

10. 池川志郎. 日常の臨床の現場で遭遇する関節の遺伝病:家族歴、聞いていますか? 第12回 久留米関節セミナー. 久留米. 2013年2月10日.

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得

B3GALT6 異常症の遺伝子診断(出願)

2. 実用新案登録

なし

3. その他

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

研究分担報告書

致死性骨異形成症の診断と予後に関する研究

胎児超音波計測による長管骨長の基準値作成

（多施設共同観察研究）

研究分担者	室月 淳	宮城県立こども病院 部長
	澤井英明	兵庫医科大学 准教授
	山田崇弘	北海道大学 助教
	堤 誠司	山形大学 講師
	佐藤秀平	青森県立中央病院 センター長
	篠塚憲男	胎児医学研究所 代表
	高橋雄一郎	長良医療センター 医長
	佐世正勝	山口県立総合医療センター センター長

研究要旨 超音波断層法による胎児の長管骨（すなわち大腿骨 femur、脛骨 tibia、腓骨 fibula、上腕骨 humerus、尺骨 ulna、橈骨 radius）の長さについての日本人の基準値をつくり、胎児骨系統疾患などの骨病変の診断に有用な基礎資料を作成する多施設共同研究である。なお大腿骨長については日本超音波医学会によりすでに基準値がつけられているが、それ以外の胎児の脛骨、腓骨、上腕骨、尺骨、橈骨の長さの基準値は、過去に海外では発表されており、本邦ではそれらが参考にされている。しかし長管骨の発達には人種差があり、日本人で決められた大腿骨長と欧米のそれを比べると、妊娠末期となると 10mm 近い差が認められている。

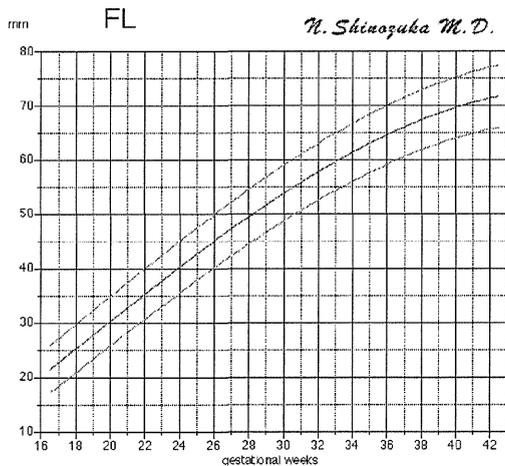
胎児骨系統疾患は骨の全身の発達成熟に何らかの異常を呈する遺伝子病である。胎児骨系統疾患は、ほとんどが子宮内か出生直後に死亡する生命予後がきわめて悪いものから、成長後の低身長が唯一の症状である予後良好のものまで非常に多彩である。胎児期に骨短縮を認める疾患は 100 種類以上あるといわれているが、ひとつひとつの疾患の発症頻度が低いため、胎児期に長管骨の短縮を認める場合、その診断に難渋することが多い。日本人胎児の長管骨の基準値を作成することにより、骨系統疾患の正確な診断の一助とする。

A. 研究目的

胎児の長管骨、すなわち大腿骨 femur、脛骨 tibia、腓骨 fibula、上腕骨 humerus、尺骨 ulna、橈骨 radius の長さについての日本

人の基準値をつくり、胎児骨系統疾患などの骨病変の診断の基礎資料を作成する。

大腿骨長（以下の図 FL）については日本超音波医学会によりすでに基準値がつけら



れている。

それ以外の胎児の脛骨、腓骨、上腕骨、尺骨、橈骨の長さの基準値は、過去に Queenan (1980)、Farrant (1981)、Jeanty (1984)、Merz (1987)などが発表しており、本邦では今でも Jeanty や Merz の値が用いられている。しかし長管骨の発達には人種差があるのは自然であり、日本人で決められた大腿骨長と欧米のそれを比べると、妊娠末期となると 10mm 近い差が認められている。実際に Jenaty や Merz の基準値は、臨床上の印象よりかけ離れた評価が出てくることがしばしばである。

胎児骨系統疾患は骨の全身の発達成熟に何らかの異常を呈する遺伝子病である。胎児骨系統疾患は、ほとんどが子宮内か出生直後に死亡する生命予後がきわめて悪いものから、成長後の低身長が唯一の症状である予後良好のものまで非常に多彩である。胎児期に骨短縮を認める疾患は 100 種類以上あるといわれているが、ひとつひとつの疾患の発症頻度が低いため、胎児期に長管骨の短縮を認める場合、その診断に難渋することが多い。日本人胎児の長管骨の基準値を作成することにより、骨系統疾患の正確な診断の一助とする。

B. 研究方法

試験タイプ：多施設共同観察試験

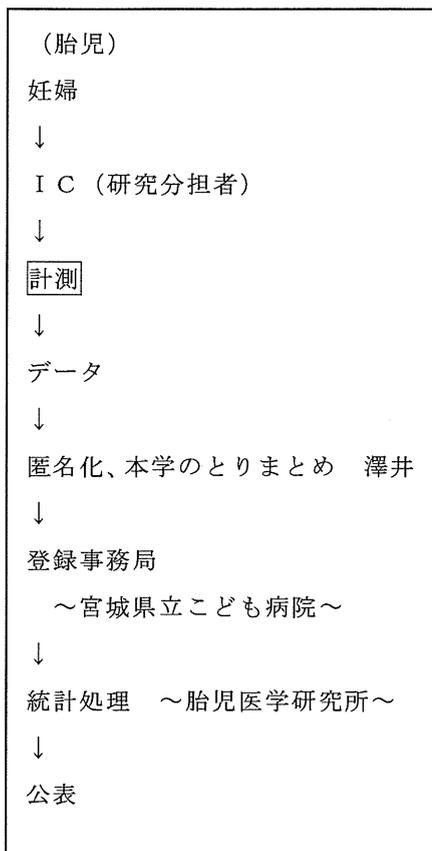
【対象】

1. 妊娠16週0日より妊娠40週6日まで
2. 16歳以上45歳未満
3. 単胎である
4. 妊娠初期にCRL計測により分娩予定日が決められている
5. 明らかな胎児奇形や発育遅延を認めない
6. 妊娠高血圧症や妊娠糖尿病などの母体合併症を認めない
7. 試験参加について本人から文書で同意が得られている

