

Two Case Reports of Chondrodysplasia Punctata Diagnosed by Prenatal Ultrasound Screening.

Koko ISHIDA, Daisuke IZUCHI, Daichi URUSHIYAMA,
Ayako SANUI, Masamitsu KURAKAZU, Kohei MIYATA,
Fusanori YOTSUMOTO

Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Fukuoka University

Abstract

The Binder phenotype is characterized by hypoplasia of the nasal bone and maxilla. It is one of the important ultrasound findings when screening for osteochondrodysplasia or chromosomal abnormality.

We have experienced two cases of the Binder phenotype detected by fetal ultrasound screening in the second trimester, and the patients were diagnosed postnatally with chondrodysplasia punctata (CDP). The pathogenesis was considered genetic arylsulfatase E deficiency and vitamin K deficiency caused by severe hyperemesis gravidarum. The measurement of the frontonasal angle is useful when screening for a Binder phenotype, and proximal femoral epiphysis calcification is critical to CDP diagnosis. Since the screening of the facial phenotype is crucial to point out CDP, which is often complicated by cervical spondylosis or respiratory stenosis, careful consideration is necessary when CDP is suspected based on a Binder phenotype detected by fetal ultrasonography.

Key words: chondrodysplasia punctata, Binder Phenotype, frontonasal angle, *CDPX1*, arylsulfatase E deficiency, hyperemesis gravidarum

胎児超音波断層法で出生前に診断した点状軟骨異形成症の2例

石田 倅子 井植 大介 漆山 大知
讃井 絢子 倉員 正光 宮田 康平
四元 房典

福岡大学医学部産科婦人科学講座

要旨: Binder phenotype は胎児期の超音波検査で鼻骨と上顎骨の低形成に特徴づけられ、骨軟骨疾患や染色体異常の検出に有用である。今回我々は妊娠第2三半期の胎児超音波断層法で Binder phenotype を認め、出生後に点状軟骨異形成症と診断された2例を経験した。症例1は *CDPX1* 遺伝子の欠損によるアリルスルファターゼ E 欠損症、症例2は重症妊娠悪阻によるビタミン K 欠乏によるものであったと考えられた。Binder phenotype のスクリーニングには frontonasal angle の測定が有用であり、点状軟骨異形成症の診断には大腿骨近位骨端の石灰化が有用であった。点状軟骨異形成症は新生児の頸椎症と気道狭窄を合併する可能性があるため、出生前に診断された場合は周産期管理方針の慎重な検討が可能となる。

キーワード: 点状軟骨異形成症, Binder phenotype, frontonasal angle, *CDPX1* 遺伝子, アリルスルファターゼ E 欠損症, 妊娠悪阻

著 言

点状軟骨異形成症は、骨端核または骨端核周囲の軟部組織の点状石灰化を特徴とする疾患群である。表現型により6つのグループに分類され、いずれのグループにも鼻骨・上顎骨の低形成が含まれており、出生後に気道狭窄のため気道確保が必要となることがある。また、頸椎脊椎管狭窄症や環軸椎不安定を生じる場合もあり、児の頸椎保護の観点から分娩方法の検討が必要となる。今回、妊婦健康診査で鼻骨・上顎の低形成を機に点状軟骨異形成症を疑われ、出生後の精査により原因が異なると考えられた2症例の妊娠分娩管理を経験したので報告する。

症 例 1

母体：36歳，1妊0産

主訴：腹部膨満感

家族歴：血縁者に骨系統疾患を含め、基礎疾患のあるものはいない

夫：基礎疾患なし。夫の血縁者にも骨系統疾患を含め、基礎疾患のあるものはいない

既往歴：声帯ポリープ，鎖骨骨折

生活歴：喫煙歴なし，妊娠判明後に禁酒

現病歴：自然妊娠が成立後，近医で妊婦健診が行われていた。妊娠15週ごろより，絨毛膜下血腫による反復する性器出血が出現したため保存的治療が行われていた。妊娠初期の胎児超音波断層法で胎児顔面異常を指摘され，妊娠22週で当科へ紹介となった。

