

軟骨無形成症患者の最終身長における後方視的解析と骨形成不全症患者の疾患レジストリによる
病態の把握とQOLに関する研究研究分担者 氏名 窪田拓生 大阪大学大学院医学系研究科小児科学 役職 准教授
研究分担者 氏名 大幡泰久 大阪大学大学院医学系研究科小児科学 役職 助教

研究要旨：軟骨無形成症患者の最終身長における後方視的解析と骨形成不全症患者の疾患レジストリによる病態の把握とQOLの把握を行った。軟骨無形成症では新規薬剤（CNP製剤）が開発されたため、今後の診療ガイドライン改訂時には、旧来治療との比較が必要になるが、その際に今回得られた知見が重要となる。また骨形成不全症患者の診療における医療水準と患者QOLの向上のために、今回の疾患レジストリより多施設から得られた知見が有用であり、今後の診療ガイドラインの策定に有用となることが期待される。

A. 研究目的

①「先天性骨系統疾患の医療水準と患者QOLの向上を目的とした研究」において、軟骨無形成症(ACH)では診療ガイドラインの改訂を目的としている。ACHの低身長に対する治療としては、本邦では1997年より成長ホルモン(GH)治療が保険適用となり、骨延長術とともに治療介入されている。ACHに対するGH治療は他国では行われていないため、ACHに対するGH治療の成人身長への影響を解析した報告は少ない。2022/8より本邦においてCNP製剤(Vosoritide)がACHに対して保険適用となり、診療ガイドライン改訂には、新規治療についての言及が必要となる。これまでの上記治療によるACH最終身長のまとめが、今後CNP製剤を含めた診療ガイドライン改訂に有用であるため、本研究ではGH治療および骨延長術の成人ACH最終身長に及ぼす影響を検討するため、当科におけるACH患者の最終身長を評価することを目的とした。

②「先天性骨系統疾患の医療水準と患者QOLの向上を目的とした研究」において、骨形成不全症(OI)では診療ガイドラインの改訂、疾患レジストリへの登録、合併症予防のための患者調査を目的としている。OIにおける自然歴や治療効果を明らかにすることは、適切な治療や生活指導、合併症の予防を検討するうえで重要であり、診療ガイドラインの改訂にも有用である。しかしOIは発症頻度が約1万5千出生に1人とまれであり、重症度に大きな差異があるため、単一施設での情報収集には限界がある。そのため、多施設共同でOI患者の登録を進め、本疾患の自然歴、重症度分類、治療介入基準、治療終了基準を組み込んだ診療ガイドラインの改訂に必要な情報を収集することを本研究の目的とした。

B. 研究方法

①遺伝学的ないし臨床的にACHと診断した当科症例のうち最終身長に到達した症例を対象として、後方視的に解析を行った。最終身長到達は年間成長率1 cm/年未満と定義した。

②2020年度日本小児内分泌学会未来開拓研究助成に基づく多施設共同研究として、患者登録参加施設11施設（大阪大学、JCHO大阪病院、岡山大学、久留米大学、埼玉県立小児医療センター、神奈川県立こども医療センター、大阪母子医療センター、鳥取大学、東京都立小児総合医療センター、箕面市立

病院、名古屋市立大学）と協力の上行った。REDCapを用いた登録システムを構築し、各施設よりOI患者の病歴、現症、血液・尿検査所見・画像所見・治療内容を経時的に入力した。

（倫理面への配慮）

①②各施設で患者登録に関する自主臨床研究「骨系統疾患診療指針の策定に関する研究」の倫理審査を行い、登録患者より同意書を取得した。

C. 研究結果

①対象患者は男性4名、女性9名でありそのうち11名で遺伝学的解析によりFGFR3遺伝子のp. Gly38Arg病的バリエーションが同定されていた。最終受診時年齢中央値20.5歳(16.0-27.6歳)であった。最終身長は男性平均141.5cm、女性平均141.2cmであった。最終身長から脚延長分を除くと、男性平均135.4cm、女性平均127.8cmであり、脚延長量は男性平均12.1cm、女性平均15.1cmであった。GH治療効果を検討したところ、GH開始時身長SDSが-4.77であったのに対してGH終了時に実身長から脚延長量を引くと身長SDSは-5.20であり、最終身長時は-5.41であった。一方で身長SDSを軟骨無形成症成長曲線より換算するとGH開始時身長SDSが-0.04であるのに対して、GH終了時には脚延長量を引いて+1.23、最終身長時も+0.80であった。

