

新しい国際分類による骨系統疾患の胎児診断の方法と支援について
研究分担者 室月 淳

日本産科婦人科学会ホームページに「骨系統疾患国際分類和訳作業ワーキンググループの活動報告」を掲載し新分類について説明。超音波や胎児CT検査についての診療支援と診療ガイドラインへの助言をおこなった。また出生前の骨系統疾患の診断の補助として、母体血中セルフリーDNAによる胎児遺伝子診断を導入した。

A. 研究目的

1. 骨系統疾患国際分類の改定への対応
2. 骨系統疾患の胎児診断の支援および周産期医療としての対応のネットワーク構築

(成果の概要)

日本産科婦人科学会ホームページに「骨系統疾患国際分類和訳作業ワーキンググループの活動報告」を掲載し新分類について説明。超音波や胎児CT検査についての診療支援と診療ガイドラインへの助言をおこなった。

B. 研究方法

1. 最新の国際分類は多くの専門家たちの討議により決定され、実質的には2021年に公開された。最新の遺伝学的知見を大きくとり入れられた新しい分類と、新たに同定された疾患について、一線の医師、とくに周産期医療にかかわる産科医に広く知らしめるために、日本産科婦人科学会と相談のうえ、だれでもアクセス可能なホームページ上にわかりやすい解説を載せる。とくに過去の分類とのちがいを、そして日本語病名を変更したいいくつかの疾患についての説明をおこなう。
2. 骨系統疾患の胎児超音波での診断、および確定診断としての胎児CTのプロトコルをまとめる。とくに超音波とX線の特性を考えて、診断的X線所見を超音波でどの程度再現できるかを検討する。またその啓蒙をはかっていく。胎児診断の補助として母体血による診断が可能かを検討する。母体血セルフリーDNAをもちいた遺伝子診断を試みる。

(倫理面への配慮)

胎児診断にあたっては、とくに妊婦およびそのパートナーのインフォームドコンセントの取得に注意する。母体血による胎児診断の場合、注意しなければ出生前スクリーニングになる可能性があるため、採血は妊娠22週以降におこなうことにする。

C. 研究結果

1. 日本産科婦人科学会ホームページに「骨系統疾患国際分類和訳作業ワーキンググループの活動報告」というサイトをつくり、そこで新分類の解説と分類表（42グループ461疾患）を掲載した。1971年には123疾患だったものが、最新の2019年分類では461疾患となっている。指数関数的に疾患数が増加してきたものが、2010年からはほぼ横ばいとなっているのは、原因遺伝子の解明が進み、本質的な疾患分類に整理されてきたからと思われる。疾患分類の意義は鑑別診断をおこなうにあたり重要な役割を

もつので、サイト上でくわしい説明をおこなった。

2. 骨系統疾患の画像診断では出生後の骨X線学的所見が確立していて、それが確定診断につながる事が多い。その放射線診断学の知見を応用して、子宮内の胎児にCTをおこない、その3D-CTから構築された骨格所見によって大多数の例で胎児診断が可能であった。さらに骨X線の診断的所見は3D-CTではなにを意味しているのか、それを超音波画像で再現できるかをひとつひとつ検討したが、超音波で認められる所見と超音波では再現できない所見に分かれることがあきらかになった。現在、具体的な所見をまとめているところである。

母体血セルフリーDNAを用いた胎児遺伝子診断は、欧州で実験的にはじまったGeneSafe testを、イタリアGenoma社と提携して検査委託可能となった。まだ数例しか試行していないが、いまのところ感度、特異度とも100%の結果を示しており、非常に有望と考えられた。

D. 考察

1. 近年の骨系統疾患症例の集積により、この数年でまた新規疾患がだいぶ増えてきた。しかし、これまで表現型から区別がつかなかった疾患群が、原因遺伝子判明によってほかの疾患に集約されたこともあって、新国際分類での総疾患数はあまりかわらない結果となった。日本語病名の問題については、これまで臨床医よりいくつか指摘をうけてきたので、その要望を取りいれる形での変更をおこない、その周知としてのサイトをつくったといえる。
2. 骨系統疾患の診断は、出生前は超音波および胎児CTによる画像診断、出生後は骨X線撮影と遺伝子診断におおまかにわかる。出生前診断では骨は超音波との相性が悪かったため、超音波診断学については多くの誤解があった。各疾患についての超音波での描出について、もう一度ひとつひとつ吟味しながら、それをマニュアル化することが今後求められている。

E. 結論

学会ホームページに「骨系統疾患国際分類和訳作業ワーキンググループの活動報告」を掲載し、骨系統疾患の分類と疾患についての解説をおこない、あわせて出生前診断の支援をおこなった。超音波検査、胎児CT検査、骨X線検査、遺伝子検査の所見の関連について整理してあたらしい知見を得た。また出生前の骨系統疾患の診断の補助として、母体血中セルフリーDNAによる胎児遺伝子診断を導入した。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kumagai K, Murotsuki J, Dohi S, Nishikawa N, Kimura N, Nomiya M, Osaga S, Hashimoto H, Nakai A, Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y: Does a cervical pessary reduce the rate of preterm birth in women with a short cervix? J Perinat Med 2022;50:1107-1114.
2. 室月淳：胎児骨系統疾患事始め. 日本医事新報社2022;5148:3
3. 室月淳：軟骨無形成症1B型/骨発生不全症2型. 骨系統疾患マニュアル改訂第3版. P48-49, 2022, 東京
4. 室月淳：短肋骨多指症候群. 骨系統疾患マニュアル改訂第3版. P68-9, 2022, 東京

2. 学会発表

1. 室月淳：HPPを中心とした胎児骨系統疾患の出生前診断. Zoom in HPP Management with Experts. 2022年4月13日, 大阪
2. 室月淳：軟骨無形成症の出生前診断と周産期管理. 第33回日本小児整形外科学会学術集会, 2022年12月9日, 横浜

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし