

201024102A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

致死性骨異形成症の診断と予後に
関する研究

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 澤井英明

平成23（2011）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

致死性骨異形成症の診断と予後に
関する研究

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 澤井英明

平成23（2011）年3月

厚生労働科学研究費補助金研究報告書目次

I. 総括研究報告

- 致死性骨異形成症の診断と予後に関する研究・・・・・・・・・・ 2
研究代表者 澤井英明（兵庫医科大学）

II. 分担研究報告

1. 全国調査による患者数等の疾患に関する基本的なデータの収集
・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 10
研究分担者 澤井英明、沼部博直、河井昌彦
2. 致死性骨異形成症の遺伝子診断に関する研究・・・・・・・・ 20
研究分担者 岡崎 伸
3. 致死性骨異形成症の遺伝子解析・・・・・・・・・・・・・・・・ 30
研究分担者 長谷川奉延
4. 窒息性胸郭異形成症の遺伝子診断・・・・・・・・・・・・ 32
研究分担者 緒方 勤
5. 致死性骨異形成症の類似疾患の遺伝子診断に関する研究・・ 37
研究分担者 池川志郎
6. 胎児超音波計測による長管骨長の基準値作成・・・・・・・・ 40
研究分担者 室月 淳、澤井英明、山田崇弘、堤誠司、佐藤秀平
篠塚憲男、高橋雄一郎、早川博生、夫 律子

7.	症例の収集と診断の支援システム構築	43
	研究分担者 室月 淳、澤井英明、山田崇弘、堤 誠司、 佐藤秀平、篠塚憲男、高橋雄一郎、早川博生、 夫 律子、岡本伸彦、鬼頭浩史、長谷川奉延、 河井昌彦、沼部博直、岡崎 伸、宮崎 治、緒方 勤、 池川志郎	
	研究協力者 西村 玄	
8.	胎児CTの実施のための撮影基準の作成	46
	研究分担者 宮崎 治、澤井英明、室月 淳	

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

..... 49

IV. 研究成果の刊行物・別冊

..... 55

I. 総括研究報告

致死性骨異形成症の診断と予後に関する研究

研究代表者 澤井英明 兵庫医科大学産科婦人科准教授

研究要旨

致死性骨異形成症 thanatophoric dysplasia は稀な先天性骨系統疾患で、2～5人/10 万分娩程度とされる。しかし日本では正確な統計はなく、全国的な症例数の概略も不明である。またその名称の通り周産期致死性とされているが、学会等での報告によると長期の生存例が散見される。

そこで本研究事業の今年度の最重点項目として、全国の産科、小児科、整形外科のうち骨系統疾患の診断や母児の管理が可能と考えられる施設を対象に、全国調査（1次調査）として症例数とその予後についての概要の調査を実施した。産科 108 施設、小児科 173 施設、整形外科 101 施設から回答を得て、過去 5 年間に 65 症例が報告された。そしてそのうち周産期死亡を起こしたものは 27 例（54%）で、致死性という名称にもかかわらず、ほぼ半数は致死性ではなかった。出生直後からの適切な呼吸管理を実施すれば、半数近くが周産期死亡を起こさず、生存することが判明した。しかも 1 年以上の生存も 15 例と生産児（総数 47 例）の 32% に達した。また致死性骨異形成症という名称については、産科と小児科では 4 割以上の医師が、不適切であると回答しており、今回の調査結果と合わせて、現状を反映しない疾患名の再検討の必要性を示唆した。

また今年度は次の研究を実施中である。1) 胎児骨格異常の早期診断に必要な超音波検査の四肢長幹骨の正常値の日本人データは大腿骨と上腕骨しかないため、すべての四肢長幹骨について標準値作成プロジェクトを開始し、データ集積中である。2) 胎児診断として 3 次元胎児ヘリカル CT は有用であるが、本法は胎児被爆、撮影条件、確定診断で重視すべき所見など、未解決の問題が山積している。放射線科医と技師で胎児 CT サブグループを結成し、撮影条件や症例数などの全国調査を実施中である。3) 本疾患は FGFR3 遺伝子の突然変異による疾患で、遺伝子診断により確定診断できる。国内で遺伝子診断のできる体制の整備を行っている。4) 胎児骨系統疾患に詳しい専門医のグループ「胎児骨系統疾患フォーラム」を基盤として、これまでの症例検討のまとめを作成すると同時に、胎児診断の基準を作成している。またウェブ上の症例診断支援システムを作成し効率的な疾患の診断を行い、臨床医を支援するシステムを構築中である。5) 致死性骨異形成症についてのホームページを開設し、成果の社会還元を行っている。

研究分担者氏名 所属機関名及び所属機関における職名

室月 淳 宮城県立こども病院産科・部長

山田崇弘 北海道大学病院産科・助教

堤 誠司 山形大学医学部産科婦人科・助教

佐藤秀平 青森県立中央病院総合周産期母子医療センター産科・センター長

篠塚憲男 胎児医学研究所臨床研究・代表

夫 律子 クリフム夫律子マタニティクリニック・院長

高橋雄一郎 独立行政法人国立病院機構長良医療センター産科・医長

早川博生 春日井市民病院産婦人科・部長

長谷川奉延 慶応義塾大学医学部小児科学・准教授

河井昌彦 京都大学医学部附属病院小児科・准教授

沼部博直 京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻医療倫理学・准教授

岡崎 伸 大阪市立総合医療センター小児神経内科・医長

岡本伸彦 大阪府立母子保健総合医療センター遺伝診療科・科長

鬼頭浩史 名古屋大学医学部附属病院整形外科・講師

宮崎 治 国立成育医療研究センター放射線診療部・医長

緒方 勤 国立成育医療研究センター研究所小児思春期発育研究部臨床・分子遺伝学・部長

池川志郎 理化学研究所ゲノム医科学研究センター・チームリーダー

A. 研究目的

致死性骨異形成症 thanatophoric dysplasia: TD は線維芽細胞増殖因子受容体 3 (Fibroblast growth factor receptor 3: FGFR3) 遺伝子変異によって生じる先天性骨系統疾患で、胎児は出生後

早期に死亡するとされている。周産期致死性とされる骨系統疾患ではもっとも頻度が高いとされているが、日本では実際の患者数や出生頻度は不明である。また、その名称にもかかわらず実際には長期生存例の症例報告も散見される。

(1) 全国調査による患者数等の疾患に関する基本的なデータの収集:

