

低フォスファターゼ症 hypophosphatasia

組織非特異的（骨，肝臓，腎臓由来）アルカリフォスファターゼ tissue nonspecific alkaline phosphatase (TNSALP) の機能低下により骨化不全や歯のミネラル化異常を来す疾患である。1番染色体短腕上にある TNSALP 遺伝子変異が原因である。遺伝形式の多くは常染色体劣性，一部は常染色体優性を示す。症状の程度はさまざまで，重症度により周産期型，乳児型，小児型，成人型，歯限局型に区別される。最重症型の周産期型では骨化がほとんど認められず，四肢短縮と柔らかく容易に変形する比較的大きな頭蓋，胸郭低形成が特徴であり，出生直後より呼吸不全をきたし早期に死亡することも多い。臍帯血や末梢血の血清 ALP 値は極めて低い。周産期型は欧米に比べ日本人の発症頻度は高く，日本人のみ報告されている特異的な遺伝子変異（1559delT）によるものであり，両親が近親婚でなくてもホモ接合体の罹患者もまれではない。

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

GW	HL	HL-SD	UL	UL-SD	RL	RL-SD	TIB	TIB-SD	FIB	FIB-SD
16-0	18.5	1.8	16.3	1.8	14.3	1.5	15.6	1.6	13.9	1.6
17-0	21.3	1.9	19.3	1.9	17.2	1.6	18.6	1.7	17.0	1.7
18-0	23.9	1.9	22.1	1.9	19.9	1.7	21.5	1.7	20.0	1.7
19-0	26.5	2.0	24.7	2.0	22.4	1.7	24.3	1.8	22.9	1.8
20-0	29.0	2.0	27.2	2.0	24.7	1.8	27.0	1.9	25.6	1.9
21-0	31.3	2.1	29.6	2.1	26.9	1.9	29.6	1.9	28.1	1.9
22-0	33.6	2.1	31.8	2.1	29.0	2.0	32.0	2.0	30.6	2.0
23-0	35.8	2.1	34.0	2.2	30.9	2.1	34.4	2.0	32.9	2.0
24-0	37.9	2.2	36.0	2.3	32.7	2.1	36.7	2.1	35.1	2.1
25-0	39.9	2.2	37.9	2.3	34.4	2.2	38.9	2.2	37.3	2.2
26-0	41.8	2.3	39.7	2.4	35.9	2.3	40.9	2.2	39.3	2.2
27-0	43.6	2.3	41.4	2.4	37.4	2.4	42.9	2.3	41.2	2.3
28-0	45.3	2.4	43.1	2.5	38.8	2.5	44.8	2.4	43.0	2.4
29-0	47.0	2.4	44.6	2.5	40.1	2.5	46.7	2.4	44.8	2.4
30-0	48.6	2.5	46.1	2.6	41.4	2.6	48.4	2.5	46.5	2.5
31-0	50.1	2.5	47.5	2.7	42.6	2.7	50.1	2.5	48.1	2.5
32-0	51.5	2.6	48.9	2.7	43.8	2.8	51.7	2.6	49.6	2.6
33-0	52.9	2.6	50.3	2.8	44.9	2.8	53.2	2.7	51.1	2.7
34-0	54.2	2.6	51.5	2.8	46.0	2.9	54.7	2.7	52.5	2.7
35-0	55.4	2.7	52.8	2.9	47.1	3.0	56.0	2.8	53.9	2.8
36-0	56.6	2.7	54.1	2.9	48.2	3.1	57.4	2.8	55.2	2.8
37-0	57.7	2.8	55.3	3.0	49.3	3.2	58.6	2.9	56.5	2.9
38-0	58.8	2.8	56.5	3.0	50.5	3.2	59.8	3.0	57.7	3.0
39-0	59.8	2.9	57.7	3.1	51.6	3.3	61.0	3.0	59.0	3.0
40-0	60.7	2.9	58.9	3.2	52.8	3.4	62.1	3.1	60.2	3.1
41-0	61.6	3.0	60.2	3.2	54.1	3.5	63.2	3.2	61.3	3.2

## 致死性骨異形成症の発達調査

研究代表者 兵庫医科大学 准教授 澤井英明  
研究協力者 兵庫医科大学 大学院生 潮田まり子  
兵庫医科大学 認定遺伝カウンセラー 守井見奈

研究要旨 全国1次調査として症例数と概要を明らかにし、73例（うち生産51例、死産4例、流産15例）を把握した。結果は致死性という名称にもかかわらず、周産期死亡率は56%であった。周産期死亡を起こさなかった24例のうち16例は1年以上生存しており、これは生産児の31%にあたる。H23年度は長期生存例の発達や経過を明らかにする2次調査を開始し平成24年度にデータ収集を終了した。この結果によると致死性骨異形成症はその名称とは異なり、周産期致死性とは必ずしも言えず、またこの疾患名が患児を育てている家族にとって違和感のある名称であることが明らかとなった。

