

別添4

II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

分担研究報告書

2型コラーゲン異常症の遺伝子変異と症状に関する研究

研究分担者 澤井 英明 兵庫医科大学教授

研究分担者 大森 崇 神戸大学特命教授

研究要旨

先天性脊椎骨端異形成症は2型コラーゲン異常症（本疾患）に属する代表的な疾患で、一般臨床的には厳密に鑑別や分類が困難なため、2型コラーゲン異常症と記載している。2型コラーゲン異常症（以下、本疾患）は出生10万人に1-2例と世界的にも非常に稀な骨系統疾患であり、本邦でも1000-1500人程度と推定される。本症の発症機序は不明であり、原因遺伝子こそ共通であるが疾患ごとに症状は多彩で、同じ疾患でも周産期死亡を起こす重症例から小児期以降に診断される比較的軽症例まで重症度は幅広く、そのため適切な医療が受けられていない診断困難例が多数ある。遺伝子検査による診断も可能であるが、10疾患に細分化された2型コラーゲン遺伝子の変異の詳細はまだ解明されていない。そこで、本疾患（疑いも含む）の患者を集め遺伝子解析を行い、表現型・遺伝子変異から本症の診断に必要な疾患概念を確立していく研究を現在実施している。将来のiPS細胞を用いた治療薬の開発に有用な遺伝子変異と病態の関連を明らかにしている。

今年度は本疾患の表現型と遺伝子解析を実施しており83例の患者検体から遺伝子診断を実施した。その結果2型コラーゲン遺伝子の病的バリエーションは45例に認められた。2型コラーゲン異常症のうち先天性脊椎骨端異形成症(SEDIC)については合計25例あり、うち21例に遺伝子変異を認めた。これらの患者では臨床的に先天性脊椎骨端異形成症を含む2型コラーゲン異常症と診断されているが、表現型と遺伝子変異の関連を調べた。2型コラーゲン異常症と診断されていても、必ずしも2型コラーゲン遺伝子の変異が見つからない患者もあり、厚生労働省の小児慢性特定疾病の診断基準では厳密に、先天性脊椎骨端異形成症を含む2型コラーゲン異常症が2型コラーゲン遺伝子変異を有する狭義の本疾患とは診断困難であると考え。本研究開発計画により見いだされた2型コラーゲン異常症治療薬を適応する際には遺伝子変異を確認する必要があると考える。

骨形成不全症や2型コラーゲン異常症の治療薬を開発するうえで重要な疾患レジストリの構築を進めている。AMEDの難病プラットフォームを用いて、今年度は骨系統疾患の共通部分を構築した。

A. 研究目的

遺伝子検査による診断も可能であるが、10疾患に細分化された2型コラーゲン遺伝子の変異の詳細はまだ解明されていない。そこで、本疾患（疑いも含む）の患者を集め遺伝子解析を行い、表現型・遺伝子変異から本症の診断に必要な疾患概念を確立していく研究を現在実施している。将来のiPS細胞を用いた治療薬の開発に有用な遺伝子変異と病態の関連を明らかにしている。

B. 研究方法

1) 本疾患は、2型コラーゲン遺伝子の突然変異で発症し、X線に共通した所見を認めるが多彩な臨床表現型を示す一連の疾患群である。上記に示すように非常に稀な疾患で診断困難例が多数あり、成人期の疾患の病態もはっきりしていない。本研究の目的は、表現型・遺伝子変異から本症の診断に必要な疾患概念を確立することで、本疾患をより簡便に確定的に診断することである。

- ・全国の大学病院、総合周産期センター、こども病院、小児整形外科に調査協力を依頼（1398施設中、556施設の回答あり）
- ・本邦の患者数調査、国際分類による各疾患と表現型の調査
- ・本疾患患者から希望者を募り、2型コラーゲン遺伝子の遺伝子解析を実施、変異の有無や内容を調査
- ・患者会の協力も得て調査を希望される患者を募集
- ・成人期まで生存している患者の病状を把握

2) 骨形成不全症と2型コラーゲン異常症について、AMED難病プラットフォームを用いた疾患レジストリの構築を進めている。

3) 上記の1)と2)を合わせて、本研究開発で見いだされた治療薬候補を適切な患者に投与できるようにレジストリの整備を進める。

（倫理面への配慮）

兵庫医科大学ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会の承認を得て実施している。

C. 研究結果

1) 2型コラーゲン異常症

- ・全国の患者数は261例（2018年度調査）
- ・これまでに、遺伝子解析を実施した症例は83例（前年と比較し14例増）あった。83例の患者検体から遺伝子診断を実施した。その結果2型コラーゲン遺伝子の病的バリエーションは45例に認められた。2型コラーゲン異常症のうち先天性脊椎骨端異形成症（SEDC）については合計25例あり、うち21例に遺伝子変異を認めた。

2) AMED難病プラットフォームを用いた軟骨無形成症と2型コラーゲン異常症を含む骨系統疾患の疾患レジストリを構築している。

D. 考察

本疾患は2016年度に指定難病と小児慢性特定疾病に申請され、後者については認定されたが前者は認定されなかった。

その理由としては全国の患者数や疾病状況が把握できておらず、成人期の疾患病態

も明確にされていないことが原因であった。

しかし、本調査で現在通院中の本疾患症例（疑いも含め）が、国内だけで200例以上も存在することが判明した。現時点では症例間での表現型や遺伝子変異に明らかで一貫性がみられていない症例が多いが、更なる全国調査を行い、症例数を増やしていきたい。

すでに遺伝子解析を他施設で実施済の患者も調査対象とし、表現型の詳細を聴取する。

2型コラーゲン異常症と診断されていても、必ずしも2型コラーゲン遺伝子の変異がみつからない患者もあり、厚生労働省の小児慢性特定疾病の診断基準では厳密に、先天性脊椎骨端異形成症を含む2型コラーゲン異常症が2型コラーゲン遺伝子変異を有する狭義の本疾患とは診断困難であると考えられる。本研究開発計画により見いだされた2型コラーゲン異常症治療薬を適応する際には遺伝子変異を確認する必要があると考えられる。

疾患レジストリを通じて対象患者の遺伝子変異を含めたデータベース化を進めている。

E. 結論

非常に稀な疾患ではあるが本研究で本邦に200例以上の本疾患症例が存在することが判明した。

同じ診断名の症例であっても遺伝子変異の有無や内容は様々で、表現型も多様であったが、ごく一部の遺伝子変異は世界のデータベースの報告と一致しており、更なる症例数の解析をすすめる関連性を調査してい

くことで今後、本疾患の診断をより簡便で確定的なものにできるかもしれない。

83例の2型コラーゲン異常症関連疾患と診断されていても、45例にしか病的バリエーションが認めないということから、本疾患多の多様性が示されたと考える。

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

（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.* 2021 Oct 1;.

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, 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 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.

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

厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患政策研究事業)

分担研究報告書

リハビリテーション医学の立場から見た成人骨形成不全症患者の運

動器障害に関する研究

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 自立支援局長

研究要旨

成人骨形成不全症患者の運動器障害について、自験例の検討と文献調査を行った。骨折頻度は思春期以降に低下するが女性では閉経後に再び増加し、既存変形、手術歴等を総合的に検討し治療法を選択する。骨折予防を目的とした薬物療法の効果はエビデンスに乏しい。骨折を伴わない骨痛や関節痛も多く、骨脆弱性とアライメント不良が関係している。成人期に残存する疼痛に対しては、骨脆弱性に対する治療を検討する。進行性の脊柱・胸郭変形は死因とも関係する。装具治療は無効で、手術治療は近年進歩している。成人患者の生活には、運動器障害だけでなく、運動器以外の合併症が影響する。

A. 研究目的

骨形成不全症は重症度に幅のある疾患である。古典的な Sillence 分類(Sillence DO: *Ann NY Acad Sci* 1988)や2019年の骨系統疾患国際分類(Mortier GR et al: *Am J Med Genet A* 2019)で周産期致死性とされる2型を除くと、患者は成人に至る可能性が高いが、その長期的な経過は十分に解明されていない。デンマークにおけるコホート研究では、骨形成不全症患者の平均寿命は男性72.4歳、女性77.4歳であり、一般集団の男性81.9歳、女性84.5歳よりも短い。これは表現型、遺伝子型を考慮していないデータである(Folkestad L et al: *J Bone Miner Res* 2016)。Shapiro は初回骨折の時期、四肢の短縮変形の有無により生命予後

と移動能力の目安を示したが(Shapiro F: *J Pediatr Orthop* 1985)、薬物治療や整形外科的治療の進歩により成人期の機能予後は改善していると考えられる。

骨形成不全症の主たる症状は、骨脆弱性を背景とする骨折や骨痛、関節痛や背部痛など運動器に生じる。一般的に運動器由来の疼痛の治療には運動療法を含みリハビリテーション治療が含まれるが、成人骨形成不全症における運動器障害に対するリハビリテーション治療は報告が少ない。そこで本研究では、成人骨形成不全症患者の運動器障害について明らかにし、リハビリテーション治療に関する検討の基礎資料とする目的で、自験例の検討と文献調査を行った。

B. 研究方法

骨形成不全症の成人患者に生じうる運動器障害として、1) 骨折、2) 骨痛と関節痛、3) 脊柱・胸郭変形、を挙げ、それぞれについて文献調査を行った。また2)については自験例の検討を追加した。

(倫理面への配慮)

本研究の一部は、東京大学大学院医学系研究科・医学部倫理委員会および国立障害者リハビリテーションセンター倫理審査委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

1) 成人患者の骨折

骨形成不全症患者における骨折頻度は小児期に高く、思春期以降に低下し、女性では閉経後に再び増加する(Folkestad L et al: *J Bone Miner Res* 2017)。骨脆弱性を背景とする骨折であり、特にすでに変形している骨では明らかな外傷なく骨折を生じることがある。女性では妊娠、出産後の授乳に伴い骨脆弱性が進行し骨折に至ることもある(Pabinger C et al: *Bone* 2012)。骨折の治療法は、骨脆弱性を伴う他の骨折と同様であるが、既存の変形、手術歴、併用中の薬物療法を総合的に検討し選択する。

骨折の予防を目的とした薬物療法の効果については、多くの報告がある、小児の骨形成不全症でも使われているビスフォスフォネートについては、例えば成人患者に対する経口アレンドロネートの3年間のランダム化比較試験で、実薬群で骨密度が有意に上昇したがプラセボ群で不変であったという報告(Chevrel G et al: *J Bone Miner Res* 2006)があるが、エビデンスや適応・治療期間に関する研究に乏しいとの報告

(Lindahl K et al: *Eur J Endocrinol* 2014)もある。遺伝子組換え副甲状腺ホルモンであるテリパラチドを成人患者に用いたランダム化比較試験では、実薬群で骨密度が上昇するが、重症患者では軽症患者より効果が少なく、また骨折頻度は実薬投与群とプラセボ群で有意差がなかった(Orwoll ES et al: *J Clin Invest* 2014)。抗RANKL抗体であるデノスマブを成人患者2名に2年間投与した報告では、骨折や副作用はなく、骨密度の増加を認めている(Uehara M et al: *Tohoku J Exp Med* 2017)。

成人骨形成不全症患者の骨折後のリハビリテーションに関する報告は乏しい。小児では臥床や外固定に伴う骨萎縮を避けて早期より荷重を開始すること、多職種連携によるリハビリテーションアプローチが推奨されており(Nijhuis W et al: *Children(Basel)* 2022)、成人でも同様の考え方を取り入れる必要がある。

2) 成人患者の骨痛と関節痛

骨形成不全症、特に成人患者では、骨折がなくても骨痛を訴えることが多く、これは骨脆弱性に起因する微小骨折を反映していると考えられる。骨痛があると十分な運動や荷重ができず、骨脆弱性を悪化させるという悪循環になる。軽症から中等症の骨形成不全症成人患者の調査では、29名中25名に疼痛があり、14名は3か所以上に疼痛を訴えていた(Balkefors V et al: *Physiother Res Int* 2013)。骨痛や関節痛は変形とも関係があると考えられ、成人患者のADLに関する報告では、下肢に変形・拘縮のある成人患者のADLは、ない患者より低いとされている(Wekre LL et al: *Disabil Rehabil* 2010)。

