

名、遺伝子診断を施行したのは15名、出生前診断数は93名であった。

2次調査では小児科施設から24名(生存9名)、産科婦人科施設から74名(生存1名)、述べ98名(1次調査で判明した患児の57%)の回答を得た。

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に妊娠 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) 診断前診断法 (小児科施設)

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:12名、胎児 CT:6名、出生前診断なし:4名

(産科婦人科施設)

報告のあった 74 例全例が出生前診断を受けていた(重複有り)。

超音波:73名、胎児 CT:15名、MRI: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 (小児科)

遺伝カウンセリングが行われていたのは 11 名(45.8%)であり、施行者(重複有り)は以下の通り。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

(産科婦人科)

遺伝カウンセリングは 46 名(62.2%)に行われ、施行者(重複有り)は以下の通り。:

産科婦人科医: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

5) 病型および遺伝子診断

小児科施設からの患児の病型については I 型が 21 名、II 型が 2 名、不明な例が 1 名であった。ま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:X807S 1 名、Y373C 2 名、R248C 4 名、S249C 2 名。

産科婦人科施設で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であった:X807G 1 名、X807R 1 名、R248C 2 名、Y373C 1 名、不明 2 名

6) 死亡原因

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

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。

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判明した。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

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。長期生存例の報告も多く有ることから、妊娠中に TD 児を疑われた場合、小児科側からの治療や予後の説明を行う場を持つ必要があると考えられた。

E. 結論

「致死性」骨異形成症という病名に反して長期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。

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

1. 長谷川高誠, 山下美保, 古城真秀子, 久保

俊英, 沼倉周彦, 田中弘之 FBN1 遺伝子異常による Acromicric/Geleophysic dysplasia 3 例: 成長ホルモン治療効果の検討 日本小児科学会学術集会 2012 年 4 月 20 日～22 日 博多

2. 長谷川高誠, 山下美保, 古城真秀子, 久保俊英, 沼倉周彦, 田中弘之 FBN1 遺伝子異常による Acromicric/Geleophysic dysplasia 3 例: 成長ホルモン治療効果の検討 第 46 回日本小児内分泌学会学術集会 2012 年 9 月 27 日～29 日 大阪