全国の医療機関の産科、小児科、整形外科のうち骨系統疾患の管理が可能と考えられる施設を対象に、全国調査(1次調査)として症例数とその予後についての概要の調査を実施し、患者数、周産期死亡率や出生後の児の生存の状況、そして長期生存の可能性を把握することを今年度の主たる目的とした。また実情と異なる可能性のあるその致死性骨異形成症という疾患名についての妥当性についての意見も聴取した。

致死性骨異形成症の分娩形式を決定するための正確な出生前診断の手法の確立と新生児管理に重要な予後の実際の情報が重要であることから、本年度には次のような研究も開始している。

(2) インターネット利用による胎児の骨系統疾患を診断支援するための症例検討システムの構築:

セキュリティの充実したウェブ閲覧型システムを構築して臨床医の診断の支援を行う。

(3) 過去の症例検討のとりまとめ:

胎児骨系統疾患に詳しい各領域横断的専門医のグループ「胎児骨系統疾患フォーラム」でメールによる検討を行った骨系統疾患症例の整理と分析を行い、診断の指針の作成に役立つようにとりまとめる。

(4) 妊娠期間中の胎児の診断指針の作成:

致死性骨異形成症の診断は出生後については、レントゲン所見と遺伝子診断による診断がほぼ確立している。したがって妊娠期間中に判明した骨格異常の胎児診断としてどのような所見に注目してどのような検査を行うべきかという指針の作成を行うために下記の事業を行う。

(ア) 超音波検査：正常の胎児の四肢長幹骨の標準値作成プロジェクトを行って、日本人での標準値を得る。

(イ) 胎児CT：全国調査を行って、胎児CTの症例数の把握と、標準的な撮影方法と見方の指針の作成を行う。

(ウ) 遺伝子診断：遺伝子診断により確定診断をできる体制づくりを支援する。

(5) 地域診断支援システムの構築：日本全国を一定地域ごとに分担して胎児骨系統疾患の妊娠例に遭遇した産婦人科医から相談を受けられるような体制づくりを行い、臨床医療に成果を還元する。

(6) 臨床医への情報提供：

所定の研究報告書を作成するのみならず、胎児骨系統疾患をまとめた書物を発刊して、臨床医に情報提供を行う。

(7) 社会への還元：

公開シンポジウムの開催や致死性骨異形成症についてホームページによる情報発信を行って成果を社会に還元する。

B. 研究方法

(1) 全国調査による患者数等の疾患に関する基本的なデータの収集：

骨系統疾患の診断、児や母の管理が可能と考えられる施設として、総合周産期母子センターと地域周産期母子センター、大学病院の産科 381 施設、小児科 394 施設、整形外科 381 施設を対象にアンケート調査を行った。産科に対しては人工妊娠中絶を含めて、周産期の死産や生産の患児の状況を調査した。小児科に対しては出生児の予後の調査を重視して、出生直後の呼吸管理を中心とした介入的な処置により、その後の生命予後が改善されるかどうかを検討するために、より詳細な記録をとることとした。そして小児科については1年以上の長期生存例を経験している医師についてはインタビュー調査のための2次調査の依頼を行った。また整形外科については、本疾患が整形外科的管

理を必要とするまで成長するかどうかを調査した。

(2) (3) (5) (6) (7) 詳細はC. 研究結果に記載した。

(4) 妊娠期間中の胎児の診断指針の作成：

(ア) 超音波検査：正常の胎児の四肢長幹骨の標準値作成プロジェクトとして研究分担者の産科医の所属する施設が中心となって、超音波検査の際に胎児の大腿骨、脛骨・腓骨、上腕骨、橈骨・尺骨の測定を行い、標準値を算出する。

(イ) 胎児CT：全国調査として胎児CTの撮影経験のある3施設の放射線科医・技師を中心に胎児CTサブグループを結成し、撮影条件の調査用紙を作成し、全国の施設でこれまで胎児CTの学会報告のある施設に対して、症例数の把握と撮影条件の調査を行う。

(ウ) 遺伝子診断：関西と関東に各1施設の遺伝子診断が実施可能な施設を整備する。

(倫理面への配慮)

本研究においては、全体の研究計画について、研究代表者の所属する兵庫医科大学において倫理委員会の承認を得ている。また個別の研究分担者が行う研究については、診断指針の作成など全体の研究計画に承認されたことで十分と見なされる研究を除いて、各施設において倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

全体像を図1に示す。

(1) 全国調査による患者数等の疾患に関する基本的なデータの収集 (図2)：

全国調査を実施した施設のうち、産科 108 施設 (回収率 28.3%)、小児科 173 施設 (回収率 43.9%)、整形外科 101 施設 (回収率 26.5%) から回答を得た。過去5年間 (2005.4~2010.9) の間に全症例数 72 例が報告され、内訳は産科 46 例、小児科 24 例、整形外科 2 例であった。うち重複 (同じ症例が複数科から報告) が 7 例あることを確認

したため、実数としては65例であった。致死性骨異形成症は産科では骨系統疾患全体の中で最も頻度が高く、2番目の骨形成不全症の22例の2倍以上であった。また小児科においては2番目であったが、骨形成不全症2型の30例にほぼ並ぶ頻度であった。また小児科からは1年以上の生存例を経験している9施設からインタビュー調査に同意するとの回答を得たため、次年度に2次調査として実施予定とした。

致死性骨異形成症の全症例65例(重複を除く独立した患者数)の亜分類は1型が38例、2型が8例、不明が19例(1型:2型=5:1)で従来の報告と同じく1型が多い。性別については男児23例、女児35例、不明7例であった。遺伝子診断を実施されていたのは12例あり、9例でFGFR3遺伝子変異が検出されていた。また診断された時期については、55例は妊娠期間中に診断されていたが、10例は出生後の診断であった。

妊娠期間中のどの時期に診断されたかについては、妊娠初期(15例)、中期(23例)、後期(15例)に分散していた(不明2例)。妊娠の転帰(死産と生産)の週数も、妊娠29週以降で41週まで広い範囲に分布しており、特定の時期に集中していなかった。妊娠期間中に実施された検査とその所見としては、判明している46例の全例で超音波検査が実施されており、胎児CTも13例(28%)で実施されていた。検出された所見としては全例で四肢短縮が指摘されている。次いで胸郭低形成(90%)と大腿骨弯曲(65%)、巨大頭蓋(56%)、羊水過多(43%)が多く報告されている所見である。分娩形式は判明しているものについては、死産の3例は全例経膈分娩であったが、生産の28例では帝王切開が11例あり、約40%が帝王切開で出生していた。

全症例65例のうち、児が娩出後に実施された検査としては単純レントゲンが46例(71%)で実施されており、他には遺伝子検査(12%)があり、その他CTとMRIなどもあった。これらによる検査所見と

しては妊娠中の超音波検査と同様に四肢短縮(92%)、胸郭低形成(80%)とそれによる呼吸障害(65%)、大腿骨弯曲(69%)などがよく見られる所見であった。

妊娠の転帰で生産と報告された47例のうち、現在も生存しているのは16例(21%)であった。死亡の原因としては67%が呼吸不全で最も多かった。またこの生産47例のうち24例(51%)が周産期死亡に該当する出生後1週間以内に死亡しており、しかも死亡例はすべてが2日以内に死亡していた。そしてこの周産期死亡を超えて生存していた23例はすべてが最低60日以上(1年以上も15例で、うち10年以上も2例)も生存していた。しかもこの23例すべてが呼吸管理を実施されており、出生児は呼吸管理を実施すれば、61%が最低60日以上生存していることになる。反対に呼吸管理をしていないと全例が生後2日以内に死亡していた。

致死性骨異形成症という疾患名については産科医の43%、小児科医の45%が不適切と回答しており、重症骨異形成症などの名称が望ましいとしていた。

(2) インターネット利用による胎児の骨系統疾患を診断支援するための症例検討システムの構築:

システムは兵庫医科大学の協力により同大学にサーバーを設置して、運営することとし、システムの構築をすでに完了して、試行中である。今年度中にはウェブ上に匿名化して症例の経過と画像をアップして、専門家グループで討議して診断を支援するシステムが運用開始できる予定である。

(3) 過去の症例検討のとりまとめ:

上記のウェブ上のシステム構築までの段階で全国の症例を検討した2,000通以上のメールの内容の解析と症例(108症例以上)の分析を行っている。

(4) 妊娠期間中の胎児の診断指針の作成:

(ア) 超音波検査については胎児の四肢長幹骨の標準値作成のためのデータ100症例以上の収集を目的として、宮城県立こども病院を中心に15施

設ほどもで実施中（予定を含む）である。現時点では臨床研究としての倫理審査を申請中からすでに実施中の施設もあるが完了は来年度になる予定。

（イ）胎児CTについては全国で胎児CTを実施している施設17施設を対象に、詳細な胎児CTの撮影条件とこれまでの撮影対象疾患を調査している（9施設からデータ回収済み）。現在データを解析中である。

（ウ）遺伝子診断は慶応大学と大阪市立総合医療センターにてFGFR3遺伝子診断が実施できるような体制を構築した。

（5）地域診断支援システムの構築：

研究班の研究分担者の属する施設を中心に、北海道、東北、東京、神奈川、東海、近畿、中国、四国においてほぼ中心的なセンター施設を選定した。九州地区を選定中であり、全国を網羅できる体制を今年度中に構築する予定である。

（6）臨床医への情報提供：

研究班でホームページ www.thanatophoric.com を作成し骨系統疾患の情報を提供し、診断や治療に取り組む産科医や小児科医などからの問い合わせを受け付ける体制を作った。すでに地域の病院

（産科）から1件の問い合わせがあり、上記の地域診断支援システム（予定）に紹介して対応した。また12月12日（日）に本研究班会議と共催して、これらの医師を対象に第3回胎児骨系統疾患フォーラムを開催し、致死性骨異形成症を含めた胎児骨系統疾患の新生児管理について集中的な情報提供と討議を行った。

（7）社会への還元：

上記ホームページに患者家族向けの情報を提供している。また上記の第3回胎児骨系統疾患フォーラムにて一般参加者も対象とした公開講演会を開催した。

D. 考察

（1）全国調査による患者数等の疾患に関する基本的なデータの収集：

過去5年間で65例の致死性骨異形成症の症例を確認した。これらは欧米で報告されている頻度1/20,000～50,000とすると、日本では年間50～200例程度となり、5年間で250～1000例程度となる。研究班で把握した数値の5年間で65例は、調査の回答率と流産や死産では調査対象施設からはずれる可能性が高いことを考慮すると、日本でも同様の頻度であると推定できる。

また産科で診断される周産期死亡を起こしやすい重症の胎児骨系統疾患としては、骨形成不全症Ⅱ型の倍以上の頻度であり、一般的な認識以上に多いと考える。

診断基準の作成に重要な妊娠中の診断に寄与する所見としては、四肢短縮、大腿骨弯曲、胸郭低形成、羊水過多と巨大頭蓋が主たる所見である。大腿骨弯曲は四肢短縮の影響であり、胸郭低形成は胎児の嚥下障害を引き起こして、羊水過多になると考えられるので、事実上は四肢短縮、胸郭低形成と巨大頭蓋が妊娠中の胎児の致死性骨異形成症を診断する3つの主たる所見と言える。

致死性骨異形成症はその名の示すとおり、周産期致死と考えられており、本調査の結果では出生後に呼吸管理をしていない症例は全例が2日以内に死亡していた。しかし、出生直後に呼吸管理を行えば、ほぼ半数（23例/47例）が周産期死亡を起こさずに1週間以上生存し、しかもそれらの23例すべてが最低60日以上（1年以上も15例、うち10年以上も2例）も生存していた。これは非常に驚くべき数値であり、この疾患名が適切かどうかとも問われる状況である。それはこの疾患名についての調査で、産科医や小児科医のほぼ半数が致死性骨異形成症という名称が適切ではないと回答していることや、本研究版のホームページに寄せられた患者家族からのメールでも、この疾患名について心を痛めているという意見があり、今後は疾患名の改訂の必要性も検討する必要があると考える。

（2）～（6）現在研究途上であり、それぞれ

の目的を達するために継続して行く予定である。

E. 結論

日本で初めての致死性骨異形成症の全国調査を行い、過去5年間で65例のケースを確認した。その疾患名にもかかわらず、出生後の適切な呼吸管理を行うことで、長期生存が可能であることが判明し、出生直後の呼吸管理の実施の有無が生命予後に大きく影響することが判明した。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

室月淳：四肢骨格の超音波像—四肢長管骨が短いときに何を疑うか。臨床婦人科産科 2010. 64:612-617.

