

れ、II型は *CLCN7* のヘテロ変異により引き起こされるが、I型は *LRP5* 遺伝子の機能獲得型変異に基づく。病型により病態や臨床症状、予後、治療が異なるため、遺伝子診断を含めた病型診断が重要である。そこで、本研究においては、大理石骨病の確実な診断を提供するための遺伝子診断の体制を確立することも目的のひとつとする。

低フォスファターゼ症は組織非特異型アルカリフォスファターゼ (*TNSALP*) 遺伝子の変異に基づき、骨石灰化障害や成長障害を来す疾患である。従来、発症時期および重症度にもとづき、周産期型、乳児型、小児型、成人型、歯牙限局型の5病型に分類され、周産期発症例は致死的であると考えられてきたが、分担者らはこれまでの検討から、日本人の本症患者の中には、周産期発症にも関わらず、石灰化障害が軽度で予後良好な症例が存在することを見いだした。これまで、根本的な治療法がなかったことから、周産期発症症例については中絶や看取りの医療が選択されることもあったが、現在、酵素補充療法の治験が進行中であり、また、幹細胞移植が行われる症例もあるなど、新規治療の開発が進みつつある。これらの治療は高コストであるため、個々の症例の病型及び生命予後を正確に評価し、治療すべき症例の選択及び治療効果の判定を行う必要がある。そこで、本研究においては、低フォスファターゼ症の遺伝子型と治療効果を含めた表現型との関連性を検討し、変異型アルカリフォスファターゼの機能解析を行うことにより、本症の有効かつ効率的な治療戦略に資する事をめざす。

B. 研究方法

1) 乳児大理石骨病の実態に関する二次調査

昨年度に施行した一次調査において「乳児大理石骨病の診療経験あり」との回答を頂いた医療機関に対して二次調査票を郵送にて送付し、各々の症例について以下の項目に関する調査を行った。

- a) 生存中か死亡か
- b) 性別
- c) 初発時の年齢及び症状
- d) 現在の年齢 (死亡例は死亡時年齢)
- e) 出生前診断の有無
- f) 遺伝カウンセリングの有無、カウンセラーの専門性

- g) 呼吸器使用の有無及び使用期間
- h) 骨髄移植あるいは臍帯血移植の有無と施行時年齢
- i) 骨髄移植ドナーは血縁者、非血縁者のいずれであったか
- j) 経過中に認められた症状
- k) 死亡例の死因
- l) 遺伝子診断施行の有無
- m) 責任遺伝子変異

2) 大理石骨病・類縁疾患における遺伝子診断

患者あるいは代諾者に説明を行い、文書での同意を得た後に遺伝子診断を行った。大理石骨病においては複数の責任遺伝子が同定されていることから、症例の X 線像や血液検査所見に基づいて候補と考えられる遺伝子を選択し、変異を探索した。末梢血単核球より抽出したゲノム DNA を鋳型として候補遺伝子の蛋白コード領域のすべてのエクソンを PCR にて増幅し、直接シーケンス法、あるいは PCR 産物を TA クローニングした後にシーケンシングを行い、塩基配列を決定した。また、必要に応じて Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) 法による解析を行った。

3) 低フォスファターゼ症の遺伝子診断及び遺伝子型-表現型相関に関する検討

患者あるいは代諾者に説明を行い、文書での同意を得た後に遺伝子診断を行った。末梢血単核球より抽出したゲノム DNA を鋳型として *TNSALP* 遺伝子の蛋白コード領域のすべてのエクソンを PCR にて増幅し、塩基配列を決定した。さらに、1996~2013年に当研究室で遺伝子診断を行った日本人の低フォスファターゼ症 58 例について、遺伝子型と表現型との相関性を検討した。

4) 変異アルカリフォスファターゼの機能解析

同定された *TNSALP* の変異のうち、残存活性が不明な変異について、発現ベクターを構築し、培養細胞に発現させ、残存活性を評価した。

5) 周産期重症型低フォスファターゼ症に対する酵素補充治療

平成 24 年より、当研究班研究代表者を責任医師として低フォスファターゼ症の乳幼児を対象としたヒト組換え非特異的アルカリフォスファターゼ融合蛋白の安全性、有効性及び薬物動態の検討を目的とする治験が開始された。

分担者の所属施設においても周産期重症型の症例が発生した。治験対象外であったが、倫理委員会の承認のもとで患者家族の同意を得、人道的見地から無償提供された治験薬を用いて、生後1日目から治療を開始し、経過を詳細に観察した。

(倫理面への配慮)

遺伝子解析及び酵素補充治療については、倫理委員会の承認のもとに、患者あるいは代諾者に説明を行い、文書での同意を得て施行した。

C. 研究結果

1) 乳児大理石骨病の実態に関する二次調査

一次調査で把握された10症例について二次調査を行った。うち、5症例について調査票が回収された(回答率50%)。症例が稀少であるので、個々の症例について得られた情報を以下に記載する。

【症例1】

- a) 死亡
- b) 男児
- c) 初発時0歳4カ月：肝脾腫、貧血、血小板減少
- d) 1歳4カ月時に死亡
- e) 出生前診断：なし
- f) 遺伝カウンセリング：なし
- g) 呼吸器使用：なし
- h) 骨髄移植：施行(0歳)
- i) 骨髄移植ドナー：血縁者
- j) 経過中に認められた症状：血液学的異常、感染症、出血
- k) 死亡例の死因：肺高血圧症
- l) 遺伝子診断：施行
- m) 責任遺伝子変異：*TCIRG1* (c.1305G>T; c.1952/1953delCA 複合ヘテロ変異)

【症例2】

- a) 生存
- b) 男児
- c) 初発時1歳：歯牙萌出遅延
- d) 生存中(11歳6カ月)
- e) 出生前診断：なし
- f) 遺伝カウンセリング：小児科医が施行
- g) 呼吸器使用：なし
- h) 骨髄移植：なし
- i) 該当せず

- j) 経過中に認められた症状：骨折
- k) 該当せず
- l) 遺伝子診断：施行
- m) 責任遺伝子変異：*CLCN7*
(p.R286Q/p.S434L 複合ヘテロ変異)

【症例3】

- a) 生存
- b) 女児
- c) 初発時1歳：歯牙萌出遅延
- d) 生存中(11歳6カ月)
- e) 出生前診断：なし
- f) 遺伝カウンセリング：小児科医が施行
- g) 呼吸器使用：なし
- h) 骨髄移植：なし
- i) 該当せず
- j) 経過中に認められた症状：骨折、顔面神経麻痺
- k) 該当せず
- l) 遺伝子診断：施行
- m) 責任遺伝子変異：*CLCN7*
(p.R286Q/p.S434L 複合ヘテロ変異)

【症例4】

- a) 生存
- b) 男児
- c) 初発時6カ月：偶然発見(父が大理石骨病)
- d) 生存中(13歳6カ月)
- e) 出生前診断：なし
- f) 遺伝カウンセリング：なし
- g) 呼吸器使用：なし
- h) 骨髄移植：なし
- i) 該当せず
- j) 経過中に認められた症状：なし
- k) 該当せず
- l) 遺伝子診断：施行せず
- m) 該当せず