3. 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

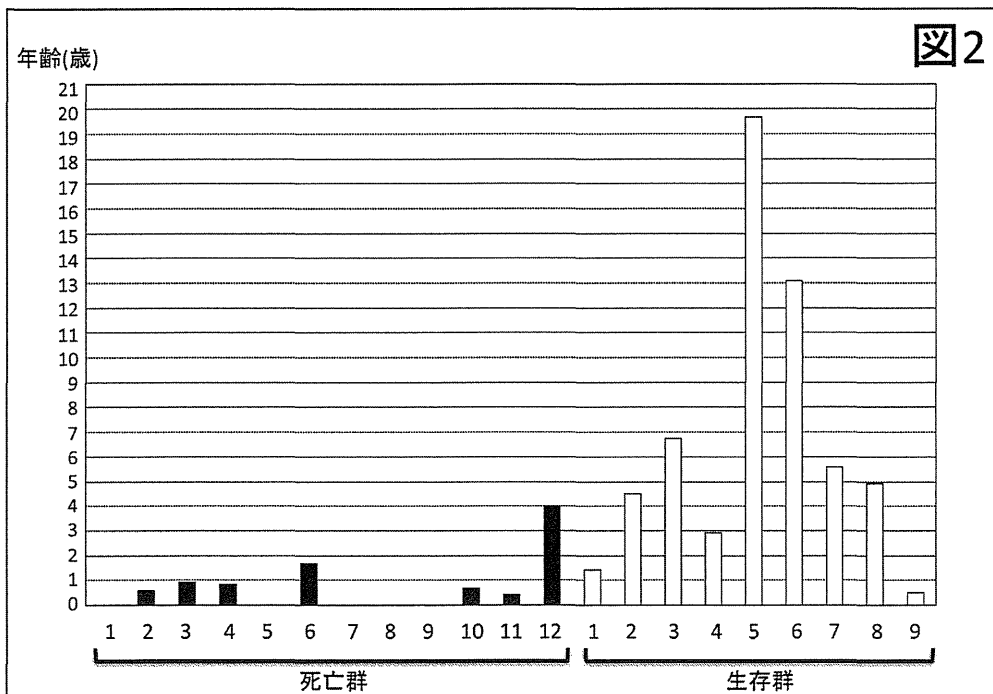
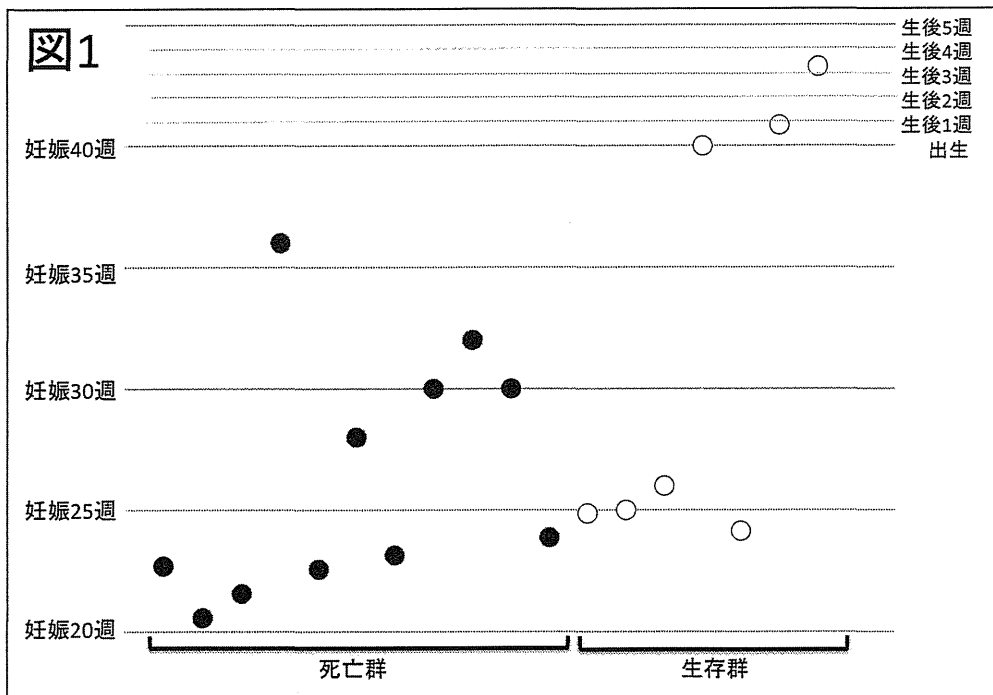
4.

H. 知的財産権の出願・登録状況

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、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：

この疾患名が妥当で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ので、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られる

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 38 cm

頭周囲長 38 cm

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

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しました

<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

症例 4

調査協力者 担当医師・両親

遺伝子変異 Arg248Cys

生年月日 H22.11. 2

調査時年齢 2歳

性別 男

出生時父親年齢 37歳/母親年齢 37歳

出生時週数 37週 5日

出生前診断 有 (CT)

分娩方法 帝王切開 (胎児適応)

アプガースコア 6点/1分、8点/5分

体重 2800g

身長 39 cm

頭周囲長 37.5 cm

レントゲン所見 TD 所見

蘇生処置 有 (出生直後から)

合併奇形 無

<呼吸管理>

HFO および SIMV を交互に

日齢 97 気管切開

日齢 131 在宅用呼吸器 (トリロジー)

無気肺のエピソードあり

日齢 479 院内用呼吸器

自発呼吸と人工呼吸器の換気が合いにくい
ため、現在はトリロジーXにて管理中

<栄養方法>

離乳食摂取

呼吸機能の事を考慮して、水分制限を行っている

<リハビリテーション>

生後 1 か月より呼吸リハ開始

7 か月~1 歳 6 か月 ミルク経口量アップ
と離乳食の導入目的で ST 開始

ST→言語聴覚りは、

嚥下状態の把握

現在作業療法開始

<合併症>

痙攣 (4 か月より顔面半側痙攣)

脳波異常

てんかん

呼吸器感染症

洞性除脈

便秘

黒色表皮腫

甲状腺機能低下 (治療はなし)

無気肺 (H24,2 月)

