

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

研究分担報告書

骨形成不全症患者の歯科的所見に関する全国調査

分担研究者 大藺恵一

所属 大阪大学大学院医学系研究科小児科学 職位 教授

研究協力者 仲野和彦

所属 大阪大学大学院歯学部研究科小児歯科学教室 職位 教授

研究協力者 大川玲奈

所属 大阪大学歯学部附属病院小児歯科 職位 助教

研究要旨

以前の班研究「重症骨系統疾患の予後改善に向けての集学的研究」で作成したホームページを維持し、診断基準等の情報を提供した。骨系統疾患の診断、治療の向上を目的として、講演、出版を行った。軟骨無形成症を含む8例のFGFR3異常症の遺伝子診断を行った。また、骨形成不全症患者の歯科的所見に対する全国における実態調査を行った。骨形成不全症の歯科的特徴である象牙質形成不全症、咬合異常が多く症例で認められた。また、ビスフォスフォネート製剤を服用している症例が多かったが、乳歯の抜歯においては特に異常が認められなかったため、ビスフォスフォネート製剤を服用していても交換期の乳歯抜歯に対しては、問題ない可能性が考えられた。

A. 研究目的

骨系統疾患、特に軟骨無形成症に対する診断と治療の向上にむけて、それらに対する啓蒙活動を行う。

骨形成不全症の患者においては、象牙質形成不全に代表される歯科的症状が認められることが多いものの、頻度が少なく重症度も様々であることから、一般的に歯科的対応が困難である。今回、全国の小児歯科専門施設及び口腔外科施設に対して骨形成不全症に関するアンケート調査を行い、骨形成不全症の歯科的所見について分析を行うことにした。

B. 研究方法

平成 24-26 年度に行った厚労省の班研究「重症骨系統疾患の予後改善に向けての集学的研究」で作成した疾患概要などを引き続き、ホームページで掲示する。軟骨無形成症、軟骨低形成症疑いの患者に対して、線維芽細胞増殖因子受容体3型(FGFR3)遺伝子の変異の有無を検討する。

全国の小児歯科関連 69 施設および口腔外科関連 465 施設を対象とし、骨形成不全症に罹患した症例の有無を問い合わせ、症例の内容について情報提供を依頼した。

具体的な項目としては、来院のきっかけ、医科からの紹介の有無、性別、初診時年齢及び最終来院年齢、Sillence の分類、視診とエックス線所見をもとにした乳歯と永久歯における象牙質形成不全症の有無、歯列咬合状態、ビスフォスフォネート製剤服用の有無、歯科処置内容について尋ねた。調査を行った施設のうち、小児歯科関連 42 施設および口腔外科関連 180 施設から回答があり、それらの分析を行った。

(倫理面への配慮)

遺伝子検査に関しては、大阪大学大学院医学系研究科倫理委員会の承認後、informed consent を得て行った。歯科的研究は大阪大学大学院歯学研究科倫理委員会の承認を得てから開始した。

C. 研究結果

「重症骨系統疾患の予後改善に向けての集学的研究」で作成した疾患概要などを引き続き、ホームページで掲示した (<http://www.bone.med.osaka-u.ac.jp/skeleton/>)。

FGFR3 遺伝子の解析を行った。軟骨無形成症例 2 例中 2 例、タナトフォリック骨異形成症 1 例中 1 例、軟骨低形成症 5 例中 3 例に変異を認めた。

回答のあった小児歯科関連 42 施設のうち、骨形成不全症の症例に遭遇していたのは 14 施設であり、遭遇したことがないのが 28 施設であった。一方で、口腔外科関連 180 施設では、骨形成不全症の症例に遭遇していたのは 25 施設であり、遭遇したことがないのが 155 施設であった。小児歯科関連施設および口腔外科関連施

設あわせて 82 症例 (男性 43 名、女性 37 名、無回答 2 名) の情報提供があり、そのうち医科からの紹介があったのは、48 症例であった。

来院のきっかけは、全顎的な精査・予防処置が 26 症例と最も多く、う蝕治療が 19 症例、矯正治療・咬合問題が 13 症例、抜歯依頼が 7 症例、象牙質形成不全が 5 症例、外傷が 4 症例と続き、13 症例がその他・不明であった。

Sillence の分類については、I 型が 22 症例、II 型が 4 症例、III 型が 11 症例、IV 型が 10 症例、V 型が 1 症例であり、不明または無回答が 34 症例であった。このうち、I 型では 11 症例、II 型では 3 症例、III 型が 8 症例、IV 型では 10 症例、V 型では 1 症例、不明または無回答では 9 症例において象牙質形成不全を認めた。

乳歯における象牙質形成不全に関しては、視診で認められたのが 33 症例であり、その中でエックス線所見でも認められた症例は 27 症例であった。一方、永久歯の象牙質形成不全症は視診で認められた症例が 30 症例であり、その中でエックス線所見が認められたのは 27 症例、未萌出などの理由により視診では未確認だがエックス線所見で認められたのが 3 症例であった。歯列咬合の異常としては、反対咬合・下顎前突が最も多く 19 症例であり、次いで開咬が 12 症例、叢生が 7 症例であった。

歯科治療としては、抜歯が 30 症例 (永久歯 5 症例、乳歯 25 症例) と最も多く、う蝕治療が 16 症例 (レジン充填 9 症例・小窩裂孔填塞処置 5 症例・歯髄処置 2 症例)、補綴処置が 9 症例 (乳歯冠 6 症例・

