

## 骨系統疾患国際命名法の改訂について

研究協力者 池川 志郎<sup>3)</sup>

1) 東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センターシーケンス技術開発分野

**要約** 骨系統疾患の分類—命名法、いわゆる国際分類が改訂された[1,2]。前回（1992年）の改訂[3,4]以来、6年ぶり4度目の改訂である。前回（1992年）の改訂では、分子生物学、分子遺伝学の進歩に対応すべく、大胆な改革、大幅な方針の転換が見られたが、今回はその流れをそのまま受け継いでいる。病因をみこした形態学的な類似点による疾患の整理— "family" の概念 [5] はそのまま引き継がれ、分類の基礎になっている。前回と同様に異骨症（Dysostoses）は分類に含まれておらず、骨軟骨異形成症（Osteochondrodysplasias）のみをあつかっている。

基本的な分類のコンセプトは、病因— "etiopathology" によるグループ化である。原因遺伝子が共通の疾患は、その遺伝子ごとにグループ化し直され、"type II collagenopathies"、"type IX collagenopathies" などのように、その分子レベルの異常が明記されている（表1）。ただし、この命名法は徹底されていない。例えば、Achondroplasia group は、FGFR3-pathies と Diastrophic dysplasia group は、sulfate transporter disorders のように記載されるべきであろう（表1）。

Working Groupのメンバーは大幅に変わった。オリジナルメンバーは Sprangerのみで[6]、小児科医、分子遺伝学者の参加が目立つ。19人のメンバー中、10人が合衆国勢で、北米、西欧以外からは、豪州からの一名のみである。ある意味では、現在のこの分野の勢力分布を示しているともいえるし、今回のホストが、Los AngelesのRimoinであることにもよるのだろう。しかし、アジアを始めその他の地域が全く無視された形なのは残念である。この分野における日本の寄与、貢献は、決して少なくない。臨床面に関する多くの論文が発表され、基礎面でもムコ多糖症の遺伝子解析では、岐阜大小児科のグループは世界をリードしている。わが国からももっと積極的な発言があってしかるべきだと思う。

そもそも、この国際分類は骨系統疾患の用語、疾患名の標準化のために、ヨーロッパ放射線学会を中心とする放射線科、臨床遺伝学者の小さな専門家グループにより、ひとつの試案—"A nomenclature"

—として発表されたものである[6]。それが、時間の経過と共に次第に権威をもつようになった。時代の先見性のあるすぐれた分類で、広く受け入れられているのは確かではあるが、この国際分類の"official nomenclature"としての妥当性を批判し、"embryonic osteochondropathy" の概念のもとに、よりスリムな分類を提唱しているグループもある[7]。真の global standard とするには、より幅広い意見の交換が必須であろう。

今回の分類を一見してまず気が付くことは、chromosomal locus（染色体上の遺伝子の位置）、Gene（疾患遺伝子）、Proteinの項目の記載事項が著しく増えたことである。これらの項目の追加は、前回の改訂分類の大きな改良点のひとつであった。しかし、前回の分類では、ムコ多糖症をのぞけばほとんど空欄に近く、きたるべき病因の同定をみこしてのあくまでも形式的なものであった。しかし、ここ数年の分子遺伝学の急速な進歩を背景として骨系統疾患の遺伝子解析は目覚ましい進展をとげ、多くの疾患遺伝子が単離された。前回の分類では、ムコ多糖症の21をのぞけば、chromosomal locusが18、疾患遺伝子が9であったが、今回の分類では102のchromosomal locus、82の疾患遺伝子が記載されている。この事実ひとつからも、この国際分類の時代の科学に対する先見性が示されている。但し、Fibrodysplasia ossificans progressivaにおけるBMP4 (bone morphogenetic protein 4)のように、まだ患者において変異が同定されていない遺伝子が疾患遺伝子として含まれていることには問題が残る[8,9]。

厚生科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）研究報告書

表1. 骨系統疾患の国際分類（International nomenclature of constitutional disorders of bone）の32の疾患グループ

1. Achondroplasia group（軟骨無形成症グループ）
2. Spondylodysplastic and other perinatally lethal groups（脊椎異形成及び、その他周産期致死性グループ）
3. Metatropic dysplasia group（変容性骨異形成症グループ）
4. Short-rib dysplasia (SRP) (with or without polydactyly) group（短肋骨異形成症グループ（多指症を伴う、または伴わない））
5. Atelosteogenesis-omodysplasia group（骨不全発症-上腕骨異形成症グループ）
6. Diastrophic dysplasia group（捻曲性骨異形成症グループ）
7. Dyssegmental dysplasia group（分節異常骨異形成症グループ）
8. Type II collagenopathies（II型コラーゲン異常症）
9. Type XI collagenopathies（XI型コラーゲン異常症）
10. Other spondyloepi-(meta)-physeal [SE(M)D] dysplasias（その他の脊椎・骨端・（骨幹端）異形成症）
11. Multiple epiphyseal dysplasias & pseudoachondroplasia（多発性骨端異形成症と偽性軟骨無形成症）
12. Chondrodysplasia punctata (stippled epiphyses group)（点状軟骨異形成症（点状骨端グループ））
13. Metaphyseal dysplasias（骨幹端異形成症）
14. Spondylometaphyseal dysplasias (SMD)（脊椎・骨幹端異形成症）
15. Brachyolmia spondylodysplasias（短脊柱症・脊椎異形成症）
16. Mesomelic dysplasias（中間肢異形成症）
17. Acromelic and acromesomelic dysplasias（遠位異形成症と遠位・中間肢異形成症）
18. Dysplasias with prominent membranous bone involvement（膜性骨の病変を伴う異形成症）
19. Bent-bone dysplasia group（彎曲骨異形成症グループ）
20. Multiple dislocations with dysplasias（骨異形成を伴う多発性脱臼症候群）
21. Dysostosis multiplex group（多発性異骨症（ムコ多糖症-ムコリビド-シス）グループ）
22. Osteodysplastic slender bone group（骨異形成性菲薄骨グループ）
23. Dysplasias with decreased bone density（骨密度低下を伴う骨異形成症）
24. Dysplasias with defective mineralization（石灰下障害を伴う骨異形成症）
25. Increased bone density without modification of bone shape（骨形態変化を伴わない骨密度増加）
26. Increased bone density with diaphyseal involvement（骨幹部の病変を伴う骨密度増加）
27. Increased bone density with metaphyseal involvement（骨幹端部の病変を伴う骨密度増加）
28. Neonatal severe osteosclerotic dysplasias（新生児重度骨硬化性異形成症）
29. Lethal chondrodysplasias with fragmented bones（分節化骨を伴う致死性軟骨異形成症）
30. Disorganized development of cartilaginous and fibrous components of the skeleton（骨格の軟骨及び、線維性成分の発生異常）
31. Osteolyses（骨溶解症）
32. Patella dysplasias（膝蓋骨異形成症）

次に目に付くのは全体の構成で、前回（1992年）の分類の“大項目”がなくなったことである。前回の分類では、まず全体を3つの大項目-A) 管状（および扁平）骨、軸性骨格の障害、B) 骨格の軟骨および線維成分の発生異常、C) 特発性骨融解症-にわけ、各々の大項目を更に“グループ”に分割し、その中に各疾患が収められていた。今回の分類では、この階層化がなくなって、大項目は用いられず、全体が32の“グループ”に分割されている（表1）。

その他に目に付く点は、

- 1) いくつかの新生児致死性疾患の症例の蓄積の結果、新たに Neonatal severe osteosclerotic dysplasias と Lethal chondrodysplasias with fragmented bonesのグループが追加された。小頭症と全身性骨変化を特徴とする疾患群である Osteodysplastic primordial dwarfism groupの名称が Osteodysplastic slender bone groupに変更された。
- 2) 骨硬化性疾患が、Increased bone density without

modification of bone shape、Increased bone density with diaphyseal involvement、Increased bone density with metaphyseal involvementの3つのグループに細分化された。  
3) 以前の分類にはあったが、前回の分類から削除された発症時期（出生時に顕性か否か）の項目が復活した。  
4) 各疾患について OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) 番号が記載され、OMIMの疾患、遺伝子の databaseと Internetで結ばれている（<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/>）。分類自体に対する Web site（<http://www.csmc.edu/genetics/skeldys/nomenclature.html>）も開かれている。などである。

Human Genome Projectを中心とするゲノム解析は目下の急速な進展を示し、これに支えられたポジショナルクローニング（positional cloning）の技術の進歩は、疾患遺伝子単離の速度を幾何級数的に

厚生科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）研究報告書

高めた。bedsideのただひとつの患者家系、ただ一例の染色体異常から、疾患遺伝子へとアプローチすることが可能になった。ある程度の大きさの患者家系があれば、連鎖解析を用いて、疾患が” 遺伝する ” という事実だけをもとに、遺伝子の染色体上の位置を決定することが可能である。また、欠失、逆位、転座などの染色体異常は、染色体上の疾患遺伝子の位置を顕微鏡レベルで指示してくれる。特に、均衡型の相互転座は疾患遺伝子の場所を pin-point で示してくれる。ごく近い将来には、ほとんどの疾患遺伝子が同定され、分子のことで骨系統疾患が語られる時代になるであろう。今回の改訂は、きたるべき時代への架け橋となるものであると考えられる。

osteogenic morphogen in fibrodysplasia ossificans progressiva.

N Engl J Med 1996;335(8):555-61

9. Xu M, Shore EM. Mutational screening of the bone morphogenetic protein 4 gene in a family with fibrodysplasia ossificans progressiva. Clin Orthop 1998;346:53-8

[ 文献 ]

1. International working group on constitutional diseases of bone. International nomenclature and classification of the osteochondrodysplasias (1997). Am J Med Genet 1998;79(5):376-82
2. Lachman RS. International nomenclature and classification of the osteochondrodysplasias (1997). Pediatr Radiol 1998;28(10):737-44
3. Spranger J. International classification of osteochondrodysplasias. The international working group on constitutional diseases of bone. Eur J Pediatr 1992;151(6):407-15
4. Beighton P, Giedion ZA, Gorlin R, Hall J, Horton B, Kozlowski K, Lachman R, Langer LO, Maroteaux P, Poznanski A, et al. International classification of osteochondrodysplasias. International working group on constitutional diseases of bone. Am J Med Genet 1992;44(2):223-9
5. Spranger J. Pattern recognition in bone dysplasias. Endocrine genetics and genetics of growth, edit. by Papadatos CJ, Bartsocas CS, Liss, new York, 1985, pp315-342
6. McKusick VA, Scott CI. A nomenclature for constitutional disorders of bone. J Bone Joint Surg [Am] 1971; 53(5): 978-986
7. Nigro N, Gomirato G. Some objections to the international nomenclature for constitutional diseases of the bone. Panminerva Med 1994; 36(1):42-3
8. Shafritz AB, Shore EM, Gannon FH, Zasloff MA, Taub R, Muenke M, Kaplan FS. Overexpression of an