

201024249A

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診断及び治療方法の

更なる推進に関する研究

平成 22 年度総括・分担研究報告書

研究代表者 長谷川奉延

平成 23 年 5 月

平成 22 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

目次

I.	総括研究報告書	1
	長谷川奉延 慶應義塾大学医学部小児科学教室 准教授	
II.	研究分担報告書	
1.	非致死性骨形成不全症の臨床的、骨レントゲン学的、分子遺伝学的側面からの 正確かつ包括的な診断方法の確立—骨形成不全症 IIC—	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.	骨形成不全症の一般向け疾患説明書の作成	11
	長谷川奉延 慶應義塾大学医学部小児科学教室 准教授 石井智弘 慶應義塾大学医学部小児科学教室 助教	
3.	非致死性骨形成不全症のビスホスホネート治療の保険収載に関する研究 —非致死性骨形成不全症の有病率と内科的・外科的治療の実態把握に関する研究—	14
	石井智弘 慶應義塾大学医学部小児科学教室 助教 大関覚 獨協医科大学越谷病院整形外科 教授	
4.	非致死性骨形成不全症のビスホスホネート治療の保険収載に関する研究 —海外におけるビスホスホネート治療に関するガイドライン—	17
	長谷川高誠 岡山大学医学部小児科 助教	
5.	非致死性骨形成不全症のビスホスホネート治療の保険収載に関する研究 —未承認・適応外医薬品の適応認可に向けて—	24
	長谷川奉延 慶應義塾大学医学部小児科学教室 准教授	
III.	研究成果の刊行に関する一覧表	37
IV.	研究成果の刊行物・別冊	39

I. 総括研究報告書

非致死性骨形成不全症の診断及び治療方法の更なる推進に関する研究

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. 骨形成不全症古典的ⅡC および非古典的ⅡC の存在を確認した。骨形成不全症ⅡC は常染色体優性遺伝であることを世界で初めて証明した。2. 一般向けの「骨形成不全症疾患説明書」を作成しインターネット上に公開した。3. (1)我が国の医療機関へ通院している非致死性骨形成不全症の総症例数は1,380人(95%信頼区間 1,170-1,590), 有病率は10万人当たり8.16人(6.92-9.40)と推定した。(2)本症に対するビスホスホネート治療として、パミドロネートはGreat Ormond Street Hospital for Childrenのガイドラインに、またゾレドロネートはFDAのPrescribing Informationに記載されていた。(3)厚生労働科学研究費補助金(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)における「小児内分泌疾患の適応外薬品における用法及び用量の確立に関する研究」、および日本医師会疑義解釈委員会「薬理作用に基づく医薬品の適応外使用の例」における医薬品再評価提案書にパミドロネートおよびゾレドロネートを記載した。

A. 研究目的

本研究の目的は、非致死性骨形成不全症(以下本症)を対象とし、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診断方法を確立すること、及び内科的治療法であるビスホスホネート製剤を保険収載すること、の2点である。

平成22年度の具体的な目標は以下3点である。

1. 本症における臨床的、骨レントゲン学的、分子遺伝学的側面からの正確かつ医療現場において使用可能な包括的な診断方法を確立する。
2. 患者家族の視点に立った、一般向けの「骨形成不全症疾患説明書」を作成し、公開する。
3. 本症に対するビスホスホネート治療の保険収載を目指す。すなわち、国内における保険外使用の実績調査、海外における治療成績の解析、患者会・日本小児内分泌学会および日本小児整形外科学会からの要望のとりまとめを通じて、最終的に厚生労働省へ提言を行う。

B. 研究方法

1. 本症における臨床的、骨レントゲン学的、分子遺伝学的側面からの正確かつ医療現場において使用可能な

包括的な診断方法の確立:前提として、他の本症とは異なるⅡCの特徴を明らかにするために4名の臨床症状をまとめた。

(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. 一般向けの「骨形成不全症疾患説明書」の作成と公開:本症の疾患説明書を、とくにビスホスホネート治療を中心に作成しインターネット上に公開した。

3. 本症に対するビスホスホネート治療の保険収載:
(1)我が国における本症の有病率およびビスホスホネート投与率を精度を上げて算出した。(2)本症に対するビスホスホネート治療に関する海外のガイドラインをまとめた。(3)厚生労働科学研究費補助金(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)における「小児内分泌疾患の適応外薬品における用法及び用量の確立に関する研究」に研究協力者として参加し、さらに日本医師会疑義解釈委員会「薬理作用に基づく医薬品の適応外使用の例」における医薬品再評価提案書を作成した。

