

200936253A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

非致死性骨形成不全症の実態把握と治療指針作成に関する研究

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 長谷川奉延

平成22(2010)年3月

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

非致死性骨形成不全症の実態把握と治療指針作成に関する研究

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 長谷川奉延

平成22（2010）年3月

目次

I.	平成 21 年度研究班構成員名簿.....	1
II.	総括研究報告書	
	長谷川奉延 慶應義塾大学医学部小児科学教室 准教授.....	2
III.	研究分担報告書	
1.	非致死性骨形成不全症の包括的遺伝子解析と遺伝子型一表現型解析.....	5
	長谷川奉延 慶應義塾大学医学部小児科学教室 准教授	
2.	現行の内科的治療実態の調査.....	7
	長谷川高誠 岡山大学医学部小児科 助教	
3.	疫学調査.....	1 1
	石井智弘 慶應義塾大学医学部小児科学教室 助教	
4.	非致死性骨形成不全症患者から厚生労働行政および医療従事者への 要望の調査.....	1 3
	大関覚 獨協医科大学越谷病院整形外科 教授	
5.	内科的治療指針の作成.....	2 2
	長谷川奉延 慶應義塾大学医学部小児科学教室 准教授	
	藤枝憲二 旭川医科大学小児科 教授	

I. 平成 21 年度研究班構成員名簿

区分	氏名	所属等	職名
研究代表者	長谷川 奉延	慶應義塾大学医学部小児科学教室	准教授
研究分担者	石井 智弘	慶應義塾大学医学部小児科学教室	助教
研究分担者	長谷川 高誠	岡山大学医学部医学科小児科	助教
研究分担者	大関 覚	獨協医科大学越谷病院整形外科	教授
研究分担者	藤枝 憲二	旭川医科大学小児科	教授

研究協力者	安達 昌功	神奈川県立こども医療センター内分泌代謝科	部長

II. 総括研究報告書

非致死性骨形成不全症の実態把握と治療指針作成

研究代表者 長谷川奉延 慶應義塾大学医学部小児科学教室 准教授

研究要旨

1. 骨形成不全症(osteogenesis imperfect 以下 OI)44 名(34 家系)中の 36 例に責任遺伝子の変異を同定した。COL1A1 変異 26 例において遺伝子型—表現型関連が存在した。また本邦初例となる LEPRE1 変異 2 例を同定した。2. 現行の内科的治療である 2-4 ヶ月毎ビスホスホネート(パミドロン酸二ナトリウム)点滴静注治療は有効かつ安全である。3. 本邦における非致死性 OI の有病率は少なくとも 10 万人当たり 2.56(95%信頼区間 2.32-2.80)人であった。4. 患者はパミドロン酸二ナトリウム 2-4 ヶ月毎点滴静注治療の保険収載を強く要望している。5. 非致死性 OI に対する内科的治療指針を作成した。

A. 研究目的

本研究の目的は、本邦における非致死性骨形成不全症(以下 OI)の実態を把握し、内科的治療指針を作成することである。具体的な計画は以下の 5 点である。

1. 包括的遺伝子解析と遺伝子型—表現型解析:日本人 OI を対象に 5 つの OI 責任遺伝子の全翻訳領域のゲノム塩基配列を決定し、変異遺伝子の種類あるいは変異のパターンと臨床症状の重症度との関連を明らかにする。

2. 現行の内科的治療実態の調査:非致死性 OI に対するビスホスホネートによる内科的治療の有効性と安全性を検証する。すなわち、我々が過去に推奨した 2-4 ヶ月毎パミドロン酸二ナトリウム(以下 PA)点滴静注治療、および最近試み始められている月 1 回 PA 点滴静注治療の実態を調査する。

3. 疫学調査(一次調査):本邦における非致死性 OI の有病率と臨床症状の重症度を把握する。

4. 非致死性骨形成不全症患者から厚生労働行政および医療従事者への要望の調査:患者会の活動状況、患者のニーズ、患者から厚生労働行政および医療従事者への期待、要望を調査する。

5. 内科的治療指針の作成:上記 2. 現行の内科的治療実態の調査をもとに、非致死性 OI に対するビスホスホネート治療に関する治療指針を作成する。

B. 研究方法

1. 遺伝子型—表現型解析:対象は非致死性 OI と診断され、本人あるいは家族から遺伝子解析の同意を得られた 44 例(34 家系)である。5 つの責任遺伝子を包括的に解析し、責任遺伝子変異の遺伝子型—表現型関連の有無を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は慶應義塾大学医学部倫理委員会の承認を得ている。また血液採取、遺伝子解析に関しては書面による同意を本人あるいは家族から得た。

