

201128154A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

軟骨無形成症の病態解明と治療法の開発

平成23年度 総括・分担研究報告書

平成24年3月

研究代表者 安井 夏生

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

軟骨無形成症の病態解明と治療法の開発

平成23年度 総括・分担研究報告書

平成24年 3 月

研究代表者 安井 夏生

目 次

1. 研究者名簿	1
2. 総括研究報告	3
軟骨無形成症の病態解明と治療法の開発 平成23年度の研究成果	
研究代表者 安 井 夏 生 (徳島大学運動機能外科学)	
3. 分担研究報告	
1. 軟骨無形成症・低形成症における医療と教育の連携に関する研究	7
芳 賀 信 彦 (東京大学リハビリテーション科)	
2. FGFR3シグナルを抑制する薬剤の同定に関する研究	9
鬼 頭 浩 史 (名古屋大学医学部附属病院整形外科)	
3. 軟骨無形成症における脊柱管横径の年齢的变化について	13
奥 住 成 晴 (神奈川県立こども医療センター肢体不自由児施設)	
4. 軟骨無形成症の下腿脚延長における外反変形、前方凸変形の解析	15
高 村 和 幸 (福岡市立こども病院・感染症センター整形外科)	
桶 谷 寛 (研究協力者 佐賀整肢学園・こども発達医療センター 医務課長)	
中 村 幸 之 (研究協力者 福岡市立こども病院・感染症センター 整形外科)	
5. 軟骨無形成症非定例の遺伝子解析	18
長谷川 奉 延 (慶応義塾大学医学部小児科)	
高 木 優 樹 (共同研究者 慶応義塾大学医学部小児科)	
6. 軟骨無形成症の病態解明	20
親 泊 政 一 (徳島大学疾患ゲノム研究センター生体機能分野)	
佐 藤 亮 祐 (研究協力者 徳島大学病院整形外科)	
4. 研究成果の刊行に関する一覧	25

研究者名簿

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
軟骨無形成症の病態解明と治療法の開発

平成23年度研究者名簿

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究代表者	安 井 夏 生	徳島大学運動機能外科学	教 授
研究分担者	芳 賀 信 彦	東京大学リハビリテーション科	教 授
	鬼 頭 浩 史	名古屋大学医学部附属病院整形外科	講 師
	奥 住 成 晴	神奈川県立こども医療センター肢体不自由児施設	施 設 長
	高 村 和 幸	福岡市立こども病院・感染症センター整形外科	科 長
	長谷川 奉 延	慶應義塾大学医学部小児科	准 教 授
	親 泊 政 一	徳島大学疾患ゲノム研究センター生体機能分野	教 授
研究協力者	高 橋 光 彦	徳島大学運動機能外科学	講 師
	佐 藤 亮 祐	徳島大学病院整形外科	医 員
	中 村 直 行	神奈川県立こども医療センター整形外科	医 長
	滝 川 一 晴	静岡県立こども病院整形外科	医 長
	松 下 雅 樹	名古屋大学大学院医学系研究科整形外科	大 学 院 生
	桶 谷 寛	佐賀整肢学園・こども発達医療センター	医 務 課 長
	中 村 幸 之	福岡市立こども病院・感染症センター整形外科	医 師
	高 木 優 樹	慶應義塾大学医学部小児科	医 師

総括研究報告書

軟骨無形成症の病態解明と治療法の開発 平成23年度の研究成果

研究代表者 安井夏生 徳島大学運動機能外科学

研究要旨 本研究班では平成21年に軟骨無形成症（Achondroplasia：以下ACH）の臨床診断基準を作成した。平成22年度には症例を増やし診断基準の妥当性を検討した。本年度は身体所見とX線所見の一部がACHの臨床診断基準を満たさない6例について遺伝子解析を行った。その結果、全例にFibroblast Growth Factor Receptor-3 (FGFR3) 遺伝子にACHのcommon mutationであるG380R変異を認めた。身体所見の中で鞍鼻や三尖手の有無の判断は主観的であり、軽症例では骨系統疾患のエキスパートでも迷う場合がある。X線計測は比較的客観的に行うことができるが、骨端核の出現前後で計測値が変化するなど、骨年齢を考慮して判定する必要があると考えられた。

研究分担者 芳賀信彦 東京大学リハビリテーション科
鬼頭浩史 名古屋大学医学部附属病院整形外科
奥住成晴 神奈川県立こども医療センター肢体不自由児施設
高村和幸 福岡市立こども病院・感染症センター整形外科
長谷川奉延 慶應義塾大学医学部小児科
親泊政一 徳島大学疾患ゲノム研究センター生体機能分野

A. 研究目的

ACHは四肢短縮型低身長を呈する骨系統疾患の中で最も多く、全国に約6000人の患者がいると推定される。成人身長は125-130cmと低く、特に手足が短いが座高は比較的保たれている。大きな頭蓋、鞍鼻、下顎の突出などを伴う独特の顔貌を呈し、三尖手や腰椎過進展などの身体所見を有する。表現型は極めて均質でありX線所見も特徴的であるため、定型例では臨床診断は難しくない。ACHの原因遺伝子はFGFR3であり、患者の95%以上にG380R点変異を認めると報告されている。稀な変異としてG375Cがある。

ACHの表現型は比較的均質であり臨床診断は難しくない。しかし新生児期に診断を求められる産科医や小児科医にとって身体所見やX線所見から臨床診断を行うことは必ずしも容易でなく、骨系統疾患の専門家に紹介されて初めてACHと診

断される場合も珍しくない。我々は平成21年度にACHの臨床診断規準を作成する目的で本研究班を立ち上げた。骨系統疾患の専門家6人が自験例を持ち寄り、身体所見とX線像の解析を行った結果、ACHの診断基準に含めるべき身体所見として①身長が正常の-5SD以下、②指極/身長比が0.96以下、③鞍鼻あり、④三尖手あり、の4項目があげられた。またX線所見としては⑤腓骨長/脛骨長>1.1、⑥大腿頸部長/転子間距離<0.8、⑦椎弓根間距離L4/L1<1.0、⑧椎体後方陥凹 (posterior scalloping) あり、⑨水平の白蓋あり、の5項目がACHに特徴的と言えることもわかった。