C. 研究結果

1. 本症における臨床的、骨レントゲン学的、分子遺伝学的側面からの正確かつ医療現場において使用可能な包括的な診断方法の確立：本症ⅡC4例において、ねじれた長管骨が特徴的な古典的ⅡC、長管骨の変形を伴わない非古典的ⅡCの存在を確認した3例でCOL1A1のC-propeptide領域にヘテロ接合性変異を同定した。本症ⅡCは従来常染色体劣性遺伝と考えられていたが、常染色体優性遺伝であることを世界で初めて証明した。

2. 一般向けの「骨形成不全症疾患説明書」の作成と公開：下記のサイトに公開した。

http://kompas.hosp.keio.ac.jp/contents/medical_info/presentation/201104.html

3. 本症に対するビスホスホネート治療の保険収載：
(1)平成22年1月1日時点で我が国の医療機関へ通院している非致死性骨形成不全症の総症例数は1,380人(95%信頼区間 1,170-1,590)、有病率は10万人当たり8.16人(6.92-9.40)と推定した。(2)本症に対するビスホスホネート治療として、パミドロネートはGreat Ormond Street Hospital for Childrenのガイドラインに、またゾレドロネートはFDAのPrescribing Informationに記載されていた。(3)厚生労働科学研究費補助金(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)における「小児内分泌疾患の適応外薬品における用法及び用量の確立に関する研究」、および日本医師会疑義解釈委員会「薬理作用に基づく医薬品の適応外使用の例」における医薬品再評価提案書にパミドロネートおよびゾレドロネートを記載した。

D. 考察

1. 本症における臨床的、骨レントゲン学的、分子遺伝学的側面からの正確かつ医療現場において使用可能な包括的な診断方法の確立：本症ⅡC4例のような“非典型例”も存在する。

2. 一般向けの「骨形成不全症疾患説明書」の作成と公開：広く社会、国民に平成22年度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診断及び治療方法の更なる推進に関する研究 代表研究者 長谷川奉延」の知見が発信された。

3. 本症に対するビスホスホネート治療の保険収載：

(1)我が国では、症例全体の44.8%でビスホスホネート治療が行われていた。今後、外科的治療の適応・時期・術式について調査予定である。(2)パミドロネートについてGreat Ormond Street Hospital for Childrenに記載されているガイドラインの内容は、我々が「平成21年度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の作成」において、内科的治療指針として報告したものと同じであった。また、FDAがPrescribing Informationに小児本症へのゾレドロネートの使用について記載したことは特筆すべきことである。(3)本症の治療薬として、パミドロネートおよびゾレドロネートを適応外薬品として申請したことは、本症に対するビスホスホネート治療の保険収載に向けて道を切り開くものである。

4. 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。

E. 結論

平成22年度は、1. 本症における臨床的、骨レントゲン学的、分子遺伝学的側面からの正確かつ医療現場において使用可能な包括的な診断方法の確立、2. 一般向けの「骨形成不全症疾患説明書」の作成と公開、3. 本症に対するビスホスホネート治療の保険収載、以上3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

Takagi M, Hori N, Chinen Y, Kurosawa K, Tanaka Y, Oku K, Sakata H, Fukuzawa R, Nishimura G, Spranger J, Hasegawa T. Phenotypic spectrum of heterozygous C-propeptide mutations in COL1A1: Osteogenesis imperfect type IIC and dense bone variant. Am J Med Genet (in press)

2. 学会発表

高木 優樹、知念 安紹、堀 尚明、西村 玄、長谷川
奉延: *COL1A1* 遺伝子に新規変異 A1387V を同定し、父
の体細胞モザイクを証明した重症骨形成不全症の同胞
例 第 28 回小児代謝性骨疾患研究会 2010 年 12 月、
大阪

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

II. 研究分担報告書

非致死性骨形成不全症の臨床的、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診断方法の確立—骨形成不全症 IIC—

研究代表者 慶應義塾大学医学部小児科学教室 准教授 長谷川奉延

研究要旨

骨形成不全症(Osteogenesis imperfecta) II C 例の臨床像、骨レントゲン所見、病理所見、分子遺伝学的検討を行った。ねじれた長管骨が特徴的な古典的 II C 以外にも長管骨の変形を伴わない非古典的 II C の存在を確認した。4 例中 3 例で *COL1A1* の C-propeptide 領域にヘテロ接合性変異を同定し、従来常染色体劣性遺伝と考えられていた II C が、常染色体優性遺伝であることを世界で初めて証明した。

共同研究者

神奈川県立こども医療センター内分泌代謝科
安達昌功

A. 研究目的

骨形成不全症(Osteogenesis imperfecta 以下本症)は全身の骨脆弱性に伴う易骨折性、歯牙形成不全、難聴、青色強膜等を特徴とする遺伝性の骨系統疾患である。

