

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） 総合研究報告書

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 兵庫医科大学教授

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30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行った。
- 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かの調査を行った。
- 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、発育状況を明らかにした。
- 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、この和訳作業を日本整形外科学会に設けていただいて作業し、日本整形外科学会雑誌に刊行された。
- 6) 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た。

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た。

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を参照のこと。

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。全国各地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。

厚労科研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。

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
宮崎 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 大園班))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 ④は「旧：重症骨系統疾患の予後改善に向けての集学的研究班(大園班)」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大園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、旧AMED大菌班(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)と協力して(研究者が重複)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作成と学会承認等を行った。

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かの調査を行った。

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、発育状況を明らかにした。

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、この和訳作業を日本整形外科学会に設けていただいて作業し、日本整形外科学会雑誌に刊行された。

6) 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た。

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た。

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を参照のこと。

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。

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、H30年度はこれらをとりとまとめた。

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行った。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。これは最終的なとりまとめには至らなかった。

2) 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、AMED大菌班と協力して、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が日本小児内分泌学会により承認された。

3) 対象疾患が全国でどの程度の人数が診療されており、重症度がどの程度かの調査を行った。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することであり、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することであり、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) 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。

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。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作業中である。

E . 結論

今後の指定難病や小児慢性特定疾病の追加や認定にあたっての参考資料となるように整備・提供していく。また学会承認の推進や診療ガイドラインの作成に役立てる。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

Suzumori N, Sekizawa A, Takeda E, Samura O, Sasaki A, Akaishi R, Wada S, Hamanoue H, Hirahara F, Kuriki H, Sawai H, Nakamura H, Yamada T, Miura K, Masuzaki H, Yamashita T, Kamei Y, Namba A, Murotsuki J, Tanemoto T, Fukushima A, Haino K, Tairaku S, Matsubara K, Maeda K, Kaji T, Ogawa M, Osada H, Nishizawa H, Okamoto Y,

Kanagawa T, Kakigano A, Endo M, Kitagawa M, Ogawa M, Izumi S, Katagiri Y, Takeshita N, Kasai Y, Naruse K, Neki R, Masuyama H, Hyodo M, Kawano Y, Ohba T, Ichizuka K, Nagamatsu T, Watanabe A, Nishikawa N, Hamajima N, Shirato N, Yotsumoto J, Nishiyama M, Koide K, Hirose T, Sago H. Classification of factors involved in nonreportable results of noninvasive prenatal testing (NIPT) and prediction of success rate of second NIPT. *Prenat Diagn.* 2019 Jan;39(2):100-106. doi: 10.1002/pd.5408. Epub 2019 Jan 10. PubMed PMID: 30586157.

Matsushita M, Kitoh H, Mishima K, Yamashita S, Haga N, Fujiwara S, Ozono K, Kubota T, Kitaoka T, Ishiguro N. Physical, mental and social problems of adolescent and adult patients with achondroplasia. *Calcif Tissue Int* 104(4):364-372, 2019

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* 41(6):699-704, 2019

Shibata Y, Yabe I, Matsushima M, Hashimoto M, Yamada T, Sasaki H. Investigating the role of genetic counseling in neuromuscular disease considering life events. *J Hum Genet.* 2019 Mar 13. doi: 10.1038/s10038-019-0590-8.

Yamamoto K, Kawai M, Yamazaki M, Tachikawa K, Kubota T, Ozono K, Michigami T. 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. *Hum Mol Genet* , 28(7):1183-1198, 2019

Offiah AC, Vockley J, Munns CF, Murotsuki J; Differential diagnosis of perinatal hypophosphatasia: radiologic