大後頭孔狭窄

水頭症経度

<精神・運動発達>

介助をするとぼーろを手でつかみ、口元にもっていく

対立動作は不可

手足の動きあり

笑う

簡単な指示はわかる

自分の気持ちをジェスチャーで伝える (いやいや、ちょうだい)

人見知りあり (人の区別ありそう)

<歯芽>

乳歯あり

<その他>

移動時ようなバギーあり (補助具装着)

症例 5

調査協力者 担当医師

遺伝子検査 Arg248Cys

生年月日 H23.8.9

調査時年齢 1 歳 5 か月

性別 男

出生時父親年齢 歳/母親年齢 歳

出生時週数 38 週 2 日

出生前診断 無

分娩方法 経膈分娩

アプガースコア 2 点/1 分、6 点/5 分

体重 2528g

身長 37 cm

頭周囲長 37 cm

レントゲン所見 TD 様所見

蘇生処置 有 (出生直後から酸素投与)

合併奇形 無

<呼吸管理>

HFO

生後 38 日 気管切開
生後 107 日 在宅呼吸器導入
生後 178 日 在宅へ
汎用人工呼吸器レジェンドエアー（エアロックス社）
努力呼吸があるのに 1 回換気量が増えるエピソードがあるので PIP 設定が難しい
本人の呼吸 flow を器械が感知しにくい

<栄養管理>

経鼻栄養から開始
現在経鼻（ミルク、白湯）+離乳食（1~2 回/日）+経口（ミルク、イオン飲料、果汁）

<リハビリテーション>

呼吸リハ 1 回/週
保育士訪問 1~2 回/月
歯科衛生士訪
<合併症>
痙攣（間代性、眼球変位）
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、足が特に著明）
褥瘡
遷延性肺高血圧（出生後 7 日間 NO 使用）
気管支内肉芽
右鼠径ヘルニア

<精神・運動発達>

追視
音のする方を見る
なん語
笑う
泣く
顔をしかめる
人見知りあり
人に来てもらいたいときは鈴を鳴らす
手ではらいのける

<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

症例 6

調査協力者 担当医師・母親

遺伝子検査 未

生年月日 H21. 10.30

調査時年齢 3 歳 2 ヶ月

性別 男

出生時父親年齢 昭和 54 年生/母親年齢 昭和 55 年生

出生時週数 38 週 0 日

出生前診断 超音波および CT

四肢短縮・胸郭低形成・羊水

過多

分娩方法 経膈分娩（C/S のリスクよりも母体の安全性のため）

アプガースコア 8 点/1 分、9 点/5 分

体重 2362g

身長 40 cm

頭周囲長 36 cm

胸囲 26 cm

レントゲン所見 情報なし

蘇生処置 有（酸素投与）

合併奇形 無

<呼吸管理>

看取り予定であり、最初は酸素投与のみであったが 24 時間経過後も自発呼吸および酸素投与にて生存していたため、積極的な医療介入となる。

nasalCPAP および酸素投与を行っていたが、急変時の気道維持が困難である事から気管切開を日齢 187 で施行（在宅療法に向けての意味合いもある）

生後 320 日に呼吸不全をおこしたため、呼

吸器導入（フィリップス LTV1200）
現在在宅でクリーンエア VEILA 使用

<栄養管理>

VG チューブにて経管栄養
シリンジ・カップフィーディングでミルク
や水分摂取は可能
経口での離乳食摂取も可能だが、本人が離
乳食を嫌がる。
赤ちゃんせんべいは自分でつかんで摂取可
能

<リハビリテーション>

H25. 5.16 か訪問リハビリテーション開始

<合併症>

難聴（補聴器装着）
脳波異常
てんかん（痙攣は不明）
浮腫（時々認める）
呼吸器感染症
便秘
水頭症
大後頭孔狭窄（手術は脳外科に不可能と言
われている）
鼠径ヘルニア（手術施行）

<精神・運動発達>

手足の動きあり
寝返りあり
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）
自分の意思を伝える（母に来てほしいとき
の合図）
眠たくなると自分でガーゼを顔の上のにせ
る
わざとチューブを抜く
お姉ちゃんが踊っていると、体全体を動か
して真似をしている
足を上げてしばらくの間拳上したままにで
きる