本年度の研究目的の一つは、本症の臨床的、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診断方法を確立することである。われわれはすでに平成 21 年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)研究 非致死性骨形成不全症の実態把握と治療指針の作成(研究代表者 長谷川奉延)において、本症の診断は一部の重症例を除くと臨床所見および骨レントゲン所見からは必ずしも容易ではないことを明らかにしている。たとえば本症 II C は臨床的にも、骨レントゲン学的にも他の本症とは異なる。この分担研究では、本症の臨床的、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診断方法を確立する前提として、他の本症とは異なる II C の特徴を明らかにすることを目的とした。

本症は骨の主要なコラーゲンである I 型コラーゲンの質的および量的異常により発症する。常染色体優性遺伝形式の本症が大部分を占め、その責任遺伝子は I 型コラーゲンの α 鎖($\alpha 1$ 鎖、 $\alpha 2$ 鎖)をコードする *COL1A1*、*COL1A2* である。臨床像、骨レントゲン所見による

Sillence 分類が 1979 年より長く用いられてきたが、そのなかでも周産期致死型の本症 II 型は骨レントゲン所見によりさらに II A、II B、II C に分類される。しかし、本症 II C の骨レントゲン所見の特徴は必ずしも明確ではない。また本症 II C は従来常染色体劣性遺伝と考えられてきたが、極めて稀なためその遺伝形式は明確ではない。今回我々は骨レントゲン所見から本症 II C と診断された 4 名を経験し、その 1)臨床像 2)骨レントゲン所見、3)病理学的所見、4)分子遺伝学的検討を行った。

B. 研究方法

臨床像:4名の臨床症状をまとめた。

骨レントゲン所見:4名の骨レントゲン所見を特に本症 II A、II B と対比しながら検討した。

病理学的検査:家族から同意を得た 2 名を対象に、通常の HE 染色で骨病理組織を検討した。

遺伝子解析:研究の対象は骨 Xp 所見から本症 II C と診断され、家族から遺伝子解析の同意を得た 4 名である。PCR 直接シーケンス法により OI 責任遺伝子の *COL1A1*、*COL1A2*、*LEPRE1*、*CRTAP*、*PPIB* の全翻訳領域を解析した。また multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA)法を用いて *COL1A1*、*COL1A2* 遺伝子内のエクソンレベルでの欠失・重複の有無を確認した。

(倫理面への配慮)

血液採取、遺伝子解析に関しては書面による同意を

家族から得て行った。また、遺伝子解析に関して、慶應義塾大学医学部倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

1) 臨床像

全例で出生時に胸郭低形成、三角顔貌を認めた。4例中2例は日齢0で死亡。1例は生後4ヶ月時に呼吸不全で死亡。残りの1例は現在10歳の長期生存例であるが、座位も不可の重症身障児である。

2) 骨レントゲン所見

全身の多発骨折に加え、全例で共通するのは細い長管骨、椎骨に圧迫骨折を認めない、長管骨骨幹端に骨硬化像(dense bone)を伴っていた点である。4例中2例で長管骨はねじれていたが、残りの2例では長管骨に変形を認めなかった。

本症ⅡCの骨レントゲン所見の特徴は、不連続な数珠状の肋骨、細くねじれた長管骨、圧迫骨折を椎骨に認めないことであり、太い長管骨、椎骨の圧迫骨折を認めるⅡA、ⅡBとは対照的である。

3) 病理所見

大腿骨の骨幹および骨幹端の骨梁は軟骨を主体し、太く不規則に配列し、しばしば相互に結合していた。

4) 遺伝子解析

4例中3例でCOL1A1遺伝子のC-propeptide領域に新規変異(p.T1416RfsX10, p. A1387V)をヘテロ接合性に同定した。A1387V変異は罹患同胞例で認められたが、父が体細胞モザイクで変異を有していた。COL1A2, LEPRE1, CRTAP, PPIBに変異を認めなかった。MLPAでエクソンレベルでの欠失・重複を認めなかった。

D. 考察

1) 臨床像

本症ⅡCの全例が三角顔貌、胸郭の低形成を認め、多くは周産期致死である。A1387V変異を有する同胞中1例は乳児期死亡、1例は長期生存であった。以上より同一家系でも臨床像に幅があることが示された。

