

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～3年度 総合研究報告書

研究代表者 澤井 英明

令和4（2022）年 5月

## 目 次

### I. 総合研究報告

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

----- 3

### II. 研究成果の刊行に関する一覧表

----- 13

(資料) 軟骨無形成症診療ガイドライン

低ホスファターゼ症診療ガイドライン

タナトフォリック骨異形成症長期生存例の発達調査論文

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業 総合研究報告書

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 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、①タナトフォリック骨異形成症（指定 275）、②軟骨無形成症（指定 276・小慢）、③低ホスファターゼ症（指定 172、小慢）、④骨形成不全症（指定 274、小慢）、⑤大理石骨病（指定 326・小慢）、⑥2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、①～⑥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。

今年度は指定難病と小児慢性特定疾病の疾患の追加が検討される年度にあたったことから、当研究班では、すでに小児慢性特定疾病に認定されている2型コラーゲン異常症関連疾患とカムラチ・エンゲルマン症候群を指定難病に申請し、またすでに指定難病に認定されている、タナトフォリック骨異形成症を小児慢性特定疾病に申請した。その結果は、2型コラーゲン異常症関連疾患とカムラチ・エンゲルマン症候群については、指定難病には認定されなかったが、タナトフォリック骨異形成症については小児慢性特定疾病に認定された。

#### 研究分担者

芳賀 信彦・国立障害者リハビリテーションセンター・自立支援局・自立支援局長

鬼頭 浩史・あいち小児保健医療総合センター・臨床研究室長

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

宮寄 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・骨発育疾患研究部門・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、①タナトフォリック骨異形成症（指定 275）、②軟骨無形成症（指定 276・小慢）、③低ホスファターゼ症（指定 172、小慢）、④骨形成不全症（指定 274、小慢）、⑤大理石骨病（指定 326・小慢）、⑥2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。

①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①タナトフォリック骨異形成症、②軟骨無形成症、③低ホスファターゼ症、④骨形成不全症、⑤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。⑥2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、①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目標である。小児慢性特定疾病に認定されている2型コラーゲン異常症関連疾患とカムラチ・エンゲルマン症候群を指定難病に、またすでに指定難病に認定されている、タナトフォリック骨異形成症を小児慢性特定疾病に承認してもらう目的がある。

②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ことが目的である。

③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創薬研究にも貢献している。具体的には、「疾患特異的iPS細胞を用いて同定したFGFR3異常症の治療薬候補スタチンの治験に必要な非臨床試験と病態解明（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当研究班で構築している疾患レジストリを活用することも目的である。

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研究班の分担や診断治療指針作成の担

当の経緯等から、①タナトフォリック骨異形成症（指定）と⑥2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、②軟骨無形成症（指定・小慢）は研究分担者の窪田が、③低ホスファターゼ症（指定、小慢）は研究分担者の道上が、④骨形成不全症（指定、小慢）は研究分担者の大藪が、⑤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、骨形成不全症における成人期心血管合併症の研究について福岡市立こども病院の兒玉祥彦医師に協力していただいている。

#### 1) 診断治療指針：

各学会承認が進められているが、①～⑥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。

#### 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) 骨系統疾患患者、家族からの問い合わせ窓口として機能：全国の骨系統疾患患者、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 2019 では骨系統疾患は 461 疾患（437 遺伝子）にもなり、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。

・骨系統疾患国際分類 2019 が発行されているのでこの日本語翻訳作業を行う。

### C. 研究結果

#### 1) 診断治療指針：

すでに②軟骨無形成症（指定 276・小慢）、③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できています。④骨形成不全症（指定 274、小慢）は作成途中でほぼ完成している。⑤大理石骨病（指定 326・小慢）、⑥2型コラーゲン異常症関連疾患（小慢）、①タナトフォリック骨異形成症（指定 275）については診断治療指針の作成は実施しなかった。

令和元年度に研究分担者が主導して、小児内分泌学会の「軟骨無形成症の診療ガイドライン」と「低ホスファターゼ症の診療ガイドライン」が刊行された。

## 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実施した。初年度に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していた。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ていた。

令和3年度には2型コラーゲン異常症関連疾患と軟骨無形成症の治験を目的とした疾患レジストリの登録システムを構築して患者登録を行った。また京都大学医の倫理委員会に公開データベースとして拡大するために倫理審査を行って承認された。

## 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。

令和3年度には実際の患者をリクルートしての調査を実施中であるが、コロナ禍での外出自粛等の期間が多く、現状での実施患者は10名となった。

## 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。

令和2年度が指定難病と小児慢性特定疾病の疾患の追加が検討される年度にあたったことから、当研究班では、すでに小児慢性特定疾病に認定されている2型コラーゲン異常症関連疾患とカムラチ・エンゲルマン症候群を指定難病に申請し、またすでに指定難病に認定されている、タナトフォリック骨異形成症を小児慢性特定疾病に申請した。

結果的にはこれらの疾患では指定難病への認定は承認されなかったが、タナトフォリック骨異形成症の小児慢性特定疾病への承認は認められた。

## 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。

・骨系統疾患国際分類2019が発行されているので、日本整形外科学会が実施するので、日本語翻訳作業に当研究班からの研究分担者が委員として参加し、日本整形外科学会雑誌から刊行された。和訳作業は前回に引き続き日本整形外科学会、日本産科婦人科学会、日本小児科学会のメンバーに放射線科医を加えたワーキンググループで行われた。その結果、従来の和訳からの変更、新規用語の検討などが適切に行われ、その成果として「2019年版骨系統疾患国際分類の和訳」が日本整形外科学会誌に掲載され

た。

#### E. 結論

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

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Adachi S, Tokuda N, Kobayashi Y, Tanaka H, Sawai H, Shibahara H, Takeshima Y, Shima M. Association between the serum insulin-like growth factor-1 concentration in the first trimester of pregnancy and postpartum depression. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2021 Jan 18;

Suzumori N, Sekizawa A, Takeda E, Samura O, Sasaki A, Akaishi R, Wada S, Hamanoue H, Hirahara F, Sawai H, Nakamura H, Yamada T, Miura K, Masuzaki H, Nakayama S, Kamei Y, Namba A, Murotsuki J, Yamaguchi M, Tairaku S, Maeda K, Kaji T, Okamoto Y, Endo M, Ogawa M, Kasai Y, Ichizuka K, Yamada N, Ida A, Miharu N, Kawaguchi S, Hasuo Y, Okazaki T, Ichikawa M, Izumi S, Kuno N, Yotsumoto J, Nishiyama M, Shirato N, Hirose T, Sago H. Retrospective details of false-positive and false-negative results in non-invasive prenatal testing for fetal trisomies 21, 18 and 13. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021 Jan;256:75-81.

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.

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.

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. PubMed PMID: 32029969; PubMed Central PMCID: PMC6958520.

芳賀信彦: 小児希少疾患のリハビリテーション診療 (教育講座). *Jpn J Rehabil Med* 57(4): 334-339, 2020.4

芳賀信彦: 成人後を見据えた小児骨系統疾患の診療. *日整会誌* 94(4): 248-254, 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 Metabol* 38(1): 109-116, 2020

Matsuoka M, Tsukamoto S, Orihara Y, Kawamura R, Kuratani M, Haga N, Ikebuchi K, Katagiri T\*: Design of primers for direct sequencing of nine coding exons in the human ACVR1 gene. *Bone* 138: 115469, 2020

Pignolo RJ, Cheung K, Kile S, Fitzpatrick MA, De Cunto C, Al Mukaddam M, Hsiao EC, Baujat G, Delai P, Eekhoff EMW, Di Rocco M, Grunwald Z, Haga N, Keen R, Levi B, Morhart R, Scott C, Sherman A, Zhang K, Kaplan FS: Self-reported baseline phenotypes from the International Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP) Association Global Registry. *Bone* 134: 115274, 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* 25(4):682-687, 2020

Matsushita M, Mishima K, Yamashita

- a 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
- 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* 29(6):542-549, 2020
- 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
- Kaneko S, Matsushita M, Mishima K, Takegami Y, Imagama S, Kitoh H. Effect of periosteal reaction on longitudinal bone growth in a mouse model of achondroplasia. *Bone Reports* 13:100708, 2020
- Kitoh H. Clinical aspects and current therapeutic approaches for FOP. *Bio medicines* 8(9):325, 2020
18. Mishima K, Mizuno S, Matsushita M, Nagata T, Kamiya Y, Kitoh H. Legg-Calvé-Perthes disease in a patient with Bardet-Biedl syndrome -A case report of a novel MKKS/BBS6 mutation. *Clin Case Rep* 00:1-6, 2020
- Kaneko H, Kitoh H, Iwata K, Mishima K, Matsushita M, Hattori T. Gradual reduction using overhead traction for developmental dysplasia of the hip after walking age: 30-year retrospective study. *Int J Pediatr Orthop* 6(2):12-17, 2020
- Sawamura K, Mishima K, Matsushita M, Kamiya Y, Kitoh H. Neglected unstable slipped capital femoral epiphysis: A case report. *Acta Scientific Orthopaedics* 3(12):87-90, 2020
- Savarirayan R, Tofts L, Irving M, Wilcox W, Bacino CA, Hoover-Fong J, Ulloa Font R, Harmatz P, Rutsch F, Bobber MB, Polgreen LE, Ginebreda I, Mohnike K, Charrow J, Hoernschmeyer D, Ozono K, Alanay Y, Arundel P, Kagami S, Yasui N, White KK, Saal HM, Leiva-Gea A, Luna-González F, Mochizuki H, Basel D, Porco DM, Jayaram K, Fischeleva E, Huntsman-Labed A, Day J. Once-daily, subcutaneous vosoritide therapy in children with achondroplasia: a randomised, double-blind, phase 3, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*, 396(10252) : 684-692, 2020.
- Matsuda N, Takasawa K, Ohata Y, Takishima S, Kubota T, Ishihara Y, Fujiwara M, Ogawa E, Morio T, Kashimada K, Ozono K. Potential pathological role of single nucleotide polymorphism (c.787T>C) in alkaline phosphatase (ALPL) for the phenotypes of hypophosphatasia. *Endocr J*, 67(12) : 1227-1232, 2020.
- Takeyari S, Kubota T, Ohata Y, Fujiwara M, Kitaoka T, Taga Y, Mizuno K, Ozono K. 4-phenylbutyric acid enhances the mineralization of osteogenesis imperfecta iPSC-derived osteoblasts. *J Biol Chem*, 296:100027, 2020.
- Fujisawa Y, Kitaoka T, Ono H, Nakashima S, Ozono K, Ogata T. Case Report: Efficacy of Reduced Doses of Asfotase Alfa Replacement Therapy in an Infant with Hypophosphatasia Who Lacked Severe Clinical Symptoms. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020.
- Nagaoka S, Yamaguchi-Kabata Y, Murotsuki J, et al: Estimation of the carrier frequencies and proportions of potential patients by detecting causative gene variants associated with autosomal recessive bone dysplasia using a whole-genome reference panel of Japanese individuals. *Hum Genome Var.* 2021 Jan 15;8(1):2.
- Kato M, Michigami T, Tachikawa K, Kato M, Yabe I, Shimizu T, Asaka T, Kitagawa Y, Atsumi T. Novel mutation in the ALPL gene with a dominant negative effect in a Japanese family. *J Bone Miner Metab*, 2021, Apr 5. doi: 10.1007/s00774-021-01219-0. Online ahead of print.
- Ito S, Watanabe A, Yamada S, Mand

