

# . 分担研究報告書

## 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） 分担研究報告書

## 成人軟骨無形成症・骨形成不全症患者の診断基準に関する研究

研究分担者 芳賀信彦

### 研究要旨

成人期における軟骨無形成症と骨形成不全症の診断基準に関する問題点を抽出する目的で、臨床的に両疾患と診断した 18 歳以上の患者の診療録を調査した。いずれの疾患も、遺伝学的検査を行わずに症状と検査所見の項目で基準を満たすことのできない患者が一定数いた。軟骨無形成症では三叉手の項目、骨形成不全症では X 線での「長管骨の変形を伴う骨折」と「脊椎圧迫骨折」の項目に問題点があった。遺伝子解析を要する患者が一定数いるのに対し、現時点で保険収載されておらず、遺伝学的検査へのアクセスを含めた体制を整備する必要があると考えた。

### 研究要旨

#### A．研究目的

指定難病に認定されている骨系統疾患のうち、軟骨無形成症と骨形成不全症は比較的患者数が高い疾患で、重症の骨形成不全症を除き長期生存が見込まれる。いずれの疾患も難病指定に際して用いる調査票には、診断基準に症状、検査所見（単純 X 線）、鑑別診断、遺伝学的検査が含まれ、遺伝学的検査が行われない場合でも、一定の症状と検査所見を認め、鑑別診断を除外した場合に診断が確定する。また重症度に関しては、modified Rankin Scale (mRS)などに基づいて指定が判断される。

研究分担者はリハビリテーション医とし

て長年骨系統疾患の診療に携わり、特に成人患者の障害への対応や健康管理に力を入れている。軟骨無形成症や骨形成不全症の成人患者は、表現型の個人差が大きく、調査票の「診断基準に関する事項」や「重症度分類に関する事項」の記載に際し、問題や疑問を感じることもある。そこで本研究では、成人期における軟骨無形成症と骨形成不全症の診断基準に関する問題点を抽出する目的で、東京大学医学部附属病院で診療中の 18 歳以上の患者の診療録を後方視的に調査した。

#### B．研究方法

東京大学医学部附属病院のリハビリテーション科および整形外科（骨系統疾患専門

外来)を2006年4月から2017年3月に受診した、最終診察時年齢が18歳以上で、臨床的に軟骨無形成症と診断した患者5名、骨形成不全症と診断した患者18名を対象とし、臨床調査個人票における「診断基準に関する事項」(表1, 2)を診療録及び単純X線画像から調査した。

(倫理面への配慮)

本研究における診療録等の調査は、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に基づき行った。

### C. 研究結果

軟骨無形成症5名の結果を表3に示す。臨床症状では、近位肢節短縮型低身長、特徴的な顔貌は全員が満たしていたが、三尖手は所見を確認した2名中1名(ACH-04)で満たさなかった。この患者は、手のX線で太く短い管状骨を示すが、「手指を広げた時に中指と環指の間が広がる指」を満たさず、むしろ示指・中指または環指・小指の間が広がっていた(図1)。

骨形成不全症18名の結果を表4に示す。未確認の所見が多いが、A.症状に関しては18名中15名が4項目以上を満たすのに対し、B.検査所見に関しては18名中4名のみが4項目を満たしていた。特にB-1「長管骨の変形を伴う骨折」を満たさない患者が多く、これは基準を「診察時点で骨折のあるもの」と解釈したことによる点が大きいの。B-4「脊椎圧迫骨折」では、陈旧性骨折による椎体変形を含めるのか、その場合どの程度の変形を含めるのか、が明確でなく、また側弯変形を伴っている場合のX線所見の解釈が困難な例があった(図2)。また1名(OI-18)ではX線所見が基

準を満たしているのに対し、A.症状に関しては基準を満たす所見を確認できなかった。この患者は当初若年性骨粗鬆症として他科で暫定的な診断を受けていたが、総合的にSilence type4の骨形成不全症と考えており、確定診断には遺伝学的検査が必要と考えた。

### D. 考察

遺伝学的検査を行わない場合、軟骨無形成症の診断基準では、A.症状、B.検査所見の全項目を満たさないと、骨形成不全症の診断基準では、A.症状、B.検査所見でそれぞれ4項目以上を満たさないとDefiniteとならない。このため臨床的に診断している成人患者の中に診断基準を満たさないものが一定数あることが分かった。特に問題点として、軟骨無形成症では三叉手の定義を「手指を広げた時に中指と環指の間が広がる指」としていることが問題と考えられ、「示指と中指の間」や「環指と小指の間」を含めることを検討すべきである。また骨形成不全症では、成人期に骨折頻度が減少することを考えると、B-1「長管骨の変形を伴う骨折」の解釈を広げる、あるいはB-2「変形を伴う細い長管骨」と統合することを検討すべきである。また、B-4「脊椎圧迫骨折」に関しては、脊柱変形を伴う場合を含めて、骨折の定義を明確にする必要がある。

