

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

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、研究班メンバーら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。

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

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