

201510103A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業
(難治性疾患政策研究事業)

四肢形成不全の疾患概念と
重症度分類法の確立に関する研究

平成27年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 芳賀 信彦

平成28(2016)年 5月

目 次

I. 総括研究報告	
四肢形成不全の疾患概念と重症度分類法の確立に関する研究	1
芳賀信彦	
(資料) 四肢形成不全の診断基準案	5
II. 分担研究報告	
1. 四肢形成不全の疾患概念と重症度分類法の確立に関する研究－遺伝子診断ならびに小児科領域からの疾患概念と重症度分類の確立支援	6
緒方勤	
2. 四肢形成不全の疾患概念と重症度分類法の確立に関する研究－上肢形成不全に対する多職種連携診療からみた検討	9
藤原清香、芳賀信彦	
3. 四肢形成不全の疾患概念と重症度分類法の確立に関する研究－整形外科・リハビリテーション領域からみた全国疫学調査の手法に関する検討	11
高村和幸、鬼頭浩史、高山真一郎、藤原清香、橋本修二、牧野伸子	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	14

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)
総括研究報告書

四肢形成不全の疾患概念と重症度分類法の確立に関する研究

研究代表者 芳賀 信彦 東京大学医学部附属病院リハビリテーション科教授

研究要旨 四肢形成不全の疾患概念と重症度分類法の確立を目的に、全国疫学調査に向け準備を行った。対象疾患を確定し、小児科領域の四肢形成不全の遺伝的背景に関する研究成果、リハビリテーション領域の上肢形成不全に対する義手使用の状況調査を参考に、疫学の専門家の協力も得て、小児科、整形外科、形成外科の2年間の新規患者を対象とした全国疫学調査を行うことになった。

研究分担者氏名・所属機関名及び所属研究機関における職名

- 1) 高村和幸・福岡市立こども病院・科長
- 2) 鬼頭浩史・名古屋大学・准教授
- 3) 高山真一郎・国立成育医療研究センター病院・部長
- 4) 緒方勤・浜松医科大学・教授
- 5) 藤原清香・東京大学・助教

A. 研究目的

四肢形成不全は、胎生期に生じ出生時に四肢の形態異常を示す疾患の総称である。指趾に限局するような障害の少ない疾患を除くと、四肢の横軸性欠損、絞扼輪症候群の他、橈骨・尺骨形成不全、脛骨・腓骨形成不全、近位大腿骨限局性欠損症などが代表的である。サリドマイドのような環境的要因を除き、多くの疾患の原因は不明であるが、近年一部の疾患で遺伝子異常が明らかになっている。

四肢形成不全の発生率はカナダ British Columbia の 1952～1984 年のデータで 1 万出生中 5.43 人であり、部位別の数値も報告されている。日本ではクリアリングハウス国際モニタリングセンターの 2010 年のデ

ータで 1 万生存出生中 4.09 人（指趾のみを除く）とされているが、部位別の数値を事務局に問い合わせたが回答を得られていない。すなわち、日本での年間出生数から考えると年間 400 名程度の四肢形成不全児が出生していると考えられるが、医療政策につながるような詳細な内容は明らかになっていない。

四肢形成不全は希少疾患であるため、出生時から成長に伴い継続的な対応が必要であるにも関わらず、十分な医療体制が確立されていない。本研究では、研究班メンバーの診療経験と研究成果に基づき、日本における疫学調査を行い、疾患概念を確立するとともに、患者の生涯にわたる診療や ADL・QOL 等の観点から重症度を規定することを目的とする。

B. 研究方法

平成 27 年度は、全国疫学調査の対象疾患の確定、調査手法の検討を行った。

- 1) 対象疾患の確定：研究代表者、研究分担者間で検討を行った。資料は、本研究の対象となるような四肢形成不全の診断基準案を示す。
- 2) 小児科領域から、裂手裂足症および裂

手裂足症＋脛骨欠損症、Gollop-Wolfgang complex の遺伝的背景に関する検討を行った。

3) リハビリテーション領域から、リハビリテーション医師、理学療法士、作業療法士、義肢装具士等の多職種連携診療の経験に基づき、上肢形成不全における義手使用の状況を調査した。

4) 上記2)、3)の結果を参考にした上で、整形外科・リハビリテーション領域の研究代表者、研究協力者の診療経験に基づき、調査対象の基準設定を行い、疫学の専門家の協力を得て、アンケート調査の方法を検討した。

(倫理面での配慮)

