

# I . 総括研究報告書

## 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） 総括研究報告書

## 指定難病に該当する胎児・新生児骨系統疾患の現状調査と診療ガイド

### ラインの改訂に関する研究

研究代表者 澤井英明

#### 研究要旨

客観的な指標に基づく疾患概念が確立されている胎児・新生児の骨系統疾患として、1タナトフォリック骨異形成症、2軟骨無形成症、3低ホスファターゼ症、4骨形成不全症がすでに指定難病に選定されており、全国共通の診断基準・重症度分類が定められている。現行の指定難病の診断基準や重症度分類などの診療ガイドラインの適正化や普及活動を行い、胎児・新生児の難病である骨系統疾患の医療水準の向上に貢献する。

指定難病に選定されている、上記1、2、3、4の疾患の診断基準と重症度分類は、今後はより客観的な指標として改訂作業を行い適正化していく必要がある。そのために構成した本研究班の特徴は、指定難病に選定されたすべての胎児・新生児骨系統疾患の診断基準を作成した研究班を含んでおり、研究分担者が、産科・小児科・放射線科・整形外科と関連する全診療科を網羅している対応した。

平成29年度は以下の項目を実施した。

- 1) 診断基準と重症度分類の改訂や小児慢性特定疾病との整合性検証作業を継続した。
- 2) AMED大菌班と協力して、集積したエビデンス等も用いて、現行の指定難病の診断基準や重症度分類などの診療ガイドラインの適正化や普及活動を行った。
- 3) 対象疾患が全国でどの程度の人数が診療されており、重症度がどの程度であるのかなどの調査を行った。
- 4) 重症骨系統疾患については、長期生存患者の発育状況調査を行って、長期生存例の人数や発育状況などの訪問調査を行い、発育状況を解明する調査を行った。
- 5) 2015年に骨系統疾患の国際分類が改訂された。指定難病の疾患分類に関わることであり、この和訳作業を実施して出版した。
- 6) 旧厚労科研究班の作成した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継続した。
- 7) 骨系統疾患の医療水準の向上のために、医療機関に対して指定難病や小児慢性特定疾病に選定された骨系統疾患の診断支援を行い、ホームページを通じた医師や妊婦、患者、家族への情報提供を行った。
- 8) 全国の骨系統疾患の診療可能な施設の調査を行い、受診の参考にできるようにリスト作成を行っている。

#### 研究分担者

室月 淳・東北大学・客員教授  
山田 崇弘・京都大学・特定准教授  
高橋 雄一郎・長良医療センター・  
産科医長  
宮寄 治・国立成育医療研究センター  
・医長  
芳賀 信彦・東京大学・教授  
鬼頭 浩史・名古屋大学・准教授  
窪田 拓生・大阪大学・講師  
大森 崇・神戸大学・特命教授

#### A．研究目的

客観的な指標に基づく疾患概念が確立されている胎児・新生児の骨系統疾患として、タナトフォリック骨異形成症、軟骨無形成症、低ホスファターゼ症、骨形成不全症 大理石病がすでに指定難病に選定されており、全国共通の診断基準・重症度分類が定められている。また 2 型コラーゲン異常症は小児慢性特定疾病に選定されている。本研究ではその改訂や小児慢性特定疾病との整合性検証作業、難治性疾患実用化研究事業の診療の質を高める研究(「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班」(AMED 大菌班))で集積したエビデンス等も用いて、現行の指定難病の診断基準や重症度分類などの診療ガイドラインの適正化や普及活動を行い、指定難病や小児慢性特定疾病を中心とした胎児・新生児の難病である骨系統疾患の医療水準の向上に貢献することが目的である。

これまでに H27 年度には「旧：致死性骨異形成症の診断と予後に関する研究班(澤井班)」と「旧：胎児・新生児骨系統疾患の診断と予後に関する研究班(澤井班)」と「旧：重症骨系統疾患の予後改善に向けての集学的研究班(大菌班)」により診断基準と重症度分類が作成され、指定難病に選定された経緯がある。

現状から今後については H27 年度から前項の AMED 大菌班で難病の病因や病態解明を行う研究、医薬品・医療機器等の実用化

を視野に入れた画期的な診断法や治療法及び予防法の開発をめざした研究を進めており、全面的な連携を行った。

本研究において H28 年度と H29 年度は指定難病の診断基準や重症度分類などの診療ガイドラインの適正化や普及活動、患者数の調査とその病状の把握、実際の指定難病の申請状況の調査などを行っており、H30 年度に指定難病として適切であるかどうかを含めて診療ガイドラインの改訂の必要性を決定する。

