

と考えられた。IQ と学業成績の回帰分析では、妊娠 10～27 週に 0.1Gy 以上の子宮内被曝を受けた場合に低下していた。

Ikenoue らは、広島で胎児被曝した児の生後の発達状況および子宮内発育遅延児の発育停止した時期別の神経学的予後から、神経発達の臨界期である妊娠 27 週以前は神経毒性のあるストレスを避けるべきであると指摘している (Ikenoue 1993)。

d) 遺伝的影響(産科ガイドラインより)

放射線が生殖細胞の DNA を損傷し、生殖細胞に異変が起こり、その影響が次世代に及ぶ可能性がある。DNA 損傷のリスクは線量が増えると高まるが、損傷が起こる線量閾値は確認されていない。放射線被曝により自然発生する単一遺伝病の頻度が 2 倍になるには、動物実験で 0.5～2.5Gy 必要との報告がある (Russell WL. 1965)。また、1 万人が 10mGy を被曝した場合に 10～40 個の新しい遺伝子変異が起こるという報告もあるが (BEIR V. 1990(Committee report))、放射線被曝によるヒト遺伝子変異が不都合を起こしたという事実は確認されていない。

e) 発ガンへの影響

妊娠中の医療被曝による 10～20mGy の体内被曝の小児がんに関する調査 (オックスフォード調査) では、白血病の過剰相対リスクも固形がんの過剰相対リスクもともに 0.4 増加 (40%の増加) したと報告されている (Stewart A, 1958.) [※相対リスク (被曝群がん発生率 / 対照群がん発生率) - 1]。しかし、実際には小児癌の自然発生頻度 0.2～0.3% を 0.3～0.4% に上昇させる程度であり (ICRP Publication 84 (2000))、個人レベルではほとんど問題にならない。また、胎児期に被曝した原爆被曝者からのデータでは、小児白血病の増加は認められず、成人期のがんリスクも、出生後の発達期の被曝によるがんリスクと差がないと報

告されている (Yoshimoto Y, 1988.)。また、マウスを用いた被曝年齢による発ガン修飾に関する研究成果から、胎児期被曝は新生児期被曝に比べて、白血病と他の固形腫瘍 (脳下垂体腫瘍を除く) の放射線がんリスクが低いと報告されている (Sasaki S. 1991.)。

100mGy 以下の放射線を胎内被曝した場合に健康な子どもが産まれる確率は被曝していない子どもとほとんど変わらない。20 歳までにがんにならない確率は、被曝なし 99.7%、10mGy の被曝で 99.6%、100mGy の被曝で 99.1% である。胎内被曝は小児がんの頻度を上昇させるが、個人レベルでの発癌リスクは極めて低いと考えられる。

表 胎内被曝をして健康な子どもが産まれる確率 (ICRP2000)

胎芽・胎児の吸収線量 (mGy) (自然バックグラウンドを超えた分)	子供が奇形を持たない 確率 (%)	子供ががんにならない 確率 (年齢 0～19歳) (%)
0	97	99.7
0.5	97	99.7
1.0	97	99.7
2.5	97	99.7
5	97	99.7
10	97	99.6
50	97	99.4
100	97に近い	99.1

3. 母体被曝

1) 生殖機能への影響

		急性照射	慢性照射
男性	一時的不妊	0.15 Gy	0.4 Gy/年
	永久不妊	3.5-6 Gy	2.0 Gy/年
女性	一時的不妊	0.65-1.5 Gy	
	永久不妊	2.5-6 Gy	0.2 Gy/年<

(草間朋子, 甲斐倫明, 伴 信彦. 放射線健康科学. 杏林書院. 東京. 1995)

生殖腺の被曝によって卵子は傷害され不妊が引き起こされるが、医学診断レベルの被ばくで卵巣の不妊が起こることはない。

2) 遺伝的リスク (国際放射線防護委員会の 2007 年勧告. ICRP Publication 103, 169-193)

持続して放射線に被ばくした集団の子孫に現れる有害な遺伝的影響の確率を意味する。これらの影響は、低 LET, 低線量/慢性被ばくの単位線量当たりの、その集団において生じる遺伝的疾患のベースライン頻度を超える増加として表される。

表 A.6.4. 倍加線量を 1 Gy と仮定したときの、低 LET, 低線量又は慢性照射への 1 世代被ばくによる、遺伝的リスクの現在の推定値 (UNSCEAR, 2001)

疾患のクラス	ベースライン頻度 (出生生児 100 万人当たり)	1 Gy 当たり子孫 100 万人当たりのリスク	
		第 1 世代	第 2 世代
メンデル性			
常染色体優性及び X 染色体連鎖	16,500	~ 750 から 1,500 ^{a)}	~ 500 から 1,000
常染色体劣性	7,500	0	0
染色体性	4,000	0 ^{b)}	0 ^{c)}
多因子性			
遺伝性	650,000 ^{d)}	~ 250 から 1,200	~ 250 から 1,200
先天異常	40,000	~ 2,000 ^{e)}	~ 400 から 1,000 ^{f)}
合計	738,000	~ 3,000 から 4,700	~ 1,150 から 3,200
ベースラインに占めるパーセントで表した 1 Gy 当たりの合計		~ 0.41 から 0.64	~ 0.16 から 0.43

^{a)} 放射線被ばくが第 1 世代でのみ起こるとする仮定のため、第 2 世代に対するリスクは、第 1 世代に対するリスクより低い。リスクは、(疾患世代にわたり) 時間とともに徐々に減少する。

^{b)} 一部は、常染色体優性及び X 染色体連鎖疾患のリスクに、また一部は先天異常のリスクに含まれると仮定。

^{c)} 集団中の頻度。

^{d)} 発達異常についてのマウスのデータを用いた推定値であって、倍加線量法による推定値ではない。

^{e)} 第 1 世代で影響のあったもののうち約 20%から 50%が次の世代にその損傷を伝えるという仮定による。

第一世代のリスク (すなわち、被ばく集団の人々の子どもたちに対するリスク) は、出生生児 100 万人当たり 1Gy 当たりで、常染色体優性および X 染色体連鎖疾患についてはほぼ 750 から 1,500 症例程度、常染色体劣性疾患に対してはゼロ、慢性疾患に関しては 250 から 1,200、また先天異常に関しては 2,000 の程度と推定されている。合計したリスクは、約 3,000 から 4,700 程度の症例で、これはベースラインリスクの約 0.4~0.6%に相当する。

倍加線量とは、ある 1 世代に自然発生する突然変異と同数の突然変異を生じるのに必要な放射線の量である。マウスを用いた実験により、急性照射の倍加線量として約 0.3Gy, 低線量率照射の倍加線量として約 1Gy という値が得られている (Russel WL, 1982)。広島・長崎の被爆者の次世代についての健康調査では、遺伝的影響の頻度上昇は観察されておらず、ヒトの倍加線量は 2Gy 以上であると推定されている (Neel JV, 1988)。