本研究は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に従って行った。

疫学調査のうち一次調査は疾患の診療経験と症例数の調査にとどまるため、倫理審査を受ける必要がない。引き続き行う予定の二次調査に関して、倫理審査の準備を進めた。

遺伝子解析研究に関しては、研究に参加する施設の倫理委員会の承認を受けて行った。

C. 研究結果

研究代表者、研究分担者間で本研究の対象疾患に関する検討を行った結果、手指や足趾に限局するような障害の少ない疾患を除くこととし、機能障害の程度が比較的強く、診療方針に関する一定の見解が得られていない疾患と確定した。具体的には、四肢の先天性切断と、長管骨の一部または全体の欠損（橈骨形成不全、尺骨形成不全、近位大腿骨限局性欠損症（proximal focal

femoral deficiency: PFFD)、脛骨形成不全、腓骨形成不全)である。Holt-Oram 症候群や血小板減少症－橈骨欠損症候群など四肢形成不全が症候群の一症状である疾患も対象とすることとした。

小児科領域では、四肢形成不全の一部に関して遺伝子診断に向けた研究が進んでいる。研究分担者の緒方らは、研究代表者、他の研究分担者の協力を受け、裂手裂足症および裂手裂足症＋脛骨欠損症、Gollop-Wolfgang complex の遺伝的背景に関する検討を行った。51 家系、ならびに、Gollop-Wolfgang complex 様の骨奇形を有する患者において、BHLHA9 という肢芽で発現している遺伝子を含む約 200 kb の日本人創始者効果であるコピー数増加を同定し、さらにこのコピー数増加を 1 回の PCR で同定できる方法を確立した。

リハビリテーション領域から、多職種連携診療の経験に基づく上肢形成不全における義手使用の状況を調査した。東京大学医学部附属病院リハビリテーション科における四肢形成不全外来で、小児上肢形成不全に対し、多職種連携で義手の処方と導入、作業療法を行った 16 名を検討した。16 名に処方・製作した義手の内訳は、装飾用義手 1、受動義手 12、能動義手 2、作業用義手 4、筋電電動義手 5（一人で複数を使用している場合がある）であった。このうち 13 名は、日常生活の中で毎日もしくは定期的な使用、もしくは自発的な義手の装着ができていた。

以上の結果を参考に、整形外科・リハビリテーション領域の診療経験に基づき、疫学の専門家の協力を得て、アンケート調査の方法を検討した。この検討に際しては、

難病の患者数と臨床疫学増把握のための全国疫学調査マニュアル第二版に則って、疫学研究班への調査への協力を依頼した。

疫学研究班の協力を得て、全国病院リストの提供を受け、これを使用した一次調査および二次調査の準備を行った。調査対象診療科として、小児科、整形外科、形成外科を選定した。また、日本小児総合医療施設協議会加入の34施設、全国肢体不自由児施設運営協議会加入の60施設を特定階層病院とした。全国病院リストを用い、特定階層病院と大学附属病院を除外して調査対象医療機関の層化無作為抽出を行った。調査対象期間を2014年1月1日より2015年12月31日とし、この2年間における四肢形成不全の新規発生率を見ることを目的に、年次別の新規患者数の調査を実施することになった。

D. 考察

四肢形成不全は様々な病態、表現型を持ち、生涯にわたりADLやQOLの低下につながる疾患であるが、日本において十分な疫学データが得られているとは言い難い。そこで日本における疫学調査を行うことにより、疾患概念を確立するとともに、患者の生涯にわたる診療やADL・QOL等の観点から重症度を規定することを目的として本研究を計画した。

平成27年度の研究期間が限られていたことから、研究代表者および研究分担者が所属する小児科、整形外科、リハビリテーション科の各科で行われている診療や研究をもとに、適切な疫学調査の内容を検討し、その準備を進めた。その結果、対象とする疾患を絞り込み、疫学研究者の協力も得て、

一次調査および二次調査の準備を行うことができた。平成28年度には一次調査、二次調査を実際に行い、その結果を解析することにより、四肢形成不全の疾患概念を確立するとともに、患者の生涯にわたる診療やADL・QOL等の観点から重症度を規定することにつなげる予定である。

E. 結論

四肢形成不全の疾患概念と重症度分類法の確立に向け、対象となる疾患を、機能障害の程度が比較的強く、診療方針に関する一定の見解が得られていない疾患と確定した。その上で小児科領域、リハビリテーション領域の診療経験・研究成果を参考に、また疫学の専門家の協力も得て、全国疫学調査の手法を決定し、それに向けた準備を行った。

F. 健康危険情報 該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 芳賀信彦：生涯を見据えた肢体不自由児への医療と支援. 日本小児看護学会誌 24(3): 51-55, 2015
- 2) 芳賀信彦：四肢形成不全に対する集学的治療—成人後を見据えた小児リハビリテーション—. 第37回国立大学リハビリテーション療法士学術大会誌 37: 3-6, 2016

2. 学会発表

- 1) 藤原清香、野口智子、奈良篤史、柴田晃希、越前谷務、真野浩志、岡田慶太、芳賀信彦：先天性片側上肢形成不全児の義手の適応についての検討. 第26回日本

小児整形外科学会学術大会, 2015. 12.
4-5, 岐阜

H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

四肢形成不全の診断基準

A 症状

1. 片側または両側上肢の、ある部分から遠位が完全に欠損している
2. 片側または両側上肢の、中間部分が完全に欠損しているが遠位部分は存在する
3. 片側または両側前腕の、橈側または尺側から遠位部分が完全に欠損している
4. 片側または両側前腕の、橈側または尺側が欠損しているが遠位部分は存在する
5. 片側または両側下肢の、ある部分から遠位が完全に欠損している
6. 片側または両側下肢の、中間部分が完全に欠損しているが遠位部分は存在する
7. 片側または両側下腿の、脛骨側または腓骨側から遠位部分が完全に欠損している
8. 片側または両側下腿の、脛骨側または腓骨側が欠損しているが遠位部分は存在する

B 検査所見

1. X線像における手根骨・足根骨・短管骨のいずれかの欠損
2. X線像における長管骨の欠損
3. X線像における長管骨の短縮を伴う変形

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

手指・足趾の単純な短縮(短指症など)、多指・趾症、欠損を伴わない合指・趾症、全身の骨成長障害に伴う四肢短縮(成長ホルモン分泌不全症、軟骨無形成症など)

D 遺伝学的検査(参考所見)

1. *WNT3* 遺伝子の異常(無四肢症)
2. *LMBR1* 遺伝子の異常(欠手足症)
3. *TBX3* 遺伝子の異常(尺骨・乳房症候群)
4. *TBX5* 遺伝子の異常(Holt-Oram 症候群)
5. *SALL4* 遺伝子の異常(Okhiro 症候群: Duane-橈骨列異常)
6. *BHLHA9* 遺伝子の異常(Gollop-Wolfgang complex)
7. *RBM8A* 遺伝子の異常(血小板減少症・橈骨欠損)
8. *NSDHL* 遺伝子または *EBP* 遺伝子の異常(CHILD 症候群 : 先天性片側異形成, 魚鱗癬, 四肢欠損)
9. *FANCA*, *FANCB*, *FANCC*, *BRCA2*, *FANCE*, *FANCF*, *XRCC9* 遺伝子のいずれかの異常(Fanconi 貧血)

<診断のカテゴリー>

Definite: Aのうち1項目以上+Bのうち1項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの

Possible: Aのうち1項目以上

四肢形成不全の疾患概念と重症度分類法の確立に関する研究
遺伝子診断ならびに小児科領域からの疾患概念と重症度分類の確立支援

研究分担者 緒方 勤 浜松医科大学小児科教授

研究要旨 本研究の目的は、遺伝子診断ならびに小児科領域からの四肢形成の疾患概念と重症度分類法の確立である。本年度は、遺伝子診断による裂手裂足症関連の発症機序を解明した。すなわち、裂手裂足症および裂手裂足症+脛骨欠損症、Gollop-Wolfgang complex (GWC)を有する 51 家系、ならびに、GWC 様の骨奇形を有する患者において、*BHLHA9* という肢芽(将来四肢となる原器)で発現している遺伝子を含む約 200 kb の日本人創始者効果であるコピー数増加(duplication/triplication)を同定した。そして、この duplication/triplication を 1 回の PCR で同定できる方法を確立した。これは、裂手裂足症およびその類縁疾患の遺伝子診断に大きく貢献する成果である。

A. 研究目的

本研究の目的は、遺伝子診断ならびに小児科領域からの四肢形成の疾患概念と重症度分類法の確立である。本年度は、遺伝子診断による裂手裂足症関連の発症機序を解明した。

B. 研究方法

裂手裂足症および裂手裂足症+脛骨欠損症、Gollop-Wolfgang complex (GWC)を有する 51 家系、ならびに、GWC 様の骨奇形を有する患者である。

(倫理面での配慮)