【症例5】

- a) 生存
- b) 女児
- c) 初発時1歳：視力障害(視神経萎縮)
- d) 生存中(29歳0カ月)
- e) 出生前診断：なし
- f) 遺伝カウンセリング：なし
- g) 呼吸器使用：なし
- h) 骨髄移植：なし
- i) 該当せず

- j) 経過中に認められた症状：視力障害、骨折
- k) 該当せず
- l) 遺伝子診断：施行
- m) 責任遺伝子変異：CLCN7
(p.R767W ヘテロ変異)

今回、二次調査に対して回答のあった5例については、1例が死亡、残りの4例が生存していた。回答が得られなかった5例については、一次調査の結果から4例が死亡していたと考えられ、死亡例は乳児悪性型大理石骨病であったと推定される。今回、回答が得られた上述の5症例については、症例1は乳児悪性型大理石骨病、症例2,3,5は中間型と考えられた。症例4は偶然に発見されなければ遅発型の経過を示したと推察される。症例1は骨髄移植が施行されたが死亡しており、乳児悪性型の症例については、骨髄移植が行われたとしてもいまだ救命困難であることが明らかとなった。中間型と考えられた症例2,3,5においてはCLCN7の複合ヘテロ変異あるいはヘテロ変異が同定されていた。骨折のほか、顔面神経麻痺や視力障害が認められており、中間型においても、患者のQOLに影響を及ぼしうる重大な合併症が存在することが明確となった。

2) 大理石骨病・類縁疾患における遺伝子診断

平成25年度には、遅発型と考えられる大理石骨病新規症例3例について遺伝子診断を行い、CLCN7ヘテロ変異(p.R762W, p.R286Q)を同定した。p.R762Wが同定された10歳女児例では反復する股関節痛が診断の契機となっていた。また、p.R286Qが同定された16歳男性例では、10歳以降これまでに、椎体を含め30回以上骨折をしていた。このように、遅発型の症例においても、しばしば患者のQOLに大きく影響しうる症状が存在することが明らかとなった。

また、埋没乳歯を主訴として口腔外科を受診した際に骨硬化に気づかれ、大理石骨病が疑われた18歳男性について、全身のX線撮影を施行した結果、長管骨に特徴的な線状骨硬化が認められたことから、Osteopathia Striata with Cranial Sclerosis (OSCS)と診断した。本疾患はX連鎖性疾患で、WTX遺伝子の変異により引き起こされる。男性患者は通常、女性よりも重症で、精神発達遅滞を伴い、早期に死亡することが多いが、中にはWTXのモザイクの変異

や欠失により生存可能な男性症例も存在する。本症例についてWTX遺伝子のシークエンシングを行ったが変異が検出されなかったため、MLPAを施行し、WTX遺伝子のモザイクの欠失を同定した。

3) 低フォスファターゼ症の遺伝子診断及び遺伝子型-表現型相関に関する検討

平成25年度には5例の日本人新規症例の遺伝子解析を行い、確定診断した。当研究班HPなどで低フォスファターゼ症の診断指針を公開したことにより、本症の認知度が上昇し、また、この間に低フォスファターゼ症に対する酵素補充療法の治験が開始されたことに伴い、重症型症例では生後まもなく遺伝子診断を依頼される場合が増加し、迅速な確定診断に努めた。

また、1996年～2013年に当研究室において遺伝子解析を行った58例の低フォスファターゼ症日本人症例について、遺伝子型と臨床像との関連性を検討した。活性を完全に喪失しているc.1559delT変異が最も多く、116アレル中47アレル(41%)にのぼった。また、70%程度の残存活性を有し、周産期良性型と関連するF310L(p.F327L)変異が2番目に多く同定され、116アレル中15アレル(13%)で検出された。F310Lは、周産期発症良性型の他、歯限局型の1例でも検出されており、遺伝的要因と環境要因との相互作用により症状にvariationが存在する可能性が示唆された。

F310L(p.F327L)を有する周産期発症良性型においては、石灰化障害は殆ど認めないが、下肢の彎曲が特徴的である。また、成長とともに彎曲が自然に軽快する例も認められる。先天性の四肢彎曲症として経過観察されている症例の中には本病型の低フォスファターゼ症の症例が存在する可能性があることから、本病型の症例の特徴を論文として発表し、周知に努めた。

4) 変異アルカリフォスファターゼの機能解析

低フォスファターゼ症において同定されたTNSALPの変異のうち、これまで活性が検討されていなかった変異について残存活性を評価した。周産期重症型で同定されたG474R(p.G491R)とH324R(p.H341R)、乳児型で同定されたA426T(p.A443T)は活性を完全に喪失していた。また、乳児型で同定されたH321R(p.H338R)は約20%活性を保持してい

た。

5) 周産期重症型低フォスファターゼ症に対する酵素補充治療

分担者の所属施設において周産期重症型低フォスファターゼ症が発生し、倫理委員会の承認のもとで患者家族の同意を得、生後1日目から治療を開始した。症例の詳細は以下のとおり。

【症例】

いとこ婚の第2子として出生。自然妊娠で妊娠成立。前医で妊娠28週時にFL(大腿骨長)-4SDを指摘され、大阪府立母子保健総合医療センター産科に紹介となり、胎児MRI検査で低フォスファターゼ症疑いと診断した。現在、乳児型に対する酵素補充療法の治験が開始されており、本症例は対象外であったが、個人輸入での投与が可能であったため、倫理委員会の承認のもとでこれらの点について家族に説明を行い、投与の意思を確認した。妊娠37週5日で予定帝王切開での児娩出となった。出生後啼泣なく、直ちに気管内挿管し、呼吸管理を開始した。出生時の全身X線撮影にて著明な骨石灰化障害を認め、血清ALP値が2IU/Lと低下していたため、低フォスファターゼ症と診断。臍帯血及び児血よりゲノムDNAを抽出し、*TNSALP* 遺伝子解析を行ったところ、患児はG474R(p.G491R)変異のホモ接合体であることが判明した。本変異型ALPは活性を完全に喪失していた。日齢1より酵素補充療法を開始したところ、骨石灰化の改善、呼吸機能の改善が認められ、気管切開、酸素投与のみにて管理可能となっている。また、成長や発達も認められており、寝返り可能となった。生後9カ月時に退院し、現在は外来通院にて治療を続行している。本症例の経過から、最重症の症例であっても、生後早期から酵素補充療法を行う事で、予後の改善が認められる事が示唆された。

D. 考察

今年度施行した乳児大理石骨病の実態に関する二次調査の結果から、乳児悪性型に加えて、中間型などの症例も乳児期に診断される場合があることが明らかとなった。乳児悪性型の症例においては骨髄移植が行われても救命困難な場合があり、今後、より安全で有効性の高い治療法の開発が必要である。遺伝子診断が施行された症例では、*TCIRG1* 遺伝子の複合ヘテロ