当科初診時に，胎児超音波断層法で鼻骨が確認できず，上顎骨はアーチを形成せず扁平状であった。眼球，鼻翼，口唇，頬部は異常がなく，開口運動や舌運動，嚥下運動を確認した。児は男児で，胃泡を確認した。その他に明らかな胎児奇形の所見はなかった。羊水インデックスは28.2 cmであり，羊水過多症と診断した。また，子宮体下部での臍帯卵膜付着を認め，内子宮口近傍の卵膜走行血管を認めたため，分娩様式は前置血管に従い妊娠34週での帝王切開分娩とした。

次第に羊水過多症は増悪し，妊娠31週で体動困難となった。羊水インデックスは31.8 cmで，4200 mLの羊水除去を行った。羊水染色体検査を行い，染色体は46, XYであった。妊娠31週に，胎児CT検査を施行し，胎児の上顎・鼻骨・鼻腔の低形成，鼻中隔の肥厚を指摘された（図1）。MRI検査では，上咽頭から中咽頭は描出されたが，下咽頭以下は不明であった。明らかな頸椎症を示唆する所見はなかった。妊娠33週に，再度腹部膨満感で体動困難，子宮収縮が増強し，羊水2300 mLを除去した。

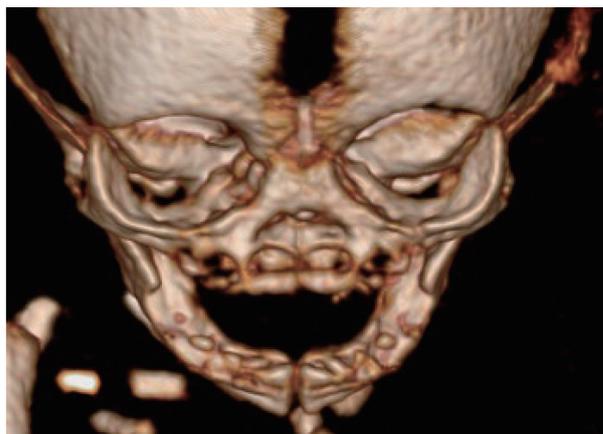


図1 症例1の胎児CT検査（妊娠31週）
胎児の上顎・鼻骨・鼻腔の低形成，鼻中隔の肥厚を認める。

妊娠34週に，羊水過多症による両側股関節痛が出現し，歩行困難となった。子宮体下部の臍帯卵膜付着のため帝王切開分娩を行った。胎児の気道開通が不明確であったため，気管切開術が必要となることを想定し，新生児科医と耳鼻咽喉科医の立ち合いを依頼した。

児は2117 g，44.5 cm，男児，Apgarスコア3/8点（1分値/5分値）であった。気管切開は不要であったが，出生直後から酸素投与が必要であった。新生児科へ入院後，気管内挿管を行われ，人工呼吸管理が開始された。鼻根部平坦，鼻腔狭小化，眼裂斜上，耳介低位の特徴的な顔貌を認めた。股関節のX線検査で両側股関節に棒状の石灰化，脊椎両側に点状石灰化を認めた（図2）。



図2 症例1の股関節の出生後のX線検査
両側股関節に棒状の石灰化，脊椎両側に点状石灰化を認める。

点状軟骨異形成症 末節骨短縮型を疑い、遺伝子検査で *CDPX1* 遺伝子の欠損を認め、アリルスルファターゼ E 欠損症の診断が確定した。合併症検索を行い、両側難聴と脊椎形成不全、第1頸椎 (C1) の前方偏位の頸椎症を認めた (図3)。鼻腔狭窄による哺乳障害と呼吸障害のため、退院後も在宅人工呼吸器、経管栄養を要した。1歳半頃に四肢の筋力が減弱し頸椎症が進行したため、頸椎カラーの装着が必要となった。2歳時の健診では、低身長と精神発達遅滞が著明となった。その後、両親の遺伝子検査を行い、片親の *CDPX1* の欠損を認め、アリルスルファターゼ欠損症の保因者であったことが判明した。