【方法】

1. 妊婦健康診査時に胎児の長管骨（大腿骨、脛骨、腓骨、上腕骨、尺骨、橈骨）の長さを計測して記録する。
2. 胎児期の長管骨はしばしば骨幹の部分しか骨化していない。その骨化部分を両端まで画面上に描出し、いちばん長いところを計測する。
3. 下腿の脛骨、腓骨、前腕の尺骨、橈骨は、それぞれ混同されて計測されることがあるので注意する。区別するために、最初に同一画面上に両方の骨を一緒に描出する。
4. 下腿では脛骨は腓骨より常に長い。腓骨は脛骨より外側に位置し、脛骨より若干薄く描出される。脛骨がより近位側に位置し、遠位側では脛骨、腓骨ともほぼ同じレベルにある。
5. 前腕では尺骨は橈骨より長い。尺骨はより近位側に位置し、より遠位側にあるのが橈骨である。
6. 長管骨の計測は画像に描出しやすい方で左右どちらでも構わない。胎児がうつ伏せか仰向けでない限り両側の長管骨をすべて描出することは難しいし、また時間的にも無駄である。

7. 胎児の計測データは、出生後に出生児の体重、身長、頭囲、腹囲のデータをあわせて事務局の宮城県立こども病院（室月 淳）に報告する。



8. 統計処理などは共同研究者である胎児医学研究所・篠塚憲男に委託する。

【登録数と研究期間】

登録数：一施設100計測で合計1,000計測を目標とした。

予定研究期間：平成22年年6月（倫理委員会承認後）より平成23年3月31日。

宮城県立こども病院を中心に9施設で実施した。

【問い合わせ先】

適格基準など臨床的判断を要するもの：事務局（宮城県立こども病院 室月 淳）

記録用紙（CRF）記入など：胎児医学研究所（篠塚憲男）。

研究者などの登録など：事務局 宮城県立こども病院（室月 淳）。

C. 研究結果

超音波計測をおこなった正期産正常体重出生児のデータ。

分布の正規性を検討

平均 $f(x)$ \pm 標準偏差 $g(x)$ で 基準化する。

症例

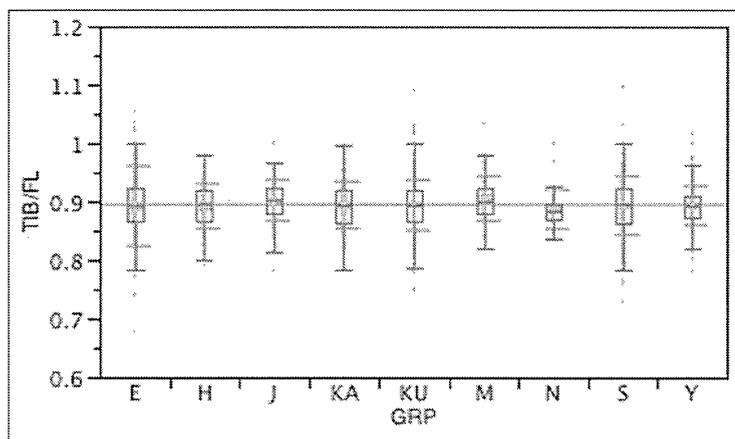
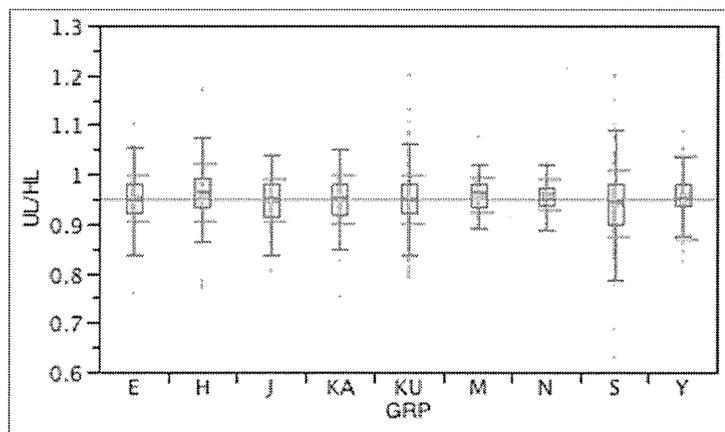
	計測数	AFD	出生	\pm	体重	\pm	症例数	計測/症例
山口医療	183	167	39w2d	8.2	2989	343	89	
久留米大	468	462	39w4d	10	3046	338	108	
瀬戸	289	283	39w1d	7.2	2961	333	264	
春日井市民	107	103	39w6d	9.7	3062	276	103	
北大	99	96	39w0d	9.7	2972	333	32	
長良医療	31	31	37w6d	12.3	2924	428	31	
順天浦安	111	111	38w4d	10.8	2889	247	15	
宮城こども	61	54	39w2d	7.1	3067	278	38	
愛媛県中	328	326	39W3D	13.7	3047	416	51	
全体	1677	1633	39w1d	9.3	2995	344	731	2.29