- ai M, Yamada T. Perinatal benign hypophosphatasia antenatally diagnosed through measurements of parental serum alkaline phosphatase and ultrasonography. *Congenit Anom (Kyoto)* 2020 May 11. doi: 10.1111/cga.12374. Epub 2020 Jun 16. PMID:32390219.
28. Kawasaki H, Yamada T\*, Wada T, Kosugi S. Current status and legal/ethical problems in the research use of the tissues of aborted human fetuses in Japan. *Congenit Anom (Kyoto)*. 60:166-174,2020
- Tsuchiya M, Yamada T\*, Akaishi R, Hamanoue H, Hirasawa A, Hyodo M, Imoto I, Kosho T, Kurosawa K, Murakami H, Nakatani K, Nomura F, Sasaki A, Shimizu K, Tamai M, Umemura H, Watanabe A, Yoshida A, Yoshihashi H, Yotsumoto J, Kosugi S. Attitudes toward and current status of disclosure of secondary findings from next-generation sequencing: A nation-wide survey of clinical genetics professionals in Japan. *J Hum Genet*. 65:1045-1053,2020
- Kawasaki H, Yamada T\*, Takahashi Y, Nakayama T, Wada T, Kosugi S. Epidemiology of birth defects in very low birth weight infants in Japan. *J Pediatr*. 2020 Jul 4:S0022-3476(20)30855-6. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.07.012. Online ahead of print. PMID: 32634406
- Hayashi H, Tanishima S, Fujii K, Mori R, Okada C, Yanagita E, Shibata Y, Matsuoka R, Amano T, Yamada T, Yabe I, Kinoshita I, Komatsu Y, Akita H, Nishihara H. Clinical impact of a cancer genomic profiling test using an in-house comprehensive targeted sequencing system. *Cancer Sci*. 2020 Aug 8. doi: 10.1111/cas.14608. Epub ahead of print. PMID: 32772458
- Kawasaki H, Yamada T\*, Takahashi Y, Nakayama T, Wada T, Kosugi S. The Neonatal Research Network of Japan. The short-term mortality and morbidity of very low birth weight infants with trisomy 18 or trisomy 13 in Japan. *J Hum Genet*.66:273-285,2020. PMID: 32943740
- Kondo T, Matsubara J, Pham Nguyen, Quy PN, Fukuyama K, Nomura M, Funakoshi T, Doi K, Sakamori Y, Yoshioka M, Yokoyama A, Tamaoki M, Kou T, Hirohashi K, Yamada A, Yamamoto Y, Minamiguchi S, Nishigaki M, Yamada T, Kanai M, Matsumoto S, Muto M. Comprehensive genomic profiling for patients with chemotherapy-naïve advanced cancer. *Cancer Sci*. 2020 Oct 2. doi: 10.1111/cas.14674. Epub ahead of print. PMID: 33007138.
- Suzumori N, Sekizawa A, Takeda E, Samura O, Sasaki A, Akaishi R, Wada S, Hamanoue H, Hirahara F, Sawai H, Nakamura H, Yamada T, Miura K, Masuzaki H, Nakayama S, Kamei Y, Namba A, Murotsuki J, Yamaguchi M, Tairaku S, Maeda K, Kaji T, Okamoto Y, Endo M, Ogawa M, Kasai Y, Ichizuka K, Yamada N, Ida A, Miharun, Kawaguchi S, Hasuo Y, Okazaki T, Ichikawa M, Izumi S, Kuno N, Yotsumoto J, Nishiyama M, Shirato N, Hirose T, Sago H. Retrospective details of false-positive and false-negative results in noninvasive prenatal testing for fetal trisomy 21, 18 and 13. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020 Oct 27:256:75-81. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.10.050. Epub ahead of print. PMID: 33171421.
- Umazume T, Yamada T, Furuta I, Iwano H, Morikawa M, Watari H, Minakami H. Morphofunctional Cardiac Changes in Singleton and Twin Pregnancies: A Longitudinal Cohort Study. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2020 in press
- Ushioda M, Sawai H, Numabe H, Nishimura G, Shibahara H. Development of individuals with thanatophoric dysplasia surviving beyond infancy. *Pediatr Int*. 2021 Oct 15.
- Sasaki Y, Yamada T, Tanaka S, Sekizawa A, Hirose T, Suzumori N, Kaji T, Kawaguchi S, Hasuo Y, Nishizawa H, Matsubara K, Hamanoue H, Fukushima A, Endo M, Yamaguchi M, Kamei Y, Sawai H, Miura K, Ogawa M, Tairaku S, Nakamura H, Sanui A, Mizuuchi M, Okamoto Y, Kitagawa M, Kawano Y, Masuyama H, Murotsuki J, Osada H, Kurashina R, Samura O, Ichikawa M, Sasaki R, Maeda K, Kasai Y, Yamazaki T, Neki R, Hamajima N, Katagiri Y, Izumi S, Nakayama S, Miharun, Yokohama Y, Hirose M, Kawakami K, Ichizuka K, Sase M, Sugimoto K, Nagamatsu T, Shiga T, Tashima L, Taketani T, Matsumoto M, Hamada H, Watanabe T, Okazaki T, Iwamoto S, Katsura D, Ikenoue N, Kakinuma T, Hamada H, Egawa M, Kasamatsu A, Ida A, Kuno N, Kuji N, Ito M, Morisaki H, Tanigaki S, Hayakawa H, Miki A, Sasaki S,

- Saito M, Yamada N, Sasagawa T, Tanaka T, Hirahara F, Kosugi S, Sago H; Japan N. I. P. T. Consortium. Evaluation of the clinical performance of noninvasive prenatal testing at a Japanese laboratory. *J Obstet Gynaecol Res.* 2021 Oct;47(10):3437-3446.
- Suzumori N, Sekizawa A, Takeda E, Samura O, Sasaki A, Akaishi R, Wada S, Hamanoue H, Hirahara F, Sawai H, Nakamura H, Yamada T, Miura K, Masuzaki H, Nakayama S, Kamei Y, Namba A, Murotsuki J, Yamaguchi M, Tairaku S, Maeda K, Kaji T, Okamoto Y, Endo M, Ogawa M, Kasai Y, Ichizuka K, Yamada N, Ida A, Miharuru N, Kawaguchi S, Hasuo Y, Okazaki T, Ichikawa M, Izumi S, Kuno N, Yotsumoto J, Nishiyama M, Shirato N, Hirose T, Sago H. Retrospective details of false-positive and false-negative results in non-invasive prenatal testing for fetal trisomies 21, 18 and 13. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021 Jan;256:75-81.
- Tokuda N, Kobayashi Y, Tanaka H, Sawai H, Shibahara H, Takeshima Y, Shima M; Japan Environment and Children's Study (JECS) Group. Feelings about pregnancy and mother-infant bonding as predictors of persistent psychological distress in the perinatal period: The Japan Environment and Children's Study. *J Psychiatr Res.* 2021 Aug;140:132-140.
- Mano H, Inakazu E, Noguchi S, Fujiwara S, Haga N: Rehabilitation approach for a child with cerebral palsy and upper limb deficiency. *Prog Rehabil Med* 6: 20210016, Released: March 18, 2021
- Mano H, Fujiwara S, Takamura K, Kitoh H, Takayama S, Ogata T, Haga N: Treatment approaches for congenital transverse limb deficiency: Data analysis from an epidemiological national survey in Japan. *J Orthop Sci* 26: 650-654, 2021
- Mano H, Fujiwara S, Haga N: How children with congenital limb deficiencies visually attend to their limbs and prostheses: eye tracking of displayed still images and visuospatial body knowledge. *Dev Neurorehab* 24(8); 547-554, 2021
- Mano H, Fujiwara S, Yabuki S, Tanaka H, Takikawa K, Haga N\*: Body knowledge in children with spina bifida. *Pediatr Int* 64(1); e14713, 2022
- Mano H, Noguchi S, Fujiwara S, Haga N\*: Relationship between degree of disability, usefulness of assistive devices, and daily use duration: An investigation in children with congenital upper limb deficiencies who use upper limb prostheses. *Assist Technol*, 2021 Aug, Online ahead of print
- 芳賀信彦: 小児整形の臨床-総論 (連載: 小児運動器難病に対する新しい治療). *整形外科* 72: 466-469, 2021.5
- 芳賀信彦: 成人骨形成不全症患者運動器障害と診療. *日本遺伝カウンセリング学会誌* 42(1): 57-61, 2021.5
- 芳賀信彦: 先天性四肢形成不全・小児切断と診療の考え方. *日本義肢装具学会誌* 37(3): 176-180, 2021.7.1.
- Matsushita M, Mishima K, Nagata T, Kamiya Y, Imagama S, Kitoh H. Asfotase alfa has a limited effect in improving the bowed limbs in perinatal benign hypophosphatasia: A case report. *Clin Pediatr Endocrinol* 30(1):53-56, 2021
- Kaneko H, Kitoh H, Kitamura A, Sawamura K, Hattori T. Docking phenomenon and subsequent acetabular development after gradual reduction using overhead traction for developmental dysplasia of the hip over six months of age. *J Child Orthop* 15(6):554-563, 2021
- Matsushita M, Mishima K, Kamiya Y, Haga N, Fujiwara S, Ozono K, Kubota T, Kitaoka T, Imagama S, Kitoh H. Health-related quality of life in adult patients with multiple epiphyseal dysplasia and spondyloepiphyseal dysplasia. *Prog Rehabil Med* 6:20210048, 2021
- Mano H, Fujiwara S, Takamura K, Kitoh H, Takayama S, Ogata T, Haga N. Treatment approaches for congenital transverse limb deficiency: Data analysis from an epidemiological national survey in Japan. *J Orthop Sci* 26(4):650-654, 2021
- Kitoh H, Matsushita M, Mishima K, Kamiya Y, Sawamura K. Disease-specific complications and multidisciplinary interventions in achondroplasia. *J Bone Miner Metab* 40(2):189-195, 2022
- Kitoh H, Matsushita M, Mishima K, Kamiya Y, Sawamura K. Disease-specific complications and multidisciplinary interventions in achondroplasia. *J Bone Miner Metab* 40(2):189-195, 2022
- Kitoh H, Kamiya Y, Mishima K, Matsushita M, Kaneko H, Kitamura A, Sa

