

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」に関する研究

平成 2 8 ~ 3 0 年度 総合研究報告書

研究代表者 澤井 英明

平成 3 1 (2 0 1 9) 年 3 月

目 次

I . 総合研究報告

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

----- 5

骨系統疾患の遺伝子変異と臨床的表現型に関する研究

研究代表者 澤井 英明

----- 14

診断支援ネットワークの構築及び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

----- 17

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

----- 20

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

----- 29

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 宮寄 治

----- 33

2型コラーゲン異常症関連疾患成人患者のリハビリテーション医学からみた問題点

研究分担者 芳賀信彦

----- 36

大理石骨病など骨硬化性疾患群に関する調査研究

研究分担者 鬼頭 浩史	-----	4 2
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	-----	4 5
2015年版骨系統疾患国際分類の和訳		
研究分担者 芳賀信彦	-----	5 3
成人の骨系統疾患患者のQOL調査		
研究分担者 鬼頭 浩史	-----	5 6
. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	6 0
（資料1）2015年版骨系統疾患国際分類の和訳		
日本整形外科学会小児整形外科委員会		
（資料2）低ホスファターゼ症診療ガイドライン		
日本小児内分泌学会低ホスファターゼ症診療ガイドライン作成委員会		
AMED「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（研究開発代表者 大園恵一）（大園班）		
（資料3）軟骨無形成症診療ガイドライン		
日本小児内分泌学会軟骨無形成症診療ガイドライン作成委員会		
AMED「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（研究開発代表者 大園恵一）（大園班）		

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策（難治性疾患政策研究事業） 総合研究報告書

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 兵庫医科大学教授

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30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行った。
- 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かの調査を行った。
- 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、発育状況を明らかにした。
- 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、この和訳作業を日本整形外科学会に設けていただいて作業し、日本整形外科学会雑誌に刊行された。
- 6) 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た。

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た。

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を参照のこと。

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。

厚労科研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。

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
宮崎 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 大園班))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「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③④は「旧：重症骨系統疾患の予後改善に向けての集学的研究班(大園班)」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大園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、旧AMED大菌班(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)と協力して(研究者が重複)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作成と学会承認等を行った。

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かの調査を行った。

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、発育状況を明らかにした。

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、この和訳作業を日本整形外科学会に設けていただいて作業し、日本整形外科学会雑誌に刊行された。

6) 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た。

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た。

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を参照のこと。

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。

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、H30年度はこれらを取りまとめた。

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行った。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。これは最終的なとりまとめには至らなかった。

2) 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、AMED大菌班と協力して、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が日本小児内分泌学会により承認された。

3) 対象疾患が全国でどの程度の人数が診療されており、重症度がどの程度かの調査を行った。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することであり、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することであり、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) 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。

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。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作業中である。

E . 結論

今後の指定難病や小児慢性特定疾病の追加や認定にあたっての参考資料となるように整備・提供していく。また学会承認の推進や診療ガイドラインの作成に役立てる。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

Suzumori N, Sekizawa A, Takeda E, Samura O, Sasaki A, Akaishi R, Wada S, Hamanoue H, Hirahara F, Kuriki H, Sawai H, Nakamura H, Yamada T, Miura K, Masuzaki H, Yamashita 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, Endo M, 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, Nishikawa N, Hamajima N, Shirato N, Yotsumoto J, Nishiyama M, Koide K, Hirose T, Sago H. Classification of factors involved in nonreportable results of noninvasive prenatal testing (NIPT) and prediction of success rate of second NIPT. *Prenat Diagn.* 2019 Jan;39(2):100-106. doi: 10.1002/pd.5408. Epub 2019 Jan 10. PubMed PMID: 30586157.

Matsushita M, Kitoh H, Mishima K, Yamashita S, Haga N, Fujiwara S, Ozono K, Kubota T, Kitaoka T, Ishiguro N. Physical, mental and social problems of adolescent and adult patients with achondroplasia. *Calcif Tissue Int* 104(4):364-372, 2019

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* 41(6):699-704, 2019

Shibata Y, Yabe I, Matsushima M, Hashimoto M, Yamada T, Sasaki H. Investigating the role of genetic counseling in neuromuscular disease considering life events. *J Hum Genet.* 2019 Mar 13. doi: 10.1038/s10038-019-0590-8.

Yamamoto K, Kawai M, Yamazaki M, Tachikawa K, Kubota T, Ozono K, Michigami T. CREB activation in hypertrophic chondrocytes is involved in the skeletal overgrowth in epiphyseal chondrodysplasia Miura type caused by activating mutations of natriuretic peptide receptor B. *Hum Mol Genet* , 28(7):1183-1198, 2019

Offiah AC, Vockley J, Munns CF, Murotsuki J; Differential diagnosis of perinatal hypophosphatasia: radiologic

- perspectives. *Pediatr Radiol* 2019;49:3-22
- Fujimoto Y, Taniguchi Y, Oshima Y, Matsubayashi Y, Okada K, Haga N, Tanaka S: Successful treatment of atlantoaxial subluxation in an adolescent patient with brachytelephalangi chondrodysplasia punctata. *Case Rep Orthop* Volume 2019, Article ID 5974281
- Yamada T, Sekizawa A, Fujii Y, Hirose T, Samura O, Suzumori N, Miura K, Sawai H, Hirahara F, Murotsuki J, Kamei Y, 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.* 2018 Oct;63(10):1035-1040. doi: 10.1038/s10038-018-0453-8. Epub 2018 May 30. PubMed PMID: 29849041.
- Kamei H, Wakimoto Y, Murakami Y, Omote M, Harada K, Fukui A, Tanaka H, Sawai H, Shibahara H. A Case of a Pregnant Woman with Thrombosis in an Artificial Aortic Valve Resulting in Severe Cerebral Hemorrhage in the Newborn. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2018;2018:6154382. doi: 10.1155/2018/6154382. eCollection 2018. PubMed PMID: 30151288; PubMed Central PMCID: PMC6087570.
- Oda T, Matsushita M, Ono Y, Kitoh H, Sakai T. 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, 2018
- 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* 36(1):300-308, 2018
- 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
- 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* 24(6):509-513, 2018
- Kadono I, Kitoh H, Mishima K, Matsushita M, Sato K, Kako M, Ishiguro N. Changes in the range of motion of the lower limb joints during extensive tibial lengthening in achondroplasia. *J Pediatr Orthop B* 27(6):535-540, 2018
- Mano H, Fujiwara S, Takamura K, Kitoh H, Takayama S, Ogata T, Hashimoto S, Haga N. Congenital limb deficiency in Japan: A cross-sectional nationwide survey on its epidemiology. *BMC Musculoskelet Disord* 19(1):262, 2018
- Mishima K, Kitoh H, Matsushita M, Nagata T, Kamiya Y, Ishiguro N. Extensive bone lengthening for a patient with linear morphea. *Case Rep Orthop* 2018:4535804, 2018
- Akiyama T, Kubota T, Ozono K, Michigami T, Kobayashi D, Takeyari S, Sugiyama Y, Noda M, Harada D, Namba N, Suzuki A, Utoyama M, Kitanaka S, Uematsu M, Mitani Y, Matsunami K, Takishima S, Ogawa E, Kobayashi K. Pyridoxal 5'-phosphate and related metabolites in hypophosphatasia: Effects of enzyme replacement therapy. *Molecular Genetics and Metabolism* , 125(1- 2), 174-180 , 2018
- Kashii M, Kanayama S, Kitaoka T, Makino T, Kaito T, Iwasaki M, Kubota T, Yamamoto T, Ozono K, Yoshikawa H. Development of scoliosis in young children with osteogenesis imperfecta undergoing intravenous bisphosphonate therapy. *J Bone Miner Metab* , 2018

Takeyari S , Kubota T , Miyata K , Yamamoto K , Nakayama F , Yamamoto K , Ohata Y , Kitaoka T , Yanagi K , Kaname T , Ozono K. Japanese Patient with Cole-Carpenter Syndrome with Compound Heterozygous Variants of SEC24D. American Journal of Medical Genetics Part A , 176 (12) 2882 - 2886 , 2018

Harada A, Miyashita S, Nagai R, Makino S, Murotsuki J; Prenatal sonographic findings and prognosis of craniosynostosis diagnosed during the fetal and neonatal periods. Congenit Anom (Kyoto) 2018 Aug 22. doi: 10.1111/cga.12308

Kikuri T, Mishima H, Imura H, Suzuki S, Matsuzawa Y, Nakamura T, Fukumoto S, Yoshimura Y, Watanabe S, Kinoshita A, Yamada T, Shindoh M, Sugita Y, Maeda H, Yawaka Y, Mikoya T, Natsume N, Yoshiura K. Patients with SATB2-associated syndrome exhibiting multiple odontomas. American Journal of Medical Genetics Part A Am J Med Genet A. 176:2614-2622,2018.

Umazume T, Yamada S, Yamada T, Ishikawa S, Furuta I, Iwano H, Murai D, Hayashi T, Okada K, Morikawa M, Tsutsui H, Minakami H. Association of peripartum troponin I levels with left ventricular relaxation in women with hypertensive disorders of pregnancy. Open Heart. 5:e000829,2018

Umazume T, Yamada T, Yamada S, Ishikawa S, Furuta I, Iwano H, Murai D, Hayashi T, Okada K, Morikawa M, Yamada T, Ono K, Tsutsui H, Minakami H. Morphofunctional cardiac changes in pregnant women: associations with biomarkers. Open Heart. 5:e000850,2018

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 Rep Orthop 2018 Jan 23; 2018: 8384079. eCollection 2018

Ushijima T, Kawaguchi K, Matsumoto T, Takagi M, Kondoh T, Nishimura G, Iida A, Ikegawa S, Haga N, Kato G: Double non-contiguous fractures in a patient with spondylo-epiphyseal dysplasia with spinal ankylosis treated with open and percutaneous spinal fixation technique: A case report. BMC Research Notes 11(1): 106, 2018

近藤知大, 山田崇弘 . がんクリニカルシークエンスにおける遺伝カウンセリング . 産婦人科の実際 68:207-213,2019

山田崇弘 . NIPT の対象として母体年齢による制限は必要か? 臨床婦人科産科 73:237-242, 2019

山田崇弘 . 文献紹介 : 低ホスファターゼ症の原因となる ALPL 遺伝子のレアバリエーションは卵巣および子宮疾患と強く関連する . HPP Frontier 2:38-329, 2019

整形外科希少疾患における酵素補充療法の進歩と現状 (特集 小児整形外科の最新知見) . 窪田拓生. 整形・災害外科 Vol.62 No.1:9-18,2019

酵素補充療法に伴う血中 ALP 値の上昇は問題ないでしょうか? (Clinical Question) . 窪田拓生. HPP Frontier No2 , 32-33 , 2019

芳賀信彦: 小児骨関節疾患の Up to Date. J Clin Rehabil 27: 836-840, 2018

矢吹さゆみ、中村純人、滝川一晴、小崎慶介、岡田慶太、芳賀信彦: 軟骨低形成症の粗大運動発達や特徴に関する調査. 日小整会誌 27(2): 315-318, 2018

山田 崇弘 出生前診断の進歩と遺伝カウンセリングの役割 出生前遺伝学的検査の進歩 日本遺伝カウンセリング学会誌 39 巻:9-14,2018

柴田有花, 山田崇弘, 小島崇史, 河口哲, 赤石理奈, 矢部一郎. 無侵襲的出生前遺伝学的検査 (NIPT) の導入により遺伝カウンセリングに來談するクライアントの特徴は変化した. 日本遺伝カウンセリング学会誌 39:61-72, 2018

山田崇弘. II Advanced 篇 第 11 講義 出生前診断 138-146 (日本人類遺伝学会編: コアカリ準拠 臨床遺伝学テキストノート. 診断と治療社, 東京) 2018

成瀬勝彦, 山田崇弘. (第 1 部) 妊娠中のクリニカル・ギモン 妊娠管理のギモン 高年妊婦そんなにリスク? 25-30 (長谷川潤一編著: はせじゅん先生のおもしろセレクション 助産師が今更聞けない臨床の疑問 ペリネイタルケア 2018 夏季増刊. メディカ出版, 東京) 2018

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. 周産期新生児会誌 2018;53:1432-1434

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

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 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.

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]

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

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

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

芳賀信彦: 先天性骨系統疾患、先天異常症候群. 標準整形外科学, 第13版(中村利孝、松野丈夫、総編集) 医学書院、東京、291-306、307-316、2017

芳賀信彦: 骨系統疾患の臨床診断、骨系統疾患国際命名・分類 2010、Pyle病. 今日の整形外科治療指針、第7版(土屋弘行、紺野慎一、田中康仁、田中栄、松田秀一、編集) 医学書院、東京、220-222、222-225、255-256、2016

芳賀信彦: FGFR3異常症(軟骨無形成症、軟骨低形成症、タナトフォリック骨異形成症)、II型コラーゲン異常症(先天性脊椎骨端異形成症、Kniest骨異形成症、Stickler症候群1型). 小児整形外科テキスト、第2版(日本小児整形外科学会、監修) メジカルビュー社、東京、246-251、262-265、2016
芳賀信彦: 骨系統疾患. 整形外科学テキスト、改訂第4版(高橋邦泰、芳賀信彦、編集) 南江堂、東京、341-345、2017

鬼頭浩史 FGFR3 グループ概説 今日の整形外科治療指針 7版(医学書院) 第7版 231-232, 2016

鬼頭浩史 軟骨無形成症 今日の整形外科治療指針 7版(医学書院) 第7版 232-233, 2016

鬼頭浩史 軟骨低形成症 今日の整形外科治療指針 7 版 (医学書院) 第 7 版 233-234, 2016

鬼頭浩史 濃化異骨症 今日の整形外科治療指針 7 版 (医学書院) 第 7 版 252-253, 2016

鬼頭浩史 弯曲骨異形成症概説 今日の整形外科治療指針 7 版 (医学書院) 第 7 版 249-250, 2016

鬼頭浩史 培養骨髄細胞移植による骨延長術 骨系統疾患 今日の整形外科治療指針 7 版 (医学書院) 242, 2016

鬼頭浩史 画像診断のピットフォール 小児整形外科テキスト改訂第 2 版 (メジカルビュー社) 58-63, 2016

大園恵一, 大理石骨病, 今日の整形外科治療指針, 2016, P251.

Ohata Y, Ozono K, Michigami T, Current concepts in perinatal mineral metabolism, Clin Pediatr Endocrinol 2016, 25 (1): 9-17 .

大園恵一, 低ホスファターゼ症, 小児科, 2016, 57 (3): 225-261 .

大園恵一, 低ホスファターゼ症の治療薬開発, 内分泌・糖尿病・代謝内科, 2016, 42 (3): 203-207.

Bishop N, Munns CF, Ozono K, Transformative therapy in hypophosphatasia, Arch Dis Child, 2016, 101(6): 514-5.

大園恵一, 低ホスファターゼ症, 最新医学, 2016, 71 (10): 57-62.

大園恵一, 骨発育, 小児疾患診療のための病態生理, 2016, 48 (601): 584-588.

河野智敬, 鈴木秀一, 小澤綾子, 会津克哉, 道上敏美, 大園恵一, 望月弘, 経過良好な低ホスファターゼ症の臨床像と遺伝学的診断, 日本小児科学会雑誌 2016, 120 (7):

1066-1071 .

Okazaki Y, Kitajima H, Mochizuki N, Kitaoka T, Michigami T, Ozono K, Lethal hypophosphatasia successfully treated with enzyme replacement from day 1 after birth, Eur J Pediatr, 2016, 175:433-437 .

Whyte MP, Rockman-Greenberg C, Ozono K, Riese R, Moseley S, Melian A, Thompson DD, Bishop N, Hofmann C, Asfotase alfa treatment improves survival for perinatal and infantile hypophosphatasia, J Clin Endocrinol Metab, 2016

Kimura T, Yamashita A, Ozono K, Tsumaki N, Limited immunogenicity of human induced pluripotent stem cell-derived cartilages, Tissue Eng Part A. 2016 Oct 31.

芳賀信彦: 骨系統疾患のリハビリテーション (特集: 小児リハビリテーション - その歴史と各疾患への対応, 未来への展望について -) . Jpn J Rehabil Med 53(5): 374-378, 2016

Nishimura G, Nakajima M, Takikawa K, Haga N, Ikegawa S: Distinctive skeletal phenotype in high bone mass osteogenesis imperfecta due to a COL1A2 cleavage site mutation. Am J Med Genet A 170(8): 2212-2214, 2016

Hasegawa S, Nishimura G, Victoria T, Zackai E, Kayserili H, Haga N, Nakashima Y, Miyazaki O, Kitoh H: Characteristic calcaneal ossification: an additional early radiographic finding in infants with fibrodysplasia ossificans progressiva. Pediatric Radiology 46(11): 1568-1572, 2016

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） 総合研究報告書 分担研究報告

骨系統疾患の遺伝子変異と臨床的表現型に関する研究

研究代表者 澤井 英明 兵庫医科大学教授

骨系統疾患は単一遺伝子変異による疾患がほとんどであるが、その遺伝子変異と臨床的表現型については必ずしも明確でない。そこで指定難病または小児慢性特定疾病の骨系統疾患（骨形成不全症、軟骨無形成症、2型コラーゲン異常症、低ホスファターゼ症、大理石病）について、遺伝子変異を検索し、それと臨床的表現型がどのように関連しているかを調べる。具体的にはこれらの疾患の患者を診療している施設の遺伝子検査を希望する患者に検査を実施し、同時に調査用紙により表現型を分析して、その関連を調べた。結果をとりまとめた 2型コラーゲン異常症について報告する。

A．研究目的

本研究の目的は、骨系統疾患の遺伝子変異と臨床的表現型の関連を調べて、診療に役立てることである。本研究の意義は、これらの関連が明確になることで患者の早期診断・早期治療に役立つ可能性があることである。全国の施設で診療されていて遺伝子検査を必要とする患者に同意を得て、前向き研究として実施する。

B．研究方法

1)指定難病または小児慢性特定疾病の骨系統疾患（骨形成不全症、軟骨無形成症、2型コラーゲン異常症、低ホスファターゼ症、大理石病）の患者を診療している全国の小児科と整形外科（小児整形外科を含む）に案内を送付し、本研究において遺伝子検査をできるので、必要とする

または希望する患者がいれば、連絡をもらう。なお、上記の骨系統疾患は疾患と遺伝子が異なるので、各疾患ごとに案内を送付することとする。

2)遺伝子検査を実施する場合には、その患者あるいは代諾者の同意を得て、臨床表現型を調査用紙（内容は添付ファイルを参照）に記入してもらい、それと検体（末梢血 EDTA 採血で 10ml）を本学に送付してもらう。

3)本学に届いた検体は、2型コラーゲン異常症については、倫ヒ 113 にて承認されている(株)エスアールエルで Sanger 法による遺伝子検査を実施し、それ以外の疾患については本学で Sanger 法または次世代シーケンサー法により遺伝子検査を実施する。1型コラーゲン遺伝子、FGFR3 遺伝子、組織非特異的アル

カリホスファターゼ遺伝子、空胞型プロトンポンプ a3 サブユニットをコードする

TCIRG1、クロライドチャンネルをコードする CLCN7、マウスの grey-lethal のヒトオルソログである OSTM1、破骨細胞の分化や活性化、生存に関わる RANKL をコードする TNFSF11、RANKL に対する受容体である RANK をコードする TNFRSF11A。

4) 遺伝子検査の結果と送付された調査票を照合して、どのような遺伝子変異がどのような臨床表現型を示すかを解析する。

(倫理面への配慮)

本研究に係わるすべての研究者は、「ヘルシンキ宣言」および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施する。研究実施に係る試料・情報を取扱う際は、研究独自の番号を付して管理し、研究対象者の秘密保護に十分配慮する。研究独自の番号は本学で付す。研究の結果を公表する際は、氏名、生年月日などの直ちに研究対象者を特定できる情報を含まないようにする。試料を提供する医療機関は診断目的のためであり、一般の診療における検査と同じく匿名化はしない。匿名化により検体取り違え等のリスクが増加するため。

C. 研究結果

表現型・遺伝子変異から本症の診断に必要な疾患概念を確立していく研究を現在実施している。2018年度の調査で現在通院加療中の本疾患患者が全国に計 261 人いることがわかり、その中から遺伝子解析に協力希望のある症例を募り現時点で 11 例の遺伝子解析結果が出ている。同じ診断名の症例でも遺伝子変異の有無や内容は様々で表

現型も多様であった。表 1 に示す。表現型の記載は省略した。

年齢	診断名	変異の有無	結果	HGMD/ClinVar 文献報告	表現型
8歳	先天性脊椎骨端異形成症	なし			
4歳	先天性脊椎骨端異形成症	なし			
9歳	先天性脊椎骨端異形成症	あり	exon 40-54(第1)変異なし exon 1-39(第2)変異あり p.G744V c.2231 G>T	類似コドンの論文報告はあり SEDC? p.G744S c.2230G A	
34歳	先天性脊椎骨端異形成症 (SEDC)	あり	exon 40-54(第1)変異なし exon 1-39(第2)変異あり p.G546S c.1636 G>A	同変異の論文報告3件あり	
1歳8ヶ月	先天性脊椎骨端異形成症 (SEDC)	あり	exon 40-54(第1)変異なし exon 1-39(第2)変異あり p.G546S c.1636 G>A	同変異の論文報告3件あり	
13歳	先天性脊椎骨端異形成症 (SEDC)	あり	exon 40-54(第1) p.Q1455X c.4363 C>T	同変異の報告あり 臨床的意義は Likely pathogenic 状態はnot provided	
1歳9ヶ月	Stickler症候群1型	あり	exon 40-54(第1)変異なし exon 1-39(第2)変異あり p.A6D c.17 C>A	同変異の報告あり 2型コラーゲン異常症や Stickler症候群 但し表現型なしともありVUS	
1歳2ヶ月	Stickler症候群1型	なし			
1歳2ヶ月	不明	なし			
3歳	不明	なし			
13歳	不明	あり	exon 40-54(第1) p.G1083V c.3248 G>T	類似コドンの論文報告はあり p.G1083D c.3248G>A	

D. 考察

本疾患は 2016 年度に指定難病と小児慢性特定疾病に申請され、後者については認定されたが、前者は認定されなかった。その理由としては全国の患者数や疾病状況が把握できておらず、成人期の疾患病態も明確にされていないことが原因とされた。しかし、本調査で現在通院中の本疾患症例(疑いも含め)が、200 人以上もいることが判明した。現時点では、症例間での表現型や遺伝子変異に明らかな一貫性はみられていないが、更なる全国調査を行い、症例数を増やしていく。また現在倫理審査を申請中であるが、すでに遺伝子解析を他施設で実施済の患者も調査対象とし、表現型の詳細を聴取、これらの症例から表現型と遺伝子変異の関連性を調査していく。

E. 結論

非常に稀な疾患ではあるが本研究で本邦に 200 人以上の本疾患症例が存在する

ことが判明した。この患者の表現型や遺伝子解析をすすめ関連性を調査していくことで今後、本疾患の診断をより簡便で確定的なものにし、指定難病の認定に貢献することが可能かもしれない。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表 1. 論文発表

Suzumori N, Sekizawa A, Takeda E, Samura O, Sasaki A, Akaishi R, Wada S, Hamanoue H, Hirahara F, Kuriki H, Sawai H, Nakamura H, Yamada T, Miura K, Masuzaki H, Yamashita 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, Endo M, 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, Nishikawa N, Hamajima N, Shirato N, Yotsumoto J, Nishiyama M, Koide K, Hirose T, Sago H. Classification of factors involved in nonreportable results of noninvasive prenatal testing (NIPT) and prediction of success rate of second NIPT. *Prenat Diagn.* 2019 Jan;39(2):100-106. doi: 10.1002/pd.5408. Epub 2019 Jan 10. PubMed PMID: 30586157.

Yamada T, Sekizawa A, Fujii Y, Hirose T, Samura O, Suzumori N, Miura K, Sawai H, Hirahara F, Murotsuki J, Kamei Y, 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.* 2018 Oct;63(10):1035-1040. doi: 10.1038/s10038-018-0453-8. Epub 2018 May 30. PubMed PMID: 29849041.

Kamei H, Wakimoto Y, Murakami Y, Omote M, Harada K, Fukui A, Tanaka H, Sawai H, Shibahara H. A Case of a Pregnant Woman with Thrombosis in an Artificial Aortic Valve Resulting in Severe Cerebral Hemorrhage in the Newborn. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2018;2018:6154382. doi: 10.1155/2018/6154382. eCollection 2018. PubMed PMID: 30151288; PubMed Central PMCID: PMC6087570.

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. PubMed PMID: 29605711.

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） 総合研究報告書 分担研究報告

診断支援ネットワークの構築及び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 東北大学客員教授

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．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る．

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のネットワークをつくる．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りました．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

平成 30 年 4 月 1 日から平成 31 年 3 月 31 日のあいだに、胎児骨系統疾患フォーラム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 28 例、そのうち出生前診断、出生後診断で確定したのは 22 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 14 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。Achondroplasia とされた症例について、遺伝子検査の結果 hypochondroplasia とされた例があり、疾患についてきわめて有用な知見を得ることができた。

D．考察

本ネットワークの目的は、具体的な症例をコンサルトあるいはディスカッションして、お互いに学び合うことにある。また新しい知見や情報を紹介したりすることによって、個々人の経験やノウハウを共有して、これからの周産期臨床に生かしていくことである。出生前診断、出生後の確定診断、児の治療、遺伝子検索、遺伝相談などに関する情報提供の場をめざす

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。

F．健康危険情報

なし

G．研究発表

1. 論文発表

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

(2) Harada A, Miyashita S, Nagai R, Makino S, Murotsuki J; Prenatal sonographic findings and prognosis of craniosynostosis diagnosed during the fetal and neonatal periods. *Congenit Anom (Kyoto)* 2018 Aug 22. doi: 10.1111/cga.12308

(3) 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。周産期新生児会誌 2018;53:1432-1434

2. 書籍

なし

3. 学会発表 主なもの 10 演題程度

(1) Murotsuki J: Fetal diagnosis and perinatal management of hypophosphatasia-differential diagnosis of fetal bone dysplasias. Korean Society of Maternal Fetal Medicine Symposium, Nov 9, 2018,

Seoul, Korea

- (2) Murotsuki J: Prenatal diagnosis of skeletal dysplasias by ultrasound. Seoul National University, Nov 9, 2018, Seoul, Korea
- (3) 室月淳：低ホスファターゼ症の出生前診断と出生後治療．第42回日本遺伝カウンセリング学会ランチョンセミナー1，仙台，2018年6月29日
- (4) 室月淳：周産期型低ホスファターゼ症の児を救命するために．第135回関東連合産科婦人科学会学術集会ランチョンセミナー1，東京，2018年6月16日
- (5) 室月淳：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

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） 総合研究報告書 分担研究報告

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 京都大学特定准教授

本分担研究者は本研究において一昨年度および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。さらに、遺伝子診断に加えて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、近年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、遺伝子診断に加えて画像診断も含めたコーディネートと診断支援も継続的に行ってきた。

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に加えて画像診断を含めたコーディネートと診断支援体制を確立する

B．研究方法
平成30年度はこれまでに作成した骨系統疾患の遺伝学的検査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、これまでに整備し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新たに開始された商業ベース（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：2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：2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

SRP type 4 (Beemer)

遺伝子： 不明

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：2 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：1 施設
商業ベース：1 施設	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：1 施設
遺伝子：ARSE	研究ベース：なし
商業ベース：1 施設	遺伝子：PLS3, PLOD2, GORAB
研究ベース：なし	商業ベース：1 施設
CHILD (congenital hemidysplasia, ichthyosis, limb defects)	研究ベース：なし
遺伝子：NSDHL	遺伝子：P4HB, XYLT2, B4GALT7, PYCR1, ATP6V0A2
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
Keutel Syndrome	遺伝子：PLS3, PLOD2, P4HB, XYLT2, B4GALT7, GORAB, PYCR1, ATP6V0A2
	商業ベース：1 施設
	研究ベース：1 施設

<p>遺伝子：LRP5 商業ベース：なし 研究ベース：1施設</p> <p>疾患：Abnormal mineralization group Hypophosphatasia(perinatal lethal and infantile forms, adult form,)</p> <p>遺伝子：ALPL(TNSALP) 商業ベース：3施設 研究ベース：1施設</p> <p>Hypophosphatemic rickets, X-linked dominant 遺伝子：PHEX 商業ベース：1施設 研究ベース：なし</p> <p>Hypophosphatemic rickets, autosomal dominant 遺伝子：FGF23 商業ベース：1施設 研究ベース：なし</p> <p>Hypophosphatemic rickets, autosomal recessive, type 1(ARHR1) 遺伝子：DMP1 商業ベース：1施設 研究ベース：なし</p> <p>Hypophosphatemic rickets, autosomal recessive, type 2(ARHR2) 遺伝子：ENPP1 商業ベース：1施設 研究ベース：なし</p> <p>Hypophosphatemic rickets with hypercalciuria, X-linked recessive 遺伝子：CICN5 商業ベース：なし 研究ベース：なし</p> <p>Hypophosphatemic rickets with</p>	<p>hypercalciuria, autosomal recessive (HHRH) 遺伝子：SLC34A2 商業ベース：なし 研究ベース：なし</p> <p>Neonatal hyperparathyroidism, severe form 遺伝子：CASR 商業ベース：1施設 研究ベース：1施設</p> <p>Familial hypocalciuric hypercalcemia with transient neonatal hyperparathyroidism 遺伝子：CASR 商業ベース：1施設 研究ベース：1施設</p> <p>Calcium pyrophosphate deposition disease (familial chondrocalcinosis) type 2 遺伝子：ANKH 商業ベース：なし 研究ベース：なし</p> <p>疾患：Craniosynostosis syndromes Pfeiffer syndrome (FGFR1-related) 遺伝子：FGFR1 商業ベース：1施設 研究ベース：1施設</p> <p>Pfeiffer syndrome (FGFR12-related), Apert syndrome, Craniosynostosis with cutis gyrata (Beare-Stevenson), Crouzon syndrome, Antley-Bixler syndrome (ABS2) 遺伝子：FGFR2 商業ベース：2施設 研究ベース：2施設</p> <p>Antley-Bixler syndrome (ABS1)</p>
---	---

遺伝子：POR	(SEDC)	2
商業ベース：1施設	Cleidocranial Dysplasia	1
研究ベース：3施設	SADDAN or 非典型 TD	1
Craniosynostosis Boston type	Spondyloperipheral Dysplasia or SED	
遺伝子：MSX2	Maroteaux	1
商業ベース：なし	Multiple epiphyseal dysplasia (MED)	
研究ベース：なし		1
Saethre-Chotzen syndrome	3M syndrome	1
遺伝子：TWIST1	Shintzes-Giedion syndrome	1
商業ベース：1施設	Osteopetrosis (s/o)	1
研究ベース：なし	Osteogenesis imperfecta (FKBP10-related or WNT-1 related)	1
Shprintzen-Goldberg syndrome	Multiple synostosis + type B	
遺伝子：SKI	brachydactyly	1
商業ベース：なし	Osteopetrosis	1
研究ベース：なし	Kenny-Caffey	1
Baller-Gerold syndrome	Saul-Wilson syndrome	1
遺伝子：RECQL4	Longitudinal limb deficiency	1
商業ベース：1施設	Achondrogenesis IB	1
研究ベース：1施設	Stickler syndrome	3
Carpenter 症候群	Genetic Perthes (likely due COL2A1 related)	1
遺伝子：RAB23, MEGF8, TCF12, ERF	Campomelic Dysplasia	1
商業ベース：なし	Pseudoachondroplasia	1
研究ベース：なし	Chondrodysplasia Punctata X2	1
平成 30 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 44 件	Axial Spondylometaphyseal Dysplasia	1
Achondroplasia	2	Calvarial doughnut lesions-osteoporosis syndrome
Muenke syndrome or Sathre-Chotzen syndrome	1	Acrodysostosis or Acromicric dysplasia
Diastrophic dysplasia	1	
Hypophosphatasia or Osteogenesis Imperfecta	1	Chondrodysplasia Punctata mild Sheffield type
Metaphyseal Chondrodysplasia, Schmid type	2	Distal arthrogyriposis with trismus, small mouth, micrognathia
Spondyloepiphyseal dysplasia Congenita	不明	8

D．考察

指定難病に該当するあるいは今後の候補である胎児・新生児骨系統疾患の診断において遺伝学的検査による診断は非常に重要である。しかし、骨系統疾患は非常に数が多くその遺伝子診断の情報の整理は非常に困難である。しかし、臨床検査としては平成30年12月から施行された改正医療法に基づいて適切に精度管理された衛生検査所あるいは医療機関の検査室において行われる遺伝学的検査が必要とされている。しかしながら、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に依存している現実がある（当然ながら臨床検査として精度管理されていないためあくまで臨床においては参考としての扱いになる）。しかし、現実的に他に選択肢は限られている上、研究室においては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る。さらには、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が一律に3880点であったが、平成30年度に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、その一方で研究ベースで可能であった項目の中止など研究ベースの脆弱さを実感する場面もあった。全ての項目が精度管理された臨床

検査として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。

本年度は昨年度に引き続き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タと診断支援体制も確立すべくコーディネータを積極的に行った。

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

なし

G．研究発表

1. 論文発表

1. Shibata Y, Yabe I, Matsushima M, Hashimoto M, Yamada T, Sasaki H. Investigating the role of genetic counseling in neuromuscular disease considering life events. J Hum Genet. 2019 Mar 13. doi: 10.1038/s10038-019-0590-8.
2. Suzumori N, Sekizawa A, Takeda E, 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, Kamei Y, Nanba 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, Endo M, 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, Nishikawa N, Hamajima N, Shirato N, Yotsumoto J, Nishiyama M, Hirose T, Sago H. Classification of factors involved in nonreportable results of noninvasive prenatal testing (NIPT) and prediction of success rate of second NIPT. *Preinat Diagn.* 39:100-106,2019.
3. Kikuiiri T, Mishima H, Imura H, Suzuki S, Matsuzawa Y, Nakamura T, Fukumoto S, Yoshimura Y, Watanabe S, Kinoshita A, Yamada T, Shindoh M, Sugita Y, Maeda H, Yawaka Y, Mikoya T, Natsume N, Yoshiura K. Patients with SATB2-associated syndrome exhibiting multiple odontomas. *American Journal of Medical Genetics Part A Am J Med Genet A.* 176:2614-2622,2018.
4. Umazume T, Yamada S, Yamada T, Ishikawa S, Furuta I, Iwano H, Murai D, Hayashi T, Okada K, Morikawa M, Tsutsui H, Minakami H. Association of peripartum troponin I levels with left ventricular relaxation in women with hypertensive disorders of pregnancy. *Open Heart.* 5:e000829,2018
5. Umazume T, Yamada T, Yamada S, Ishikawa S, Furuta I, Iwano H, Murai D, Hayashi T, Okada K, Morikawa M, Yamada T, Ono K, Tsutsui H, Minakami H. Morphofunctional cardiac changes in pregnant women: associations with biomarkers. *Open Heart.* 5:e000850,2018
6. 近藤知大, 山田崇弘. がんクリニカルシーケンスにおける遺伝カウンセリング. *産婦人科の実際* 68:207-213,2019
7. 山田崇弘. NIPTの対象として母体年齢による制限は必要か? *臨床婦人科産科* 73:237-242, 2019
8. 山田 崇弘 出生前診断の進歩と遺伝カウンセリングの役割 出生前遺伝学的検査の進歩 *日本遺伝カウンセリング学会誌* 39 巻:9-14,2018
9. 柴田有花, 山田崇弘, 小島崇史, 河口哲, 赤石理奈, 矢部一郎. 無侵襲的出生前遺伝学的検査 (NIPT) の導入により遺伝カウンセリングに来談するクライアントの特徴は変化した. *日本遺伝カウンセリング学会誌* 39:61-72,2018
10. 山田崇弘. 文献紹介: 低ホスファターゼ症の原因となる ALPL 遺伝子のレアバリエーションは卵巣および子宮疾患と強く関連する. *HPP Frontier* 2:38-329, 2019
2. 書籍
1. 山田崇弘. II Advanced 篇 第11 講義 出生前診断 138-146 (日本人類遺伝学会 編:コアカリ準拠 臨床遺伝学テキスト)

- ストノート . 診断と治療社 , 東京) 2018
2. 成瀬勝彦 , 山田崇弘 . (第 1 部) 妊娠中のクリニカル・ギモン 妊娠管理のギモン 高年妊婦そんなにリスク? 25-30(長谷川潤一編著: はせじゅん先生のおもしろセレクション 助産師が今更聞けない臨床の疑問 ペリネイタルケア 2018 夏季増刊 . メディカ出版 , 東京) 2018
 3. 学会発表 主なもの 10 演題程度
 1. 山田崇弘 「遺伝医療における倫理的課題～ゲノム医療の時代を迎えて～」 第 265 回泌尿器科 Monthly Meeting 京都 ハートンホテル 2018
 2. 山田崇弘 「骨系統疾患の診断と遺伝カウンセリング～出生前から出生後まで～」 第 216 回熊本産期懇話会 熊本 熊本県市医師会館 2018
 3. 山田崇弘 「遺伝してもしなくても～がんは遺伝子の病気?」 癌診療の標準化と先制医療実装に向けたエビデンス構築に関する研究」班 市民公開講座 大阪 北野病院 2018
 4. 山田崇弘 「がん Clinical Sequence における secondary findings ととしての生殖細胞系列変異の取り扱い」 第 9 回 HBOC コンソーシアム教育セミナー 東京 TKP 品川カンファレンスセンター-ANNEX 2018
 5. 山田崇弘 「治療可能になった先天性骨系統疾患の診断と遺伝カウンセリング」 第 63 回日本人類遺伝学会学術集会 横浜 パシフィコ横浜 2018
 6. 山田崇弘 「がん Clinical Sequence における secondary findings ととしての生殖細胞系列変異の取り扱い」 第 8 回 HBOC コンソーシアム教育セミナー 東京 TKP 品川カンファレンスセンター-ANNEX 2018
 7. 山田崇弘 「日本における NIPT の年齢適応見直しへ向けての課題: 高い経験的陽性的中率についての知見」 シンポジウム 20 「5 年間の臨床研究から見てきた NIPT の現状と将来への提言」 第 63 回日本人類遺伝学会学術集会 横浜 パシフィコ横浜 2018
 8. 山田崇弘 「がんゲノム医療における二次的所見の取扱いについて」 特別企画 人類遺伝学会・遺伝カウンセリング学会・家族性腫瘍学会合同シンポジウム 「ゲノム医療時代における遺伝カウンセリング」 第 77 回日本癌学会 大阪 グランキューブ大阪 2018
 9. 山田崇弘 ミニシンポジウム 1 「遺伝性乳癌の診療」 がん診療における遺伝子関連検査～家族性腫瘍とがんゲノム医療における Secondary Findings 第 26 回日本乳癌学会学術集会 京都 国立京都国際会館 2018
 10. 山田崇弘 「産科一次施設において出生前診断の相談を受ける際の問題点」 第 54 回日本産科新生児医学会学術集会 東京 東京国際フォーラム 2018
 11. Yamada T, Sekizawa A, Kanai M, Saito K, Samura O, Sawai H, Takada F, Urano M, Nakagomi S, Yoshihashi H, Ito S, Miyake H, Yamada S, Konishi I. The extracted problems to manage the demands of prenatal genetic testing in the primary maternity clinics, 2018 International Joint Conference on Genetics and Medicine (IJCGM 2018),

Seoul, Korea, 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
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） 総合研究報告書 分担研究報告

本邦における骨系統疾患の発症疫学コホート研究

研究分担者 高橋 雄一郎 長良医療センター産科医長

骨系統疾患は未だほとんどの多くの疾患では、難治性で予後不良な経過をたどる事が多い。診断および治療戦略を開発していくにあたっては、その発症疫学の正確な情報は不可欠であるが本邦におけるコホート研究はなく、流産症例がどれほど存在しているのかすら不明な状況である。今回岐阜県、宮城県における全県参加型のコホート研究を行なった。流産を含めた場合と含めない場合では骨系統疾患の発症疫学はそれぞれ 15/66544(0.022%)、10/66544 (0.015%)であり1万出生で直すとそれぞれ 2.3/1万出生、1.5/1万出生となる。低ホスファターゼ症（HPP） 2/66544(0.003%; 0.3/1万出生) 骨形成不全（OI） 3/66544(0.004%; 0.5 /1万出生) タナトフォリック骨異形成症（TD） 2/66544 (0.003%; 0.3/1万出生) 軟骨無形成症（ACH） 5/66544 (0.008%; 0.8/1万出生) となった。

A．研究目的

骨系統疾患は約 460 もの診断が存在すると言われている。近年では新生児期の新しい治療方法の臨床応用への道が開発される¹⁾²⁾など、疾患によっては有効な戦略がたえられる可能性がでてきている。しかし未だほとんどの多くの疾患では、難治性で予後不良な経過をたどる事が多い。診断および治療戦略を開発していくにあたっては、その発症疫学の正確な情報は不可欠である³⁾⁴⁾。しかし本邦におけるコホート研究はなく、流産症例がどれほど存在しているのかすら不明な状況である。しかし流産も含めた正確な前方視コホート研究は、これだけの医療機関が存在する現状では日本全体で行うことは事実上不可能である。そのため、

骨系統疾患の診断経験の多い地域を選択し、部分的な発症疫学研究を行う事で、より精度の高い情報が得られる可能性が考えられる。その発症疫学から日本全体での発症率を推計できれば、今後の治療戦略の一助となる。

B．研究方法

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

対象施設 ; 宮城県、岐阜県で出産、流産を取り扱う全産婦人科施設（各県 100%の施設参加を前提とする 注; 参加できない施設がある場合には、全体からその施設の同期間の分娩数を差し引いて分母を調整して計算する）

患者対象

成人妊婦のうち以下の(1)(2)に該当する患者で、出生を各指定地域でおこなった症例とする。

(1) 岐阜県で妊娠中絶した症例において、胎児骨系統疾患が疑われる場合

(2) 岐阜県での妊娠 22 週以降の出生児において骨系統疾患が疑われる場合

期間

2015 年(平成 27 年)からの 2 年間で症例登録期間とした。

情報収集

収集するものは生後の児のレントゲンもしくは CT 画像で通常の臨床で用いているものとし、本研究の為に新たに撮像することはない。流産の場合には同意を得て撮像した症例とする。(生後の確定が得られなかった場合には胎児情報をもって判断する。)

周産期情報、画像情報はデジタル化したものを匿名で回収し、第三者機関(骨系統疾患フォーラム;研究協力者 西村玄、宮寄 治、山田崇弘、佐藤秀平、堤誠司、室月淳、高橋雄一郎、澤井英明、佐世正勝において診断が確定した場合に発症と認定する。

(倫理面への配慮)

倫理指針の遵守

前方視コホート研究に関しては平成 14 年度文部省、厚生省の「疫学研究に関する倫理指針」を遵守して本研究プロトコルを作成した。

インフォームド・コンセントのための手続

患者研究説明;文書にて同意をえる。

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

C. 研究結果

この二年間での症例登録された症例の一覧はそれぞれ下記のごとくであった。

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

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

る。

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

D . 考察

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

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

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

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

E . 結論

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

参考文献

- 1) Whyte MP, Greenberg CR, Salman NJ, Bober MB, McAlister WH, Wenkert D, Van Sickle BJ, Simmons JH, Edgar TS, Bauer ML, Hamdan MA, Bishop N, Lutz RE, McGinn M, Craig S, Moore JN, Taylor JW, Cleveland RH, Cranley WR, Lim R, Thacher TD, Mayhew JE, Downs M, Millán JL, Skrinar AM, Crine P, Landy H. Enzyme-replacement therapy in life-threatening hypophosphatasia. *N Engl J Med.* 2012;366:904-13.
- 2) Yamashita A, Morioka M, Kishi H, Kimura T, Yahara Y, Okada M, Fujita K, Sawai H, Ikegawa S, Tsumaki N. Statin treatment rescues FGFR3 skeletal dysplasia phenotypes. *Nature.* 2014:507-11.
- 3) 室月 淳; 診療ガイドライン産科編2014 改訂と追加のポイントを読み解く胎児大腿骨長(FL)の短縮が疑われた場合の対応: 臨床婦人科産科68(8) 759-762. 2014.