Nakashima Y, Haga N, Kitoh H, Kamizono J, Tozawa K, Katagiri T, Susami T, Fukushi J, Iwamoto Y. Deformity of the great toe in fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Orthop Sci* 2010. 15:804-809.

Dai J, Kim OH, Cho TJ, Schmidt-Rimpler M, Tonoki H, Takikawa K, Haga N, Miyoshi K, Kitoh H, Yoo WJ, Choi IH, Song HR, Jin DK, Kim HT, Kamasaki H, Bianchi P, Grigelioniene G, Nampoothiri S, Minagawa M, Miyagawa S, Fukao T, Marcelis C, Jansweijer MCE, Hennekam RCM, Bedeschi F, Mustonen A, Jiang Q, Ohashi H, Furuichi T, Unger S, Zabel B, Lausch E, Superti-Furga A, Nishimura N, Ikegawa S. Novel and recurrent TRPV4 mutations and their association with distinct phenotypes within the TRPV4 dysplasia family. *J Med Genet* 2010. 47:704-709.

Nishimura G, Dai J, Lausch E, Unger S, Megarbané A, Kitoh H, OH Kim, Cho TJ, Bedeschi F, Benedicenti F, Mendoza-Londono R, Silengo M, Schmidt-Rimpler M, Spranger J, Zabel B, Ikegawa S, Superti-Furga A. Spondylo-epiphyseal dysplasia, Maroteaux type (pseudo-Morquio syndrome type 2) and parastremmatic dysplasia are caused by TRPV4 mutations. *Am J Med Genet*. 2010. 152A:1443-1449.

Nishimura G, Dai J, Lausch E, Unger S, Megarban A, Kitoh H, Kim OH, Cho TJ, Bedeschi F, Benedicenti F, Mendoza-Londono R, Silengo M, Schmidt-Rimpler M, Spranger J, Zabel B, Ikegawa S, Superti-Furga A. Spondylo-epiphyseal dysplasia, Maroteaux type (pseudo-Morquio syndrome type 2), and parastremmatic dysplasia are caused by TRPV4 mutations. *Am J Med Genet A*. 2010. 152A:1443-1449.

Smits P, Bolton AD, Funari V, Hong M, Boyden ED, Lu L, Manning DK, Dwyer ND, Moran JL, Prysak M, Merriman B, Nelson SF, Bonaf L, Superti-Furga A, Ikegawa S, Krakow D, Cohn DH, Kirchhausen T, Warman ML, Beier DR. Lethal skeletal dysplasia in mice and humans lacking the golgin GMAP-210. *N Engl J Med*. 2010. 362:206-216,.

Dai J, Kim OH, Cho TJ, Schmidt-Rimpler M, Tonoki H, Takikawa K, Haga N, Miyoshi K, Kitoh H, Yoo WJ, Choi IH, Song HR, Jin DK, Kim HT, Kamasaki H, Bianchi P, Grigelioniene G, Nampoothiri S, Minagawa M, Miyagawa S, Fukao T, Marcelis C, Jansweijer MCE, Hennekam RCM, Bedeschi F, Mustonen A, Jiang Q, Ohashi H, Furuichi T, Unger S, Zabel B, Lausch E, Superti-Furga A, Nishimura G, Ikegawa S. Novel and recurrent

TRPV4 mutations and their association with distinct phenotypes within the TRPV4 dysplasia family. *J Med Genet.* 2010. 47:704-709.

Yamada T, Nishimura G, Nishida K, Sawai H, Omatsu T, Kimura T, Nishihara H, Shono R, Shimada S, Morikawa M, Mizushima M, Yamada T, Cho K, Tanaka S, Shirato H, Minakami H. *J Obstet Gynaecol Res.* Prenatal diagnosis of short-rib polydactyly syndrome type 3 (Verma-Naumoff type) by three-dimensional helical computed tomography. 2010 .

Furuichi T, Dai J, Cho TJ, Sakazume S, Ikema M, Matsui Y, Baynam G, Nagai T, Miyake N, Matsumoto N, Ohashi H, Unger S, Superti-Furga A, Kim OH, Nishimura G, Ikegawa S. CANT1 mutation is also responsible for Desbuquois dysplasia, type 2 and Kim variant. *J Med Genet.* 2010.

Wada R, Sawai H, Nishimura G, Isono K, Minagawa K, Takenobu T, Harada K, Tanaka H, Ishikura R, Komori S. Prenatal diagnosis of Kniest dysplasia with three-dimensional helical computed tomography. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011 Jan 20. [Epub ahead of print]

Watanabe A, Karasugi T, Sawai H, Naing BT, Ikegawa S, Orimo H, Shimada T. Prevalence of c.1559delT in ALPL, a common mutation resulting in the perinatal (lethal) form of hypophosphatasia in Japanese and effects of the mutation on heterozygous carriers. *J Hum Genet.* 2011 Feb;56(2):166-8. Epub 2010 Dec 23.

2. 学会発表

1) 河井昌彦 骨系統疾患の新生児管理について～致死性骨異形成症の新生児管理. 第3回胎児骨

系統疾患フォーラム 2010.12.12 大阪

2) 須藤章 骨系統疾患の新生児管理について～在宅人工呼吸管理を行っている骨系統疾患2例(軟骨低発生症、屈曲肢異形成症)の経験 第3

回胎児骨系統疾患フォーラム 2010.12.12 大阪

3) 矢田有里、澤井英明、和田龍、田中宏幸、武信尚史、伊藤善啓、原田佳世子、池田ゆうき 出生前に胎児ヘリカルCTで診断し出生後に遺伝子変異を確認したII型コラーゲン異常症 近畿産科婦人科学会 2010.11.7 京都

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

全国調査による患者数等の疾患に関する基本的な
データの収集

研究分担者	澤井英明	兵庫医科大学（研究代表者）
	沼部博直	京都大学
	河井昌彦	京都大学
研究協力者	岡 要	京都大学

研究要旨

致死性骨異形成症は四肢短縮・著明な胸郭低形成による呼吸障害・大腿骨彎曲(I型)・クローバー葉様頭蓋(II型)を主徴とする先天性の骨系統疾患であり、米国の報告では出生1万あたりの有病率は0.21～0.30である。1967年に“Thanatophoric(ギリシャ語で致死性を示す)”という表現を用いて初例が報告されて以来、患者は胸郭低形成による呼吸障害のため死産もしくは生後間もなく死亡するものと考えられてきた。これまで日本においては出生前から予後に及ぶ詳細な調査は行われておらず、本疾患についての情報は十分ではない。また近年では新生児呼吸管理の技術の進歩に伴い、長期生存の患者がしばしば報告され、「“致死性”骨異形成症」という疾患名称の妥当性について指摘されている。これらの背景から、全国質問紙調査により日本における致死性骨異形成症の概要と長期生存者の把握、また本疾患の医療に携わる臨床医が「致死性骨異形成症」という疾患名称についてどのように感じているか、臨床現場の意見を明らかにすることを本研究の目的とした。