施設間の計測値の解析

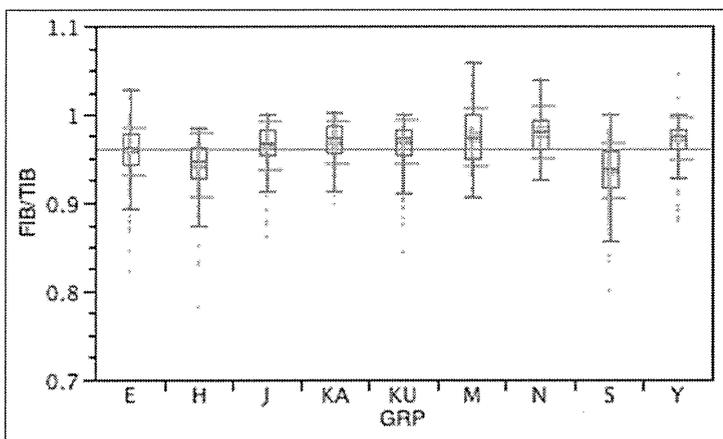
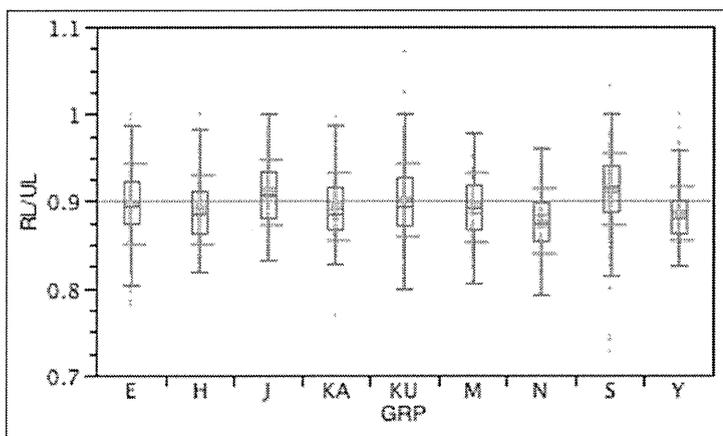
施設間（測定者間のばらつき）FL計測で解析

	25w	30w	36w
愛媛県中	44.4 \pm 2.5	53.9 \pm 2.5	65.8 \pm 2.7
北大		55.0 \pm 3.4	65.6 \pm 2.1
順天浦安	43.3 \pm 2.6	54.8 \pm 1.9	65.2 \pm 1.9
春日井	43.9 \pm 2.5		66.6 \pm 3.4
久留米大	43.9 \pm 1.4	55.1 \pm 2.3	65.7 \pm 2.3
宮城こども	45.5 \pm 0.7	54.3 \pm 2.1	63.0 \pm 3.5
長良	55.0 \pm 1.0	65.3 \pm 3.0	
瀬戸	42.8 \pm 2.21	54.6 \pm 1.7	64.0 \pm 2.6
山口医療	43.7 \pm 2.4	52.8 \pm 3.4	64.1 \pm 2.5

	ulna/HL	tibia/FL
愛媛県中	0.95±0.05	0.89±0.07
北大	0.96±0.06	0.89±0.04
順天浦安	0.95±0.05	0.90±0.04
春日井	0.95±0.05	0.89±0.04
久留米	0.95±0.05	0.89±0.04
宮城こども	0.96±0.04	0.90±0.04
長良医療	0.96±0.03	0.88±0.03
瀬戸	0.94±0.07	0.89±0.05
山口医療	0.95±0.09	0.89±0.03



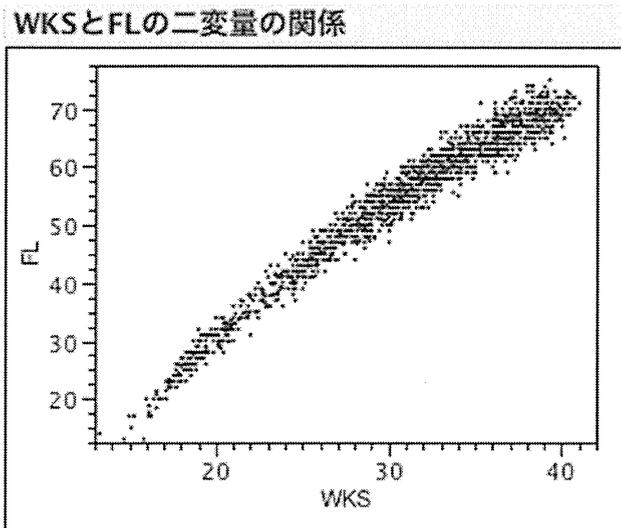
	RL/UL	tibia/FL
愛媛県中	0.89±0.05	0.96±0.03
北大	0.89±0.04	0.94±0.04
順天浦安	0.91±0.04	0.96±0.03
春日井	0.89±0.04	0.97±0.02
久留米	0.90±0.05	0.97±0.03
宮城こども	0.89±0.04	0.97±0.03
長良医療	0.88±0.04	0.98±0.03
瀬戸	0.91±0.04	0.94±0.03
山口医療	0.88±0.03	0.97±0.02



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

Ulna/radius と fibula/tibia の計測に関しては施設間にややばらつきがみられるが、FL や HL にくらべて計測がやや煩雑なことを表していると思われる。超音波の計測精度を含め、統計的には無視しうる範囲のばらつきと考える。