義歯 2 症例・鑄造冠 1 症例)、歯周治療が 7 症例、矯正治療が 5 症例(咬合誘導 2 症例・外科矯正 3 症例)、外科処置が 3 症例と続いた。

ビスフォスフォネート製剤は 50 症例で服用されており、そのうち 18 症例で乳歯抜歯の経験があったが、全ての症例において抜歯時に異常は認められなかった。

D. 考察

軟骨無形成症治療の候補薬としてスタチンが報告される等、新規情報があり、軟骨無形成症の診断、診療に関する知識を広めていく必要がある。軟骨低形成症は、遺伝子変異が見つかる率が低く、診断基準の見直しが必要である。

歯科の調査から、骨形成不全症の歯科的特徴である象牙質形成不全症が多くの症例において認められた。ビスフォスフォネート製剤を服用している症例が多かったが、乳歯の抜歯においては特に異常が認められなかったため、ビスフォスフォネート製剤を服用していても交換期の乳歯抜歯に対しては、問題ない可能性が考えられる。また、咬合異常が多くの症例で認められたため、それぞれを追跡調査していく必要性が考えられた。

E. 結論

骨形成不全症の歯科的症状、重症度は個々の症例で様々であることから、低年齢時からの医科と連携した歯科的管理が重要である。今後さらに症例を蓄積し、骨形成不全症の実態を明らかにするとともに、よりよい臨床的アプローチについて考えていきたい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

(1) Miura K, Kim OH, Lee HR, Namba N, Michigami T, Yoo WJ, Choi H, 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:156-163, 2014

(2) Kitaoka T, Miyoshi Y, Namba N, Miura K, Kubota T, Ohata Y, Fujiwara M, Takagi M, Hasegawa T, Jüppner H, Ozono K. Two Japanese familial cases of Caffey disease with and without the common COL1A1 mutation and normal bone density, and review of the literature. *Eur J Pediatr*, 173(6):799-804, 2014 Jun

(3) Kuroyanagi Y, Kawasaki H, Noda Y, Ohmachi T, Sekiya S, Yoshimura K, Ohe C, Michigami T, Ozono K, Kaneko K. A fatal case of infantile malignant osteopetrosis complicated by pulmonary arterial hypertension after hematopoietic stem cell transplantation. *Tohoku J Exp Med*. 2014;234(4):309-12.

(4) 大藪恵一 軟骨無形成症 小児科診療, 77 増刊号 : 613-615, 2014.

(5) 大藪恵一 骨格徴候を伴う, 過成長症候群 成長代謝 Review, 5, No.1, 2014.

2. 学会発表

(1) 佐賀佳奈衣、大川玲奈、野村良太、仲野和彦 骨形成不全症患者に認められた象牙質形成不全症を呈した歯の予後に関する分析 第 52 回日本小児歯科学会大会、2014.5.17、東京

(2) Okawa R, Saga K, Nakano K. Dentinogenesis imperfecta in patients with osteogenesis imperfecta. 92nd International Association of Dental Research Meeting, 2014.6.27, Cape Town, South Africa.

(3) Okawa R, Saga K, Nakano K. Three cases of hypophosphatasia diagnosed from dental examination findings. The 9th Biennial Conference of the Pediatric Dentistry Association of Asia, 2014.8.24, Singapore.

(4) Okawa R, Saga K, Nakano K. Prevalence of dentinogenesis imperfecta in Japanese classified by osteogenesis imperfecta subtypes. The 9th International Dental Collaboration of the Mekong River Region Congress, 2014.12.4, Bali, Indonesia.

(5) Saga K, Okawa R, Nakano K. Importance of radiography for identification of dentinogenesis imperfecta in patient with osteogenesis imperfecta. The 9th International Dental Collaboration of the Mekong River Region Congress, 2014.12.4, Bali, Indonesia.

講演】

1) 大藪恵一：軟骨無形成症治療の現在と未来, nordiscience Ach worlshop プログラム, 札幌, 14. 10. 4, 岡山, 14. 10. 18.

【学会】

1) Ueyama K, Namba N, Kitaoka T, Yamamoto K, Fujiwara M, Ohata Y, Miura K, Kubota T, Ozono K : Endocrinological Evaluation in a Patient With Acrodysostosis. Pediatric Academic Societies and Asian Society For Pediatric Research JOINT MEETING ,

Vancouver, 14. 05. 03-06.

2) Kubota K, Miura K, Wang W, Yamamoto K, Fujiwara M, Ohata Y, Tachibana M, Kitaoka T, Miyoshi Y, Namba N, Ozono K : Serum Levels of Amino-terminal Propeptide of C-type Natriuretic Peptide may Predict Growth Response to Growth Hormone Treatment in Patients with Achondroplasia /Hypochondroplasia. ASBMR2014, Houston, 14. 9. 12-15.

3) Kubota T, Miura K, Wang W, Namba N, Kitaoka T, Ohata Y, Fujiwara M, Yamamoto K, Tachibana M, Miyoshi Y, Ozono K : Serum NT-proCNP levels in patients with achondroplasia/hypoplasia may predict response to therapy with growth hormone. 2nd Joint Meeting of the International Bone and Mineral Society and The Japanese Society for Bone and Mineral Research, 神戸, 13. 05. 28-06. 01.

4) 山本景子, 北岡太一, 藤原 誠, 大幡泰久, 三浦弘司, 窪田拓生, 難波範行, 大藪恵一：未熟児で出生し、高血圧を合併した軟骨無形成症の1例, 第47回日本小児内分泌学会学術集会, 東京, 13. 10. 10-12.