### 症例1 TD I

調査協力者 担当医師・母親

遺伝子変異 742C>T

生年月日 H2.5.28

調査時年齢 22歳4か月

性別 男

出生時父親年齢 31歳/母親年齢 29歳

出生時週数 36週5日

出生前診断 超音波のみ

四肢短縮・胸郭低形成・羊水過多

分娩方法 帝王切開

アプガースコア 4点/1分、6点/5分

体重 2798g

身長・頭周囲長 不明

レントゲン所見 TD所見

蘇生処置 有（詳細不明）

合併奇形 裂手

### <呼吸管理法>

出生直後は不明

出生後2時間より人工換気（SIMV）

生後6か月までは啼泣の度にチアノーゼあり bagging が頻回に必要

月齢8に気管切開施行

1歳1か月 長時間の自己抜管にて心停止および低酸素状態

現在もレスピレーターに依存し、自発呼吸は認めず

### <栄養方法>

完全経管栄養管理（経鼻胃チューブ）

月齢8の時に離乳食を始めたが、咀嚼・嚥下ともうまくいかず。

卵アレルギーあり

最終的に離乳食はうまくいかず、中止となる。

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

<合併症>

無酸素脳症（自己抜管による）  
四肢麻痺（低酸素脳症に起因するものと考  
えられる）  
痙攣（足クローヌス、目の上転、舌をだす）  
てんかん（脳波異常あり）  
呼吸器感染症  
気管部肉芽形成（カニューラのサイズアッ  
プにより対応）  
便秘  
黒色表皮腫（全身）1歳ころより認めてい  
た  
褥瘡  
胃潰瘍（NICU 在室時のみ）  
浮腫（1歳時）原因不明。水分制限および  
ラシックスにて改善  
ITP（7歳児）プレドニン著効し1か月で治  
癒

<精神・運動発達>

発達遅延あり  
四肢麻痺あり寝たきり  
人に向かってにこにこ笑いかける  
人を求めて泣く  
嫌な時は表情が変化しているようにも感じ  
取れる  
有意語ではないあーあーという発語のみ  
（11歳時に声変わりあり）

<歯牙>

正常な発達  
永久歯あり

<身体発育>

<両親の心情>

>出生前

出生前より異常を指摘され、非常に動揺し  
た。

生存の可能性は低いといわれ、人工呼吸器  
の使用をするかを聞かれた。

しかし、二人の間に生まれてくる子供であ  
り、出生前に出生後の方針を決める事はで  
きなかった。出生後に何もしないのは見殺  
しにするような気持ちになると思った。

最終的には死ぬために生まれてきたわけ  
はないから、挿管を希望した。

蘇生を希望した事が正しい選択であったか  
はわからないが、ほっとした。

>出生後

病名を聞いたときは致死性に加えて、手足  
も短いということでショックであった。

致死性という名前から、常にタイムリミッ  
トを感じながら過ごしている。

しかし22年が経過し、病名に違和感を感じ  
ている。

>その他

入院中に院内学級に参加して、卒業までで  
きた。

学校に行くときは表情が変化していき、楽  
しい時間もある。

致死性という名前は生きている事自体が悪  
いといわれているみたいであり、チャン  
スがないような感じがする。

病気だからあきらめるわけではなく、チャ  
ンスも与えてほしい。

生きていく中で、この子も成長しているの  
です。

>遺伝子検査を受けるにあたって

自分がうつしてしまった病気ではないかと  
心配であった。

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

遺伝子検査をしてはっきりとした病名を知ることができ、逆に安心した。  
何か解決するわけではなかったが、心が楽になった。  
自分の子供だけが特殊な病気になったのではなく、他にも同じ病気の人がいるんだと知ることができてよかった。

症例 2 TD I

調査協力者 担当医師

遺伝子変異 検査未  
生年月日 H17.3.30  
調査時年齢 7歳7か月  
性別 女  
出生時父親年齢 35歳/母親年齢 34歳  
出生時週数 40週3日  
出生前診断 有  
分娩方法 経膈分娩（吸引分娩）  
アプガースコア 8点/1分、4点/5分 啼泣あり  
体重 2978g  
身長 38 cm  
頭周囲長 38 cm  
身長・頭周囲長 不明  
レントゲン所見 TD 所見  
蘇生処置 有（出生直後から吸引→マスク換気→挿管）  
合併奇形 無  
  
<呼吸管理>  
出生時 HFO  
生後 12日 IMV  
生後 2.5か月 SIMV(LTV)  
日齢 51 気管切開（肺低形成で抜管困難で

あるため）  
3.5歳より在宅に向けて準備  
2011.3月に退院  
自己抜管なし

<栄養方法>  
普通食摂取  
食欲もあり、咀嚼も問題なし  
食べ物の好き嫌いあり  
誤嚥のエピソードもなし

<合併症>  
痙攣（年1回程度の短時間の強直性痙攣、治療は行っていない）  
脳波異常なし  
急性呼吸窮迫症候群  
便秘  
黒色表皮腫 年月とともに増加  
全体的に浅黒いが、関節部が目立つ  
大後頭孔狭窄（1歳児に解除術施行）  
水頭症（脳実質委縮、脳室拡大）