図3 症例1の生後3か月のCT検査
歯突起の形成不全、第1頸椎 (C1) の前方偏位の頸椎症を認める。

症 例 2

母体：33歳，2妊1産

主訴：胎児顔面異常の精査目的

家族歴：血縁者に骨系統疾患を含め、基礎疾患のあるものはいない

夫：基礎疾患なし。夫の血縁者にも骨系統疾患を含め、基礎疾患のあるものはいない

既往歴：特記事項なし

生活歴：喫煙歴なし、妊娠判明後に禁酒

病歴：妊娠初期から重症妊娠悪阻で入院を繰り返していた。妊娠11週から妊娠20週まで制吐剤はグラニセトロンを使用した。妊娠26週に胎児の鼻骨・上顎骨低形成を指摘され当院へ紹介となった。鼻骨・上顎骨の低形成、大腿骨近位側の石灰化を認め、点状軟骨異形成症が疑われた (図4A-C)。妊娠31週からは切迫早産のため子宮収縮抑制剤が投与された。妊娠33週に胎児MRI検査で鼻腔から中咽頭までの交通を確認し、CT検査で明らかな脊椎管の狭窄がないことを確認した。頸椎症のリスク、気管切開の必要性を考慮し、妊娠36週での帝王



図4 症例2の胎児超音波断層法
大腿骨近位側の石灰化 (矢印) を認める。

切開分娩を行った。

児は2651g，46.0cm，女児，Apgarスコア8/9点 (1分値/5分値) であった。気管切開や気管内挿管は不要であった。鼻根部平坦，耳介低位の特徴的な顔貌を認めた。X線検査，CT検査にて両側股関節と両側足関節に点状石灰化を認め、点状軟骨異形成症の診断となった。CT検査では、歯突起/第2椎体間前面，歯突起先端に小点状骨化を認めた (図5)。原因検索のため、染色体検査，遺伝子検査，有機酸分析，脂質脂肪酸分析，ペルオキシソーム病検査が行われたが、いずれも異常はなく、重症妊娠悪阻による胎児期のビタミンK不足が原因と考えられた。

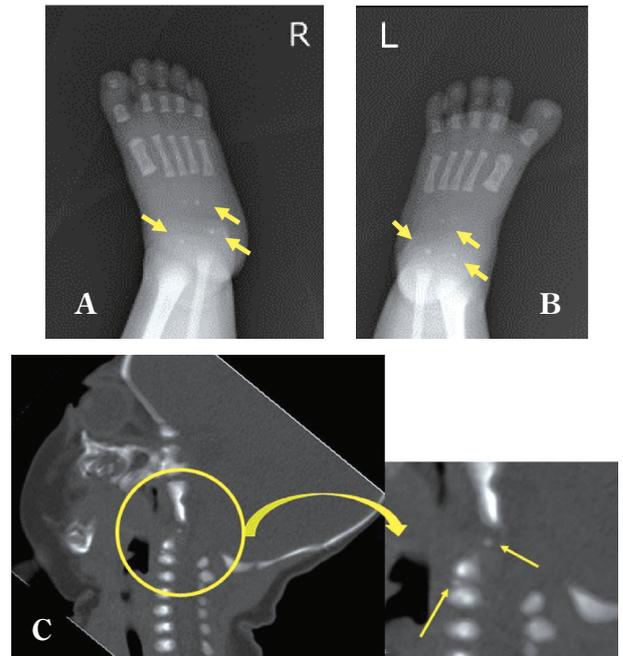


図5 症例2の出生後の画像検査所見
A, Bは症例2のX線検査 (出生後) で両側足関節に点状石灰化を認める (矢印)。Cは症例2, CT検査 (出生後) で歯突起/第2椎体間前面，歯突起先端に小点状骨化を認める (矢印)。右図は左図円内を拡大した図。