われわれは成人に達し、下肢に関する病歴と画像を入手できる 16 名の骨形成不全症患者の下肢症状と治療歴、下肢変形の関係について調査した。16 名の性別は男 5 名女 11 名で、初診時年齢は 22-79 歳（平均 35 歳）、最終診察時年齢は 22-81 歳（平均 37 歳）であった。Sillence 分類では I 型 7 名、III 型 2 名、IV 型 4 名、不明 3 名であった。16 名中 6 名に下肢症状があり、うち変形性股関節症による疼痛が 2 名、変形性膝関節症による疼痛が 2 名、大腿骨脆弱性骨折が 2 名（大腿骨頭および転子下）、大腿骨偽関節による疼痛が 1 名であった（1 名は変形性股関節症による疼痛と変形性膝関節症による疼痛の両者を示した）。下肢症状を示す者の方が示さない者よりも、初診時年齢・最終診察時年齢が有意に高かった。下肢症状の有無により、Sillence 分類、車椅子使用の有無、ビスフォスフォネート使用の有無に有意差はなかった。下肢アライメントが neutral である 24 下肢のうち 20 下肢には症状が無かったが、アライメント異常（内反または外反）を示す 8 下肢のうち 4 下肢に症状があり、特に Mikulicz 線が大腿脛骨関節の外側を通るような重度外反変形を示す 3 下肢では、2 下肢に変形性股関節症と変形性膝関節症の両者による疼痛があり、1 下肢に変形性膝関節症による疼痛があった。このように成人骨形成不全症患者における疼痛や脆弱性骨折といった下肢症状の有無には、年齢と下肢アライメントが関係しており、成人期にアライメント不良が残らないように、必要ならば小児期から下肢全体のアライメントを考慮した髄内釘治療や骨強度を得るための内科的治療を行い、荷重しても痛みなどの症状を生じ

ない下肢を得ることが必要であり、成人期に残存する疼痛に対しては、骨脆弱性に対する治療を検討するべきと考える。

3) 成人患者の脊柱・胸郭変形

骨形成不全症では、進行性の脊柱・胸郭変形を伴い、胸椎側弯と肺活量低下が関連することが知られている(Widmann RF et al: *Spine* 1999)。患者の死亡原因の半数以上は呼吸器関連か脊柱変形による心不全であり、特に重症の III 型ではその傾向が強いため(McAllion S et al: *J Clin Pathol* 1996)、脊柱・胸郭変形の管理は重要である。側弯変形の自然経過を調査した研究では、進行速度は骨形成不全症の重症度により異なり、I 型では Cobb 角が年間 1 度増加するのに対し、IV 型では 4 度、III 型では 6 度増加する(Anissipour AK et al: *J Bone Joint Surg Am* 2014)。従って進行が予測される側弯では小児期から治療を行うことが勧められるが、基礎疾患のない側弯症では第一選択となる装具治療は、骨形成不全症では無効であるばかりか、胸郭変形を生じ呼吸機能を悪化させる。手術治療は骨脆弱性のため従来より安定した成績が得られなかったが、近年は手術技術や内固定材料の進歩により成績が向上してきている(O'Donnell C et al: *JBJS Rev* 2017)。近年、骨折予防の目的で使われてきたビスフォスフォネートについて、パミドロネート治療により圧迫骨折を示す椎体数と椎体の変形が減少すること(Palomo T et al: *J Bone Miner Res* 2015)、早期のビスフォスフォネート治療により重症の III 型では側弯の進行が抑制されること(Anissipour AK et al: *J Bone Joint Surg Am* 2014)、が報告されている。

D. 考察

若年成人の骨形成不全症患者の日常生活活動 (Activities of Daily Living: ADL) と社会参加について、Sillence 分類 I 型では完全自立し、IV 型では一部のみ移動と家庭生活に制限があるのに対し、III 型では移動と家庭生活の制限が強く、雇用・スポーツにおける社会参加レベルが低い、と報告されている (Montpetit K et al: *J Pediatr Rehabil Med* 2011)。一方、成人骨形成不全症患者の多くは結婚し、子どもをもうけていること、教育レベルは対照群よりも高いこと、ADL スコアは高いが、III 型は I 型や IV 型と比べ低いこと、が報告されている (Wekre LL et al: *Disabil Rehabil* 2010)。すなわち疾患自体の重症度が成人期の生活に関連していることが分かる。

Osteogenesis Imperfecta Foundation による成人患者に対する WEB アンケート調査 (Tosi LL et al: *Orphanet J Rare Dis* 2015) では、現在の生活の質 (Quality of Life: QOL) には運動器、聴覚、歯牙の状態が大きく影響している。また同じ調査では、軽症患者の 4 分の 1 は定期的運動をしていないこと、中等症以上では半数が定期的運動をしていないことが明らかになっている。Matsushita らは日本人の成人患者の QOL 等についてアンケート調査を行い、低身長、歯牙異常、心肺機能障害が身体的側面の QOL サマリースコアの低値と関係すること、初回骨折が 2 歳未満では身体的側面の QOL サマリースコアが国民標準値より低いこと、下肢骨折の既往が 5 回以上では身体的側面の QOL サマリースコアが国民標準値より低いこと、を報告した (Matsushita M et al: *J Bone Miner Metab* 2020)。

リハビリテーション医療の目標が、患者・障害者の ADL や QOL の向上と考えると、疾患自体の重症度を考慮しつつ、成人期に骨萎縮や脊柱・胸郭や下肢の変形をできるだけ残さないように小児期から他の治療法に加えてリハビリテーション医療を行うことが最も重要である。成人期に残存した変形や疼痛に関するリハビリテーション治療に関するエビデンスは乏しく、運動療法、装具治療等について検討を進める必要がある。

E. 結論

成人骨形成不全症患者の運動器障害について明らかにし、リハビリテーション治療に関する検討の基礎資料とする目的で、自験例の検討と文献調査を行った。骨折頻度は思春期以降に低下するが女性では閉経後に再び増加し、既存変形、手術歴等を総合的に検討し治療法を選択する。骨折予防を目的とした薬物療法の効果はエビデンスに乏しい。骨折を伴わない骨痛や関節痛も多く、骨脆弱性とアライメント不良が関係していた。進行性の脊柱・胸郭変形は死因とも関係する。装具治療は無効で、手術治療は近年進歩している。成人患者の生活には、運動器障害だけでなく、運動器以外の合併症が影響する。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

(発表者氏名、論文タイトル名、発表誌名、巻号、ページ、出版年等)

- 1) 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
 - 2) 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
 - 3) 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
 - 4) 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
 - 5) 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
 - 6) 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
 - 7) 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
 - 8) 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
2. 書籍
- (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、ページ等) 主なもの最大で 10 編まで
- 1) 芳賀信彦: 骨形成不全症. 今日の整形外科治療指針、第 8 版 (土屋弘行、紺野慎一、田中康仁、田中栄、岩崎倫政、松田秀一、編集)、医学書院、東京、267-269、2021.10
3. 学会発表
- 1) 芳賀信彦: 最近の小児整形外科疾患の話題・知っておくべき希少疾患、第 118 回東北整形災害外科学会-第 11 回東北小児整形外科学研究会、2021.6.5、オンライン
 - 2) 芳賀信彦: 小児の希少難病診療を通じて学ぶこと、第 58 回日本リハビリテーション医学会学術集会、2021.6.10、京都
 - 3) 山本英明、藤原清香、岡田慶太、芳賀信彦: 下肢関節術後の装具療法により速やかに独歩を獲得した Larsen 症候群の一例. 第 58 回日本リハビリテー

ション医学会学術集会、2021. 6. 10-13、
京都

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

本邦における大理石骨病の疫学調査

研究分担者 鬼頭 浩史 あいち小児保健医療総合センター・副センター長

研究要旨

大理石骨病は破骨細胞の機能不全による骨吸収障害によりびまん性の骨硬化を呈する疾患群で、骨脆弱性、骨肥厚、骨髄機能障害などを呈する。本邦における全国疫学調査の結果より、大理石骨病の発生頻度、臨床像などを明らかにした。調査期間中（1年間）の新規患者は5例であり、出生数や回答率を考慮すると、本邦における発生率は10万出生におよそ0.6と推計された。臨床像としては骨折歴を有するものが最も多く、52%に認めた。脳神経症状を合併するもの、および早期発症の例で重症化している傾向があった。

A. 研究目的

大理石骨病は破骨細胞の機能不全による骨吸収障害によりびまん性の骨硬化を呈する疾患群で、破骨細胞の機能に関連する種々の遺伝子異常により発症する。未熟骨から成熟骨への置換が障害され、骨は硬化しているにも関わらず脆弱となり易骨折性を呈する。また、重症例では骨髄腔の狭小化をもたらし、骨髄機能不全（貧血、易感染性、出血傾向など）を引き起こすことがある。また、頭蓋底の骨肥厚による脳神経症状（難聴、視力障害、顔面神経麻痺など）を合併することもあり、診療科横断的な医学的管理を要する。日本整形外科学会では、1990年から先天性骨疾患（骨系統疾患）の

登録制度を実施しているが、診療科横断的な調査ではないため、我々は小児科、整形外科、脳神経外科、耳鼻咽喉科に対する本症の全国調査を実施した。本研究では、大理石骨病の発生頻度や治療介入の現状、臨床疫学像を検討した。

B. 研究方法

全国の大学病院（144施設）、病床数500床以上の病院（135施設）および小児関連施設（62施設）計341施設の小児科、整形外科、脳神経外科および耳鼻咽喉科に対し、大理石骨病患者の有無を問うアンケート調査を実施した。1次調査で1年間に受診した大理石骨病患者の有無を調査し、「患者あり」と回答した施設に対し2次調査を実施

し、患者の臨床情報（骨折歴、骨髄炎の有無など）、家族歴、治療歴、合併症、最近の生活状況などの詳細を調査した。重症度は **modified Rankin Scale (mRS)** で評価した。

（倫理面への配慮）

本研究は名古屋大学医学部附属病院生命倫理委員会およびあいち小児保健医療総合センター倫理委員会の承認を受けており、二次調査における調査票は本疾患群の実態把握のためのみに使用し、個人のプライバシーは厳守した。

C. 研究結果

1次調査で大理石骨病は50例集積された。2次調査から明らかな重複例を除き、最終的に42例（男性23例、女性19例）の症例からデータを収集し得た。回答は整形外科から31件、小児科から10件、耳鼻科から2件（重複あり）であった。患者の平均年齢は26歳であり、家族歴を10例に認め、3組6例は同胞例であった。調査期間中の初診患者は5例であり、回答率を考慮すると発生率はおよそ10万出生につき0.6と推計された。

遺伝子異常は12例で同定されており、*CLCN7*が10例、*LRP*と*IKBK*がそれぞれ1例ずつであった。

臨床症状として最も多かったのは骨折歴であり、22例（52%）86骨に認めた。5例で偽関節に対する手術が実施されていた。また、骨髄炎の治療歴は2例2骨のみであった。その他、低身長（-2SD以下）が14例（37%）、貧血が11例（26%）、聴覚障害を含む脳神経症状が10例（24%）、顔貌異常が6例（14%）報告された。

生活状況に関しては、移動や普段の活動にいくらかの問題がある例が多かったが、不安やふさぎ込みを感じているものは少なかった（表1）。mRSの回答があった40例のうち、Grade 0が13例、Grade 1が11例、Grade 2が7例、Grade 3が5例、Grade 4が1例、Grade 5が3例であった。Grade 3以上は9例あり、そのうち5例は脳神経症状を合併していた。また、Grade 5の3例は臍帯血移植の治療歴があった。

D. 考察

大理石骨病の本邦における発生率は10万出生につきおよそ0.6であったが、海外からの報告では20万～25万出生に1例とされており、概ね一致した。しかし、遅発性の軽症例や無症状例は医療機関でフォローアップされていない可能性もあるため、有病率はもう少し高くなると予想される。

大理石骨病の臨床像は主に遺伝形式や発症時期によって分類されてきたが、本研究では重症度や治療介入の現状はさまざまであった。骨折を契機として診断されることが多いので、骨折歴の多さが目立った。一方、教科書的にはよくある合併症とされる骨髄炎は少なかった。発症時期としてはいわゆる遅発性とされる例でも、脳神経症状や重症貧血を合併している患者もみられた。

生活に関しては、移動などの身体活動に問題を抱える患者が多く、骨折や偽関節など整形外科的な治療介入の重要性が示唆された。一方、不安などの精神面での問題は少なかったが、本研究は患者立脚型ではなく医師主導での調査であるため、精神面の評価が不十分である可能性がある。mRSがGrade 3以上の重症例では、早期発症の症

例や脳神経学的合併症を有しているものが高い傾向があった。

E. 結論

大理石骨病の本邦における発生率は10万出生に0.6と推計された。本症では骨折歴を有するものが多かった。脳神経学的合併症や高度貧血などが重症度と関連している可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

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
2. 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
3. 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
4. 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
5. 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
6. 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
7. 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 (Online ahead of print)*
8. 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)*

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
2. 書籍
 1. 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年(244)
 2. 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年(245)
 3. 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年(246)
 4. 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年(247)
 5. 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年(252)
3. 学会発表 主なもの最大で10演題まで
 1. Kitoh H, Kaneko H, Mishima K, Matsushita M, Kitamura A, Kamiya Y, Sawamura S. Guided growth: Approach for skeletal dysplasia. 13th Combined Meeting of Asia Pacific Spine Society & Asia Pacific Paediatric Orthopaedic Society. 2021,6,9-12 (web)
 2. Sawamura K, Kitoh H, Kaneko H, Kitamura A. Clinical and radiographic pitcome of Salter innominate osteotomy for incidentally discovered acetabular dysplasia. 13th Combined Meeting of Asia Pacific Spine Society & Asia Pacific Paediatric Orthopaedic Society. 2021.6.9-12 (web)
 3. 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 patients with multiple epiphyseal dysplasia and spondyloepiphyseal dysplasia. 13th Combined Meeting of Asia Pacific Spine Society & Asia Pacific Paediatric Orthopaedic Society. 2021.6.9-12 (web)
 4. 鬼頭浩史、金子浩史、北村暁子、澤村健太. 酵素補充療法を併用して大腿骨延長を行った周産期良性型低ホスファターゼ症の1例. 第14回ALPS研究会. 2021.7.25 (web)
 5. 鬼頭浩史、松下雅樹、三島健一、神谷庸成、金子浩史、北村暁子、澤村健太. ドラッグリポジショニングによる軟骨無形成症に対する治療薬開発. 第39回日本骨代謝学会. 2021.10.8-10 (web)