<精神・運動発達>  
車いす（補助具あり）使用にて移動可  
運動面 3歳頃から動きが活発になってきた  
手足をよく動かす  
背中でずりばいで移動（体が回転する）  
精神面 笑う  
簡単な指示がわかる  
簡単なルールがわかる（我慢をしている様子がある）  
音楽に合わせてタンバリンを鳴らす

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

人の区別をしている（お気に入り  
の看護師さんだと表情が違う）  
欲求（空腹時）をあーあーという  
言葉で表現する  
食事が楽しみである

<歯芽>

正常発育  
乳歯および永久歯あり

<リハビリテーション>

月 2 回

症例 3

調査協力者 母親

遺伝子検査 未

生年月日 H16.5.8

調査時年齢 8 歳 7 か月

性別 男

出生時父親年齢 34 歳/母親年齢 31 歳

出生時週数 35 週 2 日

出生前診断 超音波のみ（27 週時）

四肢短縮・胸郭低形成・羊水過多

分娩方法 帝王切開（胎児適応）

アプガースコア 1 点/1 分、2 点/5 分

体重 2783g

身長 35 cm

頭周囲長 32.3 cm

胸囲 27.9 cm

レントゲン所見 情報なし

蘇生処置 有（出生直後より気管内挿管）

合併奇形 無

<呼吸管理>

出生直後より著しい呼吸障害の為、気管内挿管の上人工換気開始。肺低形成、遷延性肺高血圧のため HFO 管理開始。酸素化が悪いため NO 吸入療法開始（3 日間）。生後一か月で自発呼吸は安定するも、呼気陽圧が必要であり、終末呼気陽圧人工換気を使用。

