

4.骨延長部のfibrous dysplasiaに悪性化の所見はなかったが、今後注意深い経過観察が必要である。

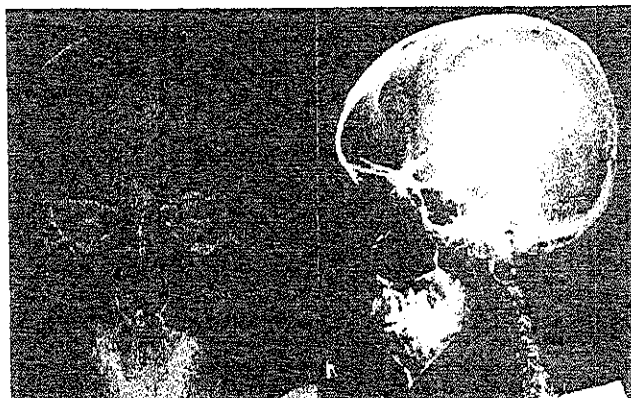


図1.頭蓋骨単純X線像(正面、側面)



図4.右下腿骨単純X線像(正面、側面)

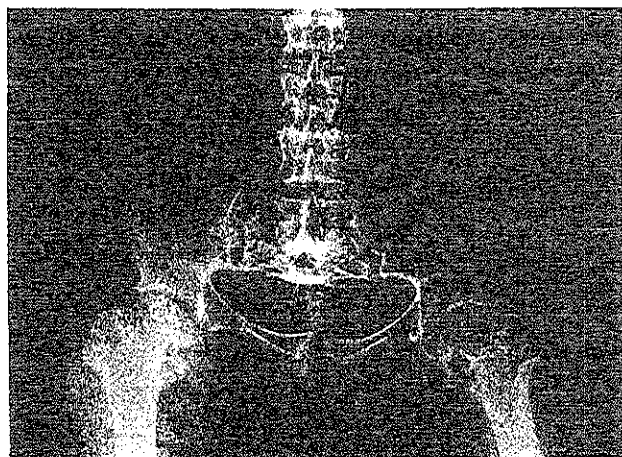


図2.骨盤正面単純X線像

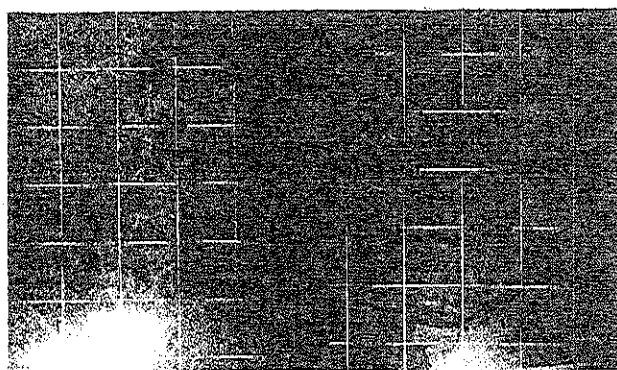


図3.腰椎単純X線像(正面、側面)

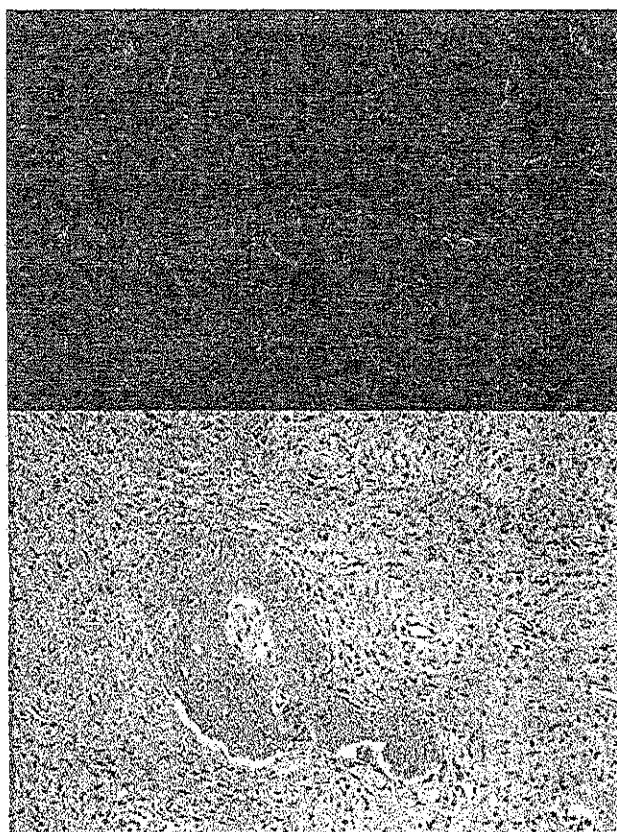


図5.病理組織像

厚生科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）
分担研究報告書

骨系統疾患に関する研究

主任研究者 荻野利彦 山形大学医学部整形外科教授

1) 両肘関節骨性強直を合併した Apert 症候群で認められた遺伝子変異

【研究要旨】 Apert 症候群は、原因遺伝子として線維芽細胞増殖因子受容体 2 遺伝子(FGFR2)が同定され、近年は、合併症状と変異遺伝子との関連性が報告されてきた。我々は、両肘の骨性強直を合併した Apert 症候群の 1 例に対して遺伝子検査を行った。

金内ゆみ子、荻野利彦、土田浩之、柏英雄、石垣大介、鳴瀬卓爾（山形大学医学部整形外科） 村垣泰光（和歌山県立医科大学病理学）

【症例報告】

4 歳、女児。生下時、尖頭、眼球突出、軟口蓋裂、両手足の合指症、両肘関節強直を認め、Apert 症候群と診断された。現症は、肘関節強直が右屈曲 50 度、左屈曲 40 度であり、X 線像では、腕橈関節の骨性癒合を認めた。両側の合指症は、Upton 分類の Type1 で軽症であった。遺伝子検査で、FGFR2 の exon7 で、S252W が認められた。

【考察】

Apert 症候群の遺伝子変異は、ほぼ 100% が IgII と IgIII のリンカー部の 2 つの変異に限局し、S252W、または P253R に置換される例が多くみられる。この変異は、隣り合ったアミノ酸で起きているにもかかわらず、合併奇形の頻度に差があると報告されている。

【結論】

今回、肘強直を合併した Apert 症候群で

は合指症の程度が軽症であることを報告した。肘強直を合併した Apert 症候群の原因遺伝子が従来の Apert 症候群の原因遺伝子と異なる可能性を推測し、遺伝子検査を行ったが、従来報告されている遺伝子変異と同様であった。