2) 骨レントゲン所見

全例で共通するのは出生時の多発骨折、椎骨の圧迫骨折を認めない、細い長管骨、長管骨骨幹端に骨硬化像(dense bone)であったが、長管骨がねじれている症例

(古典的ⅡC)以外にも長管骨に変形を認めない非古典的ⅡC(dense bone variant)も存在することが示された。

3) 病理所見

本症ⅡCでは大腿骨の骨幹および骨幹端の骨梁は軟骨を主体し、太く不規則に配列していた。骨梁が狭く短いⅡA、ⅡBとは明らかに異なる所見であり、ⅡCに特徴的な所見である。

4) 遺伝子解析

4例中3例でCOL1A1のC-propeptide領域に変異がヘテロ接合性に同定された。A1387V変異は罹患同胞例で認められたが、父が体細胞モザイクで変異を有していた。従来常染色体劣性遺伝と考えられていたが、常染色体優性遺伝であることが世界で初めて証明された。また変異陰性例が存在することは本症ⅡCが均一な集団でない(genetic heterogeneity)ことを示している。COL1A1のC-propeptideはコラーゲン α 鎖のらせん形成の開始に重要と考えられているが、らせん形成開始のメカニズムは不明である。同領域の変異により骨硬化像(dense bone)となるメカニズムの解明が今後の課題である。

E. 結論

本症ⅡC4例の臨床像、骨レントゲン所見、病理所見、分子遺伝学的検討を行った。ねじれた長管骨が特徴的な古典的ⅡC以外にも長管骨の変形を伴わない非古典的ⅡCの存在を確認した。4例中3例でCOL1A1のC-propeptide領域にヘテロ接合性変異を同定し、従来常染色体劣性遺伝と考えられていたが、常染色体優性遺伝であることを世界で初めて証明した。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Takagi M, Hori N, Chinen Y, Kurosawa K, Tanaka Y, Oku K, Sakata H, Fukuzawa R, Nishimura G, Spranger J, Hasegawa T. Phenotypic spectrum of heterozygous C-propeptide mutations in COL1A1: Osteogenesis imperfect type IIC and dense bone variant. Am J Med

Genet (in press 下記参照)(掲載受理された論文は IV.研究成果の刊行物・別冊 参照)

上記論文が正式に受理されたことを示す 2011 年 5 月 1 日付け editor からの email を下記に示す。

Dear Dr. Hasegawa:

I am happy to inform you that your paper

Heterozygous C-propeptide Mutations in *COL1A1*: Osteogenesis Imperfecta Type IIC and Dense Bone Variant

has been accepted for publication in the American Journal of Medical Genetics.

Your manuscript material will be forwarded to the Publisher. The Production Editor for AJMG Part A is:

Mr. Christopher Sannella
STM Journal Production
John Wiley & Sons, Inc.
111 River Street
Hoboken, NJ 07030
email: csannell@wiley.com

If you should need to contact production for any reason it is necessary to clearly reference your manuscript designation number (or the complete title) and the Journal.

The corresponding author will receive notification via email of the availability of page proofs when they are ready.

The work will publish first online through Wiley's Early View feature (cited with a recognized digital object identifier, DOI). Subsequently it will publish in the print version of the *AJMG* in the next available issue.

Thank you for the opportunity to publish your work.

Sincerely,

John C. Carey, MD

Editor-in-Chief

American Journal of Medical Genetics

2. 学会発表

高木 優樹、知念 安紹、堀 尚明、西村 玄、長谷川 奉延: *COL1A1* 遺伝子に新規変異 A1387V を同定し、父の体細胞モザイクを証明した重症骨形成不全症の同胞例 第 28 回小児代謝性骨疾患研究会 2010 年 12 月、大阪(発表 power point を次ページ以降に記す)

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

COL1A1遺伝子のC-propeptide領域に新規変異を同定し、父の体細胞モザイクを証明した重症骨形成不全症の同胞例

高木 優樹¹⁾, 知念 安紹²⁾, 堀 尚明^{1,3)}, 西村 玄⁴⁾
 長谷川 泰延¹⁾
 1)慶應義塾大学病院小児科
 2)琉球大学医学部小児科
 3)佐野厚生病院小児科
 4)都立小児総合医療センター放射線科

Take Home Message

COL1A1のC-propeptide領域内の変異でも、同一家系内で臨床症状および骨Xp所見に幅がある

背景①

骨形成不全症(Osteogenesis imperfecta 以下OI)

90%以上が常染色体優性遺伝
 責任遺伝子: COL1A1 or COL1A2

健常両親より罹患同胞が出生した場合
 劣性遺伝形式OI
 優性遺伝形式OIの性腺モザイク

背景②

I型コラーゲンα1鎖

N-pro	Triple Helix	C-pro
-------	--------------	-------

- Triple Helix domain(Gly残基の置換)
 → 同一変異、同一家系内で臨床症状に幅がある
- C-propeptide領域内の変異 = 再発例、家系例が稀
 → 同一変異、同一家系内で臨床症状に幅があるかは不明