日齢 131 気管切開

現在在宅にてレジェンドエア使用中

<栄養管理>

日齢 144 経口哺乳開始

2 歳時に喘息症状出現し、その後哺乳意欲消失となり経口哺乳は中止となる。

経鼻胃チューブでの経管栄養を行っていたが、誤嚥性肺炎を認めたため、胃瘻造設。

<合併症>

痙攣（熱上昇があるとおこりやすい、強直性痙攣）

脳波異常なし

呼吸器感染症

便秘

黒色表皮腫（全体的に浅黒いが、額および足が特に著明）

大後頭孔狭窄（手術は脳外科に不可能と言われている）

<その他>

猿線あり

<リハビリテーション>

現在は施行せず

入院中は関節リハを行っていた。

リハビリで手足の動きはました。

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

<精神・運動発達>

手足の動きあり  
あやすと笑う  
顔をしかめる  
人の区別はできている印象（家族）

日齢 131 在宅用呼吸器（トリロジー）

無気肺のエピソードあり

日齢 479 院内用呼吸器

自発呼吸と人工呼吸器の換気が合いにくい  
ため、現在はトリロジーXにて管理中

<歯芽>

乳歯と永久歯あり

<栄養方法>

離乳食摂取

呼吸機能の事を考慮して、水分制限を行っている

<在宅療法>

訪問看護 5 回/週

往診 1 回/週

<リハビリテーション>

生後 1 か月より呼吸リハ開始

7 か月～1 歳 6 か月 ミルク経口量アップと  
離乳食の導入目的で ST 開始

症例 4

調査協力者 担当医師・両親

ST→言語聴覚りは、

嚥下状態の把握

現在作業療法開始

<合併症>

痙攣（4 か月より顔面半側痙攣）

脳波異常

てんかん

呼吸器感染症

洞性除脈

便秘

黒色表皮腫

甲状腺機能低下（治療はなし）

無気肺（H24,2 月）

大後頭孔狭窄

水頭症経過

遺伝子変異 Arg248Cys

生年月日 H22.11. 2

調査時年齢 2 歳

性別 男

出生時父親年齢 37 歳/母親年齢 37 歳

出生時週数 37 週 5 日

出生前診断 有（CT）

分娩方法 帝王切開（胎児適応）

アプガースコア 6 点/1 分、8 点/5 分

体重 2800g

身長 39 cm

頭周囲長 37.5 cm

レントゲン所見 TD 所見

蘇生処置 有（出生直後から）

合併奇形 無

<呼吸管理>

HFO および SIMV を交互に

日齢 97 気管切開

<精神・運動発達>

介助をするとぼーろを手でつかみ、口元にもっていく

対立動作は不可

手足の動きあり

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

笑う  
簡単な指示はわかる  
自分の気持ちをジェスチャーで伝える（いやいや、ちょうだい）  
人見知りあり（人の区別ありそう）

<歯芽>

乳歯あり

<その他>

移動時よりのバギーあり（補助具装着）

症例 5

調査協力者 担当医師

遺伝子検査 Arg248Cys

生年月日 H23.8.9

調査時年齢 1歳5か月

性別 男

出生時父親年齢 歳/母親年齢歳

出生時週数 38週2日

出生前診断 無

分娩方法 経膈分娩

アプガースコア 2点/1分、6点/5分

体重 2528g

身長 37 cm

頭周囲長 37 cm

レントゲン所見 TD様所見

蘇生処置 有（出生直後から酸素投与）

合併奇形 無

<呼吸管理>

HFO

生後 38日 気管切開

生後 107日 在宅呼吸器導入

生後 178日 在宅へ

汎用人工呼吸器レジェンドエアー（エアロックス社）

努力呼吸があるのに1回換気量が増えるエピソードがあるのでPIP設定が難しい  
本人の呼吸 flow を器械が感知しにくい

<栄養管理>

経鼻栄養から開始

現在経鼻（ミルク、白湯）+離乳食（1~2回/日）+経口（ミルク、イオン飲料、果汁）

<リハビリテーション>

呼吸リハ 1回/週

保育士訪問 1~2回/月

歯科衛生士訪

<合併症>

痙攣（間代性、眼球変位）

脳波異常なし

呼吸器感染症

便秘

黒色表皮腫（全体的に浅黒いが、足が特に著明）

褥瘡

遷延性肺高血圧（出生後7日間NO使用）

気管支内肉芽

右鼠径ヘルニア

<精神・運動発達>

追視

音のする方を見る

なん語

笑う

泣く

顔をしかめる

人見知りあり

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

人に来てもらいたいときは鈴を鳴らす  
手ではらいのける

<その他>  
猿線あり

<リハビリテーション>  
現在は施行せず  
入院中は関節リハを行っていた。  
リハビリで手足の動きはました。

<精神・運動発達>  
手足の動きあり  
あやすと笑う  
顔をしかめる  
人の区別はできている印象（家族）

<歯芽>  
乳歯と永久歯あり

<在宅療法>  
訪問看護 5 回/週  
往診 1 回/週

### 症例 6

調査協力者 担当医師・母親

遺伝子検査 未

生年月日 H21. 10.30

調査時年齢 3 歳 2 ヶ月

性別 男

出生時父親年齢 昭和 54 年生/母親年齢  
昭和 55 年生

出生時週数 38 週 0 日

出生前診断 超音波および CT

四肢短縮・胸郭低形成・羊水過多  
分娩方法 経膈分娩（C/S のリスクよりも  
母体の安全性のため）

アプガースコア 8 点/1 分、9 点/5 分

体重 2362g

身長 40 cm

頭周囲長 36 cm

胸囲 26 cm

レントゲン所見 情報なし

蘇生処置 有（酸素投与）

合併奇形 無

<呼吸管理>

看取り予定であり、最初は酸素投与のみで  
あったが 24 時間経過後も自発呼吸および  
酸素投与にて生存していたため、積極的な  
医療介入となる。

nasalCPAP および酸素投与を行っていた  
が、急変時の気道維持が困難である事から  
気管切開を日齢 187 で施行（在宅療法に向  
けての意味合いもある）

生後 320 日に呼吸不全をおこしたため、呼  
吸器導入（フィリップス LTV1200）

現在在宅でクリーンエア VEILA 使用

<栄養管理>

VG チューブにて経管栄養

シリンジ・カップフィーディングでミルク  
や水分摂取は可能

経口での離乳食摂取も可能だが、本人が離  
乳食を嫌がる。

赤ちゃんせんべいは自分でつかんで摂取可能

<リハビリテーション>

H25. 5.16 か訪問リハビリテーション開始

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

<合併症>

難聴（補聴器装着）  
脳波異常  
てんかん（痙攣は不明）  
浮腫（時々認める）  
呼吸器感染症  
便秘  
水頭症  
大後頭孔狭窄（手術は脳外科に不可能と言われている）  
鼠径ヘルニア（手術施行）

顔をしかめる

人の区別はできている印象（家族）  
自分の意思を伝える（母に来てほしいときの合図）  
眠たくなると自分でガーゼを顔の上ののせる  
わざとチューブを抜く  
お姉ちゃんが踊っていると、体全体を動かして真似をしている  
足を上げてしばらくの間拳上したままにできる

<精神・運動発達>

手足の動きあり  
寝返りあり  
あやすと笑う

<歯芽>

乳歯あり

発達状況のまとめ

歯牙	体幹運動	四肢	言語	有意語	笑う	嫌がる	指示理解	気持ちを伝える	ベビーサイン	人見知り	人の区別
永久歯	なし	なし	あ～	なし	あり	なし	なし	なし	なし	なし	なし
乳歯+永久歯	背尻ばい	あり	あ～	なし	あり	あり	土	なし	なし	なし	あり
5番2本	尻もぞもぞ	あり	あ～	なし	あり	あり	土	あり	あり	あり	土
乳歯+永久歯(1本)	なし	あり(軽度)	なし	なし	あり	あり	なし	なし	なし	なし	なし
乳歯	寝返り	あり	なし	なし	あり	あり	なし	あり	あり	あり	あり

