

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 分担研究報告

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 長良医療センター産科医長

骨系統疾患は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が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。今回岐阜県、宮城県における全県参加型のコホート研究を行なった。流産を含めた場合と含めない場合では骨系統疾患の発症疫学はそれぞれ 15/66544(0.022%)、10/66544 (0.015%)であり1万出生で直すとそれぞれ 2.3/1万出生、1.5/1万出生となる。低ホスファターゼ症（HPP） 2/66544(0.003%; 0.3/1万出生) 骨形成不全（OI） 3/66544(0.004%; 0.5 /1万出生) タナトフォリック骨異形成症（TD） 2/66544 (0.003%; 0.3/1万出生) 軟骨無形成症（ACH） 5/66544 (0.008%; 0.8/1万出生) となった。

A．研究目的

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え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。

B．研究方法

研究種類; 二県 population based の前方視的コホート疫学研究

対象施設 ; 宮城県、岐阜県で出産、流産を取り扱う全産婦人科施設（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) 岐阜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) 岐阜県での妊娠 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(平成 27 年)からの 2 年間で症例登録期間とした。

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はない。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(骨系統疾患フォーラム; 研究協力者 西村玄、宮崎 治、山田崇弘、佐藤秀平、堤誠司、室月淳、高橋雄一郎、澤井英明、佐世正勝において診断が確定した場合に発症と認定する。

(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、厚生省の「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; 文書にて同意をえる。

研究に参加することにより期待される利益及び起こりうる危険並びに必然的に伴う不快な状態の明記済み。

C. 研究結果

この二年間での症例登録された症例の一覧はそれぞれ下記のごとくであった。

case No	出産週	生後診断	転帰
岐阜1	40	Hypophosphatasia	出産
岐阜2	19	Osteogenesis imperfecta	流産
岐阜3	20	Osteogenesis imperfecta	流産
岐阜4	36	Thanatophoric dysplasia	出産
岐阜5	19	Thanatophoric dysplasia	流産
岐阜6	37	hypochondroplasia	出産
宮城1	36	Achondroplasia	出産
宮城2	38	Achondroplasia	出産
宮城3	21	Osteogenesis imperfecta	流産
宮城4	30	Achondroplasia	出産
宮城5	30	Achondroplasia	出産
宮城6	39	Hypophosphatasia	出産
宮城7	21	SRPS unclassified	流産
宮城8	20	PLSD Torrance type	出産
宮城9	38	Achondroplasia	出産

調査年度(平成 27,平成 28)の分娩数は人口動態統計によると岐阜県が 15817,15381 人の出生、宮城県が 17999,17347 人の出生数であった。二年間で 66544 人となる。流産を含めた場合と含めない場合では骨系統疾患の発症疫学はそれぞれ 15/66544(0.022%) , 10/66544 (0.015%) であり 1 万出生で直すとそれぞれ 2.3/1 万出生、1.5/1 万出生となる。

る。

HPP 2/66544(0.003%; 0.3/1 万出生) OI
3/66544(0.004%; 0.5 /1 万出生) TD
2/66544 (0.003%; 0.3/1 万出生) ACH
5/66544 (0.008%; 0.8/1 万出生) となった。

D . 考察

城らの(厚生科学研究費補助金(子ども家庭総合研究事業)研究報告書)⁵⁾骨系統疾患の出生有病率の調査報告によると1995-1998 当時の出生1万に対する出生有病率は、1)骨形成不全症が0.132、2)軟骨無形成症0.140、3)軟骨低形成症0.036、4)致死性異形成症0.029、とされている。岐阜ではそれぞれ平均20,278 出生に対しての有病率は、それぞれ0、0.123、0、0であり、宮城県では平均22,178 出生に対して0、0、0、0と一例も報告がなかった。小児科へのアンケートであること、コホートではなく公的病院への調査研究であること、回収率が51%であったことも特徴となっている。

今回の研究は2県での全例コホートであり、また流産例も含んでいること、時代の変化により出生前診断、生後診断の技術が進歩していることなどからより詳細な発症疫学(出生有病率)に近いと考えられる。特に流産例5例の確定診断が autopsy image によりなされている点で世界的にみても貴重な報告であると考えられる。10例の出生例に対して5例(2:1)の流産例が潜んでいる可能性がある。

また遺伝子異常の割合が推定されている低ホスファターゼ症の日本人における既知の遺伝子変異保有率は渡邊ら⁶⁾によると1/480 と報告されている。両親でこの遺伝

子がかけ合わさって HPP が発症すると考えると $1/480 (0.2\%) \times 1/480$ で $0.043/1$ 万出生の推定有病率となるが、実際の発症は約10倍の0.3であることが推定された。

E . 結論

部分的な二県のコホートではあるが、骨系統疾患の発症疫学に関しては、流産が一定数含まれており、既存のコホートよりも発症率は高いと考えられる。

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. 2. 実用新案登録
なし
- 5) 城 良二,君塚 葵,柳迫 康夫, 三輪
隆, 山田 高嗣,厚生科学研究費補助
金(子ども家庭総合研究事業)研究報告
書 骨系統疾患の出生有病率に関する全
国調査. ; 1999 3. その他
なし
- 6) Watanabe A, Karasugi T, Sawai H, et al.
Prevalence of c.1559delT in ALPL, a
common mutation resulting in the
perinatal (lethal) form of
hypophosphatasia in Japanese and
effects of the mutation on
heterozygous carriers. J Hum Genet.
2011;56:166-8.

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1. 論文発表

(発表者氏名、論文タイトル名、発表誌名、
巻号、ページ、出版年)主なもの 10 編程度
なし

2. 書籍

なし

3. 学会発表 主なもの 10 演題程度

なし

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