

**厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業
(難治性疾患政策研究事業)**

**胎児・新生児骨系統疾患の診断と
予後に関する研究**

平成26年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 澤井英明

平成27(2015)年3月

目 次

・ 総括研究報告

- 胎児・新生児骨系統疾患の診断と予後に関する研究・・・・・・・・・・ 3
研究代表者 澤井英明

・ 分担研究報告

- 1 . 症例の収集と診断の支援システム構築・・・・・・・・・・ 1 1
研究分担者 室月 淳、澤井英明、山田崇弘、堤 誠司
篠塚憲男、高橋雄一郎、鬼頭浩史、佐世正勝
宮寄 治、渡邊 淳、芳賀信彦、大園恵一
- 2 . 胎児CTの被曝線量の全国調査・・・・・・・・・・ 1 3
研究分担者 宮寄 治、山田崇弘
- 3 . 骨形成不全症患者の歯科的所見に関する全国調査・・・・・・・・ 1 9
研究分担者 大園恵一
- 4 . 骨系統疾患 発症疫学コホート研究・・・・・・・・・・ 2 3
研究分担者 高橋雄一郎、山田崇弘、澤井英明、室月 淳、
堤 誠司、佐世正勝
- 5 . タナトフォリック骨異形成症の発育調査・・・・・・・・・・ 2 7
研究代表者 澤井英明

・ 研究成果の刊行に関する一覧表

・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 3 3

・ 研究成果の刊行物・別冊

・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 3 9

タナトフォリック骨異形成症 1 型・2 型の診断基準と重症度分類（案）

. 總括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）

総括研究報告書

胎児・新生児骨系統疾患の診断と予後に関する研究

研究代表者 澤井英明 兵庫医科大学 産科婦人科 教授

研究要旨

本研究は胎児・新生児の骨系統疾患に遭遇した医師が適切な診断を早期に行い、医療・療育につなげることを目的とする。本研究班は産科・放射線科・小児科・整形外科・分子遺伝学の領域で、胎児や新生児の骨系統疾患を専門とする第一級の専門家で構成している。また本研究は代表者（澤井英明）が「胎児骨系統疾患フォーラム」という産科医中心の診断支援グループを中心に H22～24 年度まで厚生労働科学研究・致死性骨異形成症の診断と予後に関する研究班（代表者・澤井英明）で行った、致死性骨異形成症（現在の疾患名タナトフォリック骨異形成症：以下 TD と略）に対する取り組みをすべての胎児・新生児の骨系統疾患 456 疾患に拡大させ、疾患頻度を調べるコホート調査や確定診断指針作成など新たな課題に取り組んだ。

骨系統疾患は骨や軟骨などの組織形成の障害により、全身的な骨格が障害される疾患で、2010 年の国際分類では 456 疾患が存在する。個々の疾患の頻度は 2 万人に 1 人程度と低いが、疾患が多数あるため、全体の罹患頻度は多いが明確ではない。重症な疾患では胎児期から骨格異常を指摘され、代表的な疾患は、TD や軟骨無形成症、骨形成不全症、低フォスファターゼ症、軟骨無発生症などである。診断は X 線診断と一部は遺伝子診断によるが、治療は対症療法がほとんどで、標準的で有効な診断・治療法がない難治性疾患であり、研究の推進が必要である。

具体的には、1) 症例の診断確定と治療方針決定の支援と定期的な研修会等の開催（H26～28 年度）、2) 全国を一定の地域に分け、地域の医師に適切な診断と助言を行い、妊婦や患者家族に適切な診療ができる施設を全国（すべての都道府県）に整備（同期間）、3) 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構築（同期間）、4) 疾患頻度を明らかにするため、特定地域を対象としたコホート調査（同期間）、5) 骨格異常を有する胎児を診断し適切な妊娠管理を行うため、胎児超音波検査や胎児 CT、遺伝子検査による各診断方法の情報収集（H26～27 年度）、6) 胎児期および出生時点での確定診断指針（X 線診断や超音波検査、遺伝子検査等）を確立（H28 年度）、7) TD の長期生存患者の発育状況について詳細な聞きとり調査を実施（H26～27 年度）、8) 2014 年度予定の骨系統疾患国際分類の改定に対応した疾患整理（H27～28 年度）等である。

研究分担者氏名 所属機関名及び所属機関における職名

室月 淳 宮城県立こども病院産科・部長
山田崇弘 北海道大学病院産科・特任講師
堤 誠司 山形大学医学部産科婦人科・講師
高橋雄一郎 独立行政法人国立病院機構長良医療センター産科・医長
佐世正勝 山口県立総合医療センター総合周産期母子医療センター・センター長
篠塚憲男 胎児医学研究所臨床研究・代表
宮寄 治 国立成育医療研究センター放射線診療部・医長
芳賀信彦 東京大学医学部附属病院リハビリテーション科・教授
鬼頭浩史 名古屋大学医学部附属病院整形外科・准教授
渡邊 淳 日本医科大学付属病院 遺伝診療科・准教授
大園恵一 大阪大学大学院 小児科・骨代謝学・教授

への対応方法を示し、患児の予後の改善と家族の支援を行うことが本研究の全体の目的である。

研究全体の目的としては1)症例の診断確定と治療方針決定の支援と定期的な研修会等の開催(H26～28年度)、2)全国を一定の地域に分け、地域の医師に適切な診断と助言を行い、妊婦や患者家族に適切な診療ができる施設を整備(同期間)、3)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構築(同期間)である。

そしてこの目的を達成するために、4)疾患頻度を明らかにするため、特定地域を対象としたコホート調査(同期間)5)骨格異常を有する胎児を診断し適切な妊娠管理を行うために、胎児超音波検査や胎児CT、遺伝子検査による各診断方法の情報収集(H26～27年度)6)胎児期および出生時点での確定診断指針(X線診断や超音波検査、遺伝子検査等)を確立(H28年度)7)TDの長期生存患者の発育状況について詳細な聞きとり調査を実施(H26～27年度)8)2014年度予定の骨系統疾患国際分類の改定に対応した疾患整理(H27～28年度)等を実施する。

TDについては、本研究の代表者(澤井)や多くの分担者が加わった「致死性骨異形成症の診断と予後に関する研究班」(代表者・澤井)において、上記の一部を実施して、致死性骨異形成症の疾患名の変更の提案も含めて、大きな成果をあげている(日整会誌 vol17,2013)。この成果をすべての胎児・新生児骨系統疾患に拡大する。

A. 研究目的

骨系統疾患は重症例では出生後早期に死亡し、整形外科的治療の対象とならない疾患もあり、産科医や小児科医が関わることが多い。各疾患の頻度は少なく、一般医師が多数の症例を経験しにくい一方で、疾患数は456疾患もあり、遭遇する機会は少なくない。骨系統疾患に詳しい医師は極めて少なく、疾患に遭遇しても診断や治療方針、予後の推定などが困難な状態である。この状況を克服する必要から、産科医や小児科医の骨系統疾患

B. 研究方法

本研究の全体計画は、以下の(1)～(3)で、これに至る個別の(4)～(8)の研究計画を策定した。

(1) 専門家チームによる骨系統疾患の診断支援(net support)(H26～28年度): 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 の画像を本研究班と「胎児骨系統疾患フォーラム」の専門家チームのネット上の討議によって解析し、精度の高い診断を行って担当医師に呈示する。その後担当医師はその意見を参考にして、妊娠管理を行い、追跡データを還元する。症例の経過と画像の解析をもとに最終診断の妥当性を検討し、妊娠中の胎児の骨系統疾患の診断基準、少なくとも疾患絞り込みや予後の診断手法を確立する（代表者・澤井と分担者・室月を中心に分担者全員が関与。協力者・西村）。

（２）全国各地域に診断拠点施設を整備し、実際の診療を支援（real support）（H26～28年度）：全国の各地域で胎児や新生児の骨系統疾患を実際に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（代表者・澤井、分担者・大園、室月）。（１）と（２）は密接に関連しており、診断の確定などの重要な点は研究班で討議し、実際の診療は各拠点施設で行い、その経過やデータを研究班とやりとりしつつ最適な疾患管理を行う。

（３）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構築（H26～28年度）：医師は診断の参考になる検査法やその所見などを得ることができ、妊婦、患者、家族は近くに診療が可能な施設や個々の疾患の情報などを検索できるようにする（代表者・澤井）。

（４）疾患頻度を調査するため特定地域を対象としたコホート調査（H26～28年度）：地方には専門性の高い医療機関が少なく、ほぼ全例の骨系統疾患症例が単一の施設に集まる地域がある。北海道、と宮城県、山形県、岐阜県、兵庫県、山口県を拠点とし全症例把握を目標に実施する。（代表者・澤井、分担者・室月、山田、堤、高橋、佐世）。なお、少なくとも全国各県に症例を集めるような拠点を整備する。（代表者・澤井）

