

## 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）研究班との連携しながら、本研究を進めている。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)についての実態把握のために、全国の小児科専門医研修施設に対して、各疾患の診療状況に関するアンケート調査を2016年度に行った。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(IQ、DQの低下)9%、発達障害(自閉症)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%、頭蓋骨早期癒合12%、歩行障害17%、病的骨折・骨痛11%であった。この結果をもとに、Mindsに準拠して、ACH、HPP、OIの診療ガイドラインの策定を行った。Clinical Question(CQ)は、ガイドライン作成委員によるDelphi法によって絞り込まれ、合意形成された項目に設定された。ACHの診療ガイドラインとして、16項目のCQを取り上げ、系統的文献検索を行い、推奨の原案を作成した。HPPの診療ガイドラインとして、21項目のCQを取り上げ、系統的文献検索を行い、推奨の原案を作成した。OIの診断ガイドラインは18項目のCQを取り上げた。今後、日本小児内分泌学会を中心に、オピニオンを募り、最終案として報告する予定である。本報告書内容は原案であり、今後、変更される可能性がある。

当科で、ACHの11症例で*FGFR3*の遺伝子解析を施行し、HPPの6家系で*ALPL*の遺伝子解析を施行した。

## 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

本研究では、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：大園恵一）研究班と連携している。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)についての実態把握のために、全国の小児科専門医研修施設に対して、各疾患の診療状況に関するアンケート調査を2016年度に行った。この結果をもとに、Minds に準拠して、ACH、HPP、OI の診療ガイドラインの策定を行った。Clinical Question (CQ) は、ガイドライン作成委員による Delphi 法によって絞り込まれ、合意形成された項目に設定された。各 CQ に対して系統的文献検索を行い、推奨される内容の原案をつくりあげた。今後、日本小児内分泌学会を中心に、オピニオンを募り、最終案として報告する予定である。本報告書内容は原案であり、今後、変更される可能性がある。

また、遺伝学的解析は、サンガー法を用いて、ACH の原因遺伝子である *FGFR3* と HPP の原因遺伝子である *ALPL* について実施した。

（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%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（IQ、DQ の低下）9%、発達障害（自閉症）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%、頭蓋骨早期癒合 12%、歩行障害 17%、病的骨折・骨痛 11%であった。

ACH の診療ガイドラインとして、以下の 16 項目の CQ を取り上げた。系統的文献検索を行い、推奨の原案をつくりあげた。

1. 頭部 MRI 検査は水頭症を同定するために有用か
2. 脳室拡大に対してシャント手術施行は有効か。
3. 頭部 MRI 検査は大後頭孔狭窄を同定するために有用か
4. 大後頭孔狭窄に対する大後頭孔減圧術施行は有効か
5. 睡眠時無呼吸の推奨される診断方法は何か
6. ACH では肺高血圧症を発症するか
7. 閉塞性睡眠時無呼吸に対して非侵襲的陽圧換気療法は有用か。

8. 閉塞性睡眠時無呼吸に対して扁桃摘出術やアデノイド切除術は有用か
9. 脊椎管狭窄症に対する脊椎除圧術は有効か
10. 神経学的合併症の頻度はどの程度か
11. 発達障害の頻度はどの程度か
12. 難聴の頻度はどの程度か
13. GH 治療によって最終身長はどの程度増加するか
14. 四肢延長術によって身長はどの程度増加するか
15. 四肢延長術による合併症は何か。その頻度はどの程度か
16. 四肢延長術の推奨される年齢は何歳か

