

夫婦の遺伝子検査を実施したラボや検査会社とあらかじめ相談しておく必要がある。また本稿の最後に診断に関して相談できるグループやネットワークを記載しているので参考にされたい。

2. 超音波検査で偶発的に胎児の骨格異常が見つかった場合

家系内に特定の遺伝性の骨系統疾患はなく、妊娠してから(多くは妊娠中期以降に)超音波検査で偶発的に胎児の骨格異常が見つかり、骨系統疾患が疑われるケースである。例えば長管骨の極端な短縮が妊娠中期から見つかり、タナトフォリック骨異形成症が疑われたり、妊娠後期に中等度の短縮があり軟骨無形成症が疑われたりするケースである。ただ、こうした場合の遺伝子診断は現実的にはかなり難しい。まずは患児の罹患している疾患が絞り込めるかどうかである。それなしでは遺伝子診断をするにも対象遺伝子が不明では実施できない。画像診断(超音波検査, CT, MRI)の情報により疾患を絞り込めば遺伝子診断が可能な場合もあるが、ここで問題になるのは対象疾患の遺伝子変異がその遺伝子の特定の部位に集中しているかどうかである。軟骨無形成症はFGFR3遺伝子のほぼ1カ所に変異が集中し、またタナトフォリック骨異形成症は複数カ所であるが、多くは2カ所程度に集中している。こうした場合はそうした部位をねらって遺伝子診断を行い、変異が検出されれば診断は確定する。しかし変異が検出されなかったとしても診断が否定されるわけではない。

従来は確定診断には遺伝子診断しか方法がなかったが、現在では画像診断のうち、胎児CTの実施により、確定とまではいなくても、かなりそれに近い診断が可能になっている。胎児CTでは被曝の問題があるが、妊娠経過の方針決定や分娩形式の決定に、診断確定が重要な場合は有用性が高い。

3. 情報収集の窓口

胎児の骨系統疾患については文献⁵⁾に詳細な記載がある。また「胎児骨系統疾患フォーラム」という専門家グループに相談することも可能であ

る⁶⁾。また厚生労働科学研究・致死性骨異形成症の診断と予後に関する研究班のホームページでも相談ができる⁷⁾。原因遺伝子が同定されているかどうかを2010年国際分類の文献で調べた後は、GeneTestsのホームページでその検査を実施しているラボを探すことができる⁸⁾。GeneTestsの掲載ラボは多くが欧米であるが、米国最大の臨床検査会社であるラボコープの日本支社であるラボコープ・ジャパンを通じて依頼できるラボが多い。

新生児遺伝子診断

診断確定のために出生後に遺伝子診断をする場合は、やはり診断の絞り込みが重要である。ただ出生後はX線検査や生化学的検査なども実施できるので、画像診断からかなりの疾患絞り込みが可能である。軟骨無形成症などは診断確定の意味であれば遺伝子診断をするまでもなくX線検査で十分である。ただし、低フォスファターゼ症のように常染色体劣性遺伝形式の疾患で夫婦が保因者である可能性が高い場合には、次子の再発可能性や出生前診断のために遺伝子診断を実施する意味は大きい。

出生後の遺伝子診断は一部の疾患ではあるが、日本の大手の臨床検査会社で実施していることもある。また国内の大学や研究ラボが実施していることもある。また専門家グループの「骨系統疾患コンソーシウム」でも相談に乗ってもらえる⁹⁾。また、2010年国際分類の骨系統疾患すべてを次世代シーケンサーを用いて網羅的に診断するプロジェクトもある¹⁰⁾。

おわりに

骨系統疾患の遺伝子診断は、疾患数が多いことや稀少疾患が多く、原因遺伝子が判明していても、臨床レベルで依頼できる疾患は限られている。今後は次世代シーケンサーなどの新たな手法を用いた診断が導入されて、この状況が改善されるのを期待しているが、当面は上記に記載のように、一つひとつの疾患について丁寧に検討を重ねる以外にない。

