

出生前に形態異常を指摘できなかった羊水過多をと もなう胎児Larsen症候群の一例

メタデータ	言語: jpn 出版者: 静岡産科婦人科学会 公開日: 2019-09-24 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 三瓶, 彰子, 上田, 美里, 黒田, 健治, 成高, 和稔 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00003655

出生前に形態異常を指摘できなかつた羊水過多をともなう

胎児 Larsen 症候群の一例

A clinical case study of Polyhydramnios and its difficulties in prenatal diagnosis of Larsen Syndrome.

焼津市立総合病院 産婦人科

三瓶彰子、上田美里、黒田健治、成高和稔

Department of Obstetrics and Gynecology, Yaizu City Hospital
Akiko SAMPEI, Misato UEDA, Kenji KURODA, Kazutoshi NARITAKA

キーワード : Larsen syndrome, Polyhydramnios, Ultrasound in prenatal diagnosis

〈概要〉

Larsen 症候群は関節障害や特異的顔貌を有する稀な疾患である。今回羊水過多を指摘されていた妊婦の児が、出生後 Larsen 症候群と診断された症例を経験したので報告する。

31歳、2妊1産。既往帝切後妊娠。今回自然妊娠で当院にて妊娠管理を行っていた。妊娠後期より AFI (Amniotic fluid index) 25cm 程度の羊水過多を指摘されたが、胎児奇形は指摘されず、well-being 良好であるため経過観察されていた。既往帝切後妊娠、骨盤位に対し、妊娠 36 週 6 日に選択的帝王切開を施行した。出血量は羊水量込みで 3500ml であった。児は女児、2679g、Apgar スコア 1 分値 1 点、5 分値 3 点、10 分値 8 点、臍帯動脈血 pH 7.362 であり、特異顔貌やへら状指、反張膝、右股関節内反を認めた。Larsen 症候群が疑われ、高次医療機関に新生児搬送となった。

羊水過多を伴う胎児に対し精査を行うも顔貌・骨格異常所見を診断できず、出生後 Larsen 症候群と判明した症例を経験した。希少な先天的・遺伝学的疾患の習熟にも留意し、胎児スクリー

ニングのスキル向上に努めなければならない。

<Abstract>

Larsen syndrome is a rare hereditary disorder; characterized mainly by multiple congenital dislocation of joints and typical facial abnormalities. The current paper discusses a clinical case of Larsen Syndrome; which the diagnose was given after the delivery.

A 31 years-old woman (2 gravida 1 para), a previous caesarean section, was followed-up as a normal pregnancy. At the late stage of pregnancy, ultrasonography (USG) clarified 'polyhydramnios (AFI:25cm)'. While the other baby's malformations have not obtained and the baby's well-being was stable, the pregnancy was carefully observed.

A planned, repeated CS was performed at the 36 week 6 days, with blood loss 3500ml (including a volume of amniotic fluid). A female baby, weight 2679g, was delivered with Apgar score 1 (at 1 min after birth),

Apgar 3 (at 5 min), Apgar 8 (at 10min), Umbilical artery pH is 7.362. The baby's multiple abnormalities were visible; specific facial appearance, dislocation of knees and right hip joint, and spatulate fingers. With the suspect of Larsen Syndrome, the baby was transferred into the higher medical facilitated hospital.

In this case, the prenatal diagnoses with detailed USG examination were not able to clarify the baby's congenital malformations and facial disorders. Therefore, obstetricians need to consider rare genetical disorders and try to develop knowledge and skills that could improve the quality of prenatal diagnosis.

〈緒言〉

Larsen 症候群は 1950 年に Larsen によりはじめて報告された、顔貌異常を伴った多発性先天性脱臼を有する疾患で、頻度は 10 万人に 1 人である¹⁾。フィラミン B (FLNB) 遺伝子 (3p14.3) の変異が原因であり、常染色体優性遺伝の遺伝様式を取る場合が多い²⁻⁵⁾。今回妊娠中に羊水過多を呈し精査を行ったが、出生後に Larsen 症候群と診断された症例を経験したので報告する。

〈症例〉

症例：ブラジル人、31 歳、2 妊 1 産。前回出産時は帝王切開(ブラジルでの施行のため適応など詳細不明)

既往歴：遺伝先天性疾患を含め特記事項なし。

家族歴：遺伝先天性疾患を含め特記事項なし。

身体所見：身長 156cm、非妊時体重 48kg

現病歴：今回自然妊娠後に初期より当院で妊婦健診をした。妊娠 27 週の胎児スクリーニン

グでは心血管系、消化器系、中枢神経系などを含め各種異常所見は指摘できなかった。妊娠 29 週頃より軽度の子宮収縮を認めた。妊娠 33 週時腹痛を自覚し、33 週 2 日の外来で疼痛部位が前回帝王切開創に一致することから切迫子宮破裂を想定し管理入院とした。