2. 現行の内科的治療実態の調査:2-4 ヶ月毎 PA 点滴静注治療を受けた OI 患児 26 名を対象に PA 点滴静注治療の安全性及び有効性を検討した。さらに、月 1 回 PA 点滴静注治療に変更した 6 例の経過を検討した。

3. 疫学調査(一次調査):非致死性 OI 患者の診療にあたる可能性の高い全国の小児内分泌科医を対象として一次調査を行う。すなわち、本症の有病率、およびビスホスホネート治療歴を有する割合を算出する。

4. 非致死性骨形成不全症患者から厚生労働行政および医療従事者への要望の調査:本邦における非致死性 OI の患者会である「特定非営利活動法人 骨形成不全症協会」(通称ネットワーク OI)に研究目的を説明し、協力を依頼した。

5. 内科的治療指針の作成:上記 2. 現行の内科的治療実態の調査の結果を参考にし、研究代表者および研究分担者が討論した。

C. 研究結果

1. 遺伝子型—表現型解析:5つの OI 責任遺伝子 (*COL1A1*, *COL1A2*, *LEPRE1*, *CRTAP*, *PPIB*)の全翻訳領域のゲノム塩基配列を決定し、36例に変異を同定した。*COL1A1*変異26例において、グリシン残基のミスセンス変異は重症、早期終始コドンおよびスプライス変異は軽症となり、遺伝子型—表現型関連が存在することを証明した。一方、*COL1A2*変異8例に遺伝子型—表現型関連はなかった。また、本邦初例となる *LEPRE1* 変異2例を同定した。

2. 現行の内科的治療実態の調査:2-4ヶ月毎 PA 点滴静注治療のほぼ全例に骨折回数の減少及び骨密度の上昇効果が認められた。投与に関連する重篤な副作用は認められなかった。さらに2-4ヶ月毎 PA 投与から月1回 PA 点滴静注治療に変更を行った6例について骨折回数の有意な増加はなく、骨折や手術を受けた2名を除き骨密度の低下は認められなかった。重篤な副作用は認められなかった。

3. 疫学調査(一次調査):平成22年1月1日時点における我が国の非致死性 OI の有病率は少なくとも10万人当たり2.56(95%信頼区間 2.32-2.80)人であった。ビスホスホネート治療を要すると判断された非致死性 OI の有病率は少なくとも10万人当たり1.87(95%信頼区間 1.67-2.09)人であった。

4. 非致死性骨形成不全症患者から厚生労働行政および医療従事者への要望の調査:「特定非営利活動法人 骨形成不全症協会」(通称ネットワーク OI)の活動状況を確認した。また、患者がパミドロン酸二ナトリウム2-4ヶ月毎点滴静注治療の保険収載を強く要望していることを確認した。

5. 内科的治療指針の作成:2-4ヶ月毎 PA 点滴静注治療に関する治療指針を作成した。

D. 考察

1. 遺伝子型—表現型解析:日本人非致死性骨形成不全症において *COL1A1* 遺伝子変異例に遺伝子型—表現型関連が存在することを初めて示し、重症化決定因子を明らかとした。また、本邦初例となる

LEPRE1 変異を同定した。

今後、5つの骨形成不全症責任遺伝子変異陰性例8例について FISH 法、高密度オリゴヌクレオチドアレイ CGH 法、MLPA 法により、染色体微小欠失あるいは遺伝子欠失の有無を検討する。さらに、骨形成不全症の遺伝子診断を先進医療として認可を受けることを目指す。

2. 現行の内科的治療実態の調査:2-4ヶ月毎 PA 点滴静注治療は有効かつ安全である。また月1回 PA 点滴静注治療は同様に有効かつ安全である可能性が高い。今後、2-4ヶ月毎 PA 点滴静注治療の保険収載を目指す。また新しいビスホスホネート治療の実態把握として、PA より強力な薬理作用を有するビスホスホネートであるゾロドロネートの使用実態を調査予定である。

3. 疫学調査(一次調査):本邦における非致死性 OI の有病率が初めて明らかになった。さらにはビスホスホネート治療を必要とする割合も初めて明らかになった。今後、疫学調査(二次調査)による本症の詳細な実態把握を行う。すなわち二次調査(対象に小児整形外科医および患者会を含める)により、本症の長期予後、後遺症の有無を明確にする。とくに、骨折回数、呼吸障害の有無、難聴の有無、四肢変形の有無、成人の身長および体重、その他の合併症を検討する。また、既婚・未婚や社会心理的適応を含めた長期予後を明らかにする。

