

別添 1

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患政策研究事業

「指定難病と小児慢性特定疾病に関連した先天性骨系統疾患の適切な診断の実施と医療水準およびQOLの向上をめざした研究」に関する研究

令和元年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 澤井 英明

令和2(2020)年 7月

# 目 次

## I . 総括研究報告

指定難病と小児慢性特定疾病に関連した先天性骨系統疾患の適切な診断の実施と医療水準およびQOLの向上をめざした研究

研究代表者 澤井英明

----- 2

## . 分担研究報告

### 1. 2型コラーゲン異常症の遺伝子変異と症状に関する研究

研究代表者 澤井 英明

----- 1 0

### 2. 新骨系統疾患国際分類2019の概要と和訳作業に関する検討

研究分担者 芳賀 信彦

----- 1 4

### 3. 骨硬化性疾患群に対する全国調査

研究分担者 鬼頭 浩史

----- 1 8

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

研究分担者 窪田 拓生・大園 恵一

----- 2 3

資料（軟骨無形成症診療ガイドライン）

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

研究分担者 室月 淳

----- 6 3

6. 胎児CT等の放射線検査による診断基準の作成と被曝量の調査研究 研究分担者 宮崎 治	6 6
7. 低ホスファターゼ症の適切な診断の実施と医療水準およびQOLの向上をめざした研究 研究分担者 道上 敏美	6 9
資料（低ホスファターゼ症診療ガイドライン）	
8. 指定難病に該当する胎児・新生児骨系統疾患の遺伝子診断の実施体制調査及び整備 研究分担者 山田 崇弘	1 0 0
9. 日本におけるタナトフォリック骨異形成症の出生頻度と予後に関する研究 研究分担者 澤井 英明・大森 崇	1 1 1
. 研究成果の刊行に関する一覧表	1 1 5

別添 3

# I . 総括研究報告書

## 厚生労働科学研究費補助金

### 難治性疾患等政策研究事業 総括研究報告書

## 指定難病と小児慢性特定疾病に関連した先天性骨系統疾患の適切な

## 診断の実施と医療水準およびQOLの向上をめざした研究

研究代表者 澤井英明 兵庫医科大学教授

### 研究要旨

公募課題 19FC0201 の を対象疾患とする。先天性骨系統疾患のうち指定難病（指定）や小児慢性特定疾病（小慢）に認定されている疾患として、 タナトフォリック骨異形成症（指定 275）、軟骨無形成症（指定 276・小慢）、低ホスファターゼ症（指定 172、小慢）、骨形成不全症（指定 274、小慢）、大理石骨病（指定 326・小慢）、2型コラーゲン異常症関連疾患（小慢）などがあり、それぞれ全国共通の診断基準・重症度分類が診断治療指針（指針）として定められている。本政策研究の目的はこれらの疾患に適切な診断が実施されるように医師や医療機関を支援し、その結果として患者が適切な治療を受ける環境を整えてQOLを向上させ、最終的には全体の医療水準を向上させることである。

骨系統疾患は診療科横断的な稀少疾患で、骨系統疾患の専門家を網羅した体制が必要である。当研究班は当該骨系統疾患の診断治療指針を担当した研究者を分担者とし、しかも整形外科・小児科・産科・放射線科・臨床遺伝学・遺伝子診断・疫学と関連する全関連診療科を網羅していることが特色である。

従来の難病診断は臨床症状による診断が主体であったが、今後は遺伝子診断が重要視されるので、当研究班では各科の臨床専門家に加えて、臨床遺伝・遺伝子診断の専門家を充実させている。産科医も加わることで出生直後からの診断と治療に貢献でき、また研究協力者として骨系統疾患の専門家はもちろん、医療倫理の専門家も加えた体制を構築している。

指針は、各学会承認が進められているが、～すべての疾患ではなく、また学会承認された指針もその後一部が改定されていることもあり、これらの疾患の学会承認状況を調査し、未承認の疾患や指針の改定版は学会承認を申請することとした。

厚生労働省難病対策課との連携、指針の普及活動、各医療機関への診療支援を継続し、患者からの窓口として機能している。情報の整備（遺伝子検査・画像診断・患者の病状調査等）を行い、特に診療報酬改定に向けて遺伝子検査体制を充実させた。

#### 研究分担者

芳賀 信彦・東京大学・教授  
鬼頭 浩史・名古屋大学・招へい教員  
大藪 恵一・大阪大学・教授  
窪田 拓生・大阪大学・講師  
室月 淳・東北大学・客員教授  
宮崎 治・国立成育医療研究センター  
・部長  
道上 敏美・地方独立行政法人大阪府立  
病院機構大阪母子医療センター・  
環境影響部門・部長  
山田 崇弘・京都大学・特定准教授  
大森 崇・神戸大学・特命教授

#### A．研究目的

公募課題 19FC0201 の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、先天性骨系統疾患のうち指定難病（指定）や小児慢性特定疾病（小慢）に認定されている、タナトフォリック骨異形成症（指定 275）、軟骨無形成症（指定 276・小慢）、低ホスファターゼ症（指定 172、小慢）、骨形成不全症（指定 274、小慢）、大理石骨病（指定 326・小慢）、2型コラーゲン異常症関連疾患（小慢）などがあり、それぞれ全国共通の診断基準・重症度分類が診断治療指針（指針）として定められている。

本政策研究の目的はこれらの疾患に適切な診断が実施されるように医師や医療機関を支援し、その結果として患者が適切な治療を受ける環境を整えてQOLを向上させ、最終的には全体の医療水準を向上させることである。

本研究に関連して従来から、指定難病の指針策定やその改訂、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 大藪班））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ってきた。引き続き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のひとつである。

厚生労働行政の施策への活用として、先天性骨系統疾患のうち 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、大理石骨病はすでに指定難病に認定されており、その診断基準と重症度分類を含む診断治療指針は、学会承認を得て広く周知されることで、より適切な運用が期待できる。2型コラーゲン異常症関連疾患については、小児慢性特定疾病（小慢）にのみ、については指定難病のみに認定されている。本研究を通じて患者の病状を把握し、必要となれば指定難病や小慢への申請を行うことができる。

適切な診断のための患者の情報の整備（遺伝子検査・画像診断・患者の病状調査等）は指定難病や小慢の指針の改定に有用である。その情報収集のためには疾患レジストリの構築が重要であり、これら情報の整備や学会承認を加えて、総合的な見解を集約させ適正な指針の改定と診療提供体制に貢献できる。

また、本研究はAMEDのiPS細胞を用いた骨系統疾患プロジェクトと密接に連携しており、iPS創薬研究にも貢献できる。具体的には、「難治性疾患実用化研究事業・軟骨無形成症の疾患モデルの確立、病態解明、そして治療薬の探索(妻木班)」「再生医療実現拠点ネットワークプログラム・難治性骨軟骨疾患に対する革新的iPS創薬技術の開発と応用(戸口田班)」で、治験の段階に入れば疾患レジストリを活用できる。

こうした目的のために本研究を実施する。

#### B．研究方法

具体的な疾患の担当は、これまでの厚労科研究班の分担や診断治療指針作成の担当の経緯等から、タナトフォリック骨異形成症（指定）と2型コラーゲン異常症関連疾患（小慢）は研究代表者の澤井が、

軟骨無形成症（指定・小慢）は研究分担者の窪田が、低ホスファターゼ症（指定、小慢）は研究分担者の道上が、骨形成不全症（指定、小慢）は研究分担者の大藪が、大理石骨病（指定・小慢）は研究分担者

の鬼頭が主として担当する。なお、重要な研究協力者として、骨系統疾患全体の助言を、埼玉医科大学難病センター・西村玄・客員教授、医療倫理の助言を京都大学社会健康医学系専攻医療倫理学・小杉眞司・教授が加わった。

#### 1) 診断治療指針：

各学会承認が進められているが、～すべての疾患ではなく、また学会承認された指針もその後一部が改定されていることもあり、これらの疾患の学会承認状況を調査し、未承認の疾患や指針の改定版は学会承認を申請する。各疾患について適切な学会認定が行われているかを明らかにし、研究班で検討して、より適切な学会承認が必要と判断されれば、新規に各学会に申請を行う。

#### 2) 疾患レジストリ：

AMED 難病プラットフォームによる疾患レジストリの構築を開始する。初年度は難病プラットフォームの事務局と疾患レジストリ構築に関して相談を開始する。レジストリの具体的な手順は、AMED から提供されている、患者レジストリに使用可能な標準研究実施計画書、標準同意説明文書、標準手順書をもとに、骨系統疾患に適切な項目を追加して、実効性のあるシステムを具体的に決定する。

#### 3) 循環器系合併症調査：

骨形成不全症は循環器系合併症が知られており、脳動脈瘤によるくも膜下出血の発症などは患者の生命にかかわり、QOL を著しく損なう可能性がある。当研究の一環として、脳血管疾患を含む循環器系合併症の実情を調査する。今年度は計画書の作成と調査を開始する。

#### 4) 厚生労働省難病対策課との連携：

難病制度の適正な実施に協力・連携する。

#### 5) 診断治療指針の普及活動、各医療機関への診療支援：

すでに全国の地域で中核となる医療機関に対して、骨系統疾患にどの程度まで対応できるかを診療科別に調査しリストアップしてありこれの更新を行う。

#### 6) 患者からの問い合わせ窓口として機能：

患者や家族からの問い合わせに対応する。

#### 7) 診断に必要な情報の整備：

・遺伝子検査：国際分類 2015 では骨系統疾患は 364 遺伝子も知られており、本研究の対象疾患でも新たな原因遺伝子が報告されていて、臨床個人調査票の改定も必要になっている状況がある。精度管理がなされて実施できる体制を、確立することが非常に重要である。すでに、骨系統疾患の遺伝子検査実施施設と疾患・遺伝子リストを作成済みであり、これを更新し続ける。

・画像診断：単純 X 線診断、CT 診断（胎児 CT 含む）が骨系統疾患では非常に重要で、統一した放射線診断の指針を作成する。

・患者の病状調査：従来から骨系統疾患（直近ではタナトフォリック骨異形成症や大理石骨病）の患者の病状調査・患者数調査を実施している。研究の進行にとまらぬ、患者の QOL 向上のために必要となった場合には、特定の疾患で病状調査や患者数の調査を行う。

### C. 研究結果

#### 1) 診断治療指針：

すでに 軟骨無形成症（指定 276・小慢）、低ホスファターゼ症（指定 172、小慢）については学会で承認された診療指針が出来ている。骨形成不全症（指定 274、小慢）、大理石骨病（指定 326・小慢）、2 型コラーゲン異常症関連疾患（小慢）、タナトフォリック骨異形成症（指定 275）については途上である。

#### 2) 疾患レジストリ：

AMED 難病プラットフォームによる疾患レジストリの構築を開始した。初年度は難病プラットフォームの事務局と疾患レジストリ構築に関して相談を開始する。レジストリの具体的な手順は、AMED から提供されている、患者レジストリに使用可能な標準研究実施計画書、標準同意説明文書、標準手順書をもとに、骨系統疾患に適切な項目を追加して、実効性のあるシステムを具体的に決定することとし、対象とする骨系統疾患共通の全体のシステムは完成した。

#### 3) 循環器系合併症調査：

骨形成不全症は循環器系合併症が知られており、脳動脈瘤によるくも膜下出血の発

症などは患者の生命にかかわり、QOLを著しく損なう可能性がある。当研究の一環として、脳血管疾患を含む循環器系合併症の実情を調査することとし、計画書の作成と倫理審査や協力施設との契約等を開始した。

#### 4) 厚生労働省難病対策課との連携：

問い合わせに対応し、難病制度の適正な実施に協力・連携している。

#### 5) 診断治療指針の普及活動、各医療機関への診療支援：

すでに全国の地域で中核となる医療機関に対して、骨系統疾患にどの程度まで対応できるかを診療科別に調査しリストアップしてありこれの更新を行っている。

各医療機関からの診断支援に対しても対応している。また専門家の紹介等も行っている。

#### 6) 患者からの問い合わせ窓口として機能：

患者や家族からの問い合わせに対応している。

#### 7) 診断に必要な情報の整備：

・遺伝子検査：国際分類2019では記載された骨系統疾患は437遺伝子も知られており、本研究の対象疾患でも新たな原因遺伝子が報告されていて、臨床個人調査票の改定も必要になっている状況がある。精度管理がなされて実施できる体制を、確立することが非常に重要である。すでに、骨系統疾患の遺伝子検査実施施設と疾患・遺伝子リストを作成済みであり、これを更新し続けている。

・画像診断：単純X線診断、CT診断（胎児CT含む）が骨系統疾患では非常に重要で、統一した放射線診断の指針を作成している。

・患者の病状調査：従来から骨系統疾患（直近ではタナトフォリック骨異形成症や大理石骨病）の患者の病状調査・患者数調査を実施して論文報告した。研究の進行にともない、患者のQOL向上のために必要となった場合には、特定の疾患で病状調査や患者数の調査を行う。

2型コラーゲン異常症においては、指定難病の認定に必要とされる病状と遺伝子変異のデータの収集を継続している。

## 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つ。

## F . 健康危険情報

なし

## G . 研究発表

### 1. 論文発表

1) Ueda M, Tsubamoto H, Kashima-Morii M, Torii Y, Kamihigashi M, Wakimoto Y, Nakagomi N, Hashimoto-Ta maoki T, Sawai H, Shibahara H. Challenges in Managing Patients with Hereditary Cancer at Gynecological Services. *Obstet Gynecol Int.* 2019;2019:4365754.

2) Sawai H, Oka K, Ushioda M, Nishimura G, Omori T, Numabe H, Kosugi S. National survey of prevalence and prognosis of thanatophoric dysplasia in Japan. *Pediatr Int.* 2019 Aug;61(8):748-753.

3) Adachi S, Sawaki J, Tokuda N, Tanaka H, Sawai H, Takeshima Y, Shibahara H, Shima M. Paternal occupational exposure to chemicals and secondary sex ratio: results from the Japan Environment and Children's Study. *Lancet Planet Health.* 2019 Dec;3(12):e529-e538.

4) Nagata M, Setoh K, Takahashi M, Higasa K, Kawaguchi T, Kawasaki H, Wada T, Watanabe A, Sawai H, Tabara Y, Yamada T, Matsuda F, Kosugi S. Association of ALPL variants with serum alkaline phosphatase and bone traits in the general Japanese population: The Nagahama Study. *J Hum Genet.* 2020 Mar;65(3):337-343.

5) Suzumori N, Sekizawa A, Takeda E, Samura O, Sasaki A, Akaishi R, Wada S, Hamanoue H, Hirahara F, Kuriaki 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, Kajii 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, H



- yodo M, Kawano Y, Ohba T, Ichizuka K, Nagamatsu T, Watanabe A, Nishikawa N, Hamajima N, Shirato N, Yotsu moto 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 NIP T. *Prenat Diagn.* 2019 Jan;39(2):100-106.
- 6) Yotsumoto J, Sekizawa A, Inoue S, Suzumori N, Samura O, Yamada T, Miura K, Masuzaki H, Sawai H, Murotsuki J, Hamanoue H, Kamei Y, Endo T, Fukushima A, Katagiri Y, Takeshita N, Ogawa M, Nishizawa H, Okamoto Y, Tairaku S, Kaji T, Maeda K, Matsubara K, Ogawa M, Osada H, Ohba T, Kawano Y, Sasaki A, Sago H. Qualitative investigation of the factors that generate ambivalent feelings in women who give birth after receiving negative results from non-invasive prenatal testing. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020 Feb 17;20(1):112.
- 7) 芳賀信彦: 小児骨系統疾患・全身疾患の診かた. *Loco Cure* 5(3) (特集: 小児運動器疾患の診かた): 232-236, 2019.8  
芳賀信彦: 骨関節疾患の移行期医療. *J Clin Rehabil* 28 (特集・小児慢性疾患の移行期医療とリハビリテーション): 1274-1279, 2019.12
- 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. *Calc Tissue Int* 104(4): 364-372, 2019
- 9) 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
- 10) 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
- 11) Haga N, Nakashima Y, Kitoh H, Kamizono J, Katagiri T, Saijo H, Tsukamoto S, Shinoda Y, Sawada R, Nakahara Y. Fibrodysplasia ossificans progressiva: Review and research activities in Japan. *Pediatr Int* 62:3-13, 2020
- Matsushita M, Mishima K, Yamashita S, Haga N, Fujiwara S, Ozono K, Kubota T, Kitaoka T, Ishiguro N, Kitoh H. Impact of fracture characteristics and disease-specific complications on health-related quality of life in osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Metab* 38(1):109-116, 2020
- 12) Nagata T, Matsushita M, Mishima K, Kamiya Y, Kato K, Toyama M, Ogi T, Ishiguro N, Kitoh H. Severe achondroplasia due to de novo variants in the transmembrane domain of FGFR3 on the same allele: A case report. *Mol Genet Genomic Med* 8(3):e1148, 2020
- Kitoh H, Matsushita M, Mishima K, Nagata T, Kamiya Y, Ueda K, Kuwatsuka Y, Morikawa H, Nakai Y, Ishiguro N. Pharmacokinetics and safety after once and twice a day doses of meclizine hydrochloride administered to children with achondroplasia. *PLoS One* 15(4):e0229639, 2020
- 13) Mishima K, Kitoh H, Matsushita M, Nagata T, Nishida Y, Takahashi Y, Ishiguro N. Lower limb pain following allogeneic hematological stem cell transplantation in Japanese children. *J Orthop Sci (Epub ahead of print)*
- Kaneko H, Kitoh H, Mishima K, Matsushita M, Hattori T, Noritake K, Ishiguro N, Yoshihashi Y. Comparison of surgical and nonsurgical containment methods for patients with Legg-Calvé-Perthes disease of the onset ages between 6.0 and 8.0 years: Salter osteotomy versus non-weight-bearing hip flexion-abduction brace. *J Pediatr Orthop B (Epub ahead of print)*
- 14) 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.
- 15) 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.