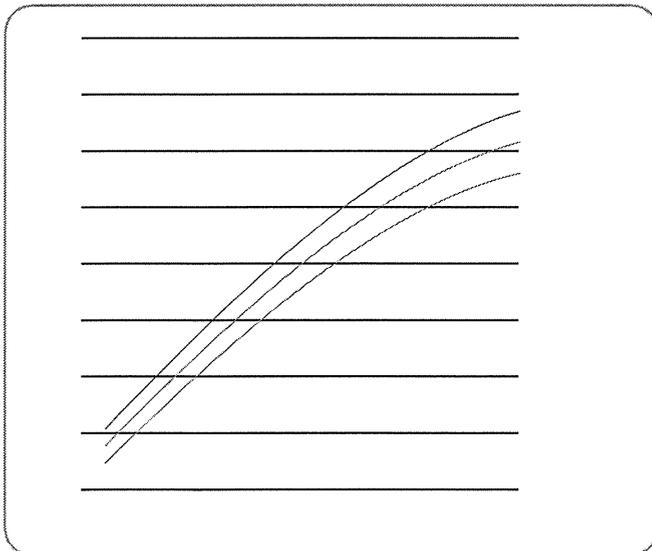
FL



$$FL (\text{Mean}) = -25.89 + 0.37899 * g + 4.3304 * g * g * 0.0001 - 2.0255 * g * g * g * 0.000001$$

$$FL (\text{SD}) = 0.795 + 0.006658 * g$$

$g = \text{day}$



致死性骨異形成症の iPS 細胞作成に関する研究

研究分担者 京都大学 iPS 細胞研究所 細胞誘導制御学分野 教授 妻木範行

研究要旨

多くの骨系統疾患では病態が不明で、治療薬は存在しない。その理由の一つは、骨系統疾患の病変部、すなわち骨、軟骨が入手困難で、これらを用いた研究が行えないことによる。そこで将来の病態解明と治療薬探索に資することを目標に、患者皮膚線維芽細胞から等を作製し軟骨細胞を培養にて誘導することを行った。

共同研究者

澤井英明（兵庫医科大学 産科婦人科学）

室月淳（東北大学 発達成育医学講座胎児医学分野）

池川志郎（理化学研究所 統合生命医科学研究センター 骨関節疾患研究チーム）

A. 研究目的

最近の研究により、いくつかの骨系統疾患については、原因遺伝子変異が明らかにされてきた。例えば、軟骨細胞外マトリックスである I I 型コラーゲンの遺伝子や、軟骨細胞分化にかかわる増殖因子のレセプターである線維芽細胞増殖因子（FGF）受容体の遺伝子の変異が見つかっている。しかし、原因遺伝子がわかったとしても、多くの骨系統疾患では病態が不明で、治療薬は存在しない。ヒトの疾患細胞の中でどのような機序が働くことによって、症状が現れているかは、殆どわかっていない。その理由の一つは、骨系統疾患の病変部、すなわち骨、軟骨が入手困難で、これらを用いた研究が行えないことによる。そこで、本研究ではこれらの疾患に対して、疾患 iPS 細胞を用いたアプローチを行う。即ち、骨系統疾患患者の皮膚細胞から iPS 細胞を作成し、iPS 細胞から軟骨細胞を分化誘導する。その細胞を用いて、病態の解析を試み、治療薬の探索に役立てることを目標に研究を行う。

B. 研究方法

致死性骨異形成症および II 型コラーゲン病患者の皮膚を採取し、埼玉県立小児医療センターへ送付して線維芽細胞を樹立する。その線維芽細胞を京都大学 iPS 細胞研究所に導入し、iPS 細胞および軟骨細胞様細胞を直接誘導によって作製する。iPS 細胞は、エピソードベクターを用いて作成し、軟骨細胞様細胞への誘導はレトロウイルスを用いて行う。

（倫理面への配慮）

骨系統疾患患者から皮膚細胞を入手して iPS 細胞を作製、または軟骨細胞様細胞を直接誘導することについて、京都大学および埼玉県立小児医療センターの倫理委員会の審査を受け、承認を得た。

C. 研究結果

致死性骨異形成症 3 症例と II 型コラーゲン病 6 症例から線維芽細胞を入手した。うち、致死性骨異形成症 2 症例と II 型コラーゲン病 3 症例について、iPS 細胞を樹立している。また、II 型コラーゲン病 2 症例に

ついて、軟骨細胞様細胞を直接誘導している。

D. 考察

致死性骨異形成症およびII型コラーゲン病において、iPS 細胞技術を用いて患者の線維芽細胞由来の iPS 細胞及び軟骨細胞様細胞を培養にて誘導することが可能になった。このことは今後、病態の解析と治療薬の探索に貢献すると考える。

E. 結論

致死性骨異形成症およびII型コラーゲン病において、患者の線維芽細胞由来の iPS 細胞及び軟骨細胞様細胞を培養にて誘導した。

F. 健康危険情報

無し

G. 研究発表

1. 論文発表

無し

2. 学会発表

1. 妻木範行、皮膚線維芽細胞から軟骨細胞様細胞へのダイレクト・リプログラミング、第 33 回日本炎症・再生医学会、博多、7/5-6
2. 妻木範行、カレントコンセプト：軟骨細胞リプログラミングによる関節軟骨疾患の治療戦略、第 30 回日本骨代謝学会、東京
3. 妻木範行、Meet the Expert: 軟骨マトリックス転写活性を指標にした、細胞リプログラミングによる軟骨細胞誘導、第 30 回日本骨代謝学会、東京、7/19-21
4. Tsumaki N, Regulation of differentiation and cell reprogramming of chondrocytes, Cold Spring Harbor Asia Conference, Bone and Cartilage, Suzhou Dushu, China, 6/11-15
5. Tsumaki N, Generation of induced chondrogenic cells directly from dermal

fibroblast culture by defined factors, Internatinal Conference on Bone Morphogenetic Protein, Lake Tahoe, CA, USA, 6/19-23

6. 妻木範行、再生医療の最前線-軟骨疾患をターゲットとして-、第 46 回日本小児内分泌学会学術集会、大阪、2012/9/27-29
7. 岡田稔、In vivo and In vitro Modeling of Type II Collagenopathy using Cell Reprogramming Technologies、第 13 回運動器科学研究会、京都市、2012/9/14-15
8. 妻木範行、細胞リプログラミング技術による軟骨疾患治療、日本整形外科学会 基礎学術集会 シンポジウム、名古屋市、2012/10/26-27
9. 岡田稔、妻木範行、細胞リプログラミング技術を用いた II 型コラーゲン病疾患モデルの解析、第 9 回 Skeletal Research Meeting、京都市、2012/11/10
10. 妻木範行、細胞リプログラミング技術を用いた軟骨疾患モデリング、第 5 回胎児骨系統疾患フォーラム、仙台市、2012/12/2
11. Okada, M.; Tsumaki, N.; Chondrogenic differentiation of human induced pluripotent stem cells, International Society for Stem Cell Research 10th annual meeting, Yokohama, 6/13-16