- wamura K, Matsuyama S. Guided growth for coronal lower limb deformities in skeletal dysplasia. *J Pediatr Orthop B* (Online ahead of print)
- Sawamura K, Mishima K, Matsushita M, Kamiya Y, Kitoh H. A cross-sectional nationwide survey of osteosclerotic skeletal dysplasia in Japan. *J Orthop Sci* (Online ahead of print)
- Ajimi A, Matsushita M, Mishima K, Haga N, Fujiwara S, Ozono K, Kubota T, Kitaoka T, Imagama S, Kitoh H. Inconvenience and adaptation in Japanese adult achondroplasia and hypochondroplasia: A cross-sectional study. *Clin Pediatr Endocrinol* 31(1):18-24, 2022
- Savarirayan R, Ireland P, Irving M, Thompson D, Alves I, Baratela WAR, Betts J, Bober MB, Boero S, Briddell J, Campbell J, Campeau PM, Carl-Innig P, Cheung MS, Cobourne M, Cormier-Daire V, Deladure-Molla M, Del Pino M, Elphick H, Fano V, Fauroux B, Gibbins J, Groves ML, Hagenäs L, Hannon T, Hoover-Fong J, Kaisermann M, Leiva-Gea A, Llerena J, Mackenzie W, Martin K, Mazzoleni F, McDonnell S, Meazzini MC, Milerad J, Mohnike K, Mortier GR, Offiah A, Ozono K, Phillips JA 3rd, Powell S, Prasad Y, Raggio C, Rosselli P, Rossiter J, Selicorni A, Sessa M, Theroux M, Thomas M, Trespedi L, Tunkel D, Wallis C, Wright M, Yasui N, Fredwall SO. International Consensus Statement on the diagnosis, multidisciplinary management and lifelong care of individuals with achondroplasia. *Nature Reviews Endocrinology*, 18(3) : 173-189, 2021.
- R. Savarirayan, L. Tofts, M. Irving, W. R. Wilcox, C. A. Bacino, J. Hoover-Fong, R. U. Font, P. Harmatz, F. Rutsch, M. B. Bober, L. E. Polgreen, I. Ginibre, K. Mohnike, J. Charrow, D. Hoernschemeyer, Ozono K, Y. Alanay, P. Arundel, Kotani Y, Yasui N, K. K. White, H. M. Saal, A. Leiva-Gea, F. Luna-González, Mochizuki H, D. Basel, D. M. Porco, K. Jayaram, E. Fischeleva, A. Huntsman-Labed, J. R. S. Day. Safe and persistent growth-promoting effects of vosoritide in children with achondroplasia: 2-year results from an open-label, phase 3 extension study. *Genetics in Medicine* (2021), 23 : 2443- 2447, 2021
- Hoover-Fong J, Cheung MS, Fano V, Hagenas L, Hecht JT, Ireland P, Irving M, Mohnike K, Offiah AC, Okenfuss E, Ozono K, Raggio C, Tofts L, Kelly D, Shediak R, Pan W, Savarirayan R. Lifetime impact of achondroplasia: Current evidence and perspectives on the natural history. *Bone*, 146, 115872, 2021.
- Chan ML, Qi Y, Larimore K, Cherukuri A, Seid L, Jayaram K, Jeha G, Fischeleva E, Day J, Huntsman-Labed A, Savarirayan R, Irving M, Bacino CA, Hoover-Fong J, Ozono K, Mohnike K, Wilcox WR, Horton WA, Henshaw J. Pharmacokinetics and Exposure-Response of Vosoritide in Children with Achondroplasia. *Clinical Pharmacokinetics*, 61(2) : 263-280, 2021.
- Ajimi A, Matsushita M, Mishima K, Haga N, Fujiwara S, Ozono K, Kubota T, Kitaoka T, Imagama S, Kitoh H. Inconvenience and adaptation in Japanese adult achondroplasia and hypochondroplasia: A cross-sectional study. *Clinical Pediatric Endocrinology*, 31(1) : 18-24, 2022.
- 宮寄 治、第56回日本小児放射線学会学術集会“新時代の小児診療，360度の評価をめざして”より 胎児と新生児の骨疾患：診断の決め手となるkey findingの指摘. *日本小児放射線学会誌*、37、25-33, 2021
- 宮寄 治. 診断参考レベル (JapanDRL2020) における小児CTの概要と今後の展望 *Innervision*、37、6-10, 2022
- Kato M, Michigami T, Tachikawa K, Kato M, Yabe I, Shimizu T, Asaka T, Kitagawa Y, Atsumi T. Novel mutation in the ALPL gene with a dominant negative effect in a Japanese family. *J Bone Miner Metab*, 39:804-809, 2021
- 道上敏美. 見逃してはいけない小児の骨疾患. *小児科*, 62: 60- 67, 2021
- 道上敏美. 小児における疾患関連骨粗鬆症. *日本骨粗鬆症学会雑誌*, 7: 223- 226, 2021
- Senda N, Kawaguchi-Sakita N, Kawashima M, Inagaki-Kawata Y, Yoshida K, Takada M, Kataoka M, Torii M, Nishimura T, Kawaguchi K, Suzuki E, Kataoka Y, Matsumoto Y, Yoshibayashi H, Yamagami K, Tsuyuki S, Takahara S, Yamauchi A, Shinkura N, Kato H, Moriguchi Y, Okamura R, Kan N, Suwa H, Sakata S, Mashima S, Yotsumoto F, Tachibana T, Tanaka M, Togashi K, Haga H, Yamada T, Kosugi S, Inamoto T, Sugimoto M, Ogawa S, Toi M.

Optimization of prediction methods for risk assessment of pathogenic germline variants in the Japanese population. *Cancer Sci.* 2021 May 25. doi: 10.1111/cas.14986. Epub ahead of print. PMID: 34036661.

Yamada A, Matsuoka Y, Minamiguchi S, Yamamoto Y, Kondo T, Sunami T, Horimatsu T, Kawada K, Seno H, Torishima M, Murakami H, Yamada T, Kosugi S, Sugano K, Muto M. Real-world outcome of universal screening for Lynch syndrome in Japanese patients with colorectal cancer highlights the importance of targeting patients with young-onset disease. *Mol Clin Oncol.* 2021 Dec;15(6):247. doi: 10.3892/mco.2021.2409. Epub 2021 Oct 1. PMID: 34712484; PMCID: PMC8548998.

Sasaki Y, Yamada T\*, Tanaka S, Sekizawa A, Hirose T, Suzumori N, Kaji T, Kawaguchi S, Hasuo Y, Nishizawa H, Matsubara K, Hamanoue H, Fukuhima A, Endo M, Yamaguchi M, Kamei Y, Sawai H, Miura K, Ogawa M, Tairaku S, Nakamura H, Sanui A, Mizuuchi M, Okamoto Y, Kitagawa M, Kawano Y, Masuyama H, Murotsuki J, Osada H, Kurashina R, Samura O, Ichikawa M, Sasaki R, Maeda K, Kasai Y, Yamazaki T, Neki R, Hamajima N, Katagiri Y, Izumi S, Nakayama S, Miharuru N, Yokohama Y, Hirose M, Kawakami K, Ichizuka K, Sase M, Sugimoto K, Nagamatsu T, Shiga T, Tashima L, Taketani T, Matsumoto M, Hamada H, Watanabe T, Okazaki T, Iwamoto S, Katsura D, Ikenoue N, Kakinuma T, Hamada H, Egawa M, Kasamatsu A, Ida A, Kuno N, Kuji N, Ito M, Morisaki H, Tanigaki S, Hayakawa H, Miki A, Sasaki S, Saito M, Yamada N, Sasagawa T, Tanaka T, Hirahara F, Kosugi S, Sago H; Japan N. I. P. T. Consortium. Evaluation of the clinical performance of noninvasive prenatal testing at a Japanese laboratory. *J Obstet Gynaecol Res.* 2021 Aug 5. doi: 10.1111/jog.14954. Online ahead of print.

Shimada S, Yamada T\*, Iwakuma M, Kosugi S. Physicians' perceptions of the factors influencing disclosure of secondary findings in tumour genomic profiling in Japan: a qualitative study. *Eur J Hum Genet.* 2021 Aug 16. doi: 10.1038/s41431-021-00944-4. Epub ahead of print. PMID: 34400810.

Yamaguchi Y, Yamada T\*, Goto M, Kawasaki H, Wada T, Ikeda-Sakai Y, Saito Y, Hayashi M, Tanaka S, Takahashi R, Nakayama T, Murashima A, Kosugi S. Analysis of triptan use during pregnancy in Japan: A case series. *Congenit Anom (Kyoto).* 2022 Jan 3. doi: 10.1111/cga.12456. Epub ahead of print. PMID: 34981573.

Minamoto A, Yamada T\*, Shimada S, Kinoshita I, Aoki Y, Oda K, Ueki A, Higashigawa S, Morikawa M, Sato Y, Hirasawa A, Ogawa M, Kondo T, Yoshioka M, Kanai M, Muto M, Kosugi S. Current status and issues related to secondary findings in the first public insurance covered tumor genomic profiling in Japan: multi-site questionnaire survey. *J Hum Genet.* 2022 Mar 23. doi: 10.1038/s10038-022-01028-x. Epub ahead of print. PMID: 35322199.

Kondo T, Yamamoto Y, Furuyama K, Kanai M, Yamada A, Matsubara J, Quoy PN, Yoshioka M, Yamada T, Minamiguchi S, Matsumoto S, Kosugi S, Muto M. Germline sequencing for presumed germline pathogenic variants via tumor only comprehensive genomic profiling. *Int J Clin Oncol.* 2022 in press.

Kamiya A, Yamada T, Yoshida A, Doi T, Okada H. Perinatal management of tension pneumothorax due to cystoamniotic shunt displacement. *Congenit Anom (Kyoto)* in press 2022

佐々木佑菜, 山田崇弘, 小杉真司. ビスホスホネート製剤導入が骨形成不全症罹患児の両親に与えた影響の調査: 質的研究の統合. *周産期医学.* 51:1067-1072,2021

佐藤智佳, 島田咲, 山田崇弘. 確定的な出生前遺伝学的検査の具体的な解析方法と結果の解釈. *臨床婦人科産科* 76:69-75,2022

H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

## 別添4

## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 書籍

令和元年度

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, 大藪恵一	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
大藪恵一	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
大藪恵一, 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
大藪恵一(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	大藪恵一監修、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	大菌恵一監修、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. 性染色体数的異常	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

令和2年度

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
室月淳	日常診療で妊婦・家族ときちんと向き合うための基本がわかる	室月淳(著)	出生前診断と選択的中絶のケア	メディカ出版	東京	2021	
窪田拓生, 大菌恵一	Wnt シグナル・スクレロシンと骨系統疾患	松本俊夫 中島友紀	抗スクレロシン抗体編	メディカルレビュー社	東京	2020	70-80
鬼頭浩史	骨形成不全症	水口雅他	今日の小児治療指針17版	医学書院	東京	2020	794

令和3年度

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
窪田拓生	骨密度	日本小児内分泌学会編	小児内分泌学	診断と治療社	東京	2021	67-69
芳賀信彦	骨形成不全症	土屋弘行 ほか	今日の整形外科治療指針	医学書院	東京	2021	267-269