症例提示

症例① 同胞例 第2子

女兒
 胎内で大腿骨の変形、胸郭の低形成を指摘
 37週、C/Sで出生
 出生時Xpで多発骨折を認め、OIと診断
 NICU入院中(4ヶ月時)に死亡

↓

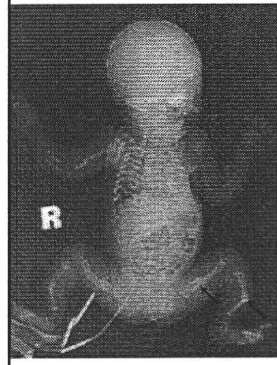
最終診断: II型OI

症例② 同胞例 第3子

現在10歳男児
 在胎24週、大腿骨、肋骨の変形
 37週6日、C/Sで出生
 出生時Xpで多発骨折を認めOIと診断
 現在独座不可の重症身障児

↓
 最終診断: III型OI

症例① 出生時



症例② 出生時



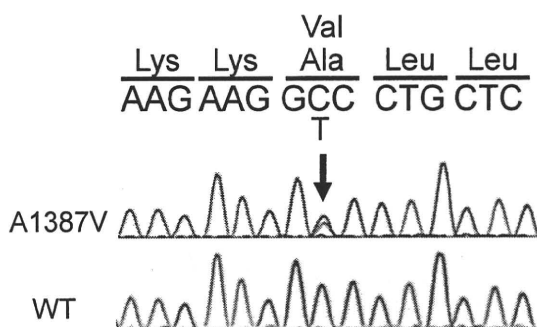
方法(遺伝子解析)

PCR-Direct sequence
 COL1A1, COL1A2, LEPRE1, CRTAP, PPIB

MLPA法
 COL1A1, COL1A2

結果

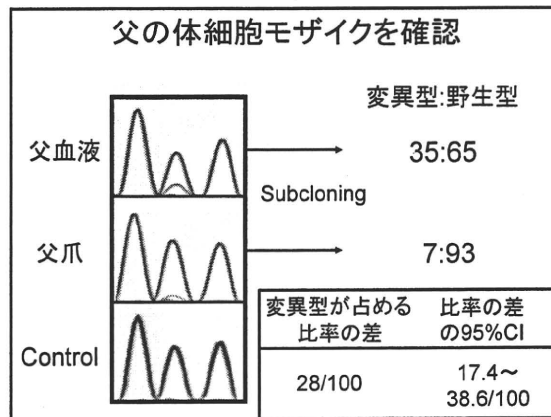
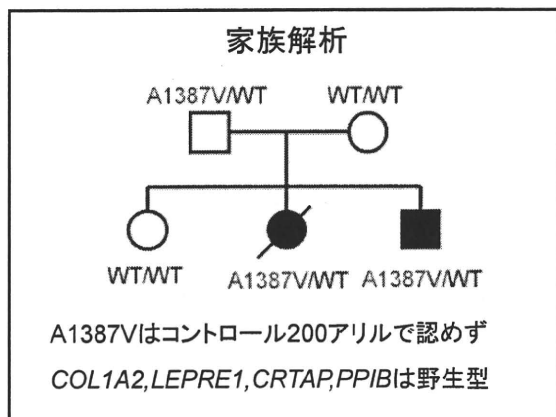
症例①・②でCOL1A1に新規変異を同定



A1387VはC-propeptide領域内の変異

	Human_COL1A1	LKK A LLL
	Mouse_Col1a1	LKK A LLL
	Chicken_Col1a1	LKK A LLL
	Xenopus_Col1a1	LKK A LLL
	Zebrafish_Col1a1	LKK A LLL
	Human_COL1A2	LKK A VIL
	Human_COL2A1	LKK A LLI
	Human_COL3A1	VKK A LKL
	Human_COL5A1	YDK A LRF
	Human_COL11A1	YDK A LRF

N-pro	Triple Helix	C-pro
-------	--------------	-------



考察

家系内で重症度、骨Xp所見が異なる

	重症度分類	dense bone
症例①	Ⅱ型(4ヶ月時に死亡)	+
症例②	Ⅲ型(長期生存)	-

C-propeptide領域の同胞例の報告

過去に1家系(p.D1413N)のみ¹⁾
 父(モザイク):無症状
 発端者とその同胞:Ⅱ型(ただし同胞はtermination)
 骨Xp所見:記述なし ^{1) Rebecca et al:Human mutation 2006}