変異が乳児悪性型症例で同定され、また、中間型の症例では *CLCN7* の複合ヘテロ変異が同定された。中間型症例では、骨折のほか、顔面神経麻痺や視力障害など患者のQOLに影響を及ぼしうる重大な合併症が存在することが明らかとなった。*CLCN7* 遺伝子のヘテロ変異を同定した遅発型II型の症例の中にも、下肢脚長差や可動域制限を伴う股関節炎、股関節痛などを伴った症例が3例存在した。遅発型大理石骨病II型は不完全浸透を示し、*CLCN7*ヘテロ変異を有していても無症状に経過する場合もある一方で、継続的な治療が必要な合併症を有する症例も存在することが明らかとなった。

低フォスファターゼ症については、当研究班のHPなどにより診療指針を公開し、診療や遺伝子解析に関する相談窓口も開設したことにより、歯限局型等の軽症例についても相談が増加した。症例を蓄積し、また、新たな変異については残存酵素活性の評価を行い、データベースを構築していくことで、各症例の病態の理解と正確な予後判定が可能となると考える。低フォスファターゼ症については現在、酵素補充療法の治験が進行中であり、また、幹細胞移植が行われる症例もあるなど、新規治療の導入が進みつつある。これらの治療は高コストであるため、個々の症例の病型の確実な診断と及び生命予後の評価に基づき、治療すべき症例を選択し、治療効果の適切な判定を行うことが行政上も極めて重要である。本研究の成果はこの点についても貢献できる。

E. 結論

乳児悪性型大理石骨病においては骨髄移植が行われても救命困難な場合があり、今後、より安全で有効性の高い治療法の開発が必要である。中間型や遅発型の大理石骨病症例の一部においても、QOLに大きく影響しうる重大な合併症が存在し、継続的な医療の提供が必要である。

酵素補充療法の開発により低フォスファターゼ症の診療は「看取りの医療」から「積極的な治療を行う医療」へと転換しつつあり、迅速かつ確実な分子診断による病型診断の提供と予後予測がその基盤として必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kawai M, Kinoshita S, Shimba S, Ozono K, Michigami T. Sympathetic activation induces skeletal *Fgf23* expression in a circadian rhythm dependent manner. *J Biol Chem*, 289(3):1457-1466, 2014.
 - 2) Miura K, Kim OH, Lee HR, Namba N, Michigami T, Yoo WJ, CHoi IH, Ozono K, Cho TJ. Overgrowth syndrome associated with a gain-of-function mutation of the natriuretic peptide receptor 2 (NPR2) gene. *Am J Med Genet A*, 164A(1):156-163, 2014.
 - 3) Michigami T. Current understanding on the molecular basis of chondrogenesis. *Clin Pediatr Endocrinol*, 23(1):1-8, 2014.
 - 4) Matsushita M, Kitoh H, Michigami T, Tachikawa K, Ishiguro N. Benign prenatal hypophosphatasia: a treatable disease not to be missed. *Pediatr Radiol*, Oct. 22, 2013. E-pub ahead of print.
 - 5) Robinson JW, Dickey DM, Miura K, Michigami T, Ozono K, Potter LR. A human skeletal overgrowth mutation increases maximal velocity and blocks desensitization of guanylyl cyclase-B. *Bone*, 56(2):375-382, 2013.
 - 6) Michigami T. Extracellular phosphate as a signaling molecule. *Contrib Nephrol*, 180:14-24, 2013.
 - 7) Michigami T. Regulatory mechanisms for the development of growth plate cartilage. *Cell Mol Life Sci*, 70(22):4213-4221, 2013.
2. 学会発表
- 1) Ohata Y, Yamazaki M, Kawai M, Tachikawa K, Koinuma T, Miyagawa K, Kimoto A, Nakayama M, Namba N, Yamamoto H, Ozono K, Michigami T. Fetal stage-specific mineral metabolism in *Hyp* mice is associated with effects of FGF23 on placenta. 35th Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research, Baltimore, 2013.10.4-7.
 - 2) Nishino J, Miyagawa K, Kawai M, Yamazaki M, Tachikawa K, Mikuni-Takagaki Y, Kogo M, Ozono K, Michigami T. Signaling of extracellular inorganic phosphate induces the expression of *Dmp1* in osteoblast/osteocytes lineage cells via Na⁺/Pi Co-transporter and MEK/ERK pathway. 35th Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research, Baltimore, 2013.10.4-7.
 - 3) Kawai M, Kinoshita S, Shimba S, Ozono K, Michigami T. Sympathetic activation induces skeletal *Fgf23* expression in a circadian rhythm dependent manner. 35th Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research, Baltimore, 2013.10.4-7.
 - 4) Cundy T, Michigami T, Tachikawa K, Collins J, Dray M. Change of phenotypic in a patient with hypophosphatasia with the onset of renal failure. 35th Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research, Baltimore, 2013.10.4-7.
- G. 知的財産権の出願・登録状況
特記すべきことなし。

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)
重症骨系統疾患の予後改善に向けての集学的研究
(分担) 研究報告書
「CNP 関連疾患・CNP 治療に関する研究」
研究分担者：八十田 明宏 京都大学大学院医学研究科 講師

C 型ナトリウム利尿ペプチド (CNP) はナトリウム利尿ペプチドファミリーの 1 つである生理活性ペプチドで、膜型グアニル酸シクラーゼそのものである受容体である NPR-B を介して生物作用を発揮する。分担研究者はこれまでに、CNP/NPR-B 系が強力な骨伸長促進作用を有することを、主に遺伝子改変マウスを用いた研究から明らかにしてきた。一方で、研究代表者は NPR-B の活性型変異により骨の過伸長をきたす症例を報告しており、今後 CNP/NPR-B 系の賦活化がヒトの重症骨系統疾患に対する新たな薬物治療戦略となることが期待されている。昨年度の分担研究では、軟骨特異的 CNP ノックアウトマウスの作製と解析をおこなったが、今年度は軟骨特異的 NPR-B ノックアウトマウスの作製し、CNP/NPR-B 系の生理的な骨伸長促進作用に関する解析をおこなった。

A. 研究目的

ナトリウム利尿ペプチドは生体内の生理活性ペプチドであり、心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP)、脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) および C 型ナトリウム利尿ペプチド (CNP) の 3 種類がある。その受容体は膜型グアニル酸シクラーゼそのものである 2 つのサブタイプ、natriuretic peptide receptor A および B (NPR-A および NPR-B) であり、ANP と BNP は NPR-A と、CNP は NPR-B と結合することによって生物作用を発揮する。このうち ANP と BNP はそれぞれ心房および心室から分泌される心臓ホルモンとしての循環器系における作用が知られていたが、分担研究者はこれまでに、CNP-NPR-B 系が内軟骨性骨化に作用して骨の伸長を促進することを、主に遺伝子改変マウスを用いた研究によって示してきた。一方で、NPR-B の機能喪失型変異が骨系統疾患の 1 型であるマロトー型遠位中間肢異形成症の原因であることが報告され (*Am. J. Hum. Genet.* 2004)、さらに本研究の研究代表者・大藪らは、NPR-B の活性型変異による骨伸長促進の症例を報告して (*PLoS One* 2012)、CNP/NPR-B 系の骨系統疾患に対する病態生理学的意義や、その賦活化による治療戦略も想定されてきた。昨年度の本分担研究では、新たに同定された機能低下型の CNP 遺伝子変異マウスおよび