H. 知的財産権の出願・登録状況

無し

3. 特許取得

無し

4. 実用新案登録

無し

3. その他

無し

致死性骨異形成症の診断と予後に関する研究

研究分担者 芳賀 信彦 東京大学リハビリテーション科教授

研究要旨

2010年版骨系統疾患国際分類の和訳に関する検討経過を振り返った。関連3学会から構成されるWGで検討した結果、「致死性骨異形成症」を「タナトフォリック骨異形成症」、「窒息性胸郭異形成症」を「呼吸不全性胸郭異形成症」に変更した。

研究分担者

鬼頭 浩史（名古屋大学医学系研究科整形外科）
室月 淳（宮城県立こども病院産科）

研究協力者

西村 玄（東京都立小児総合医療センター診療放射線科）

A. 研究目的

骨系統疾患には数多くの疾患が含まれ、その表現型、病態は多様である。これら多くの疾患を整理する目的で、1969年に世界各国の専門家が集まり命名法、分類に関する話し合いが行われ、公表された。以後新しい疾患が加わり、また病態が解明されるに従い数回の改定を重ね、前回2006年の分類では疾患数は約370に上った。一方、日本整形外科学会の骨系統疾患委員会（2007年より身障福祉・義肢装具等委員会と統合し小児整形外科委員会に改組）では1983年版の国際分類から和訳作業を続け、2006年版の和訳は日整会誌、日本小児科学会雑誌に報告した。最新の2010年版国際分類は2011年に公表された。この間、産科医療の進歩により骨系統疾患の出生前診断が広く行われるようになってき

たこと、また小児医療の進歩により全身管理を含めた小児科医による骨系統疾患の診療の幅が広がってきたことから、今回は日本整形外科学会小児整形外科委員会のもとに骨系統疾患国際分類和訳作業ワーキンググループ（WG）を立ち上げ、日本産科婦人科学会、日本小児科学会からもメンバーを推薦していただき和訳作業を行った。本研究の目的は、その和訳作業の経過を報告し、特に従来致死性・重症とされていた疾患の和訳に関する検討経過を明らかにすることである。

B. 研究方法

平成24年3月21日に開催された第1回WG会合の議事録、ならびにその後のメール審議の経過を振り返った。

（倫理面への配慮）

本研究は患者の臨床情報を扱わない研究であり、倫理委員会への申請等は不要と考えた。

C. 研究結果

2010年版国際分類には40グループ456疾患が収められており、2006年版の37グループ372疾患から大きく増えているが、対象疾患の考え方は2006年版と同じであ

る。316の疾患（全体の69%）で226の遺伝子との関連が明らかになっている。

和訳作業を行うことに関しては、平成23年11月に来日していたAndrea Superti-Furga（2010年版国際分類のlast author）に和訳作業の意義に関して芳賀が説明し、口頭で承諾を得た。その後日本産科婦人科学会、日本小児科学会に協力を呼びかけてWGに参加する会員の推薦を受け、7名から構成されるWGを立ち上げた。

平成24年3月に第1回WG会合を行い、その後はメールを用いて作業を進めた。この中でまず、基本的に2006年版までの和訳作業の方針を踏襲することとした。これを箇条書きにすると以下のようになる。

- ① 直訳を心掛ける。
- ② 日整会用語集に従うが、小児科用語集（日本小児科学会）、日本医学会医学用語辞典（日本医学会）等も参考にする。
- ③ dysplasia の和訳については、Stickler 骨異形成症のようにStickler 異形成症とすると骨疾患であることが分からなくなる場合には「骨異形成症」とし、多発性骨端異形成症のように骨疾患であることが明らかでない場合には「異形成症」とする。
- ④ malformation を「奇形」ではなく「形態異常」、anomaly を「奇形」ではなく「異常」と訳す。
- ⑤ polydactyly など手指と足趾を合わせて指す用語の場合、日整会用語集のように「多指（趾）症」とせず「多指症」と訳す。
- ⑥ 人名の表記は原文のままとする。

以上に加えて、従来致死性・重症とされていた疾患の和訳を検討した。これは本研究班から thanatophoric dysplasia のこれまでの和訳である「致死性骨異形成症」に

ついて、以下の理由から再検討して欲しいとの要望が寄せられたためである。

- ① 医学的には必ずしも致死性ではなく、疾患名が実情を反映していないこと。
- ② 妊娠中に胎児が「致死性骨異形成症」の診断または疑いとされた場合に、両親がまだ生まれていない我が子に対して妊娠中から否定的な印象を抱く懸念があること。
- ③ 長期生存児の家族にとって、日々接している我が子の病名が「致死性・・・」ではやりきれない思いを抱かせること。
- ④ thanatophoric は古代ギリシア語を語源とし英語の意味は death bearing や lethal とされているが、米国では疾患名はあくまで thanatophoric dysplasia であり、古代ギリシア語を英語に翻訳しているわけではない。日本のように「致死性」と自国語に翻訳すると、その意味が患者家族に外国語のままよりも直裁的で強く伝わること。

以上を慎重に検討した結果、thanatophoric dysplasia については「タナトフォリック骨異形成症」の和訳を当てはめることに決定した。一方で、低フォスファターゼ症や骨形成不全症の分類の中にある lethal については、純粋な英単語であるとの認識から「致死性」の訳語を残すことにした。また、2006年版まで窒息性胸郭異形成症と訳していた asphyxiating thoracic dysplasia については、「窒息性」という言葉の持つイメージを考慮し、今回は「呼吸不全性胸郭異形成症」の訳語を当てはめることにした。なお、やはり古代ギリシア語を語源とする言葉が用いられている疾患、例えば diastrophic dysplasia（捻曲性骨異形成症）や metatropic dysplasia

