

201231095B

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業
(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23年度～24年度 総合研究報告書

研究代表者 澤井英明

平成25(2013)年3月

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業
(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23年度～24年度 総合研究報告書

研究代表者 澤井英明

平成25(2013)年3月

厚生労働科学研究費補助金研究報告書目次

I. 総合研究報告書

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

胎児CTの実施のための撮影基準の作成・・・・・・・・・・ 8
研究分担者 宮寄 治、澤井英明、室月 淳

胎児CTを実施する上で把握しておくべき被曝線量についての
レビュー・・・・・・・・・・ 12
研究分担者 佐世正勝

骨系統疾患の疾患遺伝子及び解析可能施設の情報収集について・・ 22
研究分担者 山田崇弘

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・・ 23
研究分担者 沼部博直、澤井英明
研究協力者 岡 要

致死性骨異形成症の遺伝子診断に関する研究・・・・・・・・・・ 33
研究代表者 澤井英明
研究協力者 岡崎 伸、玉川信吉

重度胸郭形成不全を伴う第14染色体父性ダイソミー症候群の発症機序
解明・・・・・・・・・・ 43
研究分担者 緒方 勤

致死性骨異形成症の診断と予後に関する研究・・・・・・・・・・ 48
研究分担者 池川志郎

胎児超音波計測による長管骨長の基準値作成	52
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、佐世正勝	
致死性骨異形成症の iPS 細胞作成に関する研究	59
研究分担者 妻木範行	
致死性骨異形成症の診断と予後に関する研究～ 2010年骨系統疾患国際分類の和訳に関する検討	61
研究分担者 芳賀信彦	
症例の収集と診断の支援システム構築	65
研究分担者 室月 淳、澤井英明、山田崇弘、堤 誠司、 佐藤秀平、林 聡、篠塚憲男、高橋雄一郎、佐世正勝、鬼頭浩史、 沼部博直、宮崎 治、緒方 勤、池川志郎、妻木範行、芳賀信彦	
研究協力者 西村 玄	
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	67
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、	
致死性骨異形成症の発達調査	73
研究代表者 澤井英明	
研究協力者 潮田まり子 守井見奈	

II. 研究成果の刊行に関する一覧表

..... 83

III. 研究成果の刊行物・別冊

..... 89

I. 総合研究報告書

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)
総合研究報告書

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(疾患区分(17)奇形症候群)は稀な先天性骨系統疾患で、2人/10万分娩程度とされるが、正確な統計はなく、日本の症例数の概略も不明であった。本研究事業のH22年度 feasibility study で、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。平成23年度に致死性骨異形成症という名称が実情に合わないとして名称の変更を提起し、平成24年度にタナトフォリック骨異形成症への変更が日本整形外科学会において承認された。本疾患は妊娠中の胎児の四肢長幹骨の著明な短縮が特徴で、早期診断は妊娠管理や分娩形式の決定など周産期管理に重要である。しかし現在は四肢長幹骨の正常値のデータがないため、超音波検査での四肢長幹骨の標準値作成プロジェクトを開始し、データ収集を完了し、平成24年度に一部の超音波断層装置に装備できる状態にすることができた。診断方法として近年は3次元胎児ヘリカルCTが導入されたが、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ため、放射線科医と技師による胎児CTサブグループを結成し、撮影条件や症例数などの全国で調査し、2次調査として、適応や撮影ガイドラインの作成を開始した。胎児骨系統疾患に詳しい各領域専門医の集まり「胎児骨系統疾患フォーラム」を基盤として、効率的な疾患の診断・登録を行い、臨床医を支援する仕組みを開始した。また平成24年度には文部科学省と厚生労働省の共同プロジェクトである「疾患特異的iPS細胞を活用した難病研究」に研究班として参画することで、今後の治療に貢献すべく、倫理的な課題を克服し、骨の再生医療や細胞バンクへの取組を開始した。すでに致死性骨異形成症やII型コラーゲン異常症の検体の提供を行った。

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・講師
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
林 聡 東京マザークリニック・院長
篠塚憲男 胎児医学研究所臨床研究・代表
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
佐世正勝 山口県立総合医療センター総合周産期母子医療センター・センター長
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
鬼頭浩史 名古屋大学医学部附属病院整形外科・講師
宮寄 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
妻木範行 京都大学 iPS 細胞研究所 (CiRA)・教授
芳賀信彦 東京大学医学部附属病院リハビリテーション科・教授

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) 全国調査による致死性骨異形成症の出生後の経過についてのデータの収集:

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（一次調査）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した。ついで二次調査として、児の身体的および精神的な発達の状況を把握する目的で、これらの調査を一次調査で協力を取り付けた施設に依頼して実施する。

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の取得を目的として、以下の研究も行う。

(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。

(8) 再生医療と細胞バンク：

現在は致死性骨異形成症の治療は呼吸管理以外にはほとんど方法がない。また一般に骨系統疾患には根治的治療法はなく、骨延長術などの対症療法に限られる。そこで平成 24 年度には文部科学省と厚生労働省の共同プロジェクトである「疾患特異的 iPS 細胞を活用した難病研究」に研究班として参画することで、根治的治療を目的として iPS 細胞をはじめとした再生医療の実現のために患者細胞を提供することとした。