軟骨特異的 CNP ノックアウトマウスを用いて、CNP/NPR-B 系のうちリガンドである CNP の生理的な骨伸長促進作用に関する解析をおこなったが、本年度は受容体である NPR-B の軟骨組織特異的ノックアウトマウスの作製と解析をとおして CNP/NPR-B 系の骨伸長促進作用に関する基礎的な解析をおこなった。

B. 研究方法

リガンドである CNP と同様に、NPR-B も脳、血管、生殖腺等に遍在的に発現していることが知られている。分担研究者らは NPR-B の成長板軟骨における発現も確認したが (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2001)、昨年度の CNP の場合と同様に、軟骨特異的発現を可能にする II 型コラーゲンプロモーターによる Cre トランスジェニックマウスを用いて NPR-B の軟骨特異的ノックアウトマウスを作製し、内軟骨性骨化により形成される骨の表現型をマウスの全長や軟 X 線写真による各骨長の測定、成長板の組織写真により解析した。

(倫理面への配慮)

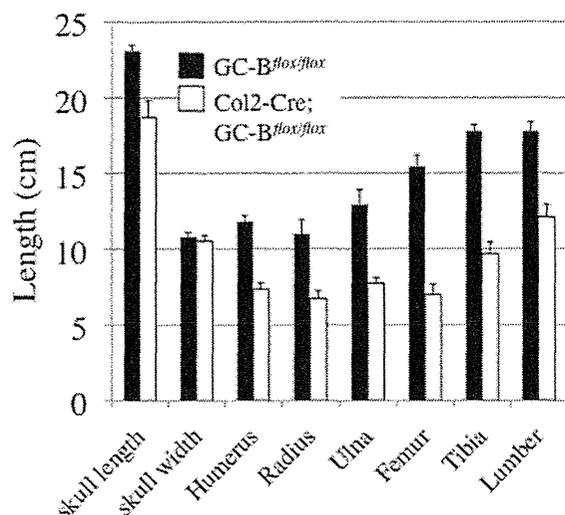
遺伝子組換えマウスの作製・使用に関しては、研究機関内で組換え DNA 実験計画書を提出して承認を得ている。また、動物実験については、研究

機関内において実施を承認されており（承認番号 MedKyo07598）、実験動物に対して苦痛を与えないよう、動物愛護上の十分な配慮配慮をおこなったうえで研究をおこなった。

C. 研究結果

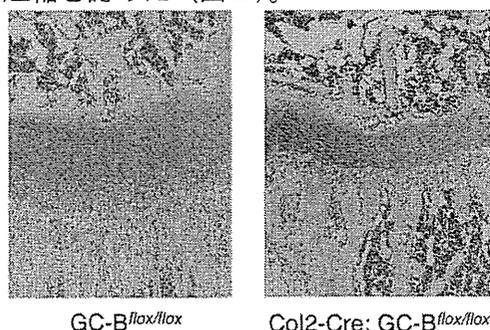
軟骨特異的 NPR-B ノックアウトマウスの作製と解析

作製された軟骨特異的 NPR-B ノックアウトマウスにおいて、著明な低身長が認められ、その吻臀長は対照マウスと比較して 63%であった。上腕骨、橈骨、尺骨、大腿骨、脛骨、および椎骨の長さも短くなり、それぞれ 45~63%となった（図 1）。



（図 1）軟骨特異的 NPR-B ノックアウトマウスの各骨の長さ

また、4 週齢マウスの組織学的解析では、軟骨特異的 CNP ノックアウトマウスとまったく同様に、NPR-B ノックアウトマウスでは成長板軟骨幅の縮小を認め、特に肥大化軟骨細胞層における著しい短縮を認めた（図 2）。



（図 2）軟骨特異的 NPR-B ノックアウトマウスの組織像

D. 考察

昨年度は軟骨特異的 CNP ノックアウトマウスの作製と解析をおこなったが、今年度は受容体である NPR-B の軟骨特異的ノックアウトマウスを作製し、解析した。CNP と NPR-B の軟骨特異的ノックアウトマウスの比較について、CNP と比較して NPR-B のノックアウトマウスの方が、骨伸長障害の表現型が顕著であった。この理由としては、CNP の遍在的発現のため、血管内皮をはじめとする様々な場所で産生された CNP が成長板軟骨まで (hormonal に) 到達しては作用しうると考えれば、受容体ノックアウトマウスの方がリガンドノックアウトマウスより強い表現型が現れたものとして考えられる。ところが、両者の完全ノックアウトマウスにおいても、NPR-B の完全ノックアウトマウスの方が CNP のそれより骨伸長障害が顕著であるという同様の傾向が認められており、上述の解釈のみで現象を説明するのを困難にしている。NPR-B の CNP 以外のリガンドを想定することも必要であり、その候補として、ひとつは同じナトリウム利尿ペプチドファミリーである ANP や BNP が挙げられる。それ以外の全く未知のリガンドの存在の可能性についても、今後検討が必要であるかもしれない。

E. 結論

昨年度に引き続き、軟骨特異的 NPR-B ノックアウトマウスの作製と解析をおこなって、CNP-NPR-B 系の骨伸長に対する生理的作用を解析した。CNP-NPR-B 系は局所因子として作用し、内軟骨性骨化による生理的な骨の伸長を促進することが示された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
国内学会

1. 藤井 寿人, 八十田 明宏, 近藤 絵里, 有安 宏之, 金本 巨哲, 曾根 正勝, 三浦 晶子, 荒井 宏司, 中尾 一和, Zinc Finger Nuclease Technology を用いた C 型ナトリウム利尿ペプチドノックアウトラットの作製 日本内分泌学会、2013.4.25-27、仙台
 2. 中尾 一祐, 八十田 明宏, 小山 典昭, 近藤 絵里, 藤井 寿人, 三浦 晶子, 別所 和久, 中尾 一和, C 型ナトリウム利尿ペプチド(CNP) の顎顔面形態における影響および顎変形症に対する臨床応用の可能性 遺伝子改変マウスを用いた解析、日本内分泌学会 2013.4.25-27、仙台
 3. 近藤 絵里, 八十田 明宏, 藤井 寿人, 三浦 晶子, 中尾 一和, C 型ナトリウム利尿ペプチド(CNP) のマウス骨折治癒における役割の解明、日本骨代謝学会、2013.5.28-6.1、神戸
 4. 近藤 絵里, 八十田 明宏, 藤井 寿人, 三浦 晶子, 中尾 一和, C 型ナトリウム利尿ペプチドのマウス骨折治癒における役割の解明、日本臨床分子医学会学、2013.7.12-13、東京
- H. 知的財産権の出願・登録状況
- なし

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)

