

## . 總括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）

総括研究報告書

胎児・新生児骨系統疾患の診断と予後に関する研究

研究代表者 澤井英明 兵庫医科大学 産科婦人科 教授

#### 研究要旨

本研究は胎児・新生児の骨系統疾患に遭遇した医師が適切な診断を早期に行い、医療・療育につなげることを目的とする。本研究班は産科・放射線科・小児科・整形外科・分子遺伝学の領域で、胎児や新生児の骨系統疾患を専門とする第一級の専門家で構成している。また本研究は代表者（澤井英明）が「胎児骨系統疾患フォーラム」という産科医中心の診断支援グループを中心に H22～24 年度まで厚生労働科学研究・致死性骨異形成症の診断と予後に関する研究班（代表者・澤井英明）で行った、致死性骨異形成症（現在の疾患名タナトフォリック骨異形成症：以下 TD と略）に対する取り組みをすべての胎児・新生児の骨系統疾患 456 疾患に拡大させ、疾患頻度を調べるコホート調査や確定診断指針作成など新たな課題に取り組んだ。

骨系統疾患は骨や軟骨などの組織形成の障害により、全身的な骨格が障害される疾患で、2010 年の国際分類では 456 疾患が存在する。個々の疾患の頻度は 2 万人に 1 人程度と低いが、疾患が多数あるため、全体の罹患頻度は多いが明確ではない。重症な疾患では胎児期から骨格異常を指摘され、代表的な疾患は、TD や軟骨無形成症、骨形成不全症、低フォスファターゼ症、軟骨無発生症などである。診断は X 線診断と一部は遺伝子診断によるが、治療は対症療法がほとんどで、標準的で有効な診断・治療法がない難治性疾患であり、研究の推進が必要である。

具体的には、1) 症例の診断確定と治療方針決定の支援と定期的な研修会等の開催（H26～28 年度）、2) 全国を一定の地域に分け、地域の医師に適切な診断と助言を行い、妊婦や患者家族に適切な診療ができる施設を全国（すべての都道府県）に整備（同期間）、3) ホームページ等を用いた一般の医師や妊婦、患者、家族が情報を得るシステムを構築（同期間）、4) 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）、5) 骨格異常を有する胎児を診断し適切な妊娠管理を行うため、胎児超音波検査や胎児 CT、遺伝子検査による各診断方法の情報収集（H26～27 年度）、6) 胎児期および出生時点での確定診断指針（X 線診断や超音波検査、遺伝子検査等）を確立（H28 年度）、7) TD の長期生存患者の発育状況について詳細な聞きとり調査を実施（H26～27 年度）、8) 2014 年度予定の骨系統疾患国際分類の改定に対応した疾患整理（H27～28 年度）等である。

研究分担者氏名 所属機関名及び所属機関における職名

室月 淳 宮城県立こども病院産科・部長  
山田崇弘 北海道大学病院産科・特任講師  
堤 誠司 山形大学医学部産科婦人科・講師  
高橋雄一郎 独立行政法人国立病院機構長良医療センター産科・医長  
佐世正勝 山口県立総合医療センター総合周産期母子医療センター・センター長  
篠塚憲男 胎児医学研究所臨床研究・代表  
宮崎 治 国立成育医療研究センター放射線診療部・医長  
芳賀信彦 東京大学医学部附属病院リハビリテーション科・教授  
鬼頭浩史 名古屋大学医学部附属病院整形外科・准教授  
渡邊 淳 日本医科大学付属病院 遺伝診療科・准教授  
大園恵一 大阪大学大学院 小児科・骨代謝学・教授

への対応方法を示し、患児の予後の改善と家族の支援を行うことが本研究の全体の目的である。

研究全体の目的としては1)症例の診断確定と治療方針決定の支援と定期的な研修会等の開催(H26～28年度)、2)全国を一定の地域に分け、地域の医師に適切な診断と助言を行い、妊婦や患者家族に適切な診療ができる施設を整備(同期間)、3)ホームページ等を用いた一般の医師や妊婦、患者、家族が情報を得るシステムを構築(同期間)である。

そしてこの目的を達成するために、4)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)5)骨格異常を有する胎児を診断し適切な妊娠管理を行うために、胎児超音波検査や胎児CT、遺伝子検査による各診断方法の情報収集(H26～27年度)6)胎児期および出生時点での確定診断指針(X線診断や超音波検査、遺伝子検査等)を確立(H28年度)7)TDの長期生存患者の発育状況について詳細な聞きとり調査を実施(H26～27年度)8)2014年度予定の骨系統疾患国際分類の改定に対応した疾患整理(H27～28年度)等を実施する。

