

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 大阪大学講師

「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。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。OIに関しては日本小児内分泌学会骨代謝委員会と連携している。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、11項目のCQを取り上げ、系統的文献検索を行い、推奨を作成した。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、推奨を作成した。患者会や日本小児内分泌学会会員への意見聴取、日本小児内分泌学会ガイドライン委員会の評価と提言を受け、内容の一部を修正した。日本小児内分泌学会理事会のレビューと承認を経て、ACHの診療ガイドラインを2019年1月に公開した。OIの診療ガイドラインでは16項目のCQ原案を作成した。当科で、ACHの10症例で*FGFR3*の、HPPの13症例で*ALPL*の遺伝子解析を、OIの10症例で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。OI に関しては日本小児内分泌学会骨代謝委員会（委員長：難波範行、委員：窪田など）と連携している。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 診療ガイドライン作成委員会（委員長：窪田、委員：大園など）と HPP 診療ガイドライン作成委員会（委員長：道上、協力者：大園、窪田など）は各 CQ に対して系統的文献検索を行い、推奨を作成した。

また、当科で、ACH の原因遺伝子である *FGFR3* と HPP の原因遺伝子である *ALPL* をサンガー法によって解析した。OI の遺伝学的解析は、次世代シーケンサーによるパネルを用いて、網羅的遺伝子解析を実施した。

（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

ACH の診療ガイドラインとして、以下の 11 項目の CQ を取り上げた。系統的文献検索を行い、推奨を作成した。患者会や日本小児内分泌学会会員への意見聴取、日本小児内分泌学会ガイドライン委員会の評価と提言を受け、内容の一部を修正した。日本小児内分泌学会理事会のレビューと承認を経て、ACH の診療ガイドラインを 2019 年 1 月に公開した。

- CQ1 頭部 MRI 検査は大後頭孔狭窄による脊髄圧迫を同定するために有用か
推奨 大後頭孔狭窄による脊髄圧迫を同定するために頭部 MRI 検査を推奨する（1B）
- CQ2 大後頭孔狭窄による脊髄圧迫に対する大後頭孔減圧術施行は有効か
推奨 神経学的症状や神経学的異常所見、中枢性呼吸障害を伴う大後頭孔狭窄による脊髄圧迫に対して、大後頭孔減圧術を推奨する（1B）
- CQ3 頭部 MRI 検査は水頭症を同定するために有用か
推奨 神経症状を伴う脳室拡大（水頭症）を同定するために頭部 MRI 検査を推奨する（1B）
- CQ4 脳室拡大に対してシャント手術施行は有効か
推奨 神経症状を伴う脳室拡大（水頭症）に対してシャント手術を推奨する（1C）
- CQ5 睡眠時無呼吸の推奨される診断方法は何か
推奨 簡易型睡眠検査とポリソムノグラフィーを状況に応じて選択する（1C）
- CQ6 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
推奨 閉塞性睡眠時無呼吸に対して非侵襲的陽圧換気療法を提案する（2C）
- CQ7 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
推奨 閉塞性睡眠時無呼吸があり、扁桃・アデノイド肥大を認める場合に外科治療を提案する（2C）

- CQ8 軟骨無形成症では肺高血圧症を発症するか
推奨 なし D
- CQ9 脊椎管狭窄症に対する脊椎除圧術は有効か
推奨 神経症状を伴う脊椎管狭窄症に対して、脊椎除圧術を推奨する(1B)
- CQ10 発達障害の頻度はどの程度か
推奨 発語の遅れが25%程度に認められる(1C)
- CQ11 四肢延長術の推奨される年齢は何歳か
推奨 脚延長術は、インフォームド・アセントが可能な12歳以降の開始を提案する(2D) 頭部MRI検査は水頭症を同定するために有用か

ACHの概要として、疾患概要と診断、病因、病態、症状・合併症(身長、モニタリング、発達、QOL、大後頭孔狭窄、脳室拡大、脊柱管狭窄症、脊椎後弯、閉塞性睡眠時無呼吸、呼吸症状、中耳炎、難聴、歯科、四肢合併症、肥満)、治療(成長ホルモン治療、四肢延長術)について、述べた。

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、推奨を作成した。患者会や日本小児内分泌学会会員への意見聴取、日本小児内分泌学会ガイドライン委員会の評価と提言を受け、内容の一部を修正した。日本小児内分泌学会理事会のレビューと承認を経て、HPPの診療ガイドラインを2019年1月に公開した。

- CQ1: 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。
【推奨】HPPは発症年齢や重症度に幅が

あり、通常、6病型に分類される。年齢により異なる症状が存在し、周産期重症型や乳児型の約半数は治療が行われなければ生命予後が不良であるのに対し、他の病型の生命予後は良好である。(推奨グレード1、エビデンスレベルB)

