

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

FOP における踵骨骨化異常に関する他施設共同研究
研究分担者 鬼頭 浩史 名古屋大学整形外科准教授

研究要旨 幼少児期の FOP 患者において踵骨の骨化異常を認めることがある。本研究では、この踵骨の骨化異常が FOP において有意なもので、早期診断の一助となり得るかどうかを検討した。9 名の FOP 患者(生後 1~104 か月)から足部側面のレントゲン(合計 14 枚)を調査した。2~11 か月の 4 名で踵骨の二重骨化を、7 名で踵骨底側の骨棘を認めた。結局、9 名中 8 名で踵骨の二重骨化または底側の骨棘を認め、このような踵骨の骨化異常は幼少児期の FOP 患者ではしばしば認められる所見で、早期診断の決め手になる得ることがわかった。

A . 研究目的

FOP は BMP の受容体である ACVR1/ALK2 の機能獲得型変異によって発症し、筋肉や腱などの軟部組織に進行性の骨化を生じる難病である。FOP では外傷や手術侵襲などで異所性骨化が増悪することが知られている。有効な治療法がない現状では、早期に確実な診断をすることにより避けられる骨化を少しでも防ぐことが重要となる。

FOP では外反母趾など母趾の短縮や変形は出生直後より存在することが知られている。我々はそれに加えて、母指の短縮や頸椎後方成分の肥厚も早期から認められる特徴であると報告した(J Bone Joint Surg Am, 2011)。さらに、手および頸椎の X 線学的特徴を定量化し、低年齢の FOP 症例では第一中手骨の短縮と頸椎棘突起の肥大が特に顕著であることを示した(Intractable Rare Dis Res, 2014)。

近年、FOP 乳児において踵骨の骨化異常を呈する症例を経験したため、本研究では、FOP 症例における踵骨の X 線学的所を調査し、踵骨の骨化異常が本疾患において有意なものであるかどうかを検討した。

B . 研究方法

厚生労働省 FOP 研究班および欧州・米国の FOP 研究者より乳幼児の足部側面レントゲン(日本人 6 名、白人、インド人、トルコ人それぞれ 1 名ずつ、計 9 名)を収集した。すべて臨床的に FOP の診断基準を満たし、7 名では遺伝子解析にて R206H 変異を同定していた。男児が 6 名、女児が 3 名、年齢は 1 か月から 104 か月であった。3 名では経時的に複数回撮影されており、合計 14 枚の足部側面レントゲンを評価した。

C . 研究結果

二つの特徴的な所見(踵骨の二重骨化および踵骨底側の骨棘)のいずれかを 9 名中 8 名で両側対称性に認めた。

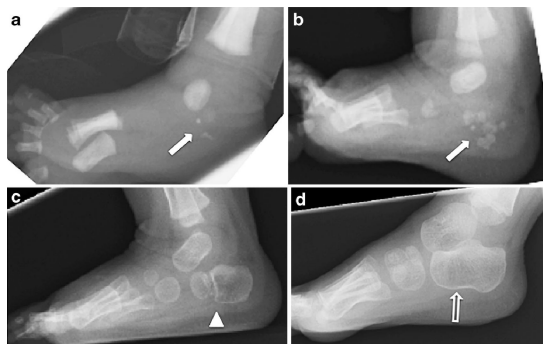
1. 踵骨二重骨化

4 名で幼小児期(生後 12 か月未満)に認めしたが、これらは 12~22 か月の間で癒合した。部位としては、3 名で後方 1/3、1 例で前方 1/3 であった。

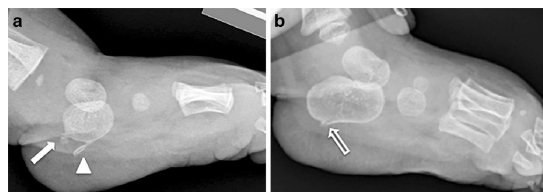
2. 踵骨底側の骨棘

7 名で認めた。幼少児期には骨棘は後方に向いており、徐々にサイズを減じながら下

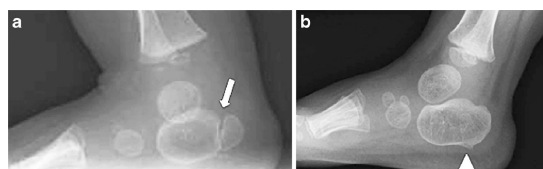
方に向かう傾向にあった。



症例1。1か月時(a)、3か月時(b)、11か月時(c)、3歳時(d)。点状石灰化(solid arrow)、二重骨化(arrow head)、および二重骨化の癒合(open arrow)。