<歯芽>

乳歯あり

D. 考察

本研究においては、胎児骨系統疾患を妊娠

中から適正に診断して、その後の妊娠管理
や分娩形式の決定に役立てるという目標が
相当部分実現してきたと思われる。全国各
地の医療機関から胎児骨系統疾患フォー
ラムに診断依頼が来る状況となっており、
可能な限り正確な診断に努めている。その
ための学術講演会も毎年定期的を開催して
おり、成果がでている。病名変更は平成24
年度に実現して、新聞報道もされており、
実際に患児を育てておられるご家族から
も歓迎されている。引き続き長期生存例の発
育調査を継続していきたい。

G. 研究発表

1. 論文発表

Morii-Kashima M, Tsubamoto H, Sato C,
Ushioda M, Tomita N, Miyoshi Y,
Hashimoto-Tamaoki T, Tamura K, Sawai H,
Shibahara H. Development of an
integrated support system for hereditary
cancer and its impact onynecologic
services. Int J Clin Oncol. 2013 Dec 19.
[Epub ahead of print]

Nishiyama M, Sawai H, Kosugi S. The
current state of genetic counseling
before and after amniocentesis for fetal
karyotyping in Japan: a survey of
obstetric hospital clients of a prenatal
testing laboratory. J Genet Couns. 2013
Dec;22(6):795-804.

Mochida N, Akatani-Hasegawa A, Saka K,
Ogino M, Hosoda Y, Wada R, Sawai H,
Shibahara H. Live births from isolated
primary/early secondary follicles
following a multistep culture without
organ culture in mice. Reproduction.
2013 Jun 14;146(1):37-47. doi:
10.1530/REP-13-0020. Print 2013 Jul.

Tsubamoto H, Yada Y, Sakata K, Kondoh N,
Sawai H. A large seminoma occurring 20
years after diagnosis of complete
androgen insensitivity syndrome: A case
report. Gynecol Oncol Case Rep.
2013;5:16-8.

澤井英明 遺伝子診断による早期診断 骨系統疾患 周産期医学 44(2), 219-222, 2014

2. 学会発表

澤井英明、山田崇弘、堤誠司、篠塚憲男、高橋雄一郎、佐世正勝、佐藤秀平、室月淳 胎児骨系統疾患の診断に有用な胎児CTの被ばく量軽減の試み 第49回日本周産期・新生児学会 平成25年7月14～16日 パシフィコ横浜

澤井英明、山田崇弘、佐藤秀平、室月淳、堤誠司、篠塚憲男、林聡、高橋雄一郎、佐世正勝、宮寄治 胎児骨系統疾患の診断に

有用な3次元ヘリカルCTによる胎児被ばく線量の軽減に向けた取り組み：全国調査による診断参考レベルの推定 第65回日本産科婦人科学会 平成25年5月10日～12日 ロイトン札幌

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

Ⅱ．研究成果の刊行に関する 一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
藤原幾磨	骨系統疾患	大藺恵一	ワンランク上の小児の臨床検査-病態生理に基づく選び方・考え方-小児科学レクチャー	総合医学社	東京	2013	490-493

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Koshimizu T, Kawawai M, Kondo u H, Tachikawa K, Sakai N, Ozono K, Michigami T	Vinculin functions as a regulator of chondrogenesis.	J Biol Chem	287(19)	15760-15775	2012
Miura K, Namba N, Fujiwara M, Ohata Y, Ishida H, Kitaoka T, Kubota T, Hirai H, Higuchi C, Tsumaki N, Yoshikawa H, Sakai N, Michigami T, Ozono K.	An overgrowth disorder associated with excessive production of cGMP due to a gain-of-function mutation of the natriuretic peptide receptor 2 gene.	PLoS One	7	E42180	2012
Kanai C, Terao M, Tanemura A, Miyoshi Y, Ozono K, Katayama I.	Generalized Lichen Nitidus in Russell-Silver Syndrome.	Pediatr Dermatol	30(1)	150-151	2013
Kawai M, Kinoshita S, Kimoto A, Hasegawa Y, Miyagawa K, Yamazaki M, Ohata Y, Ozono K, Michigami T.	FGF23 suppresses chondrocyte proliferation in the presence soluble α -klotho both in vitro and in vivo.	J Biol Chem	288(4)	2414-2427	2013