本年度は臨床的にはACHが疑われるが、上記診断基準を一部満たさない6例に注目し遺伝子診断を行った。その結果、全例にFGFR3遺伝子のG380R変異を認めた。そこでACHの遺伝子型と表現型の関連につき考察を加えた。

B. 研究方法

骨系統疾患の専門家6名が身体所見とX線所見を解析した結果、臨床的にはACHが疑われる6例に対し遺伝子解析を行った。末梢血白血球からDNAを抽出し、通常の方法でFGFR3のhot spotの解析を行った。

表：非定型例の遺伝子型と表現型

	年齢	性	FGFR3	身長	指極／身長	鞍鼻	三尖手	F／T	N/T	L4／L1	水平白蓋	椎体後面陥凹
1	3y5m	男	G380R	75.0	0.96	なし	なし	1.02	0.82	0.90	あり	あり
2	4y2m	男	G380R	77.4	0.95	なし	なし	ND	ND	ND	ND	ND
3	4y10m	女	G380R	80.9	ND	あり	あり	1.09	0.94	0.83	なし	あり
4	13y	女	G380R	119.0	0.98	なし	なし	1.09	0.72	1.00	なし	あり
5	24y	女	G380R	148.0	ND	あり	なし	ND	0.58	0.91	±	あり
6	58y	男	G380R	138.2	ND	±	なし	1.06	0.61	0.82	なし	あり

症例5の身長は両下肢延長術施行後のもの

D. 考察

ACHの原因遺伝子はFGFR3であり、患者の95%以上にG380R変異を認めるとされる。稀な変異としてG375Cも報告されている。遺伝子診断は信頼性が高いが時間と費用を伴い、現時点では保険適応とはなっていない。本研究班では遺伝子検査を行わなくても身体所見とX線所見からACHの診断ができるよう診断規準を作成した。平成21年度に作成した臨床診断基準の9項目を満たせば間違いなくACHと診断してよいと考えられる。今回の調査では臨床所見やX線所見の一部が臨床診断基準を満たさない6例につき遺伝子解析を行った結果、全例にFGFR3遺伝子にG380R変異を認めた。つまり臨床的には非定型例とされるものでもFGFR3遺伝子にG380R変異が認められればACHと診断すべきと考えている。

臨床診断基準に含まれる鞍鼻や三尖手の有無は主観的判断にゆだねるしかない。またX線計測は骨端核の出現時期により数値が変化するため、年齢の要素を考慮する必要がある。たとえば腓骨の骨端核出現は脛骨よりも遅れるため、低年齢児では見かけ上、脛骨長／腓骨長比が小さくなる。ま

C. 研究結果

6例全例にFGFR3遺伝子のG380R変異を認めた。平成21年度に作成した臨床診断基準の9項目のうち、身体所見を満たさないものが5例、X線所見を満たさないものが4例、両方とも満たさないものが3例あった。それぞれの表現型を下表に示す。

た水平の白蓋は低年齢児には高率に見られるが、思春期以降の患者では認められなくなる。

E. 結論

ACHの臨床診断基準に適合しない6例について遺伝子解析を行った。その結果、全例にFGFR3のcommon mutationであるG380R変異を認めた。身体所見で鞍鼻や三尖手の有無の判断は主観的であり、軽症例では骨系統疾患のエキスパートでも迷う場合がある。X線計測は比較的客観的に行うことができるが、骨端核の出現前後で計測値が変化するなど、骨年齢を考慮して判定する必要があると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表

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

分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

軟骨無形成症・低形成症における医療と教育の連携に関する研究

研究分担者 芳賀信彦 東京大学リハビリテーション科 教授

研究要旨 軟骨無形成症患者を対象として、医療と教育の連携に関するアンケート調査を行った。小学校から中学校にかけて移動能力は保たれ、多くの患者が普通校の普通学級に通っていた。約4分の1の患者が、小学校の選択時に医療機関から協力を得ていた。移動や日常生活動作に関する支援は、小学校で多く受けていた。体育授業に際しては小学校、中学校とも多くの患者が支援を受けていた。

A. 研究目的

骨系統疾患は疾患により臨床症状が多彩である。骨系統疾患と教育に関する研究は、低身長を示す疾患を中心に行われているが、医療と教育の連携を調査した報告はない。

軟骨無形成症は、四肢短縮型低身長を示す代表的骨系統疾患であり、軟骨低形成症は軟骨無形成症に類似するが軽症の表現型を示す疾患である。いずれにおいても日常生活動作（ADL）の多くは自立するが、健常児との学校生活に於いては一定の配慮や支援を要する可能性がある。しかし教育現場ではこれらの疾患について十分に理解されているとは思えず、適切な配慮や支援が行われるためには、医療と教育が連携する必要がある。

そこで、軟骨無形成症・低形成症における医療と教育の連携に関する現状を知る目的で調査を行った。

B. 研究方法

小学生以上の軟骨無形成症および軟骨低形成症患者を対象とし、患者会と外来受診患者に協力を依頼し、アンケート調査を行った。調査項目は、移動能力、身体障害者手帳の取得状況、就学状況、学校選択時の医療機関の協力、移動・ADL・体育に関する支援と医療機関の協力、である。

（倫理面での配慮）

東京大学医学系研究科の倫理委員会の承認を得た。また、アンケート回収に際しては基本的に無

記名としたが、調査集計結果の通知を希望する場合は連絡先をアンケート結果と切り離した（連結不可能匿名化）。

C. 研究結果

アンケートを依頼した404名中155名より回答を得た。このうち診断が不明確などの理由で15名を除外し、140名を分析対象とした。疾患の内訳は、軟骨無形成症130名、軟骨低形成症9名、いずれか不明1名である。男性は64名、女性は75名、性別無記載1名であった。年齢は6-60歳、平均18歳）である。