- 16) Ohata Y, Takeyari S, Nakano Y, Kitaoka T, Nakayama H, Bizaoui V, Yamamoto K, Miyata K, Yamamoto K, Fujiwara M, Kubota T, Michigami T, Yamamoto K, Yamamoto T, Namba N, Ebina K, Yoshikawa H, Ozono K. Comprehensive genetic analyses using targeted next-generation sequencing and genotype-phenotype correlations in 53 Japanese patients with osteogenesis imperfecta. *Osteoporos Int*, 30(11) : 2333-2342,2019.
- 17) Matsushita M, Mishima K, Yamashita S, Haga N, Fujiwara S, Ozono K, Kubota T, Kitaoka T, Ishiguro N, Kitoh H. Impact of fracture characteristics and disease-specific complications on health-related quality of life in osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Metab*, 38(1) : 109-116,2019.
- 18) Nakano C, Kitabatake Y, Takeyari S, Ohata Y, Kubota T, Taketani K, Kogo M, Ozono K. Genetic correction of induced pluripotent stem cells mediated by transcription activator-like effect or nucleases targeting ALPL recovers enzyme activity and calcification in vitro. *Mol Genet Metab*, 127(2) : 158-165,2019.
- 19) Okawa R, Kokomoto K, Kitaoka T, Kubota T, Watanabe A, Taketani T, Michigami T, Ozono K, Nakano K. Japanese nationwide survey of hypophosphatasia reveals prominent differences in genetic and dental findings between odonto and non-odonto types. *PLoS ONE*, 14(10) : e0222931,2019.
- 20) Michigami T, Tachikawa K, Yamazaki M, Kawai M, Kubota T, Ozono K. Hypophosphatasia in Japan: ALPL Mutation Analysis in 98 Unrelated Patients. *Calcif Tissue Int*, 106 (3) : 221-231, 2020.
- 21) Michigami T, Ohata Y, Fujiwara M, Mochizuki H, Adachi M, Kitaoka T, Kubota T, Sawai H, Namba N, Hasagawa K, Fujiwara I, Ozono K. Clinical practice guidelines for hypophosphatasia. *Clin Pediatr Endocrinol*, 29(1) : 9-24, 2020.
- 22) Kubota T, Adachi M, Kitaoka T, Hasegawa K, Ohata Y, Fujiwara M, Michigami T, Mochizuki H, Ozono K. Clinical practice guidelines for achondroplasia. *Clin Pediatr Endocrinol*, 29(1) : 25-42,2020.
- 23) Yamamoto K, Kubota T, Takeyari S, Kitaoka T, Miyata K, Nakano Y, Nakayama H, Ohata Y, Yanagi K, Kaname T, Okada Y, Ozono K. Parental somatogonadal COL2A1 mosaicism contributes to intrafamilial recurrence in a family with type 2 collagenopathy. *Am J Med Genet A*, 182(3) : 454-460,2020.
- 24) 山田崇弘 . 質疑応答 プロからプロへ . 骨系統疾患の出生前診断の行方は? 日本医事新報 4995:53,2020
- 25) Kawabata K, Morikawa M, Ishikawa S, Nakagawa K, Chiba K, Yamada T, Saito Y, Akimoto T, Cho K, Minami H. Fetal middle cerebral artery peak systolic velocity as a predictor of fetal anemia in unselected women giving birth at or near term. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 58:212-217,2019
- 26) Taguchi I, Yamada T\*, Akaishi R, Imoto I, Kurosawa K, Nakatani K, Nomura F, Hamanoue H, Hyodo M, Murakami H, Yoshihashi H, Yotsumoto J, Kosugi S. Attitudes of clinical geneticists and certified genetic counselors to genome editing and its clinical applications: A nation-wide questionnaire survey in Japan. *J Hum Genet*. 64:945-954, 2019
- 27) Yamaguchi Y, Tayama C, Tomikawa J, Akaishi R, Kamura H, Matsuoka K, Wake N, Minakami H, Kato K, Yamada T, Nakabayashi K, Hata K. Placenta-specific epimutation at H19-DMR among common pregnancy complications: its frequency and effect on the expression patterns of H19 and IGF2. *Clinical Epigenetics* 11:113,2019
- 28) Yamamoto Y, Kanai M, Kou T, Sugiyama A, Nakamura E, Miyake H, Yamada T, Nishigaki M, Kondo T, Murakami H, Torishima M, Matsumoto S, Kosugi S, Muto M. Clinical significance of TP53 variants as possible secondary findings in tumor-only next-generation sequencing. *J Hum Genet* 65:125-132,2020 (IF=2.912)
- 29) Sato T, Kojima T, Samura O, Kawaguchi S, Nakamura A, Nakajima M, Tanuma-Takahashi A, Nakabayashi K, Hata K, Ikegawa S, Nishimura G, Okamoto A, Yamada T\*. Two Unrelated Pedigrees with Achondrogenesis Type 1b Carrying a Japan-specific Pathogenic Variant in SLC26A2. *Am J Med Genet A* 182:735-739,2020
- 30) Yotsumoto J, Sekizawa A, Inoue

S, Suzumori N, Samura O, Yamada T, Miura K, Masuzaki H, Sawai H, Murotsuki J, Hamanoue H, Kamei Y, Endo T, Fukushima A, Katagiri Y, Takeshita N, Ogawa M, Nishizawa H, Okamoto Y, Tairaku S, Kaji T, Maeda K, Matsubara K, Ogawa M, Osada H, Ohba T, Kawano Y, Sasaki A, Sago H.

Qualitative investigation of the factors that generate ambivalent feelings in women who give birth after receiving negative results from non-invasive prenatal testing. *BMC Pregnancy and Childbirth* 20:112,2020

31) Io S, Watanabe A, Yamada S, Mandai M, Yamada T. Perinatal benign hypophosphatasia antenatally diagnosed through measurements of parental serum alkaline phosphatase and ultrasonography. *Congenit Anom (Kyoto)* 2020 in press

32) Kitano A, Nakaguro M, Tomotaki S, Hanaoka S, Kawai M, Saito A, Hayakawa M, Takahashi Y, Kawasaki H, Yamada T, Ikeda M, Onda T, Cho K, Haga H, Nakazawa A, Minamiguchi S. A familial case of alveolar capillary dysplasia with misalignment of the pulmonary veins: The clinicopathological features and unusual glomeruloid endothelial proliferation. *Diagnostic Pathology* 15:48,2020

33) Rassie K, Dray M, Michigami T, Cundy T. Bisphosphonate use and fractures in adults with hypophosphatasia. *JBMR Plus*, 3(10). e10223, 2019

Ishiguro T, Sugiyama Y, Ueda K, Muramatsu Y, Tsuda H, Kotani T, Michigami T, Tachikawa K, Akiyama T, Hayakawa M. Findings of amplitude-integrated electroencephalogram recordings and serum vitamin B6 metabolites in perinatal lethal hypophosphatasia during enzyme replacement therapy. *Brain Dev*, 41(8):721–725, 2019

34) Nagano C, Sako M, Kamei K, Ishikura K, Nakamura H, Nakanishi K, Omori T, Nozu K, Iijima K. Study protocol: multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial of rituximab for the treatment of childhood-onset early-stage uncomplicated frequently relapsing or steroid-dependent nephrotic syndrome (JSKDC10 trial). *BMC Nephrol*. 2019 Aug 2;20(1):293.

35) Kimura Y, Watanabe M, Suzuki N, Iwaki T, Yamakage K, Saito K, Na-

kajima Y, Fujimura C, Ohmiya Y, Omori T, Kojima H, Aiba S. The performance of an in vitro skin sensitisation test, IL-8 Luc assay (OECD442E), and the integrated approach with direct peptide reactive assay (DPRA). *J Toxicol Sci*. 2018;43(12):741-749.

36) Fukunaga A, Oda Y, Washio K, Omori T, Kakei Y, Hide M, Nishigori C. Efficacy of switching to bilastine, a histamine H1 receptor antagonist, in patients with chronic spontaneous urticaria (H1-SWITCH): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2020 Jan 6;21(1):23.

37) Niikura T, Iwakura T, Omori T, Lee SY, Sakai Y, Akisue T, Oe K, Fukui T, Matsushita T, Matsumoto T, Kuroda R. Topical cutaneous application of carbon dioxide via a hydrogel for improved fracture repair: results of phase I clinical safety trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2019 Nov 25;20(1):563.

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（難治性疾患政策研究事業）

分担研究報告書

## 2型コラーゲン異常症の遺伝子変異と症状に関する研究

研究分担者 澤井 英明

### 研究要旨

先天性脊椎骨端異形成症は2型コラーゲン異常症（本疾患）に属する代表的な疾患で、一般臨床的には厳密に鑑別や分類が困難なため、2型コラーゲン異常症と記載している。2型コラーゲン異常症（以下、本疾患）は出生10万人に1-2例と世界的にも非常に稀な骨系統疾患であり、本邦でも1000-1500人程度と推定される。本症の発症機序は不明であり、原因遺伝子こそ共通であるが疾患ごとに症状は多彩で、同じ疾患でも周産期死亡を起こす重症例から小児期以降に診断される比較的軽症例まで重症度は幅広く、そのため適切な医療が受けられていない診断困難例が多数ある。遺伝子検査による診断も可能であるが、10疾患に細分化された2型コラーゲン遺伝子の変異の詳細はまだ解明されていない。そこで、本疾患（疑いも含む）の患者を集め遺伝子解析を行い、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。将来のiPS細胞を用いた治療薬の開発に有用な遺伝子変異と病態の関連を明らかにしている。

今年度は本疾患の表現型と遺伝子解析を実施しており、47例の患者検体から遺伝子診断を実施した。これらの患者では臨床的に先天性脊椎骨端異形成症を含む2型コラーゲン異常症と診断されているが、表現型と遺伝子変異の関連を調べた。2型コラーゲン異常症と診断されていても、必ずしも2型コラーゲン遺伝子の変異が見つからない患者もあり、厚生労働省の小児慢性特定疾病の診断基準では厳密に、先天性脊椎骨端異形成症を含む2型コラーゲン異常症が2型コラーゲン遺伝子変異を有する狭義の本疾患とは診断困難であると考えられる。本研究開発計画により見いだされた2型コラーゲン異常症治療薬を適応する際には遺伝子変異を確認する必要があると考える。

骨形成不全症や2型コラーゲン異常症の治療薬を開発するうえで重要な疾患レジストリの構築を進めている。AMEDの難病プラットフォームを用いて、今年度は骨系統疾患の共通部分を構築した。

## A．研究目的

遺伝子検査による診断も可能であるが、10疾患に細分化された2型コラーゲン遺伝子の変異の詳細はまだ解明されていない。そこで、本疾患（疑いも含む）の患者を集め遺伝子解析を行い、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。将来のiPS細胞を用いた治療薬の開発に有用な遺伝子変異と病態の関連を明らかにしている。

## B．研究方法

1) 本疾患は、2型コラーゲン遺伝子の突然変異で発症し、X線に共通した所見を認めるが多彩な臨床表現型を示す一連の疾患群である。上記に示すように非常に稀な疾患で診断困難例が多数あり、成人期の疾患の病態もはっきりしていない。本研究の目的は、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することで、本疾患をより簡便に確定的に診断することである。

・全国の大学病院、総合周産期センター、こども病院、小児整形外科に調査協力を依頼（1398施設中、556施設の回答あり）

・本邦の患者数調査、国際分類による各疾患と表現型の調査

・本疾患患者から希望者を募り、2型コラーゲン遺伝子の遺伝子解析を実施、変異の有無や内容を調査

・患者会の協力も得て調査を希望される患者を募集

・成人期まで生存している患者の病状を把握

2) 骨形成不全症と2型コラーゲン異常症

について、AMED難病プラットフォームを用いた疾患レジストリの構築を進めている。

3) 上記の1)と2)を合わせて、本研究開発で見いだされた治療薬候補を適切な患者に投与できるようにレジストリの整備を進める。

（倫理面への配慮）

兵庫医科大学ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会の承認を得て実施している。

## C．研究結果

1) 2型コラーゲン異常症

・全国の患者数は261例（2018年度調査）

・これまでに、遺伝子解析を実施した症例は47例（前年と比較し36例増）

2) AMED難病プラットフォームを用いた骨形成不全症と2型コラーゲン異常症を含む骨系統疾患の疾患レジストリを構築している。

## 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であった。

しかし、本調査で現在通院中の本疾患症例（疑いも含め）が、国内だけで200例以上も存在することが判明した。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がみられていない症例が多いが、更

なる全国調査を行い、症例数を増やしていきたい。

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する。

2型コラーゲン異常症と診断されていても、必ずしも2型コラーゲン遺伝子の変異がみつからない患者もあり、厚生労働省の小児慢性特定疾病の診断基準では厳密に、先天性脊椎骨端異形成症を含む2型コラーゲン異常症が2型コラーゲン遺伝子変異を有する狭義の本疾患とは診断困難であると考えられる。本研究開発計画により見いだされた2型コラーゲン異常症治療薬を適応する際には遺伝子変異を確認する必要があると考えられる。

疾患レジストリを通じて対象患者の遺伝子変異を含めたデータベース化を進めている。

#### E . 結論

非常に稀な疾患ではあるが本研究で本邦に200例以上の本疾患症例が存在することが判明した。

同じ診断名の症例であって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が、ごく一部の遺伝子変異は世界のデータベースの報告と一致しており、更なる症例数の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できるかもしれない。

#### F . 健康危険情報

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

#### G . 研究発表

##### 1. 論文発表

(発表者氏名、論文タイトル名、発表誌名、巻号、ページ、出版年)

1) Ueda M, Tsubamoto H, Kashima-Morii M, Torii Y, Kamihigashi M, Wakimoto Y, Nakagomi N, Hashimoto-Tamaoki T, Sawai H, Shibahara H. Challenges in Managing Patients with Hereditary Cancer at Gynecological Services. *Obstet Gynecol Int.* 2019;2019:4365754.

2) Sawai H, Oka K, Ushioda M, Nishimura G, Omori T, Numabe H, Kosugi S. National survey of prevalence and prognosis of thanatophoric dysplasia in Japan. *Pediatr Int.* 2019 Aug;61(8):748-753.

3) Adachi S, Sawaki J, Tokuda N, Tanaka H, Sawai H, Takeshima Y, Shibahara H, Shima M. Paternal occupational exposure to chemicals and secondary sex ratio: results from the Japan Environment and Children's Study. *Lancet Planet Health.* 2019 Dec;3(12):e529-e538.

4) Nagata M, Setoh K, Takahashi M, Higasa K, Kawaguchi T, Kawasaki H, Wada T, Watanabe A, Sawai H, Tabara Y, Yamada T, Matsuda F, Kosugi S. Association of ALPL variants with serum alkaline phosphatase and bone traits in the general Japanese population: The Nagahama Study. *J Hum Genet.* 2020 Mar;65(3):337-343.

5) Michigami T, Ohata Y, Fujiwara M, Mochizuki H, Adachi M, Kitaoka T, Kubota T, Sawai H, Namba N, Hasegawa K, Fujiwara I, Ozono K. Clinical Practice Guidelines for Hypophosphatasia. Clin Pediatr Endocrinol. 2020;29(1):9-24. doi: 10.1297/cpe.29.9. Epub 2020 Jan 9.20200109

6) 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.

7) Yotsumoto J, Sekizawa A, Inoue S, Suzumori N, Samura O, Yamada T, Miura K, Masuzaki H, Sawai H, Murotsuki J, Hamanoue H, Kamei Y, Endo T, Fukushima A, Katagiri Y, Takeshita N, Ogawa M, Nishizawa H,

Okamoto Y, Tairaku S, Kaji T, Maeda K, Matsubara K, Ogawa M, Osada H, Ohba T, Kawano Y, Sasaki A, Sago H. Qualitative investigation of the factors that generate ambivalent feelings in women who give birth after receiving negative results from non-invasive prenatal testing. BMC Pregnancy Childbirth. 2020 Feb 17;20(1):112.