3) 発ガンへの影響

WHO の国際がん研究期間 (IARC) のプロジェクト研究で、原子力施設従事者を対象としたプール解析結果から、しきい線量のない直線線量-反応関係に基づいた放射線リスクが、10mSv の被ばくにおいても有意に検出されたと報告されている (Cardis E, 2005)。この報告を引用して、米国科学アカデミー-BEIR 委員会では「LNT 仮説は、低線量域において、実際の疫学的なリスク評価値として根拠のある値が存在する」(NRC, 2006) としている。一方、日本で行われた同様の調査 (従事者約 18 万人、平均集積実効線量 12mSv) では、低線量域の放射線が集団のがん死亡率に影響を及ぼしているという根拠は得られていない (Iwasaki T, 2003)。対象集団が 10 万人に満たないコホート研究には、100mSv 以下の発がんリスクを統計的に有意に検出する能力はない。一方、対象集団を大きくすると、調査対象者の生活習慣 (飲酒, 喫煙) や社会経済的状況による影響をより受けようになるため、解釈が難しいとされている (虎の巻 低容量放射線と健康影響, 2007)。高自然放射線地域住民には、他の周辺地域の住民に比べて有意ながん罹患率・死亡率の増加は見られておらず、自然放射線被ばくの地域ごとの値の分布から、1~10mSv/年の実質的なしきい線量の存在することが示唆されることになる。

4. 胎児 CT 検査による被曝量

1) 胎児被曝線量

各種 x 線検査による胎児被曝量を、下記の表に示した (ICRP publication 84)。骨盤部 CT の最大被曝線量は 79mGy と高くなっているが、その他の検査・部位における最大被曝線量は 50mGy 未満となっている。医療上の X 線照射による被曝に関して、中国の医療機関において X 線の出生前照射を受

けた者 1026 人（調査時 4～7 歳．推定線量 12～43mGy）について，照射グループと対照グループとの間には，身体的発達の測定においては，有意差は見られなかったと報告されている（UNSCEAR 1993）．また，児頭骨盤不均衡の診断のためグースマン・マルチウス撮影は，産科でしばしば行われる検査である．X線単純撮影で行われるグースマン・マルチウス撮影における被曝量は，それぞれ 9mGy，10mGy とされている（日本放射線技師会）．グースマン・マルチウス撮影が行われる時期は一般に妊娠 28 週以降であり，この時期であれば，20mGy 前後の被曝は実質的に許容されていると考えられる．骨盤部 CT における最大被曝線量は高い場合があるが，被曝線量の低減に努めれば，胎児 CT は有用性を判断した上で施行可能な検査になると考えられる．

表 検査別の胎児被曝線量（ICRP2000）

検査	平均 (mGy)	最大 (mGy)
従来型 X線検査		
腹部	1.4	4.2
胸部	<0.01	<0.01
静脈性尿路造影	1.7	10
腰椎	1.7	10
骨髄	1.1	4
頸椎	<0.01	<0.01
胸椎	<0.01	<0.01
造影検査		
バリウム造影（上部消化管）	1.1	5.8
バリウム注腸造影	6.8	24
CT		
腹部	8.0	49
胸部	0.06	0.96
頭部	<0.005	<0.005
腰椎	2.4	8.6
骨髄	25	79

2) 母体被曝線量

x線CTのガイドラインでは，成人腹部の被曝線量（CTDIvol）は 20mGy とされている（日本放射線技師会）．また，実際の医療現場では被曝低減が図られており，日立メディコ製 4 列 MDCT（ROBUSTO Ei）による平均実効線量は骨盤部 4.00mSv（管電圧 120kV，管電流 200mA，スキャンタイム 0.8s，スライス厚 5mm，テーブルピッチ 5），腹～骨盤 4.71mSv（管電圧 120kV，管電流 200mA，ス

キャンタイム 0.8s，スライス厚 5mm，テーブルピッチ 7）であったという報告がある（渡部茂，2009）．

5. 胎児 CT 検査の妥当性

1) 検査目的

（記入してください）

2) 検査時期

（原則として，妊娠 28 週以降？）

参考文献

- 日本放射線技師会医療被ばくガイドライン.
<http://www.jart.jp/guidline/index.html>
 渡部茂，高橋大輔．インフォームド・コンセントに有用な CT 被曝実効線量把握の試み．MEXIV 51;18-20, 2009
- 日本アイソトープ協会．国際放射線防護委員会の 2007 年勧告．ICRP Publication 103.
- A. 電離放射線の健康リスクに関する生物学のおよび疫学的情報．A4. 放射線誘発癌のリスク．2007，169-193．丸善
- Moore P. ムーア人体発生学 第7版 医歯薬出版株式会社 東京，2007
- 独立行政法人 放射線医学総合研究所 編著 虎の巻 低容量放射線と健康影響．医療科学社 東京，2007
- Brent RL. 「The effect of embryonic and fetal exposure to x-ray, microwaves, and ultrasound: counseling the pregnant and nonpregnant patient about these risks. Semin Oncol. 1989 ;16:347-68.
- Bystron I, Molnar Z, Otellin V, et al. Tangential networks of precocious neurons and early axonal outgrowth in the embryonic human forebrain. J Neurosci 2005;25:2781-2792
- Cardis E, Vrijheid M, Blettner M, et al.

- Risk of cancer after low doses of ionizing radiation: retrospective cohort study in 15 countries. *BMJ*. 331. 77, 2005
- Committee on biological effects of ionizing radiation Borer, Commission on life science, National research council. Health effects of exposure to low level of ionizing radiation: BEIR V. Washington, DC: National Academy Press, 1990 (Committee report)
- ICRP Publication 84 (2000) 「妊娠と放射線」 P5~7
- ICRP Publication 103 (2007 年勧告) P22~23・付属書 A-P128~129
- Ikenoue T, Ikeda T, Ibara S, Otake M, Schull WJ. Effects of environmental factor on perinatal outcome: neurological development in cases of intrauterine growth retardation and school performance of children perinatally exposed to ionizing radiation. *Environmental Health Perspectives Supplements* 101(Suppl. 2): 53-57(1993)
- Iwasaki T, Murata M, Ohshima S, et al. Second analysis of mortality of nuclear industry workers in Japan, 1986-1997. *Radiat Res.*, 159, 228-238, 2003
- Mrzljak L, Uylings HBM, Kostovic I, et al. Prenatal development of neurons in the human prefrontal cortex. I. A qualitative Golgi study. *J Comp Neurol* 271:355-386, 1988
- Nair RR, Rajan B, Akiba S, Jayalekshmi P, Nair MK, Gangdharan P, Koga T, Morishima H, Nakamura S, Sugahara T. Background radiation and cancer incidence in Kerala, India-Karanagappally cohort study. *Health Phys* 2009;96:55-66
- Neel JV, Satoh C, Goriki K, Asakawa J, Fujita M, Takahashi N, Kageoka T, Hazama R. Search for mutations altering protein change and/or function in children of atomic bomb survivors: final report. *Am J Hum Genet* 1988;42:663-676
- Neurology of the newborn. Fifth edition. Volpe JJ ed. Pp51-118. Saunders Philadelphia 2008
- Murphy DP. Maternal pelvic irradiation. In: *Congenital Malformation* (2nd edition). Ed. By DP Murphy, Lippincott, Philadelphia. 1947
- NRC(National Research Council). *The effects on populations exposed to low levels of ionizing radiation (BEIR-VII phase 2)*. Washington DC, National Academy Press. 2006
- Otake M, Schull WJ, Yoshimaru H. a Review of Forty-Five Years Study of Hiroshima and Nagasaki Atomic Bomb Survivors. II. BIOLOGICAL EFFECTS. Brain Damage among the Prenatally Exposed. *J. RADIAT. RES., SUPPLEMENT*, 249-264(1991)
- Rakic P. Cell migration and neuronal ectopias in the brain. In *morphogenesis and malformation of the face and brain*. Ed. By Bergsma D, Alan Liss Co., New York, 95-129, 1975.
- Rakic P. Neuronal migration and contact guidance in the primate telencephalon. *Postgraduate Med. J.* 54(Suppl):25-40, 1978.
- Rozovski SJ, Winick M. Nutrition and Cellular Growth. In *Nutrition: Pre- and Postnatal Development*. Ed. By Winick M. Plenum Press, New York, 61-102, 1979.
- Russell WL. Effect of the interval