移動能力は、小学校入学時には140名中138名が独歩、1名が杖または装具を必要、1名が車椅子であった。中学校入学時には92名中87名が独歩、2名が杖または装具を必要、3名が車椅子であった。すでに成人している48名では、独歩40名、杖・装具6名、車椅子2名であり、経時的な移動能力の低下がわずかであった。

小学校の就学状況は、回答のあった138名中124名が普通校の普通学級、10名が普通校の特別支援学級（特殊学級）、4名が特別支援学校（養護学校）へ入学した。特別支援学級へ入学した10名中3名は普通学級を希望していた。小学校卒業までに普通学級から特別支援学校への転校が1名、特別支援学校から普通学級への転校が1名あった。中学校については、中学生以上の90名中84名が普通校の普通学級、2名が普通校の特別支援学級（特殊学級）、4名が特別支援学校（養護学校）へ入学し

た。

小学校選択時には回答のあった125名中36名、中学校選択時には81名中13名で医療機関からの協力があった。協力した診療科は、主に小児科と整形外科であった。学校における支援の必要性に関して、移動の際の支援は小学校で多く、階段の手すりや移動時の介助が多かった。日常生活動作の支援の必要性も小学校で多く、トイレ、水道、机や椅子の改造が多かった。体育授業に関しては小学校、中学校とも支援が多く、補助員の配置や水泳授業での配慮が多かった。これらに対して、主に整形外科医からアドバイス等を受けていた。

D. 考 察

近年日本では統合教育の流れがあり、平成19年の特別支援教育制度の発足によりその流れは加速している。これにより、普通校の普通学級あるいは特別支援学級で教育を受ける肢体不自由児も増えているが、特にその際には疾患や障害に応じた配慮が必要となる。軟骨無形成症・低形成症では小学校から中学校にかけて移動能力は保たれ、普通校の普通学級に通うことが多いが、特に小学校の生活に於いて一定の配慮や支援を必要とすること、そこに整形外科医や小児科医が協力していることが今回の調査から明らかになった。

疾患に関する知識をもつ医師が、適切な就学先、学校生活での注意点、適切な支援の方法について、患者の希望も尊重しながら教育現場に適切なアドバイスを行う体制が必要である。また、他患者会による会員の情報・経験の蓄積も役立つと考える。

E. 結 論

軟骨無形成症・低形成症患者を対象に、医療と教育の連携に関するアンケート調査を行った。小学校から中学校にかけて移動能力は保たれ、多くの患者が普通校の普通学級に通っていた。約4分の1の患者が、小学校の選択時に医療機関から協力を得ていた。移動や日常生活動作に関する支援は、小学校で多く受けていた。体育授業に際しては小学校、中学校とも多くの患者が支援を受けていた。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表
投稿中
2. 学会発表

芳賀信彦、小崎慶介、滝川一晴、田中弘志、岡田慶太：骨系統疾患患者の就学と医療・教育間の連携. 第47回日本リハビリテーション医学会学術集会, 2010.5.20-22, 鹿児島
芳賀信彦：骨系統疾患：臨床の現状と基礎研究への期待. 第29回日本骨代謝学会, 2011.7.28-30, 大阪

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

FGFR3シグナルを抑制する薬剤の同定に関する研究

研究分担者 鬼頭 浩史 名古屋大学医学部附属病院整形外科 講師

研究要旨 軟骨無形成症、軟骨低形成症および致死性骨異形成症はfibroblast growth factor receptor 3 (FGFR 3) の恒常的活性型変異により発症する比較的頻度の高い骨系統疾患で、骨の長径成長が阻害されることにより著しい低身長を呈する。FGFR 3 シグナルをブロックする既存薬のスクリーニングを行った結果、抗ヒスタミン剤であるdrug Xを同定した。この薬剤はFGFR 3 シグナルによる軟骨細胞の増殖抑制を救済し、またマトリックス分解酵素の発現を抑えることにより細胞外マトリックスの形成を維持した。すでに使用実績があるdrug Xは安全性が担保されているため、FGFR 3 異常症に対する臨床応用が期待される。

A. 研究目的

軟骨無形成症、軟骨低形成症および致死性骨異形成症はfibroblast growth factor receptor 3 (FGFR 3) の恒常的活性型変異により発症する¹⁻⁴。成長板の軟骨細胞において、骨の長径成長に関するnegative regulatorであるFGFR 3 がリガンド非依存性に活性化することにより、軟骨細胞の増殖が妨げられ成長板における骨成長が阻害される⁵。したがって、これらFGFR 3 異常症の治療戦略としては、FGFR 3 シグナルをブロックすることがターゲットとなる。

Rat chondrosarcoma cell (RCS) にfibroblast growth factor 2 (FGF 2) を添加すると、FGFR 3 シグナルの活性化により細胞増殖の抑制、細胞外マトリックス形成の障害、および細胞形態の変化などが生じることから、この系はFGFR 3 活性型変異のin vitroモデルとして報告されている⁶。本研究ではこのモデルを使用し、FGFR 3 シグナルを抑制する薬剤を網羅的に検索し、FGFR 3 異常症に対する薬物治療の可能性を検討することを目的とする。

B. 研究方法

Subconfluentに達したRCSに対し、1184種類のPrestwick Chemical社 のchemical compoundsによる前処置ののち、FGF 2 を添加してFGFR 3 シグナルを活性化させる。48時間後にMTTアッセイを行い細胞増殖を評価し、FGF 2 による細胞増殖抑制を回避し得る薬剤をスクリーニングする。複数回のスクリーニングにて薬剤を絞り込み、最終的には濃度依存性を有する薬剤を同定する。

RCS+FGF 2 の系に同定した薬剤を添加し、細胞外マトリックスの形成をアルシアンブルー染色で評価する。また、細胞外マトリックスの変性を誘導する各種タンパク分解酵素であるMMP、ADAMTS、FN 1 のmRNA発現を定量的RT-PCR法により検討する。

