

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
総括研究報告書

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
研究代表者 窪田拓生 准教授

研究要旨：指定難病と小児慢性特定疾病の骨系統疾患、タナトフォリック骨異形成症、軟骨無形成症、低ホスファターゼ症、骨形成不全症、大理石骨病を基本的な対象とする。小児慢性特定疾病のみ認定の2型コラーゲン異常症関連疾患、TRPV異常症（変容性骨異形成症等）、カムラティ・エンゲルマン症候群、未認定で候補の骨パジェット病、新概念の遺伝性骨系統疾患も対象とした。学会と連携しながら、指定難病の診断基準策定、診療ガイドライン改訂、患者・成人患者調査、疾患レジストリの構築、疾患マニュアルの改訂、改訂国際分類の和訳を行い、骨系統疾患各疾患の医療水準と患者QOLの向上のために研究を推進する。軟骨無形成症において成長ホルモン治療の効果を検討し、日本整形外科学会と連携しながら移行期支援ガイドを作成している。2型コラーゲン異常症関連疾患の表現型と遺伝子解析を行った。低ホスファターゼ症の診療ガイドラインとモニタリングガイドの普及に努め、ALPL遺伝子バリエーション機能解析を行った。低ホスファターゼ症診療における現在の課題を抽出し、検討した。骨形成不全症の診療ガイドライン改訂は日本小児内分泌学会骨代謝委員会と連携してCQ（案）および推奨文（案）を策定し、さらに修正した。TRPV4異常症の診断基準と重症度分類について日本整形外科学会で承認を受け、指定難病検討委員会で検討された。疾患レジストリでは、軟骨無形成症、低ホスファターゼ症、骨形成不全症において症例登録を行った。患者調査、成人期調査では、骨形成不全症成人において頸動脈瘤、心合併症が同定された。カムラティ・エンゲルマン症候群、TRPV4異常症の全国の患者数が明らかとなった。TRPV4異常症の重症率も明らかにした。障害者総合支援法の対象疾病となっている骨系統疾患の障害、多中心性手根骨足根骨溶解症と偽性軟骨無形成症の合併症について検討した。骨系統疾患マニュアル改訂第3版を発刊した。低ホスファターゼ症胎児期と出生後の検査所見やX線所見を収集した。

A. 研究目的

指定難病と小児慢性特定疾病（小慢）の骨系統疾患、①タナトフォリック骨異形成症（指275）、②軟骨無形成症（指276・小）、③低ホスファターゼ症（指172・小）、④骨形成不全症（指274・小）、⑤大理石骨病（指326・小）を基本的な対象とする。小慢のみ認定の、⑥2型コラーゲン異常症関連疾患、⑦TRPV異常症（変容性骨異形成症等）、⑧カムラティ・エンゲルマン症候群、未認定で候補の⑨骨パジェット病、新概念⑩遺伝性骨系統疾患も対象とする。学会と連携しながら、指定難病の診断基準策定、診療ガイドライン改訂、患者・成人患者調査、疾患レジストリの構築、疾患マニュアルの改訂、改訂国際分類の和訳を行い、骨系統疾患各疾患の医療水準と患者QOLの向上のために研究を推進する。

B. 研究方法

1) 診断基準・重症度・診療ガイドライン：②軟骨無形成症、③低ホスファターゼ症、④骨形成不全症、⑥2型コラーゲン異常症関連疾患について、表現型、遺伝子型、その関連性を検討し、診療ガイドライン改訂のための課題の抽出を行う。一部の疾患において学会承認を求める。
2) 疾患レジストリ：②軟骨無形成症と⑥2型コラーゲン異常症関連疾患はすでに難病班で構築しているが、このデータ利用範囲拡大や公開を進める。③低ホスファターゼ症、④骨形成不全症については大阪大学にて研究分担者が疾患レジストリを構築しており登録を進める。
3) 患者調査、成人期調査：④骨形成不全症の成人期の循環器系合併症の調査、⑦TRPV4異常症、⑧カムラティ・エンゲルマン症候群の実態調査を行う。多中心

性手根骨足根骨溶解症と偽性軟骨無形成症についてDLに関わる因子を抽出する。障害者総合支援法の対象疾病と骨系統疾患の関係性を調査する。
4) 骨系統疾患マニュアル改訂第3版の発刊。
5) 胎児期所見：③低ホスファターゼ症の胎児期と出生後の検査所見やX線所見の収集し関連を検討する。

（倫理面への配慮）

人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針を遵守した。大阪大学、兵庫医科大学、国立障害者リハビリテーションセンター、大阪母子医療センター、東京大学、名古屋大学、治験ネットワーク福岡倫理審査委員会にて承認された研究である。必要に応じて研究対象者から同意を得た。同意を必要としない場合はオプトアウトの機会を設けた。個人が特定できないように十分に配慮した。

C. 研究結果

1) 診断基準・重症度・診療ガイドライン：
②軟骨無形成症において成長ホルモン（GH）治療を受けた11名（女性9名）の成人身長は男性平均141.5cm、女性平均141.2cmであった。脚延長分を除くと、男性平均135.4cm、女性平均127.8cmであった。GH開始時身長SDSが-4.77であったのに対して脚延長量を引くと成人身長は-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、成人身長は+0.80であった。また、移行期支援ガイドを作成中である。
⑥2型コラーゲン異常症関連疾患の表現型と遺伝子解析を実施し、82例の患者検体から遺伝子解析を実施した。45例に病的バリエーションを認めた。先天性脊椎骨端異形成症（SEDC）25例のうち21例に病的バリエーションを認めた。

ントを認めた。イントロンにバリエーションを認めた3例は表現型がすべてKniest骨異形成症であった。病型として、最も多かったのはSEDCで25例(32.1%)、次いでStickler症候群1型が13例(16.7%)であった。

③低ホスファターゼ症の「低ホスファターゼ症診療ガイドライン」と「低ホスファターゼ症モニタリングガイドライン日本版」の普及に努めた。ALPL遺伝子の解析と同定されたバリエーションの機能解析を行った。低ホスファターゼ症診療ガイドラインの改訂に向けて低ホスファターゼ症診療における現在の課題を抽出し、検討した。

④骨形成不全症の診療ガイドライン改訂は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。

⑦TRPV4異常症の診断基準と重症度分類について日本整形外科学会で承認を受け、指定難病検討委員会で検討された。

放射線科の立場からX線・CT等の放射線医学検査に関連した骨系統疾患の診断・診療支援と啓蒙活動等を行った。

2) 疾患レジストリ：
②軟骨無形成症の難病プラットフォームのレジストリは、2施設で登録を開始し、現在32例登録済である。また、共同研究施設を計8施設まで拡大した。

③低ホスファターゼ症74名が登録された。詳細調査についてREDCapへのデータ集積を行った。

④骨形成不全症患者89名(男性48名、女性41名)の登録がなされた。84名に病的バリエーションが同定されていた。身体障害者手帳取得は1級3名、2級6名、4級1名、5級1名、療育手帳取得は1名であった。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名であった。

3) 患者調査、成人期調査：

④骨形成不全症の成人23名の検討において頭部MRI/MRAで頸動脈瘤3名、頭蓋底陥入症3名、心エコーで中等度以上の弁逆流1名、大動脈径の拡大2名が同定された。

⑧カムラティ・エンゲルマン症候群の現在一次調査の集計が終了した。送付総数：2457通(整形外科関連施設：2018通、小児科関連施設：439通)。返信総数：907通(整形外科関連施設：609通、小児科関連施設：249通)。12施設が該当患者を有し、計15症例の存在が確認された。

⑦TRPV4異常症の全国調査研究(アンケート調査)において、12名の患者(うち成人6名)を把握できた。患者12名中重症は7名(58.3%)であった。

多中心性手根骨足根骨溶解症では腎機能不全を合併する症例では大関節にも骨溶解が見られることが分かった。骨融解が進行する症例では側弯症を合併していた。偽性軟骨無形成症(小慢)では成長と共に進行性に下肢変形が生じ、歩行障害をもたらすことが分かった。全例で関節軟骨の変性がみられ、重度の変形性関節症も多かった。

障害者総合支援法の対象疾病と、国際分類に基づく骨系統疾患の間の関係性を調査した。現時点で障害者総合支援法の対象となっている366疾病のうち28疾病が骨系統疾患国際分類に収載されており、それは骨系統疾患国際分類に収載されている全461疾患のうち108疾患に相当していた。疾病の予後に関する記載は様々であった。障害の内容については、運動器

障害だけでなく、眼症状や聴覚障害、精神発達障害を示す疾病が一定数あった。疫学に関しては記載法が疾病により一定していないが、国内患者数の幅は広く、全体の患者数は40,000~50,000人程度と考えた。

4) 骨系統疾患(本研究班の対象疾患を含む)に関する本邦におけるバイブル的な教科書である「骨系統疾患マニュアル」を15年ぶりに全面的に改定し、改訂第3版を刊行した。臨床所見、画像所見、遺伝子診断、国際分類の概説からなる総論と、83疾患の解説からなる各論、診断に役立つ文献・サイトの紹介から構成され、エキスパートの最新の知見と希少な画像を多数掲載した。

5) 胎児期所見：③低ホスファターゼ症胎児期と出生後の検査所見やX線所見を収集した。

D. 考察

1) 診断基準・重症度・診療ガイドライン：

②ACH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イク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。