Fujiwara M, Nakamura N, Ozono K, Arisaka O, Yokoya S, Committee on Drugs, Japanese Society for Pediatric Endocrinology.	Treatment of hypophosphatemic rickets with phosphate and active vitamin D in Japan: A Questionnaire-based survey.	Clin Pediatr Endocrinol	22(1)	9-14	2013
Kubota T, Kitaoaka T, Miura K, Fujiwara M, Ohata Y, Miyoshi Y, Yamamoto K, Takeyari S, Yamamoto T, Nakamura N, Ozono K.	Serum fibroblast growth factor 23 is a useful maker to distinguish vitamin D-deficient rickets from hypophosphatemic rickets.	Horm Res Pediatr		Epub ahead of print	2013
Baba A, Nakamura T, Aikawa T, Koike K	Extremely low flow tracheal gas insufflation of helium-oxygen mixture improves gas exchange in a rabbit model of piston-type high-frequency oscillatory ventilation	BioMedical Engineering Online		12-29	2013
Takahashi D, Matsui M, Hiroma T, Nakamura T.	A lightweight mainstream capnometer with very low dead space volume is useful monitor for neonates with spontaneous and mechanical ventilation; Pilot study.	OJPED	2	127-132	2012
Takahashi D, Hiroma T, Nakamura T	PETCO ₂ measured by a new lightweight mainstream capnometer with very low dead space volume offers accurate and reliable noninvasive estimation of PaCO ₂ .	Research and Reports in Neonatology	1	61-66	2011
Kaneshiro S, Ebina K, Shiga K, Higuchi C, Hirao M, Okamoto M, Koizumi K, Morimoto T, Yoshikawa H, Hashimoto J.	IL-6 negatively regulates osteoblast differentiation through the SHP2/MEK2 and SHP2/Akt2 pathways in vitro.	J Bone Miner Res Metab.		[Epub ahead of print]	[Epub ahead of print] 2013

Sato S, Hashimoto J, Usami Y, Ohyama K, Isogai Y, Hagiwara Y, Maruyama N, Komori T, Kuroda T, Toyosawa S.	Novel sandwich ELISA for rat DMP1: age-related decrease of circulating DMP1 levels in male rats.	Bone.	57(2)	429-36.	2013
Koshimizu T, Kawawai M, Kondo H, Tachikawa K, Sakai N, Ozono K, <u>Michigami T.</u>	Vinculin functions as a regulator of chondrogenesis.	J Biol Chem	287(19)	15760-15775	2012
Miura K, Namba N, Fujiwara M, Ohata Y, Ishida H, Kitaoka T, Kubota T, Hirai H, Higuchi C, Tsumaki N, Yoshikawa H, Sakai N, <u>Michigami T.</u> , Ozono K.	An overgrowth disorder associated with excessive production of cGMP due to a gain-of-function mutation of the natriuretic peptide receptor 2 gene.	PLoS One	7(8)	e42180	2012
Kawai M, Kinoshita S, Kimoto A, Hasegawa Y, Miyagawa K, Yamazaki M, Ohhata Y, Ozono K, <u>Michigami T.</u>	FGF23 suppresses chondrocyte proliferation in the presence of soluble α -Klotho both in vitro and in vivo.	J Biol Chem	288(4)	2414-2427	2013
Matsushita M, Kitoh H, <u>Michigami T.</u> , Tachikawa K, Ishiguro N.	Benign prenatal hypophosphatasia: a treatable disease not to be missed.	Pediatr Radiol	Oct 22	E-pub.	2013
Robinson JW, Davickey DM, Miura K, <u>Michigami T.</u> , 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

