

別添 3

I . 総合研究報告

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策（難治性疾患政策研究事業） 総合研究報告書

指定難病を目指した2型コラーゲン異常症の疾患概念と

診断基準の確立

研究代表者 澤井英明

研究要旨

2型コラーゲン異常症は、同遺伝子の変異で発症するX線所見が類似した複数の疾患をまとめた疾患概念である。これまでは細分化された各疾患単位で取り扱われ、各疾患頻度は極端に少ないため、研究・診療が進まず、指定難病にも認定されておらず、客観的な指標に基づく疾患概念が確立していない。本症は原因遺伝子こそ共通であるが、疾患ごとに症状は多彩である。周産期致死の最重症型からそれより軽症のものもあるが、椎体や長管骨の変形から日常的な生活や歩行に大きな障害がある。遺伝子検査で診断可能であるが、現実にはあまり実施されていない。そこで本研究では、いまだに多くの患者が適切な診断と治療を受けていない、本症の疾患概念と診断基準を確立し、指定難病の認定を目指すことである。

2型コラーゲン異常症の関連する診療科領域の専門家で、診断基準を検討して、作成した。細分化されているすべての2型コラーゲン異常症を個別に診断することは極めて困難であることから、すべての2型コラーゲン異常症について、細分化された診断は行わず、一括して診断する方向でとりまとめた。

また指定難病に申請する上で重要な疾患頻度の調査については、これまでに胎児骨系統疾患フォーラムに寄せられた症例を分析して、他の骨系統疾患と比較して、疾患頻度の概数を求めることとした。その結果としては、2型コラーゲン異常症の疾患頻度は個別の疾患を合計すると2万人に一人程度となった。ただしコホート研究では1名であった。

研究分担者

芳賀 信彦・東京大学・教授

大園 恵一・大阪大学・教授

宮寄 治・国立成育医療研究センター・

医長

室月 淳・東北大学・客員教授

山田 崇弘・北海道大学・特任准教授

高橋 雄一郎・長良医療センター・産科

医長

鬼頭 浩史・名古屋大学・准教授

大森 崇 神戸大学・特命教授

A. 研究目的

本研究の目的は、いまだに診断基準が明確でないため、多くの患者が適切な診断と治療を受けることができていない、2型コラーゲン異常症の疾患概念と診断基準を確立し、指定難病の認定を目指すことである。

2型コラーゲン異常症は、同遺伝子の変異で発症するX線所見が類似した複数の疾患をまとめた疾患概念である。従来のX線所見による疾患分類は新たな遺伝子変異による疾患分類と必ずしも一致しないうえ、臨床症状とX線所見からの適切な診断基準がなく、この疾患を疑うことすら困難で遺伝子検査に至らないことも多い。そこで臨床的に本症を疑い、確定診断に至るプロセスの確立を目指す。

B. 研究方法

【診断基準の作成】

2型コラーゲン異常症という名称は本邦ではひとつの疾患名ではなく、2型コラーゲン遺伝子の異常により発症する複数の疾患を一括して表す疾患概念(疾患グループ)として使用されている。最新の2010年に改定された骨系統疾患国際分類(Nosology and Classification of Genetic Skeletal Disorders: 2010 Revision, Am J Med Genet A, 2011)では2型コラーゲン異常症として以下の10疾患が提示されている。

2010年国際分類改訂で示された2型コラーゲン異常症は以下の通りである。

原著に示された英語の名称と日本整形外科学会(小児整形外科委員会)による和文名称(研究分担者:芳賀信彦ら2013)

Achondrogenesis type 2 (ACG2; Langer-Saldino):軟骨無発生症2型(Langer-Saldino型)

Platyspondylic dysplasia, Torrance type:扁平椎異形成症,Torrance型

Hypochondrogenesis:軟骨低発生症
Spondyloepiphyseal dysplasia congenita (SEDC):先天性脊椎骨端異形成症(SEDC)

Spondyloepimetaphyseal dysplasia (SEMD) Strudwick type:脊椎骨端骨幹端異形成症(SEMD)Strudwick型

Kniest dysplasia:Kniest骨異形成症

Spondyloperipheral dysplasia:脊椎末梢異形成症

Mild SED with premature onset arthrosis:早発性関節症を伴う軽症脊椎骨端異形成症

SED with metatarsal shortening (formerly Czech dysplasia):中足骨短縮を伴う脊椎骨端異形成症(以前のCzech異形成症)

Stickler syndrome type 1:Stickler症候群1型、

Stickler-like syndrome(s):
Stickler様症候群

これらの疾患を2型コラーゲン異常症という疾患概念でとらえて、一括して診断できる診断基準の作成を目指す。

【症例数の分析】

特定地域を対象とした骨系統疾患の出生コホート調査を実施する。具体的には北海道、宮城県、山形県、岐阜県、兵庫県、山口県での骨系統疾患出生コホート調査から、2型コラーゲン異常症の児の出生と死産を把握し、全国患者数を推定する研究を実施中である。またこれまでに胎児骨系統疾患フォーラムで診断の依頼を受けた症例について分析して、疾患頻度を推定した。