（５）骨系統疾患疑い胎児を診断し適切な妊娠管理を行うための、胎児超音波検査や胎児 CT、遺伝子検査による診断方法の確立（H26～27年度）：

超音波検査は日本人の標準値がない胸郭等のデータ収集を行い、確定診断指針につなげる（分担者・篠塚）。胎児 CT については、被曝量の調査や診断に有用な画像処理法や撮影部位などを検討し、確定診断指針につなげる（分担者・宮崎）。遺伝子検査についても、実施可能ラボの情報を収集して、実施できる体制を作り、遺伝カウンセリングを含めた確定診断指針につなげる（分担者・渡邊、山田、協力者・池川）。

（６）胎児期および出生時点での確定診断指針（H28年度）：（５）で得られた胎児 CT や X 線診断や超音波検査、遺伝子検査等を総合的に組み合わせ、確定診断指針を作成する。胎児期については、確定診断が困難でも、疾患を絞り込み、予後を推定する手法も検討する（分担者・室月、篠塚、宮崎、山田、芳賀、鬼頭を中心に全員が関与）

（７）TD の長期生存患者の発育状況調査（H26～27年度）：長期生存例の人数や発育状況などの聞き取り調査を行い、発育状況を調査する（代表者・澤井）。

（８）骨系統疾患国際分類の改定に対応（H27～28年度）：2014年に予定されている改定に対応した疾患概念や分類を整理して周知する。（分担者・芳賀）

なお、骨系統疾患は 456 疾患もあるが、主な疾患と研究者の担当は、TD（澤井）、軟骨無形成症（大園）、型コラーゲン異常症（室月）、低フォスファターゼ症（渡邊）、骨形成不全症（山田）、短肋骨異形成症（山田）、彎曲骨異形成症（堤）、変容性骨異形成症（澤井）、点状軟骨異形成症（佐世）、捻曲性骨異形成症（澤井）とし他の頻度の少ないものは適宜、経験のある医師が担当する。なお代表者（澤井）、分担者（室月、山田）は日本産科婦人科学会周産期委員会であり学会との連携を行う。

（倫理面への配慮）

本研究は、新たに介入する臨床研究ではなく、診療として実施されている症例の解析と登録、そ

して診断支援のネットワーク構築と維持である。従って研究自体への大きな倫理的な課題はないと考える。

ただし、胎児 CT においては被曝の問題があるため、倫理的な配慮が必要であり、臨床検査であっても安易に実施してはならず、必要不可欠な場合に限り実施するように、研究期間中もその旨を各医療機関に周知する。また実施の際は夫婦に胎児被曝のリスクとそれによって得られる確定診断に近づくこととの有益性を説明し、インフォームド・コンセントを得て、実施するように依頼する。また、得られた超音波や CT の画像を研究班で分析する際には、臨床情報の提供は不可欠であるが、同時に個人情報の保護のために、必ず画像と臨床情報は匿名化する。またこれらの胎児や新生児の臨床情報の提供については夫婦の同意を得る。

胎児 CT の安全性をより確かなものとするために、安全性の確立を第一の目的として、被ばく線量軽減化のために、母体・胎児ファントムを用いた被ばく線量推定と軽減化プロトコルの作成を行う。

なお各個別の研究とは別に研究全体について、研究代表者の所属機関である兵庫医科大学において、倫理審査を受ける。

本研究は生命倫理の観点から議論の多い、出生前診断に係る領域であるが、本研究の目的は成果を妊娠や分娩を適正に管理し、良い状態で児を出生させることにある。

C. 研究結果

(1) 専門家チームによる骨系統疾患の診断支援 (net support) :

胎児骨系統疾患フォーラムのメンバーの中で、全国の症例を集めて 4000 通以上のメールで症例検討を行ってきた。胎児骨系統疾患として診断されたのは、軟骨無形成症 (achondroplasia: ACH)、軟骨低形成症 (hypochondroplasia: HCH)、タナトフォリック骨形成症 (thanatophoric

dysplasia: TD)、低フォスファターゼ症 (hypophosphatasia: HP)、点状軟骨異形成症 (chondrodysplasia punctata)、軟骨無発生症 (achondrogenesis: ACG)、軟骨低発生症 (hypochondrogenesis: HCG)、先天性骨幹端異形成症 (spondyloepiphyseal dysplasia congenita: SEDC)、分節異常骨異形成症 (dyssegmental dysplasia)、屈曲肢異形成症 (campomelic dysplasia: CD)、骨形成不全症 (osteogenesis imperfect: OI)、短肋骨症候群 (多指 (趾) を伴うもの、伴わないもの) 等の疾患を診断した。

(2) 全国各地域に診断拠点施設を整備し、実際の診療を支援 (real support) :

拠点となる診断施設を北海道 (北海道大学)、宮城県 (宮城県立こども病院)、山形県 (山形大学)、岐阜県 (長良医療センター)、兵庫県 (兵庫医科大学)、山口県 (山口県立総合医療センター) を拠点として指定した。

(3) 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構築 :

致死性骨異形成症の診断と予後に関する研究班のホームページを www.thanatophoric.com 改編して、すべての骨系統疾患に対応した本研究班のホームページとして情報提供している。

(4) 疾患頻度を調査するため特定地域を対象としたコホート調査 :

上記の (2) の拠点診断施設の県内において、全骨系統疾患症例の把握による疾患出生頻度の把握を目的として、全数把握コホート調査を開始した。平成 26 年度中に北海道 (北海道大学)、宮城県 (宮城県立こども病院)、山形県 (山形大学)、岐阜県 (長良医療センター)、兵庫県 (兵庫医科大学)、山口県 (山口県立総合医療センター) のすべての施設において倫理審査を終了して、研究を開始している。

(5) 骨系統疾患疑い胎児を診断し適切な妊娠管理を行うための、胎児超音波検査や胎児 CT、遺伝子検査による診断方法の確立 :

胎児超音波検査の児頭大横径、上腕骨、脛骨、腓骨、大腿骨、橈骨、腓骨、腹囲、胸囲等の正常データの統計解析を行った。

胎児CTの被曝量を調査するために全国の胎児CT実施施設に対して、過去3年間に実施した胎児CTの撮影条件を調査した。またより正確な被曝線量を調べるために、妊婦・胎児模型（ファントム）を作製した。

遺伝子診断については、全国の臨床検査会社や研究所に対して調査を行い、骨系統疾患の遺伝子検査実施可能リストを作成した。

（6）胎児期および出生時点での確定診断指針：

難病の制度改定に合わせて、タナトフォリック骨異形成症の診断指針を作成した。

（7）TDの長期生存患者の発育状況調査：

13例の1年以上の長期生存症例を全国から集め、実際に訪問して主治医や家族から発育状況の聞き取り調査を行った。

（8）骨系統疾患国際分類の改定に対応：

新規の国際分類の改定は論文化されなかったので、翻訳作業は実施しなかった。

D. 考察

（1）胎児骨系統疾患フォーラムとして実施しているため、引き続き全国の施設に参加を呼びかけて、全国レベルでの診断支援を行う。

（2）日本産科婦人科学会周産期委員会の遺伝学的疾患評価のあり方に関する小委員会と協力して、引き続き拠点施設の整備を進めていく。

（3）ホームページに骨系統疾患の胎児を妊娠した場合や出産した児が骨系統疾患であった場合の問い合わせ窓口として活用できるように引き続き内容の充実に努める。

（4）各県内の骨系統疾患の発症を可能な限り全例把握するために、それぞれの県内でプロジェクトの周知を行って、疾患の漏れを少なくするように努める必要がある。

（5）超音波のデータについては各超音波機器メ

ーカーのプログラムに組み込んでもらうことを要望していく予定である。胎児CTについては各施設の標準的な照射線量についてのデータが揃ったため、今後は胎児CTの標準的な撮影条件の提示を行うと同時に、今後は撮影条件だけではなく、どのような疾患が疑われる場合やどのような週数で実施するかを含めたガイドラインを作成したい。遺伝子診断については全国規模の遺伝子検査解析ラボ一覧を積極的に活用していきたい。

（6）タナトフォリック骨異形成症以外に難病指定の対象となり、かつ適正な診断基準がない疾患については診断基準を作成する。

（7）長期生存例は昨年京都大学iPS細胞研究所から報告されたスタチンがFGFR3遺伝子変異疾患に治療効果があるとの報告がされており、これらの患者については、臨床試験の対象となる可能性があるため、継続的に情報交換を続ける。

（8）国際分類の改訂がなされた時点で検討する。

E. 結論

日本で初めて胎児・新生児骨系統疾患を総体的に取り扱う本研究を継続的に発展させていく必要がある。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Okada M, Ikegawa S, Morioka M, Yamashita A, Saito A, Sawai H, Murotsuki J, Ohashi H, Okamoto T, Nishimura G, Imaizumi K, Tsumaki N. Modeling type II collagenopathy skeletal dysplasia by directed conversion and induced pluripotent stem cells. Hum Mol Genet. 2015 Jan 15;24(2):299-313.

