

別添 1

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)

「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」

平成 2 9 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 澤井 英明

平成 3 0 (2 0 1 8) 年 3 月

目 次

I . 総括研究報告

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

----- 6

. 分担研究報告

骨系統疾患国際分類の改定に対応した疾患整理

研究分担者 室月 淳

----- 13

指定難病に該当する胎児・新生児骨系統疾患の現状調査における遺伝子診断の実施体制整備

研究分担者 山田 崇弘

----- 17

本邦における骨系統疾患の発症疫学コホート研究 成人軟骨無形成症・骨形成不全症患者の診断基準に関する研究

研究分担者 高橋雄一郎

----- 26

胎児CT等の放射線検査による診断基準の作成と被曝量の調査研究

研究分担者 宮崎 治

----- 30

2015年版骨系統疾患国際分類の和訳

研究分担者 芳賀信彦

----- 32

小児科の立場から小児の骨系統疾患の医療水準の向上のための正確な診断支援、重症度分類に関する研究（骨形成不全症・低ホスファターゼ症・軟骨無形成症）

研究分担者 窪田 拓生

----- 3 7

成人の骨系統疾患患者のQOL調査

研究分担者 鬼頭 浩史

----- 4 3

II．研究成果の刊行に関する一覧表

----- 4 9

III．研究成果の刊行物

----- 5 3

研究者名簿

氏名	所属	職名
澤井 英明	兵庫医科大学・医学部	教授
室月 淳	東北大学・大学院医学系研究科成育医学講座胎児医学分野	客員教授
山田 崇弘	京都大学・医学部附属病院遺伝子診療部	特定准教授
高橋 雄一郎	国立病院機構長良医療センター・産科	産科医長
宮崎 治	国立成育医療研究センター・放射線科	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・大学院医学系研究科	准教授
窪田 拓生	国立大学法人大阪大学・大学院医学系研究科小児科学	講師
大森 崇	神戸大学・医学部附属病院臨床研究推進センター	特命教授

I . 総括研究報告書

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） 総括研究報告書

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

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29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継続した。
- 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のかなどの調査を行った。
- 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、発育状況を解明する調査を行った。
- 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、この和訳作業を実施して出版した。
- 6) 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した。
- 7) 骨系統疾患の医療水準の向上のために、医療機関に対して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い、ホームページを通じた医師や妊婦、患者、家族への情報提供を行った。
- 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。

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
宮寄 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 大菌班))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「旧：重症骨系統疾患の予後改善に向けての集学的研究班(大菌班)」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 大菌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、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改訂の必要性を決定する。

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ている。

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のかなどの調査を行っている。

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する。

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わることであり、この和訳作業を日本整形外科学会につくって作業し、日本整形外科学会雑誌に刊行された。

6) 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実施している。

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。

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、

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ている。これはアンケート調査を行って、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。

2) AMED 大園班と協力して、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実施している。

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のかなどの調査を行っている。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わることであり、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わることであり、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) 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。

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ある(参考資料1)

D. 考察

骨系統疾患は重症型の場合には胎児期に死亡することがあるため、出生後の統計である日本整形外科学会のデータベースでは正確な把握が困難なことが知られてきた。今回の胎児期～新生児期の疾患データにより、正確な頻度が把握できると考える。

またコホートの研究については骨系統疾患の発生頻度が少ないことから、継続的な疾患把握が必要と考える。

指定難病の遺伝性検査体制は、骨系統疾患についてはほぼ確立できたので、保険診療として実施できるかどうかによって実施頻度が変わると推定されるので、引き続き実施体制の整備に努める。

E . 結論

胎児・新生児骨系統疾患の骨系統疾患の現状把握と診療支援、診断基準の適正化について引き続き検討を継続する。

F . 健康危険情報
なし

G . 研究発表

Suzumori N, Sekizawa A, Ebara T, Samura O, Sasaki A, et al. Fetal cell-free DNA fraction in maternal plasma for the prediction of hypertensive disorders of pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018 May;224:165-169. PubMed PMID: 29605711.

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

和形麻衣子, 室本仁, 原田文, 室月淳, 金川武司, 西村玄, 八重樫伸生: Pallister-Killian症候群の2例のX線所見の検討。日本周産期・新生児医学会雑誌52:659, 2016

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 Report* 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, Eekhoff 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]
- 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 Reports in Orthopedics*, Volume 2018 (2018), Article ID 8384079, 5 pages
- 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
- Okura T, Matsushita M, Mishima K, Esaki R, Seki T, Ishiguro N, Kitoh H. Activated FGFR3 prevents subchondra

l bone sclerosis during the development of osteoarthritis in transgenic mice with achondroplasia. J Orthop Res (in press)

なし

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

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 (in press)

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 (in press)

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

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

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

. 分担研究報告書

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） 分担研究報告書

骨系統疾患国際分類の改定に対応した疾患整理

研究分担者 室月 淳

2015年版骨系統疾患国際分類の和訳病名を確定するために、日本産科婦人科学会、日本整形外科学会、日本小児科学会の3者でワーキンググループを立上げて議論と作業を進めた。基本的には前回（2010年）分類の和訳方針を踏襲し、直訳を原則とし、また従来の和訳病名を参考とした。しかし従来の和訳病名のなかで、産科および新生児科の診療現場において病名告知後の両親の児の受容に影響を及ぼす可能性がある“lethal”という語について、表現の一貫性も考慮して「重症」と翻訳し、訳注を追加する方針となった。これにより「低ホスファターゼ症周産期致死型」は「低ホスファターゼ症周産期重症型」に変更された。

A．研究目的

日本産科婦人科学会、日本整形外科学会、日本小児科学会の関連3学会のコンセンサスをえて、2015年版骨系統疾患国際分類（Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2015 Revision）の正式日本語病名の作成する。

B．研究方法

2016年6月にSheila Unger（2015年版国際分類のlast author）より和訳の承諾を得たのち、日本産科婦人科学会、日本整形外科学会、日本小児科学会より和訳ワーキンググループに参加する会員の推薦を依頼し

た。2016年7月にワーキンググループの会合をおこない、その後はEメールにて議論と作業を進めた。

作業は以下の基本方針に基づいて行われた。すなわち前回（2010年）分類の和訳方針を確認し、基本的にそれを踏襲する。また直訳を原則とすること、従来の和訳病名を参考とすることである。今回の国際分類で新規に追加された疾患名についてあらたに和訳作業をおこなった。さらに従来の版における骨系統疾患の日本語病名のなかで、産科および新生児科の診療現場において臨床上に問題をおこしたり、医師間あるいは医師患者間でコミュニケーションに齟齬を

きたしているものを検討した。病名について適切ないかえが可能であればそれを正式病名に採用とすることにした。(倫理面への配慮)

近年の病名呼称の考えかたにそって、malformation を「奇形」ではなく「形態異常」、anomaly を「奇形」ではなく「異常」と訳すことにした。

C. 研究結果

2015 年版国際分類には 42 グループ 436 疾患がおさめられており、2010 年版の 40 グループ 456 疾患より若干の減少を生じている。新規の疾患が加えられたが、同時に表現型から区別のつかない疾患群を単一グループに集約したために総疾患数は減少した。

“Hypophosphatasia, perinatal lethal, infantile and juvenile” について、酵素補充療法製剤が実用化されてその予後が劇的に改善し、“lethal” を必ずしも「致死性」とよべなくなっているためことが問題提起された。「致死性」という名称はほかの疾患でも散見され、産科的、新生児科的には病名告知後の両親の児の受容に影響を及ぼす可能性があることがあわせて指摘された。これをふまえて、表現の一貫性も考慮して“lethal” という英語表現を「重症」と翻訳し、訳注を追加する方針となった。この結果、同表現が用いられている 7 か所について「重症」と翻訳した。

また“Hypophosphatasia” の日本語表記につき、「整形外科学用語集」(フォスファターゼ)と「日本医学会医学用語集」「小児科用語集」「産科婦人科用語集・用語解説集」(ホスファターゼ症)に相違があること

が判明した。ワーキンググループ内では日本医学会用語集の表記に統一すべき意見で、日本整形外科学会の上承を得たうえで、“phosphatase” を「ホスファターゼ」と和訳した。

D. 考察

骨系統疾患には数多くの疾患が含まれ、その表現型や原因遺伝子は多様である。これら多くの疾患を整理し分類する目的で、1969 年に専門家が討議してはじめて国際分類が発表された。その後数年おきに国際分類が改訂され、前回の 2010 年の国際分類では、疾患数が 456 にのぼった。日本整形外科学会骨系統疾患委員会では 1983 年版の国際分類から和訳作業をつづけ、そのつど日本整形外科学会誌に公表してきた。

しかしこういった和文病名のなかには臨床的に不適切なものがあることがわかっている。たとえば「致死性骨異形成症」については、厚生労働省澤井班が 2011 年に発表した全国調査で 1 年以上の生存率が 3 割以上あったほか、20 年以上の生存例も判明した。医師や病気の子をもつ親が病名の変更を求めている例が複数あった。そういったいくつかの問題があったため、2010 年国際分類の和訳ワーキンググループに、はじめて日本小児科医学会、日本産科婦人科学会(室月淳)から推薦されたメンバーが参加して和訳作業に従事することになった。そこでは懸案だった thanatophoric dysplasia の和訳病名が、「致死性骨異形成症」から「タナトフォリック骨異形成症」に変更されることになった。

そのときに「低ホスファターゼ症周産期致死型」の名称も議論となりながら、次回

改訂時に再検討と先送りになった "lethal" の英語訳について、今回の改訂で「重症型」という和訳に変更された。あわせて同表現が用いられているほかの7か所についても「重症」で統一された。これで産科・新生児側の当初からの要望はほぼ実現したことになり、骨系統疾患和訳プロジェクトはわれわれにとって非常に有意義な作業であったと結論できた。

E. 結論

産科的、新生児科的には病名告知後の両親の児の受容に影響を及ぼす可能性がある "lethal" という名称は、すべて「重症」という訳語となり、低ホスファターゼ症周産期致死型も低ホスファターゼ症周産期重症型に改訂された。また "Hypophosphatasia" の日本語表記に学会間で相違が認められたため、今回「ホスファターゼ症」に統一された。

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)

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

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. 日本整形外科学会誌 91;462-505, 2017

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

和形麻衣子, 室本仁, 原田文, 室月淳, 金川武司, 西村玄, 八重樫伸生: Pallister-Killian 症候群の2例のX線所見の検討. 日本周産期・新生児医学会雑誌 52:659, 2016

Takahashi Y, Sawai H, Murotsuki J, Satoh S, Yamada T, Hayakawa H, Kouduma Y, Sase M, Watanabe A, Miyazaki O, Nishimura G: Parental serum alkaline phosphatase activity as an auxiliary tool for prenatal diagnosis of hypophosphatasia. Prenat Diagn 2017;37:491-496

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

Saito T, Nagasaki K, Nishimura G, Wada M, Nyuzuki H, Takagi M, Hasegawa T, Amano N, Murotsuki J, Sawai H, Yamada T, Sato S, Saitoh A; Criteria for radiologic diagnosis of hypochondroplasia in neonates. Pediatr Radiol 2016;46:513-8

2. 書籍

なし

3. 学会発表 主なもの 10 演題程度

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

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） 分担研究報告書

指定難病に該当する胎児・新生児骨系統疾患の現状調査における

遺伝子診断の実施体制整備

研究分担者 山田 崇弘

本分担研究者は本研究において昨年度に引き続き骨系統疾患の遺伝子診断に関する情報収集とその整備を行った。また、本年度は遺伝子診断だけではなく画像診断も含めたコーディネートと診断支援も合わせて行った。

骨系統疾患は非常に数が多くその遺伝子診断の情報を整理すること自体が困難である。また、本邦では遺伝子診断を商業ベースで行なっている施設が非常に限られている上に対応可能な遺伝子も非常に少ないために、研究ベースで実施している研究室のボランティアに依存してきた。しかし、研究室の人的経済的基盤は非常に脆弱である上、研究費を使用するにあたりその意義づけなども重要となる。そこで分担研究者は本研究当初より臨床情報画像情報を確認した上でコーディネートしてきたが、特に代表的な疾患（軟骨無形成症、2型コラーゲン異常症、短肋骨骨異形成症グループ、点状軟骨異形成症、骨形成不全症、低ホスファターゼ症など）についての検査体制を重視して整えてきた。

本年度は骨系統疾患の国際分類に従い、従来のデータベースを整理したことに加えて、本年度大幅に増えた商業ベースで可能な遺伝子診断項目を収載し、利便性を高めた。また、本年度から遺伝子診断だけではない画像診断も含めたコーディネートと診断支援も実施を開始した。

A．研究目的

骨系統疾患の遺伝子診断リストのアップデートと実施体制の整備を継続すると同時に遺伝子診断だけではない画像診断も含めたコーディネートと診断支援体制も確立する

B．研究方法

平成29年度は前年度までに作成したこつ

系統疾患の遺伝学的検査についてのデータベースのアップデートをまず実施する。そのために、昨年度までに問い合わせた研究ベースのラボへ情報の再確認を行うと同時に本年度大幅に増えた商業ベース（有料の大学/病院ラボなどを含む）で実施可能な遺伝学的検査の情報を収集して合わせて情

報のアップデートを行う。情報収集には文献検索のほか、国際出生前診断学会(ISPD) やアメリカ人類遺伝学会 (ASHG) に出席し世界中の最新情報を得る。

指定難病が疑われる疾患の照会に対してその遺伝学的検査に関する情報を用いて適切なコンサルトが可能な体制を構築する。また、遺伝学的検査だけでなく画像診断も含めたコーディネートと診断支援体制も確立することも合わせて行う。

(倫理面への配慮)

個人情報などを直接扱うわけではないため患者・クライアントに関する特別な配慮は必要ではないが、それぞれの研究室の情報は照会者に直接伝えることはせず診断的妥当性、研究的意義を評価したのちに照会者、解析ラボの同意を得てコンサルト可能な情報を伝える。

C. 研究結果

2015 年の新分類をもとにデータベースを整理した。

42 疾患群についてデータベースを整理した。対象は 364 遺伝子、436 疾患とした。特に代表的な疾患である軟骨無形成症、2 型コラーゲン異常症、短肋骨骨異常形成症グループを含む骨異常を伴うシリオパチー、点状軟骨異常形成症、骨形成不全症、低ホスファターゼ症を含む Abnormal mineralization group、については以下のような体制を構築した。

疾患： FGFR3 group (Achondroplasia, Hypochondroplasia, Thanatophoric Dysplasia 1/2, Crouzon-like craniosynostosis with acanthosis

nigricans (Crouzonodermoskeletal syndrome)など)

遺伝子：FGFR3

商業ベース：1施設

研究ベース：4研究室(うち1研究室は検査部として安定して実施)

疾患：Type 2 collagen Group and similar disorders (SEDC, Achondrogenesis type 2, Hypochondrogenesis, PLSD Torrance type, Kniest 症候群, Stickler 症候群など)

遺伝子：COL2A1

商業ベース：1施設

研究ベース：1研究室

疾患：Ciliopathies with major skeletal involvement

Chondroectodermal dysplasia (Ellis-van Creveld)

遺伝子：EVC, EVC2

商業ベース：なし

研究ベース：1研究室

SRP type 1/3 (Saldino-Noonan/Verma-Naumoff)

遺伝子：DYNC2H1, IFT80

商業ベース：なし

研究ベース：なし

Asphyxiating thoracic dysplasia (ATD; Jeune)

遺伝子：DYNC2H1, IFT80, WDR34, TTC21B, WDR19, IFT172, IFT140

商業ベース：なし

研究ベース：なし

SRP type 2 (Majewski)