TDについては、本研究の代表者(澤井)や多くの分担者が加わった「致死性骨異形成症の診断と予後に関する研究班」(代表者・澤井)において、上記の一部を実施して、致死性骨異形成症の疾患名の変更の提案も含めて、大きな成果をあげている(日整会誌 vol17,2013)。この成果をすべての胎児・新生児骨系統疾患に拡大する。

#### A. 研究目的

骨系統疾患は重症例では出生後早期に死亡し、整形外科的治療の対象とならない疾患もあり、産科医や小児科医が関わることが多い。各疾患の頻度は少なく、一般医師が多数の症例を経験しにくい一方で、疾患数は456疾患もあり、遭遇する機会は少なくない。骨系統疾患に詳しい医師は極めて少なく、疾患に遭遇しても診断や治療方針、予後の推定などが困難な状態である。この状況を克服する必要から、産科医や小児科医の骨系統疾患

#### B. 研究方法

本研究の全体計画は、以下の(1)～(3)で、これに至る個別の(4)～(8)の研究計画を策定した。

(1) 専門家チームによる骨系統疾患の診断支援(net support)(H26～28年度): 全国の医療機関で胎児や新生児の骨系統疾患疑い症例に遭遇した担当医師が本研究班にアクセスし、胎児の超音

波検査の写真や胎児 CT の画像を本研究班と「胎児骨系統疾患フォーラム」の専門家チームのネット上の討議によって解析し、精度の高い診断を行って担当医師に呈示する。その後担当医師はその意見を参考にして、妊娠管理を行い、追跡データを還元する。症例の経過と画像の解析をもとに最終診断の妥当性を検討し、妊娠中の胎児の骨系統疾患の診断基準、少なくとも疾患絞り込みや予後の診断手法を確立する（代表者・澤井と分担者・室月を中心に分担者全員が関与。協力者・西村）。

（２）全国各地域に診断拠点施設を整備し、実際の診療を支援（real support）（H26～28年度）：全国の各地域で胎児や新生児の骨系統疾患を実際に診療できる施設を選定し、研究班と連携しつつ診療レベルの向上を目指す（代表者・澤井、分担者・大園、室月）。（１）と（２）は密接に関連しており、診断の確定などの重要な点は研究班で討議し、実際の診療は各拠点施設で行い、その経過やデータを研究班とやりとりしつつ最適な疾患管理を行う。

（３）ホームページ等を用いた一般の医師や妊婦、患者、家族が情報を得るシステムを構築（H26～28年度）：医師は診断の参考になる検査法やその所見などを得ることができ、妊婦、患者、家族は近くに診療が可能な施設や個々の疾患の情報などを検索できるようにする（代表者・澤井）。

（４）疾患頻度を調査するため特定地域を対象としたコホート調査（H26～28年度）：地方には専門性の高い医療機関が少なく、ほぼ全例の骨系統疾患症例が単一の施設に集まる地域がある。北海道、と宮城県、山形県、岐阜県、兵庫県、山口県を拠点とし全症例把握を目標に実施する。（代表者・澤井、分担者・室月、山田、堤、高橋、佐世）。なお、少なくとも全国各県に症例を集めるような拠点を整備する。（代表者・澤井）

（５）骨系統疾患疑い胎児を診断し適切な妊娠管理を行うための、胎児超音波検査や胎児 CT、遺伝子検査による診断方法の確立（H26～27年度）：

超音波検査は日本人の標準値がない胸郭等のデータ収集を行い、確定診断指針につなげる（分担者・篠塚）。胎児 CT については、被曝量の調査や診断に有用な画像処理法や撮影部位などを検討し、確定診断指針につなげる（分担者・宮崎）。遺伝子検査についても、実施可能ラボの情報を収集して、実施できる体制を作り、遺伝カウンセリングを含めた確定診断指針につなげる（分担者・渡邊、山田、協力者・池川）。

（６）胎児期および出生時点での確定診断指針（H28年度）：（５）で得られた胎児 CT や X 線診断や超音波検査、遺伝子検査等を総合的に組み合わせ、確定診断指針を作成する。胎児期については、確定診断が困難でも、疾患を絞り込み、予後を推定する手法も検討する（分担者・室月、篠塚、宮崎、山田、芳賀、鬼頭を中心に全員が関与）