本症例は、triple helix domain内の変異のみでなく、C-propeptide領域の変異においても、同一家系内で臨床症状および骨Xp所見に幅があることを示す

Take Home Message

COL1A1のC-propeptide領域内の変異でも同一家系内で臨床症状および骨Xp所見に幅がある

骨形成不全症の一般向け疾患説明書の作成

研究代表者 慶應義塾大学医学部小児科学教室 准教授 長谷川奉延
研究分担者 慶應義塾大学医学部小児科学教室 助教 石井智弘

研究要旨

骨形成不全症疾患説明書を作成し、一般にむけてインターネット上に公開した（http://kompas.hosp.keio.ac.jp/contents/medical_info/presentation/201104.html）。本説明書により、国民社会に広く本症が認識され、さらに全国での本症治療の均一化が期待される。

共同研究者

なし

性疾患克服研究事業）「非致死性骨形成不全症の診断及び治療方法の更なる推進に関する研究 代表研究者長谷川奉延」の知見が発信された。

A. 研究目的

骨形成不全症(Osteogenesis imperfecta 以下本症)は全身の骨脆弱性に伴う易骨折性、歯牙形成不全、難聴、青色強膜等を特徴とする遺伝性の骨系統疾患である。この分担研究の目的は、「骨形成不全症疾患説明書」を作成し、一般に情報公開することである。

E. 結論

「骨形成不全症の治療」という一般向けの説明書を作成し、インターネット上に公開した。本説明書により、国民社会に広く本症が認識され、さらに全国での本症治療の均一化が期待される。

B. 研究方法

本症の疾患説明書を、とくにビスホスホネート治療を中心に作成しインターネット上に公開する。

F. 健康危険情報

なし。

(倫理面への配慮)

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

C. 研究結果

「骨形成不全症の治療」という一般向けの説明書を作成し、下記のサイトに公開した。なおサイトに公開した内容については次ページ以降に後述する。

http://kompas.hosp.keio.ac.jp/contents/medical_info/presentation/201104.html

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

D. 考察

患者家族の視点にたった、一般向けの「骨形成不全症の治療」という説明書を公開することにより、広く社会、国民に平成22年度厚生労働科学研究費補助金（難治

以下がサイトに公開した「骨形成不全症の治療」の内容である(図3および4は省略する)。

はじめに

骨形成不全症という病気をご存知でしょうか？すごく骨が折れやすい病気です。もし、あなたが、あるいはお知り合いの方が何回も骨を折ってしまったという際には、ぜひ以下をお読みいただき、治療をお受けください。

1. 骨はどんな構造をしているのでしょうか？

まず骨の構造について簡単に説明します。

骨は私たちの体を支えています。私たちの体には数100もの骨があります。骨がなければ、私たちは自由に体を動かすことができなくなってしまいます。

骨をよく観察すると、外側の固いところと内側の隙間になっているところがあります。図1をみていただくと、外側の固いところは鉄筋コンクリートのような構造になっていて、“コラーゲン繊維”と“ミネラル”から成り立っていることがおわかりになると思います。これに対して内側の隙間には、“骨髄”と呼ばれる、血液を作る工場があります。図2は外側の固いところを鉄筋コンクリートのビルディングに例えた模式図です。外側の固いところのうちで鉄筋にあたるのがコラーゲン繊維(図2ではコラーゲンと書いてあります)、コンクリートにあたるのがミネラルです。

2. 骨形成不全症はどんな病気でしょうか？

骨形成不全症は骨の外側の固いところのコラーゲン繊維を正常につくることができないという病気です。コラーゲン繊維を正常につくることができないということは、鉄筋コンクリートのビルディングでいえばはじめから鉄筋が壊れているのとおなじです。したがって、骨形成不全症では簡単に骨が折れてしまいます。簡単に鉄筋コンクリートのビルディングが倒れてしまうというわけです。骨形成不全症では、骨が折れるはずのないような時でも骨が折れてしまいますし、何回も骨が折れてしまいますので、手足や背骨が変形してしまったり、1人で歩けなくなってしまうこともあるのです。

我が国には、骨形成不全症の患者さんは人口5万人に1人くらいいるといわれています。

3. 骨形成不全症を治療しましょう

最近骨形成不全症の治療が可能になりました。すでに慶應義塾大学病院小児科では多くの骨形成不全症の患者さんの治療を担当させていただいています。実際に治療をするときは、ビスホスホネートと呼ばれる薬を点滴に混ぜて投与します。ビスホスホネートはコラーゲン繊維を強くしてくれる働きを持っていますので、この治療によって骨形成不全症の方も骨が折れにくくなるというわけです。このように書くと一見簡単な治療に思われるかもしれませんが、実はこの治療はどこの病院でもできるという治療ではありません。そしてビスホスホネート治療は3カ月に1回くらいの頻度で繰り返すことによって初めて十分な効果を得ることのできる“気の長い”治療であることも事実なのです。ぜひ専門の医師に相談することをお勧めします。