鬼頭浩史	2型コラーゲングループおよび類似疾患概説	土屋弘行他編集	今日の整形外科治療指針第8版	医学書院	東京	2021	244
鬼頭浩史	先天性脊椎骨端異形成症	土屋弘行他編集	今日の整形外科治療指針第8版	医学書院	東京	2021	245
鬼頭浩史	Kniest骨異形成症	土屋弘行他編集	今日の整形外科治療指針第8版	医学書院	東京	2021	246
鬼頭浩史	Stickler症候群	土屋弘行他編集	今日の整形外科治療指針第8版	医学書院	東京	2021	247
鬼頭浩史	Schmid型骨幹端異形成症	土屋弘行他編集	今日の整形外科治療指針第8版	医学書院	東京	2021	252
大藪恵一	FGFR3（関連疾患：軟骨無形成症）		小児科診療第84巻（第11特大号）			2021	p305-307
大幡泰久	軟骨無形成症・低形成症		日本小児内分泌学会小児内分泌学 改訂第3版	診断と治療社	東京	2021	206-210
窪田拓生	骨密度	日本小児内分泌学会編	日本小児内分泌学会小児内分泌学 改訂第3版	診断と治療社	東京	2022	67-69
藤原誠	骨系統疾患	臨床遺伝専門医制度委員会 編	臨床遺伝専門医テキスト③ 各論Ⅱ臨床遺伝学小児領域	診断と治療社	東京	2021	94-99
窪田拓生	軟骨異栄養症とGH治療		糖尿病・内分泌代謝科, 53(2)			2021	187-193
道上敏美	低ホスファターゼ症	遠山正彌、馬場明道、土井健史編	薬剤師が知っておきたい病気と薬剤のはなし	金芳堂	京都	2021	219-224

雑誌

令和元年度

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, Tsuakamoto 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, 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)
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, Kampei 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, 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
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年度

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版 年
Mishima K, <u>Kitoh H</u> , 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	25(4)	682-687	2020
Matsushita M, Mishima K, Yamashita S, Haga N, Fujiwara S, Ozono K, Kubota T, Kitaoka T, Ishiguro N, <u>Kitoh H</u>	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
Kaneko H, <u>Kitoh H</u> , 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	29(6)	542-549	2020
Nagata T, Matsushita M, Mishima K, Kamiya Y, Kato K, Toyama M, Ogi T, Ishiguro N, <u>Kitoh H</u>	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
<u>Kitoh H</u> , 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)	e022963 9	2020
Kaneko S, Matsushita M, Mishima K, Takegami Y, Imagama S, <u>Kitoh H</u>	Effect of periosteal reaction on longitudinal bone growth in a mouse model of achondroplasia	Bone Reports	13	100708	2020
<u>Kitoh H</u>	Clinical aspects and current therapeutic approaches for FOP	Biomedicines	8(9)	325	2020
Mishima K, Mizuno S, Matsushita M, Nagata T, Kamiya Y, <u>Kitoh H</u>	Legg-Calve-Perthes disease in a patient with Bardet-Biedl syndrome -A case report of a novel <i>MKKS/BBS6</i> mutation	Clin Case Rep	00	1-6	2020

Kaneko H, <u>Kitoh H</u> , Iwata K, Mishima K, Matsushita M, Hattori T	Gradual reduction using overhead traction for developmental dysplasia of the hip after walking age: 30-year retrospective study	Int J Pediatr Orthop	6(2)	12-17	2020
Sawamura K, Mishima K, Matsushita M, Kamiya Y, <u>Kitoh H</u>	Neglected unstable slipped capital femoral epiphysis: A case report	Acta Scientifc Orthopaedics	3(12)	87-90	2020
Savarirayan R, Tofts L, Irving M, Wilcox W, Bacino CA, Hoover-Fong J, Ulloa Font R, Harmatz P, Rutsch F, Bober MB, Polgreen LE, Ginebreda I, Mohnike K, Charrow J, Hoernschmeyer D, <u>Ozono K</u> , Alanay Y, Arundel P, Kagami S, Yasui N, White KK, Saal HM, Leiva-Gea A, Luna-González F, Mochizuki H, Basel D, Porco DM, Jayaram K, Fischeleva E, Huntsman-Labed A, Day J	Once-daily, subcutaneous vosoritide therapy in children with achondroplasia: a randomised, double-blind, phase 3, placebo-controlled, multicentre trial	Lancet	396(10252)	684-692	2020
Matsuda N, Takasawa K, Ohata Y, Takishima S, Kubota T, Ishihara Y, Fujiwara M, Ogawa E, Morio T, Kashimada K, Ozono K	Potential pathological role of single nucleotide polymorphism (c.787T>C) in alkaline phosphatase (ALPL) for the phenotypes of hypophosphatasia	Endocr J	67(12)	1227-1232	2020
Takeyari S, Kubota T, Ohata Y, Fujiwara M, Kitaoka T, Taga Y, Mizuno K, Ozono K	4-phenylbutyric acid enhances the mineralization of osteogenesis imperfecta iPSC-derived osteoblasts	J Biol Chem	296	100027	2020
Fujisawa Y, Kitaoka T, Ono H, Nakashima S, Ozono K, Ogata T	Case Report: Efficacy of Reduced Doses of Asfotase Alfa Replacement Therapy in an Infant with Hypophosphatasia Who Lacked Severe Clinical Symptoms	Front Endocrinol (Lausanne)	18	December 2020	doi.org/10.3389/fendo.2020.590455
Io S, Watanabe A, Yamada S, Mandai M, <u>Yamada T</u>	Perinatal benign hypophosphatasia antenatally diagnosed through measurements of parental serum alkaline phosphatase and ultrasonography	Congenit Anom (Kyoto)	2020 May 11	doi: 10.1111/cga.12374. Epub 2020 Jun 16. PMID 32390219	2020

Kawasaki H, <u>Yamada T*</u> , Wada T, Kosugi S	Current status and legal/ethical problems in the research use of the tissues of aborted human fetuses in Japan	Congenit Anom (Kyoto)	60	166-174	2020
Tsuchiya M, <u>Yamada T*</u> , Akaishi R, Hamanoue H, Hirasawa A, Hyodo M, Imoto I, Kosho T, Kurosawa K, Murakami H, Nakatani K, Nomura F, Sasaki A, Shimizu K, Tamai M, Umemura H, Watanabe A, Yoshida A, Yoshihashi H, Yotsumoto J, Kosugi S	Attitudes toward and current status of disclosure of secondary findings from next-generation sequencing: A nation-wide survey of clinical genetics professionals in Japan	J Hum Genet	65	1045-1053	2020
Kawasaki H, <u>Yamada T*</u> , Takahashi Y, Nakayama T, Wada T, Kosugi S	Epidemiology of birth defects in very low birth weight infants in Japan	J Pediatr	2020 Jul 4:S0022-3476(20)30855-6	doi: 10.1016/j.jpeds.2020.07.012. Online ahead of print. PMID:32634406	2020
Hayashi H, Tanishima S, Fujii K, Mori R, Okada C, Yanagita E, Shibata Y, Matsuoka R, Amano T, Yamada T, Yabe I, Kinoshita I, Komatsu Y, Akita H, Nishihara H	Clinical impact of a cancer genomic profiling test using an in-house comprehensive targeted sequencing system	Cancer Sci	2020 Aug 8	doi: 10.1111/cas.14608. Epub ahead of print. PMID: 32772458	2020
Kawasaki H, <u>Yamada T*</u> , Takahashi Y, Nakayama T, Wada T, Kosugi S, The Neonatal Research Network of Japan	The short-term mortality and morbidity of very low birth weight infants with trisomy 18 or trisomy 13 in Japan	J Hum Genet	66	273-285, 2020. PMID: 32943740	2020

Kondo T, Matsubara J, Pham Nguyen, Quy PN, Fukuyama K, Nomura M, Funakoshi T, Doi K, Sakamori Y, Yoshioka M, Yokoyama A, Tamaoki M, Kou T, Hirohashi K, Yamada A, Yamamoto Y, Minamiguchi S, Nishigaki M, <u>Yamada T</u> , Kanai M, Matsumoto S, Muto M	Comprehensive genomic profiling for patients with chemotherapy-naïve advanced cancer	Cancer Sci	2020 Oct 2	doi: 10.1111/cas.14674. Epub ahead of print. PMID: 33007138	2020
Suzumori N, Sekizawa A, Takeda E, Samura O, Sasaki A, Akaishi R, Wada S, Hamanoue H, Hirahara F, Sawai H, Nakamura H, <u>Yamada T</u> , Miura K, Masuzaki H, Nakayama S, Kamei Y, Namba A, Murotsuki J, Yamaguchi M, Tairaku S, Maeda K, Kaji T, Okamoto Y, Endo M, Ogawa M, Kasai Y, Ichizuka K, Yamada N, Ida A, Miharu N, Kawaguchi S, Hasuo Y, Okazaki T, Ichikawa M, Izumi S, Kuno N, Yotsumoto J, Nishiyama M, Shirato N, Hirose T, Sago H	Retrospective details of false-positive and false-negative results in noninvasive prenatal testing for fetal trisomy 21, 18 and 13	Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol	2020 Oct 27;256:75-81	doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.10.050. Epub ahead of print. PMID: 33171421	2020
Umazume T, <u>Yamada T</u> , Furuta I, Iwano H, Morikawa M, Watari H, Minakami H	Morphofunctional Cardiac Changes in Singleton and Twin Pregnancies: A Longitudinal Cohort Study	BMC Pregnancy and Childbirth	in press	in press	2020
佐々木佑菜, <u>山田崇弘</u> , 小杉眞司	ビスホスホネート製剤導入が骨形成不全症罹患児の両親に与えた影響の調査：質的研究の統合	周産期医学	in press	in press	2020
Nagaoka S, Yamaguchi-Kabata Y, <u>Murotsuki J</u> , et al:	Estimation of the carrier frequencies and proportions of potential patients by detecting causative gene variants associated with autosomal recessive bone dysplasia using a whole-genome reference panel of Japanese individuals	Hum Genome Var	2021 Jan 15;8(1):2	doi: 10.1038/s41439-020-00133-7	2021

Kato M, <u>Michigami T</u> , Tachikawa K, Kato M, Yabe I, Shimizu T, Asaka T, Kitagawa Y, Atsumi T	Novel mutation in the ALPL gene with a dominant negative effect in a Japanese family	<i>J Bone Miner Metab,</i>	2021, Apr 5	doi: 10.1007/s00774-021-01219-0. Online ahead of print	2021
芳賀信彦	小児希少疾患のリハビリテーション診療（教育講座）	Jpn J Rehabil Med	57(4)	334-339	2020.4
芳賀信彦	成人後を見据えた小児骨系統疾患の診療	日整会誌	94(4)	248-254	2020.4
Matsuoka M, Tsukamoto S, Orihara Y, Kawamura R, Kuratani M, <u>Haga N</u> , Ikebuchi K, Katagiri T*	Design of primers for direct sequencing of nine coding exons in the human ACVR1 gene	Bone	138	115469	2020
Pignolo RJ, Cheung K, Kile S, Fitzpatrick MA, De Cunto C, Al Mukaddam M, Hsiao EC, Baujat G, Delai P, Eekhoff EMW, Di Rocco M, Grunwald Z, <u>Haga N</u> , Keen R, Levi B, Morhart R, Scott C, Sherman A, Zhang K, Kaplan FS	Self-reported baseline phenotypes from the International Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP) Association Global Registry	Bone	134	115274	2020
宮寄 治	第56回日本小児放射線学会学術集会 “新時代の小児診療，360度の評価をめざして”より胎児と新生児の骨疾患：診断の決め手となるkey findingの指摘	日本小児放射線学会誌	37	25-33	2021