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も検討するために、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) (8) 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

(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：

産科 127 施設 (33.2%)、小児科 186 施設 (47.2%)、整形外科 115 施設 (30.2%) より回答

を得た。報告された TD の症例数は合計 85 例で、うち産科から 53 例、小児科から 30 例、整形外科から 2 例であった。重複しない 73 例についてデータの解析を行った。このうち流産が 15 例、死産が 4 例、生産が 51 例、不明が 3 例であった。生産児 51 例中 27 例は 7 日以内に死亡しており、周産期死亡率は 56%であった。一方で周産期死亡を起さなかった 24 例中には 1 年以上の生存も 16 例あり、生産児 51 例の 31%に達した。なお、生産児のうち呼吸管理実施例 (24 例) では全例周産期死亡を起さなかった。一方で呼吸管理非実施例 (25 例) では全例 2 日以内に死亡していた。

これらの情報を提供していただいた施設に対して、さらに詳しい身体的・精神的な発達のデータを依頼すべく現在調査用紙を作成中である。

(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登録・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、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症例を登録して、診断を支援するシステムを構築した。

(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 3,500 通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収集を目的として、宮城県立こども病院を中心に 9 施設で実施し 700 例以上の症例を集めて分析中した。

(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胎児 CT の撮影条件特に被曝量との関係から我が国の現状を把握した。

(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。また全国規模で遺伝子診断のできるラボや研究施設のリストアップをおこなった。

(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、九州において中心的なセンター施設を選定した。

(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。すでに地域の病院や患者家族から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。また平成 24 年 12 月 2 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 5 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。

(8) 致死性骨異形成症の 2 名の患者から線維芽細胞を埼玉県立小児医療センターの細胞バンクに寄贈し、ここを通じて細胞株を樹立し京都大学 iPS 細胞研究所に送付することとした。また II 型コラーゲン異常症についても提供した。

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：現在研究実施中である。

(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登録・検討システムの構築：従来から行っているメーリングリストによる症例検討システムに加えて、日本産科婦人科

学会周産期委員会の胎児骨系統疾患小委員会と協力して、全国の拠点となる県を選定して、症例登録事業を開始している。

(3) 過去の症例検討のとりまとめ：前記の症例検討の結果をとりまとめる作業を並行して実施している。

(4) 妊娠期間中の胎児の診断指針の作成：

(ア) 超音波のデータについては解析が終了しており、結果がまとまっている。現在投稿論文を作成中であるが、データはすでに一部の超音波機器メーカーのプログラムに組み込んでもらっている。

(イ) 胎児CTについては各施設の標準的な照射線量についてのデータが揃ったため、今後は胎児CTの標準的な撮影条件の提示を行うと同時に、今後は撮影条件だけではなくて、どのような疾患が疑われる場合やどのような週数で実施するかを含めたガイドラインを作成したい。

(ウ) 遺伝子診断については全国規模の遺伝子検査解析ラボ一覧を積極的に活用していきたい。

(5) 地域診断支援システムの構築：

日本産科婦人科学会の胎児骨系統疾患小委員会とも協力して体制整備を進めている。

(6) 臨床医への情報提供 (7) 社会への還元：

ホームページの利用と講演会等を通じてこうした機会を提供していることが必要である。

E. 結論

平成24年度は日本で初めての致死性骨異形成症の全国調査を行い、引き続き二次調査として出生後の身体的および精神的な発達の状態を調べてデータを収集した。他のプロジェクトについても上記のように概ね完了した。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

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.

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.* 24:1181-1184. 2011

Numabe H, Sawai H, Yamagata Z, Muto K, Kosaki R, Yuki K, Kosaki K. Reproductive success in patients with Hallermann-Streif syndrome. *Am J Med Genet A.* 2011 Sep;155A(9):2311-3.

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 56:166-168

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. Prenatal diagnosis of short-rib polydactyly syndrome type 3 (Verma-Naumoff type) by three-dimensional helical computed tomography. J Obstet Gynaecol Res. 2011 37:151-155

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. 2011 [Epub ahead of print]

Sasaki A, Sawai H, Masuzaki H, Hirahara F, Sago H. Low prevalence of genetic prenatal diagnosis in Japan. Prenat Diagn. 2011 Oct;31(10):1007-9.

西村玄、室月淳、澤井英明 編 骨系統疾患 出生前診断と周産期管理 メジカルビュー

2. 学会発表

澤井英明 致死性骨異形成症の全国調査から 第56回日本人類遺伝学会 平成23年11月9日～12日 幕張

西山深雪、澤井英明、小杉眞司 羊水染色体分析の検査前後の妊婦への情報提供に関する調査 第56回日本人類遺伝学会 平成23年11月9日～12日 幕張

山田崇弘、高木優樹、西村玄、赤石理奈、古田伊都子、小嶋崇史、石川聡司、武田真光、西田竜太郎、森川守、山田俊、長和俊、澤井英明、池川志郎、長谷川奉延、水上尚典 COL1A1 のモザイク変異による II 型骨形成不全症の再発例