4. 骨形成不全症についてもっと知りたい、あるいは治療してほしいときにはどうしたらよいでしょうか？

毎週火曜日の慶應義塾大学病院小児科内分泌代謝外来でご相談ください。受付時間は午前8時40分から午前11時です。私たち小児科内分泌代謝外来を担当している医師を含めた専門のスタッフ(図3)(責任者:長谷川奉延(図4))がお待ちしております。以下のサイトもご参照ください。

慶應義塾大学医学部小児科学教室の診療について
<http://pedia.med.keio.ac.jp/consultation/index/>

特定非営利活動法人「骨形成不全症協会」について
<http://www.network-oi.com/>

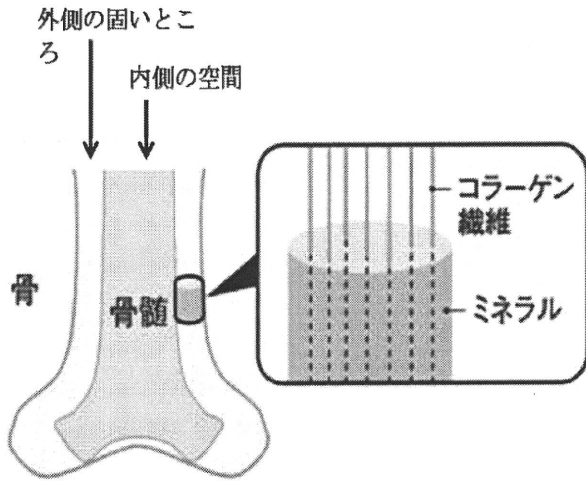


図1 骨の構造

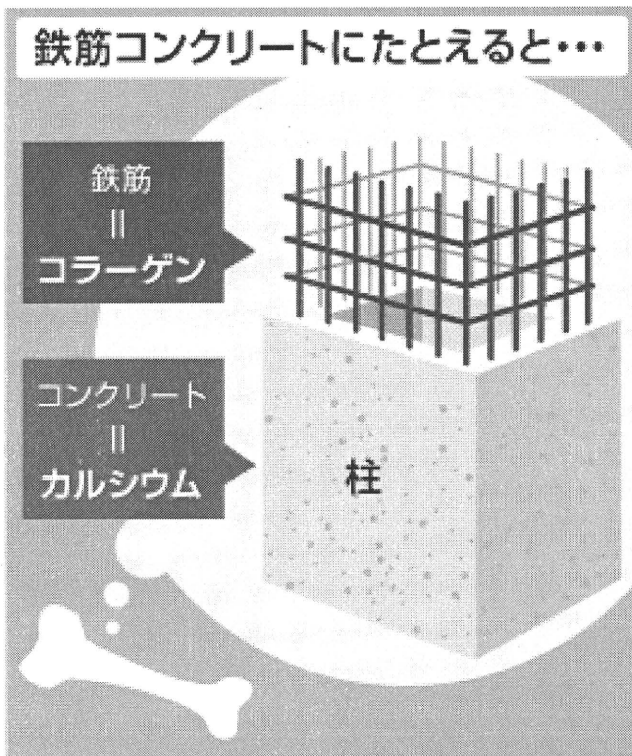


図2 骨を鉄筋コンクリートにたとえると

非致死性骨形成不全症のビスホスホネート治療の保険収載に関する研究—非致死性骨形成不全症の有病率と内科的・外科的治療の実態把握に関する研究—

研究分担者 慶應義塾大学医学部小児科学教室 助教 石井智弘

研究分担者 獨協医科大学越谷病院整形外科 教授 大関寛

研究要旨

非致死性骨形成不全症のビスホスホネート治療の保険収載のために、骨形成不全症の我が国における有病率を算出し、現行の内科的および外科的治療の実態を把握することを目的として、昨年度の日本小児内分泌学会に引き続き、日本小児整形外科学会会員を対象に全国疫学調査を行った。両学会員への調査を統合して解析した結果、会員勤務施設の55.8%(439/787)から有効回答を得て、収集された症例数は768人であった。ビスホスホネート治療歴のある症例は334人(44.8%)、整形外科手術歴のある症例は139人(18.1%)であった。平成22年1月1日時点で我が国の医療機関へ通院している非致死性骨形成不全症の総症例数は1,380人(95%信頼区間 1,170-1,590)、有病率は10万人当たり8.16人(6.92-9.40)と推定した。