⑥2型コラーゲン異常症関連疾患の日本整形外科学会骨系統疾患全国登録と発生頻度からの推計では患者数は約1500人で成人患者が約1000人とされている。本研究では患者の年齢の中央値は0歳、平均年齢は12.0歳で10歳未満が全体の60%以上を占めた。本研究では重症型の病型と比較して、中等症以下の病型では患者の年齢が高い傾向がみられることから、本研究の対象患者は、周産期や新生児期から異常が明らかなケースが相対的に多く、集積されている可能性が示唆された。本研究においてStickler症候群1型の割合が相対的に低い理由としては、重症型ではないStickler症候群1型は他の病型と比較して診断される確率が低い可能性が考えられる。

③低ホスファターゼ症の医療情報サイトや学会でのセミナー、ウェビナーなどを介して、「低ホスファターゼ症診療ガイドライン」および「低ホスファターゼ症モニタリングガイドライン日本版」の普及活動を継続した。これらの実臨床における活用が進むことで、HPPの医療水準の向上、さらには患者QOLの改善につながると考えられた。ALPL新規バリエーションの残存活性を評価することは、低ホスファターゼ症の分子診断に有用な情報となり、国際ALPL病的バリエーションデータベースの充実に寄与する。非特異的な症状を呈する症例や保因者の扱い、酵素補充療法の中止基準などの課題については、診療ガイドライン改訂の際に新たなCQを設定して推奨を示す必要がある。

④骨形成不全症の診療ガイドライン改訂は、日本小児内分泌学会と連携しつつ、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。

骨系統疾患のX線・CT等の放射線医学検査所見を学ぶ研究会は充実した講習会となり、骨系統疾患の診断向上に資すると考えられた。

2) 疾患レジストリ：

②軟骨無形成症は難病であり症例数が少ないため、

大規模な研究は少なく、軟骨無形成症のレジストリを構築し、臨床情報を集積することで、自然歴や予後因子を解明する必要がある。疾患レジストリは、製薬会社との連携のもとに、その情報を治療薬の開発や効果判定にも貢献できる。成人患者の身体機能の調査と生活自立を目指した取り組みの調査も必要と考える

③低ホスファターゼ症74名が登録された。詳細調査についてREDCapへのデータ集積を行った。

④骨形成不全症の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。身体障害者手帳取得者は少なくなく、継続的な支援が必要と考えられた。

3) 患者調査、成人期調査：

④骨形成不全症患者の今回の調査研究から得られた動脈瘤の割合は、一般日本人における30代から70代の脳動脈瘤に比べて高いと思われる。弁膜症や大動脈拡大の有病率は高くなかった。引き続き患者のリクルートと検査実施を継続し、詳細な検討を進めたい。

⑧カムラティ・エンゲルマン症候群の今回の調査(国内医療機関(計2457施設)に送付し907施設から回答)は、2014年(平成26年)に行った同規模のアンケート調査(国内医療機関(計2531施設)に送付し1470施設から回答)の症例数16例とほぼ同じ値である。成人期で医療を必要としている者の数や重症度については、二次調査での集計を待つ必要がある。

⑦TRPV4異常症は長期の療養が必要な重症な骨系統疾患と考えられた。日本整形外科学会の登録では、変容性骨異形成症：31名、短体幹症：3名、Maroteaux：3名、Kozlowski：3名と稀少疾患であることは示されていると考える。

多中心性手根骨足根骨溶解症は腎障害を伴う症例ほど大関節の骨溶解が重度であり、重症度との関連性が示唆された。偽性軟骨無形成症では骨格の大きさや形態により適正なインプラント選択ができないことおよび多関節罹患により適切な下肢アライメントが得られず、手術が困難だった。

国際分類に含まれる骨系統疾患でも、障害者総合支援法の対象にならないものが全体の約77%あるということが示された。生命予後が必ずしも良くない疾患も近年は成人する患者が報告されており、生活自立を目指した支援について検討する必要があるであろう。重複障害においては生活の自立に向けて高度なサポートを要することが多く、障害者総合支援法の制度が役立つ可能性が高い。

4) 骨系統疾患マニュアル改訂第3版は骨系統疾患の診断の手引きとしての役割を有する。実臨床に役立つ情報、かつ現時点での最新の情報を網羅しており、専門医のみならず非専門医に対しても骨系統疾患に対する理解を深め、臨床に役立つ内容の教科書だと思われる。

5) 胎児期所見：③低ホスファターゼ症胎児期と出生後の検査所見やX線所見を収集後、解析を行っていく。した。

E. 結論

指定難病と小児慢性特定疾病(小慢)の骨系統疾患各疾患において、学会と連携しながら、診断基準策定、診療ガイドライン改訂、患者・成人患者調査、疾患レジストリの構築、疾患マニュアルの改訂を行い、骨系統疾患各疾患の医療水準と患者QOL向上のため