6. 鬼頭浩史、三島健一、松下雅樹、神谷庸成、金子浩史、北村暁子、澤村健太。小児難治性運動器疾患に対する薬物アプローチ。第36回日本整形外科学会基礎学術集会。2021.10.14-15 (web)
7. 鬼頭浩史、金子浩史、北村暁子、澤村健太、松山沙織。小児運動器疾患における診断遅延例。第78回あいち小児医療懇話会。2022.1.15 (web)
8. 鬼頭浩史。日常診療で注意すべき骨系統疾患。第3回東海地区骨系統疾患研究会。2022.2.26 (名古屋)
9. 鬼頭浩史。胎児CTによる骨系統疾患の出生前診断。第3回東海地区骨系統疾患研究会。2022.2.26 (名古屋)
10. 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)

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

表 1：最近の生活状況

	問題ない	軽度の問題	重度の問題
移動	7	4	0
身の回りの管理	10	1	0
普段の活動	7	4	0
痛み/不安感	11	2	0
不安/ふさぎ込み	13	0	0

厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患政策研究事業)

分担研究報告書

軟骨無形成症と骨形成不全症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

研究分担者 窪田 拓生 大阪大学准教授、
大藪 恵一 大阪大学教授

研究要旨

骨形成不全症の疾患レジストリを構築した。骨形成不全症の診療ガイドラインの策定をMindsに準拠して行い、推奨案を策定した。ACH患者では臀部周囲/身長比が体脂肪率と相関することが示唆された。軟骨無形成症患者、低ホスファターゼ症患者、骨形成不全症患者において遺伝学的解析を行った。今後、診療ガイドラインの策定、臨床データの蓄積と検討を進めていく必要がある。

A. 研究目的

先天性骨系統疾患(骨形成不全症・軟骨無形成症・低ホスファターゼ症)の適切な診断の実施と、医療水準およびQOLの向上のために、骨形成不全症(OI)の疾患レジストリの構築と、軟骨無形成症(ACH)の体組成・臨床パラメータの検討、OI、ACH、低ホスファターゼ症(HPP)の遺伝学的解析を進める。

B. 研究方法

1) OI 疾患レジストリ

網羅的遺伝子解析を行い病的バリエントが同定されたOI患者において、病歴、現症、

血液・尿検査所見、画像検査所見、治療内容とその有効性や有害事象の登録を各患者において経時的に行う。本登録にはREDCapを用い、データ集積管理システムを構築する。現在当科において41症例が登録の対象である。またOI患者診療を行っている全国11施設が共同研究施設として登録されており、それぞれの施設の症例をREDCapで登録するシステムを構築した。共同研究施設からの登録症例は37症例を予定しており、全体で78症例が登録予定である。

2) OI 診療ガイドライン

OIに関しては日本小児内分泌学会骨代謝委員会(委員長:難波範行、委員:窪田など)

と連携し、Mindsに準拠してOI診療ガイドラインを策定した。骨代謝委員会は各クリニカルクエスチョン（CQ）に対して系統的文献検索を行い、推奨を作成した。CQ原案を作成し、系統的文献検索を行い、推奨案を策定した。

3) ACH体組成と臨床パラメータの検討

当科フォロー中のACHの体組成、体格指数やメタボリック症候群のパラメータについて検討した。対象は32名のACHと10名の軟骨低形成症（HCH）の42名の患者。男児24名、女児18名。年齢は男児9.8歳（中央値、範囲：1.9～18.5）、女児11.8歳（3.1～18.7）。検討項目：腹囲／身長比、臀部周囲／身長比、腹囲／臀部周囲比、BMI SDS、BMIパーセンタイル、血圧、dual-energy X-ray absorptiometry（DXA）による体脂肪率、空腹時血糖、インスリン値、HOMA-IR、血清HDL-コレステロール、LDLコレステロール、中性脂肪。

4) 遺伝学的解析

OIの遺伝学的解析は、当科で全エクソームシーケンスにより行い、病的バリエーションをサンガー法で確認した。ACHの原因遺伝子である*FGFR3*とHPPの原因遺伝子である*ALPL*をサンガー法によって解析した。

5) 医療者、患者向けの小児骨疾患関連情報サイト：紹介論文を追加した（<http://bonemineralped.jp/disease/ex04.html>）。

（倫理面への配慮）

骨系統疾患に関する遺伝子診断に関しては、すでに倫理委員会で承認されており、説明と同意を取得した上で検査を行った。得られた遺伝情報と臨床情報については、個人

情報管理者をおいて管理している。また、ACHの臨床情報の検討、OIの疾患レジストリ（当科並びに共同研究機関）、ACHの臨床情報の検討についても倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

1) OI疾患レジストリ

OI疾患レジストリにおいて当科26症例と共同研究施設9施設より49症例がすでに登録された。男性42症例、女性32症例の合計74症例であり、年齢中央値12.3歳であった。疾患を指摘された年齢の中央値は0.62歳であり、初診時年齢中央値0.40歳、診断時年齢中央値0.48歳であった。出生時の状況を確認したところ、在胎週数中央値39.0週、出生体重SD中央値-0.71、身長SD中央値-1.2、頭囲SD中央値-0.12であった。疾患の指摘時期を確認すると胎児期16症例、出生後43症例、無回答15症例であった。家族内に頻回骨折を認める症例は26症例であったが、実際に家族がOIと診断された症例は19症例であり、さらにOIとして治療をされた症例は12症例であった。病型の内訳として、Sillence分類では1型35症例、3型24症例、4型7症例、5型1症例、その他4症例、無回答3症例であり、病的バリエーションは*COL1A1*遺伝子に48症例、*COL1A2*遺伝子に16症例、*IFITM5*遺伝子1症例、*SERPINH1*遺伝子2症例、*SERPINF1*遺伝子1症例、未検査1症例、無回答4症例であった。ビスホスホネート薬治療開始時年齢中央値1.98歳であった。治療前と開始後3年のBMD-Z scoreを同一症例内で評価したところ、治療時期が2歳以上の症例では全例Z-scoreの改善

を認めたが、2歳未満の症例では8症例中3症例で3年後 Z-score の低下を認めた。

2) OI 診療ガイドライン

OI の診断ガイドラインは日本小児内分泌学会骨代謝委員会と連携して、以下の16項目の CQ 原案を作成した。参考文献を系統的に検索し、推奨案を策定した（今後、変更する可能性がある）。詳細について検討中である。一部の推奨案は下記の通りである。

1. 骨形成不全症はどのように病型分類すべきか

下記の表 骨形成不全症 (OI) の分類参照

2. 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、2020年4月より保険収載がされている(8000点)。かずさ DNA 研究所にて次世代シーケンサー(NGS)を用いた gene panel による遺伝子検査を行っているため、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 2、エビデンスレベル B)。保険収載されている検査対象遺伝子は、BMP1、COL1A1、COL1A2、CRTAP、FKBP10、IFITM5(5'UTR の 20 塩基を含む)、P3H1(LEPRE1)、PPIB、SERPINF1 である。診断の補助として参考のために、SERPINH1、SP7、TMEM38B、WNT1、CREB3L1、SPARC、TENT5A(FAM46A)、MBTPS2、MESD の解析も可能である。注意すべき点として、①大規模欠失・挿入等のコピー数変化や大規模なゲノム構造変化、数百 bp 単位の欠失や重複

は検出されにくいこと、②PLOD2、LRP5、ALPL、PLS3、LRP6、SEC24D については別途自費となること、③OI における遺伝子バリエーションの浸透率は 100%ではない場合があること、などが挙げられる。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 1、エビデンスレベル B)。

3. 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、歯牙(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、筋量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、脳血管疾患が見られるかもしれない。(推奨の強さ：2、エビデンスレベル：C)

4. 骨形成不全症の治療前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、
- 25 水酸化ビタミン D 濃度、疼痛、身体機能、運動発達、移動手手段、握力、自己セルフケア、健康関連 QOL などを経評価することも推奨する。(推奨の強さ：1、エビデンスレベル：C)
5. ビスホスホネート系薬剤による治療の適応の基準は何か

【推奨文】：重症の骨形成不全症（タイプ 3 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、ビスホスホネート系薬剤による治療の検討を進める。(推奨グレード 1、エビデンスレベル C)
 6. 推奨されるビスホスホネート系薬剤による治療プロトコールは何か

【推奨文】：ビスホスホネート系薬剤による治療は、骨形成不全症 (Osteogenesis imperfecta; OI) における標準療法である。我が国では、パミドロネート (pamidronate) のみが OI に対する治療において保険適応となっており、OI の治療にはパミドロネートの定期静注投与が推奨される。(推奨グレード 1、エビデンスレベル C)
 7. ビスホスホネート系薬剤による治療の効果判定に推奨される方法は何か
 8. ビスホスホネート系薬剤以外の内科的治療は何が推奨されるか
 9. 整形外科的治療はどのような時に考慮されるべきか
 10. ビスホスホネート系薬剤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。(推奨グレード 1、エビデンスレベル C)
 11. ビスホスホネート系薬剤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系薬剤による治療中には、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。(推奨グレード 1、エビデンスレベル C)
 12. ビスホスホネート系薬剤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
 13. 骨折時、整形外科手術時はビスホスホネート系薬剤を休薬すべきか

【推奨文】：骨切り術後は 4 ヶ月以上のビスホスホネート系薬剤の休薬期間をとることを提案する。(推奨グレード 2、エビデンスレベル C)
 14. 歯科処置時はビスホスホネート系薬剤を休薬すべきか

【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系薬剤の休薬を提案する。(推奨グレード 2、エビデンスレベル D)
 15. ビスホスホネート系薬剤は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】：なし (エビデンスレベル D)

16. 成人診療科へのトランジション、成人後のフォローアップはどうすべきか

【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。(推奨グレード2、エビデンスレベルD)

3) ACH 体組成と臨床パラメータの検討

当科の 32 名の ACH 患者と 10 名の HCH 患者の検討において、臀部周囲/身長比は DXA による体脂肪率と正の相関を認めた。一部の ACH 患者で空腹時血糖、インスリン値、HOMA-IR、血圧の上昇を認めた。

4) 遺伝学的解析

遺伝学的解析結果として、OI 遺伝子解析では 2 家系 3 症例で *COL1A1* 遺伝子に 1 家系 1 症例で *COL1A2* 遺伝子に病的バリエーションを同定した。ACH の遺伝子解析では 2 家系 2 症例で病的バリエーションを同定し、HPP では 7 家系 7 症例で病的バリエーションを同定した。

5) 医療者、患者向けの小児骨疾患関連情報サイト

次の論文を追加した：骨形成不全症と共に生きる：患者や親、専門家の視点から経験と心理社会的影響を調査する質的研究、軟骨無形成症は乳幼児突発性危急事態の発生増加に関連している、小児期発症の成人低ホスファターゼ症患者におけるアスファターゼアルファ治療下での骨治癒およびリモデリングの再活性化)。

D. 考察

OI 疾患レジストリを構築することに成功した。また縦断的に骨塩定量の結果を治療開始時期により評価したところ、興味深いことに 2 歳未満で治療開始されている場合は、早期から治療介入されているにもかかわらず、

BMD Z-score の低下を認めた。重症症例が低年齢治療開始群に含まれることに起因すると考えられるが、骨折頻度の低下に寄与しているかどうか今後検討する必要がある。今後さらにデータを集積するとともに、骨密度測定値と、骨折頻度や治療開始時期との連関を解析する。そのうえで本疾患の QOL において重要な因子を選定し、日常診療の中でどのように患者 QOL の改善を目指すか、具体的な指標の作成を目指す。OI の診療ガイドラインについては、CQ の原案と推奨案を策定した。今後、学会と連携しながら、OI 診療ガイドラインの公開を目指す。診療ガイドラインが作成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。ACH では四肢短縮型低身長を認め、健常者の体格指数が ACH には適合しない。臀部周囲/身長比は DXA による体脂肪率との強い相関性が認められ、ACH 患者の体組成のよい指標になる可能性がある。ACH 患者の血清インスリン値や血糖のモニタリングを検討する必要性が示唆された。遺伝学的解析は確定診断に繋がりと、骨系統疾患の適切な診断の実施のために必要である。医療者、患者への最新論文の紹介は知識の向上と疾病管理の改善に結び付くと思われる。

E. 結論

OI の疾患レジストリを構築した。OI 診療ガイドラインの CQ 原案と推奨案を設定した。ACH 患者では臀部周囲/身長比が体脂肪率と相関することが示唆された。

F. 健康危険情報

特にありません

G. 研究発表

1. 論文発表

(発表者氏名、論文タイトル名、発表誌名、巻号、ページ、出版年等) 主なもの最大で10編まで

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. Ginebreda, 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.