4. 非致死性骨形成不全症患者から厚生労働行政および医療従事者への要望の調査:患者は PA2-4ヶ月毎点滴静注治療の保険収載を強く要望している。上述のごとく今後、2-4ヶ月毎 PA 点滴静注治療の保険収載を目指す。

5. 内科的治療指針の作成:本治療指針により医療の均一化が可能となり、かつ患者・家族の長期 QOL の向上および後遺症の予防を担保した。今後、現行の整形外科的治療実態、すなわち整形外科的介入の実態と術後経過のアウトカムを把握し、その上で本症の整形外科的治療指針を作成する。

6. その他の今後の課題:第1に非致死性 OI の臨床的、骨レントゲン学的、分子遺伝学的側面からの正確かつ包括的な年齢別診断基準を作成する。第2に本

症の生涯にわたる治療指針を作成する。第3に包括的なチーム医療体制を整備する。第4に縦断的な実態把握システムを構築する。

E. 結論

平成21年度は、1. 遺伝子型—表現型解析、2. 現行の内科的治療実態の調査、3. 疫学調査（一次調査）、4. 非致死性骨形成不全症患者から厚生労働行政および医療従事者への要望の調査、5. 内科的治療指針の作成、以上5点について大きな成果が得られた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

各研究分担報告書に記載

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

付記

本研究班の研究分担者である藤枝憲二先生におかれましては、平成21年3月19日にご逝去されました。ここに謹んでご冥福を祈ります。

III. 研究分担報告書

1. 非致死性骨形成不全症の包括的遺伝子解析と遺伝子型—表現型解析

研究代表者 長谷川奉延 慶應義塾大学医学部小児科学教室 准教授

研究要旨

本邦における骨形成不全症(osteogenesis imperfect 以下 OI)の遺伝子型—表現型関連の有無につき検討するため、包括的な遺伝子解析を行った。44名中36名で遺伝子変異を同定した。*COL1A1* 遺伝子に関してはグリシン残基の置換が起きるミスセンス変異およびC-propeptide 領域のミスセンス変異は重症となり、早期終始コドンとなる変異およびスプライス異常となる変異は軽症となる傾向を確認した。変異の頻度は *COL1A1* が最も多く、かつ明確な遺伝子型—表現型関連が存在するため、遺伝子解析は OI 患者の予後判定、遺伝カウンセリングに有用である。

研究協力者 安達昌功
神奈川県立こども医療センター
内分泌代謝科 部長

*COL1A2*に加え、*LEPRE1*,*CRTAP*,*PPIB* 遺伝子も解析する。変異陰性例においては MLPA 法を用いた *COL1A1*,*COL1A2* 遺伝子の、エクソンレベルでの欠失・重複の有無を確認した。

A. 研究目的

OIは易骨折性、青色強膜、歯牙形成不全、難聴等の特徴とする遺伝性疾患である。OIには、骨密度が低下するのみの軽症例から周産期致死の重症例が存在し、その臨床像は非常に幅広い。臨床的にはI型(軽症)、II型(周産期致死)、III型(重度な骨変形)、IV型(中間型)に分類される。現在までにOI責任遺伝子の変異型表現型関連についての報告は国際的にも乏しく、本邦では皆無である。本研究の目的は本邦におけるOIにおいて包括的な遺伝子解析を行い、遺伝子型—表現型関連の有無を検討することである。

得られた結果より責任遺伝子変異の遺伝子型—表現型関連の有無につき検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は慶應義塾大学医学部倫理委員会の承認を得ている。また血液採取、遺伝子解析に関しては書面による同意を本人あるいは家族から得た。

B. 研究方法

研究の対象は臨床症状および骨レントゲン所見からOIと診断され、本人あるいは家族から遺伝子解析の同意を得られた44名(34家系)である。なお、今回は重症化決定因子を明らかにするために、対象を非致死性OIと限定せず、すべてのOIとした。

解析方法はPCR直接シーケンス法による全翻訳領域の遺伝子解析である。対象全例にまず*COL1A1* 遺伝子解析を行う。変異陰性の場合、常染色体優性遺伝形式を示す場合は*COL1A2* 遺伝子解析を行う。弧発例、あるいは常染色体劣性遺伝形式を示す症例については