重症骨系統疾患の予後改善に向けての集学的研究
(分担) 研究報告書

研究分担者 仲野 和彦 大阪大学歯学研究科小児歯科学教室准教授
研究協力者 大川 玲奈 大阪大学歯学部附属病院小児歯科助教

研究要旨

骨系統疾患を有する患児では、歯科的な問題点を有することが多いが、日常臨床で遭遇する頻度が少ないことから、包括的な実態調査やその対策が遅れている。今年度は、昨年度からの継続中の大阪大学歯学部附属病院小児歯科に受診している患児のうち、骨系統疾患罹患患児の歯科的問題点の検討を継続し、さらに約10症例の詳細が明らかになった。また、低フォスファターゼ症モデルマウスにおける歯科的所見の分析も継続し、低フォスファターゼ症モデルマウスに対して遺伝子治療を施すと、オステオポンチンの発現が下顎切歯歯根表面に認められ、セメント質の形成が確認できることが再度確認された。さらに、当科診療室に「骨系統疾患専門外来」を設置するとともに、新たに得られた知見を積極的に発信するようにした結果、開業歯科医や医科領域から当科への精査加療の依頼が増加した。骨系統疾患の疑いで歯科領域から医科領域に紹介した結果、実際にその疾患の確定に至った例もあり、歯科領域からの骨系統疾患の早期診断へつながる流れを形成することができている。

A. 研究目的

骨系統疾患を有する患児では、歯科的な問題点を有することが多いが、日常臨床で遭遇する頻度が少ないことから、包括的な実態調査やその対策が遅れている。

昨年度は、大阪大学歯学部附属病院小児歯科に受診している患児のうち、骨系統疾患罹患患児の歯科的問題点を検討した。特に低フォスファターゼ症に関しては、全国調査を行い、可及的に多くの症例で詳細な分析を行った。また、低フォスファターゼ症モデルマウスにおける歯科的所見の分析を行った。

今年度は、昨年度からのこれらの研究を継続するとともに、昨年度に得られた知見を歯科領域および医科領域に広く啓蒙することを目的とした。また、昨年度に当科診療室に設置した「骨系統疾患専門外来」のシステムを本格的に始動することを目指した。

B. 研究方法

1. 大阪大学歯学部附属病院小児歯科を受診中の患児における調査

今年度に初診で受診した患児における情報をこれまでの調査結果に追加した。特に、低フォスファターゼ症患児における乳歯の早期自然脱落症例に対しては、小児義歯の応用を積極的に行い、その予後を観察していくことにした。

2. 遺伝子治療を行った低フォスファターゼ症モデルマウスにおける歯科的所見の検討

TNALP (tissue non-specific alkaline phosphatase) 遺伝子をレンチウイルスベクターで導入した骨髄細胞を生後2日齢のノックアウトマウスに移植し、3か月生存したマウスの下顎骨を摘出後にパラフィン切片を作製し、免疫組織化学染色を行って観察した。なお、この下顎骨サンプルは、日本医科大学大学院分子遺伝医学分野 島田 隆教授より供与を受けた。

(倫理面への配慮)

大阪大学歯学部附属病院小児歯科を受診中の患児の実態調査に関しては、大阪大学歯学研究科倫理委員会の承認を受けて行った。各症例における学会発表および論文発

表に関しては、対象者の保護者より同意を得られた症例のみとした。動物実験に関しては、研究協力機関である日本医科大学において摘出されたマウス下顎骨の供与を受け、当教室では免疫組織化学的分析を行った。

3. 骨系統疾患専門外来の設置と骨系統疾患患者の歯科的所見における啓蒙活動

当科診療室に「骨系統疾患専門外来」を設置し、専門的なアプローチによる診査・診断から処置方針を決定するシステムを構築した。また、昨年度得られた知見をもとにしてデータベースを構築し、患児における状態を長期間フォローしていくことができるようにした。

さらに、開業歯科医に対して昨年度得られた知見を広く啓蒙するとともに、医師に対してもセミナー等を通じて広く情報を発信した。

C. 研究結果

1. 大阪大学歯学部附属病院小児歯科を受診中の患児における調査

新たに約10症例が追加され、これらの症例における歯科的所見を追加することができた。また、低フォスファターゼ症患者における乳歯の早期自然脱落症例に対して小児義歯を適用し、予後の観察を開始することができた。

2. 遺伝子治療を行った低フォスファターゼ症モデルマウスにおける歯科的所見の検討

低フォスファターゼ症モデルマウスに対して遺伝子治療を施すと、オステオポンチンの発現が下顎切歯歯根表面に認められ、セメント質の形成が確認できることが再度確認された。一方で、ヘテロ型マウスと比較すると、オステオポンチンの発現は同程度までには回復していなかったが、その理由は明確にはならなかった。

3. 骨系統疾患専門外来の設置と骨系統疾患患者の歯科的所見における啓蒙活動

当科診療室に「骨系統疾患専門外来」を設置するとともに、新たに得られた知見を積極的に示すようにした結果、開業歯科医や医科領域からの精査加療の依頼が増加した。その中には、骨系統疾患の疑いで当科から医科領域に紹介した結果、実際にその

疾患の確定に至った例もあり、歯科領域の所見から骨系統疾患における早期診断へつながる流れを形成することができた。

D. 考察

骨系統疾患を有する患児は、その疾患に随伴する特徴的な歯科的症状を有することが多いものの、症例数が少ないため系統立てた調査を行いにくく、その全容が明確になっていないと思われる。本研究によって得られた成果を開業歯科医や医科領域に向けて広く発信した結果、骨系統疾患を有する患児の歯科受診が実際に増加しており、早期診断につながるだけでなく、歯科領域の問題点の解決による患児のQOLの向上が見込まれる。今後も、骨系統疾患を有する患児に特化した診療システムの向上に努めるとともに、新たに得られた知見の啓蒙活動にも力を入れていくことは重要であると考えている。

E. 結論

骨系統疾患を有する患児は、その疾患に随伴する特徴的な歯科的症状を有することが多いことが知られているが、その全容は明らかではない。本研究により、これまで明確になっていない全容をとらえる上で有益な知見が得られた。また、遺伝子治療が歯科的所見を改善する可能性も示された。さらに、当科に設置した骨系統疾患専門外来は、早期診断につながるとともに、患児の歯科的なQOLの向上に寄与していることも示された。

G. 研究発表

1. 論文発表

(1)大川玲奈、仲野和彦 骨系統疾患罹患患児における歯科的問題点とその対応 小児歯科臨床 18, 59-63, 2013.

2. 学会発表

(1)Okawa R, Nakano K. Application of partial dentures for a case of early exfoliation of multiple primary teeth due to hypophosphatasia. 24th IAPD (International Association of Pediatric Dentistry) Conference, 2013.6.12, Seoul, South Korea.