- 4) 室月 淳 ; 出生前診断の方法と意義 CT
検査 胎児骨系統疾患:臨床婦人科産科
66 ; 1094-1098.2012. 2. 実用新案登録
なし
- 5) 城 良二,君塚 葵,柳迫 康夫, 三輪
隆, 山田 高嗣,厚生科学研究費補助
金(子ども家庭総合研究事業)研究報告
書 骨系統疾患の出生有病率に関する全
国調査. ; 1999 3. その他
なし
- 6) Watanabe A, Karasugi T, Sawai H, et al.
Prevalence of c.1559delT in ALPL, a
common mutation resulting in the
perinatal (lethal) form of
hypophosphatasia in Japanese and
effects of the mutation on
heterozygous carriers. J Hum Genet.
2011;56:166-8.

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1. 論文発表

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

2. 書籍

なし

3. 学会発表 主なもの 10 演題程度

なし

H . 知的財産権の出願・登録状況 (予 定を含む。)

1. 特許取得

なし

きはあったが (Table-1)、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 (Table-2)。

	120kV				100kV				80kV						
	CTDIvol	center	10cm	7cm	4cm	CTDIvol	center	10cm	7cm	4cm	CTDIvol	center	10cm	7cm	4cm
SIEMENS	304	336	355	407	457	297	313	332	346	444	298	285	307	366	433
GE	295	292	323	393	474	300	233	283	394	377	302	191	257	342	445
TOSHIBA	300	183	196	234	296	300	180	192	228	304	300	163	178	217	283
PHILIPS	300	220	223	316	317	300	202	215	274	321	300	201	200	243	320
average	300	248	274	337	386	299	232	266	320	361	300	210	236	292	373

Table-2: Dose measurement by four CT scanners with three tube voltages at four measurement points

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。線量の低減を目的に提唱した 3mGy の数値は画質の観点からも保たれており、2mGy 以下では画質が損なわれることが判明した (Fig-3)。

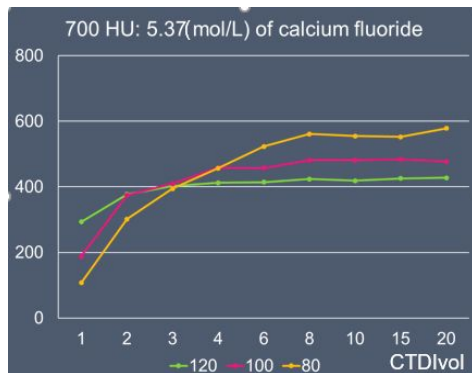


Fig.3: MIP images of artificial fetal skeleton. There was a drop in image quality between 2 and 3 mGy of CTDIvol

D 考察

今回の検討結果から 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。またこの際画質が伴わなければ推奨は困難であるが、3mGy 以上でも

120kV では CT 値は 400HU でプラトー、いずれの管電圧でも 3mGy を下回ると画質が劣化することが判明した。

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。また胎児を模した骨格のシュミレーションでも画質の推奨としても 3mGy は妥当と考えられた。

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)
特になし

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) なし

2. 学会発表 主なもの 10 演題程度

1) 日本超音波医学会第 91 回学術集会シンポジウム 産婦人科 3 胎児 MRI・CT の現状と未来 2018 年 6 月 8 日 (金) 14:15 - 15:45 第 13 会場 (神戸ポートピアホテル B 1 F 布引・北野)

2) 第 78 回 日本医学放射線学会: 2019 年 4 月 13 日 3DCT for prenatal diagnosis of fetal skeletal dysplasia: Dose evaluation using custom-made phantom corresponds to the pregnant woman and fetus

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） 総合研究報告書 分担研究報告

2 型コラーゲン異常症関連疾患成人患者の リハビリテーション医学からみた問題点

研究分担者 芳賀 信彦 東京大学教授

2 型コラーゲン異常症関連疾患の成人期の障害像を明らかにする目的で、18 歳以上で初診した患者 11 名を調査した。受診目的は、下肢大関節を中心とした関節痛や、小児専門施設からのトランジションであった。独歩可能な患者が多いが、一部は疼痛のため歩行距離が制限されていた。就労に関しては、多くが事務職を中心とした職業に就いており、関節機能の他、視力障害や聴力障害を適切に管理することで、成人後の社会生活を十分に維持できる可能性が示唆された。

A．研究目的

2 型コラーゲン異常症関連疾患は平成 29 年度に小児慢性特定疾病に認定された疾患群で、2 型コラーゲン遺伝子の他、9 型コラーゲン遺伝子、11 型コラーゲン遺伝子の変異をもち、低身長、関節変形や拘縮、小顎症または顔面中部低形成、口蓋裂、進行性近視または網膜硝子変性、難聴などを示す。2015 年版の骨系統疾患国際分類によれば、2 型、9 型、11 型コラーゲン遺伝子の変異を示す疾患は、表 1 に示すように 20 種類にのぼる。これらはいずれも骨系統疾患の中で頻度が多いとは言えず、成人に至った患者の障害像が明らかでない。本研究の目的は、2 型コラーゲン異常症関連疾患の成人期の障害像を明らかにすることである。

B．研究方法

2007 年 1 月から 2018 年 12 月までに東京大学医学部附属病院リハビリテーション科または整形外科骨系統診を初診した患者のうち、初診時年齢が 18 歳以上で、表 1 のいずれかの疾患名に相当するものを対象とした。但し多発性骨端異形成症の患者は遺伝子診断を受けておらず、全て対象に含めた。カルテ記載および画像検査を後方視的に調査し、初診時年齢、性別、診断名、愁訴、身長、合併症、移動能力、就労状況を調査した。

（倫理面への配慮）

本研究は、東京大学医学部倫理委員会の承認を得て行った。

C . 研究結果

結果を表 2 に示す。11 名の患者（男性 8 名、女性 3 名）が 18 歳から 60 歳（中央値 27 歳）時に初診した。診断名は、先天性脊椎骨端異形成症 4 名、遅発性脊椎骨端異形成症 2 名、分類不明の脊椎骨端異形成症 1 名、耳脊椎巨大骨端異形成症 1 名、多発性骨端異形成症 3 名であった。初診時の身長は 8 名で記載があり、122cm から 160cm（中央値 149cm）であった。11 名中 8 名が就労、1 名は大学生、2 名が生活保護であり、就労している 8 名中 5 名は事務職（うち 3 名は現役か元公務員）であった。合併症は視力、聴力の障害が多かった。初診時の移動能力は、11 名中 9 名が独歩であるが、疼痛のため歩行距離が制限されている患者もいた。1 名は杖歩行、1 名は下肢手術後でもあり長下肢装具と杖歩行であった。受診の目的は、2 名が小児専門施設からのトランジション（医学的管理の移行）、1 名は遺伝を含めた疾患に関する情報収集目的であった。残りの 8 名中 7 名の主訴は関節痛であり、部位は股関節と膝関節が多く、2 か所以上の疼痛を訴える患者が多かった。2 名は 20 歳台で人工股関節手術を受けた。1 名の主訴は脊髄障害による下肢のしびれと下垂足であった。

D . 考察

骨系統疾患の中でも患者数の多い軟骨無形成症や骨形成不全症では、成人期の医学的問題点や社会生活に関する多くの報告があるが、2 型コラーゲン異常症関連疾患患者の成人期の問題点は明らかになっていない。2 型コラーゲン異常症関連疾患では骨

端異形成から早発性の変形性関節症が問題となる。今回の結果でも、多くの患者が主に下肢の関節痛を訴えており、一部は早期に人工関節手術を受けていた。骨系統疾患に伴う人工膝関節置換術では、短期的に疼痛や機能が改善する（Kim RH: Clin Orthop Relat Res 2011）一方、再置換率が高い（Tan TL: J Arthroplasty 2017）という報告があり、慎重に適応を選択する必要がある。一方で骨端異形成を示す骨系統疾患では、変形性関節症が股関節、膝関節に多く、荷重を伴う活動を避け、体重コントロールを行う必要性が示されているが（Pauli RM: Am J Med Genet C Sem Med Genet 2007）、十分なエビデンスに基づく見解ではない。より多くの患者の自然経過や治療歴を収集していく必要がある。就労状況に関しては、11 名中 8 名が事務職を中心とした職業に就いており、関節機能の他、視力障害や聴力障害を適切に管理することで、社会生活を十分に維持できる可能性が示唆された。

E . 結論

18 歳以上で初診した 2 型コラーゲン異常症関連疾患の患者 11 名を調査した。受診目的は、下肢大関節を中心とした関節痛や、小児専門施設からのトランジションであった。独歩可能な患者が多いが、一部は疼痛のため歩行距離が制限されていた。就労に関しては、多くが事務職を中心とした職業に就いており、関節機能の他、視力障害や聴力障害を適切に管理することで、成人後の社会生活を十分に維持できる可能性が示唆された。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1. 論文発表

- 1) .芳賀信彦: 小児骨関節疾患の Up to Date. J Clin Rehabil 27: 836-840, 2018
- 2) .矢吹さゆみ、中村純人、滝川一晴、小崎慶介、岡田慶太、芳賀信彦: 軟骨低形成症の粗大運動発達や特徴に関する調査. 日小整会誌 27(2): 315-318, 2018
- 3) .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 Rep Orthop 2018 Jan 23; 2018: 8384079. eCollection 2018
- 4) .Ushijima T, Kawaguchi K, Matsumoto T, Takagi M, Kondoh T, Nishimura G, Iida A, Ikegawa S, Haga N, Kato G: Double non-contiguous fractures in a patient with spondylo-epiphyseal dysplasia with spinal ankylosis treated with open and percutaneous spinal fixation technique: A case report. BMC Research Notes 11(1): 106, 2018
- 5) .Fujimoto Y, Taniguchi Y, Oshima Y, Matsubayashi Y, Okada K, Haga N, Tanaka S: Successful treatment of atlantoaxial sublaxation in an

adolescent patient with brachytelephalanic chondrodysplasia punctata. Case Rep Orthop Volume 2019, Article ID 5974281

2. 書籍

なし

3. 学会発表 主なもの 10 演題程度

1. 岡田慶太、田中裕之、水野雄太、高橋千恵、芳賀信彦、北中幸子、田中栄: 多発骨折と運動発達遅滞から発見されたビタミン D 依存性くる病 1 型の 1 例. 第 30 回日本整形外科学会骨系統疾患研究会, 2018.12.15, 名古屋
2. 芳賀信彦: 小児希少疾患のリハビリテーションと社会参加、第 55 回日本リハビリテーション医学会学術集会、2018.6.30、福岡
3. 芳賀信彦: 生涯を見据えた骨系統疾患の診療 - 成人後の骨粗鬆症等の運動器障害管理を含めて - 、第 22 回新潟小児整形外科学研究会、2018.9.15、新潟
4. 芳賀信彦: 障害児の寿命延長がもたらすもの、第 2 回日本リハビリテーション医学会秋季学術集会、2018.11.2-4、仙台
5. 芳賀信彦: 成人後を見据えた小児運動器疾患のリハビリテーション診療 - 骨脆弱性の克服に向けて - 、日本リハビリテーション医学会近畿地方会、2018.11.24、大津

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） 総合研究報告書 分担研究報告

大理石骨病など骨硬化性疾患群に関する調査研究

研究分担者 鬼頭 浩史

骨硬化性疾患群は全身性びまん性の骨硬化をきたす疾患の総称であるが、本疾患群における発生頻度や治療介入の現状、長期予後などのデータ収集は充分ではない。国立大学病院、私立大学病院、500床以上の病院、およびその他の小児関連施設、計342施設の小児科、整形外科、脳神経外科および耳鼻科に対し、過去1年間の患者数の有無を調べる一次調査を実施した。つぎに、「患者有り」と回答した施設・診療科に対し、臨床疫学像を把握するための二次調査を実施した。一次調査において、56の診療科から「患者有り」の返答を得た。診療科の内訳は、整形外科が36施設、小児科が8施設、脳神経外科が7施設、耳鼻科が5施設であった。二次調査では33施設36診療科より回答を得た。疾患別では大理石骨病が最も多く42例、次いで濃化異骨症と流蠟骨症が15例ずつ、カムラティ・エンゲルマン症候群が11例、診断不明例が3例、骨パジェット病が2例、骨線状症、頭蓋骨幹端異形成症、骨斑紋症、硬化性骨症がそれぞれ1例ずつ報告された。

A．研究目的

骨硬化性疾患群は全身性びまん性の骨硬化をきたす疾患の総称であり、骨折や骨癒合不全、骨髄炎などの整形外科的な諸問題だけでなく、脳神経圧迫による視力障害、難聴、顔面神経麻痺などの多彩な症状を呈し、生涯にわたり医学的介入が必要となる場合がある。大理石骨病は指定難病と小児慢性特定疾病に、その他の骨硬化性疾患は小児慢性特定疾病に認定されているが、本邦における発生頻度や治療介入の現状、長期予後などのデータ収集は充分ではない。本研究は骨硬化性疾患全般に関し、患者数推定のための一次調査と、臨床疫学像を把握するための二次調査を実施して、本疾患群の患者の現状を明確にすることを目的とする。

B．研究方法

国立大学病院(58施設)、私立大学病院(87施設)

500床以上の病院(135施設)、およびその他の小児関連施設(62施設)のそれぞれ小児科、整形外科、脳神経外科および耳鼻科に対し、過去1年間の患者数の有無を調べる一次調査を実施した。つぎに、患者有りと回答した施設・診療科に対し、臨床疫学像を把握するための二次調査を実施した。(倫理面への配慮)

本研究は名古屋大学医学部附属病院生命倫理委員会の承認を受けており、二次調査における調査票は本疾患群の実態把握のためのみに使用し、個人のプライバシーは厳守した。

C．研究結果

一次調査において、56の診療科から「患者有り」の返答を得た。診療科の内訳は、整形外科が36施設、小児科が8施設、脳神経外科が7施設、耳鼻科が5施設であった。それらに対し二次調査を

施したところ、33施設36診療科より回答を得た(整形外科25、小児科7、脳神経外科2、耳鼻科2)。疾患別では大理石骨病が最も多く42例、次いで濃化異骨症と流蠟骨症が15例ずつ、カムラティ・エンゲルマン症候群が11例、診断不明例が3例、骨パジェット病が2例あった。その他、骨線状症、頭蓋骨幹端異形成症、骨斑紋症、硬化性骨症がそれぞれ1例ずつ報告された。

D. 考察

大理石骨病を含む骨硬化性疾患群では、小児科、耳鼻科、脳神経外科と比較して整形外科を受診する割合がきわめて高かった。疾患としては大理石骨病が半数弱を占め最も多く、次いで濃化異骨症と流蠟骨症が多かった。ただ、流蠟骨症は臨床所見には乏しく、多くは偶発的にレントゲン検査にて診断されていた。大理石骨病や濃化異骨症では骨折や骨癒合不全を呈するものが多かった。これら一部の疾患を除き、骨硬化性疾患はきわめて稀であることが明らかとなった。

E. 結論

骨硬化性疾患群に対して全国調査を実施して、発生頻度や治療介入の現状、臨床疫学像を検討した。大理石骨病や濃化異骨症、流蠟骨症を除くと、本疾患群はきわめて稀である。

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. Oda T, Matsushita M, Ono Y, Kitoh H, Sakai T. 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, 2018
2. 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* 36(1):300-308, 2018
3. 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
4. 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* 24(6):509-513, 2018

5. Kadono I, Kitoh H, Mishima K, Matsushita M, Sato K, Kako M, Ishiguro N. Changes in the range of motion of the lower limb joints during extensive tibial lengthening in achondroplasia. *J Pediatr Orthop B* 27(6):535-540, 2018
6. Mano H, Fujiwara S, Takamura K, Kitoh H, Takayama S, Ogata T, Hashimoto S, Haga N. Congenital limb deficiency in Japan: A cross-sectional nationwide survey on its epidemiology. *BMC Musculoskelet Disord* 19(1):262, 2018
7. Mishima K, Kitoh H, Matsushita M, Nagata T, Kamiya Y, Ishiguro N. Extensive bone lengthening for a patient with linear morphea. *Case Rep Orthop* 2018:4535804, 2018
8. Matsushita M, Kitoh H, Mishima K, Yamashita S, Haga N, Fujiwara S, Ozono K, Kubota T, Kitaoka T, Ishiguro N. Physical, mental and social problems of adolescent and adult patients with achondroplasia. *Calcif Tissue Int* 104(4):364-372, 2019
9. 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* 41(6):699-704, 2019

2. 書籍 なし

3. 学会発表 主なもの10演題程度

1. 鬼頭浩史、三島健一、松下雅樹、石黒直樹. 骨系統疾患の治療—現状と展望— 第91回日本整形外科学会 2018.5.24-27(神戸)
2. 松下雅樹、鬼頭浩史、三島健一、長田侃、金子浩史、岩田浩志、服部義、石黒直樹. MAC創外固定器による下腿変形矯正 2018.5.24-27(神戸)
3. 金子浩史、服部義、鬼頭浩史、三島健一、松下雅樹、吉橋裕治、則竹耕治、石黒直樹. ペルテス病に対する装具療法とソルター骨盤骨切り術の比較. 第91回日本整形外科学会 2018.5.24-27(神戸)
4. Kitoh H. Transplantation of autologous culture-expanded bone marrow cells and PRP during lower limb lengthening. *Asia Pacific Stem Cells and Cartilage Repair Symposium*. 2018.6.30(Gwangju, Korea)
5. 松下雅樹、鬼頭浩史、三島健一、長田侃、石

- 黒直樹、藤原清香、芳賀信彦、北岡太一、窪田拓生、大園恵一。軟骨無形成症患者における思春期以降のQOLの検討。第36回日本骨代謝学会 2018.7.26-28(長崎)
6. 松下雅樹、鬼頭浩史、三島健一、長田侃、金子浩史、岩田浩志、服部義、石黒直樹。小児先天性疾患に合併した下腿変形に対するMAC創外固定器による矯正。第31回日本創外固定骨延長学会 2018.8.3-4(弘前)
7. Matsushita M, Kitoh H, Mishima K, Ishiguro N, Fujiwara S, Haga N, Kitaoka T, Kubota T, Ozono K. Long-term health-related quality of life in patients with achondroplasia and hypochondroplasia. Annual meeting of the American Society for Bone and Mineral Research. 2016.9.28-10.1 (Montreal)
8. 鬼頭浩史、三島健一、松下雅樹、石黒直樹。病態メカニズムに基づいた小児難治性骨疾患に対する治療薬開発研究。第33回日本整形外科学会基礎学術集会 2018.10.11-12(奈良)
9. 鬼頭浩史。低ホスファターゼ症―見逃すことのない治療可能な疾患―。第29回日本小児整形外科学会 2018.12.14-15(名古屋)
10. 鬼頭浩史。軟骨無形成症における成人期を見据えた小児期の治療戦略。第30回日本整形外科学会骨系統疾患研究会 2018.12.15(名古屋)
- 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） 総合研究報告書 分担研究報告

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 大阪大学講師

「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。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。OIに関しては日本小児内分泌学会骨代謝委員会と連携している。Clinical Question(CQ)は、ガイドライン作成委員によるDelphi法によって絞り込まれ、合意形成された項目に設定された。ACHの診療ガイドラインとして、11項目のCQを取り上げ、系統的文献検索を行い、推奨を作成した。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、推奨を作成した。患者会や日本小児内分泌学会会員への意見聴取、日本小児内分泌学会ガイドライン委員会の評価と提言を受け、内容の一部を修正した。日本小児内分泌学会理事会のレビューと承認を経て、ACHの診療ガイドラインを2019年1月に公開した。OIの診療ガイドラインでは16項目のCQ原案を作成した。当科で、ACHの10症例で*FGFR3*の、HPPの13症例で*ALPL*の遺伝子解析を、OIの10症例で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。OI に関しては日本小児内分泌学会骨代謝委員会（委員長：難波範行、委員：窪田など）と連携している。Clinical Question（CQ）は、ガイドライン作成委員による Delphi 法によって絞り込まれ、合意形成された項目に設定された。ACH 診療ガイドライン作成委員会（委員長：窪田、委員：大園など）と HPP 診療ガイドライン作成委員会（委員長：道上、協力者：大園、窪田など）は各 CQ に対して系統的文献検索を行い、推奨を作成した。

また、当科で、ACH の原因遺伝子である *FGFR3* と HPP の原因遺伝子である *ALPL* をサンガー法によって解析した。OI の遺伝学的解析は、次世代シーケンサーによるパネルを用いて、網羅的遺伝子解析を実施した。

（倫理面への配慮）

骨系統疾患に関する遺伝子診断に関しては、すでに倫理委員会で承認されており、説明と同意を取得した上で検査を行った。得られた遺伝情報と臨床情報については、個人情報管理者をおいて管理している。また、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

ACH の診療ガイドラインとして、以下の 11 項目の CQ を取り上げた。系統的文献検索を行い、推奨を作成した。患者会や日本小児内分泌学会会員への意見聴取、日本小児内分泌学会ガイドライン委員会の評価と提言を受け、内容の一部を修正した。日本小児内分泌学会理事会のレビューと承認を経

て、ACH の診療ガイドラインを 2019 年 1 月に公開した。

- CQ1 頭部 MRI 検査は大後頭孔狭窄による脊髄圧迫を同定するために有用か
推奨 大後頭孔狭窄による脊髄圧迫を同定するために頭部 MRI 検査を推奨する（1B）

- CQ2 大後頭孔狭窄による脊髄圧迫に対する大後頭孔減圧術施行は有効か
推奨 神経学的症状や神経学的異常所見、中枢性呼吸障害を伴う大後頭孔狭窄による脊髄圧迫に対して、大後頭孔減圧術を推奨する（1B）

- CQ3 頭部 MRI 検査は水頭症を同定するために有用か
推奨 神経症状を伴う脳室拡大（水頭症）を同定するために頭部 MRI 検査を推奨する（1B）

- CQ4 脳室拡大に対してシャント手術施行は有効か
推奨 神経症状を伴う脳室拡大（水頭症）に対してシャント手術を推奨する（1C）

- CQ5 睡眠時無呼吸の推奨される診断方法は何か
推奨 簡易型睡眠検査とポリソムノグラフィーを状況に応じて選択する（1C）

- CQ6 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
推奨 閉塞性睡眠時無呼吸に対して非侵襲的陽圧換気療法を提案する（2C）

- CQ7 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
推奨 閉塞性睡眠時無呼吸があり、扁桃

桃・アデノイド肥大を認める場合に外科治療を提案する(2C)

- CQ8 軟骨無形成症では肺高血圧症を発症するか
推奨 なし D
- CQ9 脊椎管狭窄症に対する脊椎除圧術は有効か
推奨 神経症状を伴う脊椎管狭窄症に対して、脊椎除圧術を推奨する(1B)
- CQ10 発達障害の頻度はどの程度か
推奨 発語の遅れが25%程度に認められる(1C)
- CQ11 四肢延長術の推奨される年齢は何歳か
推奨 脚延長術は、インフォームド・アセントが可能な12歳以降の開始を提案する(2D) 頭部MRI検査は水頭症を同定するために有用か

ACHの概要として、疾患概要と診断、病因、病態、症状・合併症(身長、モニタリング、発達、QOL、大後頭孔狭窄、脳室拡大、脊柱管狭窄症、脊椎後弯、閉塞性睡眠時無呼吸、呼吸症状、中耳炎、難聴、歯科、四肢合併症、肥満)、治療(成長ホルモン治療、四肢延長術)について、述べた。

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、推奨を作成した。患者会や日本小児内分泌学会会員への意見聴取、日本小児内分泌学会ガイドライン委員会の評価と提言を受け、内容の一部を修正した。日本小児内分泌学会理事会のレビューと承認を経て、HPPの診療ガイドラインを2019年1月に公開した。

- CQ1: 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。

【推奨】HPPは発症年齢や重症度に幅があり、通常、6病型に分類される。年齢により異なる症状が存在し、周産期重症型や乳児型の約半数は治療が行われなければ生命予後が不良であるのに対し、他の病型の生命予後は良好である。(推奨グレード1、エビデンスレベルB)

- CQ2: HPPの推奨される診断方法はどのようなものか。

【推奨】HPPは臨床症状、放射線学的所見および生化学検査所見から診断される。血清アルカリホスファターゼ(ALP)活性値の低下は重要な所見であるが、年齢や性別に応じた基準値と比較する必要がある。確定診断のためにはALPL遺伝子検査を行うことが推奨される。(推奨グレード1、エビデンスレベルB)

- CQ3: HPPの合併症にはどのようなものがあるか。

【推奨】HPP患者においては、骨折、骨変形、呼吸不全、けいれん、頭蓋骨縫合早期癒合、高カルシウム血症/高カルシウム尿症、異所性石灰化、乳歯早期脱落などの歯科症状、筋力低下、運動発達遅延など、様々な合併症を認める。(推奨グレード1、エビデンスレベルB)

- CQ4: HPPはどのような骨単純レントゲン所見を有するか。

【推奨】HPP患者に対する骨単純X線検査においては、年齢や重症度により、さまざまな程度の骨石灰化障害、くる病様骨変化、骨幹端舌様低石灰化領域、骨変形、骨折、偽骨折などの所見を認

める。(推奨グレード1、エビデンスレベルB)

- CQ5: HPPの血液・尿検査所見にはどのような特徴があるか。

【推奨】HPP患者においては、血清ALP活性値が年齢や性別に応じた基準値と比較して低下を示す。尿中PEA排泄や血中PLP値が増加する。また、高カルシウム血症や高カルシウム尿症を示す場合がある。(推奨グレード1、エビデンスレベルB)

- CQ6: 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。

【推奨】胎児超音波検査による早期診断はHPPの早期治療・予後改善につながると考えられ、推奨される。(推奨グレード1、エビデンスレベルC)

- CQ7: 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。

【推奨】遺伝子検査はHPPの確定診断や遺伝カウンセリングのために推奨される。遺伝子検査による重症度判定の正確性には限界がある。(推奨グレード1、エビデンスレベルB)

- CQ8: ALP酵素補充療法の適応の基準は何か。

【推奨】HPPに罹患していることが確実で、かつ、予後不良であることが予測される場合には、ALP酵素補充療法の適応となる。また、生命予後良好な病型であっても、骨症状や筋力低下などHPPに基づく症状が存在する場合、酵素補充療法による改善が期待でき、治療の相対的な適応となりえる。(推奨グレード1、エビデンスレベルC)

- CQ9: ALP酵素補充療法の効果判定に推

奨される方法は何か。

【推奨】HPPに対するALP酵素補充療法の効果判定は、臨床症状や骨X線所見の改善に基づいて行われる。(推奨グレード1、エビデンスレベルC)

- CQ10: 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。

【推奨】予後不良であることが予測される周産期重症型、乳児型に対しては、ALP酵素補充療法を行うことにより生命予後改善が十分に期待でき、推奨される。(推奨グレード1、エビデンスレベルB)

- CQ11: 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。

【推奨】周産期良性型HPPに対するALP酵素補充療法の有効性については、現時点ではエビデンスがない。今後、症例の蓄積と解析が必要である。(推奨グレードなし、エビデンスレベルC)

- CQ12: 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。

【推奨】現時点では、ALP酵素補充療法がHPPの頭蓋骨縫合早期癒合に及ぼす影響は不明である。(推奨グレードなし、エビデンスレベルD)

- CQ13: 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。

【推奨】ALP酵素補充療法は、HPPにおける運動機能の改善のために推奨される。(推奨グレード1、エビデンスレベルC)

- CQ14: 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。

【推奨】周産期重症型や乳児型のHPP

の場合、生命予後を改善するためには、可及的早期に酵素補充療法を開始することが推奨される。呼吸機能が改善するまでには時間がかかり、その間、集中治療を要する場合もあるため、可及的早期に酵素補充を開始することが推奨される。(推奨グレード1、エビデンスレベルB)

- CQ15: 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。

【推奨】これまで ALP 酵素補充薬アスホターゼアルファの投与量と治療効果に関する検討は報告がなく、エビデンスに乏しい。(推奨グレード2、エビデンスレベルC)

- CQ16: 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。

【推奨】アスホターゼアルファの投与により、注射部位反応が発現することがあるため、同一部位への反復注射を避け、注射部位を毎回変更することが推奨される。また、血清カルシウム値やリン値が変動することがあるため、モニタリングを行うことが推奨される。(推奨グレード1、エビデンスレベルC)

- CQ17: 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。

【推奨】HPP に対する ALP 酵素補充療法中には、有効性と安全性をモニターする必要がある。年齢に応じて、生化学検査、骨 X 線検査、呼吸機能評価、成長の評価、痛みや運動機能の評価、生活の質の評価、歯科的評価、異所性石灰化の有無の評価などを定期的に行

うことが提案される。(推奨グレード2、エビデンスレベルC)

- CQ18: HPP に対してビスホスホネート剤は禁忌とするべきか。

【推奨】HPP においてビスホスホネートが非定型大腿骨骨折を増加させるとのエビデンスは乏しいが、骨症状の改善は期待できないため、投与を避けることが推奨される。(推奨グレード1、エビデンスレベルC)

- CQ19: 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。

【推奨】HPP におけるけいれんは通常、ビタミン B6 依存性けいれんであり、ピリドキシン (pyridoxine) 投与による治療が行われるが、不応例も存在する。(推奨グレード1、エビデンスレベルC)

- CQ20: 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。

【推奨】酵素補充療法は HPP における高カルシウム血症の根本的な治療となる。一時的な対症療法としては、低カルシウムミルクの使用などのカルシウム摂取制限、輸液、ループ利尿薬、カルシトニンの投与などが行われるが、これらは骨症状を悪化させる可能性があるため、酵素補充療法を併用することが推奨される。(推奨グレード1、エビデンスレベルC)

- CQ21: HPP においては歯科的なフォローや治療が推奨されるか。

【推奨】HPP においては歯科的なフォローや治療が推奨される。(推奨グレード1、エビデンスレベルC)

HPP の概要として、疾患概要、症状、診断、病因、病態、管理、治療について、述べた。

OI の診断ガイドラインは日本小児内分泌学会骨代謝委員会と連携して、以下の 16 項目の CQ 原案を作成した。参考文献を系統的に検索し、原案を策定しているところである（今後、変更する可能性がある）。

1. 骨形成不全症はどのように病型分類すべきか
2. 骨形成不全症の遺伝子診断はどのように進めるべきか
3. 骨形成不全症の骨症状、骨外症状は何か
4. 骨形成不全症の治療前評価として推奨される項目は何か
5. ビスホスホネート系薬剤による治療の適応の基準は何か
6. 推奨されるビスホスホネート系薬剤による治療プロトコールは何か
7. ビスホスホネート系薬剤による治療の効果判定に推奨される方法は何か
8. ビスホスホネート系薬剤以外の内科的治療は何が推奨されるか
9. 整形外科的治療はどのような時に考慮されるべきか
10. ビスホスホネート系薬剤による治療の副作用・副反応は何か
11. ビスホスホネート系薬剤による治療中にモニターすべき項目は何か
12. ビスホスホネート系薬剤による治療の副作用・副反応の対応には何が推奨されるか
13. 骨折時、整形外科手術時はビスホスホネート系薬剤を休薬すべきか

14. 歯科処置時はビスホスホネート系薬剤を休薬すべきか

15. ビスホスホネート系薬剤はいつまで投与すべきか、また投与量の調整は必要か

16. 成人診療科へのトランジション、成人後のフォローアップはどうすべきか

FGFR3 遺伝子解析では変異同定 6 例、変異未同定 4 例、*ALPL* 遺伝子解析では複合ヘテロ接合性変異同定 3 例、ヘテロ接合性変異同定 4 例、変異未同定 6 例、OI の遺伝子解析では *COL1A1* 遺伝子変異同定 4 例、*COL1A2* 遺伝子変異同定 3 例、変異未同定 3 例であった。

D . 考察

ACH と HPP の診療ガイドラインを作成した。ACH 患者と HPP 患者の診断・治療・合併症管理の向上が期待される。OI の診療ガイドラインについては、CQ の原案を策定した。OI の診療ガイドラインが作成されることによって、診断・治療・合併症管理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。今後、改良した開発したパネルを使用する予定である。

E . 結論

ACH と HPP の診療ガイドラインを作成した。OI の診療ガイドラインの CQ 原案を設定した。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1. 論文発表

- Pyridoxal 5'-phosphate and related metabolites in hypophosphatasia: Effects of enzyme replacement therapy. Akiyama T, Kubota T, Ozono K, Michigami T, Kobayashi D, Takeyari S, Sugiyama Y, Noda M, Harada D, Namba N, Suzuki A, Utoyama M, Kitanaka S, Uematsu M, Mitani Y, Matsunami K, Takishima S, Ogawa E, Kobayashi K. Molecular Genetics and Metabolism , 125(1- 2), 174-180 , 2018
- Development of scoliosis in young children with osteogenesis imperfecta undergoing intravenous bisphosphonate therapy. Kashii M, Kanayama S, Kitaoka T, Makino T, Kaito T, Iwasaki M, Kubota T, Yamamoto T, Ozono K, Yoshikawa H. J Bone Miner Metab , 2018
- Japanese Patient with Cole-Carpenter Syndrome with Compound Heterozygous Variants of SEC24D. Takeyari S , Kubota T , Miyata K , Yamamoto K , Nakayama F , Yamamoto K , Ohata Y , Kitaoka T , Yanagi K , Kaname T , Ozono K . American Journal of Medical Genetics Part A , 176 (12) 2882 - 2886 , 2018
- CREB activation in hypertrophic chondrocytes is involved in the skeletal overgrowth in epiphyseal chondrodysplasia Miura type caused by activating mutations of natriuretic

peptide receptor B. Yamamoto K, Kawai M, Yamazaki M, Tachikawa K, Kubota T, Ozono K, Michigami T. Hum Mol Genet , 28(7):1183-1198, 2019

2. 書籍

- 整形外科希少疾患における酵素補充療法の進歩と現状（特集 小児整形外科の最新知見）. 窪田拓生. 整形・災害外科 Vol.62 No.1:9-18,2019
- 酵素補充療法に伴う血中 ALP 値の上昇は問題ないでしょうか？（Clinical Question ） . 窪田拓生. HPP Frontier No2 , 32-33 , 2019

3. 学会発表 主なもの 10 演題程度

- 成長障害と骨代謝疾患. 窪田拓生. 第 11 回 豊能小児科医会研究会 : 18 , 06 . 09 , 大阪
- 小児の骨発育とその異常. 窪田拓生. 第 20 回 日本骨粗鬆症学会 : 18 , 10 , 26-28 , 長崎 （シンポジウム）
- 小児骨粗鬆症の診断と治療(小児内分泌). 窪田拓生. 第 28 回 臨床内分泌代謝 Update : 18 . 11 . 02 - 3 , 福岡
- 骨系統疾患・代謝性骨疾患のトランジション～小児科医の立場より. 窪田拓生. Forum on Growth Hormone Research 2018:18 . 05 . 19 , 神戸
- 小児の多様な歯と骨の病気：小児骨疾患の診断・管理・治療（ランチョンセミナー ） . 窪田拓生. 第 7 回 日本小児診療多職種研究会 : 18 , 11 , 24-25 , 福岡
- Is adiposity increased in children with achondroplasia and hypochondroplasia? Kubota T , Nakano

- Y, Miyata K, Yamamoto K, Takeyari S, Nakayama H, Kimura T, Ohata Y, Kitaoka T, Ozono K. ASBMR2018 Annual Meeting: 18.09.28-10.01, Montreal, Canada
- ・ Comprehensive Genetic Analysis by Targeted Next Generation Sequencing and Genotype-phenotype Correlation of 47 Japanese Patients with Osteogenesis Imperfecta. Ohata Y, Takeyari S, Kitaoka T, Nakayama H, Varoona Bizaoui, Nakano N, Yamamoto K, Miyata K, Yamamoto K, Kubota T, Yamamoto K, Michigami T, Yamamoto T, Ozono K. ASBMR2018 Annual Meeting: 18.09.28-10.01, Montreal, Canada
 - ・ ターゲットエクソーム解析を用いた日本人骨形成不全患者 47 名の網羅的遺伝子解析と表現型解析. 大幡泰久, 武鍵真司, 中野由佳子, 山本賢一, 中山尋文, 北岡太一, 窪田拓生, 道上敏美, 山本威久, 大園恵一. 第 36 回 日本骨代謝学会学術集会: 18.07.26-28, 長崎
 - ・ 全エクソーム解析により変異を同定した 2 型コラーゲン異常症の 4 家系. 山本賢一, 武鍵真司, 大幡泰久, 北岡太一, 窪田拓生, 大園恵一. 第 36 回 日本骨代謝学会学術集会: 18.07.26-28, 長崎
 - ・ 日本人低ホスファターゼ症患者 36 例のベースラインの検討 ALP 酵素補充療法 特定使用成績調査より . 窪田拓生, 藤原幾磨, 道上敏美, 望月 弘, 難波範行, 鬼頭浩史, 澤井英明, 仲野 和彦, 内山正彦, 長谷川 航, 別所友子, 渡邊 淳, 川端秀彦, 大園恵一. 第 52 回 日本小児内分泌学会学術集会: 18, 10, 04 - 06, 東京
 - ・ B3GALT6 変異を認めた脊椎骨端骨幹端異形成症の一例. 山本賢一, 中野由佳子, 宮田 京, 武鍵真司, 中山尋文, 大幡泰久, 北岡太一, 窪田拓生, 大園恵一. 第 52 回 日本小児内分泌学会学術集会: 18, 10, 04 - 06, 東京
 - ・ 日本人周産期型低ホスファターゼ症患者 26 例のベースラインの検討 - ALP 酵素補充療法の特定使用成績調査 (全例調査) より - . 窪田拓生, 杉山裕一郎, 内山正彦, 長谷川航, 別所友子, 早川昌弘, 大園恵一. 第 63 回 日本新生児育成医学会・学術集会: 18, 11, 22-24, 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
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）総合研究報告書 分担研究報告

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繊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」（ホスファターゼ）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考えられる。

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

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、低リン血性くる病 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場合が多いが、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、低リン血性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。

低リン血性くる病では、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、低リン血性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 achonroplasia. 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

別添4

・研究成果の刊行に関する一覧表

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
大園恵一	大理石骨病		今日の整形外科治療指針	医学書院	東京	2016	251.
芳賀信彦	FGFR3異常症(軟骨無形成症、軟骨低形成症、タナトフォリック骨異形成症), II型コラーゲン異常症(先天性脊椎骨端異形成症、Kniest骨異形成症、Stickler症候群1型)。	日本小児整形外科学会	小児整形外科テキスト、第2版	メジカルビュー社	東京	2016	255-256
芳賀信彦	先天性骨系統疾患、先天異常症候群。	中村利孝、松野丈夫	標準整形外科学	医学書院	東京	2017	307-316
鬼頭浩史	FGFR3グループ概説 軟骨無形成症 軟骨低形成症 濃化異骨症 彎曲骨異形成症概説		今日の整形外科治療指針 7版)	医学書院	東京	2016	231-232, 232-233, 233-234, 252-253, 249-250,

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
Matsushita M, Kitoh H, Mishima K, Yamashita S, Haga N, Fujiwara S, Ozono K, Kubota T, Kitaoka T, Ishiguro N.	Physical, mental and social problems of adolescent and adult patients with achondroplasia.	Calcif Tissue Int	104(4):	364-372,	2019

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	41(6):	699-704,	2019
Yamamoto K, Kawawai M, Yamazaki M, Tachikawa K, Kubota T, Ozono K, Michigami T.	CREB activation in hypertrophic chondrocytes is involved in the skeletal overgrowth in epiphyseal chondrodysplasia Miura type caused by activating mutations of natriuretic peptide receptor B.	Hum Mol Genet	28(7):	1183-1198,	2019
Offiah AC, Vockley J, Munns CF, Murotsuki J;	Differential diagnosis of perinatal hypophosphatasia: radiologic perspectives.	Pediatr Radiol	49:	3-22	2019
Oda T, Matsushita M, Ono Y, Kitoh H, Sakai T.	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,	2018
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	36(1):	300-308,	2018
Hasegawa S, Kitoh H, Matsushita M, Mishima K, Kadono I, Susukiura H, Kitamura A, Ishiguro N.	Chronic lateral epiphyseal separation of the proximal tibia causes late-onset tibial vara.	J Pediatr Orthop B	27(1):	31-34,	2018

Akiyama T, Kubota T, Ozono K, Michigami T, Kobayashi D, Takeyari S, Sugiyama Y, Nodamura M, Harada D, Namba N, Suzuki A, Utoyama M, Kitanaka S, Uematsu M, Mitani Y, Matsunami K, Takishima S, Ogawa E, Kobayashi K.	Pyridoxal 5'-phosphate and related metabolites in hypophosphatasia: Effects of enzyme replacement therapy.	Molecular Genetics and Metabolism ,	125(1- 2),	174-180 ,	2018
Kashii M, Kaniyama S, Kitaoka T, Makino T, Kaito T, Iwasaki M, Kubota T, Yamamoto T, Ozono K, Yoshikawa H.	Development of scoliosis in young children with osteogenesis imperfecta undergoing intravenous bisphosphonate therapy.	J Bone Miner Metab ,	37(3):	545-553.	2018
Harada A, Miyashita S, Nagai R, Makino S, Murotsuki J	Prenatal sonographic findings and prognosis of craniosynostosis diagnosed during the fetal and neonatal periods.	Congenit Anom (Kyoto)		doi: 10.1111/1/cga.12308	2018

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, Sawawai H, Murotsuki J, Satoh S, Yamada T, Hatayakawa H, Kouzuma Y, Saseda 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 Pediatric 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.
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, Bajaj G, Bertamin 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,	Nov 16:1-6 [Epub ahead of print]		2017

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
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
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.	Apr;46(4):	513-8.	2016
Calongos G, Horii M, Ogino M, Sawai H.	A Case of Thanatophoric Dysplasia Type I with Fetal Hydrops in the First Trimester.	Case Rep Obstet Gynecol.			2016;2016:1821230.