症例2。2か月時(a)、12か月時(b)。小さな後方の骨(solid arrow)、後方に向いた骨棘(arrow head)、および骨棘の癒合(open arrow)。



症例4。10か月時(a)、22か月時(b)。後方1/3における踵骨二重骨化(solid arrow)、後方に向いた骨棘(arrow head)、および同部における小さな骨棘(arrow head)。

D．考察、

本研究で明らかにした踵骨の骨化異常は母趾の変形、母指の短縮、頸椎後方成分の肥厚とともに FOP の早期診断の指標となり得る。特に、踵骨の二重骨化は年少児で認められるため、診断価値は大きい。

Normal variant としての踵骨の二重骨化 (bifid os calcis) は外反扁平足や内反足などの足部変形でも認められることがあるが、部位としては前方 1/3 が多いことが FOP

における二重骨化との相違である。しかし、本研究の 1 例で認めた点状石灰化および前方 1/3 での踵骨二重骨化は bifid os calcis との鑑別は困難である。

踵骨の二重骨化は点状軟骨異形成症、タナトフォリック骨異形成症、短肋骨多指症候群などの骨系統疾患でも認めることがある。また、後方 1/3 における二重骨化は Larsen 症候群でしばしば認められる所見でもある。Larsen 症候群はフィラミン B (FLNB) の遺伝子変異により発症するが、Runx2 を介しての TGF- β -Smad シグナルとの関連が示唆されている。ACVR1/ALK2 の

E．結論

9 名の FOP 患者のうち 8 名で踵骨の二重骨化あるいは骨棘を認めたため、これら踵骨の骨化異常は FOP ではしばしば認められる所見と思われる。このことは、母趾(指)の変形や頸椎の異常と並んで、FOP の早期(骨化前)診断に役立つレントゲン学的所見である。

F．健康危険情報 なし

G．研究発表

1. 論文発表

- Shibata A, Machida J, Yamaguchi S, Kimura M, Tatematsu T, Miyachi H, Matsushita M, Kitoh H, Ishiguro N, Nakayama A, Higashi Y, Shimozato K, Tokita Y. Characterization of novel Runx2 mutation with alanine tract expansion from Japanese cleidocranial dysplasia patient. *Mutagenesis* 31(1):61-67, 2016

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(2):356-361, 2016
3. Sugiura K, Ohno A, Kono M, Kitoh H, Itomi K, Akiyama M. Hyperpigmentation over the metacarpophalangeal joints the malleoli in a case of hyaline fibromatosis syndrome with ANTXR2 mutations. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 30(10):e44-e46, 2016
4. Matsushita M, Kitoh H, Mishima K, Kadono I, Sugiura H, Hasegawa S, Nishida Y, Ishiguro N. Low bone mineral density in achondroplasia and hypochondroplasia. *Pediatr Int* 58(8):705-708, 2016
5. Misima K, Kitoh H, Iwata K, Matsushita M, Nishida Y, Hattori T, Ishiguro N. Clinical results and complications of lower limb lengthening for fibular hemimelia. A report of eight cases. *Medicine* 95(21):e3787, 2016
6. Hasegawa S, Victoria T, Kayserili H, Zackai E, Nishimura G, Haga N, Nakashima Y, Miyazaki O, Kitoh H. Characteristic calcaneal ossification: an additional early radiographic finding in infants with fibrodysplasia ossificans progressiva. *Ped Radiol* 46(11):1568-1572, 2016
7. Melovitz-Vasan C, Kitoh H, Vasan N. A rare case of femoral hypoplasia (proximal focal femoral deficiency) with overlapping phenotype of mullerian duct syndrome (Mayer-Rokitansky-Hauser syndrome). *Int J Anat Res* 4(4):3312-3316, 2016
8. Matsushita M, Mishima K, Esaki R, Ishiguro N, Ohno K, Kitoh H. Maternal administration of meclozine for the treatment of foramen magnum stenosis in transgenic mice with achondroplasia. *J Neurosurg Pediatr* 19(1):91-95, 2017
9. Kohno Y, Nakashima Y, Kitano T, Irie T, Kita A, Nakamura T, Endo H, Fujii Y, Kuroda T, Mitani S, Kitoh H, Matsushita M, Hattori T, Iwata K, Iwamoto Y. Is the timing of surgery associated with avascular necrosis after unstable slipped capital femoral epiphysis ? : A multicenter study. *J Orthop Sci* 22(1):112-115, 2017
10. Hasegawa S, Matsushita M, Mishima K, Sugiura H, Kitamura A, Ishiguro N, Kitoh H. Chronic lateral epiphyseal separation of the proximal tibia causes late-onset tibia vara. *J Pediatr Orthop B* (in press)
11. Matsushita M, Mishima K, Iwata K, Hattori T, Ishiguro N, Kitoh H.