#### B．研究方法

1) 診断基準と重症度分類の改訂や小児慢性特定疾病との整合性検証作業を行っている。

2) AMED 大菌班と協力して、集積したエビデンス等も用いて、現行の指定難病の診断基準や重症度分類などの診療ガイドラインの適正化や普及活動を行った。

3) 対象疾患が全国でどの程度の人数が診療されており、重症度がどの程度であるのかなどの調査を行っている。

4) 重症骨系統疾患については、長期生存患者の発育状況調査を行って、長期生存例の人数や発育状況などの訪問調査を行い、発育状況を明らかにする。

5) 2015 年に骨系統疾患の国際分類が改訂された。指定難病の疾患分類に関わることであり、この和訳作業を日本整形外科学会につくって作業し、日本整形外科学会雑誌に刊行された。

6) 旧厚労科研究班の作成した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実施している。

7) 胎児・新生児の難病である骨系統疾患の医療水準の向上のために、指定難病や小児慢性特定疾病に選定された骨系統疾患の診断支援を行っている。

出生時からの適切な診断を目的として、すでに平成 27 年度から研究グループ「胎児骨系統疾患フォーラム」が実施している、「本邦における骨系統疾患の発症疫学コホート研究」に協力して、出生後の早期に対象となる骨系統疾患を把握し、支援を行う体制を確立している。また、全国の指定難病の骨系統疾患の患者数の調査と重症度の把握を行った。

ネット上の支援として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 Web からアクセスし、胎児の超音波検査の写真や胎児 CT の画像を本研究班の専門家チームが解析し、精度の高い診断を行って担当医師に提示する。担当医師はその意見を参考にして、妊娠管理や新生児管理を行い、追跡データを研究班に還元する。最終診断の妥当性を検討し、担当医師は該当すれば指定難病に申請し、研究班は胎児の骨系統疾患の診断基準、疾患絞り込みや予後の診断手法を確立する事業を実施している

www.thanatophoric.com を参照。

研究班で把握した全国各地の診断拠点施設を整備し、実際の診療を支援する。全国の各地域で胎児や新生児の骨系統疾患を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。診断の確定などの重要な点は研究班で支援し、実際の診療は各拠点施設で行い、最適な疾患管理を行うように支援している。

旧厚労科研究班の作成した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継続する

www.thanatophoric.com。

### C. 研究結果

本研究において H28 年度と H29 年度は指定難病の診断基準や重症度分類などの診療ガイドラインの適正化や普及活動、患者数の調査とその病状の把握、実際の指定難病の申請状況の調査などを行うこととしており、

1) 診断基準と重症度分類の改訂や小児慢性特定疾病との整合性検証作業を行っている。これはアンケート調査を行って、実際の診療している担当医に診断基準等の妥当性を調査した。

2) AMED 大園班と協力して、集積したエビデンス等も用いて、現行の指定難病の診断基準や重症度分類などの診療ガイドラインの適正化や普及活動を実施している。

3) 対象疾患が全国でどの程度の人数が診療されており、重症度がどの程度であるのかなどの調査を行っている。に加えて 2 型コラーゲン異常症等の疾患頻度を推定した。

4) 重症骨系統疾患については、長期生存患者の発育状況調査を行って、長期生存例の人数や発育状況などの訪問調査を行い、発育状況を明らかにした。については実施済、その他は実施中である。

5) 2015 年に骨系統疾患の国際分類が改訂された。指定難病の疾患分類に関わることであり、この和訳作業を日本整形外科学会につくって作業中した。本研究班からの委員が 2 名含まれたワーキンググループで活動した。骨系統疾患の疾患名は国際分類によって改訂されるごとに、本邦で和訳作業が行われる。2010 年改訂では厚労科研究班（旧：致死性骨異形成症の診断と予後に関する研究班（澤井班））も協力して本邦で和訳作業を行ったが、昨年 Am J Med Genet A. 2015 Sep 23 に次の改訂版が掲載された。指定難病の疾患分類に関わることであり、この和訳作業を早急に行う必要があるため、本研究でも日本整形外科学会が行う和訳作業に協力して実施し、その成果が日本整形外科学会雑誌に掲載された。

6) 旧厚労科研究班の作成したホームページ等を用いた一般の医師や妊婦、患者、家族に情報提供を行っている。

7) 胎児・新生児の難病である骨系統疾患の医療水準の向上のために、指定難病や小児慢性特定疾病に選定された骨系統疾患の診断支援を行っている。

出生時からの適切な診断を目的として、すでに平成 27 年度から研究グループ「胎児骨系統疾患フォーラム」が実施している、「本邦における骨系統疾患の発症疫学コホート研究」に協力して、出生後の早期に対象となる骨系統疾患を把握し、支援を行う体制を確立している。また、全国の指定難病の骨系統疾患の患者数の調査と重症度の把握を行った。