(2)大川玲奈 骨系統疾患患児に対するアプローチ 2. 歯科的観点から 岡山大

- 学病院 臨床セミナー、2013.7.18、岡山
- (3) Nakano K. Nationwide survey of spontaneous early exfoliation of primary teeth in children with hypophosphatasia. The 24th Fukuoka International Symposium on Pediatric/Maternal-child Health Research, 2013.8.31, Fukuoka, Japan.
- (4) 仲野和彦 骨系統疾患患児の歯科的問題点とその対応 国立会講演会、2013.7.14、高知
- (5) 大川玲奈 骨形成不全症罹患患児における歯科的問題点と対応 第32回日本小児歯科学会近畿地方会大会、2013.9.29、奈良
- (6) 大川玲奈 シンポジウム 骨系統疾患罹患患児に対するアプローチ 2. 歯科的観点から 第32回日本小児歯科学会中四国地方会大会、2013.11.24、岡山

H. 知的所有権の出願・取得状況（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

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)
重症骨系統疾患の予後改善に向けての集学的研究
(分担) 研究報告書
研究代表者 長谷川高誠 岡山大学大学病院 小児科 助教

研究要旨

Thanatophoric 骨異形成症(致死性骨異形成症:以下 TD)は著明な四肢の短縮、前頭部の突出や低い鼻根部などの顔貌、著明な胸郭の低形成を示す骨系統疾患であり、線維芽細胞増殖因子受容体 3 型の構成的活性型変異が原因である。「致死性」という名称から従来 TD は出生後に死亡する疾患と考えられてきたが、近年長期的に生存する例が報告されている。一方、TD 児の長期的予後、及び小児科、産婦人科各々の TD 児の取り扱いの違いについては依然不明な点が多く、平成 24 年の 1 次調査に引き続き、25 年(2 次調査)は生存例の実態調査及び小児科、産科における TD 児の取り扱いに関する実態調査を行い、TD 児は周産期の呼吸障害の適切な管理が行われれば、長期生存が可能であることが判明した。一方で、長期的には水頭症、てんかん、肺高血圧症などの合併症を呈することからこれらに対する対応が必要である。

A 研究目的

Thanatophoric 骨異形成症(致死性骨異形成症:以下 TD)は著明な四肢の短縮、前頭部の突出や低い鼻根部などの顔貌、著明な胸郭の低形成を示す骨系統疾患であり、線維芽細胞増殖因子受容体 3 型の構成的活性型変異が原因である。「致死性」という名称から従来 TD は出生後に死亡する疾患と考えられてきたが、近年長期的に生存する例が報告されている。一方、TD 児の長期的予後、及び小児科、産婦人科各々の TD 児の取り扱いの違いについては依然不明な点が多い。このことから平成 24 年(1 次調査)、25 年(2 次調査)において生存例の実態調査及び小児科、産科における TD 児の取り扱いに関する実態調査を行った。

B 研究方法

平成 24 年度の 1 次調査で TD についての診療経験があった小児科および産婦人科施設に対して個々の症例の詳細についてのアンケート調査を行った。

(小児科施設 55 名、産婦人科施設 117 名)

(倫理面への配慮)

倫理委員会での承認の後、患者名を記載しない匿名でのアンケート調査とした。

C 研究結果

小児科施設より 24 名(生存 9 名)、産婦人科施設より 74 名(生存 1 名)、のべ 98 名(1 次調査で判明した患児の 57.0%)の回答を得た。

(小児科)

小児科施設から返答のあった 24 名のうち調査時の生存例が 10 名、死亡例が 14 名であった。

1)診断時年齢(図 1)

死亡群では妊娠 22 週から 36 週まで分布していた。生存群では死亡群同様で妊娠 23 週から 26 週までに分布する一方で、出生後の診断例が 3 例あった。

2)出生前診断法

出生前に診断がなされていた 18 名の出生前診断法は以下の通りであった。

超音波診断:12 名、胎児 CT:6 名、出生前診断なし:4 名

3)生存者年齢および死亡時の年齢(図 2)

詳細が不明であった 3 名を除いた 21 名について回答があった。

死亡例の死亡時年齢は生直後に蘇生を行わず、看取られたものが 5 例、1 歳までに死亡したもの

が5例、1歳以降に死亡したものが2例(1歳8ヶ月、4歳)であった。

生存例の報告時の年齢は0歳6ヶ月から19歳8ヶ月まで様々であった。

4) 遺伝カウンセリング

遺伝カウンセリングが行われていたのは11名(45.8%)であった。

カウンセリング施行者(重複有り):

産科医:9名、小児科医:6名、遺伝専門医:7名、
遺伝カウンセラー:1名

5) 病型および遺伝子診断

病型についてはI型が21名、II型が2名、不明な例が1名であった。

患児の遺伝子診断が行われていたのは9例で、
遺伝子型は以下の通りであった。

遺伝子変異: X807S 1名、Y373C 2名、
R248C 4名、S249C 2名

6) 死亡原因

死亡例14例の死亡原因は以下の通りであった。
死亡原因: 呼吸循環不全:10名、肺炎:1名、
低血糖からのけいれん:1名、不明2名

7) 生存例の発達の状態、合併症

生存例10名のうち合併症の報告があったのは
7名であり、水頭症、てんかんの合併例が多く認め
られた。

合併症: てんかん:4名、水頭症:6名、四肢麻痺:2
名、腎結石:1名、肺低形成:1名、呼吸不全:1
名、肺高血圧症:1名

長期生存例の中には文字盤を使用して意思疎
通を行える児も認められた。

8) 在宅医療への移行症例

10例の生存症例のうち在宅医療への移行をさ
れているものは1名のみであった。

(産婦人科)

産婦人科施設からは74名についての返答があ
った。1名が生存例で、73名が死亡例の回答であ
った。

1) 出生前診断法

産婦人科からの報告例74例全例が出生前に診
断を受けていた(重複有り)。

超音波診断:73名、胎児CT:15名、MRI:4名

2) 診断後の児の取り扱い

出生前診断後の児のうち生存を目的とした呼
吸管理が行われたのは10例であった。一方で妊
娠中絶、出生後生存を目的とした処置を行われず
看取られたのが34名、妊娠中絶が行われたのが
34名であった。

3) 遺伝子診断:

遺伝子診断が行われていたのは7名で、遺伝子
型は以下に示すとおり。

遺伝子変異: X807G 1名、X807R 1名、R248C
2名、Y373C 1名、不明 2名

4) 遺伝カウンセリング有り

遺伝カウンセリングは46名(62.2%)に行われ
ていた。

カウンセリング施行者(重複有り):

産婦人科医:40名、遺伝専門医:9名、小児科医:10
名、遺伝カウンセラー 1名

D 考察

今回アンケート調査で回答のあったTD児の
うち、のべ20名が積極的な延命治療を受けてい
る一方、78名は妊娠中絶もしくは看取りの医療
が行われていた。狭い胸郭からくる呼吸不全を補
う呼吸管理を含めて積極的治療が行われていた
児の中に生後1年以上生存する児も多く認めら
れ、長期生存例では19歳まで生存する例や意思
疎通を行える例も存在することが分かった。

これらの事から周産期の呼吸管理が行われれ
ば周産期の生命予後は悪くない事が分かった。一
方で、呼吸不全や肺高血圧症など呼吸循環系の問
題により死亡する例や長期生存例における水頭
症、てんかんの合併例など今後解決すべき問題点
も多い。今後TD児の予後改善にはこれらの問題
の解決が必須であると考えられた。