C. 研究結果

1184種類 のPrestwick Chemical社 のchemical compoundsを用いて1stスクリーニングを3回施行したところ、28種類の薬剤を候補とした。そのうち抗生剤、駆虫剤、抗がん剤など臨床応用が困難な薬剤を除外した8種類の薬剤に対し、6回ずつ2ndスクリーニングを行った。それにより3種類の薬剤に絞り込み、それぞれの薬剤を0.1 μ M、0.2 μ M、0.5 μ M、1 μ M、2 μ M、5 μ M、10 μ M、20 μ M、50 μ Mの濃度として、濃度依存性の有無につき4回ずつ3rdスクリーニングをした。その結果、抗ヒスタミン剤drug X（知財申請のため薬剤名は掲載せず）が濃度依存性にFGF 2による細胞増殖抑制効果を抑えることが明らかとなった（図1）。

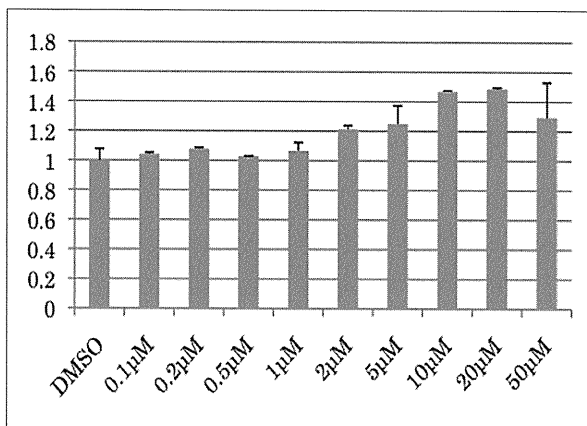


図1：drug XによるRCS+FGF 2の細胞増殖能

次いで、C型ナトリウム利尿ペプチド（CNP）をpositive controlとして、アルシアンブルーの染色性を検討したところ、細胞の形態およびアルシアンブルーの染色性ともにdrug XはCNPと同程度のFGFR 3シグナル抑制効果を有することを確認した（図2）。アルシアンブルー染色を定量化するために、染色後にグアニジン塩酸で溶解し、600nmで吸光度を測定したところ、FGF 2により低下したアルシアンブルーの染色性はCNPおよびdrug Xにより救済された（図3）。また、マトリックス変性に関連する各種因子のmRNA発現もCNPおよびdrug Xにより抑制された（図4 - 8）。