胎児骨系統疾患における II 型コラーゲン異常症の遺伝子変異の解析 澤井英明、和田龍、武信尚史、原田佳世子、岡本陽子、三村博子、菅原由恵 第56回日本人類遺伝学会 平成23年11月9日～12日 幕張

H. 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総合研究報告書

胎児CTの実施のための撮影基準の作成

研究分担者	宮崎 治	国立成育医療研究センター
	澤井英明	兵庫医科大学（研究代表者）
	室月 淳	宮城県立こども病院
研究協力者	西村 玄	東京都立小児総合医療センター
	永松洋志	国立成育医療研究センター
	嶋田彩乃	国立成育医療研究センター
	堀内哲也	国立成育医療研究センター
	島貫義久	宮城県立こども病院
	佐々木清昭	宮城県立こども病院
	谷 千尋	広島大学
	木口雅夫	広島大学

研究要旨 胎児骨格 CT はここ数年行われるようになった新しい診断方法であるが、昨今 CT の X 線被ばくに対する問題意識が高まっている。そこで胎児 CT 検査に関する調査を施行することとした。胎児骨格 CT について、その施行頻度、適応、撮影方法、胎児被ばく線量などを調査し、本邦での胎児 CT の動向を知る必要がある。またその結果から胎児 CT 撮影方法の標準化が設定できることを目指している。この調査は無作為に医療施設に送るのではなく、本研究班の研究者や、胎児骨系統疾患ネットワーク、過去に国内の学会の抄録等を頼りに抽出した施設（参考資料：調査協力施設一覧）に依頼することで効率的にデータを収集し、解析する。

A. 研究目的

胎児CTの実施は得られる情報が多い反面、被曝の問題が避けられない。今後胎児CTが適正に実施されるために、現状の調査を行い、分析する。近年胎児CTは胎児骨系統疾患の診断方法として新たに臨床に導入されたが、その被ばく線量については調査がされていない。現在、低線量被ばくが問題視（小児CT被ばく）され、胎児期の被ばくは将来発がんのリスクがゼロではない（LNT 仮説）とされている。胎児は他の X 線検査以上に、“正当化と最適化”が必須

（ALARA 原則；As low as reasonably achievable）であることから現状を把握することは重要である。

アンケート調査により胎児 3D-CT が行われている本邦の CTDIVol DLP の現状を把握する。その結果から国内の診断参考レベルを設定することを目的とした。

B. 研究方法

胎児 CT サブグループの長期的目的は 2 つあり、まず胎児 CT 撮影の後方視調査（平成 22 年）を行い、胎児 CT 撮影ガイドライン作成（平成 23 年）を行い、Diagnostic

Reference Level (DRL) 設定 (平成 23 年) を行う。短期計画としては本年度に後方視サーベイ調査票を作成し、全国調査を実施する、回収、集計、解析を今年度中に行うこととした。

調査の対象医療機関は胎児骨系統疾患フォーラムと学会発表等から抽出した施設のうち調査協力を承諾が得られた 18 施設に対してアンケートを送付した。

調査内容は 3 つのカテゴリーに分け、1) 産科的総論: 適応、倫理、informed consent 関連 (澤井、室月)、2) CT 撮影・3D プロトコル技術 (永松、嶋田、佐々木、木口) 被ばく線量関連 (堀内)、3) 放射線診断結果、診断的価値 (宮崎、島貫、谷) と分担した。

アンケートの内容は前半部に CT 撮影プロトコル以外の産科的質問などを設定した。

今回は被ばくのパラメーターである CTDIvol、DLP、管電圧、撮影範囲につき検討した。

C. 研究結果

16 施設、計 20 プロトコル、125 例のサンプルが得られた。同施設内の複数のプロトコルや、異なる 2 台の CT 使用は別のプロトコルとした。

不適切データは市販のソフト (CTExpo) で計算し補正したが、CTDI は 6 件、DLP は 5 件は使用不可であった。

Fig.1 に個々のプロトコル (n=20) の中央値の比較を示した。CTDI volume 最大と最小の施設間に 11 倍の開きがある。5 mGy 以下の 5 つのプロトコルでは症例間のばらつきが少なく、低め安定中央値が高い施設ほど個々の撮影条件が一定でない。

Fig.2 に個々のプロトコル (n=20) の中央値の比較 DLP を示した。

D. 考察

本邦の胎児 CT の DRL は CTDIvol 11.3 mGy, DLP 382.6 mGy であった。線量の施設間の格差: CTDIvol は 11 倍、DLP は 15 倍であった。半数の施設が経験を積みながら線量を下げている。CTDI と DLP が DRL を超過している施設は画質を維持しつつ斬減することが望まれる。

