

骨形成不全症の診療ガイドラインの策定  
研究分担者 難波 範行 鳥取大学教授

研究要旨： 日本小児内分泌学会骨代謝委員会と連携して骨形成不全症の診療ガイドラインの策定を Minds に準拠して行った。クリニカルクエスチョン、推奨文および解説文の全文について、日本小児内分泌学会理事会で意見募集・修正を経て、現在は日本小児内分泌学会ガイドライン委員会でCOIなどの最終チェックを行なっている。

## A. 研究目的

最近の骨形成不全症に対する標準的な治療・管理は臨床診断と1998年のGlorieuxらの報告以来積極的に用いられてきたビスホスホネート薬による治療である。特に小児期から発症するものは重症であり、内科的治療が可能になったこともあり、2006年に日本小児内分泌学会から骨形成不全症の診療ガイドライン（現在の基準では診療の手引きに相当）が公開されている。その後、骨形成不全症の原因遺伝子が次々と同定されたこと、ビスホスホネート薬による治療経験が集積したことより、2016年に小児内分泌学会ガイドライン集編纂の折に修正を加えている。しかしながら、この時の修正は必要最小限のものであり、いわゆるガイドラインとしてのシステムティックレビューを経てエビデンスを評価・統合したものではない。また、修正時から5年以上経過しており、原因遺伝子がさらに増えていること、すでに骨形成不全症に対して生物学的製剤や分子標的薬の治療が始まっており、原因遺伝子と標的分子とを勘案した精密医療も現実味を帯びてきていることから、現在の知見を集大成し、今後の診療のベースラインを示す必要がある。以上の経緯より、Mindsに準拠した診療ガイドラインを作成することを目的として作業を進めている。

## B. 研究方法

日本小児内分泌学会骨代謝委員会（委員長：難波、委員：窪田、道上など）と連携し、Minds に準拠して骨形成不全症の診療ガイドラインを策定した。

まずは日本小児内分泌学会骨代謝委員会で骨形成不全症に関して、臨床重要課題を抽出し、それに対して16項目のクリニカルクエスチョン（CQ）原案を策定した。続いて、各CQに対してシステムティックレビューを行い、推奨（案）およびその解説（案）を策定し、小児内分泌学会理事会で回覧した。その際に得られたコメントに基づいてCQ（案）、推奨（案）、解説（案）を修正し、現在小児内分泌学会ガイドライン委員会でCOI等について検証している。

## （倫理面への配慮）

既に公表されている文献に基づく研究のため、倫理審査が必要となる研究内容は含まれないが、研究倫理教育を受講するとともに利益相反の管理を適切に行なっている。

## C. 研究結果

日本小児内分泌学会骨代謝委員会と連携して16項目のCQ（案）および推奨文（案）を策定した。解説文（案）とともに日本小児内分泌学会理事会で回覧し、得られたコメントに基づいて修正した。現在のCQと推奨文は以下の通りである。

## CQ1 骨形成不全症はどのように病型分類すべきか

## 【推奨文】

骨形成不全症においては多くの責任遺伝子が同定されているが、骨系統疾患の国際分類では、骨形成不全症は臨床像やレントゲン所見に基づき、1型（骨変形を認めない軽症型）、2型（周産期致死型）、3型（進行性骨変形を認める重症型）、4型（軽度骨変形を認める中等症型）、および5型（骨間膜の骨化や過骨過形成を認める型）に分類されている。

（推奨の強さ：1、エビデンスレベル：C）

## CQ2 骨形成不全症の遺伝子診断はどのように進めるべきか

## 【推奨文】

骨形成不全症(OI)の遺伝子診断は保険収載されており、次世代シーケンサー(NGS)を用いたgene panelによる遺伝子検査が行われているため、臨床的にOIが疑われる患者においては遺伝子検査を進めるべきである。

（推奨の強さ：2、エビデンスレベル：B）

得られたバリエーションについては、HGMDやClinVarなどの病的データベースを用いて既に病原性が確認されているかどうかを確認し、病原性の不明なバリエーションについてはCADDスコアなどを用いてその病原性を推測する。

（推奨の強さ：1、エビデンスレベル：B）

## CQ3 骨形成不全症の骨症状、骨外症状は何か

## 【推奨文】

骨形成不全症では、骨症状の骨折、骨変形、胸郭変形、頭蓋底の異常に加えて、骨外症状として、成長障害、象牙質形成不全、青色強膜、難聴、側弯、後弯、関節過伸展、関節症、心疾患、呼吸機能低下、口腔の異常、移動の障害、疼痛、QOLの低下、筋力低下などが見られる。症状の頻度や程度は、年齢や重症度によって異なる。V型は他の病型と異なる症状を認める。

