

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
(市民公開講座「低身長について」の開催)

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 軟骨無形成症、骨形成不全症、2 型コラーゲン異常症、多発性骨端異形成症、骨硬化性疾患、低リン血症性くる病の 10 歳以上の患者に対し、SF-32 を中心とした QOL 調査を実施した。各疾患の結果を統計学的に解析し、特に低身長に注目して成人期の問題点、重症化の危険因子、QOL 低下に関連する因子、小児期の治療介入目標などにつき検討した。解析結果に基づいて、低身長に関する市民公開講座を開催して低身長に至る要因、低身長患者の QOL や ADL、および低身長患者の実際の生活などを討論した。

A . 研究目的

骨系統疾患は骨格を形成する組織の障害により、骨格の形成・維持に異常をきたす疾患の総称である。国際分類では 42 グループ、436 疾患に分類されており、個々の疾患の発生頻度は稀であるが、全体としては 5,000 出生に 1 人程度発症する。分子生物学の飛躍的な進歩により、360 以上の疾患ですでに病因遺伝子が同定されている。日本整形外科学会骨系統疾患登録(1990 年～2016 年)によると、骨形成不全症と軟骨無形成症が全体の約 1/4 を占めている。

骨系統疾患は骨格以外にも種々の症状を呈することが多いので、小児期よりさまざまな医学的介入がなされる。しかし、成人期以降の長期成績や健康関連 QOL を検討した報告は少ないため、小児期に行われる治療の有効性は十分に評価されていない。本研究では比較的頻度の高い骨形成不全症、軟骨無形成症、II 型コラーゲン異常症、多発性骨端異形成症、低リン血症性くる病などの患者において、成人期の QOL を調査し

て長期予後を明らかにするとともに、小児期における治療介入のガイドとなる知見を蓄積することを目的とする。また、調査結果を広く国民に発信し、骨系統疾患に関する認識を広めるとともに、今後の難病医療行政に貢献しうるデータを提供する。

B . 研究方法

名古屋大学整形外科、大阪大学小児科、東京大学リハビリテーション科に受診歴のある患者、および各種患者会に登録されている 10 歳以上の各種骨系統疾患患者に対し、SF-36 (MOS Short-Form 36-Item Health Survey) ver.2.0 日本語版を用いて健康関連 QOL に関してアンケート調査を実施した。このうち、最も回答が多かった(201 名)軟骨無形成症に関して、身体機能、精神機能、社会機能スコアを算出し、長期予後を検討するとともに、重症化の危険因子、予後予測因子につき統計学的に検討した。

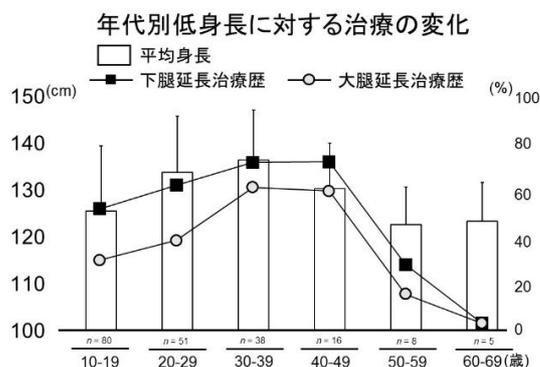
調査結果を公開する目的で、一般市民を対象とした公開講座を企画し、軟骨無形成

症の主症状である低身長に焦点を絞って検討する会を計画した。

C. 研究結果

身体機能スコアは加齢により低下し、いずれの年代においても国民標準値より有意に低下していた。日常生活で困っている症状のうち 50 歳以上で多かったものは腰痛、下肢痛、下肢のしびれや筋力低下が挙げられた。これらの症状は主に脊柱管狭窄症に起因するものと考えられた。また、脊椎手術歴の割合は年齢とともに増加したため、加齢に伴う脊柱管狭窄症の増悪が身体機能スコア低下の主因であると考えられた。

一方、年代別平均身長は 30 歳代から 60 歳代にかけて低下していた。骨延長手術は主に 10 歳代で行なわれるため、骨延長手術歴の割合は 10 歳代から 20 歳代にかけて増加した(下図)。また、骨延長は約 30 年前に始まった治療法であることから、手術歴は 50 歳代以降急激に減少した。最終身長が 140cm を越えた群では有意に身体機能スコアが上昇したことから、最終身長 140cm を目指して小児期より治療を行う必要がある。