また児を出産した家族への遺伝カウンセリング
は約6割に行われていた。主に産婦人科医によ
る説明であり、小児科医の関与は少なかった。長
期生存例も有ることから小児科側からの治療や
予後の説明も必要と考えられた。

E 評価

1) 達成度について

日本国内で出生する大多数のTD児の取り扱
いをしていると思われる小児科、産婦人科関連施

設で扱われている約半数についての診療実態について明らかにすることが出来た。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

TD児の長期的な予後についてはこれまで不明な点が多かったため、長期生存が可能であり、意思疎通をとる事が出来る児も存在することが判明したことは学術的に有意義であると考ええる。

3) 今後の展望について

長期生存している TD 児の呼吸循環の問題や合併症への対応法や妊娠中の産婦人科、小児科医を含めた遺伝カウンセリング体制、また家族への心理カウンセリング体制の確立が必要である。

4) 研究内容の効率性について

2年間で日本全国の TD 児の診療実態の詳細について明らかにすることが出来た。

F 結論

「致死性」という病名に反して長期的に生存する例も多く認められた。長期生存へ向けての治療法及び合併症への対応とともに、患者家族への適切な遺伝的及び心理的なカウンセリング体制が必要となると考えられた。

G 研究発表

1) 国内

口頭発表 1 件

1. 中野由佳子, 原田大輔, 柏木博子, 佐野哲也, 田川哲三, 長谷川高誠, 難波範行, 清野佳紀 軟骨低形成症における成長ホルモン補充療法の有効性の検討 第47回日本小児内分泌学会学術集会

原著論文による発表 0 件

それ以外 (レビュー等) の発表 0 件

論文発表 なし

学会発表 なし

2) 海外

口頭発表 0 件

原著論文による発表 0 件

それ以外 (レビュー等) の発表 0 件

論文発表 なし

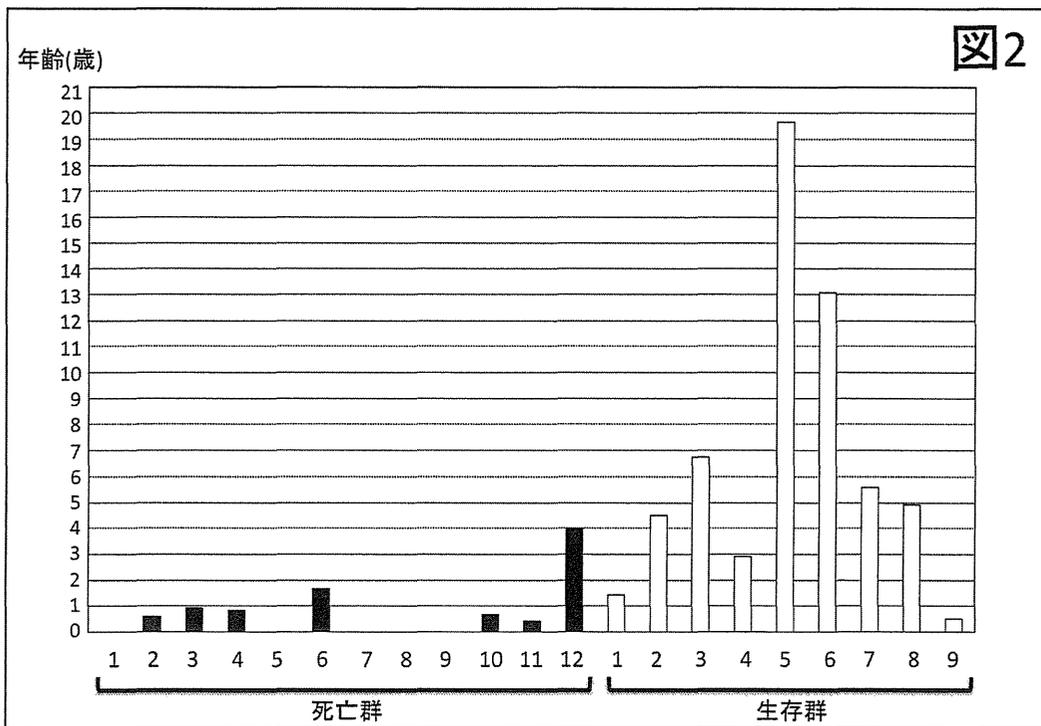
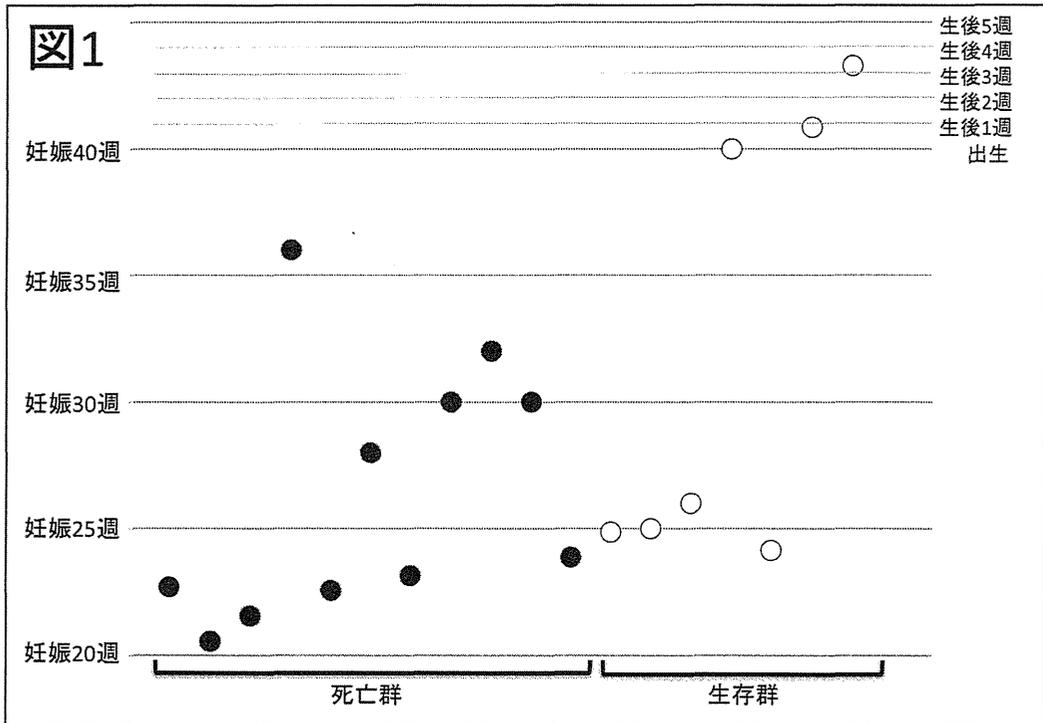
学会発表 なし

H 知的所有権の出願・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 難治性疾患等克服研究事業
(難治性疾患克服研究事業)