（推奨の強さ：1、エビデンスレベル：B）

出血・打撲傷、睡眠障害、角膜菲薄化、消化管疾患、脳血管疾患を伴う。

（推奨の強さ：2、エビデンスレベル：C）

**CQ4** 骨形成不全症の内科的治療前の評価として推奨される項目は何か

【推奨文】

骨形成不全症の内科的治療開始前に、骨折頻度、骨レントゲン所見、骨密度、身長、胸郭変形、呼吸状態、歯科、血清カルシウム値、血清副甲状腺ホルモン濃度、腎機能、骨代謝マーカーを評価することを推奨する。

(推奨の強さ：1、エビデンスレベル：B)

さらに、血清25水酸化ビタミンD濃度、疼痛、身体機能、運動発達、移動手段、握力、自己ケア、健康関連QOLなどを評価することを推奨する。

(推奨の強さ：1、エビデンスレベル：C)

**CQ5** ビスホスホネート薬による治療の適用の基準は何か

【推奨文】

重症のOI(3型など)、骨脆弱性を示唆する骨折歴(椎体圧迫骨折や、複数回の長管骨骨折)がある児は、ビスホスホネート薬ト系薬剤による治療の検討を進める。

(推奨の強さ：1、エビデンスレベル：C)

**CQ6** 推奨されるビスホスホネート薬による治療プロトコールは何か

【推奨文】

ビスホスホネート薬による治療は、骨形成不全症(Osteogenesis imperfecta; OI)における標準療法である。OIに対する治療として保険承認されているのはパミドロネート(pamidronate)であるため、現時点では、OIの治療としてはパミドロネート定期静注投与が推奨される。

(推奨の強さ：1、エビデンスレベル：C)

**CQ7** ビスホスホネート薬による治療の効果判定に推奨される方法は何か

【推奨文】

骨形成不全症(Osteogenesis imperfecta; OI)に対するビスホスホネート薬治療は骨密度(BMD)(DXA法にて評価)を上昇させる。現時点ではビスホスホネート薬の治療が、骨折頻度を減少させるかどうかは結論が出ていない。BMDの上昇を基本として骨代謝マーカーの変化や臨床症状の改善といった指標を補助的に用いて効果判定を行う。

(推奨の強さ：1、エビデンスレベル：C)

**CQ8** ビスホスホネート薬以外の内科的治療は何か

【推奨文】

ビタミンDの充足を提案する。

(推奨の強さ：2、エビデンスレベル：C)

重症骨粗鬆症を満たすI型の成人患者に対するテリパラチドの投与を提案する。

(推奨の強さ：2、エビデンスレベル：D)

抗RANKL抗体、細胞移植、PTH薬、抗スクレロシン抗体、抗TGF-beta抗体、GH、カルシトニン薬については、それらの有効性と安全性の更なる検討が必要である。

(推奨なし)

**CQ9** 整形外科的治療はどのような時に考慮されるべきか

【推奨文】

運動機能を障害するような進行する長管骨の骨変形、繰り返す骨折を認める場合には、観血的な整形外科的治療が考慮される。立位がとれ、自立歩行ができるようになった以降に行うことが多い。整形外科的治療の目的は、四肢の安定性と整合性を改善することで発達、機能性、生活の質を向上させ、骨折の頻度と重症度を軽減することである。

(推奨の強さ：2、エビデンスレベル：C)

**CQ10** ビスホスホネート薬による治療の副作用・副反応は何か

【推奨文】

悪寒や発熱といったインフルエンザ様症状が出現する頻度が高い。血清カルシウム値が低下することがあるので、慎重なモニタリングを推奨する。

(推奨の強さ：1、エビデンスレベル：C)

**CQ11** ビスホスホネート薬による治療中にモニターすべき項目は何か

【推奨文】

骨形成不全症(Osteogenesis imperfecta; OI)に対するビスホスホネート薬による治療中には、有効性と安全性をモニターする必要がある。生化学検査、骨密度(BMD)、骨レントゲン検査、側弯、成長の評価、痛みや運動機能の評価、生活の質(QOL)の評価などを定期的に行うことを推奨する。

(推奨の強さ：1、エビデンスレベル：C)

**CQ12** ビスホスホネート薬による治療の副作用・副反応の対応には何が推奨されるか

【推奨文】

アミノ基含有ビスホスホネート薬の初回投与時には発熱、低カルシウム血症、呼吸障害を伴うことがある。

(推奨の強さ：1、エビデンスレベル：A)