令和3年度

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ushioda M, Sawai H, Numabe H, Nishimura G, Shibahara H.	Development of individuals with thanatophoric dysplasia surviving beyond infancy.	Pediatr Int.	Oct 1;64(1):	e15007.	2021

Mano H, Fujiwara S, Takamura K, Kitoh H, Takayama S, Ogata T, Haga N:	Treatment approaches for congenital transverse limb deficiency: Data analysis from an epidemiological nation survey in Japan.	J Orthop Sci	26:	650-654	2021
Mano H, Fujiwara S, Haga N:	How children with congenital limb deficiencies visually attend to their limbs and prostheses: eye tracking of displayed still images and visuospatial body knowledge.	Dev Neurorehab	24(8);	547-554,	2021
芳賀信彦	: 小児整形の臨床-総論 (連載:小児運動器難病に対する新しい治療) .	整形外科	72:	466-469,	2021
芳賀信彦	: 成人骨形成不全症患者運動器障害と診療.	日本遺伝カウンセリング学会誌	42(1)	: 57-61,	2021
Matsushita M, Mishima K, Nagata T, Kamiya Y, Imagama S, Kitoh H.	Asfotase alfa has a limited effect in improving the bowed limbs in perinatal benign hypophosphatasia: A case report.	Clin Pediatr Endocrinol	30(1)	:53-56,	2021
Matsushita M, Mishima K, Kamiya Y, Haga N, Fujiwara S, Ozono K, Kubota T, Kitaoka T, Imagama S, Kitoh H.	Health-related quality of life in adult patients with multiple epiphyseal dysplasia and spondyloepiphyseal dysplasia.	Prog Rehabil Med	6:	20210048,	2021

Kitoh H, Matsushita M, Mishima K, Kamiya Y, Sawamura K.	Disease-specific complications and multidisciplinary interventions in achondroplasia.	J Bone Miner Metab	40(2)	:189-195,	2022
Sawamura K, Mishima K, Matsushita M, Kamiya Y, Kitoh H.	A cross-sectional nationwide survey of osteosclerotic skeletal dysplasia in Japan.	J Orthop Sci	(Online ahead of print)		2021
Ajimi A, Matsushita M, Mishima K, Haga N, Fujiwara S,	Inconvenience and adaptation in Japanese adult achondroplasia	Clin Pediatr Endocrinol	31(1)	:18-24,	2022
Ozono K, Kubota T, Kitaoaka T, Imagama S, Kitoh H.	achondroplasia and hypochondroplasia: A cross-sectional study				
Savarirayan R, Ireland P, Ozono K, et al.	International Consensus Statement on the diagnosis, multidisciplinary management and lifelong care of individuals with achondroplasia.	Nature Reviews Endocrinology,	18(3) :	173-189,	2021.
R. Savarirayan, L. Tofts, Ozono K,	Safe and persistent growth-promoting effects of vosoritide in children with achondroplasia: 2-year results from an open-label, phase 3 extension study.	Genetics in Medicine	47, 2021	23 : 2443- 244	2021

Hoover-Fong J, Cheung MS, Fano V, Hagenas L, Hecht JT, Ireland P, Irving M, Mohnike K, Offiah AC, Okenfuss E, Ozono K, Raggio C, Tofts L, Kelly D, Shediak R, Pan W, Savarirayan R.	Lifetime impact of achondroplasia: Current evidence and perspectives on the natural history.	Bone,	146,	11587-2,	2021.
Ajimi A, Matsushita M, Mishima K, Haga N, Fujiwara S, Ozono K, Kubota T, Kitaoka T, Imagama S, Kitoh H.	Inconvenience and adaptation in Japanese adult achondroplasia and hypochondroplasia: A cross-sectional study.	Clinical Pediatric Endocrinology,	31(1)	: 18-24,	2022.
宮寄 治	、第56回日本小児放射線学会学術集会“新時代の小児診療、360度の評価をめざして”より胎児と新生児の骨疾患:診断の決め手となるkey findingの指摘.	日本小児放射線学会誌、	37,	25-33,	2021

<p>Kato M, Michigami T, Tachikawa K, Kato M, Yabe I, Shimizu T, Asaka T, Kitagawa Y, Atsumi T.</p>	<p>Novel mutation in the ALPL gene with a dominant negative effect in a Japanese family.</p>	<p>J Bone Miner Metab,</p>	<p>39:</p>	<p>804-809,</p>	<p>2021</p>
<p>佐々木佑菜, 山田崇弘, 小杉眞司. 1072, 2021</p>	<p>ビスホスホネート製剤導入が骨形成不全症罹患児の両親に与えた影響の調査: 質的研究の統合.</p>	<p>周産期医学.</p>	<p>51:</p>	<p>1067-1072</p>	<p>2021</p>

## 軟骨無形成症診療ガイドライン

ガイドライン最終版の公開日：2019年1月11日

### 【本ガイドライン作成の目的】

診療医に軟骨無形成症の標準的医療を示し、臨床決断を支援する。

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

### 【対象とする疾患】

軟骨無形成症

### 【ガイドラインの利用者】

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

### 【軟骨無形成症の概要】

#### A 疾患概要と診断

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

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

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

## B 病因

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

## C 病態

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

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

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

## D 症状・合併症

### 1. 身長：

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

### 2. モニタリング、発達、QOL

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

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

### 3. 大後頭孔狭窄

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

### 4. 脳室拡大

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

### 5. 脊柱管狭窄症

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

## 6. 脊椎後弯

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

## 7. 閉塞性睡眠時無呼吸、呼吸症状

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

## 8. 中耳炎、難聴、歯科：

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

## 9. 四肢合併症：

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

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

## 10. 肥満

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

## E 治療

### 1. 成長ホルモン (GH) 治療：

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

### 2. 四肢延長術：

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

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

表 1 軟骨無形成症の診断基準

---

A. 症状

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

---

B. 検査所見

単純 X 線検査

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

---

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

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

---

D. 遺伝学的検査

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

< 診断のカテゴリー >

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

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

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

---

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

図1 軟骨無形成症患者の X 線像

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

A



B



C



## CQ と推奨のまとめ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### CQ3 頭部 MRI 検査は水頭症を同定するために有用か

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### CQ4 脳室拡大に対してシャント手術施行は有効か。

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

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

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

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

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

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

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

## CQ5 睡眠時無呼吸の推奨される診断方法は何か

### 推奨 簡易型睡眠検査とポリソムノグラフィーを状況に応じて選択する (1C)

軟骨無形成症 (ACH) の乳児において、睡眠時無呼吸 (SA) も含めた睡眠時呼吸障害は 30~60%に見られるとされている<sup>18)</sup>。ACH 患者の乳児期の死亡増加の原因として SA が考えられている。SA は閉塞性、中枢性、混合性に分類される。中枢性睡眠時無呼吸 (CSA) は大後頭孔狭窄による頸髄延髄接合部の脊髄圧迫の除圧術が必要であった症例に多く見られたと報告されている<sup>16)</sup>。SA の評価としてポリソムノグラフィー (PSG) が推奨されているが、小児で実施できる施設は少ない<sup>18)</sup>。PSG では、酸素飽和度 (SpO<sub>2</sub>)、鼻と口の気流、いびき音、体位、胸部と腹部の呼吸運動、心電図、脳波、眼球運動図、オトガイ筋表面筋電図、前脛骨筋表面筋電図を評価する。一方、簡易型睡眠検査では、SpO<sub>2</sub> モニター、鼻プレッシャーセンサを用いる。簡易型睡眠検査では、中枢性と閉塞性の区別はできない。我が国でも、小児の PSG が実施できる施設は限られているため、問診、診察、家庭ビデオ撮影や終夜パルスオキシメトリなどのスクリーニング検査により総合的に判断すべきとされているが、睡眠検査のゴールドスタンダードは PSG であることに留意すべきである<sup>56)</sup>。簡易型睡眠検査と PSG の間に位置する睡眠検査が実施されることもある。

88 名の ACH 患者 (5 名の気管切開施行後、7 名の酸素投与中の患者を含む) (中央値年齢: 1.2 歳) において、PSG を施行した<sup>57)</sup>。閉塞性睡眠時無呼吸 (OSA) 回数の中央値は 0 回/時 (範囲: 0~19.2)、酸素低下を伴う CSA は 0.5 回/検査 (0~49)、最低 SpO<sub>2</sub> は 91% (50~99) であった。約 48%の ACH 小児に睡眠時の呼吸の異常 (主に低酸素) が見られた。重篤な無呼吸症例は少なくないと結論づけている。

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

46 名の ACH 患者 (平均年齢: 3.9 歳) において PSG を実施した研究では、無症状の症例も含まれ、32 名にいびきを認めた<sup>59)</sup>。口呼吸、夜間覚醒、昼間の傾眠の症例もあった。25 名に OSA を認めた。OSA 指数の中央値は 0.8 回/時 (範囲: 0~28.5)、中枢性無呼吸指数は 0.8 回/時 (0~6.2)、apnea-hypopnea index (AHI) は 6.5 回/時 (0~33.5) であった。AHI < 5 が 21 名、軽度 OSA (AHI: 5~10) が 13 名、中等度 OSA (AHI: 10~15) が 7 名、重度 OSA (AHI > 15) が 5 名であった。全 46 名の SpO<sub>2</sub> の最低値の中央値は 88.0% (72~96) であった。

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

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

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

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

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

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

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

45名のACH患者(平均年齢:3.9歳)においてポリソムノグラフィー(PSG)で実施され、25名が閉塞性睡眠時無呼吸と診断された<sup>59)</sup>。その内、9名においてnasal CPAPが行われ、呼吸指数、覚醒指数、SpO<sub>2</sub>の改善が見られた。

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

フォロー中の30名のACH患者(中央値年齢:3.0歳)の内、肺泡低換気が持続する5名に対してNPPVが施行された<sup>63)</sup>。3名は上気道手術後も終夜PSGの異常所見が持続していた。乳児1名にはCPAPを、その他の4名にはBiPAPによる換気補助を行った。その結果、AHIやSpO<sub>2</sub>の低下が改善した。さらに、言語の発達、集中力や日中の倦怠感の改善が見られた。