## 2. 学会発表

一般地域住民で検出された低ホスファターゼ症原因遺伝子のバリエーションと骨形質との関連：ながはまスタディ 令和元年 8 月 第 43 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会・第 26 回日本遺伝子診療学会大会合同学術集会(札幌) 永田 美穂, 山田 崇弘, 和田 敬仁, 川崎 秀徳, 澤井 英明, 瀬藤 和哉, 川口 喬久, 日笠 幸一郎, 田原 康玄, 松田 文彦, 中山 健夫, 小杉 眞司

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



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

分担研究報告書

## 新骨系統疾患国際分類 2019 の概要と和訳作業に関する検討

研究分担者 芳賀 信彦

### 研究要旨

過去の骨系統疾患国際分類とその和訳作業を振り返り、第 10 版に相当する 2019 年版国際分類の和訳作業について検討した。和訳作業は 1983 年版から行われ、2020 年版からは日本小児科学会、日本産科婦人科学会の協力を得て日本整形外科学会・小児整形外科委員会が中心に行い、2019 年度版もその体制を維持するこれにより、関連領域の診療実態に基づく検討が行われ、コンセンサスを得る形で適切な和訳が完成すると考える。

### 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 2015 年の分類では疾患数は 436 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、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頂き作業を行い、2015 年版国際分類でも同様の作業を行った。本研究の目的は、2019 年に改訂された骨系統疾患国際分類（Mortier GR, Cohn DH, Cormier-Daire V, et al: Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2019 revision. Am J Med Genet A 2019）の和訳作業について検討することである。

## B．研究方法

過去の骨系統疾患国際分類とその和訳作業を振り返り、2019年版国際分類の和訳作業について検討した。

### (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

過去の骨系統疾患国際分類の発表年、タイトル、疾患数等を表に示す。当初は nomenclature (命名法) や classification (分類) というタイトルであったが、2001年版より nosology and classification となっている。Nosology とは疾病分類学などと訳される言葉で、2016年版の論文中には、「臨床像、X線像、遺伝形式、そして多くの疾患で molecular basis に関するデータが豊富に入手できるようになり、nomenclature name の決定および個々の疾患の classification は、今や nosology と呼ばれるべきである。」と記載されている。

和訳作業は、1989年に日本整形外科学会に「骨系統疾患委員会」が設立されたことを発端とする。同委員会の目的として、全国登録制度の確立、疾患の命名の整理、研究会の開催、が掲げられ、1983年版国際分類の和訳を、日整会学術用語委員会、日本先天異常学会と連携して行った。その後、国際分類が改訂される度に同委員会(2007年からは小児整形外科委員会)による和訳作業が行われきた。2010年版分類の和訳作

業からは日本小児科学会、日本産科婦人科学会の協力を得るようになっていた。両学会の協力により、2010年版では thanatophoric dysplasia の和訳が「致死性骨異形成症」から「タナトフォリック骨異形成症」へ、asphyxiating thoracic

dysplasia の和訳が「窒息性胸郭異形成症」から「呼吸不全性胸郭異形成症」へ変更となった。更に2015年版では lethal の和訳を「致死性」から「重症」に変更した。これらの変更には、重症骨系統疾患に対する出生前診断、新生児期管理が向上し、早期診断から長期生存例が増加してきたことが影響している。

2019年版国際分類には42グループ461疾患が収められ、うち425疾患(92%)で437の遺伝子変異が判明している。2015年版では42グループ436疾患、うち385疾患(88%)で364の遺伝子変異が判明していたと比較すると、疾患の整理により疾患数は減少し、遺伝子の解明が進んだことになる。2つの疾患グループで名称の変更があり、Group 18の名称を“Campomelic dysplasia and related disorders”から“Bent bone dysplasia group”に、Group 19の名称を“Slender bone dysplasia group”から“Primordial dwarfism and slender bones group”に変更している。

和訳作業については、2010年版以降の手法を踏襲し、日本整形外科学会の小児整形外科委員会の中で、日本小児科学会、日本産科婦人科学会から推薦されたメンバーに入っただき、更にアドバイザーとして放射線科医に入っただきことになっている。

年	タイトル	疾患数	備考
1 1969	Nomenclature for the Constitutional (Intrinsic) Diseases of Bone	129疾患+α	1疾患1名称
2 1977	International Nomenclature of Constitutional Diseases of Bone	139疾患+α	"dwarfism"の廃止 原発性成長障害の削除
3 1983	International Nomenclature of Constitutional Diseases of Bones	169疾患+α	骨異常を伴う症候群の追加
4 1991	International Classification of Osteochondrodysplasia	約170疾患	X線に基づくグループ分類 異骨症の削除
5 1997	International Nomenclature and Classification of the Osteochondrodysplasias (1997)	32グループ 約230	遺伝子・タンパク異常による整理
6 2001	International Nosology and Classification of Constitutional Disorders of Bone (2001)	36グループ 約290疾患	chromosomal locusの 明らかな異骨症の追加
7 2006	Nosology and Classification of Genetic Skeletal Disorders: 2006 Revision	37グループ 372疾患	異骨症や骨病変を持つ 症候群を広く含める
8 2010	Nosology and Classification of Genetic Skeletal Disorders: 2010 Revision	40グループ 456疾患	骨形成不全症分類の整理
9 2015	Nosology and Classification of Genetic Skeletal Disorders: 2015 Revision	42グループ 436疾患	
10 2019	Nosology and Classification of Genetic Skeletal Disorders: 2019 Revision	42グループ 461疾患	

## D．考察

骨系統疾患の診療は、かつての診断中心から、正確な診断に基づく治療法の選択、更には成人後の生活を見据えたフォローアップ、と変化してきている。診断は出生前から行われる機会が多くなり、産科医、新生児科医の関与が不可欠である。

2019年版国際分類の和訳作業は、前回に引き続き日本整形外科学会、日本小児科学会、日本産科婦人科学会のメンバーから構成され、放射線科医のサポートも受ける集団で行う。これにより、関連領域の診療実態に基づく検討が行われ、コンセンサスを得る形で適切な和訳が完成すると考える。

## E．結論

過去の骨系統疾患国際分類とその和訳作業を振り返り、2019年版国際分類の和訳作業について検討した。国際分類は50年にわたる歴史を持ち、今回の2019年版は第10版に相当する。この間、疾患数の増加だけでなく、病態に基づいた分類に変更されてきた。和訳作業は1983年版から行われ、2020年版からは日本小児科学会、日本産科婦人科学会の協力を得て日本整形外科学会の小児整形外科委員会が中心となって行っており、2019年度版もその体制を維持する

予定である。これにより、関連領域の診療実態に基づく検討が行われ、コンセンサスを得る形で適切な和訳が完成すると考える。

## F．健康危険情報

該当なし

## G．研究発表

### 1. 論文発表

芳賀信彦：小児骨系統疾患・全身疾患の診かた. *Loco Cure* 5(3) (特集：小児運動器疾患の診かた)：232-236, 2019.8

芳賀信彦：骨関節疾患の移行期医療. *J Clin Rehabil* 28 (特集・小児慢性疾患の移行期医療とリハビリテーション)：1274-1279, 2019.12

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. *Calc Tissue Int* 104(4): 364-372, 2019

### 2. 学会発表

芳賀信彦：成人後を見据えた小児骨系統疾患の診療. 第92回日本整形外科学会学術総会(教育研修講演), 2019.5.11, 横浜

芳賀信彦：成人骨系統疾患患者の下肢障害と治療(シンポジウム「骨系統疾患に対する成人以降の整形外科治療」). 第92回日本整形外科学会学術総会, 2019.5.9-12, 横浜

芳賀信彦：成人骨形成不全症患者の運動器障害と診療（シンポジウム「それぞれの立場からみた人生と遺伝との関わりを考える～骨形成不全症から～」）．臨床遺伝 2019（第 43 回日本遺伝カウンセリング学会・第 26 回日本遺伝子診療学会 合同学術集会）、2019.8.2-4、札幌

1. 特許取得  
該当なし
2. 実用新案登録  
該当なし

松下雅樹、鬼頭浩史、三島健一、山下暁士、芳賀信彦、藤原清香、大園恵一、窪田拓生、北岡太一、石黒直樹：思春期以降の QOL からみた軟骨無形成症患者の治療目標．第 92 回日本整形外科学会学術総会，2019.5.9-12，横浜

岡田慶太、芳賀信彦、田中栄：股関節脱臼と膝関節脱臼を同時に整復した Larsen 症候群の一例．第 58 回日本小児股関節研究会，2019.6.28-29，長崎

安心院朗子、松下雅樹、三島健一、石黒直樹、芳賀信彦、藤原清香、大園恵一、鬼頭浩史：成人期の軟骨無（低）形成症患者が日常生活で困っていること - アンケート調査における自由記述の分析 - ．第 30 回日本小児整形外科学会学術集会，2019.11.21-23，大阪

松下雅樹、三島健一、長田侃、神谷康成、芳賀信彦、藤原清香、大園恵一、石黒直樹、鬼頭浩史：骨形成不全症患者の骨折の特徴および疾患特異的合併症と QOL の検討．第 30 回日本小児整形外科学会学術集会，2019.11.21-23，大阪

H．知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

分担研究報告書

## 骨硬化性疾患群に対する全国調査

研究分担者 鬼頭 浩史

### 研究要旨

全国の大学付属病院をはじめとした 341 施設の小児科、整形外科、脳神経外科および耳鼻咽喉科にアンケートを郵送し、骨硬化性疾患群に関する全国調査を実施した。一次調査で 2017 年 4 月から 2018 年 3 月までの 1 年間に受診した患者数を調査し、二次調査では臨床症状や検査所見、治療歴などの情報を収集した。一次調査では 281 施設から回答があり、回答率は 82.4%であった。大理石骨病は 42 例の患者情報が集積され、発生率はおよそ 10 万出生につき 0.6 と推計された。大理石骨病の臨床症状は多彩であったが、骨折歴を有するものが多かった。骨硬化性疾患群では流蝟骨症が 15 例、濃化異骨症が 13 例、カムラティ・エンゲルマン病が 11 例であったが、その他の疾患はすべて 2 例以下であり、本疾患群は極めて稀であることがわかった。

### 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骨系統疾患の総称であり、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。

本疾患群の発生は極めて稀であり、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群に対して全国調査を実施し、発生頻度や治療介入の現状、臨床疫学像を検討し、本邦における本疾患群の現状を明確にすることを目的とする。

### B．研究方法

< 一次調査 >

全国の大学付属病院(144 施設)、その他の

病床数 500 床以上の病院(135 施設)、および小児医療関連施設(62 施設)、計 341 施設の小児科、整形外科、脳神経外科および耳鼻咽喉科にアンケートを郵送し、調査を依頼した。調査対象期間は 2017 年 4 月から 2018 年 3 月までの 1 年間とし、期間内に受診した大理石骨病およびその他の骨硬化性疾患患者の有無および患者数を調査した。

#### < 二次調査 >

一次調査で大理石骨病あるいはその他の骨硬化性疾患患者「有り」と回答した施設・診療科に対して二次調査を実施し、該当患者の診断名、生年月、初診年月、身長・体重、家族歴、治療歴、臨床症状や合併症、血液・X 線・遺伝子検査所見、骨折歴、骨髄炎治療歴および最近の生活状況(移動の程度、身の回りの管理、ふだんの生活、痛み/不快感、不安/ふさぎ込み) modified Rankin Scale(mRS)による重症度評価について調査した。また、二次調査で集積した患者情報のうち、代表的な骨硬化性疾患である大理石骨病について詳細に解析し、発生頻度や治療介入の現状、臨床像、生活状況を検討した。

#### (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だけに使用し、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 281 施設から回答があり、回答率は 82.4%であった。患者総数は、大理石骨病が 50 例、その他の骨硬化性疾患

が 57 例集積された。二次調査では 33 施設 36 診療科より回答を得た。明らかな重複を除いた疾患別患者数は大理石骨病が 42 例、流蝕骨症が 15 例、濃化異骨症が 13 例、カムラティ・エンゲルマン病が 11 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、診断不明が 3 例であった。

大理石骨病は男性 23 例、女性 19 例で平均年齢は 26.0 歳、家族歴を 10 例で認め、3 組 6 例は同胞例であった。調査期間中の初診(新規発症)患者は 5 例であり、回答率を考慮すると発生率はおおよそ 10 万出生につき 0.6 と推計された。

臨床症状としては、貧血が 11 例(26%)、脳神経症状が 7 例(17%)、顔貌異常が 6 例(14%)、聴覚障害が 3 例(7%)報告された。-2.0SD 以下の低身長は身長に記載があった 38 例中 14 例(37%)で認めた。骨折歴は 22 例(52%) 86 骨の報告があり、5 例で偽関節治療が施行されていた。また、骨髄炎治療歴は 2 例 2 骨であった。

遺伝子検査は 16 例で実施されていた。遺伝子異常は 12 例で同定され、CLCN7 が 10 例、LRP5 が 1 例、NEMO が 1 例であった。3 例は異常なし、1 例は検査中であった。

生活状況は、移動や身の回りの管理などの普段の活動にはいくらか問題がある患者が多かった。痛みや不快感、不安やふさぎ込みを感じている患者は多くはなかった。mRS で表した重症度評価では Grade0:13 例、Grade1:11 例、Grade2:7 例、Grade3:5 例、Grade4:1 例、Grade5:3 例、Grade6:0 例であった。Grade3 以上である 9 例中 5 例で脳神経学的合併症を有していた。また、Grade5 の 3 例は高度貧血に対して臍帯血

移植治療歴があった。調査時の年齢と重症度との関連はみられなかった。

#### D．考察

本研究ではアンケートを依頼した施設を全国の大学付属病院、病床数500床以上の大病院、および小児医療関連施設に限定したので、小規模病院や診療所などは含まれない。しかし、骨硬化性疾患群は発生が非常に稀であることから、ある程度専門性の高い施設でのみ診療が行われている。よって調査対象とした施設以外で診療されている患者は極めて少ないことが予想され、定期受診している骨硬化性疾患群患者の大多数が網羅できたと考えられる。

本研究により、大理石骨病を含む骨硬化性疾患群はきわめて稀であることが明らかとなった。大理石骨病の発生率は過去の報告では10万出生につき0.4-0.5とされているが、本研究では10万出生につき0.6と推計され、おおむね一致した。調査対象病院で継続的にフォローアップされている患者は50例であったが、フォローアップされていない無症候例あるいは軽症例の存在も予想され、総患者数および有病率はもう少し高くなると思われる。

大理石骨病では様々な臨床像を呈していた。その臨床像は主に発症時期によって早期発症で重症の新生児型/乳児型、中等症の中間型、軽症の遅発型(成人型)の3つに分類され、新生児型/乳児型および中間型は常染色体劣性遺伝、遅発型は常染色体優性遺伝とされる。今回の調査対象例においては、詳細な発症時期は不明と言わざるをえないが、重症度や治療介入の現状も症例によって様々であった。骨折を契機に診

断されることが多いためか、骨折治療歴の多さが目立つが、発症時期としてはいわゆる遅発型とされる症例でも、脳神経学的合併症を合併している症例もみられ、脳神経学的合併症や高度貧血を合併している患者ではmRSでGrade3以上の重症度が特に高い傾向があった。生活状況の調査では身体活動でいくらか問題がある患者が多かったが、精神面で問題を感じている患者は多くはなかった。しかしこれは本研究の弱点として、アンケートは患者立脚型の調査ではなく医師主導で評価しており、患者の精神面が正確に評価できていない可能性がある。また、近年は大理石骨病の責任遺伝子が徐々に明らかになっており、遺伝子異常による分類もなされているが、今回の調査対象例においては遺伝子異常の同定例は少なかった。特徴的なX線所見および臨床像から診断可能なためと考えられる。

#### E．結論

骨硬化性疾患の全国調査を実施して臨床疫学像を検討した。1年間の受診者数は大理石骨病で42例と推察され最も多かったが、いずれの疾患も極めて稀であることがわかった。大理石骨病の発生率はおよそ10万人に0.6人と推計された。大理石骨病では骨折治療歴を有するものが多く、脳神経外科的合併症や高度貧血が重症化と関連している可能性がある。

#### F．健康危険情報

なし

#### G．研究発表

1. 論文発表

1. Matsushita M, Kitoh H, Mishima K, Yamashita S, Haga N, Fujiwara S, Ozono K, Kubota T, Kitaoka T, Ishiguro N. Physical, mental and social problems of adolescent and adult patients with achondroplasia. *Calcif Tissue Int* 104(4):364-372, 2019
  2. 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
  3. Haga N, Nakashima Y, Kitoh H, Kamizono J, Katagiri T, Saijo H, Tsuakamoto S, Shinoda Y, Sawada R, Nakahara Y. Fibrodysplasia ossificans progressiva: Review and research activities in Japan. *Pediatr Int* 62:3-13, 2020
  4. Matsushita M, Mishima K, Yamashita S, Haga N, Fujiwara S, Ozono K, Kubota T, Kitaoka T, Ishiguro N, Kitoh H. Impact of fracture characteristics and disease-specific complications on health-related quality of life in osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Metab* 38(1):109-116, 2020
  5. Nagata T, Matsushita M, Mishima K, Kamiya Y, Kato K, Toyama M, Ogi T, Ishiguro N, Kitoh H. Severe achondroplasia due to *de novo* variants in the transmembrane domain of FGFR3 on the same allele: A case report. *Mol Genet Genomic Med* 8(3):e1148, 2020
  6. Kitoh H, Matsushita M, Mishima K, Nagata T, Kamiya Y, Ueda K, Kuwatsuka Y, Morikawa H, Nakai Y, Ishiguro N. Pharmacokinetics and safety after once and twice a day doses of meclizine hydrochloride administered to children with achondroplasia. *PLoS One* 15(4):e0229639, 2020
  7. Mishima K, Kitoh H, Matsushita M, Nagata T, Nishida Y, Takahashi Y, Ishiguro N. Lower limb pain following allogeneic hematological stem cell transplantation in Japanese children. *J Orthop Sci* (Epub ahead of print)
  8. Kaneko H, Kitoh H, Mishima K, Matsushita M, Hattori T, Noritake K, Ishiguro N, Yoshihashi Y. Comparison of surgical and nonsurgical containment methods for patients with Legg-Calvé-Perthes disease of the onset ages between 6.0 and 8.0 years: Salter osteotomy versus non-weight-bearing hip flexion-abduction brace. *J Pediatr Orthop B* (Epub ahead of print)
2. 学会発表
    1. Hiroshi Kitoh, Tadashi Hattori, Masaki Matsushita, Kenichi Mishima. Current techniques to prevent avascular necrosis in unstable



- slipped capital femoral epiphysis. 12th Combined Meeting of Asia Pacific Spine Society & Asia Pacific Paediatric Orthopaedic Society. 2019.4.4-6. (Incheon, Korea)
2. Hiroshi Kitoh. Diagnosis and treatment of a rare disease in orthopaedic clinical practice: hypophosphatasia -a treatable disease not to be missed-. 12nd Combined Meeting of Asia Pacific Spine Society & Asia Pacific Paediatric Orthopaedic Society. 2019.4.4-6. (Incheon, Korea)
  3. 鬼頭浩史、三島健一、松下雅樹、長田侃、神谷庸成、石黒直樹. 骨系統疾患における成人期以降の問題点. 第92回日本整形外科学会. 2019.5.9-12. (横浜)
  4. 鬼頭浩史. 骨形成不全症と軟骨無形成症. 第9回東北小児整形外科研究会. 2019.6.22 (盛岡)
  5. 鬼頭浩史. 骨系統疾患. 第26回日本小児整形外科学会研修会. 2019.8.31-9.1 (横浜)
  6. 鬼頭浩史. 小児科を受診しやすい小児整形外科疾患について. 第13回東海地区小児神経セミナー. 2019.9.14 (名古屋)
  7. 松下雅樹、鬼頭浩史、三島健一、長田侃、神谷庸成、石黒直樹、大野欽司. 軟骨無形成症マウスモデルにおけるMeclozineの有効性と毒性の検討. 第34回日本整形外科学会基礎学術集会. 2019.10.17-18. (横浜)
  8. 鬼頭浩史、松下雅樹、三島健一、長田侃、神谷庸成. 軟骨無形成症治療薬の開発 医師主導治験の実施. 第30回日本小児整形外科学会. 2019.11.21-23 (大阪)
  9. 澤村健太、鬼頭浩史、金子浩史、岩田浩志、北村暁子、服部義. 骨硬化性疾患群に対する全国調査結果. 第31回日本整形外科学会骨系統疾患研究会. 2019.11.23 (大阪)
  10. 鬼頭浩史. 骨系統疾患の診断入門 X線診断を中心に-. 第1回東海地区骨系統疾患研究会. 2020.1.25. (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  
該当なし
  2. 実用新案登録  
該当なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