C. 研究結果

【診断基準の作成】

次ページ以降に研究班で作成した診断基準案を示す。本案については、日本整形外科学会と日本小児科学会に審議を依頼した。

【症例数の分析】

現在症例を収集中であり、平成27年度は本研究採択開始後の研究期間が2ヶ月ほどしかないため、研究結果を記載するに至っていない。

D. 考察

診断基準は2型コラーゲン異常症として一括した診断群が提示できるように作成した。今後の予定として日本整形外科学会と日本小児科学会にて審議され承認を受ける必要がある。その上で正式な診断基準として厚生労働省に提案することとなる。

なお、これらの検討の過程で2型コラーゲン異常症としての一括ではなく、個々の疾患についての診断基準を求められるようであれば、現在日本整形外科学会において改訂作業中の国際分類の和文翻訳作業と

も関連するので、もしそのような指摘が今後なされるようであれば、個々の疾患について再検討の必要がある。

F . 健康危険情報
なし

G . 研究発表

1. 論文発表

研究成果の刊行に関する一覧表：刊行書籍又は雑誌名（雑誌の時は、雑誌名、巻数、論文名）、刊行年月日、刊行書店名、執筆者氏名

Takahashi Y, Sawai H, Murotsuki J, Satoh S, Yamada T, Hayakawa H, Kouduma Y, Sase M, Watanabe A, Miyazaki O, Nishimura G. Parental serum alkaline phosphatase activity as an auxiliary tool for prenatal diagnosis of hypophosphatasia. *Prenat Diagn.* 2017 May;37(5):491-496.

Miyazaki O, Sawai H, Yamada T, Murotsuki J, Nishimura G. Follow-Up Study on Fetal CT Radiation Dose in Japan: Validating the Decrease in Radiation Dose. *AJR Am J Roentgenol.* 2017 Apr;208(4):862-867.

Saito T, Nagasaki K, Nishimura G, Wada M, Nyuzuki H, Takagi M, Hasegawa T, Amano N, Murotsuki J, Sawai H, Yamada T, Sato S, Saitoh A. Criteria for radiologic diagnosis of hypochondroplasia in neonates. *Pediatr Radiol.* 2016 Apr;46(4):513-8.

Calongos G, Hori M, Ogino M, Sawai H. A Case of Thanatophoric Dysplasia Type I with Fetal Hydrops in the First Trimester. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2016;2016:1821230.

大園恵一,大理石骨病,今日の整形外科治療指針,2016,P251.

Ohata Y,Ozono K,Michigami T, Current concepts in perinatal mineral metabolism, *Clin Pediatr Endocrinol* 2016,25(1):9-17 .

大園恵一, 低ホスファターゼ症, 小児科,2016, 57 (3): 225-261 .

大園恵一, 低ホスファターゼ症の治療薬開発, 内分泌・糖尿病・代謝内科, 2016, 42 (3): 203-207.

Bishop N, Munns CF, Ozono

K,Transformative therapy in hypophosphatasia, *Arch Dis Child* ,2016, 101(6) : 514-5.

大園恵一, 低ホスファターゼ症, 最新医学, 2016, 71 (10): 57-62.

大園恵一, 骨発育, 小児疾患診療のための病態生理, 2016,48 (601): 584-588.

河野智敬,鈴木秀一,小澤綾子,会津克哉,道上敏美,大園恵一,望月弘,経過良好な低ホスファターゼ症の臨床像と遺伝学的診断,日本小児科学会雑誌 2016,120 (7): 1066-1071 .

Okazaki Y, Kitajima H, Mochizuki N, Kitaoka T, Michigami T, Ozono K, Lethal hypophosphatasia successfully treated with enzyme replacement from day 1 after birth, *Eur J Pediatr* , 2016,175:433-437 .

Whyte MP, Rockman-Greenberg C, Ozono K, Riese R, Moseley S, Melian A, Thompson DD, , Bishop N, Hofmann C,Asfotase alfa treatment improves survival for perinatal and infantile hypophosphatasia, *J Clin Endocrinol Metab*, 2016

Kimura T, Yamashita A, Ozono K, Tsumaki N, Limited immunogenicity of human induced pluripotent stem cell-derived cartilages, *Tissue Eng Part A.* 2016 Oct 31.