Nishiyama M, Yan J, Yotsumoto J, Sawai H,

Sekizawa A, Kamei Y, Sago H. Chromosome abnormalities diagnosed in utero: a Japanese study of 28 983 amniotic fluid specimens collected before 22 weeks gestations. *J Hum Genet.* 2015 Jan 8.

3.その他
なし

Morii-Kashima M, Tsubamoto H, Sato C, Ushioda M, Tomita N, Miyoshi Y, Hashimoto-Tamaoki T, Tamura K, Sawai H, Shibahara H. Development of an integrated support system for hereditary cancer and its impact on gynecologic services. *Int J Clin Oncol.* 2014 Dec;19(6):1043-51.

Sago H, Sekizawa A; Japan NIPT consortium. Nationwide demonstration project of next-generation sequencing of cell-free DNA in maternal plasma in Japan: 1-year experience. *Prenat Diagn.* 2014 Nov 19.

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 Sep 25;513(7519):507-11.

Miyazaki O, Sawai H, Murotsuki J, Nishimura G, Horiuchi T. Nationwide radiation dose survey of computed tomography for fetal skeletal dysplasias. *Pediatr Radiol.* 2014 Aug;44(8):971-9.

2 . 学会発表

H . 知的所有権の取得状況

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

症例の収集と診断の支援システム構築

研究分担者	室月 淳	宮城県立こども病院 部長
	澤井英明	兵庫医科大学 准教授
	山田崇弘	北海道大学 特任講師
	堤 誠司	山形大学 講師
	篠塚憲男	胎児医学研究所 代表
	高橋雄一郎	長良医療センター 医長
	佐世正勝	山口県立総合医療センター センター長
	鬼頭浩史	名古屋大学 准教授
	宮崎 治	国立成育医療研究センター 医長
	渡邊 淳	日本医科大学 准教授
	芳賀信彦	東京大学 教授
	大藪恵一	大阪大学 教授
研究協力者	西村 玄	東京都立小児総合医療センター 部長

研究要旨 本研究は出生前に超音波検査で指摘された骨系統疾患疑いの胎児に対してどのように診断をアプローチし、その後の妊娠管理をどのように行い、分娩方式はどのようにして決定し、新生児管理に結びつけるかについて広範な専門集団が支援するシステムを構築するものである。具体的には1)インターネット利用による胎児の骨系統疾患を診断支援するための症例検討システムの構築、2)セキュリティの充実したウェブ閲覧型システムを構築して臨床医の診断の支援、3)過去の症例検討のとりまとめ、4)地域ごとの診断支援システムの構築、5)臨床医への情報提供、6)一般の妊婦や罹患児を持つ家族への情報提供といったシステム化されたフローを構築することである。

A. 研究目的

本研究は出生前に超音波検査で指摘された骨系統疾患疑いの胎児に対してどのように診断をアプローチし、その後の妊娠管理をどのように行い、分娩方式はどのようにして決定し、新生児管理に結びつけるかについて広範な専門集団が支援するシステムを構築するものである。

B. 研究方法

1) インターネット利用による胎児の骨系統疾患を診断支援するための症例検討システムの構築は、システムを兵庫医科大学の協力により同大学にサーバーを設置して、運営する。また専門システム開発業者とともにシステムの設計を行う。

2) 上記システムを用いて、実際に臨床医から問合せのあった症例の検討を行う。

3) 過去の症例検討のとりまとめは、上記のウェブ上のシステム構築までの段階で全国の症例を検討した4,000通以上のメールの内容の解析と症例の分析を行う。

4) 地域ごとに胎児骨系統疾患に詳しい産科の専門家を配置し、地域の医療機関からの相談に乗る体制を構築する。

5) 胎児骨系統疾患フォーラムと共同で臨床医への情報提供を目的に、講演会を開催し、またホームページでの情報提供を行う。

6) 一般の妊婦や罹患者を持つ家族への情報提供をホームページの作成により行う。

C. 研究結果

1) システムの構築をすでに完了しており、後述の「疾患頻度を調査するため特定地域を対象としたコホート調査(H26~28年度)」にWeb上の症例登録システムを用いている。

2) メーリングリストによる症例検討を継続している。

3) 研究班の研究分担者の属する施設を中心に、北海道、東北、東京、神奈川、東海、近畿、中国、四国、九州においてセンター施設を選定した。

4) 12月14日(日)に本研究班が主催で胎児骨系統疾患フォーラムが共催して、胎児・新生児骨系統疾患を診療する医師を対象に骨系統疾患X線診断講習会を開催し、胎児骨系統疾患のX線診断について集中的な講習と討議を行った。

また、本研究班で致死性骨異形成症のホームページ www.thanatophoric.com を作成し骨系統疾患の情報を提供し、診断や治療に取り組む産科医や小児科医などからの問い合わせを受け付ける体制を作った。地域の病院(産科)や患者家族から問い合わせがあり、上記の地域診断支援システムに紹

介して対応した。

5) ホームページにおいて情報発信を行っている。

D. 考察

本研究においては今年度で個別に体制はほぼ完成した。引き続き情報を更新して行きたいと考えている。従来のメーリングリストによる診療支援と、「疾患頻度を調査するため特定地域を対象としたコホート調査(H26~28年度)」のWeb上の症例登録システムの2本立てで今後の対応に当たることはこれまでよりも充実したシステムを提供できると考える。

E. 結論

出生前に超音波検査で指摘された骨系統疾患疑いの胎児に対してどのように診断をアプローチし、その後の妊娠管理をどのように行い、分娩方式はどのようにして決定し、新生児管理に結びつけるかについて広範な専門集団が支援するシステムを構築した。また患者家族が情報を得ることができウェブサイトも構築した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)なし

胎児CTの被曝線量の全国調査

研究分担者

宮崎 治 国立成育医療研究センター 医長

山田崇弘 北海道大学 特任講師

研究協力者

佐々木 清昭 技師長（宮城県立こども病院 放射線部 診療放射線技師長）

笹木 工（北海道大学病院 診療支援部 診療放射線技師）

今井 瑠美（国立成育医療研究センター 放射線診療部 診療放射線技師）

堀内 哲也（国立成育医療研究センター 放射線診療部 臨床研究員）

名定 敏也（兵庫医科大学病院 放射線技術部 診療放射線技師）

木口 雅夫（広島大学病院 診療支援部高次医用画像部門 診療放射線技師）

研究要旨 胎児骨格CTはここ数年行われるようになった新しい診断方法であるが、昨今CTのX線被ばくに対する問題意識が高まっている。そこで2011年に当研究班の前身である「致死性骨異形成症の診断と予後に関する研究班」では、胎児CT検査に関する被曝量の調査を施行した。胎児骨格CTについて、その施行頻度、適応、撮影方法、胎児被ばく線量などを調査し、本邦での胎児CTの動向を知る必要があり、またその結果から胎児CT撮影方法の標準化が設定できることを目指した。今回は2011年の調査の後で、各施設でどのように被曝量の低減化が図られているかを調査した。前回2011年に調査を行った施設を基本に新たな施設を含み、対象施設22施設とした。胎児骨格系疾患フォーラムから参加を呼びかけ、フォーラムメンバーへコンサルトがあった施設を推薦し、また過去の国内学会発表、論文投稿があった施設を抽出して施設を決定した。また全国の主要施設の診療放射線技師らと連携8名のサブグループを結成し、ワークシートを検討・作成した。また主要メーカー4社（東芝、GE、SIEMENS、Philips）の技術系とコンタクト、ワークシートを完成させて調査を行った。第2回胎児CT線量 全国追跡調査を行った。その結果、胎児CTの被ばく線量はこの4年間で有意に減少しDRLは32%になった（68%減）、減少の理由は前回DRLの利用、逐次近似法の普及kVの低下が考えられる。今回の調査結果、新たなDRLはCTDI vol = 4 mGy、DLP = 128mGycmとなった。次の調査まで胎児CTのDRLとして普及が望まれる。