（変容性骨異形成症）については、和文の疾患名になじみが深いことから今回は訳語を変更しないことにした。

以上の方針に従い最終決定した和訳を別表に示す。（巻末に添付）

D. 考察

今回の和訳作業は、初めて日本整形外科学会、日本産科婦人科学会、日本小児科学会のメンバーから構成されるWGで行った。これにより、疾患数が前回の国際分類より大きく増えたものの、順調に作業を行うことができた。

中でも、従来致死性・重症とされていた疾患の和訳に関して十分な検討を行い、その結果、「致死性骨異形成症」を「タナトフォリック骨異形成症」、「窒息性胸郭異形成症」を「呼吸不全性胸郭異形成症」に変更した。これはこれまでに行われてきた国際分類の和訳作業の中ではきわめてまれな対応であり、学術的な意義のみならず、社会的なインパクトも大きいものと考えられる。

E. 結論

2010年版骨系統疾患国際分類の和訳に関する検討経過を報告した。この中で、従来致死性・重症とされていた疾患の和訳を検討した。その結果、「致死性骨異形成症」を「タナトフォリック骨異形成症」、「窒息性胸郭異形成症」を「呼吸不全性胸郭異形成症」に変更した。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Taketomi S, Hiraoka H, Nakagawa T, Miyamoto Y, Kuribayashi S, Fukuda A,

Takeda H, Fukai A, Hirota J, Nakajima K, Haga N, Nakamura K: Osteochondral autograft for medial femoral condyle chondral lesions in a patient with multiple epiphyseal dysplasia: long-term result. J Orthop Sci 17: 507-511, 2012

2) Susami T, Mori Y, Tamura K, Ohkubo K, Nagahara K, Takahashi N, Uchino N, Uwatoko K, Haga N, Takato T: Facial morphology and occlusion of a patient with fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP): Follow-up from 8 to 21 years of age. Spec Care Dentist 32: 165-170, 2012

3) Jiao S, Zhang Y, Ma W, Haga N: FOP in China and Japan: an overview from domestic literatures. Am J Med Genet Part A 161A: 892-893, 2013

2. 学会発表

1) 山川陽子、鈴木竜洋、工藤孝弘、染谷朋之介、春名英典、鈴木光幸、青柳陽、清水俊明、片桐岳信、芳賀信彦：本邦初の遺伝子異常を認めた進行性骨化性線維異形成症（FOP）の一女兒例。第115回日本小児科学会学術集会，2012.4.20-22，福岡

2) 滝川一晴、矢吹さゆみ、松岡夏子、芳賀信彦：多発性軟骨性外骨腫症の足関節外反に対するスクリューを用いた脛骨遠位内側部分骨端線閉鎖術の治療成績。第85回日本整形外科学会，2012.5.17-20，京都

3) 芳賀信彦：2010国際分類和訳作業を通して（講演）。第24回日本整形外科学会骨系統疾患研究会，2012.12.1，福岡

4) Haga N, Nakahara Y, Ogata N: Ambulation and its Support in Patients with Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. The 14th Congress of the

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

International Society for Prosthetics
and Orthotics, 2013.2.4-7, Hyderabad
(India)

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

症例の収集と診断の支援システム構築

研究分担者	室月 淳	宮城県立こども病院 部長
	澤井英明	兵庫医科大学 准教授
	山田崇弘	北海道大学 助教
	堤 誠司	山形大学 講師
	佐藤秀平	青森県立中央病院 センター長
	林 聡	国立成育医療研究センター 医長
	篠塚憲男	胎児医学研究所 代表
	高橋雄一郎	長良医療センター 医長
	佐世正勝	山口県立総合医療センター センター長
	鬼頭浩史	名古屋大学 講師
	沼部博直	京都大学 准教授
	宮崎 治	国立成育医療研究センター 医長
	緒方 勤	浜松医科大学 教授
	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
	妻木範行	京都大学 iPS 細胞研究所 (CiRA) 教授
	芳賀信彦	東京大学 教授
研究協力者	西村 玄	東京都立小児総合医療センター 部長

研究要旨 本研究は出生前に超音波検査で指摘された骨系統疾患疑いの胎児に対してどのように診断をアプローチし、その後の妊娠管理をどのように行い、分娩方式はどのようにして決定し、新生児管理に結びつけるかについて広範な専門集団が支援するシステムを構築するものである。具体的には1) 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、2) 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、3) 過去の症例検討のとりまとめ、4) 地域ごとの診断支援システムの構築、5) 臨床医への情報提供、6) 一般の妊婦や罹患児を持つ家族への情報提供といったシステム化されたフローを構築することである。

A. 研究目的

本研究は出生前に超音波検査で指摘された骨系統疾患疑いの胎児に対してどのように診断をアプローチし、その後の妊娠管理をどのように行い、分娩方式はどのようにして決定し、新生児管理に結びつけるかについて広範な専門集団が支援するシステムを構築するものである。

B. 研究方法

1) 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は、システムを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。また専門システム開発業者とともにシステムの設計を行う。

2) 上記システムを用いて、実際に臨床医から問合せのあった症例の検討を行う。

3) 過去の症例検討のとりまとめは、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2,800通以上のメールの内容の解析と症例の分析を行う。

4) 地域ごとに胎児骨系統疾患に詳しい産科の専門家を配置し、地域の医療機関からの相談に乗る体制を構築する。

5) 胎児骨系統疾患フォーラムと共同で臨床医への情報提供を目的に、講演会を開催し、またホームページでの情報提供を行う。

6) 一般の妊婦や罹患児を持つ家族への情報提供をホームページを作成して行う。

C. 研究結果

1) システムの構築をすでに完了して、試行したが、一部改変を必要とするため現在は作業中である。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症例登録を行い、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。

