

201128153B

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～23 年度 総合研究報告書

研究代表者 長谷川 奉延

平成 24 年 5 月

## 平成 22 年度・23 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.	総合研究報告書	1
	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	
	長谷川奉延 慶應義塾大学医学部小児科学教室 准教授	
II.	分担研究報告書	
1.	骨形成不全症の包括的診断方法の確立 1	5
	—骨形成不全症 IIC—	
	長谷川奉延 慶應義塾大学医学部小児科学教室 准教授	
2.	骨形成不全症の包括的診断方法の確立 2	8
	—骨形成不全症の包括的診断の手引き作成—	
	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	
	大関覚 獨協医科大学越谷病院整形外科 教授	
	長谷川高誠 岡山大学医学部小児科 助教	
3.	骨形成不全症の一般向け疾患説明書の作成	16
	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	
4.	非致死性骨形成不全症に対するビスホスホネート治療の保険収載に関する研究 1	19
	—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—	
	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	
5.	非致死性骨形成不全症に対するビスホスホネート治療の保険収載に関する研究 2	22
	—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—	
	長谷川高誠 岡山大学医学部小児科 助教	
6.	非致死性骨形成不全症に対するビスホスホネート治療の保険収載に関する研究 3	29
	—非致死性骨形成不全症に対するビスホスホネート製剤の保険収載—	
	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	
7.	非致死性骨形成不全症 QOL チェックリストの作成	31
	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	

III.	研究成果の刊行に関する一覧表 .....	35
IV.	研究成果の刊行物・別冊 .....	37

# I. 総合研究報告書

## 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

本研究の目的は骨形成不全症の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である。研究成果として、第1に医療現場において使用可能な、臨床症状・骨レントゲン所見・遺伝子診断・除外項目からなる、骨形成不全症 I、II、III、IV、VI、および VIII 型の診断の手引きを作成した。なおすべての遺伝子診断方法を確立し、解析可能である。第2に骨形成不全症の一般向け疾患説明書を作成し、公開した。第3に厚生労働省「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の第2回開発要望」に日本小児内分泌学会（担当長谷川奉延）および本症の患者会から、非致死性骨形成不全症の骨折予防を目的としたビスホスホネート製剤であるパミドロネートを申請した。第4に非致死性骨形成不全症における生涯にわたる QOL 低下と後遺症のチェックリストを作成した。

### A. 研究目的

本研究の目的は骨形成不全症（以下本症）の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である。本研究の必要性は、国内外に本症の診断方法および診断基準は存在せず、また診療現場で行われている非致死性本症に対するビスホスホネート治療は保険適応外であるからである。

骨レントゲン所見・遺伝子診断・除外項目からなる診断の手引き（案）を作成した。最終的に研究代表者と研究分担者が診断の手引き（案）を検討し、最終的な診断の手引きを確定した。

2) 骨形成不全症の一般向け疾患説明書の作成（担当：長谷川奉延、石井智弘）

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。

### B. 研究方法

#### 1) 骨形成不全症の包括的診断方法の確立

1) - 1. 骨形成不全症 IIC（担当：長谷川奉延 共同研究者 安達昌功）

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。

1) - 2. 骨形成不全症の包括的診断の手引き作成（担当：長谷川奉延、石井智弘、大関覚、長谷川高誠）

骨形成不全症の各病型について、研究代表者と研究分担者がそれぞれ、臨床症状・骨レントゲン所見に関する情報を収集し、遺伝子診断を実施した。研究代表者がすべての情報を集積し、骨形成不全症 I、II、III、IV、VI、および VIII 型について、臨床症状・

3) 非致死性骨形成不全症に対するビスホスホネート治療の保険収載に関する研究

3) - 1. 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（担当：石井智弘、大関覚）

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。

3) - 2. 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（担当：長谷川高誠）

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) - 3. 非致死性骨形成不全症に対するビスホスホネート製剤の保険収載（担当：長谷川奉延、石井

智弘)

ビスホスホネート製剤であるパミドロネートは本邦において”悪性腫瘍による高カルシウム血症”および”乳癌の溶骨性骨転移”に対する適応を有する骨吸収抑制剤である。パミドロネートは国内では本症に対する適応を有さないいわゆる未承認薬・適応外薬である。平成23年にパミドロネートの適応外使用を厚生労働省に申請した。

4) 非致死性骨形成不全症 QOL チェックリストの作成 (担当: 長谷川奉延、石井智弘)  
本症患者会である特定非営利活動団体 骨形成不全協会 (通称ネットワーク OI) の意見を集約し、チェックリストを作成した。

#### (倫理面への配慮)

臨床症状、骨レントゲン所見を含むすべての患者情報は連結不可能匿名化した。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) 骨形成不全症の包括的診断方法の確立