- perspectives. *Pediatr Radiol* 2019;49:3-22
- Fujimoto Y, Taniguchi Y, Oshima Y, Matsubayashi Y, Okada K, Haga N, Tanaka S: Successful treatment of atlantoaxial subluxation in an adolescent patient with brachytelephalangi chondrodysplasia punctata. *Case Rep Orthop* Volume 2019, Article ID 5974281
- Yamada T, Sekizawa A, Fujii Y, Hirose T, Samura O, Suzumori N, Miura K, Sawai H, Hirahara F, Murotsuki J, Kamei Y, 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.* 2018 Oct;63(10):1035-1040. doi: 10.1038/s10038-018-0453-8. Epub 2018 May 30. PubMed PMID: 29849041.
- Kamei H, Wakimoto Y, Murakami Y, Omote M, Harada K, Fukui A, Tanaka H, Sawai H, Shibahara H. A Case of a Pregnant Woman with Thrombosis in an Artificial Aortic Valve Resulting in Severe Cerebral Hemorrhage in the Newborn. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2018;2018:6154382. doi: 10.1155/2018/6154382. eCollection 2018. PubMed PMID: 30151288; PubMed Central PMCID: PMC6087570.
- Oda T, Matsushita M, Ono Y, Kitoh H, Sakai T. 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, 2018
- Okura T, Matsushita M, Mishima K, Esaki R, Seki T, Ishiguro N, Kitoh H. Activated FGFR3 prevents subchondral bone sclerosis during the development of osteoarthritis in transgenic mice with achondroplasia. *J Orthop Res* 36(1):300-308, 2018
- 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
- 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* 24(6):509-513, 2018
- Kadono I, Kitoh H, Mishima K, Matsushita M, Sato K, Kako M, Ishiguro N. Changes in the range of motion of the lower limb joints during extensive tibial lengthening in achondroplasia. *J Pediatr Orthop B* 27(6):535-540, 2018
- Mano H, Fujiwara S, Takamura K, Kitoh H, Takayama S, Ogata T, Hashimoto S, Haga N. Congenital limb deficiency in Japan: A cross-sectional nationwide survey on its epidemiology. *BMC Musculoskelet Disord* 19(1):262, 2018
- Mishima K, Kitoh H, Matsushita M, Nagata T, Kamiya Y, Ishiguro N. Extensive bone lengthening for a patient with linear morphea. *Case Rep Orthop* 2018:4535804, 2018
- 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. Pyridoxal 5'-phosphate and related metabolites in hypophosphatasia: Effects of enzyme replacement therapy. *Molecular Genetics and Metabolism* , 125(1- 2), 174-180 , 2018
- Kashii M, Kanayama S, Kitaoka T, Makino T, Kaito T, Iwasaki M, Kubota T, Yamamoto T, Ozono K, Yoshikawa H. Development of scoliosis in young children with osteogenesis imperfecta undergoing intravenous bisphosphonate therapy. *J Bone Miner Metab* , 2018

Takeyari S , Kubota T , Miyata K , Yamamoto K , Nakayama F , Yamamoto K , Ohata Y , Kitaoka T , Yanagi K , Kaname T , Ozono K. Japanese Patient with Cole-Carpenter Syndrome with Compound Heterozygous Variants of SEC24D. American Journal of Medical Genetics Part A , 176 (12) 2882 - 2886 , 2018

Harada A, Miyashita S, Nagai R, Makino S, Murotsuki J; Prenatal sonographic findings and prognosis of craniosynostosis diagnosed during the fetal and neonatal periods. Congenit Anom (Kyoto) 2018 Aug 22. doi: 10.1111/cga.12308

Kikuri T, Mishima H, Imura H, Suzuki S, Matsuzawa Y, Nakamura T, Fukumoto S, Yoshimura Y, Watanabe S, Kinoshita A, Yamada T, Shindoh M, Sugita Y, Maeda H, Yawaka Y, Mikoya T, Natsume N, Yoshiura K. Patients with SATB2-associated syndrome exhibiting multiple odontomas. American Journal of Medical Genetics Part A Am J Med Genet A. 176:2614-2622,2018.