精神機能および役割・社会機能スコアはいずれの疾患も国民標準値より下回ることはなかった。

運転免許は 20 歳以上の 73% で取得していたが、改造車が必要な症例も散見した。症例数が少ないため統計学的な有意差は認めなかったが、上腕骨延長は身体機能スコアを改善させる傾向があった。小中学校で支援学級、養護学校に通学していたものはそれぞれ 3.5%、3.1% で、大多数は普通学級であった。最終学歴は高卒が 45%、専門学校か短大卒、大学卒がそれぞれ 25%、24% であった。既婚者は少なかった。

平成 30 年 2 月 17 日に市民公開講座「低身長について」を名古屋で開催した。参加募集 50 名のところ 67 名が参加した。まず、身長が伸びるメカニズムや、低身長症に対する治療法などにつき概略し、その後、今回のアンケート調査の結果を報告した。最後に、軟骨無形成症患者代表がご自身の体験談(成長ホルモン治療、下肢骨延長手術、幼稚園から大学までの学校生活、日常生活の工夫など)について報告し、活発な質疑応答を行った。また、市民公開講座の詳細は、名古屋大学整形外科ホームページに掲載するとともに、患者会(つくしの会およびつくしんぼ)には電子データを提供してフィードバックした。

D. 考察

軟骨無形成症は最も頻度の高い四肢短縮型低身長をきたす疾患で、成人の最終身長は 120~130cm である。骨伸長の抑制因子である線維芽細胞増殖因子受容体 3 (FGFR3) の機能亢進型変異により発症する。低身長だけでなく、大後頭孔狭窄や脊柱管狭窄に起因する脊髄症や、中耳炎、鼻炎、上気道の閉塞などの合併症を伴いやすい。これら合併症は、骨の長軸方向への伸長が抑制さ

れていることに起因するため、FGFR3 を抑制する根本的な治療法の開発が待たれるが、現状では対症的な薬物治療や整形外科的手術が標準治療となっている。

今回の調査で、身長に関しては 140cm を境にして身体機能が上昇したため、最終身長 140cm を目指すという明確な小児期の治療目標が確立された。この目標を達成するためには成長ホルモン治療に加えて、男性では下腿骨延長術が、女性では下腿骨延長術、大腿骨延長術が必要となる。また、耳鼻科的な合併症よりも脊髄症が加齢に伴って発症することにより QOL が低下したため、成人期以降は脊柱管狭窄症など随伴する脊髄症状に特に留意する必要性が明らかとなった。

市民公開講座では、アンケート結果を報告だけでなく、双方向型の議論により実際の患者の生活上の問題点、工夫点などを共有することができた。軟骨無形成症における成人期以降の実態や問題点が明らかとなり、小児期からの適切な治療介入やフォローアップの仕方が明確になったことから、難病の治療技術水準の向上に寄与するデータを蓄積できた。

E . 結論

軟骨無形成症では最終身長 140cm 以上を目指して小児期の治療計画を立案する。成人期以降は、脊柱管狭窄症に伴う脊髄症に特に留意してフォローアップする。

F . 健康危険情報 なし

G . 研究発表

1. 論文発表

1. 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
2. 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
3. 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* 96(19):e6662, 2017
4. Okura T, Matsushita M, Mishima K, Esaki R, Seki T, Ishiguro N, Kitoh H. Activated FGFR3 prevents subchondral bone sclerosis during the development of osteoarthritis in transgenic mice with achondroplasia. *J Orthop Res* (in press)
5. Osawa Y, Matsushita M, Hasegawa S, Esaki R, Fujio M, Ohgasawara B, Ishiguro N, Ohno K, Kitoh H. Activated FGFR3 promotes bone formation via accelerating endochondral ossification in mouse model of distraction osteogenesis. *Bone* 105:42-49, 2017
6. Matsushita M, Esaki R, Mishima K, Ishiguro N, Ohno K, Kitoh H. Clinical

- dosage of meclozine promotes longitudinal bone growth, bone volume, and trabecular bone quality in transgenic mice with achondroplasia. *Sci Rep* 7(1):7371, 2017
7. Mishima K, Kitoh H, Matsushita M, Sugiura H, Hasegawa S, Kitamura A, Nishida Y, Ishiguro N. Early radiographic risk factors for rigid relapse in idiopathic clubfoot treated with the Ponseti method. *Foot Ankle Surg* (in press)
 8. Nakahara Y, Kitoh H, Nakashima Y, Toguchida J, Haga N. Longitudinal study of the activities of daily living and quality of life in Japanese patients with fibrodysplasia ossificans progressiva. *Disabil Rehabil* (in press)
 9. Oda T, Sakai T, Matsushita M, Ono Y, Kitoh H. A novel heterozygous mutation in the T-box protein 4 gene in an adult case of small patella syndrome. *J Orthop Case Rep* 8(1):85-88, 2017
 10. Hasegawa S, Kitoh H, Matsushita M, Mishima K, Kadono I, Sugiura H, Kitamura A, Ishiguro N. Chronic lateral epiphyseal separation of the proximal tibia causes late-onset tibia vara. *J Pediatr Orthop B* 27(1):31-34, 2018
 11. 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 日本小児整形外科学会雑誌26(1): 120-124, 2017
 12. 鬼頭浩史. 大理石骨病の診断と治療. 新薬と臨床 66:1082-1085, 2017
 13. 小崎慶介、北野利夫、鬼頭浩史、中島康晴、北中幸子、室月淳、西村玄、芳賀信彦. 2015年版骨系統疾患国際分類の和訳. 日本整形外科学会雑誌 91:462-502, 2017
 14. 鬼頭浩史. 小児難治性運動器疾患に対する治療の現状と将来の展望. *Bone Joint Nerve* 7:563-567, 2017
- ## 2. 学会発表
1. 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)
 2. Kitoh H, Mishima K, Matsushita M, Sugiura H, Kitamura K, Ishiguro N. Transplantation of autologous culture-expanded bone marrow cells and platelet rich plasma for bone regeneration. Comprehensive clinical study of the lower limb lengthening. EPOS/POSNA combined annual meeting 2017.5.3-6 (Barcelona)
 3. Matsushita M, Kitoh H, Mishima K, Sugiura H, Kitamura A, Ishiguro N. Clinical feasibility of meclozine for improvement of short stature in achondroplasia. EPOS/POSNA combined annual meeting 2017.5.3-6 (Barcelona)
 4. Matsushita M, Kitoh H, Mishima K, Yamashita S, Sugiura H, Kitamura A, Ishiguro N. Long term health-related quality of life in achonroplasia. EPOS/POSNA combined annual meeting 2017.5.3-6 (Barcelona)
 5. Hiroshi Kaneko, Tadashi Hattori, Koji Iwata, Masaki Matsushita, Hiroki Furuhashi,

- Hiroshi Kitoh. Disappearance of soft tissue interposition after gradual reduction using overhead traction in late-presenting DDH. A prospective comparative study on serial MRIs between pre-walking and walking children. EPOS/POSNA combined annual meeting 2017.5.3-6 (Barcelona)
6. Hiroshi Kaneko, Hiroshi Kitoh, Masaki Matsushita, Hiroki Furuhashi, Tadashi Hattori. Secondary spherical remodeling from the healed stage to skeletal maturity in Legg-Calvé-Perthes Disease treated with Salter innominate osteotomy. EPOS/POSNA combined annual meeting 2017.5.3-6 (Barcelona)
 7. Hiroki Furuhashi, Hiroshi Kaneko, Koji Iwata, Tadashi Hattori, Hiroshi Kitoh. Salter innominate osteotomy for DDH in childhood does not predispose to anterior over-coverage and posterior under-coverage in adulthood. EPOS/POSNA combined annual meeting 2017.5.3-6 (Barcelona)
 8. 松下雅樹、鬼頭浩史、三島健一、石黒直樹. SF-36 を用いた軟骨無形成症患者のQOLに関する調査. 第90回日本整形外科学会 2017.5.17-21 (仙台)
 9. Kitoh H, Mishima K, Matsushita M, Ishiguro N. Transplantation of autologous culture-expanded bone marrow cells and platelet rich plasma during lower limb lengthening. The 27th Korean-Japanese Combined Orthopaedic Symposium. 2017.5.26-26 (Incheon)
 10. Matsushita M, Mishima K, Ishiguro N, Ohno K, Kitoh H. Clinically feasible dose of meclozine improves bone growth, bone volume, and bone quality in mouse model with achondroplasia. The 27th Korean-Japanese Combined Orthopaedic Symposium. 2017.5.26-26 (Incheon)
 11. Okura T, Matsushita M, Mishima K, Esaki R, Seki T, Ishiguro N, Kitoh H. Activated FGFR3 prevents subchondral bone sclerosis during the development of osteoarthritis in transgenic mice with achondroplasia. The 27th Korean-Japanese Combined Orthopaedic Symposium. 2017.5.26-26 (Incheon)
 12. Osawa Y, Matsushita M, Ishiguro N, Ohno K, Kitoh H. Activated FGFR3 promotes bone formation via accelerating endochondral ossification in mouse model of distraction osteogenesis. The 27th Korean-Japanese Combined Orthopaedic Symposium. 2017.5.26-26 (Incheon)
 13. Kitoh H, Matsushita M, Mishima K, Ishiguro N, Ohno K. Oral administration of meclozine for the treatment of short stature in achondroplasia. 13th International Skeletal Dysplasia Meeting 2017.6.21-23 (Bruges)
 14. Okura T, Matsushita M, Mishima K, Esaki R, Seki T, Ishiguro N, Kitoh H. **Activated FGFR3 prevents subchondral bone sclerosis during the development of osteoarthritis in transgenic mice with achondroplasia. Annual meeting of the American Society for Bone and Mineral Research. 2017.9.8-11 (Denver, Colorado)**
 15. Matsushita M, Kitoh H, Mishima K, Ishiguro N. Treatment of deformities in lower extremity by a multi-axial external fixation system. 61st Korean Orthopaedic