その後、上顎が後退しているが経口摂取は可能であり、1歳半まで成長や発達に明らかな遅滞はなく成長している。

考 察

点状軟骨異形成症は様々なグループがあり多様な症状を示すが、いずれのグループにも共通する表現型は鼻骨および上顎骨の低形成である。胎児期にはこの鼻骨と上顎骨の低形成は Binder phenotype と呼ばれ、胎児超音波検査で発見可能な所見で、診断の契機となる¹⁾。Binder phenotype を示す疾患には、点状軟骨異形成の他に、13トリソミー、21トリソミー、ターナー症候群などの染色体異常が挙げられる。Binder Phenotype は前額から鼻骨基部を結ぶ直線と鼻骨に沿って鼻尖を結ぶ直線のなす角度である frontonasal angle が広角であることを示すが、明確な診断基準は存在しない。Anna らの報告によると、妊娠14週～39週の胎児の平均の角度は $126^{\circ} \pm 7^{\circ}$ であり、今回の症例1では150.2度、症例2では151.9度と明らかに拡大しており、Binder phenotype と判断した(図6)¹⁾。

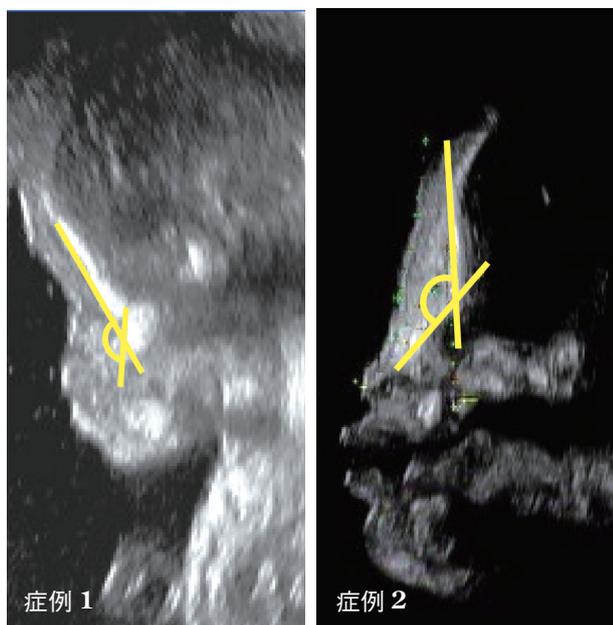


図6 Frontonasal angle を計測した超音波断層法写真
前額骨の線と鼻骨基部より鼻尖に引いた線のなす角(黄色線)。症例1は150.2度と症例2は151.9度であった。

また、胎児期に点状石灰化を発見することは、確定診断へつながる有用な所見である。軟骨の点状骨化は正常な発達過程において部位ごとに段階的に出現し、大腿骨近位骨端では通常の骨化時期は出生後である²⁾。そのため胎児期に大腿骨近位骨端の点状または棒状石灰化を認めた場合は、点状軟骨異形成症を強く疑う所見である。

大腿骨は推定胎児体重計測時に必ず確認する部位であり、点状石灰化を発見するには有用と考える。

症例1は出生後に臨床所見と遺伝子検査より末節骨短縮型の点状軟骨異形成症と診断された。胎児期のMRI検査では明らかな頸椎症は判明せず、出生後に脊椎形成不全、C1の前方偏位の頸椎症を認め、1歳半頃に四肢の筋力低下と頸椎症が進行したことから、頸椎カラーの装着が必要となった。末節骨短縮型は低身長、四肢短縮、Binder phenotype を示すが、精神発達は正常例が多く軽症型とされている。しかし、頸椎脊柱管狭窄症と頸椎骨化不全による環軸椎亜脱臼を伴う症例では予後不良である^{2),3)}。出生前の評価として、胎児MRIの有用性が報告されており、Daigo らの報告では胎児期のMRI検査で頸椎上部での脊髄圧迫を伴う脊柱管狭窄症や頸椎胸椎移行部の脊椎後弯症が診断可能であった⁴⁾。重症例では脊柱管狭窄症に伴う四肢麻痺や四肢の筋力低下が報告され、椎弓切除術を要した症例もあるが、出生後数日間は脊髄圧迫の評価は困難である⁵⁾。また、Gerhard らの報告では、気管支全体にびまん性の石灰化により気管狭窄を引き起こすため、外科的治療の必要性を示唆している⁶⁾。