<u>Michigami T.</u>	Extracellular phosphate as a signaling molecule.	Contrib Nephrrol	180	14-24	2013
<u>Michigami T</u>	Regulatory mechanisms for the development of growth plate cartilage.	Cell Mol Life Sci	70(22)	4213- 4221	2013
Kawai M, Kinoshita S, Shimba S, Ozono K, <u>Michigami T.</u>	Sympathetic activation induces skeletal <i>Fgf23</i> expression in a circadian rhythm dependent manner.	J Biol Chem	289(3)	1457-1466	2014
Miura K, Kim OH, Lee HR, Namba N, <u>Michigami T</u> , 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
<u>Michigami T</u>	Current understanding on the molecular basis of chondrogenesis.	Clin Pediatric Endocrinol	23(1)	1-8	2014
<u>道上敏美</u>	遺伝子異常と骨硬化性疾患.	腎と骨代謝	25(2)	153-160	2012
Kondo E, <u>Yasoda A</u> , Tsuji T, Fujii T, Miura M, Kayama N, Tamura N, Arai H, Kunita T, Nakao K.	Skeletal Analysis of the Long Bone Abnormality in (l ^{bab} /l ^{bab}) Mouse, A Novel Chondrodysplasia C-Type Natriuretic Peptide Mutant.	Calcif Tissue Int.	90	307-18	2012
Rena O, <u>Kazuhiro N</u> , Michiyoshi Keiko K, Takashiro O	Oral manifestations of patients with hypophosphatasia	Pediatric Dental Journal	22(2)	155-162	2012

大川玲奈、仲野和彦	骨系統疾患患児における歯科的問題点とその対応	Japanese Journal of Clinical Dentistry for Children	Vol.18 No.6	55-59	2013
Morii-Kashima M, Tsubamoto H, Sato C, Ushioda M, Tomita N, Miyoshi Y, Hashimoto-Tamaoki T, Tamura K, Sawai H, Shibahara H.	Morii-Kashima M, Tsubamoto H, Sato C, Ushioda M, Tomita N, Miyoshi Y, Hashimoto-Tamaoki T, Tamura K, Sawai H, Shibahara H.	Int J Clin Oncol.	2013 Dec 19. [Epub ahead of print]		2013
Nishiyama M, Sawai H, Kosugi S.	The current state of genetic counseling before and after amniocentesis for fetal karyotyping in Japan: a survey of obstetric hospital clients of a prenatal testing laboratory.	J Genet Couns.	22(6)	795-804	2013
Mochida N, Akatani-Hasegawa A, Saka K, Ogeino M, Hosoda Y, Wada R, Sawai H, Shibahara H.	Live births from isolated primary/early secondary follicles following a multistep culture without organ culture in mice. Reproduction.	Reproduction	146(1)	37-47	2013

Ⅲ. 業績別刷

 point

- 骨系統疾患には数多くの疾患があり、近年では臨床像、骨 X 線所見とならび、疾患原因遺伝子も取り入れた分類が行われるようになってきている。
- 骨系統疾患は、「低身長」を契機に診断される場合もある。
- 骨系統疾患の鑑別には骨 X 線所見が重要であるが、いくつかの疾患では血液や尿の検査で鑑別できる。

Q 骨系統疾患にはどのようなものがありますか？

A 「骨系統疾患」とは、先天的な骨、軟骨および関節の異常により、様々な機能異常をきたす疾患と定義されます。以前はおもに臨床像や骨 X 線所見によって、疾患群の分類および診断が行われていましたが、近年多くの疾患の遺伝子異常が明らかにされ、最近では原因遺伝子も取り入れた疾患分類が行われています。最新の分類では、骨系統疾患として 40 疾患群、456 種もの疾患が

記載されています¹⁾。

その中には、軟骨無形成症をはじめとする FGFR3 遺伝子異常や、骨形成不全症を含む低骨密度性骨疾患、低フォスファターゼ症、遺伝性低リン血症くる病などのミネラル代謝や、骨石灰化の異常をきたすものなど様々な疾患があり、骨系統疾患は先天性の疾患ですので小児科医が出会うことのあるものが多く含まれています²⁾。

Q 骨系統疾患では、低身長となりますか？

A 身長は、多くの場合、骨の長さ（大きさ）と形によって決まります。したがって、骨系統疾患のうち、主に下肢骨（長幹骨）の伸長不全や変形、脊椎骨の変形をきたす疾患では低身長となります。

ですから、「低身長」の診察を行う場合は

骨系統疾患の可能性も考え、身体のバランスや顔貌異常の有無などにも注意を払うとよいでしょう。

また、低身長をきたす骨系統疾患では、軟骨無形成症のように出生時から低身長を呈するものも多いですが、中には乳児期・幼児期