E. 結論

研究実施中

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

(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

Institute	protocol	characteristics	GW (ave)	CTDI vol (Median) mGy	CTDIvol sample	DLP (Median) mGy.cm	DLP sample	length (ave) mm	date of initial study	interval change of CTDI vol
1		University hospital	31	12.7	7	359.8	7	357	2006/06/29	flat (med)
2		Regional Referral Hospital	32	13.3	4	583.9	4	401	2008/01/24	decreased
3		Perinatal Medical center	29	3.4	5	112.2	5	272	2010/01/20	flat (low)
4	A	University hospital	32.4	2.8	3	80	5	364	2005/07/14	flat (low)
	B			2.9	4	89.5	4	310	2007/08/01	
5		University hospital	31	9.3	4	339.5	4	328.5	2008/02/14	increased
6		University hospital	26	6.7	1	210	1	266	2007/06/06	NA
7		Regional Referral Hospital	24	13.6	2	280	2	245	2008/12/24	NA
8	A	Perinatal Medical center	30.6	7.7	33	277	33	314	2005/11/09	decreased
	B			3.3	11	107.8	11	314	2008/10/21	
	C			2.6	9	101.3	9	328.3	2010/03/03	
9		Perinatal Medical center	29	10.8	8	353	7	362	2009/09/15	decreased
10		University hospital	30	11.8	4	454.5	4	318	2008/11/28	decreased
11		University hospital	29	23.1	3	784	3	300	2008/09/03	flat (high)
12		Perinatal Medical center	32.8	10.1	3	403	3	440	2011/02/03	flat (med)
13	A	University hospital	29	10	10	372.2	10	309.5	2008/01/30	decreased
	B			17.7	3	887.2	3	390	2008/12/02	
14		Perinatal Medical center	30	10.6	1	323	1	320	2008/07/22	NA
15		University hospital	34	13.3	1	493.6	1	280	2010/04/30	NA
16		Regional Referral Hospital	34	8.1	3	270	3	333	2007/04/24	flat (med)