②OI患者89名(男性48名、女性41名)の登録がなされた。シレンス分類ではI型41名、III型26名、IV型10名、V型2名、VI型1名、X型2名、XI型2名であり、欠損値は5名であった。各遺伝子バリエーションはCOL1A1遺伝子51名、COL1A2遺伝子21名、FKBP10遺伝子2名、IFITM5遺伝子2名、SERPINF1遺伝子1名、SERPINF2遺伝子2名が登録されていた。社会福祉評価では、身体障害者手帳取得状況として1級3名、2級6名、4級1名、5級1名、取得なし48名であった。療育手帳取得は1名のみであり、取得なしが58名であった。精神障害者保健福祉手帳は回答のあった58名全員未取得であった。ADLは車椅子移動11名、杖による歩行1名、寝たきり・歩行未確立4名、独歩可能51名であった。

D. 考察

①ACHに対するGH治療ではACH標準起算SDSは脚延長量を引いても改善が認められる一方で、一般小児起算ではGH終了時点、最終身長時点ともにSDSの低下

があることから、本症における思春期時のスパートがかからないという特徴と、その時点ではGH治療の効果も有効ではないということが示唆される結果であった。

②遺伝学的解析ではこれまでの報告のように本邦のOI患者では大多数がCOL1A1/A2遺伝子に病的バリエーションが存在していた。

E. 結論

①ACH最終身長に及ぼすGH治療と脚延長術の効果が明らかとなった。今後CNP製剤が普及する中で、これらの治療法と治療効果を比較するうえで有用な情報である。これらの点を踏まえて診療ガイドラインの改訂を行うことにつながる。

②多施設共同研究を遂行することにより、過去最大規模の日本人OI患者登録を実現させることができた。本邦の患者特色や患者診療、患者QOLを把握することに寄与できる。これらの情報をもとに、診療ガイドラインの策定につなげていくことが可能となる。

F. 健康危険情報

○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○
(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamada C, Kubota T, Ishimi T, Takeyari S, Yamamoto K, Nakayama H, Ohata Y, Fujiwara M, Kitaoka T, Ozono K. A novel COL1A1 deletion/insertion pathogenic variant in a patient with osteogenesis imperfecta. Clin Pediatr Endocrinol, 31(3), 205-208, 2022.
- 2) Nakano Y, Kubota T, Ohata Y, Takeyari S, Kitaoka T, Miyoshi Y, Ozono K. Assessment of body fat mass, anthropometric measurement and cardiometabolic risk in children and adolescents with achondroplasia and hypochondroplasia. Endocr J, 2022.
- 3) Ohata Y., Kakimoto H., Seki Y., Ishihara Y., Nakano Y., Yamamoto K., Takeyari S., Fujiwara M., Kitaoka T., Takakuwa S., Kubota T., Ozono K., Pathogenic variants of the GNAS gene introduce an abnormal amino acid sequence in the $\beta 6$ strand/ $\alpha 5$ helix of Gs α , causing pseudohypoparathyroidism type 1A and pseudopseudohypoparathyroidism in two unrelated Japanese families (2022) Bone reports 17, pp. 101637

2. 学会発表

- 1) 藤原誠, 北岡太一, 石見壮史, 山田知絵子, 武鐘真司, 山本賢一, 中野由佳子, 中山尋文, 大幡泰久, 窪田拓生, 大藪恵一. 小児骨形成不全症におけるビスホスホネート治療および体重は血清スクレロステチン値に影響する. 第95回 日本内分泌学会学術総会 : 22.06.02-04, 別府
- 2) 中山尋文, 窪田拓生, 石見壮史, 山田知絵子, 武鐘真司, 山本賢一, 中野由佳子, 藤原誠, 大幡泰久, 北岡太一, 大藪恵一. 当科における軟骨無形成症患者の成人身長に

関する検討. 第95回 日本内分泌学会学術総会 : 22.06.02-04, 別府.

- 3) 藤原誠, 石見壮史, 山田知絵子, 中野由佳子, 武鐘真司, 山本賢一, 中山尋文, 大幡泰久, 北岡太一, 秋山倫之, 窪田拓生, 大藪恵一. 低ホスファターゼ症患者における成長障害と ALP 活性低下の影響の解析. 第24回 日本骨粗鬆症学会 : 22.09.02-04, ハイブリッド開催.
- 4) 北岡太一, 大幡泰久, 藤原誠, 武鐘真司, 中野由佳子, 石見壮史, 山田知絵子, 中山尋文, 窪田拓生, 大藪恵一. 海綿骨スコア (TBS) および骨塩見かけ密度 (BMAD) による小児骨形成不全症患者の骨強度評価. 第24回 日本骨粗鬆症学会 : 22.09.02-04, ハイブリッド開催.
- 5) Ohata Y, Kitaoka T, Ishimi T, Yamada C, Nakano Y, Yamamoto K, Takeyari S, Nakayama H, Fujiwara M, Kubota T, Ozono K. Trabecular Bone Score and Bone Mineral Apparent Density Predict the Severity of Bone Fragility in Children and Adolescents with Osteogenesis Imperfecta. A Cross-sectional Study. ASBMR 2022 Annual Meeting : 22.09.09-12, ハイブリッド開催.
- 6) 齋藤広幸, 窪田拓生, 北岡太一, 島彦仁, 菅野潤子, 望月弘, 道上敏美, 長谷川高誠, 藤原幾磨, 濱島崇, 原田大輔, 関祐子, 長崎啓祐, 伊達木澄人, 難波範行, 徳岡宏文, Pimenta Jeanne, Cohen Shelda, 大藪恵一. 国内の軟骨無形成症乳幼児患者における実態調査: 診療記録を用いた後方視的縦断的調査. 第55回 日本小児内分泌学会学術集会 : 22.11.01-03. ハイブリッド開催.
- 7) 窪田拓生, 大藪恵一, 小谷裕美子, 安井夏生, 田嶋朝子, 望月弘, 徳岡宏文, Kala Jayaram, Elena Fischeleva, Alice Huntsman-Labed, Jonathan Day. 軟骨無形成症の小児患者を対象としたボソリチド第 3 相長期継続投与試験における日本人症例 の検討. 第55回 日本小児内分泌学会学術集会 : 22.11.01-03, ハイブリッド開催.
- 8) 大幡泰久, 北岡太一, 石見壮史, 山田知絵子, 中野由佳子, 武鐘真司, 山本賢一, 中山尋文, 藤原誠, 窪田拓生, 大藪恵一. 海綿骨スコアと骨塩見かけ密度は小児骨形成不全症の骨評価に有用. 第32回 臨床内分泌代謝Update : 2022.11.11-12, 東京. (発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

①中山尋文, 窪田拓生, 石見壮史, 山田知絵子, 武鐘真司, 山本賢一, 中野由佳子, 藤原誠, 大幡泰久, 北岡太一, 大藪恵一. 当科における軟骨無形成症患者の成人身長に関する検討. 第95回 日本内分泌学会学術総会, 2022年6月2日-4日, 別府.

②中山尋文, 大幡泰久, 石見壮史, 山田知絵子, 中野由佳子, 武鐘真司, 山本賢一, 藤原誠, 北岡太一, 窪田拓生, 河野智敬, 望月弘, 池側研人, 長谷川行洋, 平野泰大, 室谷浩二, 青山幸平, 道上敏美, 柏木博子, 長谷川泰浩, 長谷川高誠, 妹尾慎太郎, 難波範行, 大藪恵一, レジストリを用いた多施設共同研究による骨形成不全症患者の

臨床像解析 - パミドロネートの治療効果を中心に、第55回日本小児内分泌学会学術集会、2022年1月1-3日、横浜。
(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

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