- Association 2017.10.19-21 (Seoul)
16. 松下雅樹、鬼頭浩史、三島健一、北村暁子、長田侃、西田佳弘、石黒直樹、大野欽司. Meclozine 投与による軟骨無形成症モデルマウスにおける骨伸長と骨質の検討. 第 32 回日本整形外科学会基礎学術集会 2017.10.26-27 (那覇)
17. 鬼頭浩史、石黒直樹. 培養骨髄細胞と多血小板血漿の移植を併用した下肢骨延長術. 第 11 回骨軟骨フロンティア 2017.11.11(東京)
18. 鬼頭浩史. 小児整形外科領域における骨系統疾患. 第 10 回胎児骨系統疾患フォーラム学術講演会 2017.11.25(東京)
19. 鬼頭浩史、三島健一、松下雅樹、石黒直樹. 骨髄間葉系幹細胞と PRP を用いた骨延長術. 第 2 回 JAPSAM 幹細胞研究会. 2017.12.2(名古屋)
20. 金子浩史、鬼頭浩史、三島健一、松下雅樹、服部義. ペルテス病に対するソルター骨盤骨切り術の骨成熟時成績. 第 28 回日本小児整形外科学会 2017.12.7-8(東京)
21. 三島健一、鬼頭浩史、松下雅樹、門野泉、北村暁子、長田侃、西田佳弘、石黒直樹. 脚長差に伴う機能性側弯の特徴. 第 28 回日本小児整形外科学会 2017.12.7-8(東京)
22. 松下雅樹、鬼頭浩史、三島健一、長田侃、金子浩史、岩田浩志、服部義、石黒直樹. MAC 創外固定器による下腿変形矯正. 第 28 回日本小児整形外科学会 2017.12.7-8(東京)
23. 三島健一、鬼頭浩史、松下雅樹、門野泉、長田侃、西田佳弘、石黒直樹. 脚長差に伴う機能的側弯の特徴. 第 33 回東海小児整形外科懇話会 2018.2.10(名古屋)
24. 長田侃、鬼頭浩史、三島健一、松下雅樹、石黒直樹. 先天性下腿偽関節症に対し早期髓内釘固定を施行した 1 例. 第 33 回東海小児整形外科懇話会 2018.2.10(名古屋)
25. 大倉俊昭、松下雅樹、三島健一、関泰輔、石黒直樹、鬼頭浩史. FGFR3 は変形性関節症マウスモデルにおける軟骨下骨の骨硬化を抑制する. 第 31 回日本軟骨代謝学会 2018.3.2-3 (名古屋)
26. Osawa Y, Matsushita M, Mishima K, Ishiguro N, Ohno K, Kitoh H. Bone formation was promoted in mouse model of distraction osteogenesis with gain-of-function mutations in Fgfr3. Annual meeting of Orthopaedic Research Society 2017.3.10-13 (New Orleans)
27. Matsushita M, Ohsawa Y, Mishima K, Ishiguro N, Ohno K, Kitoh H. Bone formation was promoted in mouse model of distraction osteogenesis with gain-of-function mutation in FGFR3. Fibroblast Growth Factors in Development and Disease Gordon Research Conference 2018.3.25-30 (Ventura, CA)

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