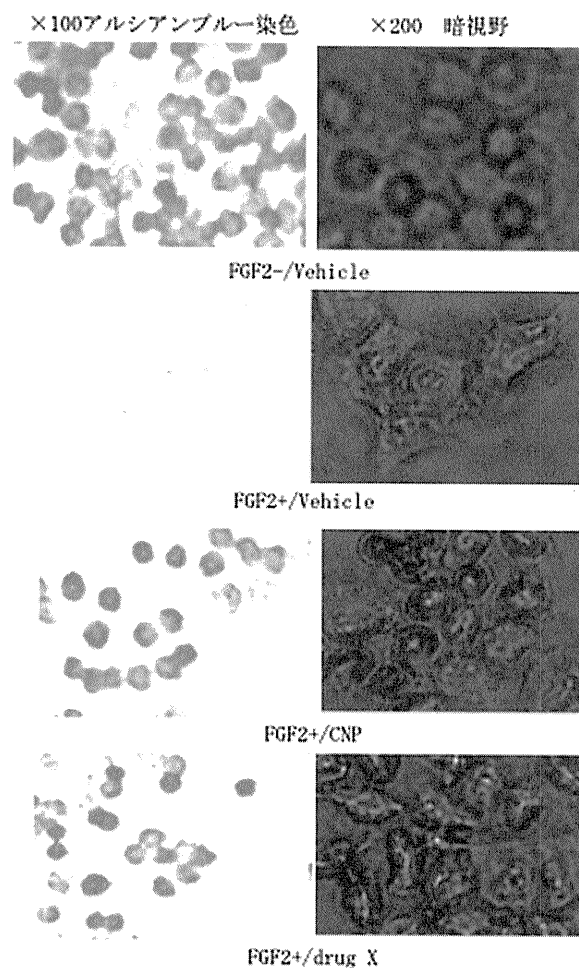


図2：アルシアンブルー染色と細胞形態

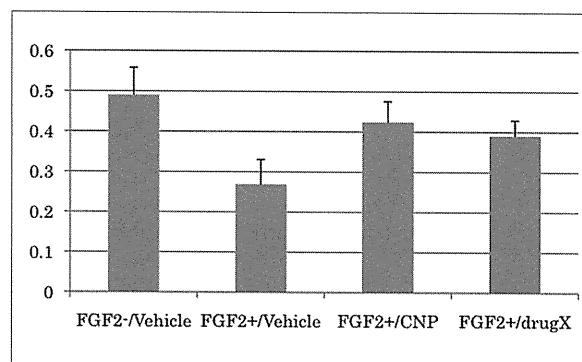


図3：アルシアンブルー染色（定量化）

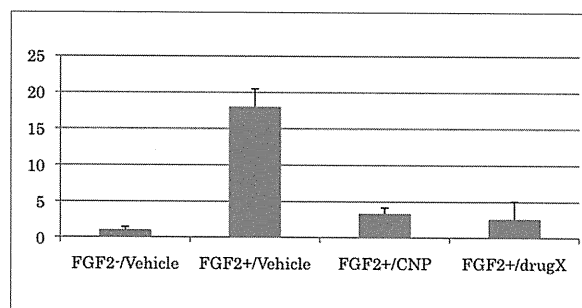


図4：MMP10のmRNA発現

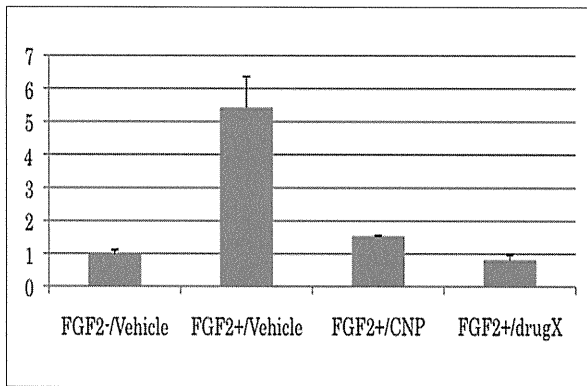


図 5 : MMP13の発現

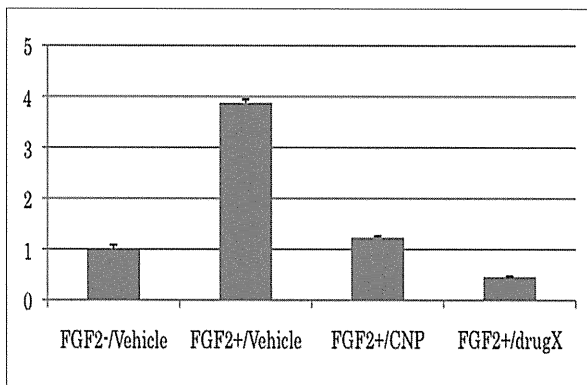


図 6 : ADAMTS 1 の発現

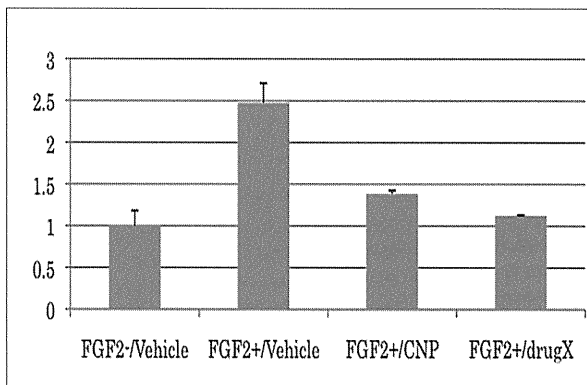


図 7 : AMAMTS 5 の発現

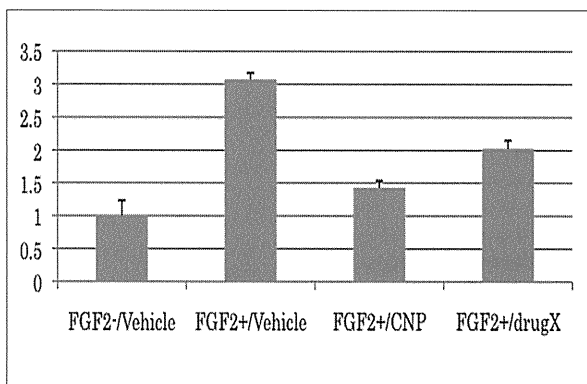


図 8 : FN 1 の発現

D. 考察

我々は既認可薬のオフラベル薬効に着目して、FGFR 3 シグナルをブロックする薬剤を同定することを目的とした薬効スクリーニング法を施行した。我々が同定した抗ヒスタミン剤であるdrug Xはすでにより物酔い防止などを目的としての使用実績があり、用法、用量、安全域、副作用などが知られているため臨床応用に結びつきやすい。また、この薬剤のFGFR 3 シグナルに対する薬効を分子レベルで解明することにより、新しい骨伸長促進剤の開発に結びつく可能性がある。

FGFR 3 異常症に対する治療戦略として、Krejciらは低分子化合物のスクリーニングにより、NF449が軟骨細胞におけるFGFR 3 依存性のチロシンキナーゼ活性を抑制し、細胞増殖抑制および細胞外マトリックスの変性を救済することを報告した⁷。さらに胎児脛骨の器官培養にて、NF449の骨伸長効果を示した。細胞レベルでのシグナル抑制機構も証明されているが、NF449の安全性に関しては確認されておらず、臨床への応用には時間を要すると思われる。

YasodaらはII型コラーゲンプロモーターを用いて軟骨にCNPを過剰発現させたトランスジェニックマウスでは、成長板軟骨各層の増大を伴う骨伸長促進効果を示した⁸。また軟骨無形成症のモデルマウスに対し、軟骨過剰発現CNPトランスジェニックマウスを交配させて軟骨特異的にCNPを過剰発現させることにより、低身長や四肢長管骨の伸長障害を救済できることを示した⁸。さらに、CNPを軟骨無形成症モデルマウスに経静脈的に持続投与することにより骨伸長障害が改善したことから、FGFR 3 異常症におけるCNP治療が期待されている⁹。CNPは内因性ペプチドであるため安全性はある程度保証されるが、分解されやすいことが問題となる。drug Xはin vitroではあるがCNPと同程度のFGFR 3 シグナルの抑制効果を示したことから、安全性の担保された臨床応用可能な低身長に対する治療薬となり得る可能性がある。今後は、drug Xを軟骨無形成症モデルマウスに投与し、in vivoでの薬効を検討する予定である。

E. 結論

RCSにFGF 2 を添加してFGFR 3 シグナルを増強させる系において、既認可薬を主体とした1184種類の薬効スクリーニング法を施行したところ、抗ヒスタミン薬であるdrug Xが濃度依存性にFGFR 3 シグナルによる細胞増殖抑制効果を阻害した。drug Xの添加により細胞形態は保たれ、アルシアンブルーの染色性も維持されたが、これはdrug Xにより各種軟骨マトリックス分解酵素のmRNAの発現が抑制されることに起因すると思われた。drug XのFGFR 3 シグナル抑制効果はin vitroではCNPと同程度であった。