2. 書籍

(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、ページ等) 主なもの最大で10編まで

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): p305-307, 2021.

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、株式会社 診断と治療社、東京都千代田区永田町2-14-2 山王グランドビル4階、2021、206-210

窪田拓生 骨密度 日本小児内分泌学会 編、小児内分泌学 改訂第3版、診断と治療社、p. 67-69, 2022.

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、p. 94-99, 2021

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): 187-193, 2021.

3. 学会発表

大藪恵一 Development of new drugs for achondroplasia Japan Bone Academy2021: 2021.12.5, Virtual Meeting, Zoom

大藪恵一 特別講演「小児慢性特定疾病と骨系統疾患」第86回 日本小児科学会滋賀地方会: 2021.10.2, 滋賀

大藪恵一 特別講演「小児骨系統疾患診療の進歩」第115回 日本小児科学会大分地方会総会: 2022.3.6, Web開催

窪田拓生 小児骨疾患の疾患モデルと新規

治療法の開発 (シンポジウム) 第94回 日本内分泌学会学術総会: 21.04.22-24, (Web開催)

窪田拓生 骨系統疾患に関する新知見 第54回 日本小児内分泌学会学術集会: 21.10.28-30, (Web開催)

大幡泰久, Year Book 1 骨代謝, 第54回日本小児内分泌学会学術集会: 2021.10.28-30, (Hybrid開催)

中山尋文、窪田拓生、石見壮史、山田知絵子、武鐘真司、斎藤広幸、山本賢一、中野由佳子、大幡泰久、藤原誠、北岡太一、大藪恵一 遺伝子変異が未同定である骨形成不全症患者の臨床的特徴 第23回 日本骨粗鬆症学会: 21.10.08-10, (Web開催)

中野由佳子、窪田拓生、北岡太一、大幡泰久、武鐘真司、藤原誠、三善陽子、大藪恵一 軟骨無形成症小児における肥満の評価法とメタボリック症候群の検討 第53回 発育異常研究会: 21.05.29, (Web開催)

窪田拓生 低ホスファターゼ症、骨形成不全症の移行期医療の課題-小児科の立場から-第39回 日本骨代謝学会学術集会・第23回 日本骨粗鬆症学会: 21.10.08-10, (Web開催)

藤原誠、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、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身長・体重・指極とALP活性の関連の解析 第54回 日本小児内分泌学会学術集会: 21.10.28-30, (Web開催)

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

骨形成不全症(OI)の分類				
型	表現型	遺伝形式	原因遺伝子	付記
1型	骨変形を認めない軽症OI (non-deforming with persistently blue)	AD	<i>COL1A1 COL1A2</i>	青色強膜を伴う
2型	周産期致死型OI (perinatal lethal form)	AD, AR	<i>COL1A1 COL1A2 CRTAP LEPRE1 PPIB</i>	
3型	進行性骨変形を認める重症OI (progressively deforming type)	AD, AR	<i>COL1A1 COL1A2 CRTAP LEPRE1 PPIB SERPINH1 BMP1 FKBP10 IFITM5 SERPINF1 SPARC WNT1 TMEM38B CREB3L1 TENT5A</i>	
4型	軽度骨変形を認める中等症OI (moderate form)	AD, AR	<i>COL1A1 COL1A2 CRTAP PPIB FKBP10 SERPINF1 WNT1 SP7</i>	青色強膜を通常認めない
5型	骨間膜の骨化や仮骨過形成を認めるOI (calcification of the interosseous membranes and/or hypertrophic callus)	AD	<i>IFITM5</i>	

厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患政策研究事業)

分担研究報告書

乳児期を超えて生存したタナトフォリック骨異形成症患者の発達に

関する調査研究

研究分担者 澤井 英明 兵庫医科大学教授

研究分担者 大森 崇 神戸大学特命教授

研究要旨

背景:この研究は、タナトフォリック骨異形成症(TD)の長期生存者(1歳以上)の身体的および心理社会的発達を分析することを目的とした。

方法:参加者は、2012~2016年に日本の147の小児科を対象に実施したTDの全国調査を通して得られたコホートから募集した長期生存者20人であった。患者の保護者が本研究への参加に同意した。医学的および心理社会的情報は、アンケートおよび主治医および保護者へのインタビューを通して収集した。

結果:参加者は1.2~27.8歳で、全員が著しい発育不全を示した。出生時の平均身長は36cm(-3.4 SD~-7.9 SD)であった。成人身長(年齢>16歳)は-15.2 SD未満であった。全員が重度の精神運動発達遅滞を示した。心理社会的発達の最高レベルは2歳時と同等であった。皮膚障害(黒色表皮腫及び脂漏性角化症)が多く認められた。11名の被験者は出生後一貫して入院または施設入所していたが、9名は在宅ケアに移行しており、4名は経口摂取のみであった。全員が補助換気を必要とした。結論:TD個人の長期生存は珍しくなく、在宅生活を送れる患者もいるが、心理社会的にも身体的にも重度の障害を抱えており、細心の呼吸・栄養サポートが必要である。

A. 研究目的

タナトフォリック骨異形成症(TD)は、線維芽細胞増殖因子受容体3(FGFR3)遺伝子のヘテロ接合性変異によって引き起こされる重度の骨異形成症である。この疾患は軟骨無形成症および軽症型の軟骨低形成症を含むFGFR3関連骨異形成症群の中で最も重症である。死産を含むTDの発生率は1/20,000-1/50,000と報告されている。例外的な親の性腺モザイク以外は、すべての症例はde novo突然変異のために散発的であった。骨格症状に基づき、TDは1型と2型に細分される。全体的な骨格症状は1型では重症であるが、重症の頭蓋骨癒合症は2型と関連している。頻度は1型の方がはるかに多い。臨床的特徴には、巨頭症、四肢の重度の短縮、胸郭低形成につながる短肋骨などがある。TD個人はほとんど例外なく新生児期に呼吸不全を発症し、通常は早期新生児死亡につながる。しかし、近年、近代的な新生児呼吸ケアの進歩により、TD者の長期生存を記録した報告書が数多くなされている。以前、日本におけるTDの全国調査(2005~2010年)の実施において、厚生労働科学研究班で調査を行った。結果によるとTD小児51例(9例)中16例の長期生存者(1年以上)が含まれていた。したがって、これらの研究は、TD乳児の長期生存は珍しくないことを示している。それにもかかわらず、これらのTD生存者における身体的および心理社会的発達とQOLについてはほとんど知られていない。本研究の目的は、TDの長期生存者に関する別の全国的調査に基づいて、これらの問題を明らかにすること

であった。

B. 研究方法

TDを有する新生児は、新生児早期には必ずしも死亡しない可能性があるが、適切な呼吸管理を行えば新生児早期を乗り越えることができることを初めて確認した。2012~2016年に小児科147施設(小児病院21施設、大学病院79施設、周産期医療センター47施設)を対象に全国調査を行った。また、調査に関する情報も公表し、研究班のホームページを通じて公開した。被験者は、保護者が本研究への協力に同意した、1年以上生存した20名のTD者から構成された。罹患者は全員、TD1型と診断された。被験者の医学的および心理社会的情報は、質問票および個人面接により収集した。被災者の主治医に調査指示とアンケートを郵送した。全主治医に個人面接を行い、場合によっては本人で罹患者と保護者に会った。質問紙では、家族歴、診断方法、出生関連の詳細、出生後の呼吸・栄養サポート、運動・心理社会的発達について取り上げた。

(倫理面への配慮)

兵庫医科大学ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会の承認を得て実施している。

C. 研究結果

1 個人の人口統計学的特性:

患者は12人の男性と8人の女性で、年齢は1.2~27.8歳であった。15人は1~9歳、3人は10~19歳、2人は20歳以上であった。11名は入院ケアを受けていたが、9名は在宅ケアを受けていた。在宅療養は生後6か

月から8歳(平均2.2歳)で開始した。母親の平均年齢は34.1歳、父親の平均年齢は34.2歳であった。

2 診断と遺伝学的検査:

放射線学的評価に基づき、全被験者はTD1型であった。14名がFGFR3分子解析を受けた。2例の記録は不明であった。8例はArg248Cys変化を有し、3例はTyr373Cmutationを有し、1例はC末端翻訳停止コドン807Pheに影響する変化を有していた。

3 出生後の身体的発達:

出生時の平均身長は36cm (-3.4SD~-7.9SD)であった。1~5歳では、長さは-8.9SD~-13.8SD; 6~10歳、-9.0SD~-13.7SD; 11~15歳、-9.8~-17.7SDであった。成人身長(16歳以上)は-15.2SD以下であった。

4 思春期の発達:

症例は27歳女性で、陰毛は疎であったが、腋毛はなく、乳房発育や初潮も認めなかった。19歳の女性は初経がなかった。

5 視覚・聴覚機能:

視力および聴力は一部の被験者でのみ評価可能であった。17人中13人(幼児期に死亡した人を除く)は、動く物体を追うために眼を動かすことができた(視覚追跡の能力)。評価可能な16人中11人は、音源を見て聴覚刺激に反応した。1名は高度聴覚障害のため補聴器を装用した。

6 神経画像および神経生理学的所見:

12例で神経画像検査が可能であり、全例

水頭症であった。9例は大後頭孔の高度狭窄を示した。3名が後頭部減圧手術を受け、それぞれ1名がVPシャント術とOmmayaリザーバー留置を受けた。16例は標準的な抗てんかん薬レジメンで治療可能なけいれん発作を有していた。

7 消化管・泌尿器・自律神経機能障害:

全被験者は、主に呼吸補助に関連した著しい腹部膨満を示した。20人中17人が重度の便秘を経験し、緩下剤を必要とした。自力で排便コントロールが可能であったのは2例のみであった。3人は排尿が困難であり、排尿を刺激するために尿道カテーテル留置および/または下腹部圧迫が必要であった。全員に体温コントロールの障害があり、感染の徴候なしに発熱に至ることが多かった。主に睡眠中に発生した間欠性徐脈を3名に認めた。

8 皮膚所見:

黒色表皮腫は16個体に認められた。褐色色素過剰は加齢とともに悪化した。前額部および屈曲部(頸部、腋窩、および関節)が最も多く侵された。また、3人に疣贅が認められ、病理学的に脂漏性角化症と診断されたのは1人であった。

9 運動・認知・心理社会的発達:

また、床からの起き上がり、立位、自力歩行が可能なのはいなかった。13人は辺縁から中等度の四肢の動きを示した。少数の個体は指で指を向け、手を顔に持ち、背中の床を横に滑り、横に回転し、転がすことができた。最高水準の開発を行った個体は、一片のキャンディを持って口に持ち込み、

タンボウリンにぶつかり、高い五つを与えることができた。全員が泣いたり感情表現があり、ほぼ全員(20人中19人)は笑うこともあった。心理社会的発達は15名のみで検討できた。彼らのうち10人は見知らぬ人に内気だった。心理社会的発達は20人中7人で3か月以上に至らなかった。最高レベルは2歳相当であった。

10 呼吸サポートとケア:

全ての罹患者は、様々な程度の呼吸補助を必要とし、人工呼吸器による補助が必要であった。新生児期には、ほとんどの人が出生後間もなく気管内挿管による人工呼吸を必要とした。2人は鼻CPAPのみを必要とした:1人は約11か月間、もう一人は3か月間であった。1人の患者は、最初の挿管の直後に抜管されたが、再挿管を必要とする呼吸不全を発症した。16名は最終的に気管切開術を受け、14名は生後1年以内に気管切開術を受けた。外科的合併症のリスクが高い(非常に短く広い頸部は気管腕頭動脈瘻の影響を受けやすい)と考えられた4人では、気管切開は行われなかった。現在の呼吸状態は個人差があった。一名は昼間と夜間の間に異なる呼吸サポート設定を必要とする睡眠時無呼吸を有していた。一名は、昼間と夜間の設定が異なる人工呼吸器依存であった。一名は、日中は人工呼吸器の介助を必要としなかったが、必要な場合は間欠的な酸素投与を必要とした。一名は呼吸状態が安定している場合、室内空気による換気補助のみを必要とした。

11 栄養ケア:

20名中13名は経管栄養のみ、3名は経

管栄養と経口の併用、4名は経口摂取のみであった。経鼻胃管による経管栄養は14名、胃瘻チューブによる経管栄養は2名であった。経口摂取の強化は、第1群では通常試みられなかったが、スープを食べる、アイスクリームをなめるなど、新しいものを味わう人もいた。第2群の個人は、経管栄養(嚥下訓練および強化のために経口摂取を導入した)または経口栄養(経口摂取が困難な場合に経管栄養をサプリメントとして使用した)のいずれかであった。第1群と第2群の間を行き来したものもあった。第2群と第3群では、経口摂取に使用された食品は、日本の米クラッカー、ピューレー食品、普通食品を含む乳児用調合乳と子供用食品から構成された。一部の個体は、ある種の風味に対して選好性を示した。1名は肺炎を繰り返し、喉頭気管分離に至ったが、現在、紫をした食物を経口摂取していた。第3群の個体はほぼ正常な歯の発育を示し、第1,2群の個体でさえ軽度の歯列の遅延を示したに過ぎなかった。