遺伝子：DYNC2H1

商業ベース：なし

研究ベース：なし	商業ベース：なし
SRP type 4 (Beemer)	研究ベース：なし
遺伝子：不明	Keutel Syndrome
SRP type 5	遺伝子：MGP
遺伝子：WDR35	商業ベース：なし
商業ベース：なし	研究ベース：なし
研究ベース：なし	Greenberg dysplasia
Oral-Facial-Digital syndrome type 4 (Mohr-Majewski)	遺伝子：LBR
遺伝子：TCTN3	商業ベース：なし
商業ベース：なし	研究ベース：なし
研究ベース：なし	Rhizomelic CDP type 1
Cranioectodermal dysplasia (Levin-Sensenbrenner) type 1,2	遺伝子：PEX7
遺伝子：IFT122 ,WDR35 ,WDR19 ,IFT43	商業ベース：1施設
商業ベース：なし	研究ベース：なし
研究ベース：なし	疾患：Osteogenesis Imperfecta and decreased bone density group
Thoracolaryngopelvic dysplasia (Barnes)	遺伝子：COL1A1, COL1A2
遺伝子：不明	商業ベース：1施設
疾患：Chondrodysplasia punctata (CDP) Group	研究ベース：4施設
CDP, X-linked dominant, Conradi-Hünemann type (CDPX2)	遺伝子：CRTAP , LEPRE1 , PPIB , SERPINH1 , BMP1 , FKBP10 , PLOD2 , SERPINF1 , SP7 , WNT1 , TMEM38B , CREBL1 , SEC24D
遺伝子：EBP	商業ベース：なし
商業ベース：なし	研究ベース：2施設
研究ベース：なし	遺伝子：IFITM5 (OI 5)
CDP, X-linked recessive, brachytelephalangic type (CDPX1)	商業ベース：なし
遺伝子：ARSE	研究ベース：2施設
商業ベース：1施設	遺伝子：PLS3, PLOD2, P4HB, XYLT2, B4GALT7, GORAB, PYCR1, ATP6V0A2
研究ベース：なし	商業ベース：なし
CHILD (congenital hemidysplasia, ichthyosis, limb defects)	研究ベース：2施設
遺伝子：NSDHL	遺伝子：LRP5
	商業ベース：なし
	研究ベース：1施設

疾患：Abnormal mineralization group	商業ベース：なし
Hypophosphatasia(perinatal lethal and infantile forms, adult form,)	研究ベース：なし
遺伝子：ALPL(TNSALP)	Neonatal hyperparathyroidism, severe form
商業ベース：2施設	遺伝子：CASR
研究ベース：1施設	商業ベース：なし
Hypophosphatemic rickets, X-linked dominant	研究ベース：1施設
遺伝子：PHEX	Familial hypocalciuric hypercalcemia with transient neonatal hyperparathyroidism
商業ベース：なし	遺伝子：CASR
研究ベース：なし	商業ベース：なし
Hypophosphatemic rickets, autosomal dominant	研究ベース：1施設
遺伝子：FGF23	Calcium pyrophosphate deposition disease (familial chondrocalcinosis) type 2
商業ベース：なし	遺伝子：ANKH
研究ベース：なし	商業ベース：なし
Hypophosphatemic rickets, autosomal recessive, type 1(ARHR1)	研究ベース：なし
遺伝子：DMP1	疾患：Craniosynostosis syndromes
商業ベース：なし	Pfeiffer syndrome (FGFR1-related)
研究ベース：なし	遺伝子：FGFR1
Hypophosphatemic rickets, autosomal recessive, type 2(ARHR2)	商業ベース：なし
遺伝子：ENPP1	研究ベース：1施設
商業ベース：なし	Pfeiffer syndrome (FGFR12-related), Apert syndrome, Craniosynostosis with cutis gyrate (Beare-Stevenson), Crouzon syndrome, Antley-Bixler syndrome (ABS2)
研究ベース：なし	遺伝子：FGFR2
Hypophosphatemic rickets with hypercalciuria, X-linked recessive	商業ベース：2施設
遺伝子：COCN5	研究ベース：2施設
商業ベース：なし	Antley-Bixler syndrome (ABS1)
研究ベース：なし	遺伝子：POR
Hypophosphatemic rickets with hypercalciuria, autosomal recessive (HHRH)	商業ベース：なし
遺伝子：SLC34A2	

研究ベース：3施設

Craniosynostosis Boston type

遺伝子：MSX2

商業ベース：なし

研究ベース：なし

Saethre-Chotzen syndrome

遺伝子：TWIST1

商業ベース：1施設

研究ベース：なし

Shprintzen-Goldberg syndrome

遺伝子：SKI

商業ベース：なし

研究ベース：なし

Baller-Gerold syndrome

遺伝子：RECQL4

商業ベース：なし

研究ベース：1施設

Carpenter 症候群

遺伝子：RAB23, MEGF8, TCF12, ERF

商業ベース：なし

研究ベース：なし

本年度は以下の遺伝子の解析が商業ベースで可能となった。

FGFR3, COL2A1, CHST14, FLNA, FLNB, TRPV4, COMP, FBN1, GDF5, ROR2, SOX9, ARSE, PEX7, COL1A1, COL1A2, CLCN7, RANKL(TNFSF11), LRP5, IKBKG(NEMO), CTSK, WTX, OPG, ALPL(TNSAFP), IDS, NAGLU, HGSNAT, GNS, GALNS, GLB1, ARSB, GUSB, AGA, GLB1, NEU1, SLC17A5, SUMF1, GNPTAB, GNPTG, EXT1, EXT2, PTPN11, ACVR1, NF1, FBN1, TGFBR1, TGFBR2, SMAD3, TGFB2, CIAS1, IL1RN, FGFR2, TWIST1, BMPER,

LMX1B, GDF5, ROR2, NOG

平成29年度の遺伝学的検査だけでなく画像診断も含めたコーディネートと診断支援の実績：合計 67件

COL1A1/2	5
Osteogenesis Imperfecta	5
COL2A1	7
SEDC	3
Kniest dysplasia	2
achondrogenesis type 2	1
Spondyloperipheral dysplasia	1
FGFR3	6
Achondroplasia	3
Hypochondroplasia	3
FGFR2	1
Pfeiffer syndrome	1
EBP,ARSE	3
Chondrodysplasia punctata	3
RUNX2	2
Cleidocranial dysplasia	2
PRKAR1A, PDE4D	1
Acrodysostosis	1
SOX9	2
Campomelic Dysplasia	1
Ischiopatellar dysplasia	1
ANKH	1
Craniometaphyseal dysplasia	1
BMPER	1
Diaphanospondylodysostosis	1
TNSALP	1
Hypophosphatasia	1
COMP	1
pseudoachondroplasia	1
SMAD4	1
Myhre syndrome	1

EXT1, EXT2	1
Multiple exostoses	1
FLNB	1
Larsen syndrome	1
NFIX	1
Marshall-Smith syndrome	1
TRPV4	1
Metatropic dysplasia	1
Muenke syndrome	1
3M syndrome	2
Vit. K 欠乏	1
ALL	1
不明	26

D．考察

指定難病に該当するあるいは今後候補になってくる胎児・新生児骨系統疾患の診断において遺伝子診断は非常に重要である。骨系統疾患は非常に数が多くその遺伝子診断の情報を整理すること自体が困難である。また、本邦では遺伝子診断を商業ベースで行なっている施設が非常に限られている上に対応可能な遺伝子も非常に少ない。そこで実際は研究ベースで実施している研究室のボランティアに依存している現実がある。しかし、ボランティアであるため人的経済的基盤は非常に脆弱であり、研究である以上その意義づけなども重要となる。そこで国内国外の遺伝子解析に関わる情報収集を網羅的に行うことで遺伝子解析体制の現状を把握するとともにその整備を行ってきた。これまで遺伝学的検査で保険点数として認められていた遺伝子診断はその疾患や遺伝子の違いにかかわらず 3880 点であり、実施するだけで赤字になってしまい、多くの希少な疾患では商業ベースの検査は実現でき

なかった。しかし、本年度は保険点数の見直しが行われ、遺伝学的検査を商業ベースで実施可能な項目が非常に増えた。また、保険だけでなく自費診療としての遺伝学的検査も増える傾向にある。しかし、その一方で昨年まで研究ベースで可能であった項目が実施不能になったりという研究ベースの脆弱さを実感する場面もあった。全ての項目が安定的に商業ベースで可能となるのが理想であり、引き続き実施体制の充実を目指してゆくことが重要と考える。

本年度は昨年度の内容にとどまらず遺伝学的検査だけでなく画像診断も含めたコーディネートと診断支援体制も確立すべくコーディネートを積極的に行った。

E．結論

指定難病に該当するあるいは今後候補になってくる胎児・新生児骨系統疾患の遺伝子診断のために代表的な疾患についての情報を収集し構築した検査体制データベースをアップデートし、活用した。また、診断支援体制の確立を目指し実施した。

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)