## 分担研究報告書

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

## 研究

研究分担者 窪田 拓生、大藪 恵一

### 研究要旨

軟骨無形成症(ACH)および骨形成不全症(OI)の診療ガイドラインの策定を Minds に準拠して行った。Clinical Question (CQ) は、ガイドライン作成委員による Delphi 法によって絞り込まれ、合意形成された項目に設定された。ACH の診療ガイドラインとして、11 項目の CQ を取り上げ、系統的文献検索を行い、推奨を作成した。日本小児内分泌学会理事会のレビューと承認などを経て、ACH の診療ガイドラインを 2019 年 1 月に公開した。ACH 診療ガイドラインの英語版を英文誌に発表した。ACH 患者の肥満やメタボリック症候群のパラメータの検討を行った。OI の診療ガイドラインでは日本小児内分泌学会骨代謝委員会と連携し、16 項目の CQ 原案を作成し、参考文献を系統的に検索し、推奨案を策定した。低ホスファターゼ (HPP) の疾患レジストリを日本小児内分泌学会疾患登録委員会と連携して進めている。当科で、5 名の ACH 患者で FGFR3 遺伝子解析を、19 名の HPP 患者で ALPL 遺伝子解析を、21 名の OI 患者で全エクソームシーケンスを施行した。

### A．研究目的

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

### B．研究方法

軟骨無形成症(ACH)および骨形成不全症(OI)について、Minds に準拠して、ACH、OI の診療ガイドラインの策定を行った。Clinical Question (CQ) は、ガイドライン作成委員による Delphi 法によって絞り込

まれ、合意形成された項目に設定された。ACH 診療ガイドライン作成委員会(委員長：窪田、委員：大園など)は各 CQ に対して系統的文献検索を行い、推奨を作成した。ACH 診療ガイドラインの周知を行った。

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

OI に関しては日本小児内分泌学会骨代謝委員会(委員長：難波範行、委員：窪田など)と連携し、OI 診療ガイドラインの CQ 原案を作成し、系統的文献検索を行い、推奨案を策定した。

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

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

(倫理面への配慮)

骨系統疾患に関する遺伝子診断に関して

は、すでに倫理委員会で承認されており、説明と同意を取得した上で検査を行った。得られた遺伝情報と臨床情報については、個人情報管理者をおいて管理している。また、HPP の疾患レジストリ、ACH の肥満の検討についても倫理委員会の承認を得ている。

## C. 研究結果

ACH の診療ガイドラインを日本小児内分泌学会のホームページ上に 2019 年 1 月に公開した。ガイドラインの周知のために、2019 年 9 月の第 53 回 日本小児内分泌学会学術集会において、ACH 診療ガイドラインに関して講演した。さらに、2020 年 1 月に、ACH の診療ガイドラインの英語版を論文として *Clin Pediatr Endocrinol* に発表した。

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

OI の診断ガイドラインは日本小児内分泌学会骨代謝委員会と連携して、以下の 16 項目の CQ 原案を作成した。参考文献を系統的に検索し、推奨案を策定した(今後、変更する可能性がある)。2019 年 9 月の第 53 回 日本小児内分泌学会学術集会において、OI 診断ガイドラインに関するシンポジウムを開催し、会員からの意見を聴取した。

1. 骨形成不全症はどのように病型分類すべきか
2. 骨形成不全症の遺伝子診断はどのように進めるべきか
3. 骨形成不全症の骨症状、骨外症状は何か
4. 骨形成不全症の治療前評価として推奨

- される項目は何か
5. ビスホスホネート系薬剤による治療の適応の基準は何か
  6. 推奨されるビスホスホネート系薬剤による治療プロトコールは何か
  7. ビスホスホネート系薬剤による治療の効果判定に推奨される方法は何か
  8. ビスホスホネート系薬剤以外の内科的治療は何が推奨されるか
  9. 整形外科的治療はどのような時に考慮されるべきか
  10. ビスホスホネート系薬剤による治療の副作用・副反応は何か
  11. ビスホスホネート系薬剤による治療中にモニターすべき項目は何か
  12. ビスホスホネート系薬剤による治療の副作用・副反応の対応には何が推奨されるか
  13. 骨折時、整形外科手術時はビスホスホネート系薬剤を休薬すべきか
  14. 歯科処置時はビスホスホネート系薬剤を休薬すべきか
  15. ビスホスホネート系薬剤はいつまで投与すべきか、また投与量の調整は必要か
  16. 成人診療科へのトランジション、成人後のフォローアップはどうすべきか

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

遺伝学的解析結果として、*FGFR3* 遺伝子解析では変異同定 3 例、変異未同定 2 例、*ALPL* 遺伝子解析では変異同定 13 例、変異

未同定 6 例、OI の遺伝子解析では *COL1A1* 遺伝子変異同定 10 例、*COL1A2* 遺伝子変異同定 4 例、*FKBP10* 変異同定 1 例、変異未同定 6 例であった。

#### D．考察

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

#### E．結論

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

#### F．健康危険情報

とくにありません

#### G．研究発表

##### 1. 論文発表

1) Matsushita M, Kitoh H, Mishima K, Yamashita S, Haga N, Fujiwara S, Ozono K, Kubota T, Kitaoka T, Ishiguro N. Physical, Mental, and Social Problems

- of Adolescent and Adult Patients with Achondroplasia. *Calcif Tissue Int*, 104(4) : 364-372,2019.
- 2) Yamamoto K, Kawai M, Yamazaki M, Tachikawa K, Kubota T, Ozono K, Michigami T. CREB activation in hypertrophic chondrocytes is involved in the skeletal overgrowth in epiphyseal chondrodysplasia Miura type caused by activating mutations of natriuretic peptide receptor B. *Hum Mol Genet*, 28(7) : 1183-1198,2019.
- 3) Ohata Y, Takeyari S, Nakano Y, Kitaoka T, Nakayama H, Bizaoui V, Yamamoto K, Miyata K, Yamamoto K, Fujiwara M, Kubota T, Michigami T, Yamamoto K, Yamamoto T, Namba N, Ebina K, Yoshikawa H, Ozono K. Comprehensive genetic analyses using targeted next-generation sequencing and genotype-phenotype correlations in 53 Japanese patients with osteogenesis imperfecta. *Osteoporos Int*, 30(11) : 2333-2342,2019.
- 4) Matsushita M, Mishima K, Yamashita S, Haga N, Fujiwara S, Ozono K, Kubota T, Kitaoka T, Ishiguro N, Kitoh H. Impact of fracture characteristics and disease-specific complications on health-related quality of life in osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Metab*, 38(1) : 109-116,2019.
- 5) Nakano C, Kitabatake Y, Takeyari S, Ohata Y, Kubota T, Taketani K, Kogo M, Ozono K. Genetic correction of induced pluripotent stem cells mediated by transcription activator-like effector nucleases targeting ALPL recovers enzyme activity and calcification in vitro. *Mol Genet Metab*, 127(2) : 158-165,2019.
- 6) Okawa R, Kokomoto K, Kitaoka T, Kubota T, Watanabe A, Taketani T, Michigami T, Ozono K, Nakano K. Japanese nationwide survey of hypophosphatasia reveals prominent differences in genetic and dental findings between odonto and non-odonto types. *PLoS ONE*, 14(10) : e0222931,2019.
- 7) Michigami T, Tachikawa K, Yamazaki M, Kawai M, Kubota T, Ozono K. Hypophosphatasia in Japan: ALPL Mutation Analysis in 98 Unrelated Patients. *Calcif Tissue Int*, 106 (3) : 221-231,2020.
- 8) Michigami T, Ohata Y, Fujiwara M, Mochizuki H, Adachi M, Kitaoka T, Kubota T, Sawai H, Namba N, Hasagawa K, Fujiwara I, Ozono K. Clinical practice guidelines for

hypophosphatasia.

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

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

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

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

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

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

## 2. 学会発表

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

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

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

Y, Kitaoka T, Miyoshi Y, Ozono K.

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

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

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

Adult height of patients with  
achondroplasia treated with growth  
hormone.

ASBMR2019 Annual Meeting :オーランド  
2019.09.20-23

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

第 37 回 日本骨代謝学会学術集会, 神戸, 2019.10.10-12

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得  
該当なし

2. 実用新案登録  
該当なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

分担研究報告書

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

国際分類の改定対応

研究分担者 室月 淳

研究要旨

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

A．研究目的

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

B．研究方法

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

名とのネットワークをつくった．

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



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

#### (倫理面への配慮)

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

#### C. 研究結果

##### 周産期医学の立場からの診断支援

##### 胎児骨系統疾患ネットワーク構築

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

#### 日本周産期・新生児医学会との調整

#### 骨系統疾患国際分類の改定対応

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

#### D. 考察

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

#### E. 結論

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

#### F. 健康危険情報

( 分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入 )

## G . 研究発表

### 1. 論文発表

( 発表者氏名、論文タイトル名、発表誌名、巻号、ページ、出版年 )

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

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

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

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

### 2. 学会発表

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

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

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

59<sup>th</sup> Annual Meeting of The Japanese Teratology Society, Nagoya, July 28, 2019

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

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

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

H . 知的財産権の出願・登録状況 ( 予定を含む。 )

1. 特許取得  
なし

2. 実用新案登録  
なし

分担研究報告書

胎児CT等の放射線検査による診断基準の作成と被曝量の調査研究

宮崎 治 (独立行政法人 国立成育医療研究センター)

**研究要旨** 胎児 CT 推奨プロトコルで自作ファントムを用いた実測を行った。その結果、胎児 CT 検査における胎児被ばく線量の推定を、コンピュータによる仮想的なものではなく計測結果から撮影時のコンソール上の CTDIvol の値が計測値とほぼ同等であることが判明した。また推奨線量での画質の担保も確定できた

A 研究目的

本研究班の研究結果である2015年での2度目の調査結果 (AJR 208:862- 867; 2017 に論文発表) からその集計における中央値を胎児 CT 被ばく線量の推奨値 (achievable dose 以下 AD) と結論づけられた (Table-1)。その値を作成中の本邦の胎児CTガイドラインの推奨とした場合、その時の胎児被ばく線量が如何ほどかを  
知る必要がある。

Measurement	CTDI <sub>vol</sub> (mGy) <sup>a</sup>	
	2011	2015
Maximum	23.1	27.5
75th percentile	11.3	4.9
Median	7.7	3.2
25th percentile	3.7	2.4
Minimum	2.1	0.5

Table-1: Japan fetal CT national survey 2015

B 研究方法

胎児と母体を模し作成した疑似ファントムを用い 線被ばく線量を実測した (Fig 1)。撮影時の AD は CTDIvol : 3mGy、管電圧は 80、100、120kV で行った。実測には Black Piranha などの高性能な計器を用いた。またファントム内に仮想骨格を充填し内部の吸収値を計測し指摘線量を評価した (Fig.2)。

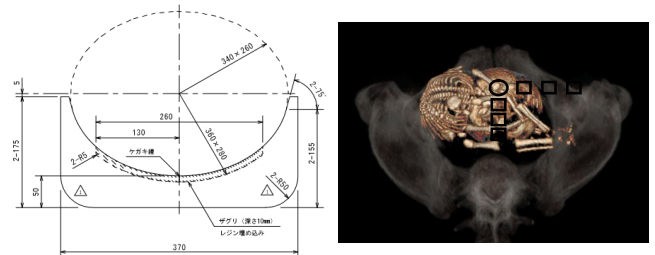


Fig.1:Dose measurement points, a) Design drawing and its size. b) Assumption of 3D image.

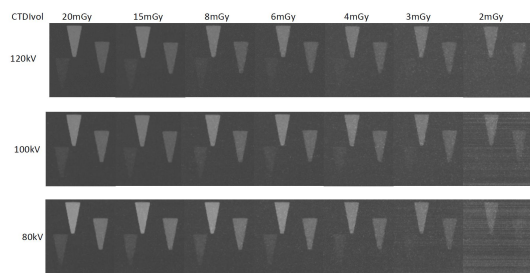


Fig.2: MIP images of artificial fetal skeleton. There was a drop in image quality between 2 and 3 mGy of CTDIvol

(倫理面への配慮)

研究者の施設の倫理委員会による審査を受け IRB を取得した

C 研究結果

CT 機器メーカーによる測定値のばらつきはあったが (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	338	355	407	457	297	313	332	385	444	298	285	307	366	433
GE	295	292	323	338	474	300	233	289	394	377	302	191	257	342	445
TOSHIBA	300	189	196	234	296	300	180	192	228	304	300	163	178	217	289
HILFS	300	220	223	316	317	300	202	215	278	321	300	201	200	243	320
aesepj	300	248	274	337	386	299	232	255	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)。

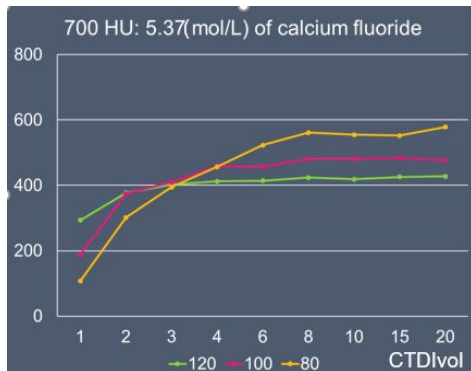


Fig.3: MIP images of artificial fetal skeleton. There was a drop in image quality between 2 and 3 mGy of CTDIvol

#### 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。また画質の推奨としても妥当と考えられた。

#### 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 Title: **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 (難治性疾患政策研究事業)

分担研究報告書

低ホスファターゼ症の適切な診断の実施と医療水準およびQOLの

向上をめざした研究

研究分担者 道上 敏美

研究要旨

低ホスファターゼ症は *ALPL* 遺伝子の機能喪失変異に基づき、多彩な症状を呈する骨系統疾患である。発症時年齢や重症度には幅があり、周産期重症型、周産期良性型、乳児型、小児型、成人型、歯限局型の6病型に分類される。2015年に酵素補充薬が使用可能となり、従来は生命予後不良であった重症例が救命可能となった。診療環境が大きく変化したことから、研究分担者らはエビデンスに基づく HPP 診療ガイドラインを策定し、日本小児内分泌学会ウェブサイトで公開したが、HPP に対する医療水準の全国的な向上のためには、本ガイドラインの普及が必須である。そこで、本研究課題において、今年度は、学会や研究会、患者会での発表や講演を通じてガイドラインの周知・普及に務めた。また、本ガイドラインの海外での使用を推進するための国際的発信を目的として、英文化し、オープンアクセス論文として発表した。さらに、*ALPL* 遺伝子変異から臨床経過を予測することができれば、治療方針の決定に役立つところから、日本人 HPP 症例 98 例を対象として *ALPL* の遺伝子型と臨床像との関連性を検討した。日本人 HPP においては、特有の変異である p.Leu520ArgfsX86 (c.1559delT) 変異と p.Phe327Leu (c.979T>C) の頻度が高く、それぞれ周産期重症型、周産期良性型症例と関連していることが明確となった。このことから、日本人 HPP においては *ALPL* 遺伝子変異が確定診断のみならず、臨床経過予測についても有用な情報となると考えられた。

A. 研究目的

低ホスファターゼ症 (Hypophosphatasia;

HPP) は組織非特異型アルカリホスファターゼ (tissue-nonspecific alkaline phosphatase; TNSALP) をコードする *ALPL*

遺伝子の機能喪失変異に基づき、骨石灰化障害やけいれん、乳歯の早期脱落などの多彩な症状を認める稀な骨系統疾患である。発症時年齢や重症度の違いにより、通常、周産期重症型（致死型）、周産期良性型、乳児型、小児型、成人型、歯限局型の6病型に分類されている。確定診断のためには *ALPL* 遺伝子検査が必要であり、多くの症例は常染色体劣性遺伝形式を示すが、成人型や歯限局型などの軽症病型では常染色体優性遺伝形式を示す症例も存在する。本邦においては周産期発症例、特に周産期重症型の症例が最も多い。近年、ALP 酵素補充薬（アスホターゼアルファ）が使用可能となり、生命予後不良な周産期重症型や乳児型症例が救命可能となった。こうした診療環境の変化を鑑み、HPP の診療に携わる医師や歯科医師の臨床決断を支援することを目的として、AMED 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」（平成 27～29 年度：研究開発代表者：大藪恵一）において HPP 診療ガイドラインを策定し、2019 年 1 月に日本小児内分泌学会ウェブサイトで開催した。しかし、診療ガイドラインを策定しても、広く普及して実際に臨床の場で使用されなければ HPP の診療の質の向上には繋がらない。特に、HPP は多彩な症状を呈し、多診療科・多職種による集学的管理を必要とするため、ガイドラインの普及は極めて重要である。そこで、本研究課題においては、HPP の診療の質の向上のため、策定した診療ガイドラインの周知・普及を図ることを目的とした。また、HPP に関しては遺伝子変異に人種差があり、海外では成人型が多いのに対して日本人症例

では周産期重症型が最も多く、海外では稀な周産期良性型が 2 番目に高い頻度で存在するという特徴があることから、日本で策定した HPP 診療ガイドラインについて国際的に発信することをめざした。さらに、HPP 診療ガイドラインの将来の改訂に向けたエビデンス構築の一つとして、*ALPL* 遺伝子検査の有用性を評価するために、*ALPL* の遺伝子型から臨床経過を予測できるかどうかを検討した。

