



Title	Clinical outcomes and medical management of achondroplasia in Japanese children: a retrospective medical record review of clinical data
Author(s)	齋藤, 広幸
Citation	大阪大学, 2024, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/98611">https://hdl.handle.net/11094/98611</a>
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨  
Synopsis of Thesis

氏名 Name	齋藤 広幸
論文題名 Title	Clinical outcomes and medical management of achondroplasia in Japanese children: a retrospective medical record review of clinical data (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)
論文内容の要旨	
〔目的(Purpose)〕	
<p>軟骨無形成症は、アジア・オセアニア地域では10万人あたり5.9人が罹患していると推定されており、骨系統疾患の中では最も患者数が多い疾患である。軟骨無形成症の原因は骨成長の抑制的な制御因子であるFGFR3遺伝子の変異で、軟骨内骨化による骨の成長の障害と短縮を生じる。疾患の特徴として、四肢短縮型の低身長、及び特徴的な顔貌、三尖手が挙げられる。軟骨無形成症に対する根本治療は確立されておらず、海外では対症療法が実施されている。一方、日本では1997年より軟骨無形成症の低身長に対して、3歳以降に成長ホルモンの保険適用があり治療が行われてきた経緯がある。軟骨無形成症の乳幼児患者の成長ホルモンによる治療を含めた観察データの報告は限られており、特に日本では成長ホルモンが軟骨無形成症の治療に使われるという特徴から、軟骨無形成症患者を取り巻く医療環境が諸外国と異なると考えられるため、日本における観察データが求められている。本研究は我が国における乳児の軟骨無形成症患者の症状や合併症の経時的な発現タイミング、診断や治療を含む臨床管理の実践に関するデータ収集を目的とする。</p>	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕	
<b>研究デザイン</b>	
多施設共同後方視的縦断的調査研究	
<b>対象</b>	
日本で2011年以降に出生し、出生時（0～6ヶ月齢）から4歳最終日までに少なくとも年1回以上診療記録で臨床データを確認できる軟骨無形成症の患者	
<b>除外基準</b>	
軟骨低形成症、偽性軟骨無形成症、変容性骨異形成症と診断された患者	
<b>調査時期</b>	
2021年9月20日～2022年3月9日	
<b>収集項目</b>	
人口統計学的特性項目（性別、年齢、家族歴、身長、体重、頭囲）、臨床情報（診断時情報、出生時情報）、診断情報（臨床所見、レントゲン所見、遺伝子検査）、縦断的情報（合併症の有無、手術・介入処置の有無、合併症に対するモニタリングの種類、5歳までの身長、体重、頭囲）	
<b>結果</b>	
軟骨無形成症乳幼児全体の89.2%に一つ以上の合併症を認めた。頻度の一番高い合併症は大後頭狭窄で73.0%であった。全例でMRIによるモニタリングが実施され、全体の75.7%に手術や侵襲的な介入が必要であった。37名のうち28名で成長ホルモン療法が行われ、3歳で成長ホルモン療法を開始した投与群22名と成長ホルモン非投与群9名の比較では12か月後の身長成長率に差を認めた。成長ホルモン投与群では2歳から3歳時の1年間の身長成長率（4.37cm/year）と比較して、3歳から4歳までの成長率（7.23cm/year）は有意に増加した。一方、成長ホルモン非投与群では2歳から3歳（4.94cm/year）、3歳から4歳（4.20cm/year）であった。	
〔総括(Conclusion)〕	
新規治療前の我が国における軟骨無形成症の理解に寄与することができた。軟骨無形成症の早期診断と適切なモニタリングで適切な時期に介入を行うことができる。成長ホルモンの有効性と、成長ホルモン開始以前の成長の経過から新規薬導入による治療効果の可能性についても期待されており本研究のデータが、治療介入のタイミングに対して日本の軟骨無形成症の診療ガイドラインの改善に役立つ可能性がある。	

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 齋藤 広幸		
論文審査担当者	(職)	氏 名
	主 査 大阪大学教授	北島 康弘
	副 査 大阪大学教授	寺木 鮎行
	副 査 大阪大学教授	斎藤 幹三

**論文審査の結果の要旨**

本論文は、乳幼児の軟骨無形成症における成長ホルモン治療を行った症例を含む国内の他施設共同による、合併症の発現頻度、合併症に対するモニタリング項目および身長・体重・頭圍などの成長データを後方視的縦断的に収集した国内初の報告である。合併症の発現頻度や、発現の時期についてまとめられており、軟骨無形成症乳幼児全体の89.2%に一つ以上の合併症を認めた。頻度の一番高い合併症は大後頭狹窄で73.0%であった。全例でMRIによるモニタリングが実施され、全体の75.7%に手術や侵襲的な介入が必要であった。37名のうち28名で成長ホルモン療法が行われ、3歳で成長ホルモン療法を開始した投与群22名と成長ホルモン非投与群9名の比較では12か月後の身長成長率に差を認めた。成長ホルモン投与群では2歳から3歳時の1年間の身長成長率(4.4cm/年)と比較して、3歳から4歳までの成長率(7.2cm/年)は有意に増加した。これらの結果は、今後の我が国の軟骨無形成症の新規の治療前のデータとして新規治療介入の対照としなりうることから博士(医学)の学位授与に値すると判断した。