出生児の状況

調査時年齢	性別	分娩様式	適応	出生時体重	身長	頭囲	胸囲	出生週数	出生前診断	診断方法	確定診断	AS	出生処置	出生時期
1:22歳5か月	男	帝王切開	OPD	2798				36週5日	あり	エコー	なし	4点6点	あり	出生直後(挿管)
1:7歳7か月	女	経膣分娩		2978	38	38		40週3日	あり			8・4	あり	出生直後(挿管)
1:2歳0ヶ月	男	帝王切開	胎児適応					37週5日	あり	CT	なし	6/8挿管あり	あり	出生直後(挿管)
1:8歳7か月	男	帝王切開	胎児適応	2783g	35	32.3	27.9	35週2日	あり	US	なし	1点2点	あり	出生直後(挿管)
1:3歳2か月	男	経膣分娩		2362g	40	36		38週0日	あり	US,CT	なし	8点9点	なし(酸素のみ)	生直後(酸素のみ)
1:1歳5か月	男	経膣分娩		2528g	37	37		38週2日	なし	なし	なし	2点6点	あり	出生直後(酸素)

合併症

膀胱機能	肝機能異常	消化管機能	便秘	イレウス	糖尿病	瘻瘻	骨折	甲状腺機能低下	無気肺	大孔頭狭窄	水頭症	四肢麻痺	奇形	鼠径ヘルニア	浮腫
なし	なし	なし	あり	なし	なし	あり	なし	なし	なし	あり	軽度	あり	裂手	なし	なし
なし	なし	なし	あり	なし	なし	なし	なし	なし	なし	あり(OPE)	軽度	なし	なし	なし	なし
なし	なし	なし	あり	なし	なし	なし	なし	あり	あり	あり	軽度	なし	なし	なし	なし
なし	なし	なし	あり	なし	なし	なし	なし	なし	なし	あり	軽度	なし	なし	なし	なし
なし	なし	なし	あり	なし	なし	なし	なし	なし	なし	あり	軽度	なし	なし	あり	時々あり
なし	なし	なし	あり	なし	なし	あり	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	あり	なし

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

家族状況

父年齢(出生時年齢)	母年齢	兄弟	家族歴	出生前対応	社会福祉サービス	愛情形成
	31	29 姉・妹	なし	医療者サイド	あり	あり
	35	34 姉	なし	医療者再度		あり
S48 (37)	S48 (38)	なし	なし	医療者サイド	あり	あり
	34	31 妹	なし	最善	あり	あり
s54	S55 (29)	姉	なし	看取り	あり	あり
			なし	出生前診断なし		あり

栄養状況

経鼻	直母	離乳食	普通食	アレルギー	おやつ	食欲求
あり		なし	なし	あり(小麦・卵・米)	なし	なし
			あり	なし		あり
あり	あり	あり(つぶし食)	未	なし	ぼーろ	
あり	なし	なし	なし	なし		なし
あり	なし	なし	なし	なし	せんべい	あり
あり		あり(つぶし食)	なし	なし	果汁、イオン飲料	

遺伝子検査

検査	検査の時期	変異	その他
あり	出生後	Arg248Cys	
なし	なし	なし	
あり	出生後	Arg248Cys	
なし			
なし			検査予定あり
あり		Arg248Cys	

リハビリテーション

リハビリテーション	内容
あり(現在はなし)	理学療法(関節)、呼吸リハ、現在は施行なし
あり	2回/回
あり	理学療法(関節・呼吸)、作業療法、嚥下リハ
なし	
あり	理学療法
あり	呼吸リハ、保育士訪問

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

計測値

生後日数	0	30	90	180	485	720	720										
体重(g)	2362	2452	2816	3050	3594	4515	4515										
頭囲(cm)	36	36.5	36.4	39.3	44	45.5	45.5										
身長(cm)	40	40	43.5	45.7	45.8	51	51										
胸囲(cm)	26	27.7	28.6	28.9	30.5	34.2	34.2										
生後日数	0	30	57	90	120	150	240	510									
体重(g)	2528	2515	2776	3250	3481	3950	4510	4856									
右上肢								12.5									
右下肢								10									
左上肢								11.5									
左下肢								12									
頭位周囲	37	38		40.5	41.4	42.8	42	48.6									
身長	37	40															
胸囲	26	27						34.6									
生後月数	0	6	12	24	36	48	72	96									
体重	2783	3765	3755	4715	5120	4870	5280										
身長	35	44	45.7	52.1	49	53	52	55									
頭囲	32.3	43.5	45.3	49	49.5	51	52	53									
胸囲	27.9	30.5	30.5			29.5		33									
生後日数	0	55	56	198	237	245	273	304	406	461	580	598	612	644	675	725	
体重	2800	3152		3332	3620			3946		4396		4410					4450
身長	39		40	44	44			47		49						50.5	
頭囲	37.5		40.5	42.3	44.4					44			44	46		46.5	
胸囲	28.5		28.5		28			30.5		30.5						30.5	
右上肢						8.5	8.5	10.5		10	11.5				11	11	
右下肢						9.5	10	11.5		12	13.5				14	14	
左上肢						8.5	8.5	11.5		10	11				11	11	
左下肢						9	10	11		13	13				14	14	
生後日数	0	189	365	730	1095	2190	2555	2735									
体重	2978	4162	4450	5760	5930	8170	9470	9920									
身長	38	44.5	48	51.6		58.8	61.5	62.6									
頭囲	38	45	47.8	51		54.4	55.4	54.8									
胸囲		35	34														

### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

Japanese Congenital Cytomegalovirus Infection Immunoglobulin Fetal Therapy Study Group.  
Yamada H, Morizane M, Tanimura K, Morioka I, Ebina Y, Matsuda H, Yoshida M, Wakamatsu H,  
Furuya K, Murotsuki J, Saito S, Kawabata I, Takahashi Y, Ueda T, Sato Y, Kamitomo M, Maruyama  
Y, Hirano H, Yamada T, Minakami H, Yaegashi N, Minematsu T, Matsuoka R, Banzai M, Ikenoue  
T. A trial of immunoglobulin fetal therapy for symptomatic congenital cytomegalovirus  
infection. 2012 Sep;95(1-2):73-9. J Reprod Immunol

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

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

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

Tsutsumi S, Maekawa A, Obata M, Morgan T, Robertson SP, Kurachi H. A Case of Boomerang  
Dysplasia with a Novel Causative Mutation in Filamin B: Identification of Typical  
Imaging Findings on Ultrasonography and 3D-CT Imaging. Fetal Diagn Ther. 2012

Yamada T, Takagi M, Nishimura G, Akaishi R, Furuta I, Morikawa M, Yamada T, Cho K,  
Sawai H, Ikegawa S, Hasegawa T, Minakami H. Recurrence of osteogenesis imperfecta  
due to maternal mosaicism of a novel COL1A1 mutation. Am J Med Genet A. 2012  
Nov;158A(11):2969-71.

Kagami M, Kato F, Matsubara K, Sato T, Nishimura G, Ogata T\*: Relative frequency of  
underlying genetic causes for the development of UPD(14)pat-like phenotype. Eur J

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

Hum Genet 20 (9): 928-932, 2012.

Fuke-Sato T, Yamazawa K, Nakabayashi K, Matsubara K, Matsuoka K, Hasegawa T, Dobashi K, Ogata T\*: Mosaic upd(7)mat in a patient with Silver-Russell syndrome: correlation between phenotype and mosaic ratio in the body and the placenta. Am J Med Genet A 158A (2): 465-468, 2012.

Hiura H, Okae H, Miyauchi N, Sato F, Sato A, Van De Pette M, John RM, Kagami M, Nakai K, Soejima H, Ogata T, Arima T\*: Characterization of DNA methylation errors in patients with imprinting disorders conceived by assisted reproduction technologies. Hum Reprod 27 (8): 2541-2548, 2012.

Kagami M, Matsuoka K, Nagai T, Yamanaka M, Kurosawa K, Suzumori N, Sekita Y, Miyado M, Matsubara K, Fuke T, Kato F, Fukami M, Ogata T\*: Paternal uniparental disomy 14 and related disorders: placental gene expression analyses and histological examinations. Epigenetics 7 (10): 1142-1150, 2012.

Nagasaki K\*, Tsuchuya S, Saitoh A, Ogata T, Fukami M: Neuromuscular symptoms in a patient with familial pseudohypoparathyroidism type Ib diagnosed by methylation-specific multiplex ligation-dependent probe amplification. Endocr J (accepted).

Fuke T, Mizuno S, Nagai T, Hasegawa T, Horikawa R, Miyoshi Y, Muroya K, Kondoh T, Numakura C, Sato S, Nakabayashi K, Tayama C, Hata K, Sano S, Matsubara K, Kagami M, Tamazawa K, Ogata T\*: Molecular and clinical studies in 138 Japanese patients with Silver-Russell syndrome. PLoS One (accepted).

Ayabe T, Matsubara K, Ogata T, Ayabe A, Murakami N, Nagai T, Fukami M\*: Birth seasonality in Prader-Willi syndrome resulting from chromosome 15 microdeletion. Am J Med Genet A (accepted).

Matsubara K, Ogata T\*: Advanced maternal age at childbirth and the development of uniparental disomy. A commentary on the proportion of uniparental disomy is increased in Prader-Willi syndrome due to an advanced maternal childbearing age in Korea. J Hum Genet. 2013 Jan 31. doi: 10.1038/jhg.2013.4.