## B. 研究方法

### ① HPP 診療ガイドラインの普及と国際的発信

HPP 診療ガイドラインの策定にあたっては、ガイドライン作成委員会により、HPP の症状と診断に関する 7 項目、治療と管理に関する 14 項目からなるクリニカルクエスチョン (CQ) を設定し、各 CQ について系統的文献検索を行い、エビデンスレベルを A～D の 4 段階に評価して各 CQ に対する推奨文の作成、解説の作成を行った。HPP の診療には小児内分泌を専門とする医師が関わるが多いところから、日本小児内分泌学会によるガイドライン案の外部評価を受け、さらに同学会員と患者団体からの意見聴取を行ってガイドラインに反映させ、最終版を 2019 年 1 月に日本小児内分泌学会ウェブサイトで開催した。

上述したように、HPP に対する診療の質の向上のためには、策定した診療ガイドラインの普及に務め、実臨床において広く使用されるようにする必要がある。そこで、本研究課題においては、この診療ガイドラインの内容について、種々の学会や研究会で発表や講演を行い、周知に務めた。また、

日本人の HPP においては遺伝子変異や病型の分布が海外とは異なり、酵素補充治療の対象となる重症型症例が多いという特徴があり、診療ガイドラインの CQ 設定にも影響しているところから、本ガイドラインを国際的に発信することは有意義であると考えられ、英語論文文化を行った。

## ② 日本人 HPP 症例における ALPL 遺伝子検査の有用性に関する検討

HPP の臨床像には幅があり、ALPL 遺伝子変異（遺伝子型）から臨床経過を予測することができれば、治療方針の決定において有用な情報になり得る。そこで、日本人 HPP 症例における ALPL の遺伝子型と臨床像との関連性を検討した。1996 年から 2018 年に研究分担者の施設において ALPL 変異を同定した 98 名の日本人 HPP 患者（発端者）を対象とし、各臨床病型の頻度、変異アレル頻度、変異と臨床像との関係について解析した。

### （倫理面への配慮）

HPP 症例における ALPL 遺伝子検査および変異と臨床像との関連性に関する研究については、研究分担者の所属機関における倫理審査委員会の承認のもとで行った。

## C. 研究結果

### ① HPP 診療ガイドラインの普及と国際的発信

このガイドラインでは、症状と診断に関する 7 つの CQ と治療と管理に関する 14 の CQ を設定した。症状と診断に関しては、(1) 臨床病型と症状や予後、(2) 診断方法、(3) 合併症、(4) 骨単純レントゲン所見、(5) 血液・尿検査所見の特徴、(6) 胎児超音波検査

の有用性、(7) 遺伝子検査の有用性、に関する 7 つの CQ が設定された。また、治療と管理に関しては、(8) 酵素補充療法の適応の基準、(9) 酵素補充療法の効果判定方法、(10) 酵素補充療法と生命予後、(11) 周産期良性型 HPP における酵素補充療法の有効性、(12) 酵素補充療法の頭蓋骨縫合早期癒合への影響、(13) 酵素補充療法の運動機能への効果、(14) 酵素補充療法の可及的早期開始、(15) 酵素補充薬の減量や中止、(16) 酵素補充の副作用、(17) 酵素補充療法中のモニター項目、(18) ビスホスホネート投与の可否、(19) けいれんの治療、(20) 高カルシウム血症の治療、(21) 歯科的管理、に関する 14 の CQ が設定された。それぞれの CQ について系統的文献検索を行い、エビデンスレベルを A～D の 4 段階に評価し、各 CQ に対する推奨文および解説の作成を行った。推奨の強さは、合議により決定した。学会員や患者団体からのパブリックコメントを反映させた最終版は、日本小児内分泌学会ウェブサイト (<http://jspe.umin.jp/medical/files/guide20190111.pdf>) で公開した。

各 CQ および推奨文を以下に記載する。

### 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)

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)

今年度、策定した HPP 診療ガイドラインの周知・普及を図るため、第 13 回 ALPS 研究会、第 53 回日本小児内分泌学会学術集会、日本内分泌学会第 29 回臨床内分泌代謝 Update などその内容について発表や講演を行った。ガイドラインの使用者として医師や歯科医師の他に患者および患者家族を想定しているところから、HPP 患者会においても、この診療ガイドラインについての患者向け講演を行った。2019 年 11 月には、この HPP 診療ガイドラインが、質の高いガイドラインとして Minds 診療ガイドライブラリにも収録された (<https://minds.jcqh.c.or.jp/n/med/4/med0389/G0001124>)。

さらに、日本においては最重症型である周産期重症型症例が患者の半数近くにのぼり、また海外では稀な周産期良性型も患者の 4 分の 1 を占めるという特徴があるところ

ろから、策定した HPP 診療ガイドラインの内容を国際的に広く発信するため、“Clinical Practice Guidelines for Hypophosphatasia” というタイトルで英語論文化した (Michigami, et al. *Clin Pediatr Endocrinol*, 2020)。本論文はオープンアクセスであり、PubMed Central から無料でダウンロードできる。

② 日本人 HPP 症例における *ALPL* 遺伝子検査の有用性に関する検討

研究分担者の施設において *ALPL* 変異を同定した、血縁関係のない 98 名の日本人 HPP 患者を対象とし、各病型の頻度、変異アレル頻度、変異と臨床像との関係について解析した。臨床病型については、周産期重症型 45 名 (45.9%)、周産期良性型 22 名 (22.4%)、乳児型 12 名 (12.2%)、小児型 3 名 (3.1%)、成人型 1 名 (1%)、歯限局型 14 名 (14.3%) であった。分類不能な中絶例が 1 名 (1%) 存在した。196 アレル中、p.Leu520ArgfsX86 (c.1559delT) 変異が最も多く、89 アレル (45.4%) で検出された。c.1559delT ホモ接合体は全例、周産期重症型の臨床像を示した。次いで p.Phe327Leu (c.979T>C) が 23 アレル (11.7%) に認められた。22 名の周産期良性型症例のうち 20 名は片アレルに p.Phe327Leu 変異を有していた。軽症型である歯限局型 14 名のうちの 7 名と成人型の 1 名においては、変異は片アレルにのみ検出され、遺伝子導入実験によりこれらの症例で同定された変異体がドミナントネガティブ作用を有することが確認された。歯限局型の残りの 7 名は複合ヘテロ接合体であったが、一方のアレルの変異に残存活性が認められ、良好な生命予後に寄与していることが示唆された。以上の

結果から、日本人の HPP においては、特有の変異である p.Leu520ArgfsX86 (c.1559delT) 変異と p.Phe327Leu (c.979T>C) の頻度が高いことが、それぞれ周産期重症型、周産期良性型症例が多い原因になっていると推察された。日本人の HPP においては ALPL 変異からある程度は臨床経過を予測でき、重症度判定や治療方針の決定に有用な情報となると考えられるが、同じ遺伝子型を有する患者の間でも症状にはばらつきがあり、表現型に影響を及ぼす環境要因や modifier 遺伝子の存在が示唆された。これらの結果は論文にまとめて報告した (Michigami, et al. *Calcif Tissue Int*, 2020)。

#### D. 考察

HPP は希少疾患であり、また、従来、周産期重症型の症例や乳児型の約半数は早期に死亡していたため、診療経験を有する医師や歯科医師は少ない。酵素補充治療導入に伴って HPP を取り巻く診療環境が大きく変動する中で、質の高い診療ガイドラインの策定は急務と考えられたことから、研究分担者らは系統的文献検索によるエビデンスの収集および評価を行い、HPP 診療ガイドラインを策定した。HPP の酵素補充治療には小児内分泌医が関わるが多いため、策定したガイドラインは日本小児内分泌学会による評価・承認を受け、同学会のウェブサイトにて2019年1月に公開した。しかし、HPP に対する診療の質の全国的な向上のためには、策定された診療ガイドラインを迅速に普及させ、実臨床において広く活用されるようにしなくてはならない。そこで、今年度は、種々の学会や研究会における発

表や講演を通じて、本診療ガイドラインの周知・普及に務めた。Minds 診療ガイドラインライブラリに掲載されたことについても周知したので、今後、臨床の場でこのガイドラインが広く活用されることが期待できる。患者会に対しても診療ガイドラインについて周知したので、今後、新規 HPP 患者が発生した際には、患者の側からも主治医に診療ガイドラインに関する情報提供が行われることが期待され、医療者と患者および患者家族が相談しながら治療法を選択していくことが可能になる。

また、今年度、策定した HPP 診療ガイドラインの海外での使用を推進するため、英語論文化して発表した。HPP の臨床像には人種差があり、欧米では成人型の症例が多いのに対して、日本人 HPP においては周産期重症型が患者の約半数を占め、また海外では稀な周産期良性型が4分の1に相当する。従って、本診療ガイドラインにおいては周産期発症症例に関連する CQ が多く、海外で周産期発症 HPP の診療を行う医師・歯科医師にとっても有用な情報を提供すると思われる。

本診療ガイドラインは HPP の診断、治療、管理について最新のエビデンスに基づいた指針を示したものである。しかしながら、HPP に対する酵素補充療法については歴史が浅く、歯科症状や頭蓋縫合早期癒合に対する影響、救命された重症型症例の長期予後や発達など、検討すべき点も残されている。今後、さらにエビデンスを蓄積し、遅滞なくガイドラインを改定していく必要がある。今回策定したガイドラインが普及し、広く活用されることによって、新たな CQ の設定やエビデンス蓄積に繋がると期待され

る。

HPP の確定診断のためには *ALPL* 遺伝子検査が有用であり、現在、保険適用となっている。しかし、衛生検査所からの結果報告としては、同定された変異と、ミスセンス変異の場合の有害性予測ツールの予測値のみが報告される。今回、研究分担者らは、日本人 HPP 症例 98 名における遺伝子型と表現型に関する解析を行い論文発表した。この論文は、衛生検査所から報告された *ALPL* 遺伝子検査結果を主治医が解釈し、重症度や臨床経過を予測して治療方針の決定を行う上で有用な資料となると考えられる。

#### E. 結論

学会発表や患者会対象の講演などを通じて、HPP 診療ガイドラインの周知・普及に務めた。また、この HPP 診療ガイドラインを英語論文化し、オープンアクセスとすることで、国際的にも広く発信した。さらに、本ガイドラインの将来の改訂に向けたエビデンス構築の一つとして、*ALPL* 遺伝子検査の有用性について検討し、日本人の HPP においては変異からある程度は臨床経過を予測でき、治療方針の決定に有用な情報となると考えられるが、同じ遺伝子型を有する患者の間でも症状にはばらつきがあることを明らかにした。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Michigami T, Ohata Y, Fujiwara M, Mochizuki H, Adachi M, Kitaoka T, Kubota

T, Sawai H, Namba N, Hasegawa K, Fujiwara I, Ozono K. Clinical Practice Guidelines for Hypophosphatasia. Clin Pediatr Endocrinol, 29(1): 9- 24, 2020

- 2) Michigami T, Tachikawa K, Yamazaki M, Kawai M, Kubota T, Ozono K. Hypophosphatasia in Japan: *ALPL* mutation analysis in 98 unrelated patients. Calcif Tissue Int, 106(3): 221- 231, 2020
- 3) Rassie K, Dray M, Michigami T, Cundy T. Bisphosphonate use and fractures in adults with hypophosphatasia. JBMR Plus, 3(10). e10223, 2019
- 4) Ishiguro T, Sugiyama Y, Ueda K, Muramatsu Y, Tsuda H, Kotani T, Michigami T, Tachikawa K, Akiyama T, Hayakawa M. Findings of amplitude-integrated electroencephalogram recordings and serum vitamin B6 metabolites in perinatal lethal hypophosphatasia during enzyme replacement therapy. Brain Dev, 41(8):721- 725, 2019
- 5) Okawa R, Kokomoto K, Kitaoka T, Kubota T, Watanabe A, Taketani T, Michigami T, Ozono K, Nakano K. Japanese nationwide survey of hypophosphatasia reveals prominent differences in genetic and dental findings between odonto and non-odonto types. PLoS One, 14(10). e0222931, 2019

##### 2. 学会発表

- 1) 道上敏美, 大幡泰久, 藤原誠, 望月弘, 安達昌功, 北岡太一, 窪田拓生, 澤井英

明, 難波範行, 長谷川高誠, 藤原幾磨,  
大菌恵一. 低ホスファターゼ症診療ガイド  
ラインの策定. 第 13 回 ALPS 研究会.  
2019. 7. 6. 金沢, 教育講演

2) Michigami T, Tachikawa K, Yamazaki M,  
Kawai M, Kubota T, Ozono K.  
Hypophosphatasia in Japan: ALPL  
mutation analysis in 98 patients.  
2019. 6. 22- 25. Salzbrug, Austria, 一  
般演題

3) 道上敏美, 大幡泰久, 藤原誠, 望月弘,  
安達昌功, 北岡太一, 窪田拓生, 澤井英  
明, 難波範行, 長谷川高誠, 藤原幾磨,  
大菌恵一. 低ホスファターゼ症診療ガイ  
ドラインの策定. 第 53 回日本小児内分  
泌学会学術集会. 2019. 9. 26- 28. 京都,  
一般演題

4) 道上敏美. 病態から理解する、くる病と  
骨軟化症の診断と治療. 第 29 回臨床  
内分泌代謝 Update. 2019. 11. 29- 30. 高  
知, 教育講演

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

【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<sup>1,2</sup>。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<sup>3,4</sup>。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<sup>5,6</sup>、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<sup>2,7</sup>。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<sup>5</sup>。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<sup>3</sup>。

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<sup>1,2</sup>。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<sup>1,8</sup>。

## 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<sup>9</sup>。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<sup>1</sup>。

## 管理・治療 (CQ8~21 参照)

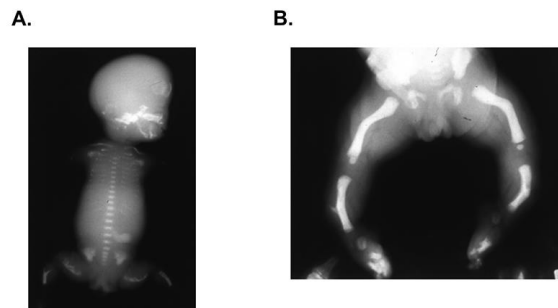
従来、HPPに対する治療は、重症例における呼吸不全やけいれん、高カルシウム血症、などの症状に対する対症療法や、歯科的管理などとどまっていた。しかしながら近年、ALP酵素補充薬(アスホターゼアルファ)が開発され、HPPの診療は大きく変化した。2012年に重症例に対する本薬剤の治験における良好な成績が発表され<sup>10</sup>、骨X線検査におけるくる病様変化の著明な改善が認められた。日本では2015年に本薬剤の製造販売が承認された。2016年に発表された国際共同治験の最終報告によれば、アスホターゼアルファを投与された患者の5歳時の全生存率は



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<sup>11</sup>。

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<sup>12</sup>。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<sup>13,14</sup>。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<sup>11,13-15</sup>。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<sup>16</sup>、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<sup>17</sup>。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<sup>16</sup>。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<sup>11</sup>。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<sup>18</sup>。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<sup>13</sup>。

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<sup>13</sup>。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<sup>13</sup>。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<sup>13,15</sup>。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 とピロドキサル(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<sup>13</sup>、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<sup>15,19-24</sup>。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<sup>13,25</sup>。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<sup>25</sup>。同じ病型であっても、患者により X 線像には差がある<sup>25</sup>。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<sup>13,26</sup>。

#### 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<sup>13,27,28</sup>。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<sup>13,27,28</sup>。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<sup>13</sup>。

#### 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<sup>16,29</sup>。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<sup>28</sup>。

**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<sup>13,30,31</sup>。

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<sup>32</sup>、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<sup>10</sup>。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<sup>33</sup>。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<sup>34</sup>。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<sup>33</sup>。

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<sup>11</sup>。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<sup>7</sup>、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<sup>7,11,35</sup>。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<sup>7,11,35</sup>。

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<sup>11,12,35</sup>。

#### 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<sup>11</sup>。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<sup>11</sup>。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<sup>11,36</sup>。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<sup>12</sup>。

**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<sup>37</sup>、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<sup>16</sup>。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<sup>16</sup>。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<sup>16</sup>、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<sup>10</sup>。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<sup>10</sup>。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<sup>12</sup>。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<sup>35</sup>。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<sup>11</sup>。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<sup>11</sup>。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<sup>11,36</sup>。

**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<sup>10,35</sup>、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<sup>7</sup>。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<sup>12,36</sup>。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<sup>35</sup>。

**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<sup>7</sup>、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<sup>38,39</sup>。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<sup>40</sup>、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<sup>41</sup>。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<sup>42</sup>。しかしながら、効果が一時的な症例や不応例も存在し<sup>43</sup>、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<sup>23</sup>。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<sup>13</sup>。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<sup>44</sup>、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<sup>45</sup>、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<sup>46</sup>。

#### 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<sup>47</sup>。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<sup>48</sup>。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. Oro-dental 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チョン(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. クリニカルクエスチョン(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。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

分担研究報告書

指定難病に該当する胎児・新生児骨系統疾患の遺伝子診断の実施体

制調査及び整備

研究分担者 山田 崇弘

研究要旨

本分担研究者は本研究において一貫して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てきた。

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改定に合わせて、従来のデータベースを整理したことに加えて、近年の遺伝学的検査の保険収載の増加に合わせて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

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）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

2019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461疾患のうち責任遺伝子が確認されている425疾患の437遺伝子とした(2020年4月の時点で保険収載は10疾患)。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。

**疾患群：1. FGFR3 group** (Thanatophoric dysplasia type 1 (TD1), Thanatophoric dysplasia type 2 (TD2), Severe achondroplasia with developmental delay and acanthosis nigricans (SADDAN), Achondroplasia, Hypochondroplasia, Camptodactyly, tall stature and hearing loss syndrome (CATSHL))

遺伝子：FGFR3

商業ベース：2施設

研究ベース：4研究室

**疾患群：2. Type 2 collagen Group and similar disorders** (Achondrogenesis type 2 (ACG2; Langer-Saldino), Hypochondrogenesis, Platyspondylic dysplasia Torrance type, Spondyloepiphyseal dysplasia congenital (SEDC), Spondyloepimetaphyseal dysplasia (SEMD) Strudwick type, Kniest dysplasia, Spondyloperipheral dysplasia, SED with metatarsal shortening (formerly Czech dysplasia), Stickler syndrome type 1, Dysplasia of the proximal femoral epiphyses など)

遺伝子：COL2A1

商業ベース：2施設

研究ベース：1研究室

**疾患群：9. Cillioopathies 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

遺伝子：WDR35, DYNC2L11

商業ベース：なし

研究ベース：なし

SRP type 1/3

(Saldino-Noonan/Verma-Naumoff)

遺伝子：DYNC2H1, IFT80, WDR34, WDR60,

DYNC2L11

商業ベース：なし

研究ベース：なし

Asphyxiating thoracic dysplasia (ATD;  
Jeune)

遺伝子：

DYNC2H1, DYNC2L11, WDR34, TCTEX1D2, WDR60,

WDR19, IFT140, TTC21B, IFT80, IFT172, IFT81

, IFT52, TRAF3IP1, CFAP410, CEP120, KIAA058

6, KIAA0753

商業ベース：なし

研究ベース：なし

SRP type 2 (Majewski)

遺伝子：DYNC2H1, NEK1, IFT81, TRAF3IP1

商業ベース：なし

研究ベース：なし

SRP type 4 (Beemer)

遺伝子：IFT122, IFT80

商業ベース：なし

研究ベース：なし

SRP type 5

遺伝子：WDR35

商業ベース：なし

研究ベース：なし

SRPS unclassified

遺伝子：ICK, INTU, FUZ, IFT43, WDR35

商業ベース：なし

研究ベース：なし

Orofaciodigital syndrome type 4

(Mohr-Majewski)

遺伝子：TCTN3

商業ベース：なし

研究ベース：なし

Orofaciodigital syndrome type 2 (Mohr  
syndrome)

遺伝子：NEK1

商業ベース：なし

研究ベース：なし

Cranioectodermal dysplasia

(Levin-Sensenbrenner) type 1,2

遺伝子：IFT122, WDR35, WDR19, IFT43, IFT52

商業ベース：なし

研究ベース：なし

Mainzer- Saldino syndrome

遺伝子：IFT140, IFT172

商業ベース：なし

研究ベース：なし

Axial spondylometaphyseal dysplasia

遺伝子：CFAP410, NEK1

Thoracolaryngopelvic dysplasia

(Barnes)

遺伝子：不明

## **疾患群：21. Chondrodysplasia punctata (CDP) Group**

CDP, X-linked dominant,

Conradi-Hünemann type (CDPX2)

遺伝子：EBP

商業ベース：1 施設

研究ベース：なし

CDP, X-linked recessive,  
brachytelephalangi type (CDPX1)

遺伝子：ARSE

商業ベース：1施設

研究ベース：なし

CHILD (congenital hemidysplasia,  
ichthyosis, limb defects)

遺伝子：NSDHL

商業ベース：なし

研究ベース：なし

Keutel Syndrome

遺伝子：MGP

商業ベース：なし

研究ベース：なし

Greenberg dysplasia

遺伝子：LBR

商業ベース：なし

研究ベース：なし

Rhizomelic CDP type 1

遺伝子：PEX7

商業ベース：1施設

研究ベース：なし

#### **疾患群：25. Osteogenesis Imperfecta and decreased bone density group**

Osteogenesis imperfecta, nondeforming  
with persistently blue sclerae (OI type  
1)

遺伝子：COL1A1, COL1A2

商業ベース：2施設

研究ベース：4施設

Osteogenesis imperfecta, perinatal  
lethal form (OI type 2)

遺伝子：COL1A1, COL1A2

商業ベース：2施設

研究ベース：4施設

遺伝子：CRTAP, LEPRE1, PPIB

商業ベース：1施設

研究ベース：2施設

Osteogenesis imperfecta,  
progressively deforming type (OI type 3)

遺伝子：COL1A1, COL1A2

商業ベース：2施設

研究ベース：4施設

遺伝子：

IFITM5, CRTAP, LEPRE1, PPIB, SERPINH1, FKBP  
10, TMEM38B, BMP1, WNT1, CREB3L1

商業ベース：1施設

研究ベース：2施設

遺伝子：SERPINF1, SPARC, TENT5A

商業ベース：なし

研究ベース：2施設

Osteogenesis imperfecta, moderate  
form (OI type 4) (Note: In adults always,  
normal sclerae)

遺伝子：COL1A1, COL1A2

商業ベース：2施設

研究ベース：4施設

遺伝子：

WNT1, IFITM5, CRTAP, PPIB, FKBP10, SP7

商業ベース：1施設

研究ベース：2施設

Osteogenesis imperfecta with  
calcification of the interosseous

遺伝子：IFITM5

商業ベース：1施設

研究ベース：2施設

Osteoporosis- X-linked form

遺伝子：PLS3

商業ベース：1施設

研究ベース：2施設

遺伝子：MBTPS2



商業ベース：なし	遺伝子：SEC24D
研究ベース：なし	商業ベース：なし
Osteoporosis- AD form	研究ベース：なし
遺伝子：WNT1	Spondylo-ocular dysplasia
商業ベース：1 施設	遺伝子：XYLT2
研究ベース：2 施設	商業ベース：なし
遺伝子：LRP5	研究ベース：なし
商業ベース：なし	Gnathodiaphyseal dysplasia
研究ベース：なし	遺伝子：ANO5
Osteogenesis imperfecta, other types	商業ベース：なし
遺伝子：CRTAP, FKBP10, LEPRE1, PPIB	研究ベース：なし
商業ベース：1 施設	Ehlers- Danlos syndrome, spondylodysplastic type
研究ベース：2 施設	遺伝子：B4GALT7
Bruck syndrome type 1 (BS1)	商業ベース：なし
遺伝子：FKBP10	研究ベース：なし
商業ベース：1 施設	Geroderma osteodysplasticum
研究ベース：2 施設	遺伝子：GORAB
Bruck syndrome type 2 (BS2)	商業ベース：1 施設
遺伝子：PROD2	研究ベース：なし
商業ベース：1 施設	Cutis laxa, autosomal recessive form, type 2B (ARCL2B)
研究ベース：なし	遺伝子：PYCR1
Osteoporosis-pseudoglioma syndrome	商業ベース：なし
遺伝子：LRP5	研究ベース：なし
商業ベース：なし	Cutis laxa, autosomal recessive form, type 2A (ARCL2A) (Wrinkly skin syndrome)
研究ベース：1 施設	遺伝子：ATP6VOA2
Calvarial doughnut lesions with bone fragility	商業ベース：なし
遺伝子：SGMS2	研究ベース：なし
商業ベース：なし	Wiedemann- Rautenstrauch syndrome
研究ベース：なし	遺伝子：POLR3A
Cole-Carpenter dysplasia (bone fragility with craniosynostosis)	商業ベース：なし
遺伝子：P4HB	研究ベース：なし
商業ベース：なし	Singleton- Merten dysplasia type 1
研究ベース：なし	遺伝子：IFIH1
Cole- Carpenter like dysplasia	

商業ベース：なし

研究ベース：なし

Singleton- Merten dysplasia type 2

遺伝子：DDX58

商業ベース：なし

研究ベース：なし

Short stature, optic nerve atrophy and Pelger- Huet anomaly (SOPH syndrome)

遺伝子：NBAS

商業ベース：1 施設

研究ベース：なし

#### 疾患群：26. Abnormal mineralization group

Hypophosphatasia, perinatal lethal, infantile and juvenile forms

遺伝子：ALPL(TNSALP)

商業ベース：3 施設

研究ベース：1 施設

Hypophosphatasia, juvenile and adult form

遺伝子：ALPL(TNSALP)

商業ベース：3 施設

研究ベース：1 施設

Hypophosphatemic rickets, X-linked

遺伝子：PHEX

商業ベース：1 施設

研究ベース：なし

Hypophosphatemic rickets, autosomal dominant

遺伝子：FGF23

商業ベース：1 施設

研究ベース：なし

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

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

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

Hypophosphatemic rickets with hypercalciuria, autosomal recessive (HHRH)

遺伝子：SLC34A2

商業ベース：なし

研究ベース：なし

Vitamin D-dependent rickets, type 1A

遺伝子：CYP27B1

商業ベース：なし

研究ベース：なし

Vitamin D-dependent rickets, type 1B

遺伝子：CYP2R1

商業ベース：なし

研究ベース：なし

Vitamin D-dependent rickets, type 2A

遺伝子：VDR

商業ベース：なし

研究ベース：なし

Vitamin D-dependent rickets, type 2B

遺伝子：不明

Familial hyperparathyroidism, types 1- 4

遺伝子：CDC73, GCM2

Neonatal hyperparathyroidism, severe

form

遺伝子：CASR

商業ベース：1 施設

研究ベース：1 施設

Neonatal

hyperparathyroidism,transient form

遺伝子：TRPV6

商業ベース：なし

研究ベース：なし

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

Calcium pyrophosphate  
depositiondisease (familial  
chondrocalcinosis) type 2

遺伝子：ANKH

商業ベース：なし

研究ベース：なし

Cutaneous skeletal hypophosphatemia  
syndrome

遺伝子：HRAS, NRAS

商業ベース：なし

研究ベース：なし

### 疾患群：33. Craniosynostosis syndromes

Pfeiffer syndrome

遺伝子：FGFR1

商業ベース：1 施設

研究ベース：1 施設

遺伝子：FGFR2

商業ベース：3 施設

研究ベース：2 施設

Apert syndrome

遺伝子：FGFR2

商業ベース：3 施設

研究ベース：2 施設

Craniosynostosis with cutis gyrate  
(Beare-Stevenson)

遺伝子：FGFR2

商業ベース：3 施設

研究ベース：2 施設

Crouzon syndrome

遺伝子：FGFR2

商業ベース：3 施設

研究ベース：2 施設

Crouzon-like craniosynostosis with  
acanthosis nigricans  
(Crouzonodermoskeletal syndrome)

遺伝子：FGFR3

商業ベース：2 施設

研究ベース：4 研究室

Craniosynostosis, Muenke type

遺伝子：FGFR3

商業ベース：2 施設

研究ベース：4 研究室

Antley-Bixler syndrome

遺伝子：POR

商業ベース：1 施設

研究ベース：3 施設

Craniosynostosis Boston type

遺伝子：MSX2

商業ベース：なし

研究ベース：なし

Saethre-Chotzen syndrome

遺伝子：TWIST1

商業ベース：1 施設

研究ベース：なし

Shprintzen-Goldberg syndrome

遺伝子：SKI

商業ベース：なし

研究ベース：なし

Baller-Gerold syndrome

遺伝子：RECQL4

商業ベース：1施設

研究ベース：1施設

Carpenter 症候群

遺伝子：RAB23, MEGF8

商業ベース：なし

研究ベース：なし

Coronal craniosynostosis

遺伝子：TCF12

商業ベース：なし

研究ベース：なし

Complex craniosynostosis

遺伝子：ERF

商業ベース：なし

研究ベース：なし

平成 31 年度/令和元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 69 件

Acromicric dysplasia: 1

Thanatophoric dysplasia 1: 2

Thanatophoric dysplasia type 2: 1

Achondroplasia: 2

Hypochondroplasia: 5

Cleidocranial dysplasia: 3

SEDC: 2

Stickler syndrome: 1

Dyssegmental Dysplasia: 1

CDP: 5

Ciliopathy: 2

SEMDJL type 1 (Beighton): 2

Cerebrocostomandibular syndrome

Campomelic dysplasia: 2

Osteogenesis imperfecta: 6

Atelosteogenesis type 3

Coffin-Siris or fetal alcohol syndrome: 1

Kyphomelic dysplasia 疑い: 1

OSMED (otospondylomegaepiphyseal dysplasia) 疑い

AR-brachyolmia または type 11

collagenopathy, Czech dysplasia, COL2A1-related Stanescu dysplasia: 1 axial SMD: 1

Pyknodysostosis: 1

Saul-Wilson syndrome: 1

AR-Larsen (CHST3 mutations): 1

Metaphyseal dysplasias: 2

pseudo(pseudo)hypoparathyroidism syndactyly type IV: 1

Fetal hypokinesia sequence: 3

正常～不明(虐待含む): 17

#### 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。平成30年度に保険点数の見直し、令和元年度に項目の大幅拡充が実施され、令和2年春の診療報酬改定では保険収載された遺伝学的検査はD006-4全部で140疾患あり、骨系統疾患の遺伝学的検査はそのうち10疾患と商業ベースで実施可能な項目が増えた。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ーと診断支援体制も確立すべくコーディネーターを積極的に行った。

#### 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 . 山田崇弘 . 質疑応答 プロからプロへ . 骨系統疾患の出生前診断の行方は？日本医事新報 4995:53,2020
- 2 . Kawabata K, Morikawa M, Ishikawa S, Nakagawa K, Chiba K, Yamada T, Saito Y, Akimoto T, Cho K, Minakami H. Fetal middle cerebral artery peak systolic velocity as a predictor of fetal anemia in unselected women giving birth at or near term. Taiwan J Obstet Gynecol. 58:212-217,2019
- 3 . Taguchi I, Yamada T\*, Akaishi R, Imoto I, Kurosawa K, Nakatani K, Nomura F, Hamanoue H, Hyodo M, Murakami H, Yoshihashi H, Yotsumoto J, Kosugi S. Attitudes of clinical geneticists and certified genetic counselors to genome editing and its clinical applications: A nation-wide questionnaire survey in Japan. J Hum Genet. 64:945-954,2019
- 4 . Yamaguchi Y, Tayama C, Tomikawa J, Akaishi R, Kamura H, Matsuoka K, Wake N, Minakami H, Kato K, Yamada T, Nakabayashi K, Hata K. Placenta-specific epimutation at H19-DMR among common pregnancy complications: its frequency and effect on the expression patterns of

- H19 and IGF2. *Clinical Epigenetics* 11:113,2019
- 5 . Yamamoto Y, Kanai M, Kou T, Sugiyama A, Nakamura E, Miyake H, Yamada T, Nishigaki M, Kondo T, Murakami H, Torishima M, Matsumoto S, Kosugi S, Muto M. Clinical significance of TP53 variants as possible secondary findings in tumor-only next-generation sequencing. *J Hum Genet* 65:125-132,2020 (IF=2.912)
  - 6 . Nagata M, Setoh K, Takahashi M, Higasa K, Kawaguchi T, Kawasaki H, Wada T, Watanabe A, Sawai H, Tabara Y, Yamada T\*, Matsuda F, Kosugi S. Association of ALPL variants with serum alkaline phosphatase and bone traits in the general Japanese population: The Nagahama Study. *J Hum Genet* 65:337-343,2020
  - 7 . Sato T, Kojima T, Samura O, Kawaguchi S, Nakamura A, Nakajima M, Tanuma-Takahashi A, Nakabayashi K, Hata K, Ikegawa S, Nishimura G, Okamoto A, Yamada T\*. Two Unrelated Pedigrees with Achondrogenesis Type 1b Carrying a Japan-specific Pathogenic Variant in SLC26A2. *Am J Med Genet A* 182:735-739,2020
  - 8 . Yotsumoto J, Sekizawa A, Inoue S, Suzumori N, Samura O, Yamada T, Miura K, Masuzaki H, Sawai H, Murotsuki J, Hamanoue H, Kamei Y, Endo T, Fukushima A, Katagiri Y, Takeshita N, Ogawa M, Nishizawa H, Okamoto Y, Tairaku S, Kaji T, Maeda K, Matsubara K, Ogawa M, Osada H, Ohba T, Kawano Y, Sasaki A, Sago H. Qualitative investigation of the factors that generate ambivalent feelings in women who give birth after receiving negative results from non-invasive prenatal testing. *BMC Pregnancy and Childbirth* 20:112,2020
  - 9 . Io S, Watanabe A, Yamada S, Mandai M, Yamada T. Perinatal benign hypophosphatasia antenatally diagnosed through measurements of parental serum alkaline phosphatase and ultrasonography. *Congenit Anom (Kyoto)* 2020 in press
  - 10 . Kitano A, Nakaguro M, Tomotaki S, Hanaoka S, Kawai M, Saito A, Hayakawa M, Takahashi Y, Kawasaki H, Yamada T, Ikeda M, Onda T, Cho K, Haga H, Nakazawa A, Minamiguchi S. A familial case of alveolar capillary dysplasia with misalignment of the pulmonary veins: The clinicopathological features and unusual glomeruloid endothelial proliferation. *Diagnostic Pathology* 15:48,2020
2. 学会発表
    1. 山田崇弘 「遺伝カウンセリングから見た遺伝性疾患の考え方」 第36回小児肝臓研究会 京都 京都大学 2019
    2. 山田崇弘 「生殖医療・出生前診断」教育セッション5 第64回日本人類遺

伝学会学術集会 長崎 長崎ブリック  
ホール 2019

3. 山田崇弘 「周産期講義(6)出生前遺  
伝学的検査異常に対する実臨床でのア  
プローチ法- 超音波検査の活用-」  
第5回日本産科婦人科遺伝診療学会学  
術集会 東京 国際医療福祉大学大学  
院 東京赤坂キャンパス 2019
4. 山田崇弘 「がんゲノム医療における  
遺伝カウンセリング体制」合同シンポ  
ジウム4(日本癌学会/日本癌治療学  
会/日本臨床腫瘍学会)がんゲノム医  
療の臨床実装 第17回日本臨床腫瘍  
学会 京都 京都国際会館 2019
5. 山田崇弘 「適切な遺伝カウンセリン  
グを実施できる出生前遺伝学検査供給  
体制の均てん化への取り組み」シンポ  
ジウム「出生前遺伝学的検査の検査体  
制はどうあるべきか」第64回日本人  
類遺伝学会学術集会 長崎 長崎ブリ  
ックホール 2019
6. 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ための研修マ  
ニュアル作成にあたっての調査」第59  
回日本先天異常学会 愛知学院大学  
名古屋 2019

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

厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患政策研究事業)

分担研究報告書

低ホスファターゼ症の適切な診断の実施と医療水準およびQOLの

向上をめざした研究

研究分担者 道上 敏美

研究要旨

低ホスファターゼ症は *ALPL* 遺伝子の機能喪失変異に基づき、多彩な症状を呈する骨系統疾患である。発症時年齢や重症度には幅があり、周産期重症型、周産期良性型、乳児型、小児型、成人型、歯限局型の6病型に分類される。2015年に酵素補充薬が使用可能となり、従来は生命予後不良であった重症例が救命可能となった。診療環境が大きく変化したことから、研究分担者らはエビデンスに基づく HPP 診療ガイドラインを策定し、日本小児内分泌学会ウェブサイトで公開したが、HPP に対する医療水準の全国的な向上のためには、本ガイドラインの普及が必須である。そこで、本研究課題において、今年度は、学会や研究会、患者会での発表や講演を通じてガイドラインの周知・普及に務めた。また、本ガイドラインの海外での使用を推進するための国際的発信を目的として、英文化し、オープンアクセス論文として発表した。さらに、*ALPL* 遺伝子変異から臨床経過を予測することができれば、治療方針の決定に役立つところから、日本人 HPP 症例 98 例を対象として *ALPL* の遺伝子型と臨床像との関連性を検討した。日本人 HPP においては、特有の変異である p.Leu520ArgfsX86 (c.1559delT) 変異と p.Phe327Leu (c.979T>C) の頻度が高く、それぞれ周産期重症型、周産期良性型症例と関連していることが明確となった。このことから、日本人 HPP においては *ALPL* 遺伝子変異が確定診断のみならず、臨床経過予測についても有用な情報となると考えられた。

A. 研究目的

低ホスファターゼ症 (Hypophosphatasia;

HPP) は組織非特異型アルカリホスファターゼ (tissue-nonspecific alkaline phosphatase; TNSALP) をコードする *ALPL*



遺伝子の機能喪失変異に基づき、骨石灰化障害やけいれん、乳歯の早期脱落などの多彩な症状を認める稀な骨系統疾患である。発症時年齢や重症度の違いにより、通常、周産期重症型（致死型）、周産期良性型、乳児型、小児型、成人型、歯限局型の6病型に分類されている。確定診断のためには *ALPL* 遺伝子検査が必要であり、多くの症例は常染色体劣性遺伝形式を示すが、成人型や歯限局型などの軽症病型では常染色体優性遺伝形式を示す症例も存在する。本邦においては周産期発症例、特に周産期重症型の症例が最も多い。近年、ALP 酵素補充薬（アスホターゼアルファ）が使用可能となり、生命予後不良な周産期重症型や乳児型症例が救命可能となった。こうした診療環境の変化を鑑み、HPP の診療に携わる医師や歯科医師の臨床決断を支援することを目的として、AMED 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」（平成 27～29 年度：研究開発代表者：大菌恵一）において HPP 診療ガイドラインを策定し、2019 年 1 月に日本小児内分泌学会ウェブサイトで公開した。しかし、診療ガイドラインを策定しても、広く普及して実際に臨床の場で使用されなければ HPP の診療の質の向上には繋がらない。特に、HPP は多彩な症状を呈し、多診療科・多職種による集学的管理を必要とするため、ガイドラインの普及は極めて重要である。そこで、本研究課題においては、HPP の診療の質の向上のため、策定した診療ガイドラインの周知・普及を図ることを目的とした。また、HPP に関しては遺伝子変異に人種差があり、海外では成人型が多いのに対して日本人症例

では周産期重症型が最も多く、海外では稀な周産期良性型が 2 番目に高い頻度で存在するという特徴があることから、日本で策定した HPP 診療ガイドラインについて国際的に発信することをめざした。さらに、HPP 診療ガイドラインの将来の改訂に向けたエビデンス構築の一つとして、*ALPL* 遺伝子検査の有用性を評価するために、*ALPL* の遺伝子型から臨床経過を予測できるかどうかを検討した。

## B. 研究方法

### ① HPP 診療ガイドラインの普及と国際的発信

HPP 診療ガイドラインの策定にあたっては、ガイドライン作成委員会により、HPP の症状と診断に関する 7 項目、治療と管理に関する 14 項目からなるクリニカルクエスチョン (CQ) を設定し、各 CQ について系統的文献検索を行い、エビデンスレベルを A～D の 4 段階に評価して各 CQ に対する推奨文の作成、解説の作成を行った。HPP の診療には小児内分泌を専門とする医師が関わることが多いところから、日本小児内分泌学会によるガイドライン案の外部評価を受け、さらに同学会員と患者団体からの意見聴取を行ってガイドラインに反映させ、最終版を 2019 年 1 月に日本小児内分泌学会ウェブサイトで公開した。

上述したように、HPP に対する診療の質の向上のためには、策定した診療ガイドラインの普及に務め、実臨床において広く使用されるようにする必要がある。そこで、本研究課題においては、この診療ガイドラインの内容について、種々の学会や研究会で発表や講演を行い、周知に務めた。また、

日本人の HPP においては遺伝子変異や病型の分布が海外とは異なり、酵素補充治療の対象となる重症型症例が多いという特徴があり、診療ガイドラインの CQ 設定にも影響しているところから、本ガイドラインを国際的に発信することは有意義であると考えられ、英語論文文化を行った。

## ② 日本人 HPP 症例における ALPL 遺伝子検査の有用性に関する検討

HPP の臨床像には幅があり、ALPL 遺伝子変異（遺伝子型）から臨床経過を予測することができれば、治療方針の決定において有用な情報になり得る。そこで、日本人 HPP 症例における ALPL の遺伝子型と臨床像との関連性を検討した。1996 年から 2018 年に研究分担者の施設において ALPL 変異を同定した 98 名の日本人 HPP 患者（発端者）を対象とし、各臨床病型の頻度、変異アレル頻度、変異と臨床像との関係について解析した。

### （倫理面への配慮）

HPP 症例における ALPL 遺伝子検査および変異と臨床像との関連性に関する研究については、研究分担者の所属機関における倫理審査委員会の承認のもとで行った。

## C. 研究結果

### ① HPP 診療ガイドラインの普及と国際的発信

このガイドラインでは、症状と診断に関する 7 つの CQ と治療と管理に関する 14 の CQ を設定した。症状と診断に関しては、(1) 臨床病型と症状や予後、(2) 診断方法、(3) 合併症、(4) 骨単純レントゲン所見、(5) 血液・尿検査所見の特徴、(6) 胎児超音波検査

の有用性、(7) 遺伝子検査の有用性、に関する 7 つの CQ が設定された。また、治療と管理に関しては、(8) 酵素補充療法の適応の基準、(9) 酵素補充療法の効果判定方法、(10) 酵素補充療法と生命予後、(11) 周産期良性型 HPP における酵素補充療法の有効性、(12) 酵素補充療法の頭蓋骨縫合早期癒合への影響、(13) 酵素補充療法の運動機能への効果、(14) 酵素補充療法の可及的早期開始、(15) 酵素補充薬の減量や中止、(16) 酵素補充の副作用、(17) 酵素補充療法中のモニター項目、(18) ビスホスホネート投与の可否、(19) けいれんの治療、(20) 高カルシウム血症の治療、(21) 歯科的管理、に関する 14 の CQ が設定された。それぞれの CQ について系統的文献検索を行い、エビデンスレベルを A～D の 4 段階に評価し、各 CQ に対する推奨文および解説の作成を行った。推奨の強さは、合議により決定した。学会員や患者団体からのパブリックコメントを反映させた最終版は、日本小児内分泌学会ウェブサイト (<http://jspe.umin.jp/medical/files/guide20190111.pdf>) で公開した。

各 CQ および推奨文を以下に記載する。

### 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)

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)

今年度、策定した HPP 診療ガイドラインの周知・普及を図るため、第 13 回 ALPS 研究会、第 53 回日本小児内分泌学会学術集会、日本内分泌学会第 29 回臨床内分泌代謝 Update などその内容について発表や講演を行った。ガイドラインの使用者として医師や歯科医師の他に患者および患者家族を想定しているところから、HPP 患者会においても、この診療ガイドラインについての患者向け講演を行った。2019 年 11 月には、この HPP 診療ガイドラインが、質の高いガイドラインとして Minds 診療ガイドライブラリにも収録された (<https://minds.jcqh.c.or.jp/n/med/4/med0389/G0001124>)。

さらに、日本においては最重症型である周産期重症型症例が患者の半数近くにのぼり、また海外では稀な周産期良性型も患者の 4 分の 1 を占めるという特徴があるところ

ろから、策定した HPP 診療ガイドラインの内容を国際的に広く発信するため、“Clinical Practice Guidelines for Hypophosphatasia” というタイトルで英語論文化した (Michigami, et al. *Clin Pediatr Endocrinol*, 2020)。本論文はオープンアクセスであり、PubMed Central から無料でダウンロードできる。

② 日本人 HPP 症例における *ALPL* 遺伝子検査の有用性に関する検討

研究分担者の施設において *ALPL* 変異を同定した、血縁関係のない 98 名の日本人 HPP 患者を対象とし、各病型の頻度、変異アレル頻度、変異と臨床像との関係について解析した。臨床病型については、周産期重症型 45 名 (45.9%)、周産期良性型 22 名 (22.4%)、乳児型 12 名 (12.2%)、小児型 3 名 (3.1%)、成人型 1 名 (1%)、歯限局型 14 名 (14.3%) であった。分類不能な中絶例が 1 名 (1%) 存在した。196 アレル中、p.Leu520ArgfsX86 (c.1559delT) 変異が最も多く、89 アレル (45.4%) で検出された。c.1559delT ホモ接合体は全例、周産期重症型の臨床像を示した。次いで p.Phe327Leu (c.979T>C) が 23 アレル (11.7%) に認められた。22 名の周産期良性型症例のうち 20 名は片アレルに p.Phe327Leu 変異を有していた。軽症型である歯限局型 14 名のうちの 7 名と成人型の 1 名においては、変異は片アレルにのみ検出され、遺伝子導入実験によりこれらの症例で同定された変異体がドミナントネガティブ作用を有することが確認された。歯限局型の残りの 7 名は複合ヘテロ接合体であったが、一方のアレルの変異に残存活性が認められ、良好な生命予後に寄与していることが示唆された。以上の

結果から、日本人の HPP においては、特有の変異である p.Leu520ArgfsX86 (c.1559delT) 変異と p.Phe327Leu (c.979T>C) の頻度が高いことが、それぞれ周産期重症型、周産期良性型症例が多い原因になっていると推察された。日本人の HPP においては ALPL 変異からある程度は臨床経過を予測でき、重症度判定や治療方針の決定に有用な情報となると考えられるが、同じ遺伝子型を有する患者の間でも症状にはばらつきがあり、表現型に影響を及ぼす環境要因や modifier 遺伝子の存在が示唆された。これらの結果は論文にまとめて報告した (Michigami, et al. *Calcif Tissue Int*, 2020)。

#### D. 考察

HPP は希少疾患であり、また、従来、周産期重症型の症例や乳児型の約半数は早期に死亡していたため、診療経験を有する医師や歯科医師は少ない。酵素補充治療導入に伴って HPP を取り巻く診療環境が大きく変動する中で、質の高い診療ガイドラインの策定は急務と考えられたことから、研究分担者らは系統的文献検索によるエビデンスの収集および評価を行い、HPP 診療ガイドラインを策定した。HPP の酵素補充治療には小児内分泌医が関わるが多いため、策定したガイドラインは日本小児内分泌学会による評価・承認を受け、同学会のウェブサイトにて2019年1月に公開した。しかし、HPP に対する診療の質の全国的な向上のためには、策定された診療ガイドラインを迅速に普及させ、実臨床において広く活用されるようにしなくてはならない。そこで、今年度は、種々の学会や研究会における発

表や講演を通じて、本診療ガイドラインの周知・普及に務めた。Minds 診療ガイドラインライブラリに掲載されたことについても周知したので、今後、臨床の場でこのガイドラインが広く活用されることが期待できる。患者会に対しても診療ガイドラインについて周知したので、今後、新規 HPP 患者が発生した際には、患者の側からも主治医に診療ガイドラインに関する情報提供が行われることが期待され、医療者と患者および患者家族が相談しながら治療法を選択していくことが可能になる。

また、今年度、策定した HPP 診療ガイドラインの海外での使用を推進するため、英語論文化して発表した。HPP の臨床像には人種差があり、欧米では成人型の症例が多いのに対して、日本人 HPP においては周産期重症型が患者の約半数を占め、また海外では稀な周産期良性型が4分の1に相当する。従って、本診療ガイドラインにおいては周産期発症症例に関連する CQ が多く、海外で周産期発症 HPP の診療を行う医師・歯科医師にとっても有用な情報を提供すると思われる。

本診療ガイドラインは HPP の診断、治療、管理について最新のエビデンスに基づいた指針を示したものである。しかしながら、HPP に対する酵素補充療法については歴史が浅く、歯科症状や頭蓋縫合早期癒合に対する影響、救命された重症型症例の長期予後や発達など、検討すべき点も残されている。今後、さらにエビデンスを蓄積し、遅滞なくガイドラインを改定していく必要がある。今回策定したガイドラインが普及し、広く活用されることによって、新たな CQ の設定やエビデンス蓄積に繋がると期待され

る。

HPP の確定診断のためには *ALPL* 遺伝子検査が有用であり、現在、保険適用となっている。しかし、衛生検査所からの結果報告としては、同定された変異と、ミスセンス変異の場合の有害性予測ツールの予測値のみが報告される。今回、研究分担者らは、日本人 HPP 症例 98 名における遺伝子型と表現型に関する解析を行い論文発表した。この論文は、衛生検査所から報告された *ALPL* 遺伝子検査結果を主治医が解釈し、重症度や臨床経過を予測して治療方針の決定を行う上で有用な資料となると考えられる。

#### E. 結論

学会発表や患者会対象の講演などを通じて、HPP 診療ガイドラインの周知・普及に務めた。また、この HPP 診療ガイドラインを英語論文化し、オープンアクセスとすることで、国際的にも広く発信した。さらに、本ガイドラインの将来の改訂に向けたエビデンス構築の一つとして、*ALPL* 遺伝子検査の有用性について検討し、日本人の HPP においては変異からある程度は臨床経過を予測でき、治療方針の決定に有用な情報となると考えられるが、同じ遺伝子型を有する患者の間でも症状にはばらつきがあることを明らかにした。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Michigami T, Ohata Y, Fujiwara M, Mochizuki H, Adachi M, Kitaoka T, Kubota

T, Sawai H, Namba N, Hasegawa K, Fujiwara I, Ozono K. Clinical Practice Guidelines for Hypophosphatasia. Clin Pediatr Endocrinol, 29(1): 9- 24, 2020

- 2) Michigami T, Tachikawa K, Yamazaki M, Kawai M, Kubota T, Ozono K. Hypophosphatasia in Japan: *ALPL* mutation analysis in 98 unrelated patients. Calcif Tissue Int, 106(3): 221- 231, 2020
- 3) Rassie K, Dray M, Michigami T, Cundy T. Bisphosphonate use and fractures in adults with hypophosphatasia. JBMR Plus, 3(10). e10223, 2019
- 4) Ishiguro T, Sugiyama Y, Ueda K, Muramatsu Y, Tsuda H, Kotani T, Michigami T, Tachikawa K, Akiyama T, Hayakawa M. Findings of amplitude-integrated electroencephalogram recordings and serum vitamin B6 metabolites in perinatal lethal hypophosphatasia during enzyme replacement therapy. Brain Dev, 41(8):721- 725, 2019
- 5) Okawa R, Kokomoto K, Kitaoka T, Kubota T, Watanabe A, Taketani T, Michigami T, Ozono K, Nakano K. Japanese nationwide survey of hypophosphatasia reveals prominent differences in genetic and dental findings between odonto and non-odonto types. PLoS One, 14(10). e0222931, 2019

##### 2. 学会発表

- 1) 道上敏美, 大幡泰久, 藤原誠, 望月弘, 安達昌功, 北岡太一, 窪田拓生, 澤井英

明, 難波範行, 長谷川高誠, 藤原幾磨,  
大菌恵一. 低ホスファターゼ症診療ガイド  
ラインの策定. 第 13 回 ALPS 研究会.  
2019. 7. 6. 金沢, 教育講演

2) Michigami T, Tachikawa K, Yamazaki M,  
Kawai M, Kubota T, Ozono K.  
Hypophosphatasia in Japan: ALPL  
mutation analysis in 98 patients.  
2019. 6. 22- 25. Salzbrug, Austria, 一  
般演題

3) 道上敏美, 大幡泰久, 藤原誠, 望月弘,  
安達昌功, 北岡太一, 窪田拓生, 澤井英  
明, 難波範行, 長谷川高誠, 藤原幾磨,  
大菌恵一. 低ホスファターゼ症診療ガイ  
ドラインの策定. 第 53 回日本小児内分  
泌学会学術集会. 2019. 9. 26- 28. 京都,  
一般演題

4) 道上敏美. 病態から理解する、くる病と  
骨軟化症の診断と治療. 第 29 回臨床  
内分泌代謝 Update. 2019. 11. 29- 30. 高  
知, 教育講演

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



【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<sup>1,2</sup>。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<sup>3,4</sup>。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<sup>5,6</sup>、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<sup>2,7</sup>。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<sup>5</sup>。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<sup>3</sup>。

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<sup>1,2</sup>。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<sup>1,8</sup>。

## 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<sup>9</sup>。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<sup>1</sup>。

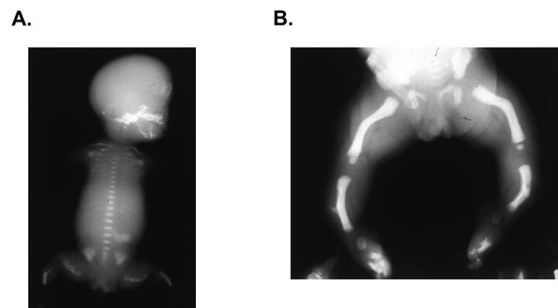
## 管理・治療 (CQ8~21 参照)

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<sup>10</sup>、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<sup>11</sup>。

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<sup>12</sup>。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<sup>13,14</sup>。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<sup>11,13-15</sup>。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<sup>16</sup>、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<sup>17</sup>。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<sup>16</sup>。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<sup>11</sup>。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<sup>18</sup>。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<sup>13</sup>。