- between irradiation and conception on mutation frequency in female mice. Proc Natl Acad Sci USA 1965;54:1552-1557(III)
- Russel WL, Kelly EM. Mutation frequencies in male mice and estimation of genetic hazards of radiation in men. Proc Natl Acad Sci USA. 1982;79:542-4
- Sasaki S. Influence of the age of mice at exposure to radiation on life-shortning and carcinogenesis. J. Radiat. Res., Supple 2, 73-85, 1991.
- Stewart A, Webb J, Hewitt D. A survey of childhood malignancies. Br. Med. J., 1, 1495-1508, 1958.
- Tao Z, Zha Y, Akiba S, Sun Q, Zou J, Li J, Lui Y, Kato H, Sugahara T, Wei L. Cancer mortality in high background radiation areas of Yangjiang, Chia during the oeriod between 1979 and 1995. J Radiat Res (Tokyo) 2000;41 Suppl:31-41
- The American College of Obstetrics and Gynecology. Guidelines for diagnostic imaging during pregnancy. Int J Gyneacol Obstet 51;288-291:1995
- Thompson DE, Mabuchi K, Ron E, Soda M, Tokunaga M, Ochikubo S, Sugimoto S, Ikeda T, Terasaki M, Izumi S, Prestin DL. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part II: solid tumors, 1958-1987. Radiat Res., 137, S17-S67, 1994.
- UNSCEAR 1993 Dose to the embryo/fetus and neonate from intakes of radionuclides by mother. Part 1: Doses received in utero and from activity present at birth. P832
- Yoshimoto Y, Kato H, Schull WJ. Risk of cancer among children exposed to in utero to A-bomb radiations, 1950-1984. REFE TR-4-88, 1988.
- WHO 「Health effects of the Chernobyl Accident Special Health Care Programs. Report of the UN Chernobyl Forum Expert Group "Health"」 (2006)
- Winick M. Malnutrition and Brain Development. Oxford University Press, New York, 1976.

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

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

研究分担者 山田崇弘 北海道大学助教

周産期委員会骨系統疾患小委員会のプロジェクトの一つとして「疾患遺伝子及び解析可能施設の情報収集」を行いました。この不安定な情報を網羅したデータベースは国内では存在せずその収集は実現すれば非常に有用なものとなります。そこで骨系統疾患コンソーシアムの池川先生と連携してデータベースとその運用を確立することといたしました。情報収集は以下のような方針で行いました。第一にはオーファンネットジャパン(ONJ)、GENDIA、GeneTestsといったウェブサイトで公開されている情報を海外国内問わず収集致しました。第二にコマーシャルベースの情報（BML、SRL、三菱化学メディエンスに問い合わせました）を収集致しました。第三には研究ベースで行っている大学や研究所の情報を収集致しました。しかしながら研究ベースの場合、それぞれの研究室の負担が大きくなる可能性があるために委員会として次のような条件をつけることといたしました。原則として個々の研究室情報は公開せず「可能（応相談）」との情報のみを公開する。遺伝子診断の問い合わせ／依頼があった場合にはまず当委員会（担当：北海道大学山田崇弘）として臨床医との対応を行い、協議の上で池川先生にアドバイスをいただき、適切と判断した場合のみ各ラボにお願いするような対応としようということに致しました。また、解釈が困難な場合にも池川先生に相談に乗っていただけるような体制としました。研究ベースの遺伝子診断は体制が非常に不安定であるため半年から1年ごとの情報更新が必須であります。情報の管理運用が最も重要な課題となります。今後はホームページなどを通じて問い合わせ／依頼に対応して行く事が考慮されます。

一覧表を巻末に添付

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

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

研究分担者	澤井英明	兵庫医科大学（研究代表者）
	沼部博直	京都大学
	河井昌彦	京都大学
研究協力者	岡 要	京都大学

研究要旨

致死性骨異形成症は四肢短縮・著明な胸郭低形成による呼吸障害・大腿骨彎曲(I型)・クローバー葉様頭蓋(II型)を主徴とする先天性の骨系統疾患であり、米国の報告では出生1万あたりの有病率は0.21~0.30である。1967年に“Thanatophoric(ギリシャ語で致死性を示す)”という表現を用いて初例が報告されて以来、患者は胸郭低形成による呼吸障害のため死産もしくは生後間もなく死亡するものと考えられてきた。これまで日本においては出生前から予後に及ぶ詳細な調査は行われておらず、本疾患についての情報は十分ではない。また近年では新生児呼吸管理の技術の進歩に伴い、長期生存の患者がしばしば報告され、「“致死性”骨異形成症」という疾患名称の妥当性について指摘されている。これらの背景から、全国質問紙調査により日本における致死性骨異形成症の概要と長期生存者の把握、また本疾患の医療に携わる臨床医が「致死性骨異形成症」という疾患名称についてどのように感じているか、臨床現場の意見を明らかにすることを本研究の目的とした。

全国の大学病院・総合周産期医療センター・地域周産期医療センター・こども病院の産科(381施設)、小児科(394施設)、整形外科(381施設)の医師を対象に質問紙調査を実施した。患者調査は単純集計・クロス集計を、疾患名称に関する意見は帰納的分析を行った。

2005年4月から2010年9月までに施設で診療した患者報告数は産科53例、小児科30例、整形外科2例であった。患者情報は73例が得られた。妊娠の転帰は母体保護法による人工妊娠中絶15例、死産4例、生産51例、不明3例であった。生産51例のうち27例は2日以内に死亡し、周産期死亡は56%であった。呼吸管理実施例24例中14例は1年以上の生存であり、積極的呼吸管理には至らなかった25例は全例2日以内の死亡であった。疾患名称についての調査では産科・小児科では「妥当ではない」という回答の割合が41%、45%と高く、整形外科では「わからない」という回答が55%で半数を超えた。

本調査により致死性骨異形成症の出生前から予後に及ぶ情報が得られた。これらの情報は患者家族と医療者の話し合いの場において役立つことが期待される。疾患名称の妥当性の調査では、①医師の重篤性の捉え方による“致死性”の解釈の違い ②医師が感じる「伝えにくさ」と「伝えやすさ」の両側面 ③患者家族に対する心理的な影響と配慮の必要性 ④周囲への影響 ⑤疾患名称変更に伴う問題 ⑥患者家族の視点の必要性 が明らかとなった。呼吸管理実施例では10年や23年という長期生存例もあり、今回の調査から得られた意見

を踏まえ、“致死性”という用語を含まない疾患名称への変更も視野に入れた議論が今後、必要となるであろう。

A. 研究目的

致死性骨異形成症 I 型/II 型 (Thanatophoric dysplasia I/II) は Fibroblast Growth Factor Receptor 3 (FGFR3) 遺伝子の点突然変異により発症し、四肢短縮・著明な胸郭低形成による呼吸障害・大腿骨彎曲 (I 型)・クローバー葉様頭蓋 (II 型) を主徴とする先天性の骨系統疾患である¹⁾。1967 年 Maroteaux らにより、生後数時間で死亡する四肢短縮症・小人症の一病型に対して、独立した疾患として“Thanatophoric (ギリシャ語で致死性を示す)”という表現を用いて最初に報告された²⁾。その報告以来、本疾患患者は胸郭低形成による呼吸障害のため死産もしくは生後間もなく死亡するものと考えられてきた³⁾⁴⁾⁵⁾。米国の調査では流産や死産を含む出生 1 万あたりの有病率は 0.21～0.30 と報告されている⁶⁾

日本におけるこれまでの調査では、出生 1 万に対する出生有病率は 0.029 と報告されている⁷⁾が、産科で流産や死産となった患者数は反映されていない。また出生前から予後に及ぶ詳細な調査は行われておらず、本疾患についての情報は十分ではない。

出生後の予後に関する詳細な情報がないにもかかわらず、現在も周産期致死と考えられているが、近年、新生児呼吸管理の技術の進歩に伴い、長期生存の患者がしばしば報告されている⁸⁾⁹⁾。それらの報告においては、“treatment decisions cannot be made based on etiologic diagnosis alone”，“What determines that a disorder lethal?” など、「“致死性”骨異形成症」という疾患名の妥当性も指摘されており、また長期生存が可能ならば“致死性”という言葉は疾患名称に入れることに対しては抵抗があるという専門家からの意見もある。疾患名称の変更については、これまでに「精神

分裂病」について、医学的実体を十分に反映しておらず、スティグマを強化していたことなどを理由に変更の必要性が検討され「統合失調症」へと変更された経緯がある¹⁰⁾。

このような現状から日本における致死性骨異形成症の概要と長期生存者の把握は本医療にとって有用な情報となることが期待される。また致死性骨異形成症という疾患名称の妥当性についての調査は国内外で行われておらず、臨床医の意見をすることは重要である。

なお本研究は平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金による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」班の分担研究である致死性骨異形成症の現状ならびに疾患名称の検討に関する調査・研究の一部として資金を得て行った。

全国質問紙調査により致死性骨異形成症の概要 (患者数・生存時間・臨床所見等) を明らかにすること、また本疾患の医療に携わる産科・小児科・整形外科の臨床医が「致死性骨異形成症」という疾患名称についてどのように感じているか診療現場の意見を明らかにすることを本研究の目的とした。本研究で収集される情報は、本疾患の周産期における遺伝カウンセリングを行う上でも有用な情報として活用することが期待できる。

B. 研究方法

1. 対象施設

全国の大学病院 / 総合周産期医療センター / 地域周産期医療センター / こども病院 ■産科 (381 施設) ■小児科 (394 施設) ■整形外科 (381 施設) を対象に実施した。

致死性骨異形成症は難治性疾患であり、患者は本疾患に対する専門性が高い病院で加療されてい

ると考えられる。本疾患は早期では産科の胎児超音波検診の際に罹患を疑われる。地域の産科施設で胎児の四肢短縮が発見された場合には、確定診断や児・妊婦の周産期管理のため、そのほとんどが骨系統疾患の診療経験があり、新生児医療が可能である NICU が併設された病院へ紹介になると考え、上記の施設を選定した。診療科は産科、小児科、整形外科を調査対象に選定した。

2. データ収集項目

1) 2005年4月～2010年9月まで(5年6ヶ月間)に施設で診療した患者数

2) 致死性骨異形成症の患者情報[基本属性、生存時間、臨床的事項(在胎期間、出生前後に実施した検査、臨床所見、合併症、呼吸管理法、経時的身体測定値など)]

3) “致死性骨異形成症”という疾患名称に対する産科・小児科・整形外科の臨床医の意見

3. 調査の概要

1) 症例報告の文献⁸⁾⁹⁾¹¹⁾や、「致死性骨形成症の診断と予後に関する研究」班に属する本疾患専門家の意見をもとに調査用紙を作成した。

2) 調査用紙①～⑤[①調査依頼状 ②患者数調査票 ③患者情報(臨床的事項)調査票 ④インタビュー調査[長期生存者診療施設に対するインタビュー調査]依頼票 ⑤インタビュー調査同意書を2010年9月22日に送付し、12月初旬に再依頼状を送付のうえ、2010年12月31日を締め切りとした。難治性疾患克服研究事業研究班として第二次調査(インタビュー調査)を今後実施予定のため④⑤の用紙を同封したが、本研究には含まない。

3) 疾患名称についての調査は、「“致死性”骨異形成症という疾患名称についてどのように思われますか」という質問項目に対し、「妥当である」「妥当ではない」「わからない」「その他」の選択肢を設け、その理由を自由記載とした。全国調査は本疾患患者の受診が予想される施設を対象としているため、本疾患の医療に携わる医師からの意見が得られる機会と考え、上記の質問項目を調査票に