D. 考察

今回のTD長期生存者(1型)を対象とした全国調査では、20名の罹患者の身体的、運動的、心理社会的発達に関するデータを集計した。全例散发性であった。出生前USにより、ほとんどの罹患者(18/20)で重度の骨異形成が疑われた。分子診断(14/20)を行った個人では、すでに報告したように、Arg248CysとTyr373Cyの変化が一般的であった。体長の増加は小児期に一定であった。しかし、骨異形成症によくみられるように、思春期の発育スパートはみられなかった。成虫の長さ(70~84cm)は既報と同一であつ

た。視覚・聴覚機能は概して良好に保たれていたが、神経学的合併症により障害された可能性があった。実際、大後頭孔の狭窄と水頭症は TD の必須の症候性要素であり、神経外科的介入を必要とする可能性がある。発作も一般的であったが、標準的な抗てんかん療法を用いて治療することができた。消化管および排尿障害を来した人もいた。軽度の自律神経不安定がよくみられることがある。

運動、認知、心理社会的発達については、全員が運動、認知、心理社会的発達の重度の遅滞を示した。心理社会的発達の最高レベルは 2 歳を超えなかった。水頭症および大後頭孔の狭窄が、この発達遅延、特に運動遅延の原因の一部となっている可能性がある。しかし、全身性の発達遅延は本質的に脳奇形に起因する。

呼吸および栄養サポートは、TD 個人の管理において最も重要である。これまでに報告されているように、ほとんどの人は持続的補助換気を必要とするが、一部の人は間欠的補助のみを必要とした。ほとんどの人が呼吸補助のために気管切開を必要とした。TD における呼吸不全は、胸郭低形成に続発する肺低形成に起因する。さらに、大後頭孔の狭窄による脳幹機能障害が、呼吸困難、特に中枢性無呼吸の原因の一部である可能性がある。大後頭孔減圧術は、一部の TD 個人において呼吸状態を改善することが報告されている。しかし、我々のコホートでは、この処置を受けた人は補助換気から離脱しなかった。

罹患者の大部分は経管栄養を必要とした。経口栄養のみを必要としたのは 4 名のみで

あったが、3 名は経管栄養と経口栄養の併用を行っていた。経口摂食困難はおそらく口腔 - 咽頭および嚥下機能の発達遅延に関連し、部分的には長期挿管に関連していた可能性がある。特に、歯の発達は全ての個人で正常であった。既報のように、食事を楽しんでいる人もいた。しかし、他の人は、おそらく嚥下時の不快感のために、経口的に食物を摂取しなかった。このように、哺乳ケアは慎重に個別化されるべきである。

呼吸ケアと栄養ケアの確保は、施設でのケアの代わりに在宅ケアによって容易にすることができる。我々のコホートでは、20 人中 9 人が自宅でケアを受けていた。入院ケアから在宅ケアへの移行は平均 2.2 歳で可能であり、1.5 歳時に在宅ケアへ移行した患児の先行報告と一致した。在宅ケアは心理社会的発達に好影響を及ぼすことが期待される。言うまでもなく、呼吸状態の注意深いモニタリング、熟練した気道洗浄、呼吸設定の迅速な調整が安全な在宅ケアを保証する。介護者と家族・血縁者は、これらの問題について十分な訓練を受けるべきである。在宅ケアは家族・血縁者に負担を課すことがある。したがって、共感的カウンセリングと心理的サポートも継続すべきである。

E. 結論

医学的管理が高度化するにつれ、TD 個人の長期生存が増加していることが予測される。しかし、全ての個人において、継続的な呼吸および身体的ケアが必要であった。罹患者は心理社会的および身体的に重度の障害を有するが、細心の呼吸ケアおよび栄

養ケアを行えば、家庭生活を楽しむことができる。

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

(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.* 2021 Oct 1;

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, 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 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.

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

放射線科学の立場から X 線、CT 等の放射線医学検査による診断支援、
診断基準の作成、日本医学放射線学会等との調整

研究分担者 宮寄 治 国立成育医療研究センター部長

研究要旨

胎児 CT 推奨プロトコルで自作ファントムを用い被ばく線量の実測を行った。その結果、胎児 CT 検査における胎児被ばく線量の推定を、計算上の仮想的なものではなく、撮影時のコンソール上の CTDI_{vol} の値が計測値とほぼ同等であることが判明した。また推奨線量での画質の担保も確定できた。また本年度は COVID19 の影響で、他施設を訪問したうえでの線量計測の最終的な実証、再確認の予定が困難であった。

A. 研究目的

本研究班の研究結果である 2015 年での 2 度目の調査結果 (AJR 208:862-867; 2017 に論文発表) からその集計における中央値 (3mGy) を胎児 CT 被ばく線量の推奨値 (achievable dose 以下 AD) と結論づけた (Fig.1)。その値を作成中の本邦の胎児 CT ガイドラインの推奨とした場合、その時の胎児被ばく線量が如何ほどかを知る必要がある。

B. 研究方法

胎児と母体を模し作成した疑似ファントムを用い X 線被ばく線量を実測した (Fig 2)。撮影時の AD は CTDI_{vol} : 3mGy、管電圧は 80、100、120kV で行った。実測には Black

Piranha などの高性能な計器を用いた。またファントム内に仮想骨格を充填し内部の吸収値を計測し指摘線量を評価した。

Measurement	CTDI _{vol} (mGy) ^a	
	2011	2015
Maximum	23.1	27.5
75th percentile	11.3	4.9
Median	7.7	3.2
25th percentile	3.7	2.4
Minimum	2.1	0.5

Fig. 1

2015 年での研究調査に基づく診断参考レベル

Custom-made phantom corresponds to the pregnant woman

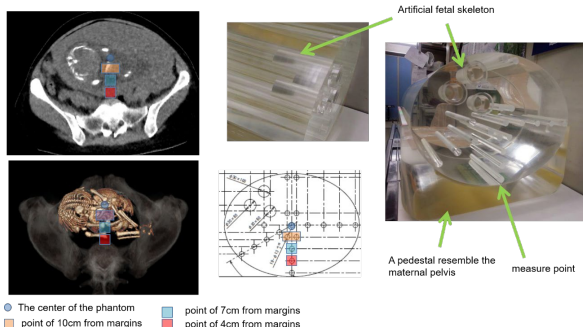


Fig.2 自作アクリルファントムと計測点の図示。これらが実際の CT 画像に投影した際のイメージ図を示す。

1) 撮影時CTDIvolとファントムの吸収線量測定値との比率

CTDIvolを0.5~5mGyの6段階に変化させ撮影し収集した被ばく線量データを計測ポイント毎、CTDIvol毎にまとめ平均を求めた。また、計測された線量データを、それに対応する撮影時のCTDIvolで除した比をCTDIvolとの増減（パーセント）としてとらえ、計測部位ごとにまとめた。またこのパーセントのデータより線形近似方程式を導き撮影線量と計測線量が等しく（100%）となる深さを求めた。またachievable dose (CTDIvol; 3mGy)における3つの管電圧（120, 100, 80 kV）、4つの計測ポイントでのすべての計測で得た値をBoxpotで表示を試みた。

2) 異なる管電圧と被ばく線量の関係
120kV、100kV、80kVの3つの異なる管電圧に対する4つの異なるCTスキャナーの被ばく線量の傾向を検討した。またこれらのデータを管電圧ごとにひとつにまとめ、それぞれの管電圧での被ばく線量の統計学的な有意差検定を行った。検定はMicrosoft Excel (Microsoft Corporation, Redmond, WA)を使い、

対応のあるstudent- t 検定を行った。

3)画質の評価

Soft modeの関数を用いたmaximum intensity projection (MIP)再構成画像で、濃度の異なる3つの模擬骨格、3つの管電圧設定での画質の視認性を確認した。CTDIvolを7段階（20, 15, 8, 6, 4, 3, 2mGy）に設定し、線量低下に伴う高吸収物質の視認性低下をALARA(as low as reasonably achievable)の観点から評価しCTDIvolの下限を求めた。また3つの管電圧での擬似骨格（700HU : 5.37mol/L）内部のCT値を計測し、画質と同様に、対象となった三角錐のCT値がCTDIvolの8段階（20, 15, 10, 8, 6, 4, 3, 2mGy）でどのように変化し、またどこまでが維持可能であるかの下限について検討した。

（倫理面への配慮）

研究者の施設の倫理委員会による審査を受けIRBを取得した

C. 研究結果

1) 撮影時のCTDIvolとファントムの吸収線量測定値との比率

4台のCTにおける体表から中心へ向けた深度の異なる4つの計測点(4cm, 7cm, 10cm, 中心)につき、3つの異なる管電圧(120 kV, 100kV, 80kV)における被ばく線量を計測した。その計測結果をTable 1に示す

	100kV				100kV				80kV						
	CTDI vol	center	10cm	7cm	4cm	CTDI vol	center	10cm	7cm	4cm	CTDI vol	center	10cm	7cm	4cm
Definition AS	5	5.81	5.93	6.70	7.62	5	5.21	5.26	6.42	7.50	5	4.77	5.14	6.10	7.50
University	4	4.51	4.75	5.42	6.12	4	4.17	4.44	5.14	5.88	4	3.80	4.10	4.88	5.75
Hospital A	3	3.56	3.96	4.67	5.37	3	3.12	3.22	3.88	4.46	3	2.80	3.07	3.66	4.32
	2	2.24	2.36	2.69	3.02	2	2.00	2.22	2.58	2.95	2	1.96	2.11	2.51	2.95
	1	1.18	1.26	1.57	1.84	1	1.00	1.12	1.28	1.50	1	0.96	1.04	1.25	1.49
0.5	0.67	0.70	0.81	0.91	0.5	0.52	0.57	0.67	0.75	0.5	0.55	0.59	0.73	0.85	
Discovery 750D	5	4.57	4.41	6.90	7.16	5	3.76	4.71	6.00	6.25	5	3.55	4.58	5.26	5.82
University	4	3.52	4.33	5.76	6.60	4	3.00	3.82	5.00	6.00	4	2.59	3.33	4.16	6.35
Hospital B	3	2.50	2.23	3.40	4.14	3	2.25	2.62	3.66	4.57	3	1.97	2.57	3.42	4.45
	2	1.77	2.10	2.73	3.18	2	1.53	1.84	2.53	3.11	2	1.32	1.78	2.38	2.92
	1	0.86	1.00	1.42	1.81	1	0.74	0.82	1.27	1.57	1	0.67	0.80	1.07	1.33
0.5	0.34	0.44	0.52	0.58	0.5	0.32	0.45	0.59	0.68	0.5	0.27	0.41	0.59	0.78	
Aquilion ONE	5	3.43	3.22	5.09	5.90	5	2.89	3.23	3.82	4.87	5	2.72	2.95	3.56	4.06
University	4	2.49	2.66	3.19	3.85	4	2.39	2.55	3.03	3.92	4	2.25	2.39	2.99	3.94
Hospital B	3	1.69	1.72	2.24	2.90	3	1.60	1.62	2.06	2.94	3	1.63	1.76	2.17	2.84
	2	1.25	1.43	1.66	2.14	2	1.19	1.29	1.54	2.09	2	1.13	1.22	1.49	2.02
	1	0.69	0.72	0.85	1.05	1	0.61	0.63	0.77	1.01	1	0.56	0.61	0.74	1.01
0.5	0.35	0.37	0.42	0.52	0.5	0.31	0.32	0.39	0.50	0.5	0.28	0.31	0.38	0.50	
Brightness CT	5	3.51	3.62	4.82	5.20	5	3.30	3.38	4.48	5.28	5	3.51	3.65	4.82	5.20
University	4	2.83	2.92	3.51	4.08	4	2.65	2.65	3.62	4.19	4	2.83	2.92	3.91	4.08
Hospital B	3	2.00	2.23	2.46	3.17	3	2.02	2.15	2.74	3.21	3	2.00	2.23	2.46	3.17
	2	1.44	1.49	2.00	2.11	2	1.37	1.46	1.83	2.17	2	1.44	1.49	2.00	2.11
	1	0.72	0.73	0.95	1.04	1	0.67	0.72	1.00	1.07	1	0.72	0.73	0.95	1.04
0.5	0.47	0.49	0.64	0.69	0.5	0.34	0.37	0.46	0.55	0.5	0.47	0.49	0.64	0.69	

CTDIvol の線量の多少にかかわらず胎児の被ばく線量と CTDIvol が等しい部位は体表より 8.2 cm の深さであった (Fig. 3 赤線および赤丸プロットで示す)。

