

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

多施設による骨系統疾患患者の QOL に関するアンケート調査

研究分担者 三島 健一 名古屋大学整形外科助教

研究要旨 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種々の骨格異常をきたす疾患の総称である。比較的頻度の高い疾患においても、その長期予後や成人期における実態は把握されていない。本研究では東京大学、大阪大学および名古屋大学に通院歴のある各種骨系統疾患患者に QOL に関するアンケートを実施し、成人患者の QOL を調査した。QOL 調査項目は患者主観評価として SF-36 および EQ-5D を使用した。その他、疾患別に問診票を作成し、成人期に予想される問題点について調査した。各施設において倫理委員会の承認を得て、これまでに骨形成不全症 18 例、脊椎骨端異形成症 12 例、多発性骨端異形成症（偽性軟骨無形成症を含む）3 例、低リン血症性くる病 3 例よりアンケートを回収した。

A. 研究目的

骨系統疾患は先天的な骨格異常を呈する疾患群で、国際分類では 450 種類以上の疾患に分かれているが、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。日本整形外科学会骨系統疾患全国登録（1990 年～2015 年）によれば、骨形成不全症が 860 例、軟骨無形成症が 796 例登録されており、これらが本邦における二大疾患であることがわかる。また、多発性骨端異形成症（179 例）、低リン血症性くる病（152 例）、先天性脊椎骨端異形成症（141 例）がこの二大疾患に次ぐ登録数となっている。本研究では軟骨無形成症、骨形成不全症、脊椎骨端異形成症、多発性骨端異形成症および低リン血症性くる病の成人患者を対象として、QOL に関するアンケート調査を実施し、患者の生涯にわたる問題点を明らかに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。次いで、東京大学附属病院および大阪大学附属病院の倫理委員会の承認を得る。

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、骨形成不全友の会など）会員で 10 歳以上の患者を研究対象とし、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。また、疾患毎の問診票を作成し、それぞれの疾患に特有の問題点につき抽出する。最終的にデータを解析し、成人期における骨系統疾患患者の QOL を総括するとともに、小児期における医学的介入の意義につき考察する。

### C. 研究結果

名古屋大学生命倫理委員会にてプロトコルを審議し、指摘部位の修正のち、委員会の承認を得た。名古屋大学で承認を得た資料を基に、東京大学附属病院および大阪大学附属病院にて倫理審査を実施して、それぞれの施設における承認を得た。

まず、名古屋大学で医学的管理を行っている軟骨無形成症、骨形成不全症、脊椎骨端異形成症、多発性骨端異形成症、低リン血症くる病患者に対して、郵送でアンケート調査票を送付した。また、軟骨無形成症では患者会（つくしの会、つくしんぼの会）会員にもアンケート票を送付し、その結果に関しては、別途報告した。これまでに骨形成不全症 18 例、脊椎骨端異形成症 12 例、多発性骨端異形成症（偽性軟骨無形成症を含む）3 例、低リン血症くる病 3 例より回答を得た。

骨形成不全症では、骨脆弱性に伴う移動能力の低下が最も重大な障害であることが示唆された。小児期には杖などを使用して歩行していたものも、成人期以降には車いす中心の生活になるものも散見された。一方、physical スコアの低下に比べ、mental スコアの低下は目立たない傾向にあった。脊椎骨端異形成症では、脊柱変形や下肢関節痛が QOL 低下に関連することが示唆された。下肢関節では膝や足関節に比較して、股関節痛の割合が多い傾向にあった。関節可動域制限に伴う ADL の低下の記載も認められた。多発性骨端異形成症および低リン血症くる病では回収率が悪かったため、詳細な解析は実施していない。

### D. 考察

骨形成不全症では、一般的に成人期以降には骨折回数は低下するといわれている。しかし加齢とともに、歯芽形成不全や難聴など extra skeletal な問題が生じる可能性がある。本研究では、これらいわゆる合併症の頻度なども把握できる可能性がある。また、骨折や側弯症に対する治療歴なども問診しているので、本症における小児期の治療実態が明らかとなる。

脊椎骨端異形成症では早発の変形性関節症を発症することが報告されており、実際にアンケート調査により、変形性脊椎症や下肢関節症による QOL の低下が示されてきている。成人期における QOL を保つためには、早発の関節症発症をできるだけ予防するための小児期における整形外科的治療を考慮する必要があるかもしれない。

多発性骨端異形成症および低リン血症くる病に関しては回答が少ないため、次年度以降の課題となる。

### E. 結論

骨形成不全症、脊椎骨端異形成症、多発性骨端異形成症、低リン血症くる病患者に対し、SF-36、EQ-5D、WOMAC を用いたアンケート調査を行い、それぞれ 18 例、12 例、3 例、3 例から回答を得た。

### F. 健康危険情報 なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. 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
2. 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
  3. 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
  4. 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
  5. 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)
  6. 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. 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)
  20. 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
  21. 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)
  22. 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)
  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. 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)
  24. 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)
  25. 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)
  26. 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

27. 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)

28. Matsushita M, Kitoh H, Mishima K,  
Sugiura H, Hasegawa S, Kitamura  
A, Ishiguro N, Ohno K. Clinically  
feasible dose of meclizine 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