H. 知的財産権の出願・登録状況
(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

骨系統疾患 発症疫学コホート研究

研究分担者

高橋雄一郎(長良医療センター 産科医長)

山田崇弘(北海道大学大学院 特任講師)

堤 誠司(山形大学産婦人科 講師)

室月淳(東北大学大学院 教授)

澤井英明(兵庫医科大学産婦人科 教授)

佐世正勝(山口県立総合医療センター センター長)

骨系統疾患は国際分類では 456 種類も存在し、近年では新生児期の新しい治療方法の臨床応用への道が開発されつつある。しかし多くの疾患では、難治性で予後不良な経過をたどる事が多いのは事実である。診断および治療戦略を開発していくにあたっては、その発症疫学の正確な情報は不可欠である。しかし本邦におけるコホート研究はなく、流産症例に至ってはまったく把握されていない。しかし流産も含めた正確な前方視コホート研究は、日本全体で行うことは規模が大きすぎて、事実上不可能である。そのため、骨系統疾患の診断経験の多い地域を選択し、部分的な発症疫学研究を行う事で、より精度の高い情報が得られる可能性が考えられる。その発症疫学から日本全体での発症率を推計できれば、今後の治療戦略の一助となる。

本研究計画は各県内の医療機関で胎児の骨系統疾患が疑われる妊娠症例があった場合には、妊婦の同意を得て診断支援の一環として、その超音波検査や胎児 CT、出生後の X 線画像等を各拠点施設にて解析し、診断を行った症例を登録して、疾患頻度を調査することである。妊婦の協力が得られた場合には、各県の拠点施設で診断を確定し、確定しない場合は骨系統疾患診断チームにて検討して診断し、これを症例登録して発症頻度などを調査する。また本研究は疫学研究に関する倫理指針と臨床研究に関する倫理指針を遵守して実施される。

A. 研究目的

疾患頻度を明らかにするため、特定地域を対象としたコホート調査（同期間）を行う。

骨系統疾患は約 460 もの診断が存在すると言われている。近年では新生児期の新しい治療方法の臨床応用への道が開発されるなど、疾患によっては有効な戦略がたてられる可能性がでてきている。しかし未だほとんどの多くの疾患では、難治性で予後不良な経過をたどる事が多い。診断および治療戦略を開発していくにあたっては、その発症疫学の正確な情報は不可欠である。しかし本邦におけるコホート研究はなく、流産症例がどれほど存在しているのかすら不明な状況である。

流産も含めた正確な前方視コホート研究は、これだけの医療機関が存在する現状では日本全体で行うことは事実上不可能である。そのため、骨系統疾患の診断経験の多い地域を選択し、部分的な発症疫学研究を行う事で、より精度の高い情報が得られる可能性が考えられる。その発症疫学から日本全体での発症率を推計できれば、今後の治療戦略の一助となる。

B. 研究方法

1 道 5 県における population based の前方視的コホート疫学研究である。対象施設 ; 北海道 山形県、宮城県、岐阜県、兵庫県、山口県、で出産、流産を取り扱う全産婦人科施設 注) この地域で合計約 148502 出生(平成 24 年、人口動態調査) / 1037231(全国)。約 14.3%の出生割合地域で

のコホートとなる。

各県 100%の施設参加を前提とする注 ; 参加できない施設がある場合には、全体からその施設の同期間の分娩数を差し引いて分母を調整して計算する

患者対象

成人妊婦のうち以下の(1)、(2)に該当する患者で、出生を各指定地域でおこなった症例とする。

(1) 各県で妊娠中絶した症例において、胎児骨系統疾患が疑われる場合

(2) 各県での妊娠 22 週以降の出生児において骨系統疾患が疑われる場合

期間

2015 年 3 月 1 日から 2018 年 12 月 31 日までの 3 年間。ただし、2015 年 3 月からの 2 年間は症例登録期間とし、2017 年 3 月からの 1 年間はデータ解析,論文作成などの研究期間とする。

情報収集

収集するものは生後の児のレントゲンもしくは CT 画像で通常の臨床で用いているものとし、本研究の為に新たに撮像することとはしない。流産の場合には同意を得て撮像した症例とする。(生後の確定が得られなかった場合には胎児情報をもって判断する。)

周産期情報、画像情報はデジタル化したものを匿名で回収し、第三者機関(仮称;骨系統疾患 診断チーム;下記)において診断が確定した場合に発症と認定する。

分娩が発生した時点で、所定の用紙に無記名で情報を記載していただく。

(連結可能匿名化)

事務局；(各県にそれぞれ事務局を設置) 岐阜県の場合は「岐阜県胎児骨系統疾患 発症疫学研究 事務局」宛 長良医療センター産科；Fax 058 (295) 0077

情報解析 一年間の登録期間の後、班会議研究者において解析を行う。

Primary endpoint) 骨系統疾患の流産も含めた発症疫学を計算
Secondary endpoints) 疾患別の大まかな発症疫学を検討 生後の画像診断による確定診断部門(仮称；骨系統疾患 診断チーム)

<診断部門>西村玄(都立小児総合医療センター)、宮寄 治(国立成育医療研究センター) 澤井英明(兵庫医科大学) 室月淳(宮城こども病院)

<症例提示>山田崇弘(北海道大学)、佐藤秀平(青森労災病院)、堤誠司(山形大学)、室月淳(宮城こども病院)、高橋雄一郎(長良医療センター)、澤井英明(兵庫医科大学)、佐世正勝(山口県総合医療センター)

倫理指針の遵守

前方視コホート研究に関しては平成 14 年度 文部省、厚生省の「疫学研究に関する倫理指針」を遵守して本研究プロトコールを作成した。

インフォームド・コンセントのための手続

患者研究説明を用いて、患者情報の fax 前にて、文書にて同意をえる。

研究に参加することにより期待される利益及び起こりうる危険並びに必然的に伴う不快な状態 の明記済み。

各産婦人科施設への研究説明書

本研究書および「研究協力していただく医療機関の主治医の先生へ」を用いて事前に各施設に研究説明を行い研究参加の意思の確認を行う。

倫理委員会

岐阜県では事務局を設置する長良医療センターにおいて倫理委員会の承認を得る。各県の研究分担者の施設においても同様。

個人情報保護の方法

情報を収集する事務局においては、データ解析を行わず班会議分担研究者以外はデータベースを使用しない。

研究機関の名称 および 研究者等の氏名
岐阜県

岐阜大学医学部産科婦人科
森重健一郎 (教授)

国立病院機構長良医療センター 産科医長
高橋 雄一郎 (事務局)

<全体診断部門>

西村玄(都立小児総合医療センター 診療放射線科部長)

宮寄 治(国立成育医療研究センター放射線科医長)

山田崇弘(北海道大学大学院 特任講師)
佐藤秀平(青森労災病院)

堤誠司（山形大学産婦人科 講師）

室月淳（東北大学大学院 教授）

高橋雄一郎（長良医療センター 産科医長）

澤井英明（兵庫医科大学産婦人科 准教授）

佐世正勝（山口県立総合医療センター センター長）

C. 結果

D. 考察

E. 結論

平成 27 年度に継続しているので、現段階ではこれらは記載せず。

タナトフォリック骨異形成症の発育調査

研究代表者 澤井英明 兵庫医科大学 教授
研究協力者 潮田まり子 兵庫医科大学 大学院生

研究要旨

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。タナトフォリック骨異形成症は胎児期より重度の四肢短縮を示す重症の先天性骨系統疾患である。その多くは出生直後より呼吸不全をみとめ周産期致死性の疾患とされている。しかしながら近年、出生直後からの呼吸管理により長期生存が可能である症例がしばしば報告されている。当研究班の2010年の全国調査（1次調査）では、出生した51名のうち1年以上の生存例は16名にのぼっている。長期生存例はしばしば報告されているが、長期生存児の状況を集約した情報は無い。今回、生後1年以上生存している児の調査を行い、病歴や生活歴などを主治医および患者家族から得て、それらの情報をまとめて報告する事を目的に二次調査を開始した。医療の進歩に伴い、長期生存例が多く見られるようになってきている。呼吸器管理は必須であった。気管切開の多くは生後1年未満に行われていた。半数は在宅管理が可能であった。変異遺伝子はArg248Cysが最も多かった。精神発達は症例により差はあるものの、3か月程度から1～1歳6ヶ月程度までの発達で、全例に精神発達遅滞を認めた。運動発達は定額はみとめなかった。ほとんどの症例で四肢と頭部がわずかに動く程度であった。発達の良好なものは体幹を使った運動が可能であった。言語発達は呼吸器管理が行われており評価不能であったが、嫌な時や誰かを呼ぶときは発語している様子は見られた。加齢とともに皮膚病変の増加を認めた。しかしながら、呼吸器管理は必須であり、全例において運動精神発達遅滞を認めた。

A. 研究目的

タナトフォリック骨異形成症は胎児期より重度の四肢短縮を示す重症の先天性骨系統疾患である。その多くは出生直後より呼吸不全をみとめ周産期致死性の疾患とされている。しかし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、タナトフォリック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ないことが明らかとなった。出生直後からの呼吸管理により長期生存が可能である症例がしばしば報告されている。当研究班の2010年の全国調査(1次調査)では、出生した51名のうち1年以上の生存例は16名にのぼっている。長期生存例はしばしば報告されているが、長期生存児の状況を集約した情報はない。今回、生後1年以上生存している児の調査を行い、病歴や生活歴などを主治医および患者家族から得て、それらの情報をまとめて報告する事を目的に二次調査を行うこととした。

B. 研究方法

1年以上生存している長期生存例の調査を実施した。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。本調査は施設内倫理委員会の承認を得て2012年から2014年の間に研究班のHPの掲載や全国の小児科研修施設137施設への調査協力依頼を行い、主治医および患者家族から同意を得られたものを調査対象とした。

現在までに16症例の登録を行い、患者本人や主治医、患者家族等と面会により情報を得た。主に出生時の経過、呼吸器管理法、

精神発達、運動発達などについて調査を行った。

(倫理面への配慮)

タナトフォリック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。

C. 研究結果

次ページに記載

D. 考察

タナトフォリック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。呼吸器管理は必須であった。気管切開の多くは生後1年未満に行われていた。半数は在宅管理が可能であった。変異遺伝子はArg248Cysが最も多かった。精神発達は症例により差はあるものの、3か月程度から1~1歳6ヶ月程度までの発達で、全例に精神発達遅滞を認めた。運動発達は定額はみとめなかった。ほとんどの症例で四肢と頭部がわずかに動く程度であった。発達の良好なものは体幹を使った運動が可能であった。言語発達は呼吸器管理が行われており評価不能であったが、嫌な時や誰かを呼ぶときは発語している様子は見られた。加齢とともに皮膚病変の増加を認めた。

E. 結論

医療の進歩に伴い、長期生存例が多

く見られるようになってきている。しかしながら、呼吸器管理は必須であり、全例において運動精神発達遅滞を認めた。

患者背景

症例	性別	管理場所	調査時年齢	症例	性別	管理場所	調査時年齢
1	男	入院	22歳4か月	9	男	在宅	5歳0か月
2	女	在宅	7歳7か月	10	女	在宅	10歳0か月
3	男	在宅	8歳7か月	11	女	入院	6歳4か月
4	男	入院	2歳0か月	12	女	入院	5歳7か月
5	男	在宅	1歳5か月	13	男	入院	13歳11か月
6	男	在宅	3歳2か月	14	男	在宅	6歳8か月
7	女	入院	3歳3か月	15	女	在宅	9歳5か月
8	男	入院	3歳2か月	16	女	入院	27歳10か月

男:女=9:7

家族背景および遺伝検査

症例	父年齢	母年齢	家系歴	変異遺伝子
1	31	29	なし	Arg248Cys
2	35	34	なし	未実施
3	34	31	なし	未実施
4	37	37	なし	Arg248Cys
5	不明	不明	なし	Arg248Cys
6	30	29	なし	未実施
7	29	28	なし	未実施
8	38	37	なし	Tyr373Cys
9	35	31	なし	未実施
10	40	38	なし	Arg248Cys
11	35	35	なし	Tyr373Cys
12	36	35	なし	Arg248Cys
13	31	32	なし	あり(詳細不明)
14			なし	
15	49	36	なし	Arg248Cys
16	30	30	なし	Arg248Cys

置換部位	Kitah.の報告(1938)	Xue.の報告(2014)
TD1		
Arg248Cys	57	115
Ser249Cys	9	11
Gly370Cys	1	4
Tyr373Cys	21	41
Lys650Met	2	2
Stop codon mutation	7	14
TD2		
Lys650Glu	23	31
Total	120	218

出生時情報

症例	出生時週数	AS	分娩方法	出生体重(kg)	出生身長(cm)	小児科医の立会
1	36週5日	4/6	帝王切開	あり(US)	あり	あり
2	40週3日	4/6	経陰分娩	あり	あり	あり
3	35週2日	1/2	帝王切開(胎児適応)	あり(US)	あり	あり
4	37週5日	6/8	帝王切開(胎児適応)	あり(CT)	あり	あり
5	38週2日	2/6	経陰分娩	なし	あり	なし
6	38週0日	8/9	経陰分娩	あり(US,CT)	あり	あり
7	39週0日	4/6	帝王切開(骨盤位)	あり(US)	あり	あり
8	33週5日	3/8	帝王切開(早産)	あり(3DCT)	あり	あり
9	37週3日	6/9	帝王切開	あり(US)	あり	あり
10	38週1日	5/5	帝王切開(分娩停止)	あり(羊水遺伝子)	あり	あり
11	36週4日	8/8	経陰分娩	あり(US)	あり	あり
12	37週2日	8/9	帝王切開(胎児適応)	あり(US,CT)	あり	あり
13	36週3日	4/6	帝王切開(CPD)	あり(US)	あり	あり
14	30週1日	5/6	経陰分娩(母体適応)	あり	あり	あり
15	39週3日	3/5	帝王切開(胎児心拍異常)	あり(MRI)	あり	あり
16	36週3日	6/8	経陰分娩	あり(US)	あり	あり

出生直後の対応

・積極的に管理 14例

⇒ 出生前診断が行われており、可能な限りの医療介入を希望。

・対症療法のみ 1例

⇒ 看取り予定で除痰投与のみであったが、24時間経過後も自発呼吸があり生存したため、その後積極的な医療介入となる。

・小児科医不在 1例

⇒ 出生前診断が行われていなかったため、個人産院で分娩となる。分娩後酸素投与にて新生児科搬送となる。

出生時の体格

症例	在胎週数	体重(g)	身長(cm)	頭圍(cm)	胸圍(cm)
1	36週5日	2798 (+0.45SD)	不明	不明	不明
2	40週3日	2978	38 (-5.95SD)	38 (+3.65SD)	不明
3	35週2日	2783 (+1.65SD)	35 (-3.55SD)	32.3 (+0.55SD)	27.9
4	37週5日	2800	39 (-3.65SD)	37.5 (+3.65SD)	28.5
5	38週2日	2528	37 (-4.65SD)	37 (+3.05SD)	26
6	38週0日	2362 (-1.75SD)	40 (-3.45SD)	36 (+2.35SD)	26
7	39週0日	2606 (-0.85SD)	32 (-6.85SD)	38.2 (+3.95SD)	27(day2)
8	33週5日	1720	35 (-3.25SD)	32 (+0.95SD)	不明
9	37週3日	2744	34 (-4.75SD)	38.2 (+4.15SD)	不明
10	38週1日	3686 (+2.85SD)	41.4 (-3.05SD)	37.8 (+3.75SD)	不明
11	36週4日	2538	40 (-2.65SD)	35 (+1.95SD)	不明
12	37週2日	2754 (+0.25SD)	38 (-3.75SD)	36.8 (+3.15SD)	26.8
13	36週3日	2464	36 (-3.65SD)	37.5 (+3.85SD)	27.5
14	30週1日	不明	不明	不明	不明
15	39週3日	3026 (+0.35SD)	37 (-5.65SD)	不明	29
16	36週3日	2904 (+1.15SD)	39 (-2.85SD)	35 (+1.65SD)	30.2