軟骨無形成症、骨形成不全症とも、A.症状、B.検査所見、C.鑑別診断、では基準を満たさない症例があり、その場合遺伝学的検査を必要とする。しかし両疾患の遺伝子解析は現時点で保険収載されておらず、解析を行う医療機関・研究機関に限ら

れていることから、遺伝学的検査へのアクセスを含めた体制を整備する必要がある大きいと考えた。

#### E . 結論

成人期における軟骨無形成症と骨形成不全症の診断基準に関する問題点を抽出する目的で、臨床的に両疾患と診断した 18 歳以上の患者の診療録を調査した。いずれの疾患も、遺伝学的検査を行わずに症状と検査所見の項目で基準を満たすことのできない患者が一定数いた。軟骨無形成症では三叉手の項目、骨形成不全症では X 線での「長管骨の変形を伴う骨折」と「脊椎圧迫骨折」の項目に問題点があった。

#### F . 健康危険情報

( 分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入 )  
該当なし

#### G . 研究発表

##### 1. 論文発表

( 発表者氏名、論文タイトル名、発表誌名、巻号、ページ、出版年 ) 主なもの 10 編程度

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

##### 2. 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 )

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

### 3. 学会発表

Haga N, Fujiwara S, Mano H, Okada K, Tanaka H, Shibata T: Delayed amputation and prosthetic fitting in patients with congenital tibial deficiency. 10th ISPRM World Congress , 2016.5.29-6.2, Kuaka Lumpur

Fujiwara S, Noguchi S, Shibata T, Nara A, Mano H, Yoshikawa M, Ohnishi K, Haga N: Multidisciplinary approach to children with congenital upper extremity deficiency. 10th ISPRM World Congress , 2016.5.29-6.2, Kuaka Lumpur

Tanaka H, Tamura M, Takahashi C, Isojima T, Haga N, Oka A, Kitanaka S: Analysis of COL10A1 gene is useful to detect metaphyseal chondrodysplasia Schmid type for the differential diagnosis of bow-legs. The 9th Biennial Scientific Meeting of the Asia Pacific Paediatric Endocrine Society, 2016.11.17-20, Tokyo (Tokyo International Forum)

岡田慶太、藤原清香、真野浩史、芳賀信彦、田中栄：四肢形成不全外来における下肢形成不全症例の特徴について．第27回日本小児整形外科学会学術集会、2016.12.1-2、仙

台（仙台国際センター）

藤本陽、谷口優樹、松林嘉孝、岡田慶太、大島寧、筑田博隆、芳賀信彦、田中栄：点状軟骨異形成症に環軸椎亜脱臼を合併した2例．第28回日本整形外科学会骨系統疾患研究会、2016.12.3、仙台（仙台国際センター）

矢吹さゆみ、滝川一晴、小崎慶介、岡田慶太、芳賀信彦：軟骨低形成症の粗大運動発達とX線所見の特徴について．第28回日本整形外科学会骨系統疾患研究会、2016.12.3、仙台（仙台国際センター）

芳賀信彦：骨系統疾患の病態解明と治療の進歩、第13回宮城小児整形外科研究会、2016.4.9、仙台

芳賀信彦：骨系統疾患と障害、第53回日本リハビリテーション医学会学術集会（教育講演）、2016.6.10、京都

芳賀信彦：小児の義肢～四肢形成不全に対する成人後を見据えた集学的診療～、第32回日本義肢装具学会学術大会、2016.10.15、札幌

骨系統疾患の障害とリハビリテーション、第39回宮崎リハビリテーション研究会、2017.2.25、宮崎

H．知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得  
該当なし

2. 実用新案登録  
該当なし

3. その他

該当なし

表1 軟骨無形成症の指定難病における「診断基準に関する事項」

- A. 症状**
1. 近位肢節により強い四肢短縮型の著しい低身長
  2. 特徴的な顔貌
  3. 三尖手(手指を広げた時に中指と環指の間が広がる指)
- B. 検査所見(骨レントゲン)**
1. 四肢(正面) 管状骨は太く短い、長管骨の骨幹端は幅が広く不整で歪状実形。大腿骨頸部の短縮、大腿骨近位部の嚙状透亮像、大腿骨遠位骨端は特徴的な逆V字型。膝骨が脛骨より長い。
  2. 脊椎(正面、側面) 腰椎椎弓根間距離の狭小化、腰椎椎体後方の陥凹。
  3. 骨盤(正面) 坐骨切痕の狭小化、腸骨翼は低形成で方形あるいは円形、臼蓋は水平、小骨盤腔はランハンガラス様。
  4. 頭部(正面、側面) 頭蓋底の短縮、顔面骨低形成。
  5. 手(正面) 三尖手、管状骨は太く短い。
- C. 鑑別診断:**  
骨系統疾患(軟骨低形成症、変容性骨異形成症、偽性軟骨無形成症など。臨床症状、X線所見で鑑別し、鑑別困難な場合、遺伝子診断を行う。)
- D. 遺伝学的検査**  
線維芽細胞増殖因子受容体3型(FGFR3)遺伝子のG380R変異を認める。

表4 骨形成不全症例と「診断基準に関する事項」

年齢	性別	A-1	A-2	A-3	A-4	A-5	A-6	A-7	B-1	B-2	B-3	B-4	B-5	C	D	
01-01	49	女	○	×	○	○	○	×	○	×	○	?	○	○	○	鑑別未
01-02	46	女	○	○	○	○	○	○	○	×	○	?	○	○	○	鑑別未
01-03	69	女	○	○	?	○	?	?	○	○	×	×	○	○	○	鑑別未
01-04	33	女	○	○	○	○	×	×	○	×	×	○	○	○	○	鑑別未
01-05	27	女	○	?	○	×	×	○	○	○	○	?	?	○	○	COL1A1
01-06	56	男	○	×	○	?	×	○	○	○	×	×	?	○	○	COL1A2
01-07	18	女	○	?	○	×	×	○	○	×	○	×	○	×	○	鑑別未
01-08	18	女	○	?	○	×	×	×	○	○	×	×	○	△	○	鑑別未
01-09	39	男	○	○	○	○	?	△	×	×	×	?	?	○	○	鑑別未
01-10	33	女	○	×	×	×	×	×	○	×	○	○	○	○	○	鑑別未
01-11	25	女	○	×	○	×	×	×	○	○	?	?	?	?	○	鑑別未
01-12	42	女	○	×	○	△	○	○	○	×	×	?	○	○	○	鑑別未
01-13	86	男	○	×	×	?	○	○	○	○	?	?	?	○	○	鑑別未
01-14	21	女	○	?	?	?	×	×	×	×	○	?	?	?	○	鑑別未
01-15	52	男	○	×	×	×	×	×	○	×	○	○	○	○	○	FNBP10
01-16	18	男	○	○	○	?	?	?	×	○	×	○	?	?	△	COL1A1
01-17	46	女	○	×	○	△	×	○	○	○	×	○	?	?	○	鑑別未
01-18	50	男	×	×	×	×	?	△	?	?	?	○	○	○	○	鑑別未

○:該当, ×:非該当, △:いずれとも言えない, ?:未確認

表2 骨形成不全症の指定難病における「診断基準に関する事項」

- A. 症状**
1. 骨脆性症状 2. 成長障害 3. 青色強膜
  4. 歯牙(象牙質)形成不全 5. 難聴 6. 家族歴あり
  7. 小児期に骨折歴あり
- B. 検査所見(骨レントゲン)**
1. 腕管骨の変形を伴う骨折 2. 変形を伴う細い長管骨
  3. 頭蓋骨のウォルム骨 4. 椎骨圧迫骨折 5. 骨密度低下
- C. 鑑別診断:**以下の疾患を鑑別する。  
・骨形成不全症群 - 原発性骨粗鬆症、低ホスファターゼ症  
・多骨性繊維性骨異形成症、エーラス-ダンロス症候群
- D. 遺伝学的検査**  
COL1A1、COL1A2、IFITM5、SERPINE1、CRTAP、LEPRE1、PP1B、SERPINH1、FKBP10、SP7、BMP1、TMEM38B、WNT3遺伝子の変異



図1 非典型的な三叉手を示す軟骨無形成症(ACH-04)のX線

表3 軟骨無形成症症例と「診断基準に関する事項」

年齢	性別	A-1	A-2	A-3	B-1	B-2	B-3	B-4	B-5	C	D
ACH-01	34	女	○	○	?	○	○	○	?	○	鑑別未
ACH-02	53	男	○	○	?	○	○	○	?	○	鑑別未
ACH-03	39	女	○	○	?	○	○	○	?	○	鑑別未
ACH-04	55	女	○	○	×	○	○	○	△	○	鑑別中
ACH-05	56	男	○	○	○	○	○	○	?	○	鑑別未

○:該当, ×:非該当, △:いずれとも言えない, ?:未確認

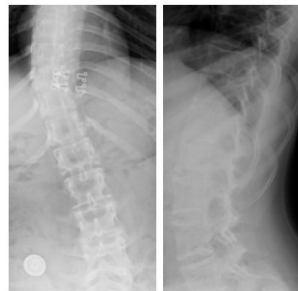


図2 側弯症を伴い椎骨圧迫骨折の評価が困難な骨形成不全症(01-18)のX線