- CQ2: HPPの推奨される診断方法はどのようなものか。

【推奨】HPPは臨床症状、放射線学的所見および生化学検査所見から診断される。血清アルカリホスファターゼ(ALP)活性値の低下は重要な所見であるが、年齢や性別に応じた基準値と比較する必要がある。確定診断のためにはALPL遺伝子検査を行うことが推奨される。(推奨グレード1、エビデンスレベルB)

- CQ3: HPPの合併症にはどのようなものがあるか。

【推奨】HPP患者においては、骨折、骨変形、呼吸不全、けいれん、頭蓋骨縫合早期癒合、高カルシウム血症/高カルシウム尿症、異所性石灰化、乳歯早期脱落などの歯科症状、筋力低下、運動発達遅延など、様々な合併症を認める。(推奨グレード1、エビデンスレベルB)

- CQ4: HPPはどのような骨単純レントゲン所見を有するか。

【推奨】HPP患者に対する骨単純X線検査においては、年齢や重症度により、さまざまな程度の骨石灰化障害、くる病様骨変化、骨幹端舌様低石灰化領域、骨変形、骨折、偽骨折などの所見を認める。(推奨グレード1、エビデンスレベルB)

- CQ5: HPP の血液・尿検査所見にはどのような特徴があるか。
【推奨】HPP 患者においては、血清 ALP 活性値が年齢や性別に応じた基準値に比較して低下を示す。尿中 PEA 排泄や血中 PLP 値が増加する。また、高カルシウム血症や高カルシウム尿症を示す場合がある。(推奨グレード 1、エビデンスレベル B)
- CQ6: 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。
【推奨】胎児超音波検査による早期診断は HPP の早期治療・予後改善につながると考えられ、推奨される。(推奨グレード 1、エビデンスレベル C)
- CQ7: 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。
【推奨】遺伝子検査は HPP の確定診断や遺伝カウンセリングのために推奨される。遺伝子検査による重症度判定の正確性には限界がある。(推奨グレード 1、エビデンスレベル B)
- CQ8: ALP 酵素補充療法の適応の基準は何か。
【推奨】HPP に罹患していることが確定で、かつ、予後不良であることが予測される場合には、ALP 酵素補充療法の適応となる。また、生命予後良好な病型であっても、骨症状や筋力低下など HPP に基づく症状が存在する場合、酵素補充療法による改善が期待でき、治療の相対的な適応となりえる。(推奨グレード 1、エビデンスレベル C)
- CQ9: ALP 酵素補充療法の効果判定に推奨される方法は何か。
【推奨】HPP に対する ALP 酵素補充療法の効果判定は、臨床症状や骨 X 線所見の改善に基づいて行われる。(推奨グレード 1、エビデンスレベル C)
- CQ10: 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。
【推奨】予後不良であることが予測される周産期重症型、乳児型に対しては、ALP 酵素補充療法を行うことにより生命予後改善が十分に期待でき、推奨される。(推奨グレード 1、エビデンスレベル B)
- CQ11: 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。
【推奨】周産期良性型 HPP に対する ALP 酵素補充療法の有効性については、現時点ではエビデンスがない。今後、症例の蓄積と解析が必要である。(推奨グレードなし、エビデンスレベル C)
- CQ12: 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。
【推奨】現時点では、ALP 酵素補充療法が HPP の頭蓋骨縫合早期癒合に及ぼす影響は不明である。(推奨グレードなし、エビデンスレベル D)
- CQ13: 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。
【推奨】ALP 酵素補充療法は、HPP における運動機能の改善のために推奨される。(推奨グレード 1、エビデンスレベル C)
- CQ14: 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。
【推奨】周産期重症型や乳児型の HPP の場合、生命予後を改善するためには、可及的早期に酵素補充療法を開始する

ことが推奨される。呼吸機能が改善するまでには時間がかかり、その間、集中治療を要する場合もあるため、可及的早期に酵素補充を開始することが推奨される。(推奨グレード1、エビデンスレベルB)

- CQ15: 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。

【推奨】これまで ALP 酵素補充薬アスホターゼアルファの投与量と治療効果に関する検討は報告がなく、エビデンスに乏しい。(推奨グレード2、エビデンスレベルC)

- CQ16: 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。

【推奨】アスホターゼアルファの投与により、注射部位反応が発現することがあるため、同一部位への反復注射を避け、注射部位を毎回変更することが推奨される。また、血清カルシウム値やリン値が変動することがあるため、モニタリングを行うことが推奨される。(推奨グレード1、エビデンスレベルC)

- CQ17: 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。

【推奨】HPP に対する ALP 酵素補充療法中には、有効性と安全性をモニターする必要がある。年齢に応じて、生化学検査、骨 X 線検査、呼吸機能評価、成長の評価、痛みや運動機能の評価、生活の質の評価、歯科的評価、異所性石灰化の有無の評価などを定期的に行うことが提案される。(推奨グレード2、エビデンスレベルC)