頭圍
平均+2.85D
身長
平均-4.15D

※後列は日齢2の数値
※標準偏差は「在胎期間別出生時体格標準値2011年」より算出

呼吸器管理

本疾患は呼吸器管理からの離脱は困難であり、早期から気管切開を導入している症例が多くみられる。

全人工呼吸器管理

気管切開実施例

12例

気管切開非実施例

4例

・気管插頭動脈瘻のリスクが高い
・手術の際の体位確保が困難
・特に頸部が短く大きく術野の確保が困難

症例	気管切開施行時期
1	30日
2	51日
3	131日
4	97日
5	28日
6	187日
9	3歳
10	105日
12	425日
13	3歳
14	あり
15	61日

生後1年未満が9例
在宅呼吸器管理 8例

栄養管理

栄養方法	N
経管栄養	11
経管栄養+経口摂取	2
経口摂取	3

経鼻チューブ 10例
胃ろう造設 1例

必要な栄養素・水分を両方の摂取形態で補いながら行っている。
症例A:メインは経管栄養
離乳食は嫌がるが、おやつ(赤ちゃんせんべい)は自分の手で把持して食べる。
症例B:調子の良いときは離乳食で8割摂取する。

症例2:通常小児食
症例4:離乳食
症例15:ミキサー食

精神運動発達

発達評価方法

客観的な評価: 発達評価スケールでの回答は気管切開が行われ発語がないなどの理由より評価困難であり、調査回答を得られなかった。

運動、社会性、言語それぞれに対して、可能な限りの聞き取り調査を行ったので、個々の症例について紹介する。

精神発達	症例	調査時年齢	精神発達状況	おおよその発達年齢
1	22歳4か月	寝たきり(重度脳障害)		評価できず
2	7歳7か月	笑う 簡単な指示やルールを理解する 音楽に合わせてタンバリンをならす 空服時などは「あーあー」と声に出し伝える 人の区別をする		1歳以上
3	8歳7か月	あやすと笑う、顔をしかめる 人の区別はしている印象		6ヶ月
4	2歳0か月	笑う 自分の気持ちやジェスチャーで伝える 人見知りあり		
5	1歳5か月	追視、音のする方向を見る 笑う、泣く、顔をしかめる 人見知りをする 人を呼ぶときに手をならす		1歳
6	3歳2か月	あやすと笑う、顔をしかめる 人を呼ぶジェスチャーをする 兄弟がそばで睡っていると、自分も体を動かし踊る 眠たくなると顔にガーゼをのせる癖がある		1歳
7	3歳3か月	寝たきり 生後3ヶ月で重度脳障害を起すまではあやすと笑う、追視あり		評価できず
8	3歳2か月	あやすと笑う、泣く、顔をしかめる、追視		3ヶ月

精神発達	症例	調査時年齢	精神発達状況	おおよその発達年齢
9	5歳0か月	あやすと笑う、泣く、顔をしかめる、追視 音のする方向を見る 人の区別はなし		3ヶ月
10	10歳0か月	笑う、泣く、顔をしかめる 絵本の絵を目で追う 呼びかけるとテーブルの方を見る 歯ブラシを見せると口を開ける		1歳以上
11	6歳4か月	笑う、泣く、顔をしかめる、追視 音に対する反応あり		1歳
12	5歳7か月	笑う、泣く、顔をしかめる、追視、音に対する反応 わざと呼吸器チューブをはずし人を呼ぶ		6ヶ月~1歳
13	13歳11か月	看護師がいないと声を出して呼ぶ 口を開けていたら、口を開ける いやな時は舌を出す 知らない人が来ると反応が低下する(人見知り?)		1歳以上
14	6歳8か月	追視なし、音に対する反応なし(視覚、聴力が低い?) 体を動かすと、目を向けて反応する		評価できず
15	9歳5か月	手首に鉄の釘もやつけると、ふって遊ぶ 自分の名前を呼ばれると、その方向を向く ジュースを見せると口を開ける		1歳以上
16	27歳10か月	笑う、泣く、顔をしかめる、追視なし		3ヶ月

精神発達

・全例呼吸器管理を行っており、運動能力も低いいため、発達評価は困難であった。

・精神発達は寝たきり、3ヶ月程度~1歳以上とばらつきがあった。

・脳障害がなければ、あやすと笑う・泣く・顔をしかめる・追視と3ヶ月程度の発達は認める。

・精神発達が1歳以上と比較的発達の良いものは栄養管理も経口摂取ができてきているものが多い。

運動発達	症例	調査時年齢	運動発達
1	22歳4か月	寝たきり	
2	7歳7か月	3歳ころから活発になる。 手足をよく動かし、背中ですりばいいて移動する。	
3	8歳7か月	四肢をわずかに動かす。	
4	2歳0か月	介助をすとお菓子を手全体でつかみ、口元にもっていく。 手足を動かす。	
5	1歳5か月	四肢の動きあり。手ではらいのける。	
6	3歳2か月	四肢の動きあり。そばにあるガーゼを顔にかける。 寝返りあり。 姉が踊る姿を見て、同じ様に体を左右に動かす。 足を挙げた状態で保持することができる。	
7	3歳3か月	寝たきり	
8	3歳2か月	四肢の動きは認めず。 頭をわずかに左右に動かすのみ。	
9	5歳0ヶ月	四肢をわずかに動かす。 頭を左右に動かす。	