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<sup>13</sup>。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<sup>13</sup>。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<sup>13,15</sup>。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<sup>13</sup>、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<sup>15,19-24</sup>。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<sup>13,25</sup>。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<sup>25</sup>。同じ病型であっても、患者により X 線像には差がある<sup>25</sup>。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<sup>13,26</sup>。

#### 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<sup>13,27,28</sup>。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<sup>13,27,28</sup>。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<sup>13</sup>。

#### 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<sup>16,29</sup>。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<sup>28</sup>。

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<sup>13,30,31</sup>。

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<sup>32</sup>、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<sup>10</sup>。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<sup>33</sup>。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<sup>34</sup>。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<sup>33</sup>。

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<sup>11</sup>。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<sup>7</sup>、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<sup>7,11,35</sup>。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<sup>7,11,35</sup>。

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<sup>11,12,35</sup>。

#### 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<sup>11</sup>。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<sup>11</sup>。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<sup>11,36</sup>。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<sup>12</sup>。

**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<sup>37</sup>、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<sup>16</sup>。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<sup>16</sup>。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<sup>16</sup>、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<sup>10</sup>。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<sup>10</sup>。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<sup>12</sup>。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<sup>35</sup>。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<sup>11</sup>。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<sup>11</sup>。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<sup>11,36</sup>。

**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<sup>10,35</sup>、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<sup>7</sup>。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<sup>12,36</sup>。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<sup>35</sup>。

**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<sup>7</sup>、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<sup>38,39</sup>。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<sup>40</sup>、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<sup>41</sup>。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（ピリドキサーールではない）による治療が行われる<sup>42</sup>。しかしながら、効果が一時的な症例や不応例も存在し<sup>43</sup>、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<sup>23</sup>。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<sup>13</sup>。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<sup>44</sup>、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<sup>45</sup>、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<sup>46</sup>。

#### 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<sup>47</sup>。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<sup>48</sup>。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。

## 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
芳賀信彦	タナトフォリック骨異形成症 [ 指定難病275 ]	水澤英洋他	日本医師会雑誌 148(特別号1: 指定難病ペディア2019)	日本医師会	日本	2019	S328
芳賀信彦	先天性骨系統疾患	井樋栄二、吉川秀樹、津村弘、田中栄、高木理彰、編集	標準整形外科学、第14版	医学書院	東京	2020	294-309
鬼頭浩史	骨・関節系統疾患	出家正隆他	TEXT整形外科学改訂5版	南江堂	東京	2019	191-201
大幡泰久, 窪田拓生, 大園恵一	低ホスファターゼ症	竹内 靖博, 杉本 利嗣, 成瀬 光栄	副甲状腺・骨代謝疾患診療マニュアル 改訂第2版	診断と治療社	日本	2019	197-200
大園恵一	低ホスファターゼ症	牛島俊和他	遺伝子医学, 10(1)	メディカルドゥ	日本	2020	92-103
大園恵一, 窪田拓生	軟骨無形成症診療ガイドラインについて教えてください	監修 田中敏章、田島敏広	成長障害診療Q&A	novo nordisk	日本	2020	なし
大園恵一(司会) Lothar Seefried, 鬼頭浩史, 小山博之, 福士純一, 道上敏美	成人HPP患者の特徴と理解を深める	大園恵一監修、道上敏美、鬼頭浩史、窪田拓生、澤井英明、仲野和彦 編集	HPP Frontier, 3	メディカルレビュー社	日本	2020	5-11
窪田拓生	低ホスファターゼ症患者における臨床症状の発生頻度と年齢: 系統的文献レビュー	大園恵一監修、道上敏美、鬼頭浩史、窪田拓生、澤井英明、仲野和彦 編集	HPP Frontier, 3	メディカルレビュー社	日本	2020	44-45

山田崇弘，佐 村修	8 . 性染色体数の異 常	関沢明彦，佐 村修，四元淳 子 編著	周産期遺伝カウ ンセリングマニ ュアル 改訂3 版	中外医学社	東京	2020	101-108
--------------	------------------	--------------------------	------------------------------------	-------	----	------	---------



雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
芳賀信彦	小児骨系統疾患・全身疾患の診かた	Loco Cure	5(3) (特集:小児運動器疾患の診かた)	232-236	2019
芳賀信彦	骨関節疾患の移行期医療	J Clin Rehabil	28(特集・小児慢性疾患の移行期医療とリハビリテーション)	1274-1279	2019
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	Calc 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
Haga N, Nakashima Y, Kitoh H, Kamizono J, Katagiri T, Saijo H, Tsukamoto S, Shinoda Y, Sawada R, Nakahara Y	Fibrodysplasia ossificans progressiva: Review and research activities in Japan	Pediatr Int	62	3-13	2020
Matsushita M, Mishima K, Yamashita S, Haga N, Fujiwara S, Ozono K, Kubota T, Kitaoka T, Ishiguro N, Kitoh H	Impact of fracture characteristics and disease-specific complications on health-related quality of life in osteogenesis imperfecta	J Bone Miner Metab	38(1)	109-116	2020
Nagata T, Matsushita M, Mishima K, Kamiya Y, Kato K, Toyama M, Ogi T, Ishiguro N, Kitoh H	Severe achondroplasia due to <i>de novo</i> variants in the transmembrane domain of FGFR3 on the same allele: A case report	Mol Genet Genomic Med	8(3)	e1148	2020
Kitoh H, Matsushita M, Mishima K, Nagata T, Kamiya Y, Ueda K, Kuwatsuka Y, Morikawa H, Nakai Y, Ishiguro N	Pharmacokinetics and safety after once and twice a day doses of meclizine hydrochloride administered to children with achondroplasia	PLoS One	15(4)	e0229639	2020
Mishima K, Kitoh H, Matsushita M, Nagata T, Nishida Y, Takahashi Y, Ishiguro N	Lower limb pain following allogeneic hematological stem cell transplantation in Japanese children	J Orthop Sci	(Epub ahead of print)	(Epub ahead of print)	

Kaneko H, Kitoh H, Mishima K, Matsushita M, Hattori T, Noritake K, Ishiguro N, Yoshihashi Y	Comparison of surgical and nonsurgical containment methods for patients with Legg-Calvé-Perthes disease of the onset ages between 6.0 and 8.0 years: Salter osteotomy versus non-weight-bearing hip flexion-abduction brace	J Pediatr Orthop B	(Epub ahead of print)	(Epub ahead of print)	
Michigami T, Ohata Y, Fujiwara M, Mochizuki H, Adachi M, Kitaoka T, Kubota T, Sawai H, Namba N, Hasegawa K, Fujiwara I, Ozono K	Clinical Practice Guidelines for Hypophosphatasia.	Clin Pediatr Endocrinol	29(1)	9- 24	2020
Michigami T, Tachikawa K, Yamazaki M, Kawai M, Kubota T, Ozono K	Hypophosphatasia in Japan: <i>ALPL</i> mutation analysis in 98 unrelated patients	Calcif Tissue Int	106(3)	221- 231	2020
Rassie K, Dray M, Michigami T, Cundy T	Bisphosphonate use and fractures in adults with hypophosphatasia	JBMR Plus	3(10)	e10223	2019
Ishiguro T, Sugiyama Y, Ueda K, Muramatsu Y, Tsuda H, Kotani T, Michigami T, Tachikawa K, Akiyama T, Hayakawa M	Findings of amplitude-integrated electroencephalogram recordings and serum vitamin B6 metabolites in perinatal lethal hypophosphatasia during enzyme replacement therapy	Brain Dev	41(8)	721-725	2019
Okawa R, Kokomoto K, Kitaoka T, Kubota T, Watanabe A, Taketani T, Michigami T, Ozono K, Nakano K	Japanese nationwide survey of hypophosphatasia reveals prominent differences in genetic and dental findings between odonto and non-odonto types	PLoS One	14(10)	e0222931	2019
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
Ohata Y, Takeyari S, Nakano Y, Kitaoka T, Nakayama H, Bizaoui V, Yamamoto K, Miyata K, Yamamoto K, Fujiwara M, Kubota T, Michigami T, Yamamoto K, Yamamoto T, Namba N, Ebina K, Yoshikawa H, Ozono K	Comprehensive genetic analyses using targeted next-generation sequencing and genotype-phenotype correlations in 53 Japanese patients with osteogenesis imperfecta	Osteoporos Int	30(11)	2333-2342	2019

Nakano C, Kitabatake Y, Takeyari S, Ohata Y, Kubota T, Taketani K, Kogo M, Ozono K	Genetic correction of induced pluripotent stem cells mediated by transcription activator-like effector nucleases targeting ALPL recovers enzyme activity and calcification in vitro	Mol Genet Metab	127(2)	158-165	2019
Kubota T, Adachi M, Kitaoka T, Hasegawa K, Ohata Y, Fujiwara M, Michigami T, Mochizuki H, Ozono K	Clinical practice guidelines for achondroplasia	Clin Pediatr Endocrinol	29(1)	25-42	2020
Yamamoto K, Kubota T, Takeyari S, Kitaoka T, Miyata K, Nakano Y, Nakayama H, Ohata Y, Yanagi K, Kaname T, Okada Y, Ozono K	Parental somatogonadal COL2A1 mosaicism contributes to intrafamilial recurrence in a family with type 2 collagenopathy	Am J Med Genet A	182(3)	454-460	2020
山田崇弘	質疑応答 プロからプロへ。骨系統疾患の出生前診断の行方は？	日本医事新報	4995	53	2020
Kawabata K, Morikawa M, Ishikawa S, Nakagawa K, Chiba K, Yamada T, Saito Y, Akimoto T, Cho K, Minakami H	Fetal middle cerebral artery peak systolic velocity as a predictor of fetal anemia in unselected women giving birth at or near term	Taiwan J Obstet Gynecol	58	212-217	2019
Taguchi I, Yamada T*, Akaishi R, Imoto I, Kurosawa K, Nakatani K, Nomura F, Hamanoue H, Hyodo M, Murakami H, Yoshihashi H, Yotsumoto J, Kosugi S	Attitudes of clinical geneticists and certified genetic counselors to genome editing and its clinical applications: A nationwide questionnaire survey in Japan	J Hum Genet	64	945-954	2019
Yamaguchi Y, Tayama C, Tomikawa J, Akaishi R, Kamura H, Matsuoka K, Wake N, Minakami H, Kato K, Yamada T, Nakabayashi K, Hatake K	Placenta-specific epimutation at H19-DMR among common pregnancy complications: its frequency and effect on the expression patterns of H19 and IGF2	Clinical Epigenetics	11	113	2019
Yamamoto Y, Kanai M, Kouta T, Sugiyama A, Nakamura E, Miyake H, Yamada T, Nishigaki M, Kondo T, Murakami H, Torishima M, Matsumoto S, Kosugi S, Muto M	Clinical significance of TP53 variants as possible secondary findings in tumor-only next-generation sequencing	J Hum Genet	65	125-132	2020 (IF=2.912)
Nagata M, Setoh K, Takahashi M, Higasa K, Kawaguchi T, Kawasaki H, Wada T, Watanabe A, Sawai H, Tabara Y, Yamada T*, Matsuda F, Kosugi S	Association of ALPL variants with serum alkaline phosphatase and bone traits in the general Japanese population: The Nagahama Study	J Hum Genet	65	337-343	2020

Sato T, Kojima T, Samura O, Kawaguchi S, Nakamura A, Nakajima M, Tanuma-Takahashi A, Nakabayashi K, Hata K, Ikegawa S, Nishimura G, Okamoto A, Yamada T*	Two Unrelated Pedigrees with Achondrogenesis Type 1b Carrying a Japan-specific Pathogenic Variant in SLC26A2	Am J Med Genet A	182	735-739	2020
Yotsumoto J, Sekizawa A, Inoue S, Suzumori N, Samura O, Yamada T, Miura K, Masuzaki H, Sawai H, Murotsuki J, Hamanoue H, Kamiei Y, Endo T, Fukushima A, Katagiri Y, Takeshita N, Ogawa M, Nishizawa H, Okamoto Y, Tairaku S, Kajiji T, Maeda K, Matsubara K, Ogawa M, Osada H, Ohbata T, Kawano Y, Sasaki A, Sago H	Qualitative investigation of the factors that generate ambivalent feelings in women who give birth after receiving negative results from non-invasive prenatal testing	BMC Pregnancy and Childbirth	20	112	2020
Io S, Watanabe A, Yamada S, Mandai M, Yamada T	Perinatal benign hypophosphatasia antenatally diagnosed through measurements of parental serum alkaline phosphatase and ultrasonography	Congenit Anom (Kyoto)	in press	in press	2020
Kitano A, Nakaguro M, Tomotaki S, Hanaoka S, Kawai M, Saito A, Hayakawa M, Takahashi Y, Kawasaki H, Yamada T, Ikeda M, Onda T, Cho K, Haga H, Nakazawa A, Minamiguchi S	A familial case of alveolar capillary dysplasia with misalignment of the pulmonary veins: The clinicopathological features and unusual glomeruloid endothelial proliferation	Diagnostic Pathology	15	48	2020

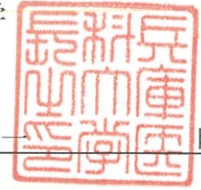
令和2年5月19日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 兵庫医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 野口 光



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 指定難病と小児慢性特定疾病に関連した先天性骨系統疾患の適切な診断の実施と医療水準およびQOLの向上をめざした研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・教授

(氏名・フリガナ) 澤井 英明 ・ サワイ ヒデアキ

#### 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	兵庫医科大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	兵庫医科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

#### 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

#### 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

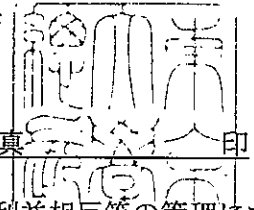
(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和2年6月11日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京大学  
所属研究機関長 職名 総長  
氏名 五神 真



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 指定難病と小児慢性特定疾病に関連した先天性骨系統疾患の適切な診断の実施と医療水準およびQOLの向上をめざした研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 医学部附属病院・教授  
(氏名・フリガナ) 芳賀 信彦・ハガ ノブヒコ
- 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

#### 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

#### 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和2年3月16日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人 名古屋大学

所属研究機関長 職名 医学系研究科長

氏名 門松 健治



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 指定難病と小児慢性特定疾病に関連した先天性骨系統疾患の適切な診断の実施と医療水準およびQOLの向上をめざした研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 医学系研究科・招へい教員  
(氏名・フリガナ) 鬼頭 浩史 (キトウ ヒロシ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

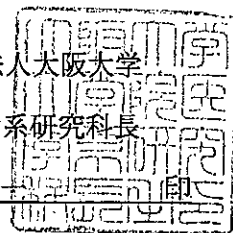
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2020年 / 月 30日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人大阪大学  
所属研究機関長 職名 大学院医学系研究科長  
氏名 森井 英



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 2. 研究課題名 指定難病と小児慢性特定疾病に関連した先天性骨系統疾患の適切な診断の実施と医療水準およびQOLの向上をめざした研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学系研究科・教授  
(氏名・フリガナ) 大蘭 恵一 (オオゾノ ケイイチ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	大阪大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	大阪大学医学部附属病院	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。



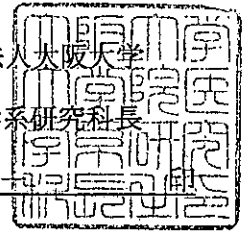
2020年 / 月 30日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人大阪大学

所属研究機関長 職名 大学院医学系研究科長

氏名 森井 英



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 2. 研究課題名 指定難病と小児慢性特定疾病に関連した先天性骨系統疾患の適切な診断の実施と医療水準およびQOLの向上をめざした研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学系研究科 講師  
(氏名・フリガナ) 窪田 拓生 (クボタ タクオ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	大阪大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	大阪大学医学部附属病院	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。  
(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和2年 3月12日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人東北大学  
所属研究機関長 職名 総長  
氏名 大野 英男 印



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 指定難病と小児慢性特定疾病に関連した先天性骨系統疾患の適切な診断の実施と医療水準およびQOLの向上をめざした研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 医学系研究科・客員教授  
(氏名・フリガナ) 室月 淳 (ムロツキ ジュン)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (有の場合はその内容: 研究実施の際の留意点を示した。 )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2020年4月6日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立研究開発法人  
国立成育医療研究センター

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 五十嵐 隆



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 指定難病と小児慢性特定疾病に関連した先天性骨系統疾患の適切な診断の実施と医療水準およびQOLの向上をめざした研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 放射線診療部・部長  
(氏名・フリガナ) 宮崎 治・ミヤザキ オサム

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	兵庫医科大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	兵庫医科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	兵庫医科大学	<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

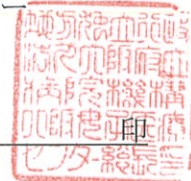
令和 2年 3月 11日

国立保健医療科学院長 殿

地方独立行政法人大阪府立病院機構  
機関名 大阪母子医療センター

所属研究機関長 職名 総長

氏名 倉智博久



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 指定難病と小児慢性特定疾病に関連した先天性骨系統疾患の適切な診断の実施と医療水準およびQOLの向上をめざした研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 環境影響部門 ・ 部長  
(氏名・フリガナ) 道上 敏美 ・ ミチガミ トシミ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	地方独立行政法人大阪府立病院機構 大阪母子医療センター	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和2年 4月 20日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人 京都大学

所属研究機関長 職名 医学研究科長

氏名 岩井 一宏



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 指定難病と小児慢性特定疾病に関連した先天性骨系統疾患の適切な診断の実施と医療水準およびQOLの向上をめざした研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 医学研究科・特定准教授  
(氏名・フリガナ) 山田 崇弘・ヤマダ タカヒロ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 2年 4月 30日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人神戸大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 武田 廣 印



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 指定難病と小児慢性特定疾病に関連した先天性骨系統疾患の適切な診断の実施と医療水準およびQOLの向上をめざした研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部附属病院・特命教授  
(氏名・フリガナ) 大森 崇・オオモリ タカシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称： )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。