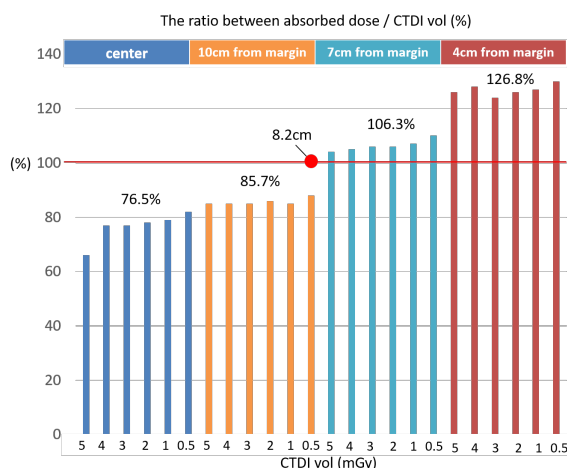


Fig.3 撮影時CTDIvolとファントムの吸収線量測定値との比率

2) 異なる管電圧と被ばく線量の関係

CT 機種の結果をまとめ 120、100、80kV の各々に群を比較すると 80kV は 120 kV に対し ($P < 0.01$ (0.000025))、100 kV に対し ($p < 0.05$ (0.038))、また 100 kV は 120kV に対し ($P < 0.05$ (0.008)) 統計学的に有意差をもって低い結果となった (Fig. 4)。

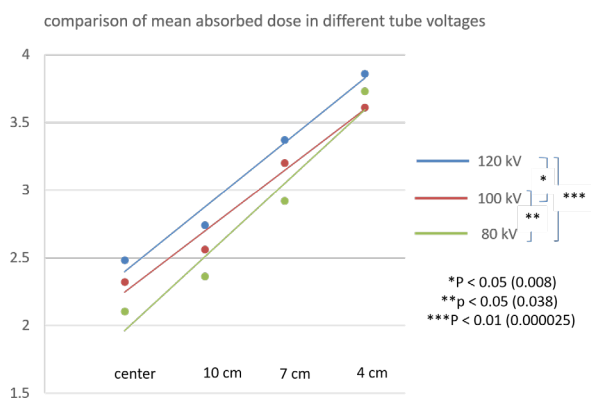


Fig. 4 Relationship between CTDIvol and measurement points under the

different tube voltage (120, 100, 80kV),

1) 画質と被ばく線量の関係について胎児の擬似骨格の CT 値の評価では CTDIvol の 7 段階のうち、20 から 8 mGy までは各管電圧ともに横ばいを示し変化がないが、120kV では 6mGy から CT 値の低下がみられ始めた。100kV と 80kV では 20mGy から 4mGy までは横ばいで 4mGy から下行が始まった。3 つの管電圧の CT 値は 4mGy で一致し、3mGy から急激に下向が見られた (Fig.5)。以上の画質の視認と CT 値の計測から ALARA に立脚した線量最適化の下限は 3mGy と考えられた。

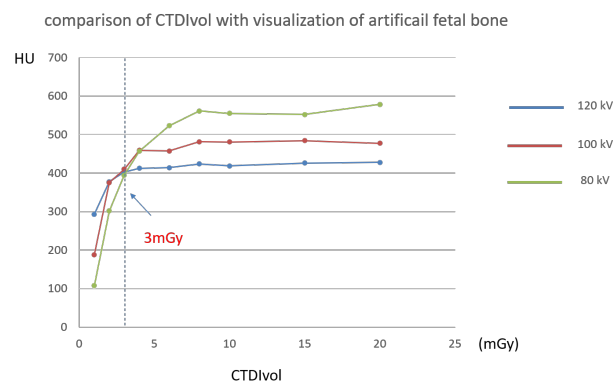


Fig. 5 画質と被ばく線量の関係

3つの異なる管電流を用い、CTDIvolを下げた場合、5mGyレベルまではCT値の変動はほぼ見られないが、3mGyレベルを境に線量低下により著明な画質の低下が出現した。

D. 考察

今回の調査結果から、撮影時に設定した CTDIvol の被ばく量と等しいのは、体表から 8cm、中心から 5cm の位置であった。また線量の幅は中心が 77%、辺縁が 127% であり、CTDIvol の -23% から $+27\%$ であった。こ

の比率はCTDIvol多寡の影響を受けず安定していた。以上の結果より、胎児CTの個々の胎児の被ばく量が推測したければ、CTの元画像の水平断から胎児の位置を確認し、中央と辺縁で被ばく量を増減して推測ができる。現実的には胎児CTを行う時期を3rd trimesterを推奨する予定でもあり、胎児のサイズは妊娠後期のため大きく、中央に限局することはなく、中央から辺縁にかけ位置していると思われる。そう考えると撮影時のCTDIvolは胎児の線量の概算値としてはほぼ等しいと考えてよさそうである。

今回の調査でのAD値3mGyは、逐次近似法 (Iterative reconstruction, IR) を使用することが前提である。これは前回全国調査でIRの使用率が70%であったためであり、2015年の調査から現在5年経過しており更なるIRの普及率が高いと思われる。また施設によっては通常のIRではなく高機能であるMBIR(model based iterative reconstruction)を用いている場合もある。著者の施設の胎児CTはMBIRを使用したultra-low-dose fetal CT (ULDFCT)を実践しておりCTDIvol はわずか0.5mGyである。これはAD値の17%程度と非常に少量である。現在すでにAI(artificial intelligence)を用いた逐次近似法が開発されており、今後更なる最適化が行われることが実現可能である。

ALARAの原則で撮影条件を最適化する場合、画質の維持は最も優先されるべき項目である。今回のリサーチ結果からIR使用下で画質の維持できる下限の線量はやはりCTDIvolが3mGyであり推奨を目指すAD値と等しかった。この結果は今回の研究結果として非常に貴重なデータと思われる。

また低被ばくを追求し3mGy 以下で行うと画質が損なわれる危険性がある。[Adler-Levy Y](#)らも低線量胎児CTの報告をしており管電圧が80-120kV、CTDI は2~10mGyで実効線量は 0.7 to 10 mSvであったと報告している。彼らの報告からは我々の撮影条件とほぼ等しいことから、3mGyが妥当であることが示唆される。MBIRのないCTが数多く普及していると思われ、ULDFCTの超低線量を推奨するわけにはゆかず、ALARAの観点からは画質の担保された3mGyが妥当と考えられた。

E. 結論

妊婦を模した疑似ファントムの研究で胎児の被ばく程度もCTDIvolの値から位置により±20%程度(中心から5cm程度)と推測でき、画質もALARAの概念より3mGyが下限と判明した。このことより国レベルのガイドライン (DRL 2015) としては妥当であると考えられた。

※本年度はCOVID19の影響で、他施設を訪問したうえでの線量計測の最終的な実証、再確認の予定が困難であった。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

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 Innervation、37, 6-10, 2022

2. 書籍

なし

3. 学会発表 主なもの最大で10演題まで

1) Osamu Miyazaki. Title: Dose reduction of pediatric patients; Current situation in Japan and national children's medical center. (Oral presentation, Web congress) 2020 11 April 2020, Yokohama

2) 宮寄 治 日本産婦人科遺伝診療学会シンポジウム 胎児骨系統疾患についてみんなで考えてみよう。「胎児骨系統疾患の診断に有用な胎児 CT」2020年12月14日金

沢 (オンライン配信)

3) 宮寄 治 骨系統疾患における画像診断の役割 第57回 小児放射線学会学術集会 シンポジウム 2021年6月12日 埼玉

4) 宮寄 治 胎児 MR 所見による鑑別診断と治療戦略・腫瘍 胎児 MRI 研究会 2021年

11月13日

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

分担研究報告書

低ホスファターゼ症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

研究分担者 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 研究所 骨発育疾患研究部門 部長

研究要旨

低ホスファターゼ症（HPP）は ALPL 遺伝子の機能喪失変異に基づき、骨石灰化障害や乳歯早期脱落など、多彩な症状を呈する。近年、酵素補充薬が導入され、生命予後不良な重症例が救命可能となった。また、確定診断のための ALPL 遺伝子検査が保険適用となった。HPP に対する診療環境の変化に対応するため、研究分担者らはエビデンスに基づく診療ガイドラインを策定し、2019 年に公開した。本研究班においては、HPP に対する医療水準の全国的な向上を目的として、医療従事者を対象とした HPP 医療情報 Web サイトを作成、公開した。今年度は、診療ガイドラインの 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」に対する推奨作成の際に参考にし、解説に示した海外の論文を元に、日本の医療システムに合わせた HPP モニタリングガイダンス日本版を作成し、HPP 医療情報 Web サイトで公開した。また、HPP の疾患認知度の上昇に伴い、これまで診断に至っていなかった成人型 HPP の症例や、特異な臨床像を呈する症例も ALPL 遺伝子検査により確定診断されるようになってきていることから、新規 ALPL 変異については病原性およびドミナントネガティブ作用の有無を確認するための機能解析を行った。

A. 研究目的

低ホスファターゼ症(Hypophosphatasia; HPP)は組織非特異型アルカリホスファターゼ (tissue-nonspecific alkaline phosphatase; TNSALP) をコードする ALPL 遺伝子の機能喪失変異に起因し、骨石灰化障害やけいれん、乳歯の早期脱落などの多彩な症状を示す。通常、発症年齢や重症度に基づいて周産期重症型(致死型)、周産期良性型、乳児型、小児型、成人型、歯限局型の6病型に分類される。2015年から、ALP 酵素補充薬(アスホターゼアルファ)が使用可能となり、生命予後不良な周産期重症型や乳児型症例が救命可能となった。また、2016年からはHPP診断のためのALPL遺伝子検査が保険適用となった。こうした診療環境の変化を鑑み、研究分担者らは、HPPの診療に携わる医師や歯科医師の臨床決断を支援することを目的として、2019年にHPP診療ガイドラインを策定し、日本小児内分泌学会ウェブサイトで公開した。また、当研究班においては、昨年度、HPPに対する診療の質の全国的な向上を図るため、病態や診断、治療、診療ガイドラインなどに関する最新かつ詳細な医療情報を医療従事者に広く提供して実臨床への活用を推進する手段として、医療従事者を対象とするHPP医療情報Webサイトを開設した(<https://hpp-keihatsu.jp/>)。

HPP診療ガイドラインには21のクリニカルクエスチョン(CQ)に対する推奨が解説とともに掲載されており、そのうちCQ17はALP酵素補充療法中のモニター項目に関するものである。CQ17に対する推奨作成の根拠としたKishnaniらによる論文

Monitoring guidance for patients with hypophosphatasia treated with asfotase alfa (Kishnani et al.: Mol Genet Metab, 2017; 122: 4-17. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.07.010>)はHPP患者に対するモニタリングを行う上で参考になると考えられるが、記載の内容は本邦の医療システムに合わない点が多くなく、実臨床への活用が進んでいない。そこで、この論文に記載されているガイダンスを本邦で活用するために修正や補筆を行い、「HPPモニタリングガイダンス 日本版」を作成することとした。

また、HPPの疾患認知度の上昇に伴い、これまで診断に至っていなかった成人の症例や特異な臨床像を呈する症例についてもALPL遺伝子検査が行われ、確定診断される症例が増加しつつある。そこで、これまでに報告されていない新規変異については、病原性およびドミナントネガティブ作用の有無を確認するための機能解析を行うこととした。

B. 研究方法

① HPPモニタリングガイダンス日本版の作成および公開

前述のKishnaniらの論文を元に「HPPモニタリングガイダンス日本版」を作成するため、研究分担者を含めてHPPに造詣の深い専門家8名(エキスパートパネル)が参集し、議論を行った。メール会議も活用した。8名の専門性は下記の通り、小児科、整形外科、新生児科、内分泌内科、小児歯科、骨系統疾患研究者と多岐に渡った。

<エキスパートパネル>

伊東 伸朗（東京大学医学部附属病院 腎臓・内分泌内科）

大藪 恵一（大阪大学大学院 医学系研究科 小児科学）

鬼頭 浩史（あいち小児保健医療総合センター 整形外科）

杉山 裕一郎（日本赤十字社愛知医療センター名古屋第一病院 小児科）

竹谷 健（島根大学 医学部 小児科）

仲野 和彦（大阪大学大学院 歯学研究科 小児歯科学）

藤原 幾磨（仙台市立病院 小児科）

道上 敏美（大阪母子医療センター 研究所 骨発育疾患研究部門）

エキスパートパネルは Kishnani らのオリジナル論文に基づいて議論を交し、論文で提案されているモニタリングガイダンスを本邦で活用するための改変・追加・削除を行い、「HPP モニタリングガイダンス日本版」として文書にまとめた。作成した「HPP モニタリングガイダンス」の PDF 版は、研究分担者が当研究班で開設した HPP 医療情報ウェブサイト (<https://hpp-keihatsu.jp/>) で公開した。「HPP モニタリングガイダンス日本版」を作成するためにオリジナル論文に改変・追加・削除を行い、公開することについては、著作権者から許諾を得た。また、改変・追加を行った箇所を明確に区別するため、当該箇所は色文字と下線で示した。