文献

- 1) 芳賀信彦：I. 総論1. 診断の進め方. 日本整形外科学会小児整形外科委員会編, 骨系統疾患マニュアル第2版, 南江堂, 東京, pp2-5, 2007
- 2) Warman MLV, Hall C, Krakow D, et al : Nosology and classification of genetic skeletal disorders : 2010 revision. Am J Med Genet A 155A (5) : 943-968, 2011
- 3) 芳賀信彦, 的場浩介, 鬼頭浩史, 他 : 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 87 : 587-623, 2013
- 4) Orioli IM, Castilla EE, Barbosa-Neto JG : The birth prevalence rates for the skeletal dysplasias. J Med Genet 23 (4) : 328-332, 1986
- 5) 澤井英明:骨系統疾患の胎児診断のストラテジー. 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, Medical View, 東京, pp80-88, 2011
- 6) 胎児骨系統疾患フォーラム (<http://plaza.umin.ac.jp/~fskel/cgi-bin/wiki/wiki.cgi?page=FrontPage>)
- 7) 致死性骨異形成症の診断と予後に関する研究班 (www.thanatophoric.com)
- 8) GeneTests (<http://www.genetests.org/>)
- 9) 骨系統疾患コンソーシウム (www.riken.jp/lab-www/OA-team/JSDC/index.html)
- 10) 慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター (<http://cmg.med.keio.ac.jp/>)

* * *

大好評の初版から11年振りに全面改訂!

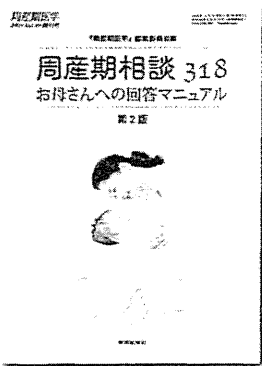
好評

周産期相談 318

第2版

お母さんへの回答マニュアル

B5判 2色刷 792頁
本体 9,000円+税



『周産期医学』編集委員会編

ウェブサイトでは得られない、患者さんと医療従事者との直接対話は重要。出産前、出産後のお母さんにとってのつきない疑問や悩みに適切に答えるのは、周産期医療従事者の努めである。しかし、多忙な日常診療ではいろいろ調べる時間的余裕もないことから、回答集のような書物はどうしても必要となる。そこで本書はある程度頻りに訊かれる質問を予め用意し、それに対する標準的な回答を示した。それによりいつでも同じ主旨で回答できる。医師、助産師、看護師、臨床心理士、理学療法士、ソーシャルワーカーまで幅広く役立つ必携書。

産科編 149項目 / 妊娠初期 / 妊娠中期 / 妊娠後期 / 分娩まで

新生児編 169項目 / 頭部、顔面、頸部 / 胸部、腹部など / 泌尿生殖器 / 腰、背、殿部 / 四肢 / 全身 / 栄養、排泄など / 行動、その他



東京医学社

〒101-0051 東京都千代田区神田神保町2-20-13 Y's コーラルビル TEL 03-3265-3551 FAX 03-3265-2750
URL <http://www.tokyo-igakusha.co.jp> E-mail: hanbai@tokyo-igakusha.co.jp

IV. 実施アンケート

2013年9月吉日

「重症骨系統疾患診療の現状把握のためのアンケート調査：二次調査」
ご協力をお願い

産科・小児科・新生児科

御担当医先生 各位

厚生労働科学研究費補助金 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」班

研究代表者：大阪大学 小児科

大藪恵一

研究分担者：東北大学 小児科

藤原幾磨

京都大学 内分泌代謝内科 八十田明宏

岡山大学 小児科

長谷川高誠

大阪府立母子保健総合医療センター 道上敏美

長野県立こども病院

中村友彦

謹啓

初秋の候、皆様には益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。

さて、昨年、当研究班が行いました「重症骨系統疾患診療の現状把握のためのアンケート調査（一次調査）」におきまして、ご多用中にもかかわらず、ご回答を頂きまして誠にありがとうございました。おかげさまで、産科 191 施設、小児科／新生児科 281 施設からご回答をいただき、本邦における重症骨系統疾患診療の現状の概要について、非常に有意義な調査結果を得ることができました。これも諸先生方の御協力の賜物であり、班員一同、深謝申し上げます。

本年度は、一次調査の結果を踏まえまして、個々の症例の詳細な情報を把握することを目的に、二次調査を計画致しました。この「二次調査御協力をお願い」は、昨年度の一次調査において「症例あり」とご回答頂いた施設に送付させていただいております。それぞれの疾患について個別の調査用紙を作成し、同封致しております。診療の御経験のある疾患に関して御記入を頂き、御返送頂ければ幸いです。ご多用中のところ、貴重なお時間を頂き誠に恐縮ではございますが、何卒、骨系統疾患児及び家族の希望を拓くという本研究班の趣旨をご理解いただき、ご協力賜りますようお願い申し上げます。また、恐縮ではございますが、10月31日（木）までにご返信いただければ幸いです。ご回答を頂きました先生には、些少ではございますが、謝礼と致しまして 2000 円分の QUO カードを郵送にて謹呈させていただきます。なお、本調査は大阪大学医学部附属病院臨床研究倫理審査委員会において承認されております（承認番号 13150）。ご不明な点がございましたら、お手数ではございますが、下記事務局までお問い合わせ下さいますようお願い致します。

謹白

「重症骨系統疾患の予後改善に向けての集学的研究」班 事務局

大阪大学大学院医学系研究科 小児科学

大藪恵一、難波範行、窪田拓生

E-mail: arai@ped.med.osaka-u.ac.jp

骨形成不全症に関するアンケート（小児科）

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業
重症骨系統疾患の予後改善に向けての集学的研究班 作成

貴施設名・所属先

回答者名

Q1. 貴施設における、2003年～2012年の10年間の骨形成不全症の症例数をご記入ください。

生存中： 例（男 例、女 例）

死亡： 例（男 例、女 例）

Q2. 臨床病型とその人数をご記入ください。

I型（ ）名 II型（ ）名 III型（ ）名 IV型（ ）名

V型（ ）名 VI型（ ）名 その他（ ）名

Q3. 出生前診断されていた症例はありますか？

あり（ ）名

なし（ ）名

上記で「あり」の場合、その方法は？（複数回答可）

（ ）超音波検査

（ ）胎児CT

（ ）その他（具体的に： ）

Q4. 人工呼吸管理をされた例はありますか？

あり（ ）名 なし（ ）名

Q5. ビスフォスフォネートで治療中または過去に治療した症例はありますか？

あり（ ）名 なし（ ）名

Q6. 骨形成不全症の治療に使用したことのある薬剤に○を付して下さい。

[注射薬]

- () パミドロネート (アレディア®)
() ゴレドロネート (ゾメタ®)
() アレンドロネート (ボナロン注®)
() その他 ()

Q6 (つづき)

[経口薬]

- () エチドロネート (ダイドロネル®)
() アレンドロネート (フォサマック®, ボナロン®)
() リセドロネート (アクトネル®, ベネット®)
() ミノドロネート (ボノテオ®, リカルボン®)
() その他 ()

Q7. 遺伝子診断を施行されましたか?

はい () いいえ ()

Q8. 責任遺伝子が判明したものを挙げて下さい。

COL1A1 () 名 *COL1A2* () 名
CRTAP () 名 *LEPRE1* () 名
IFITM5 () 名 *SERPINF1* () 名
その他 () 名

Q9. 遺伝子診断をされた場合、遺伝カウンセリングはされていましてしょうか?

されていた () 名

されていなかった () 名

上記で「されていた」場合、カウンセリングを担当したのは?