本研究の遂行にあたっては、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を遵守し、検体の収集を含めた研究計画については、国立成育医療センター、および検体収集施設において予め倫理委員会の承認を得ている。検体は、書面によるインフォームド・コンセントを取得後に収集した。

C. 研究結果

裂手裂足症および裂手裂足症+脛骨欠損症、Gollop-Wolfgang complex (GWC)を有する 51 家系の解析: 表現型は図 1 に示すとおりである。われわれは、大腿骨・脛骨・裂手裂足症を伴う患者、脛骨・裂手裂足症を伴う患者、裂手裂足症のみを伴う患者を有する 51 家系を解析し、27 家系において、全く同一の日本人創始者効果

による *BHLHA9* を伴う 210,050 bp の duplication/triplication を見いだした(図 2)。そして、この duplication/triplication を有する同一家系内に、大腿骨・脛骨・裂手裂足症を伴う患者、脛骨・裂手裂足症を伴う患者、裂手裂足症のみを伴う患者、正常保因者が存在することから(図 3)、

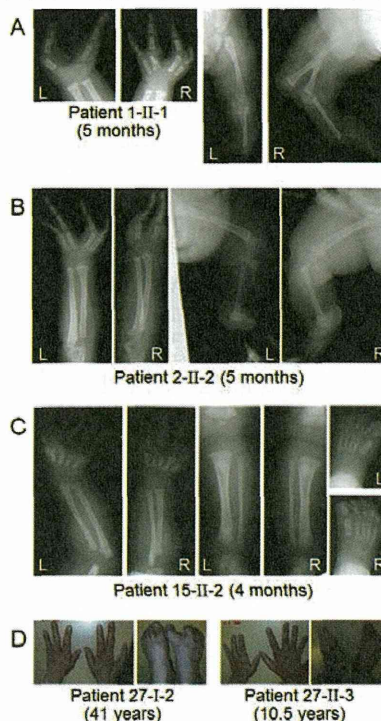


図 1. 裂手裂足症ならびにその類縁疾患臨床像。A: Gollop-Wolfgang complex (GWC), B: 裂手裂足症+脛骨欠損症、C/D: 裂手裂足症。

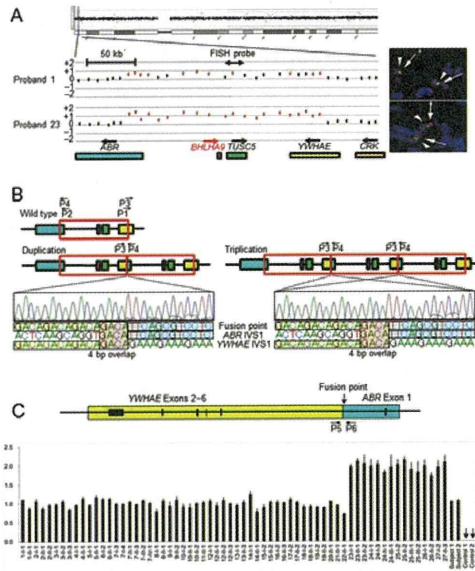


図2. 同定された重複・3重複領域。全ての患者で融合点構造は同一である。

重症度・浸透度を決定する修飾因子の同定を試みた(図4)。しかし、修飾因子は現在同定されていない。おそらく、修飾因子複数存在すると思われる。

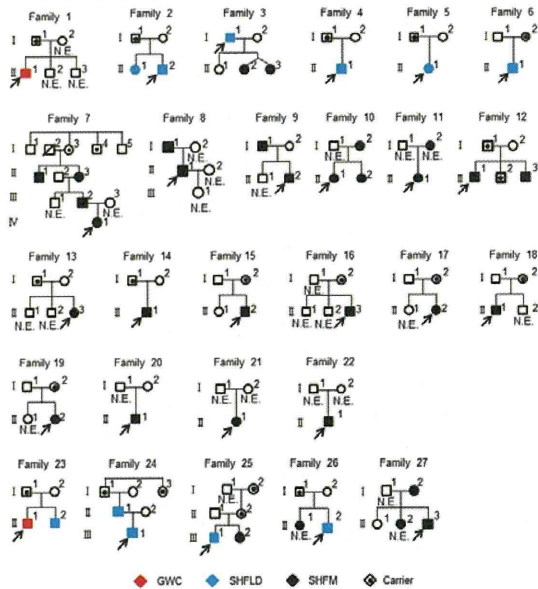


図3. BHLHA9を伴う210,050 bpのduplication/ triplicationを伴う27家系。大腿骨・脛骨・裂手裂足症を伴う患者(GWC)、脛骨・裂手裂足症を伴う患者(SFLBD)、裂手裂足症のみを伴う患者(SHFM)、正常保因者(Carrier)が存在する。