委員会報告

2015年版骨系統疾患国際分類の和訳*

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ワーキンググループ

小崎慶介^{1,2} 北野利夫^{1,3} 鬼頭浩史^{1,4} 中島康晴^{1,5}
北中幸子^{6,7} 室月 淳^{8,9,10} 西村 玄¹¹ 芳賀信彦^{1,12}

はじめに

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。以後数多くの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訂を重ね、前回2010年の分類では456疾患に上った¹⁾。一方、日本整形外科学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、2010年版の和訳を日整会誌に報告した²⁾。最新の2015年版国際分類は2015年に公表された³⁾。近年、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、前回に引き続き、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き和訳作業を行った。2010年版国際分類の時に引き続き、今回も和訳作業の経過と結果を日整会誌に報告することになった。会員の日常診療、学会発表、論文執筆などに役立てていただければ幸いである。

2015年版国際分類の概要

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疾患と比較して、グループ数の増加と疾患数の減少を生じている。全体では364の遺伝子との関連が明らかになっている。対象疾患の考え方は2010年版と同等である(表1)。なお、1家系の報告であっても原因遺伝子が同定された疾患は分類に含められている。新規の疾患が加えられたが、同時に表現型から区別の付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。いくつかのグループ名やグループ番号が変更された。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繊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。

骨形成不全症では、依然として新たな遺伝子変異が見出され続けている。今回の分類では、表現型に基づいたSillence分類を引き続き採用することとなった。

Key words: Japanese translation, Genetic skeletal disorders, Skeletal dysplasia, Nosology and classification

*The Japanese translation of "Nosology and Classification of Genetic Skeletal Disorders: 2015 revision"

¹日本整形外科学会小児整形外科委員会

²心身障害児総合医療療育センター-整肢療護園整形外科

³大阪市立総合医療センター-小児整形外科

⁴名古屋大学大学院医学研究科運動形態外科学整形外科

⁵九州大学大学院医学研究科整形外科

⁶日本小児科学会

⁷東京大学大学院医学系研究科小児医学講座

⁸日本産科婦人科学会

⁹宮城県立こども病院産科

¹⁰東北大学大学院医学系研究科胎児医学分野

¹¹東京都立小児総合医療センター-診療放射線科

¹²東京大学大学院医学系研究科リハビリテーション医学分野
利益相反申告なし

表1 2015年版国際分類の対象疾患

-
- 1) 以下に相当する重度の骨格系病変
 - 骨系統疾患
 - 代謝性骨疾患
 - 異骨症
 - 骨格系の異常を示す malformation (形成不全) reduction (縮小奇形) 症候群
 - 2) 論文になっているか、または Mendelian Inheritance in Man に収載されている
 - 3) 家系例で遺伝的基盤が証明されているか、異なる家系における表現型の同質性から遺伝的基盤の可能性が高い
 - 4) 実験的解析により、nosologic autonomy が確認されている
-

和訳作業とその方針

日整会小児整形外科委員会では2015年版国際分類の公表を受けて和訳作業に関する検討を行った。2016年6月に電子メールにて Sheila Unger (2015年版国際分類の last author) より和訳の承諾を得た。並行して、前述のように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、2016年7月に WG の会合を行い、その後は電子メールを用いて作業を進めた。

WG では2010年版までの和訳作業の方針を踏襲することとしたが、WG メンバーよりいくつかの提案があり、以下のような議論を行った。

1) “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。これを踏まえて、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った。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。

2) “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

数の委員よりあった。WG 内では日本医学会の表記に統一すべきとの意見で、日整会小児整形外科委員会を通じて日整会学術用語委員会に提案し、2016年10月に開催された日整会学術用語委員会にて “phosphatase” の日本語表記を「ホスファターゼ」とすることが了承された。これを踏まえて、“phosphatase” を「ホスファターゼ」と翻訳した。

3) 和訳項目について：前回の和訳では遺伝子座項目を含めていたが、今回原文が “Locus or Gene” となっていることに従い、「遺伝子座または遺伝子」という項目名とし、この項目については日本語への翻訳を行わないこととした。

以上の基本方針に基づく疾患群および疾患名の和訳を表2に示す。

文 献

- 1) Warman ML, Cormier-Daire V, Hall C, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2010 revision. *Am J Med Genet A* 2011; 155A (5): 943-68.
- 2) 日本整形外科学会骨系統疾患委員会. 骨系統疾患の国際分類(2010)の和訳. *日整会誌* 2013; 87(7): 587-623.
- 3) 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.

表 2 骨系統疾患国際分類(2015)和訳

平成28年度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ワーキンググループ訳

グループ / 疾患名 (原文)	グループ / 疾患名 (和訳)	遺伝形式
1. FGFR3 chondrodysplasia group	1. FGFR3 軟骨異形成症グループ	
Thanatophoric dysplasia type 1 (TD1)	タナトフォリック骨異形成症1型 (TD1)	AD
Thanatophoric dysplasia type 2 (TD2)	タナトフォリック骨異形成症2型 (TD2)	AD
Severe achondroplasia with developmental delay and acanthosis nigricans (SADDAN)	重症軟骨無形成症・発達遅滞・黒色表皮腫 (SADDAN)	AD
Achondroplasia	軟骨無形成症	AD
Hypochondroplasia	軟骨低形成症	AD
Camptodactyly, tall stature and hearing loss syndrome (CATSHL)	屈指・高身長・難聴症候群 (CATSHL)	AD
Hypochondroplasia-like dysplasia (s)	軟骨低形成症様異形成症	AD, SP
See also group 33 for craniosynostoses syndromes linked to FGFR3 mutations, as well as LADD syndrome in group 41 for another FGFR3-related phenotype	FGFR3変異と関連する頭蓋骨早期癒合症の症候群については、グループ33を参照。FGFR3関連の別の表現型として、グループ41のLADD症候群も参照	
2. Type 2 collagen group	2. 2型コラーゲングループおよび類似疾患	
Achondrogenesis type 2 (ACG2; Langer-Saldino)	軟骨無発症2型 (ACG2: Langer-Saldino 型)	AD
Platyspondylic dysplasia, Torrance type	扁平椎異形成症, Torrance 型	AD
Hypochondrogenesis	軟骨低発症症	AD
Spondyloepiphyseal dysplasia congenital (SEDC)	先天性脊椎骨端異形成症 (SEDC)	AD
Spondyloepimetaphyseal dysplasia (SEMD) Strudwick type	脊椎骨端骨幹端異形成症 (SEMD) Strudwick 型	AD
Kniest dysplasia	Kniest 骨異形成症	AD
Spondyloperipheral dysplasia	脊椎末梢異形成症	AD
Mild SED with premature onset arthrosis	早発性関節症を伴う軽症脊椎骨端異形成症	AD
SED with metatarsal shortening (formerly Czech dysplasia)	中足骨短縮を伴う脊椎骨端異形成症 (以前のCzech 異形成症)	AD
Stickler syndrome type 1	Stickler 症候群1型	AD
3. Type 11 collagen group	3. 11型コラーゲングループ	
Stickler syndrome type 2	Stickler 症候群2型	AD
Marshall syndrome	Marshall 症候群	AD
Stickler syndrome type 3 (non-ocular)	Stickler 症候群3型(眼症状なし)	AD
Fibrochondrogenesis	線維性軟骨発症症	AR
		AR, AD
Oto-spondylo-mega-epiphyseal dysplasia (OSMED), recessive type	耳脊椎巨大骨端異形成症 (OSMED), 劣性型	AR

MIM 番号	遺伝子座 または遺伝子	タンパク	注釈(原文)	注釈(和訳)
187600	<i>FGFR3</i>	FGFR3	Includes previous San Diego type	従来のサンディエゴ型を含む
187601	<i>FGFR3</i>	FGFR3		
187600	<i>FGFR3</i>	FGFR3		
100800	<i>FGFR3</i>	FGFR3		
146000	<i>FGFR3</i>	FGFR3		
610474	<i>FGFR3</i>		Inactivating mutation	不活性化型変異
			Similar to hypochondroplasia but unlinked to <i>FGFR3</i> , probably heterogeneous;	軟骨低形成症に類似するが、 <i>FGFR3</i> と関連がない。おそらく異 質性(もしくは「種々の疾患を含 む」)
200610	<i>COL2A1</i>	Type 2 collagen		
151210	<i>COL2A1</i>	Type 2 collagen	See also Severe Spondylodysplastic dysplasias (group 14)	重症脊椎異形成症(グループ14) も参照
200610	<i>COL2A1</i>	Type 2 collagen		
183900	<i>COL2A1</i>	Type 2 collagen		
184250	<i>COL2A1</i>	Type 2 collagen	Includes previous SMD Algerian type, Dysspondyloenchondromatosis and former SMD with severe genu valgum	従来のSMD Algerian型, 異脊椎 内軟骨腫症, 以前の重度外反膝 を伴うSMDを含む
156550	<i>COL2A1</i>	Type 2 collagen		
271700	<i>COL2A1</i>	Type 2 collagen		
	<i>COL2A1</i>	Type 2 collagen		
609162	<i>COL2A1</i>	Type 2 collagen		
108300	<i>COL2A1</i>	Type 2 collagen	See also <i>COL11A1</i> , <i>COL11A2</i> , and <i>COL9A1</i>	<i>COL11A1</i> , <i>COL11A2</i> , <i>COL9A1</i> も 参照
604841	<i>COL11A1</i>	Type 11 collagen alpha-1 chain		
154780	<i>COL11A1</i>	Type 11 collagen alpha-1 chain		
184840	<i>COL11A2</i>	Type 11 collagen alpha-2 chain		
228520	<i>COL11A1</i> ,	Type 11 collagen alpha-1 chain,		
614524	<i>COL11A2</i>	Type 11 collagen alpha-2 chain		
215150	<i>COL11A2</i>	Type 11 collagen alpha-2 chain		

グループ / 疾患名 (原文)	グループ / 疾患名 (和訳)	遺伝形式
Oto-spondylo-mega-epiphyseal dysplasia (OSMED), dominant type (Weissenbacher-Zweymüller syndrome, Stickler syndrome type 3) See also Stickler syndrome type 1 in group 2	耳脊椎巨大骨端異形成症 (OSMED), 優性型 (Weissenbacher-Zweymüller 症候群, Stickler 症候群3型) グループ2のStickler症候群1型も参照	AD
4. Sulphation disorders group	4. 硫酸化障害グループ	
Achondrogenesis type 1B (ACG1B)	軟骨無発生成1B型 (ACG1B)	AR
Atelosteogenesis type 2 (AO2)	骨発生成不全症2型 (AO2)	AR
Diastrophic dysplasia (DTD)	捻曲性骨異形成症 (DTD)	AR
MED, autosomal recessive type (rMED; EDM4)	多発性骨端異形成症, 常染色体劣性型 (rMED; EDM4)	AR
SEMD, PAPSS2 type	脊椎骨端骨幹端異形成症, PAPSS2型	AR
Brachyolmia, recessive type	短体幹症, 常染色体劣性型	AR
Chondrodysplasia gPAPP type (includes Catel-Manzke-like syndrome)	軟骨異形成症gPAPP型 (Catel-Manzke様症候群を含む)	AR
Chondrodysplasia with congenital joint dislocations, CHST3 type (recessive Larsen syndrome)	先天性関節脱臼を伴う軟骨異形成症, CHST3型 (劣性 Larsen 症候群)	AR
Ehlers-Danlos syndrome, CHST14 type (“musculo-skeletal variant”) See also group 7 and group 20 for other conditions with multiple dislocations.	Ehlers-Danlos 症候群, CHST14型 (“筋骨格型”) 多発性の脱臼を伴う他の疾患はグループ7とグループ20も参照	AR
5. Perlecan group	5. Perlecan グループ	
Dyssegmental dysplasia, Silverman-Handmaker type	分節異常骨異形成症, Silverman-Handmaker 型	AR
Dyssegmental dysplasia, Rolland-Desbuquois type	分節異常骨異形成症, Rolland-Desbuquois 型	AR
Schwartz-Jampel syndrome (myotonic chondrodystrophy)	Schwartz-Jampel 症候群 (筋ミオトニー軟骨異栄養症)	AR
6. Aggrecan group	6. Aggrecan グループ	
SED, Kimberley type	脊椎骨端異形成症, Kimberley 型	AD
SEMD, Aggrecan type	脊椎骨端骨幹端異形成症, Aggrecan 型	AR
Familial osteochondritis dissecans	家族性離断性骨軟骨炎	AD
7. Filamin group and related disorders	7. Filamin グループと関連疾患	
Frontometaphyseal dysplasia	前頭骨幹端異形成症	XLD
Osteodysplasty Melnick-Needles	異形成骨症Melnick-Needles 型	XLD
Otopalatodigital syndrome type 1 (OPD1)	耳口蓋指症候群1型 (OPD1)	XLD
Otopalatodigital syndrome type 2 (OPD2)	耳口蓋指症候群2型 (OPD2)	XLD
Terminal osseous dysplasia with pigmentary defects (TODPD)	色素異常を伴う末端骨異形成症 (TODPD)	XLD

MIM 番号	遺伝子座 または遺伝子	タンパク	注釈(原文)	注釈(和訳)
277610	<i>COL11A2</i>	Type 11 collagen alpha-2 chain		
600972	<i>DTDST</i>	SLC26A2 sulfate transporter	Formerly known as Fraccaro type achondrogenesis	以前はFraccaro型軟骨無発生症として知られていた
256050	<i>DTDST</i>	SLC26A2 sulfate transporter	Includes de la Chapelle dysplasia, McAlister dysplasia, and “neonatal osseous dysplasia”	de la Chapelle骨異形成症, McAlister骨異形成症, “新生児骨異形成症”を含む
222600	<i>DTDST</i>	SLC26A2 sulfate transporter		
226900	<i>DTDST</i>	SLC26A2 sulfate transporter	See also multiple epiphyseal dysplasias and pseudoachondroplasia group (group 9)	多発性骨端異形成症および偽性軟骨無形成症グループ(グループ9)も参照
612847	<i>PAPSS2</i>	PAPS-Synthetase 2	Formerly “Pakistani type”. See also SEMD group (group 13)	以前の“Pakistan型”, SEMDグループ(グループ13)も参照
612847	<i>PAPSS2</i>	PAPS-Synthetase 2	Probably includes Toledo and Hoback types of brachyolmia	おそらくToledo型とHoback型の短体幹症を含む
614078	<i>IMPAD1</i>	Golgi 3-prime phosphoadenosine 5-prime phosphate 3-prime phosphatase		
608637	<i>CHST3</i>	Carbohydrate sulfotransferase 3; chondroitin 6-sulfotransferase	Includes recessive Larsen syndrome, Humero-Spinal Dysostosis, and SED Omani type	劣性型Larsen症候群, 上腕-脊椎異骨症, 脊椎骨端異形成症 Oman型を含む
601776	<i>CHST14</i>	Carbohydrate sulfotransferase 14; dermatan 4-sulfotransferase	Includes Adducted Thumb-Clubfoot syndrome	内転母指-内反足症候群を含む
224410	<i>PLC (HSPG2)</i>	Perlecan		
224400	<i>PLC (HSPG2)</i>	Perlecan		
255800	<i>PLC (HSPG2)</i>	Perlecan	Mild and severe forms; includes previous Burton dysplasia	軽症型および重症型; 以前のBurton骨異形成症を含む
608361	<i>AGCI</i>	Aggrecan		
612813	<i>AGCI</i>	Aggrecan		
165800	<i>AGCI</i>	Aggrecan		
305620	<i>FLNA</i>	Filamin A	Some cases apparently lack FLNA mutations	FLNA変異を伴わない例もあるようだ
309350	<i>FLNA</i>	Filamin A		
311300	<i>FLNA</i>	Filamin A		
304120	<i>FLNA</i>	Filamin A		
300244	<i>FLNA</i>	Filamin A		

グループ / 疾患名 (原文)	グループ / 疾患名 (和訳)	遺伝形式
Atelosteogenesis type 1 (AO1)	骨発生不全症1型 (AO1)	AD
Atelosteogenesis type 3 (AO3)	骨発生不全症3型 (AO3)	AD
Larsen syndrome (dominant)	Larsen 症候群 (優性)	AD
Spondylo-carpal-tarsal dysplasia	脊椎・手根骨・足根骨異形成症	AR
Frank-ter Haar syndrome (see also group 4 for recessive Larsen syndrome and group 20 for conditions with multiple dislocations)	Frank-ter Haar症候群(グループ4の劣性Larsen症候群およびグループ20の多発性脱臼を伴う疾患も参照)	AR
8. TRPV4 group	8. TRPV4 グループ	
Metatropic dysplasia	変容性骨異形成症	AD
Spondyloepimetaphyseal dysplasia, Maroteaux type (Pseudo-Morquio syndrome type 2)	脊椎骨端骨幹端異形成症, Maroteaux 型 (偽性Morquio症候群2型)	AD
Spondylometaphyseal dysplasia, Kozlowski type	脊椎骨幹端異形成症, Kozlowski 型	AD
Brachyolmia, autosomal dominant type	短体幹症, 常染色体優性型	AD
Familial digital arthropathy with brachydactyly	短指を伴う家族性指関節症	AD
9. Ciliopathies with major skeletal involvement	9. 大きな骨変化を伴う繊毛異常症	
Chondroectodermal dysplasia (Ellis-van Creveld)	軟骨外胚葉性異形成症 (Ellis-van Creveld)	AR
Short rib-polydactyly syndrome (SRPS) type 1/3 (Saldino-Noonan/Verma-Naumoff)	短肋骨多指症候群 (SRPS) 1/3型 (Saldino-Noonan/Verma-Naumoff)	AR
Asphyxiating thoracic dysplasia (ATD; Jeune)	呼吸不全性胸郭異形成症 (ATD; Jeune)	AR
SRPS type 2 (Majewski)	短肋骨多指症候群 2型 (Majewski)	AR
SRPS type 4 (Beemer)	短肋骨多指症候群 4型 (Beemer)	AR
SRPS type 5	短肋骨多指症候群 5型	AR
Oral-facial-digital syndrome type 4 (Mohr-Majewski)	口・顔面・指症候群4型 (Mohr-Majewski)	AR

MIM 番号	遺伝子座 または遺伝子	タンパク	注釈(原文)	注釈(和訳)
108720	<i>FLNB</i>	Filamin B	Includes Boomerang dysplasia, Piepkorn dysplasia, and spondylohumero-femoral (giant cell) dysplasia	ブーメラン骨異形成症, Piepkorn骨異形成症, 椎骨上腕骨大腿骨(巨細胞性)異形成症も含む
108721	<i>FLNB</i>	Filamin B		
150250	<i>FLNB</i>	Filamin B		
272460	<i>FLNB</i>	Filamin B	Some cases unlinked to FLNB	FLNB遺伝子と連鎖しない例もある
249420	<i>SH3PXD2B</i>	TKS4		
156530	<i>TRPV4</i>	Transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 4	Includes "hyperplastic", lethal and non-lethal forms	重症型, 非重症型のいかんにかかわらず「過形成」のものも含む
184095	<i>TRPV4</i>	Transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 4	Includes Parastremmatic (MIM 168400)	parastremmatic骨異形成症(MIM 168400)も含む
184252	<i>TRPV4</i>	Transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 4		
113500	<i>TRPV4</i>	Transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 4		
606835	<i>TRPV4</i>	Transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 4		
225500	<i>EVC1</i> <i>EVC2</i>	EvC gene 1 EvC gene 2	See also Weyers acrofacial (acro-dental) dysostosis in group 34	グループ34のWeyer先端顔面(先端歯)異骨症も参照
208500	<i>DYNC2H1</i>	Dynein, cytoplasmic 2, heavy chain I	There is significant clinical and radiological overlap between SRP1/3 and ATD. Some forms of both remain unlinked to the known genes.	SRP1/3とATDは臨床的にもX線診断的にも著明にオーバーラップしている。両者の一部には既知の遺伝子と連鎖していないタイプが存在する
613091	<i>IFT80</i> <i>WDR34</i>	Intraflagellar transport 80 (homolog of) WD repeat-containing protein 34		
263510	<i>DYNC2H1</i> <i>IFT80</i> <i>WDR34</i> <i>TTC21B</i> <i>WDR19</i> <i>IFT172</i> <i>IFT140</i>	Dynein, cytoplasmic 2, heavy chain I Intraflagellar transport 80 (homolog of) WD repeat-containing protein 34 Tetratricopeptide repeat domain-containing protein 21B WD repeat-containing protein 19 Intraflagellar transport 172 Intraflagellar transport 140		
263520	<i>DYNC2H1</i> <i>NEK1</i>	Dynein, cytoplasmic 2, heavy chain I Never in mitosis gene a-related kinase 1		
269860			Not yet proven ciliopathy	繊毛異常症とはまだ証明されていない
614091	<i>WDR35</i>	WD repeat-containing protein 19		
258860	<i>TCTN3</i>	Tectonic family, member 3		

グループ / 疾患名 (原文)	グループ / 疾患名 (和訳)	遺伝形式
Cranioectodermal dysplasia (Levin-Sensenbrenner) type 1, 2	頭蓋外胚葉異形成症 (Levin-Sensenbrenner) 1型, 2型	AR
Thoracolumbar dysplasia (Barnes)	胸郭咽頭骨盤異形成症 (Barnes)	AD
See also paternal UPD14 and cerebro-costo-mandibular syndrome	父性片親ダイソミー14および脳・肋骨・下顎症候群も参照	

10. Multiple epiphyseal dysplasia and pseudoachondroplasia group

Pseudoachondroplasia (PSACH)	偽性軟骨無形成症 (PSACH)	AD
Multiple epiphyseal dysplasia (MED) type 1 (EDM1)	多発性骨端異形成症 (MED) 1型 (EDM1)	AD
Multiple epiphyseal dysplasia (MED) type 2 (EDM2)	多発性骨端異形成症 (MED) 2型 (EDM2)	AD
Multiple epiphyseal dysplasia (MED) type 3 (EDM3)	多発性骨端異形成症 (MED) 3型 (EDM3)	AD
Multiple epiphyseal dysplasia (MED) type 5 (EDM5)	多発性骨端異形成症 (MED) 5型 (EDM5)	AD
Multiple epiphyseal dysplasia (MED) type 6 (EDM6)	多発性骨端異形成症 (MED) 6型 (EDM6)	AD
Multiple epiphyseal dysplasia (MED), other types	多発性骨端異形成症 (MED), 他の型	
Stickler syndrome, recessive type	Stickler 症候群, 劣性型	AR
Familial hip dysplasia (Beukes)	家族性臼蓋形成不全症 (Beukes)	AD
Multiple epiphyseal dysplasia with microcephaly and nystagmus (Lowry-Wood)	小頭症と眼振を伴う多発性骨端異形成症 (Lowry-Wood)	AR
See also Multiple Epiphyseal Dysplasia, recessive type (rMED; EDM4) in sulphation disorders (group 4), Familial osteochondritis dissecans in the Aggrecan group, as well as ASPED in the Acromelic group	硫酸化障害グループ(グループ4)の多発性骨端異形成症, 常染色体劣性型 (rMED; EDM4), およびAggrecanグループの家族性離断性骨軟骨炎, 遠位肢異形成症グループの20の天使形指節骨・骨端異形成症も参照	

11. Metaphyseal dysplasias

Metaphyseal dysplasia, Schmid type (MCS)	骨幹端異形成症, Schmid 型 (MCS)	AD
Cartilage-hair hypoplasia (CHH; metaphyseal dysplasia, McKusick type)	軟骨・毛髪低形成症 (CHH; 骨幹端異形成症, McKusick 型)	AR
Metaphyseal dysplasia, CHH-like, POP1 type	骨幹端異形成症, 軟骨・毛髪低形成症様, POP1型	AR
Metaphyseal dysplasia, Jansen type	骨幹端異形成症, Jansen 型	AD
Eiken dysplasia	Eiken 異形成症	AR
Metaphyseal dysplasia with pancreatic insufficiency and cyclic neutropenia (Shwachman-Bodian-Diamond syndrome, SBDS)	膝不全, 周期性好中球減少を伴う骨幹端異形成症 (Shwachman-Bodian-Diamond 症候群, SBDS)	AR
Metaphyseal anadysplasia type 1	回復性骨幹端異形成症1型	AD, AR
Metaphyseal anadysplasia type 2	回復性骨幹端異形成症2型	AR
Metaphyseal dysplasia, Spahr type	骨幹端異形成症, Spahr 型	AR
Metaphyseal dysplasia with maxillary hypoplasia	上顎低形成を伴う骨幹端異形成症	AD

10. 多発性骨端異形成症および偽性軟骨無形成症グループ

11. 骨幹端異形成症

MIM 番号	遺伝子座 または遺伝子	タンパク	注釈(原文)	注釈(和訳)
218330	<i>IFT122</i>	Intraflagellar transport 122		
613610	<i>WDR35</i>	WD repeat-containing protein 35		
614099	<i>WDR19</i>	WD repeat-containing protein 19		
187760	<i>IFT43</i>	Intraflagellar transport 43		
177170	<i>COMP</i>	COMP		
132400	<i>COMP</i>	COMP		
600204	<i>COL9A2</i>	Collagen 9 alpha-2 chain		
600969	<i>COL9A3</i>	Collagen 9 alpha-3 chain		
607078	<i>MATN3</i>	Matrilin 3		
120210	<i>COL9A1</i>	Collagen 9 alpha-1 chain		
120210	<i>COL9A1</i>	Collagen 9 alpha-1 chain	Some MED-like cases unlinked to known genes	多発性骨端異形成症 (MED) 様の疾患には既知の遺伝子と連鎖していない例がある
142669	4q35		See also groups 2 and 3	グループ2および3も参照のこと
226960				
156500	<i>COL10A1</i>	Collagen 10 alpha-1 chain		
250250	<i>RMRP</i>	RNA component of RNAse H	Includes anauxetic dysplasia	anauxetic骨異形成症も含む
	<i>POP1</i>	Processing of precursor RNA		
156400	<i>PTHRI</i>	PTH/PTHrP receptor 1	Activating mutations-see also Blomstrand dysplasia (group 23)	活性化突然変異—グループ23のBlomstrand骨異形成症も参照
600002	<i>PTHRI</i>	PTH/PTHrP receptor 1	Activating mutations-see also Blomstrand dysplasia (group 23)	活性化突然変異—グループ23のBlomstrand骨異形成症も参照
260400	<i>SBDS</i>	SBDS protein		
602111	<i>MMP13</i>	Matrix metalloproteinase 13	Includes SEMD Missouri type.	脊椎骨幹端異形成症 (SEMD) Missouri typeも含む
613073	<i>MMP9</i>	Matrix metalloproteinase 9		
250400	<i>MMP13</i>	Matrix metalloproteinase 13	Includes autosomal recessive anadysplasia	常染色体劣性型の回復性異形成症も含む
156510	<i>RUNX2</i>	Runt-related transcription factor 2		

グループ / 疾患名 (原文)	グループ / 疾患名 (和訳)	遺伝形式
12. Spondylometaphyseal dysplasias (SMD)	12. 脊椎骨幹端異形成症 (SMD)	
Spondyloenchondrodysplasia (SPENCD)	脊椎内軟骨異形成症 (SPENCD)	AR
Odontochondrodysplasia (ODCD)	歯軟骨異形成症 (ODCD)	AR
SMD, Sutcliffe type or corner fractures type	脊椎骨幹端異形成症, Sutcliffe 型/corner fracture 型	AD
SMD with cone-rod dystrophy	錐体・杆体ジストロフィーを伴う脊椎骨幹端異形成症	AR
SMD with retinal degeneration, axial type	網膜変性を伴う脊椎骨幹端異形成症, 体幹型	AR
See also SMD Kozlowski (group TRPV4) as well as SMD Sedaghatian type in group 14; there are many individual reports of SMD variants.	TRPV4グループの脊椎骨幹端異形成症, Kozlowski 型, およびグループ14の脊椎骨幹端異形成症, Sedaghatian 型も参照. 脊椎骨幹端異形成症には多くの個別の報告がある	
13. Spondylo-epi-(meta)-physeal dysplasias (SE(M)D)	13. 脊椎・骨端(・骨幹端)異形成症 (SE(M)D)	
Dyggve-Melchior-Clausen dysplasia (DMC)	Dyggve-Melchior-Clausen 骨異形成症 (DMC)	AR
Immuno-osseous dysplasia (Schimke)	免疫不全性骨異形成症 (Schimke)	AR
SED, Wolcott-Rallison type	脊椎骨幹端異形成症, Wolcott-Rallison 型	AR
SEMD, Matrilin type	脊椎骨幹端骨幹端異形成症, Matrilin 型	AR
SEMD, short limb-abnormal calcification type	脊椎骨幹端骨幹端異形成症, 短肢・異常石灰化型	AR
SED tarda, X-linked (SED-XL)	遅発性脊椎骨幹端異形成症, X 連鎖 (SED-XL)	XLR
Spondylodysplastic Ehlers-Danlos syndrome	脊椎異形成Ehlers-Danlos 症候群	AR
SPONASTRIME dysplasia	SPONASTRIME 骨異形成症	AR
Platyspondyly (brachyolmia) with amelogenesis imperfecta	エナメル質形成不全を伴う扁平椎 (短体幹症)	AR
CODAS syndrome	脳眼歯耳骨格症候群	AR
See also: Opsismodysplasia (group 14), mucopolysaccharidosis type 4 (Morquio syndrome) and other conditions in group 27, as well as PPRD (SED with progressive arthropathy) in group 31	成熟遅延骨異形成症(グループ14), グループ27のムコ多糖症(Morquio症候群)と他の疾患, グループ31の進行性偽性リウマチ骨異形成症(進行性関節症を伴う脊椎骨幹端異形成症)も参照	
14. Severe spondylodysplastic dysplasias	14. 重症脊椎異形成症	
Achondrogenesis type 1A (ACG1A)	軟骨無発生症1A型 (ACG1A)	AR
Schneckenbecken dysplasia	蝸牛様骨盤異形成症	AR
Spondylometaphyseal dysplasia, Sedaghatian type	脊椎骨幹端異形成症, Sedaghatian 型	AR
Severe spondylometaphyseal dysplasia (SMD Sedaghatian-like)	重症脊椎骨幹端異形成症 (脊椎骨幹端異形成症 Sedaghatian 様)	AR
Opsismodysplasia	成熟遅延骨異形成症	AR

MIM 番号	遺伝子座 または遺伝子	タンパク	注釈(原文)	注釈(和訳)
271550	<i>ACP5</i>	Tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP)	Includes combined immunodeficiency with autoimmunity and spondylometaphyseal dysplasia (MIM 607944)	複合型免疫不全—自己免疫疾患—脊椎骨幹端異形成症(MIM 607944)を含む
184260				
184255			Some cases are linked to COL2A1 but not the original family	COL2A1と連鎖する例もあるが、2型コラーゲングループではない
608940	<i>PCYT1A</i>	Phosphate cytidyltransferase 1		
602271				
223800	<i>DYM</i>	Dymeclin	Includes Smith-McCort dysplasia (MIM 607326)	Smith-McCort 骨異形成症 (MIM 607326) を含む
615222	<i>RAB33B</i>	RAS-associated protein rab33b		
242900	<i>SMARCA1</i>	SWI/SNF-related regulator of chromatin subfamily A-likeprotein 1		
226980	<i>EIF2AK3</i>	Translation initiation factor 2-alpha kinase-3		
608728	<i>MATN3</i>	Matrilin 3	See also matrilin-related MED in group 10	グループ10の matrilin 関連 MED も参照
271665	<i>DDR2</i>	Discoidin domain receptor family, member 2	See also other dysplasias with stippling in group 21	グループ21の点状石灰化を伴う他の骨異形成症も参照
313400	<i>SEDL</i>	Sedlin		
612350	<i>SLC39A13</i>	Zinc transporter ZIP13		
271510				
601216				
600373	<i>LONP1</i>	LON peptidase 1		
200600	<i>TRIP11</i>	Golgi-microtubule-associated protein, 210-KD; GMAP210		
269250	<i>SLC35D1</i>	solute carrier family 35 member D1; UDP-glucuronic acid/UDP-N-acetylgalactosamine dual transporter		
250220	<i>GPX4</i>	Glutathione peroxidase 4		
	<i>SBDS</i>	SBDS gene, function still unclear		
258480	<i>INPPL1</i>	Inositol polyphosphate phosphatase-like 1	Includes lethal and milder cases	重症例および軽症例を含む

グループ / 疾患名 (原文)	グループ / 疾患名 (和訳)	遺伝形式
MAGMAS related skeletal dysplasia	MAGMAS関連骨異形成症	AR
See also: Thanatophoric dysplasia, types 1 and 2 (group 1); ACG2 and Torrance dysplasia (group 2); Fibrochondrogenesis (group 3); Achondrogenesis type 1B (group 4); and Metatropic Dysplasia (group 8)	タナトフォリック骨異形成症1型と2型(グループ1), 軟骨無発生症2型とTorrance骨異形成症(グループ2), 線維性軟骨発生症(グループ3), 軟骨無発生症1B型(グループ4), 変容性骨異形成症(グループ8)も参照	
15. Acromelic dysplasias	15. 遠位肢異形成症	
Tricho-rhino-phalangeal dysplasia types 1/3	毛髪鼻指節異形成症 1型/3 型	AD
Tricho-rhino-phalangeal dysplasia type 2 (Langer-Giedion)	毛髪鼻指節異形成症 2型 (Langer-Giedion)	AD
Acrocapitofemoral dysplasia	先端大腿骨頭異形成症	AR
Geleophysic dysplasia	幸福顔貌骨異形成症	AR
		AD
Acromicric dysplasia	先端短肢異形成症	AD
Weill-Marchesani	Weill-Marchesani 症候群	AD
		AR
		AR
Myhre dysplasia	Myhre 骨異形成症	AD
Acrodysostosis	先端異骨症	AD
Angel-shaped phalango-epiphyseal dysplasia (ASPED)	天使形指節骨・骨端異形成症 (ASPED)	AD
Albright hereditary osteodystrophy	Albright 遺伝性骨異常症	AD
See also brachydactyly group (group 37)	短指症グループ(グループ37)も参照	
16. Acromesomelic dysplasias	16. 遠位中間肢異形成症	
Acromesomelic dysplasia type Maroteaux (AMDM)	遠位中間肢異形成症Maroteaux 型 (AMDM)	AR
Grebe dysplasia	Grebe 骨異形成症	AR
Fibular hypoplasia and complex brachydactyly (Du Pan)	腓骨低形成複雑短指症 (Du Pan)	AR
Acromesomelic dysplasia with genital anomalies	性器異常を伴う遠位中間肢異形成症	AR
Acromesomelic dysplasia, Osebold-Remondini type	遠位中間肢異形成症, Osebold-Remondini 型	AD

MIM 番号	遺伝子座 または遺伝子	タンパク	注釈(原文)	注釈(和訳)
	<i>MAGMAS</i>	Presequence translocase-associated motor 16		
190350	<i>TRPS1</i>	Zinc finger transcription factor		
150230	<i>TRPS1 and EXT1</i>	Zinc finger transcription factor and Exostosin 1	Microdeletion syndrome, see also Multiple Cartilaginous Exostoses in group 29	微細欠失症候群;グループ29の多発性軟骨性外骨腫症も含む(*原著はgroup 28となっているが29の誤り)
607778	<i>IHH</i>	Indian hedgehog		
231050	<i>ADAMTSL2</i>	ADAMTS-like protein 2	Some forms unlinked to either gene	いくつかの型ほどの遺伝子とも非連鎖
614185	<i>FBN1</i>	Fibrillin 1		
102370	<i>FBN1</i>	Fibrillin 1	Includes acrolaryngeal dysplasia, previously known as Fantasy Island dysplasia or Tattoo dysplasia	以前Fantasy Island骨異形成症あるいはTattoo骨異形成症として知られていた先端咽頭骨異形成症を含む
	<i>FBN1</i>	Fibrillin 1		
	<i>ADAMTS10</i>	A disintegrin-like and metalloproteinase with		
	<i>ADAMTS17</i>	thrombospondin type 1 motif, 10,17		
	<i>LTBP2</i>	Latent transforming growth factor-beta-binding protein 2		
139210	<i>SMAD4</i>	Mothers against decapentaplegic, drosophila, homolog of, 4		
101800	<i>PDE4D</i>	Phosphodiesterase 4D, camp-specific	Includes some cases of acroscyphodysostosis	先端杯状異骨症のいくつかの例を含む
	<i>PRKARIA</i>	Protein kinase, camp-dependent, regulatory, type 1, alpha		
105835			Possibly related or allelic to Brachydactyly type C	短指症C型と関連もしくは対立の可能性
103580	<i>GNAS</i>	Guanine nucleotide-binding protein, alpha-stimulating activity polypeptide 1	Includes some cases of acroscyphodysostosis	先端杯状異骨症のいくつかの例を含む
602875	<i>NPR2</i>	Natriuretic peptide receptor 2		
200700	<i>GDF5</i>	Growth and Differentiation Factor 5	Includes acromesomelic dysplasia Hunter-Thompson type, see also Brachydactyly (group 34)	遠位中間肢異形成症Hunter-Thompson型を含む;短指症(グループ34)も参照
228900	<i>GDF5</i>	Growth and Differentiation Factor 5	See also Brachydactyly (group 34)	短指症(グループ34)も参照
609441	<i>BMPRI1B</i>	Bone morphogenetic protein receptor 1B		
112910				