発熱に対してはアセトアミノフェンやイブプロフェンの投与による対応を試みる。

(推奨の強さ：2、エビデンスレベル：B)

低カルシウム血症に対してはカルシウム製剤や活性型ビタミンD製剤の投与による対応を試みる。

(推奨の強さ：2、エビデンスレベル：B)

呼吸障害に対しては酸素投与や気管内挿管および人工呼吸管理を要する場合がある。

(推奨の強さ：2、エビデンスレベル：B)

ビスホスホネート薬の使用中は口腔内の衛生状態を清潔に保つことが望ましい。

(推奨の強さ：2、エビデンスレベル：D)

**CQ13** 骨折時、整形外科手術時はビスホスホネート薬を休薬すべきか

【推奨文】

骨切り術後は4ヶ月以上のビスホスホネート薬の休薬期間をとることを提案する。

(推奨の強さ：2、エビデンスレベル：C)

**CQ14** 侵襲的な歯科処置時はビスホスホネート薬を休薬すべきか

【推奨文】

侵襲的な歯科処置前2ヶ月間、処置後3ヶ月間のビスホスホネート薬の休薬を提案する。

(推奨の強さ：2、エビデンスレベル：D)

**CQ15** ビスホスホネート薬は骨密度の改善後いつ

まで投与すべきか、また投与量の調整は必要か

【推奨文】

ビスホスホネート薬の投与後の休薬に関しては、まだコンセンサスが得られるほどのエビデンスはない。

(推奨なし、エビデンスレベル：D)

CQ16：小児期医療から成人期医療への移行はどうか。

【推奨文】

成人期医療への移行の際には個々の状況に応じた移行を検討することを提案する。

(推奨の強さ：2、エビデンスレベル：D)

D. 考察

日本小児内分泌学会骨代謝委員会と連携して、骨形成不全症のガイドラインのCQ、推奨文および解説文の策定を行なった。日本小児内分泌学会理事会で意見募集・修正後、現在は日本小児内分泌学会ガイドライン委員会でCOIなどの最終チェックを行なっている。まもなく日本小児内分泌学会学会員からパブリックコメントを募集できる見込みである。

今後、日本小児内分泌学会と連携しつつ、骨形成不全症の診療ガイドラインの早期公開を目指す。診療ガイドラインが公開されることによって、診断・治療・合併症管理・QOLの向上が期待される。また、遺伝子診断や、近い将来導入が予想される生物学的製剤・分子標的薬による治療を検討する際のベースラインとなり得る。

E. 結論

骨形成不全症のガイドラインのCQ、推奨文および解説文を策定した。今後パブリックコメント募集、コメントに基づいた修正を経て早期公開を目指す。

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. 難波範行. 骨成長. 小児疾患診療のための病態生理3 改訂第6版. 小児内科 54(増刊):572-577, 2022.

2. 難波範行. 遺伝性骨粗鬆症. 最新の骨粗鬆症学 (第2版) -骨粗鬆症学の最新知見-. 日本臨牀 81(増刊1):527-532, 2023.

2. 学会発表

1. 難波範行. 骨系統疾患のメカニズム -臨床への示唆-. 第125回日本小児科学会学術集会. 4/15~17/2022, 郡山, 日本小児科学会雑誌 126:S76.

2. 難波範行. RASopathyの新規治療 - RAS/MAPK阻害薬の可能性-. 第95回日本内分泌学会学術総会. 6/2~4/2022, 別府, 日本内分泌学会雑誌 98:177.

3. 難波範行. 骨形成不全症の診療ガイドライン -パブリック・コメントに向けて-. 第55回日本小児内分泌学会学術集会, 11/1~3/2022, 横浜, 第55回日本小児内分泌学会学術集会プログラム抄録集 p129.

4. 難波範行. コツコツ学ぶ骨代謝. 第55回日本小児内分泌学会学術集会, 11/1~3/2022, 横浜, 第55回日本小児内分泌学会学術集会プログラム抄録集 p385.

5. 難波範行. 小児のカルシウム・骨代謝疾患. 第6回日本小児内分泌学会九州・沖縄地方会, 2/11/2023, 福岡.

6. 難波範行. 骨系統疾患の診断と治療. 第9回大阪小児科医会総会, 5/28/2022, 大阪.

7. 難波範行. 骨系統疾患診療の新展開. 第141回日本小児科学会山口地方会, 12/18/2022, 宇部.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

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