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

**CQ7 閉塞性睡眠時無呼吸に対して扁桃摘出術やアデノイド切除術は有用か  
推奨 閉塞性睡眠時無呼吸があり、扁桃・アデノイド肥大を認める場合に外科治療を提案する (2C)**

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

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

8名のACH患者(中央値年齢:2.0歳)において、PSGの後、アデノイド扁桃摘出術が施行された<sup>57)</sup>。手術前後の睡眠構築に有意差がなかったが、多くの症例は、完全なCSAではなく、閉塞性低換気であった。重症の4名(それぞれ、AHIが11.9、25.8、最低SpO<sub>2</sub>が33%、53%)はAHIやSpO<sub>2</sub>の有意な改善を認めた。

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

アデノイド扁桃肥大、PSGの異常を認めた4名のACH患者に対して、扁桃アデノイド摘出術を行った<sup>58)</sup>。手術後、AHIは有意な改善を認めなかったが、SpO<sub>2</sub>とTpCO<sub>2</sub>の改善を認めた。

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

## CQ8 軟骨無形成症では肺高血圧症を発症するか 推奨 なし D

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

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

## CQ9 椎管狭窄症に対する椎管切除術は有効か

### 推奨 神経症状を伴う椎管狭窄症に対して、椎管切除術を推奨する (1B)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## CQ10 発達障害の頻度はどの程度か

### 推奨 発語の遅れが 25%程度に認められる (1C)

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

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

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

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

#### CQ11 四肢延長術の推奨される年齢は何歳か

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## 文献

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

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

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

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

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

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

## 【作成委員】

国立研究開発法人日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業「診療ガイドライン策定を目指した骨系統疾患の診療ネットワークの構築」研究班（研究代表者 大藪恵一）  
軟骨無形成症診療ガイドライン作成委員会

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

\*作成委員およびシステマティックレビュー（SR）委員

#作成協力者

## 【作成委員の利益相反】

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

## 【作成のための資金源】

本ガイドラインは、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業「診療ガイドライン策定を目指した骨系統疾患の診療ネットワークの構築」の研究費補助金によって、ガイドライン作成委員会において作成された。

【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>。

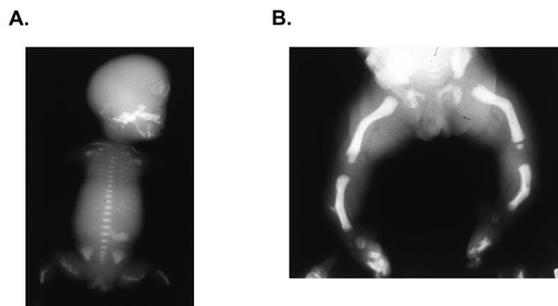
## 管理・治療 (CQ8~21 参照)

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るべきである。

#### 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。

大藺恵一：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：大藺恵一）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。



## Original Article

# National survey of prevalence and prognosis of thanatophoric dysplasia in Japan

Hideaki Sawai,<sup>1,2</sup>  Kaname Oka,<sup>2</sup> Mariko Ushioda,<sup>1</sup> Gen Nishimura,<sup>3</sup> Takashi Omori,<sup>4</sup> Hironao Numabe<sup>2,5</sup> and Shinji Kosugi<sup>2,6</sup>

<sup>1</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Hyogo College of Medicine, Nishinomiya, <sup>2</sup>Genetic Counsellor Course, <sup>6</sup>Department of Medical Ethics and Medical Genetics, Kyoto University School of Public Health, Kyoto, <sup>3</sup>Intractable Disease Center, Saitama Medical University Hospital, Moroyama, Saitama, <sup>4</sup>Division of Biostatistics, Department of Social/Community Medicine and Health Science, Kobe University School of Medicine, Kobe and <sup>5</sup>Department of Medical Genetics, Tokyo Medical University, Tokyo, Japan

**Abstract** **Background:** Thanatophoric dysplasia (TD) is a rare congenital disease of the skeletal system, with an incidence of 1.68–8.3 per 100 000 births, but statistical data on the estimated number of TD patients across Japan are not available. The aim of this study was therefore to investigate the prevalence and prognosis of TD in Japan.

**Methods:** A nationwide primary questionnaire survey was conducted.

**Results:** A total of 127 obstetric, 186 pediatric, and 115 orthopedic facilities provided responses. Excluding duplications, we identified 73 patients with TD. Of the 73 cases, 15 were abortions, four were stillbirths, 51 were live births, and three had unknown details. Of the 51 live newborns, 27 died  $\leq 7$  days after birth, with an early neonatal mortality rate of 56%. Of the 24 newborns who survived the early neonatal period, 16 survived for  $\geq 1$  year. All of the 24 newborns received respiratory management and survived during the early neonatal period. Of the 51 live newborns, 25 did not receive respiratory management and died  $\leq 2$  days after birth.

**Conclusions:** The prevalence of TD in Japan is estimated to be at 1.1 (95%CI: 0.84–1.37) per 100 000 births, but the actual incidence is expected to be higher. To our knowledge, we have confirmed for the first time that newborns with TD may not always die during the early neonatal period but can survive the early neonatal period with appropriate respiratory management. Therefore, the term “thanatophoric dysplasia” does not accurately reflect the nature of the disease.

**Key words** epidemiology, newborn, osteochondrodysplasia, survey, thanatophoric dysplasia.

Thanatophoric dysplasia (TD) is the most common form of lethal neonatal skeletal dysplasia.<sup>1</sup> TD is caused by mutations of the gene encoding fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3)<sup>2</sup> and is characterized by marked shortening of the limbs, narrow thorax, macrocephaly with frontal bossing, and a relatively normal trunk length. Infants with TD usually die soon after birth without intensive medical intervention,<sup>2</sup> forming the basis of the disease name (*thanatophorus* in Greek, which means “death bringing” or “death bearing”).

The prevalence of TD is 2.1–3 per 100 000 live births (1 per 33 330–1 per 47 620 live births) in the USA,<sup>3</sup> 5 per 100 000 live births in Latin America,<sup>4</sup> and 2.4 per 100 000 live births in West Scotland.<sup>5</sup> While there have been several isolated case reports of TD in Japan,<sup>6–8</sup> a 1999 study reported a comparatively low TD prevalence rate of 0.29 per

100 000 births in Japan.<sup>9</sup> That study, however, was based on surveys performed primarily at pediatric facilities and likely excluded stillbirths involving TD that would be captured by surveying obstetric facilities. Furthermore, prenatal diagnosis on genetic examination for TD was not commonly performed prior to 1999 and may have contributed to the underreporting of TD prevalence.

Traditionally, postnatal diagnosis of TD was based on radiographic skeletal abnormalities in the newborn. Patients with TD have been classified into two types (TD1 and TD2) based on the presence or absence of a “clover-leaf” skull or presence of curved/straight femurs. The more common TD1 is characterized by curved femurs (“telephone receiver appearance”) and usually does not present with a clover-leaf skull. In contrast, TD2 patients have relatively straight femurs and a clover-leaf skull.<sup>1,2</sup> Molecular analysis of *FGFR3* is also now being used to confirm TD diagnosis in newborns. Owing to the high risk of postnatal mortality, prenatal diagnosis of TD is commonly performed using ultrasonography, 3-D helical computed tomography (3-D CT), or mutation analysis of the

Correspondence: Hideaki Sawai, MD, Department of Obstetrics and Gynecology, Hyogo College of Medicine, 1-1 Mukogawa-cho, Nishinomiya-shi 663-8501, Japan. Email: sawai@hyo-med.ac.jp

Received 23 October 2018; revised 14 December 2018; accepted 31 January 2019.

causative gene *FGFR3*.<sup>[8,10,11]</sup> In light of these advancements in genetic diagnosis and medical imaging technology, we speculate that a new survey that includes obstetric, pediatric, and orthopedic facilities would provide a more accurate estimation of TD prevalence.

Furthermore, the Japanese term for TD, being a direct translation from the Greek term *thanatophoric*, highlights the lethal aspect of the condition and is a cause of great concern, pessimism, and stigma among the family of patients with TD. Although TD is conventionally viewed to be lethal in the early neonatal period, several studies have reported longer survival in patients with TD.<sup>12–14</sup> To date, no survey on the postnatal course of TD has been reported. Therefore, a second objective of this study was to investigate the prognosis of TD after birth and to examine whether TD is in fact lethal in the early neonatal period.

## Methods

The study was performed within the framework of scientific research for the diagnosis and prognosis of TD according to the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. A questionnaire was mailed to university hospitals, general perinatal medical centers, regional perinatal medical centers, and children's medical centers, which were routinely involved in the diagnosis and treatment of TD. The questionnaire was addressed to 381 obstetric, 394 pediatric, and 381 orthopedic facilities.

The questionnaire inquired about the number of patients with TD managed at each department between April 2005 and September 2010. Detailed information on the sex, gestational age, methods of diagnosis, clinical findings, complications, respiratory treatment methods, physical findings, and survival time was also requested. Considering the issue of pessimism surrounding the Japanese term for TD, we included a question about the view of the respondents regarding the validity of the Japanese term and the reason for each view.

## Statistical analysis

Kaplan–Meier survival analysis was performed to evaluate the effect of respiratory management on patients with TD. Statistical analysis was performed using JMP (SAS Institute Japan, Minato-ku, Tokyo, Japan).

This study was approved by the Medical Ethics Committee of Kyoto University.

## Results

Responses were obtained from 127 obstetric facilities (33.2%), 186 pediatric facilities (47.2%), and 115 orthopedic facilities (30.2%). A total of 85 patients with TD were reported: 53 from obstetric facilities, 30 from pediatric facilities, and two from orthopedic facilities. Detailed data were not available for five patients from pediatric facilities, and overlapping data were obtained from multiple facilities or departments for seven patients. These 12 patients were excluded, and analysis

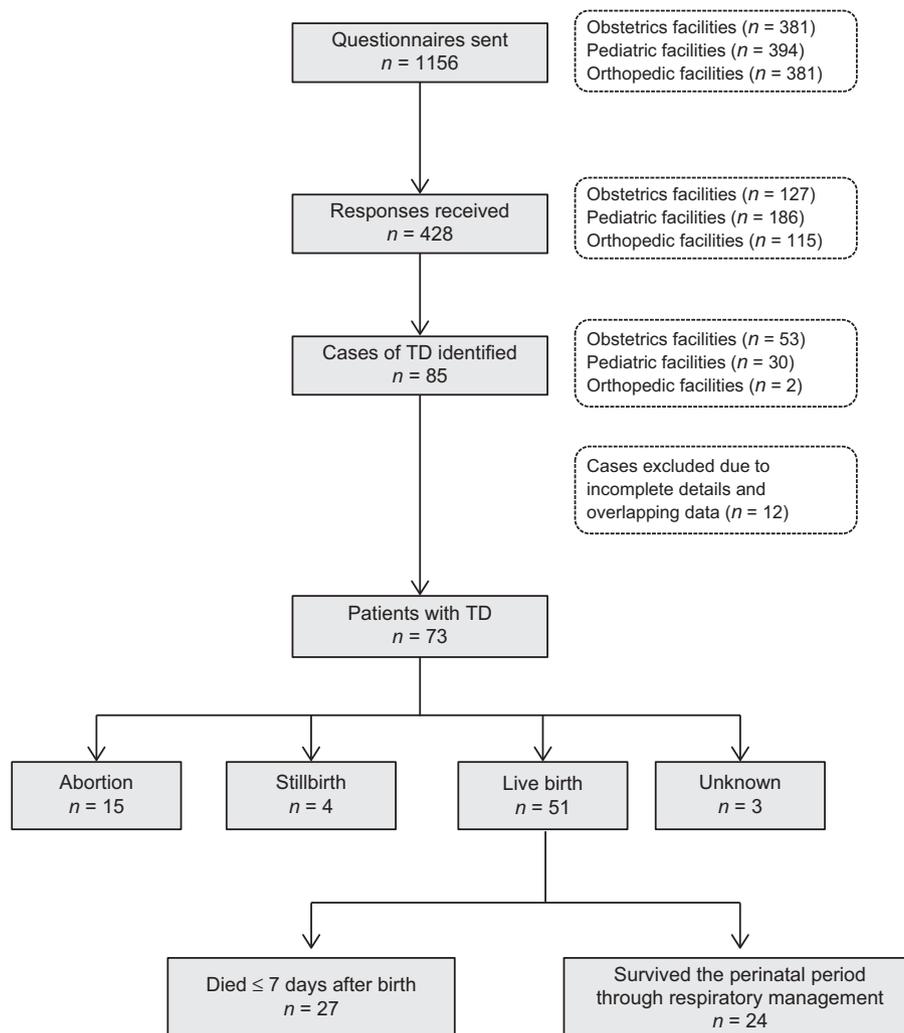
was performed using the data obtained from 73 patients (Fig. 1).