芳賀信彦: 骨系統疾患のリハビリテーション (特集: 小児リハビリテーション - その歴史と各疾患への対応, 未来への展望について -) . *Jpn J Rehabil Med* 53(5): 374-378, 2016

Nishimura G, Nakajima M, Takikawa K, Haga N, Ikegawa S: Distinctive skeletal phenotype in high bone mass osteogenesis imperfecta due to a COL1A2 cleavage site mutation. *Am J Med Genet A* 170(8): 2212-2214, 2016

Hasegawa S, Nishimura G, Victoria T, Zackai E, Kayserili H, Haga N, Nakashima Y, Miyazaki O, Kitoh H: Characteristic calcaneal ossification: an additional early radiographic finding in infants with fibrodysplasia ossificans progressiva. *Pediatric Radiology* 46(11): 1568-1572, 2016

芳賀信彦: 骨系統疾患の臨床診断、骨系統

疾患国際命名・分類 2010、Pyle 病 . 今日の整形外科治療指針、第 7 版 (土屋弘行、紺野慎一、田中康仁、田中栄、松田秀一、編集) 医学書院、東京、220-222、222-225、255-256、2016

芳賀信彦:FGFR3 異常症(軟骨無形成症、軟骨低形成症、タナトフォリック骨異形成症)、II 型コラーゲン異常症(先天性脊椎骨端異形成症、Kniest 骨異形成症、Stickler 症候群 1 型). 小児整形外科テキスト、第 2 版(日本小児整形外科学会、監修) メジカルビュー社、東京、246-251、262-265、2016

芳賀信彦:先天性骨系統疾患、先天異常症候群 .標準整形外科学、第 13 版(中村利孝、松野丈夫、総編集) 医学書院、東京、291-306、307-316、2017

芳賀信彦:骨系統疾患 .整形外科学テキスト、改訂第 4 版(高橋邦泰、芳賀信彦、編集) 南江堂、東京、341-345、2017

鬼頭浩史 FGFR3 グループ概説 今日の整形外科治療指針 7 版(医学書院)第 7 版 231-232、2016

鬼頭浩史 軟骨無形成症 今日の整形外科治療指針 7 版(医学書院)第 7 版 232-233、2016

鬼頭浩史 軟骨低形成症 今日の整形外科治療指針 7 版(医学書院)第 7 版 233-234、2016

鬼頭浩史 濃化異骨症 今日の整形外科治療指針 7 版(医学書院)第 7 版 252-253、2016

鬼頭浩史 彎曲骨異形成症概説 今日の整形外科治療指針 7 版(医学書院)第 7 版 249-250、2016

鬼頭浩史 培養骨髄細胞移植による骨延長術 骨系統疾患 今日の整形外科治療指針 7 版(医学書院) 242、2016

鬼頭浩史 画像診断のピットフォール 小児整形外科テキスト改訂第 2 版(メジカルビュー社) 58-63、2016

Osamu Miyazaki, Hideaki Sawai, Takahiro Yamada, Jun Murotsuki, Gen Nishimura. Follow-Up Study on Fetal CT Radiation Dose in Japan: Validating the Decrease in Radiation Dose. American Journal of Roentgenology AJR 208:862-867; 2017

Yamada T*, Obata-Yasuoka M, Hamada H, Baba Y, Ohkuchi A, Yasuda S,

Kawabata K, Minakawa S, Hirai C, Kusaka H, Murabayashi N, Inde Y, Nagura M, Umazume T, Itakura A, Maeda M, Sagawa N, Ohno Y, Kataoka S, Fujimori K, Kudo Y, Ikeda T, Nakai A, Minakami H. Isolated gestational proteinuria preceding the diagnosis of preeclampsia - an observational study. Acta Obstet Gynecol Scand. 95:1048-54,2016

Yamada T*, Kawakami S, Yoshida Y, Kawamura H, Ohta S, Abe K, Hamada H, Dohi S, Ichizuka K, Takita H, Baba Y, Matsubara S, Mochizuki J, Unno N, Maegawa Y, Maeda M, Inubashiri E, Akutagawa N, Kubo T, Shirota T, Oda Y, Yamada T, Yamagishi E, Nakai A, Fuchi N, Masuzaki H, Urabe S, Kudo Y, Nomizo M, Sagawa N, Maeda T, Kamitomo M, Kawabata K, Kataoka S, Shiozaki A, Saito S, Sekizawa A, Minakami H. Influenza 2014-2015 among pregnant Japanese women: primiparous vs multiparous women. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 35:665-71,2016

Umazume T, Yamada T*, Morikawa M, Ishikawa S, Furuta I, Koyama T, Maysuno K, Minakami H. Platelet reactivity in twin pregnancies. Thromb Res 138:43-8,2016

Umazume T, Yamada T*, Morikawa M, Ishikawa S, Kojima T, Cho K, Masauzi N, Minakami H. Occult fetomaternal hemorrhage in women with pathological placenta with respect to permeability. J Obstet Gynecol Res. 42:632-9,2016

Saito T, Nagasaki K, Nyuzaki H, Wada M, Takagi M, Hasegawa T, Amano N, Murotsuki J, Sawai H, Yamada T, Sato S, Saitoh A, Nishimura G. Criteria for Radiological Diagnosis of Hypochondroplasia in Neonates. Pediatr Radiol. 46:513-8,2016

Nobuzane T, Yamada T, Miura K, Sawai H, Masuzaki H, Kudo Y. Survey of prenatal testing for genetic disorders in Japan: Recent report. J Obstet Gynaecol Res. 2016 Feb 18.

Zhai T, Furuta I, Akaishi R, Ishikawa S, Morikawa M, Yamada T, Koyama T, Minakami H. Alteration of podocyte

phenotype in the urine of women with preeclampsia. *Sci Rep.* 6:24258,2016

Suzumori N, Ebara T, Yamada T, Samura O, Yotsumoto J, Nishiyama M, Miura K, Sawai H, Murotsuki J, Kitagawa M, Kamei Y, Masuzaki H, Hirahara F, Saldivar JS, Dharajiya N, Sago H, Sekizawa A; Japan NIPT Consortium. Fetal cell-free DNA fraction in maternal plasma is affected by fetal trisomy. *J Hum Genet.* 2016 Mar 17.

Dong P, Xiong Y, Watari H, Hanley SJ, Konno Y, Ihira K, Yamada T, Kudo M, Yue J, Sakuragi N. MiR-137 and miR-34a directly target Snail and inhibit EMT, invasion and sphere-forming ability of ovarian cancer cells. *J Exp Clin Cancer Res.* 35:132,2016

Dong P, Ihira K, Xiong Y, Watari H, Hanley SJ, Yamada T, Hosaka M, Kudo M, Yue J, Sakuragi N. Reactivation of epigenetically silenced miR-124 reverses the epithelial-to-mesenchymal transition and inhibits invasion in endometrial cancer cells via the direct repression of IQGAP1 expression. *Oncotarget.* 7:20260-70,2016

Zhai T, Furuta I, Akaishi R, Kawabata K, Chiba K, Umazume T, Ishikawa S, Yamada T, Morikawa M, Minakami H. Feasibility of nephrinuria as a screening tool for the risk of pre-eclampsia: prospective observational study. *BMJ Open.* 6:e011229,2016

Nishiyama M, Sekizawa A, Ogawa K, Sawai H, Nakamura H, Samura O, Suzumori N, Nakayama S, Yamada T, Ogawa M, Katagiri Y, Murotsuki J, Okamoto Y, Namba A, Hamanoue H, Ogawa M, Miura K, Izumi S, Kamei Y, Sago H. Factors affecting parental decisions to terminate pregnancy in the presence of chromosome abnormalities: A Japanese multicenter study. *Prenat Diagn.* 2016 Oct 19. doi: 10.1002/pd.4947.

Hayasaka I, Cho K, Uzuki Y, Morioka K, Akimoto T, Ishikawa S, Takei K, Yamada T, Morikawa M, Yamada T, Ariga T, Minakami H. Frequency of malformed infants in a tertiary center in Hokkaido, Japan over a period of 10 years. *J Obstet Gynaecol Res.* 2016 Dec 17. doi:

10.1111/jog.13229. [Epub ahead of print] Miyazaki O, Sawai H, Yamada T, Murotsuki J, Nishimura G. Follow-Up Study on Fetal CT Radiation Dose in Japan: Validating the Decrease in Radiation Dose. *AJR Am J Roentgenol.* 2017 Apr;208(4):862-867. doi: 10.2214/AJR.16.17316.

Takahashi Y, Sawai H, Murotsuki J, Satoh S, Yamada T, Hayakawa H, Kouduma Y, Sase M, Watanabe A, Miyazaki O, Nishimura G. Parental serum alkaline phosphatase activity as an auxiliary tool for prenatal diagnosis of hypophosphatasia. *Prenat Diagn.* 2017 Mar 22. doi: 10.1002/pd.5040.

2. 学会発表

Sawai H et., al. Survey of long survival cases of thanatophoric dysplasias.(General Lecture) 20th International Conference on Prenatal Diagnosis and Therapy 2016.7 Berlin
Hiroshi Kitoh, Kenichi Mishima, Masaki Matsushita. Treatment strategies for short stature in achondroplasia. 13th International Congress of Human Genetics 2016.4.3-7 (Kyoto)

Hiroshi Kitoh, Kenichi Mishima, Masaki Matsushita. Hiroshi Sugiura, Sachi Hasegawa, Naoki Ishiguro. Genu varum in achondroplasia and hypochondroplasia Annual meeting of Pediatric Orthopedic Society of North America 2016.4.27-30 (Indianapolis)

Matsushita M, Kitoh H, Mishima K, Nishida Y, Ishiguro N, Ohno K. Clinically attainable concentration of meclozine promotes bone growth in transgenic mice with achondroplasia. Gordon Research Conference 2016.6.5-10 (Hong Kong)

Masaki Matsushita, Hiroshi Kitoh, Kenichi Mishima, Naoki Ishiguro, Kinji Ohno. Clinically attainable concentration of meclozine has a potent effect on promoting bone growth in achondroplasia. The annual scientific meeting of the endocrine society of Australia, the Society for Reproductive

Biology and the Australia and New Zealand Bone and Mineral Society. 2016.8.21-24 (Gold Coast)

Kenichi Mishima, Hiroshi Kitoh, Masaki Matsushita, Hiroshi Sugiura, Sachi Hasegawa, Yoshihiro Nishida, Naoki Ishiguro. Early radiographic parameters predictive of surgery-required relapse in idiopathic clubfoot treated using the Ponseti method. 37th SICOT Orthopaedic World Congress. 2016.9.8-10 (Rome)

Masaki Matsushita, Hiroshi Kitoh, Kenichi Mishima, Naoki Ishiguro, Kinji Ohno. Clinical feasibility of oral administration of meclozine for the treatment of short stature in achondroplasia. Annual meeting of the American Society for Bone and Mineral Research. 2016.9.16-19 (Atlanta)

Hiroshi Kitoh, Masaki Matsushita, Kenichi Mishima, Naoki Ishiguro. FGFR3-targetted therapy for short stature in achondroplasia. 60th Korean Orthopaedic Association 2016.10.19-22 (Incheon)

Hiroshi Kitoh, Kenichi Mishima, Masaki Matsushita, Naoki Ishiguro. Transplantation of culture-expanded bone marrow cells and platelet rich plasma in limb lengthening –Clinical trial and further improvement. 60th Korean Orthopaedic Association 2016.10.19-22 (Incheon)

Hiroshi Kitoh. Treatment strategies for short stature in achondroplasia. 第50回日本小児内分泌学会・第9回アジア太平洋小児内分泌学会 2016.11.16-20 (東京)

Matsushita M, Kitoh H, Mishima K, Sugiura H, Hasegawa S, Kitamura A, Ishiguro N, Ohno K. Clinically feasible dose of meclozine promotes bone growth in mouse model with achondroplasia. Annual meeting of Orthopaedic Research Society 2017.3.19-22 (San Diego)

Takagi M, Kouwaki M, Kawase K, Shinohara H, Hasegawa Y, Yamada T, Fujiwara I, Sawai H, Nishimura G, Hasegawa T. A novel mutation Ser344Cys in FGFR3 causes achondroplasia with severe platyspondyly. *Am J Med Genet A*. 2015 Nov;167A(11):2851-4.

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*. 2015 Apr;35(4):331-6.

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.

Inokuchi H, Tojima M, Mano H, Ishikawa Y, Ogata N, Haga N: Neck range of motion measurements using a new three-dimensional motion analysis system: validity and repeatability. *Eur Spine J*, 2015 Apr 7. [Epub ahead of print]

Ko JM, Bae JS, Choi JS, Miura K, Lee HR, Kim OH, Kim NK, Oh SK, Ozono K, Lee CK, Choi IH, Park WY, Cho TJ. Skeletal overgrowth syndrome caused by overexpression of C-type natriuretic peptide in a girl with balanced chromosomal translocation, t(1;2)(q41;q37.1). *Am J Med Genet A*. 2015 May;167A(5):1033-8.

Fukami M, Naiki Y, Muroya K, Hamajima T, Soneda S, Horikawa R, Jinno T, Katsumi M, Nakamura A, Asakura Y, Adachi M, Ogata T, Kanzaki S; Japanese SHOX study group. Rare pseudo autosomal copy-number variations involving SHOX and/or its flanking regions in individuals with and without short stature. *J Hum Genet*. 2015

Tamura M, Isojima T, Kawashima M, Yoshida H, Yamamoto K, Kitaoka T, Namba N, Oka A, Detection of Hereditary 1,25-Hydroxyvitamin D-Resistant R

ickets Caused by Uniparental Disomy of Chromosome 12 Using Genome-Wide Single Nucleotide Polymorphism Array. Ozono K, Tokunaga K, Kitanaka S. PLoS One. 2015 Jul 8;10(7):e0131157.

なし

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* 2015; 45: 345-353 Akaishi R, Yamada T, Kawaguchi S, Kojima T, Koyama T, Umazume T, Morikawa M, Cho K, Minakami H. Uptake of non-invasive prenatal testing by Japanese women. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015; 45:113-4.

Yamada T, Cho K, Morikawa M, Yamada T, Minakami H. Intrapartum risk factors for neonatal encephalopathy leading to cerebral palsy in women without apparent sentinel events. *J Obstet Gynaecol Res*. 2015 Jul 14. doi: 10.1111/jog.12772. [Epub ahead of print]

Yamada T, Abe K, Baba Y, Inubashiri E, Kawabata K, Kubo T, Maegawa Y, Fuchi N, Nomizo M, Shimada M, Shiozaki A, Hamada H, Matsubara S, Akutagawa N, Kataoka S, Maeda M, Masuzaki H, Sagawa N, Nakai A, Saito S, Minakami H. Vaccination during the 2013-2014 influenza season in pregnant Japanese women. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015 Mar;34(3):543-8.

Tsuda H, Kotani T, Sumigama S, Mano Y, Kawabata I, Takahashi Y, Iwagaki S, Hirakawa A, Kikkawa F. Amniotic lamellar body count: predicting and distinguishing neonatal respiratory complications in twin pregnancies. *Clin Chim* 2015 20;75-8.

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

指定難病の検討資料

(病名) 2型コラーゲン異常症関連疾患

一、指定された疾病の病名等に関する資料

当該疾病は行政的に1つの疾病として取り扱うことが適当である(注1)

はい

別名がある場合は全て記載して下さい

軟骨無発生症2型(Langer-Saldino型)、扁平椎異形成症、Torrance型、

軟骨低発生症、先天性脊椎骨端異形成症(SEDC)

脊椎骨端骨幹端異形成症(SEMD) Strudwick型、Kniest骨異形成症、

脊椎末梢異形成症、早発性関節症を伴う軽症脊椎骨端異形成症、

中足骨短縮を伴う脊椎骨端異形成症(以前のCzech異形成症)

Stickler症候群1型、Stickler様症候群、Stickler骨異形成症

表記の病名も含めて医学的に最も適切な病名を記載して下さい(注2)

2型コラーゲン異常症関連疾患

主として関係する学会(注3)

日本整形外科学会、日本小児科学会、日本人類遺伝学会、日本先天異常学会

その他関係する学会(注4)

日本小児遺伝学会

(注1)一定の客観的指標を伴う診断基準を満たす患者の集合を一つの疾病単位として、多くの傷病が入りうる病態を指し示すものは適切とは言えない(例:気道狭窄など)。また、重症例や難治例のみの一つの疾病の一部を切り出した病名は適切とは言えない(例:重症膵炎 膵炎とすべき)。

(注2)科学的根拠に基づき最も適切な病名をできる限り日本語提示して下さい。必要に応じて根拠となる日本語の文献を求めます。

(注3)学会として意見を聞く場合に最も適切と考えられる日本医学会の分科会である学会名(主に成人を対象とした学会)を記入して下さい。

(注4)その他関係する学会名を記載して下さい。

二、指定された疾病について、指定難病の要件に関する資料

悪性腫瘍と関係性について以下のいずれに該当しますか 答(b)

a.悪性腫瘍である b.全く関係ない c.その他 d.定まった見解がない

c.を選択した場合は、以下に具体的に記載して下さい(例:前癌病変、悪性腫瘍を含む概念、割の患者が合併する、悪性腫瘍の側面がある、悪性腫瘍のリスクが高くなるなど)

答 ()

精神疾患と関係性について以下のいずれに該当しますか 答(b)

a.精神疾患である b.精神疾患ではない c.その他 d.検討中、定まった見解がない

c.を選択した場合は、以下に具体的に記載して下さい(例:精神疾患という整理がされることもある、一部に精神疾患を伴うなど)

答 ()

「発病の機構が明らかでない」ことについて以下のいずれに該当するか 答(e)

- a.外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって発症する
- b.ウイルス等の感染が原因(一般的に知られた感染症状と異なる場合はチェック)
- c.何らかの疾病(原疾患)によって引き起こされることが明らかな二次性の疾病
- d.生活習慣が原因とされている
- e.原因不明または病態が未解明
- f.検討中、定まった見解がない

(混在している場合は重複回答可)

関連因子の有無について以下のいずれに該当するか 答(a)

(関連因子は、原因とは断定されないものの疫学的に有意な相関関係があるもの)

- a. 遺伝子異常 b. 薬剤 c. 生活習慣 d. その他 e. 特になし

それぞれの内容を具体的に記載して下さい(例: アルコール摂取によりオッズ比が 倍になる、遺伝的要因を示唆するデータもあるなど)

答 (多くは2型コラーゲン遺伝子変異が認められ、9型・11型コラーゲン遺伝子変異も報告されている)

「治療方法が確立していない」ことについて以下のいずれに該当するか 答 (b)
(混在している場合は複数回答可)

- a. 治療方法が全くない。
b. 対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあるが、根治のための治療方法はない。
c. 一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、継続的な治療が必要。
d. 治療を終了することが可能となる標準的な治療方法が存在する
e 定まった見解がない

注) 移植医療については、機会が限定的であることから現時点では完治することが可能な治療方法には含まないこととする。

「長期の療養を必要とする」ことについて以下のいずれに該当するか 答 (d)
(通常の治療を行った場合に多くの症例がたどる転帰をお答え下さい)

- a. 急性疾患
b. 妊娠時など限られた期間のみ罹患
c. 治療等により治癒する
d. 発症後生涯継続または潜在する
e. 症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない
f. 定まった見解がない

「患者数が本邦において一定の人数に達しないこと」について以下のいずれに該当するか 答 (a)

- a. 疫学調査等により患者数が推計できる

本邦における患者数の推計: 1,500人 このうち成人の患者数の推計: 1,000人
根拠となった調査: 日本整形学会骨系統疾患全国登録と発生頻度から推計

- b. 本邦での確定診断例は極めて少なく、本邦での症例報告の累計からも、患者数は100人未満と予想される。また、成人の患者が確認できている。

根拠となった検索:(医中誌などで) 年~年の検索で合計 例の報告

成人の患者数の推計: _____ 人

- c. 本邦での確定診断例は極めて少なく、本邦での症例報告の累計からも、患者数は100人未満と予想される。成人の患者については確認できていない。

- d. 疫学調査を行っておらず患者数が推計できない

- e. 複数の疫学調査があり、ばらつきが多く推計が困難

なお、この患者数について、難治性などの接頭語を用いて疾患概念の一部を切り分けて患者数を割り出すことは適切ではない。

三、指定された疾病の診断基準、重症度分類等についての資料

診断基準について以下のいずれに該当するか 答 (a, b, c)

- a. 学会で承認された診断基準あり (学会名: 日本整形外科学会、日本小児科学会)

- b. 研究班で作成した診断基準あり

研究班名:

- 1) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)

「国際標準に立脚した奇形症候群領域の診療指針に関する学際的・網羅的検討」班

- 2) 同 「指定難病を目指した2型コラーゲン異常症の疾患概念と診断基準の確立」班

- c. 広く一般的に用いられている診断基準あり (出典及び活用事例: 新先天奇形症候群アトラス、骨系統疾患マニュアル)

- d. 診断基準未確立または自覚症状を中心とした診断基準しかない

あるとされる場合はいずれも客観的な指標を伴い文献的根拠のある日本語の診断基準とする。原著が英語論文である場合にはその訳も含めて、日本において広く受け入れられていることを示す必要があります（学会の専門医試験で活用されていたり、ガイドラインに掲載されるなど）。

- 重症度分類等について以下のいずれに該当するか 答（ d ）
- a. 学会で承認された重症度分類あり
 - b. 研究班で作成した重症度分類あり
 - c. 広く一般的に用いられている重症度分類あり
 - d. 重症度分類がない

d. を選択した場合、利用できる可能性のある指標がありましたらお示し下さい。
答（ modified Rankin Scale (mRS) の評価スケール ）

四、指定された疾病について、概要などのとりまとめられた資料別紙様式に従って記入をお願いいたします。

2型コラーゲン異常症関連疾患

概要

1. 概要

多くは2型コラーゲン遺伝子変異が認められ、X線的に共通した所見がある多彩な臨床表現型を示す一連の疾患群である。胎児期や出生直後に周産期死亡を起こす重症例から小児期以降に診断される比較的軽症例まで幅広い症状を呈する。常染色体優性遺伝または突然変異で発症する。椎体や長管骨の異常や顔面正中部の低形成（平坦な顔貌）、小顎症を特徴とする骨系統疾患である。全身骨X線上、脊椎・骨端異形成を特徴とし、合併症としてしばしば進行性近視・難聴・U字型の口蓋裂を伴う。

2. 原因

多くの患者は2型コラーゲン遺伝子 type 2 collagen 1 (COL2A1)の変異が原因である。類似した臨床表現型を示す COL11A1 変異や COL9A1、COL9A2 変異が原因も場合もある。発症機序は不明である。

3. 症状

胎児期や出生直後に周産期死亡を起こす重症例では、X線上長管骨の短縮と骨幹端の拡大を示し、脊椎では椎体全体または頸椎、骨盤では恥骨の非骨化、胸郭低形成が特徴である。

出生時に診断されているが周産期死亡にまでは至らない典型例や小児期以降に診断される比較的軽症例では、上記の症状は比較的軽度が見られないこともあり、X線上脊椎・骨端異形成を呈し、年齢に依存して早発性の変形性関節症合併する。顔面正中部の低形成（平坦な顔貌）と小顎症を特徴とする。感音難聴または伝音難聴が見られる事もある。硝子体・網脈絡膜変性から網膜剥離を来す場合がある。四肢体幹ともに短縮し、低身長となる。

4. 治療法

疾患特異的な治療法は確立されていない。重症例では呼吸管理のみの対症療法のみである。軽症例では対症療法に加えて、網膜剥離の治療が必要となる事が多い。難聴に対する早期対応も求められる。小顎症による歯列不正に対して、矯正治療を要する（健康保険の適応）。関節変形や早発性の変形性関節症に対して、整形外科的手術（骨切り術や人工関節置換術等）が行われる。

5. 予後

重症型では出生後早期に死亡することが多い。典型例や軽症例では低身長や脊柱側弯、早発性変形性関節症を示し歩行障害があり、日常生活が障害される。失明や難聴のリスクが高い。

要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約1,500人

2. 発病の機構

不明（多くは2型コラーゲン遺伝子変異との関連が報告されている）

3. 効果的な治療方法

未確立（対症療法のみである）

4. 長期の療養

必要（発症後生涯継続し、進行性である）

5. 診断基準

あり（研究班作成の診断基準あり）

6. 重症度分類

日本小児遺伝学会・日本小児科学会の重症度分類を用いて、いずれかに相当する場合を対象とする。

情報提供元

- ・平成27年度厚生労働科学研究費補助金「指定難病を目指した2型コラーゲン異常症の疾患概念と診断基準の確立」研究班 研究代表者 兵庫医科大学産科婦人科教授 澤井英明
- ・日本整形外科学会 当該疾病担当者 東京大学リハビリテーション科教授 芳賀信彦

付属資料

< 診断基準 >

2型コラーゲン異常症関連疾患の診断基準

Definite および Probable を 2 型コラーゲン異常症関連疾患と診断する。

1 主症状

- 1) 低身長
- 2) 関節変形または拘縮

副症状

- 1) 小顎症または顔面中部低形成
- 2) U字型口蓋裂
- 3) 進行性近視 または網膜硝子変性
- 4) 難聴

単純 X 線検査

- 1) 脊椎・骨端・骨幹端の全てまたはいずれかの異形成
- 2) 椎体または恥骨の骨化遅延

遺伝学的検査

- 1) 2型コラーゲン遺伝子変異
- 2) 9型または11型コラーゲン遺伝子変異

< 診断のカテゴリー >

Definite: 1の主症状のうち1項目以上を認め、かつ 単純 X 線検査のうち1項目以上を認め、かつ 遺伝学的検査のうちいずれか1項目を満たす場合。

Probable: 1の主症状の項目すべてを認め、かつ 副症状のうち1項目以上を認め、かつ 単純 X 線検査のうち1項目以上を満たす場合。

< 重症度分類 >

以下の1)～4)のいずれかを満たす場合を重症とし、対象とする。

1) 評価スケール

modified Rankin Scale (mRS) 日本脳卒中学会の 食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

日本版 modified Rankin Scale (mRS)

日本版 modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

modified Rankin Scale

参考にすべき点

- | | | |
|---|---|---|
| 0 | まったく症候がない | 自覚症状および他覚徴候がともにない状態である |
| 1 | 症候はあっても明らかな障害はない：
日常の勤めや活動は行える | 自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である |
| 2 | 軽度の障害：
発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える | 発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である |
| 3 | 中等度の障害：
何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える | 買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である |
| 4 | 中等度から重度の障害：
歩行や身体的要求には介助が必要である | 通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない |

い状態である

- 5 重度の障害：
- 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする
- 6 死亡
-

常に誰かの介助を必要とする状態である。

日本脳卒中学会版 食事・栄養の評価スケール

食事・栄養 (N)

- 0. 症候なし。
- 1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。
- 2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。
- 3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。
- 4. 補助的な非経口的栄養摂取（経管栄養、中心静脈栄養など）を必要とする。
- 5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

日本脳卒中学会版 呼吸の評価スケール

呼吸 (R)

- 0. 症候なし。
- 1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
- 2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
- 3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
- 4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
- 5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

2) 気管切開、非経口的栄養摂取（経管栄養、中心静脈栄養など）、人工呼吸器使用の場合

3) 聴覚で高度難聴以上（3以上）の場合

- 0. 25dbHL 未満（正常）
 - 1. 25dbHL 以上 40dbHL 未満（軽度難聴）
 - 2. 40dbHL 以上 70dbHL 未満（中等度難聴）
 - 3. 70dbHL 以上 90dbHL 未満（高度難聴）
 - 4. 90dbHL 以上（重度難聴）
- 500、1000、2000Hz の平均値で、聞こえが良い耳（良聴耳）の値で判断

4) 良好な方の目の矯正視力が 0.3 未満の場合

なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。