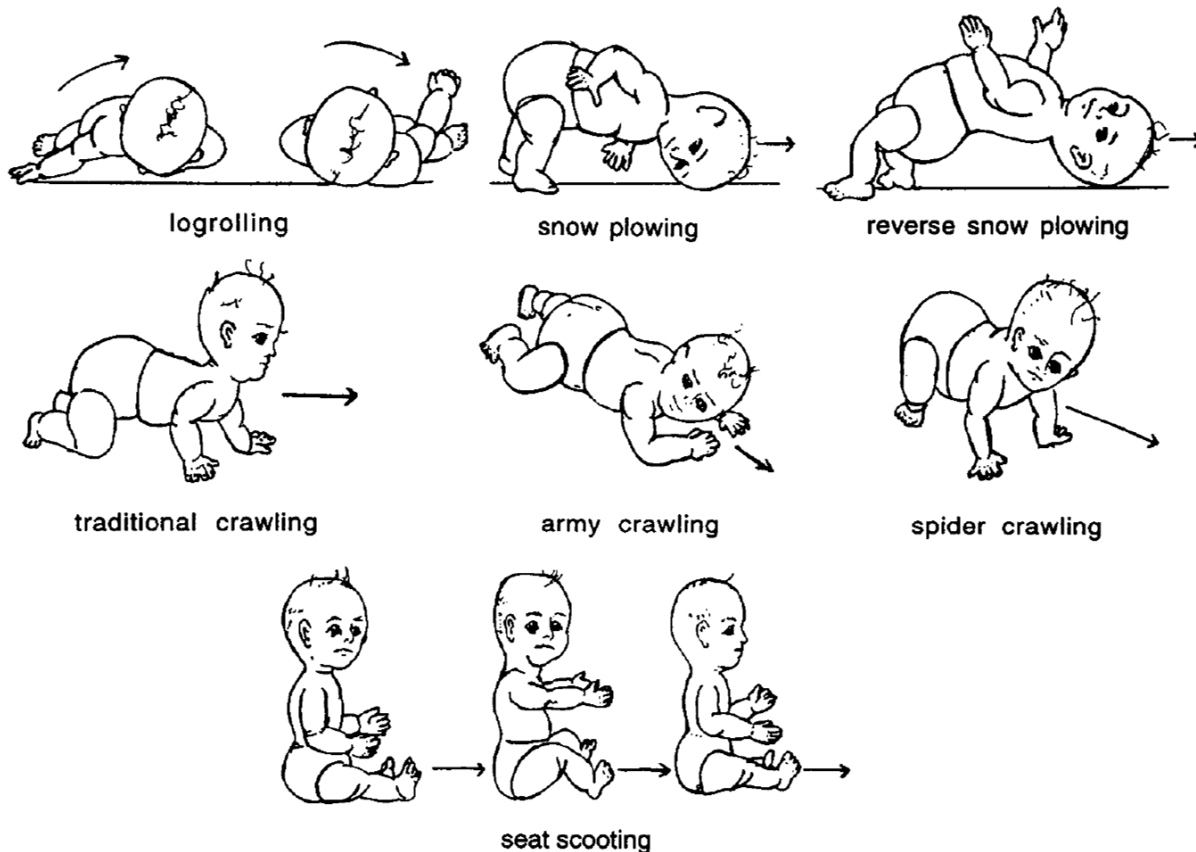
推奨事項44

軟骨形成不全特有の身長・体重・頭囲の成長チャートを用いて、毎回の検診で縦断的に成長をモニターすること

CDC、米国疾病管理予防センター；WHO、世界保健機関。

1. Savarirayan R, et al. *Nat Rev Endocrinol.* 2022;18:173–89; 2. Neumeyer L, et al. *Am J Med Genet.* 2021;185A:401–12; 3. Hoover-Fong J, et al. *Am J Med Genet.* 2020;145:e20201010; 4. Del Pino M, et al. *Am J Med Genet A.* 2018;176:896–906; 5. Tofts L, et al. *Am J Med Genet A.* 2017;173:2189–200; 6. Merker A, et al. *Am J Med Genet A.* 2018;176:1723–34; 7. Merker A, et al. *Am J Med Genet A.* 2018;176:1819–29; 8. Fryar CD, et al. *Vital Health Stat 3.* 2021;(46):2021; 9. CDC. Growth charts. 以下で入手可能：[bit.ly/3PJbupH](https://www.cdc.gov/growthcharts/)。（2022年6月8日アクセス）；10. WHO. Child growth standards. 以下で入手可能：[Bit.ly/3wUcdM1](https://www.who.int/child-growth/)（2022年6月8日アクセス）。

直立歩行前の運動戦略



図は許可を得て複製:

Pauli R, et al. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14:1 (クリエイティブ・コモンズのライセンス条項の下で利用可能: bit.ly/PauliRM-CC-License; 2022年6月10日アクセス)。