HPP の診療ガイドラインとして、以下の 21 項目の CQ を取り上げた。系統的文献検索を行い、推奨の原案をつくりあげた。

1. HPP では臨床病型により、症状や予後にどのような差異があるか
2. HPP の推奨される診断方法はどのようなものか
3. HPP の合併症にはどのようなものがあるか
4. HPP はどのような骨単純レントゲン所見を有するか
5. HPP の血液・尿検査所見にはどのような特徴があるか
6. 胎児超音波検査は HPP の早期診断や予後改善のために推奨されるか
7. 遺伝子検査は HPP の確定診断や重症度判定のために推奨されるか
8. ALP 酵素補充療法の適応の基準は何か
9. ALP 酵素補充療法の効果判定に推奨される方法は何か
10. ALP 酵素補充療法は HPP の生命予後

- 改善のために推奨されるか
11. ALP 酵素補充療法は周産期良性型においても推奨されるか
12. ALP 酵素補充療法は HPP の頭蓋骨縫合早期癒合の改善のために推奨されるか
13. ALP 酵素補充療法は HPP の運動機能の改善のために推奨されるか
14. ALP 酵素補充療法の開始は可及的早期であることが推奨されるか
15. ALP 酵素補充療法の減量や中断は治療効果に影響を及ぼし得るか
16. ALP 酵素補充療法の副作用や副反応は何か。また、その対応には何が推奨されるか
17. ALP 酵素補充療法中のモニター項目には何が推奨されるか
18. HPP に対してビスホスホネート剤は禁忌とすべきか
19. HPP におけるけいれんに対する治療には何が推奨されるか
20. HPP における高カルシウム血症の管理や治療のためには何が推奨されるか
21. HPP においては歯科的なフォローや治療が推奨されるか

OI の診断ガイドラインは日本小児内分泌学会が策定したものがあがるが、古くなったので改定が必要である。そのため、日本小児内分泌学会骨代謝委員会と協力して、以下の 18 項目の CQ を取り上げ、参考文献を系統的に検索し、原案を策定しているところである。

1. 骨形成不全症の定義および診断は
2. 骨形成不全症の原因遺伝子と病型分類は

3. 遺伝子診断をどう位置づけるべきか
4. 骨形成不全症の鑑別診断は
5. 骨形成不全症の骨症状とその評価法は
6. 骨形成不全症の骨外症状とその評価法は
7. 遺伝子型に特異的な症状はあるか
8. 骨形成不全症の治療適用は（ビスホスホネート系薬剤）
9. ビスホスホネート系薬剤による骨形成不全症の治療は
10. ビスホスホネート系薬剤以外の内科的治療は
11. 骨形成不全症の整形外科的治療について（基本方針）
12. 新規の骨粗鬆症治療薬が利用可能になった時の基本方針は
13. ビスホスホネート系薬剤の副反応とその予防、モニタリングは
14. 骨折時、整形外科手術時の対応は
15. 歯科処置時の対応は
16. ビスホスホネート系薬剤の治療効果とその評価法は
17. 長期管理時にビスホスホネート系薬剤投与量調整は必要か、投与期間は
18. 成人診療科へのトランジション、成人後のフォローアップは

当科で、ACH の 11 症例で *FGFR3* の遺伝子解析を施行し、HPP の 6 家系で *ALPL* の遺伝子解析を施行した。

#### 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。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。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。

エビデンスによる軟骨無形成症と低ホスファターゼ症の診療ガイドラインの原案が作成された。骨形成不全症の診療ガイドラインについては、参考文献を系統的に検索し、原案を策定する予定である。今後、日本小児内分泌学会を中心に、上記 3 疾患の診療ガイドラインに関するオピニオンを募り、最終案として報告する予定である。上記 3 疾患の診療ガイドラインが作成されることによって、診断・治療・合併症管理の向上が期待される。

OI は主に *COL1A1* と *COL1A2* 遺伝子の変異によって発症するが、coding exon 数は 51、52 と多く、さらに、原因遺伝子の同定も進み、現在 20 遺伝子が報告されている。そのため、以前の原因遺伝子を網羅するパネルを改良した、新しいパネルを開発する予定である。