に研究を推進する必要がある。

F. 健康危険情報

該当なし

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 $Gs\alpha$, causing pseudohypoparathyroidism type 1A and pseudopseudohypoparathyroidism in two unrelated Japanese families (2022) Bone reports 17, pp. 101637
- 4) Tokuda N, Tanaka H, Sawai H, Shibahara H, Takeshima Y, Shima M. Analyzing the relationship between feelings about pregnancy and mother-infant bonding with the onset of maternal psychological distress after childbirth: The Japan Environment and Children's Study. J Affect Disord. 2023 May 15;329:531-538.
- 5) Katada C, Ohashi K, Okada K, Sawai H. Factors related to indecisive attitudes toward non-invasive prenatal testing among women of reproductive age in Japan. J Obstet Gynaecol Res. 2023 Mar;49(3):794-802.
- 6) Ushioda M, Sawai H, Numabe H, Nishimura G, Shibahara H. Development of individuals with thanatophoric dysplasia surviving beyond infancy. Pediatr Int. 2022 Jan;64(1):e15007.
- 7) 澤井英明、タナトフォリック骨異形成症、2型コラーゲン異常症、日本整形外科学会小児整形委員会骨系統疾患マニュアル改訂ワーキンググループ編 骨系統疾患マニュアル改訂第3版、南江堂、東京、2022年、頁26-29、頁34-37
- 8) Mano H, Fujiwara S, Yabuki S, Takikawa K, Tanaka H, Haga N: Visual attention to their own paralytic limbs in children with spina bifida. Pediatr Int 64(1); e15037, 2022
- 9) 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

- 10) Fujiwara Y, Mori Y, Saijo H, Abe T, Susami T, Haga N, Hoshi K: Long-term dental outcomes in patients with fibrodysplasia ossificans progressiva: a report of three cases of tooth extraction. *Quintessence Int* 53(8): 712-720, 2022
- 11) Nishizaka C, Fujiwara S, Mano H, Haga N: Difference between affected and unaffected sides of forearm bone length in children with congenital terminal transverse deficiencies at the level of carpal bone. *J Pediatr Orthop B*, 2022 Dec 21, Online ahead of print
- 12) 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
- 13) 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
- 14) Takemoto G, Matsushita M, Okamoto T, Ito T, Matsuura Y, Takashima C, Chen-Yoshikawa T F, Ebi H, Imagama S, Kitoh H, Ohno K, Hosono Y. Meclozine attenuates the MAPK pathway in mammalian chondrocytes and ameliorates FGF2-induced bone hyperossification in larval zebrafish. *Front Cell Dev Biol* 9:694018, 2022
- 15) Kitoh H, Kaneko H, Kitamura A, Sawamura K. Femoral lengthening with enzyme replacement therapy in an adolescent patient with prenatal benign hypophosphatasia: A case report. *J Orthop Sci (Online ahead of print)*
- 16) Sawamura K, Mishima K, Matsushita M, Kamiya Y, Kitoh H. A cross-sectional nationwide survey of osteosclerotic skeletal dysplasia in Japan. *J Orthop Sci* 27(5):1139-1142, 2022
- 17) Mishima K, Kamiya Y, Matsushita M, Imagama S, Kitoh H. Bypass of epiphyseal fragmentation following early Salter innominate osteotomy and its clinical relevance in Legg-Calvé-Perthes disease. *J Pediatr Orthop* 42:239-245, 2022
- 18) Mishima K, Kamiya Y, Matsushita M, Imagama S, Kitoh H. Predictive ability of inflammatory markers and laboratory parameters in Legg-Calvé-Perthes disease: A single-center retrospective comparative study. *Medicine* 101(11):e29061, 2022
- 19) Kitoh H, Sawamura K, Kaneko H, Kitamura A, Matsuyama S. Scurvy as a differential diagnosis of diffuse musculoskeletal pain in children: two case reports. *JOS Case Rep* 1:11-14, 2022
- 20) Sawamura K, Kitoh H, Kaneko H, Kitamura A, Hattori T. Appropriate surgical timing of Salter innominate osteotomy for residual acetabular dysplasia in children. *J Pediatr Orthop* 42:e971-e975, 2022
- 21) Sawamura K, Kitoh H, Kaneko H, Kitamura A, Hattori T. Prognostic factors for mobility in children with osteogenesis imperfecta. *Medicine* 101(36):e30521, 2022
- 22) Kato D, Matsushita M, Takegami Y, Mishima K, Kamiya N, Imagama S, Kitoh H. Gain-of-function of FGFR3 accelerates bone repair following ischemic osteonecrosis in juvenile mice. *Calcif Tissue Int* 111(6):622-633, 2022
- 23) Kitoh H, Izawa M, Kaneko H, Kitamura A, Matsuyama S, Kato K, Ogi T. Two children with hypophosphatasia with a heterozygous c.1559delT variant in the *ALPL* gene, the most common variant in Japanese populations. *Bone Rep* 17:101626, 2022
- 24) Kamiya Y, Matsushita M, Mishima K, Ohkawara B, Michigami T, Imagama S, Ohno K, Kitoh H. Meclozine ameliorates bone mineralization and growth plate structure in a mouse model of X-linked hypophosphatemia. *Exp Ther Med* 25(1):39, 2022
- 25) Mishima K, Okabe YT, Mizuno M, Ohno K, Kitoh H, Imagama S. Efficacy of soluble lansoprazole-impregnated beta-tricalcium phosphate for bone regeneration. *Sci Rep* 12:20550, 2022
- 26) Kitoh H, Kamiya Y, Mishima K, Matsushita M, Kaneko H, Kitamura A, Sawamura K, Matsuyama S. Guided growth for coronal lower limb deformities in skeletal dysplasia. *J Pediatr Orthop B* 32(2):157-164, 2023
- 27) Sawamura K, Hamajima T, Izawa M, Kaneko H, Kitamura A, Kitoh H. Changes of the lower limb deformity in children with FGF23-related hypophosphatemic rickets treated with Burosumab: A single center prospective study. *J Pediatr Orthop B (Online ahead of print)*
- 28) Matsushita M, Kitoh H, Mishima K, Kamiya Y, Kato D, Takemoto G, Sawamura K, Ueno S, Nakai Y, Nishida K, Imagama S. Phase 1b study of repurposing meclizine hydrochloride in children with achondroplasia. *PLoS One* (accepted)
- 29) Kawashima I, Matsushita M, Mishima K, Kamiya Y, Osawa Y, Ohkawara B, Ohno K, Kitoh H, Imagama S. Activated FGFR3 suppresses bone regeneration and bone mineralization in an ovariectomized mouse model. *BMC Musculoskelet Disord* 24(1):200, 2023
- 30) Kumagai K, Murotsuki J, Dohi S, Nishikawa N, Kimura N, Nomiyama 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.
- 31) 室月淳:胎児骨系統疾患事始め. 日本医事新報社 2022;5148:3
- 32) 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