【研究発表】

第 39 回日本先天異常学会。
第 11 回日本整形外科学会骨系統疾患研究会。

2) 合短指症に遊離趾節骨移植を行った 1 例

金内ゆみ子、荻野利彦、柏英雄、石垣大介（山形大学医学部整形外科） 貞廣哲郎（フレッククリニック）

【症例】

3 歳、男児。生下時より左手に短指型の合短指症があり、7 ヶ月時、中指環指間の皮膚性合指の分離術を施行した。中指は X 線では基節骨が欠損し中節骨と末節骨の低形成が存在した為、中指分離後に不安定性が必発と考えられ中指切断を勧めた。しかし、爪の形成及び指の長さが隣接指と同等であったため、中指を温存し分離することを計画した。2 歳時、足第 4 趾基節骨を用い低形成の中節骨と中手骨の間に遊離趾節骨移植術を施行し、7mm の延長が得られた。術後 1 年の現在、移植骨は形状を保ち骨端線も認められ元来の小さい中節骨と骨癒合し、MP 関節は 85° の他動屈曲が可能である。

【結論】

本症例の中指は切除か温存か意見の分かれるところであるが、温存術に耐えられる長さがあり、軟部組織に余裕があった為、趾節骨移植術を施行した。

【研究発表】

第 14 回東日本手の外科研究会。

3) Delta phalanx に対する脂肪移植を併用した骨切り術の経験

【研究要旨】 Delta phalanx に伴う指の側方偏位を矯正する術式の一つとして、骨切り後に脂肪移植を行う方法が報告されている。これまで我々が行った 4 例 5 指の本術式の経験を報告する。

石垣大介、荻野利彦、高野満夫、土田浩之、
柏英雄（山形大学医学部整形外科）
加藤博之（国立療養所西札幌病院整形外科）
大河原三穂（札幌医科大学整形外科）
Kim P.（T.Kyungpook National University）

【対象と方法】

これまでに本法を行い、1 年以上経過を観察できた 4 例 5 指を対象とした。原疾患は小指斜指症 2 例 3 指、母指斜指症 1 例 1 指、先天性内反母趾 1 例 1 趾であった。手術時年齢は 2 歳～13 歳、平均 6 歳であった。4 指では delta phalanx の中央で骨切りし、偏位を矯正した後、生じた骨欠損部に皮下脂肪を移植した。1 指では縦に走行する骨端線を部分切除した後、偏位を矯正せずに脂肪移植のみを行った。

【結果】

骨切り後に偏位を矯正した 4 指のうち、2 指では矯正位が維持され、1 指では側方偏位が経時的に改善傾向を示し、1 指では変形が残存した。偏位を矯正しなかった 1 指では側方偏位が経時的に改善した。X 線上は骨端線の早期閉鎖は見られなかつ

た。

【考察】

Delta phalanx に対する矯正骨切りでは、骨切り部での骨端線の早期閉鎖による術後の変形再発が問題となる。今回の症例では骨端線が早期閉鎖したものはなく、脂肪移植がその予防に有効であったと考えられた。偏位が残存した例では骨の形態は改善しており、関節不安定性の存在が成績不良の要因と考えられた。

【研究発表】

第 39 回日本先天異常学会。

軟骨無形成症に対する上腕骨延長術

分担研究者 安井夏生 大阪大学医学部整形外科

要約 軟骨無形成症は四肢短縮型骨系統疾患であり上肢では特に上腕の短縮が著しい。このため患者は尻に手がとどかず排便後の処理に困るなど日常生活動作に障害をきたしている。上腕骨延長術は下肢延長術にくらべ普及が遅れているがその理由のひとつに手術方法に対する良いガイドラインがないことがあげられる。ここでは上腕骨延長術を施行した軟骨無形成症7例14肢につきその手術方法と結果につき報告する。手術時の患者の年齢は12-32才（平均19才）、延長量は7.5-9.0cm（平均8.0cm）であった。抜釘までに要した治療期間は192-406日（平均324日）であった。すべての症例において術後日常生活動作における上肢機能の改善をみとめ、神経麻痺などの合併症は1例にも認めなかった。上腕延長は下腿や大腿に比べ相対的な治療期間は長いが創外固定器装着中の不自由度は少ないため外来通院で十分対応できるものである。

A. 研究目的

軟骨無形成症に対する上腕骨延長術の臨床成績を解析し、上腕骨延長術の手術方法と問題点につき検討する。

B. 研究方法

手術適応

軟骨無形成症でも全例が日常生活動作に不自由を訴えるわけではなく、本当に上肢の短縮が機能的な問題となっているのは3分の1程度の患者と思われる。本人の希望と手術のリスクとを兼ね合わせて適応を考えた結果、7例14肢に上腕骨延長術を施行した。

延長器：

全例 Orthofix の segmental slide lengthener とユニバーサルジョイントを組み合わせた延長器を用いた。

麻酔と体位：

手術は全身麻酔下にて仰臥位で行った。患者をできるだけベッドの端に寄せ、肘の正面像および側面像がイメージで十分観察できるように工夫した。上腕骨延長術には駆血帯は使用していない。またドレープはドリルやピンに巻き付くため使用していない。

手術：

手術はピン刺入と骨切りからなる。上腕骨のピン刺入に際し最も気を使うのは骨幹部外側を横切る橈骨神経であるが、短くて変形している骨ではなおさらピン刺入部位の選択の余地は狭い。しかしどんなに短い上腕骨でも最遠位のピンを上腕骨滑車の回転中心に入れれば橈骨神経を避け遠位骨片を固定することが

できるはずである。

まずイメージ透視下で肘関節の正確な側面像が観察できる位置に上腕を保持し、上腕骨滑車の内縁と外縁が同心円状に見えるようにする。この状態で約1cmの皮切を加え直径3.2mmのドリル用ガイドを上腕骨小頭にあてる。イメージでドリルガイドの穴が正円に見える方向が正しいピン刺入方向である。この時用いるドリルガイドは Orthofix のものより AO 骨接合システムのものが先端が滑らず使いやすい。方向確認が終わったらその位置を保ったままドリリングを開始する。約1cmの深さまでドリリングを行ったところで一旦チャックをはずしドリル刃だけ残してイメージで方向を再確認する。正しくドリリングされていればドリル刃が上腕骨滑車の回転中心で点状に見えるはずである。次に正面像で深さを確認しながらドリリングを追加するが、この時ストッパーを使用しドリル先端が対側の骨皮質を貫通したあと尺骨神経をまきこまないよう注意する。ドリリングが終了したらピン刺入を行う。この部位には原則として直径6mmの海綿骨スクリューを用いているが直径4.5mmの皮質骨スクリューを用いる場合もある。

最遠位のピン刺入が完了すれば Orthofix 創外固定器のクランプをテンプレートとして遠位から2本目のピン刺入を行う。2本目のピン刺入位置は肘頭窩の直上で上腕骨外側稜の2-3mm前方である。いわゆる馬の背状の外側稜の頂上（いわゆる馬の背）からピン刺入を行うと後方の骨皮質だけを貫くことになり固定力が不十分