軟骨形成不全における臨床管理の個別化： 新たな標的療法に期待される役割

Andrew Dauber博士

Children's National Hospital、
米国、ワシントンDC



軟骨形成不全における集学的管理ニーズ

専門医紹介¹

- 耳、鼻、喉
- 遺伝子カウンセリングと家族計画
- 神経学
- 栄養学および食道学
- 理学療法
- 呼吸器および睡眠医学

外科手術¹

- 脊椎
- 四肢：
 - 内反膝
 - 脚延長術
- 整形外科/顎顔面外科手術

薬物療法^{1,2}

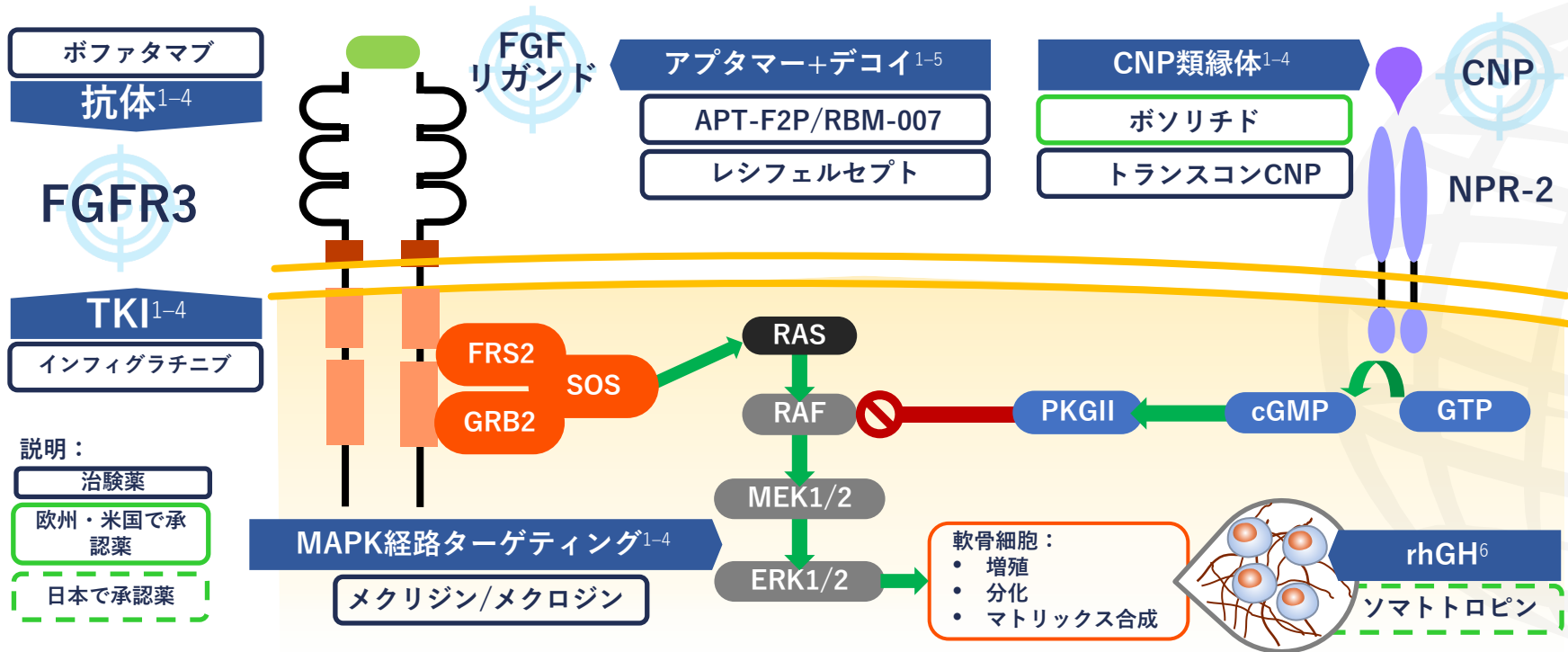
- 病態生理を標的にする
- 成長を促進
- 痛みの緩和
- 麻酔

健康全体のニーズ¹

- 心理社会的支援
- 家族の視点
- 痛みの管理



軟骨形成不全の病態生理を標的とする療法



図は既報の図式から転載。¹⁻³ ボンリチドは欧州連合と米国においてそれぞれEMAとFDAの承認を受けている。

現在の適応は以下で検索可能：EMA: <https://www.ema.europa.eu/en>; FDA: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/> (いずれも2022年6月13日アクセス)。

rhGHは日本で承認済みである。⁶ CNP、C型ナトリウム利尿ペプチド; FGF、線維芽細胞増殖因子; FGFR3、FGF受容体3; MAPK、分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ; NPR-2、ナトリウム利尿ペプチドB受容体2; rhGH、遺伝子組換えヒト成長ホルモン; TKI、チロシンキナーゼ阻害剤。

1. Klag KA, Horton WA. *Hum Mol Genet.* 2016;25:R2-8; 2. Högl W, Ward LM. *Wien Med Wochenschr.* 2020;170:104-11; 3. Legeai-Mallet L, Savarirayan R. *Bone.* 2020;141:115579; 4. Wrobel W, et al. *Int J Mol Sci.* 2021;22:5573; 5. Jin L, et al. *Mol Ther.* 2016;24:1974-86; 6. Tanaka T. *Clin Ped Endocrinol.* 2022;31:1-9.