（７）TD の長期生存患者の発育状況調査（H26～27年度）：長期生存例の人数や発育状況などの聞き取り調査を行い、発育状況を調査する（代表者・澤井）。

（８）骨系統疾患国際分類の改定に対応（H27～28年度）：2014年に予定されている改定に対応した疾患概念や分類を整理して周知する。（分担者・芳賀）

なお、骨系統疾患は 456 疾患もあるが、主な疾患と研究者の担当は、TD（澤井）、軟骨無形成症（大園）、型コラーゲン異常症（室月）、低フォスファターゼ症（渡邊）、骨形成不全症（山田）、短肋骨異形成症（山田）、彎曲骨異形成症（堤）、変容性骨異形成症（澤井）、点状軟骨異形成症（佐世）、捻曲性骨異形成症（澤井）とし他の頻度の少ないものは適宜、経験のある医師が担当する。なお代表者（澤井）、分担者（室月、山田）は日本産科婦人科学会周産期委員会であり学会との連携を行う。

（倫理面への配慮）

本研究は、新たに介入する臨床研究ではなく、診療として実施されている症例の解析と登録、そ

して診断支援のネットワーク構築と維持である。従って研究自体への大きな倫理的な課題はないと考える。

ただし、胎児 CT においては被曝の問題があるため、倫理的な配慮が必要であり、臨床検査であっても安易に実施してはならず、必要不可欠な場合に限り実施するように、研究期間中もその旨を各医療機関に周知する。また実施の際は夫婦に胎児被曝のリスクとそれによって得られる確定診断に近づくこととの有益性を説明し、インフォームド・コンセントを得て、実施するように依頼する。また、得られた超音波や CT の画像を研究班で分析する際には、臨床情報の提供は不可欠であるが、同時に個人情報の保護のために、必ず画像と臨床情報は匿名化する。またこれらの胎児や新生児の臨床情報の提供については夫婦の同意を得る。

胎児 CT の安全性をより確かなものとするために、安全性の確立を第一の目的として、被ばく線量軽減化のために、母体・胎児ファントムを用いた被ばく線量推定と軽減化プロトコルの作成を行う。

なお各個別の研究とは別に研究全体について、研究代表者の所属機関である兵庫医科大学において、倫理審査を受ける。

本研究は生命倫理の観点から議論の多い、出生前診断に係る領域であるが、本研究の目的は成果を妊娠や分娩を適正に管理し、良い状態で児を出生させることにある。

## C. 研究結果

(1) 専門家チームによる骨系統疾患の診断支援 (net support) :

胎児骨系統疾患フォーラムのメンバーの中で、全国の症例を集めて 4000 通以上のメールで症例検討を行ってきた。胎児骨系統疾患として診断されたのは、軟骨無形成症 (achondroplasia: ACH)、軟骨低形成症 (hypochondroplasia: HCH)、タナトフォリック骨形成症 (thanatophoric

dysplasia: TD)、低フォスファターゼ症 (hypophosphatasia: HP)、点状軟骨異形成症 (chondrodysplasia punctata)、軟骨無発生症 (achondrogenesis: ACG)、軟骨低発生症 (hypochondrogenesis: HCG)、先天性骨幹端異形成症 (spondyloepiphyseal dysplasia congenita: SEDC)、分節異常骨異形成症 (dyssegmental dysplasia)、屈曲肢異形成症 (campomelic dysplasia: CD)、骨形成不全症 (osteogenesis imperfect: OI)、短肋骨症候群 (多指 (趾) を伴うもの、伴わないもの) 等の疾患を診断した。

(2) 全国各地域に診断拠点施設を整備し、実際の診療を支援 (real support) :

拠点となる診断施設を北海道 (北海道大学)、宮城県 (宮城県立こども病院)、山形県 (山形大学)、岐阜県 (長良医療センター)、兵庫県 (兵庫医科大学)、山口県 (山口県立総合医療センター) を拠点として指定した。

(3) ホームページ等を用いた一般の医師や妊婦、患者、家族が情報を得るシステムを構築 :

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を [www.thanatophoric.com](http://www.thanatophoric.com) 改編して、すべての骨系統疾患に対応した本研究班のホームページとして情報提供している。

(4) 疾患頻度を調査するため特定地域を対象としたコホート調査 :

上記の (2) の拠点診断施設の県内において、全骨系統疾患症例の把握による疾患出生頻度の把握を目的として、全数把握コホート調査を開始した。平成 26 年度中に北海道 (北海道大学)、宮城県 (宮城県立こども病院)、山形県 (山形大学)、岐阜県 (長良医療センター)、兵庫県 (兵庫医科大学)、山口県 (山口県立総合医療センター) のすべての施設において倫理審査を終了して、研究を開始している。

(5) 骨系統疾患疑い胎児を診断し適切な妊娠管理を行うための、胎児超音波検査や胎児 CT、遺伝子検査による診断方法の確立 :

胎児超音波検査の児頭大横径、上腕骨、脛骨、腓骨、大腿骨、橈骨、腓骨、腹囲、胸囲等の正常データの統計解析を行った。

胎児CTの被曝量を調査するために全国の胎児CT実施施設に対して、過去3年間に実施した胎児CTの撮影条件を調査した。またより正確な被曝線量を調べるために、妊婦・胎児模型（ファントム）を作製した。

遺伝子診断については、全国の臨床検査会社や研究所に対して調査を行い、骨系統疾患の遺伝子検査実施可能リストを作成した。

（6）胎児期および出生時点での確定診断指針：

難病の制度改定に合わせて、タナトフォリック骨異形成症の診断指針を作成した。

（7）TDの長期生存患者の発育状況調査：

13例の1年以上の長期生存症例を全国から集め、実際に訪問して主治医や家族から発育状況の聞き取り調査を行った。

（8）骨系統疾患国際分類の改定に対応：

新規の国際分類の改定は論文化されなかったので、翻訳作業は実施しなかった。

#### D. 考察

（1）胎児骨系統疾患フォーラムとして実施しているため、引き続き全国の施設に参加を呼びかけて、全国レベルでの診断支援を行う。

（2）日本産科婦人科学会周産期委員会の遺伝学的疾患評価のあり方に関する小委員会と協力して、引き続き拠点施設の整備を進めていく。

（3）ホームページに骨系統疾患の胎児を妊娠した場合や出産した児が骨系統疾患であった場合の問い合わせ窓口として活用できるように引き続き内容の充実に努める。

（4）各県内の骨系統疾患の発症を可能な限り全例把握するために、それぞれの県内でプロジェクトの周知を行って、疾患の漏れを少なくするように努める必要がある。

（5）超音波のデータについては各超音波機器メ

ーカーのプログラムに組み込んでもらうことを要望していく予定である。胎児CTについては各施設の標準的な照射線量についてのデータが揃ったため、今後は胎児CTの標準的な撮影条件の提示を行うと同時に、今後は撮影条件だけではなく、どのような疾患が疑われる場合やどのような週数で実施するかを含めたガイドラインを作成したい。遺伝子診断については全国規模の遺伝子検査解析ラボ一覧を積極的に活用していきたい。

（6）タナトフォリック骨異形成症以外に難病指定の対象となり、かつ適正な診断基準がない疾患については診断基準を作成する。

（7）長期生存例は昨年京都大学iPS細胞研究所から報告されたスタチンがFGFR3遺伝子変異疾患に治療効果があるとの報告がされており、これらの患者については、臨床試験の対象となる可能性があるため、継続的に情報交換を続ける。

（8）国際分類の改訂がなされた時点で検討する。

#### E. 結論

日本で初めて胎児・新生児骨系統疾患を総体的に取り扱う本研究を継続的に発展させていく必要がある。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

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 Jan 15;24(2):299-313.

Nishiyama M, Yan J, Yotsumoto J, Sawai H,

Sekizawa A, Kamei Y, Sago H. Chromosome abnormalities diagnosed in utero: a Japanese study of 28 983 amniotic fluid specimens collected before 22 weeks gestations. *J Hum Genet.* 2015 Jan 8.

3.その他  
なし

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 on gynecologic services. *Int J Clin Oncol.* 2014 Dec;19(6):1043-51.

Sago H, Sekizawa A; Japan NIPT consortium. Nationwide demonstration project of next-generation sequencing of cell-free DNA in maternal plasma in Japan: 1-year experience. *Prenat Diagn.* 2014 Nov 19.

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.* 2014 Sep 25;513(7519):507-11.

Miyazaki O, Sawai H, Murotsuki J, Nishimura G, Horiuchi T. Nationwide radiation dose survey of computed tomography for fetal skeletal dysplasias. *Pediatr Radiol.* 2014 Aug;44(8):971-9.

## 2 . 学会発表

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

