

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

周産期医学の立場からの診断支援 胎児骨系統疾患ネットワ
ーク構築 日本周産期・新生児医学会との調整 骨系統疾患
国際分類の改定対応

研究分担者 室月 淳

研究要旨

「胎児骨系統疾患フォーラム」は診断や治療を専門とする臨床医，基礎研究者の集まりである．メーリングリストをつうじて全国からのコンサルテーションを受け症例を蓄積することにより，そこで得られた知見をまた臨床にフィードバックすることができた．また骨系統疾患国際分類の和訳改訂作業など公的な活動にも活かされた．

A．研究目的

胎児骨系統疾患はまれな疾患であるため，全国から症例をなるべく集約して臨床データをまとめ，それを今後の周産期医療にフィードバックできるようなシステムづくりをおこなう

B．研究方法

骨系統疾患の診断や治療を専門とする産科医，小児科医，小児整形外科医，小児放射線科医などの臨床医と，遺伝子や発生などを扱う基礎系研究者など全国およそ 50

名とのネットワークをつくった．

現在，妊婦検診のほとんどで超音波が一般化し，FL の計測を契機として見つかった胎児の四肢長管骨短縮例が紹介されてくるが多くなった．胎児期に認められる骨系統疾患は 100 種類以上あるにもかかわらず，ひとつひとつの疾患の頻度がきわめて低いため，実際の症例に当たってその診断と対応にはいつも苦慮している．これらの疾患の予後は，出産前後や新生児早期に死亡に至るものから，生命予後良好のものまで非常に多岐にわたります．従来「致死性四肢短縮型小人症」と一括りに呼び慣わさ

れてきた予後不良群においてすら、疾患ごとに予後は大きく異なっている。すなわち胎児骨系統疾患の個々の特徴をよく理解して診断の個別化を行い、適切なカウンセリングを行うことが大切である。

(倫理面への配慮)

一般病院で遭遇した骨系統疾患疑いの症例のコンサルテーションが検討の対象である。コンサルテーションにあげるためには本人への説明と同意を必須とする。またクローズドのメーリングリストで議論するとき、関連の情報や画像の匿名化を徹底する。個人情報のとりあつかいにはくれぐれも注意する。

C. 研究結果

周産期医学の立場からの診断支援

胎児骨系統疾患ネットワーク構築

平成 31 年 4 月 1 日から令和 2 年 3 月 31 日のあいだに、胎児骨系統疾患フォーラムおよび個人的にコンサルテーションがあって検討の対象となったのは 25 例、そのうち出生前診断、出生後診断で確定したのは 20 例であった。6 例についてはその後の経過は不明であった。遺伝子検査は現在のところ 12 例におこなわれていて、画像によって検討したフォーラムの上記の確定診断を確認することができた。さらに母体血セルフリーDNA テストで出生前に遺伝子検査をできた 4 例について、出生後の臍帯血・胎盤絨毛によってすべて確定診断がつけられた (thanatophoric dysplasia, achondroplasia, achondrogenesis type 2 など)。このようにこの 1 年間で原因遺伝子による出生前診断がおおきく進歩した。

日本周産期・新生児医学会との調整

骨系統疾患国際分類の改定対応

2019 年にあらたにだされた国際分類について、その和訳作業をおこなうためのワーキンググループ (骨系統疾患国際分類 (2019) 和訳作業 WG) が日本整形外科学会におかれた。産婦人科からのわたしが推薦され、現在、和訳作業が進行中である。日本語病名が確定し好評されるのは令和 2 年度中の予定である。

D. 考察

本ネットワークにはすでに 10 年以上の症例蓄積があり、個々の施設では経験することのすくない稀少症例の知見をまとめ、それを臨床の現場にフィードバックすることにある。そういった背景で全国から症例のコンサルテーションを受け、診断と管理の支援をおこなっている。また学会発表や論文作成をとおしてこれからの周産期臨床に生かしていくことができる。とくに胎児 CT などの画像所見と原因遺伝子の知見の集積が著しく、これからの出生前診断、出生後の確定診断がおおきく変化しているところである。

E. 結論

胎児骨系統疾患フォーラムにおいて周産期における骨系統疾患の症例を集積し、診断と管理についての知見を得ることができた。とくにこの 1,2 年で個々の疾患の画像的特徴と遺伝子変異の情報の関係があきらかになり、胎児診断がだいぶ可能となった。

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)

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)

(1) Offiah AC, Vockley J, Munns CF, Murotsuki J; Differential diagnosis of perinatal hypophosphatasia: radiologic perspectives. *Pediatr Radiol* 2019;49:3-22

(2) 室月淳：母体血漿中cell-free DNAを用いた単一遺伝子病診断の現状と課題．*遺伝子医学*2019;28:61-68

(3) 永岡晋一，室月淳：骨系統疾患における胎児超音波検査のためのTIPS - HPPと他疾患の鑑別のために．*HPP Frontier* 2019;2:22-26

(4) 室月淳：母体血漿中cell-free DNAで検出できる胎児の単一遺伝子疾患．*臨床産科婦人科* 2019;73:244-251

2. 学会発表

(1) Murotsuki J: Prenatal diagnosis and management of perinatal lethal hypophosphatasia after introduction of enzyme replacement therapy - a new proposed classification. 日本産科婦人科学会第 71 回学術講演会，東京，2019 年 4 月 12 日

(2) 室月淳：低ホスファターゼ症周産期型 32 例の診断と予後について．第 13 回 ALPS 研究会，金沢，2019 年 7 月 6 日

(3) Murotsuki J: Prenatal diagnosis and management of skeletal dysplasia. The

59th Annual Meeting of The Japanese Teratology Society, Nagoya, July 28, 2019

(4) 室月淳：難病における遺伝カウンセリングはなぜ必要か．第 7 回日本難病医療ネットワーク学会，福岡，2019 年 11 月 16 日

(5) 室月淳：胎児形態評価の応用 - 頭部・四肢・骨格，日本母体胎児医学会第 10 回産婦人科超音波セミナー，熱海，2020 年 1 月 25-26 日

妊娠中期：胎児顔，頸部，骨格，四肢の異常．第 9 回日本母体胎児医学会産婦人科超音波セミナー，高松，2018 年 6 月 2 日

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