2) 来年度から完全な形での運用を開始予定である。

3) 過去の症例をとりまとめて日本産科産期学会にて発表した。

4) 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、九州においてセンター施設を選定した。

5) 平成23年11月13日（日）と平成24年12月2日（日）に本研究班会議と胎児骨系統疾患フォーラムが共催して、一般臨床医を含めた医師を対象に第4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。

また、本研究班で致死性骨異形成症のホームページ 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）や患者家族から複数件の問い合わせがあり、上記の地域診断支援システムに紹介して対応した。

6) ホームページにおいて情報発信を行っている。

D. 考察

本研究においては今年度で個別に体制はほぼ完成した。引き続き情報を更新して行きたいと考えている。

E. 結論

出生前に超音波検査で指摘された骨系統疾患疑いの胎児に対してどのように診断をアプローチし、その後の妊娠管理をどのように行い、分娩方式はどのようにして決定し、新生児管理に結びつけるかについて広範な専門集団が支援するシステムを構築した。また患者家族が情報を得ることができるとも構築した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

胎児骨系統疾患の出生前診断と周産期ケアのガイドライン
作成に関する小委員会 平成 24 年度活動報告

研究分担者 室月 淳、篠塚憲男、佐世正勝、林 聡、山田崇弘
研究代表者 澤井英明、

日本産科婦人科学会周産期委員会
(平成 25 年 2 月 1 日, 砂防会館)

1. メンバー

室月淳 (小委員長), 澤井英明, 篠塚憲男, 佐世正勝, 林聡, 山田崇弘, 望月純子

2. 1 年間の活動

3 月 21 日 (水) 骨系統疾患国際分類和訳作業ワーキンググループ会議 (日整会事務局, 東京)

5 月 25 日 (金) 第 1 回小委員会 (日産婦周産期委員会, 東京ステーションコンファランス)

12 月 1 日 (日) 第 2 回小委員会 (第 5 回胎児骨系統疾患フォーラム, 仙台市情報産業プラザ)

厚生労働科学研究費

補助金 (澤井班) 班会議

2 月 2 日 (金) 第 3 回小委員会 (日産婦周産期委員会, 砂防会館)

3. 報告・承認事項

(1) 「産科婦人科用語集・用語解説集」における骨系統疾患関連の改訂 (資料 1) → 【終了】

(2) 骨系統疾患国際分類 (2010 年版) の和訳作業 → 【ほぼ終了】

・ 3 月 21 日和訳作業ワーキンググルー

プ打ち合わせ会 (日本整形外科学会事務局), 以後, メールでの検討作業

・ thanatophoric dysplasia → タナトフォリック骨異形成症

・ hypophosphatasia perinatal lethal type → 低フォスファターゼ症周産期型 → 従来のとおり

・ asphyxiating thoracic dysplasia → ① 呼吸不全性胸郭異形成症

・ 「2010 年版骨系統疾患国際分類の和訳」ができあがったら論文として日本整形外科学会誌に発表 (資料 2), 日産婦理事会の承認の上で日産婦誌でも公表をめざす

・ 「産科婦人科用語集・用語解説集」を初め, 「日本医学会医学用語辞典」(日本医学会), 「先天異常用語集」(日本先天異常学会) などにも用語統一の働きかけを行う

(3) 長管骨基準値作成 → 【ほぼ終了】

・ Dr 篠塚の解析報告 (資料 3)

・ 日本人の超音波基本計測値の基準化において報告された方法を用い, 胎児長長幹骨の基準値を作成した. 具体的には正期産・正常体重出生児 (AFD) のデータを用い, 理想的な子宮内環境において発育は正規分布するという仮定に基づき, 基準値を平均 $f(x)$ ± 標準偏差 $g(x)$ で数値化した. 平均値の回帰式は妊娠日数 g を変数とし, stepwise を用い 3 次までの変数に対

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

して、Mallows の CP index および AIC
を変数選択の基準とし、回帰式を作成、
基準値を設定した

・研究データ協力施設（宮城県立こども病院，北海道大学，順天堂大学浦安病院，長良医療センター，山口県立総合医療センター，愛媛県立病院，春日井市民病院，久留米大学，兵庫医科大学）

・作成終了し公表，論文化，超音波機器へのプログラム搭載をめざす

(4) 骨系統疾患の疾患遺伝子および解説可能施設の情報収集 →【継続】

・データベースの作成およびコンサルテーションシステムの確立

・胎児骨系統疾患フォーラムが受け皿？

(5) 骨系統疾患症例登録システム →【ほぼ手つかず】

・厚労科研澤井班の症例登録システムの導入

(6) 胎児 CT の適応ガイドライン作成 →【継続】

・日本産科婦人科学会と日本医学放射線学会によるワーキンググループ

→理事会承認

・胎児 CT の適応の検討，推奨プロトコールの作成などを検討する

【資料 2】論文の表紙

表題) 2010 年版骨系統疾患国際分類の和訳

The Japanese Translation of
“Nosology and Classification of
Genetic Skeletal Disorders: 2010
Revision”

著者所属)

1) 日本整形外科学会 小児整形外科委員会，2) 東京大学大学院医学系研究科リハビリテーション医学分野，3) 札幌医科大学医学部整形外科，4) 名古屋大学大学院医学系研究科整形外科学教室，5) 静岡県立こども病院整形外科，6) 日本小児科学会，7) 岡山済生会総合病院小児科，8) 東京都立小児総合医療センター診療放射線科，9) 日本産科婦人科学会，10) 宮城県立こども病院産科，11) 東北大学大学院医学系研究科胎児医学分野

著者氏名)