- 33) 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
- 34) Michigami T, Tachikawa K, Yamazaki M, Nakanishi T, Kawai M, Ozono K. Growth-related skeletal changes and alterations in phosphate metabolism. *Bone*, 161:116430, 2022
- 35) Michigami T. Advances in understanding of phosphate homeostasis and related disorders. *Endocr J*, 69(8):881-896, 2022
- 36) Michigami T. Roles of osteocytes in phosphate metabolism. *Front Endocrinol*, 13:967774, 2022
- 37) Yamazaki M, Michigami T. Osteocytes and the pathogenesis of hypophosphatemic rickets. *Front Endocrinol*, 13:1005189, 2022
- 38) 道上敏美. 骨系統疾患. 小児科診療指針エッセンス. 大藁恵一監修. 中外医学社, 東京, 2022, pp. 189-195
- 39) 道上敏美. 低ホスファターゼ症. 骨系統疾患マニュアル改訂第3版. 日本整形外科学会/小児整形外科委員会/骨系統疾患マニュアル改訂ワーキンググループ. 南江堂, 東京, 2022, pp. 140-143
- 40) Kawasaki H, Yamada T*, Takahashi Y, Wada T, Nakayama T, Kosugi S. Mortality and morbidity of infants with trisomy 21, weighing 1,500 grams or less, in Japan. *J Hum Genet*. 2022 Jul 5. doi: 10.1038/s10038-022-01061-w. Epub ahead of print. PMID: 35787654.
- 41) Yamamoto Y, Fukuyama K, Kanai M, Kondo T, Yoshioka M, Kou T, Quy PN, Kimura-Tsuchiya R, Yamada T, Matsumoto S, Kosugi S, Muto M. Prevalence of pathogenic germline variants in the circulating tumor DNA testing. *Int J Clin Oncol*. 2022 Oct;27(10):1554-1561. doi: 10.1007/s10147-022-02220-x. Epub 2022 Jul 23. PMID: 35870019; PMCID: PMC9510107.
- 42) Hiromoto K, Yamada T*, Tsuchiya M, Kawame H, Nanba E, Goto Y, Kosugi S. Challenges of secondary finding disclosure in genomic medicine in rare diseases: A nation-wide survey of Japanese facilities outsourcing comprehensive genetic testing. *J Hum Genet*. *J Hum Genet*. 2023 Jan;68(1):1-9. doi: 10.1038/s10038-022-01084-3. Epub ahead of print. PMID: 36192516.
- 43) Yamada T*, Funaki T, Iwakuma M, Osawa H, Hiromoto K, Kosugi S. Fundamental knowledge taught in compulsory education for effective genetic counseling: a qualitative study of descriptions in textbooks. *J Community Genet*. 2023 Feb 28. doi: 10.1007/s12687-023-00641-3. Epub ahead of print. PMID: 36853589.
- 44) Kondo T, Kanai M, Matsubara J, Yamaguchi D, Ura T, Kou T, Itani T, Nomura M, Funakoshi T, Yokoyama A, Doi K, Tamaoki M, Yoshimura M, Uza N, Yamada T, Masui T, Minamiguchi S, Matsumoto S, Ishikawa H, Muto M. Association between homologous recombination gene variants and efficacy of oxaliplatin-based chemotherapy in advanced pancreatic cancer: prospective multicenter observational study. *Med Oncol* 40, 144 (2023). <https://doi.org/10.1007/s12032-023-02011-y>
- 45) Hiromoto K, Nishigaki M, Kosugi S, Yamada T*. Reproductive decision-making following the diagnosis of an inherited metabolic disorder via newborn screening in Japan: a qualitative study. *Frontiers in Reproductive Health*, 2023(5). <https://doi.org/10.3389/frph.2023.1098464>
- 46) Sunami T, Yamada A, Kondo T, Kanai M, Nagai K, Yokode N, Matsumori T, Uza N, Murakami H, Yamada T, Muto M. Exceptional Response of Pancreatic Acinar Cell Carcinoma and Bile Duct Cancer to Platinum-Based Chemotherapy in a Family with a Germline BRCA2 Variant. *Pancreas* 51:1258-1262, 2022
- 47) Toratani K, Watanabe M, Kanda J, Oka T, Hyuga M, Arai Y, Iwasaki M, Sakurada M, Hannya Y, Ogawa S, Yamada T, Takaori-Kondo A. Unrelated hematopoietic stem cell transplantation for familial platelet disorder/acute myeloid leukemia with germline RUNX1 mutations. *Int. J. Hematol*. 2023 in press
- 48) 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.
- 49) 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-. 日本臨床 81(増刊1):527-532, 2023.
- 50) Kitoh H, Kamiya Y, Mishima K, Matsushita M, Kaneko H, Kitamura A, Sawamura K, Matsuyama S. Guided growth for coronal lower limb deformities in skeletal dysplasia. *J Pediatr Orthop B*. 2023;32(2):157-164.
- 51) Kawashima I, Matsushita M, Mishima K, Kamiya Y, Osawa Y, Ohkawara B, Ohno K, Kitoh H, Imagama S. Activated FGFR3 suppresses bone regeneration and bone mineralization in an ovariectomized mouse model. *BMC Musculoskelet Disord*. 2023;24(1):200.
- 52) Kamiya Y, Matsushita M, Mishima K, Ohkawara B, Michigami T, Imagama S, Ohno K, Kitoh H. Meclozine ameliorates bone mineralization and growth plate structure in a mouse model of X-linked hypophosphatemia. *Exp Ther Med*. 2022;25(1):39.
- 53) Kamiya Y, Mishima K, Tanaka T, Sawamura K, Matsushita M, Imagama S. Acute osteomyelitis of the patella due to *Pseudomonas aeruginosa* in an immunocompetent child: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(7):e33012.
- 54) Sawamura K, Mishima K, Matsushita M, Kamiya Y, Kitoh H. A cross-sectional nationwide survey of osteosclerotic skeletal dysplasias in Japan. *J Orthop Sci*. 2022;27(5):1139-1142.
- 55) Kato D, Matsushita M, Takegami Y, Mishima K, Kamiya N, Osawa Y, Imagama S, Kitoh H. Gain-of-Function of FGFR3 Accelerates Bone