点状軟骨異形成症では、症例1で出現したように羊水過多症を認めることがある^{3),7)}。点状軟骨異形成症の胎児が羊水過多症を引き起こす機序は確立されていないが、Daigo らは頸髄圧迫による神経学的調節不全、胸郭の低形成に伴う縦隔の圧迫による吸収不全の可能性を示唆している⁴⁾。羊水量は妊婦健康診査において日常的に胎児機能評価に用いられることから、羊水過多症が出現している症例では、点状軟骨異形成症のスクリーニングの一助となると考える。

症例2はビタミンK欠乏により点状軟骨異形成症を発症したと推測された。重症妊娠悪阻によるビタミンK欠乏症と点状軟骨異形成症の関連については、ビタミンKの欠乏により、Binder phenotype のみを生じた症例や Binder phenotype を含む点状軟骨異形成を発症した症例の報告が挙げられる^{8),9)}。ビタミンKは第II、VII、IX、X因子、プロテインCおよびSといった凝固因子の活性化に寄与するため、重症妊娠悪阻の場合は母体の出血にも注意が必要で、膣や直腸からの出血、打撲傷、鼻出血などが報告されている¹⁰⁾。一方で、ビタミンK欠乏症の評価方法としては、直接測定は血漿分離や凍結、遮光が必要となるが、プロトロンビン(PT)時間で評価することが可能である¹¹⁾。また、ビタミン非存在下で誘導されるPIVKA-IIの上昇も有用である。Andrew らは、PT時間をスクリーニング、PIVKA-IIを診断に使用することを推奨している¹²⁾。今回の症例では母体ビタミンKの直接測定は行っておらず、妊娠31週でのPT-INRは12.2秒と正常範囲内であった。また、妊娠中に

ビタミンK欠乏が判明した場合、経口や静脈投与による補正が可能である。しかし、Kellyらは、妊娠第2期にビタミンK補充を行った患者でも、Binder phenotypeは必発しており、ビタミンK補充時期が遅すぎたこと、すでに胎児顔面異常が出現していたと推測されることから、妊娠第1期での補正が必要としている¹⁰⁾。また、重症妊娠悪阻では静脈血栓症のリスクが高く、ビタミンK補充が静脈血栓症のリスクを増加させる可能性を懸念しており、今後さらなる症例の蓄積と研究が必要である。

点状軟骨異形成症の分娩様式に際しては、明確な指針は存在しないが、特に気道狭窄と頸椎の脆弱性について配慮する必要がある。出生後の鼻腔狭小化による呼吸困難³⁾や喉頭石灰化による気道の圧迫、頸部狭窄による中枢性の呼吸障害が出現する可能性があるため、気管内挿管の準備が必要となる。重症例では出生後に気管切開が必要となった症例も報告されている^{5),1)}。このため、分娩時には新生児科医だけでなく耳鼻科医の立ち合いが望ましいとされている¹³⁾。今回の2症例のように末節骨短縮型であれば、頸椎脊柱管狭窄症や環軸椎不安定性が高頻度で出現するため、経膈分娩での頸椎への負荷や挿管時の体位困難が神経学的予後に影響する可能性がある。これらの出生前の評価に関しては、MRI検査で鼻孔、上気道、下気道の評価を行い、超音波検査や胎児CT検査で脊椎病変の検出を行うことができる。しかし、上顎や鼻腔内の気道の狭窄はMRI検査では評価が困難である¹³⁾。今回の2例は、他の要因もあるが、頸椎保護の観点から帝王切開分娩とし、気道確保の観点から新生児科医、耳鼻科医立ち合いのもと、挿管困難時に備えて気管切開の準備を行って分娩に臨んだ。

結 語

胎児期にBinder phenotypeと診断したことで、適切な分娩管理を行うことができた2症例を経験した。Binder phenotypeの診断にはfrontonasal angleの測定が有用であり、点状軟骨異形成症の診断には大腿骨近位骨端の石灰化が有用であった。また、遺伝的な背景以外にも母体の栄養状態によって発症することが指摘されている。重症妊娠悪阻ではビタミンKが欠乏しBinder phenotypeとなるが、妊娠初期からの補充で予防できる可能性があり、早期にビタミンK欠乏の可能性を疑うことが重要である。点状軟骨異形成症では頸椎の脆弱性と気道狭窄を来すことから、出生前のスクリーニングは児の予後に重要であることが示唆された。