Table 1: 20 protocol / 16 施設の全結果

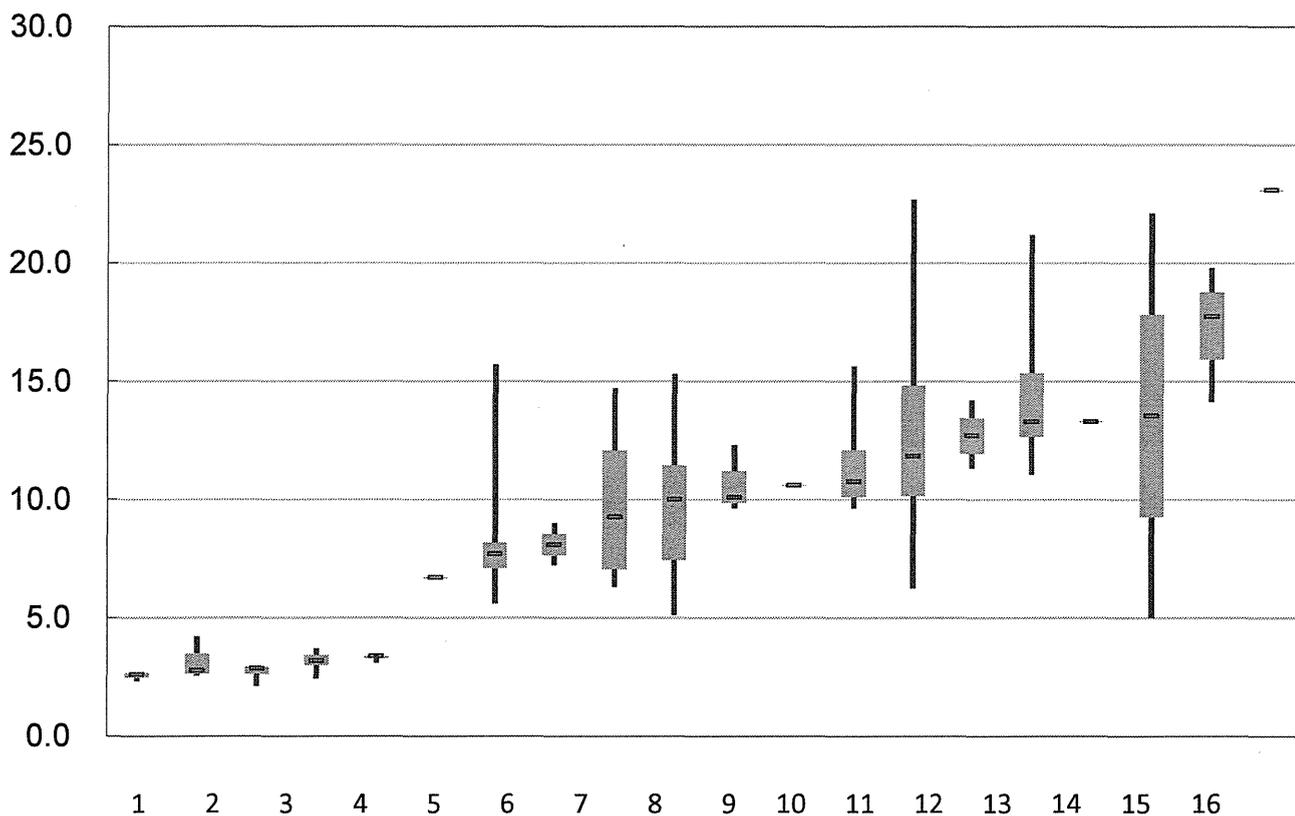


Fig.1 個々のプロトコル(n=20)の中央値の比較 CTDI volume

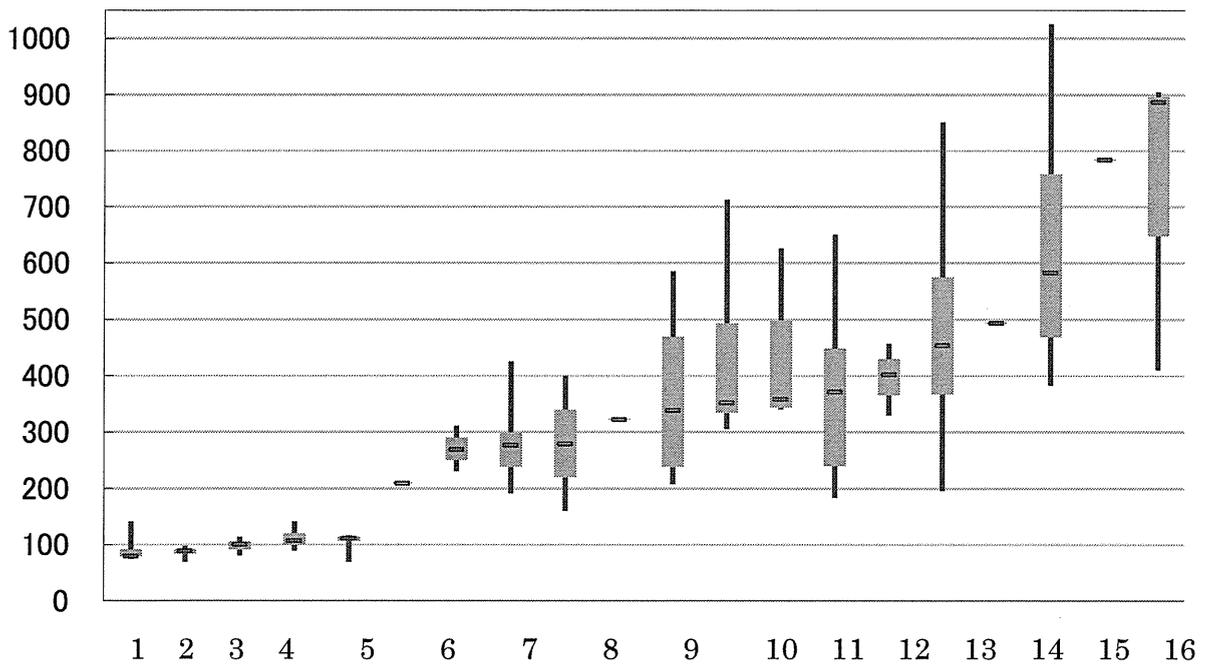


Fig.2 個々のプロトコル (n=20) の中央値の比較 DLP

	CTDI vol (mGy)	DLP (mGy.cm)
¾値	11.3	382.6
Maximum	23.1	1025.6
Minimum	2.1	69.0
¼値	3.7	116.2
Median	7.7	276.8

Table 2. CTDI volume , DLP ¾値、最大、最小、¼値、中央値

胎児CTを実施する上で把握しておくべき
被曝線量についてのレビュー

研究分担者 佐世正勝 山口県立総合医療センター センター長

胎児CT検査と母体・胎児被曝のリスク
(もくじ)

1. 基礎知識

- 1) 放射線の種類
- 2) 放射線線量
- 3) 放射線被曝のタイプと障害の発現形式
- 4) 被曝経緯
- 5) 外部被曝・内部被曝
- 6) 高線量被曝・低線量被曝
- 7) LNT (Linear No Threshold) 仮説

2. 胎児被曝

- 1) 胎児の発達
 - a) 胎芽期
 - b) 胎児中枢神経の発達
- 2) 胎児被曝の影響
 - a) 致死的影響
 - c) 中枢神経系への影響
 - d) 遺伝的影響
 - e) 発ガンへの影響

3. 母体被曝

- 1) 生殖機能への影響
- 2) 発ガンへの影響

4. 胎児CT 検査による被曝量

- 1) 胎児被曝線量
- 2) 母体被曝線量

5. 胎児CT検査の妥当性

- 1) 検査目的
- 2) 検査時期

胎児CT検査と母体・胎児被曝のリスク

1. 基礎知識

1) 放射線の種類

α 線（荷電粒子）はヘリウム（He）の原子核で、荷電 $+2e$ 、質量 $4u$ （陽子の質量を $1u$ とする）を持つ。 α 線は原子が α 崩壊（陽子が2減、質量数が4減）するとき放出される。 α 線が物に衝突すると電離が起こる。荷電粒子は物質中の電子と直接的に電磁相互作用を起こすため、電離作用が大きい。すぐにエネルギーを失うため透過力は弱く、紙1枚程度で遮蔽ができる。空気中の飛程は数センチと短く、磁場の影響を受けにくい。外部からの被曝の影響は小さいが、内部被曝の影響は大きい。ラドン（気体）、ウラン、プルトニウムなどから放出される。

β 線（荷電粒子）は電子で、荷電 $-e$ 、質量約 $0.0005u$ を持つ。 β 崩壊（中性子が陽子に変化する）の際に、高速で放出される電子が β 線である。空気中の飛程は数mオーダーで、磁場の影響を強く受ける。厚さ数mmのアルミニウム板やアクリル板で防ぐことができる。透過力は α 線より強いが、電離作用は α 線より弱い。原子炉の中でウラン238からプルトニウムが生成されるときなどに発生する。