日本整形外科学会 小児整形外科委員会 骨系統疾患和訳作業ワーキンググループ

芳賀信彦 1, 2、射場浩介 1, 3、鬼頭浩史 1, 4、滝川一晴 1, 5、田中弘之 6, 7、西村玄 1, 8、室月淳 9, 10, 11、

キーワード) 和訳、遺伝性骨疾患、骨系統疾患、国際分類

Japanese Translation, Genetic skeletal disorders, Skeletal dysplasia, Nosology and classification

（資料 1）「産科婦人科用語集・用語解説集」における骨系統疾患関連の改訂

1. 不適切な用語の削除

- ・「小人症」，「侏儒」を削除（差別的なニュアンスがあるため現在では使用されない）
- ・「胎児軟骨発育不全[症]」，「軟骨異栄養症」，「軟骨発育不全[症]」を削除（chondrodystrophy という語が現在では使用されないため）
- ・p236「胎児軟骨発育不全[症]」とその解説を削除する（chondrodystrophy という概念がすでにないこと，achondroplasia との混同が認められること）

2. 用語の一部修正

- ・「骨形成不全[症] (E)osteogenesis imperfecta, dysosteogenesis, dystosis (D)Osteopsathyrose, Osteogenesis imperfecta」→「骨形成不全症 (E)osteogenesis imperfecta」
- ・「骨軟骨異形成 (E)osteochondrodysplasia」→「骨軟骨異形成症 (E)osteochondrodysplasia」
- ・「achondroplasia 軟骨発育不全[症]」→「achondroplasia 軟骨無形成症」
- ・「osteochondrodysplasia 骨軟骨異形成」→「osteochondrodysplasia 骨軟骨異形成症」
- ・「osteogenesis imperfecta 骨形成不全[症]」→「osteogenesis imperfecta 骨形成不全症」

3. 新たな用語の追加

- ・「用語解説」に追加する用語とその解説

骨形成不全症 osteogenesis imperfecta

易骨折性，青色強膜，歯牙形成不全症，難聴，関節弛緩などを示す一群の骨系統疾患である。骨系統疾患の中では最も頻度の高いものの一つである。骨折はしばしば胎児期から発症する。成人期

以降に X 線検査等で偶然発見されるような軽症型から，周産期に死亡する重症型までさまざまな予後を示す。多くは I 型コラーゲン遺伝子 (COL1A1, COL1A2 の 2 つが存在する) の優性変異によって発症する。別の原因遺伝子による常染色体劣性遺伝も存在する。非罹患両親からの同胞再発例がしばしば認められたため遺伝カウンセリング上の問題となるが，両親が上記の常染色体劣性の遺伝子異常の保因者の場合や，両親のどちらかが I 型コラーゲン遺伝子変異の性腺モザイクの場合などが知られている。画像診断上の特徴としては，長管骨の骨折や彎曲像，肋骨の数珠様変形，頭蓋骨の膜性骨化不全などが重要である。

骨系統疾患 skeletal dysplasia, bone dysplasia

骨系統疾患は骨格の成長・発達・分化の異常をきたす疾患の総称である。主病変は骨や軟骨にあり、X線上の形態変化を伴う。全身性の異常で、発達とともに病変の進行が認められる骨軟骨異形成症 osteochondrodysplasia と、頭蓋、四肢、脊椎など骨格の特定の部位に形態異常が限局する異骨症 dysostosis のふたつに大別される。最新の骨系統疾患国際分類（2010年）では、40グループ456疾患名が挙げられている。骨系統疾患はひとつひとつはきわめてまれであるが、全体としては千人にひとりの発生率で頻度は高い。胎児骨系統疾患 fetal skeletal dysplasia は、出生時にすでに症状が出現している骨系統疾患である。骨系統疾患の全体の半数以上を占めると推定され、出生前診断や周産期管理の対象となっている。なお過去には dwarfism の訳として小人症、侏儒ということばが臨床で使われてきたが、差別的な印象を与えるので現在は使用されない。

致死性骨異形成症 thanatophoric dysplasia

胎児期から発症する重症型の骨系統疾患である。4番染色体短腕上にある線維芽細胞増殖因子受容体3 (FGFR3) 遺伝子の変異が原因である。変異は優性で、FGFR3の機能が過剰に亢進し、成長軟骨の形成が阻害される。出生児（死産を含む）の1/20,000～1/50,000程度で認められる。主な特徴は長管骨（特に上腕骨と大腿骨）の著明な短縮で、肋骨の短縮による胸郭低形成により出生前は羊水過多、出生後は重度の呼吸障害を来す。巨大頭蓋と前頭部突出を示し、顔面は比較的低位形成である。出生後のX線所見から、大腿骨が彎曲（受話器様変形）し頭蓋骨の変形のない1型と、大腿骨の彎曲は少なく頭蓋骨がクローバー葉様に変形した2型に分類される。従来は周産期致死性とされてきたが、近年の呼吸管理の進歩により数多くの長期生存例が報告されており、もはや致死性ということばはそぐわなくなっている。

軟骨無形成症 achondroplasia

四肢短縮型の骨系統疾患で、頻度は約1～2万出生に1人程度とされる。知的障害はなく生命予後も良好である。低身長や、前額部の突出、鼻根部の陥凹、顔面正中部の低位形成などによる特徴的な顔貌といった臨床像を呈する。出生時の低身長は目立たないこともあり出生前後にはしばしば見逃されるが、生後1年以内に低身長を初めとした特徴的所見が明らかになる。超音波検査による非特異的な所見として妊娠22週以降の長幹骨短縮、大きめな児頭大横径 (BPD)、三尖手(trident hand)がある。胎児CTを併用することにより診断的所見である大腿骨近位部の帯状透亮像が確認できる。原因は4番染色体短腕上にある線維芽細胞増殖因子受容体3 (FGFR3) 遺伝子の変異である。常染色体優性の遺伝形式をとるが、約80%は散発性で、父親側の精子の突然変異がほとんどである。軟骨無形成症の患者同士の子ども25%に生じるホモ接合体は重症型で出生後早期に死亡することが多い。