C. 研究結果

1. 44名中36名で遺伝子変異を同定した。変異の同定された遺伝子の内訳は、*COL1A1* で26例、*COL1A2* で8例、*LEPRE1* で2例であった。変異陰性の8例でMLPA法による*COL1A1*,*COL1A2*の解析を行ったが、欠失・重複を認めなかった。

2. *COL1A1* の遺伝子型表現型関連:グリシン残基の置換が起きるミスセンス変異は9名で、その内4名はII型、2名はIII型であった。C-propeptide領域のミスセンス変異が2名(同一家系)で、1名はII型、1名はIII型であった。早期終始コドンとなる変異およびスプライス異常となる変異は17名で、全員がI型であった。

3. *COL1A2* の遺伝子型表現型関連:グリシン残基の置換が起きるミスセンス変異は8名で、スプライス異常となる変異は1名であった。遺伝子型と表現型の関連につ

いて一定の傾向はなかった。

4. *LEPRE1* 変異例は臨床的にはⅢ型であった。

D. 考察

1. 既報遺伝子以外の OI 責任遺伝子の存在が示唆された。

2. *COL1A1* 変異例:グリシン残基の置換が起きるミスセンス変異および C-propeptide 領域のミスセンス変異は重症となり、早期終始コドンとなる変異およびスプライス異常となる変異は軽症となる傾向を確認し、重症化決定因子が明らかとなった。

3. *COL1A2* 変異例:遺伝子型表現型関連の有無を確認するためさらなる症例の集積が必要である。

4. 骨レントゲン所見から *LEPRE1* 異常症を臨床診断することは困難である。

E. 結論

変異の頻度は *COL1A1* が最も多く、かつ明確な遺伝子型表現型関連が存在した。遺伝子解析は OI 患者の予後判定、遺伝カウンセリングに非常に有用である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 高木優樹、石井智弘、天野直子、西村玄、長谷川 奉延 *LEPRE1* 遺伝子変異による骨形成不全症Ⅲ型の本邦初症例:Prolyl 3hydroxylase 1 における KDEL 小胞体局在シグナルの重要性 2009 年 12 月 第 27 回小児代謝性骨疾患研究会 東京
- 2) 高木優樹、石井智弘、天野直子、西村玄、長谷川 奉延 *LEPRE1* 遺伝子変異による骨形成不全症Ⅲ型の本邦初症例:Prolyl 3hydroxylase 1 における KDEL 小胞体局在シグナルの重要性 2009 年 9 月 日本人類遺伝学会第 54 回大会 品川
- 3) Masaki Takagi, Tomohiro Ishii, Naoko Amano, Gen Nishimura, Tomonobu Hasegawa KDEL

ER-retention signal is essential for prolyl 3-hydroxylase 1 A novel compound heterozygous mutations in *LEPRE1* causes osteogenesis imperfecta typeⅢ LWPE/ESPE 8th Joint Meeting September 9-12, 2009 New York, NY

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

2. 現行の内科的治療実態の調査

研究分担者 長谷川高誠 岡山大学医学部小児科 助教

研究要旨

非致死性骨形成不全症(osteogenesis imperfect 以下 OI)に対するパミドロン酸二ナトリウム(以下 PA)の2-4ヶ月毎点滴静注治療の有効性及び安全性について検討を行った。対象はOI患児26名。ほぼ全例に骨折回数の減少及び骨密度の上昇効果が認められた。投与に関連する重篤な副作用は認められなかった。さらに2-4ヶ月PA点滴静注治療から月1回外来PA点滴静注治療に変更を行った6例について骨折回数、骨密度、副作用について検討を行った。結果、骨折回数の有意な増加はなく、骨折や手術を受けた2名を除き骨密度の低下は認められなかった。重篤な副作用についても治療法の変更後には認められなかった。以上より、非致死性OIに対する2-4ヶ月PA点滴静注治療は有効かつ安全である。また月1回PA点滴静注治療も同様に有効かつ安全である可能性が高い。

A. 研究目的

近年、主に海外から骨形成不全症(以下OI)に対するパミドロン酸二ナトリウム(以下PA)2-4ヶ月点滴静注治療の骨折予防効果についての報告が散見される。

本研究の目的は本邦非致死性OI患者に対するPA点滴静注治療の有効性及び安全性について検証することである。

B. 研究方法

1. 2-4ヶ月PA点滴静注治療の有効性及び安全性の検討

対象は2-4ヶ月PA点滴静注治療を受けたOI患児26名(Sillence分類:I型14例、III型5例、IV型7例、投与開始年齢:0歳1ヶ月~16歳)。PA投与方法はGlorieuxらの報告⁽¹⁾に準じて2-4ヶ月毎に行った。投与前後の骨折回数の変化、腰椎骨密度(L2-L4)の上昇の有無、副作用について後方視的に検討を行った。