Percutaneous pinning after prolonged skeletal traction with the hip in a flexed position for unstable slipped capital femoral epiphysis. *Medicine* (accepted)

2. 学会発表

1. Kenichi Mishima, Hiroshi Kitoh, Masaki Matsushita, Hiroshi Sugiura, Sachi Hasegawa, Naoki Ishiguro. Lansoprazole regulates osteoclast formation and function. Annual meeting of Orthopaedic Research Society 2016.3.5-8 (Orland)
2. Masaki Matsushita, Hiroshi Kitoh, Kenichi Mishima, Hiroshi Sugiura, Sachi Hasegawa, Akiko Kitamura, Naoki Ishiguro, Kinji Ohno. Radical therapeutic strategy for foramen magnum stenosis and spinal canal stenosis in achondroplasia. Annual meeting of Orthopaedic Research Society 2016.3.5-8 (Orland)
3. 鬼頭浩史、三島健一、松下雅樹、長谷川幸、杉浦洋、北村暁子. 創外固定の問題点と対策-低身長症に対する大量骨延長術において- 第29回日本創外固定・骨延長学会 2016.3.18-19 (金沢) シンポジウム
4. Hiroshi Kitoh, Kenichi Mishima, Masaki Matsushita. Treatment strategies for short stature in achondroplasia. 13th International Congress of Human Genetics 2016.4.3-7 (京都) シンポジウム
5. Hiroshi Kitoh, Kenichi Mishima, Masaki Matsushita, Hiroshi Sugiura, Sachi Hasegawa, Naoki Ishiguro. Genu varum in achondroplasia and hypochondroplasia Annual meeting of Pediatric Orthopedic Society of North America 2016.4.27-30 (Indianapolis)
6. Matsushita M, Kitoh H, Mishima K, Nishida Y, Ishiguro N, Ohno K. Clinically attainable concentration of meclozine promotes bone growth in transgenic mice with achondroplasia. Gordon Research Conference 2016.6.5-10 (Hong Kong)
7. 三島健一、鬼頭浩史、松下雅樹、杉浦洋、長谷川幸、北村暁子、西田佳弘、石黒直樹. 原因不明の若年性変形性股関節症に対してソルター骨盤骨切り術と大腿骨内反骨切り術を施行した1例. 第55回日本小児股関節研究会 2016.6.24-25 (岡山)
8. 長谷川幸、鬼頭浩史、三島健一、松下雅樹、杉浦洋、北村暁子、石黒直樹. 著明な大腿骨頭外方化に対して夜間装具で治療した症例. 第55回日本小児股関節研究会 2016.6.24-25 (岡山)
9. 杉浦洋、鬼頭浩史、三島健一、松下雅樹、長谷川幸、北村暁子、石黒直樹. 白蓋の骨軟骨欠損を疑わせた股関節痛の1例. 第55回日本小児股関節研究会 2016.6.24-25 (岡山)
10. 鬼頭浩史、三島健一、松下雅樹. 軟骨無形成症の低身長に対する治療. 第34回日本骨代謝学会・第3回アジア太平洋骨代謝学会. 2016.7.20-23