重症骨系統疾患の予後改善に向けての集学的研究
(分担) 研究報告書

「胎児骨系統疾患の症例調査と診断支援」

研究分担者 澤井英明 兵庫医科大学産科婦人科准教授

研究要旨

胎児骨系統疾患とは、胎生期から軟骨・骨の発生・成長の異常により骨格の形態や構造に系統的な異常を来す骨系統疾患の総称である。疾患頻度は数万人にひとり程度と少なくとも、疾患数が多いため、出生1万人中2-3人の頻度であると推定されている。骨系統疾患は2010年の最新版国際分類では、40グループ456疾患にわたっている。なお国際分類2010年版の疾患名の和訳(日本語の疾患名を決定)した論文が日本整形外科学会から報告されているが、この最新の和訳において、従来の致死性骨異形成症がタナトフォリック骨異形成症に改められたがこれは本研究班の成果の一つである。

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、胎児被曝、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、日本産科婦人科学会周産期委員会で日本医学放射線学会に適正な胎児CT実施についてのワーキンググループの設置の要望を提起して、現在作業中である。

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、また学術講演会を開催し、臨床医の診断支援をしている。この中で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」に参画し、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体制も整えた。

タナトフォリック骨異形成症(致死性骨異形成症)の1年以上の生存例を把握し、どのような発育状態であるのかを調査した。調査済みが6例で、調査中が1例、今後の調査予定が5例ある。調査済みの6例では呼吸管理の適正な実施が発育に大きな影響を与えるものと推測された。

A. 研究目的

本研究において胎児骨系統疾患の胎児の状態を把握することにより、出生時の状態を予測し、また可能な限り良い状態で出生させるために大変重要である。そこで本研究の分担研究においては、1)胎児骨系統疾患フォーラムとして全国の施設で妊娠中に把握された骨系統疾患疑い症例の診断支援(胎児CTや超音波検査など)と出生後の新生児の確定診断支援(X線や遺伝子診断など)を行う。2)胎児骨系統疾患フォーラムと共催で、胎児骨系統疾患に関心を持つ医師を対象にした学術講演会を開催する。3)厚生労働科学研究費補助金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全国調査で、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。代表的な重症骨系統疾患の致死性骨異形成症の病名が必ずしも致死性でないため、実情を反映していないということから、病名の変更を目指す。4)致死性骨異形成症の児の病名変更の提案の根拠となった長期生存例の実際の発育・発達状況を調査する。5)近年胎児の骨格異常等の診断を目的として、胎児のCTが撮影される事例が増加しつつある。胎児CTは診断精度が高く、妊娠管理や分娩方式の決定に有用な情報が得られる利点がある一方で、放射線被曝が避けられないという不利益がある。この胎児CTを適正に実施できるように指針を定めることを目的とした。

B. 研究方法

1) 妊娠中に把握された骨系統疾患疑い症例の診断支援：胎児骨系統疾患フォーラムはインターネットによる診断支援を行った。妊娠中に見つかった胎児骨系統疾患疑いのケースでは、胎児CTや超音波検査などのデータを担当医から提供してもらい胎児情報を含めた妊娠経過と合わせて診断を検討した。なおプライバシー保護のために個人を特定できる情報を匿名化している。情報はインターネットを通じてやりとりし、産科、小児科、放射線科、整形外科の専門家が診断の支援と妊娠管理や分娩方式についてのアドバイスを行った。またこれらの症例は出生後の新生児の確定診断支援（X線や遺伝子診断など）も行い、X線所見を基本として、遺伝子診断が必要な場合は実施可能なアレンジを行った。

2) 胎児骨系統疾患フォーラム学術講演会：本研究班と共催で、平成24年11月9日（土）に横浜ワールドポーターズを会場に「第6回胎児骨系統疾患フォーラム」を、胎児骨系統疾患に関心を持つ医師を対象にして開催した。

3) 致死性骨異形成症の病名変更について、平成21～23年度に実施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「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）において、必ずしも致死性でないのに、実情を反映していないということから、妊娠中には妊婦が時の将来への希望をなくしたり、出生後は患児の積極的な治療を躊躇させたりするという問題点が指摘されていた。そして平成23年度に日本整形外科学会に対して病名の変更を提案していた。これについて本研究班では引きつづき病名変更への働きかけを継続した。

4) 致死性骨異形成症の長期生存例の実際の発育・発達状況：

1年以上生存している長期生存例の調査を実施した。すでに7例の調査を行っており、また平成24年度に追加の症例を求めて、全国のNICUまたは小児科施設に協力を求める依頼を行い、新たに数例の可能性のあるケースを把握した。

（倫理面への配慮）

致死性骨異形成症の発育調査については、兵庫医科大学倫理委員会において承認を得

て調査を実施した。他のものについては倫理的な特別な問題点はない。

C. 研究結果

1) 妊娠中に把握された骨系統疾患疑い症例の診断支援：胎児骨系統疾患フォーラムでは平成24年度220回の検討をネット経由で行った。検討した疾患は、タナトフォリック骨異形成症（旧病名は致死性骨異形成症）、軟骨無形成症、軟骨定型成症、II型コラーゲン異常症（軟骨無発生症、軟骨低発生症、先天性脊椎骨端異形成症）、低フォスファターゼ症、屈曲肢異形成症、呼吸不全性胸郭異形成症（旧病名は窒息性胸郭異形成症）、Baller Gerold 症候群、osteocraniostenosis、等であった。

2) 第6回胎児骨系統疾患フォーラム：低フォスファターゼ症を取り巻く現状と展望 室月 淳、タナトフォリック骨異形成症と呼吸不全性胸郭異形成症への病名変更について 兵庫医科大学 澤井英明、胎児骨系統疾患の3D超音波による診断 北海道大学 山田崇弘を情報提供として実施し、その後に症例検討会として、大阪府立母子保健総合医療センター 産科 笹原 淳 Baller Gerold syndrome、筑波大学 小児科 宮園 弥生 hypophosphatasia、久留米大学 産婦人科 上妻友隆 osteocraniostenosis を行った。

3) 致死性骨異形成症の病名変更：

この疾患名が妥当出ない理由として以下の点が上げられた。

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。

④thanatophoric 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。

これらを日本整形外科学会小児整形外科委員会で検討され、平成24年に日本整形外科学会にて致死性骨異形成症の新病名がタナトフォリック骨異形成症とされることが承認された。芳賀信彦、的場浩介、鬼頭浩史、滝川一晴、田中弘之、西村玄、室月淳（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）2010年版骨系統疾患国際分類の和訳 日本整形外科学会雑誌 2013; 87: 587-623として正式に刊行された。また同時に窒息性胸郭異形成症は呼吸不全性胸郭異形成症に変更された。

4) 致死性骨異形成症の長期生存例の実際の発育・発達状況：現在まだ研究を継続しているため、結論は出ていないが、概要では、タナトフォリック骨異形成症で長期生存しているケースでは呼吸管理が不可欠であり、呼吸管理をしていない例はほとんどが周産期死亡となっている。そしてその後の発達・発育には低酸素状態にあったかどうかが大きく発育に影響すると思われるので、低酸素状態が推測される場合にはすみやかな人工換気が必要と思われる。

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。

<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。

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 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

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 35cm

頭周囲長 32.3cm

胸囲 27.9cm

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

<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