2. 月1回PA点滴静注治療の有効性及び安全性の検討

対象は2-4ヶ月毎PA点滴静注治療から月1回PA点滴静注治療へ治療法を変更したOI患児6名(男児2名、女児4名、Sillence分類:I型2名、III型3名、IV型1名、治療法変更時の平均月齢は35.8か月、変更までの2-4ヶ月毎PA点滴静注治療サイクルは平均9.0サイクル)。月1回PA点滴静注治療におけるPA投与量は2-3歳:0.75mg/kg/月、3歳以上1mg/kg/月。なお治療法変更の目安としては安定して自立歩行できている事とした。

骨折回数、腰椎骨密度(L2-L4)、PAの総投与量(mg/kg/年)、身長SDスコア、骨吸収マーカーである尿中NTX、治療による副作用を評価の項目として後方視的に検討を行った。

C. 研究結果

1. 2-4ヶ月毎PA点滴静注治療の安全性および有効性の検討

始後の骨折回数は有意に減少した。(治療開始前: 5.3回 治療開始後0.58回、 $p < 0.001$)。

2) 骨密度

骨密度に関しては2例を除き、治療前からの増加を認めた。

3) 副作用

副作用は、PA初回投与時に26症例中17例に38.0度以上の発熱、11例に無症候性の低カルシウム血症(血中Ca濃度 8mg/dl 以下)、10例に感冒様症状、9例に白血球減少($5,000/\mu\text{l}$ 以下)を認めたが、2回目投与時にはいずれも激減した。投与の中止を考慮するような重篤な副作用は認められなかった。

2. 月1回PA点滴静注治療の安全性および有効性の検討

1) PA総投与量

治療変更前1年間の総投与量は $7.4 \pm 0.56\text{mg/kg/yr}$ であったのに対し、変更後1年間では $9.6 \pm 0.78\text{mg/kg/yr}$ と有意に増加した。

2) 骨折回数

6名の骨折回数は、治療法変更前後で有意な変化は認めなかった(治療開始前: 0.83 ± 0.98 回、治療開始後 0.83 ± 0.75 回)。

3) 骨密度

治療法変更後に骨折のため休薬をした患児、及び大腿骨の骨変形に対する骨切り術を行った患児の2名で治療法変更前に骨密度が正常範囲にあったものが正常範囲未満へと減少した。また骨密度が正常範囲未満で横ばいであった患児が1例であった。3例においては骨密度が上昇傾向を示し、正常範囲内となった。

4) 身長SDスコアの変化

身長SDスコアは治療法変更前 -2.6 ± 0.62 、

治療変更時 -2.6 ± 0.57 、変更後1年においては -2.9 ± 0.47 と治療法変更前後において有意な変化は認められなかった。

5) 尿中NTXの変化(図)

治療法変更1年前の尿中NTX濃度($\text{mmol} \cdot \text{BCE} / \text{mmol} \cdot \text{CRE}$): 513.2 ± 70.7 、治療法変更時: 462.1 ± 27.6 、治療法変更1年後: 294.5 ± 20.4 と治療法変更前と変更時においては有意な差は認められなかったが、変更前、変更時に対して変更後1年においては有意に低下していた。

6) 投与方法の変更

患者1名において治療変更時から治療変更後3ヶ月にかけて持続的に骨吸収マーカーが持続的に低下傾向をとったため(図中◆: $554.5 \rightarrow 231.4$)、2ヶ月に1度のPA投与と投与間隔を開けた。その他に治療法を変更した者はいなかった。

7) 副作用

月1回PA点滴静注治療への変更後において治療の中止を余儀なくされるような重篤な副作用は認めなかった。

D. 考察

2-4ヶ月毎PA点滴静注治療により、ほぼ全例の骨密度の上昇及び骨折回数の減少を得ることを確認した。また重篤な副作用を認めなかった。

月1回PA点滴静注治療への変更後、骨折がおきた者や手術を受けた者を除き、骨密度を上昇もしくは維持することができ、骨折回数は明らかな増加を示さなかった。また重篤な副作用は認めなかった。その一方で月1回PA

