

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

成人の骨系統疾患患者の QOL に関する研究

研究代表者 鬼頭 浩史 名古屋大学整形外科准教授

研究要旨 骨系統疾患は先天的に骨格の形成や維持に異常をきたす疾患の総称で、個々の疾患は稀少で発生頻度や疾患概念など確立されていないものが多い。また、長期予後に関する報告は少なく、小児期における治療体系も確立されていない。本研究では種々の骨系統疾患患者にアンケート調査を行い、成人期の患者の実態を把握するとともに QOL に関連する因子を検討する。名古屋大学医学部附属病院倫理委員会の承認を得て、10 歳以上の種々の骨系統疾患患者を対象として研究を開始した。軟骨無形成症では身体能力は健常人と比較して下回り、特に高齢になるにしたがって悪化するが、精神的、社会的 QOL は健常人と有意な差はなかった。

A. 研究目的

骨系統疾患は骨格を形成する組織の先天的な障害により骨格の形成・維持に異常をきたす疾患の総称で、450 種類以上の疾患があるが個々の疾患は稀少であり、発生頻度、重症度分類、疾患概念など確立されていないものも多い。ほとんどは有効な治療法がない難病で、対症治療がなされている。低身長に対しては内科的には成長ホルモン投与、外科的には骨延長術が、O 脚や X 脚などの下肢アライメント異常に対しては装具治療や矯正手術が、骨脆弱性に対しては成人における骨粗鬆症治療薬の投与などが行われているが、小児期における治療体系は十分に確立されていない。また、長期成績や成人期の quality of life (QOL) を検討した報告もほとんどなく、小児期に行われる種々の医学的介入の長期的な効果は明らかにされていない。本研究は成人の骨系統疾患患者の QOL を調査し、患者の生涯にわたる問題点を明らかにするとともに、QOL の低下に及ぼす因子を検討することを目的とする。

B. 研究方法

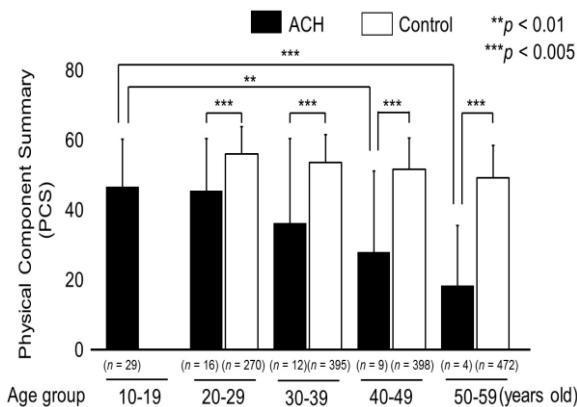
名古屋大学医学部附属病院生命倫理委員会にて本研究実施の可否および留意点に関して審査を行い、まず研究デザインおよび要件を明確にする。

名古屋大学整形外科、東京大学リハビリテーション科、大阪大学小児科に通院歴のある骨系統疾患患者、および各種患者会(つくしの会、つくしんぼの会、骨形成不全症協会など) 会員で 10 歳以上の患者を研究対象とする。それぞれの施設の倫理委員会の承認を得たのち、研究を開始する。

対象患者に対し、郵送で QOL 調査票を用いたアンケート調査を行う。QOL 調査項目は患者主観調査として包括的健康 QOL である SF-36、EQ-5D、関節評価尺度である WOMAC とする。その他診断名、身長、体重、これまでの治療歴、医療機関への通院歴、合併症などについても調査する。名古屋大学に通院歴があるものに関してはアンケート調査のほか、下肢アライメント、下肢関節可動域を、骨延長術施行例では延長量などをカルテやレントゲンから転記する。

### C. 研究結果

軟骨無形成症では患者会の協力もあり、当初の予定をはるかに上回る 181 例より回答を得た。そのうち、70 例に対して SF36 における結果を解析した。各年代群の 3 コンポーネント・サマリスコア (Physical component summary: PCS、Mental component summary: MCS、Role/Social component summary: RCS) のうち、PCS (10 歳代: 46.6、20 歳代: 45.5、30 歳代: 36.3、40 歳代: 27.9、50 歳以上: 18.3) はいずれの群においても国民標準値より低下しただけでなく、年齢とともに悪化し、40 歳代および 50 歳以上の群は 10 歳代の群と比較して有意に低下した (下図)。一方、MCS (10 歳代: 56.8、20 歳代: 51.2、30 歳代: 54.3、40 歳代: 53.2、50 歳以上: 53.6) は国民標準値とほぼ変わらなかった。RCS (10 歳代: 49.2、20 歳代: 51.8、30 歳代: 49.5、40 歳代: 51.8、50 歳以上: 43.5) は 50 歳以上の群において国民標準値より低下傾向であった。また、骨延長治療の有無別に評価すると、年齢は未治療群で 26.2 歳、治療群で 26.1 歳だった。PCS、MCS、ROS はそれぞれ未治療群では 43.0、53.2、47.0、治療群は 43.0、54.0、50.7 でいずれの項目にも有意差は認められなかった。



### D. 考察

軟骨無形成症における身体能力は健常人と比較して下回り、特に高齢になるに従い著明に悪化するが、精神的・社会的 QOL は健常人とあまり変わらなかった。また、骨延長治療の有無によるスコアの違いも認められなかった。加齢に伴う身体的 QOL の低下は、脊柱管狭窄症による下肢筋力低下や疼痛に起因することが考えられる。このことから、軟骨無形成症では壮年期にできるだけ身体的 QOL を上げておくことが重要であると思われた。

本研究により、稀な骨系統疾患に対する臨床像、長期予後が明らかとなり、重症度分類を含めた疾患概念が確立することが期待される。また、成人期の QOL 低下に及ぼす因子を同定することにより、小児期からの適切な治療方針、治療体系を提示することができ、難病に対する治療水準が向上する可能性がある。

### E. 結論

70 名の軟骨無形成症患者の SF36 の結果を解析した。軟骨無形成症では身体能力は各年代で国民標準値より下回り、高齢になるほど低下する傾向にあった。一方で精神的・社会的 QOL の低下は認めなかった。

### F. 健康危険情報なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

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)
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-onset 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