F. 文献

1. Rousseau F, Bonaventure J, Legeai-Mallet L, et al. Mutations in the gene encoding fibroblast growth factor receptor- 3 in achondroplasia. *Nature* 371 : 252-254, 1994
2. Shiang R, Thompson LM, Zhu YZ, et al. Mutations in the transmembrane domain of FGFR 3 cause the most common genetic form of dwarfism, achondroplasia. *Cell* 7 : 335-342, 1994
3. Bellus GA, McIntosh I, Snith EA, et al. A recurrent mutation in the tyrosine kinase domain of fibroblast growth factor receptor 3 causes hypochondroplasia. *Nat Genet* 10:357-359, 1995
4. Tavormina PL, Shiang R, Thompson LM, et al. Thanatophoric dysplasia (types I and II) caused by distinct mutations in fibroblast growth factor receptor 3. *Nat Genet* 9:321-328, 1995
5. Deng C, Wynshaw-Boris A, Zhou F, et al. Fibroblast growth factor receptor 3 is a negative regulator of bone growth. *Cell* 84: 911-21, 1996

6. Dailey L, Laplantine E, Priore R, et al. A network of transcriptional and signaling events is activated by FGF to induce chondrocyte growth arrest and differentiation. *J Cell Biol* 161:1053-1066, 2003
7. Krejci P, Murakami S, Prochazkova J, et al. NF449 is a novel inhibitor of fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR 3) signaling active in chondrocytes and multiple myeloma cells. *J Biol Chem* 285:20644-20653, 2010
8. Yasoda A, Komatsu Y, Chusho H, et al. Overexpression of CNP in chondrocytes rescues achondroplasia through a MAPK-dependent pathway. *Nat Med* 10:80-86, 2004
9. Yasoda A, Kitamura H, Fujii T, et al. Systemic administration of C-type natriuretic peptide as a novel therapeutic strategy for skeletal dysplasias. *Endocrinology* 150:3138-3144, 2009

G. 研究発表

1. 鬼頭浩史、金子浩史、馬淵晃好ら。軟骨無（低）形成症の身体的特徴。第26回東海小児整形外科懇話会。2011.2.19（名古屋）
2. 鬼頭浩史。軟骨無（低）形成症の診断と整形外科的治療。イーライリリー講演会。2011.10.13（名古屋）
3. 天野直子、鬼頭浩史、蜂屋瑠見ら。Maroteaux型遠位中間肢異形成症に新規NPR 2 変異を同定した1例。第45回日本小児内分泌学会。2011.10.6（大宮）

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

軟骨無形成症における脊柱管横径の年齢的变化について

研究分担者 奥 住 成 晴 神奈川県立こども医療センター 肢体不自由児施設長

研究要旨 一定期間観察された典型的な軟骨無形成症例について、各部位の骨格形態について検討してきたが、今回は症例を加え、とくに第4腰椎の椎弓根間距離、胸腰椎移行部の後弯について、経年的な変化を検討した。その結果、生後数か月時の10mm前後から、年平均1mm程度の速度で増大するが、発育期の比較的早い段階で速度が遅くなり、思春期頃になっても17～18mmにとどまる例が多いことが判明した。

A. 研究目的

軟骨無形成症の診断において、X線診断は依然として重要な位置を占める。将来起こりうる症状の予測や類縁疾患との鑑別などの点で、より詳細なX線所見、とくに経年的な変化を把握しておくことは重要な意義がある。

前回は、遺伝子診断で確定している症例に限って、各部位のX線所見を経年的に追跡し、とくに脊椎や手の変形について若干の知見を得たが、データ数が少なく、十分な検討は行えなかった。そこで今回は遺伝子診断はなされていないが典型的な特徴を示す症例を加えて、脊椎、とくに脊柱管の大きさ、後弯変形について、経年的な推移を検討することを目的とした。

B. 研究方法

対象は、神奈川県立こども医療センターを受診し、すでに9歳以上となっている典型的な軟骨無形成症29例（男子14例、女子15例）である。うち9例は遺伝子診断で特有の変異が判明している例である。

計測可能な脊椎X線より得られたデータ数は、1症例平均3.6、最大9データであった。

各症例のすべての脊椎正面X線像について、第4腰椎（L4）の椎弓根間距離を計測した。側面像で胸腰椎移行部の楔状化、後弯（Cobb角20°以上）、について検討した。これらの計測結果について、0～3歳、3～6歳、…と3歳ごとに分けて、経年的に検討した。

C. 研究結果

i) 全症例のL4の椎弓根間距離の年齢的变化

L4の椎弓根間距離は生後3か月以下で計測できた例は、男子4例、女子1例で、最小9mm、最大11mmであった。以後3歳までは、男子（8例、12計測）で11mmから15mm、女子（9例、14計測）で10mmから15mmであり、男女差は明らかではなかった。複数回計測できた9例では0～3歳の間に2mmから3mmほど拡大した。

3歳から6歳で計測できた例は、男子6例11計測、女子5例5計測であった。男子では12mmから17mm、女子は12mmから18mmで、男女差は明らかではなかった。複数回計測できた例が4例あったが、計測数が少なかったため、拡大速度は算出できなかった。

6歳から9歳で計測できた例は、男子6例9計測、女子8例10計測であった。男子では12mmから18mmで、女子は12mmから19mmであった。複数回計測できた例は少なかった。

9歳から12歳で計測できた例は、男子7例11計測、女子8例12計測であった。男子では12mmから18mmで、女子は12mmから20mmであった。複数回計測できた例のうち、男子1例では、ほぼ15mmのまま変化しなかった。女子2例でも、それぞれ15mm、16～17mmのまま変化しなかった。

12歳以後に計測できた例は、男子6例9計測、女子4例4計測であった。男子では13mmから21mmで個人差が大きかった。女子は15mmから18mmであった（9歳から12歳で20mmの例はこの年齢では計測データなし）。

ii) 胸腰椎移行部の後弯の推移

胸腰椎移行部の後弯は幼児期には全例に存在したが、ほとんどの例で年齢とともに減少する例が多かった。とくに女子16例中6例では、思春期までに後弯変形は消失した。

iii) 脊柱管狭窄症状を来して手術を要した例について

1) 症例1 (男子): 生後3カ月でL4の椎弓根間距離は11mm、1歳13mmであった。その後の拡大は緩徐で、5歳で14mm、9歳で15mmであった。

胸腰椎移行部の後弯が明瞭であった。12歳で脊柱管狭窄の症状が出現したため、広範椎弓切除と胸腰椎前方固定術を行って症状が改善した。

2) 症例2 (女子): 生後3カ月でL4の椎弓根間距離は11mmであったが、3歳では15mmと拡大し、9歳17mm、14歳18mmとなった。この頃より間欠性跛行が出現したため、広範椎弓切除術を行い、軽度改善したが症状は残存している。