点滴静注治療変更後に骨吸収マーカの急激な低下傾向が続いたものもあり、症例に応じた投与量や投与間隔の設定など投与スケジュールの設定が必要であると考えられた。

E. 結論

2-4ヶ月毎PA点滴静注治療はOI患児の易骨折性に対して有効かつ安全な治療法である。また月1回PA点滴静注治療も同様に有効かつ安全な治療法である可能性が高い。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

長谷川高誠、田中弘之:骨形成不全症に対する周期的パミドロネート療法と月1回投与法の比較検討 第43回日本小児内分泌学会学術集会 平成21年10月1日(木)～3日(土) 栃木県総合文化センター

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

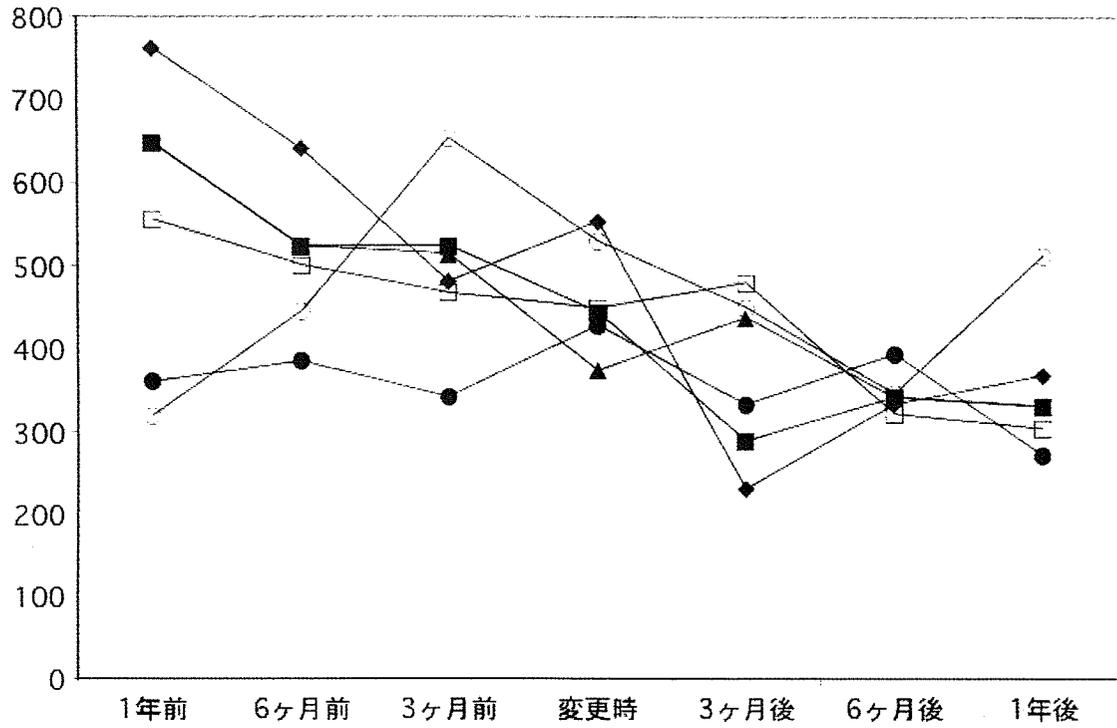
なし

参考文献

- (1) Glorieux FH, et al. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *New Engl J Med* (1998) 339, 947-952.

図

尿中NTX
(mmol・BCE/mmol・CRE)



3. 疫学調査

研究分担者 石井智弘 慶應義塾大学医学部小児科学教室 助教

研究要旨

非致死性骨形成不全症 (osteogenesis imperfect 以下 OI) の我が国における有病率を算出し、現行の内科的治療であるビスホスホネート投与の実態を把握することを目的として、日本小児内分泌学会会員を対象に全国疫学調査を行った。その結果、平成 22 年 1 月 1 日時点における我が国の非致死性 OI の有病率は少なくとも 10 万人当たり 2.56 人(95%信頼区間 2.32-2.80)であった。ビスホスホネート治療歴のある非致死性 OI の有病率は少なくとも 10 万人当たり 1.87 人(1.67-2.09)であり、症例全体の 73.4%(69.2-77.6)であった。

A. 研究目的

非致死性 OI の実態を把握する上で、疾患有病率を把握し、現行の治療について体系的に評価することが必須である。これまでに我が国で行われた OI の疫学調査は、城ら⁽¹⁾による骨系統疾患の罹患率に関する報告のみで有病率に関する報告はない。さらには非致死性 OI に対するビスホスホネート治療の実態調査は我が国のみならず他の国々においても報告されていない。本研の目的は骨形成不全症の我が国における有病率を算出し、現行の内科的治療であるビスホスホネート治療の実態を把握することである。

B. 研究方法

日本小児内分泌学会会員 1,158 人(716 施設)を対象に質問票による全国疫学調査(一次調査)を行った。質問票では、平成 22 年 1 月 1 日時点でフォローしている非致死性 OI の症例の数、Sillence 分類、ビスホスホネート治療歴の有無について回答してもらった。

C. 研究結果

会員の 57.3%(664/1,158)、会員勤務施設の 55.0%(394/716)から有効回答を得た。収集された非致死性 OI の総症例数は全体で 433 例、Sillence 分類による病

型別で I 型 252 例、III 型 106 例、IV 型 31 例、不明 44 例であった。ビスホスホネート治療症例数は、全体で 318 例、I 型 176 例、III 型 95 例、IV 型 27 例、不明 20 例であった。ビスホスホネート治療歴の割合は全体で 73.4%(95%信頼区間 69.2-77.6)%、I 型 69.8%(64.1-75.5)%、III 型 89.6(83.8-95.4)%、IV 型 87.1(83.8-95.4)%、不明 45.5(30.8-60.2)%であった。総務省統計局人口推計月報による我が国の 15 才未満の人口 16,918,000 人(平成 21 年 8 月 1 日時点)を考慮すると、定期的に小児科内分泌科医によるフォローが必要な非致死性 OI の有病率は少なくとも 10 万人当たり 2.56(95%信頼区間 2.32-2.80)人である。またビスホスホネート治療歴のある非致死性 OI の有病率は少なくとも 10 万人当たり 1.87(95%信頼区間 1.67-2.09)人であった。

D. 考察

今回の研究から、小児人口約 4 万人当たり少なくとも 1 人の割合で非致死性 OI 症例が存在することが判明した。これはオーストラリアやデンマークの有病率より有意に低い(表)。今回は小児内分泌科医への疫学調査のため、重症症例への偏りがみられたためと考える。実際本研究での I 型の比率 58.2%は、Sillence D Ⅰ⁽²⁾の

87.6%に比し低かった。重症度の人種差が影響している可能性は否定できないが、小児内分泌科医への定期的な受診を必要としない軽症症例を含めると骨形成不全症全体の有病率は約2-3万人当たり少なくとも1人の割合まで増加するものと推測する。

また、小児人口約5万人当たり少なくとも1人の割合でビスホスホネート治療を要する非致死性OI症例が存在することが判明した。OIに対して1990年代後半から試みられているビスホスホネート治療に関する疫学調査は我が国のみならず他の国々においても報告されていない。症例全体の73.4%という高い割合でビスホスホネート治療が行われているという事実が今回の調査から判明したため、今後はビスホスホネート治療の費用対効果について解析し、ビスホスホネート治療の治療適応を明確にすべきと考える。

E. 結論

平成22年1月1日時点における我が国の非致死性OIの有病率は少なくとも10万人当たり2.56(95%信頼区間 2.32-2.80)人であった。ビスホスホネート治療を要すると判断された非致死性OIの有病率は少なくとも10万人当たり1.87(95%信頼区間 1.67-2.09)人であった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

参考文献

- (1) 城良二ら「骨系統疾患の出生有病率に関する全国調査」平成11年度厚生科学研究費補助金研究報告書.
- (2) Wynne-Davies R and Gormley J. Clinical and genetic patterns in osteogenesis imperfecta. Clin Orthop Relat Res (1981) (159) pp. 26-35.
- (3) Silience D, *et al.* Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. J Med Genet (1979) vol. 16 (2) pp. 101-116.
- (4) Andersen PE and Hauge M. Congenital generalised bone dysplasias: a clinical, radiological, and epidemiological survey. J Med Genet (1989) vol. 26 (1) pp. 37-44.
- (5) Orioli IM, *et al.* The birth prevalence rates for the skeletal dysplasias. J Med Genet (1986) vol. 23 (4) pp. 328-32.