入院後経過：超音波で子宮壁の連続性を認め、腹水や血腫を示唆する所見はなく、性器出血・胎動の減少、ショック症状なども生じなかった。その後疼痛は消失し、採血でのヘモグロビン値の低下や炎症所見は認めなかったため子宮破裂は否定的と判断した。子宮頸管長の短縮はなかったが、頻回の子宮収縮を認めるため、リトドリ点滴と安静処置および精査を開始した。児所見として推定児体重は+0.5SD 程度で推移、BPS10 点、胎児血流、胎盤所見に異常を指摘できなかった。しかし、羊水量は最大羊水深度 10cm、AFI (Amniotic fluid index) 25cm であり、羊水過多であった。妊娠糖尿病は経口ブドウ糖負荷試験(OGTT)より否定され、再度消化器系、中枢神経系や貧血などについて超音波検査をおこなったが、羊水過多以外について異常所見は指摘できなかった。その後入院中の母児の経過は良好であった。妊娠 36 週 6 日に既往帝切後妊娠と骨盤位に対して帝王切開術施行した。

手術所見：出血量 3500ml(羊水込み)、子宮下節が高度に菲薄化

児所見：女兒、体重 2679g、臍帯動脈血 pH 7.362、Apgar スコア 1 分値 1 点 (心拍+1)、5 分値 3 点 (心拍+2、呼吸+1)、10 分値 8 点 (反応-1、筋緊張-1)、Overlapping finger あり、右股関節内反あり

出生後経過：出生後第 1 啼泣なくマスクによる換気を開始したが、酸素化不良であり、生後

4分に挿管を試みた。しかし挿管困難であった。また外表奇形から先天性疾患が考えられ、NICUに入室した。呼吸状態に関しては酸素投与で改善し挿管せず経過をみていた。特異顔貌(図1, 2)やへら状指(図3)、overlapping finger(図4)、反張膝、股関節内反、両膝関節脱臼、胸腰椎軽度側弯(図5)の所見から、Larsen症候群が疑わしく、日齢1に三次医療施設へ新生児搬送した。搬送先病院の小児科・整形外科・遺伝科で、臨床症状と遺伝検査よりLarsen症候群と確定診断された。また気管支鏡検査で気管軟化症と診断された。生後3ヶ月に腕頭動脈の圧迫による気管軟化症の悪化を認め、腕頭動脈吊上げ術を施行した。両膝関節脱臼に関しては、観血整復し、現在は歩行訓練などのリハビリを行っている。



図1
眼間解離、下顎低形成、鞍鼻



図2
前頭部突出、眼間解離、鞍鼻



図3
へら状指



図4
Overlapping finger



図 5
胸腰椎軽度側弯

〈考察〉

Larsen 症候群は特徴的な症状を有し、多発関節障害、特異的顔貌（前頭部突出、眼間解離、下顎低形成、鞍鼻）、へら状指（三主徴）がある^{6)・8)}。加えて足部変形として内反足変形、外反踵足変形、脊椎変形として頸椎後弯、胸腰椎後側弯、それ以外には低身長、口唇裂、口蓋裂、水頭症、白内障、停留睪丸、混合性難聴、合指（趾）症、心血管異常、気管・喉頭軟化症を認める^{6)・9)・14)}。また頸肋症候群、脳梁欠損、光彩異色症の症状を有するとする報告もある¹⁵⁾。

Larsen 症候群では人種差は報告されていない。Larsen 症候群には特異的な遺伝的バイオマーカーはなく、典型的な症状により診断する。原因としては染色体 3p14.3 上のフィラミン B (FLNB) 遺伝子の変異である^{2)・5)}。FLNB 遺伝子はアクチン繊維架橋タンパク質のひとつで、

細胞皮層のアクチン繊維ネットワークの主要な構成分子の1つであり、骨格発達を調整し制御する。そのため FLNB 遺伝子に変異を起こすと骨格異常をきたす。孤発例もあるが、常染色体優性遺伝の形式をとることもある。FLNB 関連疾患として、Larsen 症候群、脊椎手根骨足根骨癒合症候群、骨発生不全症 I 型および III 型、ブーメラン異形成が挙げられる。これらの疾患は、手足の骨、脊椎（特に椎骨）、関節脱臼などの骨格異常、特異的顔貌を有する。同じ遺伝子変異を原因とするが、重症度は大きく異なり、臨床症状で診断後に遺伝子検査で確定を行う¹⁶⁾。