- CQ18: HPP に対してビスホスホネート剤は禁忌とするべきか。

【推奨】HPP においてビスホスホネートが非定型大腿骨骨折を増加させるとのエビデンスは乏しいが、骨症状の改善は期待できないため、投与を避けることが推奨される。(推奨グレード1、エビデンスレベルC)

- CQ19: 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。

【推奨】HPP におけるけいれんは通常、ビタミン B6 依存性けいれんであり、ピリドキシン (pyridoxine) 投与による治療が行われるが、不応例も存在する。(推奨グレード1、エビデンスレベルC)

- CQ20: 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。

【推奨】酵素補充療法は HPP における高カルシウム血症の根本的な治療となる。一時的な対症療法としては、低カルシウムミルクの使用などのカルシウム摂取制限、輸液、ループ利尿薬、カルシトニンの投与などが行われるが、これらは骨症状を悪化させる可能性があるため、酵素補充療法を併用することが推奨される。(推奨グレード1、エビデンスレベルC)

- CQ21: HPP においては歯科的なフォローや治療が推奨されるか。

【推奨】HPP においては歯科的なフォローや治療が推奨される。(推奨グレード1、エビデンスレベルC)

HPP の概要として、疾患概要、症状、診断、病因、病態、管理、治療について、述

べた。

OI の診断ガイドラインは日本小児内分泌学会骨代謝委員会と連携して、以下の 16 項目の CQ 原案を作成した。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（今後、変更する可能性がある）。

1. 骨形成不全症はどのように病型分類すべきか
2. 骨形成不全症の遺伝子診断はどのように進めるべきか
3. 骨形成不全症の骨症状、骨外症状は何か
4. 骨形成不全症の治療前評価として推奨される項目は何か
5. ビスホスホネート系薬剤による治療の適応の基準は何か
6. 推奨されるビスホスホネート系薬剤による治療プロトコールは何か
7. ビスホスホネート系薬剤による治療の効果判定に推奨される方法は何か
8. ビスホスホネート系薬剤以外の内科的治療は何が推奨されるか
9. 整形外科的治療はどのような時に考慮されるべきか
10. ビスホスホネート系薬剤による治療の副作用・副反応は何か
11. ビスホスホネート系薬剤による治療中にモニターすべき項目は何か
12. ビスホスホネート系薬剤による治療の副作用・副反応の対応には何が推奨されるか
13. 骨折時、整形外科手術時はビスホスホネート系薬剤を休薬すべきか
14. 歯科処置時はビスホスホネート系薬剤を休薬すべきか

15. ビスホスホネート系薬剤はいつまで投与すべきか、また投与量の調整は必要か

16. 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どうすべきか

FGFR3 遺伝子解析では変異同定 6 例、変異未同定 4 例、*ALPL* 遺伝子解析では複合ヘテロ接合性変異同定 3 例、ヘテロ接合性変異同定 4 例、変異未同定 6 例、OI の遺伝子解析では *COL1A1* 遺伝子変異同定 4 例、*COL1A2* 遺伝子変異同定 3 例、変異未同定 3 例であった。

D．考察

ACH と HPP の診療ガイドラインを作成した。ACH 患者と HPP 患者の診断・治療・合併症管理の向上が期待される。OI の診療ガイドラインについては、CQ の原案を策定した。OI 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。今後、改良した開発したパネルを使用する予定である。