Repair Following Ischemic Osteonecrosis in Juvenile Mice. *Calcif Tissue Int.* 2022;111(6):622-633.

- 56) Mishima K, Kamiya Y, Matsushita M, Imagama S, Kitoh H. Bypass of Epiphyseal Fragmentation Following Early Salter Innominate Osteotomy and Its Clinical Relevance in Legg-Calvé-Perthes Disease. *J Pediatr Orthop.* 2022;42(5):239-245.
- 57) Tokuda N, Tanaka H, Sawai H, Shibahara H, Takeshima Y, Shima M. Analyzing the relationship between feelings about pregnancy and mother-infant bonding with the onset of maternal psychological distress after childbirth: The Japan Environment and Children's Study. *J Affect Disord.* 2023 May 15;329:531-538.
- 58) Gondo K, Yamasaki F, Nomiyama M, Hisamoto N, Yamashita N, Nakagawa T, Ikeda M, Tsuda S, Ishimatsu M, Oshima Y, Ono T, Kozuma Y, Nakura Y, Yanagihara I, Tsumura K. Relationship of maternal inflammatory response and fetal inflammatory response to duration and intensity of intra-amniotic infection and inflammation. *Placenta.* 2023 Apr 6;137:23-30.
- 59) Nomiyama M, Nakagawa T, Yamasaki F, Hisamoto N, Yamashita N, Harai A, Gondo K, Ikeda M, Tsuda S, Ishimatsu M, Oshima Y, Ono T, Kozuma Y, Tsumura K. Contribution of Fetal Inflammatory Response Syndrome (FIRS) with or without Maternal-Fetal Inflammation in The Placenta to Increased Risk of Respiratory and Other Complications in Preterm Neonates. *Biomedicine.* 2023 Feb 18;11(2):611.
- 60) Katada C, Ohashi K, Okada K, Sawai H. Factors related to indecisive attitudes toward non-invasive prenatal testing among women of reproductive age in Japan. *J Obstet Gynaecol Res.* 2023 Mar;49(3):794-802.
- 61) Ushioda M, Sawai H, Numabe H, Nishimura G, Shibahara H. Development of individuals with thanatophoric dysplasia surviving beyond infancy. *Pediatr Int.* 2022 Jan;64(1):e15007.
- 62) 澤井英明、タナトフォリック骨異形成症、2型コラーゲン異常症、日本整形外科学会小児整形委員会骨系統疾患マニュアル改訂ワーキンググループ編 骨系統疾患マニュアル改訂第3版、南江堂、東京、2022年、頁26-29、頁34-37