表 骨形成不全症の人口10万人当たりの罹患率、有病率の国別比較

調査国	イングランド ⁽²⁾	オーストラリア ⁽³⁾	デンマーク ⁽⁴⁾	南アメリカ ⁽⁵⁾	日本 ⁽¹⁾	日本(本研究)
調査期間	1964-1968		1970-1983	1978-1983	1995-1998	
罹患率	5.77 (0.00-12.3)		21.8 (12.7-31.0)	4.30 (2.12-6.46)	1.35 (1.06-1.65)	
調査年度		1976	1983			2010
有病率		3.87 (3.24-4.50)	10.6 (4.1-16.7)			2.58 (2.32-2.80)

4. 非致死性骨形成不全症患者から厚生労働行政および医療従事者への要望の調査

研究分担者 大関覚 獨協医科大学越谷病院整形外科 教授

研究要旨

本邦における骨形成不全症(osteogenesis imperfect 以下 OI)患者の厚生労働行政および医療従事者への要望を調査した。患者会である「特定非営利活動法人 骨形成不全症協会」(通称ネットワーク OI)を通じ、患者がパミドロン酸二ナトリウム 2-4 ヶ月毎点滴静注治療の保険収載を強く要望していることを確認した。

A. 研究目的

本邦における非致死性骨形成不全症の患者会の活動状況、患者のニーズ、患者から厚生労働行政および医療従事者への期待、要望を調査する。

酸二ナトリウム 2-4 ヶ月毎点滴静注治療の保険収載を強く要望している。

B. 研究方法

本邦における非致死性骨形成不全症の患者会である「特定非営利活動法人 骨形成不全症協会」(通称ネットワーク OI)に研究目的を説明し、協力を依頼した。

F. 健康危険情報

なし

C. 研究結果

1. 「特定非営利活動法人 骨形成不全症協会」(通称ネットワーク OI)の活動状況について参考資料1の結果を得た。
2. 患者のニーズ、患者から厚生労働行政および医療従事者への期待、要望について参考資料2の結果を得た。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

D. 考察

1. 本邦において非致死性骨形成不全症の患者会が活動していることが確認された。その活動内容は米国の非致死性骨形成不全症の患者会である骨形成不全症協会(OIF)とは異なっていた。すなわち、医療機関とネットワークを形成したうえで研究および行政への提言をおこなう、という活動ではなかった。
2. 患者がパミドロン酸二ナトリウム 2-4 ヶ月毎点滴静注治療の保険収載を強く要望していることを確認した。

E. 結論

本邦における非致死性骨形成不全症患者はパミドロン

通称：ネットワークO Iの
あゆみ
(団体経歴書)



骨形成不全症協会

特定非営利活動法人
骨形成不全症協会

特定非営利活動法人 骨形成不全症協会

(通称：ネットワークO I)

I. 設立の目的

骨形成不全症は、易骨折性(骨が弱いこと)を主な症状とし、青色強膜(白目の部分が青く透き通って見える)・歯牙形成不全・難聴などを伴う場合がある稀な骨の病気です。

これら症状の原因は、遺伝子により全身の結合組織(骨・軟骨・靭帯などを構成するコラーゲン)の働きが充分でない事によります。

従って骨折の回数が年齢により増減することがあっても治癒するものではなく、一律に定義できない多様性のある疾患です。違いにばかり目を向けず、広く骨形成不全症の情報・体験談を収集し、自らに適した選択が求められます。

この多様性を認め合った上で、より多くの骨形成不全症の情報・体験談を収集し、現在骨形成不全症のため困難に直面している仲間提供することにより、生活の質の向上と治療法の確立が図られることを願い、94年に当協会の前身となるネットワークO Iが設立されました。

その後、当事者や家族に限らず医療関係者や教育関係者など骨形成不全症と関わる多くの方たちの支援・助力を得て現在に至っています。

患者数が少なく、とかく埋もれがちな骨形成不全症に関する情報を立場(当事者、家族、医師、看護師など)に関わらず共有し、骨形成不全症に関する適切な情報の提供と治療法の確立や骨形成不全症者児の生活の質の向上に資することで、社会に貢献したいと願っています。

(当協会設立趣意書より抜粋)

II. 事業の種類

特定非営利活動促進法に規定する「保健、医療又は福祉の増進を図る活動」を行う。

(当協会定款第四条より抜粋)

III. 活動の内容

当法人は、上記「設立の目的」を達成するため、特定非営利活動に係る事業として次の事業を行う。

- (1) 障害者および骨形成不全症児者への相談および支援事業
- (2) 骨形成不全症に関するホームページの運営、会報および出版物の出版等による普及啓発事業
- (3) 骨形成不全症および骨形成不全症児者に関する調査・研究事業
- (4) 骨形成不全症および骨形成不全症児者に関する国際交流事業
- (5) 骨形成不全症に関する講演会・交流会などの開催事業
- (6) 前各号の目的を達成するために必要な事業

(当協会定款第五条より抜粋)