全国の大学病院・総合周産期医療センター・地域周産期医療センター・こども病院の産科(381施設)、小児科(394施設)、整形外科(381施設)の医師を対象に質問紙調査を実施した。患者調査は単純集計・クロス集計を、疾患名称に関する意見は帰納的分析を行った。

2005年4月から2010年9月までに施設で診療した患者報告数は産科53例、小児科30例、整形外科2例であった。患者情報は73例が得られた。妊娠の転帰は母体保護法による人工妊娠中絶15例、死産4例、生産51例、不明3例であった。生産51例のうち27例は2日以内に死亡し、周産期死亡は56%であった。呼吸管理実施例24例中14例は1年以上の生存であり、積極的呼吸管理には至らなかった25例は全例2日以内の死亡であった。疾患名称についての調査では産科・小児科では「妥当ではない」という回答の割合が41%、45%と高く、整形外科では「わからない」という回答が55%で半数を超えた。

本調査により致死性骨異形成症の出生前から予後に及ぶ情報が得られた。これらの情報は患者家族と医療者の話し合いの場において役立つことが期待される。疾患名称の妥当性の調査では、①医師の重篤性の捉え方による“致死性”の解釈の違い ②医師が感じる「伝

えにくさ」と「伝えやすさ」の両側面 ③患者家族に対する心理的な影響と配慮の必要性 ④ 周囲への影響 ⑤疾患名称変更に伴う問題 ⑥患者家族の視点の必要性 が明らかとなった。呼吸管理実施例では 10 年や 23 年という長期生存例もあり、今回の調査から得られた意見を踏まえ、“致死性”という用語を含まない疾患名称への変更も視野に入れた議論が今後、必要となるであろう。

A. 研究目的

致死性骨異形成症 I 型/II 型 (Thanatophoric dysplasia I / II) は Fibroblast Growth Factor Receptor 3 (FGFR3) 遺伝子の点突然変異により発症し、四肢短縮・著明な胸郭低形成による呼吸障害・大腿骨彎曲 (I 型)・クローバー葉様頭蓋 (II 型) を主徴とする先天性の骨系統疾患である¹⁾。1967 年 Maroteaux らにより、生後数時間で死亡する四肢短縮症・小人症の一病型に対して、独立した疾患として“Thanatophoric (ギリシャ語で致死性を示す)”という表現を用いて最初に報告された²⁾。その報告以来、本疾患患者は胸郭低形成による呼吸障害のため死産もしくは生後間もなく死亡するものと考えられてきた³⁾⁴⁾⁵⁾。米国の調査では流産や死産を含む出生 1 万あたりの有病率は 0.21～0.30 と報告されている⁶⁾

日本におけるこれまでの調査では、出生 1 万に対する出生有病率は 0.029 と報告されている⁷⁾が、産科で流産や死産となった患者数は反映されていない。また出生前から予後に及ぶ詳細な調査は行われておらず、本疾患についての情報は十分ではない。

出生後の予後に関する詳細な情報がないにもかかわらず、現在も周産期致死と考えられているが、近年、新生児呼吸管理の技術の進歩に伴い、長期生存の患者がしばしば報告されている⁸⁾⁹⁾。それらの報告においては、“treatment decisions cannot be made based on etiologic diagnosis alone” , “What determines that a disorder lethal?” など、「“致死性”骨異形成症」という疾患名の妥当性も指摘されており、また長期生存が可能ならば“致死性”という言葉は疾患名称に入れることに

対しては抵抗があるという専門家からの意見もある。疾患名称の変更については、これまでに「精神分裂病」について、医学的実体を十分に反映しておらず、スティグマを強化していたことなどを理由に変更の必要性が検討され「統合失調症」へと変更された経緯がある¹⁰⁾。

このような現状から日本における致死性骨異形成症の概要と長期生存者の把握は本医療にとって有用な情報となることが期待される。また致死性骨異形成症という疾患名称の妥当性についての調査は国内外で行われておらず、臨床医の意見をすることは重要である。

なお本研究は平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金による難治性疾患克服研究事業「致死性骨異形成症の診断と予後に関する研究」班の分担研究である致死性骨異形成症の現状ならびに疾患名称の検討に関する調査・研究の一部として資金を得て行った。

全国質問紙調査により致死性骨異形成症の概要 (患者数・生存時間・臨床所見等) を明らかにすること、また本疾患の医療に携わる産科・小児科・整形外科の臨床医が「致死性骨異形成症」という疾患名称についてどのように感じているか診療現場の意見を明らかにすることを本研究の目的とした。本研究で収集される情報は、本疾患の周産期における遺伝カウンセリングを行う上でも有用な情報として活用することが期待できる。

B. 研究方法

1. 対象施設

全国の大学病院 / 総合周産期医療センター / 地域周産期医療センター / こども病院 ■産科

(381 施設) ■小児科(394 施設) ■整形外科(381 施設)を対象に実施した。

致死性骨異形成症は難治性疾患であり、患者は本疾患に対する専門性が高い病院で加療されていると考えられる。本疾患は早期では産科の胎児超音波検診の際に罹患を疑われる。地域の産科施設で胎児の四肢短縮が発見された場合には、確定診断や児・妊婦の周産期管理のため、そのほとんどが骨系統疾患の診療経験があり、新生児医療が可能である NICU が併設された病院へ紹介になると考え、上記の施設を選定した。診療科は産科、小児科、整形外科を調査対象に選定した。