A. 研究目的

胎児CTの実施は得られる情報が多い反

面、被曝の問題が避けられない。今後胎児CTが適正に実施されるために、現状の調

査を行い、分析する。近年胎児 CT は胎児骨系統疾患の診断方法として新たに臨床に導入されたが、その被ばく線量については調査がされていない。現在、低線量被ばくが問題視（小児 CT 被ばく）され、胎児期の被ばくは将来発がんのリスクがゼロではない（LNT 仮説）とされている。胎児は他の X 線検査以上に、“正当化と最適化”が必須（ALARA 原則；As low as reasonably achievable）であることから現状を把握することは重要である。

致死性骨異形成症の診断と予後に関する研究班で実施した 2011 年の調査に引き続き、今回もアンケート調査により胎児 3D-CT が行われている本邦の CT DIvol DLP の現状を把握する。その結果から国内の診断参考レベルを設定することを目的とした。

B. 研究方法

胎児 CT サブグループの長期的目的は 2 つあり、まず胎児 CT 撮影の後方視調査（平成 22 年）を行い、胎児 CT 撮影ガイドライン作成（平成 26 年度に日本産科婦人科学会と日本医学放射線学会の合同 WG を設置）を行い、Diagnostic Reference Level (DRL) 設定と胎児 CT の指針の策定を行う。短期計画としては本年度に後方視サーベイ調査票を作成し、全国調査を実施する、回収、集計、解析を今年度中に行うこととした。

調査の対象医療機関は、前回の調査で協力を得られた施設に加えて、胎児骨系統疾患フォーラムと学会発表等から抽出した施設のうち調査協力を承諾が得られた 25 施設に対してアンケートを送付した。このうち 3 施設では前回調査後に胎児 CT を実施していないとのことで、最終的には 22 施設から回答を得た。

調査内容は 3 つのカテゴリーに分け、1)

産科的総論：2) CT 撮影・3D プロトコル技術と分担した。

アンケートの内容は前半部に CT 撮影プロトコル以外の産科的質問などを設定した。

今回は被ばくのパラメーターである CT DIvol、DLP、管電圧、撮影範囲につき検討した。

C. 研究結果

22 施設、139 例のサンプルが得られた。同施設内の複数のプロトコルや、異なる 2 台の CT 使用は別のプロトコルとした。

図 1 に各施設（図 2）からの報告数を示す。施設によって実施件数には大きな差があることがわかる。また実施週数については、妊娠 28 週以降に実施されている施設が多いが、個別にはさらに早期に実施している施設もある。一部では妊娠 21 週末満で実施している施設もあった。

図 3 に前回調査と今回調査の CT DIvol の変化と図 4 に DLP の変化を示した。CT DIvol の 75% 参照値 (DRL) は 11.3 3.6mGy と 68% も低下しほぼ 1 / 3 に低下している。また同様に DLP も 383 128mGy・cm へ低下している。

図 5 に逐次近似法 (Iterative Reconstruction; IR) の有無による CT DIvol の比較を示した。逐次近似法を用いている施設では明きらかに CT DIvol が低下していた。

D. 考察

この 4 年間に CT DI、DLP とともに有意に被ばく線量が低下した。その理由は 1) 前回調査結果が DRL として機能したこと（全体の 30% は前回調査報告を参考に、その後プロトコル変更を行っている）、2) 逐次近似法の普及したこと、前回調査：16 施設中、

1 施設のみ (8 %) 今回調査 : 20 施設中、
14 施設 (70%) 3) CTDI 比較 ; 逐次近似
(IR) あり群 < なし群 であり、IR を使用して
いるほうが線量が有意に低い ($p < 0.01$) 。 4)
管電圧 (kV) 設定も下がった。 5) 放射線
業界でさらに ALARA 概念が普及。 6) 各施
設が低線量でも撮影できることを経験。

今回、真の逐次近似法である、GE 社 Veo
を 2 施設で使用していた。この 2 施設の
CTDIvol は 1 mGy を下回り、0.5 mGy と
なり、胎児 CT の線量が単純撮影 (Guthman,
Martius など) より低くなる時代が近づい
ている。

E. 結論

第 2 回胎児 CT 線量全国追跡調査を行った。
胎児 CT の被ばく線量はこの 4 年間で有意に
減少し、DRL は 32% になった (68% 減) 。 減
少の理由は前回 DRL の利用、逐次近似法の
普及、kV の低下などである。今回の調査
結果、新たな DRL は CTDI vol = 4 mGy、DLP
= 128mGycm で、次の調査まで胎児 CT の DRL
として普及が望まれる。CTDIvol と DLP が
DRL を超過している施設は画質を維持しつ
つ斬減することが望まれる。

F. 健康危険情報
なし

G. 研究発表

Miyazaki O, Sawai H, Murotsuki J,
Nishimura G, Horiuchi T. Nationwide
radiation dose survey of computed
tomography for fetal skeletal dysplasias.
Pediatr Radiol. 2014 Aug;44(8):971-9.

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

図1 . 各施設から報告のあった症例数

過去3年9か月間に何件の胎児CTを行いましたか？
それらは妊娠何週に行いましたか？

施設	例数	何週から (w)	何週まで (w)	平均何週 (w)
1	12	28	36	32.5
2	3	無記入	無記入	無記入
3	16	28	36	無記入
4	3	30	34	31
5	5	29	36	31
6	1	30	30	30
7	3	30	33	31
8	24	21	36	30
9	3	29	33	31
10	4	20	24	21
11	8	24	36	32
12	19	17	35	28
13	8	24	36	30
14	9	29	33	31
15	未着	未着	未着	未着
16	1	32	32	32
17	3	28	38	33
18	2	28	28	28
19	未着	未着	未着	未着
20	10	19	34	24
21	1	34	34	34
22	4	30	34	32