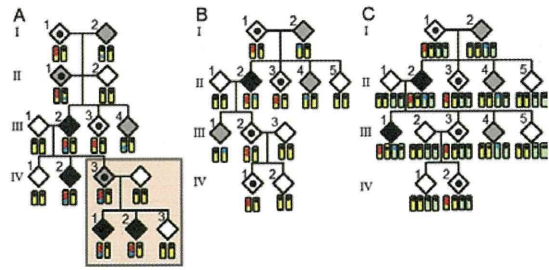


図4. 修飾因子を重複近傍(A)、重複染色体の相同染色体上(B)、別の染色体上(C)に仮定した概念図。

GWC様の骨奇形を有する患者:

表現型は図5に示すとおりである。この家系においても、母親を保因者とする同一の triplication が患者において同定された。

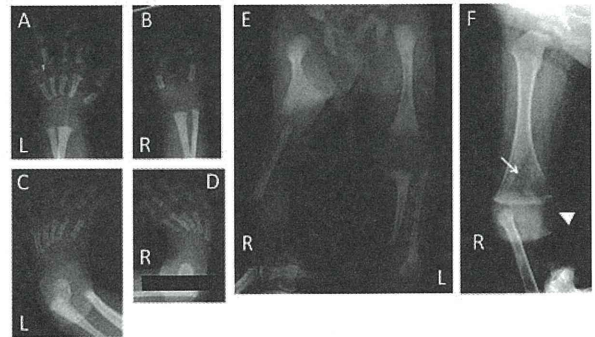


図5. 患者の臨床像。

D. 考察

日本人のある祖先の一人において *BHLHA9* を含む重複が生じ、主に表現型正常の保因者を介して領域内ゲノム構造の多様性を獲得しながら日本全体に広がり、コピー数増加に加えて、ある特定の遺伝的・環境的背景を有する個体で裂手裂足症およびその類縁疾患を招いていると推測される。重要な点として、重複融合点を増幅するPCRで迅速かつ正確な診断が可能であることが示された。

E. 結論

裂手裂足症および裂手裂足症+脛骨欠

損症、Gollop-Wolfgang complex (GWC)を有する 51 家系、ならびに、GWC 様の骨奇形を有する患者において、*BHLHA9* という肢芽（将来四肢となる原器）で発現している遺伝子を含む約 200 kb の日本人創始者効果であるコピー数増加（duplication/triplication）を同定した。そして、この duplication/triplication を 1 回の PCR で同定できる方法を確認した。これは、裂手裂足症およびその類縁疾患の遺伝子診断に大きく貢献する成果である。

F. 健康危険情報
該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表
1. Nagata E, Haga N, Ohtaka K, Fujisawa Y, Fukami M, Nishimura G, Ogata T: Femoral-Tibial-Digital malformations in a boy with the Japanese founder triplication of *BHLHA9*. *Am J Med Genet A* 167A (12): 3226–3228, 2015.
2. Isojima T, Sakazume S, Haegawa T, Ogata T, Nakanishi T, Nagai T, Yokoya S: Growth references for Japanese individuals with Noonan syndrome. *Pediatr Res* 79(4): 543-548, 2016.
3. Matsubara K, Murakami N, Fukami M, Kagami M, Nagai T, Ogata T: Risk assessment of medically assisted reproduction and advanced maternal ages in the development of Prader-Willi syndrome due to UPD(15)mat. *Clin Genet* 89(5): 614-619, 2016.
4. Yaoita M, Niihori T, Mizuno S, Okamoto N, Hayashi S, Watanabe A, Yokozawa M, Suzumura H, Nakahara A, Nakano Y, Hokosaki T, Ohmori A, Sawada H, Migita O, Mima A, Lapunzina P, Santos F, Garcia S, Ogata T, Kawame H, Kurosawa K, Ohashi H, Inoue S, Matsubara Y, Kure S, Aoki Y: Spectrum of mutations and genotype-phenotype analysis in Noonan syndrome patients with *RIT1* mutations. *Hum Genet* 135 (2): 209–222, 2016.
5. Saito K, Matsuzaki T, Iwasa T, Miyado M, Saito H, Hasegawa T, Homma K, Inoue E, Kubota T, Irahara M, Ogata T, Fukami M: Steroidogenic pathways involved in androgen biosynthesis in