併記し、全国調査に回答する医師から意見を得た

4. データ分析

1) 患者情報の解析：単純集計、クロス集計、グラフ表示を用いて解析した。

2) 自由記載の帰納的分析：

①記載内容の語彙を変えないよう、1文に1つの意味が含まれるものを記録単位とした。

②記録単位を意味内容の類似性により分類、抽象化し、それらを示す適切な用語へと置き換え、サブカテゴリー、さらに上位のカテゴリーを構成した。

③質問に対する「その他」の意見は、個別性が高くカテゴリーとして集約されなかったため、回答者の記載の要約を結果とした。

①から③については妥当性を確保するため、内容分析の経験のある博士後期課程の学生1名と質的研究に造詣の深い教員1名の協力を得て、検討を重ねながら分析を行った。

5. 倫理的配慮

本研究は、京都大学大学院医学研究科・医学部及び医学部附属病院 医の倫理委員会の承認(承認番号 E963)を得て行った。

C. 研究結果

1. 回収率

2010年11月20日時点での回収率を以下に示す。

3科全体の回収率は37.0%であった。

■産科 381 施設送付 127 施設回答
回収率 33.2%

■小児科 394 施設送付 186 施設回答
回収率 47.2%

■整形外科 381 施設送付 115 施設回答
回収率 30.2%

2. 患者数

2005年4月～2010年9月まで(5年6ヶ月間)の診療科別施設診療患者数を以下に示す。

■産科：53例 ■小児科：30例 ■整形外科：2例
(調査票分析による重複率：8.8%)

3. 患者情報[臨床的事項]調査の結果

患者情報[臨床的事項]調査では小児科 25 例、産科 53 例、整形外科 2 例の合計 80 例が得られた。生年、性別、アプガースコア、生存時間で重複例 7 例を抽出し、これらを除いた合計 73 例で解析を行った。その結果の一部をここに示す。

73 例の性別は男性 27 例、女性 38 例、不明 8 例であった。致死性骨異形成症の病型^{註1}は I 型 43 例、II 型 8 例、型不明 22 例であった。73 例の妊娠の転帰は、母体保護法^{註2}による人工妊娠中絶 15 例、死産 4 例、生産 51 例、不明 3 例であった。生産 51 例についての生存曲線を図 1 に示す。27 例が 2 日以内の死亡であり、周産期死亡は 56%であった。周産期以降（生後 7 日以降）の生存が 24 例あり、10 年や 23 年という長期生存例の報告もあった。調査時点での死亡例 (N=33) の死因は呼吸不全 23 例、心不全 2 例、イレウス・急性呼吸窮迫症候群 1 例、未回答 7 例であった。未回答 7 例においては 6 例に臨床所見として胸郭低形成、呼吸障害が認められ、7 例とも 2 日以内の死亡であった。

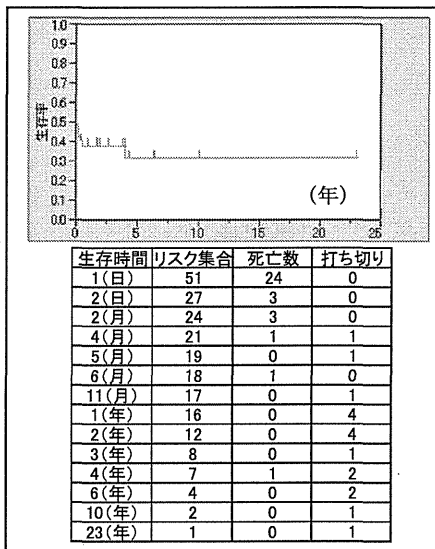


図 1：生産児 (N=51) の生存曲線

註1 致死性骨異形成症は I 型と II 型に分類され、I 型は大腿骨彎曲、著明な四肢長管骨の短縮、II 型はクローバー葉様頭蓋、比較的まっすぐな大腿骨を特徴とする。

註2 不妊手術及び人工妊娠中絶に関する事項を定めること等により、母性の生命健康を保護することを目的とする法律。母体保護法の適応となる人工妊娠中絶は妊娠 22 週未満と制定されている。

本疾患患者は妊娠中に罹患を疑われることが多いが、22 週未満診断例は 19 例あり、そのうち 15 例が母体保護法による人工妊娠中絶であった。22 週以降の妊娠中の診断（疑い含む）は 43 例、出生後の診断は 11 例であった。遺伝学的検査は出生前に 4 例、出生後に 7 例実施されており、その結果は表 1 に示す通りである。生産児の分娩様式（産科のみ回答：N=31）

表 1：遺伝学的検査の結果

遺伝子変異	N
c.742C>T p.Arg248Cys	3
c.1118A>G p.Tyr373Cys	3
c.1948A>G p.Lys650Glu	1
TD I 型 <i>FGFR3</i> の点変異	1
変異見つからず	2
結果不明	1

では 12 例が帝王切開であり、適応理由は児頭骨盤不均衡 (6 例) や骨盤位 (5 例) の他、母の精神状態 (罹患児の受け入れが出来ない) を理由とする例もあった。生産児 51 例 (1 例は所見不明のため 50 例で解析) の出生後の臨床所見を図 2 に示す。四肢短縮を全例に認め、胸郭低形成を 90%、大腿骨彎曲を 78%、前額部突出を 70% に認めた。呼吸障害も高頻度 (84%) に認めたが、生産児 (N=51) のうち呼吸管理実施例 24 例中 14 例は 1 年以上の生存であり、その呼吸管理は気管切開 7 例、挿管 6 例、何らかの人工呼吸管理実施 (詳細不明) 1 例であった。人工呼吸器については BiPAP (2 相性陽圧呼吸)、DPAP (変換式陽圧呼吸)、SIMV (同調式間欠的強制換気)、HF0 (高頻度振動換気) などであった。積極的な呼吸管理に至らなかった例 [蘇生なし、もしくは口元酸素投与のみ] 25 例は全例 2 日以内に死亡していた。気管切開施行例は生後 2 か月～1 年以内に切開術を施行されていた。家族の患児への愛着形成や受容が出来ずに、気管切開術施行に際して家族の同意を得るのに苦慮した例や、気管切開について家族の同意が得られないため挿管管理を続けている例も存在した。調査票回収の時点で生存の患者 17 例のうち、9 例が入院管理、5 例が在宅管理、3 例が施設転出であった。継続入院や施設転出のなかには、家族が患者の在宅受け入れが出来ていないためという理由も存在した。

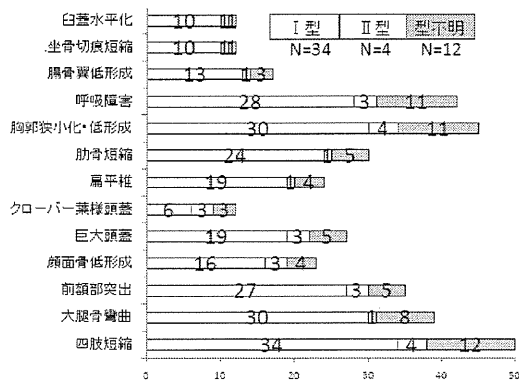


図2：出生後所見

4. 疾患名称について

疾患名称についてどのように感じているか、各科の回答の結果を図3に示す。回答数は産科110件、小児科164件、整形外科78件であった。産科、小児科では“致死性”骨異形成症という疾患名称について「妥当ではない」という回答の割合が41%、45%と高く、整形外科は「わからない」という回答が55%で半数を超えた。3科を比較すると、産科は他科に比べ「妥当である」の回答の割合が20%と多い結果であった。論文中の内容分析の結果の表記については、『カテゴリー』[サブカテゴリー]〈生データの要約〉を示している。それぞれの理由のカテゴリーを表2に示す。