1) - 1. 骨形成不全症 IIC

本症 II C4 例において、ねじれた長管骨が特徴的な古典的 II C、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 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 II C 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。

1) - 2. 骨形成不全症の包括的診断の手引き作成

骨形成不全症 I、II、III、IV、VI、および VIII 型の診断の手引きをまとめた (II. 研究分担報告書 骨形成不全症の包括的診断の手引き作成 を参照)。

2) 骨形成不全症の一般向け疾患説明書の作成

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

3) 非致死性骨形成不全症に対するビスホスホネート治療の保険収載に関する研究

3) - 1. 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

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。

3) - 2. 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

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) - 3. 非致死性骨形成不全症に対するビスホスホネート製剤の保険収載

厚生労働省「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の第2回開発要望」に日本小児内分泌学会(担当 長谷川奉延)および患者会である特定非営利活動団体 骨形成不全協会(通称ネットワーク OI) から骨形成不全症の骨折予防を目的としたビスホスホネート製剤であるパミドロネートを申請した。

4) 非致死性骨形成不全症 QOL チェックリストの作成

生涯にわたる QOL 低下と後遺症のチェックリストを作成した。

### D. 考察

1) 骨形成不全症の包括的診断方法の確立

1) - 1. 骨形成不全症 IIC

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 II C4 例のよ

うな“非典型例”も存在する。

#### 1) - 2. 骨形成不全症の包括的診断の手引き作成

今回作成した包括的な骨形成不全症 I、II、III、IV、VI、VIII 型診断の手引きは医療現場において使用可能であり、医療現場におけるニーズと直接的に合致する。骨密度測定 of 診断的意義についてさらに検討を継続する。なお遺伝子診断の必要性を考え、すでに骨形成不全症 I、II、III、IV、VI、VIII 型すべての遺伝子診断方法を確立し、全国から検体を受け解析している。

#### 2) 骨形成不全症の一般向け疾患説明書の作成

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) 非致死性骨形成不全症に対するビスホスホネート治療の保険収載に関する研究

##### 3) - 1. 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

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。

##### 3) - 2. 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

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等であった。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) - 3. 非致死性骨形成不全症に対するビスホスホネート製剤の保険収載

厚生労働省「医療上の必要性の高い未承認薬・適

応外薬の第 2 回開発要望」にパミドロネート申請後、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において、医療上の必要性を評価されるとともに、承認申請のために実施が必要な試験の妥当性や公知申請への該当性を確認すること等により、製薬企業による未承認薬・適応外薬の開発を促される予定である。

##### 4) 非致死性骨形成不全症 QOL チェックリストの作成

生涯にわたる QOL 低下と後遺症のチェックリストを用いて、患者会の協力のもとに、今後本症の自然歴、長期予後を明らかにすることは、患者の実態を把握するという難治性疾患克服研究事業の趣旨に合致する。

## E. 結論

1) 臨床症状・骨レントゲン所見・遺伝子診断・除外項目からなる包括的な骨形成不全症 I、II、III、IV、VI、および VIII 型診断の手引きを作成した。

2) 骨形成不全症の一般向け疾患説明書の作成を作成した。

3) 厚生労働省「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の第 2 回開発要望」に非致死性骨形成不全症の骨折予防を目的としたビスホスホネート製剤パミドロネートを申請した。

4) 非致死性骨形成不全症の生涯にわたる QOL 低下と後遺症のチェックリストを作成した。

以上のように、本研究の目的であった、本症の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 点について大きな成果を得た。

## 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 Part A 155:2269-2273. 2011

Takagi T, Ishii T, Barnes AM, Weis MA, Amano N, Tanaka M, Fukuzawa R, Nishimura G, Eyre DR, Marini JC, Hasegawa T. A novel mutation in LEPRE1 that eliminates only the KDEL ER-retrieval sequence causes non-lethal osteogenesis imperfect. PLoS One (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

### 1. 特許取得

該当なし。

### 2. 実用新案登録

該当なし。

### 3. その他

該当なし。

## II. 分担研究報告書

## 骨形成不全症の包括的診断方法の確立 1 —骨形成不全症 IIC—

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

骨形成不全症（Osteogenesis imperfecta）II C4 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

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

### 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  $\alpha$  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*, *PP1B* 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  $\alpha$  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 Part A 155:2269-1173, 2011.

### 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

### 1. 特許取得

なし。

### 2. 実用新案登録

なし。

### 3. その他

なし。

## 骨形成不全症の包括的診断方法の確立 2 —骨形成不全症の包括的診断の手引き作成—

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 大関 覚 獨協医科大学越谷病院整形外科 教授  
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

医療現場において使用可能な、臨床症状・骨レントゲン所見・遺伝子診断・除外項目からなる、骨形成不全症 I、II、III、IV、VI、および VIII 型の包括的な診断の手引きを作成した。なおすべての遺伝子診断方法を確立し、解析可能である。

### A. 研究目的

本研究の目的は骨形成不全症（以下本症）の包括的な診断の手引きを作成することである。

### B. 研究方法

平成 23 年 4 月から 8 月にかけて、骨形成不全症の各病型について、研究代表者と研究分担者がそれぞれ、臨床症状・骨レントゲン所見に関する情報を収集した。また遺伝子診断を実施した。9～10 月に、研究代表者がすべての情報（各病型につき 3～25 例）を集積し、骨形成不全症 I、II、III、IV、VI、および VIII 型について、臨床症状・骨レントゲン所見・遺伝子診断・除外項目からなる診断の手引き（案）を作成した。11～12 月に研究代表者と研究分担者が診断の手引き（案）を検討し、最終的な診断の手引きを確定した。なお、骨形成不全症 V、VII、IX、X、XI 型については、本邦で報告がないため今回の検討対象からは除外した。

### （倫理面への配慮）

臨床症状、骨レントゲン所見を含むすべての患者情報は連結不可能匿名化した。血液採取、遺伝子解析に関してはヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に準拠して行われた。

研究参加への同意は書面を用いて本人あるいは家族から得た。また、本研究は、慶應義塾大学医学部

倫理委員会で承認されている。

### C. 研究結果

骨形成不全症 I、II、III、IV、VI、および VIII 型の診断の手引きを別紙のようにまとめた。

### D. 考察

今回作成した骨形成不全症 I、II、III、IV、VI、VIII 型診断の手引きは医療現場において使用可能であり、医療現場におけるニーズと直接的に合致する。なお骨密度測定 of 診断的意義についてさらに検討を継続する。また遺伝子診断の必要性を考え、すでに骨形成不全症 I、II、III、IV、VI、VIII 型すべての遺伝子診断方法を確立し、全国から検体を受け解析している。現在、国際的にも本症の遺伝子診断方法を有しているのは本研究班のみである。

### E. 結論

臨床症状・骨レントゲン所見・遺伝子診断・除外項目からなる包括的な骨形成不全症 I、II、III、IV、VI、および VIII 型診断の手引きを作成した。

### F. 健康危険情報

なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Takagi M, Ishii T, Barnes AM, Weis MA, Amano N, Tanaka M, Fukuzawa R, Nishimura G, Eyre DR, MariniJC, Hasegawa T. A novel mutation in *LEPRE1* that eliminates only the KDEL ER- retrieval sequence causes non-lethal osteogenesis imperfect. PLoS One (in press)

### 2. 学会発表

該当なし。

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

該当なし。

### 2. 実用新案登録

該当なし。

### 3. その他

該当なし。

## 骨形成不全症 I 型診断の手引き

### 臨床症状

1. 乳幼児期からの繰り返す骨折
2. 青色強膜
3. 関節弛緩
4. 学童期以降の難聴
5. 象牙質形成不全(注 1)

### 骨レントゲン所見(注2)

1. 長管骨の骨折および変形
2. 細い長管骨(注3)
3. 頭蓋骨の wormian bone

### 遺伝子診断

*COL1A1* あるいは *COL1A2* にヘテロ接合性変異を認める(注4、5)

### 除外項目

骨形成不全症 IV 型

虐待

注1 全例で認めるわけではない

注2 骨形成不全症 IV 型に類似する

注3 多発骨折を起こした際にはむしろ長管骨は太くなることがありうる

注4 常染色優性遺伝を示す

注5 変異を認めないこともある

### 診断基準

除外項目を除外したうえで、臨床症状 1~3(あるいは 1~4)のすべてを認め、骨レントゲン所見のいずれかを認めた際には診断可能  
診断に苦慮する例では遺伝子診断を行う



## 骨形成不全症 II 型診断の手引き

### 臨床症状

1. 多発性子宮内骨折
2. 子宮内からの(あるいは出生時における)四肢変形および短縮
3. 重症の場合は軟部組織の脆弱性
4. 周産期死亡(注1)

### 骨レントゲン所見(あるいは胎児期超音波・CT 所見)

1. 長管骨の多発骨折、アコーディオン様変形
2. 肋骨の多発骨折、念珠様変形
3. 頭蓋骨の wormian bone あるいは膜様の頭蓋冠
4. 椎骨圧迫骨折

### 遺伝子診断

*COL1A1* あるいは *COL1A2* にヘテロ接合性変異を認める(注2、3)

### 除外項目

#### 骨形成不全症 III 型

- 注1 胎児期に診断された際には人工妊娠中絶に至ることがある
- 注2 常染色優性遺伝を示す
- 注3 両親のいずれかが *COL1A1* あるいは *COL1A2* のヘテロ接合性変異を性腺モザイクで有しているとは兄弟発症がありうる