集計
合計: 139症例
期間: 17~36週
平均: 30.1±3.1週

図2 . 調査協力施設



図3 . 各施設の CTDIvol の値の変化

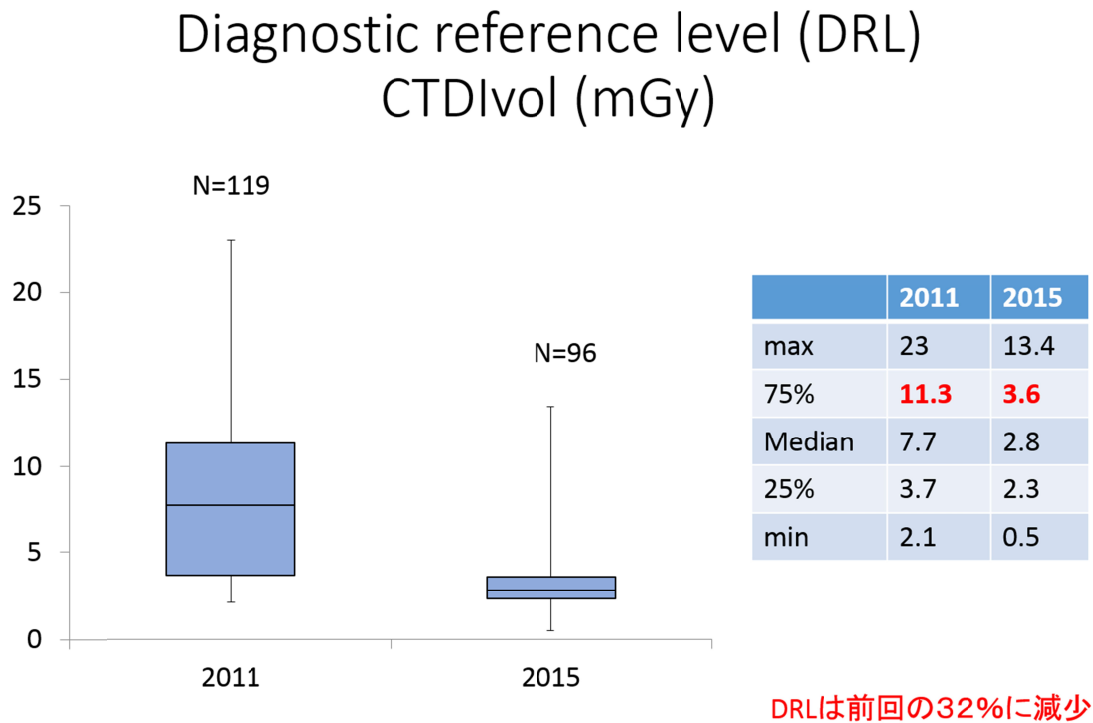


図4 . 各施設の DLP の値の変化

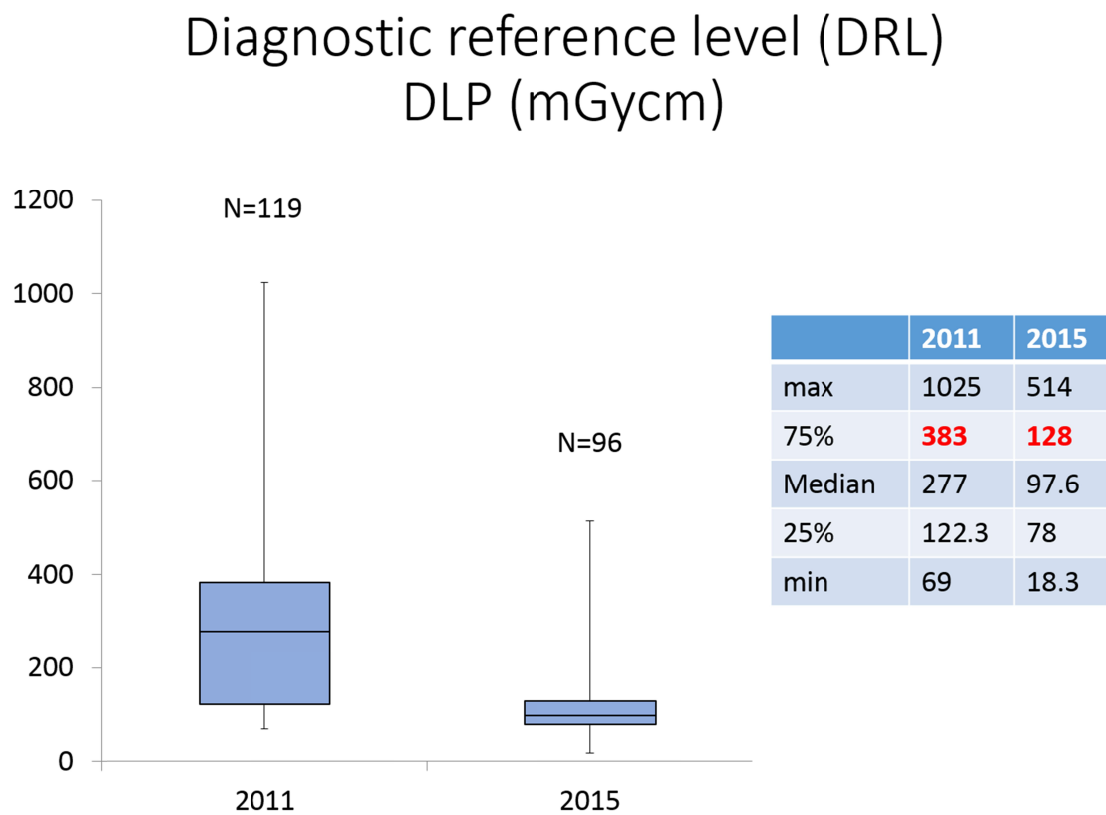
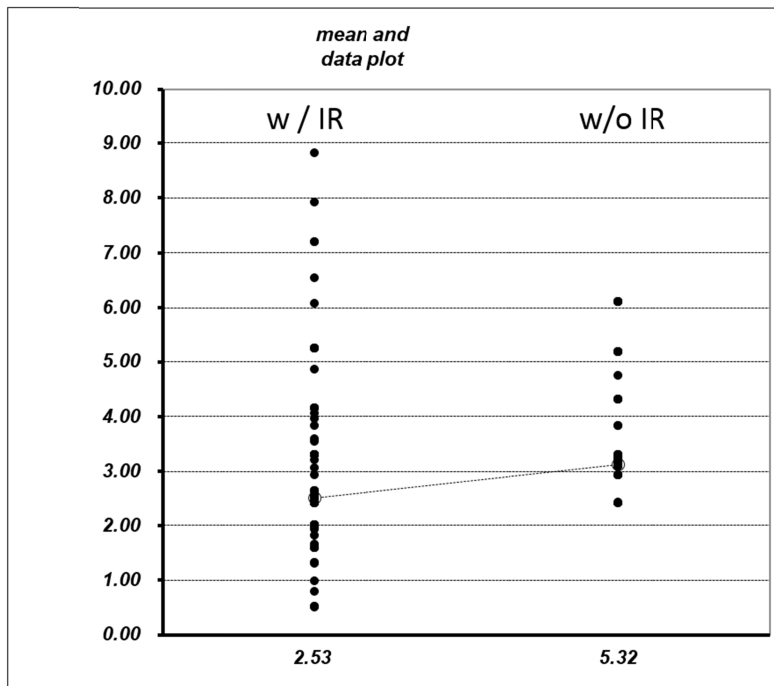


図5 . 逐次近似法の有無とCTDIvol の関係について

逐次近似法 (Iterative Reconstruction; IR) 有無によるCTDIvolの比較



有意にIRありのほうが
CTDIが低かった
 $p < 0.01$ ($p=0.001$)

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
研究分担報告書

骨形成不全症患者の歯科的所見に関する全国調査

分担研究者 大園恵一

所属 大阪大学大学院医学系研究科小児科学 職位 教授

研究協力者 仲野和彦

所属 大阪大学大学院歯学部研究科小児歯科学教室 職位 教授

研究協力者 大川玲奈

所属 大阪大学歯学部附属病院小児歯科 職位 助教

研究要旨

以前の班研究「重症骨系統疾患の予後改善に向けての集学的研究」で作成したホームページを維持し、診断基準等の情報を提供した。骨系統疾患の診断、治療の向上を目的として、講演、出版を行った。軟骨無形成症を含む8例のFGFR3異常症の遺伝子診断を行った。また、骨形成不全症患者の歯科的所見に対する全国における実態調査を行った。骨形成不全症の歯科的特徴である象牙質形成不全症、咬合異常が多く症例で認められた。また、ビスフォスフォネート製剤を服用している症例が多かったが、乳歯の抜歯においては特に異常が認められなかったため、ビスフォスフォネート製剤を服用していても交換期の乳歯抜歯に対しては、問題ない可能性が考えられた。

A. 研究目的

骨系統疾患、特に軟骨無形成症に対する診断と治療の向上にむけて、それらに対する啓蒙活動を行う。

骨形成不全症の患者においては、象牙質形成不全に代表される歯科的症状が認められることが多いものの、頻度が少なく重症度も様々であることから、一般的に歯科的対応が困難である。今回、全国の小児歯科専門施設及び口腔外科施設に対して骨形成不全症に関するアンケート調査を行い、骨形成不全症の歯科的所見について分析を行うことにした。

B. 研究方法

平成 24-26 年度に行った厚労省の班研究「重症骨系統疾患の予後改善に向けての集学的研究」で作成した疾患概要などを引き続き、ホームページで掲示する。軟骨無形成症、軟骨低形成症疑いの患者に対して、線維芽細胞増殖因子受容体3型(FGFR3)遺伝子の変異の有無を検討する。

全国の小児歯科関連 69 施設および口腔外科関連 465 施設を対象とし、骨形成不全症に罹患した症例の有無を問い合わせ、

症例の内容について情報提供を依頼した。具体的な項目としては、来院のきっかけ、医科からの紹介の有無、性別、初診時年齢及び最終来院年齢、Sillence の分類、視診とエックス線所見をもとにした乳歯と永久歯における象牙質形成不全症の有無、歯列咬合状態、ビスフォスフォネート製剤服用の有無、歯科処置内容について尋ねた。調査を行った施設のうち、小児歯科関連 42 施設および口腔外科関連 180 施設から回答があり、それらの分析を行った。

(倫理面への配慮)

遺伝子検査に関しては、大阪大学大学院医学系研究科倫理委員会の承認後、informed consent を得て行った。歯科的な研究は大阪大学大学院歯学研究科倫理委員会の承認を得てから開始した。

C. 研究結果

「重症骨系統疾患の予後改善に向けての集学的研究」で作成した疾患概要などを引き続き、ホームページで掲示した (<http://www.bone.med.osaka-u.ac.jp/skeleton/>)

FGFR3 遺伝子の解析を行った。軟骨無形成症例 2 例中 2 例、タナトフォリック骨異形成症 1 例中 1 例、軟骨低形成症 5 例中 3 例に変異を認めた。

回答のあった小児歯科関連 42 施設のうち、骨形成不全症の症例に遭遇していたのは 14 施設であり、遭遇したことがないのが 28 施設であった。一方で、口腔外科関連 180 施設では、骨形成不全症の症例に遭遇していたのは 25 施設であり、遭遇

したことがないのが 155 施設であった。小児歯科関連施設および口腔外科関連施設あわせて 82 症例 (男性 43 名、女性 37 名、無回答 2 名) の情報提供があり、そのうち医科からの紹介があったのは、48 症例であった。

来院のきっかけは、全顎的な精査・予防処置が 26 症例と最も多く、う蝕治療が 19 症例、矯正治療・咬合問題が 13 症例、抜歯依頼が 7 症例、象牙質形成不全が 5 症例、外傷が 4 症例と続き、13 症例がその他・不明であった。

Sillence の分類については、Ⅰ型が 22 症例、Ⅱ型が 4 症例、Ⅲ型が 11 症例、Ⅳ型が 10 症例、Ⅴ型が 1 症例であり、不明または無回答が 34 症例であった。このうち、Ⅰ型では 11 症例、Ⅱ型では 3 症例、Ⅲ型が 8 症例、Ⅳ型では 10 症例、Ⅴ型では 1 症例、不明または無回答では 9 症例において象牙質形成不全を認めた。

乳歯における象牙質形成不全に関しては、視診で認められたのが 33 症例であり、その中でエックス線所見でも認められた症例は 27 症例であった。一方、永久歯の象牙質形成不全症は視診で認められた症例が 30 症例であり、その中でエックス線所見が認められたのは 27 症例、未萌出などの理由により視診では未確認だがエックス線所見で認められたのが 3 症例であった。歯列咬合の異常としては、反対咬合・下顎前突が最も多く 19 症例であり、次いで開咬が 12 症例、叢生が 7 症例であった。

歯科治療としては、抜歯が 30 症例 (永久歯 5 症例、乳歯 25 症例) と最も多く、う蝕治療が 16 症例 (レジン充填 9 症例・

小窩裂孔填塞処置 5 症例・歯髄処置 2 症例)、補綴処置が 9 症例(乳歯冠 6 症例・義歯 2 症例・鑄造冠 1 症例)、歯周治療が 7 症例、矯正治療が 5 症例(咬合誘導 2 症例・外科矯正 3 症例)、外科処置が 3 症例と続いた。

ビスフォスフォネート製剤は 50 症例で服用されており、そのうち 18 症例で乳歯抜歯の経験があったが、全ての症例において抜歯時に異常は認められなかった。

D . 考察

軟骨無形成症治療の候補薬としてスタチンが報告される等、新規情報があり、軟骨無形成症の診断、診療に関する知識を広めていく必要がある。軟骨低形成症は、遺伝子変異が見つかる率が低く、診断基準の見直しが必要である。

歯科の調査から、骨形成不全症の歯科的特徴である象牙質形成不全症が多くの症例において認められた。ビスフォスフォネート製剤を服用している症例が多かったが、乳歯の抜歯においては特に異常が認められなかったため、ビスフォスフォネート製剤を服用していても交換期の乳歯抜歯に対しては、問題ない可能性が考えられる。また、咬合異常が多くの症例で認められたため、それぞれを追跡調査していく必要性が考えられた。

E . 結論

骨形成不全症の歯科的症状、重症度は個々の症例で様々であることから、低年齢時からの医科と連携した歯科的管理が重要である。今後さらに症例を蓄積し、骨形成不全症の実態を明らかにすると

もに、よりよい臨床的アプローチについて考えていきたい。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1. 論文発表

(1) Miura K, Kim OH, Lee HR, Namba N, Michigami T, Yoo WJ, Choi H, Ozono K, Cho TJ. Overgrowth syndrome associated with a gain-of-function mutation of the natriuretic peptide receptor 2 (NPR2) gene. *Am J Med Genet A*, 164A:156-163, 2014

(2) Kitaoka T, Miyoshi Y, Namba N, Miura K, Kubota T, Ohata Y, Fujiwara M, Takagi M, Hasegawa T, Jüppner H, Ozono K. Two Japanese familial cases of Caffey disease with and without the common COL1A1 mutation and normal bone density, and review of the literature. *Eur J Pediatr*, 173(6):799-804, 2014 Jun

(3) Kuroyanagi Y, Kawasaki H, Noda Y, Ohmachi T, Sekiya S, Yoshimura K, Ohe C, Michigami T, Ozono K, Kaneko K. A fatal case of infantile malignant osteopetrosis complicated by pulmonary arterial hypertension after hematopoietic stem cell transplantation. *Tohoku J Exp Med*. 2014;234(4):309-12.

(4) 大園恵一 軟骨無形成症 小児科診療, 77 増刊号: 613-615, 2014.

(5) 大園恵一 骨格徴候を伴う過成長症候群 成長代謝 Review, 5, No.1, 2014.

2. 学会発表

(1) 佐賀佳奈衣、大川玲奈、野村良太、仲野和彦 骨形成不全症患者に認められた象

牙質形成不全症を呈した歯の予後に関する分析 第 52 回日本小児歯科学会大会、2014.5.17、東京

(2) Okawa R, Saga K, Nakano K. Dentinogenesis imperfecta in patients with osteogenesis imperfecta. 92nd International Association of Dental Research Meeting, 2014.6.27, Cape Town, South Africa.

(3) Okawa R, Saga K, Nakano K. Three cases of hypophosphatasia diagnosed from dental examination findings. The 9th Biennial Conference of the Pediatric Dentistry Association of Asia, 2014.8.24, Singapore.

(4) Okawa R, Saga K, Nakano K. Prevalence of dentinogenesis imperfecta in Japanese classified by osteogenesis imperfecta subtypes. The 9th International Dental Collaboration of the Mekong River Region Congress, 2014.12.4, Bali, Indonesia.

(5) Saga K, Okawa R, Nakano K. Importance of radiography for identification of dentinogenesis imperfecta in patient with osteogenesis imperfecta. The 9th International Dental Collaboration of the Mekong River Region Congress, 2014.12.4, Bali, Indonesia.

講演】

1) 大園恵一：軟骨無形成症治療の現在と未来，nordiscience Ach workshop プログラム，札幌，14.10.4，岡山，14.10.18.

【学会】

1) Ueyama K, Namba N, Kitaoka T, Yamamoto K, Fujiwara M, Ohata Y, Miura K, Kubota T, Ozono K: Endocrinological Evaluation in a Patient

With Acrodysostosis. Pediatric Academic Societies and Asian Society For Pediatric Research JOINT MEETING, Vancouver, 14.05.03-06.

2) Kubota K, Miura K, Wang W, Yamamoto K, Fujiwara M, Ohata Y, Tachibana M, Kitaoka T, Miyoshi Y, Namba N, Ozono K: Serum Levels of Amino-terminal Propeptide of C-type Natriuretic Peptide may Predict Growth Response to Growth Hormone Treatment in Patients with Achondroplasia /Hypochondroplasia. ASBMR2014, Houston, 14.09.12-15.

3) Kubota T, Miura K, Wang W, Namba N, Kitaoka T, Ohata Y, Fujiwara M, Yamamoto K, Tachibana M, Miyoshi Y, Ozono K: Serum NT-proCNP levels in patients with achondroplasia/hypoplasia may predict response to therapy with growth hormone. 2nd Joint Meeting of the International Bone and Mineral Society and The Japanese Society for Bone and Mineral Research, 神戸, 13.05.28-06.01.

4) 山本景子，北岡太一，藤原 誠，大幡泰久，三浦弘司，窪田拓生，難波範行，大園恵一：未熟児で出生し、高血圧を合併した軟骨無形成症の 1 例，第 47 回 日本小児内分泌学会学術集会，東京，13.10.10-12.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

なし

3.その他

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
研究分担報告書

骨系統疾患 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)

山田崇弘(北海道大学大学院 特任講師)

堤 誠司(山形大学産婦人科 講師)

室月淳(東北大学大学院 教授)

澤井英明(兵庫医科大学産婦人科 教授)

佐世正勝(山口県立総合医療センター センター長)

骨系統疾患は国際分類では 456 種類も存在し、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つつある。しかし多くの疾患では、難治性で予後不良な経過をたどる事が多いのは事実である。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。しかし本邦におけるコホート研究はなく、流産症例に至ってはまったく把握されていない。しかし流産も含めた正確な前方視コホート研究は、日本全体で行うことは規模が大きすぎて、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。

本研究計画は各県内の医療機関で胎児の骨系統疾患が疑われる妊娠症例があった場合には、妊婦の同意を得て診断支援の一環として、その超音波検査や胎児 CT、出生後の X 線画像等を各拠点施設にて解析し、診断を行った症例を登録して、疾患頻度を調査することである。妊婦の協力が得られた場合には、各県の拠点施設で診断を確定し、確定しない場合は骨系統疾患診断チームにて検討して診断し、これを症例登録して発症頻度などを調査する。また本研究は疫学研究に関する倫理指針と臨床研究に関する倫理指針を遵守して実施さ

れる。

A. 研究目的

疾患頻度を明らかにするため、特定地域を対象としたコホート調査（同期間）を行う。

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法の臨床応用への道が開発されるなど、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。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。

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

1道5県における population based の前方視的コホート疫学研究である。対象施設；北海道 山形県、宮城県、岐阜県、兵庫県、山口県、で出産、流産を取り扱う全産婦人科施設（注）この地域で合計約 148502 出生（平成 24 年、