γ 線（電磁波）は電波と同じ電磁波で、透過力が強い。 α 崩壊や β 崩壊の時に不要となったエネルギーが γ 線として放出され

る。荷電を持たないため、電離作用は小さい。遮蔽には密度の高いものの方が効果的に遮断でき、コンクリート 30 cm で 1/10、鉛 5 cm で 1/10 となる。

中性子線（中性子の流れ）：最も透過力が強く、荷電を持たない粒子（水素原子核）と直接衝突することでエネルギーを失う。水素原子などの軽元素と衝突すると反跳陽子を生じ、この陽子が電離作用を持つ。また中性子捕獲が起きた場合には光子が放出される。透過性が強いため、水やコンクリートに含まれる水素原子によって初めて遮断される

X線（電磁波）は γ 線と波長が一部重なっている。発生機構の違いにより、軌道電子の遷移を起源とするものをX線、原子核内のエネルギー準位の遷移を起源とする物を γ 線と呼ばれる。透過力が強く、電離作用が弱いため、人体に放射することができる。

cf) 低 LET 放射線と高 LET 放射線

線エネルギー付与（linear energy transfer: LET）とは、1 μ m を放射線（例えば電子や光子）が進む間に物質に付与するエネルギー量（keV）で、単位は keV/ μ m。LET が高くなるほど DNA 分子中のイオン化密度が大きくなり、損傷密度も大きくなる。x線、 γ 線、 β 線は低 LET 放射線に、 α 線、中性子線は高 LET 放射線に分類される。

2) 放射線線量

被曝の程度は、被曝した放射線の線量によって表すことができる。放射線線量の単位系は、吸収線量と線量当量に大別される。

a) 吸収線量（absorbed dose）

放射線が物体に与えた（物体に吸収された）エネルギーの量（単位は、Gy）
放射線が物体に照射されると、放射線のエ

ネルギーの一部は物体に吸収される。被曝の程度を物体 1 kg に吸収されたエネルギーで表したものが吸収線量である。単位は、1J（ジュール）/kg を 1 Gy と定義する。放射線の種類によりエネルギーの吸収度は異なる。

b) 線量当量（dose equivalent）

生物学的影響を共通の尺度で評価するために考案された。放射線が生体に与える生物学的影響は、放射線の特性により同一の吸収線量（エネルギー量）でも影響が異なる。線量当量は吸収線量に修正係数を掛けることで求められる。単位は Sv が使用される。

線量当量には、局所臓器を対象とする等価線量と全身を対象とする実行線量がある。

i) 等価線量（equivalent dose）

修正係数として放射線荷重係数を使用することで算出される線量当量であり、各臓器への個々の生物学的影響を図るために用いる。

等価線量 = 吸収線量 \times 放射線荷重係数

（放射線荷重係数：x線、 γ 線、 β 線は 1、陽子線は 5、 α 線は 20、中性子線は 5～20）

ii) 実行線量（effective dose）

各組織・臓器ごとの等価線量に組織荷重係数を乗じて合計したもの。体全体への生物学的影響をはかるために用いられる。組織荷重係数とは、各臓器における放射線の影響度（放射線感受性）の指標となる係数であり、組織・臓器の組織荷重係数の和は 1 である（国際放射線防護委員会の 2007 年勧告。ICRP Publication 103.）。

実行線量 = （生殖腺の等価線量 \times 生殖腺の組織荷重係数） + （赤色骨髄の等価線量 \times 赤色骨髄の組織荷重係数） + () + () +

3) 放射線被曝のタイプと障害の発現形式
放射線被曝による健康障害は、急性障害と晩発障害の2つのタイプに分類される。急性障害は大量の放射線(200mSv以上)を短時間に被曝した場合に生じる。個々の急性障害にはしきい値が存在し、被曝線量がしきい線量を超える場合に発症するため、急性障害は確定的影響に分類される。これに対して、がんが発症する確率や次世代以降の子孫に遺伝的障害が生じる確率は、しきい線量以下でも放射線被曝線量に応じて増加すると考えられており、確率的影響と言われる。がんも遺伝疾患も自然発生する疾患であるため、集団における発生率の増加として統計的に検出されるものであり、被曝した個人に特異的な放射線障害として生じるわけではない。

表. 放射線被曝のタイプと障害の発現形式

影響のタイプ	線量による変化	しきい線量	発症の型	症 例
確定的影響	S字	あり*	急性障害	皮膚障害、脱毛、胃腸管障害(高線量)、神経障害(特に高線量被ばく)
確率的影響	直線**	なしと仮定	晩発障害	がん、遺伝的影響

*確定的影響には個人差があるため、当該線量を集団が被ばくした場合に、集団中に障害が発生する確率が5%となる線量をもって「しきい線量」とする。

**白血病については、線量の2乗に応じて誘発される。

(虎の巻 低容量放射線と健康影響. 2007)