ネット上の支援として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 Web からアクセスし、胎児の超音波検査の写真や胎児 CT の画像を本研究班の専門家チームが解析し、精度の高い診断を行って担当医師に提示する。担当医師はその意見を参考にして、妊娠管理や新生児管理を行い、追跡データを研究班に還元する。最終診断の妥当性を検討し、担当医師は該当すれば指定難病に

申請し、研究班は胎児の骨系統疾患の診断基準、疾患絞り込みや予後の診断手法を確立する事業を実施している

www.thanatophoric.comを参照。

研究班で把握した全国各地の診断拠点施設を整備し、実際の診療を支援する。全国の各地域で胎児や新生児の骨系統疾患を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。診断の確定などの重要な点は研究班で支援し、実際の診療は各拠点施設で行い、最適な疾患管理を行うように支援している。

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継続するwww.thanatophoric.com。これには一般医師や患者・家族から年間で約10件ほどのメールでの問い合わせがあった。

8)全国の骨系統疾患の診療可能な施設の調査を行い、受診の参考にできるようにリスト作成を行っている。これは最終的にはホームページに公開して医療者や患者が参考にできるようにする予定である(参考資料1)

#### D. 考察

骨系統疾患は重症型の場合には胎児期に死亡することがあるため、出生後の統計である日本整形外科学会のデータベースでは正確な把握が困難なことが知られてきた。今回の胎児期～新生児期の疾患データにより、正確な頻度が把握できると考える。

またコホートの研究については骨系統疾患の発生頻度が少ないことから、継続的な疾患把握が必要と考える。

指定難病の遺伝性検査体制は、骨系統疾患についてはほぼ確立できたので、保険診療として実施できるかどうかによって実施頻度が変わると推定されるので、引き続き実施体制の整備に努める。

#### E . 結論

胎児・新生児骨系統疾患の骨系統疾患の現状把握と診療支援、診断基準の適正化について引き続き検討を継続する。

F . 健康危険情報  
なし

#### G . 研究発表

Suzumori N, Sekizawa A, Ebara T, Samura O, Sasaki A, et al. Fetal cell-free DNA fraction in maternal plasma for the prediction of hypertensive disorders of pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018 May;224:165-169. PubMed PMID: 29605711.

Samura O, Sekizawa A, Suzumori N, Sasaki A, Wada S, et al. Current status of non-invasive prenatal testing in Japan. *J Obstet Gynaecol Res.* 2017 Aug;43(8):1245-1255. PubMed PMID: 28586143.

Takahashi Y, Sawai H, Murotsuki J, Satoh S, Yamada T, et al. Parental serum alkaline phosphatase activity as an auxiliary tool for prenatal diagnosis of hypophosphatasia. *Prenat Diagn.* 2017 May;37(5):491-496. PubMed PMID: 28326564.

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. PubMed PMID: 28328259.

室月淳：出生前診断は周産期医療をどのようにかえたか - 骨系統疾患を例として。日本周産期・新生児医学会雑誌53:452, 2017

室月淳：胎児骨系統疾患の遺伝診療。産科と婦人科84:29-34, 2017

和形麻衣子, 室本仁, 原田文, 室月淳, 金川武司, 西村玄, 八重樫伸生: Pallister-Killian症候群の2例のX線所見の検討。日本周産期・新生児医学会雑誌52:659, 2016

Kusano C, Takagi M, Hori N, Murotsuki J, Nishimura G, Hasegawa T: A novel mutation in the C-propeptide of COL2A1 causes atypical spondyloepiphyseal dysplasia congenita. *Hum Genome Var.* 2017 Mar 2;4:17003

Imai A, Miyazaki O, Horiuchi T, Asano K, Nishimura G, Sago H, Nosaka S.

Ultra-Low-Dose Fetal CT with Model-Based Iterative Reconstruction: A Prospective Pilot Study. *AJR* 2017; 208:1-8

Kajita S, Yamamoto T, Tsugawa N, Nakayama H, Kubota T, Michigami T, Ozono K. Serum calcitriol levels in a patient with X-linked hypophosphatemia complicated by autosomal dominant polycystic kidney disease. *CEN Case Report* 6:29-35, 2017.

Ueyama K, Namba N, Kitaoka T, Yamamoto K, Fujiwara M, Ohata Y, Kubota T, Ozono K. Endocrinological and phenotype evaluation in a patient with acrodysostosis. *Clin Pediatr Endocrinol*, 26(3):177-182, 2017.

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)*, 87(1):10-19, 2017.

Yamada T, Sekizawa A, Fujii Y, Hirose T, Samura O, Suzumori N, Miura K, Sawai H, Hirahara F, Sago H. Maternal age-specific risk for trisomy 21 based on the clinical performance of NIPT and empirically derived NIPT age-specific positive and negative predictive values in Japan. *J Hum Genet* in press

小島 崇史, 赤石 理奈, 山田 崇弘 .3分でわかる 周産期医療キーワード2017(第16回) NIPT(解説) . *ペリネイタルケア* 2017;36 : 610-612

小島 崇史, 赤石 理奈, 山田 崇弘 . 【出生前診断と遺伝カウンセリング】 NIPTにおける遺伝カウンセリング(解説/特集) . *産婦人科の実際* 2017;66:439-446.