E．結論

ACH と HPP の診療ガイドラインを作成した。OI の診療ガイドラインの CQ 原案を設定した。

F．健康危険情報
なし

G . 研究発表

1. 論文発表

- ・ Pyridoxal 5'-phosphate and related metabolites in hypophosphatasia: Effects of enzyme replacement therapy. Akiyama T, Kubota T, Ozono K, Michigami T, Kobayashi D, Takeyari S, Sugiyama Y, Noda M, Harada D, Namba N, Suzuki A, Utoyama M, Kitanaka S, Uematsu M, Mitani Y, Matsunami K, Takishima S, Ogawa E, Kobayashi K. Molecular Genetics and Metabolism , 125(1- 2), 174-180 , 2018
 - ・ Development of scoliosis in young children with osteogenesis imperfecta undergoing intravenous bisphosphonate therapy. Kashii M, Kanayama S, Kitaoka T, Makino T, Kaito T, Iwasaki M, Kubota T, Yamamoto T, Ozono K, Yoshikawa H. J Bone Miner Metab , 2018
 - ・ Japanese Patient with Cole-Carpenter Syndrome with Compound Heterozygous Variants of SEC24D. Takeyari S , Kubota T , Miyata K , Yamamoto K , Nakayama F , Yamamoto K , Ohata Y , Kitaoka T , Yanagi K , Kaname T , Ozono K . American Journal of Medical Genetics Part A , 176 (12) 2882 - 2886 , 2018
 - ・ CREB activation in hypertrophic chondrocytes is involved in the skeletal overgrowth in epiphyseal chondrodysplasia Miura type caused by activating mutations of natriuretic peptide receptor B. Yamamoto K, Kawai M, Yamazaki M, Tachikawa K, Kubota T, Ozono K, Michigami T. Hum Mol Genet , 28(7):1183-1198, 2019
- ### 2. 書籍
- ・ 整形外科希少疾患における酵素補充療法の進歩と現状（特集 小児整形外科の最新知見）. 窪田拓生. 整形・災害外科 Vol.62 No.1:9-18,2019
 - ・ 酵素補充療法に伴う血中 ALP 値の上昇は問題ないでしょうか？（Clinical Question ） . 窪田拓生. HPP Frontier No2 , 32-33 , 2019
- ### 3. 学会発表 主なもの 10 演題程度
- ・ 成長障害と骨代謝疾患. 窪田拓生. 第 11 回 豊能小児科医会研究会 : 18 , 06 . 09 , 大阪
 - ・ 小児の骨発育とその異常. 窪田拓生. 第 20 回 日本骨粗鬆症学会 : 18 , 10 , 26-28 , 長崎 （シンポジウム）
 - ・ 小児骨粗鬆症の診断と治療(小児内分泌). 窪田拓生. 第 28 回 臨床内分泌代謝 Update : 18 . 11 . 02 - 3 , 福岡
 - ・ 骨系統疾患・代謝性骨疾患のトランジション～小児科医の立場より. 窪田拓生. Forum on Growth Hormone Research 2018:18 . 05 . 19 , 神戸
 - ・ 小児の多様な歯と骨の病気：小児骨疾患の診断・管理・治療（ランチョンセミナー ） . 窪田拓生. 第 7 回 日本小児診療多職種研究会 : 18 , 11 , 24-25 , 福岡
 - ・ Is adiposity increased in children with achondroplasia and hypochondroplasia? Kubota T , Nakano Y , Miyata K , Yamamoto K , Takeyari S , Nakayama H , Kimura T , Ohata Y ,

- Kitaoka T, Ozono K. ASBMR2018 Annual Meeting: 18.09.28-10.01, Montreal, Canada
- ・ Comprehensive Genetic Analysis by Targeted Next Generation Sequencing and Genotype-phenotype Correlation of 47 Japanese Patients with Osteogenesis Imperfecta. Ohata Y, Takeyari S, Kitaoka T, Nakayama H, Varoona Bizaoui, Nakano N, Yamamoto K, Miyata K, Yamamoto K, Kubota T, Yamamoto K, Michigami T, Yamamoto T, Ozono K. ASBMR2018 Annual Meeting: 18.09.28-10.01, Montreal, Canada
 - ・ ターゲットエクソーム解析を用いた日本人骨形成不全患者 47 名の網羅的遺伝子解析と表現型解析. 大幡泰久, 武鍵真司, 中野由佳子, 山本賢一, 中山尋文, 北岡太一, 窪田拓生, 道上敏美, 山本威久, 大園恵一. 第 36 回 日本骨代謝学会学術集会: 18.07.26-28, 長崎
 - ・ 全エクソーム解析により変異を同定した 2 型コラーゲン異常症の 4 家系. 山本賢一, 武鍵真司, 大幡泰久, 北岡太一, 窪田拓生, 大園恵一. 第 36 回 日本骨代謝学会学術集会: 18.07.26-28, 長崎
 - ・ 日本人低ホスファターゼ症患者 36 例のベースラインの検討 ALP 酵素補充療法 特定使用成績調査より . 窪田拓生, 藤原幾磨, 道上敏美, 望月 弘, 難波範行, 鬼頭浩史, 澤井英明, 仲野 和彦, 内山正彦, 長谷川 航, 別所友子, 渡邊 淳, 川端秀彦, 大園恵一. 第 52 回 日本小児内分泌学会学術集会: 18, 10, 04 - 06, 東京
 - ・ B3GALT6 変異を認めた脊椎骨端骨幹端異形成症の一例. 山本賢一, 中野由佳子, 宮田 京, 武鍵真司, 中山尋文, 大幡泰久, 北岡太一, 窪田拓生, 大園恵一. 第 52 回 日本小児内分泌学会学術集会: 18, 10, 04 - 06, 東京
 - ・ 日本人周産期型低ホスファターゼ症患者 26 例のベースラインの検討 - ALP 酵素補充療法 特定使用成績調査 (全例調査) より - . 窪田拓生, 杉山裕一郎, 内山正彦, 長谷川航, 別所友子, 早川昌弘, 大園恵一. 第 63 回 日本新生児育成医学会・学術集会: 18, 11, 22-24, 東京
- 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