なし

G．研究発表

1. 論文発表

1. 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
2. Suzumori N, Sekizawa A, Ebara T, Samura O, Sasaki A, Akaishi R, Wada S, Hamanoue H, Hirahara F, Izumi H, Sawai H, Nakamura H, Yamada T, Miura K, Masuzaki H, Yamashita T, Okai 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, 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, Shirato N, Yotsumoto J, Nishiyama M, Hirose T, Sago H. Fetal cell-free DNA fraction in maternal plasma for the prediction of hypertensive disorders of pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018 May;224:165-169. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.03.048. Epub 2018 Mar 26.
 3. Samura O, Sekizawa A, Suzumori N, Sasaki A, Wada S, Hamanoue H, Hirahara F, Sawai H, Nakamura H, Yamada T, Miura K, Masuzaki H, Nakayama S, Okai 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, 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, Kido Y, Fukao T, Miharu N, Nagamatsu T, Watanabe A, Hamajima N, Hirose M, Sanui A, Shirato N, Yotsumoto J, Nishiyama M, Hirose T, Sago H. Current status of non-invasive prenatal testing in Japan. *J Obstet Gynaecol Res.* 2017 Aug;43(8):1245-1255. doi: 10.1111/jog.13373. Epub 2017 Jun 6.
 4. 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
 5. 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.
 2. 書籍
なし
 3. 学会発表 主なもの 10 演題程度
 1. The ISPD 21th International Conference . 9 - 12 July 2017(San Diego, CA, USA) YamadaT, Sekizawa A, Hirose T, Samura O, Suzumori N,

- Miura K, Sawai H, Hirahara F, Sago H and Japan NIPT consortium. Maternal age specific risk for trisomies based on clinical performance of NIPT and empirically derived NIPT age specific positive predictive value and negative predictive value in Japan.
2. 第 41 回日本遺伝カウンセリング学会 学術集会 山田崇弘 一般口演 NIPT から推定した本邦におけるトリソミー頻度と NIPT の経験的陽性的中率及び陰性的中率 平成 29 年 6 月 22 日～25 日 大阪 近畿大学
 3. 第 41 回日本遺伝カウンセリング学会 学術集会 山田崇弘 シンポジウム 「出生前診断の進歩と遺伝カウンセリングの役割」 平成 29 年 6 月 22 日～25 日 大阪 近畿大学
 4. 第 23 回家族性腫瘍学会 山田崇弘 要望講演 2 婦人科遺伝性腫瘍領域における新展開 「コンパニオン診断と germline mutation への対応」平成 29 年 8 月 4 日～5 日 札幌 ホテルさっぽろ芸文館
 5. 第 25 回日本胎盤学会 山田崇弘 ワークショップ 1「NIPT」「NIPT の可能性と問題点：トリソミー有病率と年齢別経験的陽性的中率の再評価」 平成 29 年 11 月 24 日～25 日 雲仙 ホテル東洋館
 6. 道南産婦人科医会の講演会 山田崇弘 「出生前診断の今～北海道大学の遺伝カウンセリング」 平成 29 年 6 月 9 日 函館 ホテルリソル函館
 7. Conference in Sequenom Inc., Sequenom Inc. USA. Yamada T. “ Maternal age specific risk for trisomies based on clinical performance of NIPT and empirically derived NIPT age specific positive predictive value and negative predictive value in Japan. ” July 12th, 2017. San Diego, CA, USA
 8. 課題解決型高度人材養成プログラム IT を活用した小児周産期の高度医療人養成講演 山田崇弘 「出生前遺伝学検査の過去と未来」 平成 29 年 9 月 27 日 東京 東京医科歯科大学
 9. 第 3 回日本産科婦人科遺伝診療学会 山田崇弘 . シンポジウム 1 婦人科腫瘍領域における Precision medicine 「がんクリニカルシーケンスにおける Secondary Findings としての生殖細胞系列変異の取り扱い」 平成 29 年 12 月 15 日～16 日 淡路市 淡路夢舞台国際会議場
 10. 第 70 回日本産科婦人科学会学術集会 山田崇弘 ポスター NIPT から推定した本邦におけるトリソミー頻度と NIPT の経験的陽性的中率及び陰性的中率 平成 30 年 5 月 10 日～13 日 仙台 仙台国際センター
- 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

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） 分担研究報告書

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

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て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。

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

対象施設 ; 北海道 山形県、青森県、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

B . 研究方法

研究種類 ; 一道六県における population based の前方視的コホート疫学研究

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) 当該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) 当該県での妊娠 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)

情報解析 二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；説明用紙を用いて、患者に

文書にて同意をえる。

各研究施設における倫理審査委員会での承認済み

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.

C . 研究結果

約 2 年間のコホートを終了したため、現在各研究施設におけるデータを回収している。今年度中に、疫学の解析をおこなう予定で

ある。

D . 考察

その後、結果を公表、論文化する予定であるので解析中である。

E . 結論

今後各県における骨系統疾患の発症疫学が明確になると考えられる。

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)

なし

G . 研究発表

1. 論文発表

Takahashi Y, Sawai H, Murotsuki J, Satoh S, Yamada T, Hayakawa H, Kouduma Y, Sase M, Watanabe A, Miyazaki O, Nishimura G. Parental serum alkaline phosphatase activity as an auxiliary tool for prenatal diagnosis of hypophosphatasia. *Prenat Diagn.* 2017.

2. 著書

該当なし

3. 学会発表 主なもの 10 演題程度

高橋 雄一郎, 岩垣 重紀, 千秋 里香, 浅井 一彦, 松井 雅子, 森 崇宏, 川鱈 市郎
胎児低フォスファターゼ症の確定診断 当

院における 8 例の検討から：日本周産期・
新生児医学会雑誌 52 巻 2 号
Page792(2016.06)

高橋 雄一郎, 岩垣 重紀, 千秋 里香, 浅井
一彦, 松井 雅子, 森 崇宏, 川緒 市郎低フ
ォスファターゼ症の胎児期確定診断に臍帯
穿刺が有効であった一例 酵素補充療法を
視野に

：日本周産期・新生児医学会雑誌
(1348-964X)52 巻 2 号 Page792(2016.06)

高橋 雄一郎, 澤井 英明, 山田 崇弘, 早川
博生, 上妻 友隆, 佐藤 秀平, 室月 淳
胎児診断と治療 両親の ALP 値を用いた胎
児低アルカリフォスファターゼ血症の補助
診断

：日本産科婦人科学会雑誌 (0300-9165)68
巻 2 号 Page610(2016.02)

H . 知的財産権の出願・登録状況 (予
定を含む。)

特になし

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） 分担研究報告書

胎児CT等の放射線検査による診断基準の作成と被曝量の調査研究

研究分担者 宮崎 治

胎児 CT 検査における胎児被ばく線量の推定を、コンピュータによる仮想的なものではなく胎児 CT 推奨プロトコルで自作ファントムを用いた実測を行った。その計測結果から撮影時のコンソール上の CTDIvol の値が計測値とほぼ同等であることが判明した。またその値がガイドラインを作成した場合に推奨値として妥当であると判断できた。

A．研究目的

本研究班の研究結果である 2015 年での 2 度目の調査結果（AJR 208:862- 867; 2017 に論文発表）からその集計における中央値を胎児 CT 被ばく線量の推奨値（achievable dose 以下 AD）と結論づけられた。その値を作成中の本邦の胎児 CT ガイドラインの推奨とした場合、その時の胎児被ばく線量が如何ほどかを知る必要がある。

B．研究方法

胎児と母体を模し作成した疑似ファントムを用い 線被ばく線量を実測した。撮影時の AD は CTDIvol : 3mGy、管電圧は 80、100、120kV で行った。実測には Black Piranha などの高性能な計器を用いた。また想定される CT の機器が GE 社、SIEMENS 社、TOSHIBA（現 CANON）社、PHILIPS の 4 社あるため、これらの全ての機器で計測を行った。

（倫理面への配慮）

研究者の施設の倫理委員会による審査を受け IRB を取得した

C．研究結果

CT 機器メーカーによる測定値のばらつきはあったが、ファントム中心は、設定値の約 0.8 倍、ファントム辺縁部は、設定値の約 0.9-1.2 倍であった。最も表面に近い辺縁部 4 cm の計測値はファントム中心と比較して 1.1-1.6 倍と高値を示した。だが、それらを平均化することにより、実際の胎児被ばく線量は、CTDIvol の設定値とほぼ同等と推測できた。

管電圧による被ばく線量の結果は中心の被ばく線量が 80、100、120kV の順で線量が高くなった。

D．考察

今回の検討結果から被ばく線量は機器メーカーや管電圧により変動はするものの、撮影時に設定する装置のコンソール上の被ばく線量の目安である CTDIvol の値は、胎児と母体を模したファントムでの実測で大きく異なることが判明した。AD 値として 3mGy を推奨した場合、胎児被ばく線量は胎児の子宮内の位置により 0.8 ~ 1.2 倍 (2.4 ~ 3.6mGy) 程度と推測される。リスクと便益を考慮した場合、許容範囲内の被ばく線量と考えられる。

E . 結論

胎児・母体を模した自作ファントムの計測結果から、胎児の実際の被ばく線量は、撮影時の CTDIvol とほぼ同等であることが判明した。

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)
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
Osamu Miyazaki, Hideaki Sawai, Takahiro Yamada, Jun Murotsuki, Gen Nishimura. Follow-Up Study on Fetal CT Radiation Dose in Japan: Validating the Decrease in Radiation Dose. American Journal of Roentgenology AJR 208:862-867; 2017
Rumi Imai, Osamu Miyazaki, Tesuya Horiuchi, Keisuke Asano, Gen Nishimura,

Haruhiko Sago, Shunsuke Nosaka. Ultra-Low-Dose Fetal CT with Model-Based Iterative Reconstruction: A Prospective Pilot Study. AJR 2017; 208:1 - 8

2. 書籍

(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) 主なもの 10 編程度
なし

3. 学会発表 主なもの 10 演題程度

第 2 回 Advanced Medical Imaging 研究会 2017 年 7 月 23 日 骨系統疾患の出生前診断のための胎児骨格 CT: 被ばく線量全国調査のフォローアップ

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

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） 分担研究報告書

2015年版骨系統疾患国際分類の和訳

研究分担者 芳賀 信彦

2015年版骨系統疾患国際分類の和訳に関する検討経過を振り返った。関連3学会から構成されるWGで検討した結果、治療薬が保険適応となった低ホスファターゼ症に関する議論をきっかけに、“lethal”という英語表現を「重症」と翻訳する方針となった。

A. 研究目的

骨系統疾患には数多くの疾患が含まれ、その表現型、病態は多様である。これら多くの疾患を整理する目的で、1969年に世界各国の専門家が集まり命名法、分類に関する話し合いが行われ、公表された。以後新しい疾患が加わり、また病態が解明されるに従い数回の改定を重ね、前回2010年の分類では疾患数は456に上った。一方、日本整形外科学会（日整会）の骨系統疾患委員会（2007年より身障福祉・義肢装具等委員会と統合し小児整形外科委員会に改組）では1983年版の国際分類から和訳作業を続け、2006年版の和訳は日整会誌、日本小児科学会雑誌に報告した。2010年版国際分類は2011年に公表されたが、それまでの間に産科医療の進歩により骨系統疾患の出生前診断が広く行われるようになってきたこと、

また小児医療の進歩により全身管理を含めた小児科医による骨系統疾患の診療の幅が広がってきたことから、2010年版国際分類の和訳作業に際しては日整会小児整形外科委員会のもとに骨系統疾患国際分類和訳作業ワーキンググループ（WG）を立ち上げ、日本産科婦人科学会、日本小児科学会からもメンバーを推薦していただいた。本研究の目的は、2015年に改訂された骨系統疾患国際分類（Bonafe L, Cormier-Daire V, Hall C, et al: Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2015 revision. Am J Med Genet A 2015; 167A (12), 2869-92）の和訳作業の経過を報告し、特に胎児・新生児期に診断のつくことが多い疾患の分類と和訳に関する検討経過を明らかにすることである。

B．研究方法

平成 28 年 7 月に開催された第 1 回 WG 会合の記録、ならびにその後のメール審議の経過を振り返った。

(倫理面への配慮)

本研究は患者の臨床情報を扱わない研究であり、倫理委員会への申請等は不要である。

C．研究結果

2015 年版国際分類には 42 グループ 436 疾患が収められており、2010 年版の 40 グループ 456 疾患からグループ数が増加し疾患数は減少している。対象疾患の考え方は 2010 年版と同じである。全体で 364 の遺伝子との関連が明らかになっており、これは 2010 年版の 226 から大きく増えている。グループに関しては、2010 年版分類にあった短肋骨異形成症(多指症を伴う/伴わない)グループは、大きな骨変化を伴う織毛異常症グループに名称変更された。短指症の疾患数と複雑性が増大したことにより、短指症(骨外形態異常を伴わない)グループと短指症(骨外形態異常を伴う)グループに分割され、欠指は独立したグループとなった。

和訳作業を行うことに関しては、2015 年版国際分類の責任著者である Sheila Unger より電子メールで了解を得た。その後日本産科婦人科学会、日本小児科学会に協力を呼びかけて WG に参加する会員の推薦を受け、6 名のメンバー、2 名のアドバイザーから構成される WG を立ち上げた。芳賀は本 WG にアドバイザーとして参加した。

平成 28 年 7 月に第 1 回 WG 会合が行わ

れ、その後はメールを用いて作業を進められた。この中でまず、基本的に 2006 年版までの和訳作業の方針を踏襲することとした。これを箇条書きにすると以下ようになる。直訳を心掛ける。

日整会用語集に従うが、小児科用語集(日本小児科学会)、日本医学会医学用語辞典(日本医学会)等も参考にする。

dysplasia の和訳については、Stickler 骨異形成症のように Stickler 異形成症とすると骨疾患であることが分からなくなる場合には「骨異形成症」とし、多発性骨端異形成症のように骨疾患であることが明らかな場合には「異形成症」とする。

malformation を「奇形」ではなく「形態異常」、anomaly を「奇形」ではなく「異常」と訳す。

polydactyly など手指と足趾を合わせて指す用語の場合、日整会用語集のように「多指(趾)症」とせず「多指症」と訳す。

人名の表記は原文のままとする。

以上に加えて、2010 年版の和訳作業における議論に従い、従来致死性・重症とされていた疾患の和訳について、thanatophoric dysplasia については「タナトフォリック骨異形成症」の和訳を当てはめる方針を踏襲した。一方で、乳児期までに重篤な経過をとる疾患名の中にある lethal については、2010 年度版では純粋な英単語であるとの認識から「致死性」の訳語を残すことにしたが、今回は“Hypophosphatasia, perinatal lethal, infantile and juvenile”について、治療薬も利用可能となっており半数程度救命可能となってきたことから、必ずしも“lethal”を「致死性」とは呼べなくなってきたとの指摘があっ

た。そこで表現の一貫性も考慮して他の疾患を含めて“lethal”という英語表現を「重症」と翻訳し、訳注を追加する方針となり、この結果同表現が用いられている7カ所について「重症」と翻訳した。なお“phosphatase”の日本語表記につき「整形外科学用語集」(フォスファターゼ)と「日本医学会医学用語辞典」・「小児科用語集」・「産科婦人科用語集・用語解説集」(ホスファターゼ)に相違があるとの指摘が複数の委員よりあり、WG内では日本医学会の表記に統一すべきとの意見となったため、日整会学術用語委員会に諮った上で、“phosphatase”を「ホスファターゼ」と翻訳した。

また、2006年版まで窒息性胸郭異形成症と訳していた asphyxiating thoracic dysplasia については、「窒息性」という言葉の持つイメージを考慮し、2010年版では「呼吸不全性胸郭異形成症」の訳語を当てはめることにし、一方でやはり古代ギリシア語を語源とする言葉が用いられている疾患、例えば diastrophic dysplasia (捻曲性骨異形成症) や metatropic dysplasia (変容性骨異形成症) については、和文の疾患名になじみが深いことから訳語を変更しなかった。2015年版でもこの方針を踏襲した。

以上の方針に従い最終決定した和訳は、日整会誌に報告された(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)。

D. 考察

今回の和訳作業は、前回に引き続き日整会、日本産科婦人科学会、日本小児科学会のメンバーから構成されるWGで行った。これにより、関連領域のコンセンサスを得た形で、順調に作業を行うことができた。中でも治療薬が保険適応となった低ホスファターゼ症に関する議論をきっかけに、“lethal”という英語表現を「重症」と翻訳する方針となり、これは前回2010年版における、「致死性骨異形成症」から「タナトフォリック骨異形成症」、「窒息性胸郭異形成症」から「呼吸不全性胸郭異形成症」への変更を引き続き、学術的な意義のみならず、社会的なインパクトも大きいものとする。

E. 結論

2015年版骨系統疾患国際分類の和訳に関する検討経過を報告した。この中で、治療薬が保険適応となった低ホスファターゼ症に関する議論をきっかけに、“lethal”という英語表現を「重症」と翻訳する方針となった。

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)

該当なし

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
1) 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
- 2) 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
- 3) Di Rocco M, Baujat G, Bertamino M, Brown M, De Cunto CL, Delai PLR, Eekhoff 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
- 4) 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]
- 5) Tanaka T, Ito H, Oshima H, Haga N, Tanaka S: Total hip arthroplasty in a patient with oto-spondylo-megaepiphyseal dysplasia, planned by threedimensional motion-analyses and full-scale three-dimensional plaster model of bones. Case Reports in Orthopedics, Volume 2018 (2018), Article ID 8384079, 5 pages
2. 書籍
- (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) 主なもの 10 編程度 該当なし
3. 学会発表 主なもの 10 演題程度
- 1) 藤原清香、真野浩志、芳賀信彦：先天性上肢欠損乳児に対する義手処方の経験．第66回日本リハビリテーション医学会関東地方会，2017.3.25，東京
- 2) 松下雅樹、鬼頭浩史、三島健一、門野泉、山下暁士、杉浦洋、北村暁子、大園恵一、芳賀信彦、石黒直樹：SF-36を用いた軟骨無形成症患者のQOLに関する調査．第90回日本整形外科学会学術総会，2017.5.18-21，仙台
- 3) 中原康雄、芳賀信彦：進行性骨化性繊維異形成症患者におけるADL・QOLの経時的評価．第54回日本リハビリテーション医学会学術集会，2017.6.8-10，岡山
- 4) 藤原清香、芳賀信彦：小児の義手の適応とリハビリテーションの実際．第54回日本リハビリテーション医学会学術集会，2017.6.8-10，岡山
- 5) 真野浩志、藤原清香、野口智子、奈良篤史、柴田晃希、越前谷務、山口杏、矢吹さゆみ、芳賀信彦：先天性上肢切断・形成不全児における義手導入および使用訓練による適応行動の変化．第33回日本義肢装具学会学術大会，2017.10.8-9，東京
- 6) 藤原清香、真野浩志、高村和幸、鬼頭浩史、高山真一郎、芳賀信彦：義手の適応がある先天性上肢形成不全児の推計患者数：四肢形成不全の全国疫学調

査結果から. 第28回日本小児整形外科学会学術集会, 2017.12.7-8, 東京

- 7) 岡田慶太、小崎慶介、芳賀信彦、田中栄: 大腿骨偽関節の治療を行った骨形成不全症の1例. 第29回日本整形外科学会骨系統疾患研究会, 2017.12.9, 東京

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

3. その他
該当なし

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） 分担研究報告書

小児科の立場から小児の骨系統疾患の医療水準の向上のための正確な診断支援、重症度分類に関する研究（骨形成不全症・低ホスファターゼ症・軟骨無形成症）

研究分担者 窪田 拓生

「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」（27280401）（研究代表者：大園恵一）研究班との連携しながら、本研究を進めている。軟骨無形成症(ACH)および骨形成不全症(OI)、低ホスファターゼ症(HPP)についての実態把握のために、全国の小児科専門医研修施設に対して、各疾患の診療状況に関するアンケート調査を2016年度に行った。全513施設に調査を依頼し、調査票の回収率は72%であった。各疾患の患者総数はACH 559例、OI 625例、HPP 76例であった。各疾患において報告の多い合併症は、ACHでは大後頭孔狭窄54%、脳室拡大28%、脊柱管狭窄症13%、発達遅滞(IQ、DQの低下)9%、発達障害(自閉症)4%、OIでは長管骨変形38%、脊柱彎曲23%、歩行障害22%、HPPでは乳歯早期脱落32%、筋力低下24%、ビタミンB6依存性痙攣20%、頭蓋骨早期癒合12%、歩行障害17%、病的骨折・骨痛11%であった。この結果をもとに、Mindsに準拠して、ACH、HPP、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の診療ガイドラインとして、16項目のCQを取り上げ、系統的文献検索を行い、推奨の原案を作成した。HPPの診療ガイドラインとして、21項目のCQを取り上げ、系統的文献検索を行い、推奨の原案を作成した。OIの診断ガイドラインは18項目のCQを取り上げた。今後、日本小児内分泌学会を中心に、オピニオンを募り、最終案として報告する予定である。本報告書内容は原案であり、今後、変更される可能性がある。

当科で、ACHの11症例で*FGFR3*の遺伝子解析を施行し、HPPの6家系で*ALPL*の遺伝子解析を施行した。

A．研究目的

小児の骨系統疾患（骨形成不全症・低ホスファターゼ症・軟骨無形成症）の医療水準の向上のために、骨形成不全症・低ホスファターゼ症・軟骨無形成症の診療状況、診断基準、臨床症状について検討する。

B．研究方法

本研究では、日本医療研究開発機構研究費（難治性疾患実用化 研究事業）「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」(27280401)（研究代表者：大園恵一）研究班と連携している。軟骨無形成症(ACH)および骨形成不全症(OI)、低ホスファターゼ症(HPP)についての実態把握のために、全国の小児科専門医研修施設に対して、各疾患の診療状況に関するアンケート調査を2016年度に行った。この結果をもとに、Minds に準拠して、ACH、HPP、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。各 CQ に対して系統的文献検索を行い、推奨される内容の原案をつくりあげた。今後、日本小児内分泌学会を中心に、オピニオンを募り、最終案として報告する予定である。本報告書内容は原案であり、今後、変更される可能性がある。

また、遺伝学的解析は、サンガー法を用いて、ACH の原因遺伝子である *FGFR3* と HPP の原因遺伝子である *ALPL* について実施した。

（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、骨系統疾患のアンケート調査についても倫理委員会の承認を得ている。

C．研究結果

全 513 施設に調査を依頼し、調査票の回収率は 72%であった。各疾患の患者総数は ACH 559 例、OI 625 例、HPP 76 例であった。各疾患において報告の多い合併症は、ACH では大後頭孔狭窄 54%、脳室拡大 28%、脊柱管狭窄症 13%、発達遅滞（IQ、DQ の低下）9%、発達障害（自閉症）4%、OI では長管骨変形 38%、脊柱彎曲 23%、歩行障害 22%、HPP では乳歯早期脱落 32%、筋力低下 24%、ビタミン B6 依存性痙攣 20%、頭蓋骨早期癒合 12%、歩行障害 17%、病的骨折・骨痛 11%であった。

ACH の診療ガイドラインとして、以下の 16 項目の CQ を取り上げた。系統的文献検索を行い、推奨の原案をつくりあげた。

1. 頭部 MRI 検査は水頭症を同定するために有用か
2. 脳室拡大に対してシャント手術施行は有効か。
3. 頭部 MRI 検査は大後頭孔狭窄を同定するために有用か
4. 大後頭孔狭窄に対する大後頭孔減圧術施行は有効か
5. 睡眠時無呼吸の推奨される診断方法は何か
6. ACH では肺高血圧症を発症するか
7. 閉塞性睡眠時無呼吸に対して非侵襲的陽圧換気療法は有用か。

8. 閉塞性睡眠時無呼吸に対して扁桃摘出術やアデノイド切除術は有用か
9. 脊椎管狭窄症に対する脊椎除圧術は有効か
10. 神経学的合併症の頻度はどの程度か
11. 発達障害の頻度はどの程度か
12. 難聴の頻度はどの程度か
13. GH 治療によって最終身長はどの程度増加するか
14. 四肢延長術によって身長はどの程度増加するか
15. 四肢延長術による合併症は何か。その頻度はどの程度か
16. 四肢延長術の推奨される年齢は何歳か

HPP の診療ガイドラインとして、以下の 21 項目の CQ を取り上げた。系統的文献検索を行い、推奨の原案をつくりあげた。

1. HPP では臨床病型により、症状や予後にどのような差異があるか
2. HPP の推奨される診断方法はどのようなものか
3. HPP の合併症にはどのようなものがあるか
4. HPP はどのような骨単純レントゲン所見を有するか
5. HPP の血液・尿検査所見にはどのような特徴があるか
6. 胎児超音波検査は HPP の早期診断や予後改善のために推奨されるか
7. 遺伝子検査は HPP の確定診断や重症度判定のために推奨されるか
8. ALP 酵素補充療法の適応の基準は何か
9. ALP 酵素補充療法の効果判定に推奨される方法は何か
10. ALP 酵素補充療法は HPP の生命予後