- eumenorrheic women and patients with polycystic ovary syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol* 158: 31-37, 2016.
6. Shima H, Tanaka T, Kamimaki T, Dateki S, Muroya K, Horikawa R, Kanno J, Adachi M, Naiki Y, Tanaka H, Mabe H, Yagasaki H, Kure S, Matsubara Y, Tajima T, Kashimada K, Ishii T, Asakura Y, Fujiwara I, Soneda S, Nagasaki K, Hamajima T, Kanzaki S, Jinno T, Ogata T, Fukami M: Japanese SHOX study group: Systematic molecular analyses of SHOX in Japanese patients with idiopathic short stature and Leri-Weill dyschondrosteosis. *J Hum Genet* 2016 Mar 17 [Epub ahead of print].

2. 学会発表
省略

H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)
分担研究報告書

四肢形成不全の疾患概念と重症度分類法の確立に関する研究
上肢形成不全に対する多職種連携診療からみた検討

研究分担者 藤原 清香 東京大学医学部附属病院リハビリテーション部助教
研究代表者 芳賀 信彦 東京大学医学部附属病院リハビリテーション科教授

研究要旨 本研究の目的は、多職種連携診療からの上肢形成不全の疾患概念と重症度分類法の確立である。東京大学医学部附属病院リハビリテーション科における四肢形成不全外来で、小児上肢形成不全に対し、多職種連携で義手の処方と導入を行った症例を検討した。およそ8割の患児は、成長段階に合わせた機能のある義手の製作により、定期的な使用や、自発的な義手の装着が可能であった。

A. 研究目的

われわれは日本国内において一般的には義手の処方を行わない上肢形成不全小児に対し、多職種連携に基づき義手の処方および訓練を行っている。本研究の目的は、多職種連携診療の経験に基づき、上肢形成不全の疾患概念と重症度分類法を確立することである。

B. 研究方法

東京大学医学部附属病院リハビリテーション科の四肢形成不全外来を受診した上肢形成不全児を対象に、義手の処方/作製と訓練を行った。

C. 研究結果

2016年3月までに四肢形成不全外来を受診した上肢形成不全児17名のうち、家族・本人より希望があり、義手の処方・製作および訓練を行ったのは16名であった。16名中日常生活の中で毎日もしくは定期的な使用、もしくは自発的な義手の装着ができていた患児は13名であった。処方・製作した義手の内訳は、装飾用義手1、受動義手

12、能動義手2、作業用義手4、筋電電動義手5(一人で複数を使用している場合がある)であった。

D. 考察

本邦においては小児の上肢形成不全・欠損にたいして第一選択は義手を処方しないか、もしくは希望があれば装飾用義手と言われてきた。しかし日常的に義手を活用し、また生活の中に義手を導入することが可能となった患児は13名であった。実際に処方する義手の機能や訓練方法、家族指導などを検討・工夫することが患児の義手の受け入れに有効であったと考える。

E. 結論

先天性上肢形成不全児を対象として義手の処方を行った。義手の機能や訓練、指導方法によって小児の義手の導入は多くが可能となり、両手動作に義手を活用することができた。

F. 健康危険情報
該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

1) 藤原清香、野口智子、奈良篤史、柴田晃希、越前谷務、真野浩志、岡田慶太、芳賀信彦：先天性片側上肢形成不全児の義手の適応についての検討. 第26回日本小児整形外科学会学術大会, 2015. 12. 4-5, 岐阜

2) 藤原清香、柴田晃希、野口智子、梅崎成子、奈良篤史、真野浩志、芳賀信彦：先天性片側上肢形成不全児のスポーツ参加を日指した受動義手・運動用デバイスの活用. 第25回日本障害者スポーツ学会, 2016. 3. 26, 新潟

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)
分担研究報告書

四肢形成不全の疾患概念と重症度分類法の確立に関する研究
整形外科・リハビリテーション領域からみた全国疫学調査の手法に関する検討

研究分担者	高村 和幸	福岡市立こども病院整形・脊椎外科科長
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准教授
研究分担者	高山真一郎	国立成育医療研究センター病院臓器・運動器病態外科部長
研究分担者	藤原 清香	東京大学医学部附属病院リハビリテーション部助教
研究協力者	橋本 修二	藤田保健衛生大学医学部衛生学講座教授
研究協力者	牧野 伸子	自治医科大学地域医療学センター准教授

研究要旨 本研究の目的は、四肢形成不全の疾患概念と重症度分類法の確立に向かうために行う全国疫学調査について、一次調査および二次調査の準備を行うことである。整形外科・リハビリテーション領域で四肢形成不全の診療に携わる研究者が議論を行い、対象となる疾患の再確認、調査対象の基準設定を行い、疫学の専門家の協力を得て、アンケート調査の方法を検討した。