- () 産科医
() 小児科医
() 遺伝専門医 (産科医、小児科医以外)

ご協力いただきありがとうございました。

致死性骨異形成症(タナトフォリック骨異形成症)
に関するアンケート (小児科)

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業
重症骨系統疾患の予後改善に向けての集学的研究班 作成

貴施設名・所属先

回答者名

Q1. 貴施設における、2003年～2012年の10年間の致死性骨異形成症(タナトフォリック骨異形成症)の症例数をご記入ください。

生存中： 例 (男 例、女 例)

死亡： 例 (男 例、女 例)

Q2. 臨床病型とその人数をご記入ください。

致死性骨異形成症 type I ()例 type II()例

以下は症例ごとにお書きください

【症例番号】() (各科各疾患に1から通し番号を付けて下さい)

Q3. 現在の年齢(死亡例の場合、死亡時年齢)をご記入ください

また性別、生存例か死亡例かに○をおつけください。

(歳 ヶ月) 男 女
生存 死亡

Q4. 出生前診断はされていましてでしょうか？

・されていた(方法： 診断時妊娠週数： 週 日)

・されていなかった(診断時の年齢、月齢、日齢： 歳 ヶ月 日)

Q5. 遺伝カウンセリングはされていましてでしょうか？

(該当箇所に○をおつけください)

・されていた

施行者：産科医 小児科主治医 遺伝専門医 遺伝カウンセラー

・されていなかった

Q6. 呼吸器を使用した場合にご記入ください。

呼吸器補助開始年齢 (歳 ヶ月)、終了年齢(歳 ヶ月)

その間中断はありましたでしょうか

あり (計 ヶ月 中断)、 なし

Q7. FGFR3(線維芽細胞増殖因子受容体3型; Fibroblast Growth Factor Receptor Type 3)遺伝子診断を施行されましたか？

・はい その変異をご記入ください ()

・いいえ

Q8. 生存例の場合にお聞きします。(該当箇所に○をおつけください)

現在の合併症： てんかん 水頭症 四肢麻痺 その他 ()

現在の状況：

入院中 呼吸管理あり なし

在宅 呼吸管理あり なし

発達状況：おすわり可など自由記載でお願いします。

()

Q9. 死亡例の場合にお聞きします。

死亡原因 ()

ご協力いただきありがとうございました。

低ホスファターゼ症に関するアンケート（小児科）

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業
重症骨系統疾患の予後改善に向けての集学的研究班 作成

貴施設名・所属先

回答者名

Q1. 貴施設における、2003年～2012年の10年間の低ホスファターゼ症の症例数をご記入ください。 生存中： 例（男 例、女 例）
死亡： 例（男 例、女 例）

Q2. 臨床病型とその人数をご記入ください。

周産期型（ ）名 周産期良性型（ ）名 乳児型（ ）名
小児型（ ）名 成人型（ ）名 歯限局型（ ）名
不明（ ）名

以下は症例ごとにお書きください。

【症例番号】（ ）（各科各疾患に1から通し番号を付けて下さい）

Q3. 性別と現在の年齢

（ ）歳（ヶ月） 性別（男、女）

Q4. 初発時年齢とその症状をご記入ください。

（ ）歳（ヶ月） 症状（ ）

Q5. 出生前診断はされていましてでしょうか？

されていた（方法： ）

されていなかった

Q6. 遺伝カウンセリングはされていましてでしょうか？

されていた

カウンセラー：産科医 小児科主治医 遺伝専門医
されていなかった

Q7. 呼吸器を使用した場合にご記入ください。

呼吸器補助開始年齢()、終了年齢()

転帰 生存 死亡

その間中断はありましたでしょうか

あり (計 ヶ月 中断)、 なし

Q8. 遺伝子診断を施行されましたか？

はい () 例 その変異をご記入ください ()

いいえ () 例

Q9. 生存例の場合にお聞きします。(該当箇所に○をおつけください)