Of the patients, 27 were boys and 38 were girls; sex was not known in eight patients. TD1 was present in 43 patients; and TD2, in eight; the type of TD was unknown in 22 patients. Eleven patients underwent *FGFR3* genetic testing, of whom eight had TD1, with three having a cDNA 742 C>T mutation (Arg248Cys mutation in amino acids), three having a 1118 A>G mutation (Tyr373Cys in amino acids), and two having unknown/unavailable mutation data. One patient had TD2 and carried a cDNA 1948 A>G mutation (Lys650Glu mutation in amino acids). Two patients with unknown TD type did not have a mutation in *FGFR3*.

Thanatophoric dysplasia was diagnosed at a gestational age of <22 weeks in 19 patients on the basis of diagnostic imaging. Intrauterine diagnosis after the gestational age of 22 weeks was made in 43 patients. The condition was diagnosed after birth in 11 patients. Of the 19 patients diagnosed at gestational age <22 weeks, 15 underwent induced abortion. The outcome of pregnancy in the other 58 patients was stillbirth in four, live birth in 51, and unknown in three. Of the 31 live newborns with available information on the manner of delivery, 12 were delivered by cesarean section for reasons of cephalopelvic disproportion (CPD) in six cases, breech presentation in five, and mother's strong desire for cesarean delivery because of anxiety about the sick fetus in one.

The clinical findings from 51 live newborns with available data are presented in Figure 2. Short limbs were noted in all patients; narrow thorax, in 90%; respiratory insufficiency, in 84%; and bowed femurs in 78%. The overall survival data of 51 live newborns are presented in Figure 3, Table 1. Twenty-four patients died on the first day, three died on the second day, and the remaining 24 live newborns survived past the early neonatal period. Thus, the early neonatal death rate was 56% (31/55, including the four stillbirths). The cause of death in the 33 patients, regardless of the time of death, was respiratory failure in 23 patients, heart failure in two, ileus/acute respiratory distress in one, and unknown in seven. All seven patients in whom the cause of death was unknown died  $\leq 2$  days after birth, and six were reported to have a narrow thorax and respiratory insufficiency.

The postnatal respiratory management and survival rates are summarized as follows: Of the 51 live newborns, 24 received respiratory management and 16 (66.6%) survived for  $\geq 1$  year. Of these 16 survivors, seven underwent tracheotomy and six underwent tracheal intubation, while detailed information about the remaining six survivors was unavailable. Biphasic positive airway pressure, directional positive airway pressure, synchronized intermittent mandatory ventilation, or high-frequency oscillation was selected as the mode of mechanical ventilation, depending on the individual patient condition. No attempt at resuscitation was made in the case of 25 patients after birth, all of whom died  $\leq 2$  days after birth. Among the live newborns, detailed information on respiratory management was unavailable in two patients, and both died  $\leq 2$  days after birth.



**Fig. 1** Schematic diagram of subject selection. TD, thanatophoric dysplasia.

Of the 17 survivors confirmed at the time of the investigation, nine were receiving care as inpatients, and five were receiving care at home; details about the remaining three were unknown after referral to other facilities.

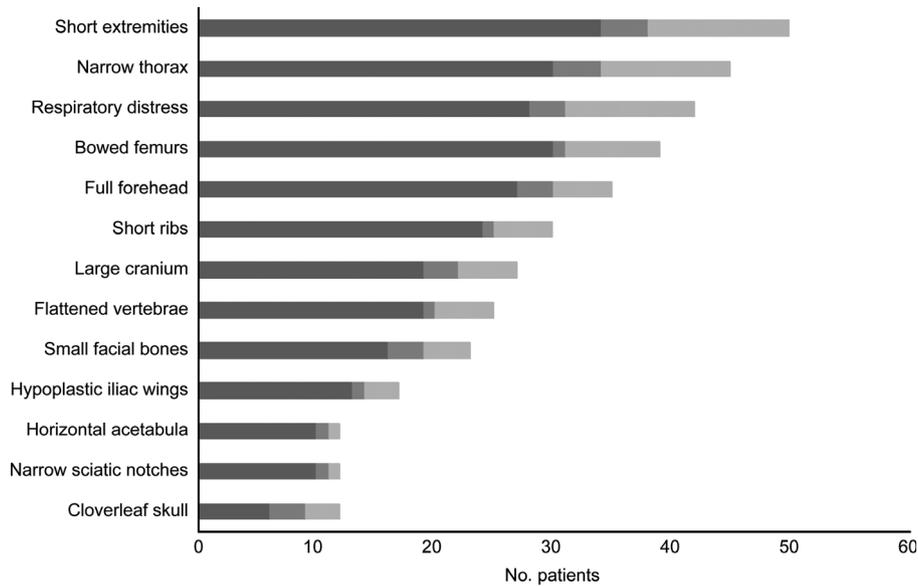
## Discussion

According to the present survey, 73 patients were diagnosed with TD during the study period, between April 2005 and September 2010. Of these patients, 51 were live newborns (9.27 births/year), which was greater than the number (16 patients, 3.20 births/year) reported previously in Japan for the period January 1995–December 1999.<sup>9</sup>

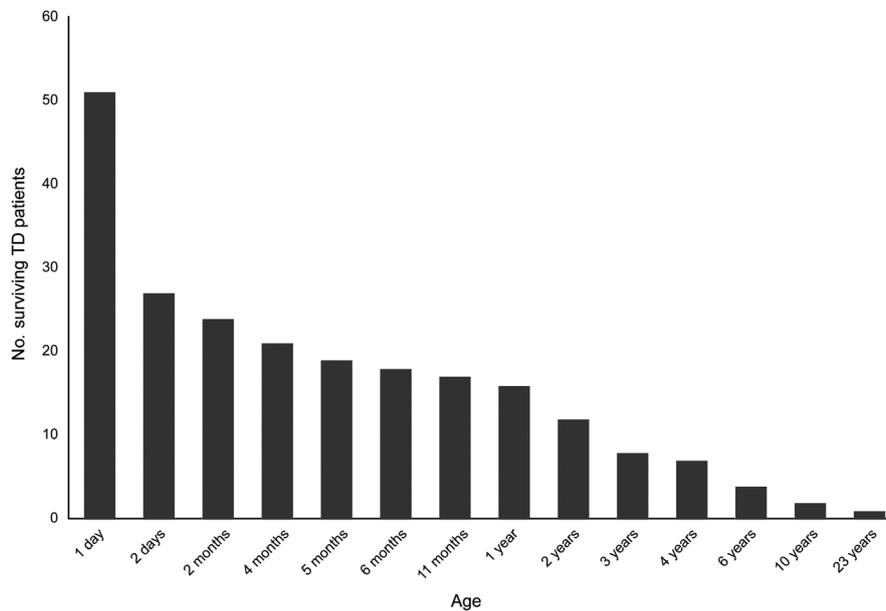
Assuming an estimated total of 6 million births in Japan during the survey period,<sup>15</sup> live births with TD during this period (excluding seven patients who were not born during the survey period) yielded a rate of 0.73 TD cases per 100 000 births. Combining the 44 live births, 15 induced abortions, four stillbirths, and three cases with unknown details, for a total of 66 cases, the TD prevalence during the second

trimester of pregnancy (when short limbs are detectable on diagnostic imaging) was estimated to be 1.1 (66/60; 95%CI: 0.83–1.37 per 100 000 births).

This estimate is approximately equal to that reported in a recent regional survey in the USA (2.1–3 per 100 000)<sup>3</sup> and is consistent with the conventionally reported TD prevalence (1.68–4.0 per 100 000 births), thereby suggesting the lack of ethnic difference in TD prevalence.<sup>16,17</sup> It should, however, be noted that the response recollection rate was <50% in this survey, and some patients with TD may have been delivered, in the case of women who decided to undergo induced abortion after detection of a fetal anomaly (severely short limbs) during the first trimester of pregnancy, particularly at facilities not included in this survey. A recent study suggested that the incidence is higher (4.7–8.3 per 100 000 births).<sup>18,19,20,21</sup> To our knowledge, no national range or estimate has been established for the incidence of TD in Japan. If one considers the possible data from the non-response facilities, the actual incidence of TD in Japan would be higher than that estimated in the present study (0.83–1.37 per 100 000 births). Unfortunately,



**Fig. 2** Distribution of clinical findings in live newborns with thanatophoric dysplasia (TD) according to type ( $n = 51$ ): (■), type 1; (▒), type 2; (░), unknown. Respiratory insufficiency is attributable to the narrow thorax. Bowed femurs are attributable to short limbs. Thus, short limbs and narrow thorax were identified as the common clinical features of patients with thanatophoric dysplasia.



**Fig. 3** Distribution of surviving thanatophoric dysplasia (TD) subjects ( $n = 51$ ) according to age.

owing to the limitations of the present low response rate, the uncontrollable factor of induced abortion at an early stage of pregnancy, and operational limitations of patient transfer to a specialized medical facility, we could not perform a thorough statistical analysis, because it may lead to a skewed representation for the incidence of TD in Japan.

Thanatophoric dysplasia has conventionally been regarded to be fatal during the early neonatal period, and respiratory insufficiency due to narrow thorax has been considered a direct cause of early neonatal death in patients with TD.<sup>22</sup> In the present survey, 51 live newborns had TD, and 16 of the

24 patients who received respiratory care survived for  $\geq 1$  year, while all 25 patients who did not receive respiratory management after birth died in  $\leq 2$  days. Therefore, respiratory management appears to be necessary and indispensable for prolonging the survival of newborns with TD.