3) 症例3 (男子): 他院で経過観察されていたが、下肢の筋力低下、知覚障害に加えて排尿障害が出現してきたため、13歳時に紹介来院した。初診前10歳時のL4椎弓根間距離は16mm、13歳で17mmであった。広範椎弓切除術を行い、排尿障害は改善した。

D. 考察

1) 椎弓根間距離計測の意義について

軟骨無形成症では先天的に脊柱管が狭く、一生の間に狭窄症状を発症する可能性が高いことは周知の事実である。

椎弓根間距離は脊柱管の大きさを推測する簡便な手段であるが、これによって表現される左右の広がりだけで狭窄症の発症を予測するには不十分であることは当然である。一方、単純X線で腰椎の脊柱管前後径は計測しにくく、さらに、腰椎の脊柱管形態は単なる楕円形ではなくて、いわゆるtrefoil形をしているので、あくまでも椎弓根間距離は脊柱管の大きさ・断面積を推測する参考値である。

さらに、狭窄症状の発症には、脊柱管の大きさのほかに、脊柱のアライメント、とくに腰仙椎の前弯、胸腰椎移行部の後弯が大きく関与しているので、これらを組み合わせないと、臨床的意義は少ない。

しかし一方で、椎弓根間距離の年齢的な推移を捉えることは、脊柱管の発育を追う、という観点からは意義深いことと考える。

2) 今回の結果について

正常例で椎弓根間距離の年齢的变化を追跡した米国の報告によると、L4では生後1週で15mm、6か月時で23mm、2歳27mm、5歳30mm、12歳34mmとしている(参考文献)。

前年度のわれわれの軟骨無形成症での検討で、L1レベルの増大に比してL4レベルの増大は遅く、L4/L1比は年齢とともに減少することが判明した。今回の結果についてまとめると、生後数か月時の10mm程度から、年平均1mm程度の速度で増大するが、発育期の比較的早い段階で速度が遅くなり、思春期頃になっても17~18mmにとどまる例が多いことが判明した。

今後の課題として、椎弓根間距離にとどまらず、どのような因子が将来の脊柱管狭窄症発症のリスクファクターとして重要なかの決定が期待される。

(参考文献)

Schwarz GS: The width of the spinal canal in the growing vertebra, with special reference to the sacrum. Maximum interpedicular distance in adults and children. Am J Roentgenol 1956; 76: 476-481.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

軟骨無形成症の下腿脚延長における外反変形、前方凸変形の解析

研究分担者 高村 和 幸 福岡市立こども病院・感染症センター 整形外科 科長
研究協力者 桶谷 寛 佐賀整肢学園・こども発達医療センター 医務課長
研究協力者 中村 幸之 福岡市立こども病院・感染症センター 整形外科

研究要旨 軟骨無形成症に対する単支柱型仮骨延長器による治療の延長後の変形に対していろいろな要素を考慮し変形の原因を解析した。下腿延長では延長指数は脛骨の外反変形、前方凸変形とは相関は認められなかった。しかし脛骨長に対する延長率は、外反変形、前方凸変形ともに延長率が高くなるほど、変形が強くなる傾向は認められた。

A. 研究目的

軟骨無形成症児は低身長を呈し改善のため下肢延長を行われる。近年使用されている単支柱型創外固定器を使用し下腿延長を施行した場合、延長経過中に下腿の変形を生じる場合があり延長後下肢軸の変化がおこる。我々は下腿延長術を行った患児の単純X線フィルムを用い下腿外反変形、前方凸変形の調査を行い、延長に伴う種々の要素に対し検討を加え変形の原因となる因子を解析する。

B. 研究方法

2000年以降、下腿脚延長術を受けた軟骨無形成症児・軟骨低形成症児16例32肢（男6例、女10例）で、手術は単支柱型創外固定器（Orthofix社製創外固定器）装着し、遠位脛腓関節固定術をおこなった。遠位脛腓関節固定は、症例に応じて一次的ないし二期的に行った。

最近位のピン刺入点は、関節面に平行で、側面像骨軸上で最も近位で十分に骨量のある点とした。最遠位ピンの刺入点は、側面像骨軸上で遠位脛腓関節固定のスクリューから2cm近位の点に決定した。それに伴い創外固定器の長さを選択し、創外固定器の遠位は足関節を超えないようにした。手術後、10日目から延長を1mm/日で開始して、内反尖足変形の合併状況を見て0.75mm/日、0.5mm/日と漸減させた。延長終了は、主治医の判断とした。手術後は、早期に可動域訓練を開始

し、全荷重歩行とした。延長量が増えるにつれて歩行困難となった場合は、車いすの使用を許可した。膝関節の伸展制限や、足部の内反尖足変形は、積極的な理学療法訓練を行った。Dynamizationは2方向のレントゲンにて骨表面の連続性が確認された時点から開始した。抜釘は、単純X線像にて3方向の皮質骨が確認された時点で行った。

延長量は断端中心の距離で計測し、外反角は単純X線正面像において膝関節の大腿骨内顆外顆の接線と足関節距骨の接線の傾きで計測して内反をプラス、外反をマイナスとした。前方凸変形は脛骨高原の内顆関節面と遠位骨幹の骨軸のなす角を計測した。それぞれ、術前術直後、抜釘直後で計測した。