2. データ収集項目

1) 2005年4月～2010年9月まで(5年6ヶ月間)に施設で診療した患者数

2) 致死性骨異形成症の患者情報〔基本属性、生存時間、臨床的事項(在胎期間、出生前後に実施した検査、臨床所見、合併症、呼吸管理法、経時的身体測定値など)〕

3) “致死性骨異形成症”という疾患名称に対する産科・小児科・整形外科の臨床医の意見

3. 調査の概要

1) 症例報告の文献⁸⁾⁹⁾¹¹⁾や、「致死性骨形成症の診断と予後に関する研究」班に属する本疾患専門家の意見をもとに調査用紙を作成した。

2) 調査用紙①～⑤〔①調査依頼状 ②患者数調査票 ③患者情報(臨床的事項)調査票 ④インタビュー調査〔長期生存者診療施設に対するインタビュー調査〕依頼票 ⑤インタビュー調査同意書を2010年9月22日に送付し、12月初旬に再依頼状を送付のうえ、2010年12月31日を締め切りとした。難治性疾患克服研究事業研究班として第二次調査(インタビュー調査)を今後実施予定のため④⑤の用紙を同封したが、本研究には含まない。

3) 疾患名称についての調査は、「“致死性”骨異形成症という疾患名称についてどのように思われますか」という質問項目に対し、「妥当である」「妥当ではない」「わからない」「その他」の選択肢を

設け、その理由を自由記載とした。全国調査は本疾患患者の受診が予想される施設を対象としているため、本疾患の医療に携わる医師からの意見が得られる機会と考え、上記の質問項目を調査票に併記し、全国調査に回答する医師から意見を得た

4. データ分析

1) 患者情報の解析：単純集計、クロス集計、グラフ表示を用いて解析した。

2) 自由記載の帰納的分析：

①記載内容の語彙を変えないよう、1文に1つの意味が含まれるものを記録単位とした。

②記録単位を意味内容の類似性により分類、抽象化し、それらを示す適切な用語へと置き換え、サブカテゴリー、さらに上位のカテゴリーを構成した。

③質問に対する「その他」の意見は、個別性が高くカテゴリーとして集約されなかったため、回答者の記載の要約を結果とした。

①から③については妥当性を確保するため、内容分析の経験のある博士後期課程の学生1名と質的研究に造詣の深い教員1名の協力を得て、検討を重ねながら分析を行った。

5. 倫理的配慮

本研究は、京都大学大学院医学研究科・医学部及び医学部附属病院 医の倫理委員会の承認(承認番号 E963)を得て行った。

C. 研究結果

1. 回収率

2010年11月20日時点での回収率を以下に示す。3科全体の回収率は37.0%であった。

■産科 381 施設送付 127 施設回答
回収率 33.2%

■小児科 394 施設送付 186 施設回答
回収率 47.2%

■整形外科 381 施設送付 115 施設回答
回収率 30.2%

2. 患者数

2005年4月～2010年9月まで(5年6ヶ月間)の診療科別施設診療患者数を以下に示す。

■産科：53例 ■小児科：30例 ■整形外科：2例 (調査票分析による重複率：8.8%)

3. 患者情報[臨床的事項]調査の結果

患者情報[臨床的事項]調査では小児科25例、産科53例、整形外科2例の合計80例が得られた。生年、性別、アプガースコア、生存時間で重複例7例を抽出し、これらを除いた合計73例で解析を行った。その結果の一部をここに示す。

73例の性別は男性27例、女性38例、不明8例であった。致死性骨異形成症の病型^{註1}はI型43例、II型8例、型不明22例であった。73例の妊娠の転帰は、母体保護法^{註2}による人工妊娠中絶15例、死産4例、生産51例、不明3例であった。生産51例についての生存曲線を図1に示す。27例が2日以内の死亡であり、周産期死亡は56%であった。周産期以降(生後7日以降)の生存が24例あり、10年や23年という長期生存例の報告もあった。

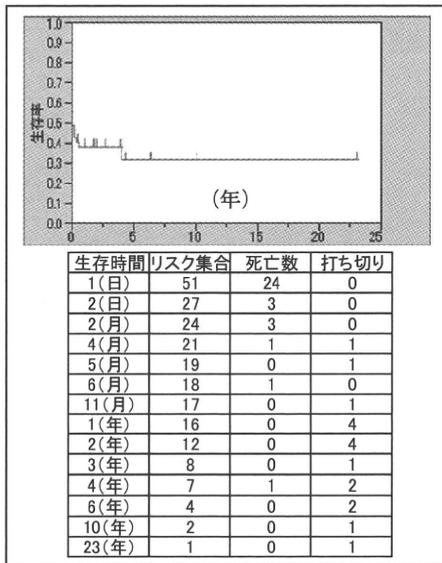


図1：生産児(N=51)の生存曲線

註1 致死性骨異形成症はI型とII型に分類され、I型は大腿骨彎曲、著明な四肢長管骨の短縮、II型はクローバー葉様頭蓋、比較的にまっすぐな大腿骨を特徴とする。

註2 不妊手術及び人工妊娠中絶に関する事項を定めること等により、母性の生命健康を保護することを目的とする法律。母体保護法の適応となる人工妊娠中絶は妊娠22週未満と制定されている。

調査時点での死亡例(N=33)の死因は呼吸不全23例、心不全2例、イレウス・急性呼吸窮迫症候群1例、未回答7例であった。未回答7例においては6例に臨床所見として胸郭低形成、呼吸障害が認められ、7例とも2日以内の死亡であった。

本疾患患者は妊娠中に罹患を疑われることが多いが、22週未満診断例は19例あり、そのうち15例が母体保護法による人工妊娠中絶であった。22週以降の妊娠中の診断(疑い含む)は43例、出生後の診断は11例であった。遺伝学的検査は出生前に4例、出生後に7例実施されており、その結果は表1に示す通りである。生産児の分娩様式(産科のみ回答：

表1：遺伝学的検査の結果

遺伝子変異	N
c.742C>T p.Arg248Cys	3
c.1118A>G p.Tyr373Cys	3
c.1948A>G p.Lys650Glu	1
TD I型FGFR3の点変異	1
変異見つからず	2
結果不明	1

科のみ回答：N=31)では12例が帝王切開であり、適応理由は児頭骨盤不均衡(6例)や骨盤位(5例)の他、母の精神状態(罹患児の受け入れが出来ない)を理由とする例もあった。生産児51例(1例は所見不明のため50例で解析)の出生後の臨床所見を図2に示す。四肢短縮を全例に認め、胸郭低形成を90%、大腿骨彎曲を78%、前額部突出を70%に認めた。呼吸障害も高頻度(84%)に認めたが、生産児(N=51)のうち呼吸管理実施例24例中14例は1年以上の生存であり、その呼吸管理は気管切開7例、挿管6例、何らかの人工呼吸管理実施(詳細不明)1例であった。人工呼吸器についてはBiPAP(2相性陽圧呼吸)、DPAP(変換式陽圧呼吸)、

