

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一次、二次調査を行い、412人の患者データを得た。

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した。

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年度には、全国疫学調査の対象疾患の確定、調査手法の検討を行い、平成28年度は、全国疫学調査を実際に行った。また平成27年度、28年度ともに、全国疫学調査を支援するために関連する研究を行った。

- 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とその効果を調査した。

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確定した。その上で、「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル第二版」に従い、一次調査と二次調査を行った。

(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」および「ヒトゲノム・遺伝子解析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かった。二次調査に関しては、研究代表者の施設の疫学・観察等研究倫理委員会の承認を得て行った。

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、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。更に 150 名以上の裂手裂足症患者の解析から、シルバールッセル症候群、裂手裂足症、性分化疾患を有する男児における世界 2 例目の父性発現遺伝子 IGF2 の変異同定、裂手裂足症、性分化疾患を有する男児における世界初の UBA2 遺伝子変異同定、などの成果を得た。

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 22 名を検討した。処方・製作した義手の内訳は、装飾用義手 1、把持・荷重用受動義手 18、能動義手 6、作業用義手 5 (フック型: 3・運動用: 2)、電動義手 15 (Ottobock 社 ElectricHand2000: 13・ダイヤ工業 Finch: 2) であった (一人で複数を使用している場合がある)。このうち 21 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。

乳児症例については 2016 年 12 月までに受診した乳児 6 名に対し、全例把持機能と荷重性を有する受動義手を製作し、併せて作業療法を実施した。経過観察期間は 5 ヶ月から 28 ヶ月であり、全症例で義手の受容は良好であり、自ら義手の装着を希望し装着可能であった。

手部の欠損や上肢長の左右差、断末端面積の狭小化が理由となって、幼児期に経験すべき運動課題とされる両上肢を活用した回転運動や安定した荷重動作を行いにくい。そこで片側手部欠損の 2 名では、作業用義手として、運動に活用できる義手の製作を行った。これを活用して種々の器械運動の練習を重ねることで、自力での鉄棒へのぶら下がり、左右バランスのとれた状態での荷重動作が可能となった。

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、全国アンケート調査を行った。調査対象期間を 2014 年 1 月 1 日より 2015 年 12 月 31 日の 2 年間とした。

一次調査の調査対象は、のべ 2283 施設・診療科 (小児科 812 施設、整形外科 999 施設、形成外科 472 施設、1 施設に複数の診

療科を含む場合あり) であり、返送があったのは 1766 施設・診療科 (小児科 642 施設、整形外科 781 施設、形成外科 343 施設) であった (回収率 77.4%)。このうち 162 施設・診療科 (小児科 44 施設、整形外科 77 施設、形成外科 41 施設) より調査対象期間内に調査対象患者が有りとの報告があり、二次調査を実施した。二次調査に対して 95 施設 (小児科 27 施設、整形外科 54 施設、形成外科 14 施設) から回答があった (回収率 58.6%)。

二次調査結果から重複症例の除外を行ったところ、患者数は 412 人であり、障害肢数は 630 肢 (634 障害) であった。上肢の障害が 442 肢、下肢が 188 肢であり、分類別では Transverse deficiency が 262 障害、Longitudinal deficiency が 209 障害、Intercalary deficiency が 12 障害、Central deficiency が 107 障害、その他が 44 障害であった。

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 年度には、全国疫学調査の対象疾患の確定、調査手法の検討を行い、平成 28 年度には一次調査、二次調査を実際に行った。その結果の解析はまだ終了していないが、概要を得ることができた。今後更に分

析・検討を行い、最終的な患者数を踏まえて、四肢形成不全の本邦における発生率を推計する予定である。

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
3. 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
4. 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

5. 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
6. 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
7. 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
8. 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* 61(7): 585-591, 2016
9. Luk H-M, Lo F-M I, Sano S, Matsubara K, Nakamura A, Ogata T, Kagami M: Silver-Russell syndrome in a patient with somatic mosaicism for upd(11)mat identified by buccal cell analysis. *Am J Med Genet A* 170(7): 1938-1941, 2016
 10. Sano S, Nagasaki K, Kikuchi T, Nakabayashi K, Hata K, Fukami M, Kagami M, Ogata T: Beckwith-Wiedemann syndrome and pseudohypoparathyroidism type 1b in a patient with multilocus methylation defects: a female-dominant phenomenon? *J Hum Genet* 61(8): 765-769, 2016
 11. Nakamura A, Hamaguchi E, Horikawa R, Nishimura Y, Matsubara K, Sano S, Nagasaki K, Matsubara Y, Umezawa A, Tajima T, Ogata T, Kagami M, Okamura K, Fukami M: Complex genomic rearrangement within the GNAS region associated with familial pseudohypoparathyroidism Ttype 1b. *J Clin Endocrinol Metab* 101(7): 2623-2627, 2016
 12. Ohishi A, Nishimura G, Kato F, Ono H, Maruwaka K, Ago M, Suzumura H, Hirose E, Uchida Y, Fukami M, Ogata T: Mutation analysis of FGFR1-3 in 11 Japanese patients with syndromic craniosynostoses. *Am J Med Genet A* 173(1): 157-162, 2017
 13. Ohtaka K, Fujisawa Y, Takada F, Hasegawa Y, Miyoshi T, Hasegawa T, Miyoshi H, Kameda H, Kurokawa-Seo M, Fukami M, Ogata T: FGFR1 analyses in four patients with hypogonadotropic hypogonadism with split-hand/foot malformation: implications for the promoter region. *Hum Mutat* [Epub ahead of print], 2017
 14. 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
 15. 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: 705-708, 2016
 16. Mishima 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: e3787, 2016
17. Melovitz-Vasan C, Kitoh H, Vasani 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: 3312-3316, 2016
18. Takagi T, Seki A, Mochida J, Takayama S: Congenital anomalies of the extremities occurring in siblings. *J Hand Surg* 21(1): 49-53, 2016
19. 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. *日八会誌* 8(2): 1-4, 2016
20. Takagi T, Nojiri A, Seki A, Takayama S, Watanabe M: Upper limb dimelia. *J Hand Surg Am* [Epub ahead of print], 2017
21. 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
22. 藤原清香: カナダにおける小児義手の取り組み. *作業療法ジャーナル* 50(7): 660-663, 2016
23. 藤原清香、芳賀信彦: 四肢形成不全. *はげみ* 367: 36-41, 2016
24. 野口智子、藤原清香、柴田晃希、奈良篤史、真野浩志、芳賀信彦: 小児筋電義手の円滑な導入のため段階的課題設定について. *作業療法ジャーナル* 51(3): 257-260, 2017
2. 学会発表
省略
- H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし