

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

小児科の立場から小児の骨系統疾患の医療水準の向上のための正確な診断支援、重症度分類に関する研究（骨形成不全症・低ホスファターゼ症・軟骨無形成症）

研究分担者 窪田 拓生

「診療ガイドライン策定を目指した骨系統疾患の診療ネットワークの構築」(27280401)
(研究代表者：大園恵一) 研究班との連携で、全国の小児科専門医研修施設に対して、軟骨無形成症(ACH)および骨形成不全症(OI)、低ホスファターゼ症(HPP)について、各疾患の診療状況に関するアンケート調査を行った。2006年から2015年の各施設における上記3疾患に関する診療状況および各疾患に関連する合併症の発生数、指定難病として診断基準の妥当性を検証した。全513施設に調査を依頼し、調査票の回収率は72%であった。各疾患の患者総数はACH 559例、OI 625例、HPP 76例であった。各疾患において報告の多い合併症は、ACHでは大後頭孔狭窄54%脳室拡大28%、脊柱管狭窄症13%、発達遅滞9%、発達障害4%、OIでは長管骨変形38%、脊柱彎曲23%、歩行障害22%、HPPでは乳歯早期脱落32%、筋力低下24%、ビタミンB6依存性痙攣20%、筋力低下24%、頭蓋骨早期癒合12%、歩行障害17%、病的骨折・骨痛11%であった。また、指定難病に記載の診断基準を用いたdefiniteの診断率は、ACH 93%、OI 72%、HPP 83%であった。ACHとHPPは指定難病の診断基準の妥当性は得られていると考えられたが、OIは診断基準が厳しいと考えられた。上記の結果を踏まえて、ACH、OI、HPPの診療ガイドラインの作成を予定している。

A．研究目的

小児の骨系統疾患（骨形成不全症・低ホスファターゼ症・軟骨無形成症）の医療水準の向上のために、骨形成不全症・低ホスファターゼ症・軟骨無形成症の診療状況、診断基準、臨床症状について検討する。

B．研究方法

日本医療研究開発機構研究費（難治性疾患実用化 研究事業）「診療ガイドライン策定を目指した骨系統疾患の診療ネットワークの構築」(27280401)(研究代表者：大園

患一) 研究班との連携で、全国の小児科専門医研修施設に対して、軟骨無形成症(ACH)および骨形成不全症(OI)、低ホスファターゼ症(HPP)について、各疾患の診療状況に関するアンケート調査を行った。2006年から2015年の各施設における上記3疾患に関する診療状況および各疾患に関連する合併症の発生数を調査した。また指定難病として診断基準の定められた3疾患についてはその妥当性を検証した。

当科で施行した遺伝学的解析は、ACHでは *FGFR3* 遺伝子3症例で、OIでは *IFTIM5* 遺伝子1例で、HPPでは *ALPL* 遺伝子7家系10症例で施行された。

(倫理面への配慮)

骨系統疾患に関する遺伝子診断に関しては、すでに倫理委員会で承認されており、説明と同意を取得した上で検査を行った。得られた遺伝情報と臨床情報については、個人情報管理者をおいて管理している。また、骨系統疾患のアンケート調査についても倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

全513施設に調査を依頼し、調査票の回収率は72%(368施設)であった。各疾患の患者総数はACH 559例、OI 625例、HPP 76例であった。各疾患において報告の多い合併症は、ACHでは大後頭孔狭窄54%(301例:大後頭孔減圧術74例を含む)、脳室拡大28%(158例:シャント術24例を含む)、脊柱管狭窄症13%(74例)、発達遅滞(IQ、DQの低下)9%(52例)、発達障害(自閉症)4%(20例)、OIでは長管骨変形38%(237例:間欠的治療237例を含む)、脊柱彎曲23%

(142例:脊柱矯正固定術を含む)、歩行障害22%(140例)、HPPでは乳歯早期脱落32%(24例)、筋力低下24%(18例)、ビタミンB6依存性痙攣20%(15例)、筋力低下24%(18例)、頭蓋骨早期癒合12%(9例)、歩行障害17%(13例)、病的骨折・骨痛11%(8例)であった。

遺伝子解析は、ACHで29%(160例)、OIで27%(168例)、HPPで74%(56例)において施行されていた。

指定難病に記載の診断基準を用いたdefiniteの診断率は、ACH 93%、OI 72%、HPP 83%であった。り、ACHとHPPにおいて診断基準の妥当性は得られていると考えられた。

D. 考察

ACHでは、既報と同様に頭蓋頸椎移行部狭窄に関連する合併症の割合が高いが、脊柱管狭窄も少なくなく、発達遅滞や発達障害の症例も認められた。小児の有病率と比較すると、発達障害の割合はやや高かった。また、診断基準の妥当性が確認できた。

OIでは、長管骨変形に次いで脊柱彎曲、歩行障害の合併頻度が高かった。合併症の症例数に関しては病型を考慮した検討が必要と考えている。診断基準の妥当性についてはDefiniteの症例の割合が高くなかった。原発性骨粗鬆症との鑑別のため、診断基準を厳しくしていることが影響していると考えられた。

HPPでは、筋力低下や歩行障害、病的骨折・骨痛の合併頻度が高かった。診断基準の妥当性については、遺伝子解析未施行例が疑い症例と診断されていた。

今後、二次アンケート調査を実施し、詳

細な情報収集を予定している。また、日本小児内分泌学会の協力を得て、診療ガイドラインの作成を予定している。

E . 結論

ACH と HPP は指定難病の診断基準は妥当である。OI は診断基準が厳しいと考えられた。

3 疾患とも多彩な合併症を認め、診療ガイドラインの作成が必要である。

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)

とくにありません

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

- 1) Kubota T, Wang W, Miura K, Nakayama H, Yamamoto K, Fujiwara M, Ohata Y, Tachibana M, Kitaoka T, Takakuwa S, Miyoshi Y, Namba N, Ozono K, Serum NT-proCNP levels increased after initiation of GH treatment in patients with achondroplasia/hypochondroplasia , *Clin Endocrinol (Oxf)* ,84(6):845-50 , 2016 .
- 2) Kitaoka T, Tajima T, Nagasaki K, Kikuchi T, Yamamoto K, Michigami T, Okada S, Fujiwara I, Kokaji M, Mochizuki H, Ogata T, Tatebayashi K, Watanabe A, Yatsuga S, Kubota T, Ozono

K , Safety and Efficacy of Treatment with Asfotase Alfa in Patients with Hypophosphatasia: Results from a Japanese Clinical Trial , *Clin Endocrinol (Oxf)* , [Epub ahead of print] 2017 .

3)

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) 主なもの 10 編程度
なし

3. 学会発表 主なもの 10 演題程度

- 1) 北岡太一 , 窪田拓生 , 原田大輔 , 難波範行 , 長谷川高誠 , 安達昌功 , 藤原幾磨 , 望月弘 , 皆川京子 , 竹島泰弘 , 大園恵一 : 軟骨無形成症および軟骨低形成症の診療状況に関するアンケート調査報告書 , 第 119 回 日本小児科学会学術集会 : 16 . 05 . 13-15 , 札幌
- 2) Kubota T , Yamamoto K , Miyata K , Takeyari S , Yamamoto K , Nakayama H , Fujiwara M , Kitaoka T , Takakuwa S , Ozono K : Biochemical Parameters Associated with Serum Intact FGF23 Levels in Patients with X-Linked Hypophosphatemic Rickets , ESPE2016 : 16 . 09 . 07-13 , パリ
- 3) Yamamoto K , Kubota T , Miyata K , Takeyari S , Yamamoto K , Nakayama H , Fujiwara M , Kitaoka T , Takakuwa S , Ozono K : Factors Associated with Serum Intact

FGF23 Levels in Patients with X-linked Hypophosphatemic Rickets. American Society for Bone and Mineral Research : 16. 09. 16-19, アトランタ

- 4) Takeyari S, Fujiwara M, Kubota T, Ozono K: Target Exome Sequence Analysis and Pathological Analysis of Osteogenesis Imperfecta, 13th Meeting of Bone Biology Forum : 16. 08. 19-20, 幕張
- 5) 中山尋文, 宮田 京, 山本賢一, 藤原 誠, 北岡太一, 高桑 聖, 窪田拓生, 大園恵一: 当院における成長ホルモン投与を行った軟骨無形成性症患者の成人身長に関する検討, 第 48 回 近畿小児内分泌研究会 : 17, 03, 18, 大阪

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