となる。正しくピン刺入されれば遠位のクランプと上腕骨軸との間に側面像で30-40度の傾きが生じるはずである。

遠位ピン刺入が2本とも完了すれば延長器を装着しこれをテンプレートとして近位のピン刺入を行う。近位のピン刺入は慣れればイメージ透視なしでも十分可能である。できるだけ肩関節から遠位に離れてピン刺入したいところであるが短い上腕骨の場合あまり選択の余地はない。

骨切りは通常は肩関節の動きに影響の少ない三角筋の付着部付近で行う。この部では上腕二頭筋と三角筋の間に骨を触れるため橈骨神経を傷つけることなく前外方から経皮的骨切りを行うことが可能である。著者らは特殊なドリルガイドを用いてpercutaneous predrillingを行い小のみでドリル穴をつないで骨切りを完結するpercutaneous predrilling osteotomyを愛用している。

軟骨無形成症の上腕骨は短縮しているだけでなく骨幹部で後方凸の彎曲変形を呈していることが多く、これが肘伸展障害の一因となっている。この後方凸変形の矯正を同時に行う場合は骨切りの位置が遠位骨幹部または頸上部付近となる。その場合は後方から上腕三頭筋を少し縦切して骨切りを行う。外側から橈骨神経を直視下に確認して骨切りを行うのも一法であるが、展開が大きくなりすぎると骨形成に問題が生じるため著者は好まない。

ピン刺入、骨切りが完了したら延長器を装着する。骨幹部後方凸変形を改善する場合は骨切り部をすこし伸展させた位置で固定する。

後療法：

術後7日目より0.25 mm/6-12hの速度で延長を開始した。延長速度は患者の年齢、骨切りの位置などで異なり、術後のX線像にて仮骨形成を確認しながら適宜変更した。箸や鉛筆などは術直後から使用許可した。上腕延長中は肘関節の可動域制限が多少あるが日常動作にはあまり不自由はなく、荷重肢である下肢の延長と比べれば患者の苦痛はずっと少ないようである。

C. 結果

現在までに治療が完了した上腕骨延長術は7例14骨である。内訳は軟骨無形成症が6例、Apert症候群が1例で全例両側の上腕骨延長を施行した。最初の2例は片側ずつ時期をずらせて手術を行ったが、その後の症例は両側同時に手術を行った。延長中の上肢はほとんどの日常生活動作において術前と変わりなく使えるため、両側同時に手術を行うほうが治療期間の短縮になると考えてい

る。手術時の患者の年齢は12-32才（平均19才）、延長量は7.5-9.0 cm（平均8.0 cm）であった。抜釘までに要した治療期間は192-406日（平均324日）でHealing Indexは25-51（平均41）day/cmであった。術後肘関節の可動域が術前より悪化した症例はなく、骨変形の矯正を行った症例では明らかに伸展制限の改善がみられた。

D. 考察

骨端線損傷や骨幹部骨折に伴う後天性の上腕骨の短縮は通常片側性であり短縮の程度もせいぜい数センチメートル以内のことが多く延長術の適応となることは少ない。実際に上腕延長の適応となるのは軟骨無形成症のような先天性の疾患で両側の短縮があるものが中心となる。上腕延長は下肢の延長に比べ創外固定器装着中の患者の生活動作の制限が少ないため、術後早期から外来通院が可能であるが、相対的な全治療期間はむしろ長くかかっている。延長停止後骨癒合が完成するまでに時間がかかる傾向があり、この点についてはまだまだ工夫の余地があると考えられる。

F. 研究発表

1. Yasui N et al. Humeral lengthening and deformity correction. Der Orthopaede 28:in press.

Genotype phenotype correlation in achondroplasia and hypochondroplasia

Y. Matsui, N. Yasui, T. Kimura, N. Tsumaki, H. Kawabata, T. Ochi
From Osaka University) Medical school and Osaka Medical centre
and Research Institute for Maternal and Child Health, Japan

Abstract Recent studies of the fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) gene have established that achondroplasia and hypochondroplasia are allelic disorders of different mutations. To determine whether the genotype could be distinguished on the basis of the phenotype, we analysed height, arm span, and skeletal radiographs from 23 patients with achondroplasia and the G380R mutation of FGFR3 and eight with hypochondroplasia and the N540K mutation. Both conditions share the classical pathological features of micromelic short stature, reduced or unchanged interpedicular distances in the lumbar spine, disproportionately long fibulae, and squared and shortened pelvic ilia. These were significantly more severe in the G380R patients than in the N540K patients. Our findings have shown a firm statistical correlation between the genotype and the phenotype, although there were a few exceptional cases in which there was phenotypic overlap between the two conditions.

Achondroplasia (ACH) is an autosomal dominant disorder characterised by 12micromelic short stature and a unique facial appearance.^{1,2} Recent reports have confirmed that more than 98% of patients with ACH have an identical glycine-to-arginine substitution at residue 380 (G380R) of fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3)³⁻⁶. This exceptional genotypic homogeneity is likely to contribute to the phenotypic homogeneity of ACH. Hypochondroplasia (HCH) is another disorder with short-limbed short stature and autosomal dominant inheritance. Many of its features resemble those of ACH, but the abnormalities are less severe overall and the face is almost completely normal. About 60% of patients with HCH have been reported to have an asparagine-to-lysine substitution at residue 540 (N540K) of FGFR3.^{10,11} Although the genotypic background of the remaining cases of HCH has not been clarified, the N540K substitution seems to be responsible for a significant proportion of cases of this condition.¹²⁻¹⁴ In spite of a long history of 50 observations suggesting allelism between ACH and HCH¹⁵, it has been claimed that the clinical and radiological features of ACH and HCH overlap.^{16,17} We have compared the phenotype of genotyped

populations to clarify whether or not each of these two genotypes has a distinctive phenotype.

Patients and Methods

Blood samples were collected from patients clinically diagnosed as having ACH and HCH, and the FGFR3 genotype was determined as previously described. There were 23 patients with ACH and the G380R substitution, 11 boys and 12 girls with a mean age of 10.0 years (5 to 18). Of the eight HCH patients with the N540K substitution, there were five boys and three girls with a mean age of 11.6 years (7 to 18), all of whom had sporadic mutations. We also assessed 30 genetically normal individuals as a control group. There were 17 boys and 13 girls with a mean age of , 11.1 years (3 to 17). We analysed height, arm span and skeletal radiographs. Height was evaluated by the height standard deviation score which was obtained from standard growth curves for the Japanese population. Arm span was examined by calculating the span to height ratio percentage. We studied three of the pathological features of ACH and HCH.¹⁹⁻²¹ We assessed the ratio of the interpedicular distances at the

first and fourth lumbar vertebrae (L1/L4 ratio) irrespective of whether they were reduced or not. We also determined the ratio of the length of the fibula to that of the tibia (F/T ratio) to ascertain whether the fibular length was disproportionate. Lastly, we measured squaring and shortening of the pelvic ilia by calculating the ratio of the interteardrop distance to the pelvic width (pelvic index). The first two indices have already been reported 17,22 and we devised the third to quantitate the skeletal changes. Statistical analysis used the unpaired t-test for the height standard deviation score and the span to height ratio percentage or analysis of variance and Scheffe's post-hoc test for the three radiological indices.

Results

Both groups of patients had severe short stature. The mean height standard deviation score of the G380R patients was -5.3 ± 1.2 which was lower than that of the N540K patients (-4.2 ± 1.5) although there was no statistical significance ($p = 0.0502$;). The mean span to height ratio percentage of the G380R patients was 90.4 ± 3.6 which was significantly lower than that of the N540K patients (96.9 ± 2.4 ; $p < 0.0001$;f).

The lumbar interpedicular distance was considerably reduced in both groups in comparison with the normal controls.²³ In the G380R patients the mean L1/L4 ratio was 1.18 ± 0.10 which was significantly higher than that of the N540K patients (1.02 ± 0.09 ; $p = 0.0006$;), but the latter was itself significantly higher than that of the normal group (0.89 ± 0.05 ; $p = 0.0032$). The mean F/T ratio in the G380R patients was 1.12 ± 0.03 which was significantly higher than that of the N540K patients (1.07 ± 0.03 ; $p = 0.0002$), but again the latter was significantly higher than that of the control group (1.01 ± 0.02 ; $p = 0.0002$;). The mean pelvic index of the G380R patients was 0.42 ± 0.03 which was significantly higher than that of the N540K patients (0.37 ± 0.04 ; $p = 0.0026$;). There was no significant difference in the pelvic index between the N540K patients and the control group (0.37 ± 0.03 ; $p = 0.8908$).

Discussion

We have shown that patients with ACH (G380R genotype) and HCH (N540K genotype) shared the

classical skeletal changes (i.e., phenotype) to different degrees. According to the height standard deviation score and the span to height ratio percentage, the micromelic short stature was present in both conditions, but was more severe in ACH. Measurement of the L1/L4 ratio, the F/T ratio, and the pelvic index showed that the reduction of the interpedicular distances in the lower lumbar spine, the disproportionately long fibulae, and the squared iliac bones were more pronounced in ACH than in HCH. Both conditions carry a distinct mutation of FGFR3, which is a negative regulator of bone growth.^{24 25} Different levels of activation of FGFR3 should account for the differences in phenotypic severity between ACH and HCH.²⁶⁻²⁸ Statistical analysis of our results clearly separated the two conditions, showing that the skeletal changes in the G380R patients were more severe than those in the N540K patients. There were, however, four exceptional patients with the G380R mutation (a 5-year-old girl, a 7-year-old girl, and two 12-year-old boys) who showed milder phenotypes in all of the three radiological indices than the most severe case of the N540K mutation, demonstrating a phenotypic overlap between the two genetically distinct conditions. In these patients the radiological measurements may fail to distinguish the genotype and therefore genotyping is required for the differential diagnosis.

A short and broad femoral neck is another characteristic of ACH and HCH.¹⁹⁻²⁰ In spite of our efforts to quantitate the deformity of the femoral neck, none of the radiological measurements could represent the appearance of the films. The hip sustains more mechanical loading than other joints and thus the coxa planovarus becomes more severe as growth continues. Comparison of the uniformity of the femoral neck in young G380R patients with that in older N540K patients would therefore confuse the clinical diagnosis. The L1/L4 and F/T ratios were less affected by the age of the patients. Genetically diagnosed ACH and HCH share common skeletal changes to different degrees, with a firm statistical correlation between the genotype and the phenotype. A few exceptional cases showed phenotypic overlap between the two conditions.

References

1. Langer LO Jr, Baumann PA, Gorlin RJ. Achondroplasia. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1967;100: 12-26.

2. Maroteaux P, Lamy M. Achondroplasia in man and animals. *Clin Orthop* 1964;33:91-103.
3. Bellus GA, Hefferon TW, Ortiz de Luna RI, et al. Achondroplasia is defined by recurrent G380R mutations of FGFR3. *Am J Hum Genet* 1995;56:368-73.
4. Rousseau F, Bonaventure J, Legeai-Mallet L, et al. Mutations in the gene encoding fibroblast growth factor receptor-3 in achondroplasia. *Nature* 1994;371:252-4. 5. Shiang R, Thompson LM, Zhu YZ, et al. Mutations in the transmembrane domain of FGFR3 cause the most common genetic form of dwarfism, achondroplasia. *Cell* 1994;78:335-42.
6. Stoilov I, Kilpatrick MW, Tsipouras P. A common FGFR3 gene mutation is present in achondroplasia but not in hypochondroplasia. *Am J Med Genet* 1995;55:127-33.
7. Beals RK. Hypochondroplasia: a report of five kindreds. *J Bone Joint Surg [Am]* 1969;51-A:728-36. 8. Hall BD, Spranger J. Hypochondroplasia: clinical and radiological aspects in 39 cases. *Radiology* 1979;133:95-100.
9. Walker BA, Murdoch JL, McKusick VA, Langer LO, Beals RK. Hypochondroplasia. *Am J Dis Child* 1971;122:95-104.
10. Bellus GA, McIntosh I, Smith EA, et al. A recurrent mutation in the tyrosine kinase domain of fibroblast growth factor receptor 3 causes hypochondroplasia. *Nat Genet* 1995;10:357-9.
11. Prinos P, Costa T, Sommer A, Kilpatrick MW, Tsipouras P. A common FGFR3 gene mutation in hypochondroplasia. *Hum Mol Genet* 1995;4:2097-101.
12. Bonaventure J, Rousseau F, Legeai-Mallet L, et al. Common mutations in the fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) gene account for achondroplasia, hypochondroplasia, and thanatophoric dwarfism. *Am J Med Genet* 1996;63:148-54.
13. Rousseau F, Bonaventure J, Legeai-Mallet L, Schmidt H, Weissenbach J. Clinical and genetic heterogeneity of hypochondroplasia. *J Med Genet* 1996;33:749-52.
14. Prinster C, Carrera P, Del Maschio M, et al. Comparison of clinical-radiological and molecular findings in hypochondroplasia. *Am J Med Genet* 1998;75: 109-12.
15. McKusick VA, Kelly TE, Dorst JP. Observations suggesting allelism of the achondroplasia and hypochondroplasia genes. *J Med Genet* 1973; 10: 11-6.
16. Oberklaid F, Danks DM, Jensen F, Stace L, Rosshandler S. Achondroplasia and hypochondroplasia: comments on frequency, mutation rate, and radiological features in skull and spine. *J Med Genet* 1979;16: 140-6.
17. Wynne-Davies R, Walsh WK, Gormley J. Achondroplasia and hypochondroplasia: clinical variation and spinal stenosis. *J Bone Joint Surg [Br]* 1981;63-B:508-15.
18. Matsui Y, Kimura T, Tsumaki N, et al. A common FGFR3 mutation functions as a diagnostic marker for achondroplasia-group disorders in the Japanese population. *J Orthop Sci* 1996;1: 130-5.
19. Horton WA, Hecht JT. The chondrodysplasias. In: Royce PM, Steinmann B, eds. *Connective tissue and its heritable disorders*. New York: Wiley-Liss, 1993:641-75.
20. Rimoin DL, Lachman RS. Genetic disorders of the osseous skeleton. In: Beighton P, ed. *Heritable disorders of connective tissue*. St Louis: Mosby, 1993:557-689.
21. Spranger JW, Langer LO Jr, Wiedemann HR. Bone dysplasias. In: *An atlas of constitutional disorders of skeletal development*. Philadelphia, etc: WB Saunders, 1974:305-12.
22. Nehme AM, Riseborough EJ, Tredwell SJ. Skeletal growth and development of the achondroplastic dwarf. *Clin Orthop* 1976;116: 8-23.
23. Hinck VC, Clark WM, Hopkins CE. Normal interpediculate distances (minimum and maximum) in children and adults. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1966;97: 141-53.
24. Colvin JS, Bohne BA, Harding GW, McEwen DG, Ornitz DM. Skeletal overgrowth and deafness in mice lacking fibroblast growth factor receptor 3. *Nat Genet* 1996;12:390-7.
25. Deng C, Wynshaw-Boris A, Zhou F, Kuo A, Leder P. Fibroblast growth factor receptor 3 is a negative regulator of bone growth. *Cell* 1996;84:911-21.
26. Naski MC, Wang Q, Xu J, Ornitz DM. Graded activation of fibroblast growth factor receptor 3 by mutations causing achondroplasia and thanatophoric dysplasia. *Nat Genet* 1996;13:233-7.
27. Webster MK, Donoghue DJ. Constitutive activation of fibroblast growth factor receptor 3 by the transmembrane domain point mutation found in achondroplasia. *EMBO J* 1996;15:520-7.
28. McEwen DG, Ornitz DM. Regulation of the fibroblast growth factor receptor 3 promoter and intron 1 enhancer by SPI family transcription factors. *J Biol Chem* 1998;273:5349-57.

骨形成不全症における下肢骨横径成長と歩行能力

分担研究者 本間政文 新潟県はまぐみ小児療育センター整形外科部長

研究要旨 骨形成不全症児の下肢骨横径成長を109例で計測し、歩行能力との関連性を検討した。その結果、歩行群では横径成長は骨長径成長終了後も一貫して続くのに対し、非歩行群では横径成長は見られなかった。歩行開始前より経過観察できた12例における横径成長の分析では、横径成長を維持している症例は将来歩行する可能性が高く、横径成長が停滞する症例は歩行できない可能性が高い傾向があった。Shapiroの分類は骨形成不全症における唯一の機能的分類であるが、移動能力の予後判定に新生児期の情報が必要とされるため、その判定は必ずしも容易ではない。その点横径成長は簡易でより直接に潜在的移動能力を知りえる良い指標と言える。

A. 研究目的

骨形成不全症は重症度に広いスペクトラムを持つ疾患であり¹⁾、明らかな軽症例や重症例でない限り個々の患児の予後評価が困難な事が少なくない。また、一旦歩行を獲得した児でもその後の骨折や変形、手術治療など²⁾様々な理由により歩行能力の低下を招くこともある。その様な時に患児に歩行能力が潜在的にあるかどうかを判断することは、手術やリハビリテーションのゴール設定など治療方針の決定に重要であり、さらには患児が地元の保育園や学校に就学可能かといった問題や、福祉を担当する地元自治体などにとっても関心事である。この歩行能力の予後を予測するためShapiro⁴⁾は初めて歩行能力を考慮した分類を作った。それによると分類には初回骨折時年齢、生下時ないし初回骨折時の長管骨や肋骨のレントゲン所見が必要であるが実際にはこれらの情報を得るのは困難なことが多い。そこで骨折の発生率が皮質骨の幅と関係することより^{12,16,17)}下肢骨の横径に着目し、横径成長と歩行能力との間に直接の関係があるのかを調査した。

B. 研究方法

骨形成不全症と診断され、X線写真ならびに撮影時の歩行能力を含めた臨床所見の記載のある109症例（男児60例、女児49例）を対象とした。診断時年齢は生下児から12歳6ヶ月、平均1歳8ヶ月。初診時年齢は生下児から32歳11ヶ月、平均5歳7ヶ月。最終検診時年齢は1歳1ヶ月から48歳、平均9歳6ヶ月。初回骨折時年齢は生下児より9歳、平均11ヶ月であった。

X線写真では大腿骨は正面像を、下腿骨は本疾患特有の前方凸変形を考慮して側面像にて最小横径ならびに最小横径計測部位での骨髓腔横径を定規で計測した。写真が正正面、正側面であることを

確認するため、膝関節が写っている写真のみを計測した。結果的に633枚の計測(1症例につき5.8枚)を大腿骨横径に、285枚の計測(1症例につき3.4枚)を大腿骨骨髓腔横径に、239枚の計測(1症例につき2.8枚)を脛骨横径に、217枚の計測(1症例につき2.6枚)を下腿骨骨髓腔横径に行った。歩行能力はHofferの分類⁹⁾を用いて3段階に評価した(Good;装具使用の有無に拘わらず居住近辺での屋外歩行が可能、fair;屋内歩行のみ可能、poor;立位がとれず車椅子移動)

統計学的解析は、横径成長と歩行能力の関係をみるために単回帰分析を行った。また歩行開始以前の横径成長から将来の歩行能力を予測するため、歩行開始前から4歳以降まで経過を追えた12例についてCox比例ハザード分析を行った。

C. 研究結果

歩行開始年齢とその後の歩行能力

45例が2歳までに歩行を獲得し、最終診察時そのうちの40例はgood群であったが、5例はfair群となっていた。1例は脊椎後方固定術後、1例は右大腿骨髄内定手術後fairとなった。5例は2歳から3歳までの間に歩行を獲得し、全例good群であったがうち2例は装具を必要とした。6例は3歳から9歳までに手術治療や積極的歩行訓練を行った後に歩行を獲得しており、すべてgood群であった。38例は歩行が獲得されなかったが、うち5例は装具や杖を使い実用的歩行を獲得していた。8例はfair群、25例はpoor群のままであった。15例については歩行開始年齢についての記載がなかった。

下腿骨横径成長と歩行能力

大腿骨と脛骨の横径、骨髓腔横径ならびに皮質骨幅はgood群でともに増大していき、骨成熟年齢に達した後も増大を続けたが、poor群では骨髓腔

Table 1 Periosteal and endosteal bone growth and ambulatory ability

			ambulatory group						
			good		fair		poor		
			no.			no.			no.
femur diameter slope (mm/year)	0.65	p<0.0001	40	0.17	p=0.08	16	-0.029	NS	13
tibial diameter slope (mm/year)	0.75	p<0.0001	16	0.22	p<0.0001	9	0.028	NS	7
femur medullary diameter slope (mm/year)	0.47	p<0.0001	24	0.12	p=0.02	10	-0.07	NS	9
tibial medullary diameter slope (mm/year)	0.33	p<0.0001	16	0.09	p=0.04	9	-0.10	NS	6
femur cortical thickness slope (mm/year)	0.40	p<0.0001	24	0.16	p=0.0038	10	0.12	NS	9
tibial cortical thickness slope (mm/year)	0.46	p<0.0001	16	0.16	p=0.0072	9	0.11	NS	6

も含めた横径増大と皮質骨幅の増大はともに見られなかった。またfair群は両群の中間に位置し、good群ほどではないにせよ横径骨髄腔径とも有意な増大を示した(表1)。

Cox比例ハザードモデルでは危険率を、横径が1mm増加した時にgood歩行例となる率と定義して、歩行開始前の下肢骨横径成長で将来の歩行能力を予測した(表2)。危険率は脛骨横径成長でもっとも高く、次いで大腿骨髄腔径で高かった。データ数不足のため有意差が得られるには至らなかったが、個々の症例を縦断的にみれば、歩行開始前の成長が大きい症例がgood群となる確かな傾向があった。

D. 考察

Garn^{5,6)}は骨形成不全症13例の第2中手骨径を計測し、横径と髄腔径が健常者より減少していることを報告した。本研究では時間経過とともに径がどのように成長するかを観察し、good群では健常者同様に横径の増大が続き、poor群では増大が見られないことがわかった。すなわち、横径の増大が続いている限りその見はgood歩行例であ

り続けられるということになる。

Poor歩行群において下肢骨横径や骨髄腔径が増大してゆかないメカニズムはどう考えたらよいだろうか。骨成熟期以降の廃用性骨萎縮は骨髄腔径の増大として知られている^{10,19)}。もしこの現象が成長期の長管骨の廃用性萎縮で起こるのなら本性例のpoor群で見られた径の横這い廃用性萎縮すなわち歩行しないことによる結果ではなく、原因と考えられる。しかし最近国内の成長期動物モデルを使った実験で、荷重させない長幹骨では成熟動物で見られる骨髄腔の拡大はおこらず、横径・骨髄腔径のどちらも増加が抑制されるという結果が示された¹⁸⁾。従って骨不全症の非歩行群で起きている横径の横這い現象は歩行できないため免荷効果でもたらされている可能性もある。しかし、2歳以下の症例でも径が減少していることから、横径が増大しない原因は遺伝的骨形成能力の欠如にあるのであって、歩行できないことはその結果と考える方が妥当ではなかろうか。

経過観察中に歩行能力の低下を示す例があることは、Falvo⁹⁾が骨折と進行性変形のため歩行できなくなった4例を、Porat¹³⁾が術後歩行能力の低下を

Table 2 Prediction of the ambulatory ability during pre-ambulatory years

	femur outer	femur inner	tibia outer	tibia inner
Risk ratio to be a good walker	0.767	0.648	2.826	0.977
p-value	0.37	0.18	0.15	0.96
number of people	15	11	11	10

Table3 : Sillence classification and ambulation

	pre-ambulation	final ambulation			total
		poor	fair	good	
Sillence 1	1	2 (6%)	6 (17%)	27 (77%)	36
Sillence 2	2	1 (50%)	1 (50%)	0	4
Sillence 3		5 (50%)	1 (10%)	4 (40%)	10
Sillence 4		1 (14%)	0	6 (86%)	7
unclassifiable	5	10	11	26	52
total	8	19	19	63	109

Table 4: Shapiro's classification and ambulation

	pre-ambulation	final ambulation			total
		poor	fair	good	
Shapiro's CA		5 (50%)	4 (40%)	1 (10%)	10
Shapiro's CB		2 (25%)	2 (25%)	4 (50%)	8
Shapiro's TA	1	3 (11%)	6 (22%)	18 (67%)	28
Shapiro's TB		0	1 (6%)	16 (96%)	17
Shapiro's C	2	7 (32%)	4 (18%)	11 (50%)	24
unclassifiable	5	2 (12%)	2 (12%)	13 (76%)	22
total	8	19	19	63	109

示した3例を報告している。本症例でも5例に低下を認めたと、全例下肢の髄内釘手術を受けており、脊椎固定術と足関節部の骨折が2例で直接の原因となっていた。歩行能力の低下が起きる以前に4例で下肢骨の横径成長の停止を観察しており、横径成長は歩行能力低下の危険を察知する上にも有用と考えられる。

Sillence 分類¹⁵⁾は現在最も頻用される遺伝形式を基礎とした分類であるが、重症度の指標としても用いられる傾向がある。本研究ではI型の77%、IV型の86%がgood歩行例であった。III型の40%はgood例であり、II型にgood例はなかった。III型には、I・IV型に比して重症例が含まれるのは明らかであるが、それでも半数近くがgood群に属することはこの分類を重症度分類として用いることが必ずしも適切でないことを物語るものといえる(表3)。

一方Shapiro分類¹⁴⁾は骨形成不全症における唯一の機能的分類であり、歩行能力の予後についてSillence分類よりは詳細な予測ができる。本症例でもCA-typeの90%が非機能的移動しかできず、TA-typeの89%は良好な移動ができた。しかしCB-ないしC-typeでは歩行良好、歩行不可が半々であり、この分類では依然としてこの群での予後予測が困難であることを示している(表4)。

E. 結論

下肢骨横径成長を観察することにより歩行能力の予後を予測することができる。すなわち、横径成長が一貫しておこっている症例ではいずれは歩行し、歩行後はその能力が維持される。一方横径成長が停滞している症例ではいつまでも歩行に至らず、停滞が続く限り歩行できない状態が続き、一旦歩行を獲得した例では歩行能力の低下を来たす。

文献

1. Byers, P.H.: Osteogenesis imperfecta. Connective tissue and its heritable disorders. Pp.317-350, Wiley-Luss, Inc., New York, 1993.
2. Cole, W.G.: Early surgical management of severe forms of osteogenesis imperfecta. *Am. J. Med. Genet.*, 45: 270-274, 1993.
3. Engelbert, R.H.H.; Helders, P.J.M.; Keessen, W.; Pruijs, H.E.H.; and Gooskens, R.H.J. M.: Intramedullary rodding in type (d) osteogenesis imperfecta. *Acta Orthop Scand.* 66(4):361-364, 1995.
4. Falvo, K. A.; Root L; and Bullough, P. G.: Osteogenesis Imperfecta: clinical evaluation and management. *J Bone Joint Surg.* 56-Am: 783-793, 1974.
5. Garn, S.M.: The course of bone gain and the phases of bone loss. *Orthop Clin North Am.* 3: 503-520, 1972.
6. Garn, S.M.; Poznanski, A.K.; and Nagy, J.M.: Bone measurement in the differential diagnosis of osteopenia and osteoporosis. *Diagnostic Radiology*, 100: 509-518, 1971.
7. Hanscom, D.A.; Winter, R.B.; Lutter, L.: Osteogenesis imperfecta. Radiographic classification, natural history, and treatment of spinal deformities. *J. Bone and Joint Surg.*, 74-A: 598-616, 1992.
8. Hedlund, R.; and Lindgren, U.: The incidence of femoral shaft fractures in children and adolescents. *J Pediat Orthop.* 6: 47-50, 1986.
9. Hoffer, M.M.; Feiwell, E.; Perry, J.; and Bonnett, C.: Functional ambulation in patients with myelomeningocele. *J Bone Joint Surg.* 55-A: 137-148, 1973.
10. Jaorski, Z.F.G.; Liskova-Kiar, M.; Uthhoff, H.K.: Effect of long-term immobilization on the pattern of bone loss in older dogs. *J Bone Joint Surg.* 62-B: 104-110, 1980.
11. Moorefield, W.G.JR.; and Miller, G.R.: Aftermath of osteogenesis imperfecta: The disease in Adulthood. *J Bone Joint Surg.* 62-A: 113-119, 1980.
12. Netter, F.H.: The Ciba collection of medical illustrations. Volume 8, Musculoskeletal System, Part I. Anatomy, Physiology, and Metabolic disorders. Summit, New Jersey, Ciba-Geigy, 1987.
13. Porat, S.; Heller, E.; Seidman, D.S.; and Meyer, S.: Functional results of operation in osteogenesis imperfecta: Elongating and nonelongating rods. *J Pediat Orthop.* 11: 200-203, 1991.
14. Shapiro, F.: Consequences of an ostogenesis

imperfecta diagnosis for survival and ambulation. *J Pediat Orthop.* 5: 456-462, 1985.

15. Sillece, D. O.; Senn, A.; and Danks, D.M.: Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta *J Med Gent.*, 16: 101-116, 1979.

16. Skak, S. V.; and Jensen, T.T.: Femoral shaft fracture in 265 children: Long-Normal Correlation with speed of healing. *Acta Orthop Scand.*, 59: 704-707, 1988.

17. Staheli, L.T.: Fractures of the shaft of the femur. Fractures in children. Vol. 3 J.B. Lippincott company Philadelphia, 1984.

18. Yamamoto, N.; Takahashi, H.E.; Jee, W.S.S.; and Ma, L.Y.F.: Mechanical Stress and bone tissue: Histomorphometric study. *J. Jpn. Soc. Bone Morphom.* 7: 11-16, 1997.

19. Uthoff, H.K.; and Jaworski, Z.F.G.: Bone loss in response to long-term immobilization. *J Bone Joint Surg.* 60-B: 420-429, 1978.

骨系統疾患に伴う大腿骨頭の骨化障害の臨床的研究

分担研究者 野口康男¹⁾

研究協力者 末永英慈¹⁾、岩本幸英¹⁾

1) 九州大学大学院医学系研究科整形外科

要約 大腿骨頭の骨化障害を来たして変形性股関節症へ進展する骨系統疾患群が存在する。股関節症に対する骨切り術に際して、その病態を明らかにする目的で関節鏡による直接観察を行った。症例は4症例6関節で16～20歳であった。通常の亜脱臼性股関節症の一部に見られる荷重部扁平化例および離断性骨軟骨炎の鏡視像と比較検討も行った。その結果、骨系統疾患に伴う骨化障害では荷重部軟骨の陥凹と軟化が共通してみられた。一方、亜脱臼性股関節症や離断性骨軟骨炎ではいずれも軟骨の膨隆と亀裂が見られ、両者は明らかに病態が異なっていた。骨切り術後に急速に骨化が進展する症例があり、疾患や年齢等により骨切り術が有効であることも示唆された。

はじめに

骨系統疾患のうち骨端部の異形成を主徴とする疾患群では、大腿骨近位骨端にも骨化異常をきたして骨頭変形や亜脱臼を遺残し、思春期以降に変形性股関節症へ進展する症例が存在する。股関節の疼痛が発症した症例に対して骨切り術による治療を以前より行ってきたが、その際に股関節鏡により関節内の病態の観察も併せて行ってきた。骨頭の骨化障害を呈する疾患は他にも亜脱臼性股関節症の一部に荷重部の骨性輪郭の扁平化を呈する例があり、このような症例に対しても手術的治療に際して関節鏡検査を行ってきた。そこで、今回は骨系統疾患に伴う骨化障害例の病態を明らかにする目的で、股関節鏡の所見および骨切り術等の手術後の骨化障害部の骨化の進展の有無について、骨系統疾患以外の骨化障害例との比較検討を行った。

対象と方法

検討対象症例は骨系統疾患による骨頭の骨化障害を示した4例6関節と、亜脱臼性股関節症で荷重部の骨性輪郭扁平化例の5例5関節である。これに加えて離断性骨軟骨炎の4例4関節も検討対象とした(表1)。骨系統疾患による骨化障害例の内訳は多発性骨端異形成症、偽性軟骨無形成症、脊椎骨端骨幹端異形成症、先天性脊椎骨端異形成症であり、いずれも股関節痛を呈している。骨系統疾患を伴わない骨頭荷重部の骨性輪郭扁平化例はいずれも亜脱臼性股関節

症による疼痛発症例で、男性1例女性4例、年齢は24～43歳であり、X線病期分類は前関節症または初期関節症である。離断性骨軟骨炎の症例は男性2例、女性2例で15～27歳である。これらの症例の骨切り術等に際して関節鏡視を行い、大腿骨頭を中心に鏡視所見の比較検討を行った。また、術後の骨化障害部の骨化進展の有無についても調査を行った。

結果

1) 骨系統疾患による骨化障害例

鏡視した4例のいずれも白蓋形成不全を有し、疼痛を訴えていた。X線上は骨頭の輪郭が明らかに陥凹し、あたかも圧潰を示すが如くであったが、関節造影では軟骨性の輪郭は軽度の陥凹を示すのみであり骨化障害による軟骨の肥厚がみられた。いずれの症例も骨系統疾患に伴う変形性股関節症の極く初期像と考えられた。

関節鏡の所見は、骨頭の軽度の陥凹がみられ、偽性軟骨無形成症症例の左側にのみ表面のけば立ちを認めたが、他の関節では骨頭軟骨の明確な変性は認めなかった。フックを用いて関節軟骨表面を触診すると、いずれの関節でも軽度の圧迫力によりフックは深く沈み込み、正常の関節軟骨よりかなり柔らかい所見であった。膨隆や亀裂は認めなかった。

手術は寛骨臼移動術が3例5関節に、外反骨切り術が1例1関節に施行されていた。多発性骨端異形成症症例(症例1)と偽性軟骨無形成症症

例（症例2）では手術後に骨化障害部の骨化が急速に進展した。

2) 亜脱臼性股関節症に伴う骨性輪郭扁平化例

術前の関節造影像では病変部は軟骨が厚く、単純X線像で見られる骨性輪郭の扁平化が骨の摩耗によるものでなく骨化の障害による軟骨の肥厚を伴っていることが判明していた。また、一部症例ではこの軟骨肥厚部にフラップ状の水平断裂を示唆する造影所見も得られていた。

関節鏡所見は、病変部軟骨がわずかに隆起しており、粗造化などの変性を認め、5関節中4関節でフラップ状の亀裂を伴っており、残る1関節も周辺の正常軟骨との境界が浅い亀裂で分画化されていた。

手術は寛骨臼移動術が4関節に、鏡視下骨頭靭帯切除術が1関節に行われていた。術後経過において骨化障害部の骨化の進展はみられなかった。

3) 離断性骨軟骨炎例

単純および断層X線像において骨頭荷重部に小骨片を認め、関節造影では同部の軟骨はやや膨隆しているように見える。

関節鏡所見は、病変部がわずかに隆起しており、周囲との間に浅い溝で分画されているだけのもの（症例10）もあれば、軟骨の変性やフラップ状断裂、剥脱を来すもの（症例11など）も見られた。

考察

骨系統疾患に伴う骨化障害は先天的な内軟骨性骨化機転の異常が主体であり、これに力学的負荷が作用することにより発生し、大腿骨頭では荷重部に扁平化ないし陥凹を示す。単純X線では強い圧潰を思わせるが、関節造影では軟骨性の骨頭が存在する。関節鏡では荷重部の軽度の陥凹と軟化がみられ、軟骨性骨頭が荷重により次第に変形していくことを示唆する。成人例ではすでに骨頭に強い変形を来して内外転位の適合性が改善せず、骨切りの手術適応がなくなる場合が多いが、症例1、2では寛骨臼移動術により骨頭頂上部にかかる力学的負荷を減らすと急速に骨化が進み、骨頭変形の進行を阻止できた。従って強い臼蓋形成不全を伴った骨頭骨化障害では、骨頭変形が完成する以前の思春期頃に時期を逸することなく、寛骨臼移動術などにより過度の荷重を除くことが重要であると考えられている。

骨化障害例の中には病変部の深部に骨嚢胞様のX線所見を呈する場合もある。生検などの精査を行っていないので未だその病態は不明であるが、股関節症の骨嚢胞と類似していることから、これもまた骨頭への過剰な力学的負荷が原因となっている可能性が考えられる。

亜脱臼性股関節症の中に稀に見られる単純X線で骨頭の輪郭が一部扁平化あるいは陥凹している症例は、診断される年齢はすでに青壮年期であるが、その病態から考えると成長終了時にすでにほぼ同様の所見を呈していたと考えられ、成長期に発生した一種の骨化障害であると考えられる。関節鏡所見では骨化障害部はいずれも軟骨の隆起、および分画形成やフラップ状断裂を示しており、離断性骨軟骨炎の所見と酷似していたことから、この病態は離断性骨軟骨炎の一部と考えてもよいものかも知れない。骨化障害が発生する原因は未だ明らかではないが、離断性骨軟骨炎の発生機序として考えられている原因、例えば外力による軟骨損傷などの外傷、血行障害、あるいは骨形態の異常に伴う過剰な応力集中や先天的要因などが原因となって骨化障害が生じている可能性がある。系統疾患に伴って見られる骨化障害とは明らかに異なる病態である。

結論

骨系統疾患に伴う骨頭骨化障害は荷重部軟骨の陥凹と軟化を呈し、通常の亜脱臼性股関節症に伴う骨化障害とは明らかに病態が異なっており、骨切り術による荷重の軽減により骨化が急速に進展する場合があります、手術の時期を逃さないことが重要である。

文献

- 1 野口康男、佛淵孝夫、杉岡洋一、江口正雄：骨系統疾患に起因する股関節症-股関節鏡所見を中心に。日本整形外科学会雑誌68: S455, 1994.
- 2 山口智太郎、江口正雄、佛淵孝夫、野口康男、杉岡洋一：骨系統疾患における寛骨臼移動術の経験。第5回骨系統疾患研究会記録集 155-160, 1994.
- 3 野口康男、神宮司誠也、首藤敏秀、中島康晴、宮西圭太、末永英慈、岩本幸英：大腿骨頭骨化障害の股関節鏡。Hip Joint 25: 472-475, 1999.

表1 症例

症例	年齢	性別	疾患	患側	手術	骨頭関節鏡所見	
						隆起・陥凹	変性・亀裂
1	16	男	多発性骨端異形成症	左	寛骨臼移動術	陥凹	軟化
				右	寛骨臼移動術	陥凹	軟化
2	17	女	偽性軟骨無形成症	左	寛骨臼移動術	陥凹	軟化と変性
				右	寛骨臼移動術	陥凹	軟化
3	18	女	脊椎骨端骨幹端異形成症	右	寛骨臼移動術	扁平化	軟化
4	20	女	先天性脊椎骨端異形成症	左	外反骨切り術	扁平化	軟化
5	24	女	亜脱臼性股関節症 (前関節症)	左	鏡視下手術	隆起	変性とフラップ状亀裂
6	30	男	亜脱臼性股関節症 (初期)	左	寛骨臼移動術	隆起	変性とフラップ状亀裂
7	36	女	亜脱臼性股関節症 (前関節症)	右	寛骨臼移動術	隆起	変性とフラップ状亀裂
8	42	女	亜脱臼性股関節症 (初期)	右	寛骨臼移動術	隆起	分画と変性
9	43	女	亜脱臼性股関節症 (初期)	右	寛骨臼移動術	隆起	変性とフラップ状亀裂
10	15	女	離断性骨軟骨炎	右	寛骨臼移動術	隆起	分画のみ
11	22	女	離断性骨軟骨炎 (先天股脱後)	右	寛骨臼移動術	隆起	変性とフラップ状亀裂
12	25	男	離断性骨軟骨炎	左	内反骨切り術	隆起	変性とフラップ状亀裂
13	27	男	離断性骨軟骨炎 (ペルテス病後)	右	前方回転骨切り術	隆起	分画と変性