The long-term survival of newborns with TD has been reported in several isolated reports. Stensvold *et al.* reported a 169 day survivor, and Tonoki reported a 212 day survivor, both of whom died from respiratory insufficiency.<sup>19,22</sup> McDonald *et al.* reported the cases of 2 children alive at age 4.0 and 4.75 years, respectively, stating that respiratory

**Table 1** Thanatophoric dysplasia ( $n = 51$ ): Kaplan–Meier survival table

Age	n	Dead	Censored	Conditional probability		Survival standard deviation
				of survival	of death	
1 day	51	24	0	0.5294	0.4706	0.0699
2 days	27	3	0	0.4706	0.5294	0.0699
3 months	24	3	0	0.4118	0.5882	0.0689
4 months	21	1	1	0.3922	0.6078	0.0684
5 months	19	0	1	0.3922	0.6078	0.0684
6 months	18	1	0	0.3704	0.6296	0.0680
11 months	17	0	1	0.3704	0.6296	0.0680
1 year	16	0	4	0.3704	0.6296	0.0680
2 years	12	0	4	0.3704	0.6296	0.0680
3 years	8	0	1	0.3704	0.6296	0.0680
4 years	7	1	2	0.3175	0.6825	0.0761
6 years	4	0	2	0.3175	0.6825	0.0761
10 years	2	0	1	0.3175	0.6825	0.0761
23 years	1	0	1	0.3175	0.6825	0.0761

management was important in both patients.<sup>18</sup> Nikkei *et al* reported one of the patient in ref.<sup>18</sup> was still living and 28 years of age.<sup>14</sup> In addition, the cases of 9- and 23-year-old patients with TD in whom the condition was definitively diagnosed on genetic testing and who received respiratory management after diagnosis, have been reported.<sup>12,13</sup> These findings support the need for respiratory management for long-term survival of patients with TD. The present results provide additional evidence for the importance of respiratory management by showing that all patients who did not receive any respiratory management after birth died in  $\leq 2$  days. In contrast, 24 of the 51 live newborns who received respiratory management survived the early neonatal period, and 16 (66.6%) of the 24 patients survived for  $\geq 1$  year. TD is not lethal under adequate respiratory support. These amazing results highlight the necessity of revising the Japanese term for TD, which emphasizes the inevitably fatal nature of the disease.

Thanatophoric dysplasia was diagnosed on the basis of postnatal radiographs in all cases of living patients, but we could not perform postnatal radiography in the cases of abortion. Furthermore, only a few cases could be diagnosed phenotypically without a requirement for radiography. Nonetheless, because TD is attributable to mutation of *FGFR3* and because the mutation is concentrated at several sites in the gene, genetic diagnosis is also greatly useful.<sup>11</sup> In the present survey, seven patients underwent genetic examination that identified an *FGFR3* mutation: three TD1 patients with a cDNA 742C>T mutation, three TD1 patients with a cDNA 1984A>G mutation, and one TD2 patient with a cDNA 1948A/G mutation. All these mutations were previously known and were concentrated at previously known specific sites.<sup>23</sup> Information on subtype was unavailable in 22 of the 73 patients in this survey, but two of the 22 patients underwent *FGFR3* analysis that showed no mutation. The number of patients who underwent genetic analysis was too small to allow analysis of the differences in postnatal course depending on gene type. This

is one of the limitations of the present study, wherein we could not diagnose all cases on postnatal radiography and *FGFR3* mutation.

The inherent limitations of retrospective studies also exist in this study. Given that no TD registration system covers all births in Japan, we mailed a questionnaire to individual facilities. Thus, this survey cannot be considered to cover all cases of TD, in view of the partial response rate and the patients lost before birth. Future studies will aim to conduct a more detailed and prospective evaluation of the prognosis of TD, including analysis of the growth and development of survivors, to understand the natural history of TD in greater detail.

The preliminary data of this study were used as reference for developing a new system of Intractable Diseases by Ministry of Health and Welfare of Japan and led to the development of the diagnostic criteria for TD in the System of Designated Intractable Diseases of Japan. Furthermore, the translation of TD in Japanese was revised from “lethal bone dysplasia” to “thanatophoric dysplasia” in Japanese, this avoids the ambiguity and is not offensive or distressing to patients and their families.<sup>24</sup>

## Acknowledgments

Editorial support in the form of medical writing, assembling tables, and creating high-resolution images based on authors' detailed directions, collating author comments, copyediting, fact checking, and referencing was provided by Cactus Communications. This study was supported by Research on Rare and Intractable Diseases, Health, Labour and Welfare Sciences Research Grants (H22-Nanchi-Ippan-046, H23-Nanchi-Ippan-123, H26-Nanchitou (Nan)-Ippan-055, and H28-Nanchitou (Nan)-Ippan-017 and 19FC1006).

## Disclosure

The authors declare no conflict of interest.

## Author contributions

H.S. designed the study and wrote the manuscript; K.O. performed the study, obtained general results, and wrote the draft in Japanese; M.U. helped in the conduct of the study; G.N. provided conceptual advice on skeletal dysplasia; T.O. helped in the statistical analysis; H.N. supervised this study and wrote part of the manuscript; S.K. managed the conduct of this study. All authors read and approved the final manuscript.

## References

- 1 Lachman RS. *Taybi and Lachman's Radiology of Syndromes, Metabolic Disorders and Skeletal Dysplasias*, 5th edn. Mosby, Philadelphia, 2007.
- 2 Spranger WS, Brill PW, Poznanski A. *Bone Dysplasias*, 2nd edn, Oxford University Press, New York, 2002.
- 3 Waller DK, Correa A, Vo TM *et al*. The population-based prevalence of achondroplasia and thanatophoric dysplasia in

- selected regions of the US. *Am. J. Med. Genet. A* 2008; **146A**: 2385–9.
- 4 Orioli IM, Castilla EE, Barbosa-Neto JG. The birth prevalence rates for the skeletal dysplasias. *J. Med. Genet.* 1986; **23**: 328–32.
  - 5 Connor JM, Connor RAC, Sweet EM *et al.* Lethal neonatal chondrodysplasias in the West of Scotland, 1970–1983, with a description of a thanatophoric, dysplasia-like, autosomal recessive disorder Glasgow variant. *Am. J. Med. Genet.* 1985; **22**: 243–53.
  - 6 Pokharel RK, Alimsardjono H, Takeshima Y *et al.* Japanese cases of type I thanatophoric dysplasia exclusively carry a C to T transition at nucleotide 742 of the fibroblast growth factor receptor 3 gene. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1996; **227**: 236–9.
  - 7 Wada K, Nakao H, Fujioka K. Survival of newborns with thanatophoric dysplasia. *J. Med. Pharm. Innov.* 2014; **1**: 1–4.
  - 8 Calongos G, Hori M, Ogino M, Sawai H. A case of thanatophoric dysplasia type I with fetal hydrops in the first trimester. *Case Rep. Obstet. Gynecol.* 2016; **2016**: 1821230.
  - 9 Shiro R, Kimizuka A, Yanagisako Y, Miwa T, Yamada N. [National survey of birth prevalence of bone dysplasias.] Report for the Japanese Ministry of Health and Welfare. 1999 (in Japanese). [Cited 20 July 2019]. Available from URL: <https://www.niph.go.jp/wadai/mhlw/1999/h1129004.pdf>
  - 10 Tsutsumi S, Sawai H, Nishimura G, Hayasaka K, Kurachi H. Prenatal diagnosis of thanatophoric dysplasia by 3-D helical computed tomography and genetic analysis. *Fetal Diagn. Ther.* 2008; **24**: 420–4.
  - 11 Sawai H, Komori S, Ida A, Henmi T, Bessho T, Koyama K. Prenatal diagnosis of thanatophoric dysplasia by mutational analysis of the fibroblast growth factor receptor 3 gene and a proposed correction of previously published PCR results. *Prenat. Diagn.* 1999; **19**: 21–4.
  - 12 Baker KM, Olson DS, Harding CO, Pauli RM. Long-term survival in typical thanatophoric dysplasia type I. *Am. J. Med. Genet.* 1997; **70**: 427–36.
  - 13 Nakai K, Yoneda K, Moriue T *et al.* Seborrhoeic keratoses and acanthosis nigricans in a long-term survivor of thanatophoric dysplasia. *Br. J. Dermatol.* 2010; **163**: 656–8.
  - 14 Nikkel SM, Major N, King WJ. Growth and development in thanatophoric dysplasia: An update 25 years later. *Clin. Case Rep.* 2013; **1**: 75–8.
  - 15 The Statistics Bureau and the Director-General for Policy Planning of Japan, JAPAN STATISTICAL YEARBOOK, 70, 2019. [Cited 20 July 2019]. Available from URL: [http://www.stat.go.jp/english/data/nenkan/68nenkan/zenbun/en68/index\\_h5.html#71](http://www.stat.go.jp/english/data/nenkan/68nenkan/zenbun/en68/index_h5.html#71)
  - 16 Källén B, Knudsen LB, Mutchinick O *et al.* Monitoring dominant germ cell mutations using skeletal dysplasias registered in malformation registries: An international feasibility study. *Int. J. Epidemiol.* 1993; **22**: 107–15.
  - 17 Rasmussen SA, Bieber FR, Benacerraf BR, Lachman RS, Rimoin DL, Holmes LB. Epidemiology of osteochondrodysplasias: Changing trends due to advances in prenatal diagnosis. *Am. J. Med. Genet.* 1996; **61**: 49–58.
  - 18 MacDonald IM, Hunter AG, MacLeod PM, MacMurray SB. Growth and development in thanatophoric dysplasia. *Am. J. Med. Genet.* 1989; **33**: 508–12.
  - 19 Stensvold K, Ek J, Hovland AR. An infant with thanatophoric dwarfism surviving 169 days. *Clin. Genet.* 1986; **29**: 157–9.
  - 20 Donnelly DE, McConnell V, Paterson A, Morrison PJ. The prevalence of thanatophoric dysplasia and lethal osteogenesis imperfecta type II in Northern Ireland: A complete population study. *Ulster Med. J.* 2010; **79**: 114–8.
  - 21 Barbosa-Buck CO, Orioli IM, Dutra MG, Lopez-Camelo J, Castilla EE, Cavalcanti DP. Clinical epidemiology of skeletal dysplasias in South America. *Am. J. Med. Genet. A* 2012; **158A**: 1038–45.
  - 22 Tonoki H. A boy with thanatophoric dysplasia surviving 212 days. *Clin. Genet.* 1987; **32**: 415–6.
  - 23 OMIM - Online Mendelian Inheritance in Man. \*134934 Fibroblast Growth Factor Receptor 3: FGFR3. [Cited 20 July 2019]. Available from: <http://www.omim.org/entry/134934>.
  - 24 Pediatric Orthopaedic Committee of The Japanese Orthopaedic Association. [The Japanese translation of Nosology and Classification of Genetic Skeletal Disorders: 2010 revision.] *J. Jpn. Orthop. Assoc.* 2013; **87**: 587–623 (in Japanese).