C. 研究結果

下腿手術時平均年齢13歳（5歳10ヶ月～18歳6ヶ月）、延長期間は平均104.5日間（25～210日）、延長量は平均75.0mm（20～105mm）、延長指数は14.2日/cm（9.9～29.4日/cm）、延長率は38.3%（15.2～49.1%）、Dynamization開始は平均226日（79～306日）、創外固定期間は平均358.5日（116～586日）、創外固定指数は49.6日/cm（26.0～82.0日/cm）であった。内反尖足変形は、延長量の少ない1例を除き、全例に出現した。追加手術は、遠位脛腓間固定術が4例8肢、腓骨再骨切り術が2例4肢、アライメント二次矯正のための創外固定器入れ替えが6例9肢、他院にて脊柱管拡大術が1例であった。内反尖足の遺残による腱延長の追加手術

を必要とした症例は無かった。

術後から最終までの外反変形は、二次矯正データを除いて計算すると、平均5.5度（-6.9~20.8度）、前方凸変形は平均6.4度（-4.6~18.4度）であった。

D. 考察

軟骨無形成症に伴う下肢延長、変形矯正において、Orthofix社製単支柱式創外固定器を用いて加療を行った。Orthofix社製単支柱式創外固定器の利点として、創外固定器が小さいためにADLの制限が少ないことがあげられる。その反面、固定ピンが骨軸を通る平面上に並ぶために、延長を行うにつれて外反変形、前方凸変形が出現することが知られている¹⁾。鈴木²⁾らは単支柱式創外固定器による下腿脚延長にて、外反変形・前方凸変形が出現することを述べていて、柏木²⁾らは下腿延長において、Ilizarov型創外固定器よりもmono-lateral型創外固定器の方が外反変形・前方凸変形が顕著であったと述べている。また柏木³⁾は、延

長量が多くなると脛骨の外反、前方凸変形が出現したと報告している。今回、この変形について自験例を用い検討してみた。

術前術直後の角度変化を見てみると、側面では後屈角度はあまり変化無く（図1）、正面の外反角は平均で約6度矯正されていることがわかる（図2）。これは、一期矯正を行う際に、前方凸変形が強くなるように配慮して手術を行っているためではないかと思われる。更に術直後から抜釘にかけて、外反角度は平均で6度から7度（図2）、後屈は7度から10度（図1）増加している。しかしこの中には、創外固定器の付け替えなどに伴う、二期矯正の影響が6例9肢含まれている。

この二期矯正症例を除外して、更に検討してみる。延長指数、つまり伸ばす速度に影響を受けるかどうかを見るため、グラフ化してみると、外反、後屈ともに延長指数10から15の範囲に並び、相関関係はハッキリしない（図3・4）。そこで今度は脛骨全長に対する延長率との関係で見ると、正面は $y = -0.1866x + 1.4795$ 、側面は $y = -0.3373x$

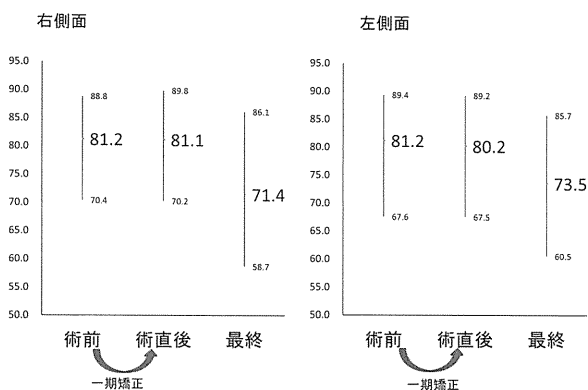


図1：術前、術直後、抜釘後における計測角度の変化（側面）

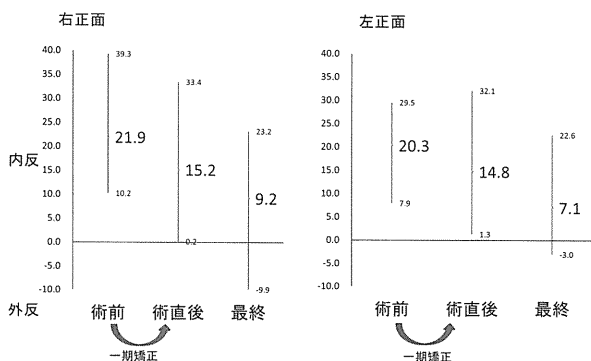


図2：術前、術直後、抜釘後における計測角度の変化（正面）

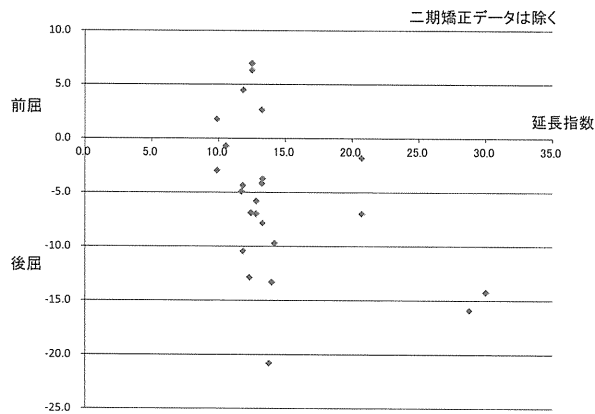


図3：延長指数—角度変化（正面）

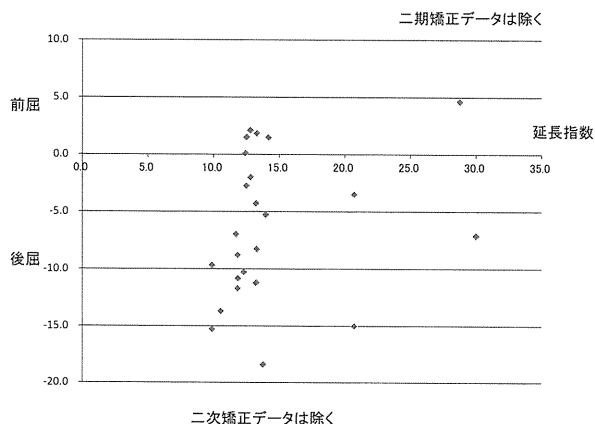


図4：延長指数—角度変化（側面）