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

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, 大藁恵一. 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, 大藁恵一. 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, 大藁恵一. 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, 大藁恵一. 海綿骨スコア(TBS)および骨塩見かけ密度(BMD)による小児骨形成不全症の骨強度評価. 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, 大藁恵一. 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, 大藁恵一, 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, 大藁恵一. 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.
- 9) Haga N, Ogata T, Fujiwara S, Takikawa K, Mano H: Life-style in adults with congenital deficiencies in both upper and lower limbs. *ISPRM 16th World Congress*, 2022.7.3-7, Lisbon(Portugal)
- 10) 松下雅樹, 鬼頭浩史, 三島健一, 神谷康成, 芳賀信彦, 藤原清香, 大藁恵一, 安心院朗子, 今釜史郎: 骨系統疾患の成人期における健康関連QOLの検討. 第59回日本リハビリテーション医学会学術集会, 2022.6.23-25, 横浜
- 11) 芳賀信彦: リハビリテーション医学における知と実践, 第59回日本リハビリテーション医学会学術集会, 2022.6.23, 横浜
- 12) 芳賀信彦: 先天性疾患に対する生涯を通じたり

- ハビリテーション、全国障害者リハビリテーション研究集会2022、2022.11.10、千葉
- 13) 芳賀信彦：成人期を見据えた小児希少疾患のリハビリテーション診療、第130回茨城小児科学会、2022.11.20、ひたちなか市
 - 14) 芳賀信彦：骨系統疾患に対するリハビリテーション診療、第34回日本整形外科学会骨系統疾患研究会、2022.12.10、横浜
 - 15) 鬼頭浩史：診断に難渋した小児運動器疾患。第20回知多半島整形外科連携セミナー。2022.3.26（名古屋）
 - 16) Sawamura K, Kitoh H, Kaneko H, Kitamura A, Matsuyama S, Mishima K, Matsushita M, Kamiya Y, Hattori T. Appropriate surgical timing of Salter innominate osteotomy for residual acetabular dysplasia. 40th European Pediatric Orthopaedic Society. 2022.4.6-9. (Copenhagen, Denmark)
 - 17) 鬼頭浩史：びまん性の疼痛を訴える小児一症例報告一。名古屋大学整形外科合同カンファレンス。2022.4.14（名古屋）
 - 18) 鬼頭浩史：軟骨無形成症における整形外科的な問題。第95回日本整形外科学会。2022.5.19-22（神戸）
 - 19) 鬼頭浩史：全身痛と歩行困難をきたした小児型HPPの1例。第64回日本小児神経学会。2022.6.5（高崎）
 - 20) 鬼頭浩史：診断までに時間を要した小児運動器疾患。愛知県整形外科医会教育研修講演会。2022.6.25（名古屋）
 - 21) 鬼頭浩史：骨系統疾患—最新の話—。第10回中国四国小児整形外科研究会。2022.7.30（米子）
 - 22) Kitoh H. Japan paediatric orthopaedist perspective: Case studies of genetic testing for skeletal dysplasias in Japan. APAC 2nd Skeletal Dysplasia Expert Meeting. 2022.8.6 (Web)
 - 23) 鬼頭浩史：低ホスファターゼ症の基礎と臨床。第37回日本整形外科学会基礎学術集会。2022.10.13-14（宮崎）
 - 24) 鬼頭浩史：Current ACH management and unmet needs upon international consensus statement. Japan vosoritide physician advisory board 2022.11.20 (Web)
 - 25) 鬼頭浩史：幼児0脚の鑑別診断。クリースピータXLH地域連携セミナー。2022.12.12 (Web)
 - 26) 鬼頭浩史：医原性の下肢短縮をきたした濃化異骨症。第4回東海地区骨系統疾患研究会。2022.1.21（名古屋）
 - 27) Funahashi H, Matsushita M, Mishima K, Okawara B, Kamiya Y, Ohno K, Kitoh H, Imagama S. Long-term administration of meclozine for the treatment of achondroplasia using a mouse model. Orthopaedic Research Society 2023 Annual Meeting. 2023.2.10-14 (Dallas)
 - 28) 鬼頭浩史：顎顔面変形を伴う骨系統疾患。第15回東海craniofacial conference。2023.3.18（大府）
 - 29) 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
 - 30) 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
 - 31) 宮寄 治。骨系統疾患の単純 X 線診断：知っておきたいエッセンス。日本整形外科学会雑誌 96, 1072-1079, 2022
 - 32) 宮寄 治。胎児 CT：骨系統疾患の出生前診断における有用性。日本超音波学会雑誌 Jpn J Med Ultrasonics 49 Supplement.S58. 2022
 - 33) 齊藤寛貴，大川夏紀，宮林和紀，松田慎平，遠藤佳子，西田江璃子，西山樹，石田翔二，山崎普，池田奈帆，東海林宏道，田久保憲行，有井直人，道上敏美，清水俊明。血清アルカリフォスファターゼ低値を契機に *ALPL* 遺伝子変異を同定した無症候性低ホスファターゼ症の新生児例。第 125 回日本小児科学会学術集会。2022.4.15-17。福島，一般演題
 - 34) 道上敏美。HPP モニタリングガイドライン日本版～長期管理とチーム医療の重要性～。第 95 回日本内分泌学会学術総会。2022.6.2-6.4。別府，共催セミナー。
 - 35) 菅野潤子，川嶋明香，曾木千純，上村美季，道上敏美，藤原幾磨。重症度の異なる低ホスファターゼ症の兄妹例における酵素補充療法による治療経過。2022.6.2-6.4。別府，一般演題
 - 36) 道上敏美，山村なつみ，立川加奈子，藤原香緒里，山本勝輔。生後 1 日目より酵素補充治療を開始した周産期重症型低ホスファターゼ症女児例の長期経過。第 24 回日本骨粗鬆症学会。2022.9.2-9.4。大阪，一般演題
 - 37) 道上敏美。低ホスファターゼ症：病態と診断のポイント。第 73 回北日本小児科学会。2022.9.9-10。Web 開催，共催セミナー
 - 38) 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，Selda Cohen，大藺恵一。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。2022.11.1-11.3。横浜，一般演題
 - 39) 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，大藺恵一。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臨床像の解析-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。2022.11.1-11.3。横浜，一般演題
 - 40) 菅野潤子，中川智博，川嶋明香，曾木千純，島