- 改善のために推奨されるか
11. ALP 酵素補充療法は周産期良性型においても推奨されるか
12. ALP 酵素補充療法は HPP の頭蓋骨縫合早期癒合の改善のために推奨されるか
13. ALP 酵素補充療法は HPP の運動機能の改善のために推奨されるか
14. ALP 酵素補充療法の開始は可及的早期であることが推奨されるか
15. ALP 酵素補充療法の減量や中断は治療効果に影響を及ぼし得るか
16. ALP 酵素補充療法の副作用や副反応は何か。また、その対応には何が推奨されるか
17. ALP 酵素補充療法中のモニター項目には何が推奨されるか
18. HPP に対してビスホスホネート剤は禁忌とすべきか
19. HPP におけるけいれんに対する治療には何が推奨されるか
20. HPP における高カルシウム血症の管理や治療のためには何が推奨されるか
21. HPP においては歯科的なフォローや治療が推奨されるか

OI の診断ガイドラインは日本小児内分泌学会が策定したものがあがるが、古くなったので改定が必要である。そのため、日本小児内分泌学会骨代謝委員会と協力して、以下の 18 項目の CQ を取り上げ、参考文献を系統的に検索し、原案を策定しているところである。

1. 骨形成不全症の定義および診断は
2. 骨形成不全症の原因遺伝子と病型分類は

3. 遺伝子診断をどう位置づけるべきか
4. 骨形成不全症の鑑別診断は
5. 骨形成不全症の骨症状とその評価法は
6. 骨形成不全症の骨外症状とその評価法は
7. 遺伝子型に特異的な症状はあるか
8. 骨形成不全症の治療適用は（ビスホスホネート系薬剤）
9. ビスホスホネート系薬剤による骨形成不全症の治療は
10. ビスホスホネート系薬剤以外の内科的治療は
11. 骨形成不全症の整形外科的治療について（基本方針）
12. 新規の骨粗鬆症治療薬が利用可能になった時の基本方針は
13. ビスホスホネート系薬剤の副反応とその予防、モニタリングは
14. 骨折時、整形外科手術時の対応は
15. 歯科処置時の対応は
16. ビスホスホネート系薬剤の治療効果とその評価法は
17. 長期管理時にビスホスホネート系薬剤投与量調整は必要か、投与期間は
18. 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

当科で、ACH の 11 症例で *FGFR3* の遺伝子解析を施行し、HPP の 6 家系で *ALPL* の遺伝子解析を施行した。

D．考察

ACH では、既報と同様に頭蓋頸椎移行部狭窄に関連する合併症の割合が高いが、脊柱管狭窄も少なくなく、発達遅滞や発達障害の症例も認められた。小児の有病率と比較す

ると、発達障害の割合はやや高かった。OI では、長管骨変形に次いで脊柱彎曲、歩行障害の合併頻度が高かった。HPP では、筋力低下や歩行障害、病的骨折・骨痛の合併頻度が高かった。

エビデンスによる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の原案が作成された。骨形成不全症の診療ガイドラインについては、参考文献を系統的に検索し、原案を策定する予定である。今後、日本小児内分泌学会を中心に、上記 3 疾患の診療ガイドラインに関するオピニオンを募り、最終案として報告する予定である。上記 3 疾患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・合併症管理の向上が期待される。

OI は主に COL1A1 と COL1A2 遺伝子の変異によって発症するが、coding exon 数は 51、52 と多く、さらに、原因遺伝子の同定も進み、現在 20 遺伝子が報告されている。そのため、以前の原因遺伝子を網羅するパネルを改良した、新しいパネルを開発する予定である。

E．結論

ACH と HPP は診療ガイドラインの原案が作成され、OI は CQ が設定された。

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）

とくにありません

G．研究発表

1. 論文発表

・ 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.
2. 書籍
(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) 主なもの 10 編程度
3. 学会発表 主なもの 10 演題程度
- ・ 窪田拓生 . 専門医なら理解したいカルシウム骨代謝・骨系統疾患 . 第 22 回 小児内分泌専門セミナー(日本小児内分泌学会): 17 . 08 . 25-27 , 東京
 - ・ 窪田拓生 . 小児軟骨無形成症の症状と治療 . 大阪難病連難病医療相談会:18 . 03 . 18 , 大阪
 - ・ 大園恵一 . 骨系統疾患 : 診断・病態・治療 . 第 35 回 日本骨代謝学会学術集会 : 17 . 07 . 27-29 , 福岡
 - ・ 北岡太一 , 中山尋文 , 窪田拓生 , 大園恵一 . 骨系統疾患の診療状況に関する全国調査の報告 「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」研究班 . 第 120 回 日本小児科学会学術集会 : 17 . 04 . 14-16 , 東京
 - ・ 北岡太一 , 田島敏広 , 長崎啓祐 , 菊池 透 , 山本勝輔 , 道上敏美 , 岡田 賢 , 藤原幾磨 , 小鍛治雅之 , 望月 弘 , 緒方 勤 , 館林宏治 , 渡邊 淳 , ハッ賀秀一 , 窪田拓生 , 大園恵一 . 低ホスファターゼ症 (HPP) に対する酵素補充療法 (ERT) の多施設共同医師主導治験の報告 . 第 50 回 発育異常研究会 : 17. 06. 17, 大阪
 - ・ 北岡太一 , 道上敏美 , 藤原幾磨 , 小鍛治雅之 , 望月 弘 , 窪田拓生 , 大園恵一 . 低ホスファターゼ症 (HPP) 患者に対する酵素補充療法の有効性と今後の課題 ~ 多施設共同医師主導治験の結果より . 第 35 回 日本骨代謝学会学術集会 : 17 . 07 . 27-29 , 福岡
 - ・ 北岡太一 , 中山尋文 , 窪田拓生 , 大園恵一 . 軟骨低形成症の疾患関連合併症について - 骨系統疾患の診療状況に関する全国調査より . 第 51 回 日本小児内分泌学会学術集会 : 17 . 09 . 28-30 , 大阪
 - ・ 武鍵真司 , 宮田 京 , 山本賢一 , 中野由佳子 , 中山尋文 , 山本景子 , 大幡泰久 , 北岡太一 , 窪田拓生 , 大園恵一 . SEC24D 遺伝子新規変異を認めた

- | | |
|---|---|
| <p>Cole-Carpenter 症候群の 1 例 . 第 51 回
日本小児内分泌学会学術集会 : 17 . 09 .
28-30 , 大阪</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 三善陽子,山本景子 ,山本賢一 ,窪田拓生 ,
大園恵一 . 新規の過成長症候群である
Tatton-Brown-Rahman 症候群の一例 .
第 27 回 臨床内分泌代謝 Update:17 .
11 . 24 - 25 , 神戸 ・ 山本賢一 , 武鍵真司 , 中山尋文 , 山本景
子 , 藤原誠 , 大幡泰久 , 北岡太一 , 窪田
拓生 , 大園恵一 . 全エクソーム解析にて
判明した 型コラーゲン異常症のまと
め . 第 35 回 小児代謝性骨疾患研究会 : | <p>17 . 12 . 02 , 東京</p> <p>H . 知的財産権の出願・登録状況 (予
定を含む。)</p> <p>1. 特許取得
なし</p> <p>2. 実用新案登録
なし</p> <p>3. その他
なし</p> |
|---|---|

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） 分担研究報告書

成人の骨系統疾患患者の QOL 調査

研究分担者 鬼頭 浩史

軟骨無形成症 201 名、骨形成不全症 54 名、2 型コラーゲン異常症 23 名、多発性骨端異形成症（偽性軟骨無形成症を含む）8 名、骨硬化性疾患 8 名、低リン血症 13 名の患者に対し、SF-36 を用いた QOL 調査を実施した。いずれの疾患でも精神機能スコアおよび社会機能スコアは国民標準値と差がなかったが、身体機能スコアは低下していた。軟骨無形成症では身長が 140cm 以上の例で身体機能スコアが上昇した。骨形成不全症では、生涯で 5 回以上の骨折を有する例で身体機能スコアが著明に低下した。その他の 4 疾患のうち、最も身体機能スコアが低値だったのは 2 型コラーゲン症で、変形性関節症や変形性脊椎症など関節機能の低下が主因と考えられた。

A．研究目的

骨系統疾患は骨格を形成する組織に先天的な異常をきたす疾患の総称で、450種類以上の疾患があるが個々の疾患は稀少であり、発生頻度、重症度分類、疾患概念など確立されていないものが多い。また、ほとんどは有効な治療法がない難病で、対症治療がなされている。多くは先天性疾患であるため小児期より治療介入を要するが多いが、小児期における治療体系は十分に確立されていない。また、長期成績や成人期の QOL を検討した報告も少ない。本研究では成人の骨系統疾患患者の QOL を調査し、患者の生涯にわたる問題点を明らかにするとともに、QOL の低下に及ぼす因子を検討することを目的とする。