② HPP 患者で同定された新規 ALPL 変異の病的意義に関する検討

HPP の疾患認知度の向上に伴い、特異な臨床像を示す症例や、長らく診断されていなかった成人例で、ALPL 遺伝子検査により確

定診断される症例が増えつつある。これまでに報告のない変異が同定されるケースもみられる。HPP の軽症例では常染色体劣性（潜性）遺伝家系と常染色体優性（顕性）遺伝家系が存在し、特に片アレルにのみ変異が同定された場合は、常染色体優性（顕性）HPP の罹患者であるのか、常染色体劣性（潜性）HPP の保因者であるのかを鑑別する必要がある。そこで、遺伝カウンセリングや治療介入の判断に役立てることを目的に、新規に同定された変異については、病原性やドミナントネガティブ作用の有無を検討するため、発現プラスミドを作製し、培養細胞に遺伝子導入して機能解析を行った。

（倫理面への配慮）

ALPL 遺伝子検査および変異体の機能解析研究については、研究分担者の所属機関における倫理審査委員会の承認のもとで行った。

C. 研究結果

① HPP モニタリングガイダンス日本版の作成および公開

エキスパートパネルによる議論、ドラフトの作成、レビューおよび修正を経て「HPP モニタリングガイダンス日本版」を作成し、2021 年 11 月 1 日に HPP 医療情報ウェブサイト上で公開した (<https://hpp-keihatsu.jp/guidelines/pdf/HPPMonitoringguidance.pdf>)。

Kishnani らによるオリジナル論文は、① 個々の患者の治療目標の設定、② 多職種による連携、③ モニタリング実施の基本骨格、をモニタリング実施する上での軸としてまとめている。これらの内容について、本邦

の医療の現状に合わせて修正を行った。また、オリジナル論文におけるモニタリングガイドランスは酵素補充治療中の患者を対象としているが、日本版においては、酵素補充を行っていない患者についても活用可能であることを記載した。

このモニタリングガイドランスでは、HPPの診療において、多様な症状や合併症への対応のために多職種から構成された連携チームが関与することの重要性を述べている。オリジナル論文では、連携チームの中心としてマネジメントの役割を担うのは clinical care coordinator の役割とされている。しかしながら本邦においては、clinical care coordinator は存在しない職種であるため、主治医がその役割を担うこととした。また、チームを構成する職種についても、オリジナル論文には本邦には存在しない職種が記載されているため、本邦でそれぞれの役割を担っている職種に変更し、修正を加えた。

酵素補充療法を行う場合の治療目標の設定は患者の年齢層により変化することを明確化した。子宮内～生後6ヶ月未満の患者については生存、呼吸状態の改善、骨格の改善、成長や身体発育の改善、けいれん発作のコントロール、退院などが治療目標となる。一方、小児期の患者では、移動機能の改善、骨格の改善、成長の改善、発達指標の到達、疼痛軽減、口腔内衛生、QOLの改善などが治療目標となる。さらに成人期には、骨折治癒の改善、骨折頻度の減少、偽骨折の減少や予防、身体時脳の状態の改善、間接症状の改善、疼痛軽減、口腔内衛生、QOLの改善などが治療目標となる。

酵素補充治療中の患者で行うべき臨床検

査の項目についても修正を行った。例えば、海外で測定されることの多いピリドキサール5‘リン酸の測定が本邦では保険適用ではなく、尿中ホスホエタノールアミンの測定が行われることが多い。また、各検査項目が本邦で保険収載されているかどうかを記載し、さらに、保険収載されていない項目を研究として測定している施設についての情報を付記した。また、周産期～乳児期、小児期、成人期それぞれのモニタリングの推奨事項、および各項目の評価を行う上で連携可能な診療科についても、本邦の現状に合わせて修正、補筆を行い、さらに各項目の評価の適切な間隔を提案した。

② HPP患者で同定された新規 ALPL 変異の病的意義に関する検討

関節リウマチが疑われていた57歳女性例について ALPL 遺伝子解析を行い、c.613G>A (p. Ala205Thr) 変異と c.1559delT (p. Leu520Argfs) 変異を同定した。p. Ala205Thr は、論文としては報告されていない変異であったため、発現プラスミドを構築し、培養細胞に導入することにより機能解析を行った。その結果、活性はほぼ完全に失われていたが、ドミナントネガティブ作用は認めなかった。

また、低身長と著明な骨年齢の遅延を示し、成長ホルモン分泌や甲状腺ホルモン値には異常を認めない小児例について、ALPL 遺伝子に c.1482_1532del151 (p. Gly495_Leu511) ヘテロ変異を同定した。本変異により、17 アミノ酸が in frame に欠失する。本変異も活性を完全に失っており、また、ドミナントネガティブ作用を有することが確認された。したがって、本変

異は常染色体顕性 HPP の原因となりうる
ことが確認された。

D. 考察

HPP 診療ガイドラインにおいては、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」に対する推奨を、「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)」としている。今回作成し
た「HPP モニタリングガイダンス日本版」
はエキスパートオピニオンに基づくもので
はあるが、具体的に、モニタリングの際に
検討すべき検査項目や評価すべき症状、合
併症と、評価の間隔、連携すべき診療科を
記載しており、HPP の診療において有用な
ツールになると考えている。「HPP モニタ
リングガイダンス日本版」HPP 医療情報ウエ
ブサイトで公開しており、誰もが無料で閲
覧できるので、HPP の診療に関わる医療従
事者に広く活用され、本疾患の診療の質の
向上に貢献することが期待できる。また、
このモニタリングガイダンスでは、HPP の
診療において多診療科による連携チームを
構成することの重要性を強調しており、具
体的なチーム構成を例示している。これら
の例を参考に、各地域で HPP 診療のための
連携チームの構築、ネットワーキングが進
むことを望む。

また、成人型症例やユニークな経過を示
した HPP 症例で同定された新規変異の機能

解析を行い、その病原性を確認した。これ
らについては症例報告としてまとめる予定
であり、HPP の診断困難例の分子診断に有
用な情報となると期待される。

E. 結論

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

(発表者氏名、論文タイトル名、発表誌名、
巻号、ページ、出版年等) 主なもの最大で
10 編まで

1) 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

2) 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

3) 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

2. 書籍

(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、ページ等) 主なもの最大で 10 編まで

1) 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, pp. 219-224

3. 学会発表 主なもの最大で 10 演題まで

1) 道上敏美, 田村太資, 立川加奈子, 陽川沙季, 山村なつみ, 藤原香緒里, 山本勝輔. 脳性麻痺を合併した低ホスファターゼ症例に対する酵素補充治療. 第 31 回臨床内分泌代謝 Update. 2021. 11. 26-27.

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

分担研究報告書

指定難病に該当する胎児・新生児骨系統疾患の遺伝子診断の

実施体制調査及び整備

研究分担者 山田 崇弘

京都大学医学部附属病院 遺伝子診療部・倫理支援部 特定准教授

研究要旨

本分担研究者は本研究において継続的に骨系統疾患の遺伝子診断に関する情報収集とその整備を行ってきた。

骨系統疾患は非常に数が多くその遺伝子診断の情報を整理すること自体が困難である。骨系統疾患の原因遺伝子は非常に多岐に渡り、実施不可能あるいは研究ベースで実施している研究室のボランティアに依存していることが多い。特に競争的外部資金と流動的な人材に依存する研究室の人的経済的基盤は非常に脆弱である上、研究費を使用するにあたっては当然その意義づけなども重要となる。そこで分担研究者は本研究当初より臨床情報画像情報を確認した上でコーディネートしてきたが、特に代表的な疾患（軟骨無形成症、2型コラーゲン異常症、短肋骨骨異形成症グループ、点状軟骨異形成症、骨形成不全症、低ホスファターゼ症など）についての検査体制を重視して整えてきた。

本年度は2019年の骨系統疾患の国際分類に合わせて整理データベースに、近年の遺伝学的検査の保険収載の増加に合わせて大幅に増えた商業ベースで可能な遺伝子診断項目を加えて利便性を高めた。また、遺伝子診断に加えて画像診断も含めたコーディネートと診断支援も継続的に行ってきた。

A. 研究目的

骨系統疾患の遺伝子診断リストのアップデートと実施体制の整備を継続すると同時に遺伝子診断に加えて画像診断を含めたコーディネートと診断支援体制を確立する。

B. 研究方法

これまでに作成した骨系統疾患の遺伝学的検査のデータベースに収録されているデータベースのラボへ情報の再確認を行うと同時に新たに開始された商業ベース（有料の大学／病院ラボなどを含む）で実施可能な遺伝学的検査の情報を収集して合わせて情報のアップデートを行う。本年度も昨年度と同様に COVID-19 パンデミックのために国際学会への出席と情報収集が困難であったために文献と各種 Web 上のデータベースの検索によって情報収集を行った。

指定難病が疑われる疾患の照会に対してその遺伝学的検査に関する情報を用いて適切なコンサルトが可能な体制を構築する。また、遺伝学的検査だけでなく画像診断も含めたコーディネートと診断支援体制も確立することも合わせて行う。

（倫理面への配慮）

個人情報などを直接扱うわけではないため患者・クライアントに関する特別な配慮は必要ではないが、それぞれの研究室の情報は照会者に直接伝えることはせず診断的妥当性、研究的意義を評価したのちに照会者、解析ラボの同意を得てコンサルト可能な情報を伝える。

C. 研究結果

2019年の新分類をもとにデータベースを整理した。

42疾患群についてデータベースを整理した。対象は461疾患のうち責任遺伝子が確認されている425疾患の437遺伝子とした(2022年4月の時点で保険収載は18疾患)。特に代表的な疾患である軟骨無形成症、2型コラーゲン異常症、短肋骨骨異常形成症グループを含む骨異常を伴うシリオパチー、点状軟骨異常形成症、骨形成不全症、低ホスファターゼ症を含む Abnormal mineralization group, については以下のような体制を構築した。

疾患群：1. FGFR3 group (Thanatophoric dysplasia type 1 (TD1), Thanatophoric dysplasia type 2 (TD2), Severe achondroplasia with developmental delay and acanthosis nigricans (SADDAN), Achondroplasia, Hypochondroplasia, Camptodactyly, tall stature and hearing loss syndrome (CATSHL))

遺伝子：FGFR3

臨床検査：2施設

研究ベース：4研究室

疾患群：2. Type 2 collagen Group and similar disorders (Achondrogenesis type 2 (ACG2; Langer-Saldino), Hypochondrogenesis, Platyspondylic dysplasia Torrance type, Spondyloepiphyseal dysplasia congenital (SEDC), Spondyloepimetaphyseal dysplasia (SEMD) Strudwick type, Kniest dysplasia, Spondyloperipheral dysplasia, SED with metatarsal shortening (formerly

Czech dysplasia), Stickler syndrome type 1, Dysplasia of the proximal femoral epiphyses など)

遺伝子：COL2A1

臨床検査：2 施設

研究ベース：1 研究室

疾患群：9. Cilliopathies with major skeletal involvement

■ Chondroectodermal dysplasia (Ellis-van Creveld)

遺伝子：EVC, EVC2

臨床検査：1 施設

研究ベース：1 研究室

遺伝子：WDR35,

臨床検査：1 施設

研究ベース：なし

遺伝子：DYNC2LI1

臨床検査：なし

研究ベース：なし

■ SRP type 1/3 (Saldino-Noonan/Verma-Naumoff)

遺伝子：DYNC2H1, IFT80, WDR34, WDR60, DYNC2LI1

臨床検査：1 施設

研究ベース：なし

■ Asphyxiating thoracic dysplasia (ATD; Jeune)

遺 伝 子 :

DYNC2H1, WDR34, WDR60, WDR19, IFT140 , TTC2 1B, IFT80, IFT172, IFT81, TRAF3IP1,

CEP120, KIAA0586,

臨床検査：1 施設

研究ベース：なし

DYNC2LI1, TCTEX1D2 , IFT52 , KIAA0753

臨床検査：なし

研究ベース：なし

■SRP type 2 (Majewski)

遺伝子：DYNC2H1, NEK1, IFT81, TRAF3IP1

臨床検査：なし

研究ベース：なし

■SRP type 4 (Beemer)

遺伝子：IFT80

臨床検査：1 施設

研究ベース：なし

遺伝子：IFT122

商業ベース：なし

研究ベース：なし

■SRP type 5

遺伝子：WDR35

臨床検査：1 施設

研究ベース：なし

■SRPS unclassified

遺伝子：ICK, INTU, FUZ, IFT43,

臨床検査：なし

研究ベース：なし

遺伝子：WDR35

臨床検査：1 施設

研究ベース：なし

■ Orofaciodigital syndrome type 4 (Mohr-Majewski)

遺伝子：TCTN3

臨床検査：1 施設

研究ベース：なし

■Orofaciodigital syndrome type 2 (Mohr syndrome)

遺伝子：NEK1

臨床検査：1 施設

研究ベース：なし

■ Cranioectodermal dysplasia (Levin-Sensenbrenner) type 1,2

遺伝子 WDR35, WDR19

臨床検査：1 施設

研究ベース：なし

遺伝子：IFT122, IFT43, IFT52

臨床検査：なし

研究ベース：なし

■Mainzer-Saldino syndrome

遺伝子：IFT140, IFT172

臨床検査：1 施設

研究ベース：なし

■Axial spondylometaphyseal dysplasia

遺伝子：NEK1

臨床検査：1 施設

研究ベース：なし

遺伝子：CFAP410

臨床検査：なし

研究ベース：なし

■Thoracolaryngopelvic dysplasia
(Barnes)

遺伝子：不明

疾患群：21. Chondrodysplasia punctata
(CDP) Group

■CDP, X-linked dominant,
Conradi-Hünemann type (CDPX2)

遺伝子：EBP

臨床検査：2 施設

研究ベース：なし

■CDP, X-linked recessive,
brachytelephalangic type (CDPX1)

遺伝子：ARSE

臨床検査：2 施設

研究ベース：なし

■CHILD (congenital hemidysplasia,
ichthyosis, limb defects)

遺伝子：NSDHL

臨床検査：1 施設

研究ベース：なし

■Keutel Syndrome

遺伝子：MGP

臨床検査：1 施設

研究ベース：なし

■Greenberg dysplasia

遺伝子：LBR

臨床検査：1 施設

研究ベース：なし

■Rhizomelic CDP type 1

遺伝子：PEX7

臨床検査：2 施設

研究ベース：なし

疾患群：25. Osteogenesis Imperfecta and
decreased bone density group

■Osteogenesis imperfecta, nondeforming
with persistently blue sclerae (OI type
1)

遺伝子：COL1A1, COL1A2

臨床検査：2 施設

研究ベース：4 施設

■Osteogenesis imperfecta, perinatal
lethal form (OI type 2)

遺伝子：COL1A1, COL1A2

臨床検査：2 施設

研究ベース：4 施設

遺伝子：CRTAP, LEPRE1, PPIB

臨床検査：1 施設

研究ベース：2 施設

■Osteogenesis imperfecta,
progressively deforming type (OI type 3)

遺伝子：COL1A1, COL1A2

臨床検査：2 施設

研究ベース：4 施設

遺 伝 子 :

IFITM5, CRTAP, LEPRE1, PPIB, SERPINH1, FKBP10, TMEM38B, BMP1, WNT1, CREB3L1

臨床検査：1 施設

研究ベース：2 施設

遺伝子：SERPINF1, SPARC, TENT5A

臨床検査：1 施設

研究ベース：2 施設

■ Osteogenesis imperfecta, moderate form (OI type 4) (Note: In adults always, normal sclerae)

遺伝子：COL1A1, COL1A2

臨床検査：2 施設

研究ベース：4 施設

遺 伝 子 :

WNT1, IFITM5, CRTAP, PPIB, FKBP10, SP7

臨床検査：1 施設

研究ベース：2 施設

■ Osteogenesis imperfecta with calcification of the interosseous

遺伝子：IFITM5

臨床検査：1 施設

研究ベース：2 施設

■ Osteoporosis-X-linked form

遺伝子：PLS3

臨床検査：1 施設

研究ベース：2 施設

遺伝子：MBTPS2

臨床検査：1 施設

研究ベース：なし

■ Osteoporosis-AD form

遺伝子：WNT1

臨床検査：1 施設

研究ベース：2 施設

遺伝子：LRP5

臨床検査：1 施設

研究ベース：なし

■ Osteogenesis imperfecta, other types

遺伝子：CRTAP, FKBP10, LEPRE1, PPIB

臨床検査：1 施設

研究ベース：2 施設

■ Bruck syndrome type 1 (BS1)

遺伝子：FKBP10

臨床検査：1 施設

研究ベース：2 施設

■ Bruck syndrome type 2 (BS2)

遺伝子：PROD2

臨床検査：1 施設

研究ベース：なし

■ Osteoporosis-pseudoglioma syndrome

遺伝子：LRP5

臨床検査：1 施設

研究ベース：1 施設

■ Calvarial doughnut lesions with bone fragility

遺伝子：SGMS2

臨床検査：なし

研究ベース：なし

■ Cole-Carpenter dysplasia (bone fragility with craniosynostosis)

遺伝子：P4HB

臨床検査：なし

研究ベース：なし

■ Cole-Carpenter like dysplasia

遺伝子：SEC24D

臨床検査：1 施設

研究ベース：なし

■ Spondylo-ocular dysplasia

遺伝子：XYLT2

臨床検査：なし

研究ベース：なし

■ Gnathodiaphyseal dysplasia

遺伝子：ANO5

臨床検査：なし

研究ベース：なし

■ Ehlers - Danlos syndrome, spondylodysplastic type

遺伝子：B4GALT7

臨床検査：なし

研究ベース：なし

■ Geroderma osteodysplasticum

遺伝子：GORAB

商臨床検査：1施設

研究ベース：なし

■ Cutis laxa, autosomal recessive form, type 2B (ARCL2B)

遺伝子：PYCR1

臨床検査：1施設

研究ベース：なし

■ Cutis laxa, autosomal recessive form, type 2A (ARCL2A) (Wrinkly skin syndrome)

遺伝子：ATP6VOA2

臨床検査：なし

研究ベース：なし

■ Wiedemann-Rautenstrauch syndrome

遺伝子：POLR3A

臨床検査：なし

研究ベース：なし

■ Singleton-Merten dysplasia type 1

遺伝子：IFIH1

臨床検査：1施設

研究ベース：なし

■ Singleton-Merten dysplasia type 2

遺伝子：DDX58

臨床検査：なし

研究ベース：なし

■ Short stature, optic nerve atrophy and Pelger-Huet anomaly (SOPH syndrome)

遺伝子：NBAS

臨床検査：1施設

研究ベース：なし

疾患群：26. Abnormal mineralization group

■ Hypophosphatasia, perinatal lethal, infantile and juvenile forms

遺伝子：ALPL(TNSALP)

臨床検査：3施設

研究ベース：1施設

■ Hypophosphatasia, juvenile and adult form

遺伝子：ALPL(TNSALP)

臨床検査：3施設

研究ベース：1施設

■ Hypophosphatemic rickets, X-linked

遺伝子：PHEX

臨床検査：1施設

研究ベース：なし

■ Hypophosphatemic rickets, autosomal dominant

遺伝子：FGF23

臨床検査：1施設

研究ベース：なし

■ Hypophosphatemic rickets, autosomal recessive, type 1 (ARHR1)

遺伝子：DMP1

臨床検査：1施設

研究ベース：なし

■ Hypophosphatemic rickets, autosomal recessive, type 2 (ARHR2)

遺伝子：ENPP1

臨床検査：1施設

研究ベース：なし

■ Hypophosphatemic rickets with hypercalciuria, X-linked recessive

遺伝子：CICN5

臨床検査：1施設

研究ベース：なし

■ Hypophosphatemic rickets with hypercalciuria, autosomal recessive (HHRH)

遺伝子：SLC34A2

臨床検査：なし

研究ベース：なし

■ Vitamin D-dependent rickets, type 1A

遺伝子：CYP27B1

臨床検査：1施設

研究ベース：なし

■ Vitamin D-dependent rickets, type 1B

遺伝子：CYP2R1

臨床検査：1施設

研究ベース：なし

■ Vitamin D-dependent rickets, type 2A

遺伝子：VDR

臨床検査：1施設

研究ベース：なし

■ Vitamin D-dependent rickets, type 2B

遺伝子：不明

■ Familial hyperparathyroidism, types 1-4

遺伝子：CDC73, GCM2

臨床検査：1施設

研究ベース：なし

■ Neonatal hyperparathyroidism, severe form

遺伝子：CASR

臨床検査：1施設

研究ベース：1施設

■ Neonatal hyperparathyroidism, transient form

遺伝子：TRPV6

臨床検査：なし

研究ベース：なし

■ Familial hypocalciuric hypercalcemia with transient neonatal hyperparathyroidism

遺伝子：CASR

臨床検査：1施設

研究ベース：1施設

■ Calcium pyrophosphate deposition disease (familial chondrocalcinosis) type 2

遺伝子：ANKH

臨床検査：なし

研究ベース：なし

■ Cutaneous skeletal hypophosphatemia syndrome

遺伝子：HRAS, NRAS

臨床検査：1施設

研究ベース：なし

疾患群：33. Craniosynostosis syndromes

■ Pfeiffer syndrome

遺伝子：FGFR1

臨床検査：1施設

研究ベース：1施設

遺伝子：FGFR2

臨床検査：3施設

研究ベース：2施設

■ Apert syndrome

遺伝子：FGFR2

臨床検査：3施設

研究ベース：2施設

■ Craniosynostosis with cutis gyrate (Beare-Stevenson)

遺伝子：FGFR2

臨床検査：3施設

研究ベース：2 施設

■Crouzon syndrome

遺伝子：FGFR2

臨床検査：3 施設

研究ベース：2 施設

■ Crouzon-like craniosynostosis with acanthosis nigricans (Crouzonodermoskeletal syndrome)

遺伝子：FGFR3

臨床検査：2 施設

研究ベース：4 研究室

■Craniosynostosis, Muenke type

遺伝子：FGFR3

臨床検査：2 施設

研究ベース：4 研究室

■Antley-Bixler syndrome

遺伝子：POR

臨床検査：1 施設

研究ベース：3 施設

■Craniosynostosis Boston type

遺伝子：MSX2

臨床検査：なし

研究ベース：なし

■Saethre-Chotzen syndrome

遺伝子：TWIST1

臨床検査：1 施設

研究ベース：なし

■Shprintzen-Goldberg syndrome

遺伝子：SKI

臨床検査：1 施設

研究ベース：なし

■Baller-Gerold syndrome

遺伝子：RECQL4

臨床検査：1 施設

研究ベース：1 施設

■Carpenter 症候群

遺伝子：RAB23, MEGF8

臨床検査：なし

研究ベース：なし

■Coronal craniosynostosis

遺伝子：TCF12

臨床検査：なし

研究ベース：なし

■Complex craniosynostosis

遺伝子：ERF

臨床検査：なし

研究ベース：なし

原因遺伝子が明らかな骨系統疾患の遺伝学的検査は臨床検査で 353 項目、研究のみで可能な場合が 14 項目であり、合計 367 項目が可能である。

令和 3 年度の遺伝学的検査だけでなく画像診断も含めたコーディネートと診断支援の実績：合計 151 件

D. 考察

指定難病や小児慢性特定疾病に該当するあるいは今後の候補である胎児・新生児骨系統疾患の診断において遺伝学的検査による診断は非常に重要であるが、骨系統疾患は数が多くその遺伝子診断の情報の整理は困難である。臨床検査としては平成 30 年 12 月から施行された改正医療法に基づいて適切に精度管理された衛生検査所あるいは医療機関の検査室において行われる遺伝学的検査が必要とされている。しかしながら、本邦では遺伝子診断を精度管理された臨床検査として行なっている施設が非常に限られている上に対応可能な遺伝子も多くない。そこでこれまで研究ベースで実施している

研究室に依存してきた（当然ながら臨床検査として精度管理されていないためあくまで臨床においては参考としての扱いになる）。他に選択肢は限られている上、研究室においてはボランティアであるため人的経済的基盤は非常に脆弱である。さらには、研究である以上その意義づけなども重要となる。そこで我々は継続的に国内国外の遺伝子解析に関わる情報収集を網羅的に行うことで遺伝子解析体制の現状を把握するとともにその整備を行ってきた。平成30年度に保険点数の見直し、令和元年度に項目の大幅拡充が実施され、令和4年現在、保険収載された遺伝学的検査は D006-4 全部で191 疾患あり、骨異系統疾患の遺伝学的検査はそのうち18 疾患となり、自由診療で行われる遺伝学的検査も年々増えてきた。特に今年度は商業ベースの遺伝学的検査可能となった項目が非常に多くなり、一昨年度が194 項目、昨年度が295 項目、そして今年度には367 項目と非常に充実した。全ての項目が精度管理された臨床検査として可能となるのが理想であり、引き続き実施体制の充実を目指してゆくことが重要と考える。

我々が行っている遺伝学的検査だけでなく画像診断も含めた診断支援の依頼は年々増加しており、令和元年度69件、令和2年度103件、そして令和3年度は151件と増加は著しく診断支援体制を確立すべくコーデネートを積極的に行った。

E. 結論

指定難病や小児慢性特定疾病に該当するあるいは今後候補になってくる胎児・新生児骨系統疾患の遺伝子診断のために代表的な

疾患についての情報を収集し構築した検査体制データベースをアップデートし、活用した。また、診断支援体制の確立を目指し実施した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

（発表者氏名、論文タイトル名、発表誌名、巻号、ページ、出版年等）主なもの最大で10編まで

1. 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.

2. 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.
3. 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, Miharu 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.
 4. 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.
 5. 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.
 6. 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.
 7. Kondo T, Yamamoto Y, Furuyama K, Kanai M, Yamada A, Matsubara J, Quy 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.
 8. 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

9. ○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

10. 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

2. 書籍

(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、ページ等) 主なもの最大で10編までなし

3. 学会発表 主なもの最大で10演題まで
なし

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
なし