A. 研究目的

日本国内において先天性四肢形成不全と診断される患者は、その発生率が1万人から20万人に一人とも言われる。クリアリングハウス国際モニタリングセンター日本支部の2010年のデータで1万生存出生中4.09人(指趾のみを除く)とされているが、部位別の数値を事務局に問い合わせたが回答を得られていないため、詳細な内訳は不明である。四肢形成不全は希少疾患であるため、出生時から成長に伴い継続的な対応が必要であるにも関わらず、十分な医療体制が確立されていない。今回は本邦における四肢形成不全症の疾患概念と重症度分類の確立に向かうため、全国の本疾患患者数を推定することを目的とした。

B. 研究方法

難病の患者数と臨床疫学増把握のための全国疫学調査マニュアル第二版に則って、

疫学研究班への調査協力依頼を行った。

疫学研究班の協力を得て、全国病院リストの提供を受け、これを使用した一次調査および二次調査の準備を行った。

C. 研究結果

一次調査および二次調査の研究計画書の作成に今年度は留まった。調査対象診療科として、小児科、整形外科、形成外科を選定した。また、日本小児総合医療施設協議会加入の34施設、全国肢体不自由児施設運営協議会加入の60施設を特定階層病院とした。疫学研究班より提供された全国病院リストを用い、特定階層病院と大学附属病院を除外して調査対象医療機関の層化無作為抽出を行った。調査対象期間を2014年1月1日より2015年12月31日とし、この2年間における四肢形成不全の新規発生率を見ることを目的に、年次別の新規患者数の調査を実施する。

D. 考察

平成 28 年度に一次調査および二次調査を実施する。一次調査においては、小児科 813 施設、整形外科 996 施設、形成外科 473 施設に対して調査を実施する。新規患者のいる施設に対して二次調査を行い、その結果を集計・分析する。これにより四肢形成不全の本邦における発生率を疾患別に明らかにできる見込みである。

E. 結論

難病の患者数と臨床疫学増把握のための全国疫学調査マニュアル第二版に則って、一次調査および二次調査の準備を行った。

F. 健康危険情報 該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Matsushita M, Kitoh H, Mishima K, Kadono I, Sugiura H, Hasegawa S, Nishida Y, Ishiguro N. Low bone mineral density in achondroplasia and hypochondroplasia. *Ped Int* 2015 Dec 30 (Epub ahead of print)
- 2) Hasegawa S, Kitoh H, Ohkawara B, Mishima K, Matsushita M, Masuda A, Ishiguro N, Ohno K. Tranilast stimulates endochondral ossification by upregulating SOX9 and RUNX2 promoters. *Biochem Biophys Res Commun* 470:356-361, 2016
- 3) Takagi T, Seki A, Mochida J, Takayama S: Congenital anomalies of the extremities occurring in siblings. *J*

Hand Surg 21(1): 49-53, 2016

- 4) 上原和美、河本嶺希、深澤聡子、橋本圭司、高山真一郎: FDT を用いた先天異常手対立再建術後の手指機能評価. *日ハ会誌* 8(2): 1-4, 2016
- 5) 藤原清香、芳賀信彦: 小児の骨関節疾患のリハビリテーションと装具. *日本義肢装具学会誌* 31: 215-221, 2015

2. 学会発表

- 1) 松下雅樹、鬼頭浩史、三島健一、門野泉、杉浦洋、長谷川幸、北村暁子、石黒直樹. 軟骨無形成症では骨密度が低下する. 第 26 回日本小児整形外科学会, 2015. 12. 4-5, 岐阜
- 2) 松下雅樹、鬼頭浩史、三島健一、杉浦洋、長谷川幸、北村暁子、西田佳弘、石黒直樹、大野欽司. 軟骨無形成症における根本的治療薬の開発. 第 27 回日本整形外科学会骨系統疾患研究会, 2015. 12. 5, 岐阜
- 3) 松下雅樹、鬼頭浩史、三島健一、西田佳弘、石黒直樹、大野欽司. Meclozine は FGFR3 シグナルを抑制し軟骨無形成症における低身長を改善しうる. 第 29 回日本軟骨代謝学会, 2016. 2. 19-20, 広島
- 4) 藤原清香、野口智子、奈良篤史、柴田晃希、越前谷務、真野浩志、岡田慶太、芳賀信彦: 先天性片側上肢形成不全児の義手の適応についての検討. 第 26 回日本小児整形外科学会学術大会, 2015. 12. 4-5, 岐阜
- 5) 藤原清香、柴田晃希、野口智子、梅崎成子、奈良篤史、真野浩志、芳賀信彦: 先天性片側上肢形成不全児のスポーツ参加を目指した受動義手・運動用デバイスの

