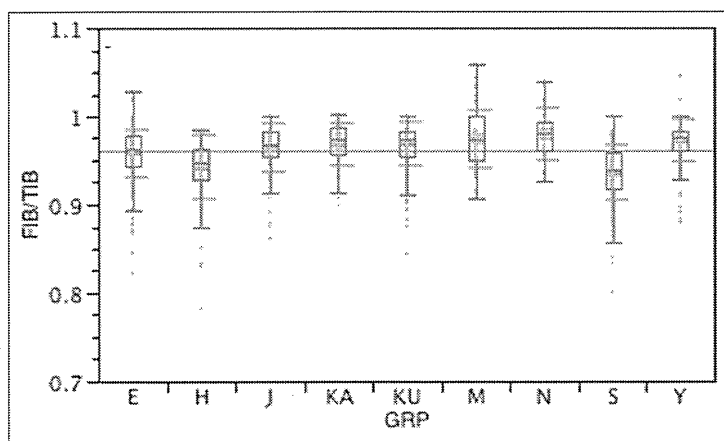
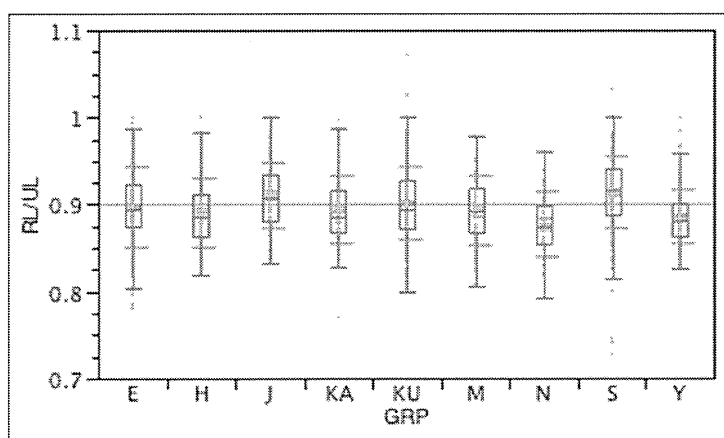


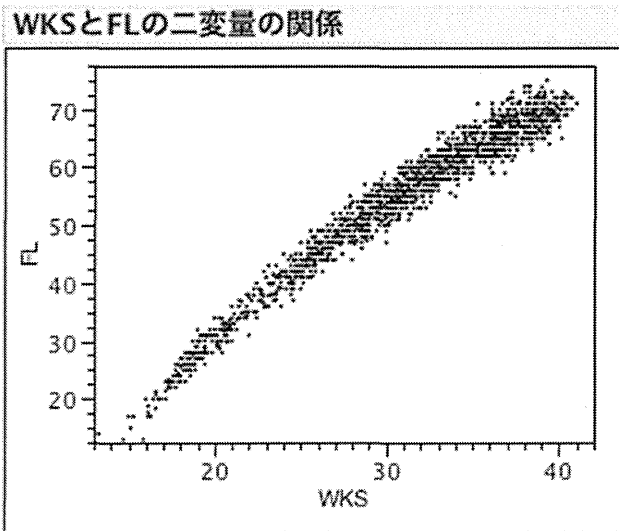
	RL/UL	tibia/FL
愛媛県中	0.89±0.05	0.96±0.03
北大	0.89±0.04	0.94±0.04
順天浦安	0.91±0.04	0.96±0.03
春日井	0.89±0.04	0.97±0.02
久留米	0.90±0.05	0.97±0.03
宮城こども	0.89±0.04	0.97±0.03
長良医療	0.88±0.04	0.98±0.03
瀬戸	0.91±0.04	0.94±0.03
山口医療	0.88±0.03	0.97±0.02



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総合研究報告書

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。

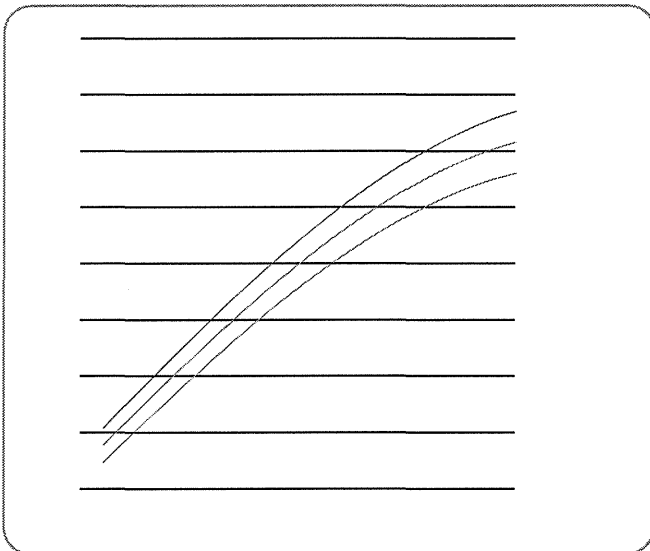
FL



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

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

g = 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, International 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学）

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な場合には「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する。

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 International Society for Prosthetics

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

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周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 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

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)Osteosathyrose, 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。

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，日本人に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）
総合研究報告書

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）
総合研究報告書

<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ではないから、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）
総合研究報告書

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 経膣分娩（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 38cm

頭周囲長 38cm

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

背中ですりばいで移動（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）
総合研究報告書

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しました。