出生前に Larsen 症候群と疑うには超音波検査が有用である¹⁵⁾。前頭部突出や下顎低形成、眼間解離、鞍鼻、口蓋裂などの特異顔貌や水頭症、脳梁欠損、心室中隔欠損が観察される。内反足、膝の位置異常などについては、妊娠初期に児が足を伸ばしきった状態で羊水腔が十分にあれば、出生前の超音波検査で見つけやすいと報告されている¹³⁾。一方、羊水過少傾向の際に足が内反足のように観察されることもあり注意が必要である。2D 超音波よりも 3D 超音波の方が四肢や顔貌を詳しく観察できるが¹⁷⁾、妊娠後期では困難になることが多い¹³⁾。羊水過多に関しては、下顎低形成により舌が相対的に肥大し嚥下や気道を妨げる。それによる羊水の嚥下困難で羊水過多を認めると考えられる¹⁵⁾。

Larsen 症候群が疑われた際には、まず出生前に染色体検査で染色体異常 (21 トリソミーなど) を否定する必要がある。他の骨格系疾患 (先天性多発性関節拘縮症、エーラスダンロス症候群、耳口蓋指症候群など) ととも症状が似通っているため診断しにくい点はあるが^{18)・19)}、膝関節の不安定さにより反張膝になるなどの膝の位置異常が特徴的であり、常染色体優性遺伝の形式をと

ることもあるため、同胞内発生の確認など詳細な家族歴の問診も加えて診断にいたる。Larsen 症候群では頸椎後弯を認め、後弯の先端が脊髄に突き当たり心肺停止にいたることがある²⁰⁾。分娩方法は、帝王切開と経膈分娩についての統計は出ていないが、経膈分娩で過度に首に負担をかけ脊椎損傷になる可能性があり、帝王切開を選択するという報告もある¹⁵⁾。

A. 症状	1.先天性多発性関節脱臼(股・膝・肘など大関節のうち2関節以上の脱臼) 2.特異顔貌：前頭部突出、眼間解離、下顎の低形成。鞍鼻を伴う平坦な顔は皿状顔貌(dish face)と表現される 3.へら状指趾 4.乳幼児期の足部変形 5.小児期からの脊柱変形
B. 検査所見	単純 X 線検査 1.臨床症状に伴う多発性関節脱臼所見 2.過剰な骨化核：手根骨、肘頭などに存在することがあり、特に踵骨に見られる場合は二分踵骨と呼称される 3.第 2 頸椎歯状突起の肥厚や椎体奇形
C. 遺伝学的検査等	filamin B(FLNB)の遺伝子(3p14.3)変異
D. 鑑別診断	1.多発性関節拘縮症 (Arthrogyriposis Multiplex Congenita) 2.耳・口蓋・指症候群(oto-palato-digital syndrome) I 型 3.骨不全発症(atelosteogenesis)

E-1. 確実例
A の 1, 2 かつ 3-5 のうち 1 項目 + B の 1 かつ 2-3 の 1 項目を満たし、D の鑑別すべき疾患を除外したもの、もしくは C で遺伝子変異が証明されたもの

E-2. 疑い例
・A の 1 かつ 2-5 のうち 2 項目以上 + B の 1 を満たし、D の鑑別すべき疾患を除外したもの
・A の 1 かつ 2-5 のうち 1 項目 + B の 1 を満たし、D の鑑別すべき疾患を除外したもの

表 1⁶⁾

Larsen 症候群診断基準

本症例では搬送先の三次施設で、表 1 の A-1, 2, 3, 4, B-1, 2, C に該当すると判断され、Larsen 症候群と確定診断された。当院では臨床症状として、右膝関節脱臼による反跳痛、特異顔貌、へら状指、内反足変形、胸腰椎後側弯、気管・喉頭軟化症を認めた。しかし出生前には羊水過多以外に明らかな異常所見を指摘できなかった。手術時の羊水所見は中～高度の羊水過多であり、出生前の羊水量評価に問題があった。当科では胎児超音波検査にて胎児形態異常を指摘できず、軽度羊水過多であったため特発性羊水過多と考えていた。羊水量の計測を正しく評価できていれば、胎児疾患の可能性も考え三次医療施設へより積極的に紹介していたかもしれない。

当院の胎児スクリーニング検査は、妊娠 26 週から 28 週頃に 1 度、約 20 分間行っている。しかし主に産婦人科専攻医が行い、超音波診断装置もスクリーニングに適したものではなく、検査項目として四肢骨格の形態や顔貌所見などの評価基準は設けてはいない。また患者側や小児科医との相互に具体的スクリーニングの項目や精度について共有することはなかった。羊水量