Umazume T, Yamada S, Yamada T, Ishikawa S, Furuta I, Iwano H, Murai D, Hayashi T, Okada K, Morikawa M, Tsutsui H, Minakami H. Association of peripartum troponin I levels with left ventricular relaxation in women with hypertensive disorders of pregnancy. Open Heart. 5:e000829,2018

Umazume T, Yamada T, Yamada S, Ishikawa S, Furuta I, Iwano H, Murai D, Hayashi T, Okada K, Morikawa M, Yamada T, Ono K, Tsutsui H, Minakami H. Morphofunctional cardiac changes in pregnant women: associations with biomarkers. Open Heart. 5:e000850,2018

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 Rep Orthop 2018 Jan 23; 2018: 8384079. eCollection 2018

Ushijima T, Kawaguchi K, Matsumoto T, Takagi M, Kondoh T, Nishimura G, Iida A, Ikegawa S, Haga N, Kato G: Double non-contiguous fractures in a patient with spondylo-epiphyseal dysplasia with spinal ankylosis treated with open and percutaneous spinal fixation technique: A case report. BMC Research Notes 11(1): 106, 2018

近藤知大, 山田崇弘 . がんクリニカルシーケンスにおける遺伝カウンセリング . 産婦人科の実際 68:207-213,2019

山田崇弘 . NIPT の対象として母体年齢による制限は必要か? 臨床婦人科産科 73:237-242, 2019

山田崇弘 . 文献紹介 : 低ホスファターゼ症の原因となる ALPL 遺伝子のレアバリエーションは卵巣および子宮疾患と強く関連する . HPP Frontier 2:38-329, 2019

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

芳賀信彦: 小児骨関節疾患の Up to Date. J Clin Rehabil 27: 836-840, 2018

矢吹さゆみ、中村純人、滝川一晴、小崎慶介、岡田慶太、芳賀信彦: 軟骨低形成症の粗大運動発達や特徴に関する調査. 日小整会誌 27(2): 315-318, 2018

山田 崇弘 出生前診断の進歩と遺伝カウンセリングの役割 出生前遺伝学的検査の進歩 日本遺伝カウンセリング学会誌 39 巻:9-14,2018

柴田有花, 山田崇弘, 小島崇史, 河口哲, 赤石理奈, 矢部一郎. 無侵襲的出生前遺伝学的検査 (NIPT) の導入により遺伝カウンセリングに來談するクライアントの特徴は変化した. 日本遺伝カウンセリング学会誌 39:61-72, 2018

山田崇弘. II Advanced 篇 第 11 講義 出生前診断 138-146 (日本人類遺伝学会編: コアカリ準拠 臨床遺伝学テキストノート. 診断と治療社, 東京) 2018

成瀬勝彦, 山田崇弘. (第 1 部) 妊娠中のクリニカル・ギモン 妊娠管理のギモン 高年妊婦そんなにリスク? 25-30 (長谷川潤一編著: はせじゅん先生のおもしろセレクション 助産師が今更聞けない臨床の疑問 ペリネイタルケア 2018 夏季増刊 .メディカ出版, 東京) 2018

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. 周産期新生児会誌 2018;53:1432-1434

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

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 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.

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 Book 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, Ekehoff 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]

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

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

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

芳賀信彦: 先天性骨系統疾患、先天異常症候群. 標準整形外科学, 第13版(中村利孝、松野丈夫、総編集) 医学書院、東京、291-306、307-316、2017

芳賀信彦: 骨系統疾患の臨床診断、骨系統疾患国際命名・分類 2010、Pyle病. 今日の整形外科治療指針、第7版(土屋弘行、紺野慎一、田中康仁、田中栄、松田秀一、編集) 医学書院、東京、220-222、222-225、255-256、2016

芳賀信彦: FGFR3異常症(軟骨無形成症、軟骨低形成症、タナトフォリック骨異形成症)、II型コラーゲン異常症(先天性脊椎骨端異形成症、Kniest骨異形成症、Stickler症候群1型). 小児整形外科テキスト、第2版(日本小児整形外科学会、監修) メジカルビュー社、東京、246-251、262-265、2016
芳賀信彦: 骨系統疾患. 整形外科学テキスト、改訂第4版(高橋邦泰、芳賀信彦、編集) 南江堂、東京、341-345、2017