4) 被曝経緯

自然被曝：天然に存在する微量の放射線源(自然放射線)による被曝

自然被曝による発癌の増加は認められていない(Nair RR, 2009. Tao Z, 2000)。この事実は低線量放射線の発癌にしきい値が存在すると考える根拠の一つとなっている。

医療被曝：x線撮影やがん治療などによる被曝

原発事故：原発周辺で癌発症の増加が多数報告されている(ECRR欧州放射線リスク委員会 2010年勧告)

原子爆弾：広島・長崎の被曝者からのデー

タ収集が行われている〔寿命調査研究 LSS:Life Span Study〕

5) 外部被曝と内部被曝

外部被曝(external exposure)：放射線源が体外にあり外部から放射線を被曝する

内部被曝(internal exposure)：飲み込んだり吸い込んだりして体内に取り込んだ放射性物質により被曝する。

6) 高線量被曝と低線量被曝

高線量被曝：原爆被曝，原発事故による被曝。しきい線量のある確定的影響として急性障害が出現する。また，しきい線量のない確率的影響として晩発障害(がん，遺伝的障害)が出現する。

低線量被曝：200mGy以下の被曝で，確率的影響が出現する(LENT仮説)。ただし，胎児に対する障害は，100mGyのしきい線量が存在するとされている。

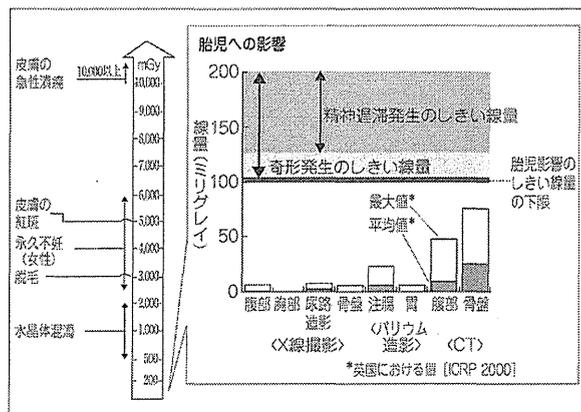


図1-6 確定的影響のしきい線量

(虎の巻 低容量放射線と健康影響. 2007)

7) LNT (Linear No Threshold) 仮説

(しきい線量のない直線線量-反応関係仮説)

確率的影響は，起始細胞(放射線による突然変異によってイニシエートされた細胞)1個からでも，がんを生じる可能性があるという考え方に基づいている仮説である。この仮説に基づくことにより，急性被曝である原爆被曝線量と原爆被曝者集団におけるがんの発症確率との直線的な関係を，慢性被曝である低線量域の被曝影響の推定に

直線的に外挿できることになる。

原爆被爆者の健康影響調査では、全がん（主に固形腫瘍）は線量に対して直線的に増加することが明らかになっている〔Thompson DE, 1994.〕。しかし、近年、高線量被曝の場合と低線量被曝の場合には、放射線障害と生体反応の機序が異なることが明らかになりつつあり、高線量被曝の影響を低線量被曝に直線的に外挿するという仮説について、見直すべきであるという見解もある〔虎の巻 低容量放射線と健康影響. 2007〕。また、LNT 仮説は、放射線防護を計画する際にリスクを仮想的に見積もる場合に用いるためのものであるが、極めて低い線量を被曝した集団におけるリスクを LNT 仮説による低線量域のリスク係数を具体的に見積もるといった誤用がしばしばなされている。

cf) LNT 仮説に対しての見解

肯定派：ICRP, 米国科学アカデミー, 国連科学委員会

否定派：フランス科学・医学アカデミー

内容：低線量被曝には、しきい値がある。低線量は健康によい（ホルミシス効果）、自然高線量被曝で癌は増加しない。バイスタンダー効果（被曝していない細胞が被曝の影響を受ける：障害作用あるいは防御作用、両方の報告がある）

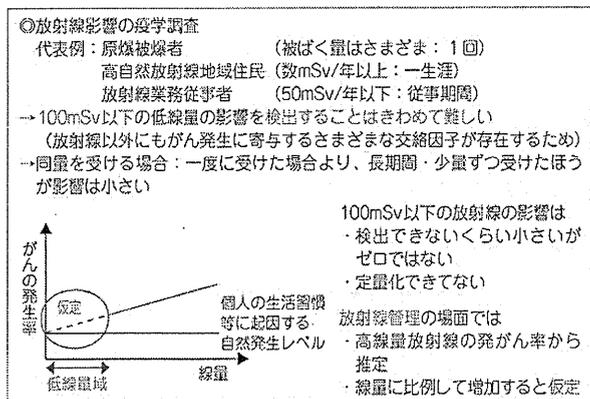


図1-12 低線量放射線による健康影響の推定—困難さと不確かさ—

（虎の巻 低容量放射線と健康影響. 2007）

2. 胎児被曝

1) 胎児の発達

a) 胎芽期

受精後、成熟卵子の女性前核と精子頭部から変化した男性前核が合一する。母方の染色体と父方の染色体が接合子の第一分裂中期に混ざり合うと受精は完了する。接合子は卵割を繰り返し、桑実胚となって子宮腔にはいる、まもなく桑実胚の中に腔が形成され、胚盤胞となって子宮内膜上皮に接着し、第1週の終わりまでに子宮内膜の中に浅く着床する。発生第2週には頭部領域の重要な形成因子である脊索前板が下胚盤葉の限局性肥厚として発生する。発生第3週には脊索と神経管が形成される。また体腔が形成され、3週の終わりまでに管状の心臓が形成され血管と接続する。発生第8週までに大部分の臓器および四肢が完成する（Moore P. 2007）