日本整形外科学会小児整形外科委員会、骨系統疾患国際分類和訳作業WG、小崎慶介、北野利夫、鬼頭浩史、中島康晴、北中幸子、室月淳、西村玄、芳賀信彦: 2015年版骨系統疾患国際分類の和訳. *日整会誌* 91(7): 462-505, 2017

芳賀信彦: 骨系統疾患と装具. *Monthly Bo*

*ok Orthopaedics* 30(6)(治療効率をあげる運動器装具療法のコツ): 69-73, 2017

Di Rocco M, Baujat G, Bertamino M, Brown M, De Cunto CL, Delai PLR, Eekhoff EMW, Haga N, Hsiao E, Keen R, Morhart R, Pignolo RJ, Kaplan FS: International physician survey on management of FOP: a modified Delphi study. *Orphanet J Rare Dis.* 12(1): 110, 2017

Nakahara Y, Kitoh H, Nakashima Y, Toguchida J, Haga N: The longitudinal study of activities of daily living and quality of life in Japanese patients with fibrodysplasia ossificans progressiva. *Disabil Rehabil*, 2017 Nov 16:1-6 [Epub ahead of print]

Tanaka T, Ito H, Oshima H, Haga N, Tanaka S: Total hip arthroplasty in a patient with oto-spondylo-megaepiphyseal dysplasia, planned by three-dimensional motion-analyses and full-scale three-dimensional plaster model of bones. *Case Reports in Orthopedics*, Volume 2018 (2018), Article ID 8384079, 5 pages

Matsushita M, Mishima K, Esaki R, Ishiguro N, Ohno K, Kitoh H. Maternal administration of meclozine for the treatment of foramen magnum stenosis in transgenic mice with achondroplasia. *J Neurosurg Pediatr* 19(1):91-95, 2017

Kohno Y, Nakashima Y, Kitano T, Irie T, Kita A, Nakamura T, Endo H, Fujii Y, Kuroda T, Mitani S, Kitoh H, Matsushita M, Hattori T, Iwata K, Iwamoto Y. Is the timing of surgery associated with avascular necrosis after unstable slipped capital femoral epiphysis? : A multicenter study. *J Orthop Sci* 22(1):112-115, 2017

Matsushita M, Mishima K, Iwata K, Hattori T, Ishiguro N, Kitoh H. Percutaneous pinning after prolonged skeletal traction with the hip in a flexed position for unstable slipped capital femoral epiphysis. *Medicine* 96(19):e6662, 2017

Okura T, Matsushita M, Mishima K, Esaki R, Seki T, Ishiguro N, Kitoh H. Activated FGFR3 prevents subchondra

Increased bone sclerosis during the development of osteoarthritis in transgenic mice with achondroplasia. *J Orthop Res* (in press)

なし

Osawa Y, Matsushita M, Hasegawa S, Esaki R, Fujio M, Ohgasawara B, Ishiguro N, Ohno K, Kitoh H. Activated FGFR3 promotes bone formation via accelerating endochondral ossification in mouse model of distraction osteogenesis. *Bone* 105:42-49, 2017

Matsushita M, Esaki R, Mishima K, Ishiguro N, Ohno K, Kitoh H. Clinical dosage of meclozine promotes longitudinal bone growth, bone volume, and trabecular bone quality in transgenic mice with achondroplasia. *Sci Rep* 7(1):7371, 2017

Mishima K, Kitoh H, Matsushita M, Sugiura H, Hasegawa S, Kitamura A, Nishida Y, Ishiguro N. Early radiographic risk factors for rigid relapse in idiopathic clubfoot treated with the Ponseti method. *Foot Ankle Surg* (in press)

Nakahara Y, Kitoh H, Nakashima Y, Toguchida J, Haga N. Longitudinal study of the activities of daily living and quality of life in Japanese patients with fibrodysplasia ossificans progressiva. *Disabil Rehabil* (in press)

Oda T, Sakai T, Matsushita M, Ono Y, Kitoh H. A novel heterozygous mutation in the T-box protein 4 gene in an adult case of small patella syndrome. *J Orthop Case Rep* 8(1):85-88, 2017

Hasegawa S, Kitoh H, Matsushita M, Mishima K, Kadono I, Sugiura H, Kitamura A, Ishiguro N. Chronic lateral epiphyseal separation of the proximal tibia causes late-onset tibia vara. *J Pediatr Orthop B* 27(1):31-34, 2018

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

