

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

本邦における骨系統疾患の発症疫学コホート研究

研究分担者 高橋 雄一郎

骨系統疾患は約 460 もの診断が存在すると言われている。近年では新生児期の新しい治療方法の臨床応用への道が開発される^{1) 2)}など、疾患によっては有効な戦略がたてられる可能性がでてきている。しかし未だほとんどの多くの疾患では、難治性で予後不良な経過をたどる事が多い。診断および治療戦略を開発していくにあたっては、その発症疫学の正確な情報は不可欠である^{3) 4)}。しかし本邦におけるコホート研究はなく、流産症例がどれほど存在しているのかすら不明な状況である。しかし流産も含めた正確な前方視コホート研究は、これだけの医療機関が存在する現状では日本全体で行うことは事実上不可能である。そのため、骨系統疾患の診断経験の多い地域を選択し、部分的な発症疫学研究を行う事で、より精度の高い情報が得られる可能性が考えられる。その発症疫学から日本全体での発症率を推計できれば、今後の治療戦略の一助となる。

A . 研究目的

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

対象施設 ; 北海道 山形県、青森県、宮城県、岐阜県、兵庫県、山口県、で出産、流産を取り扱う全産婦人科施設

B . 研究方法

研究種類 ; 一道六県における population based の前方視的コホート疫学研究

注) この地域で合計約 148502 出生 (平成 24 年、人口動態調査) /1037231(全国)。約 14.3%の出生割合地域でのコホートとなる。(各県 100%の施

設参加を前提とする 注；参加できない施設がある場合には、全体からその施設の同期間の分娩数を差し引いて分母を調整して計算する)

患者対象

成人妊婦のうち以下の(1)(2)に該当する患者で、出生を各指定地域でおこなった症例とする。

(1) 当該県で妊娠中絶した症例において、胎児骨系統疾患が疑われる場合

(2) 当該県での妊娠 22 週以降の出生児において骨系統疾患が疑われる場合

期間

2015 年 3 月 1 日から 2018 年 12 月 31 日までの 3 年間

ただし、2015 年 3 月からの 2 年間は症例登録期間とし、

2017 年 3 月からの 1 年間はデータ解析、論文作成などの研究期間とする。

情報収集

収集するものは生後の児のレントゲンもしくは CT 画像で通常の臨床で用いているものとし、本研究の為に新たに撮像することとはしない。流産の場合には同意を得て撮像した症例とする。(生後の確定が得られなかった場合には胎児情報をもって判断する。)

周産期情報、画像情報はデジタル化したものを匿名で回収し、第三者機関(仮称；骨系統疾患 診断チーム；下記)において診

断が確定した場合に発症と認定する。

分娩が発生した時点で、所定の用紙に無記名で情報を記載していただく。

(連結可能匿名化)

情報解析 二年間の登録期間の後、班会議研究者において解析を行う。

Primary endpoint) 骨系統疾患の流産も含めた発症疫学を計算

Secondary endpoints) 疾患別の大まかな発症疫学を検討

生後の画像診断による確定診断部門(仮称；骨系統疾患 診断チーム)

<診断部門> 西村玄(都立小児総合医療センター) 宮崎 治(国立成育医療研究センター) 澤井英明(兵庫医科大学) 室月淳(宮城こども病院)

<症例提示> 山田崇弘(北海道大学) 佐藤秀平(青森労災病院) 堤誠司(山形大学) 室月淳(宮城こども病院) 高橋雄一郎(長良医療センター) 澤井英明(兵庫医科大学) 佐世正勝(山口県総合医療センター)

(倫理面への配慮)

倫理指針の遵守

前方視コホート研究に関しては平成 14 年度 文部省、厚労省の「疫学研究に関する倫理指針」を遵守して本研究プロトコールを作成した。

インフォームド・コンセントのための手続

患者研究説明；説明用紙を用いて、患者に

文書にて同意をえる。

各研究施設における倫理審査委員会での承認済み

参考文献

1) Whyte MP, Greenberg CR, Salman NJ, Bober MB, McAlister WH, Wenkert D, Van Sickle BJ, Simmons JH, Edgar TS, Bauer ML, Hamdan MA, Bishop N, Lutz RE, McGinn M, Craig S, Moore JN, Taylor JW, Cleveland RH, Cranley WR, Lim R, Thacher TD, Mayhew JE, Downs M, Millán JL, Skrinar AM, Crine P, Landy H. Enzyme-replacement therapy in life-threatening hypophosphatasia. *N Engl J Med.* 2012;366:904-13.

2) 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;507-11.

3) 室月 淳 ; 診療ガイドライン産科編 2014 改訂と追加のポイントを読み解く胎児大腿骨長(FL)の短縮が疑われた場合の対応 : 臨床婦人科産科 68 (8) 759-762. 2014.

4) 室月 淳 ; 出生前診断の方法と意義 CT 検査 胎児骨系統疾患 : 臨床婦人科産科 66 ; 1094-1098.2012.

C . 研究結果

約 2 年間のコホートを終了したため、現在各研究施設におけるデータを回収している。今年度中に、疫学の解析をおこなう予定で

ある。

D . 考察

その後、結果を公表、論文化する予定であるので解析中である。

E . 結論

今後各県における骨系統疾患の発症疫学が明確になると考えられる。

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)

なし

G . 研究発表

1. 論文発表

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.

2. 著書

該当なし

3. 学会発表 主なもの 10 演題程度

高橋 雄一郎, 岩垣 重紀, 千秋 里香, 浅井 一彦, 松井 雅子, 森 崇宏, 川鱈 市郎
胎児低フォスファターゼ症の確定診断 当

院における 8 例の検討から：日本周産期・
新生児医学会雑誌 52 巻 2 号
Page792(2016.06)

高橋 雄一郎, 岩垣 重紀, 千秋 里香, 浅井
一彦, 松井 雅子, 森 崇宏, 川緒 市郎低フ
ォスファターゼ症の胎児期確定診断に臍帯
穿刺が有効であった一例 酵素補充療法を
視野に

：日本周産期・新生児医学会雑誌
(1348-964X)52 巻 2 号 Page792(2016.06)

高橋 雄一郎, 澤井 英明, 山田 崇弘, 早川
博生, 上妻 友隆, 佐藤 秀平, 室月 淳
胎児診断と治療 両親の ALP 値を用いた胎
児低アルカリフォスファターゼ血症の補助
診断

：日本産科婦人科学会雑誌 (0300-9165)68
巻 2 号 Page610(2016.02)

H . 知的財産権の出願・登録状況 (予
定を含む。)

特になし