測定など産科超音波における基本的診断技術は必要不可欠であるため、講習会への参加などで基礎的事項を確認することを怠らないようにしたい。羊水量異常は胎児の重要な障害を反映している可能性を念頭において必ずダブルチェックで精査する必要がある。この症例経験を踏まえスキル向上のための検査技術の取得や先天性疾患についての知識を深めるとともに、スクリーニングの時期・回数・項目の見直し、新機種を導入などを改めて検討し、質の高い超音波スクリーニングを提供できるよう努めていきたい。その上で正常とは異なる所見を可能な限り指摘し、診断にまで至らないとしても、その所見から分娩様式や高次施設への紹介など検討すべきである。

〈結論〉

羊水過多を伴う胎児に対し精査を行うも顔貌・骨格異常所見を診断できず、出生後 Larsen 症候群と判明した症例を経験した。報告では、患者背景・観察時期によっては早期に同定されることもあるが、稀な疾患のため胎児診断が容易ではない。産科超音波において基本的技術の習熟は必須であり、一層のスキル向上に努めなければならないが、検出の精度・限界に対し、相互に共有することも重要である。

なお本論文の内容は平成 30 年度静岡産科婦人科学会春期学術集会で発表した。

〈参考文献〉

- 1) Larsen LJ, Schottstaedt ER, Bost FC. Multiple congenital dislocations associated with characteristic facial abnormality. *J Pediatr* 1950; 37: 574–581
- 2) Krakow D, Robertson SP, King LM. Mutations in the gene encoding filamin B disrupt vertebral segmentation, joint formation and skeletogenesis. *Nat Genet* 2004; 36: 405–410
- 3) Farrington-Rock C, Firestein MH, Bicknell LS. Mutations in two regions of FLNB result in atelosteogenesis I and III. *Hum Mutat* 2006; 27: 705–710
- 4) Bicknell LS, Farrington-Rock Shafeghati, Y. A molecular and lineal study of Larsen syndrome caused by mutations in FLNB. *J Med Genet* 2007; 44: 89–98
- 5) Zhang D, Herring JA, Swaney SS, et al. Mutations responsible for Larsen syndrome cluster in the FLNB protein. *J Med Genet* 2006; 43: e24
- 6) 小児慢性特定疾病情報センター 骨系統疾患 12 ラーセン症候群
https://www.shouman.jp/disease/details/15_02_012/ (最終確認日 2019年 8月 24日)
- 7) Tsang MC, Ling JY, King NM, et al. Oral and craniofacial morphology of a patient with Larsen syndrome. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1986; 6: 357–362
- 8) Lutter LD. Larsen syndrome: clinical features and treatment—a report of two cases. *J Pediatr Orthop* 1990; 10: 270–274
- 9) Asken H, Kurtoglu S. Larsen syndrome associated with severe congenital hydrocephalus. *Genet Couns* 2001; 12: 369–372
- 10) Stanley CS, Thelin JW, Miles JH. Mixed hearing loss in Larsen syndrome. *Clin Genet* 1988; 33: 395–398.
- 11) Kiel EA, Frias JL, Victoria BE.

Cardiovascular manifestations in the Larsen syndrome. *Pediatrics* 1983; 71: 942–946

12) Strisciuglio P, Sebastio G, Maione S, et al. Severe cardiac anomalies in sibs with Larsen syndrome. *J Med Genet* 1983; 20: 422–424

13) Lewit N, Batino S, Groismn GM, et al. Early prenatal diagnosis of Larsen's syndrome by transvaginal sonography. *J Ultrasound Med* 1995; 14: 627–629

14) Mostello D, Hoechstetter L, Bendon RW. Prenatal diagnosis of recurrent Larsen syndrome: further definition of a lethal variant. *Prenat Diagn* 1991; 11: 215

15) Shih JC, Peng SS, Hsiao SM. Three-dimensional ultrasound diagnosis of Larsen's syndrome with further characterization of neurologic sequelae. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 24: 89–93

16) National Organization for Rare Diseases, Larsen syndrome

<https://rarediseases.org/rare-diseases/larsen-syndrome/> (最終確認日 2019年6月24日)

17) Ghazle HH. Larsen Syndrome: Sonographic Findings. *J Diag Med Sonogr* 2012; 28: 240–244

18) Lewit N, Batino S, Groisman GM. Early prenatal diagnosis of Larsen's syndrome by transvaginal sonography. *J Ultrasound Med* 1995; 14: 627–629

19) Tongsong T, Wanapirak C, Pongsatha S, et al. Prenatal sonographic diagnosis of Larsen syndrome. *J Ultrasound Med* 2000; 19: 419–421

20) Winer N, Kyndt F, Paumier A, et al: Prenatal diagnosis of Larsen syndrome

caused by a mutation in the filamin B gene. *Prenat Diagn* 2009; 29: 172–174