活用. 第 25 回日本障害者スポーツ学会,
2016. 3. 26, 新潟

H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

研究成果の刊行に関する一覧表
【H27. 11. 9～H28. 3. 31】

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
該当なし							

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
芳賀信彦	生涯を見据えた肢体不自由児への医療と支援	日本小児看護学会誌	24(3)	51-55	2015
芳賀信彦	四肢形成不全に対する集学的治療－成人後を見据えた小児リハビリテーション－	第37回国立大学リハビリテーション療法士学術大会誌	37	3-6	2016
Nagata E, Haga N, Ohtaka K, Fujisawa Y, Fukami M, Nishimura G, Ogata T	Femoral-Tibial-Digital malformations in a boy with the Japanese founder triplication of BHLHA9.	Am J Med Genet A	167A (12)	3226- 3228	2015
Isojima T, Sakazume S, Haegawa T, Ogata T, Nakanishi T, Nagai T, Yokoya S	Growth references for Japanese individuals with Noonan syndrome	Pediatr Res	79(4)	543-548	2016
Matsubara K, Murakami N, Fukami M, Kagami M, Nagai T, Ogata T	Risk assessment of medically assisted reproduction and advanced maternal ages in the development of Prader-Willi syndrome due to UPD(15)mat.	Clin Genet	89(5):	614-619	2016
Yaoita M, Niihori T, Mizuno S, Okamoto N, Hayashi S, Watanabe A, Yokozawa M, Suzumura H, Nakahara A, Nakano Y, Hikosaki T, Ohmori A, Sawada H, Migita O, Mima A, Lapunzina P, Santos F, Garcia S, Ogata T, Kawame H, Kurosawa K, Ohashi H, Inoue S, Matsubara Y, Kure S, Aoki Y	Spectrum of mutations and genotype-phenotype analysis in Noonan syndrome patients with RIT1 mutations.	Hum Genet	135 (2)	209- 222	2016

Saito K, Matsuza ki T, Iwasa T, M iyado M, Saito H , Hasegawa T, Ho mma K, Inoue E, Kubota T, Irahar a M, Ogata T, Fu kami M	Steroidogenic pathway s involved in androge n biosynthesis in eum enorrhic women and p atients with polycyst ic ovary syndrome.	J Steroid Bio chem Mol Biol	158	31-37	2016
Shima H, Tanaka T, Kamimaki T, D ateki S, Muroya K, Horikawa R, K anno J, Adachi M , Naiki Y, Tanak a H, Mabe H, Yag asaki H, Kure S, Matsubara Y, Ta jima T, Kashimad a K, Ishii T, As akura Y, Fujiwar a I, Soneda S, N agasaki K, Hamaj ima T, Kanzaki S , Jinno T, Ogata T, Fukami M	Japanese SHOX study g roup: Systematic mole cular analyses of SHO X in Japanese patient s with idiopathic sho rt stature and Leri-W eill dyschondrosteosi s.	J Hum Genet	2016 Mar 1 7 (Epub ah ead of pri nt)		2016
Matsushita M, Ki to H, Mishima K , Kadono I, Sugi ura H, Hasegawa S, Nishida Y, Is higuro N	Low bone mineral dens ity in achondroplasia and hypochondroplasi a.	Ped Int	2015 Dec 3 0 (Epub ah ead of pri nt)		2015
Hasegawa S, Kito h H, Ohkawara B, Mishima K, Mats ushita M, Masuda A, Ishiguro N, Ohno K	Tranilast stimulates endochondral ossifica tion by upregulating SOX9 and RUNX2 promot ers.	Biochem Bioph ys Res Commun	470	356-361	2016
Takagi T, Seki A , Mochida J, Tak ayama S	Congenital anomalies of the extremities oc curring in siblings.	J Hand Surg	21(1)	49-53	2016
上原和美、河本嶺 希、深澤聡子、橋 本圭司、高山真一 郎	FDTを用いた先天異常手 対立再建術後の手指機 能評価	日ハ会誌	8(2)	1-4	2016
藤原清香、芳賀信 彦	小児の骨関節疾患のリ ハビリテーションと装 具	日本義肢装具 学会誌	31	215-221	2015