#### E．結論

ACH と HPP は診療ガイドラインの原案が作成され、OI は CQ が設定された。

#### 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）

とくにありません

#### G．研究発表

##### 1. 論文発表

・ 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 Rep 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.
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
3. 学会発表 主なもの 10 演題程度
- ・ 窪田拓生 . 専門医なら理解したいカルシウム骨代謝・骨系統疾患 . 第 22 回 小児内分泌専門セミナー(日本小児内分泌学会): 17 . 08 . 25-27 , 東京
  - ・ 窪田拓生 . 小児軟骨無形成症の症状と治療 . 大阪難病連難病医療相談会:18 . 03 . 18 , 大阪
  - ・ 大園恵一 . 骨系統疾患 : 診断・病態・治療 . 第 35 回 日本骨代謝学会学術集会 : 17 . 07 . 27-29 , 福岡
  - ・ 北岡太一 , 中山尋文 , 窪田拓生 , 大園恵一 . 骨系統疾患の診療状況に関する全国調査の報告 「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」研究班 . 第 120 回 日本小児科学会学術集会 : 17 . 04 . 14-16 , 東京
  - ・ 北岡太一 , 田島敏広 , 長崎啓祐 , 菊池 透 , 山本勝輔 , 道上敏美 , 岡田 賢 , 藤原幾磨 , 小鍛治雅之 , 望月 弘 , 緒方 勤 , 館林宏治 , 渡邊 淳 , ハッ賀秀一 , 窪田拓生 , 大園恵一 . 低ホスファターゼ症 (HPP) に対する酵素補充療法 (ERT) の多施設共同医師主導治験の報告 . 第 50 回 発育異常研究会 : 17. 06. 17, 大阪
  - ・ 北岡太一 , 道上敏美 , 藤原幾磨 , 小鍛治雅之 , 望月 弘 , 窪田拓生 , 大園恵一 . 低ホスファターゼ症 (HPP) 患者に対する酵素補充療法の有効性と今後の課題 ~ 多施設共同医師主導治験の結果より . 第 35 回 日本骨代謝学会学術集会 : 17 . 07 . 27-29 , 福岡
  - ・ 北岡太一 , 中山尋文 , 窪田拓生 , 大園恵一 . 軟骨低形成症の疾患関連合併症について - 骨系統疾患の診療状況に関する全国調査より . 第 51 回 日本小児内分泌学会学術集会 : 17 . 09 . 28-30 , 大阪
  - ・ 武鍵真司 , 宮田 京 , 山本賢一 , 中野由佳子 , 中山尋文 , 山本景子 , 大幡泰久 , 北岡太一 , 窪田拓生 , 大園恵一 . SEC24D 遺伝子新規変異を認めた

- |   |   |
|---|---|
| <p>Cole-Carpenter 症候群の 1 例 . 第 51 回<br/>日本小児内分泌学会学術集会 : 17 . 09 .<br/>28-30 , 大阪</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 三善陽子,山本景子 ,山本賢一 ,窪田拓生 ,<br/>大園恵一 . 新規の過成長症候群である<br/>Tatton-Brown-Rahman 症候群の一例 .<br/>第 27 回 臨床内分泌代謝 Update:17 .<br/>11 . 24 - 25 , 神戸</li> <li>・ 山本賢一 , 武鍵真司 , 中山尋文 , 山本景<br/>子 , 藤原誠 , 大幡泰久 , 北岡太一 , 窪田<br/>拓生 , 大園恵一 . 全エクソーム解析にて<br/>判明した 型コラーゲン異常症のまと<br/>め . 第 35 回 小児代謝性骨疾患研究会 : </li></ul> | <p>17 . 12 . 02 , 東京</p> <p>H . 知的財産権の出願・登録状況 ( 予<br/>定を含む。)</p> <p>1. 特許取得<br/>なし</p> <p>2. 実用新案登録<br/>なし</p> <p>3. その他<br/>なし</p> |
|---|---|