グループ / 疾患名 (原文)	グループ / 疾患名 (和訳)	遺伝形式
17. Mesomelic and rhizo-mesomelic dysplasias	17. 中間肢・近位肢中間肢異形成症	
Dyschondrosteosis (Leri-Weill)	異軟骨骨症 (Leri-Weill)	Pseudo-AD
Langer type (homozygous dyschondrosteosis)	Langer 型 (ホモ接合性異軟骨骨症)	Pseudo-AR
Omodysplasia	肩骨異形成症	AR
Omodysplasia, dominant	肩骨異形成症, 優性	AD
Robinow syndrome, recessive type	Robinow 症候群, 劣性型	AR
Robinow syndrome, dominant type	Robinow 症候群, 優性型	AD
Mesomelic dysplasia, Kantaputra type	中間肢異形成症, Kantaputra 型	AD
Mesomelic dysplasia, Nievergelt type	中間肢異形成症, Nievergelt 型	AD
Mesomelic dysplasia, Kozłowski-Reardon type	中間肢異形成症, Kozłowski-Reardon 型	AR
Mesomelic dysplasia with acral synostoses (Verloes-David-Pfeiffer type)	先端癒合症を伴う中間肢異形成症 (Verloes-David-Pfeiffer 型)	AD
Mesomelic dysplasia, Savarirayan type (Triangular Tibia-Fibular Aplasia)	中間肢異形成症, Savarirayan 型 (三角形脛骨・腓骨無形成)	SP
18. Campomelic dysplasia and related disorders	18. 彎曲肢異形成症および関連疾患	
Campomelic dysplasia (CD)	彎曲肢異形成症 (CD)	AD
Stüve-Wiedemann dysplasia	Stüve-Wiedemann 骨異形成症	AR
Kyphomelic dysplasia, several forms	後彎肢異形成症, 各型	
See also group 33 for craniosynostoses syndromes linked to FGFR2	FGFR2に関連した頭蓋骨癒合症候群(グループ33)も参照	
19. Slender bone dysplasia group	19. 狭細骨異形成症グループ	
3-M syndrome	3M症候群	AR
Kenny-Caffey dysplasia	Kenny-Caffey 骨異形成症	AR

MIM 番号	遺伝子座 または遺伝子	タンパク	注釈(原文)	注釈(和訳)
127300	<i>SHOX</i>	Short stature-homeobox gene	Includes Reinhardt-Pfeiffer dysplasia, MIM 191400	Reinhardt-Pfeiffer骨異形成症 (MIM 191400)を含む
249700	<i>SHOX</i>	Short stature-homeobox gene		
258315	<i>GPC6</i>	Glypican 6		
164745	<i>FZD2</i>	Frizzled 2		
268310	<i>ROR2</i>	Receptor tyrosine kinase-like orphan receptor 2	Includes previous COVESDEM (costo-vertebral segmentation defect with mesomelia); see also brachydactyly type B	以前のCOVESDEM(中間肢短縮を伴う肋骨・脊椎分節異常)を含む;短指症B型も参照
180700	<i>WNT5A</i>	Wingless-type mmtv integration site family, member 5a		
601365	<i>DVL1</i>	Dishevelled 1		
156232		Duplications in HOXD gene cluster	Includes Mesomelic dysplasia, Korean type	中間肢異形成症, Korean 型を含む
163400				
249710				
600383	<i>SULF1 and SLC05A1</i>	Heparan sulfate 6-O-endosulfatase 1 and solute carrier organic anion transporter family member 5A1	Microdeletion syndrome involving two adjacent genes	2つの隣接遺伝子を含む微細欠乏症候群
605274	6p22.3 deletions		Possibly related to Nievergelt dysplasia.	Nievergelt 骨異形成症と関連がある可能性
114290	<i>SOX9</i>	SRY-box 9	Includes acampomelic campomelic dysplasia (ACD), mild campomelic dysplasia (MIM 602196) and isolated Pierre-Robin	acampomelic campomelic dysplasia (ACD), 軽症型弯曲肢異形成症(MIM 602196), 孤立性 Pierre-Robin 症候群を含む
601559	<i>LIFR</i>	Leukemia Inhibitory Factor Receptor	Includes former neonatal Schwartz-Jampel syndrome or SJS type 2	以前新生児Schwartz-Jampel 症候群またはSchwartz-Jampel 症候群2型と呼ばれていた疾患を含む
211350			Probably heterogeneous	おそらく異質性あり
273750	<i>CUL7</i>	Cullin 7	Includes dolichospondylic dysplasia and Yakut short stature syndrome	長脊椎異形成症とYakut低身長症候群を含む
612921	<i>OBSL1</i>	Obscurin-like 1		
614205	<i>CCDC8</i>	Coiled-coil domain-containing protein 8		
244460	<i>TBCE</i>	Tubulin-specific chaperone E	Referred to in OMIM as type 1 but does not correspond to disorder described by Kenny and Caffey which is the dominant form	OMIMには1型として引用されているが, Kenny とCaffeyによって記載された優性型の疾患には相当しない

グループ / 疾患名 (原文)	グループ / 疾患名 (和訳)	遺伝形式
Kenny-Caffey dysplasia	Kenny-Caffey 骨異形成症	AD
Osteocraniostenosis	骨頭蓋狭窄症	AD
Microcephalic osteodysplastic primordial dwarfism type 1/3 (MOPD1)	小頭型骨異形成性原発小人症 1型/3型 (MOPD1)	AR
Microcephalic osteodysplastic primordial dwarfism type 2 (MOPD2; Majewski type)	小頭型骨異形成性原発小人症 2型 (MOPD2; Majewski 型)	AR
IMAGE syndrome (intrauterine growth retardation, metaphyseal dysplasia, adrenal hypoplasia, and genital anomalies)	IMAGE 症候群 (子宮内発育遅延, 骨幹端異形成, 副腎低形成, 性器異常)	AD
Hallermann-Streiff syndrome	Hallermann-Streiff 症候群	AR
See also Cerebro-arthro-digital dysplasia	脳・関節・指異形成症を参照	
20. Dysplasias with multiple joint dislocations	20. 多発性脱臼を伴う骨異形成症	
Desbuquois dysplasia (with accessory ossification centre in digit 2)	Desbuquois 骨異形成症 (第2指に余剰骨化中心を伴う)	AR
Desbuquois dysplasia with short metacarpals and elongated phalanges (Kim type)	中手骨短縮と指節骨延長を伴うDesbuquois 骨異形成症 (Kim 型)	AR
Desbuquois dysplasia type 2	Desbuquois 骨異形成症 II型	AR
Pseudodiastrophic dysplasia	偽性捻曲性骨異形成症	AR
SEMD with joint laxity (SEMD-JL) leptodactylic or Hall type	関節弛緩を伴う脊椎骨端骨幹端異形成症 (SEMD-JL) 細指型/Hall型	AD
SEMD with joint laxity (SEMD-JL) Beighton type	関節弛緩を伴う脊椎骨端骨幹端異形成症 (SEMD-JL) Beighton型	AR
See also: SED with congenital dislocations, CHST3 type (group 4); Atelosteogenesis type 3 and Larsen syndrome (group 7)	先天性脱臼を伴う脊椎骨端異形成症, CHST3型(グループ4), 骨発生不全症3型とLarsen症候群(グループ7)も参照	
21. Chondrodysplasia punctata (CDP) group	21. 点状軟骨異形成症 (CDP) グループ	
CDP, X-linked dominant, Conradi-Hünermann type (CDPX2)	点状軟骨異形成症, X染色体優性, Conradi-Hünermann 型 (CDPX2)	XLD
CDP, X-linked recessive, brachytelephalangi type (CDPX1)	点状軟骨異形成症, X連鎖性劣性, 末節骨短縮型 (CDPX1)	XLR
CHILD (congenital hemidysplasia, ichthyosis, limb defects)	CHILD症候群 (先天性片側異形成, 魚鱗癬, 四肢欠損)	XLD
Keutel syndrome	Keutel症候群	AR
Greenberg dysplasia	Greenberg 骨異形成症	AR
Rhizomelic CDP type 1	近位肢型点状軟骨異形成症 1型	AR
Rhizomelic CDP type 2	近位肢型点状軟骨異形成症 2型	AR
Rhizomelic CDP type 3	近位肢型点状軟骨異形成症 3型	AR
CDP tibial-metacarpal type	点状軟骨異形成症 脛骨・中手骨型	AD/AR
Astley-Kendall dysplasia	Astley-Kendall 骨異形成症	AR?

MIM 番号	遺伝子座 または遺伝子	タンパク	注釈(原文)	注釈(和訳)
127000	<i>FAM111A</i>	Family with sequence similarity 111, member A		
602361	<i>FAM111A</i>	Family with sequence similarity 111, member A		
210710	<i>RNU4ATAC</i>	RNA, U4ATAC small nuclear	Includes Taybi-Linder cephaloskeletal dysplasia	Taybi-Linder 頭骨格異形成症を含む
210720	<i>PCNT2</i>	Pericentrin 2		
614732	<i>CDKN1C</i>	Cyclin-dependent kinase inhibitor	Possibly heterogeneous	異質性がある可能性
234100			Mutations in <i>GJAI</i> reported in one case only	<i>GJAI</i> 変異の報告が1例のみであり
251450	<i>CANT1</i>	Calcium-activated nucleotidase 1	Other variants with or without accessory ossification centres unlinked to <i>CANT1</i>	余剰骨化中心を伴う/伴わない他の変異型は <i>CANT1</i> と非連鎖である。
251450	<i>CANT1</i>	Calcium-activated nucleotidase 1		
615777	<i>XYLT1</i>	Xylosyltransferase 1		
264180				
603546	<i>KIF22</i>	Kinesin family member 22		
271640	<i>B3GALT6</i>	Beta-1,3-galactosyltransferase polypeptide 6		
302960	<i>EBP</i>	Emopamil-binding protein		
302950	<i>ARSE</i>	Arylsulfatase E		
308050	<i>NSDHL</i>	NAD(P)H steroid dehydrogenase-like protein		
245150	<i>MGP</i>	Matrix gamma-carboxyglutamic acid		
215140	<i>LBR</i>	Lamin B receptor, 3-beta-hydroxysterol delta (14)-reductase	Includes hydrops-ectopic calcification-moth-eaten appearance dysplasia (HEM) and dappled diaphyseal dysplasia	胎児水腫・異所性石灰化・虫食い像骨異形成症 (HEM) およびまだら状骨幹異形成症を含む
215100	<i>PEX7</i>	Peroxisomal PTS2 receptor		
222765	<i>DHPAT</i>	Dihydroxyacetonephosphate acyltransferase (DHAPAT)		
600121	<i>AGPS</i>	Alkylglycerone-phosphate synthase (AGPS)		
118651			Nosologic status uncertain	疾病分類が不確実
		Relationship to OI and to Greenberg dysplasia unclear		

グループ / 疾患名 (原文)	グループ / 疾患名 (和訳)	遺伝形式
Note that stippling can occur in maternal auto-immune disease and several syndromes such as Zellweger, Smith-Lemli-Opitz and others. See also desmosterolosis as well as SEMD short limb-abnormal calcification type in group 13.	点状石灰化は母体の自己免疫疾患やZellweger, Smith-Lemli-Opitz, その他いくつかの症候群で生じることに注意。グループ13の脊椎骨端骨幹端異形成症, 短肢・異常石灰化型と同様, デスモステロール症も参照。	
22. Neonatal osteosclerotic dysplasias	22. 新生児骨硬化性異形成症	
Blomstrand dysplasia	Blomstrand 骨異形成症	AR
Desmosterolosis	デスモステロール症	AR
Caffey disease (including prenatal, infantile and attenuated forms)	Caffey 病 (乳児型・寛解型を含む)	AD
Caffey dysplasia (severe variants with prenatal onset)	Caffey 病 (出生前発症の重症型)	AR
Raine dysplasia (lethal and non-lethal forms)	Raine 骨異形成症 (重症型・非重症型)	AR
See also Astley-Kendall dysplasia and CDPs in group 21	グループ21のAstley-Kendall骨異形成症と点状軟骨異形成症も参照。	
23. Osteopetrosis and related disorders	23. 大理石骨病と関連疾患	
Osteopetrosis, severe neonatal or infantile forms (OPTB1)	大理石骨病, 重症新生児型/乳児型 (OPTB1)	AR
Osteopetrosis, severe neonatal or infantile forms (OPTB4)	大理石骨病, 重症新生児型/乳児型 (OPTB4)	AR
Osteopetrosis, severe neonatal or infantile forms (OPTB8)	大理石骨病, 重症新生児型/乳児型 (OPTB8)	AR
Osteopetrosis, infantile form, with nervous system involvement (OPTB5)	大理石骨病, 乳児型, 神経系の罹患を伴う (OPTB5)	AR
Osteopetrosis, intermediate form, osteoclast-poor (OPTB2)	大理石骨病, 中間型, 破骨細胞減少型 (OPTB2)	AR
Osteopetrosis, infantile form, osteoclast-poor with immunoglobulin deficiency (OPTB7)	大理石骨病, 乳児型, 免疫グロブリン欠乏を伴う破骨細胞減少型 (OPTB7)	AR
Osteopetrosis, intermediate form (OPTB6)	大理石骨病, 中間型 (OPTB6)	AR
Osteopetrosis, intermediate form (OPTA2)	大理石骨病, 中間型 (OPTA2)	AR
Osteopetrosis with renal tubular acidosis (OPTB3)	腎細管性アシドーシスを伴う大理石骨病 (OPTB3)	AR
Osteopetrosis, late-onset form type 1 (OPTA1)	大理石骨病, 遅発型1型 (OPTA1)	AD
Osteopetrosis, late-onset form type 2 (OPTA2)	大理石骨病, 遅発型2型 (OPTA2)	AD
Osteopetrosis with ectodermal dysplasia and immune defect (OLEDAID)	外胚葉異形成と免疫不全を伴う大理石骨病 (OLEDAID)	XL
Osteopetrosis, moderate form with defective leucocyte adhesion (LAD3)	大理石骨病, 白血球接着不全を伴う中等症型 (LAD3)	AR
Osteopetrosis, moderate form with defective leucocyte adhesion	大理石骨病, 白血球接着不全を伴う中等症型	AR
Pyknodysostosis	濃化異骨症	AR
Osteopoikilosis	骨斑紋症	AD

MIM 番号	遺伝子座 または遺伝子	タンパク	注釈(原文)	注釈(和訳)
215045	<i>PTHRI</i>	PTH/PTHrP receptor 1	Caused by recessive inactivating mutations; see also Eiken dysplasia and Jansen dysplasia	劣性の不活性化変異で生じる; Eiken骨異形成症とJansen骨異形成症を参照
602398	<i>DHCR24</i>	3-beta-hydroxysterol delta-24-reductase	See also other sterol-metabolism related conditions	他のステロール代謝に関連する疾患を参照
114000	<i>COL1A1</i>	Collagen 1, alpha-1 chain	See also osteogenesis imperfecta related to collagen 1 genes (group 24)	1型コラーゲン遺伝子に関連する骨形成不全症(グループ24)を参照
114000				
259775	<i>FAM20C</i>	Dentin matrix protein 4	Includes lethal and non-lethal cases	重症型と非重症型を含む
259700	<i>TCIRG1</i>	Subunit of ATPase proton pump		
611490	<i>CLCN7</i>	Chloride channel 7		
615085	<i>SNX10</i>	Sorting Nexin 10		
259720	<i>OSTM1</i>	Grey lethal/Osteopetrosis associated transmembrane protein	Includes former osteopetrosis with infantile neuraxonal dysplasia	以前の乳児神経軸索異形成症を伴う大理石骨病を含む
259710	<i>RANKL (TNFSF11)</i>	Receptor activator of NF-kappa-B ligand (Tumor necrosis factor ligand superfamily, member 11)		
612302	<i>RANK (TNFRSF11A)</i>	Receptor activator of NF-kappa-B	See also Familial expansile osteolysis in Osteolysis group (group 28)	骨溶解症グループ(グループ28)の家族性拡張性骨溶解症を参照
611497	<i>PLEKHM1</i>	Pleckstrin homology domain-containing protein, family M, member 1		
259710	<i>CLCN7</i>	Chloride channel pump		
259730	<i>CA2</i>	Carbonic anhydrase 2		
607634	<i>LRP5</i>	Low density lipoprotein receptor-related protein 5	Includes Worth type osteosclerosis (MIM 144750)	Worth型骨硬化症(MIM 144750)を含む
166600	<i>CLCN7</i>	Chloride channel 7		
300301	<i>IKBKG (NEMO)</i>	Inhibitor of kappa light polypeptide gene enhancer, kinase of		
612840	<i>FERMT3 (KIND3)</i>	Fermitin 3 (Kindlin 3)		
612840	<i>RASGRP2 (CalDAG-GEF1)</i>	Ras guanyl nucleotide-releasing protein 2		
265800	<i>CTSK</i>	Cathepsin K		
155950	<i>LEMD3</i>	LEM domain-containing 3	Includes Buschke-Ollendorff syndrome (MIM 166700)	Buschke-Ollendorff症候群(MIM 166700)を含む

グループ / 疾患名 (原文)	グループ / 疾患名 (和訳)	遺伝形式
Melorheostosis with osteopoikilosis	骨斑紋症を伴う流蠟骨症	AD
Osteopathia striata with cranial sclerosis (OSCS)	頭蓋骨硬化を伴う骨線状症 (OSCS)	XLD
Melorheostosis	流蠟骨症 (メロレオストーシス)	SP
Dysosteosclerosis	異骨性骨硬化症	AR
Note: osteomesopyknosis may represent a form of osteopetrosis	骨中間濃化症は大理石骨病の形を表すかもしれない	

24. Other sclerosing bone disorders

24. 他の骨硬化性骨疾患

Craniometaphyseal dysplasia, autosomal dominant type	頭蓋骨幹端異形成症, 常染色体優性型	AD
Diaphyseal dysplasia Camurati-Engelmann	骨幹異形成症 Camurati-Engelmann 病	AD
Hematodiaphyseal dysplasia Ghosal	血液骨幹異形成症 Ghosal	AR
Hypertrophic osteoarthropathy	過形成型骨関節症	AR
Pachydermoperiostosis (hypertrophic osteoarthropathy, primary, autosomal dominant)	皮膚骨膜肥厚症 (過形成型骨関節症, 一次性, 常染色体優性)	AD
Oculo-dento-osseous dysplasia (ODOD) mild type	眼歯骨異形成症 (ODOD) 軽症型	AD
Oculo-dento-osseous dysplasia (ODOD) severe type	眼歯骨異形成症 (ODOD) 重症型	AR
Osteoectasia with hyperphosphatasia (juvenile Paget disease)	高ホスファターゼ症を伴う骨肥大症 (若年性Paget 病)	AR
Sclerosteosis	硬化性骨症	AR,AD
Endosteal hyperostosis, van Buchem type	骨内膜性骨増殖症, van Buchem 型	AR
Trichodontoosseous dysplasia	毛髮歯骨異形成症	AD
Craniometaphyseal dysplasia, autosomal recessive type	頭蓋骨幹端異形成症, 常染色体劣性型	AR
Diaphyseal medullary stenosis with malignant fibrous histiocytoma	悪性線維性組織球腫を伴う骨幹部骨髓腔狭窄症	AD
Craniodiaphyseal dysplasia	頭蓋骨幹異形成症	AD
Craniometadiaphyseal dysplasia, Wormian bone type	頭蓋骨幹端骨幹異形成症, Worm 骨型	AR
Endosteal sclerosis with cerebellar hypoplasia	小脳低形成を伴う骨内膜硬化症	AR
Lenz-Majewski hyperostotic dysplasia	Lenz-Majewski 骨増殖異形成症	SP
Metaphyseal dysplasia, Braun-Tinschert type	骨幹端異形成症, Braun-Tinschert 型	AD
Pyle disease	Pyle 病	AR

25. Osteogenesis imperfecta and decreased bone density group

25. 骨形成不全症と骨密度低下を示すグループ

For comments the classification of Osteogenesis imperfecta, please refer to the text	骨形成不全症の分類についての記述は本文を参照のこと	
Osteogenesis imperfecta, non-deforming form (OI type 1)	骨形成不全症, 非変形型 (OI 1型)	AD

MIM 番号	遺伝子座 または遺伝子	タンパク	注釈(原文)	注釈(和訳)
155950	<i>LEMD3</i>	LEM domain-containing 3	Includes mixed sclerosing bone dysplasia	混合型骨硬化性異形成症を含む
300373	<i>WTX</i>	FAM123B	No germ line <i>LEMD3</i> mutations identified so far	生殖細胞系列に <i>LEMD3</i> 変異は今まで明らかにされていない
224300	<i>SLC29A3</i>	Solute carrier family 29 (nucleoside transporter)		
123000	<i>ANKH</i>	Homolog of mouse ANK (ankylosis) gene	Gain of function mutations	機能獲得変異
131300	<i>TGFB1</i>	Transforming growth factor beta 1		
231095	<i>TBXAS1</i>	Thromboxane A synthase 1		
259100	<i>HPGD</i>	15-alpha-hydroxyprostaglandin dehydrogenase	Includes cranio-osteoarthropathy and cases of recessive pachydermoperiostosis	頭蓋・骨関節症と劣性の皮膚骨膜肥厚症を含む
167100			Relationship to recessive form (MIM 259100, <i>HPGD</i> deficiency) unclear	劣性型 (MIM 259100, <i>HPGD</i> 欠損) との関係は不明
164200	<i>GJAI</i>	Gap junction protein alpha-1		
257850	<i>GJAI</i>	Gap junction protein alpha-1	Possibly homozygous form of mild ODOD	軽症型ODODのホモ接合の可能性
239000	<i>OPG</i>	Osteoprotegerin		
269500,	<i>SOST</i> ,	Sclerostin,		
614305	<i>LRP4</i>	Low density lipoprotein receptor-related protein 4		
239100	<i>SOST</i>	Sclerostin	Specific 52 kb deletion downstream of <i>SOST</i>	<i>SOST</i> の下流の52kb欠失に特異的
190320	<i>DLX3</i>	Distal-less homeobox 3		
218400	<i>GJAI</i>	Gap junction protein alpha-1		
112250			Also known as Hardcastle	Hardcastleとしても知られる
122860	<i>SOST</i>	Sclerostin	Dominant negative	変異型優性
615118			Also known as Schwartz-Lelek dysplasia	Schwartz-Lelek骨異形成症としても知られる
213002				
151050	<i>PTDSSI</i>	Phosphatidylserine synthase 1		
605946				
265900				
	<i>COL1A1</i>	Collagen 1 alpha-1 chain,	Form with persistently blue sclerae	永続的な青色強膜を有する型
	<i>COL1A2</i>	Collagen 1 alpha-2 chain,		

MIM 番号	遺伝子座 または遺伝子	タンパク	注釈(原文)	注釈(和訳)
	<i>COL1A1</i>			
	<i>COL1A2</i>			
	<i>CRTAP</i>	Cartilage-associated Protein	See also Bruck syndrome (below)	Bruck 症候群も参照(下記)
	<i>LEPRE1</i>	Leucine proline-enriched proteoglycan (leprecan) 1		
	<i>PPIB</i>	Peptidylprolyl isomerase B (cyclophilin B)		
	<i>COL1A1</i>			
	<i>COL1A2</i> ,			
	<i>CRTAP</i>			
	<i>LEPRE1</i>			
	<i>PPIB</i>			
	<i>SERPINH1</i>	Serpin peptidase inhibitor, clade H, member 1		
	<i>BMP1</i>	Bone morphogenetic protein 1		
	<i>FKBP10</i>	FK506 binding protein 10		
	<i>PLOD2</i>	Procollagen lysyl hydroxylase 2		
	<i>SERPINF1</i>	Serpin peptidase inhibitor, clade F, member 1		
	<i>SP7</i>	SP7 transcription factor (Osterix)		
	<i>WNT1</i>	Wingless-type MMTV integration site family, member		
	<i>TMEM38B</i>	Transmembrane protein 38B		
	<i>CREB3L1</i>	OASIS		
	<i>SEC24D</i>	SEC24-related gene family, member D		
	<i>COL1A1</i>		Sclerae generally normal	強膜は一般的に正常
	<i>COL1A2</i> ,			
	<i>CRTAP</i>			
	<i>PPIB</i>			
	<i>FKBP10</i>			
	<i>SERPINF1</i>			
	<i>WNT1</i>			
	<i>SP7</i>			
610967	<i>IFITM5</i>	Interferon-Induced Transmembrane Protein 5		
300910	<i>PLS3</i>	Plastin 3	May be the same as Juvenile idiopathic osteoporosis (MIM259750)	若年性特発性骨粗鬆症 (MIM259750)と同じかもしれない
259450	<i>FKBP10</i>	FK506 binding protein 10	See autosomal recessive OI, above; intrafamilial variability between OI3 and BS1 documented	上記常染色体劣性骨形成不全症を参照; OI3とBS1間には家族内多様性の報告あり
609220	<i>PLOD2</i>	Procollagen lysyl hydroxylase 2		
259770	<i>LRP5</i>	LDL-receptor related protein 5	May mimic OI types 3 and 4	OI3型と4型に類似するかもしれない
	<i>LRP5</i>			

グループ / 疾患名 (原文)	グループ / 疾患名 (和訳)	遺伝形式
Calvarial doughnut lesions with bone fragility	骨脆弱性を伴う頭蓋ドーナツ様病変	AD
Idiopathic juvenile osteoporosis	特発性若年性骨粗鬆症	SP
Cole-Carpenter dysplasia (bone fragility with craniosynostosis)	Cole-Carpenter 骨異形成症 (頭蓋骨癒合症を伴う骨脆弱症)	AD
Spondylo-ocular dysplasia	脊椎・眼異形成症	AR
Osteopenia with radiolucent lesions of the mandible	下顎骨 X 線透過性病変を伴う骨減少症	AD
Ehlers-Danlos syndrome, progeroid form	Ehlers-Danlos 症候群, 早老型	AR
Geroderma osteodysplasticum	骨異形性老人様皮膚症	AR
Cutis laxa, autosomal recessive form, type 2B (ARCL2B)	皮膚弛緩症, 常染色体劣性型, 2B型 (ARCL2B)	AR
Cutis laxa, autosomal recessive form, type 2A (ARCL2A) (Wrinkly skin syndrome)	皮膚弛緩症, 常染色体劣性型, 2A型 (ARCL2A) (皺状皮膚症候群)	AR
Singleton-Merten dysplasia	Singleton-Merten 骨異形成症	AD
26. Abnormal mineralization group	26. 異常骨石灰化グループ	
Hypophosphatasia, perinatal lethal, infantile and juvenile forms	低ホスファターゼ症, 周産期型・乳児型・若年型	AR
Hypophosphatasia, juvenile and adult forms	低ホスファターゼ症, 若年型・成人型	AD
Hypophosphatemic rickets, X-linked dominant	低リン血症性くる病, X連鎖性優性	XLD
Hypophosphatemic rickets, autosomal dominant	低リン血症性くる病, 常染色体優性	AD
Hypophosphatemic rickets, autosomal recessive, type 1 (ARHR1)	低リン血症性くる病, 常染色体劣性, 1型 (ARHR1)	AR
Hypophosphatemic rickets, autosomal recessive, type 2 (ARHR2)	低リン血症性くる病, 常染色体劣性, 2型 (ARHR2)	AR
Hypophosphatemic rickets with hypercalciuria, X-linked recessive	高カルシウム尿症を伴う低リン血症性くる病, X連鎖劣性	XLR
Hypophosphatemic rickets with hypercalciuria, autosomal recessive (HHRH)	高カルシウム尿症を伴う低リン血症性くる病, 常染色体優性 (HHRH)	AR
Neonatal hyperparathyroidism, severe form	新生児副甲状腺機能亢進症, 重症型	AR
Familial hypocalciuric hypercalcemia with transient neonatal hyperparathyroidism	一過性新生児副甲状腺機能亢進症を伴う家族性低カルシウム尿性高カルシウム血症	AD
Calcium pyrophosphate deposition disease (familial chondrocalcinosis) type 2	カルシウムピロリン酸塩沈着症 (家族性軟骨石灰症) 2型	AD
See also Jansen dysplasia and Eiken dysplasia	Jansen骨異形成症とEiken骨異形成症も参照	
27. Lysosomal Storage Diseases with Skeletal Involvement (Dysostosis Multiplex group)	27. 骨変化を伴うリソソーム蓄積症 (多発性異骨症グループ)	
Mucopolysaccharidosis type 1H/1S (Hurler, Hurler-Scheie, Scheie)	ムコ多糖症 1H/1S型 (Hurler, Hurler-Scheie, Scheie)	AR
Mucopolysaccharidosis type 2 (Hunter)	ムコ多糖症 2型 (Hunter)	XLR
Mucopolysaccharidosis type 3A (Sanfilippo A)	ムコ多糖症 3A型 (Sanfilippo A)	AR

MIM 番号	遺伝子座 または遺伝子	タンパク	注釈(原文)	注釈(和訳)
126550				
259750			Some patients reported with heterozygous mutations in the <i>LRP5</i> gene and perhaps X-linked osteoporosis	<i>LRP5</i> 遺伝子のヘテロ変異を有する患者が報告されている, X連鎖性骨粗鬆症かもしれない
112240	<i>P4HB</i>	Prolyl 4-hydroxylase, beta-subunit	See also craniosynostosis syndromes in group 30	group30の頭蓋骨癒合症候群も参照
605822	<i>XYLT2</i>	Xylosyltransferase 2	Probably heterogeneous	おそらくヘテロ
166260				
130070	<i>B4GALT7</i>	Xylosylprotein 4-beta-galactosyltransferase deficiency		
231070	<i>GORAB</i>	SCYL1-binding protein 1		
612940	<i>PYCRI</i>	Pyrraline-5-carboxylate reductase	Skeletal features overlapping with progeroid EDS and geroderma osteodysplasticum	骨格の特徴は早老型EDSや骨異形成性老人様皮膚症と重複あり
278250, 219200	<i>ATP6VOA2</i>	ATPase, H _p transporting, lysosomal, V0 subunit A2	Skeletal features overlapping with progeroid EDS and geroderma osteodysplasticum	骨格の特徴は早老型EDSや骨異形成性老人様皮膚症と重複あり
182250				
241500	<i>ALPL</i>	Alkaline phosphatase, tissue non-specific (TNSALP)	Intrafamilial variability	家族内で症状が異なる
146300	<i>ALPL</i>	Alkaline phosphatase, tissue non-specific (TNSALP)	Includes odontohypophosphatasia	歯限局型低ホスファターゼ症を含む
307800	<i>PHEX</i>	X-linked hypophosphatemia membrane protease		
193100	<i>FGF23</i>	Fibroblast growth factor 23		
241520	<i>DMP1</i>	Dentin matrix acidic phosphoprotein 1		
613312	<i>ENPP1</i>	Ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1		
300554	<i>CICN5</i>	Chloride channel 5	Part of Dent's disease complex	Dent病複合の一部
241530	<i>SLC34A3</i>	Sodium-phosphate cotransporter		
239200	<i>CASR</i>	Calcium-sensing receptor		
145980	<i>CASR</i>	Calcium-sensing receptor		
118600	<i>ANKH</i>	Homolog of mouse ANK (ankylosis) gene	Loss of function mutations (see craniometaphyseal dysplasia in group 24)	機能喪失変異(グループ24の頭蓋骨幹端異形成症を参照)
607014	<i>IDA</i>	Alpha-1-Iduronidase		
309900	<i>IDS</i>	Iduronate-2-sulfatase		
252900	<i>HSS</i>	Heparan sulfate sulfatase		

グループ / 疾患名 (原文)	グループ / 疾患名 (和訳)	遺伝形式
Mucopolysaccharidosis type 3B (Sanfilippo B)	ムコ多糖症 3B型 (Sanfilippo B)	AR
Mucopolysaccharidosis type 3C (Sanfilippo C)	ムコ多糖症 3C型 (Sanfilippo C)	AR
Mucopolysaccharidosis type 3D (Sanfilippo D)	ムコ多糖症 3D型 (Sanfilippo D)	AR
Mucopolysaccharidosis type 4A (Morquio A)	ムコ多糖症 4A型 (Morquio A)	AR
Mucopolysaccharidosis type 4B (Morquio B)	ムコ多糖症 4B型 (Morquio B)	AR
Mucopolysaccharidosis type 6 (Maroteaux-Lamy)	ムコ多糖症 6型 (Maroteaux-Lamy)	AR
Mucopolysaccharidosis type 7 (Sly)	ムコ多糖症 7型 (Sly)	AR
Fucosidosis	フコシドーシス	AR
Alpha-Mannosidosis	アルファ・マンノシドーシス	AR
Beta-Mannosidosis	ベータ・マンノシドーシス	AR
Aspartylglucosaminuria	アスパルチルグルコサミン尿症	AR
GMI Gangliosidosis, several forms	GMI ガングリオシドーシス, 各型	AR
Sialidosis, several forms	シアリドーシス, 各型	AR
Sialic acid storage disease (SIASD)	シアル酸蓄積症 (SIASD)	AR
Galactosialidosis, several forms	ガラクトシアリドーシス, 各型	AR
Multiple sulfatase deficiency	多種サルファターゼ欠損症	AR
Mucopolipidosis II (I-cell disease), alpha/beta type	ムコ脂質症 II 型 (I-cell 病), アルファ/ベータ型	AR
Mucopolipidosis III (Pseudo-Hurler polydystrophy), alpha/beta type	ムコ脂質症 III (偽性Hurler ポリジストロフィー), アルファ/ベータ型	AR
Mucopolipidosis III (Pseudo-Hurler polydystrophy), gamma type	ムコ脂質症 III (偽性Hurler ポリジストロフィー), ガンマ型	AR
Other conditions resembling storage diseases: congenital disorders of glycosylation and geleophysic	蓄積症に類似する他の状態: 先天性グリコシル化異常症や幸福顔貌骨異形成症	
28. Osteolysis group	28. 骨溶解症グループ	
Familial expansile osteolysis	家族性拡張性骨溶解症	AD
Mandibuloacral dysplasia type A	下顎先端症候群 A型	AD
Mandibuloacral dysplasia type B	下顎先端症候群 B型	AR
Progeria, Hutchinson-Gilford type	早老症, Hutchinson-Gilford 型	AD
Torg-Winchester syndrome	Torg-Winchester 症候群	AR
Hajdu-Cheney syndrome	Hajdu-Cheney 症候群	AD
Multicentric carpal-tarsal osteolysis with and without nephropathy	多中心性手根骨・足根骨溶解症 (腎症を伴う/伴わない)	AD
See also Pycnodysostosis, cleidocranial dysplasia, Keutel and Singleton-Merten syndrome. Note: several neurologic conditions may cause acroosteolysis	濃化異骨症, 鎖骨頭蓋異形成症, Keutel and Singleton-Merten症候群も参照. 注: いくつかの神経学的状態は先端骨溶解の原因となりうる.	
29. Disorganized development of skeletal components group	29. 骨格成分の発生異常グループ	
Multiple cartilaginous exostoses 1	多発性軟骨性外骨腫症 1型	AD

MIM 番号	遺伝子座 または遺伝子	タンパク	注釈(原文)	注釈(和訳)
252920	<i>NAGLU</i>	N-Ac-beta-D-glucosaminidase		
252930	<i>HSGNAT</i>	Ac-CoA: alpha-glucosaminide N-acetyltransferase		
252940	<i>GNS</i>	N-Acetylglucosamine 6-sulfatase		
253000	<i>GALNS</i>	Galactosamine-6-sulfate sulfatase		
253010	<i>GLBI</i>	Beta-Galactosidase		
253200	<i>ARSB</i>	Arylsulfatase B		
253220	<i>GUSB</i>	Beta-Glucuronidase		
230000	<i>FUCA</i>	Alpha-Fucosidase		
248500	<i>MANA</i>	Alpha-Mannosidase		
248510	<i>MANB</i>	Beta-Mannosidase		
208400	<i>AGA</i>	Aspartyl-glucosaminidase		
230500	<i>GLBI</i>	beta-Galactosidase		
256550	<i>NEU1</i>	Neuraminidase (sialidase)		
269920	<i>SLC17A5</i>	Sialin (sialic acid transporter)		
256540	<i>PPGB</i>	Beta-Galactosidase protective protein		
272200	<i>SUMF1</i>	Sulfatase-modifying factor-1		
252500	<i>GNPTAB</i>	N-Acetylglucosamine 1-phosphotransferase, alpha/beta subunits		
252600	<i>GNPTAB</i>	N-Acetylglucosamine 1-phosphotransferase, alpha/beta subunits		
252605	<i>GNPTG</i>	N-Acetylglucosamine 1-phosphotransferase, gamma subunit		
174810	<i>RANK</i> (<i>TNFRSF11A</i>)		Includes expansile skeletal hyperphosphatasia (MIM 602080)	拡張性骨高ホスファターゼ症を含む (MIM602080)
248370	<i>LMNA</i>	Lamin A/C		
608612	<i>ZMPSTE24</i>	Zinc metalloproteinase		
176670	<i>LMNA</i>	Lamin A/C		
259600	<i>MMP2</i>	Matrix metalloproteinase 2	Includes Nodulosis-Arthropathy-Osteolysis syndrome (MIM 605156)	結節症・関節症・骨溶解症候群 (MIM605156)を含む
102500	<i>NOTCH2</i>	NOTCH2	Includes serpentine fibulapolycystic kidney syndrome	蛇行腓骨・嚢胞腎症候群を含む
166300	<i>MAFB</i>	V-maf musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene family, protein b		
133700	<i>EXT1</i>	Exostosin-1		

グループ / 疾患名 (原文)	グループ / 疾患名 (和訳)	遺伝形式
Multiple cartilaginous exostoses 2	多発性軟骨性外骨腫症 2型	AD
Multiple cartilaginous exostoses 3	多発性軟骨整外骨腫症 3型	AD
Cherubism	ケルビム症	AD
Fibrous dysplasia, polyostotic form (McCune-Albright)	線維性骨異形成症, 多骨性 (McCune-Albright)	SP
Progressive osseous heteroplasia	進行性骨性異形成症	AD
Gnathodiaphyseal dysplasia	下顎骨幹異形成症	AD
Metachondromatosis	メタコンドロマトーシス	AD
Osteoglophonic dysplasia	骨空洞性異形成症	AD
Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP)	進行性骨化性線維異形成症	AD, SP
Neurofibromatosis type 1 (NF1)	神経線維腫症 1型 (NF1)	AD
Carpotarsal osteochondromatosis	手根足根骨軟骨腫症	AD
Cherubism with gingival fibromatosis (Ramon syndrome)	歯肉線維腫症を伴うケルビム症 (Ramon 症候群)	AR
Dysplasia epiphysealis hemimelica (Trevor)	片肢性骨端異形成症 (Trevor)	SP
Lipomembraneous osteodystrophy with leukoencephalopathy (presenile dementia with bone cysts; Nasu-Hakola)	白質脳症を伴う脂肪膜性骨異栄養症 (骨嚢腫を伴う初老期認知症; Nasu-Hakola)	AR
Enchondromatosis (Ollier) and Enchondromatosis with hemangiomas (Maffucci)	内軟骨腫症 (Ollier) および血管腫を伴う内軟骨腫症 (Maffucci)	SP
Metaphyseal chondromatosis with D-2-hydroxyglutaric aciduria	D-2水酸化グルタル酸尿症を伴う骨幹端軟骨腫症	SP
Genochondromatosis	遺伝性軟骨腫症	SP/AD
Gorham-Stout	Gorham-Stout症候群	
See also: Proteus syndrome in group 30; Spondyloenchondrodysplasia in group 12;	グループ30の Proteus症候群, グループ12の脊椎内軟骨異形成症も参照	
30. Overgrowth (tall stature) syndromes with skeletal involvement	30. 骨格病変を包含する過成長 (高身長) 症候群	
Weaver syndrome	Weaver 症候群	SP/AD
Sotos syndrome	Sotos 症候群	AD
Sotos-like syndrome	Sotos類似症候群	AD
Marshall-Smith syndrome	Marshall-Smith 症候群	SP
Proteus syndrome	Proteus 症候群	SP
CLOVES	先天的脂肪腫性過成長-血管奇形-表皮母斑-骨格/脊椎奇形	SP
Marfan syndrome	Marfan 症候群	AD

MIM 番号	遺伝子座 または遺伝子	タンパク	注釈(原文)	注釈(和訳)
133701	<i>EXT2</i>	Exostosin-2		
600209			Unclear if other genes/loci	他の遺伝子または遺伝子座であるか不明
118400	<i>SH3BP2</i>	SH3 domain-binding protein 2		
174800	<i>GNAS</i>	Guanine nucleotide-binding protein, alpha-stimulating activity subunit 1	Somatic mosaicism and imprinting phenomena	体細胞モザイクやインプリンティング現象
166350	<i>GNAS</i>	Guanine nucleotide-binding protein, alpha-stimulating activity subunit 1	Gene subject to imprinting	遺伝子はインプリンティングを生じやすい
166260	<i>TMEM16E</i>	Transmembrane protein 16E		
156250	<i>PTPN11</i>	Protein-tyrosine phosphatase nonreceptor-type 11		
166250	<i>FGFR1</i>	Fibroblast growth factor receptor 1	See also Craniosynostosis syndromes in group 30	グループ30の頭蓋骨癒合症候群も参照
135100	<i>ACVRI</i>	Activin A (BMP type 1) receptor		
162200	<i>NF1</i>	Neurofibromin		
127820				
266270				
127800				
221770	<i>TREM2, TYROBP</i>	Triggering receptor expressed on myeloid cells 2, Tyro protein tyrosine kinase-binding protein		
166000	<i>IDH1, IDH2</i>	Isocitrate dehydrogenase 1, 2	Role of PTHR1 mutations found in a few cases only, role still unclear	PTHR1とPTPN11変異が少数例で発見されたのみ、役割不明
614875	<i>IDH1, IDH2</i>	Isocitrate dehydrogenase 1, 2		
137360				
277590	<i>EZH2</i>	Enhancer of zeste, drosophila, homolog 2	Some cases reported with NSD1 mutations (see Sotos syndrome)	NSD1変異を伴う報告例あり (Sotos症候群参照)
117550	<i>NSD1</i>	Nuclear receptor-binding su-var, enhancer of zeste, and trithorax domain protein 1	Some cases may have NFIX mutations (see Marshall-Smith syndrome)	症例によりNFIX変異の可能性あり (Marshall-Smith症候群参照)
	<i>SETD2</i>	Set domain containing protein2		
602535	<i>NFIX</i>	nuclear factor I/X	Some clinical overlap with Sotos syndrome (see above)	Sotos症候群との臨床的重複例あり (上記参照)
176920	<i>AKT1</i>	v-akt murine thymoma viral oncogene homolog 1	Some Proteus-like cases have mutations in the <i>PTEN</i> gene	Proteus様症例は <i>PTEN</i> 遺伝子に変異を伴うものがある
612918	<i>PIK3CA</i>	Phosphatidylinositol 3-kinase, catalytic, alpha		訳注: Congenital lipomatous overgrowth, vascular malformations, epidermal nevi, and skeletal/spinal abnormalities の略称
154700	<i>FBNI</i>	Fibrillin 1		

グループ / 疾患名 (原文)	グループ / 疾患名 (和訳)	遺伝形式
Congenital contractural arachnodactyly	先天性拘縮性くも状指症	AD
Loeys-Dietz syndrome types 1A, 1B, 2A, 2B, 3, 4	Loeys-Dietz症候群 1A, 1B, 2A, 2B, 3, 4型	AD
Overgrowth syndrome with 2q37 translocations	2q37転座を伴う過成長症候群	SP
Overgrowth with macrodactyly and NPR2 gain of function	巨指症およびNPR2遺伝子の機能獲得を伴う過成長症候群	AD
Overgrowth syndrome with skeletal dysplasia (Nishimura-Schmidt, endochondral gigantism)	骨異形成を伴う過成長症候群 (Nishimura-Schmidt, 内軟骨性巨人症)	SP?
See also: Shprintzen-Goldberg syndrome in Craniosynostosis group	頭蓋骨癒合グループのShprintzen-Goldberg 症候群も参照	
31. Genetic inflammatory/rheumatoid-like osteoarthropathies		
Progressive pseudorheumatoid dysplasia (PPRD; SED with progressive arthropathy)	進行性偽性リウマチ様骨異形成症 (PPRD; 進行性関節症を伴う脊椎骨端異形成症)	AR
Chronic infantile neurologic cutaneous articular syndrome (CINCA)/neonatal onset multisystem inflammatory disease (NOMID)	慢性乳児神経皮膚関節症候群 (CINCA)/新生児期発症多系統炎症性疾患 (NOMID)	AD
Sterile multifocal osteomyelitis, periostitis, and pustulosis (CINCA/NOMID-like)	無菌性多巣性骨髓炎, 骨膜炎, 膿疱症 (CINCA/NOMID様)	AR
Chronic recurrent multifocal osteomyelitis with congenital dyserythropoietic anemia (CRMO with CDA; Majeed syndrome)	先天性異常赤血球性貧血を伴う慢性再発性多巣性骨髓炎 (CDAを伴うCRMO; Majeed症候群)	AR
Hyperostosis/hyperphosphatemia syndrome	骨増殖症/高リン血症症候群	AR
Hyaline fibromatosis syndrome	ヒアリン線維腫症	AR
32. Cleidocranial dysplasia and related disorders		
Cleidocranial dysplasia	鎖骨頭蓋異形成症	AD
CDAGS syndrome (craniosynostosis, delayed fontanel closure, parietal foramina, imperforate anus, genital anomalies, skin eruption)	CDAGS症候群 (頭蓋骨癒合症, 泉門閉鎖遅延, 頭頂孔, 鎖肛, 性器異常, 発疹)	AR
Yunis-Varon dysplasia	Yunis-Varon 骨異形成症	AR
Parietal foramina (isolated)	頭頂孔 (単独型)	AD
See also: pycnodysostosis, wrinkly skin syndrome, and several others. See also metaphyseal dysplasia with maxillary hypoplasia in Group 11	濃化異骨症, 皺状皮膚症候群, 他を参照. グループ11の上顎低形成を合併した骨幹端異形成症を参照	

MIM 番号	遺伝子座 または遺伝子	タンパク	注釈(原文)	注釈(和訳)
121050	<i>FBN2</i>	Fibrillin 2		
609192,	<i>TGFBR1</i>	TGFbeta receptor subunit 1		
610168,	<i>TGFBR2</i> ,	TGFbeta receptor subunit 2		
608967,	<i>SMAD3</i>	SMA related protein3		
610380,	<i>TGFB2</i>	TGFbeta 2		
613795,				
614816				
--	<i>NPPC</i>	Natriuretic peptide precursor C	Overgrowth probably caused by overexpression of <i>NPPC</i>	過成長はおそらく <i>NPPC</i> の過剰発現が原因
---	<i>NPR2</i>	Natriuretic peptide receptor 2		
			Nosologic status unclear but conspicuous skeletal phenotype (s)	疾病分類は不明確だがはっきりとした骨格表現型あり
208230	<i>WISP3</i>	WNT1-inducible signaling pathway protein 3		
607115	<i>CIAS1</i>	Cryopyrin		
147679	<i>IL1RN</i>	Interleukin 1 receptor antagonist		
609628	<i>LPIN2</i>	Lipin 2		
610233	<i>GALNT3</i>	UDP-N-acetyl-alpha-D-galactosamine:polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase3		
236490	<i>ANTXR2</i>	Anthrax toxin receptor 2	Previously known as Infantile systemic hyalinosi, Juvenile Hyaline Fibromatosis (JHF, 228600) and Poretic syndrome	かつての乳児全身性硝子化症, 若年性ヒアリン線維腫症 (JHF, 228600) およびPoretic症候群
119600	<i>RUNX2</i>	Runt related transcription factor 2		
603116				
216340	<i>FIG4</i>			
168500	<i>ALX4</i>	Aristaless-like 4	See also Frontonasal dysplasia type 1 (group 34)	前頭鼻異形成症I型(グループ34)を参照
	<i>MSX2</i>	Muscle segment homeobox 2		

グループ / 疾患名 (原文)	グループ / 疾患名 (和訳)	遺伝形式
33. Craniosynostosis syndromes	33. 頭蓋骨癒合症候群	
Pfeiffer syndrome (FGFR1-related)	Pfeiffer 症候群 (FGFR1 関連)	AD
Apert syndrome	Apert 症候群	AD
Craniosynostosis with cutis gyrata (Beare-Stevenson)	脳回状皮膚を伴う頭蓋骨癒合症 (Beare-Stevenson)	AD
Crouzon syndrome	Crouzon 症候群	AD
Bent bone dysplasia	彎曲骨異形成症	AD
Crouzon-like craniosynostosis with acanthosis nigricans (Crouzonodermoskeletal syndrome)	黒色表皮腫を伴うCrouzon 様頭蓋骨癒合症 (Crouzon 皮膚骨格症候群)	AD
Craniosynostosis, Muenke type	頭蓋骨癒合症, Muenke 型	AD
Antley-Bixler syndrome	Antley-Bixler 症候群	AR
Craniosynostosis Boston type	頭蓋骨癒合症, Boston 型	AD
Saethre-Chotzen syndrome	Saethre-Chotzen 症候群	AD
Shprintzen-Goldberg syndrome	Shprintzen-Goldberg 症候群	AD
Baller-Gerold syndrome	Baller-Gerold 症候群	AR
Carpenter syndrome	Carpenter 症候群	AR
Coronal craniosynostosis	冠状縫合早期癒合症	AD
Complex craniosynostosis	複雑性頭蓋骨癒合症	AD
See also Cole-Carpenter syndrome in group 24, CDAGS syndrome in group 29, and Craniofrontonasal syndrome in group 34, Philadelphia type craniosynostosis (IHH duplication) in group 39	グループ24のCole-Carpenter症候群, グループ29のCDAGS症候群, グループ34の頭蓋前頭鼻症候群, グループ39のPhiladelphia型頭蓋骨癒合症 (IHH重複) も参照	
34. Dysostoses with predominant craniofacial involvement	34. 頭蓋顔面骨罹患を主とする異骨症	
Mandibulo-facial dysostosis (Treacher Collins, Franceschetti-Klein)	下顎・顔面異骨症 (Treacher Collins, Franceschetti-Klein)	AD, AD, AR
Oral-facial-digital syndrome type I (OFD1)	口・顔面・指症候群1型 (OFD1)	XLR
Weyers acrofacial (acrodontal) dysostosis	Weyer 先端顔面 (先端歯) 異骨症	AD
Endocrine-cerebro-osteodysplasia (ECO)	内分泌・脳・骨異形成症 (ECO)	AR
Craniofrontonasal syndrome	頭蓋前頭鼻症候群	XLD
Frontonasal dysplasia, type 1	前頭鼻異形成症1型	AR
Frontonasal dysplasia, type 2	前頭鼻異形成症2型	AR
Frontonasal dysplasia, type 3	前頭鼻異形成症3型	AR

MIM 番号	遺伝子座 または遺伝子	タンパク	注釈(原文)	注釈(和訳)
101600	<i>FGFR1</i> , <i>FGFR2</i>	Fibroblast growth factor receptor 1 and 2	Most have <i>FGFR1 P252R</i> mutation Includes Jackson-Weiss syndrome (MIM 123150) and Antley-Bixler variants caused by <i>FGFR2</i> mutations (see below)	多くは <i>FGFR1 P252R</i> 変異 (FGFR2関連Pfeiffer症候群より一般的に軽い表現型) <i>FGFR2</i> 変異(下記参照)によって発症するJackson-Weiss症候群 (MIM 123150)とAntley-Bixler症候群変異型を含む
101200	<i>FGFR2</i>	Fibroblast growth factor receptor 2		
123790	<i>FGFR2</i>	Fibroblast growth factor receptor 2		
123500	<i>FGFR2</i>	Fibroblast growth factor receptor 2		
614592	<i>FGFR2</i>	Fibroblast growth factor receptor 2		
612247	<i>FGFR3</i>	Fibroblast growth factor receptor 3	Defined by specific <i>FGFR3 A391E</i>	<i>FGFR3 A391E</i> 特異的変異により定義される
602849	<i>FGFR3</i>	Fibroblast growth factor receptor 3	Defined by specific <i>FGFR3 P250R</i> mutation	<i>FGFR3 P250R</i> 特異的変異により定義される
201750	<i>POR</i>	Cytochrome P450 oxidoreductase	Similar cases with <i>FGFR2</i> mutations classified by MIM as Antley-Bixler without genital anomalies may be variants of Pfeiffer syndrome	MIMにて性器奇形を伴わないAntley-Bixler症候群と分類されている <i>FGFR2</i> 変異を有する類似症例はPfeiffer症候群の異型かもしれない
604757	<i>MSX2</i>	MSX2	Heterozygous P148H mutation in a two families	1家系でP148Hヘテロ接合変異
101400	<i>TWIST1</i>	TWIST		
182212	<i>SKI</i>	SKI		
218600	<i>RECQL4</i>	RECQ Protein-like 4	<i>RECQL4</i> might not account for all cases of Baller-Gerold	すべてのBaller-Gerold症候群が <i>RECQL4</i> 変異では説明できないかもしれない
201000	<i>RAB23</i>			
614976	<i>MEGF8</i>			
615314	<i>TCF12</i>	Transcription factor 12		
600775	<i>ERF</i>	ETS2 repressor factor		
154500	<i>TCOF1</i> , <i>POLR1D</i> , <i>POLR1C</i>	Treacher Collins-Franceschetti syndrome 1, Polymerase (RNA) I polypeptide D, Polymerase (RNA) I polypeptide C		
311200	<i>CXORF5</i>	chr. X open reading frame 5		
193530	<i>EVC1 EVC2</i>	Ellis-van Creveld 1 protein	See also ciliopathy group	短肋骨異形成症グループを参照
612651	<i>JCK</i>	Intestinal cell kinase		
304110	<i>EFNB1</i>	Ephrin B1		
136760	<i>ALX3</i>	Aristaless-like-3		
613451	<i>ALX4</i>	Aristaless-like-4		
613456	<i>ALX1</i>	Aristaless-like 1		

グループ / 疾患名 (原文)	グループ / 疾患名 (和訳)	遺伝形式
Hemifacial microsomia	片側顔面形成不全症	SP/AD
Miller syndrome (postaxial acrofacial dysostosis)	Miller 症候群 (軸後性先端顔面異骨症)	AR
Acrofacial dysostosis, Nager type	先端顔面異骨症, Nager 型	AD/AR
Acrofacial dysostosis, Rodriguez type	先端顔面異骨症, Rodriguez 型	AR
Mandibulofacial dysostosis with microcephaly	小頭症を伴う下顎顔面異骨症	AD
See also Oral-facial-digital syndrome type IV in the Ciliopathies with major skeletal involvement group	著しい骨格病変を合併する短肋骨異形成症グループの口・顔面・指症候群4型も参照	
35. Dysostoses with predominant vertebral with and without costal involvement	35. 脊椎罹患 (肋骨異常を伴う/伴わない) を主とする異骨症	
Currarino triad	Currarino 三徴症	AD
Spondylocostal dysostosis type 1 (SCDO1), type 2 (SCDO2), type 3 (SCDO3), type 4 (SCDO4)	脊椎肋骨異骨症1型 (SCD1), 2型 (SCD2), 3型 (SCD3), 4型 (SCD4)	AR
type 5 (SCDO5)	5型 (SCDO5)	AD
Spondylothoracic Dyostosis (STD)	脊椎胸郭異骨症 (STD)	AR
Vertebral segmentation defect (congenital scoliosis) with variable penetrance	種々の浸透度を有する分節性脊椎欠損症 (先天性側弯症)	AD
Klippel-Feil anomaly with laryngeal malformation	咽頭形態異常を伴うKlippel-Feil 異常	AD
		AR
Cerebro-costo-mandibular syndrome (rib gap syndrome)	脳・肋骨・下顎症候群 (rib gap症候群)	AD
Cerebro-costo-mandibular-like syndrome with vertebral defects	脊椎欠損を伴う脳・肋骨・下顎様症候群	AR
Diaphanospondylodysostosis	透明脊椎異骨症	AR
Spondylo-megaepiphyseal-metaphyseal dysplasia (SMMD)	脊椎・骨幹端・巨大骨端異形成症 (SMMD)	AR
See also Spondylocarpotarsal dysplasia in group 7	グループ7の脊椎手根骨足根骨異形成症も参照	
36. Patellar dysostoses	36. 膝蓋骨異骨症	
Ischiopatellar dysplasia (small patella syndrome)	坐骨膝蓋骨異形成症 (小膝蓋骨症候群)	AD
Nail-patella syndrome	爪・膝蓋骨症候群	AD
Genitopatellar syndrome	性器膝蓋骨症候群	AR?
Ear-patella-short stature syndrome (Meier-Gorlin)	耳・膝蓋骨・低身長症候群 (Meier-Gorlin)	AR

MIM 番号	遺伝子座 または遺伝子	タンパク	注釈(原文)	注釈(和訳)
164210			Includes Goldenhar syndrome and Oculo-Auriculo-Vertebral spectrum; probably genetically heterogeneous	Goldenhar症候群と眼・耳・脊椎スペクトラムを含む; おそらく遺伝的異質性を有する
263750	<i>DHODH</i>	Dihydroorotate dehydrogenase		
154400	<i>SF3B4</i>	Splicing factor 3, subunit 4		
201170				
610536	<i>EFTUD2</i>	Elongation factor tu gtp-binding domain-containing 2		
176450	<i>HLXB9</i>	Homeobox gene HB9		
277300	<i>DLL3</i>	Delta-like 3		
608681	<i>MESP2</i>	Mesoderm posterior 2		
609813	<i>LFNG</i>	Lunatic fringe		
613686	<i>HES7</i>	Hairy-and-enhancer-of-split-7		
122600	<i>TBX6</i>	T box 6		
	<i>MESP2</i>	Mesoderm posterior 2		
	<i>MESP2</i>	Mesoderm posterior 2		
148900	<i>GDF6</i>	Growth and differentiation factor 6 and 3	Role of <i>GDF6</i> mutations in dominant spondylothoracic dysostosis unclear	優性脊椎胸郭異骨症における <i>GDF6</i> 変異の役割は不明瞭
613702	<i>GDF3</i>			
214300	<i>MEOX1</i>	Mesenchyme homeobox 1		
117650	<i>SNRNPB</i>	Small Nuclear Ribonucleoprotein polypeptide B and B-prime		
611209	<i>COG1</i>	Component of oligomeric Golgi complex 1	Also classified as CDG type IIg	CDGタイプIIgとしても分類される
608022	<i>BMPER</i>	Bone morphogenetic protein-binding endothelial cell precursor-derived regulator	Possibly overlaps with ischiopinal dysostosis	おそらく坐骨脊椎異骨症とオーバーラップする
613330	<i>NKX3-2</i>	NK3 Homeobox 2		
147891	<i>TBX4</i>	T-box gene 4		
161200	<i>LMX1B</i>	LIM homeobox transcription factor 1		
606170	<i>KAT6B</i>			
224690	<i>ORC1</i>	Origin recognition complex		
613800	<i>ORC4</i>			
613803	<i>ORC6</i>			
613804	<i>CDT1</i>			
613805	<i>CDC6</i>			

グループ / 疾患名 (原文)	グループ / 疾患名 (和訳)	遺伝形式
See also MED group for conditions with patellar changes as well as ischio-pubic-patellar dysplasia as mild expression of campomelic dysplasia	屈曲肢異形成症の軽症型としての坐骨・恥骨・膝蓋骨異形成症と同様、膝蓋骨異常を伴う病態の多発性骨端異形成症グループを参照	
37. Brachydactylies (without extraskeletal manifestations)	37. 短指症 (骨外形態異常を伴わない)	
Brachydactyly type A1	短指症A1型	AD
Brachydactyly type A1	短指症A1型	AD
Brachydactyly type A2	短指症A2型	AD
Brachydactyly type A2	短指症A2型	AD
Brachydactyly type A2	短指症A2型	AD
Brachydactyly type B	短指症B型	AD
Brachydactyly type B2	短指症B2型	AD
Brachydactyly type C	短指症C型	AD, AR
Brachydactyly type D	短指症D型	AD
Brachydactyly type E	短指症E型	AD
Brachydactyly type E	短指症E型	AD
Brachydactyly with anonychia (Cooks syndrome)	爪欠損を伴う短指症 (Cooks 症候群)	AD
38. Brachydactylies (with extraskeletal manifestations)	38. 短指症 (骨外形態異常を伴う)	
Brachydactyly-mental retardation syndrome	短指症・精神遅滞症候群	AD
Hyperphosphatasia with mental retardation, brachytelephalangy, and distinct face	精神遅滞、末節骨短縮および特徴的な顔貌を伴う高ホスファターゼ症	AR
Brachydactyly-hypertension syndrome (Bilginturan)	短指症・高血圧症候群 (Bilginturan)	AD
Microcephaly-oculo-digito-esophageal-duodenal syndrome (Feingold syndrome)	小頭・眼・指・食道・十二指腸症候群 (Feingold症候群)	AD
Hand-foot-genital syndrome	手・足・性器症候群	AD
Rubinstein-Taybi syndrome	Rubinstein-Taybi症候群	AD
Rubinstein-Taybi syndrome	Rubinstein-Taybi症候群	AD
Brachydactyly, Temtamy type	短指症, Temtamy型	AR
Christian type brachydactyly	Christian型短指症	AD
Coffin-Siris syndrome	Coffin-Siris症候群	AR
Adams-Oliver	Adams-Oliver症候群	AD
		AR
		AD
		AR

MIM 番号	遺伝子座 または遺伝子	タンパク	注釈(原文)	注釈(和訳)
112500	<i>IHH</i>	Indian Hedgehog		
112600	<i>BMPRI1B</i>	Bone Morphogenetic Protein Receptor, 1B		
112600	<i>BMP2</i>	Bone Morphogenetic Protein Type 2	Regulatory mutations	調節変異
112600	<i>GDF5</i>	Growth and Differentiation Factor 5		
113000	<i>ROR2</i>	Receptor Tyrosine Kinase-like Orphan Receptor 2	See also Robinow syndrome/COVESDEM	Robinow症候群/COVESDEMを参照
611377	<i>NOG</i>	Noggin		
113100	<i>GDF5</i>	Growth and Differentiation Factor 5	See also ASPED (group 14) and other <i>GDF5</i> disorders	ASPED (グループ14)と他の <i>GDF5</i> 異常症を参照
113200	<i>HOXD13</i>	Homeobox D13		
113300	<i>PTH1H</i>	Parathyroid hormone-like hormone (Parathyroid hormone related peptide, PTHRP)		
113300	<i>HOXD13</i>	Homeobox D13		
106995	<i>SOX9</i>		Regulatory mutations	調節変異
600430	<i>HDAC4</i>	Histone deacetylase 4	Some patients have microdeletions involving contiguous genes (chr. 2q37 deletion syndrome)	隣接遺伝子に小欠失を有する (2q37欠損症候群) 症例もある
	<i>PIGV</i>	Phosphatidylinositol-glycan biosynthesis class V protein (GPI mannosyltransferase 2)		
112410	<i>PDE3A</i>	Phosphodiesterase 3A		
164280	<i>MYCN</i>	nMYC oncogene		
140000	<i>HOXA13</i>	Homeobox A13		
180849	<i>CREBBP</i>	CREB-Binding Protein		
180849	<i>EP300</i>	E1A-Binding Protein, 300-KD		
605282	<i>CHSY1</i>	Chondroitin sulfate synthase 1		
112450				
135900			Mutations in various components of the SWI/SNF complex have been reported in patients with a diagnosis of Coffin-Siris syndrome	Coffin-Siris症候群と診断された症例にはSWI/SNF複合体の種々の componentの遺伝子変異が報告されている
100300	<i>ARHGAP31</i>			
614219	<i>DOCK6</i>			
614814	<i>RBPJ</i>			
615297	<i>EOGT</i>			

グループ / 疾患名 (原文)	グループ / 疾患名 (和訳)	遺伝形式
Catel-Manzke syndrome	Catel-Manzke症候群	AR
See also group 20 for other conditions with brachydactyly as well as brachytelephalangi CDP.	末節骨短縮型点状軟骨異形成症と同様, グループ20の短指症を伴う他の病態を参照	
39. Limb hypoplasia-reduction defects group	39. 四肢低形成/欠失グループ	
Ulnar-mammary syndrome de Lange syndrome	尺骨・乳房症候群 de Lange症候群	AD
		AD
		XL
		AD
		AD
		XL
Fanconi anemia (see note below)	Fanconi貧血 (下の注を参照)	AR
Thrombocytopenia-absent radius (TAR)	血小板減少症・橈骨欠損 (TAR)	AR
Thrombocythemia with distal limb defects	四肢遠位欠損を伴う血小板増加症	AD
Holt-Oram syndrome	Holt-Oram症候群	AD
Okhiro syndrome (Duane-radial ray anomaly)	Okhiro症候群 (Duane-橈骨列異常)	AD
Cousin syndrome	Cousin症候群	AR
Roberts syndrome	Roberts症候群	AR
Split-hand-foot malformation with long bone deficiency (SHFLD3)	長管骨形成障害を伴う裂手・裂足形態異常 (SHFLD3)	AD
Tibial hemimelia	脛骨欠損	?
Tibial hemimelia-polysyndactyly-triphalangeal thumb	脛骨欠損・多合指症・母指三指節症	AD
Acheiropodia	欠手足症	AR
Tetra-amelia	無四肢症	AR
Terminal transverse defect	末端横軸欠損	?
Al-Awadi Raas-Rothschild limb-pelvis hypoplasia-aplasia	Al-Awadi Raas-Rothschild四肢・骨盤低(無)形成	AR
Fuhrmann syndrome	Fuhrmann症候群	AR
RAPADILINO syndrome Poland	RAPADILINO症候群	AR
Femoral hypoplasia-unusual face syndrome (FHUFS)	大腿骨低形成・異常顔貌症候群 (FHUFS)	SP/AD?
Femur-fibula-ulna syndrome (FFU)	大腿骨・腓骨・尺骨症候群 (FFU)	SP?
Hanhart syndrome (Hypoglossia-hypodactylia)	Hanhart症候群 (舌低形成・指低形成)	AD
Gollop-Wolfgang	Gollop-Wolfgang	AD
Scapulo-iliac dysplasia (Kosenow)	肩甲骨・腸骨異形成症 (Kosenow)	AD

MIM 番号	遺伝子座 または遺伝子	タンパク	注釈(原文)	注釈(和訳)
616145	<i>TGDS</i>	TDP-Glucose 4,6 Dehydratase	See also Chondrodysplasia gPAPP type in Group 4	Chondrodysplasia gPAPP type (グループ 4) を参照
181450	<i>TBX3</i>	T-box gene 3		
122470	<i>NIPBL</i>	Nipped-B-like		
300590	<i>SMC1A</i>			
619759	<i>SMC3</i>			
614701	<i>RAD21</i>			
300882	<i>HDAC8</i>			
227650	(<i>several</i>)		Several complementation groups and genes	いくつかの関連グループと遺伝子
274000	<i>RBM8A</i>			
	<i>THPO</i>	Thrombopoietin	Distal limb defects postulated as consequence of vascular occlusions	四肢遠位欠損は血管閉塞の結果とされる
142900	<i>TBX5</i>	T-box gene 5		
607323	<i>SALL4</i>	SAL-like 4		
260660	<i>TBX15</i>	T-box gene 15		
268300	<i>ESCO2</i>	Homolog of Establishment of Cohesion-2		
612576	<i>BHLHA9</i>		Duplications	重複
275220				
188740	<i>SHH-ZRS</i>		Also mesomelic dysplasia Werner type	
200500	<i>LMBR1</i>	Putative receptor protein	Partial LMBR1 deletion affecting expression of Sonic Hedgehog (SHH) gene	LMBR1の部分欠失がソニックヘッジホック (SHH) の発現に影響を与える
273395	<i>WNT3</i>	Wingless-type MMTV integration site family, member 3		
102650				
276820	<i>WNT7A</i>	Wingless-type MMTV integration site family, member 7A		
228930	<i>WNT7A</i>	Wingless-type MMTV integration site family, member 7A		
266280	<i>RECQL4</i>	RECQ Protein-like 4		
134780			Some phenotypic overlap with FFU syndrome (below)	いくつかの表現形は大腿骨・腓骨・尺骨症候群 (下記) と重複
228200				
103300				
228250	<i>BHLHA9</i>		Triplications	三重重複
169550				

グループ / 疾患名 (原文)	グループ / 疾患名 (和訳)	遺伝形式
Note: the particularly complex genetic basis of Fanconi anemia and its complementation groups is acknowledged but not further listed in this Nosology. The Reader is referred to MIM or to specialized reviews. — See also CHILD in group 20 and the mesomelic and acromesomelic dysplasias.	注) ファンコニー貧血とその相補群の特に複雑な遺伝子基盤は知られているがこの分類表ではさらに載せていない。MIMまたは他の特別なレビューを参考にすること。グループ21のCHILD症候群や中間肢・遠位中間肢異形成症も参照	
40. Ectrodactyly with and without other manifestations	40. 他の異常を伴う/伴わない欠指	
Ankyloblepharon-ectodermal dysplasia-cleft lip/palate (AEC)	眼瞼癒着・外胚葉異形成・口唇口蓋裂症候群 (AEC)	AD
Ectrodactyly-ectodermal dysplasia cleft-palate syndrome Type 3 (EEC3)	欠指・外胚葉異形成・口蓋裂症候群3型 (EEC3)	AD
Ectrodactyly-ectodermal dysplasia cleft-palate syndrome type 1 (EEC1)	欠指・外胚葉異形成・口蓋裂症候群1型 (EEC1)	AD
Ectrodactyly-ectodermal dysplasia-macular dystrophy syndrome (EEM)	欠指・外胚葉異形成・黄斑ジストロフィ (EEM)	AR
Limb-mammary syndrome (including ADULT syndrome)	四肢・乳房症候群 (ADULT症候群を含む)	AD
Split hand-foot malformation, isolated form, type 4 (SHFM4)	単独型裂手・裂足形態異常4型 (SHFM4)	AD
Split hand-foot malformation, isolated form, type 1 (SHFM1)	単独型裂手・裂足形態異常1型 (SHFM)	AD
Split hand-foot malformation, isolated form, type 3 (SHFM3)	単独型裂手・裂足形態異常3型 (SHFM3)	AD
Split hand-foot malformation, isolated form, type 5 (SHFM5)	単独型裂手・裂足形態異常5型 (SHFM5)	AD
Hartsfield syndrome	Hartsfield症候群	AD
41. Polydactyly-Syndactyly-Triphalangism group	41. 多指・合指・母指三指節症グループ	
Preaxial polydactyly type 1 (PPD1)	軸前性多指症1型 (PPD1)	AD
Postaxial polydactyly type A	軸前性多指症 A型	AD
Postaxial polydactyly type B	軸前性多指症 B型	Complex
Triphalangeal thumb (TPT)-polydactyly syndrome	母指三指節 - 多指症候群	AD
Preaxial polydactyly type 3 (PPD3)	軸前性多指症3型 (PPD3)	AD
Preaxial polydactyly type 4 (PPD4)	軸前性多指症4型 (PPD4)	AD
Greig cephalopolysyndactyly syndrome	Greig 頭多合指症候群	AD
Pallister-Hall syndrome	Pallister-Hall 症候群	AD
Synpolydactyly (complex, fibulin1-associated)	多合指症 (fibulin 1 関連複合)	AD
Synpolydactyly	多合指症	AD
Townes-Brocks syndrome (renal-ear-anal-radial syndrome)	Townes-Brocks 症候群 (腎・耳・肛門・橈骨症候群)	AD
Lacrmo-auriculo-dento-digital syndrome (LADD)	涙・耳・歯・指症候群 (LADD)	AD
Lacrmo-auriculo-dento-digital syndrome (LADD)	涙・耳・歯・指症候群 (LADD)	AD
Lacrmo-auriculo-dento-digital syndrome (LADD)	涙・耳・歯・指症候群 (LADD)	AD
Acrocallosal syndrome	先端脳梁症候群	AR
Acro-pectoral syndrome	先端・胸症候群	AD
Acro-pectoro-vertebral dysplasia (F-syndrome)	先端・胸・椎体異形成症 (F症候群)	AD
Mirror-image polydactyly of hands and feet (Laurin-Sandrow syndrome)	鏡面像多指趾症 (Laurin-Sandrow 症候群)	AD

MIM 番号	遺伝子座 または遺伝子	タンパク	注釈(原文)	注釈(和訳)
106260	<i>P63 (TP63)</i>	Tumor Protein p63		
604292	<i>P63 (TP63)</i>	Tumor Protein p63		
129900				
225280	<i>CDH3</i>	Cadherin 3		
603273	<i>P63 (TP63)</i>	Tumor Protein p63		
605289	<i>P63 (TP63)</i>	Tumor Protein p63		
183600	<i>DLX5 DLX6</i>	Distal-less Homeobox 5 Distal-less Homeobox 6		
246560	10q		Duplications	重複
606708	<i>WNT10B</i>	Wingless-type MMTV integration site family, member 7A		
615465	<i>FGFR1</i>	Fibroblast growth factor receptor 1		
174400	<i>SHH-ZRS</i>	Sonic Hedgehog	Regulatory mutation	調節変異
174200	<i>GLI3</i>	Gli-Kruppel Family Member 3	Most cases are not GLI3 related	ほとんどの例はGLI3との関連はない
174500	<i>SHH-ZRS</i>	Sonic Hedgehog	Regulatory mutation	調節変異
174600				
174700	<i>GLI3</i>	Gli-Kruppel Family Member 3		
175700	<i>GLI3</i>	Gli-Kruppel Family Member 3		
146510	<i>GLI3</i>	Gli-Kruppel Family Member 3		
608180	<i>FBLN1</i>	Fibulin 1		
186000	<i>HOXD13</i>	Homeobox D13		
107480	<i>SALL1</i>	SAL-like 1		
149730	<i>FGFR2</i>	Fibroblast growth factor receptor 2		
149730	<i>FGFR3</i>	Fibroblast growth factor receptor 3		
149730	<i>FGF10</i>	Fibroblast growth factor 10		
200990	<i>KIF7</i>	Kinesin family member 7		
605967				
102510	<i>WNT6</i>	Wingless-type mmtv integration site family, member 6	Regulatory mutations	調節変異
135750	<i>SHH-ZRS</i>	Sonic Hedgehog	Regulatory mutations; some cases unlinked	調節変異, SHHと非連鎖

グループ / 疾患名 (原文)	グループ / 疾患名 (和訳)	遺伝形式
Cenani-Lenz syndactyly	Cenani-Lenz 合指症	AR
Cenani-Lenz like syndactyly	Cenani-Lenz 様合指症	SP (AD?)
Syndactyly, Malik-Percin type	合指症, Malik-Percin 型	AD
STAR syndrome (syndactyly of toes, telecanthus, ano- and renal malformations)	STAR症候群 (合趾症・眼角隔離症・肛門・腎形態異常)	XL
Syndactyly type Lueken	合指症 Lueken型	AD
Oculodentodigital dysplasia, Syndactyly type 3 (IV-V)	眼・歯・指異形成, 合指症 3型 (IV-V)	AD
Syndactyly Haas type	合指症 Haas型	AD
Syndactyly with metacarpal and metatarsal fusion	中手骨・中足骨癒合を伴う合指症	AD
Metacarpal 4-5 fusion syndrome	4-5中手骨癒合症候群	XL
Syndactyly with craniosynostosis (Philadelphia type)	頭蓋骨癒合症を伴う合指症 (Philadelphia型)	AD
Syndactyly with microcephaly and mental retardation (Filippi syndrome)	小頭症・精神発達遅滞を伴う合指症 (Filippi症候群)	AR
Meckel syndrome type 1, 2, 3, 4, 5, 6	Meckel症候群1, 2, 3, 4, 5, 6型	AR
Note: the Smith-Lemli-Opitz syndrome can present with polydactyly and/or syndactyly. See also the SRPS group.	注) Smith-Lemli-Opitz症候群は多指症・合指症を合併する。短肋骨多指症候群グループも参照	
42. Defects in joint formation and synostoses	42. 関節形成不全・骨癒合症	
Multiple synostoses syndrome type 3	多発性骨癒合症候群3型	AD
Proximal symphalangism type 1	近位指節癒合症1型	AD
Proximal symphalangism type 2	近位指節癒合症2型	AD
Radio-ulnar synostosis with amegakaryocytic thrombocytopenia	無巨核球性血小板減少を伴う橈尺骨癒合症	AD
Liebenberg syndrome	Liebenberg症候群	AD
Congenital club foot	先天性内反足	AD
See also Spondylo-carpal-tarsal dysplasia; mesomelic dysplasia with Acral Synostoses; and others.	脊椎・手根骨・足根骨異形成症, 先端癒合症を伴う中間肢異形成症, 他も参照	

MIM 番号	遺伝子座 または遺伝子	タンパク	注釈(原文)	注釈(和訳)
212780	<i>LRP4</i>	Low density lipoprotein receptor-related protein 4		
GREM1, FMN1		Gremlin 1, Formin 1	Monoallelic duplication of both loci (observed in one case only so far)	両方の遺伝子座の単一对立遺伝子重複 (これまでに1例のみ)
609432	<i>BHLHA9</i>			
300707	<i>FAM58A</i>			
185900	<i>IHH</i>	Indian Hedgehog	Regulatory mutations	調節変異
185900	<i>GJAI</i>	Gap junction protein alpha-1		
186200	<i>SHH-ZRS</i>	Sonic Hedgehog	Regulatory mutations	調節変異
186300	<i>HOXD13</i>			
309630	<i>FGF16</i>	Fibroblast growth factor 16		
185900	<i>IHH</i>	Indian Hedgehog	Regulatory mutations	調節変異
272440	<i>CKAP2L</i>	Cytoskeleton associated protein 2-like		
249000	<i>MKS1</i>			
603194	<i>TMEM216</i>			
607361	<i>TMEM67</i>			
611134	<i>CEP290</i>			
611561	<i>RPGRIPL</i>			
612284	<i>CC2D2A</i>			
612961	<i>FGF9</i>	FGF9		
185800	<i>NOG</i>	Noggin		
185800	<i>GDF5</i>	Growth and Differentiation Factor 5		
605432	<i>HOXA11</i>	Homeobox A11		
186550	<i>PITX1</i>	Paired-like homeodomain transcription factor 1	Regulatory mutations	調節変異
119800	<i>PITX1</i>	Paired-like homeodomain transcription factor 1	Includes forms with polydactyly/limb malformations	多指・肢形態異常を含む

【ガイドライン作成の目的（テーマ）】

診療医に低ホスファターゼ症の標準的医療を示し、臨床決断を支援する。

* 本診療ガイドラインは医師の診療方針を縛るものではなく、医師の診療の助けになることを目的としている。実際の診療は個々の患者の状態に応じて担当医が判断すべきものである。

【対象とする疾患・病態（あるいは患者）】

低ホスファターゼ症 (Hypophosphatasia; HPP)

【ガイドラインの利用者】

新生児・小児を診療する医師、内分泌疾患・代謝異常症を専門とする医師、整形外科・産科を専門とする医師、医師全般、歯科医師、患者および患者家族

● はじめに

疾患概要・症状・診断 (CQ1~7 参照)

HPPは組織非特異型アルカリホスファターゼ (tissue-nonspecific alkaline phosphatase; TNSALP) の欠損により引き起こされる遺伝性骨疾患である。骨 X 線検査で骨の低石灰化やくる病様変化を呈するにもかかわらず、血清 ALP 値 (活性値) の低下を認めることが本疾患の特徴である^{1,2}。TNSALP の活性喪失により、基質であるホスホエタノールアミン (phosphoethanolamine ; PEA)、ピロリン酸 (inorganic pyrophosphate)、ピリドキサル 5'リン酸 (pyridoxal 5'-phosphate; PLP) が分解されずに体内に蓄積する。常染色体劣性遺伝を呈する家系が多いが、常染色体優性遺伝を示す家系も存在する。日本における重症型の発症頻度は 150000 人に 1 人程度と推定されている^{3,4}。他の病型の頻度は不明で、未診断の症例が存在する可能性がある。年齢や重症度の違いにより異なる臨床症状を呈し、通常、6つの臨床病型 (周産期重症型、周産期良性型、乳児型、小児型、成人型、歯限局型) に分類されているが^{5,6}、他の病型分類も使用されている。骨単純 X 線検査では、全身骨の低石灰化、長管骨の変形、骨幹端の不整などを認める (図 1)。そのほか、けいれん、高カルシウム血症、体重増加不良、乳歯の早期脱落などの症状を呈する。

HPP は、血清 ALP 活性値が年齢別の正常値と比較して低下していることに加え、臨床症状および骨 X 線所見から診断可能である^{2,7}。確定診断のためには TNSALP をコードする *ALPL* 遺伝子の解析が有用である。厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「低ホスファターゼ症の個別最適化治療に向けた基礎的・臨床的検討」班によって診断基準が策定されており (CQ2 の解説欄に記載) が、難病情報センターの Web サイトで公開されている (<http://www.nanbyou.or.jp/entry/4565>)。また、GeneReviews 日本語版 (GeneReviews Japan) の Web サイトの情報も参考となる (<http://grj.umin.jp>)。

病因

HPPはALPL遺伝子の機能喪失型変異によって引き起こされる。ALPL遺伝子は1番染色体短腕に位置し、12のエクソンから構成されている。HPPにおけるALPL変異は全エクソンに認められ、多くはミスセンス変異であるが、塩基の欠失や挿入によるフレームシフト変異やインフレーム変異、イントロン変異なども存在する。

日本人のHPP症例では、cDNAの1559番目に相当する塩基Tの欠失変異(c.1559delT)と、翻訳開始点から327番目のフェニルアラニンがロイシンに置換されるp.F327L変異の頻度が高い⁵。特にc.1559delTを一方のアレルに有する保因者は日本人の一般集団において1/480の頻度で存在すると報告されている³。

HPPの常染色体劣性遺伝家系においては、患者はそれぞれのアレルに異なる変異を有する複合ヘテロ接合体が比較的多い。患者の両親は一方のアレルのみに変異を有する保因者で、血清ALP値の低下を示す。保因者は軽度の症状を示す場合もあるが、通常は無症状である。一方、比較的軽症のHPPにおいてしばしば認められる常染色体優性遺伝家系においては、片アレルの変異のみで症状を呈する^{1,2}。常染色体優性遺伝家系で同定された変異のいくつかについては、ドミナントネガティブ作用を有することが確認されている^{1,8}。

病態

HPPの中心的な病態は骨石灰化障害であるが、TNSALPの活性低下が低石灰化を引き起こす機序についてはまだ完全には理解されていない⁹。骨はI型コラーゲン・オステオカルシンなどから構成される骨基質にカルシウム・リンを中心とするミネラル(骨塩)が沈着することにより石灰化され、強度を獲得する。TNSALPは石灰化阻害物質であるピロリン酸を分解することにより無機リン酸を産生する。産生された無機リン酸は骨芽細胞から放出された基質小胞中にとりこまれる。基質小胞内で濃縮されたリン酸とカルシウムは結晶化してハイドロキシアパタイトを形成し、このハイドロキシアパタイトがコラーゲン線維上に沈着することで石灰化が進行する。HPPにおいては、TNSALPの活性低下に伴うピロリン酸の蓄積や局所のリン濃度の低下により、低石灰化を来すと考えられている。骨石灰化障害により骨へのカルシウムの蓄積が妨げられるため、高カルシウム血症や高カルシウム尿症を示す場合がある。

また、HPPにおいてはTNSALPの活性低下のため、ビタミンB6の一種であるPLPからピリドキサール(pyridoxal; PL)への脱リン酸化が障害される。PLは細胞膜を通過できるがPLPは通過できないため、中枢神経系がビタミンB6欠乏状態となり、けいれんを引き起こすと考えられている¹。

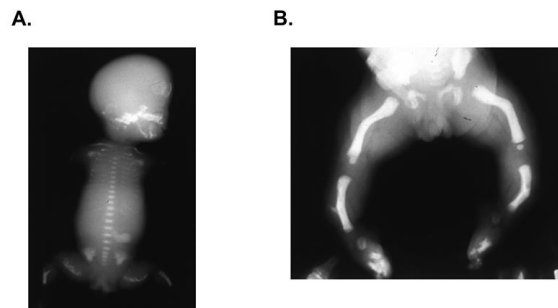
管理・治療 (CQ8~21 参照)

従来、HPPに対する治療は、重症例における呼吸不全やけいれん、高カルシウム血症、などの症状に対する対症療法や、歯科的管理などとどまっていた。しかしながら近年、ALP酵素補充薬(アスホターゼアルファ)が開発され、HPPの診療は大きく変化した。2012年に重症例に対する本薬剤の治験における良好な成績が発表され¹⁰、骨X線検査におけるくる病様変化の著明な改善が認められた。日本では2015年に本薬剤の製造販売が承認された。2016年に発表された国際共同治験の最終報告によれば、アスホターゼアルファを投与された患者の5歳時の全生存率は

84%であった。一方、HPP の自然歴調査における無治療での 5 歳時生存率は 27%であり、アスホターゼアルファは本症の生命予後を改善することが示された¹¹。

国際共同治験において、アスホターゼアルファの投与に伴う有害事象としては肺炎、呼吸障害、痙攣などが認められたが、治療との因果関係は乏しいと判定された。国内外で実施された臨床試験における総投与症例 71 例中 60 例に副作用が認められたが、その主なものは注射部位反応であった。重要な注意点として、アスホターゼアルファの投与により、カルシウムの骨への付加が促進されるため、低カルシウム血症があらわれることがある¹²。定期的に血清カルシウム値をモニターし、必要に応じて、カルシウムやビタミン D の補充を行うことが奨められる。けいれんや歯科症状などの骨外症状に対するアスホターゼアルファの効果や投与量の至適化については現在のところエビデンスがなく、今後の検討が必要である。

図 1 HPP 患児の X 線像



- A. 周産期重症型 HPP の骨 X 線像。頭蓋骨、椎体、長管骨等の全身骨の著しい低石灰化があり、長管骨の変形も認める。骨幹端にくる病様の不整像を認める。胸郭が小さく、呼吸障害が必発である。
- B. 周産期良性型 HPP の骨 X 線像。低石灰化はほとんど認めず、骨幹端の不整像もない。長管骨の変形を認める。ときに骨棘を認める。

● CQ 一覧

【症状と診断に関する事項】

- CQ1: 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。
- CQ2: HPP の推奨される診断方法はどのようなものか。
- CQ3: HPP の合併症にはどのようなものがあるか。
- CQ4: HPP はどのような骨単純レントゲン所見を有するか。
- CQ5: HPP の血液・尿検査所見にはどのような特徴があるか。
- CQ6: 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。
- CQ7: 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。

【治療と管理に関する事項】

- CQ8: ALP 酵素補充療法の適応の基準は何か。
- CQ9: ALP 酵素補充療法の効果判定に推奨される方法は何か。
- CQ10: 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。
- CQ11: 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。
- CQ12: 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。
- CQ13: 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。
- CQ14: 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。
- CQ15: 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。
- CQ16: 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。
- CQ17: 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。
- CQ18: HPP に対してビスホスホネート剤は禁忌とするべきか。
- CQ19: 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。
- CQ20: 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。
- CQ21: HPP においては歯科的なフォローや治療が推奨されるか。

● CQ と解説

CQ1: 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。

【推奨】

HPP は発症年齢や重症度に幅があり、通常、6 病型に分類される。年齢により異なる症状が存在し、周産期重症型や乳児型の約半数は治療が行われなければ生命予後が不良であるのに対し、他の病型の生命予後は良好である。(推奨グレード 1、エビデンスレベル B)

【解説】

HPP は発症年齢や重症度に幅があり、通常、周産期重症型 (perinatal lethal form)、周産期良性

型 (benign prenatal form、prenatal benign form、または perinatal benign form と呼ばれる)、乳児型 (infantile form)、小児型 (childhood form)、成人型 (adulthood form)、歯限局型 (odontohypophosphatasia) の 6 病型に分類される^{13,14}。周産期良性型は周産期軽症型と記載される場合もある。各病型の発症時期と主な症状、予後を下表に示す^{11,13-15}。以前は周産期型を二分しない 5 病型分類が用いられていたが、近年、周産期発症であっても生命予後良好な周産期良性型の存在が明確になったことから¹⁶、周産期型を周産期重症型と周産期良性型に区別した 6 病型分類が用いられるようになってきた。ただし、骨系統疾患国際分類 (2015 年度版) ではまだ周産期良性型と歯限局型については記載がなく、perinatal lethal form、infantile form、juvenile form、adult form と記載されている¹⁷。周産期良性型は、出生前から胎児超音波検査などで骨変形が検出されることから、英語ではしばしば benign “prenatal” form と呼ばれる¹⁶。HPP においては年齢により異なる症状が存在し、無治療であれば周産期重症型はほぼ全例が、乳児型は約半数が死亡すると考えられている。2016 年の Whyte らの論文によれば、治療が行われなかった周産期重症型ないし乳児型の症例 48 名において、1 年生存率は 42%、5 年生存率は 27%であった¹¹。他の病型の生命予後は良好であるが、身体機能や生活の質 (Quality of life; QOL) に影響を及ぼしうる合併症は全ての病型で起こりえる。2017 年に報告された 38 名の成人型 HPP を対象とした後方視的観察研究においては、骨折歴が 39%に、繰り返す頭痛が 55%に、繰り返す筋肉痛が 61%に、重篤な筋力低下が 11%に、歯科症状が 47%に認められた¹⁸。また、各臨床病型は連続的で、検査値にもオーバーラップを認める。歯限局型に分類されていた症例が途中から骨症状を生じるなど、経過中に病型が変化することもある¹³。

表 1. HPP の病型と発症時期、症状、予後

病型	発症時期	症状・予後
周産期重症型 (Perinatal lethal)	胎児期～新生児期	重度の骨石灰化障害、膜様頭蓋、呼吸障害、 ビタミン B6 依存性けいれん 治療が行われなければ早期に死亡
周産期良性型 (Benign prenatal)	胎児期～新生児期	長管骨の彎曲 生命予後は良好
乳児型 (Infantile)	生後 6 ヶ月まで	発育障害、くる病様骨変化、高カルシウム 血症/高カルシウム尿症、頭蓋骨縫合早期癒 合症 治療が行われなければ、約 50%は呼吸器合 併症のため早期に死亡
小児型 (Childhood)	生後 6 ヶ月～18 歳未 満	乳歯早期脱落、くる病様骨変化、歩容異常 生命予後良好
成人型 (Adult)	18 歳以降	骨折、偽骨折、骨軟化症、骨密度低下、筋 力低下、筋肉痛、関節痛、頭痛、歯科症状、 偽痛風 生命予後良好
歯限局型 (Odonto)	年齢は問わない	乳歯早期脱落、歯周疾患など、症状は歯の みにとどまる 生命予後は良好

CQ2: HPP の推奨される診断方法はどのようなものか。

【推奨】

HPP は臨床症状、放射線学的所見および生化学検査所見から診断される。血清アルカリホスファターゼ (ALP) 活性値の低下は重要な所見であるが、年齢や性別に応じた基準値と比較する必要がある。確定診断のためには *ALPL* 遺伝子検査を行うことが推奨される。(推奨グレード 1、エビデンスレベル B)

【解説】

HPP は臨床症状、放射線学的所見、生化学検査所見から診断され、くる病、骨軟化症、骨形成不全症などの他の骨疾患との鑑別を要する。血清 ALP 活性値の低下は重要な所見であるが、年齢や性別に応じた基準値と比較しなくてはならない¹³。また、複数回の測定により、血清 ALP 活性値が常に低下を示すことを確認する必要がある。ALP 値の低下は HPP 以外にも、栄養障害、亜鉛欠乏、クッシング症候群、鎖骨頭蓋異形成症などさまざまな病態に伴うため、それらを除外することも重要である¹³。HPP においては TNSALP の基質が蓄積するため、尿中 PEA 測定、血中 PLP 測定が行われる^{13,15}。PEA はアミノ酸分析の項目に含まれている。PLP はビタミン B6 の一種で、海外では一般に検査されており、HPP の診断において感度が高いと考えられている。しかしながら、日本の検査会社では、ビタミン B6 群の測定を行う際、脱リン酸化してから測定するため、PLP とピリドキサル(pyridoxal; PL) が区別できない。研究レベルでは PLP と PL を区別した測定が行われている。ピロリン酸も ALP の基質であるが、測定機関が限られ保険適用ではないため、あまり診断に用いられていない。HPP の確定診断のためには *ALPL* 遺伝子検査を行うことが推奨され¹³、我が国においては保険適用となっている。

厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「低フォスファターゼ症の個別最適化治療に向けた基礎的・臨床的検討」班(研究代表者:大藪恵一)において策定した診断基準(下記参照)が、難病情報センターの Web サイトで公開されている。

《低ホスファターゼ症の診断基準》

主症状

1. 骨石灰化障害
骨単純 X 線所見として骨の低石灰化、長管骨の変形、くる病様の骨幹端不整像
2. 乳歯の早期脱落(4歳未満の脱落)

主検査所見

1. 血清アルカリホスファターゼ(ALP)値が低い(年齢別の正常値に注意:各施設の年齢別正常値で判定するが、成長期の小児の血清 ALP 値が 300IU/L 未満である場合は、本症を疑う必要がある)

参考症状

1. ビタミン B6 依存性けいれん
2. 四肢短縮、変形

参考検査所見

1. 尿中ホスホエタノールアミンの上昇（尿中アミノ酸分析の項目にあり）
2. 血清ピロリン酸値の上昇
3. 乳児における高カルシウム血症

遺伝学的検査

1. 確定診断、病型診断のために組織非特異型 ALP（TNSALP）遺伝子検査を行うことが望ましい

参考所見

1. 家族歴
2. 両親の血清 ALP 値の低下*
*妊婦においては、胎盤由来の ALP のため ALP 値が上昇する

診断のカテゴリー

主症状 1 つ以上と血清 ALP 値低値があれば本症を疑い遺伝子検査を行い確定診断する (Definite)。指定難病においては、Definite 例を対象とする。

CQ3: HPP の合併症にはどのようなものがあるか。

【推奨】

HPP 患者においては、骨折、骨変形、呼吸不全、けいれん、頭蓋骨縫合早期癒合、高カルシウム血症/高カルシウム尿症、異所性石灰化、乳歯早期脱落などの歯科症状、筋力低下、運動発達遅延など、様々な合併症を認める。(推奨グレード 1、エビデンスレベル B)

【解説】

HPP においては、年齢に応じて以下のようなさまざまな合併症を認める^{15,19-24}。骨関連症状のみならず、筋肉や関節、呼吸器系、神経系、腎泌尿器系など、骨外臓器にも多様な症状を生じ、患者の身体機能や QOL に影響をおよぼす。

表 2. HPP における合併症

年齢	合併症
胎児期～乳児期	骨折、骨変形、肺低形成、呼吸不全、呼吸器感染症、けいれん、頭蓋骨縫合早期癒合、神経学的合併症、高カルシウム血症/尿症、腎石灰化、発育障害
小児期	骨折、骨変形、骨痛、筋肉痛、関節痛、筋力低下、運動発達遅延、低身長、歩容異常、運動機能低下、身体機能低下、日常生活動作 (ADL; activity of daily living) 障害、乳歯早期脱落、歯周疾患、頭蓋骨縫合早期癒合、けいれん、キアリ奇形、高カルシウム血症/尿症、腎石灰化
成人期	骨折、偽骨折、骨軟化症、骨量減少、骨変形、骨痛、低身長、筋肉痛、関節痛、筋力低下、偽痛風、歩容異常、運動機能低下、身体機能低下、ADL 障害、永久歯脱落、歯周疾患、腎石灰化、腎結石、腎機能障害

CQ4: HPP はどのような骨単純レントゲン所見を有するか。

【推奨】

HPP 患者に対する骨単純 X 線検査においては、年齢や重症度により、さまざまな程度の骨石灰化障害、くる病様骨変化、骨幹端舌様低石灰化領域、骨変形、骨折、偽骨折などの所見を認める。(推奨グレード 1、エビデンスレベル B)

【解説】

胎児期～小児期 HPP 患者に対する骨単純 X 線検査においては、重症度により、さまざまな程度の骨石灰化障害、くる病様骨変化、骨変形、長管骨の彎曲や骨幹端の舌様低石灰化領域 (tongues of radiolucency) などの所見を示す^{13,25}。周産期発症例ではしばしば尺骨や腓骨に spur と呼ばれる骨棘を認める²⁵。同じ病型であっても、患者により X 線像には差がある²⁵。また、頭蓋骨縫合早期癒合に伴い、頭部単純 X 線検査で銅箔状頭蓋を呈する場合がある。成人期の HPP 患者においては、骨単純 X 線検査で、骨折、治癒不良な中足骨の疲労骨折、偽骨折 (Looser's zone)、非定型大腿骨骨折などの所見を認める^{13,26}。

CQ5: HPP の血液・尿検査所見にはどのような特徴があるか。

【推奨】

HPP 患者においては、血清 ALP 活性値が年齢や性別に応じた基準値に比較して低下を示す。尿中 PEA 排泄や血中 PLP 値が増加する。また、高カルシウム血症や高カルシウム尿症を示す場合がある。(推奨グレード 1、エビデンスレベル B)

【解説】

HPP 患者においては血清 ALP 値が低下を示す^{13,27,28}。通常の血液検査で測定される ALP 値は活性値である。血清 ALP 値の基準値は年齢や性別で異なることに注意しなくてはならない。また、TNSALP の基質である PEA、PLP、ピロリン酸が分解されずに体内に蓄積するため、尿中 PEA 値や血中 PLP 値が上昇を示す^{13,27,28}。PEA はアミノ酸分析の項目に含まれており、尿中排泄量の評価のためには通常、クレアチニン濃度で補正を行う。PLP はビタミン B6 の一種で、我が国では研究レベルでの測定が行われている。ピロリン酸濃度の測定は測定機関が限られ、あまり行われていない。また、HPP 患者においては骨へのカルシウムの蓄積が障害されているため、高カルシウム血症や高カルシウム尿症を示す場合がある¹³。

CQ6: 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。

【推奨】

胎児超音波検査による早期診断は HPP の早期治療・予後改善につながると考えられ、推奨される。(推奨グレード 1、エビデンスレベル C)

【解説】

周産期重症型や周産期良性型の HPP では、胎児超音波検査にて骨石灰化障害、長管骨の短縮や変形が検出可能であり、早期診断に有用である^{16,29}。特に重症型 HPP 症例においては、早期診断が早期治療介入および予後改善につながると期待され、胎児超音波検査に加え、家族歴の存在や両親の血清 ALP 値低下は重要な情報となる。妊娠後期の妊婦においては、胎盤型 ALP の存在のために、血清 ALP 値が非妊娠時よりも高値を示すことを念頭におく必要がある²⁸。

CQ7: 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。

【推奨】

遺伝子検査は HPP の確定診断や遺伝カウンセリングのために推奨される。遺伝子検査による重症度判定の正確性には限界がある。(推奨グレード 1、エビデンスレベル B)

【解説】

HPP は、典型例であれば臨床像と X 線所見、生化学検査所見から診断可能である。しかしながら、血清 ALP 値の低下は HPP 以外にもさまざまな病態に伴うため、確定診断と再発リスク予測、遺伝カウンセリングのためには ALPL 遺伝子検査が推奨される^{13,30,31}。

周産期重症型や乳児型等の重症型 HPP は通常、常染色体劣性遺伝形式を示し、両アレルに変異を有する。一方、小児型、成人型、歯限局型などの軽症型 HPP においては、常染色体劣性遺伝形式を示す家系に加え、常染色体優性遺伝形式を示す家系も存在する。従って、遺伝子検査で片アレルのみに変異を認めた場合には、通常、軽症であることが予測される。このように、遺伝子検査の結果から、ある程度は経過の予測が可能であるが、同じ遺伝子型を有する症例であっても症状の程度に差を認める場合があり³²、遺伝子検査による重症度判定の正確性には限界がある。

CQ8: ALP 酵素補充療法の適応の基準は何か。

【推奨】

HPP に罹患していることが確実で、かつ、予後不良であることが予測される場合には、ALP 酵素補充療法の適応となる。また、生命予後良好な病型であっても、骨症状や筋力低下など HPP に基づく症状が存在する場合、酵素補充療法による改善が期待でき、治療の相対的な適応となりえる。(推奨グレード 1、エビデンスレベル C)

【解説】

骨への親和性を高めたリコンビナント ALP 酵素補充薬アスホターゼアルファの HPP 患者に対する有効性は、2012 年に最初に報告された¹⁰。その後の国際共同治験や医師主導治験を経て、我が国では 2015 年に本薬剤の製造販売が承認され、ストレンジック®という商品名で市販が開始された。

ALP 酵素補充療法を行うためには、HPP の正確な診断が必須である³³。血清 ALP 値の低下は様々

な病態に伴うため、それらを除外しなくてはならない。*ALPL* 遺伝子検査は *HPP* の確定診断に有用である³⁴。ただし、*ALPL* 遺伝子に変異があっても、*HPP* 罹患者であるとは限らないことに注意しなくてはならない。常染色体劣性遺伝形式を示す家系の場合、患者の親は *ALPL* の一方のアレルに変異を有するが、通常は症状を有さない保因者であり、罹患者ではない。保因者であっても、生化学的な異常や軽度の症状を伴う場合がある。*ALPL* 遺伝子に変異を有し、かつ、*HPP* に合致する臨床像を呈する場合に、*HPP* 罹患者であると診断される³³。

患者が *HPP* 罹患者であることが確実であり、かつ、周産期重症型や乳児型など生命予後不良であることが予測される場合には、*ALP* 酵素補充療法の絶対的な適応となる¹¹。その他の病型であっても、骨症状や筋力低下などにより運動機能や *QOL* が低下している場合は、酵素補充療法により症状の改善が期待でき、相対的適応となりえるが⁷、現時点で治療の適否に関する明確な基準はなく、個々の症例について、期待される治療効果とリスクを鑑みて決定すべきである。

CQ9: *ALP* 酵素補充療法の効果判定に推奨される方法は何か。

【推奨】

HPP に対する *ALP* 酵素補充療法の効果判定は、臨床症状や骨 X 線所見の改善に基づいて行われる。(推奨グレード 1、エビデンスレベル C)

【解説】

HPP に対する *ALP* 酵素補充療法の効果は、臨床症状や骨 X 線所見の改善に基づいて判定される^{7,11,35}。効果の評価に有用なバイオマーカーは、現在のところ確立していない。

周産期や乳児期においては生存期間の延長、呼吸機能の改善、骨症状の改善、成長発育の改善、精神運動発達の改善、けいれんのコントロールなどにより効果を判定する。小児期においては、運動機能の改善、骨症状の改善、成長の改善、精神運動発達の改善、腎石灰化の予防などにより効果を判定する。成人期においては、骨折治癒の改善、骨折回数の低下、偽骨折の減少、持久力や歩行の改善などにより評価する。全ての年齢において、痛みや *QOL* の評価も推奨される^{7,11,35}。

骨 X 線検査におけるくる病様変化の改善については、くる病重症度のスコアである *Rickets Severity Score (RSS)* や *Radiographic Global Impression of Changes (RGI-C)* が用いられている。運動機能評価については 6 分間歩行テストなどが有用である^{11,12,35}。

CQ10: *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。

【推奨】

予後不良であることが予測される周産期重症型、乳児型に対しては、*ALP* 酵素補充療法を行うことにより生命予後改善が十分に期待でき、推奨される。(推奨グレード 1、エビデンスレベル B)

【解説】

従来、周産期重症型はほぼ全例、乳児型は約半数が、呼吸不全のため幼児期に死亡していたが、アスホターゼアルファを用いた *ALP* 酵素補充療法の導入により、これらの重症例の生命予後は改

善しつつある。

国際共同治験の結果をまとめた 2016 年の論文においては、アスホターゼアルファによる酵素補充療法を受けた 37 名の周産期重症型ないし乳児型症例（治療期間の中央値 2.7 年）の生存期間を 48 名の無治療のヒストリカルコントロール群と比較している。5 歳時の生存率は、ヒストリカルコントロール群の 27%に対して、酵素補充療法を受けた群では 84%と改善していた¹¹。また、ヒストリカルコントロール群では経過中に人工呼吸管理を受けた症例のうち 5%しか生存しなかったのに対して、酵素補充療法を受けた群では 76%が生存し、そのうち 75%は人工呼吸管理を離脱できていた¹¹。予後不良な病型においても、迅速な診断および酵素補充療法の早期開始により、呼吸管理などの集中治療を要する期間の短縮や生命予後の改善が期待できる^{11,36}。我が国における医師主導治験においては、治療開始時に 5 名の患者が人工呼吸管理を、3 名の患者が酸素投与を受けていたが、アスホターゼアルファの投与により全例で呼吸機能が改善し、3 例では呼吸サポートが不要となった¹²。

CQ11: 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。

【推奨】

周産期良性型 HPP に対する ALP 酵素補充療法の有効性については、現時点ではエビデンスがない。今後、症例の蓄積と解析が必要である。（推奨グレードなし、エビデンスレベル C）

【解説】

周産期良性型 (prenatal benign form) は、出生時に骨変形を呈するが、骨石灰化障害はほとんどなく、生命予後良好な病型である。日本人 HPP の中では比較的頻度が高く、1996 年に最初の症例が報告されたが³⁷、本病型が国際的に認知されるに至ったのは 2011 年に発表された本病型に関する literature review 以降である¹⁶。骨変形は胎児超音波検査などにより出生前から検出可能であるところから、本病型は英語では “prenatal” benign form と呼ばれることが多い¹⁶。周産期良性型に対する ALP 酵素補充療法の有効性については、現時点では十分な検討がなされていない。本病型は無治療でもしばしば生後に骨症状の改善を認め、また、臨床像にも乳児型に近い症例から歯限局型に近い症例まで幅があるため¹⁶、今後、酵素補充療法施行例および非施行例を蓄積して解析する必要がある。

CQ12: 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。

【推奨】

現時点では、ALP 酵素補充療法が HPP の頭蓋骨縫合早期癒合に及ぼす影響は不明である。（推奨グレードなし、エビデンスレベル D）

【解説】

重症型 HPP に対するアスホターゼアルファの効果を示した最初の論文において、6 ヶ月までの治療中、11 名中 2 名で頭蓋骨縫合早期癒合を認めたと報告されている¹⁰。7～12 ヶ月間の治療が

行われた 10 名については、そのうち 4 名が頭蓋骨縫合早期癒合を呈し、2 名が手術を要した¹⁰。このことから、HPP の頭蓋骨縫合早期癒合については、アスホターゼアルファによる酵素補充療法は改善効果がない可能性が高い。我が国で行われた多施設共同医師主導治験においては、0 歳から 34 歳までの 13 名の HPP 患者のうち、最長 868 日の治療期間中に頭蓋骨縫合早期癒合を示した症例は 2 名であり、うち 1 名は治療との関連性が示唆された¹²。アスホターゼアルファの頭蓋骨縫合早期癒合に及ぼす影響について結論づけるためには、さらなる経過観察と症例の蓄積が必要である。

CQ13: 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。

【推奨】

ALP 酵素補充療法は、HPP における運動機能の改善のために推奨される。(推奨グレード 1、エビデンスレベル C)

【解説】

HPP の小児患者(6~12 歳))に対する 5 年間のアスホターゼアルファ投与による酵素補充療法の効果をまとめた論文において、6 分間歩行検査における歩行距離の延長、運動機能の評価法である Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency™–Second Edition (BOT™–2) のスコアの改善、身体機能を主に反映する小児の QOL の指標である Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) の指標の改善が得られたことが報告されている³⁵。従って、ALP 酵素補充療法は HPP 患者における運動機能低下を改善することが期待される。

CQ14: 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。

【推奨】

周産期重症型や乳児型の HPP の場合、生命予後を改善するためには、可及的早期に酵素補充療法を開始することが推奨される。呼吸機能が改善するまでには時間がかかり、その間、集中治療を要する場合もあるため、可及的早期に酵素補充を開始することが推奨される。(推奨グレード 1、エビデンスレベル B)

【解説】

CQ10 の項で記載したように、国際共同治験の結果によれば、アスホターゼアルファによる酵素補充療法を受けた周産期重症型あるいは乳児型症例の 5 歳時の生存率は 84% で、無治療のヒストリカルコントロールの 27% に対して著明に改善したと報告されている¹¹。また、骨石灰化の改善に伴って呼吸機能も改善し、酵素補充療法を受けた群では人工呼吸管理を受けた症例の 76% が生存し、そのうち 75% は人工呼吸管理を離脱できていた¹¹。ただし、骨石灰化の改善には時間がかかるため、治療開始時には呼吸管理を要さなかった症例の中には、治療開始早期に呼吸機能が悪化して一時的に人工呼吸管理を要した症例も存在する。従って、生命予後不良と考えられる症例については、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。迅速な診断および酵

素補充療法の早期開始により、集中治療を要する期間の短縮や生命予後の改善が期待できる^{11,36}。

CQ15: 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。

【推奨】

これまで ALP 酵素補充薬アスホターゼアルファの投与量と治療効果に関する検討は報告がなく、エビデンスに乏しい。(推奨グレード 2、エビデンスレベル C)

【解説】

重症例において、骨石灰化が十分に改善する前のアスホターゼアルファの減量や中止は、症状を悪化させると推察される。症状の改善後や軽症例においては、アスホターゼアルファを減量または中断できる可能性があるが、減量や中断が治療効果に及ぼす影響についてはこれまであまり検討されておらず、エビデンスに乏しい。

CQ16: 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。

【推奨】

アスホターゼアルファの投与により、注射部位反応が発現することがあるため、同一部位への反復注射を避け、注射部位を毎回変更することが推奨される。また、血清カルシウム値やリン値が変動することがあるため、モニタリングを行うことが推奨される。(推奨グレード 1、エビデンスレベル C)

【解説】

アスホターゼアルファの投与により、注射部位反応（紅斑、発疹、変色、搔痒感、疼痛、丘疹、結節、萎縮、肥厚など）が発現することが報告されているので^{10,35}、同一部位への反復注射を避け、注射部位を毎回変更することが推奨される。自己注射を開始する前に、注射の方法について患者を十分に教育することが重要である。注射の 15 分以上前にバイアルを冷蔵庫から取り出して室温に戻すことで疼痛などの局所反応の危険性は低下する。ただし、冷蔵庫から出したバイアルは 1 時間以内に使用しなくてはならない。アスホターゼアルファの投与により、発熱、悪寒、易刺激性、悪心、頭痛、アナフィラキシー等が現れる場合もあるため、患者の状態を十分に観察し、このような過敏反応が認められた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行う⁷。治療開始後に、血清カルシウム値やリン値が変動することがあるので、血清カルシウム値、リン値をモニターし、必要に応じて補正を行う^{12,36}。また、酵素補充療法中にアスホターゼアルファに対する中和抗体が出現することがある³⁵。

CQ17: 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。

【推奨】

HPP に対する ALP 酵素補充療法中には、有効性と安全性をモニターする必要がある。年齢に応じて、生化学検査、骨 X 線検査、呼吸機能評価、成長の評価、痛みや運動機能の評価、生活の質の評価、歯科的評価、異所性石灰化の有無の評価などを定期的に行うことが提案される。(推奨グレード 2、エビデンスレベル C)

【解説】

HPP に対する酵素補充療法中にモニターすべき項目や評価の頻度については、まだ十分な検討がなされているとはいえないが、2017 年に国際的なエキスパートパネルによるガイダンスが発表されており⁷、患者の年齢に応じた集学的チームによるフォローアップを推奨している。生化学検査や骨 X 線検査に加え、呼吸機能や成長、痛み、運動機能、歩行、筋力、生活の質などを定期的に評価する。また、この論文では、生化学的検査項目としては、血中 ALP 活性、PLP、ピロリン酸、尿中 PEA、カルシウム、リン酸、PTH、腎機能関連項目、アスホターゼアルファ中和抗体などを挙げている。放射線学的には、骨単純 X 線に加えて、年長児や成人では骨密度検査 (DXA) を行う。歯科的評価、眼や腎臓などの異所性石灰化の有無の評価も必要となる。運動機能の評価には 6 分間歩行検査などを行う。痛みや QOL の評価には質問紙を使用する。

CQ18: HPP に対してビスホスホネート剤は禁忌とするべきか。

【推奨】

HPP においてビスホスホネートが非定型大腿骨骨折を増加させるとのエビデンスは乏しいが、骨症状の改善は期待できないため、投与を避けることが推奨される。(推奨グレード 1、エビデンスレベル C)

【解説】

HPP 患者において、ビスホスホネート剤投与後に骨症状が悪化し、非定型大腿骨骨折が起こったとの症例報告が複数存在する^{38,39}。しかしながら、HPP が非定型大腿骨骨折発症の危険因子となりうるかどうかについての症例対照研究においては否定的な結果が報告されており⁴⁰、ビスホスホネートが HPP における非定型大腿骨骨折を増加させるとのエビデンスは乏しい。一方、HPP の骨症状に対するビスホスホネートの効果は期待できないため、HPP 患者であることが明らかな場合には、ビスホスホネート投与を避けることが推奨される。

CQ19: 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。

【推奨】

HPP におけるけいれんは通常、ビタミン B6 依存性けいれんであり、ピリドキシン (pyridoxine) 投与による治療が行われるが、不応例も存在する。(推奨グレード 1、エビデンスレベル C)

【解説】

HPP 患者においては、TNSALP の活性が失われているため、ビタミン B6 の一種である PLP か

ら PL への脱リン酸化が障害される。PL は細胞膜を通過できるが PLP は通過できないため、中枢神経系がビタミン B6 欠乏状態となり、けいれんを引き起こすと考えられている⁴¹。従って、HPP におけるけいれんは通常、ビタミン B6 依存性けいれんであり、ピリドキシン投与（ピリドキサルではない）による治療が行われる⁴²。しかしながら、効果が一時的な症例や不応例も存在し⁴³、他の抗けいれん薬の投与が必要になる場合もある。その際には、脳症の可能性も考慮する²³。酵素補充療法により、ビタミン B6 投与が中止できるかどうかについては、現在のところエビデンスがない。

CQ20: 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。

【推奨】

酵素補充療法は HPP における高カルシウム血症の根本的な治療となる。一時的な対症療法としては、低カルシウムミルクの使用などのカルシウム摂取制限、輸液、ループ利尿薬、カルシトニンの投与などが行われるが、これらは骨症状を悪化させる可能性があるため、酵素補充療法を併用することが推奨される。（推奨グレード 1、エビデンスレベル C）

【解説】

HPP における高カルシウム血症/高カルシウム尿症の原因は、骨石灰化障害に伴うカルシウムの骨への蓄積の低下である¹³。従って、ALP 酵素補充療法が根本的な治療となる。著明な高カルシウム血症に対する一時的な対症療法としては、低カルシウムミルクの使用などのカルシウム摂取制限、輸液、ループ利尿薬、カルシトニンなどの投与が行われるが⁴⁴、これらは骨症状を悪化させる可能性があるため、酵素補充療法を併用することが推奨される。ステロイド剤やビスホスホネート剤の投与報告例もあるが⁴⁵、推奨レベルにはない。腎不全を伴う場合は、透析によるカルシウム補正を考慮する⁴⁶。

CQ21: HPP においては歯科的なフォローや治療が推奨されるか。

【推奨】

HPP においては歯科的なフォローや治療が推奨される。（推奨グレード 1、エビデンスレベル C）

【解説】

HPP においては歯のセメント質形成不全のために乳歯の動揺、早期脱落を来す⁴⁷。歯根が吸収されずに残ったまま、乳歯が脱落するのが特徴であり、しばしば小児義歯の装着が必要となる。通常、前歯が脱落するが、重症例では他の歯も脱落する。重症型の HPP では、エナメル質形成不全や歯の萌出遅延を認める場合もある。X 線検査においては、歯槽骨の減少や歯髓腔の拡大を認める。永久歯の動揺性や早期脱落も報告されている⁴⁸。管理としては歯周状態の管理が中心となる。口腔衛生指導と歯周治療により、動揺歯であっても、永久歯に交換される時期まで乳歯を可及的に温存する。乳歯早期脱落に対しては、審美性の回復、発音機能の獲得、残存乳歯への咬合圧の低下などを目的として小児義歯の装着がなされる。我が国では、HPP に対する小児義歯の使

用は保険適用となっている。

● 文献

1. Mornet E. Hypophosphatasia. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008;22:113-127.
2. Whyte MP. Hypophosphatasia: An overview For 2017. *Bone* 2017;102:15-25.
3. Watanabe A, Karasugi T, Sawai H, et al. Prevalence of c.1559delT in ALPL, a common mutation resulting in the perinatal (lethal) form of hypophosphatasia in Japanese and effects of the mutation on heterozygous carriers. *J Hum Genet* 2011;56:166-168.
4. Ozono K, Michigami T. Hypophosphatasia now draws more attention of both clinicians and researchers: a commentary on Prevalence of c. 1559delT in ALPL, a common mutation resulting in the perinatal (lethal) form of hypophosphatasias in Japanese and effects of the mutation on heterozygous carriers. *J Hum Genet* 2011;56:174-176.
5. Michigami T, Uchihashi T, Suzuki A, et al. Common mutations F310L and T1559del in the tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene are related to distinct phenotypes in Japanese patients with hypophosphatasia. *Eur J Pediatr* 2005;164:277-282.
6. Whyte MP, Zhang F, Wenkert D, et al. Hypophosphatasia: validation and expansion of the clinical nosology for children from 25 years experience with 173 pediatric patients. *Bone* 2015;75:229-239.
7. Kishnani PS, Rush ET, Arundel P, et al. Monitoring guidance for patients with hypophosphatasia treated with asfotase alfa. *Mol Genet Metab* 2017;122:4-17.
8. Müller HL, Yamazaki M, Michigami T, et al. Asp361Val Mutant of alkaline phosphatase found in patients with dominantly inherited hypophosphatasia inhibits the activity of the wild-type enzyme. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:743-747.
9. Millán JL, Whyte MP. Alkaline Phosphatase and Hypophosphatasia. *Calcif Tissue Int* 2016;98:398-416.
10. Whyte MP, Greenberg CR, Salman NJ, et al. Enzyme-replacement therapy in life-threatening hypophosphatasia. *N Engl J Med* 2012;366:904-913.
11. Whyte MP, Rockman-Greenberg C, Ozono K, et al. Asfotase Alfa Treatment Improves Survival for Perinatal and Infantile Hypophosphatasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:334-342.
12. Kitaoka T, Tajima T, Nagasaki K, et al. Safety and efficacy of treatment with asfotase alfa in patients with hypophosphatasia: Results from a Japanese clinical trial. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017;87:10-19.
13. Whyte MP. Hypophosphatasia - aetiology, nosology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2016;12:233-246.
14. Mornet E. Hypophosphatasia. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:40.
15. Berkseth KE, Tebben PJ, Drake MT, et al. Clinical spectrum of hypophosphatasia diagnosed in adults. *Bone* 2013;54:21-27.
16. Wenkert D, McAlister WH, Coburn SP, et al. Hypophosphatasia: nonlethal disease despite skeletal presentation in utero (17 new cases and literature review). *J Bone Miner Res* 2011;26:2389-2398.
17. 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:2869-2892.

18. Schmidt T, Mussawy H, Rolvien T, et al. Clinical, radiographic and biochemical characteristics of adult hypophosphatasia. *Osteoporos Int* 2017;28:2653-2662.
19. Collmann H, Mornet E, Gattenlöhner S, et al. Neurosurgical aspects of childhood hypophosphatasia. *Childs Nerv Syst* 2009;25:217-223.
20. Taketani T. Neurological Symptoms of Hypophosphatasia. *Subcell Biochem* 2015;76:309-322.
21. Whyte MP, Wenkert D, McAlister WH, et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis mimicked in childhood hypophosphatasia. *J Bone Miner Res* 2009;24:1493-505.
22. Chapple IL. Hypophosphatasia: dental aspects and mode of inheritance. *J Clin Periodontol* 1993;20:615-622.
23. Balasubramaniam S, Bowling F, Carpenter K, et al. Perinatal hypophosphatasia presenting as neonatal epileptic encephalopathy with abnormal neurotransmitter metabolism secondary to reduced co-factor pyridoxal-5'-phosphate availability. *J Inherit Metab Dis* 2010;33 Suppl 3:S25-33.
24. Seshia SS, Derbyshire G, Haworth JC, et al. Myopathy with hypophosphatasia. *Arch Dis Child* 1990;65:130-131.
25. Shohat M, Rimoin DL, Gruber HE, et al. Perinatal lethal hypophosphatasia; clinical, radiologic and morphologic findings. *Pediatr Radiol* 1991;21:421-427.
26. Whyte MP. Atypical femoral fractures, bisphosphonates, and adult hypophosphatasia. *J Bone Miner Res* 2009;24:1132-1134.
27. Riancho-Zarrabeitia L, Garcia-Unzueta M, Tenorio JA, et al. Clinical, biochemical and genetic spectrum of low alkaline phosphatase levels in adults. *Eur J Intern Med* 2016;29:40-45.
28. Gehring B, Mornet E, Plath H, et al. Perinatal hypophosphatasia: diagnosis and detection of heterozygote carriers within the family. *Clin Genet* 1999;56:313-317.
29. Simon-Bouy B, Taillandier A, Fauvert D, et al. Hypophosphatasia: molecular testing of 19 prenatal cases and discussion about genetic counseling. *Prenat Diagn* 2008;28:993-998.
30. Bianchi ML. Hypophosphatasia: an overview of the disease and its treatment. *Osteoporos Int* 2015;26:2743-2757.
31. Reibel A, Manière MC, Clauss F, et al. Orofacial phenotype and genotype findings in all subtypes of hypophosphatasia. *Orphanet J Rare Dis* 2009;4:6.
32. Hofmann C, Girschick H, Mornet E, et al. Unexpected high intrafamilial phenotypic variability observed in hypophosphatasia. *Eur J Hum Genet* 2014;22:1160-1164.
33. Whyte MP. Hypophosphatasia: Enzyme Replacement Therapy Brings New Opportunities and New Challenges. *J Bone Miner Res* 2017;32:667-675.
34. Tenorio J, Alvarez I, Riancho-Zarrabeitia L, et al. Molecular and clinical analysis of ALPL in a cohort of patients with suspicion of Hypophosphatasia. *Am J Med Genet A* 2017;173:601-610.
35. Whyte MP, Madson KL, Phillips D, et al. Asfotase alfa therapy for children with hypophosphatasia. *JCI Insight* 2016;1:e85971.
36. Okazaki Y, Kitajima H, Mochizuki N, et al. Lethal hypophosphatasia successfully treated with

enzyme replacement from day 1 after birth. *Eur J Pediatr* 2016;175:433-437.

37. Ozono K, Yamagata M, Michigami T, et al. Identification of novel missense mutations (Phe310Leu and Gly439Arg) in a neonatal case of hypophosphatasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:4458-4461.
38. Sutton RA, Mumm S, Coburn SP, et al. "Atypical femoral fractures" during bisphosphonate exposure in adult hypophosphatasia. *J Bone Miner Res* 2012;27:987-994.
39. Cundy T, Michigami T, Tachikawa K, et al. Reversible Deterioration in Hypophosphatasia Caused by Renal Failure With Bisphosphonate Treatment. *J Bone Miner Res* 2015;30:1726-1737.
40. Bhattacharyya T, Jha S, Wang H, et al. Hypophosphatasia and the risk of atypical femur fractures: a case-control study. *BMC Musculoskelet Disord* 2016;17:332.
41. Stockler S, Plecko B, Gospe SM, Jr., et al. Pyridoxine dependent epilepsy and antiquitin deficiency: clinical and molecular characteristics and recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Mol Genet Metab* 2011;104:48-60.
42. Baumgartner-Sigl S, Haberlandt E, Mumm S, et al. Pyridoxine-responsive seizures as the first symptom of infantile hypophosphatasia caused by two novel missense mutations (c.677T>C, p.M226T; c.1112C>T, p.T371I) of the tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene. *Bone* 2007;40:1655-1661.
43. de Roo MGA, Abeling N, Majoie CB, et al. Infantile hypophosphatasia without bone deformities presenting with severe pyridoxine-resistant seizures. *Mol Genet Metab* 2014;111:404-407.
44. Barcia JP, Strife CF, Langman CB. Infantile hypophosphatasia: treatment options to control hypercalcemia, hypercalciuria, and chronic bone demineralization. *J Pediatr* 1997;130:825-828.
45. Demirbilek H, Alanay Y, Alikasifoglu A, et al. Hypophosphatasia presenting with pyridoxine-responsive seizures, hypercalcemia, and pseudotumor cerebri: case report. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2012;4:34-38.
46. Whyte MP, Leelawattana R, Reinus WR, et al. Acute severe hypercalcemia after traumatic fractures and immobilization in hypophosphatasia complicated by chronic renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:4606-4612.
47. Hollis A, Arundel P, High A, et al. Current concepts in hypophosphatasia: case report and literature review. *Int J Paediatr Dent* 2013;23:153-159.
48. Atar M, Körperich EJ. Systemic disorders and their influence on the development of dental hard tissues: a literature review. *J Dent* 2010;38:296-306.

【作成委員および作成協力者】

国立研究開発法人日本医療研究開発機構 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」研究班（研究開発代表者 大藪恵一）
 低ホスファターゼ症診療ガイドライン作成委員会

作成委員

委員名	委員所属	専門領域
道上敏美(委員長)	大阪母子医療センター 研究所 環境影響部門	小児科専門医
大幡泰久	大阪大学大学院医学系研究科 小児科学	小児科専門医
藤原誠	大阪大学大学院医学系研究科 小児科学	小児科専門医 臨床遺伝専門医
望月弘	埼玉県立小児医療センター 代謝・内分泌科	小児科専門医 内分泌代謝科専門医(小児科) 日本腎臓学会専門医 日本透析学会専門医

作成協力者

協力者名	協力者所属	専門領域
安達昌功	神奈川県立こども医療センター 内分泌代謝科	小児科専門医 内分泌代謝科専門医(小児科)
大藪恵一	大阪大学大学院医学系研究科 小児科学	小児科専門医 内分泌代謝科専門医(小児科)
北岡太一	大阪大学大学院医学系研究科 小児科学	小児科専門医
窪田拓生	大阪大学大学院医学系研究科 小児科学	小児科専門医 内分泌代謝科専門医(小児科)
澤井英明	兵庫医科大学 産科婦人科学	産婦人科専門医 臨床遺伝専門医 生殖医療専門医
難波範行	JCHO 大阪病院 小児科	小児科専門医 内分泌代謝科専門医(小児科)
長谷川高誠	岡山大学病院 小児科	小児科専門医 内分泌代謝科専門医(小児科)
藤原幾磨	東北大学大学院医学系研究科 小児環境医学	小児科専門医 内分泌代謝科専門医(小児科)

【作成委員および作成協力者の利益相反】

各委員および作成協力者より日本医学会診療ガイドライン策定参加資格基準ガイダンス（平成29年3月）に従って、以下のような申告を得た。その他の作成委員および作成協力者に、開示すべき利益相反はなかった。

大藪恵一：講演料、原稿料、研究費、奨学寄付金（アレクシオンファーマ合同会社）

窪田拓生：研究費、奨学寄付金（アレクシオンファーマ合同会社）

【作成のための資金源】

本ガイドラインの作成に要した資金は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 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」（研究開発代表者：大藪恵一）によるものである。

【作成の経過】

本ガイドラインの作成については、「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」を参考にし、低ホスファターゼ症の症状と診断、治療と管理に関するクリニカルクエスション(clinical question：CQ)を設定し、システマティックレビューで得られたエビデンス総体に基づいて各 CQ に対する推奨文、推奨の強さおよび解説の作成を行った。最終的な推奨の強さに関しては、ガイドライン作成委員および作成協力者全員の議論により決定した。

1. クリニカルクエスション(CQ)の設定

CQ の構成要素として、PICO (P：patients、problem、population、I：interventions、C：comparisons、controls、comparators、O：outcomes) を用いた。患者アウトカムに対して CQ を作成し、抽出したアウトカムの相対的な重要性の評価は、各アウトカムに 1～9 点の点数をつけ、得点が高いほどそのアウトカムは患者にとって重性が高いとする方法を採用した。1～3 点は「重要ではない(not important)」、4～6 点は「重要(important)」、7～9 点は「重大(critical)」として分類し、実際に SR を行うアウトカムは「重大」なものとして 6 点でより重要と判断したものに対して行った。

2. 文献検索

各 CQ について作成委員が検索キーワードを決定し、検索式を作成したのち、MEDLINE (PubMed)を用いて検索した。一次スクリーニングではタイトルおよびアブストラクトから CQ に合っていないものを除外した。二次スクリーニングにおいては各作成委員がフルテキストを読み、選択基準に合った論文を選択した。さらに、その後、有用と判断した論文は追加した。

3. 文献のエビデンスレベルとエビデンス総体の評価

低ホスファターゼ症は稀少疾患であり、また、重症型の症例については酵素補充療法が行われなければ生命予後不良であるため、無作為化比較試験の報告はなく、横断研究および症例報告が主体であった。本ガイドラインでは、エビデンスの強さとして、表 1 に示す定義づけを行った、推奨の強さについては、各作成委員が作成した推奨文について委員間で利益と害のバランスの評価を検討したのち、作成委員および協力者全員の校閲を受けて決定した（表 2）。

表1 エビデンスの強さと定義

A (強)	効果の推定値に強く確信がある
B (中)	効果の推定値に中程度の確信がある
C (弱)	効果の推定値に対する確信は限定的である
D (とても弱い)	効果の推定値がほとんど確信できない

表2 推奨の強さ

1 強い推奨	「実施する」または「実施しない」ことを推奨する
2 弱い推奨	「実施する」または「実施しない」ことを提案する
なし	どちらともいえない

4. 外部評価

- ① 日本小児内分泌学会会員意見聴取 (2018 年 8 月 16 日-9 月 30 日)
- ② 日本小児内分泌学会ガイドライン委員会の評価と提言 (2018 年 9 月 25 日)
- ③ 日本小児内分泌学会理事会レビュー (2018 年 12 月 7-21 日)
- ④ 日本小児内分泌学会理事会承認 (2018 年 12 月 21 日)

5. 患者団体への意見聴取

患者団体 (低フォスファターゼ症の会) への意見聴取を行った (2018 年 8 月 29 日)

【改訂の時期】

本診療ガイドラインは公開 5 年以内に改訂を行う予定である。改訂に係る作成委員会は日本小児内分泌学会理事会の指示により組織する。なお、本診療ガイドラインの内容に重大な影響を与えと考えられるあらたな状況が発生し、日本小児内分泌学会理事会が緊急を要すると判断した場合には、「提言」として修正を行うことがある。

軟骨無形成症診療ガイドライン

ガイドライン最終版の公開日：2019年1月11日

【本ガイドライン作成の目的】

診療医に軟骨無形成症の標準的医療を示し、臨床決断を支援する。

* 本ガイドラインは医師の診療方針を縛るものではなく、医師の診療の助けになることを目的としている。実際の診療は個々の患者の状態に応じて担当医が判断すべきものである。

【対象とする疾患】

軟骨無形成症

【ガイドラインの利用者】

- 1 新生児・小児を診療する医師
- 2 内分泌疾患・代謝異常症を専門とする医師
- 3 脳神経外科、整形外科、耳鼻咽喉科、歯科を専門とする医師

【軟骨無形成症の概要】

A 疾患概要と診断

軟骨無形成症 (achondroplasia, MIM 100800, 以下、本症) は四肢短縮性低身長を呈する骨系統疾患である¹⁾。軟骨無形成症の正確な頻度は不明であるが、全世界で約 25 万人以上が罹患しているとされ、出生 10,000~30,000 に 1 人と報告されている²⁾³⁾。

本症では、近位肢節により強い四肢短縮型の著しい低身長、特徴的な顔貌 (頭蓋が相対的に大きい、前額部の突出、鼻根部の陥凹、顔面正中部の低形成、下顎が相対的に突出)、三尖手などがみられる。骨単純 X 線像としては、太く短い管状骨、長管骨の骨幹端は幅が広く不整で盃状変形 (カップリング)、大腿骨頸部の短縮、脛骨より長い腓骨、腰椎椎弓根間距離の狭小化、腰椎椎体後方の陥凹、坐骨切痕の狭小化、臼蓋の水平化、頭蓋底の短縮、顔面骨低形成などがみられる (図 1)。新生児期には、扁平椎を認めることがある。症状と骨 X 線像とあわせて診断を行なう (表 1) (<http://www.nanbyou.or.jp/entry/4571>)。胎児期には頭位拡大 (97% タイル超)、大腿骨の短縮 (5% タイル未満)、三尖手などがみられる⁴⁾。本症の特徴的な臨床症状、骨レントゲン所見は出生時からみられるが、約 20% は出生時に診断されていないとされる⁵⁾。本症では、大後頭孔狭窄、脳室拡大、睡眠時無呼吸、上気道狭窄、中耳炎、狭胸郭、脊柱管狭窄、脊椎後弯、下肢変形、関節弛緩などが見られる。Gene Review Japan のホームページの記載は情報が豊富で参考となる (<http://grj.umin.jp/grj/achondroplasia.htm>)。海外では、Health Supervision として論文化されて

おり、本症患者のフォローアップに役立つ⁴⁾⁵⁾⁶⁾。しかしながら、エビデンスレベルの高いデータに乏しいので、論文報告やアンケート調査結果に基づいた内容となっている。

B 病因

本症の97%以上に、染色体4p26.3に位置するFGFR3遺伝子のGly380Arg変異（ほとんどがc.1138G>A、ごく一部がc.1138G>C）を認め、遺伝型としての均質度は高い⁷⁾⁸⁾(GeneReviewsJapan: <http://grj.umin.jp/grj/achondroplasia.htm>)。遺伝様式は常染色体優性遺伝であるが、約80%は新規突然変異によるものとされ、健常な両親から生まれる²⁾。

C 病態

FGFR3はFGF18あるいはFGF9と結合し、自己リン酸化するとともに、下流細胞内シグナル伝達分子を活性化する。その経路にはFRS2 α からGRB, SOS, RASを伝わって、Raf/MEK/ERK系を通じて転写因子のSox9を活性化し、軟骨細胞の肥大化を抑制する経路と、Stat1の活性化からp21を活性化して軟骨細胞の増殖を抑制する経路がある。

本症を引き起こす変異FGFR3は恒常的に活性化された状態にあり、FGF受容体を自己リン酸化し、その下流の細胞内シグナル伝達分子のRaf/MEK/ERKおよびStat1の活性化を引き起こす⁸⁾。その結果、軟骨細胞の分化、軟骨基質の産生および増殖が抑制される。軟骨組織を介して骨が形成される内軟骨性骨化が障害されるため、長管骨の伸長が不良となり、四肢短縮性低身長を呈する。

椎体や頭蓋底を構成する骨の大部分も内軟骨性骨化によって形成されるため、本症では上記の骨の骨化が障害され、大後頭孔狭窄、脳脊髄液の還流不良による脳室拡大・水頭症、脊柱管狭窄などが生じると考えられている。

D 症状・合併症

1. 身長：

出生時から四肢短縮を認めるが、出生身長は、さほど小さくはない。男児の平均身長が47.5 cm、女児の平均身長が47.0 cmである⁹⁾。成長とともに低身長が目立つようになる。思春期の成長スパートがみられず、この間にも相対的に低身長の程度が悪化する。成人身長は男性130cm程度、女性124cm程度である。米国の本症の報告でも成人身長は日本の報告とほぼ同様である¹⁰⁾。

2. モニタリング、発達、QOL

頭頸部移行部の大後頭孔狭窄による脊髄圧迫によって引き起こされる突然死が、本症の5-10%に見られると報告されているため⁵⁾¹¹⁾、モニタリングや早期の介入が重要である。成長、発達をモニタリングすることが基本となる。患者の身長、体重、頭囲、発達を本症の標準を参考に評価する²⁾⁵⁾¹⁰⁾¹²⁾。本症の頭囲は健常児より大きいことが多く、粗大運動はしば

しば遅れる。微細運動は通常遅れない。言語発達の程度は様々である。全体として、多くの本症患者で知的発達は問題ない。本症患者では身体的障害があるため、運動、セルフケア、日常活動や学校生活に制限が生じることがある²⁾¹¹⁾。本症小児は健常小児とは異なる発達プロフィールであることを認識しておくべきである¹²⁾¹³⁾。本症の成人患者では、その兄弟姉妹に比べて、年収、学歴、自己評価、QOLは低いと報告されている¹⁴⁾。本症患者の日常生活や社会生活の障害の要因を探求し、可能な限り除去していくことが必要である¹⁵⁾。

3. 大後頭孔狭窄

大後頭孔狭窄による頸髄延髄接合部の脊髄圧迫はよく見られるが、症候性の脊髄圧迫の頻度は高くない¹¹⁾。しかし、症状として、睡眠時無呼吸、呼吸障害、脊髄症、水頭症、突然死などがみられる。2歳までに6.7～13.3%の本症患者で、大後頭孔減圧術が必要とされたと報告されている¹⁶⁾¹⁷⁾。大後頭孔狭窄関連合併症の評価方法と介入時期は定まっていない。頸髄延髄接合部の脊髄圧迫を減らすため、乳児早期は頭頸部領域を丁寧に扱うこと、早期に座位型の歩行器や抱っこ紐を使用しないことが望まれる。最近、多職種 of 専門家パネルが、デルフィ法に基づいて、大後頭孔狭窄に関するコンセンサスガイドラインを発表した¹⁸⁾。病歴、身体所見、ポリソムノグラフィーに異常がある場合に、画像検査を行うことを推奨している。

4. 脳室拡大

本症では脳室拡大を認めることが多い。内軟骨性骨化障害による頭蓋底形成不全のため、頸静脈孔狭窄がみられ、脳脊髄液の灌流不全が生じる。硬膜静脈洞圧の上昇も脳室拡大に寄与しているとされる¹⁸⁾。本症の脳室拡大は、一般的には交通性であり、真の水頭症（神経症状を伴う脳室拡大）は稀であるが、重篤な合併症の一つである²⁾。水頭症の症状として、易刺激性、大泉門膨隆、頭痛、嘔吐、うっ血乳頭、外転神経麻痺、片麻痺、意識障害、血圧上昇、徐脈などがある。特に1歳ごろまでは注意深い観察が推奨される¹¹⁾。頭蓋内圧亢進症状を認める水頭症に対しては脳室腹腔（VP）シャント手術を行う。

5. 脊柱管狭窄症

脊柱管狭窄症は年長児や成人の本症患者でよくみられる¹⁾。脊柱管狭窄症の症状として四肢の痛み、しびれ、筋力低下、運動障害、間欠性跛行、膀胱直腸障害などを呈する。20歳までに6.5%の患者が、40歳までに17%の患者が脊柱管狭窄症の診断を受け、その内、約40%の患者が手術を受けていると報告されている¹⁹⁾。腰部脊柱管狭窄症の要因として、狭小な脊柱、椎間板の突出、椎体の突起、椎体の後弯性楔状変形、過剰な腰部の前弯、椎体の不安定性などが挙げられる¹¹⁾。脊柱管の変形を減らすため、無理な座位は避けた方が望ましい。脊椎椎弓切除術は、経験豊富な外科医によって、脊髄の不可逆的な障害が起こる前に施行されることが望ましい¹⁾。

6. 脊椎後弯

胸腰椎後弯はよく見られる合併症の一つである。可逆性の後弯は 90%以上の本症の乳児に見られるが、歩行開始とともに改善する¹¹⁾。しかし、後弯は小児期、思春期に進行し、成人の 15~30%に不可逆性の後弯変形が認められる。後弯は脊柱管狭窄症に寄与していると考えられる。早期の座位保持が椎体前縁の楔状変形、後弯、脊柱管狭窄症のリスク因子であると考えられている²⁰⁾²¹⁾。独立して自ら座位が保持できるようになるまでは無理に座位保持をさせないことが推奨されている。

7. 閉塞性睡眠時無呼吸、呼吸症状

呼吸器症状・徴候は本症患者でしばしば認められる。胸郭低形成、上気道閉塞、頸髄延髄移行部圧迫が要因と考えられている¹¹⁾。上気道閉塞はよく見られ、10~85%の患者が睡眠時無呼吸や慢性呼吸障害の治療が必要とされる。特に、上気道閉塞の頻度が高く、ポリソムノグラフィーが有用であると報告されている²²⁾。中枢性・閉塞性睡眠時無呼吸、胃食道逆流、拘束性肺疾患、慢性心不全の本症患者が複数例報告されている²³⁾。外科的介入の時期を逸しないために、定期的なポリソムノグラフィーによる睡眠時無呼吸の評価が推奨されている⁵⁾。

8. 中耳炎、難聴、歯科：

持続性もしくは再発性の中耳炎は本症の小児でよく見られる。2歳までに、ほぼ90%の本症小児が中耳炎を経験し、25%以上の小児で慢性再発性中耳炎を認めると報告されている¹⁹⁾。顔面中央部低形成、エウスタキオ管の短縮、小咽頭、アデノイド・扁桃の相対的肥大との関連性が指摘されている。再発性中耳炎に対してはアデノイド扁桃摘出術や鼓膜チューブ留置術を積極的に実施することがコンセンサスとなっている¹⁾。5歳までに50%以上の本症小児が鼓膜チューブ留置術を経験すると報告されている⁶⁾。再発性中耳炎は伝音性難聴のリスクとなる。成人本症の50%以上に難聴を認めるとされる²⁴⁾²⁵⁾。難聴は、言葉の遅れの原因となり、さらにはコミュニケーション能力に影響を及ぼすため、早期の聴力検査が推奨される。また、歯の歯列不整が問題となることもある²⁾。顔面中央部低形成が要因とされている。

9. 四肢合併症：

本症は近位肢優位の四肢短縮型低身長を示すため、頭頂部、背部中央部、臀部に手が届かないことがある¹¹⁾。また、肘関節と股関節の伸展障害と膝関節と指関節の過伸展がよく見られる。股関節の伸展障害は腰椎仙椎前弯、腰背部痛に寄与していると推察されている。さらに、学童以上の小児や成人の本症患者では、内反膝がよく見られる。幼児期から学童期にかけて内反膝が急速に進行し、40%以上の成人に認められる¹⁹⁾。内反膝は慢性的な下肢

痛、歩容異常の原因になり得る。22%の患者で脛骨骨切り術が、主に12歳から20歳の間に行われたと報告されている。

10. 肥満

肥満は本症によく見られる合併症で、閉塞性睡眠時無呼吸、内反膝、脊柱管狭窄症、前弯などに影響する¹¹⁾。本症では心血管関連死が多いと報告されている²⁶⁾。本症特異的成長曲線を用いて、体重を適切に管理することが重要である²⁷⁾²⁸⁾²⁹⁾³⁰⁾。

E 治療

1. 成長ホルモン (GH) 治療：

本症のヒト GH 治療開始時の適応基準は次の①～⑤を全て満たすことが必要である：①男子、女子とも3歳程度以上(立位の身長測定が可能のこと)、②骨年齢：男子 17歳未満、女子 15歳未満、③現在の身長が同性、同年齢の標準値-3SD以下、④本症の身体的特徴、⑤合併症：手術的治療を考慮する程の大孔狭窄、脊柱管狭窄、水頭症、脊髄・馬尾圧迫等がMRI・CT上認められないこと。また、これらのための圧迫による臨床上問題となる神経症状が認められないこと。GH治療の身長に対する短期的な効果はいくつか報告されている。5年間に身長 SDS が低用量で1.3SD、高用量で1.6SD改善したという報告³¹⁾や、治療開始前に比べて身長速度が1年目に2.6cm/年、2年目に0.7cm/年増加したという報告³²⁾がある。一方、3年間のGH治療で身長 SDS の改善が0.3SDにとどまったという報告もある³³⁾。成人身長の検討では、男性で0.6SD(3.5cm)の増加、女性で0.5SD(2.8cm)の増加がみられたと報告されている³⁴⁾。

2. 四肢延長術：

本症の低身長、四肢短縮の改善のため実施されることが多い。創外固定器を用いた下肢延長術は長期の治療期間、高頻度の合併症が見られるため、脚延長術開始の意思決定は患者自身で行うことが望ましく、意思決定が可能となる年齢を考慮し、12歳以降が推奨されている³⁵⁾。本症と軟骨低形成症の下肢延長術のメタ解析では、平均年齢は14.5歳、平均獲得身長は9.5cm、healing index(骨を1cm伸ばすのにかかる日数)は30.8日/cm、下腿もしくは大腿延長術当たりの合併症は0.68であった³⁶⁾。後遺症として、尖足、腓骨神経麻痺の残存、膝関節・足関節の外反変形が報告されている。韓国の下肢延長術の報告では、平均年齢は14歳4か月、平均獲得身長は大腿骨で8.4cm、脛骨で9.8cm、healing indexは大腿骨で28.1日/cm、脛骨で10.7日/cm、骨延長術当たりの合併症は大腿骨で0.41、脛骨で0.41であった³⁷⁾。合併症として、創外固定器抜去後の骨折、股関節の拘縮などが報告されている。本症では、上腕骨延長術も施行されているがまとまった報告は少ない。平均獲得延長は

8.3～9.8cm、healing index は 24.8～31.1 日/cm、上腕骨延長術当たりの合併症は 0.79～0.88 であった³⁸⁾³⁹⁾。後遺症として、関節の可動域制限、骨折などが報告されている。患者、家族、整形外科医と、術前に十分に話し合っておくことが重要である。

表 1 軟骨無形成症の診断基準

A. 症状

1. 近位肢節により強い四肢短縮型の著しい低身長
($-3SD$ 以下の低身長、指極/身長 <0.96 の四肢短縮)
2. 特徴的な顔貌 (頭蓋が相対的に大きい、前額部の突出、鼻根部の陥凹、顔面正中部の低形成、下顎が相対的に突出) : 頭囲 $>+1SD$
3. 三尖手 (手指を広げた時に中指と環指の間が広がる指)

B. 検査所見

単純 X 線検査

1. 四肢 (正面) 管状骨は太く短い、長管骨の骨幹端は幅が広く不整で盃状変形 (カップリング)、大腿骨頸部の短縮、大腿骨近位部の帯状透亮像、大腿骨遠位骨端は特徴的な逆 V 字型、腓骨が脛骨より長い (腓骨長/脛骨長 >1.1 、骨化が進行していないため乳幼児期には判定困難)。
2. 脊椎 (正面、側面) 腰椎椎弓根間距離の狭小化 (椎弓根間距離 L4/L1 <1.0) (乳児期には目立たない)、腰椎椎体後方の陥凹。
3. 骨盤 (正面) 坐骨切痕の狭小化、腸骨翼は低形成で方形あるいは円形、臼蓋は水平、小骨盤腔はシャンパングラス様。
4. 頭部 (正面、側面) 頭蓋底の短縮、顔面骨低形成。
5. 手 (正面) 三尖手、管状骨は太く短い。

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

骨系統疾患 (軟骨低形成症、変容性骨異形成症、偽性軟骨無形成症など。臨床症状、X 線所見で鑑別し、鑑別困難な場合、遺伝子診断を行う。)

D. 遺伝学的検査

線維芽細胞増殖因子受容体 3 型 (*FGFR3*) 遺伝子の G380R 変異を認める。

<診断のカテゴリー>

Definite : Aのうち3項目+Bのうち5項目全てを満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの。または、**Probable**、**Possible**のうちDを満たしたもの。

Probable : Aのうち2項目以上+、Bのうち3項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの。

Possible : Aのうち2項目以上+Bのうち2項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの。

(指定難病 276 : <http://www.nanbyou.or.jp/entry/4571>)

図1 軟骨無形成症患者の X 線像

- A. 太く短い脛骨、脛骨・大腿骨の骨幹端は幅が広く不整で盃状変形、脛骨より長い腓骨
- B. 腰椎椎弓根間距離の狭小化
- C. 坐骨切痕の狭小化、臼蓋の水平化、方形・円形の腸骨翼、大腿骨頸部の短縮

A



B



C



CQ と推奨のまとめ

- CQ1** 頭部 MRI 検査は大後頭孔狭窄による脊髄圧迫を同定するために有用か
推奨 大後頭孔狭窄による脊髄圧迫を同定するために頭部 MRI 検査を推奨する (1B)
- CQ2** 大後頭孔狭窄による脊髄圧迫に対する大後頭孔減圧術施行は有効か
推奨 神経学的症状や神経学的異常所見、中枢性呼吸障害を伴う大後頭孔狭窄による脊髄圧迫に対して、大後頭孔減圧術を推奨する (1B)
- CQ3** 頭部 MRI 検査は水頭症を同定するために有用か
推奨 神経症状を伴う脳室拡大(水頭症)を同定するために頭部 MRI 検査を推奨する(1B)
- CQ4** 脳室拡大に対してシャント手術施行は有効か
推奨 神経症状を伴う脳室拡大(水頭症)に対してシャント手術を推奨する(1C)
- CQ5** 睡眠時無呼吸の推奨される診断方法は何か
推奨 簡易型睡眠検査とポリソムノグラフィーを状況に応じて選択する(1C)
- CQ6** 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
推奨 閉塞性睡眠時無呼吸に対して非侵襲的陽圧換気療法を提案する(2C)
- CQ7** 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
推奨 閉塞性睡眠時無呼吸があり、扁桃・アデノイド肥大を認める場合に外科治療を提案する(2C)
- CQ8** 軟骨無形成症では肺高血圧症を発症するか
推奨 なし D
- CQ9** 脊椎管狭窄症に対する脊椎除圧術は有効か
推奨 神経症状を伴う脊椎管狭窄症に対して、脊椎除圧術を推奨する(1B)
- CQ10** 発達障害の頻度はどの程度か
推奨 発語の遅れが 25%程度に認められる(1C)
- CQ11** 四肢延長術の推奨される年齢は何歳か
推奨 脚延長術は、インフォームド・アセントが可能な 12 歳以降の開始を提案する(2D)

CQ1 頭部 MRI 検査は大後頭孔狭窄による脊髄圧迫を同定するために有用か 推奨 大後頭孔狭窄による脊髄圧迫を同定するために頭部 MRI 検査を推奨する (1B)

軟骨無形成症 (ACH) では内軟骨性骨化が障害されている。大後頭孔を構成する後頭骨は内軟骨性骨化によって成長するため、ACH では大後頭孔の狭窄が見られる。大後頭孔狭窄は頸延髄接合部の脊髄圧迫を引き起こすことがあり、中枢性睡眠時無呼吸 (CSA) や突然死の要因となる¹⁸⁾。他に、頸部痛、球麻痺症状、膀胱障害、麻痺、腱反射亢進、クローヌスなどが見られる。

ACH51名中、MRI 検査とポリソムノグラフィー (PSG) を6か月間隔以内に行った17名 (平均年齢: 2.4歳) の検討を行った⁴⁰⁾。8名に頭頸部移行部の脊髄圧迫 (狭窄部位での脊髄の concavity/deformity)、1名に脊髄空洞症、3名に T2 強調画像での脊髄の高信号を認めた。脊髄空洞症の1名は筋緊張低下とクローヌスを認めた。T2 強調画像での高信号の1名は CSA を認めた。脊髄圧迫の1名は睡眠時無呼吸 (SA) と嚥下障害を認めた。また、MRI 所見 (計測による狭窄の程度、T2 高信号、圧迫所見) は、SA の重症度と相関しなかった。

神経学的異常所見を認めた ACH10名 (平均年齢: 13か月) の内、MRI 検査を施行した9名全例において、頭頸部移行部の脊髄の T2 強調画像での高信号が見られた⁴¹⁾。

四肢延長のため整形外科に紹介され、神経学的症状や異常所見を認めた ACH26名 (平均年齢: 11歳) において、MRI を施行した⁴²⁾。狭窄が23名で見られ、その内13名に重度の頸髄圧迫 (大後頭孔の頸延髄接合部の kinking もしくは pinching)、1名に脊髄空洞症などを認めた。

神経呼吸症状を発症する年齢は様々であり⁴³⁾、MRI 検査の推奨年齢を決定するのは困難である。新生児期から神経呼吸症状を有する症例もあるため⁴³⁾、注意深い経過観察が必要である。神経呼吸症状があれば速やかに MRI 検査を実施する。無症状の場合、2005年の米国内小児科学会の Health Supervision では、スクリーニングとして MRI もしくは CT と PSG を推奨している⁵⁾。一方、2015年の国際専門家パネルによるコンセンサスでは、無症状の場合のスクリーニングとして、終夜睡眠検査は推奨されているが、MRI や CT は推奨されていない¹⁸⁾。

CQ2 大後頭孔狭窄による脊髄圧迫に対する大後頭孔減圧術施行は有効か 推奨 神経学的症状や神経学的異常所見、中枢性呼吸障害を伴う大後頭孔狭窄 による脊髄圧迫に対して、大後頭孔減圧術を推奨する (1B)

軟骨無形成症 (ACH) では内軟骨性骨化が障害されている。大後頭孔を構成する後頭骨は内軟骨性骨化によって成長するため、ACH では大後頭孔の狭窄が見られる。大後頭孔狭窄は頸髄延髄接合部の脊髄圧迫を引き起こすことがあり、中枢性睡眠時無呼吸 (CSA) や突然死の要因となる¹⁸⁾。約 5~25% の症例で大後頭孔減圧術を受けている¹⁷⁾。術式として後頭下頭蓋骨切除術と環椎椎弓切除術が行われることが多い¹⁷⁾⁴⁴⁾⁴⁵⁾。神経学的症状や神経学的異常所見、中枢性呼吸障害を伴う大後頭孔狭窄による脊髄圧迫に対して、大後頭孔減圧術が有効かどうかを検討する。

167 名の ACH 患者の症例対照研究では、フォローされている 109 名を大後頭孔減圧術施行の有無の 2 群に分けて、健康関連 QOL を比較検討している⁴⁶⁾。次の 3 つの内、2 つを認めた 55 名 (平均年齢 : 約 18 歳) に対して大後頭孔減圧術を施行した : (1) 下肢腱反射やクローヌス、(2) CSA・中枢性低呼吸、(3) MRI 検査で脳脊髄液の圧迫もしくは減少。術後の観察期間は 10.2 年であった。この条件に当てはまらず、神経症状のない 54 名 (平均年齢 : 約 31 歳) は大後頭孔減圧術を受けなかった。健康関連 QOL を評価する SF-36 では年齢と性別で調整後も両群間に差はなかった。死亡例は、減圧術施行群で 1 名、非減圧術施行群で 12 名であった。より重症な減圧術施行群とより軽症な非減圧術施行群で、SF-36 に差を認めなかったことから、大後頭孔減圧術は有効であると結論付けている。

ACH43 名 (平均年齢 : 70 ヶ月) に対して大後頭孔減圧術を施行した⁴⁵⁾。42 名に以下の症状があった (腱反射亢進やクローヌス : 21 名、筋緊張低下 : 12 名、閉塞性睡眠時無呼吸 : 15 名、CSA : 7 名)。平均観察期間は 70 ヶ月で、全例に症状の改善を認めた。合併症として、脳脊髄液の漏出 (7 名)、再手術 (5 名)、感染 (2 名)、pseudomeningocele (1 名) が見られた。

神経症状を有する ACH37 名 (平均年齢 : 29 ヶ月) に対して大後頭孔減圧術を施行した⁴⁴⁾。症状として、筋緊張低下が 28 名、脊髄症が 12 名、発達遅滞が 5 名であった。37 名中 29 名に症状の改善を認めた。平均観察期間は 67.4 ヶ月であった。合併症として、硬膜裂傷 (3 名)、異所性静脈洞からの出血 (1 名) が生じた。

ほぼ全例に神経症状や呼吸症状を有する ACH18 名 (平均年齢 : 23 ヶ月) に対して大後頭孔減圧術を施行した¹⁷⁾。15 名は、術前に、四肢麻痺、腱反射亢進、クローヌス、睡眠時無呼吸 (SA)、チアノーゼのうち、少なくとも一つの症状が見られた。1 名は呼吸停止を認めた。1 名は水頭症のみ、1 名は頸髄での頭部 MRI 検査の T2 強調画像高信号のみであった。平均観察期間は 8 年 2 ヶ月であった。手術関連合併症は、硬膜損傷の 2 名と硬膜静脈洞からの出血の 1 名であった。18 名中 14 名は長期的には経過良好であった。呼吸停止の 1 名は改善なく死亡した。気管切開の施行、CSA の持続、長期経過不明が 1 名ずつであった。

神経学的異常所見を認めた ACH10 名に対して大後頭孔減圧術を施行した（平均手術年齢：12.5 ヶ月 [4～23 か月]）⁴¹⁾。手術後の平均観察期間は 21.7 ヶ月であった。運動機能の改善は 7 名に見られた。2 名は変化なく、1 名は増悪した。SA に関して、7 名に改善を認めたが、1 名は増悪した。

CSA や神経学的症状のないときに紹介された ACH53 名（平均年齢：11 ヶ月）と呼吸症状や神経症状の懸念があるために紹介された ACH52 名（平均年齢：24 ヶ月）において、神経学的異常所見を認めたそれぞれ 5 名と 5 名に対して大後頭孔減圧術を施行した¹⁶⁾。10 名中 9 名において神経症状の改善が見られた。手術が遅れた 1 名は神経症状が術後も残存した。術後の一過性髄液漏を 1 名に認めた。

以上より、神経学的症状や神経学的異常所見、中枢性呼吸障害を伴う ACH 患者の大後頭孔狭窄に対する大後頭孔減圧術は、多くの症例で症状の改善を認める。治療介入が遅すぎると効果が乏しいため、手術適応のある患者を見逃さないために、ACH 患者の神経症状、神経学的所見や呼吸状態を定期的に評価する。また、国際専門家パネルでは、MRI 検査で、大後頭孔狭窄による脊髄圧迫と脊髄の信号変化を認めた場合や神経学的異常所見と大後頭孔狭窄による脊髄の陥凹（indentation）を認めた場合、準緊急的な大後頭孔減圧術を推奨している¹⁸⁾。一方、脊髄の信号変化や神経症状を伴わず、大後頭孔狭窄による脊髄圧迫のみ場合は大後頭孔減圧術を推奨していない。

CQ3 頭部 MRI 検査は水頭症を同定するために有用か

推奨 神経症状を伴う脳室拡大（水頭症）を同定するために頭部 MRI 検査を推奨する（1B）

軟骨無形成症（ACH）では脳室拡大を認めることが多い。内軟骨性骨化障害による頭蓋底形成不全のため、頸静脈孔狭窄がみられ、脳脊髄液の灌流不全が生じる。頸静脈孔狭窄による硬膜静脈洞圧の上昇によって髄液吸収障害が引き起こされ、脳室拡大が生じるとされている。また、静脈側副血行路の発達、病態の安定に寄与していると考えられている⁴⁷⁾。ACH の水頭症の多くは「交通性」であるため、頭囲拡大と脳室拡大以外の症状に乏しく、代償された水頭症という表現もある¹⁸⁾。しかし、少数例では神経症状を呈し、治療も必要となるため、水頭症はACHの重篤な合併症と考えられる²⁾。水頭症の症状として、易刺激性、大泉門膨隆、頭囲拡大、頭痛、嘔吐、うっ血乳頭、外転神経麻痺、片麻痺、意識障害、血圧上昇、徐脈などがある。水頭症の緊急的な精査には頭部 CT 検査が行われることが多いが、頭部 MRI 検査は脳室拡大の評価だけでなく、大後頭孔狭窄の評価も行いやすい利点がある。

無症状のACH17名（平均年齢：4.8歳）に対して頭部MRI検査を実施した⁴⁸⁾。進行性脳室拡大を5名（1歳～8歳）に、非進行性脳室拡大を6名（7カ月～12歳）に、正常サイズの脳室を6名（6ヶ月～15歳）に認めた。

頭頸部移行部の脊髄圧迫が疑われたACH患者10名（平均年齢：2.9歳）に対して、頭部MRI検査を行った⁴⁹⁾。脳室の大きさは、中等度の拡大から正常まで認めた。継時的評価ができた6名のうち2名で、進行性の脳室拡大が見られた。また、6名に大後頭孔狭窄、小脳扁桃ヘルニアを伴った2名に中枢性無呼吸と後頭下の間欠的頭痛を認めた。

神経学的異常を認めない8名のACH患者（平均年齢：5.7歳）において、頭部MRI検査を行った⁵⁰⁾。脳室拡大は5名に見られ、1名が重度、2名が中等度、2名が軽度であった。

学童期の16名のACH患者（平均年齢：7.4歳）において、頭部MRI検査と神経心理的な評価を行った⁵¹⁾。11名にMRI検査を実施し、9名に脳室拡大を認めたが、2名には見られなかった。

慢性頭痛を認めたACH2名（12歳、14歳）において頭部MRI検査を施行した⁵²⁾。側脳室と第3脳室の拡大を認めた。内視鏡的第三脳室底開窓術（endoscopic third ventriculostomy）によって、症状の改善を認めた。

神経症状と脳室拡大を認めたACH2名において頭部MRI検査が実施された⁵³⁾。1名は、大泉門拡大がみられた生後7ヶ月の女児で、MRI検査で脳室拡大、大後頭孔狭窄を認め、脳室圧モニタリングで脳圧亢進を認めた。もう1名は、視力障害が見られた生後17ヶ月の男児で、MRI検査で脳室拡大、大後頭孔狭窄を認め、眼科診察で視神経萎縮を、脳室圧モニタリングで脳圧亢進を認めた。2名とも脳室腹腔（VP）シャントにより脳圧が低下した。

以上より、脳室拡大や水頭症の同定には、頭部MRI検査が有用である。ただ、MRI所

見のみで治療介入が決定されるわけではないため、継続的に評価し、進行性の頭囲拡大や臨床症状の有無と併せて、評価することが必要である。

CQ4 脳室拡大に対してシャント手術施行は有効か。

推奨 神経症状を伴う脳室拡大(水頭症)に対してシャント手術を推奨する(1C)

軟骨無形成症(ACH)では脳室拡大を認めることが多い。内軟骨性骨化障害による頭蓋底形成不全のため、頸静脈孔狭窄がみられ、脳脊髄液の灌流不全が生じる。硬膜静脈洞圧の上昇も脳室拡大に寄与しているとされる¹⁸⁾。ACHの脳室拡大は、一般的には交通性であり、真の水頭症(神経症状を伴う脳室拡大)は稀であるが、重篤な合併症の一つである²⁾。水頭症の症状として、易刺激性、大泉門膨隆、頭囲拡大、頭痛、嘔吐、うっ血乳頭、外転神経麻痺、片麻痺、意識障害、血圧上昇、徐脈などがある。頭囲拡大と脳室拡大以外の症状が乏しい水頭症では、一般的には脳室腹腔(VP)シャントは施行されない。シャント術施行の症例の割合は4.3~50%と、報告により幅がある¹⁷⁾。また、有意な頭蓋内圧亢進症がある場合、シャント後のslit ventricle syndrome 予防するために、flow-regulated valve(自動可変抵抗バルブ)システムやprogrammable valve(圧可変式バルブ)システムを用いるのがよいかもしれない。

嘔吐もしくは水平眼振と脳室拡大をそれぞれ認めたACH2名(4歳2か月と4歳8か月)に対してVPシャントを施行したところ、症状の消失を認めた⁵⁴⁾。観察期間はそれぞれ4年と2年であった。

片側顔面のスパズム、頭痛、脳室拡大を認めたACH1名(15歳)に対してVPシャントを施行し、症状は消失した⁵⁵⁾。

慢性頭痛、側脳室と第3脳室の拡大を認めたACH2名(12歳、14歳)において、内視鏡的第三脳室底開窓術(endoscopic third ventriculostomy)によって、症状の改善を認めた⁵²⁾。

水頭症と頭痛を認めた症例において、内視鏡的第三脳室底開窓術によって症状が消失したことが報告されている¹⁷⁾。

少数の症例報告が散見されるのみであるが、神経症状の消失を認めており、VPシャントは神経症状を伴う脳室拡大に有効であると考えられる。内視鏡的第三脳室底開窓術の有効性も経験される¹⁸⁾。ただし、神経症状が脳室拡大に起因するかどうかを事前に十分に検討する必要がある。また、大後頭孔狭窄を有する水頭症の症例に対して、大後頭孔減圧術によって脳室拡大が改善したという意見がある一方で¹⁸⁾、増悪したという例もあり⁴⁷⁾、コンセンサスは得られていない。

