

骨形成不全症に対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 骨形成不全症は骨脆弱性に伴う易骨折性や骨変形を特徴とする最も頻度の高い骨系統疾患である。内科的にはビスフォスフォネート製剤治療が、外科的には矯正骨切り術が小児期よりなされているが、長期予後に関する報告は少ない。本研究では成人の骨形成不全症患者の生活の質をアンケートにより検討した。SF-36 による調査において、骨形成不全症患者の身体機能スコアは 30 歳代で最も良好なスコアを呈したが、いずれの年代においても国民標準値より低下していた。骨折回数や初回骨折時期が成人期における身体機能スコアと関連していた。

A . 研究目的

骨形成不全症は、骨脆弱性に伴う易骨折性や骨変形を特徴とする骨系統疾患である。日本整形外科学会骨系統疾患全国登録(1990年~2016年)によれば、915例が小児施設を中心に報告されており、最も頻度が高い疾患である。内科的治療としてビスフォスフォネート製剤であるパミドロネート製剤が承認されており、現在の標準的治療となっている。一方、長管骨の弯曲に伴う易骨折性や歩行障害に対しては、髄内釘による矯正骨切り術が小児期より施行される。また、脊柱変形に対しては、脊椎固定術も適応となることがある。

成人における種々の骨粗鬆症薬が治験レベルでは試されてきている。経口のアレンドロネート製剤が静注のパミドロネート製剤と同等の効果を示す報告や、抗 RANKL 抗体であるデノスマブ、PTH 製剤であるテロパラチド、さらには抗スクレロスチン抗体などの有効性も示されてきている。また、骨形成不全症の骨において、TGF の発現が上昇していることが主因であることが示唆

され、根治的な治療としての抗 TGF 剤の開発も考慮されている。

易骨折性だけでなく、難聴や歯牙形成不全、頭蓋的陥入症に伴う頸髄症、心臓弁の機能障害など多彩な合併症を呈する。特に、加齢とともに合併症を発症する頻度が高くなることが示唆されているが、成人期における長期成績や健康関連 QOL (Health Related Quality of Life:HRQOL) を検討した報告はほとんどない。本研究では骨形成不全症患者における HRQOL を明らかにする。

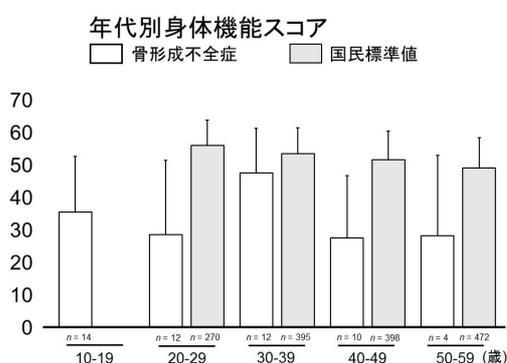
B . 研究方法

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骨形成不全症患者のうち、10歳以上を対象としてアンケート調査を実施した。年齢、最終身長、初回骨折年齢や骨折回数などの問診表に加え、包括的健康尺度は SF-36 (MOS Short-Form 36-Item Health Survey) ver.2.0 日本語版を使用し、身体機能スコア (Physical component summary : PCS)、精神機能スコア (Mental component

summary : MCS)、役割・社会機能スコア (Role/Social component summary : RCS) を調査した。

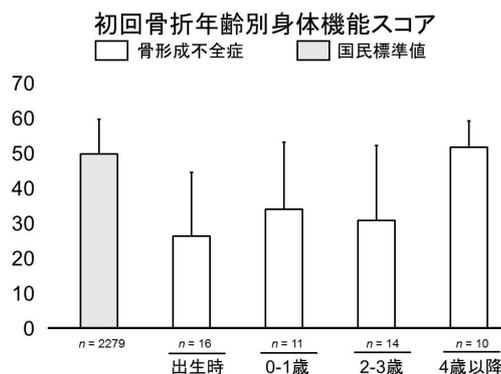
C . 研究結果

共同研究施設より、54名の解析可能なアンケート結果を得た。身体機能スコアは、10歳代と20歳代では国民標準値と比較して大幅に低値であるが30歳代では改善が認められ国民標準値に近づいた。しかし、40歳代以降では悪化した。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(下図)



一方、精神機能スコアおよび役割社会スコアはいずれの年代においても国民標準値より有意に下回ることはなかった。

骨形成不全症では重度な場合には、胎生期あるいは出産時に骨折を生じることが知られている。反対に軽症例では、成人になるまで本症に罹患していることに気がつかない例もある。そこで、初回骨折時年齢別に身体機能スコアを比較したところ、初回骨折年齢が4歳未満の場合、身体機能スコアは国民標準値より有意に低下したが、4歳以上の場合は国民標準値と差は認められなかった(右図)。



また、移動能力に影響を与える下肢長管骨骨折に絞って身体機能スコアを検討したところ、下肢骨折回数の多い患者ほど身体機能スコアは低下した。特に、生涯の下肢骨骨折回数が5回を越えるものに関して、機能低下が著明になった。

D . 考察

骨形成不全症では、精神機能スコアおよび社会機能スコアの低下は認めなかったが、身体機能スコアはいずれの年齢層においても国民標準値より低下していた。また、初回骨折が4歳未満の場合、さらに低下した。したがって、4歳まで骨折を生じない場合には、生涯にわたり比較的良好な身体機能が期待できる。また、移動能力に大きな影響を与える下肢長管骨骨折、特に大腿骨骨折の頻度と、成人期における身体機能は負の相関を認めた。小児期における下肢長管骨骨折に対する治療、とりわけ、彎曲を最大限に防止して良好なアライメントを獲得、維持していくことが受容であると思われた。

年代別では、10歳代および20歳代は低値だったのに対し30歳代で一旦改善し、40歳代以降再度悪化した。本症では小児期に骨折が多く、それに対する治療が長引くこともあって、若年層で身体機能スコアが低

下していたのかもしれない。40 台以降の身体機能スコアの低下は、難聴や頸髄症による麻痺、筋力低下などが関係している可能性がある。また、今回は年代別の骨折回数を調査していないが、加齢とともに骨粗鬆化が進行していくことが予想され、壮年期以降の骨折が ADL に影響を及ぼしている可能性もある。

E . 結論

骨形成不全症における身体的 QOL は初回骨折が 4 歳未満、下肢長管骨の骨折回数が増加するほど低下する。また、身体的 QOL はいずれの年代においても国民標準値より低下していたが、30 歳代で改善を認めた。精神的および役割・社会的 QOL の低下はいずれの年代においても認めなかった。

F . 健康危険情報 なし

G . 研究発表

1. 論文発表

1. 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. 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.* 2017;7:7371
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. 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)
6. 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
7. 三島健一、鬼頭浩史、門野泉、松下雅樹、杉浦洋、長谷川幸、北村暁子、西田佳弘、石黒直樹. Ponseti 法における X 線学的予後予測因子. *日本小児整形外科学会雑誌* 25(2):251-254, 2016
8. 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

2. 学会発表

1. 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)
2. 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
3. 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)
4. 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)
5. 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)
6. 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)
7. 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)
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. 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)
13. 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)
 14. 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)
 15. 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)
 16. 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)
 17. 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)
 18. 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)
 19. 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)
 20. 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。エイトプレートによる大転子骨端線抑制術の短期治療成績。第33回東海小児整形外科懇話会 2018.2.10 (名古屋)
 21. 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)
 22. 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)
 23. 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)
 24. 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