b) 胎児中枢神経の発達

大脳新皮質（大脳皮質）の顕微鏡的な特徴は、神経細胞の種類と分布の違いによって構成される6層構造であり、神経細胞の移動が正しく制御されることによって完成する。大脳皮質を構成する神経細胞は、脳室表面の脳室帯で増殖し脳表へ放射状に法線移動（radial migration）する細胞（錐体細胞）と内側基底核原基で増殖し脳表に平行に接線移動（tangential migration）した後に法線移動する細胞（非錐体細胞）の2種類に分けられる。ヒトでは胎生4週には原始網状層 preplate を形成する神経細胞が観察される（Bystron I, 2005）。脳室帯の脳室面で産生された神経細胞は脳表へほぼ垂直に法線移動し、先に形成された preplate の間に割って入り、皮質板 cortical plate を形成する。preplate は脳表の辺縁帯 marginal zone と深部の subplate に分割される。辺縁帯は大脳皮質

の第 I 層となり、以後に到達した細胞は subplate と皮質板に先に到達した細胞層を通り抜けて層構造の深部（第 VI 層）から表面（第 II 層）へ新しい層が次々に積み上げられ (inside-out), 最終的に 6 層構造が完成する。妊娠 26-29 週には 6 層構造を呈するようになる (Mrzljak L, 1988)。神経細胞移動の最盛期は妊娠 3-5 カ月とされる (Neurology of the newborn. Fifth edition. 2008)。大脳皮質における神経細胞移動障害は、重篤な神経発達障害の原因となる。

Dobbing と Sands (Murphy DP. 1947) や Rakic (Rakic P. 1975. Rakic P. 1978.) は胎生 16 週 (妊娠 18 週) までに神経細胞の増殖は大部分が完成すると報告している。増殖層からの 2 つの大きな移動が胎児期の大脳発達において知られている。最初の移動はおおよそ胎生 7~10 週に起こり、二番目の移動は胎生 13~15 週に起こる (Rozovski SJ, 1976. Winick M. 1976.)。これらの移動のすべてではないが、大部分は胎生 16 週までに完成する。したがって胎生 8~15 週 (妊娠 10~17 週) における胎児の脳障害は細胞増殖あるいは細胞移動 (あるいは両方) によると信じられている。

2) 胎児被曝の影響

a) 致死的影響

ヒトにおける放射線量と致死的影響の関係を明示する文献は見当たらなかった。ヒトやマウス・ラットの研究から推定した胚・胎児の影響 (最低致死量と推定 LD50) はそれぞれ、胎齢 1-5 日では 100mGy と <1Gy, 胎齢 18-28 日では 250-500mGy と 1.4Gy, 胎齢 36-50 日では 500mGy と 2Gy, 胎齢 50-150 日では >500mGy と >1Gy, ~満期では >1Gy 及び成人と同等と考えられている。したが

って、診断に用いられる 50mGy の理論的な最大リスクは、極めて小さい (Brent RL. 1989)。ICRP の 2007 年勧告でも、「動物実験のデータから、100mGy を下回る線量では、致死的影響は非常に稀であろう」とされている (ICRP Publication 103 2007 年勧告)。

b) 催奇形性への影響

受胎後最初の 2 週間の胎芽の被曝によって、奇形あるいは胎児死亡が起こる可能性は小さい (ICRP Publication 84 2000)。奇形の誘発に関して、胎齢に依存した子宮内の放射線感受性パターンが存在し、主要器官形成期に最大の感受性が現れる。奇形の誘発に関しては 100mGy 前後に真の閾値が存在すると判断される (ICRP Publication 103 2007 年勧告)。催奇形性のリスクは、胎児被曝量が低 LET 放射線 100mGy 付近を閾値とする。主要器官形成期 (受精後 3~7 週) が最重要である (WHO 2006)。米国産科婦人科学会のガイドラインでは、奇形は 50mGy 未満では見られないとしている (ACOG 1995)。

c) 中枢神経系への影響

広島と長崎で子宮内被曝した児のデータでは、妊娠 10~27 週に電離放射線に晒された場合、発達途中の脳に著しい影響がみられた (Otake M, 1991)。この効果は、特に妊娠 10~17 週で大きく、高度の精神発達遅滞、IQ や学業成績の低下の頻度増加、痙攣発生の増加として観察された。高度の精神発達遅滞 30 例のうち、18 例 (60%) は頭囲が標準の -2 SD 未満であった。子宮内被曝を受けた児の内、頭部が小さい児の約 10% は発達遅延であった。妊娠 10~17 週に被曝して高度の精神発達遅滞を呈した症例の検討から、0.12~0.23Gy あたりの閾値の存在が強く考えられた。また、妊娠 18~27 週に被曝した児では、0.21Gy に閾値がある