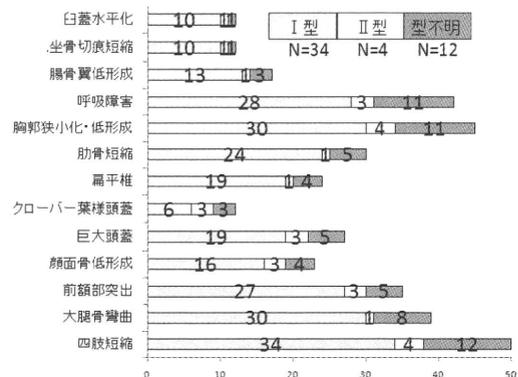


図2：出生後所見

SIMV（同調式間欠的強制換気）、HF0（高頻度振動換気）などであった。積極的な呼吸管理に至らなかった例[蘇生なし、もしくは口元酸素投与のみ] 25例は全例2日以内に死亡していた。気管切開施行例は生後2か月～1年以内に切開術を施行されていた。家族の患児への愛着形成や受容が出来ずに、気管切開術施行に際して家族の同意を得るのに苦慮した例や、気管切開について家族の同意が得られないため挿管管理を続けている例も存在した。調査票回収の時点で生存の患者17例のうち、9例が入院管理、5例が在宅管理、3例が他施設転出であった。継続入院や施設転出のなかには、家族が患者の在宅受け入れが出来ていないためという理由も存在した。

4. 疾患名称について

疾患名称についてどのように感じているか、各科の回答の結果を図3に示す。回答数は産科110

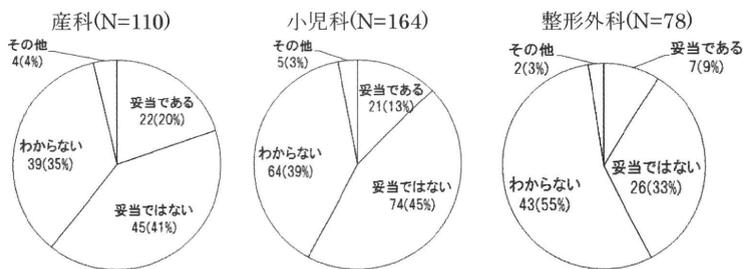


図3：疾患名称の妥当性について各科の回答

件、小児科164件、整形外科78件であった。産科、小児科では“致死性”骨異形成症という疾患名称について「妥当ではない」という回答の割合が41%、45%と高く、整形外科は「わからない」という回答が55%で半数を超えた。3科を比較すると、産科は他科に比べ「妥当である」の回答の割合が20%と多い結果であった。論文中の内容分析の結果の表記については、『カテゴリー』[サブカテゴリー]〈生データの要約〉を示している。それぞれの理由のカテゴリーを表2に示す。

「妥当である」理由は、[概ね致死性である][自然経過（呼吸管理非実施）では致死性である]など『予後不良の病態と病名が一致』という理由が多く見られた。[実際に死亡例で家族に対し致死性で

あると説明ができた経験]など、患者家族にも『予後不良であることを疾患名から直感的に理解可能』と感じている医師もいた。

表2：各回答の理由【カテゴリー】

妥当である	
複数科	予後不良の病態と病名が一致
	予後不良(致死性)であることを疾患名から直感的に理解
	骨系統疾患国際分類の和訳である
産科	看取りという選択肢を提供しやすい
整形外科	一疾患一病名を原則とすべき
妥当ではない	
複数科	生存例の存在
	患者家族への心理的影響
	患者家族に対する配慮
	母親の児の受容に悪影響
	死、致死性という言葉自体が不適切
	個々の重篤の程度の違い
小児科	家族への説明がしづらい
	致死性という定義があいまいである
	実際の病態と名称のイメージとの乖離がある
	病態生理を示す病名が良い
	公費補助申請に不都合
産科	致死性とされると周囲の協力が得られにくい
	死亡が前提であり生前に診断できない印象がある
	出生前に致死性と診断できない
	この疾患に限り致死性をつけるのはどうか
整形外科	全ての骨系統疾患を致死性と呼ばない動向にある
	もともと人類を含むすべての生物はすべて致死性である
わからない	
複数科	経験がない
	疾患についての詳しい知識がない
	病態と相違ないが、表現としては考慮の余地がある
小児科	他に適当な診断名が思いつかない
	利点欠点がある
産科	自然歴を確認の上で名称の適切性を検討すべき
	長期生存でも合併症やADLが悪いのであれば名称は適切
整形外科	致死性であるかどうかは出生後に確認されるものである
産科	致死性という名称で説明した経験がない
整形外科	発症病理を示す病名が良い

「妥当ではない」理由の多くは[呼吸管理によって生命維持が可能である][現在の医療では致死とは限らない]など『生存例の存在』であった。[患者家族への衝撃が大きい][家族に希望を失わせる]〈22週以後に中絶が出来ない現状では母に対して絶望のみを与えてしまう〉という『患者家族への心理的影響』や、[家族向けへの病名としては適当でない]という『患者家族への配慮』も理由として多く見られた。また、〈一般の親に受け入れ難い病名で伝えるに難しい〉〈胎児超音波検査の説明の際に鑑別が必要な予後不良でない疾患の説明も同時に行わなければならない〉など、『家族への説明がしづらい』と感じている医師もいた。産科では胎内診断には限界があり、『出生前に致死性と診断できない』という出生前診断特有の問題が回答意見として見られた。小児科では〈致死性というと障

害者手帳などの公費申請の際に切られてしまう)

〈致死とされると周囲の協力が得られにくい〉など、生存患児を診る小児科医師が感じている、疾患名称が及ぼす患児のケア上の問題も明らかになった。

「わからない」の多くは経験や知識がないという理由であった。診療経験や知識がないため「わからない」を選択したが、〈致死性という周囲の病気に対する理解を妨げる可能性がある〉など、妥当でない側面を認識している医師もいた。産科では[中絶されることが多く生児を知らない][経験は死産例のみである]ために『疾患についての詳しい知識がない』という意見や『致死性かどうかは出生後に確認されるものである』など、周産期を担当する診療科に特徴的な意見がみられた。また〈病態としては致死性であるが家族にとってはインパクトが強い〉という意見や、小児科に特徴的なものでは〈いかに重篤かを家族に理解頂けることは利点であるが、欠点として十分な医療がなされないまま亡くなってしまうケースがありそう〉〈致死性と言ったほうが親の覚悟はできる気がするが、逆に在宅ケア時にデイケアサービスなどの受け入れが悪くなる気がする〉など、疾患名の妥当である側面と妥当ではない側面の両方の意見を併記した回答も見られた。