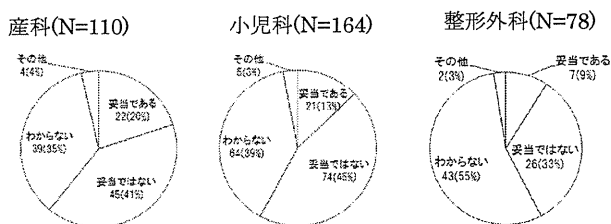


図3：疾患名称の妥当性について各科の回答

「妥当である」理由は、[概ね致死性である][自然経過（呼吸管理非実施）では致死性である]など『予後不良の病態と病名が一致』という理由が多く見られた。[実際に死亡例で家族に対し致死性であると説明ができた経験]など、患者家族にも『予後不良であることを疾患名から直感的に理解可能』と感じている医師もいた。

表2：各回答の理由【カテゴリー】

妥当である	
複数科	予後不良の病態と病名が一致
	予後不良(致死性)であることを疾患名から直感的に理解
	骨系統疾患国際分類の和訳である
産科	看取りという選択肢を提供しやすい
整形外科	一疾患一病名を原則とすべき
妥当ではない	
複数科	生存例の存在
	患者家族への心理的影響
	患者家族に対する配慮
	母親の児の受容に悪影響
	死、致死性という言葉自体が不適切
	個々の重篤の程度の違い
小児科	家族への説明がしづらい
	致死性という定義があいまいである
	実際の病態と名称のイメージとの乖離がある
	病態生理を示す病名が良い
	公費補助申請に不都合
	致死性とされると周囲の協力が得られにくい
産科	死亡が前提であり生前に診断できない印象がある
	出生前に致死性と診断できない
	この疾患に限り致死性とつけるのはどうか
複数科	全ての骨系統疾患を致死性と叫ばない動向にある
	もともと人類を含むすべての生物はすべて致死性である
	わからない
小児科	経験がない
	疾患についての詳しい知識がない
	病態と相違ないが、表現としては考慮の余地がある
産科	他に適当な診断名が思いつかない
	利点欠点がある
小児科	自然歴を確認の上で名称の適切性を検討すべき
	長期生存でも合併症やADLが悪いのであれば名称は適切
産科	致死性であるかどうかは出生後に確認されるものである
	致死性という名称で説明した経験がない
整形外科	発症病理を示す病名が良い

表3：「その他」の理由の記載内容

その他	
小児科	歴史の長い呼称なので十分な周知がなければ診療や統計などに混乱をきたす可能性がある。
	経験がなく専門家に検討してもらいたい。
	病態との相違はない。言葉の使い方に過敏ではないか。患者家族が負担感を感じているならば変更すべきであるが長期生存例が一部ならば妥当である。
産科	医学の進歩により今後検討されるべきである。
	ほとんどは早期死亡であり、致死性でもいのかもしれない。世界的合意が必要な可能性があり、英語名から改称していく必要がある。
整形外科	新生児等を扱う小児科医師が担当すべき疾患である。

「妥当ではない」理由の多くは[呼吸管理によって生命維持が可能である][現在の医療では致死とは限らない]など『生存例の存在』であった。[患者家族への衝撃が大きい][家族に希望を失わせる]〈22週以後に中絶が出来ない現状では母に対して絶望のみを与えてしまう〉という『患者家族への心理的影響』や、[家族向けへの病名としては適当でない]という『患者家族への配慮』も理由として多く見られた。また、〈一般の親に受け入れ難い病名で伝えにくい〉〈胎児超音波検査の説明の際に鑑別が必要な予後不良でない疾患の説明も同時に行わなければならない〉など、『家族への説明がしづらい』と感じている医師もいた。産科では胎

内診断には限界があり、『出生前に致死性と診断できない』という出生前診断特有の問題が回答意見として見られた。小児科では〈致死性というと障害者手帳などの公費申請の際に切られてしまう〉〈致死とされると周囲の協力が得られにくい〉など、生存患児を診る小児科医師が感じている、疾患名称が及ぼす患児のケア上の問題も明らかになった。

「わからない」の多くは経験や知識がないという理由であった。診療経験や知識がないため「わからない」を選択したが、〈致死性という周囲の病気にに対する理解を妨げる可能性がある〉など、妥当でない側面を認識している医師もいた。産科では[中絶されることが多く生児を知らない][経験は死産例のみである]ために『疾患についての詳しい知識がない』という意見や『致死性かどうかは出生後に確認されるものである』など、周産期を担当する診療科に特徴的な意見がみられた。また〈病態としては致死性であるが家族にとってはインパクトが強い〉という意見や、小児科に特徴的なものでは〈いかに重篤かを家族に理解頂けることは利点であるが、欠点として十分な医療がなされないまま亡くなってしまうケースがありそう〉〈致死性と言ったほうが親の覚悟はできる気がするが、逆に在宅ケア時にデイケアサービスなどの受け入れが悪くなる気がする〉など、疾患名の妥当である側面と妥当ではない側面の両方の意見を併記した回答も見られた。

「その他」の意見の要約は表 3 に示す通りである。

D. 考察

1. 本調査の結果の活用が期待される場 ～家族との話し合いの情報源として～

本調査により、致死性骨異形成症の出生前の所見から予後に及ぶ情報を得ることができ、結果ではその一部を現状報告として示した。調査では家

族が児の受容が出来ない例が報告され、患者の医療ケアに影響していた。このようなことから、本研究で収集された情報の活用が期待される場として以下の点について考察した。

重篤な障害をもった新生児の医療においては、児の治療方針の決定にあたり家族との話し合いが重要とされる。児にとって最善の利益となる決断が導き出されるためには、医療者と親の協働が不可欠であるからである。そして、その話し合いにおいては、「患者のためになるかを第一義とする」、治療方針の判断のために「正確な医学的情報がすべてに優先する」、「家族への医学的情報の最大限の提供と意見聴取」と心理的サポートが重要とされる¹²⁾。本疾患も患者の85%は妊娠中に罹患を疑われており、出生前より児の治療方針について医療者と家族との話し合いの機会が設けられている。しかしこれまでは本疾患についての出生前から予後にわたる医学的情報が十分であったとは言えず、疾患名称についての調査においても、致死性骨異形成症という診断名だけで治療方針が決定され、児に十分な医療が提供されていない可能性が指摘された。

今後は本研究で収集された医療情報が、このような家族との話し合いの場において、具体性をもった話し合いの材料となり、家族が十分に納得のいく意思決定を援助することができると期待される。調査では家族のなかには、児の受容が出来ない例や、そのために気管切開の施行や在宅ケアに移行ができないという例も明らかになった。生存には呼吸管理が必要であるという結果からは、児の状態が落ち着いたあとには在宅ケアに向けた準備が必要であることを伝え、将来を見据えた話し合いを行うことも重要と考える。