Iida A, Okamoto N, Miyake N, Nishimura G, Minami S, Sugimoto T, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saitsu H, Shiina M, Ogata K, Watanabe S, Ohashi H, Matsumoto N, Ikegawa S. Exome sequencing identifies a novel INPPL1 mutation in opsismodysplasia. *J Hum Genet.* 2013 Apr 4. doi: 10.1038/jhg.2013.25. [Epub ahead of print]

Semba K, Araki K, Matsumoto K, Suda H, Ando T, Sei A, Mizuta H, Takagi K, Nakahara M, Muta M, Yamada G, Nakagata N, Iida A, Ikegawa S, Nakamura Y, Araki M, Abe K, Yamamura K. Ectopic expression of Ptfla induces spinal defects, urogenital defects, and anorectal malformations in Danforth's short tail mice. *PLoS Genet.* 2013 9(2):e1003204

Yamada T, Takagi M, Nishimura G, Akaishi R, Furuta I, Morikawa M, Yamada T, Cho K, Sawai H, Ikegawa S, Hasegawa T, Minakami H. Recurrence of osteogenesis imperfecta due to maternal mosaicism of a novel COL1A1 mutation. *Am J Med Genet A.* 158A(11):2969-71, 2012.

Cho TJ, Lee KE, Lee SK, Song SJ, Kim KJ, Jeon D, Lee G, Kim HN, Lee HR, Eom HH, Lee ZH, Kim OH, Park WY, Park SS, Ikegawa S, Yoo WJ, Choi IH, Kim JW. A single recurrent mutation in the 5' -UTR of IFITM5 causes osteogenesis imperfecta Type V. *Am J Hum Genet.* 91(2):343-8, 2012.

Miyake N, Elcioglu NH, Iida A, Isguven P, Dai J, Murakami N, Takamura K, Cho TJ, Kim OH, Hasegawa T, Nagai T, Ohashi H, Nishimura G, Matsumoto N, Ikegawa S. PAPSS2 mutations cause autosomal recessive brachyolmia. *J Med Genet.* 49(8):533-8, 2012.

Cho TJ, Matsumoto K, Fano V, Dai J, Kim OH, Chae JH, Yoo WJ, Tanaka Y, Matsui Y, Takigami I, Monges S, Zabel B, Shimizu K, Nishimura G, Lausch E, Ikegawa S. TRPV4-pathway manifesting both skeletal dysplasia and peripheral neuropathy: A report of three patients. *Am J Med Genet A.* 158A(4):795-802, 2012.

Daniel PB, Morgan T, Alanay Y, Bijlsma E, Cho TJ, Cole T, Collins F, David A, Devriendt K, Faivre L, Ikegawa S, Jacquemont S, Jesic M, Krakow D, Liebrecht D, Maitz S, Marlin S, Morin G, Nishikubo T, Nishimura G, Prescott T, Scarano G, Shafeghati Y, Skovby F, Tsutsumi S, Whiteford M, Zenker M, Robertson SP. Disease-associated mutations in the actin-binding domain of filamin B cause cytoplasmic focal accumulations correlating with disease severity. *Hum Mutat.* 33(4):665-73, 2012.

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

Sasagawa S, Takemori H, Uebi T, Ikegami D, Hiramatsu K, Ikegawa S, Yoshikawa H, Tsumaki N. SIK3 is essential for chondrocyte hypertrophy during skeletal development in mice. *Development*. 139(6):1153-63, 2012.

#### IV. 研究成果の刊行物・別冊

*Osteochondral autograft for medial femoral condyle chondral lesions in a patient with multiple epiphyseal dysplasia: long-term result*

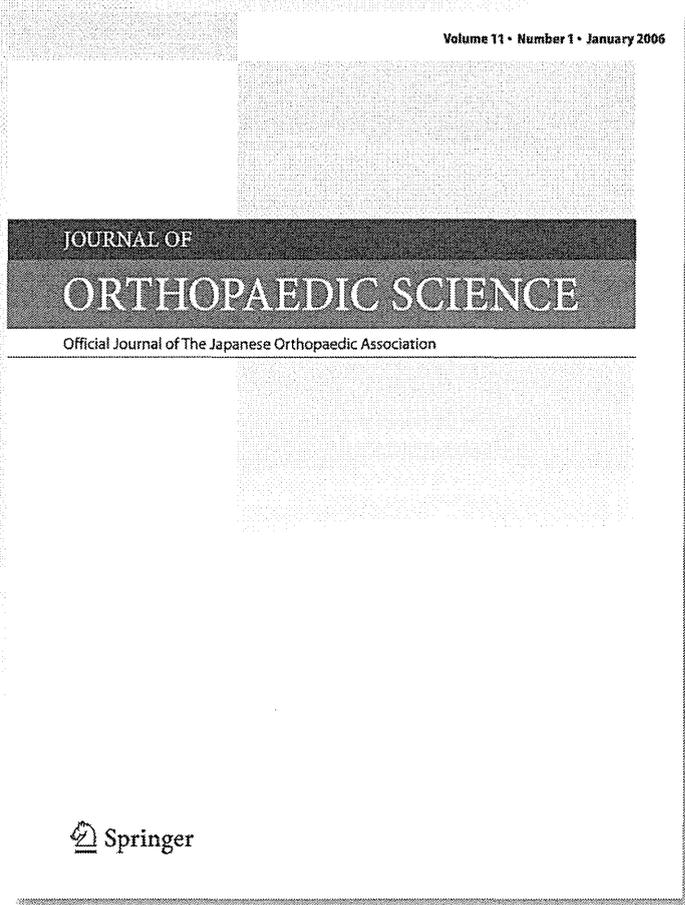
**Shuji Taketomi, Hisatada Hiraoka,  
Takumi Nakagawa, Yoshinari  
Miyamoto, So Kuribayashi, Akira  
Fukuda, Hideki Takeda, Atsushi Fukai,**