彦仁, 道上敏美, 藤原幾磨. 重症度の異なる低ホスファターゼ症の兄妹例における酵素補充療法による治療経過. 第55回日本小児内分泌学会学術集会. 2022. 11. 1-11. 3. 横浜, 一般演題

- 41) 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.
- 42) 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.
- 43) 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.
- 44) 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.
- 45) 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.
- 46) 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.
- 47) 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.
- 48) 第95回日本整形外科学会学術集会: 骨系統疾患を疑う臨床所見
岡田 慶太, 田中 栄
2022年5月、神戸
- 49) 第34回骨系統疾患研究会: 多中心性手根骨足根骨溶解症の4例
岡田 慶太, 滝川 一晴, 田中 栄
2022年11月、横浜
- 50) 松下雅樹、三島健一、神谷庸成、加藤大策、竹本元太、今釜史郎、鬼頭浩史、軟骨無形成症患者児を対象としたFGFR3シグナル抑制薬投与第1相治験、第95回日本整形外科学会学術総会、2022年5月21日、神戸。
- 51) 松下雅樹、鬼頭浩史、三島健一、神谷庸成、芳賀信彦、藤原清香、大藁恵一、安心院朗子、今釜史郎、骨系統疾患の成人期における健康関連QOLの検討、第59回日本リハビリテーション医学会学術集会、令和4年6月23日、横浜。
- 52) 松下雅樹、軟骨無形成症治療の現在と未来、第19回東海小児整形外科研修会一般講演、令和5年2月5日、名古屋。
- 53) Funahashi H, Matsushita M, Mishima K, Okawara B, Kamiya Y, Ohno K, Kitoh H, Imagama S. Long-term oral administration of meclozine for the treatment of achondroplasia using a mouse model, Orthopaedic Research Society 2023 Annual Meeting, Feb. 10-14, Dallas, Texas
- 54) 加藤大策、松下雅樹、竹上靖彦、三島健一、神谷宣広、大澤侑介、今釜史郎、鬼頭浩史、FGFR3シグナルは、若年マウスの阻血性骨壊死の骨修復を加速する、第35回日本軟骨代謝学会、2023年3月3日、横浜。
- 55) 中山尋文, 窪田拓生, 石見壮史, 山田知絵子, 武鍵真司, 山本賢一, 中野由佳子, 藤原誠, 大

幡泰久, 北岡太一, 大藁恵一、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。

- 56) 中山尋文, 大幡泰久, 石見壮史, 山田知絵子, 中野由佳子, 武鍵真司, 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, 大藁恵一、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11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

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし