

平成 25 年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
分担研究報告書

カムラチ・エンゲルマン病の治療法の確立：新規遺伝子探索、モデル構築、分子標的治療薬の探索
分担研究課題：カムラチ・エンゲルマン病の疫学研究と患者の経過観察

研究分担者 蒔田 芳男 旭川医科大学医学部教育センター

研究要旨

報告者らは希少な骨系統疾患 Camurati-Engelmann disease (CED) の責任遺伝子が transforming growth factor- β 1 であることを報告した。本邦で把握されている患者は 30 名程度だが、実際の患者数は正確には把握されていない。本研究では、国内の患者数を正確に把握するための疫学調査を行った。アンケート用紙を発送した 2510 施設のうち、1384 施設からの回答があり、新規症例と思われる 13 症例を把握した。この結果、新規患者数は 30 症例程度と推測される。これまで把握されている患者と合わせて、国内には 60 名ほどの CED 罹患者がいると思われる。

また、報告者がフォローしている患者の経過観察を行った。

A．研究目的

Camurati-Engelmann disease (CED, MIM131300) は、頭蓋骨・上腕骨・大腿骨・脛骨・腓骨等の過剰な膜内骨化による骨皮質の肥厚と長管骨骨幹部の紡錘形肥大を特徴とする希少な常染色体優性遺伝性骨系統疾患である。報告者らは CED の責任遺伝子が transforming growth factor- β 1 (*TGFBI*) 遺伝子であることを 2000 年に発表した。

その後、国内外から 200 症例ほどが報告されており、国内では 30 症例ほどが把握されている。しかし、正確な患者数は不明である。

本研究では、国内医療機関を対象にしたアンケートによる疫学調査を行い、国内の新規 CED 患者の把握を行う。加えてフォローしている CED 患者の経過観察を行う

B．研究方法

第一次調査として、国内の医療機関（小児科学会認定の 522 施設と整形外科学会認定の 2009 施設、計 2531 施設）に対し、調査票を発送し、回答を得る。調査票と共に、診断の参考として CED の臨床所見、診断基準および典型例・軽症型のレントゲン所見を同封した。

また、報告者がフォローしている CED 患者（親子例と孤発例）の経過観察を行う。

C．研究結果

< 疫学調査 >

2531 施設の国内医療機関（小児科学会認定の 522 施設と整形外科学会認定の 2009 施設、ただし 2 施設は返送された）を対象に、調査票および診断の補助となる資料を送付した。1410 施設から回答があり（回答率 55.7%）、「症例あり」と回答があった施設は 14 施設で、このうち 2 施設では 2 症例の回答があり、計 16 症例の CED 患者が確認された。ただし、この中には報告者が把握している 3 症例が含まれているため、新規に把握できたのは 13 症例である。

この結果、国内の CED 患者は 28.7 つまり 30 人程度と推測される。

< 患者の経過観察 >

報告者がフォローしている CED 患者の経過観察を行った。

- ・ 母子例

母親はプレドニンを不定期に服用しているが、感音性難聴が進行している。

その男児(11歳)はプレドニンの少量療法(0.1 mg/kg/dayで10日間連続、続いて隔日投与5回を1クール)を、6歳時より開始しており、年間で5クール程使用している。この療法により改善し、水泳も可能で体育の授業にも参加できる状態に回復している。

・ 孤発例男児

筋力低下が著しく、車いすを併用している。痛みも強く活動性に制限が大きいため、プレドニンの少量療法(上記と同じ量)を開始した。十分な効果が見られており、活動性が維持されている。

D . 考察

希少骨系統疾患疾患である CED の新規国内罹患者数を推定するためにアンケートに基づく疫学調査を行った。2510施設に調査票を送付し、1410施設から回答を得ることができた(回答率は55.7%)。CEDが疑われる16症例のうち、3症例は既に把握されているおり、新規患者は13症例だった。この結果から、国内の CED 新規患者は、28.7症例、つまり30症例程度と推測される。これまでに把握されている国内の CED 患者の数は30名程度で、今回の調査と合わせて、60名程度の CED 患者が国内にいると考えられる。本研究計画を立案した際に、国内の CED 患者数は50症例程度と予測していたが、この数値と非常に近い結果となった。今後2次調査を行い画像診断、遺伝子診断を希望するか等を今夏中に明らかにしたい。

また、患者の経過観察を行った。プレドニンの少量療法が、男児(母子例、孤発例)には有効であったが、成人(母親)の感音性難聴の進行を止めることはできていない。これまでの報告通りステロイドの服用は、あくまでも骨痛などを抑える対症療法であり、CEDの治療薬の開発が待たれる。

F . 結論

アンケート方式による疫学調査を行い、国内の新規 CED 患者が約30症例程度であると推定される。また CED 患者へのプレドニンの少量療法は対症療法としては有効であることが確認された。

F . 健康危険情報

特になし。

G . 研究発表

1 . 論文発表

Miyake N, Koshimizu E, Okamoto N, Mizuno S, Ogata T, Nagai T, Kosho T, Ohashi H, Kato M, Sasaki G, Mabe H, Watanabe Y, Yoshino M, Matsuishi T, Takanashi J, Shotelersuk V, Tekin M, Ochi N, Kubota M, Ito N, Ihara K, Hara T, Tonoki H, Ohta T, Saito K, Matsuo M, Urano M, Enokizono T, Sato A, Tanaka H, Ogawa A, Fujita T, Hiraki Y, Kitanaka S, Matsubara Y, Makita T, Taguri M, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saitsu H, Yoshiura K, Matsumoto N, Niikawa N. MLL2 and KDM6A mutations in patients with Kabuki syndrome. *Am J Med Genet Part A*. 61(9): 2234-2243, 2013.

2 . 学会発表

一般演題

SNP arrays analysis 432 patients with intellectual disability and multiple congenital anomalies of unknown etiology

Uehara DT, Hayashi S, Imoto I, Makita Y, Hata A, Inazawa J.

日本人類遺伝学会第58回大会(平成25年11月21-23日 於:江陽グランドホテル)

受賞

H . 知的財産権の出願・登録状況

なし

カムラチー・エンゲルマン病 有病者数全国一次調査

記載医師ご氏名 _____

記載年月日 2014 年 月 日

カムラチー・ エンゲルマン病	1 なし	2 あり	男 _____ 例
			女 _____ 例

記入上の注意

1. 貴診療科における 2013 年 1 月 1 日～2013 年 12 月 31 日の上記疾患受診患者についてご記入下さい。
2. 全国有病者数の推計を行いますので、該当患者のない場合でも「1 なし」に をつけ、ご返送下さい。
3. 後日、各症例について第 2 次調査を行う予定ですので、ご協力下さい。
4. ご住所、貴施設名、貴診療科名について誤りがありましたら、お手数ですがご訂正をお願いします。

2014 年 月 日までに投函いただけますようお願い申し上げます。

カムラチ・エンゲルマン病の全国実数調査のお願い

臨床所見

3 主徴は、四肢の骨痛、筋力低下、易疲労感である。これらの3 主徴には、出現時期に年齢依存性が存在する。

幼児期での症状は、筋肉痛、筋力低下、歩行異常であり、骨痛を訴えることは少ない。

思春期前後から、運動後の骨痛や骨の自発痛が始まる。痛みの出現部位は、病変部である長幹骨の骨幹であることが多い。

補助診断：体型は「マルファン様」と記載されることが多い。

診断基準

X 線所見

長幹骨骨幹の骨皮質の左右対称性の骨硬化像

(* X 線所見における頭蓋底の骨硬化像の有無は問わない)

検査所見

骨シンチグラムでの長幹骨骨幹の骨皮質の左右対称性ととりこみ

判定

上記 2 項目のうち 1 項目を満たすもの

典型例での X 線写真と軽症例の X 線写真を示す。裏面に典型例での骨シンチグラフィーの所見を示す。



図1. 典型例

頭蓋底の硬化像、頭蓋骨のびまん性の肥厚、長幹骨骨幹を中心とした硬化像。



図2. 軽症例

頭蓋底の硬化性変化はほとんど見られない。右尺骨近位部大腿骨遠位部の骨硬化、下腿の骨変化

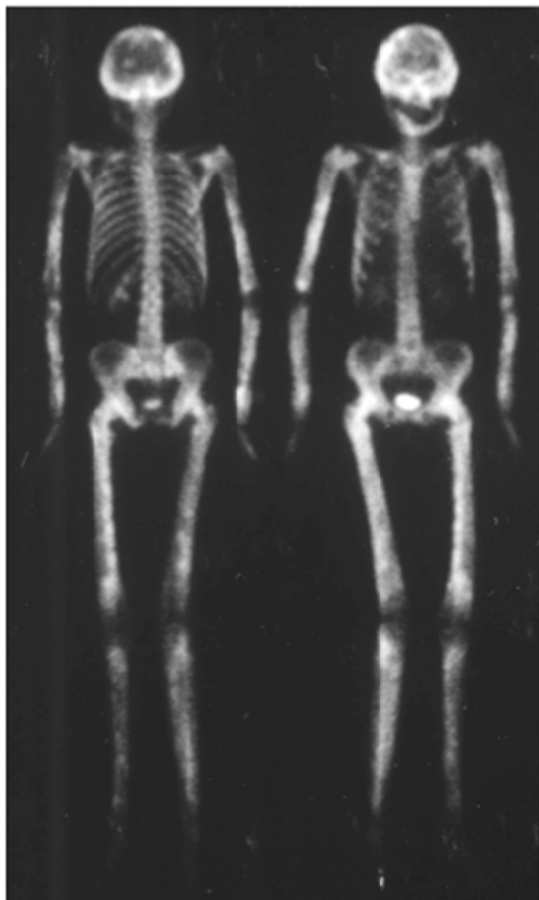


図3 典型例での ^{99m}Tc -HMDP骨シンチ
グラフィー
頭蓋底と長幹骨骨幹に左右対称的な
取り込みを認める。