文 献

- 1) Anna R, Eva I, Kimberly A, Anne K, Dorothy I: Severe nasomaxillary hypoplasia (Binder phenotype) on prenatal US/MRI: an important marker for the prenatal diagnosis of chondrodysplasia punctata. *Pediatr Radiol* 48: 979-991, 2018.
- 2) Thomas E, Benjamin C.P, William H: Brachytelephalangi chondrodysplasia punctata with marked cervical stenosis and cord compression: report of two cases. *Pediatr Radiol* 32: 452-456, 2002.
- 3) Arnaud G, Stéphane D, Danièle E, Ida P, Giancarlo P, Catherine G, Katy D, Clarisse B: Brachytelephalangi chondrodysplasia punctata with severe spinal cord compression: report of four new cases. *Eur J Pediatr* 166: 327-331, 2007.
- 4) Daigo O, Kyoko T, Gen N, Toshiyuki I, Kazumi Y, Tatsuro F: Prenatal diagnosis of cervical spinal cord compression in chondrodysplasia punctata brachytelephalangi type: A case report and literature review. *Congenital Anomalies* 53: 160-162, 2013.
- 5) Delaina D, David D, Nicola B: Cervical Spine Stenosis and Possible Vitamin K Deficiency Embryopathy in an Unusual Case of Chondrodysplasia Punctata and an Updated Classification System. *Am. J. Med. Genet.* 122A: 70-75, 2003.
- 6) Gerhard S, Clifford W, Elliot K: Severe tracheobronchial stenosis and cervical vertebral subluxation in X-linked recessive chondrodysplasia punctata. *Pediatr Radiol* 39: 625-628, 2009.
- 7) A. Benaicha, M. Dommergues, J. M. Jouannic, A. Jacqueline, M. Alexandre, M. Lemerrer, H. Duchou, C. Garel: Prenatal diagnosis of brachytelephalangi chondrodysplasia punctata: case report. *Ultrasound Obstet Gynecol* 34: 724-726, 2009.
- 8) Helga V, Miriam E, Jean-Luc A, Diana B, Nicola B, Helen C, Alan F, Denise M, Charles M, John B, Helen M, Joseph O, Richard M, Judith D, Amarillis S, Ana T, Lionel V, Angela E: Maternal Vitamin K Deficient Embryopathy: Association With Hyperemesis Gravidarum and Crohn Disease. *Am J Med Genet* 161A: 417-429, 2013.
- 9) Hartmut M, Angela E, Helga V, Gunter B, Jurgen W: Vitamin K Deficiency Embryopathy: A Phenocopy of the Warfarin Embryopathy Due to a Disorder of Embryonic Vitamin K Metabolism. *Am J Med Genet* 72: 129-134, 1997.
- 10) Kelly N, Lois M, Hanke M, Marjette H, Saskia M,

- Tessa J, Iris J, Rebecca C: Hyperemesis gravidarum and vitamin K deficiency: a systematic review. *Br j Nutr* 128: 30-42, 2022.
- 11) Martin J, Xueyan F, Sarah L: Vitamin K Nutrition, Metabolism, and Requirements: Current Concepts and Future Research. *American Society for Nutrition* 3: 182-195, 2012.
- 12) Andrew S, Jennifer L, Kacey Y, Kenneth F: Vitamin K Deficiency Embryopathy from Hyperemesis Gravidarum. *Case Reports in Obstetrics and Gynecology* Vol 2015: Article ID 324173, 3 pages, 2015.
- 13) Yair J, Alexis S, Susan R, Kristina M, Anna H, Richard A, Louanne H, Jane C, Margaret H, Jonathan A, Gregory E, Paldeep A, Melanie M: Prenatally Diagnosed Cases of Binder Phenotype Complicated by Respiratory Distress in the Immediate Postnatal Period. *J Ultrasound Med* 35:1353-1358, 2016.
- (令和 5. 9. 28 受付, 令和 5. 10. 24 受理)
- 「本論文内容に関する開示すべき著者の利益相反状態：なし」