人口動態調査） / 1037231(全国)。約 14.3%の出生割合地域でのコホートとなる。

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）各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）各県での妊娠 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 3 月 1 日から 2018 年 12 月 31 日までの 3 年間。ただし、2015 年 3 月からの 2 年間は症例登録期間とし、2017 年 3 月からの 1 年間はデータ解析、論文作成などの研究期間とする。

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とはしない。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（仮称；骨系統疾患 診断チーム；下記）において診断が確定した場合に発症と認定する。

分娩が発生した時点で、所定の用紙に無記名で情報を記載していただく。

（連結可能匿名化）

事務局；（各県にそれぞれ事務局を設置）岐阜県の場合は「岐阜県胎児骨系統疾患 発症疫学研究 事務局」宛 長良医療センター産科；Fax 058（295）0077

情報解析 一年間の登録期間の後、班会議研究者において解析を行う。

Primary endpoint) 骨系統疾患の流産も含めた発症疫学を計算
Secondary endpoints) 疾患別の大まかな発症疫学を検討 生後の画像診断による確定診断部門（仮称；骨系統疾患 診断チーム）

< 診断部門 > 西村玄（都立小児総合医療センター）、宮崎 治（国立成育医療研究センター）、澤井英明（兵庫医科大学）、室月淳（宮城こども病院）

< 症例提示 > 山田崇弘（北海道大学）、佐藤秀平（青森労災病院）、堤誠司（山形大学）、室月淳（宮城こども病院）、高橋雄一郎（長良医療センター）、澤井英明（兵庫医科大学）、佐世正勝（山口県総合医療センター）

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、厚労省の「疫学研究に関する

倫理指針」を遵守して本研究プロトコールを作成した。

インフォームド・コンセントのための手続
患者研究説明を用いて、患者情報の fax 前にて、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。

各産婦人科施設への研究説明書

本研究書および「研究協力していただく医療機関の主治医の先生へ」を用いて事前に各施設に研究説明を行い研究参加の意思の確認を行う。

倫理委員会

岐阜県では事務局を設置する長良医療センターにおいて倫理委員会の承認を得る。各県の研究分担者の施設においても同様。

個人情報保護の方法

情報を収集する事務局においては、データ解析を行わず班会議分担研究者以外はデータベースを使用しない。

研究機関の名称 および 研究者等の氏名
岐阜県

岐阜大学医学部産科婦人科

森重健一郎（教授）

国立病院機構長良医療センター 産科医長
高橋 雄一郎（事務局）

< 全体診断部門 >

西村玄（都立小児総合医療センター 診療放射線科部長）

宮寄 治(国立成育医療研究センター放射線科医長)

山田崇弘(北海道大学大学院 特任講師)

佐藤秀平(青森労災病院)

堤誠司(山形大学産婦人科 講師)

室月淳(東北大学大学院 教授)

高橋雄一郎(長良医療センター 産科医長)

澤井英明(兵庫医科大学産婦人科 准教授)

佐世正勝(山口県立総合医療センター センター長)

C . 結果

D . 考察

E . 結論

平成 27 年度に継続しているので、現段階ではこれらは記載せず。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
研究分担報告書

タナトフォリック骨異形成症の発育調査

研究代表者 澤井英明 兵庫医科大学 教授
研究協力者 潮田まり子 兵庫医科大学 大学院生

研究要旨

タナトフォリック骨異形成症（致死性骨異形成症）の1年以上の生存例を把握し、どのような発育状態であるのかを調査した。タナトフォリック骨異形成症は胎児期より重度の四肢短縮を示す重症の先天性骨系統疾患である。その多くは出生直後より呼吸不全をみとめ周産期致死性の疾患とされている。しかしながら近年、出生直後からの呼吸管理により長期生存が可能である症例がしばしば報告されている。当研究班の2010年の全国調査（1次調査）では、出生した51名のうち1年以上の生存例は16名にのぼっている。長期生存例はしばしば報告されているが、長期生存児の状況を集約した情報はない。今回、生後1年以上生存している児の調査を行い、病歴や生活歴などを主治医および患者家族から得て、それらの情報をまとめて報告する事を目的に二次調査を開始した。医療の進歩に伴い、長期生存例が多く見られるようになってきている。呼吸器管理は必須であった。気管切開の多くは生後1年未満に行われていた。半数は在宅管理が可能であった。変異遺伝子は Arg248Cys が最も多かった。精神発達は症例により差はあるものの、3か月程度から1～1歳6ヶ月程度までの発達で、全例に精神発達遅滞を認めた。運動発達は定額はみとめなかった。ほとんどの症例で四肢と頭部がわずかに動く程度であった。発達の良好なものは体幹を使った運動が可能であった。言語発達は呼吸器管理が行われており評価不能であったが、嫌な時や誰かを呼ぶときは発語している様子は見られた。加齢とともに皮膚病変の増加を認めた。しかしながら、呼吸器管理は必須であり、全例において運動精神発達遅滞を認めた。

A. 研究目的

タナトフォリック骨異形成症は胎児期より重度の四肢短縮を示す重症の先天性骨系統疾患である。その多くは出生直後より呼吸不全をみとめ周産期致死性の疾患とされている。しかし厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患克服研究事業・致死性骨異形成症の診断と予後に関する研究班の全国調査で、タナトフォリック骨異形成症はその名称とは異なり、周産期致死性とは必ずしも言えないことが明らかとなった。出生直後からの呼吸管理により長期生存が可能である症例がしばしば報告されている。当研究班の2010年の全国調査(1次調査)では、出生した51名のうち1年以上の生存例は16名にのぼっている。長期生存例はしばしば報告されているが、長期生存児の状況を集約した情報はない。今回、生後1年以上生存している児の調査を行い、病歴や生活歴などを主治医および患者家族から得て、それらの情報をまとめて報告する事を目的に二次調査を行うこととした。

B. 研究方法

1年以上生存している長期生存例の調査を実施した。全国のNICUまたは小児科施設に協力を求める依頼を行い、新たに数例の可能性のあるケースを把握した。本調査は施設内倫理委員会の承認を得て2012年から2014年の間に研究班のHPの掲載や全国の小児科研修施設137施設への調査協力依頼を行い、主治医および患者家族から同意を得られたものを調査対象とした。

現在までに16症例の登録を行い、患者本

人や主治医、患者家族等と面会により情報を得た。主に出生時の経過、呼吸器管理法、精神発達、運動発達などについて調査を行った。

(倫理面への配慮)

タナトフォリック骨異形成症の発育調査については、兵庫医科大学倫理委員会において承認を得て調査を実施した。

C. 研究結果

次ページに記載

D. 考察

タナトフォリック骨異形成症の長期生存例の実際の発育・発達状況：現在まだ研究を継続しているので、結論は出ていないが、概要では、タナトフォリック骨異形成症で長期生存しているケースでは呼吸管理が不可欠であり、呼吸管理をしていない例はほとんどが周産期死亡となっている。そしてその後の発達・発育には低酸素状態にあったかどうかが大きく発育に影響すると思われるので、低酸素状態が推測される場合にはすみやかな人工換気が必要と思われる。呼吸器管理は必須であった。気管切開の多くは生後1年未満に行われていた。半数は在宅管理が可能であった。変異遺伝子はArg248Cysが最も多かった。精神発達は症例により差はあるものの、3か月程度から1~1歳6ヶ月程度までの発達で、全例に精神発達遅滞を認めた。運動発達は定額はみとめなかった。ほとんどの症例で四肢と頭部がわずかに動く程度であった。発達の良好なものは体幹を使った運動が可能であった。言語発達は呼吸器

管理が行われており評価不能であったが、嫌な時や誰かを呼ぶときは発語している様子は見られた。加齢とともに皮膚病変の増加を認めた。

E．結論

医療の進歩に伴い、長期生存例が多く見られるようになってきている。しかしながら、呼吸器管理は必須であり、全例において運動精神発達遅滞を認めた。

. 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

無し

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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.	513(7 519):	507-11.	2014
Miyazaki O, Sawai H, Murotsuki J, Nishimura G, Horiuchi T.	Nationwide radiation dose survey of computed tomography for fetal skeletal dysplasias.	Pediatr Radiol.	44(8):	971-9.	2014
Okada M, Ikegawa S, Morioka M, Yamashita A, Saito A, Sawai H, Murotsuki J, Ohashi H, Okamoto T, Nishimura G, Imaizumi K, Tsumaki N.	Modeling type II collagenopathy skeletal dysplasia by directed conversion and induced pluripotent stem cells.	Hum Mol Genet. 2015	24(2):	299-313.	2014
高田雅代, 渡邊淳, 澤井英明, 丸山秀彦, 塚原紗耶, 渋谷昇平, 片山典子, 立石洋子, 熊澤一真, 中西美恵, 多田克彦, 森茂弘, 森田啓督, 山邊陽子, 中村信, 影山操 .	出生前に超音波検査により疑われ, 出生後の遺伝子解析で確定診断した周産期型低フォスファターゼ症の1例 .	日本周産期・新生児医学会雑誌	50:	362-367.	2014