### 診断基準

除外項目を除外したうえで、臨床症状 1~4(人工妊娠中絶の際には1~3)のすべてを認め、骨レントゲン所見(あるいは胎児期超音波・CT 所見)のいずれかを認めた際には診断可能  
診断に苦慮する例では遺伝子診断を行う

### 付記 骨形成不全症 IIC 型

骨形成不全症 II 型の1亜型である。周産期死亡を免れることもある。骨レントゲン上、上記の1-3の所見に加え、椎骨圧迫骨折を認めず、長管骨骨幹端に骨硬化像(dense bone)を伴う。ねじれた長管骨は骨形成不全症 IIC 型に特徴的であるが、長管骨の変形を伴わない例も存在する。骨形成不全症 IIC 型は従来常染色体劣性を示すと考えられていたが、常染色体優性であることが判明した。多くは *COL1A1* の C-propeptide 領域のヘテロ接合性変異を有する。

## 骨形成不全症 III 型診断の手引き

### 臨床症状

1. 多発性子宮内骨折
2. 子宮内からの(あるいは出生時における)四肢変形および短縮
3. 周産期死亡なし
4. 出生後の繰り返す骨折、重度の四肢変形

### 骨レントゲン所見(注1)

1. 長管骨の多発骨折、重症の場合はアコーディオン様変形
2. 細い肋骨の多発骨折、重症の場合は念珠様変形
3. 頭蓋骨の wormian bone あるいは膜様の頭蓋冠
4. 椎骨圧迫骨折がありうる
5. 長管骨骨幹端および骨端のポップコーン様石灰化(注2)

### 遺伝子診断

*COL1A1* あるいは *COL1A2* にヘテロ接合性変異を認める(注3、4)

### 除外項目

骨形成不全症 II 型

骨形成不全症 VIII 型

注1 骨形成不全症 VIII 型に類似する

注2 骨形成不全症 III 型に比較的特徴的であるが、絶対的な所見ではない

注3 常染色優性遺伝を示す

注4 両親のいずれかが *COL1A1* あるいは *COL1A2* のヘテロ接合性変異を性腺モザイクで有しているとは兄弟発症がありうる

### 診断基準

除外項目を除外したうえで、臨床症状 1~4(出生時においては1~3)のすべてを認め、骨レントゲン所見のいずれかを認めた際には診断可能

診断に苦慮する例では遺伝子診断を行う

## 骨形成不全症 IV 型診断の手引き

### 臨床症状

1. 乳幼児期からの繰り返す骨折
2. 青色強膜なし
3. 学童期以降の難聴
4. 象牙質形成不全(注 1)

### 骨レントゲン所見(注2)

1. 長管骨の骨折および変形
2. 細い長管骨(注3)
3. 頭蓋骨の wormian bone

### 遺伝子診断

*COL1A1* あるいは *COL1A2* にヘテロ接合性変異を認める(注4、5)

### 除外項目

骨形成不全症 I 型

虐待

注1 全例に認めるわけではない

注2 骨レントゲン所見は骨形成不全症 I 型に類似する

注3 多発骨折を起こした際にはむしろ長管骨は太くなることがある

注4 常染色優性遺伝を示す

注5 変異を認めないこともある

### 診断基準

除外項目を除外したうえで、臨床症状 1 および2(あるいは 1~3のすべて)を認め、骨レントゲン所見のいずれかを認めた際には診断可能  
診断に苦慮する例では遺伝子診断を行う

## 骨形成不全症 VI 型診断の手引き

### 臨床症状

1. 乳幼児期からの繰り返す骨折
2. 青色強膜なし
3. 象牙質形成不全なし
4. 経年的に骨変形は進行し、四肢に比較し体幹および骨盤の変形が強い(注1)

### 骨レントゲン所見

1. 長管骨の骨折および変形
2. 細い長管骨
3. 頭蓋骨の wormian bone
4. 側弯
5. 骨盤骨の変形

### 遺伝子診断

*FKBP10* にホモ接合性あるいは複合ヘテロ接合性変異を認める(注2)

### 除外項目

骨形成不全症 IV 型

Bruck 症候群(注3)

虐待

注 1: 特徴的な臨床所見であるが、乳幼児期には四肢、体幹、骨盤の変形は軽度である

注 2: 常染色体遺伝劣性を示す

注 3: 骨形成不全症に先天性関節拘縮を伴う疾患である

### 診断基準

除外項目を除外したうえで、臨床症状 1~4 のすべてを認め、骨レントゲン所見のいずれか(とくに 4 および 5) を認めた際には診断可能

診断に苦慮する例では遺伝子診断を行う

(骨形成不全症 VI 型は症例数が少ないため、本診断基準は暫定的である)