現在の合併症：呼吸障害 成長障害 骨変形

発達遅延 乳歯早期脱落 頭蓋骨早期癒合

なし

現在の状況：

入院中 呼吸管理あり なし

在宅 呼吸管理あり なし

発達状況：

おすわり 可、 つかまり立ち 可、 独歩 可

単語 可、 2語文 可

その他 発達状況 ()

Q10. 死亡例の場合にお聞きします。

死亡原因 ()、死亡時年齢 ()

Q11. 本症に対する酵素補充療法の治験が始まっていることをご存知ですか？

知っていた () 知らなかった ()

ご協力いただきありがとうございました。

乳児大理石骨病に関するアンケート（小児科）

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業
重症骨系統疾患の予後改善に向けての集学的研究班 作成

貴施設名・所属先

回答者名

Q1. 貴施設における、2003年～2012年の10年間の乳児大理石骨病の症例数
をご記入ください。

生存中： 例 （男 例、女 例）

死亡： 例 （男 例、女 例）

以下は症例ごとにお書きください。

【症例番号】（ ）（各科各疾患に1から通し番号を付けて下さい）

Q2. 生存 or 死亡 （○で囲んでください）

生存 死亡

Q3. 性別 （○で囲んでください）

男性 女性

Q4. 初発時年齢とその症状をご記入ください。

（ ）歳（ ）ヶ月 初発時症状（ ）

Q5. 現在の年齢（死亡された方は死亡時の年齢）を御記入ください

（ ）歳（ ）ヶ月

Q 6. 出生前診断はされていましたか？ (○で囲み、方法を御記入ください)
 されていた (方法:)
 されていなかった

Q 7. 遺伝カウンセリングはされていましたか？ (○で囲んでください)
 されていた (カウンセラーは? : 産科医 小児科医 遺伝専門医)
 されていなかった

Q 8 : 呼吸器を使用した場合にご記入ください。
 呼吸器補助開始年齢 (歳)、終了年齢 (歳)
 その間中断はありましたか?
 あり (計 ヶ月 中断)、 なし

Q 9 : 骨髄移植あるいは臍帯血移植を施行されましたか?
(○で囲み、施行時年齢を御記入ください)
 あり (骨髄移植 臍帯血移植 施行時年齢: 歳 ヶ月)
 なし

Q10 : 骨髄移植施行ありの場合、ドナーは血縁者、非血縁者のいずれでしたか?
(○で囲んでください。)
 血縁者 非血縁者

Q11 : 以下の症状のうち、経過中に認められたものを○で囲んでください。
(複数回答可)
 血液学的異常 視力障害 聴力障害
 呼吸障害 感染症 出血 骨折

Q12 : 死亡例について、死因と考えられたものを○で囲んでください。
(複数回答可)
 感染症 出血 呼吸障害
 その他 (具体的に記載してください:)

Q13：遺伝子診断は施行されましたか？（○で囲んでください）

施行した

施行しなかった

Q14：遺伝子診断を施行された場合、責任遺伝子名及び変異を御記入下さい。

責任遺伝子名（ ） 変異（ ）

ご協力いただきありがとうございました。

骨形成不全症に関するアンケート（産婦人科）

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業
重症骨系統疾患の予後改善に向けての集学的研究班 作成

貴施設名・所属先

回答者名

Q 1. 貴施設における、2003 年～2012 年の 10 年間の骨形成不全症の症例数をご記入ください。

生存中： 例（男 例、女 例）

死亡： 例（男 例、女 例）

Q 2. 骨形成不全症を出生前に診断されていた例はありましたか？その人数は？

はい（ ）名 いいえ（ ）名

Q 3. 出生前診断はどのようにされましたか？（当てはまる場合カッコ内に人数をご記入ください）

a. 超音波検査（ ）名

[所見] 大腿骨短縮（ ） 大腿骨変形（ ） 他の四肢骨変形（ ）

肋骨変形（ ） 狭胸郭（ ） 頭蓋骨の圧迫変形（ ）

その他（ ）

b. 胎児 CT（ ）名

c. その他（ ）名（具体的に： ）

Q 4. 人工呼吸管理をされた例はありましたか？

あり（ ）名 なし（ ）名

Q 5. ビスフォスフォネート（パミドロネートなど）投与はされましたか？

あり（ ）名 なし（ ）名

不明（ ）名

Q6. 妊娠中絶あるいは看取りをされた例はありましたか？

あり () 名 (次の Q7 にもお答えください)