CQ5 睡眠時無呼吸の推奨される診断方法は何か

推奨 簡易型睡眠検査とポリソムノグラフィーを状況に応じて選択する (1C)

軟骨無形成症 (ACH) の乳児において、睡眠時無呼吸 (SA) も含めた睡眠時呼吸障害は 30~60%に見られるとされている¹⁸⁾。ACH 患者の乳児期の死亡増加の原因として SA が考えられている。SA は閉塞性、中枢性、混合性に分類される。中枢性睡眠時無呼吸 (CSA) は大後頭孔狭窄による頸髄延髄接合部の脊髄圧迫の除圧術が必要であった症例に多く見られたと報告されている¹⁶⁾。SA の評価としてポリソムノグラフィー (PSG) が推奨されているが、小児で実施できる施設は少ない¹⁸⁾。PSG では、酸素飽和度 (SpO₂)、鼻と口の気流、いびき音、体位、胸部と腹部の呼吸運動、心電図、脳波、眼球運動図、オトガイ筋表面筋電図、前脛骨筋表面筋電図を評価する。一方、簡易型睡眠検査では、SpO₂ モニター、鼻プレッシャーセンサを用いる。簡易型睡眠検査では、中枢性と閉塞性の区別はできない。我が国でも、小児の PSG が実施できる施設は限られているため、問診、診察、家庭ビデオ撮影や終夜パルスオキシメトリなどのスクリーニング検査により総合的に判断すべきとされているが、睡眠検査のゴールドスタンダードは PSG であることに留意すべきである⁵⁶⁾。簡易型睡眠検査と PSG の間に位置する睡眠検査が実施されることもある。

88 名の ACH 患者 (5 名の気管切開施行後、7 名の酸素投与中の患者を含む) (中央値年齢: 1.2 歳) において、PSG を施行した⁵⁷⁾。閉塞性睡眠時無呼吸 (OSA) 回数の中央値は 0 回/時 (範囲: 0~19.2)、酸素低下を伴う CSA は 0.5 回/検査 (0~49)、最低 SpO₂ は 91% (50~99) であった。約 48%の ACH 小児に睡眠時の呼吸の異常 (主に低酸素) が見られた。重篤な無呼吸症例は少なくないと結論づけている。

22 名の ACH 患者 (平均年齢: 約 3 歳) において PSG を実施した⁵⁸⁾。症状として、4 名に倦怠感、15 名に発汗過多、7 名に SA、6 名に努力呼吸、1 名にチアノーゼを認めた。19 名で酸素濃度の低下、1 名で CSA、8 名で OSA を認めた。

46 名の ACH 患者 (平均年齢: 3.9 歳) において PSG を実施した研究では、無症状の症例も含まれ、32 名にいびきを認めた⁵⁹⁾。口呼吸、夜間覚醒、昼間の傾眠の症例もあった。25 名に OSA を認めた。OSA 指数の中央値は 0.8 回/時 (範囲: 0~28.5)、中枢性無呼吸指数は 0.8 回/時 (0~6.2)、apnea-hypopnea index (AHI) は 6.5 回/時 (0~33.5) であった。AHI < 5 が 21 名、軽度 OSA (AHI: 5~10) が 13 名、中等度 OSA (AHI: 10~15) が 7 名、重度 OSA (AHI > 15) が 5 名であった。全 46 名の SpO₂ の最低値の中央値は 88.0% (72~96) であった。

43 名の ACH 患者 (平均年齢: 3.9 歳) において、睡眠検査 (41 名) や PSG (2 名) が実施された⁶⁰⁾。43 名の中には、アデノイド扁桃摘出術 (6 名)、アデノイド摘出術 (9 名)、脳外科手術 (6 名: その内、5 名が大後頭孔減圧術) が睡眠検査前に実施されていた。24 名に OSA を認め、その内訳は、軽症 (AHI 1.5-5) が 13 名、中等症 (AHI 5-10) が 4 名、重症 (AHI 10 以上) が 7 名であった。最低 SpO₂ (%) は、軽症 OSA 患者で 87 ± 7% (平均

± SD)、中等症 OSA で $86 \pm 6\%$ 、重症 OSA で $75 \pm 14\%$ であった。

17名の1歳前に呼吸症状を認めた ACH 患者（中央値年齢：11 ヶ月）において、臨床情報、睡眠機能検査、肺機能検査が検討された²³⁾。症状・徴候として、OSA、神経症状、右室肥大が認められた。全例に睡眠検査で OSA を認めた。4%の SpO₂ 低下回数は 0～82 回/検査、睡眠中の SpO₂ が 92%未満を占める割合は 0～95%、CSA は 0～5 回/検査であった。その後の精査の結果、7 名でアデノイド扁桃摘出術、2 名で大後頭孔減圧術が施行された。

以上より、ACH の SA の評価に PSG は有用である。検討例は少ないが、簡易型睡眠検査も SA のスクリーニングとして有用である可能性がある。SA を認めた場合、アデノイドや扁桃の肥大、大後頭孔狭窄などの原因検索が重要である。

CQ6 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

推奨 閉塞性睡眠時無呼吸に対して非侵襲的陽圧換気療法を提案する (2C)

軟骨無形成症 (ACH) 患者に閉塞性睡眠時無呼吸 (OSA) はよく見られ、50%以上の患者に合併していると報告されている¹⁸⁾。狭い気道、顔面中央部の低形成、筋緊張の低下が要因と考えられている。非侵襲的陽圧換気療法 (non-invasive positive pressure ventilation: NPPV) として、主に continuous positive airway pressure (CPAP) と bilevel positive airway pressure (BiPAP) が使用されている⁶¹⁾。

30名のACH患者(中央値年齢:6.6歳)において終夜睡眠検査と体性感覚誘発電位が行われ、17名が治療必要と判断された⁶²⁾。13名がnasal CPAPを、3名がアデノイド扁桃摘出術、1名が減量を施行した。その結果、呼吸障害指数、夜間体動・覚醒、閉塞性のイベントが改善した。

45名のACH患者(平均年齢:3.9歳)においてポリソムノグラフィー(PSG)で実施され、25名が閉塞性睡眠時無呼吸と診断された⁵⁹⁾。その内、9名においてnasal CPAPが行われ、呼吸指数、覚醒指数、SpO₂の改善が見られた。

43名のACH患者(平均年齢:3.9歳)において、睡眠検査(41名:簡易型睡眠検査、2名:PSG)が実施された⁶⁰⁾。43名の中には、アデノイド扁桃摘出術(6名)、アデノイド摘出術(9名)、脳外科手術(6名:その内、5名が大後頭孔減圧術)が睡眠検査前に実施されていた。24名にOSAを認めた。アデノイド扁桃摘出術施行例に重症OSA(apnea-hypopnea index (AHI) 10以上)はいなかった。CPAPを施行した2名は夜間のSpO₂の改善を認めた。OSAを認めなかったが、肺泡低換気を認めた1名において、CPAPが行われ、改善を認めた。

フォロー中の30名のACH患者(中央値年齢:3.0歳)の内、肺泡低換気が持続する5名に対してNPPVが施行された⁶³⁾。3名は上気道手術後も終夜PSGの異常所見が持続していた。乳児1名にはCPAPを、その他の4名にはBiPAPによる換気補助を行った。その結果、AHIやSpO₂の低下が改善した。さらに、言語の発達、集中力や日中の倦怠感の改善が見られた。

以上より、ACH患者でNIPPVの効果を検討した症例数は多くはないが、上記のように有効性が報告されているため、OSAの治療法の一つとして提案する。

**CQ7 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
推奨 閉塞性睡眠時無呼吸があり、扁桃・アデノイド肥大を認める場合に外科治療を提案する (2C)**

軟骨無形成症 (ACH) 患者に閉塞性睡眠時無呼吸 (OSA) はよく見られ、50%以上の軟骨無形成症 (ACH) 患者に合併していると報告されている¹⁸⁾。顔面中央部の低形成、相対的アデノイドや扁桃の肥大が影響している要因と考えられている⁵⁾。アデノイド扁桃摘出術によく反応する症例もあれば、術後に無呼吸の改善を認めなかった症例もあると報告されている⁴⁾。

43名のACH患者(平均年齢:3.9歳)において、睡眠検査(41名:簡易型睡眠検査、2名:ポリソムノグラフィー(PSG))が実施された⁶⁰⁾。43名の中には、アデノイド扁桃摘出術(6名)、アデノイド摘出術(9名)、脳外科手術(6名:その内、5名が大後頭孔減圧術)が睡眠検査前に実施されていた。24名にOSAを認めた。アデノイド扁桃摘出術施行例に重症OSA(apnea-hypopnea index (AHI) 10以上)はいなかった。

8名のACH患者(中央値年齢:2.0歳)において、PSGの後、アデノイド扁桃摘出術が施行された⁵⁷⁾。手術前後の睡眠構築に有意差がなかったが、多くの症例は、完全なCSAではなく、閉塞性低換気であった。重症の4名(それぞれ、AHIが11.9、25.8、最低SpO₂が33%、53%)はAHIやSpO₂の有意な改善を認めた。

22名のACH患者が耳鼻咽喉科で精査を受けた⁶⁴⁾。その内、7名がアデノイド扁桃摘出術を受けた。術前に、全例が扁桃アデノイド肥大を認め、5名にPSGで異常を認めた。手術後、4名で臨床的改善を認めたが、2名はOSAが持続し、1名は術後急性呼吸窮迫症候群(ARDS)のため死亡した。

アデノイド扁桃肥大、PSGの異常を認めた4名のACH患者に対して、扁桃アデノイド摘出術を行った⁵⁸⁾。手術後、AHIは有意な改善を認めなかったが、SpO₂とTpCO₂の改善を認めた。

以上より、ACH患者でアデノイド扁桃摘出術の効果を検討した症例数は多くはないが、上記のように有効性が報告されているため、扁桃・アデノイド肥大を認めるOSAの治療法の一つとして提案する。

CQ8 軟骨無形成症では肺高血圧症を発症するか 推奨 なし D

軟骨無形成症 (ACH) 患者における肺高血圧発症の機序は明らかではない。上気道閉塞、狭胸郭、中枢性無呼吸、間欠的肺胞低換気が要因と想定されている⁶⁵⁾。ACH 患者で肺高血圧症認めた症例は報告されているが、いずれも 1 名報告であった⁶⁵⁾⁶⁶⁾⁶⁷⁾。3 名とも睡眠障害を認めていた。2 名 (年齢: 11 ヶ月、18 ヶ月) は大後頭孔減圧術によって⁶⁵⁾⁶⁶⁾、1 名 (年齢: 5 歳) はアデノイド扁桃摘出術によって⁶⁷⁾、肺高血圧症の改善が見られた。

以上から、報告症例数が少ないため、推奨しなかったが、ACH 患者では睡眠障害、大後頭孔狭窄、アデノイド・扁桃肥大によって肺高血圧症を発症する可能性があり、注意を要する。

CQ9 椎管狭窄症に対する椎管切除術は有効か

推奨 神経症状を伴う椎管狭窄症に対して、椎管切除術を推奨する (1B)

椎管狭窄症は年長児や成人の軟骨無形成症 (ACH) 患者でよくみられる¹⁾。椎管狭窄症の症状として四肢の痛み、しびれ、筋力低下、運動障害、間欠性跛行、膀胱直腸障害などを呈する。20歳までに6.5%の患者が、40歳までに17%の患者が椎管狭窄症の診断を受け、その内、約40%の患者が手術を受けていると報告されている¹⁹⁾。別の報告では、ACH患者の78%に腰部の椎管狭窄に伴う神経症状を認め、その内、1/3の患者で外科的介入が必要であったと報告されている⁶⁸⁾。ACH患者では、椎弓根の短縮 (特に胸腰椎)、腰椎の椎弓根間距離の減少、椎弓の肥厚によって椎管狭窄症の頻度が増加しているとされる⁶⁹⁾。著者らは、ACH患者の多くは腰部の先天性椎管狭窄による間欠性跛行を主訴に脳神経外科外来を受診すると報告している。また、歩容の変化を訴える一部の患者では、胸椎下部の椎管の変性狭窄 (degenerative narrowing) がよく認められると報告している。その原因として、椎間関節の肥厚、黄色靭帯の肥厚、椎間板変性が指摘されている。椎管切除術は、経験豊富な外科医によって、脊髄の不可逆的な障害が起こる前に施行されることが望ましい¹⁾。

神経症状を有する椎管狭窄症のACH患者49名 (平均年齢: 約38歳) に対して、椎管切除術を実施した⁷⁰⁾。症状出現後手術までの期間が短い方が、歩行距離の改善程度がより良好であった。また、症状出現後6か月までに手術を施行した症例ではRankin level (身体障害の程度) の改善を認めたが、7か月以降に手術を施行した症例では改善を認めなかった。約31%に硬膜切開などの術中の合併症を、約41%に感染などの術後の合併症を認めた。

神経症状を有する椎管狭窄症のACH患者44名 (平均年齢: 約13歳) において、60回の椎管切除術が実施された⁷¹⁾。43回の手術は頸部以外の椎管切除術であった。全員に神経症状の改善が認められた。11回が再手術、43回は椎管固定術も施行された。7名に硬膜切開などの合併症が認められた。

神経症状を有する腰部椎管狭窄症のACH患者36名 (10~73歳) において、椎管切除術を行った⁷²⁾。25名は神経症状が完全に消失し、8名は症状の部分的改善を認めた。2名に効果なく、1名はフォローできなかった。1名に硬膜外血腫を認めた。

神経症状を有する胸腰部椎管狭窄症のACH患者30名 (平均年齢: 15歳程度) において、胸椎管切除術を実施した⁶⁸⁾。多くの症例で症状の改善を認め、神経因性跛行は全例消失した。一部の症例では、感覚障害、腰痛、失禁、失調、神経根障害、筋力低下が残存した。13名に硬膜切開などの合併症を認めた。

二つ以上の神経症状を有する胸部椎管狭窄症のACH患者20名 (平均年齢: 51歳) に対して、椎管切除術もしくは椎弓間切除術を施行した⁶⁹⁾。椎管狭窄症の複数の評価スケールはわずかだが、全て有意に改善した。重篤な合併症は見られなかった。

神経症状を有する椎管狭窄症のACH小児患者10名 (平均年齢: 15歳程度) におい

て、5～8 脊椎の椎弓切除術を施行した⁷³⁾。術後 10 ヶ月～2.6 年に、全例に後弯を認め、脊椎固定術が施行された。5 脊椎以上の椎弓切除術を実施する場合は、同時に脊椎固定術も行った方がよいかもしれない。

以上より、神経症状を伴う脊椎管狭窄症に対して、脊椎除圧術は有効であると考えられる。脊椎固定術については今後の検討が必要である。

CQ10 発達障害の頻度はどの程度か

推奨 発語の遅れが 25%程度に認められる (1 C)

軟骨無形成症 (ACH) の臨床マネジメントについて記載された文献では、ACH において粗大運動の発達遅れは認めるが、知能面での遅れは多くないとされ、発語の遅れ 25%、伝音性難聴 40%と記載されている⁴⁾。ACH の発達に関する報告は、ACH を対象として質問紙で評価を行われた次のオーストラリアからの 3 報の観察研究がある。

2歳までの 20名の ACH 児の発達に関して、家族が質問に答える形でまとめたものでは、粗大運動、コミュニケーション能力、摂食能力に関しての遅れを認めたが、細かい運動に関しての遅れは認めないとされている⁷⁴⁾。

また、48名の ACH 児に対する評価では、粗大運動およびコミュニケーション能力において、マイルストーン上の遅れを認めたと報告されている¹³⁾。

さらに、3~7歳の軟骨無形成症児 35名に対して検討した研究では、自分の身の回りのことをこなす能力、移動能力、社会認知において遅れがあると報告されている⁷⁵⁾。

CQ11 四肢延長術の推奨される年齢は何歳か

推奨 脚延長術は、インフォームド・アセントが可能な 12 歳以降の開始を提案する (2D)

脚延長術の治療経過における指標として Lengthening index: LI や Healing index: HI がある。これらはいずれも 1cm の延長に必要な期間として定義される。

251 名、3~50 歳 (平均 15.3 歳) の脚延長術例について LI を調べた論文では、LI は年齢、背景疾患および対象部位によって異なり、例えば年齢別では、3~9 歳で 1.4 ヶ月/cm、10~17 歳で 1.6 ヶ月/cm、18~21 歳では 1.7 ヶ月/cm、22~50 歳では 2.4 ヶ月/cm と、年齢が若いほど LI が低く、すなわち延長しやすい。疾患別の検討では軟骨無形成症 (ACH) は 1.2 ヶ月/cm と報告されている³⁸⁾。

58 名に対して 111 回の脚延長術を行った後の骨折の頻度について検討された文献では、脚延長の開始年齢は 10.1 歳 (range: 2.1~20.3 歳) と報告されている⁷⁶⁾。

また、脚延長術に関する 12 編の文献に関するシステマティックレビューによると、脚延長術開始の意思決定は患者自身で行うことが望ましく、意思決定が可能となる年齢を考慮し、12 歳以降が推奨されている³⁵⁾。

36 名 (内 3 名が ACH) の患者に対して脚延長を行った報告では、11.1 歳 (range: 3~18 歳) に開始されていた⁷⁷⁾。

6 名の患者 (内 2 名が ACH) において初回と 2 回目の手術での合併症を比較した検討では、初回延長術は平均 8.5 歳、2 回目は平均 11.5 歳で開始と報告されている⁷⁸⁾。

58 名の ACH に対する脚延長術の報告では、開始年齢は ACH 16.7 ± 0.49 歳と報告されている⁷⁹⁾。

18 編の臨床研究を含むシステマティックレビューでは、計 547 名に対して 1581 回の脚延長術施行され、経過年数は平均 4.3 年が全体で、その内 ACH/軟骨低形成症 (HCH) 症例は 367 名、1111 回の延長術 (脛骨 620 回、大腿 491 回)、平均 4.1 年のフォローであったが、ACH/HCH 症例の脚延長の開始時期は平均 14.5 歳 (4~35 歳) であり、平均 9.5cm (6~12 cm) の延長、HI は平均 30.8 日/cm (24~41 cm) と報告されている³⁶⁾。

報告により開始時年齢には幅があり、LI および HI から低年齢での開始も考慮されるため、今回のガイドラインではインフォームド・アセントが得られると考えられる 12 歳以降を提案する。脚延長術は長期間にわたる治療であり、合併症や術後に残る手術痕のことなど種々の要素も考慮すると、脚延長術を受けることに対する患者自身の意思決定能力を鑑みる必要がある。手術開始時期につ

いては、脚延長術の経験豊富な整形外科医と十分に相談し、個々の症例に応じて決定することが望ましい。

文献

1. Horton WA, Hall JG, Hecht JT. Achondroplasia. *Lancet*. 2007;370(9582):162–72.
2. Unger S, Bonafé L, Gouze E. Current Care and Investigational Therapies in Achondroplasia. *Curr Osteoporos Rep*. 2017;15(2):53–60.
3. Waller DK, Correa A, Vo TM, Wang Y, Hobbs C, Langlois PH, et al. The population-based prevalence of achondroplasia and thanatophoric dysplasia in selected regions of the US. *Am J Med Genet A*. 2008;146A(18):2385–9.
4. Wright MJ, Irving MD. Clinical management of achondroplasia. *Arch Dis Child*. 2012;97(2):129–34.
5. Trotter TL, Hall JG, American Academy of Pediatrics Committee on Genetics. Health supervision for children with achondroplasia. *Pediatrics*. 2005;116(3):771–83.
6. Ireland PJ, Johnson S, Donaghey S, Johnston L, Ware RS, Zankl A, et al. Medical management of children with achondroplasia: evaluation of an Australasian cohort aged 0-5 years. *J Paediatr Child Health*. 2012;48(5):443–9.
7. Bellus GA, Hefferon TW, Ortiz de Luna RI, Hecht JT, Horton WA, Machado M, et al. Achondroplasia is defined by recurrent G380R mutations of FGFR3. *Am J Hum Genet*. 1995;56(2):368–73.
8. Ornitz DM, Marie PJ. Fibroblast growth factor signaling in skeletal development and disease. *Genes Dev*. 2015;29(14):1463–86.
9. 立花克彦, 諏訪成三, 西山宗六, 松田一郎. 全国調査に基づいた軟骨無形成症患者の身長の検討. *小児科診療* 60(8): 1363-1369, 1997.
10. Horton WA, Rotter JI, Rimoin DL, Scott CI, Hall JG. Standard growth curves for achondroplasia. *J Pediatr*. 1978;93(3):435–8.
11. Ireland PJ, Pacey V, Zankl A, Edwards P, Johnston LM, Savarirayan R, et al. Optimal management of complications associated with achondroplasia. *Appl Clin Genet*. 2014;7:117–25.
12. Todorov AB, Scott CI, Warren AE, Leeper JD, Scott Jr. CI, Warren AE, et al. Developmental screening tests in achondroplastic children. *Am J Med Genet*. 1981;9(1):19–23.
13. Ireland PJ, Johnson S, Donaghey S, Johnston L, McGill J, Zankl A, et al. Development in children with achondroplasia: a prospective clinical cohort study. *Dev Med Child Neurol*. 2012;54(6):532–7.
14. Gollust SE, Thompson RE, Gooding HC, Biesecker BB. Living with achondroplasia in an average-sized world: An assessment of quality of life. *Am J Med Genet*. 2003;120A(4):447–58.
15. Haga N. Management of disabilities associated with achondroplasia. *J Orthop Sci*.

- 2004;9(1):103–7.
16. Pauli RM, Horton VK, Glinski LP, Reiser CA. Prospective assessment of risks for cervicomedullary-junction compression in infants with achondroplasia. *Am J Hum Genet.* 1995;56(3):732–44.
 17. King JAJ, Vachhrajani S, Drake JM, Rutka JT. Neurosurgical implications of achondroplasia. *J Neurosurg Pediatr.* 2009;4(4):297–306.
 18. White KK, Bompadre V, Goldberg MJ, Bober MB, Campbell JW, Cho T-J, et al. Best practices in the evaluation and treatment of foramen magnum stenosis in achondroplasia during infancy. *Am J Med Genet A.* 2015;170A(1):42–51.
 19. Hunter AG, Bankier A, Rogers JG, Sillence D, Scott CI, Scott Jr. CI, et al. Medical complications of achondroplasia: a multicentre patient review. *J Med Genet.* 1998;35(9):705–12.
 20. Pauli RM, Breed A, Horton VK, Glinski LP, Reiser CA. Prevention of fixed, angular kyphosis in achondroplasia. *J Pediatr Orthop.* 1997;17(6):726–33.
 21. Misra SN, Morgan HW. Thoracolumbar spinal deformity in achondroplasia. *Neurosurg Focus.* 2003;14(1):e4.
 22. Waters KA, Everett F, Sillence D, Fagan E, Sullivan CE. Breathing abnormalities in sleep in achondroplasia. *Arch Dis Child.* 1993;69(2):191–6.
 23. Tasker RC, Dundas I, Laverty A, Fletcher M, Lane R, Stocks J. Distinct patterns of respiratory difficulty in young children with achondroplasia: a clinical, sleep, and lung function study. *Arch Dis Child.* 1998;79(2):99–108.
 24. McDonald JM, Seipp WS, Gordon EM, Heroy J. Audiologic findings in achondroplasia. *Basic Life Sci.* 1988;48:143–7.
 25. Tunkel D, Alade Y, Kerbavaz R, Smith B, Rose-Hardison D, Hoover-Fong J. Hearing loss in skeletal dysplasia patients. *Am J Med Genet A.* 2012;158A(7):1551–5.
 26. Wynn J, King TM, Gambello MJ, Waller DK, Hecht JT. Mortality in achondroplasia study: a 42-year follow-up. *Am J Med Genet A.* 2007;143A(21):2502–11.
 27. Hoover-Fong JE, Schulze KJ, McGready J, Barnes H, Scott CI. Age-appropriate body mass index in children with achondroplasia: interpretation in relation to indexes of height. *Am J Clin Nutr.* 2008;88(2):364–71.
 28. Hunter AG, Hecht JT, Scott CI. Standard weight for height curves in achondroplasia. *Am J Med Genet.* 1996;62(3):255–61.
 29. Hoover-Fong J, McGready J, Schulze K, Alade AY, Scott CI. A height-for-age growth reference for children with achondroplasia: Expanded applications and comparison with original reference data. *Am J Med Genet Part A.* 2017;173(5):1226–30.
 30. Hoover-Fong JE, McGready J, Schulze KJ, Barnes H, Scott CI. Weight for age charts

- for children with achondroplasia. *Am J Med Genet A*. 2007;143A(19):2227–35.
31. Hertel NT, Eklöf O, Ivarsson S, Aronson S, Westphal O, Sipilä I, et al. Growth hormone treatment in 35 prepubertal children with achondroplasia: a five-year dose-response trial. *Acta Paediatr*. 2005;94(10):1402–10.
 32. Tanaka H, Kubo T, Yamate T, Ono T, Kanzaki S, Seino Y. Effect of growth hormone therapy in children with achondroplasia: growth pattern, hypothalamic-pituitary function, and genotype. *Eur J Endocrinol*. 1998;138(3):275–80.
 33. Tanaka N, Katsumata N, Horikawa R, Tanaka T. The comparison of the effects of short-term growth hormone treatment in patients with achondroplasia and with hypochondroplasia. *Endocr J*. 2003;50(1):69–75.
 34. Harada D, Namba N, Hanioka Y, Ueyama K, Sakamoto N, Nakano Y, et al. Final adult height in long-term growth hormone-treated achondroplasia patients. *Eur J Pediatr*. 2017;176(7):873–9.
 35. Schiedel F, Rödl R. Lower limb lengthening in patients with disproportionate short stature with achondroplasia: a systematic review of the last 20 years. *Disabil Rehabil*. 2012;34(12):982–7.
 36. Kim S-J, Pierce W, Sabharwal S. The etiology of short stature affects the clinical outcome of lower limb lengthening using external fixation. A systematic review of 18 trials involving 547 patients. *Acta Orthop*. 2014;85(2):181–6.
 37. Park K-W, Garcia RN, Rejuso CA, Choi J-W, Song H-R. Limb Lengthening in Patients with Achondroplasia. *Yonsei Med J*. 2015;56(6):1656.
 38. Koczewski P, Shadi M. Factors influencing bone regenerate healing in distraction osteogenesis. *Ortop Traumatol Rehabil*. 2013;15(6):591–9.
 39. Kim S-J, Agashe M V., Song S-H, Choi H-J, Lee H, Song H-R. Comparison between upper and lower limb lengthening in patients with achondroplasia. *J Bone Joint Surg Br*. 2012;94–B(1):128–33.
 40. White KK, Parnell SE, Kifle Y, Blackledge M, Bompadre V. Is there a correlation between sleep disordered breathing and foramen magnum stenosis in children with achondroplasia? *Am J Med Genet Part A*. 2016;170(1):32–41.
 41. Shimony N, Ben-Sira L, Sivan Y, Constantini S, Roth J. Surgical treatment for cervicomedullary compression among infants with achondroplasia. *Child's Nerv Syst*. 2015;31(5):743–50.
 42. Fernandes JA, Devalia KL, Moras P, Pagdin J, Jones S, McMullan J. Screening for spinal stenosis in achondroplastic patients undergoing limb lengthening. *J Pediatr Orthop B*. 2014;23(2):181–6.
 43. Colamaria V, Mazza C, Beltramello A, Polo A, Boner A, Antoniazzi F, et al.

- Irreversible respiratory failure in an achondroplastic child: the importance of an early cervicomedullary decompression, and a review of the literature. *Brain Dev.* 1991;13(4):270–9.
44. Reina V, Baujat G, Fauroux B, Couloigner V, Boulanger E, Sainte-Rose C, et al. Craniovertebral Junction Anomalies in Achondroplastic Children. *Adv Tech Stand Neurosurg.* 2014;40:295–312.
 45. Bagley CA, Pindrik JA, Bookland MJ, Camara-Quintana JQ, Carson BS. Cervicomedullary decompression for foramen magnum stenosis in achondroplasia. *J Neurosurg.* 2006;104(3 Suppl):166–72.
 46. Ho NC, Guarneri M, Brant LJ, Park SS, Sun B, North M, et al. Living with achondroplasia: quality of life evaluation following cervico-medullary decompression. *Am J Med Genet A.* 2004;131(2):163–7.
 47. Swift D, Nagy L, Robertson B. Endoscopic third ventriculostomy in hydrocephalus associated with achondroplasia. *J Neurosurg Pediatr.* 2012;9(1):73–81.
 48. Moritani T, Aihara T, Oguma E, Makiyama Y, Nishimoto H, Smoker WRK, et al. Magnetic resonance venography of achondroplasia: correlation of venous narrowing at the jugular foramen with hydrocephalus. *Clin Imaging.* 2006;30(3):195–200.
 49. Rollins N, Booth T, Shapiro K. The use of gated cine phase contrast and MR venography in achondroplasia. *Childs Nerv Syst.* 2000;16(9):569–75.
 50. Hirabuki N, Watanabe Y, Mano T, Fujita N, Tanaka H, Ueguchi T, et al. Quantitation of flow in the superior sagittal sinus performed with cine phase-contrast MR imaging of healthy and achondroplastic children. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2000;21(8):1497–501.
 51. Thompson NM, Hecht JT, Bohan TP, Kramer LA, Davidson K, Brandt ME, et al. Neuroanatomic and neuropsychological outcome in school-age children with achondroplasia. *Am J Med Genet.* 1999;88(2):145–53.
 52. Etus V, Ceylan S. The role of endoscopic third ventriculostomy in the treatment of triventricular hydrocephalus seen in children with achondroplasia. *J Neurosurg Pediatr.* 2005;103(3):260–5.
 53. Erdinçler P, Dashti R, Kaynar MY, Canbaz B, Ciplak N, Kудay C. Hydrocephalus and chronically increased intracranial pressure in achondroplasia. *Childs Nerv Syst.* 1997;13(6):345–8.
 54. Yamada Y, Ito H, Otsubo Y, Sekido K. Surgical management of cervicomedullary compression in achondroplasia. *Childs Nerv Syst.* 1996;12(12):737–41.
 55. Yamashita S, Matsumoto Y, Tamiya T, Kawanishi M, Ogawa D, Nagao S. Disappearance of hemifacial spasm after ventriculoperitoneal shunting in a patient

- with achondroplasia--case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2005;45(2):104–7.
56. 加藤久美. 小児の閉塞性睡眠時無呼吸. *日本小児科学会雑誌*. 121(10): 1637-1644, 2017.
57. Mogayzel PJ, Carroll JL, Loughlin GM, Hurko O, Francomano CA, Marcus CL. Sleep-disordered breathing in children with achondroplasia. *J Pediatr*. 1998;132(4):667–71.
58. Schlüter B, De Sousa G, Trowitzsch E, Andler W. Diagnostics and management of sleep-related respiratory disturbances in children with skeletal dysplasia caused by FGFR3 mutations (achondroplasia and hypochondroplasia). *Georgian Med News*. 2011;(196–197):63–72.
59. Afsharpaiman S, Sillence DO, Sheikhvatan M, Ault JE, Waters K. Respiratory events and obstructive sleep apnea in children with achondroplasia: investigation and treatment outcomes. *Sleep Breath*. 2011;15(4):755–61.
60. Tenconi R, Khirani S, Amadeo A, Michot C, Baujat G, Couloigner V, et al. Sleep-disordered breathing and its management in children with achondroplasia. *Am J Med Genet Part A*. 2017;173(4):868–78.
61. Castro-Codezal ML, Dehaan K, Featherstone R, Bedi PK, Martinez Carrasco C, Katz SL, et al. Long-term non-invasive ventilation therapies in children: A scoping review. *Sleep Med Rev*. 2018;37:148–58.
62. Waters KA, Everett F, Sillence DO, Fagan ER, Sullivan CE. Treatment of obstructive sleep apnea in achondroplasia: evaluation of sleep, breathing, and somatosensory-evoked potentials. *Am J Med Genet*. 1995;59(4):460–6.
63. Julliand S, Boulé M, Baujat G, Ramirez A, Couloigner V, Beydon N, et al. Lung function, diagnosis, and treatment of sleep-disordered breathing in children with achondroplasia. *Am J Med Genet A*. 2012;158A(8):1987–93.
64. Collins WO, Choi SS. Otolaryngologic Manifestations of Achondroplasia. *Arch Otolaryngol Neck Surg*. 2007;133(3):237–44.
65. Schiller O, Schwartz M, Bruckheimer E, Michowitz S, Garty BZ. Pulmonary Hypertension in an Infant with Achondroplasia. *Pediatr Neurosurg*. 2008;44(4):341–3.
66. Ito T, Sawaishi Y, Ito Y, Sugawara A. Severe pulmonary hypertension in an infant with achondroplasia. *Lancet*. 2001;358(9287):1062.
67. Yildirim SV, Durmaz C, Pourbagher MA, Erkan AN. A case of achondroplasia with severe pulmonary hypertension due to obstructive sleep apnea. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2006;263(8):775–7.
68. Bydon M, Macki M, Xu R, Ain MC, Ahn ES, Jallo GI. Spinal Decompression in

- Achondroplastic Patients Using High-Speed Drill Versus Ultrasonic Bone Curette: technical note and outcomes in 30 cases. *J Pediatr Orthop*. 2014;34(8):780–6.
69. Vleggeert-Lankamp C, Peul W. Surgical decompression of thoracic spinal stenosis in achondroplasia: indication and outcome. *J Neurosurg Spine*. 2012;17(2):164–72.
70. Carlisle ES, Ting BL, Abdullah MA, Skolasky RL, Schkrohowsky JG, Yost MT, et al. Laminectomy in patients with achondroplasia: the impact of time to surgery on long-term function. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2011;36(11):886–92.
71. Sciubba DM, Noggle JC, Marupudi NI, Bagley CA, Bookland MJ, Carson BS, et al. Spinal stenosis surgery in pediatric patients with achondroplasia. *J Neurosurg Pediatr*. 2007;106(5):372–8.
72. Thomeer RTW, van Dijk JMC. Surgical treatment of lumbar stenosis in achondroplasia. *J Neurosurg*. 2002;96(3 Suppl):292–7.
73. Ain MC, Shirley ED, Pirouzmanesh A, Hariri A, Carson BS. Postlaminectomy kyphosis in the skeletally immature achondroplast. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2006;31(2):197–201.
74. Ireland PJ, Johnson S, Donaghey S, Johnston L, McGill J, Zankl A, et al. Developmental milestones in infants and young Australasian children with achondroplasia. *J Dev Behav Pediatr*. 2010;31(1):41–7.
75. Ireland PJ, McGill J, Zankl A, Ware RS, Pacey V, Ault J, et al. Functional performance in young Australian children with achondroplasia. *Dev Med Child Neurol*. 2011;53(10):944–50.
76. Launay F, Younsi R, Pithioux M, Chabrand P, Bollini G, Jouve J-L. Fracture following lower limb lengthening in children: a series of 58 patients. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2013;99(1):72–9.
77. Blondel B, Launay F, Glard Y, Jacopin S, Jouve J-L, Bollini G. Limb lengthening and deformity correction in children using hexapodal external fixation: preliminary results for 36 cases. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2009;95(6):425–30.
78. Khandanpour N, Connolly DJA, Raghavan A, Griffiths PD, Hoggard N. Craniospinal abnormalities and neurologic complications of osteogenesis imperfecta: imaging overview. *Radiographics*. 2012;32(7):2101–12.
79. Aldegheri R. Distraction osteogenesis for lengthening of the tibia in patients who have limb-length discrepancy or short stature. *J Bone Joint Surg Am*. 1999;81(5):624–34.

【作成委員】

国立研究開発法人日本医療研究開発機構 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」研究班（研究代表者 大藪恵一）
軟骨無形成症診療ガイドライン作成委員会

委員名	委員所属	専門領域
窪田拓生*（委員長）	大阪大学大学院医学系研究科 小児科学	小児科専門医 内分泌代謝科（小児科）専門医
安達昌功*	神奈川県立こども医療センター 内分泌代謝科	小児科専門医 内分泌代謝科（小児科）専門医
北岡太一*	大阪大学大学院医学系研究科 小児科学	小児科専門医
長谷川高誠*	岡山大学病院 小児科	小児科専門医 内分泌代謝科（小児科）専門医
大藪恵一#	大阪大学大学院医学系研究科 小児科学	小児科専門医 内分泌代謝科（小児科）専門医
大幡泰久#	大阪大学大学院医学系研究科 小児科学	小児科専門医
藤原誠#	大阪大学大学院医学系研究科 小児科学	小児科専門医 臨床遺伝専門医
道上敏美#	大阪母子医療センター 環境 影響部門	小児科専門医
望月弘#	埼玉県立小児医療センター 代謝・内分泌科	小児科専門医 内分泌代謝科（小児科）専門医 腎臓専門医、透析専門医

*作成委員およびシステマティックレビュー（SR）委員

#作成協力者

【作成委員の利益相反】

各委員より日本医学会診療ガイドライン策定参加資格基準ガイダンス（平成 29 年 3 月）に従って、以下のような申告を得た。その他の委員に、開示すべき利益相反はなかった。
大藪恵一 講演料 ノボノルディスクファーマ

【作成のための資金源】

本ガイドラインは、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 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」の研究費補助金によって、ガイドライン作成委員会において作成された。

【診療ガイドラインの作成経過】

本ガイドラインでは、「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」を参考にして、軟骨無形成症の合併症を検討するためのクリニカルクエスション(clinical question : CQ)を設定し、システマティックレビュー (systematic re-view : SR) で得られたエビデンス総体に基つき、各 CQ に対する推奨文、推奨の強さおよび解説の作成を行った。また、軟骨無形成症の概説を前文で述べた。最終的な推奨の強さに関しては、ガイドライン作成委員全員の議論により決定した。

1. クリニカルクエスション(CQ)の設定

CQ の構成要素として、PICO (P : patients、problem、population、I : interventions、C : comparisons、controls、comparators、O : outcomes) を用いた。患者アウトカムに対して CQ を作成し、抽出したアウトカムの相対的な重要性の評価は、各アウトカムに 1～9 点の点数をつけ、得点が高いほどそのアウトカムは患者にとって重性が高いとする方法を採択した。1～3 点は「重要ではない (not important)」、4～6 点は「重要(important)」、7～9 点は「重大(critical)」として分類し、実際に SR を行うアウトカムは「重大」なものとして 6 点より重要と判断したものに対して行った。

2. 文献検索

各 CQ について各作成委員が検索キーワードを決定し、検索式を作成したのち、MEDLINE (PubMed)を用いて検索した (検索日 : 2017 年 1 月 14 日)。一次スクリーニングは作成委員と SR 委員が行い、タイトルおよびアブストラクトから CQ に合っていないものを除外した。二次スクリーニングは SR 委員がフルテキストを読み、選択基準に合った論文を選択した。さらに、その後、有用と判断した論文は追加した (最終追加日 : 2018 年 3 月 1 日)。

3. 文献のエビデンスレベルとエビデンス総体の評価

軟骨無形成症は稀少疾患であるため、無作為化比較試験はなく、病例対照研究、横断研究および症例報告が主体であった。本ガイドラインでは、エビデンスの強さとして、表 1 に示す定義づけを行った、推奨の強さは、利益と害のバランスで益が害を上回るかを評価したうえで、最終的に決定した (表 2)。

CQ に対する推奨の強さについては、各 SR 委員が作成した推奨文を 4 名が議論したうえで、利益と害のバランスの評価を検討したのち、作成委員全員の承認を得て決定した。

表1 エビデンスの強さと定義

A (強)	効果の推定値に強く確信がある
B (中)	効果の推定値に中程度の確信がある
C (弱)	効果の推定値に対する確信は限定的である
D (とても弱い)	効果の推定値がほとんど確信できない

表2 推奨の強さ

1 強い推奨	「実施する」または「実施しない」ことを推奨する
2 弱い推奨	「実施する」または「実施しない」ことを提案する
なし	どちらともいえない

4. 外部評価

- ① 日本小児内分泌学会会員意見聴取 (2018年8月16日-9月30日)
- ② 日本小児内分泌学会ガイドライン委員会の評価と提言 (2018年9月25日)
- ③ 日本小児内分泌学会理事会レビュー (2018年12月7-21日)
- ④ 日本小児内分泌学会理事会承認 (2018年12月21日)

5. 患者団体への意見聴取

二つの患者団体 (つくしの会、つくしんぼ) へ意見聴取を行った (2018年8月25日)

【使用上の注意】

本ガイドラインは、特定の臨床状況において、適切な判断を行うために、医療者と患者を支援するために作成された。実際の判断には、個々の患者の状況に応じて医療者が総合的に決定すべきである。本ガイドラインは、臨床現場での診療の一助となるべく作成されたものであり、個々の医療を必ずしも縛るものではない。

【改訂の時期】

本診療ガイドラインは公開5年以内に改訂を行う予定である。改訂に係る作成委員会は日本小児内分泌学会理事会の指示により組織する。なお、本診療ガイドラインの内容に重大な影響を与えると考えられるあらたな状況が発生し、日本小児内分泌学会理事会が緊急を要すると判断した場合には、「提言」として修正を行うことがある。