

## 進行性骨化性線維異形成症における踵骨骨化異常

研究分担者 鬼頭 浩史

### 研究要旨

幼少児期の進行性骨化性線維異形成症（fibrodysplasia ossificans progressiva：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、乳児期から小児期のFOP患者において踵骨の骨化異常を調査し、この所見がFOPの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）を収集して、踵骨の骨化異常について調査した。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

進行性骨化性線維異形成症（fibrodysplasia ossificans progressiva：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患者における踵骨のX線学的所を調査し、踵骨の骨化異常が本疾患において特徴的なものであるかどうかを検討した。

#### B．研究方法

国内外の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。全例、臨床的にFOPの診断基準を満たし、うち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。

（倫理面への配慮）

収集したレントゲン写真の個人情報は匿名化しており、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」にしたがって実施し、分担研究者は名古屋大学大学院医学系研究科及び医学部附属病院臨床研究認定者制度に定める臨床研究認定者に認定されている。

### C . 研究結果

9名中8名において、踵骨の二重骨化(図1)あるいは踵骨底側の骨棘(図2)のいずれかを認めた。踵骨の二重骨化:生後12か月未満の4名で認めたが、これらは12~22か月の間に癒合した。分離部位は3名で後方1/3、1名で前方1/3であった。1か月から3歳まで経時的に観察可能であった1例では、1、3か月時には複数の小さな点状石灰化を踵骨全体に認め、それらは互いに癒合して、11か月時には2つの骨化に収束した。その後、二分踵骨も癒合し、3歳児には明らかな分裂骨化は認めなかった。

踵骨底側の骨棘:7名で踵骨の骨棘を認めた。経時的に観察可能であった例では、幼小児期には骨棘は後方を向いており、徐々にサイズを減じながら下方に向かうことが示された。



図1: 踵骨の二重骨化



図2: 踵骨底側の骨棘

### D . 考察

本研究で明らかになった踵骨の骨化異常は母趾の変形、母趾の短縮、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、診断価値は極

めて大きい。

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。一方、FOPにおける二重骨化は後方1/3が多いので、発生部位に相違がある。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られることがある。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(FILNB)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。FOPにおいてACVR1/ALK2の活性化によりSmad1/5が活性化される。フィラミンBとSmadのinteractionにより、FOPとLarsen症候群における類似した二重踵骨が形成されるのかもしれない。

### 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

(発表者氏名、論文タイトル名、発表誌名、巻号、ページ、出版年)主なもの10編程度

1. 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)

## 2. 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) 主なもの 10 編程度

- 1 鬼頭浩史 FGFR3 グループ概説 今日の整形外科治療指針 7 版 (医学書院) 第 7 版 231-232, 2016
  - 2 鬼頭浩史 軟骨無形成症 今日の整形外科治療指針 7 版(医学書院) 第7版 232-233, 2016
  - 3 鬼頭浩史 軟骨低形成症 今日の整形外科治療指針 7 版(医学書院) 第7版 233-234, 2016
  - 4 鬼頭浩史 濃化異骨症 今日の整形外科治療指針 7 版(医学書院) 第7版 252-253, 2016
  - 5 鬼頭浩史 弯曲骨異形成症概説 今日の整形外科治療指針 7 版 (医学書院) 第 7 版 249-250, 2016
  - 6 鬼頭浩史 培養骨髄細胞移植による骨延長術 骨系統疾患 今日の整形外科治療指針 7 版 (医学書院) 242, 2016
  - 7 鬼頭浩史 画像診断のピットフォール 小児整形外科テキスト改訂第 2 版 (メジカルビュー社) 58-63, 2016
3. 学会発表 主なもの 10 演題程度
    1. Hiroshi Kitoh, Kenichi Mishima, Masaki Matsushita. Treatment strategies for short stature in achondroplasia. 13th International Congress of Human Genetics 2016.4.3-7 (Kyoto)
    2. 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)
    3. 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)
    4. 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)
    5. 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)

6. 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)
7. 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)
8. 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)
9. 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)
10. 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