(大阪) シンポジウム

11. 三島健一、鬼頭浩史、岡部由香、松下雅樹、西田佳弘、石黒直樹、大野欽司. ランソプラゾールによる骨芽細胞・破骨細胞分化促進効果と分子作用機序の解析. 第34回日本骨代謝学会・第3回アジア太平洋骨代謝学会. 2016.7.20-23 (大阪)
12. 松下雅樹、鬼頭浩史、三島健一、杉浦洋、西田佳弘、石黒直樹、大野欽司. Meclozine による軟骨無形成症の根本的治療の可能性と限界. 第34回日本骨代謝学会・第3回アジア太平洋骨代謝学会. 2016.7.20-23 (大阪)
13. Masaki Matsushita, Hiroshi Kitoh, Kenichi Mishima, Naoki Ishiguro, Kinji Ohno. Clinically attainable concentration of meclozine has a potent effect on promoting bone growth in achondroplasia. The annual scientific meeting of the endocrine society of Australia, the Society for Reproductive Biology and the Australia and New Zealand Bone and Mineral Society. 2016.8.21-24 (Gold Coast)
14. Kenichi Mishima, Hiroshi Kitoh, Masaki Matsushita, Hiroshi Sugiura, Sachi Hasegawa, Yoshihiro Nishida, Naoki Ishiguro. Early radiographic parameters predictive of surgery-required relapse in idiopathic clubfoot treated using the Ponseti method. 37th SICOT Orthopaedic World Congress. 2016.9.8-10 (Rome)
15. Masaki Matsushita, Hiroshi Kitoh, Kenichi Mishima, Naoki Ishiguro, Kinji Ohno. Clinical feasibility of oral administration of meclozine for the treatment of short stature in achondroplasia. Annual meeting of the American Society for Bone and Mineral Research. 2016.9.16-19 (Atlanta)
16. Hiroshi Kitoh, Masaki Matsushita, Kenichi Mishima, Naoki Ishiguro. FGFR3-targetted therapy for short stature in achondroplasia. 60th Korean Orthopaedic Association 2016.10.19-22 (Incheon)
17. Hiroshi Kitoh, Kenichi Mishima, Masaki Matsushita, Naoki Ishiguro. Transplantation of culture-expanded bone marrow cells and platelet rich plasma in limb lengthening -Clinical trial and further improvement. 60th Korean Orthopaedic Association 2016.10.19-22 (Incheon) シンポジウム
18. 松下雅樹、鬼頭浩史、三島健一、杉浦洋、西田佳弘、石黒直樹、大野欽司. Meclozine は乗り物酔い止め薬としての効能を発揮する用量の連続投与により軟骨無形成症における骨伸長を促進しうる 第31回日本整形外科学会基礎学術集会 2016.10.13-14 (福岡)
19. Hiroshi Kitoh. Treatment strategies for short stature in achondroplasia. 第50回日本小児内分泌学会・第9回

- アジア太平洋小児内分泌学会
2016.11.16-20 (東京) シンポジウム
20. 三島健一、鬼頭浩史、松下雅樹、門野泉、杉浦洋、北村暁子、西田佳弘、石黒直樹. 小児同種造血幹細胞移植後の下肢痛症例の検討. 第27回日本小児整形外科学会 2016.12.1-2 (仙台)
21. 松下雅樹、鬼頭浩史、三島健一、杉浦洋、長谷川幸、北村暁子、石黒直樹. 軟骨無形成症に対する根本的治療の開発. 第27回日本小児整形外科学会 2016.12.1-2 (仙台) シンポジウム
22. 長谷川幸、鬼頭浩史、三島健一、松下雅樹、門野泉、杉浦洋、北村暁子. 脛骨近位外側骨端すべりにて late-pnset tibia vara をきたした症例. 第27回日本小児整形外科学会 2016.12.1-2 (仙台)
23. 杉浦洋、鬼頭浩史、三島健一、松下雅樹、北村暁子、門野泉、西田佳弘、石黒直樹. 幼児期側弯症を伴ったビタミンD欠乏性くる病の1例. 第27回日本小児整形外科学会 2016.12.1-2 (仙台)
24. 杉浦洋、鬼頭浩史、三島健一、松下雅樹、北村暁子、門野泉、西田佳弘、石黒直樹. 周産期致死性の低ホスファターゼ症に対し生後1日より酵素補充療法を行った1例. 第28回日本整形外科学会骨系統疾患研究会 2016.12.3 (仙台)
25. 三島健一、鬼頭浩史、松下雅樹、門野泉、杉浦洋、北村暁子、西田佳弘、石黒直樹. 先天性垂直距骨に対する Dobbs 法の短期治療成績. 第31回東海小児整形外科懇話会 2017.2.11 (名古屋)
26. 松下雅樹、鬼頭浩史、三島健一、杉浦洋、北村暁子、西田佳弘、石黒直樹、大野欽司. 軟骨無形成症の根本的治療法を目指した meclozine の有効投与量の検討. 第30回日本軟骨代謝学会 2017.3.3-4 (京都)
27. 鬼頭浩史、三島健一、松下雅樹、杉浦洋、北村暁子、石黒直樹. 低身長に対する骨延長術の限界と予後. 第30回日本創外固定・骨延長学会 2017.3.3-4 (久留米) パネルディスカッション
28. 岡部(塚越)由香、三島健一、加藤勝義、水野正明、石黒直樹、鬼頭浩史. プロトンポンプ阻害剤、ランソプラゾールの骨分化に与える影響の分析. 第16回日本再生医療学会 2017.3.7-9 (仙台)
29. Matsushita M, Kitoh H, Mishima K, Sugiura H, Hasegawa S, Kitamura A, Ishiguro N, Ohno K. Clinically feasible dose of meclozine promotes bone growth in mouse model with achondroplasia. Annual meeting of Orthopaedic Research Society 2017.3.19-22 (San Diego)
- 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
 3. その他
なし