2. 致死性骨異形成症という疾患名称に対する臨床医の意見

■医師の重篤性の捉え方による“致死性”の解釈の違い

疾患自体が致死性か非致死性かという点については、回答者により ①本疾患は致死性疾患である ②生存の可能性はあるが、生存のためには呼吸管理が必要とする病態は致死性である ③呼吸管理で生存可能ならば致死性ではない ④個々の重篤の程度には違いがあり一概に判断できない という4つの解釈が行われていた。②は生命予後も含めた解釈をしており、「その他」として記載されている意見と共に、名称の妥当性の検討には生存の可能性だけでなく長期予後やQOLを把握した上での解釈の必要性も示唆された。整形外科では診療の機会が乏しく、産科は診療経験が中絶例や死産例に限定されるという特徴的意見や、小児科が主体となり診療を行っている現状からは、生存患者を診療する機会や情報に触れる機会が、これらの解釈に影響する可能性があると考えられる。

■医師が感じる「伝えにくさ」と「伝えやすさ」の両側面

致死性という言葉は家族にとって受け入れ難く、医師自身が疾患名称を伝えにくいという困惑を感じていた。また本疾患に関わらず出生前診断には限界があり、産科医は不確実な診断による結果をどのように親に告知すべきか苦悩している¹³⁾。加えて本疾患では診断結果の説明の際に、鑑別すべき疾患として四肢短縮を示す他の予後不良ではない疾患（軟骨無形成症など）と致死性と言われる本疾患の説明を同時に行わなければならないというジレンマを感じている。一方で、予後不良と理解してもらいやすいことを理由に「妥当である」という回答も存在した。周産期医療において、医師は児が予後不良疾患であるという家族にとってのbad newsを伝えることに対して苦慮し、児の治療の差し控えを決定する場合には、倫理的ジレンマや葛藤を感じている¹²⁾。産科では致死性という看取りという選択肢を提供しやすいという意見が見られ、「致死性とされる疾患だから」と説明することで家族の納得が得られることに伝えやすさを感じていると考えられる。

■患者家族への心理的な影響と配慮の必要性

調査の結果では呼吸障害に対する呼吸管理実施により生存期間延長の可能性が示唆された一方、積極的な呼吸管理に至らなかった例では全例2日以内に死亡しており、重篤な疾患といえる。しかし、重篤さを表す言葉として致死性という言葉を使用することに対しては、多くの医師が妥当ではないと感じていた。致死性という言葉は、患者家族にとって、言葉から受ける印象が悪く、“ネガティブ”、“マイナス”、“ショックング”などの心理的影響を与える可能性が考えられ、家族に対して十分な配慮を行う必要がある。特に生存患者に対し致死性という言葉を使うことに対しては、医師自身も困惑を感じていた。

■周囲への影響

小児科からは、“致死性”という疾患名により在宅ケアに際して介護サービスの受託を拒否される可能性、周囲の協力が得られない可能性、祖父母の理解に悪影響を及ぼす可能性などが「妥当でない」とする回答理由として挙げられた。致死性という言葉がネガティブなイメージとして捉えられ、当事者に留まらず周囲にまで影響をもたらす可能性が示されている。生存者に対しても致死性という疾患名称が「死」を連想させ、容体の急変がおこる可能性を過度に危惧させるおそれもあると考えられる。本疾患は呼吸管理の必要性から出生後長期にわたる医療ケアや、将来的には在宅ケアを見据えた準備が必要になる。在宅ケアに移行した場合、患者家族にとってはサービスの利用や周囲の理解・協力が非常に重要であり、これらの意見は名称の妥当性を考える上でたいへん重要な視点と考える。

■患者家族の視点の必要性

本調査は医師を対象として行い、医師の視点からの意見を得たものである。名称変更を考慮するにあたり、実際に当事者である患者家族が疾患名称についてどう感じているかという患者家族の視点はたいへん重要である。患者家族が公開してい

るホームページ上では「致死性」という病名が変わらない限り、本当の意味で私の気が休まることはないんだろうな…と思います^{註3}、米国の患者においても thanatophoric という言葉の意味が致死性であることを知り、“I think they should change the name to life bringing”^{註4}など疾患名称に対する思いが見られる。患者家族からの意見聴取も、その調査自体が心理的負担になる可能性があるため倫理的配慮を含めた十分な検討が必要と考える。

■名称変更に伴う問題

疾患名称は国際名称や国際分類の和訳で制定されているため、名称変更により統計や診療に混乱をきたす可能性が考えられ、代替となる名称については熟慮する必要がある。また今後は関連学会が主体となり、名称変更に向けて議論をしていく必要もあると考える。

3. 研究の限界と今後の課題

本研究は調査法に以下の問題点や限界があり、患者数の推定はできない。①質問紙調査の際に患者がいない場合も“0”と記入し返送する旨を記載しなかった。②回収率が低い。通常第一次調査では患者数の調査に限定し回収率の向上を図る¹⁴⁾が、本研究では患者数調査に加え患者情報(臨床的事項)調査と第二次調査(インタビュー調査)の依頼状を同時に送付したため、回答が煩雑な印象を与え、回収率の低下に影響したと考える。これらには事前に回避できた事項もあり、計画段階に深く考慮すべき点であった。骨系統疾患の鑑別診断には熟練を要するため、診断の正確性の担保については研究の限界である。研究班では診断基準の確立を目指すとともに、確定診断のための遺伝学的検査体制を整備している。

また今後の課題として、長期生存患者の人工呼

吸管理状態の詳細や問題点、自然歴、QOL、精神発達面についての調査や、さらには長期にわたって患者のケアを行う家族に対する適切な支援を行うことを目的とした、患者家族が感じているケア上の不安や悩み、医療サービスの要望などについての調査も必要であると考え。これらについては、第二次調査(インタビュー調査)として実施することを検討している。

E. 結論

全国質問紙調査により致死性骨異形成症の現状調査を行うとともに、臨床医が「致死性骨異形成症」という疾患名称についてどのように感じているかを調査・解析した。致死性骨異形成症という名称とは実情は異なり、出生直後に適切な呼吸管理が行えれば長期生存が可能であることが示された。しかし同時に出生直後に呼吸管理がなされていないと周産期死亡を起こす可能性が高いことも示された。これらの状況を総合的に判断し、疾患名が適切であるかどうかも含めて今後の研究を進めていくべきである。

参考文献

- 1) 西村玄: 骨系統疾患 X 線アトラス: 遺伝性疾患の鑑別診断. 医学書院, 1993.
- 2) 成富研二: 先天性奇形症候群および遺伝性疾患データブック. 診断と治療社, 469-472, 2001.
- 3) 田中弘之: Achondroplasia group. 小児内科, Vol. 36 増刊号, 76-78, 2004.
- 4) 澤井英明: Thanatophoric Dysplasia, type I, type II. 小児内科, Vol. 36 増刊号 300-303, 2004.
- 5) 澤井英明: 妊娠中にみつかると先天性四肢短縮症への対応と遺伝カウンセリング. 日本遺伝カウンセリング学会誌, 25, 61-66, 2004.
- 6) Waller DK, Correa A, Vo TM, Wang Y, Hobbs C, Langlois PH, Pearson K, Romitti PA, Shaw GM, Hecht JT: The population-based prevalence of

註3

<http://blog.goo.ne.jp/wsmayu0501/e/9c25486199c5aa7cb9187009da28e786>

註4 http://www.youtube.com/watch?v=R_Q92MC8pIU

achondroplasia and thanatophoric dysplasia in selected regions of the US. *Am J Med Genet A*. 2008; 15; 146A(18): 2385-9.