なし () 名

Q7. その理由を下記よりお選びください (複数回答可)

() 出生しても生命予後が不良だから

() 骨変形が著明だから

() 有効な治療法がないから

() 自施設及び周辺施設に NICU がないから

() その他 ()

Q8. (Q6 で「あり」とお答えになった場合) 遺伝カウンセリングはされてい
ましたでしょうか？

されていた () 名

されていなかった () 名

上記で「されていた」場合、カウンセリングを担当したのは？

() 産科医

() 小児科医

() 遺伝専門医 (産科医、小児科医以外)

ご協力いただきありがとうございました。

Q5. FGFR3(線維芽細胞増殖因子受容体3型; Fibroblast Growth Factor Receptor Type 3)遺伝子診断を施行されましたか?

はい () 例 その変異をご記入ください ()

いいえ () 例

Q6. 妊娠中断あるいは看取りをされた例はありましたか?

妊娠中絶 () 例 (次のQ7にもお答えください)

看取り () 例 (次のQ7にもお答えください)

なし () 例

Q7. その理由を下記よりお選びください (複数回答可)

() 出生しても生命予後が不良だから

() 骨変形が著明だから

() 有効な治療法がないから

() 自施設及び周辺施設にNICUがないから

() その他 ()

Q8. 遺伝カウンセリングはされていましてでしょうか?

されていた () 例

施行者:産科医 () 例

小児科主治医 () 例

臨床遺伝専門医 () 例

遺伝カウンセラー () 例

されていなかった () 例

ご協力いただきありがとうございました。

低ホスファターゼ症に関するアンケート（産婦人科）

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業
重症骨系統疾患の予後改善に向けての集学的研究班 作成

貴施設名・所属先

回答者名

Q1. 貴施設における、2003年～2012年の10年間の低ホスファターゼ症の症例数をご記入ください。 生存中： 例（男 例、女 例）
死亡： 例（男 例、女 例）

Q2. 出生前に診断されていた例はありましたか？その人数は？
はい（ ）名 いいえ（ ）名

Q2. 出生前診断はどのようにされましたか？（当てはまる場合カッコ内に人数をご記入ください）

- a. 超音波検査 （ ）名
[所見] 大腿骨変形（ ）他の四肢骨変形（ ）肋骨変形（ ）
狭胸郭（ ）頭蓋骨の圧迫変形（ ）
- b. 胎児CT （ ）名
- c. その他 （ ）名（具体的に： ）

Q3. 人工呼吸管理をされた例はありましたか？
あり（ ）名 なし（ ）名

Q4. 遺伝子診断を施行されましたか？
はい（ ）例 その変異をご記入ください（ ）
いいえ（ ）例

Q5. 妊娠中断あるいは看取りをされた例はありましたか？

あり () 名 (次の Q6 にもお答えください)

なし () 名

Q6. その理由を下記よりお選びください (複数回答可)

() 出生しても生命予後が不良だから

() 骨変形が著明だから

() 有効な治療法がないから

() 自施設及び周辺施設に NICU がないから

() その他 ()

Q7. 遺伝カウンセリングはされていましてでしょうか？

されていた

 カウンセラー：産科医 小児科主治医 遺伝専門医

されていなかった

Q8. 本症に対する酵素補充療法の治験が始まっていることをご存知ですか？

知っていた ()

知らなかった ()

ご協力いただきありがとうございました。