共同研究者

なし

A. 研究目的

骨形成不全症はI型コラーゲンの異常により骨脆弱性を来す疾患で、骨折により生じた骨変形により、罹患者のQOLが著明に低下する。骨形成不全症の管理に関しては、近年試みられているビスホスホネート治療⁽¹⁾による骨密度の上昇のみならず、髄内釘挿入術による骨変形の修正など整形外科的管理も重要となる。昨年度の本事業で作成した骨形成不全症の治療ガイドライン(案)をさらに改訂し、疾患のよりよい管理を目指すためには、内科のみならず、外科的治療の実態を把握することが肝要である。

これまでに骨形成不全症に対する外科的治療の疫学調査は我が国においても諸外国においても報告されていない。本研究は、非致死性骨形成不全症のビスホスホネート治療の保険収載のために、骨形成不

全症に対する整形外科的手術の実態を把握すること、昨年本研究で報告した我が国における骨形成不全症症例の有病率およびビスホスホネート投与率をより精度を上げて算出することを目的とする。

B. 研究方法

昨年度の日本小児内分泌学会会員716施設に引き続き、日本小児整形外科学会会員71施設を対象に、質問票による全国疫学調査を行った。質問票では、平成22年1月1日時点でフォローしている骨形成不全症の症例数、Sillece分類、ビスホスホネート投与歴の有無、整形外科手術歴の有無について回答してもらった。

C. 研究結果

会員勤務施設の55.8%(439/787)から有効回答を得た。収集された骨形成不全症の総症例数は全体で768、Sillece分類による病型別症例数、ビスホスホネ

型別	症例数	ビスホスホネート治療歴あり	手術歴あり
総数	768	344 (44.8%)	139 (18.1%)
I 型	406	188 (46.3%)	52 (12.8%)
III型	224	118 (52.7%)	61 (27.2%)
IV型	56	29 (51.8%)	3 (5.4%)
不明	82	9 (11.0%)	23 (28.0%)

一ト治療歴のある症例数, 手術歴のある症例数それぞれを表に示す. 回収率を考慮すると, 我が国の骨形成不全症の総症例数は 1,380 人(標準誤差 107, 95%信頼区間 1,170-1,590)と推定できる⁽²⁾. 総務省統計局人口推計月報で報告された我が国の 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, 小児科内分泌科医ないしは小児整形外科医によるフォローが必要な非致死性骨形成不全症の有病率は 10 万人当たり 8.16 人(95%信頼区間 6.92-9.40)と推定した.

D. 考察

今回の研究から判明した我が国の骨形成不全症の有病率は, オーストラリア⁽³⁾10 万人当たり 3.87 人(3.24-4.50)より高く, デンマーク⁽⁴⁾10 万人当たり 10.6 人(4.1-16.7)と同程度であった. 今回は小児内分泌科医に加えて小児整形外科医への疫学調査のため, 内科ないし外科的医療を要する症例全体を把握していると判断する. ただし, 本研究での I 型の全体症例に対する比率 52.9%は, Sillence D⁽³⁾の 87.6%に比し未だ低く, 専門医療機関への調査のため重症症例への偏りは否定できない. 我が国の I 型の比率がオーストラリアと同程度と仮定すると, 軽症例を含めた有病率は 10 万人当たり 30.9 人まで上昇しうる.

我が国では, 症例全体の 44.8%でビスホスホネート治療が行われていた. 特に III 型, IV 型の症例は, I 型に比し高率で治療されていた. 今後ビスホスホネート治療が保険収載された場合, III 型, IV 型症例の大部

分が治療を開始する可能性が高い. このため治療症例は現在より少なくとも 17%増加すると推測する. 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適応について議論してゆく必要がある.

我が国では, 症例全体の 18.1%で小児整形外科医による手術が行われていた. 特に III 型の症例は, I 型と IV 型に比し有意に高率で手術されていた. 今回の調査では, 術式や予後に関するデータを収集していないため, 二次調査で手術の適応・時期・術式についてのガイドライン作成を進める予定である.

E. 結論

平成 22 年 1 月 1 日時点で我が国の医療機関へ通院している非致死性骨形成不全症の総症例数は 1,380 人(95%信頼区間 1,170-1,590), 有病率は 10 万人当たり 8.16 人(6.92-9.40)と推定した.

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) 田中弘之ら. 骨形成不全症の診療ガイドライン. 日本小児科学会雑誌 (2006) vol. 110 (10) pp. 1468-1471.
- 2) 川村孝ら. 難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル第2版. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業 特定疾患の疫学に関する研究班 (2006).
- 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.