鬼頭浩史 FGFR3 グループ概説 今日の整形外科治療指針 7版(医学書院) 第7版 231-232, 2016

鬼頭浩史 軟骨無形成症 今日の整形外科治療指針 7版(医学書院) 第7版 232-233, 2016

鬼頭浩史 軟骨低形成症 今日の整形外科治療指針 7 版 (医学書院) 第 7 版 233-234, 2016

鬼頭浩史 濃化異骨症 今日の整形外科治療指針 7 版 (医学書院) 第 7 版 252-253, 2016

鬼頭浩史 弯曲骨異形成症概説 今日の整形外科治療指針 7 版 (医学書院) 第 7 版 249-250, 2016

鬼頭浩史 培養骨髄細胞移植による骨延長術 骨系統疾患 今日の整形外科治療指針 7 版 (医学書院) 242, 2016

鬼頭浩史 画像診断のピットフォール 小児整形外科テキスト改訂第 2 版 (メジカルビュー社) 58-63, 2016

大園恵一, 大理石骨病, 今日の整形外科治療指針, 2016, P251.

Ohata Y, Ozono K, Michigami T, Current concepts in perinatal mineral metabolism, Clin Pediatr Endocrinol 2016, 25 (1): 9-17 .

大園恵一, 低ホスファターゼ症, 小児科, 2016, 57 (3): 225-261 .

大園恵一, 低ホスファターゼ症の治療薬開発, 内分泌・糖尿病・代謝内科, 2016, 42 (3): 203-207.

Bishop N, Munns CF, Ozono K, Transformative therapy in hypophosphatasia, Arch Dis Child, 2016, 101(6): 514-5.

大園恵一, 低ホスファターゼ症, 最新医学, 2016, 71 (10): 57-62.

大園恵一, 骨発育, 小児疾患診療のための病態生理, 2016, 48 (601): 584-588.

河野智敬, 鈴木秀一, 小澤綾子, 会津克哉, 道上敏美, 大園恵一, 望月弘, 経過良好な低ホスファターゼ症の臨床像と遺伝学的診断, 日本小児科学会雑誌 2016, 120 (7):

1066-1071 .

Okazaki Y, Kitajima H, Mochizuki N, Kitaoka T, Michigami T, Ozono K, Lethal hypophosphatasia successfully treated with enzyme replacement from day 1 after birth, Eur J Pediatr, 2016, 175:433-437 .

Whyte MP, Rockman-Greenberg C, Ozono K, Riese R, Moseley S, Melian A, Thompson DD, Bishop N, Hofmann C, Asfotase alfa treatment improves survival for perinatal and infantile hypophosphatasia, J Clin Endocrinol Metab, 2016

Kimura T, Yamashita A, Ozono K, Tsumaki N, Limited immunogenicity of human induced pluripotent stem cell-derived cartilages, Tissue Eng Part A. 2016 Oct 31.

芳賀信彦: 骨系統疾患のリハビリテーション (特集: 小児リハビリテーション - その歴史と各疾患への対応, 未来への展望について -) . Jpn J Rehabil Med 53(5): 374-378, 2016

Nishimura G, Nakajima M, Takikawa K, Haga N, Ikegawa S: Distinctive skeletal phenotype in high bone mass osteogenesis imperfecta due to a COL1A2 cleavage site mutation. Am J Med Genet A 170(8): 2212-2214, 2016

Hasegawa S, Nishimura G, Victoria T, Zackai E, Kayserili H, Haga N, Nakashima Y, Miyazaki O, Kitoh H: Characteristic calcaneal ossification: an additional early radiographic finding in infants with fibrodysplasia ossificans progressiva. Pediatric Radiology 46(11): 1568-1572, 2016

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