「その他」の意見の要約は表3に示す通りである。

表3:「その他」の理由の記載内容

その他	
小児科	歴史の長い呼称なので十分な周知がなければ診療や統計などに混乱をきたす可能性がある。 経験がなく専門家に検討してもらいたい。 病態との相違はない。言葉の使い方に過敏ではないか。 患者家族が負担感を感じているならば変更すべきであるが長期生存例が一部ならば妥当である。
産科	医学の進歩により今後検討されるべきである。 ほとんどは早期死亡であり、致死性でもいいのかも知れない。世界的合意が必要な可能性があり、英語名から改称していく必要がある。
整形外科	新生児等を扱う小児科医師が担当すべき疾患である。

D. 考察

1. 本調査の結果の活用が期待される場 ～家族との話し合いの情報源として～

本調査により、致死性骨異形成症の出生前の所見から予後に及ぶ情報を得ることができ、結果ではその一部を現状報告として示した。調査では家族が児の受容が出来ない例が報告され、患者の医療ケアに影響していた。このようなことから、本研究で収集された情報の活用が期待される場として以下の点について考察した。

重篤な障害をもった新生児の医療においては、児の治療方針の決定にあたり家族との話し合いが重要とされる。児にとって最善の利益となる決断が導き出されるためには、医療者と親の協働が不可欠であるからである。そして、その話し合いにおいては、「患者のためになるかを第一義とする」、治療方針の判断のために「正確な医学的情報がすべてに優先する」、「家族への医学的情報の最大限の提供と意見聴取」と心理的サポートが重要とされる¹²⁾。本疾患も患者の85%は妊娠中に罹患を疑われており、出生前より児の治療方針について医療者と家族との話し合いの機会が設けられている。しかしこれまでは本疾患についての出生前から予後にわたる医学的情報が十分であったとは言えず、疾患名称についての調査においても、致死性骨異形成症という診断名だけで治療方針が決定され、児に十分な医療が提供されていない可能性が指摘された。

今後は本研究で収集された医療情報が、このような家族との話し合いの場において、具体性をもった話し合いの材料となり、家族が十分に納得のいく意思決定を援助することができるかと期待される。調査では家族のなかには、児の受容が出来ない例や、そのために気管切開の施行や在宅ケアに移行ができないという例も明らかになった。生存には呼吸管理が必要であるという結果からは、児の状態が落ち着いたあとには在宅ケアに向けた準備が必要であることを伝え、将来を見据えた話し合いを行うことも重要と考える。

2. 致死性骨異形成症という疾患名称に対する臨床医の意見

■医師の重篤性の捉え方による“致死性”の解釈の違い

疾患自体が致死性か非致死性かという点については、回答者により ①本疾患は致死性疾患である ②生存の可能性はあるが、生存のためには呼吸管理が必要とする病態は致死性である ③呼吸管理で生存可能ならば致死性ではない ④個々の重篤の程度には違いがあり一概に判断できない という4つの解釈が行われていた。②は生命予後も含めた解釈をしており、「その他」として記載されている意見と共に、名称の妥当性の検討には生存の可能性だけでなく長期予後やQOLを把握した上での解釈の必要性も示唆された。整形外科では診療の機会が乏しく、産科は診療経験が中絶例や死産例に限定されるという特徴的意見や、小児科が主体となり診療を行っている現状からは、生存患者を診療する機会や情報に触れる機会が、これらの解釈に影響する可能性があると考えられる。

■医師が感じる「伝えにくさ」と「伝えやすさ」の両側面

致死性という言葉は家族にとって受け入れ難く、医師自身が疾患名称を伝えにくいという困惑を感じていた。また本疾患に関わらず出生前診断には限界があり、産科医は不確実な診断による結果をどのように親に告知すべきか苦悩している¹³⁾。加えて本疾患では診断結果の説明の際に、鑑別すべき疾患として四肢短縮を示す他の予後不良ではない疾患（軟骨無形成症など）と致死性と言われる本疾患の説明を同時に行わなければならないというジレンマを感じている。一方で、予後不良と理解してもらいやすいことを理由に「妥当である」という回答も存在した。周産期医療において、医師は児が予後不良疾患であるという家族にとってのbad newsを伝えることに対して苦慮し、児の治療の差し控えを決定する場合には、倫理的ジレンマや葛藤を感じている¹²⁾。産科では致死性という

と看取りという選択肢を提供しやすいという意見が見られ、「致死性とされる疾患だから」と説明することで家族の納得が得られることに伝えやすさを感じていると考えられる。

■患者家族への心理的な影響と配慮の必要性

調査の結果では呼吸障害に対する呼吸管理実施により生存期間延長の可能性が示唆された一方、積極的な呼吸管理に至らなかった例では全例2日以内に死亡しており、重篤な疾患といえる。しかし、重篤さを表す言葉として致死性という言葉を使用することに対しては、多くの医師が妥当ではないと感じていた。致死性という言葉は、患者家族にとって、言葉から受ける印象が悪く、“ネガティブ”、“マイナス”、“ショッキング”などの心理的影響を与える可能性が考えられ、家族に対して十分な配慮を行う必要がある。特に生存患者に対し致死性という言葉を使うことに対しては、医師自身も困惑を感じていた。

■周囲への影響

小児科からは、“致死性”という疾患名により在宅ケアに際して介護サービスの受託を拒否される可能性、周囲の協力が得られない可能性、祖父母の理解に悪影響を及ぼす可能性などが「妥当でない」とする回答理由として挙げられた。致死性という言葉がネガティブなイメージとして捉えられ、当事者に留まらず周囲にまで影響をもたらす可能性が示されている。生存者に対しても致死性という疾患名称が「死」を連想させ、容体の急変がおこる可能性を過度に危惧させるおそれもあると考えられる。本疾患は呼吸管理の必要性から出生後長期にわたる医療ケアや、将来的には在宅ケアを見据えた準備が必要になる。在宅ケアに移行した場合、患者家族にとってはサービスの利用や周囲の理解・協力が非常に重要であり、これらの意見は名称の妥当性を考える上でたいへん重要な視点と考える。

■患者家族の視点の必要性

本調査は医師を対象として行い、医師の視点か