7) 城良二, 君塚葵, 柳迫康夫: 骨系統疾患の出生有病率に関する全国調査. 厚生科学研究費補助金(子ども家庭総合研究事業) 研究報告書, 4-8, 1999.

8) Baker KM, Olson DS, Harding CO, Pauli RM: Long-Term Survival in Typical Thanatophoric Dysplasia Type 1. *Am J Med Genet*. 1997; 70: 427-436.

9) MacDonald IM, Hunter AG, MacLeod PM, MacMurray SB: Growth and development in thanatophoric dysplasia. *Am J Med Genet*. 1989; 33: 508-12.

10) 金吉晴: 病名変更の意義と影響 *Schizophrenia Frontier*, Vol6, No.1, 38-41, 2005

11) Wilcox WR, Tavormina PL, Krakow D, Kitoh H, Lachman RS, Wasmuth JJ, Thompson LM, Rimoin DL: Molecular, radiologic, and histopathologic correlations in thanatophoric dysplasia. *Am J Med Genet*. 1998; 78: 274-81.

12) 田村正徳, 玉井真理子: 新生児医療現場の生命倫理. メディカ出版, 2005.

13) 櫻井浩子, 堀田義太郎: 生存学研究センター報告10 出生をめぐる倫理-「生存」への選択. 立命館大学生存学研究センター, 2009.

14) 川村孝編: 難病患者数と臨床疫学象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.

G. 研究発表

1. 論文発表

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. *J Obstet Gynaecol Res*. Prenatal diagnosis of short-rib polydactyly syndrome type 3 (Verma-Naumoff type) by three-dimensional helical computed tomography. 2010 .

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*. 2011 Jan 20. [Epub ahead of print]

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 Feb;56(2):166-8. Epub 2010 Dec 23.

2. 学会発表

1) 河井昌彦 骨系統疾患の新生児管理について～致死性骨異形成症の新生児管理. 第3回胎児骨系統疾患フォーラム 2010.12.12 大阪

2) 矢田有里, 澤井英明, 和田龍, 田中宏幸, 武信尚史, 伊藤善啓, 原田佳世子, 池田ゆうき 出生前に胎児ヘリカルCTで診断し出生後に遺伝子変異を確認したII型コラーゲン異常症 近畿産科婦人科学会 2010.11.7 京都

G. 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

致死性骨異形成症の遺伝子診断に関する研究

研究代表者	澤井英明	兵庫医科大学
研究協力者	岡崎 伸	大阪市立総合医療センター
研究協力者	玉川信吉	大阪市立総合医療センター

研究要旨

致死性骨異形成症の原因遺伝子である FGFR3 の遺伝子診断が、実施可能な施設は少ない。今回我々は、早期診断を可能とする為、自施設においてダイレクトシーケンス法による検査の構築を行った、FGFR3 の解析は既報の変異領域だけでなく、全エクソンについて解析が可能となるように準備した。

A. 研究目的

致死性骨異形成症、唯一の原因遺伝子と考えられる FGFR3 の遺伝子診断が行える施設は少なく、現状では早期の遺伝子診断は困難である。我々は、迅速な遺伝子診断を実現するため、自施設内で実施可能なダイレクトシーケンス法による FGFR3 の全エクソン解析を構築し、また、院内倫理委員会において、遺伝子解析実施の審議を受け、遺伝子診断の体制を整えることを目的とした。

B. 研究方法

NCBI ホームページから得た、FGFR3 の DNA 塩基配列 Reference Sequence : NG_12632.1 から、FGFR3 のペプチドをコードするエクソンに対して 1~3 候補の Primer を設計し、コントロール DNA を用いて、PCR 反応条件の検討をするとともに、シーケンシングが良好に実施できる Primer セットを選別した。

また、FGFR3 遺伝子解析の有用性を自施設である大阪市総合医療センターの倫理委員会にて説明し、遺伝子診断実施への審議を仰いだ。

（倫理面への配慮）

FGFR3 解析手順書を作成し、インフォームドコンセント確認方法、また、検体および報告書の匿名化を明記した。

C. 研究結果

FGFR3 全エクソンを 10 領域に分け、PCR およびシーケンスを実施、10 領域すべてが、良好な検査精度と考えられる解析が確認できた。また、検討した条件から解析手順書を作成した。

平成 22 年 10 月の院内倫理委員会にて FGFR3 の遺伝子解析実施の許可を得た。

D. 考察

遺伝子解析にあたっては、患者情報の保護、結果の管理、検体の管理など多くの注意事

項がある。実際の運用にあたっては、想定外の事故等も考慮していく必要があると思われる。

E. 結論

解析手順書の完成、院内倫理委員会の承認を得たことから、遺伝子診断開始の準備は、整ったと考えている。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

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

1. 特許取得 予定なし。
2. 実用新案登録 予定なし。
3. その他 特記すべきことなし。

FGFR3 シーケンス解析手順書

平成 23 年 2 月 21 日 作成
小児神経内科 岡崎 伸
中央臨床検査部 玉川 信吉

【はじめに、コンプライアンス】

遺伝子検査(生殖細胞系列)を実施する者は、以下の宣言、指針、ガイドラインを精読し、遵守したうえで検査にあたること。

- ・「ヒトゲノムと人権に関する世界宣言」(ユネスコ)
- ・「ヒト遺伝情報に関する国際宣言」(ユネスコ)
- ・「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」(厚生労働省、文部科学省、経済産業省)
- ・「臨床研究に関する倫理指針」(厚生労働省)
- ・「遺伝学的検査に関するガイドライン」(各種関連学会)
- ・「遺伝カウンセリング・出生前診断に関するガイドライン」(日本人類遺伝学会)
- ・「遺伝性疾患の遺伝子診断に関するガイドライン」(日本人類遺伝学会)

【検査の注意事項】

- 1.分析にあたってはインフォームドコンセントの完了を文書にて確認すると。
また、インフォームドコンセント文書は決められた保管庫で管理すること。
- 2.検体は匿名記号(番号)により分析、保管すること。
- 3.報告は匿名記号(番号)によって行うこと。