Kaga A, Murotsuki J, Kamimura M, Kimura M, Saito-Hakoda A, Kanno J, Hoshi K, Kure S, Fujiwara I.	Association of achondroplasia with Down syndrome: difficulty in prenatal diagnosis by sonographic and 3-D helical computed tomographic analyses.	Congenit Anom (Kyoto)	epub	epub	2014
Imai R, Miyazaki O, Horiuchi T, Kurosawa H, Nosaka S.	Local diagnostic reference level (DRL) based on size-specific dose estimates (SSDE): Assessment of pediatric abdominal/pelvic computed tomography (CT) at a Japanese national children's hospital	Pediatr Radiol	Epub	Epub	2014
Nagata E, Kano H, Kato F, Yamaguchi R, Nakashima S, Takayama S, Kosaki R, Tonoki H, Mizuno S, Watanabe S, Yoshiura K, Kosho T, Hasegawa T, Kimizuka M, Suzuki A, Shimizu K, Ohashi H, Haga N, Numabe H, Horii E, Nagai T, Yoshihashi H, Nishimura G, Toda T, Takada S, Yokoyama S, Asahara H, Sano S, Fukami M, Ikegawa S, Ogata T	Japanese founder duplications/triplications involving BHLHA9 are associated with split-hand/foot malformation with or without long bone deficiency and Gollop-Wolfgang complex.,	Orphanet J Rare Dis	9	125	2014
Mishima K, Kitoh H, Haga N, Nakashima Y, Kamizono J, Katagiri T, Susami T, Matsushita M, Ishiguro N:	Radiographic characteristics of the hand and cervical spine in fibrodysplasia ossificans progressiva.	Intractable Rare Dis Res	3	46-51	2014,

Matsushita M, Hasegawa S, Kitoh H, Mori K, Ohkawara B, Yasoda A, Masuda A, Ishiguro N, Ohno K.	Meclozine promotes longitudinal skeletal growth in transgenic mice with achondroplasia carrying a gain-of-function mutation in the FGFR3 gene.	Endocrinology	Epub	Epub	2014
Olney RC, Prickett TCR, Espiner EA, Mackenzie WG, Duker A, Ditro C, Zabel B, Hasegawa T, Kitoh H, Aylsworth AS, Bober MB.	C-type natriuretic peptide (CNP) plasma levels are elevated in subjects with achondroplasia, hypochondroplasia, and thanatophoric dysplasia.	J Clin Endocrinol Metab	Epub	Epub	2014
Matsushita M, Kitoh H, Subasioglu A, Colak FK, Dunder M, Mishima K, Nishida Y, Ishiguro N.	A glutamine repeat variant of the RUNX2 gene causes cleidocranial dysplasia.	Mol Syndromol	in press	in press	
Kitoh H, Kaneko H, Mishima K, Matsushita M, Kadono I, Nishida Y, Ishiguro N.	Early and late fracture following extensive limb lengthening in achondroplasia and hypochondroplasia	Bone Joint J	96-B:	1269-1273	2014
Hoover-Fong J, Sobreira N, Jurgens J, Modaff P, Blout C, Moser A, Kim OH, Cho TJ, Cho SY, Kim SJ, Jin DK, Kitoh H, Park WY, Ling H, Hetrick KN, Doheny KF, Valle D, Pauli RM.	Mutations in PCYT1A, encoding a key regulator of phosphatidylcholine metabolism, cause spondylometaphyseal dysplasia with cone-rod dystrophy	Am J Hum Genet	94	105-112	2014

Matsushita M, Kitoh H, Kaneko H, Mishima K, Itoh Y, Tokita Y, Ishiguro N.	A novel in-frame deletion of the RUNX2 gene causes a classic form of cleidocranial dysplasia	J Bone Miner Metab	32	96-99	2014
Matsushita M, Kitoh H, Michigami T, Tachikawa K, Kaneko H, Mishima K, Ishiguro N.	Benign prenatal hypophosphatasia: a treatable disease not to be missed.	Ped Radiol	44	340-343	2014
Watanabe A*, Satoh S, Fujita A, Naing BT, Orimo H, Shimada T.	Perinatal hypophosphatasia caused by uniparental isodisomy.	Bone.	60	93-97	2014
Miyagawa K, Yamazaki M, Kawai M, Nishino J, Koshimizu T, Ohata Y, Tachikawa K, Mikuni-Takagaki Y, Kogo M, Ozono K, Michigami T.	Dysregulated gene expression in primary osteoblasts and osteocytes isolated from hypophosphatemic Hyp mice.	PLoS ONE	9(4)	e93840	2014
Kawai M, Kinoshita S, Shimba S, Ozono K, Michigami T.	Sympathetic activation induces skeletal Fgf23 expression in a circadian rhythm-dependent manner	J Biol Chem,	289:	1457-1466	2014
Yamazaki M, Kawai M, Miyagawa K, Ohata Y, Tachikawa K, Kinoshita S, Nishino J, Ozono K, Michigami T.	Interleukin-1-induced acute bone resorption facilitates the secretion of fibroblast growth factor 23 into the circulation.	J Bone Miner Metab	Epub	Epub	2014
Takeyari S, Yamamoto T, Kinoshita Y, Fukumoto S, Glorieux FH, Michigami T, Hasegawa K, Kitaoka T, Kubota T, Imanishi Y, Shimotsuji T, Ozono K	.Hypophosphatemic osteomalacia and bone sclerosis caused by a novel homozygous mutation of the FAM20C gene in an elderly man with a mild variant of Raine syndrome., ,	Bone	67C:	56-62	2014

Kubota T, Kitaoka T, Miura K, Fujiwara M, Ohata Y, Miyoshi Y, Yamamoto K, Takeyari S, Yamamoto T, Namba N, Ozono K.	Serum fibroblast growth factor 23 is a useful marker to distinguish vitamin D-deficient rickets from hypophosphatemic rickets.	Horm Res Paediatr	81(4)	251-7	2014
Ozono K, Hasegawa Y, Minagawa M, Adachi M, Namba N, Kazukawa I, Kitaoka T, Asakura Y, Shimura A, Naito Y.	Therapeutic use of oral sodium phosphate (phosribbon®) combination granules) in hereditary hypophosphatemic rickets.	Clin Pediatr Endocrinol,	23(1)	9-15	2014
Kitaoka T, Miyoshi Y, Namba N, Miura K, Kubota T, Ohata Y, Fujiwara M, Takagi M, Hasegawa T, Jüppner H, Ozono K.	Two Japanese familial cases of Caffey disease with and without the common COL1A1 mutation and normal bone density, and review of the literature	Eur J Pediatr,	173(6)	799-804	2014
Matsushita M, Hasegawa S, Kitoh H, Mori K, Ohkawara B, Yasoda A, Masuda A, Ishiguro N, Ohno K.	Meclozine promotes longitudinal skeletal growth in transgenic mice with achondroplasia carrying a gain-of-function mutation in the FGFR3 gene.	Endocrinology.	156(2)	548-54	2015
Matsushita M, Kitoh H, Mishima K, Nishida Y, Ishiguro N.	A case of severe proximal focal femoral deficiency with overlapping phenotypes of Al-Awadi-Raas-Rothschild syndrome and Fuhrmann syndrome.	Pediatr Radiol	44(12)	1617-9	2014
Miura K, Kim OH, Lee HR, Namba N, Michigami T, Yoo WJ, Choi IH, Ozono K, Cho TJ	Overgrowth syndrome associated with a gain-of-function mutation of the natriuretic peptide receptor 2 (NPR2) gene	Am J Med Genet A.	164A(1)	156-63	2014

Kuroyanagi Y, Kawasaki H, Noda Y, Ohmachi T, Sekiya S, Yoshimura K, Ohe C, Michigami T, Ozono K, Kaneko K.	A fatal case of infantile malignant osteopetrosis complicated by pulmonary arterial hypertension after hematopoietic stem cell transplantation.	Tohoku J Exp Med.	234(4):	309-12.	2014
大園恵一	骨格徴候を伴う、過成長症候群	PAS/ASPR Joint Meeting Report		8	2014
大園恵一	軟骨無形成症	小児科診療	77	613-615	2014

. 研究成果の刊行物・別冊