**Journal of Orthopaedic Science**  
Official Journal of the Japanese  
Orthopaedic Association

ISSN 0949-2658  
Volume 17  
Number 4

J Orthop Sci (2012) 17:507-511  
DOI 10.1007/s00776-011-0096-5

Volume 11 • Number 1 • January 2006



 Springer

**Your article is protected by copyright and all rights are held exclusively by The Japanese Orthopaedic Association. This e-offprint is for personal use only and shall not be self-archived in electronic repositories. If you wish to self-archive your work, please use the accepted author's version for posting to your own website or your institution's repository. You may further deposit the accepted author's version on a funder's repository at a funder's request, provided it is not made publicly available until 12 months after publication.**

## CASE REPORT

# Osteochondral autograft for medial femoral condyle chondral lesions in a patient with multiple epiphyseal dysplasia: long-term result

Shuji Taketomi · Hisatada Hiraoka · Takumi Nakagawa · Yoshinari Miyamoto ·  
So Kuribayashi · Akira Fukuda · Hideki Takeda · Atsushi Fukai ·  
Jinso Hirota · Kohei Nakajima · Nobuhiko Haga · Kozo Nakamura

Received: 20 October 2010 / Accepted: 12 April 2011 / Published online: 11 May 2011  
© The Japanese Orthopaedic Association 2011

## Introduction

Multiple epiphyseal dysplasia (MED) is a form of osteochondrodysplasia characterized by abnormal epiphyseal growth and assumed to be a clinical condition of extracellular matrix abnormality [1]. Osteoarthritis and chondral lesions, for example osteochondritis dissecans (OCD), are among the clinical expressions of MED [2, 3]. It is possible for osteoarthritic changes of the knee to develop easily even in young patients with MED [4]. Total knee arthroplasty (TKA) and correction osteotomy have been performed for severe deformity and destruction of the knee in MED patient [4, 5].

Osteochondral autograft has been performed for patients with localized full-thickness cartilage damage of weight-bearing surfaces of the knee and other synovial joints [6, 7]. The surgical technique of an osteochondral autograft for the knee involves harvesting small osteochondral grafts from the minimum-weight-bearing periphery of the patellofemoral joint and transplanting these to prepared defect

sites on the weight-bearing surfaces [8]. Good results of such transplantation for osteochondral defects of knee have been reported [7, 9]. The clinical result after osteochondral autograft in patients with MED, however, remains to be clarified. We experienced a patient with MED who underwent an osteochondral autograft for localized chondral lesions of bilateral medial femoral condyles (MFC) in order to preserve the articular surface and joint function. Here we report results of the 10-year follow up of this procedure; to our knowledge, this is the first report of an osteochondral autograft for chondral lesions of the knee in a patient with MED.

## Report of the case

A 38-year-old woman, 150 cm tall and weighing 51 kg with no history of trauma visited our hospital. She suffered from bilateral knee pain after walking a long distance, while descending stairs, and while standing. She had tenderness in the medial joint space of both knees at palpation, but the knees were not swollen. The extension and flexion of the knees was 0 and 150° bilaterally. Visual analog scale (VAS) for activities of daily living (0 mm: not satisfied, 100 mm: very satisfied) was 20 mm for the right knee and 50 mm for the left knee. She had no remarkable family history or past history.

Radiographs showed a loose body in the right knee, a shallow femoral trochlear groove in the bilateral knees, and flattening of the bilateral MFC (Fig. 1). The femorotibial angle of each knee was 178°. T1-weighted magnetic resonance imaging (MRI) with fat suppression showed an irregular joint surface corresponding to the articular cartilage of bilateral MFC (Fig. 2). Radiograph of the hip joints showed flattening of the femoral heads and short necks

S. Taketomi (✉) · T. Nakagawa · Y. Miyamoto ·  
S. Kuribayashi · A. Fukuda · H. Takeda · A. Fukai · J. Hirota ·  
K. Nakajima · K. Nakamura  
Department of Orthopaedic Surgery, Faculty of Medicine,  
The University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku,  
Tokyo 113-0033, Japan  
e-mail: takeos-tky@umin.ac.jp

H. Hiraoka  
Department of Orthopaedic Surgery, Saitama Medical Center,  
Saitama Medical University, 1981 Kamoda-Tsujido, Kawagoe,  
Saitama 350-8550, Japan

N. Haga  
Department of Rehabilitation, Faculty of Medicine,  
The University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku,  
Tokyo 113-0033, Japan