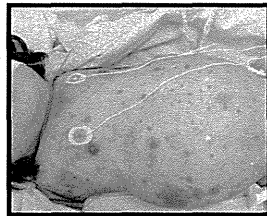
症例	調査時年齢	運動発達
10	10歳0か月	四肢の動きはほとんど認めず。
11	6歳4か月	上肢の動きあり。下肢は動きなし。 手は頬まであがり、頬をかくこともある。
12	5歳7か月	右上肢は耳まで動く。 左上肢・下肢はわずかに動く程度。 物を顔の上ののせるとはらいのける。
13	13歳11か月	四肢がわずかに動く程度。
14	6歳8か月	四肢がわずかに動く程度。
15	9歳5か月	手を口元にもっていき、指しゃぶりをする。 手首につけたおもちゃを振る。 側臥位の位置まで動かす事ができる。
16	27歳10か月	四肢、体幹の動きは認めず。

運動発達

- 運動発達には症例によって差が見られた。
- 多くの症例が、わずかに四肢を動かす事は可能である。
- 運動発達の良い症例では、体幹を使って体を移動させたり、側臥位や寝返りをうてる症例があった。
- せんべいを指で挟むという対立運動ができる症例があった。

皮膚病変

- 黒色表皮腫 acanthosis nigricans
加齢とともに皮膚の褐色化を認める。
特に額・頸部・腋窩に著明に認める。
- 脂漏性角化症 seborrheic keratosis

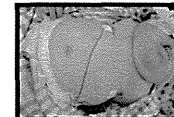


皮膚病変の経時的変化

※症例が違うので、一概には言えませんが...



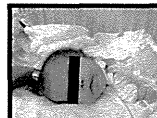
3歳2ヶ月



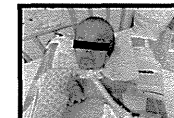
3歳3ヶ月



5歳0ヶ月



7歳7ヶ月



8歳7ヶ月



22歳4ヶ月

その他

- 便秘症
- 体温調節障害
- 水頭症
- 大後頭孔狭窄
- 痙攣
- てんかん(脳波異常)
- 膀胱機能障害
- 嚥下障害
- 歯芽発育あり

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

無し

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

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
Yamashita A, Morioka M, Kishi H, Kimura T, Yahara Y, Okada M, Fujita K, Sawai H, Ikegawa S, Tsumaki N.	Statin treatment rescues FGFR3 skeletal dysplasia phenotypes.	Nature.	513(7 519):	507-11.	2014
Miyazaki O, Sawai H, Murotsuki J, Nishimura G, Horiuchi T.	Nationwide radiation dose survey of computed tomography for fetal skeletal dysplasias.	Pediatr Radiol.	44(8):	971-9.	2014
Okada M, Ikegawa S, Morioka M, Yamashita A, Saito A, Sawai H, Murotsuki J, Ohashi H, Okamoto T, Nishimura G, Imaizumi K, Tsumaki N.	Modeling type II collagenopathy skeletal dysplasia by directed conversion and induced pluripotent stem cells.	Hum Mol Genet. 2015	24(2):	299-313.	2014
高田雅代, 渡邊淳, 澤井英明, 丸山秀彦, 塚原紗耶, 渋川昇平, 片山典子, 立石洋子, 熊澤一真, 中西美恵, 多田克彦, 森茂弘, 森田啓督, 山邊陽子, 中村信, 影山操.	出生前に超音波検査により疑われ, 出生後の遺伝子解析で確定診断した周産期型低フォスファターゼ症の1例.	日本周産期・新生児医学会雑誌	50:	362 - 367.	2014

Kaga A, Murotsuki J, Kamimura M, Kimura M, Saito-Hakoda A, Kanno J, Hoshi K, Kure S, Fujiwara I.	Association of achondroplasia with Down syndrome: difficulty in prenatal diagnosis by sonographic and 3-D helical computed tomographic analyses.	Congenit Anom (Kyoto)	epub	epub	2014
Imai R, Miyazaki O, Horiuchi T, Kurosawa H, Nosaka S.	Local diagnostic reference level (DRL) based on size-specific dose estimates (SSDE): Assessment of pediatric abdominal/pelvic computed tomography (CT) at a Japanese national children's hospital	Pediatr Radiol	Epub	Epub	2014
Nagata E, Kano H, Kato F, Yamaguchi R, Nakashima S, Takayama S, Kosaki R, Tonoki H, Mizuno S, Watanabe S, Yoshiura K, Kosho T, Hasegawa T, Kimizuka M, Suzuki A, Shimizu K, Ohashi H, Haga N, Numabe H, Horii E, Nagai T, Yoshihashi H, Nishimura G, Toda T, Takada S, Yokoyama S, Asahara H, Sano S, Fukami M, Ikegawa S, Ogata T	Japanese founder duplications/triplications involving BHLHA9 are associated with split-hand/foot malformation with or without long bone deficiency and Gollop-Wolfgang complex.,	Orphanet J Rare Dis	9	125	2014
Mishima K, Kitoh H, Haga N, Nakashima Y, Kamizono J, Katagiri T, Susami T, Matsushita M, Ishiguro N:	Radiographic characteristics of the hand and cervical spine in fibrodysplasia ossificans progressiva.	Intractable Rare Dis Res	3	46-51	2014,

