

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

## 分担研究報告書

軟骨無形成症と骨形成不全症の適切な診断の実施と医療水準およびQOLの向上をめざした研究

## 研究

研究分担者 窪田 拓生、大藪 恵一

### 研究要旨

軟骨無形成症(ACH)および骨形成不全症(OI)の診療ガイドラインの策定を Minds に準拠して行った。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、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。日本小児内分泌学会理事会のレビューと承認などを経て、ACH の診療ガイドラインを 2019 年 1 月に公開した。ACH 診療ガイドラインの英語版を英文誌に発表した。ACH 患者の肥満やメタボリック症候群のパラメータの検討を行った。OI の診療ガイドラインでは日本小児内分泌学会骨代謝委員会と連携し、16 項目の CQ 原案を作成し、参考文献を系統的に検索し、推奨案を策定した。低ホスファターゼ (HPP) の疾患レジストリを日本小児内分泌学会疾患登録委員会と連携して進めている。当科で、5 名の ACH 患者で FGFR3 遺伝子解析を、19 名の HPP 患者で ALPL 遺伝子解析を、21 名の OI 患者で全エクソームシーケンスを施行した。

### A．研究目的

小児の骨系統疾患（軟骨無形成症・骨形成不全症）の医療水準および QOL の向上のために、骨形成不全症・軟骨無形成症の診療ガイドライン策定、周知、遺伝学的診断、合併症、疾患レジストリについて検討する。

### B．研究方法

軟骨無形成症(ACH)および骨形成不全症(OI)について、Minds に準拠して、ACH、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 診療ガイドライン作成委員会(委員長：窪田、委員：大園など)は各 CQ に対して系統的文献検索を行い、推奨を作成した。ACH 診療ガイドラインの周知を行った。

当科フォロー中の ACH や軟骨低形成症 (HCH)患者の肥満やメタボリック症候群のパラメータについて検討した。対象は 42 名の ACH(32 名)もしくは HCH(10 名)患者。男児 24 名、女児 18 名。年齢は  $10.7 \pm 4.7$  歳(平均  $\pm$  SD)。検討項目:腹囲/身長比、血圧、dual-energy X-ray absorptiometry による体脂肪率、血清 ALT、空腹時血糖、インスリン値、HOMA-IR、HOMA- $\beta$ 、血清 HDL-コレステロール、LDL コレステロール、中性脂肪。

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、OI 診療ガイドラインの CQ 原案を作成し、系統的文献検索を行い、推奨案を策定した。

日本小児内分泌学会疾患登録委員会と連携して、低ホスファターゼ(HPP)症例の疾患レジストリに向けた活動として、症例数に関する調査が日本小児内分泌学会評議員に対して実施された。本疾患レジストリに関して当院の倫理審査委員会の承認を得た。

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全エクソームシーケンスを用いて、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、HPP の疾患レジストリ、ACH の肥満の検討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を日本小児内分泌学会のホームページ上に 2019 年 1 月に公開した。ガイドラインの周知のために、2019 年 9 月の第 53 回 日本小児内分泌学会学術集会において、ACH 診療ガイドラインに関して講演した。さらに、2020 年 1 月に、ACH の診療ガイドラインの英語版を論文として *Clin Pediatr Endocrinol* に発表した。

当科の 42 名の ACH 患者の肥満やメタボリック症候群のパラメータの評価では、非肥満群(31 名)と比べて、肥満群(11 名)において腹囲/身長比、血清インスリン値、HOMA-IR、HOMA- $\beta$  の上昇を認めた。

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、推奨案を策定した(今後、変更する可能性がある)。2019 年 9 月の第 53 回 日本小児内分泌学会学術集会において、OI 診断ガイドラインに関するシンポジウムを開催し、会員からの意見を聴取した。

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

日本小児内分泌学会疾患登録委員会と連携して、HPP 症例の疾患レジストリに向けた活動を進めた。症例数に関する調査が日本小児内分泌学会評議員に対して実施された。本レジストリに関して当院の倫理審査委員会の承認を得た。

遺伝学的解析結果として、*FGFR3* 遺伝子解析では変異同定 3 例、変異未同定 2 例、*ALPL* 遺伝子解析では変異同定 13 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 10 例、*COL1A2* 遺伝子変異同定 4 例、*FKBP10* 変異同定 1 例、変異未同定 6 例であった。

#### D . 考察

ACH の診療ガイドラインを作成した。今後、さらに、ACH 診療ガイドラインの周知を進めていく必要がある。また、ACH と肥満やメタボリック症候群のパラメータの関連性が示唆されたことから更なる検討を進める。OI の診療ガイドラインについては、CQ の原案と推奨案を策定した。今後、学会と連携しながら、OI 診療ガイドラインの公開を目指す。ACH や 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・QOL の向上が期待される。希少疾患である HPP の疾患レジストリを学会と連携しながら進めていく必要がある。遺伝学的解析は確定診断に繋がり、骨系統疾患の適切な診断の実施のために必要である。