B．研究方法

名古屋大学整形外科などに通院歴のある骨系統疾患患者、および各種患者会(つくしの会、つくしんぼ、骨形成不全症協会など)会員で10歳以上の患者を研究対象とする。対象患者に対し、郵送で QOL 調査票を用いたアンケート調査を行う。QOL 調査項目は患者主観調査として包括的健康 QOL である SF-36、EQ-5D、関節評価尺度である WOMAC とする。その他診断名、身長、体重、これまでの治療歴、医療機関への通院歴、合併症などについても調査する。名古屋大学に通院歴があるものに関してはアンケート調査のほか、下肢アライメント、下肢関節可動域を、骨延長術施行例では延長量などをカルテやレントゲンから転記する。発送後 3 ヶ月以上経っても回答が得られなかった場合は再度郵送する。アンケート調査結果を解析して成人期の骨系統疾患患者の生活実態を把握するとともに、QOL の低下に關与する因子を統計学的に検討する。

(倫理面への配慮)

名古屋大学医学部生命倫理委員会にて本研究実施の可否および留意点、改善点等に関して審査を行う。被験者の人としての尊厳を尊重するため、あらかじめ被験者およびその親権者に対し、文書により当該研究の内容を情報提供し、十分な理解と納得を得た上での自発的な同意を得る。

C．研究結果

軟骨無形成症では、身体機能スコアはいずれの年代においても国民標準値より有意に低下しており、加齢によりさらに低下した。また、脊柱管狭窄症に対する手術歴のある例で特に身体機能の低下が顕著であった。最終身長別の検討では、140 cm 未満の群では身体機能スコアが国民標準値より有意に低下するのに対し、140 cm 以上の群では国民標準値と著変なかった。

骨形成不全症でも同様、身体機能スコアはいずれの年代においても国民標準値より有意に低下していた。初回骨折年齢が4歳未満の例、5回以上の骨折歴を有する例では特に身体機能スコアの低下が顕著であった。

その他の4疾患のうち、2型コラーゲン症で最も身体機能スコアが低下していた。次いで、

大理石骨病を含む骨硬化性疾患、低リン血症くる病の順で身体機能が低下していた。多発性骨端異形成症では最も身体機能が保たれていたが、国民標準値と比較すると有意に低下していた。

D．考察

いずれの骨系統疾患においても、精神機能スコアおよび社会機能スコアは保たれていたにも関わらず、身体機能スコアの低下が著明であったことから、骨系統疾患においては主たる病因である運動器障害に対する治療が最も重要であることが明らかとなった。

軟骨無形成症に伴う低身長に対しては、成長ホルモンや下肢骨延長術を組み合わせることで140cmの身長を目指すという明確な小児期の治療目標が確立した。思春期以降は、脊柱管狭窄症に対して早期に治療介入することが望ましい。

骨形成不全症では、小児期より積極的な薬物治療により骨密度の低下を最低限にしておくことが重要である。また弯曲肢は骨折しやすいため、髄内釘による外科的治療によりできるだけ良好な下肢アライメントを維持することが望ましい。

2型コラーゲン異常症や多発性骨端異形成症では、将来的な変形性関節症の発症を少しでも遅らせるために、成長終了時に良好な下肢アライメントが獲得できるよう、小児期より長期的な視点に立った整形外科的治療（片側骨端線抑制術や矯正骨切り術など）が要求される。

骨硬化性疾患では運動器障害だけでなく、脳神経外科的あるいは耳鼻科的な合併症による身体機能の低下が認められたため、骨硬化に伴う脳神経圧迫に対する適切な介入が必要である。

低リン血症くる病では、成人期における疼痛や筋力低下による機能障害、すなわち骨軟化症に対する薬物治療が成人期の身体的QOLを保つために重要である。

E．結論

軟骨無形成症、骨形成不全症、2型コラーゲン異常症、多発性骨端異形成症、骨硬化性疾患、低リン血症くる病では精神機能、社会機能は保たれるものの身体機能が低下する。成人期の骨系統疾患患者の問題点が明らかとなり、小児期からの有効な治療介入、治療体系確立への一助となり得るデータを供することができた。

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

1. 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
2. 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
3. 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
4. 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* (in press)
5. 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
6. 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
7. 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* (in press)
8. 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* (in press)
9. 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
10. 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

2. 書籍

なし

3. 学会発表 主なもの 10 演題程度

1. Matsushita M, Kitoh H, Mishima K, Sugiura H, Hasegawa S, Kitamura A, Ishiguro N, Ohno K.

- Clinically feasible dose of meclozine promotes bone growth in mouse model with achondroplasia. Annual meeting of Orthopaedic Research Society 2017.3.19-22 (San Diego)
2. Kitoh H, Mishima K, Matsushita M, Sugiura H, Kitamura K, Ishiguro N. Transplantation of autologous culture-expanded bone marrow cells and platelet rich plasma for bone regeneration. Comprehensive clinical study of the lower limb lengthening. EPOS/POSNA combined annual meeting 2017.5.3-6 (Barcelona)
 3. Matsushita M, Kitoh H, Mishima K, Sugiura H, Kitamura A, Ishiguro N. Clinical feasibility of meclozine for improvement of short stature in achondroplasia. EPOS/POSNA combined annual meeting 2017.5.3-6 (Barcelona)
 4. Matsushita M, Kitoh H, Mishima K, Yamashita S, Sugiura H, Kitamura A, Ishiguro N. Long term health-related quality of life in achondroplasia. EPOS/POSNA combined annual meeting 2017.5.3-6 (Barcelona)
 5. Kitoh H, Mishima K, Matsushita M, Ishiguro N. Transplantation of autologous culture-expanded bone marrow cells and platelet rich plasma during lower limb lengthening. The 27th Korean-Japanese Combined Orthopaedic Symposium. 2017.5.26-26 (Incheon)
 6. Matsushita M, Mishima K, Ishiguro N, Ohno K, Kitoh H. Clinically feasible dose of meclozine improves bone growth, bone volume, and bone quality in mouse model with achondroplasia. The 27th Korean-Japanese Combined Orthopaedic Symposium. 2017.5.26-26 (Incheon)
 7. Kitoh H, Matsushita M, Mishima K, Ishiguro N, Ohno K. Oral administration of meclozine for the treatment of short stature in achondroplasia. 13th International Skeletal Dysplasia Meeting 2017.6.21-23 (Bruges)
 8. 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. Annual meeting of the American Society for Bone and Mineral Research. 2017.9.8-11 (Denver, Colorado)
 9. Matsushita M, Kitoh H, Mishima K, Ishiguro N. Treatment of deformities in lower extremity by a multi-axial external fixation system. 61st Korean Orthopaedic Association 2017.10.19-21 (Seoul)
 10. Osawa Y, Matsushita M, Mishima K, Ishiguro N, Ohno K, Kitoh H. Bone formation was promoted in mouse model of distraction osteogenesis with gain-of-function mutations in Fgfr3. Annual meeting of Orthopaedic Research Society 2018.3.10-13 (New Orleans)

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

別紙 4

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

書籍

該当なし

雑誌

(本研究と密接の関連のある論文のみを抜粋)

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Takahashi Y, Sawai H, Murotsuki J, Satoh S, Yamada T, Hayakawa H, Koudama Y, Sasaki M, Watanabe A, Miyazaki O, Nishimura G.	Parental serum alkaline phosphatase activity as an auxiliary tool for prenatal diagnosis of hypophosphatasia.	Prenat Diagn	37(5)	491-496.	2017
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.	Am J Roentgenol.	208(4)	862-867.	2017
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.	2(4)	17003	2017

Imai 4, 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	Am J Roentgenol.	208	1-8	2017;
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 Report	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, Morishizuki 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.
日本整形外科学会小児整形外科学委員会、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. (治療効率をあげる運動器装具療法のコツ)	Monthly Book Orthopaedics	30(6):	69-73,	2017
Di Rocco M, Bajat G, Bertaminno M, Brown M, De Cunto C, Delai PLR, Eekhoff 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,	Nov 16:1-6 [Epub ahead of print]		2017
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 Reports in Orthopedics,	Volume 2018,	Article ID 8384079, 5 pages	2018
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

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	(in press)		2018
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
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	(in press)		2018