Matsushita M, Hasegawa S, Kitoh H, Mori K, Ohkawara B, Yasoda A, Masuda A, Ishiguro N, Ohno K.	Meclozine promotes longitudinal skeletal growth in transgenic mice with achondroplasia carrying a gain-of-function mutation in the FGFR3 gene.	Endocrinology	Epub	Epub	2014
Olney RC, Prickett TCR, Espiner EA, Mackenzie WG, Duker A, Ditro C, Zabel B, Hasegawa T, Kitoh H, Aylsworth AS, Bober MB.	C-type natriuretic peptide (CNP) plasma levels are elevated in subjects with achondroplasia, hypochondroplasia, and thanatophoric dysplasia.	J Clin Endocrinol Metab	Epub	Epub	2014
Matsushita M, Kitoh H, Subasioglu A, Colak FK, Dundar M, Mishima K, Nishida Y, Ishiguro N.	A glutamine repeat variant of the RUNX2 gene causes cleidocranial dysplasia.	Mol Syndromol	in press	in press	
Kitoh H, Kaneko H, Mishima K, Matsushita M, Kadono I, Nishida Y, Ishiguro N.	Early and late fracture following extensive limb lengthening in achondroplasia and hypochondroplasia	Bone Joint J	96-B:	1269-1273	2014
Hoover-Fong J, Sobreira N, Jurgens J, Modaff P, Blout C, Moser A, Kim OH, Cho TJ, Cho SY, Kim SJ, Jin DK, Kitoh H, Park WY, Ling H, Hetrick KN, Doheny KF, Valle D, Pauli RM.	Mutations in PCYT1A, encoding a key regulator of phosphatidylcholine metabolism, cause spondylometaphyseal dysplasia with cone-rod dystrophy	Am J Hum Genet	94	105-112	2014
Matsushita M, Kitoh H, Kaneko H, Mishima K, Itoh Y, Tokita Y, Ishiguro N.	A novel in-frame deletion of the RUNX2 gene causes a classic form of cleidocranial dysplasia	J Bone Miner Metab	32	96-99	2014

Matsushita M, Kitoh H, Michigami T, Tachikawa K, Kaneko H, Mishima K, Ishiguro N.	Benign prenatal hypophosphatasia: a treatable disease not to be missed.	Ped Radiol	44	340-343	2014
Watanabe A*, Satoh S, Fujita A, Naing BT, Orimo H, Shimada T.	Perinatal hypophosphatasia caused by uniparental isodisomy.	Bone.	60	93-97	2014
Miyagawa K, Yamazaki M, Kawai M, Nishino J, Koshimizu T, Ohata Y, Tachikawa K, Mikuni-Takagaki Y, Kogo M, Ozono K, Michigami T.	Dysregulated gene expression in primary osteoblasts and osteocytes isolated from hypophosphatemic Hyp mice.	PLoS ONE	9(4)	e93840	2014
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:	1457-1466	2014
Yamazaki M, Kawai M, Miyagawa K, Ohata Y, Tachikawa K, Kinoshita S, Nishino J, Ozono K, Michigami T.	Interleukin-1-induced acute bone resorption facilitates the secretion of fibroblast growth factor 23 into the circulation.	J Bone Miner Metab	Epub	Epub	2014
Takeyari S, Yamamoto T, Kinoshita Y, Fukumoto S, Glorieux FH, Michigami T, Hasegawa K, Kitaoka T, Kubota T, Imanishi Y, Shimotsuji T, Ozono K	.Hypophosphatemic osteomalacia and bone sclerosis caused by a novel homozygous mutation of the FAM20C gene in an elderly man with a mild variant of Raine syndrome., ,	Bone	67C:	56-62	2014
Kubota T, Kitaoka T, Miura K, Fujiwara M, Ohata Y, Miyoshi Y, Yamamoto K, Takeyari S, Yamamoto T, Namba N, Ozono K.	Serum fibroblast growth factor 23 is a useful marker to distinguish vitamin D-deficient rickets from hypophosphatemic rickets.	Horm Res Paediatr	81(4)	251-7	2014

Ozono K, Hasegawa Y, Minagawa M, Adachi M, Namba N, Kazukawa I, Kitaoka T, Asakura Y, Shimura A, Naito Y.	Therapeutic use of oral sodium phosphate (phosribbon®) combination granules) in hereditary hypophosphatemic rickets.	Clin Pediatr Endocrinol,	23(1)	9-15	2014
Kitaoka T, Miyoshi Y, Namba N, Miura K, Kubota T, Ohata Y, Fujiwara M, Takagi M, Hasegawa T, Jüppner H, Ozono K.	Two Japanese familial cases of Caffey disease with and without the common COL1A1 mutation and normal bone density, and review of the literature	Eur J Pediatr,	173(6)	799-804	2014
Matsushita M, Hasegawa S, Kitoh H, Mori K, Ohkawara B, Yasoda A, Masuda A, Ishiguro N, Ohno K.	Meclozine promotes longitudinal skeletal growth in transgenic mice with achondroplasia carrying a gain-of-function mutation in the FGFR3 gene.	Endocrinology.	156(2)	548-54	2015
Matsushita M, Kitoh H, Mishima K, Nishida Y, Ishiguro N.	A case of severe proximal focal femoral deficiency with overlapping phenotypes of Al-Awadi-Raas-Rothschild syndrome and Fuhrmann syndrome.	Pediatr Radiol	44(12)	1617-9	2014
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)	156-63	2014
Kuroyanagi Y, Kawasaki H, Noda Y, Ohmachi T, Sekiya S, Yoshimura K, Ohe C, Michigami T, Ozono K, Kaneko K.	A fatal case of infantile malignant osteopetrosis complicated by pulmonary arterial hypertension after hematopoietic stem cell transplantation.	Tohoku J Exp Med.	234(4)	309-12.	2014

大藪恵一	骨格徴候を伴う、過成長症候群	PAS/ASPR Joint Meeting Report		8	2014
大藪恵一	軟骨無形成症	小児科診療	77	613- 615	2014