#### E . 結論

ACH 診療ガイドラインの作成と周知を行った。OI 診療ガイドラインの CQ 原案と推奨案を設定した。

#### F . 健康危険情報

とくにありません

#### G . 研究発表

##### 1. 論文発表

1) 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.
- 2) 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.
- 3) Ohata Y, Takeyari S, Nakano Y, Kitaoka T, Nakayama H, Bizaoui V, Yamamoto K, Miyata K, Yamamoto K, Fujiwara M, Kubota T, Michigami T, Yamamoto K, Yamamoto T, Namba N, Ebina K, Yoshikawa H, Ozono K. Comprehensive genetic analyses using targeted next-generation sequencing and genotype-phenotype correlations in 53 Japanese patients with osteogenesis imperfecta. *Osteoporos Int*, 30(11) : 2333-2342,2019.
- 4) Matsushita M, Mishima K, Yamashita S, Haga N, Fujiwara S, Ozono K, Kubota T, Kitaoka T, Ishiguro N, Kitoh H. Impact of fracture characteristics and disease-specific complications on health-related quality of life in osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Metab*, 38(1) : 109-116,2019.
- 5) Nakano C, Kitabatake Y, Takeyari S, Ohata Y, Kubota T, Taketani K, Kogo M, Ozono K. Genetic correction of induced pluripotent stem cells mediated by transcription activator-like effector nucleases targeting ALPL recovers enzyme activity and calcification in vitro. *Mol Genet Metab*, 127(2) : 158-165,2019.
- 6) Okawa R, Kokomoto K, Kitaoka T, Kubota T, Watanabe A, Taketani T, Michigami T, Ozono K, Nakano K. Japanese nationwide survey of hypophosphatasia reveals prominent differences in genetic and dental findings between odonto and non-odonto types. *PLoS ONE*, 14(10) : e0222931,2019.
- 7) Michigami T, Tachikawa K, Yamazaki M, Kawai M, Kubota T, Ozono K. Hypophosphatasia in Japan: ALPL Mutation Analysis in 98 Unrelated Patients. *Calcif Tissue Int*, 106 (3) : 221-231,2020.
- 8) Michigami T, Ohata Y, Fujiwara M, Mochizuki H, Adachi M, Kitaoka T, Kubota T, Sawai H, Namba N, Hasagawa K, Fujiwara I, Ozono K. Clinical practice guidelines for

hypophosphatasia.

Clin Pediatr Endocrinol, 29(1) :  
9-24,2020.

9) Kubota T, Adachi M, Kitaoka T,  
Hasegawa K, Ohata Y, Fujiwara M,  
Michigami T, Mochizuki H, Ozono K.  
Clinical practice guidelines for  
achondroplasia.

Clin Pediatr Endocrinol, 29(1) :  
25-42,2020.

10) Yamamoto K, Kubota T, Takeyari S,  
Kitaoka T, Miyata K, Nakano Y, Nakayama  
H, Ohata Y, Yanagi K, Kaname T, Okada Y,  
Ozono K.

Parental somatogonadal COL2A1  
mosaicism contributes to intrafamilial  
recurrence in a family with type 2  
collagenopathy.

Am J Med Genet A, 182(3) : 454-460,2020.

## 2. 学会発表

1) Kubota T, Ohata Y, Ishihara Y,  
Fujiwara M, Takeyari S, Yamamoto K,  
Nakano Y, Miyata K, Nakayama H, Kitaoka  
T, Okawa R, Nakano K, Akiyama T, Ozono K.  
Biochemical and genetic analysis in  
patients with odontohypophosphatasia in  
Japan.

9th International Conference on  
Children's Bone Health : ザルツブルグ  
2019.06.22-25.

2) Yamamoto K, Kubota T, Takeyari S,  
Nakano Y, Nakayama H, Fujiwara M, Ohata

Y, Kitaoka T, Miyoshi Y, Ozono K.

Genotype-phenotype characteristics in  
four families of type collagenopathy  
in our hospital.

The 58th Annual ESPE Meeting :ウィーン  
2019.09.19-21,

3) Kubota T, Nakayama H, Miyata K,  
Ishihara Y, Takeyari S, Yamamoto K,  
Nakano Y, Fujiwara M, Ohata Y, Kitaoka  
T, Ozono K.

Adult height of patients with  
achondroplasia treated with growth  
hormone.

ASBMR2019 Annual Meeting :オーランド  
2019.09.20-23

4) 中野由佳子, 北岡太一, 宮田 京, 山本  
賢一, 武鍵真司, 中山尋文, 大幡泰久, 窪  
田拓生, 大園恵一 : 軟骨無形成症、軟骨低  
形成症小児例の肥満症の評価  
第 92 回 日本内分泌学会学術総会, 仙  
台,2019.05.09-11

5) 大園恵一 : 骨系統疾患診療ガイドライン  
の活かし方  
Pfizer Endocrinology Forum 2019, 東  
京,2019.9.8

6) 窪田拓生 : 骨形成不全症の病型分類、症  
状、評価法  
第 53 回 日本小児内分泌学会学術集会, 京  
都,2019.09.26-28

7) 窪田拓生 : 軟骨無形成症診療ガイドライ  
ン ~What 's in it?~

第 53 回 日本小児内分泌学会学術集会, 京都, 2019.09.26-28

8) 道上敏美, 大幡泰久, 藤原誠, 望月 弘, 安達昌功, 北岡太一, 窪田拓生, 澤井英明, 難波範行, 長谷川高誠, 藤原幾磨, 大園恵一: 低ホスファターゼ症診療ガイドラインの策定

第 53 回 日本小児内分泌学会学術集会, 京都, 2019.09.26-28

9) 中山尋文, 窪田拓生, 山田知絵子, 宮田京, 武鑑真司, 中野由佳子, 山本賢一, 藤原 誠,

大幡泰久, 北岡太一, 難波範行, 大園恵一: 当科における軟骨無形成症の合併症と治療歴の検討 ~ 診療ガイドラインの CQ 項目を中心に ~

第 53 回 日本小児内分泌学会学術集会, 京都, 2019.09.26-28

10) 道上敏美, 立川加奈子, 山崎美和, 川井正信, 窪田拓生, 大園恵一: 日本人における低ホスファターゼ症の特徴: 患者 98 名における変異アレル頻度および遺伝子型 表現型相関解析

第 37 回 日本骨代謝学会学術集会, 神戸, 2019.10.10-12

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得  
該当なし

2. 実用新案登録  
該当なし